

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA**

**JULIA ROSA MENEZES**

**SÍNTESE DE 3-CALCOGENIL-INDÓIS EMPREGANDO PERÓXIDO DE  
HIDROGÊNIO-UREIA (UHP) COMO AGENTE OXIDANTE**

**Uruguaiana  
2023**

**JULIA ROSA MENEZES**

**SÍNTESE DE 3-CALCOGENIL-INDÓIS EMPREGANDO PERÓXIDO DE  
HIDROGÊNIO-UREIA (UHP) COMO AGENTE OXIDANTE**

Dissertação de Mestrado em  
Ciências Farmacêutica da  
Universidade Federal do Pampa,  
como requisito parcial para obtenção  
do Título de Mestre em Ciências  
Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Braun de  
Azeredo

**Uruguaiiana  
2023**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos  
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do  
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

M543s Menezes, Julia Rosa Menezes

Síntese de 3-calcogenil-indóis empregando peróxido de hidrogênio-ureia (UHP) como agente oxidante / Julia Rosa Menezes Menezes.

104 p.

Dissertação(Mestrado)-- Universidade Federal do Pampa,  
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, 2023.

"Orientação: Juliano Braun de Azeredo Azeredo".

1. organocalcogênio. 2. heterociclos nitrogenados. 3. sistema anidro. 4. 3-calcogenil-indóis. I. Título.

**Julia Rosa Menezes**

**SINTESE DE 3-CALCOGENIL-INDÓIS EMPREGANDO PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO-UREIA (UHP) COMO AGENTE OXIDANTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências farmacêuticas.

Dissertação defendida e aprovada em: 20 de julho de 2023.

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Juliano Azeredo

Orientador

UNIPAMPA

---

Prof. Dr. Elton Luís Gasparotto Denardin

UNIPAMPA

---

Prof. Dra. Vanessa do Nascimento

UFF



Assinado eletronicamente por **JULIANO BRAUN DE AZEREDO, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 20/07/2023, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **VANESSA DO NASCIMENTO, Usuário Externo**, em 20/07/2023, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **ELTON LUIS GASPAROTTO DENARDIN, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 20/07/2023, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1188579** e o código CRC **EC2BADAD**.

Dedico este trabalho a minha avó Onira,  
pois sei que onde quer que ela esteja,  
estará orgulhosa dessa conquista.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado a oportunidade de realizar esse sonho e evoluir como pessoa e profissional.

Agradeço aos meus pais e minha irmã, por nunca medirem esforços pra ajudar, incentivar e apoiar, sempre se fazendo presentes em todas as minhas conquistas e segurando minha mão a cada novo desafio. Com certeza, esse momento é de vocês também.

Agradeço ao meu namorado, por mesmo de longe, sempre me incentivar, acreditar em mim e apoiar cada decisão.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Juliano, por lá no início, no começo de tudo, ter me aceitado como aluna e sempre acreditado em mim e no meu potencial, me proporcionando oportunidades incríveis e me fazendo crescer muito como pesquisadora.

Agradeço a minha segunda família aqui em Uruguaiana, a Aline, Heloísa, Flávia e Laura, que por mais dois anos tornaram tudo mais fácil e especial, vou levar nossos momentos para sempre comigo.

Agradeço as meninas com quem dividi os dias no lab 409, muito obrigada por tornar tudo mais leve, em especial a Mylena, com quem divido essa rotina a tanto tempo.

Além disso, meu muito obrigada a todos que passaram pelo meu caminho nesses anos, com certeza todo mundo foi fundamental, para que hoje conquiste esse título.

E por fim, gostaria de agradecer a UNIPAMPA, aos órgãos de fomentos, em especial a CAPES pelo auxílio concedido e as Universidades parceiras que auxiliaram o desenvolvimento deste trabalho.

“Tu te tornas eternamente responsável  
por aquilo que cativas”

Pequeno Príncipe

## RESUMO

O presente trabalho apresenta uma nova proposta de rota sintética para a obtenção de 3-calcogenil-indóis. A metodologia desenvolvida tem como principais características o emprego do peróxido de hidrogênio-ureia (UHP) como agente oxidante. A adição deste reagente fornece um meio reacional anidro, além de maior segurança ao manipulador sendo, portanto, ambientalmente amigável e de baixa toxicidade. Desta forma, a metodologia proposta para a preparação de 3-selenil- e 3-sulfenil-indóis ocorreu a partir da reação dos dicalcogenetos de diorganoíla (0,25 mmol) com indóis (0,5 mmol), em meio contendo iodeto de potássio (1 equivalente) ou iodo molecular (10 mol%) como fontes de iodo, UHP (1 equivalente) como agente oxidante e acetonitrila (1 mL) como solvente. As reações para a síntese de 3-selenil-indóis ocorreram em uma temperatura de 80 °C na presença de KI, enquanto os 3-sulfenilindóis puderam ser preparados a temperatura ambiente empregando I<sub>2</sub>. Com isso, foram preparados um total de 17 compostos, com rendimentos que variaram de 39 a 97%, dentre eles puderam ser testados grupamentos com as mais diversas características. A metodologia também pôde ser empregada para um teste em *scale up* de forma bastante satisfatória, demonstrando sua aplicabilidade industrial. Além disso, foi possível realizar a variação do nucleófilo, sendo testados o 2-metóxi-naftaleno e 2-naftol para reagir com o dicalcogenetos de difenila, obtendo rendimentos bastante satisfatórios. Em suma, estudos adicionais foram realizados com o intuito de verificar o efeito da presença de água poderia exercer sobre a formação dos produtos a fim de demonstrar a importância do meio anidro. Os resultados confirmaram que a presença de meio aquoso exerce uma influência negativa sobre a formação dos 3-selenil-indóis.

Palavras-Chave: organocalcogênios, heterociclos nitrogenados, sistema anidro, 3-calcogenil-indóis

## ABSTRACT

The present work presents a new proposal for a synthetic route to obtain 3-chalcogenyl-indoles. The methodology developed has as its main characteristics the use of urea-hydrogen peroxide (UHP) as an oxidizing agent. The addition of this reagent provides an anhydrous reaction medium, in addition to greater safety to the manipulator, therefore being environmentally friendly and of low toxicity. Thus, the proposed methodology for the preparation of both 3-selenyl- and 3-sulphenyl-indoles was based on the reaction of diorganoyl dichalcogenides (0.25 mmol) with indoles (0.5 mmol), in a medium containing potassium iodide (1 equivalent) or molecular iodine (10 mol%) as iodine sources, UHP (1 equivalent) as oxidizing agent and acetonitrile (1 mL) as solvent. The reactions for the synthesis of 3-selenyl-indoles occurred at a temperature of 80 °C in the presence of KI, while the 3-sulphenyl-indoles could be prepared at room temperature using I<sub>2</sub>. With this, a total of 17 compounds were prepared, with yields from 39 to 97%, among which groups with the most diverse characteristics could be tested. The methodology could also be used for a scale up test quite satisfactorily, demonstrating its industrial applicability. In addition, it was possible to carry out the variation of the nucleophile, testing 2-methoxy-naphthalene and 2-naphthol to react with diphenyl dichalcogenides, obtaining very satisfactory yields. Finally, additional studies were carried out in order to verify the effect that the presence of water could exert on the formation of the products in order to demonstrate the importance of the anhydrous medium. The results confirmed that the presence of an aqueous medium exerts a negative influence on the formation of 3-selenyl-indoles.

Keywords: organochalcogen, nitrogenous heterocycle, anhydrous system, oxidizing agente, 3-chalcogenyl-indoles

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Compostos que contém o núcleo indólico em sua estrutura .....	20
Figura 2 – Estrutura geral dos 3-calcogenil-indóis .....	21
Figura 3 – Estrutura da selenocisteína e selenometionina .....	22
Figura 4 – Estrutura dos $\beta$ -amino-selenídeo <b>8</b> e <b>9</b> .....	23
Figura 5 – Estrutura de moléculas que contém enxofre .....	24
Figura 6 – Medicamentos que possuem enxofre em sua estrutura .....	24
Figura 7 – Numeração do núcleo indólico .....	25
Figura 8 – Compostos que possuem o indol na estrutura .....	27
Figura 9 – Fármacos com núcleo indólico em sua estrutura .....	27
Figura 10 – Compostos com potencial ação anti-tuberculose.....	28
Figura 11 - Estrutura e forma física do UHP .....	28
Figura 12 – Moléculas com potencial atividade biológica .....	35
Figura 13 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ , do composto <b>89I</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz e suas respectivas expansões .....	65
Figura 14 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , do composto <b>89I</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	66

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Estrutura de ressonância do núcleo indólico .....	26
Esquema 2 – Modelo reacional para a síntese do UHP <b>(28)</b> .....	29
Esquema 3 – Decomposição do H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	30
Esquema 4 – Emprego do UHP como agente oxidante em reações orgânicas ....	31
Esquema 5 – Ipso-hidroxilação oxidativa de ácidos arilborônicos .....	32
Esquema 6 – Clivagem oxidativa do núcleo indólico <b>50</b> em um meio contendo UHP e HFIP como solvente .....	32
Esquema 7– Emprego do UHP para a síntese de piranopirazóis <b>55</b> .....	33
Esquema 8 – Oxidação de tióis a dissulfetos através da reação com UHP .....	33
Esquema 9 – Esquema da formação do produto .....	36
Esquema 10 – Reagentes utilizados para a formação do selênio eletrofílico .....	37
Esquema 11 – Condições de métodos já utilizados para a síntese do 3-calcogenil-indóis .....	37
Esquema 12– Síntese do 3-calcogenil-indóis em meio com I <sub>2</sub> /DMSO .....	38
Esquema 13 – Síntese de 3-calcogenil-indóis empregando KIO <sub>3</sub> como catalisador .....	38
Esquema 14 – Síntese de 3-selenil-indóis com <i>m</i> CPBA como oxidante .....	39
Esquema 15 – Emprego de Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> como catalisador para obtenção de 3-calcogenil-indóis .....	39
Esquema 16 – Síntese de 3-calcogenil-indóis utilizando NH <sub>4</sub> I como catalisador ...	40
Esquema 17 – Uso de eletroquímica para síntese de 3-selenil-indóis .....	40
Esquema 18 – Aplicação do ultrassom para a síntese de 3-selenil-indóis .....	41
Esquema 19 – Esquema geral da reação para o preparo dos 3-calcogenil-indóis. ....	42
Esquema 20 – Esquema geral para a síntese do 3-selenil-indóis.....	46
Esquema 21 - Esquema geral para a síntese do 3-sulfenil-indóis .....	51
Esquema 22 - Esquema geral para a síntese do (2-naftaleno-1-ol)-(fenil)calcogenil .....	53
Esquema 23 - Variações empregando dissulfetos .....	63
Esquema 24 – Síntese de (2-naftaleno-1-ol)(fenil)calcogenil .....	64
Esquema 25 – Reações na presença de inibidores radiculares .....	67

Esquema 26 – Reação <i>scale up</i> .....	67
Esquema 27 – Reação com H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> aquoso em substituição ao UHP .....	68
Esquema 28 – Mecanismo de reação .....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação de características do UHP e do peróxido de hidrogênio aquoso .....	29
Tabela 2 – Otimização das condições reacionais .....	56
Tabela 3 – Variação estrutural .....	60

## LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 – Teste com crescente adição de água .....	69
--	----

## LISTA DE SIGLAS

BHT – 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol  
CC – cromatografia em coluna  
CCD – cromatografia em camada delgada  
CG-MS - Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas  
COVID – 19 – Coronavírus-19  
Cys – cisteína  
DMF – Dimetilformamida  
DMSO – Dimetilsulfóxido  
GPx – glutationa peroxidase  
HFIP - 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol  
IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada  
*m*CPBA – ácido *m*-cloroperbenzóico  
MRSA - *Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina  
P.A - “*Pro analyse*”: reagente com alto grau de pureza  
RMN de <sup>13</sup>C - Ressonância magnética nuclear de carbono treze  
RMN de <sup>1</sup>H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
Sec – selenocisteína  
Se-met – Selenometionina  
SNC – Sistema nervoso central  
TCCA - ácido tricloroisocianúrico  
TEMPO – (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxila  
THF – Tetrahidrofurano  
TMS – Tetrametilsilano  
UHP – Peróxido de hidrogênio-ureia

## LISTA DE ABREVIATURAS

aq - aquoso

eq. – equivalentes

g – gasoso

h – horas

Lit. – literatura

M.O. – micro-ondas

mg – miligrama

MHz – mega hertz

min – minutos

mL – mililitro

mmol - milimol

P.F. – ponto de fusão

ppm – parte por milhão

Rend. - rendimento

t.a. – temperatura ambiente

µg – micrograma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1</b>	<b>Compostos organocalcogênicos .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2</b>	<b>Compostos indólicos.....</b>	<b>25</b>
<b>2.3</b>	<b>Peróxido de hidrogênio-ureia (UHP).....</b>	<b>28</b>
<b>2.4</b>	<b>Importância biológica dos 3-calcogenil-indóis.....</b>	<b>34</b>
<b>2.5</b>	<b>Métodos de preparação dos 3-calcogenil-indóis.....</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>42</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral .....</b>	<b>42</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivo específico.....</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>44</b>
<b>4.1</b>	<b>Materiais e métodos .....</b>	<b>44</b>
<b>4.1.1</b>	<b>Solventes e reagentes .....</b>	<b>44</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....</b>	<b>44</b>
<b>4.1.3</b>	<b>Análise por Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massas.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1.4</b>	<b>Ponto de fusão.....</b>	<b>45</b>
<b>4.1.5</b>	<b>Rotaevaporador .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2</b>	<b>Procedimento experimental .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Procedimento geral para a preparação dos 3-selenil-indóis.....</b>	<b>45</b>
<b>4.2.1.1</b>	<b>Preparação do 3-fenilselenil-1H-indol 89a .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2.1.2</b>	<b>Preparação do 2-fenil-3-fenilselenil-1H-indol 89b.....</b>	<b>45</b>
<b>4.2.1.3</b>	<b>Preparação do 3-fenilselenil-1H-indol-4carbonitrila 89c.....</b>	<b>47</b>
<b>4.2.1.4</b>	<b>Preparação do 5-bromo-3-fenilselenil-1H-indol 89d.....</b>	<b>47</b>
<b>4.2.1.5</b>	<b>Preparação do 5-iodo-3-fenilselenil-1H-indol 89e.....</b>	<b>47</b>

4.2.1.6	Preparação do 5-metóxi-3-fenilselenil-1H-indol 89f .....	48
4.2.1.7	Preparação do metil-3-fenilselenil-1H-indol-5-carboxilato 89g .....	48
4.2.1.8	Preparação do 1-metil-3-fenilselenil-1H-indol 89h.....	48
4.2.1.9	Preparação do 3-((3-trifluometil)fenilselenil)1H-indol 89i.....	49
4.2.1.10	Preparação do 3-((2-metoxifenil)selenil)1H-indol 89j .....	49
4.2.1.11	Preparação do 3-mesitilselenil-1H-indol 89k.....	50
4.2.1.12	Preparação do 3-butilselenil-1H-indol 89l .....	50
4.2.1.13	Preparação do 5-bromo-3(p-toluiselenil) 1H-indol 89m .....	50
4.2.2	Procedimento geral para a preparação dos 3-sulfenil-indóis.....	51
4.2.2.1	Preparação do 3-fenilsulfenil-1H-indol 91a .....	51
4.2.2.2	Preparação do 2-fenil-3-fenilsulfenil-1H-indol 91b .....	52
4.2.2.3	Preparação do 3-(p-toluisulfenil)1H-indol 91c .....	52
4.2.2.4	Preparação do 3-etilsulfenil-1H-indol 91d .....	53
4.2.3	Procedimento geral para a funcionalização de calcogenação de naftóis .	53
4.2.3.1	Preparação do (2-metoxinaftaleno-1-ol)(fenil)sulfenil 94a.....	54
4.2.3.2	Preparação do (2-metoxinaftaleno-1-ol)(fenil)selenil 94b .....	54
4.2.3.5	Preparação do 1-(fenilselenil)naftaleno-1-ol 94c .....	55
5	APRESENTAÇÃO DA PESQUISA E ANÁLISE DOS RESULTADOS .....	56
5.1	Otimização das condições reacionais .....	55
5.2	Escopo da reação.....	59
5.3	Testes para controle do experimento .....	66
5.4	Estudo de tolerância de água no meio reacional .....	66
5.5	Mecanismo de reação .....	69
6	CONCLUSÃO .....	71
	REFERÊNCIAS.....	73
	ANEXOS .....	83

## 1 INTRODUÇÃO

Com o passar do tempo, os estudos referentes a síntese e emprego de compostos contendo átomos de calcogênio vem ocupando lugar de destaque, devido ao potencial que estas moléculas possuem, especialmente nas áreas da química, farmácia e bioquímica.

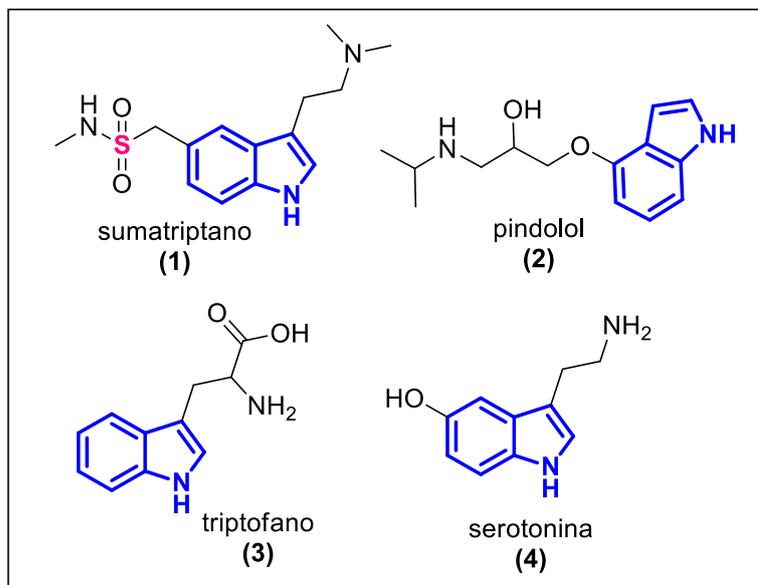
O selênio é um elemento traço e possui uma dose diária recomendada de 55 – 70 µg,<sup>1</sup> podendo ser suprido através do consumo de alimentos como a castanha-do-pará, farinha de trigo, ovos e salmão. Manter os níveis dentro do limite é de extrema importância, visto que o selênio está envolvido nos processos de redução dos radicais livres presentes no organismo, tanto os advindos de origem natural, devido as reações metabólicas que ocorrem a todo momento, como aquelas de origem externa, como o consumo demasiado de álcool, tabagismo, estresse excessivo, dentre outras.<sup>2</sup> Sendo assim, a ação antioxidante ocorre devido a sua presença em algumas proteínas, denominadas selenoproteínas, como por exemplo a glutathione peroxidase e a tioredoxina redutase.<sup>3</sup> Do ponto de vista sintético, os reagentes que contém selênio são considerados bastante versáteis, isso porque estes podem ser inserido em moléculas orgânicas de diferentes modos, pois consegue atuar tanto como eletrófilo,<sup>4</sup> como nucleófilo<sup>5</sup> ou ainda na forma radicalar.<sup>6</sup>

Já o enxofre, é um dos constituintes mais abundantes no organismo humano dentre os minerais, correspondendo a mais ou menos 0,25% da massa corporal total, estando atrás apenas do cálcio e do fósforo.<sup>7</sup> Este mineral também é considerado essencial na dieta, tendo sua dose recomendada em torno de 14 mg por dia,<sup>8</sup> por estar presente em importantes aminoácidos, como a metionina e a cisteína. Sendo assim, o enxofre encontra-se em importantes vias metabólicas, desempenhando ações antioxidantes e anti-inflamatórias.

Por outro lado, os núcleos heterocíclicos nitrogenados vêm se destacando como blocos de construção sintéticos, e dentre eles, o núcleo indólico ocupa uma posição de destaque. Este heterociclo possui em sua estrutura um anel pirrólico fundido a um anel benzênico. Os compostos que possuem essa porção em suas moléculas desempenham importantes ações terapêuticas, inclusive estando presentes na estrutura de alguns fármacos,<sup>9</sup> como o sumatriptano **1**, utilizado no tratamento de enxaquecas e o pindolol **2**, empregado no tratamento da hipertensão arterial, por exemplo (Figura 1). Além disso, o indol compõe a estrutura de algumas

biomoléculas, como o triptofano **3**, que é um dos 21 aminoácidos essenciais e é responsável pela produção do neurotransmissor serotonina **4**.<sup>10</sup>

Figura 1 – Compostos de importância biológica que contém o núcleo indólico em sua estrutura.

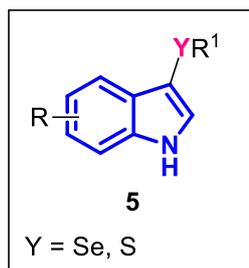


Fonte: Autora.

Do ponto de vista químico, o núcleo indólico é muito empregado como material de partida em diversas reações orgânicas, pois trata-se de uma espécie rica em elétrons, tendo um grande potencial de atuar como nucleófilo do meio reacional. A posição 3 deste composto é a mais reativa e diversas metodologias visam sua funcionalização através da ligação C3 para reagir com espécies eletrofílicas.<sup>11,12</sup>

Tendo em vista a importância acerca dos compostos contendo calcogênios e daqueles que possuem o indol em sua estrutura, torna-se de grande interesse o desenvolvimento de métodos de síntese que possibilitem o preparo dos 3-calcogenil-indóis **5** (Figura 2). Atualmente, sabe-se que esta estrutura possui importantes atividades biológicas a eles relacionadas tais como ação antitumoral,<sup>13</sup> antifúngica,<sup>14</sup> anti-inflamatória<sup>15</sup> e antioxidante.<sup>16</sup>

Figura 2 – Estrutura geral dos 3-calcogênil-indóis.



Fonte: Autora.

Sendo assim, é de extrema importância o estudo de novas rotas sintéticas que visem protocolos mais brandos e minimamente prejudiciais ao meio ambiente, já que muitos dos protocolos relatados para o preparo destes compostos envolvem o uso de solventes tóxicos, metais de transição e longos tempos reacionais. Nesse contexto, o foco do presente estudo concentra-se no desenvolvimento de uma nova rota sintética ambientalmente sustentável para o preparo dos 3-calcogenil-indóis. Para isso propôs-se o uso do peróxido de hidrogênio-ureia (UHP) como agente oxidante no meio, sendo este reagente formado por uma ligação de hidrogênio entre o peróxido de hidrogênio e a ureia.<sup>17</sup> O UHP consiste em uma fonte anidra de peróxido de hidrogênio, comercialmente disponível, compatível com uma variedade de grupos funcionais e de fácil manuseio.<sup>18</sup> Por estar no estado sólido, apresenta como vantagem uma maior estabilidade, fornecendo assim segurança ao manipulador e reduzindo riscos de explosão e queimaduras, seguindo assim, alguns dos princípios da química verde.<sup>19</sup>

Mesmo com todas as características apresentadas, ainda não há relato de seu emprego em reações para a síntese de 3-calcogenil-indóis, sendo assim, o trabalho tem como objetivo demonstrar sua aplicabilidade na síntese desta classe desejada.

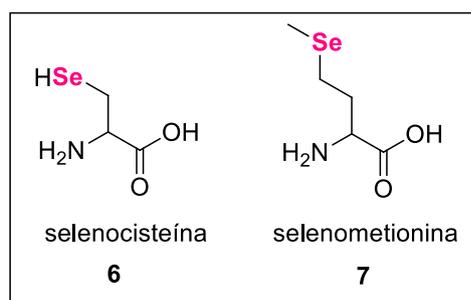
## 2. CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Compostos organocalcogênicos

Os compostos organocalcogênicos são moléculas orgânicas que possuem em sua estrutura átomos de oxigênio, enxofre, selênio ou telúrio. O selênio, em específico, foi descoberto pelo químico Jöns Jacob Berzelius em 1817,<sup>20</sup> durante análises realizadas em lodo das câmaras de chumbo, sendo inicialmente confundido com uma nova espécie de enxofre, devido as inúmeras semelhanças.<sup>21</sup> O enxofre (S), por sua vez, possui número atômico 16 e massa atômica de 32,065 u, enquanto o selênio (Se) apresenta número atômico 34 e massa atômica 78,96 u. É recomendada a ingestão diária destes dois elementos, visto os benefícios apresentados por ambos a saúde. A dose recomendada de selênio pode ser suprida com apenas uma castanha-do-pará, ou através do consumo de alimentos como arroz, salmão e trigo. Já o enxofre pode ser encontrado principalmente em alimentos ricos em proteínas ou em vegetais como brócolis, espinafre e cebola.

Após a descoberta do selênio, iniciaram-se inúmeros estudos visando a identificação de suas propriedades e características.<sup>22</sup> Atualmente, já foram estudadas inúmeras funções biológicas associadas a esse elemento químico. Sabe-se que se trata de um micronutriente essencial, estando presente na estrutura de proteínas, como a selenocisteína (Sec) **6**, conhecida como o 21º aminoácido e análogo estrutural do aminoácido cisteína (Cys) (Figura 3).<sup>23</sup> Além disso, entre 1950 e 1960 foi identificada a presença do selênio em outra proteína, a selenometionina (Se-met) **7**.<sup>24</sup> Ambas selenoproteínas estão envolvidas em muitos processos fisiológicos do organismo como auxílio do sistema imunológico, defesa contra os radicais livres e regulação da glândula tireoidiana.<sup>25, 26</sup>

Figura 3 – Estrutura da selenocisteína e selenometionina.

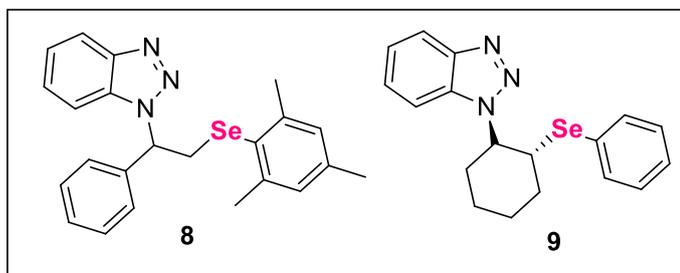


Como mencionado anteriormente, as selenoproteínas tem uma relação muito importante na manutenção da homeostase corporal, uma vez que estão diretamente relacionadas a proteção das células frente as espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>2</sup> Essa ação ocorre principalmente através da presença dessas proteínas no sítio ativo da glutathiona peroxidase (GPx), que é a enzima responsável pela eliminação de hidroperóxidos e outras espécies de radicais livres.<sup>27</sup> Outras selenoenzimas muito importantes são a iodotironina deiodinase e a tioredoxina redutase, que estão envolvidas no funcionamento dos hormônios tireoidianos.<sup>28</sup>

Diversos estudos indicam que a desregulação nesses sistemas tem um papel crucial tanto na iniciação como na progressão de muitas doenças, dentre elas, destacam-se o câncer,<sup>29</sup> mal de Parkinson,<sup>30</sup> diabetes e doenças de Alzheimer.<sup>31</sup>

Além disso, os compostos organocalcogênicos são estruturas promissoras na busca por novos fármacos.<sup>32</sup> Recentemente, Nascimento e colaboradores realizaram a preparação de  $\beta$ -amino-selenetos **8** e **9** (Figura 4), os quais se mostraram com um bom índice de seletividade e baixo teor de citotoxicidade através de testes *in vitro* frente ao vírus da COVID-19.<sup>33</sup>

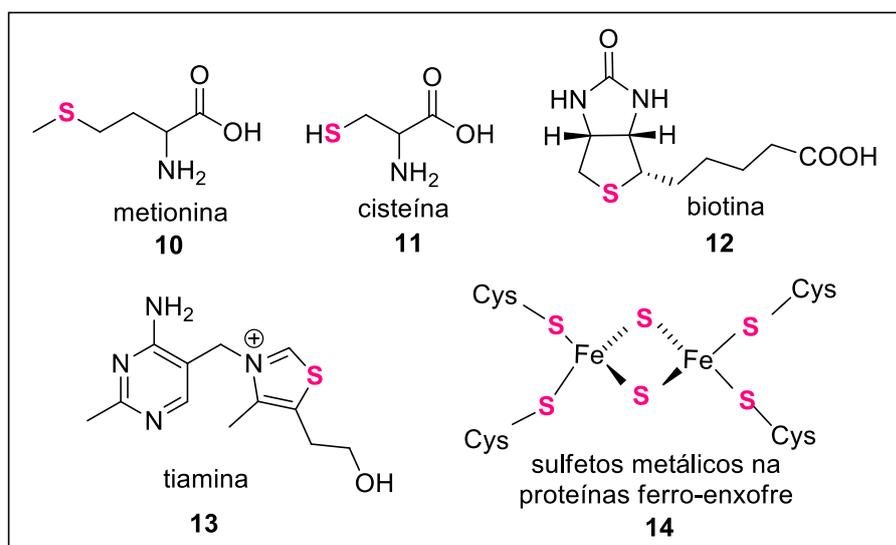
Figura 4 – Estrutura dos  $\beta$ -amino-selenetos **8** e **9**.



Fonte: Autora.

Enquanto isso, o enxofre é o terceiro elemento mineral mais abundante encontrado no corpo humano.<sup>34</sup> Sendo assim, está presente em importantes moléculas, como os aminoácidos metionina **10** e cisteína **11**, na estrutura das vitaminas como a biotina **12** e tiamina **13** e também na forma de sulfetos metálicos na proteínas ferro-enxofre **14** (Figura 5).<sup>35</sup>

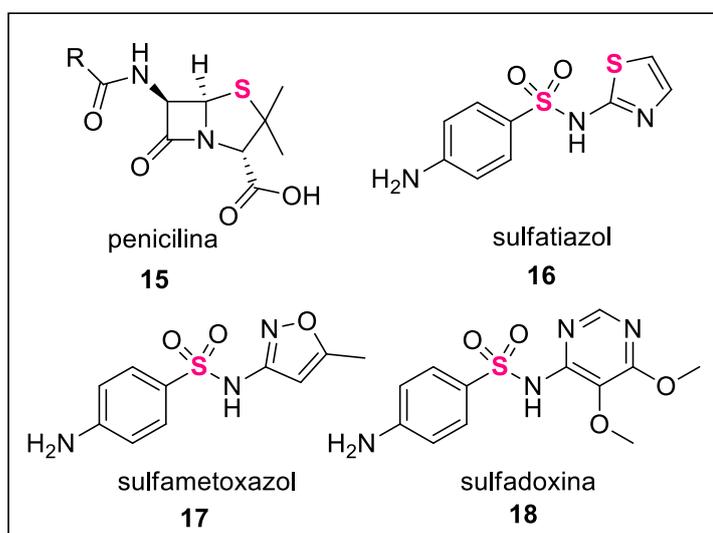
Figura 5 – Estruturas de moléculas que contém enxofre.



Fonte: Autora.

Do mesmo modo, quando se trata da área farmacológica, o enxofre já é altamente explorado desde 1928, quando houve a descoberta da penicilina **15**. Este antibiótico tem em sua estrutura um átomo de enxofre no anel tiazolidínico.<sup>36</sup> Além disso, inúmeros medicamentos possuem em sua estrutura o grupamento sulfa (SONHR–), pertencente a classe das sulfonamidas, como sulfatiazol **16** (anti-infeccioso), sulfametoxazol **17** (antibiótico), sulfadoxina **18** (tratamento da Malária), dentre outros (Figura 6).

Figura 6 – Medicamentos que possuem enxofre em sua estrutura.



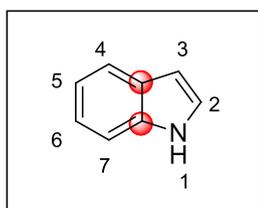
Fonte: Autora.

## 2.2 Compostos indólicos

Os compostos heterocíclicos tratam-se de estruturas cíclicas que possuem um átomo diferente de carbono, sendo de extrema importância tanto do ponto de vista biológico como blocos de construção sintéticos.<sup>37</sup> Dentre os heterociclos nitrogenados, o núcleo indólico é um dos mais abundantes na natureza, estando presente em diversas estruturas de ocorrência natural.<sup>38</sup>

O núcleo indólico possui em sua estrutura um anel pirrólico fundido com um anel benzênico. Trata-se de um núcleo plano e com todos os seus átomos hibridizados em  $sp^2$ . A molécula tem em sua estrutura um nitrogênio não-básico, isso significa que os pares de elétrons não-ligantes irão participar da ressonância do núcleo indólico, tornando assim, a molécula rica em elétrons.<sup>39</sup> A numeração do indol ocorre seguindo as normas estabelecidas pela IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada). Sendo assim, a numeração ocorre a partir do heteroátomo presente na molécula, ou seja, o átomo de nitrogênio e, se sucederá em direção aos carbonos passíveis de substituições (Figura 7). Vale ressaltar, que os carbonos que se encontram entre os anéis, não recebem numeração, em virtude de não ser possível haver funcionalizações nestas posições.

Figura 7 – Numeração do núcleo indólico.

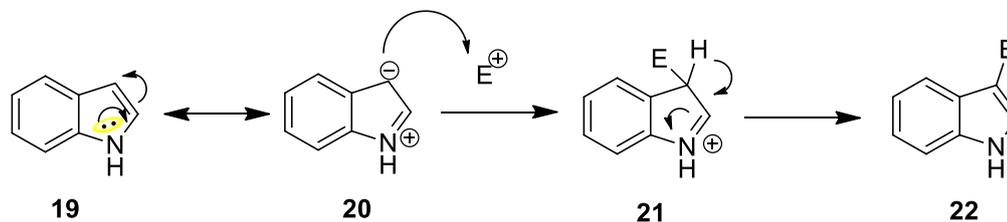


Fonte: Autora.

O par de elétrons localizado no nitrogênio **19** entra em ressonância com a ligação  $\pi$  presente entre os carbonos 2 e 3 do núcleo indólico, fazendo com que esses elétrons  $\pi$  fiquem localizados no carbono 3 **20**. Essa estrutura canônica explica o fato de o carbono 3 ser muito reativo para reações de substituição eletrofílica aromática. Desta forma, o carbono 3 estará muito mais susceptível a se ligar com eletrófilos presentes no meio reacional, formando um complexo ativado não aromático **21**, que irá perder com facilidade o hidrogênio da ligação, para assim,

conseguir reestabelecer a aromaticidade do sistema, e formar o produto de substituição eletrofílica desejado **22** (Esquema 1).<sup>40</sup>

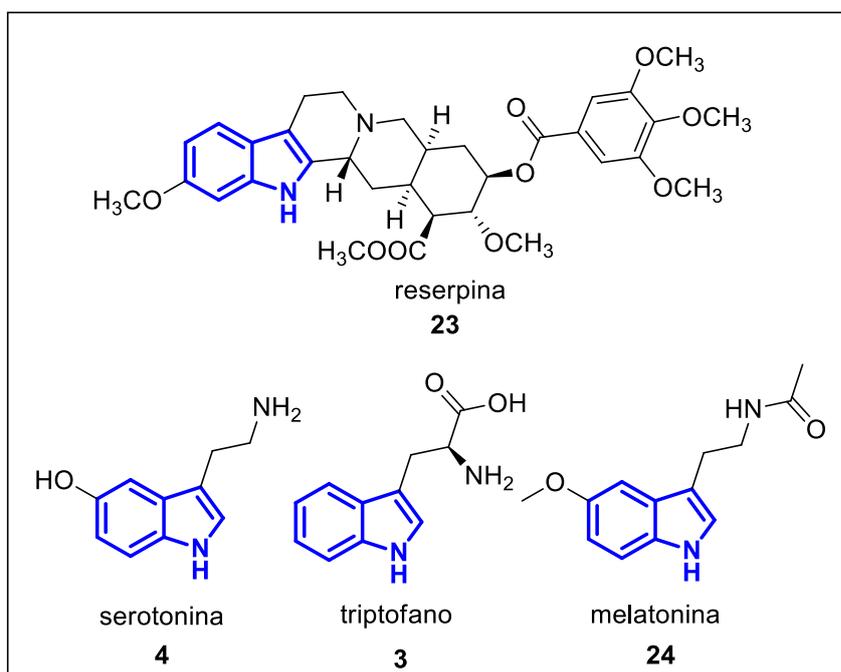
Esquema 1 – Estruturas de ressonância do núcleo indólico.



Fonte: Autora.

Visto isso, inúmeros compostos podem ser sintetizados a partir deste núcleo, além das estruturas já conhecidas disponíveis na natureza.<sup>41</sup> Na década de 50, por exemplo, foi descrito um dos primeiros compostos com potencial de fármaco na literatura com o núcleo indólico em sua estrutura, a Reserpina **23**, que trata-se de um alcaloide, proveniente de espécies da planta Rauwolfia. Este composto possui ação anti-hipertensiva<sup>42</sup> e também depressora do sistema nervoso central (SNC), tornando-se sedativo.<sup>43</sup> Além disso, sabe-se que vários compostos presentes no organismo possuem o núcleo indólico em sua estrutura, como a serotonina **4** (neurotransmissor presente no SNC), o triptofano **3** (aminoácido essencial) e melatonina **24** (hormônio presente no ciclo circadiano) (Figura 8).

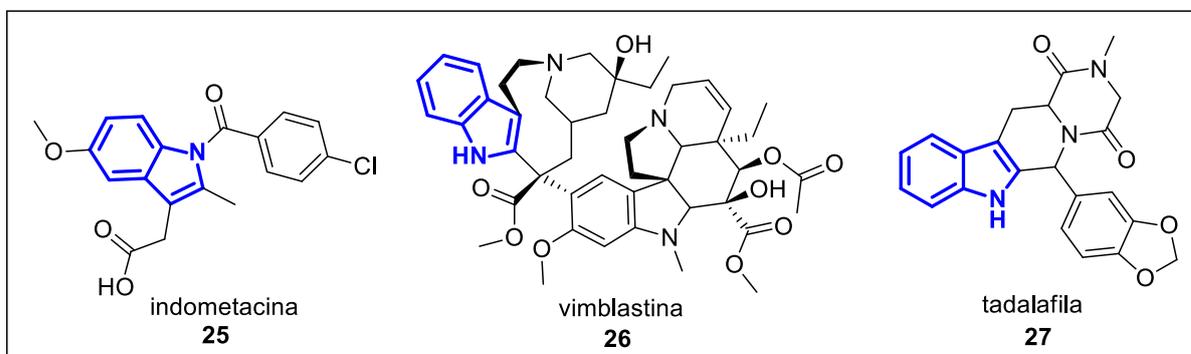
Figura 8 – Compostos que possuem o indol na estrutura.



Fonte: Autora.

Além disso, com o avanço dos estudos, já existe compostos com o núcleo indólico com as mais diversas aplicações, como ação anti-inflamatória,<sup>44</sup> antidiabético,<sup>45</sup> anti-hipertensivo,<sup>46</sup> anticancerígeno,<sup>47</sup> antioxidante,<sup>48</sup> antimicrobiano,<sup>49</sup> dentre outros.<sup>50,51</sup> Como exemplo temos os fármacos indometacina **25** (anti-inflamatório não esteroidal), vimblastina **26** (quimioterápico) e tadalafila **27** (disfunção erétil) (Figura 9).

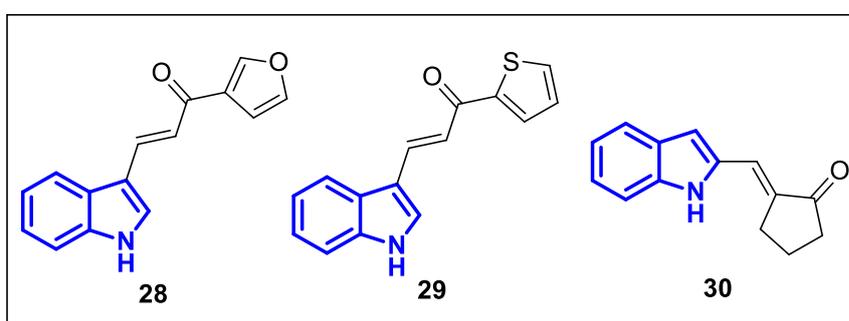
Figura 9 – Fármacos com o núcleo indólico em sua estrutura.



Fonte: Autora.

Atualmente, essa estrutura ainda é alvo de estudos na área farmacológica. Kannan e colaboradores desenvolveram, recentemente, uma pesquisa com três compostos sintetizados para o tratamento da tuberculose. Assim, foram realizados testes *in silico* e os compostos **28**, **29** e **30** (Figura 10), não apresentaram citotoxicidade para megacariócitos humanos e células B murinas, frente a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, sendo assim, considerados potenciais candidatos a fármacos anti-tuberculose.<sup>52</sup>

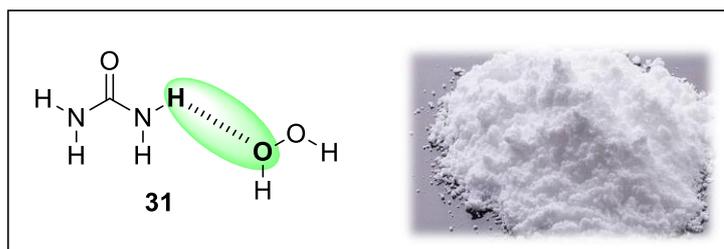
Figura 10 – Compostos com potencial ação anti-tuberculose.



### 2.3. Peróxido de Hidrogênio-ureia (UHP)

O peróxido de hidrogênio-ureia **31** (UHP, do inglês *urea-hydrogen peroxide*) é um aduto formado pelo peróxido de hidrogênio e a ureia que tem por característica física ser um sólido cristalino de coloração branca.<sup>18</sup> Este composto é muito utilizado em consultórios dentários na realização de clareamento, e vem sendo cada vez mais empregado como agente oxidante em síntese orgânica. Possui em sua estrutura uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio da ureia e o oxigênio do peróxido (Figura 11), o que confere alta estabilidade a molécula e permite que seja empregada como fonte anidra e sólida de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>53</sup>

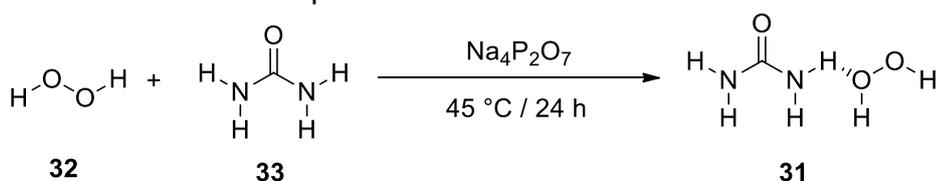
Figura 11 – Estrutura e forma física do UHP.



Fonte: Autora.

Esse composto pode ser facilmente preparado em bancada por uma metodologia bastante simples, através da reação entre o peróxido de hidrogênio aquoso **32** aquecida a 45 °C, juntamente com uma solução aquosa de ureia **33** com pirofosfato de sódio (Esquema 2).<sup>54</sup>

Esquema 2 - Modelo reacional para síntese do UHP **31**.



Fonte: Autora.

As vantagens do uso do UHP fizeram com que esse reagente fosse cada vez mais empregado como substituto ao peróxido de hidrogênio aquoso em diversas transformações orgânicas.<sup>55</sup> A tabela 1 exemplifica algumas dessas vantagens do UHP em relação ao uso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aquoso.

Tabela 1 – Comparação de características do UHP e do peróxido de hidrogênio aquoso.

UHP	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (aq)
Composto sólido	Solução líquida
É bem tolerado por grupos funcionais passíveis de sofrer hidrólise	Maior risco de decomposição dos substratos por reações de hidrólise
Meio anidro	Meio aquoso
Maior precisão na quantidade estequiométrica de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Maior imprecisão, por se tratar de uma solução aquosa
Menor risco de explosão e queimaduras	Risco maior de explosão e queimaduras
Solúvel na maioria dos solventes orgânicos	Pode apresentar insolubilidade em solventes apolares

Fonte: Autora.

A seguir serão discutidos cada um dos itens apresentados na Tabela 1, para exemplificar a comparação realizada entre o UHP e o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aquoso.

#### A. Características físicas

O UHP é formado por cristais finos de coloração branca, enquanto o peróxido de hidrogênio encontra-se em solução com água.

#### B. Hidrólise

Por se tratar de um composto sólido, o UHP pode ser facilmente inserido em reações que contenham substratos sensíveis a hidrólise, sem interferência na eficácia do meio reacional e minimizando as chances de ocorrer reação secundária desnecessária. Já o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aquoso, como está em solução, este meio pode facilitar mais com a decomposição dos substratos que são mais susceptíveis ao meio aquoso.

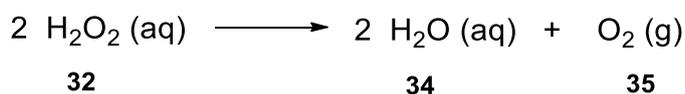
#### C. Meio

Como citado anteriormente, o UHP trata-se de um composto anidro o que evita problemas relacionados ao meio aquoso comum das soluções de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

#### D. Precisão na quantidade adicionada

Pelo fato do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> **32** estar em um meio aquoso, isso faz com que aumente o risco da solução sofrer perturbações e se decompor em água **34** e oxigênio **35** (Esquema 3). Sendo assim, a ação oxidante passará por alterações e com isso, a eficácia da reação poderá ficar comprometida, visto que o manipulador não conseguirá ter precisão na quantidade de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que está inserindo ou se está adicionando apenas seus produtos de decomposição.<sup>56</sup> O mesmo não ocorre quando o UHP é empregado no meio, visto que por se tratar de um composto sólido, é possível adicionar exatamente o que a metodologia necessita, já que este não corre risco de decomposição.

Esquema 3 – Decomposição do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.



Fonte: Autora.

#### E. Segurança ao manipulador

Como mostra o Esquema 3, a possibilidade do peróxido de hidrogênio aquoso sofrer perturbações aumentam as chances de durante este processo de decomposição ocasionar riscos de explosão e com isso, queimaduras ao manipulador.<sup>57,58</sup> Em contrapartida, o UHP por não correr este risco, acaba estando

de acordo com alguns princípios da química verde, como o terceiro princípio que fala sobre a realização de uma síntese mais segura, o quinto que trata sobre o uso de solventes e auxiliares mais seguros e o décimo segundo, que é referente a prevenção de acidentes.<sup>19</sup>

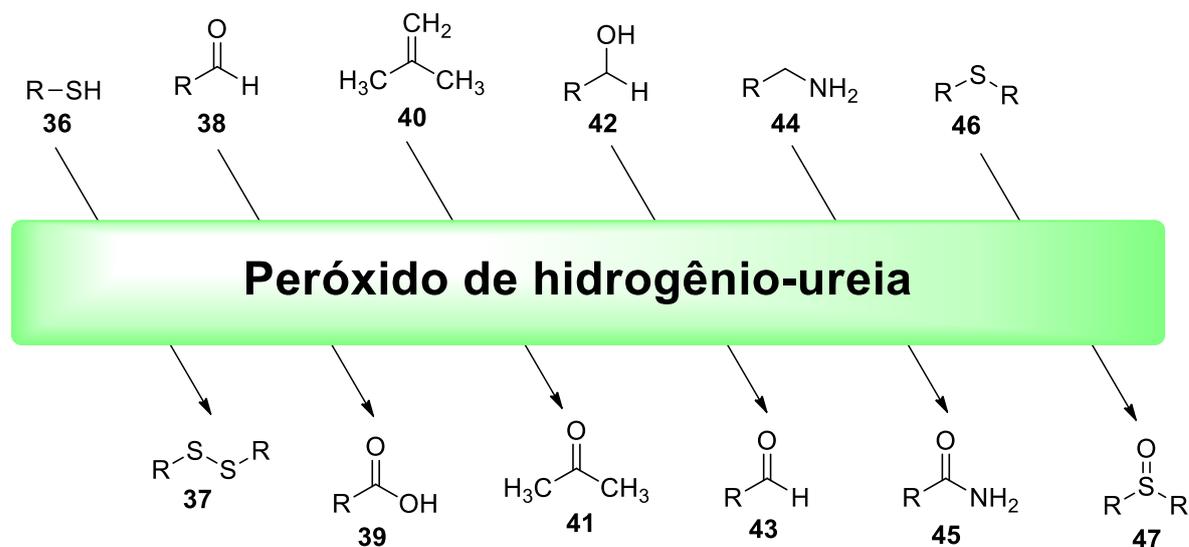
#### F. Solubilidade

Em razão do UHP tratar-se de um aduto de peróxido de hidrogênio-ureia, a presença da ureia, por ser um composto orgânico, faz com que este reagente possua uma maior facilidade de se solubilizar com solventes orgânicos, além disso, o meio anidro fornecido por esse reagente, também auxilia na solubilização. Por outro lado, o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, por estar em solução com água, não possui essa facilidade, visto que se for necessária a adição de solventes apolares (hexano, benzeno e clorofórmio), este apresentara dificuldades na solubilização e homogeneização da mistura reacional.

Além das propriedades descritas acima, o UHP ainda apresenta como característica a formação de ureia como resíduo. Visto que ao final do processo o quantitativo do subproduto formado não apresenta uma toxicidade elevada, minimizando o risco de contaminação ambiental durante o descarte, uma vez que, pode ser encontrado no ambiente com facilidade.

Diante de todas essas características, o UHP vem sendo aplicado como agente oxidante em diversas reações orgânicas (Esquema 4), tais como: oxidação de tióis **36** a dissulfetos **36**,<sup>59</sup> aldeídos **38** a ácidos carboxílicos **39**,<sup>60</sup> oxidação de alcenos **40** a cetonas **41**,<sup>61</sup> álcoois **42** a aldeídos **43**,<sup>62</sup> aminas **44** à amidas **45**<sup>63</sup> e sulfetos **46** a sulfóxidos **47**,<sup>64</sup> sempre demonstrando resultados bastante satisfatórios.

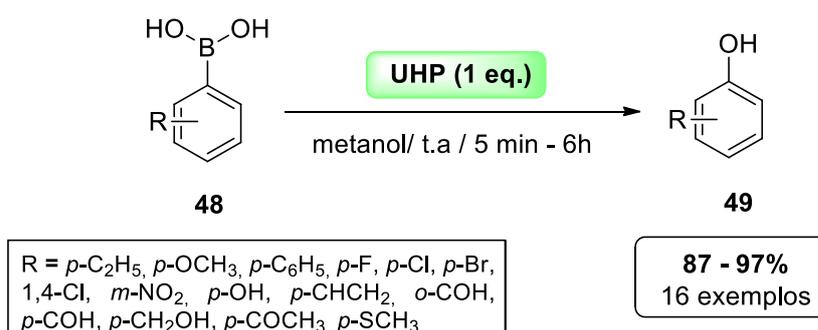
Esquema 4 – Emprego o UHP como agente oxidante em reações orgânicas.



Fonte: Autora.

Serão destacados agora trabalhos recentes em que o UHP foi empregado em síntese orgânica. Em 2016, Kandasamy e colaboradores realizaram uma ipso-hidrooxilação oxidativa de ácidos arilborônicos **48**, na presença de UHP em um meio reacional livre de metais e a temperatura ambiente. A reação ocorreu em períodos que variaram de 5 minutos a 6 horas, dependendo do substrato utilizado e foi possível obter os produtos desejados **49** com rendimentos de até 97% (Esquema 5).<sup>65</sup>

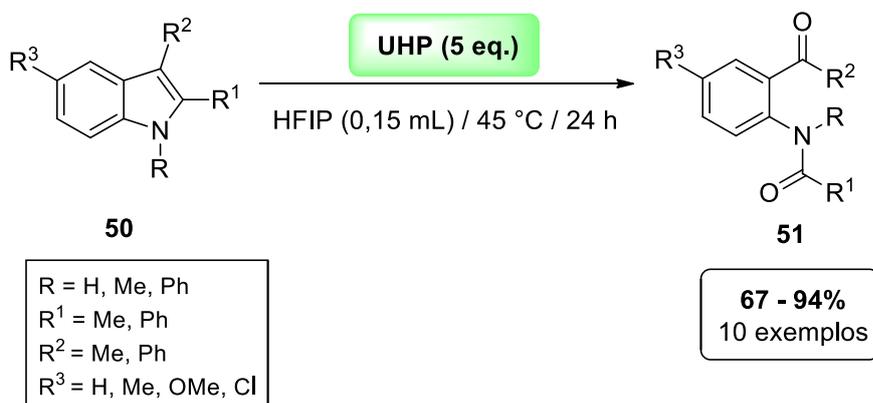
Esquema 5 - Ipso-hidrooxilação oxidativa de ácidos arilborônicos.



Baeza e colaboradores desenvolveram uma metodologia que empregou o UHP na clivagem oxidativa de indóis **50** para o preparo de derivados de 2-cetoacetanilidas **51**. O procedimento proposto foi realizado a 45 °C, durante 24 horas, na presença de HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol) como solvente do

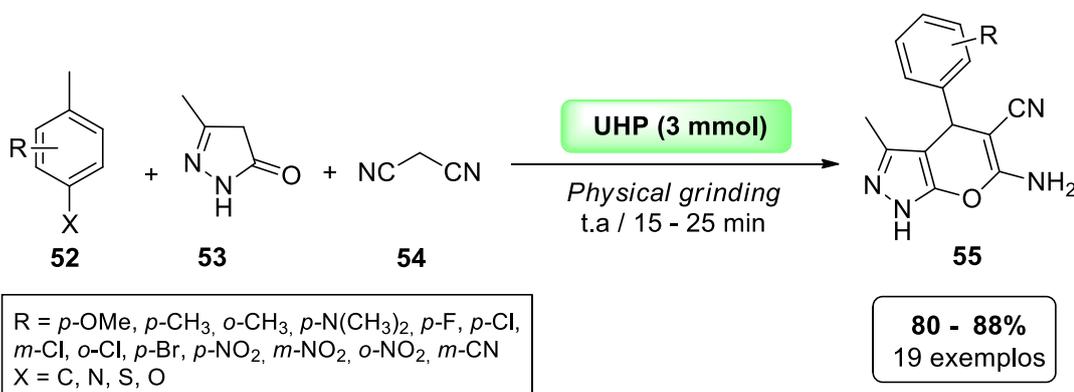
meio reacional e permitiu a preparação de 10 compostos com rendimentos que variaram de 67 a 94% (Esquema 6).<sup>66</sup>

Esquema 6 - Clivagem oxidativa do núcleo indólico **50** em um meio contendo UHP e HFIP como solvente.



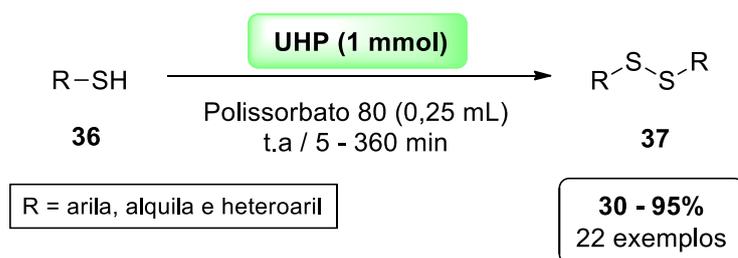
Outra aplicação para o UHP foi descrita por Srivastava e colaboradores para a síntese de piranopirazóis **55** em uma reação *one pot* através da reação de metil arenos **52**, pirazolona **53** e malonitrila **54**. Os piranopirazóis foram obtidos através do método mecanoquímico *physical grinding*, que consiste na adição de todos os reagentes em um gral e através de movimentos físicos com um pistilo ocorre a interação dos materiais de partida para a obtenção do produto desejado. Desta forma, foi possível obter um protocolo reacional ambientalmente correto, visto que evitou o uso de solventes, bases, metais e aquecimento, fornecendo uma série de piranopirazóis **55** com rendimentos de até 88% (Esquema 7).<sup>67</sup>

Esquema 7 – Emprego do UHP para a síntese de piranopirazóis **55**.



Recentemente nosso grupo de pesquisa reportou o uso do UHP na oxidação direta de tióis **36** a dissulfetos **37**. Neste estudo foi utilizado o polímero reciclável polissorbato-80 como solvente e catalisador do meio e a reação ocorreu a temperatura ambiente em tempos reacionais que variaram de 5 a 360 minutos a depender o substrato. Nessas condições foram obtidos 22 compostos, com rendimentos de até 95% (Esquema 8).<sup>59</sup>

Esquema 8 – Oxidação de tióis **36** a dissulfetos **37** através da reação com UHP.



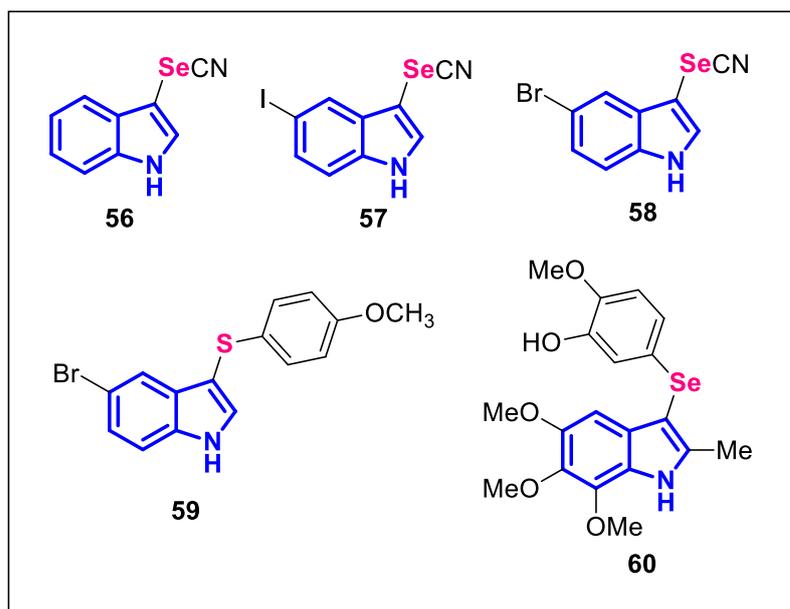
Sendo assim, como pode ser visto a utilização do peróxido de hidrogênio-ureia em reações orgânicas ainda encontra-se em fase inicial de estudos, principalmente quando trata-se da aplicação envolvendo organocalcogênios. Visto isso, é de extrema importância o desenvolvimento de metodologias envolvendo a aplicação deste reagente também associado a heterociclos nitrogenados.

#### 2.4. Importância biológica dos 3-calcogenil-indóis

Como foi apresentado anteriormente o potencial biológico dos compostos que contém enxofre e selênio em sua estrutura e daqueles que possuem o núcleo indólico, separadamente. Se faz necessário o estudo quando se unem as estruturas, visando resultados significativos a partir do sinergismo de suas ações. Visto isso, veremos algumas estruturas que possuem a ligação do indol com calcogênio e que vem demonstrando resultados bastante promissores (Figura 12). Neste contexto, temos os compostos 3-selenil-indóis que possuem atividade contra diferentes espécies de *Leishmania*, a estrutura **56** e **57** agem nas formas amastigotas da *L. amazonenses* e podem atuar na integridade da membrada.<sup>68</sup> A estrutura **58** apresenta ação antifúngica principalmente contra as espécies de *Candida* spp. e dermatófitos dos gêneros *Trichophyton* e *Microsporum*, além de não causarem irritação e nem alterações nas células leucocitárias, tornam-se promissores para o desenvolvimento de formulações para o tratamento de feridas.<sup>14</sup> Já o composto **59**

apresenta atividade antibacteriana, em especial, ação contra MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina), além disso, não apresentou citotoxicidade e nem mutagenicidade, demonstrando-se bastante promissor para novos estudos no desenvolvimento de fármacos.<sup>69</sup> Já a ação antitumoral foi realizada pelo composto **60**, que atua através da atividade antiproliferativa e inibitória a polimerização da tubulina.<sup>70</sup>

Figura 12 - Moléculas com potencial atividade biológica.



Fonte: Autora.

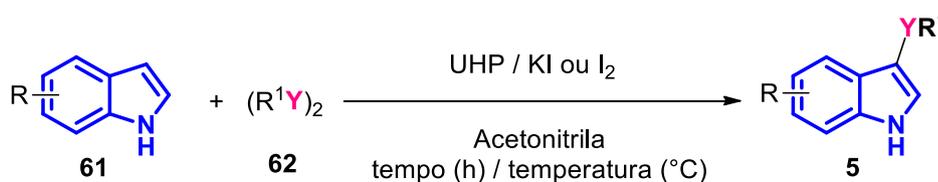
Assim, pode-se compreender a importância dos estudos acerca dessas estruturas, visto a importância biológica apresentada por esses compostos com as mais diversas ações. Sendo assim, o estudo referente aos métodos de preparação dos 3-calcogenil-indóis se faz cada vez mais necessário.

## 2.5. Métodos de preparação dos 3-calcogenil-indóis

Os 3-calcogenil-indóis possuem um atraente perfil biológico e devido a isso, as metodologias de preparação desses compostos vem sendo continuamente alvo de estudo. Dentre suas possibilidades de preparação, a funcionalização direta do núcleo indólico com diferentes dicalcogenetos de diorganoíla via substituição eletrofílica aromática será o foco da discussão a seguir. Este mecanismo reacional é possível devido ao fato do núcleo indólico se tratar de um composto nucleofílico, o

que permite com que ele reaja com espécies eletrofílicas, neste caso, as espécies serão de selênio ou enxofre. Sendo assim, o calcogênio eletrofílico ( $\text{RY}^+$ ) **62** irá sofrer o ataque do indol **61**, majoritariamente na posição 3, para levar a formação dos 3-calcogenil-indóis (**5**) (Esquema 9).

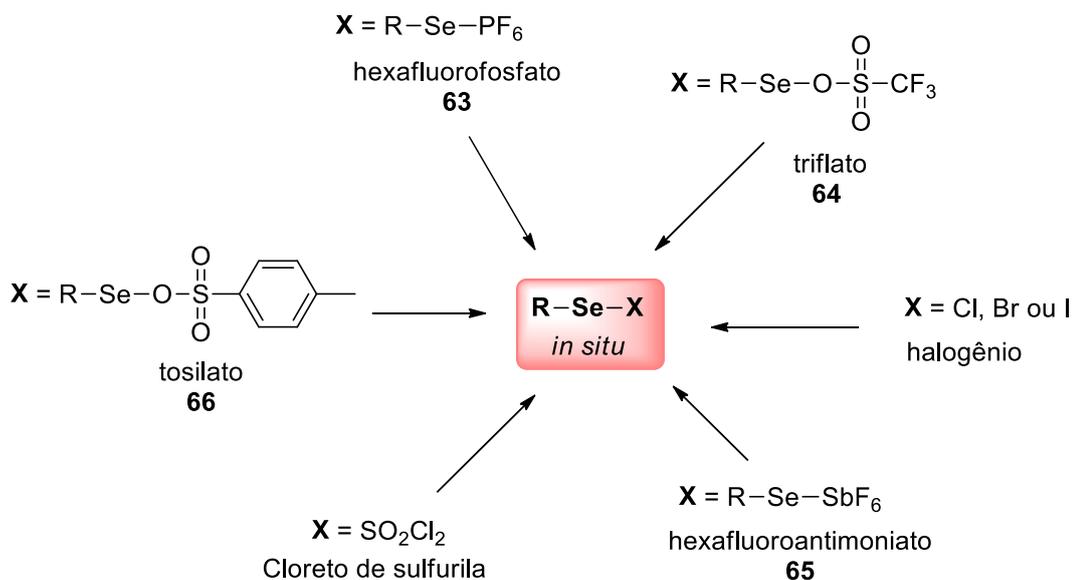
Esquema 9 – Esquema da formação do produto.



Fonte: Autora.

As espécies de selênio e enxofre eletrofílicos podem ser formadas *in situ* a partir da adição de reagentes que, ao se ligarem com o átomo de calcogênio, polarizem a ligação por efeito retirador de elétrons (Esquema 10). A formação da ligação selênio com algum halogênio (cloro, bromo ou iodo) proporcionam a formação de espécies eletrofílicas, pois esses reagentes têm como característica serem grupos retiradores de elétrons por efeito indutivo, fazendo com que os átomos ligados covalentemente a eles sejam polarizados positivamente. Há também alguns reagentes comercialmente disponíveis empregados com esse objetivo como  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , no entanto, este reagente vem caindo em desuso devido a sua baixa estabilidade, o que acaba prejudicando a formação do produto desejado.<sup>71</sup> Além disso, pode-se empregar com o mesmo objetivo reagentes como hexafluorofosfato **63**, triflato **64**, hexafluoroantimoniato **65** e tosilato **66**.<sup>72</sup>

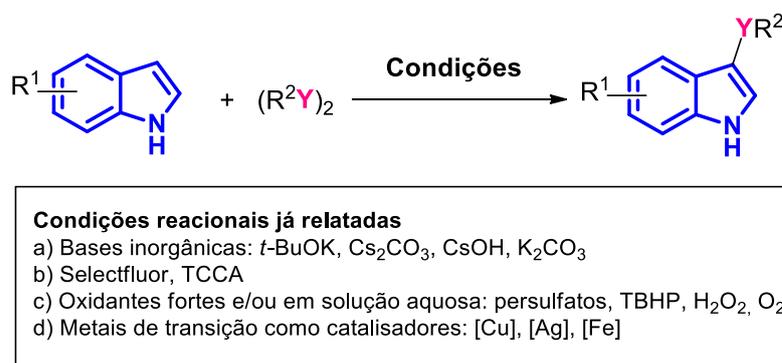
Esquema 10 – Reagentes utilizados para formação do selênio eletrofílico.



Fonte: Autora.

Várias rotas sintéticas possuem entre seus reagentes a presença de metais de transição, sendo cobre,<sup>73</sup> ferro<sup>74</sup> e prata<sup>75</sup> os mais empregados. Todavia, a adição destes reagentes torna a metodologia prejudicial, do ponto de vista ambiental, já que esses resíduos são de difícil tratamento. Outra alternativa comumente empregada, é a adição de bases ao meio reacional, como *t*-BuOK,<sup>76</sup> CsOH,<sup>77</sup> Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>78</sup> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.<sup>79</sup> Mais recentemente, também foram reportados o uso de reagentes como TCCA (ácido tricloroisocianúrico),<sup>80</sup> Selectfluor<sup>81</sup> e oxidantes como *m*-CPBA,<sup>82</sup> sais de persulfato,<sup>83</sup> O<sub>2</sub>,<sup>84</sup> TBHP<sup>85</sup> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aquoso<sup>66</sup> como mediadores para a síntese de 3-calcogenil-indóis (Esquema 11).

Esquema 11 – Condições de métodos já utilizados para a síntese do 3-calcogenil-indóis.

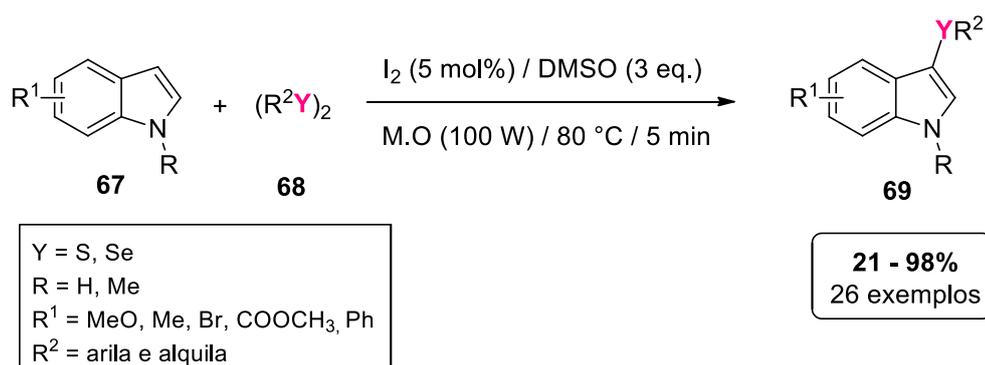


Fonte: Autora.

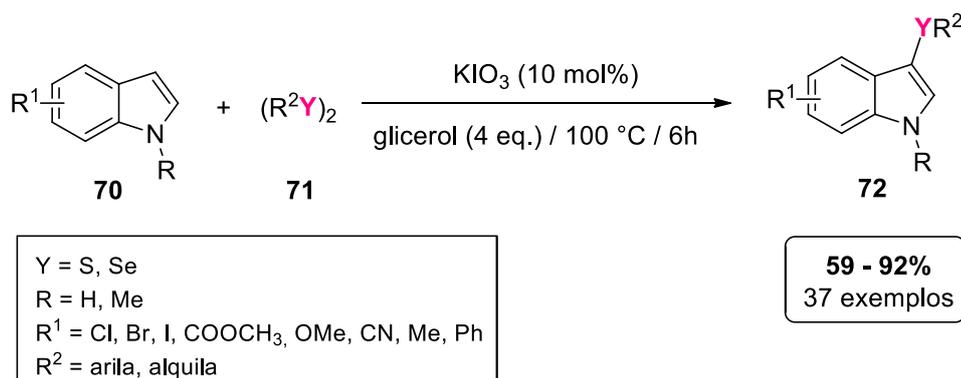
A seguir serão apresentados e discutidos alguns métodos de preparação de 3-selenil- e 3-sulfenil-indóis já reportados na literatura.

Um importante método desenvolvido foi reportado por Braga e colaboradores para preparação de 3-calcogenil-indóis **69**. A metodologia proposta emprega a reação entre indol **67**, dicalcogenetos de diorganoíla **68**, em um meio contendo iodo molecular como catalisador e DMSO como agente oxidante. O protocolo proposto ocorre sob irradiação de micro-ondas e em um período de 5 minutos, a uma temperatura de 80 °C, levando a formação do produto desejado **69** em rendimentos de até 98%. A metodologia desenvolvida pode ser considerada verde, por ser livre de solvente, metais de transição e empregando reagentes atóxicos (Esquema 12).<sup>86</sup>

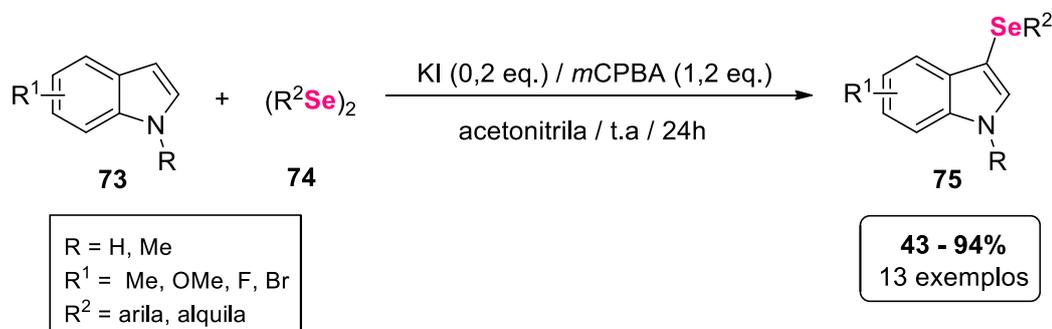
Esquema 12 – Síntese de 3-calcogenil-indóis em um meio com I<sub>2</sub>/DMSO.



O mesmo grupo de pesquisa desenvolveu outra metodologia para a síntese de 3-selenil- e 3-sulfenil-indóis **72** utilizando quantidade estequiométrica de glicerol e como catalisador emprega KIO<sub>3</sub>. O protocolo não necessitou da adição de solventes, ocorrendo a reação a partir de indóis **70**, dicalcogenetos de diorganoíla **71**, KIO<sub>3</sub> e glicerol, a uma temperatura de 100 °C. Com isso, foi possível obter 37 compostos com rendimentos que variaram de 59 a 92% (Esquema 13).<sup>87</sup>

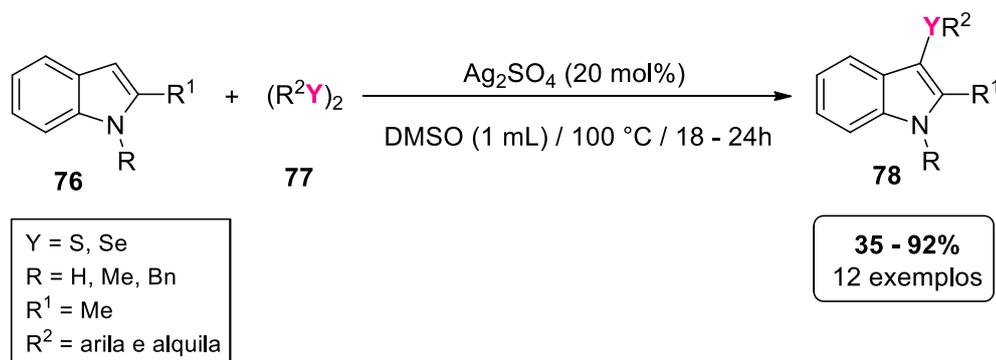
Esquema 13 – Síntese de 3-calcogenil-indóis empregando  $\text{KIO}_3$  como catalisador.

Outro estudo realizado para a preparação de 3-selenil-indóis **75** foi proposto por Yan e colaboradores. A metodologia desenvolvida ocorre através da reação de indóis **73** com disselenetos de diorganoíla **74**, empregando KI como catalisador e *m*CPBA (ácido *m*-cloroperbenzóico) como oxidante, em um meio contendo acetonitrila como solvente, em um período de 24h a temperatura ambiente. O protocolo proporcionou a formação de uma série de compostos com rendimentos que variaram de 43 a 94% (Esquema 14).<sup>88</sup>

Esquema 14 – Síntese de 3-selenil-indóis com *m*CPBA como oxidante.

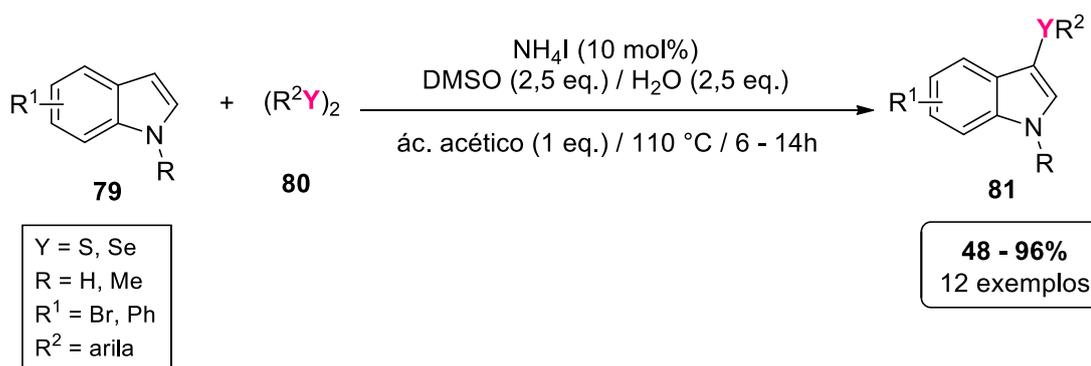
Rampon e colaboradores realizaram uma metodologia que utiliza quantidades estequiométricas de prata para a síntese de 3-calcogenil-indóis, sem a necessidade de adição de qualquer outro reagente ao meio. O protocolo proposto reporta a reação entre indóis **76** com dicalcogenetos de diorganoíla **77** em meio contendo  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  como catalisador e DMSO como solvente. As reações ocorreram em um período que variou de 18 a 24 horas e obtiveram os produtos desejados **78** com até 92% de rendimento (Esquema 15).<sup>75</sup>

Esquema 15 – Emprego de  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  como catalisador para obtenção de 3-calcogenil-indóis.



Em 2018, Braga e colaboradores propuseram uma nova rota sintética para a obtenção de uma série de 3-calcogenil-indóis **81**. A metodologia desenvolvida ocorre através da reação de indóis **79** com dicalcogenetos de diorganoíla **80**, empregando  $\text{NH}_4\text{I}$  como catalisador e DMSO,  $\text{H}_2\text{O}$  e ácido acético como aditivos, em uma temperatura de  $100^\circ\text{C}$ . Este protocolo tem como vantagem a adição de um catalisador sustentável e estável, além de ser isenta de metais de transição e possibilitar o preparo de uma gama de compostos com rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 16).<sup>89</sup>

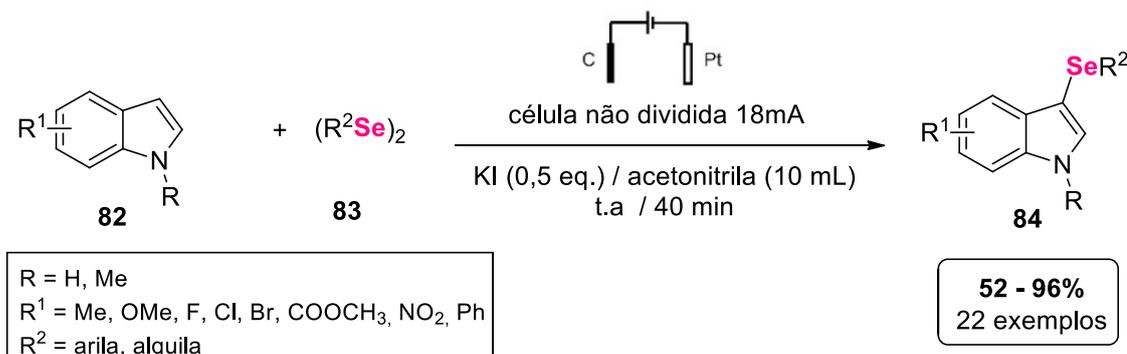
Esquema 16 – Síntese de 3-calcogenil-indóis utilizando  $\text{NH}_4\text{I}$  como catalisador.



Outra metodologia desenvolvida para a obtenção dos 3-selenil-indóis **84** foi relatada por Sun e colaboradores e aplica o uso de eletrossíntese, essa metodologia tem ganhado destaque pois emprega elétrons como reagentes, contribuindo assim, para a economia atômica da reação. Desta forma, a reação entre indóis **82** e disselenetos de diorganoíla **83** ocorreu em um sistema eletroquímico catalisado por íon iodeto e com acetonitrila como solvente, a reação ocorreu em 40 minutos a

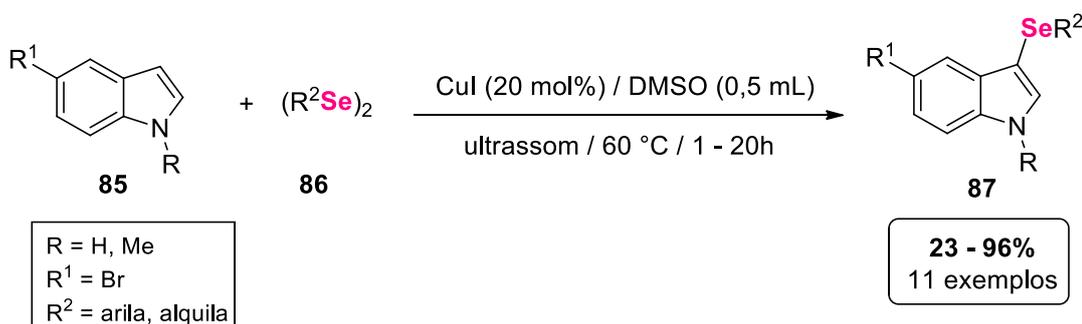
temperatura ambiente. Com isso, foi possível obter 22 compostos, com diferentes substituintes e rendimentos de até 96%, em um meio livre de metais de transição e agentes oxidantes. (Esquema 17).<sup>90</sup>

Esquema 17 – Uso de eletroquímica para a síntese de 3-selenil-indóis **84**.



No próximo procedimento descrito por Lenardão e colaboradores, foi utilizada radiação de ultrassom para a síntese de 3-selenil-indóis **87**, essa técnica faz com que a fonte de energia emitida acelere o processo de formação do produto. Para isso, a reação ocorre através da reação de indóis **85** com disselenetos de diorganoíla **86**, empregando CuI como catalisador e DMSO como solvente. O processo reacional durou entre 1 a 20 horas, dependendo do substrato utilizado e obteve os produtos com rendimentos de até 96% (Esquema 18).<sup>91</sup>

Esquema 18 – Aplicação de ultrassom para a síntese de 3-selenil-indóis.



Portanto, apesar dos trabalhos já descritos é de grande importância o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese dos 3-calcogenil-indóis, visando sempre o estudo de protocolos mais brandos e que forneçam segurança ao manipulador.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Devido à importância demonstrada pelos compostos 3-calcogenil-indóis, tanto do ponto de vista químico como biológico, o presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma nova rota sintética para o preparo dessa classe de compostos. A rota pretendida deve ser eficiente, suave, segura e ambientalmente adequada, utilizando indóis e dicalcogenetos de diorganoíla como materiais de partida, na presença do sistema catalítico UHP/KI (Esquema 19).

Esquema 19 – Esquema geral da reação para o preparo dos 3-calcogenil-indóis.



Fonte: Autora.

#### 3.2. Objetivos específicos

Com esse intuito, foram propostos alguns objetivos específicos com a finalidade de auxiliar no desenvolvimento desta nova metodologia:

- Otimizar uma série de parâmetros de condições reacionais tais como: solvente, tempo, temperatura, aditivo/fonte de iodo e quantidades do UHP e do aditivo de escolha.
- Testar diferentes substratos, variando tanto o núcleo indólico como os dicalcogenetos de diorganoíla, a fim de ampliar o escopo reacional e comprovar a eficiência do método.
- Expandir a metodologia para a síntese de dissulfetos e compostos com núcleo naftol.
- Realizar testes experimentais com a utilização de inibidores radiculares, a fim de descobrir se há a interferência de radicais livres na síntese e entender mais sobre o mecanismo de reação.
- Efetuar experimentos na presença de água, para observar até que ponto está interferiria na formação do produto final.

- Executar um teste em *scale up*, visando a aplicabilidade da metodologia a nível industrial.
- Estudar o mecanismo reacional da metodologia desenvolvida.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Materiais e métodos

#### 4.1.1. Solventes e reagentes

Os solventes empregados durante o processo de síntese, nos procedimentos de extração, cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia em coluna (CC) foram de grau analítico P.A., e obtidos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, por exemplo).

As reações foram acompanhadas utilizando placas de CCD que foram obtidas de fontes comerciais, e apresentavam as seguintes especificações: DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>. Já, para efetuar a revelação utilizou-se duas metodologias simultâneas, a câmara de luz ultravioleta e a cuba de iodo, a fim de minimizar erros.

Os produtos foram purificados por CC, utilizando uma coluna de vidro, e como fase estacionária gel de sílica, que possui as seguintes especificações: Sílica gel 60 para cromatografia em coluna 0,05 – 0,2 mm (70 – 270 mesh). E como fase móvel empregou-se uma mistura de solventes orgânico com proporções adequadas a depender dos substratos utilizados de hexano e acetato de etila.

Os disselenetos foram preparados de acordo com procedimentos descritos na literatura.<sup>92</sup> No caso dos indóis e o UHP, estes foram obtidos através de fontes comerciais.

#### 4.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) ocorreram em colaboração com a Universidade Federal de Santa Catarina. Foram realizadas análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, foram realizados através do espectrômetros Bruker Avance 200 ou Varian AS400, operando em operando em 200 ou 400 MHz para <sup>1</sup>H, e em 100 ou 50 MHz para <sup>13</sup>C. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN de <sup>1</sup>H). Nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram utilizados CDCl<sub>3</sub> como referência, as análises são descritas colocando entre parênteses a multiplicidade (*s* = simpleto, *d* = duplete, *dd* = duplo duplete, *dt* = duplo tripleto, *t* = tripleto, *td* = triplo duplete, *m* = multiplete).

#### 4.1.3. Análise por Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos a partir de um aparelho de cromatografia gasosa (GC-MS), do Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia Sul-Rio-Grandense, campus Pelotas, a partir do espectrômetro SHIMADZU modelo GCMS QP2010 PLUS.

#### 4.1.4. Ponto de fusão

Para os compostos sólidos, os valores de ponto de fusão (P.F) foram determinados em equipamento da marca Marte, modelo PFIII, 127V, com termômetro até 300 °C.

#### 4.1.5 Rotaevaporador

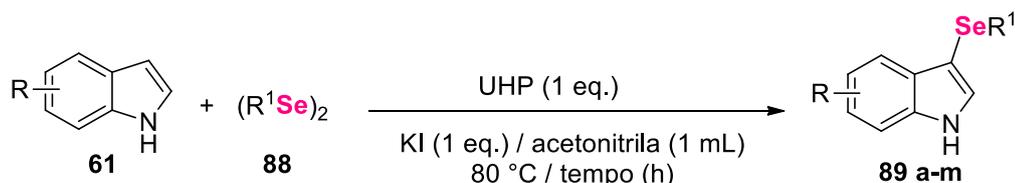
O rotaevaporador utilizado para a remoção dos solventes e/ou mistura de solventes orgânicos utilizadas no procedimento foi o da marca IKA Works / IKA Werke GmbH & Co. KG, acoplado a bomba de vácuo.

### 4.2. Procedimento experimental

#### 4.2.1. Procedimento geral para a preparação dos 3-selenil-indóis

O indol (**58**) (0,5 mmol), disselento de diorganoíla (**85a**) (0,25 mmol), iodeto de potássio (1 eq., 0,5 mmol), peróxido de hidrogênio-ureia (1 eq., 0,5 mmol) e acetonitrila (1 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo condensador de refluxo e sob aquecimento a 80°C em banho de óleo (Esquema 20). A mistura reacional foi levada a um agitador magnético com agitação constante e monitorada através de CCD até o consumo total dos materiais de partida. Após concluída a reação, o passo seguinte foi realizar a extração com o auxílio de um funil de separação, solubilizou-se a mistura reacional em 10 mL do solvente orgânico diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) e foram realizadas três lavagens com água, como fase aquosa. Em seguida, a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e filtrada para um balão de fundo redondo. Posteriormente, a fase orgânica foi concentrada utilizando-se rotaevaporador e o produto bruto foi purificado através de CC utilizando sílica gel como fase estacionária e como fase móvel, uma mistura de hexano e acetato de etila, com concentração de acordo com o produto sintetizado

Esquema 20 – Esquema geral para a síntese de 3-selenil-indóis.



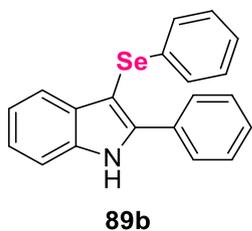
Fonte: Autora.

#### 4.2.1.1. Preparação do 3-fenilselenil-1H-indol **89a**.



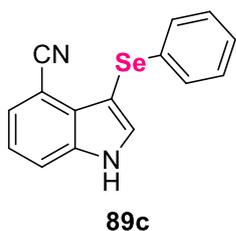
O indol (**61a**) (0,5 mmol, 0,0585g), disseleneto de difenila (**88a**) (0,25 mmol, 0,078g), iodeto de potássio (1 equiv., 0,083g), UHP (1 equiv., 0,047g) e acetonitrila (1 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo condensador de refluxo e sob aquecimento a 80°C em um banho de óleo. A reação fica sob agitação durante 4 horas, em seguida, a mistura foi solubilizada com diclorometano e realizou-se três lavagens com água, em seguida, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e posta em um balão de fundo redondo para o solvente ser evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna, eluído com uma mistura hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 89% (0,1214g), sólido branco. P.F: 133 – 138 °C (lit.<sup>86</sup> P.F.: 134–137 °C). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,48 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,28 (s, 4H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 136,4; 133,8; 131,2; 129,9; 128,9; 128,6; 125,6; 122,9; 120,8; 120,4; 111,3; 98,1. MS (intensidade relativa) m/z 273 (22), 193 (100), 165 (12), 136 (03), 116 (06), 89 (12).

#### 4.2.1.2. Preparação do 2-fenil-3-fenilselenil-1H-indol **89b**.



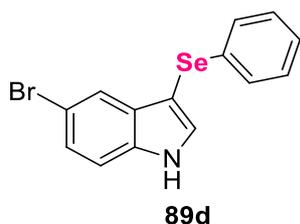
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o 2-fenil-indol (0,5 mmol, 0,0965g). Rendimento: 82% (0,1443g), óleo amarelo (lit.<sup>86</sup> óleo viscoso amarelo). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz) δ = 8,55 (s, 1H), 7,65 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 7,24 – 7,04 (m, 8H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 142,17; 136,23; 134,15; 132,07; 131,58; 129,27; 129,13; 128,68; 128,33; 125,50; 123,32; 121,17; 120,96; 111,13; 95,81. HRMS (APPI+) m/z calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NSe [M]<sup>+</sup> 349,0365, encontrado 349,0372.

#### 4.2.1.3. Preparação do 3-fenilselenil-1H-indol-4-carbonitrila **89c**.



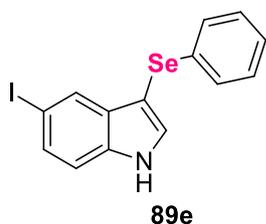
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o indol-4-carbonitrila (0,5 mmol, 0,0710g), em um tempo reacional de 5 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (92:8). Rendimento: 67% (0,0996g), sólido branco. P.F.: 165 – 168 °C (lit.<sup>93</sup> P.F.: 166 – 168 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,07 (s, 1H), 7,73 – 7,57 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,21 (m, 3H), 7,12 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 136,82; 134,84; 133,77; 132,55; 129,58; 129,08; 128,21; 126,17; 122,41; 118,11; 116,58; 103,43; 97,92. MS (intensidade relativa) *m/z*: 298 (26), 218 (100), 190 (12), 141 (08), 114 (12), 77 (08).

#### 4.2.1.4. Preparação do 5-bromo-3-fenilselenil-1H-indol **89d**.



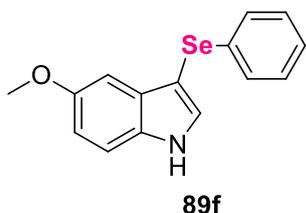
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o 5-bromo-indol (0,5 mmol, 0,0974g), em um tempo reacional de 5 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Rendimento: 72% (0,1258g), sólido branco. P.F.: 103 – 107 °C (lit.<sup>86</sup> P.F.: 107–110 °C). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,45 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 – 7,15 (m, 7H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 135,08; 133,35; 132,40; 131,91; 129,10; 128,80; 126,00; 125,90; 122,99; 114,41; 112,89; 97,99. MS (intensidade relativa) *m/z*: 351 (41), 271 (100), 192 (35), 165 (31), 136 (23), 115 (13).

#### 4.2.1.5. Preparação do 5-iodo-3-fenilselenil-1H-indol **89e**.



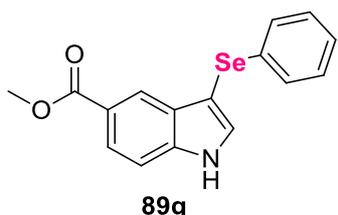
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o 5-iodo-indol (0,5 mmol, 0,1214g). Rendimento: 68% (0,1351g), sólido branco. P.F.: 126 – 130 °C (lit.<sup>93</sup> P.F.: 125 – 128 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,43 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 12,9; 6,7 Hz, 1H), 7,54 – 6,76 (m, 8H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 135,55; 133,43; 132,58; 132,06; 131,46; 129,24; 129,11; 128,71; 125,88; 113,36; 97,66; 84,71. MS (intensidade relativa) *m/z*: 399 (84), 319 (78), 272 (100), 191 (81), 165 (55), 136 (33), 115 (20).

#### 4.2.1.6. Preparação do 5-metóxi-3-fenilselenil-1H-indol **89f**.



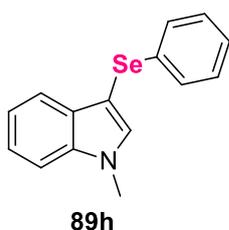
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o 5-metoxi-indol (0,5 mmol, 0,0735g), em um tempo reacional de 5 horas. Rendimento: 81% (0,1222g), óleo amarelo (lit.<sup>86</sup> óleo viscoso amarelo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,38 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 19,7 Hz, 3H), 7,20 – 7,10 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 155,9; 133,95; 131,89; 131,40; 130,83; 129,00; 128,63; 125,61; 113,52; 112,24; 101,74; 97,78; 55,87. MS (intensidade relativa) *m/z*: 303 (28), 223 (100), 208 (27), 181 (16), 152 (06), 135 (03), 103 (06), 77 (07).

#### 4.2.1.7. Preparação do metil-3-fenilselenil-1H-indol-5-carboxilato **89g**.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o metil-indol-5-carboxilato (0,5 mmol, 0,0875g), em um tempo reacional de 5 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20). Rendimento: 79% (0,1307g), sólido branco. P.F.: 165 – 168 °C (lit.<sup>86</sup> P.F.: 164,6 – 165,2 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,84 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 31,2 Hz, 4H), 3,90 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ = 168,04; 139,10; 133,51; 132,74; 129,79; 129,08; 128,82; 125,86; 124,38; 123,24; 123,08; 111,31; 99,87; 52,03. MS (intensidade relativa) *m/z*: 331 (26), 271 (04), 251 (100), 220 (46), 192 (14), 165 (12), 110 (08).

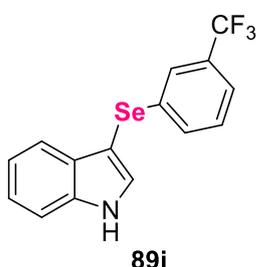
#### 4.2.1.8. Preparação do 1-metil-3-fenilselenil-1H-indol **89h**.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o 1-metil-indol (0,5 mmol, 0,0655g), em um tempo reacional de 3 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10). Rendimento: 57% (0,0819g), sólido branco. P.F.: 63 – 67 °C (lit.<sup>86</sup> P.F.: 65 – 68 °C). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 – 7,13 (m, 8H), 3,88 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 137,55; 135,59; 134,22; 130,77; 128,91;

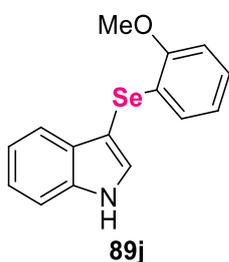
128,69; 125,53; 122,46; 120,53; 109,51; 96,16; 33,04. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 287 (21), 207 (100), 192 (05), 165 (08), 130 (14), 103 (05), 77 (06).

#### 4.2.1.9. Preparação do 3-((3-trifluorometil)fenilselenil)1H-indol **89i**.



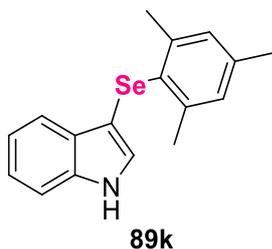
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o disseleneto de 3-trifluorometil (0,25 mmol, 0,1124g), em um tempo reacional de 1 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Rendimento: 68% (0,1168g), sólido amarelo. P.F.: 76 – 78 °C (lit.<sup>86</sup> m.p.: 75,8 – 77,0 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,33 (s, 1H), 7,75 – 7,45 (m, 2H), 7,46 – 7,19 (m, 5H), 7,19 – 7,06 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 136,5; 135,4; 131,9; 131,6; 131,2; 129,7; 129,3; 125,2; 123,9; 123,3; 122,5; 122,5; 121,2; 120,2; 199,9; 111,7; 97,3. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 341 (23), 261 (100), 233 (03), 196 (06), 165 (06), 116 (08).

#### 4.2.1.10. Preparação do 3-((2-metoxifenil)selenil)-1H-indol **89j**.



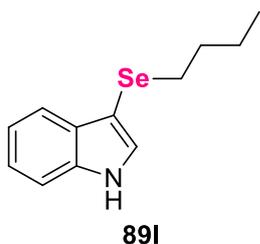
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o disseleneto de 2-metoxifenil (0,25 mmol, 0,0934g), em um tempo reacional de 1 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Rendimento: 62% (0,0937g), sólido marrom. P.F.: 117 – 120 °C (lit.<sup>86</sup> P.F.: 117,5 – 118,3 °C). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,49 (s, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (t,  $J$  = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (td,  $J$  = 7,5; 1,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,85 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 6,75 – 6,62 (m, 2H), 3,97 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156,01; 136,61; 132,05; 130,30; 128,13; 126,36; 123,25; 122,95; 121,65; 120,87; 120,45; 111,54; 110,07; 95,88; 55,92. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 303 (34), 223 (100), 208 (28), 194 (06), 180 (13), 152 (09), 130 (12), 89 (13).

#### 4.2.1.11. Preparação do 3-metil-selenil-1H-indol **89k**.



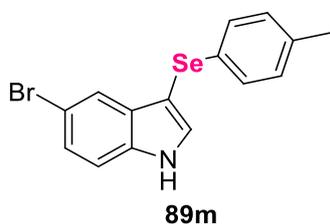
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o disseleneto de *o,p*-toluila (0,25 mmol, 0,0995g). Rendimento: 61% (0,0956g), sólido branco. P.F.: 134 – 137 °C (lit.<sup>94</sup> P.F.: 135 – 137 °C). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,19 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 2,60 (s, 6H), 2,26 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 142,53; 137,86; 136,17; 129,59; 128,91; 128,70; 127,99; 122,44; 120,24; 120,22; 111,16; 101,09; 24,50; 20,90. MS (intensidade relativa) *m/z*: 315 (86), 234 (39), 218 (14), 198 (93), 183 (09), 117 (100), 91 (25), 77 (23).

#### 4.2.1.12. Preparação do 3-butil-selenil-1H-indol **89l**.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o disseleneto de dibutila (0,25 mmol, 0,0684g) e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (98:2). Rendimento: 69% (0,0874g), óleo amarelo (lit.<sup>93</sup> óleo amarelo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,29 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,22 (m, 4H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 1,67 – 1,60 (m, 2H), 1,47 – 1,38 (m, 2H), 0,90 (t, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 136,31; 130,45; 130,01; 122,59; 120,40; 120,32; 111,21; 99,17; 32,71; 28,53; 22,74; 13,57.

#### 4.2.1.13. Preparação do 5-bromo-3-(*p*-toluilselenil)-1H-indol **89m**.



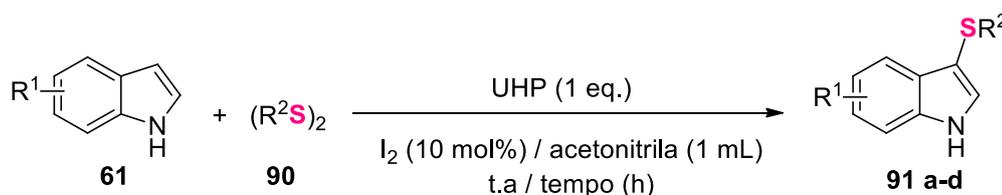
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.1.1. Entretanto, empregou-se como substrato o 5-bromo-indol (0,5 mmol, 0,0974g) e disseleneto de *p*-toluila (0,25 mmol, 0,0854g), em um tempo reacional de 1 hora. Rendimento: 39% (0,0716g), sólido branco. P.F.: 113–119 °C (lit.<sup>80</sup> P.F.: 119 – 123 °C). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,05 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 10,3 Hz, 3H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 136,77; 136,18; 134,51; 132,52; 130,20; 129,89; 128,77; 128,18; 122,33; 116,48; 103,47; 98,65;

20,98. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 365 (39), 285 (100), 206 (33), 178 (12), 168 (05), 135 (14), 89 (11).

#### 4.2.2. Procedimento geral para a preparação dos 3-sulfenil-indóis

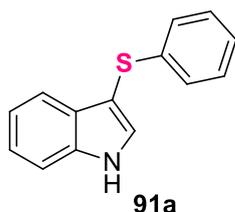
O indol (**61**) (0,5 mmol), dissulfeto de diorganoíla (**90**) (0,25 mmol), iodo molecular (10 mol%), peróxido de hidrogênio-ureia (1 eq., 0,5 mmol) e acetonitrila (1 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo condensador de refluxo a temperatura ambiente (Esquema 21). A mistura reacional foi levada a um agitador magnético com agitação constante e monitorada através de CCD até o consumo total dos materiais de partida. Após concluída a reação, o passo seguinte foi realizar a extração com o auxílio de um funil de separação, solubilizou-se a mistura reacional em 10 mL do solvente orgânico diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) e foram realizadas três lavagens com água, como fase aquosa. Em seguida, a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e filtrada para um balão de fundo redondo. Posteriormente, a fase orgânica foi concentrada utilizando-se rotaevaporador e o produto bruto foi purificado através de CC utilizando sílica gel como fase estacionária e como fase móvel, uma mistura de hexano e acetato de etila, com concentração de acordo com o produto sintetizado.

Esquema 21 - Esquema geral para a síntese de 3-sulfenil-indóis.



Fonte: Autora.

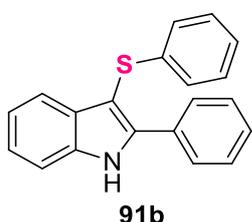
##### 4.2.2.1. Preparação do 3-fenilsulfenil-1H-indol **91a**.



O indol **61a** (0,5 mmol, 0,0585g), dissulfeto de difenila **90a** (0,25 mmol, 0,0545g), iodo molecular (10 mol%, 0,0127g), UHP (1 eq., 0,047g) e acetonitrila (1 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo condensador de refluxo a temperatura ambiente. A reação fica sob agitação durante 5 horas, em seguida, a mistura foi solubilizada com diclorometano e realizou-se três lavagens com água, e então a fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e posta

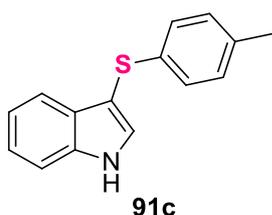
em um balão de fundo redondo para o solvente ser evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna, eluído com uma mistura hexano/acetato de etila (97:3). Rendimento: 84% (0,0945g), sólido branco. P.F.: 149 - 151 °C (lit.<sup>86</sup> P.F.: 150–151 °C). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,38 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, J = 18,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 139,28; 136,56; 130,68; 129,17; 128,73; 125,98; 124,84; 123,09; 120,95; 119,71; 111,61; 102,99.

#### 4.2.2.2. Preparação do 2-fenil-3-fenilsulfenil-1H-indol **91b**.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2.1. Entretanto, empregou-se como substrato o 2-fenil-indol (0,5 mmol, 0,0965g) e em um tempo reacional de 24 horas. Rendimento: 62% (0,0932g), óleo amarelo (lit.<sup>95</sup> óleo amarelo claro). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,04 (s, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 4H), 7,37 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,16 (s, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 142,07; 139,29; 135,88; 131,45; 128,77; 128,14; 125,57; 125,13; 124,61; 123,35; 121,14; 119,98; 111,56; 111,18; 99,34. MS (intensidade relativa) *m/z* 301 (100), 267 (16), 223 (35), 197 (05), 165 (08), 150 (05), 121 (08), 77 (05).

#### 4.2.2.3. Preparação do 3-(*p*-toluilsulfenil)-1H-indol **91c**.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2.1. Entretanto, empregou-se como substrato dissulfeto de *p*-toluúla (0,25 mmol, 0,0615g) e em um tempo reacional de 4 horas. Rendimento: 41% (0,0491g), sólido amarelo. P.F.: 124 – 126 °C (lit.<sup>86</sup> P.F.: 123,9 – 125,8 °C). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,45 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136,49; 135,50; 134,67; 133,14; 130,50; 129,51; 129,12; 126,27; 122,97; 120,82; 119,68; 111,59; 20,88. MS (intensidade relativa) *m/z* 239 (100), 223 (20), 207 (19), 179 (05), 165 (03), 148 (07), 121 (08), 89 (05), 77 (11).

#### 4.2.2.4. Preparação do 3-etilsulfenil-1H-indol **91d**.

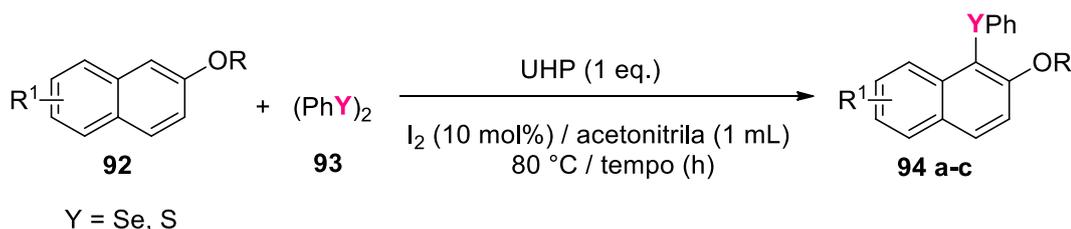


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2.1. Entretanto, empregou-se como substrato dietildissulfeto (0,25 mmol, 0,0305g), em um tempo reacional de 4 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). Rendimento: 98% (0,0866g), óleo amarelo (lit.<sup>86</sup> óleo amarelo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,40 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,34 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 136,35; 129,59; 122,66; 120,42; 119,44; 112,44; 111,57; 105,59; 30,36; 15,29. MS (intensidade relativa) *m/z*: 177 (67), 148 (100), 121 (14), 104 (14), 77 (22), 89 (05).

#### 4.2.3. Procedimento geral para a funcionalização de calcogenação de naftóis

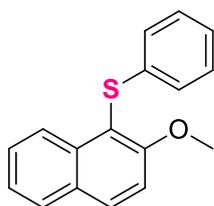
O 2-naftol ou 2-metóxinaftaleno **92** (0,5 mmol), dissulfeto ou disseleneto de difenila **93** (0,25 mmol), iodo molecular (10 mol%), peróxido de hidrogênio-ureia (1 eq., 0,5 mmol) e acetonitrila (1 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo condensador de refluxo e sob aquecimento a 80°C em banho de óleo (Esquema 22). A mistura reacional foi levada a um agitador magnético com agitação constante e monitorada através de CCD até o consumo total dos materiais de partida. Após concluída a reação, o passo seguinte foi realizar a extração com o auxílio de um funil de separação, solubilizou-se a mistura reacional em 10 mL do solvente orgânico diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e foram realizadas três lavagens com água, como fase aquosa. Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrada para um balão de fundo redondo. Posteriormente, a fase orgânica foi concentrada utilizando-se rotaevaporador e o produto bruto foi purificado através de CC utilizando sílica gel como fase estacionária e como fase móvel, uma mistura de hexano e acetato de etila, com concentração de acordo com o produto sintetizado.

Esquema 22 – Esquema geral para a síntese de (2-naftaleno-1-ol)(fenil)calcogenil.



Fonte: Autora.

#### 4.2.3.1. Preparação do (2-metoxinaftaleno-1-ol)(fenil)sulfenil **94a**.

**94a**

O 2-metoxi-naftaleno **92a** (0,5 mmol, 0,0395g), dissulfeto de difenila **93** (0,25 mmol, 0,0545g), iodo molecular (10 mol%, 0,0127g), UHP (1 equiv., 0,047g) e acetonitrila (1 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo condensador de refluxo e sob aquecimento a 80°C em banho de óleo. A reação fica sob agitação durante 5 horas, em seguida, a mistura foi solubilizada com diclorometano e realizou-se três lavagens com água, e então a fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e posta em um balão de fundo redondo para o solvente ser evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna, eluído com uma mistura hexano/acetato de etila (97:3). 0,0399g; Rendimento: 30%; óleo amarelo (lit.<sup>96</sup> óleo amarelo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,57 (*d*, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (*s*, 1H), 7,61 (*s*, 1H), 7,48 (*d*, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,37 (*s*, 1H), 7,23 (*d*, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,13 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,07 (*s*, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 159,30; 136,31; 132,08; 128,71; 128,28; 127,76; 126,30; 125,48; 124,77; 124,15; 113,47; 56,97; 29,72. MS (intensidade relativa) *m/z*: 266 (100), 251 (18), 233 (14), 223 (26), 218 (27), 189 (09), 178 (09), 115 (12).

#### 4.2.3.2. Preparação do (2-metoxinaftaleno-1-ol)(fenil)selenil **94b**.

**94b**

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.3.1. Entretanto, empregou-se como substrato disseleneto de difenila (0,25 mmol, 0,078g), em um tempo reacional de 6 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). 0,1338g; Rendimento: 85%; óleo amarelo (lit.<sup>97</sup> óleo amarelo). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 8,31 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (*t*, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 3H), 7,28 (*s*, 1H), 7,17 (*s*, 2H), 1,30 (*s*, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 156,25; 135,83; 132,80; 130,56; 129,46; 129,10; 128,49; 127,94; 126,94; 126,62; 123,79; 116,59; 109,02; 29,75. MS (intensidade relativa) *m/z*: 284 [M – 31, (100)], 269 (14), 269 (14), 241 (29), 142 (52), 127 (32), 114 (43), 88 (09), 77 (06).

#### 4.2.3.3. Preparação do 1-(fenilselenil)naftaleno-1-ol **94c**.

**94c**

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.3.1. Entretanto, empregou-se como substrato o 2-naftaleno (0,5 mmol, 0,0720g) e disseleneto de difenila (0,25 mmol, 0,078g), em um tempo reacional de 8 horas e purificado com uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5). 0,1250g; Rendimento: 83%; sólido amarelo; P.F.: 76 – 78 °C (lit.<sup>98</sup> P.F.: 77 – 78 °C). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,27 (*d*, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (*dd*, *J* = 26,7; 8,5 Hz, 2H), 7,46 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (*m*, 2H), 7,11 (*s*, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 156,28; 135,85; 132,84; 130,59; 129,49; 129,11; 128,53; 127,97; 126,97; 126,64; 123,82; 116,61; 109,03. MS (intensidade relativa) *m/z*: 300 (36), 220 (100), 194 (19), 165 (04), 141 (03), 115 (42), 102 (07), 89 (06), 77 (06).

## 5. APRESENTAÇÃO DA PESQUISA E ANÁLISE DOS RESULTADOS

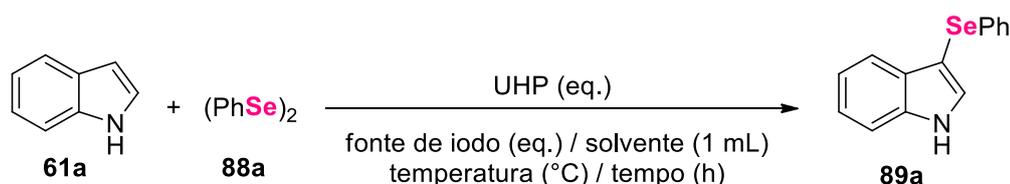
Partindo-se do interesse em desenvolver um novo protocolo para a síntese dos 3-calcogenil-indóis e com base em trabalhos anteriores desenvolvidos,<sup>86,88</sup> propôs-se uma síntese simples, direta, eficiente e sustentável para a selenilação e sulfenilação de indóis com dicalcogenetos de diorganoíla na presença de UHP.

Os resultados serão apresentados na seguinte ordem: primeiramente, serão discutidos os resultados do estudo da otimização das condições reacionais. Posteriormente, após definida a melhor condição, será apresentado o estudo do escopo reacional possibilitado pela metodologia desenvolvida. E para finalizar, experimentos de controle, reações na presença de água e uma proposta de mecanismo reacional será apresentada.

### 5.1. Otimização das condições reacionais

As reações ocorreram utilizando indol **61a** (0,5 mmol) e disseleneto de difenila **88a** (0,25 mmol) como reagentes padrões, na presença de UHP e KI como oxidante e aditivo/fonte de iodo, respectivamente. A Tabela 2 apresenta todos os parâmetros estudados e os rendimentos obtidos em cada experimento.

Tabela 2 – Otimização das condições reacionais.



Entrada	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Fonte de iodo (eq.)	UHP (eq.)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	DMF	4	80	KI (1,0)	1,0	78
2	THF	4	80	KI (1,0)	1,0	85
3	Cireno	4	80	KI (1,0)	1,0	-
4	Polissorbato-80	4	80	KI (1,0)	1,0	69
<b>5</b>	<b>Acetonitrila</b>	<b>4</b>	<b>80</b>	<b>KI (1,0)</b>	<b>1,0</b>	<b>89</b>
6	Acetonitrila	2	80	KI (1,0)	1,0	72
7	Acetonitrila	3	80	KI (1,0)	1,0	75
8	Acetonitrila	6	80	KI (1,0)	1,0	86
9	Acetonitrila	4	60	KI (1,0)	1,0	74
10	Acetonitrila	4	100	KI (1,0)	1,0	72
11	Acetonitrila	4	80	CuI (1,0)	1,0	70
12	Acetonitrila	4	80	KCl (1,0)	1,0	68
13	Acetonitrila	4	80	Nal (1,0)	1,0	57
14	Acetonitrila	4	80	-	1,0	39
15	Acetonitrila	4	80	KI (0,5)	1,0	61
16	Acetonitrila	4	80	KI (1,5)	1,0	70

17	Acetonitrila	4	80	KI (1,0)	0,5	71
18	Acetonitrila	4	80	KI (1,0)	0,75	80
19	Acetonitrila	4	80	KI (1,0)	1,5	69
20	Acetonitrila	4	80	KI (1,0)	1,0	62 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendimento isolado <sup>b</sup>Reação realizada utilizando 1,2 equiv. (0,3 mmol) de (PhSe)<sub>2</sub>

Fonte: Autora.

O primeiro parâmetro estudado foi a escolha do solvente ideal para a reação. Para isso, 5 solventes foram testados na reação entre o indol e o disseleneto de difenila, empregando-se 1 equivalente de UHP e 1 equivalente de KI, durante 4 horas de reação a 80°C de temperatura (Entrada 1-5). Na presença de DMF e THF (Entrada 1-2), o produto desejado **89a** foi obtido com 78% e 85% de rendimento, respectivamente. Quando o cireno foi escolhido como solvente, não foi possível observar a formação do produto **89a** (Entrada 3). Quando adicionou-se como solvente o polímero Polissorbato-80, o produto em questão foi sintetizado com um rendimento de 69% (Entrada 4). Por fim, realizou-se um teste na presença de acetonitrila como solvente e o rendimento aumentou para 89% (Entrada 5). Pode-se observar que tanto o rendimento obtido utilizando THF como acetonitrila foram bastante próximos, no entanto, a acetonitrila foi escolhida para dar continuidade aos estudos, devido ao fato de possuir uma menor toxicidade, de acordo com o Guia de Sustentabilidade de Solventes da GSK.<sup>99</sup>

O próximo parâmetro investigado, foi referente a influência do tempo reacional para formação do produto **89a** (Entrada 5-7). O primeiro teste ocorreu reduzindo-se o tempo reacional de 4 para 2 horas, e foi possível observar um decréscimo no rendimento de 89% para 72% (Entrada 6). Em seguida, realizou-se um teste em 3 horas de reação, para ver se o rendimento seria próximo do observado em 4 horas, no entanto, foi obtido apenas 75% de rendimento (Entrada 7). Posteriormente, foi realizada a reação em 6 horas, não havendo diferença significativa no rendimento do produto **89a** (Entrada 8), sendo o tempo de 4 horas (Entrada 5) o melhor resultado, uma vez que pode-se observar na CCD um maior consumo dos materiais de partida.

Com o solvente e o tempo reacional bem estabelecidos, foi o momento de definir a temperatura ideal para formação do 3-selenil-indol **89a** (Entradas 5, 9-10). Quando houve um decréscimo da temperatura de 80°C para 60°C (Entrada 9), foi possível observar uma redução no rendimento para 74%. Quando aumentou-se a temperatura do meio reacional para 100 °C (Entrada 10), o produto **89a** foi obtido em

72% de rendimento. Sendo assim, manteve-se 80 °C como temperatura ideal para dar continuidade aos testes seguintes.

Com esses primeiros parâmetros já fixados, o próximo passo seria referente ao aditivo/fonte de halogênio que melhor conduziria a formação do produto 3-selenil-indol. Visando isso durante os estudos de revisão na literatura, estas reações ocorrem de forma satisfatórias quando empregados sais de iodo, sendo assim, foram testados 3 diferentes fontes de iodo, além de um sal com cloro, para analisar o desempenho reacional (Entradas 5, 11-13). Quando a reação ocorreu na presença dos seguintes sais  $\text{CuI}$ ,  $\text{KCl}$  e  $\text{NaI}$ , o produto **89a** foi obtido com 70, 68 e 57% de rendimento, respectivamente (Entradas 11-13). No entanto, o melhor resultado só foi encontrado quando adicionou-se ao meio reacional  $\text{KI}$ , no qual, foi possível obter 89% de rendimento do produto **89a** (Entrada 5), esse resultado é de extrema importância, visto que demonstra a possibilidade da metodologia partir do  $\text{KI}$  e preparar *in situ*  $\text{I}_2$ . A etapa seguinte, foi verificar a quantidade ideal de  $\text{KI}$  para a formação do produto desejado (Entrada 5, 14-16). O primeiro teste ocorreu sem a adição do aditivo, e o produto foi observado com apenas 39% de rendimento, demonstrando a necessidade da presença deste composto para a formação do produto **89a** (Entrada 14). O mesmo comportamento foi observado quando reduziu-se a quantidade adicionada para 0,5 equivalente e quando elevou-se para 1,5 equivalentes, pois em ambos os casos o rendimento foi similar e inferior ao obtido com 1,0 equivalente (Entradas 15-16). Desta forma, 1 equivalente de  $\text{KI}$  foi definido como o melhor parâmetro referente ao aditivo para dar continuidade aos experimentos.

Buscou-se também definir a quantidade do agente oxidante que melhor proporcionaria a formação do produto desejado no sistema proposto (Entradas 5, 17-19). Os testes iniciais de otimização estavam ocorrendo com 1 equivalente de UHP e o rendimento obtido foi de 89% (Entrada 5). Visto isso, o teste seguinte visava observar o comportamento da reação com a redução do agente oxidante, sendo empregado 0,5 equivalentes e o rendimento obtido foi de 71% (Entrada 17). A partir deste resultado, um teste na presença de 0,75 equivalentes foi realizado e pode-se observar um aumento para 80% do rendimento, no entanto, ainda abaixo do encontrado com 1 equivalente (Entrada 18). O mesmo foi observado quando a quantidade de UHP foi elevada para 1,5 equivalentes, em que ocorreu um decréscimo no rendimento do produto **89a** para 69% (Entrada 19).

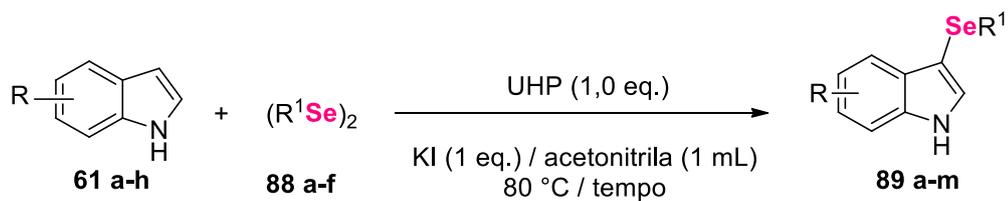
Adicionalmente, foi desenvolvido um estudo referente a estequiometria do disseleneto de difenila (Entrada 20). Neste teste, ocorreu o aumento da quantidade deste reagente de 1,0 (0,25 mmol) para 1,2 (0,3 mmol) equivalentes, nas condições já otimizadas de reação. Com isso, o produto desejado **89a** foi obtido com 62% de rendimento, demonstrando que o aumento na quantidade deste reagente não se faz necessário para a eficácia da reação.

Portanto, foi possível definir após inúmeros experimentos de otimização, a melhor condição reacional para a síntese de 3-selenil-indóis, utilizando 0,25 mmol de  $(\text{PhSe})_2$ , 0,5 mmol de indol, 1,0 equivalente de UHP e 1,0 equivalente de KI, em um meio com acetonitrila como solvente, 4 horas de reação aquecimento a 80 °C (Entrada 5).

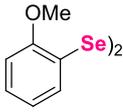
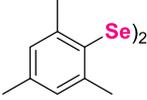
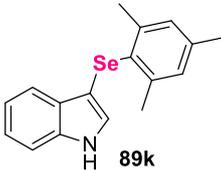
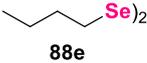
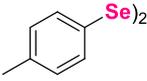
## **5.2. Escopo da reação**

Com a melhor condição reacional definida, esta pôde ser aplicada para a síntese de uma série de 3-selenil-indóis, em que houve a variação estrutural dos grupamentos ligados tanto ao núcleo indólico, quanto aos disselenetos de diorganoíla (Tabela 3). Vale ressaltar, que todas as reações foram acompanhadas através de CCD e por isso, os tempos reacionais foram ajustados de acordo com o consumo de cada substrato.

Tabela 3 – Variação estrutural.



Entrada	Indol	Disseleneto	Tempo (h)	Produto	Rend. (%)
1			4		89
2		88a	4		82
3		88a	5		67
4		88a	5		72
5		88a	4		68
6		88a	5		81
7		88a	5		79
8		88a	3		57
9	61a		1		68

10	61a		1		62
11	61a		4		61
12	61a		4		69
13	61d		1		39

Fonte: Autora.

Os experimentos realizados para a execução do escopo reacional se deram, primeiramente, através da variação do núcleo indólico, reagindo uma série de indóis com diferentes substituintes com o disseleneto de difenila **88a**, nas condições já otimizadas (Entradas 1 - 8). A reação dos materiais de partida padrões, indol e disseleneto de difenila, em 4 horas forneceu o 3-selenil-indol **89a** com 89% de rendimento (Entrada 1). Posteriormente, quando empregou-se o indol com a posição 2 substituída com um grupamento fenil, o composto **89b** foi formado em 82% de rendimento (Entrada 2). No entanto, ao utilizar um grupamento fortemente retirador de elétrons, como o grupo ciano na posição 4 **61c** (Entrada 3), o produto correspondente **89c** foi sintetizado com um rendimento de 67%, em 5 horas.

De maneira geral, os testes realizados com substituição na posição 5 do núcleo indólico forneceram rendimentos que variaram de 72 – 86% (Entradas 4 - 7), sendo empregados substituintes com características doadoras e retiradoras de elétrons. Os resultados obtidos indicam que pouca influência do efeito eletrônico na formação do produto final, exceto, quando a posição 1 do núcleo indólico foi substituída, fornecendo o produto **89h** em 57% de rendimento (Entrada 8).

Dando sequência ao aumento do escopo reacional, foi realizado o estudo da variação dos grupamentos ligados na porção do disseleneto para reagir com o indol (Entradas 9 - 12). Ao se realizar um experimento utilizando um grupo retirador de

elétrons, como o 3-CF<sub>3</sub> (Entrada 9), o produto correspondente **89i** foi obtido com 68% de rendimento. Quando a reação se sucedeu com um grupo doador de elétrons *o*-OMe ligado ao disseleneto, foi possível obter o produto **89j** em 62% de rendimento (Entrada 10). Em ambas as sínteses dos produtos **89i** e **89j**, as reações ocorreram em apenas 1 hora, pois foi observado nas placas de CCD o consumo dos materiais de partida e os rendimentos foram bastante similares, mostrando novamente que o protocolo desenvolvido sofre pouca influência dos efeitos eletrônicos dos substituintes.

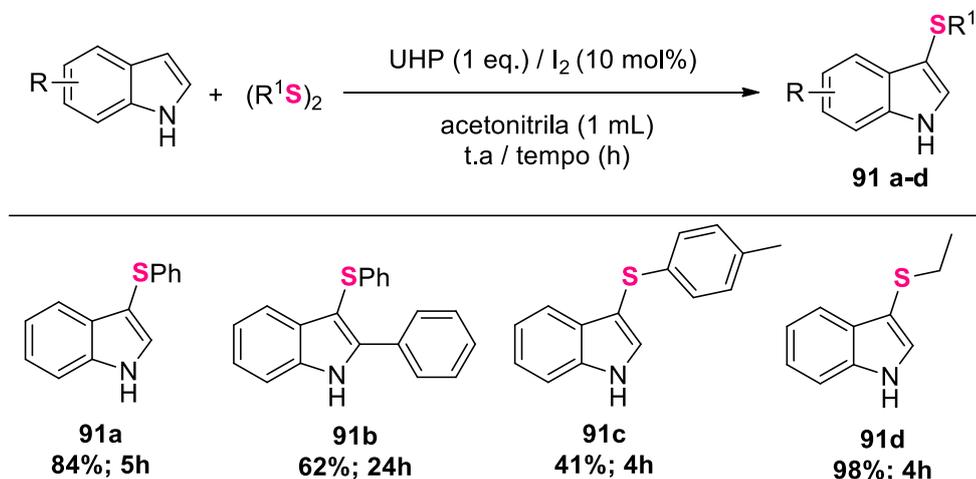
Da mesma forma, foi possível avaliar a influência da metodologia desenvolvida ao empregar no meio reacional o 1,2-dimesitildisseleneto **88d**, que trata-se de um composto com maior impedimento estérico. Após 4 horas de reação, o produto correspondente **89k** foi obtido com 61% de rendimento mostrando que mesmo com o impedimento o produto foi sintetizado com rendimento bom (Entrada 11). Além disso, este protocolo também foi eficaz quando empregou-se um disseleneto alquílico como material de partida. Nesse contexto, quando o disseleneto de dibutila **88e** foi utilizado, o produto correspondente **89l** foi isolado com 69% de rendimento (Entrada 12). Este resultado demonstra a eficácia da metodologia desenvolvida, pois sabe-se que disselenetos alquílicos possuem reatividade menor quando comparados aos seus análogos acrílicos.<sup>100</sup>

Por fim, realizou-se um teste de variação cruzadas, sendo empregado o disseleneto de *p*-toluila **88f** que reagiu com 5-bromo-indol **61d** para fornecer o produto desejado **89m** com um rendimento de 39% (Entrada 13), este resultado mostra uma forte influência dos efeitos eletrônicos quando há sinergismo entre um grupo retirador de elétrons ligado no indol e um grupo doador de elétrons presente no disseleneto.

Esses resultados satisfatórios nos encorajaram a explorar outros substratos no sentido de aumentar ainda mais o escopo reacional e comprovar a eficiência do método. Para isso, os estudos se sucederam avaliando o desempenho de dissulfetos de diorganoíla no lugar dos disselenetos (Esquema 23). Inicialmente, os testes ocorreram com as condições já otimizadas anteriormente, no entanto, esta metodologia forneceu apenas 17% de rendimento do 3-sulfenil-indol. Sendo assim, os protocolos iniciais necessitaram de ajustes para se adaptar a reatividade dos novos materiais de partida para a obtenção dos produtos desejados. Desta forma, as

reações ocorreram a temperatura ambiente e utilizando 10 mol% de iodo molecular ao invés do KI.

Esquema 23 – Variações empregando dissulfetos.



Fonte: Autora.

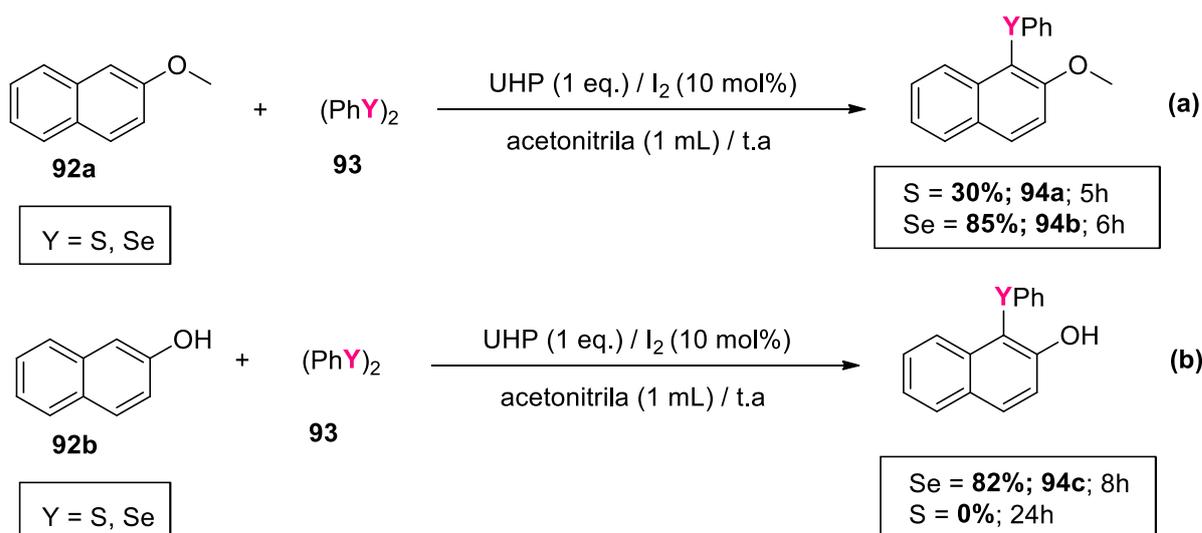
A primeira reação ocorreu entre o indol **61a** e o dissulfeto de difenila **90a** em 5 horas de reação o produto desejado 3-sulfenil-indol **91a** foi obtido com 84% de rendimento. Quando a reação ocorreu entre o 2-fenil-indol com o dissulfeto de difenila, foi possível obter o produto correspondente **91b** com um rendimento de 62%. Posteriormente, também foi possível avaliar o efeito de diferentes substituintes ligados ao dissulfeto, para reagir com o indol **61a**. O primeiro ocorreu na presença de um grupo metila ligado na posição *para* do anel ligado ao enxofre, que em 4 horas forneceu o produto **91c** com 41% de rendimento. Além disso, um excelente resultado foi encontrado quando empregou-se o dissulfeto de dietila, em que o produto desejado **91d** foi sintetizado com 98% de rendimento, em apenas 4 horas.

Devido ao sucesso e os bons rendimentos encontrados nas variações para a preparação dos 3-calcogenil-indóis, foi possível estender o protocolo para reações utilizando grupos naftalenos como substratos (Esquema 24). Primeiramente, a metodologia foi aplicada com os substratos padrões dissulfeto de difenila ou disseleneto de difenila para reagir com o 2-metóxi-naftaleno **92a**, seguindo o mesmo protocolo utilizado para os dissulfetos (Esquema 24, equação a). A reação com o (PhS)<sub>2</sub> como material de partida, necessitou de 5 horas à temperatura ambiente para obter 30% de rendimento do produto desejado **94a**. Enquanto a reação que continha

o (PhSe)<sub>2</sub> ocorreu em um período de 6 horas, também a temperatura ambiente e levou a formação do produto **94b** com 85% de rendimento.

Por outro lado, quanto o 2-naftol **92b** foi escolhido para reagir com o disseleneto de difenila, o produto desejado **94c** foi obtido com 83% de rendimento, em 8 horas de reação, a temperatura ambiente e nas condições otimizadas, apresentada anteriormente (Esquema 24, equação b). No entanto, quando as mesmas condições foram empregadas para a reação contendo dissulfeto de difenila, o produto desejado não foi obtido (Esquema 24, equação b). Ainda assim, esses resultados demonstram a versatilidade da metodologia desenvolvida para a formação do selênio eletrofílico *in situ*, a fim de realizar reações de substituição eletrofílica aromática.

Esquema 24 - Síntese de (2-naftaleno-1-ol)(fenil)calcogenil.



Fonte: Autora.

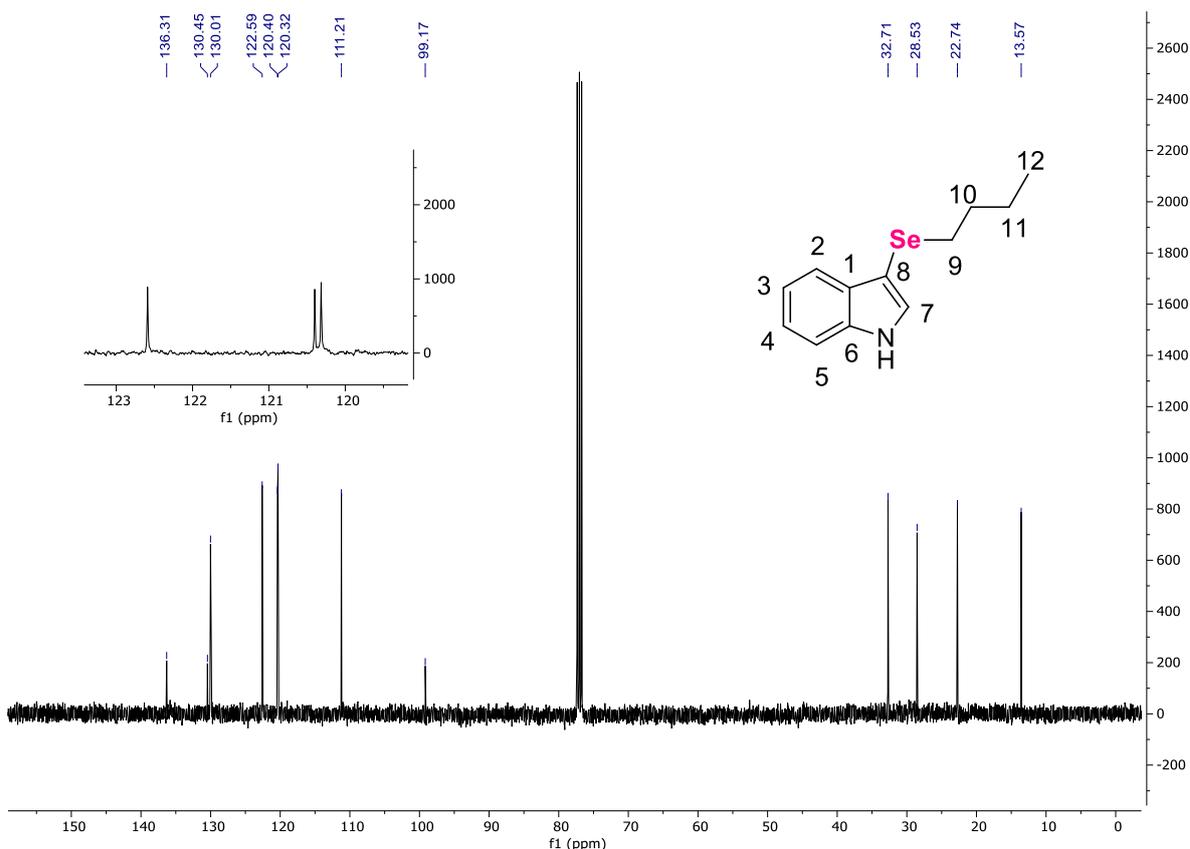
Todos os compostos sintetizados foram identificados por RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H. Sendo assim, a seguir será realizada a atribuição dos sinais de RMN do composto 3-butilselenil-1H-indol **89l**, como representante desta classe de compostos.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 13), pode-se visualizar um simpleto largo em 8,29 ppm com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio do anel indólico. Em 7,78 ppm observa-se um duplete com integral relativa a 1 hidrogênio (*d*, *J*=9.1 Hz), referente ao hidrogênio ligado ao carbono 5 do indol. Para a região compreendida entre 7,42 e 7,22 ppm encontra-se um multiplete com integral relativa a 4 hidrogênios, referente ao demais hidrogênios



Já para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 14), foi possível observar a presença de todos os carbonos da molécula, totalizando os 12 sinais esperados. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos ( $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ) encontram-se na região entre 99,17 e 136,31 ppm. Já entre 13,57 e 32,71 ppm encontram-se os 4 sinais referentes aos carbonos alquílicos ( $\text{C}_9 - \text{C}_{12}$ ).

Figura 14 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **89I** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



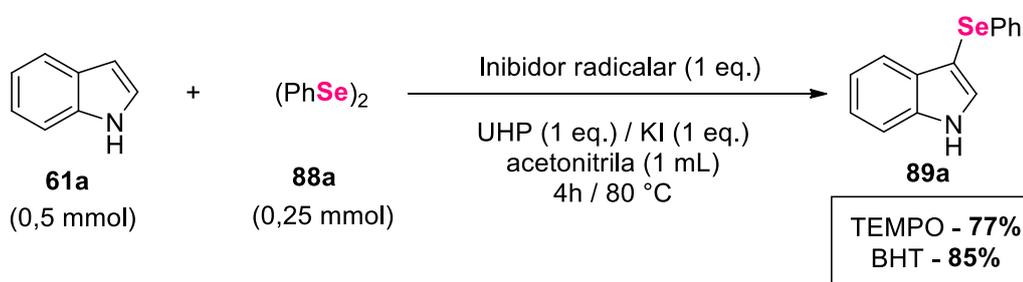
Fonte: Autora.

### 5.3. Teste para controle de experimento

Com o intuito de elucidar o mecanismo dessa reação, foram realizados alguns experimentos de controle na presença de reagentes considerados inibidores radiculares, sendo eles o TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxila) e o BHT (2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol). A presença desses compostos no meio reacional irá inibir a formação de espécies radiculares e a partir disso, pode-se supor se o mecanismo da reação para a formação do produto desejado ocorre por via radicalar ou iônica.

Nesse contexto, a reação se sucedeu com as condições já otimizadas, sendo elas 0,25 mmol de disseleneto de difenila **88a**, 0,5 mmol de indol **61a**, 0,5 mmol do inibidor radicalar (1 equivalente), 1,0 equivalente de UHP, 1,0 equivalente de KI, na presença de acetonitrila como solvente, em 4 horas e a 80 °C. Testaram-se os inibidores TEMPO e BHT, e o produto desejado **89a** foi obtido com rendimentos de 77 e 85%, respectivamente. O resultado obtido sugere que a reação ocorre por via radicalar, pois mesmo na presença dos inibidores radicalares no meio reacional, o produto desejado pode ser sintetizado (Esquema 25).

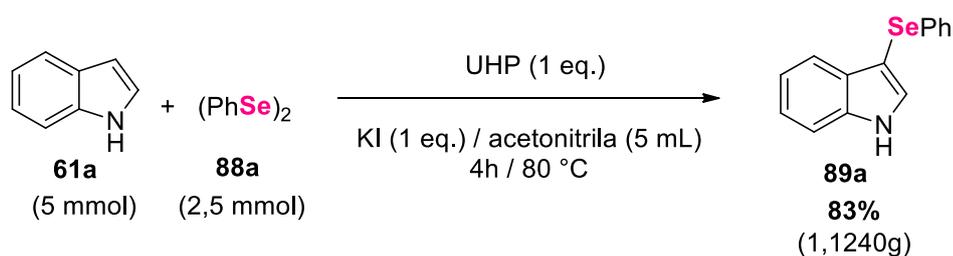
Esquema 25 – Reações na presença de inibidores radicalares.



Fonte: Autora.

No intuito de verificar a viabilidade da metodologia desenvolvida para aplicação a nível industrial, efetuou-se uma reação *scale up* (Esquema 26). Para isso, aumentou-se a estequiometria da reação em 5 vezes, sendo utilizado 5 mmol de indol **61a**, 2,5 mmol de disseleneto de difenila **88a**, 5 mmol de UHP e de KI, em um meio com 5 mL de acetonitrila, na mesma temperatura padronizada de 80 °C e no tempo de 4 horas. O produto 3-selenil-indol **89a** foi obtido com um rendimento de 83%, demonstrando a eficiência da metodologia mesmo quando aplicado em maiores quantidades.

Esquema 26 – Reação em *scale up*.



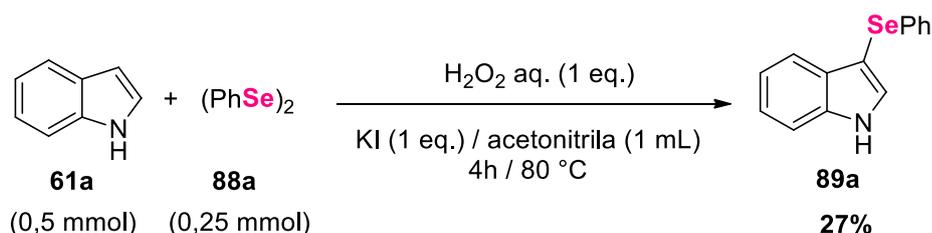
Fonte: Autora.

#### 5.4. Estudo de tolerância de água no meio reacional

Como visto anteriormente, uma das principais vantagens do UHP é o fato de possibilitar uma síntese em meio anidro, visto que fornece peróxido de hidrogênio sem a presença de água. Com o intuito de reforçar a importância do uso do UHP, realizou-se uma série de experimentos na presença de meio aquoso para avaliar se o mesmo teria algum impacto na formação do produto **89a**.

Desta forma, o primeiro teste ocorreu realizando a substituição do UHP por 1 equivalente de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aquoso, nas condições reacionais otimizadas, sendo que o 3-selenil-indol **89a** foi obtido com apenas 27% de rendimento (Esquema 27). Esse resultado sugere que o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aquoso não teria a mesma eficácia que o UHP devido ao fato de estar em solução aquosa, o que acaba prejudicando a formação do produto desejado.

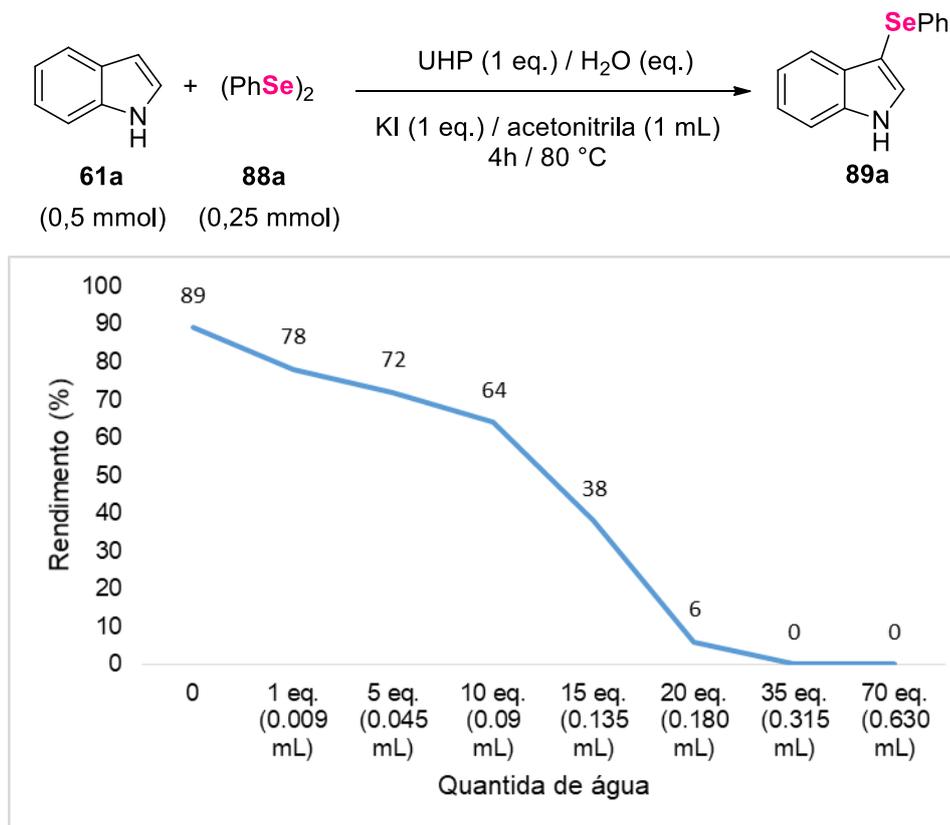
Esquema 27 – Reação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aquoso em substituição ao UHP.



Fonte: Autora.

Posteriormente, realizou-se uma série de experimentos utilizando o UHP com adição crescente de água, a fim de avaliar se de fato o meio aquoso interfere negativamente na formação do produto **89a** via o protocolo desenvolvido. Assim, tendo como padrão a reação sem água em que 89% do produto foi obtido, foram realizados testes na presença de 1 e 5 equivalentes de água, onde não foi possível observar uma queda significativa no rendimento, sendo eles de 78 e 72%, respectivamente. No entanto, quando aumentou-se a quantidade de água para 10 equivalentes o rendimento caiu para 64%, porém, a queda mais significativa só foi vista quando adicionou-se 15 e 20 equivalentes de água, onde o rendimento caiu para 32 e 6%, respectivamente. Quando elevou-se ainda mais as quantidades de água no meio reacional para 35 e 70 equivalentes não houve a formação do produto desejado **89a**.

Gráfico 1 – Testes com crescente adição de água.



Fonte: Autora.

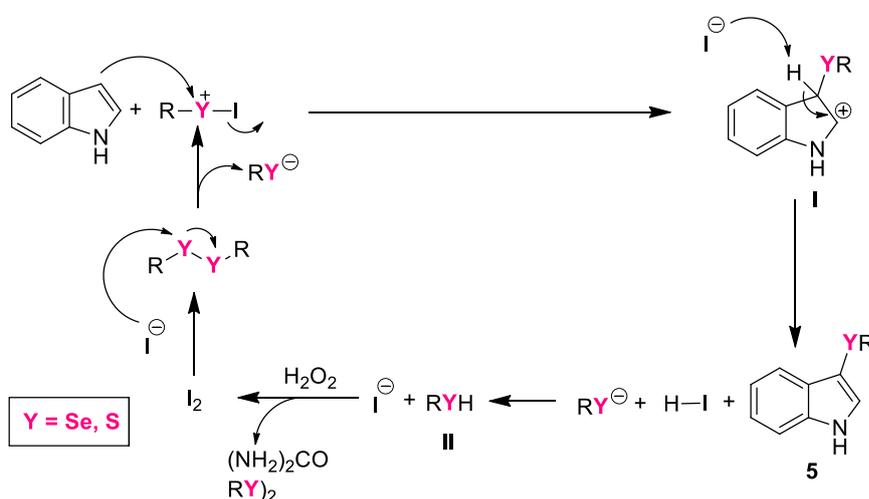
Com os resultados obtidos pode-se concluir que o que tende a interferir negativamente no rendimento da formação do produto desejado é a presença de água no meio reacional. Visto que os testes que ocorreram com adição progressiva de água mostraram que até 5 equivalentes adicionados a reação funciona de forma satisfatória mesmo em um meio aquoso, no entanto, a partir de 10 equivalentes de água adicionados, já foi possível observar uma queda significativa no rendimento. Esses resultados obtidos demonstram que a presença de água no meio reacional interferiria na formação do produto, demonstrando a importância do emprego do UHP nesta metodologia.

### 5.5. Mecanismo de reação

Com base nos resultados experimentais obtidos, assim como os trabalhos já descritos na literatura<sup>86,88</sup> foi possível propor um mecanismo reacional para a síntese dos 3-calcogenil-indóis desenvolvidos (Esquema 28). A reação se inicia pela formação da espécie de calcogênio eletrofílica RYI, que ocorre através da reação do

ânion iodeto proveniente do KI e do dicalcogeneto presente no meio reacional. Em seguida, a espécie eletrofílica formada poderia sofrer um ataque da posição C3 do indol presente no meio, formando assim, o intermediário I e liberando o ânion iodeto. Este ânion poderia abstrair o hidrogênio presente na posição C3 do intermediário I, formando o 3-calcogenil-indol desejado **5** juntamente com ácido iodídrico (HI). Posteriormente, o HI poderia protonar o ânion selenolato presente no meio gerando selenol II, que rapidamente seria oxidado a dicalcogeneto pelo UHP. Além disso, o agente oxidante também promoveria a oxidação do iodo a I<sub>2</sub> novamente, dando assim, continuidade ao ciclo.

Esquema 28 – Proposta de mecanismo reacional.



Fonte: Autora.

## 6. CONCLUSÃO

A partir dos objetivos propostos no presente trabalho, bem como a análise dos resultados obtidos e discutidos ao longo do mesmo, pode-se realizar algumas considerações a respeito do trabalho apresentado.

A metodologia desenvolvida trata-se de uma nova rota sintética para o preparo de 3-selenil- e 3-sulfenil-indóis empregando peróxido de hidrogênio-ureia como agente oxidante. O procedimento realizado ocorreu através da reação direta de indóis (0,5 mmol) com o dicalcogenetos de diorganoíla (0,25 mmol), na presença de iodeto de potássio (1,0 eq.), UHP (1,0 eq.) como oxidante e acetonitrila (1,0 mL) como solvente. Os produtos contendo selênio puderam ser preparados a uma temperatura de 80 °C, já os 3-sulfenil-indóis foram sintetizados a temperatura ambiente e na presença de I<sub>2</sub> (10 mol%) no lugar do KI. Dessa forma, foi possível preparar 17 compostos, com rendimentos que variaram de bons a excelentes, sendo possível empregar grupamentos retiradores e doadores de elétrons nos substratos. Além de cadeias alquílicas e ligantes com maior impedimento estérico na porção do dicalcogeneto, demonstrando a versatilidade do método proposto. Ademais, foi possível empregar dois nucleófilos distintos, o 2-metóxi-naftaleno e 2-naftol que reagiram com o dicalcogenetos de difenila, obtendo da mesma forma rendimentos satisfatórios.

Esta nova rota sintética pode ser considerada verde, devido ao fato de propiciar maior segurança ao manipulador porque fez o uso de um agente oxidante anidro e sólido, evitando assim, problemas relacionados de decomposição do peróxido em meio aquoso e consecutivamente reduzindo os riscos de explosão e queimaduras.

Além disso, foram desenvolvidos experimentos adicionais para comprovar a necessidade de um meio anidro para a formação dos produtos desejados, para isso foram realizados testes na presença de meio aquoso. Os resultados obtidos demonstraram que conforme há um aumento na quantidade de água adicionada ao meio, há simultaneamente uma queda no rendimento, demonstrando que o meio aquoso interfere na síntese.

Portanto, após todos os estudos e revisões de trabalhos similares na literatura, foi possível propor um mecanismo de reação para a síntese dos 3-calcogenil-indóis e realizar um teste em *scale up*, demonstrando a versatilidade da

rota sintética desenvolvida. Sendo assim, os resultados obtidos nesse estudo já podem ser encontrados no artigo publicado na revista Tetrahedron Letters (Tetrahedron Lett., 120 (2023), 154446).

## REFERÊNCIAS

1. Kieliszek M, Bano I, Zare H. A Comprehensive Review on Selenium and Its Effects on Human Health and Distribution in Middle Eastern Countries. *Biol Trace Elem Res* 2021 2003. 2021;200(3):971-987. doi:10.1007/S12011-021-02716-Z
2. Hepel M, Andreescu S. Oxidative stress and human health. *ACS Symp Ser.* 2015;1200:1-33. doi:10.1021/BK-2015-1200.CH001
3. Fakhrolmobasheri M, Mazaheri-Tehrani S, Kieliszek M, et al. COVID-19 and Selenium Deficiency: a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(9):3945-3956. doi:10.1007/S12011-021-02997-4/TABLES/2
4. Santoro S, Azeredo JB, Nascimento V, Sancineto L, Braga AL, Santi C. "The green side of the moon: ecofriendly aspects of organoselenium chemistry." *RSC Adv.* 2014;4(60):31521-31535. doi:10.1039/C4RA04493B
5. Senatore M, Lattanzi A, Santoro S, Santi C, Sala G Della. A general phosphoric acid-catalyzed desymmetrization of meso-aziridines with silylated selenium nucleophiles. *Org Biomol Chem.* 2011;9(18):6205-6207. doi:10.1039/C1OB05837A
6. Roy M, Jamatia R, Samanta A, Mohar K, Srimani D. Change in the Product Selectivity in the Visible Light-Induced Selenium Radical-Mediated 1,4-Aryl Migration Process. *Org Lett.* 2022;24(44):8180-8185. doi:10.1021/ACS.ORGLETT.2C03260/SUPPL\_FILE/OL2C03260\_SI\_002.ZIP
7. Anastassakis K. Sulfur (S). *Androg Alopecia From A to Z.* Published online 2022:357-362. doi:10.1007/978-3-031-08057-9\_40
8. Hewlings, S. and DK. Sulfur in Human Health. *Ec Nutr.* 2019;14(9):785-791.
9. Taylor RD, Maccoss M, Lawson ADG. Rings in drugs. *J Med Chem.* 2014;57(14):5845-5859. doi:10.1021/JM4017625/SUPPL\_FILE/JM4017625\_SI\_001.PDF
10. Boyle J. Lehninger principles of biochemistry (4th ed.): Nelson, D., and Cox, M. *Biochem Mol Biol Educ.* 2005;33(1):74-75. doi:10.1002/BMB.2005.494033010419
11. Leitch JA, Bhoonah Y, Frost CG. Beyond C2 and C3: Transition-Metal-Catalyzed C-H Functionalization of Indole. *ACS Catal.* 2017;7(9):5618-5627. doi:10.1021/acscatal.7b01785
12. Sandtorv AH. Transition Metal-Catalyzed C-H

- Activation of Indoles. *Adv Synth Catal.* 2015;357(11):2403-2435. doi:10.1002/ADSC.201500374
13. Wen Z, Li X, Zuo D, et al. Ultrasound-promoted two-step synthesis of 3-arylselenylindoles and 3-arylthioindoles as novel combretastatin A-4 analogues. *Sci Rep.* 2016;6(March):2-10. doi:10.1038/srep23986
  14. Quatrin PM, Dalla Lana DF, Bazana LCG, et al. 3-Selenocyanate-indoles as new agents for the treatment of superficial and mucocutaneous infections. *New J Chem.* 2019;43(2):926-933. doi:10.1039/C8NJ04935A
  15. Casaril AM, Domingues M, Bampi SR, et al. The selenium-containing compound 3-((4-chlorophenyl)selenyl)-1-methyl-1H-indole reverses depressive-like behavior induced by acute restraint stress in mice: modulation of oxido-nitrosative stress and inflammatory pathway. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(10):2867-2880. doi:10.1007/S00213-018-5151-X/FIGURES/6
  16. Bampi SR, Casaril AM, Domingues M, et al. Depression-like behavior, hyperglycemia, oxidative stress, and neuroinflammation presented in diabetic mice are reversed by the administration of 1-methyl-3-(phenylselenyl)-1H-indole. *J Psychiatr Res.* 2020;120:91-102. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2019.10.003
  17. Laha SC, Kumar R. Highly Selective Epoxidation of Olefinic Compounds over TS-1 and TS-2 Redox Molecular Sieves Using Anhydrous Urea-Hydrogen Peroxide as Oxidizing Agent. *J Catal.* 2002;208(2):339-344. doi:10.1006/JCAT.2002.3582
  18. Varma RS, Naicker KP. The urea-hydrogen peroxide complex: Solid-state oxidative protocols for hydroxylated aldehydes and ketones (Dakin reaction), nitriles, sulfides, and nitrogen heterocycles. *Org Lett.* 1999;1(2):189-191. doi:10.1021/OL990522N/ASSET/IMAGES/OL990522N.SOCIAL.JPEG\_V03
  19. Lenardão EJ, Freitag RA, Dabdoub MJ, Ferreira Batista AC, Da Cruz Silveira C. "Green chemistry" - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim Nova.* 2003;26(1):123-129. doi:10.1590/S0100-40422003000100020
  20. Li Q, Zhang Y, Chen Z, et al. Organoselenium chemistry-based polymer synthesis. *Org Chem Front.* 2020;7(18):2815-2841. doi:10.1039/D0QO00640H
  21. Trofast J. Berzelius' Discovery of Selenium. *Chem Int.* 2011;33(5):16-19. Accessed September 26, 2021. [www.iupac.org/publications/ci](http://www.iupac.org/publications/ci)

22. Nogueira CW, Rocha JBT. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. *Arch Toxicol* 2011 8511. 2011;85(11):1313-1359. doi:10.1007/S00204-011-0720-3
23. Mousa R, Notis Dardashti R, Metanis N. Selenium and Selenocysteine in Protein Chemistry. *Angew Chemie Int Ed.* 2017;56(50):15818-15827. doi:10.1002/ANIE.201706876
24. Schrauzer GN. Selenomethionine: A Review of Its Nutritional Significance, Metabolism and Toxicity. *J Nutr.* 2000;130(7):1653-1656. doi:10.1093/JN/130.7.1653
25. Boyd R. Selenium stories. *Nat Chem* 2011 37. 2011;3(7):570-570. doi:10.1038/nchem.1076
26. Ruberte AC, Sanmartin C, Aydillo C, Sharma AK, Plano D. Development and Therapeutic Potential of Selenazo Compounds. *J Med Chem.* 2020;63(4):1473-1489. doi:10.1021/ACS.JMEDCHEM.9B01152/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JM9B01152\_0013.GIF
27. Heverly-Coulson GS, Boyd RJ. Reduction of Hydrogen Peroxide by Glutathione Peroxidase Mimics: Reaction Mechanism and Energetics. *J Phys Chem A.* 2009;114(4):1996-2000. doi:10.1021/JP910368U
28. Bhabak KP, Mugesh G. Functional mimics of glutathione peroxidase: Bioinspired synthetic antioxidants. *Acc Chem Res.* 2010;43(11):1408-1419. doi:10.1021/AR100059G/ASSET/IMAGES/LARGE/AR-2010-00059G\_0024.JPEG
29. Lutz G, Jung JTK, Back DF, Nogueira CW, Zeni G. Stereoselective Reduction of Alkynes: Synthesis of 4-Organoselenyl Quinolines. *J Org Chem.* 2022;87(19):12710-12720. doi:10.1021/ACS.JOC.2C01255/ASSET/IMAGES/LARGE/JO2C01255\_0006.JPEG
30. Banerjee R, Kaidery NA, Thomas B. Oxidative stress in Parkinson's disease: Role in neurodegeneration and targets for therapeutics. *ACS Symp Ser.* 2015;1200:147-176. doi:10.1021/BK-2015-1200.CH005
31. Rosini M, Simoni E, Milelli A, Minarini A, Melchiorre C. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Are we connecting the dots? *J Med Chem.* 2014;57(7):2821-2831. doi:10.1021/JM400970M/ASSET/IMAGES/LARGE/JM-

- 2013-00970M\_0014.JPEG
32. Barbosa N V., Nogueira CW, Nogara PA, De Bem AF, Aschner M, Rocha JBT. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. *Metallomics*. 2017;9(12):1703-1734. doi:10.1039/C7MT00083A
  33. S. Gomes L, S. Neto JS, Leo I di, et al. Ecofriendly aminochalcogenation of alkenes: a green alternative to obtain compounds with potential anti-SARS-CoV-2 activity. *New J Chem*. 2023;47(14):6591-6601. doi:10.1039/D2NJ06218F
  34. Nimni ME, Han B, Cordoba F. Are we getting enough sulfur in our diet? *Nutr Metab*. 2007;4:1-12. doi:10.1186/1743-7075-4-24
  35. Sundaravelu N, Sangeetha S, Sekar G. Metal-catalyzed C–S bond formation using sulfur surrogates. *Org Biomol Chem*. 2021;19(7):1459-1482. doi:10.1039/D0OB02320E
  36. Tilby MJ, Willis MC. How do we address neglected sulfur pharmacophores in drug discovery? *Expert Opin Drug Discov*. 2021;16(11):1227-1231. doi:10.1080/17460441.2021.1948008
  37. Taylor ARD, Maccoss M, Lawson ADG. Supporting Information Rings in Drugs. *J Med Chem*. 2014;57:5845-5859.
  38. Heravi MM, Rohani S, Zadsirjan V, Zahedi N. Fischer indole synthesis applied to the total synthesis of natural products. *RSC Adv*. 2017;7(83):52852-52887. doi:10.1039/C7RA10716A
  39. Bandini M, Eichholzer A. *Catalytic Functionalization of Indoles in a New Dimension*. Vol 48.; 2009. doi:10.1002/anie.200901843
  40. Lakhdar S, Westermaier M, Terrier F, et al. Nucleophilic reactivities of indoles. *J Org Chem*. 2006;71(24):9088-9095. doi:10.1021/JO0614339
  41. Horton DA, Bourne GT, Smythe ML. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chem Rev*. 2003;103(3):893-930. doi:10.1021/CR020033S/ASSET/IMAGES/LARGE/CR020033SH00032.JPEG
  42. Strawbridge R, Javed RR, Cave J, Jauhar S, Young AH. The effects of reserpine on depression: A systematic review. *J Psychopharmacol*. Published online March 1, 2022. doi:10.1177/02698811221115762/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\_02698811221115762-FIG1.JPEG

43. Chen FE, Huang J. Reserpine: a challenge for total synthesis of natural products. *Chem Rev.* 2005;105(12):4671-4706. doi:10.1021/CR050521A
44. Nisha N, Singh S, Sharma N, Chandra R. The indole nucleus as a selective COX-2 inhibitor and anti-inflammatory agent (2011–2022). *Org Chem Front.* 2022;9(13):3624-3639. doi:10.1039/D2QO00534D
45. Zhu Y, Zhao J, Luo L, et al. Research progress of indole compounds with potential antidiabetic activity. *Eur J Med Chem.* 2021;223:113665. doi:10.1016/J.EJMECH.2021.113665
46. Prado NJ, Ramirez D, Mazzei L, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, antihypertensive, and antiarrhythmic effect of indole-3-carbinol, a phytochemical derived from cruciferous vegetables. *Heliyon.* 2022;8(2):e08989. doi:10.1016/J.HELİYON.2022.E08989
47. Lafayette EA, de Almeida SMV, Cavalcanti Santos RV, et al. Synthesis of novel indole derivatives as promising DNA-binding agents and evaluation of antitumor and antitopoisomerase I activities. *Eur J Med Chem.* 2017;136:511-522. doi:10.1016/J.EJMECH.2017.05.012
48. Mizobuti DS, da Rocha GL, da Silva HNM, et al. Antioxidant effects of bis-indole alkaloid indigo and related signaling pathways in the experimental model of Duchenne muscular dystrophy. *Cell Stress Chaperones.* 2022;27(4):417-429. doi:10.1007/S12192-022-01282-0/FIGURES/6
49. Sakhuja R, Panda SS, Khanna L, Khurana S, Jain SC. Design and synthesis of spiro[indole-thiazolidine]spiro[indole-pyrans] as antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(18):5465-5469. doi:10.1016/J.BMCL.2011.06.121
50. Sharma V, Kumar P, Pathaka D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review. *J Heterocycl Chem.* 2010;47(3):491-502. doi:10.1002/jhet.349
51. Chadha N, Silakari O. Indoles: As Multitarget Directed Ligands in Medicinal Chemistry. *Key Heterocycle Cores Des Multitargeting Mol.* Published online January 1, 2018:285-321. doi:10.1016/B978-0-08-102083-8.00008-X
52. Ramesh D, Joji A, Vijayakumar BG, Sethumadhavan A, Mani M, Kannan T. Indole chalcones: Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation against Mycobacterium tuberculosis. *Eur J Med Chem.* 2020;198:112358. doi:10.1016/J.EJMECH.2020.112358
53. Chen Q, Rao P, Cheng Z, et al. Novel soil remediation technology for

- simultaneous organic pollutant catalytic degradation and nitrogen supplementation. *Chem Eng J.* 2019;370:27-36. doi:10.1016/J.CEJ.2019.03.179
54. Research P/, Gadanha AN, Rossini CR, Fernandes JPS, Ferrarini M. Stability of carbamide peroxide in gel formulation as prepared in Brazilian compounding pharmacies Estabilidade do peróxido de carbamida na formulação de gel como preparado em farmácias brasileiras de manipulação. *Rev Bras Farm.* 2013;94(2):115-119.
55. Karami B, Montazerzohori M, Habibi MH. Urea- Hydrogen Peroxide (UHP) Oxidation of Thiols to the Corresponding Disulfides Promoted by Maleic Anhydride as Mediator. *Mol 2005, Vol 10, Pages 1358-1363.* 2005;10(10):1358-1363. doi:10.3390/10101385
56. Perry SC, Pangotra D, Vieira L, et al. Electrochemical synthesis of hydrogen peroxide from water and oxygen. *Nat Rev Chem* 2019 37. 2019;3(7):442-458. doi:10.1038/s41570-019-0110-6
57. Taliansky S. Urea-hydrogen peroxide complex. *Synlett.* 2005;2005(12):1962-1963. doi:10.1055/S-2005-871968/ID/15
58. Martos M, Pastor IM. Imidazolium-urea low transition temperature mixtures for the UHP-promoted oxidation of boron compounds. *J Mol Liq.* 2022;347:118349. doi:10.1016/J.MOLLIQ.2021.118349
59. Azeredo JB, Thedy MEC, Godoi M, Keller MH, de Souza BS, Roehrs JA. Polysorbate 80/UHP as a recyclable, bio-degradable and metal-free safer system for the fast oxidation of thiols. *Tetrahedron Lett.* 2022;100:153883. doi:10.1016/J.TETLET.2022.153883
60. Heaney H, Newbold AJ. The oxidation of aromatic aldehydes by magnesium monoperoxyphthalate and urea–hydrogen peroxide. *Tetrahedron Lett.* 2001;42(37):6607-6609. doi:10.1016/S0040-4039(01)01332-6
61. Adam W, Mitchell CM. Methyltrioxorhenium(VII)-Catalyzed Epoxidation of Alkenes with the Urea/Hydrogen Peroxide Adduct. *Angew Chemie Int Ed English.* 1996;35(5):533-535. doi:10.1002/ANIE.199605331
62. Kargar H, Bazrafshan M, Fallah-Mehrjardi M, et al. Synthesis, characterization, crystal structures, Hirshfeld surface analysis, DFT computational studies and catalytic activity of novel oxovanadium and dioxomolybdenum complexes with ONO tridentate Schiff base ligand. *Polyhedron.* 2021;202:115194.

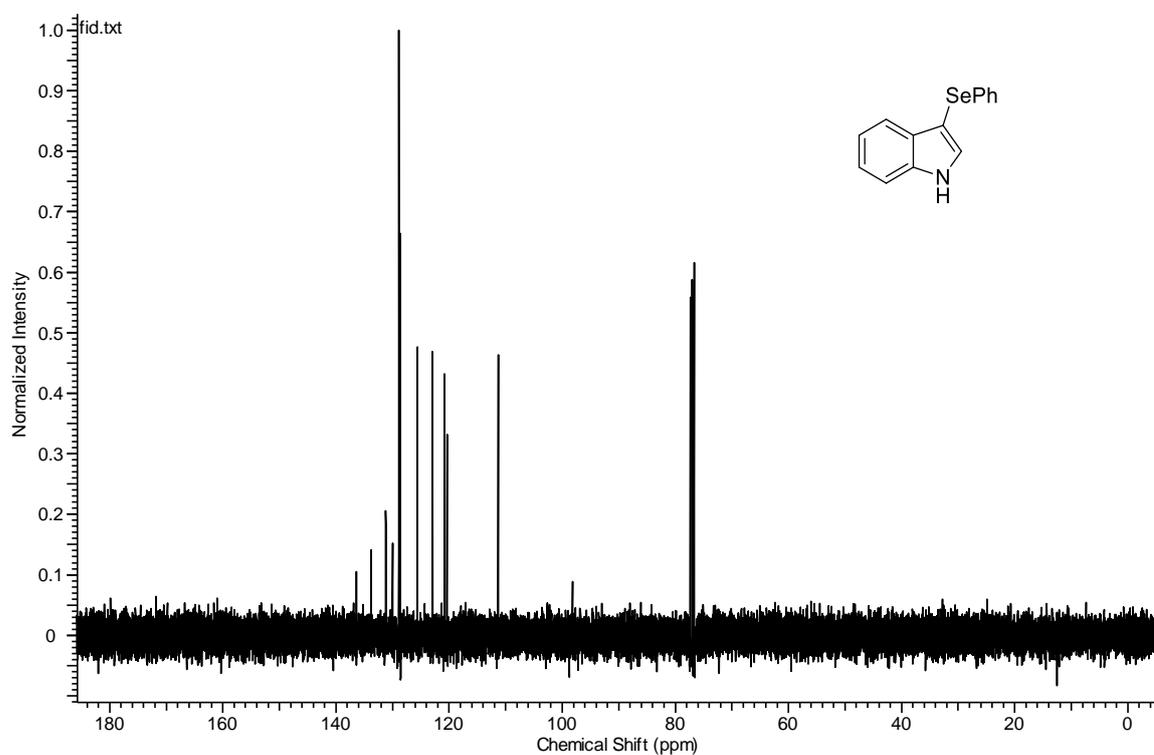
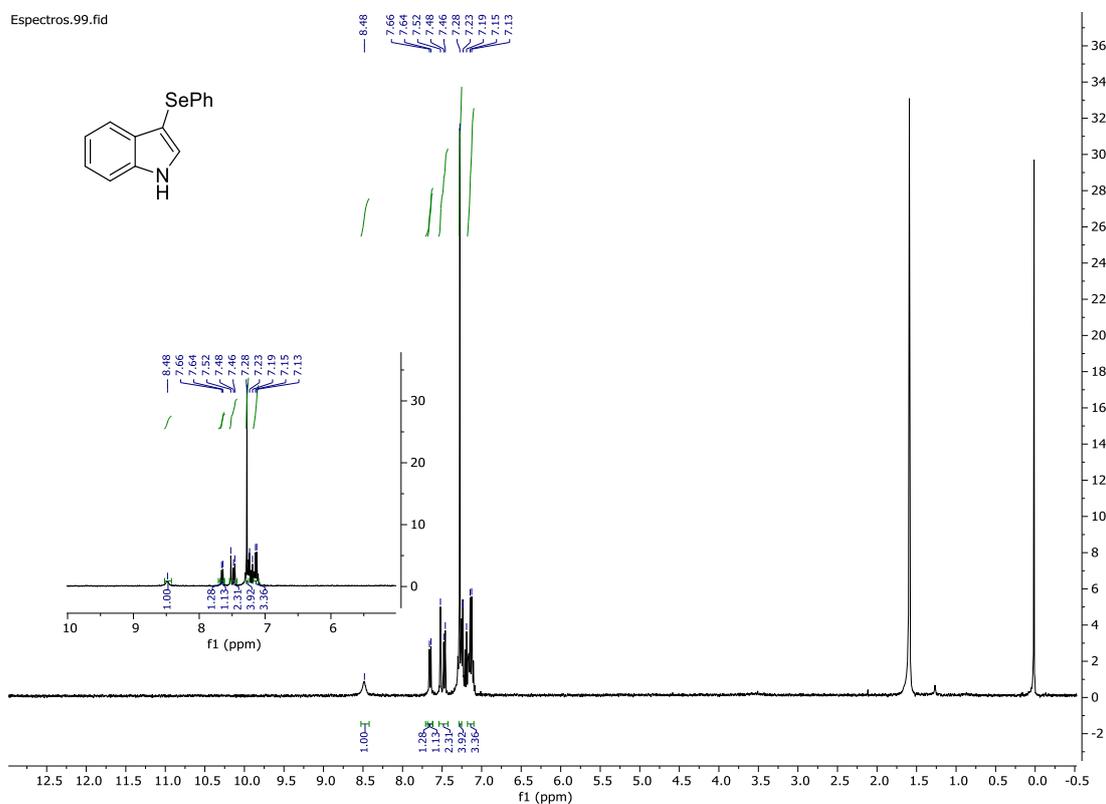
- doi:10.1016/J.POLY.2021.115194
63. Goti A, Nannelli L. Synthesis of nitrones by methyltrioxorhenium catalyzed direct oxidation of secondary amines. *Tetrahedron Lett.* 1996;37(33):6025-6028. doi:10.1016/0040-4039(96)01266-X
  64. Nikoorazm M, Ghorbani-Choghamarani A, Mahdavi H, Esmaeili SM. Efficient oxidative coupling of thiols and oxidation of sulfides using UHP in the presence of Ni or Cd salen complexes immobilized on MCM-41 mesoporous as novel and recoverable nanocatalysts. *Microporous Mesoporous Mater.* 2015;211:174-181. doi:10.1016/J.MICROMESO.2015.03.011
  65. Gupta S, Chaudhary P, Srivastava V, Kandasamy J. A chemoselective ipso-hydroxylation of arylboronic acids using urea-hydrogen peroxide under catalyst free condition. *Tetrahedron Lett.* 2016;57(23):2506-2510. doi:10.1016/J.TETLET.2016.04.099
  66. Llopis N, Gisbert P, Baeza A. Oxidative Cleavage of Indoles Mediated by Urea Hydrogen Peroxide or H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Polar Solvents. *Adv Synth Catal.* 2021;363(13):3245-3249. doi:10.1002/ADSC.202100214
  67. Verma P, Chauhan S, Singh V, Singh · Sundaram, Srivastava V. Urea hydrogen peroxide-initiated synthesis of pyranopyrazoles through oxidative coupling under base- and metal-free conditions by physical grinding method. 2022;26:1769-1777. doi:10.1007/s11030-021-10278-4
  68. Santana Filho PC, Brasil da Silva M, Malaquias da Silva BN, et al. Seleno-indoles trigger reactive oxygen species and mitochondrial dysfunction in *Leishmania amazonensis*. *Tetrahedron.* 2023;135:133329. doi:10.1016/J.TET.2023.133329
  69. Ferreira LB, da Silva EE, Lentz SAM, et al. Atividade Anti-Staphylococcus aureus Meticilina Resistente (MRSA) de um novo composto 3-Calcogenil Indol. *Sci Med (Porto Alegre).* 2021;31(1):e41325-e41325. doi:10.15448/1980-6108.2021.1.41325
  70. Wen Z, Li X, Zuo D, et al. Ultrasound-promoted two-step synthesis of 3-arylselenylindoles and 3-arylthioindoles as novel combretastatin A-4 analogues. *Sci Reports 2016 61.* 2016;6(1):1-9. doi:10.1038/srep23986
  71. Abenante L, Padilha NB, Anghinoni JM, et al. Arylseleninic acid as a green, bench-stable selenylating agent: Synthesis of selanylanilines and 3-selanylindoles. *Org Biomol Chem.* 2020;18(27):5210-5217.

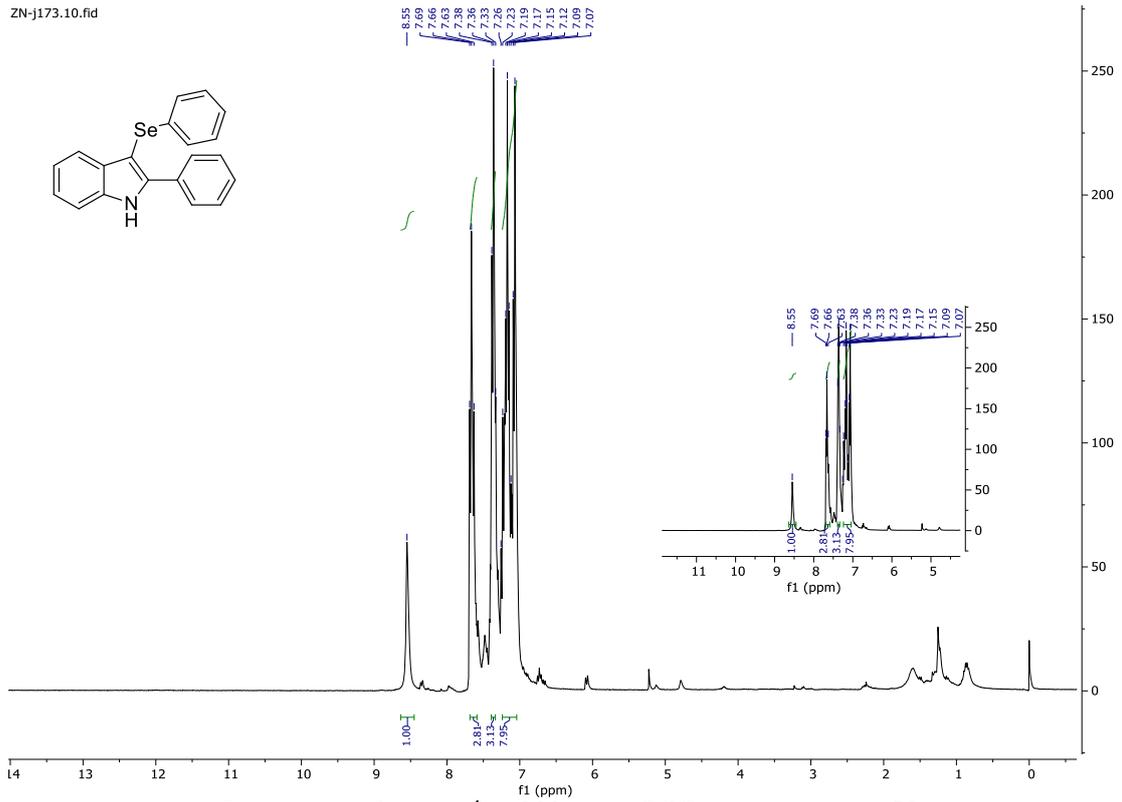
- doi:10.1039/d0ob01073a
72. Santi C, Tidei C. *Electrophilic Selenium/Tellurium Reagents: Reactivity and Their Contribution to Green Chemistry.*; 2013. doi:10.1002/9780470682531.pat0720
  73. Jakubczyk M, Mkrtchyan S, Madura ID, Marek PH, Iaroshenko VO. Copper-catalyzed direct C–H arylselenation of 4-nitro-pyrazoles and other heterocycles with selenium powder and aryl iodides. Access to unsymmetrical heteroaryl selenides. *RSC Adv.* 2019;9(44):25368. doi:10.1039/C9RA05004C
  74. Luz EQ, Seckler D, Araújo JS, et al. Fe(III)-Catalyzed direct C3 chalcogenylation of indole: The effect of iodide ions. *Tetrahedron.* 2019;75(9):1258-1266. doi:10.1016/j.tet.2019.01.037
  75. Ane E, Rios M, Gomes CMB, et al. Silver-catalyzed direct selenylation of indoles: synthesis and mechanistic insights. *RSC Adv.* 2023;13(2):914-925. doi:10.1039/D2RA06813C
  76. Yu Y, Zhou Y, Song Z, Liang G. An efficient *t*-BuOK promoted C3-chalcogenylation of indoles with dichalcogenides. *Org Biomol Chem.* 2018;16(27):4958-4962. doi:10.1039/C8OB00948A
  77. Xu S, Yi R, Zeng C, et al. CsOH-Promoted Regiospecific Sulfenylation, Selenylation, and Telluration of Indoles in H<sub>2</sub>O. *Synlett.* 2023;34(2):124-132. doi:10.1055/A-1879-2521/ID/JR000-5003/BIB
  78. Gao Z, Zhu X, Zhang R. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> promoted direct C–H bond sulfenylation of imidazo[1,2-*a*]pyridines and related heteroarenes in ionic liquid. *RSC Adv.* 2014;4(38):19891-19895. doi:10.1039/C4RA01240B
  79. Ferreira NL, Azeredo JB, Fiorentin BL, Braga AL. Synthesis of 3-Selenylindoles under Ecofriendly Conditions. *European J Org Chem.* 2015;2015(23):5070-5074. doi:10.1002/ejoc.201500514
  80. Silveira CC, Mendes SR, Wolf L, Martins GM, Von Mühlen L. Efficient synthesis of 3-selenyl- and 3-sulfanylindoles employing trichloroisocyanuric acid and dichalcogenides. *Tetrahedron.* 2012;68(51):10464-10469. doi:10.1016/j.tet.2012.09.022
  81. Belladonna AL, Cervo R, Alves D, Barcellos T, Cargnelutti R, Schumacher RF. CH functionalization of (hetero)arenes: Direct selenylation mediated by Selectfluor. *Tetrahedron Lett.* 2020;61(26):152035. doi:10.1016/J.TETLET.2020.152035

82. Li H, Wang J, Wang X, Yan J. NaBr mediated regioselective synthesis of 3-Selanylindoles. <https://doi.org/10.1080/1042650720181424162>. 2018;193(6):394-399. doi:10.1080/10426507.2018.1424162
83. Yang Z, Hu L, Cao T, et al. PIDA-mediated  $\alpha$ -C–H functionalization of enamines: the synthesis of thiocyno enamines and chromones in water. *New J Chem*. 2019;43(42):16441-16444. doi:10.1039/C9NJ04580E
84. Rathore V, Kumar S. Visible-light-induced metal and reagent-free oxidative coupling of sp<sup>2</sup> C–H bonds with organo-dichalcogenides: synthesis of 3-organochalcogenyl indoles. *Green Chem*. 2019;21(10):2670-2676. doi:10.1039/C9GC00007K
85. Ding C, Yu Y, Yu Q, et al. NIS/TBHP Induced Regioselective Selenation of (Hetero)Arenes via Direct C–H Functionalization. *ChemCatChem*. 2018;10(23):5397-5401. doi:10.1002/CCTC.201801548
86. Azeredo JB, Godoi M, Martins GM, Silveira CC, Braga AL. A solvent- and metal-free synthesis of 3-chalcogenyl-indoles employing DMSO/I<sub>2</sub> as an eco-friendly catalytic oxidation system. *J Org Chem*. 2014;79(9):4125-4130. doi:10.1021/JO5000779/SUPPL\_FILE/JO5000779\_SI\_001.PDF
87. Rafique J, Saba S, Franco MS, et al. Direct, Metal-free C(sp<sup>2</sup>)–H Chalcogenation of Indoles and Imidazopyridines with Dichalcogenides Catalysed by KIO<sub>3</sub>. *Chem – A Eur J*. 2018;24(16):4173-4180. doi:10.1002/CHEM.201705404
88. Li H, Wang X, Yan J. Selective synthesis of 3-Selanylindoles from Indoles and Diselenides using IK/mCPBA system. *Appl Organomet Chem*. 2017;31(12):e3864. doi:10.1002/AOC.3864
89. Bettanin L, Saba S, Doerner C V., et al. NH<sub>4</sub>I-catalyzed chalcogen(S/Se)-functionalization of 5-membered N-heteroaryls under metal-free conditions. *Tetrahedron*. 2018;74(29):3971-3980. doi:10.1016/J.TET.2018.05.084
90. Zhang X, Wang C, Jiang H, Sun L. Convenient synthesis of selenyl-indoles via iodide ion-catalyzed electrochemical C–H selenation. *Chem Commun*. 2018;54(63):8781-8784. doi:10.1039/C8CC04543G
91. Vieira BM, Thurow S, Brito JS, et al. Sonochemistry: An efficient alternative to the synthesis of 3-selanylindoles using CuI as catalyst. *Ultrason Sonochem*. 2015;27:192-199. doi:10.1016/J.ULTSONCH.2015.05.012
92. Müller J, Terfort A. Synthesis of pure aromatic, aliphatic, and araliphatic

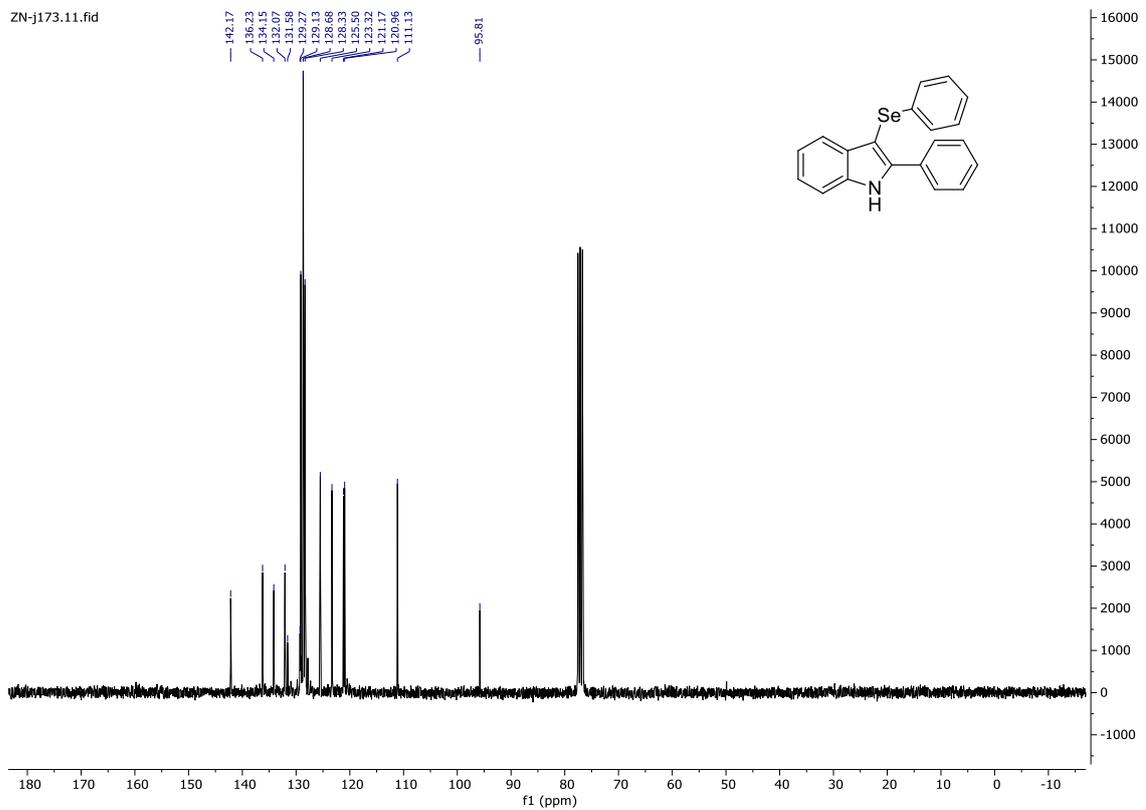
- diselenides. *Inorganica Chim Acta*. 2006;359(15):4821-4827. doi:10.1016/J.ICA.2006.05.032
93. Saba S, Rafique J, Franco MS, et al. Rose Bengal catalysed photo-induced selenylation of indoles, imidazoles and arenes: A metal free approach. *Org Biomol Chem*. 2018;16(6):880-885. doi:10.1039/c7ob03177g
94. Luz EQ, Seckler D, Araújo JS, et al. Fe(III)-Catalyzed direct C3 chalcogenylation of indole: The effect of iodide ions. *Tetrahedron*. 2019;75(9):1258-1266. doi:10.1016/J.TET.2019.01.037
95. Pandey AK, Chand S, Singh R, Kumar S, Singh KN. Iodine-Catalyzed Synthesis of 3-Arylthioindoles Employing a 1-Aryltriazene/CS<sub>2</sub> Combination as a New Sulfenylation Source. *ACS Omega*. 2020;5(13):7627-7635. doi:10.1021/ACSOMEGA.0C00472/SUPPL\_FILE/AO0C00472\_SI\_002.CIF
96. Wang D, Zhang R, Lin S, Yan Z, Guo S. Iodine-mediated thiolation of phenol/phenylamine derivatives and sodium arylsulfonates in neat water. *RSC Adv*. 2015;5(130):108030-108033. doi:10.1039/C5RA24351C
97. Chatterjee T, Ranu BC. Solvent-controlled halo-selective selenylation of aryl halides catalyzed by Cu(II) supported on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. A general protocol for the synthesis of unsymmetrical organo mono- and bis-selenides. *J Org Chem*. 2013;78(14):7145-7153. doi:10.1021/JO401062K/SUPPL\_FILE/JO401062K\_SI\_001.PDF
98. Silva LT, Azeredo JB, Saba S, Rafique J, Bortoluzzi AJ, Braga AL. Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I<sub>2</sub>/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. *European J Org Chem*. 2017;2017(32):4740-4748. doi:10.1002/EJOC.201700744
99. Alder CM, Hayler JD, Henderson RK, et al. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem*. 2016;18(13):3879-3890. doi:10.1039/C6GC00611F
100. Didehban K, Vessally E, Hosseinian A, Edjlali L, Khosroshahi ES. Nanocatalysts for C–Se cross-coupling reactions. *RSC Adv*. 2018;8(1):291-301. doi:10.1039/C7RA12663H

## ANEXOS

ANEXO 1 – Espectros RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos produtos sintetizados.

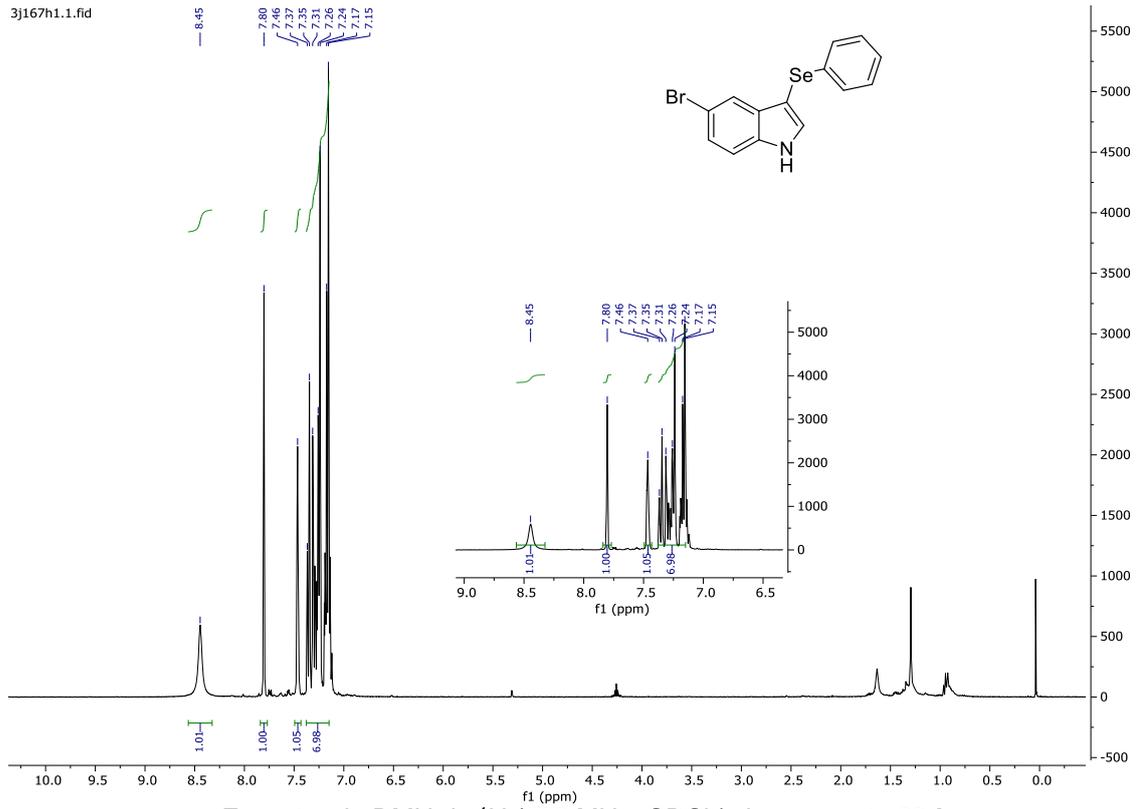


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89b**.

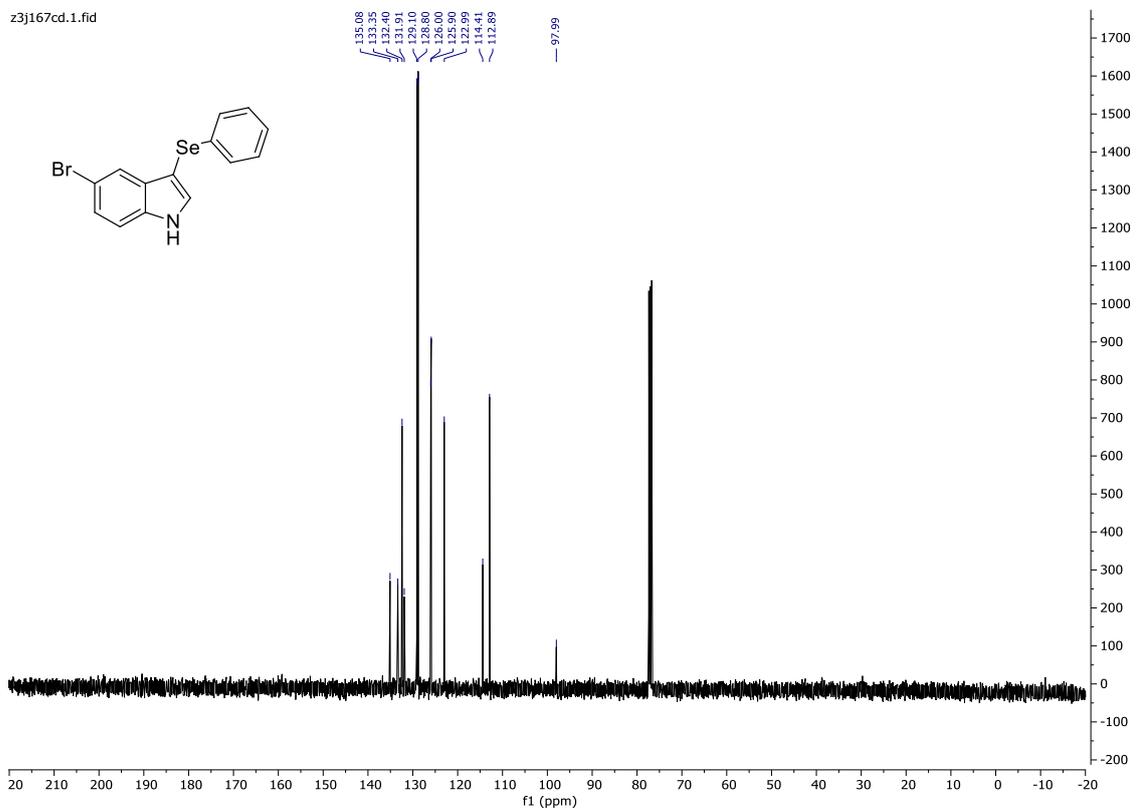


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89b**.



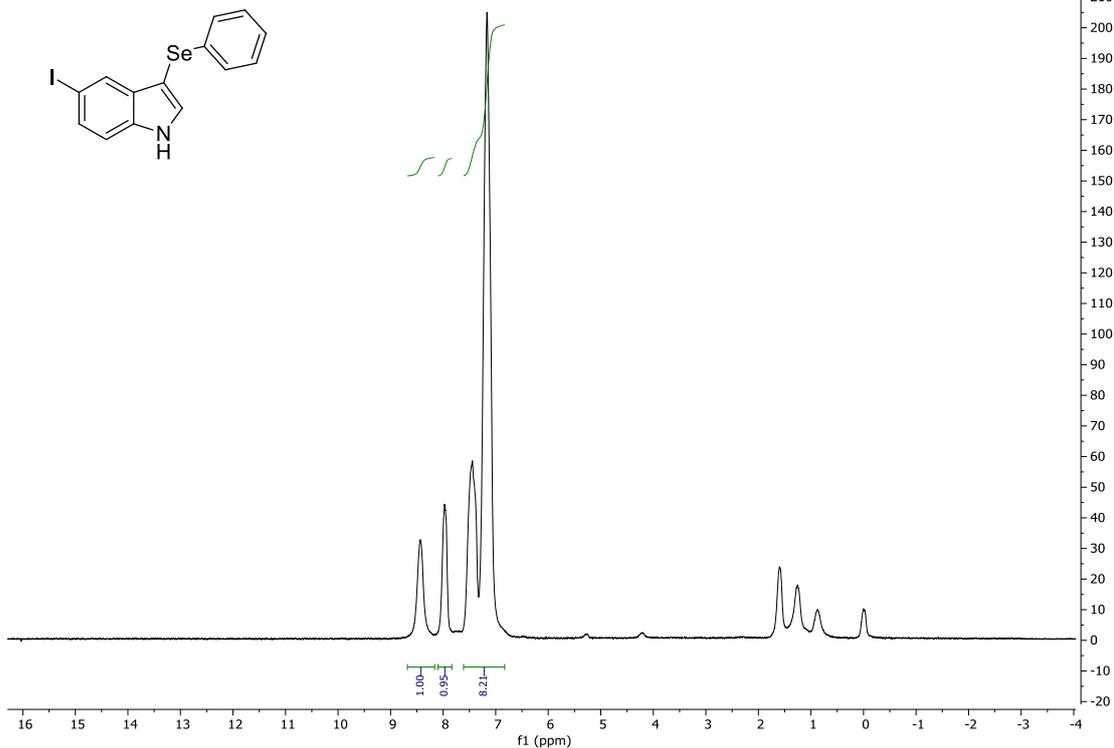


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89d**.

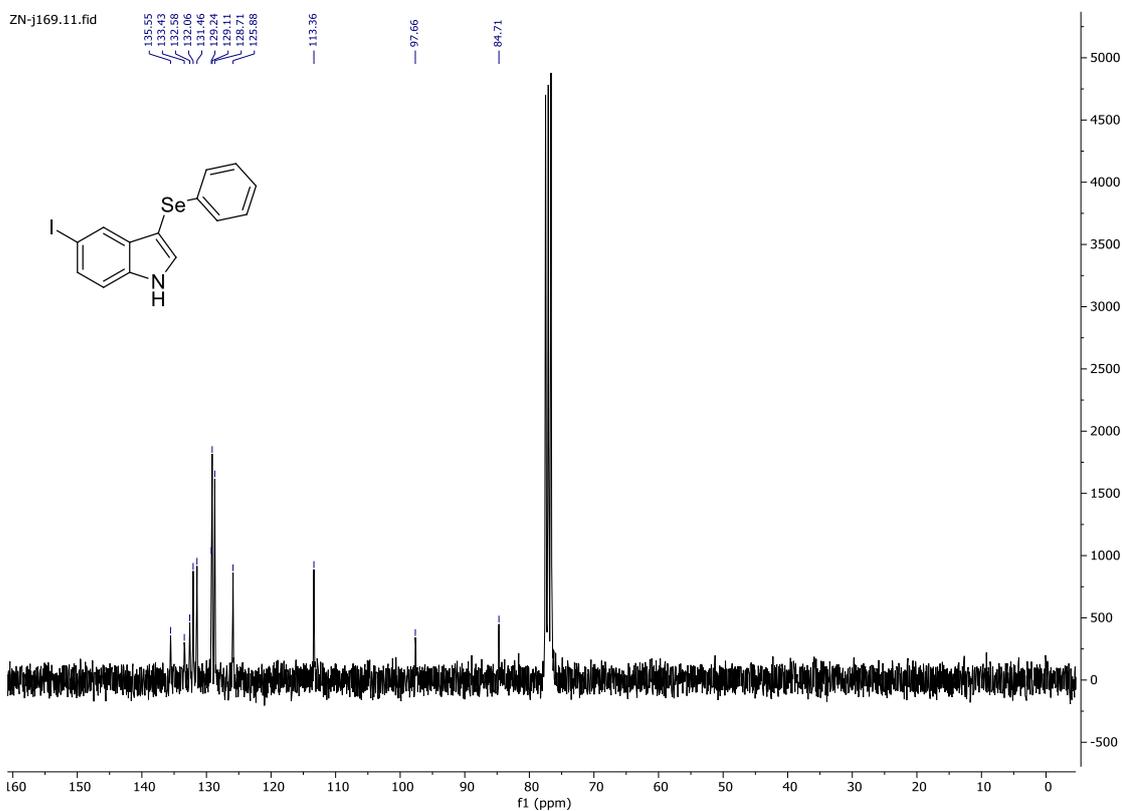


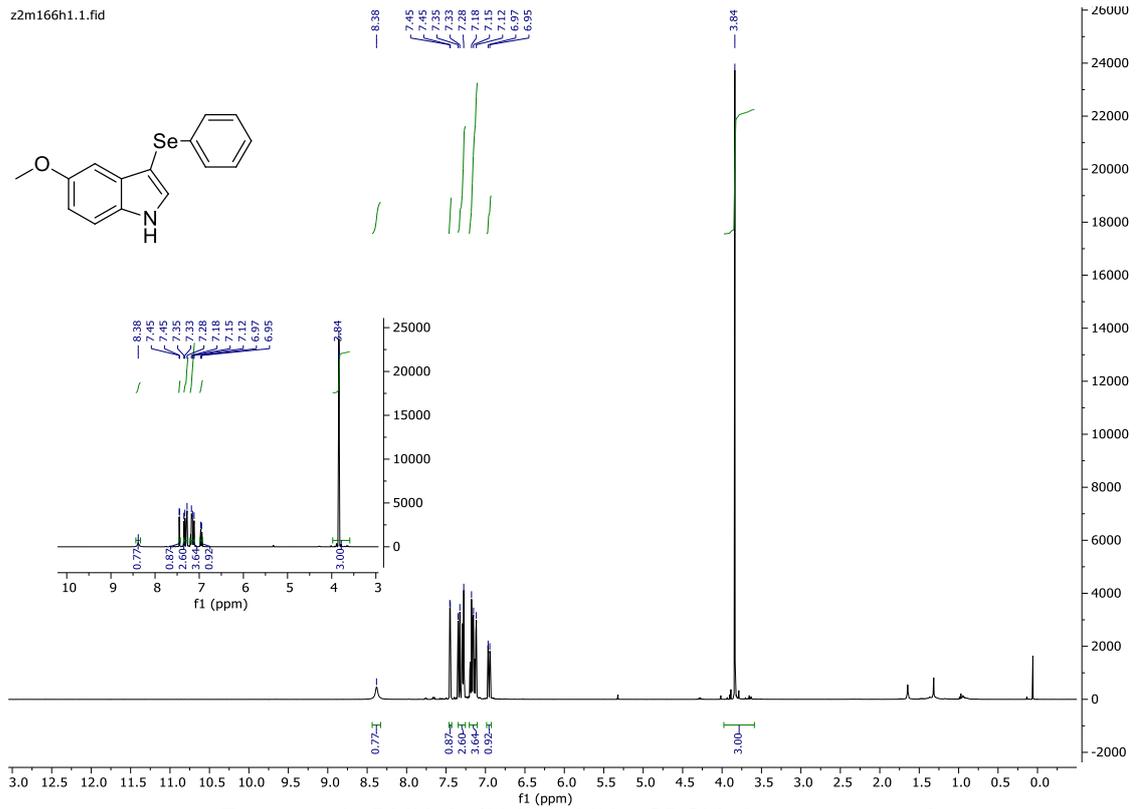
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89d**.

ZN-j169.10.fid

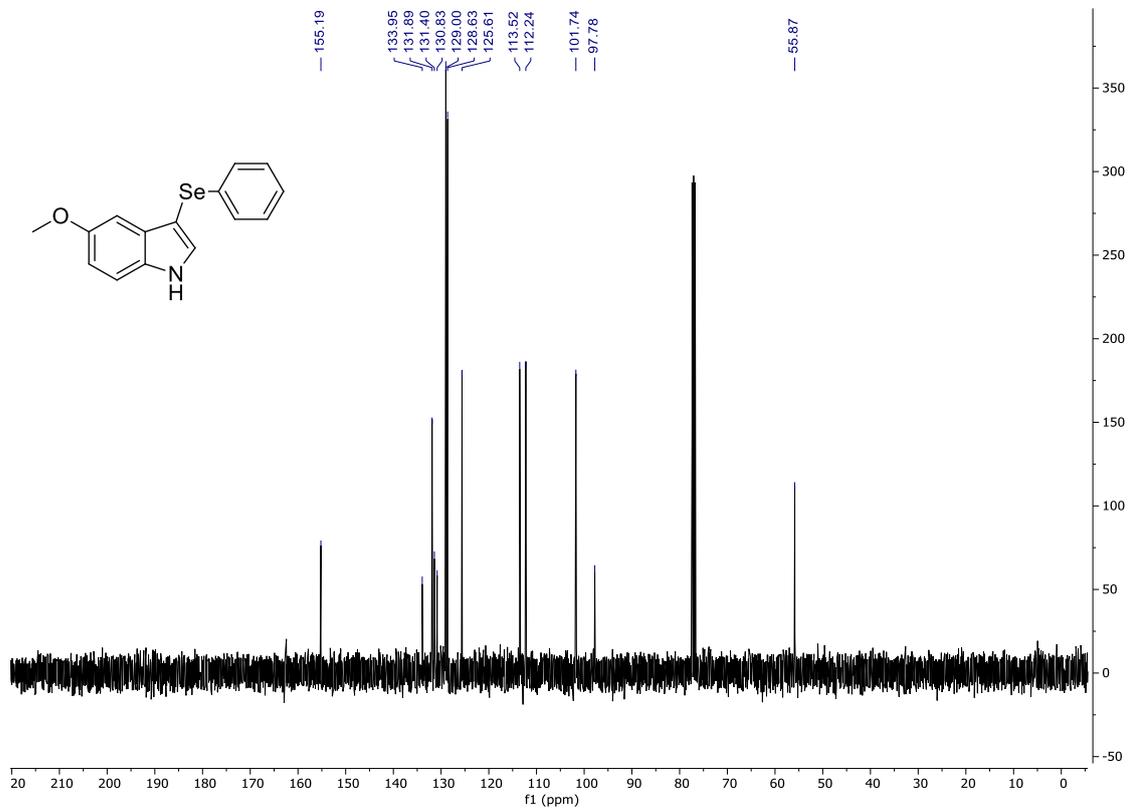
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **89e**.

ZN-j169.11.fid

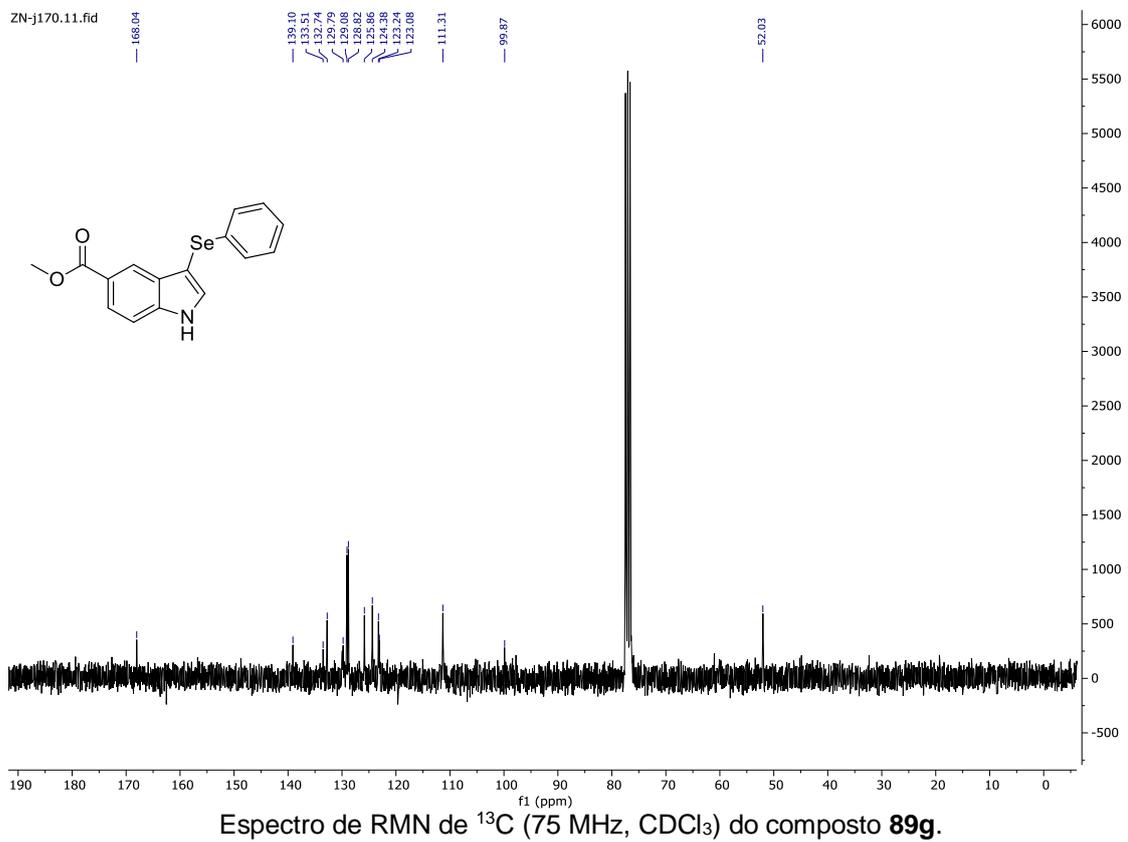
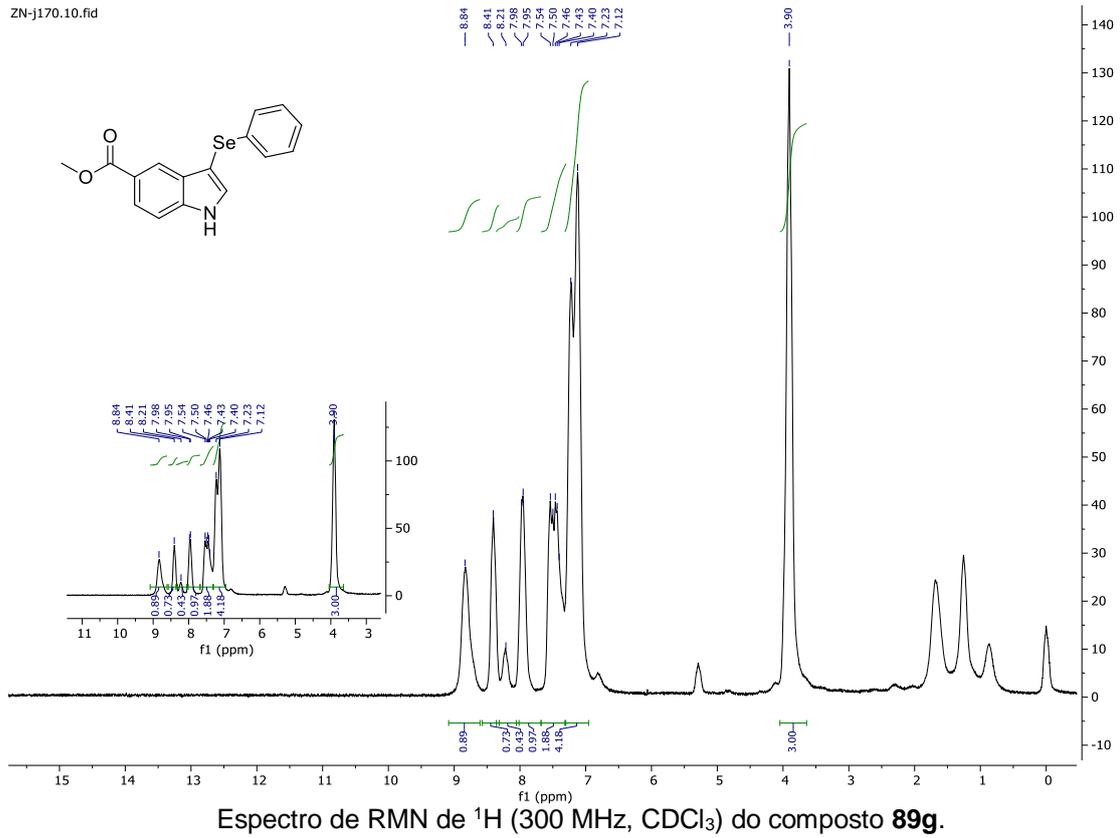
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **89e**.

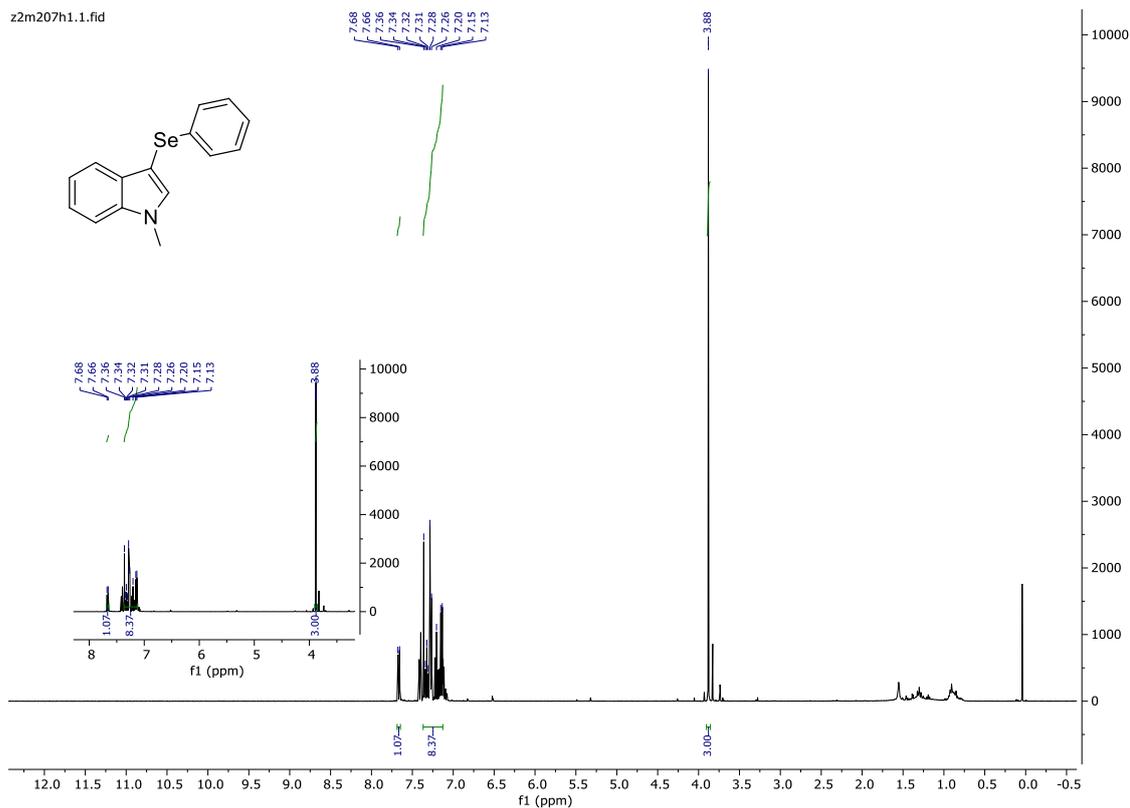
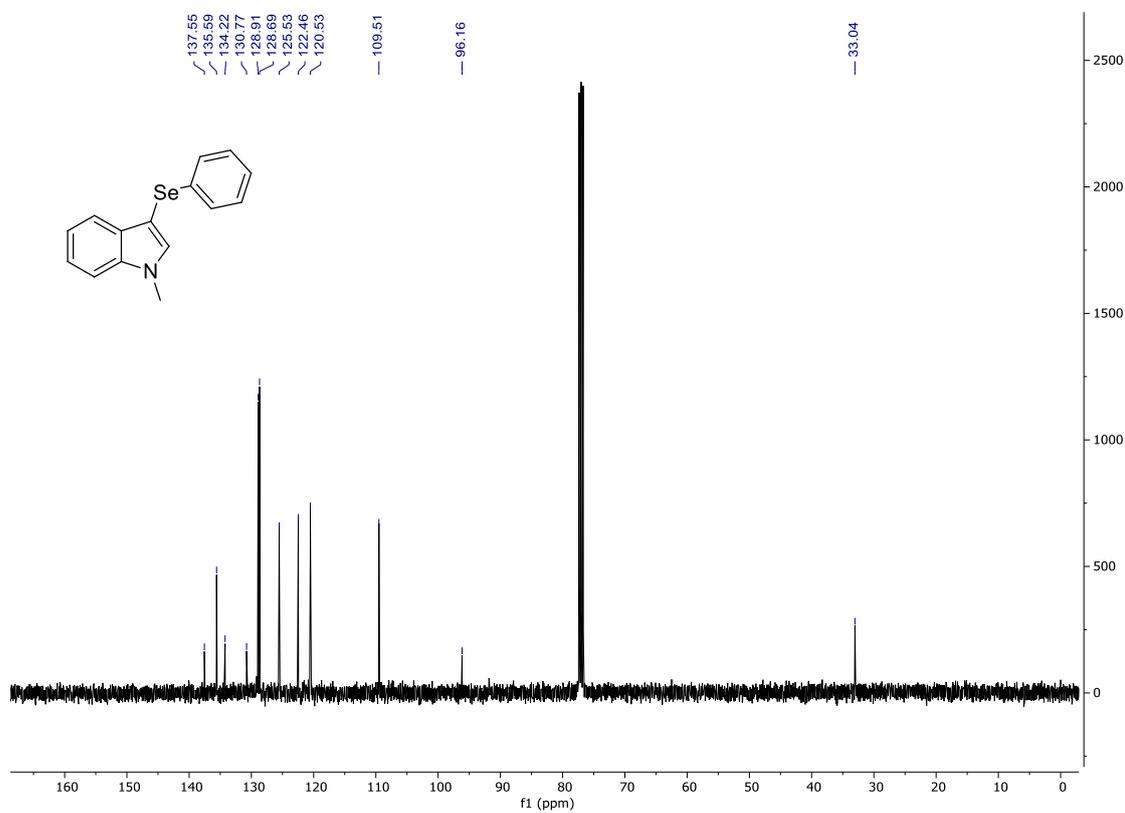


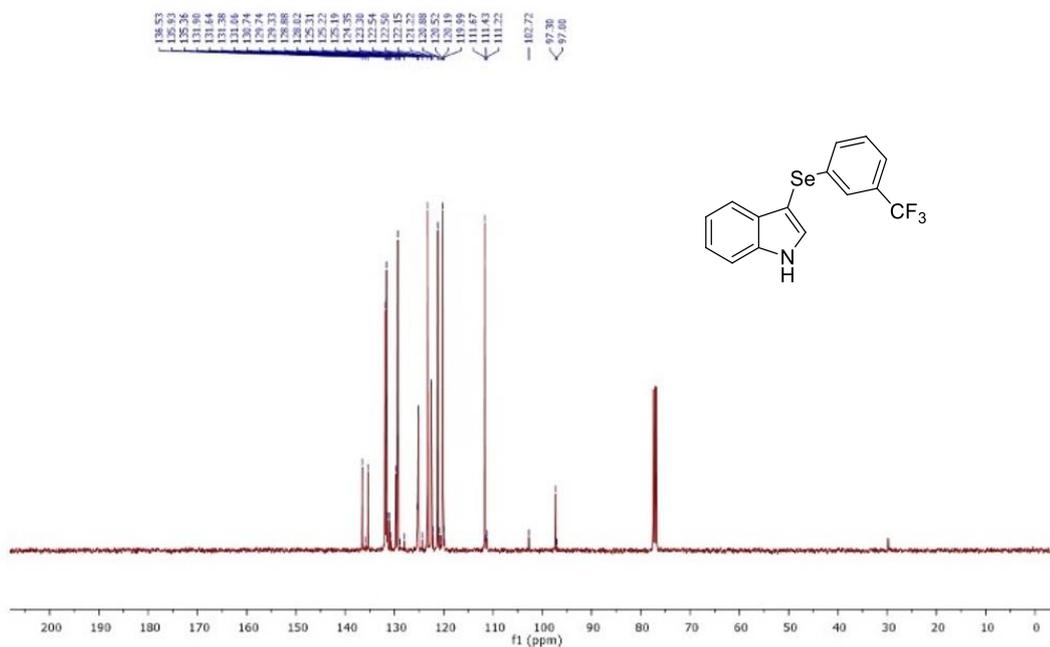
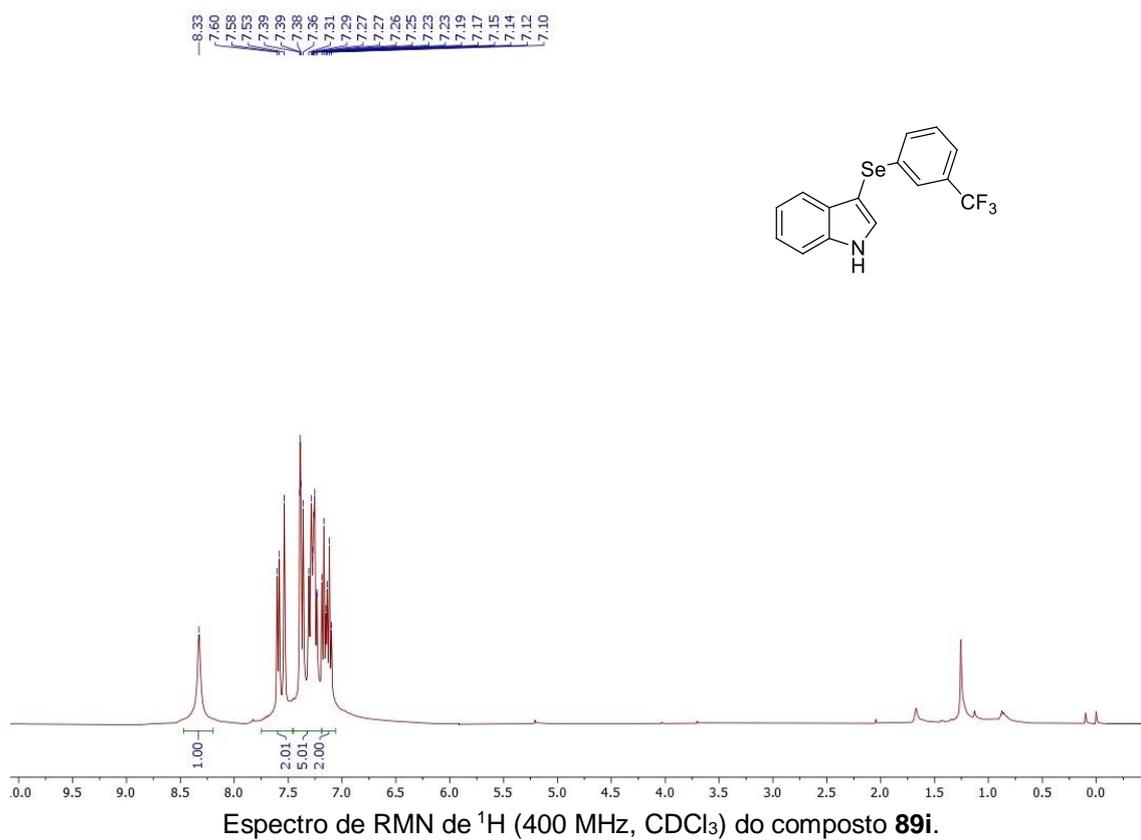
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89f**.

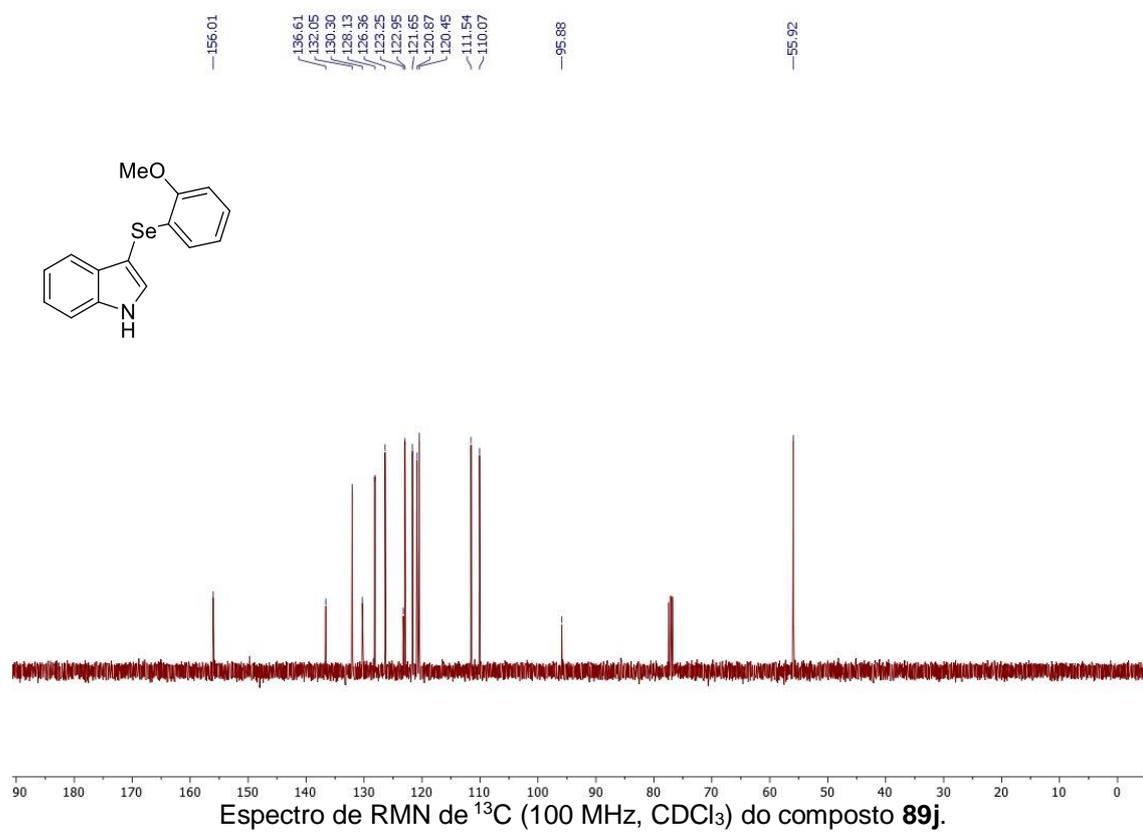
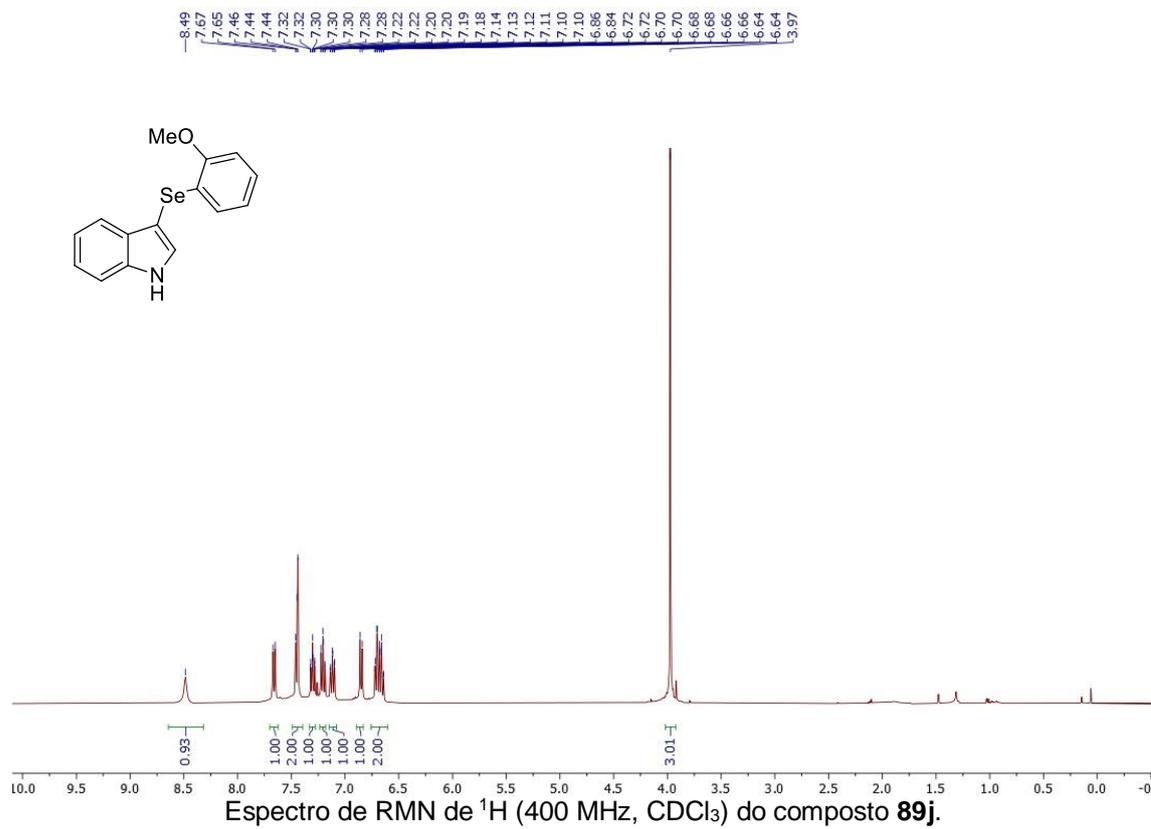


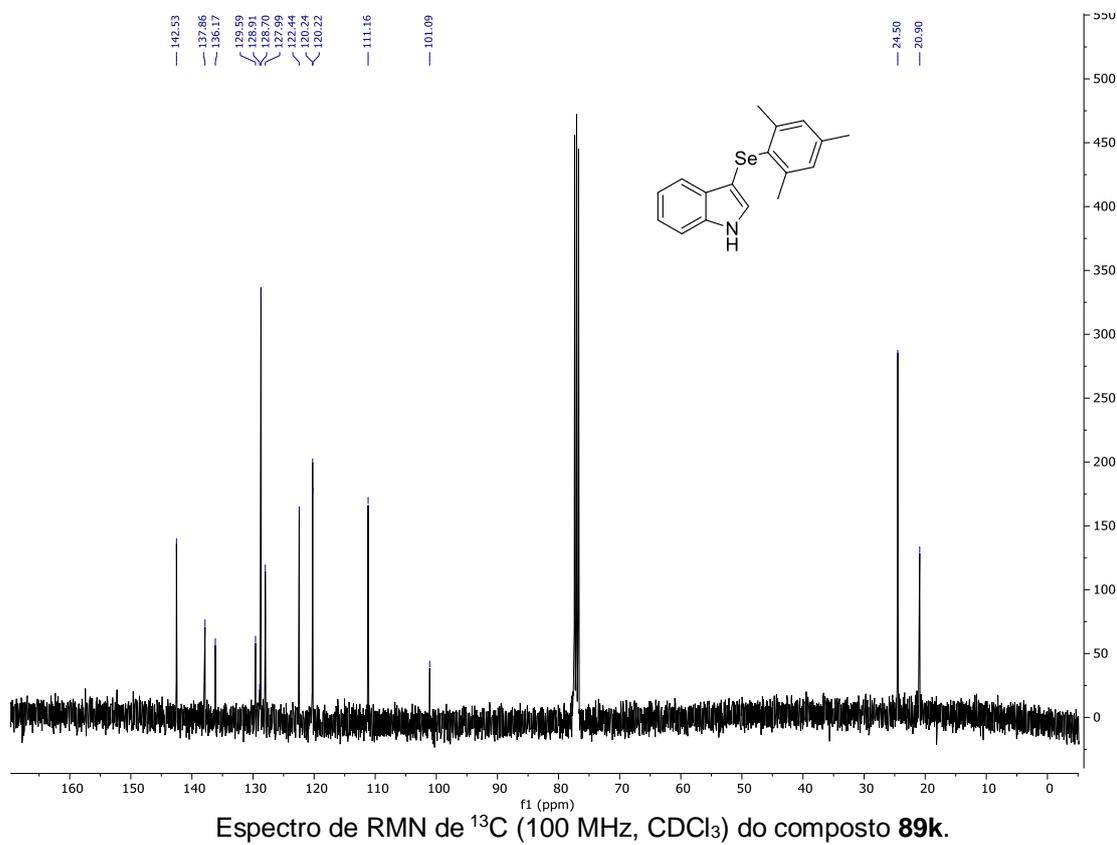
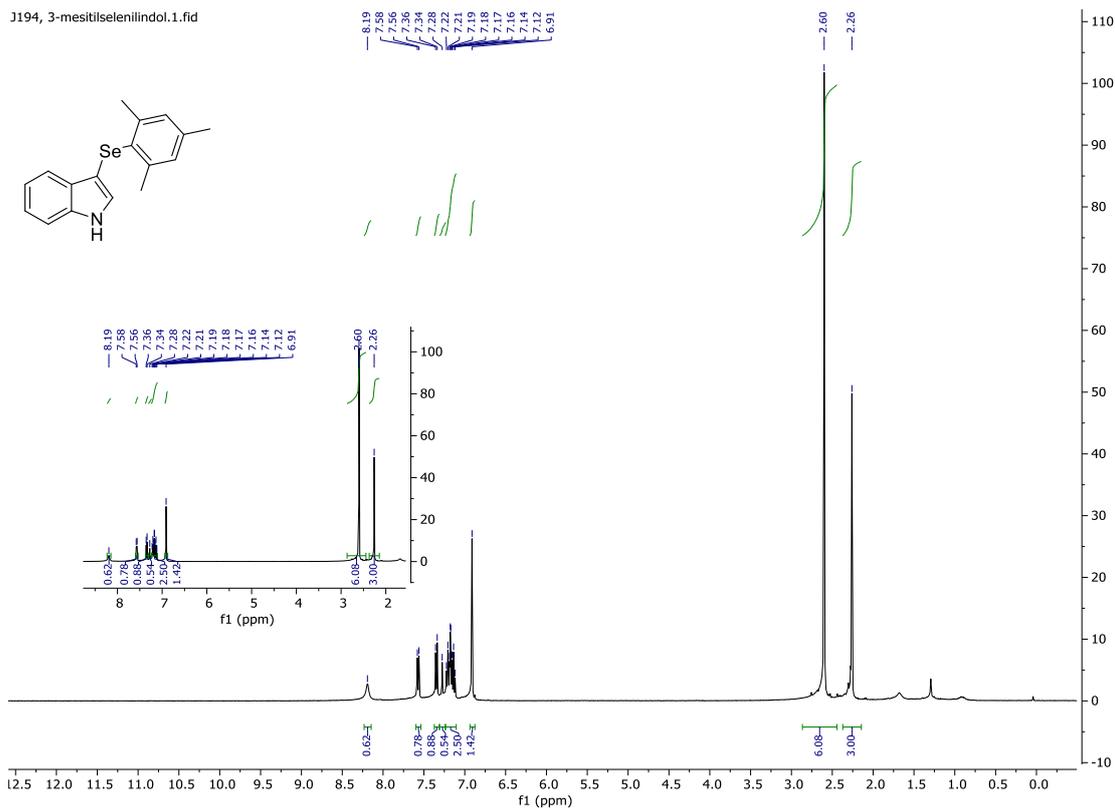
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89f**.



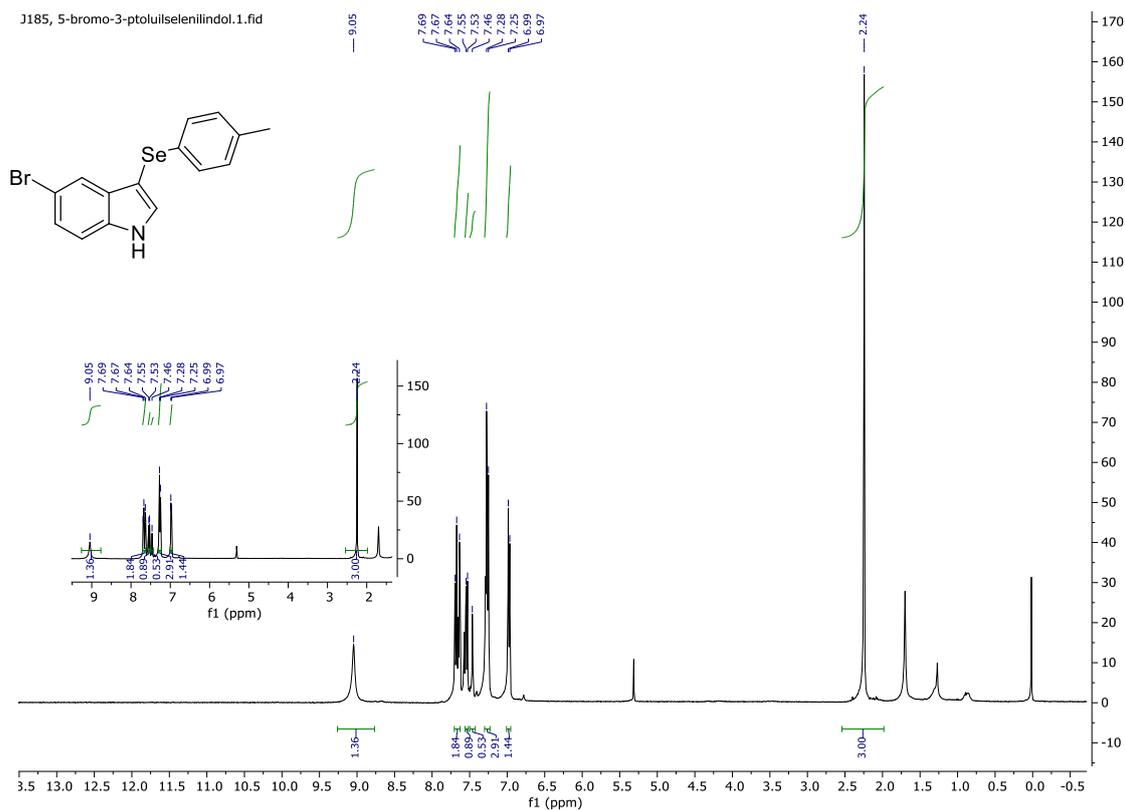
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89h**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89h**.



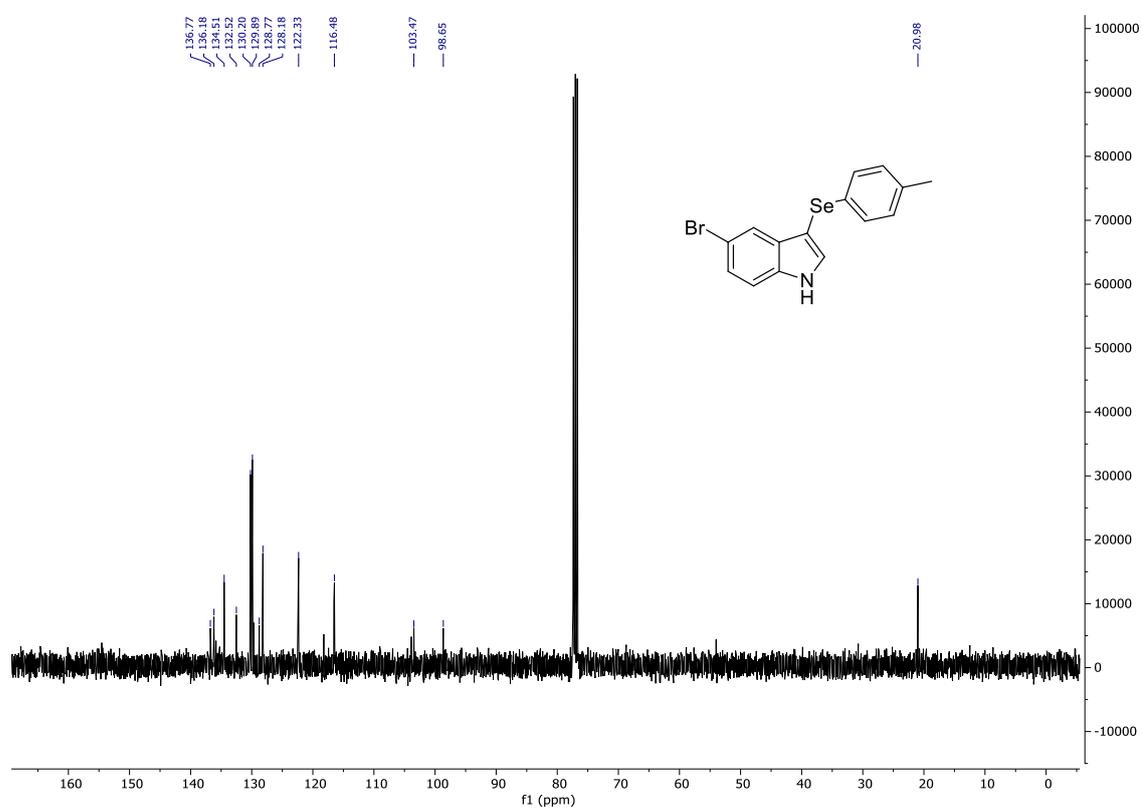




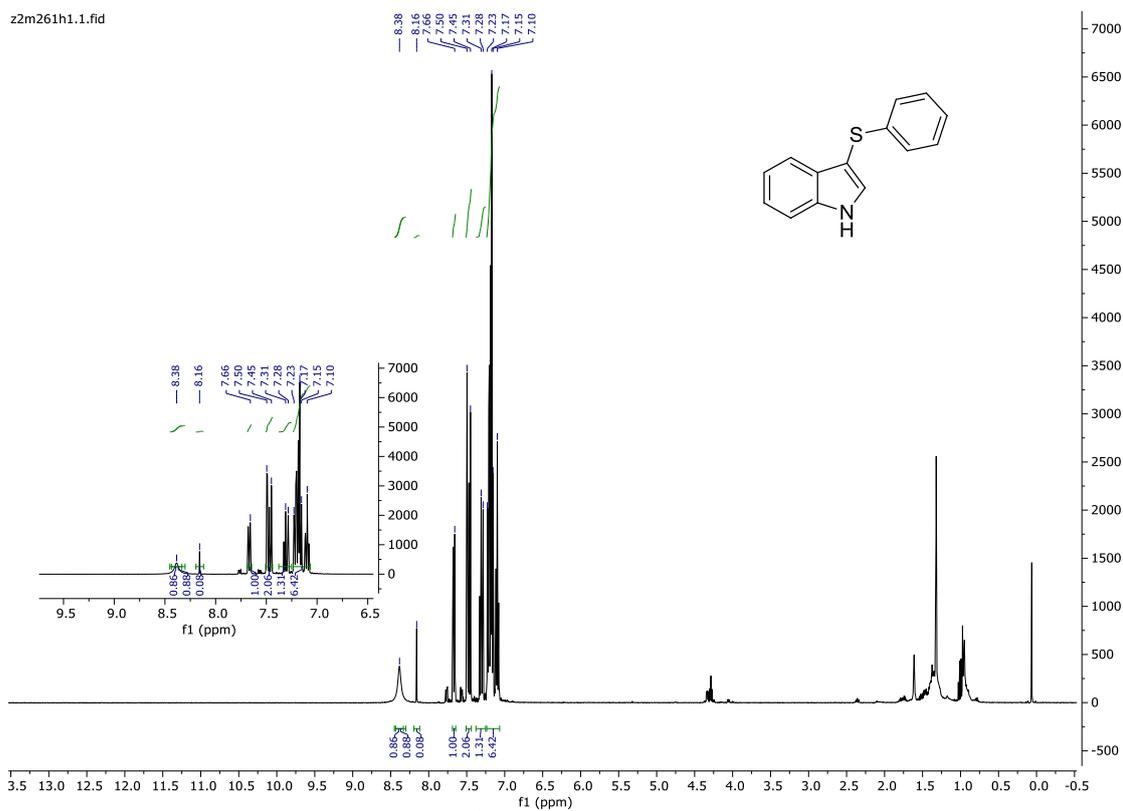
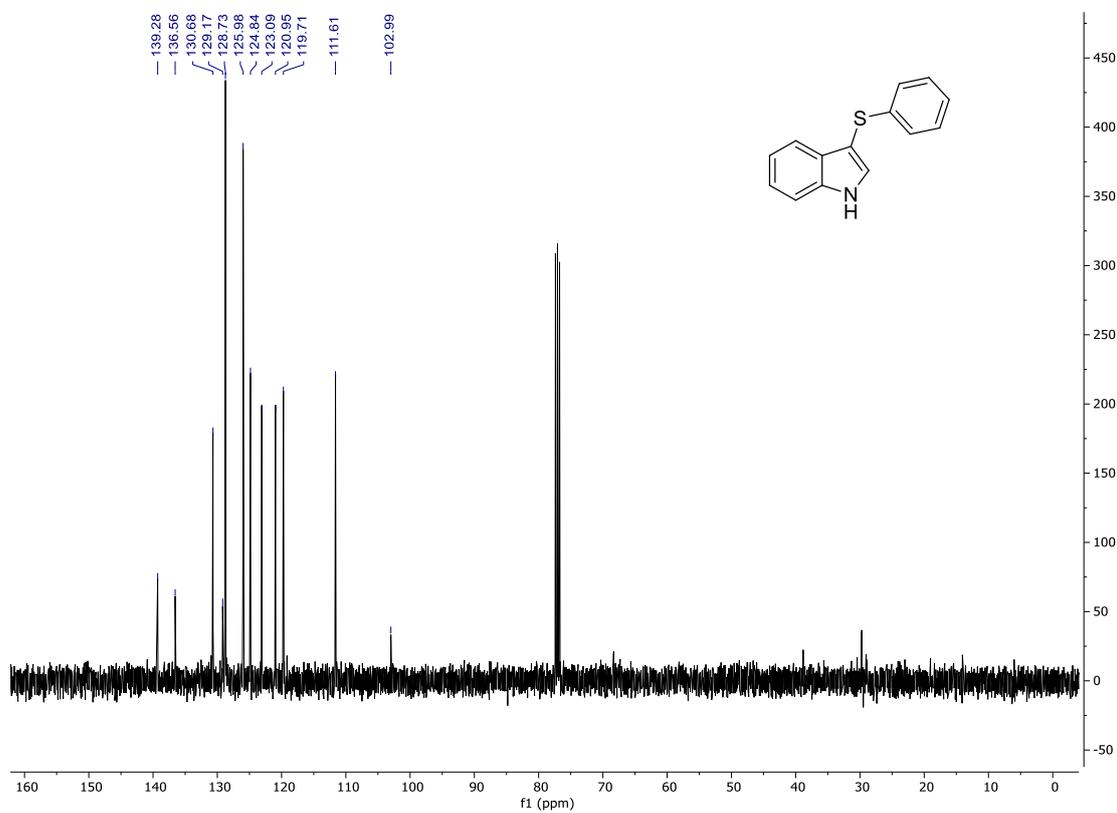


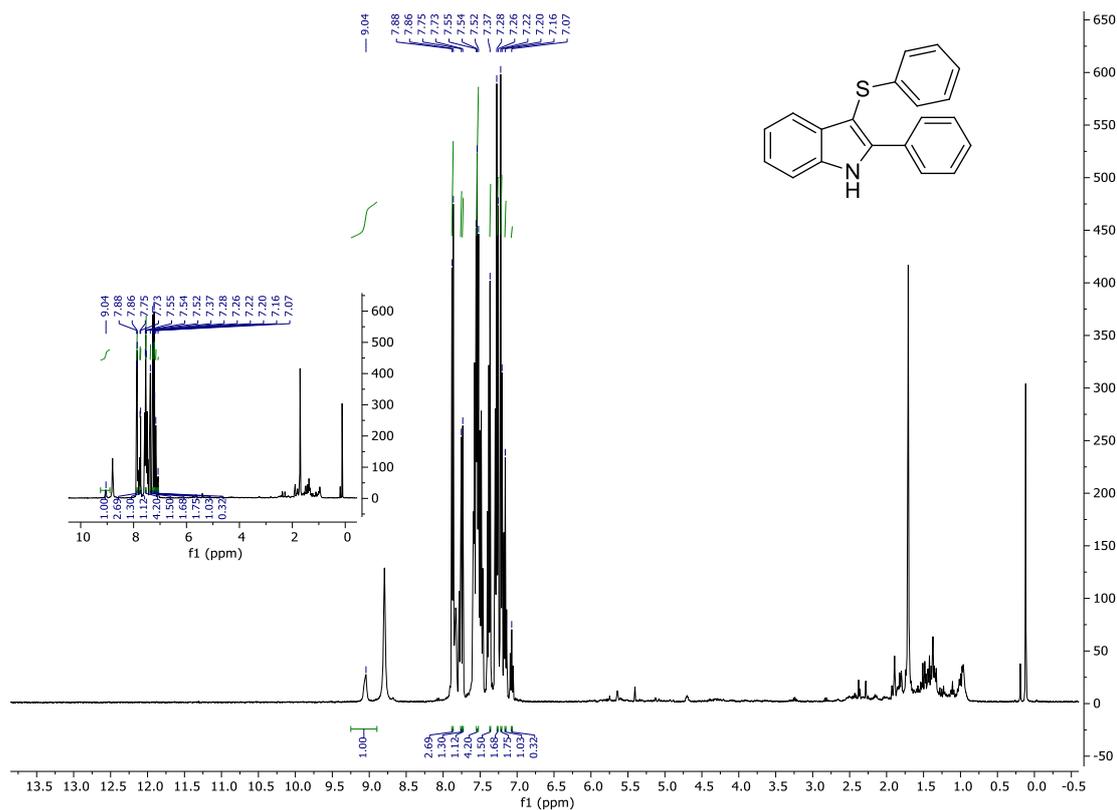


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89m**.

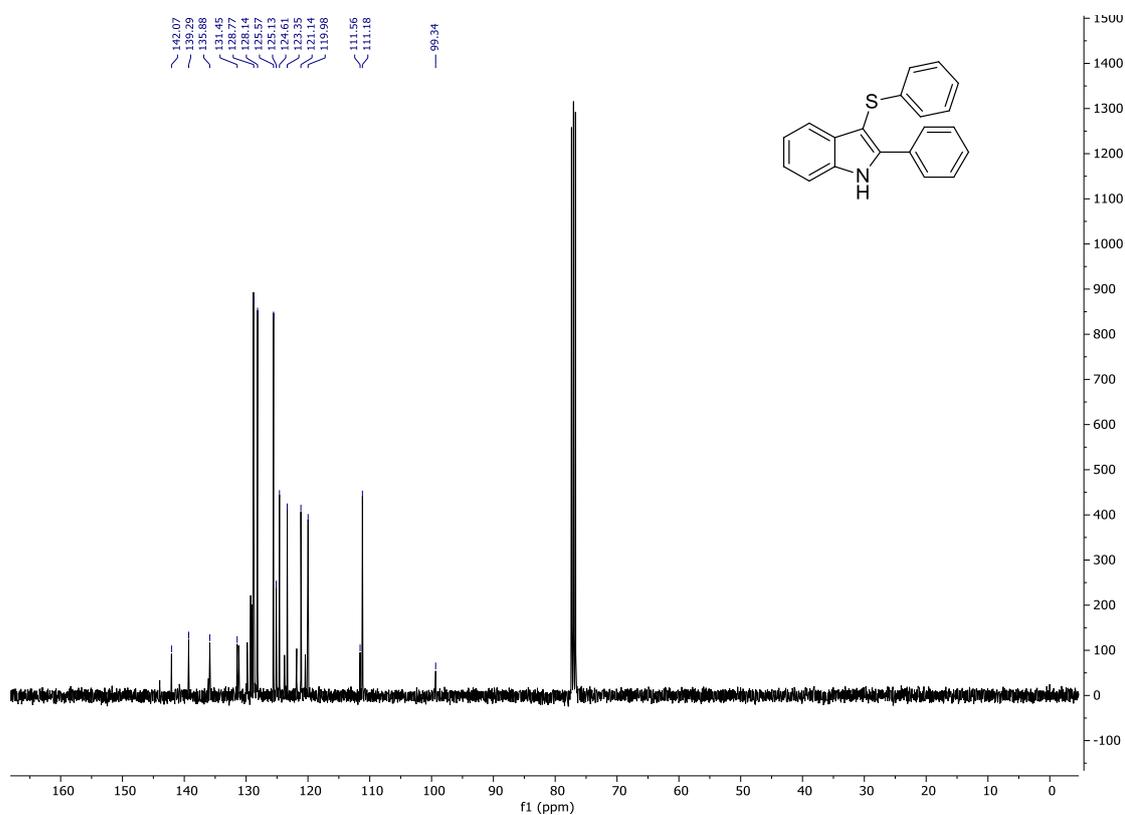


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **89m**.

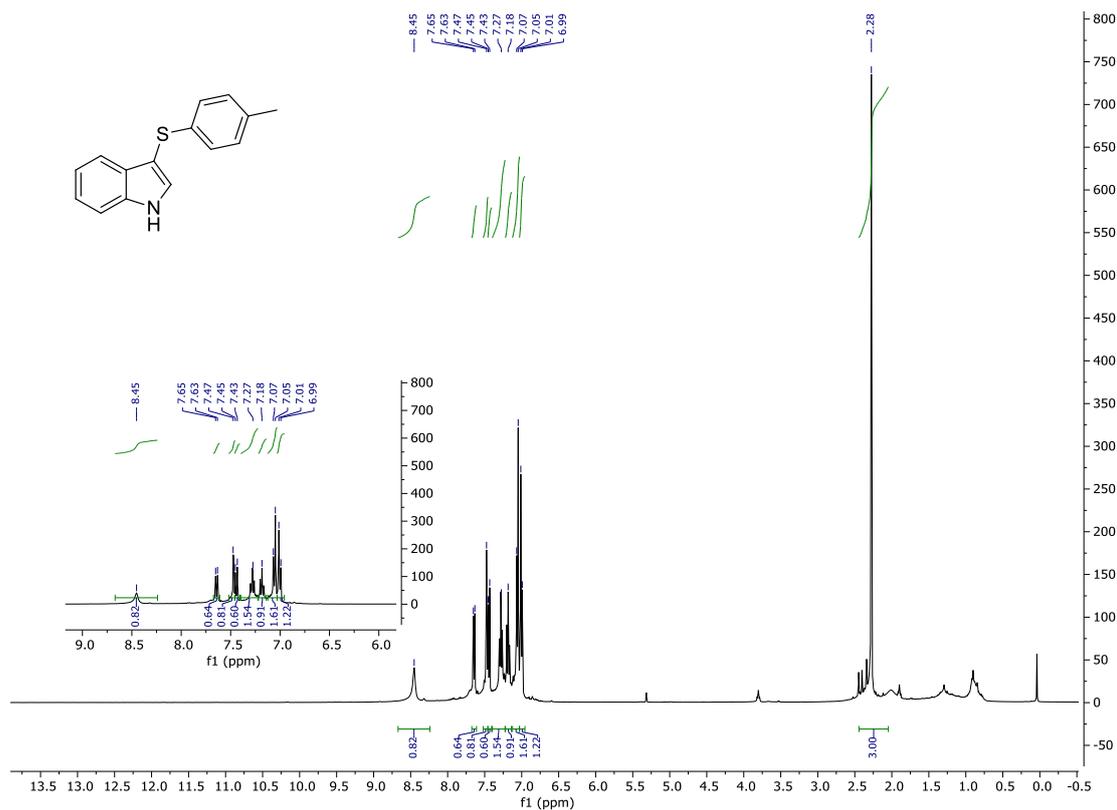
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **91a**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **91a**.



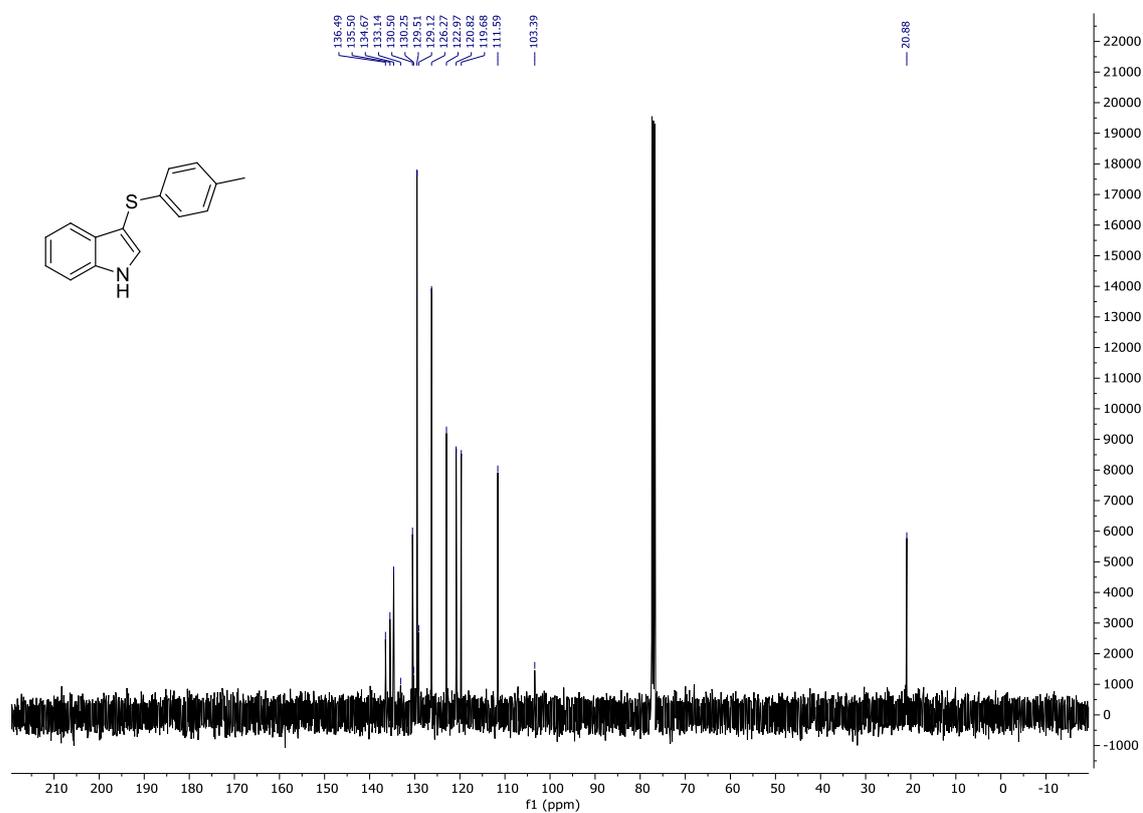
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **91b**.



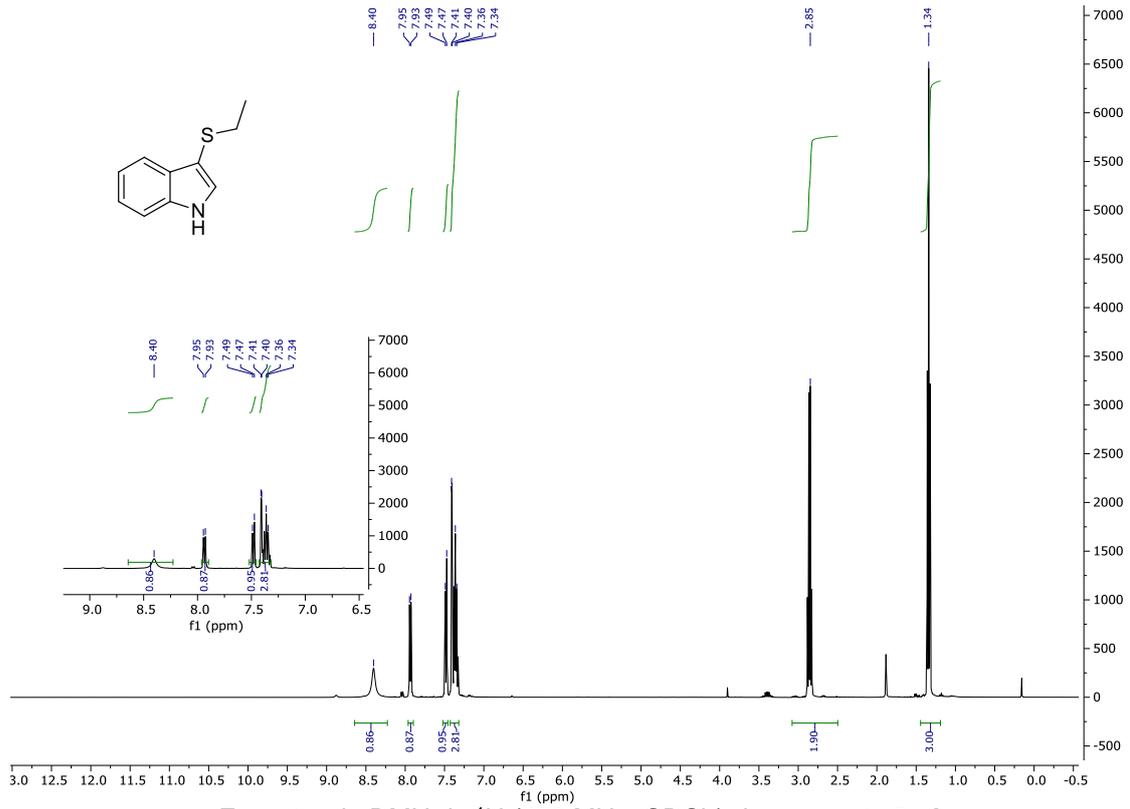
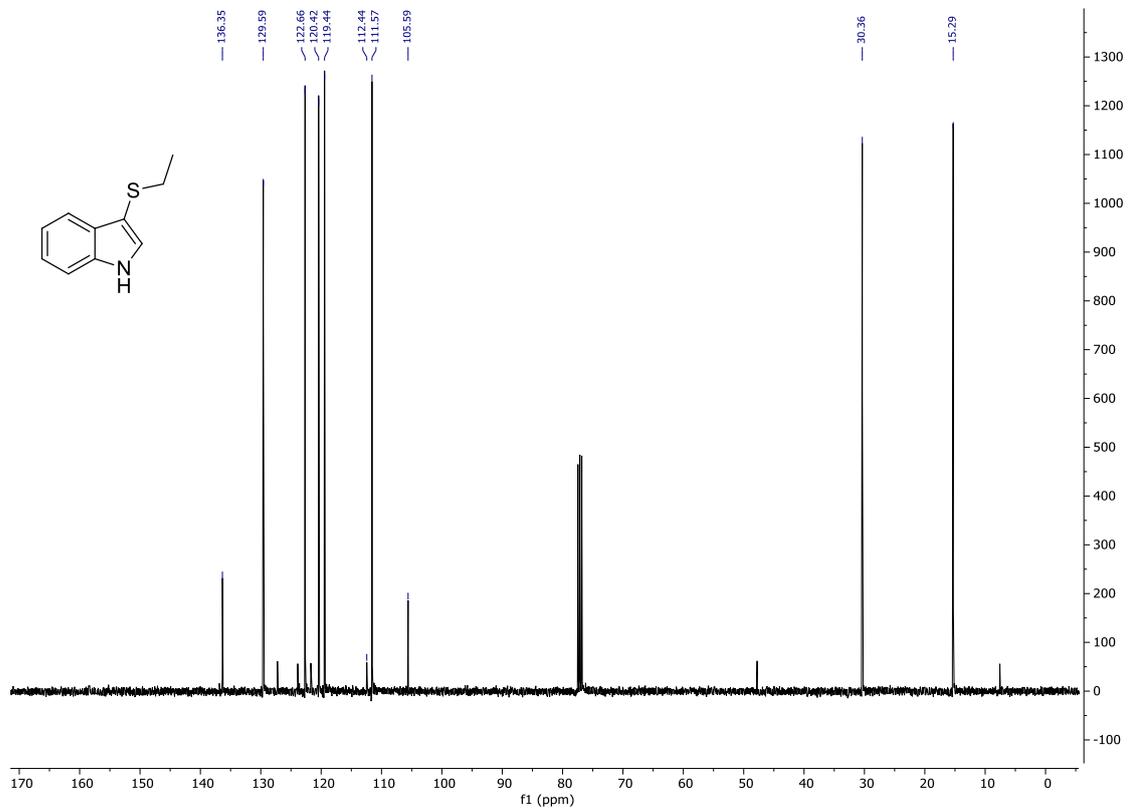
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **91b**.

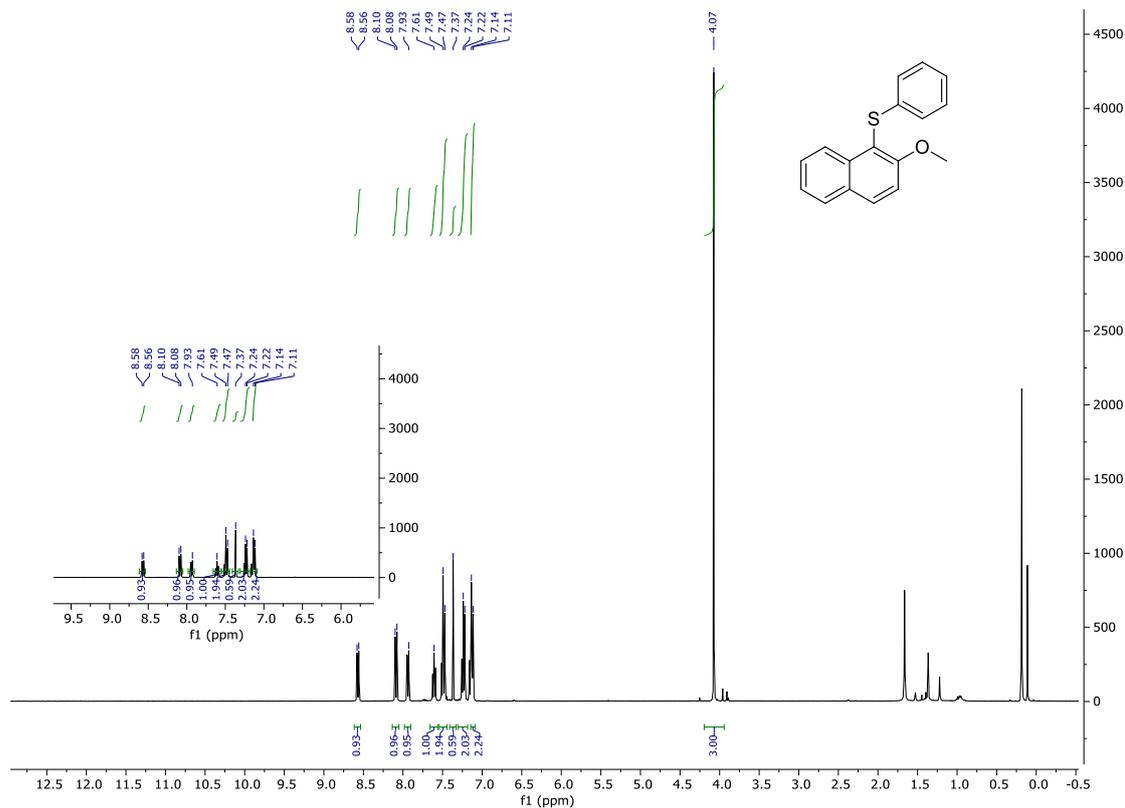


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **91c**.

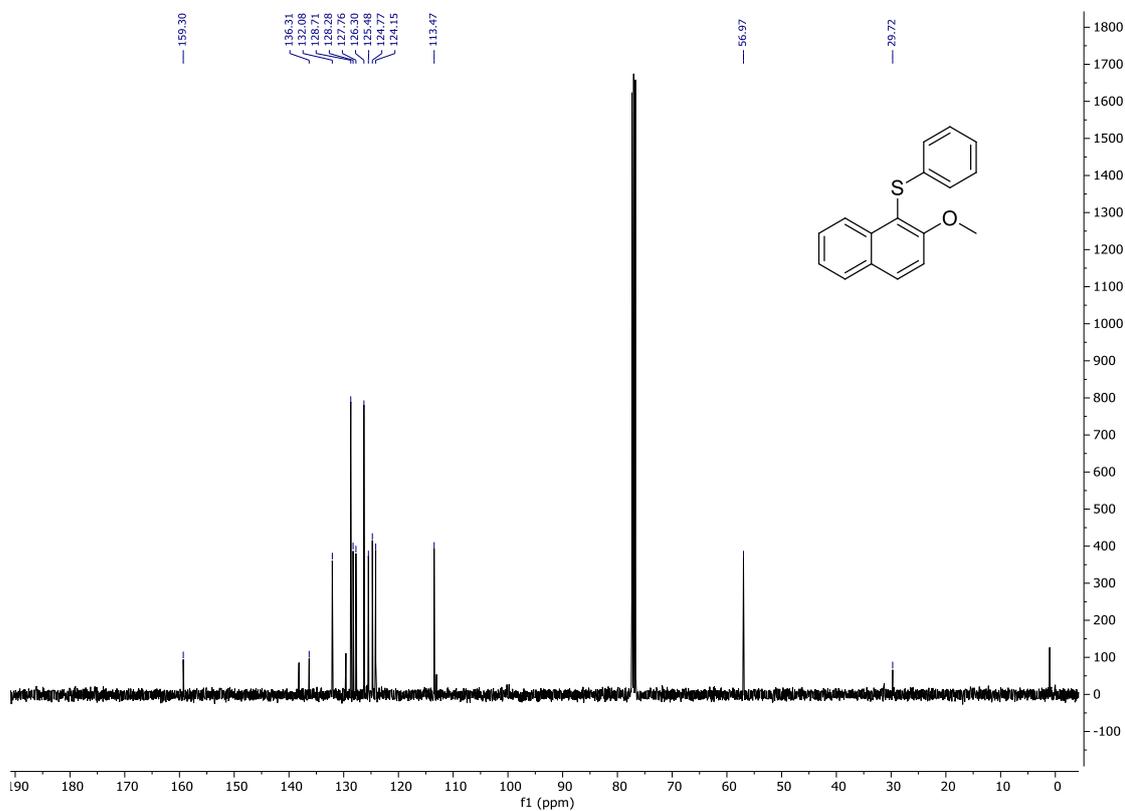


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **91c**.

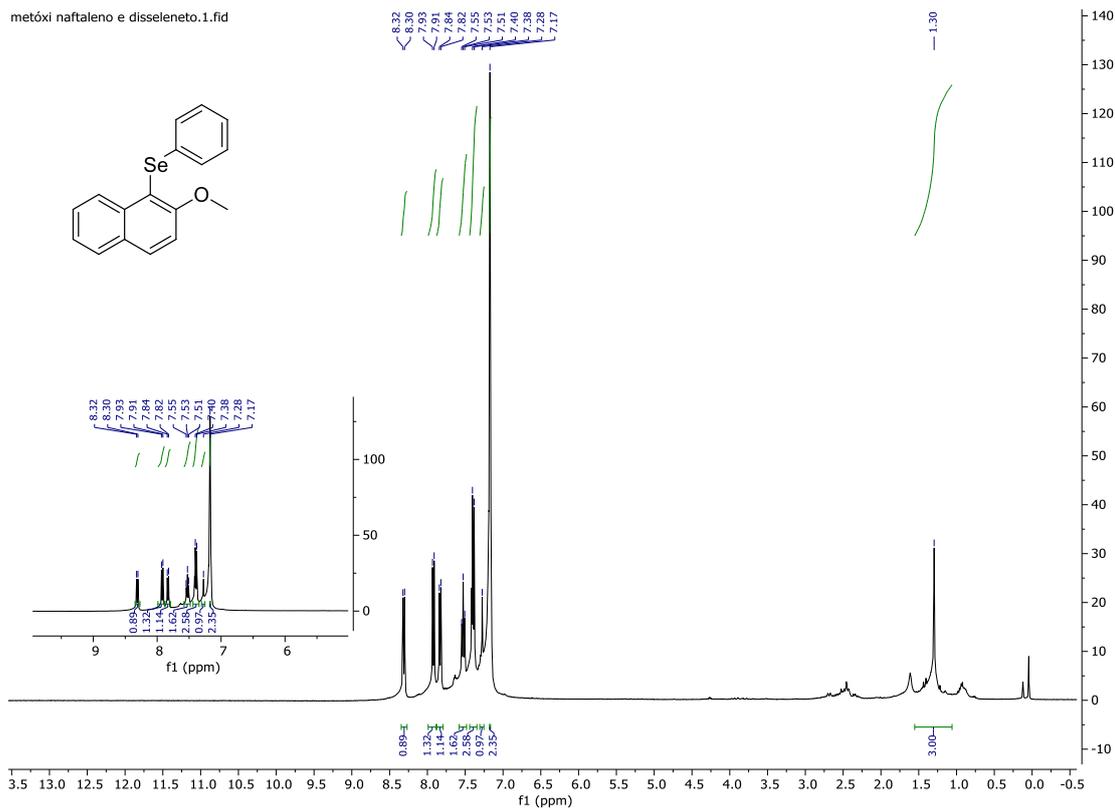
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **91d**.Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **91d**.



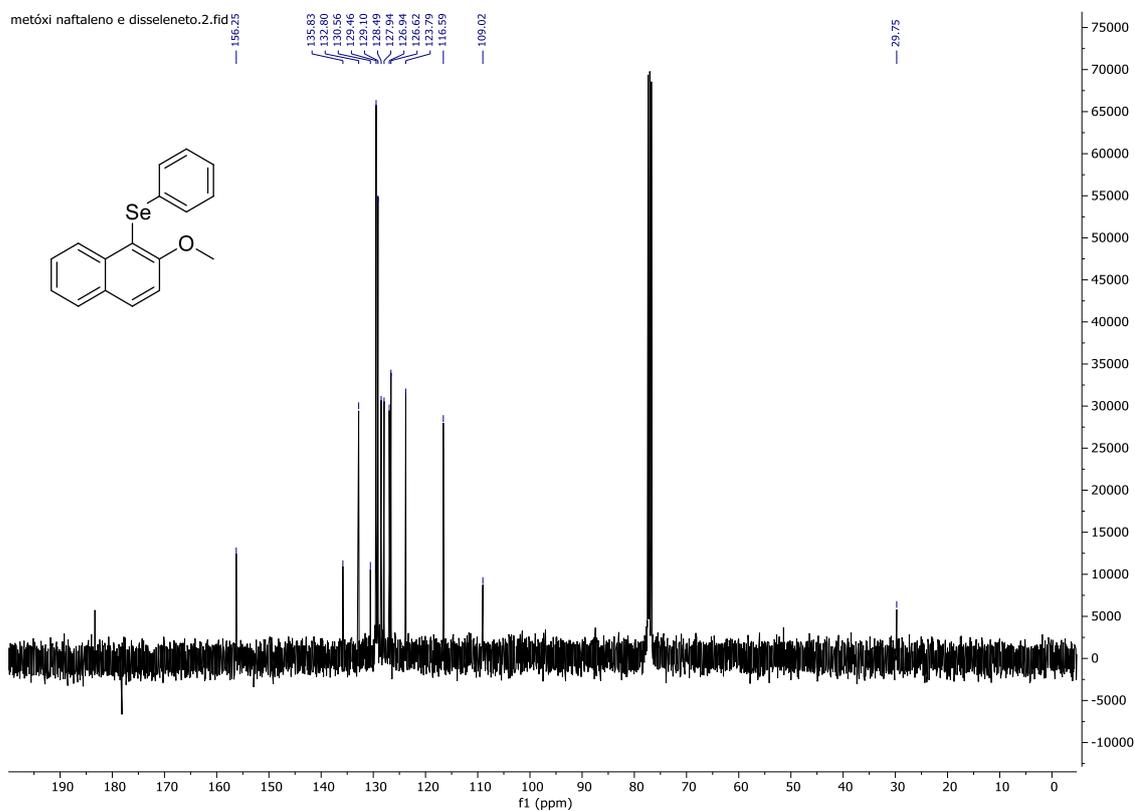
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94a**.



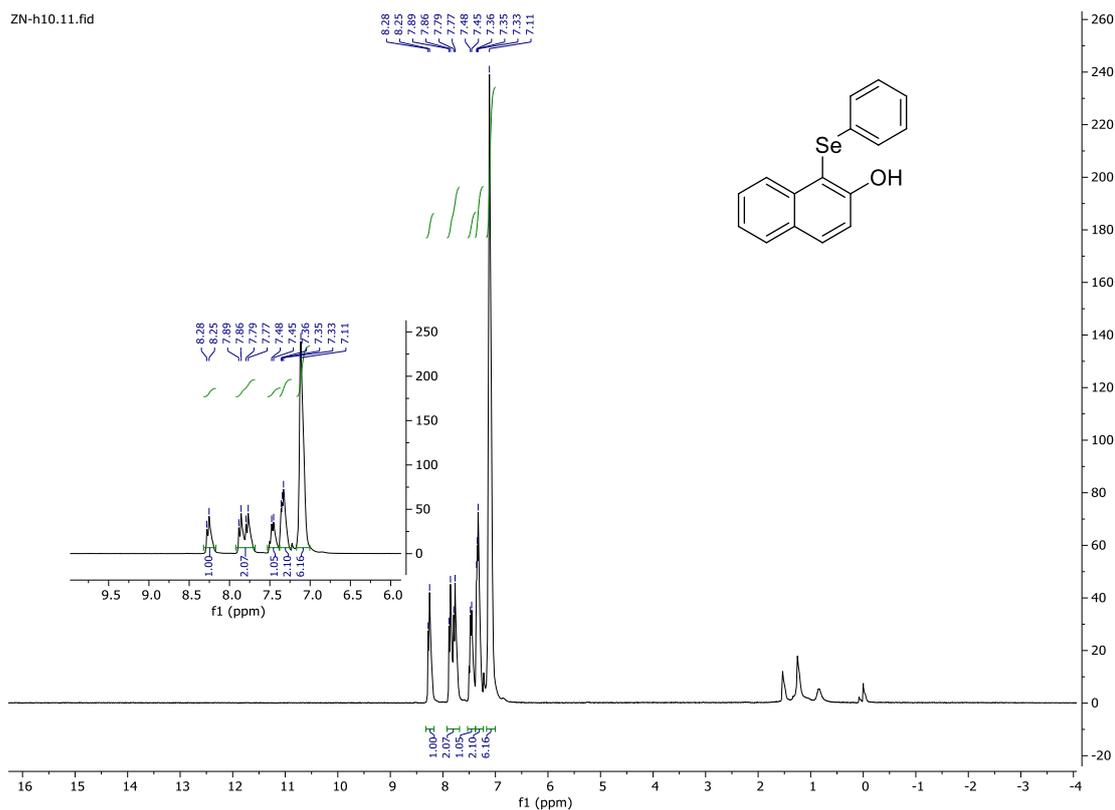
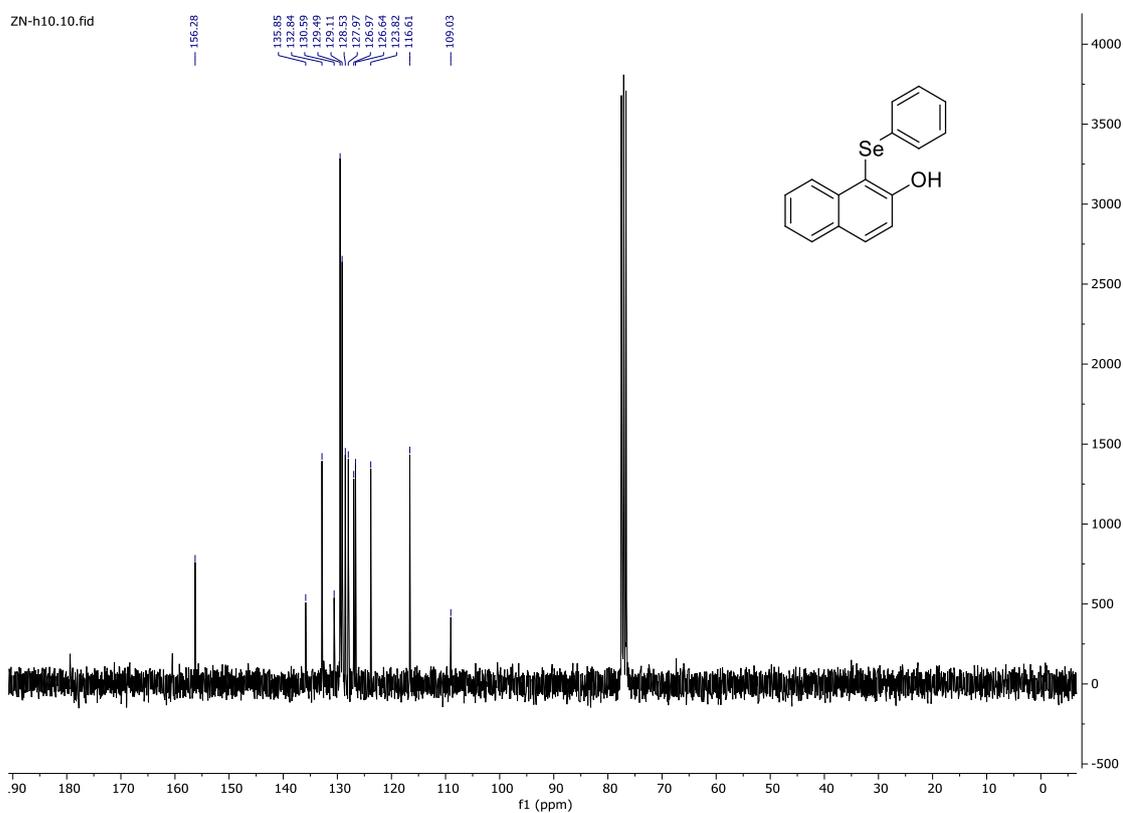
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94a**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94b**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94b**.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94c**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **94c**.

## ANEXO 2

Tetrahedron Letters 120 (2023) 154446



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tetlet](http://www.elsevier.com/locate/tetlet)

## Synthesis of 3-chalcogenyl-indoles mediated by the safer reagent urea-hydrogen peroxide (UHP)



Julia Rosa Menezes<sup>2</sup>, Mylena Mendes Gularte<sup>2</sup>, Fabiola Caldeira dos Santos<sup>2</sup>, Juliano Alex Roehrs<sup>1,\*,</sup> Juliano Braun Azeredo<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Núcleo de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacéuticas, Universidade Federal do Pampa, 97501-970 Uruguaiana, RS, Brazil  
<sup>2</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Sul-rio-grandense – IFSul 96015-360, Pelotas, RS, Brazil

### ARTICLE INFO

Article history:  
 Received 24 January 2023  
 Revised 8 March 2023  
 Accepted 9 March 2023  
 Available online 16 March 2023

Keywords:  
 Urea-hydrogen peroxide  
 3-chalcogenyl-indoles  
 Anhydrous system  
 Safer reagent

### ABSTRACT

Herein, we report the use of urea-hydrogen peroxide (UHP) as an oxidizing agent in the direct C3 chalcogenylation of indoles with diorganyl dichalcogenides, in the presence of an iodine source. This reagent provided a simple, efficient and safer reaction media, besides avoid problems related to the aqueous solutions oxidants. This method allowed the preparation of 20 compounds in good to excellent yields, being efficient also in large scale.

© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

The indole core is considered one of the most important heterocycle in organic synthesis,<sup>1</sup> due to its applications, in synthetic, pharmaceutical and biological area,<sup>2</sup> material science<sup>3</sup> and agrochemical.<sup>4</sup> In this context, this nucleus is present in the structure of several commercially available drugs with different therapeutic applications. For instance, the Fig. 1 presents the compounds Pindolol (**1**) used in the treatment of hypertension,<sup>5</sup> the chemotherapy

medication Vinblastine (**2**)<sup>6</sup> and the drug Sumatriptan (**3**) used to treat migraine.<sup>7</sup>

On the other hand, it is well known that organoselenium compounds presents unique chemical and biological properties.<sup>8</sup> In pharmaceutical area, in special, there is an increasing number of therapeutic activities that have been associated to the m, like anti-tumoral,<sup>9</sup> antiviral,<sup>10</sup> antioxidant,<sup>11</sup> anti-Alzheimer,<sup>12</sup> anti-HIV<sup>13</sup> and antiproliferative.<sup>14</sup> From a drug desing point of view, 3-chalcogenyl-indoles has been highlighted as a promising class of compounds, due to the structural synergism between the indole core and the organochalcogen moiety as well as the several activities already attributed them.<sup>15</sup> In this way, there is a demand for synthetic methodologies that perform the selenylation of indoles through simple, selective and efficient process.

One of the most common method employed for the synthesis of 3-chalcogenyl-indoles is the direct C3 functionalization of the indole.<sup>16</sup> For this purpose, several reagents have already been used to promote the C(sp<sup>2</sup>)-chalcogen bond formation such as copper,<sup>17</sup> silver<sup>18</sup> and iron (III)<sup>9</sup> catalysts and inorganic bases like *t*-BuOK,<sup>20</sup> CsOH,<sup>21</sup> Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>22</sup> and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.<sup>23</sup> Some approaches required the addition of the TCCA,<sup>24</sup> Selectfour,<sup>25</sup> and oxidants like *m*-CPBA,<sup>26</sup> persulfate salts,<sup>27</sup> O<sub>2</sub>,<sup>28</sup> TBHP<sup>4</sup> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>29</sup> Despite the efficiency of these methods, the need for addition of hazardous reagents and conditions, transition metals, long reaction times and strong oxidizing agents disfavor their applications from the environmental and safety points of view. Furthermore, selectivity is still a challenge in some cases, due to the possibility of functionalization in

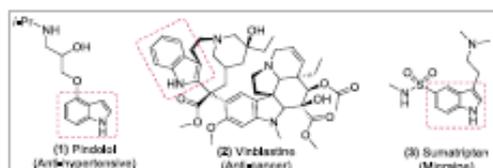


Fig. 1. Indole core present in the structure of compounds with potential biological activity.

\* Corresponding authors.  
 E-mail addresses: [juliano.roehrs@ifsul.edu.br](mailto:juliano.roehrs@ifsul.edu.br) (J.A. Roehrs), [jba.unquimico@gmail.com](mailto:jba.unquimico@gmail.com) (J.B. Azeredo).