

## ULTRASSOM PROMOVENDO A SÍNTESE DE 3-SELENILINDÓIS E 3-SELENILIMIDAZOPIRIDINAS

**MONALIZA DA COSTA<sup>1</sup>; BEATRIZ MULLER VIEIRA<sup>2</sup>; SAMUEL THUROW<sup>3</sup>  
EDER JOÃO LENARDÃO<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – monalizadacosta@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – biamvieira14@hotmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – samuelthurowdoug@gmail.com*

<sup>4</sup>*Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – lenardao@ufpel.edu.br*

### 1. INTRODUÇÃO

Compostos indólicos são, provavelmente, um dos heterociclos mais encontrados em compostos isolados de fontes naturais. Possuem um amplo campo de pesquisa, devido ao seu grande potencial farmacológico e por serem encontrados em diversos produtos como agrotóxicos, corantes, perfumes e suplementos alimentares. Além disso, este núcleo é parte da estrutura de diversos medicamentos como, por exemplo, o Ondasetron, utilizado para a supressão de náuseas e vômitos causados pelo tratamento de quimioterapia e radioterapia (KAUSHIK *et al.*, 2013).

Neste contexto, estruturas contendo o núcleo imidazopiridina também chamam a atenção de pesquisadores, pois também são encontrados em diversos produtos naturais biologicamente ativos. As imidazopiridinas são destacadas por apresentarem um amplo espectro de propriedades biológicas, incluindo atividade anticancerígena, antifúngica, anti-inflamatória e por estarem presentes em medicamentos mundialmente consumidos, como o Zolpidem, utilizado no tratamento da ansiedade e insônia (PERICHERLA *et al.*, 2015).

Adicionalmente, compostos orgânicos contendo o átomo de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica, tanto pela versatilidade sintética como por apresentarem atividades farmacológicas, tais como antinociceptiva, anti-câncer e antidepressiva (VIEIRA *et al.*, 2015).

Neste sentido, devido ao grande número de aplicações biológicas reportadas para os compostos organocalcogênicos, especialmente os de selênio, é de se esperar que a combinação do grupamento indol/imidazopiridina com a presença de um grupo organosselênio, possa potencializar as propriedades farmacológicas dessas moléculas (LI *et al.*, 2011).

Por outro lado, reações mediadas pela irradiação de ultrassom (US) vêm ganhando notoriedade em síntese orgânica, uma vez que estas tendem a ser menos danosas ao meio ambiente, pois possuem maior eficiência energética e geram menos produtos secundários, quando comparadas a sistemas convencionais (MASON *et al.*, 2007). Sendo assim, a utilização de US, pode ser considerada uma via sintética mais limpa, indo ao encontro da chamada Química Verde, uma filosofia que visa reduzir os impactos da atividade química ao meio ambiente, sendo regida por 12 princípios (LENARDÃO *et al.*, 2003).

Apesar do grande interesse na obtenção de compostos orgânicos de selênio, o número de artigos que descrevem a utilização de US para preparação destas espécies é limitado. Deste modo, devido ao nosso contínuo interesse no desenvolvimento de vias sintéticas mais verdes para a síntese de compostos organocalcogênicos com potencial atividade farmacológica e conhecendo a ampla versatilidade das imidazopiridinas **4** e dos Indóis **1**, o objetivo deste trabalho foi realizar a selenação direta desses dois importantes núcleos para a obtenção dos 3-selenilindóis **3** e 3-selenilimidazopiridinas **5** promovida por ultrassom e utilizando o sistema CuI/SeO<sub>2</sub>/DMSO.

## 2. METODOLOGIA

A síntese foi realizada em um tubo de ensaio, onde se adicionou o indol (**1**, 0,5 mmol), disseleneto de diorganoíla (**2**, 0,3 mmol), iodeto de cobre, dióxido de selênio e o DMSO (Esquema 1). O sistema foi submetido à irradiação de ultrassom, a 60% de amplitude, onde a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o consumo dos materiais de partida, a fase orgânica foi extraída com acetato de etila, o qual foi posteriormente removido sob pressão reduzida. Os produtos foram isolados em coluna cromatográfica e identificados por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 (RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ). O aparelho de ultrassom utilizado neste trabalho possui potência de 130 W e frequência de 20 KHz.



**Esquema 1**

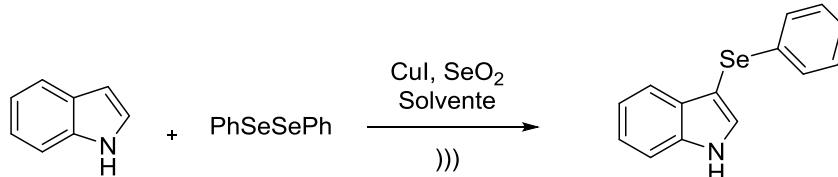
## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de investigar a melhor condição reacional para a síntese de 3-selenilindóis, utilizamos inicialmente o indol **1a** (0,5 mmol) e disseleneto de difenila **2a** (0,3 mmol), 20 mol% de Cul e 0,5 mL de DMSO como solvente. Em um primeiro teste, conduzimos a reação sem a utilização de dióxido de selênio, onde, após 90 min, obtivemos o produto desejado **3a** em 74% de rendimento. Em seguida, foram realizados testes a fim de verificar a influência do dióxido de selênio nesta reação.

Assim sendo, utilizamos dióxido de selênio em diferentes quantidades, observando-se que quando foi utilizado 40 mol% deste, em apenas 20 min foi obtido o produto **3a** com 89% de rendimento, onde foi possível verificar que o uso do dióxido de selênio diminuiu o tempo reacional e aumentou consideravelmente o rendimento do produto desejado (Tabela 1, entradas 2-5). No entanto, utilizando-se um equivalente de  $\text{SeO}_2$ , percebemos a diminuição do tempo reacional, mas ao mesmo tempo um considerável decréscimo na quantidade do produto **3a** (Tabela 1, entrada 6).

Realizou-se, ainda, a variação dos solventes do meio reacional (Tabela 1, entradas 7-11) a fim de observar seus efeitos no tempo e rendimento da reação. Foi observado que os solventes testados apresentaram resultados inferiores quando comparados com o DMSO, sendo este o solvente mais indicado para esta metodologia. Ainda, foi verificado que a utilização dos reagentes em quantidades equivalentes levou a um decréscimo no rendimento do produto **3a**, (Tabela 1, entrada 12).

**Tabela 1:** Otimização das condições reacionais.<sup>a</sup>

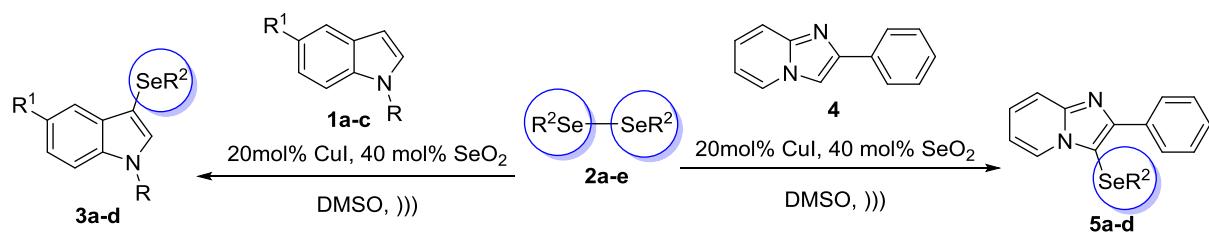


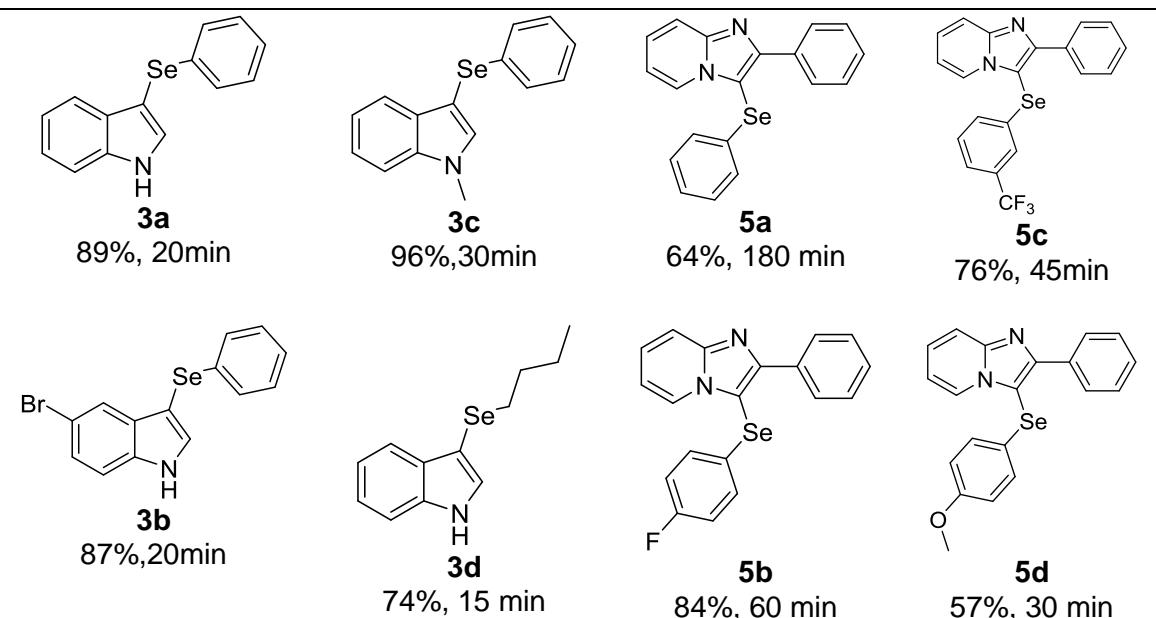
#	mol% de $\text{SeO}_2$	Solvente	Tempo (min)	Rendimento <sup>b</sup> (%)
1	-	DMSO	90	74 <sup>c</sup>
2	10	DMSO	60	66
3	20	DMSO	30	82
4	30	DMSO	10	83
<b>5</b>	<b>40</b>	<b>DMSO</b>	<b>20</b>	<b>89</b>
6	100	DMSO	5	47
7	40	$\text{H}_2\text{O}$	120	-
8	40	Glicerol	60	39
9	40	THF	60	73
10	40	Tolueno	120	19
11	40	DMF	40	56
12 <sup>d</sup>	40	DMSO	120	40

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se Indol **1a** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,3 mmol) e CuI (20 mol%) em 0,5 mL de solvente; <sup>b</sup> Rendimento determinado após purificação em coluna cromatográfica; <sup>c</sup> Purificação em placa preparativa; <sup>d</sup> Reação realizada com quantidade equimolar dos reagentes.

Uma vez obtida a melhor condição reacional (Tabela 1, linha 5), foi realizada a expansão da metodologia, observando o comportamento da reação frente à presença de grupos doadores e retiradores de elétron no anel indólico **1a-c** e também nos disselenetos de diorganoíla **2**. Além disso, o método foi aplicado também na síntese de 3-selenilimidazopiridinas **5a-d**, a partir da imidazopiridina **4** (Esquema 2).

**Esquema 2:** Síntese de 3-selenillndóis **3** e 3-selenilimidazopiridinas **5**.<sup>a,b</sup>





<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1** ou **4** (0,5 mmol), **2** (0,3 mmol), Cul (20 mol%), SeO<sub>2</sub> (40 mol%) em 0,5 mL de solvente; <sup>b</sup> Rendimento determinado após purificação em coluna cromatográfica;

#### 4. CONCLUSÕES

Os resultados preliminares deste trabalho apontam que a utilização de US em conjunto com o sistema Cul/SeO<sub>2</sub>/DMSO, proporcionou a selenação direta dos núcleos indólicos e imidazopiridínicos, em baixos tempos reacionais e com a obtenção dos produtos desejados com bons a excelentes rendimentos. Além disso, cabe-se ressaltar que a metodologia contempla os princípios da química verde uma vez que apresenta seletividade e economia atômica; e, ainda, utiliza a irradiação de ultrassom, uma fonte de energia não clássica, que proporciona a aceleração das reações com menor consumo de energia.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KAUSHIK, N.K.; KAUSHIK, N.; ATTRI, P.; KUMAR, N.; KIM, C.H.; VERMA, A.K.; CHOI, E.H. Biomedical Importance of Indoles. **Molecules**, v18, p. 6620-6662, 2013.
- LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; BATISTA, A.C.F.; DABDOUB, M.J.; SILVEIRA, C.C. "GREEN CHEMISTRY" – OS 12 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE E SUA INSERÇÃO NAS ATIVIDADES DE ENSINO E PESQUISA. **Química Nova**, v.26, p.123-129, 2003.
- LI, Z.; HONG, J.; ZHOU, X. An efficient and clean Cul-catalyzed chalcogenylation of aromatic azaheterocycles with dichalcogenides. **Tetrahedron**, v. 67, p. 3690-3697, 2011.
- MASON, T.J. Ultrasound in synthetic organic chemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v.26, p.443-451, 1997.
- PERICHERLA, K.; KASWAN, P.; PANDEY, K.; KUMAR, A. Recent Developments in the Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines. **Synthesis**, v. 47, p. 887–912, 2015.
- VIEIRA, B.M.; THUROW, S.; BRITO, J. S.; PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R.G.; SANTI, C.; LENARDÃO, E. J. Sonochemistry: An efficient alternative to the synthesis of 3-selanylindoles using Cul as catalyst. **Ultrasonics Sonochem.** v. 27, p. 192–199, 2015.