



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ELISE ANE MALUF RIOS

SELENILAÇÃO DIRETA DE INDÓIS CATALISADA POR Ag(I)

CURITIBA

2019

ELISE ANE MALUF RIOS

SELENILAÇÃO DIRETA DE INDÓIS CATALISADA POR Ag(I)

Dissertação apresentada como parte dos requisitos à obtenção do grau de Mestre em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, no setor de ciências exatas, da Universidade Federal do Paraná.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon

CURITIBA

2019

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

R586s Rios, Elise Ane Maluf

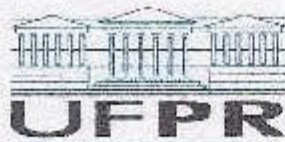
Selenilação direta de indóis catalisada por Ag(I) [recurso eletrônico] /
Elise Ane Maluf Rios, 2019.

Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Química,
no setor de ciências exatas, da Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon

1. Selenio. 2. Química orgânica. I. Universidade Federal do
Paraná. II. Rampon, Daniel da Silveira. III. Título.

CDD 547

Bibliotecária: Vilma Machado CRB9/1563



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO


Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ELISE ANE MALUF RIOS** intitulada: **Selenização Direta de Indóis Catalisada por Ag (I)**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito do defeso.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Fevereiro de 2019.


DANIEL DA SILVEIRA RAMPON
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)


EDUARD WESTPHAL
Avaliador Externo (UTFPR)


FERNANDO MULIN
Avaliador Externo (UTFPR)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por todas as bênçãos concedidas.

Agradeço à minha família, em especial minha mãe, Tereza Cristina Galvão Maluf, mulher batalhadora e de uma força ímpar. À minha doce e amada avó, Maria Thereza Galvão Maluf, que lá de cima deve estar muito orgulhosa por minha conquista. E ao meu pai, Alfieri da Silva Rios, por estar ao meu lado, mesmo distante.

Ao Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon, pela oportunidade e orientação.

Ao Prof. Dr. Renan Borsoi Campos, um grande professor e um grande amigo, responsável pelos cálculos teóricos realizados na Universidade Tecnológica Federal do Paraná presentes nesta dissertação e ainda um dos responsáveis pelo meu amor pela química.

Ao Prof. Dr. Luiz Pereira Ramos, por ceder os equipamentos do seu laboratório CEPESQ (Centro de Pesquisa em Química Aplicada) e contribuir de forma direta e indireta na minha formação e formação do grupo LAPOCA (Laboratório de Processos Orgânicos e Catálise).

Ao LabRMN (Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear) por realizar as análises de Espectroscopia de RMN presentes na dissertação.

Agradeço ao meu namorado, Renan Moraes Kloster, pela cumplicidade e parceria nos melhores momentos, com bons rendimentos e nos piores momentos, quando o cheiro de disseleneto de difenila já não era mais possível de suportar.

Aos meus amigos de laboratório LAPOCA, David Borda Lima, Breidi Albach, Pedro Henrique Viana, Gabriel Lucio, Diego Seckler (“you are the guy”) por todos os ensinamentos e risadas, e em especial ao Eduardo Quadros da Luz, de uma paciência invejável e uma solicitude indescritível. Obrigada, “Edu!”

Às minhas amigas queridas Lilian Fernanda Amaral e Patrícia Mara Soares, que tornam dias cinzentos mais alegres e vitórias mais completas.

Ao CNPq pela bolsa de mestrado.

RESUMO

A presente dissertação tem como objetivo apresentar os resultados relacionados ao desenvolvimento de uma nova metodologia para síntese de 3-fenilselênio-indóis a partir de derivados do (1*H*)-indol e de disselenetos de diarila utilizando diversos sais de prata Ag(I) como catalisadores. Diferentes parâmetros foram avaliados, sendo eles; a natureza do catalisador, carga de catalisador, solvente, tempo, temperatura, presença de aditivos, atmosfera reacional e estequiometria dos reagentes. A melhor condição reacional gerou o produto 3-fenilselênio-(1*H*)-indol com 82% de rendimento isolado (rendimento de 98% CG-EM) utilizando Ag₂SO₄ (20 mol%) como catalisador e sulfóxido de dimetila (DMSO) como solvente sob aquecimento de 100 °C durante 24 horas. O produto foi caracterizado por espectrometria de massas (EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C, e os dados espectroscópicos e espectrométricos estão de acordo com as informações da literatura. Os rendimentos dos testes catalíticos foram determinados através da técnica de cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (CG-EM) utilizando antraceno como referência. Mediante aos resultados experimentais, um mecanismo foi proposto considerando a coordenação dos íons Ag(I) a um dos átomos de selênio do disseleneto de difenila, de maneira a aumentar a eletrofilicidade deste reagente frente a um ataque nucleofílico da posição 3 do heterociclo aromático (1*H*)-indol na ligação σ* Se-Se. Cálculos teóricos utilizando a Teoria do Funcional da Densidade em colaboração com o Prof. Dr. Renan Borsoi Campos foram realizados visando obter as energias envolvidas neste processo, empregando como reagentes modelo o (1*H*)-indol e disseleneto de difenila. Além disso, os efeitos dos substituintes no escopo da reação foram avaliados utilizando indóis substituídos e disselenetos de diarila. Observou-se que grupos retiradores de elétrons fornecem uma suave redução nos rendimentos isolados, e grupos doadores de elétrons produzem uma grande redução na formação dos produtos. Ademais, efeitos estéricos exibiram uma grande influência na metodologia, reduzindo os rendimentos das reações. Por outro lado, indóis N-substituídos com grupos alquila forneceram um aumento significativo nos rendimentos reacionais, possivelmente devido ao aumento da reatividade do derivado indólico frente a uma substituição eletrofílica aromática.

Palavras-chave: *Calcogenilação Direta; Organosselênio; (1H)-Indol; Teoria do Funcional da Densidade, Ag(I)*

ABSTRACT

This dissertation report aims to present the partial results related to the development of a new methodology for the synthesis of 3-phenylseleno-indoles, from (1*H*)-indole derivatives and diaryl diselenides using various salts of silver [Ag (I)] as catalysts. Different parameters were evaluated, like the nature of the catalyst, catalytic load, solvent, time, temperature, presence of additives, reaction atmosphere and stoichiometry of the reactants. The best reaction condition yielded 3-phenylseleno- (1*H*) -indole in 82% isolated yield (98% yield GC-MS) using Ag₂SO₄ (20 mol%) as catalyst and dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent under heating at 100°C for 24 hours. The product was characterized by mass spectrometry (MS) and ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR), and the spectroscopic and spectrometric data were compared with information in the literature. The yields of the catalytic tests were determined by the gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) using anthracene as reference. By means of the experimental results, a mechanism was proposed considering the coordination of the Ag (I) ions to one of the selenium atoms of the diphenyl diselenide, in order to increase the electrophilicity of this reagent against a nucleophilic attack of the position 3 of the aromatic heterocycle (1*H*)-indole at the σ* Se-Se bond. Theoretical calculations using the Density Functional Theory (DFT) in collaboration with Prof. Dr. Renan Borsoi Campos were carried out in order to obtain the energies involved in this process, using as model reagents the (1*H*)-indole and diphenyl diselenide. In addition, the substituents effects on the reaction scope were evaluated using substituted indoles and diaryl diselenides. It has been observed that electron withdrawing groups provide a smooth reduction in the yields isolated, and electron donating groups produce a large reduction in the formation of the products. In addition, steric effects exhibited a great influence in the methodology, reducing the reaction yields. On the other hand, N-substituted indoles with alkyl groups provided a significant increase in reaction yields, possibly due to the increased reactivity of the indole derivative over an aromatic electrophilic substitution.

Key-words: *Direct Chalcogenylation; Organoselenium; (1H)-indole; Density Functional Theory, Ag(I)*

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Mecanismo de eliminação <i>syn</i> de selenóxidos.....	20
Esquema 2 - Comparação da nucleofilicidade entre os átomos de S e Se frente a SN_2 utilizando selenocianato/tiocianato e selenofenolato/tiofenolato.....	21
Esquema 3 - Aplicações sintéticas de espécies nucleofílicas e eletrofílicas de selênio.....	22
Esquema 4 - Reações de SEAr envolvendo as posições C3 e C2 do núcleo indólico.....	25
Esquema 5 - Calcogenilação C3 de derivados de indólicos sem a utilização de solvente.....	26
Esquema 6 - Ciclo catalítico proposto por Azeredo e colaboradores, que utiliza DMSO e I_2 na calcogenilação de indóis.....	26
Esquema 7 - Selenilação de núcleos indólicos utilizando CuI e irradiação de ultrassom.....	26
Esquema 8 - Mecanismo de selenilação proposto pelos autores, utilizando irradiação de ultrassom.....	27
Esquema 9 - Síntese de indóis de Fischer.....	27
Esquema 10 - Mecanismo da síntese de Fischer utilizando meio ácido de Brønsted-Lowry.....	29
Esquema 11 - Justificativa da catálise ácida na síntese de Fischer.....	29
Esquema 12 - Hidroaminação intramolecular para obtenção de indóis utilizando complexo de $Ag(I)$ como catalisador.....	30
Esquema 13 - Ciclo catalítico proposto por McNulty e colaboradores para obtenção de indóis utilizando complexo de $Ag(I)$ como catalisador.....	31
Esquema 14 - Reação de homoacoplamento entre alcinos terminais utilizando $AgNO_3$ como catalisador.....	33
Esquema 15 - Metodologia semelhante ao acoplamento de Sonogashira para novas ligações C-C, utilizando AgI como catalisador.....	34
Esquema 16 - Acoplamento A3 para formação de aminas propargílicas utilizando AgI como catalisador.....	35
Esquema 17 - Mecanismo proposto pelos autores para a obtenção de aminas propargílicas através da reação conhecida como acoplamento A3.....	35
Esquema 18 - Reação de obtenção de (<i>Z</i>)- α -alcóxi-enol-ésteres utilizando Ag_2O como catalisador.....	36
Esquema 19 - Mecanismo proposto por Zhu e colaboradores para síntese de (<i>Z</i>)- α -alcóxi-enol-ésteres utilizando Ag_2O como catalisador.....	36

Esquema 20 - Reação para obtenção de derivados do furano, utilizando alcinos terminais, compostos 1,3-dicarbonílicos e Ag_2CO_3	37
Esquema 21 - Mecanismo proposto para a reação de obtenção de derivados do furano, utilizando alcinos terminais, compostos 1,3-dicarbonílicos e Ag_2CO_3	38
Esquema 22 - Calcogenilação do 1-metóxi-naftaleno catalisada por AgSbF_6	39
Esquema 23 - Mecanismo proposto para a calcogenilação do 1-metóxi-naftaleno catalisada por AgSbF_6	40
Esquema 24 - Sulfenilação do 2-naftol promovida por AgNO_3	40
Esquema 25 - Ciclo catalítico proposto por Gogoi e colaboradores para a calcogenilação de arenos ricos em elétrons promovida por AgNO_3	41
Esquema 26 - Selenilação direta de indóis catalisada por sais de Ag(I)	42
Esquema 27 - Selenilação direta regioseletiva C3 de imidazo[1,2-a]piridinas utilizando Ag(I) como catalisador.....	43
Esquema 28 - Comparações entre a metodologia descrita por Gogoi e colaboradores para sulfenilação direta do (1 <i>H</i>)-indol e a selenilação deste heteroareno utilizando AgNO_3 como catalisador.....	44
Esquema 29 - Coordenação do átomo de Ag(I) com o S formando uma espécie eletrofílica e posterior ataque nucleofílico no orbital σ^* da ligação S-S.....	52
Esquema 30 - Análise da estabilidade do 3-fenilseleno-(1 <i>H</i>)-indol (3) sob temperatura de 140 °C em DMSO.....	55
Esquema 31 - Ciclo catalítico proposto por Ni e colaboradores para ciclização nucleofílica promovida por eletrófilo utilizando dissulfetos de diorganoíla e CuBr_2	58
Esquema 32 - Reação de selenilação do (1 <i>H</i>)-indol (1a) com KBr (100 mol%) como aditivo (rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas utilizando antraceno como referência).....	59
Esquema 33 - Proposta de ciclo catalítico para a selenilação do (1 <i>H</i>)-indol (1), utilizando Ag_2SO_4 (20 mol%) como catalisador, em DMSO a 100 °C durante 24 horas.....	61
Esquema 34 - Reatividade da imidazo[1,2-a]piridinas frente a eletrófilos.....	68
Esquema 35 - Selenilação direta da 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (4) utilizando Ag_2SO_4 (20 mol%).....	69

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular da <i>L</i> -selenocisteína.....	18
Figura 2 - Estrutura molecular do Ebselen.....	18
Figura 3 - Estruturas moleculares dos compostos derivados do Ebselen que apresentaram atividade mimética da GPx.....	19
Figura 4 - Estrutura molecular do selenazofurin (A), selenophenfurin (B), 6-(fenilseleno)-pirimidina (C), e da disselenobenzamida (D).....	20
Figura 5 - Estrutura molecular do (1 <i>H</i>)-indol.....	23
Figura 6 - Estruturas moleculares do <i>L</i> -triptofano (A) e da serotonina (B).....	23
Figura 7 - Alguns medicamentos relevantes comercializados contendo o núcleo indólico.....	24
Figura 8 - Caminhos mecanísticos para a substituição eletrofílica aromática C2 em indóis.....	25
Figura 9 - Compostos utilizados na primeira síntese do (1 <i>H</i>)-indol.....	28
Figura 10 - O átomo de Ag(I) frente à transformações para formação de novas ligações químicas.....	32
Figura 11 - Ativação da ligação C-C de alquinos através da acidez π do átomo de Ag(I).....	33
Figura 12 - Compostos derivados de 2-aminotiofenóis com propriedades biológicas.....	38
Figura 13 - Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) do 3-fenilseleno-(1 <i>H</i>)-indol (3a).....	45
Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-fenilseleno-1(<i>H</i>)-indol (3a).....	46
Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-fenilseleno-(1 <i>H</i>)-indol (3a).....	47
Figura 16 - Diagrama de energia livre relativa de reação (kcal mol^{-1}) da reação do indol com disseleneto de fenila obtido com funcional M06-2X combinado com conjunto de base LANL2DZ e 6-311++G(d,p) para demais átomos.....	66
Figura 17 - Perfil da IRC referente ao ET1 obtido com funcional M06-2X combinado com conjunto de base LANL2DZ e 6-311++G(d,p) para demais átomos. Energias ao longo da coordenada de reação estão apresentadas em círculos. A linha tracejada corresponde ao rompimento da ligação Se-Se e a linha contínua representa a formação da ligação C-Se.....	67
Figura 18 - Medicamentos comercializados contendo o núcleo imidazo[1,2 <i>a</i>]piridina.....	68
Figura 19 - Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) do 2-fenil-3-fenilselenoimidizado[1,2- <i>a</i>]piridina (5a)	69

Figura 20 - Composto utilizado como referência na quantificação do produto 3a - antraceno.....	73
Figura 21 -Curva para obtenção do fator de resposta entre o produto 3a e antraceno como referência.....	74
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-Clorofenilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3b).....	92
Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-Clorofenilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3b).....	92
Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(3-trifluormetilfenilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3c).....	93
Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(3-trifluormetilfenilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3c).....	93
Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-Metil-fenilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3d).....	94
Figura 27 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-Metil-fenilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3d).....	94
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(mesitilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3e).....	95
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(mesitilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3e).....	95
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-metoxifenilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3f).....	96
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-metoxifenilseleno)-(1 <i>H</i>)-indol (3f).....	96
Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -metil-3-fenilseleno-indol (3g).....	97
Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -metil-3-fenilseleno-indol (3g).....	97
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -benzil-3-fenilseleno-indol (3h).....	98
Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do <i>N</i> -benzil-3-fenilseleno-indol (3h).....	98
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metil-3-fenilseleno-indol (3i).....	99
Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-metil-3-fenilseleno-indol (3j).....	99

Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-metil-3-fenilseleno-indol (3j).....	100
Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-metil-3-fenilseleno-indol (3j).....	100
Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-fenil-3-fenilselenoimidazo[1,2-a]piridina (5a).....	101
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-fenil-3-fenilselenoimidazo[1,2-a]piridina (5a).....	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades físico-químicas comparativas dos elementos S e Se.....	21
Tabela 2 - Avaliações das melhores condições reacionais para a síntese do 3-fenilseleno-(1 <i>H</i>)-indol (3a) utilizando AgNO ₃ como catalisador.....	48
Tabela 3 - Avaliações das fontes de Ag(I) para a síntese do 3-fenilseleno-(1 <i>H</i>)-indol (3a) utilizando DMSO como solvente.....	51
Tabela 4 - Avaliações dos solventes adequados para síntese do 3-fenilseleno-(1 <i>H</i>)-indol (3a) utilizando Ag ₂ SO ₄	53
Tabela 5 - Avaliações da temperatura e tempo reacional adequados para síntese do 3-fenilseleno-(1 <i>H</i>)-indol (3a) utilizando Ag ₂ SO ₄ e DMSO como solvente.....	55
Tabela 6 - Avaliação da quantidade de catalisador (Ag ₂ SO ₄) e da concentração dos reagentes na síntese do 3-fenilseleno-(1 <i>H</i>)-indol (3a).....	57
Tabela 7 - Avaliação dos efeitos estereoeletrônicos dos substituintes no (1 <i>H</i>)-indol (1a) e disseleneto de difenila (2a).....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

CG-EM – Cromatografia Gasosa acoplada a espectrometria de massas

CNTP – Condições Normais de Temperatura e Pressão

COX-2 – Cicloxigenase – 2

d – Dubleto

Da – Dalton

1,2 – DCE – 1,2 – Dicloroetano

DFT – Teoria do funcional da densidade

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – Sulfóxido de dimetila

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EM – Espectrometria de massas

ERO's – Espécies reativas de oxigênio

eV – Elétron-volt

FDA – *Food and Drug Administration* (agência reguladora da segurança alimentar e fármacos do EUA)

GPx – Glutathione Peroxidase

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HSAB – *Hard and soft acids and bases* (Teoria dos ácidos e bases duros e moles)

IE – Impacto de elétrons

m – Multiplete

NMP – *N*-metilpirrolidona

RMN – Ressonância magnética nuclear

s – Singleto

SEAr – Substituição eletrofílica aromática

SeCys – Selenocisteína

SMD – *Solvation Model Density* (Modelo de Solvatação Implícita)

THF – Tetraidrofurano

TEMPO - *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina

DPPH – 2,2-difenil-1-picril-hidrazina

BQ – Benzoquinona

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 O Elemento Selênio e suas Aplicações.....	17
2.2 O Núcleo Indólico e suas Utilidades.....	23
2.3 Ag(I) e suas Aplicações em Síntese Orgânica	31
3 OBJETIVOS	42
3.1 Objetivos Gerais.....	42
3.2 Objetivos Específicos	42
3.2.1 Calcogenilação Direta de Indóis Usando Sais de Ag(I).....	42
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	44
4.1 Selenilação Direta de Indóis Usando Sais de Ag(I).....	44
4.2 Cálculos teóricos do mecanismo de reação de selenilação do (1 <i>H</i>)-indol	64
4.3 Selenilação Direta Regiosseletiva C3 de Imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas Utilizando Ag(I) como Catalisador.....	67
5 CONCLUSÕES PARCIAIS E PERSPECTIVAS	69
6 MATERIAIS E MÉTODOS	71
6.1 Materiais e Métodos Gerais.....	71
6.2 Quantificação do produto 3a por CG-EM utilizando antraceno como referência.	72
6.2.1 Preparo da amostra para cálculo de rendimento.....	72
6.3 Síntese do disseleneto de difenila.....	74
6.4 Procedimento geral de selenilação de indóis e 2-fenil-3-fenilselenoimidazo[1,2- <i>a</i>] piridina.....	74
6.5 Síntese 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	78
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXO 1 – Espectros Selecionados	92

1 INTRODUÇÃO

A química do organosselênio permaneceu adormecida durante muitos anos, pois os primeiros compostos sintetizados contendo selênio, como o seleneto de dietila, possuem um forte odor, o que desestimulou as investigações nesta área.¹ Estas observações, associadas aos relatos de toxicidade do elemento^{2,3} tornaram a química deste calcogênio desinteressante para os pesquisadores durante o século 19. No entanto, após a descoberta da presença deste calcogênio em diversas moléculas biológicas, a química envolvendo o elemento ganhou destaque no cenário da pesquisa mundial.¹

Na década de 1970, Leopold Flohé descobriu que o selênio, na forma de selenocisteína (aminoácido análogo a cisteína), estava presente no sítio ativo da enzima glutathione peroxidase (GPx),⁴ responsável pelo combate de espécies reativas de oxigênio (ERO's) em mamíferos. Posteriormente, foi relatado que o selênio também estava presente em outras enzimas como a tioredoxina redutase,⁵ que também desempenha um importante papel no combate aos ERO's e para o controle de processos redox em células. Atualmente, são conhecidas 25 selenoproteínas, sendo que o emprego de algumas delas ainda permanece desconhecido.⁶ As pesquisas relacionadas ao elemento mostraram que o selênio apresenta uma importante função em reações de oxirredução no organismo de seres vivos.⁷

Devido ao papel biológico relevante do selênio em mamíferos, inúmeras pesquisas buscam a síntese de moléculas de baixa massa molecular contendo este calcogênio para aplicação como miméticos da GPx.¹ Um exemplo disso envolve a 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-ona, conhecido como ebselen, sintetizada por Weiss e Lesser em 1924,⁸ e que somente em 1984 foi testado como molécula mimética da GPx.⁹ Atualmente seus derivados são alvos de diversas pesquisas que envolvem a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, artrite, aterosclerose e câncer.¹⁰

Outros compostos amplamente estudados como miméticos da GPx são os disselenetos de diorganoíla. Um caso marcante é o disseleneto de difenila, que é preparado de forma simples e possui ação relevante no combate às ERO's envolvidos no ciclo catalítico da GPx.¹¹ Além das aplicações como antioxidantes, compostos de organosselênio exibem diversas outras propriedades medicinais. Um exemplo disso é o selenazofurin,¹² primeiro composto orgânico contendo selênio que apresentou atividade antiviral, análogo do reconhecido ribavirin que é utilizado para o tratamento de doenças como a hepatite C.¹³ Ainda sobre as propriedades antivirais, o composto de organosselênio derivado do nucleosídeo uracila (6-(fenilseleno)-pirimidina), surgiu em 1991 e se mostrou eficiente contra os vírus HIV-1 e HIV-2.¹⁴

Por outro lado, derivados indólicos estão presentes em inúmeros compostos bioativos, e o (1*H*)-indol sendo o análogo mais simples desta classe, possui propriedades

relevantes no ponto de vista biológico e sintético.¹⁵ O (1*H*)-indol é um heterociclo aromático, constituído por um anel benzênico fundido ao anel pirrólico. Derivados desse composto estão presentes no dia-a-dia de diversas formas, podendo ser encontrado em vegetais, mais precisamente os crucíferos como brócolis e couve-flor, e seu consumo está associado à prevenção de doenças como câncer de cólon,¹⁶ câncer na região cervical¹⁷ e próstata.¹⁸ Está presente ainda nos seres vivos, e pode ser obtido através do metabolismo do *L*-triptofano, um aminoácido responsável pela biossíntese proteica e precursor do hormônio serotonina.¹⁵ Já no campo medicinal, derivados do núcleo indólico se mostram bastante versáteis na estrutura de fármacos anticancerígenos,^{19,20} antioxidante,²¹ e antimicrobiano.²²

Neste cenário, a inserção de fragmentos orgânicos contendo calcogênios em núcleos indólicos é vantajoso devido suas propriedades medicinais.²³ 3-Calcogenilindóis são conhecidos pela capacidade de inibição da polimerização da tubulina, levando células tumorais à apoptose.²⁴ Uma forma de obtenção destes compostos é através da reação de substituição eletrofílica aromática (SEAr), tendo em vista a reatividade do núcleo indólico, composto rico em elétrons, frente à espécies eletrofílicas de dicalcogenetos de diorganoíla, que podem ser formadas com o auxílio de ácidos de Lewis.²⁵

Um metal de transição que se destaca como ácido de Lewis em diversas transformações orgânicas é a Ag(I), reconhecida pela alquinofilicidade, capacidade de coordenação com ligações triplas C≡C em alcinos terminais e internos. Estas propriedades possibilitam diversas metodologias para formação de novas ligações C-C, C-N, C-O, C-P, C-Haletos.²⁶ Neste contexto, sais de Ag(I) podem fornecer novas possibilidades frente a calcogenilação direta de derivados indólicos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O Elemento Selênio e suas Aplicações

Descoberto em 1817 pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, o selênio (Se – número atômico 34, pertencente ao grupo 16 da tabela periódica), recebeu este nome em homenagem à Selene, a deusa da Lua na mitologia grega.²⁷ Assim como a Lua, o elemento pertencente à família dos calcogênios apresenta duas faces. Durante muitas décadas após sua descoberta, acreditava-se que o selênio era tóxico principalmente devido ao forte odor dos seus derivados orgânicos, e também por estar historicamente relacionado com diversas doenças.¹

Em algumas culturas, o elemento está relacionado à “loucura”, ou seja, a insanidade. Na América do Norte encontram-se espécies de plantas do gênero *Oxytropis* e *Astragalus*, conhecidas como “*locoweed*” (“*loco*” em espanhol significa louco), que devido ao acúmulo de selênio estão relacionadas com o envenenamento de rebanhos de gado.² Na década de 1940,²⁸ pesquisadores da agência americana FDA (*Food and Drug Administration* – agência reguladora da segurança alimentar e fármacos do EUA) passaram a avaliar a possibilidade de relação entre o consumo de alimentos ricos em selênio, ou ainda alimentos contaminados com o pesticida conhecido como Selocide,^{29,30} com doenças como câncer de fígado em ratos.³¹ Na época, a agência reguladora classificou o elemento como carcinogênico e sua suplementação em rações animais e na dieta humana passaram a ser oficialmente restritas. Esta decisão levou os estudiosos da época a intitular o medo exacerbado do elemento de “*selenophobia*” e durante muitos anos os estudos focaram em aspectos negativos do calcogênio.²⁸

Somente na década de 1950 o cenário foi modificado com a descoberta de Schwarz e Foltz sobre o envolvimento do selênio como elemento traço na nutrição de diversos seres vivos, principalmente mamíferos, e sua atuação em diversas reações de oxirredução biológicas.⁷ A partir de então, pesquisas relacionaram a deficiência de selênio no organismo com diversas doenças em animais³² e nos seres humanos.^{33,34}

Posteriormente, na década de 1970 descobriu-se que o selênio estava presente em diversas enzimas^{5,6} como a glutathione peroxidase (GPx), na forma de selenocisteína (SeCys), o 21º aminoácido, semelhante à cisteína, porém com a substituição do átomo de enxofre pelo selênio (**Figura 1**). O resíduo selenocisteína age juntamente com um resíduo triptofano e outro glutamina em uma “tríade catalítica” no combate às espécies reativas de oxigênio (ERO's: peróxidos, superóxidos, radicais hidroxila).³⁵ Esse processo de redução dos ERO's está diretamente relacionado à prevenção de doenças como câncer, mal de Alzheimer e Parkinson.³⁶

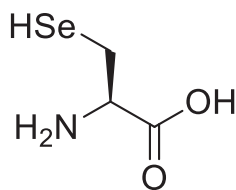


Figura 1: Estrutura molecular da *L*-selenocisteína.

Com o avanço das pesquisas frente às funções biológicas do selênio, mímicos de baixa massa molecular da selenoenzima GPx se tornaram objeto de constante estudo, e dentre eles destaca-se o ebselen (2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-ona), cuja notoriedade é oriunda da atividade antioxidante (**Figura 2**).¹⁰ A primeira síntese do ebselen foi realizada em 1924 por Lesser e Weiss, sendo considerado farmacologicamente irrelevante por 60 anos,⁸ e apenas em 1984 o seu comportamento como mímico GPx foi avaliado por Sies e colaboradores.⁹ Logo após, pela primeira vez Wilson propôs a utilização de disselenetos de diorganoíla com o mesmo objetivo.³⁷

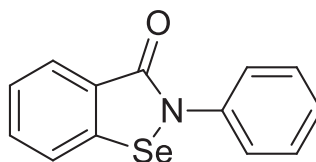


Figura 2: Estrutura molecular do ebselen.

Neste contexto, inúmeras modificações na estrutura molecular do ebselen foram realizadas buscando o aprimoramento das suas propriedades farmacológicas. Observou-se que em análogos do ebselen com um grupo nitro *orto* vizinho ao átomo de selênio (**I**) a atividade mimética GPx era incrementada, se comparado ao ebselen sem substituintes (**Figura 3**).^{38,39} Este efeito foi atribuído às características eletrônicas do grupo nitro, que fornece um átomo de selênio mais deficiente eletronicamente, portanto aumentando a taxa de ataque nucleofílico de resíduos de tióis ao átomo de calcogênio. Além disso, através de cálculos usando a teoria do funcional da densidade, foi sugerido que o grupo *orto* exerce um impedimento estérico sobre o átomo de selênio, o que desfavorece uma etapa não produtiva de troca do fragmento tiol que já está ligado ao átomo de selênio no ciclo catalítico do ebselen agindo como mimético GPx.⁴⁰ Adicionalmente, os compostos contendo grupos *orto* com pares de elétrons livres em geometria adequada para a interação com o orbital σ^* da ligação Se-N fornecem interações orbitais secundárias (Figura 3) que aumentam o comprimento da ligação Se-N, tornando o calcogênio mais eletrofílico, e, portanto, também aumentando a atividade mimética GPx mesmo para compostos sem o grupo carbonila (**II, III e IV**).^{38,41}

Além da propriedade mimética reconhecida do ebselen, este composto e seus derivados apresentaram outras aplicações farmacológicas. O mimético da GPx ainda se mostrou eficiente na inibição de processos de transporte de metais divalentes e a fosforilação da proteína tau (responsável pela estabilização dos microtúbulos das células eucariontes), sendo considerado um neuroprotetor contra doenças degenerativas como o mal de Alzheimer.⁴² Este composto orgânico contendo selênio também foi considerado um candidato no tratamento do diabetes tipo 2 devido sua habilidade de controlar a hiperglicemia e reduzir a deterioração de células β , responsáveis pela síntese de insulina no pâncreas.⁴³

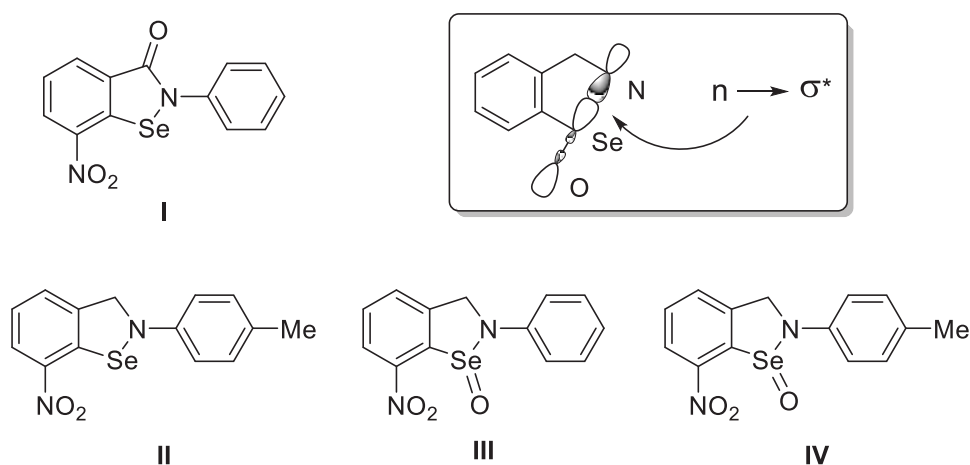


Figura 3: Estruturas moleculares dos compostos derivados do ebselen que apresentaram atividade mimética da GPx.

Mediante a essas descobertas, compostos orgânicos contendo o átomo de selênio foram sintetizados com outros objetivos farmacológicos. Em 1983, foi relatado que o nucleosídeo selenazofurin (**Figura 4, composto A**) apresentou propriedades antivirais contra RNA-vírus como o da hepatite C, bem como os DNA-vírus, responsáveis por doenças como herpes.¹² Já o seu derivado selenophenfurin (**Figura 4, composto B**) mostrou atividade frente a diversas células tumorais como as da leucemia linfocítica crônica,⁴⁴ o tipo mais comum de leucemia em adultos. Sob outra perspectiva, em 1991, outro composto de selênio foi testado para o tratamento do HIV, um nucleosídeo¹⁴ derivado da uracila, o composto 6-(fenilseleno)-pirimidina, (**Figura 4, composto C**) que apresentou atividade anti-HIV na mesma época em que descobriu-se os baixos índices de selênio e atividade da GPx em pacientes soro-positivos.⁴⁵ Atualmente, a classe dos disselenetos derivados de benzamidas (**Figura 4, composto D**) se mostraram capazes de agir no ciclo de replicação do vírus do HIV.⁴⁶ Além disso, baixos níveis de atividade da GPx devido a deficiência de selênio, também estão relacionados com o estresse oxidativo que levam à danos no miocárdio e disfunção ventricular.³⁴

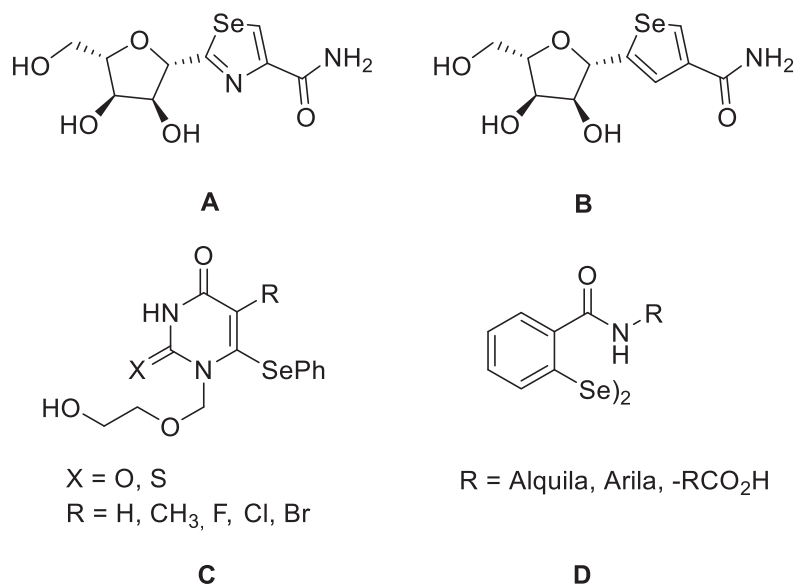
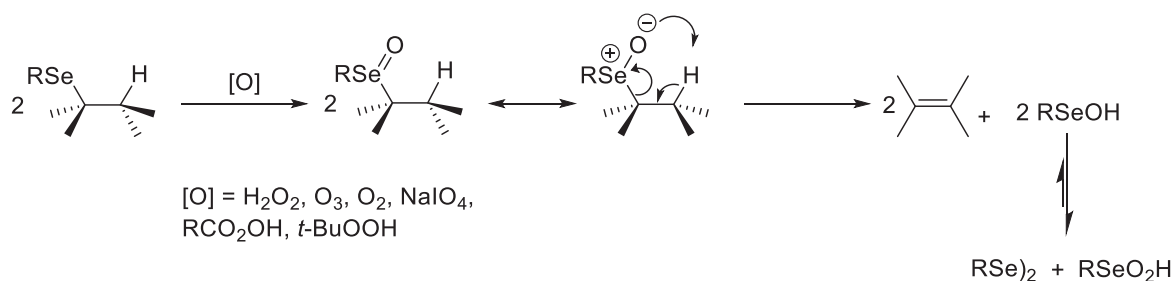


Figura 4: Estrutura molecular do selenazofurin (**A**), selenophenfurin (**B**), 6-(fenilselênio)-pirimidina (**C**), e da disselenobenzamida (**D**).

Com relação a química orgânica sintética, compostos de selênio se mostraram intermediários muito úteis depois do desenvolvimento da eliminação *syn* de selenóxidos na década de 1970 (**Esquema 1**).⁴⁷ Comparado com sulfóxidos, a eliminação estereoespecífica *syn* de selenóxidos ocorre cerca de 100000 vezes mais rapidamente para a formação de alcenos e isso está relacionada com a entalpia de ligação C-S (272 kJ mol⁻¹) que é maior ao comparar com a entalpia de ligação C-Se (234 kJ mol⁻¹).^{47,48}



Esquema 1: Mecanismo de eliminação *syn* de selenóxidos.⁴⁷

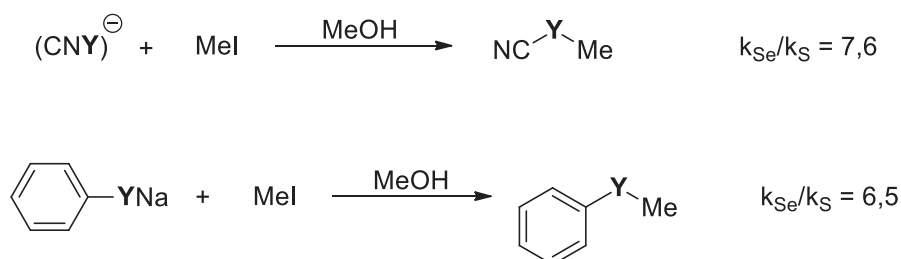
Desde então, estes compostos mostraram propriedades interessantes como intermediários sintéticos, sendo elas: a capacidade para formação de eletrófilos e nucleófilos de selênio,⁴⁹ estabilização de carbocátions e carbânions,⁵⁰ a possibilidade de transferência do grupo acila⁵¹ e seu envolvimento na formação de radicais acila.⁵² Essas características podem ser explicadas pela polarizabilidade do átomo de selênio, sua nucleofilicidade, energias de ionização e energias de ligação com o átomo de carbono.^{1,53} Alguns dados comparativos entre enxofre e selênio estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Propriedades físico-químicas comparativas dos elementos S e Se.

Propriedades	Enxofre	Selênio
Número atômico	16	34
Eletronegatividade de Pauling	2,58	2,55
pKa(YH ₂)	7,0	4,0
Entalpia de Ligação Y-C (kJ mol ⁻¹)	272	234

Fonte: Adaptado.³⁶

A fraca ligação do átomo de selênio com o átomo de hidrogênio, juntamente com a alta polarizabilidade, mostram que de forma geral ânions selenolatos são menos básicos que ânions tiolatos.⁵⁴ Isso significa que sob pH neutro (pH 7,0) o aminoácido *L*-cisteína (pKa em H₂O; 8,25) se apresenta na forma de tiol, enquanto que a *L*-selenocisteína (pKa em H₂O; 5,24) se apresenta na forma de selenolato.⁵⁵ Apesar da baixa basicidade, selenolatos são mais nucleofílicos do que tiolatos devido à sua maior polarizabilidade e isso pode ser comprovado em reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) (**Esquema 2**).⁵⁶ O mesmo se aplica para selenetos de diorganoíla quando comparados a sulfetos de diorganoíla.⁵⁴ O esquema 2 compara ambos os calcogênios frente a uma reação S_N2 com iodeto de metila. Observa-se que em ambos os casos, o selenocianato apresentou uma constante de velocidade maior ao comparar com o tiocianato correspondente ($k_{Se}/k_S = 7,6$). O mesmo se aplica para selenofenolatos quando comparados a tiofenolatos ($k_{Se}/k_S = 6,5$).

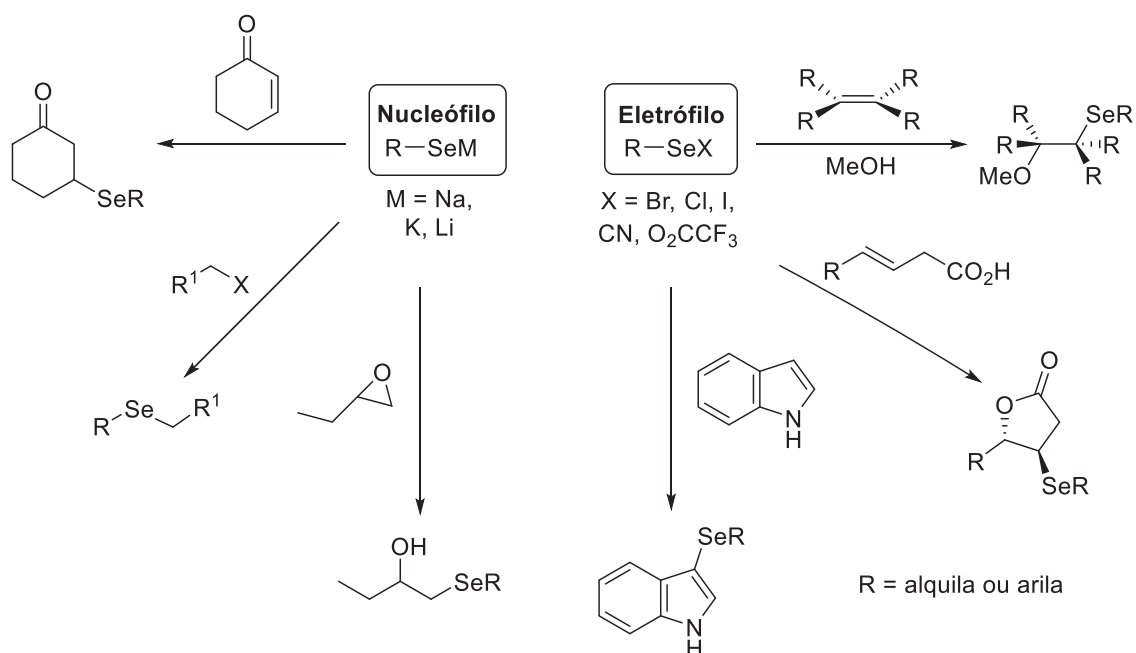


Esquema 2: Comparação da nucleofilicidade entre os átomos de S e Se frente a S_N2 utilizando selenocianato/tiocianato⁵³ e selenofenolato/tiofenolato.⁵⁴

As diferenças significativas entre os átomos de S e Se são consequências da Teoria de Pearson⁵⁷ - HSAB, que diz respeito à dureza e moleza dos elementos. Elementos moles, no caso do Se, são mais polarizáveis e, portanto, reagem mais rapidamente em reações de substituição nucleofílica. Quanto tratam-se de espécies eletrofílicas de organocalcogênios, com o calcogênio ligado a um átomo com maior eletronegatividade, como por exemplo na ligação RSe-X, o orbital σ^* da ligação Se-X (por exemplo, sendo X =

F, Cl, Br, I) tem menor energia do que σ^* da ligação S-X e isso o torna mais passível de receber elétrons, agindo como um eficiente eletrófilo.³⁶

O interesse em inserir o átomo de selênio em compostos orgânicos vem das propriedades farmacológicas e por sua versatilidade como intermediários sintéticos (**Esquema 3**). Entretanto, a inserção de átomos de selênio em moléculas orgânicas é uma tarefa que apresenta muitos desafios, principalmente devido à instabilidade dos intermediários reacionais frente a condições atmosféricas. Neste contexto, a utilização de disselenetos de diorganoíla se mostrou vantajosa devido a facilidade de manuseio e a estabilidade destes reagentes.⁵⁸ De modo geral, os disselenetos de diorganoíla podem formar espécies nucleofílicas ou eletrofílicas empregando reagentes redutores ou oxidantes, respectivamente.⁴⁹ O esquema 3 a seguir apresenta as diversas formas que pode-se empregar este composto. Ao se ligar com metais, o fragmento organosselênio agirá como nucleófilo e exemplos de reações são a adições 1,4, conhecidas como adições de Michael, substituições nucleofílicas e abertura de epóxidos. Já ao se ligar a elementos mais eletronegativos, como halogênios, o fragmento organosselênio atuará como eletrófilo, levando a produtos de adição eletrofílica e de substituição eletrofílica aromática.



Esquema 3: Aplicações sintéticas de espécies nucleofílicas e eletrofílicas de selênio.

Estruturas orgânicas onde o selênio está ligado a heteroátomos mais eletronegativos podem agir como eletrófilos em substituições eletrofílicas aromáticas (SEAr) com (hetero)arenos ricos em elétrons. Neste cenário, o heteroareno (1*H*)-indol se destaca mediante a sua alta reatividade em reações SEAr,⁵⁹ o que permite gerar relevantes indóis funcionalizados com selênio.^{23,60,61}

2.2 O Núcleo Indólico e suas Utilidades

O (1*H*)-indol é um heterocíclico aromático, composto por um anel de seis membros fundido a um anel pirrólico. (**Figura 5**). O termo “indol” se aplica aos compostos que apresentam o núcleo indólico em sua composição. Esse composto pode ser obtido de fontes naturais como plantas, mais predominante em vegetais crucíferos, como couve-flor, brócolis e repolho ou ainda pela atividade bacteriana no intestino.¹⁵

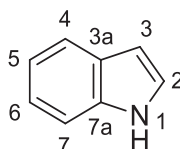


Figura 5: Estrutura molecular do (1*H*)-indol.

O núcleo indólico está presente em organismos vivos nas formas de *L*-triptofano (**Figura 6, A**), um aminoácido essencial participante da síntese proteica em animais. Inúmeros outros indóis são advindos de fontes naturais, e um exemplo que se destaca é a serotonina (**Figura 6, B**), um neurotransmissor relacionado com o comportamento emocional em humanos e animais, sendo conhecido como “hormônio da felicidade”.¹⁵

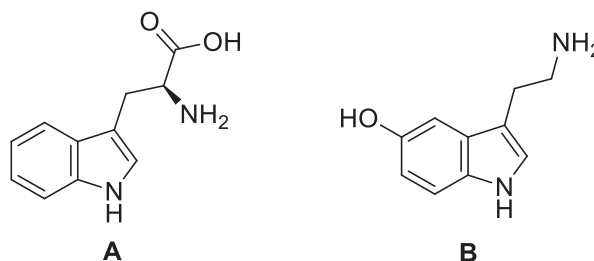


Figura 6: Estruturas moleculares do *L*-triptofano (**A**) e da serotonina (**B**).

Os derivados de indóis exibem funções e aplicações muito variadas. Eles podem ser utilizados como matérias-primas e blocos estruturais para a síntese de diversos compostos com atividades biológicas, como os alcalóides indólicos,⁶² conhecidos pela sua ação anestésica e antidepressiva.⁶³ Adicionalmente, estes heterociclos são muito úteis na produção de pigmentos indigóides.⁶⁴ Além dessas aplicações, o núcleo indólico é reconhecido por sua atividade anticancerígena, gerada pela habilidade de induzir células cancerosas à apoptose.^{19,20} Seus derivados também são responsáveis por propriedades antioxidantes,²¹ e antimicrobianas.²²

A partir dessas propriedades, alguns derivados indólicos são comercializados para o tratamento de doenças como a hipertensão pela atividade de bloqueador β (Visken® -

pindolol, comercializado na forma racêmica), ou também como anti-inflamatórios (Indocin® - indometacina). Podem ainda ser ministrados como suplementos para o controle e regulação hormonal (BioResponse DIM® - diindolilmetano), ministrado como hormônio feminino (estrogênio) para homens e mulheres (**Figura 7**).¹⁵

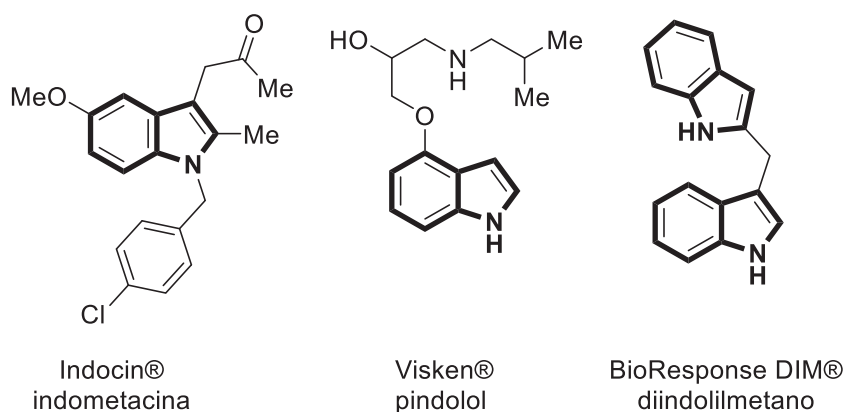
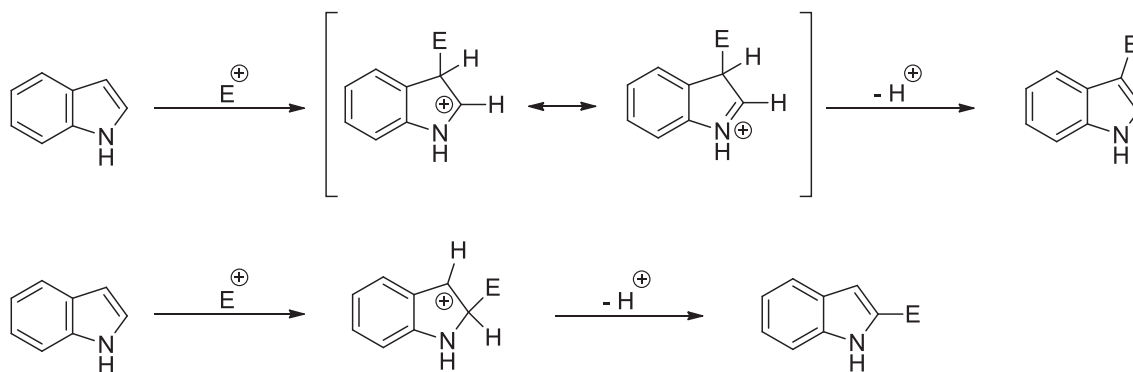


Figura 7: Alguns medicamentos relevantes comercializados contendo o núcleo indólico.

Sob temperatura ambiente, o (1*H*)-indol se apresenta na forma sólida (temperatura de fusão: 54°C e temperatura de ebulição: 253°C, CNTP). Em concentrações baixas esse composto apresenta odor floral, já em altas concentrações exibe um odor fecal intenso. Através da teoria mecânico-quântica, chamada de teoria do funcional da densidade (DFT – *Density Functional Theory*, em inglês), determinaram-se propriedades magnéticas do (1*H*)-indol, estimando sua aromaticidade e estabilização devido à deslocalização dos 10 elétrons π em ambos os anéis que constituem a sua estrutura.⁵⁹

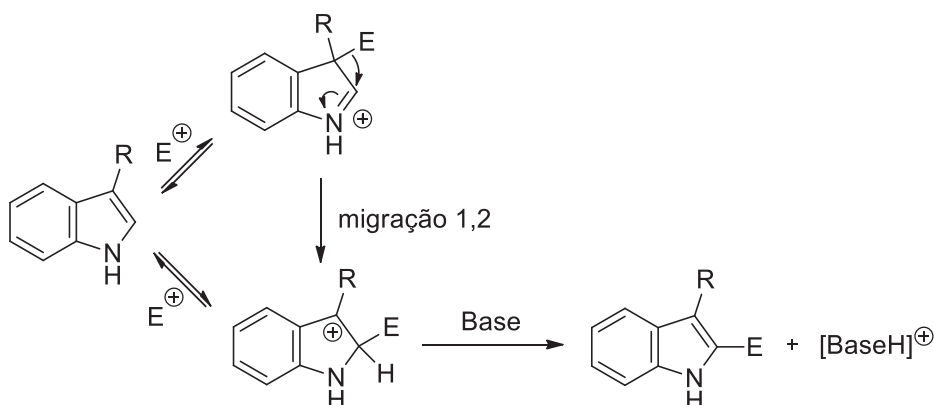
O (1*H*)-indol é considerado uma base fraca ($pK_{aH} = -2,4$ em H_2O) uma vez que o par de elétrons livres do nitrogênio está envolvido na sua aromaticidade. Considerando que esse núcleo heteroaromático é rico em elétrons, as reações de substituições eletrofílicas aromáticas (SEAr) são muito importantes para funcionalização do composto. A reação SEAr ocorre preferencialmente no carbono 3 (C3), e isso pode ser explicado pela análise dos intermediários de Wheland que mostram o C3 deste heteroareno mais rico eletronicamente. O ataque da posição C3 leva a um intermediário estabilizado pela deslocalização da carga positiva diretamente com o par de elétrons livres do nitrogênio, enquanto que o intermediário proveniente do ataque na posição C2 interrompe a aromaticidade do anel benzênico vizinho para a estabilização do cátion por deslocalização eletrônica (**Esquema 4**).⁵⁹ Posteriormente, a abstração do átomo de hidrogênio por uma base presente no meio leva a regeneração da aromaticidade do heterociclo em ambos os mecanismos SEAr em C3 ou C2.



E = Ac₂O/ Ácido de Lewis; CH₂O/R₂NH; DMF/POCl₃; N-Clorosuccinimida

Esquema 4: Reações de SEAr envolvendo as posições C3 e C2 do núcleo indólico.

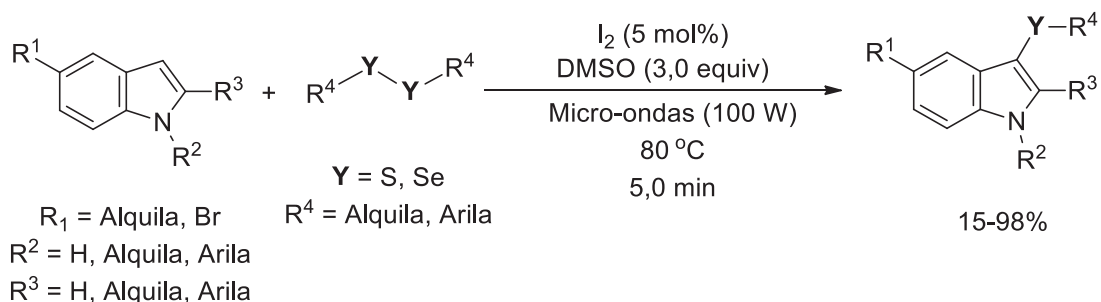
Reações típicas de substituição eletrofílica são observadas na posição C3 do (1*H*)-indol, como a acilação de Friedel-Crafts, reação de Vilsmeier-Haack, reação de formilação usando cátions imínio, halogenações e também arilações.⁶⁵ A reação SEAr também pode ocorrer no C2, porém, normalmente se inicia com a reação na posição C3, e então ocorre o rearranjo para a posição C2 (**Figura 8**).⁶⁶



E = Ac₂O/ Ácido de Lewis; CH₂O/R₂NH; DMF/POCl₃; N-Clorosuccinimida

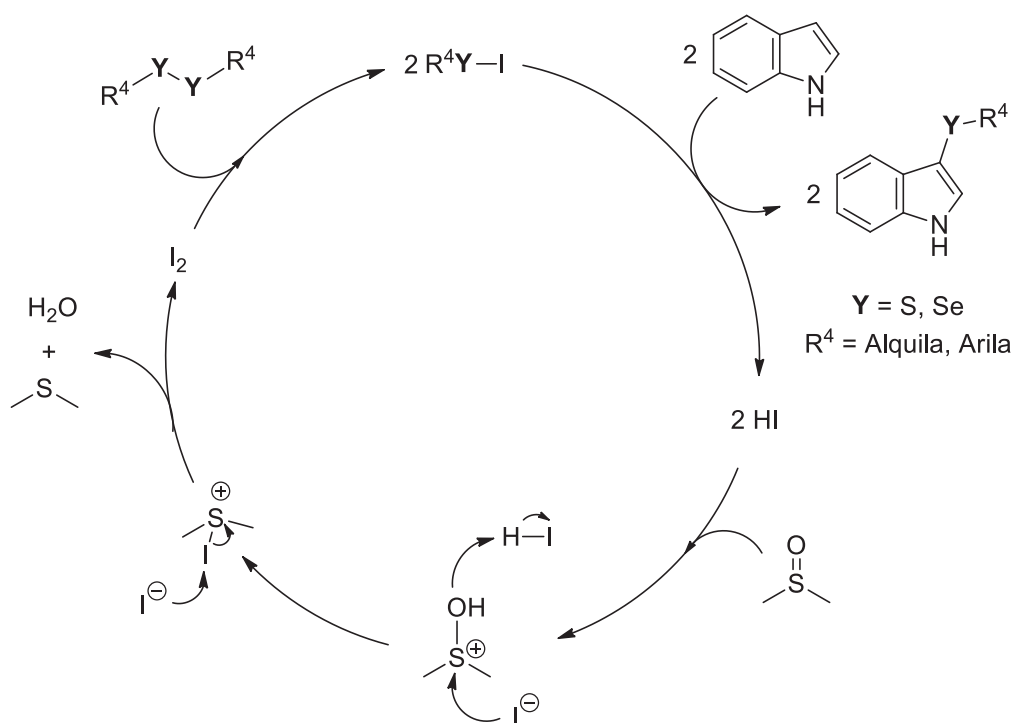
Figura 8: Caminhos mecanísticos para a substituição eletrofílica aromática C2 em indóis.

Um exemplo de reação SEAr envolve a calcogenilação de núcleos indólicos e dicalcogenetos de diorganoíla. Em 2014, Azeredo e colaboradores utilizaram quantidades catalíticas de iodo molecular (I₂) e sulfóxido de dimetila (DMSO, 3,0 equivalentes) para a calcogenilação direta de indóis, na ausência de metais (**Esquema 5**). Diversos derivados contendo átomos de enxofre e selênio foram obtidos, com a metodologia sendo regioseletiva para a posição 3 de indóis, o que sugeriu o envolvimento de uma etapa fundamental de substituição eletrofílica aromática no mecanismo desta reação.⁶⁶



Esquema 5: Calcogenilação C3 de derivados de indólicos sem a utilização de solvente.⁶⁶

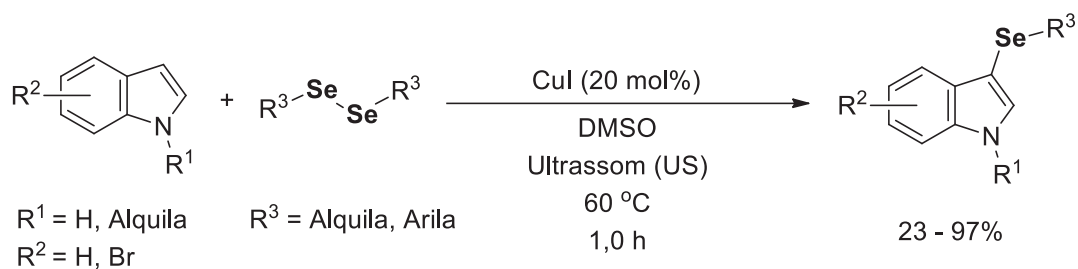
O ciclo catalítico proposto pelos pesquisadores mostra a formação *in situ* de espécies de organocalcogênios eletrofílicas R₄YI (Y = S, Se) obtidas através da reação com I₂. Posteriormente, este reagente pode seguir uma SEAr com o núcleo indólico, formando os produtos desejados. Ao fim do ciclo catalítico, foi proposta a formação do HI, que é convertido ao I₂ pela redução do DMSO (**Esquema 6**).



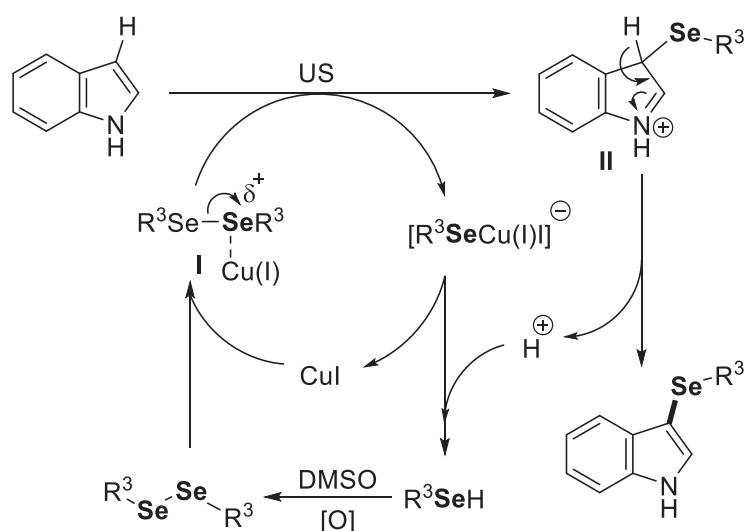
Esquema 6: Ciclo catalítico proposto por Azeredo e colaboradores, que utiliza DMSO e I₂ na calcogenilação de indóis.⁶⁶

Metais de transição também são conhecidos pela capacidade de formar *in situ* reagentes eletrofílicos de selênio a partir de dicalcogenetos de diorganoíla. Um exemplo disso foi o trabalho desenvolvido por Vieira e colaboradores, que utiliza o CuI (20 mol%), DMSO como solvente e irradiação de ultrassom para obter 3-selênio-indóis. No estudo, os autores compararam metodologias utilizando micro-ondas e aquecimento convencional, e bons rendimentos foram obtidos utilizando da irradiação de ultrassom (23-97%) (**Esquema**

7) e aquecimento convencional (37-95%). Já os resultados utilizando micro-ondas não se mostraram eficientes na obtenção do produto desejado.⁶⁷



Esquema 7: Selenilação de núcleos indólicos utilizando CuI e irradiação de ultrassom.⁶⁷



Esquema 8: Mecanismo de selenilação direta utilizando irradiação de ultrassom (US).⁶⁷

O mecanismo proposto envolve, primeiramente, a reação entre o disseleneto de diorganoíla e o CuI gerando o complexo I entre um ácido e uma base de Lewis. O complexo sofre um ataque nucleofílico do núcleo indólico, levando a formação do intermediário II que sofre desprotonação pelo selenolato de Cu(I), gerando o produto 3-arseleno-indol. O selenolato é então oxidado pelo DMSO, e o disseleneto de diorganoíla bem como o catalisador são regenerados e retornam ao ciclo catalítico. Para corroborar o mecanismo proposto, foi avaliado o efeito do íon iodeto do catalisador, utilizando KI (10 mol%) na ausência do CuI, entretanto não houve a formação do produto desejado, mostrando que o Cu(I) é crucial para a reação.⁶⁷

Além da funcionalização de indóis, a construção desses heterociclos continua sendo objeto de investigações há mais de um século, tendo em vista a sua versatilidade e alta aplicabilidade. A primeira síntese relatada do (1*H*)-indol foi em 1866 por Adolf von Baeyer, através da pirólise com pó de zinco do oxindol, preparado pela redução da isatina.

Por sua vez, a isatina é um produto de oxidação do pigmento natural azul chamado indigo, o que originou o nome de “Indol” para esta classe de compostos (**Figura 9**).⁵⁹

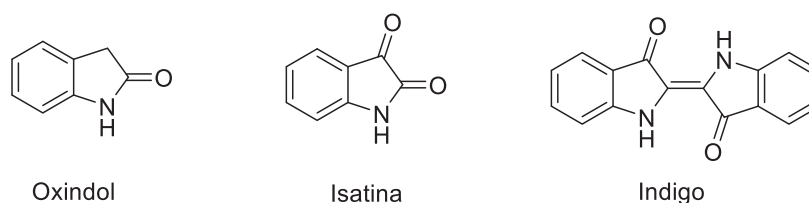
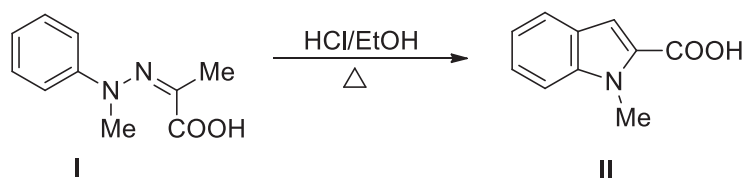


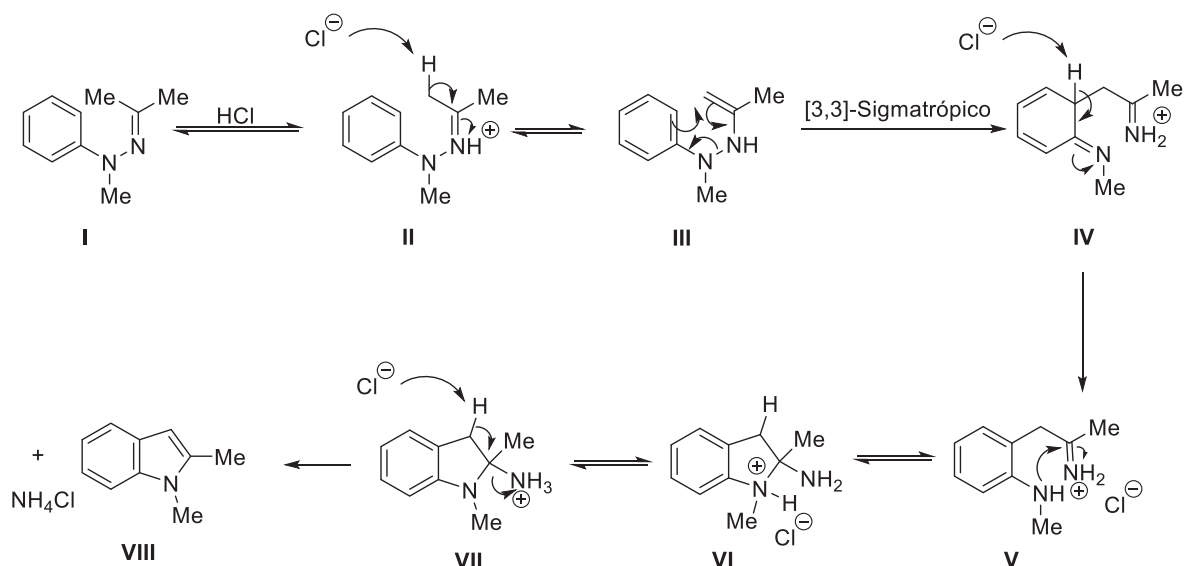
Figura 9: Compostos utilizados na primeira síntese do (1*H*)-indol.

Em 1883, Hermann Emil Fischer e Friedrich Jourdan sintetizaram os primeiros derivados indólicos utilizando a ciclização de *N*-aril-hidrazonas (**I**) via catálise ácida (HCl/EtOH) (**Esquema 9**).⁶⁸ Com o passar dos anos, a síntese de indóis de Fischer foi aprimorada por diversos pesquisadores,⁶⁹ de maneira a superar as desvantagens do uso de hidrazinas em meio ácido e também a toxicidade destes reagentes.⁷⁰ Além disso, sob temperaturas elevadas torna-se possível a obtenção de regioisômeros, bem como a decomposição do anel.⁷¹



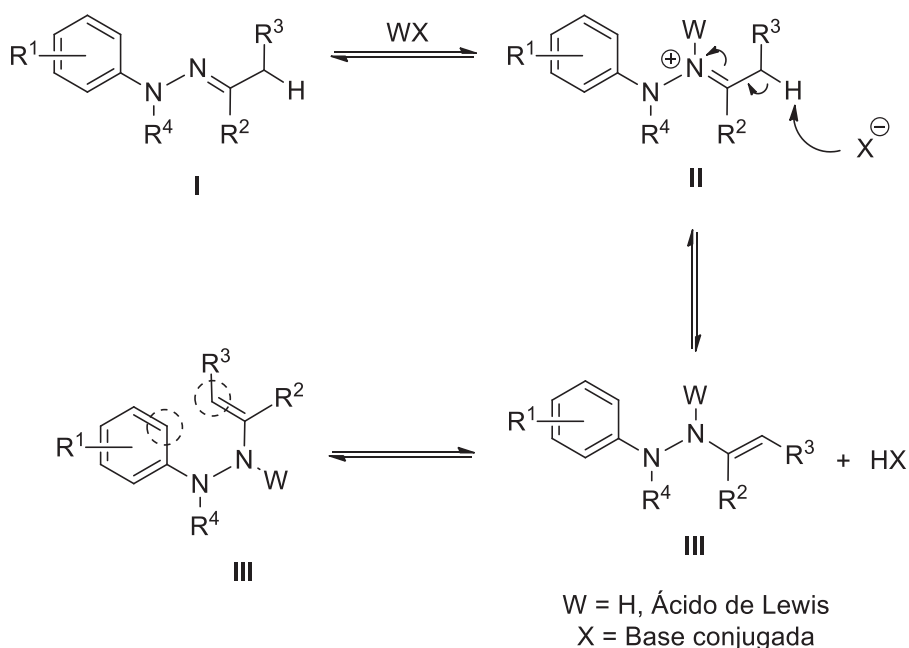
Esquema 9: Síntese de indóis de Fischer.⁶⁸

O mecanismo para a síntese consiste no equilíbrio (tautomerização) hidrazona-hidrazina (**II** e **III**) e a formação da nova ligação C-C via rearranjo [3,3]-sigmatrópico (intermediário **IV**). Após isso, a abstração de um próton regenera a aromaticidade do anel benzênico e leva a formação do imínio **V** que cicliza para produção do anel de cinco membros. Posteriormente, a perda de NH₃ gera o núcleo indólico. A formação do composto **I** provém da reação da 1-metil-fenil-hidrazina com a propanona (**Esquema 10**).⁷²



Esquema 10: Mecanismo da síntese de Fischer utilizando meio ácido de Brønsted-Lowry.⁷²

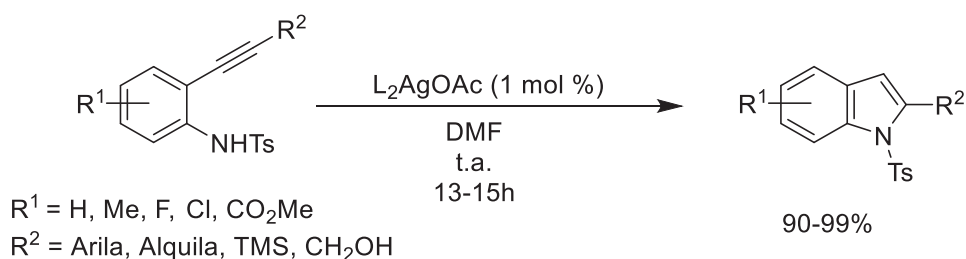
A catálise em meio ácido tem como objetivo facilitar o equilíbrio da etapa de tautomerização (**II** e **III**). Esta etapa de formação da enamina é fundamental para que o rearranjo [3,3]-sigmatrópico aconteça, considerando que ocorre uma polarização da ligação N-N do sistema, e que a estrutura do tautômero **III** pode ficar com a geometria adequada entre os átomos de carbono hibridizados sp^2 para o rearranjo (**Esquema 11**). Os ácidos mais utilizados na catálise para a síntese de Fischer são o ácido acético glacial, ácido fórmico, HCl/EtOH, H_2SO_4 /EtOH, CuCl, $ZnCl_2$, entre outros.⁷²



Esquema 11: Justificativa da catálise ácida na síntese de Fischer.⁷²

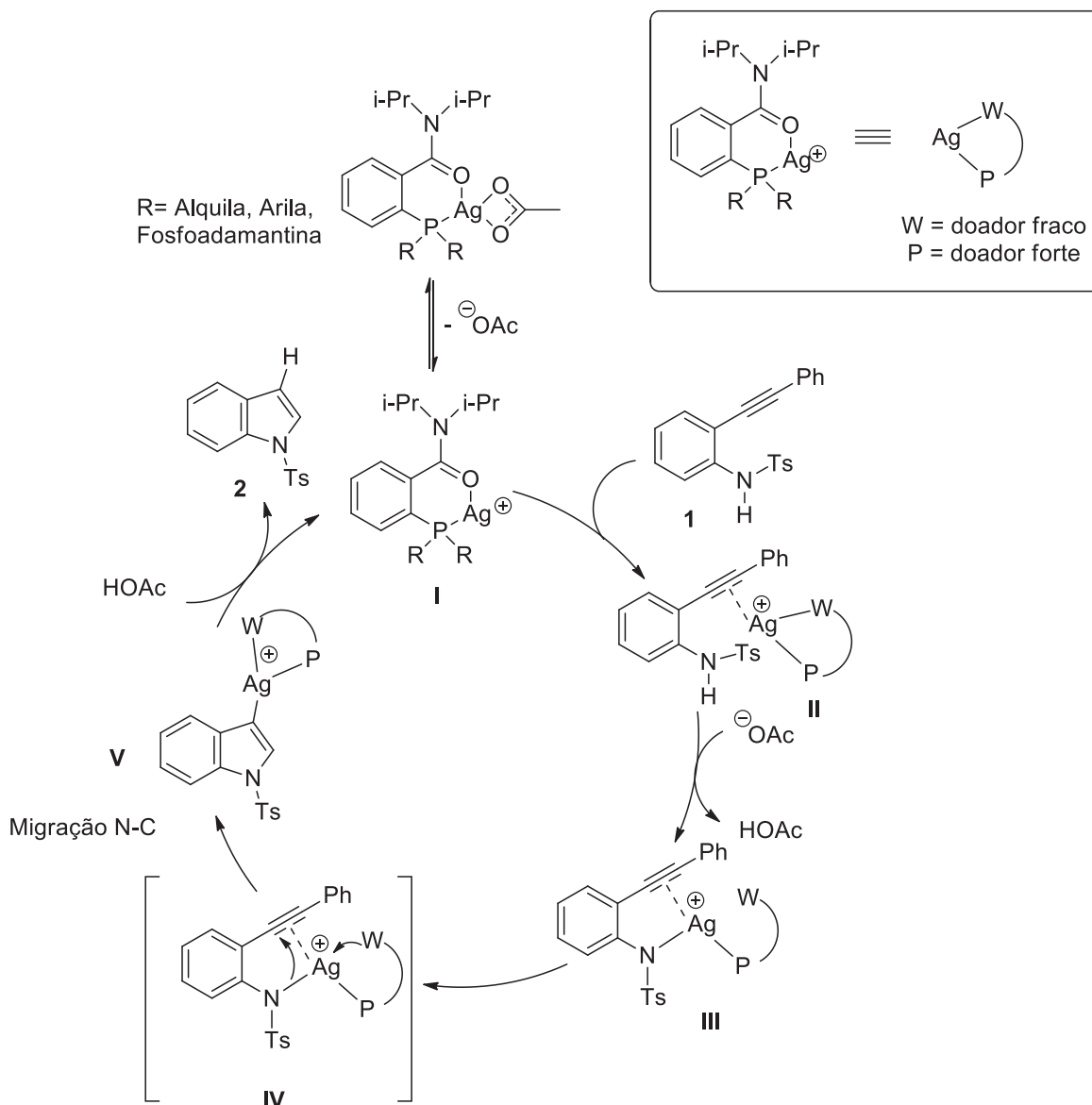
Nessa perspectiva, catalisadores de Ag(I) surgem como alternativas relevantes para a obtenção do núcleo indólico através da hidroaminação intramolecular de 2-alquinilanilinas *N*-tosiladas utilizando 1 mol % de um complexo de Ag(I) com ligantes *P,O* (**A**) sob condições amenas (temperatura ambiente e 13-15 horas) obtendo ótimos rendimentos entre 90-99% (**Esquema 12**).⁷³

Nesta metodologia, McNulty e colaboradores propõem que a reação seja de primeira ordem para o catalisador, ou seja, a etapa determinante da reação é a qual o átomo de prata, devido sua acidez π , está se complexando com a tripla ligação do composto nitrogenado e isso é facilitado pelos ligantes lábeis do complexo.



Esquema 12: Hidroaminação intramolecular para obtenção de indóis utilizando complexo de Ag(I) como catalisador.⁷³

No mecanismo proposto pelo autor, a perda do íon acetato presente no catalisador leva a formação de uma espécie eletrofílica **I** a qual interage com a ligação tripla da alquinilanilina **1** gerando o intermediário **II**. A abstração do H ligado ao N da alquinilanilina forma uma nova ligação entre a Ag(I) e o N. A recoordenação do grupamento amida (*W* – doador fraco) causa a polarização da ligação Ag(I)-N (intermediário **IV**) iniciando o processo de ciclização e formação do composto **V**. A protodemetalção gera o produto derivado do indol **2** e a regeneração do catalisador (**Esquema 13**).⁷³



Considerando a grande utilidade da Ag(I) em síntese orgânica, reações catalisadas pelo metal estão despontando como catalisadores simples para transformações orgânicas complexas e suas inúmeras vantagens estão sendo reconhecidas e investigadas. Entretanto, a utilização do metal em reações de calcogenilação direta envolvendo compostos ricos em elétrons ainda está sob expansão.

2.3 Ag(I) e suas Aplicações em Síntese Orgânica

A catálise utilizando metais de transição mudou drasticamente as perspectivas da síntese orgânica moderna, introduzindo de forma significativas novas metodologias simples para a preparação de compostos orgânicos. Os metais conhecidos como “*coinage*

metals” são largamente utilizados e dentre eles destaca-se a Ag(I). Comparada com os outros metais do grupo 11 utilizados (Cu e Au), a utilização da Ag(I) em síntese orgânica está despontando desde 2010, quando o número de publicações em revistas de alto impacto cresceu de forma acentuada.²⁶

A Ag(I) é um metal de transição do grupo 11 da tabela periódica, com configuração eletrônica [Kr] 4d¹⁰ 5s¹. A configuração 5s¹ permite a fácil perda de um elétron deste metal de transição, possibilitando a formação de inúmeros sais estáveis de Ag(I). Ainda sobre sua configuração eletrônica, o fato da Ag(I) possuir orbitais totalmente preenchidos (d¹⁰) garante ao metal propriedades relevantes na ativação de alquinos, mediante a retrodoação de elétrons 4d, favorecendo a interação da Ag(I) com orbitais π e π^* de ligações C=C ou C \equiv C. Esta característica tornou o metal reconhecido pela chamada alquinoilicidade, sendo considerado um dos metais de transição indicados para promover a ativação de ligações π e posterior formação de novas ligações C-C, C-N, C-O, C-Halogênios, C-P ou C-S, via ataque nucleofílico na ligação múltipla ativada (**Figura 10 e 11**).²⁶ A Ag(I) também é utilizada na catálise bimetálica, em combinação com outros metais como Pd, Au, Cu, Pt, Rh.⁷⁴

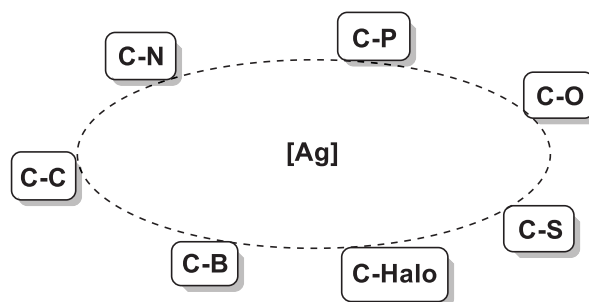


Figura 10: O átomo de Ag(I) frente às transformações para formação de novas ligações químicas.

Este cenário aumenta a relevância dos catalisadores de prata, uma vez que alcinos e seus derivados são moléculas com vasta aplicação em síntese orgânica, devido a sua abundância, reatividade e versatilidade. De forma a ilustrar os aspectos relevantes da prata em reações orgânicas, observa-se que na presença de sais de Ag(I) ou seus complexos, os elétrons π de um alcino coordenam-se a este metal de transição, tornando o alcino mais eletrofílico e permitindo o ataque de uma espécie nucleofílica para formação de novas ligações químicas (**Figura 11**). Para alcinos terminais ou alcinos sililados, o caminho reacional pode envolver a conversão ao acetilatos de prata via desprotonação/desiliconização na presença de bases, e estes reagentes podem agir como nucleófilos na presença de vários eletrófilos, ou se envolver em acoplamentos cruzados via processos de transmetalização.²⁶ Na figura abaixo é possível observar as formas como a Ag(I) age na ativação de diferentes alcinos (**Figura 11**).

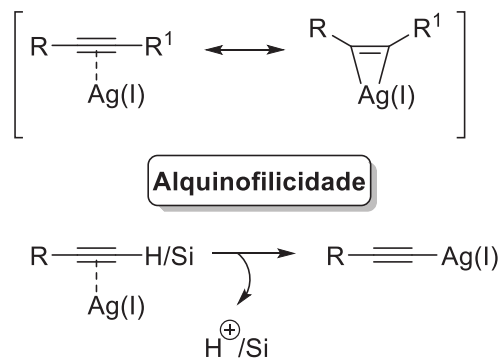
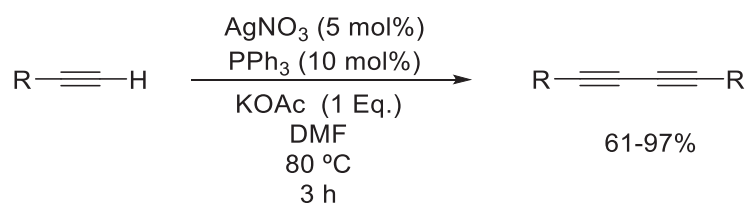


Figura 11: Ativação da ligação C≡C de alquinos através da acidez π do átomo de Ag(I).

Quando se trata de um alcino terminal, a coordenação dos elétrons π do alcino a Ag(I) reduz o pKa da ligação Csp-H, permitindo a formação de acetiletos de Ag(I) com o uso de bases fracas.⁷⁵ De maneira comparativa, estima-se teoricamente que a coordenação dos elétrons π de um alcino terminal ao Cu(I) reduzam para 9,8 o pKa (DMSO) do fenilacetileno, permitindo a sua desprotonação inclusive em meio aquoso.^{76,77} Estes acetiletos de prata ou cobre agem como nucleófilo frente à eletrófilos, ou ainda em reações de acoplamento cruzado pelo processo de transmetalização⁷⁸ com outros metais de transição. Adicionalmente, a Ag(I) também apresenta a capacidade de ativar outros grupos funcionais como iminas e carbonilas como ácidos de Lewis, através da coordenação com os pares de elétrons livres em heteroátomos, levando à transformações orgânicas com alta eficiência. Alguns exemplos destas transformações envolvem as dimerizações de alcinos,⁷⁹ cicloadições,⁸⁰ cicloisomerizações,⁸¹ entre outras.

As dimerizações de alcinos terminais (homoacoplamento) são reações utilizadas para gerar novas ligações C-C. Visando a formação de novas ligações Csp-Csp, Wen e colaboradores recentemente utilizaram o AgNO₃ (5 mol%), juntamente com PPh₃ (10 mol%) para a formação de 1,3-diinos com excelentes rendimentos (61-97%) (**Esquema 14**).⁷⁹

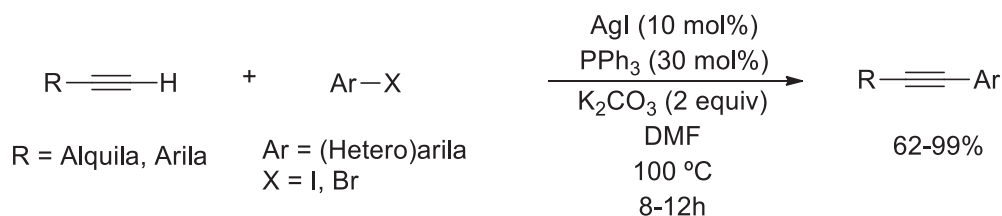


Esquema 14: Reação de homoacoplamento entre alcinos terminais utilizando AgNO₃ como catalisador.⁷⁹

Os autores propuseram um ciclo catalítico através da formação de um acetileto de Ag(I) mediado pelo acetato de potássio. Foi sugerida uma clivagem homolítica da fraca ligação Csp-Ag(I) formando radicais alquinila, que dimerizam para formar os derivados 1,3-

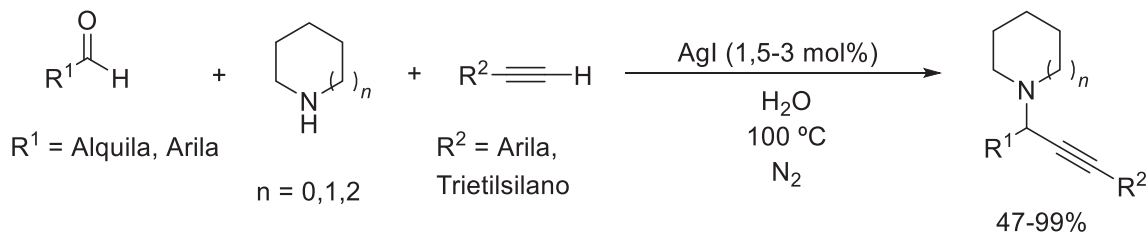
butadiinos dissustituídos. A proposta radicalar foi suportada pela supressão da reação mediante a adição de hidroquinona ou 2,6-di-*terc*-butilfenol, reconhecidos inibidores radicalares.⁷⁹

O acoplamento de Sonogashira, estabelecido pela primeira vez na década de 1970,⁸² é reconhecido como o método mais conveniente para formação de ligações Csp²-Csp, utilizando alquinos terminais e haletos orgânicos. Desde então, inúmeros métodos foram estudados visando o aprimoramento da reação, que tem como desvantagens a formação produtos de homoacoplamento de Hay/Glaser entre alcinos terminais mediados pelo cobre,^{83,84} e o alto custo dos catalisadores de paládio.²⁶ Com isso, em 2006 Wang e colaboradores desenvolveram um método para formação de ligações Csp²-Csp catalisado por Ag(I) utilizando alcinos terminais e haletos de arila. A metodologia empregou 10 mol% de AgI como catalisador na presença de K₂CO₃ em DMF, alcançando rendimentos entre 62-99% (**Esquema 15**). Foram avaliadas diversas bases inorgânicas (NaOH, KOH, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄) e bases orgânicas (Et₃N, Et₂NH), porém o melhor resultado foi obtido na presença de K₂CO₃. Adicionalmente, as fontes de Ag(I) foram investigadas (AgNO₃, AgI, AgBr, AgCl e AgOTf). Os rendimentos obtidos para AgI e AgOTf foram de 92 e 91% de rendimento, respectivamente, sendo o AgI escolhido por apresentar menor custo.⁸⁵



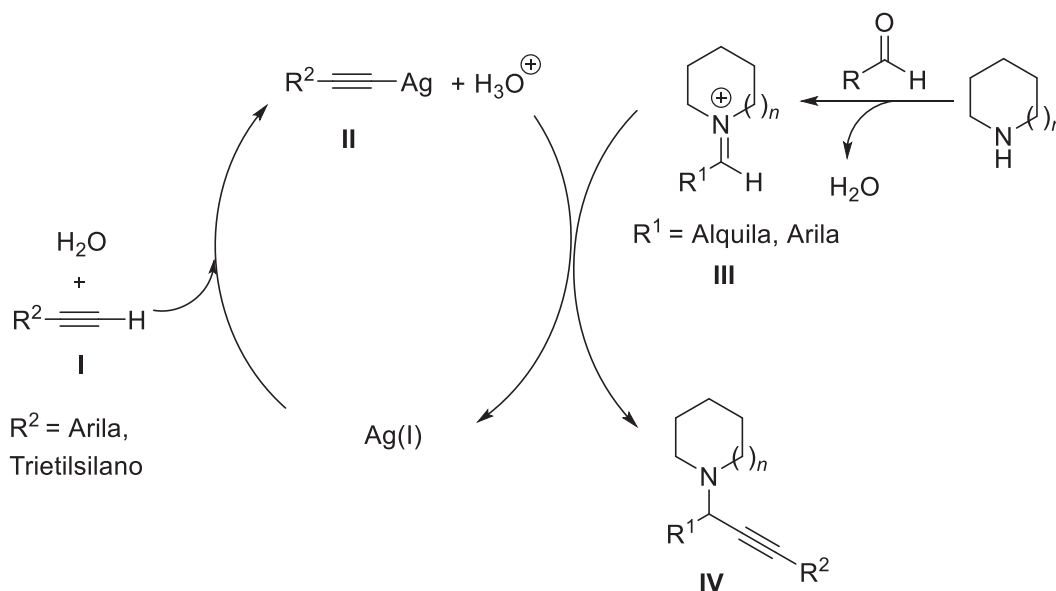
Esquema 15: Metodologia semelhante ao acoplamento de Sonogashira para novas ligações C-C, utilizando AgI como catalisador.⁸⁵

Diversas metodologias utilizando a catálise com Ag(I) foram relatadas para a formação de novas ligações Csp³-Csp, principalmente através de alquinilações multicomponentes, como por exemplo o reconhecido acoplamento A3 (*Alkyne-Aldehyde-Amine*). Em 2003, Li e colaboradores desenvolveram o primeiro método de acoplamento A3 promovido por Ag(I),⁸⁶ sendo considerado uma abordagem eficiente para obtenção dos produtos de interesse derivados de aldeídos alifáticos, pois metodologias relatam a formação de produtos da trimerização desses aldeídos devido sua reatividade.⁸⁷ As aminas propargílicas foram obtidas com rendimentos entre 47-99% utilizando AgI (1,5-3 mol%) e H₂O como solvente em atmosfera inerte (**Esquema16**).



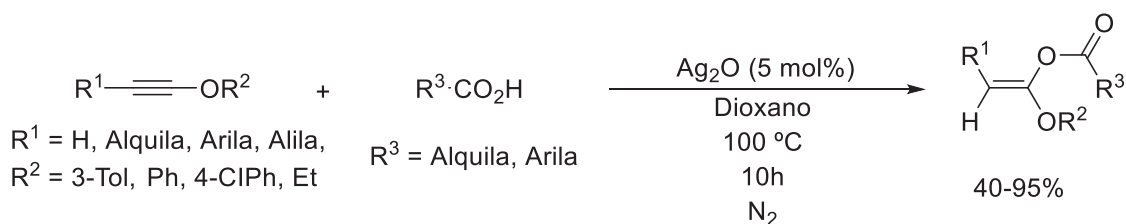
Esquema 16: Acoplamento A3 para formação de aminas propargílicas utilizando AgI como catalisador.⁸⁶

O mecanismo envolve a formação do acetileno de Ag(I) (II) gerado pela reação do alcino terminal (I) com o catalisador AgI. O acetileno de Ag(I) reage com o íon imínio (III) formado *in situ*, gerado a partir da reação do aldeído com a amina secundária. O produto IV é obtido e o catalisador regenerado retorna ao ciclo catalítico (Esquema 17).⁸⁶



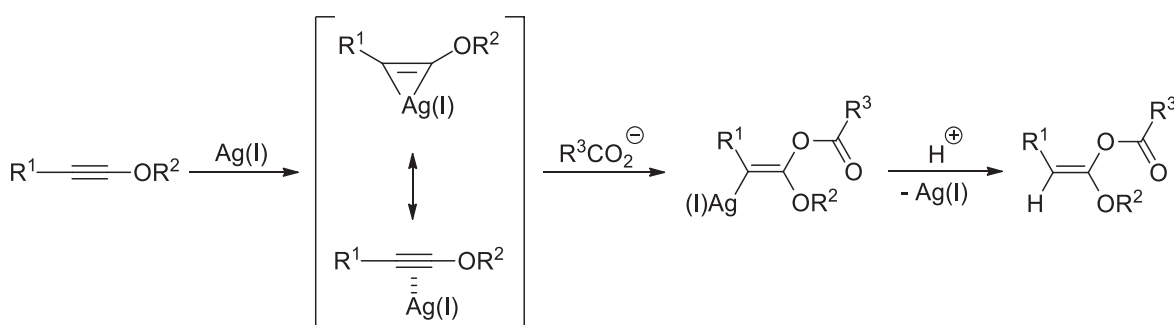
Esquema 17: Mecanismo proposto para a obtenção de aminas propargílicas através da reação conhecida como acoplamento A3.⁸⁶

Os sais de Ag(I) são muito úteis na ativação de alcinos, facilitando o ataque de nucleófilos na ligação $\text{C}\equiv\text{C}$. Inúmeros tipos de nucleófilos podem efetuar este tipo de reação em alcinos, como por exemplo ânions carboxilatos⁸⁸, ânions alcóxidos^{89,90} ou a água.⁹¹ O uso de ácidos carboxílicos merece destaque, uma vez que ésteres enólicos são moléculas versáteis do ponto de vista sintético.⁹² Neste contexto, em 2014 Zhu e colaboradores formularam uma metodologia para adição regio- e estereosseletiva de ácidos carboxílicos em alcinos utilizando Ag_2O como catalisador (Esquema 18).⁸⁸



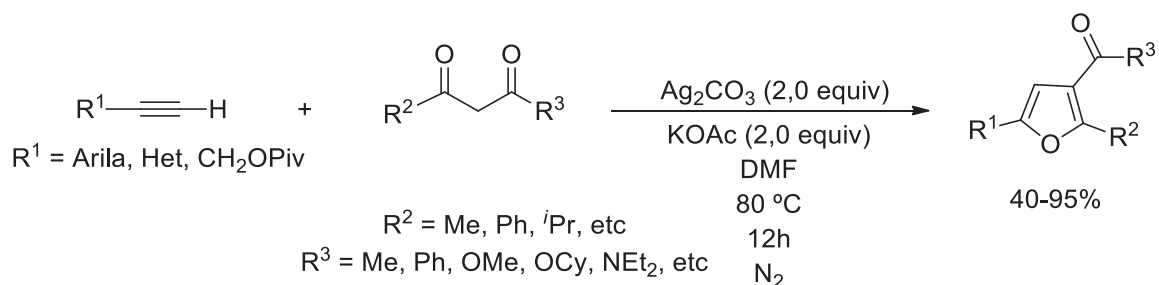
Esquema 18: Reação de obtenção de (Z)- α -alcóxi-enol-ésteres utilizando Ag₂O como catalisador.⁸⁸

Os autores propõem um mecanismo em que o átomo de Ag(I) se coordena com a ligação tripla do alcino interno, que está com elevada densidade eletrônica devido a doação π dos elétrons n do oxigênio. Após isso, ocorre o ataque *trans* do ânion carboxilato formado no meio, produzindo o composto vinílico. Os autores sugerem que a regioseletividade da reação está ligada a polarização da ligação tripla C \equiv C originada pela doação de densidade eletrônica dos elétrons n do oxigênio, levando a adição do ânion carboxilato na posição α do alcino. Por fim, a protodemetalação leva a formação do produto desejado em conjunto com a regeneração do catalisador (**Esquema 19**).⁸⁸



Esquema 19: Mecanismo proposto por Zhu e colaboradores para síntese de (Z)- α -alcóxi-enol-ésteres utilizando Ag₂O como catalisador.⁸⁸

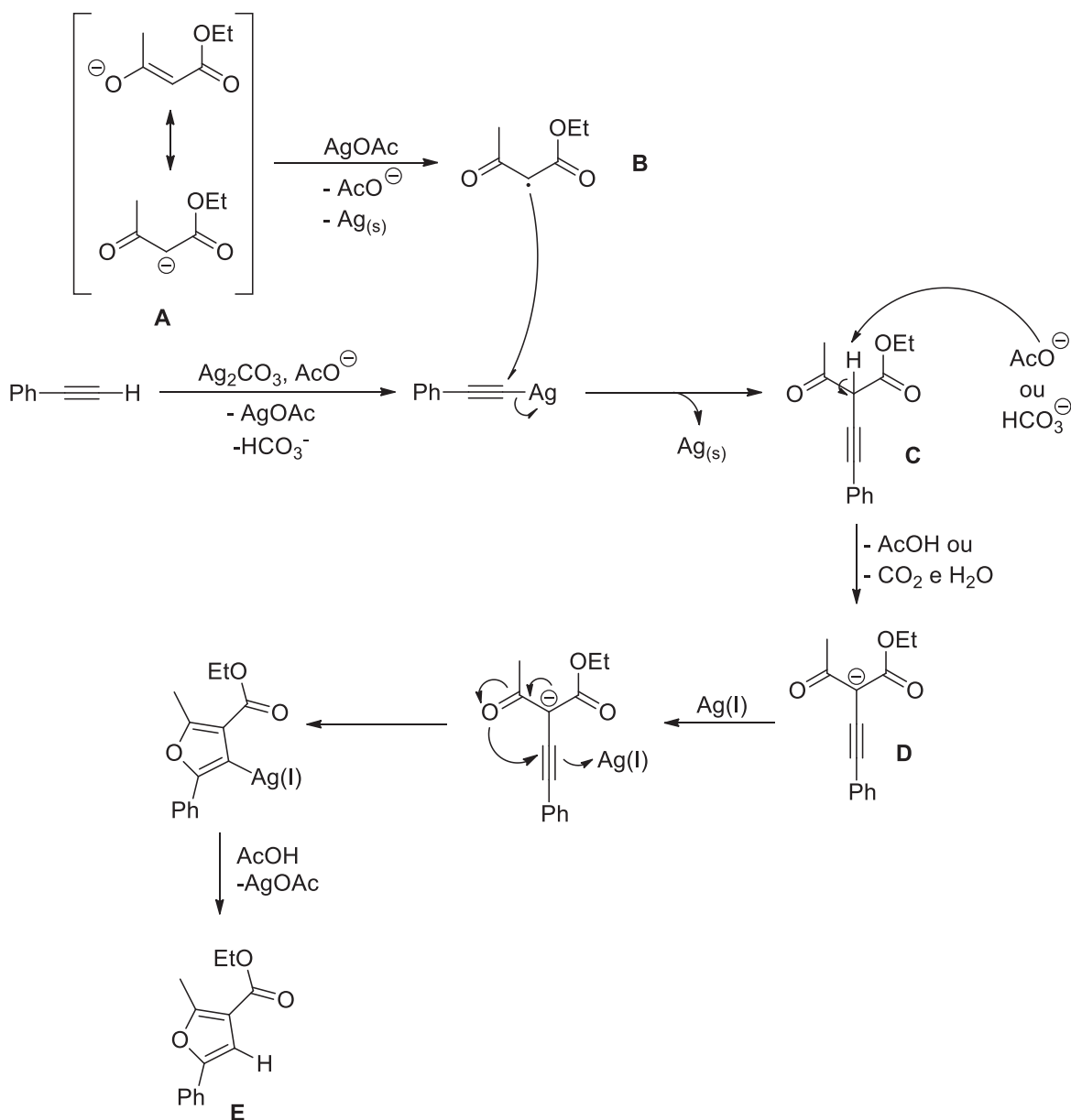
Quando se tratam de ciclizações, catalisadores de prata permitem uma ampla variabilidade de aplicações, possibilitando a formação de ligações C-C,⁹³ C-N,⁹⁴ ou C-O.⁹⁵ Um exemplo dessas reações é a obtenção de furanos, uma classe versátil de heterociclos aromáticos de cinco membros.⁹⁶ Nesse cenário, Lei e colaboradores relataram a obtenção de derivados furânicos utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos e alcinos terminais empregando Ag(I) como promotor da reação (**Esquema 20**). A prata oferece muitas vantagens neste método, uma vez que a dimerização dos alcinos terminais foi significativamente reduzida, se comparado aos métodos similares utilizando cobre em diversos estados de oxidação.⁹⁷



Esquema 20: Reação para obtenção de derivados do furano, utilizando alcinos terminais, compostos 1,3-dicarbonílicos e Ag_2CO_3 .⁹⁷

Os autores da metodologia original não elucidaram o caminho mecanístico, contudo foi sugerido que os acetiletos de Ag(I) estavam envolvidos na transformação.⁹⁷ Posteriormente, um estudo mecanístico do acoplamento oxidativo de compostos 1,3-dicarbonílicos e alcinos para obtenção de furanos foi reportado por Stirling e colaboradores através da Teoria do Funcional da Densidade (do inglês DFT- *Density Functional Theory*). No estudo, os autores propõem um caminho radicalar e iônico. Primeiramente, tem-se a oxidação do composto 1,3-dicarbonílico **A** (enolato) pela ação redução da Ag(I) , levando a formação do radical **B** que reage com o acetileto de Ag gerado *in situ* formando uma ligação C-C (intermediário **C**). Posteriormente, a desprotonação na posição α do intermediário **C** forma um novo enolato **D**, que mediante a ativação da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ com a Ag(I) do meio, realiza uma ciclização nucleofílica intramolecular promovida por eletrófilo, levando a formação de uma nova ligação C-O. Após uma protodemetalção com ácido acético produzido no meio, o derivado furânico **E** é formado (**Esquema 21**).⁹⁸ O mecanismo proposto justifica várias observações experimentais, como por exemplo a necessidade de excesso de Ag(I) no meio, necessária para as etapas de redução, na formação dos acetiletos de Ag(I) e na ativação da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ devido a alquino-filicidade deste metal de transição.

A formação de ligações C-Y (Y = Se, S e Te) utilizando catalisadores de Ag(I) também merece destaque devido a aplicabilidade de compostos orgânicos contendo calcogênios na indústria farmacêutica e na ciência de materiais.⁹⁹ A relevância no estudo de novas metodologias para a formação da ligação C-Y é oriunda da sua presença em compostos naturais e não naturais que apresentam atividade biológica como propriedades de ação anticâncer,²⁴ anti-HIV,¹⁰⁰ anti-inflamatória¹⁰¹ e para o tratamento da asma.¹⁰² Um exemplo disso envolve os 2-aminotiofenóis e seus análogos contendo selênio, que fazem parte da estrutura de moléculas bioativas com propriedades antipsicóticas (Clorpromazina),¹⁰³ antidepressivas (Quetiapina)¹⁰⁴ e imunossupressoras (Frentizol)¹⁰⁵ (**Figura 12**).



Esquema 21: Mecanismo proposto para a reação de obtenção de derivados do furano, utilizando alcinos terminais, compostos 1,3-dicarbonílicos e Ag_2CO_3 .⁹⁸

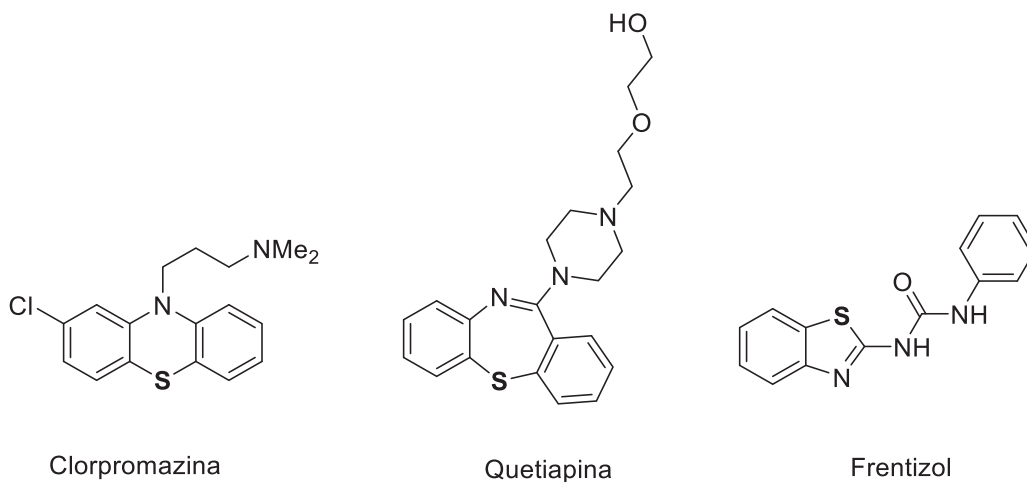
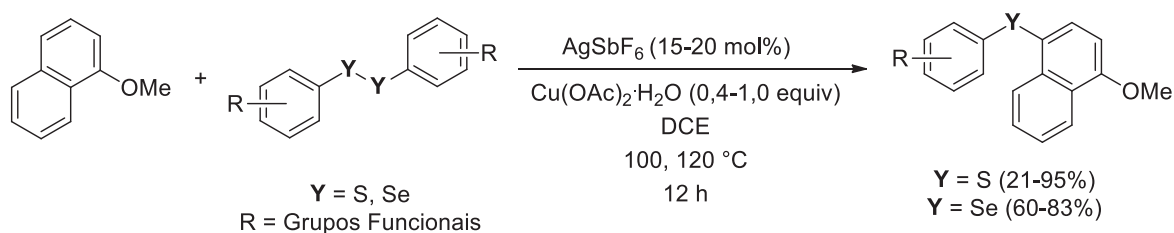


Figura 12: Compostos derivados de 2-aminotiofenóis com propriedades biológicas.

Além disso, estas classes de compostos podem atuar como intermediários na síntese de diversos heterociclos. Nos últimos anos, o interesse pelas chamadas calcogenilações diretas catalisadas por metais de transição aumentou, e novas estratégias foram empregadas para sintetizar moléculas cada vez mais complexas, apesar do descrito envenenamento dos catalisadores metálicos por espécies nucleofílicas de enxofre, selênio e telúrio.^{99,106}

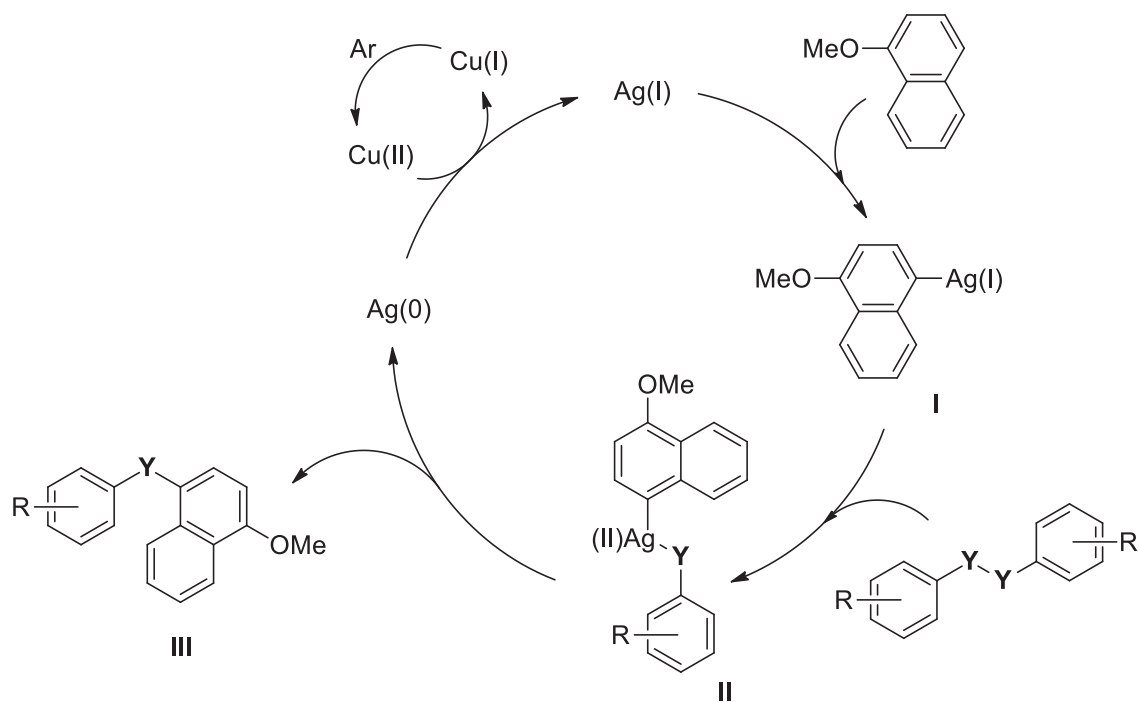
Nesta perspectiva, em 2014 Yan e colaboradores investigaram a reatividade do 1-metóxi-naftaleno frente à calcogenilação usando dicalcogenetos de diorganoíla e AgSbF_6 como catalisador. (**Esquema 22**).¹⁰⁷



Esquema 22: Calcogenilação do 1-metóxi-naftaleno catalisada por AgSbF_6 .¹⁰⁷

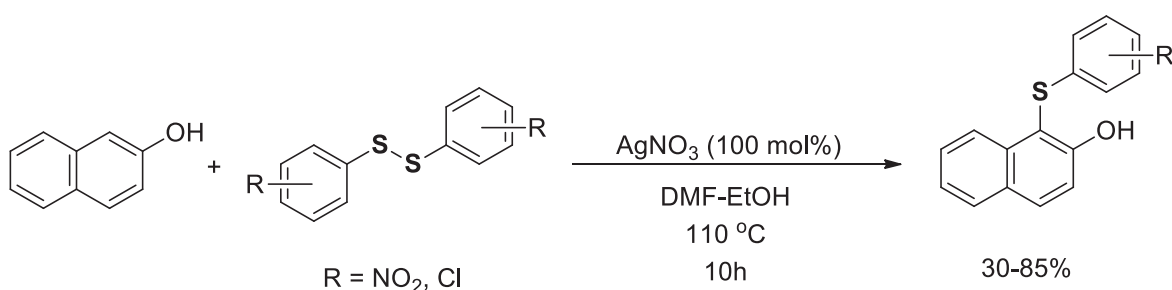
No trabalho, Yan e colaboradores propuseram um mecanismo de reação para obtenção dos produtos calcogenilados do 1-metóxi-naftaleno, no qual a Ag(I) interage com o composto na posição 4 do anel naftaleno, levando a formação da espécie I, que reage com o dicalcogeneto de diorganoíla, formando o composto II através do processo de transferência de um elétron. Posteriormente, a eliminação redutiva do composto II, leva a formação regioseletiva do produto III. A Ag(0) sofre oxidação pela ação cocatalítica do cobre no meio, que passa de Cu(II) a Cu(I) , através da ação do ar, que regenera a Ag(I) retornando ao ciclo catalítico (**Esquema 23**).¹⁰⁷

Um (hetero)areno que ganha destaque frente às calcogenilações diretas é o (1*H*)-indol devido sua reconhecida reatividade, principalmente em substituições eletrofílicas aromáticas (SEAr). Os anéis indólicos são muito relevantes quando funcionalizados com átomos de calcogênio (S, Se ou Te), devido às propriedades farmacológicas que podem apresentar.¹⁰⁸ Moléculas contendo selênio em sua composição exibem várias aplicações farmacêuticas, uma vez que o átomo de selênio está presente em moléculas biológicas e apresenta funções relevantes em organismos vivos.³⁶

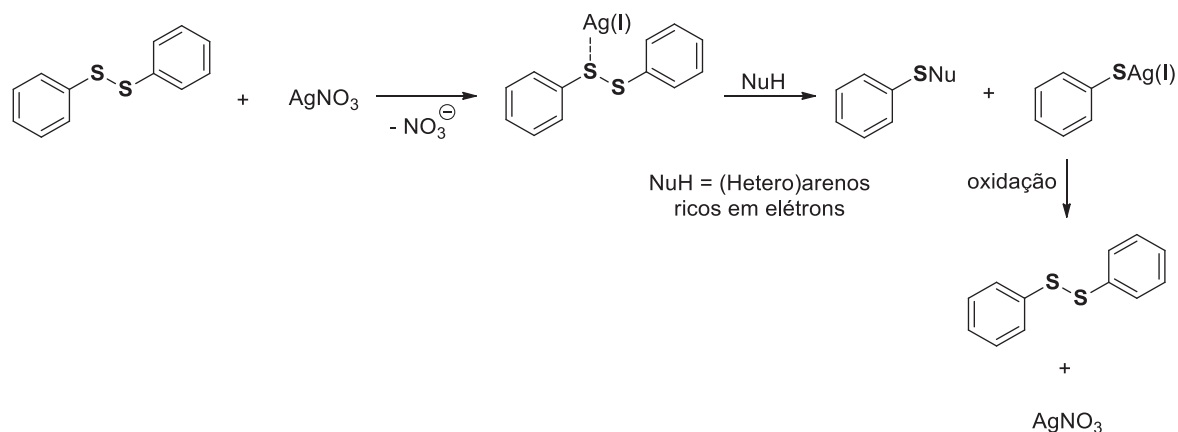


Esquema 23: Mecanismo proposto para a calcogenilação do 1-metóxi-naftaleno catalisada por AgSbF_6 .¹⁰⁷

Em 2013, Gogoi e colaboradores utilizaram o nitrato de prata na calcogenilação de compostos ricos em elétrons como indóis, naftóis, anilinas e fenóis (**Esquema 24**), no entanto, os estudos foram mais intensos para funcionalização do 2-naftol.²⁵ Sua metodologia é considerada simples devido às condições amenas, e também por evitar a utilização de tióis que são de difícil manuseio. Nesta pesquisa, os autores propuseram a coordenação dos íons Ag(I) ao átomo de enxofre, desta maneira reduzindo a energia de ligação S-S, e tornando os dissulfetos de diorganoíla acessíveis frente ao ataque de um nucleófilo (**Esquema 25**). A calcogenilação utilizando compostos de selênio não foi avaliada com essa metodologia, portanto torna-se viável sua investigação devido a grande aplicabilidade de compostos ricos em elétrons contendo fragmentos de organosselênio.²⁵



Esquema 24: Sulfenilação do 2-naftol promovida por AgNO_3 .²⁵



Esquema 25: Mecanismo proposto por Gogoi e colaboradores para a calcogenilação de arenos ricos em elétrons promovida por AgNO₃.²⁵

O esquema acima mostra a capacidade de coordenação do íon Ag (I) com o átomo de enxofre do dicalcogeneto de diorganoíla, para formar um reagente eletrofílico. O “NuH” do esquema representa (hetero)arenos ricos em elétrons. Com isso, este nucleófilo reage com o eletrófilo formado *in situ*, produzindo o sulfeto de interesse (ArYNu) e um tiolato de Ag(I), que pode ser oxidado ao dissulfeto de diorganoíla, assim regenerando o catalisador.²⁵

Visando a grande aplicabilidade do núcleo indólico, principalmente na indústria farmacêutica,¹⁵ bem como a presença do átomo de selênio em diversos processos no organismo de seres vivos, é de suma importância a avaliação do sinergismo proveniente da união de ambos os fragmentos orgânicos frente a propriedades farmacológicas. Para que isso ocorra, a catálise usando sais simples de Ag(I) para a construção da ligação C-Se surge como uma interessante alternativa para produção de moléculas com alto valor agregado.

3 OBJETIVOS

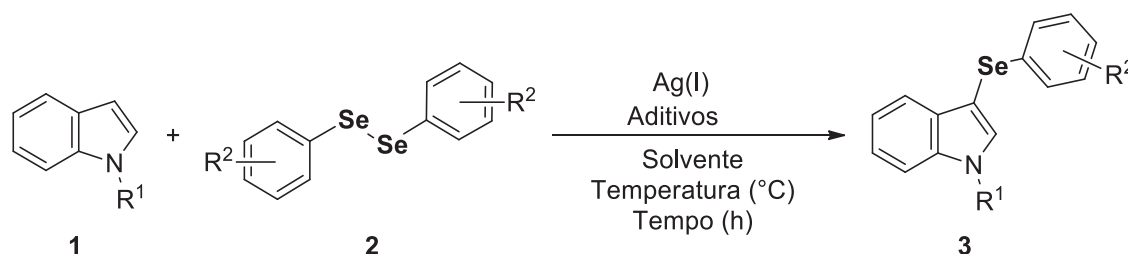
3.1 Objetivos Gerais

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia de selenilação direta regioseletiva na posição 3 de indóis utilizando catalisadores de Ag(I) e disselenetos de diorganoíla. Além disso, busca-se expandir este método para a selenilação direta regioseletiva na posição 3 de 2-fenilimidazo[1,2-a]piridinas. Uma vez que esta é uma nova metodologia para selenilação de (hetero)arenos ricos eletronicamente, os mecanismos destas transformações serão investigados mediante a evidências experimentais em conjunto com métodos computacionais via teoria do funcional da densidade (DFT).

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Calcogenilação Direta de Indóis Usando Sais de Ag(I)

Primeiramente, pretende-se investigar a selenilação direta do (1*H*)-indol (**1a**) utilizando sais de Ag(I) como catalisador e o disseleneto de difenila (**2a**) (**Esquema 26**). As melhores condições reacionais para essa transformação serão avaliadas através da análise dos catalisadores, solventes, temperaturas e aditivos nesta reação. Os efeitos estereoeletrônicos atuantes nesta metodologia serão investigados variando os substituintes no núcleo indólico (estrutura geral **1**) e no disseleneto de diorganoíla (estrutura geral **2**). Os produtos reacionais com estrutura geral (**3**) serão caracterizados através de métodos convencionais como espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear (RMN) (^1H , ^{13}C).



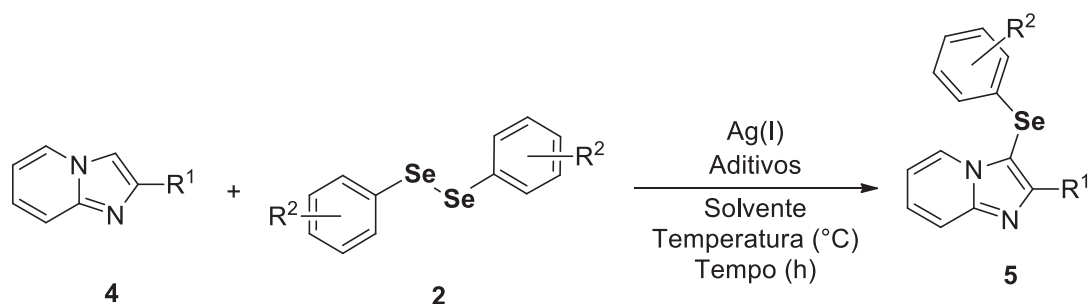
$\text{R}^1 = \text{H, Alquila, Arila}$ $\text{R}^2 = \text{Grupos Funcionais}$

Esquema 26: Selenilação direta de indóis catalisada por sais de Ag(I).

Uma vez que esta é uma nova metodologia para selenilação de (hetero)arenos ricos eletronicamente, os mecanismos destas transformações serão investigados através de

métodos computacionais via teoria do funcional da densidade (DFT). O funcional M06-2X¹⁰⁹ combinado com o conjunto de bases LANL2DZ para átomos de Ag(I) e 6-311++G(d,p) para demais átomos serão empregados nos cálculos, considerando ainda temperatura de 100 °C e a solvatação representada implicitamente com o modelo SMD (Solvation Model Density).¹¹⁰ Todos os cálculos serão realizados com o *software* Gaussian 09¹¹¹ no *cluster* de Computação Científica e Tecnológica em colaboração com o Prof. Dr. Renan Borsoi Campos do Departamento Acadêmico de Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Após a obtenção da condição aprimorada para derivados indólicos, com base nestes estudos, a metodologia será expandida para calcogenilação (S e Se) regioseletiva na posição 3 de [1,2-*a*]imidazopiridinas substituídas na posição 2, sendo seus derivados reconhecidos por suas atividades biológicas.¹¹²



R¹ = Alquila ou Arila R² = Grupos Funcionais

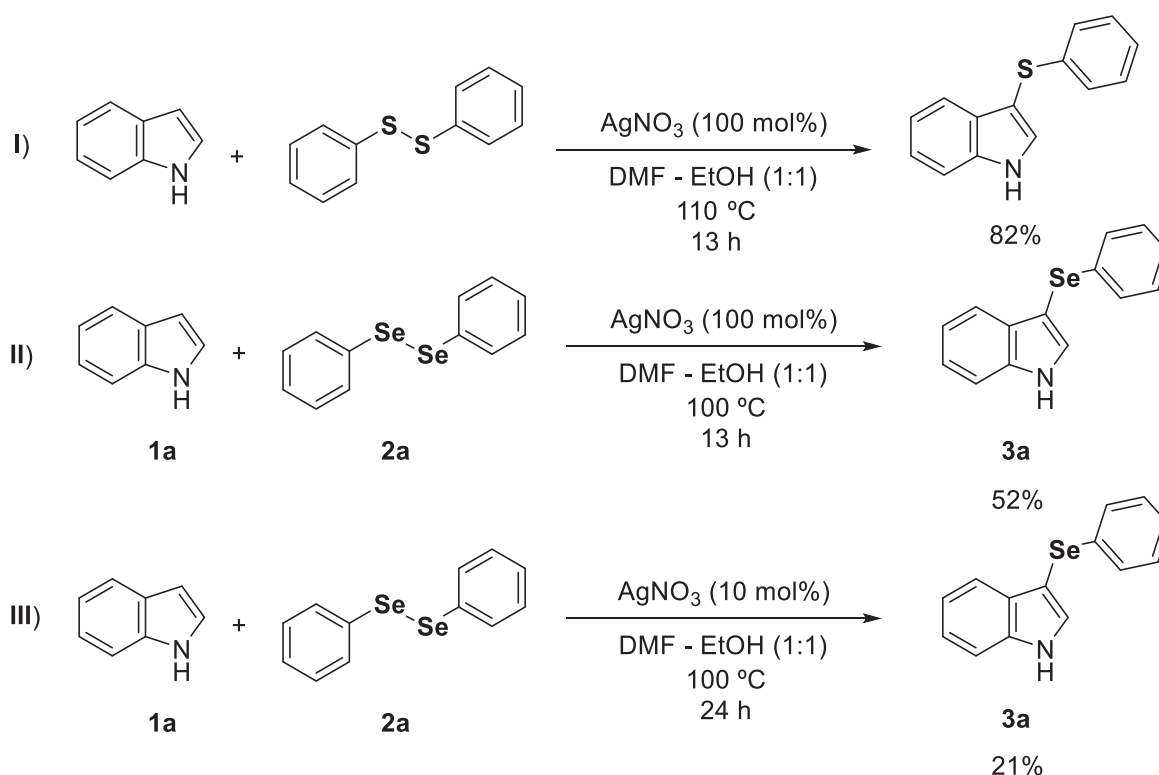
Esquema 27: Selenilação direta regioseletiva C3 de imidazo[1,2-*a*]piridinas utilizando Ag(I) como catalisador.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Selenilação Direta de Indóis Usando Sais de Ag(I)

Compostos indólicos que apresentam um fragmento organosselênio são promissores como fármacos para o tratamento de diversas doenças.²⁴ Com isso, surge o interesse pela preparação destas substâncias de forma branda e regioselectiva. Quando se observam as metodologias descritas para a síntese de 3-calcogenil-indóis empregando metais de transição de forma catalítica, verificam-se que sais de Ag(I) foram investigados somente na sulfenilação direta (S) de indóis utilizando dissulfetos de diorganoíla. Todavia, a selenilação direta (Se) destes heteroarenos não foi avaliada com este metal de transição como catalisador, apesar das inúmeras vantagens que a prata pode fornecer.²⁶

Com isso, os primeiros testes foram realizados utilizando condições reacionais similares às descritas por Gogoi e colaboradores²⁵ para sulfenilação direta de (hetero)arenos, contudo, empregando quantidades estequiométricas (II) e catalíticas (III) de AgNO₃ sob temperatura similares e tempos reacionais mais longos (**Esquema 28**). Os autores utilizaram quantidades estequiométricas de AgNO₃, contudo, o uso de quantidades catalíticas utilizando no teste III é adequado no ponto de vista econômico e da química verde.¹¹³



Esquema 28: Comparações entre a metodologia descrita por Gogoi e colaboradores para sulfenilação direta do (1H)-indol²⁵ e a selenilação deste heteroareno utilizando AgNO₃ como catalisador (Rendimento isolado (II) e via CG-EM (III)).

Neste primeiro experimento, obteve-se 52% de rendimento isolado utilizando condições semelhantes ao artigo de Gogoi e colaboradores para a selenilação do (1*H*)-indol (100 mol% de AgNO₃) e 21% (via CG-EM) do produto **3a**. Os resultados mostraram portanto, que as condições reacionais necessitaram de aprimoramento. Considerando as diferenças de energia entre a ligação Se-Se quando comparado a ligação S-S, bem como a maior polarizabilidade do selênio, o mecanismo envolvido na transformação pode ser diferente da proposta preliminar de Gogoi e colaboradores.²⁵ Desta forma, foi realizada uma investigação detalhada das variáveis reacionais relevantes desta reação. Adicionalmente, um estudo teórico do mecanismo proposto para a selenilação do (1*H*)-indol (**1a**) via catálise com Ag(I) foi explorado através da teoria do funcional da densidade (DFT), sendo empregado o funcional M06-2X¹⁰⁹ combinado com o conjunto de bases LANL2DZ para átomos de Ag(I) e 6-311++G(d,p) para demais átomos, com a solvatação representada implicitamente no modelo SMD (Solvation Model Density).¹¹⁰ Os dados serão apresentados no tópico 4.2.

Após o isolamento, o produto **3a** foi caracterizado por espectrometria de massas de baixa resolução (EM) sob impacto de elétrons (IE), bem como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C. O espectro de massas de baixa resolução do composto **3a** exibiu o íon molecular com razão massa/carga (*m/z*) = 273 (Figura 13), bem como padrões de fragmentação de acordo com dados da literatura.¹¹⁴

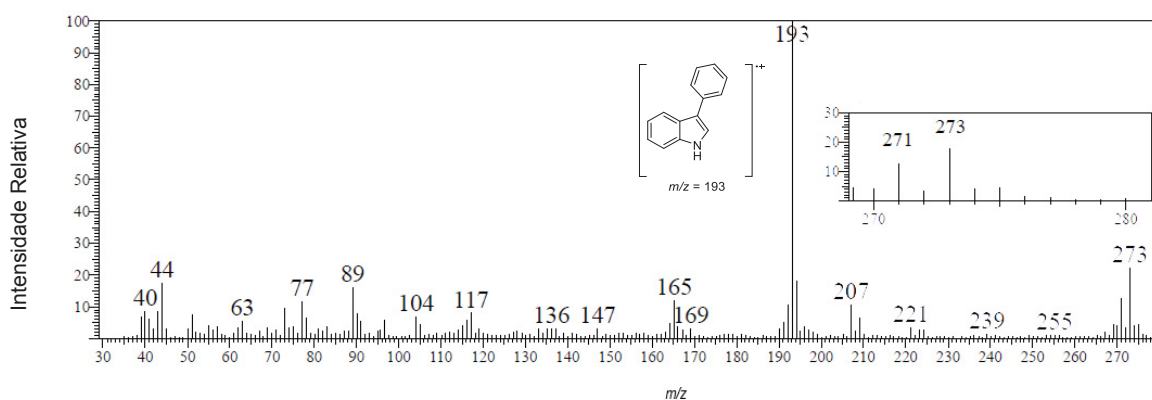


Figura 13: Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**).

Através da análise do espectro de massas do composto **3a**, observou-se o sinal do íon molecular com distribuição isotópica compatível aos isótopos naturais mais abundantes do átomo de selênio,¹¹⁵ com a razão massa/carga (*m/z*) mais intensa para o isótopo do ⁸⁰Se em maior fração (49,8%). Além disso, sob impacto de elétrons (IE) a fragmentação predominante que forneceu o pico base no espectro envolve a perda do átomo de selênio elementar da estrutura molecular.¹¹⁴ Essa fragmentação ocorre em conjunto com um rearranjo para formar uma ligação C-C, produzindo o pico base com razão massa/carga

(m/z) = 193, referente ao cátion radical em que o fragmento fenila está diretamente ligado ao núcleo indólico.

A espectroscopia de RMN para o ^1H e ^{13}C forneceu inúmeras informações relevantes na caracterização do 3-fenilseleno-1(*H*)-indol (**3a**). Analisando o espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do produto **3a** (**Figura 14**) observa-se que as 11 integrais relativas estão de acordo com os 11 átomos de hidrogênio presentes na molécula do 3-fenilseleno-1(*H*)-indol (**3a**). Observa-se um sinal alargado em 8,29 ppm referente ao átomo de H ligado ao N do núcleo indólico (N-H1). A presença de um dubleto em 7,63 ppm ($^3J = 7,9$ Hz) referente ao H ligado ao C7 (C-H7). Já o dubleto em 7,41 ppm ($^3J = 2,5$ Hz) diz respeito ao H2 oriundo do acoplamento com o H ligado ao átomo de N (N-H1) sugere que a substituição do átomo de H pelo fragmento PhSe- ocorreu na posição C3 do anel indólico, o que era esperado pela sua reatividade frente SEAr.⁵⁶ O dubleto referente ao átomo de H ligado ao carbono C4 (C-H4) pode ser observado em 7,38 ppm ($^3J = 8,1$ Hz). Os multipletos observados entre 7,26-7,07 ppm, são relativos aos H dos anéis aromáticos que constituem o fragmento PhSe-, bem como o anel indólico.

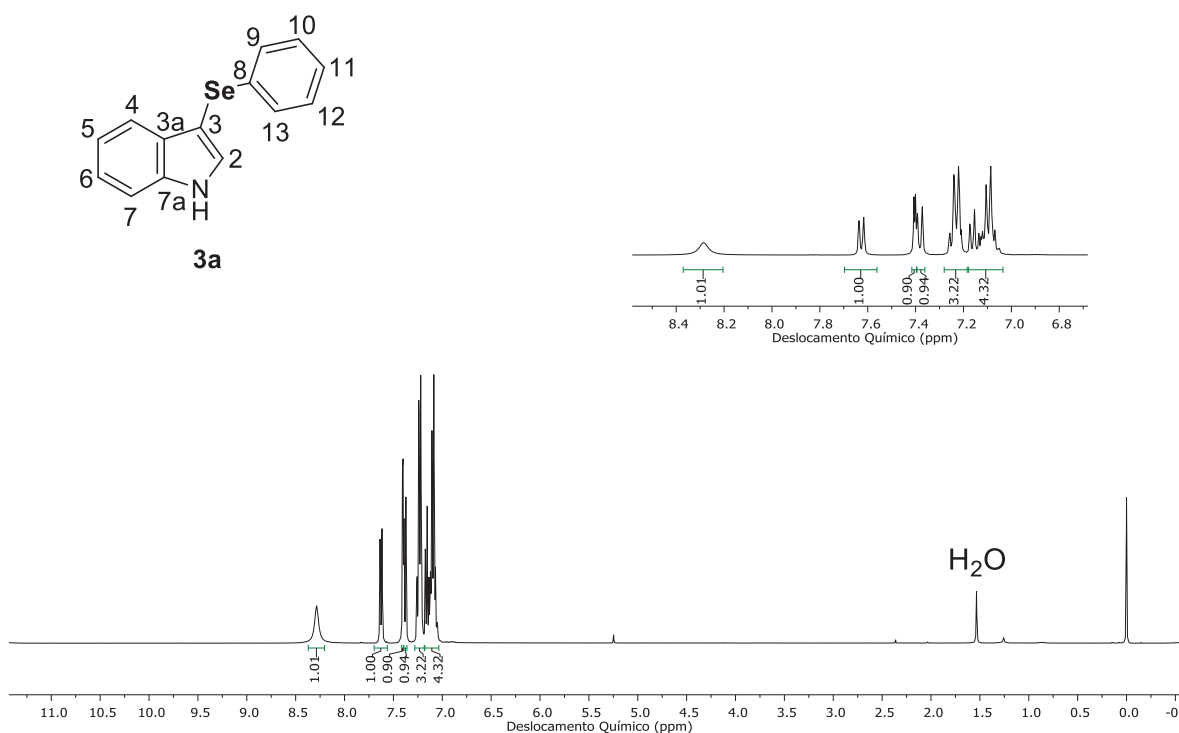


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-fenilseleno-1(*H*)-indol (**3a**).

No espectro de ^{13}C RMN do composto **3a**, observa-se os 12 sinais referentes aos átomos de carbono presentes na estrutura molecular exibindo deslocamentos químicos de acordo com dados da literatura.⁶⁶ Sugere-se a formação do produto **3a** devido o deslocamento químico do C3 para 98,2 ppm, deslocado para menores frequências devido

a maior densidade eletrônica na posição 3 no núcleo indólico. A menor intensidade deste sinal também sugere que trata-se de um carbono quaternário. O mesmo acontece para os C7a, que apresenta sinal em 136,4 ppm e o C3a, com deslocamento químico de 133,8 ppm. O C8 que constitui o grupo fenila e está diretamente ligado ao átomo de selênio, apresenta sinal em 130,0 ppm. Já o sinal em 131,2 ppm refere-se ao C2, que por estar ligado ao átomo de nitrogênio, exibe maiores frequências. Os carbonos C4 e C7 apresentam sinais em 111,3 e 120,3 ppm, respectivamente. Os carbonos C5, C6, C9, C10, C,11, C12 e C13 correspondem aos carbonos dos anéis aromáticos que constituem o produto **3a**.

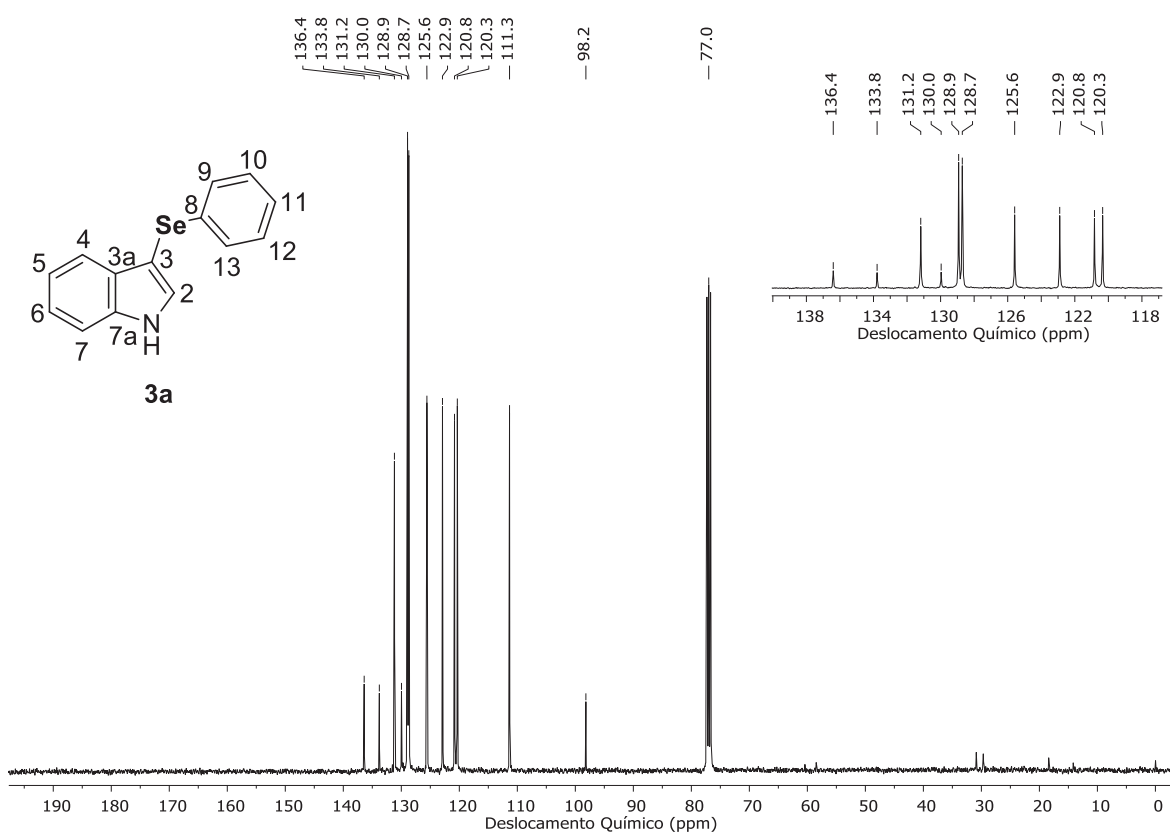


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-fenilseleno-(1H)-indol (**3a**).

A partir dos resultados promissores frente à selenilação direta do (1H)-indol (**1a**) catalisada com nitrato de prata, buscaram-se os parâmetros adequados (tempo, temperatura, solvente, diferentes sais de prata, bem como a quantidade de catalisador) para o aprimoramento dos rendimentos desta transformação (**Tabelas 2-6**). Visando o acompanhamento da reação e obtenção rápida de resultados, os rendimentos foram obtidos utilizando cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (CG-EM) utilizando antraceno como referência (materiais e métodos gerais).¹¹⁶

De maneira a buscar o aumento dos rendimentos, observou que Alves e colaboradores propuseram a síntese de selenetos de diorganoíla utilizando ácidos

Continua Tabela 2

Entrada	Catalisador (mol%)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^c
13	AgNO ₃ (10)	DMSO	140	24	54
14	-	DMSO	100	24	0
15	AgNO ₃ (10)	DCM	25	24	9
16	AgNO ₃ (10)	DMF	100	24	20
17	AgNO ₃ (10)	NMP	100	24	25
18	AgNO ₃ (10)	Tolueno	100	24	15
19	AgNO ₃ (10)	EtOH	100	24	6

Condições reacionais: as reações foram realizadas com 0,50 mmol de (1*H*)-indol (**1**), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**2**), em 1,0 mL de solvente, e a quantidade de catalisador foi calculada com relação a **1**. ^aSistema aberto, sem tampa. ^bSistema sob atmosfera de argônio. ^cRendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando o antraceno como referência.

Quando foi utilizado um solvente aprótico com maior polaridade (DMSO), o rendimento da reação permaneceu sem modificações significativas (entrada 8). Contudo, pode-se observar através das entradas 6, 7, 8 e 9 que o incremento da quantidade de nitrato de prata no meio (2, 5, 10 e 20 mol%, respectivamente) proporcionou um aumento dos rendimentos do produto **3a**, demonstrando a necessidade crescente de íons de Ag(I) no meio para produção eficiente do 3-fenilseleno-1(*H*)-indol (**3a**). Estes resultados indicam um número de *turnover* (TON) de 3,65 na obtenção de 73% do produto com o uso de AgNO₃ (20 mol%, entrada 8) sob temperatura de 100 °C.

Observa-se que o rendimento do produto **3a** foi de apenas 6% sob temperatura de 60 °C por 24 horas empregando 10 mol% de AgNO₃ (entrada 10), o que demonstra a necessidade de temperaturas mais elevadas nesta reação. Ao diminuir o tempo de reação para 6 horas sob temperatura de 100 °C, o rendimento foi de 8% (entrada 11). Comparando com a reação desenvolvida em DMSO por 24 horas (entrada 8), o resultado da entrada 11 foi significativamente menor, demonstrando a necessidade de maiores tempos para a obtenção de melhores resultados. Adicionalmente, relatou-se o aumento no rendimento do produto **3a** para 54% quando a reação foi realizada sob temperatura de 140 °C por 24 horas (entrada 13). A partir da comparação entre a entrada 8 e 12, verifica-se a necessidade de uma razão controlada de O₂ no meio, pois quando a reação foi realizada com atmosfera inerte de argônio (entrada 12) o rendimento observado de **3a** diminuiu. Ressalta-se que a reação também foi desenvolvida na ausência de fontes de Ag(I) (entrada 14), e o produto **3a** não foi obtido sob estas condições, mostrando a necessidade da presença do metal para que a reação gere o composto desejado.

Os resultados anteriores apontam que o aumento da polaridade do solvente não forneceu um incremento significativo nos rendimentos sob temperatura de 100 °C (entradas 3 e 8), porém, sob maiores temperaturas as diferenças tornam-se mais significativas

(entradas 5 e 13). De maneira a investigar detalhadamente o efeito do meio reacional nesta transformação, utilizaram-se também o diclorometano (DCM) (entrada 15), a *N,N*-dimetilformamida (DMF) (entrada 16), a *N*-metilpirrolidona (NMP) (entrada 17) e o tolueno (entrada 18), sendo obtidos rendimentos de 9, 20, 25 e 15%, respectivamente. Destaca-se que a reação em diclorometano foi realizada em temperatura ambiente, devido a menor temperatura de ebulição deste solvente. Por outro lado, o solvente polar prótico etanol (EtOH) (entrada 19) alcançou rendimento de apenas 6% sob temperatura de 100 °C (frasco selado) por 24 horas, o que pode ser justificado pela capacidade de solventes polares próticos em solvatar ânions e cátions, no caso a Ag(I), desfavorecendo a formação do produto de interesse.

A partir dos dados obtidos da tabela 2, a próxima etapa estabelecida foi a variação da fonte de Ag(I) utilizando DMSO como solvente, e os dados estão apresentados na tabela 3. A escolha do DMSO como solvente levou em consideração o maior rendimento do produto **3a** obtido neste meio (**Tabela 2**, entrada 8), como também a reconhecida capacidade do sulfóxido de dimetila para a oxidação de possíveis selenóis ou selenolatos de metais de transição formados *in situ* em diversas reações envolvendo disselenetos de diorganoíla.^{66,119} Caso estas espécies intermediárias reduzidas estejam sendo formadas no sistema, poderão ser oxidadas novamente aos respectivos disselenetos, conseqüentemente entrando novamente no ciclo catalítico. Neste contexto, a obtenção de rendimentos mais elevados do produto **3a** em DMSO, se comparados a outros solventes polares apróticos como DMF ou NMP, pode ser uma evidência do envolvimento desta etapa no ciclo catalítico.

A análise da tabela 3 demonstrou que o emprego do Ag₂CO₃ sob temperatura de 100 °C e 24 horas de reação forneceu 21% de rendimento do produto **3a** (entrada 1), mostrando que esta fonte de Ag(I) não foi eficiente para selenilação do núcleo indólico. Utilizando-se 10 mol% de Ag₂O, o produto foi obtido com 18% de rendimento (entrada 2). Recentemente, algumas metodologias para a selenilação e sulfenilação regioselectiva do (1*H*)-indol na posição 3 foram desenvolvidas empregando somente bases como mediadores, sendo obtidos rendimentos elevados do produto com estrutura **3**.¹²⁰ Neste sentido, foi possível observar que contra-íons básicos não exerceram influência significativa sob estas condições. De maneira a avaliar a presença de oxigênio, a reação foi realizada com 10 mol% de Ag₂O em atmosfera de argônio (entrada 3), o que forneceu uma suave redução no rendimento para 10%, mostrando a necessidade de uma atmosfera oxidante para a maior eficiência da reação.

Tabela 3: Avaliações das fontes de Ag(I) para a síntese do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**) utilizando DMSO como solvente.

Entrada	Catalisador (mol%)	Rendimento (%) ^f
1	Ag ₂ CO ₃ (10)	21
2	Ag ₂ O (10)	18
3 ^a	Ag ₂ O (10)	10
4	Ag ₂ SO ₄ (10)	88 (70) ^c
5 ^a	Ag ₂ SO ₄ (10)	54
6 ^b	Ag ₂ SO ₄ (10)	67
7 ^d	Ag ₂ SO ₄ (10)	74
8 ^e	Ag ₂ SO ₄ (10)	78
9	AgCl (10)	41
10	AgBF ₄ (10)	44
11	AgOTf (10)	45

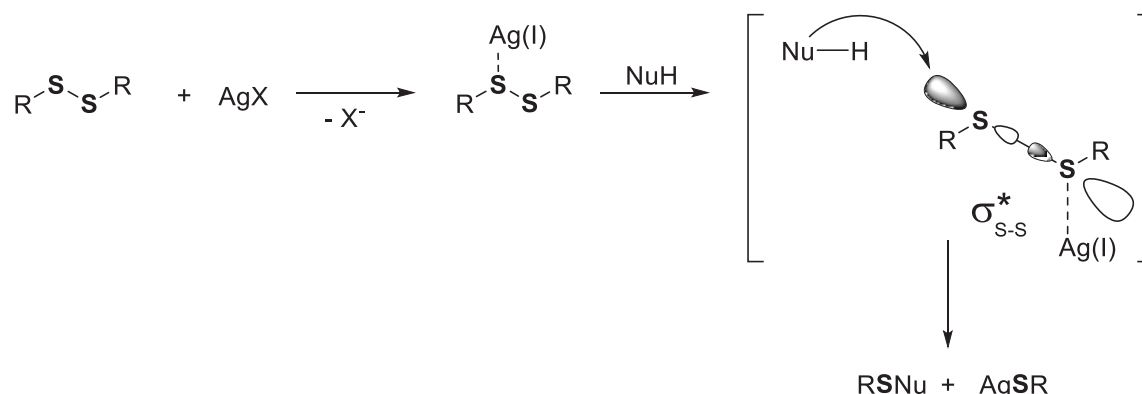
Condições reacionais: as reações foram realizadas com 0,50 mmol de (1*H*)-indol (**1**), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**2**), 1,00 mL de solvente, e a quantidade de catalisador foi calculada com relação a **1**. ^a Sistema sob atmosfera de Argônio. ^b 0,30 mmol (1,2 Eq) de disseleneto de difenila. ^c Rendimento isolado. ^d Sistema sob atmosfera de O_{2(g)}. ^e Sistema aberto, sem tampa. ^f Rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando o antraceno como referência.

A avaliação de outras fontes de Ag(I) demonstrou que o Ag₂SO₄ (10 mol%) alcançou um bom rendimento de 88% do produto **3a** sob temperatura de 100 °C durante 24 horas de reação (entrada 4). Após o isolamento do produto deste experimento através de cromatografia em coluna, obteve-se 70% do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**). Quando se realizou um experimento similar sob atmosfera de argônio (entrada 5), o rendimento foi reduzido para 54% (utilizando antraceno como referência), o que novamente sugere um papel relevante do oxigênio molecular no ciclo catalítico desta transformação (**Tabela 2**, entrada 12). Essa dependência também foi relatada nas entradas 7 (sistema sob atmosfera de O₂) e 8 (sistema aberto), pois os rendimentos foram mantidos em ordem de valores similares (74 e 78%, respectivamente), quando comparada à entrada 5 (54%).

Com vistas ao incremento na formação do produto, a utilização de 10 mol% de Ag₂SO₄ e 1,2 equivalentes do disseleneto de difenila (**2**) forneceu um rendimento de 67% (entrada 6), o que sugere um efeito desfavorável do excesso deste reagente no meio reacional. Por outro lado, foram identificados 41% de rendimento do produto **3a** empregando-se 10 mol% de AgCl (entrada 9), 44% com o AgBF₄ (entrada 10) e 45% com o AgOTf (entrada 11).

Os trabalhos de Gogoi e colaboradores,²⁵ indicam que a clivagem de dissulfetos de diorganoíla por nucleófilos mediada por sais de Ag(I) ocorrem via uma coordenação prévia do íon Ag(I) com o átomo de enxofre do dissulfeto de difenila (**Esquema 29**). Nesta

perspectiva, pode-se sugerir que a dissociação efetiva do sal de Ag(I) em DMSO é um fator determinante para o ciclo catalítico desta reação.



Esquema 29: Coordenação do átomo de Ag(I) com o S formando uma espécie eletrofílica e posterior ataque nucleofílico no orbital σ^* da ligação S-S.

Com os resultados obtidos acima, verificou-se que os rendimentos reacionais mais satisfatórios para obtenção do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**) foram alcançados empregando o Ag_2SO_4 como catalisador da reação (88%) sob temperatura de 100 °C por 24 horas, sem necessidade de atmosfera inerte de argônio ou atmosfera oxidante de oxigênio molecular. Com estas informações consolidadas, foram realizados testes para avaliar novamente o efeito de diversos solventes na reação, agora utilizando somente o sulfato de prata como catalisador. Os valores de rendimentos desta investigação estão dispostos na tabela 4.

Tabela 4: Avaliações dos solventes adequados para síntese do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**) utilizando Ag_2SO_4 .

Entrada	Solvente (mL)	Rendimento (%) ^d
1	DMSO	88
2	DMF	26
3 ^a	DMF	20
4 ^b	DMF	24
5	1,2-DCE	n.a.
6	NMP	36
7	Tolueno	n.a.
8	1,4-Dioxano	n.a.
9 ^c	Etanol	15

Condições reacionais: as reações foram realizadas com 0,50 mmol de (1*H*)-indol (**1**), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**2**), 1,00 mL de solvente, e a quantidade de catalisador foi calculada com relação a **1**. ^aSistema sob atmosfera de $\text{O}_2(\text{g})$. ^bSistema sob atmosfera inerte de argônio e 1,0 equivalente de DMSO. ^c5mmol (10 equivalentes) de DMSO. ^dRendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando o antraceno como referência.

Mediante a análise da tabela 4, observa-se que a reação forneceu o produto esperado apenas em solventes polares apróticos (DMSO, DMF e NMP – entradas 1, 2 e 6, respectivamente). Estes resultados podem sugerir que devido à menor solubilidade do sulfato de prata em solventes pouco polares, estes sistemas não estão fornecendo os íons Ag(I) no meio homogêneo para o estabelecimento do ciclo catalítico. De forma a avaliar estes efeitos, três cenários de solubilidade foram realizados utilizando 1,2-DCE (1,2-dicloroetano), tolueno e 1,4-dioxano. Nestes testes, adicionou-se 0,0155 g de Ag_2SO_4 (10 mol%, 0,05 mmol) em 1,00 mL de cada um destes solventes, sendo deixado sob agitação e aquecimento de 100 °C por 6 horas. Após filtrar a solução à quente, o filtrado foi seco sob vácuo para remoção do solvente por aproximadamente 8 horas. As massas recuperadas do sal de Ag(I) foram: 0,0072 g (47% da massa inicial) utilizando o 1,2-DCE, 0,0076 g (49% da massa inicial) para o 1,4-dioxano e 0,0103 g (67% da massa inicial) para o tolueno. Os resultados indicam que a solubilidade do sulfato de prata nestes solventes foi menor, contudo, sob temperatura elevada uma fração do catalisador ainda está solúvel, demonstrando que a reação poderia ser catalisada para formação do produto **3a**, todavia possivelmente com menores rendimentos. Nesta perspectiva, é surpreendente que não tenha sido observada a produção de qualquer traço de produto empregando estes solventes de baixa polaridade. Contudo, considerando o provável envolvimento de intermediários e estados de transição polares durante o mecanismo desta reação, como o aduto ácido-base que envolve o átomo de Se e a prata, e a suas reduzidas estabilizações em solventes pouco polares, a inibição na formação do produto **3a** pode ser justificada.

Dentre os solventes polares apróticos avaliados, o DMSO destaca-se como único fornecendo um alto rendimento do produto **3a** (entrada 1, 88%). Isto pode indicar que o sulfóxido de dimetila exerce um papel fundamental no ciclo catalítico da selenilação direta do (1*H*)-indol (**1a**). Ressalta-se novamente que este solvente possui a reconhecida capacidade para a oxidação de possíveis selenóis ou selenolatos de metais de transição formados *in situ* em diversas reações envolvendo disselenetos de diorganoíla.^{66,119} Com o objetivo de avaliar algum efeito específico do solvente nesta metodologia, a reação foi investigada em DMF ($\mu = 3,82$ D e $\varepsilon = 37,0$ D), um solvente de polaridade e constante dielétrica similares ao DMSO ($\mu = 3,96$ D e $\varepsilon = 47,0$ D),¹²¹ contudo sob atmosfera oxidante de oxigênio molecular (entrada 3). Neste experimento, relatou-se um rendimento de 20% do produto **3a**, o que pode excluir um papel direto do O_2 no ciclo catalítico e sugerir uma função indireta do oxigênio molecular. Além disso, um teste utilizando DMF como solvente e 1,0 equivalente de DMSO no sistema sob atmosfera inerte de argônio, forneceu 24% de rendimento do produto **3a** (entrada 4). Este cenário pode indicar um efeito sinérgico entre o DMSO e o O_2 contribuindo no ciclo catalítico desta transformação. Ao utilizar etanol e 5

mmol (10 equivalentes) de DMSO, o resultado obtido foi de 15%, mostrando que a utilização do solvente polar prótico não leva a rendimentos desejáveis do **3a** (entrada 9).

Tendo em conta o eficiente uso de DMSO como solvente, tornou-se adequada a avaliação do tempo e da temperatura, utilizando Ag_2SO_4 como catalisador na metodologia. Os resultados estão apresentados na tabela 5. Observa-se que ao diminuir a temperatura da reação para 60 °C (entrada 1) empregando-se 10 mol% de Ag_2SO_4 em DMSO, o rendimento tem um declínio considerável para 26%. Ainda, o aumento da temperatura para 80 °C (entrada 2) forneceu um bom resultado do produto **3a**, aproximadamente 18% abaixo da condição utilizando-se 100 °C (entrada 3). Por outro lado, quando o sistema foi submetido a uma temperatura de 120 °C, não relatou-se um aumento significativo na formação do produto (entrada 4). No entanto, ao aumentar a temperatura para 140 °C (entrada 5), o rendimento reduziu consideravelmente para 12%. Possivelmente, sob esta temperatura o 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**) pode sofrer decomposição na presença de sais de Ag(I) presentes no meio.

Tabela 5: Avaliações da temperatura e tempo reacional adequados para síntese do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**) utilizando Ag_2SO_4 e DMSO como solvente.

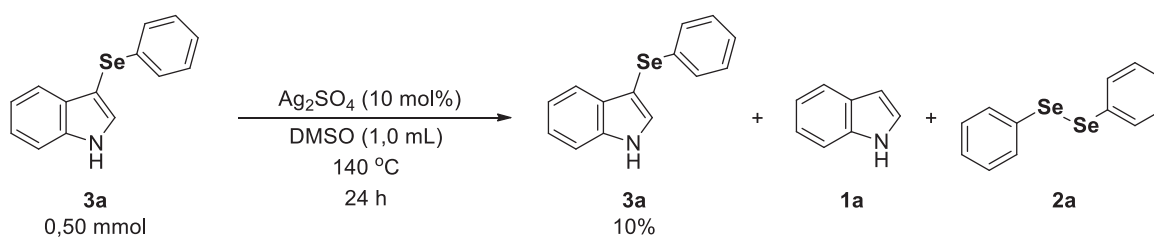
$\text{1a} + \text{2a} \xrightarrow[\text{DMSO (1,0 mL)}]{\text{Ag}_2\text{SO}_4 (10 \text{ mol}\%)} \text{3a}$
 Temperatura (°C)
 Tempo (h)

Entrada	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	60	24	26
2	80	24	70
3	100	24	88
4	120	24	88
5	140	24	12
6	100	30	86
7	100	48	68

Condições reacionais: as reações foram realizadas com 0,50 mmol de (1*H*)-indol (**1**), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**2**), 1,00 mL de solvente, e a quantidade de catalisador foi calculada com relação a **1**. ^aRendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando o antraceno como referência.

O possível processo de decomposição foi avaliado através de um experimento utilizando 0,50 mmol do produto **3a** isolado (0,1365 g) 10 mol% de Ag_2SO_4 e 1,00 mL de

DMSO, que foram deixados sob agitação e aquecimento sob temperatura de 140 °C durante 24 horas (**Esquema 30**).



Esquema 30: Análise da estabilidade do 3-fenilseleno-(1H)-indol (**3a**) sob temperatura de 140 °C em DMSO.

Ao final deste processo, o resíduo resultante apresentou somente 10% do 3-fenilseleno-(1H)-indol (**3a**) inicialmente utilizado no experimento (obtido por CG-EM, usando antraceno como referência), o que confirma o processo de decomposição do produto **3a** sob temperaturas elevadas. As análises por cromatografia em camada delgada (folhas de sílica gel 60, F 254, de espessura de 0,2 mm), como também por CG-EM, apresentam a formação de (1H)-indol (**1**) e disseleneto de difenila (**2a**) como produtos de degradação do composto **3a**. O estudo do tempo adequado para a transformação demonstrou que após 30 horas o rendimento do composto **3a** foi 86% (entrada 6), permanecendo próximo ao obtido com 24 horas (entrada 3). Em contrapartida, a reação durante 48 horas (entrada 7) forneceu a redução do rendimento para 68%, indicando que longos tempos experimentais podem levar à processos de decomposição do produto do 3-fenilseleno-(1H)-indol (**3a**).

O próximo passo foi estabelecer as quantidades catalíticas adequadas do Ag_2SO_4 para esta reação, bem como analisar os efeitos da concentração dos reagentes e catalisadores sob temperatura de 100 °C durante 24 horas de reação em DMSO, e os resultados obtidos estão descritos na tabela 6. Ao observar estes dados, percebe-se que ao diminuir a quantidade catalítica do sal de Ag(I) para 5 mol%, ou seja, 0,05 mol L⁻¹ de íons Ag(I) (entrada 1), o rendimento reduziu para 48%, o que era esperado devido ao baixo *turnover* do catalisador de Ag(I) desta reação. Na condição aprimorada (entrada 2), 10 mol % de Ag_2SO_4 , ou seja 0,10 mol L⁻¹ de íons Ag(I) no sistema, o rendimento foi de 88%. Quando foi aumentada a concentração de sulfato de prata para 0,20 mol L⁻¹, ou seja, 20 mol% (entrada 3), o resultado foi de 98% via CG-EM (82% isolado), um rendimento satisfatório quando comparado a entrada 2, e isso se deve a maior quantidade de catalisador no meio reacional e o baixo número de *turnover* (TON) da reação. A mesma concentração de Ag(I) (0,20 mol L⁻¹), porém variando o volume de solvente para 0,5 mL, o rendimento obtido foi de 92% (entrada 4). Por outro lado, ao aumentar a concentração de Ag(I) para 0,40 mol L⁻¹ (entrada 5), o rendimento do produto **3a** teve um decréscimo (70%), mostrando que altas concentrações do metal de transição auxiliam no processo de

decomposição, como observado anteriormente. Ainda, ao incrementar o volume de solvente, ou seja, aumentando a diluição dos reagentes **1a** e **2a** no sistema mas mantendo-se a concentração de íons Ag(I) similar a entrada 1 (0,05 mol L⁻¹), obteve-se um rendimento de 68% (entrada 6), o que era esperado tendo em vista a provável natureza bimolecular da reação.

Tabela 6: Avaliação da quantidade de catalisador (Ag₂SO₄) e da concentração dos reagentes na síntese do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**).

Reaction scheme: 1a + 2a $\xrightarrow[\text{DMSO (mL), 100 °C, 24 h}]{\text{Ag}_2\text{SO}_4 \text{ (mol\%)}}$ 3a

Entrada	DMSO (mL)	Ag ₂ SO ₄ (mol%)	Concentração de Ag(I) mol L ⁻¹	Rendimento (%) ^a
1	1,00	5	0,05	48
2	1,00	10	0,10	88
3	1,00	20	0,20	98(82) ^b
4	0,50	10	0,20	92
5	0,50	20	0,40	70
6	2,00	10	0,05	68

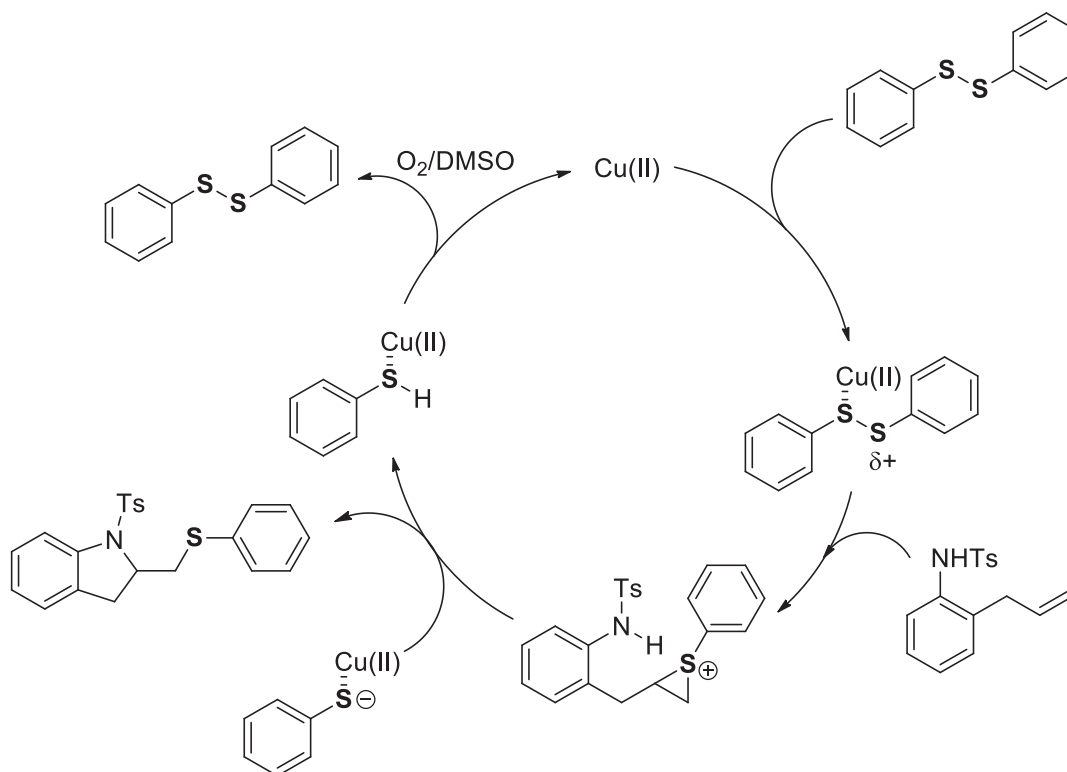
Condições reacionais: as reações foram realizadas com 0,50 mmol de (1*H*)-indol (**1a**), 0,25 mmol de disseleneto de difenila (**2a**), e a quantidade de catalisador foi calculada com relação a **1a**.^aOs rendimentos foram obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando o antraceno como referência.^bRendimento isolado.

Levando em conta os resultados obtidos, foram elaborados experimentos visando à obtenção de informações para suportar uma proposta de ciclo catalítico na calcogenilação direta do (1*H*)-indol (**1a**) utilizando o disseleneto de difenila (**2a**) e sais de Ag(I) como catalisadores. Conforme comentado anteriormente, sistemas reacionais contendo disselenetos de diorganoíla e sais de Ag(I) já foram investigados frente a formação de selenetos de diorganoíla.¹¹⁷ Nestas metodologias, os autores propuseram a formação de espécies [Ag(SePh)₂]NO₃ no meio reacional, mediante a adição oxidativa do disseleneto de diorganoíla à Ag(I) para formar um intermediário de Ag(III). Nestes estudos, foram obtidas evidências que sugerem a formação de espécies de Ag(III), como por exemplo, a observação por RMN (⁷⁷Se) de sinais com deslocamento químico de 382,56 ppm (usando como padrão o PhSeSePh; 462,93 ppm), que foram atribuídos as espécies [Ag(SePh)₂]⁺. Além disso, Alves¹¹⁷ e colaboradores analisaram alíquotas das reações por espectrometria de massas de alta resolução com ionização por eletrospray no modo

positivo, sendo relatado um pico com razão massa/carga $m/z = 420,4080$, que indicou a formação de espécies $[Ag(SePh)_2]^+$ ao longo da reação.

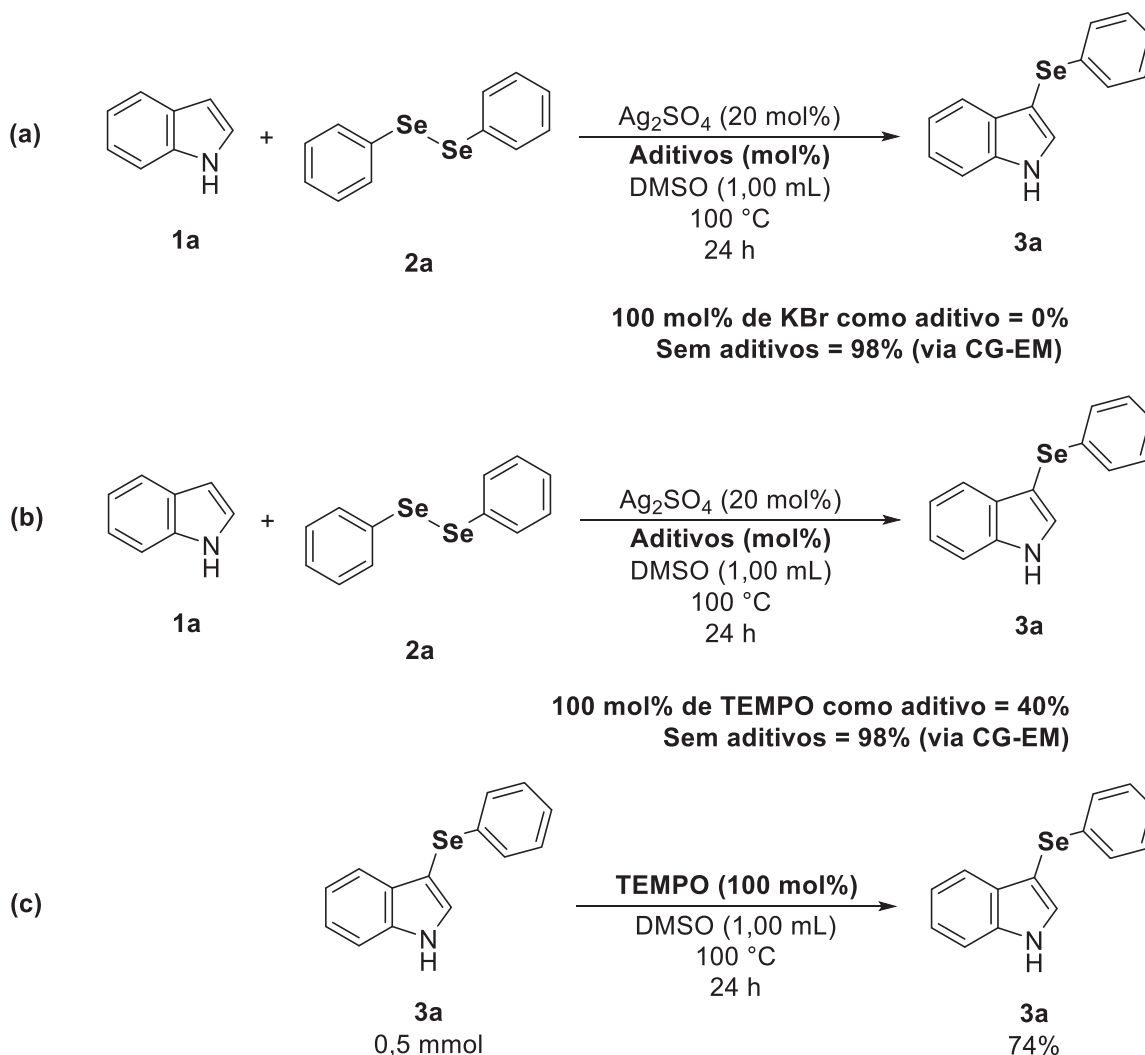
Contudo, é bem estabelecido que intermediários de prata com alto estado de oxidação não são comuns, uma vez que sais de Ag(I) são reconhecidos como oxidantes de 1 elétron.¹¹⁸ Adicionalmente, os estudos de Alves e colaboradores não fornecem informações suficientes para diferenciar o estado de oxidação no átomo de prata nos ciclos catalíticos, uma vez que adutos ácido-base de Lewis com o cátion Ag(I) também podem ser observados por espectrometria de massas de alta resolução com ionização por eletrospray no modo positivo.¹²² Por outro lado, Gogoi e colaboradores²⁵ propuseram a sulfenilação direta de 2-naftóis e indóis catalisada por AgNO₃ passando por um aduto ácido-base de Lewis entre a Ag(I) e dissulfetos de diorganoíla, ou seja, um mecanismo sem modificações no estado de oxidação do metal de transição (**Esquema 25**).

Ademais, a formação de adutos ácido-base de Lewis entre íons Cu(II) e dissulfetos de diorganoíla foi sugerida em reações de ciclização intramolecular. A pesquisa realizada por Ni e colaboradores utilizou CuBr₂ (10 mol%) para catalisar uma ciclização nucleofílica promovida por eletrófilo,¹²³ que ocorre através da coordenação inicial do átomo de enxofre ao metal de transição. Esta etapa pode permitir a polarização da ligação S-S, de maneira gerar um eletrófilo eficiente para reação com um alceno, e produção do cátion sulfônio cíclico de 3 membros, que sofre rápida adição *anti* intramolecular de um nucleófilo para abertura do intermediário (**Esquema 31**).



Esquema 31: Ciclo catalítico proposto por Ni e colaboradores para ciclização nucleofílica promovida por eletrófilo utilizando dissulfetos de diorganoíla e CuBr₂.¹²³

A partir destas informações, supõe-se que o envolvimento de adutos ácido-base de Lewis entre a Ag(I) e o disseleneto de difenila (**2a**) em DMSO pode ser avaliado a partir da adição de ânions ao sistema com capacidade para captação dos cátions Ag(I). Caso esta etapa esteja atuando no ciclo catalítico da selenilação direta do (1*H*)-indol (**1a**) utilizando o disseleneto de difenila (**2a**) e Ag₂SO₄, estes ânions podem efetuar a inibição da coordenação do átomo de selênio oriundo do disseleneto de difenila (**2**) ao ácido de Lewis, reduzindo os rendimentos reacionais do composto **3a**. De fato, quando a metodologia sob condições aprimoradas (**Tabela 6**, entrada 3) foi desenvolvida na presença de 1,0 equivalente (0,50 mmol) de brometo de potássio, não foi observada a formação do composto **3a** (**Esquema 32, a**). Apesar dos resultados experimentais indicarem um mecanismo iônico, de maneira a investigar a possibilidade de um caminho radicalar, foi realizado um experimento usando 1,0 equivalente do radical estável TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) (**Esquema 32, b**). O valor mecanístico para os testes positivos com inibidores radicalares têm base na hipótese que ele reage seletivamente somente com outras espécies radicalares formadas no meio envolvidas no mecanismo da reação investigada, não interferindo em qualquer outro processo no frasco reacional. No entanto, se este não for o caso, o resultado positivo para uma inibição radicalar pode ser enganoso.¹²⁴

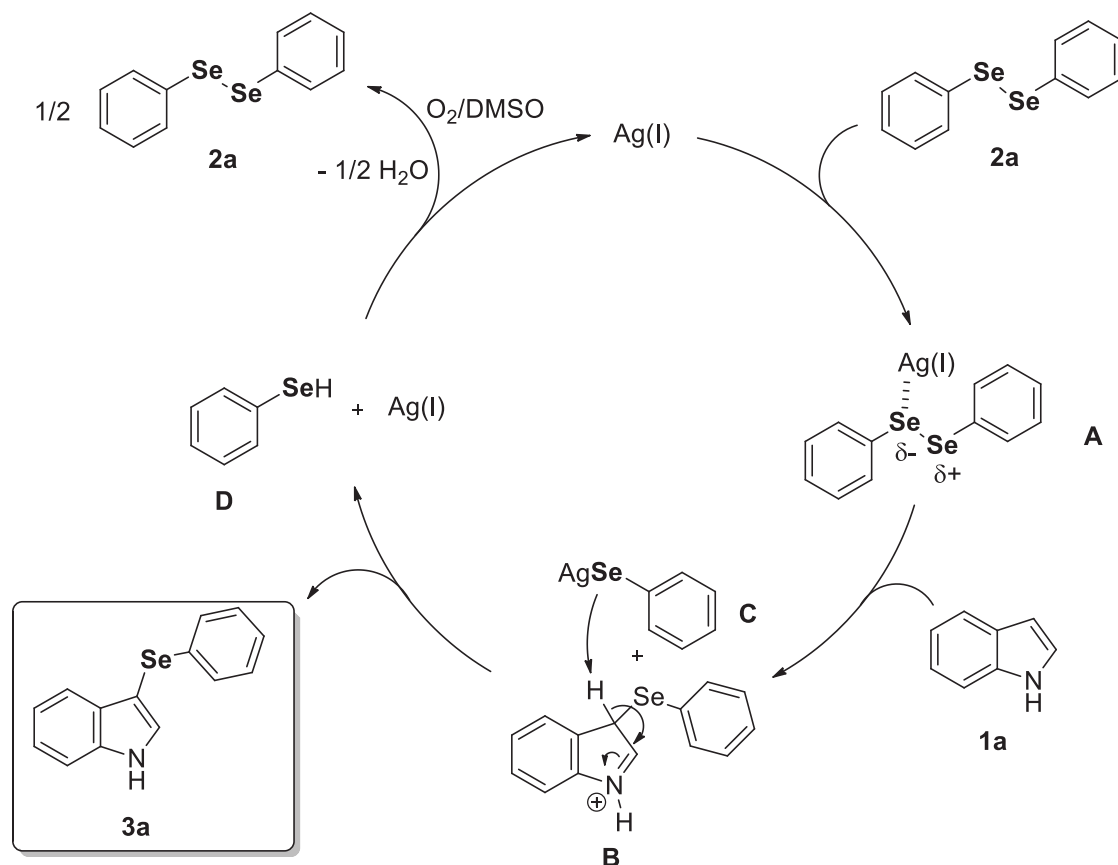


Esquema 32: Reação de selenilação do (1*H*)-indol (**1a**) com KBr (100 mol%) como aditivo (rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas utilizando antraceno como referência).

Os resultados obtidos no teste com o aditivo TEMPO (**Esquema 32, b**) podem sugerir o envolvimento de um mecanismo radicalar na metodologia, tendo em vista a redução para 40% no rendimento de **3a** na presença deste reagente. No entanto, buscando avaliar a reatividade do inibidor radicalar frente ao produto **3a**, um experimento utilizando **3a** e TEMPO (1,0 equivalente) forneceu a recuperação de somente 74% do produto reacional, o que demonstra que a redução dos rendimentos pode estar relacionada a um caminho reacional paralelo entre estes dois reagentes. Neste contexto, os resultados com o aditivo TEMPO foram inconclusivos, e outros inibidores radicalares podem ser investigados, como por exemplo, DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) ou benzoquinona (BQ).

Com base nas observações relatadas anteriormente, propõe-se um ciclo catalítico iônico para selenilação direta do (1*H*)-indol (**1a**) utilizando o disseleneto de difenila (**2a**) e Ag_2SO_4 como catalisador (**Esquema 33**). Destaca-se que esta proposta é similar a de Gogoi e colaboradores,²⁵ tendo em vista os resultados frente a inibição da formação do

produto **3a** na presença de KBr. Diante disso, sugere-se que cátion de Ag(I) ionizado em DMSO receba a coordenação dos átomos de selênio do disseleneto de difenila (**2a**), gerando uma polarização da ligação Se-Se, e com isso formando uma espécie mais eletrofílica (**A**), se comparado ao disseleneto de difenila (**2a**).^{25,123} Através de uma etapa de substituição eletrofílica aromática na posição 3 do (1*H*)-indol (**1a**), forma-se o intermediário **B** em conjunto com o selenofenolato de Ag(I) (**C**). A espécie **C** pode atuar na desprotonação do intermediário tetraédrico **B** para regeneração da aromaticidade do núcleo indólico, produzindo o 3-fenilselênio-(1*H*)-indol (**3a**). Por fim, o selenofenol (**D**) pode ser regenerado ao disseleneto de difenila (**2**) por meio de uma oxidação envolvendo o O₂/DMSO.^{66,119} Nesta etapa final, a Ag(I) pode ser regenerada, entrando novamente no ciclo catalítico (**Esquema 33**).



Esquema 33: Proposta de ciclo catalítico para a selenilação do (1*H*)-indol (**1a**), utilizando Ag₂SO₄ (20 mol%) como catalisador, em DMSO a 100 °C durante 24 horas.

Após a obtenção da condição otimizada de selenilação do núcleo indólico utilizando o íon Ag(I) como catalisador, avaliou-se o escopo da reação, ou seja, os efeitos estereoeletrônicos dos substituintes presentes nos disselenetos de diarila (**2**) e nos derivados indólicos (**1**). Destaca-se que estes estudos podem fornecer informações relevantes sobre o mecanismo da reação, como também sobre a abrangência estrutural da metodologia. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 7. Na primeira reação

utilizando o disseleneto de bis(4-clorofenila) (**2b**), foi obtido o rendimento de 62% do produto **3b** (tabela 7, entrada 1), observando-se uma redução se comparado ao uso do disseleneto de diarila sem substituintes (82% isolado para **2a**, tabela 6, entrada 3).

Neste contexto, verifica-se que a presença de átomos exercendo efeito indutivo retiradores de elétrons do anel aromático reduzem suavemente os rendimentos. Este efeito fica evidente quando o disseleneto de bis(3-(trifluorometil)fenila) (**2c**) foi empregado, uma vez que o grupo $-CF_3$ atua como um retirador de elétrons por efeito indutivo (eletronegatividade),¹²⁵ obtendo-se o rendimento de 47% do produto **3c** (entrada 2). Considerando que possivelmente os átomos de selênio do dicalcogeneto de diorganoíla coordenam-se ao íon $Ag(I)$ nas etapas iniciais da reação,²⁵ esta redução dos rendimentos era esperada, tendo em vista a diminuição da densidade eletrônica sob os calcogênios destes reagentes quando grupos retiradores de elétrons estão ligados ao anel aromático.

Efeitos eletrônicos de grupos doadores de elétrons por fraco efeito indutivo e por hiperconjugação positiva também foram avaliados (entradas 3-5). Quando o disseleneto de diorganoíla **2d** foi utilizado nas condições aprimoradas da reação, a reação não foi influenciada de maneira positiva no rendimento do produto **3d** (64%) (entrada 3), sendo observado uma redução na formação do produto esperado (82% isolado para **2a**, tabela 6, entrada 3). Além disso, quando o disseleneto de diarila possui um grande efeito estérico na posição *orto* ao selênio (**2e**), uma redução na formação do produto **3e** foi observada (entrada 4). Ressalta-se novamente que a coordenação inicial entre um dos átomos de selênio do disseleneto de diarila e os íons $Ag(I)$ em etapas iniciais da reação pode ser inibida por efeitos estéricos significativos, possivelmente resultando na redução dos rendimentos reacionais.

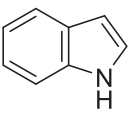
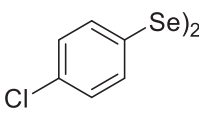
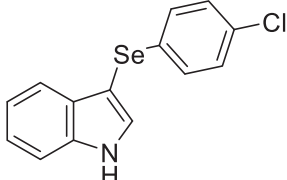
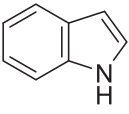
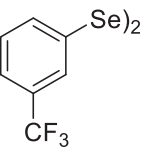
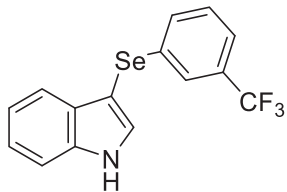
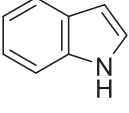
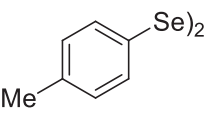
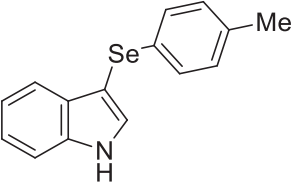
Por outro lado, a presença de grupos metoxila ($-OMe$) na posição 4 do disseleneto de diarila (**2f**), que são fortes doadores de elétrons por efeito mesomérico, levou a um rendimento de apenas 28% do produto **3f** (entrada 5). Apesar deste resultado não ser esperado considerando as tendências observadas anteriormente, verificando-se em maior detalhe, a presença de grupos doadores de elétrons ligados na posição 4 ao fragmento areno pode fornecer uma maior densidade eletrônica no orbital σ^* da ligação Se-Se, o que pode dificultar o ataque de qualquer nucleófilo neste orbital.

Já ao avaliar os efeitos dos substituintes ligados ao átomo de nitrogênio dos derivados indólicos, ao utilizar o 1-metilindol (**1b**), o rendimento obtido foi de 79% do produto **3g** (entrada 6). Outro exemplo de indol N-substituído, o 1-benzilindol (**1c**), apresentou um rendimento de 92% do produto **3h** (entrada 7). Grupos alquila são reconhecidos como doadores de densidade eletrônica através do efeito de hiperconjugação, levando a um ligeiro aumento de densidade eletrônica no átomo de nitrogênio do núcleo indólico e por consequência da deslocalização eletrônica, levando um

acréscimo da densidade eletrônica na posição 3, o que aumentar a taxa de uma reação química envolvendo um mecanismo de substituição eletrofílica aromática.

Avaliando-se o efeito do grupo metila (-CH₃) na posição 2 do núcleo indólico, o rendimento obtido foi de 21% do produto **3i** (entrada 8). Esta informação sugere que o efeito estérico exercido pelo grupo metila na posição 2 do 2-metil-(1*H*)-indol (**1d**) possui maior relevância do que a doação de elétrons por fraco efeito indutivo e hiperconjugação. De fato, a menor reatividade de **1d** em substituições eletrofílicas aromáticas foi observada se comparada ao (1*H*)-indol (**1a**).¹²⁶ Ao utilizar o núcleo indólico com o substituinte metila na posição 3 (escatol, **1e**) obteve-se o rendimento de 68% do produto **3j**.¹²⁷

Tabela 7. Avaliação dos efeitos estereoeletrônicos dos substituintes no derivado indólico (**1**) e disseleneto de diarila (**2**).

Entrada	R ¹ / R ²	R ³	(%) ^a	Produto
1			62	
	(1a)	(2b)		(3b)
2			47	
	(1a)	(2c)		(3c)
3			64	
	(1a)	(2d)		(3d)

Entrada	R ¹ / R ²	R ³	(%) ^a	Produto
4			20	
	(1a)	(2e)		(3e)
5			28	
	(1a)	(2f)		(3f)
6			79	
	(1b)	(2a)		(3g)
7			92	
	(1c)	(2a)		(3h)
8			21	
	(1d)	(2a)		(3i)
9			68	
	(1e)	(2a)		(3j)

Condições reacionais: as reações foram realizadas com 0,50 mmol do derivado indólico (1), 0,25 mmol de disseleneto de diarila (2), e a quantidade de catalisador foi calculada com relação a 1.^oRendimento isolado.

4.2 Cálculos teóricos do mecanismo de reação de selenilação do (1*H*)-indol

A teoria do funcional da densidade (do inglês DFT – *Density Functional Theory*) é uma abordagem mecânico-quântica muito utilizada para estudar a estrutura eletrônica de sistemas com muitos átomos, e tem como entidade básica a propriedade da densidade eletrônica $\rho(r)$, que descreve a distribuição de elétrons em uma molécula e suas correlações com a energia.¹²⁸ Através dos teoremas de Hohenberg e Kohn (1964), tal propriedade dispõe de todas as informações necessárias para a determinação do estado de um sistema, que antes só podiam ser obtidas via função de onda de Schrödinger (1926). Sabe-se que poucos sistemas físicos possuem solução analítica e numérica ao utilizar da equação de Schrödinger para determinar o estado de sistemas com muitos elétrons, portanto, ao utilizar os teoremas de Hohenberg e Kohn, as soluções passam a ser plausíveis e computacionalmente viáveis.^{128,129}

Desta forma, visando corroborar o ciclo catalítico envolvendo uma SEAr proposto para selenilação direta regioseletiva C3 nos derivados indólicos tendo a Ag(I) como catalisador, foram utilizado métodos computacionais embasados na teoria do funcional da densidade. O funcional M06-2X¹⁰⁹ combinado com o conjunto de bases LANL2DZ para átomos de Ag e 6-311++G(d,p) para demais átomos foram empregados nos cálculos, considerando a temperatura de 100 °C e solvatação representada implicitamente com o modelo SMD (*Solvation Model Density*).¹¹⁰ Os estados de transição localizados são caracterizados pela presença de uma única frequência negativa, com modo de vibração imaginário condizente com a reação proposta. Uma vez encontrado o estado de transição (ET), cálculos da coordenada intrínseca da reação¹³⁰(do inglês, IRC) foram realizados para confirmar os mínimos conectados. Todos os cálculos foram desenvolvidos em colaboração com o Prof. Dr. Renan Borsoi Campos, utilizando o *software* Gaussian09¹⁰⁷ no *cluster* do Centro de Computação Científica e Tecnológica da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), campus Curitiba.

Inicialmente, as estruturas dos reagentes (1*H*)-indol (**1a**) e o disseleneto de difenila (**2a**) já coordenado ao átomo de Ag(I) foram otimizados e confirmados como mínimos de energia (estruturas **1** e **2**, respectivamente, **Figura 16**). O estado de transição da primeira etapa da reação (estrutura **ET1**) refere-se à estrutura obtida do ataque nucleofílico do (1*H*)-indol (**1a**), via orbital π da ligação C=C do fragmento pirrólico no (1*H*)-indol (**1a**), ao orbital σ^* da ligação Se-Se, sendo este o único modo de vibração imaginário. A barreira de ativação referente à essa etapa foi de 27,0 kcal mol⁻¹. Após a quebra da ligação Se-Se, forma-se um intermediário tetraédrico (estrutura **3**) e o selenolato de prata (estrutura **4**) com ΔG_{rel} somando 23,4 kcal mol⁻¹ (estruturas **3+4**). Esta, porém, não corresponde à etapa determinante de velocidade da reação.

As estruturas **3** e **4** obtidas são reorientadas espacialmente para facilitar a desprotonação do intermediário tetraédrico (**3**) pelo selenolato de prata (**4**), espécie mais básica presente no meio, levando a formação de um mínimo de 18,8 kcal mol⁻¹. Além disso, a partir da reorientação das estruturas **3** e **4**, foi possível localizar o estado de transição (ET2) referente à segunda etapa, que corresponde à etapa determinante da taxa de reação, com uma barreira energética de 30,7 kcal mol⁻¹. Os cálculos sugerem que a força da base que age na desprotonação do intermediário tetraédrico **3** é um fator relevante para favorecer o processo de formação do produto **3a**, entretanto as bases provenientes do catalisador não participam da desprotonação de forma tão eficiente, pois cálculos envolvendo o ânion sulfato também foram propostos, e foi observada menor afinidade protônica ao comparar com o selenolato de prata (**4**).

Portanto, cálculos teóricos indicam que o mecanismo ocorre em duas etapas, sendo a segunda etapa a determinante da taxa de reação, em um processo global endergônico. Os cálculos também foram realizados para investigar o mecanismo da reação não catalisada. Resultados preliminares mostram que não é possível obter o intermediário tetraédrico como um mínimo de energia sem a presença do catalisador de Ag(I), sugerindo que o ataque nucleofílico e desprotonação ocorrem via um mecanismo concertado. Destaca-se que os dados detalhados preliminares da reação não catalisada com Ag(I) não foram descritos nesta dissertação.

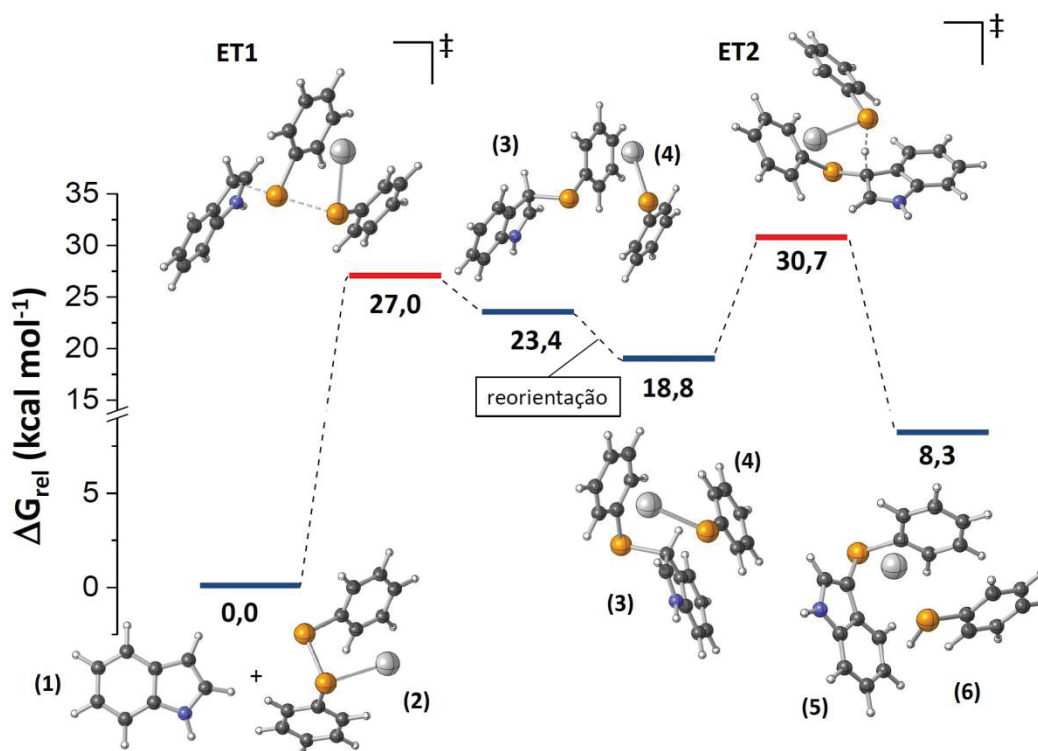


Figura 16. Diagrama de energia livre relativa de reação (kcal mol⁻¹) da reação do (1H)-indol (**1a**) com disseleneto de fenila (**2a**) obtido com funcional M06-2X combinado com conjunto de base LANL2DZ e 6-311++G(d,p)) para demais átomos.

Já os cálculos de IRC (coordenadas intrínsecas da reação), mostraram que os mínimos ligados ao estado de transição 1 (estrutura **ET1**, **Figura 17**) encontrados são os reagentes (estruturas **1** e **2**, sentido reverso, **Figura 16**) e um intermediário tetraédrico (estrutura **4**, sentido direto, **Figura 16**). O perfil obtido pelo cálculo da IRC mostra que a primeira etapa tem alto sincronismo com relação à energia eletrônica ao longo da coordenada de reação (sem a presença de ombros e com comportamento similar no sentido reverso e direto), como mostrado na figura 17. Em contrapartida, a quebra da ligação Se-Se e a formação da ligação C-Se ocorre de forma assíncrona. Enquanto a ligação C-Se se apresenta 90% formada no estado de transição **ET1**, apenas 44% da ligação Se-Se está rompida nesse mesmo ponto da coordenada. Cálculos IRC também foram realizados para o estado de transição **ET2**, confirmando que a segunda etapa leva a formação de selenol (estrutura **6**) e 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (estrutura **5**, **Figura 16**)

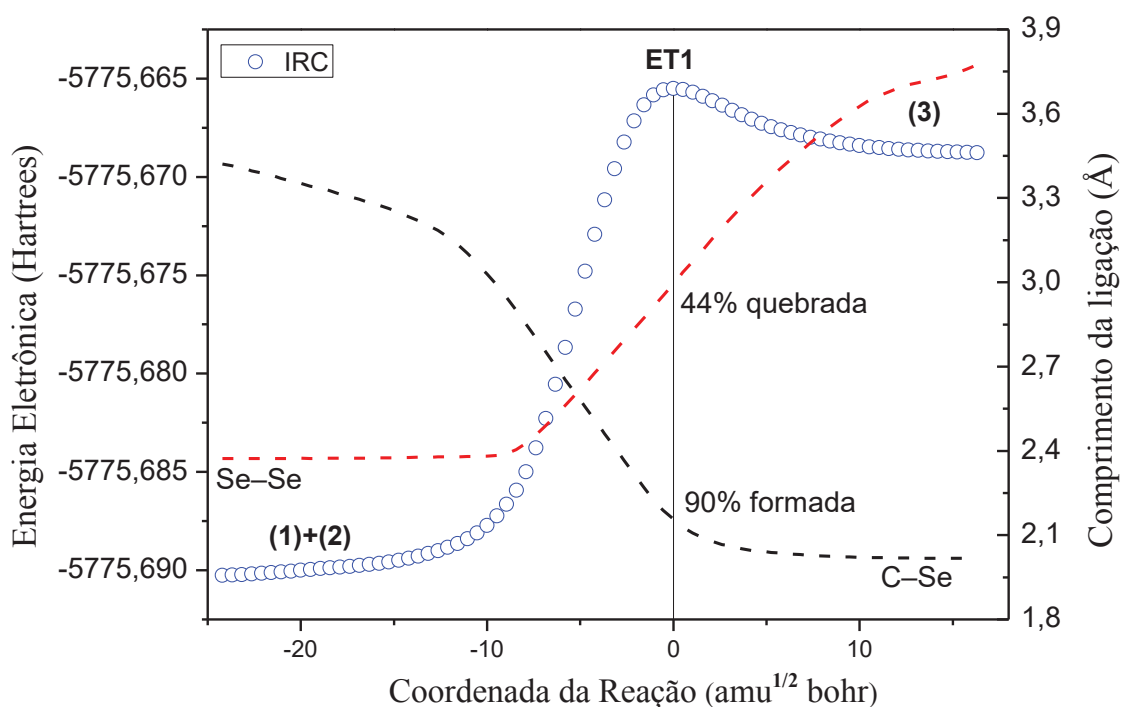


Figura 17. Perfil da IRC referente ao ET1 obtido com funcional M06-2X combinado com conjunto de base LANL2DZ e 6-311++G(d,p) para demais átomos. Energias ao longo da coordenada de reação estão apresentadas em círculos azuis. A linha tracejada vermelha corresponde ao rompimento da ligação Se-Se e a linha tracejada preta representa a formação da ligação C-Se.

4.3 Selenilação Direta Regiosseletiva C3 de Imidazo[1,2-a]piridinas Utilizando Ag(I) como Catalisador

Compostos heterocíclicos nitrogenados são reconhecidos devido à atividade biológica que seus derivados sintéticos podem apresentar e também por estarem presentes em diversas moléculas vitais aos seres vivos. Um exemplo desses compostos são as imidazo[1,2-a]piridinas, alvos de estudos como agente antibacteriano,¹³¹ importante alternativa no combate à doenças causadas por microorganismos, devido a crescente resistência aos antibióticos comercializados atualmente. Este heterociclo nitrogenado também apresenta atividade anti-inflamatória,¹³² antifúngica¹³³ e pode atuar ainda como inibidor da proteína cinase conhecida como IRAK-4¹³⁴ (cinase 4 associada ao receptor interleucina 1), responsável pela produção de mediadores inflamatórios e ainda propriedades antiepiléptica.¹³⁵ Devido este amplo espectro de aplicabilidade, este composto está presente em alguns medicamentos como o Zolpidem,¹³⁶ para tratamento de insônia, Saripidem,¹³⁷ que atua como ansiolítico e o Miroprofen, utilizado como analgésico.¹³⁷

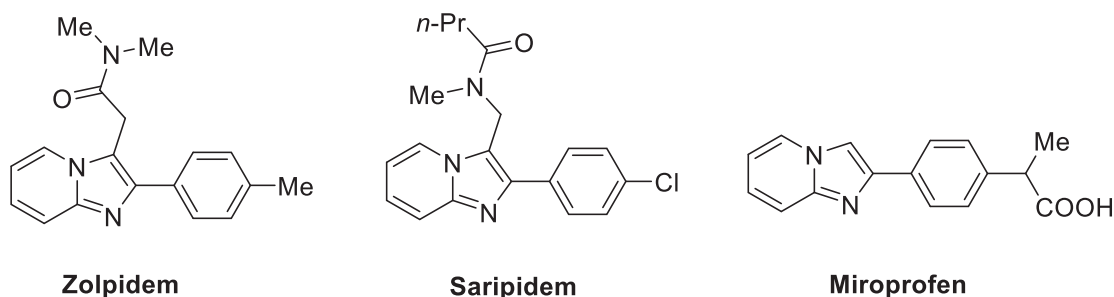
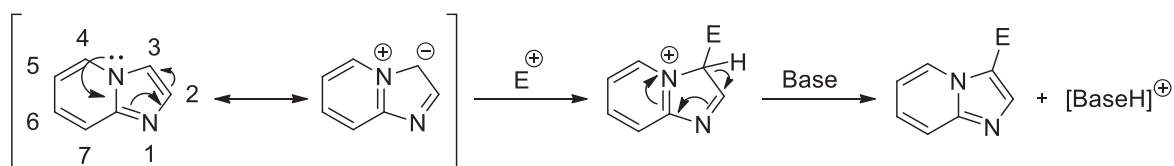


Figura 18: Medicamentos comercializados contendo o núcleo imidazo[1,2-a]piridina.

Assim como os núcleos indólicos, as imidazo[1,2-a]piridinas também agem como nucleófilos em substituições eletrofilicas aromáticas, sendo o carbono 3 a posição mais rica eletronicamente, e, portanto, mais reativa frente a espécies eletrofilicas (**Esquema 34**).¹³⁷



E = Ac₂O/ Ácido de Lewis; CH₂O/R₂NH; DMF/POCl₃; N-Clorosuccinimida, etc

Esquema 34: Reatividade das imidazo[1,2-a]piridinas frente a eletrófilos.

5 CONCLUSÕES PARCIAIS E PERSPECTIVAS

Os sais de Ag(I) demonstram-se eficientes como catalisadores em diversas transformações orgânicas, e ampliando o escopo das suas aplicações, observou-se que este metal de transição foi eficiente catalisador na obtenção do produto do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**) utilizando o (1*H*)-indol (**1a**) e o disseleneto de difenila (**2a**). As análises realizadas por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas sugerem a obtenção do produto **3a**, estando em acordo com os dados da literatura. Já as análises por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , confirmaram a formação do produto de interesse. Utilizando das condições de Gogoi e colaboradores,²⁵ um rendimento de apenas 21% (via CG-EM utilizando antraceno como referência) foi obtido, sendo necessária a avaliação de diferentes parâmetros para a obtenção de rendimentos satisfatórios. As condições aprimoradas da reação empregaram 20 mol% de Ag_2SO_4 , 100 °C, 24 h, sendo obtido um rendimento de 98% (82% isolado) do produto **3a**. Observou-se que o sulfóxido de dimetila e o oxigênio molecular atmosférico possuem um papel fundamental nesta transformação, possivelmente relacionado a oxidação dos arilselenóis formados no meio para disselenetos de de diarila, que podem novamente entrar no ciclo catalítico.

Adicionalmente, avaliou-se o efeito do tempo reacional nos rendimentos do produto **3a**. Foi relatado que tempos maiores que 24h e temperaturas superiores a 100 °C promovem a decomposição do 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**) e formação do (1*H*)-indol (**1a**) e disseleneto de difenila (**2a**) no sistema. Observou-se também que concentrações de 0,40 mol L⁻¹ de íons Ag(I) no sistema resultaram em um decréscimo (70%) no rendimento de **3a**, mostrando que altas concentrações deste catalisador no meio são desvantajoso para a obtenção do produto esperado.

Buscando a elucidação do mecanismo desta reação, alguns experimentos controlados utilizando aditivos foram realizados. O uso de sais de KBr (100 mol%) demonstrou inibir a formação do produto **3a**, e isso pode estar relacionado com a capacidade de captação dos cátions Ag(I) do meio reacional, impedindo a coordenação do átomo de selênio no disseleneto de difenila (**2a**) ao metal de transição. Os experimentos utilizando TEMPO (1,0 equivalente) como aditivo foi utilizado para avaliar a possibilidade de que o mecanismo da reação siga por uma via radicalar. Utilizando TEMPO (1,0 equivalente) nas condições aprimoradas (20 mol% de Ag_2SO_4 , 100 °C, 24 h e DMSO como solvente) o rendimento obtido foi de 40% do produto **3a**, no entanto, os testes foram inconclusivos uma vez que a inércia de **3a** frente ao TEMPO não está bem estabelecida. Esta conclusão foi obtida através do teste utilizando 0,5 mmol de **3a** e 0,5 mmol de TEMPO nas condições reacionais de 100 °C e 24 h, sendo recuperado 74% do produto **3a**.

Neste cenário, um ciclo catalítico foi proposto para a selenilação direta regioselectiva na posição 3 de derivados indólicos utilizando Ag_2SO_4 como catalisador.

Neste ciclo catalítico, sugere-se a coordenação dos átomos de selênio no disseleneto de diarila (**2**) ao íon Ag(I) gerando uma espécie eletrofílica de selênio para posterior ataque nucleofílico do derivado indólico (**1**), levando a formação dos produtos com estrutura geral **3**. Neste contexto, o organoselenol formado no meio pode ser oxidado para regenerar o disseleneto de diorganofila através da presença do DMSO/O₂.

Foram avaliados efeitos estereoeletrônicos dos substituintes nos reagentes com estrutura geral **1** e **2**, obtendo-se altos rendimentos dos produtos esperados quando foram utilizados indóis N-substituídos. Isto sugere que o aumento da densidade eletrônica no átomo de nitrogênio devido ao efeito de hiperconjugação dos grupos alquílicos, e por consequência o aumento da densidade eletrônica na posição 3 do derivado indólico, podem fornecer melhores rendimentos dos produtos com estrutura geral **3**. Por outro lado, verificou-se a redução nos rendimentos reacionais na presença de grupos doadores de elétrons no disseleneto de diarila, e possivelmente a doação de densidade eletrônica ao orbital σ^* Se-Se pode fornecer uma maior barreira energética para a primeira etapa da reação. Adicionalmente, grupos retiradores de elétrons no disseleneto de diarila fornecem uma suave redução nos rendimentos reacionais. Ademais, a reação demonstrou-se sensível a efeitos estéricos.

De forma a corroborar o mecanismo proposto, foi realizado um estudo teórico utilizando a teoria do funcional da densidade (DFT), o qual mostrou que o mecanismo está dividido em duas etapas, com a presença de dois estados de transição (**ET1** e **ET2**), sendo a etapa de desprotonação do intermediário tetraédrico (**3**) pelo fenilselenolato de Ag(I) (**4**) a etapa determinante da taxa da reação. Ressalta-se que experimentos cinéticos são necessários para confirmar a etapa determinante da taxa da reação. O processo global de selenilação do núcleo indólico foi considerado endergônico, ou seja, o processo não é espontâneo, sendo necessário o fornecimento de energia para a transformação. Através do cálculo IRC (coordenada intrínseca da reação), foi possível observar que a primeira etapa da reação apresenta um alto sincronismo com relação a energia eletrônica ao longo de sua coordenada. Entretanto, a quebra da ligação Se-Se do reagente **2a** e a formação da nova ligação C-Se do produto **3a** apresenta-se de forma assíncrona.

A expansão da metodologia de selenilação direta de indóis para a 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**4a**) utilizando Ag₂SO₄ 20 mol%, sulfóxido de dimetila, 100 °C e 24 horas obteve-se 30% de rendimento isolado e através deste resultado preliminar sugere-se que a metodologia é viável para a obtenção de 2-fenil-3-fenilselenoimidazo[1,2-*a*]piridinas.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Materiais e Métodos Gerais

Os experimentos desta pesquisa foram realizados do Laboratório de Polímeros e Catálise Molecular (LAPOCA), do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR), sob orientação do Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon.

Os solventes utilizados nas reações foram purificados, secos e degaseados de acordo com a literatura.¹⁴⁰ Já os solventes utilizados nos processos de extração foram previamente destilados. Os materiais de partida que não foram sintetizados, foram obtidos de fontes comerciais (Sigma Aldrich Chemical Co.) e utilizados sem purificação prévia. Nas reações sob atmosfera inerte foi utilizado gás Argônio, através de um sistema de seringa e balão.

As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica de camada delgada (CCD) com folhas de sílica gel 60 F 254 de espessura de 0,2mm da marca Riedel-de Haen com indicador UV, sendo que a revelação foi realizada em uma câmara com luz ultravioleta. Já as cromatografias em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh) sob média pressão.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C foram obtidas em um espectrômetro Bruker AVANCE 400 do Departamento de Bioquímica – UFPR, operando em 400 MHz para no núcleo de hidrogênio, 100 MHz para o núcleo de carbono. Os deslocamentos (δ) nos espectros de RMN de ^1H foram expressos em relação ao tetrametilsilano ($\delta\text{TMS} = 0,00$) e os deslocamentos (δ) nos espectros de RMN de ^{13}C foram expressos em relação ao tetrametilsilano ($\delta\text{TMS} = 0,0$) ou ao clorofórmio ($\delta\text{CDCl}_3 = 77,2$). Dados de RMN de ^1H foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm (δ), multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete) e constante de acoplamento (Hz). Dados de RMN de ^{13}C foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm (δ).

A pureza e caracterização espectrométrica dos materiais de partida, bem como dos produtos obtidos foram avaliados através um cromatógrafo Shimadzu GC-2010 Plus com detecção por espectrometria de massas modelo QP2010 SE, e a coluna cromatográfica utilizada é da marca Agilent modelo VF-5MS (30 m x 0,32 mm; 015 μm). O volume de injeção foi de 1,0 μL com razão de divisão de amostra de 1:100, tendo hélio como gás de arraste na vazão de 83,8 mL min^{-1} . A temperatura do injetor foi ajustada em 250 $^\circ\text{C}$ e a coluna foi inicialmente aquecida a 50 $^\circ\text{C}$, onde permaneceu por 1 min, seguido de aquecimento a 10 $^\circ\text{C min}^{-1}$ até 270 $^\circ\text{C}$ e finalizando com uma etapa isotérmica pelos 20min finais. A fonte de íons do detector foi ajustada em 200 $^\circ\text{C}$ e a interface cromatógrafo/detector estava a 260 $^\circ\text{C}$. O monitoramento dos íons iniciou com razão m/z

mínima e máxima de 35 e 500 Daltons (Da) e a ionização foi realizada por impacto de elétrons (70 eV).

6.2 Quantificação do produto 3a por CG-EM utilizando antraceno como referência¹¹⁶

Para o cálculo de rendimentos do produto 3-fenilseleno-1*H*-indol (**3a**) foi realizada uma curva de calibração utilizando o composto antraceno (C₁₄H₁₀) como referência.

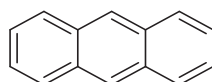


Figura 20: Composto utilizado como referência na quantificação do produto 3a – antraceno.

6.2.1 Preparo da amostra para cálculo de rendimento¹¹⁶

Após o término da reação, a obtenção do produto é confirmada pela cromatografia de camada delgada. Confirmando sua obtenção, é adicionado ao schlenk de reação, 50 mL de acetato de etila e 0,50 mmol (0,0891 g) de antraceno sob agitação até sua total solubilização. Posteriormente é adicionada 40 mL de água destilada. Após isso, é retirada uma alíquota de 400 µL da fase orgânica, transferida para uma pipeta de Pasteur previamente preparada com celite para filtração e então transferida a um vial com seu volume preenchido com acetato de etila (2,0 mL). A amostra então é levada ao cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massa para obter o rendimento do produto **3**.

Utilizou-se o antraceno como referência uma vez que é um reagente de baixo custo, com tempo de retenção distinto, dentro da faixa de análise do método utilizado no cromatógrafo. Neste sentido, primeiramente o fator de resposta (F_R) entre o composto e o produto 3-fenilseleno-(1*H*)-indol (**3a**) deve ser determinado. O valor do F_R obtido foi de 1,66210 e assim foi possível o cálculo dos rendimentos através da equação abaixo.

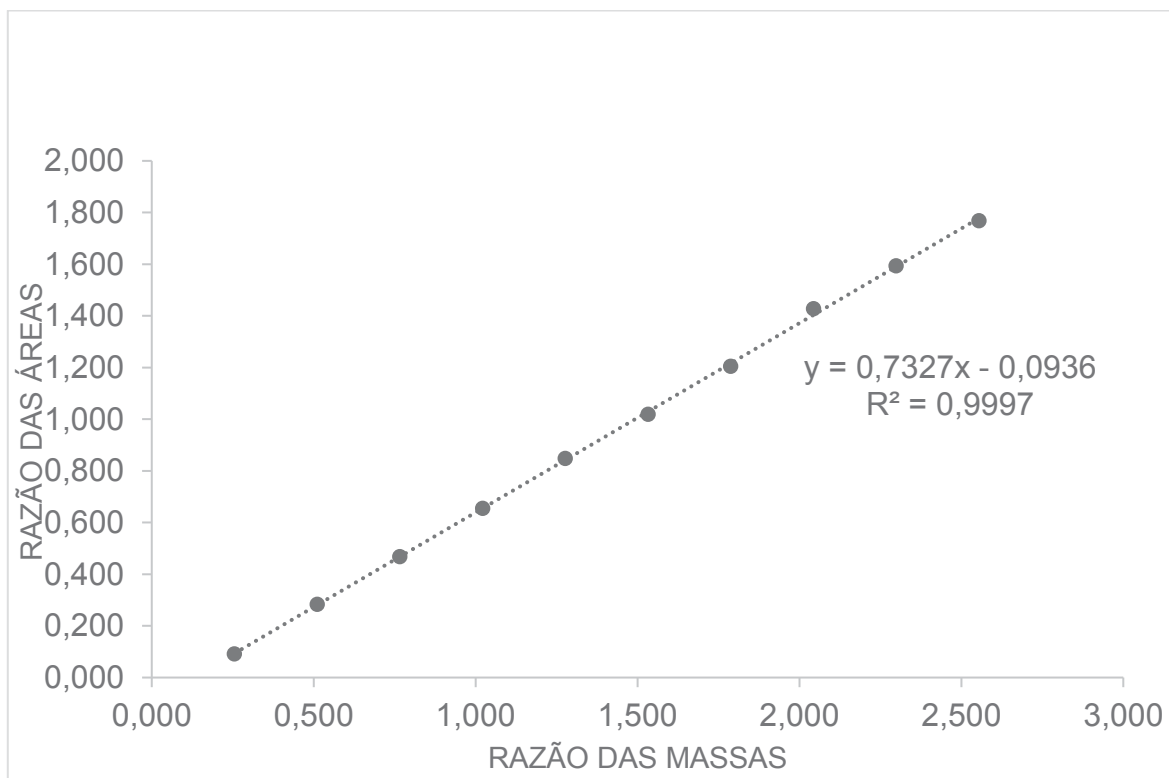


Figura 21: Curva para obtenção do fator de resposta entre o produto **3a** e antraceno como referência.

$$m_i = \frac{F_R \cdot m_p \cdot A_i}{A_p}$$

No qual:

m_i = massa do produto (g)

F_R = Fator de resposta do método

m_p = massa do composto de referência - antraceno (g)

A_i = Área do produto

A_p = Área do composto de referência

O produto 3-fenilseleno-1*H*-indol (**3**) tem massa molar de 273,0 g.mol⁻¹.

Portanto:

$$0,1365 \text{ g} \text{ ----- } 100\%$$

$$m_i \text{ ----- } x$$

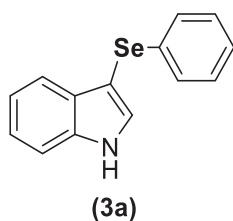
Onde: x é o rendimento do produto obtido e 0,1365g é a quantidade em gramas de 0,5 mmol do produto **3a**.

6.3 Síntese do disseleneto de difenila

Para a síntese do material de partida disseleneto de difenila (**2**) foi utilizado um balão de 3 bocas (50 mL) acoplado a um condensador, sob atmosfera de argônio. Adicionou-se 0,250 mol (6 g) de Mg^0 previamente ativado na estufa durante 15 horas. Após isso, alguns cristais de I_2 (s) foram adicionados ao balão, que foi flambado durante 5 minutos. Posteriormente, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente, e então foi adicionado 50 mL de THF anidro. Após isso, foi preparada uma solução contendo 26,2 mL de bromobenzeno (0,250 mol) em 20 mL de THF anidro em um funil de adição flambado e sob atmosfera inerte. Esta solução foi adicionada gota a gota ao balão contendo magnésio metálico. O sistema permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas, ou seja, até observar-se o consumo do Mg^0 . Após 4 horas, adicionou-se 0,250 mol (19,75 g) de Se^0 , previamente ativado sob vácuo a 100 °C durante 24 horas, em pequenas porções. Após a adição do Se^0 , o sistema reacional apresentou coloração alaranjada e permaneceu sob agitação e refluxo durante 2 horas. A finalização da reação foi realizada adicionando solução saturada de NH_4Cl lentamente, com o balão sob banho de gelo. Posteriormente, o sistema permaneceu aberto e sob agitação durante 15h. O bruto reacional foi extraído utilizando diclorometano (3 x 50 mL), utilizando lavagens com água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, e concentrada em evaporador rotativo. O produto foi obtido após recristalização em hexano (70%).

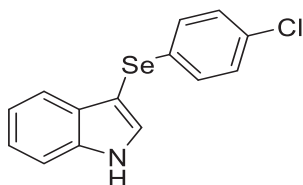
6.4 Procedimento geral de selenilação de indóis e 2-fenil-3-fenilselenoimidazo[1,2-a]piridina

Em um tubo schlenk de 50 mL previamente flambado, foram adicionados o indol (**1a-1e**); (**4a**) (1 equivalente, 0,5 mmol) e o disseleneto de diarila (**2a-2f**) (0,5 equivalente, 0,25 mmol), o solvente DMSO (1,00 mL) e o sal de Ag(I), no caso o sal Ag_2SO_4 (20 mol%, 0,031 g). A mistura reacional foi submetida a agitação magnética durante o tempo de 24 horas e temperatura de 100°C.



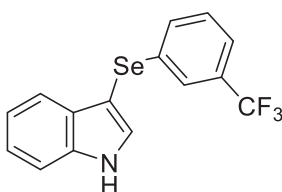
3-fenilseleno-(1H)-indol (3a):⁶⁶ Rendimento: 0,112 g (82%), rendimento isolado; sólido branco p.f. 134 – 137 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8.29 (sl, 1H); 7.63 (d, J

= 7,9 Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,26 - 7,21 (m, 3H); 7,17 - 7,07 (m, 4H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 136,4; 133,8; 131,2; 130,0; 128,9; 128,7; 125,6; 122,9; 120,8; 120,4; 111,3; 98,2. IE: m/z (Intensidade Relativa) 273 (21,0); 193 (100,0); 116 (14,0); 77 (42,2).



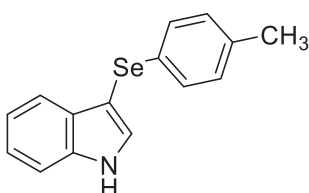
(3b)

3-(4-Clorofenilseleno)-(1H)-indol (3b):⁶⁶ Rendimento: 0,095 g (62%), rendimento isolado; sólido branco; p.f. 117-120 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,45 (sl, 1H); 7,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,46 - 7,42 (m, 2H); 7,28 - 7,24 (m, 2H); 7,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,16 - 7,06 (m, 4H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 136,4; 132,0; 131,5; 131,2; 129,9; 129,7; 129,0; 123,1; 121,0; 120,2; 111,4; 97,8. EM (Intensidade Relativa) m/z : 307 (16,3), 227 (100), 192 (8,9), 116 (15,5), 77 (10,0).



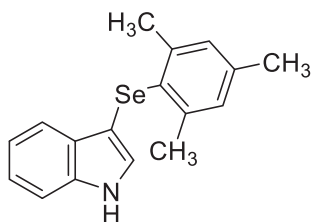
(3c)

3-(3-trifluormetilfenilseleno)-(1H)-indol (3c):⁶⁶ Rendimento: 0,079 g, (47%), rendimento isolado; sólido amarelo; p.f. 75 - 77 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,46 (sl, 1H); 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,49 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,34 - 7,24 (m, 3H); 7,20 - 7,16 (m, 2H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 136,5; 135,2; 131,8; 131,4; 131,3 (q, $J = 318$ Hz); 129,7; 129,2; 125,2 (q, $J = 3,8$ Hz); 125,1 (q, $J = 268,8$ Hz); 123,2; 122,4 (q, $J = 4,3$ Hz); 121,1; 120,1; 111,5; 97,4. EM (Intensidade Relativa) m/z : 340 (7,6), 261 (100), 116 (15,9), 77 (10,0).



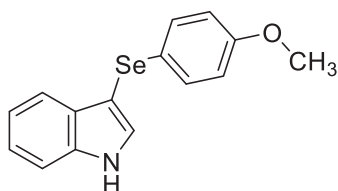
(3d)

3-(4-Metil-fenilseleno)-(1H)-indol (3d):⁶⁰ Rendimento: 0.282 g (64%), rendimento isolado; sólido branco; p.f. 104-107 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,33 (sl, 1H); 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,26 – 7,22 (m, 1H); 7,17 – 7,14 (m, 3H); 6,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 2,22 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 136,4; 135,5; 130,9; 129,9; 129,7; 129,0; 129,0; 122,8; 120,7; 120,3; 111,3; 98,6; 20,9. EM (Intensidade Relativa) m/z: 287 (19,8), 207 (100), 169 (2,8), 91 (7,3), 77 (6,1).



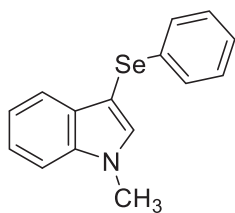
(3d)

3-(mesitilseleno)-(1H)-indol (3e):¹⁴¹ Rendimento: 0,031 g (20%), rendimento isolado; sólido branco; p.f. 135-137 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,09 (sl, 1H); 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,16 (td, *J* = 8,1 e 1,3 Hz, 1H); 7,11 – 7,07 (m, 2H); 6,86 (s, 2H); 2,55 (s, 6H); 2,21 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 142,3; 137,6; 136,0; 129,4; 128,5; 127,7; 122,2; 120,0; 110,9; 100,9; 24,2; 20,7. EM (Intensidade Relativa) m/z: 315 (29,3), 198 (52,9), 119 (13,2), 117 (100), 77 (40).



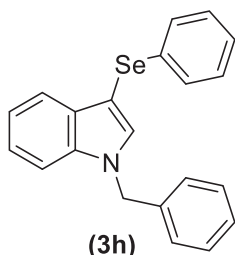
(3f)

3-(4-metoxifenilseleno)-(1H)-indol (3f):⁶⁰ Rendimento: 0,042 g (28%), rendimento isolado; sólido branco; p.f. 112-115 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,32 (sl, 1H); 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,26 – 7,13 (m, 4H); 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 158,4; 136,3; 131,3; 130,5; 129,9; 123,4; 122,8; 120,7; 120,3; 114,8; 111,3; 99,6; 55,2. EM (Intensidade Relativa) m/z: 303 (18,7), 223 (100), 117 (9,8), 77 (14,0).



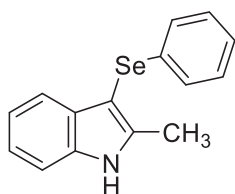
(3g)

N-metil-3-fenilseleno-indol (3g):⁶⁶ Rendimento: 0,113 g (79%), rendimento isolado; sólido branco; p.f. 65 - 68 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,28 – 7,20 (m, 4H); 7,17 – 7,13 (m, 1H); 7,11 – 7,04 (m, 3H); 3,75 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 137,4; 135,6; 134,1; 130,6; 128,8; 128,8; 128,5; 125,4; 122,3; 120,3; 109,5; 95,8; 32,9. EM (Intensidade Relativa) m/z: 286 (20,7), 207 (100), 130 (21,3), 91 (1,5), 77 (13,9).



(3h)

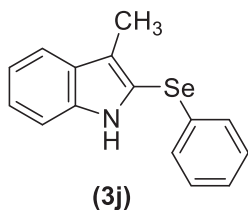
N-benzil-3-fenilseleno-indol (3h):¹⁴² Rendimento: 0,167 g, (92%), rendimento isolado; sólido branco; p.f. 77 - 79 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,33 – 7,26 (m, 4H); 7,24 – 7,20 (m, 3H); 7,17 – 7,05 (m, 6H); 5,33 (s, 2H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 137,0; 136,7; 135,0; 134,0; 130,9; 128,9; 128,9; 128,5; 127,9; 126,9; 125,5; 122,6; 120,6; 120,5; 110,0; 96,8; 50,3. EM (Intensidade Relativa) m/z: 363 (10,7), 283 (42,3), 165 (15,4), 91 (100), 77 (7,5).



(3i)

2-metil-3-fenilseleno-indol (3i):⁶⁶ Rendimento: 0,030 g (21%), rendimento isolado; sólido branco; p.f. 97 - 98 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,27 (br s, 1H); 7,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,20 – 7,06 (m, 7H); 2,53 (s, 3H). RMN de ¹³C

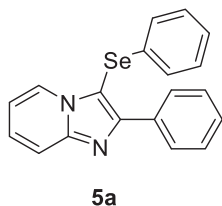
(CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 140,8; 135,7; 133,9; 131,2; 128,9; 128,3; 125,3; 122,1; 120,6; 119,7; 110,4; 96,2; 13,1. EM (Intensidade Relativa.) m/z: 286 (20,9), 206 (100), 130 (54,3), 77 (15,7).



3-metil-3-fenilseleno-indol (3j):¹⁴³ Rendimento: 0,097 g (68%), rendimento isolado; sólido branco; p.f. 136 - 138 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,07 (br s, 1H); 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,28 – 7,21 (m, 2H); 7,19 – 7,11 (m, 5H); 2,41 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 137,5; 132,1; 134,1; 129,3; 129,2; 128,3; 126,3; 123,1; 119,8; 119,5; 119,3; 118,1; 110,7; 10,3. EM (Intensidade Relativa) m/z: 286 (43,2), 206 (100), 130 (66,9), 77 (95,4).

6.5 Síntese 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina¹⁴³

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 5,0 mmol (0,9952 g) de 2-bromo-acetofenona e 5,1 mmol (0,4799 g) de 2-aminopiridina, dissolvidos em 20 mL de acetonitrila. Após a dissolução de ambos os reagentes, foi adicionado 10 mmol (0,8401 g) de bicarbonato de sódio. A reação foi mantida sob refluxo e aberta ao ar atmosférico por 1 hora, resfriada a temperatura ambiente e os materiais insolúveis foram removidos através da filtração à vácuo. O solvente do filtrado obtido foi retirado utilizando um rotaevaporador. Para a recristalização do bruto obtido, foi adicionado etanol (95%) quente e levado ao banho frio para gerar o produto final 2-fenilimidazo[1,2a]piridina, de coloração levemente amarelada. Os cristais foram coletados sob filtração à vácuo e armazenados no dessecador.



2-fenil-3-fenilselenoimidazo[1,2-a]piridina (5a):¹³⁸ Rendimento: 0,0525g (30%) rendimento isolado; sólido amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,33 (d, *J* =

6,9 Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,46 – 7,41 (m, 2H); 7,39 – 7,35 (m, 1H); 7,32 – 7,28 (m, 1H); 7,17 – 7,08 (m, 5H); 6,84 (td, $J = 6,8$ Hz, 1,1,Hz, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 151,7; 147,7; 133,8; 130,8; 129,6; 128,7; 128,3; 128,2; 128,2; 126,6; 126,3; 125,5; 117,5; 112,8; 102,9. EM (Intensidade Relativa) m/z : 350 (37,5), 270 (100,0), 193 (9,8), 77 (9,9)

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. **New Frontiers in Organoselenium Compounds**. Cham: Springer, 2018.

2 PAINTER, E. P. The chemistry and toxicity of selenium compounds with special reference to the selenium problem. **Chem. Rev.**, Minnesota, 28, 179–213, 1941.

3 HALVERSON, A. W.; PALMER, I. S.; GUSS, P. L. Toxicity of selenium to post-weanling rats. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, Brookings, 9, 477–484, 1966.

4 FLOHE, L.; GÜNZLER, W. A.; SCHOCK, H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. **FEBS Lett.**, 32, 132–134, 1973.

5 GROMER, S.; JOHANSSON, L.; BAUER, H. Active sites of thioredoxin reductases: why selenoproteins?. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, State College, 100, 12618–12623, 2003.

6 BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; FLOHÉ, L. Selenium and redox signaling. **Arch. Biochem. Biophys.**, Nuthetal, 617, 48–59, 2016.

7 SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary Necrotic Liver Degeneration. **J. Am. Chem. Soc.**, Maryland, 79, 3292–3293, 1957.

8 LESSER R; WEISS. R. Uber selenhaltige OromZttische Verbinamgm (VI). 1, 13–18, 1924.

9 MÜLLER, A.; CADENAS, E.; GRAF, P.; SIES, H. A novel biologically active seleno-organic compound-1. Glutathione peroxidase-like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen). **Biochem. Pharmacol.**, Dusseldorf, 33, 3235–3239, 1984.

10 AZAD, G. K.; TOMAR, R. S. Ebselen, a promising antioxidant drug: Mechanisms of action and targets of biological pathways. **Mol. Biol. Rep.**, Bhopal, 41, 4865–4879, 2014.

11 MUGESH, G.; SINGH, H. B. Synthetic organoselenium compounds as antioxidants: Glutathione peroxidase activity. **Chem. Soc. Rev.**, Bombay, 29, 347–357, 2000.

12 Kirsi, J. J.; North, J.A.; McKernan, P.A.; Murray, B.K. Broad-Spectrum Antiviral Activity of 2-p-D- Agent. **Antimicrob. Agents Chemoter.**, Provo, 24, 353–361, 1983.

13 FELD, J. J.; JACOBSON, I. M.; SULKOWSKI, M. S.; POORDAD, F.; PAWLITSKY, F. T. J. Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. **Liver Int.**, Toronto 37, 5-18, 2016.

14 GOUDGAON, N. M.; SCHINAZI, R. F.; GOUDGAON, N. M.; SCHINAZI, R. F. Activity of Acyclic 6-(Phenylselenenyl)pyrimidine Nucleosides against Human Immunodeficiency Viruses in Primary Lymphocytes. **J. Med. Chem.**, Decatur, 34, 3305–3309, 1991.

15 EL-SAYED, M. T.; HAMDY, N. A.; OSMAN, D. A.; AHMED, K. M. Indoles as anticancer agents. **Adv. Mod. Oncol. Res.**, Cairo, 1, 20-35, 2015.

16 FRYDOONFAR, H. R.; MCGRATH, D. R.; SPIGELMAN, A. D. Inhibition of proliferation of a colon cancer cell line by indole-3-carbinol. **Color. Dis.**, Newcastle, 4, 205–207, 2002.

17 SAVINO, J. A.; EVANS, J. F.; RABINOWITZ, D.; AUBORN, K. J.; CARTER, T. H. Multiple, disparate roles for calcium signaling in apoptosis of human prostate and cervical cancer cells exposed to diindolylmethane. **Mol. Cancer Ther.**, Hyde Park, 5, 556–563, 2006.

18 WIERTELAK, R. Comparison of density topologies on the real line. **Math. Slovaca**, Bratislava, 68, 173–180, 2018.

19 AHMAD, A., SAKR; W. A.; RAHMAN, K. W. Mechanisms and Therapeutic Implications of Cell Death Induction by Indole Compounds. **Cancers**, Detroit, 3, 2955–2974, 2011.

20 SUZEN, S.; BUYUKBINGOL, E. Anti-cancer activity studies of indolalithiohydantoin (PIT) on certain cancer cell lines. **Farmaco**. Ankara, 55, 246–248, 2000.

21 ESTEVÃO, M. S.; CARVALHO, L.; RIBEIRO, D.; COUTO, D.; FREITAS, M.; GOMES, A.; FERREIRA, L. M.; FERNANDES, E.; MARQUES, M. B. Antioxidant activity of unexplored indole derivatives: Synthesis and screening. **Eur. J. Med. Chem.** Caparica, 45, 4869–4878, 2010.

22 ÖLGEN, S.; ALTANLAR, N.; KARATAYLI, E.; BOZDAYI, M. Antimicrobial and antiviral screening of novel indole carboxamide and propanamide derivatives. **Z. Naturforsch. C.**, Ankara, 63, 189–195, 2008.

23 VIEIRA, B. M.; THUROW, S.; COSTA, M.; CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; SCHUMACHER, R. F.; PERIN, G.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; LENARDÃO, E. J. Ultrasound-assisted synthesis and antioxidant activity of 3-selanyl-1h-indole and 3-selanylimidazo[1,2-a]pyridine derivatives. **Asian J. Org. Chem.**, Pelotas, 6, 1635–1646, 2017.

24 DE MARTINO, G.; LA REGINA, G.; COLUCCIA, A.; EDLER, M.; BARBERA, M. C.; BRANCALE, A.; WILCOX, E.; HAMEL, E.; ARTICO, M.; SILVESTRI, R. Arylthioindoles, potent inhibitors of tubulin polymerization. **J. Med. Chem.** Roma, 47, 6120–6123, 2004.

25 GOGOI, P.; GOGOI, S. R.; KALITA, M.; BARMAN, P. Silver ion mediated in situ

synthesis of mixed diaryl sulfides from diaryl disulfides. **Synlett.**, Assam, 24, 873–877, 2013.

26 FANG, G.; BI, X. Silver-catalysed reactions of alkynes: Recent advances. **Chem. Soc. Rev.**, Changchun, 44, 8124–8173, 2015.

27 BOYD, R. Selenium stories. **Nat. Chem.**, Nova Scotia, 3, 570, 2011.

28 REILLY, C. **Selenium in Food and Health**. 2ed. Nova York: Springer, 2006.

29 ROBINSON, W.O.; NELSON, E. M. HURD-KARRER, A. M. Selenium as an insecticide. **Science**, 78, 124, 1933.

30 GNADINGER, C. B. Selenium: Insecticide material for controlling red spider. **Ind. Eng. Chem.**, Minneapolis, 25, 633–637, 1933.

31 NELSON, A. A.; FITZHUGH, O. G.; CALVERY, H. O. Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats. **Cancer Res.**, Washington, 3, 230–236, 1943.

32 MUTH, O. H.; OLDFIELD, J. E.; REMMERT, L. F.; SCHUBERT, J. R. Effects of Selenium and Vitamin E on White Muscle Disease. **Science**, Corvallis, 128, 576, 1958.

33 CHEN, J. An original discovery: Selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). **Asia Pac. J. Clin. Nutr.**, Beijing, 21, 320–326, 2012.

34 LOSCALZO, J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. **N. Engl. J. Med.**, Massachusetts, 370, 1756-1760, 2014.

35 BHABAK K. P.; MUGESH, G. Functional mimics of glutathione peroxidase : bioinspired synthetic antioxidants. **Acc. Chem. Res.**, Bangalore, 43, 1408-1419, 2010.

36 REICH, H. J.; HONDAL, R. J. Why Nature Chose Selenium. **ACS Chem. Biol.**, Vermont, 11, 821–841, 2016.

37 WILSON, S. R.; ZUCKER, P. A.; HUANG, R. R. C.; SPECTOR, A. Development of synthetic compounds with glutathione peroxidase activity. **J. Am. Chem. Soc.** Nova York, 111, 5936–5939, 1989.

38 SINGH, V. P.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. Synthesis and glutathione peroxidase-like activities of isoselenazolines. **Eur. J. Org. Chem.**, Bombay, 3, 5485–5497, 2011.

39 MUGESH, G.; DU MONT, W. W.; SIES, H. Chemistry of biologically important synthetic

organoselenium compounds. **Chem. Rev.**, Braunschweig, 101, 2125-2180, 2001.

40 PEARSON, J. K.; BOYD, R. J. Effects of Substituents on the GPx-like Activity of Ebselen: Steric versus Electronic. **J. Phys. Chem. A**. Nova Scotia, 12, 1013-1017, 2008.

41 MUKHERJEE, A. J.; ZADE, S. S.; SINGH, H. B.; SUNOJ, R. B. Organoselenium Chemistry: Role of Intramolecular Interactions. **Chem. Rev.**, Mumbai, 110, 4357 - 4416, 2010.

42 XIE, L.; ZHENG, W.; XIN, N.; XIE, J. W.; WANG, T.; WANG, Z. Y. Ebselen inhibits iron-induced tau phosphorylation by attenuating DMT1 up-regulation and cellular iron uptake. **Neurochem. Int.**, Shenyang, 61, 334–340, 2012.

43 MAHADEVAN, J.; PARAZZOLI S.; OSEID, E. HERTZEL, A. V.; BERNLOHR, D. A.; VALLERIE, S. N.; LIU, C.; LOPES, M.; HARMON, J. S.; ROBERTSON, R. P. Ebselen Treatment Prevents Islet Apoptosis, Maintains Intracellular Pdx-1 and MafA Levels, and Preserves β -Cell Mass and Function in ZDF Rats. **Diabetes**, 3582-3588, 2013.

44 FRANCHETTI, P., CAPPELACCI, L.; SHEIKA, G.; JAYARAM, H. N.; GURUDUTT, V. V.; SINT, T.; SCHNEIDER, B. P.; JONES, W. D.; PERRA, G.; MONTIS, A.; LOI, A. G.; COLLA, P.; GRIFANTINI, M. Synthesis, structure, and antiproliferative activity of selenophenfurin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor analogue of selenazofurin. **J. Med. Chem.** 40, 1731–1737, 1997.

45 DWORKIN, B. M.; ROSENTHAL, W.; WORMSER, G.; WEISS, L.; NUNEZ, M.; JOLINE, C.; HERP, A. Abnormalities of blood selenium and glutathione peroxidase activity in patients with acquired immunodeficiency syndrome and aids-related complex. **Biol. Trace Elem. Res.**, Valhalla, 15, 167–177, 1987.

46 SANCINETO, L.; MARIOTTI, A.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; DESANTIS, J.; IRACI, N.; SANTI, C.; PANNECOUQUE, C.; TABARRINI, O. Design and Synthesis of DiselenoBisBenzamides (DSeBAs) as Nucleocapsid Protein 7 (NCp7) Inhibitors with anti-HIV Activity. **J. Med. Chem.**, Perugia 58, 9601–9614, 2015.

47 REICH, H. J.; WOLLOWITZ, S.; TREND, J. E.; CHOW, F.; WENDELBOHN, D. F. Synthesis and Elimination of Alkyl Selenoxides. Side Reactions Involving Selenenic Acids. Structural and Solvent Effects on Rates. **J. Org. Chem.** Wisconsin, 43, 1697–1705, 1977.

48 EMERSON, D. W.; KORNISKI, T. J. Substituent Effects in the Pyrolysis of Aryl n-Propyl Sulfoxides. **J. Org. Chem.**, Dearborn, 34, 4115–4118, 1968.

49 FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T. Green chemistry with selenium reagents: Development of efficient catalytic reactions. **Angew. Chemie.**, Perugia, 48, 8409–8411, 2009.

50 SILVEIRA, C. C.; LARGHI, E. L. Selenium stabilized carbenium ions on organic synthesis. **J. Braz. Chem. Soc.**, Santa Maria, 9, 327–340, 1998.

51 MCGRATH, N. A.; RAINES, R. T. Chemoselectivity in chemical biology: Acyl transfer reactions with sulfur and selenium. **Acc. Chem. Res.**, Madison, 44, 752–761, 2011.

52 BOGER, D. L.; MATHVINK, R. J. Acyl Radicals: Intermolecular and Intramolecular Alkene Addition Reactions. **J. Org. Chem.**, West Lafayette, 57, 1429–1443, 1992.

53 WIRTH, T. Organoselenium Chemistry in Stereoselective Reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, Cardiff, 39, 3740–3749, 2000.

54 PEARSON, R. G.; SOBEL, H.; SONGSTAD, J. Nucleophilic Reactivity Constants toward Methyl Iodide and trans-[Pt(py)₂C₁₂]. **J. Am. Chem. Soc.**, Evanston, 90, 319–326, 1968.

55 Huber, R. E. J.; Criddle, R. S. Comparison and of the Chemical Selenocystine Properties Their Sulfur of Selenocysteine Analogs. **Arch. Biochem. Bioph.**, Davis, 1, 164–173, 1967.

56 HALVORSEN, A.; SONGSTAD, J. The reactivity of 2-bromo-1-phenylethanone (phenacyl bromide) toward nucleophilic species. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, Bergen, 327–328, 1978.

57 PEARSON, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. **J. Am. Chem. Soc.**, Evanston, 85, 3533–3539, 1963.

58 PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. BARCELLOS, A.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **ChemistrySelect.**, Pelotas, 1, 205–258, 2016.

59 ALVAREZ-BUILLA, J.; VAQUERO, J. J.; BARLUENGA, **Modern Heterocyclic Chemistry**. Weinheim: Wiley-VCH, Vol 4, 2011.

60 RAFIQUE, J.; SABA, S.; FRANCO, M. S.; BETTANIN, L.; SCHNEIDER, A. R.; SILVA, L. T.; BRAGA, A. L. Direct, Metal-free C(sp²)-H Chalcogenation of Indoles and Imidazopyridines with Dichalcogenides Catalysed by KIO₃. **Chem. Eur. J.**, Florianópolis, 24, 4173–4180, 2018.

61 CHEN, S. Q.; WANG, Q.; XU, P. C.; GE, S. P.; ZHONG, P.; ZHANG, X. H. Iodine-promoted selective 3-selanylation and 3-sulfenylation of indoles with dichalcogenides under mild conditions. **Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.**, Wenzhou, 191, 100–103, 2016.

62 NAGARAJU, K.; MA, D. Oxidative coupling strategies for the synthesis of indole alkaloids. **Chem. Soc. Rev.**, Shanghai, 47, 8018–8029, 2018.

63 HAMID, H. A.; RAMLI, A. N. M.; YUSOFF, M. M. Indole alkaloids from plants as potential leads for antidepressant drugs: A mini review. **Front. Pharmacol.**, Gambang, 8, 1-7, 2017.

64 NWOKONKWO, D. C.; OKAFOR, C. O. Synthesis of a new vat dye. **Int. J. Appl. Chem.** 7, 538–540, 2016.

65 LANE, B. S.; BROWN, M. A.; SAMES, D. Direct palladium-catalyzed C-2 and C-3 arylation of indoles: A mechanistic rationale for regioselectivity. **J. Am. Chem. Soc.**, Nova York, 127, 8050–8057, 2005.

66 AZEREDO, J. B.; GODOI, M.; MARTINS, G. M.; SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L. A solvent- and metal-free synthesis of 3-chacogenyl-indoles employing DMSO/I₂ as an eco-friendly catalytic oxidation system. **J. Org. Chem.**, Florianópolis, 79, 4125–4130, 2014.

67 VIEIRA, B. M.; THUROW, S.; BRITO, J. S.; PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R.; SANTI, C.; LENARDÃO E. J. Sonochemistry: An efficient alternative to the synthesis of 3-selanylindoles using CuI as catalyst. **Ultrason. Sonochem.**, Pelotas, 27, 192–199, 2015.

68 FISCHER, E.; JOURDAN, F. Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** Erlangen, 16, 2241–2245, 1883.

69 VICENTE, R. Recent advances in indole syntheses: New routes for a classic target. **Org. Biomol. Chem.**, Oviedo, 9, 6469–6480, 2011.

70 CHOUDHARY, G.; ILANSEN, H.; DONKIN, S.; KIRMAN, C. Toxicological Profile for Hydrazines. *Genes Dev.*, Atlanta, 11, 3072–3082, 1997.

71 LASKIN, A.; LIFSHITZ, A. Isomerization and decomposition of indole. Experimental results and kinetic modeling. **J. Phys. Chem. A.** Jerusalem, 101, 7787–7801, 1997.

72 JIE-JACK LI. **Name Reactions in Heterocyclic Chemistry**. Hoboken: John Wiley & Sons. Inc. 2005.

73 MCNULTY, J.; KESKAR, K. A robust, well-defined homogeneous silver(I) catalyst for mild intramolecular hydroamination of 2-ethynylanilines leading to indoles. **Eur. J. Org. Chem.** Ontario, 2014, 1622–1629, 2014.

74 LIPSHUTZ, B. H.; YAMAMOTO, Y. Coinage Metals in Organic Synthesis. **Chem. Rev.** Santa Barbara, 108, 2793-2795, 2018.

75 LÉTINOIS-HALBES, U.; PALE, P.; BERGER, S. Ag NMR as a tool for mechanistic studies of Ag-catalyzed reactions: Evidence for in situ formation of alkyn-1-yl silver from alkynes and silver salts. **J. Org. Chem.**, Strasbourg, 70, 9185–9190, 2005.

76 HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **J. Am. Chem. Soc.**, La Jolla, 127, 210–216, 2005.

77 BOCK, V. D.; HIEMSTRA, H.; VAN MAARSEVEEN, J. H. Cu I-catalyzed alkyne-azide 'click' cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. **Eur. J. Org. Chem.**, Amsterdam, 2006, 51–68, 2005.

78 PATIL, N. T.; YAMAMOTO, Y. Coinage metal-assisted synthesis of heterocycles. **Chem. Rev.**, Sendai, 108, 3395–3442, 2008.

79 MO, G.; TIAN, Z.; LI, J.; WEN, G.; YANG, X. Silver-catalyzed Glaser coupling of alkynes. **Appl. Organomet. Chem.**, Mongolia, 29, 231–233, 2015.

80 SWEIS, R. F.; SCHRAMM, M. P.; KOZMIN, S. A. Silver-catalyzed [2 + 2] cycloadditions of siloxy alkynes. **J. Am. Chem. Soc.**, Chicago, 126, 7442–7443, 2004.

81 SCHÄFER, C.; MIESCH, M.; MIESCH, L. A silver-catalyzed spirocyclization of alkynyl silyl enol ethers. **Chem. Eur. J.**, Strasbourg, 18, 8028–8031, 2012.

82 SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron Lett.**, Osaka, 16, 4467–4470, 1975.

83 CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. Recent advances in Sonogashira reactions. **Chem. Soc. Rev.** Alicante, 40, 5084–5121, 2011.

84 CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. **Chem. Rev.**, Alicante, 107, 874–922, 2007.

85 LI, P.; WANG, L. A novel silver iodide catalyzed sonogashira coupling reaction. **Synlett.**, Anhui, 14, 2261–2265, 2006.

86 WEI, C.; LI, Z.; LI, C. J. The First Silver-Catalyzed Three-Component Coupling of Aldehyde, Alkyne, and Amine. **Org. Lett.**, Quebec, 5, 4473–4475, 2003.

87 WEI, C.; LI, C. J. A highly efficient three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amines via C-H activation catalyzed by gold in water. **J. Am. Chem. Soc.**, Montreal, 125, 9584–9585, 2003.

88 YIN, J.; BAI, Y.; MAO, M.; ZHU, G. Silver-catalyzed regio- and stereoselective addition of carboxylic acids to ynol ethers. **J. Org. Chem.**, Jinhua, 79, 9179–9185, 2014.

- 89 EGI, M.; OTA, Y.; NISHIMURA, Y.; SHIMIZU, K. Efficient intramolecular cyclizations of phenoxyethynyl diols into Multisubstituted α,β -Unsaturated Lactones. **Org. Lett.**, Shizuoka, 15, 4150–4153, 2013.
- 90 HACK, D.; CHAUHAN P.; DECKERS, K.; HERMANN, G. Combining Silver Catalysis and Organocatalysis: A Sequential Michael Addition/Hydroalkoxylation One-Pot Approach to Annulated Coumarins. **Org. Lett.**, Aachen, 16, 5188–5191, 2014.
- 91 THUONG, M. B. T.; MANN, A.; WAGNER, A. Mild chemo-selective hydration of terminal alkynes catalysed by AgSbF_6 . **Chem. Commun.**, Strasbourg, 48, 434–436, 2012.
- 92 WEBB, N. J.; MARSDEN, S. P.; RAW, S. A. Rhodium(III)-catalyzed C-H activation/annulation with vinyl esters as an acetylene equivalent. **Org. Lett.**, Leeds, 16, 4718–4721, 2014.
- 93 PATIL, N. T.; KAVTHE, R. D.; SHINDE, V. S. Transition metal-catalyzed addition of C-, N- and O-nucleophiles to unactivated C-C multiple bonds. **Tetrahedron.**, 68, 8079–8146, 2012.
- 94 FERNÁNDEZ-GARCÍA, J. M.; FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, M. A.; AGUILAR, E. Catalytic Intermolecular Hetero-Dehydro-DielsAlder Cycloadditions: Regio- and Diastereoselective Synthesis of 5,6-Dihydropyridin-2-ones. **Org. Lett.**, Oviedo, 13, 5172–5175, 2011.
- 95 PARKER, E.; LECONTE, N.; GODET, T.; BELMONT, P. Silver-catalyzed furoquinolines synthesis: From nitrogen effects to the use of silver imidazolite polymer as a new and robust silver catalyst. **Chem. Commun.**, Lyon, 47, 343–345, 2011.
- 96 GULEVICH, A. V.; DUDNIK, A. S.; CHERNYAK, N.; GEVORGYAN, V. Transition metal-mediated synthesis of monocyclic aromatic heterocycles. **Chem. Rev.**, Chicago, 113, 3084–3213, 2013.
- 97 HE, C.; GUO, S.; KE, J.; HAO, J.; XU, H.; CHEN, H.; LEI, A. Silver-mediated oxidative C-H/C-H functionalization: A strategy to construct polysubstituted furans. **J. Am. Chem. Soc.**, Wuhan, 134, 5766–5769, 2012.
- 98 DARU, J.; BENDA, Z.; PÓTI, Á.; NOVÁK, Z.; STIRLING, A. Mechanistic study of silver-mediated furan formation by oxidative coupling. **Chem. Eur. J.**, Budapest, 20, 15395–15400, 2014.
- 99 BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. Transition-metal-catalyzed C-S, C-Se, and C-te bond formation via cross-coupling and atom-economic addition reactions. **Chem. Rev.**, Moscow, 111, 1596–1636, 2011.
- 100 SILVESTRI, R.; MARTINO, G.; LA REGINA, G.; ARTICO, M.; MASSA, S.; LA COLLA, P. Novel indolyl aryl sulfones active against HIV-1 carrying NNRTI resistance mutations:

Synthesis and SAR studies. **J. Med. Chem.**, Roma, 46, 2482–2493, 2003.

101 LIU, G.; HUTH, J. R.; OLEJNICZAK, E. T.; MENDOZA, R.; DEVRIES, P.; LEITZA, S.; REILLY, E. B.; OKASINSKI, G. F.; FESIK, S. W.; GELDERN, T. W.; Novel p-arylthio cinnamides as antagonists of leukocyte function-associated antigen-1/intracellular adhesion molecule-1 interaction. 2. Mechanism of inhibition and structure-based improvement of pharmaceutical properties. **J. Med. Chem.**, Chicago, 44, 1202–1210, 2001.

102 WANG, Y.; CHAKALAMANNIL, S.; HU, Z.; CLADER, J. H.; GREENLEE, W.; BILLARD, W.; BINCH, H.; CROSBY, G.; RUPERTO, V.; DUFFY, R. A.; MCQUADE, R.; LACHOWICZ, J. E. Design and synthesis of piperidiny piperidine analogues as potent and selective M2 muscarinic receptor antagonists. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, Kenilworth, 10, 2247–2250, 2000.

103 BAN, T. A. Fifty years chlorpromazine: A historical perspective. **Neuropsychiatr. Dis. Treat.**, Nashville, 3, 495–500, 2007.

104 GUGGER, J. J.; CASSAGNOL, M. Low-dose quetiapine is not a benign sedative-hypnotic agent. **Am. J. Addict.**, Nova York, 17, 454–455, 2008.

105 SCHEETZ, M. E.; CARLSON, D. G.; SCHINITSKY, M. R. Frentizole, a novel immunosuppressive, and azathioprine: their comparative effects on host resistance to *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, Herpes simplex virus, and influenza (Ann Arbor) virus. **Infect. Immun.**, Indianapolis, 15, 145–148, 1976.

106 HEGEDUS, L. L.; MCCABE, R. W.; DEKKER, M. Catalyst Poisoning. **AiChE J.** 31, 529, 1984.

107 YAN, G.; BORAH, A. J.; WANG, L. Efficient silver-catalyzed direct sulfenylation and selenylation of rich arenes. **Org. Biomol. Chem.**, Lishui, 12, 9557–9561, 2014.

108 LANCIANESI, S.; PALMIERI, A.; PETRINI, M. Synthetic approaches to 3-(2-nitroalkyl) indoles and their use to access tryptamines and related bioactive compounds. **Chem. Rev.**, Camerino, 114, 7108–7149, 2014.

109 ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theor. Chem. Account.**, Minneapolis, 120, 215 - 241, 2008.

110 MARENICH, V. A.; CRAMER, J. C. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **J. Phys. Chem.**, Minneapolis, 113, 6378–6396, 2012.

111 FRISCH, M. J. T. G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J. A., JR.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, N. J.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian, Wallingford, 2009.

112 GUEIFFER, C. E.; GUEIFFER, A. Recent Progress in the Pharmacology of Imidazo[1,2-a]pyridines. **Mini-Rev. Med. Chem.**, 7, 888-899, 2007.

113 IVANKOVIĆ, A.; DRONJIC, A.; BEVANDA, A. M.; TALIC, S. Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice. **Int. J. Sustain. Green Energy**, Mostar, 6, 39, 2017.

114 MEIJA, J.; BECK, T. L.; CARUSO, J. A. Interpretation of alkyl diselenide and selenosulfenate mass spectra. **J. Am. Soc. Mass Spectrom.**, Cincinnati, 15, 1325–1332, 2004.

115 GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of Elements**, 2 ed., Oxônia: Butterworth-Heinemann, 1997.

116 DETTMER-WILDE, K. **Practical Gas Chromatography – A comprehensive Reference**. 1 ed. Berlin: Springer, 2014.

117 GOLDANI, B.; RICORDI, V. G.; LENARDÃO, E. J.; SCHUMACHER, R. F.; ALVES, D. Silver-Catalyzed Synthesis of Diaryl Selenides by Reaction of Diaryl Diselenides with Aryl Boronic Acids. **J. Org. Chem.**, Pelotas, 81, 11472–11476, 2016.

118 FONT, M.; ACUNA-PARES, F.; PARELLA, T.; SERRA, J.; LUIS, J. M.; LLORET-FILLOL, J.; COSTAS, M.; RIBAS L. J. M.; Direct observation of two-electron Ag(I)/Ag(III) redox cycles in coupling catalysis. **Nat. Commun.**, 5, 1–10, 2014.

119 YIANNIOS, C. N.; KARABINOS, J. V. Oxidation of Thiols by Dimethyl Sulfoxide. **J. Org. Chem.**, New Haven, 28, 3246–3248, 1963.

120 YU, Y.; ZHOU, Y.; SONG, Z.; LIANG, G. An efficient: T-BuOK promoted C3-chalcogenylation of indoles with dichalcogenides. **Org. Biomol. Chem.**, Wenzhou, 16, 4958–4962, 2018.

121 CAREY, A. F.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry Part A: Structure and Mechanism**. 5 ed.; Nova York: Springer, 2007.

122 HENDERSON, W.; MCINDOE, J. S. **Mass Spectrometry of Inorganic and Organometallic Compounds: Tools - Techniques - Tips**. Chichester: John Wiley & Sons, 2005.

123 NI, Y.; ZUO, H.; LI, Y.; WU, Y.; ZHONG, F. Copper-Catalyzed Regioselective Intramolecular Electrophilic Sulfenoamination via Lewis Acid Activation of Disulfides under Aerobic Conditions. **Org. Lett.**, Wuhan , 20, 4350–4353, 2018.

124 ALBENIZ, A. C.; ESPINET, P.; FERNANDEZ, R. L.; SEN, A. A Warning of Radical Traps as a Test for Radicals Mechanisms: They React With Palladium Hybrid Complexes. **J. Am. Chem. Soc.**, Valladolid, 124, 11278 - 11279, 2002.

125 YAMAMOTO, H.; HIYAMA, T. **Organofluorine Compounds - Chemistry and Applications**. 1 ed.; Berlim: Springer-Verlag, 2000.

126 BADERNOCK, J.C.; BARDEN, T.C.; BERTHEL, S.J.; RUSSEL, J. S.; SUNDBERG, R. J.; WU, Y.J. **Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles**. 1 ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2012.

127 MARI, M.; LUCARINI, S.; BARTOCCINI, F.; PIERSANTI, G.; SPADONI, G. Synthesis of 2-substituted tryptophans via a C3- to C2-alkyl migration. **Beilstein J. Org. Chem.**, Urbino, 10, 1991-1998, 2014.

128 MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do Funcional de Densidade. **Quím. Nova**. 1, 44-55, 1995.

129 COHEN, A. J.; MORI-SANCHEZ, P.; YANG, W. Challenges of Density Functional Theory. **Chem. Rev.**, Cambridge, 112, 289-320, 2012.

130 FUKUI, K. The Path of Chemical Reaction. **Acc. Chem. Res.**, Kyoto, 14, 363 - 368, 1981.

131 BUDUMURU, P.; GOLAGANI, S.; KANTAMREDDI, V. S. S. Design And Synthesis of Novel Imidazo[1,2-a]Pyridine Derivatives and their Anti-Bacterial Activity. **Asian J Pharm Clin Res.**, Andhra Pradesh, 8, 252-258, 2018.

132 KISHORE, B. N.; UNYALA, R.; BEGUM, A.; HEPSIBHA, C.; REDDY, M.; BABU, H. Synthesis, Characterization of Some Novel Pyrazoline incorporated Imidazo[1,2-a]pyridines for Anti-inflammatory and Anti-bacterial Activities. **Der Pharma Chem.**, Mehdiapatnam, 12, 45-49, 2017.

133 SADDIK, R.; GAADAOUI, A.; OUSAID, A.; HAMAL, A.; ZARROUK, A.; BENCHAT, N. Synthesis, antimicrobial and antifungal screening of novel chalcones containing imidazo[1,2-a] pyridine nucleus. **Der Pharma Chem.**, Oujda, 4, 147-152, 2014.

134 BUCKLEY, G. M.; CESKA, T. A.; FRASER, J. L.; GOWERS, L.; MACK, S. R.; RICHARD, M.; SABIN, V. IRAK-4 inhibitors. Part II: A structure-based assessment of imidazo[1,2-a]pyridine binding. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, Cambridge, 18, 3291-3295, 2008.

135 ULLOORA, S.; SHABARAYA, R.; ADHIKARI, A. V. Facile synthesis of new imidazo[1,2-a]pyridines carrying 1,2,3-triazoles via click chemistry and their antiepileptic studies. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, Karnataka, 11, 3368-3372, 2013.

136 HARRISON, T. S.; KEATING, G. M. Zolpidem, A Review of it Use in the Management of Insomnia. **CNS Drugs**. 1, 65-69, 2005.

137 PERICHERLA, K.; KASWAN, P.; PANDEY, K.; KUMAR, A. Recent Developments in the Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines. **Synthesis**, Pilani, 7, 887-912, 2015.

138 LI, Z.; HONG, J.; ZHOU, X. An efficient and clean CuI-catalyzed chalcogenylation of aromatic azaheterocycles with dichalcogenides. **Tetrahedron**, Shanghai, 67, 3690-3697, 2011.

139 JANA, S.; CHAKRABORTY, A.; MONDAL, S.; HAJRA, A. Catalyst-free Selenylation of imidazoheterocycles. **RSC Adv.**, Bengal, 5, 77534-77537, 2015.

140 ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5 ed. Oxford: Elsevier, 2009.

141 LUZ, E. Q.; SECKLER, D.; ARAÚJO, J. S.; ANGST, L.; LIMA, D. B.; RIOS, E. A. M.; RIBEIRO, R. R.; RAMPON, D. S. Fe(III)-Catalyzed direct C3 chalcogenylation of indoles: The effect of iodide ions. **Tetrahedron.**, Curitiba, 75, 1258-1266, 2019.

142 ZHAO, X.; YU, Z.; XU, T.; WU, P.; YU, H. Novel Bronsted Acid-Catalyzed Three Component Alkylations of Indoles with N-Phenylselenophthalimide and Styrenes. **Org. Lett.**, Liaoning, 9, 5253-5266, 2007.

143 Santinello, B. S.; Price, M. J.; Murray, J. K. Synthesis and Characterization of 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine: A Privileged Structure for Medicinal Chemistry. **J. Chem. Educ.**, Immaculata, 94, 388 - 391, 2017.

ANEXO 1 – Espectros Seleccionados

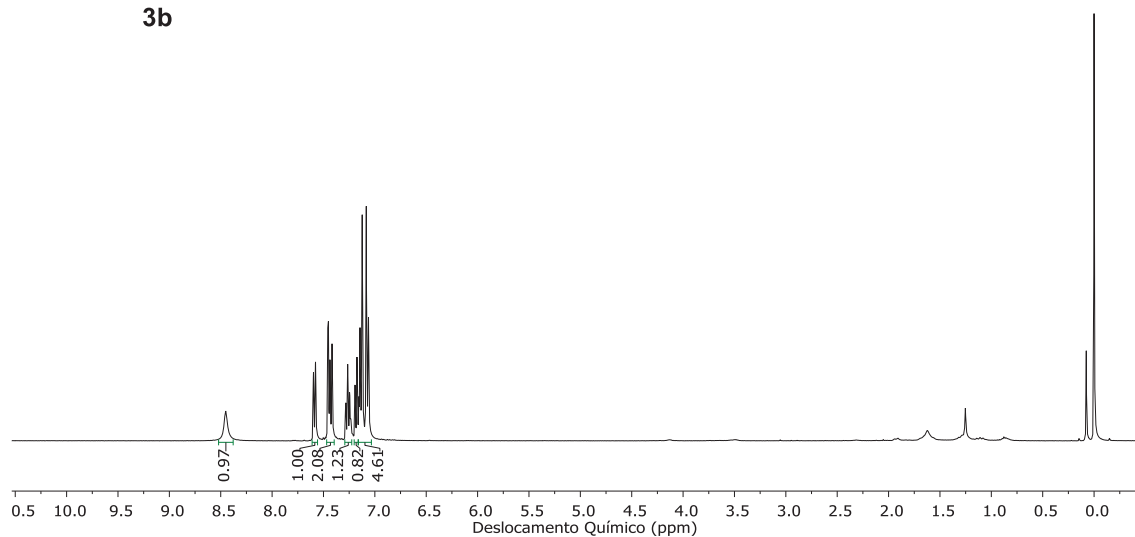
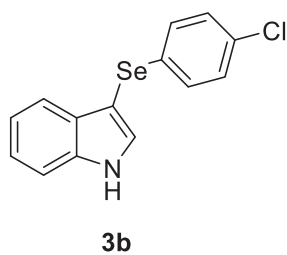


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-Clorofenilseleno)-(1H)-indol (**3b**).

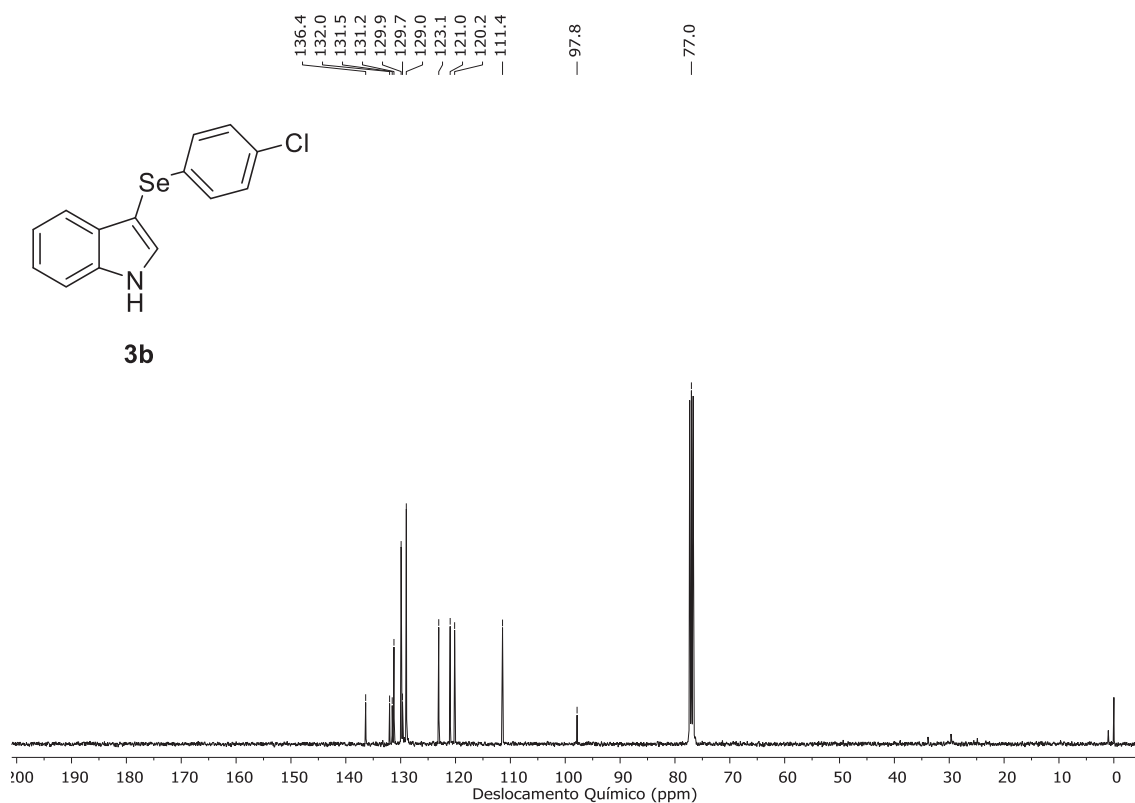


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-Clorofenilseleno)-(1H)-indol (**3b**).

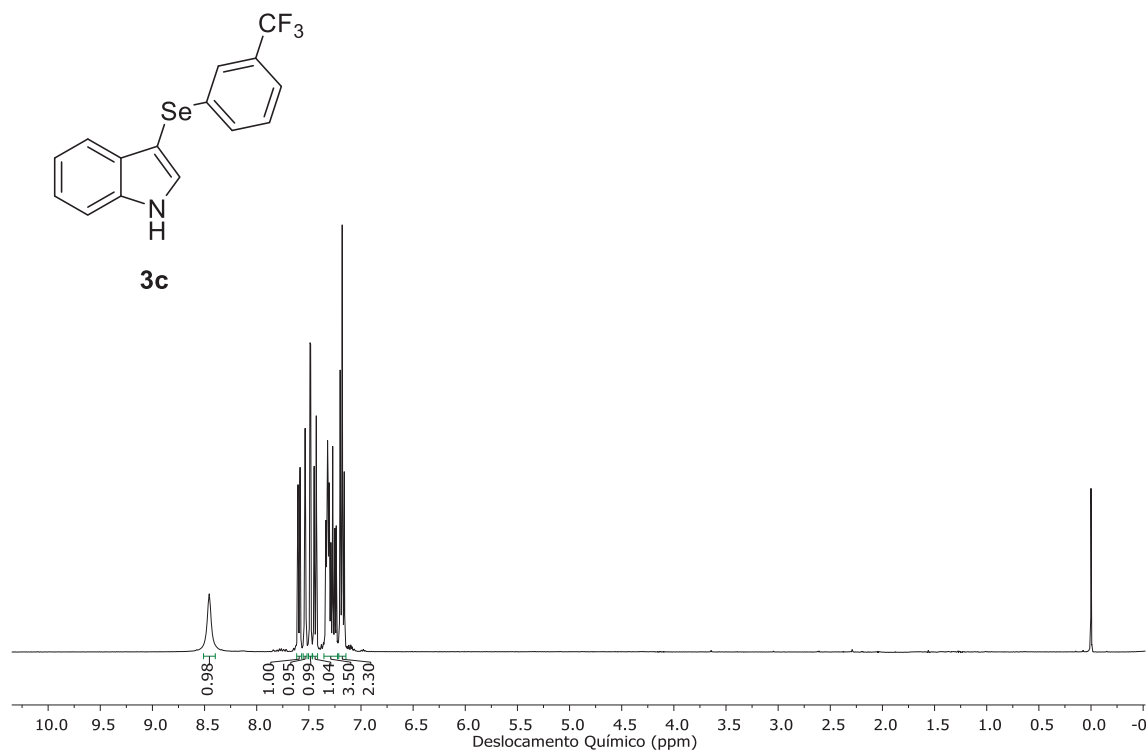


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(3-trifluorometilfenil-seleno)-(1H)-indol (**3c**).

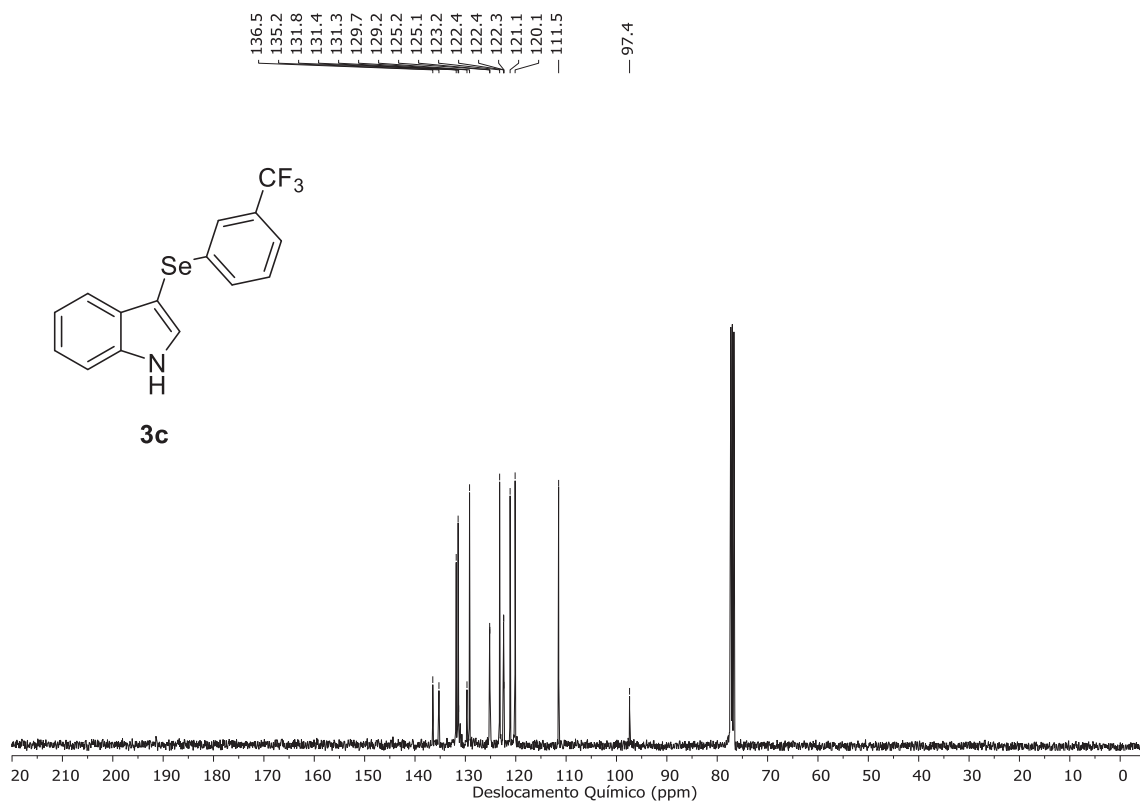


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(3-trifluorometilfenil-seleno)-(1H)-indol (**3c**).

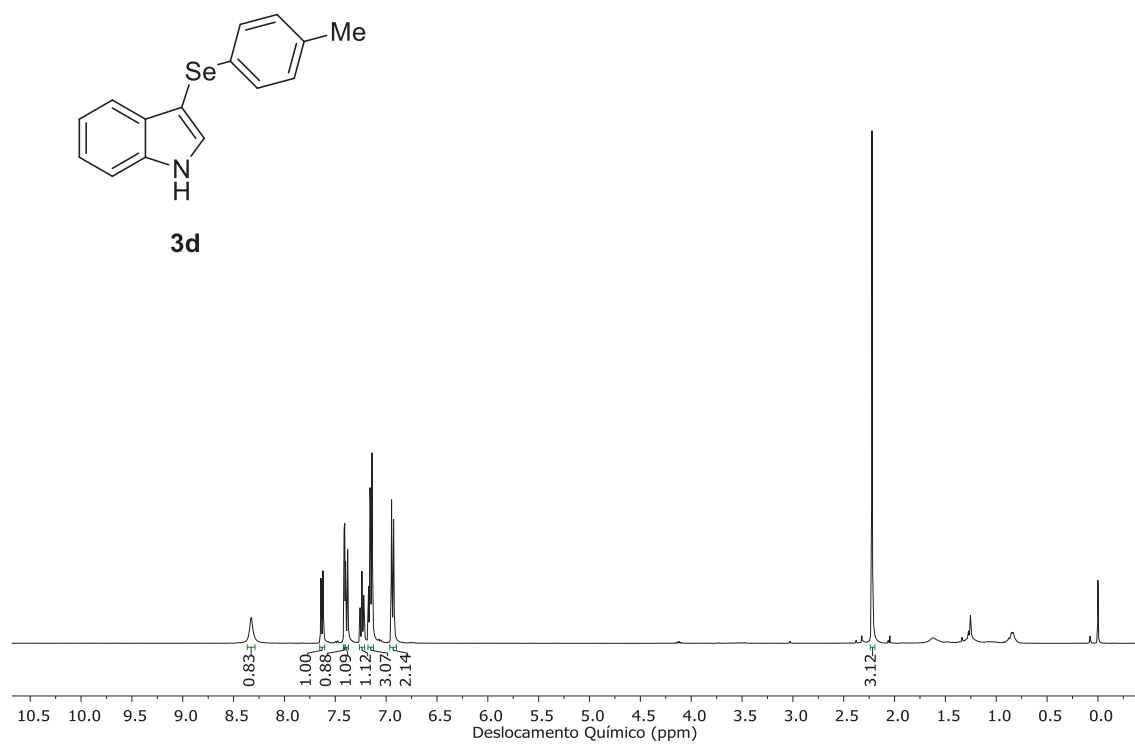


Figura 26: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 3-(4-Metil-fenilseleno)-(1H)-indol (**3d**).

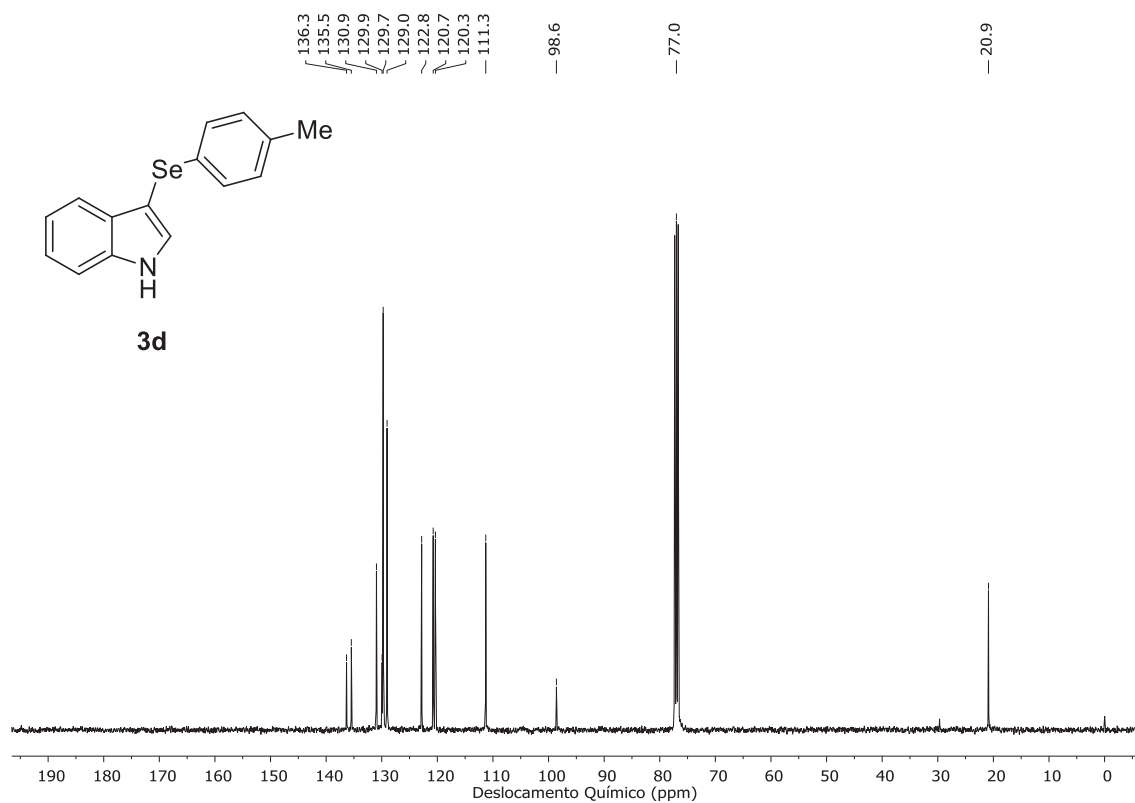


Figura 27: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-(4-Metil-fenilseleno)-(1H)-indol (**3d**).

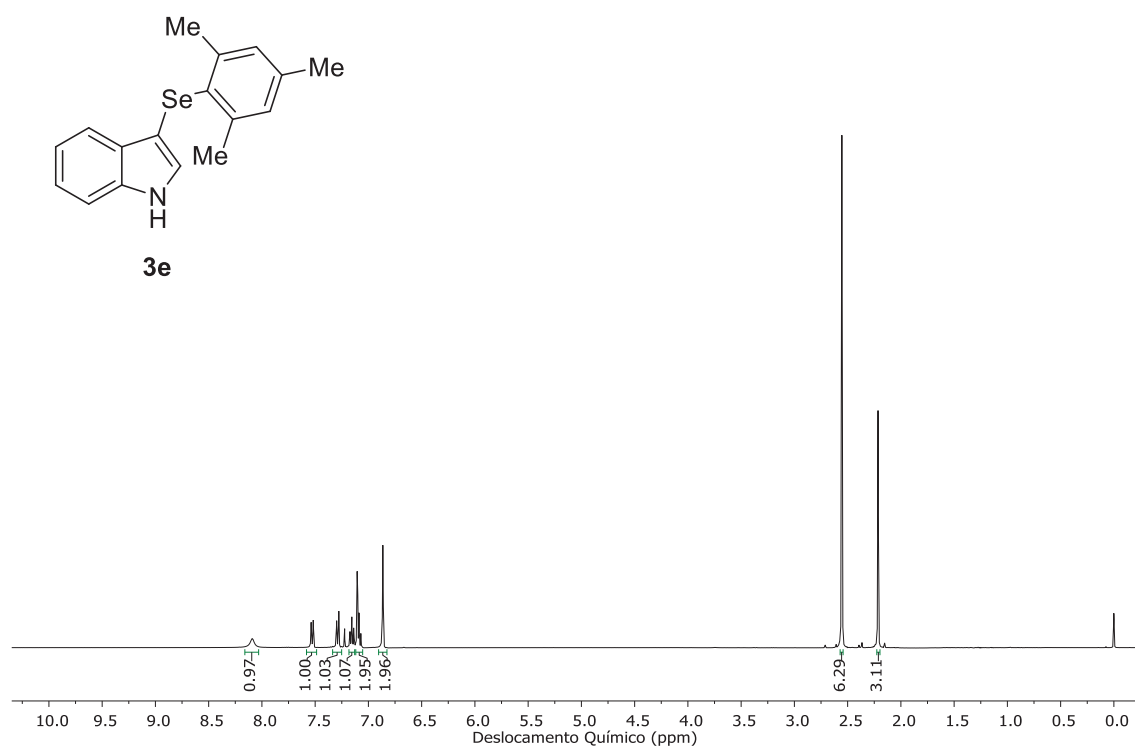


Figura 28: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 3-(mesitilseleno)-(1H)-indol (**3e**).

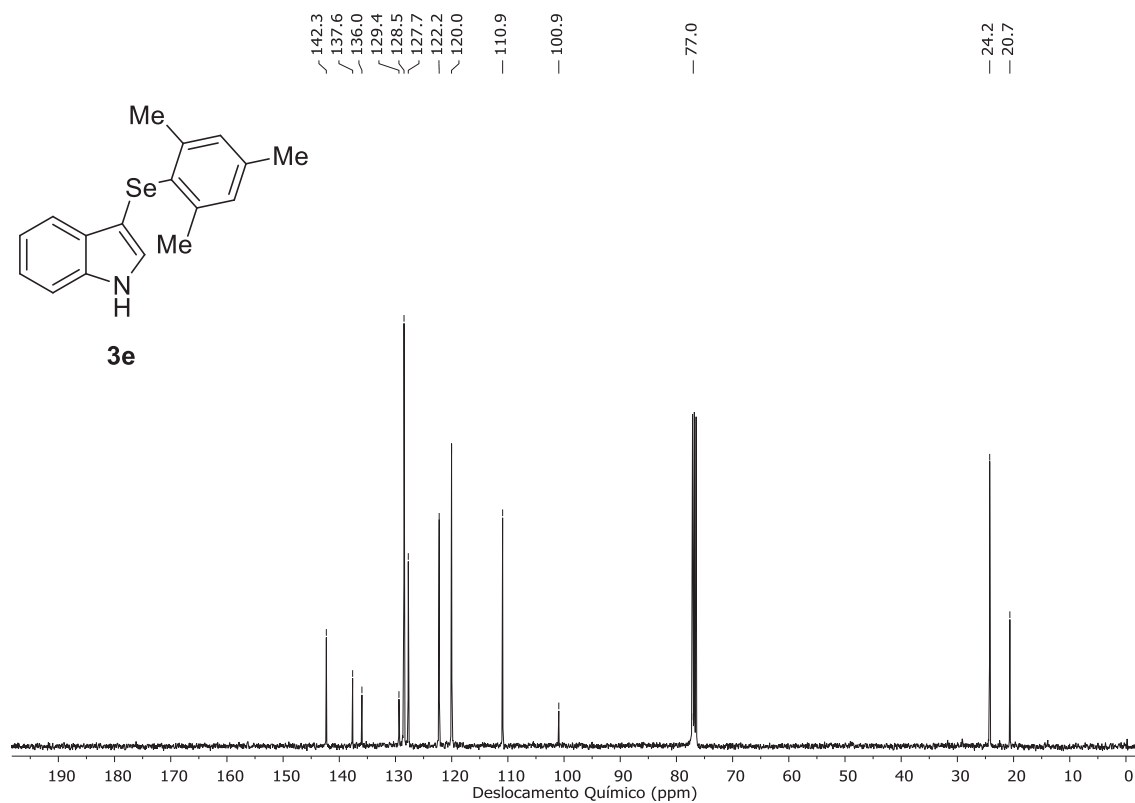


Figura 29: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-(mesitilseleno)-(1H)-indol (**3e**).

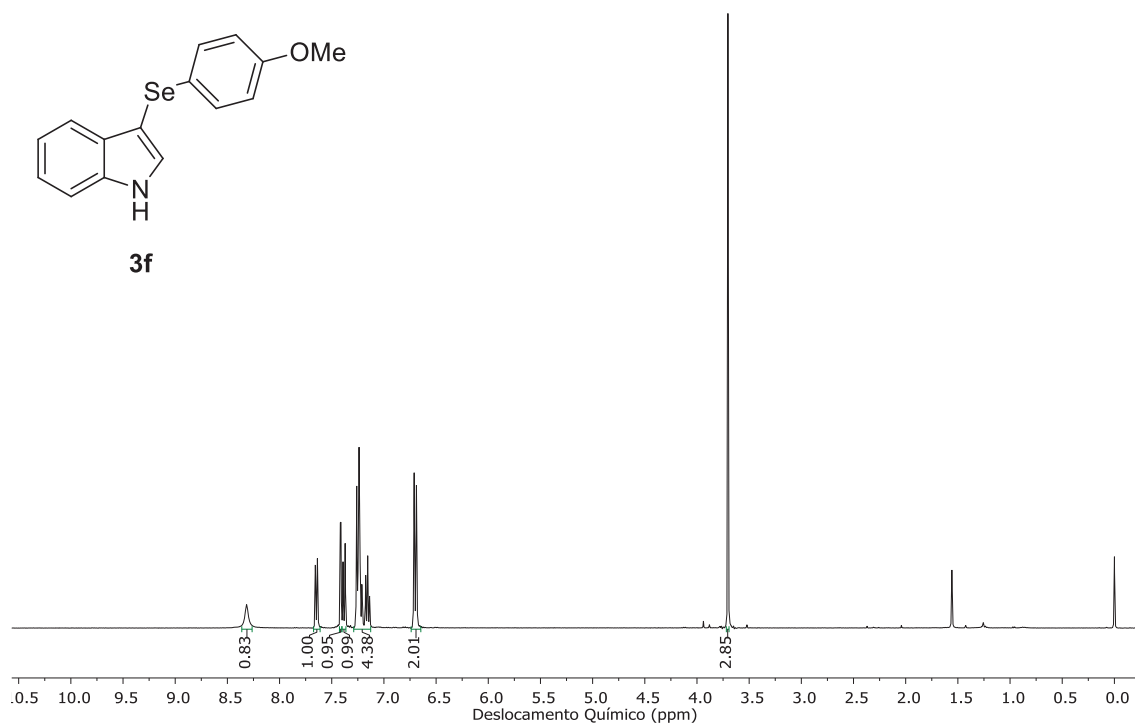


Figura 30: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 3-(4-metoxifenil-seleno)-(1H)-indol (**3f**).

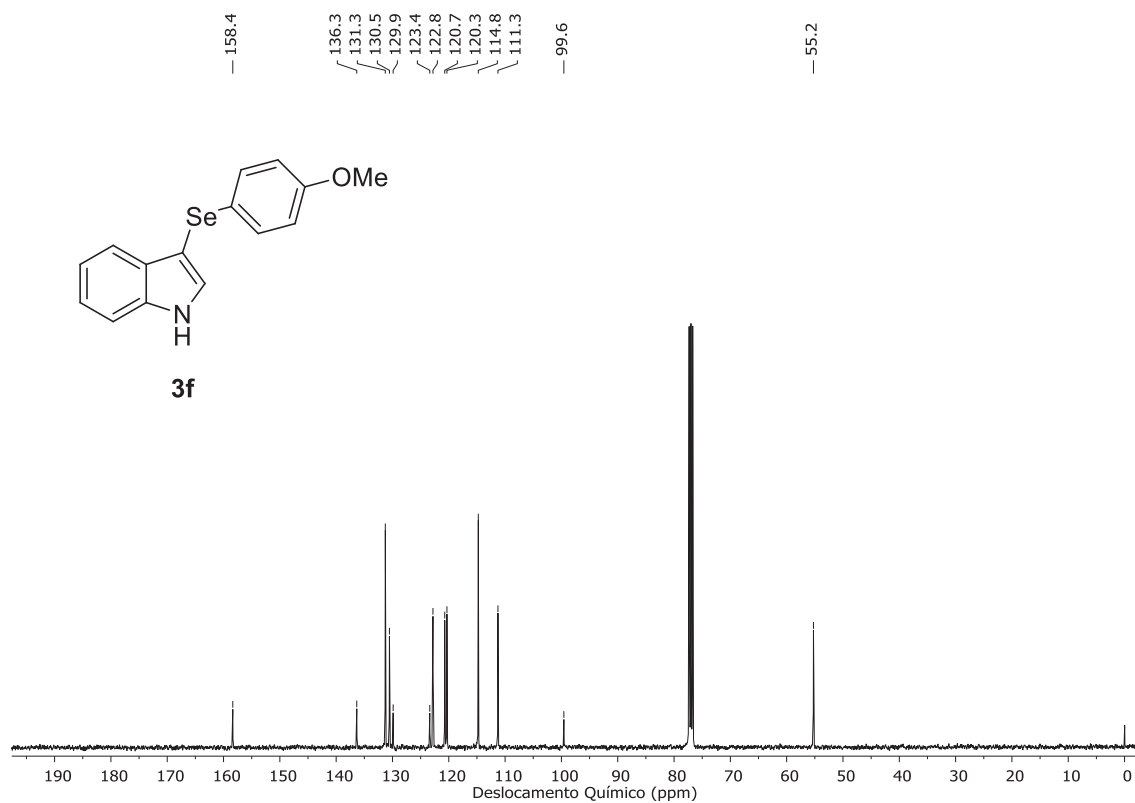


Figura 31: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-(4-metoxifenil-seleno)-(1H)-indol (**3f**).

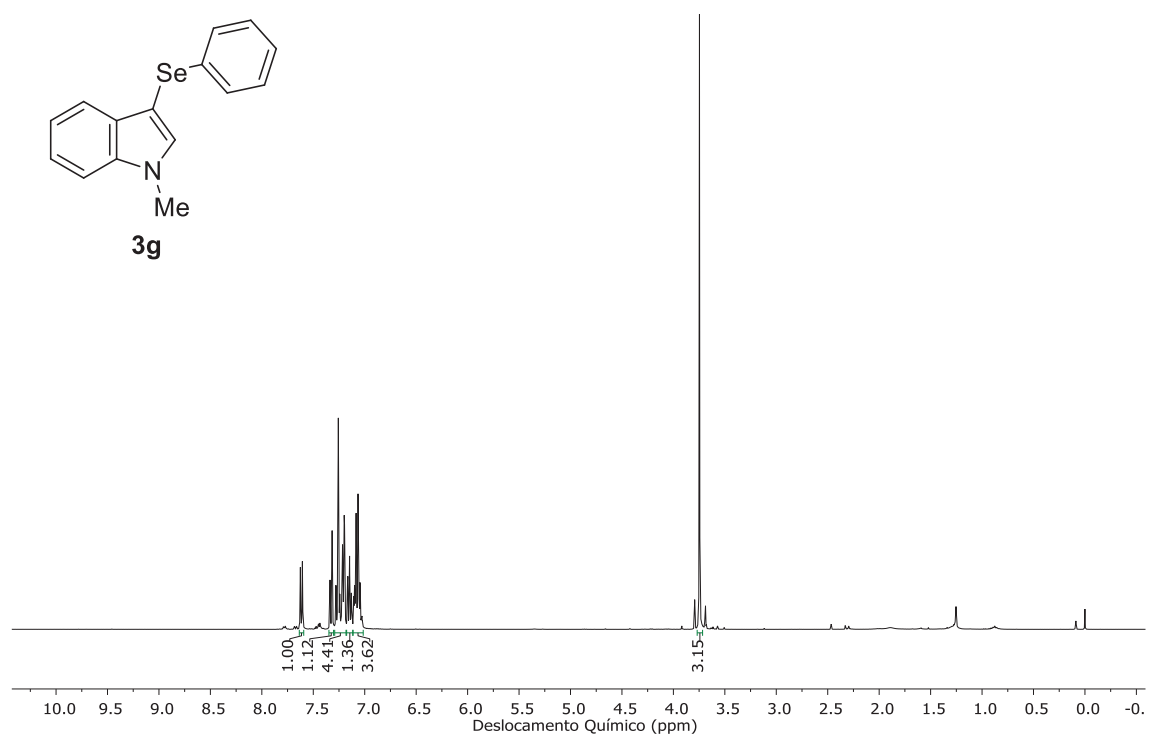


Figura 32: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do *N*-metil-3-fenilseleno-indol (**3g**).

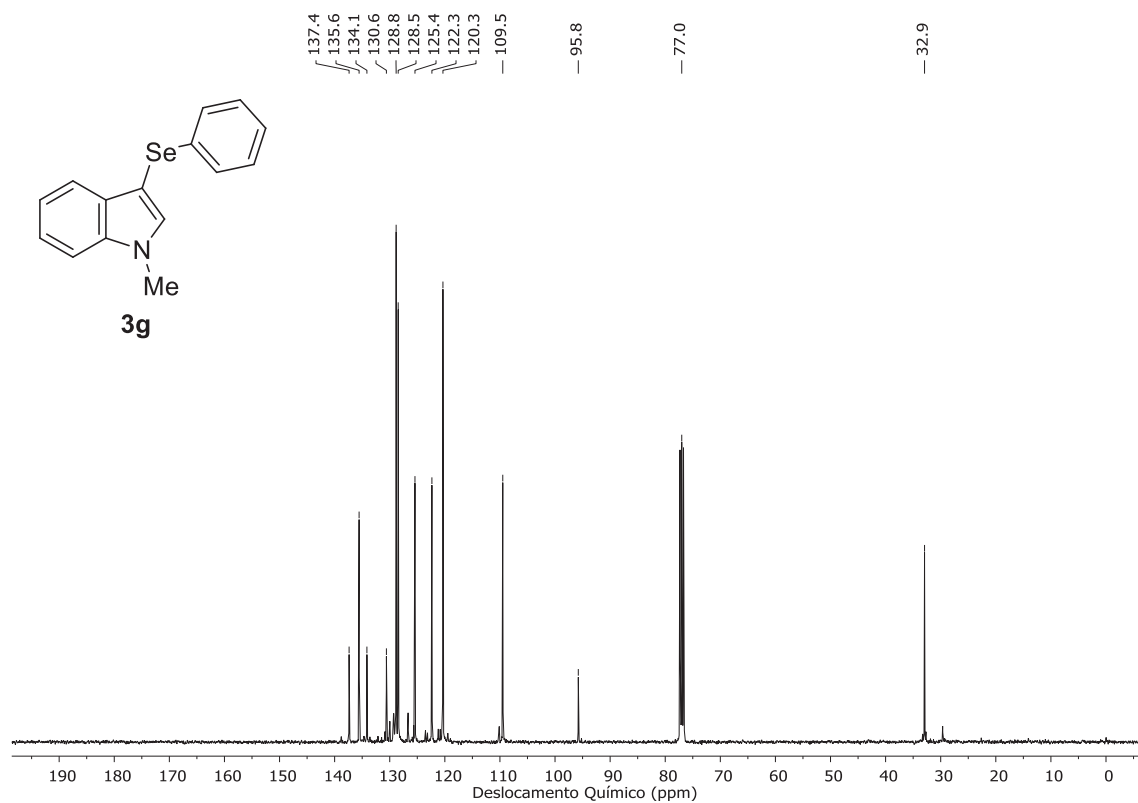


Figura 33: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-metil-3-fenilseleno-indol (**3g**).

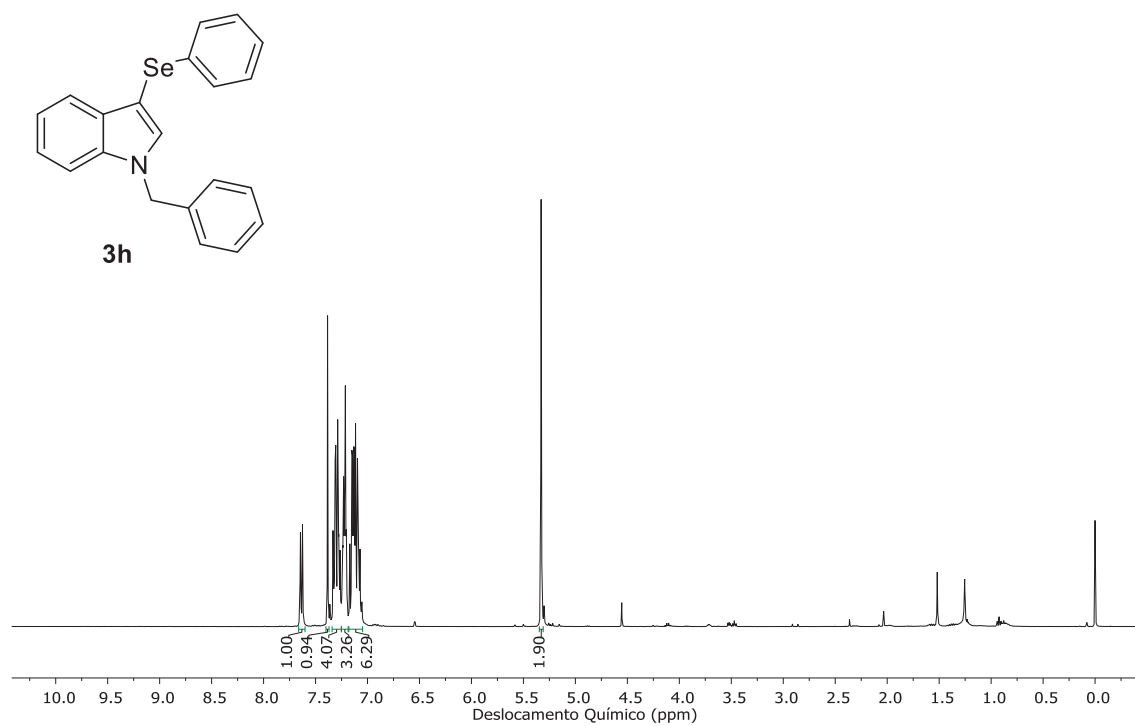


Figura 34: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do N-benzil-3-fenilselino-indol (**3h**).

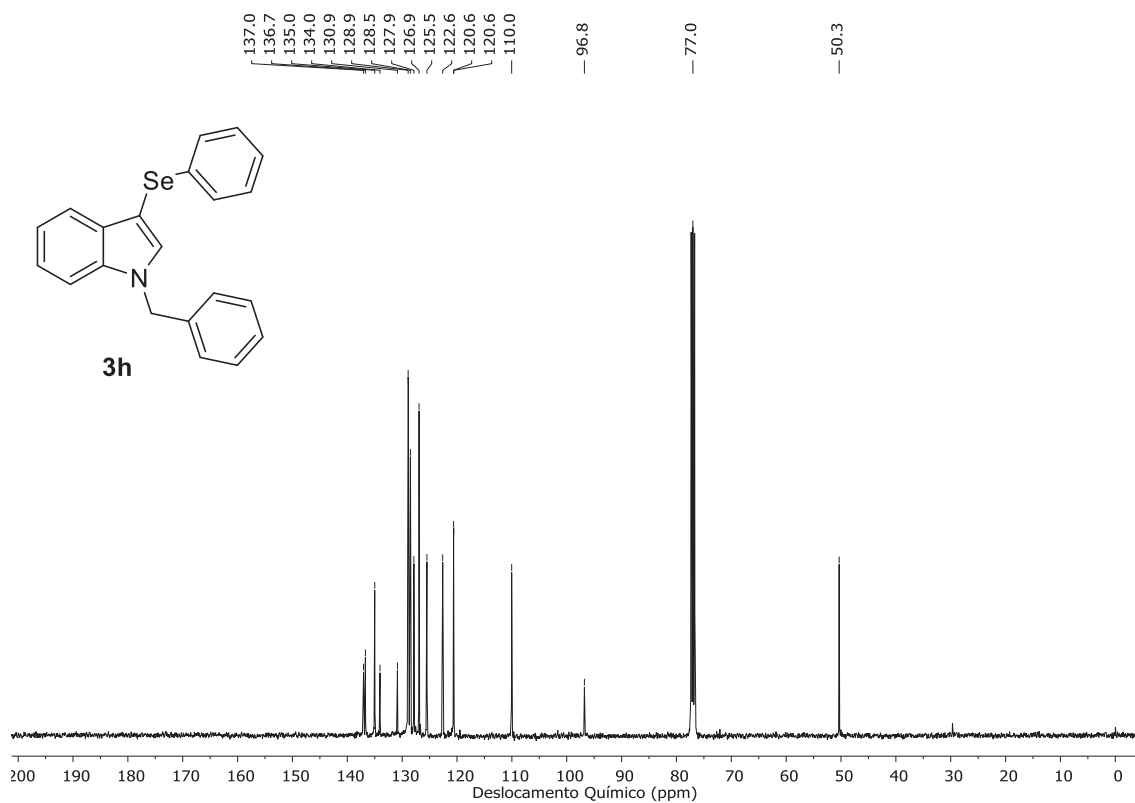


Figura 35: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do N-benzil-3-fenilselino-indol (**3h**).

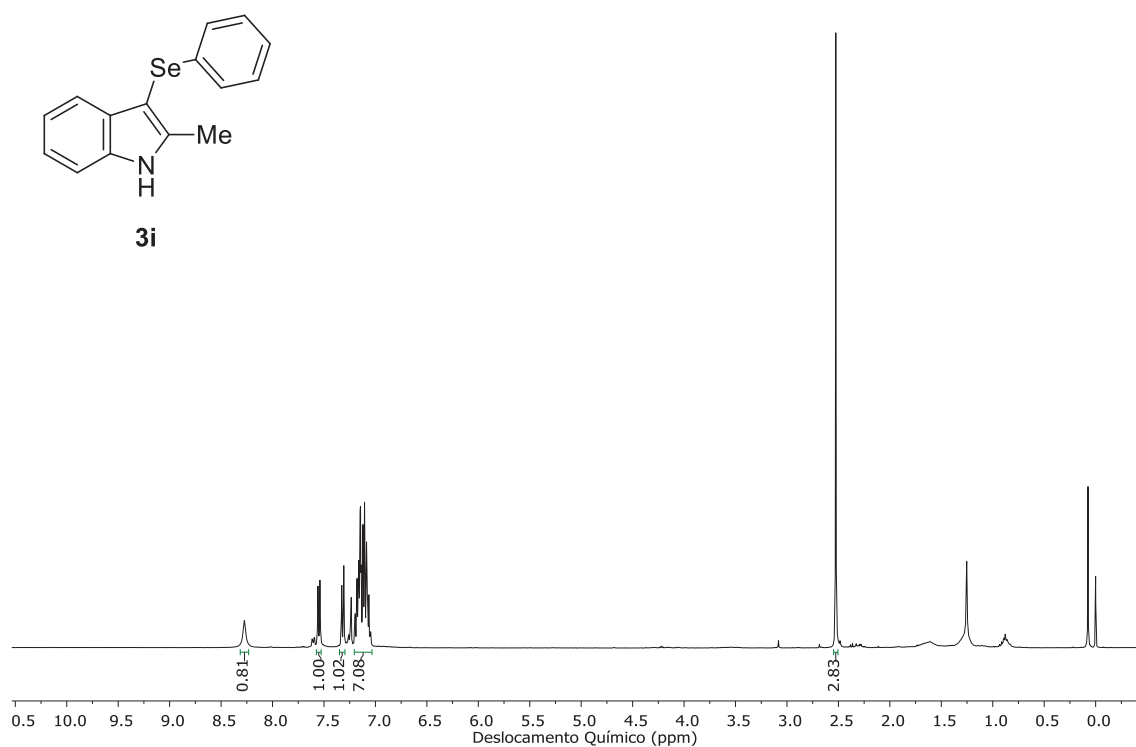


Figura 36: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-metil-3-fenilseleno-indol (**3i**).

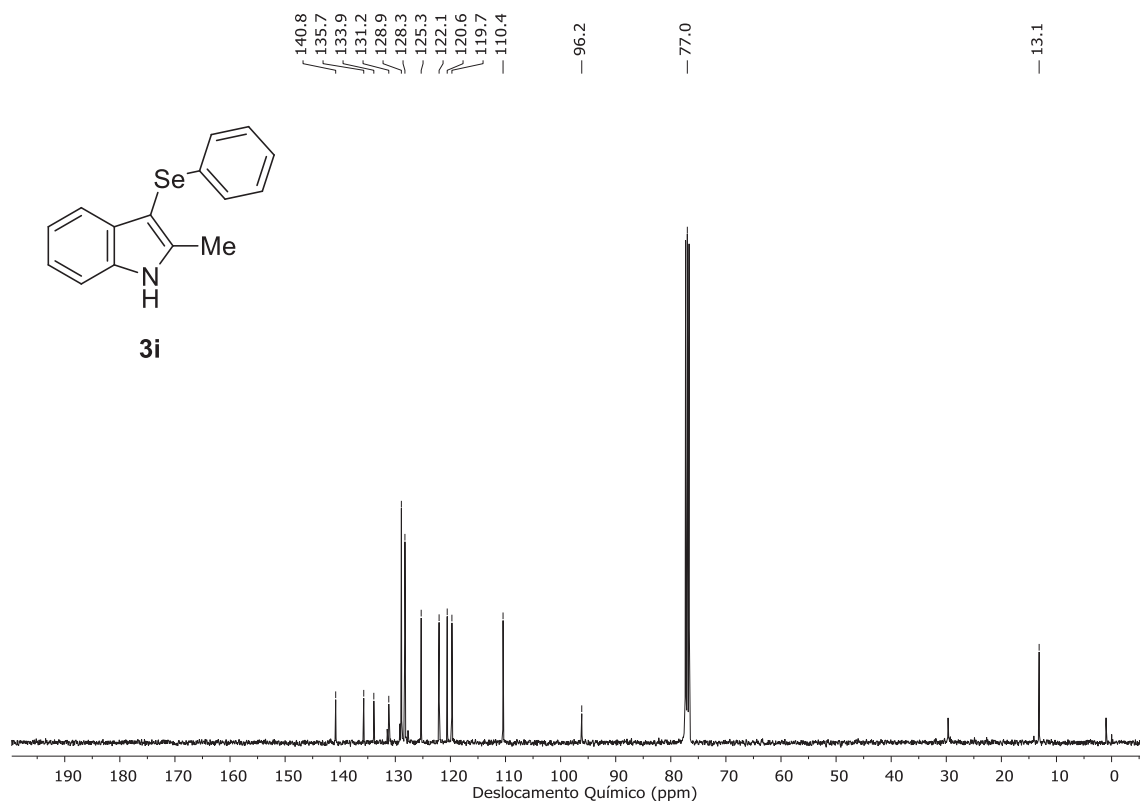


Figura 37: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-metil-3-fenilseleno-indol (**3i**).

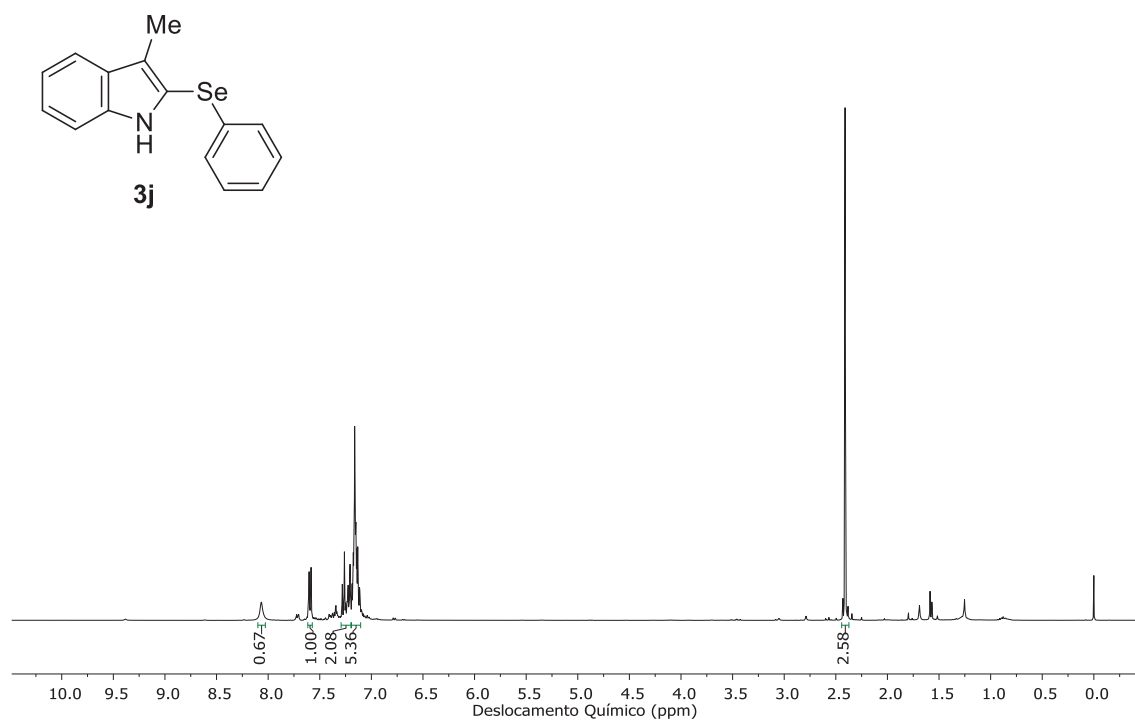


Figura 38: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 3-metil-3-fenilseleno-indol (**3j**).

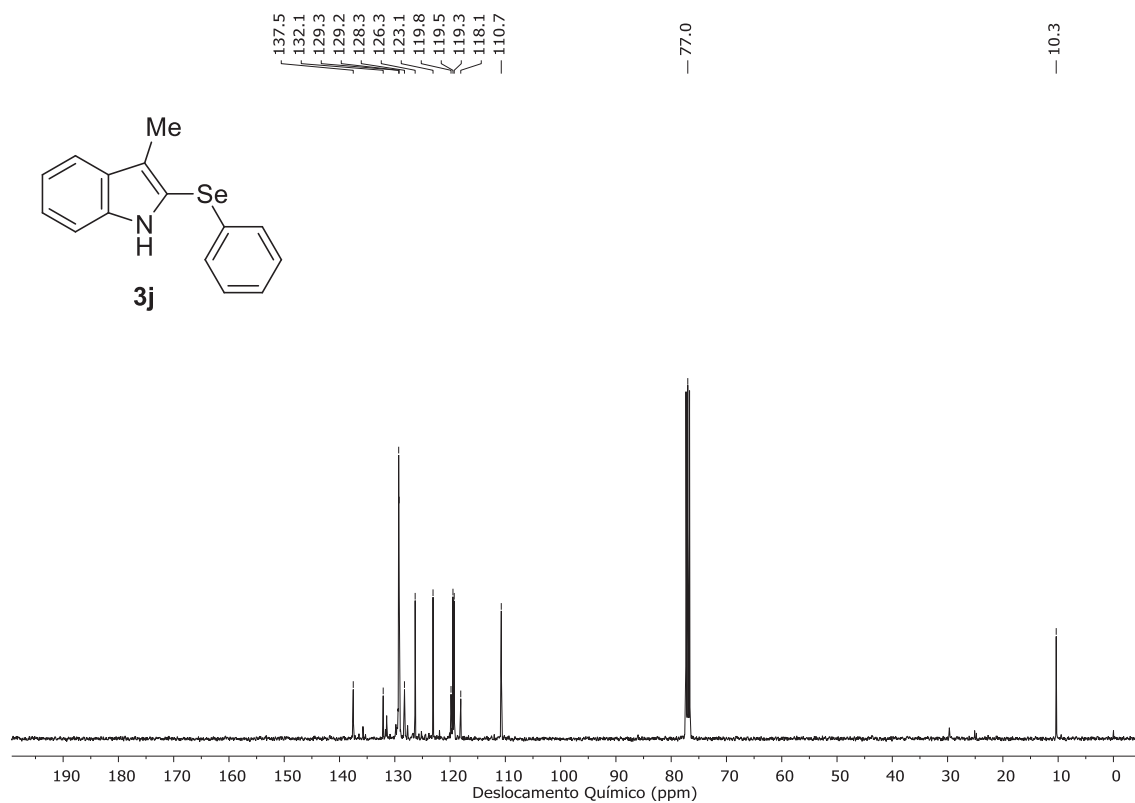


Figura 39: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-metil-3-fenilseleno-indol (**3j**).

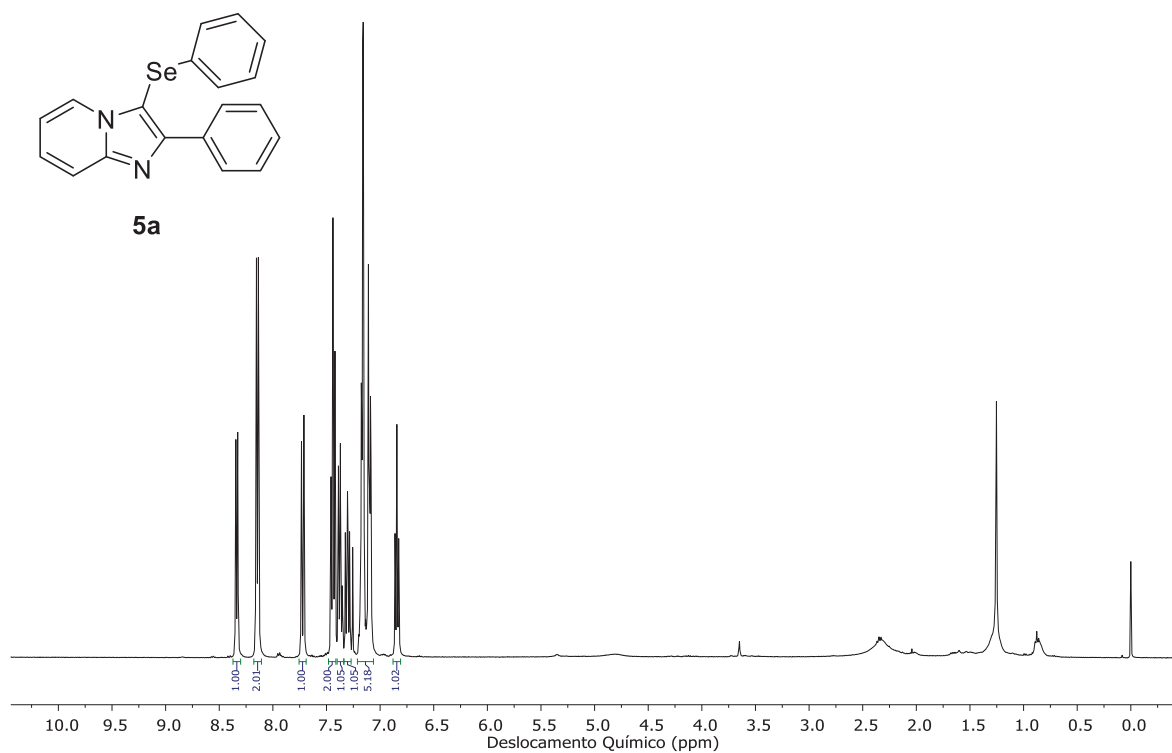


Figura 40: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-fenil-3-fenilselenoimidazo[1,2-a]piridina (**5a**).

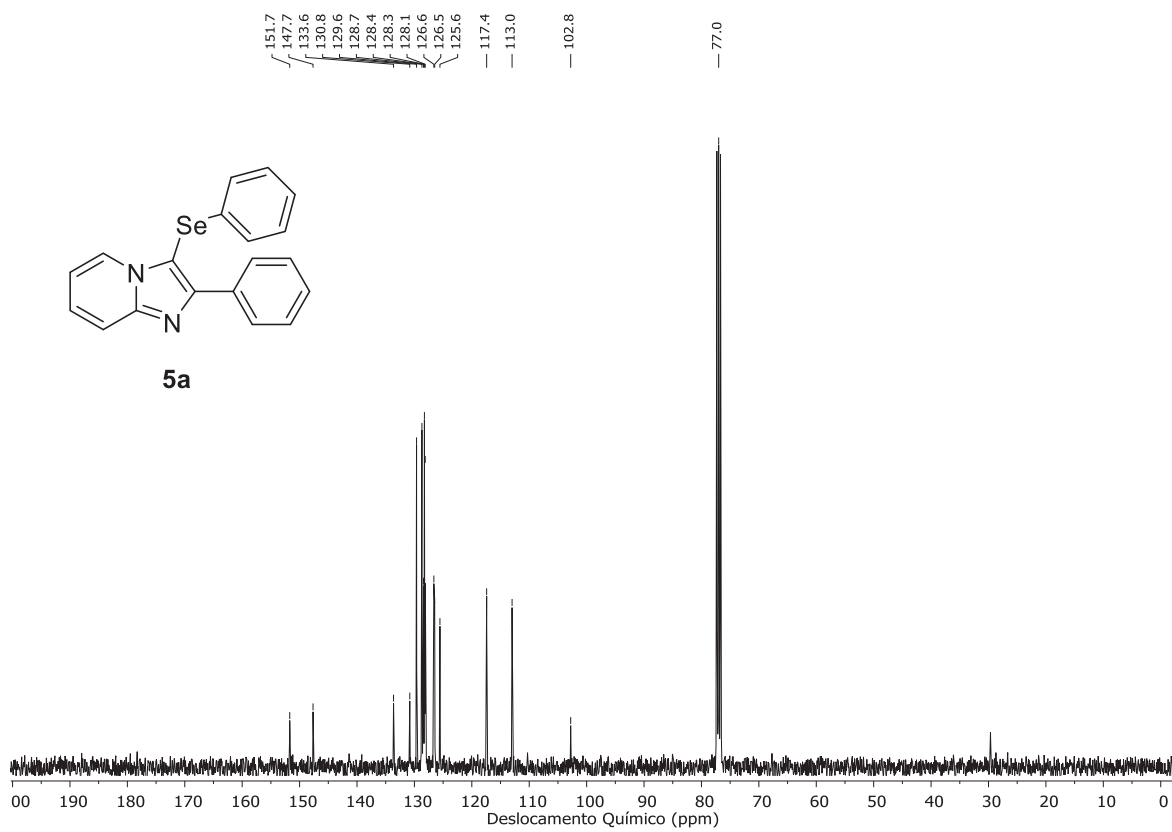


Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-fenil-3-fenilselenoimidazo[1,2-a]piridina (**5a**).