



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE COMPOSTOS NITROGENADOS PROMOVIDA POR
SELÊNIO

TESE

Samuel Thurow

Pelotas, RS, Brasil

2017

Síntese de Compostos Nitrogenados Promovida por Selênio

por

Samuel Thurow

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do
título de **Doutor em Química**

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, RS, Brasil

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Defesa de Doutorado

Síntese de Compostos Nitrogenados Promovida por Selênio

Elaborada por

Samuel Thurow

Como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel
(Presidente/Orientador)

Prof. Dr. Diego da Silva Alves - UFPel

Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni - UFSM

Prof. Dr. Thiago Barcellos da Silva - UCS

Pelotas, julho de 2017

*Assim como no mestrado, dedico essa tese
aos meus Pais (Wilson Thurow e Helga Lüdtke Thurow),
minha fonte de inspiração,
por todo apoio e confiança. Vocês nunca deixaram de medir esforços
para que eu tivesse a melhor
educação possível.*

*À Andressa, minha namorada, por todo amor; por toda paciência
e ajuda nos momentos difíceis, dedico esta
tese também a você.*

*"...If you wanna make the world a better place
Take a look at yourself and then make that change..."*

Man in The Mirror - Michael Jackson

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de Agradecer a Deus pelas ocasionalidades da vida.

Um agradecimento muito especial ao Prof. Dr. Eder João Lenardão, grande parte do que sou hoje foi devido aos seus ensinamentos. Obrigado pela confiança depositada, pela paciência e compreensão. Quando eu entrei no seu grupo em 2008 eu procurava um orientador, e por fim encontrei também um amigo.

I would like to thank Professor David Procter from The University of Manchester - UK, that opened the doors of his lab to me. Thanks for the trust and space provided, it was an incredible experience that I will take for my whole life.

Aos Professores Perin, Diego, Raquel, Lucielli e Ricardo pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes anos.

To Prof. Carl Schiesser, from University of New England - Australia, for the help with the manuscript, thank you.

To Prof. Claudio Santi, from University of Perugia - Italy, for the Se-77 NMR analysis and the help with the manuscript, thanks.

Ao Prof. Thiago Barcellos - UCS, por ter nos recebido em Caxias, por toda atenção e pela ajuda com o trabalho.

Ao Filipe Penteado por toda amizade desenvolvida ao longo desses anos, e também não só pela ajuda nesse trabalho, mas de vários outros...#énozes

A galera do grupo coisa = Elton, Marcelo, Eric, David, Kelvin, Guilherme Stach, Patrick, Eduardo, Zé e Massato... só saiu coisa boa desse grupo kkkk

Aos demais amigos do 208 - Beatriz, Laura, Sérgio, Natália e Bianca. E aos mais novinhos também, Luiz Dapper, João e João Vitor... muito spin para alinhar e BuLi para titular.

Aos demais alunos dos Labs do Prof. Perin, Profa. Raquel, Prof. Diego, Profa. Cristiane e Ethel...devem ser mais de 40 pessoas, então sem nomes para não esquecer ninguém kkkkk.

Aos italianos Francesca, Benedetta e Paolo... carbonara excelente!!!

To the Procter and Greaney's Group, it was a pleasure to share the lab you with guys. I wish you all the best.

À Djanira da secretaria do PPGQ-UFPel pela orientação com as normas e regimentos.

À CAPES, CNPq e ao Programa Ciências sem Fronteiras pelos auxílios financeiros.

A todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho e minha formação.

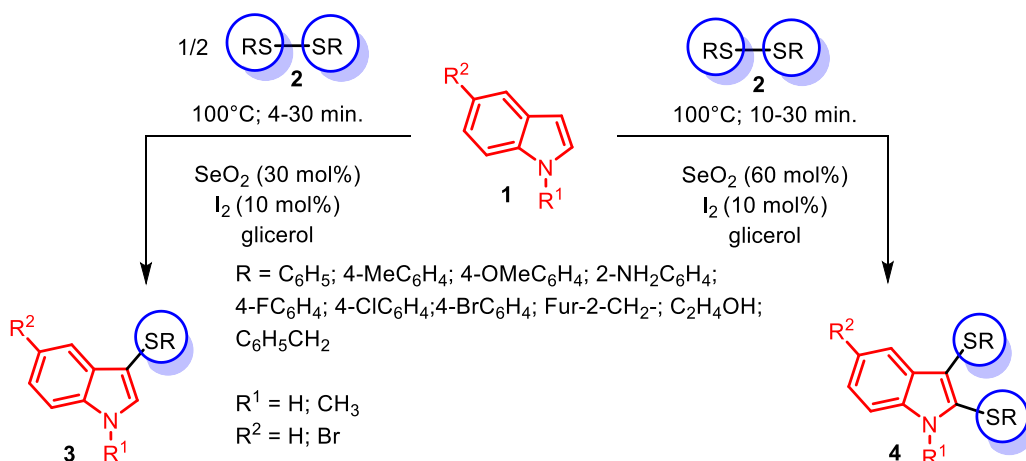
RESUMO

Título: Síntese de Compostos Nitrogenados Promovida por Selênio

Autor: Samuel Thurow

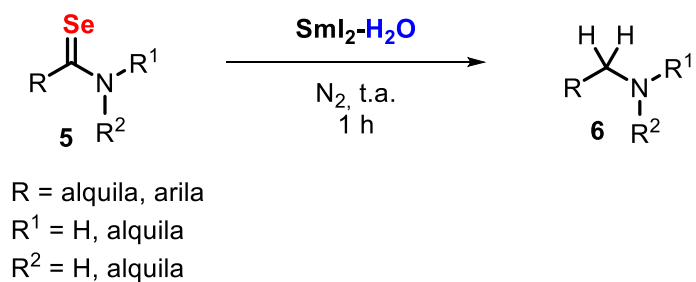
Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia seletiva para obtenção de 3-(tioaril)-1*H*-indóis **3** e 2,3-bis(tioaril)-1*H*-indóis **4** utilizando um sistema oxidante formado por SeO₂/I₂ e glicerol como solvente verde. Como materiais de partida foram utilizados indol **1** e dissulfeto de diorganoíla **2**. As reações ocorrem à temperatura de 100°C e a seletividade é controlada pela quantidade de SeO₂. O uso de 30 mol% de SeO₂ favorecem os produtos 3-substituídos **3**, ao passo que com 60 mol% predominam os produtos 2,3-disubstituídos **4** (Esquema 1).



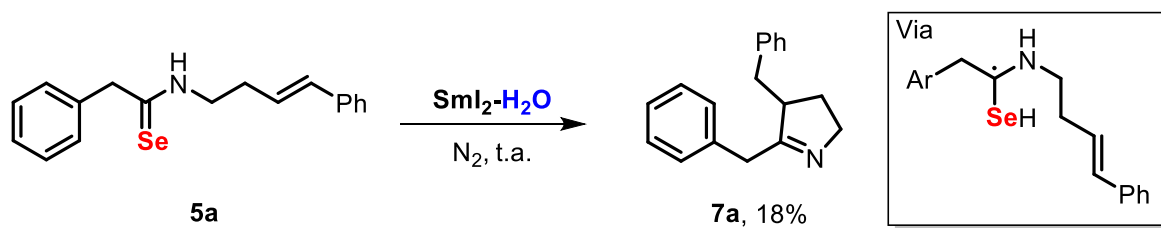
Esquema 1

Uma segunda parte do trabalho envolveu a reação de selenoamidas **5** com diiodeto de samário, SmI₂ (agente redutor), visando à preparação de aminas. A melhor condição reacional envolveu o uso de SmI₂ (6 equiv.), H₂O (36 equiv.) sob atmosfera inerte de N₂ à temperatura ambiente durante cerca de 1 h. O método se mostrou geral e permitiu a preparação de 14 aminas incluindo primárias, secundárias e terciárias (Esquema 2).



Esquema 2

Estudos preliminares da redução da selenoamida **5a**, com um padrão adequado de substituição, mostraram a possibilidade do uso destas espécies como um potencial agente de ciclização radicalar, permitindo a formação do 4,5-dibenzil-3,4-diidro-2*H*-pirrol (**7a**) em rendimento moderado (Esquema 3).



Esquema 3

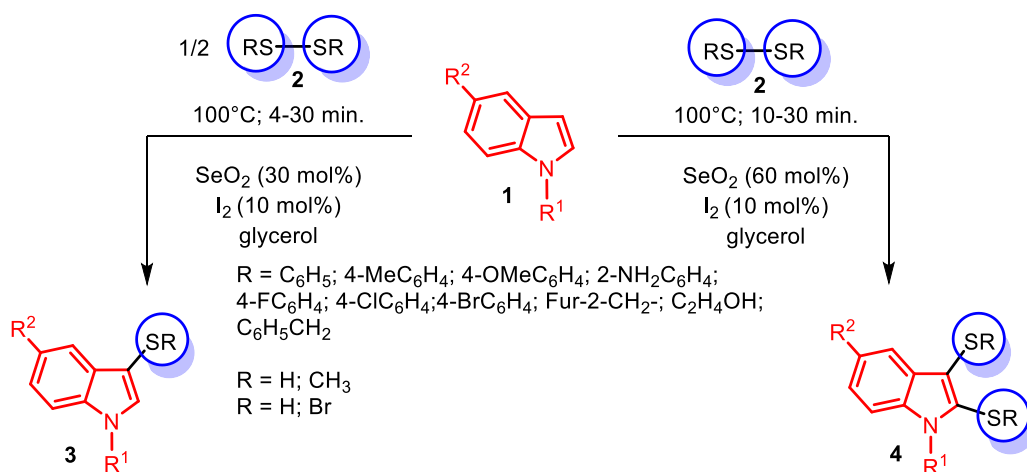
ABSTRACT

Title: Selenium-promoting Synthesis of Nitrogenated Compounds

Author: Samuel Thurow

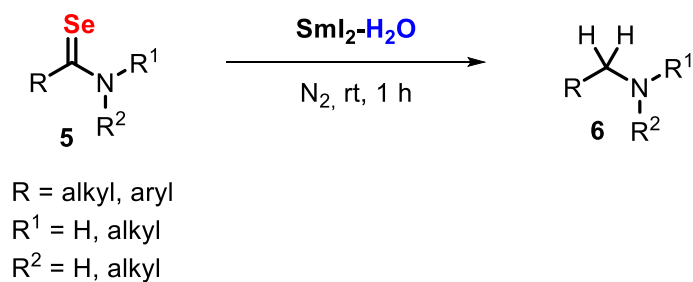
Academic Advisor: Eder João Lenardão

In this work was developed a new and selective methodology to obtain 3-(thioaryl)-1*H*-indoles **3** e 2,3-di(thioaryl)-1*H*-indoles **4** using an oxidazing system formed by SeO₂/I₂ in glycerol as a green solvent. As starting materials were selected indole **1** and diphenyl disulfide **2**. The reaction occurs at 100°C and the selectivity is controlled by the amount of SeO₂. The use of 30 mol% of SeO₂ direct the reaction in favor of products **3**, on the other hand, 60 mol% allows the formation of products **4** (scheme 1).



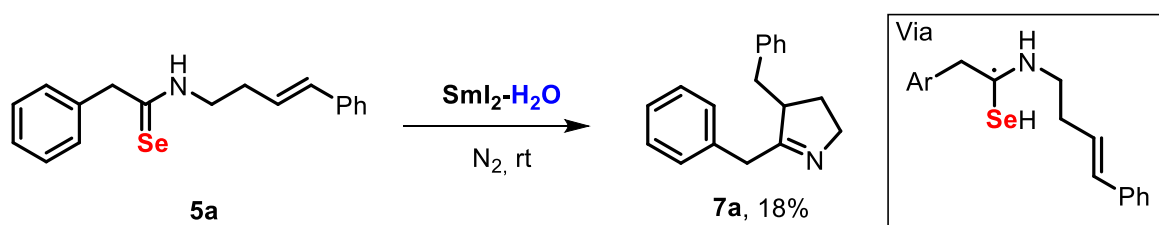
Scheme 1

A second part of the work was focus in the reaction of selenoamides **5** with of Sml₂ (reducing agent), envisioning amines preparation. The best reaction condition was using Sml₂ (6 equiv.), H₂O (36 equiv.) under N₂ at room temperature for 1 h. The methodology was general and allowed the preparation of 14 amines, among primary, secondary and terciary (Scheme 2).



Scheme 2

Preliminary studies on selenoamides reductions as **5a**, containing an specific pattern of substitution, has open the pathway for the use of it in radical cyclization, allowing the formation of 4,5-dibenzyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole (**7a**) in moderated yield (Scheme 3).



Scheme 3

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT	x
SUMÁRIO.....	xii
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE FIGURAS	xvi
LISTA DE SIGLAS, ABRACIATURAS E SÍMBOLOS.....	xvii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	19
2. REVISÃO DA LITERATURA - Parte I	28
2.1 SeO ₂ em Síntese Orgânica	28
2.2 Síntese de 3-sulfenilindóis	36
2.2.1 (A) Ciclização eletrofílica de 2-alquinilanilinas	36
2.2.2 (B) Tiolação direta de indóis utilizando espécies eletrofílicas de enxofre.....	45
2.3 Síntese de dissulfenilindóis.....	56
3. REVISÃO DA LITERATURA - Parte II	66
3.1 Diiodeto de samário (SmI ₂).....	66
3.1.1 Diiodeto de samário (SmI ₂) como agente redutor	67
3.2 Diiodeto de samário (SmI ₂) na redução de ácidos carboxílicos	69
3.3 Diiodeto de samário (SmI ₂) na redução de amidas.....	72
3.4 Diiodeto de samário (SmI ₂) na redução de nitrilas	75
3.5 Diiodeto de samário (SmI ₂) na redução de ésteres.....	77
3.6 Diiodeto de samário (SmI ₂) no acoplamento cruzado redutivo de nitronas.....	78
3.7 Diiodeto de samário (SmI ₂) na redução seletiva de lactonas	80
4. Apresentação e Discussão dos Resultados - Parte I	85
4.1 Otimização das condições reacionais.....	85

4.2 Versatilidade do sistema I_2/SeO_2 (30 mol%)/glicerol na obtenção de 3-(tioaril)-1 <i>H</i> -indóis	90
4.3 Versatilidade do sistema I_2/SeO_2 (60 mol%)/glicerol na obtenção de 2,3-di(tioaril)-1 <i>H</i> -indóis.....	93
4.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos compostos 3 e 4	96
4.4.1 Espectros de RMN 1H e ^{13}C	97
I) Produto 3-substituído 3	97
I.I Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN 1H) de 3ba	97
II) Produto 2,3-dissubstituído 4	100
II.I Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN 1H) de 4u	100
II.II Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C) de 4u	102
4.5 Proposta mecanística	103
5. Apresentação e Discussão dos Resultados - Parte II	111
5.1. Obtenção e redução de selenoamidas	111
5.2 Síntese e ciclização redutiva de selenoamidas insaturadas	116
5.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais	122
5.3.1 Espectros de RMN 1H e ^{13}C	123
I) Aminas.....	123
I.I Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN 1H) e COSY	123
II.II Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C), DEPT-90, DEPT-135 e HSQC.....	127
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	131
7. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	134
7.1 Materiais e métodos.....	134
7.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	134
7.1.2 Cromatografia em Coluna (CC).....	134
7.1.3 Cromatografia Gasosa (CG)	134
7.1.4 Espectrometria de Massas (EM)	134

7.1.5 Ponto de fusão	135
7.1.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	135
7.1.7 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)	135
7.1.8 Solventes e reagentes.....	135
7.2 Procedimentos gerais	136
7.2.1 Procedimento geral para síntese de 3-(tioaril)-indóis 3	136
7.2.2 Procedimento geral para síntese dos 2,3-bis(tioaril)indóis 4	136
7.2.3 Procedimento geral A: Reação de Schotten-Baumann na síntese de amidas	146
7.2.4 Procedimento geral B: Metatase de olefinas.....	149
7.2.5 Procedimento geral C: Síntese de selenoamidas partindo de nitrilas	150
7.2.6 Procedimento geral D: Síntese de selenoamidas partindo de amidas	154
7.2.7 Procedimento geral E: Redução/ciclização de selenoamidas com $\text{Sml}_2\text{--H}_2\text{O}$	158
8. ESPECTROS SELECIONADOS	167
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	282

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.....	70
Tabela 2: Otimização das condições reacionais.....	77
Tabela 3: Estudos preliminares visando à formação de 3ar	87
Tabela 4: Otimização da quantidade de SeO ₂ para obtenção seletiva de 3ar e 4b	87
Tabela 5: Otimização do solvente para o produto 3ar	90
Tabela 6: Generalização do método para síntese de 3-(tioaril)-1 <i>H</i> -indóis 3	92
Tabela 7: Generalização do método para síntese de 2,3-di(tioaril)-1 <i>H</i> -indóis 4	94
Tabela 8: Otimização das condições reacionais.....	111
Tabela 9: Otimização das condições de reação para a ciclização de selenoamidas..	119

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Compostos indólicos com importância biológica.	19
Figura 2: Tioindóis com atividade análoga a etoricobix e combretastatina A-4.	21
Figura 3: Ferrocenil Selenoamida	24
Figura 4: Aminas com importância biológica.	25
Figura 5: Tempo de reação vs. temperatura.	89
Figura 6: Tempo de reação vs. I ₂	89
Figura 7: Tempo de reação para obtenção do produto 3ar	90
Figura 8: Núcleo base dos 3-tioindóis 3	97
Figura 10: Ampliação do espectro de RMN ¹ H do composto 3ba	98
Figura 11: Espectro de RMN ¹³ C do composto 3ba	99
Figura 12: Núcleo base dos 2,3-bistioindóis 4	100
Figura 13: Espectro de RMN ¹ H do composto 4u	101
Figura 14: Ampliação do espectro de RMN ¹ H do composto 4u	101
Figura 15: Espectro de RMN ¹³ C do composto 4u	102
Figura 16: Espectro do seleneto de bis(3-indolila) 24j	106
Figura 17: Espectro da reação para síntese 3ar após 2 min.	106
Figura 18: Espectro dos compostos identificados durante a síntese de 3ar	107
Figura 19: RMN ⁷⁷ Se do seleneto de bis(3-indolila) 24j	108
Figura 20: RMN ⁷⁷ Se do SeO ₂ em MeOD após 1 h.	109
Figura 21: RMN ⁷⁷ Se do SeO ₂ em MeOD + indol 1a após 30 min.	109
Figura 22: Separação por CCD da reação para ciclização da selenoamida 5a	118
Figura 23: Representação da redução de selenoamidas.	123
Figura 24: Espectro de RMN ¹ H do composto 7a	125
Figura 25: Ampliação do espectro de RMN ¹ H do composto 7a	125
Figura 26: Espectro de COSY do composto 7a	126
Figura 27: Espectro de RMN ¹³ C do composto 7a	127
Figura 28: Espectro de HSQC do composto 7a	128
Figura 29: Espectro de RMN ¹³ C (DEPT-90) do composto 7a	129
Figura 30: Espectro de RMN ¹³ C (DEPT-135) do composto 7a	129
Figura 31: Síntese de compostos nitrogenados promovida por selênio.	132

LISTA DE SIGLAS, ABRACIATURAS E SÍMBOLOS

DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
HFPI	Hexafluoroisopropanol
DMC	Dimetilcarbonato
W	Watt
°C	Grau Celsius
TBHP	Hidroperóxido de <i>t</i> -butila
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
DCE	1,2-Dicloroetano
SET	<i>Single Electron Transfer</i>
TFA	Ácido trifluoracético
CCD	Cromatografia em camada delgada
TCCA	Ácido tricloroisocianúrico
PEG	Polietilenoglicol
THF	Tetrahidrofurano
h	Hora
min	Minutos
V	Volt
R	Grupamento/substituente
M.O.	Micro-ondas
s	Segundos
Phen	Fenantrolina
t.a.	Temperatura ambiente
rt	<i>Room temperature</i>
bs	<i>Broad singlet</i>
Py	Piridina

CAPÍTULO I

Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos estão entre os compostos orgânicos mais importantes da atualidade. É estimado que mais de 50% de toda literatura química apresente ao menos um heterociclo, bem como 70% dos produtos farmacêuticos consumidos mundialmente.¹ Dentre os heterociclos, recebem destaque os compostos indólicos, que além de presentes em produtos naturais,² compreendem cerca de 200 dos fármacos atualmente comercializados ou em fase de estudos clínicos;³ uma pequena fração, se considerados os mais 10 mil derivados indólicos biologicamente ativos já descritos. A Figura 1 apresenta alguns compostos indólicos farmacologicamente ativos.¹

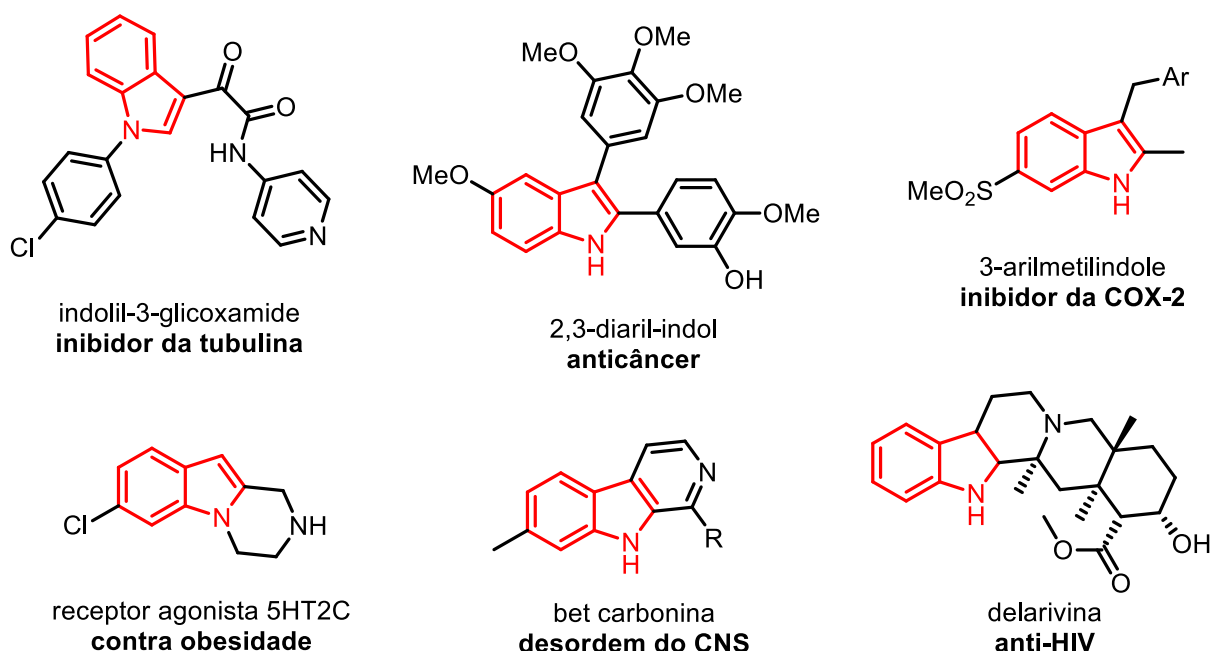


Figura 1: Compostos indólicos com importância biológica.

A palavra indol, como também é conhecido o benzo[*b*]pirrol, tem origem na palavra *indole*, resultado da combinação das palavras **indigo** e **oleum**.⁴ O índigo é um pigmento azul, o qual era importado da Índia no século XVI. Sua degradação química

¹ Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620.

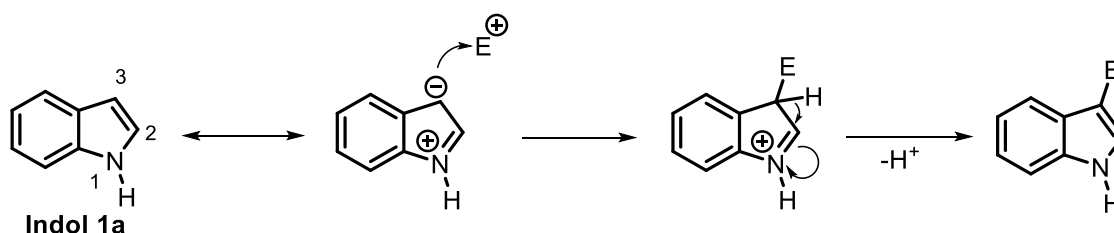
² (a) Aygün A.; Pindur, U. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1113. (b) Abad, M. J.; Bedoya, L. M.; Bermejo, P. *Mini Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 740. (c) Lee, Y. -J.; Han, Y. -R.; Park, W.; Nam S. -H.; Oh, K. -B.; Lee, H. -S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6882.

³ Bronner, S. M.; Im, G. Y. J.; Garg, N. K. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011.

⁴ Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.

leva a indóis oxigenados que, quando destilados na presença de aparas de zinco, resultam no indol. A obtenção de indóis por este método foi realizada pela primeira vez em 1866.⁵

As estruturas de ressonância do indol ressaltam a nucleofilicidade acentuada na posição 3 para reações de substituição eletrofílica aromática (cerca de 10^{13} vezes mais reativa que o benzeno).⁶ De fato, esta reação está envolvida na formação da maior parte dos derivados descritos na literatura e que serão discutidos nessa tese (Esquema 4).



Esquema 4

Há alguns anos nosso grupo de pesquisa vem atuando na síntese de heterociclos funcionalizados com átomos de enxofre (S), selênio (Se) e telúrio (Te), uma vez que os organocalcogênios têm sido extensivamente estudados devido às suas atividades biológicas e/ou farmacológicas,⁷ à aplicabilidade em reações orgânicas⁸ e na área de catálise.⁹ Dentre os compostos estudados estão os triazóis,¹⁰ tetrazóis,¹¹ pirróis,¹² quinolinas,¹³ benzimidazóis,¹⁴ piridinas¹⁵ e os indóis.¹⁶

⁵ Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2010.

⁶ Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 742.

⁷ (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.

⁸ (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry In: Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (c) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (d) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.

⁹ (a) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. (b) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347. (c) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (e) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921.

¹⁰ Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10419.

¹¹ Libero, F. M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F. N.; Nascente, P. S.; Savegnago, L.; Perin, G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091.

¹² Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F. B.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3364.

¹³ Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40.

¹⁴ (a) Vieira, M. B.; Barcellos, A. M.; Schumacher, R. F.; Lenardão, E. J.; Alves, D. S. *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 136. (b) Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4132.

Devido aos resultados positivos no tratamento de infecções bacterianas, HIV (do inglês *Human Immunodeficiency Virus*), alergias e doenças do coração, os 3-(tioaril)-indóis têm recebido muita atenção dos pesquisadores.¹⁷ Estudos em química medicinal destacam seu potencial como inibidor da COX-2¹⁸ (ciclo-oxigenase-2) e da polimerização da tubulina em química medicinal, atividades semelhante as encontradas no Etoricobix na Combrestatina A-4 (Figura 2).¹⁹

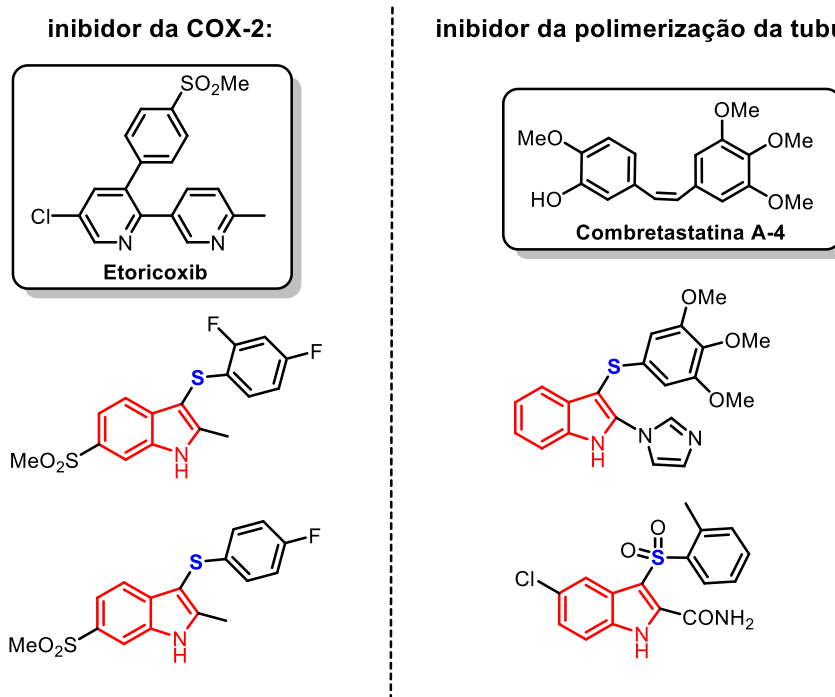


Figura 2: Tioindóis com atividade análoga a etoricoxib e combretastatina A-4.

¹⁵ Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 52, 3215.

¹⁶ Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2013**, 18, 4081.

¹⁷ (a) Silvestri, R.; Martino, G. D.; La Regina, G.; Artico, M.; Massa, S.; Vargiu, L.; Mura, M.; Loi, A. G.; Marceddu, T.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2482. (b) Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Stabler, S. R.; Weikert, R. J.; Carethers, M. E.; Kennedy, J. A.; Thueson, D. O.; Chestnut, J. C.; Adolphson, R. L.; Conroy, M. C. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1360. (c) Dahlén, B.; Kumlin, M.; Ihre, E.; Zetterström, O.; Dahlén, S.-E. *Thorax* **1997**, 52, 342. (d) Funk, C. D. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, 4, 664.

¹⁸ Campbell, J. A.; Bordunov, V.; Broka, C. A.; Browner, M. F.; Kress, J. M.; Mirzadegan, T.; Ramesha, C.; Sanpablo, B. F.; Stabler, R.; Takahara, P.; Villaseñor, A.; Walker, K. A. M.; Wang, J. -H.; Welch, M.; Weller, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4741.

¹⁹ (a) La Regina, G.; Bai, R.; Rensen, W. M.; Di Cesare, E.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Famigliini, V.; Reggio, A.; Nalli, M.; Pelliccia, S.; Da Pozzo, E.; Costa, B.; Granata, I.; Porta, A.; Maresca, B.; Soriani, A.; Iannitto, M. L.; Santoni, A.; Li, J.; Cona, M. M.; Chen, F.; Ni, Y.; Brancale, A.; Dondio, G.; Vultaggio, S.; Varasi, M.; Mercurio, C.; Martini, C.; Hamel, E.; Lavia, P.; Novellino, E.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 123. (b) La Regina, G.; Edler, M. C.; Brancale, A.; Kandil, S.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Hamel, E.; De Martino, G.; Matesanz, R.; Díaz, J. F.; Scovassi, A. I.; Prosperi, E.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2865. (c) De Martino, G.; Edler, M. C.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 947. (d) De Martino, G.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6120.

Essa vasta aplicabilidade resulta nas mais diversas metodologias de síntese, sendo dois os caminhos principais: (A) Ciclização eletrofílica de 2-alquilanilinas²⁰ e (B) Tiolação direta de indóis a partir de espécies eletrofílicas de enxofre ou da sua formação *in situ* partindo do tiol ou do respectivo dissulfeto.²¹ Independente do caminho utilizado, o uso de solventes orgânicos como DMF,²² DMSO,²³ CH₃CN,²⁴ AcOEt^{19c} e CH₃OH²⁵ é muito comum para essas reações e, quando associado a altas temperaturas e longos tempos reacionais, tornam-se um potencial fator de risco ao ambiente e à saúde humana. É estimado que cerca de 35% dos compostos orgânicos voláteis emitidos na atmosfera e 80-90% dos resíduos gerados na indústria farmacêutica sejam oriundos da utilização de solventes.²⁶ Dessa forma, devido ao interesse do nosso grupo em práticas verdes de síntese,²⁷ este trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de uma metodologia ambientalmente amigável e seletiva para a síntese de 3-sulfenilindóis **3** e 2,3-di(tioaril)-1*H*-indóis **4**. Estes últimos são raramente abordados na literatura, provavelmente devido à dificuldade de obtenção exclusiva destas espécies, sendo necessário condições mais drásticas de síntese (Esquema 5).

²⁰ (a) Du, H. -A; Tang, R. -Y; Deng, C. -L; Liu, Y.; Li, J. -H; Zhang, X. -G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2739. (b) Chen, Y.; Cho, C. -H; Shi, F.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6802. (c) Chen, Y.; Cho, C. -H.; Shi, F.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 173.

²¹ (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; von Mühlen, L. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10464. (b) Fang, X. L.; Tang, R. Y.; Zhong, P.; Li, J. H. *Synthesis* **2009**, 4183.

²² (a) Godoi, P.; Godoi, S. R.; Kalita, M.; Barman, P. *Synlett* **2013**, 24, 873. (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2014. (c) Huang, D.; Chen, J.; Dan, W.; Ding, J.; Liu, M.; Wu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2123. (d) La regina, G.; Gatti, V.; Valeria, F.; Piscitelli, F.; Silvestri, R. *ACS Comb. Sci.* **2012**, 14, 258.

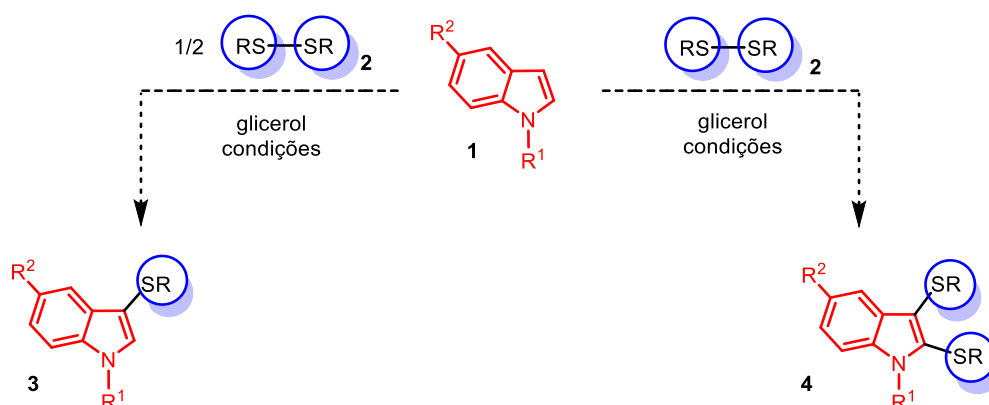
²³ (a) Ge, W.; Wei, Y. *Synthesis* **2012**, 44, 934. (b) Li, Z.; Hong, J.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3690. (c) Xiau, F.; Xie, H.; Liu, S.; Deng, G. -J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 364.

²⁴ (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V.; Reddy, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7034. (b) Rao, H.; Wang, P.; Wang, J.; Li, Z.; Sun, X.; Cao, S. *RSC Adv.* **2014**, 4, 49165.

²⁵ Prasad, Ch. D.; Kumar, Sh.; Sattar, M.; Adhikary, Kumar, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 8036.

²⁶ Reichardt, Ch.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2011.

²⁷ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.



Esquema 5

Como já mencionado anteriormente, os organocalcogênios possuem ampla aplicação em síntese orgânica, por exemplo como intermediários sintéticos.⁸ Nesse sentido, selenoamidas **5** representam uma classe de moléculas na qual o átomo de oxigênio em amidas está substituído por um átomo de selênio. Esse grupo de compostos se destacou, principalmente no anos 2000, tanto na sua própria modificação estrutural resultando em compostos β -metilselenil α,β -insaturados (Esquema 6a),²⁸ como doadores de Michael na adição a carbonilas α,β -insaturadas seguida da síntese de produtos heterocíclicos como o hexaminal (Esquema 6b).²⁹ Além disso, selenoamidas podem reagir como diânions na presença de BuLi (Esquema 6c)³⁰ ou, ainda, podem ser convertidas a selenazóis,³¹ conhecidos por suas atividades biológicas, antibacteriana e antimutator (Esquema 6d). Mais recentemente, em 2012, ferrocenil selenoamidas foram sintetizadas via demetalização selenativa de Fisher, partindo de complexos de aminocarbenos, sendo que a porção C(Se)N foi a responsável pela atividade citotóxica observada na molécula (Figura 3).³²

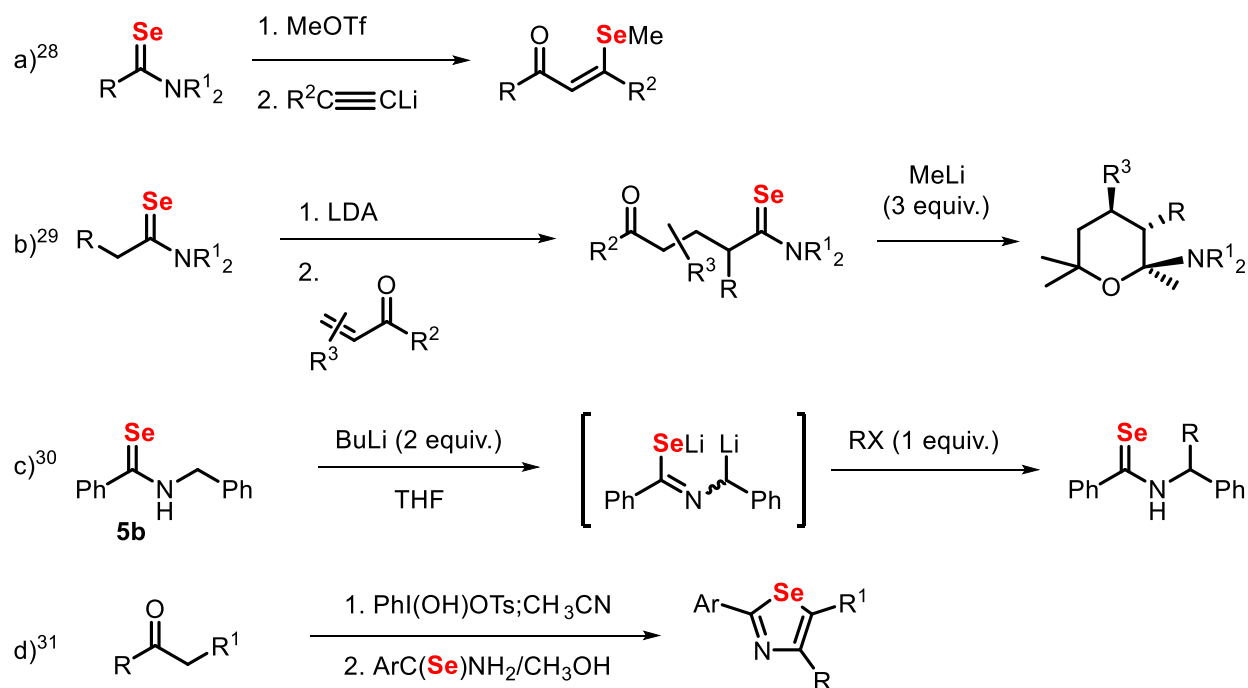
²⁸ Murai, T.; Mutoh, Y.; Kato, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1993.

²⁹ Murai, T.; Suzuki, A.; Ezaka, T.; Kato, S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 311.

³⁰ Murai, T.; Aso, H.; Kato, S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1407.

³¹ Zhang, P. -F.; Chen, Z. -C. *Synthesis* **2000**, 9, 1219.

³² Gutiérrez-Hernández, A. I.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Ramírez-Apan, M. T.; Cázares-Marinero, J. J.; Toscano, R. A. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4652.



Esquema 6

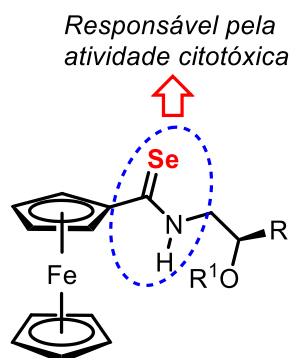


Figura 3: Ferrocenil Selenoamida.

Uma outra aplicação das selenoamidas, ainda pouco explorada, é sua redução a aminas.³³ Cabe aqui destacar que compostos contendo nitrogênio, como aminas, apresentam um grande impacto na química orgânica sintética, bem como na indústria química, farmacêutica e agroquímica (Figura 4).³⁴

³³ (a) Murai, T.; Suzuki, A.; Kato, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 1, 2711. (b) Murai, T.; Ishizuka, M.; Suzuki, A.; Kato, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1343. (c) Murai, T.; Ezaka, T.; Kanda, T.; Kato, S. *Chem. Commun.* **1996**, 1809.

³⁴ (a) Lawrence, S. A. *Amines: Synthesis, Properties, and Application*, Cambridge University Press, Cambridge, 2004. (b) K. Hayes, *Appl. Catal. A*, **2001**, 221, 187. (c) Ricci, A. *Modern Amination Methods*, Wiley, New York, 2000. (d) Ferrero, D. M.; Wacker, D.; Roque, M. A.; Baldwin, M. W.; Stevens, R. C.; Liberles, S. D. *ACS Chem. Biol.* **2012**, 7, 1184.

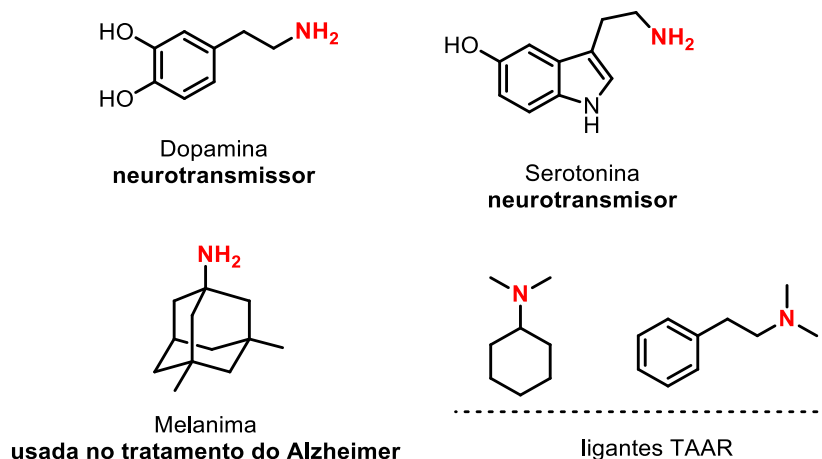


Figura 4: Aminas com importância biológica.

Dentre as poucas metodologias existentes (pertencentes ao grupo de Kato), estas são limitadas a selenoamidas terciárias e, no caso de secundárias, é necessária primeiramente a ativação por alquilação do grupamento de selênio, seguida da redução por LiAlH₄. Esta é uma condição considerada drástica e que limita a reação quando na presença de outros grupamentos funcionais sensíveis, observação que já foi apresentada pelo grupo em seus estudos (Esquema 7).^{33a}



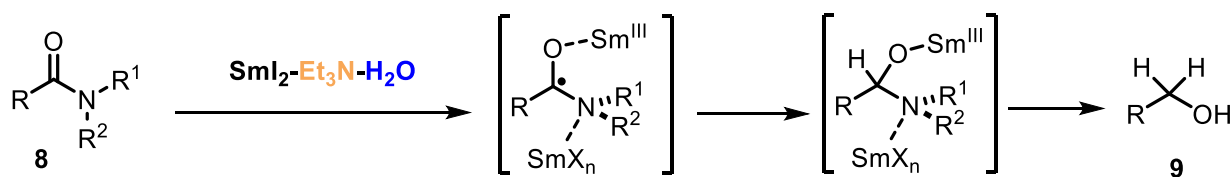
Esquema 7

Desde 2003, o Prof. David Procter tem realizado pesquisa na área de reduções promovidas por Sml₂ e concomitante ciclização, potencializando a formação de novas ligações C-C.³⁵ O grupo foi pioneiro no uso de água como ativador de redução utilizando Sml₂.³⁶ Em 2014, Procter e colaboradores realizaram a redução seletiva de amidas **8** a álcoois **9** em um sistema formado por Sml₂-H₂O-Et₃N (Esquema 8).³⁷

³⁵ <http://people.man.ac.uk/~mbdssdp2/publications/publications.htm> acessado em 16.05.17

³⁶ (a) Sadasivam, D. V.; Teprovich, Jr. J. A.; Procter, D. J.; Flowers, II R. A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4140. (b) Szostak, M.; Spain, M.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem Commun.* **2012**, 48, 330. (b) Szostak, M.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9238.

³⁷ Szostak, M.; Spain, M.; Eberhart, A. J.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2268.

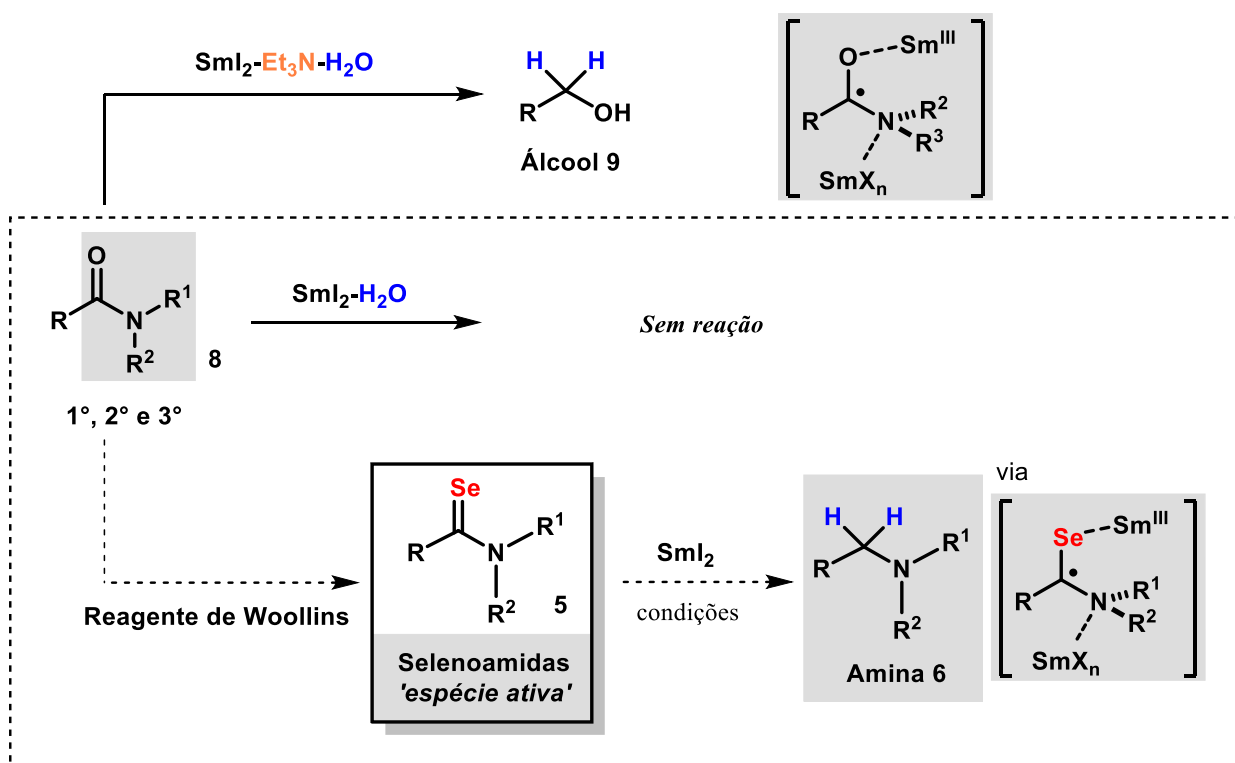


- <95:5 C-N/C-O seletividade na clivagem ■ Coordenação Ln-N
- Acesso rápido à radicais tipo acil derivados de amidas
- Primeira redução quimioseletiva de amidas 1°, 2° e 3° à álcoois

Esquema 8

Embora a origem da seletividade para álcoois não seja completamente compreendida, provavelmente ela parte da reestruturação da carbonila, facilitando a eliminação de um complexo nitrogênio-Sm(III).

Uma vez que é sabido que amidas não são reativas em um sistema $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$, um segundo objetivo do presente trabalho foi a obtenção de aminas a partir do estudo da reatividade de selenoamidas frente ao SmI_2 (Esquema 9).



Esquema 9

CAPÍTULO II

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA - Parte I

Inicialmente, será apresentada uma breve revisão sobre os usos mais comuns do SeO₂ em síntese orgânica. Em seguida as principais metodologias na preparação de 3-sulfenilindóis **3** e 2,3-di(tioaril)-1*H*-indol **4** pelos dois métodos mais abrangentes, sendo eles a sulfenilação direta de indóis e a ciclização eletrofílica. Note que esta revisão não tem o intuito de esgotar nenhum dos temas propostos, mas sim demonstrar os estudos mais relevantes realizados até o presente, servindo assim como base teórica para que o leitor possa se situar com relação à importância deste trabalho.

2.1 SeO₂ em Síntese Orgânica

Selênio está localizado na tabela periódica na família 6A, também conhecida como família dos calcogênios e possui configuração eletrônica [Ar] 4s² 4p⁴, com seis elétrons na camada de valência.³⁸ É um elemento traço essencial no corpo humano, responsável pela prevenção de danos provocados por radicais livres em células e tecidos.³⁹ Também possui uma ampla aplicação no campo eletrônico, exibindo propriedades fotoeletrônicas e semicondutoras.⁴⁰ A alta reatividade do metal selênio na sua forma nanoparticulada permite a síntese de outras nanopartículas, como ZnSe, CdSe, Ag₂Se, dentre outras.⁴¹

Em síntese orgânica, SeO₂ foi primeiramente introduzido em 1932 por Riley, Morley e Friend⁴² e até hoje é um dos reagentes mais utilizados em reações de oxidação alílica⁴³ e na construção de duplas ligações via eliminação oxidativa do íon selenóxido.⁴⁴ Outras reações importantes desenvolvidas até 2007 envolveram o uso de

³⁸ <http://www.rsc.org/periodic-table/element/34/selenium>, acessado em 19.04.17

³⁹ Adhikari, S.; Mukherjee, T.; Janata, J. *Res. Chem. Intermed.* **2005**, *31*, 227.

⁴⁰ (a) Pal, A.; Shirodkar, S. N.; Gohil, S.; Ghosh, S.; Waghmare, U. V.; Ayyub, P. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 2051. (b) Belev, G.; Kasap, S. O. *J. Non-Cryst. Solids* **2004**, *345*, 484.

⁴¹ Shirsat, S.; Kadam, A.; Jadhav, V. V.; Zate, M. K.; Naushad, M.; Pawar, B. N.; Mane, R. S.; Kim, K. H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 48420.

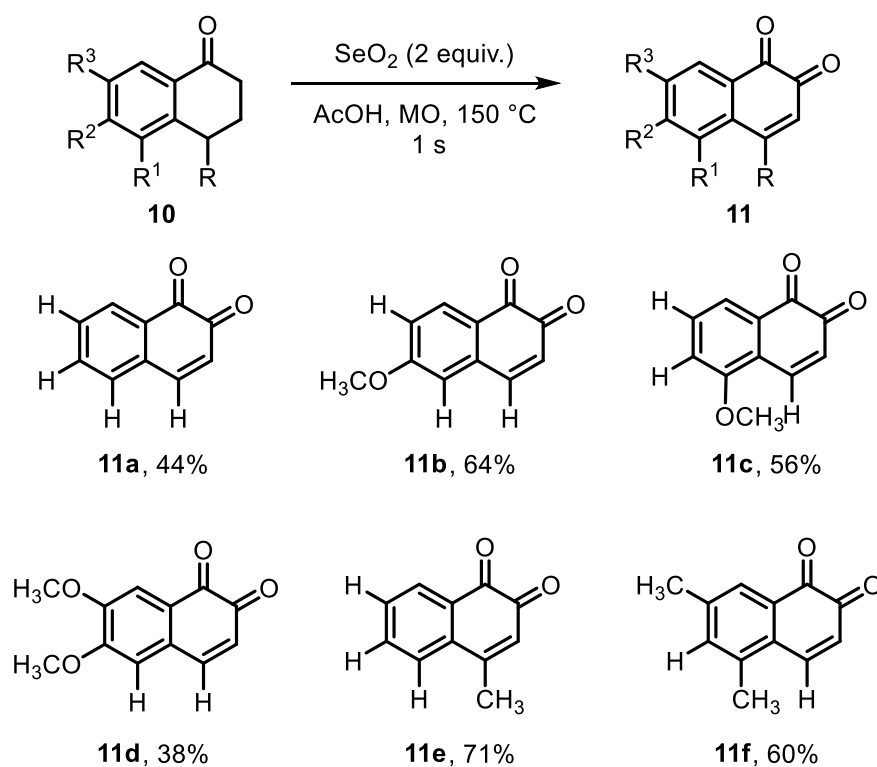
⁴² (a) Hiley, H. L.; Morley, J. F.; Friend, N. A. C. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1875. (b) Hiley, H. L.; Friend, N. A. C. *J. Chem. Soc.* **1932**, 2342.

⁴³ (a) Chen, D.; Xu, W. -D.; Liu, H. -M.; Li, M. -M.; Yan, Y. -M.; Li, X. -X.; Li, Y.; Cheng, Y. -X.; Qin, H. -B. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8561. (b) Patel, R. M.; PuraniK, V. G.; Argade, N. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6312. (c) Kauh, U.; Andernach, L.; Weck, S.; Sandjo, L. P.; Jacob, S.; Thines, E.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 215.

⁴⁴ (a) Wang, Y.; Zhu, B.; Xu, Q.; Zhu, Q.; Yu, L. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49170. (b) Sousa, B. A.; dos Santos, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3431.

SeO₂ como dienófilo, agente na clivagem oxidativa, síntese de reagentes organometálicos, catálise, demetilação oxidativa, rearranjo de Beckmann, entre outras aplicações.⁴⁵

Nos anos seguintes poucas reações novas foram divulgadas. Em 2009, Gelman e Perlmutter,⁴⁶ promoveram a síntese de 1,2-naftoquinonas **11** partindo de 1-tetralonas **10**, em uma síntese assistida por micro-ondas utilizando ácido acético como solvente e SeO₂ (2 equiv.) como agente oxidante. Segundo os autores, os produtos foram obtidos após 1 segundo de reação. Geralmente a purificação se dava por filtração do Se elementar precipitado e em alguns casos foi necessária a purificação por cromatografia em coluna. Nesse último caso foi observada a decomposição de parte do produto, comprometendo assim o rendimento, como se pode observar nos exemplos **11a** e **11d**, obtidos com 44 e 38% de rendimento, respectivamente (Esquema 10).



Esquema 10

Chang e colaboradores descreveram, em 2010,⁴⁷ uma metodologia utilizando SeO₂ para promover a metoxi-hidroxilação e/ou dihidroxilação de arilolefinas cíclicas **12**

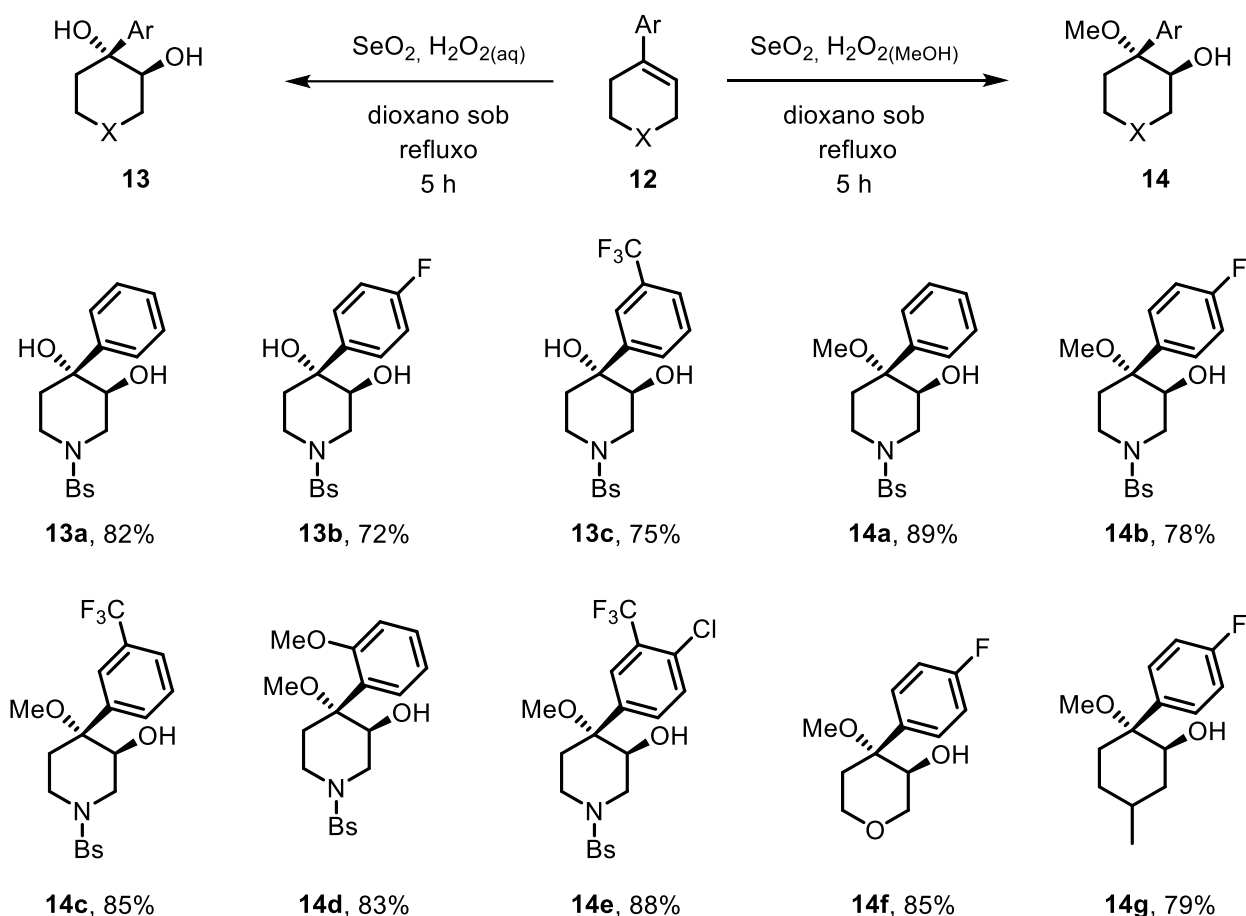
⁴⁵ Maity, A. C. *Synlett* **2008**, 3, 465; e as referências contidas nele.

⁴⁶ Gelman, D. M.; Perlmutter, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 39.

⁴⁷ Chang, M. -Y.; Lin, C. -H.; Chen, Y. -L, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1430.

(Esquema 11). A seletividade da reação foi direcionada pelo solvente utilizado, na qual o metanol favorece os produtos **14**, ao passo que dioxano desloca a reação no sentido dos produtos **13**. Os rendimentos obtidos variaram de 72 a 89%. Para os produtos **13**, observou-se um leve decréscimo nos rendimentos quando os grupamentos -F e -CF₃ estavam presentes, **13b** e **13c** respectivamente. Já para os produtos **14**, aparentemente a reação não é sensível à presença de grupos elétron-doadores ou -atratores, com excessão de **14b**, isolado com uma diferença de 11 pontos percentuais para menos em relação ao seu derivado neutro **14a**. A reação ainda se mostrou com boa eficiência para o derivado do tetrahidropirano **14f** (85%) e para o cicloexano **14g** (79%). No que diz respeito ao mecanismo, os autores acreditam que primeiramente exista a formação de um intermediário epóxido via reação do éster metílico peroxiselanoso na dupla ligação que, posteriormente, sofre ataque do nucleófilo (metanol ou água) de forma regiosseletiva. Reações similares foram descritas por Gogoi e col. e por Santoro e col.⁴⁸

⁴⁸ (a) Gogoi, P.; Sharma, S. D.; Konwar, D. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 249. (b) Santoro, S.; Santi, C.; Sabatini, M.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2881.

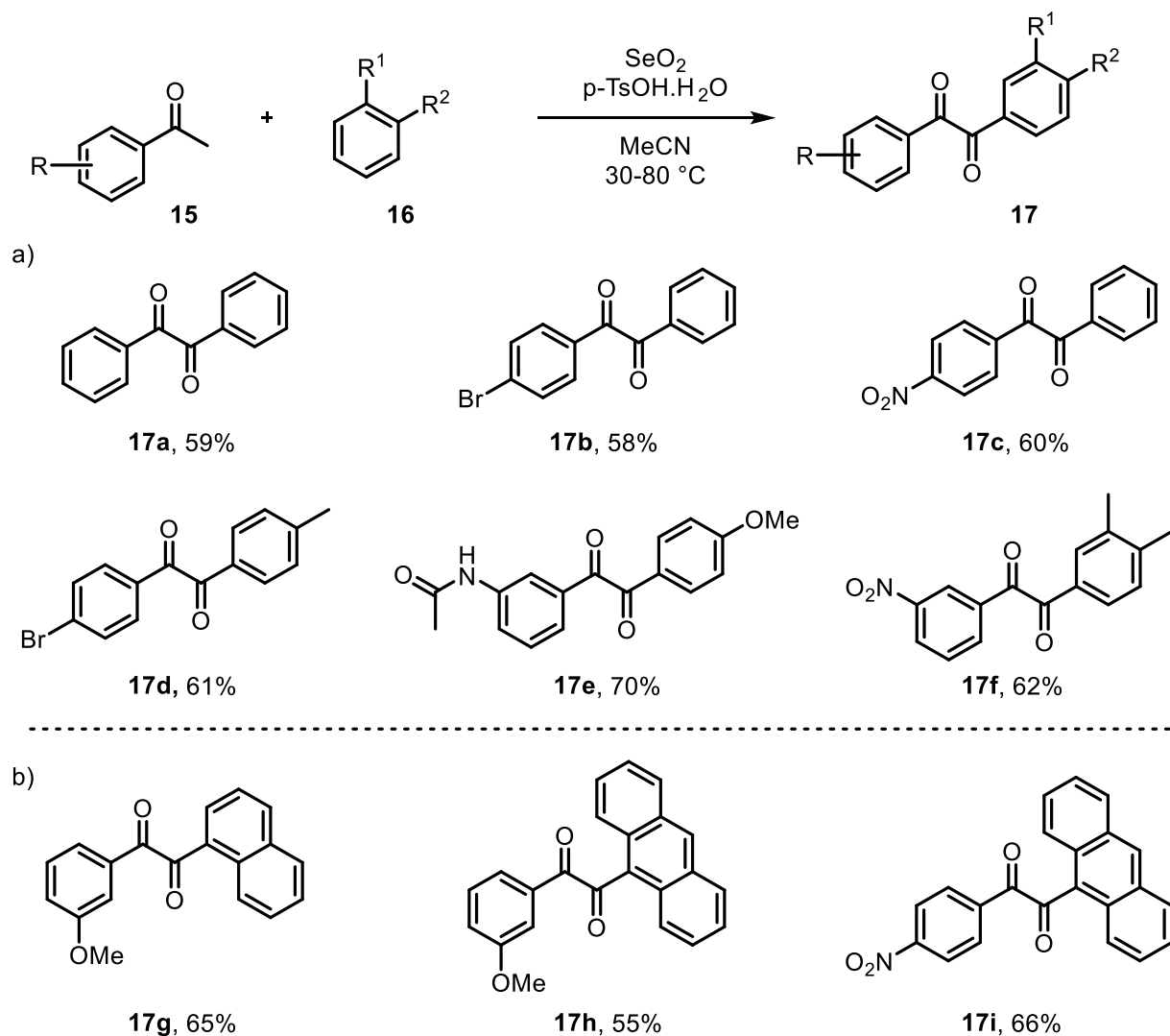


Esquema 11

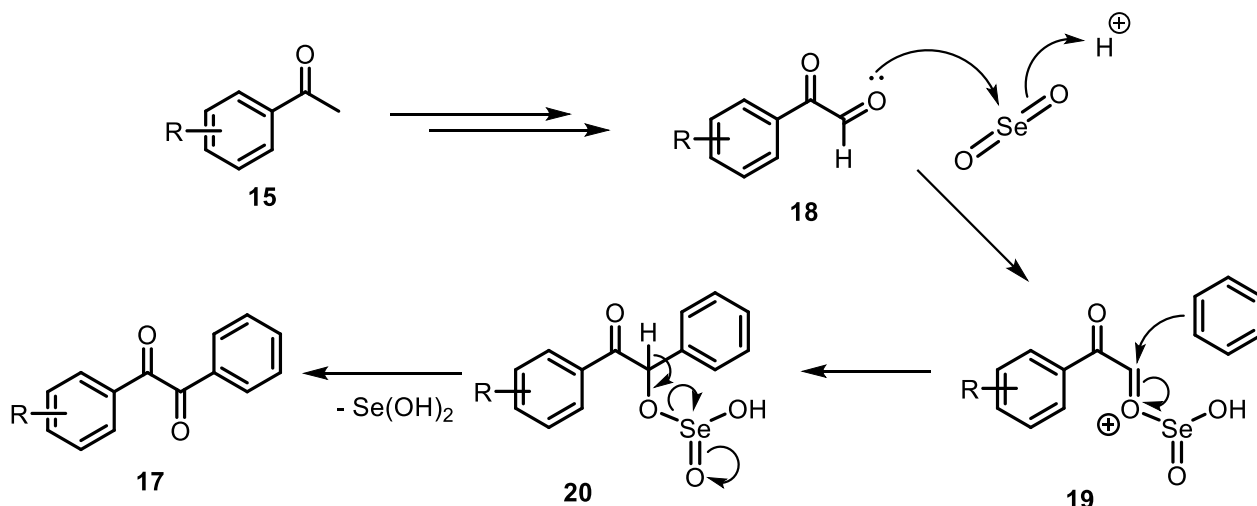
Em 2012, Rohman e col.⁴⁹ descreveram a síntese 'one pot' de 1,2-dicetonas **17**, simétricas e não simétricas, via acoplamento oxidativo no carbono α da acetofenona **15** com arenos não ativados **16** na presença de SeO_2 e $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Foram obtidos no total 36 produtos com rendimentos em torno de 60%, alguns estão expostos no Esquema 12a, a título de exemplificação. Dentre eles, alguns derivados do antraceno **17g**, isolado em 65% de rendimento e do fenantreno, **17h** (55%) e **17i** (66%), que foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 12b). Embora grupos elétron-retiradores em **15** tenham demonstrado compatibilidade com as condições de reação (Esquema 12a), o mesmo efeito não foi observado na conversão de derivados contendo bromo, cloro e nitrobenzeno nos arenos **16**, provavelmente devido ao efeito desativante destes substituintes. O mecanismo plausível que foi apresentado pelos autores passa primeiramente pela oxidação de **15** ao respectivo glioxal **18** (Esquema 13). Este, então,

⁴⁹ Rohman, Md. R.; Kharkongor, I.; Rajbangshi, M.; Mecadon, H.; Laloo, B. M.; Sahu, P. R.; Kharbanger, I.; Myrboh, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 320.

ataca o SeO_2 , dando preferência à formação de ligações Se-O potencializadas pela presença do ácido no meio. Uma vez formada esta ligação, é gerado um centro eletrofílico forte no aldeído que fica suscetível ao ataque de arenos em **19**, permitindo a formação do intermediário **20**, que após decomposição redutiva, leva ao produto **17**, via eliminação de $\text{Se}(\text{OH})_2$.



Esquema 12

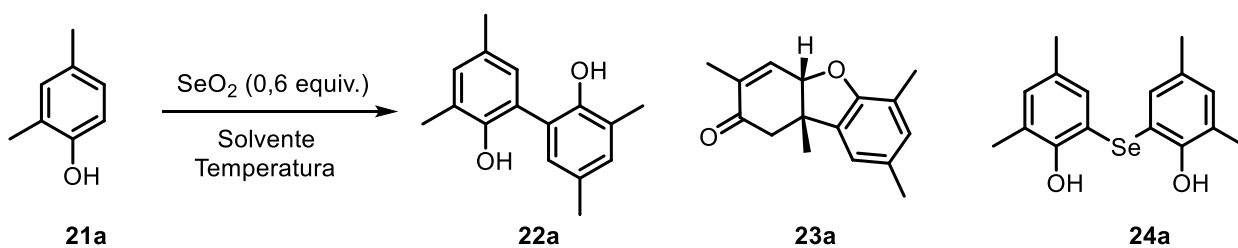


Esquema 13

O grupo de Waldvogel promoveu a síntese seletiva de bifenóis **22** e disselenetos de diarila **24** utilizando SeO_2 ⁵⁰ em uma reação que teve a seletividade controlada também pelo solvente (Esquema 14). Solventes ácidos, como o ácido acético, permitiram a formação do bifenol **22a** em 84% de conversão após 5 h de reação a 85°C (Esquema 14, #1). Entretanto, o uso de solventes básicos, como a piridina, levou preferencialmente à formação do seleneto **24a**, obtido em 85% de conversão após 3 dias de reação a 55°C (Esquema 14, #2). Observou-se, ainda, a formação de quantidade pequena do produto **23**, derivado do rearranjo de Pummer. A reação se mostrou geral e bons rendimentos foram obtidos, tanto para os bifenóis **22e** e **22h** (Esquema 14), como para os selenetos **24e** e **24h** (Esquema 15), todos derivados de arenos tetrassubstituídos. Em alguns casos, para os bifenóis a temperatura teve de ser elevada para 100 °C, como para **22b-d**. Para ambas as reações, a posição *para* dos fenóis foi bloqueada evitando assim a formação de regioisômeros. Em contraste, a fim favorecer acoplamento na posição *para*, as posições *orto* foram bloqueadas, como pode ser observado para os produtos **22d** e **24d** (Esquemas 14 e 15).

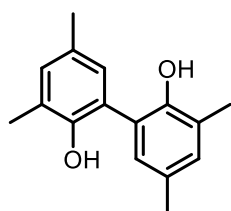
As reações para síntese dos selenetos foram marcadas pelo longo tempo reacional que variou de 3 a 10 dias. Ainda foi realizado um 'scale up' para síntese de **22a**, que foi obtido com 61% de rendimento em uma escala de 81 mmol.

⁵⁰ Quell, T.; Mirion, M.; Schollmeyer, D.; Dyballa, K. M.; Franke, R.; Waldvogel, S. R. *Chemistry Open* **2016**, 5, 115.

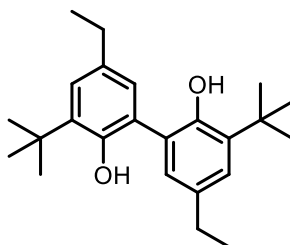


#	Solvente	°C/min	Conv.	Conv.	Conv.
1	Ácido acético	85/300	84	1	3
2	Py	55/4320	2	traços	85

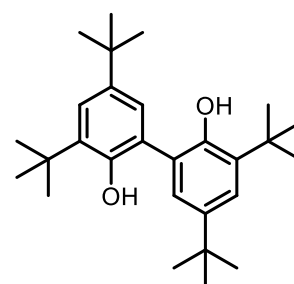
Exemplos (Solvente = ácido acético)



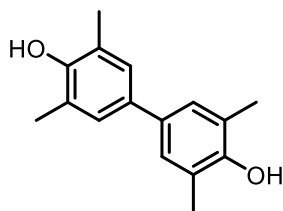
22a, 85 °C, 61%



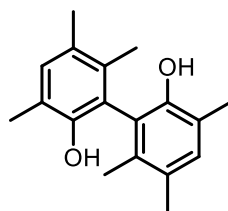
22b, 100 °C, 57%



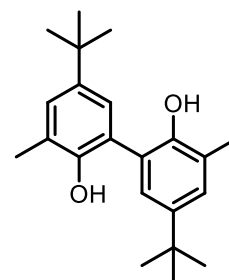
22c, 100 °C, 38%



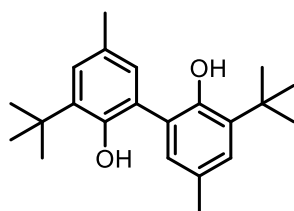
22d, 100 °C, 33%



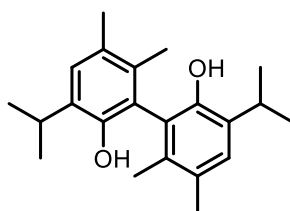
22e, 85 °C, 39%



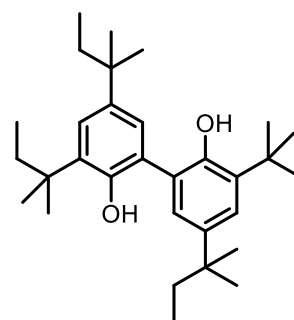
22f, 85 °C, 50%



22g, 85 °C, 36%



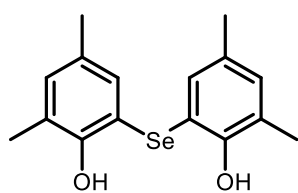
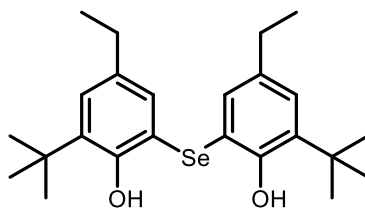
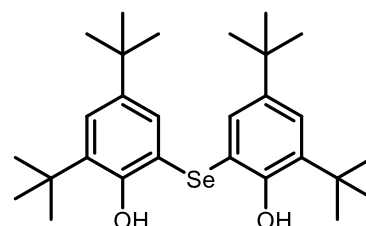
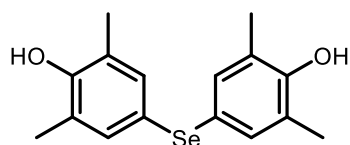
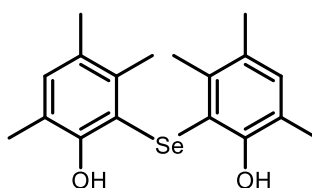
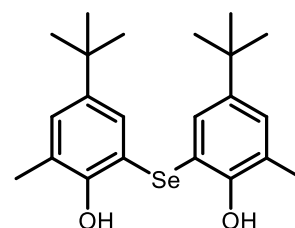
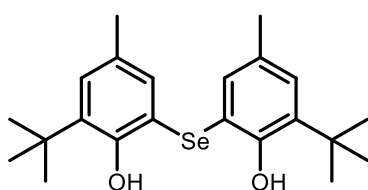
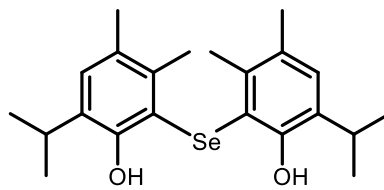
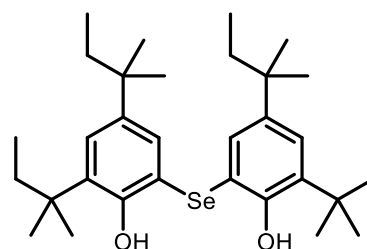
22h, 85 °C, 47%



22i, 85 °C, 41%

Esquema 14

Exemplos (Solvente = Py)

**24a**, 56%**24b**, 48%**24c**, 38%**24d**, 37%**24e**, 40%**24f**, 53%**24g**, 25%**24h**, 25%**24i**, 39%

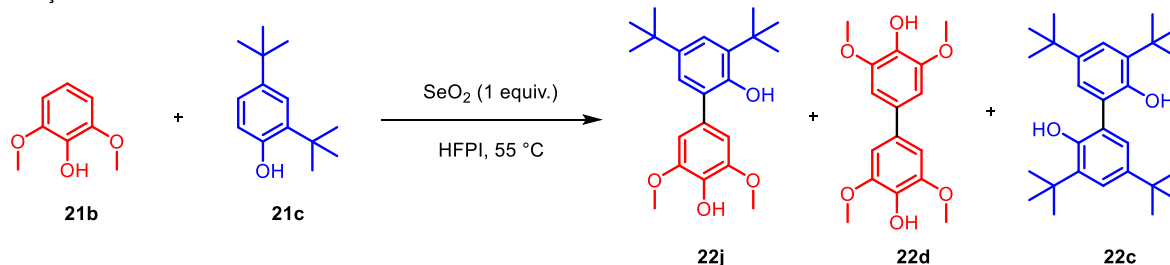
Esquema 15

No mesmo ano, 2016, o grupo promoveu o primeiro acoplamento cruzado entre fenóis **21** utilizando SeO_2 .⁵¹ Inicialmente, 3 produtos foram observados na reação entre 2,4-di(1,1-dimetiletil)fenol **21b** e 2,6-dimetoxifenol **21c**, sendo um deles resultado do acoplamento cruzado, e os outros dois provenientes de homoacoplamento (Esquema 16a). No entanto, em presença de hexafluoroisopropanol (HFPI) como solvente, o produto de acoplamento cruzado foi obtido majoritariamente e em bom rendimento (74%), contanto que os reagentes fossem utilizados na razão de 1:5. Posteriormente o escopo reacional foi ampliado e a reação mostrou-se versátil, com os produtos **22** sendo obtidos com rendimentos que variaram de 23 a 74%, considerados bons frente à competição com os dois produtos de homoacoplamento. Também foram realizadas duas reações para a síntese de produtos *para-para* substituídos **22t** e **22u**, com

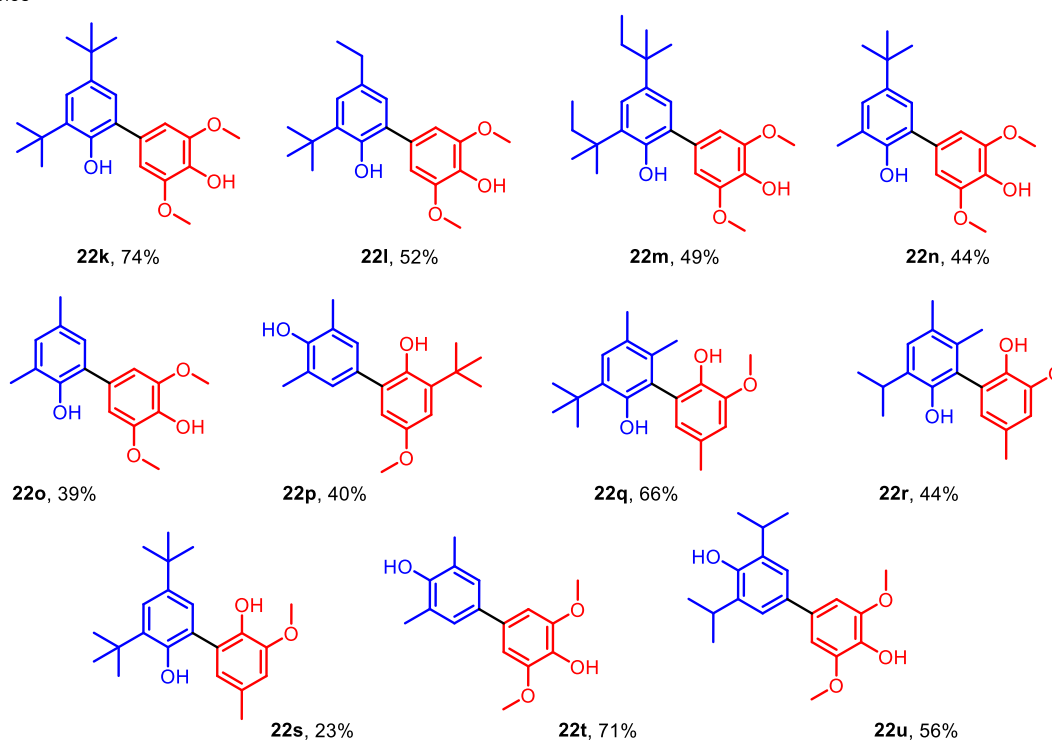
⁵¹ Quell, T.; Beiser, N.; Dyballa, K. M.; Franke, R.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4307.

rendimentos de 71 e 56% respectivamente, além de outros exemplos para o preparo de derivados *orto-para* e *orto-orto* substituídos (Esquema 16b).

a. Reação modelo



b. Exemplos



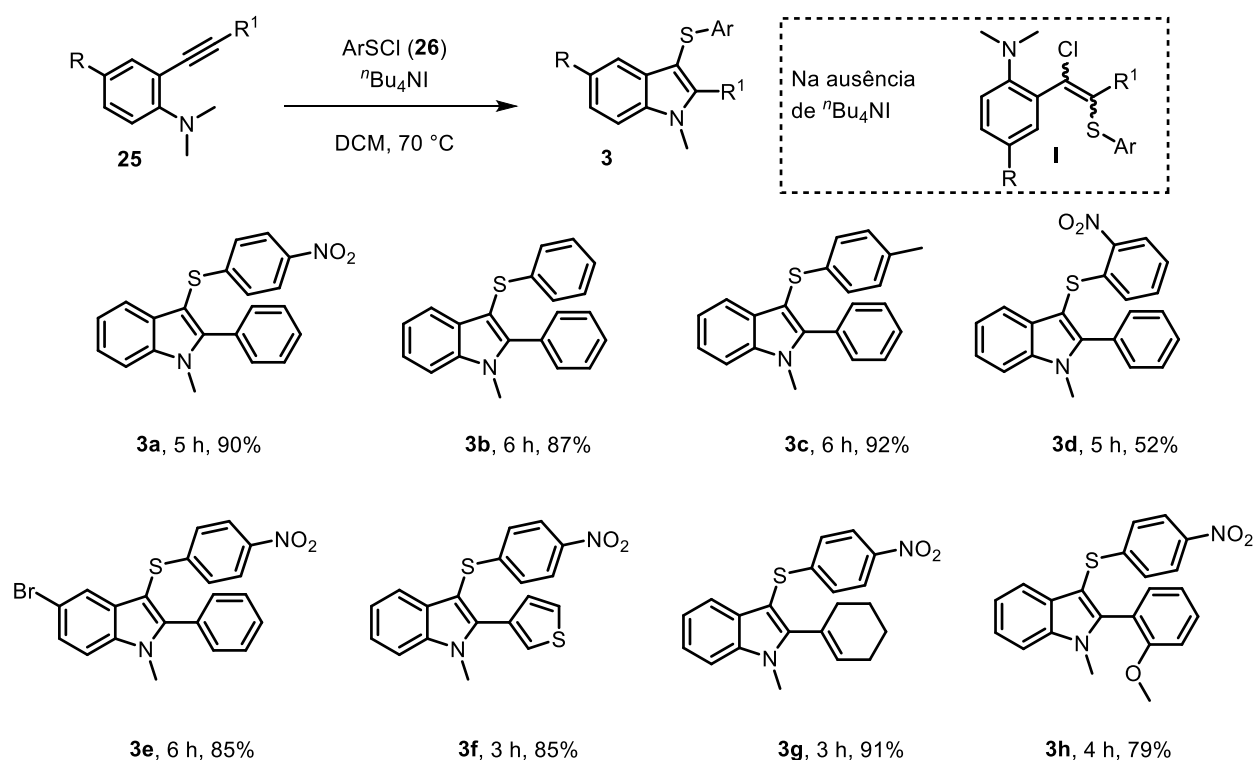
Esquema 16

2.2 Síntese de 3-sulfenilindóis

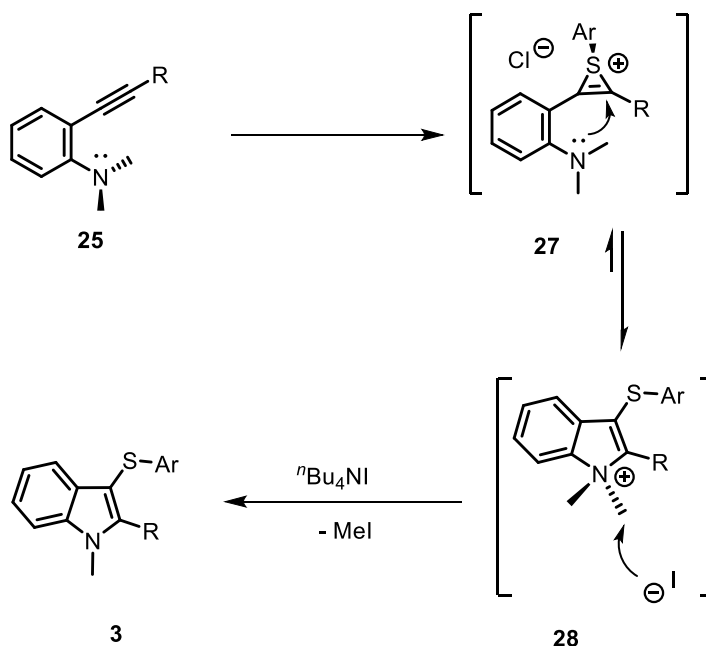
2.2.1 (A) Ciclização eletrofílica de 2-alquinilanilinas

A ciclização e formação do núcleo indólico, com subsequente instalação do grupo sulfenila na posição C3 do indol, foi estudada por Larock e col. em 2009.^{20b} Os autores promoveram essa síntese induzida por $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (1 equiv.) a 70°C a partir de alquilaminas terciárias **25** (limitação) e cloretos de sulfenila **26**, com tempos reacionais que variaram entre 3 e 9 h e rendimentos de 52-99% (Esquema 17). Cabe destacar

que a reação sem o uso de $n\text{Bu}_4\text{NI}$ leva ao produto de adição na tripla **I**. A partir dos exemplos reacionais apresentados pelo grupo, percebe-se que houve uma diminuição no tempo reacional em **3a**, **3d**, **3f-h**, provavelmente devido ao efeito retirador de elétrons que o grupo nitro exerce, fazendo de **26** um eletrófilo melhor que seu análogo neutro (Ph) **3b**. O Método foi sensível a efeitos estéricos nos cloretos, como observado pelo produto **3d**, obtido em 52%. Foi possível ainda a síntese de derivados do tiofeno **3f** e 1-cicloexenila **3g**. Os autores propuseram um mecanismo no qual ocorre uma adição *anti* do eletrófilo de enxofre com a porção da anilina na tripla ligação, formando um intermediário sulfenilindolínio **27** (Esquema 18). Na presença de $n\text{Bu}_4\text{NI}$, o grupamento metila é removido pelo iodeto via reação de $\text{S}_\text{N}2$, sendo que a perda de MeI é provavelmente a força motriz de **28** para **3**. Os autores não descartam que talvez a função do $n\text{Bu}_4\text{NI}$ na reação fosse promover a troca entre os halogênios, ocorrendo a formação de RSI no meio como verdadeiro eletrófilo.



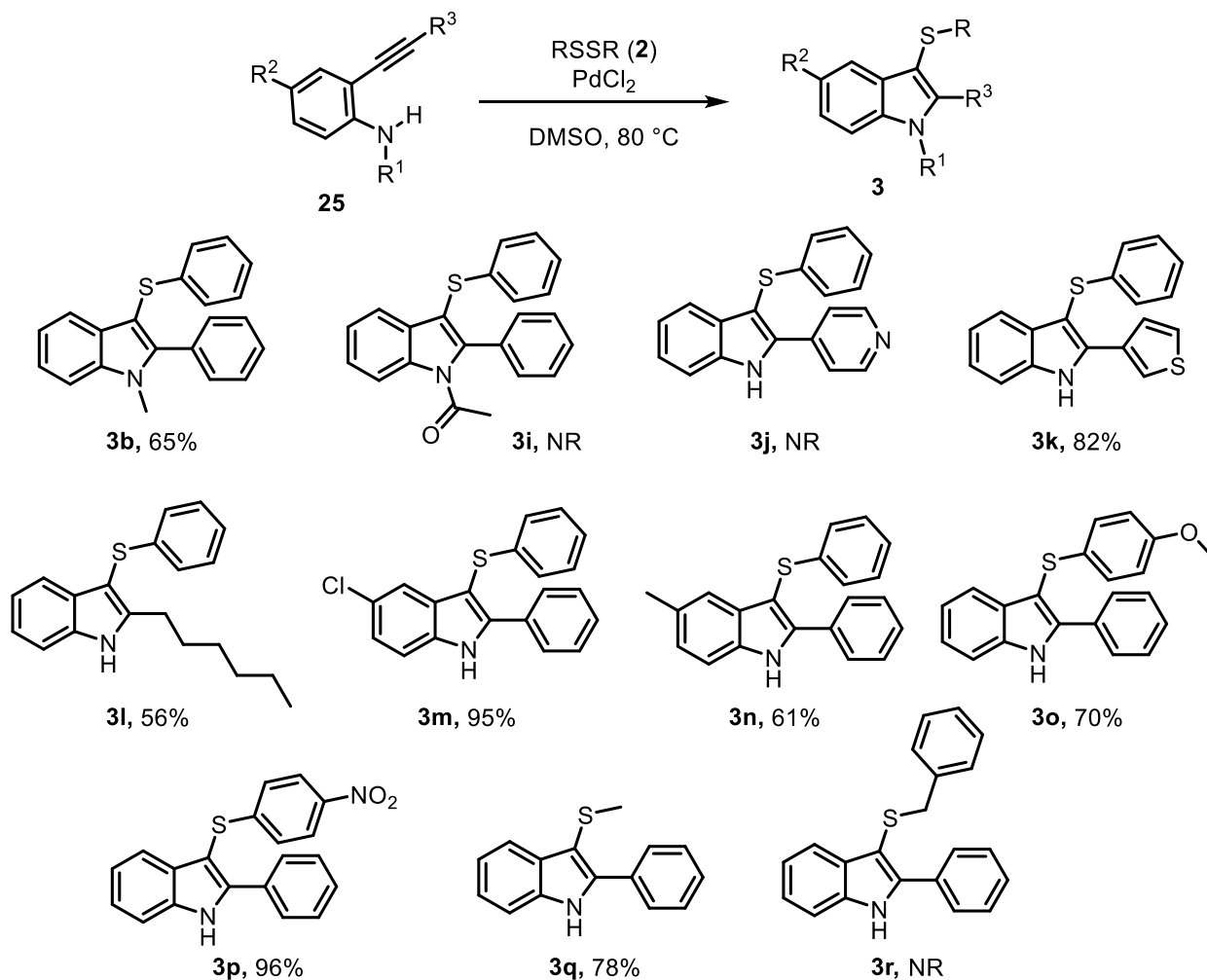
Esquema 17



Esquema 18

Zhang e Li, no mesmo ano, desenvolveram uma síntese semelhante utilizando pela primeira vez catálise de Pd na presença de 2-(1-alquinil)benzenaminas (primárias e secundárias) **25** e dissulfetos de arila/alquila **2** em atmosfera aberta.⁵² As reações foram conduzidas a 80 °C em DMSO como solvente por 24 h para maioria dos exemplos (Esquema 19). Dentre os exemplos, a reação apresentou um bom rendimento para o produto *N*-metil-substituído **3b** (65%), no entanto não foi observado o produto para o derivado *N*-acetila **3i**. Para a alquinilanilina contendo o grupamento piridina em R^3 , mesmo após 96 h de reação, o material de partida foi recuperado em >95% (**3j**). O mesmo comportamento não foi observado para o derivado tiofeno **3k**, que foi isolado em 82%. Os resultados apontam que a reação é favorecida quando R^2 é um grupo retirador de elétrons (-Cl), se comparado com grupo doador (-CH₃) (**3m** vs. **3n**). O mesmo efeito foi observado nos dissulfetos (compare **3p** vs. **3o**). A reação teve um bom resultado para o derivado do dissulfeto de dimetila **3q**, obtido em 78%. Por outro lado, o dissulfeto de dibenzila **2r** foi recuperado em >95%.

⁵² Guo, Y. -J.; Tang, R. -Y.; Li, J. -H.; Zhong, P.; Zhang, X. G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2615.

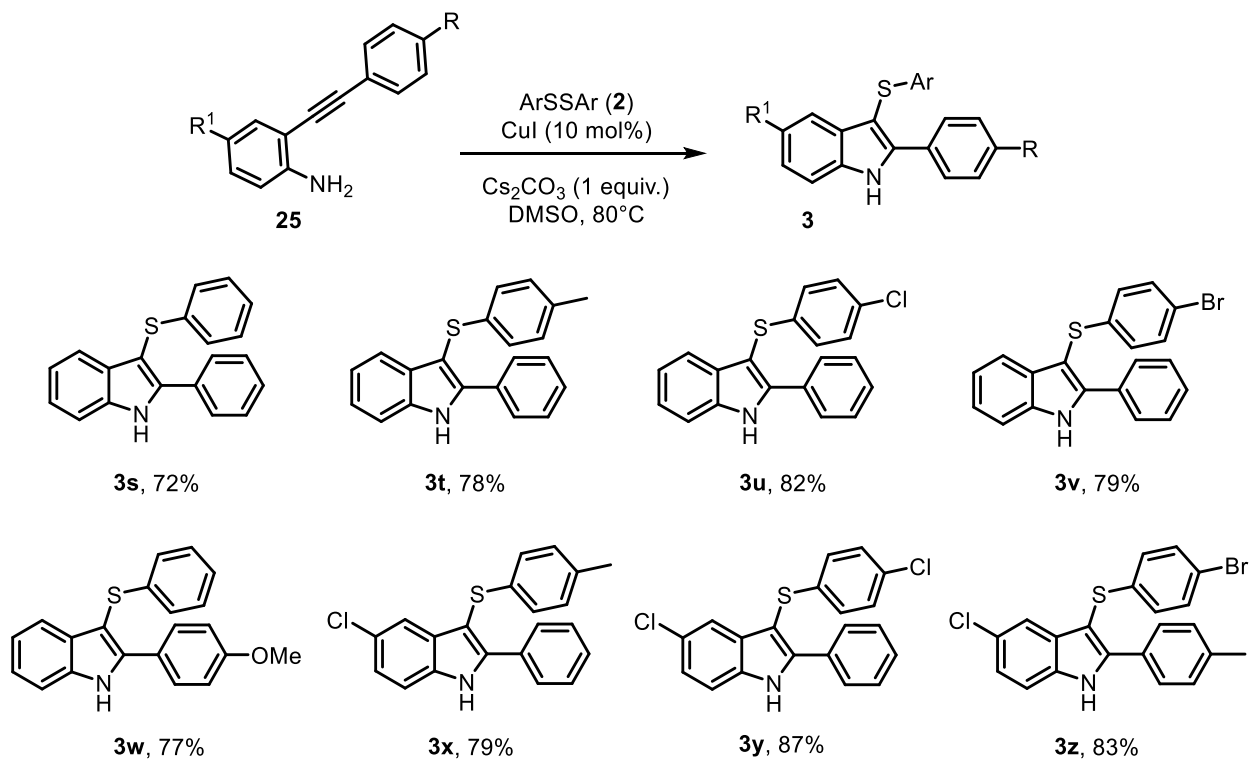


Esquema 19

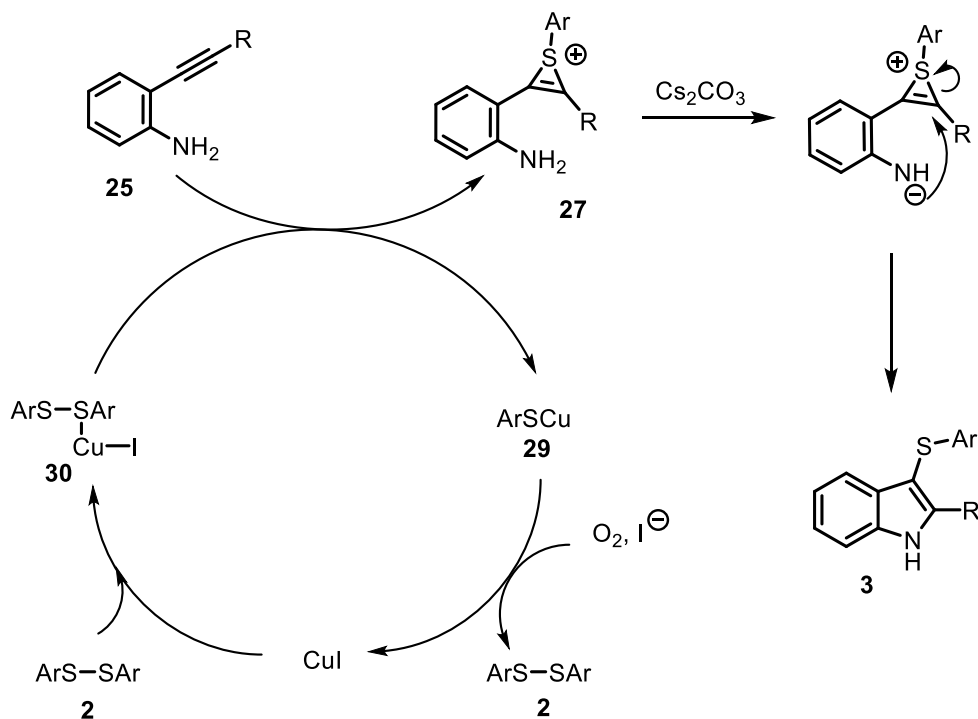
Dois anos mais tarde, o grupo de Zhou propôs essa síntese utilizando um metal mais comum, abundante e economicamente mais barato, o cobre (Esquema 20).⁵³ Estudos desenvolvidos pelo grupo mostraram um bom rendimento para o composto **3s**, 72% utilizando CuI na presença de Cs₂CO₃ como base. A base se mostrou fundamental nesta reação, assim como atmosfera aberta, uma vez que a reação ocorreu com baixo rendimento sob atmosfera de N₂. O método mostrou-se geral e diversos tioindóis foram obtidos em rendimentos de 72-87%. Baseado em experimentos-controle, os autores propuseram um mecanismo no qual, primeiramente, o dissulfeto se coordena com CuI promovendo uma polarização que pode resultar em um ataque pela ligação tripla, rica em elétrons, dando origem ao intermediário **27** contendo o ciclo de 3 membros (íon tiiênio). A amina, uma vez desprotonada pela base, realiza um ataque intramolecular no íonsulfônico, levando ao produto desejado **3**.

⁵³ Li, Z.; Hong, L.; Liu, R.; Shen, J.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1343.

Posteriormente, o O₂ atmosférico pode reoxidar a espécie **29**, regenerando o dissulfeto **2** e CuI, reiniciando o ciclo catalítico (Esquema 21).

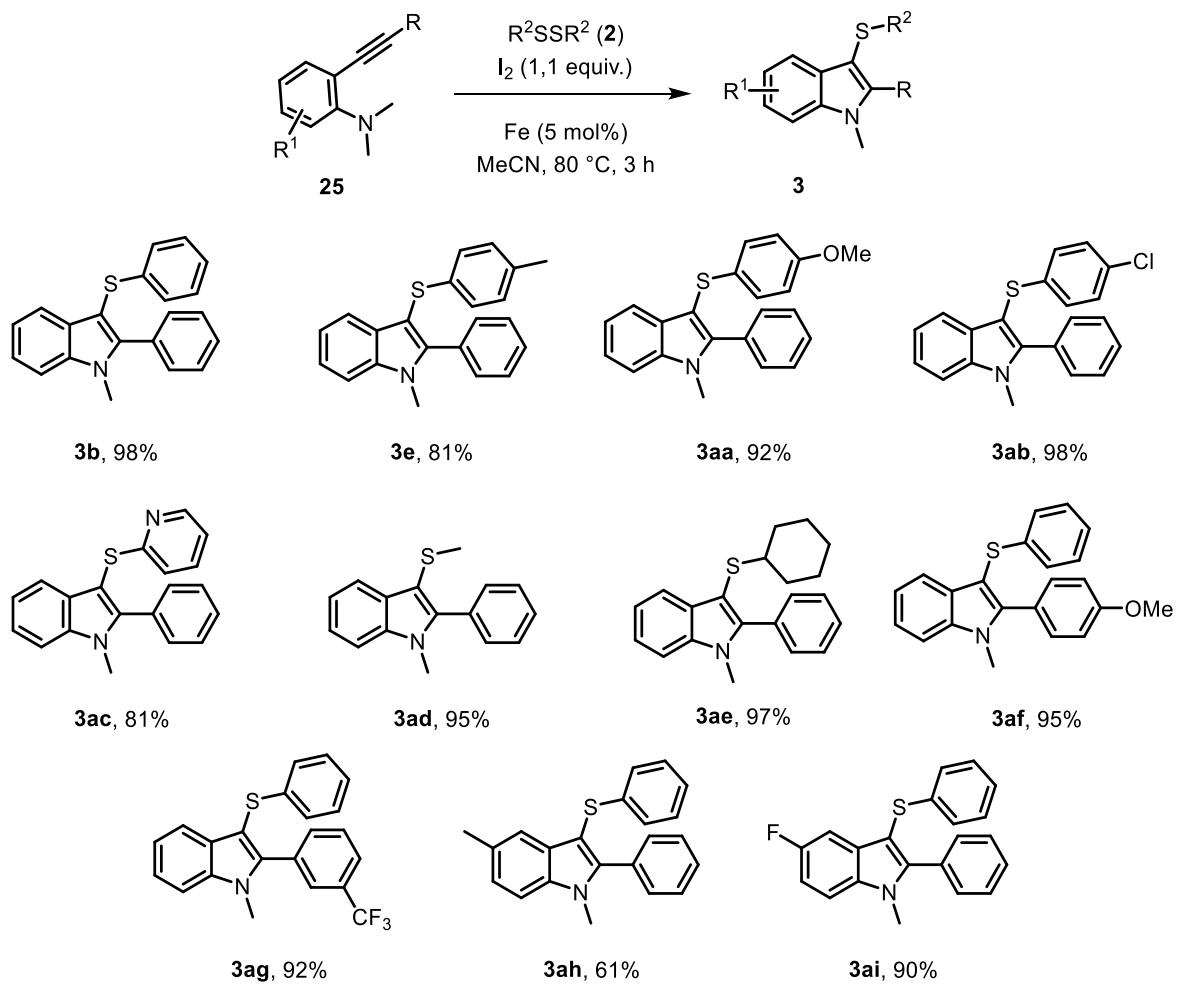


Esquema 20

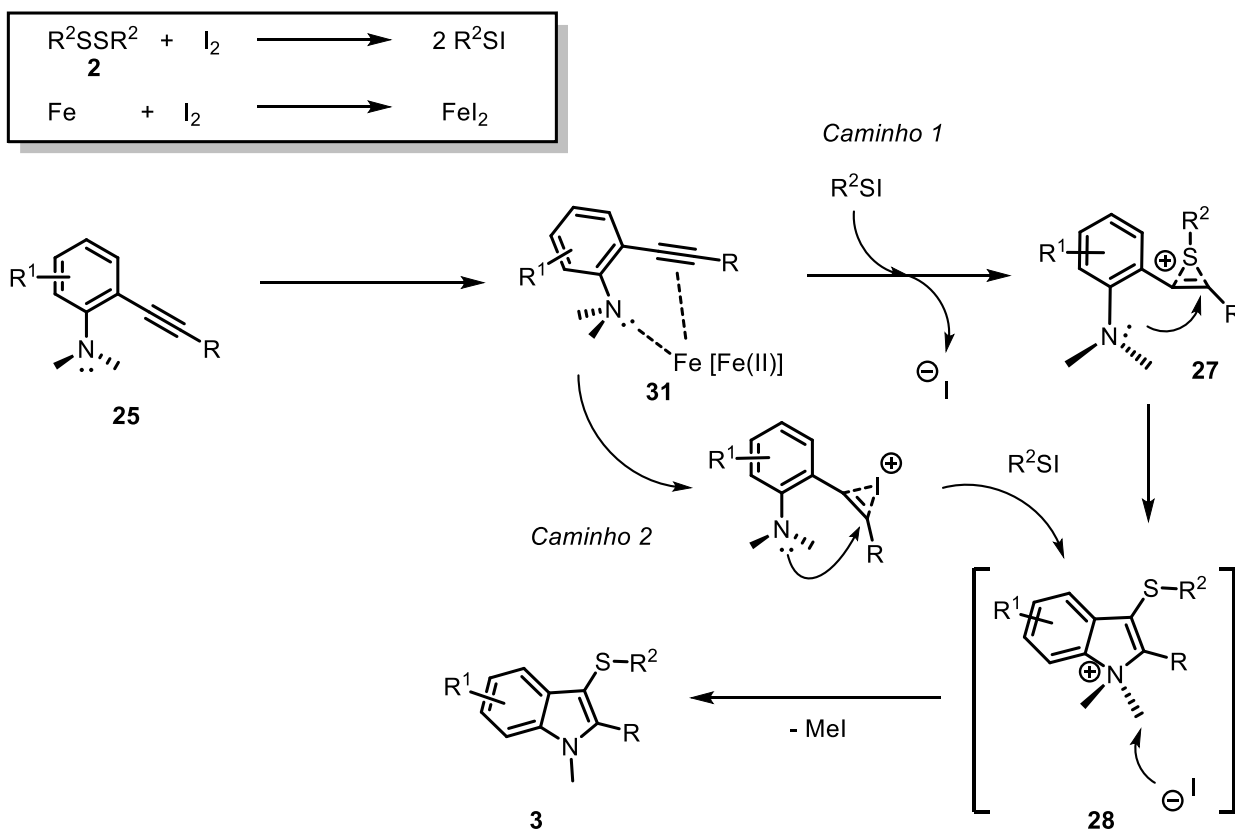


Esquema 21

Em 2011, Li e Zhang descreveram a ciclização eletrofílica entre *N,N*-dimetil-2-alquilanilinas **25** e dissulfetos **2** na presença de ferro e iodo molecular.^{20a} Estudos iniciais apontaram a importância do I₂ no meio, sendo que apenas na presença de Fe a reação não aconteceu. Uma das limitações foi que a reação não ocorre utilizando aminas primárias ou *N*-Bn. Em geral, os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos a 80°C em acetonitrila como solvente em um tempo reacional de 3 h. Esta metodologia não foi sensível a efeitos eletrônicos decorrentes dos substituintes nos dissulfetos **2**, como pode-se observar pelos rendimentos dos produtos **3b-ab** (Esquema 22). No entanto, este comportamento foi diferente com relação aos substituintes na posição 4 da anilina **25**, onde a presença do flúor levou a um rendimento superior àquele do análogo substituído com uma metila (**3ah** vs. **3ai**). Os autores também utilizaram dissulfeto heteroaromático, derivado da piridina, representado pelo produto **3ac**, que foi obtido em 81%, bem como alifáticos (**3ad** e **3ae**). O mecanismo proposto tem como etapa principal a formação de RSI *in situ* pela reação do dissulfeto com I₂. Posteriormente o mecanismo (Esquema 23) procede pela complexação de Fe ou Fe(II) com ambos o alquino e os pares de elétrons da amina, formando o intermediário **31**. Na sequência os autores propõe dois caminhos reacionais, onde em um deles existe há formação de um ion sulfônio **27** que é posteriormente aberto pelo ataque dos pares de elétrons do nitrogênio, e em um segundo existe primeiramente a formação do íon iodônio seguida da adição de RSI resultando em **28**. Ambas etapas sofreriam na última parte da reação a eliminação de um grupo MeI, resultado do ataque de um iodo nucleofílico presente no meio.



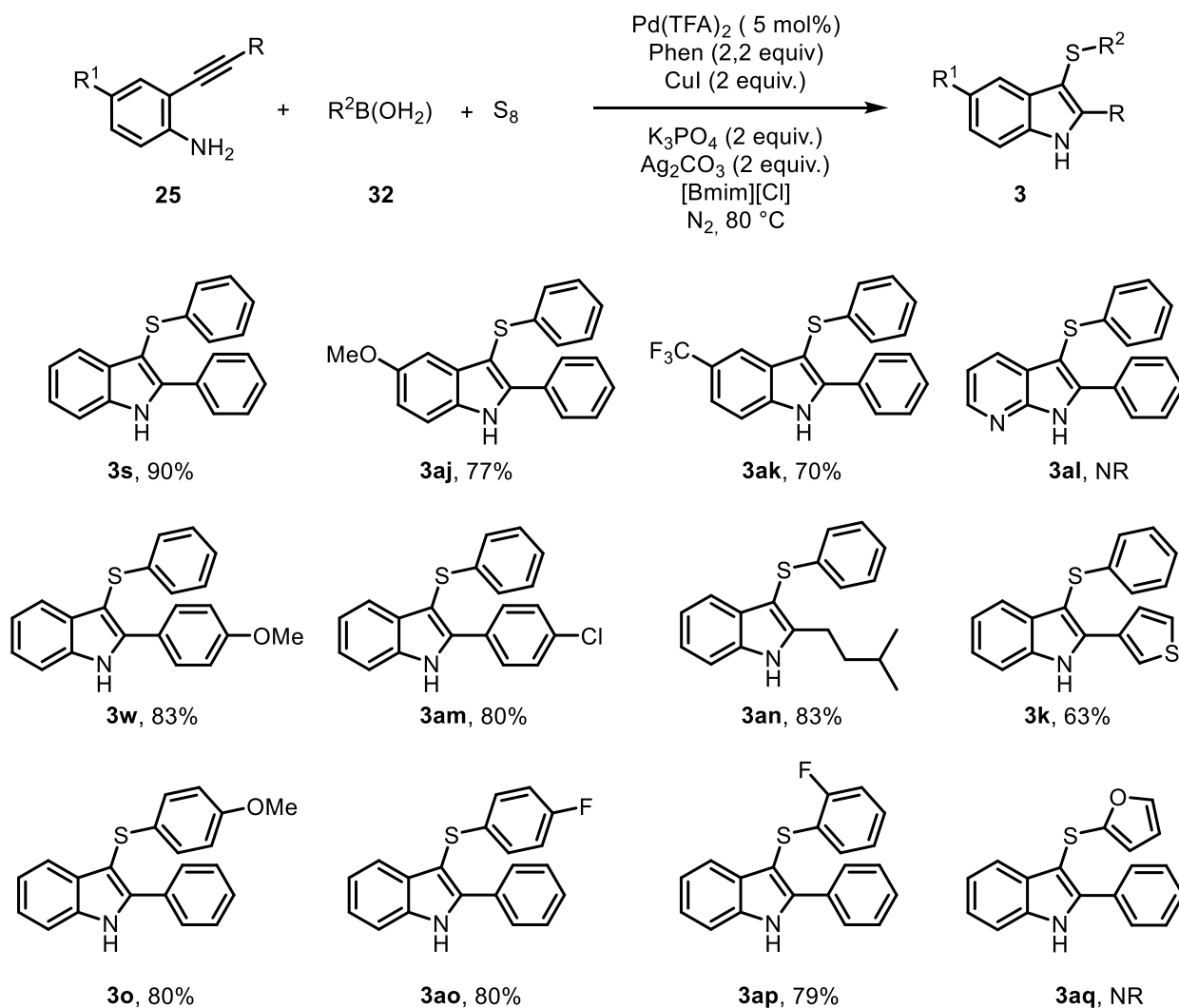
Esquema 22



Jiang e col.,⁵⁴ diferentemente das estratégias sintéticas anteriores, reportaram a síntese de 3-tioindóis utilizando alquinilanilinas **25** e ácidos borônicos **32**, na presença de S_8 , utilizando catálise de Pd em líquido iônico sob N_2 a $80\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 24). Além disso, a reação requer uma base (K_3PO_4 , 2 equiv.), Ag_2CO_3 (2 equiv.), 1,10-fenantrolina (Phen, 2,2 equiv.) e quantidade estequiométrica de CuI (2 equiv.). Uma grande variedade de produtos foi sintetizada (37 exemplos) através desta metodologia com bons resultados. A presença dos grupos $-\text{MeO}$ e $-\text{CF}_3$ nas anilinas **25** interferiu negativamente nos rendimentos dos produtos **3aj** e **3ak** em comparação a **3s**. No caso da anilina heteroarômica derivada da piridina, foram obtidos apenas traços do produto esperado **3al**. Com relação ao grupamento R, ligado diretamente à tripla ligação, exceto para o derivado com tiofeno **3k**, isolado em 63%, os demais substituintes não influenciaram no resultado da reação. Com relação aos ácidos borônicos, apenas o derivado do furano não reagiu para formar o respectivo tioindol **3aq**. Nenhum exemplo alifático foi sintetizado, porém grupos como $-\text{OMe}$ e $-\text{F}$ não

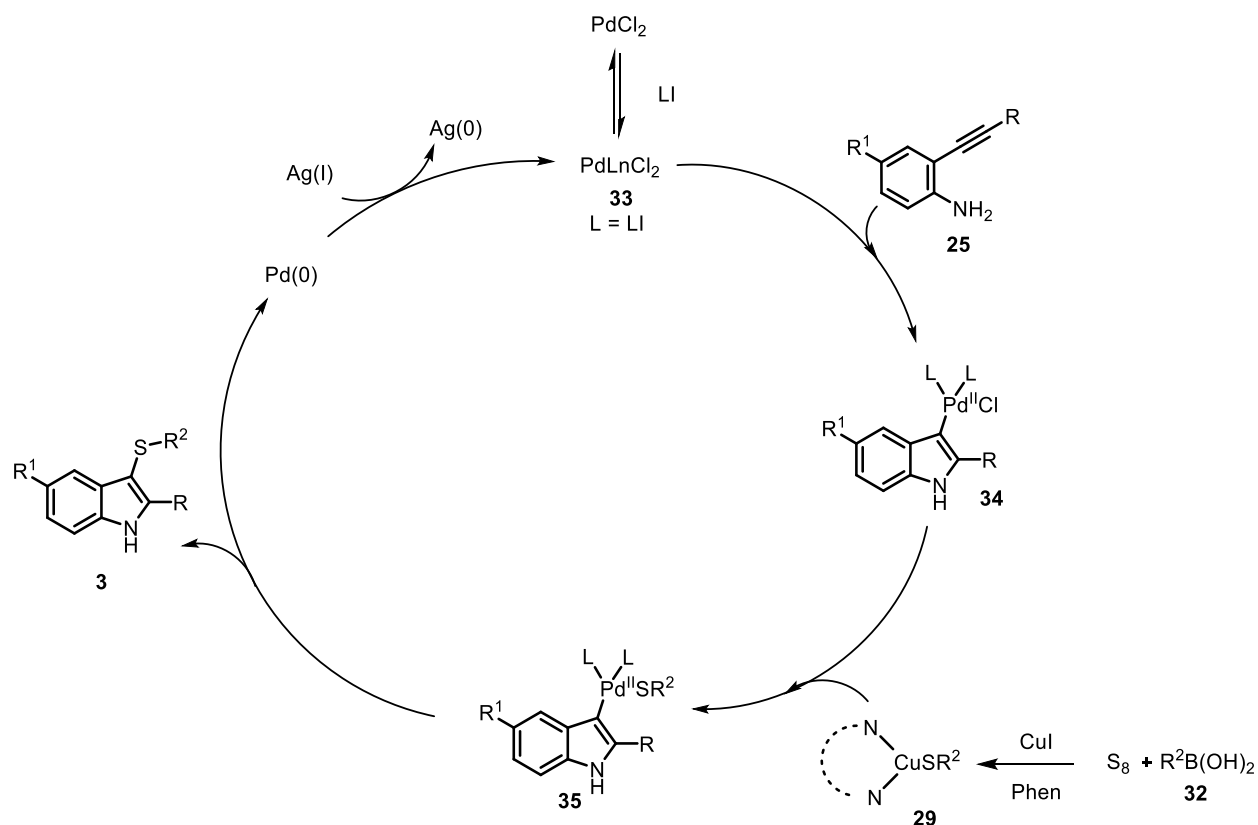
⁵⁴ Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2875.

influenciaram no rendimento dos produtos **3o** e **3ao**, mesmo quando na posição *orto*, como em **3ap**.



Esquema 24

Com relação ao mecanismo (Esquema 25) da reação, os autores propõem, em um primeiro momento, a formação do complexo **33**, entre Pd e o líquido iônico (LI). Na sequência, ocorreria a formação do intermediário vinil-paládio **34**, pela nucleopalação da alquinilanilina. Este viria a reagir com o tiolato de cobre **29**, oriundo da reação do ácido borônico com o enxofre elementar na presença de cobre. Uma transmetalção Cu-Pd ocorre para a formação de **35** que, após eliminação redutiva, fornece o produto desejado **3** e Pd(0), que é posteriormente oxidado por Ag(I), completando assim o ciclo.



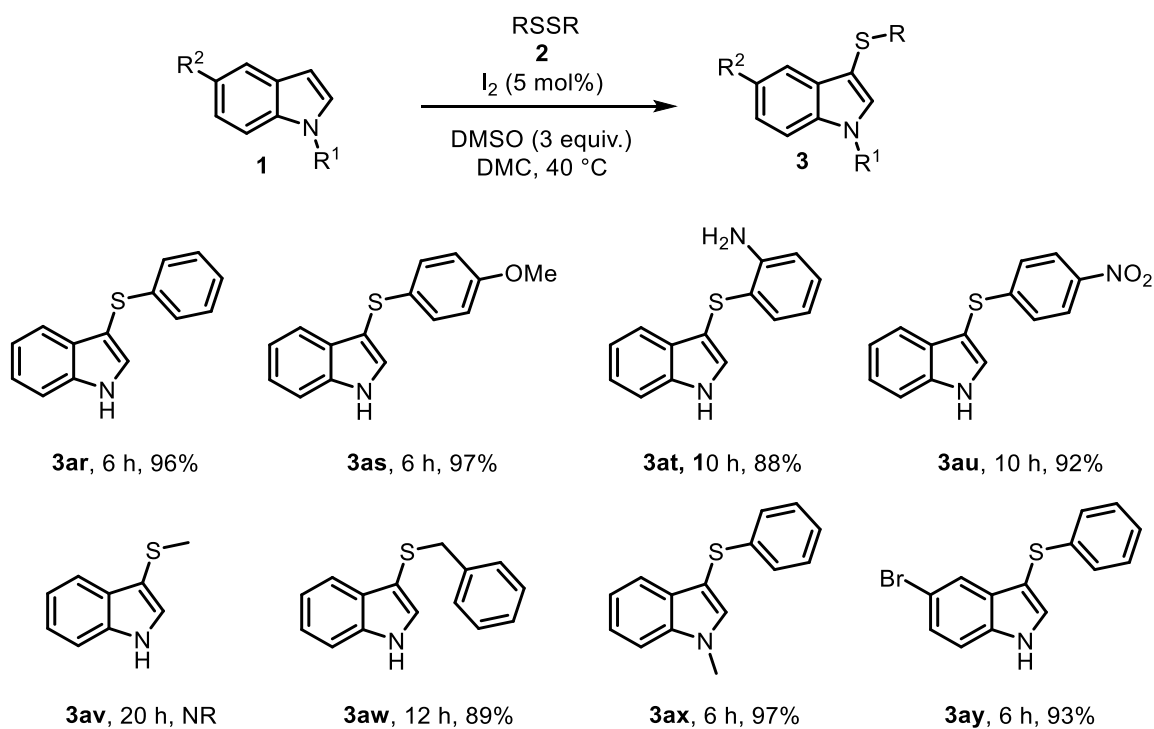
Esquema 25

2.2.2 (B) Tioação direta de indóis utilizando espécies eletrofílicas de enxofre.

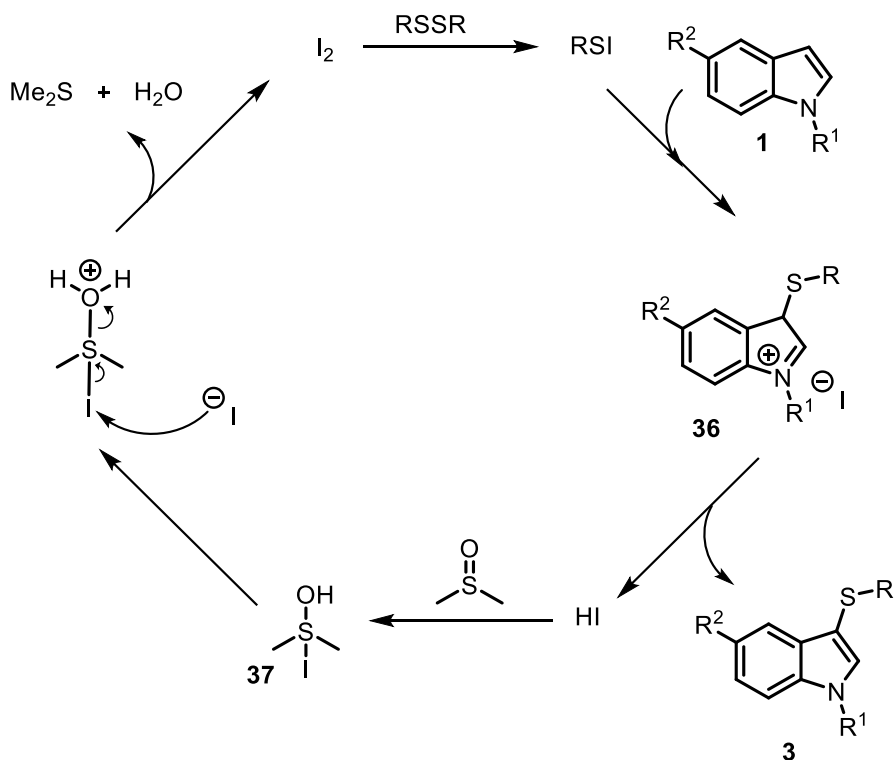
Wei e Ge propuseram, em 2012, um sistema oxidante formado por I_2 (cat.)-DMSO (3 equiv.), na presença de DMC como solvente verde, para a síntese de 3-sulfenilindóis (Esquema 26).⁵⁵ A reação foi conduzida a 40 °C e todos os produtos foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes, mesmo com a presença de grupos doadores e retiradores de elétrons nos dissulfetos e no indol (veja: **3as**, **3au** e **3ay**) ou, ainda, de um grupo estericamente impedido, como em **3at**. Quando dissulfeto de dimetila foi utilizado, não se observou a formação do produto esperado **3av**, mesmo após 20h de reação. O mecanismo proposto tem como etapa inicial a clivagem da ligação S-S pelo iodo molecular, responsável, portanto pela formação da espécie de enxofre eletrofílico *in situ*. Em seguida, ocorre o ataque do indol pela posição C3, formando o intermediário **36** que, após desprotonação, leva à formação do produto **3** e

⁵⁵ Ge, W.; Wei, Y. *Green Chem.* **2012**, 14, 2066.

de HI no meio, que se adiciona ao DMSO em **37**. O iodo molecular é então regenerado, liberando H₂O e Me₂S a partir do DMSO (Esquema 27).

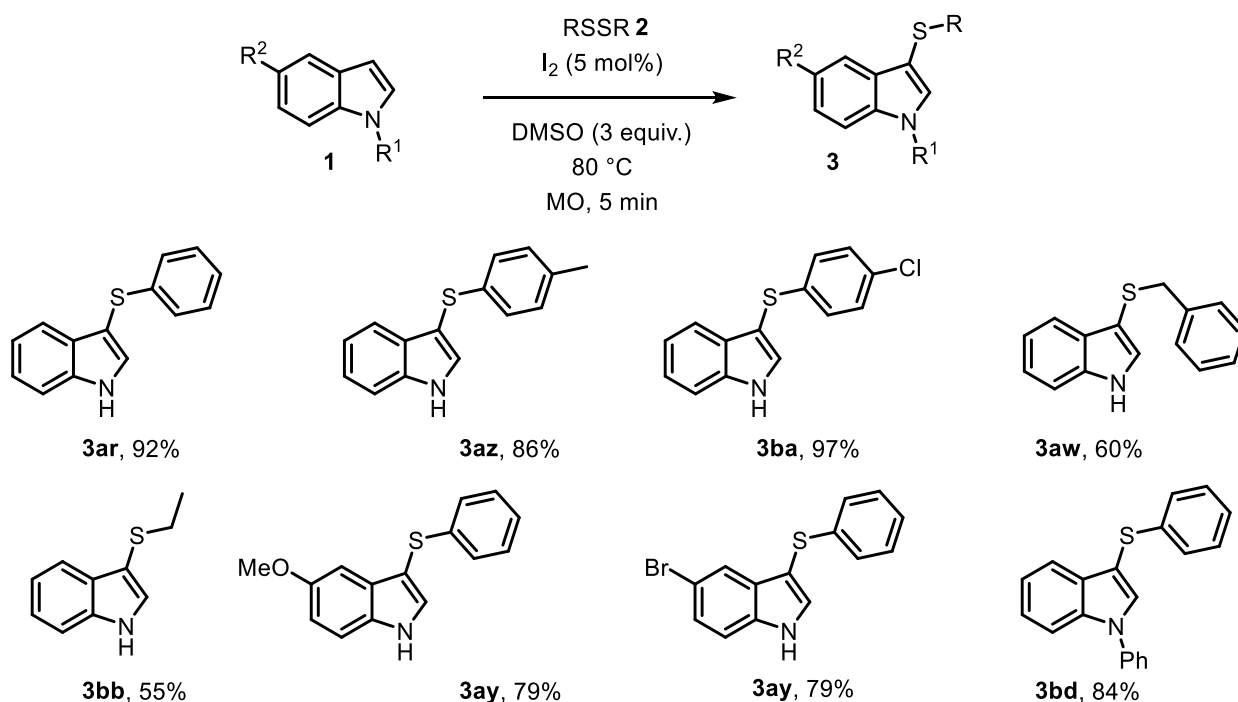


Esquema 26



Esquema 27

Braga, Silveira e col.⁵⁶ renovaram a metodologia proposta inicialmente por Wei e Ge,⁵⁵ realizando a reação sem solvente e com tempo reacional de 5 min. em micro-ondas (100 W) a 80 °C (Esquema 28). Foram 11 os sulfenilindóis sintetizados, com rendimentos de 55 a 98%. Cabe ressaltar que nessa metodologia foi possível a síntese do derivado alifático **3bb** em 55% de rendimento.

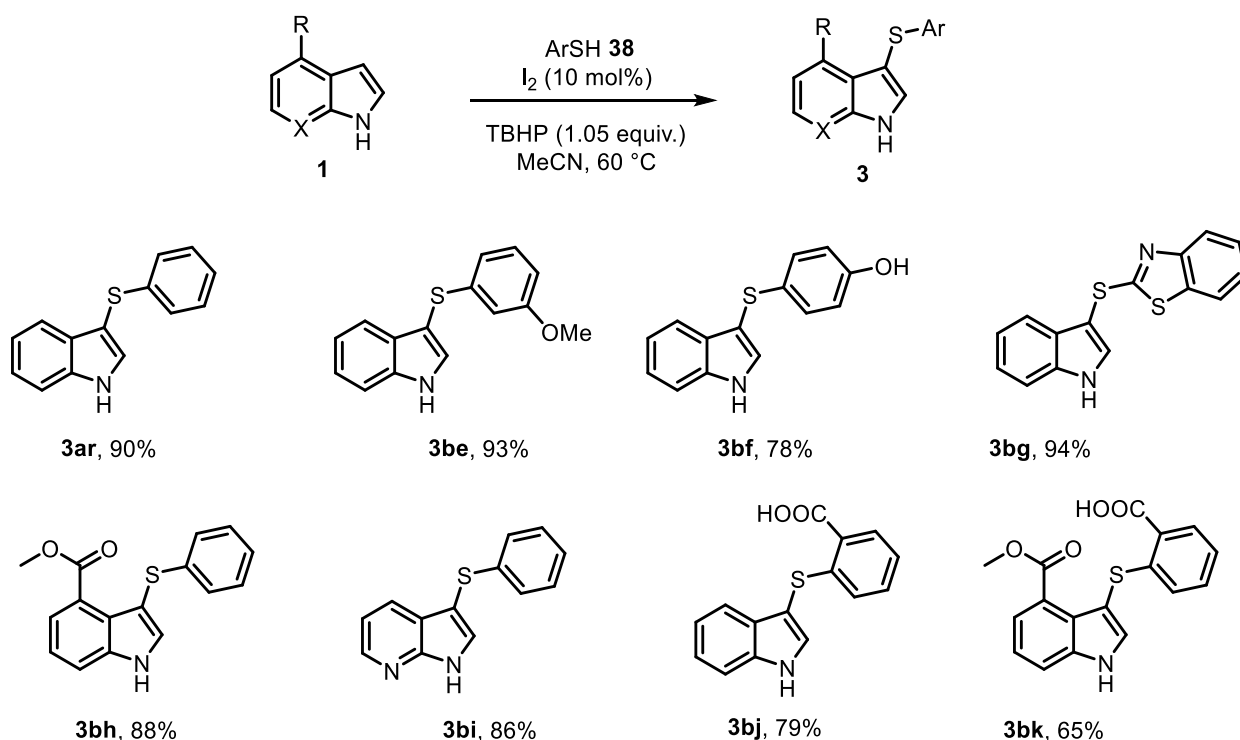


Esquema 28

No ano seguinte, em 2015, o grupo de Wang realizou a síntese de 3-ariltioindóis **3** partindo de tióis **38** e utilizando TBHP como oxidante, em acetonitrila como solvente à temperatura de 60 °C.⁵⁷ Nesta reação, foi necessário 1 equiv. do oxidante, cuja função, assim como a do DMSO, é regenerar o iodo molecular, utilizado em 10 mol% no meio reacional. O mecanismo é semelhante aos apresentados para as reações anteriores. O I₂ pode oxidar o tiol a dissulfeto e esse ser clivado pelo I₂ formando espécies eletrofílicas de enxofre (ArSI) *in situ*, ou o contato de I₂ com tiol formaria diretamente RSI e HI. Wang traz como novidade, além dos produtos normalmente obtidos pela variação da espécie de enxofre, a síntese utilizando ácido mercaptobenzóico (grupo fortemente retirante de elétrons) que geralmente não são explorados (**3bj-bk**), sendo sintetizados 9 exemplos dessa espécie no total (Esquema 29).

⁵⁶ Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125.

⁵⁷ Zhang, H.; Bao, X.; Song, Y.; Qu, J.; Wang, B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8885.

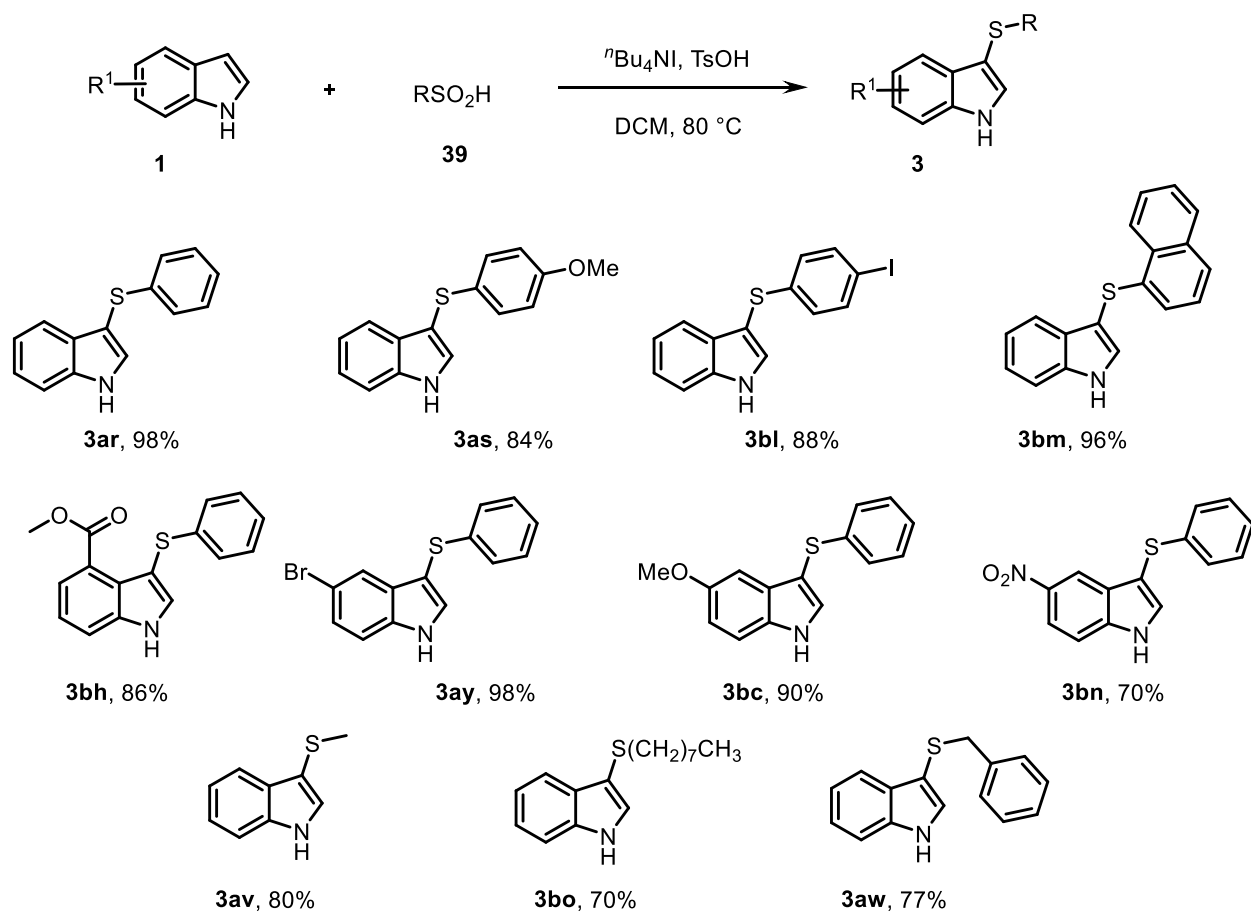


Esquema 29

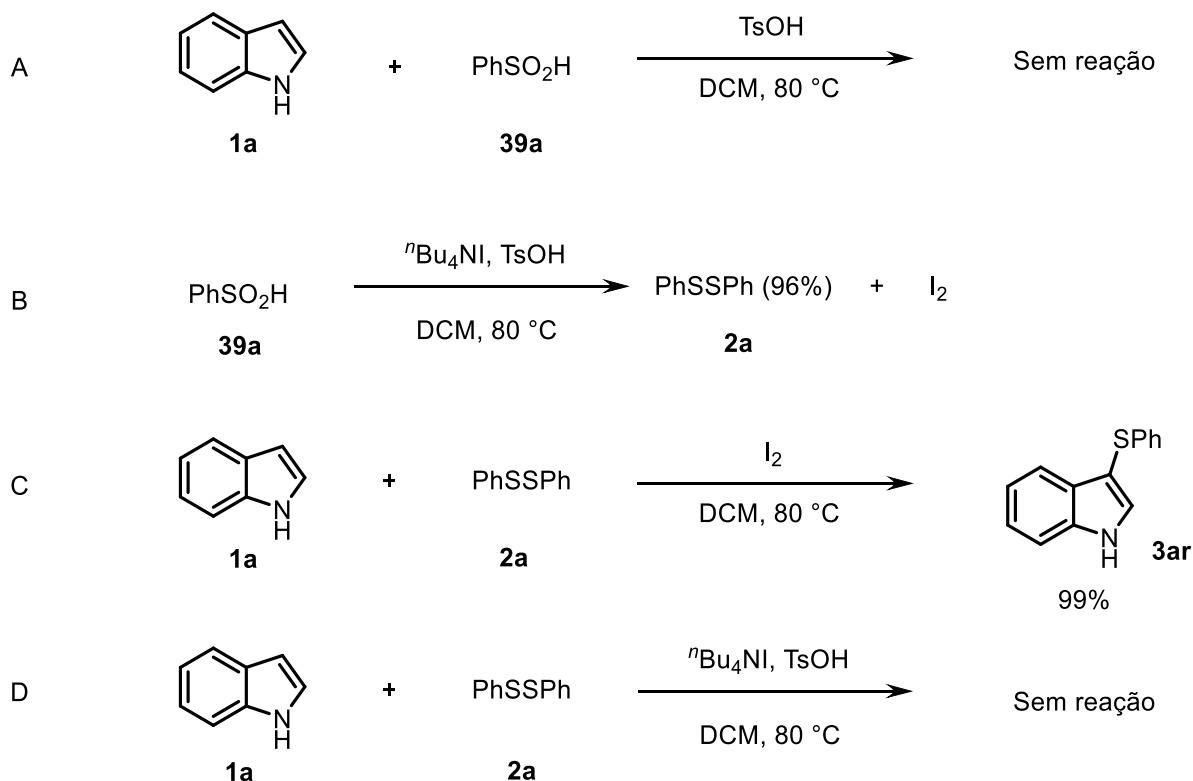
No mesmo ano, Liu e Ding descrevem a primeira síntese dos sulfenilindóis utilizando ácidos sulfínicos **39** como agente sulfenilante.⁵⁸ A reação foi realizada na presença de nBu_4NI , TsOH e DCE como solvente a 80 °C. Todos os produtos foram obtidos em bons rendimentos no tempo de 12 h, com destaque para os derivados alifáticos **3av** e **3bo**, que foram isolados em 80 e 70% de rendimento e para o benzílico **3aw**, obtido em 77% de rendimento (Esquema 30). Até então, estes derivados haviam sido obtidos em rendimentos mais baixos. O derivado **3bn**, contendo o grupo fortemente retirador de elétrons $-NO_2$ ligado ao C5 do indol, foi isolado com um rendimento de 70% após 3h de reação. Através de reações-controle (Esquema 31) foi observado primeiramente que na ausência de nBu_4NI a reação não acontece (Esq. 31A); que ácido sulfínico na presença de nBu_4NI , resulta na formação de dissulfeto (isolado em 99% de rendimento) e iodo molecular (Esq. 31B). Quando o dissulfeto reagiu na presença de I_2 (Esq. 31C), o produto **3ar** foi obtido em 99% de rendimento. Em um último experimento, a reação foi repetida substituindo o ácido sulfínico pelo dissulfeto (Esq. 31D). No entanto, a reação não aconteceu, provavelmente por não haver a formação de iodo molecular no meio, como ocorre no Esq. 34B, retornando dessa forma aos mecanismos já apresentados anteriormente. Pode-se observar ao

⁵⁸ Liu, C. -R.; Ding, L. -H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 2251.

longo dessas reações apresentadas, que nada novo foi desenvolvido, pois para a síntese dos tioindóis se necessita basicamente, em todos os casos, de I_2 , um solvente, temperatura, dissulfeto/tiol e indol.



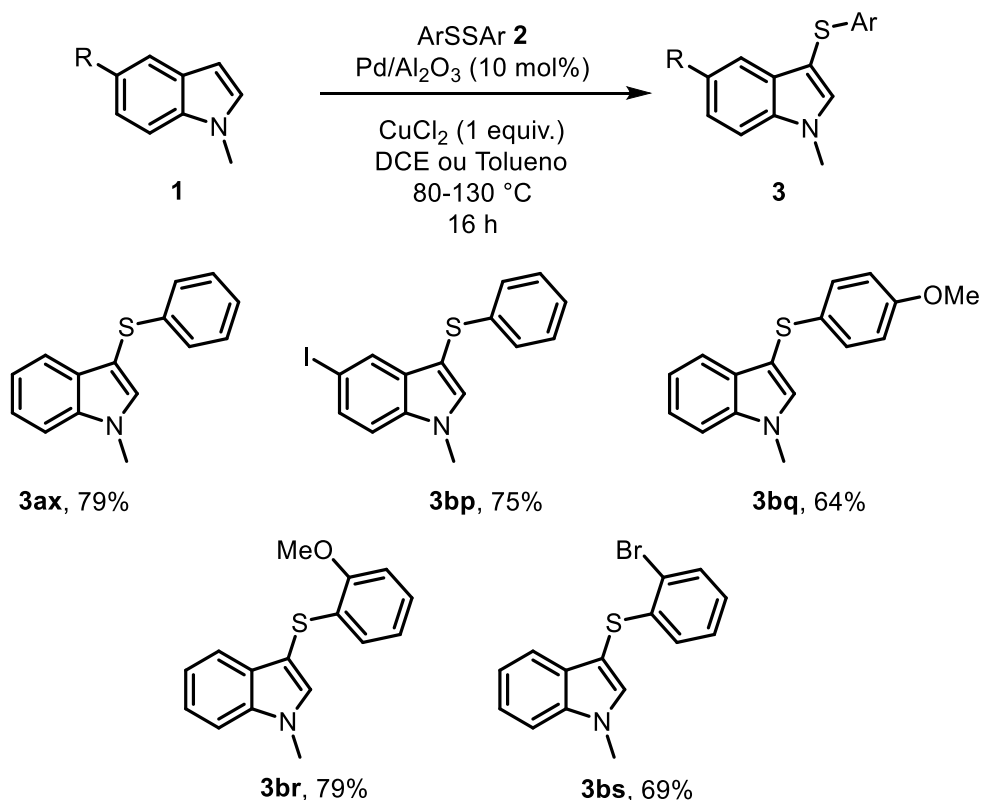
Esquema 30



Esquema 31

Ainda em 2015, Frank Glorius e col.⁵⁹ promoveram a primeira síntese de heteroarenos elétron-enriquecidos via catálise heterogênea de Pd suportado em alumina, na presença de CuCl₂ (1 equiv.) em DCE ou tolueno. A temperatura utilizada foi de 80-130 °C e o tempo de reação foi fixado em 16 h. O trabalho teve como foco arenos do tipo tiofeno, benzofurano, benzotiazóis e os indóis, os quais foram responsáveis por apenas 5 exemplos, o que compreende cerca de 13% do trabalho (Esquema 32). Cabe aqui destacar que todos os indóis utilizados foram *N*-metilados e não apresentaram diferenças significativas com respeito aos diferentes grupos ligados ao anel aromático. Como é de costume, geralmente quando a catálise é heterogênea se procura explorar o potencial de recuperação e reuso do catalisador. E no trabalho de Glorius, o reuso se mostrou ineficiente, uma vez que na segunda rodada de reações os produtos foram obtidos com 63% e, na terceira, 42% de rendimento.

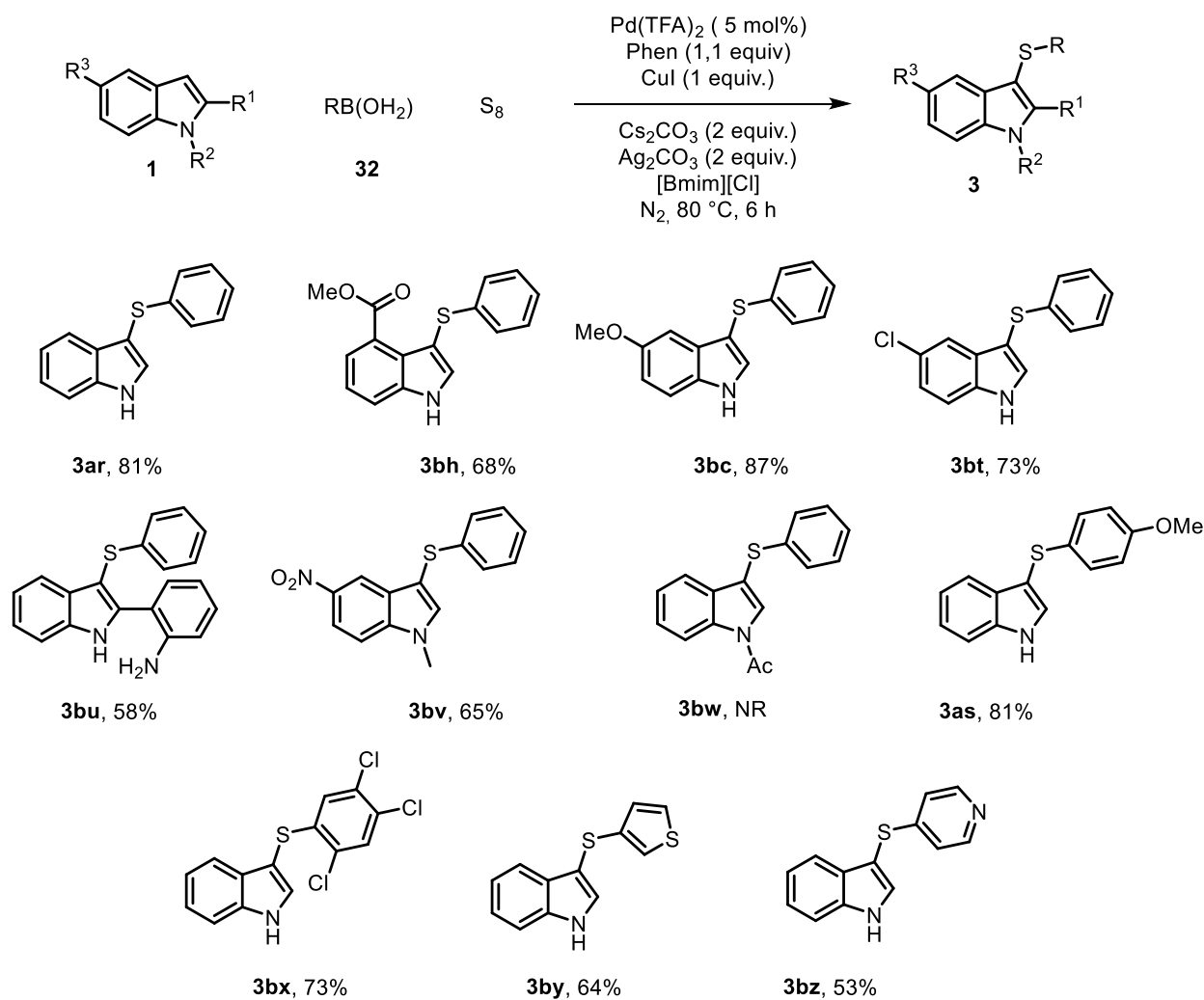
⁵⁹ Vásquez-Céspedes, S.; Ferry, A.; Candish, L.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5772.



Esquema 32

Diferentemente de Glorius,⁵⁹ em 2016 o grupo de Jiang e Wu relatou a catálise homogênea de paládio, utilizando ácidos borônicos e enxofre elementar com heteroarenos, sendo o indol bastante explorado neste trabalho.⁶⁰ No total foram obtidos 72 exemplos, sendo 65 derivados indólicos e alguns deles são mostrados no Esquema 33. Os resultados mostram que o método é levemente sensível à presença de grupos retiradores de elétrons no anel indólico (**3bc** vs. **3bt**, **3bv**) e a efeitos estéricos (**3bu**). Derivados alifáticos não foram testados. Ácidos borônicos contendo heteroerenos, como tiofeno e piridina, apresentaram bons resultados, formando os respectivos produtos **3by** e **3bz** em rendimentos de 64 e 53%. Quando o grupamento $\text{R}^2 = \text{Ac}$, não houve reação (**3bw**). A partir de experimentos de controle, os autores sugeriram um mecanismo reacional, muito semelhante àquele descrito no Esquema 25, por essa razão ele não será novamente abordado.

⁶⁰ Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7771.

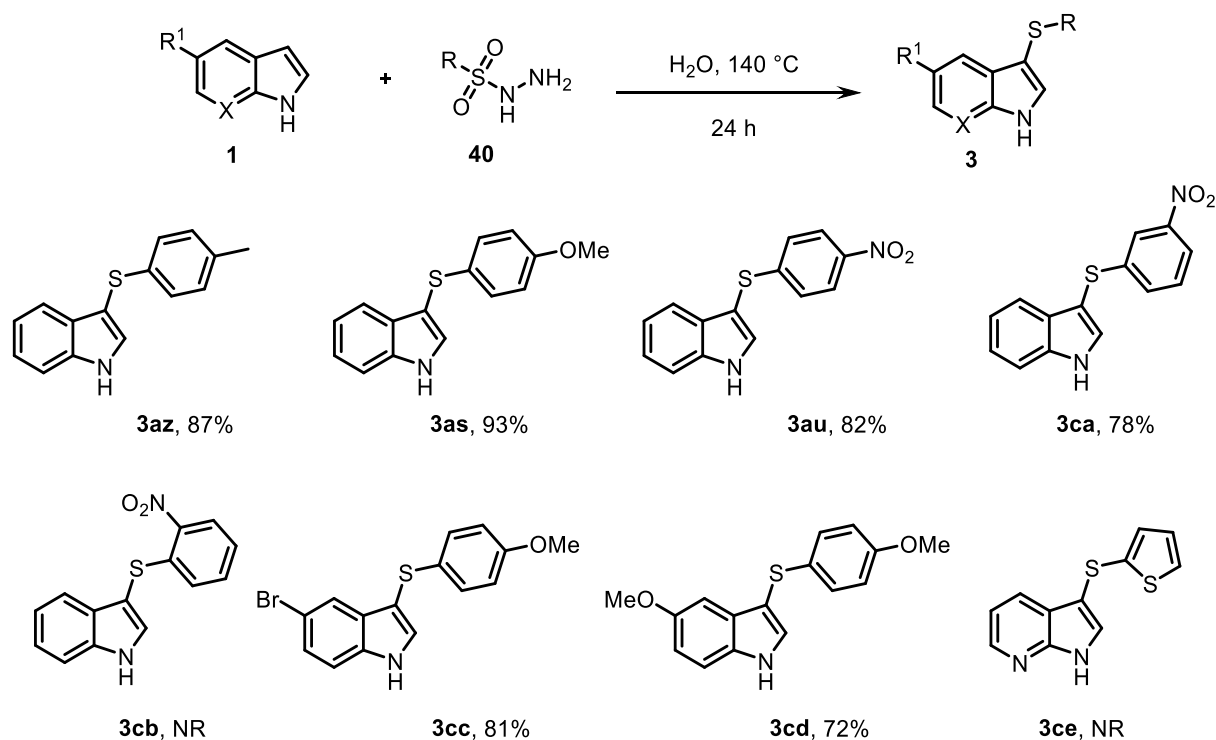


Esquema 33

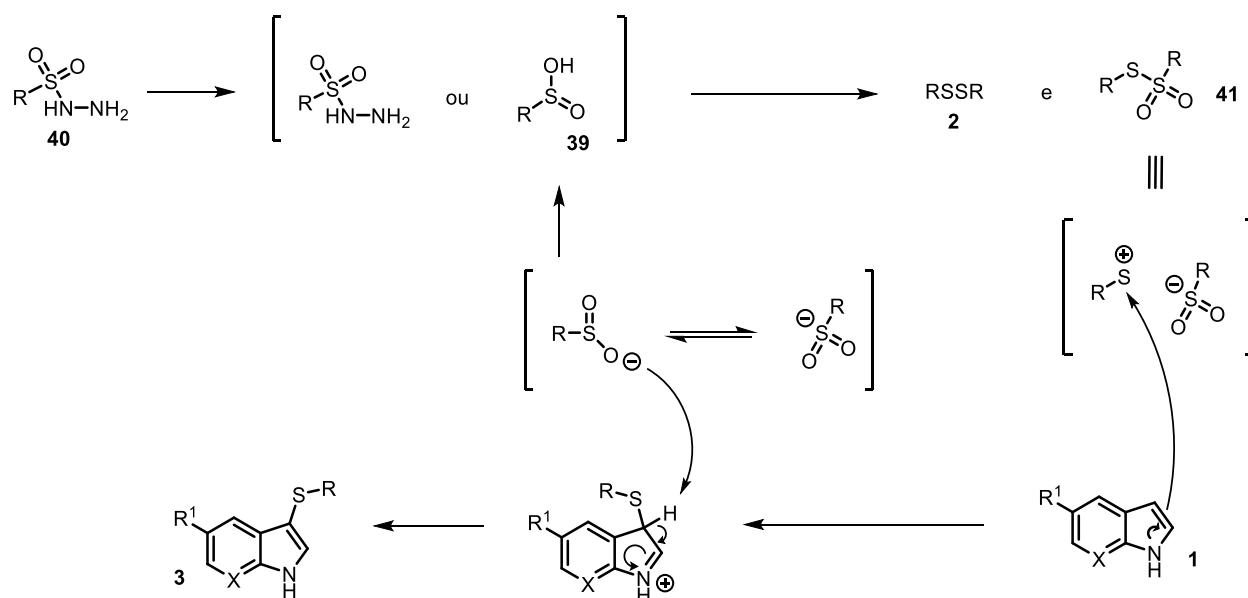
No mesmo ano, Yang e col.⁶¹ desenvolveram uma metodologia curiosa onde o produto é formado em água como solvente a 140 °C sob atmosfera inerte de N₂. Nesta reação, benzenosulfonilidrazidas **40** são utilizadas como fonte do grupamento organo enxofre. Essa reação tem como vantagem, do ponto de vista ambiental, a eliminação de água e N₂ como únicos subprodutos. Em contrapartida, a reação é mantida a 140 °C por um período de 24h. Foram 29 os exemplos sintetizados, sendo eles obtidos em rendimentos de bons a ótimos (Esquema 34). A reação é visivelmente influenciada por efeitos estéricos. Os tioindóis **3au**, **3ca** e **3cb**, com o grupamento -NO₂ respectivamente nas posições *para*, *meta* e *orto* foram obtidos respectivamente em 82, 78 e 0% de rendimento. O tioindol **3ce**, contendo o grupo heteroaromático tiofeno, não pode ser obtido por esta metodologia. Segundo os autores, sulfonilidrazidas reagem entre si formando dois produtos, sendo o minoritário o dissulfeto **2** e o majoritário a

⁶¹ Yang, Y.; Zhang, S.; Tang, L.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2609.

tiosulfona **41**, a qual pode ser representada na forma dissociada como uma espécie eletrofílica que, após o ataque do indol, pode, na presença de água, regenerar o ácido sulfínico **39** (Esquema 35).

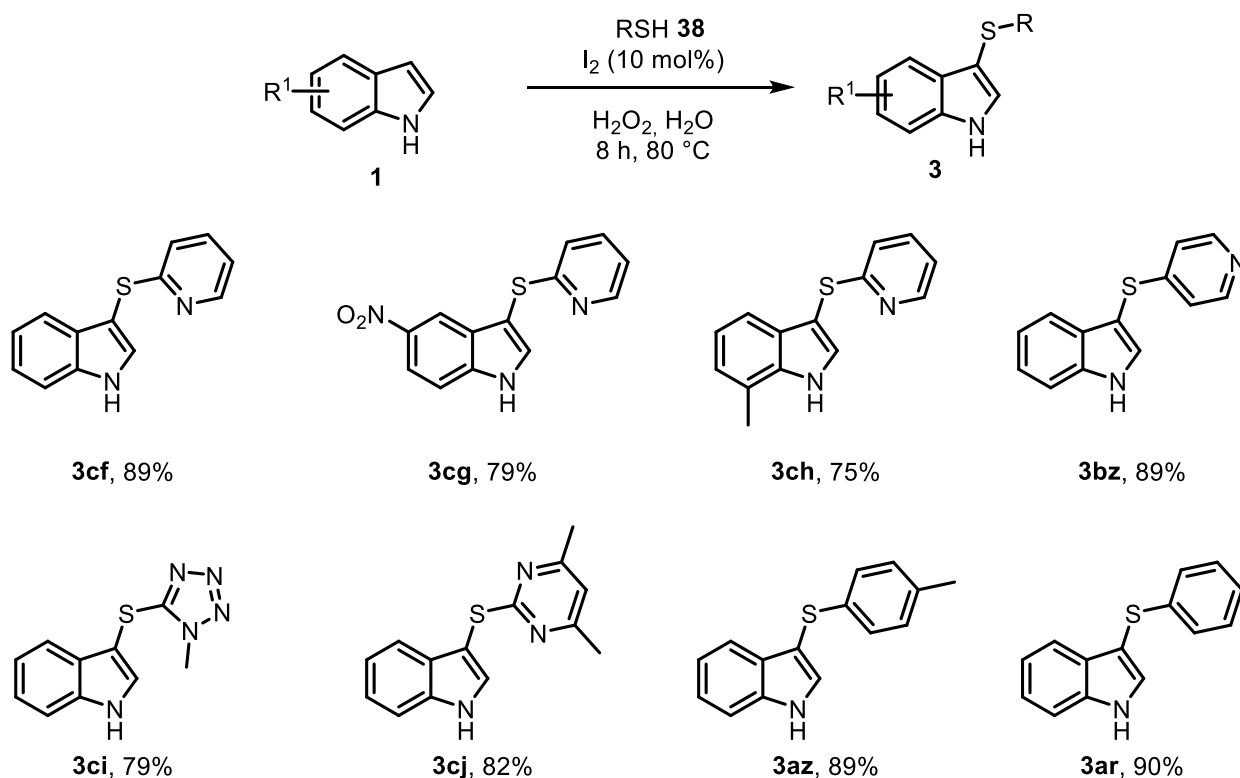


Esquema 34



Esquema 35

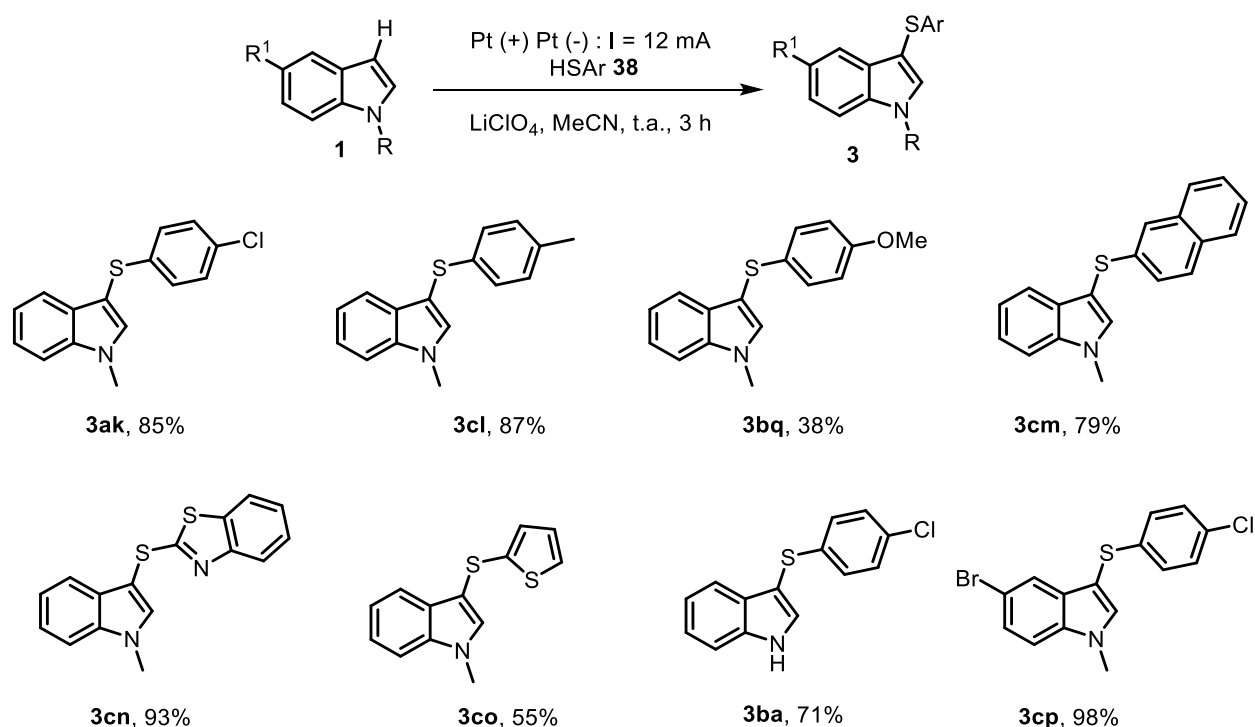
O grupo liderado por Huang também descreveu uma metodologia utilizando água como solvente. Nessa reação foi utilizado I_2 (10 mol%) e H_2O_2 (30%) à temperatura de 80 °C.⁶² Dentre os produtos, muitos correspondiam a derivados de tiopiridina sendo apenas dois os derivados do tiofenol (**3az** e **3ar**), obtidos em bons rendimentos (Esquema 36). Pode-se destacar a obtenção de derivados do tetrazol **3ci** e da pirimidina **3cj**, isolados em 79 e 82% de rendimento. No mecanismo, como já apresentado nas reações anteriores, a reação pode ou não passar pela formação de dissulfeto, que é clivado pelo I_2 e posteriormente sofre ataque do indol. A função do peróxido é a manutenção de iodo molecular no meio reacional.



Esquema 36

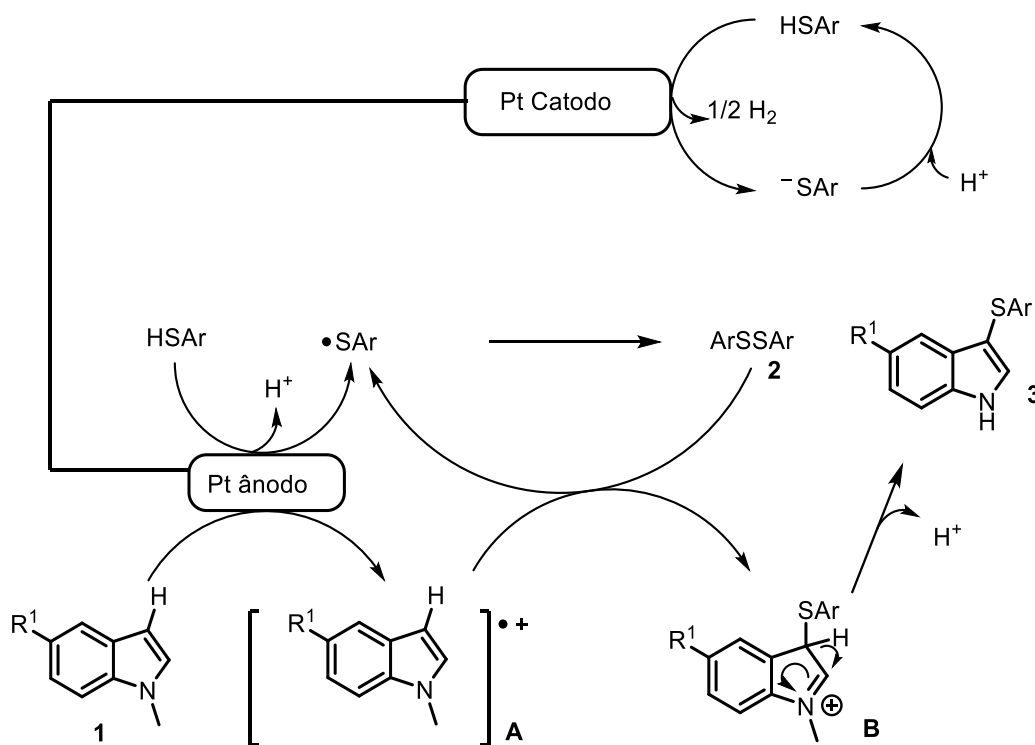
⁶² He, Y.; Liu, S.; Wen, P.; Tian, W.; Ren, X.; Zhou, Q.; Ma, H.; Huang, G. *Chemistry Select* **2016**, 1, 1567.

Já em 2017, Wang e col. descrevem uma reação de acoplamento cruzado deidrogenativo via eletrocatalise em meio livre de oxidante.⁶³ Esta reação permitiu a síntese de 28 derivados de 3-sulfenilindóis **3** utilizando corrente constante de 12mA com eletrodos de Pt em acetonitrila à temperatura ambiente durante 3 h (Esquema 37). Quando grupos fortemente doadores de elétrons estavam presentes no tiol **38** foram obtidos rendimentos menores, como no caso do composto **3bq** (Ar = 4-OMeC₆H₄), isolado em apenas 38% de rendimento. A reação apresentou boa reatividade frente ao derivado do antraceno **3cm** e grupo heteroaromático benzotiazol **3cn**. Depois que reações-controle foram realizadas, o grupo propôs um mecanismo reacional que inicia com uma SET do tiofenol no ânodo, levando ao radical ArS•, o qual pode sofrer dimerização, levando à formação do dissulfeto **2**. Ao mesmo tempo, o indol **1** também pode sofrer oxidação no ânodo, levando ao cátion radical **A**. Este, por sua vez, pode reagir com o radical ArS• ou com **2**. A perda de H⁺ no intermediário **B** dá origem ao produto **3**. Concomitantemente, o tiofenol pode sofrer redução catódica, levando à formação de H₂ (Esquema 38).



Esquema 37

⁶³ Wang, P.; Tang, S.; Huang, P.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3009.



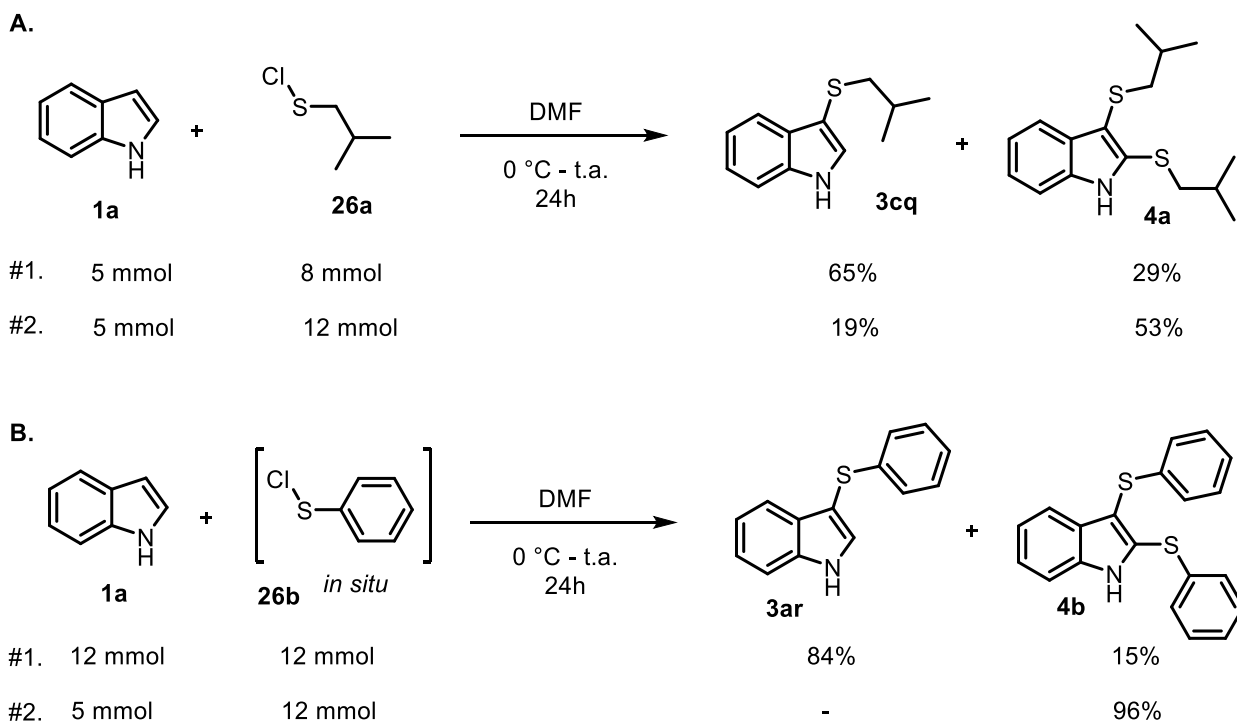
Esquema 38

2.3 Síntese de dissulfenilindóis

Aparentemente, a tioação da posição C2 do indol para preparar 2,3-dissulfenilindóis é conhecida desde 1954, mas não foi possível ter acesso à referida publicação. Uma das primeiras referências à preparação de 2,3-dissulfenilindóis, que se tem acesso, é o trabalho publicado por Anzai em 1979.⁶⁴ Neste trabalho, o autor reagiu o indol **1a** com cloretos de sulfenila alifáticos **26**, obtendo uma mistura dos produtos 3-sulfenilindóis **3cq** e 2,3-dissulfenilindóis **4a**, cuja proporção dependia da quantidade de reagente **26** utilizado (Esquema 39, A). Quando a proporção de **1a** e **26a** foi de 1:1,6, o produto de monossulfenilação **3cq** foi obtido em 65% de rendimento, junto com o produto de dupla sulfenilação **4a** (29%), o que é plausível, em razão da estequiometria utilizada (Esquema 39A, #1). No entanto, ao ser utilizada uma relação **1a:26a** de 1:2,4, o produto dissulfenilado **4a** foi obtido majoritariamente (53%), juntamente com 19% do monossulfenilado **3cq** (Esquema 39A, #2). Quando se utilizou cloreto de fenilsulfenila **26b**, observou-se aumento tanto na seletividade quanto no rendimento da reação, com o 3-fenilsulfenilindol **3ar** sendo obtido em 84% de

⁶⁴ Anzai, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 567.

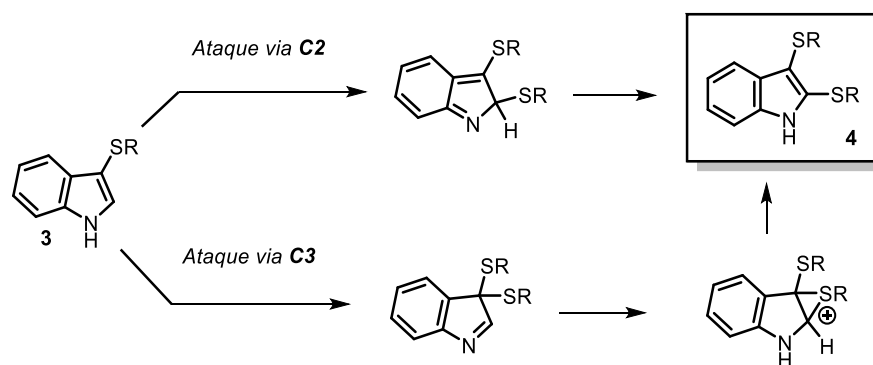
rendimento partindo de quantidades estequiométricas de **1a** e **26b** (Esquema 39B, #1). Ao utilizar excesso de PhSCl **26b** (2,4 equiv.), o único produto obtido foi o 2,3-difenilsulfenilindol **4b**, em 96% de rendimento (Esquema 39B, #2).



Esquema 39

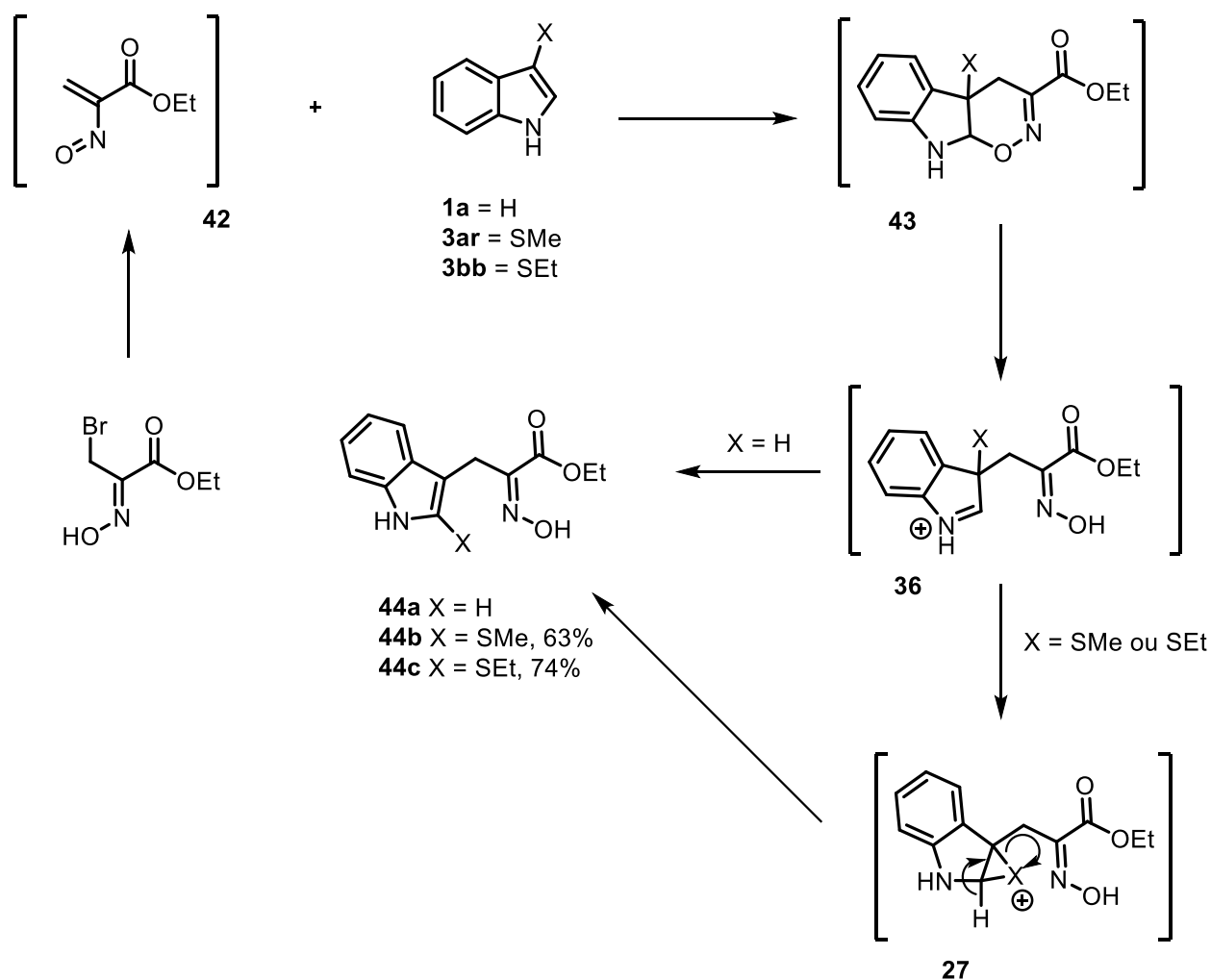
Embora a síntese de 2,3-dissulfenilindóis **4** fosse conhecida, se acreditava inicialmente que a adição do segundo grupo organo enxofre ocorria via um ataque nucleofílico pela posição C2 do indol, assim como acontece para C3. Em 1984, porém, o grupo de Ottenheijm⁶⁵ apresentou indícios de que um grupamento organo enxofre poderia estar migrando da posição C3 para C2, o que seria um rearranjo até então desconhecido, levantando assim novas questões sobre o mecanismo para síntese dos derivados **4** (Esquema 40).

⁶⁵ Plate, R.; Ottenheijm, H. C. J.; Nivard, R. J. F. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 540.



Esquema 40

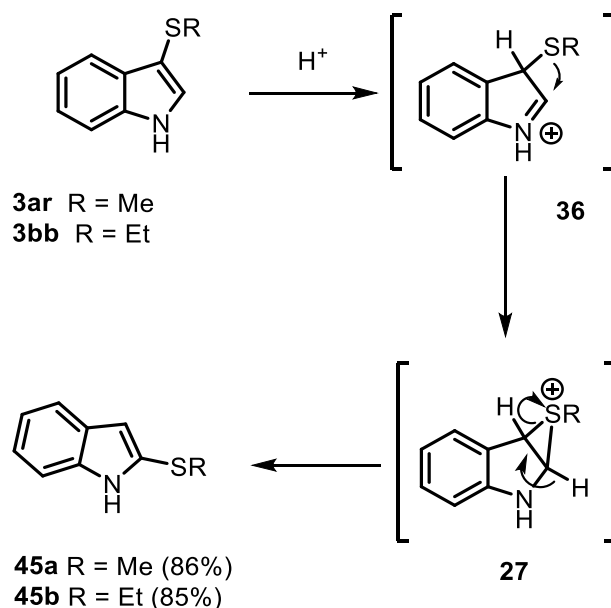
Os autores estavam estudando a síntese de derivados da *N*-hidroxitriptofanos **44**, utilizados como intermediários na síntese de produtos naturais. A partir da nitro olefina **42**, gerada *in situ*, foi realizada uma cicloadição na dupla ligação C3=C2 do indol **1a** resultando no ciclo de 6 membros **43** que, após abertura do anel e rearomatização, levou ao produto **44a**. No entanto, quando 3-tioindóis **3ar** e **3bb** foram utilizados na etapa de cicloadição, o que se observou ao final da reação foram os produtos **44b** e **44c**, nos quais os grupamentos organoenxofre, ao invés de serem eliminados restaurando a aromaticidade do núcleo indólico, estavam na posição C2 do indol. Os autores propuseram um mecanismo na qual o intermediário **36** passaria por um novo intermediário epissulfônio **27**, que colapsaria rearomatizando o núcleo indólico. Essa foi a primeira evidência descrita do rearranjo C3 para C2 no indol (Esquema 41).



Esquema 41

Dois anos mais tarde, em 1986, Ottenheijm retorna com o artigo que teve como título "Síntese de 2-(alquiltio)indóis", trazendo mais evidências sobre a migração do grupo organoenxofre de C3 para C2 no indol.⁶⁶ Os autores relataram a reação de **3ar** e **3bb** com TFA em DCM, na qual os produtos **45a** e **45b** foram obtidos com 86 e 85% de rendimento respectivamente após vários dias de reação. Quando a reação foi realizada sem solvente, ela levou cerca de 2h para se completar. Cabe destacar que não foi observada a presença dos materiais de partida **3ar** ou **3bb** após o tratamento ácido (Esquema 42).

⁶⁶ Plate, R.; Ottenheijm, H. C. J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4511.



Esquema 42

Hamel e Prévile descreveram, em 1996, uma contribuição importante nos estudos do rearranjo (segunda sulfenilação)⁶⁷ descoberto por Ottenheijm. Para elucidar o mecanismo, os autores realizaram a reação para a segunda sulfenilação com diferentes cloretos de sulfenila **26**, uma vez que até então apenas 2,3-indóis dissubstituídos com grupamentos organoenxofre idênticos haviam sido sintetizados. Foram realizados três estudos envolvendo 4 grupamentos diferentes, $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ (grupamento "neutro" rico em elétron), CH_3S (grupo "neutro" pobre em elétron), $p\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{S}$ (grupo com alta densidade eletrônica) e $p\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$ (grupo com baixa densidade eletrônica). Cada caso está discutido abaixo:

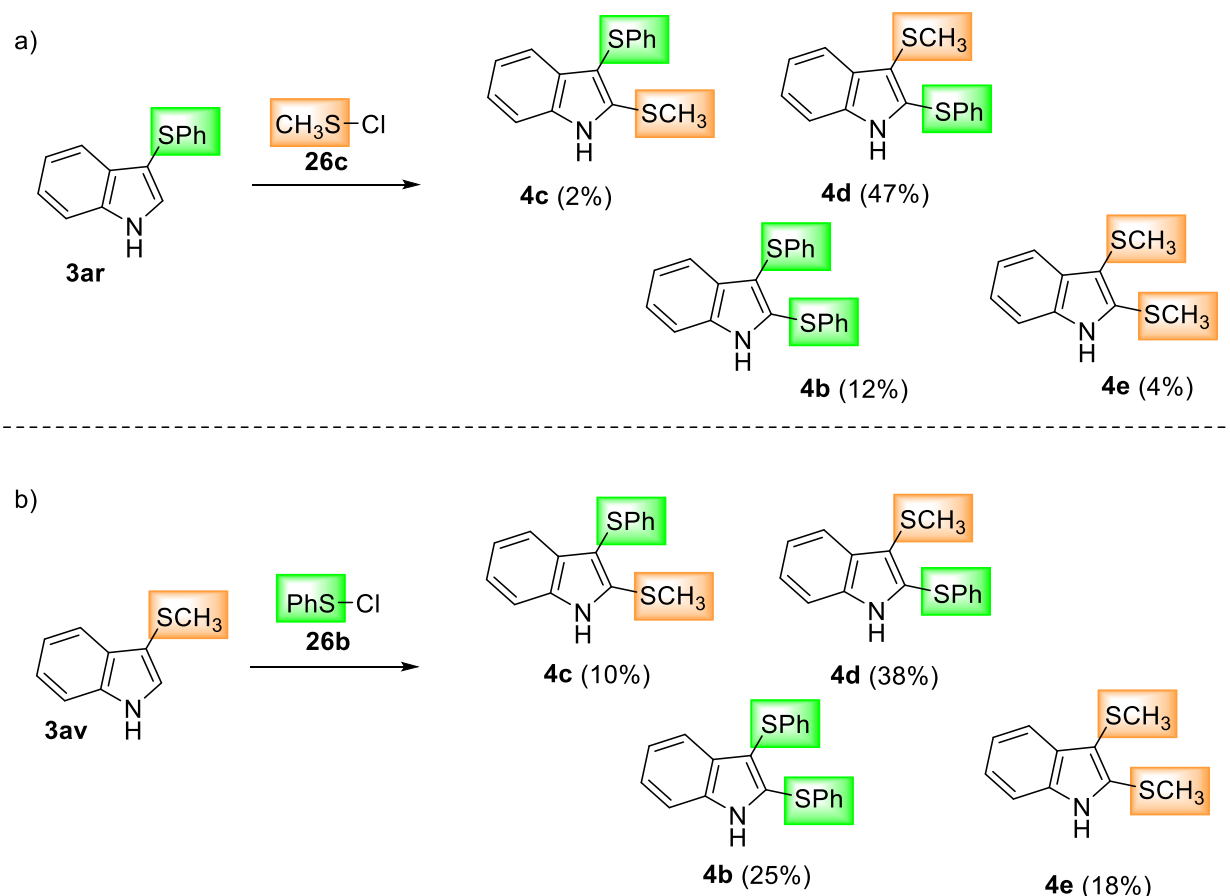
Estudo 1: Metila vs. Fenila (Esquema 43)

Do material de partida **3ar**, 35% foi recuperado e 4 novos produtos foram identificados (Esquema 43a). Caso o ataque do indol ao CH_3SCl ocorresse pela posição C2, o produto esperado seria **4c**; entretanto, este foi obtido em apenas 2%, ao passo que **4d**, com o grupamento tiofenila não mais em C3, mas em C2, foi obtido em 47% de rendimento. Os produtos de dissulfenilação com substituintes idênticos (**4b** e **4e**) foram obtidos em 12 e 4% de rendimento, respectivamente. Estes podem ser explicados pela formação de indóis 2,3,3-trissubstituídos, oriundos da reação entre os indóis dissubstituídos **4c** e **4d** com o cloreto de sulfenila **26**. Posteriormente, um dos

⁶⁷ Hamel, P.; Prévile, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1573.

dois grupos é eliminado, o que é impulsionado pela restauração da aromaticidade do indol.

Quando os materiais de partida utilizados foram **3av**, contendo o grupo CH₃S em C3 e C₆H₅SCl como eletrófilo (Esquema 43b), o principal produto obtido foi novamente **4d** (38%), além do produto de rearranjo **4c**, isolado em 10% de rendimento.

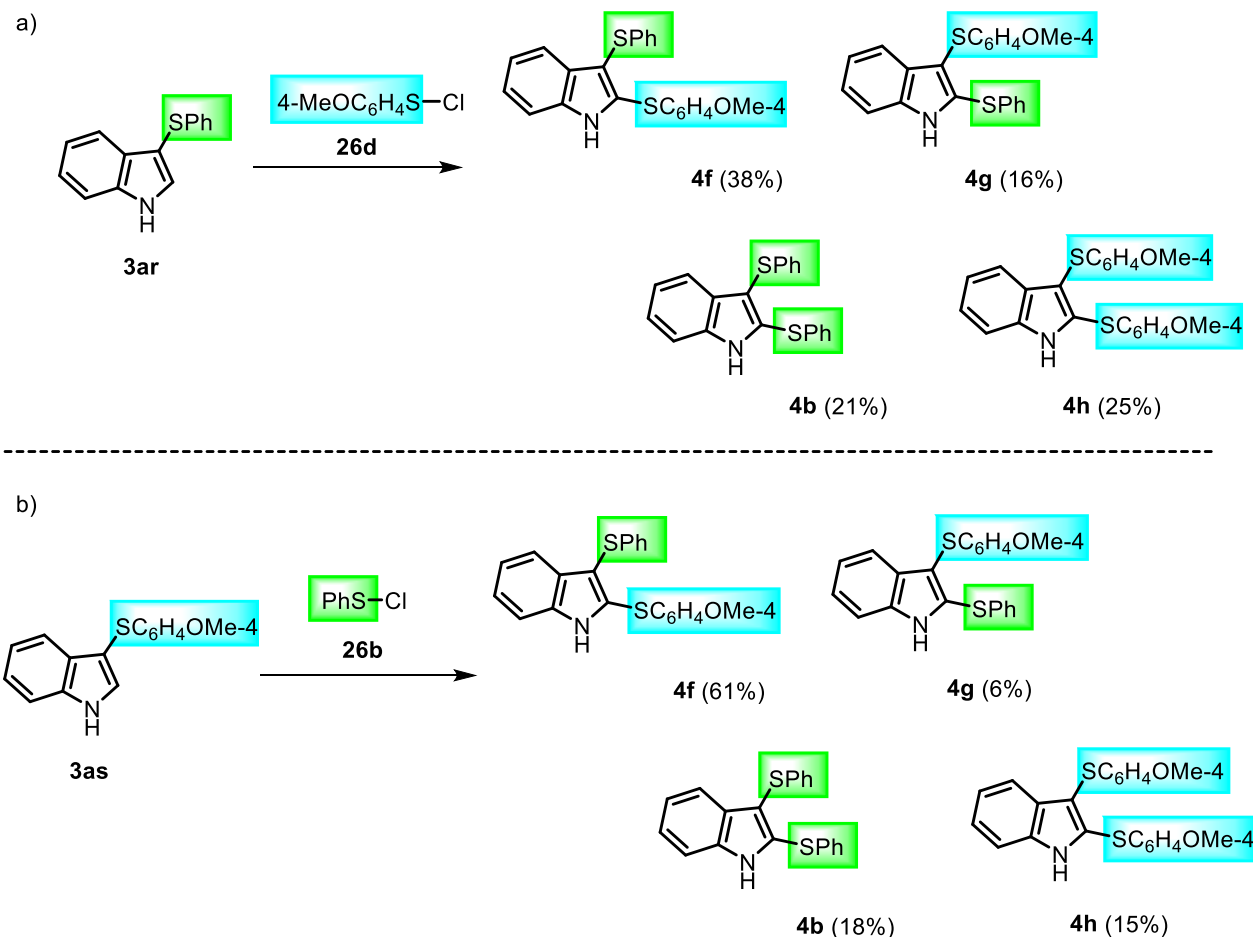


Esquema 43

Estudo 2: Fenila vs. 4-Metoxifenila (Esquema 44)

O estudo iniciou com a reação de **3ar** com o cloreto carregando o grupamento 4-metoxifenila **26d** (Esquema 44a). Como é possível observar, o produto **4g**, oriundo de rearranjo, foi isolado em 16%, enquanto que **4f** (sem rearranjo) com 38% de rendimento, o que reforçaria tese por ataque pela posição C2. Os produtos com substituintes idênticos (**4b** e **4h**) foram obtidos em quantidades um pouco mais elevadas, de 21 e 25% respectivamente. Por outro lado, o estudo inverso, i.e., partindo de **3as** e utilizando C₆H₅SCl como eletrófilo (Esquema 44b), levou a um rendimento de

61% em favor do produto de rearranjo **4f**, ao passo que o produto **4g** foi observado em apenas 6%.

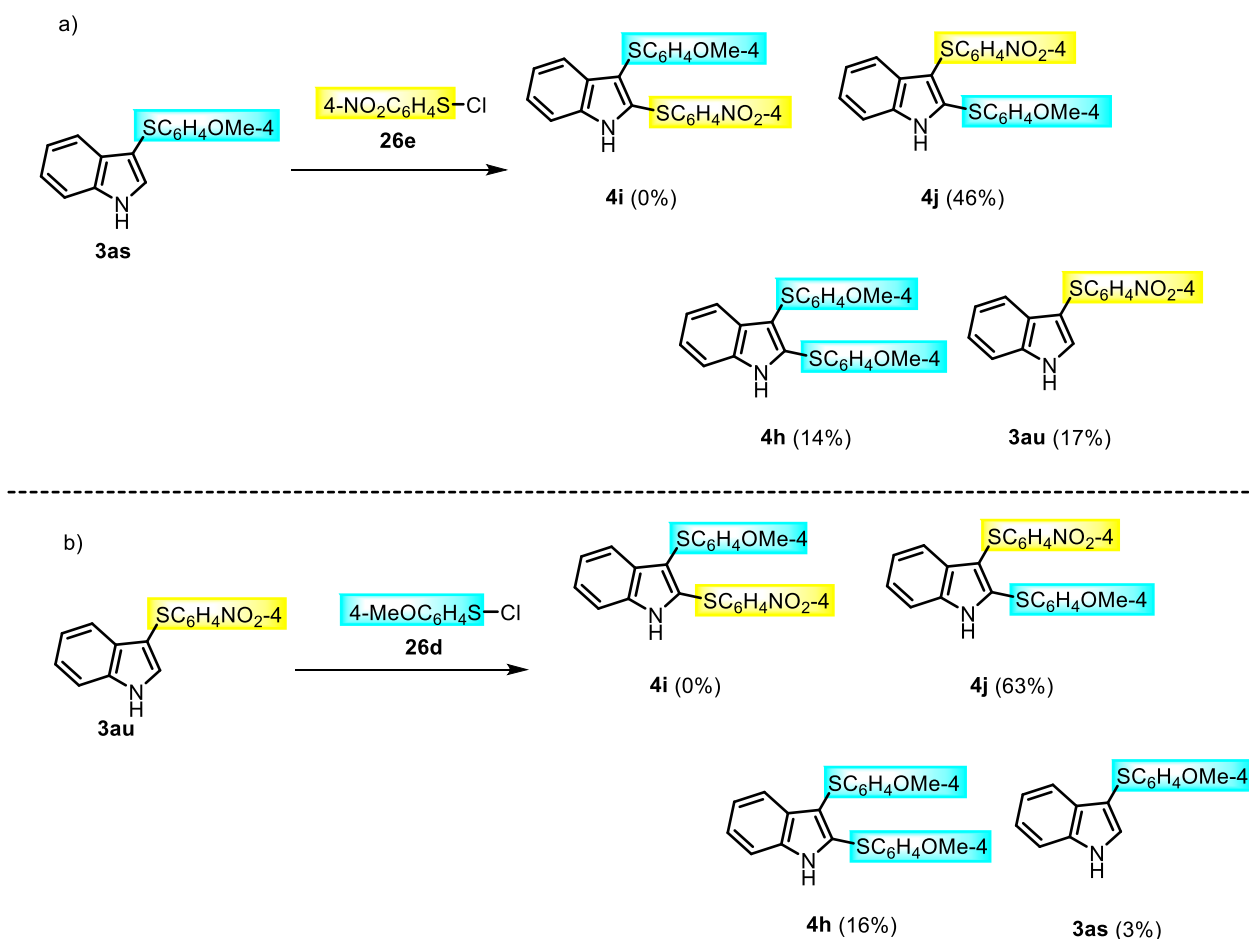


Esquema 44

Estudo 3: 4-Metoxifenila vs. 4-Nitrofenila (Esquema 45)

Quando **3as** reagiu com o cloreto de 4-nitrofenilsulfenil **26e**, o produto de migração do grupamento *p*MeOC₆H₄S de C3 para C2 (**4j**) foi formado em 46% de rendimento, enquanto que a formação de **4i** não foi observada. A não formação de **4i** é um indicativo de que provavelmente não houve ataque a **26e** pela posição C2 e que, se atacado por C3, o grupamento nitro, por ser fortemente retirador de elétrons, não foi estável o suficiente para a formação do intermediário epissulfônio. Nesta reação, além dos produtos de 2,3-disubstituição esperados, também foi observada a formação do monossustituído **3au**, com o grupo *p*NO₂C₆H₄S na posição C3, em 17% de rendimento. Esta observação reforça a suspeita de ataques pela posição C3 do indol,

através da decomposição do intermediário 3,3-disubstituído. Quando a reação foi conduzida utilizando o indol **3au** e $p\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{SCl}$ como materiais de partida (Esquema 45B), o produto 2,3-disubstituído **4j**, proveniente da substituição com $p\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$ em C3 e migração do grupamento $p\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{S}$ para C2, foi obtido em 63% de rendimento.

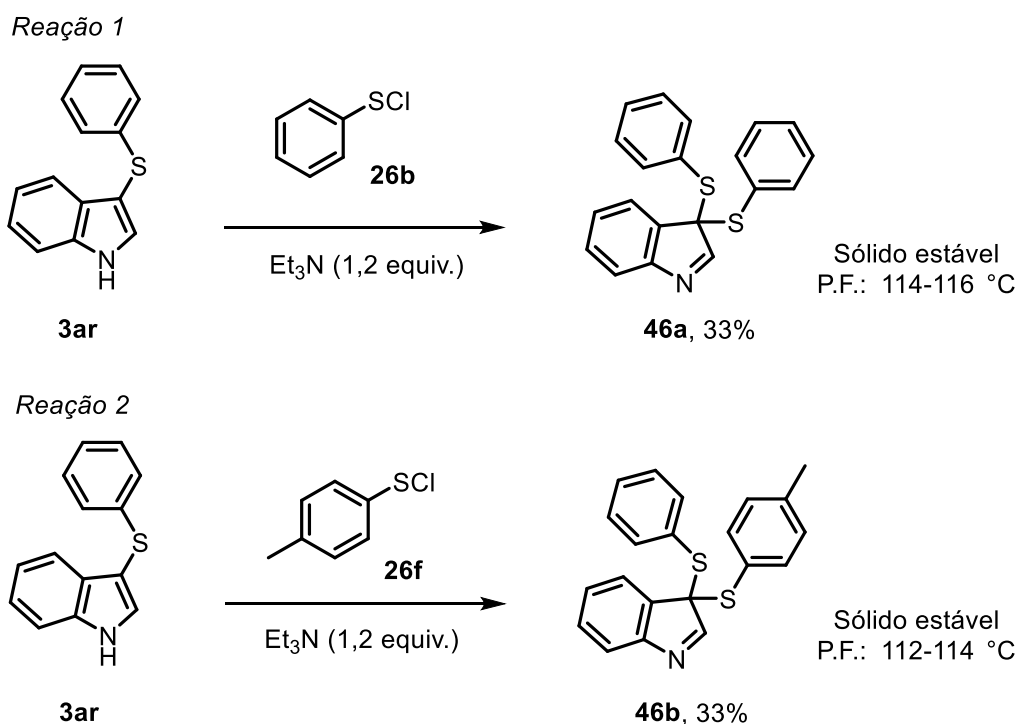


Esquema 45

Como uma conclusão para essa sequência de estudos, é possível inferir que grupos com alta densidade eletrônica têm uma maior probabilidade de migrar para a posição C2. Também é possível reforçar a premissa de que os ataques acontecem sempre pela posição C3, mesmo quando aquela posição já se encontra substituída por um grupamento organo enxofre.

O mecanismo proposto por Hamel e Prévile foi comprovado em 1997, quando Hamel isolou o intermediário necessário para a formação do composto 2,3-

disubstituído.⁶⁸ Em uma primeira reação-teste, **3ar** reagiu com 1 equiv. de $\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$ **26b** na presença de 1,2 equiv de trietilamina (Esquema 46). Segundo os autores, foi observada uma nova espécie por CCD, muito mais apolar que os materiais partida. O material foi então isolado como um sólido estável, com ponto de fusão de 114-116 °C, juntamente com 55% do material de partida recuperado e não se observou a formação do derivado 2,3-dissubstituído **4a**. As análises realizadas constataram a formação de **46a** com rendimento de 33% (Esquema 46, reação 1). Foi realizada uma segunda reação, utilizando como eletrófilo $p\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$ **26f** (Esquema 46, reação 2), a qual permitiu a síntese do derivado 3,3-dissubstituído **46b**, com dois grupos organoenxofre diferentes, em 27% de rendimento.

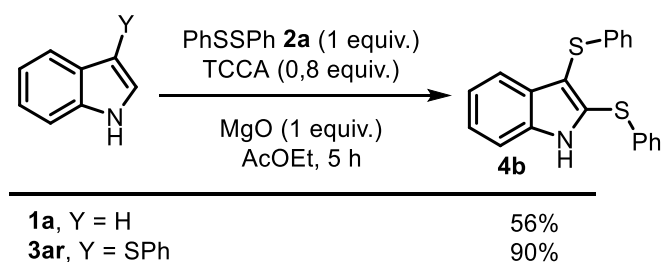


Esquema 46

Desde os trabalhos seminais de Hamel, apenas dois grupos promoveram a síntese controlada de 2,3-diorganossulfenilindóis. Silveira e col.²¹ relataram em 2012 a preparação de um único exemplo, **4b**, que foi obtido em 56% de rendimento a partir da reação entre indol **1a** e dissulfeto de difenila **2a**, na presença de TCCA (0,8 equiv.) e MgO (1 equiv.) durante 5 h de reação (Esquema 47). Quando o material de partida foi o

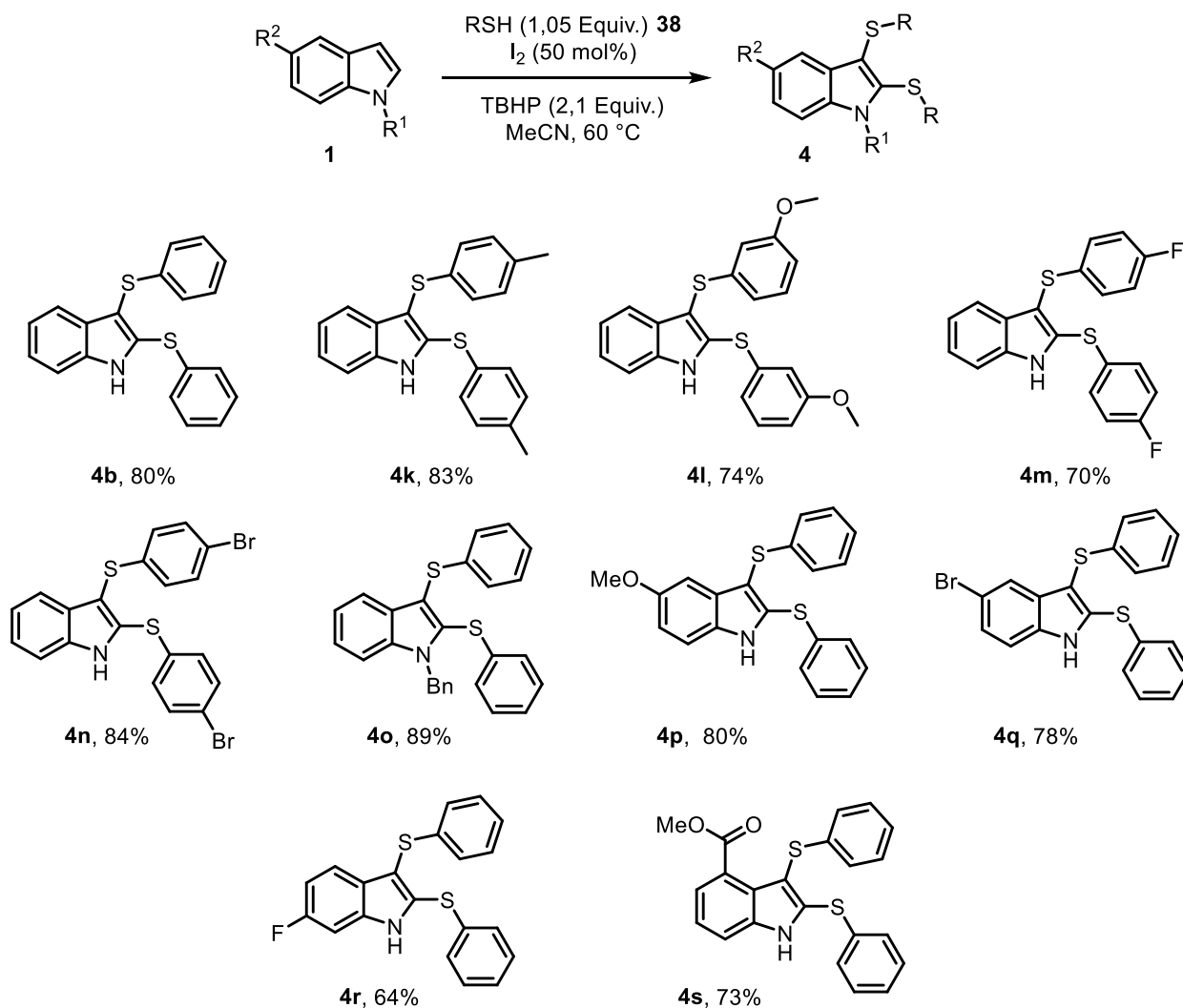
⁶⁸ Hamel, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8473.

3-fenilsulfenilindol **3ar**, o esperado produto dissustituído foi obtido em 90% de rendimento.



Esquema 47

Recentemente, Wang sintetizou uma série de indóis 2,3-dissustituídos,⁵⁷ a partir de indóis **1** e tióis **38**, utilizando 50 mol% de I_2 , TBHP (2,1 equiv.) em acetonitrila a 60°C. Foram obtidos 10 compostos diferentes em bons rendimentos, com tempos reacionais de 30 a 90 min (Esquema 48).



Esquema 48

3. REVISÃO DA LITERATURA - Parte II

A seguir será apresentada uma breve revisão sobre a aplicação de SmI_2 em síntese orgânica, com foco nas reações de redução. Note que esta revisão não tem o intuito de esgotar nenhum dos temas propostos; apenas demonstrar os estudos que até então foram realizados, servindo assim como base para que o leitor possa se situar com relação à importância deste trabalho.

3.1 Diiodeto de samário (SmI_2)

O elemento químico samário, com número atômico 62, é encontrado na tabela periódica no bloco f, sexto período, na família dos lantanídeos, também conhecidos como terras raras. Descoberto em 1879, seu nome deriva do mineral do qual foi primeiramente isolado, a samarskita.⁶⁹

SmI_2 é disponível comercialmente e geralmente encontrado como uma solução 0.1 M em THF.⁷⁰ Ele também pode ser facilmente preparado e, embora seja sensível ao oxigênio molecular, ele pode ser manipulado utilizando atmosfera inerte. De configuração eletrônica $[\text{Xe}] 4f^6 6s^2$, o samário apresenta como estados de oxidação mais estáveis +3 e +2 e como ele é comercializado na forma de $\text{Sm}(\text{II})$, a entrega do último elétron faz dele um potente redutor em reações do tipo *single-electron transfer* (SET). SmI_2 apresenta um potencial de oxi-redução de -1,41 V em solução em THF e, interessantemente, esse potencial pode ser manipulado através do uso de aditivos. Um dos mais conhecidos é HMPA (hexametilfosforoamida) que, se utilizado em 4 equiv., aumenta o potencial para -1,79 V. Esse efeito também é observado na presença de álcoois ou água, e com 500 equiv. desse, pode-se chegar a -1,9 V.⁷¹ A título de comparação, o potencial de redução do metal lítio é de aproximadamente -3,05 V.⁷² É descrito que $\text{Sm}(\text{II})$ em solução existe na forma heptacoordenada com cinco moléculas de THF em equatorial, ligadas pelo átomo de oxigênio devido a sua natureza oxofílica, enquanto que os dois iodetos permanecem em axial. No entanto, o número de

⁶⁹ <http://www.rsc.org/periodic-table/element/62/samarium> Acessado em 19.04.17

⁷⁰ <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/347116?lang=pt®ion=BR> Acessado em 19.04.17

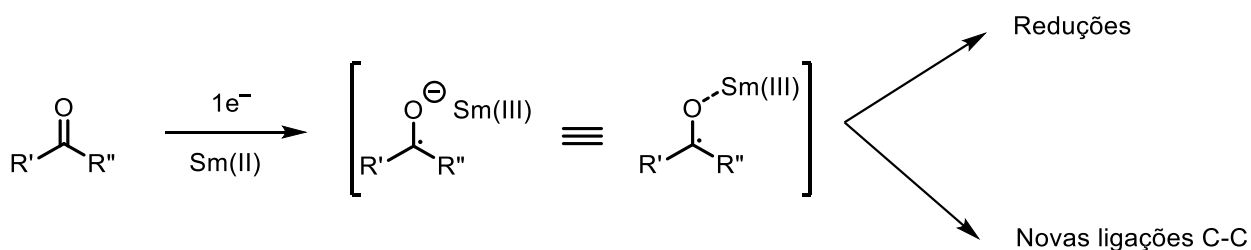
⁷¹ Procter, D. J.; Flowers, R. A., II; Skrydstrup, T. Organic Synthesis using Samarium Diiodide: A Practical Guide; RSC Publishing: Cambridge, 2010.

⁷² Atkins, P. Inorganic Chemistry (5th Edition). W. H. Freeman and Company: New York, 2010.

coordenação e a geometria são altamente dependentes dos ligantes envolvidos. Essa mesma natureza oxofílica do Sm central também é benéfica, pois geralmente resulta em grandes níveis de diastereosseletividade, observado nas reações de que participa.⁷⁴

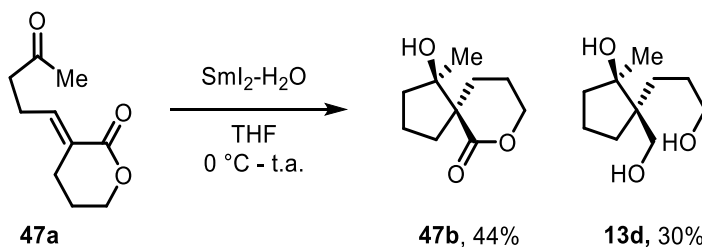
3.1.1 Diiodeto de samário (SmI_2) como agente redutor

Desde a sua inserção em 1977 por Kagan,⁷³ SmI_2 se tornou um dos mais importantes agentes redutores em química orgânica sintética. Embora a redução de aldeídos e cetonas fosse o "carro chefe" da química de samário, os radicais formados também podiam ser utilizados na formação de novas ligações C-C, como por exemplo nas reações do tipo pinacol (Esquema 49).⁷⁴



Esquema 49

Nos estudos conduzidos por Kagan, foi observado que ácidos carboxílicos e derivados não poderiam ser reduzidos por SmI_2 , observação essa que foi amplamente aceita pela comunidade científica por mais de duas décadas. Em 2003, entretanto, o grupo do Prof. Procter observou, durante estudos de espirociclicações, a redução da δ -lactona **47a**, que foi responsável pela formação do diol **13d** em 30% de rendimento utilizando água como aditivo (Esquema 50).⁷⁵ Estudos mais detalhados foram realizados anos mais tarde e serão abordados ainda neste capítulo.



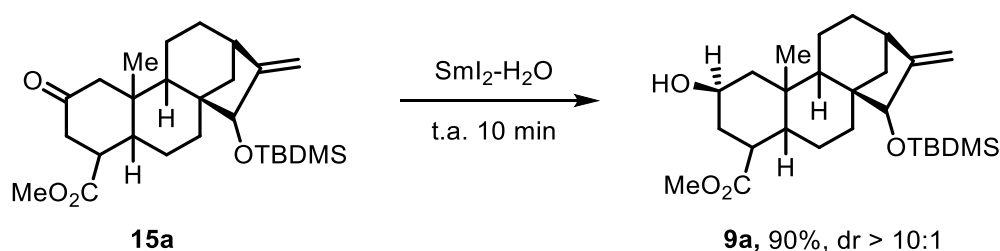
Esquema 50

⁷³ (a) Namy, J. L.; Girard, P.; H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 5. (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693.

⁷⁴ Szostak, M.; Fazakerley, N. J.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5959.

⁷⁵ Hutton, T. K.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4811.

Contudo, essa não fora a primeira vez que água e SmI_2 dividiam um mesmo sistema. Em 1987, Currant utilizou água como fonte prótica na redução diastereosseletiva da cetona **15a** na síntese total do atractiligenina.⁷⁶ O sistema formado por água e SmI_2 resultou na formação do álcool **9a** com 90% de rendimento à temperatura ambiente após 10 min de reação, com alta diastereosseletividade (Esquema 51).

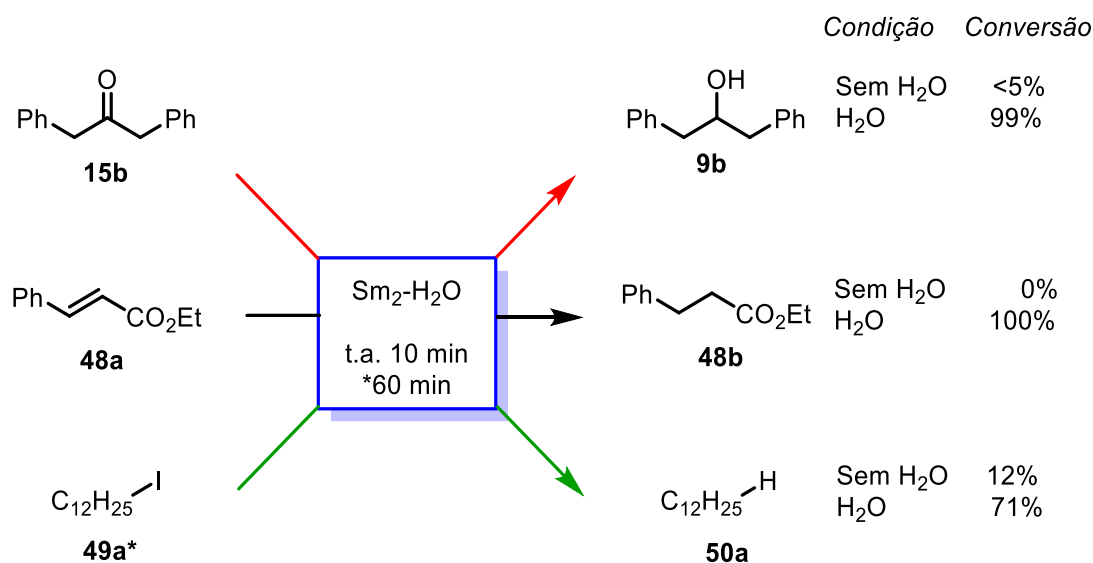


Esquema 51

Posteriormente, em 1993, Curran⁷⁷ reportou que em sua reação a água não somente estaria atuando como fonte prótica, mas também apresentou indícios de que estaria acelerando a redução de vários grupos funcionais que eram tipicamente resistentes ao SmI_2 (Esquema 52). Como foi o caso do álcool **9b** oriundo da cetona **15b**, que foi obtido após 10 min em 99% de conversão em água. Um resultado semelhante foi observado para a redução seletiva da dupla do éster α,β -insaturado (**48a**→**48b**). Cabe destacar que ambos os resultados foram bem inferiores quando realizados em meio não aquoso. O iodeto alquílico **49a** foi reduzido a dodecano em 72% de rendimento, contra 12% sem adição de água. Ainda cabe destacar que os resultados observados em água são muito similares aos obtidos na presença de HMPA, tornando-a um possível substituto.

⁷⁶ Singh, A. K.; Bakshi, R. K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6187.

⁷⁷ Hasegawa, E.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008.



Esquema 52

3.2 Diiodeto de samário (SmI₂) na redução de ácidos carboxílicos

Em 2012, Procter e col. publicaram o primeiro método para a redução de ácidos carboxílicos não ativados **51**.⁷⁸ Durante a otimização da reação, os autores observaram que a presença de aminas, como a trietilamina, aumentava o poder de redução do sistema, como pode ser observado na Tabela 1. Quando a reação ocorreu na ausência de água ou de amina, a reação não foi efetiva e conversões abaixo de 5% foram observadas, mesmo após 18h de reação (Tabela 1, linhas 1 e 2). Procurando aumentar o poder de redução do Sm, uma quantidade maior de água foi utilizada, entretanto esse processo também não se mostrou eficaz (Tabela 1, linha 3). Já quando água e trietilamina foram utilizadas na proporção de 1:1 (18 equiv.), após o tempo reacional de 2h o produto de redução foi obtido com 99% de conversão. O estudo ainda mostrou que diferentes aminas podem ser utilizadas em substituição à Et₃N com resultados competitivos. Por outro lado, fontes próticas diferentes da água foram responsáveis pela queda de rendimento na casa de 45-80 pontos percentuais aproximadamente.

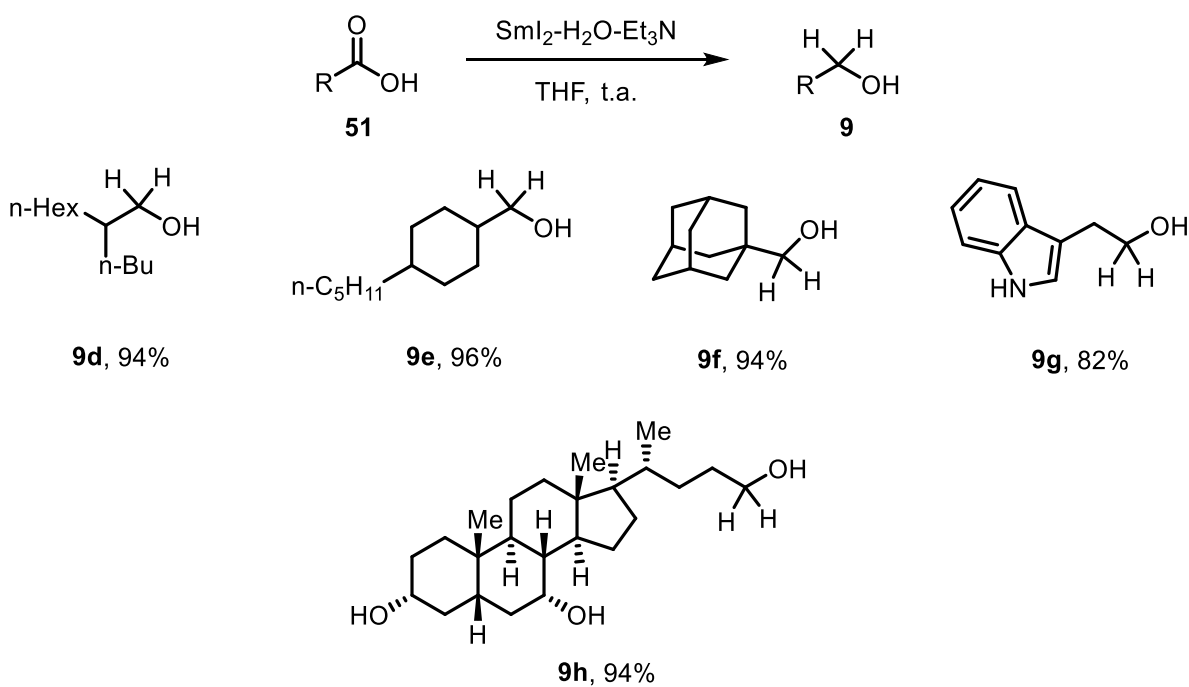
⁷⁸ Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 840.

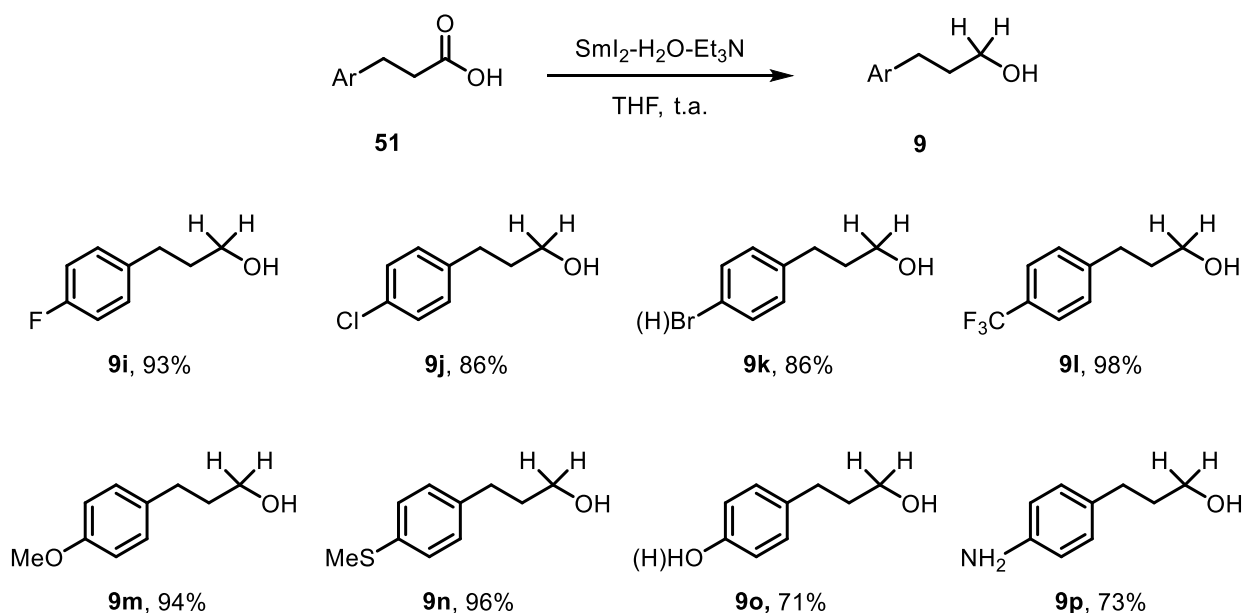
Tabela 1: Otimização das condições reacionais.

51a **9c**

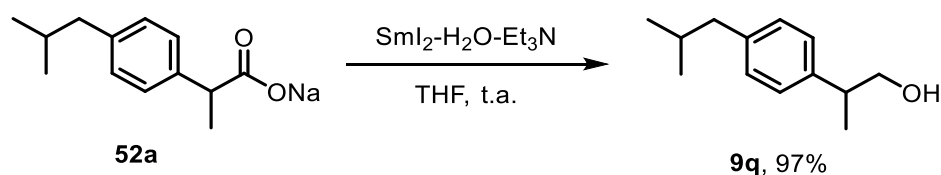
Linha	H ₂ O (equiv)	Et ₃ N (Equiv.)	Tempo(h)	Conv. (%)
1	-	18	18	<5
2	18	-	18	<5
3	800	-	18	<5
4	18	18	2	99

O método foi aplicado a uma variedade de ácidos carboxílicos **51** e se mostrou bastante geral, com ácidos carboxílicos contendo grupos estericamente impedidos na posição α , foi gerado o respectivo álcool **9d** em 94% de rendimento. Resultados semelhantes foram obtidos partindo de ácidos alifáticos, cíclicos, derivados indólicos e mesmo substratos complexos, como **9h**, que também foi isolado em 94% de rendimento (Esquema 53). Os autores testaram o efeito do substituinte no anel aromático afastado no grupo funcional a ser reduzido em três ligações, e como esperado não houve efeito significativo na reação, com exceção do composto **9k** obtido com 86%, no qual foi observada a debromação por completo (Esquema 54).

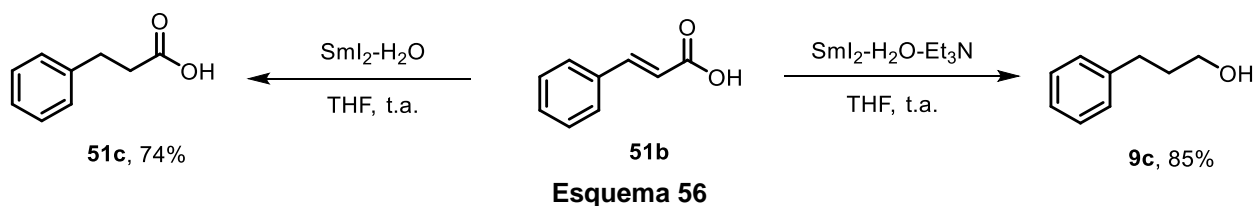
**Esquema 53**



Também foi possível realizar a redução do sal sódico do ibuprofeno, levando ao álcool **9q** obtido em 97% de rendimento (Esquema 55).

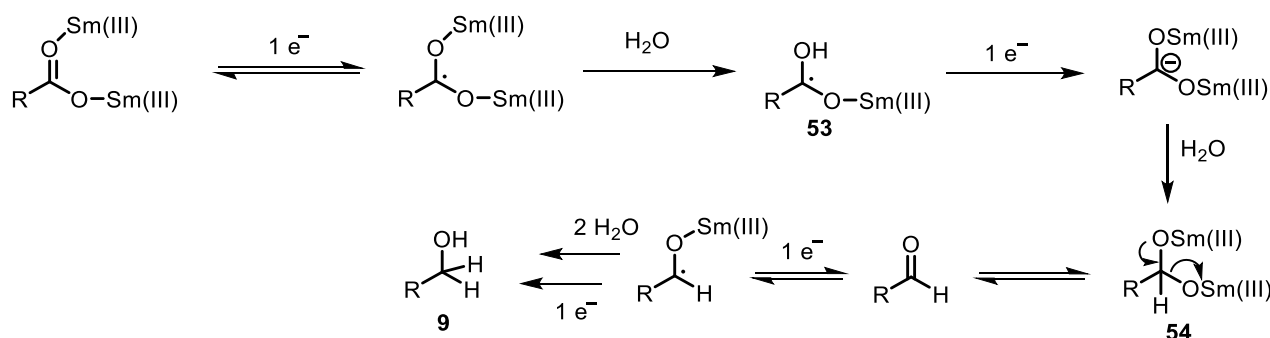


Ao contrário da metodologia apresentada por Concellon e col.,⁷⁹ que utilizando-se da condição de $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$ obtiveram a redução seletiva da dupla ligação do ácido α,β -insaturado em **51c** no ano de 2002, já, a presença de Et_3N permitiu a total redução de ambos os grupos (**9c**). Abrindo desta forma a possibilidade para reduções seletivas utilizando samário (Esquema 56).



⁷⁹ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H. *Chem. -Eur. J.* **2002**, 8, 4493.

Com relação ao mecanismo para a primeira redução, acredita-se que inicialmente haja formação de interações oxigênio-Sm(II), devido ao caráter oxofílico do átomo de samário já comentado anteriormente, ocorrendo a primeira SET seguida de protonação levando a espécie **53**, posteriormente após uma segunda SET é formado o carbânion que é protonado pela água mais um vez. A eliminação de uma porção -OSm(III) de **54** leva ao aldeído que pode novamente sofrer o processo de redução ao álcool primário correspondente **9** (Esquema 57).



Esquema 57

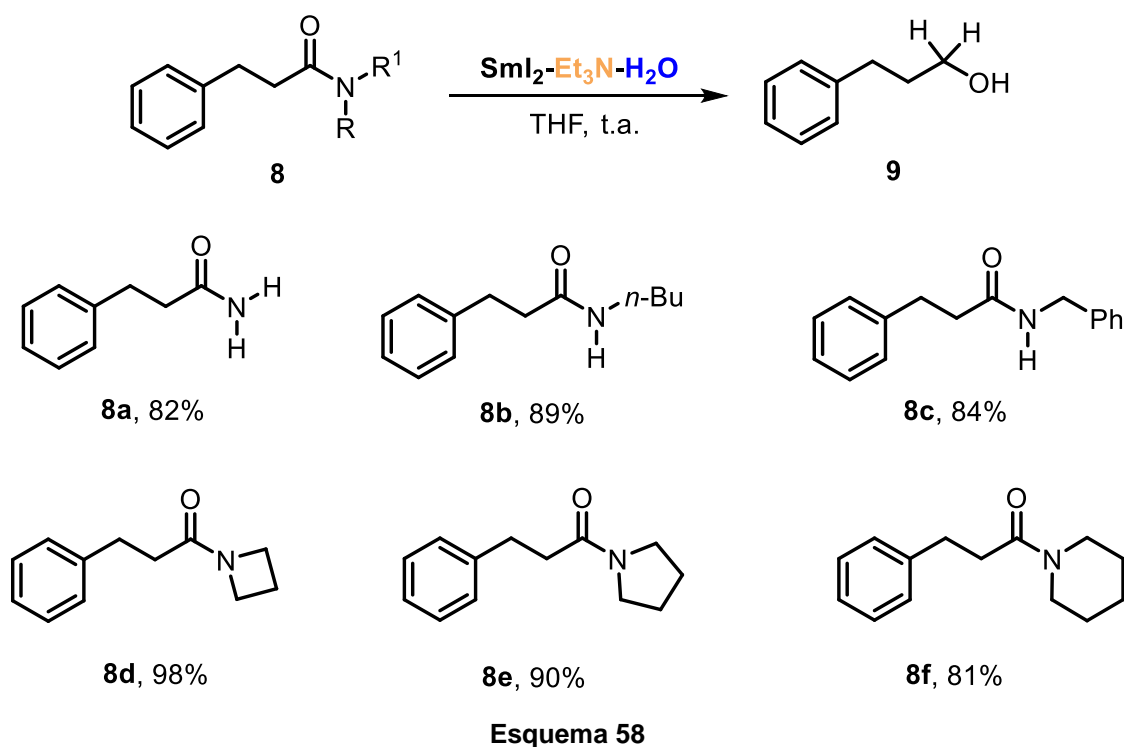
3.3 Diiodeto de samário (SmI_2) na redução de amidas.

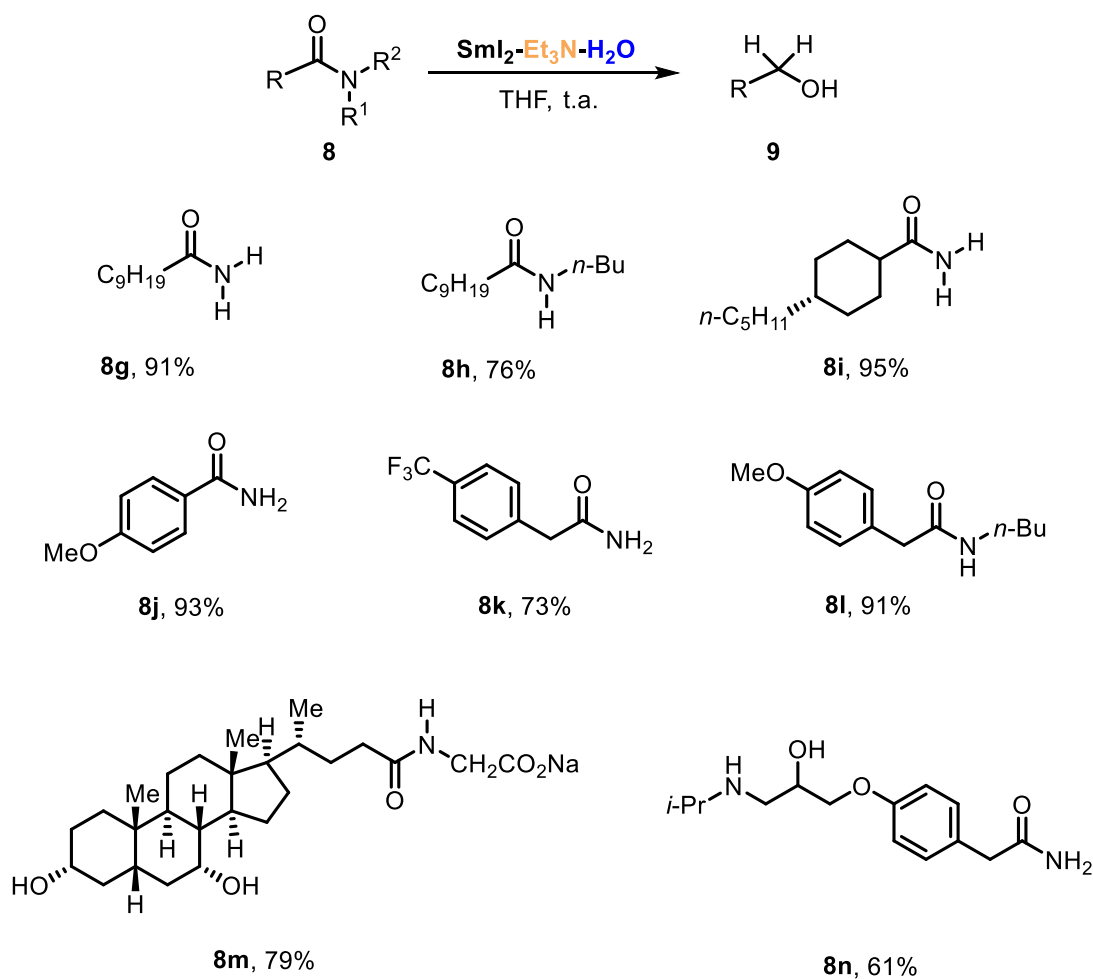
Em 2014, Szostak e Procter utilizaram a mesma combinação $SmI_2/H_2O/Et_3N$ na primeira redução quimiosseletiva de amidas para obtenção de álcoois.³⁷ O método desenvolvido teve como intenção substituir o até então método clássico, que utiliza hidretos metálicos como $LiEt_3BHe$ que é limitado a amidas aromáticas-*N,N*-dissubstituídas.⁸⁰ A redução de amidas secundárias/terciárias também pode ser feita empregando metais como Ru, sob condições drásticas de reação (100-110 °C, 10-50 atm de H_2).⁸¹ A metodologia empregada por Procter se mostrou eficaz para os mais diferentes derivados de amidas à temperatura ambiente, apresentando seletividade para clivagem C-N acima de 95%. Como é possível observar no Esquema 58, foram reduzidas amidas primárias **8a**, secundárias **8b,c** e terciárias **8d-f**. O tamanho do anel das amidas cíclicas influenciou na reação, com rendimentos diminuindo à medida que aumenta o tamanho do anel (**8d**→**f**) com valores de 98, 90 e 81%, respectivamente.

⁸⁰ Brown, H. C.; Kim, S. C. *Synthesis* **1977**, 635.

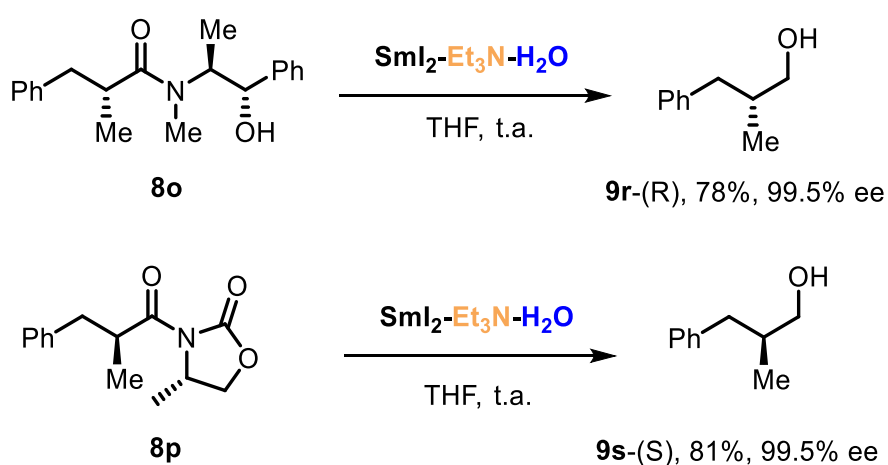
⁸¹ Balaraman, E.; Gnanaprakasam, B.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16756.

Mesmo amidas de maior complexidade estrutural foram passíveis de redução, como **8m-n** (Esquema 59). Foram testadas também amidas enantioenriquecidas, nas quais não foi identificada a perda do estereocentro após a redução (Esquema 60). Estudos-controlados foram realizadas pelo grupo, como '*radical clock fragmentation*', reação utilizando um derivado *trans*-ciclopropano, que comprovou a formação de um radical acila no carbono da amida (Esquema 61). Com a substituição de H₂O por D₂O, foi observado que a água é a responsável pelos átomos de hidrogênio na redução, sendo o produto final obtido em 89% de rendimento e 83% de incorporação do deutério. Já um estudo com ¹⁸O, mostrou que não houve incorporação do oxigênio da água no produto final em valores significativos (2.59% de incorporação de ¹⁸O), comprovando a efetiva redução do grupamento funcional amida.

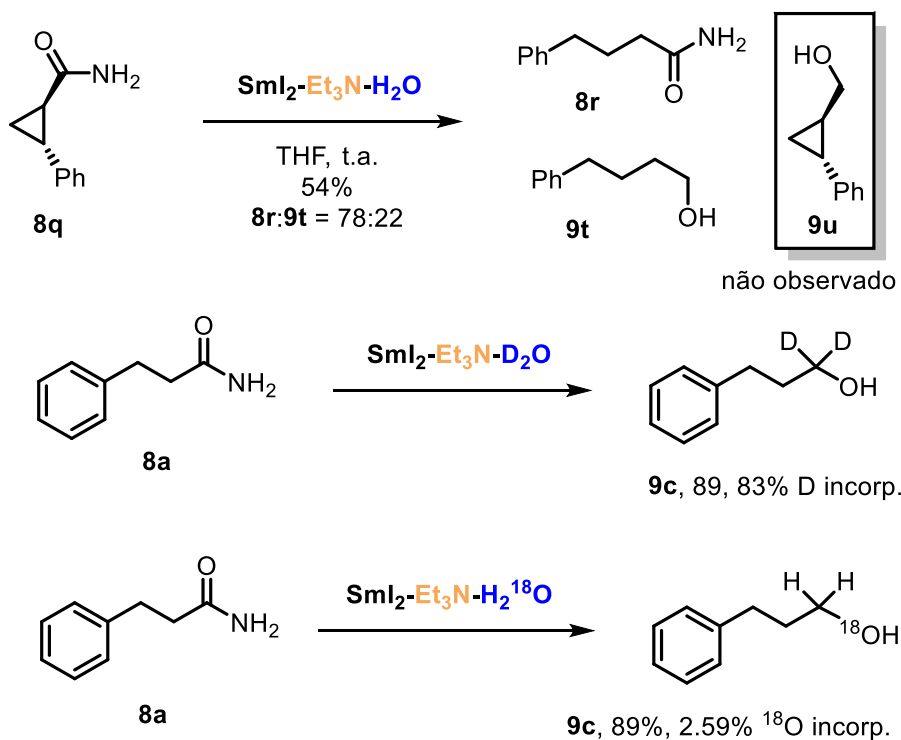




Esquema 59



Esquema 60



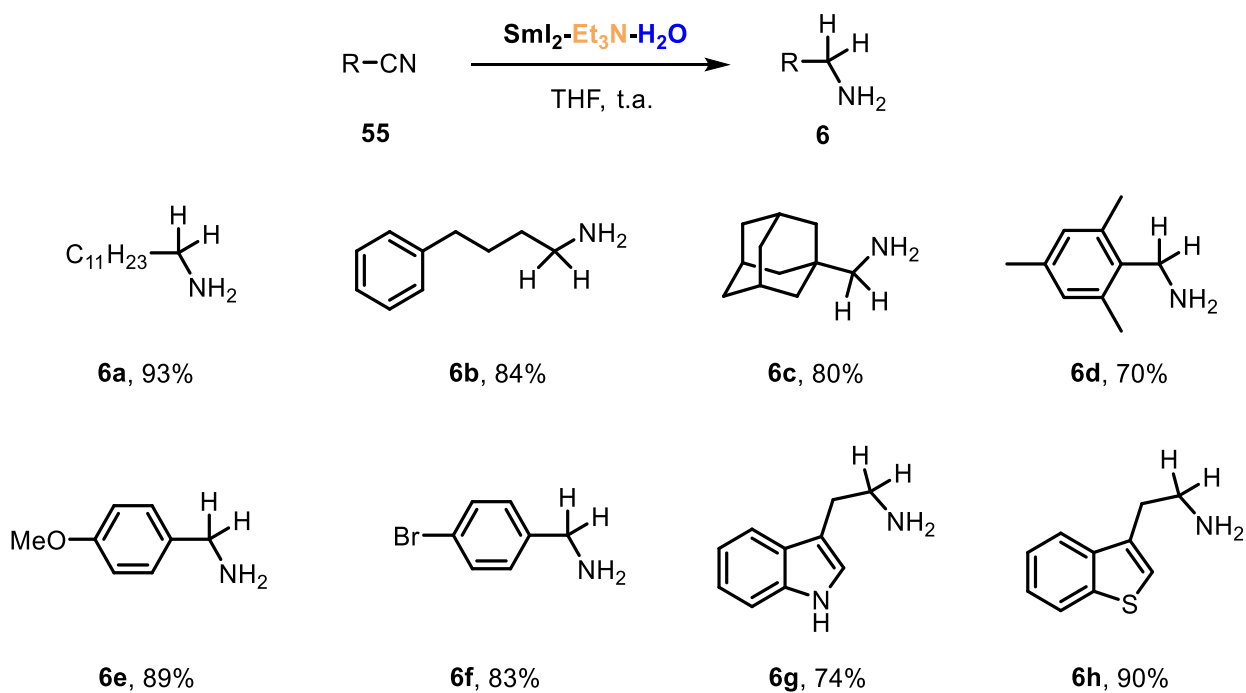
Esquema 61

3.4 Diiodeto de samário (SmI_2) na redução de nitrilas

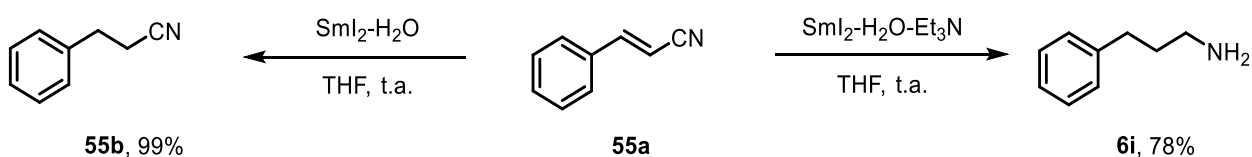
O sistema redutor baseado em $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ foi utilizado de maneira eficaz na síntese de aminas partindo de ciano compostos **55**.⁸² O método se mostrou bem geral, foram 18 exemplos no total e as respectivas aminas primárias foram obtidas com rendimentos de 70-98%. Nitrilas alifáticas ou aromáticas foram utilizadas com bons resultados, como em **6a** e **6e**. A redução também não se mostrou sensível a efeitos eletrônicos provenientes do anel aromático, como por exemplo **6e** contendo grupamento doador de elétrons -OMe e **6f** com retirador -Br na posição *para* (Esquema 62). Bons resultados também foram obtidos para derivados do indol e do tiofeno **6g-h**, isolados com rendimentos de 74 e 90% respectivamente. Mais uma vez pode-se observar os efeitos de aditivos como a Et_3N , que é responsável pelo aumento do poder de redução do sistema. Quando apenas $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$ foram utilizados na redução da nitrila α,β -insaturada **55a**, apenas a dupla ligação foi reduzida, levando ao produto **55b** com 99%. Diferentemente, quando Et_3N foi adicionada, a nitrila também foi reduzida levando à amina **6i** em 78% de rendimento (Esquema 63).

⁸² Szostak, M.; Sautier, B.; Spain, M.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1092.

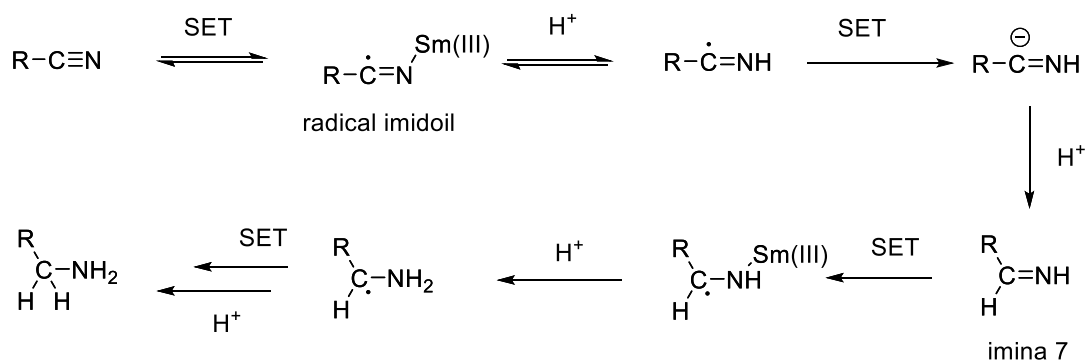
A partir de reações-controle, os autores propuseram um mecanismo que inicia com uma SET que leva ao radical imidoil com coordenação do Sm ao nitrogênio da nitrila. Posteriormente, uma série de protonações e SETs levam à amina desejada passando pela imina intermediária **7** (Esquema 64).



Esquema 62



Esquema 63

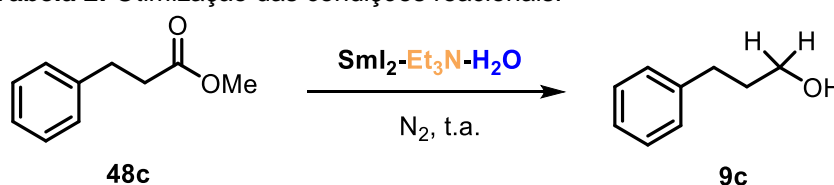


Esquema 64

3.5 Diiodeto de samário (SmI_2) na redução de ésteres

SmI_2 foi utilizado na redução de ésteres não ativados aos respectivos álcoois primários à temperatura ambiente,⁸³ uma alternativa frente ao uso de reagentes à base de metais reativos e pirofóricos, que elevam a periculosidade da reação. Os estudos de otimização da reação mostraram a necessidade de base no meio reacional (Tabela 2). Quando a reação foi realizada na ausência de água ou de Et_3N , os rendimentos foram abaixo de 5%. Em contra-partida, quando ambos estiveram presentes, o tempo reacional necessário para a completa redução do éster foi de apenas 5 min.

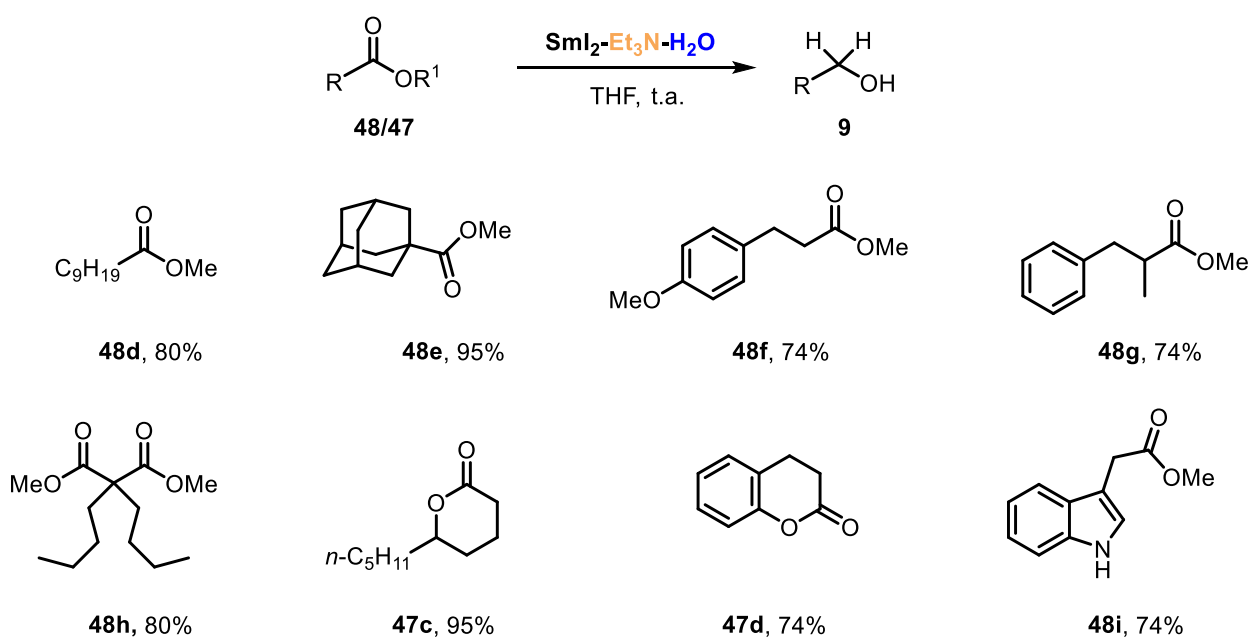
Tabela 2: Otimização das condições reacionais.



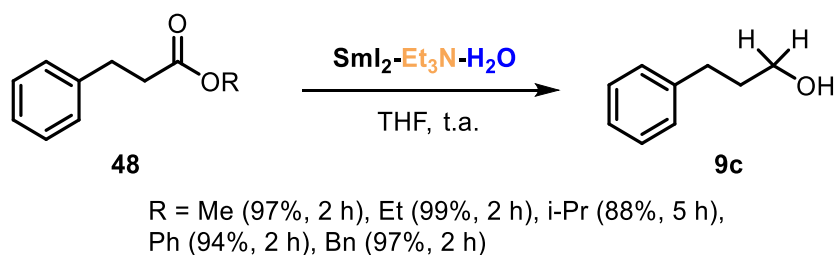
Linha	Et_3N (equiv)	H_2O (Equiv)	Tempo	Rend(%)
1	12	18	5 min	>95
2	-	18	72 h	<5
3	-	800	24 h	<5
4	12	-	24 h	5-7

A reação se mostrou geral para uma vasta série de ésteres, tanto primários (**48d**) como secundários (**48g**) e terciários (**48e**). O álcool derivado do éster estericamente impedido **48e**, foi isolado em 95% de rendimento, e derivados de lactonas **47c** e da cumarina **47d** também foram obtidos de forma satisfatória (Esquema 65). O mecanismo proposto é semelhante aos apresentados nas reações anteriores e consiste em 4 SETs, sendo duas necessárias para o aldeído correspondente e outras duas para o álcool, obviamente seguidas de etapas de protonação pela H_2O . Cabe destacar que mesmo ésteres contendo diferentes grupamentos R, como Et, ^iPr , Ph ou Bn, obtiveram altas taxas de redução, não sendo desta forma uma limitação à metodologia utilizada (Esquema 66).

⁸³ Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10254.



Esquema 65



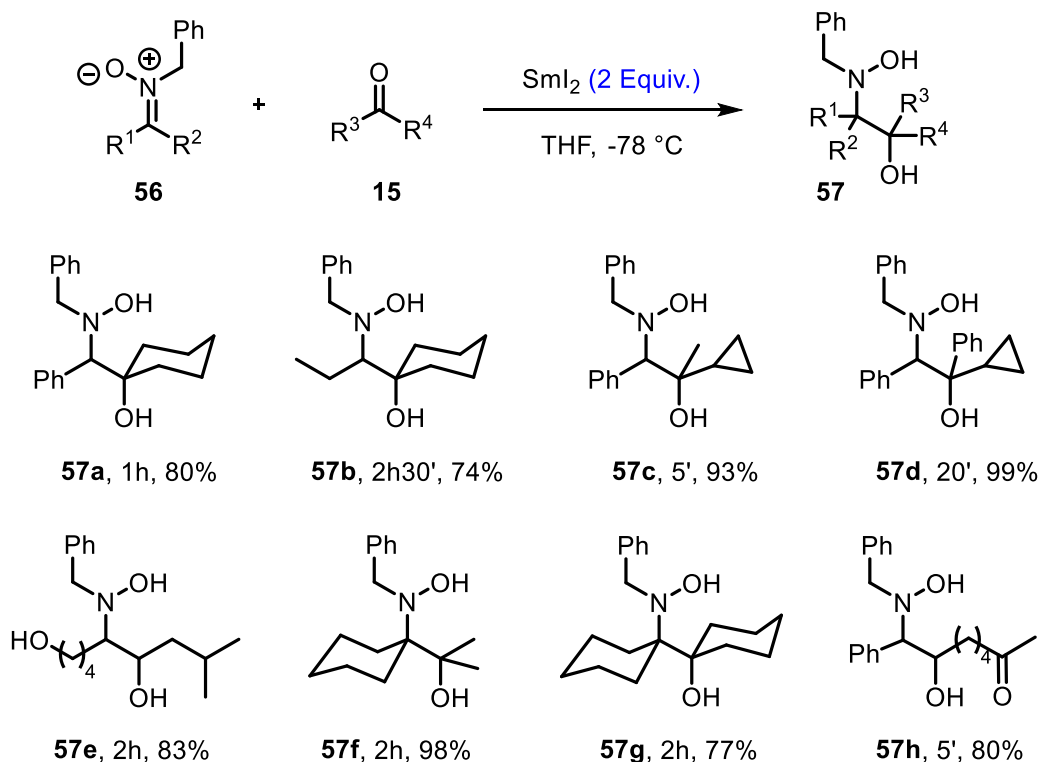
Esquema 66

3.6 Diiodeto de samário (SmI_2) no acoplamento cruzado redutivo de nitronas

Neste trabalho, Masson e col. realizaram o acoplamento entre nitronas **56** (trapeadores de radicais) e aldeídos/cetonas **15** na presença de 2 equiv. de $\text{Sm}(\text{II})$ a -78°C em tempos de 5 min a 2,5 h (Esquema 67).⁸⁴ Quando cetonas contendo carbono pró-quiral foram utilizadas, os produtos resultaram em uma mistura de diastereoisômeros. Em nenhum dos casos foram observados produtos laterais, resultado de reações de homo acoplamento, o que demonstra a quimio seletividade da reação empregada. Quando a nitrona foi colocada em presença de ambos, aldeído e cetona, o produto observado foi majoritariamente derivado da reação com o aldeído,

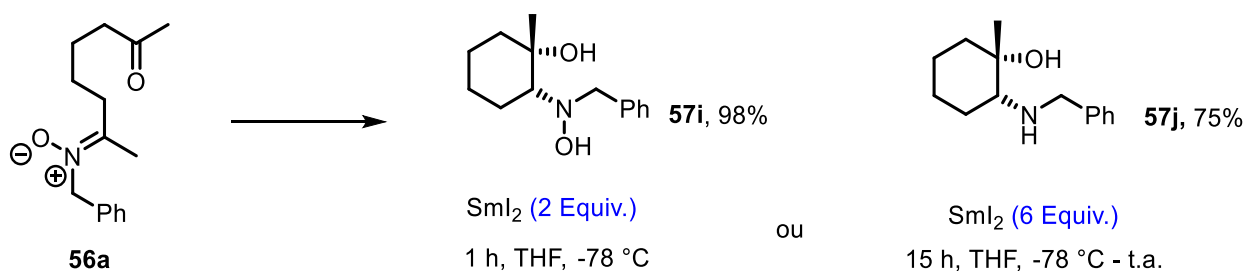
⁸⁴ Masson, G.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772.

como observado pelo produto **57h**, obtido com 80% de rendimento após 5 min de reação. Também foi observado que a presença de grupos hidroxila nos materiais de partida parece não exercer influência na reação, como observado para o composto **57e**, obtido em 83% de rendimento após 2 h de reação. No total, 15 foram os exemplos sintetizados, com rendimentos que variaram de 74 a 99%.



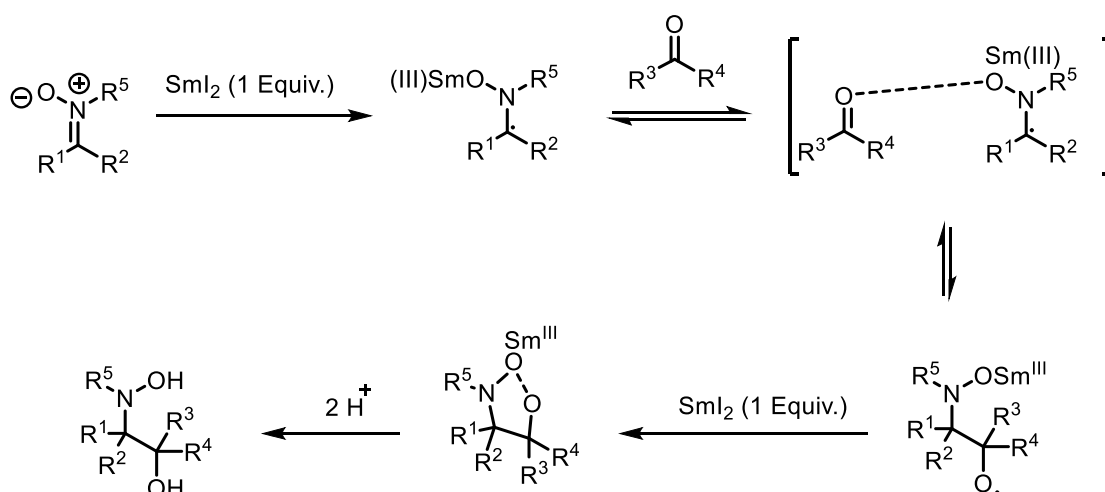
Esquema 67

Foi realizada, ainda, uma reação do tipo intramolecular com a nitrona **56a** e, dependendo da estequiometria de Sml_2 utilizada, a reação pode ser direcionada para um dos produtos **57i** ou **57j**, com rendimentos de 98 e 75%, respectivamente (Esquema 68).



Esquema 68

Com base nos resultados obtidos, os autores postularam um mecanismo que inicia pela formação de um radical aminoxila, diferentemente do que foi discutido até aqui, uma vez que os radicais eram primeiramente formados pela redução de carbonilas, formando o radical acila (Esquema 69). Em seguida, ocorre a formação da ligação C-C entre o radical nitrona e o aldeído/cetona, que após o "quench" da reação entrega o produto da reação de Henry. Esta proposta foi sustentada pela observação de que, quando o *N*-óxido foi tratado nas condições de reação sem a presença da cetona, o produto de homo acoplamento foi isolado em 73% de rendimento. Para os produtos **57c-d**, contendo α -ciclopropenilcetonas, não foi observado ruptura do anel, o que poderia ser um indício da não formação de radicais acila. Já para o produto **57h**, contendo aldeídos e cetonas, nenhum produto resultado da reação de pinacol foi observado, o que suporta uma idéia de preferencia da espécie de Sm(II) pela nitrona.

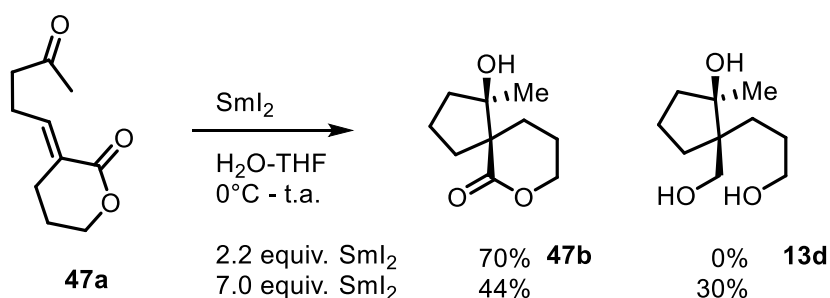


Esquema 69

3.7 Diiodeto de samário (SmI_2) na redução seletiva de lactonas

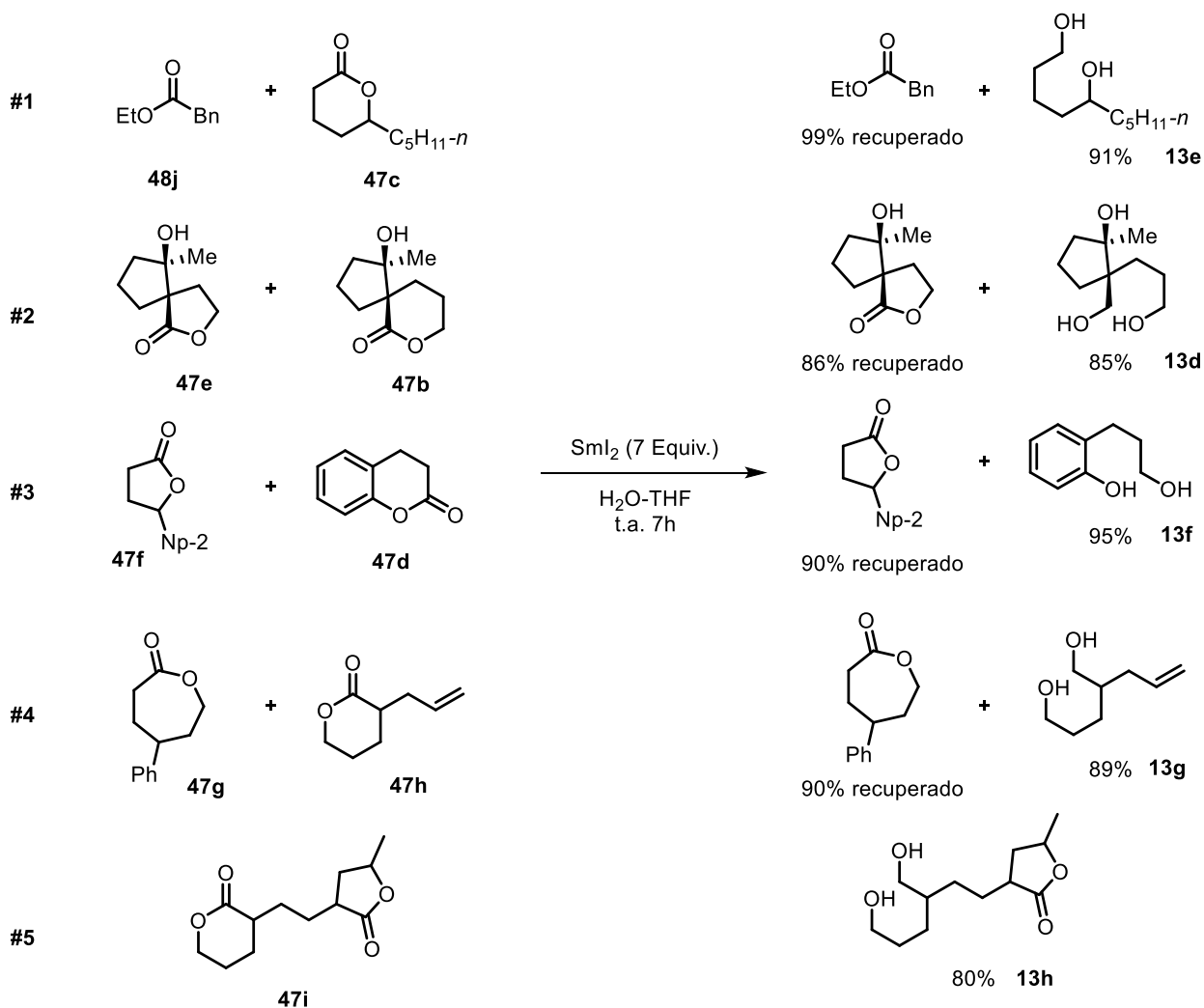
Neste trabalho publicado em 2008, Procter relata a seletividade observada na redução de lactonas de 6 membros.⁸⁵ As primeiras evidências apareceram em um trabalho anterior, no qual quando utilizado um excesso de SmI_2 , foi observado não somente a formação de espirociclos, mas a redução de uma lactona cíclica de 6 membros (Esquema 70).

⁸⁵ Duffy, L. A.; Matsubara, H.; Procter, d. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1136.



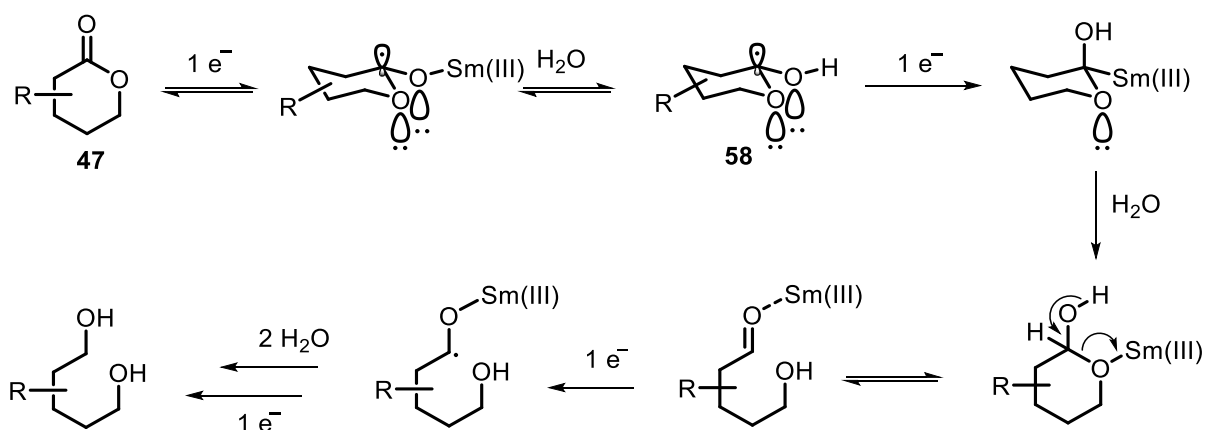
Esquema 70

Posteriormente, foram preparadas misturas de ésteres com 5, 6 e 7 membros para observação do comportamento da reação de redução (Esquema 71). Na reação #1 do Esquema 71 observa-se a preferência pela redução da lactona **47c** em relação ao éster **48j**, que foi recuperado em 99%. Na reação #2, houve a redução preferencial da lactona **47b** frente a **47e**, de cinco membros, recuperada em 86%. Resultado semelhante foi obtido nas reações #3 e #4, onde mais uma vez foi observada a preferência pela redução da lactona de 6 membros à de 5 e 7 membros. Quando lactonas de 5 e de 6 membros estavam presentes na mesma molécula, como em **47i** (Esq. 71, reação #5), apenas a valerolactona foi reduzida em 80% de rendimento.



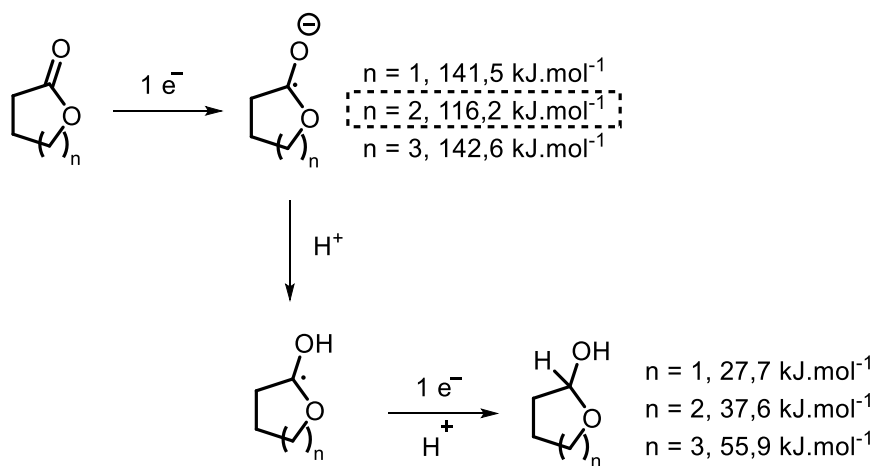
Esquema 71

Estudos realizados pelo grupo apontam que a origem da estabilização em anéis de seis membros provavelmente ocorre na primeira transferência eletrônica e é beneficiada por fatores como a conformação do anel em **58**, na qual os dois átomos de oxigênio adjacentes podem, com seus pares de elétrons, estabilizar de maneira mais eficiente o radical acila (Esquema 72).



Esquema 72

Cálculos realizados também suportam as observações, sendo que para anéis de 6 membros, a primeira transferência eletrônica apresenta a energia mais baixa, 116,2 kJ/mol, se comparada com anéis de 5 e 7 membros com energias na ordem de 141,5 e 142,6 kJ/mol respectivamente (Esquema 73). A segunda transferência aparenta não ter mais tal influencia sendo que o anel de 5 membros apresenta a menor energia, mas como já foi observado em testes anteriores existe a preferência pela redução de lactonas de 6 membros o que sugere que provavelmente a primeira a etapa seja a determinante na reação.



Esquema 73

CAPÍTULO III

Apresentação e Discussão dos Resultados

4. Apresentação e Discussão dos Resultados - Parte I

Nesta primeira parte deste capítulo serão descritos os resultados obtidos com relação à síntese dos 3-(tioaril)-1*H*-indóis e 2,3-bis(tioaril)-1*H*-indóis a partir de indóis e dissulfetos de diorganoíla, utilizando I₂ como catalisador, SeO₂ como agente oxidante e glicerol como solvente. Primeiramente, será apresentada e discutida a otimização reacional, seguida dos estudos da generalidade do método desenvolvido frente a grupos elétron-doadores e retiradores no anel aromático, tanto nos dissulfetos como nos indóis de partida. Por fim, os dados espectroscópicos referentes aos produtos sintetizados serão apresentados e discutidos.

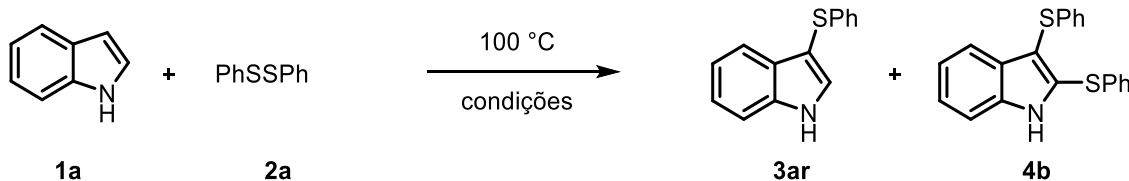
4.1 Otimização das condições reacionais

Inicialmente, foram escolhidos o dissulfeto de difenila **2a** (0,3 mmol) e o indol **1a** (0,5 mmol) como materiais de partida para estabelecer as melhores condições de reação. Reações preliminares indicavam a necessidade de um excesso de **2a**, garantindo assim o consumo maior de **1a** e facilitando a purificação por cromatografia em coluna, uma vez que os produtos e o material de partida **1a** apresentam *R_f* (do inglês *retention factor*) muito semelhantes. As taxas de conversão do material de partida em produto foram determinadas por CG-EM (cromatografia gasosa acoplada a espectrômetria de massas). Primeiramente foram avaliados o catalisador e o agente oxidante na presença de glicerol (1 mL) a 100 °C (Tabela 3).^{14b,15} Uma conversão de 57% em favor do produto **3ar** foi observada quando a reação foi conduzida utilizando apenas I₂ (10 mol%), na ausência de oxidante (Tabela 3, linha 2). Essa conversão é significativamente superior à da reação realizada sem catalisador, na qual foi obtido 19% de **3ar** após 24 h de reação (Tabela 3, linha 1). A adição de H₂O₂ (20 mol%) resultou na formação do produto **3ar** em 76% após 3 h de reação, além da formação do derivado 2,3-disubstituído **4b** em 24% (Tabela 3, linha 3). Quando H₂O₂ foi utilizado como solvente da reação (1 mL, 30% em H₂O) o resultado não foi satisfatório, sendo que apenas traços do produto foram observados (Tabela 3, linha 4). Quando SeO₂ (20 mol%) foi utilizado como oxidante, após 1 h de reação, o produto **3ar** foi obtido com conversão de 84% (Tabela 3, linha 5). Ao utilizar-se SeO₂ em quantidade estequiométrica, após 1 h de reação, foi obtida uma mistura dos produtos **3ar** e **4b** em

uma proporção **3ar:4b** de 52:48 (Tabela 3, linha 6). Cabe aqui ressaltar que a relação estequiométrica dos materiais de partida nas diversas reações cujos resultados são apresentados na Tabela 3, visavam à formação apenas do produto monossustituído na posição 3 do indol, i.e., **3ar**. No entanto, a adição de uma quantidade maior de SeO₂ pareceu ter favorecido a formação do composto dissustituído **4b**, o qual inicialmente não era esperado. A fim de confirmar se a quantidade de SeO₂ realmente interfere na identidade do produto final, as reações da Tabela 3, linhas 5 e 6, foram repetidas utilizando a estequiometria para formação do produto **4b** (**1a**: 0,5 mmol / **2a**: 0,6 mmol) e os resultados indicaram que a quantidade de SeO₂ pode controlar a formação dos produtos mono- e bis-sustituídos (Tabela 4, linhas 1-2). Quando se utilizou 20 mol% de SeO₂ foi obtido apenas **3ar**, mesmo utilizando-se o dobro de dissulfeto de difenila **2a**. Por outro lado, o uso de quantidade equivalente de SeO₂ (100 mol%) levou à formação, exclusiva, do produto dissustituído **4b**. Em vista dos resultados obtidos e, atentos à seletividade induzida pelo oxidante, a próxima etapa do estudo teve como meta determinar as quantidades ótimas de SeO₂ para obtenção de **3ar** e **4b** seletivamente (Tabela 4, linhas 3-18).

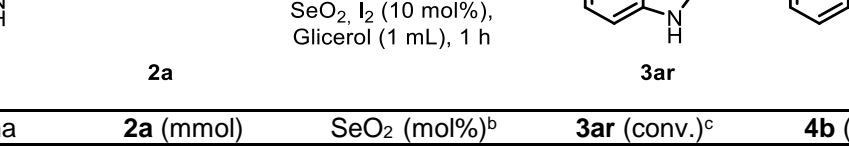
O foco inicial foi na otimização para obtenção seletiva de **3ar**. Para isso, **1a** (0,5 mmol) e **2a** (0,3 mmol) foram reagidos por 1h na presença de I₂ (10 mol%) em glicerol (1 mL) previamente aquecido a 100 °C, sendo variadas as quantidades de SeO₂. Foi observado que com 30 mol% de SeO₂ a conversão dos materiais de partida em favor do produto **3ar** foi total (Tabela 4, linha 4). Entretanto, quando utilizadas quantidades maiores de SeO₂, houve a formação de ambos os produtos (Tabela 4, linhas 5-11). Tendo estipulada a quantidade ideal de SeO₂ para obtenção seletiva de **3ar** (Tabela 4, linha 4), foi estudada a melhor condição para obtenção de **4b**. Uma vez ajustada a estequiometria da reação (**1a**: 0,5 mmol / **2a**: 0,6 mmol), foi variada a quantidade de SeO₂ (Tabela 4, linhas 12-18). Como pode ser observado, a formação de **4b** em sua totalidade foi obtida utilizando-se a quantidade mínima de 60 mol% do oxidante (Tabela 4, linha 15). Por outro lado, a partir da utilização de 50 mol% de SeO₂, uma mistura dos produtos **3ar** e **4b** é observada, a qual tende a favorecer a formação **3ar** à medida que a quantidade de SeO₂ se aproxima de 30 mol% (Tabela 4, linhas 16-18). Os resultados das Tabelas 3 e 4, juntos, não deixam dúvidas de que a quantidade de SeO₂ controla a seletividade da reação.

Tabela 3: Estudos preliminares visando à formação de **3ar**.^a

					
Linha	Oxidante (20 mol%)	Solvente (1 mL)	Tempo (h)	3ar (conv.) ^c	4b (conv.) ^c
1 ^e	-	glicerol	24	19%	-
2	-	glicerol	24	57%	-
3	H ₂ O ₂	glicerol	3	76%	24%
4	-	H ₂ O ₂	3	traços	-
5	SeO ₂	glicerol	1	84%	-
6	SeO ₂ ^b	glicerol	1	52% ^d	48% ^d

^a **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,3 mmol), SeO₂ (20 mol%; 0,011 g), I₂ (10 mol%; 0,008 g) e glicerol (1 mL).^b 1 equivalente em relação ao indol **1a**.^c Valores obtidos por CG-EM.^d O indol **1a** não foi totalmente consumido.^e Ausência de I₂.

Tabela 4: Otimização da quantidade de SeO₂ para obtenção seletiva de **3ar** e **4b**.^a



Reaction scheme showing the conversion of **1a** (indole) and **2a** (PhSSPh) to **3ar** and **4b** (2,3-bis(phenylthio)indole) under the following conditions: 100 °C, SeO₂, I₂ (10 mol%), Glycerol (1 mL), 1 h.

Linha	2a (mmol)	SeO ₂ (mol%) ^b	3ar (conv.) ^c	4b (conv.) ^c
1	0,6	20	100	-
2	0,6	100	-	100
3	0,3	20	84	-
4	0,3	30	100	-
5	0,3	40	55	45
6	0,3	50	24	76
7	0,3	60	61	39
8	0,3	70	45	55
9	0,3	80	40	60
10	0,3	90	53	47
11	0,3	100	52	48
12	0,6	90	-	100
13	0,6	80	-	100
14	0,6	70	-	100
15	0,6	60	-	100
16	0,6	50	17	83
17	0,6	40	34	66
18	0,6	30	93	7

^a **1a** (0,5 mmol), glicerol (1 mL), porcentagem de I₂ (10 mol%) em relação ao dissulfeto **2a**.

^b Em relação ao indol **1a**.^c Valores obtidos por CG-EM.

Em seguida, foram realizadas também variações na quantidade de I₂, na temperatura e no tempo reacional. Os resultados estão apresentados nas Figuras 5-7.

Primeiramente, foi avaliado o tempo de reação para obtenção do produto **4b** (Figura 5). Após 4 min de reação a 100 °C (Figura 5a), o indol **1a** já havia sido

completamente consumido, enquanto que **3ar** encontrava-se em aproximadamente 90%. É possível observar que a quantidade de **3ar** diminui de forma gradativa, ao passo em que a conversão em favor de **4b** aumenta simultaneamente, estabelecendo uma relação inversamente proporcional, até que, após 16 min de reação este seja o único produto observado. Quando a temperatura do sistema reacional foi mantida a 75°C em vez de 100 °C (Figura 5b), foram necessários 50 min para total conversão dos reagentes ao produto dissustituído **4b**. A esta mesma temperatura, **3ar** foi formado com 80% de conversão após 10 min de reação.

Com relação à quantidade de I₂, foram testadas reações com 5 e 15 mol%, como mostrado na Figura 6. O uso de 5 mol% de I₂ elevou o tempo da reação de 16 para 60 min, tempo quase 4 vezes superior àquele quando se utilizou 10 mol% de I₂ (Figura 6a vs. Figura 5a). No entanto, quando utilizados 15 mol% de I₂, a reação completou-se após 12 min (Figura 6b). Como esta diferença não representa um ganho considerável de tempo, optou-se por manter a quantidade de 10 mol% do catalisador.

Posteriormente, foi realizado o acompanhamento da reação visando à formação do produto monossustituído **3ar**, o qual foi obtido após 4 min utilizando as condições otimizadas da Tabela 4, linha 4 (Figura 7). Cabe ressaltar que mesmo após 20 min de monitoramento, não foi observada a formação de **4b**. Por último, foi testada a influência do solvente no sistema I₂/SeO₂ (Tabela 5). Analogamente ao observado com glicerol, quando água foi utilizada como solvente, o indol **1a** foi convertido totalmente ao produto **3ar** após 4 min de reação (Tabela 5, linha 2). O uso de PEG-400 e DMF como solventes requereu, respectivamente, 1 h e 12 min para o consumo total do indol **1a**, enquanto que THF, não foi um bom solvente, tendo sido necessárias 24 h para levar a um resultado semelhante (Tabela 5, linha 5). Assim, as melhores condições reacionais para formação seletiva do indol monossustituído **3ar** e dissustituído **4b** são aquelas utilizando I₂ (10 mol%), SeO₂ como agente oxidante (30 mol% para **3ar** e 60 mol% para **4b**) e glicerol ou H₂O como solvente à temperatura de 90-100°C (4 min para **3ar** e 16 min para **4b**).

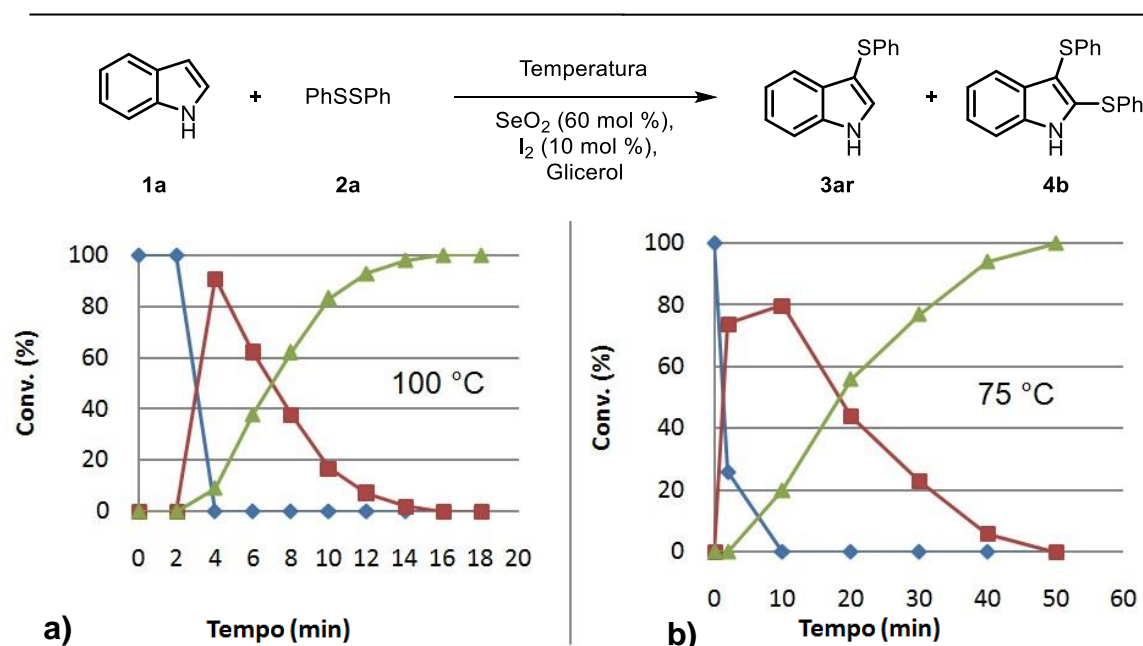


Figura 5: Tempo de reação vs. temperatura. Condições: **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,6 mmol), SeO₂ (60 mol%; 0,033 g), I₂ (10 mol%; 0,015g) e glicerol (1 mL). Legenda: **1a** = azul; **3ar** = vermelho; **4b** = verde.

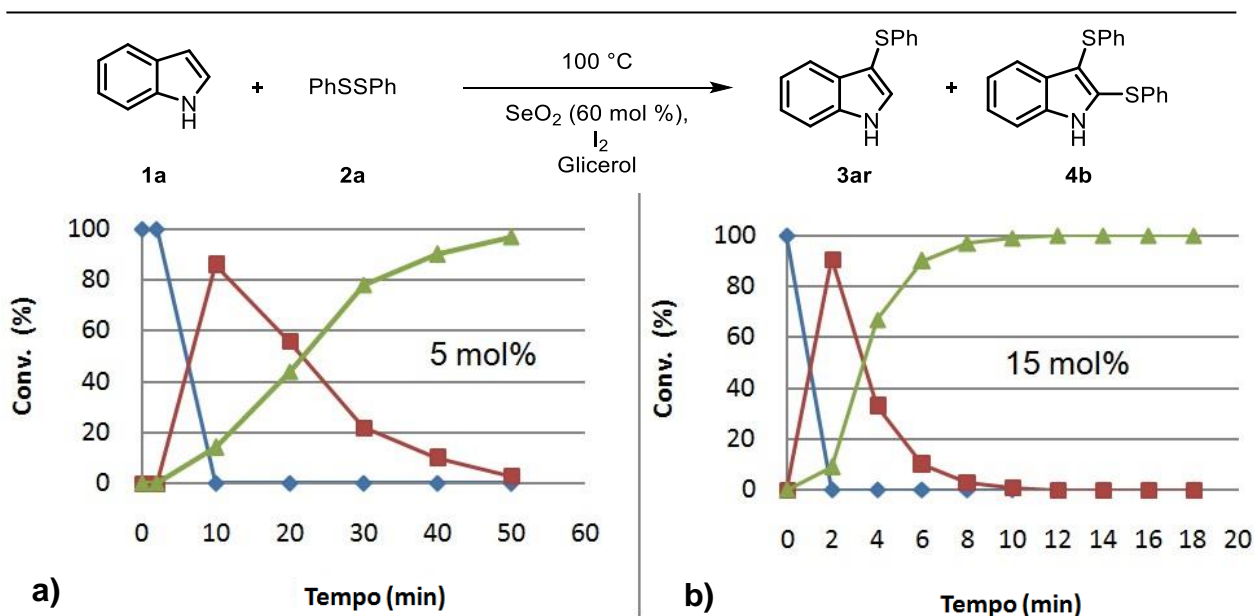


Figura 6: Tempo de reação vs. I₂. **a)** (5 mol%; 0,0075 g). **b)** I₂ (15 mol%; 0,0225 g). Condições: **1a** (0,5 mmol), **2a** (0,6 mmol), SeO₂ (60 mol%; 0,033 g), I₂ e glicerol (1 mL). Legenda: **1a** = azul; **3ar** = vermelho; **4b** = verde.

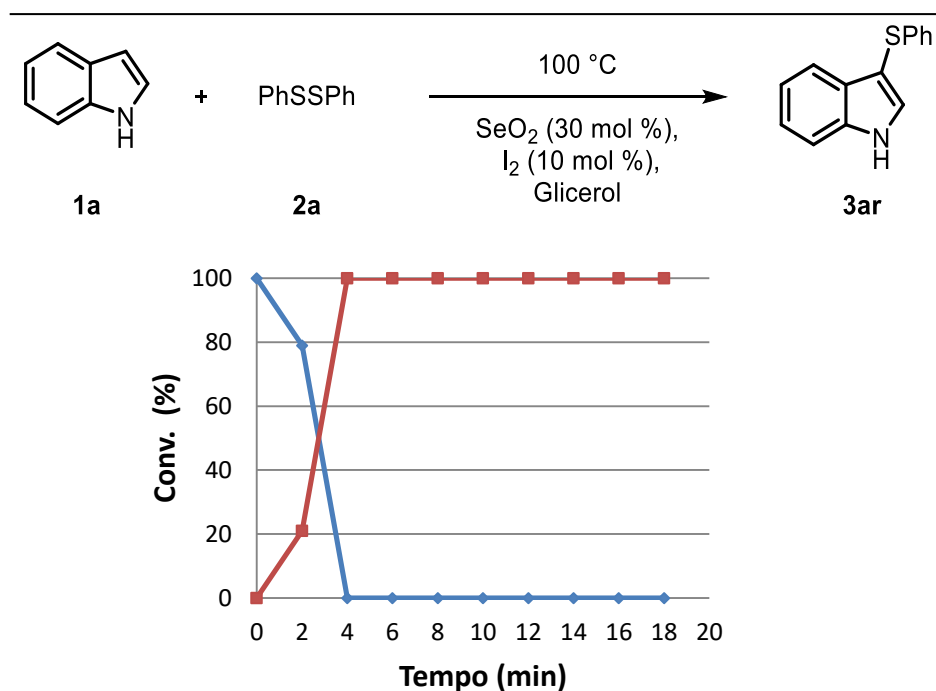


Figura 7: Tempo de reação para obtenção do produto **3ar**. Condições: [**1a** (0,5 mmol), **2a** (0,3 mmol), SeO₂ (30 mol%; 0,016g), I₂ (10 mol%; 0,008g) e glicerol (1 mL)].
Legenda: **1a** = azul; **3ar** = vermelho.

Tabela 5: Otimização do solvente para o produto **3ar**.^a

Linha	Solvente	Tempo ^b
1	Glycerol	4 min
2 ^c	H ₂ O	4 min
3	PEG-400	1 h
4	DMF	12 min
5 ^d	THF	24 h

^a Conversão monitorada por CG. ^bTempo necessário para converter 100% do indol **1a** ao produto **3ar**. ^cTemperatura utilizada foi de 90 °C. ^d Temperatura utilizada foi de 50 °C.

4.2 Versatilidade do sistema I₂/SeO₂ (30 mol%)/glicerol na obtenção de 3-(tioaril)-1H-indóis

A fim de verificar o comportamento da reação frente a efeitos eletrônicos, foram realizadas diversas reações utilizando substituintes elétron-doadores e retiradores,

tanto no anel aromático dos dissulfetos **2** como no indol **1**. Foram obtidos 12 compostos em rendimentos que variaram de 22 a 84% em tempos reacionais de 4 a 30 min (Tabela 6). Em geral, rendimentos melhores foram obtidos quando dissulfetos de diarila contendo substituintes doadores de elétrons foram utilizados, como em **2b** (R = 4-CH₃C₆H₄) e **2c** (R = 4-OCH₃C₆H₄), em comparação com o análogo não substituído **2a** (R = C₆H₅) (Tabela 6, linhas 2 e 3 vs. Linha 1). No caso do produto derivado de **2c** foi obtida uma mistura dos produtos mono- e dissustituídos na proporção de 89:11 respectivamente, em um rendimento total de 84% (Tabela 6, linha 3). A reação aparentemente é sensível a efeitos estéricos, já que a presença do grupo amina na posição *orto* em **2d** (R = 2-NH₂C₆H₄) levou a um decréscimo no rendimento comparado aos substituintes na posição *para* e o respectivo produto **3at** foi obtido em 66% de rendimento em um tempo maior de reação, de 30 min (Tabela 6, linhas 1-3 vs. linha 4). Ainda com relação à obtenção do composto **3at**, a quantidade utilizada de SeO₂ foi de 20 mol%, pois o uso de 30 mol% resultou em uma mistura dos compostos 3- e 2,3-dissustituídos. Dissulfetos contendo grupos retiradores de elétrons posicionados em *para* também foram testados. Foi possível observar o efeito da eletronegatividade dos halogênios na reação, em que utilizando -F, -Cl e -Br, os rendimentos foram de 71, 67 e 23%, enquanto que os tempos reacionais foram de 8, 10 e 18 min, respectivamente (Tabela 6, linhas 5-7). Com relação aos indóis, foram testados o 1-metil-1*H*-indol **1b**, que após 7 min de reação forneceu o produto **3ax** em 64% de rendimento (Tabela 6, linha 11) e o 5-bromo-1*H*-indol **1c**, que após 18 min. levou ao produto **3ay** em 52% (Tabela 6, linha 12). Quando o átomo de enxofre do dissulfeto estava ligado diretamente a um carbono *sp*³, como no caso do dissulfeto de furfurila **2h** e do dissulfeto de dibenzila **2j**, foram obtidos rendimentos modestos dos produtos **3ct** e **3aw**, de 31 e 22% respectivamente (Tabela 6, linhas 8 e 10). No entanto, o mesmo comportamento não foi observado para o dissulfeto de dietanol **2i**, que levou ao respectivo indol mossustituído **3cu** em 80% de rendimento (Tabela 6, linha 9).

Tabela 6: Generalização do método para síntese de 3-(tioaril)-1*H*-indóis **3**.

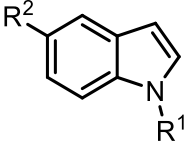
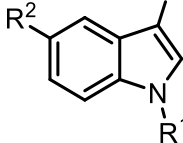
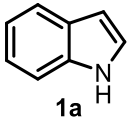
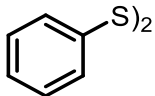
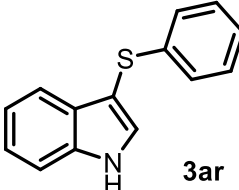
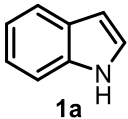
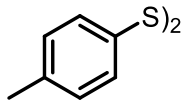
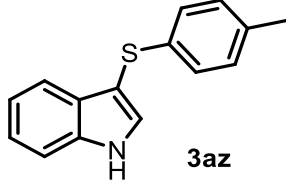
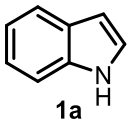
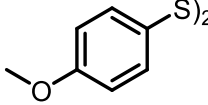
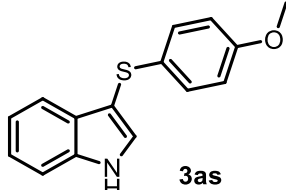
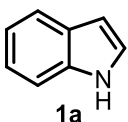
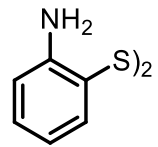
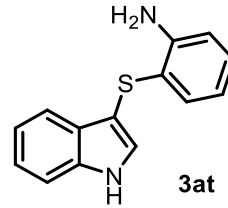
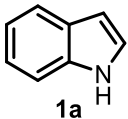
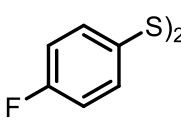
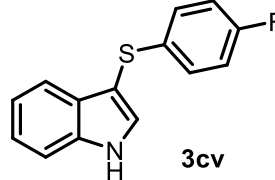
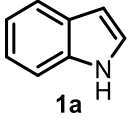
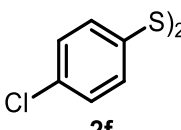
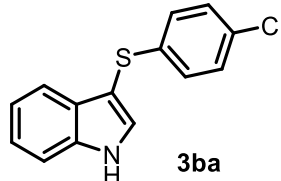
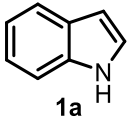
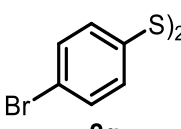
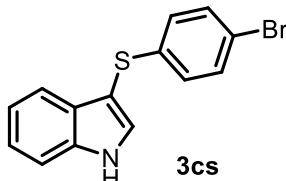
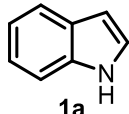
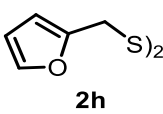
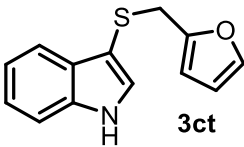
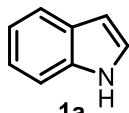
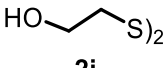
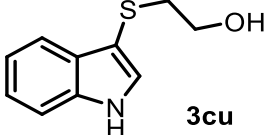
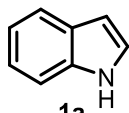
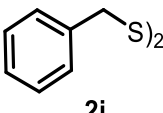
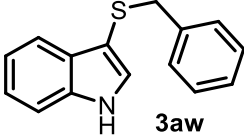
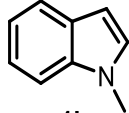
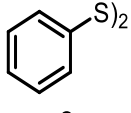
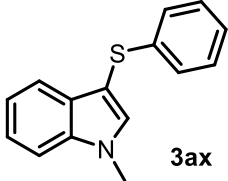
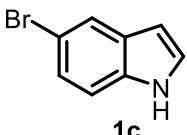
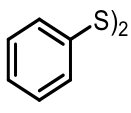
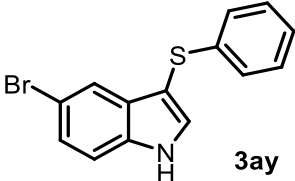
<div><div><div><div><div><div>R^2</div><div></div><div>R^1</div></div></div><div>$+$</div><div><div>$R-S$</div><div>$_2$</div></div><div>$\xrightarrow[SeO_2\ (30\ mol\%)\ I_2\ (10\ mol\%)\ Glycerol]{100^\circ C}$</div><div><div><div>$R^2$</div><div></div><div>R^1</div></div><div>$S-R$</div></div><div>1<div>2</div><div>3</div></div></div></div></div>					
Linha	Indol 1 (0,5 mmol)	RSSR 2 (0,3 mmol)	Tempo (min)	Produto 3	Rend (%) ^a
1	 1a	 2a	4	 3ar	70
2	 1a	 2b	6	 3az	76
3	 1a	 2c	4	 3as	84 ^b
4	 1a	 2d	30	 3at	66 ^c
5	 1a	 2e	8	 3cv	71
6	 1a	 2f	10	 3ba	67
7	 1a	 2g	18	 3cs	23

Tabela 6: Continuação.

8			7		31
9			18		80 ^c
10			20		22
11			7		64
12			18		52

^a Rendimento do produto isolado. ^b Obtido como uma mistura dos produtos mono e dissustituído em uma proporção **3as**:**4h** de 89:11. ^c Utilizado 20 mol% de SeO₂.

4.3 Versatilidade do sistema *I*₂/SeO₂ (60 mol%)/glicerol na obtenção de 2,3-di(tioaril)-1H-indóis

Na mesma linha do tópico anterior, serão apresentados aqui os resultados obtidos para a síntese dos compostos 2,3-dissustituídos **4** partindo dos mesmos dissulfetos utilizados na síntese dos indóis monossustituídos do tipo **3**. Foram obtidos 8 compostos com rendimentos que variaram de 39 a 85%, em tempos reacionais de 10 a 23 min (Tabela 7). Dissulfetos **2b** e **2c**, contendo grupamentos doadores de elétrons, como metila (-CH₃) e metoxila (-OCH₃), forneceram os produtos esperados com rendimentos de 75 e 71% em 20 e 10 min respectivamente (Tabela 7, linhas 2 e 3). O produto **4h**, derivado do dissulfeto de *p*-anisoila **2c**, entretanto, foi obtido como uma mistura de mono- e dissustituídos, em uma proporção **4h** : **3as** = 76:24. Estes

rendimentos são inferiores ao obtido na formação de seu análogo **4b**, isolado em 85% de rendimento após 16 min de reação (Tabela 7, linha 1). Para o dissulfeto *orto*-amino substituído **2d**, o produto desejado dissubstituído **4t** foi obtido apenas como traços, talvez limitado por fatores estéricos (Tabela 7, linha 4). Observou-se ainda que o uso de uma quantidade maior de SeO₂ não resultou na melhora do rendimento de **4t**. Quanto à presença de halogênio no dissulfeto, verificou-se que o produto **4m**, contendo o átomo de flúor na posição *para*, foi obtido em 62% de rendimento após 19 min (Tabela 7, linha 5). Já para os dissulfetos *p*-cloro e *p*-bromo substituídos **2f** e **2g**, foi observado um rendimento inferior para os respectivos produtos **4u** e **4n**, de 39 e 53%, com um acréscimo no tempo reacional para o produto contendo bromo (Tabela 7, linhas 6 e 7). Quando o dissulfeto de 1,2-bis(furan-3-ilmetila) **2h** foi utilizado, ao invés do produto esperado **4v**, foi obtido apenas o monossubstituído **3ct** em 69% (Tabela 7, linha 8). Ao utilizar-se 1 equiv. de SeO₂, apenas traços foram visualizados. De forma semelhante, quando o dissulfeto de dibenzila **2j** foi submetido às condições reacionais para síntese do produto 2,3-disubstituído **4x**, o que se obteve foi a formação do produto monossubstituído **3aw** em 84% de rendimento após 18 min (Tabela 7, linha 10). Com relação à variação dos indóis, para o 1-metil-1*H*-indol **1b**, a formação do produto se deu com rendimento excelente de 97%, enquanto que para o 5-bromo-1*H*-indol **1c**, após 20 min de reação foi obtido o produto **4q** em 77% de rendimento (Tabela 7, linhas 11 e 12).

Tabela 7: Generalização do método para síntese de 2,3-di(tioaril)-1*H*-indóis **4**

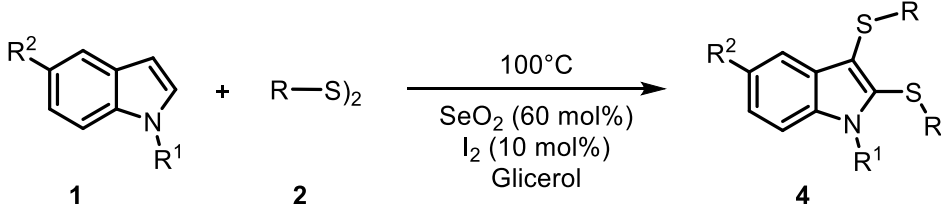
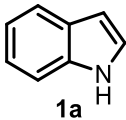
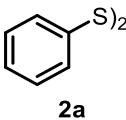
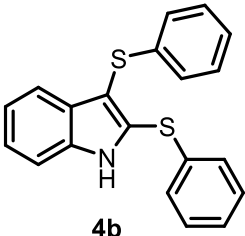
					
Linha	Indol 1 (0,5 mmol)	RSSR 2 (0,6 mmol)	Tempo (min)	Produto 4	Rend (%) ^a
1			16		85

Tabela 7: Continuação.

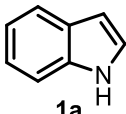
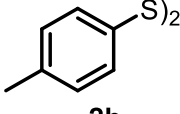
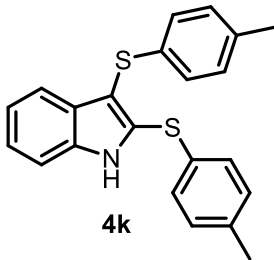
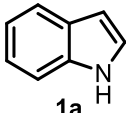
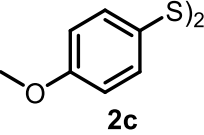
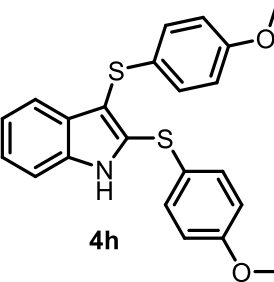
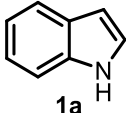
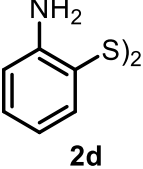
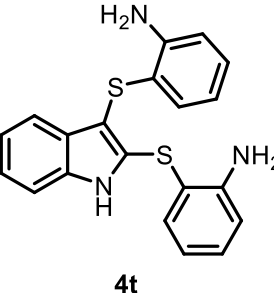
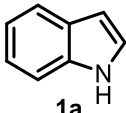
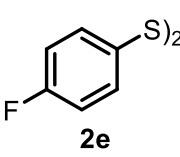
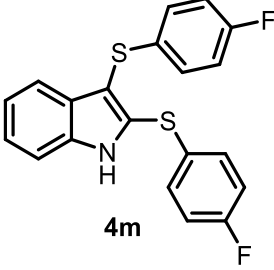
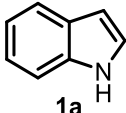
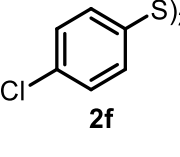
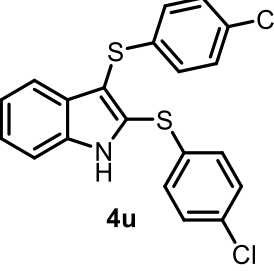
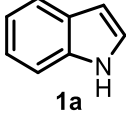
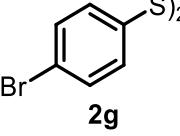
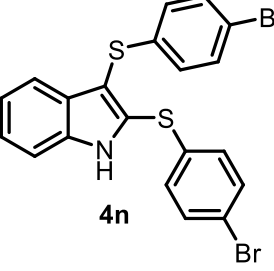
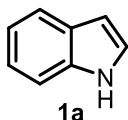
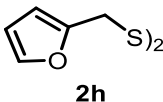
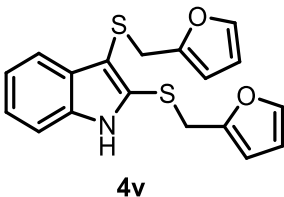
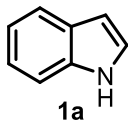
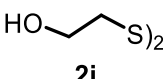
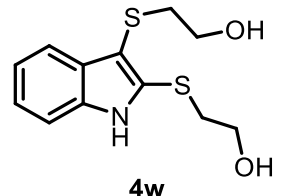
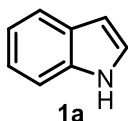
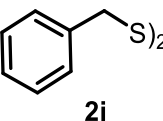
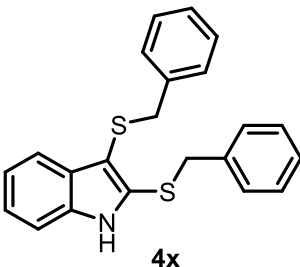
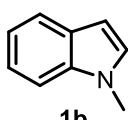
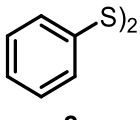
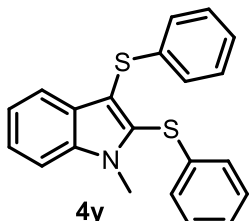
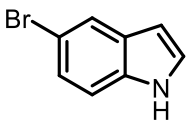
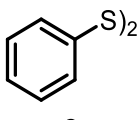
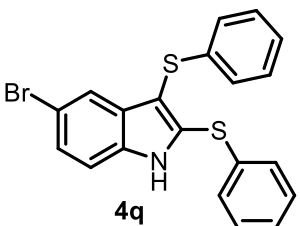
2			20		75
3			10		71 ^b
4			23		traços ^c
5			19		62
6			18		39
7			23		53

Tabela 7: Continuação.

8			30		d
9			18		e
10			18		f
11			23		97
12			20		77

^a Rendimento isolado. ^b Foi obtido uma mistura dos produtos di- e monossustituídos, na proporção **4h:3as** = 76:24. ^c Utilizado 80 mol% de SeO₂. ^d Foi observado apenas o produto **3ct** com rendimento de 69%. Utilizando 1 equiv. de SeO₂ foram observados apenas traços. ^e Foi observado uma mistura complexa de produtos. ^f Foi obtido 84% do produto **3aw**. A reação foi repetida utilizando 1 equiv de SeO₂ e ainda assim foi obtida uma mistura dos produtos **3aw** e **4x**.

4.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos compostos 3 e 4

Para todos os produtos apresentados nas Tabelas 6 e 7, foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H), carbono-13 (RMN ¹³C), cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM) e, para os

produtos inéditos, foi realizada também análise de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), confirmando assim as estruturas obtidas na síntese. Além disso, o ponto de fusão (PF) dos produtos sólidos foi determinado.

4.4.1 Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

I) Produto 3-substituído **3**

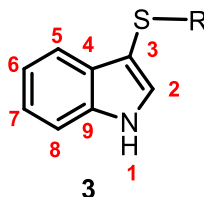


Figura 8: Núcleo base dos 3-tioindóis **3**.

Uma característica geral dos espectros de RMN ^1H dos tioindóis **3** (e também dos dissustituídos **4**) não substituídos no nitrogênio é a presença de um singlete largo entre 8,31 - 8,48 ppm, referente a H-1, ligado ao nitrogênio do indol. Outro sinal característico em ambas as classes de indóis é o referente ao hidrogênio H-5, que aparece normalmente como um dubleto entre 7,51 - 7,75 ppm. Este sinal, eventualmente pode sofrer algum desdobramento, levando-o a um duplo-dubleto. O sinal mais característico para os produtos monossustituídos **3** é um dubleto entre 7,32 - 7,49 ppm, devido ao hidrogênio da posição 2 do indol. Por fim, há o sinal do hidrogênio H-8, que aparece como dubleto, podendo ser desdobrado a um duplo duplo dubleto (sobreposto), entre 7,33 - 7,46 ppm. Para o RMN ^{13}C , o sinal comum está entre 136,0 - 136,7 ppm, que é devido ao carbono quaternário C-9 do indol, adjacente ao nitrogênio. Como referência principal, está o carbono terciário C-2, que aparece entre 130,4 - 130,7 ppm.

Para discussão mais detalhada dos espectros de RMN, foi eleito o 3-((4-clorofenil)tio)-1*H*-indol (**3ba**).

I.I Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) de **3ba**

Para o produto **3ba** é possível observar (Figuras 9 e 10) um singlete largo em 8,41 ppm referente ao hidrogênio H-1, ligado ao átomo de nitrogênio do indol. Em 7,62 ppm, há um dubleto (integral relativa a 1H) com constante de acoplamento (*J*) de 7,9

Hz, referente ao hidrogênio H-5. Um dubleto em 7,49 ppm (integral relativa a 1H) é referente ao hidrogênio H-2 do indol, com uma constante de acoplamento de 2,6 Hz. Em seguida, aparecem dois multipletos (integral relativa a 1H, cada um), originados dos hidrogênios H-6 e H-7. Na região compreendida entre 7,16 - 7,13 e 7,07 - 7,03 ppm, dois outros multipletos (integral relativa a 2H cada multipletos) referentes aos hidrogênios H-11,11' e H-12,12', respectivamente.

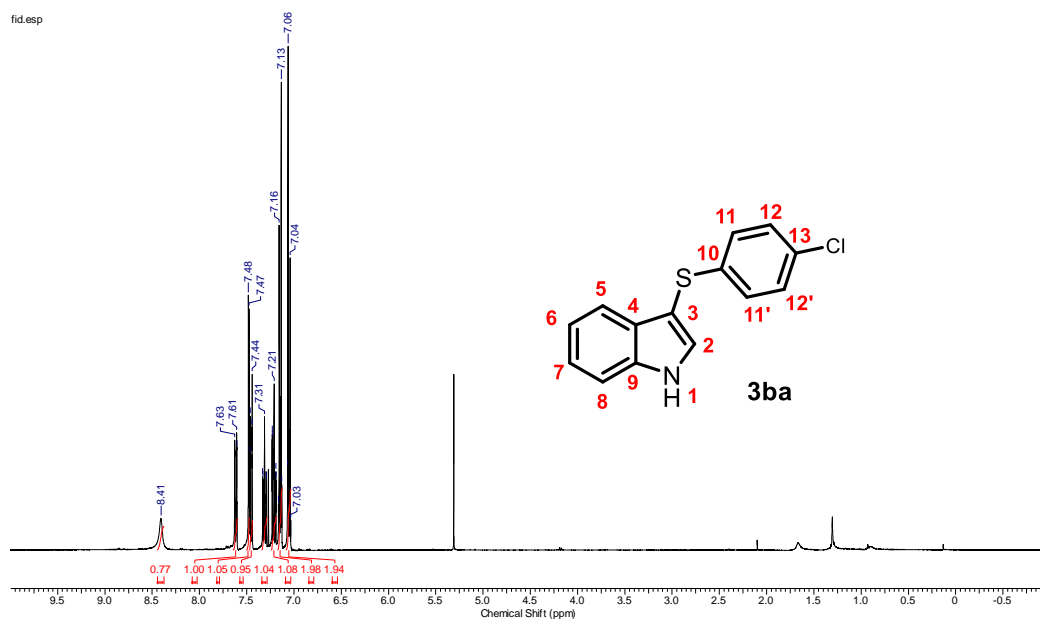


Figura 9: Espectro de RMN ^1H do composto **3ba**.

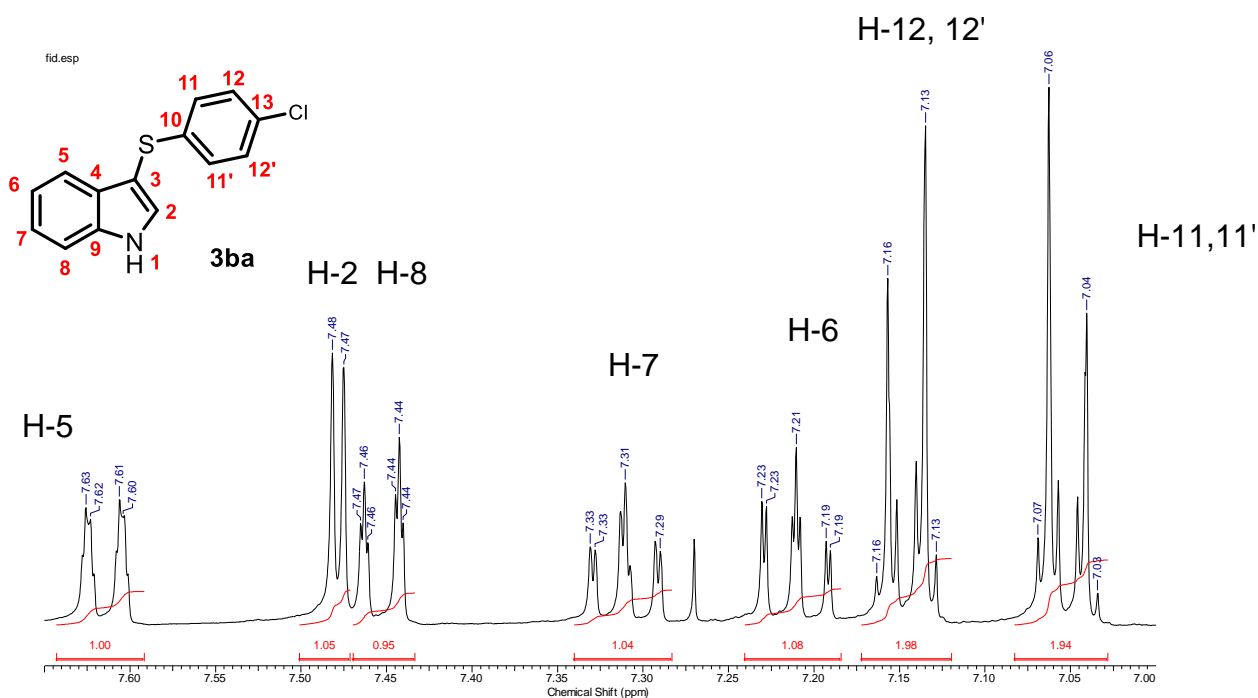


Figura 10: Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **3ba**.

I.II Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C) de **3ba**

Para o produto eleito **3ba** foram observados os 12 sinais previstos para os 14 carbonos presentes na molécula (Figura 11). Os 5 sinais de menor intensidade em 137,7; 136,4; 130,5; 128,7 e 102,3 são referentes aos 5 carbonos quaternários. O carbono C-2 aparece em 130,7 e os demais carbonos geram 6 sinais em 128,7 (2C); 127,1 (2C); 123,1; 121,0; 119,4 e 111,6.

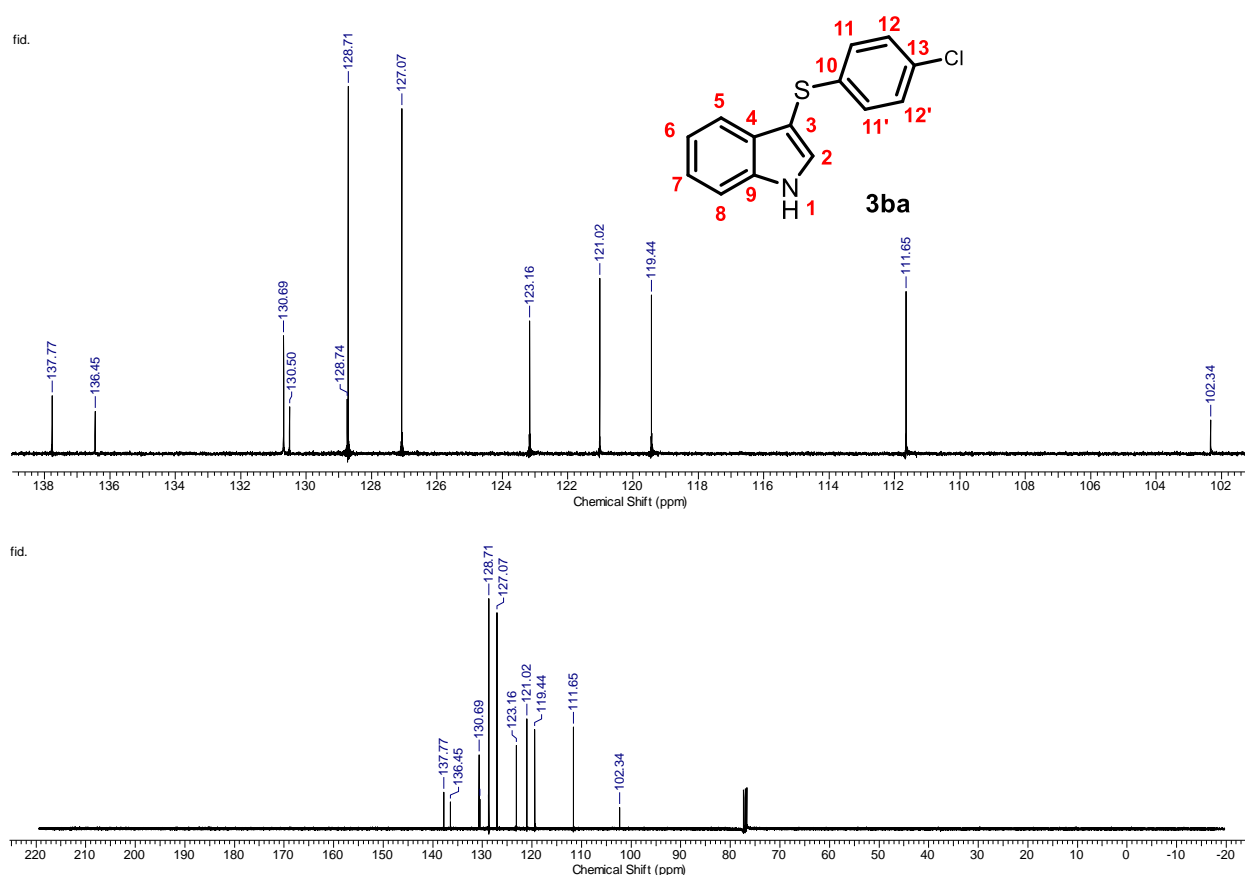


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ba**.

II) Produto 2,3-dissubstituído 4

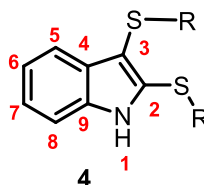


Figura 12: Núcleo base dos 2,3-bistioindóis 4.

Além dos dois sinais característicos mencionados há pouco, comuns às duas classes de indóis preparadas, uma característica marcante dos produtos 2,3-dissubstituídos é a ausência do dubleto em 7,32 - 7,49 ppm, referente ao hidrogênio da posição H-2 do indol. O hidrogênio H-8, aparece entre 7,25 - 7,38 ppm. Para o RMN ^{13}C , o sinal comum está entre 136,4 - 136,7 ppm, referente ao carbono quaternário C-9 do indol, adjacente ao nitrogênio. E como referência principal está o carbono C-2, agora quaternário, em 130,0 - 133,7 ppm.

Para discussão dos espectros desta classe de compostos foi eleito o 2,3-di((4-clorofenil)tio)-1*H*-indol (**4u**).

II.I Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) de 4u

Para o produto **4u** é possível observar (Figuras 13 e 14) um singlete largo em 8,48 ppm referente ao hidrogênio H-1, ligado ao átomo de nitrogênio do indol. Em 7,61 ppm, há um dubleto (integral relativa a 1H) com constante de acoplamento (J) de 8,0 Hz, referente ao hidrogênio H-5. Um dubleto em 7,37 ppm (integral relativa a 1H) é referente ao hidrogênio na posição H-8 do indol, com constante de acoplamento de 8,1 Hz. Em 7,31 ppm há um tripleto de dubleto (integral relativa a 1H), referente ao hidrogênio H-7, com constantes de acoplamento (J) de 7,0 e 1,1 Hz. Entre 7,22 - 7,10 ppm e 7,05 - 7,02 ppm, aparecem dois multipletos com integrais relativas a 7H (H-6 + H-16,16' + H-15,15' + H-12,12') e 2H (H-11,11') respectivamente.

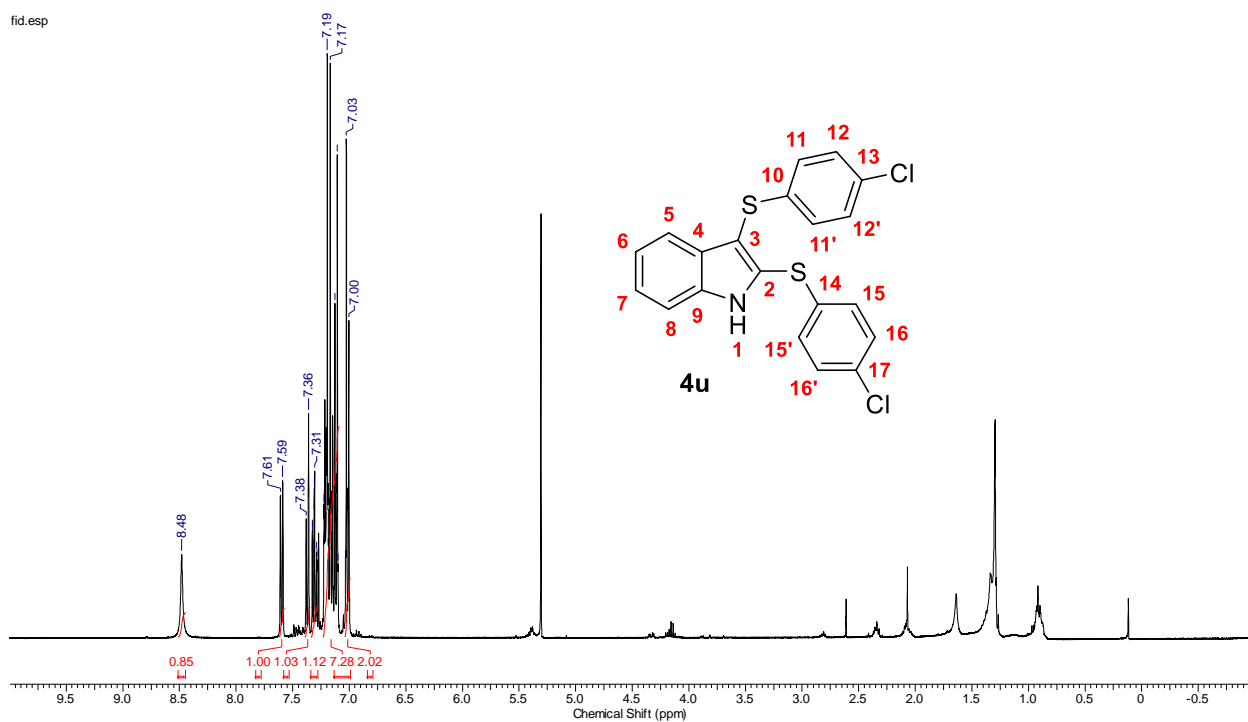


Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto **4u**.

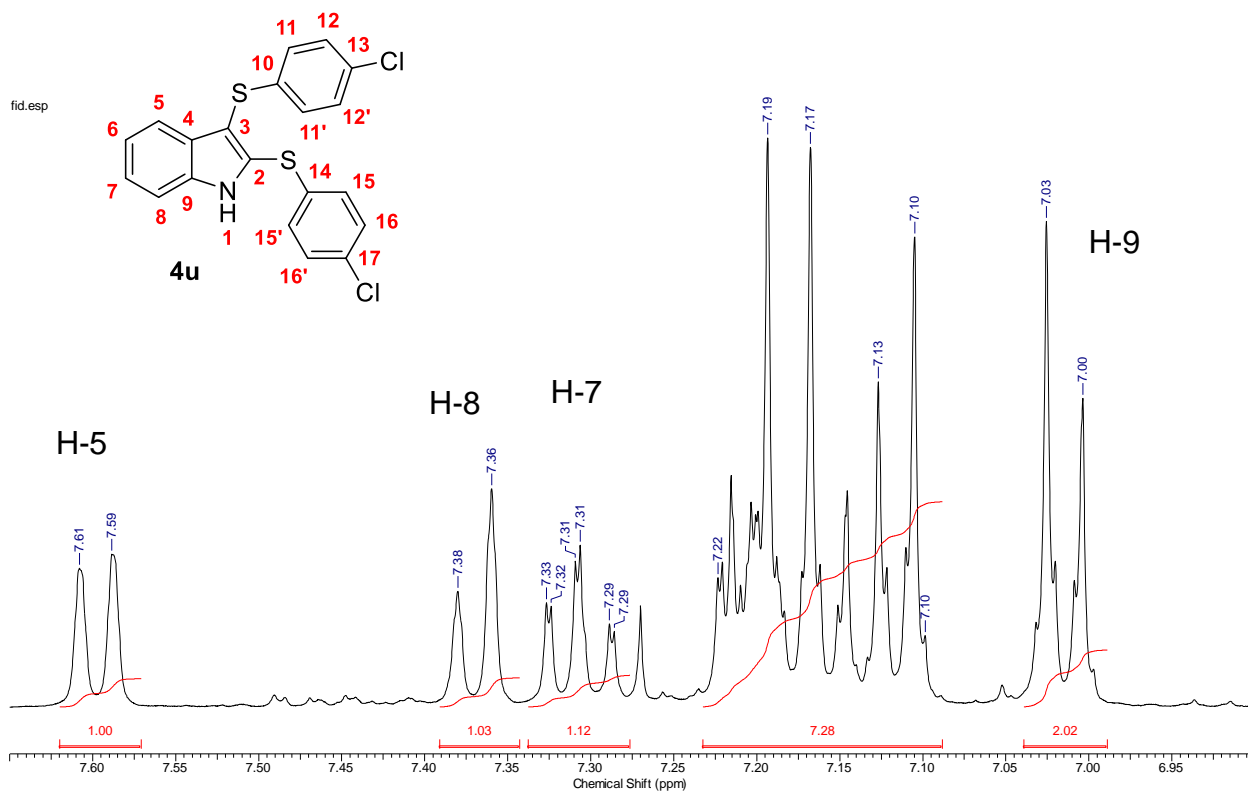


Figura 14: Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **4u**.

II.II Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C) de 4u

Para o produto eleito **4u** foram observados (Figura 15) 16 sinais previstos para os 20 carbonos presentes na molécula. Os 8 sinais de menor intensidade em 136,8; 136,4; 133,4; 132,9; 132,8; 131,0; 129,7 e 109,6 ppm são referentes aos carbonos quaternários. Os demais carbonos dos anéis aromáticos geram 8 sinais em 131,0 (2C-14); 129,4 (2C-13); 128,8 (2C-10); 127,9 (2C-9); 124,3; 121,5; 119,8 e 113,3 ppm.

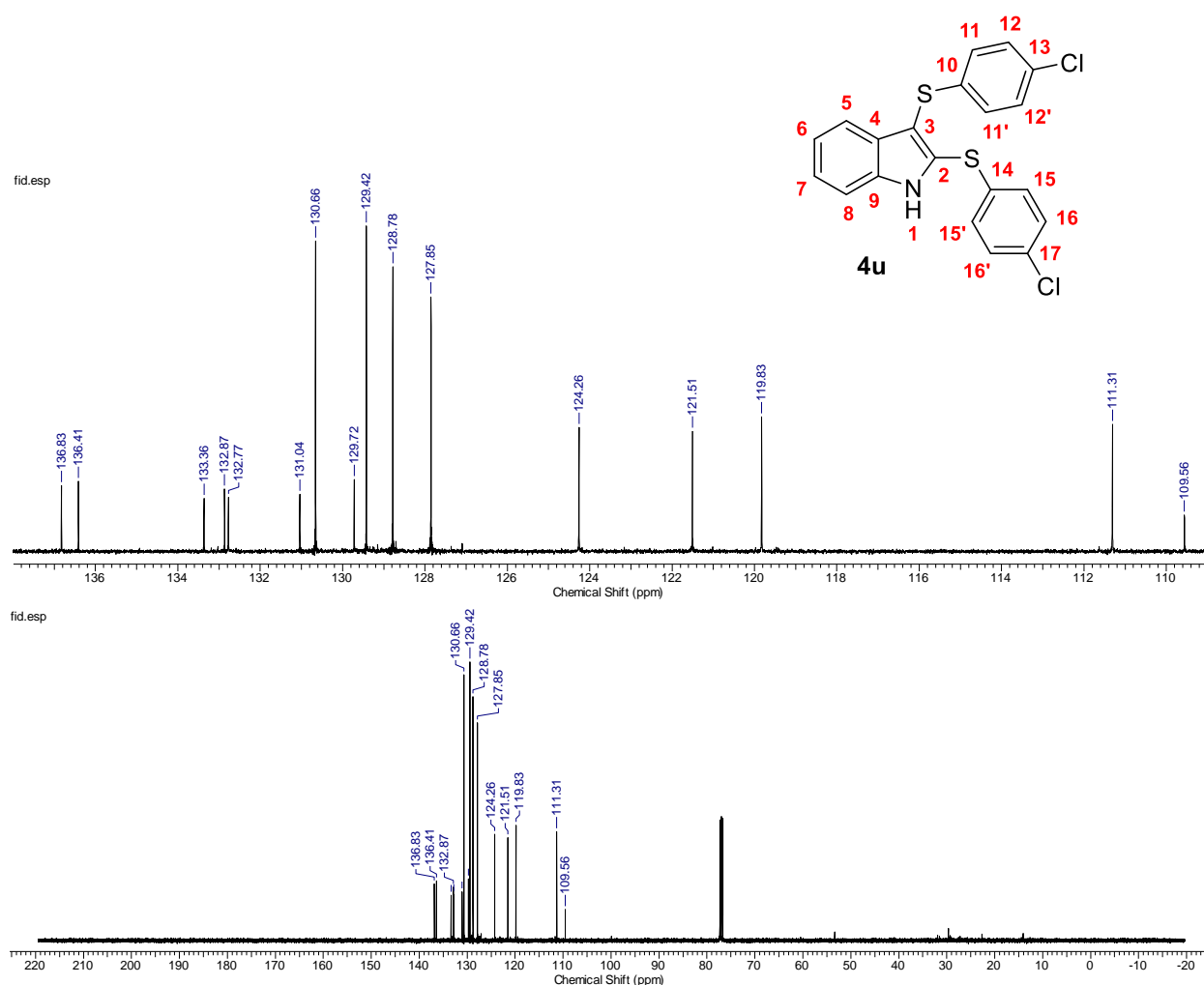


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4u**.

4.5 Proposta mecanística

Ambos os mecanismos para formação dos produtos mono- e dissustituídos estão bem descritos na literatura.^{6, 64-68} A novidade nessa metodologia é a utilização de dióxido de selênio como agente oxidante e sua decisiva influência na identidade dos produtos formados. Para um melhor entendimento da reação foram realizadas reações-controle, análises de massas de alta resolução e RMN de ⁷⁷Se. Exceto quando indicado, os valores apresentados nesta seção são referentes à conversão do indol de partida, determinados por CG-EM.

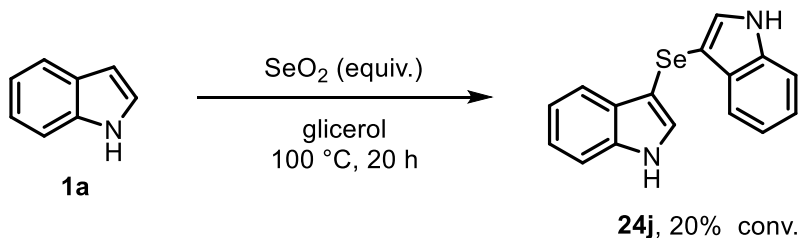
Primeiramente foi investigada a reatividade do indol **1a** frente ao dióxido de selênio. Conforme reportado no artigo de Naibu e col.,⁸⁶ a reação usando 1,4-dioxano como solvente na presença de I₂ como catalisador, permite a formação do seleneto de bis(3-indolila) **24j** (Esquema 74, Teste 1). Nas condições reacionais do presente trabalho, que utiliza glicerol como solvente, esse mesmo produto pode ser observado após 20 h de reação, mas em apenas 20% de conversão. Embora com conversão baixa, não é possível descartar a possibilidade de envolvimento do seleneto **24j** como intermediário na reação para preparação dos tio-indóis **3** e **4**, embora a velocidade da reação não permita sua visualização. Assim, o seleneto de bis(3-indolila) **24j** foi obtido através da metodologia previamente descrita⁸⁶ (67% de rendimento) e foi utilizado nas reações seguintes. No Teste 2, o seleneto de bis(3-indolila) **24j** foi reagido com dissulfeto de difenila **2a** (1,5 equiv) na presença de I₂ e sem dióxido de selênio, o que resultou na formação do produto **3ar**, o qual foi posteriormente isolado em rendimento superior a 90%. Essa reação mostra que o papel do SeO₂ na reação poderia ser a formação de **24j** como intermediário reativo.

Em um terceiro teste (Esquema 74, Teste 3), a reação entre **24j** e **2a** foi repetida, desta vez sem a adição do I₂, responsável pela formação da espécie eletrofílica de enxofre *in situ* (PhSI). Após 12h de reação se constatou a presença do produto monossustituído **3ar** com 50% de conversão. Já o mesmo teste utilizando indol **1a** ao invés do seleneto **24j** resultou em uma conversão de apenas 3% para o produto **3ar**, mesmo após 20h de reação (Esquema 74, Teste 4). Resultados esses indicam uma nucleofilicidade do seleneto de bis(3-indolila) muito superior a do indol,

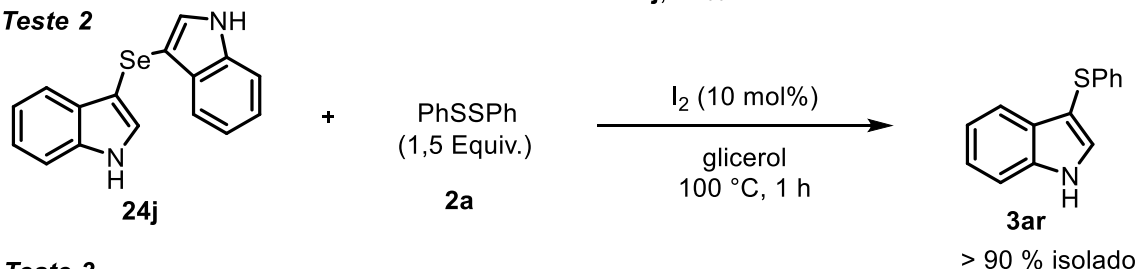
⁸⁶ Naibu, P. S.; Majumder, S.; Bhuyan, P. J. *Mol. Divers* **2015**, *19*, 685.

que mesmo sem a formação de espécies eletrofílicas *in situ* foi capaz de formar o produto **3ar**.

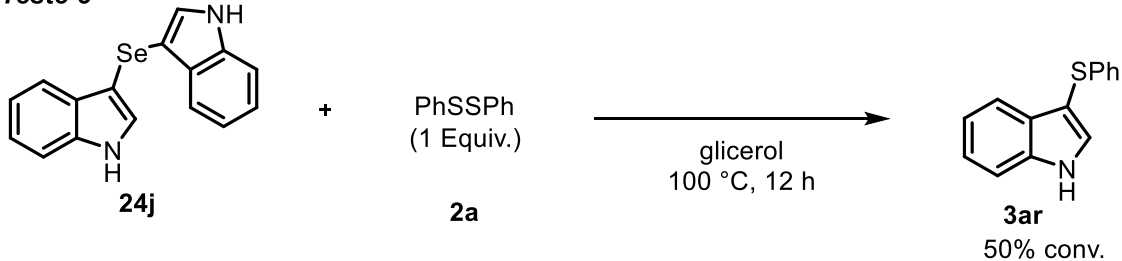
Teste 1



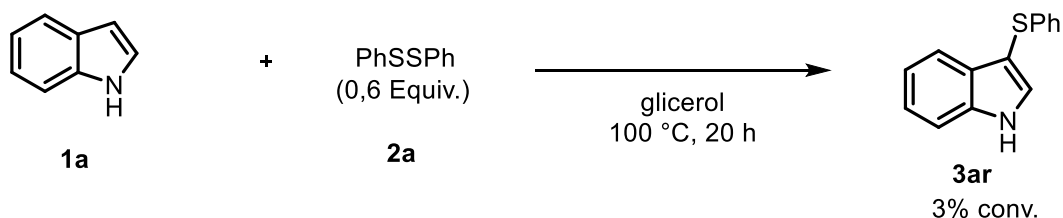
Teste 2



Teste 3



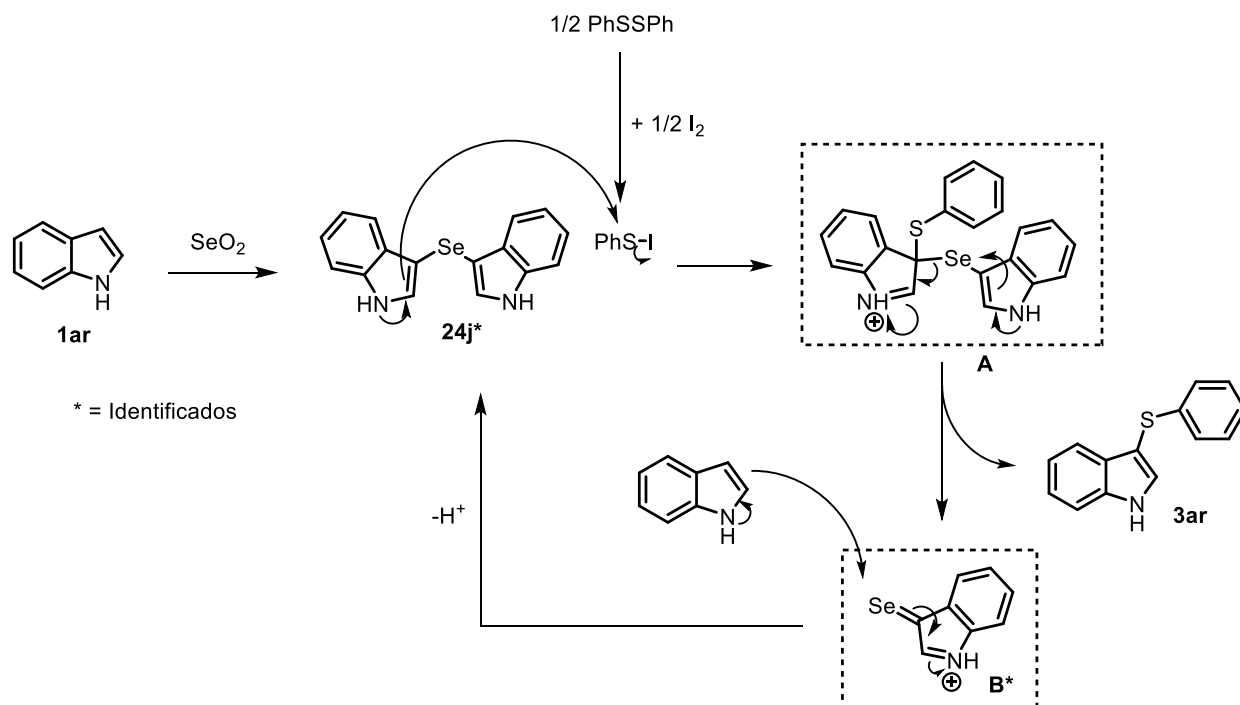
Teste 4



Esquema 74: Reações-teste na síntese de **3ar**.

Com base nos resultados obtidos nas reações-teste, foi proposto um mecanismo para a síntese do 3-sulfenil indol **3ar** (Esquema 75). A proposta passa primeiramente pelo intermediário **24j**, oriundo da reação do indol **1a** com SeO₂. Esta espécie agora formada pode então promover um ataque à espécie eletrofílica de enxofre, para formar um provável intermediário **A**, o qual após desproporcionamento, para devolver a aromaticidade ao indol, libera o produto **3ar** e uma nova espécie selenocetona **B**. Esta, por sua vez, pode receber um ataque do um indol **1a**, regenerando **24j**. Esta última hipótese é corroborada pelo fato de que não é necessária quantidade estequiométrica

de SeO_2 na reação, indicando que o SeO_2 não é consumido por completo ao longo da reação.



Esquema 75

Além das reações-controle, foram realizadas análises por espectrometria de massas de alta resolução com ionização por "eletrospray" (ESI-EM-AR). Embora o solvente utilizado na maioria das reações tenha sido o glicerol, os experimentos monitorados no ESI-EMAR foram conduzidos utilizando água como solvente, a fim de evitar interferência de derivados poliméricos resultantes do glicerol. Após 2 min de reação, uma alíquota foi recolhida e analisada por ESI e o sinal referente ao intermediário **24j** foi bem visualizado, comprovando sua formação no decorrer da reação (Figura 16).

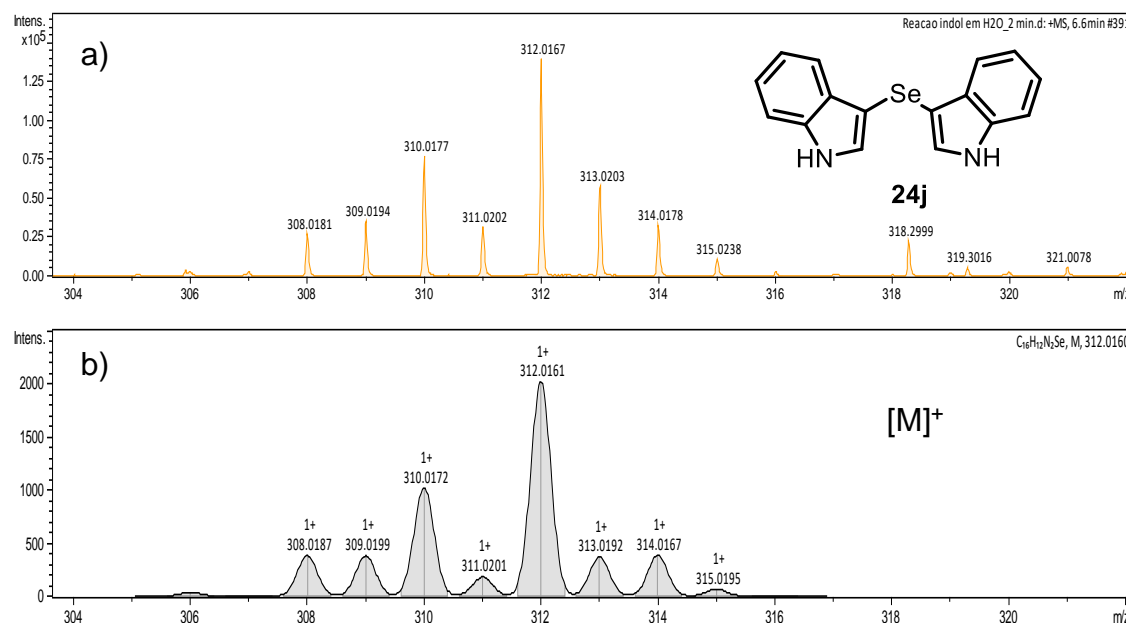


Figura 16: Espectro do seleneto de bis(3-indolila) **24j** (ESI-EMAR). (a) Espectro calculado. (b) Espectro obtido.

Houve uma dificuldade na identificação de outras espécies intermediárias supostamente envolvidas na reação e por esta razão foi trocada de técnica, utilizando-se agora o *atmospheric-pressure chemical ionization* (APCI). Nesta técnica a mesma alíquota com 2 min de reação apresentou resultados interessantes e conclusivos, como a presença dos intermediários **24j** e **B**, bem como do produto **3ar** (Figura 17 e 18). Infelizmente, o intermediário **A**, de razão massa/carga aproximada 421 m/z , não foi detectado, entretanto isso não inviabiliza o mecanismo proposto no Esquema 75.

Estudos de RMN de ^{77}Se também foram conduzidos, no qual primeiramente foi realizado um RMN do seleneto de bis(3-indolila) **24j**, a fim de servir como padrão para as próximas reações, com um sinal em 219,25 ppm para o Se-77 (Figura 19).

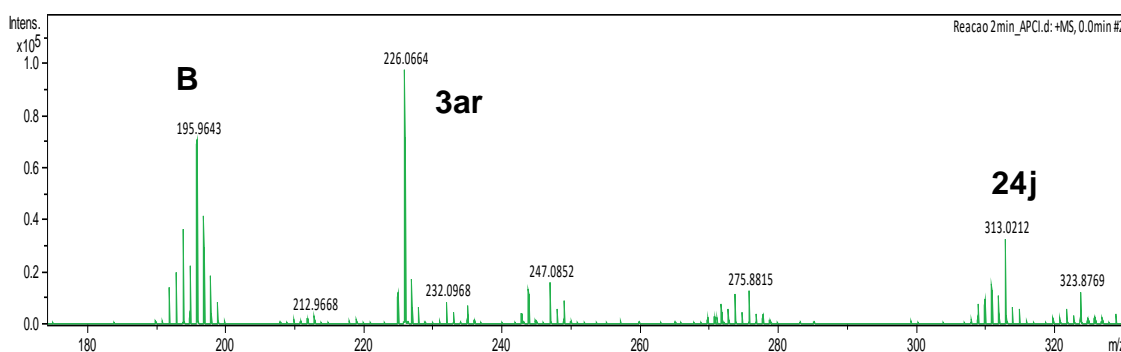


Figura 17: Espectro da reação para síntese **3ar** após 2 min. (APCI).

Cada sinal foi observado e avaliado separadamente (Figura 18):

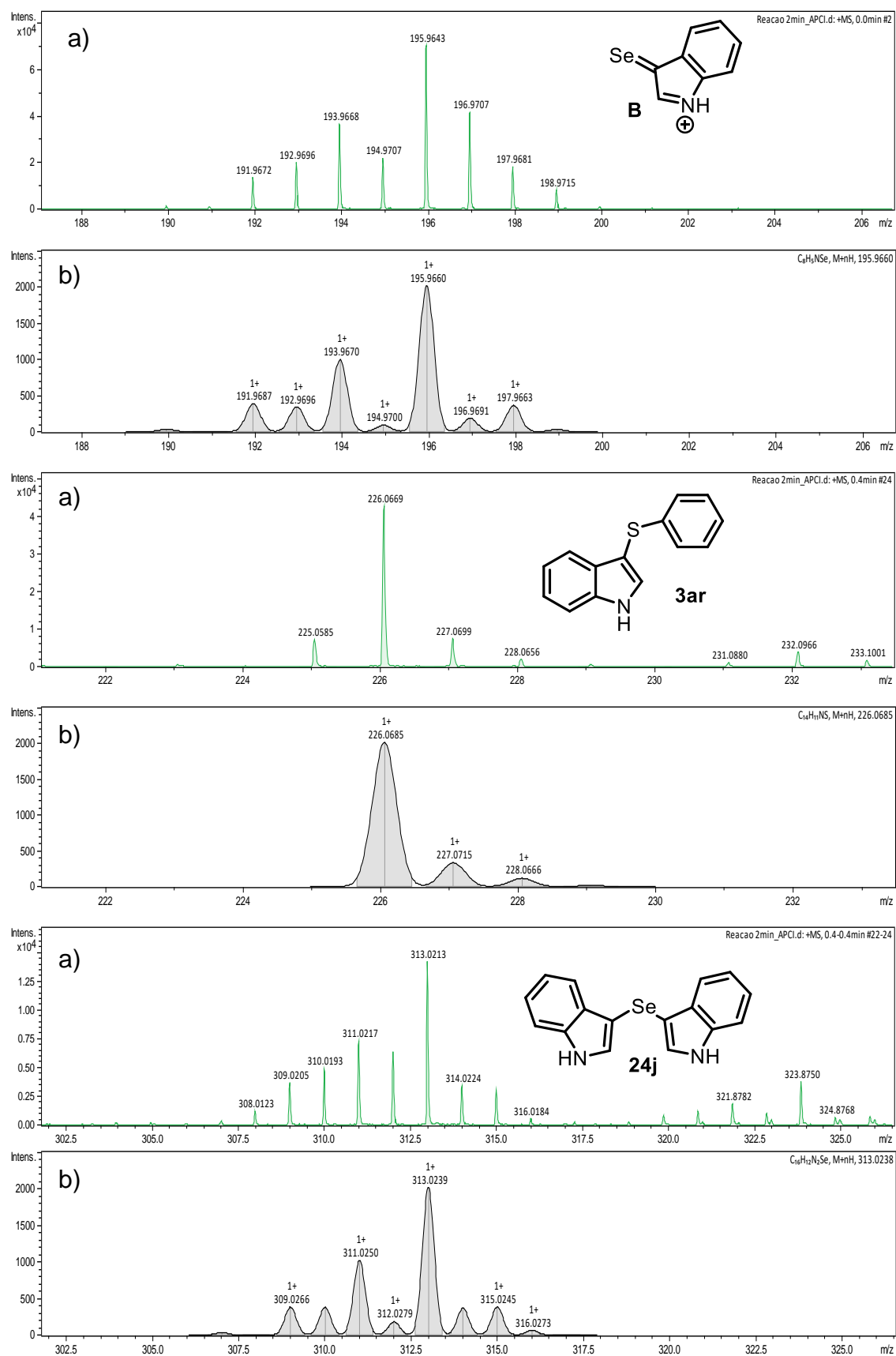


Figura 18: Expansão do espectro da figura 17 dos compostos identificados durante a síntese de **3ar**. (a) Espectros caculados. (b) Espectros obtidos.

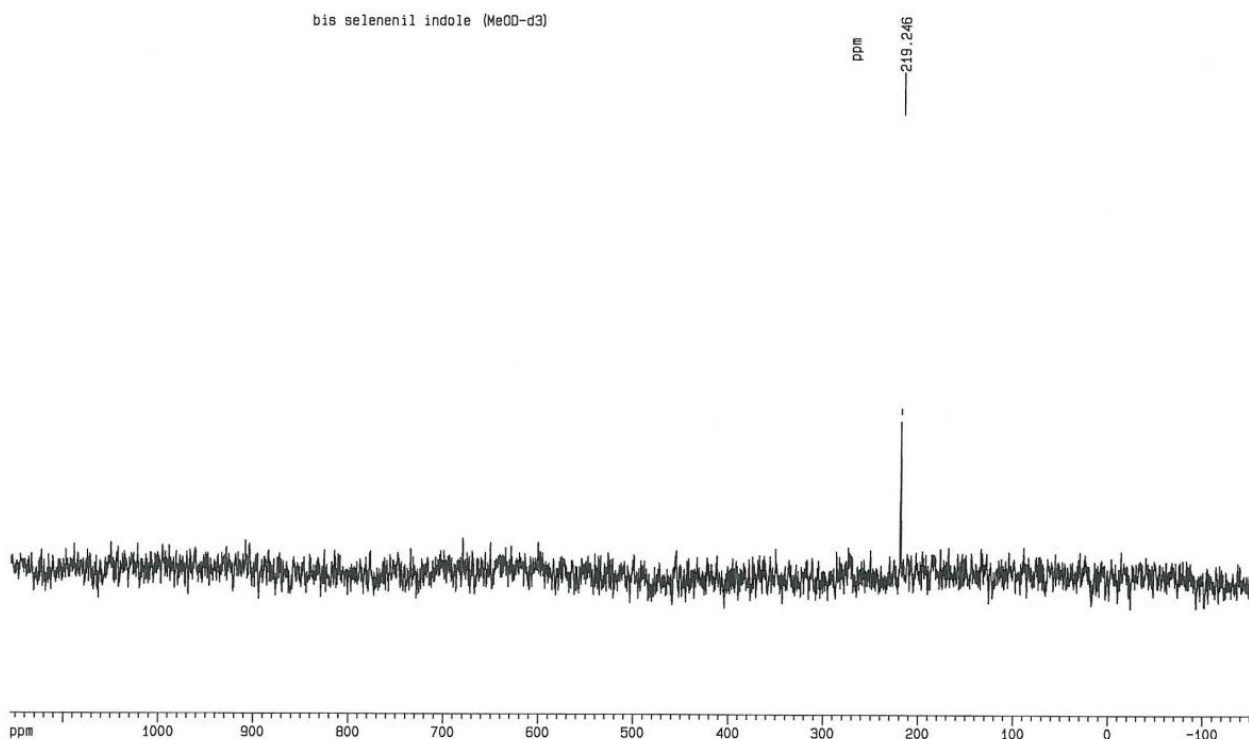


Figura 19: RMN ^{77}Se do seleneto de bis(3-indolila) **24j**.

Em uma segunda reação monitorada por RMN de ^{77}Se , foi adicionado em um tubo de RMN SeO_2 em MeOD e, após 1 h no RMN, nada foi observado (o sinal devido ao SeO_2 dificilmente é observado, pois aparece em campo muito baixo, >1300 ppm) (Figura 20).⁸⁷ Em seguida, foram adicionados no mesmo tubo 100 mg de indol **1a** e, após 30 min, observou-se a formação do intermediário **24j**, confirmando o que se supunha inicialmente e que havia sido observado no ESI (Figura 21).

⁸⁷ Milne, J. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 652.

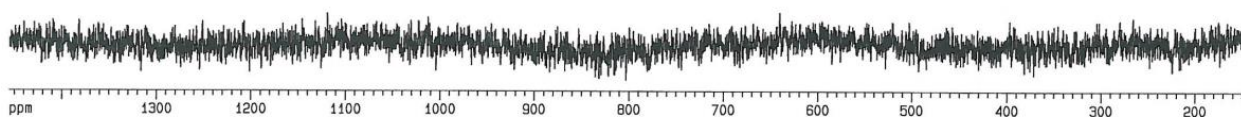


Figura 20: RMN ^{77}Se do SeO_2 em MeOD após 1h.

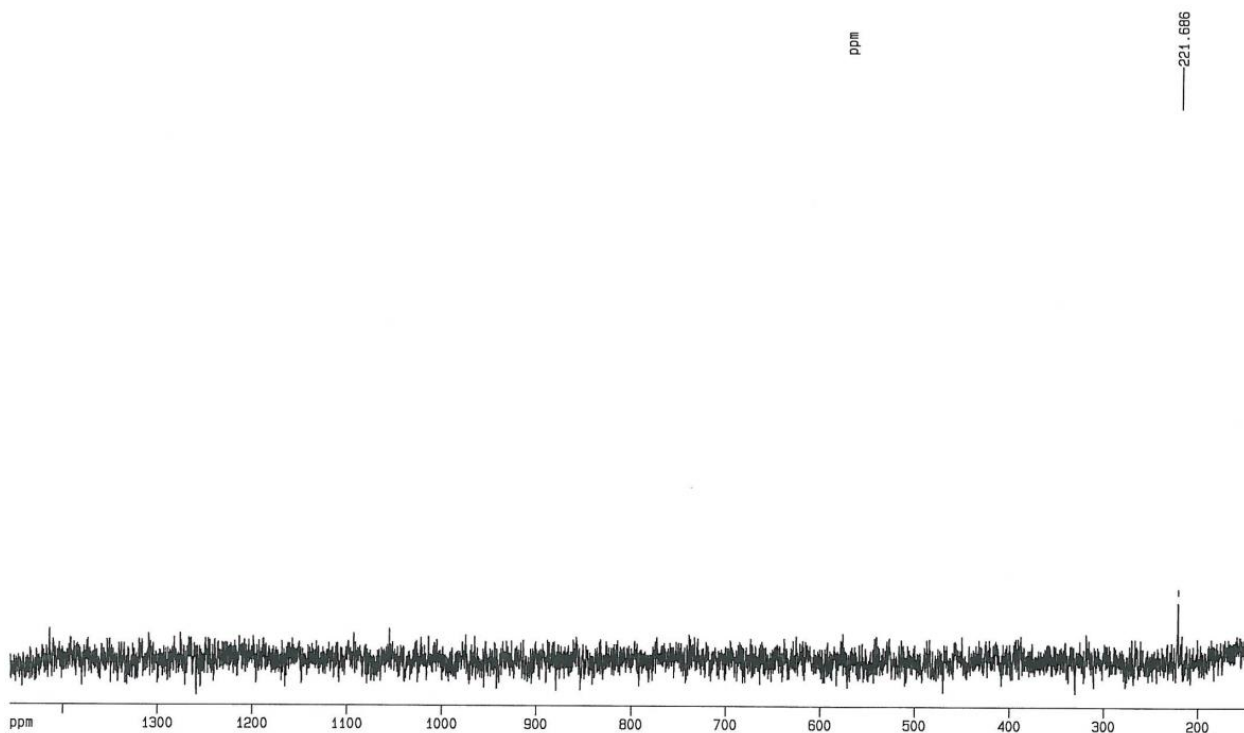
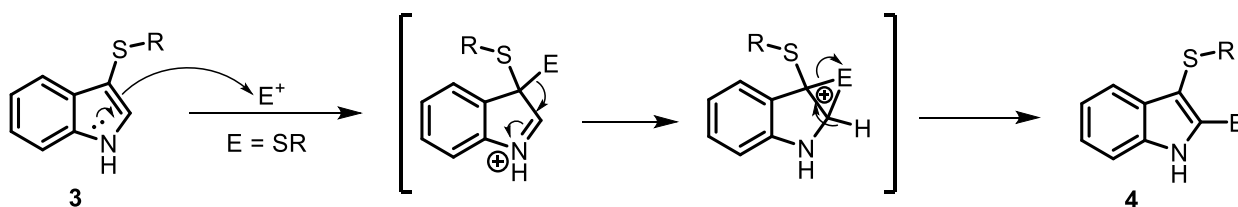


Figura 21: RMN ^{77}Se do SeO_2 em MeOD + indol **1a** após 30min.

Embora a identidade de todos os intermediários supostamente envolvidos na síntese do produto **3ar** não tenha sido elucidada, foram realizados alguns testes para verificar se a obtenção do composto dissustituído **4b** ocorreria nas condições reacionais de **3ar**, porém com mais tempo. Assim, foi realizada uma reação-teste nas condições de síntese do produto monossustituído **3ar** (30 mol% de SeO₂), mas manteve-se a reação por um tempo maior (2-3 h). Após esse tempo, o que se observou pelo CG-EM foi uma mistura dos compostos **3ar** e **4b** de aproximadamente 1:1. Interessantemente, mesmo após 24 h de reação essa proporção não foi alterada de maneira significativa, como se houvesse estabelecido um equilíbrio entre ambas as espécies. Esse resultado preliminar indica que a síntese dos produtos mono- e dissustituídos não é, aparentemente e diferentemente do que se pensava, totalmente dependente da quantidade de SeO₂ utilizada. Testes ainda serão realizados, mas conforme descrevem outros estudos⁶⁴⁻⁶⁸ e os apresentados até aqui, a síntese dos compostos **4** parte do consumo de **3** (Esquema 76), e muito embora não tenhamos detectado o intermediário-chave **A** na análise de ESI-EM para a síntese do tioindol monossustituído **3ar**, ainda deverá ser estudada qual a atuação do SeO₂ na síntese dos compostos dissustituídos **4**.



Esquema 76

5. Apresentação e Discussão dos Resultados - *Parte II*

5.1. Obtenção e redução de selenoamidas

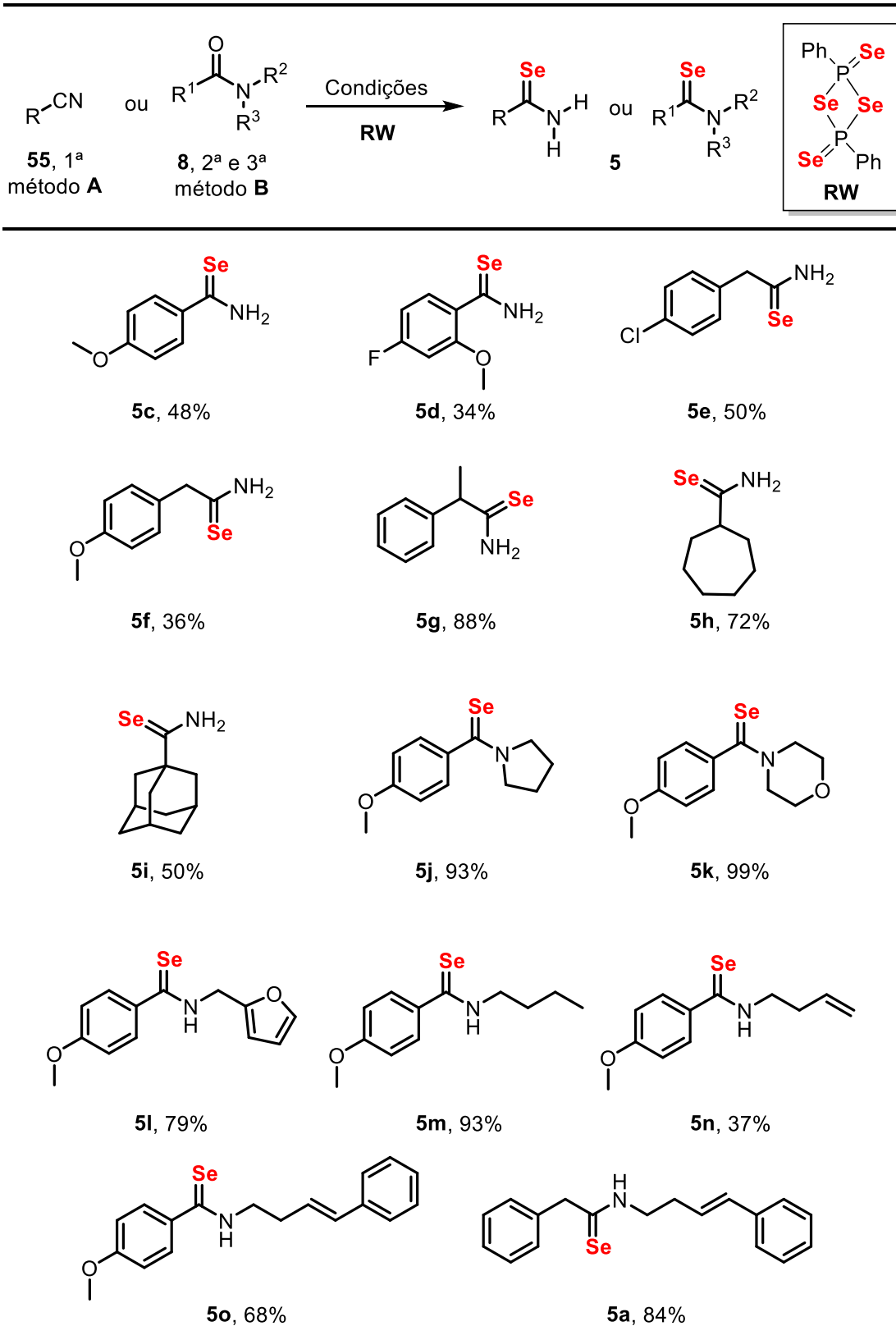
Esta parte do trabalho foi desenvolvida no laboratório do Prof. David Procter, na Universidade de Manchester - UK e envolveu inicialmente o estudo do comportamento de selenoamidas na presença de SmI_2 . Como este último é um agente redutor, não se sabia ao certo se os produtos formados seriam aminas ou selenóis, que poderiam posteriormente, sob atmosfera aberta serem oxidados aos respectivos disselenetos. A selenoamida selecionada para os primeiros testes foi a 4-metoxibenzoselenoamida **5c**, preparada a partir da reação entre a 4-metoxibenzonitrila com o reagente de Woollins (RW) (Esquema 77).

No primeiro teste, baseado em trabalhos anteriores,^{37, 82, 83} a selenoamida **5c** foi reduzida à (4-metoxifenil)metilamina **6j** em 94% de rendimento, utilizando 6 equiv. da solução de Sm(II) 0,1 mol/L e 36 equiv. de H_2O (Tabela 8, linha 1). Não houve necessidade de Et_3N na reação, o que aumentaria o poder de redução do sistema, demonstrando assim a suscetibilidade da selenoamida à redução pela espécie de Sm(II) . Além disso, não foi constatada a formação de produtos secundários, como álcoois ou outras espécies de selênio. Como esta reação provavelmente se trata de um processo de 4 SETs, a reação foi testada utilizando-se de 4 equiv. de Sm(II) ; entretanto, observou-se apenas 70% de conversão para a amina **6j** (Tabela 8, linha 4). Ainda foi observado que quantidades maiores de água, como 200 e 800 equiv. (Tabela 8, linhas 2 e 3) comprometeram o rendimento da reação, sendo 36 equiv. o suficiente. Não foram testadas quantidades menores de água.

Tabela 8 : Otimização das condições reacionais.

Linha	SmI_2 (equiv.)	H_2O (equiv.)	Rend.(%)
1	6	36	94
2	6	200	93
3	6	800	72
4	4	36	70

^aEm um tudo de ensaio sob atmosfera de N_2 , foi adicionada a selenoamida **5c** (0,1 mmol) em THF (1mL). O SmI_2 foi utilizado em uma solução em THF (0,1 mmol/mL).



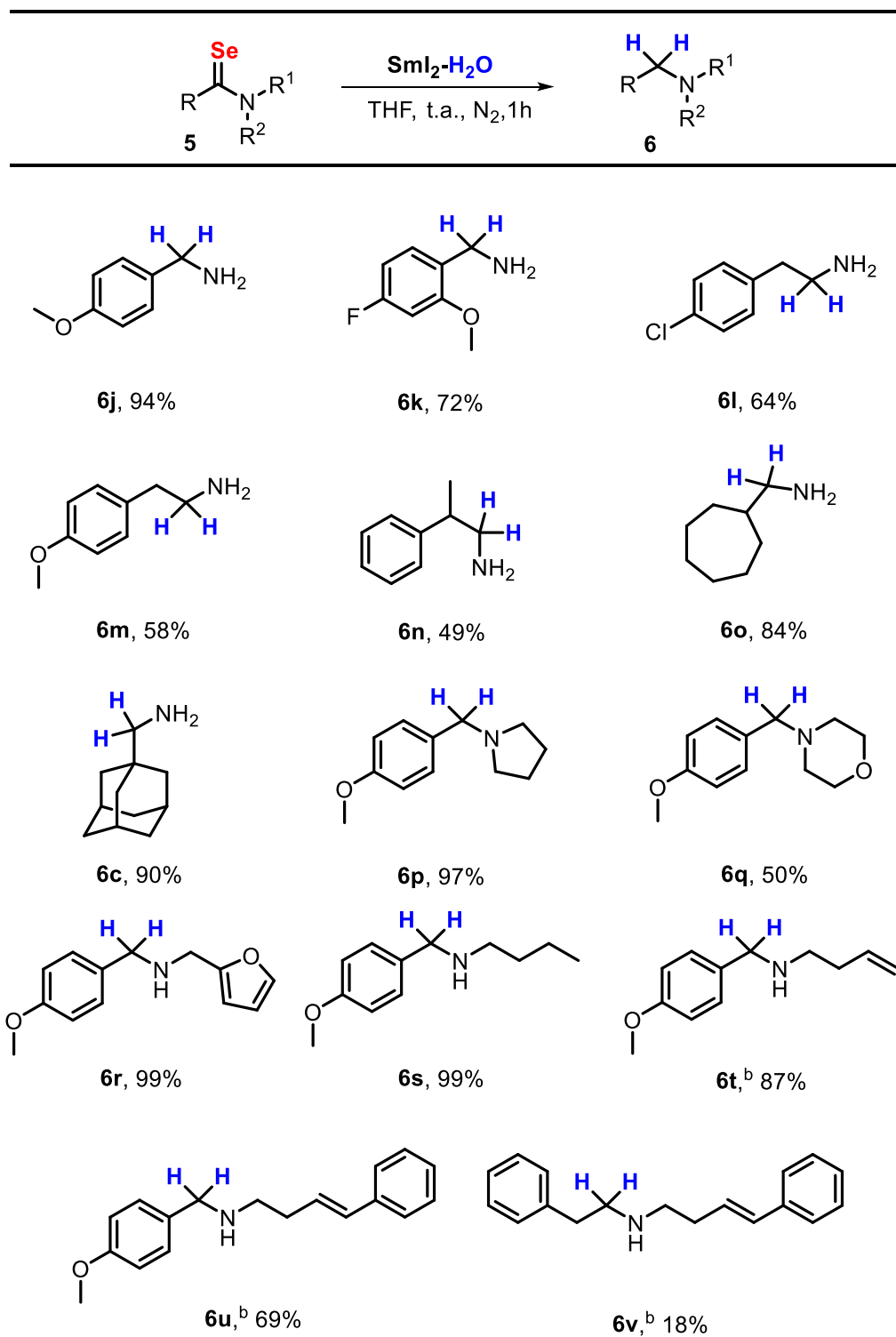
Condições: **A)** 1. tolueno seco sob refluxo, **RW**, N₂, 7 h; 2. Esfriar até 90 °C e adicionar H₂O, refluxo por 1h. **B)** **RW**, tolueno seco, 130 °C, 7 h sob N₂.

Esquema 77

Após esta verificação da viabilidade e seletividade da reação, o escopo reacional foi ampliado, para identificar possíveis limitações da reação frente aos feitos eletrônicos e impedimentos estéricos. Assim, inicialmente foram preparadas uma série de selenoamidas, em 1 a 3 etapas partindo de nitrilas **55**, que forneceram as selenoamidas primárias, ou amidas **8** (comerciais ou previamente preparadas), para obtenção das selenoamidas secundárias e terciárias. Foram utilizadas metodologias previamente descritas na literatura, que fazem uso do reagente de Woollins (**RW**) (Esquema 77).⁸⁸ Rendimentos melhores foram obtidos partindo de amidas. Além disso, a reação é mais difícil de ser executada utilizando nitrilas como material de partida.

Posteriormente após as devidas caracterizações das selenoamidas, sendo a grande maioria delas inéditas, elas foram submetidas à reação de redução às respectivas aminas pelo SmI_2 e os resultados demonstram que a reação de redução foi compatível para diversas selenoamidas primárias **5c-i**, secundárias **5l-o;a**, e terciárias **5j-k** (Esquema 78). Quando as arilselenoamidas **5c** e **5d** foram utilizadas, as respectivas benzil aminas **6j** e **6k** foram obtidas em rendimentos de 94 e 72%, respectivamente. Já as benzilselenoamidas **5e** e **5f** permitiam a formação das respectivas homobenzil aminas **6l** e **6m**. Neste caso pode-se observar que benzilselenoamidas parecem ser menos reativas quando comparadas às arilselenoamidas (**6j-k** vs. **6l-m**), sendo que estas últimas forneceram as respectivas aminas em rendimentos de 64 e 58%. Ótimos resultados foram obtidos utilizando os substratos estericamente impedidos **5h** e **5i**, que resultaram nas respectivas aminas primárias **6o** e **6c** em 84 e 90% de rendimento. Dentre os substituintes no anel aromático da selenoamida testados estão flúor **5d**, cloro **5e**, metoxila **5c**, **5f**, **5j-o**, além de benzofurano **5l** e alquenos **5n-o;a**.

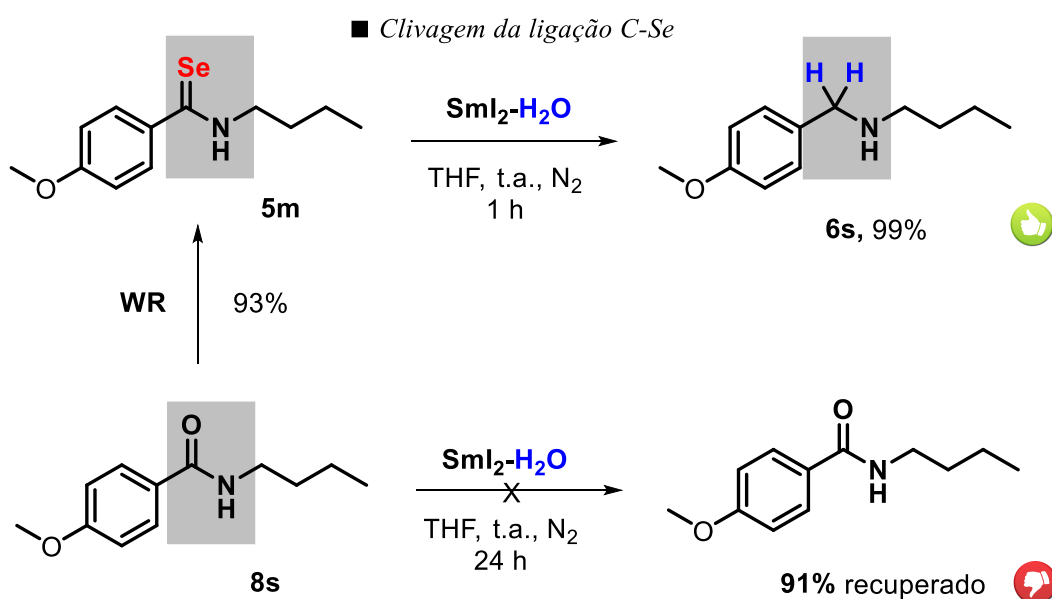
⁸⁸ (a) Hua, G.; Fuller, A. L.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D. *Synlett* **2012**, 23, 2453. (b) Alhalib, A.; Kamouka, S.; Moran, W. J.. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1453. (c) Murai, T.; Yamaguchi, K.; Hori, F.; Maruyama, T. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4930.



^aSob atmosfera de N₂ foi adicionado THF (1 mL) sob a selenoamida **5** (0,1 mmol). Então, H₂O (36 equiv.) e Sml₂ in THF (6 equiv.; 0,1 mol/L) foram adicionados. ^bAdição lenta da solução de Sml₂ (1 h).

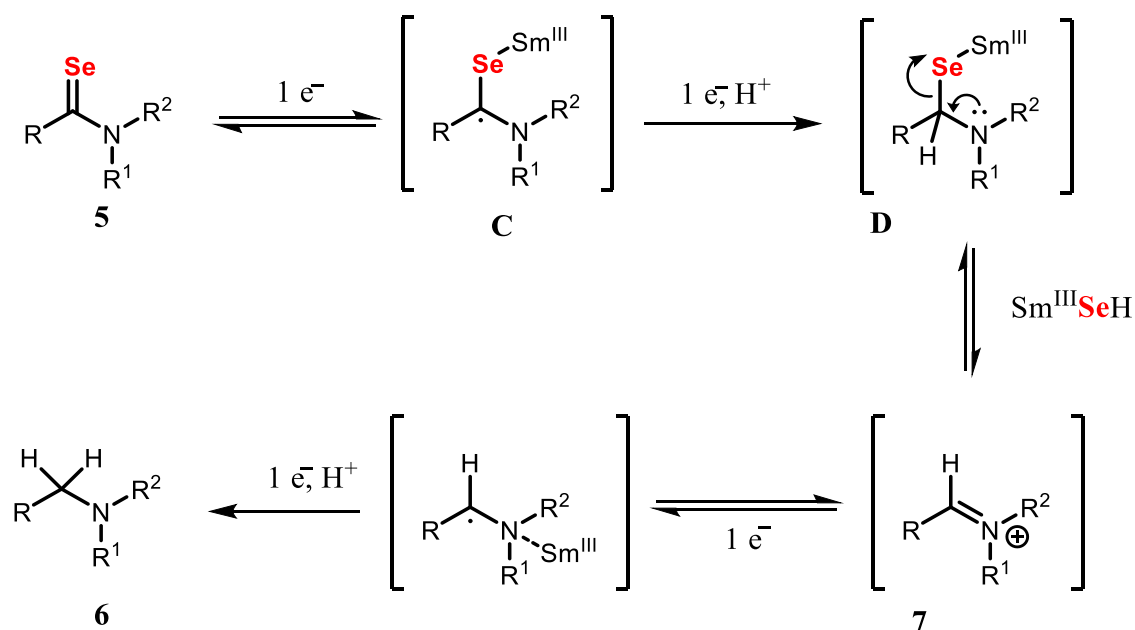
Esquema 78

Como discutido na revisão da literatura, a redução por Sm(II) de funções como nitrilas, amidas, ácidos carboxílicos, ésteres e lactonas, requer a adição de Et₃N ao sistema reacional. Estes grupos são praticamente inertes na condição de redução das selenoamidas (SmI₂-H₂O). Como exemplo representativo, *N*-butil-4-metoxibenzamida **8s** foi submetida às condições de redução do Esquema 78 (SmI₂-H₂O) e, mesmo após 24 h, 91% da amida foi recuperada. Já após a selenação com o **RW** para formar a respectiva selenoamida **5m**, sob a mesma condição reacional, *N*-(4-metoxibenzil)butil-1-amina **6s** foi obtida em 99% de rendimento após 1 h (Esquema 79).



Esquema 79

Com respeito ao mecanismo da reação, provavelmente estão envolvidas 4 SETs, onde as duas primeiras provavelmente são necessárias para eliminação de alguma espécie de selênio, via a formação de um íon imínio, a qual faz uso de outras duas SETs, para redução até a amina correspondente. Com isso, a proposta mecanística começaria com a primeira SET provavelmente reversível formando o intermediário **C** que, após segunda SET seguida de protonação, forma a espécie **D**. O átomo de nitrogênio com seu par de elétrons pode eliminar uma possível espécie de Sm(III)-Se, formando **8** respectivo íon imínio **7**. O intermediário **7**, após duas SETs e protonações sucessivas pela água formaria a amina correspondente **6** (Esquema 80).



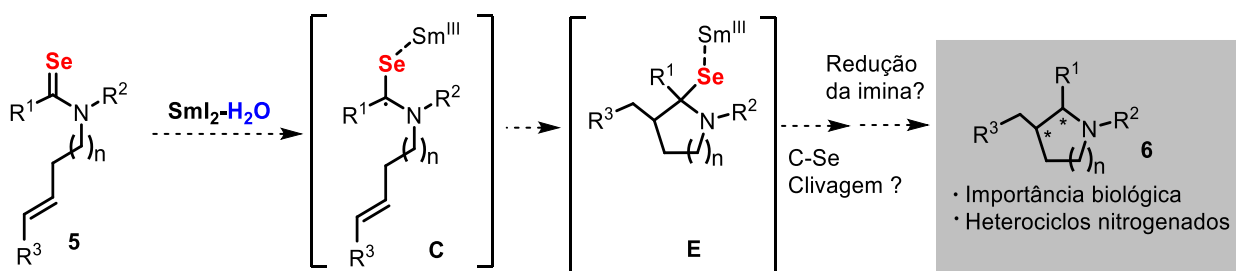
Os resultados obtidos na redução das selenoamidas **5** foram de fundamental importância para o projeto, uma vez que se constatou a formação de aminas utilizando o sistema $\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$. Essa observação sugere que ocorra a clivagem da dupla ligação C=Se , existindo provavelmente a formação de uma espécie radicalar α -selênio, como proposto no Esquema 80, intermediário **C**. Já foi demonstrado pelo grupo do Prof. Procter que radicais carbonila são facilmente trapeados⁸⁹ por alquenos, por exemplo, e esta é uma estratégia sintética utilizada na formação de novas ligações C-C. Uma vez existindo a formação do proposto intermediário **C**, se esperaria que, partindo de selenoamidas insaturadas, reações análogas ocorreriam, possibilitando a construção de heterociclos contendo nitrogênio, utilizando pela primeira vez essa nova espécie radicalar de selênio.

5.2 Síntese e ciclização redutiva de selenoamidas insaturadas

A segunda parte dos estudos foi dedicada à tentativa de obter heterociclos nitrogenados **6** (aminas cíclicas) partindo de selenoamidas insaturadas **5**, através da

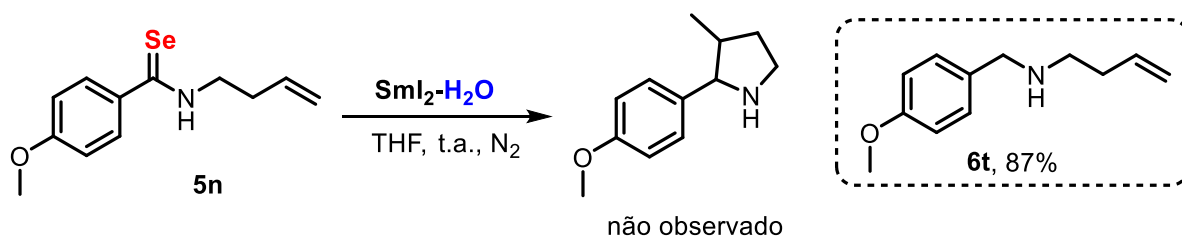
⁸⁹ a) Parmar, D.; Duffy, L. A.; Sadavisam, D. V.; Matsubara, H.; Bradley, P. A.; Flowers II, R. A.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15467. (b) Collins, K. D.; Oliveira, J. M.; Guazzelli, G.; Sautier, B.; De Grazia, S.; Matsubara, H.; Helliwell, M.; Procter, D. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10240.

captura do radical intermediário **C** (Esquema 81), formado pela clivagem da ligação C=Se. Como resultado da captura intramolecular do radical **C** pela ligação dupla teríamos o intermediário cíclico **E** que, após eliminação de uma espécie de selênio, liberaria um íon imínio passível de sofrer nova redução, originando espécies cíclicas de nitrogenadas **6**.



Esquema 81

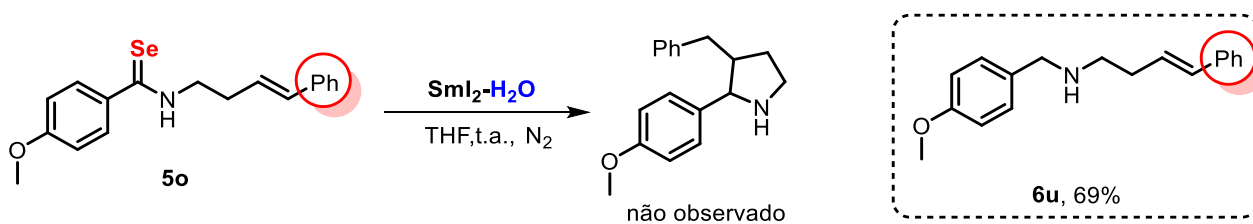
As investigações iniciaram com a selenoamida decorada com um alqueno não ativado **5n**. Após o tratamento do substrato de partida com o sistema $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$, o único produto observado foi a amina **6t**, isolada em 87% de rendimento e nenhum indício de ciclização foi constatado (Esquema 82).



Esquema 82

Após este primeiro resultado, foi definido que se instalaria um grupamento fenila na dupla terminal com a finalidade de estabilizar um provável radical benzílico, que poderia auxiliar assim a ciclização da selenoamida. Dessa forma, foi realizada a síntese de **5o**, e esta selenoamida foi utilizada em lugar de **5n**. Infelizmente, mais uma vez se observou apenas o produto de redução **6u**, em 69% de rendimento, não sendo detectada a presença de produtos oriundos de ciclização. Com o objetivo de induzir a ciclização intramolecular, foram testadas diferentes fontes próticas como MeOH, $t\text{BuOH}$ e glicol, além de uma maior quantidade de água e adição lenta. Porém, em nenhum

dos casos foi obtido um resultado diferente da simples redução do grupo C=Se da selenoamida, formando a amina secundária acíclica (Esquema 83).



Condições testadas: H_2O (36 equiv); H_2O (36 equiv, adição lenta); H_2O (800 equiv);
MeOH (36 equiv); $t\text{BuOH}$ (36 equiv); glicol (36 equiv).

Esquema 83

Os resultados negativos fizeram com que a estratégia fosse reavaliada. Provavelmente, o efeito estabilizante do grupo arila adjacente a um radical α -selênio poderia resultar em uma segunda transferência eletrônica muito rápida, levando à formação de um ânion incapaz de sofrer ciclização, favorecendo assim a formação do produto de redução simples. Assim, optou-se pela troca do grupamento arila (Ar) por benzila (Bn) que, como já foi observado nos estudos anteriormente realizados sobre redução de selenoamidas, sofre redução com maior dificuldade (produtos **6j** vs **6m**, Esquema 78), dando origem a um radical mais propício de realizar a ciclização desejada. Após a preparação da nova selenoamida de partida **5a** (Esquema 77), esta foi então submetida às condições de reação com $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$. Após o término da reação, foram isoladas 3 manchas por cromatografia em coluna (Figura 22).

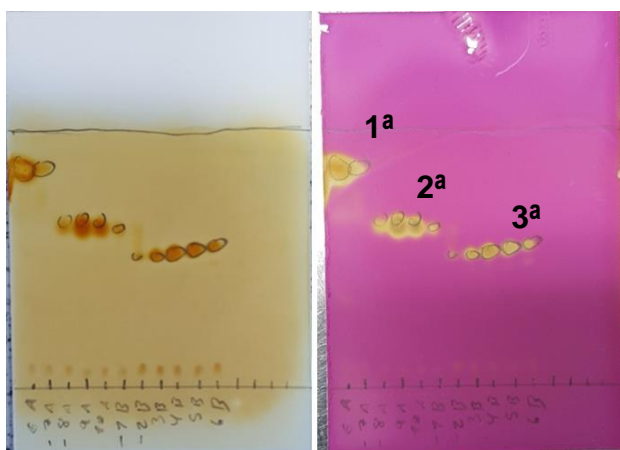
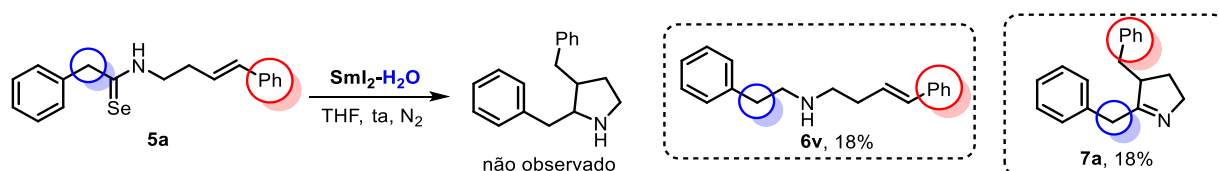


Figura 22: Separação por CC da reação para ciclização da selenoamida **5a**.
CCD DCM/MeOH/ NH_4OH (9:1:1).

a) Revelação na cuba de iodo. b) Revelação em solução de KMnO_4 .

Após o isolamento e identificação de cada mancha, o que se obteve foi: **1ª mancha**: o material de partida remanescente **5a**; **3ª mancha**: produto de redução simples **6v**; e **2ª mancha**: produto de ciclização, identificado como sendo o 4,5-dibenzil-3,4-diidro-2*H*-pirrol **7a** e não a pirrolidina esperada. Os produtos **6v** e **7a** foram ambos obtidos com rendimento de 18%, sendo que 64% do material de partida **5a** foram recuperados (Esquema 84). Este resultado foi no mínimo intrigante, uma vez que se esperava que derivados de iminas seriam facilmente reduzidos pelo Sm(II), assim como supostamente acontece para as outras selenoamidas que resultaram na construção do esquema 78.



Esquema 84

Os estudos de ciclização envolvendo a selenoamida **5a** continuaram, visando maiores taxas de conversão (Tabela 9). A Tabela 9 mostra, porém, que não foram obtidos resultados satisfatórios. Dentre as condições reacionais testadas, foram variadas a temperatura e a estequiometria da reação. O uso de temperatura, mesmo que branda ($50\text{ }^\circ\text{C}$), levou a uma mistura complexa de produtos, enquanto que a $0\text{ }^\circ\text{C}$ houve queda no rendimento, para 15%. Observou-se que quantidades maiores de água (acima de 200 equiv.) também foi prejudicial à reação, demonstrando a importância do controle estequiométrico da fonte prótica na reação. O uso de 20 equiv. de SmI_2 resultou em um rendimento de apenas 6%.

Tabela 9: Otimização das condições de reação para a ciclização de selenoamidas.^a

Linha	H_2O (Equiv.)	SmI_2 (Equiv.)	Temp.	Rendimento (%)
1	36	6	$0\text{ }^\circ\text{C}$	15
2	36	6	t.a.	22
3	36	6	$50\text{ }^\circ\text{C}$	^b

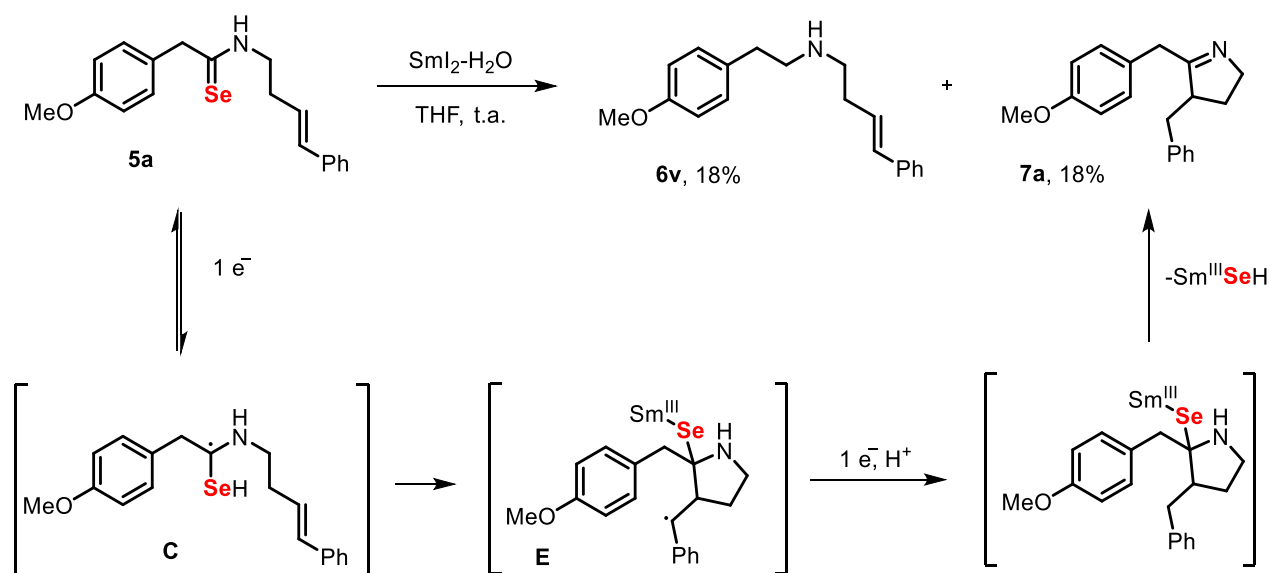
Tabela 9: continuação.

4	200	6	t.a.	14
5	800	6	t.a.	^b
6	2000	6	t.a.	^b
7	4000	6	t.a.	^b
8	36	3	t.a.	10
9	36	20	t.a.	6

^a Em um tubo de ensaio sob N₂, foi adicionado a selenoamida **5a** (0,1 mmol) em THF (1mL). H₂O e posteriormente o SmI₂ em THF (0,1 mol/L) foi então lentamente adicionados durante 1 h. A reação foi então agitada por mais 1-3 h.

^b Mistura complexa de produtos.

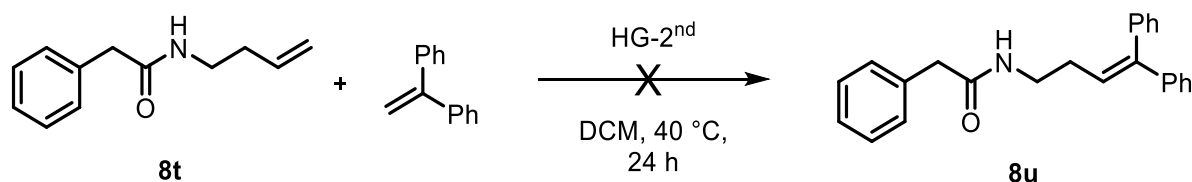
Um provável mecanismo para a ciclização que procedeu com 18% de rendimento, possivelmente passa por um intermediário radicalar **C**, que é capturado pelo alqueno, levando à espécie **E**. Uma segunda SET levaria à formação do ânion benzílico, que é protonado pela água. Como última etapa, ocorre a eliminação do átomo de selênio, provavelmente complexado a uma espécie de Sm(III), via movimentação do par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio, formando assim o 3,4-diidro-2*H*-pirrol **7a** (Esquema 85). O produto de redução **6v**, que foi isolado em mesmo rendimento, provavelmente passa pelo mecanismo de redução envolvendo 4 etapas de SET, descrito anteriormente no Esquema 80.



Esquema 85

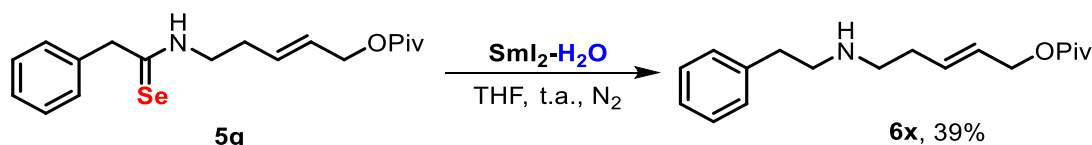
Outras estratégias foram estudadas visando a preparação da pirrolidina; uma delas foi o uso da selenoamida, contendo dois grupamentos fenila, que promoveria uma melhor estabilização do radical pós-ciclização (**E**, no Esquema 85). Entretanto, a

síntese de **8u** não procedeu como esperado nas condições de metátese de Hoyeda-Grubbs (HG), provavelmente devido a efeitos estéricos, o que impediu a realização do teste proposto (Esquema 86).



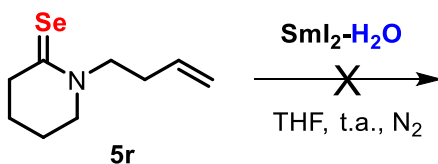
Esquema 86

Também foi realizada uma tentativa utilizando a selenoamida **5q**, contendo o grupo protetor pivaloíla (OPiv), na expectativa de que a presença desse grupo favorecesse a ciclização. No entanto, o produto isolado foi o de simples redução (**6x**) em 39% de rendimento (Esquema 87).



Esquema 87

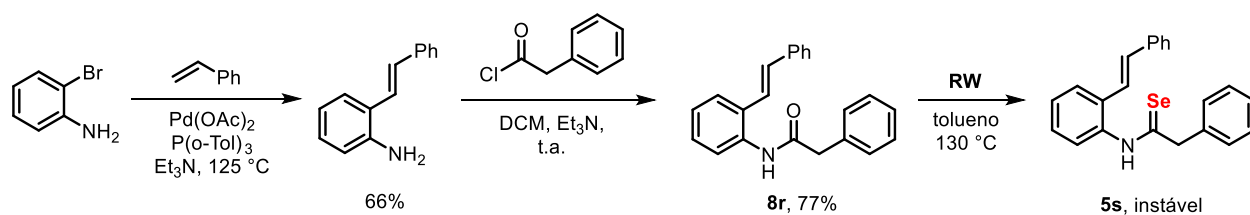
Ainda foi testada a reação de redução da selenolactama de 6 membros **5r**, que poderia resultar, após a primeira transferência eletrônica, em uma espécie com uma geometria favorável de modo a facilitar a ciclização. Todavia, não foi observada reação nas condições avaliadas, nem mesmo produto de redução foi observado, sendo esta uma limitação do protocolo para a síntese das aminas partindo de selenoamidas (Esquema 88).



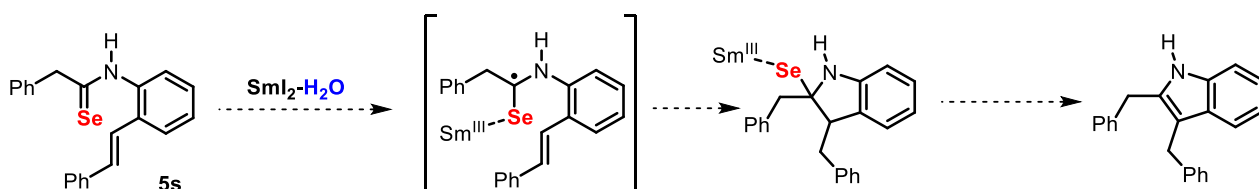
Esquema 88

Foi preparada, ainda, a selenoamida **5s**, com a expectativa de que a formação de um núcleo indólico estável após a primeira SET, impulsionando assim a ciclização (Esquema 89 e 90). A síntese envolveu três etapas, sendo a primeira a reação de Heck entre estireno e *o*-bromoanilina, para formar a (*E*)-2-estirilnilina, em 66% de

rendimento. Em seguida, a estililamina foi reagida com cloreto de fenilacetila (reação de Schotten-Baumann), para formar a (*E*)-2-fenil-*N*-(2-estirilfenil)acetamida em 77% de rendimento. A amida foi então submetida à reação com **RW** para formar a selenoamida desejada. Porém, o produto selenilado se mostrou muito instável, comprometendo assim a sua purificação e impossibilitando a tentativa de ciclização.



Esquema 89



Esquema 90

5.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Para todos os produtos apresentados nos Esquemas 77 e 78, foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), carbono-13 (RMN ^{13}C), e, para as selenoamidas, também RMN ^{77}Se . Os produtos foram caracterizados também por cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM) e, para os produtos inéditos, foi realizada também análise de espectrometria de massas de alta resolução (EM-AR) confirmando assim as estruturas obtidas na síntese. Além disso, o ponto de fusão (PF) dos produtos sólidos foi determinado. Para o produto de ciclização **7a** também foram realizadas as análises de DEPT-90; 135, COSY e HSQC.

5.3.1 Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

I) Aminas

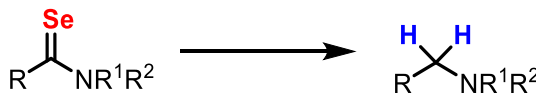


Figura 23: Representação da redução de selenoamidas.

Uma característica geral dos espectros de RMN ^1H das aminas isoladas são os hidrogênios oriundos da H_2O na reação de redução que tomam o lugar do $\text{C}=\text{Se}$, na maioria dos casos, mesmo quando ao lado na amina, primária ou secundária o sinal referente aos dois hidrogênios aparece como um singlete, podendo eventualmente ser desdobrado por outros grupos próximos, o sinal fica entre 3,0-4,0 ppm. Já os dois hidrogênios nas selenoamidas primárias podem oscilar no RMN entre 7,21 e 9,58 ppm, cabe destacar que cada hidrogênio aparece separadamente no espectro e são facilmente reconhecidos pelos dois singletos largos. Geralmente estão separados por uma distância média de 0,82 ppm, mais precisamente na faixa de 0,64-1,16 ppm. Após a redução, esses mesmos hidrogênios agora aparecem juntos como um único singlete largo em 1,35-1,98 ppm. Para as selenoamidas secundárias, o hidrogênio aparece como singlete largo em 8,03-8,12 ppm, uma vez reduzido, esse sinal passa para a região de campo alto, entre 1,74 e 2,93 ppm, podendo aparecer como singlete ou singlete largo. Em alguns casos esses hidrogênios não são visualizados. No RMN ^{13}C , as selenoamidas são facilmente identificadas pelo $\text{C}=\text{Se}$, que aparece acima de 200 ppm, sendo que após a redução por $\text{Sml}_2\text{-H}_2\text{O}$, aquele carbono passa a integrar a região dos grupamentos alquila, e oscila entre 45,7 e 62 ppm.

As aminas obtidas nesse trabalho são relativamente simples e já descritas na literatura, o que facilitou a sua confirmação, por esse motivo não será realizada uma discussão mais detalhada dos espectros nessa tese.

I) Produto ciclizado

I.I Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e COSY

Para o produto **7a** é possível observar, conforme as Figuras 24 e 25, primeiramente um multiplete de 1,58-1,66 ppm (integral relativa a 4H) que é, de fato,

devido a um hidrogênio H-3; o valor da integral provavelmente se deve à presença de água, a qual aumentou a intensidade do sinal. Em seguida tem-se um segundo multipeto de 1,83-1,92 ppm, referente ao hidrogênio H-3' do mesmo grupo metileno. Em 2,46 ppm, observa-se um duplo dupeto (dd) com constante de acoplamento $J = 13,5$ e $10,21$ Hz, característico de hidrogênio benzílico H-6, o outro hidrogênio do mesmo carbono está em 3,06 ppm, com mesmo $J = 13,5$ e $4,67$ Hz, H-6'. O hidrogênio do metino encontrasse como um multipeto H-4, integral relativa a 1H entre 2,87-2,98 ppm. Os outros dois hidrogênios benzílicos H-11,11' característicos aparecem como multipetos em 3,57-3,63 ppm (integral relativa a 1H) e em 3,83-3,90 ppm (integral relativa a 1H). Em 3,67-3,80 há um multipeto (integral relativa a 2H) referente a H-2,2' (NCH_2). Por fim um dubeto em 7,10 ppm $J = 7,06$ Hz (integral relativa a 2H) referente a 2 dos 10 átomos de hidrogênio de anel aromático existentes na molécula; os outros 8H estão como multipeto em 7,19-7,35 ppm. O valor de integral obtido de 11H, provavelmente decorre da presença de $CHCl_3$ residual no $CDCl_3$, em 7.27 ppm. Posteriormente foi obtido o Cosy (*correlation spectroscopy*), o qual complementa as atribuições até então conferidas. O espectro é formado por 3 sistemas de spin, na qual é possível visualizar o acoplamento dos hidrogênios benzílicos entre si, sendo os hidrogênios H-6,6' representados na cor azul, em preto têm-se os hidrogênios H-11,11'. Ainda observa-se, em vermelho, o sistema formado pelos hidrogênio H-3,3' que acoplam entre si e também com os hidrogênio H-2,2' em 3,73 ppm (Figura 26).

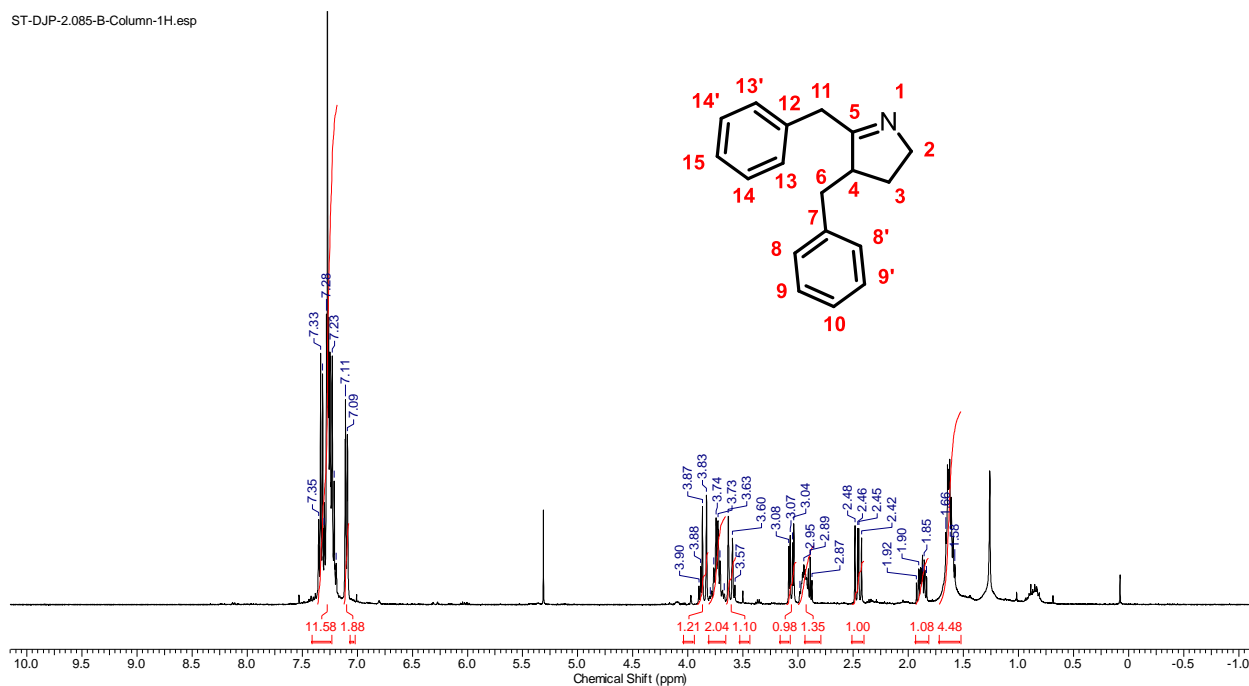


Figura 24: Espectro de RMN ^1H do composto 7a.

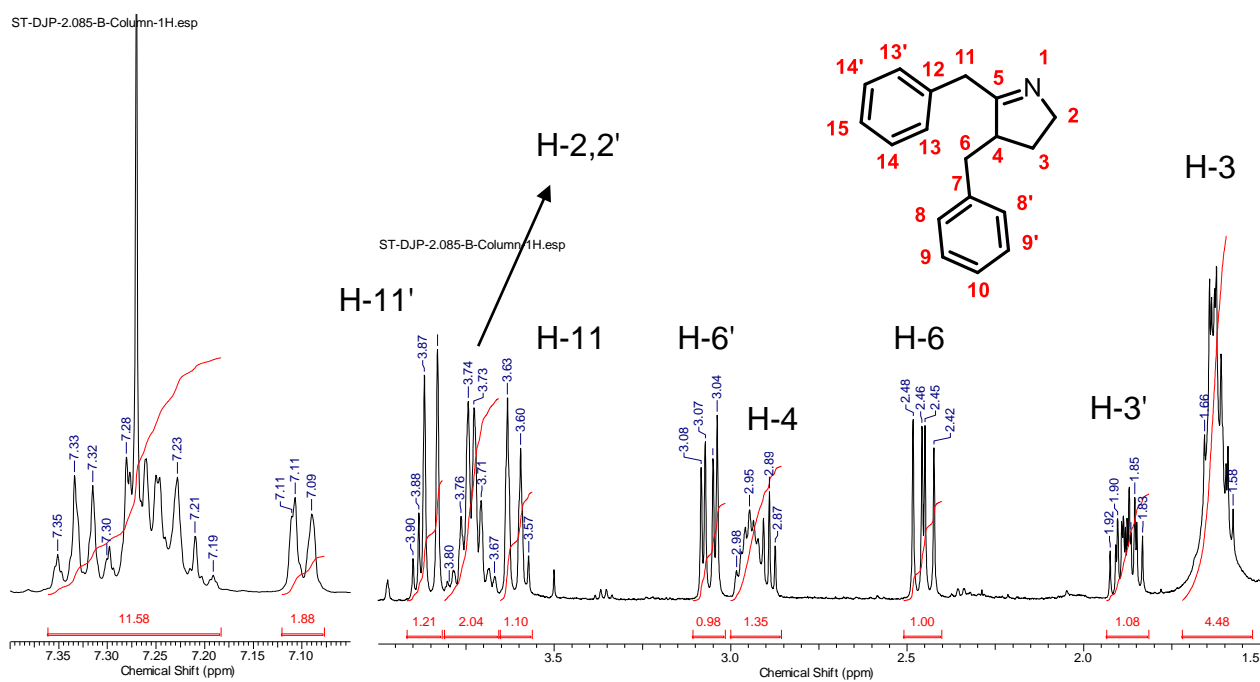


Figura 25: Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto 7a.

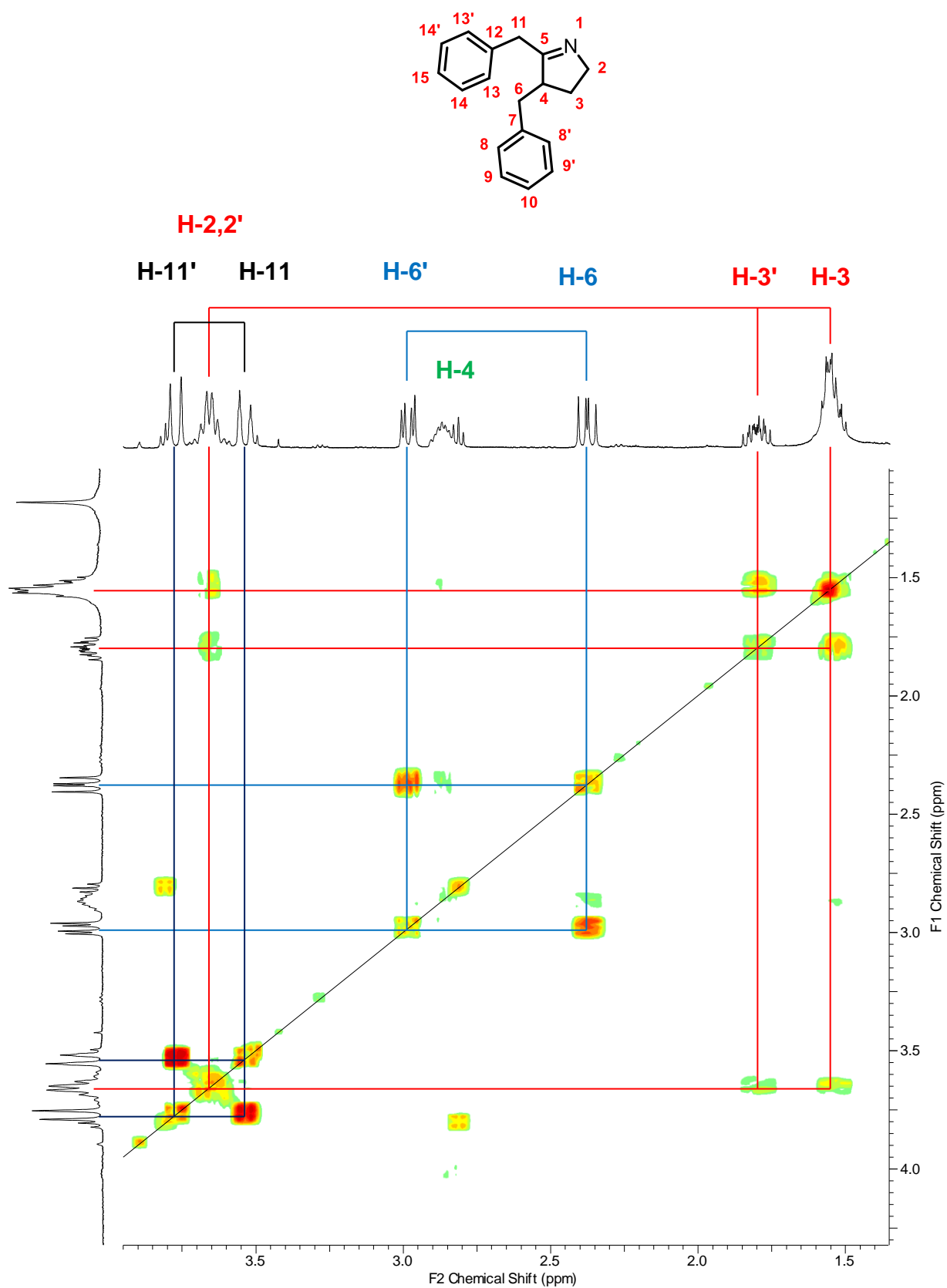


Figura 26: Espectro de COSY do composto 7a.

II.II Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C), DEPT-90, DEPT-135 e HSQC

O espectro de RMN- ^{13}C apresenta os 14 sinais esperados para os 16 átomos de carbono presentes na estrutura cíclica (Figura 27). Os 8 sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos aparecem em 126,2; 122,6; 128,4; 128,6; 128,7; 129,0; 136,7 e 139,9 ppm. O sinal em 178,6 ppm indica a presença de um carbono quaternário ($\text{C}=\text{N}$) e há 5 sinais referentes a carbonos alquílicos em 29,1; 37,7; 38,8; 50,1 e 58,6 ppm. Posteriormente o uso de HSQC auxilia na elucidação dos carbonos alquílicos (Figura 28). O carbono $\text{C}=\text{N}$ em 178,6 ppm é confirmado pelo DEPT-90 (Figura 29), enquanto que o DEPT-135 confirma a presença de um único metino (C-4) em campo alto na molécula em 49,89 ppm, elucidando a estrutura do 3,4-diidropirazol **7a** (Figura 30).

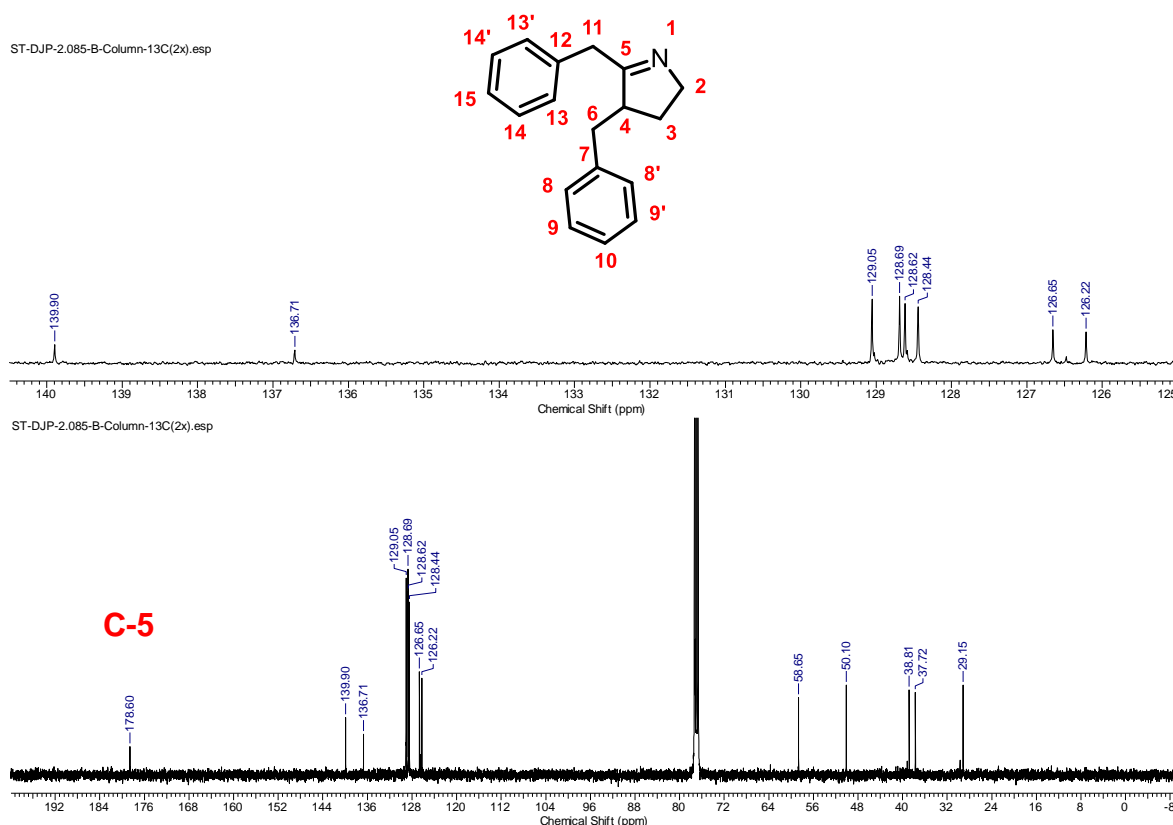


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a**.

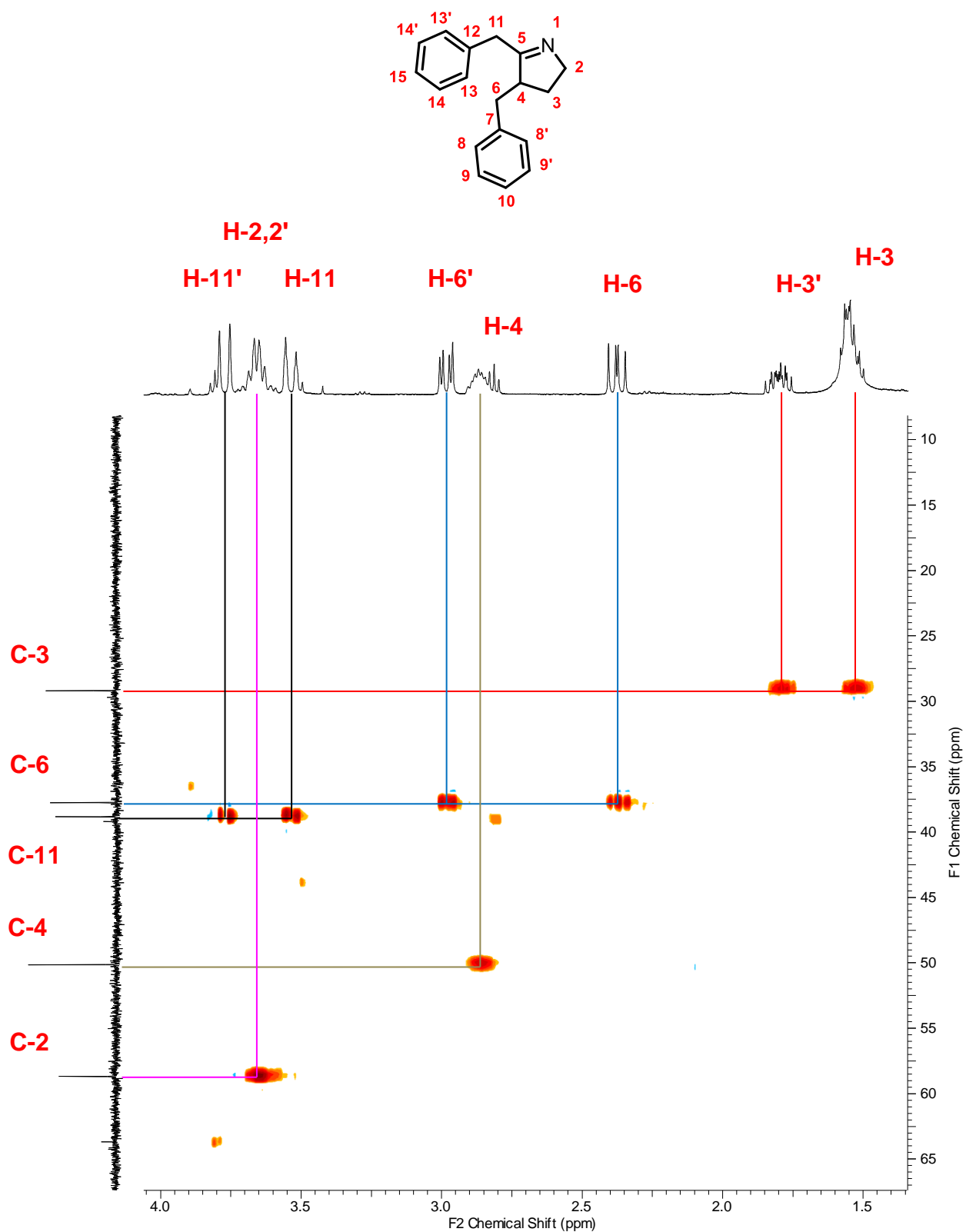


Figura 28: Espectro de HSQC do composto 7a.

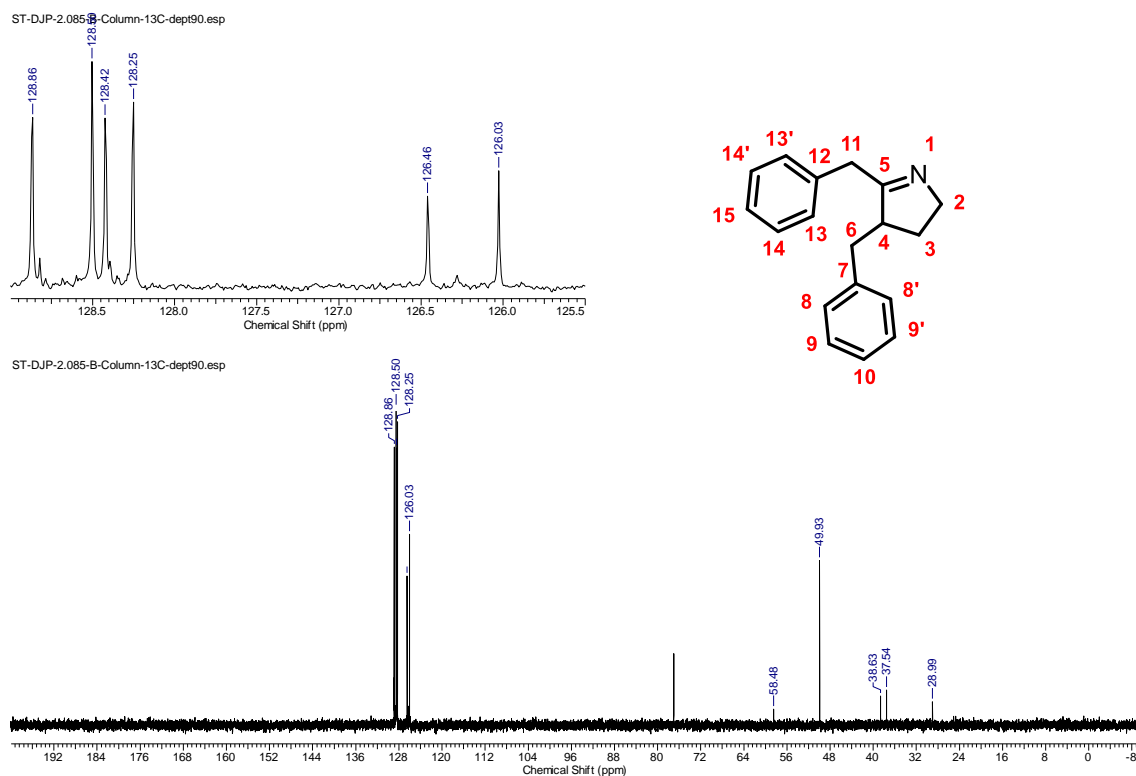


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-90) do composto 7a.

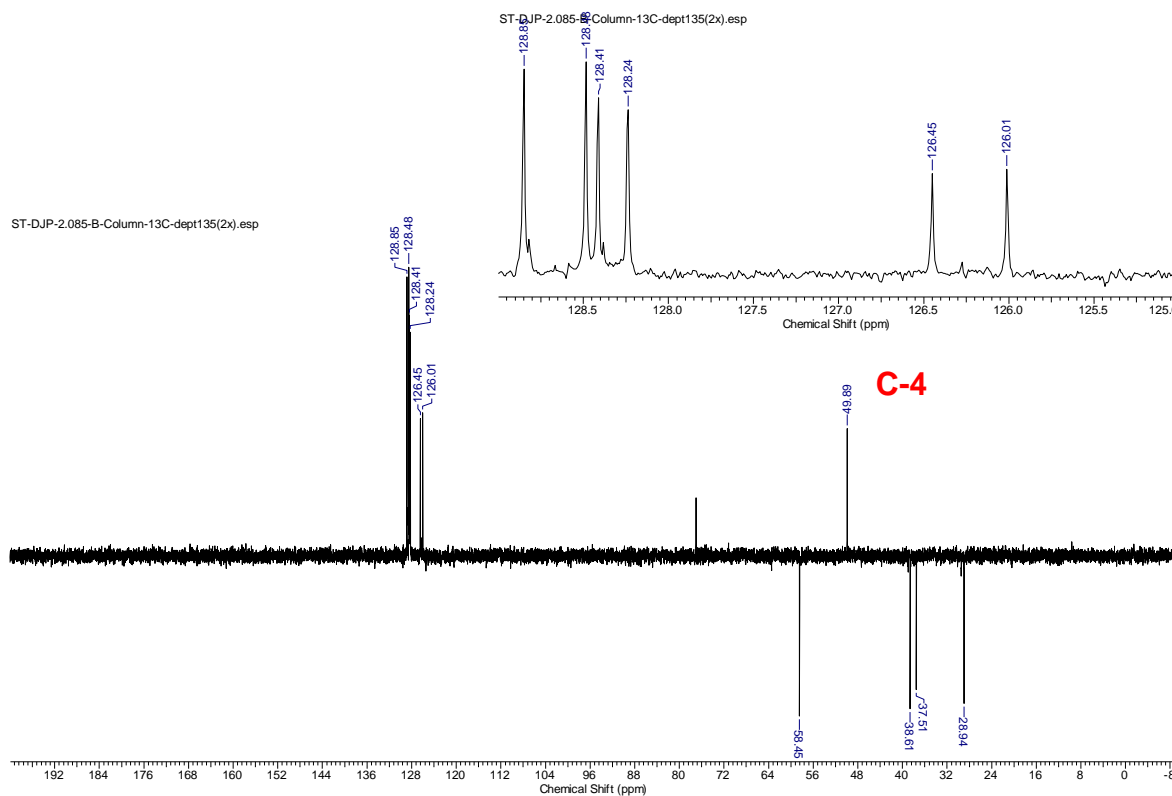


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) do composto 7a.

Considerações Finais

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta tese, foram apresentados os resultados dos estudos na preparação de (a) 3-tioaril-1*H*-indóis e 2,3-tioaril-1*H*-indóis e (b) da reatividade de selenoamidas frente a espécies de reativas de Sm(II) em reação do tipo *single electron transfer*.

Considerando os objetivos gerais propostos na primeira parte, o qual era a utilização do glicerol como solvente na síntese seletiva de compostos orgânicos de enxofre contendo um anel indólico promovida por dióxido de selênio e, fazendo uma avaliação dos resultados obtidos, é possível afirmar que os objetivos foram alcançados com sucesso.

Através da nova metodologia desenvolvida foram sintetizados 20 produtos, de forma seletiva, dentre os quais 12 correspondem aos 3-tioaril-1*H*-indóis e 8 aos 2,3-tioaril-1*H*-indóis. O uso de glicerol como solvente contempla o 6º princípio da química verde (uso de solventes e auxiliares mais seguros), uma vez que esse é um co-produto da produção de biodiesel e obtido de fonte renovável. Embora a temperatura utilizada seja de 100 °C, a possibilidade de realizá-la em poucos minutos, como apresentado nas Tabelas 6 e 7, agrega valor ao trabalho. Com relação ao agente oxidante, o SeO₂ apresenta-se como um sólido branco, estável e de fácil manipulação, além de não ser utilizado em quantidades estequiométricas, atua na seletividade da reação com bons resultados. Observou-se que SeO₂ exerce um papel fundamental na reação que é a formação do seleneto de bis(indolila) a partir da reação do indol com SeO₂. Esta foi a primeira vez que tal espécie é utilizada em síntese, o que abre caminho para uma nova linha de pesquisa que poderá ser desenvolvida pelo grupo

Com relação à segunda parte desse doutorado, realizada na University of Manchester-UK, tinha-se como objetivo geral o estudo da reatividade de selenoamidas frente ao SmI₂, que é um agente redutor explorado pelo grupo do Prof. Procter e, diante dos resultados obtidos, pode-se inferir que essa avaliação foi considerada satisfatória. As selenoamidas apresentaram-se passíveis de redução pelo sistema formado por SmI₂-H₂O, o que levou às respectivas aminas com ótimos rendimentos. Esta metodologia se mostrou geral para selenoamidas primárias, secundárias e terciárias, bem como para com aromáticas e alifáticas, totalizando 14 aminas sintetizadas. Diante das diversas limitações encontradas para a redução de amidas, a metodologia desenvolvida pode ser utilizada como caminho alternativo e único para as mais

variadas selenoamidas. De fácil execução, a selenação é promovida pelo reagente de Woollins e a redução realizada em condições brandas. Foi possível também a preparação de um derivado cíclico partindo de uma selenoamida contendo um grupamento alquenila. Esse último foi responsável pelo trapeamento do radical α -selênio formado como intermediário na reação e, embora o rendimento tenha sido de apenas 18%, essa foi a primeira vez que uma reação de ciclização foi promovida partindo de selenoamidas.

Como considerações finais, deve-se ressaltar a contribuição deste trabalho para ampliar a versatilidade da química de selênio. Em ambas reações apresentadas neste trabalho, a reatividade dos materiais de partida foi modificada unicamente pela incorporação do átomo de selênio. Na primeira reação, a formação do seleneto de bis(indolila) fora responsável (até então) pela seletividade obtida na síntese de mono- ou bis-tioindóis, o que até o presente momento não havia sido possível com nenhum outro reagente. Já, na segunda reação, a troca do átomo de oxigênio em amidas, pelo selênio, permitiu a redução do grupo C=Se para preparação de uma grande gama de aminas, sob as mesmas condições nas quais as amidas não são reativas ($\text{SmI}_2\text{-H}_2\text{O}$). Essa Tese acrescenta duas novas estratégias sintéticas na "*Tool Box*" da química orgânica, apresentando o potencial dos compostos orgânicos de selênio (Figura 31).

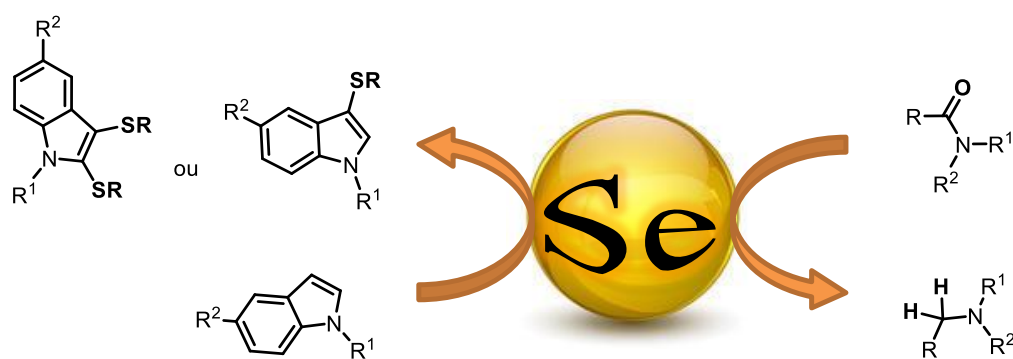


Figura 31: Síntese de compostos nitrogenados promovida por selênio.

CAPÍTULO IV

Procedimientos Experimentais

7. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

No presente capítulo são apresentados os equipamentos utilizados na caracterização dos produtos obtidos, bem como as metodologias utilizadas na preparação dos mesmos e de materiais de partida que não foram obtidos comercialmente.

7.1 Materiais e métodos

7.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, sílica G/UV254 (0,20 mm). Como eluente, utilizou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Utilizaram-se como métodos reveladores: cuba de iodo, luz ultravioleta, a solução ácida de vanilina e solução de permanganato.

7.1.2 Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se silicagel 40a 63 μ m (230- 400 mesh) - Merck e, como eluente empregou-se hexano e soluções hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

7.1.3 Cromatografia Gasosa (CG)

A pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos obtidos, foi determinada no aparelho de cromatografia em fase gasosa GC-MS-QP2010 Plus Shimadzu, equipado com detector de ionização de chamas.

7.1.4 Espectrometria de Massas (EM)

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus. Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

7.1.5 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PFD III com precisão de 0,1 °C.

7.1.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Varian Gemini (IQ-UFRGS), Bruker DPX-400 (DQ-UFSM), Bruker Nuclear Ascend 400 MHz (CIA-FURG), Bruker 400 e 500 MHz (School of Chemistry - The University of Manchester). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e/ou CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (singleto = s, dubleto = d, duplo dubleto = dd, duplo tripleto = dt, duplo dubleto = ddd, tripleto = t, quintupletto = qui, sexteto = sext, multipletto = m, e singleto largo = bs), sendo o número de átomos de hidrogênio deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J), expressa em Hertz (Hz).

7.1.7 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)

As amostras foram solubilizadas em 1mL de metanol/acetonitrila 1:1, após foram diluídas (1:50 ou 1:100) em 50% acetonitrila/0,3% de ácido fórmico em água. Todos os espectros foram obtidos no LTQ Orbitrap Discovery mass spectrometer (Thermo Scientific, San Jose, USA). Os experimentos foram realizados via infusão direta (5 $\mu\text{L}/\text{min}$) na fonte de ionização eletrospray em modo positivo. Simulação dos isótopos foram calculados usando o Qual Browser v.2.0.7 (Thermo Fisher Scientific Inc., San Jose, USA), a fim de comparações da composição elementar

7.1.8 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.⁹⁰ Os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem tratamento prévio.

⁹⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Purification of Laboratory Chemicals; Pergamon Press: New York, 1980.

7.2 Procedimentos gerais

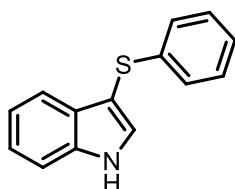
7.2.1 Procedimento geral para síntese de 3-(tioaril)-indóis 3

Em um vial foi adicionado o dissulfeto de diorganoila **2** (0,3 mmol), indol **1** (0,5 mmol), SeO₂ (30 mol%, 0,016 g), I₂ (10 mol%, 0,0076 g) e glicerol (1 mL), respectivamente. A solução resultante foi agitada pelo tempo estipulado na Tabela 6, em aquecimento convencional a 100 °C. Em seguida, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e recebida em água (20 mL), extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), seca com MgSO₄, e concentrada sob vácuo. Então, o material resultante foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de solventes hexano/acetato de etila.

7.2.2 Procedimento geral para síntese dos 2,3-bis(tioaril)indóis 4

Em um vial foi adicionado o dissulfeto de diorganoila **2** (0,6 mmol), indol **1** (0,5 mmol), SeO₂ (60 mol%, 0,033 g), I₂ (10 mol%, 0,015 g) e glicerol (1 mL), respectivamente. A solução resultante foi agitada pelo tempo estipulado na Tabela 7 em aquecimento convencional a 100 °C. Em seguida, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e recebida em água (20 mL), extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), seca com MgSO₄, e concentrada sob vácuo. Então, o material resultante foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma mistura de solventes hexano/acetato de etila.

3-(benzenotio)-1H-indol (3ar)



Rendimento: 70% (0,079 g); Sólido marrom; **PF:** 149-151 °C (Lit.:⁹¹ 149-151°C).

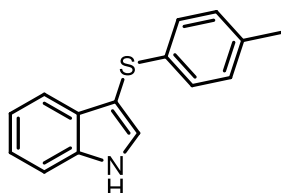
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 5H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 3H), 11.02 (s, 1H).

⁹¹ Wu, G.; Wu, J.; Wu, J.; Wu, L. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1036.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 99.6, 111.2, 117.9, 119.2, 121.3, 123.6, 124.7, 127.6, 128.1, 130.6, 136.0, 138.7.

EM (intensidade relativa) m/z : 225 (100), 193 (19), 148 (9), 121 (8), 89 (4), 77 (13), 63 (3).

3-(*p*-metilbenzenotio)-1*H*-indol (3az)



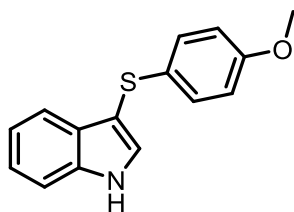
Rendimento: 76% (0,090 g); Sólido bege; **PF:** 124-126 °C (Lit.:⁹¹ 125-126°C).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (s, 3H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (bs, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 20.7, 103.5, 111.5, 119.6, 120.8, 122.9, 126.3, 129.1, 129.5, 130.4, 134.7, 135.4, 136.4.

EM (intensidade relativa) m/z : 239 (100), 223 (23), 148 (11), 121 (13), 117 (5), 77 (21), 65 (10).

3-((4-metoxifenil)tio)-1*H*-indol (3as)

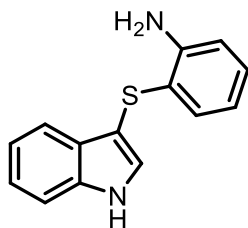


Rendimento: 84% (0,104 g); Sólido marrom; **PF:** 111-113°C (Lit.:^{21c} 112-114 °C).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (s, 3H), 6.66 - 6.61 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 3H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.55 - 7.53 (m, 1H), 8.20 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 55.3, 104.6, 111.5, 114.5, 119.6, 120.7, 122.9, 128.6, 129.00, 129.5, 130.0, 136.4, 157.8.

EM (intensidade relativa) m/z : 255 (100), 240 (42), 223 (16), 148 (6), 139 (4), 89 (4), 77(10), 63 (6).

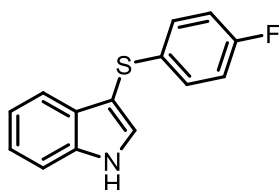
2-((1*H*-indol-3-il)tio)anilina (3at)

Rendimento: 66%(0,079 g); Sólido escuro; **PF:** 94-97 °C (Lit.:⁵⁵ 93-94 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (bs, 2H), 6.65 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 104.1, 111.5, 115.4, 118.9, 119.3, 120.6, 120.8, 122.8, 128.0, 128.7, 129.0, 131.9, 136.3, 145.6.

EM (intensidade relativa) *m/z* = 240 (100), 223 (16), 148 (8), 117(71), 90 (14), 77 (12), 45 (5).

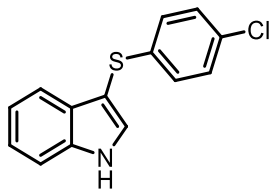
3-((4-fluorfenil)tio)-1*H*-indol (3cv)

Rendimento: 71% (0,086 g); Sólido bege; **PF:** 134-137 °C (Lit.:^{21c} 133-135 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 - 6.93 (m, 2H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.44 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 103.3, 111.6, 115.7 (d, *J*²(C-F) = 22.0 Hz), 119.5, 120.9, 123.1, 127.8 (d, *J*³(C-F) = 7.9 Hz), 128.8, 130.5, 133.9 (d, *J*⁴(C-F) = 3.0 Hz), 136.5, 160.9 (d, *J*¹(C-F) = 244.1 Hz).

EM (intensidade relativa) *m/z*: 243 (100), 211 (29), 183 (11), 148 (15), 121 (17), 89 (7), 77 (16), 63 (6), 45 (9).

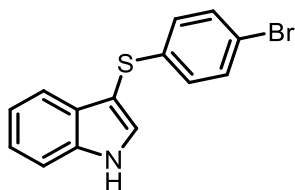
3-((4-clorofenil)tio)-1H-indol (3ba)

Rendimento: 67% (0,086 g); Sólido amarelo; **PF:** 135-137 °C (Lit.:^{21c} 134-135 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 - 7.07 (m, 2H), 7.13 - 7.16 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.45 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 102.3, 111.6, 119.4, 121.0, 123.2, 127.1, 128.7, 130.5, 130.7, 136.4, 137.8.

EM (intensidade relativa) *m/z*: 259 (100), 224 (66), 148 (23), 121 (19), 111 (32), 77 (31), 63 (12), 45 (17).

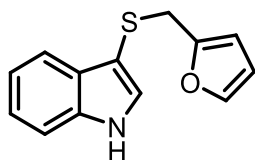
3-((4-bromofenil)tio)-1H-indol (3cs)

Rendimento: 23% (0,034 g); Sólido laranja; **PF:** 141-144 °C (Lit.:⁵⁵ 144-146 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 3H), 7.45 - 7.50 (m, 3H), 10.92 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 99.4, 111.5, 117.1, 118.1, 119.6, 121.7, 126.6, 128.1, 130.7, 131.0, 136.3, 138.5.

EM (intensidade relativa) *m/z*: 305 (75), 224 (100), 148 (34), 89 (15), 77 (41), 45 (23).

3-((furan-2-ilmetil)tio)-1H-indol (3ct)

Rendimento: 31% (0,035 g); Sólido marrom; **PF:** 77-79 °C.

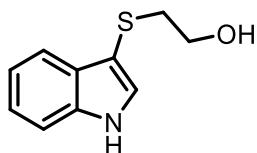
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (s, 2H), 5.86 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.17 – 6.18 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.13 – 7.20 (m, 2H), 7.27 – 7.29 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 33.5, 105.5, 107.6, 110.3, 111.4, 119.3, 120.5, 122.7, 129.3, 130.0, 136.3, 141.8, 152.1.

EM (intensidade relativa) m/z : 229 (16), 196 (10), 148 (29), 121 (8), 81 (100), 77 (16), 53 (11).

EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NOS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 230.0634. Encontrado: 230.0634.

2-((1*H*-indol-3-il)tio)etanol (3cu)



Rendimento: 80% (0,077 g); Óleo amarelo.

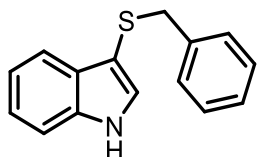
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 1H), 2.85 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.17 – 7.24 (m, 2H), 7.27 – 7.26 (m, 1H), 7.32 – 7.35 (m, 1H), 7.74 – 7.76 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 39.1, 60.5, 104.1, 111.6, 119.1, 120.6, 122.8, 129.2, 129.9, 136.4.

EM (intensidade relativa) m/z : 302 (92), 282 (13), 145 (12), 78 (100), 51 (56).

EMAR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NOS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 194.0634. Encontrado: 194.0634.

3-(benziltio)-1*H*-indol (3aw)



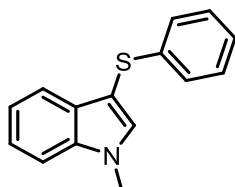
rendimento: 22% (0.026 g); 84% (0,100 g); Sólido laranja; **PF:** 79-81 °C (Lit.:⁵⁵ 84-85 °C).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 2H), 6.91 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.04 – 7.06 (m, 2H), 7.14 – 7.22 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 40.9, 105.0, 111.4, 119.2, 120.4, 122.5, 126.7, 128.1, 128.9, 129.1, 129.8, 136.1, 138.9.

EM (intensidade relativa) m/z : 239 (78), 206 (18), 148 (100), 121 (10), 104 (8), 91 (92), 77 (16).

1-metil-3-(feniltio)-1H-indol (3ax)



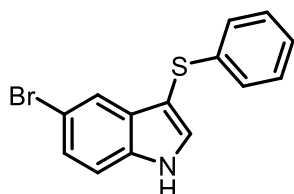
Rendimento: 64% (0,076 g); Sólido amarelo; **PF:** 83-85 °C (Lit.:^{21c} 84-87 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 3H), 6.98 - 7.02 (m, 1H), 7.07 - 7.16 (m, 5H), 7.23 - 7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 33.0, 100.5, 109.7, 119.7, 120.4, 122.5, 124.6, 125.7, 128.6, 129.8, 135.0, 137.5, 139.6.

EM (intensidade relativa) m/z : 239 (100), 224 (18), 162 (10), 128 (4), 91 (2), 77 (13).

5-bromo-3-(feniltio)-1H-indol (3ay)

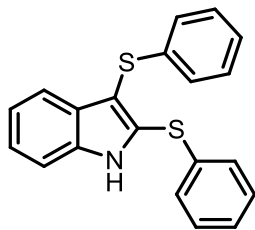


Rendimento: 52% (0,075 g); Sólido branco; **PF:** 121-123°C (Lit.:^{21c} 121-123 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 - 7.13 (m, 3H), 7.18 - 7.22 (m, 2H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (bs, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 102.8, 113.1, 114.4, 122.2, 125.0, 125.9, 126.1, 128.8, 130.9, 131.8, 135.1, 138.7.

EM (intensidade relativa) m/z : 305 (100), 224 (91), 191 (21), 165 (9), 88 (4), 77 (9).

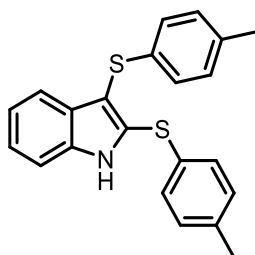
2,3-bis(feniltio)-1H-indol (4b)⁵⁷

Rendimento: 85% (0,142 g); Oléo amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 - 7.18 (m, 12H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 108.9, 111.6, 119.4, 120.5, 123.3, 124.7, 126.2, 126.3, 128.4, 128.4, 128.9, 129.6, 132.5, 135.4, 137.3, 138.1.

EM (intensidade relativa) *m/z*: 333 (54), 254 (3), 224 (100), 197 (4), 146 (5), 121 (6), 77 (8).

2,3-bis(*p*-metilfeniltio)-1H-indol (4k)⁵⁷

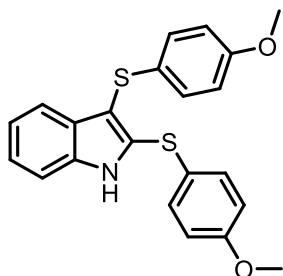
Rendimento: 75% (0,135 g); Óleo laranja.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 - 7.16 (m, 4H), 7.16 - 7.23 (m, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 4H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (bs, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 20.8, 20.9, 108.5, 110.9, 119.7, 119.7, 121.0, 123.4, 127.0, 129.4, 130.1, 130.2, 130.5, 134.4, 134.8, 136.7, 137.6.

EM (intensidade relativa) *m/z*: 361 (67), 238 (100), 223 (86), 205 (16), 121 (5), 91 (7), 65 (10), 40 (6).

EMAR calculado para C₂₂H₂₀NS₂ [M + H]⁺ 362.1032. Encontrado: 362.1032.

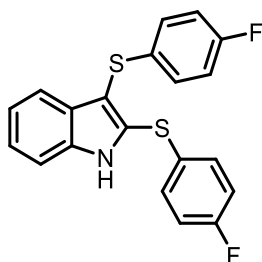
2,3-bis((4-metoxifenil)tio)-1H-indol (4h)

Rendimento: 71% (0,139 g); Sólido amarelo; **PF:** 127-130 °C (Lit.:²⁵ 133-135 °C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.74 - 6.79 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 - 7.29 (m, 5H), 7.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (bs, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 55.3, 55.4, 108.0, 110.8, 114.5, 115.1, 119.4, 121.0, 123.2, 123.5, 128.6, 129.3, 130.2, 133.5, 135.5, 136.6, 157.9, 159.8.

EM (intensidade relativa) *m/z*: 393 (45), 254 (100), 223 (60), 210 (19), 139 (10), 77 (6).

2,3-bis((4-Fluorfenil)tio)-1H-indol (4m)

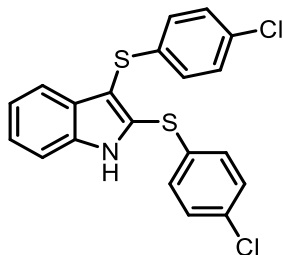
Rendimento: 62% (0,113 g); Óleo marrom.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.15 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H),

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 109.5, 111.2, 115.7 (d, *J*²(C-F) = 22.1 Hz), 116.5 (d, *J*²(C-F) = 22.2 Hz), 119.7, 121.3, 124.0, 128.7 (d, *J*³(C-F) = 7.9 Hz), 129.1 (d, *J*⁴(C-F) = 3.3 Hz), 129.8, 132.2 (d, *J*³(C-F) = 8.3 Hz), 132.8 (d, *J*⁴(C-F) = 3.2 Hz), 133.7, 136.7, 161.0 (d, *J*¹(C-F) = 244.8 Hz), 162.2 (, *J*¹(C-F) = 248.2 Hz),

EM (intensidade relativa) *m/z*: 369 (52), 272 (3), 242 (100), 146 (7), 120 (8), 102 (8), 75 (7), 45 (2).

EMAR calculado para C₂₀H₁₄F₂NS₂ [M + H]⁺ 370.0530. Encontrado 370.0530.

2,3-bis((4-clorofenil)tio)-1H-indol (4u)

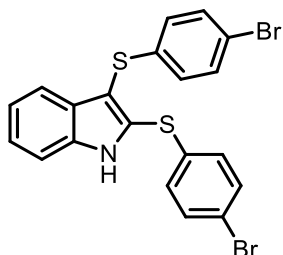
Rendimento: 39% (0,156 g); Sólido amarelo; **PF:** 68-72 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.10 - 7.22 (m, 7H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (bs, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 109.6, 111.3, 119.8, 121.5, 124.3, 127.9, 128.8, 129.4, 129.7, 130.7, 131.0, 132.8, 132.9, 133.4, 136.4, 136.8.

EM (intensidade relativa) *m/z*: 401 (19), 258 (19), 223 (100), 178 (4), 120 (6), 102 (6), 75 (7), 69 (3).

EMAR calculado para C₂₀H₁₄Cl₂NS₂ [M + H]⁺ 401.9940. Encontrado 401.9940.

2,3-bis((4-bromofenil)tio)-1H-indol (4n)

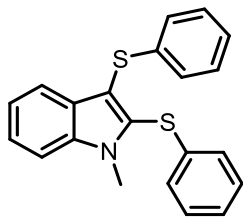
Rendimento: 53% (0,130 g); Sólido bege; **PF:** 109-112 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.40 (m, 7H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (bs, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 109.6, 111.3, 118.9, 119.9, 121.3, 121.6, 124.3, 128.2, 129.7, 130.8, 131.7, 132.4, 132.6, 133.6, 136.8, 137.1.

EM (intensidade relativa) *m/z*: 491 (3), 303 (3), 255 (4), 223 (100), 146 (4), 120 (4), 76 (5).

EMAR calculado para C₂₀H₁₄Br₂NS₂ [M + H]⁺ 491.8906. Encontrado 491.8908.

1-metil-2,3-bis(feniltio)-1H-indol (4y)

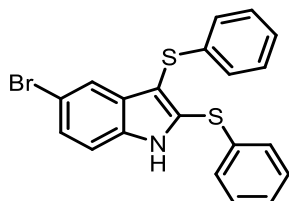
Rendimento: 97% (0,168 g); Sólido bege. **PF:** 92-94 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H), 7.08 - 7.13 (m, 3H), 7.15 - 7.28 (m, 8H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 31.0, 110.1, 111.0, 120.3, 121.0, 123.9, 124.9, 126.1, 126.5, 127.3, 128.6, 129.1, 134.2, 135.8, 138.4 (2C).

EM (intensidade relativa) *m/z* 347 (100), 238 (92), 223 (83), 205 (5), 165 (4), 121 (4), 77 (11).

EMAR calculado para C₂₁H₁₇S₂N₁ [M]⁺ 347.0802. Encontrado: 347.0801.

5-bromo-2,3-bis(feniltio)-1H-indol (4q)

Rendimento: 77% (0,158 g); Sólido marrom; **PF:** 151-152 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 - 6.87 (m, 3H), 7.12 - 6.98 (m, 7H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H). Faltando um, *N-H*.

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 106.0, 112.3, 112.5, 119.9, 123.7, 124.6, 125.3, 127.1, 127.4, 127.8, 129.8, 133.3, 133.7, 134.9, 136.6.

EM (intensidade relativa) *m/z* 413 (23), 303 (4), 255 (5), 223 (100), 207 (10), 119 (4), 77 (5).

EMAR calculado para C₂₀H₁₅BrNS₂ [M + H]⁺ 411.9825. Encontrado: 411.9824.