

SÍNTESE DE BIS(INDOLIL)METANOS PROMOVIDO POR US, UTILIZANDO SAL DE Nb COMO CATALISADOR

Filipe V. Penteado Scaranaro¹; Samuel Thurow²; Eder J. Lenardão³

¹Universidade Federal de Pelotas – penteado.filipe@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – samuelturowdoug@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

Compostos indólicos são importantes estruturas que estão presentes em uma grande variedade de produtos naturais.¹ Sendo assim, os bis(indolil)metanos (BIM's) e seus derivados apresentam importantes atividades biológicas e farmacológicas, tais como, antifúngica, anti-inflamatória, bactericida e analgésica.² Além disto, apresentam atividade anticancerígena, a qual vem sendo investigada e têm apresentado o poder de inibir o crescimento de colônias de células cancerígenas, tais como, próstata, estômago, pâncreas, e pulmão.³

Devido às propriedades que estes compostos apresentam, existem vários métodos descritos na literatura que reportam a síntese dos BIM's e seus derivados. Entretanto, a forma mais comum de obter estes compostos é através da reação envolvendo um composto indólico com um grupo carbonílico via reação de condensação promovida por um ácido.⁴ Infelizmente, apesar de ser uma reação com alta eficiência atômica, o uso de reagentes tóxicos e solventes orgânicos voláteis são fatores pelos quais muitos protocolos são limitados.⁵ Assim, a busca por metodologias ambientalmente amigáveis, as quais reduzam os impactos ambientais através da utilização de solventes verdes ou na busca por reagentes e catalisadores de baixo custo e fontes de energia eficientes, vem crescendo com o passar dos anos.⁶

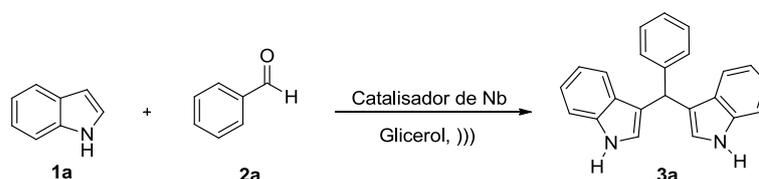
Sendo assim, a irradiação de ultrassom, baseada no efeito de cavitação, vem sendo considerada uma técnica muito usual que tem se apresentado como uma importante ferramenta para aumentar a eficiência energética quando comparada com métodos convencionais. Curtos tempos reacionais, formação de produtos em altos rendimentos, condições de reação brandas e a formação de pouco material residual são algumas das vantagens que o uso desta técnica apresenta.^{7,8} Assim, em vista de todos os benefícios que a utilização de ultrassom como fonte de energia apresenta, Ji-Tai Li et al. (2006 – 2011) publicaram vários métodos para preparação de BIM's sob condições de irradiação de ultrassom utilizando condições brandas de reação e obtendo os produtos desejados em altos rendimentos.⁹

Com isto, busca por sistemas heterogêneos, para serem utilizados neste tipo de reação, vem crescendo com o passar dos anos, logo, inserida nesse contexto, a utilização de catalisadores de Nióbio vem recebendo atenção devido a sua aplicabilidade e eficiência na catalise de reações orgânicas.¹⁰

Tendo em vista o interesse em desenvolver metodologias verdes para síntese de moléculas que apresentam atividades biológicas e farmacológicas, tais como os BIM's, nosso grupo desenvolveu um sistema formado por glicerol como um solvente verde, $\text{NH}_4[(\text{NbO}(\text{C}_2\text{H}_4)_2(\text{H}_2\text{O}))]$ como catalisador para promover a reação entre indóis e compostos carbonílicos, utilizando o ultrassom como fonte alternativa de energia.

2. METODOLOGIA

Inicialmente foi adicionado em um tubo de ensaio o Indol (**1a**, 1,0 mmol) e o Benzaldeído (**2a**, 0,6 mmol), assim, em seguida foram adicionados o catalisador de Nb (10 mol%) e o solvente (1 mL). Tendo isto, o sistema foi submetido à irradiação de ultrassom (Esquema 1) sendo o processo reacional acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o consumo total do reagente limitante (**2a**) a reação foi extraída com Acetato de Etila, concentrada e posteriormente seca em bomba de alto vácuo. Como análises qualitativas e quantitativas, foram utilizadas técnicas de cromatografia gasosa, espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. O aparelho de ultrassom utilizado na realização do trabalho experimental foi um Coler Parmer – Ultrasonic Processor modelo CPX130, com potência de 130 W e frequência de 20 KHz.



Esquema 1: Síntese de BIM's utilizando irradiação de ultrassom.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de iniciar os estudos para a obtenção da melhor condição reacional na síntese dos BIM's, foram variadas em primeira instância as quantidades do catalisador de Nb (Tabela 1, entradas 1-4). O resultado mostrou que a quantidade mínima necessária de catalisador para obtenção de uma boa conversão em favor do produto **3a** é de 3 mol%, na qual o produto foi obtido com 94% em 4 minutos. Entretanto, um resultado melhor foi obtido quando utilizado 5 mol% do catalisador, na qual o produto **3a** foi obtido com 99% em apenas 3 minutos. A reação na ausência de catalisador forma o produto com 21% de conversão em 5 minutos (Tabela 1, entradas 5).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.

Entrada	1a (mmol)	2a (mmol)	Cat. (mol%)	Solv. (1 mL)	Tempo (min.)	Conver. ^a
1	1	0,6	15 ^b	Glicerol	4	98
2	1	0,6	10 ^b	Glicerol	4	96
3	1	0,6	5 ^b	Glicerol	3	99
4	1	0,6	3 ^b	Glicerol	4	94
5	1	0,6	-	Glicerol	5	21
6	1	0,6	5 ^c	Glicerol	3	27
7	1	0,6	5 ^d	Glicerol	3	32
8	1	0,6	5 ^b	Tolueno	3	Traços
9	1	0,6	5 ^b	DMSO	3	Traços
10	1	0,6	5 ^b	DMF	3	Traços
11	1	0,6	5 ^b	EtOH	3	49
12	1	0,6	5 ^b	H ₂ O	3	Traços
13	1	0,6	5 ^b	CH ₂ Cl ₂	3	Traços

^a Conversão via CG.

^b NH₄[NbO(C₂O₄)₂(H₂O)]

^c Nb₂O₅

^d Nb₂O₅ · H₂O

Foi realizado um estudo observando o efeito de outras espécies de nióbio no processo da reação (Tabela 1, Entradas 6 e 7) e os resultados observados foram que tanto para o Nb_2O_5 quanto para seu derivado hidratado $Nb_2O_5 \cdot H_2O$, as conversões foram de 27 e 32 %, respectivamente.

Por fim, para uma ampla visão do estudo de otimização foi realizado um vasto estudo sobre o efeito do solvente no meio reacional (tabela 1, Entrada 8 – 13) e foi observado que dentre os solventes utilizados, apenas o Etanol mostrou ser pouco eficiente quando submetido à irradiação de ultrassom para a síntese dos BIM's, entretanto, solventes clássicos utilizados em síntese orgânica, tais como, Tolueno, DMF, H_2O e CH_2Cl_2 não mostraram ser efetivos. Sendo assim, a condição estabelecida como a ideal para a síntese de BIM's, utilizando catalise de Nb em glicerol sob irradiação de ultrassom foi utilizando **1a** (1mmol), **2a** (0,6mmol), $NH_4[(NbO(C_2O_4)(H_2O))]$ (5 mol%), Glicerol (1 mL) sob irradiação de ultrassom (Tabela 1, Entrada 3).

Tendo a melhor condição reacional estabelecida, o método desenvolvido foi expandido para outros substratos a fim de ampliar o escopo de produtos sintetizados (Tabela 2).

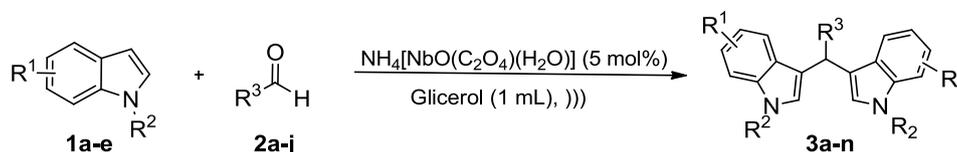
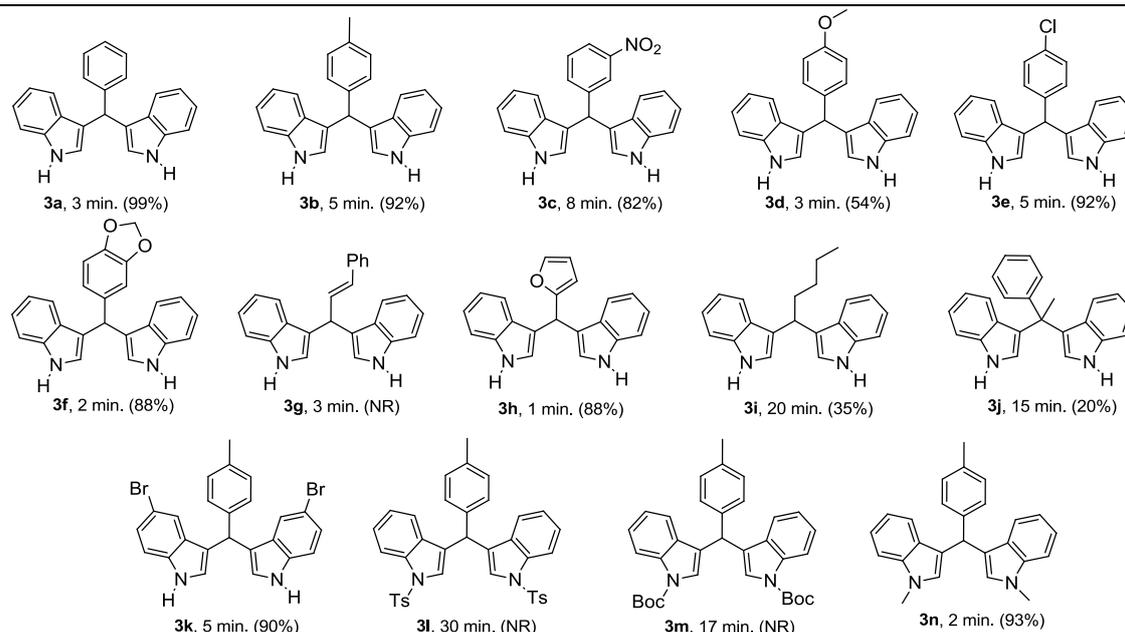


Tabela 2: Escopo do método para síntese de BIM's.



Foram utilizados compostos indólicos substituídos com grupo doador (*N*-Me) e retirador (Cl) de elétrons, bem como indóis estericamente impedidos como *N*-Ts e *N*-Boc. A metodologia se mostrou satisfatória com relação à variação dos aldeídos, com exceção para o alifático, que tem sido uma limitação encontrada por outros autores.⁵ Por fim 14 produtos foram obtidos e devidamente caracterizados, com rendimentos entre ruins e excelentes. Sendo assim, o método mostrou-se aplicável a outros substratos, fazendo com que a reação seja processada de forma satisfatória e em curto tempo reacional com a mudança e a combinação de vários substratos.

4. CONCLUSÕES

O objetivo de desenvolver uma nova metodologia para síntese de importantes estruturas, como os BIM's, tais como, o uso de uma fonte alternativa de energia, o uso de solventes proveniente de fontes renováveis e também o uso de catalisadores reacionais de baixo custo, foi atingido com sucesso.

Sendo assim, o uso de irradiação de ultrassom como uma fonte de energia limpa e eficiente, foi aplicado de forma satisfatória, uma vez que dentre suas vantagens, a principal, foi acelerar de forma satisfatória a velocidade de reação. O Glicerol se apresentou como um solvente ideal para o uso em sínteses utilizando ultrassom. A princípio, se observou que devido à sua viscosidade, o glicerol pode potencializar o efeito de cavitação no meio reacional. O complexo de nióbio utilizado como catalisador na síntese, foi muito eficiente, desempenhando um papel importante, juntamente com a irradiação de ultrassom, na diminuição dos tempos reacionais.

Com os resultados finalizados, o objetivo do grupo agora é publicar esses resultados em um importante periódico da área, a fim de divulgar esta nova metodologia que foi desenvolvida.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] - (a) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1996; (b) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447.
- [2] - (a) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Gato, K.; Matsunami, K.; Kurosu, M.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42* 2449. (b) Sivaprasad, G.; Perumal, P.T.; Prabavathy, V.R.; Mathivanan, N. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6302. (c) Damodiran, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3611-3614.
- [3] - (a) Abdelbaqi, K.; Lack N.; Guns, E. T.; Kotha, L.; Safe, S.; Sanderson, T. *The Prostate.* **2011**, *71*, 1401-1412. (b) Lerner, A.; Grafi-Cohen, M.; Napso, T.; Azzam, N.; Fares, F. *Journal of Biomed. and Biotech.* **2012**, *25*, 6178.
- [4] - (a) Nagarajan, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1229; (b) Deb, M. L.; Bhuyan, P. J. *Synlett.* **2008**, 325.
- [5] - (a) Armstrong, E. L.; Grover, H. K.; Kerr, M. A. *The Journal of Organic Chemistry.* **2013**, *78*, 10534-10540. (b) Gupta G.; Chaudhari, G.; Tomar, P.; Gaikwad, Y.; Azad, R.; Pandya, G.; Waghulde, G.; Patil, K. *European Journal of Chemistry.* **2012**, *3*, 475-479.
- [6] - (a) Rani, V. J.; Vani, V.; Rao, V. *Synthetic Communications.* **2012**, *42*, 2048-2057. (b) Penieres-Carrilo, G.; García-Estrada, J. G.; Gutiérrez-Ramirez, J. L.; Alvarez-Toledano, C. *Green Chemistry.* **2003**, *5*, 337-339.
- [7] - (a) Thompson, L. H.; Doraiswamy, L. K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 1215-1249. (b) Lorimer, J. P.; Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 239-274.
- [8] - (a) Safari, J.; Zarnegar, Z. *Ultrasonics Sonochemistry* **2014**, *21*, 1132-1139. (b) Ghahremanzadeh, R.; Rashid, Z.; Zarnani, A.; Naeimi, H. *Ultrasonics Sonochemistry* **2014**, *21*, 1451-1460.
- [9] - (a) Li, J.; Sun, M.; He, G.; Xu, X. *Ultrasonics Sonochemistry* **2011**, *18*, 412-414. (b) Li, J.; Lin, Z. *Ultrasonics Sonochemistry* **2008**, *15*, 265-268.
- [10] - (a) Oliveira, L. C. A.; Portilho, M. F.; Silva, A. C.; Taroco, H. A.; Souza, P. P. *Applied Catalysis B: Environmental* **2012**, *117*, 29-35. (b) Busca, G. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5366-5410. (c) Carlini, C.; Giuttari, M.; Galletti, A. M. R.; Sbrana, G.; Armaroli, T.; Busca, G. *Applied Catalysis A: General* **1999**, *183*, 295-302.