

## SÍNTESE DE 2-FENIL-3-(FENILSELENIL)-2H-INDAZOL ATRAVÉS DA CATÁLISE POR IODO EM MEIO OXIDANTE

NICOLE CRISTINA MARTINS ROCHA<sup>1</sup>; THALITA FERNANDA BORGES DE AQUINO<sup>2</sup>; JOSÉ EDMILSON RIBEIRO NASCIMENTO<sup>3</sup>; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA<sup>4</sup>; RAQUEL GUIMARÃES JACOB<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – nicolecmrocha@outlook.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – thalitafer10@hotmail.com

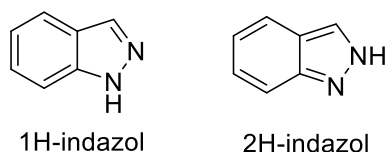
<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – jedmilsonrn@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – dani.hartwig@gmail.com

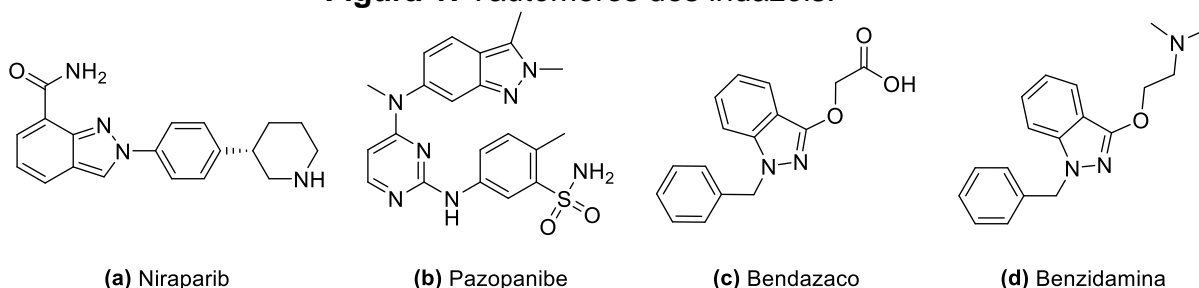
<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – raquelgjacob@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

Os heterociclos nitrogenados são compostos muito importantes na ciência, já que estão presentes em uma grande quantidade de medicamentos comerciais. Dentro desta classe, indazóis consistem em dois tautômeros, 1H-indazol e 2H-indazol, ambos formados por um biciclo que consiste na junção de um anel benzênico a um anel pirazínico que possui dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2, conforme Figura 1. Este crescente interesse pelos indazóis se dá por causa da vasta gama de atividades biológicas que estas moléculas apresentam, como anti-inflamatória, antimicrobiana, anti-HIV, anti-hipertensiva, antitumoral e antifúngica. Além disso, muitos indazóis substituídos com diversos grupos funcionais estão presentes nas moléculas de diversos medicamentos comerciais, como ilustrado na Figura 2: (a) Niraparib usado como anticâncer no tratamento de câncer de ovário, mama e próstata; (b) Pazopanibe usado como inibidor da tirosina quinase no tratamento de carcinoma celular renal; (c) Bendazaco e (d) Benzidamina ambos utilizados como anti-inflamatórios. (SHAO; *et al.*, 2019) (HASSAN; *et al.*, 2019)



**Figura 1:** Tautômeros dos indazóis.

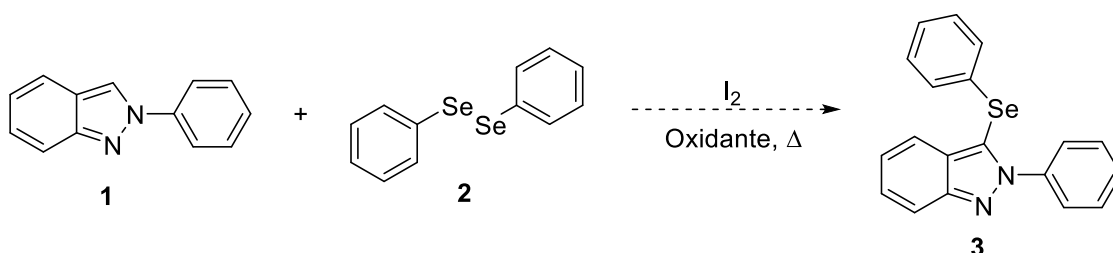


**Figura 2:** Medicamentos com o núcleo indazol.

Outra classe de moléculas que também despertam o interesse científico por causa de suas atividades biológicas são os organocalcogenados, em especial

aqueles que contêm os átomos de selênio, enxofre e telúrio em sua estrutura. Estas moléculas podem apresentar atividades biológicas muito relevantes como antioxidante, antiinflamatória e antitumoral. Além disso, estes compostos são bastante versáteis e podem ser utilizados desde a função de substrato em reações de biotransformação até na função de organocatalisadores em condições brandas, com alta seletividade, baixo custo e economia de átomos.(ZHANG, *et al.*,2018) (DONG, *et al.*, 2018) (LENARDÃO, *et al.*, 2016)

Deste modo, o objetivo deste trabalho é a funcionalização do 2*H*-indazol **1** com espécies de selênio **2** utilizando catálise de iodo elementar em meio oxidante, conforme Esquema 1, com o intuito de sintetizar produtos funcionalizados com os organocalcogênicos anteriormente citados, com importantes atividades biológicas e em excelentes rendimentos.

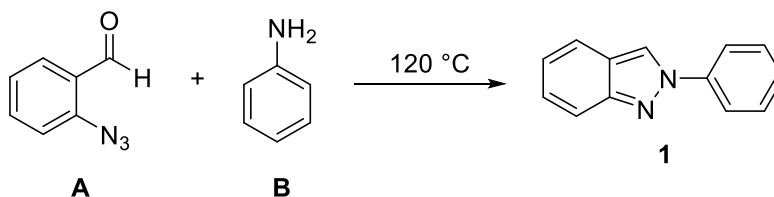


**Esquema 1:** Objetivo de síntese de 2*H*-indazol funcionalizado.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Síntese do 2*H*-indazol.

Em um balão reacional de uma boca, foram adicionados 1 mmol do 2-azidobenzaldeído **A** e 1 mmol da anilina **B**. Então, a reação foi aquecida a 120 °C durante 3 horas (Esquema 2). Ao fim deste tempo, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo dos materiais de partida e a formação do produto **1**. Então, purificou-se o produto em coluna cromatográfica, obtendo 92% de rendimento de **1**. Após análises de espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, confirmou-se a formação do 2*H*-indazol que será usado como material de partida para inserção de calcogênicos.

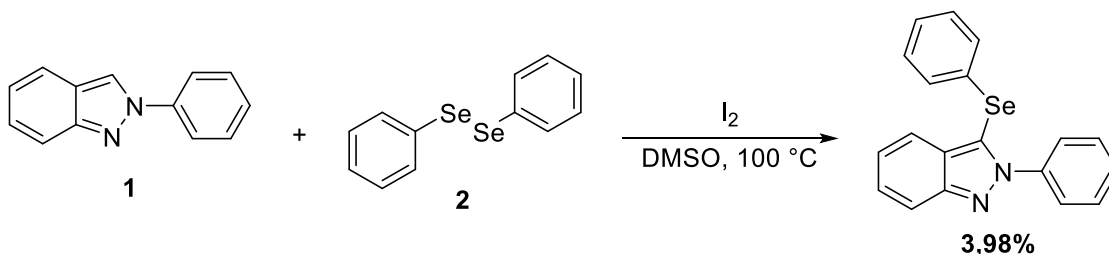


**Esquema 2:** Síntese do material de partida 2*H*-indazol.

### 2.2 Síntese de indazóis funcionalizados com selênio.

Em um tubo de ensaio, foram adicionados 0,3 mmol do indazol **1** e 0,15 mmol do disseleneto de difenila **2**, como catalisador foi utilizado 5 mol % de iodo molecular (I<sub>2</sub>) e 3 equivalentes de dimetilsulfóxido (DMSO), como agente oxidante. Então, o tubo de ensaio foi fechado, a reação foi aquecida à 100 °C e mantida sob agitação magnética por 22 horas (Esquema 3). Ao fim deste tempo, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo dos materiais de partida e a formação do produto **3**. Então, purificou-se o produto em coluna cromatográfica,

obtendo 98% de rendimento de **3**. Após análises de espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , confirmou-se a formação indazol funcionalizado com selênio. Com este resultado satisfatório, prosseguiu-se o trabalho para otimizar as condições reacionais.



**Esquema 3:** Funcionalização do indazol com selênio.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na Tabela 1 encontram-se os dados da otimização das condições reacionais. Com o intuito de estudar a quantidade ideal do catalisador iodo molecular foram realizadas três reações utilizando 10, 5 e 3 mol % de  $\text{I}_2$  e, após coluna cromatográfica, obteve-se 92, 98 e 77% de rendimento, respectivamente (Linhas 1, 2 e 3). Então, fixou-se a quantidade de 5 mol % de  $\text{I}_2$  como ideal para a reação.

Continuou-se o estudo de otimização das condições reacionais ao estudar a influência do agente oxidante DMSO na reação, para isto realizou-se duas reações utilizando 1,5 equivalente e uma sem o oxidante e, após coluna cromatográfica, obteve-se 40% de rendimento quando a quantidade de oxidante foi diminuída pela metade e, aquela sem a presença de DMSO, não reagiu (Linhas 4 e 5). Logo, fixou-se a condição da Linha 2 como ideal, utilizando 3 equivalentes de DMSO e 5 mol % de  $\text{I}_2$ . Isto feito, testou-se o comportamento reacional frente a outros dois oxidantes: peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) e peróxido de hidrogênio *tert*-butilado (TBHP) e, após coluna cromatográfica, obteve-se 33% de rendimento quando utilizado o TBHP e a reação utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  não reagiu (Linhas 6 e 7). Fixou-se 3 equivalentes de DMSO como agente oxidante ideal.

Então, estudou-se a influência da temperatura na reação e, para isto, realizou-se uma reação a  $80^\circ\text{C}$  e, após coluna cromatográfica, obteve-se 70% de rendimento (Linha 8). Ou seja, a temperatura afetou diretamente o rendimento reacional. Fixou-se a temperatura de  $100^\circ\text{C}$  como ideal, já que apresentou maior rendimento.

Para concluir, testou-se outras fontes de iodo como catalisador, sendo estas: iodeto de potássio (KI), iodeto de sódio (NaI) e iodeto de cobre (CuI) e, após coluna cromatográfica, obteve-se 68% de rendimento quando utilizado o iodeto de cobre, já quando utilizado KI e NaI não ocorreu reação (Linhas 9, 10 e 11).

Desse modo, conclui-se que a melhor condição reacional está descrita na linha 2: utilizando 5 mol % de iodo molecular como catalisador, 3 equivalentes de DMSO como oxidante,  $100^\circ\text{C}$  durante 22 horas, obtendo-se 98 % de rendimento isolado do produto **3** após coluna cromatográfica.

- SHAO, L.; LI, Y.; LU, J.; JIANG, X. Recent progress in selenium-catalyzed organic reactions. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 9, n. 16, p. 2999-3041, 2019.
- HASSAN, W.; NARAYANAPERUMAL, S.; GUL, K.; BRAGA, A. L.; RODRIGUES, O. D.; ROCHA, J. B. T. Substituent, structural and positional isomerization alter antioxidant activity of organochalcogen compounds in rats' brain preparations. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, n. 7, p. 1268-1276, 2019.
- ZHANG, S. G.; LIANG, C. G.; ZHANG, W. H. Recent advances in indazole-containing derivatives: synthesis and biological perspectives. **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 2783-2823, 2018.
- DONG, J.; ZHANG, Q.; WANG, Z.; HUANG, G.; LI, S. Recent advances in the development of indazole-based anticancer agents. **ChemMedChem**, v. 13, n. 15, p. 1490-1507, 2018.
- LENARDAO, E. J.; SOARES, L. K.; BARCELLOS, A. M.; PERIN, G. KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as a green system for the synthesis of organochalcogen compounds. **Current Green Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 4-17, 2016.