

SÍNTESE FOTOCATALÍTICA DE 3-SELANILINDÓIS SOB IRRADIAÇÃO DE LUZ VISÍVEL COM ÁCIDOS ARILSELENÍNICOS COMO AGENTES SELENILANTES

GABRIELA TRISCH DE QUADROS;¹ LAURA ABENANTE;² EDER JOÃO LENARDÃO³

¹Universidade Federal de Pelotas – gabrielatrischdequadros@gmail.com

²Universidade de Caxias do Sul – labenante@ucs.br

³Universidade Federal de Pelotas – lenardao@ufpel.edu.br

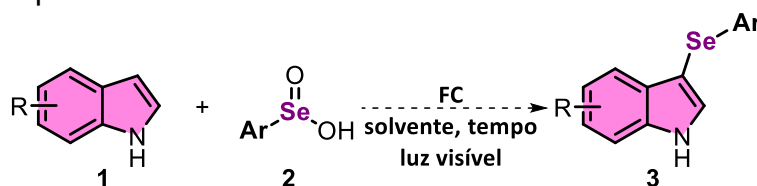
1. INTRODUÇÃO

O núcleo indol é parte importante de muitos medicamentos, possuindo diversas propriedades, como anti-inflamatória e anticefaleia.¹ Além disso, moléculas que possuem o núcleo indol funcionalizado com selênio também apresentam atividades biológicas, como antidepressiva e anticancerígena.²

Devido à importância farmacológica desses compostos, o nosso grupo de pesquisa estudou diferentes métodos para preparar 3-selanilindóis. Em 2017, desenvolveu-se a síntese utilizando disselenetos de difenila e CuI/SeO₂ como sistema catalítico em DMSO sob irradiação de ultrassom, gerando 11 exemplos com rendimentos entre 74-96%.³ Já em 2020, relatou-se a aplicação dos ácidos arilselenínicos na selenilação eletrofílica de indóis em DMF sob aquecimento a 70 °C, fornecendo 5 exemplos com rendimentos entre 40-73%.⁴

Por outro lado, a fotocatalise é uma aliada da química verde, especialmente quando se utiliza irradiação de luz visível de baixa potência – que é uma fonte alternativa de energia, por ser abundante, infinita e não poluente.⁵

Baseado na relevância dos selanilindóis e na necessidade de desenvolver novos métodos ambientalmente amigáveis para a obtenção dos mesmos, o objetivo desse trabalho é desenvolver a síntese de diferentes 3-selanilindóis **3** partindo de indóis substituídos **1** e ácidos arilselenínicos **2** através da fotocatalise, como mostrado no Esquema 1.



Esquema 1. Objetivo do trabalho.

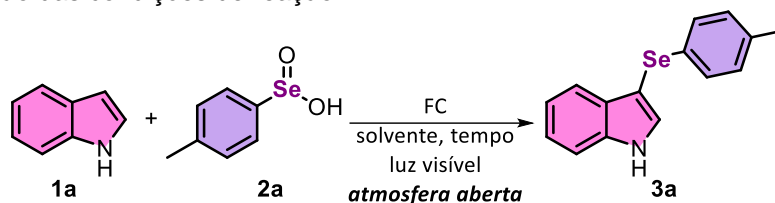
2. METODOLOGIA

A fim de obter a melhor condição reacional para a formação do produto **3a** realizou-se um estudo de otimização. Iniciou-se reagindo o indol **1a** com um excesso do ácido *p*-metil(fenil)selenínico **2a**, na presença de eosina Y (EY, 3 e 10 mol%) como fotocatalisador, DMSO como solvente e irradiação com LED azul (50 W) durante 1 hora, obtendo-se o produto **3a** em 40% e 26% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, entradas 1 e 2). Posteriormente, a reação foi conduzida em 1 hora e 30 minutos, com 10 e 5 mol% da EY, formando o produto em 63% e 70% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, entradas 3 e 4). Escolheu-se utilizar 5 mol% de EY, testando a reação em 1 hora e em 30 minutos, obtendo o produto **3a** em rendimentos de 70% e 37%, respectivamente (Tabela 1, entradas 5 e 6). Testou-se outros comprimentos de onda, verde e branco, todavia não houve melhora no rendimento do produto (Tabela 1, entradas 7 e 8). Após, decidiu-se

investigar diferentes solventes, como DMF, THF e CH₃CN, porém não houve nenhum aumento de rendimento (Tabela 1, entradas 9-11). Também foi variada a estequiometria, utilizando 1 e 2 equivalentes do reagente **2a**, e o produto foi obtido em 50% e 45% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, entrada 12 e 13). Subsequentemente, avaliou-se a reação utilizando diferentes fotocatalisadores, porém nenhum deles apresentou uma melhora no rendimento (Tabela 1, entradas 14 e 15). Por fim, quando a reação foi conduzida na ausência do fotocatalisador, o produto foi obtido em 50% de rendimento (Tabela 1, entrada 16).

Então, a melhor condição reacional foi encontrada na entrada **5**, usando EY (5 mol%) como fotocatalisador, DMSO como solvente, sob irradiação de LED azul (50 W) por 1 hora sob atmosfera aberta.

Tabela 1. Otimização das condições de reação.



#	2a (equiv.)	FC (mol%)	solvente	tempo	LED (50 W)	3a (%) ^a
1	1,5	EY (3)	DMSO	1 h	azul	40
2	1,5	EY (10)	DMSO	1 h	azul	26
3	1,5	EY (10)	DMSO	1 h 30'	azul	63
4	1,5	EY (5)	DMSO	1 h 30'	azul	70
5	1,5	EY (5)	DMSO	1 h	azul	70
6	1,5	EY (5)	DMSO	30'	azul	37
7	1,5	EY (5)	DMSO	1 h	verde	27
8	1,5	EY (5)	DMSO	1 h	branco	41
9	1,5	EY (5)	DMF	1 h	azul	21
10	1,5	EY (5)	THF	1 h	azul	23
11	1,5	EY (5)	CH ₃ CN	1 h	azul	40
12	1	EY (5)	DMSO	1 h	azul	50
13	2	EY (5)	DMSO	1 h	azul	45
14	1,5	Rodamina B (5)	DMSO	1 h	azul	32
15	1,5	Azul de Metileno (5)	DMSO	1 h	azul	36
16	1,5	-	DMSO	1 h	azul	50

^aRendimento obtido após purificação por placa preparativa (hexano:AcOEt/90:10).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

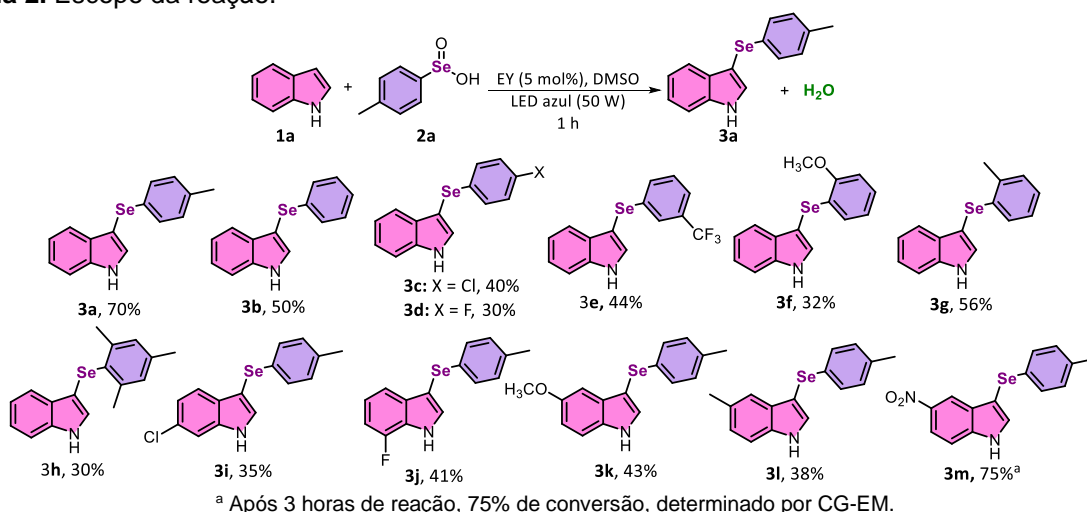
Posteriormente, com a condição reacional otimizada, foram sintetizados diferentes produtos variando os substituintes dos reagentes **1a** e **2a** (Tabela 2). Inicialmente, testou-se o ácido fenilselenínico **2b** e o produto **3b** foi obtido em 50% de rendimento. Foram empregados ácidos arilselenínicos contendo halogênios **2c** e **2d**, e os respectivos 3-selanilindóis **3c** e **3d** foram formados com rendimento de 40% e 30%, respectivamente. Com o ácido deficiente em elétrons **2e**, o produto correspondente **3e** foi obtido em 44% de rendimento. Utilizou-se também ácidos ricos em elétrons, **2f** e **2g**, e os compostos **3f** e **3g** foram sintetizados em rendimento de 32% e 56%, respectivamente. Além disso, o ácido estericamente impedido **2h** foi investigado, e o respectivo produto **3h** foi obtido em 30% de rendimento.

Também, foram empregados vários indóis substituídos, como indóis contendo halogênios, e os respectivos 3-selanilindóis **3i** e **3j** foram formados em rendimento

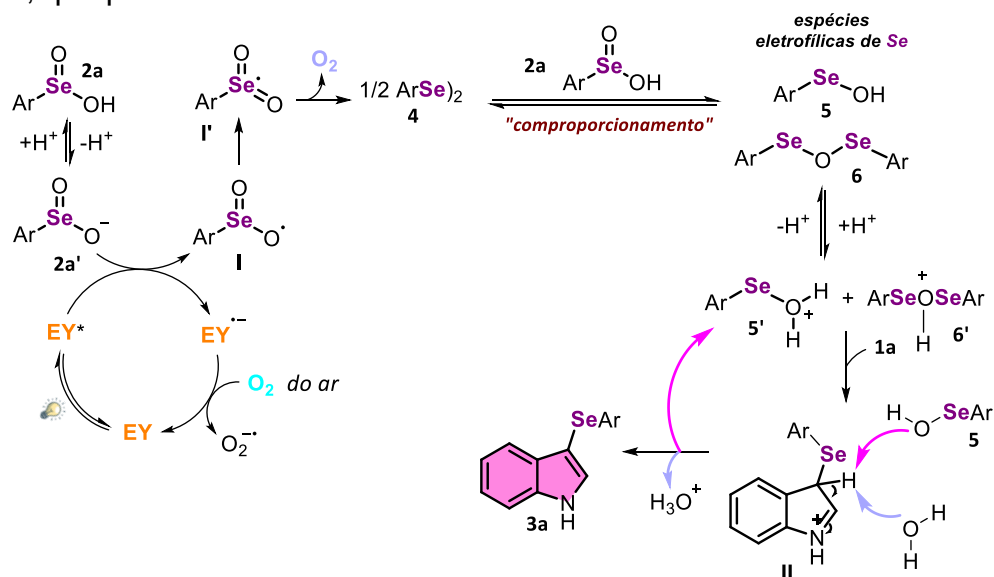
de 35% e 41% de rendimento. Os 3-selanilindóis **3k** e o **3l**, contendo grupos metóxi e metil, foram obtidos em rendimento de 43% e 38%, respectivamente. A presença do grupo nitro no indol de partida levou ao 3-selanilindól **3m** após 3 horas de reação (75% de conversão, analisado por CG-EM).

Os produtos **3a-l** foram purificados por placa preparativa utilizando uma mistura de solventes hexano e acetato de etila (90:10), com rendimentos que variaram de 30% a 70%, após 1 hora de reação.

Tabela 2. Escopo da reação.



Baseado na literatura^{4,6} e nos resultados obtidos dos testes de controle conduzidos, sugeriu-se um mecanismo plausível (Esquema 2). Inicialmente, a EY é excitada pela luz visível, levando à EY*, a qual reage com a espécie **2a'**, formada pela desprotonação do ácido **2a**, atingindo a espécie reduzida EY^{•-} e o intermediário **I**. Este último sofre uma decomposição formando O₂ e disseleneto de diarila **4**, que por sua vez sofre um processo de comproporcionamento com o ácido **2a**, gerando as espécies de selênio eletrofílicas **5** e **6**. As formas protonadas mais ativas **5'** e **6'** reagem com o substrato **1a** através de uma substituição eletrofílica aromática e geram o intermediário **II**, que pode ser atacado tanto pelo H₃O⁺ quanto pelo **5**, e, assim, leva ao produto desejado **3a**, com a eliminação de H₂O e da espécie **5'**, que pode atuar novamente como eletrófilo.



Esquema 2. Mecanismo plausível.

4. CONCLUSÕES

Desenvolveu-se um método verde para acessar 3-selanilindóis através de um processo fotocatalítico, sob irradiação de LED azul, na presença de Eosina Y, um corante barato e de fácil acesso, como fotocatalisador, em somente 1 hora de reação.

Um total de 13 exemplos foram sintetizados, 3 deles inéditos até o momento, doze deles foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C , ^1H e ^{77}Se e todos foram caracterizados também por Cromatografia Gasosa Acoplada ao Espectrômetro de Massa (CG-EM).

Neste procedimento, utilizou-se ácidos arilselenínicos, que são facilmente preparados a partir dos correspondentes disselenetos de diarila, como fonte eletrofílica de selênio na substituição aromática de diferentes indóis. Os únicos subprodutos são H_2O e disseleneto de diarila, o qual pode ser recuperado e reutilizado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) BARTOLI, G. *et al.* Organocatalytic strategies for the asymmetric functionalization of indoles. **Chem. Soc. Rev.** v. 39, p. 4449-4465, 2010. b) KRÜGER, K. *et al.* Catalytic Synthesis of Indoles from Alkynes. **Adv. Synth. Catal.** v. 350, p. 2153-2167, 2008.
2. a) CASARIL, A. M. *et al.* Antidepressant-like effect of a new selenium-containing compound is accompanied by a reduction of neuroinflammation and oxidative stress in lipopolysaccharide-challenged mice. **J. Psychopharmacol.** v. 31, p. 1263-1273, 2017. b) ZHIYONG, W. *et al.* Ultrasound-promoted two-step synthesis of 3-arylselenylindoles and 3-arylthioindoles as novel combretastatin A-4 analogues. **Sci. Rep.** v. 6, p. 23986, 2016.
3. VIEIRA, B. M. *et al.* Ultrasound-Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of 3-Selanyl-1 *H*-indole and 3-Selanylimidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives. **Asian J. Org. Chem.** v. 6, p. 1635-1646, 2017.
4. ABENANTE, L. *et al.* Arylseleninic Acid as a Green, Bench-Stable Selenylating Agent: Synthesis of Selanylanilines and 3-Selanylindoles. **E. J. Org. Biomol. Chem.** v. 18, p. 5210-5217, 2020.
5. a) LENARDÃO, E. J. *et al.* "Green chemistry" - Os 12 Princípios da Química Verde e sua Inserção nas Atividades de Ensino e Pesquisa. **Quim. Nova.** v. 26, p. 123-129, 2003. b) ROMERO, N. A. *et al.* Organic Photoredox Catalysis. **Chem. Rev.** v. 116, p. 10075-10166, 2016. c) YOON, T. P. Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. **Nat. Chem.** v. 2, p. 527-532, 2010.
6. a) ABENANTE, L. *et al.* Visible-Light-Mediated Photocatalytic Synthesis of 2-Substituted Oxazole-5-carbaldehydes Promoted by Benzeneseleninic Acid. **Eur. J. Org. Chem.** e20220064, 2022. b) REICH, H. J. *et al.* Syn Elimination of Alkyl Selenoxides. Side Reactions Involving Selenenic Acids. Structural and Solvent Effects on Rates. **J. Org. Chem.** v. 43, p. 1697-1705, 1978.