

ESTUDO DO ESCOPO REACIONAL PARA INSERÇÃO DE UM GRUPO ORGANOSSELÊNIO NO 2-FENIL-2H-INDAZOL

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

¹Universidade Federal de Pelotas – nicoledcmrocha@outlook.com

²Universidade Federal de Pelotas – thalitafer10@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – jedmilsonrr@gmail.com

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

⁵Universidade Federal de Pelotas – raquelgjacob@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os heterociclos nitrogenados constituem uma classe de compostos muito importante na ciência, já que estão presentes em uma grande quantidade de medicamentos comerciais. Dentro desta classe, indazóis consistem em dois isômeros, 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 em razão 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 antinflamatórios (SHAO; *et al.*, 2019) (HASSAN; *et al.*, 2019).

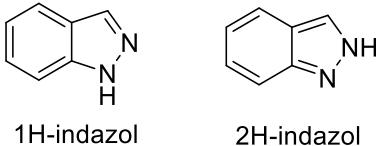


Figura 1: Isômeros dos indazóis

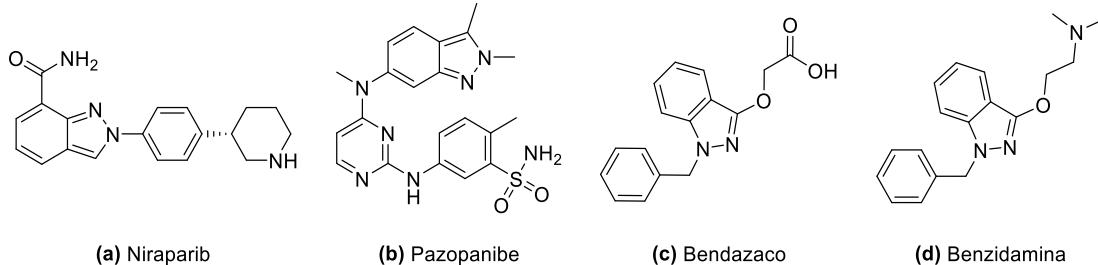
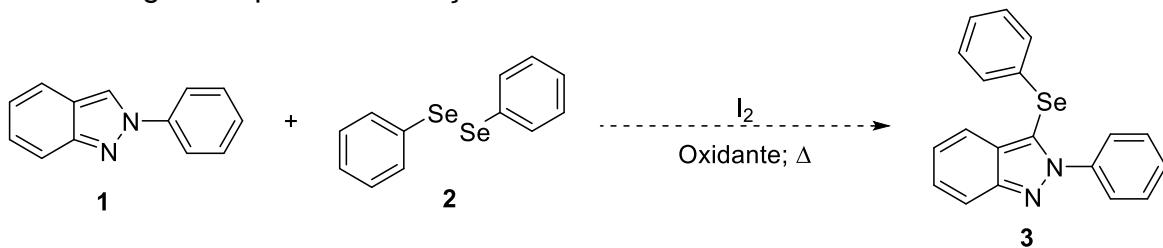


Figura 2: Medicamentos com o núcleo indazol

Outra classe de moléculas que também despertam o interesse científico por causa de suas atividades biológicas são os organocalcogênios, 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, anti-inflamatória e antitumoral. Além disso, estes compostos são bastante versáteis e podem ser aplicados como a função de substrato em reações de biotransformação assim como 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 núcleo 2*H*-indazol **1** com espécies de selênio **2** utilizando catálise de iodo molecular em meio oxidante, conforme apresentado no Esquema 1, com o intuito de sintetizar produtos funcionalizados com grupos organosselênios, os quais apresentam potencial farmacológico ampliado em função da fusão das duas classes de moléculas.

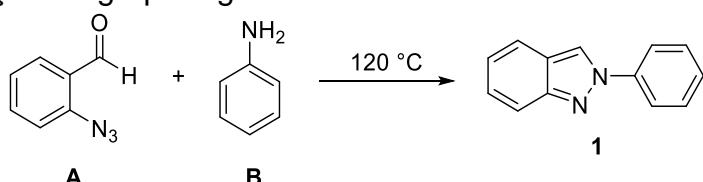


Esquema 1: Objetivo de síntese de selenoindazóis

2. METODOLOGIA

2.1 Síntese do 2*H*-indazol

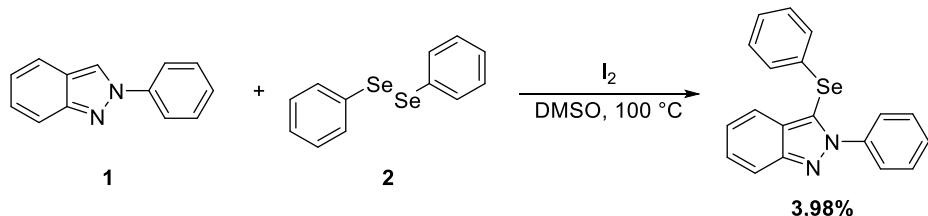
Em um balão reacional de uma boca, foram adicionados 1 mmol do 2-azidobenzaldeído **A** e 1 mmol da anilina **B**. A mistura reacional foi aquecida a 120 °C durante 3 horas (Esquema 2), e ao fim deste tempo, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo dos materiais de partida e a formação do produto **1**. A mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica, obtendo-se o produto **1** com 92% de rendimento. Após análises de espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, confirmou-se a formação do núcleo 2*H*-indazol, o qual foi usado como material de partida para inserção do grupo organosselênio.



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

2.2 Síntese de indazóis funcionalizados com organosselênio.

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 adicionado 5 mol % de iodo molecular (I₂) e 3 equivalentes de dimetilsulfóxido (DMSO) como agente oxidante. Na sequência, 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**. O produto **3** foi purificado por coluna cromatográfica, obtendo-se 98% de rendimento. Após análises de espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, confirmou-se a formação do indazol funcionalizado com organosselênio.



Esquema 3: Funcionalização do indazol com selênio

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com estudos realizados anteriormente, as condições reacionais foram otimizadas em 0,3 mmol de **1**, 0,15 mmol de **2**, 5 mol % de iodo molecular como catalisador, 3 equivalentes do agente oxidante DMSO, com um tempo reacional de 22 horas a 100 °C. Na sequência, foi feito o estudo do escopo reacional, isto é, observar o comportamento da reação frente a presença de diferentes ligantes substituintes nos materiais de partida, conforme representado na Figura 3.

Primeiramente estudou-se a variação dos substituintes na molécula do 2*H*-indazol. Nas moléculas **3b** a **3d** foram avaliadas a presença de grupos retiradores de elétrons no núcleo 2*H*-indazol, sendo R=*p*-fluoro na **3b**, *p*-cloro na **3c** e *p*-iodo na **3d**. É importante destacar que não foram observadas variações bruscas nos respectivos rendimentos, os quais foram de 97, 84 e 90%, quando comparados à molécula **3a**. Entretanto, quando utilizado um grupo fortemente ativador de anel benzênico, R=*o*-NH₂, molécula **3e**, o rendimento caiu para 62%. Também se estudou a reação frente ao substituinte R=butil na molécula **3f**, doador de elétrons, onde pode ser observado que não houve grandes mudanças no rendimento obtido, o qual manteve-se em 98%. Nesse sentido, é possível afirmar que tanto a presença dos grupos retiradores de elétrons na posição *para* no núcleo 2*H*-indazol quanto a presença de grupos doadores (alquílicos) não interferem na inserção do grupo organosseleno.

Posteriormente, estudou-se a variação de substituintes presentes na molécula de disseleneto de diarila. Inicialmente, foram testados grupos doadores de elétrons ligados diretamente ao anel aromático do disseleneto de diarila **2**. Quando se utilizou um disseleneto doador de elétrons altamente impedido, o disseleneto de mesitila, obteve-se um excelente rendimento de 94% da molécula **3g**. Na sequência, utilizou-se um grupo doador de elétrons R=*p*-OCH₃ e o produto **3h** foi obtido com 91% de rendimento.

Em seguida foram avaliadas as influências de grupos retiradores de elétrons ligados na molécula do disseleneto de diarila **2**, tais como *p*-cloro na **3i**, *p*-fluoro na **3j** e *m*-CF₃ na **3k**. Foi observado que, nas moléculas **3i** e **3j**, quando utilizado grupos retiradores de elétrons no anel benzênico houve um decréscimo no rendimento da reação para 71 e 73%, respectivamente. Entretanto, quando foi usado um grupo fortemente retirador de elétrons *m*-CF₃ houve uma queda significativa no rendimento da reação, obtendo somente 36% do produto **3k**. Já quando foi testado um disseleneto alifático contendo o grupo butila na molécula **3l**, o rendimento caiu para 75%. Desta forma, podemos verificar que há uma influência significativa no rendimento reacional devido aos efeitos eletrônicos dos diferentes substituintes ligados na molécula do disseleneto de diorganoíla.

Todas as moléculas acima citadas foram caracterizadas através de espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) ¹H e ¹³C após a purificação por coluna cromatográfica.

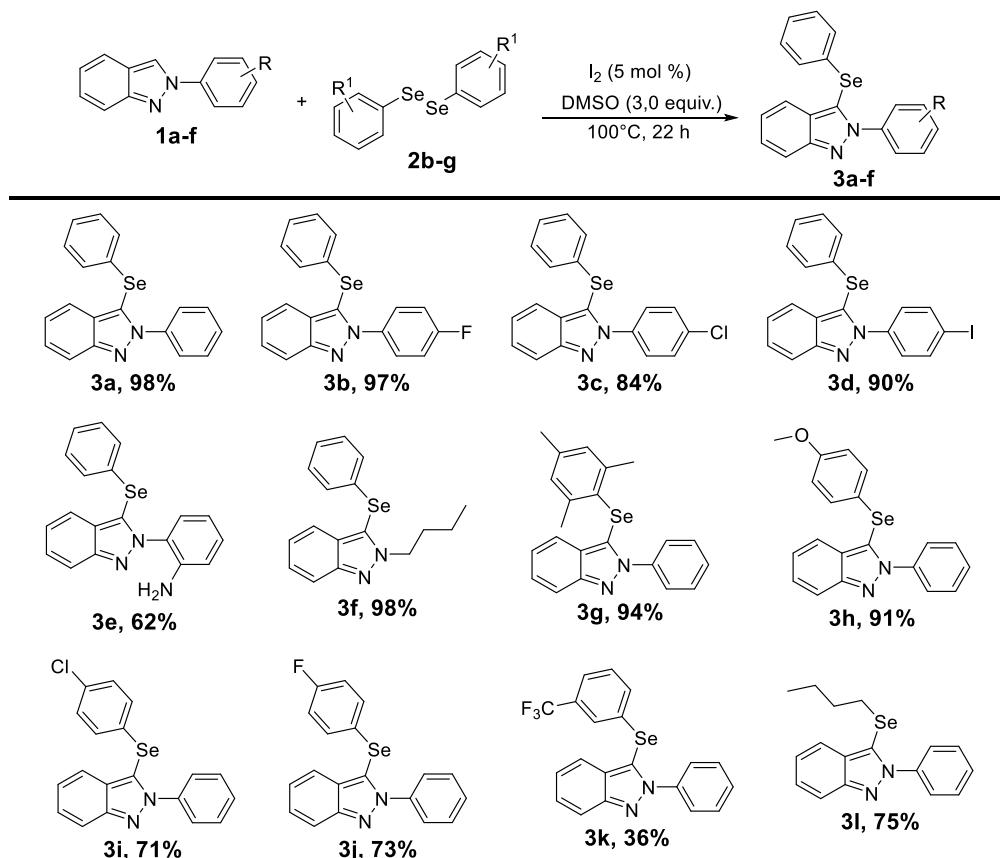


Figura 3: Variação dos indazóis (3a-3f) e disselenetos de diarila (3g-3l)

4. CONCLUSÕES

De acordo com o discorrido neste trabalho, conclui-se que através de uma metodologia simples, utilizando iodo molecular e uma quantidade pequena de oxidante (DMSO) e sem catálise metálica, foi possível a síntese de 12 moléculas de 2-fenil-2*H*-indazol funcionalizados com um grupo organosselênio, com excelentes rendimentos e potencial aplicação biológica. Nesse viés, ainda estão sendo desenvolvidos ensaios biológicos das moléculas sintetizadas pelo laboratório que é nosso parceiro, o Grupo de Pesquisa em Neurobiologia – UFPel.

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 anti-oxidant 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.