

## SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE TIOINDÓIS MONO E DI-SUBSTITUÍDOS

Scaranaro, Filipe V. P.<sup>1</sup>; Thurow, S.<sup>2</sup>; Lenardão, Eder J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [penteado.filipe@gmail.com](mailto:penteado.filipe@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [samuelturowdoug@gmail.com](mailto:samuelturowdoug@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [elenardao@uol.com.br](mailto:elenardao@uol.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

Um grande número de compostos existentes na natureza possuem núcleos indólicos em suas estruturas<sup>1</sup> e uma grande quantidade de seus derivados sintéticos ou naturais apresentam atividade biológica, tais como, antioxidante<sup>2</sup>, antiproliferativa<sup>3</sup>, anticancerígena<sup>4</sup>, antibacteriana e antifúngica.<sup>5</sup>

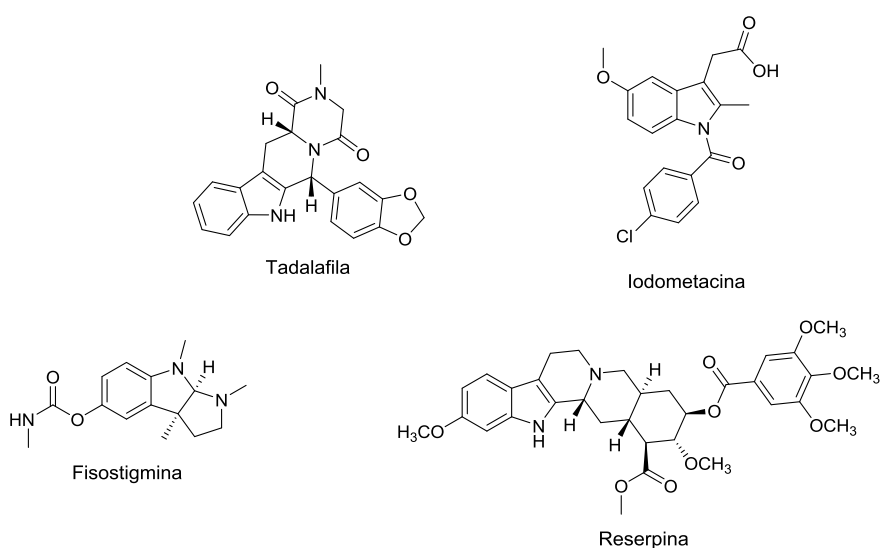


Figura 1: Moléculas bioativas, derivadas do indol.

Por outro lado, compostos contendo átomos de enxofre, apresentam uma série de aplicações, podendo ser utilizados como intermediários sintéticos,<sup>6</sup> e na produção de polímeros.<sup>7</sup> Além disso, há uma diversidade de moléculas bioativas contendo enxofre em sua estrutura, incluindo anticarcinógenos<sup>8</sup> e antitumorais.<sup>9</sup>

Sendo assim, há alguns anos muitos pesquisadores veem estudando e desenvolvendo uma série de metodologias para a síntese de tioindóis, a fim de unir todo o potencial que estas duas classes de compostos apresentam.<sup>10</sup> Entretanto tais metodologias, em sua grande maioria, não se enquadram em nenhum princípio da Química Verde, como por exemplo, a eficiência atômica, o uso de solventes e auxiliares mais seguros, a busca pela eficiência de energia, o uso de matéria prima renovável e evitar a geração de resíduos<sup>11</sup>.

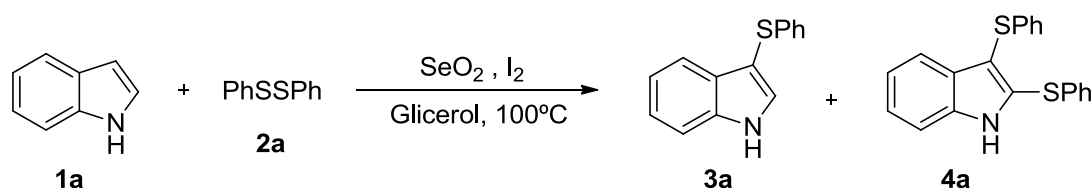
Baseado nisso, a busca por solventes mais seguros, tornou-se o ponto chave na obtenção de uma nova metodologia para a síntese de tioindóis.<sup>10</sup> Assim o glicerol, um solvente verde que possui grandes atrativos para ser utilizado em síntese orgânica, tais como, ser obtido de fontes renováveis, possuir baixa toxicidade, ser biodegradável, possuir alto ponto de ebulição e ser barato.<sup>12</sup>

Por fim, o objetivo do trabalho é desenvolver uma metodologia que contemple alguns princípios da Química Verde, tais como, o uso de solventes

mais seguros e o aumento da eficiência atômica, a fim de obter uma síntese ambientalmente amigável que seja, rápida e simples.

## 2. METODOLOGIA

Inicialmente foi adicionado no vial reacional, Indol (**1a**, 0,5mmol) e PhSSPh (**2a**, 0,6mmol), SeO<sub>2</sub> (20mol%), I<sub>2</sub> (10mol%) e Glicerol (1mL), respectivamente, com o banho de óleo pré-aquecido à uma temperatura de 100 °C (Esquema 1). Desta forma, a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o consumo dos materiais de partida, a fase orgânica foi extraída com Acetato de Etila e concentrada sob pressão reduzida, onde posteriormente, os produtos foram submetidos à análise de GCMS a fim de observar a proporção dos produtos mono e di-substituídos.



Esquema 1: Síntese de Tioindóis Mono e Di-Substituídos.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente foram utilizados 0,5 mmol de **1a**, 0,6 mmol de **2a**, 20 mol% de SeO<sub>2</sub>, 10 mol% de I<sub>2</sub> e 1 mL de Glicerol (Tabela 1, Entrada 1) e ao final do processo reacional, apenas o produto mono-substituído foi obtido em 100% de conversão. Quando a quantidade de SeO<sub>2</sub> foi aumentada para 1 equivalente (Tabela 1, Entrada 2), apenas o produto di-substituído foi obtido em 100% de conversão. Com estes dois resultados iniciais, constatou-se que o SeO<sub>2</sub> exerce um papel fundamental nesta reação, uma vez que pela variação de sua quantidade, é possível tornar a reação régio-seletiva.

Tabela 1: Otimização reacional para síntese de Tioindóis.

Entrada	<b>1a</b> (mmol)	<b>2a</b> (mmol)	SeO <sub>2</sub> (mol%)	I <sub>2</sub> (mol%)	Glicerol (mL)	Tempo (h)	Temp. (°C)	<b>3a</b> <sup>a</sup>	<b>4a</b> <sup>a</sup>
1	0,5	0,6	20	10	1	1	100	100	-
2	0,5	0,6	Equiv.	10	1	1	100	-	100
3	0,5	0,3	20	10	1	3	100	84	-
4	0,5	0,3	30	10	1	1	100	100	-
5	0,5	0,3	40	10	1	1	100	55	45
6	0,5	0,3	50	10	1	1	100	24	76
7	0,5	0,3	60	10	1	1	100	61	39
8	0,5	0,3	60	10	1	1	100	45	55
9	0,5	0,3	70	10	1	1	100	45	55
10	0,5	0,3	80	10	1	1	100	40	60
11	0,5	0,3	90	10	1	1	100	53	47
12	0,5	0,3	Equiv.	10	1	1	100	52	48

<sup>a</sup> Conversão via CGMS.

Tendo isto, foi reduzida a quantidade de PhSSPh e a reação foi processada com 0,3 mmol de PhSSPh e 20 mol% de SeO<sub>2</sub> (Tabela 1, Entrada 3), sendo

assim, o produto **3a** foi obtido com 84% de conversão. Quando a quantidade de SeO<sub>2</sub> foi aumentada para 30 mol% (Tabela 1, Entrada 4), foi observado que a conversão foi total, a favor do produto **3a**.

Posteriormente foram realizados ensaios a fim de verificar o comportamento da reação frente a maiores quantidades de SeO<sub>2</sub> (Tabela 1, Entrada de 5 à 12). Os resultados obtidos mostram que existe um equilíbrio entre a formação dos produtos **3a e 4a**, sendo que, utilizando menores quantidades de SeO<sub>2</sub> o produto **3a** é favorecido e maiores quantidades, favorecem o produto **4a**.

#### 4. CONCLUSÕES

Diante do que foi exposto, o uso do Glicerol como um solvente verde para dissolver o meio reacional, faz com que este método seja ambientalmente amigável, uma vez que outros métodos descritos anteriormente, não possuíam sistemas que estivessem de acordo com os princípios da química verde.

E por outro lado, temos o importante papel do SeO<sub>2</sub>, fazendo com que a reação seja régio-seletiva, conforme há alteração na quantidade utilizada.

Sendo assim, os estudos de otimização do trabalho já estão em fase de conclusão e a próxima etapa é fazer a expansão do métodos para Indóis e Dissulfetos substituídos, afim de estudar a generalidade do método e finalmente fazer um estudo de reutilização do sistema reacional.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sundberg, R. J. **Indoles**. Academic: London, 1996.
2. Silveira, Claudio C.; Mendes, Samuel R.; Soares, Josemar R.; Victoria, Francine N.; Martinez, Débora M.; Savegnago, Lucielli. Synthesis and antioxidante activity of new C-3 sulfenyl indoles. **Tetrahedron Letters**, 54, 36, 4926-4929, 2013.
3. Peng, Wei; Switalska, Marta; Wang, Li; Mei, Zhen-Wu; Edazawa, Yoshiki; Pang, Cui-Qing; El-Sayed, Ibrahim E.; Wietrzyk, Joanna; Inokuchi, Tsutomu. Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of new 11-aminoalkylamino-substituted chromeno[2,3-*b*]indoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 58, 441-451, 2012.
4. Zhuang, Shi-Hong; Lin, Yi-Chien; Chou, Li-Chen; Hsu, Mei-Hua; Lin, Hui-Yi; Huang, Chi-Hung; Lien, Jin-Cherng; Juo, Sheng-Chu; Huang, Li-Jiau. Shynthesis and anticancer antivity of 2,4-disubstituted furo[3,2-*b*]indole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 66, 466-479, 2013.
5. Leboho, Tlabo C.; Michael, Joseph P.; van Otterlo, Willem A. L.; van Vuuren, Sandy F.; de Koning, Charles B. The synthesis of 2-and 3-aryl indoles and 1,3,4,5-tetrahydropyrano[4,3-*b*]indoles and their antibacterial and antifungal activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 19, 17, 4948-4951, 2009.
6. (a) Ma, Yuchun; Ge, Qingjie; Li, Wenzhao; Xu, Hengyong. Methanol synthesis from sulfur-containing syngas over Pd/CeO<sub>2</sub> catalyst. **Applied Catalysis B: Environmental**, 90, 1-2, 99-104, 2009. (b) Catasús, Mònica; Moyano, Albert; Aggarwal, Varinder K. Sulphur ylide-mediated stereoselective synthesis of a stable ferrocenyl epoxide. **Tetrahedron Letters**, 43, 19, 3475-3479, 2002. (c) Novikov, Alexei V.; Sabahi, Amir; Nyong, Abijah M.; Rainier, Jon D. Diastereoselective synthesis of quaternary substituted thioindolines from

- sulfur ylide intermediates. **Tetrahedrom: Asymmetry**, 14, 7, 911-915, 2003. (d) Malwal, Satish R.; Sriram, Dharmarajan; Yogeewari, Perumal; Chakrapani, Harinath. Synthesis and antimycobacterial activity of prodrugs of sulfur dioxide ( $\text{SO}_2$ ). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 22, 11, 3603-3606, 2012.
7. (a) Duan, Li; Lu, Jiachun; Lui, Wenyan; Huang, Ping; Wang, Wushang; Liu, Zhichao. Fabrication of conductive polymer-coated sulfur composite cathode materials based on layer-by-layer assembly for rechargeable lithium-sulfur batteries. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, 414, 98-103, 2012. (b) Contreras, Manuel; Gásquez, Manuel J.; García-Díaz, Irene; Alguacil, Francisco J.; López, Félix A.; Bolívar, Juan P. Valorisation of waste ilmenite mud in the manufacture of sulphur polymer cement. **Journal of Environmental Management**, 128, 625-630, 2013.
  8. Wu, Xiao-Quin; Huang, Cheng; Jia, Ying-Ming; Song, Bao-Na; Li, Jung; Liu, Xin-Hua. Novel coumarin-dihydropyrazole thio-ethanone derivatives: design synthesis and anticancer activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Available online, 19 June 2013.
  9. Guo, Zizhao; Zhuang, Chunlin; Zhu, Linghian; Zhang, Yongqiang; Yao, Jianzhong; Dong, Guoqiang; Wang, Shengzheng; Liu, Yang; Chen, Hai; Sheng, Chunquan; Miao, Zhenyuan; Zhang, Wannian. Structure-activity relationship and antitumor activity of thio-benzidiazepines as p53-MDM2 protein-protein interaction inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 56, 10-16, 2012.
  10. (a) Masato, Matsugi; Murata, Kenji; Gotanda, Kentoku; Nambu, Hisanori; Anilkumar, Gopinathan; Matsumoto, Keita; Kita, Yasuyuki. Facile and Efficient Sulfenylation Method Using Quinone Mono-O,S-Acetal under Mild Conditions. **The Journal of Organic Chemistry**, 66 (7), 2434-2441, 2001. (b) Maeda, Yasunari; Koyabu, Motonori; Nishimura, Takahiro; Uemura, Sakae. Vanadium-Catalyzed Sulfenylation of Indoles and 2-Naphthols with Thiols under Molecular Oxygen. **The Journal of Organic Chemistry**, 69 (22), 7688-7693, 2004. (c) Ge, Wenlei; Wei, Yunyang. Iodine-catalyzed oxidative system for 3-sulfenylation of indoles with disulfides using DMSO as oxidant under ambient conditions in dimethyl carbonate. **Green Chemistry**, 14, 2066, 2012.
  11. Lenardão, Eder J.; Freitag, Rogério A.; Dabdoub, Miguel J.; Batista, Antônio C. F.; Silveira, Cláudio C. Green Chemistry – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, 26, 1, 2003.
  12. Gonçalves, Loren C.; Fiss, Gabriela F.; Perin, Gelson; Alves, Diego; Jacob, Raquel G.; Lenardão, Eder J. Glycerol as a promoting medium for cross-coupling reactions of diaryl diselenides with vinyl bromides. **Tetrahedron Letters**, 51, 51, 6772-6775, 2010.