

ESTUDO COMPARATIVO NA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 3-ARILSELENOINDOL

BEATRIZ MÜLLER VIEIRA¹; ANDRESSA KRINGEL²; JULIANA B. DA SILVA²;
RICARDO F. SCHUMACHER²; SAMUEL THUROW²; EDER JOÃO
LENARDÃO³.

¹Universidade Federal de Pelotas – biamvieira14@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – andressakringel@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – samueltthurowdoug@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – julianabrit@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – schumacherrf@hotmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

A funcionalização de indóis tem recebido cada vez mais atenção devido ao fato de que o anel indólico é uma importante unidade estrutural, a qual é encontrada em uma ampla gama de produtos naturais biologicamente ativos e também em diversos materiais sintéticos (YU, 2007).

Dentre os compostos indólicos, os 3-calcogenossubstituídos têm atraído considerável atenção, pois sua síntese e seu potencial bioativo ainda não foram extensivamente estudados (LENARDÃO, 2013). Estes compostos podem ser obtidos pela ciclização eletrofílica de 2-alkil-anilinas com cloretos (LAROCK, 2009) ou iodetos (ZHANG, 2011) de arilselenenila ou através da anelação de 2-gem-dibromo(cloro)vinil-N-metilsulfonilanilinas com disselenetos variados (WANG, 2012), dentre outros métodos já descritos (BARTON, 1982).

A selenação direta do núcleo indólico para a síntese dos derivados de 3-selenoindol foi ainda menos explorada. Existem algumas metodologias descritas na literatura, como por exemplo, as reações entre indóis e espécies eletrofílicas de selênio catalisadas por I_2/FeF_3 (LI, 2009) e p-TsOH (YU, 2007). Mais recentemente, SILVEIRA et al. (2012) col, utilizaram o sistema PhSeSePh/TCCA/MgO para formação *in situ* de PhSeCl, que reagiu com diversos indóis para formação dos respectivos derivados de 3-selenoindóis com bons rendimentos.

Por outro lado, o uso de irradiação de ultrassom (US) ganhou popularidade na última década como uma poderosa ferramenta em síntese orgânica, a qual oferece uma via fácil e versátil para diferentes tipos de reações (MASON, 2007). Comparando-se com o aquecimento térmico convencional (C), US apresenta importantes vantagens: diminuição do tempo reacional; aumento da seletividade; baixo custo e simplicidade no manuseio e processamento. Ainda, cabe ressaltar que a utilização de US pode ser considerada “ambientalmente amigável”, uma vez que visa o menor consumo de energia e a mínima geração de produtos secundários, compreendendo assim alguns dos princípios da química verde (KHALIGH, 2013).

Em vista do que foi exposto, este trabalho tem como objetivo realizar um estudo comparativo entre o aquecimento convencional (C), irradiação de micro-ondas (MO) e ultrassom (US) na síntese de derivados de 3-selenoindóis.

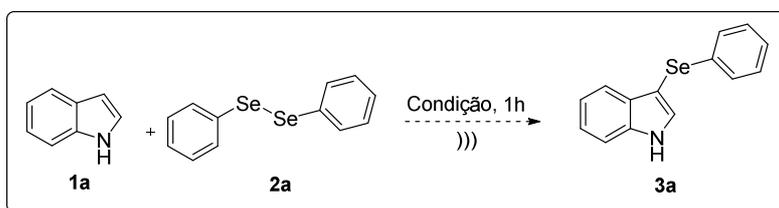
2. METODOLOGIA

Inicialmente, foram realizados estudos a fim de determinar a melhor condição reacional para a obtenção dos derivados de 3-arilselenoindóis,

utilizando-se a irradiação na frequência do ultrassom. Para isso, avaliaram-se os diferentes tipos de catalisadores de cobre, a proporção estequiométrica dos reagentes e os solventes para esta reação. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada e os produtos obtidos foram extraídos com acetato de etila, o qual foi posteriormente removido sob pressão reduzida. Os produtos foram identificados por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas.

Os produtos oriundos da generalização da melhor condição reacional foram purificados em placas preparativas tendo como eluente o hexano. Os produtos foram caracterizados por massas de alta resolução e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.

Para a avaliação das condições reacionais, foram utilizados como materiais de partida o indol (**1a**) e o disseleneto de difenila (**2a**), sob irradiação de ultrassom, a fim de formar o 3-fenilselenoindol (**3a**) (Esquema 1).



Esquema 1

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, foram testados diversos catalisadores de cobre (10 mol%), utilizando-se DMSO como solvente, 0,5 mmol de **1a** e 0,3 mmol de **2a** (Tabela 1, linhas 1-4). Quando CuI foi utilizado, o produto **3a** foi obtido com rendimento de 82% (Tabela 1, linha 4). Posteriormente, foi observado que o uso de 20 mol% do catalisador fornecia o produto **3a** com 97% de conversão (Tabela 1, linha 6).

A utilização dos reagentes em quantidades equivalentes levou a um decréscimo da conversão para o produto **3a**. (Tabela 1, linha 7). O mesmo foi observado para os diferentes solventes testados (Tabela 1, linhas 8-12)

Uma vez obtida a melhor condição reacional (Tabela 1, linha 6), foi observado o comportamento da reação frente à adição de grupo elétron doador e retirador em **2a**, assim como também foi possível explorar a utilização de diferentes fontes de energia em condições termicamente semelhantes, através da comparação entre o aquecimento convencional, micro-ondas e o ultrassom.

Tabela 1. Otimização reacional

Linha	1a	2a	Catalisador	Método	Solvente	3a Conv. ^a (%)
1	0,5	0,3	CuO _{nps} (10 mol%)	Ultrassom 60% Hz	DMSO	-
2	0,5	0,3	CuBr (10 mol%)	Ultrassom 60% Hz	DMSO	18
3	0,5	0,3	CuCl (10 mol%)	Ultrassom 60% Hz	DMSO	34
4	0,5	0,3	CuI	Ultrassom	DMSO	82

			(10 mol%)	60% Hz		
5	0,5	0,3	CuI	Ultrassom	DMSO	75
			(15 mol%)	60% Hz		
6	0,5	0,3	CuI	Ultrassom	DMSO	97
			(20 mol%)	60% Hz		(69)^b
7	0,5	0,25	CuI	Ultrassom	DMSO	81
			(20 mol%)	60% Hz		
8	0,5	0,3	CuI	Ultrassom	água	1,5
			(20 mol%)	60% Hz		
9	0,5	0,3	CuI	Ultrassom	glicerol	1
			(20 mol%)	60% Hz		
10	0,5	0,3	CuI	Ultrassom	DMF	30
			(20 mol%)	60% Hz		
11	0,5	0,3	CuI	Ultrassom	tolueno	NR
			(20 mol%)	60% Hz		
12	0,5	0,3	CuI	Ultrassom	THF	NR
			(20 mol%)	60% Hz		

^a Conversão calculada por cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-MS), após 1 hora de reação; ^b Rendimento calculado após coluna cromatográfica.

Até o presente momento, os experimentos conduzidos em US apresentaram os melhores rendimentos nos menores tempos reacionais. Aparentemente, a presença do átomo de bromo na posição 5 do indol favorece a reação, que ocorre em menor tempo quando comparada com seu derivado neutro (Tabela 2, linhas 1 versus 2). Comportamento semelhante é observado para o *N*-metil-indol (Tabela 2, linha 3).

Tabela 2. Extensão da metodologia

Linha	Indol 1	Disseleneto 2	Produto 3	Método ^a	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1				A	1,5	74
				B	1	47
				C	5	45
2				A	1	96
				B	1	47
				C	2,5	95
3				A	2	93
				B	1	46
				C	5	80

^a Métodos A: sonda de ultrassom; B: microondas científico; C: aquecimento convencional; ^b Rendimentos dos produtos purificados em placa preparativa.

4. CONCLUSÕES

Os resultados preliminares deste trabalho apontam que a utilização da irradiação de ultrassom mostrou-se mais eficiente na síntese de derivados de 3-selenoindol através da selenação direta do núcleo indólico empregando iodeto de cobre como catalisador e DMSO como solvente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARTON, D. H.; LUSLNCHL, R. X.; MILLIET, P. La transformation d'indolines en indoles et d'autres reactions apparentees. **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 47, p. 4949-4952, 1982.
- FANG, X.; TANG, R.; ZHONG, P.; LI, J. Iron-Catalyzed Sulfenylation of Indoles with Disulfides Promoted by a Catalytic Amount of Iodine. **Synthesis**, n. 24, p. 4183–4189, 2009.
- KHALIGH, N. G. Ultrasound-assisted one-pot synthesis of substituted coumarins catalyzed by poly(4-vinylpyridinium) hydrogen sulfate as an efficient and reusable solid acid catalyst. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, p.1062-1068, 2013.
- LAROCK, R. C.; CHEN, Y.; CHO, C.; SHI, F. Synthesis of 3-Sulfenyl- and 3-Selenylindoles by the Pd/Cu-Catalyzed Coupling of *N,N*-Dialkyl-2-iodoanilines and Terminal Alkynes, Followed by *n*-Bu₄NI-Induced Electrophilic Cyclization. **Journal of Organic Chemistry**. v.17, n.74, p.6802–6811, 2009.
- LENARDÃO, E. J.; ZIMMERMANN, E. G.; THUROW, S.; FREITAS C. S.; MENDES, S. R.; PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G. A Selenium-Based Ionic Liquid as a Recyclable Solvent for the Catalyst-Free Synthesis of 3-Selenylindoles. **Molecules**, v.18, p. 4081-4090, 2013.
- MASON, T. J. Sonochemistry and the environment - Providing a “green” link between chemistry, physics and engineering. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.14, p. 476–483, 2007.
- SILVEIRA, C. C.; MENDES, S. R.; WOLF, L.; MARTINS, G. M.; MÜHLEN, L. V. Efficient synthesis of 3-selanyl- and 3-sulfanylindoles employing trichloroisocyanuric acid and dichalcogenides. **Tetrahedron**, v. 68, p. 10464-10469, 2012.
- YU, Z.; ZHAO, X.; XU, T.; WU, P.; YU, H. Novel Brønsted Acid Catalyzed Three-Component Alkylations of Indoles with *N*-Phenylselenophthalimide and Styrenes. **Organic Letters**, v. 9, n. 25, p. 5263-5266, 2007.
- WANG, L.; LI, J.; LI, P.; CHEN, W. An efficient synthesis of 2-bromo(chloro)-3-selenyl(sulfenyl)indoles via tandem reactions of 2-(gem-dibromo(chloro)vinyl)anilines with diselenides(disulfides). **Chemical Communicattion**, v. 48, p. 10052–10054, 2012.
- ZHANG, X.; DU, H.; TANG, R.; DENG, C.; LIU, Y.; LI, J.; Iron-Facilitated Iodine-Mediated Electrophilic Annulation of *N,N*-Dimethyl-2-alkynylanilines with Disulfides or Diselenides. **Advanced Synthetic Catalytical**, v.353, p. 2739 – 2748, 2011.