



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CERRO LARGO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA LICENCIATURA

MAIRA REGINA GIEHL

**SÍNTESE DE 2-ORGANOCALCOGENIL-INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO
MEDIADAS POR WERSA**

CERRO LARGO – RS

2020

MAIRA REGINA GIEHL

**SÍNTESE DE 2-ORGANOCALCOGENIL-INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO
MEDIADAS POR WERSA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química Licenciatura da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

CERRO LARGO

2020

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Giehl, Maira Regina

SÍNTESE DE 2-ORGANOCALCOGENIL-INDÓIS VIA REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO MEDIADAS POR WERSA / Maira Regina Giehl. --
2020.

27 f.

Orientador: Doutor em Química Benhur Godoi

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Licenciatura em Química, Cerro Largo, RS, 2020.

I. Godoi, Benhur, orient. II. Universidade Federal da
Fronteira Sul. III. Título.

MAIRA REGINA GIEHL

**SÍNTESE DE 2-ORGANOCALCOGENIL-INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO
MEDIADAS POR WERSA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de
Química Licenciatura da Universidade Federal da Fronteira
Sul, como requisito para obtenção do título de Licenciado em
Química.

Este trabalho de conclusão de curso foi defendido e aprovado pela banca em:

15 / 07 / 2020

BANCA EXAMINADORA

Benhur ede Godoi

Prof. Dr. Benhur de Godoi – UFFS

Orientador

Adriane Sperança

Prof. Dra. Adriane Sperança – IFFar

Benhur ede Godoi

Prof. Dra. Rosália Andrighetto - UFFS

Esse Trabalho de Conclusão de Curso é dedicado à minha família e principalmente, à minha mãe, que me apoiou em todos os momentos ao longo da graduação e que foi essencial para eu ter chegado até esta etapa.

AGRADECIMENTO

Aos meus pais, Jaime e Carla, que sempre estiveram ao meu lado concedendo a base e o apoio incondicional para alcançar meus objetivos.

A minha irmã Natalia, pelo companheirismo, atenção e dedicação dados sempre que necessários.

Ao meu orientador Benhur, pela disponibilidade e direcionamento ao longo desse processo.

Aos meus amigos, pelos conselhos, pelo incentivo e pelo companheirismo.

A Universidade Federal da Fronteira Sul e aos professores, pela qualidade de ensino proporcionada.

RESUMO

Tendo em vista que compostos heterocíclicos, como indóis, bem como derivados organocalcogênicos, podem apresentar atividades biológicas interessantes, como anti-inflamatórias, analgésicas e antioxidantes, este trabalho consiste no estudo de uma metodologia com potencial para a síntese de 2-organocalcogenil-indóis contendo átomos de selênio. Portanto, os estudos estiveram focados na determinação de uma condição ideal para promover a reação de ciclização da 4-cloro-2-feniletinil-anilina para obter o 2-fenilselanil-indol. Por meio deste protocolo sintético, com o emprego de WERSA em um meio reacional que corrobora com os princípios da Química Verde, espera-se possibilitar uma nova metodologia para a obtenção de compostos indólicos que contenham átomos de selênio, enxofre ou telúrio em suas estruturas.

Palavras-chave: Organocalcogênios. WERSA. Ciclização. Indóis.

ABSTRACT

In view that heterocyclic compounds, such as indoles, as well as organochalcogen derivatives may present interesting biological activities, such as anti-inflammatory, analgesics and antioxidant, this work consists of a study of a methodology with potential for the synthesis of 2-organocalcogenyl-indols containing selenium atoms.. Therefore, the studies were focused on determining an ideal condition to promote the cyclization reaction of 4-cloro-2-phenylethynyl-aniline to obtain the 2-phenylselanyl-indol. Through this synthetic protocol, with the use of WERSA in a reaction medium that corroborates with the principles of Green Chemistry, it is hoped to enable a new methodology for obtaining indole compounds that contain selenium, sulfur or tellurium atoms in their structures.

Keywords: Organocalcogens. WERSA. Cyclization. Indoles.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Derivados heterocíclicos nitrogenados farmacologicamente ativos.	10
Figura 2. Derivado de indol com propriedades farmacológicas.	10
Figura 3. Organocalcogênios com atividades farmacológicas.	11
Figura 4. Composto indólico dissustituído em C-2 e C-3.	21

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese do 5-cloro-2-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol 2a	12
Esquema 2.	13
Esquema 3.	14
Esquema 4.	14
Esquema 5.	15
Esquema 6.	15
Esquema 7.	16
Esquema 8.	16
Esquema 9.	17
Esquema 10.	17
Esquema 11.	18
Esquema 12.	19
Esquema 13.	19
Esquema 14.	19

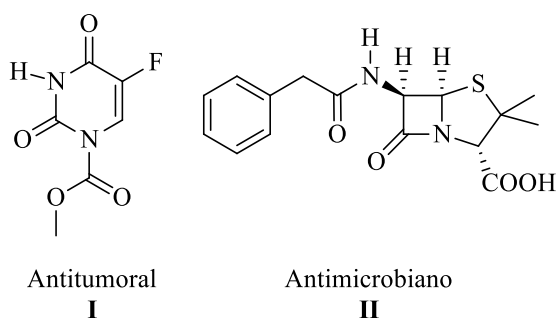
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Reações de ciclização de 2-alquinil-anilinas catalisadas por sais de metais de transição para a obtenção de derivados de indóis	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
4 CONCLUSÃO	23
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos apresentam em suas estruturas cíclicas um elemento diferente de carbono, sendo os mais comuns são pertencentes ao grupo dos não metais, oxigênio, enxofre e nitrogênio. Essa classe de compostos apresenta diversas funcionalidades que são importantes na manutenção da vida, tendo-se destaque aos medicamentos que são consumidos mundialmente por apresentarem atividades farmacológicas diversas (MELO et al., 2006) tais como anti-hipertensiva, antiviral, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória e analgésica, antiprotzoária e antimicrobiana (ROHT; KLEEMANN; BEISSWENGER, 1988; GILMAM et al., 1991). O carbamato de fluorouracila **I** e a benzilpenicilina **II** são exemplos de heterociclos nitrogenados farmacologicamente ativos (MELO et al., 2006) (Figura 1).

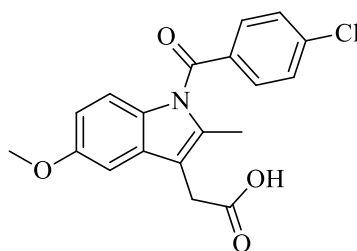
Figura 1. Derivados heterocíclicos nitrogenados farmacologicamente ativos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Dentre as mais variadas classes de heterociclos, destacam-se os compostos derivados de indóis que se originam a partir da união de um anel pirrólico e um anel benzênico formando um heterociclo aromático. Essa estrutura heteroaromática possibilita a formação de uma gama de moléculas sintéticas bioativas (CHEN et al., 2019; CURY et al., 2019) como a indometacina **III**, que possui atividade anti-inflamatória não esteroideal (RAMA, 2006) (Figura 2).

Figura 2. Derivado de indol com propriedades farmacológicas.



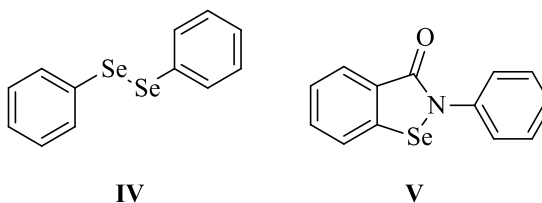
2-(1-(4-clorobenzil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)ácido
acético

III

Fonte: Elaborado pelo autor.

Conjuntamente aos indóis, destacam-se os organocalcogênicos, que compreendem as moléculas orgânicas que contêm átomos de selênio, telúrio e enxofre. É sabido que o selênio a alta dosagem tem efeito tóxico porém, em baixas concentrações é um elemento essencial para o desenvolvimento do organismo humano. Dentre os compostos que apresentam selênio em sua estrutura, destacam-se o disseleneto de difenila **IV** e o Ebselen **V**, que além de outras propriedades farmacológicas importantes, apresentam atividade antioxidante (ROSSATO et al., 2002; MEOTTI et al., 2004; AZAD; TOMAR, 2014) (Figura 3).

Figura 3. Organocalcogênicos com atividades farmacológicas.



IV

V

Fonte: Elaborado pelo autor.

Devido à importância dos indóis, existem na literatura inúmeras metodologias para a síntese desta classe de compostos, dentre elas destacam-se os métodos sintéticos de Gassman, Larock e Madelung e, particularmente, os métodos que envolvem ciclização (SPERANÇA et al., 2013; GASSMAN; VAN BERGEN; GRUETZMACHER, 1973; LAROCK; YUM, 1991; MADELUNG, 1912). Embora essas metodologias demonstrem eficiência na preparação de compostos indólicos, muitas delas empregam condições reacionais drásticas, solventes orgânicos e sais de metais de transição de custo elevado. Com isso, tem crescido o interesse pelo desenvolvimento de metodologias mais limpas, como o uso de solventes atóxicos onde aponta-se o Water Extract of Rice Straw Ash (WERSA) que consiste em um extrato aquoso das cinzas da casca de arroz (SAIKIA; BORAH, 2015), e já demonstrou ser eficiente para diferentes transformações químicas, visto que na sua composição são contidos diversos óxido,

como de titânio e ferro entre outros, em quantidade catalítica, porém o que permite os processos reacionais é a presença de hidróxidos de sódio e potássio, que o tornam básico o suficiente para promover uma ativação nucleofílica (SAIKIA; BORA; CHETIA, 2015). Um fator interessante em relação ao WERSA é de que corrobora com alguns os princípios da Química Verde, pois provém de matéria-prima renovável e evita o uso de solventes tóxicos e nocivos à saúde, bem como é de relativamente fácil obtenção e baixo custo (SAIKIA; BORAH, 2015).

Sabendo-se das potencialidades dos heterociclos derivados de indóis, objetivou-se ao longo do trabalho, realizar uma revisão bibliográfica utilizando-se um banco de dados especializado (*Web of Science*), buscando identificar metodologias sintéticas envolvendo reações de ciclização de 2-alquinil-anilinas, com o uso catalítico de sais de metais de transição para obtenção de compostos contendo o núcleo heterocíclico indólico. Junto a isso, propomos desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese do 5-cloro-2-(fenilselanil)-1*H*-indol **2a** com o uso da 4-cloro-2-((fenilselanil)etnil)anilina **1a**, em presença de sais de metais de transição em quantidade catalítica, em meio aquoso (WERSA) (Esquema 1).

Esquema 1. Síntese do 5-cloro-2-(fenilselanil)-1*H*-indol **2a**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

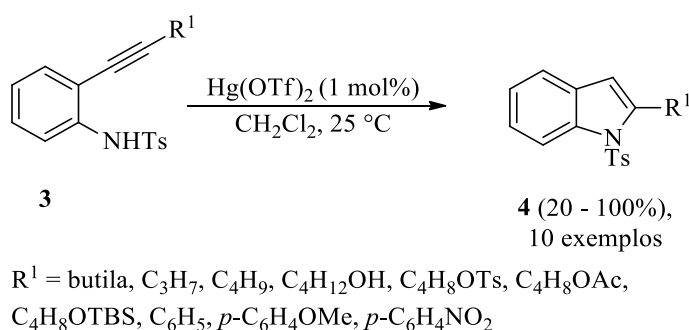
2 REVISÃO DA LITERATURA

Em síntese orgânica, o uso de catalisadores é essencial para acelerar o processo reacional. Outra atribuição importante aos catalisadores de sais de metais de transição é a ativação de alcinos, seguida por uma adição nucleofílica intramolecular ou intermolecular, tornando-se uma ferramenta poderosa para a formação do anel indol (NETO; ZENI, 2020). Dessa forma, fez-se uma revisão bibliográfica buscando identificar metodologias alternativas já estudadas para sínteses de indóis utilizando sais de metais de transição em quantidade catalítica para promover reações de ciclização de 2-alquinil-anilinas.

2.1 Reações de ciclização de 2-alquinil-anilinas catalisadas por sais de metais de transição para a obtenção de derivados de indóis

Em 2007, Kurisaki e colaboradores relataram uma metodologia para síntese do composto indólico **4**, por meio do uso de trifluorometanossulfonato de mercúrio (II), diclorometano como solvente, a temperatura ambiente, e faixa de tempo reacional foi de 5 minutos até 40 horas para obtenção de 10 exemplos, com rendimentos que variaram de 20 a 100%. Os autores descrevem que o mecanismo para obter o composto indólico inicia com o triflato de mercúrio (II) complexando a a tripla ligação, em seguida ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio levando a um intermediário que gera TfOH. A protonação desse intermediário com TfOH forma o íon nitrônio que sofre mercurização para produzir o indol **4** e regenerar o catalisador Hg(OTf) (KURISAKI et al., 2007) (Esquema 2).

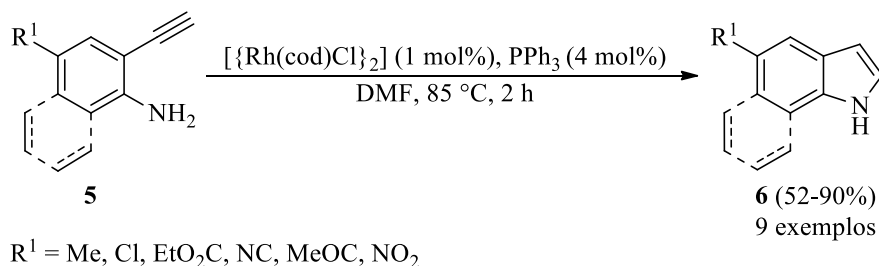
Esquema 2.



Fonte: Elaborado pelo autor.

No ano de 2007, Trost e McClory descreveram um procedimento usando cloreto de ciclooctadieno e ródio, trifenilfosfina e DMF como solvente, a 85 °C por 2 horas para promover a ciclização das 2-alkinil-anilinas **5**. Esse processo reacional demonstrou uma excelente quimiosseletividade com uma ampla gama de grupos funcionais. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de 52 a 90 %. Os autores descrevem que a síntese de indóis parentais a partir da ciclização de anilinas não protegidas e alcinos terminais distingue esse processo de outros métodos de ciclização catalisados por metais. (TROST; MCCLORY, 2007) (Esquema 3).

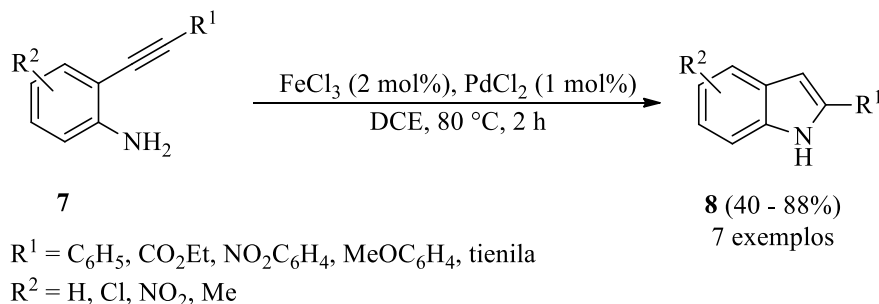
Esquema 3.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Ainda em 2007, Terrasson et al., relataram a formação de indóis **8** através do uso de cloreto de ferro III e cloreto de paládio II como catalisadores, dicloroetano como solvente, a 80 °C durante 2 horas, para promover a ciclização das anilinas **7**, levando a obtenção dos derivados indólicos **8** com rendimentos de 40 a 88% (TERRASSON et al., 2007, p. 5334) (Esquema 4).

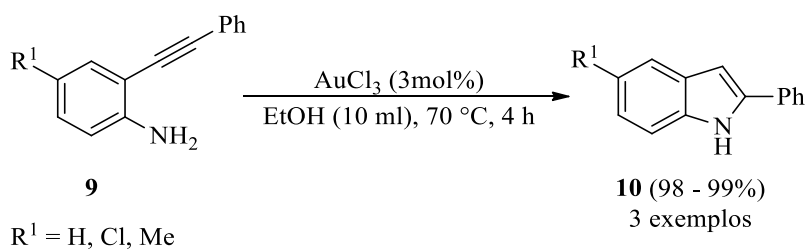
Esquema 4.



Fonte: TERRASSON et al., 2007.

Majumdar e colaboradores, no ano de 2008 realizaram a síntese de indóis **10** usando cloreto de ouro III, etanol como solvente, a 70 °C por 4 horas. Por meio dessa síntese foram obtidos três exemplos de indóis contendo um grupo fenila na posição C-2 do heterociclo, com rendimentos de 98-99%, considerados ótimos (MAJUMDAR et al., 2008) (Esquema 5).

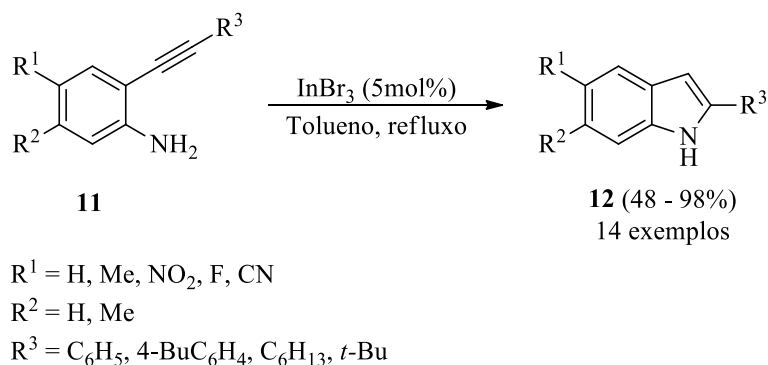
Esquema 5.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em 2008, Sakai e colaboradores desenvolveram a ciclização de indóis. Em sua metodologia, os autores promoveram a ciclização intramolecular da etinilanilina dissustituída **11**, usado tolueno como solvente e brometo de índio III em quantidade catalítica. A reação se deu em temperatura de refluxo e os rendimentos dos exemplos obtidos **12** variaram de 48 a 98% (SAKAI et al., 2008) (Esquema 6).

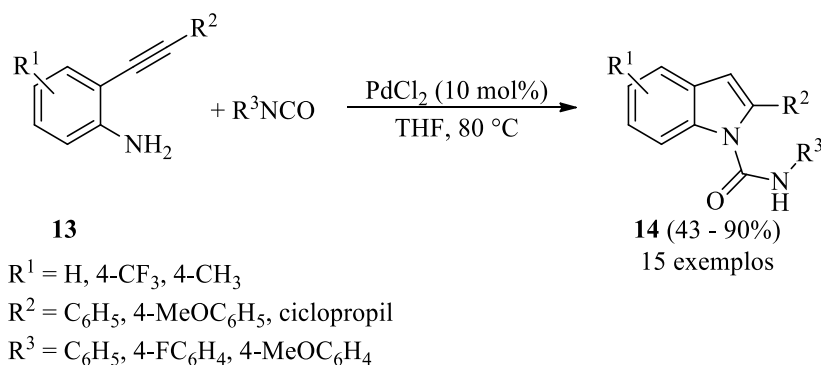
Esquema 6.



Fonte: SAKAY et al., 2008.

Também em 2008, Ye e colaboradores relataram uma síntese utilizando de cloreto de paládio II como catalisador, THF como solvente a uma temperatura de 80 °C, onde obtiveram produtos com rendimentos de bons a ótimos (YE et al., 2008) (Esquema 7). Uma das conclusões apontadas pelos autores é de que melhores resultados foram obtidos com o emprego da 2-alkinilbenzenamina contendo um substituinte R^1 rico em elétrons no anel aromático, demonstrando uma alta regioseletividade.

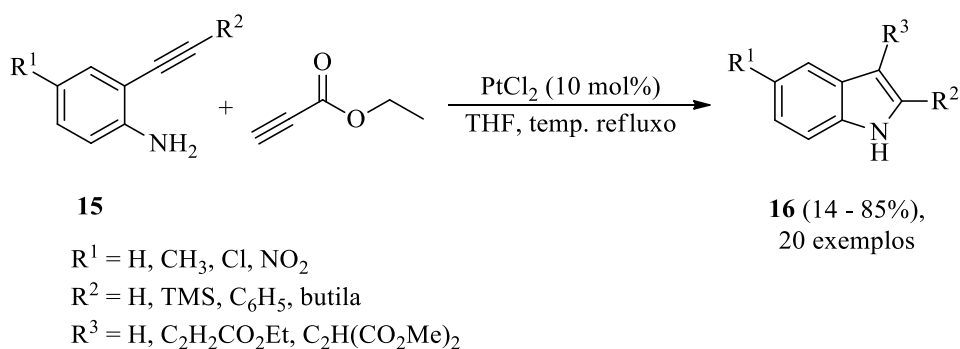
Esquema 7.



Fonte: SHANGQING et al., 2008.

No ano de 2009, Li e colaboradores retrataram um processo reacional através da ciclização de *orto*-alquinilanilinas **15**, fazendo uso de cloreto de platina (II) em quantidade catalítica, propiolato de etila, tetrahydrofurano como solvente em temperatura de refluxo, obtendo-se 20 exemplos de indóis 2-3 dissustituídos **16**, com rendimentos que variaram de 14 a 85% (LI et al., 2009) (Esquema 8).

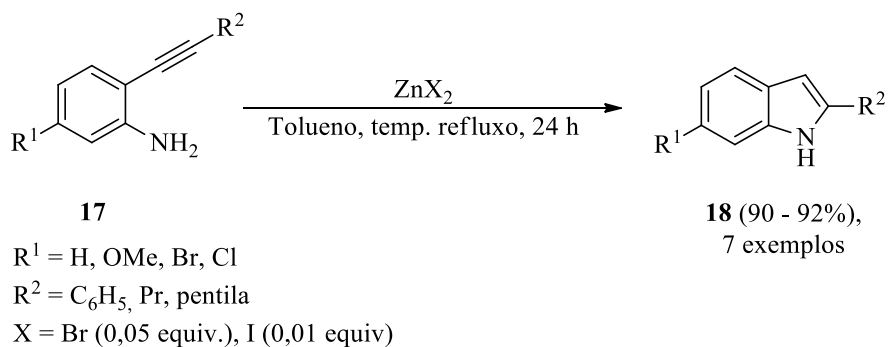
Esquema 8.



Fonte Elaborado pelo autor.

No mesmo ano, Okuma e cooperadores descreveram a síntese dos compostos indólicos **18**, usando sais de Zn, que são ácidos de Lewis. Para a obtenção dos 7 exemplos **18** fez-se o uso de brometo ou iodeto de zinco como catalisadores, tolueno e temperatura de refluxo, por 24 h, resultando em rendimentos excelentes (OKUMA et al., 2009) (Esquema 9).

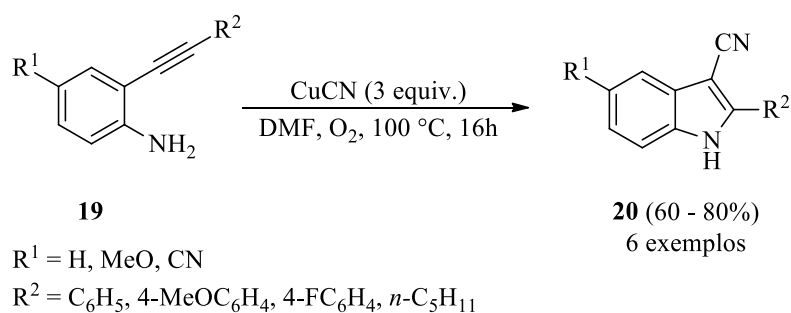
Esquema 9.



Fonte: OKUMA et al., 2009.

No ano de 2010, Swamy, Yazici e Pyne, descreveram um procedimento sintético utilizando cianeto de cobre como catalisador, DMF como solvente, 100 °C por 16 horas em atmosfera aberta obtendo-se 6 exemplos de 3-cianoindóis **20** com rendimentos de 60 a 80% (Esquema 10).

Esquema 10.



Fonte: Elaborado pelo autor.

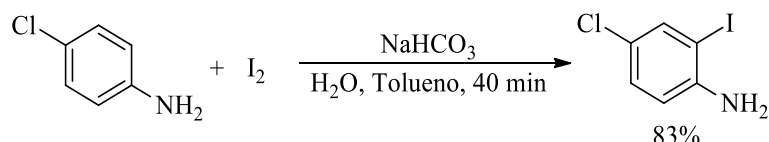
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em vista que os compostos heterocíclicos especialmente os indóis apresentam grande importância devido a vasta aplicabilidade no campo biológico e, pelo fato de estarem presentes em diversos bioativos, é necessário desenvolver novos protocolos sintéticos eficientes para obtenção desta classe de compostos.

Partindo-se dessa ideia inicial, objetivou-se neste trabalho o desenvolvimento de uma metodologia alternativa para síntese do 5-cloro-2-(fenilselanil)-1*H*-indol **2a** via reação de ciclização intramolecular do substrato 4-cloro-2-((fenilselanil)etnil)anilina **1a**, em meio aquoso (WERSA).

Inicialmente, realizou-se o preparo dos substratos que antecedem a etapa de ciclização do substrato 4-cloro-2-((fenilselanil)etnil)anilina **1a**. A primeira etapa consistiu em reagir iodo molecular (10 mmol) com a 4-cloro-anilina (12 mmol) para a obtenção do 2-iodo-4-cloroanilina, utilizando bicarbonato de sódio (2,0 equiv.) como base, água (34 mL) e tolueno (1 mL) como solventes (Esquema 11). A reação procedeu sob atmosfera aberta, temperatura ambiente por 40 minutos e o rendimento obtido foi de 83%.

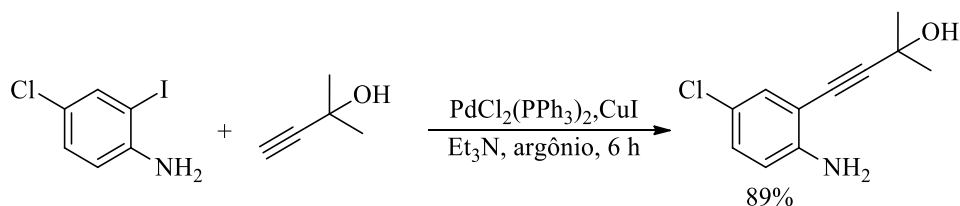
Esquema 11.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Posteriormente, reagiu-se a 2-iodo-4-cloroanilina com o álcool propargílico (3 equiv.) via reação de acoplamento do tipo Sonogashira, catalisada por diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (4 mol%) e iodeto de cobre (2 mol%) em trietilamina, para obtenção do 4-(2-amino-5-clorofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (Esquema 12). A reação foi conduzida sob atmosfera de argônio, temperatura ambiente ao longo de 6 horas, levando a um rendimento de 89% para o composto desejado.

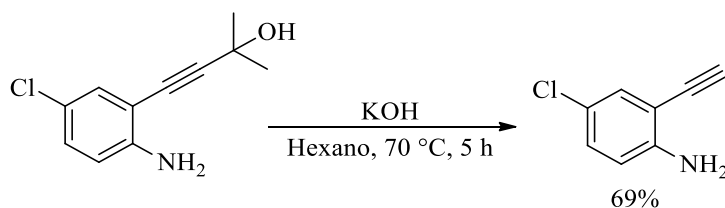
Esquema 12.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Subsequentemente, submeteu-se o 4-(2-amino-5-clorofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol à temperatura de refluxo (70 °C), em atmosfera de argônio, utilizando hidróxido de potássio (3,5 equiv.) em hexano, obtendo-se o composto 4-cloro-2-etinilanilina com a ligação tripla terminal, através de uma reação conhecida como retro-Favorskii (Esquema 13). Após um período reacional de 5 horas, obteve-se um rendimento de 69% para a 4-cloro-2-etinil-anilina.

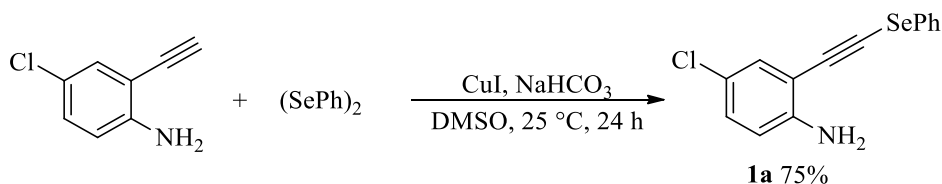
Esquema 13.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em seguida, reagiu-se o composto 4-cloro-2-etinil-anilina com bicarbonato de sódio (1,0 equiv.), disseleneto de difenila (0,75 equiv.), iodeto de cobre (10 mol%) em dimetil sulfóxido (BALBOM et al., 2019), para obtenção da 4-cloro-2-((fenilselanil)etinil)anilina **1a**, a qual serviu como substrato padrão neste trabalho (Esquema 14). A reação procedeu sob atmosfera e temperatura ambientes, por 24 horas e, o rendimento obtido foi de 75%.

Esquema 14.



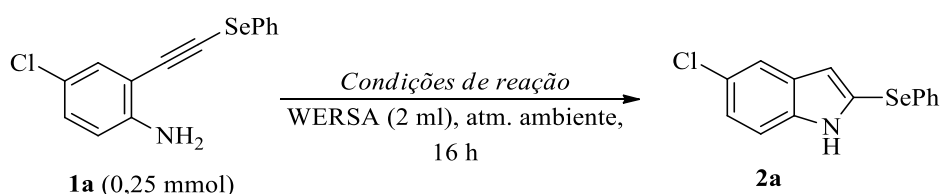
Fonte: Elaborado pelo autor.

Buscando-se desenvolver uma metodologia eficiente para síntese de 2-organocalcogenil-indóis, utilizando um meio reacional aquoso e condições amenas, iniciou-se

um estudo para avaliar os parâmetros ideais de reação para promover a ciclização da 4-cloro-2-((fenilselanil)etnil)anilina **1a** e obtenção do 5-cloro-2-(fenilselanil)-1*H*-indol **2a**.

Para dar início aos estudos, estabelecemos que todos os testes fariam uso de 0,25 mmol de material de partida **1a**, 2 ml do solvente WERSA, atmosfera ambiente e as reações teriam duração de 16 horas. Na tabela 1 estão expostos alguns dos resultados obtidos até o momento.

Tabela 1. Avaliações dos parâmetros de reação para síntese do 5-cloro-2-(fenilselanil)-1*H*-indol **2a**



#	Sais de metal de transição (mol%)	Temperatura (° C)	Rendimento (%)
1	-	100	28
2	CuI (10)	100	46
3	CuCl (10)	100	^a
4	FeCl ₃ (10)	100	^b
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	100	^a
6	FeCl ₃ .6H ₂ O (10)	100	20
7	CuI (20)	100	12
8	CuI (10)	50	^a
9	CuI (10)	25	0
10	PdCl ₂ (10)	100	28

(^a). Traços de produto.

(^b). Não foi possível purificar por coluna cromatográfica.

O primeiro teste (entrada 1, tabela 1) consistiu em fazer uso somente de temperatura (100 °C) ao longo de 16 horas, onde conseguiu-se isolar o indól **2a** com 28% de rendimento.

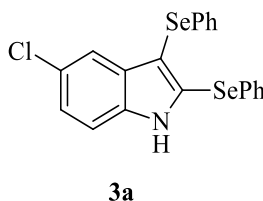
Nas entradas 2 à 6 testaram-se alguns sais de metais de transição (CuI, CuCl, FeCl₃, PdCl₂(PPh₃)₂ e FeCl₃.6H₂O), e obteve-se um melhor resultado fazendo uso de 10 mol% de CuI a uma temperatura de 100 °C (entrada 2, tabela 01).

Na entrada 7, fez-se um processo reacional aumentando a quantidade catalítica do CuI para 20 mol%, não havendo melhoras no resultado. Ainda nas entradas 8 e 9, testaram-se as temperaturas de 50 e 25 °C, que também não geraram melhorias nos resultados.

Após nove testes terem sido desenvolvidos, de uma maneira geral, não alcançaram-se resultados satisfatórios e assim, optou-se por refazer a reação descrita na estrada 2 da tabela 1 (CuI (10 mol%), 100 °C), no intuito de aprofundar os estudos e gerar melhores resultados.

Com a reprodução da reação (entrada 2) e extração usual, fez-se a injeção do substrato obtido no Cromatógrafo Gasoso com Espectrômetro de Massas (CG – EM) onde verificou-se que houve formação do composto desejado **2a** restando pequena quantidade do material de partida **1a**. A partir desse resultado, buscou-se fazer o isolamento do composto **2a** com uso da coluna cromatográfica. A amostra separada foi novamente analisada no CG – EM onde verificou-se o surgimento de um novo produto (Figura 4), dissustituído **3a**, o qual não fora objetivado na síntese.

Figura 4. Composto indólico dissustituído em C-2 e C-3.



Fonte: elaborado pelo autor.

A partir deste resultado, iniciou-se a busca por alternativas para evitar a obtenção do composto **3a**, pois a formação deste, conseqüentemente, faria com que se tivesse um rendimento inferior do produto objetivado **2a**, visto que no processo reacional não há outra fonte do grupo SePh além do material de partida **1a**.

Pensando que poderiam haver problemas no sal de cobre ou no WERSA usados na nova reação, usaram-se amostras que estavam armazenadas em outros recipientes. Repetiu-se a reação empregando as condições descritas na entrada 2 da tabela 1, obtendo-se, de acordo com análise no CG-EM, o produto **2a**, restando pequena quantidade de material de partida **1a**

e sem a presença do composto dissustituído **3a**. Com esse resultado, buscou-se a purificação do composto **2a** através da coluna cromatográfica. O composto supostamente purificado foi novamente analisado no CG-EM onde percebeu-se que o produto **2a** estava presente em pequena quantidade e novamente havia-se formado o composto **3a**. Assim, constatou-se que o problema poderia estar no processo de extração ou na execução da coluna cromatográfica.

Primeiramente, fizeram-se novas reações iguais a descrita na entrada 2 da tabela 1, e após a extração usual, fez-se a lavagem da fase orgânica com soluções de HCl (testaram-se as concentrações de 1 mol L^{-1} , $0,8 \text{ mol L}^{-1}$, $0,5 \text{ mol L}^{-1}$ e $0,1 \text{ mol L}^{-1}$), na sequência injetando-se no CG-EM, onde percebeu-se que houve decomposição do produto e formação do composto **3a**. Com estes dados, supôs-se que a decomposição provavelmente havia sido ocasionada pela lavagem da fase orgânica com HCl. Novamente fez-se o processo reacional da entrada 2, dessa vez não fazendo-se a lavagem ácida após a extração. Nessa nova amostra do produto, fez-se a injeção no CG-EM onde verificou-se que o produto **3a** não havia sido formado. Após esse teste, buscou-se a purificação da amostra na coluna cromatográfica não havendo sucesso. Constatou-se que a lavagem ácida e o contato do produto com a sílica da coluna cromatográfica, que tem caráter ácido, são os fatores que originam o produto indesejado **3a**.

Tendo conhecimento que os sais de cobre podem decompor o produto **2a**, fez-se um último teste utilizando PdCl_2 , como descrito na entrada 10 da tabela 1, tendo-se observado, por meio da injeção no CG-EM, que a formação do produto **3a** ocorre após a tentativa de purificação.

A partir dos testes desenvolvidos, pode-se perceber que o produto **2a** está sendo formado de maneira satisfatória através das condições de reação empregados, porém são necessários maiores estudos a fim de adaptar uma metodologia de extração e purificação ideais para a obtenção do produto desejado, sem perdas no rendimento.

CONCLUSÃO

Com os testes que foram desenvolvidos ao longo da pesquisa, conclui-se que a metodologia permite a formação do produto desejado, porém há a necessidade de estudos mais aprofundados para desenvolver um procedimento de extração e purificação que não gere subprodutos indesejados e que, conseqüentemente leve a um aumento dos rendimentos.

Um fator importante é de que a procedimento metodológico que desenvolveu-se é interessante, visto que verifica-se na literatura poucos relatos para preparação de indóis contendo o grupo organocalcogênio na posição do C-2.

Outro ponto que merece destaque na preparação do indol **2a** é o uso do WERSA, que consiste em um solvente aquoso, atóxico e de baixo custo, itens esses que corroboram com os princípios da Química Verde. O uso do WERSA é o grande diferencial da metodologia que propomos pois ainda não há descrito na literatura a preparação dessa classe de compostos com solventes aquosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZAD, G. K.; TOMAR, R. S. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of and targets of biological pathways: mechanisms of action and targets of biological pathways. *Molecular Biology Reports*, v. 41, p. 4865-4879, 2014.
- BALBOM, É. B.; GRITZENCO, F.; SPERANÇA, A.; GODOI, M.; ALVES, D.; BARCELLOS, T.; GODOI, B. Copper-catalyzed Csp - chalcogen bond formation: versatile approach to n-(3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides. *Tetrahedron*, v. 75, p. 4017-4023, 2019.
- CHEN, J.; HU, L.; WANG, H.; LIU, L.; YUAN, B. Copper(I)-Catalyzed N-Carboxamidation of Indoles with Isocyanates: Facile and General Method for the Synthesis of Indole-1-carboxamides. *European Journal Of Organic Chemistry*, p. 3949-3954, 2019.
- CURY, N. M.; CAPITÃO, R. M.; ALMEIDA, R. C. B.; ARTICO, L.L.; CORRÊA, J. R.; SANTOS, E. F. S.; YUNES, J. A.; CORREIA, C. R. D. Synthesis and evaluation of 2-carboxy indole derivatives as potent and selective anti-leukemic agents. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, v. 181, p. 111570-111588, 2019.
- GASSMAN, P. G.; VAN BERGEN, T.; GRUETZMACHER, G. Use of Halogen-Sulfide Complexes in the Synthesis of Indoles, Oxindoles, and Alkylated Aromatic Amines. *Journal of the American Chemical Society*, v. 95, p. 6508-6509, 1973.
- GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.
- KURISAKI, T.; NANIWA, T.; YAMAMOTO, H.; IMAGAWA, H.; NISHIZAWA, M. Hg(OTf)₂-Catalyzed cycloisomerization of 2-ethynylaniline derivatives leading to indoles. *Tetrahedron Letters*, v. 48, p. 1871-1874, 2007.
- LAROCK, R. C.; YUM, E. K. Synthesis of Indoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, v. 113, p. 6689-6690, 1991.
- LI, X.; WANG, J.; YU, W.; WU, L. PtCl₂ - catalyzed reactions of o-alkynylanilines with ethyl propiolate and dimethyl acetylenedicarboxylate. *Tetrahedron*, v. 65, p. 1140-1146, 2009.
- MADELUNG, W. Über eine neue Darstellungsweise für substituierte Indole. I. *European Journal Of Inorganic Chemistry*, v. 45, p. 1128-1134, 1912.
- MAJUMDAR, K.C.; SAMANTA, S.; CHATTOPADHYAY, B. A convenient synthesis of pyrrolopyridines and 2-substituted indoles by gold-catalyzed cycloisomerization. *Tetrahedron Letters*, v. 49, p. 7213-7216, 2008.
- MELO, J. O. F.; DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; FERREIRA, M. L. G.; CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, v. 29, p. 569-579, 2006.

MEOTTI, F.C; STANGHERLIN, E.C; ZENI, G; NOGUEIRA, C. W; ROCHA, J.B.T. Protective role of aryl and alkyl diselenides on lipid peroxidation. *Environmental Research*, v. 94, p. 276-282, 2004.

NETO, J. S. S.; ZENI, G. Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources. *Organic Chemistry Frontiers*, v. 7, p. 155-210, 2020.

OKUMA, K.; SETO, J.; SAKAGUCHI, K.; OZAKI, S.; NAGAHORA, N.; SHIOJI, K. Palladium-free zinc-mediated hydroamination of alkynes: efficient synthesis of indoles from 2-alkynylaniline derivatives. *Tetrahedron Letters*, v. 50, p. 2943-2945, 2009.

RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-beta-ciclodextrina: estudos de dissolução e coeficiente de partição. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, p. 59-68, 2006.

ROSSATO, J. I.; KETZER, L. A.; CENTURIÃO, F. B.; SILVA, S. J. N.; LÜDTKE, D. S.; ZENI, G.; BRAGA, A. L.; RUBIN, M. A.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant properties of new chalcogenides against lipid peroxidation in rat brain. *Neurochemical Research*, v. 27, p. 297-303, 2002.

ROTH, H. J.; KLEEMANN, A.; BEISSWENGER, T.; Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis, Chichester: Ellis Harwood, 1988.

SAIKIA, B.; BORAH, P. A new avenue to the Dakin reaction in H₂O₂–WERSA. *Rsc Advances*, v. 5, p. 105583-105586, 2015.

SAIKIA, E.; BORA, S. J.; CHETIA, B. H₂O₂ in WERSA: an efficient green protocol for ipso-hydroxylation of aryl/heteroarylboronic acid. *Rsc Advances*, v. 5, p. 102723-102726, 2015.

SPERANÇA, A.; GODOI, B.; MENEZES, P. ZENI, G. Application Of FeCl₃/Diorganyl Diselenides To Cyclization Of O-Alkynyl Anilines: Synthesis Of 3-Organoselenyl-(N-Methyl)Indoles. *Synlett*, v. 24, p. 1125-1132, 2013.

SAKAI, N.; ANNAKA, K.; FUJITA, A.; SATO, A.; KONAKAHARA, T. InBr₃-Promoted Divergent Approach to Polysubstituted Indoles and Quinolines from 2-Ethynylanilines: switch from an intramolecular cyclization to an intermolecular dimerization by a type of terminal substituent group. *The Journal Of Organic Chemistry*, v. 73, p. 4160-4165, 2008.

SWAMY, N. K.; YAZICI, A.; PYNE, S. G. Copper-Mediated Cyclization–Halogenation and Cyclization–Cyanation Reactions of β -Hydroxyalkynes and Alkynylphenols and Anilines. *The Journal Of Organic Chemistry*, v. 75, p. 3412-3419, 2010.

TERRASSON, V.; MICHAUX, J.; GAUCHER, A.; WEHBE, J.; MARQUE, S.; PRIM, D.; CAMPAGNE, J. Iron–Palladium Association In The Preparation Of Indoles And One-Pot Synthesis Of Bis(Indolyl)methanes. *European Journal Of Organic Chemistry*, v. 2007, p. 5332-5335, 2007.

TROST, B. M.; MCCLORY, A. Rhodium-Catalyzed Cycloisomerization: formation of indoles, benzofurans, and enol lactones. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 46, p. 2074-2077, 2007.

YE, S.; DING, Q.; WANG, Z.; ZHOU, H.; WU, J. Tandem addition-cyclization reactions of 2-alkynylbenzenamines with isocyanates catalyzed by PdCl₂. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 6, p. 4406-4412, 2008.