

SÍNTSE DE 2-FENIL-3-(FENILELENIL)-2H-INDAZOL ATRAVÉS DA CATÁLISE POR IODO EM MEIO OXIDANTE

NICOLE CRISTINA MARTINS ROCHA¹; THALITA FERNANDA BORGES DE
AQUINO²; JOSÉ EDMILSON RIBEIRO NASCIMENTO³; DANIELA HARTWIG DE
OLIVEIRA⁴; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁵.

¹*Universidade Federal de Pelotas – nicolecmrocha@outlook.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – thalitafer10@hotmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – jedmilsonrn@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – dani.hartwig@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas – raqueljacobs@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, 1*H*-indazol e 2*H*-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 antinflamatória, 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 antinflamatórios. (SHAO; et al., 2019) (HASSAN; et al, 2019)

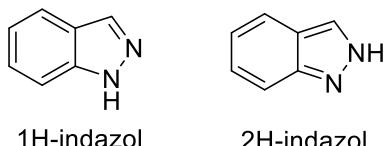


Figura 1: Tautômeros dos indazóis.

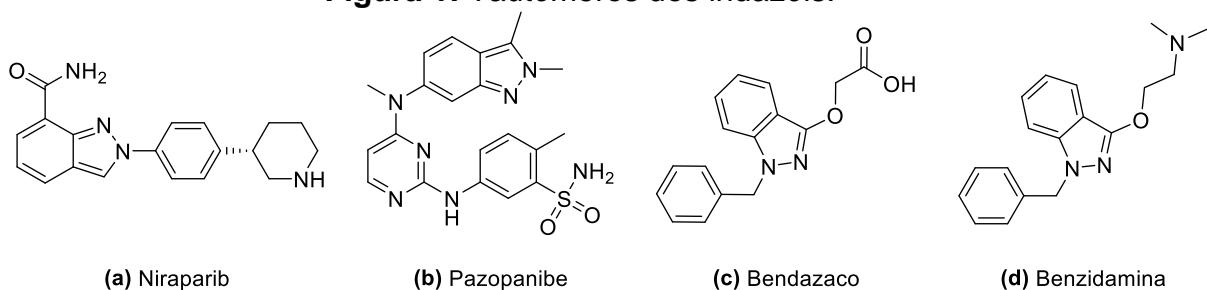
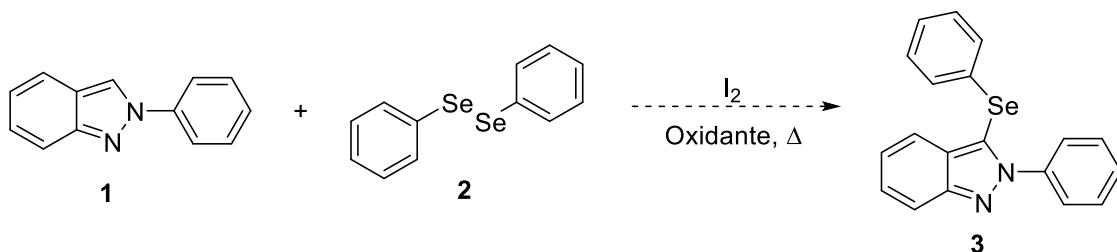


Figura 2: Medicamentos com o núcleo indazol.

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

aqueles que contém os átomos de selênio, enxofre e telúrio em sua estrutura. Estas moléculas podem apresentar atividades biológicas muito relevantes como antioxidante, antinflamatória 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 organocalcogênios anteriormente citados, com importantes atividades biológicas e em excelentes rendimentos.

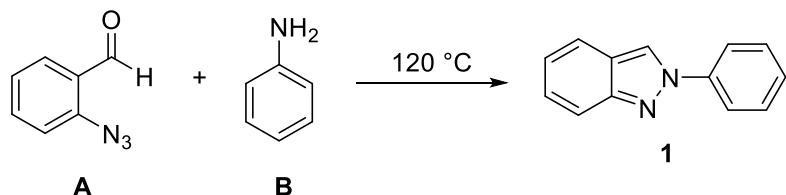


Esquema 1: Objetivo de síntese de 2*H*-indazol funcionalizado.

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 1H e ^{13}C , confirmou-se a formação do 2*H*-indazol que será usado como material de partida para inserção de calcogênios.

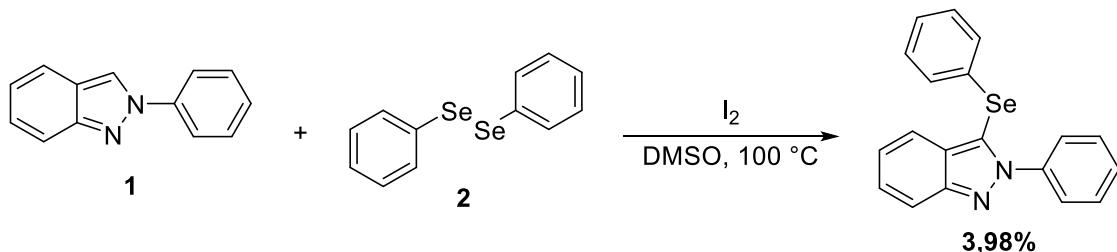


Esquema 2: Síntese do material de partida 2*H*-indazol.

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_2) 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 ^1H e ^{13}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 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 I_2 como ideal para a reação.

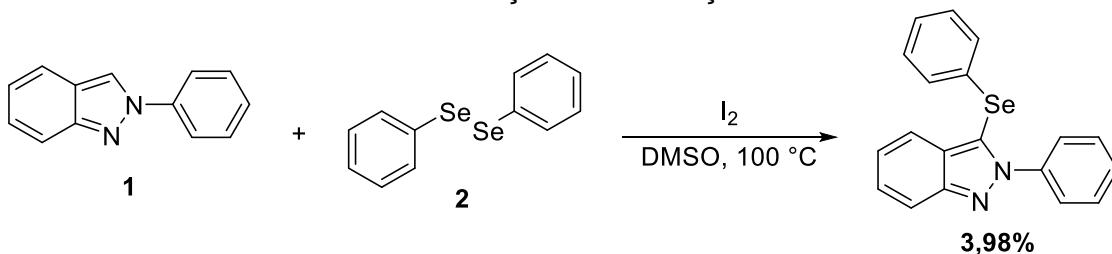
Continuou-se o estudo de otimização das condições reacionais ao estudar a influência do agente oxidante DMSO na reação, para isto realizou-se duas reações utilizando 1,5 equivalente e uma sem o oxidante e, após coluna cromatográfica, obteve-se 40% de rendimento quando a quantidade de oxidante foi diminuída 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 I_2 . Isto feito, testou-se o comportamento reacional frente a outros dois oxidantes: peróxido de hidrogênio (H_2O_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 H_2O_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 °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 °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 (Nal) e iodeto de cobre (Cul) e, após coluna cromatográfica, obteve-se 68% de rendimento quando utilizado o iodeto de cobre, já quando utilizado KI e Nal 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 °C durante 22 horas, obtendo-se 98 % de rendimento isolado do produto **3** após coluna cromatográfica.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.



Linha	Catalisador (mol %)	Oxidante (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento ^b (%)
1	10	DMSO (3)	100	22	92
2	5	DMSO (3)	100	22	98
3	3	DMSO (3)	100	22	77
4	5	DMSO (1,5)	100	22	40
5	5	---	100	22	NR
6	5	H ₂ O ₂ (3)	100	22	NR
7	5	TBHP (3)	100	22	33
8	5	DMSO (3)	80	22	70
9	KI (10)	DMSO (3)	100	22	NR
10	Nal (10)	DMSO (3)	100	22	NR
11	CuI (10)	DMSO (3)	100	22	68

^aReação realizada com 0,3 mmol de **1** e 0,15 mmol de **2**; ^bRendimento isolado de **3**;

4. CONCLUSÕES

De acordo com o discorrido neste trabalho, conclui-se que através de uma metodologia simples com catálise não-metálica de iodo molecular e uma quantidade pequena de oxidante (DMSO) foi possível a síntese do 2*H*-indazol funcionalizado com selênio, com excelente rendimento e provável aplicação biológica. Nesse viés, ainda estão sendo desenvolvidos a variação do escopo reacional para diferentes grupos substituintes nos materiais de partida, além da parceria com Grupo de Pesquisa em Neurobiologia para desenvolver ensaios biológicos destes indazóis funcionalizados com selênio como um possível tratamento de diabetes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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/Al₂O₃ as a green system for the synthesis of organochalcogen compounds. *Current Green Chemistry*, v. 3, n. 1, p. 4-17, 2016.