



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SÍNTESE AMBIENTALMENTE ADEQUADA DE 3-SELENIL-
INDÓIS**

NATASHA LONDERO FERREIRA

Florianópolis
2014



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SÍNTESE AMBIENTALMENTE ADEQUADA DE 3-SELENIL-
INDÓIS**

NATASHA LONDERO FERREIRA

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica. Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Florianópolis
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

LONDERO FERREIRA, NATASHA
SÍNTESE AMBIENTALMENTE ADEQUADA DE 3-SELENIL- INDÓIS /
NATASHA LONDERO FERREIRA ; orientador, Antonio Luiz Braga -
Florianópolis, SC, 2014.
92 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

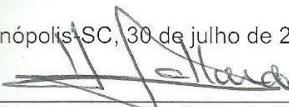
1. Química. 2. selênio. 3. indol. 4. química verde. 5.
catálise. I. Braga, Antonio Luiz. II. Universidade Federal
de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III.
Título.

Juliano Braun de Azeredo

**Síntese de 3-selenil-indóis, 3-sulfenil-indóis e alcóxi-
catálise de estirenos por processos ambientalmente
adequados**

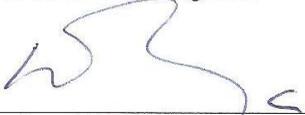
Esta Tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de
Doutor em Química no Programa de Pós-Graduação em Química
da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis-SC, 30 de julho de 2014.



Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo
Coordenador do Programa

Banca examinadora:



Prof. Dr. Antonio Luiz Braga (orientador) (UFSC)



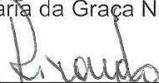
Prof. Dr. Claudio C. Silveira (UFSC)



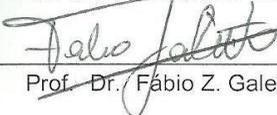
Prof. Dr. Diogo S. Lüdtk (UFRGS)



Prof.ª Dr.ª Maria da Graça Nascimento (UFSC)



Prof. Dr. Ricardo José Nunes (UFSC)



Prof. Dr. Fábio Z. Galetto (UFSC)

O encanto
sobrenatural
que há
nas coisas da Natureza!
No entanto, amiga,
se nelas algo te dá
encanto ou medo,
não me digas que seja feia
ou má,
é, acaso, singular...
E deixa-me dizer-te em segredo
um dos grandes segredos do mundo:
- é simplesmente porque
não houve nunca quem lhes desse ao menos
um segundo
olhar!

(Mario Quintana- As coisas)

“O homem não é nada além daquilo que a educação faz dele”
(Immanuel Kant)

Aos meus pais, Valderes e Paulo, pelo apoio e amor incondicional durante toda minha vida e pelos esforços para me proporcionar uma educação de qualidade. Essa é uma conquista de vocês.

Ao meu namorado Marcos que esteve ao meu lado durante todos os momentos e que trilhou comigo essa jornada. Obrigada por tudo, você é meu porto seguro.

Ao Professor Braga, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa e por toda sabedoria transmitida.
Obrigada por acreditar na minha capacidade e me apoiar nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas do Labselen: Alisson, André, Breno, Bruna, Flavio, Giancarlo, Igor, Jamal, Julia, Juliano, Lais, Luana, Rômulo, Sumbal e Vanessa. E aos colegas que passaram pelo laboratório: Felipe (Sobis), Frizon, Jesus e Marcelo (Cabelo). Deixo registrado toda a minha gratidão pela ajuda nas pequenas e grandes tarefas diárias, pelas rizadas e conversas.

Aos colegas do laboratório do Prof. Hugo Gallardo (em especial ao professor Hugo), por sempre serem solícitos e toda a ajuda prestada quando precisei.

Em especial, a Vanessa e o Juliano (bolachinha) pela leitura e contribuição com o trabalho.

Ao Breno por toda ajuda, parceria e paciência, não só com as intermináveis colunas, mas também comigo.

Ao meu namorado Marcos, que teve grande importância na minha trajetória acadêmica e que sempre me estimulou a encarar os desafios. Muito obrigada por estar ao meu lado.

Ao Prof. Braga por me receber em seu laboratório e me dar oportunidade de trabalhar com uma química tão maravilhosa como a do selênio. Agradeço imensamente toda orientação e sabedoria transferida. Obrigada por não desistir e acreditar em mim.

Ao Jadir e a Greice, pelo trabalho eficiente frente à coordenação da pós graduação.

Aos demais funcionários do departamento de química da UFSC.

Às agencias financiadoras FAPESC, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

“Que o mel é doce
É coisa que eu
Me nego afirmar
Mas que parece doce
Isso eu afirmo plenamente”

(Raul Seixas)

RESUMO

Título: **Síntese ambientalmente adequada de 3-selenil-indóis**

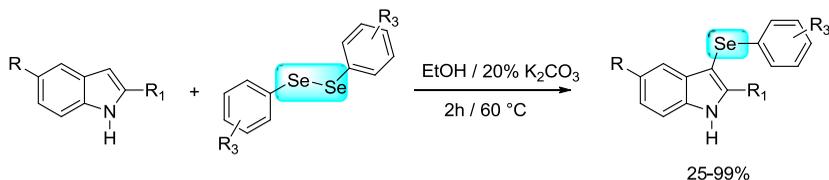
Autora: Natasha Londero Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

No presente trabalho desenvolveu-se uma nova metodologia sintética ambientalmente amigável, eficiente e simples para preparação de uma série de 3-selenil-indóis.

A metodologia desenvolvida envolve a reação entre indóis funcionalizados e diferentes tipos de disselenetos orgânicos, na presença de K_2CO_3 em quantidade catalítica por um período de 2 horas a $60^\circ C$. Nessa metodologia utilizou-se etanol como solvente, que é de fonte renovável e não tóxico.

A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção de diferentes 3-selenil-indóis com rendimentos que variaram de moderados a excelentes.



Cabe salientar que a metodologia desenvolvida está de acordo com vários princípios da química verde, tais como: reação catalítica, economia atômica, uso de solventes de fontes renováveis e não tóxicos, contempla a prevenção de resíduos e é realizada em atmosfera aberta.

Palavras chaves: selênio, indol, química verde, catálise.

ABSTRACT

Title: Environmentally appropriate synthesis of 3-selenyl-indoles

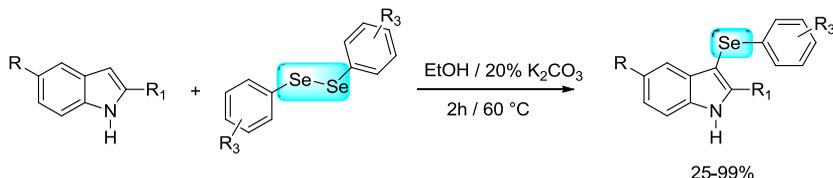
Author: Natasha Londero Ferreira

Academic Advisor: Antonio Luiz Braga

In the present work, it was developed a new, efficient and simple environmentally friendly synthetic methodology to prepare a series of 3-selenyl-indoles.

The developed methodology involves the reaction of functionalized indoles with different types of organic diselenide, employing catalytic amounts K_2CO_3 in 2 hours at 60 °C. In this methodology ethanol was used as a solvent which is renewable and nontoxic.

The synthetic strategy used allowed to preparation of different types of 3-selenyl-indoles in moderate to excellent yields.



It should be emphasized that this methodology is in agreement with several principles of green chemistry, such as atomic economy, use of renewable and nontoxic solvents, waste prevention, open to air and catalysis.

Keywords: selenium, indole, green chemistry, catalysis.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Representação do sítio ativo da selenoenzima GPx.....	31
Figura 2	Estrutura do núcleo indólico.....	32
Figura 3	Estrutura de indóis utilizados como fármacos: (1) indol-3-carbinol e (2) indometacina.....	33
Figura 4	Estrutura geral dos 3- selenil-indóis planejados.....	34
Figura 5	Estruturas da selenocisteína 2 e glutathione 3.....	36
Figura 6	Compostos orgânicos de selênio com atividade GPx-like.. Estrutura do triptofano (16) e indol	37
Figura 7	(17)..... 3- sulfenil-indóis com atividade	40
Figura 8	biológica.....	42
Figura 9	Espectro de RMN 1H do composto 3b em CDCl3 a 400MHz.....	69
Figura 10	Espectro de RMN 1H do composto 3b região aromática ampliada.....	70
Figura 11	Espectro de RMN 13C do composto 3b em CDCl3 a 50MHz.....	71

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Determinação das condições reacionais.....	57
Tabela 2	Otimização do tempo e temperatura para formação do 3-selenil indól (3a).....	60
Tabela 3	Avaliação da base para formação do 3-selenil indól (3a)..	61
Tabela 4	Estudo da estequiometria dos reagentes para formação do 3-selenil indól (3a).....	62
Tabela 5	Variação dos indóis.....	63
Tabela 6	Variação dos disselenetos.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

- AA – Aminoácido
[BIMIM]PF₆ – Hexafluorofosfato de 1-metil-3-butylimidazólio
[BMIM]Br – Brometo de 1-metil-3-butylimidazólio
CG/MS – Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas
CCD – Cromatografia em camada delgada
eq – Equivalente
GPx – Enzima Glutathione Peroxidase
J – Constante de acoplamento (Hz)
PEG-400 – Polietilenoglicol de massa molar de 400
p.f - Ponto de fusão
ppm – Partes por milhão
R – Grupamento orgânico
RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13
R-X – Haletos orgânicos
T.A. – Temperatura ambiente
W – Watts
δ - Deslocamento químico

SUMÁRIO

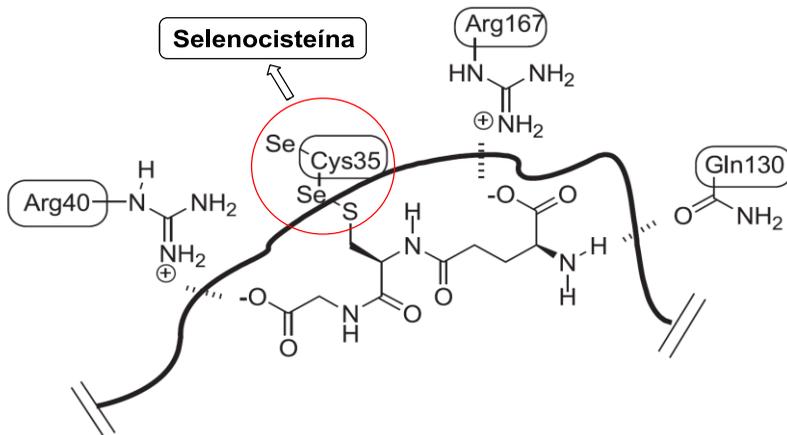
1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	31
1.1	Introdução e Objetivos Gerais.....	31
1.2	Objetivos Específicos.....	34
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	35
2.1	O Elemento Selênio e seus Compostos.....	35
2.2	Incorporação do Selênio em Moléculas Orgânicas.....	38
2.3	Sobre os indóis.....	40
2.4	Indóis Funcionalizados com Calcogênios.....	41
2.5	A Química Verde e seus Princípios.....	48
3	PARTE EXPERIMENTAL.....	51
3.1	Materiais e Métodos.....	51
3.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	51
3.1.2	Rotaevaporadores.....	51
3.1.3	Determinação do Ponto de Fusão.....	51
3.1.4	Solventes e Reagentes.....	51
3.2	Procedimentos Experimentais.....	52
3.2.1	Procedimento para a síntese dos dissetetos 2a-2b-2c-2e.....	52
3.2.2	Procedimento para a síntese do disseleneto 2g.....	52
3.2.3	Procedimento para a síntese do líquido iônico [bmim]PF ₆	53
3.2.4	Procedimento para a síntese do líquido iônico [bmim]Br.....	53
3.2.5	Procedimento Geral para a síntese dos 3-selenil-indóis.....	53
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
	Estudo das condições Reacionais para Síntese de 3-selenil-	
4.1	indóis.....	57
4.2	Variação dos Substratos.....	63
5	Conclusões, Considerações Finais e Perspectivas.....	73
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
	ANEXOS.....	85

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 Introdução e Objetivos Gerais

O elemento selênio (Se), assim chamado em homenagem a deusa da lua Selene, foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius.¹ Entretanto, por ser considerado um elemento tóxico e seus compostos venenosos, sua química foi pouco explorada até os anos 50.² A partir dessa época estudos a cerca de sua importância como um micronutriente essencial para a fisiologia humana e para o bom funcionamento do organismo de animais começaram a ser desenvolvidos. Porém, foi na década de 70 que o interesse em compostos contendo o átomo de selênio emergiu rapidamente.³ Esse crescimento deveu-se principalmente à identificação de diversas selenoproteínas, em especial, a enzima glutatona peroxidase (GPx).⁴ A GPx contém em seu sítio ativo o aminoácido L-selenocisteína, considerado como o vigésimo primeiro aminoácido padrão (Figura 1, adaptada da referência 4).

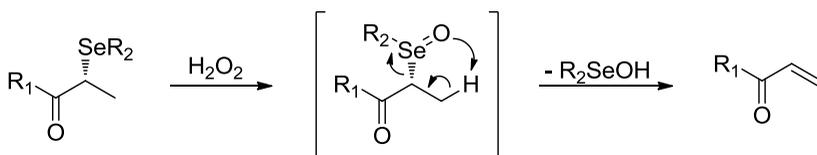
Figura 1: Representação do sítio ativo da selenoenzima GPx



A selenoenzima glutatona peroxidase faz parte do aprimorado sistema de defesa antioxidante do nosso organismo. Ela, juntamente com outras enzimas, atua no processo de desintoxicação do organismo no combate às espécies reativas de oxigênio (EROs).⁵ A presença das EROs nas células gera o que conhecemos como estresse oxidativo. Sendo assim, a atividade antioxidante desempenhada pela GPx está

associada a prevenção de doenças como Alzheimer, Parkinson, câncer, hipertensão arterial e no combate ao envelhecimento precoce.⁶

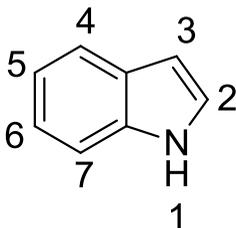
Ainda na década de 70, os compostos organoselênio passaram a despertar interesse do ponto de vista sintético quando Walter e colaboradores⁷ obtiveram a formação de ligações duplas, em condições brandas, a partir da β -eliminação de selenóxidos. Esta descoberta contribuiu de forma significativa o desenvolvimento da química de compostos organoselênio (Esquema 1).



Esquema 1: Formação de dupla ligação a partir da β -eliminação de selenóxidos

Por outro lado, compostos contendo o núcleo indólico, um biciclo que consiste em um anel benzênico acoplado a um anel de pirrol (Figura 2), vêm sendo objeto de permanente estudo devido às suas atraentes peculiaridades.⁸ Neste contexto, moléculas contendo o núcleo indólico são conhecidas por desempenharem um importante papel na composição de estruturas biológicas, como por exemplo, o aminoácido *L*-triptofano e seus derivados, tais como os neurotransmissores serotonina⁹ e melatonina¹⁰.

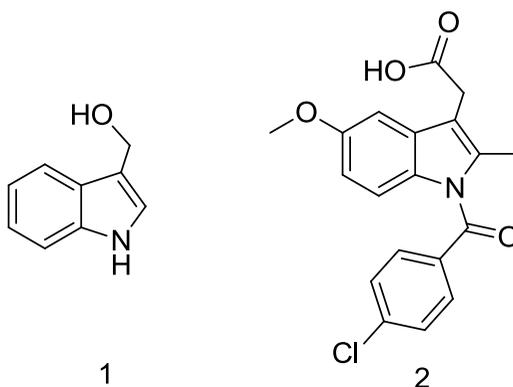
Figura 2: Estrutura do núcleo indólico.



Em uma abordagem sintética, o indol pode sofrer reações de substituição eletrofílica, principalmente na posição 3, considerada a mais reativa.¹¹ A reatividade dessa posição tem sido amplamente explorada pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos

fármacos. Como exemplo do emprego do núcleo indólico em fármacos pode-se citar o indol-3-carbinol¹² que apresenta atividade anticarcinogênica, antioxidante e, como também a indometacina¹³ conhecida como a substância ativa de um medicamento anti-inflamatório não-esteróide, indicado no tratamento de artrite e artrose.

Figura 3: **Estrutura de indóis utilizados como fármacos: (1) indol-3-carbinol e (2) indometacina.**



Nesse contexto, indóis funcionalizados na posição 3 com organocalcogênio vem sendo alvo de um intenso estudo por parte de diversos pesquisadores, devido ao atrativo potencial biológico apresentado por essas estruturas, em especial os 3-sufenil-indóis.¹⁴

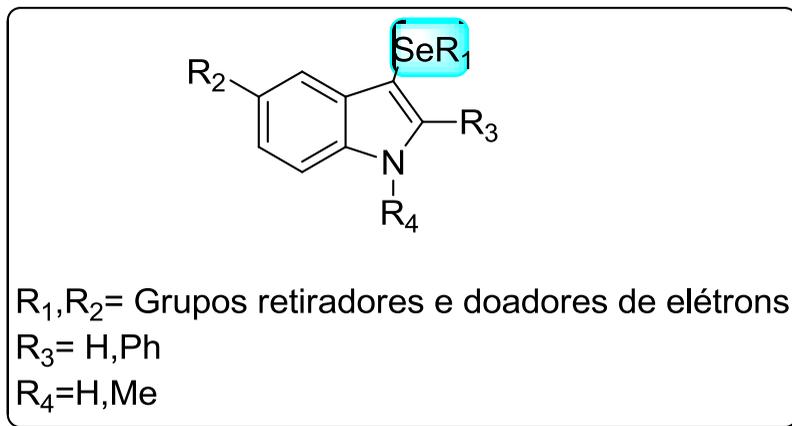
Devido às propriedades biológicas apresentadas pelos 3-sufenil-indóis, diversos trabalhos relatando a síntese de análogos contendo selênio vêm sendo descritos^{15,16}, principalmente com o intuito de incorporar a atividade antioxidante apresentada pelos compostos de selênio.

Apesar desses esforços na síntese de 3-selenil-indóis, necessita-se ainda de um maior refinamento dessas metodologias quanto às condições reacionais, a fim de torna-las mais amigáveis do ponto de vista ambiental, eliminando, por exemplo, o uso de solventes tóxicos, catalisadores metálicos e longos tempos reacionais.

Em concordância com as afirmações supracitadas, percebe-se ainda a importância de se explorar novas metodologias sintéticas para a preparação de 3-selenil-indóis (Figura 4) utilizando condições reacionais que mais se adequem com os princípios da química verde. Nesse

trabalho planejamos o desenvolvimento de um novo método de síntese mais sustentável para essa classe de compostos, como pode ser visto nos objetivos dessa dissertação mostrados a seguir.

Figura 4; Estrutura geral dos 3-selenil-indóis planejados.



1.2 Objetivos Específicos

Desenvolver uma metodologia ambientalmente adequada para preparação de uma série de 3-selenil-indóis, que tenha como características:

- Condição reacional simples e eficiente;
- Livre de metal, ligantes e aditivos;
- Sem excluir ar e umidade;
- Curto tempo reacional;
- Sistema catalítico;
- Utilização de solvente de fonte renovável e não tóxico.

Identificar os compostos sintetizados através das técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C) e hidrogênio (RMN ^1H).

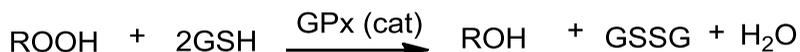
Propor um mecanismo plausível para geração de 3-selenil-indóis, a partir das condições reacionais estabelecidas.

Ampliar o escopo da metodologia para formação de 3-sulfenil-indóis.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O Elemento Selênio e seus Compostos

Atualmente o selênio é conhecido por ser um elemento essencial na dieta humana,¹⁷ no entanto durante muito tempo era tido, de modo equivocado, como um elemento tóxico, principalmente devido ao forte odor de seus compostos. Porém a partir da década de 70, com a identificação de diversas selenoproteínas, o interesse em compostos organoselênio cresceu rapidamente.¹⁸ Entre os estudos mais relevantes envolvendo a química deste elemento, destaca-se a descoberta do papel fundamental do selênio na atividade da enzima glutathione peroxidase (GPx).¹⁹ A enzima GPx atua como antioxidante no organismo, catalisando a redução de peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos, consumindo tióis, para formar água ou alcoóis.²⁰

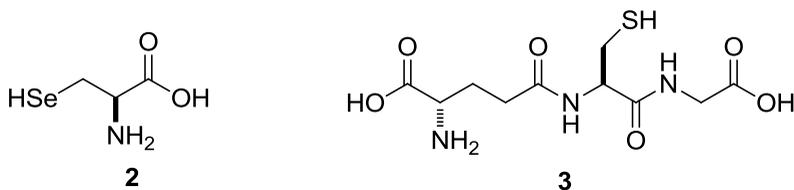


R= H ou alquila

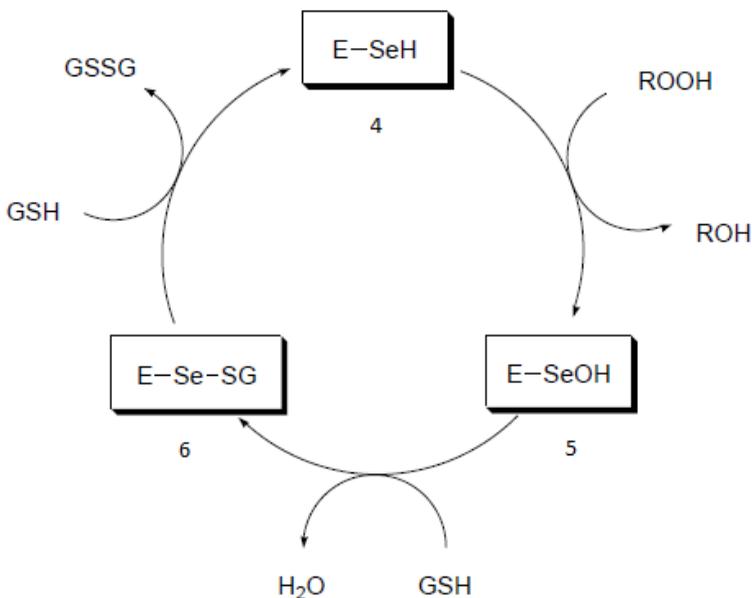
Esquema 2: Redução de peróxidos catalisada pela seleno enzima GPx.

A atividade da GPx é de extrema importância para a manutenção da vida nos mamíferos. Ela, juntamente com a enzima superóxido dismutase (SOD), atuam de forma complementar no aprimorado sistema de defesa do organismo, que combate a ação das espécies reativas de oxigênio (EROs).⁵ A atuação das EROs provocam danos às membranas celulares e esse processo contribui para causar o que conhecemos como estresse oxidativo. Este, por sua vez, pode ter como consequência a deterioração de estruturas de macro biomoléculas como o DNA e proteínas, desencadeando uma série de processos inflamatórios. Inúmeras doenças neurodegenerativas estão associadas à atividade das EROs, incluindo o mal de Parkinson e doença de Alzheimer, além disso o envelhecimento precoce também está ligado a atividade dessas espécies.²¹

Estudos mostraram que está situado no sítio ativo da enzima GPx um resíduo do aminoácido L-selenocisteína **2**, e que o peptídeo glutathione (GSH) **3** atua como agente redutor. Cabe destacar também, que a GSH possui um fragmento tiol proveniente do aminoácido L-cisteína (Figura 5).

Figura 5: Estruturas da selenocisteína **2** e glutatona **3**.

O ciclo catalítico que ilustra a atividade da GPx foi elucidado na década de 70, o qual está representado no Esquema 3. Primeiramente, a enzima na sua forma ativa, selenol, **4** reage com um equivalente do peróxido para formar água ou álcool e concomitantemente o ácido selenênico **5**. Este por sua vez, é atacado por um equivalente da glutatona, eliminando água e gerando o sulfeto de selenila **6**. Por fim, o selenosulfeto reage com outro equivalente de glutatona, formando a glutatona oxidada e regenerando a enzima **4** na forma de selenol, a qual é ativa para reiniciar o ciclo catalítico.

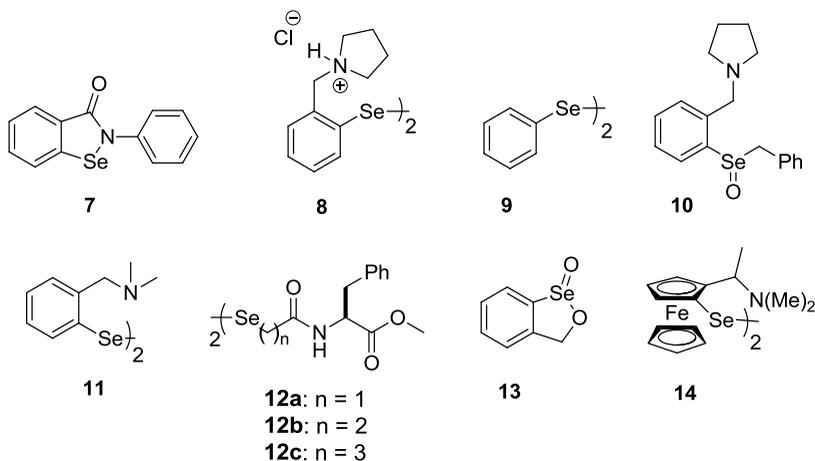
**Esquema 3:** Ciclo catalítico da enzima glutatona peroxidase (GPx)

Inspirados na elucidação do mecanismo de ação da enzima GPx e na sua eficiência atuando contra os peróxidos nocivos ao organismo, muitos estudos vêm sendo descritos em literatura descrevendo a síntese de compostos contendo o átomo de selênio que tenham o potencial de mimetizar a atividade desta enzima. Assim diversas pequenas moléculas orgânicas contendo selênio vêm sendo descritas, abrindo um novo campo de pesquisa na química orgânica envolvendo a síntese de compostos organoselênio.

O Ebselen **7**, sintetizado por Lesser e Weiss, foi um dos primeiros compostos organoselênio sintético relatados que apresentou atividade mimética da GPx.²² A Figura 6 mostra alguns exemplos de compostos orgânicos de selênio que apresentam expressiva atividade GPx-like.²³ Dentre eles podemos destacar o disseleneto **9**, que além de apresentar pronunciada atividade mimética da GPx também mostrou-se capaz de aumentar a indução da memória cognitiva em ratos.²⁴

Um fator que pode influenciar na atividade antioxidante é a presença de um heteroátomo (nitrogênio, oxigênio ou enxofre) em uma posição favorável para participar de uma interação intramolecular não ligante com o átomo de selênio.²⁵ O disseleneto **11**, que apresenta esse tipo de interação pode ser utilizado como exemplo, uma vez que exibe uma atividade catalítica GPx 5 vezes maior que o disseleneto de difenila,²⁶ um dos compostos referência nesses estudos.

Figura 6: Compostos orgânicos de selênio com atividade GPx-like.



Além do amplo emprego dos compostos organoselênio em sistemas biológicos, o desenvolvimento e aperfeiçoamento de metodologias de síntese com o intuito de inserir um ou mais átomos de selênio em estruturas orgânicas é uma área em franca expansão, como, por exemplo, na área de materiais.

2.2 Incorporação do Selênio em Moléculas Orgânicas

Compostos organoselênio vêm atraindo considerável atenção como reagentes versáteis em síntese orgânica, pois podem ser empregados como materiais de partida e/ou blocos de construção na síntese de diversos compostos de interesse. Nesse contexto, diversas metodologias que objetivam a incorporação do átomo de selênio vêm sendo desenvolvidas.^{27,28}

Um dos principais métodos de incorporação do átomo de selênio em moléculas orgânicas simples e complexas é através de reações envolvendo disselenetos orgânicos. Geralmente estes compostos atuam como nucleófilos gerados *in situ* através da clivagem reductiva da ligação Se-Se realizada por agentes redutores, como NaBH_4 e LiAlH_4 e metais tais como Zn, La, In entre outros.^{29,30} A clivagem de disselenetos leva à geração do ânion selenolato, RSe^- , que apresenta alta reatividade, podendo assim atacar centros eletrofilicos de moléculas orgânicas. Os disselenetos também podem ser utilizados em reações radicalares ou ainda, dependendo das condições reacionais, transformados em eletrófilos para ser incorporado em moléculas contendo um nucleófilo.

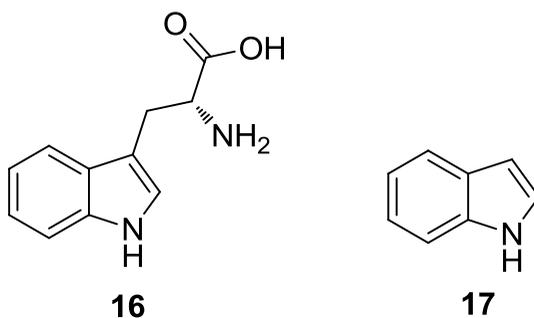
O nosso grupo de pesquisa tem se dedicado intensivamente no desenvolvimento de metodologias que agregue o átomo de selênio em moléculas orgânicas. Um exemplo bastante interessante da utilização de disselenetos na inserção do átomo de selênio é reportado por Braga e colaboradores na síntese de selenol ésteres.³¹ Esta classe possui uma grande importância sintética, pois atua como intermediário em inúmeras transformações orgânicas. Neste trabalho, realizou-se a reação entre diferentes disselenetos e cloretos ácidos, empregado zinco e radiação de micro-ondas. Os produtos, **15**, foram obtidos com sucesso com 40 - 95% de rendimento em tempos reacionais de apenas 2 minutos.

2.3 Sobre os indóis

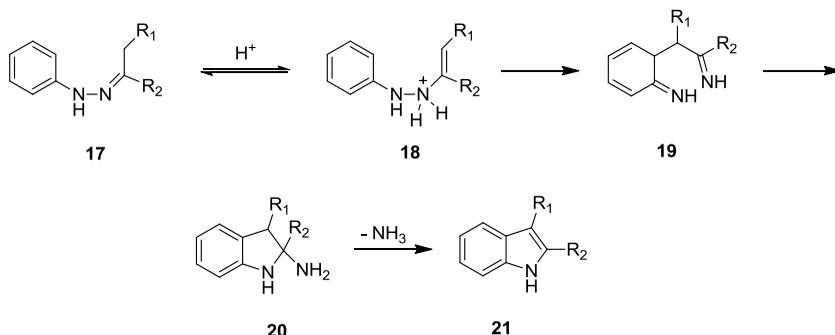
Algumas estruturas encontradas nos organismos são utilizadas como inspiração no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos. Dentre as estruturas mais promissoras estão os aminoácidos, pois além de constituírem as proteínas são essenciais nos processos catalíticos desempenhado pelas enzimas.³⁷

O *L*-triptofano é um dos vinte aminoácidos codificados pelo código genético, sendo primordial em diversos processos bioquímicos, em especial no sistema nervoso central. A cadeia lateral do *L*-triptofano é formada pelo grupo indólico, um heterociclo que se tornou um importante componente estrutural em diversos agentes farmacológicos.⁸ Esta estrutura é considerada privilegiada devido a sua capacidade de se ligar a muitos receptores com alta afinidade.³⁸

Figura 7: Estrutura do triptofano (16) e indol (17).



Um método simples e eficiente utilizado na geração de indóis é conhecido como reação de Fischer.³⁹ Este método consiste na tautomerização de *N*-aril-hidrazonas em meio ácido (Esquema 6) para gerar o tautômero **18**. Este, por sua vez, sofre um rearranjo [3,3] sigmatrópico levando à formação do intermediário **19**. Posteriormente, ocorre uma etapa da ciclização conduzindo à formação da espécie **20**. Por fim, ocorreria a aromatização onde a amônia é eliminada, formando assim o produto indólico desejado **21**. A reação de Fischer destaca-se como uma metodologia vantajosa, pois permite a preparação de uma gama de indóis funcionalizados em diferentes posições.



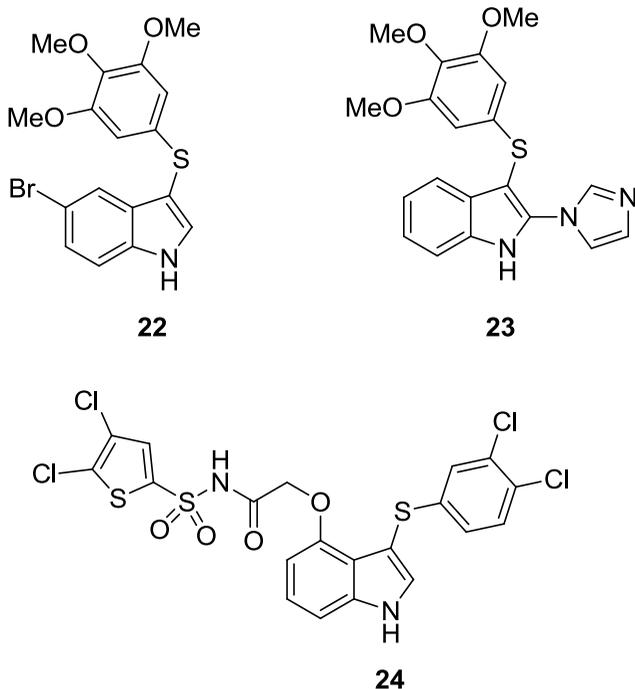
Esquema 6: Reação de Fischer para formação de indóis.

2.4 Indóis Funcionalizados com Calcogênios

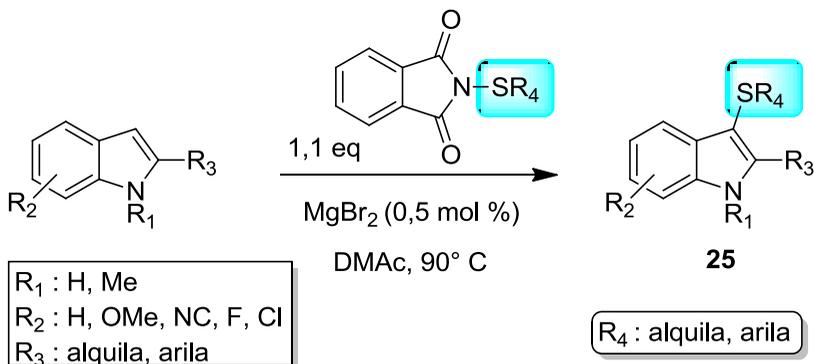
Visto a importância biológica dos indóis, inúmeros compostos vêm sendo descritos em literatura utilizando um esqueleto estrutural indólico, em especial substituídos na posição 3.⁴⁰ Nesse contexto, 3-sulfenil-indóis tem despertado o interesse dos químicos e bioquímicos devido ao grande espectro de atividades biológicas apresentado por essas espécies, como, por exemplo, no tratamento de doenças cardíacas, alergias, câncer, HIV e obesidade.^{41,42}

Um ponto importante nas atividades apresentadas por sulfenil-indóis é o alto desempenho na inibição da polimerização da tubulina, uma subunidade protéica dos microtúbulos.⁴³ Os microtúbulos desempenham funções celulares vitais, tais como a divisão e transporte intracelular. Assim, fármacos que interajam e inibam a polimerização da tubulina acabam por inativar as funções dos microtúbulos, interferindo na dinâmica de divisão celular. Essa inibição das funções dos microtúbulos por interferência na tubulina é uma abordagem validada no tratamento anticâncer.⁴⁴

Alguns exemplos de 3-sulfenil indóis que obtiveram sucessos como potenciais drogas no tratamento de algumas doenças estão representados na Figura 4. O indol **22** mostrou alta atividade antitumoral⁴⁰ e o **23** inibiu a polimerização da tubulina⁴⁵ mesmo em baixas concentrações. Ainda cabe destacar o sulfenil-indol **24**, que apresentou propriedades terapêuticas no tratamento de doenças vasculares.¹¹

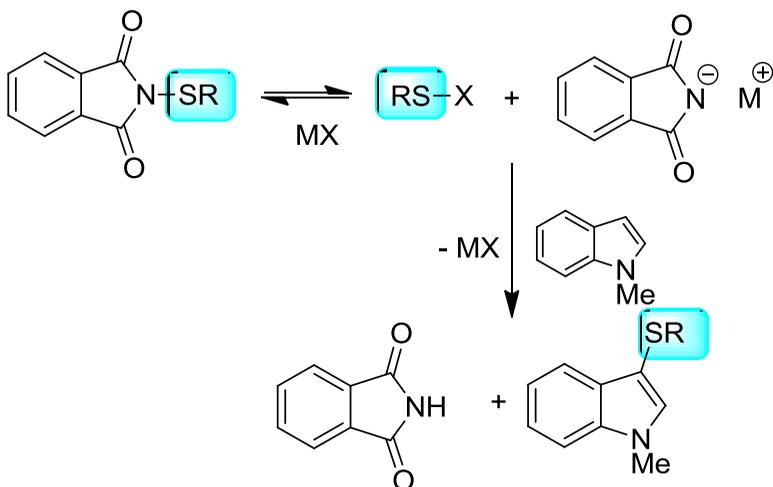
Figura 8: 3- sulfenil-indóis com atividade biológica

Devido ao grande potencial biológico registrado nas últimas décadas para indóis funcionalizados, várias metodologias sintéticas vêm sendo desenvolvidas para a construção de indóis contendo calcogênios. Em 2006 Tudge e colaboradores propuseram um protocolo para a sulfenilação de indóis utilizando *N*-tioftalimidas como reagente de transferência de enxofre,⁴⁶. A reação foi conduzida por um período de 1 - 72 horas, utilizando $MgBr_2$ como catalisador e DMF como solvente. Através dessa metodologia, os produtos **25** foram obtidos em bons rendimentos, conforme mostrado no Esquema 7.



Esquema 7 : Geração de 3- sulfenil-indóis a partir de N-tioftalimida.

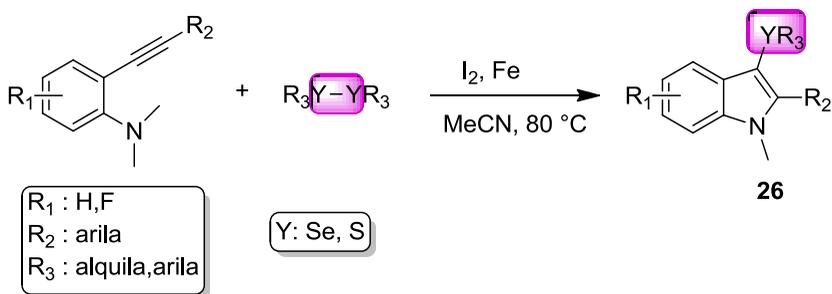
O mecanismo proposto pelos autores (Esquema 8) mostra que quantidades catalíticas do sal de halogênio reagem com a *N*-tioftalimida para produzir o intermediário haleto de sulfenila. Este, em seguida, reage com o indol para produzir o produto indol funcionalizado na posição 3 com o grupo organoenxofre.



Esquema 8: Mecanismo proposto para geração de 3-sulfenil-indóis por reação com *N*-tioftalimida

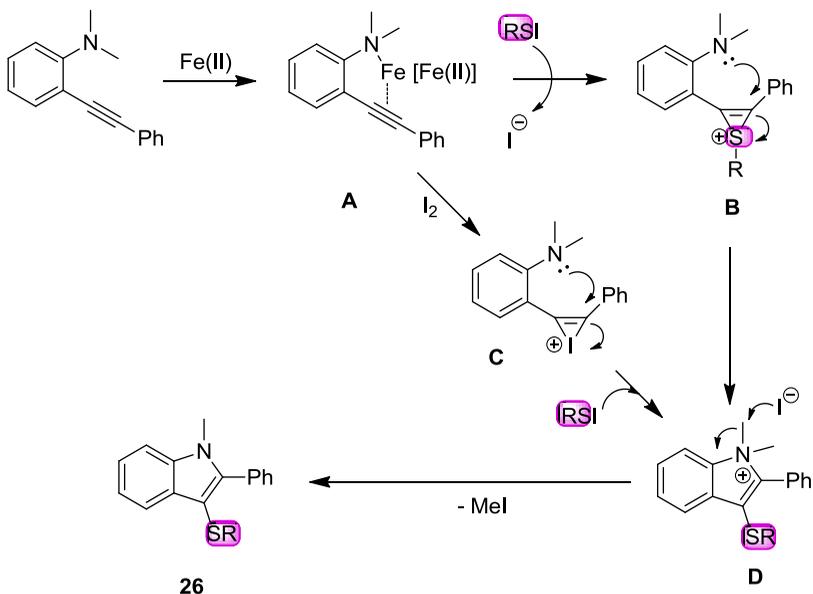
Alguns exemplos bem sucedidos de formação de 3-sulfenil e selenil-indóis são descritos através de reações de ciclização a partir de o-

alquinil-benzanaminas. Em 2011, Zhang e colaboradores desenvolveram uma metodologia simples e direta para a síntese de 3-sulfenil-indóis, a partir da anelação eletrofílica de 2-alquinilanilinas com diferentes dissulfetos e disselenetos na presença de I_2 e Fe (Esquema 9).¹⁶ A reação leva aos produtos desejados **26**, com rendimentos de moderados a excelentes.



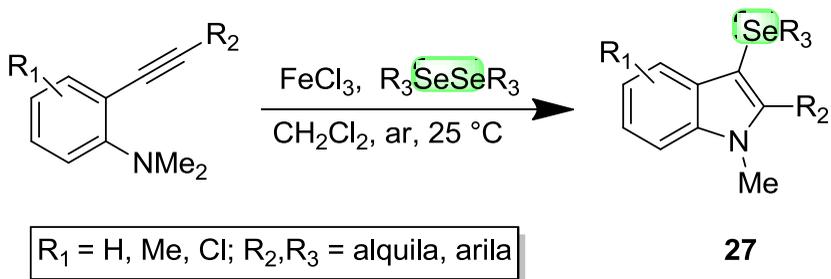
Esquema 9: Preparação de calcogenil-indóis a partir da ciclização de alquinil-benzanaminas

Segundo os autores, a elucidação do mecanismo foi realizada através de experimentos de controle em CG-MS, onde foi possível observar a espécie PhSI proveniente da reação entre o dissulfeto e iodo molecular. Duas possíveis rotas são propostas (Esquema 10) para formação do intermediário chave **D**. Na primeira etapa, comum para as duas rotas, ocorre a complexação do Fe ou Fe (II) com o alcino para gerar o intermediário **A**. A partir deste intermediário, na rota A, os autores propõem a adição eletrofílica do RSI para levar à formação de **B**. Este, por sua vez, sofre uma reação de anelação levando ao intermediário **D**. Na rota B, o intermediário **A** sofre uma adição eletrofílica de I_2 na ligação $C \equiv C$ levando, ao intermediário cíclico **C**, seguido por adição de PhSI resultando em **D**. A partir daí, a eliminação de um grupo metila, leva à formação do produto desejado **26**.



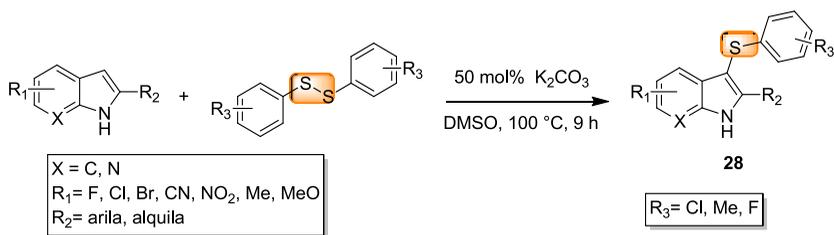
Esquema 10: Mecanismo proposto para formação de 3- sulfenil-indos 26 a partir da ciclização de o-alkinil-benzanaminas na presença de Fe e I₂

Utilizando a mesma estratégia sintética, Zeni e colaboradores descreveram em 2013, a ciclização intramolecular de o-alkinil anilinas promovida por FeCl₃ e disseleneto de diorganoíla (Esquema 11) para preparação de 3-selenil-indóis.⁴⁷ Essa metodologia mostrou-se eficiente na obtenção de uma série de selenil-indóis com rendimentos de 36 – 81% em um tempo reacional de 24 horas à temperatura ambiente. Os autores acreditam que o mecanismo dessa reação depende da presença concomitante de FeCl₃ e do disseleneto de diorganoíla, porém um extenso estudo ainda se faz necessário.



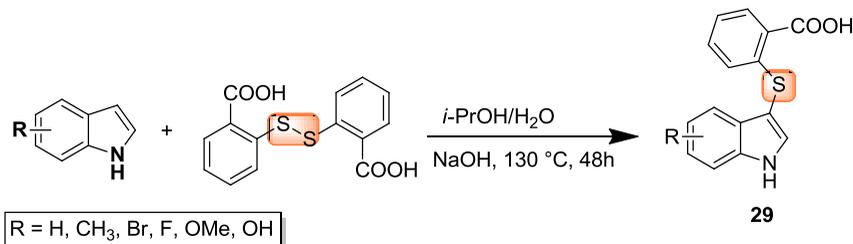
Esquema 11: Preparação de 3-selenil-indóis a partir a ciclização de o-alkinil anilinas promovida por FeCl₃.

Recentemente, Zhang e colaboradores desenvolveram uma simples e econômica metodologia para preparação de uma série de 3-sulfenil-indóis. De acordo com os autores, a base K₂CO₃ promove a sulfenilação direta de indóis na posição 3.⁴⁸ Neste protocolo, foram utilizados indóis livres de substituição na posição 1, produzindo assim uma ampla série de 3-sulfenil indóis. Nesse trabalho foi utilizado o solvente DMSO e a reação foi conduzida a 100 °C durante 9 horas. Os 3-sulfenil-indóis **28** foram obtidos com excelentes rendimentos.



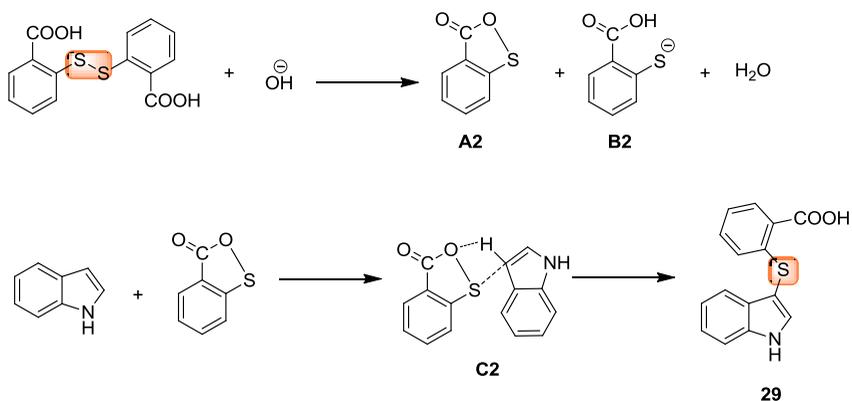
Esquema 12: Formação de 3-sulfenil-indóis utilizando K₂CO₃ e dissulfeto.

Com a finalidade de promover uma síntese ambientalmente mais amigável, Li e Zhou desenvolveram uma metodologia utilizando o ácido 2,2'-ditiosalicílico como agente de sulfenilação de indóis, em uma mistura de solventes isopropanol/água na proporção de 9:6.⁴⁹ A reação foi realizada por intermédio de uma base forte, NaOH, à 130 °C por 48h, com rendimentos de moderados a bons.



Esquema 13: Preparação de 3-sulfenil-indóis a partir do ácido 2,2'-ditiosalícílico

Os autores propuseram um mecanismo (Esquema 14) via clivagem da ligação S-S do ácido 2,2'-ditiosalícílico por meio da ação do OH⁻. Neste método, a base reage com o ácido 2,2'-ditiosalícílico, para gerar a espécie ativa cíclica **A2** e a inativa **B2**. O intermediário **A2** atua como eletrófilo na reação subsequente com o indól para formar o intermediário **C2**. Este, uma vez, sofre um rearranjo fornecendo o produto desejado **29**.



Esquema 14: Mecanismo proposto para geração de indóis a partir do ácido 2,2'-ditiosalícílico

As metodologias aqui citadas são eficientes quanto à obtenção de compostos 3-calcogenil-indóis. Todavia, acredita-se que ainda se faz necessário um maior refinamento quanto ao impacto ambiental gerado, isto é, a necessidade do desenvolvimento de metodologias

ambientalmente mais amigáveis e que não produzam subprodutos, livre de solventes tóxicos e metais de transição.

2.5 A Química Verde e seus Princípios

Processos reacionais com abordagens ambientalmente adequadas, que reduzem o impacto no meio ambiente, vêm sendo o grande desafio das últimas décadas. Com o intuito de diminuir o impacto antropogênico e preservar a qualidade do planeta, em 1997 foi criado o “Instituto de Química Verde” (Green Chemistry Institute, GCI), e nesse mesmo ano a IUPAC realizou a sua primeira conferência internacional de química verde.⁵⁰

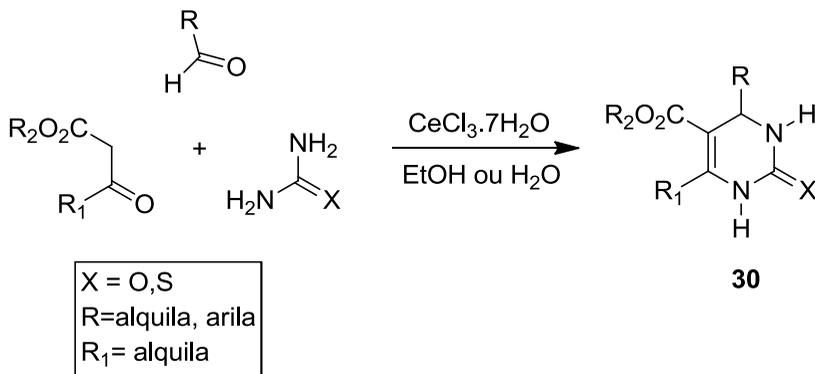
Frequentemente a atividade química é vista como antagonista ao desenvolvimento sustentável e que provoca a geração de resíduos. Com o intuito de buscar soluções que minimizem a produção de resíduos e tornar menor a geração de substâncias nocivas, Anastas, em colaboração com Warner, desenvolveu na década de 1990, um protocolo com algumas orientações, que ficou conhecido como os 12 princípios da química verde.⁵¹ São eles: I. Prevenção; II. Economia de átomos; III. Síntese de produtos menos perigosos; IV. Desenho de produtos seguros; V. Solventes e auxiliares mais seguros; VI. Busca pela eficiência de energia; VII. Uso de fontes renováveis de matéria-prima; VIII. Evitar a formação de derivados; IX. Catálise; X. Desenho para degradação; XI. Análise em tempo real para prevenção de poluição e XII. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes.

De um modo geral, os solventes estão no topo da lista de substâncias químicas prejudiciais ao meio ambiente, porque são utilizados em grandes quantidades e são geralmente líquidos voláteis, tóxicos e de difícil armazenagem.

Nos últimos anos, diversos trabalhos vêm sendo descritos em literatura abordando metodologias ambientalmente mais adequadas para a síntese de compostos organosênio, em especial procedimentos que envolvem a utilização de solventes alternativos. São tidos como solventes verdes: líquidos iônicos, glicerol, etanol e polietilenoglicol (PEG), etc.⁵²⁻⁵⁴ Tais solvente apresentam baixos níveis de toxicidade, fácil recuperação e reutilização e baixa geração de resíduos.

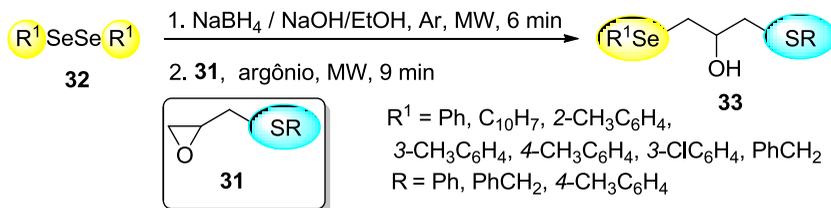
A utilização de etanol como solvente verde vem despertando interesse dos químicos nos últimos anos. Isso se deve pelo fato dele ser produzido a partir de recursos renováveis, não tóxico com potencial de substituir diversos solventes em processos industriais.⁵³ Diversas sínteses de compostos biologicamente ativo vem utilizando solventes

alternativos, principalmente de fontes renováveis. Um exemplo interessante é a síntese de di-hidropirimidonas, uma importante classe de compostos organoselênio com propriedades terapêuticas e farmacológicas.⁵⁵ A síntese das di-hidropirimidonas pode ser realizada por meio da reação de ciclo-condensação de Biginelli, empregando refluxo de etanol. Os produtos desejados **30** foram obtidos com 90 – 75% de rendimento.



Esquema 15: Formação de dihidropirimidona **30**, utilizando etanol como solvente.

Outro exemplo bem sucedido envolvendo o uso de etanol como solvente foi na preparação de gliceróis selenotioésteres.⁵⁶ Esta reação se deu a partir da abertura de tio-epóxidos **32** utilizando disselentos de diorganoíla **33** e NaBH₄ como agente redutor. Essa reação foi acelerada pela radiação de micro-ondas e os produtos foram obtidos em bons rendimentos.



Esquema 16: Preparação de glicerol selenotioéster **33**.

Apesar do crescente avanço do desenvolvimento de metodologias sintéticas sustentáveis, novos estudos ainda se fazem necessários para levar a novas rotas ambientalmente ainda amigáveis, em especial para obtenção de compostos com relevância biológica. Baseado na importância biológica desempenhada pelos compostos de selênio e no potencial farmacológico da estrutura do núcleo indólico, é de extrema relevância a conjugação dessas duas estruturas em novos compostos visando um sinergismo na atividade farmacológica. Assim, planejou-se nesse trabalho o desenvolvimento de uma metodologia eficiente e economicamente viável para a preparação de 3-selenil-indóis, visto que é uma classe de compostos com grande potencial biológico.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e Métodos

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operando em 200 e 400 MHz, respectivamente. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO } d^6$), empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multipletto, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2 Rotaevaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/h.

3.1.3 Determinação do Ponto de Fusão

Para medir o ponto de fusão dos compostos isolados, foi utilizado um aparelho digital Micro Química MQA PF – 301.

3.1.4 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais. O etanol foi utilizado sem prévia purificação, obtido de fonte comercial (Synth). Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; gel de Sílica60 GF254, de marca Merck, com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 μm de diâmetro.

Utilizou-se como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina, seguido de aquecimento a 110 °C.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna (CC), o material utilizado foi uma coluna de vidro, e como fase estacionária gel de sílica 0,04-0,063 *mesh* para CC flash. Como eluente foi utilizado um solvente (hexano), ou uma mistura de solventes adequados (hexano e acetato de etila)

3.2 Procedimentos Experimentais

3.2.1 Procedimento para a síntese dos disseletos 2a-2b-2c-2e.

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 300 mmol de magnésio. Posteriormente, adicionou-se 300 mL de THF e, lentamente, 300 mmol do brometo desejado. Com o auxílio de um funil de adição de sólido, adicionou-se 300 mmol de Se⁰ lentamente. Deixou-se o sistema reagir durante uma noite. Após esse íterim o sistema foi aberto e acrescentou-se uma solução saturada de NH₄Cl lentamente. Deixou-se o sistema oxidando por 4 horas e extraiu-se com acetato de etila. Combinou-se a fase orgânica, secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente. Realizou-se a recristalização dos disselenetos desejados com etanol.

3.2.2 Procedimento para a síntese do disseleneto 2g.

Em balão de uma boca de 500 mL, adicionou-se o ácido antranílico (2,74g; 20 mmol) e 31 mL de HCl 1M. Resfriou-se o sistema reacional 5 °C e lentamente adicionou-se uma solução de NaNO₂ (21 mmol em 18,5 mL de H₂O), mantendo a temperatura abaixo de 5 °C. A solução resultante foi agitada por 30 minutos. Paralelamente fundiu-se Se⁰ (44,1 mmol) e KOH (177,64 mmol) e resfriou-se a mistura até temperatura ambiente. Após a temperatura ambiente ser alcançada acrescentou-se água e o sistema foi resfriado até 0 °C. O sal de diazonio que foi previamente preparado foi basificado com uma solução saturada de acetato de sódio até pH 6. A mistura obtida entre Se⁰ e KOH foi adicionada gota a gota na solução neutralizada e depois permitiu-se que a reação voltasse a temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante uma noite. Após esse período a mistura foi filtrada com celite e a solução filtrada foi acidificada com HCl 6M. O precipitado formado foi separado por filtração e em seguida dissolvido em uma solução de NaOH 1M. A solução obtida foi extraída com CH₂Cl₂ e

pequenas quantidades de NaBH_4 . A fase aquosa foi tratada com HCl 6M e o produto separado por filtração e seco.

3.2.3 Procedimento para a síntese do líquido iônico [bmim] PF_6

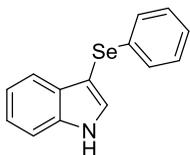
Em um balão de uma boca dissolveu-se o KPF_6 (11,25g; 61,1 mmol) e água (11 mL). Em seguida, acrescentou-se o [bmin]OMs. Agitou-se por 4 horas à temperatura ambiente. Após esse período separou-se as fases e adicionou-se à fase orgânica mais 0,01 equivalente (0,102g; 0,55mmol) de KPF_6 dissolvido em 2 mL de água e acrescentou-se 30 mL de CH_2Cl_2 . Agitou-se a mistura resultante por 5 minutos. Em seguida, separou-se a fase orgânica, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se para obter o produto.

3.2.4 Procedimento para a síntese do líquido iônico [bmim]Br

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de um condensador de refluxo, misturou-se N-metilimidazol (4,0 mL; 50 mmol) e acetonitrila (25 mL). Em seguida, adicionou-se o brometo de n-butila (7,0 mL; 65 mL) e o sistema reacional foi mantido por 24 horas em agitação sob refluxo. Posteriormente, o conteúdo do sistema foi transferido para um balão de uma boca e o solvente foi removido em rota-evaporador. O óleo residual foi levado ao vácuo por 48 horas para a remoção do excesso de n-BU Br .

3.2.5 Procedimento Geral para a síntese dos 3-selenil-indóis.

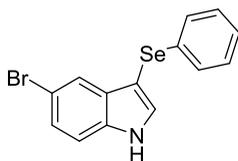
Em um balão de uma boca de 10 mL, munido de condensador de refluxo adicionou-se 0,50 mmol do indól desejado, 0,375 mmol do disseleneto apropriado, 0,10 mmol de K_2CO_3 e 1 mL de etanol. A mistura reacional foi mantida a 60 °C durante 2 horas. Após esse período foi adicionado CH_2Cl_2 ao sistema reacional e em seguida filtrou-se e evaporou-se o solvente. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando uma mistura adequada de solventes (hexano e acetato de etila). Os dados espectrais foram os seguintes:



3-fenilselenil-1H-indol (**3a**): Rendimento: 99%; sólido branco P.F = 134,7-137,6 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz,) δ = 8,34 (sl, 1H); 7,63 (d, J = 7,9, 1H); 7,43–7,38 (m, 2H); 7,25–7,20 (m, 4H); 7,15–7,08 (m, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ = 136,33; 133,76; 131,18; 129,92; 128,91; 128,64; 125,57; 122,89; 120,81; 120,32; 111,33; 98,09.



5-metóxi-(3-fenilselenil)-1H-indol (**3b**): Rendimento isolado: 97 %; líquido amarelo viscoso. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,41 (sl, 1H); 7,40(d, J = 2,74 Hz, 1H); 7,25–7,20 (m, 3H); 7,13–7,06 (m, 4H); 6,89 (dd, J^1 = 2,34 Hz, J^2 = 8,99 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ = 155,07; 133,91; 131,87; 131,30; 130,74; 128,93; 128,47; 125,51; 113,42; 112,21; 101,53; 97,55; 55,78.

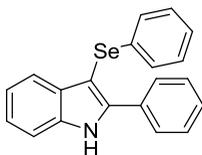


5-bromo-(3-fenilselenil)-1H-indol (**3c**): Rendimento: 75 %; sólido branco P.F= 107- 109 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,39 (sl, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,33–7,09 (m, 7H).; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ = 134,92; 133,28; 132,41; 131,74; 129,02; 128,61; 125,79; 114,22; 112,89; 97,56.

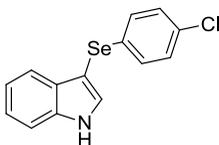


1H-indol-(3-fenilselenil)-5-carboxilato de metila (**3d**): Rendimento: 95 %; sólido branco P.F = 163-164,5 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)) δ = 8,75 (sl, 1H); 8,40 (m, 1H); 7,95 (d, J = 8,60 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 2,34 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,60 Hz, 1H); 7,26–7,22 (m, 3H); 7,16–7,10 (m, 2H); 3,94 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 ,

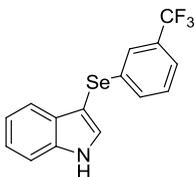
50 MHz) $\delta = 167,85; 138,99; 133,42; 132,59; 129,74; 129,03; 128,78; 125,82; 124,40; 123,24; 123,16; 111,20; 99,98; 51,93.$



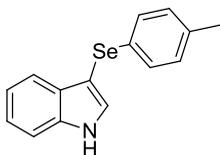
2-fenil-(3-fenilselenil)- 1H-indol (**3e**): Rendimento: 61 %; líquido amarelo viscoso. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta = 8,51$ (sl, 1H); 7,65–7,63 (m, 3H); 7,38–7,30 (m, 3H); 7,24–7,02 (m, 8H). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 142,03; 136,00; 134,00; 131,94; 131,87; 128,98; 128,49; 128,44; 128,12; 125,33; 123,13; 128,98; 120,75; 111,02; 95,92.$



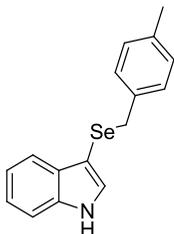
3-(*p*-clorofenilselenil)-1H-indol (**4b**): Rendimento: 99 %; sólido branco; P.F = 116,8-119,3 °C ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,38$ (sl, 1H), 7,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,43–7,38 (m, 2H), 7,29–7,03 (m, 6H); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 136,40; 133,44; 132,02; 131,59; 131,19; 130,04; 128,97; 123,07; 120,99; 120,17; 111,42; 97,95.$



3-(3-trifluorometil)fenilselenenil)-1H-indol (**4c**): Rendimento: 99 %; sólido amarelo; P.F = 75,2-77,4 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,33$ (sl, 1H); 7,59 (d, $J = 8,21$, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,39–7,36 (m, 2H); 7,31–7,23 (m, 3H); 7,19–7,10 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 136,33; 135,17; 131,67; 131,51; 129,54; 129,17; 125,00; 124,95; 123,11; 122,35; 122,31; 121,04; 119,99; 111,52; 97,03.$



3-(*p*-toluilselenil)-1H-indol (**4e**): Rendimento: 89 %; sólido amarelo; P.F = 75,2-77,4 °C. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,34 (sl, 1H); 7,71–6,98 (m, 9H); 2,28 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 136,45; 135,64; 130,96; 129,86; 129,83; 129,73; 129,00; 122,76; 120,70; 120,25; 111,29; 98,39; 20,84.



3-(benzilselenil)-1H-indol (**4f**): Rendimento: 25 %. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,17 (sl, 1H); 7,63 (d, J =, 7,34 Hz, 1 H); 7,27 – 7,05 (m, 8H); 6,95 – 6,88 (m, 1H); 3,77 (s, 2H); 2,21 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 136,63; 136,17; 130,88; 130,50; 129,87; 128,63; 126,38; 122,53; 120,40; 120,16; 111,19; 98,42; 31,99; 21,07.



2-((1H-indol-3-selenil) ácido benzoico (**4g**): Rendimento: 25 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ = 11,63 (s, 1H); 7,90 (m, 2 H); 7,67 – 7,04 (m, 7H); 6,71 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d^6) δ = 168,05 ; 140,09; 136,98; 133,33; 132,45; 131,35; 129,88; 127,99; 127,76; 124,75; 122,08; 120,09; 119,15; 112,20 ; 96,55.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será discutida a escolha do método de síntese utilizado. Em seguida a síntese de diferentes 3-selenil-indóis, bem como a proposta mecanística para formação do mesmo.

4.1 Estudo das condições Reacionais para Síntese de 3-selenil-indóis

Com a intenção de determinar as condições ideais que mais se adequem aos princípios da química verde, inicialmente foi realizado um estudo sistemático para encontrar as melhores condições reacionais para síntese de 3-selenil indóis **3a**, variando-se diversos parâmetros, tais como solvente de reação, tempo, temperatura, base e estequiometria dos reagentes (Tabela 1). Assim, elegeu-se a reação entre o indól **1a** e o disseleneto de difenila **2a** na presença da base K_2CO_3 como sistema inicial para avaliação dos parâmetros reacionais. Na Tabela 1 estão dispostos os resultados obtidos na variação dos parâmetros do meio reacional com os respectivos rendimentos.

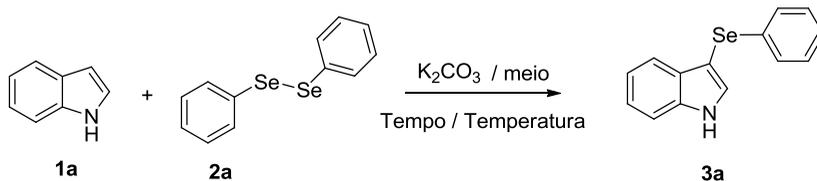


Tabela 1: Determinação das condições reacionais.^a

<i>Entrada</i>	<i>Meio</i>	<i>Temperatura</i> (°C)	<i>Tempo</i> (h)	<i>Rendimento</i> (%) ^b
1	[bmim]PF ₆	100	14	83
2	[bmim]Br	100	14	75
3	EtOH	40	14	95
4	PEG-400	100	14	99/98 ^c

Continua

Continuação

5	Glicerol	100	14	47
6	--	100	14	25
7	PEG400/Ultrassom	T.A	3	61
8	EtOH	T.A	24	99
9	EtOH	60	3,5	99
10	EtOH/Ultrassom	T.A	2	75

^a Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 0,5 mmol **2a**; K₂CO₃ 0,25 mmol ;

^b Rendimento isolado; ^c PEG-400 recuperado.

A primeira reação avaliada foi empregando o uso de líquido iônico, pois este proporciona um meio reacional não-coordenante e ao mesmo tempo altamente solvatante. Além disso, estes compostos são ambientalmente adequados, pois proporcionam uma diminuição na geração de resíduos devido apresentarem uma alta taxa de reciclabilidade e baixa pressão de vapor.⁵⁷ Na entrada 1, foi utilizado o líquido iônico [bmim]PF₆, fornecendo o produto **3a** com um rendimento de 83%. Posteriormente foi utilizado o líquido iônico [bmim]Br, que resultou em uma ligeira diminuição no rendimento, 75%, mostrando assim que o contra íon do líquido iônico influencia na formação do produto 3-sufenil indol.

Ao realizar o teste com etanol em uma temperatura de 40°C (entrada 3), o rendimento foi de 95%, que nos animou para continuar desenvolvendo com entusiasmo essa reação. O meio reacional alcoólico também foi explorado na entrada 8, onde a reação foi conduzida à temperatura ambiente durante 24 horas, fornecendo um rendimento de 99%. Na entrada 9 aumentou-se a temperatura para 60 °C por 3 horas e meia e o rendimento se manteve em patamar quantitativo (99%). Em outro estudo, realizou-se essa mesma reação em etanol sob irradiação de ultrassom (entrada 10) obtendo-se o produto com rendimento de 75%, mesmo deixando a reação sob essa condição por 1 ou 2 horas.

O polímero PEG-400 também foi testado como meio reacional, entrada 4, a uma temperatura de 100 °C. Após 14 horas de reação o produto **3a** foi obtido com 99% de rendimento. Em um teste de reciclagem, reutilizando o solvente em uma segunda reação, observou-se que o produto desejado foi obtido em 98% de rendimento, mostrando

que esse solvente tem potencial de ser utilizado nesse tipo de transformação. Em outro teste exploratório, tentou-se diminuir esse tempo reacional submetendo essa reação sob irradiação de ultrassom (entrada 7), no entanto o rendimento do produto foi de apenas 61% em 3 horas de reação à temperatura ambiente, mostrando que foi viável essa tentativa.

A reação também foi avaliada sem o uso de qualquer solvente, entrada 6, á 100 °C, porém o produto foi obtido com somente 25% de rendimento. Por fim, testou-se, também, glicerol como solvente (entrada 5) por ser considerado ambientalmente amigável, contudo a reação forneceu apenas 47% de rendimento.

Escolheu-se o etanol como solvente, devido a alto rendimento proporcionado e por se tratar de um solvente ambientalmente adequado e proveniente de fonte renovável importante.

De posse da escolha do solvente, passou-se a realizar estudos visando determinar o tempo ideal para esta reação, bem como a temperatura mais apropriada (Tabela 2).

A Tabela 2 mostra que ao realizar a reação em 1 hora (entrada 1) o rendimento obtido do produto **3a** foi de 63%. A influência do tempo de reação fica evidente na entrada 2, quando em 2 horas de reação o rendimento aumentou significativamente para 96%. Em 3 e 3,5 horas de reação (entrada 3 e 4) o rendimento obtido foi 99%, entretanto elegeram-se 2 horas como o tempo reacional mais apropriado, pois o ligeiro acréscimo no rendimento não compensa um tempo de reação maior, devido a demanda de energia dispensada no sistema.

Dando continuidade ao estabelecimento da melhor condição reacional, passou-se a avaliar a temperatura mais adequada.

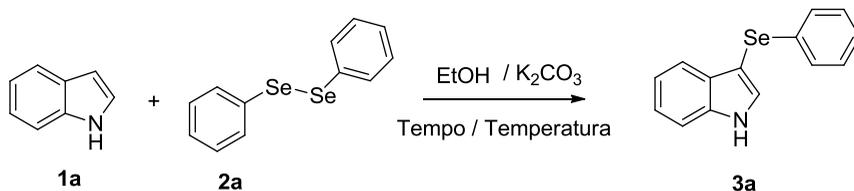


Tabela 2: Otimização do tempo e temperatura para formação do 3-selenil indól (**3a**).^a

<i>Entrada</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Tempo (h)</i>	<i>Rendimento (%)^b</i>
1	60	1	63
2	60	2	96
3	60	3	99
4	60	3,5	99
5	T.A	2	31
6	40	2	56
7	80	2	97 ^c

^a Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 0,5 mmol **2a**; K_2CO_3 , 0,25 mmol; EtOH 1 mL. ^b Rendimento isolado; ^c Condição de refluxo.

Realizaram-se os testes com quatro diferentes temperaturas: temperatura ambiente, 40 °C, 60 °C e 80 °C. Na entrada 5, a reação foi conduzida à temperatura ambiente e o rendimento observado foi de 31% o que mostra a necessidade da utilização de aquecimento do sistema. Quando elevou-se a temperatura a 40 °C (entrada 6) o produto **3a** foi obtido com 56% de rendimento e com uma temperatura de 60 °C observou-se 96% de rendimento, estabelecendo essa como a temperatura ideal uma vez que em 80°C o rendimento obtido teve um pequeno acréscimo para 97%.

A influência da base foi avaliada (Tabela 3) utilizando diferentes bases.

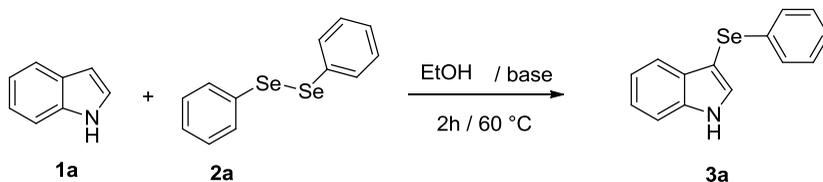


Tabela 3: Avaliação da base para formação do 3-selenil indól (**3a**).^a

<i>Entrada</i>	<i>base</i>	<i>Rendimento(%)^b</i>
1	-	Não reagiu
2	K ₂ CO ₃	96
3	KOH	99
4	Na ₂ CO ₃	2
5	Et ₃ N	traços
6	Cs ₂ CO ₃	99

^a Condição reacional: 0,5 mmol **1a**; 0,5 mmol **2a**; base 0,25 mmol; EtOH 1 mL ;^bRendimento isolado

Com o objetivo de avaliar a importância do meio alcalino para a formação do produto **3a** realizou-se a reação sem a presença de base e não se observou a formação do produto e os materiais de partida foram recuperados. Esse resultado mostra que é primordial a participação da base para que a reação ocorra. A entrada 2 mostra que com K₂CO₃ o produto foi obtido com 96% de rendimento, entretanto quando o cátion foi substituído e Na₂CO₃ (entrada 4) foi utilizado o rendimento diminuiu drasticamente para 2%.

Em um meio fortemente alcalino como KOH (entrada 3), o rendimento obtido foi de 99% e em meio moderadamente básico, como Cs₂CO₃, o rendimento também foi de 99%. Por outro lado, quando trietilamina, uma base orgânica, foi empregada (entrada 5), o produto foi obtido em quantidades de traços. Baseado nos resultados obtidos conclui-se que a base mais apropriada é o K₂CO₃, por promover a formação do produto **3a** em bons rendimentos e, principalmente, por ser uma base facilmente acessível, de potencia moderada e de baixo custo.

Um importante parâmetro a ser determinado é a estequiometria dos reagentes, uma vez que se procura estabelecer uma metodologia

ambientalmente mais amigável possível, com conseqüente minimização das quantidades dos reagentes. Na tabela 4 estão os resultados obtidos na variação da quantidade de base, K_2CO_3 e do disseleneto (**2a**).

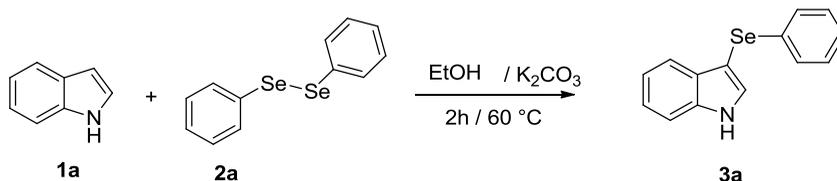


Tabela 4: Estudo da estequiometria dos reagentes para formação do 3-selenil indól (**3a**).

<i>Entrada</i>	<i>Disseleneto (2a)^a</i>	<i>K_2CO_3^a</i>	<i>Rendimento (%)^b</i>
1	2	0,5	96
2	2	0,2	96
3	2	0,1	66
4	1,5	0,2	99
5	1	0,2	68

^aequivalente em relação ao indól; ^b Rendimento isolado

Inicialmente fixou-se a quantidade de indol e disseleneto e variou-se a quantidade de base utilizada. Quando uma quantidade sub estequiométrica de base foi utilizada, 0,5 equivalente (entrada 1) o rendimento observado foi de 96% o mesmo rendimento se manteve quando 0,2 equivalente (entrada 2) foi empregado, mostrando assim que a base atua de forma catalítica no sistema. A redução da base para 0,1 equivalente (entrada 3) diminuiu significativamente para 66%. Dessa forma fixou-se 0,2 equivalente (20%) como quantidade apropriada de base.

A quantidade de disseleneto (**2a**) foi variada, visto que cada molécula do disseleneto gera 2 equivalente da espécie “PhSe” e a melhor condição encontrada foi a de 1 equivalente de indol (**1a**) para 1,5 equivalente de disseleneto (**2a**), que propiciou um rendimento de 99%

(entrada 4). O aumento da quantidade de disseleneto (entrada 2) gerou um pequeno decréscimo no rendimento para 96%. Uma significativa redução no rendimento ocorreu quando a reação se procedeu com 1 equivalente de ambos reagentes (entrada 5).

Uma vez estabelecida a melhor condição reacional, partiu-se para a variação dos indóis e disselenetos com diferentes grupos funcionais, a fim de examinar a abrangência e as limitações do método desenvolvido.

4.2 Variação dos Substratos

Realizaram-se diversas reações entre o disseleneto **2a** e inúmeros indóis com diferentes grupos funcionais a fim de obter uma série de 3- selenil-indóis com uma gama de funcionalidade, assim como avaliar o método desenvolvido. Os resultados obtidos para a variação do indol estão dispostos na Tabela 5.

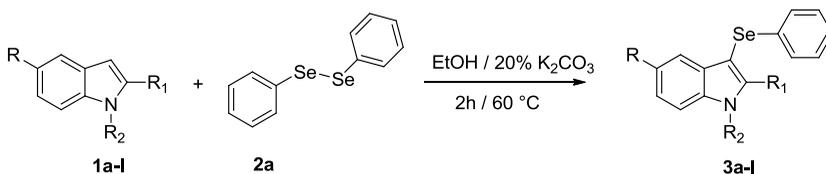
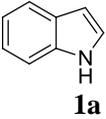
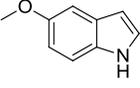
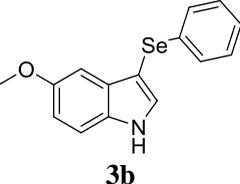
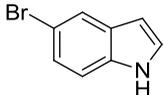
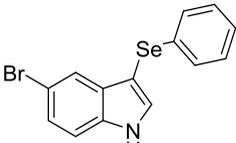
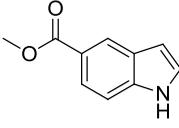
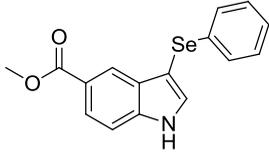
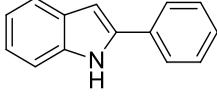
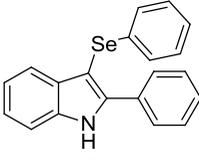
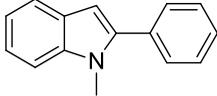
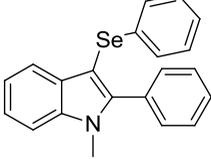


Tabela 5: Variação dos indóis.^a

Entrada	Indol	Produto	Rendimento (%) ^b
1	 1a	 3a	99
2	 1b	 3b	97

Continua

Continuação

3	 1c	 3c	75
4	 1d	 3d	95
5	 1e	 3e	61
6	 1f	 3f	0

^a Condição reacional: 0,5 mmol **1a-f**; 0,375 mmol **2a**; base 0,10 mmol; EtOH 1 mL; ^b Rendimento isolado

Com base na Tabela 5, pode-se destacar que, tanto grupos doadores quanto retiradores de densidade eletrônica foram efetivos no processo sintético, permitindo a síntese de uma gama de diferentes 3-selenil-indóis. Pode-se observar que nas entradas 1,2 e 4 os produtos

foram obtidos com um excelente rendimento, tanto para um grupo doador de elétrons (entrada 2, rendimento 97%) como para um grupo retirador de elétrons (entrada 4, rendimento 95%). No entanto pode-se verificar que quando a reação foi realizada com 5-bromo indol o rendimento do produto **3c** teve um pequeno decréscimo. Com base nos resultados obtidos não se pode estabelecer uma correlação com a reatividade de grupos doadores e retiradores de elétrons. Tendo como base outros trabalhos publicados na literatura para síntese de 3- sulfenil indóis não se pode inferir de que maneira grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica interferem na reatividade do sistema.

Quando a posição dois foi substituída por um grupo fenila (entrada 5) observou-se uma significativa diminuição do rendimento para 61%. Uma explicação plausível para a diminuição desse reatividade poderia ser atribuída pela ausência da participação do par de elétrons da ligação N-H no aumento da densidade eletrônica da ligação dupla C-C para atacar o disseleneto de difenila **3a**, diminuindo assim a reatividade do sistema.

A substituição do hidrogênio pelo grupo metila ligado ao nitrogênio (entrada 6) também não levou à formação do produto **3f** e os materiais de partida foram recuperados. Assim, conclui-se que essa posição não deve estar bloqueada com substituintes.

Com o propósito de verificar a influência do reagente disseleneto de diorganoíla, manteve-se fixo o indol e realizou-se a reação com diferentes disselenetos, com diferentes grupos funcionais, conforme a Tabela 6.

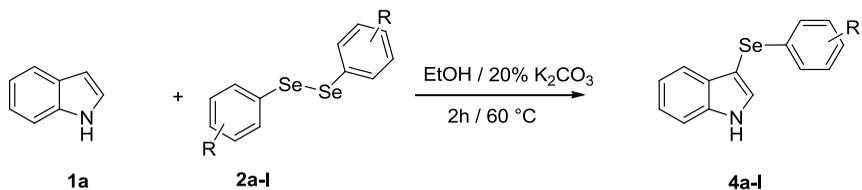
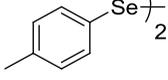
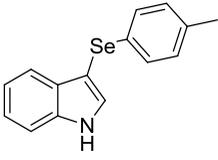
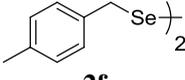
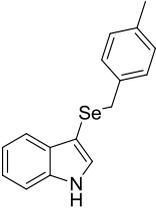
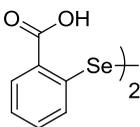


Tabela 6: Variação dos disselenetos.^a

Entrada	Disseleneto	Produto	Rendimento (%) ^b
1	<p>2b</p>	<p>4b</p>	99
2	<p>2c</p>	<p>4c</p>	99
3	<p>2d</p>	<p>4d</p>	Traços

Continua

Continuação

4	 <p>2e</p>	 <p>4e</p>	89
5	 <p>2f</p>	 <p>4f</p>	25
6	 <p>2g</p>	 <p>4g</p>	21 ^c

^a Condição reacional: 0,5 mmol **1a-g**; 0,375 mmol **2a**; base 0,10 mmol; EtOH 1 mL; ^b Rendimento isolado; ^c 48 horas.

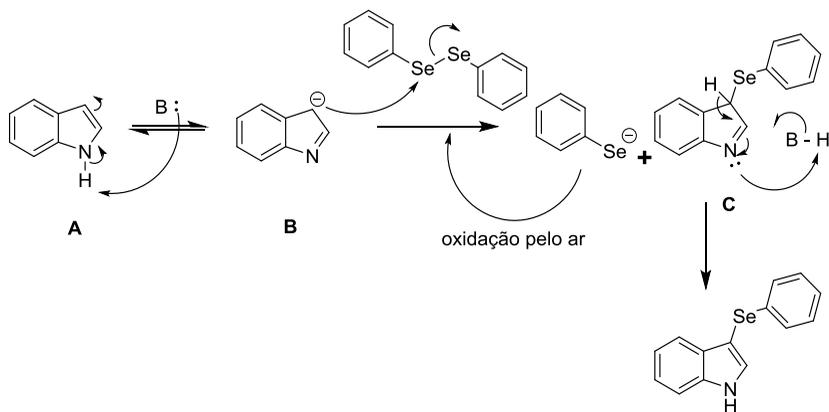
A metodologia desenvolvida mostrou-se eficiente na preparação de 3-selenil indóis com diferentes disselenetos. Observou-se que há uma tendência na influência de grupos doadores e retiradores de elétrons na reatividade do sistema. Quando utilizou-se disselenetos com grupos retiradores de elétrons (entrada 1 e 2), o rendimento obtido foi de 99%. Uma possível explicação para a maior reatividade de disselenetos contendo grupos que retiram densidade eletrônica está no enfraquecimento da ligação Se-Se por parte desses grupos, facilitando a quebra dessa ligação. Além disso, a retirada de elétrons deve aumentar a eletrofilicidade do átomo de selênio, facilitando o ataque o carbono 3 do indol.

O efeito contrário é observado com grupos eletro-doadores. O fortalecimento da ligação Se-Se, tornou o sistema menos reativo e o rendimento obtido do produto quando utilizado o disseleneto **2e** teve um ligeiro decréscimo para 89%. Entretanto, mais exemplos utilizando grupos doadores de elétrons devem ser feitos para se estabelecer uma ordem correlata.

Uma menor reatividade também foi observada quando foi utilizado o disseleneto butílico **2d** (entrada 3) apenas traços do produto foi observado. Essa reatividade reduzida de disselenetos alquílicos é bastante reportada na literatura. O disseleneto benzílico também não foi um substrato eficiente nessa metodologia, uma vez que o produto correspondente foi obtido com um rendimento de apenas 25%.

Aplicando a metodologia desenvolvida para um substrato com uma maior funcionalidade, como o disseleneto **2g**, o produto foi obtido com um rendimento de 21% em 48 horas de reação. É importante ressaltar que este é um substrato desafiador e que não há precedentes na formação do produto **4g**.

Baseado em reações análogas descritas na literatura, bem como nos resultados obtidos, propõem-se que a reação deva ocorrer conforme mostrado no Esquema 17.



Esquema 17: Mecanismo proposto para formação de 3-selenil indóis.

Inicialmente, ocorreria a remoção do próton ligado ao nitrogênio do indol (**A**), gerando a espécie nucleofílica (**B**). Esta por sua vez, atacaria o átomo de selênio do disseleneto, fazendo com que a ligação Se-Se rompesse, eliminando um ânion selenolato conduzindo à

formação do intermediário **C**. Os ânions selenolatos seriam oxidados pelo ar para formar novas moléculas de disselenetos. Na última etapa, a aromaticidade do sistema seria restabelecida, assim como a regeneração da base, levando à formação do produto final **D**.

A classe de produtos 3-selenil indóis obtida são estáveis quando armazenados sob refrigeração e suas estruturas foram confirmadas através de análises de RMN de ^1H e ^{13}C .

A título de exemplo, serão discutidos, a seguir, os espectros de ^1H e ^{13}C do composto **3b** como representantes dessa classe de compostos. A Figura 9 apresenta o espectro de RMN de ^1H , obtido na frequência de 400 MHz, utilizando CDCl_3 como solvente.

Figura 9: Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHz.

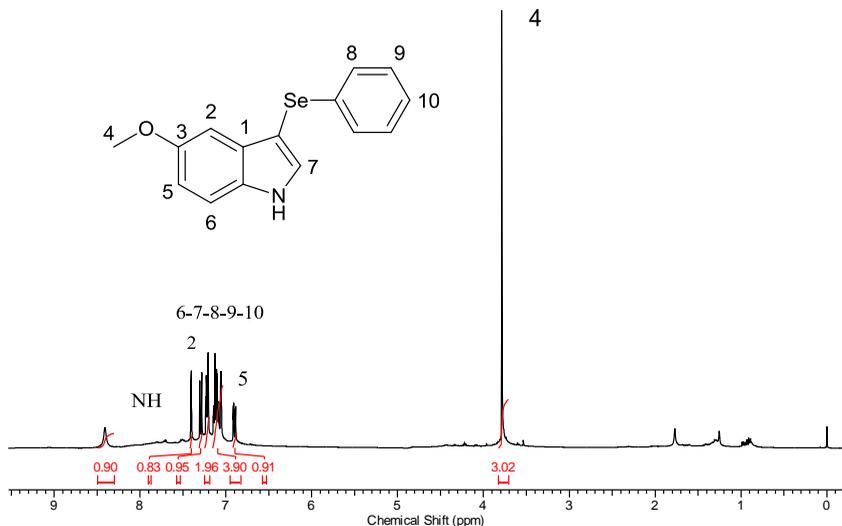
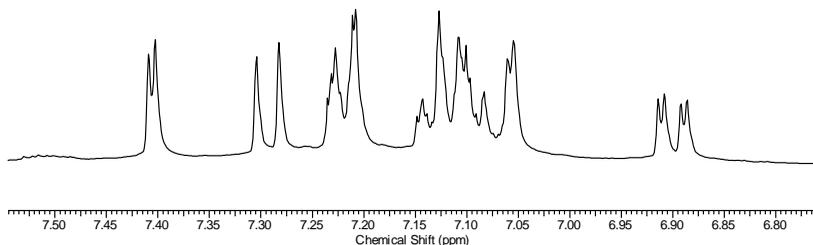


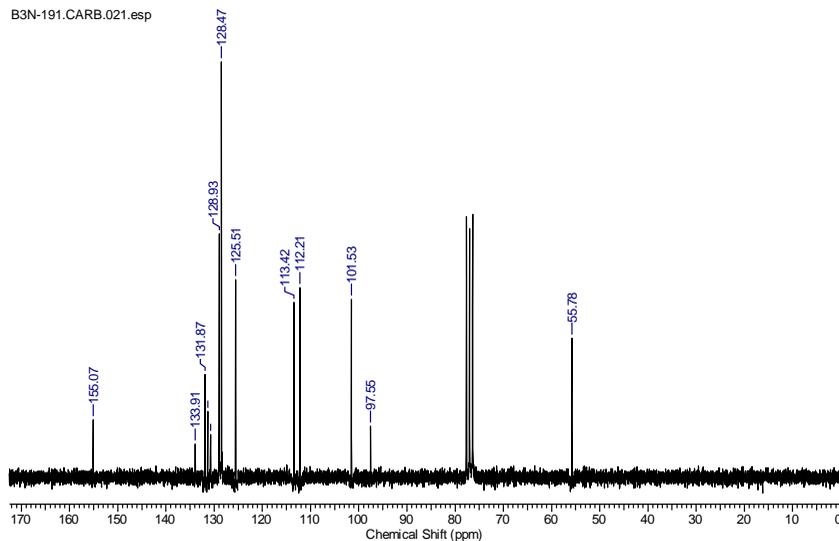
Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto **3b** região aromática ampliada.



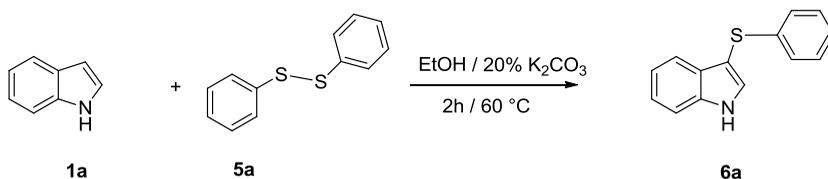
No espectro de RMN de ^1H pode-se observar os 13 hidrogênios pertencentes ao composto **3b**. Em 8,41 ppm encontra-se um singlete largo relativo ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio. Na região de 7,40 ppm visualiza-se um dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ($J = 2,74$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono 2. Em 6,60 ppm encontra-se um duplo dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ($J^1 = 2,34$ Hz e $J^2 = 8,99$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono 5. Na região que compreende 7,30 à 7,06 ppm observa-se um multiplete com integral relativa a 7 hidrogênios, referentes aos demais hidrogênios aromáticos. Em 3,79 ppm pode-se visualizar um singlete com integral para 3 hidrogênios referente aos hidrogênios ligados ao CH_3 da metoxila.

Na Figura 11 esta representado o espectro de ^{13}C do composto **3b**. Pode-se observar no espectro todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando assim 13 sinais. Em 155,07 ppm observa-se o sinal referente ao carbono quartenário 3. Na região que compreende entre 133,91 e 97,55 ppm encontram-se os demais sinais referentes aos outros carbonos aromáticos. Em 55,78 ppm visualiza-se o sinal referente ao carbono da metila.

Figura 11: Espectro de RMN 13C do composto 3b em CDCl₃ a 50 MHz.



Com o intuito de ampliar a metodologia desenvolvida para a geração de 3-sulfenil-indóis, realizou-se a reação entre o indol **1a** e o dissulfeto **5a**, conforme o Esquema 18. Entretanto, o produto **6a** foi obtido em rendimento muito baixo (quantidade traço).



Esquema 18: Geração de 3-sufenil-indóis a partir da metodologia desenvolvida

Visto que a ligação S-S possui uma energia de ligação maior quando comparada com a ligação Se-Se (ligação disseleneto: 172 kJmol^{-1} , ligação dissulfeto: 240 kJmol^{-1})⁵⁸, partiu-se para utilização de um meio alcalino mais forte na tentativa de se aumentar o rendimento. A base escolhida foi NaOH, utilizada em quantidade catalítica, 20%, e a

reação conduzida por 14 horas. Nessas condições obteve-se o produto **6a** em 51% de rendimento.

5 Conclusões, Considerações Finais e Perspectivas

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e analisando-se os resultados obtidos, algumas considerações finais podem ser feitas frente à metodologia desenvolvida.

Desenvolveu-se uma nova metodologia ambientalmente adequada para obtenção de 3-selenil-indóis, utilizando um solvente de fonte renovável, etanol e uma base relativamente fraca, de baixo custo em quantidade catalítica, K_2CO_3 . Essa metodologia permitiu a obtenção de 3-selenil-indóis diferentemente substituídos, de moderados a excelentes rendimentos

Com base nos resultados obtidos, foi possível propor um mecanismo plausível para transformação do indól e disseleneto em 3-selenil-indóis. É importante ressaltar que estudos adicionais, tais como utilização de micro-ondas.

Tentativas de aumento do escopo da metodologia desenvolvida foi realizada para formação de 3-sulfenil-indóis, contudo rendimentos moderados foram obtidos, sendo ainda que algumas modificações nas condições reacionais foram requeridas.

Por fim, cabe salientar que os resultados obtidos nessa dissertação, assim como resultados futuros adicionais, tem o potencial de ser submetido a uma revista internacional especializada de alto fator de impacto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Comasseto, J.V. Selenium and Tellurium Chemistry: Historical Background. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.21, n.11, p.2027-2031. 2010.
- 2 Short, M.D., *et al.* Characteristics of selenazolidine prodrugs of selenocysteine: Toxicity and glutathione peroxidase induction in V79 cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.46, n.15, Jul 17, p.3308-3313. 2003.
- 3 Andreesen, Jr e Ljungdah.Lg. Formate Dehydrogenase of *Clostridium-Thermoaceticum* - Incorporation of Selenium-75, and Effects of Selenite, Molybdate, and Tungstate on Enzyme. *Journal of Bacteriology*, v.116, n.2, p.867-873. 1973.
- 4 Huber, P.C., *et al.* Glutathione and related enzymes: Biological roles and importance in pathological processes. *Quimica Nova*, v.31, n.5, p.1170-1179. 2008.
- 5 Rotruck, J.T., *et al.* Selenium - Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science*, v.179, n.4073, p.588-590. 1973.
- 6 Nogueira, C.W., *et al.* Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. *Chemical Reviews*, v.104, n.12, Dec, p.6255-6285. 2004.
- 7 Walter, R. e Roy, J. Selenomethionine, a Potential Catalytic Antioxidant in Biological Systems. *Journal of Organic Chemistry*, v.36, n.17, p.2561-&. 1971.

- 8 Horton, D.A., *et al.* The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chemical Reviews*, v.103, n.3, Mar, p.893-930. 2003.
- 9 Vanhoutte, P.M. Serotonin: Beyond the Brain. *Acs Chemical Neuroscience*, v.4, n.1, Jan, p.26-27. 2013.
- 10 Deng, W.P., *et al.* Syntheses of beta,beta-difluorotryptamines. *Journal of Organic Chemistry*, v.68, n.7, Apr 4, p.2798-2802. 2003.
- 11 Zhou, N., *et al.* 3,4-Disubstituted indole acylsulfonamides: A novel series of potent and selective human EP(3) receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v.19, n.1, Jan 1, p.123-126. 2009.
- 12 Chao, W.R., *et al.* Computer-aided rational drug design: A novel agent (SR13668) designed to mimic the unique anticancer mechanisms of dietary indole-3-carbinol to block akt signaling. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.50, n.15, Jul 26, p.3412-3415. 2007.
- 13 Blobaum, A.L., *et al.* The 2'-Trifluoromethyl Analogue of Indomethacin Is a Potent and Selective COX-2 Inhibitor. *Acs Medicinal Chemistry Letters*, v.4, n.5, May, p.486-490. 2013.
- 14 Prasad, C.D., *et al.* Metal free sulfenylation and bis-sulfenylation of indoles: persulfate mediated synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v.11, n.46, Dec 14, p.8036-8040. 2013.

- 15 **Azeredo, J.B., et al.** A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chacogenyl-indoles Employing DMSO/I-2 as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. *Journal of Organic Chemistry*, v.79, n.9, May 2, p.4125-4130. 2014.
- 16 **Du, H.A., et al.** Iron-Facilitated Iodine-Mediated Electrophilic Annulation of N,N-Dimethyl-2-alkynylanilines with Disulfides or Diselenides. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v.353, n.14-15, Oct, p.2739-2748. 2011.
- 17 **Clark, L.C., et al.** Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin a randomized controlled trial - A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*, v.276, n.24, Dec 25, p.1957-1963. 1996.
- 18 **Flohe, L., et al.** Glutathione Peroxidase .5. Kinetic Mechanism. *Hoppe-Seylers Zeitschrift Fur Physiologische Chemie*, v.353, n.6, p.987-&. 1972.
- 19 **Turner, D.C. e Stadtman, T.C.** Purification of Protein Components of Clostridial Glycine Reductase System and Characterization of Protein a as a Selenoprotein. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v.154, n.1, p.366-381. 1973.
- 20 **Forstrom, J.W., et al.** Identification of Catalytic Site of Rat-Liver Glutathione Peroxidase as Selenocysteine. *Biochemistry*, v.17, n.13, p.2639-2644. 1978.

- 21 Halliwell, B. The Biological Effects of the Superoxide Radical and Its Products. *Clinical Respiratory Physiology-Bulletin Europeen De Physiopathologie Respiratoire*, v.17, p.21-28. 1981.
- 22 Parnham, M.J. e Kindt, S. A Novel Biologically-Active Organoselenium Compound .3. Effects of Pz-51 (Ebselen) on Glutathione-Peroxidase and Secretory Activities of Mouse Macrophages. *Biochemical Pharmacology*, v.33, n.20, p.3247-3250. 1984.
- 23 Alberto, E.E., *et al.* Catalytic Application of Selenium and Tellurium Compounds as Glutathione Peroxidase Enzyme Mimetics. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.21, n.11, p.2032-2041. 2010.
- 24 Rosa, R.M., *et al.* Facilitation of long-term object recognition memory by pretraining administration of diphenyl diselenide in mice. *Neuroscience Letters*, v.341, n.3, May 8, p.217-220. 2003.
- 25 Zade, S.S., *et al.* Convenient synthesis, characterization and GPx-like catalytic activity of novel ebselen derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, n.18, Sep 13, p.3857-3864. 2004.
- 26 Wilson, S.R., *et al.* Development of Synthetic Compounds with Glutathione-Peroxidase Activity. *Journal of the American Chemical Society*, v.111, n.15, Jul 19, p.5936-5939. 1989.
- 27 Freudendahl, D.M., *et al.* Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient

- Catalytic Reactions. *Angewandte Chemie-International Edition*, v.48, n.45, p.8409-8411. 2009.**
- 28 Godoi, M., et al. Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations. *Dalton Transactions*, v.40, n.43, p.11347-11355. 2011.**
- 29 Dowsland, J., et al. Convenient preparation of ytterbium(III) chalcogenolate complexes by insertion of ytterbium into chalcogen-chalcogen bonds. Application in the ring-opening of epoxides. *Tetrahedron Letters*, v.41, n.25, Jun 19, p.4923-4927. 2000.**
- 30 Liotta, D., et al. Phenyl Selenide Anion, a Superior Reagent for the Sn₂ Cleavage of Esters and Lactones. *Journal of Organic Chemistry*, v.46, n.13, p.2605-2610. 1981.**
- 31 Godoi, M., et al. Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation. *Green Chemistry*, v.14, n.2, p.456-460. 2012.**
- 32 Gay, R.M., et al. FeCl₃-Diorganyl Dichalcogenides Promoted Cyclization of 2-Alkynylanisoles to 3-Chalcogen Benzo[b]furans. *Journal of Organic Chemistry*, v.75, n.16, Aug 20, p.5701-5706. 2010.**
- 33 Thurow, S., et al. Glycerol/hypophosphorous acid: an efficient system solvent-reducing agent for the synthesis of 2-organylselanyl pyridines. *Tetrahedron Letters*, v.54, n.24, Jun 12, p.3215-3218. 2013.**

- 34 Braga, A.L., *et al.* Straightforward synthesis of non-natural selenium containing amino acid derivatives and peptides. *European Journal of Organic Chemistry*, n.20, Oct 14, p.4260-4264. 2005.
- 35 Perin, G., *et al.* Addition of chalcogenolate anions to terminal alkynes using microwave and solvent-free conditions: easy access to bis-organochalcogen alkenes. *Tetrahedron Letters*, v.47, n.6, Feb 6, p.935-938. 2006.
- 36 Bieber, L.W., *et al.* Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes. *Tetrahedron Letters*, v.45, n.13, Mar 22, p.2735-2737. 2004.
- 37 Sakai, A., *et al.* Evolution of enzymatic activities in the enolase superfamily: N-succinylamino acid racemase and a new pathway for the irreversible conversion of D- to L-amino acids. *Biochemistry*, v.45, n.14, Apr 11, p.4455-4462. 2006.
- 38 Gribble, G.W. Recent developments in indole ring synthesis-methodology and applications. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, n.7, p.1045-1075. 2000.
- 39 Humphrey, G.R. e Kuethe, J.T. Practical methodologies for the synthesis of indoles. *Chemical Reviews*, v.106, n.7, Jul 12, p.2875-2911. 2006.
- 40 La Regina, G., *et al.* Venting-while-Heating Microwave-Assisted Synthesis of 3-Arylthioindoles. *Acs Combinatorial Science*, v.14, n.4, Apr, p.258-262. 2012.

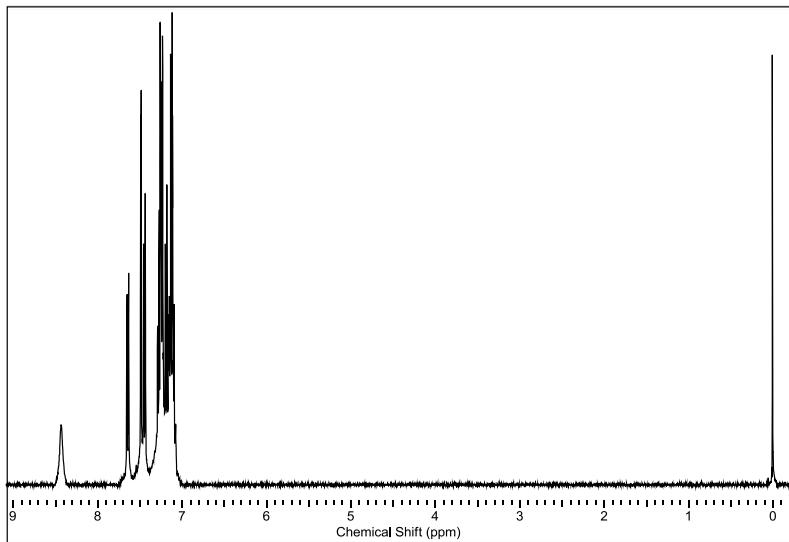
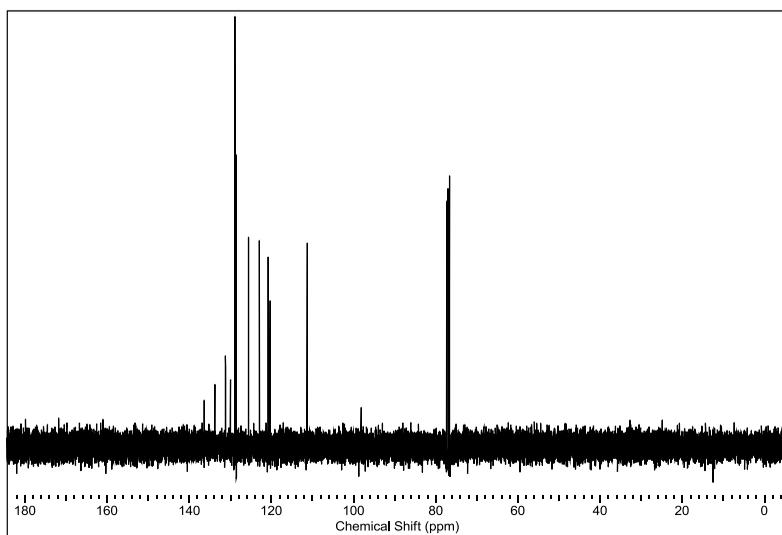
- 41 **Hutchinson, J.H., et al. Substituted Thiopyrano[2,3,4-C,D]Indoles as Potent, Selective, and Orally-Active Inhibitors of 5-Lipoxygenase - Synthesis and Biological Evaluation of L-691,816. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.36, n.19, Sep 17, p.2771-2787. 1993.**
- 42 **Khandekar, S.S., et al. Identification, substrate specificity, and inhibition of the Streptococcus pneumoniae beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH). *Journal of Biological Chemistry*, v.276, n.32, Aug 10, p.30024-30030. 2001.**
- 43 **De Martino, G., et al. Arylthioindoles, potent inhibitors of tubulin polymerization. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.47, n.25, Dec 2, p.6120-6123. 2004.**
- 44 **Beckers, T. e Mahboobi, S. Natural, semisynthetic and synthetic microtubule inhibitors for cancer therapy. *Drugs of the Future*, v.28, n.8, Aug, p.767-785. 2003.**
- 45 **La Regina, G., et al. Toward Highly Potent Cancer Agents by Modulating the C-2 Group of the Arylthioindole Class of Tubulin Polymerization Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.56, n.1, Jan 10, p.123-149. 2013.**
- 46 **Tudge, M., et al. Development of a novel, highly efficient halide-catalyzed sulfenylation of Indoles. *Organic Letters*, v.8, n.4, Feb 16, p.565-568. 2006.**

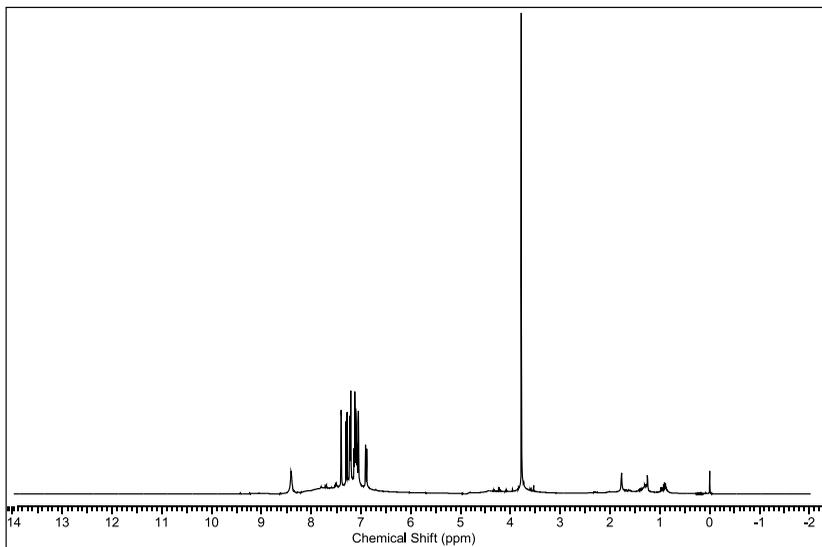
- 47 Speranca, A., *et al.* Application of FeCl₃/Diorganyl Diselenides to Cyclization of o-Alkynyl Anilines: Synthesis of 3-Organoselenyl-(N-methyl)indoles. *Synlett*, v.24, n.9, Jun, p.1125-1132. 2013.
- 48 Sang, P., *et al.* K₂CO₃ promoted direct sulfenylation of indoles: a facile approach towards 3-sulfenylindoles. *Green Chemistry*, v.15, n.8, p.2096-2100. 2013.
- 49 Zhou, X.F. e Li, X.H. Catalyst-free system for sulfenylation of free (N-H) indoles with 2,2'-dithiosalicylic acid under alkaline conditions. *Rsc Advances*, v.4, n.3, p.1241-1245. 2014.
- 50 Lenardao, E.J., *et al.* Green chemistry - The 12 principles of green chemistry and it insertion in the teach and research activities. *Quimica Nova*, v.26, n.1, Jan-Feb, p.123-129. 2003.
- 51 Anastas, P.T.W., J. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford: University Press: Oxford. 1998
- 52 Chen, J., *et al.* Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media. *Green Chemistry*, v.7, n.2, p.64-82. 2005.
- 53 Capello, C., *et al.* What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry*, v.9, n.9, p.927-934. 2007.
- 54 Zhou, T., *et al.* Study of polyethylene glycol as a green solvent in the microwave-assisted extraction of flavone and coumarin compounds from medicinal

- plants. *Journal of Chromatography A*, v.1218, n.23, Jun 10, p.3608-3615. 2011.
- 55 Bose, D.S., *et al.* Green chemistry approaches to the synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones by a three-component coupling of one-pot condensation reaction: Comparison of ethanol, water, and solvent-free conditions. *Journal of Organic Chemistry*, v.68, n.2, Jan 24, p.587-590. 2003.
- 56 Wang, J.X., *et al.* Synthesis of substituted glycerol selenide ethers under microwave irradiation. *Journal of Chemical Research-S*, n.12, Dec, p.688-689A. 1999.
- 57 Prado, A.G.S. Green chemistry, the chemical challenges of the new millenium. *Quimica Nova*, v.26, n.5, Sep-Oct, p.738-744. 2003.
- 58 Kildahl, N.K. Bond-Energy Data Summarized. *Journal of Chemical Education*, v.72, n.5, May, p.423-424. 1995.

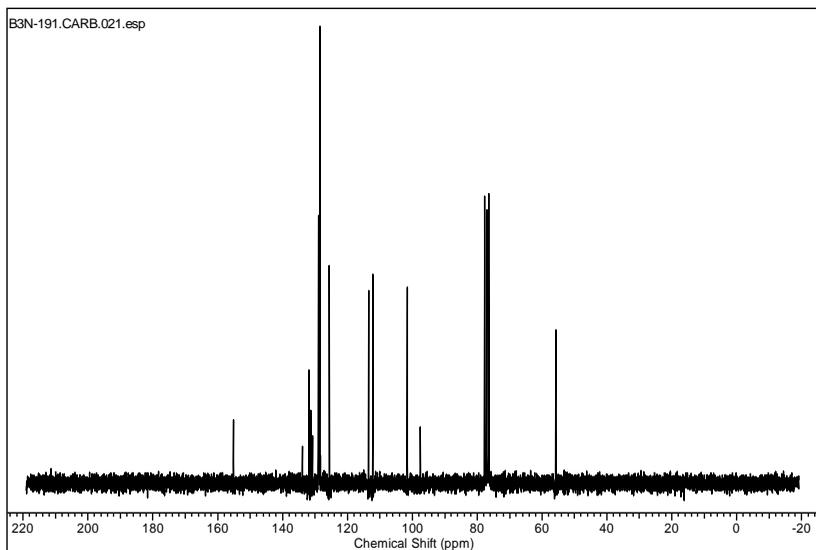
ANEXOS

Espectros selecionados

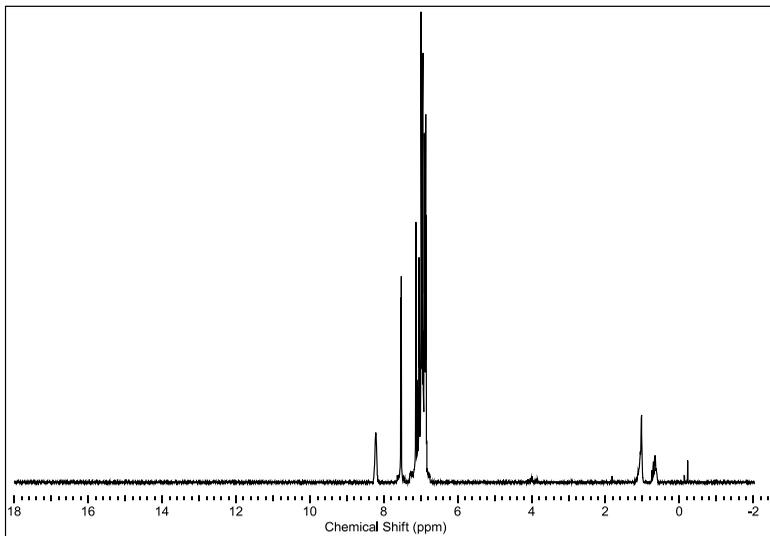
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 .Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 .



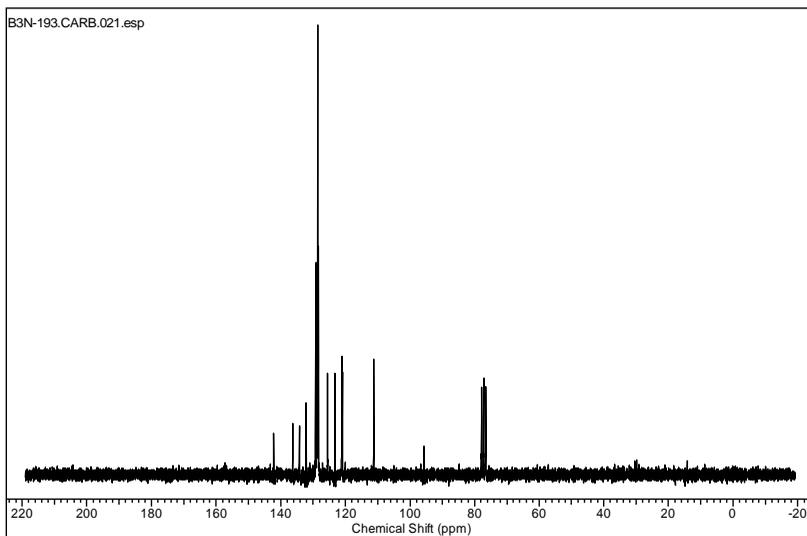
Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 .



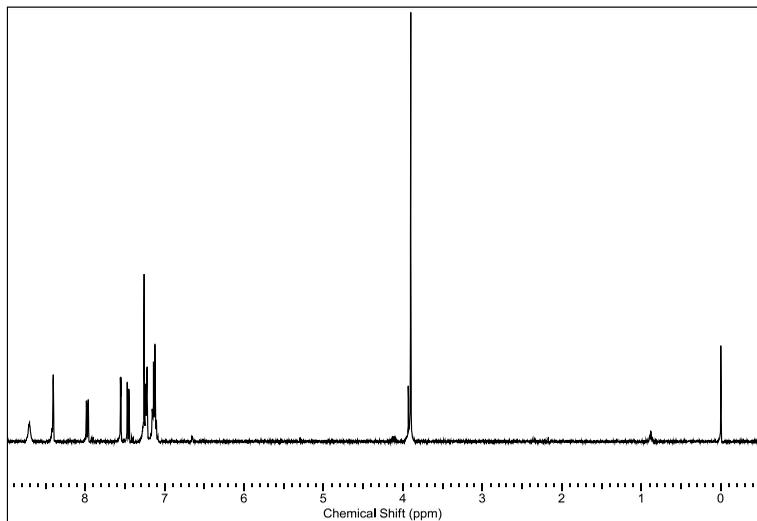
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 .



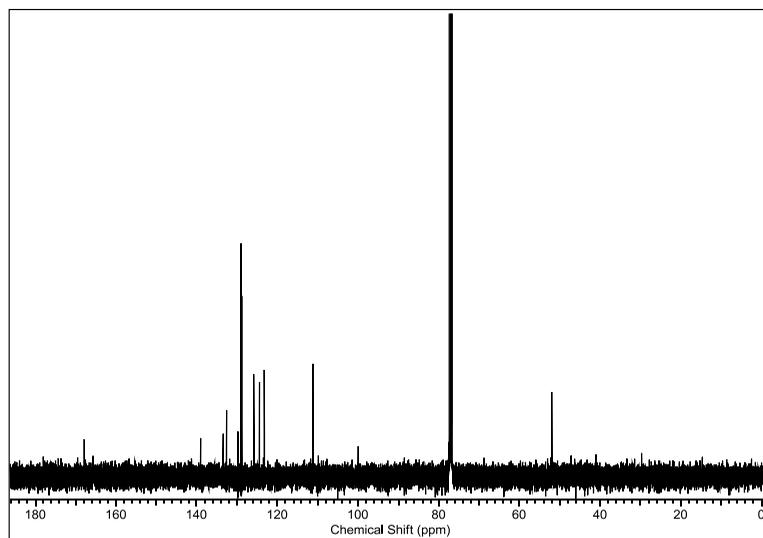
Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 .



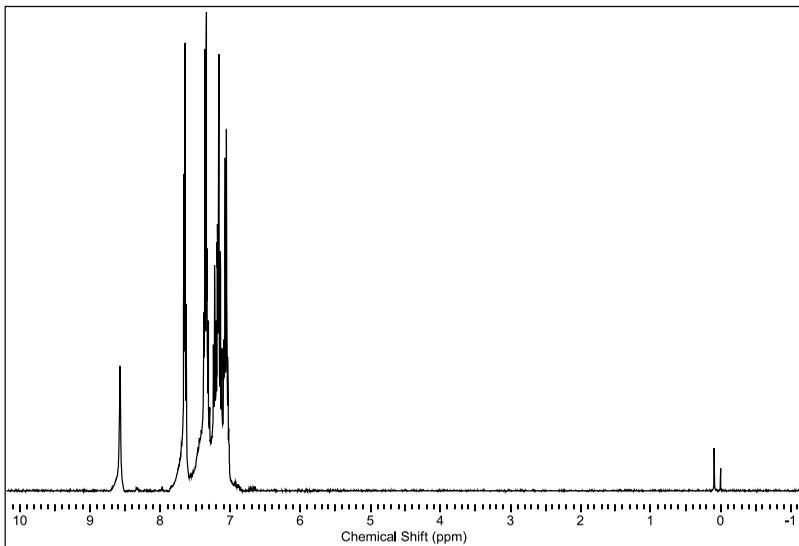
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 .



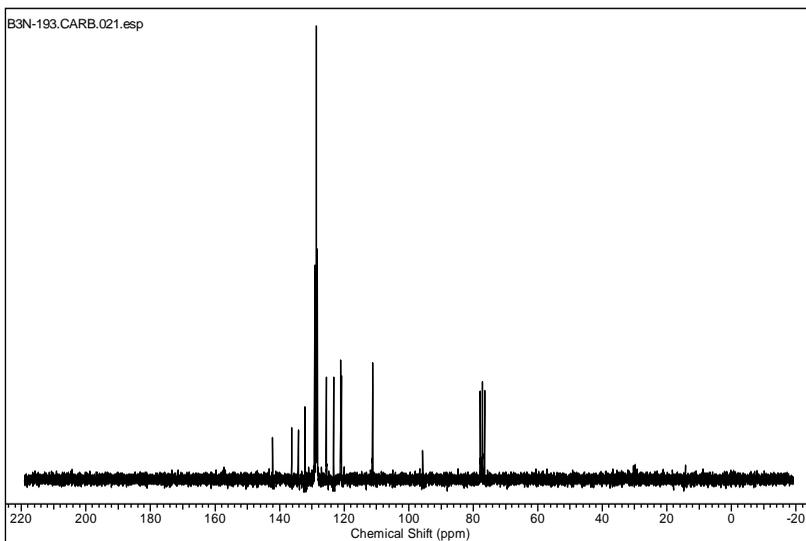
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 .



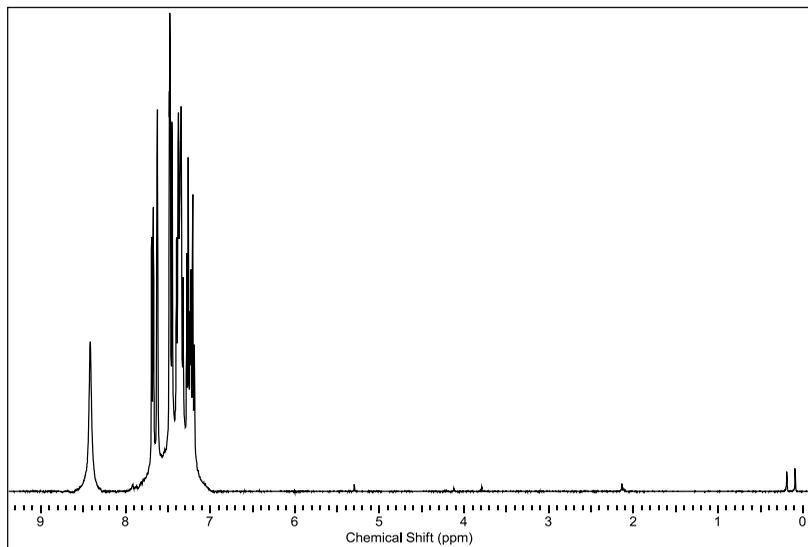
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 .



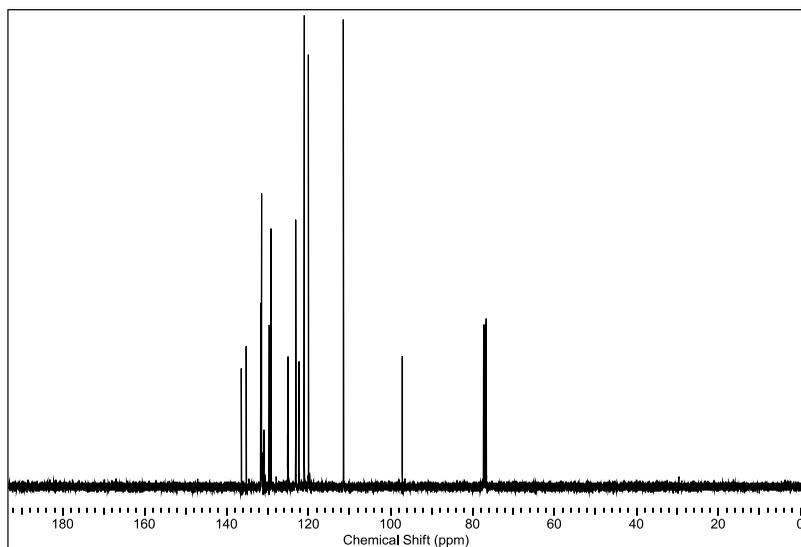
Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 .



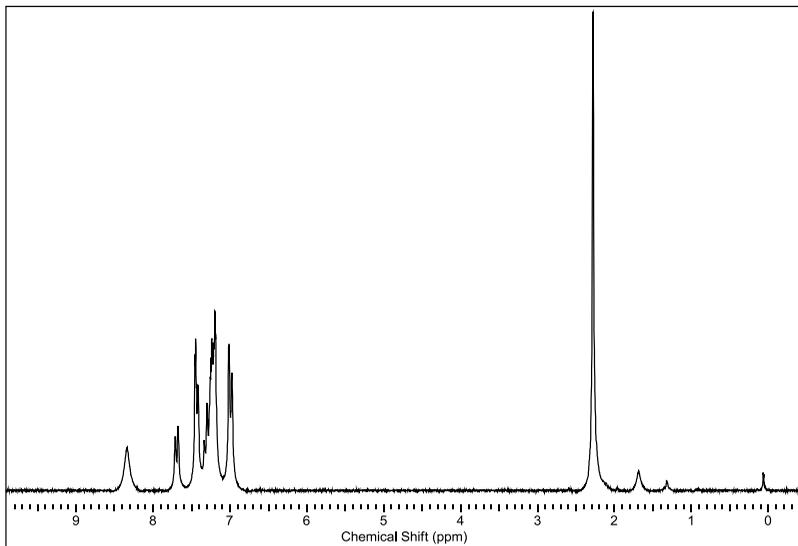
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 .



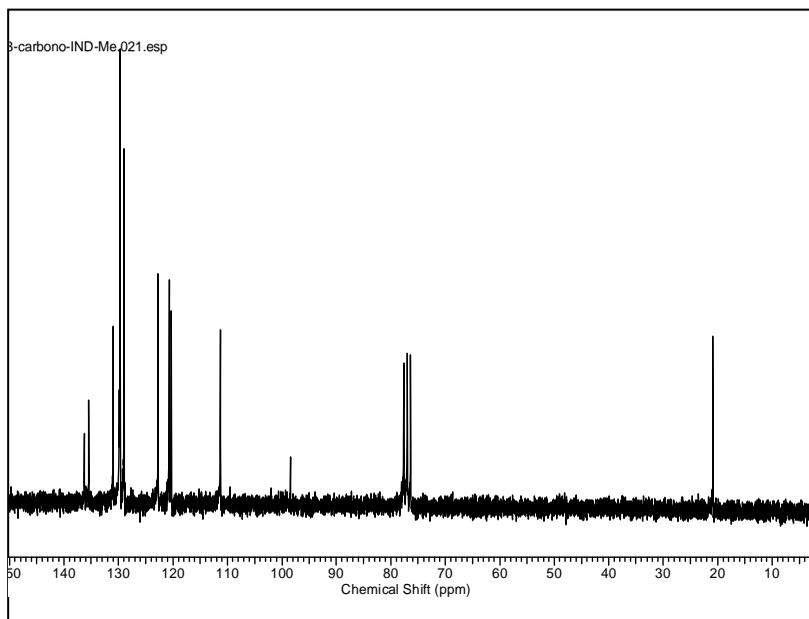
Espectro de RMN ^1H do composto **4c** em CDCl_3 .



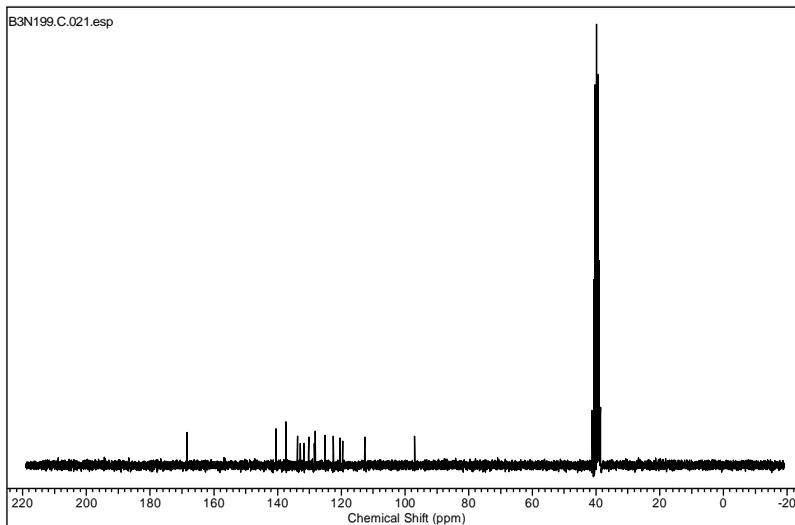
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 .



Espectro de RMN ^1H do composto **4e** em CDCl_3 .



Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em CDCl_3



Espectro de RMN ^{13}C do composto **4g** em DMSO- d_6