

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] como solvente  
reciclável na síntese livre de catalisador  
de 3-selenilindóis**

**Everton Gütler Zimmermann**

**Pelotas, 2013**

Everton Gütler Zimmermann

**Líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] como solvente  
reciclável na síntese livre de catalisador  
de 3-selenilindóis**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Pelotas, como  
requisito parcial à obtenção do título de  
**Mestre em Química** (área de  
concentração: **Química**).

**Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão**

Pelotas, 2013

**Dados de catalogação na fonte:**

( Marlene Cravo Castillo – CRB-10/744 )

Z73l Zimmermann, Everton Gütler  
Líquido iônico [bmim] [SeO<sub>2</sub>(OMe)] como  
solvente reciclável na síntese livre de catalisador  
de 3-selenilindóis / Everton Gütler Zimmermann ;  
orientador Eder João Lenardão.- Pelotas,2013.-  
68f. : il. -Dissertação (Mestrado ) –Programa de  
Pós-Graduação em Química. Centro de Ciências  
Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos .  
Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2013.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada "Líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] como solvente reciclável na síntese livre de catalisador de 3-selenilindóis", de autoria de Everton Gütler Zimmermann.

**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Eder João Lenardão – Orientador – UFPel

Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes – UDESC

Dr. Ricardo Frederico Schumacher – PNPD – UFPel

***Dedico esta dissertação aos meus pais Carlos e Clarice e ao meu irmão Jonatan, pela dedicação em minha educação, amor e carinho recebido.***

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Eder um agradecimento especial pela oportunidade, orientação, paciência, incentivo e ensinamentos durante o período do Mestrado.

Aos Profs. Perin, Raquel e Diego pelos conhecimentos e apoio transmitidos.

À Vanessa, Angelita, Samuel, Maiara, Natália, Bruna, Filipe, Beatriz e David pela amizade, companheirismo, apoio e incentivo recebidos durante o curso. Um abraço especial aos amigos Camilo, Pedro, Eric e Patrick pelas conversas e momentos alegres após o expediente.

À minha amiga Lóren por todo apoio recebido.

Aos meus colegas de mestrado por toda a amizade, troca de conhecimento e apoio durante as disciplinas do programa.

À secretária do PPGQ, Djanira pelo apoio e amizade constante.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq, CAPES e FINEP pelos auxílios concedidos.

À CAPES e ao CNPq pelas bolsas de mestrado.

Aos demais colegas do grupo de pesquisa e a todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram para que eu realizasse o mestrado.

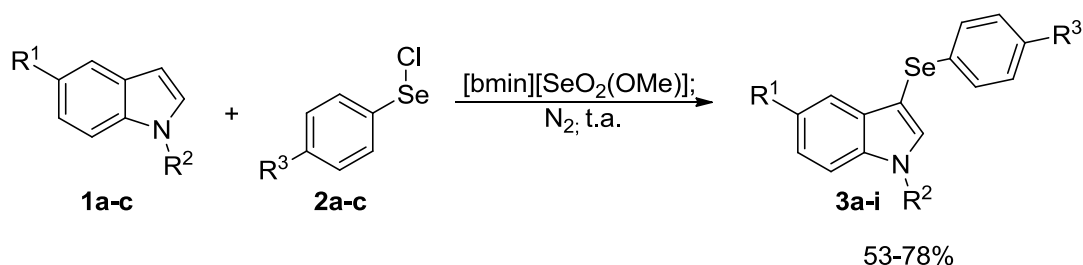
## RESUMO

Título: Líquido Iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] como solvente reciclável na síntese livre de catalisador de 3-selenilindóis

Autor: Everton Gütler Zimmermann

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Neste trabalho desenvolveu-se uma metodologia sintética limpa para a preparação de 3-selenilindóis **3a-i**, através de reação de substituição eletrofílica aromática de indóis, utilizando líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] como solvente sem a necessidade de catalisadores ou aditivos. Os produtos foram obtidos em rendimentos de moderados a bons.



$\text{R}^1 = \text{Br}, \text{H}; \text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{H}; \text{R}^3 = \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{H}.$

Adicionalmente, um estudo sobre a recuperação e reuso do [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] foi realizado. Foi observado um bom nível de eficiência em quatro ciclos, reduzindo a emissão de resíduos e contemplando princípios da Química Verde.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 Dissertação de Mestrado em Química  
 Pelotas, fevereiro de 2013.

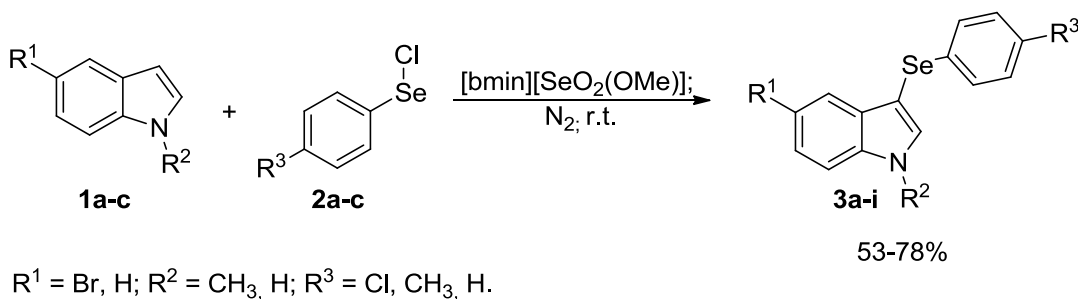
## ABSTRACT

Title: Ionic liquid [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] as recyclable solvent for the catalyst-free synthesis of 3-selenylindoles

Author: Everton Gütler Zimmermann

Academic Advisor: Prof. Dr. Eder João Lenardão

In this work, it was developed a cleaner synthetic methodology for the preparation of 3-selenylindoles **3a-i**, through indole electrophilic substitution reaction using the ionic liquid [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] as solvent without the necessity of use catalysts and additives, the products were obtained in moderate to good yields.



Additionally, a study on the recovery and reuse of [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] was performed. We observed a good level of efficiency in four reuse cycles, reducing the emission of waste and contemplating the principles of Green Chemistry.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 Master Dissertation in Chemistry  
 Pelotas, February 2013.



## ÍNDICE

Agradecimentos .....	vi
Resumo .....	vii
Abstract .....	viii
Lista de Tabelas .....	xi
Lista de Figuras .....	xii
Lista de Esquemas .....	xiii
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	xiv
 <b>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	 1
 <b>CAPÍTULO 2: REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	 4
2.1 Indóis .....	5
2.1.1. Preparação de indóis .....	6
2.1.2. Reatividade e aplicação dos indóis .....	10
2.2. Compostos Organosselênio .....	13
2.2.1. Propriedades farmacológicas de compostos organosselênio .....	14
2.3. Líquidos Iônicos .....	16
2.2.1. Líquidos Iônicos e a Química Verde .....	21
 <b>CAPÍTULO 3: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	 23
3. Apresentação e Discussão dos Resultados .....	24
3.1. Síntese de 3-selenilindóis .....	24
3.1.1 Otimização das condições reacionais .....	24
3.1.2 Estudos de variabilidade dos substratos .....	26
3.1.3 Estudos do reuso do líquido iônico .....	28
3.2 Apresentação dos dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$ , EM e Ponto de Fusão .....	30

<b>CAPÍTULO 4: CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES .....</b>	<b>36</b>
<b>CAPÍTULO 5: PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>38</b>
5.1. Materiais e Métodos .....	39
5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e em Coluna (CC) .....	39
5.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	39
5.1.3. Ponto de Fusão.....	40
5.2. Espectrometria de Massas .....	40
5.3. Solventes e Reagentes .....	40
5.4. Procedimentos Experimentais.....	40
5.4.1. Procedimento Geral para a preparação do líquido iônico de [bmim][SeO <sub>2</sub> (OMe)] .....	40
5.4.2. Procedimento Geral para a preparação de cloreto de fenilselenenila.	41
5.4.3. Procedimento Geral para a preparação de 3-selenilindóis .....	41
<b>CAPÍTULO 6: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>42</b>
<b>CAPÍTULO 7: ESPECTROS SELECIONADOS .....</b>	<b>47</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Síntese de líquidos iônicos .....	20
<b>Tabela 2.</b> Otimização da reação de obtenção do 3-(fenilselenil)-indol.....	25
<b>Tabela 3.</b> Variação dos derivados de 3-selenilindóis obtidos .....	26
<b>Tabela 4.</b> Reuso do Líquido Iônico de [bmin][SeO <sub>2</sub> (OMe)].....	29
<b>Tabela 5.</b> Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos 3-selenilindóis obtidos .....	30
<b>Tabela 6:</b> Dados espectrais de massas e Ponto de Fusão dos 3-selenilindóis obtidos .....	31

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura do indol .....	5
<b>Figura 2:</b> 3-sulfanilindóis .....	8
<b>Figura 3:</b> Bis(3-indolil)metanos com propriedades antitumorais .....	11
<b>Figura 4:</b> Estrutura de 3-etilcarboxindol.....	12
<b>Figura 5:</b> Amisulbrom .....	12
<b>Figura 6:</b> Ebselen .....	14
<b>Figura 7:</b> Fármacos antitumorais derivados da elipticina .....	16
<b>Figura 8:</b> Líquidos iônicos baseados no cátion imidazólio .....	19
<b>Figura 9:</b> Líquidos iônicos de selênio .....	20
<b>Figura 10:</b> Espectro de massas do composto .....	33
<b>Figura 11:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	34
<b>Figura 12:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ampliado do composto <b>3c</b> . .....	34
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz. ....	35

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Proposta de síntese de aril indóis selenetos .....	3
<b>Esquema 2:</b> Reação de Fischer .....	6
<b>Esquema 3:</b> Reação de Gassman .....	7
<b>Esquema 4:</b> Síntese de 3-(sulfanil)indóis .....	9
<b>Esquema 5:</b> Síntese de 3-(sulfanil)indóis e 3-(selenil)indóis .....	9
<b>Esquema 6:</b> Variação da reação de Bischler .....	10
<b>Esquema 7:</b> Síntese de 3-(propargil)indóis .....	10
<b>Esquema 8:</b> Síntese de bis(3-indolil)metano .....	11
<b>Esquema 9:</b> Formação da triptamina .....	12
<b>Esquema 10:</b> Oxidação da glutatona por ebselen .....	15
<b>Esquema 11:</b> Síntese de líquidos iônicos de alquilpiridínio .....	18
<b>Esquema 12:</b> Síntese de líquidos iônicos de alquilimidazólio .....	18
<b>Esquema 13:</b> Aplicação de líquidos iônicos de alquilimidazólio .....	19
<b>Esquema 14:</b> Aplicação de líquidos iônicos em reação de Baylis-Hillman .....	21
<b>Esquema 15:</b> Oxidação de tióis por [bmim][SeO <sub>2</sub> (OMe)] .....	21
<b>Esquema 16:</b> Síntese de 3-(fenilselenil)-indol .....	24

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>L.I.</b>	Líquido Iônico
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>TCCA</b>	Ácido Tricloroisocianúrico
<b>GSH</b>	Glutathione
<b>GSSG</b>	Dímero de glutathione
<b>Bmim</b>	1-butyl-3-methyl-imidazolium
<b>pbeSe</b>	Cation phenyl-butyl-ethyl-selenonium
<b>M.O.</b>	Micro-ondas
<b>VOCs</b>	Compostos Orgânicos Voláteis
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
<b>J</b>	Constante de acoplamento (expressa em Hz)
<b>E.M.</b>	Espectrometria de massas
<b>P.F.</b>	Ponto de Fusão
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CC</b>	Coluna Cromatográfica

---

***Capítulo 1***  
***INTRODUÇÃO E OBJETIVOS***

---

## Introdução e Objetivos

Compostos que apresentam o núcleo indólico possuem uma vasta atividade biológica, podendo ser encontrado em fontes naturais ou quimicamente sintetizado. A síntese e funcionalização de indóis são conhecidas e estudadas a mais de 100 anos, sendo os métodos clássicos de obtenção mais conhecidos as reações de Fischer, Gassman, Madelung, Bischler e Batcho-Leimbruger.<sup>1</sup>

Compostos orgânicos contendo selênio são quimicamente interessantes pelas suas propriedades químio-, régio- e estereoseletivas em síntese orgânica<sup>2</sup> e devido às atividades biológicas relacionadas a esses compostos.<sup>3</sup> Selenetos e disselenetos contendo átomos de nitrogênio em sua estrutura constituem uma classe especial de compostos que podem ser empregadas em várias transformações químicas, como por exemplo, em catálise assimétrica.<sup>4</sup>

Derivados de indol contendo um átomo de calcogênio na posição 3 vem sendo estudados nos últimos anos devido a propriedades biológicas apresentadas por alguns desses compostos. Tais derivados se mostraram eficientes no combate ao câncer<sup>5</sup> e ao HIV.<sup>6</sup>

Como objetivo, nosso grupo de pesquisa, visa à busca por tecnologias mais limpas nas atividades acadêmicas.<sup>7</sup> O desenvolvimento de metodologias benignas ao meio ambiente, como processos alternativos que minimizem a quantidade de resíduos no final do processo tem sido exaustivamente estudado por pesquisadores

<sup>1</sup> Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873.

<sup>2</sup> (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry, In Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**, 208. (b) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis, In Organic Chemistry Series, Vol. 4*; Baldwin, J. E., Ed.: Pergamon Press: Oxford, **1986**. (c) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.

<sup>3</sup> (a) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032. (b) Parnham, M.J.; Graf, E. *Prog. Drug Res.* **1991**, *36*, 9.

<sup>4</sup> (a) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2001**, *15*, 2397. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (c) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.

<sup>5</sup> Cianchi, F.; Cortesini, C.; Magnelli, L.; Fanti, E.; Papucci, L.; Schiavone, N.; Messerini, L.; Vannacci, A.; Capaccioli, S.; Perna, F.; Lulli, M.; Fabbroni, V.; Perigli, G.; Bechi, P.; Masini, E. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *5*, 2716.

<sup>6</sup> Silvestri, R.; De Martino, G.; 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.

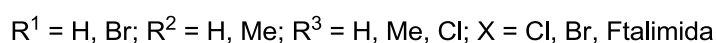
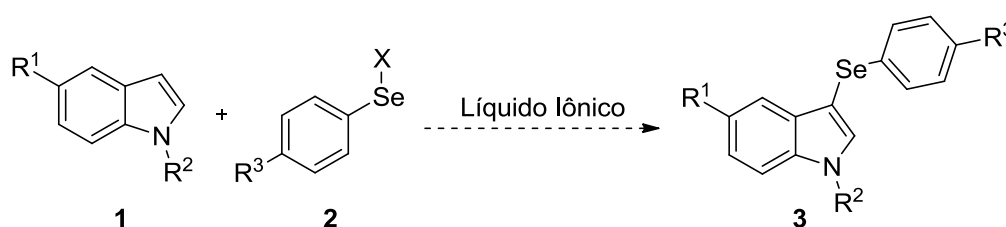
<sup>7</sup> (a) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1030. (b) Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931. (c) Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 93.



e essa nova abordagem tem recebido o nome de “*Green Chemistry*”, ou Química Verde.<sup>8</sup>

Nesse contexto o uso de líquidos iônicos como solvente vem recebendo grande atenção em síntese orgânica pois esses permitem um fácil isolamento do produto, permitindo o reuso do líquido iônico, reduzindo a emissão de resíduos contemplando alguns princípios da Química Verde.<sup>9</sup>

Em vista do que foi previamente exposto, esse trabalho objetiva a síntese de 3-selenilindóis, utilizando líquidos iônicos como meio reacional a partir de espécies eletrofílicas de selênio e indóis substituídos (Esquema 1), visando à reutilização do líquido iônico, tendo em vista a redução da emissão de resíduos.



**Esquema 1**

<sup>8</sup> Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quím. Nova*, **2003**, 26, 123.

<sup>9</sup> (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071. (b) Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2757. (c) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2015.

---

***Capítulo 2***  
***Revisão da Literatura***

---

## 1. Revisão de Literatura

Nesse capítulo serão apresentados alguns exemplos de aplicação sintética e biológica dos compostos indólicos, compostos organosselênio e seus derivados. Também será abordado o uso de líquidos iônicos em reações de síntese orgânica e como esses contribuem para o desenvolvimento de uma química mais limpa.

### 1.1. Indóis

Embora a estrutura do indol (Figura 1) não tenha sido definida corretamente até 1869 por Adolf Von Bayer, seus derivados tiveram um papel de destaque no comércio por séculos. Atualmente, análogos do indol são encontrados em diversos materiais, tais como corantes, plásticos, defensivos agrícolas, suplementos alimentares, fármacos, intensificadores de sabor e perfumes.<sup>10</sup>

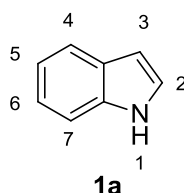


Figura 1

O acesso fácil ao núcleo indólico, bem como sua funcionalização, é de interesse geral do ponto de vista sintético, uma vez que está amplamente presente em metabólitos bioativos de numerosos compostos isolados de fontes naturais.<sup>11</sup>

O núcleo indólico é um dos heterociclos nitrogenados mais abundantes na natureza. Devido à abundância de derivados indólicos biologicamente ativos, esse sistema se tornou um componente estrutural muito importante na busca por novos fármacos. Consequentemente, a síntese e funcionalização de indóis tem sido um foco de investigação amplamente abordado.<sup>12</sup>

<sup>10</sup> Barden, T. C. *Top Heterocycl Chem.* **2011**, 26, 31.

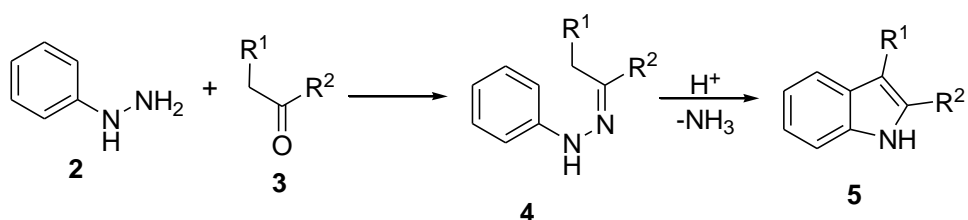
<sup>11</sup> (a) Sundberg, R. J. *In The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, **1996**. (b) Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 711. (c) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 447. (d) Garbe, T. R.; Kobayashi, M.; Shimizu, N.; Takesue, N.; Ozawa, M.; Yukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 596.

<sup>12</sup> Abbey, E. R.; Zakharov, L. N.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16340.

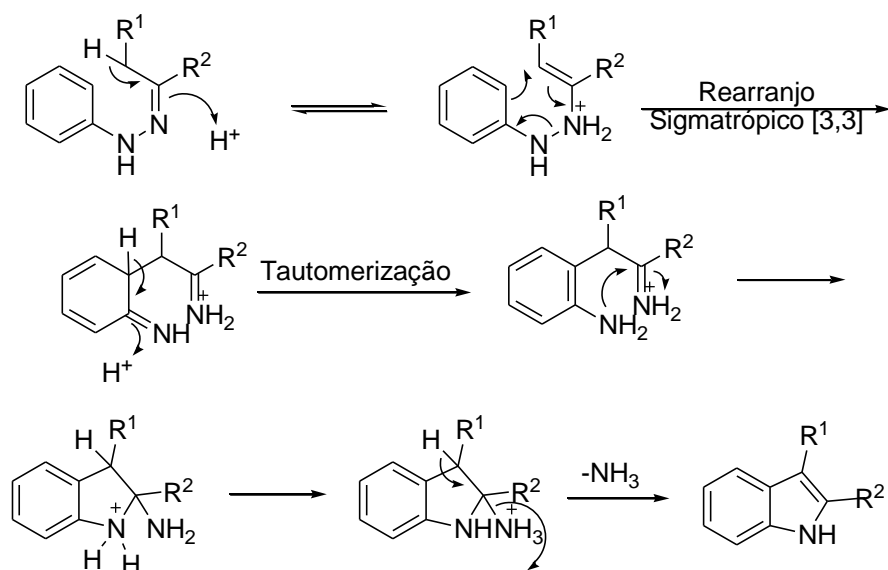
### 1.1.1. Preparação de indóis

Devido às propriedades biológicas dos compostos indólicos, a síntese de derivados dessa classe vem sendo muito abordada nos últimos anos. Nesse contexto, pode-se destacar a síntese pioneira descrita por Fischer, através da reação entre fenil hidrazina **2** e um aldeído ou cetona **3** (Esquema 2). Em geral, essa síntese é catalisada por ácidos de Lewis, sendo utilizadas quantidades equimolares de aldeído ou cetona e de fenil-hidrazina.<sup>13</sup>

Reação de Fischer:



Mecanismo:



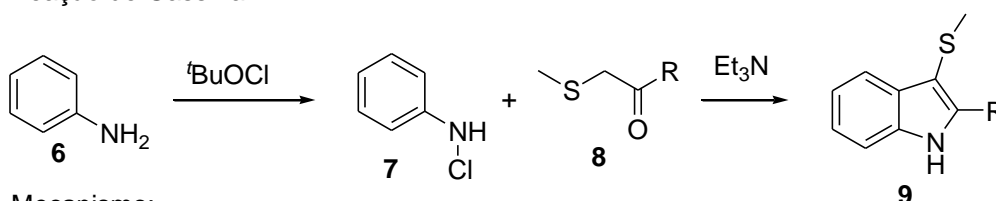
**Esquema 2**

Por quase um século essa rota sintética foi o pilar da síntese de indóis, porém em 1974, um novo método foi desenvolvido por Gassman e col..<sup>14a</sup> Esse método mostrou-se mais simples, e oferece algumas vantagens frente ao método de

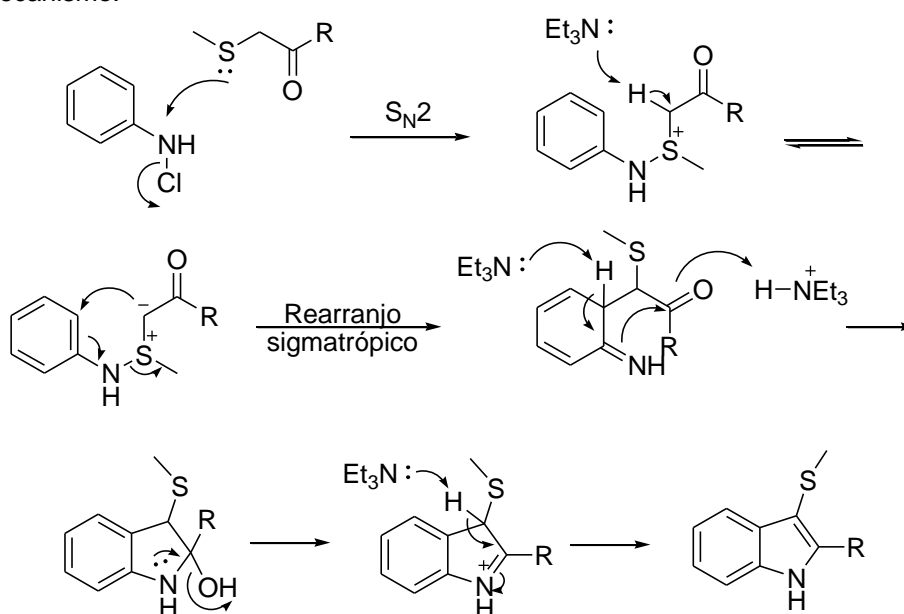
<sup>13</sup> (a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241. (b) Lee, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer, Berlin, **2006**. (c) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 173. (d) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227.

Fischer. Essa reação, “one-pot”, envolve a adição sequencial de um hipohaleto, um derivado de sulfeto de carbonila **8** e uma base a uma anilina **6** para obter o derivado indólico **9**, contendo enxofre na posição 3, em rendimento satisfatório (Esquema 3). A remoção do enxofre é feita através da redução com níquel de Raney.<sup>14</sup>

#### Reação de Gassman



#### Mecanismo:



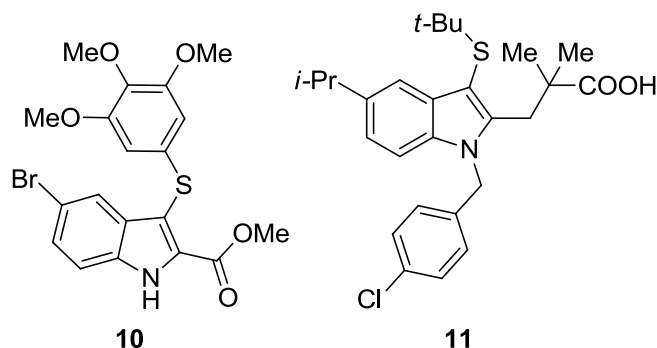
### Esquema 3

No contexto deste trabalho, a síntese de Gassman aparece como uma rota alternativa interessante para a síntese de indóis contendo calcogênios na posição 3. Compostos derivados de indol que contém uma unidade orgânica de enxofre em sua posição 3 apresentam conhecida atividade anti-HIV, exemplo disso é o 3-sulfanil-indol.<sup>5</sup>

Outra interessante propriedade que essa classe de compostos tem apresentado é a anticâncer. Por exemplo, o composto **10** é um potente inibidor da polimerização da tubulina, que inibe o crescimento de certas células do câncer de

<sup>14</sup> (a) Gassman, P. G.; van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, B. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5495. (b) Gassman, P. G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5508. (c) Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5512.

mama. Já o composto **11**, conhecido como MK-886, é um inibidor da 5-lipoxigenase, o que pode aumentar a atividade antitumoral do celecoxib, um medicamento utilizado contra o câncer (Figura 2).<sup>15</sup>



**Figura 2**

A maior parte dos métodos para a obtenção desses compostos constitui-se de reações de sulfenização eletrofílica aromática;<sup>16</sup> substituição nucleofílica no sistema indólico;<sup>17</sup> e ciclização eletrofílica desde que a estrutura contenha o átomo de enxofre.<sup>18</sup>

Silveira e col.<sup>19</sup> descreveram a síntese de indóis contendo enxofre na posição 3 reagindo diferentes indóis **12** com espécies eletrofílicas de enxofre contendo ftalimida com 10% de excesso, 10 mol% de catalisador de  $\text{CeCl}_3$ , DMF como solvente, a 70°C sob atmosfera inerte de argônio (Esquema 4).

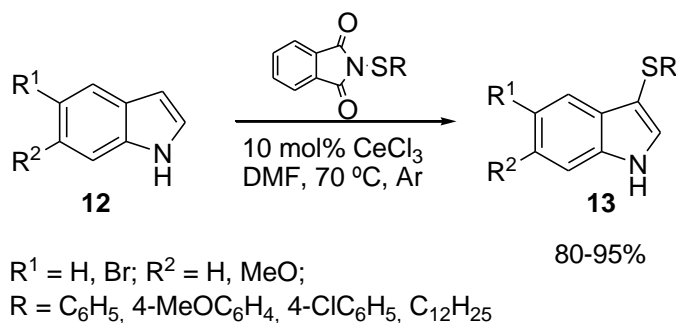
<sup>15</sup> (a) De Martino, G.; La Regina, G.; Collucia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120. (b) De Martino, G.; Edler, M. C.; La Regina, R.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947.

<sup>16</sup> (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J.; Praneeth, K. *Synthesis* **2009**, 1520 (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7034. (c) Tudge, M.; Tamiya, M.; Savarin, C.; Humphrey, G. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 565.

<sup>17</sup> Barraja, P.; Diana, P.; Carbone, A.; Cirrincione, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11625.

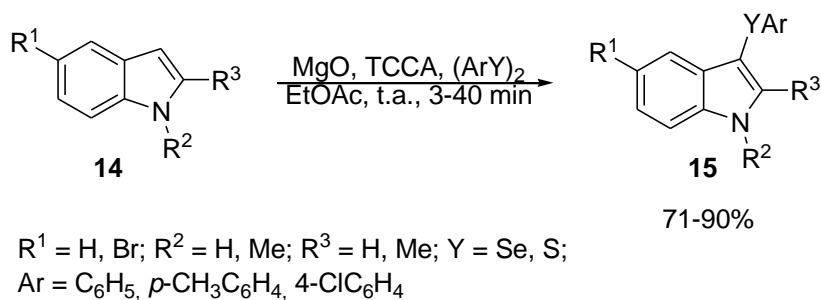
<sup>18</sup> Chen, Y.; Cho, C. H.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 173.

<sup>19</sup> Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014.



### Esquema 4

Em 2012, Silveira e col.<sup>20</sup> descreveram a síntese de indóis contendo selênio e estendendo o método para compostos contendo enxofre. Nessa reação foram utilizados 20% de excesso de dicalcogenetos de diarila com diferentes indóis, utilizando MgO, TCCA e acetato de etila como solvente sem a necessidade de atmosfera inerte (Esquema 5).

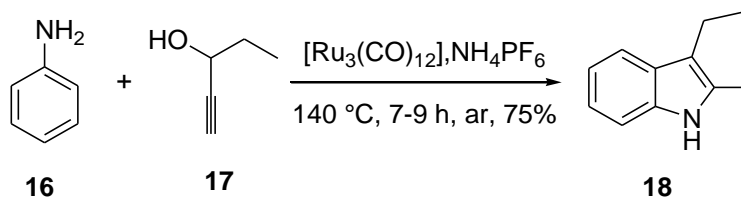


### Esquema 5

Outra reação clássica para obtenção de indóis é a síntese de Bischler que é um método que envolve a reação entre anilinas com  $\alpha$ -halocetonas, sendo bastante utilizada para a preparação de indóis 2,3-dissubstituídos **18**. Tokunaga e col.<sup>21</sup> realizaram a reação sem a presença de halocetonas, utilizando anilinas **16** e alcinos terminais **17** sem o uso de solvente no meio reacional (Esquema 6). A reação baseia-se na adição intermolecular da anilina a alcinos terminais catalisada por uma mistura de carbonil rutênio e hexafluorofosfato de amônio ( $\text{NH}_4\text{PF}_6$ ) como aditivo para formar 3-etil-2-metil-indol em bom rendimento.

<sup>20</sup> Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; Mühlen, L. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10464.

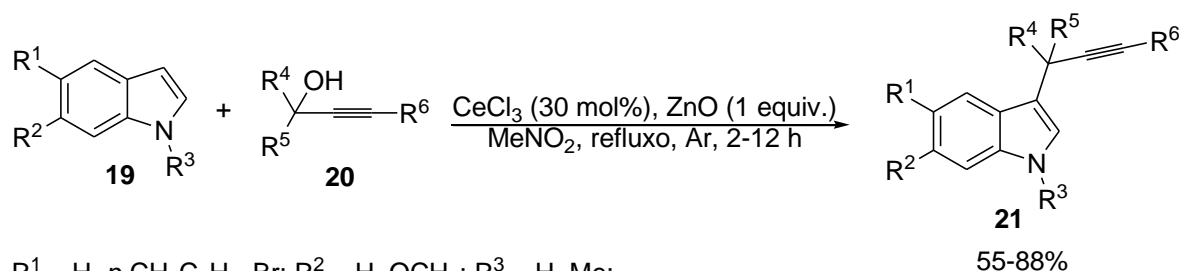
<sup>21</sup> Tokunaga, M.; Ota, M.; Haga, M.; Wakatsuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3865.



Esquema 6

### 1.1.2. Reatividade e Aplicação dos Indóis

Entre as muitas aplicações dos compostos indólicos, Silveira e col.<sup>22</sup> recentemente descreveram a síntese de uma série de 3-(propargil)-indóis **21**, a partir da reação entre indóis e álcoois propargílicos terciários **20** utilizando cloreto de cério III anidro como catalisador, óxido de zinco como aditivo, e nitrometano como solvente. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 55-88% (Esquema 7).



$\text{R}^1 = \text{H}, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{Br}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{OCH}_3; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me};$   
 $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3; \text{R}^5 = \text{CH}_3, \text{H}; \text{R}^6 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9$

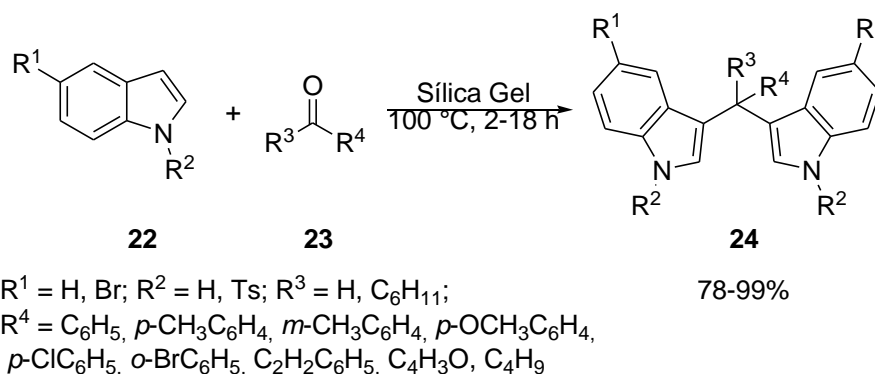
Esquema 7

Mendes e col.<sup>23</sup> desenvolveram um método para a obtenção de bis-indolil-metanos **24**, utilizando sílica gel como meio promotor da reação entre indóis **22** e compostos carbonilados **23** a 100 °C (Esquema 8). Neste estudo foi possível reutilizar o sistema reacional por até 10 ciclos consecutivos sem ocorrer perda da atividade.

<sup>22</sup> Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4560.

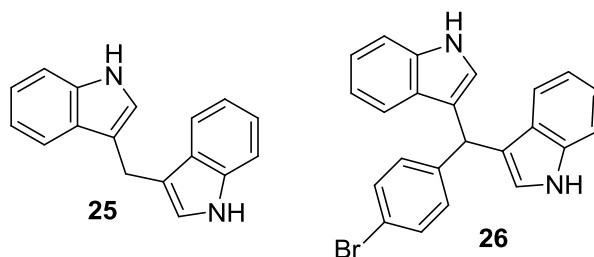
<sup>23</sup> Mendes, S. R.; Thurow, S.; Fortes, M. P.; Penteadó, F.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5402.





### Esquema 8

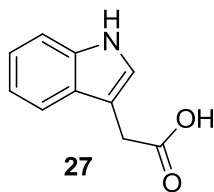
Esta classe de derivados de indol merece atenção devido a apresentarem atividade biológica, já que até mesmo as estruturas simples desta classe de compostos, como o bis(3-indolil)metano **25**, mostrou-se eficaz no tratamento do câncer, induzindo respostas únicas como a inibição do crescimento de células cancerígenas, apoptose e atividade antiangiogênica em vários tipos de câncer.<sup>24</sup> Já o 1,1-bis(3-indolil)-1-(*p*-bromofenil)metano **26**, inibe o câncer de cólon e o crescimento de tumores (Figura 3).<sup>15</sup>



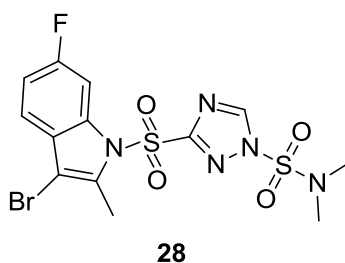
**Figura 3**

Além da sua importância como precursor de fármacos, o anel indólico também está presente na agricultura e no crescimento das plantas. As auxinas, que apresentam em sua estrutura o 3-etilcarboxindol **27** (Figura 4), são fitormônios vegetais que influenciam positivamente o crescimento celular, na formação de gemas e iniciação raiz. Também promovem a produção de outros hormônios e, em conjunto com a citocinina, controla o crescimento de caules, raízes, frutos e flores.<sup>9</sup>

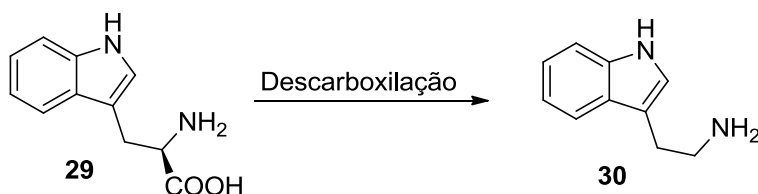
<sup>24</sup> Safe, S.; Papineni, S.; Chintharlapalli, S. *Cancer Lett.* **2008**, 269, 326.

**Figura 4**

Ainda nesse contexto, existe um número considerável de fungicidas baseados em núcleos heterocíclicos, porém, comercialmente existem poucos baseados no núcleo de indol, como por exemplo, o amisulbrom (Figura 5).<sup>9</sup>

**Figura 5**

Outros derivados de indóis com atividades biológicas interessantes são os alcalóides de terpenos indólicos. Essa classe diversa de produtos naturais compreende mais de 2.000 membros. Estes produtos naturais complexos possuem uma série de atividades biológicas, tais como anti câncer, agentes anti maláricos, e fármacos que combatem a arritmia cardíaca. Toda essa classe de composto é derivada do triptofano **29** que sofre descarboxilação formando a triptamina **30** (Esquema 9).<sup>25</sup>

**Esquema 9**

<sup>25</sup> O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 532.

## 1.2. Compostos Organosselênio

O elemento selênio foi descoberto em 1818 pelo químico sueco Berzelius, e seu nome é em homenagem a deusa grega da lua, Selene. Em biologia, o selênio foi considerado durante muitos anos um veneno absoluto até que Schwarz e Foltz o identificaram como um micronutriente para bactérias, mamíferos e aves.<sup>26</sup>

Esse grupo de compostos é de grande aplicabilidade em química orgânica e é amplamente descrito em artigos de revisão e livros.<sup>27</sup> Dentre as propriedades que causam interesse nesse grupo de compostos estão a sua utilização como líquidos iônicos,<sup>28</sup> em catálise assimétrica,<sup>29</sup> suas propriedades fluorescentes<sup>30</sup> e propriedades biológicas.<sup>31</sup>

No Brasil, pode-se dizer que a química ligada ao selênio começou com a chegada de Heinrich Rheinboldt, que veio da Universidade de Bonn, Alemanha, para a Universidade de São Paulo em 1934. Ele escolheu os elementos selênio e telúrio como foco de sua pesquisa, especialmente porque naquela época este ramo de pesquisa não havia sido explorado tão extensivamente no restante do mundo.<sup>32</sup>

Existem controversas sobre o primeiro composto organosselênio sintetizado. Segundo Nogueira e col.<sup>31b</sup> o primeiro composto organosselênio preparado foi sintetizado por Wöhler e Siemens em 1847. Já para Mughesh e col.<sup>26</sup> o primeiro composto organosselênio sintetizado foi o dietil seleneto, sintetizado por Löwig, em 1836. Contudo, apenas no início dos anos 1970 a química dos compostos organosselênio veio a se tornar uma ferramenta versátil em química orgânica. Esse grupo pode ser introduzido em um substrato orgânico através de reagentes nucleofílicos e eletrofílicos. Ânions organosselênio são nucleófilos fortes e

<sup>26</sup> Mughesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem Rev.* **2001**, *101*, 2125.

<sup>27</sup> (a) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347. (b) Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*, Wiley, New York, **1987**. (c) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2006**.

<sup>28</sup> (a) Kim, H. S.; Kim, Y. J.; Lee, H.; Park, K. Y. Lee, C.; Chin, C. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4300. (b) Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Larnardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 640. (c) Alberto, E. E.; Rossato, L. L.; Alves, S. H.; Alves, D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1001.

<sup>29</sup> (a) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (b) Godoi, M.; Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409.

<sup>30</sup> (a) Samb. I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1182. (b) Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F. Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11666.

<sup>31</sup> (a) Nogueira, W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 2055. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6255.

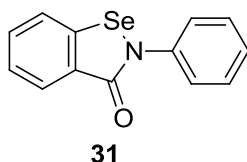
<sup>32</sup> Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2027.

geralmente são preparados *in situ* por causa da sua sensibilidade a oxidação. Mugesh e col.<sup>26</sup> justificaram a dificuldade no desenvolvimento dos compostos organosselênio até 1970 devido a natureza fétida desses compostos, a dificuldades quanto a purificação e a instabilidade de muitos desses derivados.

### 1.2.1. Propriedades farmacológicas de compostos organosselênio

A primeira associação biológica atribuída ao selênio é datada das observações iniciais de Schwarz e Foltz, que associaram o selênio a patologias hepáticas, sendo observado que o selênio é parte fundamental do metabolismo evitando a necrose do fígado. Essa observação foi feita através de ratos que recebiam dieta de selênio baseada em levedura. As descobertas feitas por Schwarz e Foltz intensificaram as pesquisas sobre o papel fisiológico e bioquímico desempenhado pelo selênio em mamíferos.<sup>31b</sup>

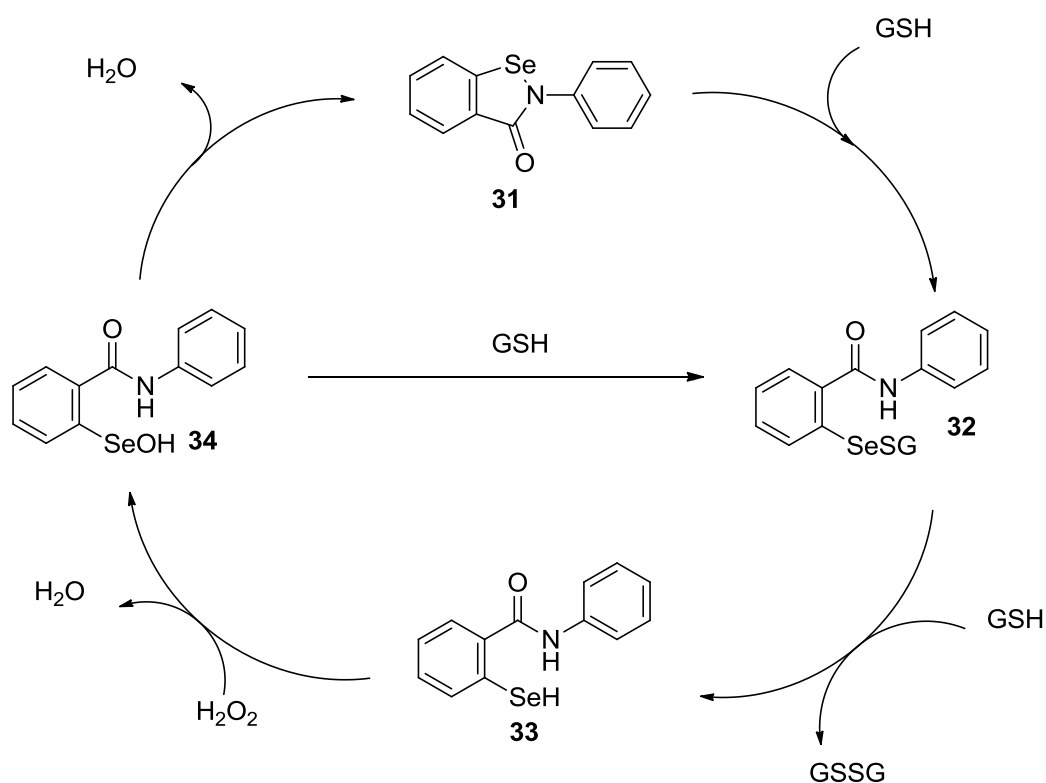
Durante a década de 90 houve um grande esforço voltado para o desenvolvimento de compostos organosselênio estáveis, para serem utilizados como antioxidantes, inibidores enzimáticos, antitumorais, anti-infecciosos, imunomoduladores e agentes indutores da citoquina (moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células). Alguns estudos também foram feitos com base em modelos biológicos, afim de observar se essa classe de compostos era capaz de simular funções catalíticas demonstrada por enzimas naturais. Um exemplo é o ebselen **31** (Figura 6), que vem apresentando as funções da enzima GPx (glutathione peroxidase - a enzima que converte o peróxido de hidrogênio em água na corrente sanguínea), eliminando o peroxidonitrito (ânion instável isômero do nitrato) da corrente sanguínea.<sup>26</sup>



**Figura 6**

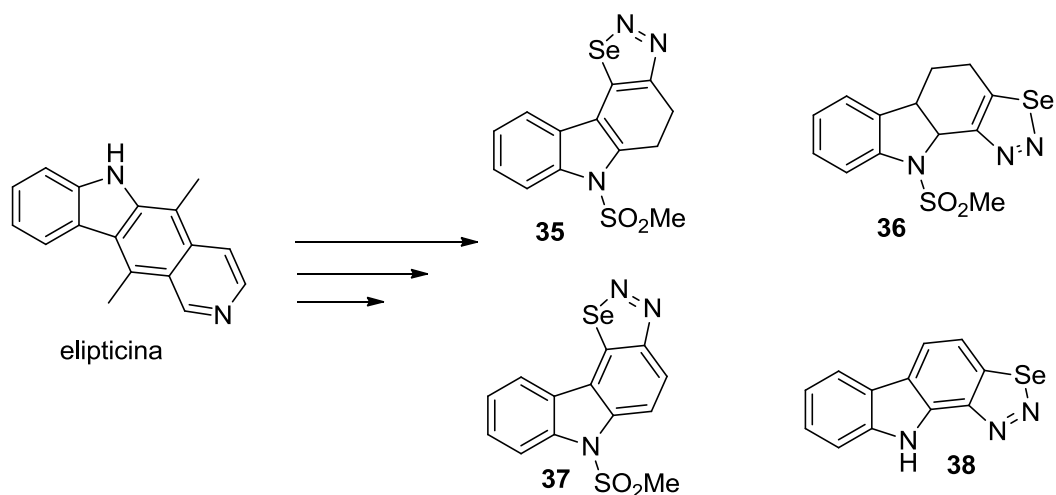
Durante estudos sobre o efeito cinético da catálise da reação de glutathione peroxidase por ebselen foi observado que o mecanismo procedeu cineticamente de

forma idêntica a reação enzimática. De acordo com o mecanismo, o ebselen **31** reage com glutathiona (GSH) para formar um selenilil sulfureto **32**. Esse por sua vez reage com um segundo equivalente de glutathiona para produzir um selenol **33**. Esse, por fim, reage com peróxido de hidrogênio ou hidroperóxidos orgânicos, formando água e ebselen selenínico **34**, que, espontaneamente, produz água e retorna ao estado inicial, ou, reage novamente com um equivalente de glutathiona para formar um selenilil sulfureto **32** (Esquema 10).<sup>31b</sup>



**Esquema 10**

Uma série de compostos modificados desse heterociclo vem sendo observados em uma série de fármacos antitumorais análogos ao alcaloide elipticina **35-38** (Figura 7).<sup>26</sup>



**Figura 7**

Devido às propriedades conhecidas dos organocalcogênios, químicos sintéticos buscam aliar tais propriedades a diversos compostos orgânicos. Uma classe de compostos que vem sendo utilizada nesse propósito são os heterocíclicos de oxigênio (como, por exemplo, o furano) e nitrogênio (tal como indóis e triazóis), que é justamente o foco do presente trabalho.<sup>4a,20,33</sup>

### 1.3. Líquidos iônicos

O estudo das espécies em solução é algo fundamental para a química e embora qualquer líquido possa ser utilizado como solvente, relativamente poucos podem ser considerados de uso geral. Solventes estão no topo da lista de produtos químicos prejudiciais ao ambiente por duas razões: são usados em grande quantidade e são geralmente líquidos voláteis oriundos de fontes não renováveis. Nesse contexto, a busca por tecnologias mais limpas tornou-se uma grande preocupação para a indústria e para o meio acadêmico.<sup>9a</sup>

Consensualmente, usa-se o termo líquido iônico para compostos com ponto de fusão abaixo de 100 °C e baixa viscosidade relativa. Compostos com ponto de fusão acima de 100 °C são denominados sais fundidos, que, comparativamente são mais viscosos, além de fornecer um meio altamente corrosivo. Líquidos iônicos são

<sup>33</sup> Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701.

geralmente baseados em um cátion orgânico volumoso e um ânion inorgânico de baixo peso molecular.<sup>34</sup>

O balanço energético de substâncias no estado líquido está entre o estado sólido e gasoso. Em outras palavras, as interações entre suas espécies constituintes são mais fortes que nos gases e mais fraca do que nos sólidos. Portanto, a maior parte dos líquidos é constituída de moléculas neutras, pois, interações iônicas seriam fortes o suficiente para levar a substância para o estado sólido.<sup>35</sup>

A separação dos produtos do meio reacional é um grande problema em química orgânica sintética. Em geral, catalisadores são baseados em metais de transição, o que é uma desvantagem na síntese de um fármaco porque resquícios desses metais podem agir como contaminantes do produto sintetizado. Nessa situação, líquidos iônicos apresentam algumas vantagens frente aos catalisadores usuais devido às suas características catalíticas e como solvente, pois, de modo geral, propiciam uma extração mais fácil dos produtos reduzindo contaminações.<sup>36</sup>

Outras características que os tornam interessantes como solventes em química orgânica sintética são: solubilizam uma grande combinação de materiais inorgânicos e orgânicos (apesar de seu alto potencial polar, não se coordenam com os reagentes); são imiscíveis com alguns solventes orgânicos e, em alguns casos, até mesmo com a água, o que facilita a extração dos substratos; além de possuírem baixa pressão de vapor, ou seja, não são voláteis.<sup>9a</sup>

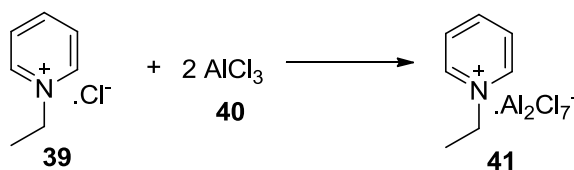
Ao longo dos anos, líquidos iônicos e sais fundidos foram utilizados em diferentes áreas de conhecimento. Faraday foi um dos pioneiros nessa área ao utilizar sais fundidos em eletroquímica (o uso prático dessas substâncias ficou inviável devido ao alto ponto de fusão). No final da década de 40, foi descoberto que quando se mistura cloreto de alquilpiridínio **39** e tricloreto de alumínio **40** forma-se um sistema iônico com baixa temperatura de fusão, devido a esses sistemas possuírem fraca interação interiônica. Um exemplo disso é a sal de tetracloroaluminato de 1-etil-piridínio **41** que apresenta ponto de fusão de -40°C (Esquema 11). Esses compostos também ficaram conhecidos como sais fundidos a temperatura ambiente.<sup>35</sup>

---

<sup>34</sup> Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399.

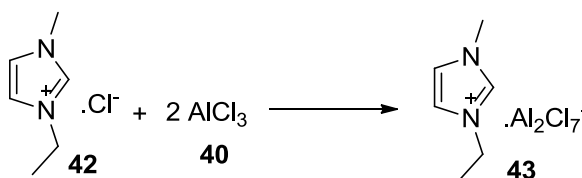
<sup>35</sup> Consorti, C. S.; Souza, R. F.; Dupont, J. *Quím. Nova* **2001**, 24, 830.

<sup>36</sup> Suarez, P. A. Z.; Dullius, J. E. L.; Einloft, S.; Souza, R. F.; Dupont, J. *Polyhedron* **1996**, 15, 1217.



Esquema 11

No início da década de 80 cátions baseados no anel imidazólio foram introduzidos. O sal obtido da mistura do cloreto de 1-etil-3-metilimidazólio **42** e tricloreto de alumínio **40** apresentou ponto de fusão de  $-80^{\circ}\text{C}$ , temperatura bastante inferior comparada a do seu análogo baseado no cátion alquilpiridínio (Esquema 12).<sup>34</sup>



Esquema 12

A descoberta destes líquidos iônicos, baseados no anel imidazólio, contribuiu positivamente para a química de líquidos iônicos. O tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-imidazólio **44** [bmim][BF<sub>4</sub>] e o hexafluorofosfato de 1-butil-3-metil-imidazólio **45** [bmim][PF<sub>6</sub>] são exemplos deste tipo de líquido iônico (Figura 8). Cátions dialquilimidazólio associados a ânions de coordenação relativamente fraca, tais como tetrafluoroborato, hexafluorofosfato e trifluorometano-sulfonato possuem propriedades físico-químicas interessantes tais como uma longa faixa térmica na qual se apresentam no estado líquido (a partir de  $-80^{\circ}\text{C}$ ) e possuem elevada estabilidade.<sup>37</sup>

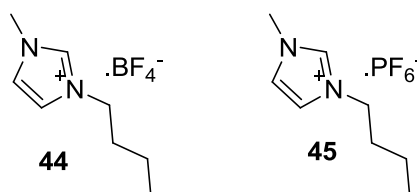
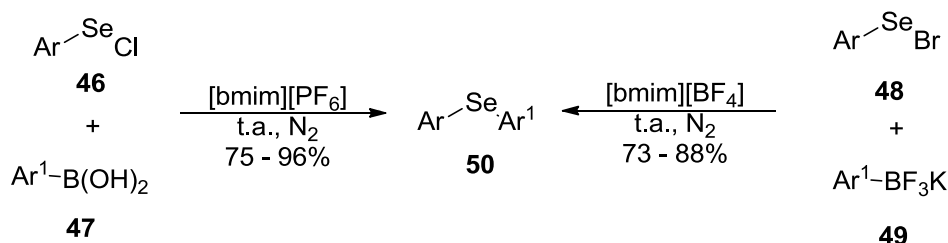


Figura 8

<sup>37</sup> Dupont, J. J. *Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 341.

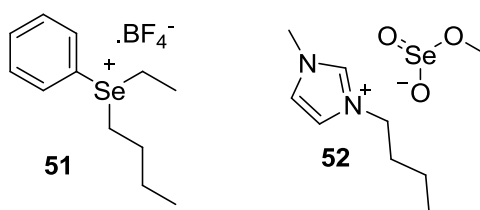


Nos últimos anos esses líquidos iônicos vêm sendo empregados na síntese de compostos organocalcogênicos. Por exemplo, selenetos de diarila foram obtidos por meio da reação entre cloreto e brometo de fenilselenenila como espécies eletrofílicas de selênio e espécies nucleofílicas de boro utilizando [bmim][PF<sub>6</sub>] e [bmim][BF<sub>4</sub>] como solvente (Esquema 13).<sup>7b</sup>



**Esquema 13**

Líquidos iônicos contendo selênio vêm se mostrando eficientes solventes em síntese. Por exemplo, o líquido iônico tetrafluoroborato de fenil-butil-etil-selenônio **51** [pbeSe][BF<sub>4</sub>], baseado em um cátions contendo selênio, tem se mostrado um eficiente solvente e catalisador de reações que usualmente utilizam meio ácido. Outro líquido iônico, agora baseado em um ânion contendo selênio é o metil-selenito de 1-butil-3-metil-imidazólio **52** [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] (Figura 9) mostrou-se eficiente, por exemplo, na carbonilação oxidativa da anilina.<sup>38</sup>



**Figura 9**

Lenardão e col.<sup>39</sup> descreveram a síntese de líquidos iônicos contendo selênio (Tabela 1). O protocolo desenvolvido neste estudo foi a reação entre selenetos de diorganoíla com haletos de alquila na presença de tetrafluoroborato de

<sup>38</sup> (a) Lenardão, E. J.; Feijó, J. O.; Thurow, S.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5215. (b) Lenardão, E. J.; Borges, E. L.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1919. (c) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7439.

<sup>39</sup> Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7439.

prata proporcionando a formação dos respectivos líquidos iônicos baseados no cátion selenônio. Nesse mesmo trabalho, o líquido iônico [pbeSe][BF<sub>4</sub>] ainda se mostrou eficaz na síntese de octa-hidroacridinas.

**Tabela 1.** Síntese de líquidos iônicos<sup>a</sup>

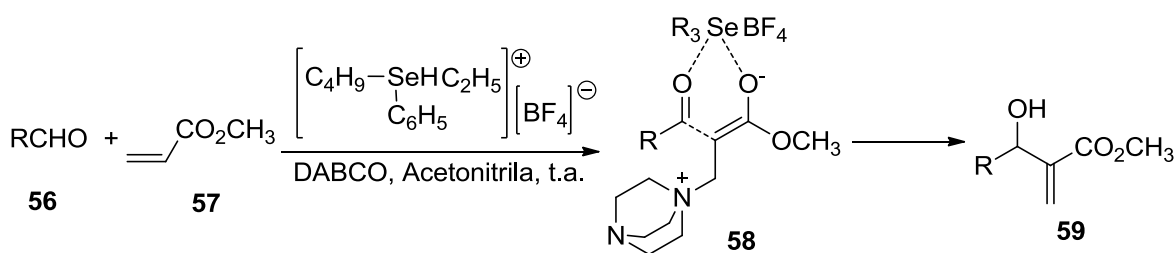
$$\begin{array}{ccc} \text{R-Se-R}^1 & + & \text{R}^2\text{-X} \\ \mathbf{53} & & \mathbf{54} \end{array} \xrightarrow[\text{N}_2, \text{ t.a.}]{\text{AgBF}_4} \begin{array}{c} \text{R}^+ \text{Se}^+ \text{R}^1 \\ | \\ \text{R}^2 \\ \mathbf{55} \end{array} \text{BF}_4^-$$

Entrada	Calcogeneto <b>53</b>	Haleto <b>54</b>	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	BuSePh	EtBr	5	94
2	BuSePh	Mel	4	97
3	BuSePh	BuBr	6,5	87
4	PhSePh	EtBr	2	99

<sup>a</sup> Adaptado da referência 39.

<sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados.

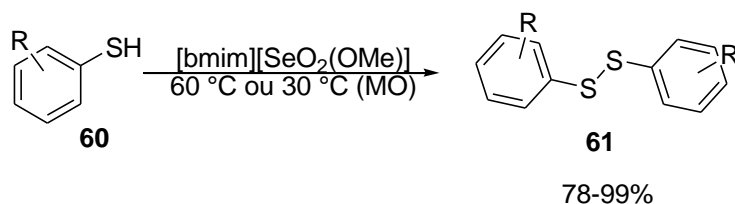
Líquidos iônicos de selenônio tem caráter de ácido de Lewis, que, em conjunto com DABCO, podem ser aplicados em reações de Baylis-Hillman (Esquema 14). Nesse caso o líquido iônico tem efeito catalítico, tendo um efeito estabilizador.<sup>37a</sup>



**Esquema 14**

Já o líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] mostrou-se eficiente na oxidação de tióis, gerando os respectivos dissulfetos sem a necessidade de atmosfera inerte, em temperaturas brandas ou ainda com um menor tempo de reação utilizando irradiação de micro-ondas (Esquema 15).<sup>40</sup>

<sup>40</sup> Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 640.



Esquema 15

### 1.3.1. Líquidos iônicos e a química verde

A percepção de que a prevenção da poluição é mais barata e ambientalmente benéfica do que a remediação do problema trouxe consigo o esforço pelo desenvolvimento de solventes menos poluentes. Nesse contexto, líquidos iônicos são ambientalmente interessantes devido à sua baixa pressão de vapor.<sup>41</sup>

A consciência cada vez maior dos danos gerados pelos solventes orgânicos voláteis (ou compostos orgânicos voláteis – VOCs) tanto ao meio ambiente, quanto à saúde humana vem gerando esforços na obtenção de novos solventes.<sup>42</sup>

A Química Verde tem atraído cada vez mais a atenção nos setores acadêmico e industrial. Esta nova tendência pode ser definida como o desenvolvimento e a utilização de novas tecnologias que visam à redução dos danos causados ao homem e ao meio ambiente e baseia-se em doze princípios: (i) Prevenção; (ii) Economia de átomos; (iii) Síntese de produtos menos tóxicos; (iv) Síntese mais segura; (v) Solventes e auxiliares mais seguros; (vi) Desenho para eficiência de energia; (vii) Uso de fontes renováveis de matéria-prima; (viii) Redução de derivados; (ix) Incentivo à utilização de catalisadores; (x) Desenho de produtos degradáveis; (xi) Análise do processo em tempo real; (xii) Prevenção de acidentes.<sup>8</sup>

As duas principais aplicações de líquidos iônicos em síntese orgânica, dependendo de sua natureza, são: sua característica como ácido de Lewis; ou suas características como solventes “neutros”. Nessa perspectiva, existe uma gama de reações de síntese orgânica onde estes podem ser empregados no lugar de solventes voláteis.<sup>42</sup>

<sup>41</sup> Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J. F.; Samanta, A. *Chem. Commun.*, **2001**, 413.

<sup>42</sup> Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2000**, 11, 337.

O desenvolvimento de metodologias mais limpas para a preparação de compostos orgânicos de interesse econômico apresenta-se como uma necessidade atualmente urgente, diminuindo a utilização de VOCs, empregando reações com alta eficiência atômica e maximizando a utilização de energia através da aceleração da velocidade das reações. A descoberta e a utilização de solventes recicláveis e com reduzida volatilidade como os líquidos iônicos apresentam-se como ferramenta eficiente na busca pela "síntese ideal".<sup>43</sup>

---

<sup>43</sup> Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, 1, 1.

---

**Capítulo 3**  
***Apresentação e Discussão dos Resultados***

---

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

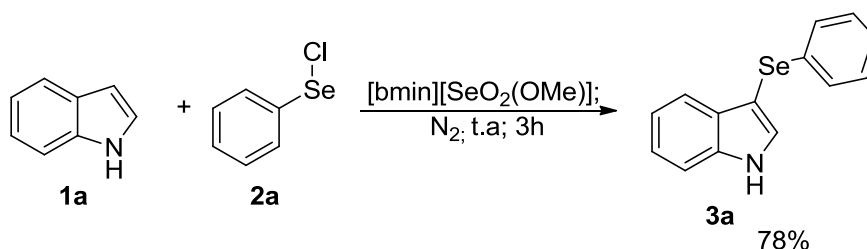
Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos relativos à preparação dos 3-selenilindóis, utilizando  $[\text{bmim}][\text{SeO}_2(\text{OMe})]$  como solvente reciclável. Inicialmente apresentaremos o procedimento visando à otimização das condições reacionais, a variabilidade da reação, a discussão dos resultados, a reutilização do líquido iônico e por fim a apresentação dos dados espectrais dos compostos obtidos neste trabalho.

#### 3.1. Síntese de 3-selenilindóis

Após a preparação dos materiais de partida através de metodologias já descritas na literatura, iniciamos o estudo de otimização das condições reacionais para a preparação dos 3-selenilindóis a partir da reação entre indóis e espécies eletrofílicas de selênio, utilizando  $[\text{bmim}][\text{SeO}_2(\text{OMe})]$  como solvente reciclável.

##### 3.1.1. Otimização das condições reacionais

Realizamos inicialmente o estudo das primeiras reações com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para a obtenção dos 3-selenilindóis. Desta forma reagiu-se o indol **1a** com cloreto de fenilselenila **2a**, utilizando  $[\text{bmim}][\text{SeO}_2(\text{OMe})]$  como solvente por três horas à temperatura ambiente. Nestas condições de reação, o produto desejado **3a** foi obtido em 78% de rendimento (Esquema 16).

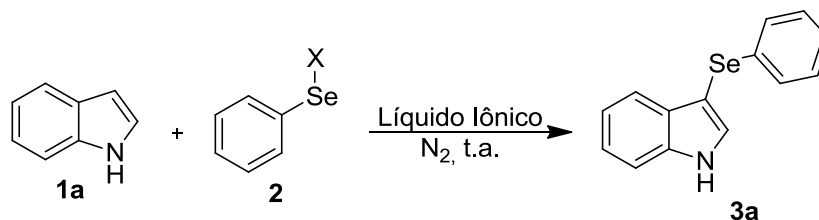


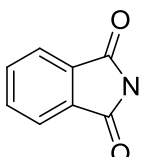
**Esquema 16**

Em vista deste resultado, realizou-se esta reação utilizando-se diferentes líquidos iônicos, porém o resultado mais satisfatório permaneceu sendo o obtido utilizando  $[\text{bmim}][\text{SeO}_2(\text{OMe})]$  como solvente. Com a escolha do melhor líquido

iônico como meio promotor da reação variou-se as espécies eletrofílicas de selênio (Tabela 2).

**Tabela 2.** Otimização da reação de obtenção do 3-(fenilselenil)-indol.<sup>a</sup>



Entrada	Líquido iônico	X	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	[bmin][SeO <sub>2</sub> (OMe)]	Cl	3	78
2	[bmin][PF <sub>6</sub> ]	Cl	24	NR <sup>c</sup>
3	[bmin][BF <sub>4</sub> ]	Cl	3	28
4	[bmin][SeO <sub>2</sub> (OMe)]	Br	3	57
5	[bmin][SeO <sub>2</sub> (OMe)]		3	79

<sup>a</sup> A reação foi realizada utilizando indol (**1a**, 0,3 mmol) e espécies eletrofílicas de selênio (0,3 mmol), em 0,5 mL de líquido iônico.

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

<sup>c</sup> Não reagiu.

Como pôde ser observado na Tabela 2, resultados semelhantes foram obtidos nas entradas 1 e 5, onde foram utilizados eletrófilos contendo cloro (entrada 1) e contendo ftalimida (entrada 5). Porém, devido a baixa diferença optou-se por utilizar o organosselênio contendo cloro para evitar subprodutos na hora da purificação (o subproduto utilizando-se cloreto de fenilselenenila é o ácido clorídrico, sendo este facilmente removido na fase aquosa durante o processo de extração).

### 3.1.2. Estudos de variabilidade dos substratos

Após a determinação da melhor condição reacional, com a escolha do melhor solvente e da melhor espécie eletrofílica de selênio. Estendeu-se a eficiência desta metodologia a outros indóis e cloretos de arilselenenila substituídos (Tabela 3)

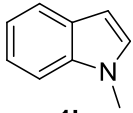
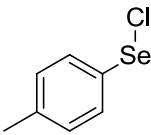
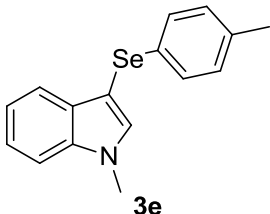
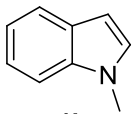
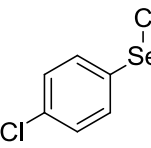
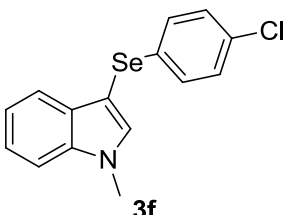
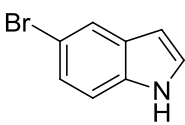
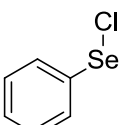
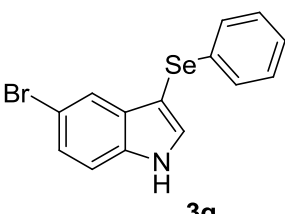
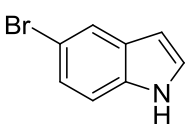
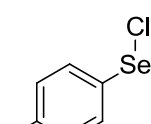
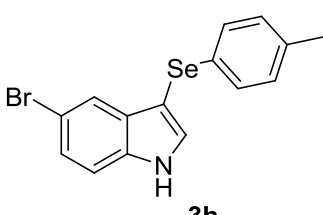
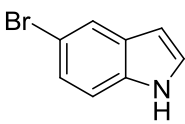
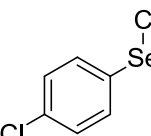
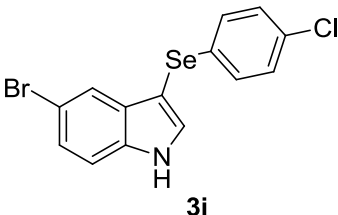
**Tabela 3.** Variação dos derivados de 3-selenilindóis obtidos.<sup>a</sup>

Reaction scheme showing the synthesis of 3-selenoindoles (3a-i) from indoles (1a-c) and aryl selenenyl chlorides (2a-c) using [bmin][SeO<sub>2</sub>(OMe)] in N<sub>2</sub> at room temperature (t.a.).

Entrada	1a-c	2a-c	Produtos (3a-i)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1				3	78
2				2	73
3				3	55
4				3	68



Tabela 3. (continuação)

5	 <b>1b</b>	 <b>2b</b>	 <b>3e</b>	2	65
6	 <b>1b</b>	 <b>2c</b>	 <b>3f</b>	3	53
7	 <b>1c</b>	 <b>2a</b>	 <b>3g</b>	3	74
8	 <b>1c</b>	 <b>2b</b>	 <b>3h</b>	2	65
9	 <b>1c</b>	 <b>2c</b>	 <b>3i</b>	3	62

<sup>a</sup> A reação foi realizada utilizando derivados de indol (**1a-c** 0,3 mmol) e derivados de cloretos de arilselenila (**2a-c** 0,3 mmol), em 0,5 mL de [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)].

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

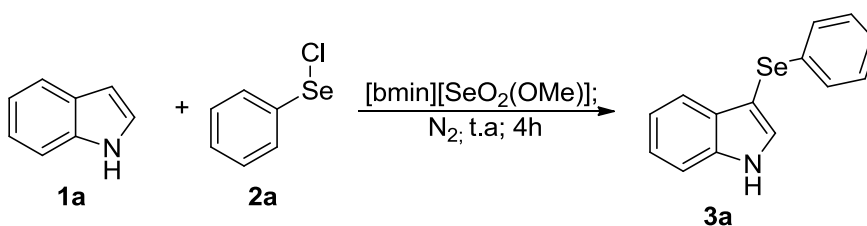
Os resultados mostraram que a metodologia foi eficiente, com rendimentos de moderados a bons 53-78%. Uma análise dos resultados revela que esta reação é sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes ligados cloretos de organoíla. O cloreto de arilselenil contendo grupos doadores de elétrons (Tabela 3, entradas 2, 5 e 8) forneceram produtos com rendimentos superiores aos que possuem grupos

retiradores de elétrons (Tabela 3, entradas 3, 6 e 9) em um menor tempo reacional. A presença de grupos retiradores ou doadores de elétron no indol não afetou tanto a reatividade, porém pode-se dizer que a estrutura do indol não substituído (Tabela 3, entradas 1, 2 e 3) obteve melhores rendimentos, seguido dos indóis que apresentam grupos retiradores de elétrons (Tabela 3, entradas 7, 8 e 9) e posteriormente aqueles com grupos doadores de elétron (Tabela 3, entradas 4, 5 e 6 ).

A princípio, esperava-se que o cloreto de arilselenenila contendo grupos retiradores de elétrons seria mais eficiente do que aqueles contendo grupos doadores de elétrons, já que grupos retiradores de elétrons ligados ao anel deixariam o selênio mais suscetível ao ataque nucleofílico do indol. Apesar da pouca variação relativa, os indóis também se comportaram de forma inesperada a este respeito, pois se esperava que grupos doadores de elétrons apresentassem melhores rendimentos quando comparados às moléculas de indol contendo grupos retiradores de elétrons.

### 3.1.3. Estudos do reuso do líquido iônico

Com o objetivo de verificar a reciclabilidade do líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)], realizamos o estudo de reaproveitamento do mesmo, utilizando como substratos o indol **1a** (0,3 mmol) e o cloreto de fenilselenenila **2a** (0,3 mmol), sob agitação e atmosfera de nitrogênio por quatro horas (para os quatro primeiros ciclos). A reação foi extraída com éter etílico (5x 5 mL) e recebida em água em um funil de separação, onde a extração prosseguiu com AcOEt (2x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O meio reacional foi seco sob pressão reduzida e preparado para os ciclos posteriores. Esse processo foi repetido por cinco ciclos sucessivos, obtendo-se bons rendimentos para os quatro primeiros; após o quinto ciclo houve a formação de traços do produto esperado (Tabela 4).

**Tabela 4.** Reuso do Líquido Iônico de [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)].<sup>a</sup>

Ciclos	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1 <sup>o</sup>	4	77
2 <sup>o</sup>	4	71
3 <sup>o</sup>	4	75
4 <sup>o</sup>	4	70
5 <sup>o</sup>	24	16
6 <sup>o</sup>	24	Traços

<sup>a</sup> A reação foi realizada utilizando indol (**1a**, 0,3 mmol) e cloreto de fenilselenenila (**2a**, 0,3 mmol), em 0,5 mL de [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)].

<sup>b</sup> Rendimento isolado.

Como esperado houve um decréscimo no rendimento do primeiro ciclo para o segundo. Já no terceiro ciclo houve um aumento no rendimento quando comparando ao segundo ciclo, porém com rendimento ainda inferior ao primeiro reuso. O quarto ciclo não apresentou grande variação com pequeno decréscimo, mas mantendo-se na faixa de 70%. Somente no quarto reuso que o sistema reacional apresentou significativa queda de rendimento. No sexto ciclo houve apenas a formação de traços do produto.

Os resultados obtidos com a reciclagem do [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] são um ponto muito importante na metodologia desenvolvida, pois este vem ao encontro à química verde quando sugere-se metodologias ecologicamente corretas e com meios reacionais recicláveis substituindo a utilização de solventes orgânicos voláteis.<sup>4</sup>

## 3.2. Apresentação dos dados espectrais de RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, EM e Ponto de Fusão

Todos os produtos obtidos tiveram sua estrutura confirmada por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e de carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C). Além disto, também foi utilizada a técnica de espectrometria de massas (EM). Os dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, EM e pontos de fusão (PF) são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 5 e 6.

**Tabela 5.** Dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C dos 3-selenilindóis obtidos.

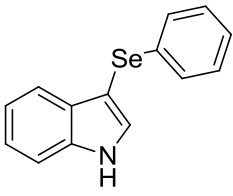
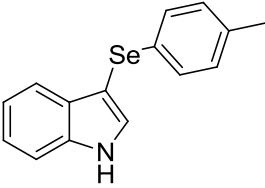
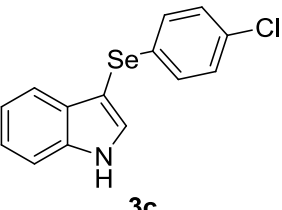
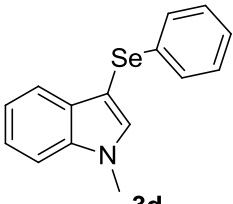
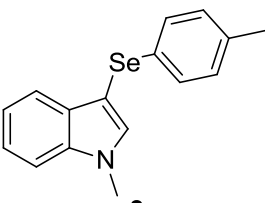
#	Produto	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ), 60 MHz $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz)	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ), 50 MHz, $\delta$ (ppm)
1	 <b>3a</b>	$\delta$ = 8,35 (sl, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,16-7,17 (m, 4H), 7,12-7,13 (m, 3H)	$\delta$ = 136,4; 133,8; 131,2; 129,9; 128,9; 128,7; 125,6; 122,9; 120,8; 120,3; 111,3; 98,2
2	 <b>3b</b>	$\delta$ = 8,21 (sl, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,6, 1H), 7,19 (m, 7H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,6, 1H), 2,17 (s, 3H)	$\delta$ = 136,5; 135,6; 133,4; 130,8; 130,5; 129,7; 129,4; 122,8; 120,8; 120,4; 111,3; 99,0; 20,8
3	 <b>3c</b>	$\delta$ = 8,41 (sl, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,04-7,30 (m, 6H)	$\delta$ = 136,6; 132,1; 131,8; 131,18; 130,3; 129,9; 129,0; 123,2; 121,1; 120,3; 111,4; 98,4
4	 <b>3d</b>	$\delta$ = 7,63 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,31-7,06 (m, 8H), 3,79 (s, 3H)	$\delta$ = 137,6, 135,5, 134,2, 130,8, 129,3, 128,9, 125,6, 122,4, 120,5, 120,4, 109,5, 96,4, 33,0
5	 <b>3e</b>	$\delta$ = 7,61-7,52 (d, <i>J</i> = 7,9, 1H), 7,32-6,96 (m, 8H), 3,80 (s, 3H), 2,20 (s, 3H)	$\delta$ = 137,6; 135,4; 135,2; 130,8; 130,2; 129,7; 129,3; 122,4; 120,6; 120,3; 109,4; 97,0; 32,8; 20,8

Tabela 5 (continuação)

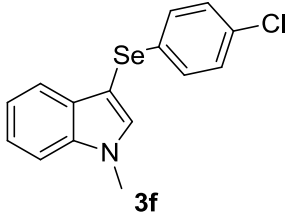
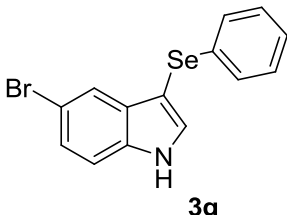
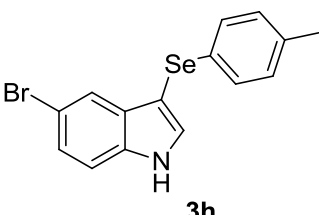
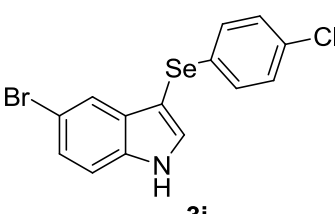
6		$\delta = 7,63$ (d, $J = 7,7$ , 1H), 7,09-7,35 (m, 8H), 3,82 (s, 3H)	$\delta = 137,5$ ; 135,6; 132,5; 131,5; 130,4; 129,9; 128,9; 122,6; 120,5; 120,3; 109,6; 91,7; 33,0
7		$\delta = 8,45$ (sl, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 2,2$ , 1H), 7,10-7,28 (m, 8H)	$\delta = 135,0$ ; 133,3; 132,4; 131,8; 129,0; 128,7; 125,9; 125,8; 122,9; 114,3; 112,9; 97,8
8		$\delta = 8,38$ (sl, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,39-7,43 (d, $J =$ 2,3, 1H), 7,09-7,29 (m, 4H), 6,85 (d, $J = 8,0$ , 2H), 2,23 (s, 3H)	$\delta = 135,8$ ; 135,0; 132,1; 131,8; 129,9; 129,3; 129,2; 125,8; 122,9; 114,3; 112,8; 98,4; 20,9
9		$\delta = 8,47$ (sl, 1H), 7,74 (d, $J = 1,7$ , 1H), 7,45-7,49 (d, $J = 2,5$ , 1H), 7,25- 7,33 (m, 2H), 7,11 (m, 4H)	$\delta = 135,0$ ; 132,4; 131,8; 131,6; 131,5; 130,0; 129,1; 126,0; 122,7; 114,4; 114,4; 112,9

Tabela 6: Dados espectrais de EM e Ponto de Fusão dos 3-selenilindóis obtidos.

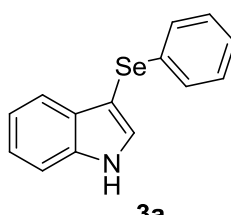
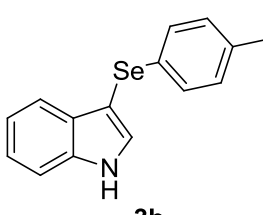
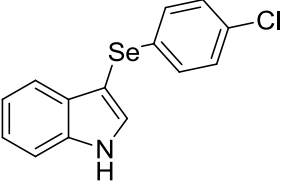
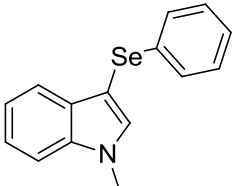
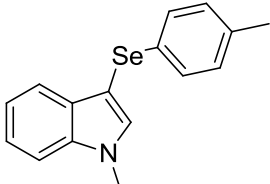
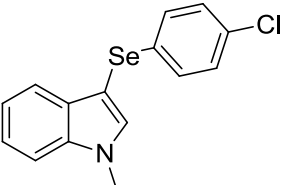
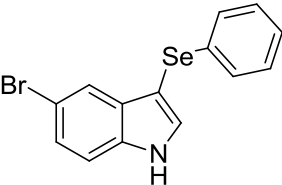
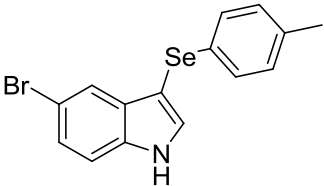
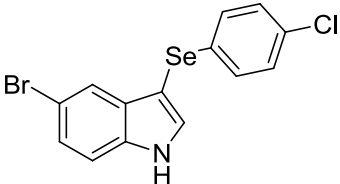
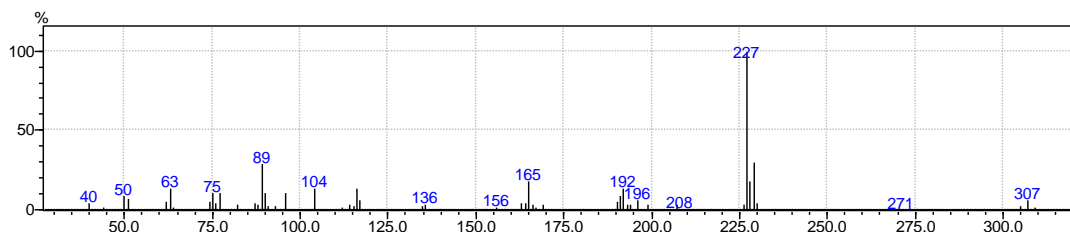
#	Produto	EM (m/z) (rel. int., %)	P.F. (°C) [lit.] <sup>20</sup>
1		273 ( $M^+$ , 6), 193 (100), 116 (9), 77 (21)	113-116 [134 – 137] <sup>20</sup>
2		287 ( $M^+$ , 3), 207 (100), 191 (2), 178 (5), 165 (3), 116 (8), 89 (37), 77 (14)	99 – 103 [104 – 106] <sup>20</sup>

Tabela 6 (continuação)

3	 <b>3c</b>	307 ( $M^+$ , 6), 227 (100), 192 (11), 116 (12), 75 (14)	108 – 112 [116 – 120] <sup>20</sup>
4	 <b>3d</b>	287 ( $M^+$ , 8), 207 (100), 130 (19), 77 (11)	63 – 66 [65 – 68] <sup>20</sup>
5	 <b>3e</b>	301 ( $M^+$ , 5), 221 (100), 178 (6), 165 (5), 130 (17), 77 (9)	115 – 118 [123 – 125] <sup>20</sup>
6	 <b>3f</b>	321 ( $M^+$ , 9), 241 (100), 190 (5), 130 (27), 77 (11)	101 – 104 [110 – 114] <sup>20</sup>
7	 <b>3g</b>	351 ( $M^+$ , 15), 271 (100), 192 (73), 115 (30), 77 (41)	103 – 106 [107 – 110] <sup>20</sup>
8	 <b>3h</b>	365 ( $M^+$ , 18), 285 (100), 195 (15), 91 (31), 77 (7)	110 – 114 [119 – 123] <sup>20</sup>
9	 <b>3i</b>	385 ( $M^+$ , 7), 307 (100), 196 (7), 115 (63), 75 (78)	116 – 119 [118 – 121] <sup>20</sup>

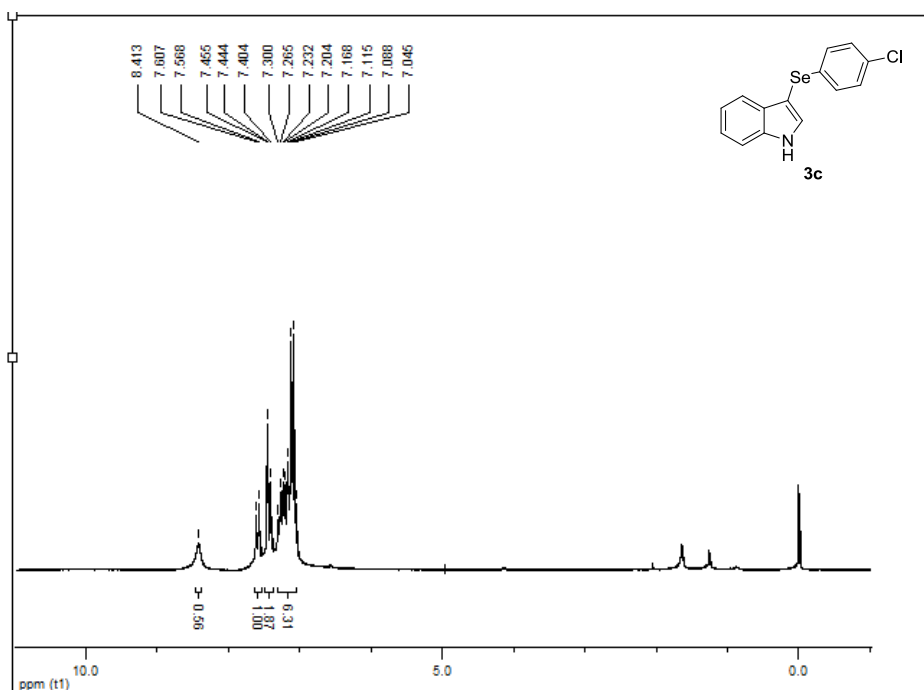
Elegemos o composto **3c** como exemplos para discussão dos espectros de massas, RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  (Figuras 10, 11, 12 e 13).

O espectro de massas indica o valor de 307 como  $\text{M}^+$  característico do composto **3c** (Figura 10) e 227 como pico base, o que também é característico da molécula. O pico em 271 é referente a perda do átomo de cloro e o pico em 206 é referente a quebra da ligação entre o selênio e o anel aromático.

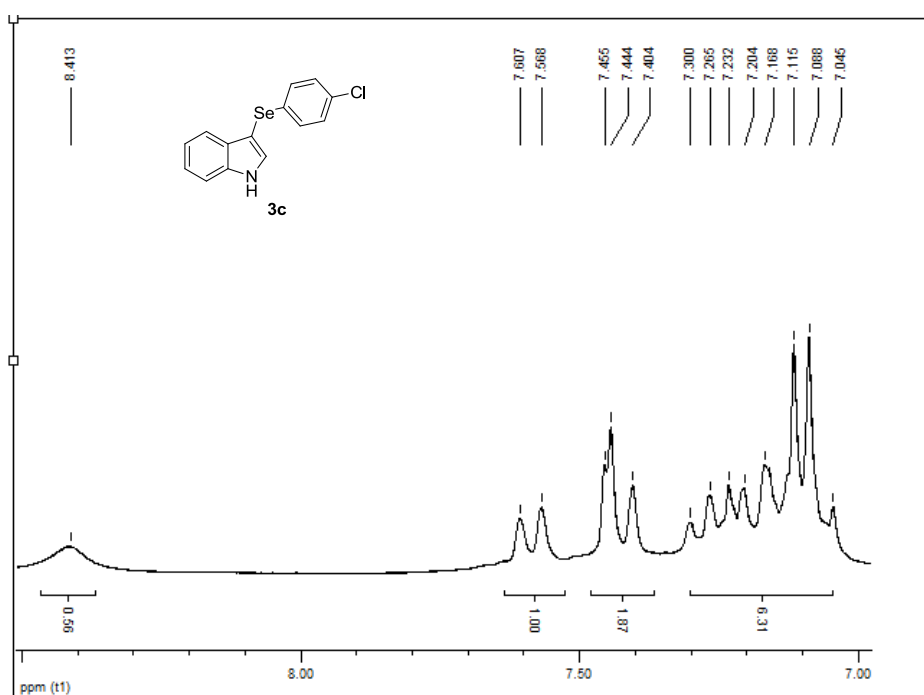


**Figura 10:** Espectro de massas do composto **3c**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figuras 11 e 12) apresentou na região de 8,41 ppm um singlete longo referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. O duplete compreendido na região entre 7,60 e 7,56 ppm é referente ao hidrogênio ligado a posição dois do indol. Os hidrogênios vizinhos ao carbono ligado ao cloro são referentes ao multiplete compreendido na faixa entre 7,45 a 7,40 ppm. Os outros seis hidrogênios são referentes ao multiplete entre 7,30 e 7,04 ppm. As integrais relativas somadas para todos os sinais correspondem aos dez hidrogênios da molécula.



**Figura 11:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.

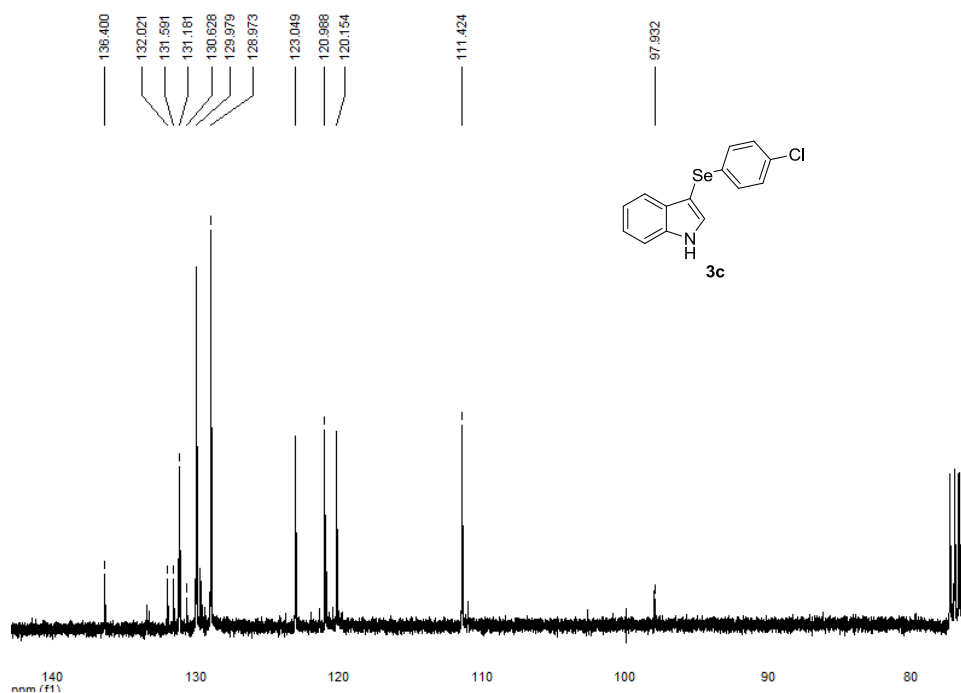


**Figura 12:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H ampliado do composto **3c**.

Na Figura 13 encontra-se o espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3c**, que apresentou doze sinais correspondentes aos 14 carbonos, já que a fenila possui dois pares de carbono equivalentes. O átomo de carbono ligado ao cloro apresenta deslocamento químico de 136,4 ppm. O deslocamento químico de 132,0 ppm é



referente ao átomo de carbono da fenila ligado ao selênio. Nos deslocamentos de 131,5; 131,1; 130,6; 123,0; 120,9; 120,1, 111,4 e 97,9 ppm podem-se observar os sinais referentes aos demais carbonos presentes no anel indólico da molécula.



**Figura 13:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

---

***Capítulo 4***  
***Considerações Finais e Conclusão***

---

## 4. Considerações Finais e Conclusão

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que a metodologia sintética foi eficaz para a síntese de 3-selenilindóis **3a-i**, através da substituição eletrofílica de organosselenetos em indóis utilizando-se [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)] como solvente reciclável contemplando alguns dos princípios da Química Verde.

As reações são de fácil reprodução e adequadas para vários substratos. Os produtos foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (53-78%) e são facilmente purificados por coluna cromatográfica, o que confirma ainda mais a simplicidade do método.

A vantagem do método é a possibilidade de recuperação do sistema reacional e posterior reutilização em outras reações. Resultados experimentais mostraram que o líquido iônico pôde ser recuperado mantendo uma ótima atividade catalítica por até quatro ciclos de reação.

---

***Capítulo 5***  
***Parte Experimental***

---

## 5.1. Materiais e Métodos

Neste capítulo apresentaremos a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização dos compostos obtidos neste trabalho, assim como alguns métodos empregados para a obtenção dos reagentes não disponíveis comercialmente.

### 5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e em Coluna (CC)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizaram-se como métodos reveladores, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

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

### 5.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX 200, que operam na frequência de 50 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos em espectrômetros Anasazi FTNMR, que operam na frequência de 60 MHz, (UFPEl). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, td = triplo dubleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, q = quarteto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

### 5.1.3. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) dos compostos sintetizados foram determinados a partir de um aparelho de ponto de fusão digital da marca Marte.

#### 5.1.4. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectrometria de massa por impacto de elétrons da marca Shimadzu - modelo QP 2010 (Central Analítica - UFPel).

#### 5.1.5. Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel conforme metodologia já desenvolvida pelo grupo de pesquisa, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, uma mistura de solventes hexano/acetato de etila.

### 5.2. Procedimentos Experimentais

#### 5.2.1. Procedimento Geral para a preparação do líquido iônico de [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)]

Uma solução de SeO<sub>2</sub> (3,3 g, 30 mmol) em metanol (30 mL) foi tratada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g, 15 mmol) em um balão de 100 mL sob atmosfera aberta e temperatura ambiente. O sistema deve ficar aberto porque durante esse processo há liberação de CO<sub>2</sub>. Após quatro horas a agitação foi cessada e foi adicionado THF. Essa adição resultará em um sólido branco de [K][SeO<sub>2</sub>(OMe)] (rendimento de 88%). Uma solução de [bmim][Cl] (3,1 g, 18 mmol) em metanol (30 mL) foi tratada com 1,1 equivalentes de [K][SeO<sub>2</sub>(OMe)] (3,6 g, 19.8 mmol) em metanol (30 mL) sob atmosfera aberta e temperatura ambiente. Depois de seis horas a reação foi filtrada para remover o KCl e o solvente foi evaporado resultando em um líquido amarelo. O líquido resultante foi tratado com dicloro metano e filtrado novamente para remoção

de KCl. Esse processo foi repedido até que não se observa-se mais a precipitação do sólido de KCl. Depois, o líquido resultante foi seco sob pressão reduzida (rendimento de 79%).<sup>28a</sup>

### 5.2.2 Procedimento Geral para a preparação de cloreto de fenilselenila

Uma solução de disseleneto de diarila (2 mmol) em dicloro metano (10 mL) foi tratada com 1,1 equivalente de cloreto de sulfurila (0,97 g, 2,2 mmol) em dicloro metano (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio. A adição do cloreto de sulfurila foi feita gradualmente a 0°C. Após a adição total do cloreto de sulfurila deixou-se o sistema atingir temperatura ambiente por uma hora. O produto foi seco sob pressão reduzida (rendimento de 76%).

### 5.2.3 Procedimento Geral para a preparação de 3-selenilindóis

Em um tubo de ensaio munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 0,3 mmol de indol **1a-c** e 0,3 mmol de cloreto de fenilselenila **2a-c** e 0,5 mL de líquido iônico de [bmim][SeO<sub>2</sub>(OMe)]. De duas a três horas depois a reação foi extraída com AcOEt (3x20 mL) e água, secou-se sob MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/AcOEt, 80:20) obtendo-se os produtos **3a-i** (rendimentos 53-78%).

---

***Capítulo 6***  
***Referências Bibliográficas***

---



1. Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2873.
2. (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry, In Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**, 208. (b) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis, In Organic Chemistry Series*, Vol. 4; Baldwin, J. E., Ed.: Pergamon Press: Oxford, **1986**. (c) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277.
3. (a) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 21, 2032. (b) Parnham, M.J.; Graf, E. *Prog. Drug Res.* **1991**, 36, 9.
4. (a) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L. *Synthesis* **2001**, 15, 2397. (b) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A., Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9021. (c) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2635.
5. Cianchi, F.; Cortesini, C.; Magnelli, L.; Fanti, E.; Papucci, L.; Schiavone, N.; Messerini, L.; Vannacci, A.; Capaccioli, S.; Perna, F.; Lulli, M.; Fabbroni, V.; Perigli, G.; Bechi, P.; Masini, E. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, 5, 2716.
6. Silvestri, R.; De Martino, G.; 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.
7. (a) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perir, Gelson; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. *Green Chem.*, **2012**, 14, 1030. (b) Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Green Chem.* **2011**, 13, 2931. (c) Lenardão, E. J.; Trecha, D. O.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 93.
8. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quím. Nova*, **2003**, 26, 123.
9. (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071. (b) Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2757. (c) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2015.
10. Barden, T. C. *Top Heterocycl Chem.* **2011**, 26, 31.
11. (a) Sundberg, R. J. *In The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, **1996**. (b) Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C. O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 711. (c) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 447. (d) Garbe, T. R.; Kobayashi, M.; Shimizu, N.; Takesue, N.; Ozawa, M.; Yukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 596.
12. Abbey, E. R.; Zakharov, L. N.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16340.

13. (a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241. (b) Lee, J. *J. Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer, Berlin, **2006**. (c) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 173. (d) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227.
14. (a) Gassman, P. G.; van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, B. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5495. (b) Gassman, P. G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5508. (c) Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5512.
15. (a) De Martino, G.; La Regina, G.; Collucia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6120. (b) De Martino, G.; Edler, M. C.; La Regina, R.; 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.
16. (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J.; Praneeth, K. *Synthesis* **2009**, 1520 (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7034. (c) Tudge, M.; Tamiya, M.; Savarin, C.; Humphrey, G. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 565.
17. Barraja, P.; Diana, P.; Carbone, A.; Cirrincione, G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11625.
18. Chen, Y.; Cho, C. H.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 173.
19. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2014.
20. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; Mühlen, L. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10464.
21. Tokunaga, M.; Ota, M.; Haga, M.; Wakatsuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3865.
22. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4560.
23. Mendes, S. R.; Thurow, S.; Fortes, M. P.; Penteado, F.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5402.
24. Safe, S.; Papineni, S.; Chintharlapalli, S. *Cancer Lett.* **2008**, 269, 326.
25. O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 532.
26. Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem Rev.* **2001**, 101, 2125.

27. (a) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 11347. (b) Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*, Wiley, New York, **1987**. (c) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2006**.
28. (a) Kim, H. S.; Kim, Y. J.; Lee, H.; Park, K. Y. Lee, C.; Chin, C. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4300. (b) Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 640. (c) Alberto, E. E.; Rossato, L. L.; Alves, S. H.; Alves, D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1001.
29. (a) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (b) Godoi, M.; Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8409.
30. (a) Samb. I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1182. (b) Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F. Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11666.
31. (a) Nogueira, W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 21, 2055. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 6255.
32. Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2027.
33. Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701.
34. Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399. 34. Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2027.
35. Consorti, C. S.; Souza, R. F.; Dupont, J. *Quím. Nova* **2001**, 24, 830.
36. Suarez, P. A. Z.; Dullius, J. E. L.; Einloft, S.; Souza, R. F.; Dupont, J. *Polyhedron* **1996**, 15, 1217.
37. Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 341.
38. (a) Lenardão, E. J.; Feijó, J. O.; Thurow, S.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5215. (b) Lenardão, E. J.; Borges, E. L.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1919. (c) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7439.
39. Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7439.

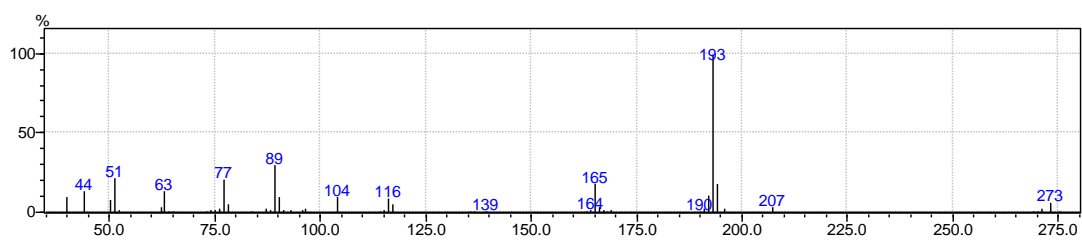
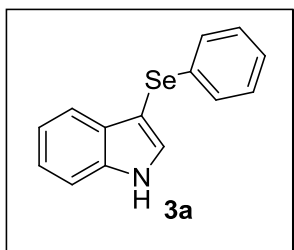
40. Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 640.
41. Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J. F.; Samanta, A. *Chem. Commun.*, **2001**, 413.
42. Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2000**, 11, 337.
43. Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, 1, 1.

---

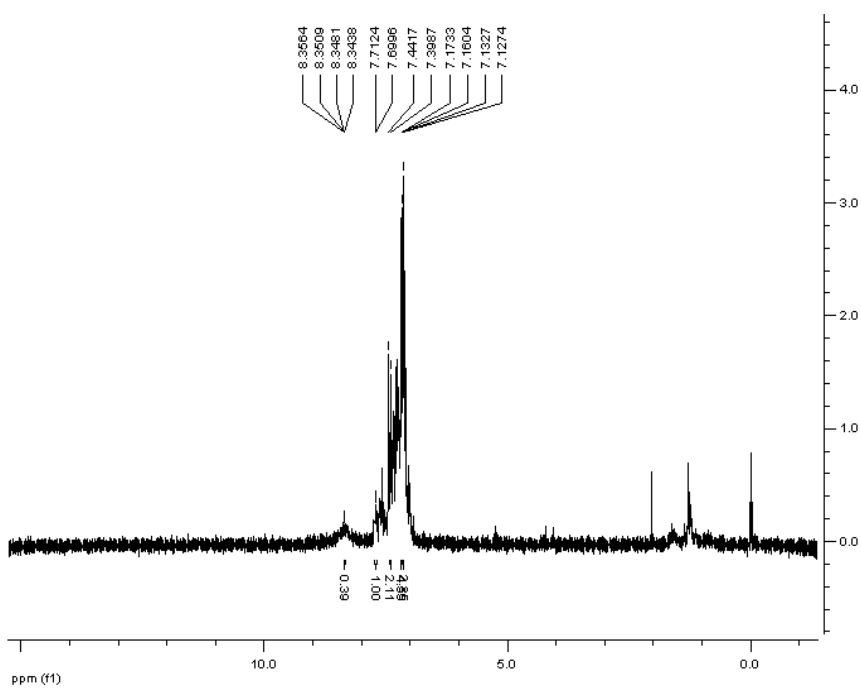
## ***Capítulo 7***

### ***Espectros seleccionados***

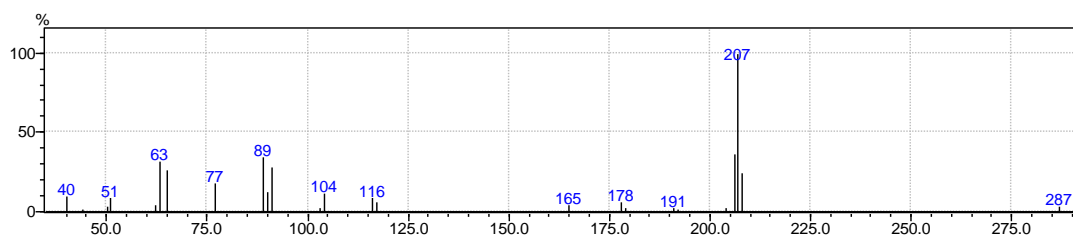
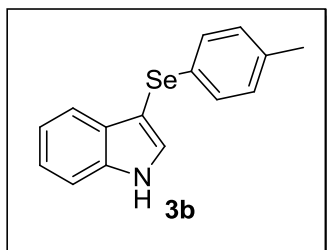
---



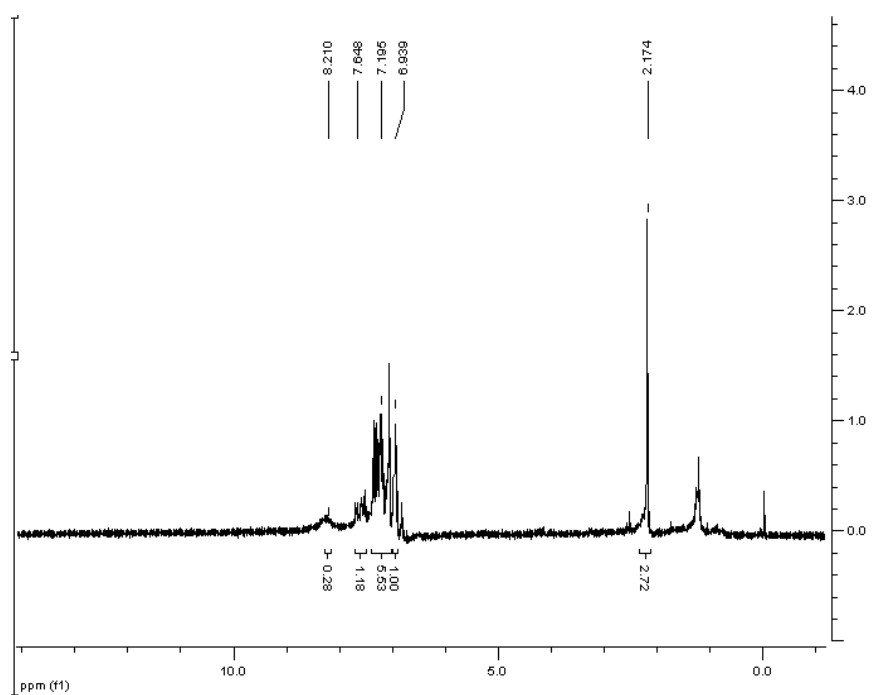
Espectro de massas de **3a**



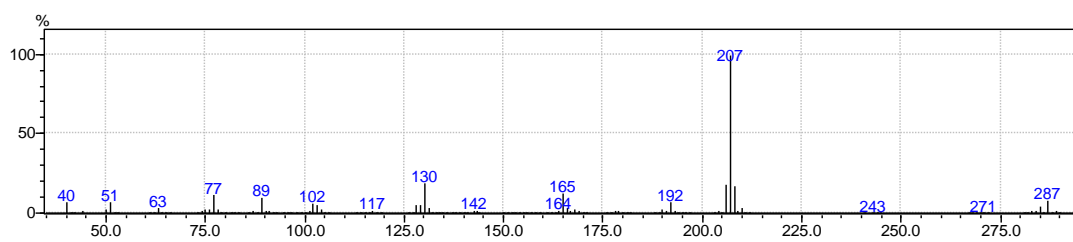
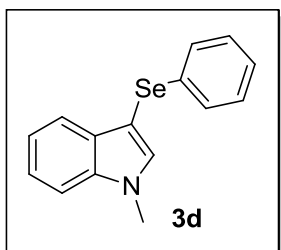
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 60 MHz



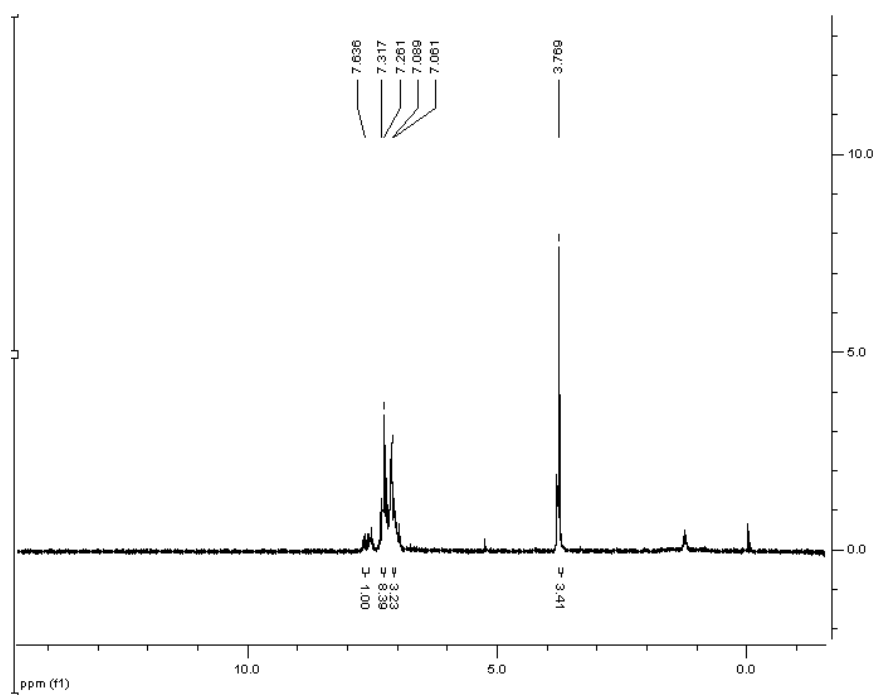
Espectro de massas de **3b**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub> a 60 MHz

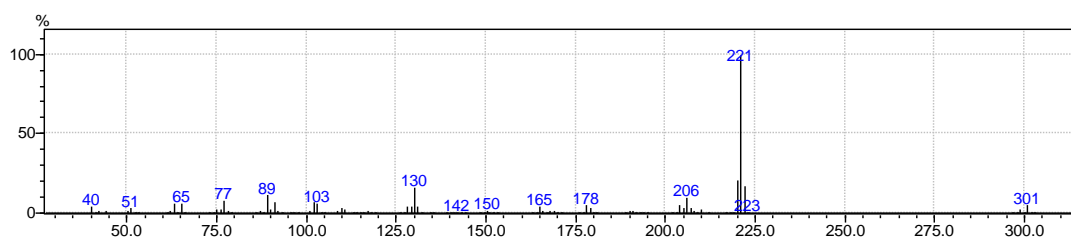
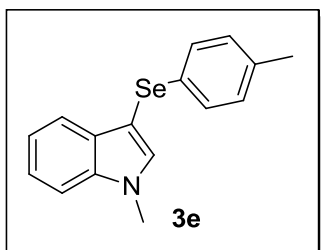


Espectro de massas de **3d**

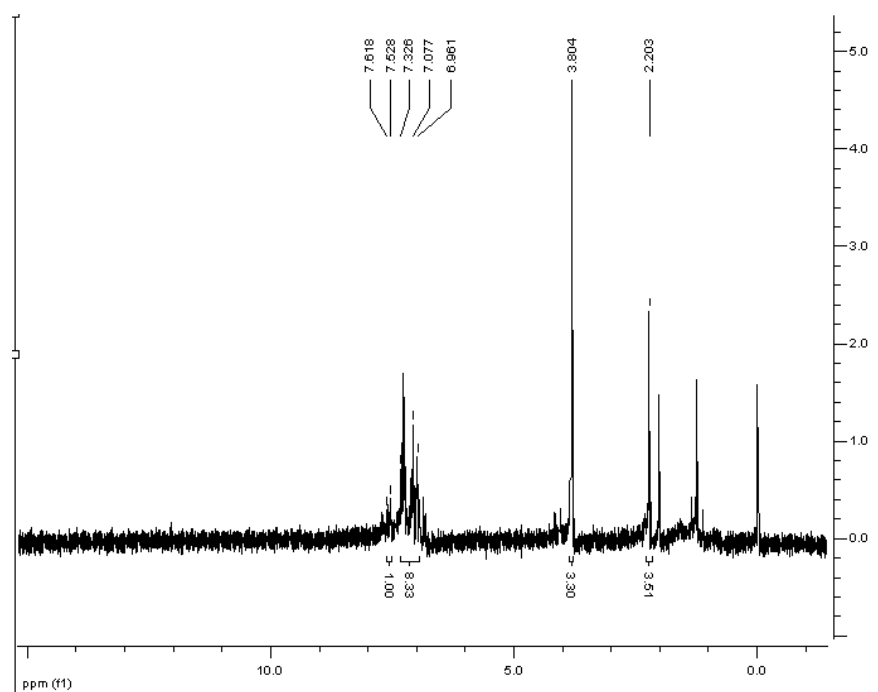


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 60 MHz

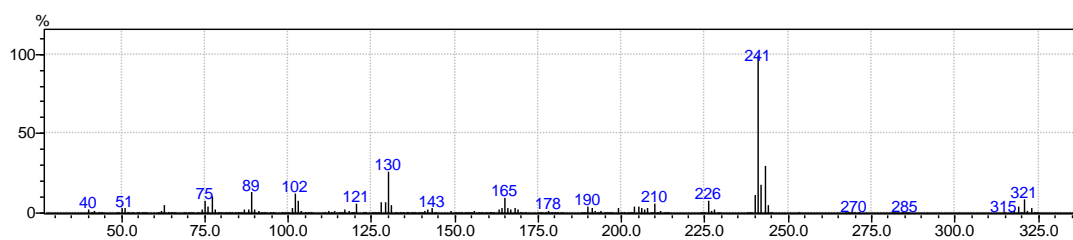
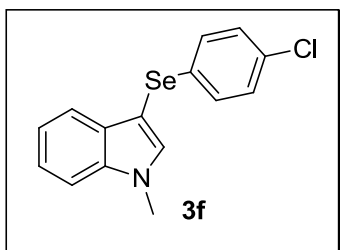
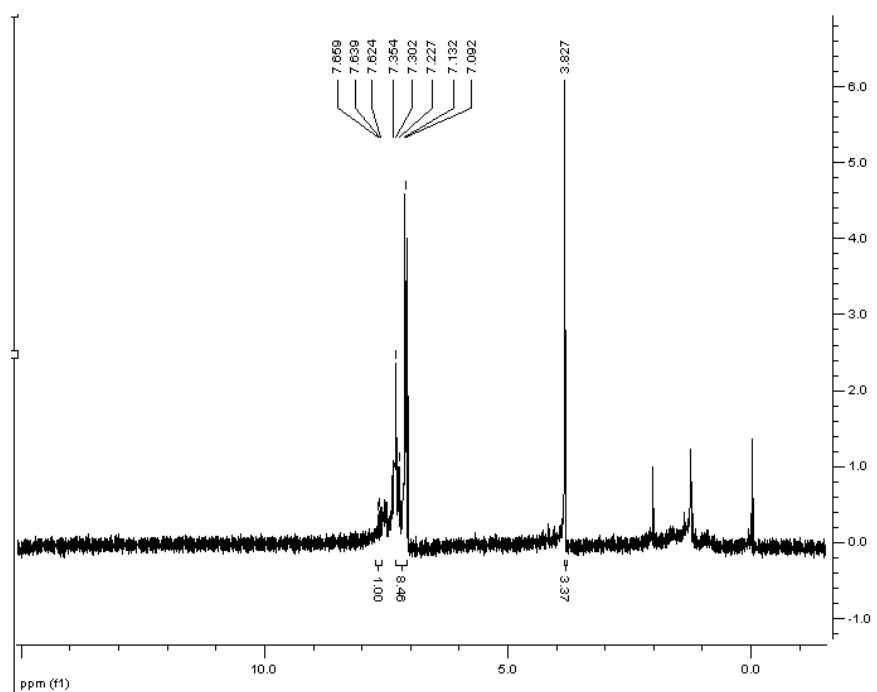


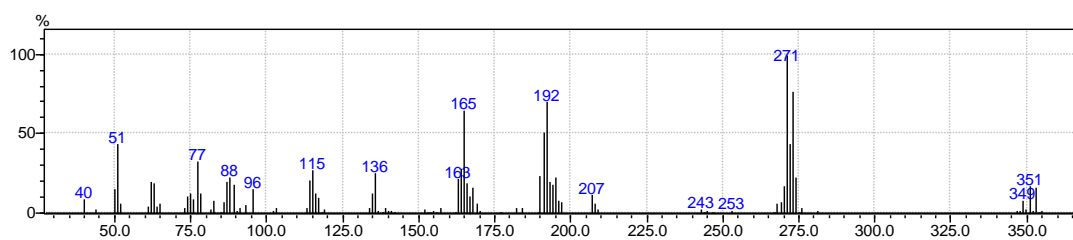
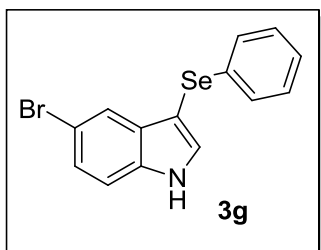


Espectro de massas de **3e**

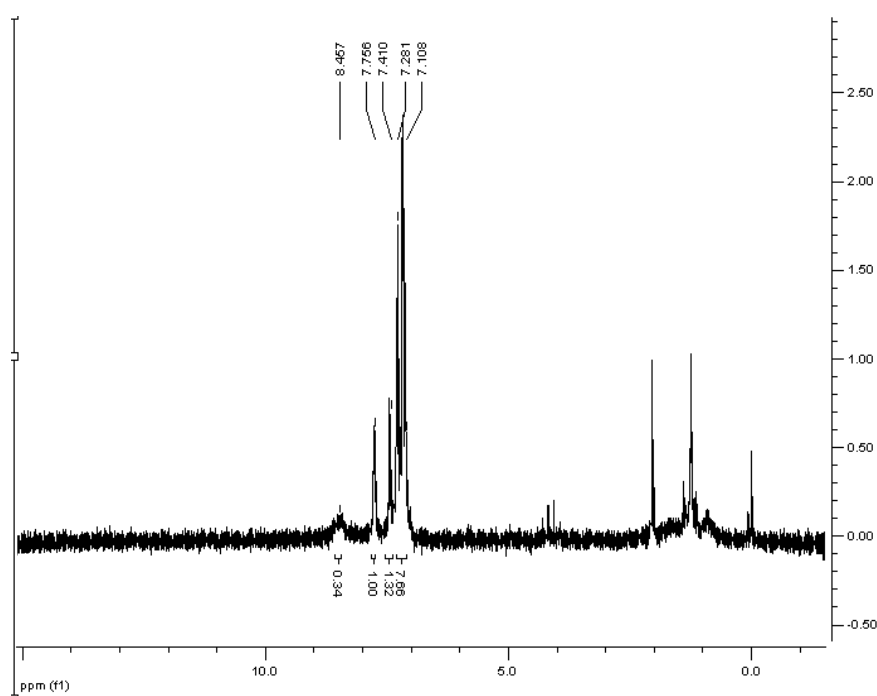


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3e** em CDCl<sub>3</sub> a 60 MHz

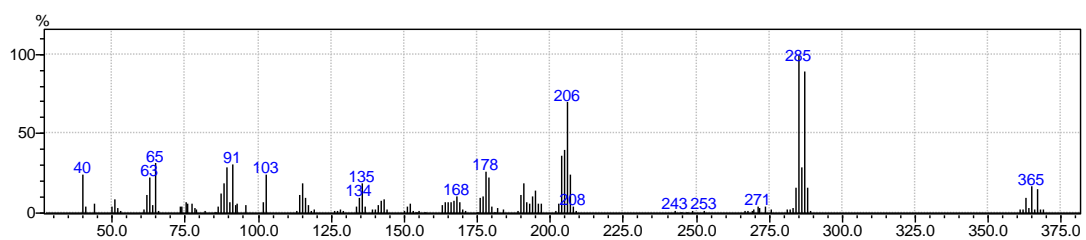
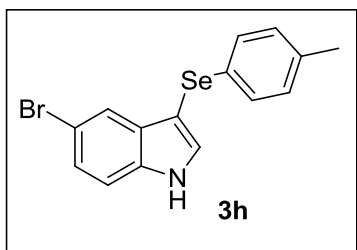
Espectro de massas de **3f**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 60 MHz



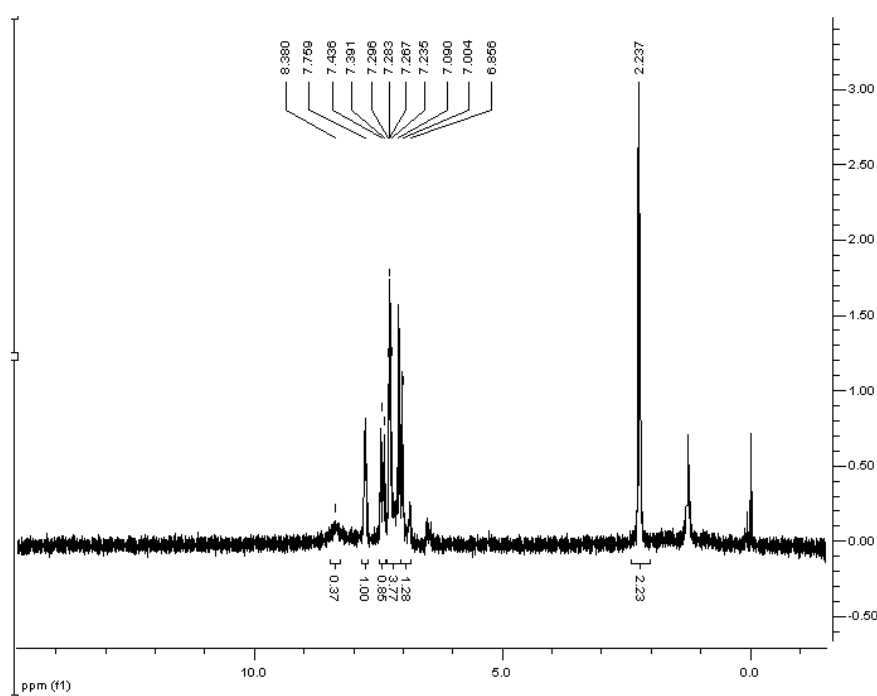
Espectro de massas de **3g**



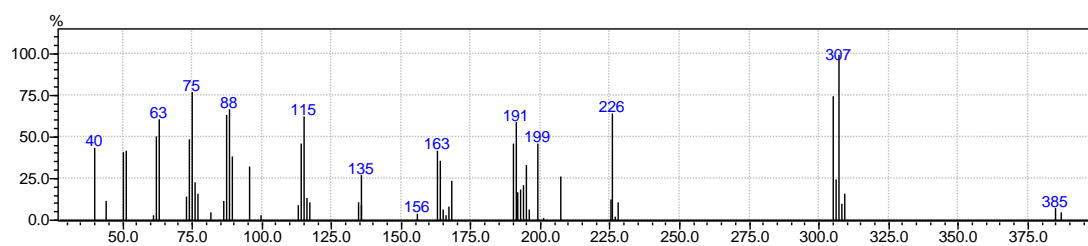
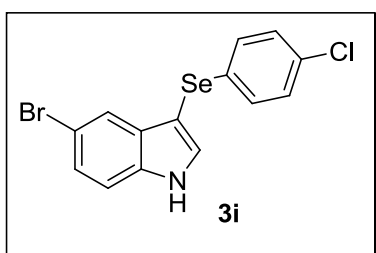
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 60 MHz



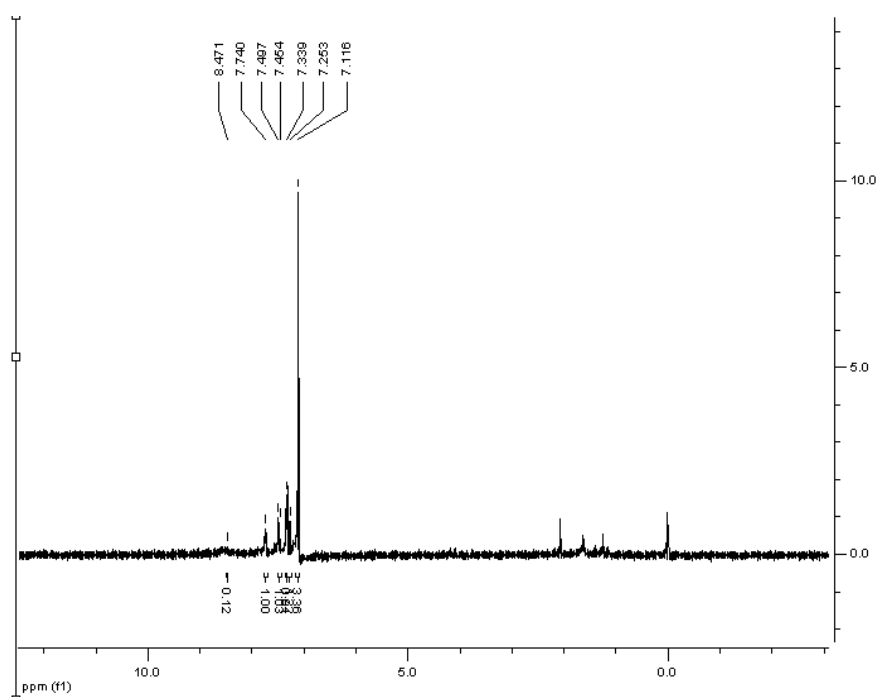
Espectro de massas de **3h**



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 60 MHz



Espectro de massas de **3h**



Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3i** em CDCl<sub>3</sub> a 60 MHz