

## UMA SÍNTESE EFICIENTE DE BIS(INDOLIL)METANOS UTILIZANDO SiO<sub>2</sub> COMO CATALISADOR RECICLÁVEL

**THUROW, Samuel<sup>1</sup>; MENDES, Samuel Rodrigues<sup>2</sup>; LENARDÃO, Eder João<sup>3</sup>**

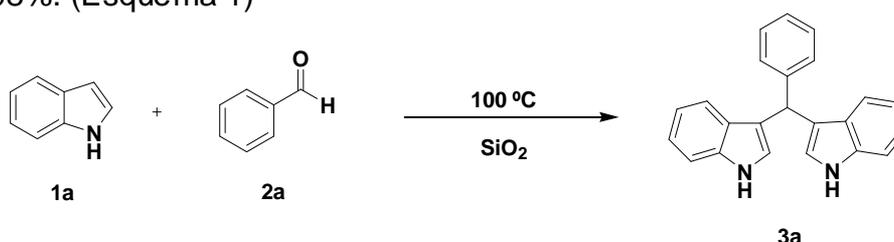
<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas – Curso de Química Bacharelado; <sup>2</sup> Universidade do Estado de Santa Catarina, Departamento de Química; <sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos. [lenardao@ufpel.edu.br](mailto:lenardao@ufpel.edu.br)

### 1 INTRODUÇÃO

Os produtos indólicos tem recebido grande atenção em síntese orgânica devido as suas propriedades biológicas e farmacológicas, tais como a antibactericida, a citotóxica<sup>1,2</sup>, a antioxidante e a antifúngica<sup>3</sup>. Os bis(indolil)metanos (BIM's) são moléculas que apresentam duas unidades indólicas em sua estrutura básica e são encontrados em metabolismos bioativos de origem terrestre e marinha<sup>4</sup>. Vários métodos são descritos para síntese de BIM's, os quais incluem o uso de solventes orgânicos voláteis, ácidos de Lewis<sup>5</sup>, tais como In(OTf)<sub>3</sub><sup>6</sup>, Dy(OTf)<sub>3</sub><sup>7</sup>, Ln(OTf)<sub>3</sub><sup>8</sup>, e iodo molecular<sup>9</sup>. A desvantagem da maioria dos métodos está na impossibilidade de fazer a reutilização do meio reacional. Assim, devido ao interesse de nosso grupo por reações em meio livre de solvente e recicláveis, realizamos um estudo utilizando SiO<sub>2</sub> como catalisador para a síntese de BIM's.

### 2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Inicialmente em um tubo de ensaio foi adicionado o benzaldeído (**1a**, 0.75 mmol), o indol (**2a**, 1 mmol) e 100 mg de sílica previamente seca em bomba de alto vácuo. A reação procedeu com auxílio de agitação magnética e aquecimento de 100 °C em frasco aberto. O consumo do material de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após 1h de reação o produto **3a** foi extraído com acetato de etila e isolado por cromatografia em coluna, o rendimento obtido foi de 98%. (Esquema 1)



Esquema 1 – Reação de síntese do bis(indolil)metano.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Depois da confirmação do produto isolado por CG-MS, foram otimizadas as condições reacionais, avaliando-se o tempo reacional, a quantidade de catalisador e a temperatura (Tab. 1, linhas 1-7). Primeiramente, avaliou-se o efeito da quantidade de catalisador a 100 °C. Quando utilizado 10 e 20 mg de catalisador foram obtidos rendimentos bom e excelente, respectivamente, em 2 h de reação (Tab. 1, linhas 1 e 2). Quando foi utilizado 50 mg de sílica o produto **3a** é formado com 99 % de rendimento em 1 h (Tab. 1, linha 3). Maior quantidade de catalisador não causou

maiores mudanças (Tab. 1, linha 4). Quando a reação é realizada a temperatura ambiente o produto é formado em 57 % de rendimento, não havendo o consumo completo dos materiais de partida em 1 h, o mesmo acontece a 50 °C onde **3a** é formado com 47 % de rendimento (Tab. 1, linhas 5 e 6). Quando a reação é feita a 75 °C o rendimento do produto é de 89 % (Tab. 1, linha 7).

Tabela 1 - Otimização da reação.

Linha	SiO <sub>2</sub> (mg)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>a</sup> (%)
1	10	100	2	87
2	25	100	2	93
3	50	100	1	99
4	100	100	1	98
5	50	t.a. <sup>b</sup>	1	57
6	50	50	1	47
7	50	75	1	89

<sup>a</sup> Conversão do indol em relação ao produto. <sup>b</sup> Temperatura ambiente.

Estando otimizadas as melhores condições (Tab. 1, linha 3) o método foi expandido a outros aldeídos, cetonas e indóis.

Para todos os exemplos foram obtidos rendimentos de bons a excelentes com exceção as linhas 4 e 8, onde os produtos derivados do *p*-metoxibenzaldeído e da acetofenona apresentaram rendimentos de 68 e 67 %, respectivamente. Para o aldeído alifático foi observado um maior tempo de reação onde o produto é formado após 3 h em 82 % (Tab. 2, linha 7). Bons rendimentos também foram obtidos quando utilizado *N*-Ts-indol e 5-bromo-1*H*-indol, reagindo-os com benzaldeído, gerando os respectivos produtos em 79 e 85 % apesar do tempo maior de reação (Tabela 2, linhas 11 e 12). Também foi testada a eficiência do reuso do sistema catalítico, submetendo-se a diversos ciclos reacionais. Para tal, após o consumo dos materiais de partida, era adicionado acetato de etila ao meio reacional (3 x 5 mL) e assim submetido a centrifugação por 5 min., posteriormente a fase orgânica era retirada e a sílica seca com auxílio de uma bomba de alto vácuo. Desta forma os materiais de partida eram novamente adicionados iniciando um novo ciclo. Para esse teste foi utilizado o benzaldeído (**1a**) e o indol (**2a**), os resultados são apresentados na Fig. 1. Após o décimo ciclo reacional houve um decréscimo do rendimento, o qual foi de 88%.

Tabela 2 – Expansão do melhor método a outros materiais de partida.

Linha	Produto(Tempo/Rendimento <sup>a</sup> )	Linha	Produto(Tempo/Rendimento <sup>a</sup> )
1	(1h, 99%)	7	(3h, 82%)
2	(1h, 98%)	8	(12h, 67%)
3	(1h, 99%)	9	(4h, 98%)
4	(3h, 68%)	10	(3h, 99%)
5	(3h, 99%)	11	(12h, 79%)
6	(1h, 92%)	12 <sup>b</sup>	(5h, 85%)

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado. <sup>b</sup>5-bromo-1H-indol foi utilizado.

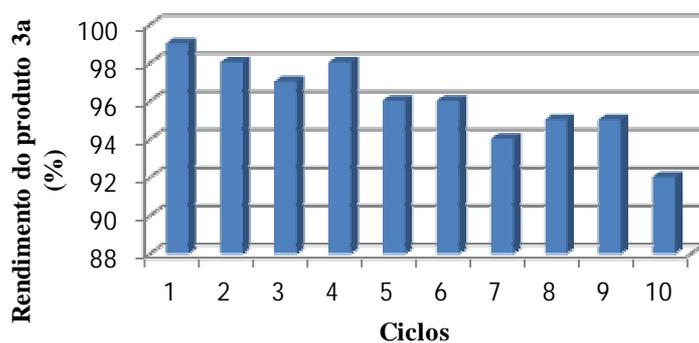


Figura 1- Reuso do sistema catalítico de SiO<sub>2</sub>.

#### 4 CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto, se concluiu que o método para síntese de bis(indolil)metanos desenvolvido foi eficiente no que se propõe. Se tratou de um método de fácil execução, o qual não fez uso de solventes orgânicos voláteis e com possibilidade de reuso como apresentado nos 10 ciclos reacionais sem perda significativa de rendimento, o que vai ao encontro com os princípios da química verde.

#### 5 REFERÊNCIAS

1. Lounasmaa, M.; Tolvanen, A. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 175-191.
2. Hibino, S.; Chozi, T. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 66-87.
3. Reddy, B. V. S.; Reddy, M. R.; Madan, CH.; Kumar, K. P.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7507.
4. Sundberg, R. J.; **The Chemistry of Indoles**; Academic Press: New Your, 1996.
5. Ji, S.J.; Zhou, M.F.; Gu, D.J.; Jiang, Z.Q.; Loh, T.P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1584-1587.
6. Nagarajan, R.; Perumal, P.T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1229-1232.
7. Giannini, G.; Marzi, M.; Marzo, M.D.; Battistuzzi, G.; Pezzi, R.; Brunetti, T.; Cabri, W.; Vesci, L.; Pisano, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2840-2843.
8. Chen, D.P.; Yu, L.B.; Wang, P.G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4467-4470.
9. Ji, S.J.; Wang, S.Y.; Zhang, Y.; Loh, T.P. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2051-2055.