

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**SÍNTESE VERDE DE 3-SELANILINDÓIS E BENZOTIAZÓIS 2-
SUBSTITUÍDOS**

NATHALIA BATISTA PADILHA

Pelotas, março de 2019.

Nathalia Batista Padilha

SÍNTESE VERDE DE 3-SELANILINDÓIS E BENZOTIAZÓIS 2-SUBSTITUÍDOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências (Área de Concentração: Química).

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, RS, Brasil

2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

P123s Padilha, Nathalia Batista

Síntese verde de 3-Selanilindóis e Benzotiazóis 2-substituídos / Nathalia Batista Padilha ; Eder João Lenardão, orientador ; José Sebastião dos Santos Neto, coorientador. — Pelotas, 2019.

95 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

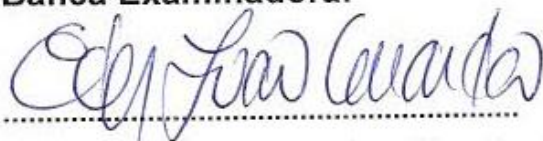
1. 3-selanilindóis. 2. Benzotiazóis. 3. Química verde. I. Lenardão, Eder João, orient. II. Santos Neto, José Sebastião dos, coorient. III. Título.

CDD : 540

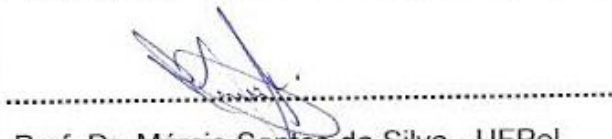
Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

A banca examinadora, abaixo assinada, APROVA a dissertação de mestrado intitulada “**Síntese verde de 3-Selanilindóis e Benzotiazóis 2-substituídos**” de autoria de Nathalia Batista Padilha.

Banca Examinadora:



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



Prof. Dr. Márcio Santos da Silva - UFPel



Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs – IFSul

*Aos meus pais, Rossana e Roberto, obrigado por
nunca terem medido esforços no que diz respeito a
minha educação, obrigado por todo apoio e suporte
emocional. Essa conquista também é de vocês!
Amo vocês*

*Ao meu namorado e melhor amigo, Marcelo
Vieira, obrigado por todo apoio, compreensão e
paciência nas horas mais difíceis.
Te amo!*

***“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei;
se não fosse por elas eu não teria saído do
lugar.”***

Chico Xavier

AGRADECIMENTOS

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

À CAPES pela bolsa de mestrado.

À secretária do PPGQ, Djanira por toda atenção.

A todos os professores e colaboradores do grupo LASOL pelos ensinamentos transmitidos. Em especial ao professor Eder pela oportunidade de aprendizado durante estes 5 anos.

Aos Profs. Drs. Márcio Santos da Silva e Juliano Alex Roehrs pela disponibilidade de avaliação desta dissertação.

À grande amiga e mentora, Beatriz Vieira, obrigada por todos os ensinamentos e parceria de sempre.

À Maria Salomão por toda participação em ambos os trabalhos descritos nesta dissertação.

A todos os colegas do Lab 210, muito obrigado pelo acolhimento e parceria nesta reta final.

Aos grandes amigos que passaram pelo Lab 208, Mona, Sami, Ju e David.

Aos demais colegas dos Labs 208, 207 e 411.

Aos amigos e futuros colegas do lab 306 Bianca, Lucas e Helena.

RESUMO

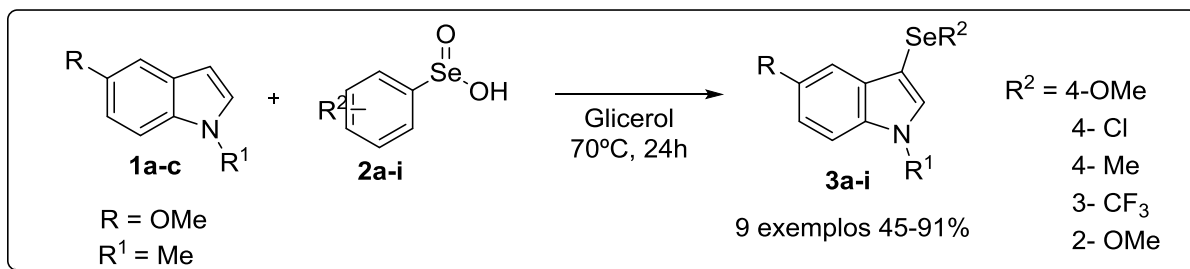
Título: *Síntese verde de 3-Selanilindóis e Benzotiazóis 2-substituídos*

Autora: Nathalia Batista Padilha

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

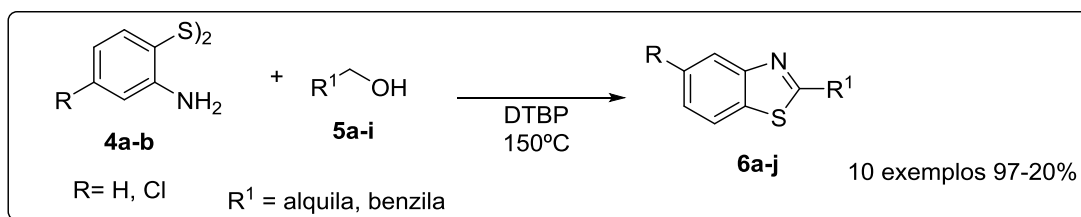
Palavras-chave: 3-selanilindóis, benzotiazóis, química verde

Tendo em vista a relevância dos compostos heterocíclicos, o desenvolvimento de novas metodologias gerais e seletivas para a síntese destas moléculas é um tema relevante em síntese orgânica. Neste trabalho foram desenvolvidas duas metodologias para o preparo de dois diferentes núcleos heterocíclicos. O primeiro estudo trata da preparação de 2-selanildóis através da reação do núcleo indólico **1**, com diferentes ácidos arilselânínicos **2** em glicerol como solvente (Esquema 1). Foram preparados nove 3-selanildóis em rendimentos de 45-91% em 24h de reação.



Esquema 1

O segundo estudo realizado refere-se à obtenção de benzotiazóis 2-substituídos **6** através da reação entre dissulfeto de bis(2-aminofenila) **4** e diferentes álcoois **5**, em um tubo selado, utilizando peróxido de di-*terc*-butila (DTBP) como agente oxidante. Dez benzotiazóis com diferentes substituintes foram preparados em rendimentos de 20-97% após 6 h de reação a 150 °C (Esquema 2).



Esquema 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ABSTRACT

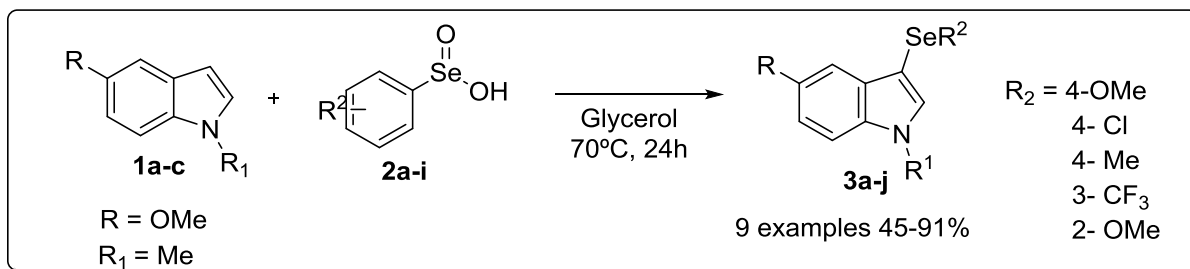
Title: *Green Synthesis of 3-Selanylindoles and 2-Substituted Benzothiazoles*

Author: Nathalia Batista Padilha

Academic Advisor: Prof. Dr. Eder João Lenardão

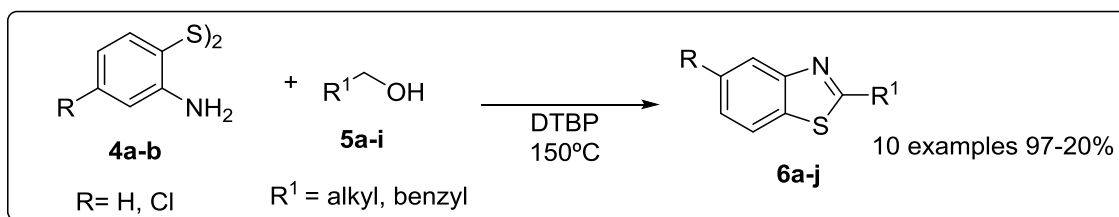
Key-words: 3-selanylindoles, benzothiazoles, green chemistry

Considering the relevance of heterocyclic compounds, the development of new general and selective methodologies for the synthesis of these molecules is a relevant topic in organic synthesis. In this work two methodologies were developed for the preparation of two different heterocyclic nucleous. The first study deals with the preparation of 3-selanylindole by reaction of the indole nucleus **1** with different arylselanic acids **2** in glycerol as solvent (Scheme 1). Nine 3-selanylindoles were prepared in yields of 45-91% in 24 hours of reaction.



Scheme 1

The second study relates to the preparation of 2-substituted benzothiazoles by cyclization between bis-(2-aminophenyl) disulfide **4**, different alcohols **5**, in a sealed system using di-*tert*-butyl peroxide (DTBP) as an oxidant. Ten benzothiazoles with different substituents were prepared in 20-97% redissures after 6 h of reaction at 150 °C (Scheme 2).



Scheme 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xv
1. <i>Introdução e Objetivos</i>	1
2. <i>Revisão da Literatura</i>	4
2.1 <i>Compostos organocalcogênicos</i>	5
2.2 <i>Composto heterocíclicos</i>	6
2.3 <i>Indol</i>	13
2.3.1 <i>Síntese de 3-Selanil-1H-Indol</i>	15
2.4 <i>Benzotiazol</i>	23
2.4.1 <i>Síntese de Benzotiazóis 2-substituídos</i>	24
3. <i>Apresentação e Discussão dos Resultados</i>	29
3.1 <i>Síntese de 3-selanilindóis</i>	30
3.1.1 <i>Otimização das condições reacionais</i>	30
3.1.2 <i>Estudo da versatilidade da metodologia na obtenção de 3-selanilindóis</i>	31
3.1.3 <i>Apresentação e discussão dos dados espectrais</i>	34
3.1.4 <i>Proposta mecanística para a síntese de 3-selanil-1H-indóis</i>	36
3.2 <i>Síntese de Benzotiazóis 2-substituídos</i>	37
3.2.1 <i>Estudo da versatilidade da metodologia na obtenção de benzotiazóis 2-substituídos</i>	39
3.2.3 <i>Apresentação e discussão dos dados espectrais</i>	41
3.2.4 <i>Proposta mecanística para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos</i>	43
4. <i>Considerações Finais</i>	46
5. <i>Parte experimental</i>	48
5.1. <i>Materiais e métodos</i>	49
5.1.1 <i>Cromatografia em Camada Delgada (CCD)</i>	49
5.1.2 <i>Cromatografia a Gás (CG)</i>	49
5.1.3 <i>Ponto de fusão</i>	49
5.1.4 <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i>	49

5.1.5 Solventes e reagentes.....	50
5.1.6 Cromatografia em Coluna (CC)	50
5.1.7 Cromatografia em camada delgada preparativa.....	50
5.2 <i>Procedimentos experimentais</i>	50
5.2.1 <i>Procedimento para a obtenção dos 3-selanilindóis</i>	50
5.2.2 <i>Procedimento para a obtenção de Benzotiazóis 2-substituídos.</i>	51
5.2.3.1 Dados experimentais dos 3-selanilindóis 3a-i, Benzotiazóis 2-substituídos 6a-j.	51
6. <i>Referências Bibliográficas</i>	58
7. Espectros Seleccionados.....	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estudos da otimização para obtenção do 3-fenilselanil-1 <i>H</i> -indol	31
Tabela 2: Variação do escopo reacional	33
Tabela 3: Estudo de otimização para a síntese do 2-metilbenzo[d]tiazol.....	38
Tabela 4: Variação do escopo reacional	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de fármacos contendo os núcleos 1 <i>H</i> -indol (7 e 8) e benzotiazol (9).....	2
Figura 2: Compostos organocalcogênicos biologicamente ativos.....	5
Figura 3: Exemplo de compostos heterocíclicos.....	6
Figura 4: Fármacos heterociclos.....	7
Figura 5: Derivados da crisina.....	8
Figura 6: Fármacos derivados da naftoquinona.....	10
Figura 7: Fármacos que apresentam o núcleo indólico	13
Figura 8: 3-selanilindóis com atividade antioxidante.....	16
Figura 9: 3-((4-clorofenil)selanil)-1-metil-1 <i>H</i> -indol com atividade biológica.....	16
Figura 10: Benzotiaóis com atividade farmacológica.....	23
Figura 11: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3a).	64
Figura 12: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3a).	64
Figura 13: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 3-[(4-metoxifenil)selanil]-1 <i>H</i> -indol (3b).....	65
Figura 14: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 3-[(4-metoxifenil)selanil]-1 <i>H</i> -indol (3b).....	65
Figura 15: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 3-(<i>p</i> -tolilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3c).....	66
Figura 16: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 3-(<i>p</i> -tolilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3c).....	66
Figura 17: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 3-(4-clorofenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3d).	67
Figura 18: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 3-(4-clorofenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3d).	67
Figura 19: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 3-[[3-(trifluormetil)fenil]selanil]-1 <i>H</i> -indol (3e).	68
Figura 20: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 3-[[3-(trifluormetil)fenil]selanil]-1 <i>H</i> -indol (3e).	68
Figura 21: Espectro de RMN 1H(400 MHz, CDCl ₃) do 3-((2-metoxifenil)selanil)-1 <i>H</i> -indol (3f).	69
Figura 22: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 5-metoxi-3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3h).	70
Figura 23: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 5-metoxi-3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3h).	70
Figura 24: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 1-metil-3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (3i).	71
Figura 25: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-metilbenzo[d]tiazol (6a)	72
Figura 26: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 2-metilbenzo[d]tiazol (6a)	72
Figura 27: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 5-cloro-2-metilbenzo[d]tiazol (6b)	73
Figura 28: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 5-cloro-2-metilbenzo[d]tiazol (6b).....	73
Figura 29: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-(piridin-2-il)benzo[d]tiazol (6c)	74
Figura 30: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 2-(piridin-2-il)benzo[d]tiazol (6c).....	74
Figura 31: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-(furan-2-il)benzo[d]tiazol (6d)	75
Figura 32: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 2-(furan-2-il)benzo[d]tiazol (6d)	75
Figura 33: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-2,6-di- <i>tert</i> -butilfenol (6e)	76
Figura 34: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-2,6-di- <i>tert</i> -butilfenol (6e)	76
Figura 35: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) do 2-propilbenzo[d]tiazol (6f)	77
Figura 36: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) do 2-propilbenzo[d]tiazol (6f).....	77

Figura 37: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol (6g)	78
Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol (3g)	78
Figura 39: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-fenilbenzo[d]tiazol (6h)	79
Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-fenilbenzo[d]tiazol (6h)	79
Figura 41: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(4-nitrofenil)benzo[d]tiazol (6i)	80
Figura 42: Espectro de RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) do 2-(4-nitrofenil)benzo[d]tiazol (3i)	80
Figura 43: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(2-metoxifenil)benzo[d]tiazol (3j)	81
Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(2-metoxifenil)benzo[d]tiazol (3j)	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTBP	Péroxido de di-terc-butila
J	Constante de acoplamento (em Hz)
M.O.	Micro-ondas
<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperbenzóico
RB	Rose Bengal
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura ambiente
TBHP	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butila
TEMPO	(2,2,6,6- tetrametilpiperidin-1-il)oxidanil
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrassom
δ	Deslocamento químico (em ppm)

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Os heterociclos fazem parte de uma importante classe de compostos, estando frequentemente presentes em diversos fármacos, em produtos de origem natural, além de participarem em diversos processos biológicos essenciais à vida¹.

Dentre estes compostos, dois serão destacados neste trabalho, os 1*H*-Indóis e os benzotiazóis. Tais núcleos, além de apresentarem diversas atividades biológicas, estão presentes em fármacos mundialmente consumidos,² como por exemplo o Sumatriptano® **7**, utilizado no tratamento da enxaqueca, o Ondasetron® **8**, utilizado para amenizar náuseas e vômitos causados pelo tratamento quimioterápico, os quais apresentam o núcleo indólico na sua constituição, e o Riluzol® **9**, utilizado no tratamento da esclerose lateral amiotrófica, constituído pelo núcleo benzotiazol (Figura 1).

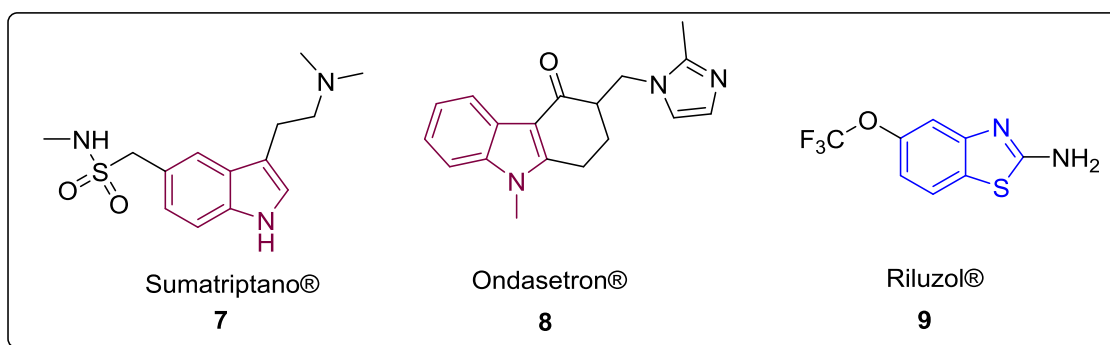


Figura 1: Exemplos de fármacos contendo os núcleos 1*H*-indol (**7 e 8**) e benzotiazol (**9**).

Além disso, sabe-se também que heterociclos que contém o átomo de selênio em sua estrutura apresentam um grande potencial biológico,³ incluindo atividades antioxidante,⁴ antinociceptiva⁵ e antidepressiva.⁶

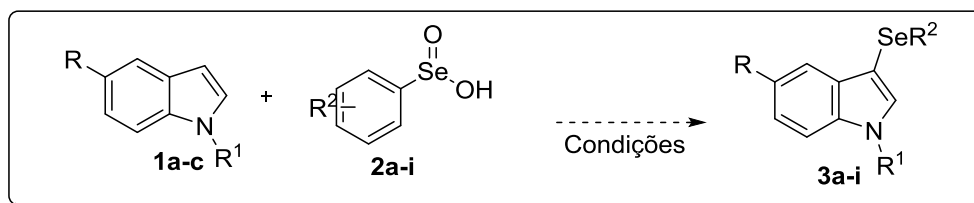
¹ a) Gribble, G. W.; Joule, J. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 18; Elsevier: Oxford, UK, 2007. b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª ed.; Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.

² a) D'Ischia, M.; Napolitano, A.; Pezzella, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 3, Elsevier, Oxford, **2008**; b) Yet, L. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 3, Elsevier: Oxford, 2008; c) Harriet, M. B.; Bret, F.; Paul, B. *Drugs* **1996**, 52, 549.

³a) Ninomiya, M.; Garudb, D. R.; Koketsua, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968; b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313; c) Pacula, A. J.; Mangiacchi, F.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Ścianowski, J. Santi, C. *Curr. Chem. Biol.* **2015**, 9, 97; d) Santi, C. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, **2014**, <http://dx.doi.org/10.2174/97816080583891140101>. e-book; e) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New frontiers on organoselenium compounds* Springer: Cham, Switzerland, 2018.

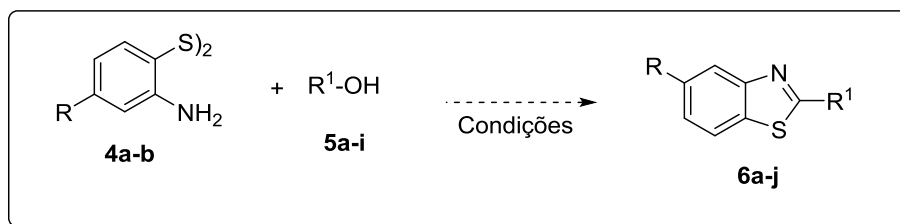
Tendo em vista a relevância tanto dos indóis como dos benzotiazóis, juntamente com os compostos organosselênio, o desenvolvimento de novas metodologias mais eficientes para a síntese destas moléculas, indo ao encontro dos princípios da química verde.⁷ Desta maneira, o objetivo deste trabalho era realizar a síntese de 3-selanilindóis **3** e de benzotiazóis 2-substituídos **6** através de duas novas metodologias.

Para a síntese de 3-selanilindóis **3**, pretendia-se utilizar indóis **1** e ácidos arilselenínicos **2** como materiais de partida (Esquema 3).



Esquema 3

Para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos, a ideia era utilizar dissulfetos de bis(2-aminofenila) **4** e diferentes álcoois **5** como materiais de partida (Esquema 4).



Esquema 4

⁴a) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, 205, 100; b) Satoh, T.; Ishige, K.; Sagara, Y. *Neurosci. Lett.* **2004**, 371, 1.

⁵Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 555, 129.

⁶a) Posser, T.; Kaster, M. P.; Baraúna, S. C.; Rocha, J. B.; Rodrigues, A. L. S.; Leal, R. B. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 602, 85; b) Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; de Gomes, M. G.; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, 102, 21.

⁷ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. S.; *Quim. Nova.* **2003**, 26, 123.

2.1 Compostos organocalcogênicos

Compostos orgânicos que contêm em sua estrutura um ou mais átomos de calcogênio são denominados organocalcogênios. Tal classe possui uma larga faixa de aplicação na área de síntese orgânica⁸ e catálise⁹. Além disso, é de interesse crescente na indústria farmacêutica devido às suas distintas propriedades biológicas, incluindo antinociceptiva¹⁰, anticâncer¹¹, antimicrobiana, antifúngica, antioxidante¹², entre outras.

Na literatura, é possível encontrar fármacos os quais apresentam calcogênios em sua estrutura, como por exemplo, a sulfacetamida **10**, que é princípio ativo de diversos medicamentos utilizados para o tratamento de lesões dérmicas (Figura 2).

Devido ao grande potencial que esta classe apresenta, o estudo para o desenvolvimento de novos compostos visando sua aplicação biológica é cada vez maior. Além de diversos relatos de síntese de compostos inéditos, é possível encontrar também estudos de organocalcogênios biologicamente ativos os quais já estão em fases de testes clínicos para diversas aplicações medicinais, é o caso do BXT 51072¹³ **11**, e do Ebselen **12** (Figura 2).

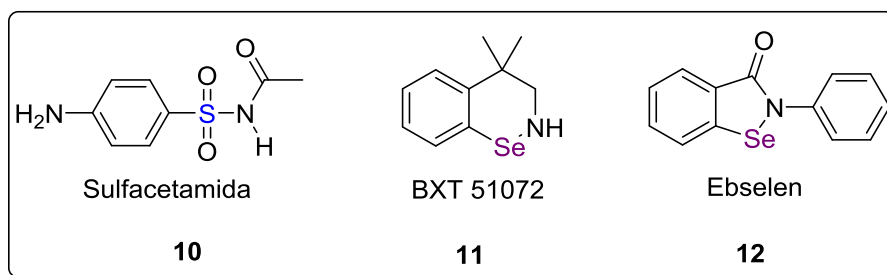


Figura 2: Compostos organocalcogênios biologicamente ativos.

⁸ a) Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1983.
b) Braga, A. L.; *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3005.

⁹ a) Lenardão, E.J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New frontiers on organoselenium compounds* Springer: Cham, Switzerland, 2018.

¹⁰ Anversa, R. G.; Sousa, F. S. S.; Birmann, P. T.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; *J. Pharm. Pharmacol.* **2018**, 70, 901.

¹¹ Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Buss, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 39, 827.

¹² Oliveira, D. H.; Abib, P. B.; Giacomini, R. X.; Lenardão, E. J.; Schiedeck, G.; Wilhelm, E. A.; Jacob, R. G.; *J. Essent. Oil Res.* **2019**, 31, 160.

¹³ a) Hanauer, S. B.; Miner, P.; Keshavarzia, A.; Morris, E.; Salzberg, B.; Bennett, M.; *Gastroenterology*, **2001**, 120, A280. b) Zhang, Y.; Rodell, T.; Murphy, M.; Robinson, C.; Banan, A.; Choudhary, S.; Keshavarzian, A.; *Gastroenterology*, **2000**, 118, A589.

Sendo ambos miméticos da glutathiona peroxidase, GPx, o BTX 5107 é um potente antioxidante que vem demonstrando grande potencial na prevenção da lesão de reperfusão de isquemia miocárdica¹⁴, bem como para o tratamento da colite ulcerativa¹⁵. O Ebselen por sua vez, além de suas atividades anti-inflamatória, antioxidante e citoprotetora¹⁵, também vem sendo investigado como possível agente terapêutico no tratamento para acidente vascular cerebral,¹⁶ perda auditiva e zumbido.¹⁷ Mais recentemente estudos apontaram que o Ebselen foi capaz de reverter o comprometimento da memória e o estresse oxidativo causados pela doença de Alzheimer¹⁸.

2.2 Compostos heterocíclicos

Por definição compostos heterocíclicos são compostos cíclicos que possuem em sua estrutura ao menos um átomo diferente dos átomos de carbono e hidrogênio¹. Dentre os heterociclos, os mais frequentemente encontrados são os que contém átomos de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Além disso, pode-se encontrar outros heteroátomos, tais como: selênio, telúrio entre outros¹⁹ (Figura 3).

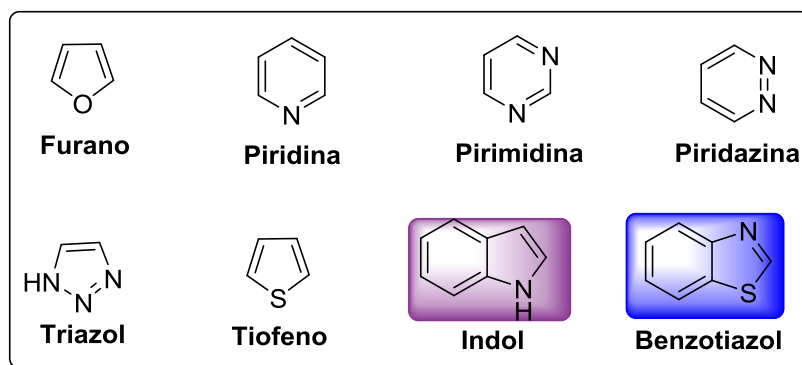


Figura 3: Exemplo de compostos heterocíclicos.

Os compostos heterocíclicos são uma classe de extrema importância para vida, podem ser encontrados em diversos compostos de origem natural, em processos biológicos e também em fármacos de origem sintética. Ao fazer uma

¹⁴ Roy Asaf, R.; Blum, S.; Miller-Lotan, R.; Levy, A. P.; Lett Drug Des Discov, **2007**, 4, 160.

¹⁵ Schewe, T. *Gen. Pharmac.* **1995**, 6, 1153.

¹⁶ Parnham, M.; Sies, H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**. ISSN 1354.

¹⁷ Kil, J.; Pierce, C.; Tran, H.; Gu, R.; Lynch, E. D. *Hearing Research* **2007**, 226, 44.

¹⁸ Franciele Martini, F.; Rosa, S. G.; Klann, I. P.; Fulco, B. C. W.; Carvalho, F. B.; Rahmeier, L. F.; Fernandes, M. C.; Nogueira, C. W. *J. Psychiatr. Res.*, **2019**, 109, 107.

¹⁹ Alvarez- Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VHC: Weinheim, 2011.

breve revisão histórica sobre compostos heterocíclicos, destacando apenas os fármacos, é possível observar a relevância desta classe em nossas vidas. A quinina **13** por exemplo, já era utilizada no século XVI pelo império Inca para tratamento da febre, porém, somente em 1854 a sua fórmula molecular foi caracterizada pelo químico alemão Adolph Strecker²⁰. Outro heterociclo que revolucionou a história da medicina foi a penicilina **14**, que foi descoberta em 1928 pelo médico escocês Alexander Fleming mas somente sintetizada pela primeira vez quase 30 anos após sua descoberta, em 1957, pelo químico americano John C. Sheehan²¹. Atualmente, segundo a Organização Mundial da Saúde, a amoxicilina **15**, um derivado da penicilina, é o antibiótico mais consumido no mundo²² (Figura 4).

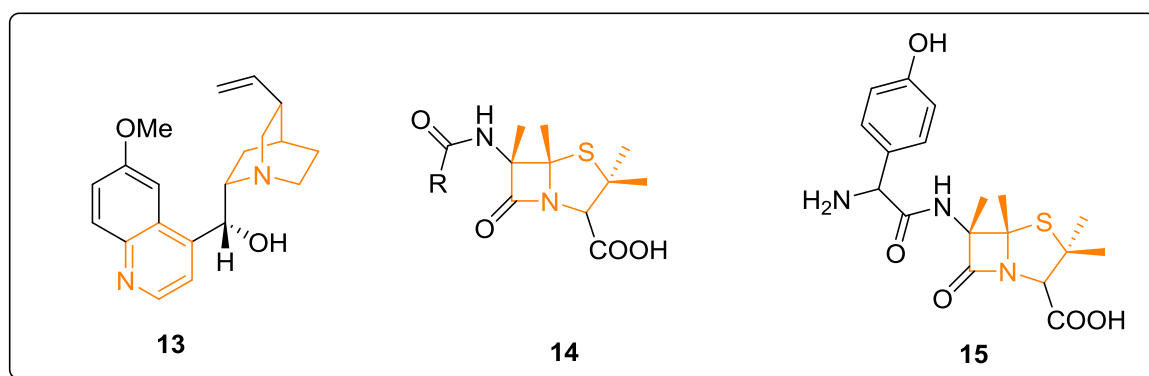


Figura 4: Fármacos heterocíclicos.

Sabe-se que os heterociclos são a maior classe de compostos orgânicos ²². Sendo assim, a descoberta de novas metodologias e/ou moléculas que contenham em sua estrutura heterociclos vem chamando a atenção de pesquisadores no mundo inteiro. Sabe-se também que a incorporação de calcogênio nessas moléculas é de suma importância, uma vez que a combinação de duas ou mais partes bioativas em uma molécula é uma estratégia efetiva para projetar novas estruturas com propriedades biológicas.²³

²⁰ Strecker, A.; *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1854**, 91, 155

²¹ "Discovery and Development of Penicillin". International Historic Chemical Landmarks. American Chemical Society. Retrieved August 21, 2018.

²² https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1

²³ a) Choi, S. K. in *Synthetic Multivalent Molecules*. Wiley-Interscience, New York, **2004**; b) Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2243-2246; c) Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3329-3339.

Deste modo, Lenardão e colaboradores¹¹ recentemente relataram a síntese de compostos bioativos derivados da crisina **16** com o intuito de intensificar as propriedades farmacológicas já existentes em tal núcleo. (Figura 5).²⁴

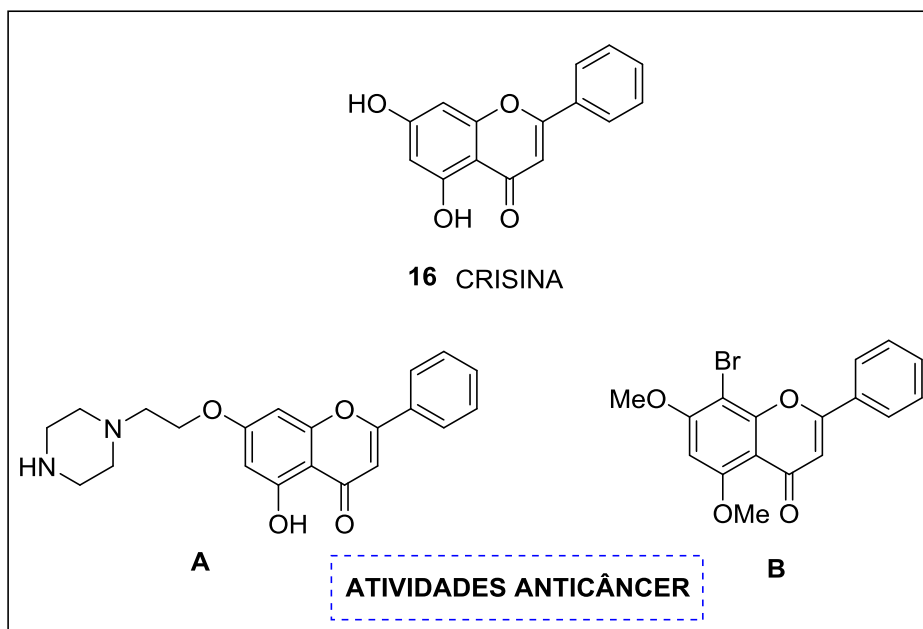
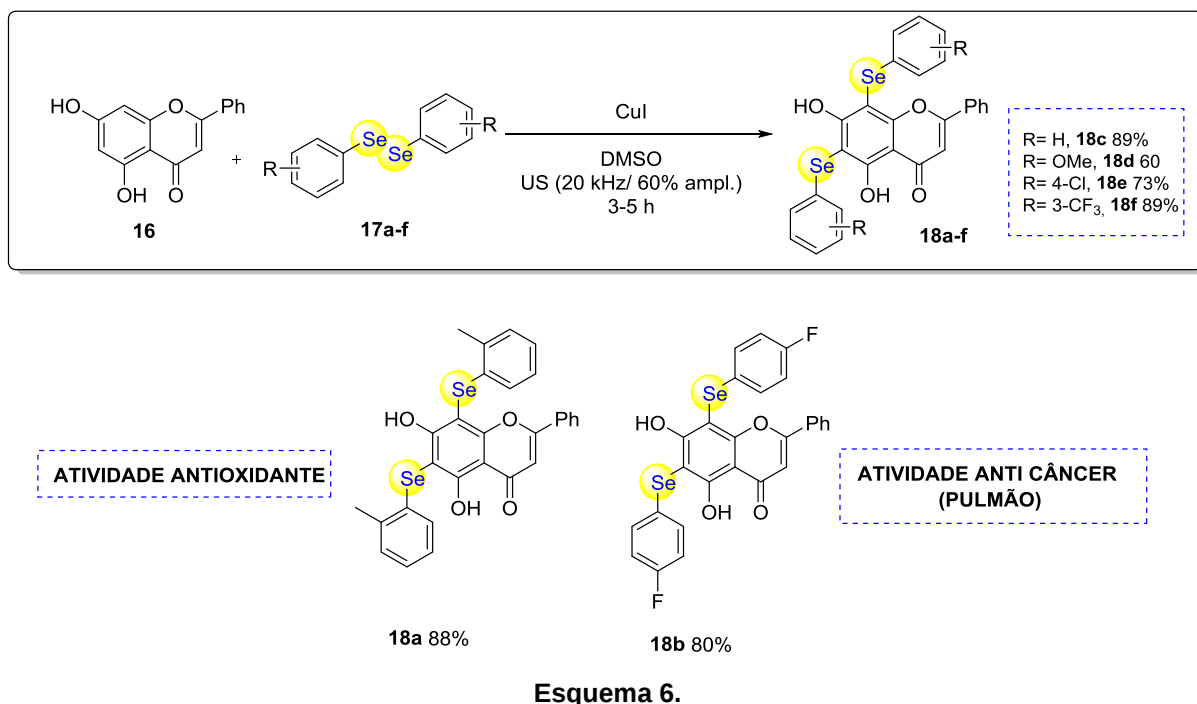


Figura 5: Derivados da crisina

Sendo assim, combinando uma porção arilselanil **17** com o flavanóide, foram sintetizados 10 compostos inéditos com rendimentos que variaram de 60-89%. A metodologia proposta pelos autores é uma reação de substituição eletrofílica aromática (SEAr) catalisada por iodeto de cobre CuI, utilizando DMSO como solvente. Dentre os 10 compostos sintetizados, dois se destacaram por apresentarem excelentes atividades biológicas, sendo **18a** atividade antioxidante, e **18b** que se mostrou eficaz em inibir o crescimento de células de adenocarcinoma de pulmão humano (Esquema 6).

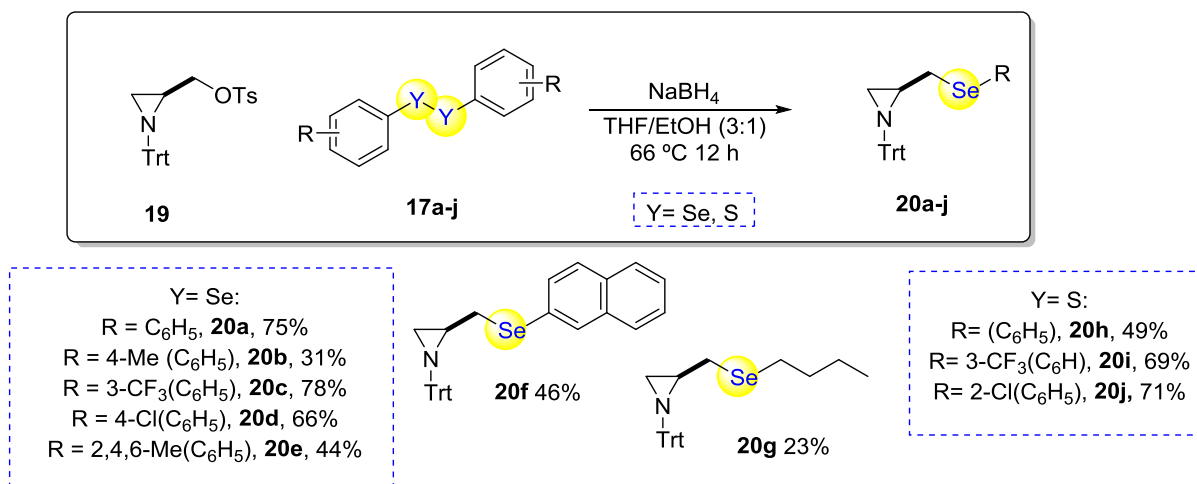
²⁴ a) Hu, K.; Wang, W.; Cheng, H.; Pan, S.; Ren, J. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 838. b) Zheng, X.; Meng, W.-D.; Xu, Y.-Y.; Cao, J.-G.; Qing, F.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 881.



Segundo nesta linha, Borges e colaboradores²⁵ relataram a síntese de calcogenoaziridinas através da introdução de organocalcogênio na estrutura da aziridina mediante uma substituição nucleofílica onde foram sintetizados 10 exemplos com rendimentos que variaram de 23-78%.

Inicialmente, após sintetizar a aziridina tosilada **19**, a melhor rota sintética encontrada pelos autores para formar o produto **20**, foi utilizando dicalcogenetos de diorganoila com hidreto de boro e sódio e uma mistura na proporção de 3:1 de THF e etanol a uma temperatura de 66°C durante 12 horas. Após a síntese dos compostos, os mesmos foram submetidos a diversos testes para avaliar seu potencial antioxidante. Dentre a classe dos compostos selenoaziridinas, o produto **20a** foi o que apresentou melhor ação antioxidante no processo de peroxidação lipídica, já entre os tioarizidinas, o composto **20j** apresentou o melhor resultado frente aos demais (Esquema 7).

²⁵ Borges, R.; Andrade, F.C.D.; Schwab, R.S.; Sousa, F.S.S.; Souza, M.N.d.; Savegnago, L.; Schneider, P.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3501.



Esquema 7

Outra classe importante entre os heterociclos são as naftoquinonas que por sua vez são amplamente distribuídas na natureza ocorrendo em animais, plantas e microorganismos. Este grupo de moléculas é considerado uma estrutura privilegiada na área da química medicinal uma vez que apresenta as mais variadas atividades biológicas. Dentre as diversas naftoquinonas existentes na natureza, as 1,4-naftoquinonas apresentam grande potencial na terapia do câncer por drogas antitumorais²⁶ (Figura 6).

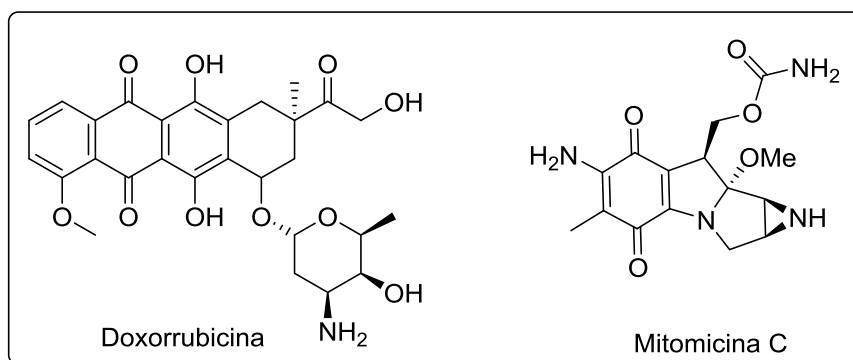


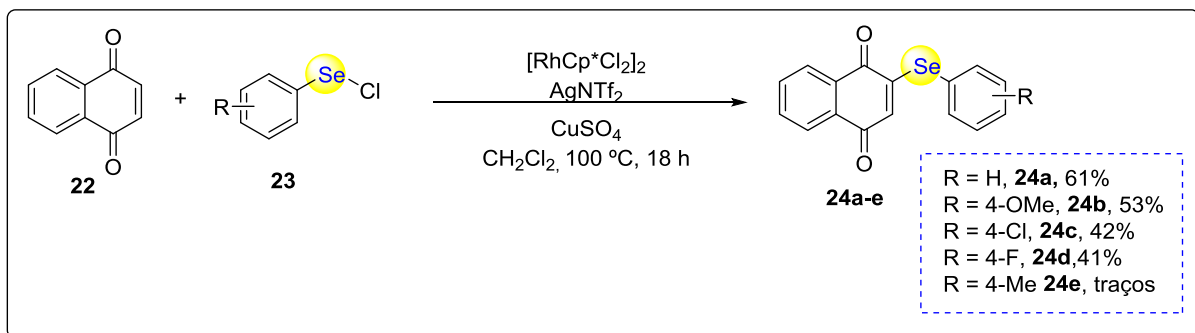
Figura 6: Fármacos derivados da naftoquinona

Sendo assim, com o intuito de potencializar as propriedades biológicas presente no núcleo 1,4 naftoquinonas **22**, Braga e colaboradores²⁷ propuseram a síntese de 20 compostos híbridos. Como o mesmo grupo de pesquisa já havia desenvolvido uma metodologia para a funcionalização de quinonas via ativação C-H

²⁶ Salustiano, E. J.; Netto, C. D.; Fernandes, R. F.; Buarque, C. D.; Costa, P. R.; *New Drugs*, **2009**, 28, 144.

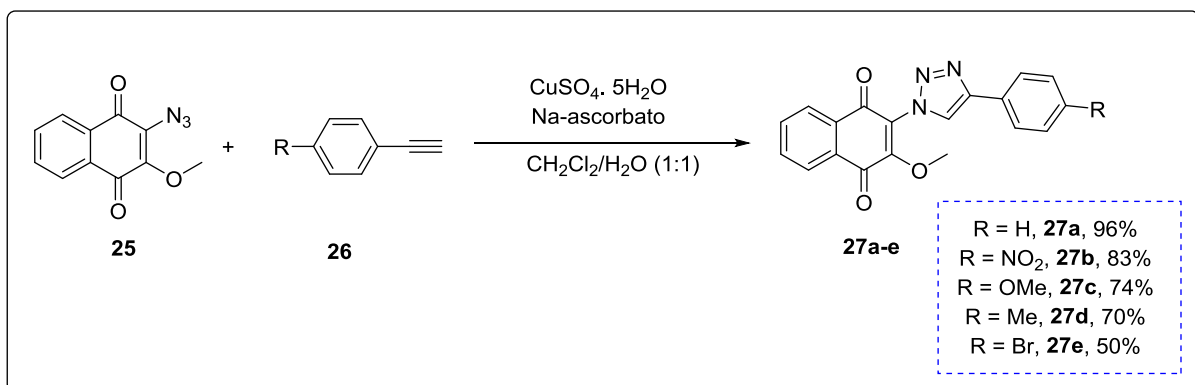
²⁷ Jardim, G.A.M.; Lima, D.J.B.; Valença, W.O.; Lima, D.J.B.; Cavalcanti, B.C.; Pessoa, C.; Rafique, J.; Braga, A.L.; Jacob, C.; Da Silva Júnior, E.N.; Da Cruz, E.H.G. *Molecules* **2018**, 23, 83.

catalisada por ródio²⁸, o mesmo sistema foi explorado, desta vez, utilizando fontes eletrofílicas de selênio. Inicialmente, a 1,4-naftoquinona reagiu com cloreto de arilselenenila **23**, utilizando uma espécie de ródio (III) como catalisador, $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, AgNTf_2 , CuSO_4 como aditivo, e dicloro metano como solvente, a uma temperatura de 100°C durante 18 horas, foram obtidos os produtos com rendimentos moderados (Esquema 8).



Esquema 8

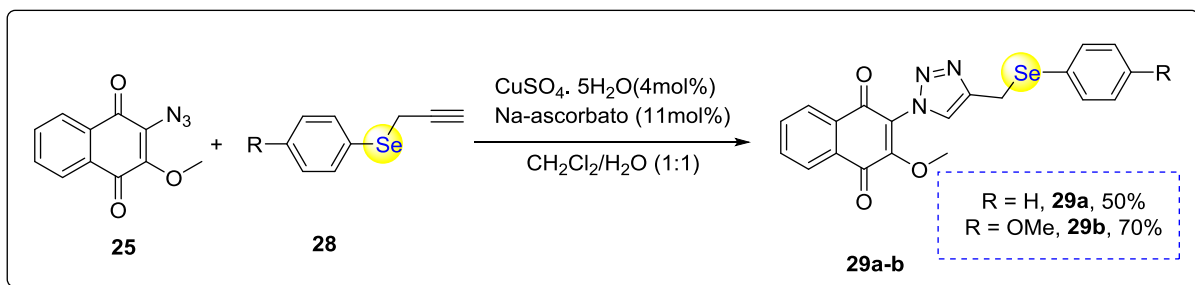
A segunda classe de compostos sintetizadas neste trabalho foi concebida pela adição de uma porção de triazol no esqueleto de 1,4-naftoquinona. Para obter derivados de 1,2,3-triazol, uma reação catalisada por cobre (I). Após a síntese prévia da azida **25**, a mesma reagiu com fenil acetileno **26**, sulfato de cobre, ascorbato de sódio e uma mistura de dicloro metano e água na proporção de 1:1 como solvente, foram obtidos 5 novos produtos com rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 9).



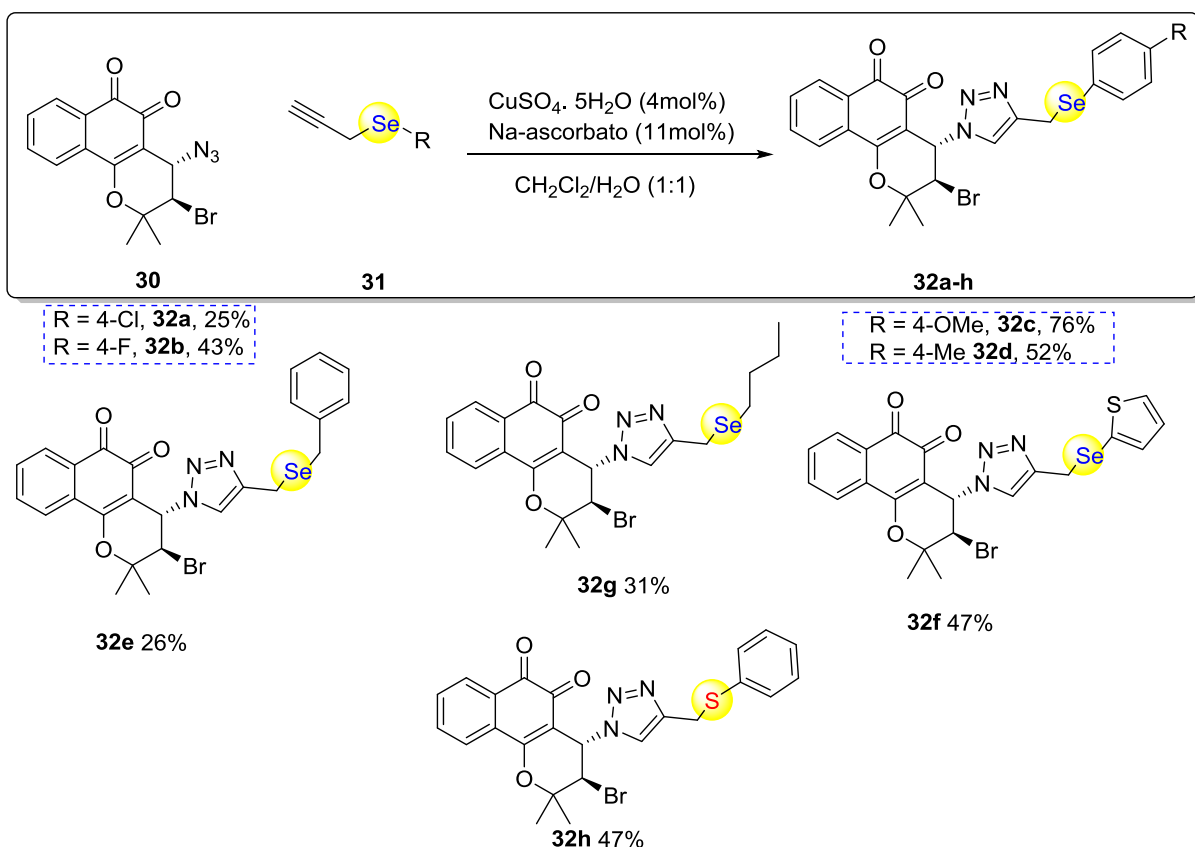
Esquema 9

Em seguida a fim de investigar o efeito de um átomo de selênio na bioatividade das moléculas anteriores, a azida **25**, foi submetida as mesmas condições reacionais, porém, desta vez os autores utilizaram dois diferentes selenoacetilenos **28** substituídos na posição 4 do anel benzênico (Esquema 10).

²⁸ Jardim, G.A.M.; da Silva Júnior, E.N.; Bower, J.F. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 3780.



A terceira classe de compostos sintetizada pelos autores, é a classe da β -lapachona **30**, a qual representa uma classe altamente reconhecida por sua atividade contra o protozoário causador da doença de Chagas, o *Trypanosoma cruzi*²⁹. Neste contexto, os derivados da β -lapachona-1,2,3-triazol foram sintetizados nas mesmas condições das reações acima, dando origem a 8 novos exemplos de moléculas híbridas contendo átomos de calcogênios (Esquema 11).



²⁹ Pinto, A.V.; Pinto, C.N.; Pinto, M.C.; Rita, R.S.; Pezzella, C.A.C.; de Castro, S.L. *Drug Res*, **1997**, 47, 74.

Vários dos compostos sintetizados foram avaliados sobre possíveis atividades contra diferentes tipos de câncer. Os resultados obtidos refletem uma considerável citotoxicidade em relação a classe das quinonas, no entanto, os derivados da lapachona exibem uma atividade considerável em relação as demais classes sintetizadas no trabalho. Em particular, o composto **32b** apresentou uma atividade equivalente ao medicamento antineoplásico de referência doxorrubicina.

2.3 Indol

O núcleo indólico está amplamente distribuído em inúmeros compostos da natureza, além de estar presente em diversos medicamentos comercialmente disponíveis. É utilizado na aplicação de materiais e em síntese orgânica como um importante bloco de construção³⁰. Dos 200 medicamentos mais consumidos no mundo, 8 possuem o núcleo indólico, como por exemplo Sumatriptano **7** e Naratriptano **33**, ambos agonistas do receptor da serotonina, neurotransmissor regulador do sono³¹, e também Bazedoxifeno **34**, medicamento utilizado para tratar os sintomas da menopausa e auxiliar no tratamento da osteoporose, comum em mulheres pós-menopausa. Atualmente vem sendo estudado como uma forma de evitar o crescimento de tumores de mama (Figura 7).

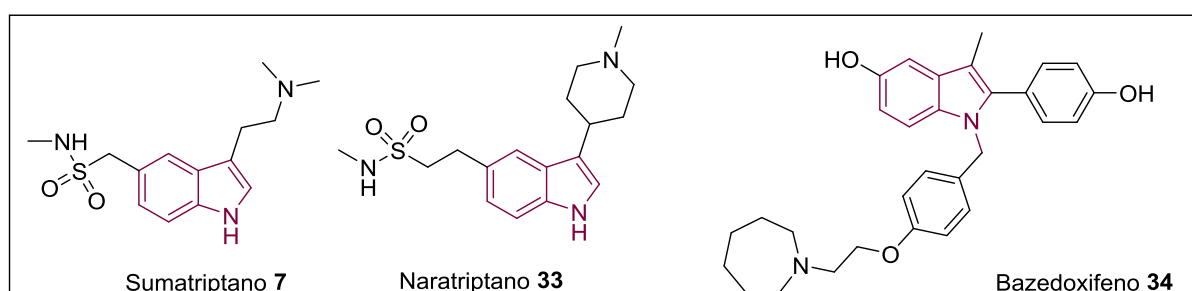


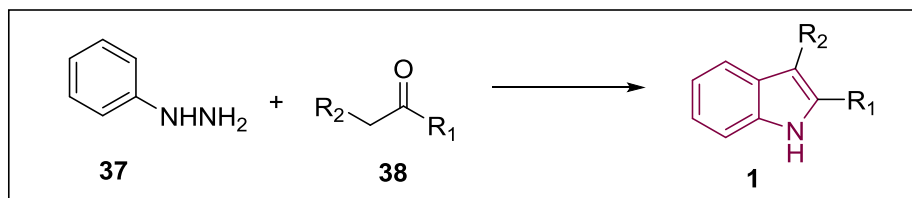
Figura 7: Fármacos que apresentam o núcleo indólico

Devido a importância do núcleo e suas propriedades terapêuticas, a síntese e funcionalização dos indóis permanecem sendo alvo de pesquisas na síntese orgânica. Como se sabe, o núcleo indólico pode ser obtido tanto comercialmente,

³⁰ Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 4449; (b) R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 742; (c) Karamyan, J. K.; M. T. Hamann, M. T.; *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 4489.

³¹ a) Berger, M.; Gray, J.A.; Roth, B.L. *Annu. Rev. Med.* **2009**, 60, 335. b) Jones R.S. *Progress Neurobiol.* **1982**, 19, 117.

quanto sinteticamente, desta forma, diversas e incontáveis metodologias vêm sendo empregadas para a realização de sua síntese. Seria impraticável a discussão de todos os protocolos já reportados para a formação deste heterociclo, portando, a título de exemplo, será discutida a síntese do núcleo indólico mediante a ciclização de Fischer³² (Esquema 11).

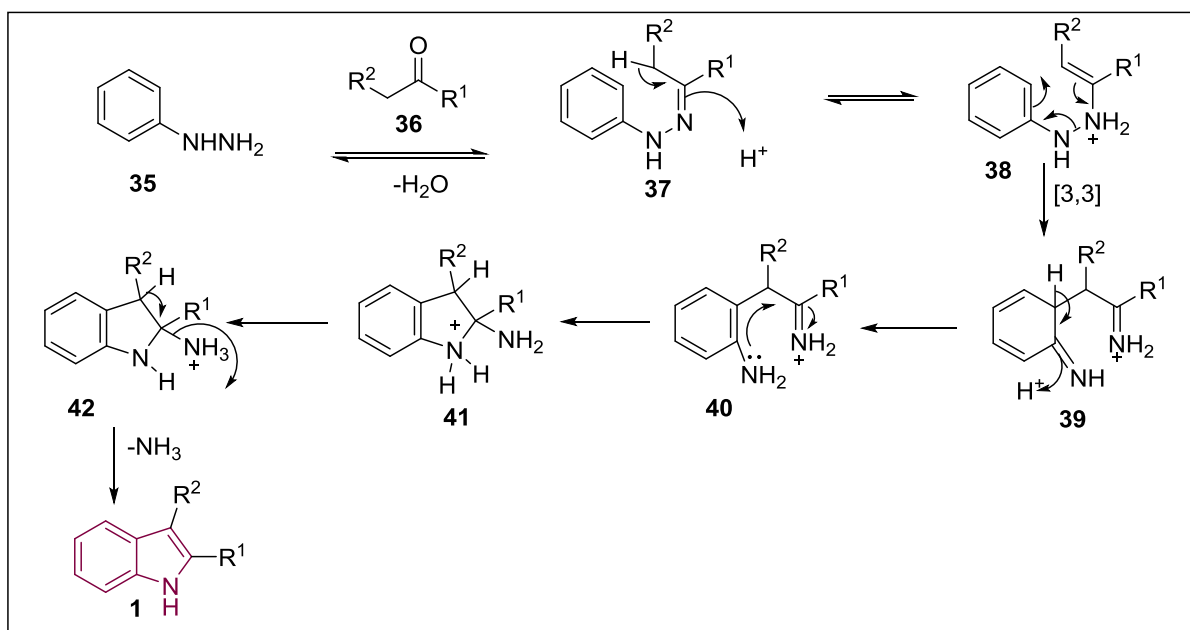


Esquema 11

Uma das primeiras metodologias desenvolvidas para a preparação de indóis, a reação de Fischer, segue sendo até hoje uma importante rota para a síntese de uma ampla variedade de indóis funcionalizados.

O mecanismo da reação de Fischer para a formação do indol **1**, envolve o aquecimento da aril-hidrazina **35** e um aldeído ou cetona **36** em meio ácido. A enolização da aril-hidrazona **37** no intermediário **38** fornece a configuração eletrônica ajustada para o rearranjo sigmatrópico [3,3] e formação de **39**, após a tautomerização, tem-se a formação do composto **40**. A segunda etapa de enolização e ciclização intramolecular dá origem a **41** e a eliminação de amônia, na última etapa **42**, confere a aromaticidade do núcleo indólico (Esquema 12).

³² Fischer, E.; Hess, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 559.



Esquema 12

De forma geral, os compostos indólicos possuem inúmeras possibilidades tanto de síntese quanto de funcionalização, logo, a seguir serão discutidas as reações que promovem a inserção do átomo de selênio, para a formação de 3-Selanil-1*H*-indóis **3**, uma das moléculas alvo deste trabalho.

2.3.1 Síntese de 3-Selanil-1*H*-Indol

Como já exposto anteriormente, a inserção de átomo de calcogênio em uma molécula biologicamente ativa pode ajudar a potencializar, ou até mesmo, gerar novas atividades em decorrência da união de dois núcleos^{27,32}. Neste contexto Savegnago e colaboradores³³ publicaram no ano de 2017 um estudo onde diversos derivados de 3-Selanil-1*H*-Indóis foram avaliados frente a sua atividade antioxidante, dentre os mais de 10 compostos avaliados pertencentes a esta classe, três receberam destaque por apresentarem um melhor resultado, sendo estes os compostos **3a**, **3b** e **43** (Figura 8).

³³ Vieira, B., M.; Thurow, S.; da Costa, M.; Casaril, A.M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 1635.

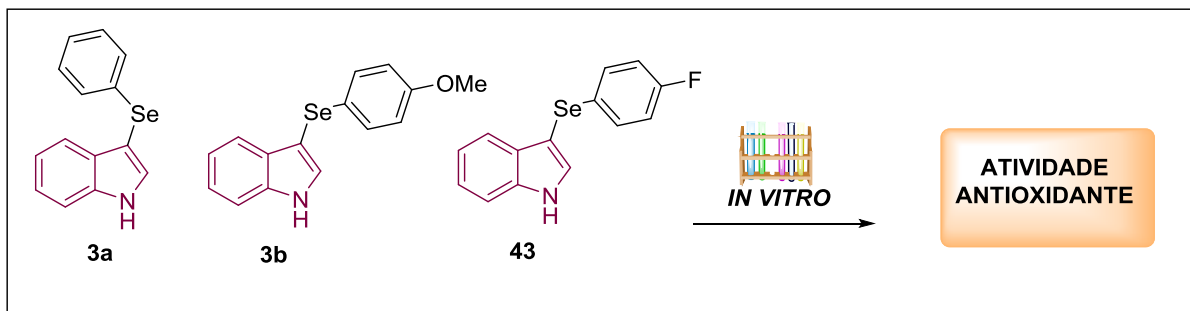


Figura 8: 3-selanilindóis com atividade antioxidante

Recentemente o mesmo grupo publicou um novo estudo³⁴ desta vez onde o composto 3-((4-clorofenil)selanil)-1-metil-1*H*-indol **44**, foi avaliado frente a sua capacidade de reverter comportamentos devido a depressão associada a inflamações e ao estresse oxidativo em camundongos (Figura 9).

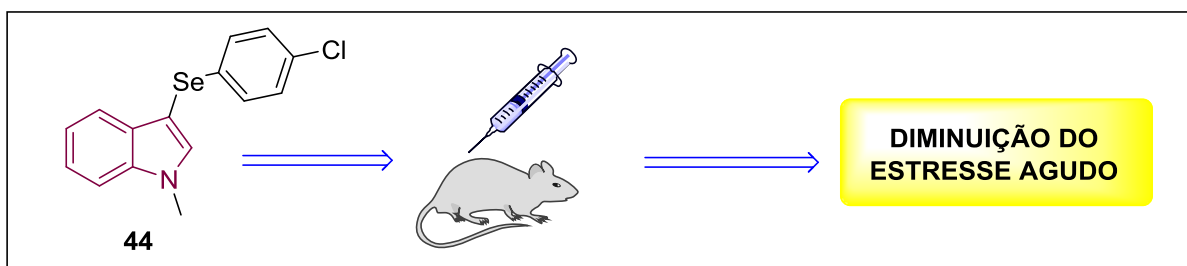
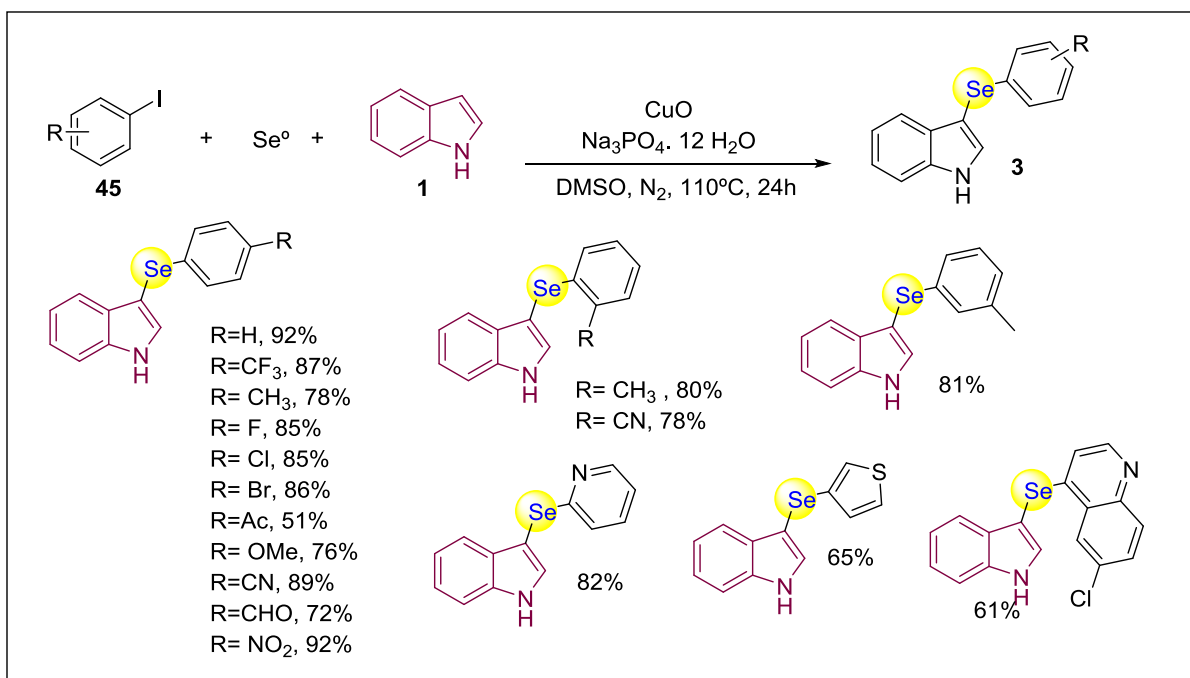


Figura 9: 3-((4-clorofenil)selanil)-1-metil-1*H*-indol com atividade biológica

Com base no que foi exposto, é imprescindível a busca por novas propostas para a síntese de 3-selanil-1*H*-indol. Neste sentido, Wu e colaboradores³⁵, relatam a heteroarilselenação de indóis catalisada por cobre, fazendo o uso de selênio elementar. Em um sistema utilizando iodobenzeno **45**, indol **1**, selênio elementar (Se^0), óxido de cobre como catalisador (CuO), fosfato trissódico hidratado ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) como base, DMSO como solvente, em atmosfera inerte, durante 24h em uma temperatura de 110°C . Foram obtidos 35 exemplos de 3-selanil-1*H*-indóis, com rendimentos que variaram de 51 a 93%. Inicialmente 17 exemplos foram sintetizados variando a porção do iodobenzeno, dando origem a produtos substituídos na porção selênio fenil da molécula (Esquema 13).

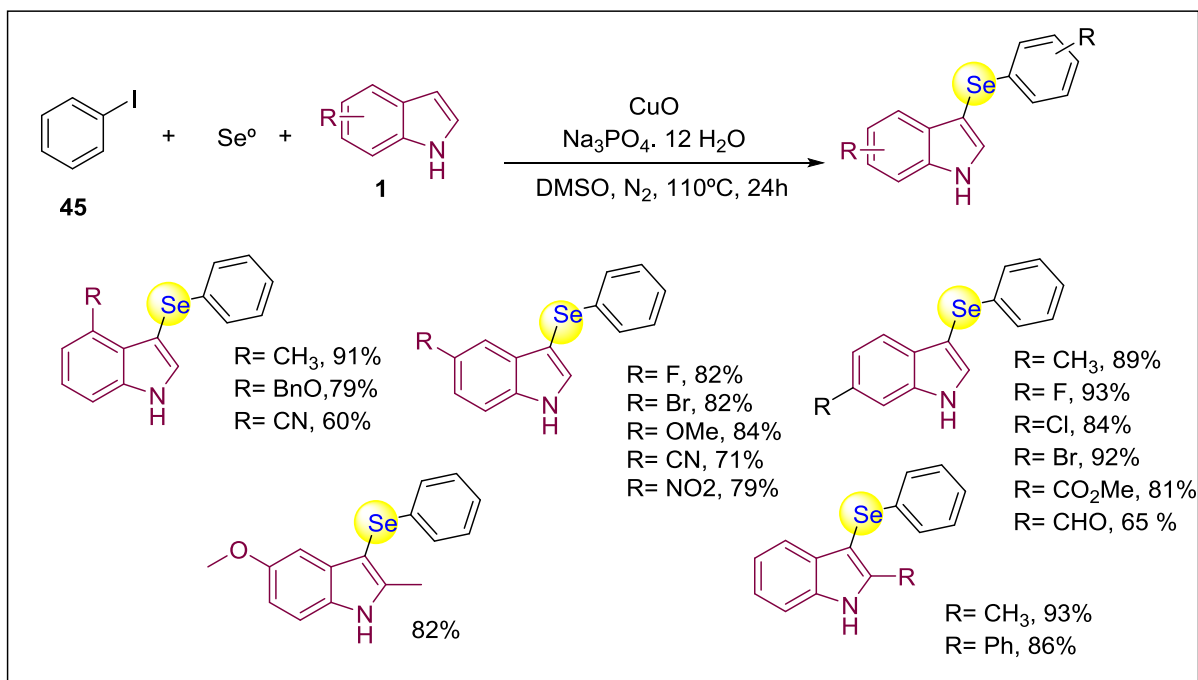
³⁴ Casaril, A. M.; Domingues, M.; Bampi, S. R.; de Andrade Lourenço, D.; Padilha, N. B.; Lenardão, E. J.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; *Psychopharmacology*, **2019**. doi.org/10.1007/s00213-018-5151-x

³⁵ Luo, D.; Wu, G.; Yang, H.; Liu, M.; Gao, W.; Huang, X.; Chen, J.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4485.



Esquema 13

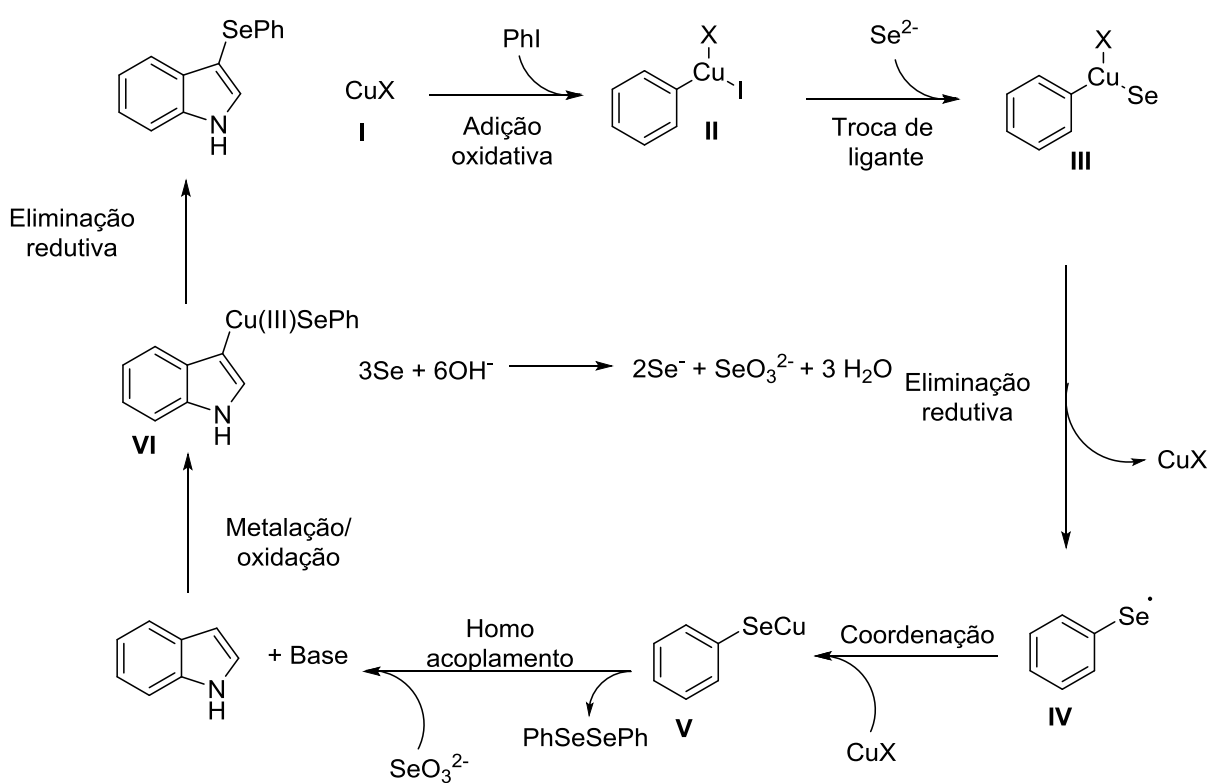
O restante dos produtos foram obtidos mediante diferentes substituintes na porção indólica (Esquema 14).



Esquema 14

Os autores descrevem que neste sistema, o selênio na presença da base, prontamente se transforma no ânion seleneto e em SeO_3^{2-} . O ciclo catalítico proposto pelos autores poderia começar então com uma adição oxidativa do

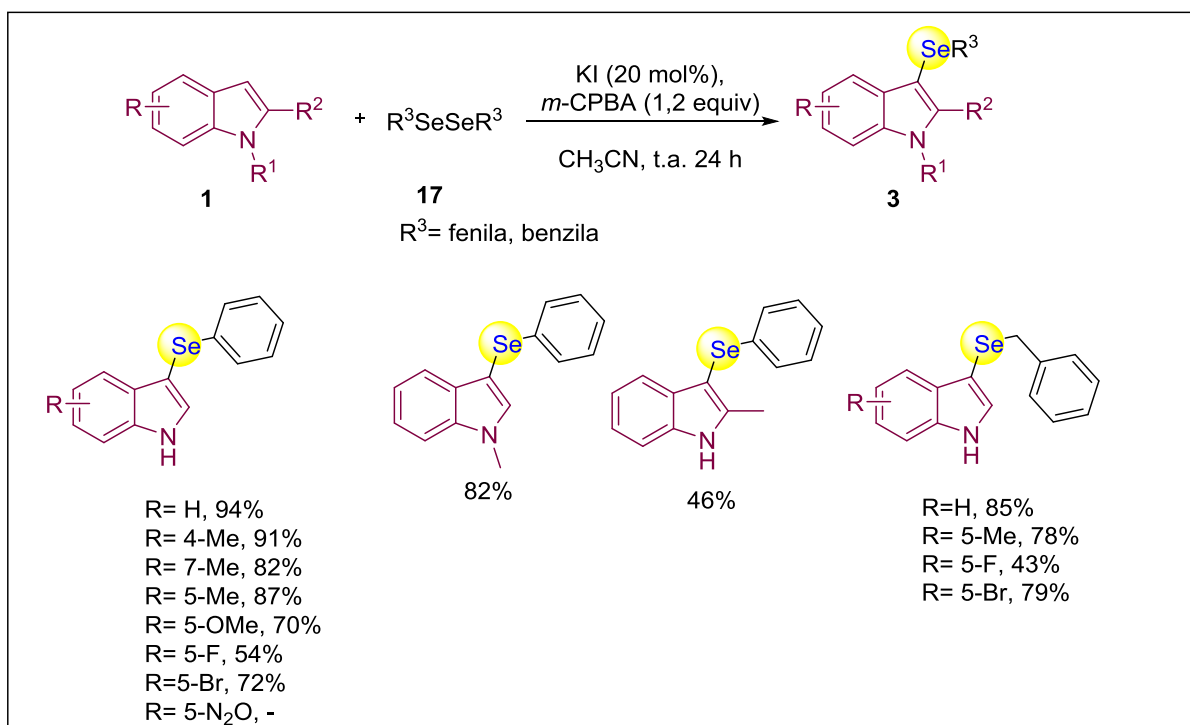
iodobenzeno com o CuO, seguido de uma troca de ligantes com Se^{2-} para a formação do intermediário **III**. Posteriormente ocorre uma eliminação redutiva de **III** dando origem ao ânion arilselanil **IV**, o qual reage prontamente com a espécie de cobre, CuO, dando origem ao intermediário **V**, então, após a metalação assistida pela base do indol com PhSeCu leva a **VI** através da oxidação instantânea do SeO_3^{2-} seguida de uma eliminação redutiva para fornecer o produto desejado e a regeneração do catalisador de cobre (Esquema 15).



Esquema 15

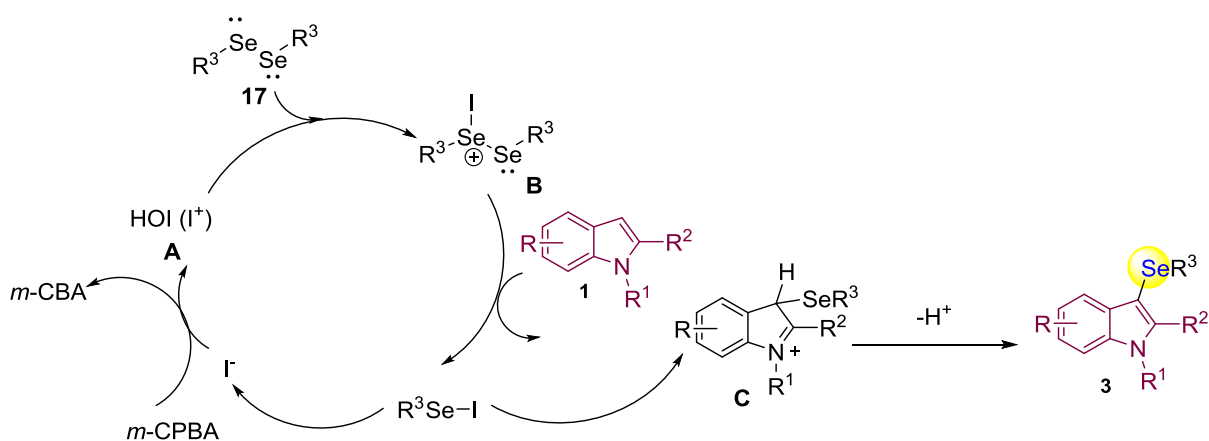
No ano seguinte, Yan e colaboradores³⁶ relataram um novo protocolo para a obtenção de 3-Selanil-1H-indóis, partindo de diferentes disselenetos e indóis, utilizando um sistema na presença de KI/*m*CPBA, acetonitrila como solvente, durante 24 horas a temperatura ambiente. Foram obtidos 14 exemplos com rendimentos que variaram de 25-94% (Esquema 16).

³⁶ Wang, X.; Yan, J.; *Appl Organometal Chem.* **2017**;31,3864.



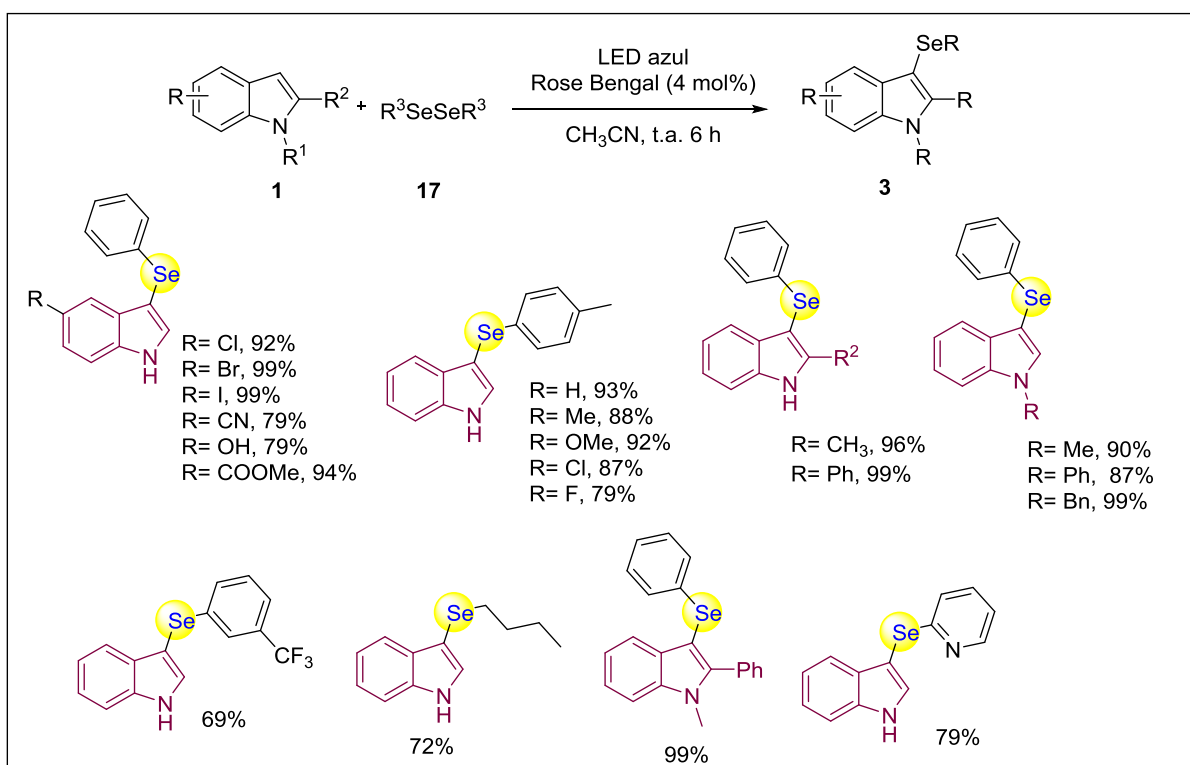
Esquema 16

Os autores propõem que inicialmente há uma oxidação do iodeto de potássio, KI, através do ácido meta-cloroperbenzóico (*m*-CPBA), dando origem ao ácido hipóico **A**, o qual reage com o disseleneto de difenila **17a**, para formar o intermediário **B**, em seguida ocorre a clivagem da ligação Se-Se, dando origem a uma espécie eletrofílica de selênio no meio reacional. Posteriormente tal espécie reage com o indol através de uma reação de substituição eletrofílica formando o intermediário **C**, após desprotonação do intermediário, o produto de interesse **3** é formado. Ainda presente no outro intermediário ativo e instável, PhSeI, transfere um segundo equivalente de selênio eletrofílico para o indol **1** (Esquema 17).



Esquema 17

Buscando uma nova metodologia para a síntese de 3-selanil-1*H*-indóis, no ano de 2018 Braga e colaboradores³⁷ propuseram a síntese de 49 compostos utilizando *Rose Bengal* como fotocatalisador, em um meio livre de metal. Dos quase 50 produtos sintetizados, 29 pertencem a classe dos selanilindóis. Foram sintetizados em um sistema contendo indol **1**, disseleneto de difenila **17a**, *rose bengal*, uma lâmpada de LED azul (415nm) atuando como uma fonte de energia não convencional, e acetonitrila como solvente, a temperatura ambiente durante 6 horas onde foram obtidos produtos cujos rendimentos variaram de 57-99% (Esquema 18).

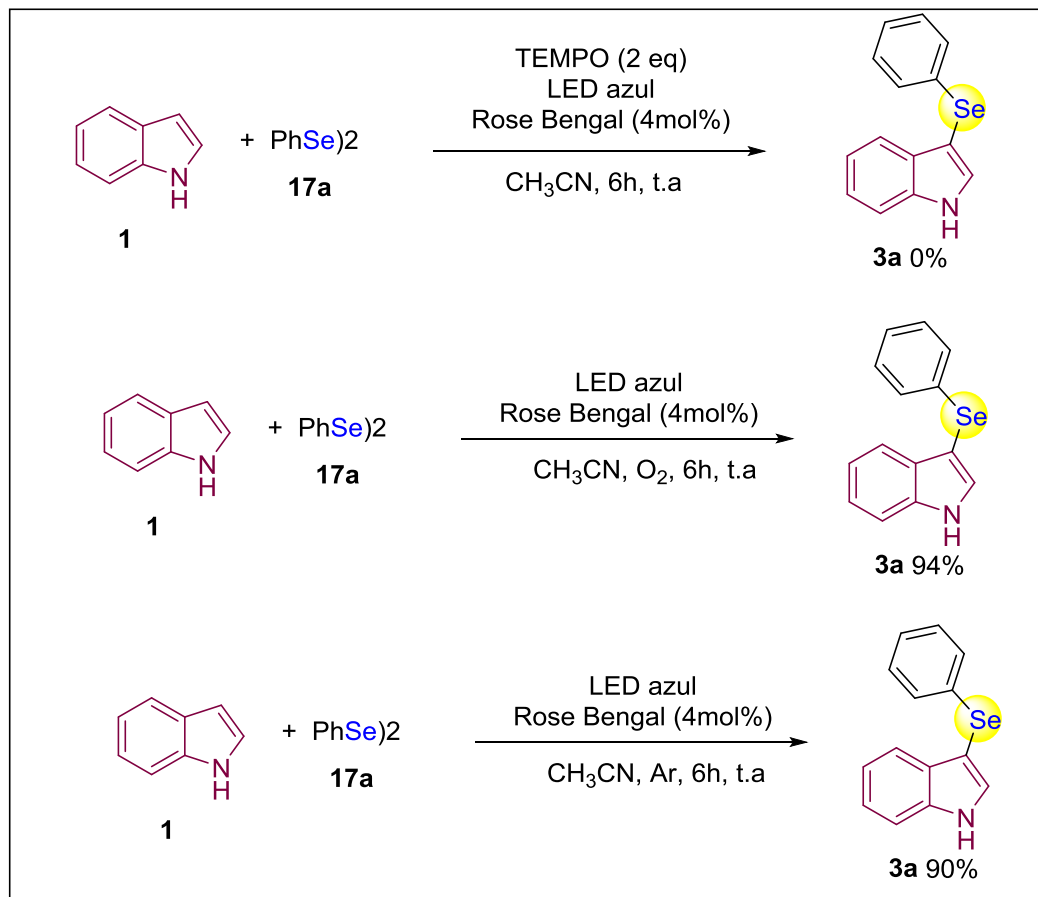


Esquema 18

Para propor o mecanismo da reação, os autores realizaram alguns experimentos de controle, de acordo com a melhor condição a mesma foi repetida, desta vez, utilizando o inibidor radicalar TEMPO, e após 6 horas não houve a formação do produto desejado, indicando assim, que no mecanismo há envolvimento de espécies radiculares. Outro teste realizado foi a utilização de uma atmosfera de oxigênio, ao invés da atmosfera aberta, logo não houve efeito sobre o rendimento, e o produto **3a** foi obtido com 94% de rendimento, assinalando que o O₂, poderia estar diretamente envolvido no caminho reacional. Contudo,

³⁷ Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Scheneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 880.

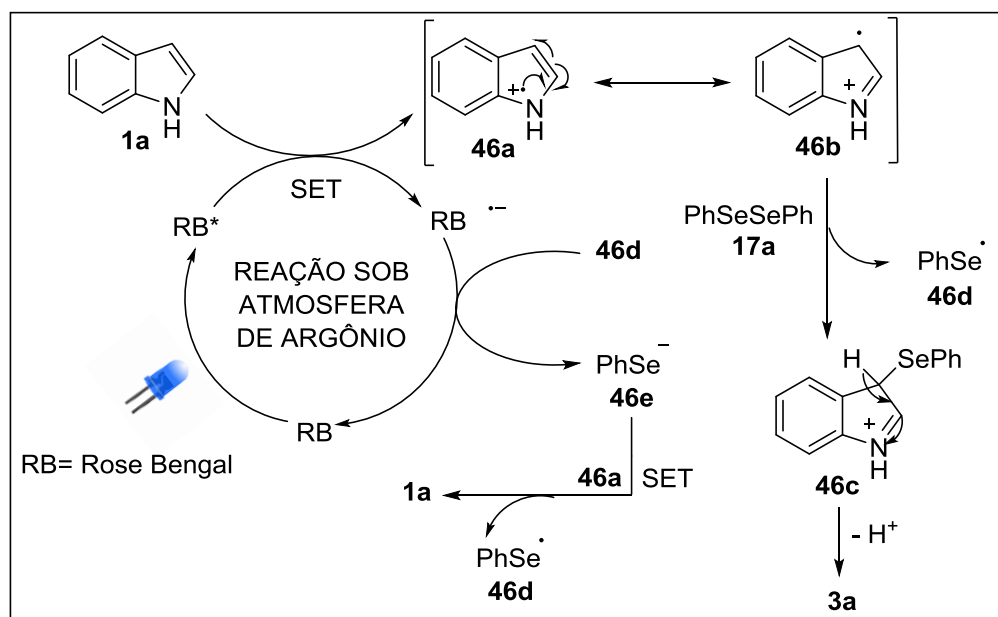
similarmente a reação também foi realizada sob atmosfera de argônio, nenhum efeito foi observado e o produto **3a**, foi obtido com 90%, indicando que a reação segue uma rota diferente quando está sob atmosfera inerte (Esquema 19).



Esquema 19

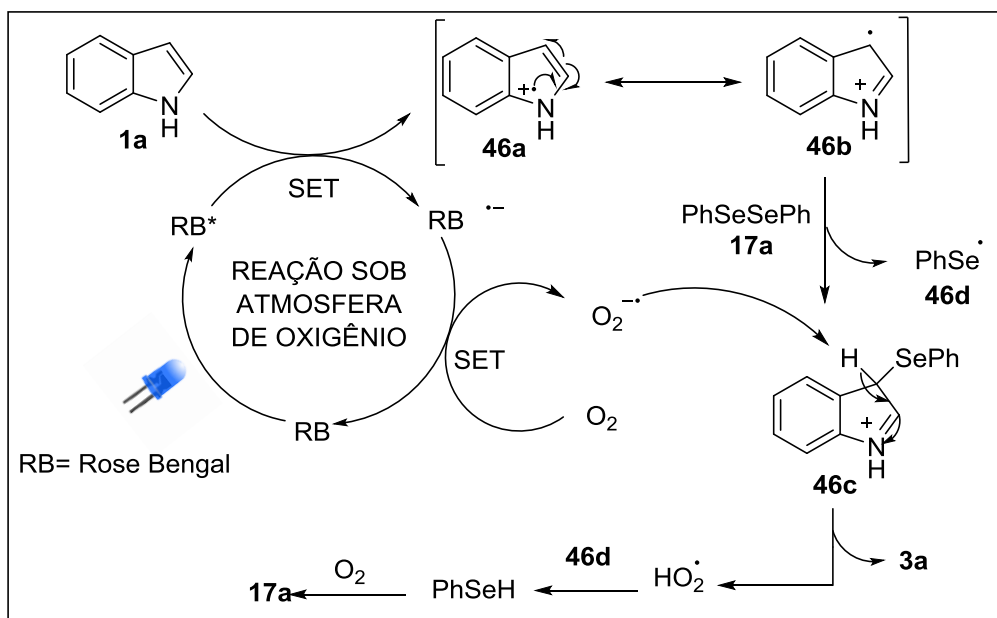
Com base nos resultados obtidos nos experimentos de controle, os autores propuseram duas rotas sintéticas plausíveis para a formação de **3a**, sendo uma delas sob atmosfera de argônio, e outra sob atmosfera de oxigênio (Esquema 20A 20B).

Sob atmosfera de argônio o fotocatalisador *rose bengal* **RB**, sofre excitação pela irradiação da luz, formando **RB***, mediante a transferência de um elétron (SET) na presença de indol **1a** da origem a **RB^{•-}** e **46a-b**, o indol **46a^{•+}** através da espécie **46b** reage com o disseleneto de difenila **17a**, gerando o intermediário catiônico **46c**, **PhSe[•]** e **46d**. A desprotonação de **46c** leva ao produto de interesse **3a**. **RB^{•-}** através da transferência de um elétron para **46d** gera **46e** e **RB**. O ânion **PhSe⁻** através de uma nova transferência de elétron com **46a**, dá origem ao indol **1a** e **46d** (Esquema 20A).



Esquema 20 A

No caso de uma atmosfera de oxigênio, o radical aniônico de O_2 ($O_2^{\bullet -}$), o qual é produzido no ciclo fotocatalítico de RB através da transferência de um elétron, abstrai um próton de **46c**, gerando o produto desejado **3a**, e o radical $HO_2^{\bullet}$. A transferência de $H^{\bullet}$ a partir de $HO_2^{\bullet}$, para **46d** gera **3a**, através de PhSeH (Esquema 20B).



Esquema 20 B

2.4 Benzotiazol

Os benzotiazóis são uma privilegiada classe de heterociclos devido sua grande reatividade, propriedades químicas notáveis e atividades biológicas. Em especial os benzotiazóis 2-substituídos tem despertado um grande interesse, uma vez que possuem diversas propriedades farmacológicas. O 2-arilbenzotiazol, GW610 **47**, possui uma potente atividade antiproliferativa que é seletiva para a linhagem de células de câncer humano NCI 60. O Phortress **48**, é um agente antitumoral com atividade contra o câncer de mama, e o Riluzol, é um fármaco consumido mundialmente, utilizado no tratamento esclerose lateral amiotrófica, doença degenerativa a qual não possui cura, mas a utilização deste medicamento retarda os efeitos (Figura 10)³⁸.

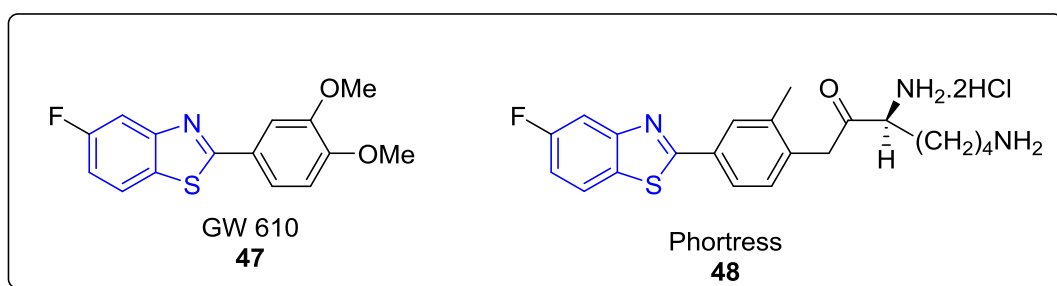


Figura 10: Benzotiazóis com atividade farmacológica

Para realizar a síntese de benzotiazóis 2-substituídos diversas metodologias são relatadas na literatura, como por exemplo através da condensação de 2-aminotiofenol com aldeídos aromáticos³⁹, ácidos carboxílicos, nitrilas⁴⁰, cloreto de acila⁴¹, entre outros. As reações também podem ocorrer mediante ativação direta C-H via acoplamento cruzado entre benzotiazóis com haletos de arila⁴², arilsilanóis⁴³ ácidos carboxílicos aromáticos⁴⁴ e etc.

³⁸ Lima, D. B.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Alves, D.; Perin, G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 26, 3830

³⁹ a) Parikh, N.; Kumar, D.; Roy, S. R.; Chakraborti, A. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1797. b) Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; Haddad, M. E.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3492.

⁴⁰ Sharghi, H.; Asemani, O. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 860.

⁴¹ Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Thomas, D.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 214, 155.

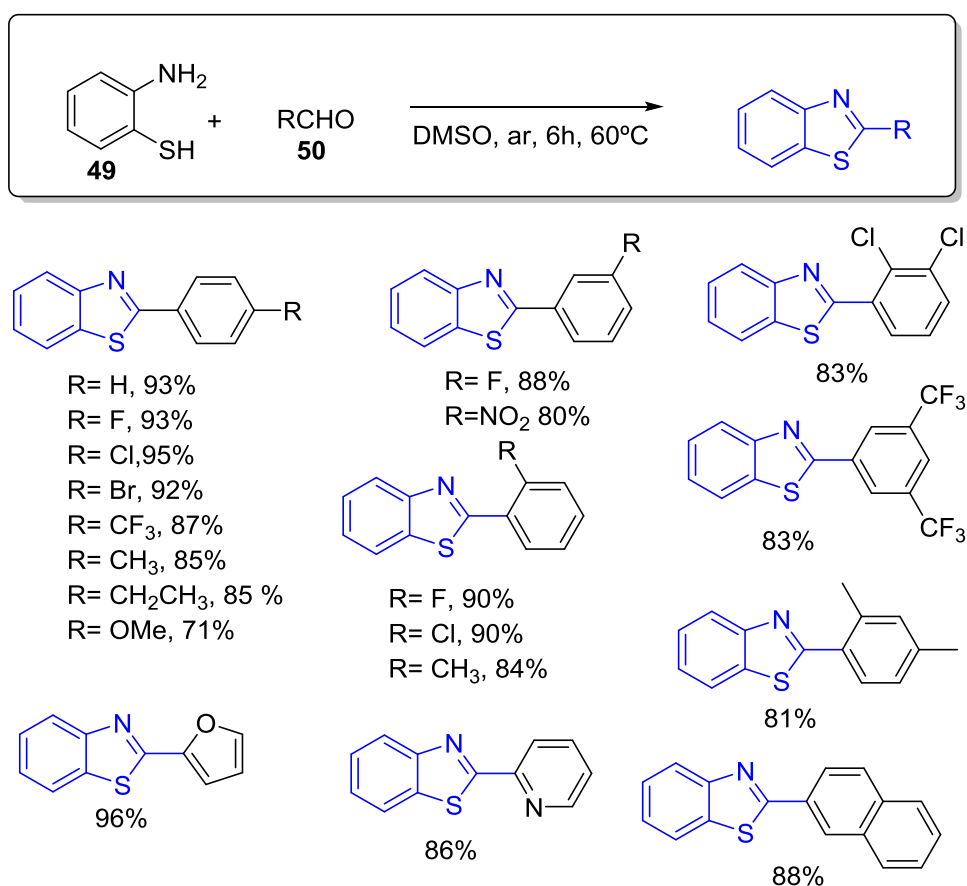
⁴² Yamamoto, T.; Muto, K.; Komiyama, M.; Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem.–Eur. J.* **2011**, 17, 10113.

⁴³ Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2202.

⁴⁴ Zhang, F. Z.; Greaney, M. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2768

2.4.1 Síntese de Benzotiazóis 2-substituídos

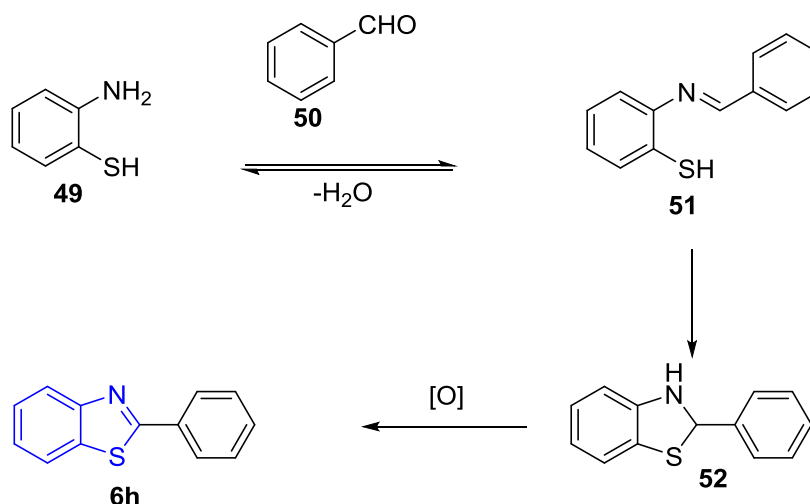
Em 2011, Han e colaboradores⁴⁵, em busca de uma síntese mais sustentável, publicaram uma metodologia sem o uso de metais, a qual utiliza 2-aminotiofenol **49** e diferentes aldeídos arílicos **50** em uma atmosfera aberta, utilizando DMSO como solvente. Foram obtidos 20 exemplos, sendo 19 benzotiazóis 2-substituídos, com rendimentos que variaram de 71-96% (Esquema 21).



Esquema 21

Os autores não elucidaram claramente o mecanismo da reação, mas acreditam que inicialmente ocorre a formação da imina **51**, seguido de uma ciclização, a qual segundo os próprios autores não está claro para ser descrita, porém, acredita-se que esta etapa possa envolver um processo radicalar, uma vez que, quando a reação controle foi realizada com o inibidor radicalar TEMPO não houve a formação do produto. Após a ciclização para a formação do heterociclo **52**, ocorre uma oxidação, e o produto **6h** é obtido (Esquema 22).

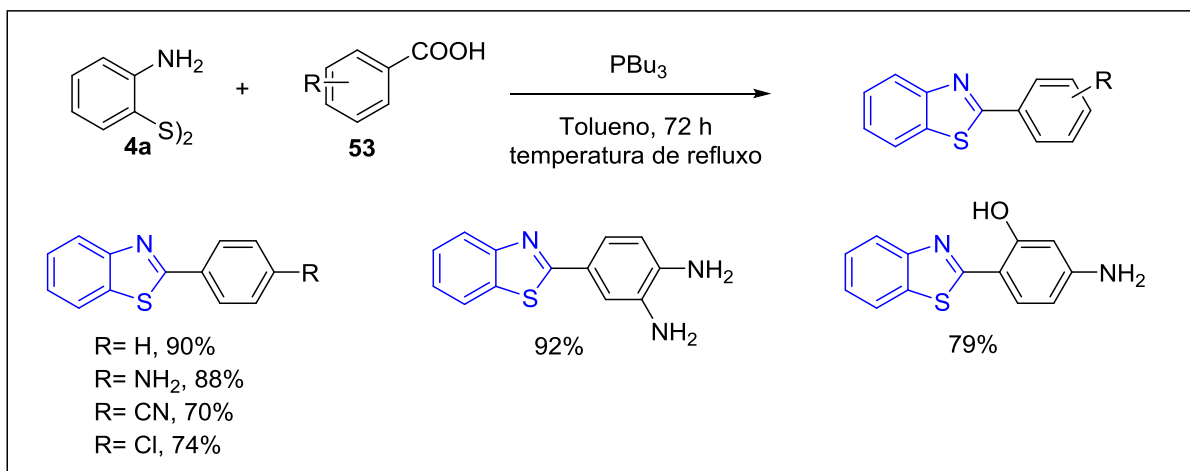
⁴⁵ Hua, R.; Lia, X.; Miao, Pana, Q.; Jianga, Z.; Gana, H.; Han, S.; *Synlett* **2016**, 27



Esquema 22

Embora a síntese de Han e colaboradores não faça uso de metais, os autores utilizam 2-aminotiofenol, acarretando em algumas desvantagens nesta metodologia, uma vez que este é mal cheiroso, difícil de trabalhar em laboratório, tóxico, age como “veneno” catalítico e é instável.

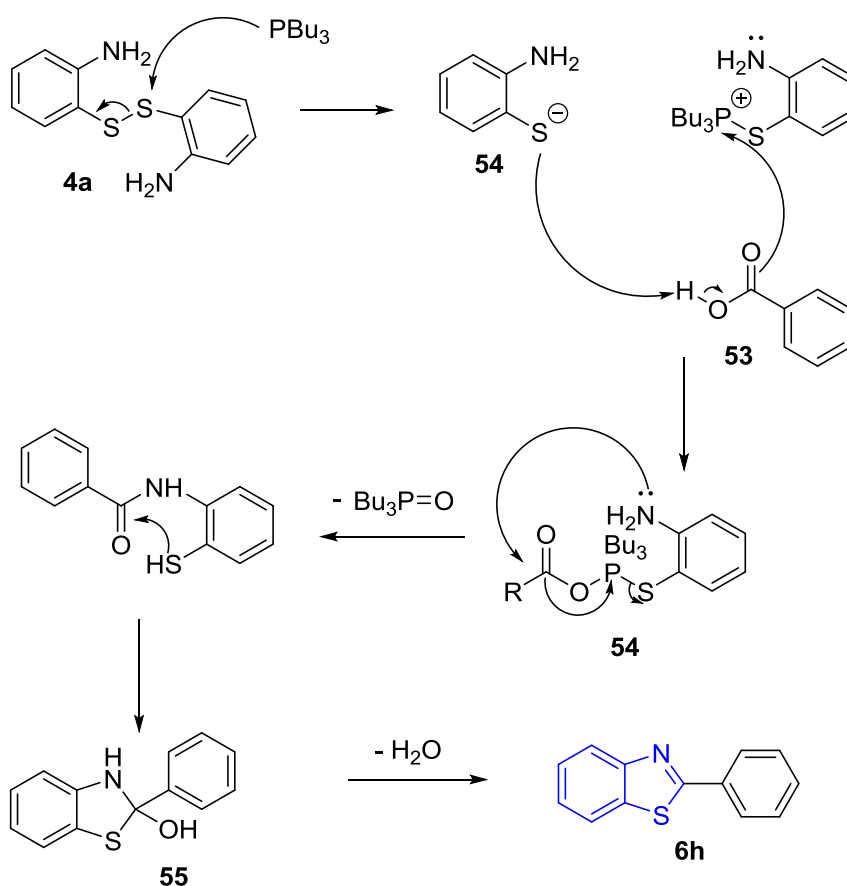
Neste contexto, Coelho e colaboradores⁴⁶, publicaram no ano seguinte um novo protocolo para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos via condensação direta. No trabalho os autores descrevem uma metodologia simples e eficiente utilizando dissulfeto **4a** e ácidos carboxílicos **53**. A reação é promovida pela tributílfosfina, que atua tanto na clivagem das ligações S-S como agente de ativação para o acoplamento de ácidos carboxílicos. Através desta metodologia foram sintetizados 6 compostos com rendimentos que variaram de 47-90% (Esquema 23).



Esquema 23

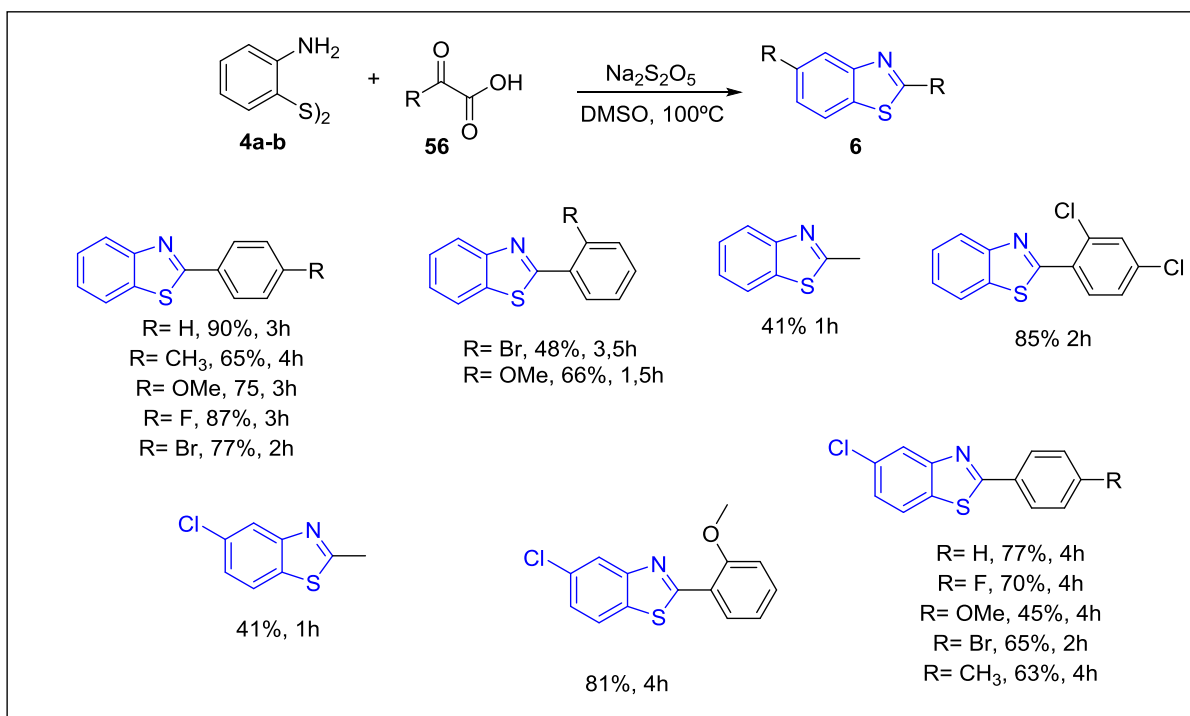
⁴⁶ Coelho, F. L.; Campo, L. F.; *Tetrahedron Lett* **2017**, 58, 2330.

Com base na literatura e nos resultados obtidos, os autores propõem um mecanismo através de uma condensação direta entre dissulfetos e ácidos carboxílicos. Inicialmente a tributílfosfina promove a clivagem da ligação S-S do dissulfeto **4a** através de um ataque nucleofílico, dando origem ao tiolato **54** e ao sal fosfônio. O tiolato atua como uma base ao desprotonar o ácido carboxílico **53**, prontamente o íon carboxilato formado reage com o sal fosfônio formando um intermediário aciloxifosfônio pentacoordenado **54**, o ataque nucleofílico intramolecular gera o heterociclo **55**, após liberação de água, o produto de interesse é obtido (Esquema 24).



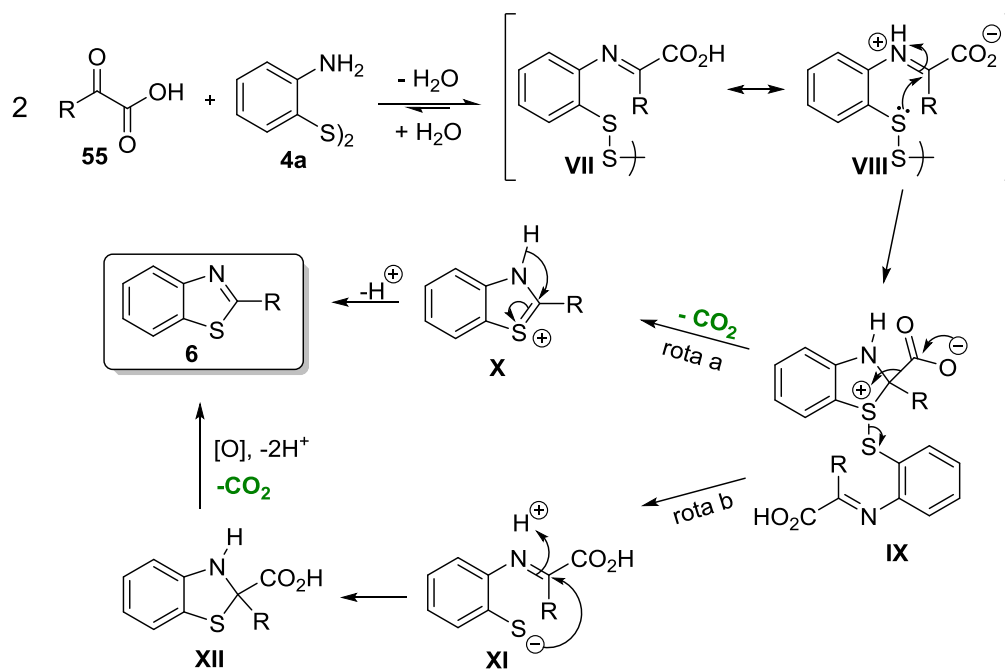
Esquema 24

Ainda no ano de 2017, Lima e colaboradores³⁸ relataram a primeira oxidação descarboxilativa de α -cetoácidos **56** promovido pelo metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) para a obtenção de benzotiazóis e benzosselenazóis 2-substituídos. Tal metodologia vai ao encontro dos princípios da química verde, uma vez que não requer uso de metais de transição, condições severas, e o único subproduto liberado pelo meio reacional é CO_2 . Através da metodologia foram desenvolvidos 17 compostos, com rendimentos que variaram de 41-90% (Esquema 25).



Esquema 25

Baseado nos resultados obtidos e em alguns trabalhos descritos na literatura, o mecanismo foi proposto pelos autores passa por uma rota aniônica (Esquema 26). Primeiramente, a imina **VII** e o imínio **VIII**, foram formadas a partir da condensação entre **4a** juntamente com 2 equivalentes do ácido **56**. A estrutura **VIII** sofre uma ciclização através do ataque nucleofílico do par de elétrons do enxofre na imina, formando então o intermediário zwitteriônico **IX**. O intermediário **IX**, sofre a descarboxilação a partir da deslocalização do par de elétrons do ácido carboxílico, clivando a ligação enxofre-enxofre, formando o benzotiazol protonado **X** (rota a) e a imina **XI** (rota b). Por outro lado, seguindo a rota "b", a imina **XI** é ciclizada a partir de um ataque do íon tiolato, formando a estrutura **XII**, que na presença de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ é oxidada, liberando H^+ e CO_2 , formando o produto da reação **6** (Esquema 26).



Esquema 26.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos de forma sistemática, os resultados obtidos nos dois trabalhos desenvolvidos durante o Mestrado. Primeiramente, serão abordados os resultados relacionados à síntese de 3-selanilindóis **3**, seus dados espectrais e uma proposta mecanística para a reação.

Em um segundo momento, serão apresentados e discutidos os resultados relacionados ao segundo trabalho, síntese de benzotiazóis 2-substituídos **6**, seus dados espectrais e, também, uma proposta mecanística para sua formação.

3.1 Síntese de 3-selanilindóis

3.1.1. Otimização das condições reacionais

A fim de investigar a melhor condição reacional para a síntese de 3-selanilindóis, realizou-se um estudo onde foram utilizados o indol **1a**, ácido fenilselenínico **2a**, diversos parâmetros foram avaliados, tais como a estequiometria da reação, solventes, temperatura e tempo reacional.

Inicialmente, a reação foi conduzida através de agitação magnética a temperatura de 70 °C, utilizando 0,45 mmol do indol **1a**, 0,30 mmol ácido feilselenínico **2a**, 1 mL de acetonitrila como solvente durante 1 h. Após esse tempo, a reação foi recebida em solução de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. Após purificação por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano, o resultado obtido foi de 40% de rendimento do produto **3a** (Tabela 1, entrada 1). Posteriormente um novo teste foi realizado, desta vez, com um tempo reacional de 24 h e 49% do produto foi obtido (Tabela 1, entrada 2). Foram testados diversos solventes, tais como etanol, glicerol, DMF, PEG-400 e tolueno (Tabela 1, linhas 3-8). Foi possível observar que o melhor solvente para a reação foi o glicerol, com a reação nesse solvente fornecendo 77% de rendimento do produto de interesse **3a**.

Procurando aumentar o rendimento da reação, a mesma foi testada utilizando uma fonte não clássica de energia, o ultrassom. Porém, após 30 min de reação, foi observado a decomposição do ácido fenilselenínico **2a**, e consequentemente, não houve a formação do produto. (Tabela 1, entrada 9). A quantidade relativa dos reagentes também foi avaliada e foram testadas reações utilizando quantidade

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

estequiométrica e também um pequeno excesso do ácido fenilselenínico **2a**, onde houve um decréscimo de rendimento, para 5% e 17%, respectivamente (Tabela 1, entradas 10-11). Por fim, foram avaliados diferentes parâmetros, como tempo e temperatura reacional. Porém, nenhum dos resultados se mostrou satisfatório (Tabela 1, entradas 12-15)

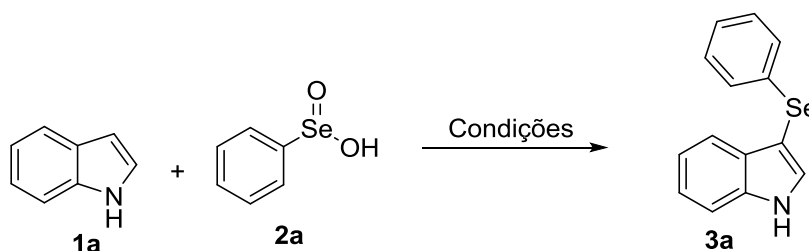


Tabela 1: Estudos da otimização para obtenção do 3-fenilselanil-1*H*-indol ^a

Entrada	1a (mmol)	2a (mmol)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento ^b (%)
1	0,45	0,30	Acetonitrila	70	1	40
2	0,45	0,30	Acetonitrila	70	24	49
3	0,45	0,30	Etanol	70	24	55
4	0,45	0,30	Glicerol	70	24	77
6	0,45	0,30	DMF	70	24	27
7	0,45	0,30	PEG-400	70	24	68
8	0,45	0,30	Tolueno	70	24	30
9 ^c	0,45	0,30	Glicerol	US	30 min	N.F
10	0,30	0,30	Glicerol	70	24	5
11	0,30	0,45	Glicerol	70	24	17
12	0,45	0,30	Glicerol	70	3	30
13	0,45	0,30	Glicerol	70	6	48
14	0,45	0,30	Glicerol	100	24	N.F
15	0,45	0,30	Glicerol	50	24	23

^a Reações realizadas utilizando-se **1** (0,45 mmol), **2** (0,3 mmol), em 1,0 mL de glicerol em atmosfera aberta. ^b Rendimentos do produto isolado em coluna cromatográfica. ^c Reação realizada no ultrassom, com 60% de amplitude.

3.1.2 Estudo da versatilidade da metodologia na obtenção de 3-selanilindóis.

Uma vez estabelecida a melhor condição reacional para síntese de **3a** (Tabela 1, linha 4), foram realizados estudos para verificar a extensão do método

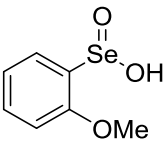
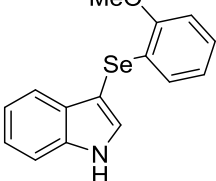
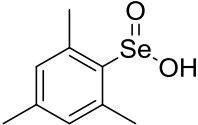
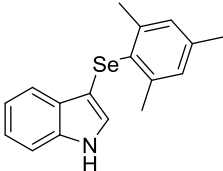
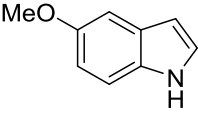
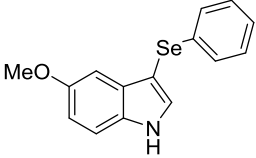
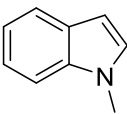
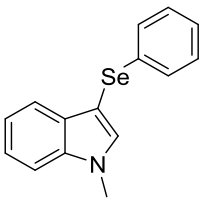
frente a variação estrutural dos 3-organoilselanilindóis. A fim de identificar a eficiência do método, foram utilizados substratos com grupos elétron-retiradores e elétron-doadores ligados ao anel aromático do ácido fenilselenínico, bem como a influência de fatores estéricos. Quando os ácidos fenilselenínicos foram substituídos com grupos elétron-dadores no anel aromático, observou-se uma ligeira diminuição da reatividade, ocasionando no decréscimo do rendimento, uma vez que tais grupos diminuem a eletrofilicidade do átomo de selênio, como é o caso dos compostos **3b** (R= 4-OMe) e **3c** (R= 4-Me), que foram obtidos respectivamente em 63 e 60% de rendimento após 24h de reação (Tabela 2, linhas 2-3). Entretanto, quando um grupo elétron-retirador estava presente, como no caso de **2d** (R= 4-Cl) e **2e** (R= 3-CF₃), observou-se uma melhora na reatividade dos compostos, uma vez que foram obtidos produtos com 88 e 83% de rendimento, isso se deve ao fato de que tais grupos ajudam a tornar o selênio mais eletrofílico nesta reação. (Tabela 2, linhas 4-5). Quando foi utilizado o ácido fenilselanínico substituído na posição *orto* do anel aromático, foram obtidos apenas 45% do produto **3f**, ao utilizar um ácido com 3 substituintes metila no anel aromático, após 36 horas de reação, pode-se concluir que não houve o consumo dos materiais de partida (Tabela 2, linhas 6-7), tais resultados já eram esperados devido ao efeito eletrônico causado pelos substituintes, uma vez que, no ácido **2f** tem-se um substituinte doador de elétrons, e por sua vez, o ácido **2g** apresenta três substituintes doadores de elétrons, diminuindo ainda mais a eletrofilicidade do átomo de selênio. Por fim, variou-se também os substituintes na porção indólica, quando se utilizou um substituinte doador de elétrons na posição 5 do anel indólico, houve um decréscimo no rendimento para 57% do produto **3h**, ao realizar um teste utilizando *N*-metil-1*H*-indol **1c**, um grupo doador de elétrons, o qual ajudou a tornar a espécie indólica ainda mais nucleofílica, foram obtidos 91% de rendimento do produto **3i**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2: Variação do escopo reacional

Linha	1	2	Produto 3	Tempo (h) ^b	Rendimento (%) ^{c,d}
1				24	77
2	1a			24	63
3	1a			24	60
4	1a			24	88
5	1a			24	83

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

6	1a	 2f	 3f	30	45
7	1a	 2g	 3g	36	N.F
8	 1b	2^a	 3h	24	57
9	 1c	2a	 3i	24	91 ^d

^a Reações realizadas utilizando-se **1** (0,45 mmol), **2** (0,3 mmol), em 1,0 mL de glicerol. ^b O tempo reacional foi monitorado por CCD através do consumo dos materiais de partida. ^c Rendimentos do produto isolado em coluna cromatográfica. ^d Rendimento de produto isolado em placa preparativa.

3.1.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Para todos os produtos apresentados na Tabela 2 foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono-13 (RMN ¹³C). A título de exemplo, serão discutidos os espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C do composto **3d**, 3-(4-clorofenilselanil)-1*H*-indol.

Uma característica dos espectros de RMN ¹H dos 3-selanilindóis é a presença de um simpleto largo referente ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de nitrogênio do núcleo indólico. Sendo assim no respectivo espectro, podemos obsevar na região de 8,27 ppm o referido simpleto largo, com integral relativa a 1H referente a H-1. Em seguida, na região de 7,52 ppm um duplete, com integral relativa 1H, com uma constante de acoplamento (J) de 7,9 Hz é observado,

referente ao hidrogênio H-4. Na região compreendida entre 7,376 e 7,370 ppm tem-se um duplete, integral relativa a 1H, com uma constante de acoplamento de 2,68 Hz referente ao hidrogênio H-2, na região entre 7,35 e 7,33 um novo duplete é encontrado, com integral relativa a 1H, $J = 8,04$ Hz referente ao hidrogênio H-7. Entre 7,18 e 7,15 ppm tem-se um tripleto de dubletos, $J = 1,1; 8,20$ Hz com integral relativa a um hidrogênio, referente ao H-5. Na região compreendida entre 7,11 e 7,09 ppm encontra-se um multipeto com integral relativa a um hidrogênio referente a H-6. A região entre 7,07 e 7,04, um multipeto é novamente encontrado, com integral relativa a dois hidrogênios, referente a H10 e H10'. Por fim, na região compreendida entre 7,01 a 6,99 tem-se um multipeto com integral relativa a dois hidrogênios, referente a H9 e H9' (Figura 12).

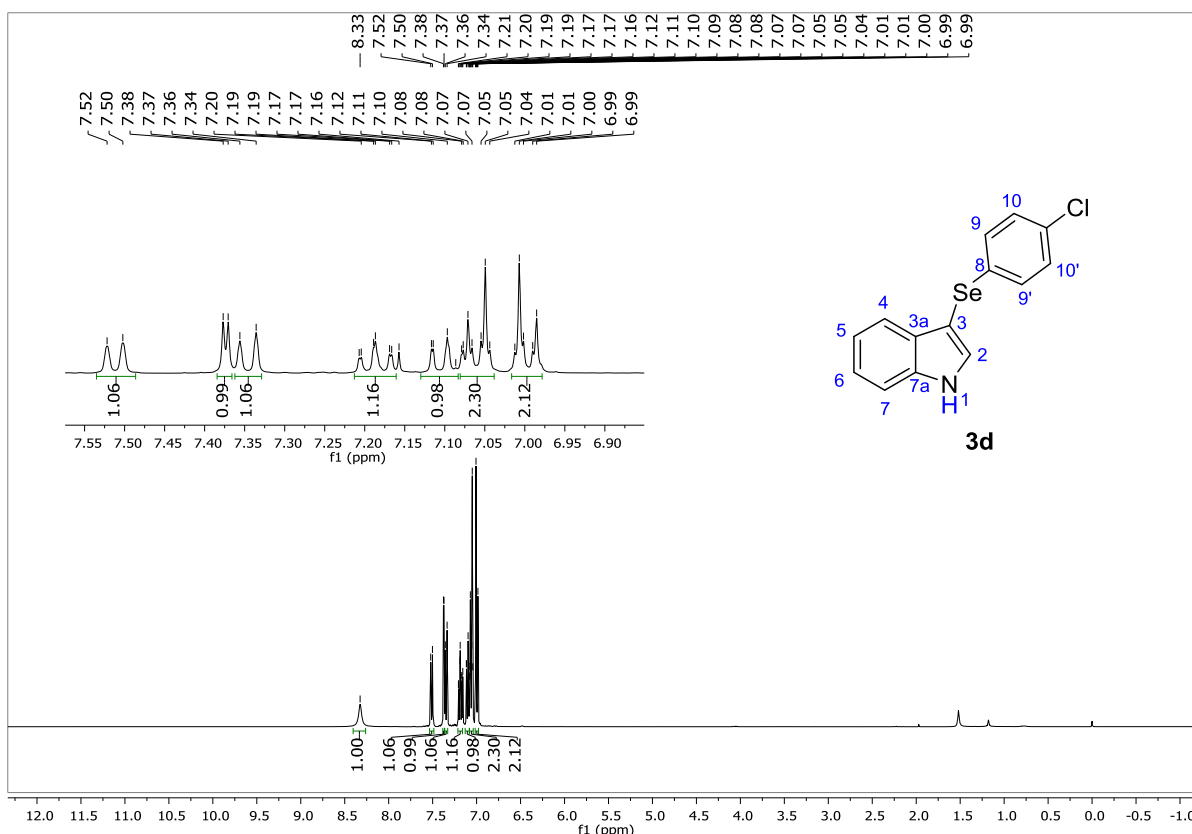


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-clorofenilselanil)-1H-indol (**3d**).

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3d**, por sua vez são observados 12 sinais referente aos 14 carbonos presentes na molécula. O sinal presente na região de 136,37 ppm refere-se ao carbono quartenário C-7a, o qual é vizinho ao átomo de nitrogênio, e sendo este sinal, um sinal característico dos compostos indólicos. Os

sinais referentes aos demais carbonos quartenários, encontram-se nos deslocamentos químicos de 132,01; 131,54; 129,66 ppm referente aos carbonos C-3a, C-8 e C-10a. O sinal referente carbono C-2 está localizado na região de 131,20 ppm. Os sinais encontrados na faixa de 129,92 e 128,97 ppm são referentes aos carbonos C-9, C9' e C-10, C-10'. Os sinais presentes em 123,07; 120,98; 120,17; e 111,22 ppm são referentes aos demais carbonos, C-4, C-5, C-6, e C-7 (Figura 26).

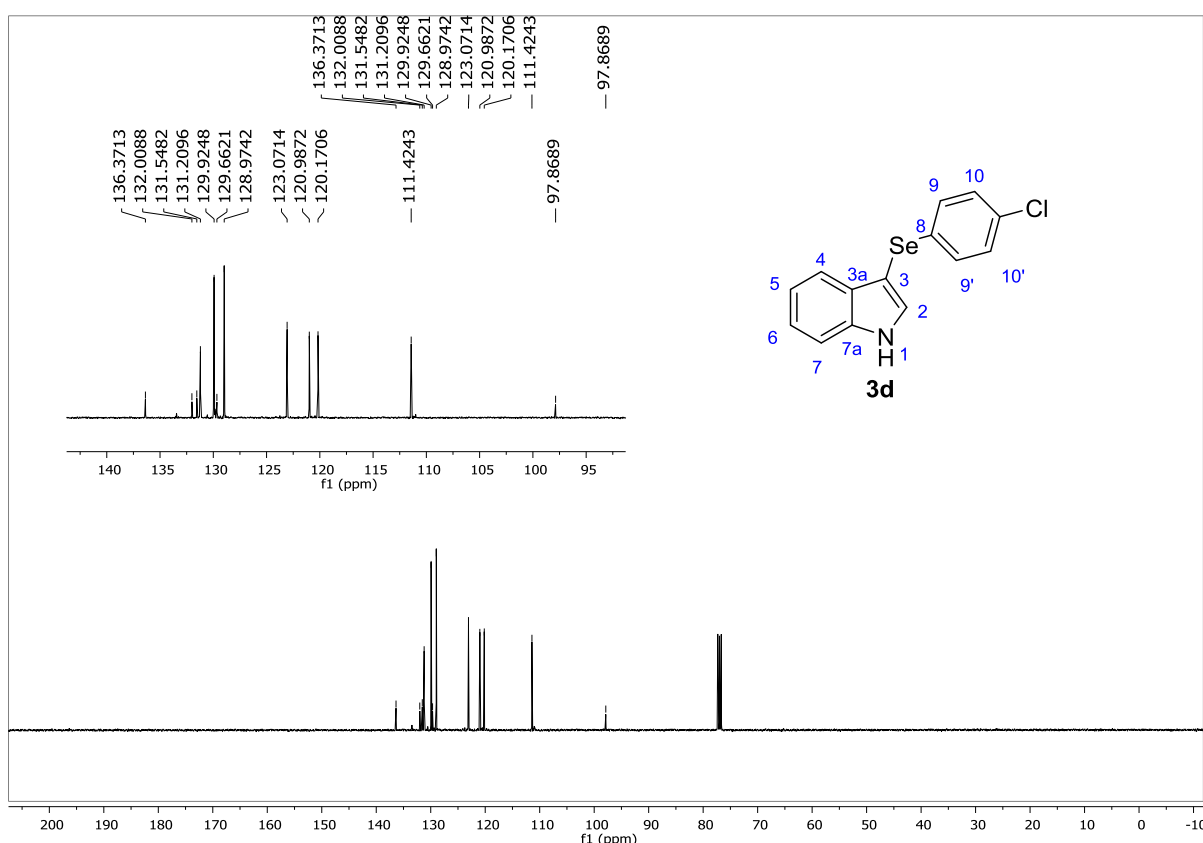


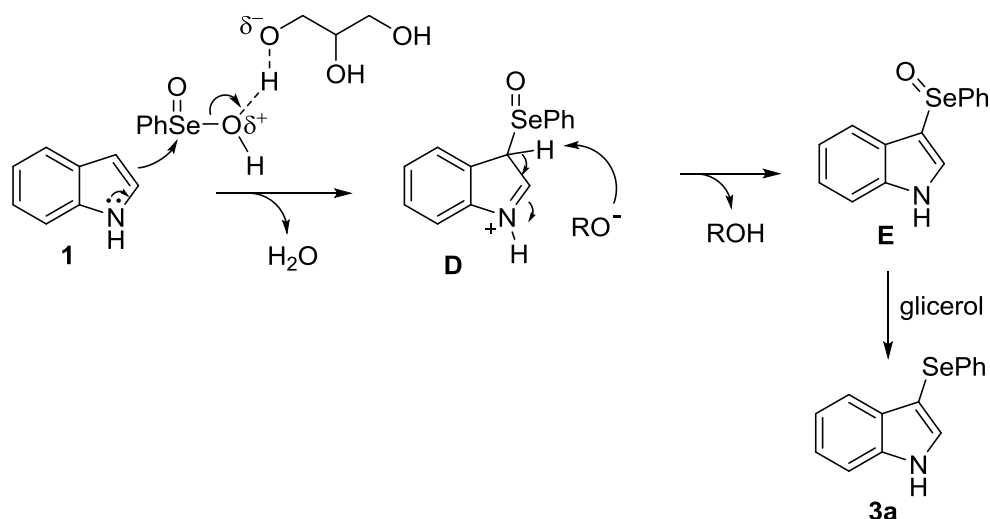
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-clorofenilselanil)-1H-indol (3d).

3.1.4 Proposta mecanística para a síntese de 3-selanil-1H-indóis

Com base na literatura⁴⁷ e nos resultados obtidos, um mecanismo foi proposto no Esquema 27. Inicialmente, ocorre o ataque da dupla ligação do indol **1** ao selênio eletrofílico do ácido benzenoselenínico **2**, que é ativado devido à interação com o solvente glicerol, facilitando a saída do grupo abandonador para a formação do intermediário **D**. A perda de um átomo de hidrogênio e rearomatização leva ao

⁴⁷ a) Tavor, D.; Sheviev, O.; Dugly C.; Wolfson A.; *Can. J. Chem.* **2010**, 88, 305. b) Dugly C.; Wolfson A.; Tavor, D.; Shotland, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5951.

selenóxido **E** que é então reduzido pelo glicerol para formar o produto de interesse **3a** (Esquema 27).



Esquema 27

3.2 Síntese de Benzotiazóis 2-substituídos

A fim de estabelecer a melhor condição reacional para a síntese dos benzotiazóis, foram escolhidos o dissulfeto de bis(2-aminofenila) **4a**, etanol **5a** e peróxido de di-*terc*-butila (DTBP) como oxidante. Primeiramente, variou-se o tempo reacional e posteriormente foram investigados outros parâmetros, tais como: temperatura, estequiometria e agentes oxidantes para realizar a síntese de benzotiazóis 2-substituídos.

Inicialmente, em uma ampola selada, a reação foi conduzida sob agitação magnética à temperatura de 120 °C, utilizando dissulfeto de bis(2-aminofenila) **5a** (0,25 mmol), etanol **5a** (1.0 mL) e DTBP (2 equiv.). Após 3 h de reação, utilizou-se diclorometano para transferir a mistura reacional para um balão de 100 mL. Por fim, o solvente foi evaporado e realizou-se o processo de purificação por placa preparativa, fornecendo o benzotiazol **6a** em 17% de rendimento (Tabela 3, entrada 1). A fim de melhorar o rendimento reacional, o mesmo procedimento foi realizado, porém com tempos de 6 h e 12 h, levando ao produto esperado em rendimentos de 25% e 41%, respectivamente. Decidiu-se então aumentar a temperatura reacional

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

para 150°C e, após 6 h, o produto **6a** foi obtido com 61% de rendimento (Tabela 3, entrada 4).

Após encontrar a temperatura ideal para a reação, a quantidade de oxidante foi investigada. Foram utilizados 1 e 4 equiv. de DTBP em relação ao dissulfeto de bis(2-aminofenila) **4a**. Nestas condições, o produto **6a** foi obtido em 35% e 97% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, entradas 5 e 6). Fixados parâmetros como temperatura, tempo reacional e a estequiometria do agente oxidante, variou-se também a quantidade de álcool utilizado no meio, reduzindo para 0,25 mL e 0,5 mL de etanol, porém os resultados não foram satisfatórios (Tabela 3, entradas 7 e 8). Por fim, o último parâmetro a ser testado foram os diferentes agentes oxidantes utilizados, solução de TBHP 70% em água, TBHP em solução de decano e por fim, peróxido de hidrogênio. Como é possível observar (Tabela 3, entradas 9-11), nenhum rendimento se mostrou superior ao obtido quando utilizou-se 4 equiv. de DTBP. Assim, a melhor condição para a reação é a descrita na Tabela 3, linha 6.

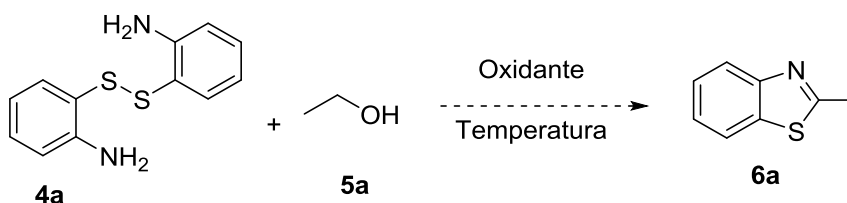


Tabela 3: Estudo de otimização para a síntese do 2-metilbenzo[d]tiazol^a

#	5a (mL)	Oxidante (equiv)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	1	DTBP (2)	120	3	17
2	1	DTBP (2)	120	6	25
3	1	DTBP (2)	120	12	41
4	1	DTBP (2)	150	6	61
5	1	DTBP (1)	150	6	35
6	1	DTBP (4)	150	6	97
7	0,25	DTBP (4)	150	6	31
8	0,5	DTBP (4)	150	6	43
9	1	TBHP 70% (4)	150	6	13
10	1	TBHP decano(4)	150	6	28
11	1	H ₂ O ₂	150	6	N.R

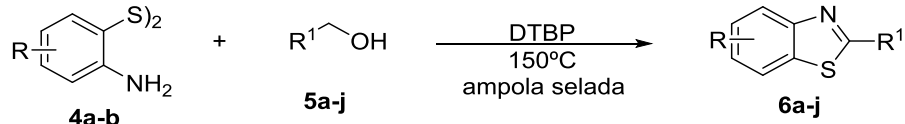
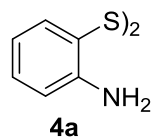
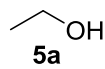
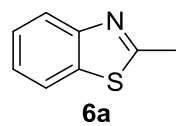
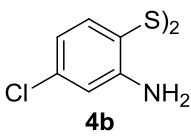
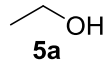
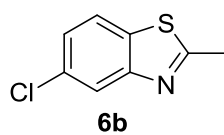
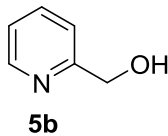
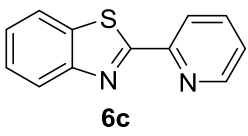
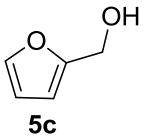
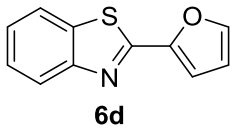
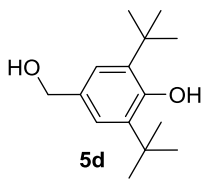
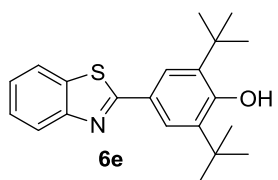
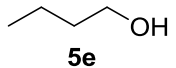
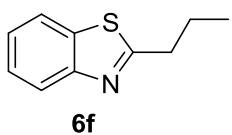
^a Em uma ampola foram adicionados 1a (0,25 mmol), EtOH 2a (mL) e a espécie oxidante (equiv). Assim, o frasco reaccional foi selado e a solução foi agitada sob a temperatura e tempo tabelados. ^b Os rendimentos da reação foram obtidos por cromatografia preparativa.

3.2.1 Estudo da versatilidade da metodologia na obtenção de benzotiazóis 2-substituídos

Uma vez estabelecida a melhor condição reacional para síntese de **6a** (Tabela 3, linha 6), foram realizados estudos para a extensão do método a variação estrutural dos benzotiazóis 2-substituídos. A fim de identificar a eficiência do método, foram utilizados substratos com grupos elétron-retiradores e elétron-doadores ligados ao anel aromático do álcool benzílico, bem como a influência de fatores estéricos, grupos alquila e também a influência de um grupo retirador de elétrons a presença do anel aromático do dissulfeto. Quando utilizado o dissulfeto de bis (2-amino-4clorofenil) **4b**, foi possível observar um pequeno decréscimo no rendimento em relação ao produto análogo **4a** (Tabela 4, linha 2). Posteriormente foram testados dois grupos heterociclos **5b** e **5c**, onde foram obtidos rendimentos de 83 e 35% respectivamente (Tabela 4, linhas 3-4).

Um grupo estericamente impedido como o 2,6-di-tert-butil-4-(hidroximetilfenol), **5e**, foi testado e após 6 horas de reação houve a formação de **6f** com 43% de rendimento (Tabela 4, linha 5). Um novo grupo alquila foi testado, sendo este o butanol **5f**, o qual deu origem ao composto **6g** com 48% de rendimento (Tabela 4, linha 6). Nas entradas 7,8,9 e 10 (Tabela 4) foram testados a influência de grupos ligados diretamente ao anel aromático do álcool benzílico. Na linha 7 foi utilizado um grupo retirador de elétrons, inicialmente, após 6 horas de reação, foram obtidos apenas 20% do composto **6h**, a reação foi repetida e desta vez permaneceu durando 10 horas, observou-se então, um aumento no rendimento que passou para 44%. A reação utilizando o álcool benzílico **5g** deu origem ao produto **6h** com 77% de rendimento. Na linha 9 utilizou-se um grupo fortemente doador de elétrons e apenas 30% do composto **6i** foi obtido. Por fim, testou-se a utilização de um álcool benzílico estericamente impedido, substituído na posição *orto*, como já esperado, após 6 horas de reação, o produto **6j** foi obtido com 13% de rendimento, ao repetir o procedimento, desta vez, deixando a reação ocorrer por 10 horas, o produto **6j** foi isolado com 20% de rendimento.

Tabela 4: Variação do escopo reacional

					
Linha	4	5	Produto 6	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1				6	97
2				6	93
3 ^c	4a			6	83
4 ^c	4a			6	35
5 ^c	4a			6	43
6	4a			6	48

7 ^c	4a		10 (6)	44 (20)
8	4a		6	72
9 ^c	4a		6	30
10 ^c	4a		10 (6)	20 (13)

^aReação realizada utilizando 0,25 mmol de **4a**, 1.0 mL de **5a** e 4 equiv. de DTBP. ^b Rendimento isolado em placa preparativa. ^c Reação utilizando 1 mmol de **5**

3.2.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Para todos os produtos apresentados na tabela 4 foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H), carbono-13 (RMN ¹³C). A título de exemplo, serão discutidos os espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C do composto **6a**, 2-metilbenzo[*d*]tiazol.

No espectro a seguir, podemos obsevar na região de 7,93 ppm um duplete, com integral relativa a 1H, e uma constante de acoplamento de 8,16 Hz referente ao hidrogênio H-5. Em seguida, na região de 7,81 ppm novamente um duplete, com integral relativa 1H, com uma constante de acoplamento (*J*) de 8,6 Hz é observado, referente ao hidrogênio H-2. Nas regiões compreendidas entre 7,45 ppm - 7,34 ppm são observados dois multipletos com integral relativa a 1H cada um, estes sinais são referentes aos hidrogênios H3 e H4. Por fim, na região de 2,82 ppm é observado um simpleto com integral relativa a 3H, referente ao H-1 (Figura 27).

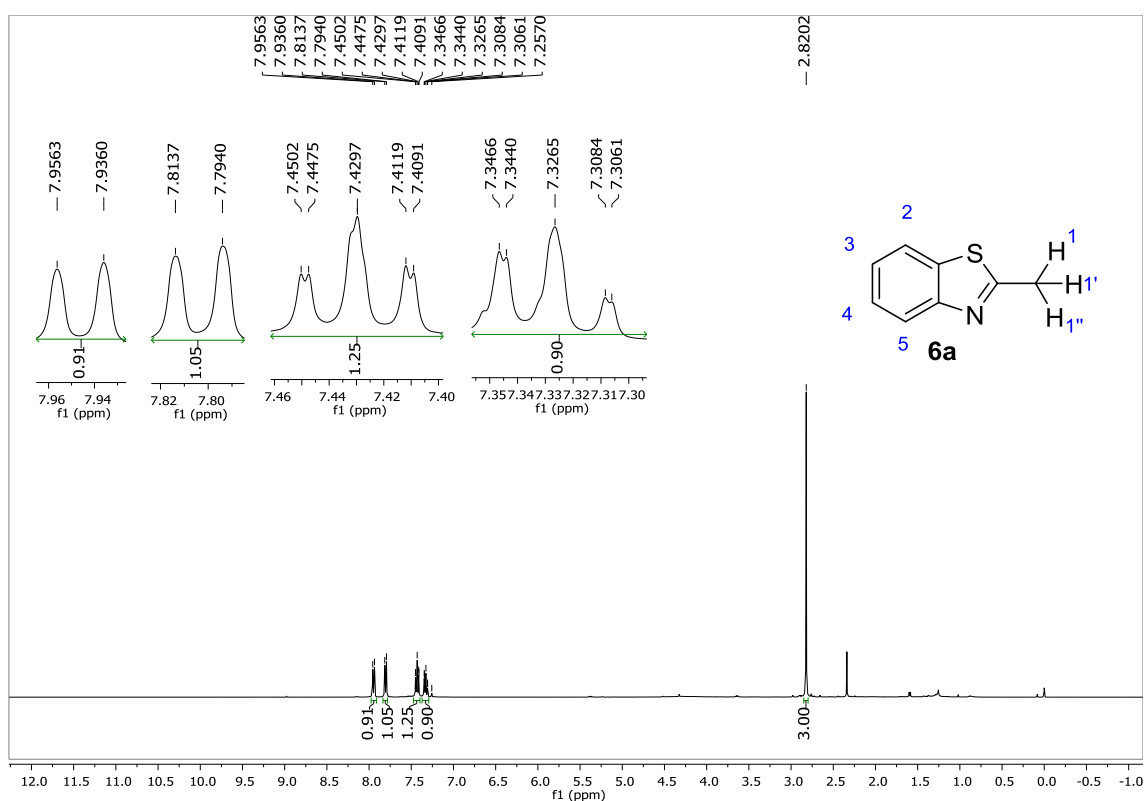


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-metilbenzo[d]tiazol (6a)

No espectro de RMN ^{13}C do composto **6a**, por sua vez são observados 8 sinais referente aos 8 carbonos presentes na molécula. O sinal presente na região de 166,92 ppm refere-se ao carbono quartenário C-2, o qual está situado entre os átomos de nitrogênio e enxofre. Os sinais referentes aos demais carbonos quartenários, encontram-se nos deslocamentos químicos de 155,33; 135,61 ppm referente aos carbonos C-3 e C-8 respectivamente. Os demais sinais, referente aos outros carbonos, encontram-se nas regiões de 125,88; 124,66; 122,34; 121,36 ppm sendo estes referentes aos carbonos C-7, C-4, C-5, e C-6. Por fim, encontra-se na região de 20,07 ppm um sinal referente ao carbono C-1 (Figura 28).

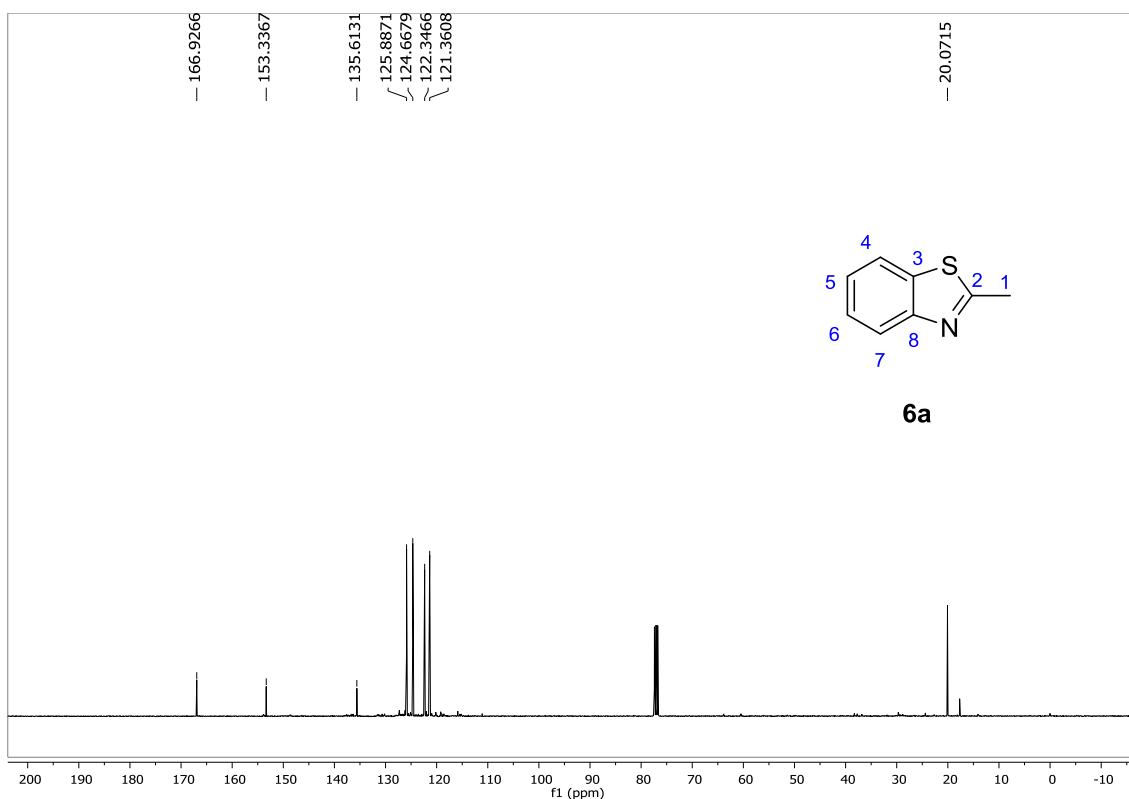
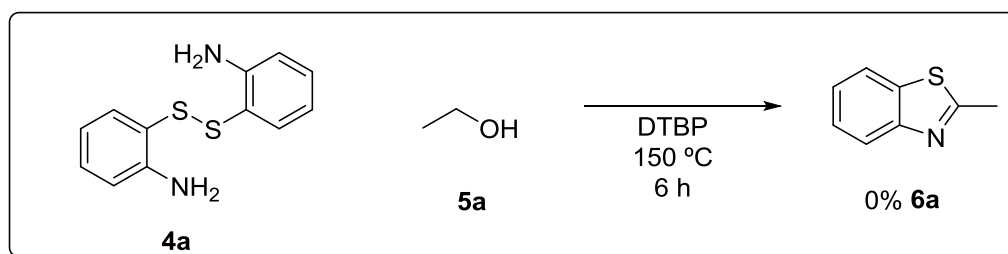


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-metilbenzo[d]tiazol (6a)

3.2.4 Proposta mecanística para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos.

A fim de investigar o mecanismo reacional, uma reação controle foi realizada, onde foram adicionados 0,25 mmol de **4a**, 1 mL de **5a**, 4 equivalentes de DTBP e 1,1 mmol do inibidor radicalar TEMPO. Após 6 horas de reação a uma temperatura de 150 °C não se observou a formação do produto **6a**, revelando assim, que o mecanismo da reação pode ser via radicalar (Esquema 28).

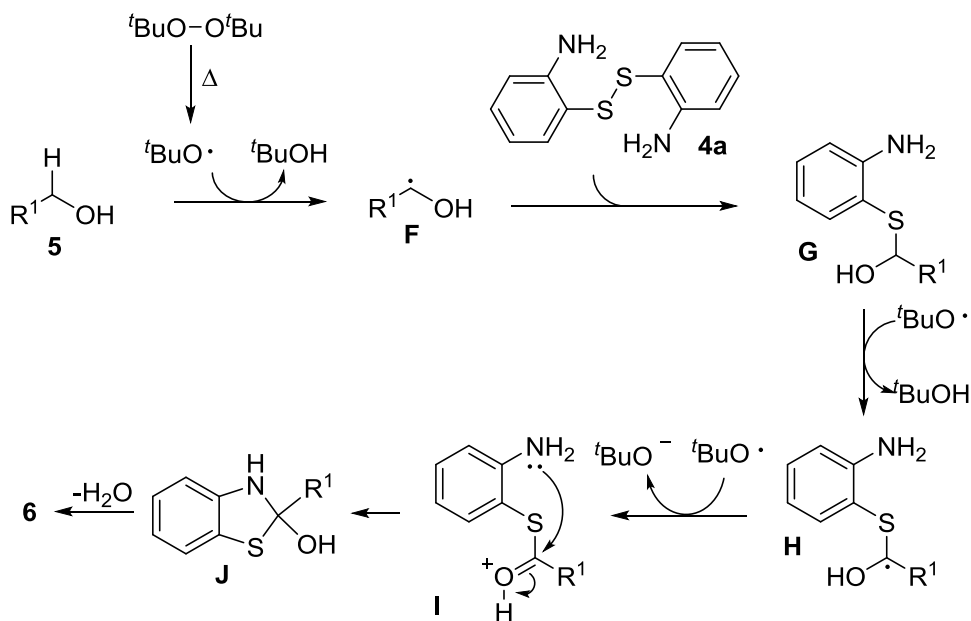


Esquema 28

Com base nos resultados obtidos e na literatura,⁴⁸ acredita-se que inicialmente o DTBP é decomposto sob aquecimento para formar dois radicais *terc*-

⁴⁸ Guo, S.; Yuan, Y.; Xiang, J.; Org. Lett., **2013**, 15, 4564.

butoxila, que reagem com o álcool **5**, dando origem a *tert*-butanol e ao intermediário **F**. O intermediário **F**, então, reage com o dissulfeto **4a**, para formação do sulfeto **G**, que ao reagir com outro radical *tert*-butoxila, é oxidado ao radical intermediário **H**. Em seguida, **H** doa um elétron para outra espécie radical *tert*-butoxila para formar o tioéster protonado **I**, que sofre uma ciclização intramolecular após ataque nucleofílico pelo nitrogênio, formando o intermediário **J**. Finalmente, ocorre uma eliminação de água para a formação do produto esperado **6a** (Esquema 29).



3. Apresentação e Discussão dos Resultados

4. Considerações Finais

Na presente dissertação foram apresentados os resultados obtidos em dois estudos; (1) a síntese de 3-selanil-1*H*-indóis **3**, a qual não faz uso de metais de transição, mediada por uma espécie eletrofílica de selênio **2** e por um solvente verde; (2) a síntese de benzotiazóis 2-substituídos **6** partindo de diferentes dissulfetos **4**, e álcoois **5**, na metodologia desenvolvida, o meio reacional é livre de solvente. Analisando os resultados obtidos, pode-se concluir que os objetivos propostos foram concluídos.

No primeiro trabalho foram sintetizados 9 compostos **3a-i**, através de uma metodologia simples com rendimentos que variaram de 45-93%. Em um segundo momento desenvolveu-se uma nova alternativa para a síntese de benzotiazóis 2-substituídos onde foram obtidos 10 compostos **6a-j**, com rendimentos que variaram de 97-20%.

Ambas metodologias se destacam por irem ao encontro de alguns dos princípios da química verde, uma vez que, nenhuma das propostas fazem o uso de metais de transição e, no primeiro estudo, onde tem-se o uso de solvente, utiliza-se o glicerol, o qual sua principal fonte de obtenção é como subproduto na produção industrial de biodiesel, além de possuir as características físico-químicas que o caracteriza como um solvente verde.

5. Parte experimental

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

5.1. Materiais e métodos

5.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

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

5.1.2 Cromatografia a Gás (CG)

O aparelho de cromatografia em fase gasosa Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus, equipado com detector de ionização de chamas, foi utilizado para a determinação de pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos obtidos.

5.1.3 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (p.f.) dos compostos sintetizados foram determinados a partir de um aparelho digital Marte, modelo PFD III com precisão de 0,1 °C, utilizando um capilar aberto.

5.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos no espectrômetro Bruker DPX, que operam na frequência de 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, td = triplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete e sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.5 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.⁴⁹ Os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem tratamento prévio.

5.1.6 Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) como fase estacionária e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.1.7 Cromatografia em camada delgada preparativa

A purificação dos compostos 6a-j foi feita através da cromatografia em camada delgada preparativa utilizando sílica gel 60 MERCK (placas de vidro 20x20cm, 1mm de espessura) como fase estacionária e como eluente, uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Procedimento para a obtenção dos 3-selanilindóis

As reações foram realizadas em tubo de ensaio, onde adicionou primeiramente o indol (**1a-b**) 0,45 mmol, ácido fenilselanínico (**2a-h**) 0,30 mmol, e glicerol como solvente 1mL. O sistema reacional foi aquecido em um banho de óleo, sob constante agitação na temperatura de 70°C, durante 24 horas. O monitoramento da reação foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação, *quench* foi realizado. A fase orgânica foi recebida em uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e extraída utilizando acetato de etila (3x5 mL). Posteriormente, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada em rota-evaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel como fase estacionária e uma mistura de

⁴⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.

acetato de etila/hexano como eluente. Ao término do processo, todos os compostos foram encaminhados para análises de RMN de ^1H e ^{13}C .

5.2.2 Procedimento para a obtenção de Benzotiazóis 2-substituídos.

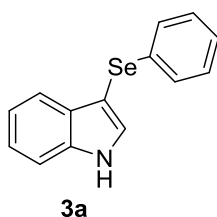
Inicialmente em uma ampola o dissulfeto de bis(2-aminofenila) (**4a-b**) é adicionado, 0,25 mmol, seguido do álcool (**5a-i**), 1 mL para líquidos, 1 mmol para sólidos, posteriormente adiciona-se 4 equivalentes do peróxido de di-terc-butila, a ampola então é selada com o auxílio de maçarico e a mesma é submetida ao aquecimento convencional a 150 °C em um banho de silicone durante 6 horas sob constante agitação e temperatura. Após finalizada, a reação é transferida, fazendo uso de dicloro metano, para um balão de 100 mL onde a mesma é concentrada no rota evaporador, posteriormente é realizada a purificação do composto através de cromatografia em placa preparativa.

5.2.3 Dados espectrais

Para todos os produtos sintetizados neste trabalho, foram realizadas análises de RMN de ^1H e ^{13}C a fim de confirmar a estrutura dos compostos obtidos.

5.2.3.1 Dados experimentais dos 3-selanilindóis 3a-i, Benzotiazóis 2-substituídos 6a-j.

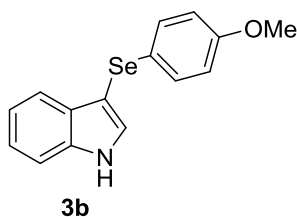
3-(fenilselanil)-1H-indol (3a).



Sólido Branco; p.f. 130–131 °C. Lit.⁵⁰ 129–130 °C. Rendimento: 0,077 g (77%); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,28 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,23 – 6,96 (m, 7H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 136,4; 133,8; 131,2; 128,9; 128,6; 125,6; 122,9; 120,9; 120,4; 111,4; 98,1.

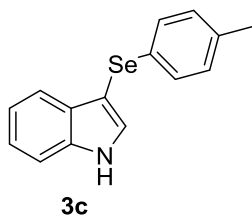
3-[(4-Metoxifenil)selanil]-1H-indol (3b)

⁵⁰ Lenardão, E. J.; Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. J.; Santi, C.; *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 27, 192.



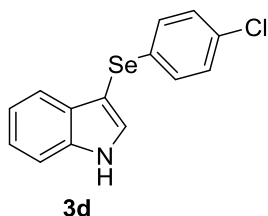
Sólido Branco; p.f. 76–77 °C. Lit.⁴⁹ 77–79 °C. Rendimento: 0,090 g (63%); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,24 (sL, 1H), 7,64 (ddt, *J* = 7,6, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,32–7,11 (m, 6H), 6,69–6,65 (m, 2H), 3,66 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ= 158,2, 136,2, 131,1, 130,6, 129,7, 123,3, 122,7, 120,6, 120,2, 114,7, 111,3, 99,1, 55.

3-(*p*-toluilselanil)-1*H*-indol (3c).

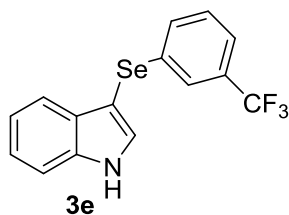


Sólido branco; p.f. 104–106 °C. Lit.⁴⁹ 105–107 °C. Rendimento: 0,051 g (60%); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,31 (sl, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,21 – 7,03 (m, 5H), 6,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ= 136,3; 135,4; 130,9; 129,9; 129,7; 129,0; 122,8; 120,7; 120,3; 111,2; 98,6; 20,8.

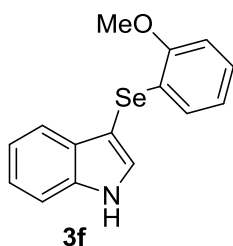
3-(4-clorofenilselanil)-1*H*-indol (3d).



Sólido branco; p.f. 132–133 °C. Lit.⁴⁹ 132–133 °C. Rendimento: 0,081 g (88%); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,33 (sl, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 3H), 7,22 – 6,92 (m, 7H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): d = 136,3; 132,0; 131,5; 131,2; 129,9; 129,6; 128,9; 123,0; 120,9; 120,1; 111,4; 97,8.

3-[[3-(trifluormetil)fenil]selanil]-1H-indol (3e).

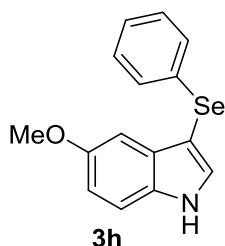
Sólido amarelo; p.f. 69–71 °C. Lit.:⁴⁹ 70-71. °C. Rendimento: 0,0846 g (83%); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,40 (sl, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 136,41; 135,2; 131,7; 131,4; 131,2 (q, ²*J*_{C-F} 33,9 Hz), 129,6; 129,1; 125,0 (q, ³*J*_{C-F} = 4,75 Hz), 123,1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272,8 Hz), 122,3; 122,3 (q, ³*J*_{C-F} = 3,48 Hz), 121,0; 120,0; 111,4; 97,2.

3-((2-metoxifenil)selanil)-1H-indol (3f).

Sólido laranja; p.f 118-119 °C. Lit.:⁵¹ 117-118 °C. Rendimento: 0,040 g (45%); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 8,35 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,96 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,58 – 6,53 (m, 2H), 3,85 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ= 156,0; 136,6; 132,0; 130,3; 128,1; 126,3; 123,2; 122,9; 121,6; 120,8; 120,4; 111,5; 110,0; 96,0; 55,9.

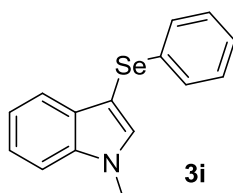
5-metoxi-3-(fenilselanil)-1H-indol (3h).

⁵¹ Braga, A. L.; Rafique, J.; Saba, S.; Bettanin, L.; Franco, M. S.; Scheneider, A. R.; *Chem. Eur. J.* **2017**, *24*, 4173.



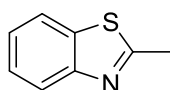
Óleo amarelo. Rendimento: 0,0518 g (57%); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,40 (sl, 1H), 7,44 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,17 – 7,04 (m, 4H), 6,91 (ddd, J = 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 155,1; 133,9; 131,8; 131,2; 130,7; 128,9; 128,4; 125,5; 113,4; 112,1; 101,5; 97,6; 55,7.

1-metil-3-(fenilselanyl)-1H-indol (3i).



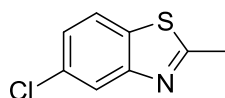
Sólido branco; p.f. 63–65 °C. Lit.:² 67-68 °C. Rendimento: 0,0783 g (91%); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 4H), 7,10 (ddd, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 3H), 2,78 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 137,4; 135,6; 134,1; 130,6; 128,8; 128,5; 125,4; 122,4; 120,4; 109,5; 95,9; 33,0.

2-metilbenzo[d]tiazol (6a)



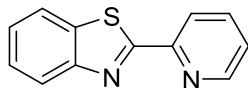
Óleo vermelho; 0,0727g (97%) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 2,82 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 100 MHz,) δ 166,9; 153,3; 135,6; 125,8; 124,6; 122,3; 121,3; 20,0.

5-cloro-2-metilbenzo[d]thiazol (6b)



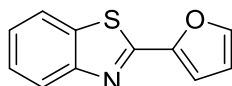
Sólido branco; p.f. 57-59 °C Lit.⁴⁴ 58-60 °C. Rendimento 0,0846g (93%) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,5, 2.0 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168,9; 154,2; 133,8; 131,9; 125,1; 122,2; 122,0; 20,2.

2-(piridin-2-il)benzo[d]tiazol (6c)



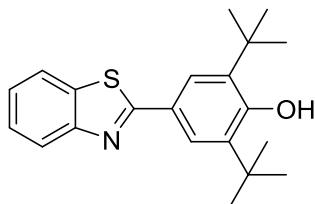
Sólido laranja p.f 132-134 °C Lit.⁵² 135-136 °C. Rendimento 0,0883g (83%) RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,70 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169,3; 154,2; 151,4; 149,6; 137,0; 136,1; 126,2; 125,6; 125,2; 123,5; 122,0; 120,7.

2-(furan-2-il)benzo[d]tiazol (6d)



Sólido amarelo; p.f. 99-101 °C Lit.⁵¹ 103-104 °C. Rendimento 0,0351g (35%) RMN de ¹H (400 MHz) δ 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,5; 153,7; 148,7; 144,7; 134,2; 126,4; 125,1; 123,1; 121,5; 112,5; 111,4.

4-(benzo[d]tiazol-2-il)-2,6-di-tert-butilfenol (6e)



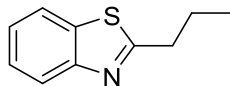
Sólido amarelo; p.f. 102-104 °C Lit.⁵³ 103-104°C. Rendimento 0,07285g (43%) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 1,52 (s, 18H). RMN de ¹³C (100 MHz,

⁵² Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 143.

⁵³ Yassuo, I.; *Chem.Pharm. Bull* **1983**, *31*, 3168

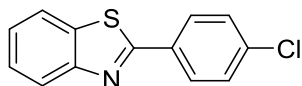
CDCl_3) δ 169,2; 156,6; 154,3; 136,5; 134,9; 126,0; 125,2; 124,8; 124,5; 122,8; 121,4; 34,4; 30,2.

2-propilbenzo[d]tiazol (6f)



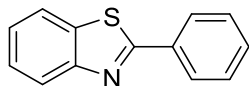
Óleo amarelo; Rendimento 0,0432g (48%) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,9789 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 1,92 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172,2; 153,2; 135,1; 125,8; 124,6; 122,5; 121,4; 36,2; 23,1; 13,7.

2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol (6a)



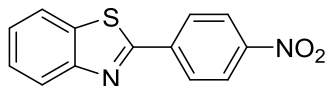
Sólido amarelo; p.f. 114-116°C Lit.⁴⁴ 116-117°C. Rendimento: 0,0223g (20%) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,07 (dd, J = 14,9, 8,4 Hz, 3H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,36 (m, 4H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166,6; 154,0; 137,0; 135,0; 132,1; 129,2; 128,7; 126,4; 125,4; 123,3; 121,6.

2-fenilbenzo[d]tiazol (6h)



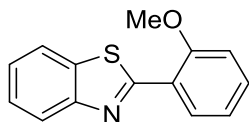
Sólido branco; p.f. 107-109 Lit.⁴⁴ 107-109 °C. Rendimento 0,0747g (72%) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,97-7,95 (m, 3H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 4H), 7,25 – 7,23 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 168,0; 154,1; 135,0; 133,6; 130,9; 129,0; 127,5; 126,3; 125,1; 123,2; 121,6.

2-(4-nitrofenil)benzo[d]tiazol (6i)



Sólido amarelo; p.f 226-228 °C Lit.⁵¹ 227-228°C. Rendimento 0,0381g (30%) RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,38 – 8,32 (m, 2H), 8,18 – 8,13 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,24 (ddd, J = 6,7, 4,0, 1,8 Hz, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156,9; 149,5; 147,7; 141,2; 132,8; 129,7; 128,0; 127,1; 126,2; 124,0.

2-(2-metoxilphenil)benzo[d]tiazol (6j)



Sólido verde; p.f 98-99°C. Lit.⁴⁴ 98-101°C. Rendimiento 0,0193g (25%) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,05 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 163,1; 157,2; 152,1; 136,1; 131,7; 129,5; 125,8; 124,5; 122,7; 122,3; 121,2; 111,7; 55,7; 29,7.

6. Referências Bibliográficas

1. Gribble, G. W.; Joule, J. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 18; Elsevier: Oxford, UK, 2007. b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed.; Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
2. D'Ischia, M.; Napolitano, A.; Pezzella, A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 3, Elsevier, Oxford, **2008**; b) Yet, L. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 3, Elsevier, Oxford, **2008**; c) Harriet, M. B.; Bret, F.; Paul, B. *Drugs* **1996**, 52, 549.
3. Ninomiya, M.; Garudb, D. R.; Koketsua, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968; b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313; c) Pacuła, A. J.; Mangiavacchi, F.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Ścianowski, J. Santi, C. *Curr. Chem. Biol.* **2015**, 9, 97; d) Santi, C. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, **2014**, <http://dx.doi.org/10.2174/97816080583891140101>. e-book.
4. Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, 205, 100; b) Satoh, T.; Ishige, K.; Sagara, Y. *Neurosci. Lett.* **2004**, 371, 1.
5. Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 555, 129.
6. Posser, T.; Kaster, M. P.; Baraúna, S. C.; Rocha, J. B.; Rodrigues, A. L. S.; Leal, R. B. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 602, 85; b) Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; de Gomes, M. G.; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, 102, 21.
7. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. S.; *Quim. Nova.* **2003**, 26, 123.
8. Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1983. b) Schwab, R. S.; Rodrigues, E. D.; Dornelles, L.; Ludtke, D. S.; Braga, A. L.; *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3005.
9. Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New frontiers on organoselenium compounds* Springer: Cham, Switzerland, 2018.
10. Anversa, R. G.; Sousa, F. S. S.; Birmann, P. T.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; *J. Pharm. Pharmacol.* **2018**, 70, 901.
11. Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Buss, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 39, 827.
12. Oliveira, D. H.; Abib, P. B.; Giacomini, R. X.; Lenardão, E. J.; Schiedeck, G.; Wilhelm, E. A.; Jacob, R. G.; *J Essent Oil Res.* **2019**, 31, 160.

13. Hanauer, S. B.; Miner, P.; Keshavarzia, A.; Morris, E.; Salzberg, B.; Bennett, M.; *Gastroenterology*, **2001**, 120, A280. b) Zhang, Y.; Rodell, T.; Murphy, M.; Robinson C.; Banan, A.; Choudhary, S.; Keshavarzian A.; *Gastroenterology*, **2000**, 118, A589.
14. Roy Asaf, R.; Blum, S.; Miller-Lotan, R.; Levy, A. P.; *Lett Drug Des Discov*, **2007**, 4, 160.
15. Schewe, T. *Gen. Pharmac.* **1995**, 6, 1153.
16. Parnham, M.; Sies, H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**. ISSN 1354.
17. Kil, J.; Pierce, C.; Tran, H.; Gu, R.; Lynch, E. D. *Hearing Research* **2007**, 226, 44.
18. Franciele Martini, F.; Rosa, S. G.; Klann, I. P.; Fulco, B. C. W.; Carvalho, F. B.; Rahmeier, L. F.; Fernandes, M. C.; Nogueira, C. W. *J. Psychiatr. Res.*, **2019**, 109, 107.
19. Alvarez- Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VHC: Weinheim, 2011.
20. Strecker, A.; *Justus Liebig's Annalen der Chemie* **1854**, 91, 155
21. "Discovery and Development of Penicillin". International Historic Chemical Landmarks. American Chemical Society. Retrieved August 21, 2018.
22. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1, acessado em 20/2/2019
23. Choi, S. K. in *Synthetic Multivalent Molecules*. Wiley-Interscience, New York, **2004**; b) Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2243-2246; c) Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3329–3339.
24. Hu, K.; Wang, W.; Cheng, H.; Pan, S.; Ren, J. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20, 838. b) Zheng, X.; Meng, W.-D.; Xu, Y.-Y.; Cao, J.-G.; Qing, F.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 881.
25. Borges, R.; Andrade, F.C.D.; Schwab, R.S.; Sousa, F.S.S.; Souza, M.N.d.; Savegnago, L.; Schneider, P.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3501.
26. Salustiano, E. J.; Netto, C. D.; Fernandes, R. F.; Buarque, C. D.; Costa, P. R.; *New Drugs*, **2009**, 28, 144.

27. Jardim, G.A.M.; Lima, D.J.B.; Valença, W.O.; Lima, D.J.B.; Cavalcanti, B.C.; Pessoa, C.; Rafique, J.; Braga, A.L.; Jacob, C.; Da Silva Júnior, E.N.; Da Cruz, E.H.G. *Molecules* **2018**, *23*, 83.
28. Jardim, G.A.M.; da Silva Júnior, E.N.; Bower, J.F. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3780
29. Pinto, A.V.; Pinto, C.N.; Pinto, M.C.; Rita, R.S.; Pezzella, C.A.C.; de Castro, S.L. *Drug Res*, **1997**, *47*, 74.
30. Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 4449; (b) R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 742; (c) Karamyan, J. K.; M. T. Hamann, M. T.; *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 4489.
31. a) Berger, M.; Gray, J.A.; Roth, B.L. *Annu. Rev. Med.* **2009**, *60*, 335. b) Jones R.S. *Progress Neurobiol.* **1982**, *19*, 117.
32. Fischer, E.; Hess, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, *17*, 559.
33. Vieira, B., M.; Thurow, S.; da Costa, M.; Casaril, A.M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1635.
34. Casaril, A. M.; Domingues, M.; Bampi, S. R.; de Andrade Lourenço, D.; Padilha, N B.; Lenardão, E. J.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; *Psychopharmacology*, **2019**. doi.org/10.1007/s00213-018-5151-x
35. Luo, D.; Wu, G.; Yang, H.; Liu, M.; Gao, W.; Huang, X.; Chen, J.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4485.
36. Wang, X.; Yan, J.; *Appl Organometal Chem.* **2017**; *31*, 3864.
37. Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Scheneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 880.
38. Lima, D. B.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Alves, D.; Perin, G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *26*, 3830
39. a) Parikh, N.; Kumar, D.; Roy, S. R.; Chakraborti, A. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1797. b) Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; Haddad, M. E.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3492.
40. Sharghi, H.; Asemani, O. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 860.
41. Nadaf, R. N.; Siddiqui, S. A.; Thomas, D.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 155.
42. Yamamoto, T.; Muto, K.; Komiyama, M.; Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 10113.

43. Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2202.
44. Zhang, F. Z.; Greaney, M. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768
45. Coelho, F. L.; Campo, L. F.; *Tetrahedron Lett* **2017**, *58*, 2330.
46. Lenardão, E. J.; Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. J.; Santi, C.; *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192.
47. Braga, A. L.; Rafique, J.; Saba, S.; Bettanin, L.; Franco, M. S.; Scheneider, A. R.; *Chem. Eur. J.* **2017**, *24*, 4173.
48. Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 143.
49. Yassuo, I.; *Chem. Pharm. Bull* **1983**, *31*, 3168

7. Espectros Seleccionados

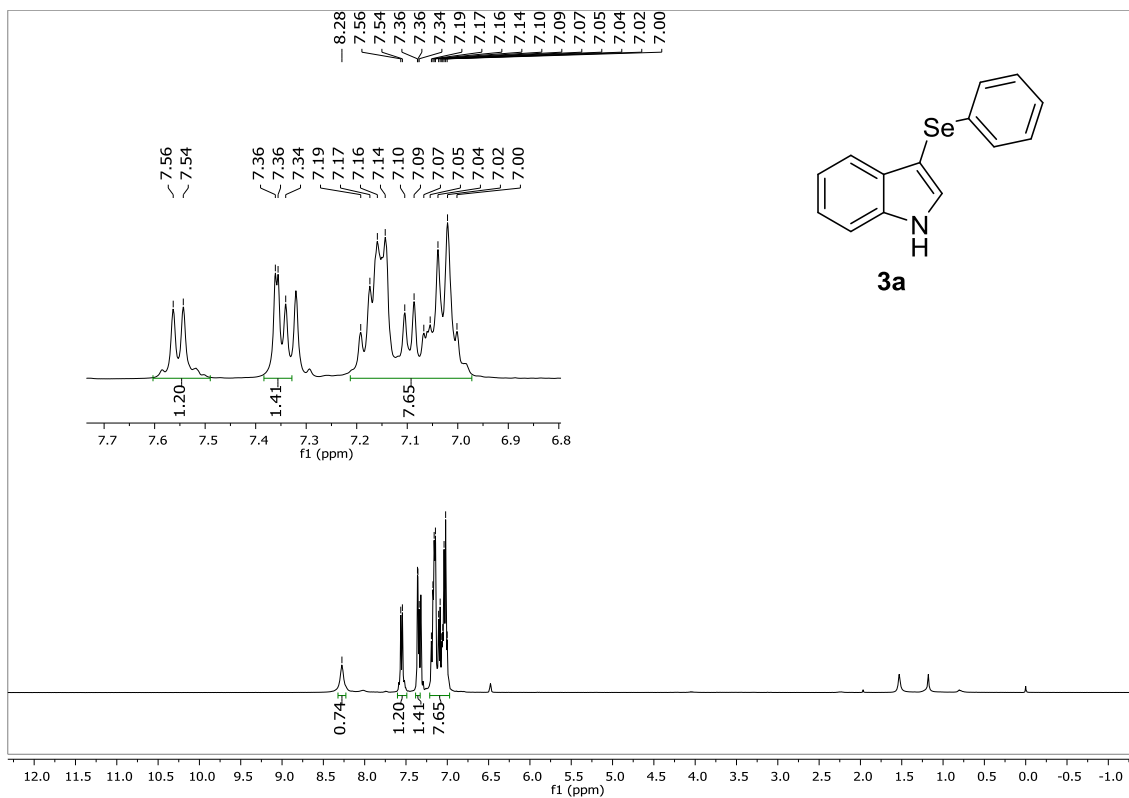


Figura 11: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 3-(fenilselanil)-1*H*-indol (**3a**).

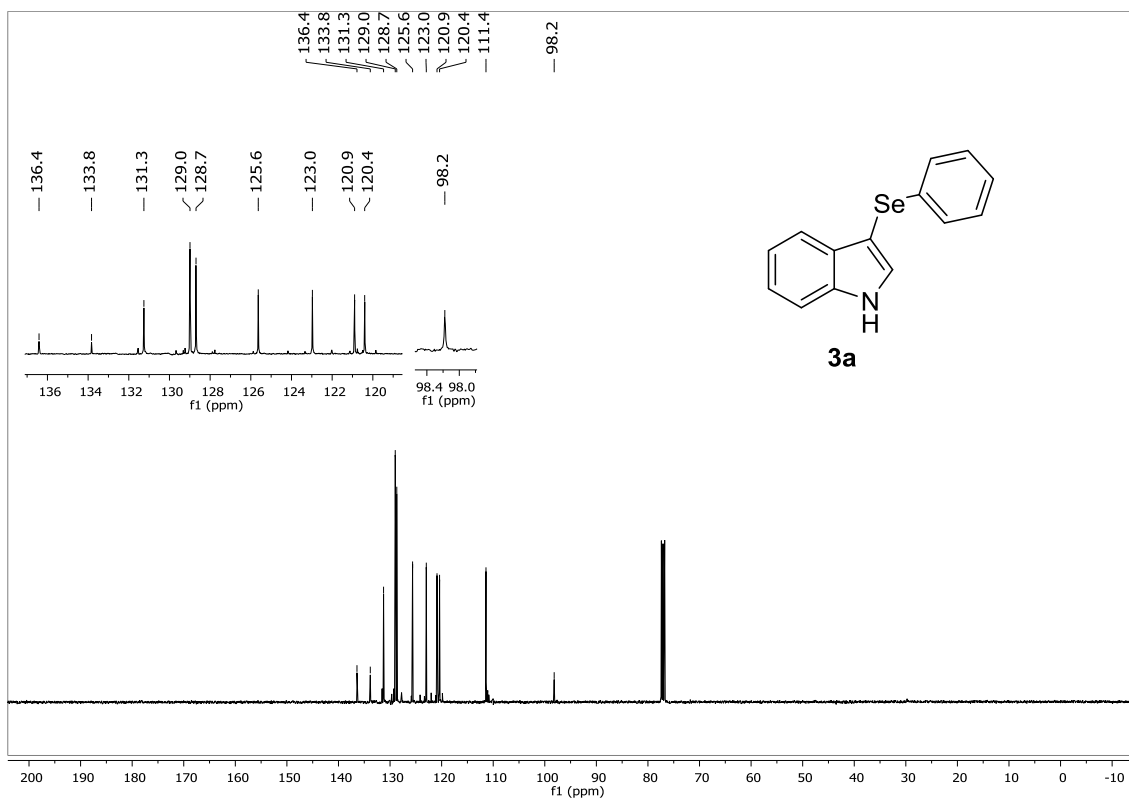


Figura 12: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-(fenilselanil)-1*H*-indol (**3a**).

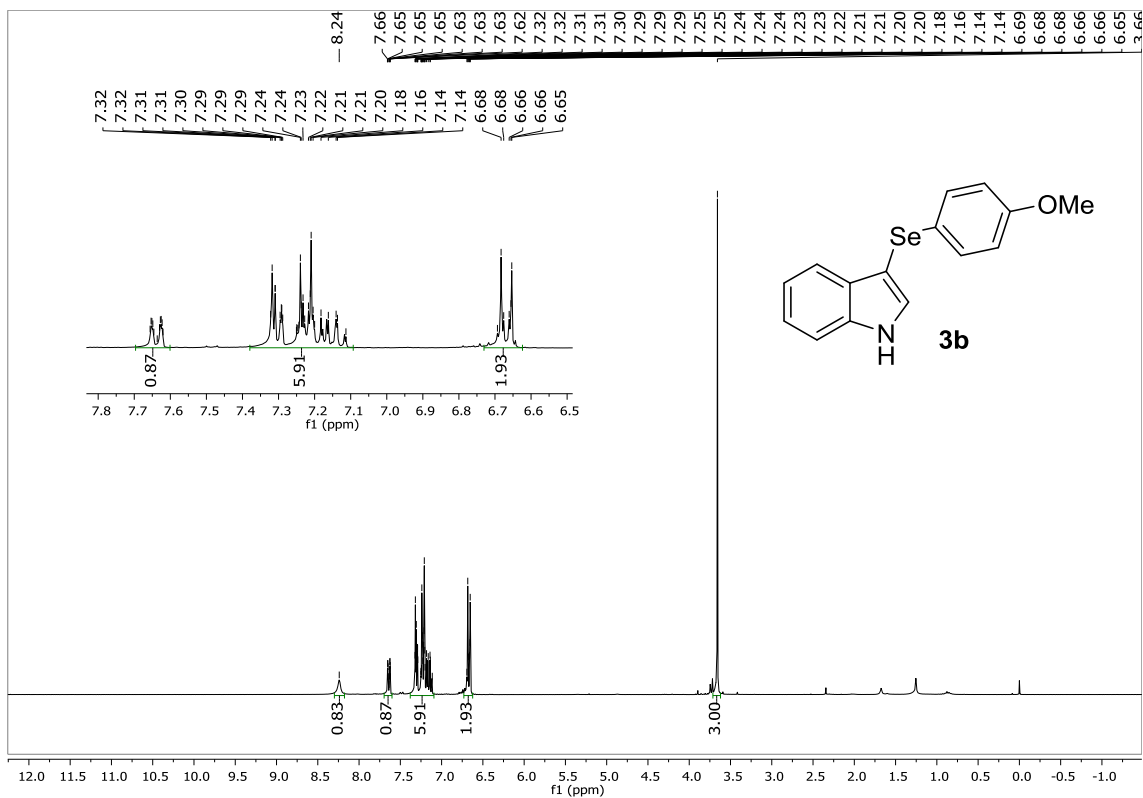


Figura 13: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 3-[(4-metoxifenil)selanil]-1H-indol (**3b**).

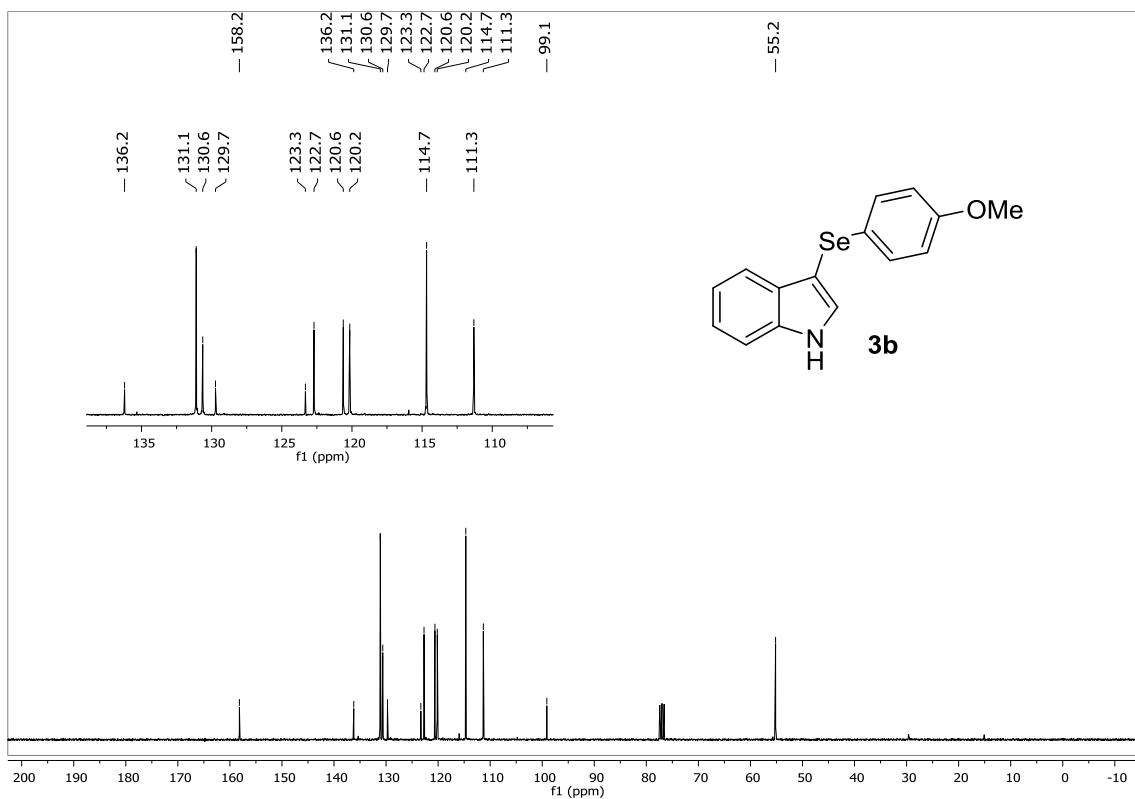


Figura 14: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-[(4-metoxifenil)selanil]-1H-indol (**3b**).

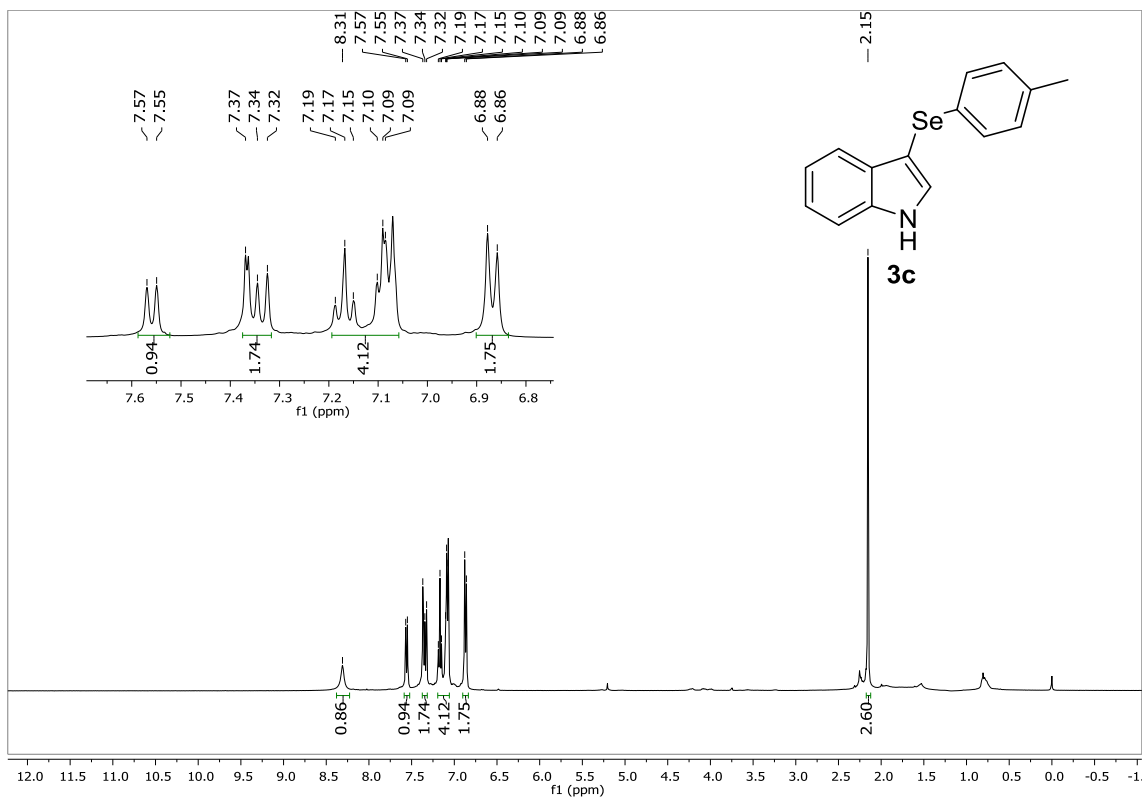


Figura 15: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 3-(p-tolilselanil)-1H-indol (3c).

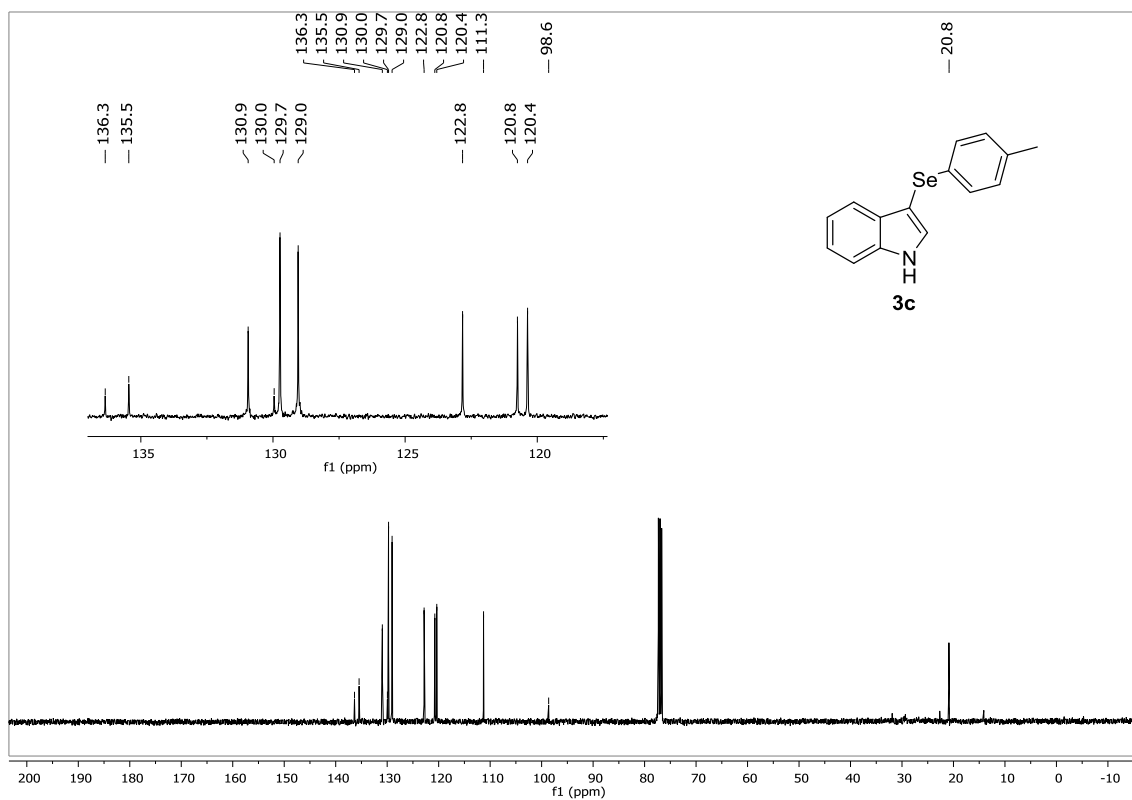


Figura 16: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-(p-tolilselanil)-1H-indol (3c).

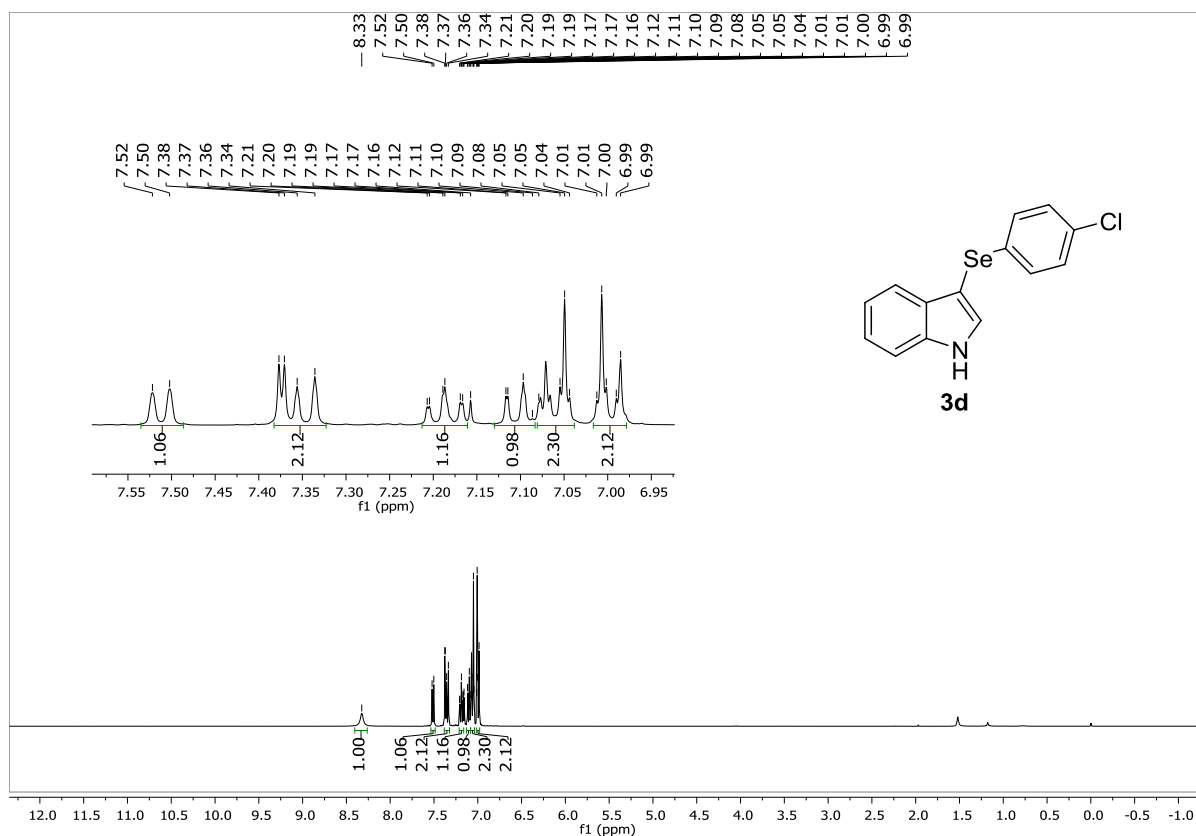


Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-(4-clorofenilselanil)-1*H*-indol (**3d**).

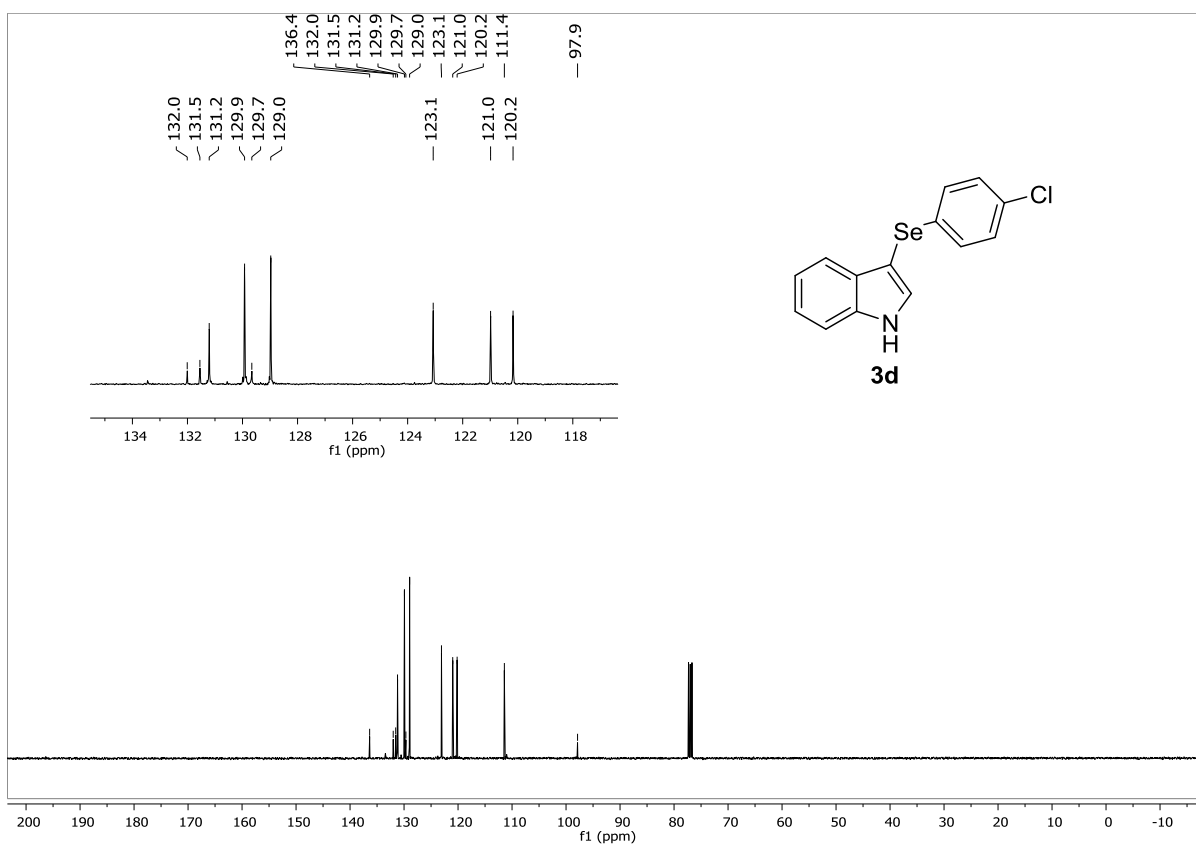


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-(4-clorofenilselanil)-1*H*-indol (**3d**).

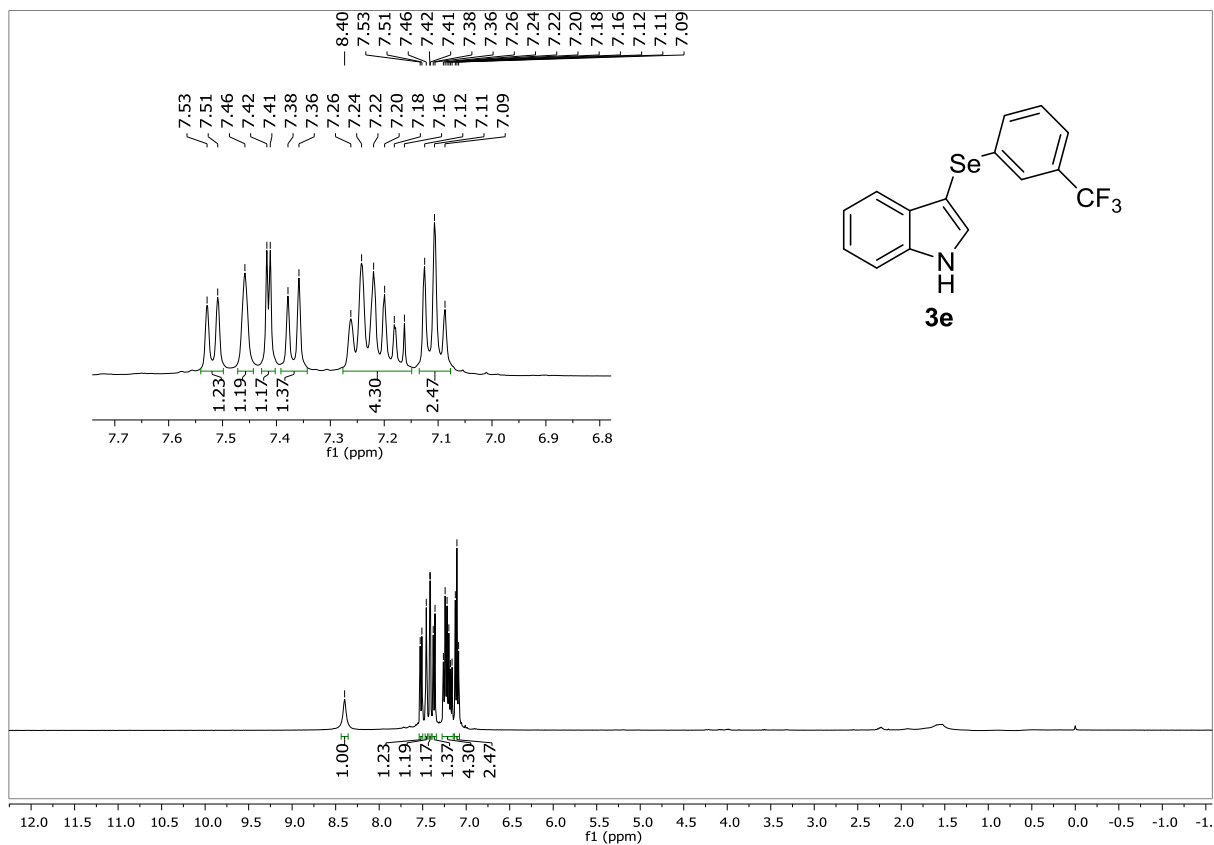


Figura 19: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 3-[[3-(trifluorometil)fenil]selanil]-1*H*-indol (**3e**).

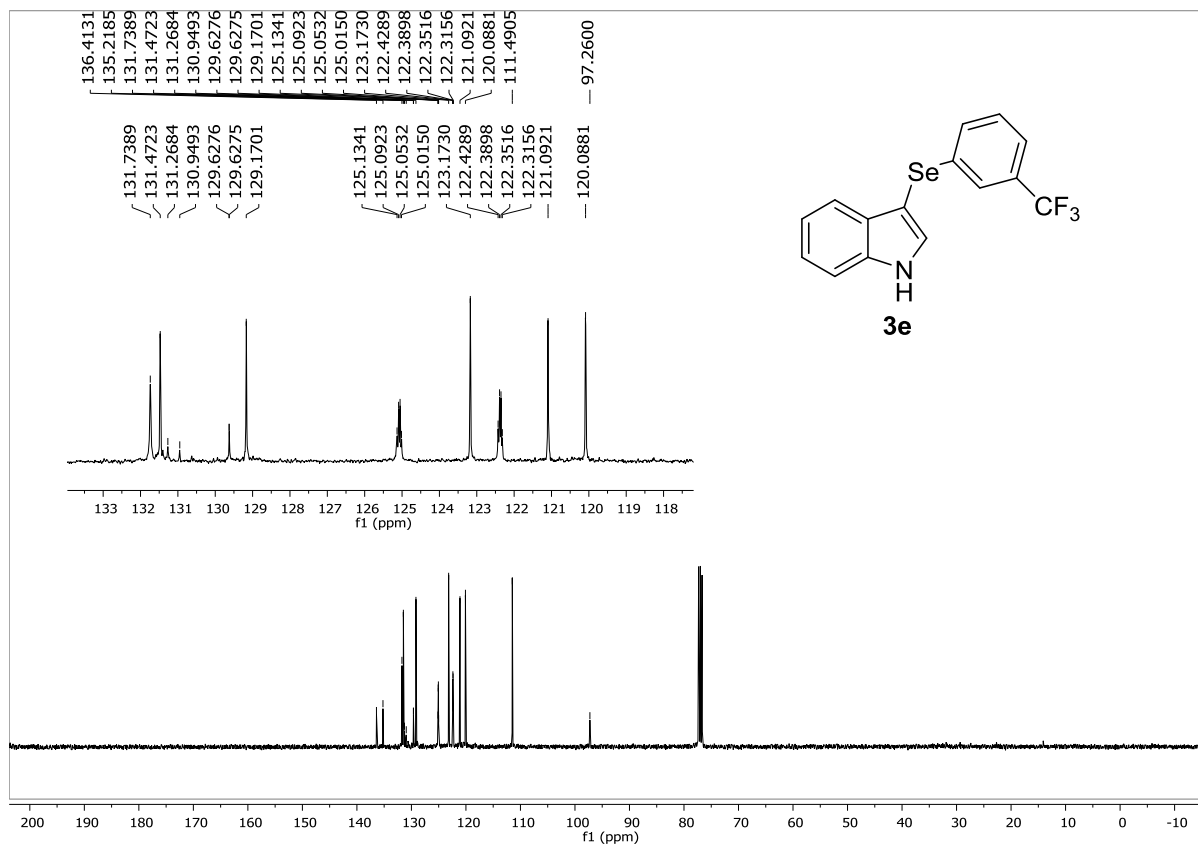


Figura 20: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 3-[[3-(trifluorometil)fenil]selanil]-1*H*-indol (**3e**).

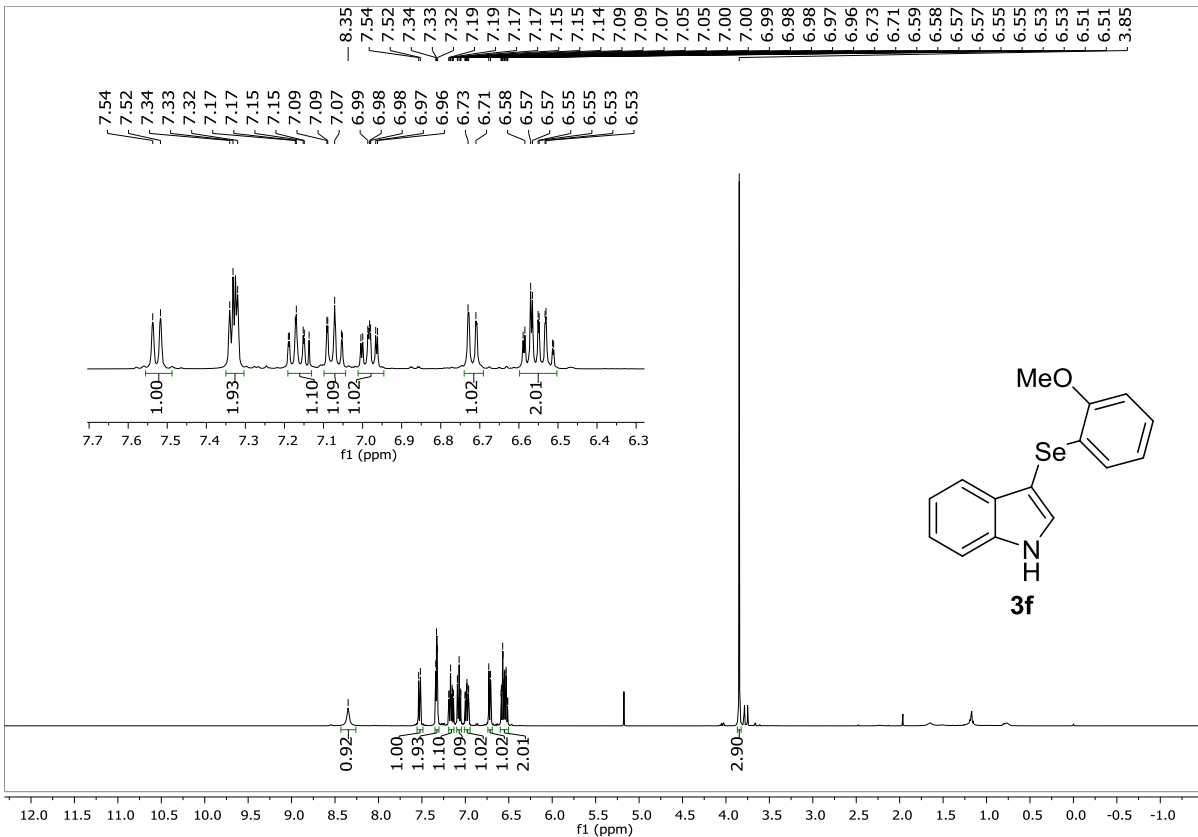


Figura 21: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-((2-metoxifenil)selanil)-1*H*-indol (**3f**).

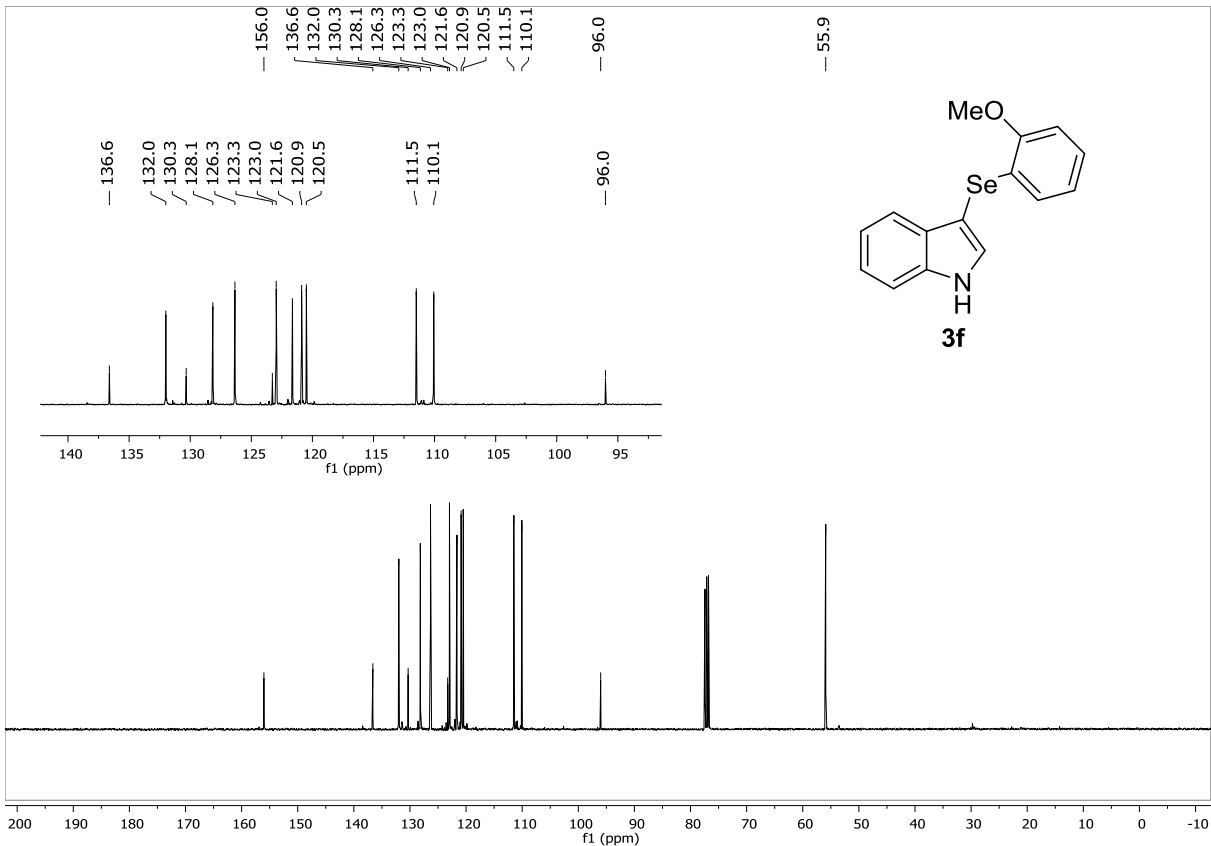


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-((2-metoxifenil)selanil)-1*H*-indol (**3f**).

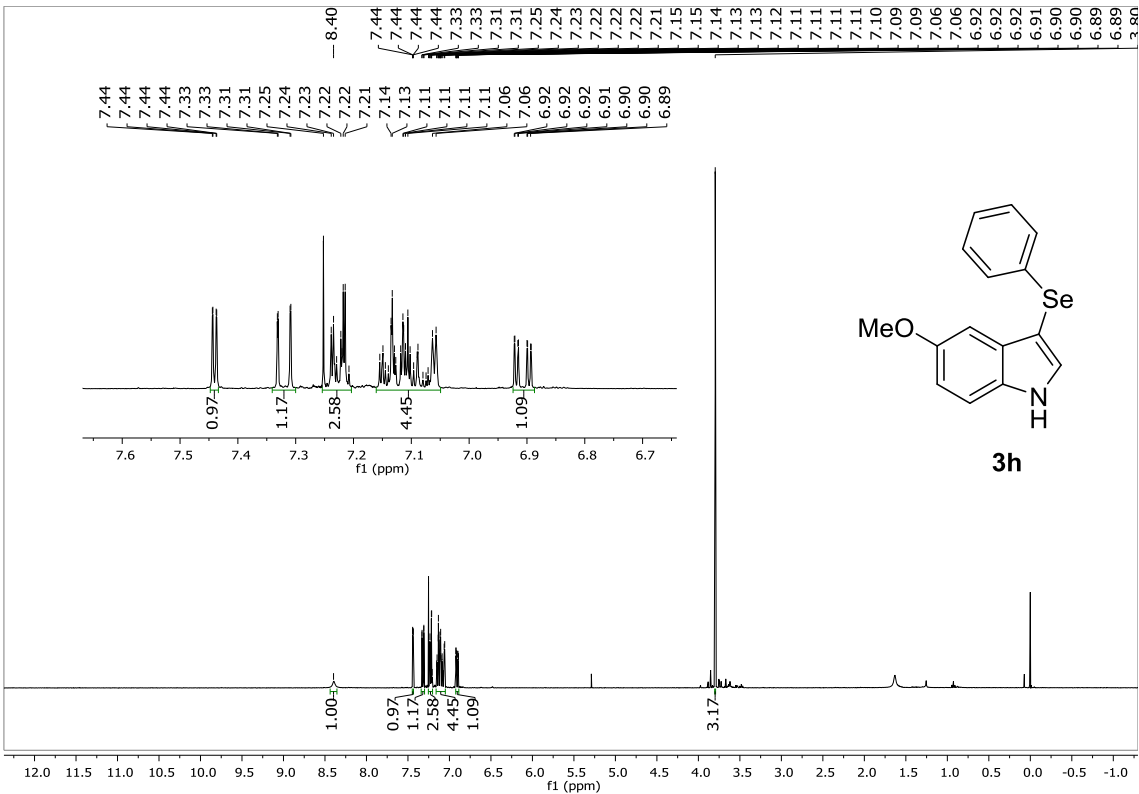


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 5-metoxi-3-(fenilselanil)-1*H*-indol (**3h**).

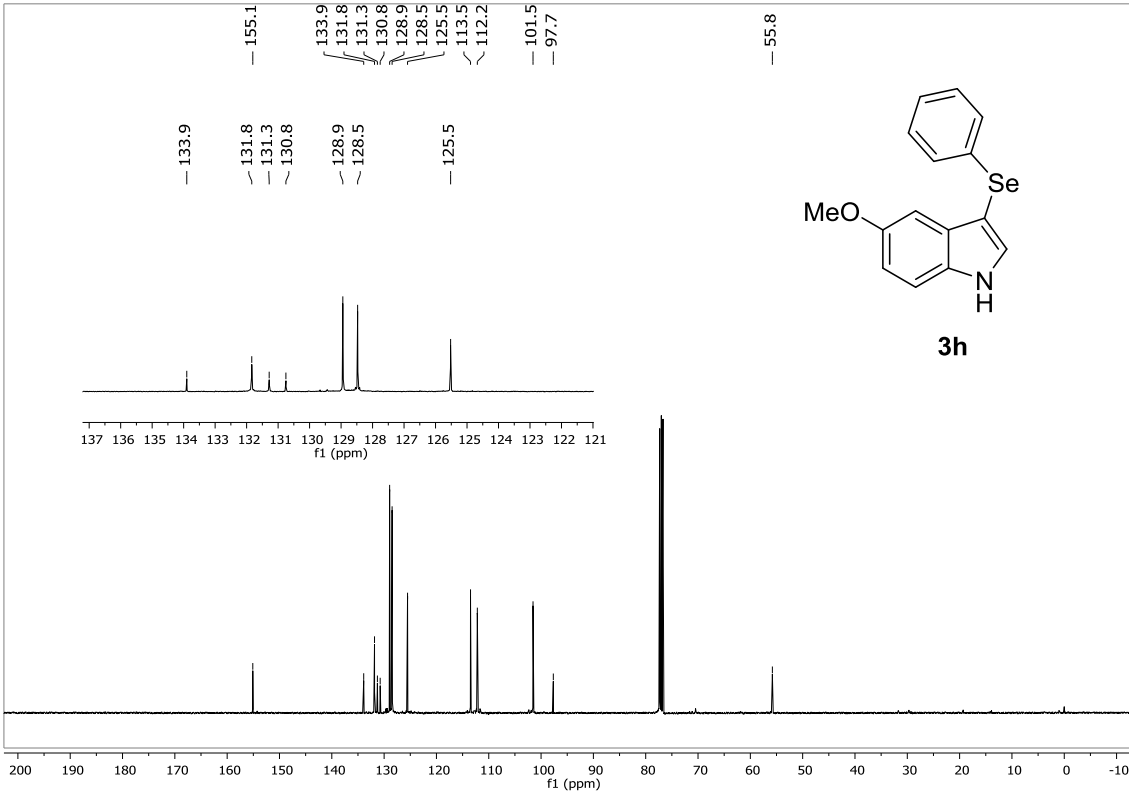


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 5-metoxi-3-(fenilselanil)-1*H*-indol (**3h**).

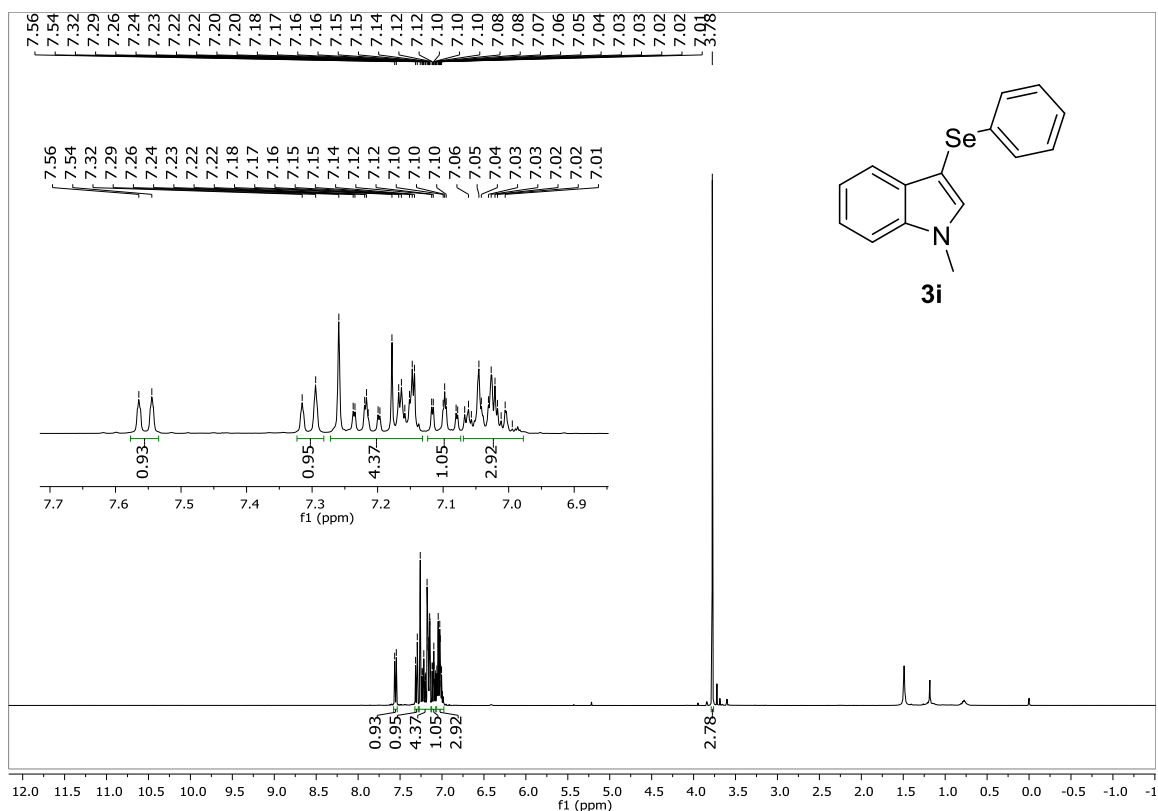


Figura 24: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1-metil-3-(fenilselanil)-1H-indol (**3i**).

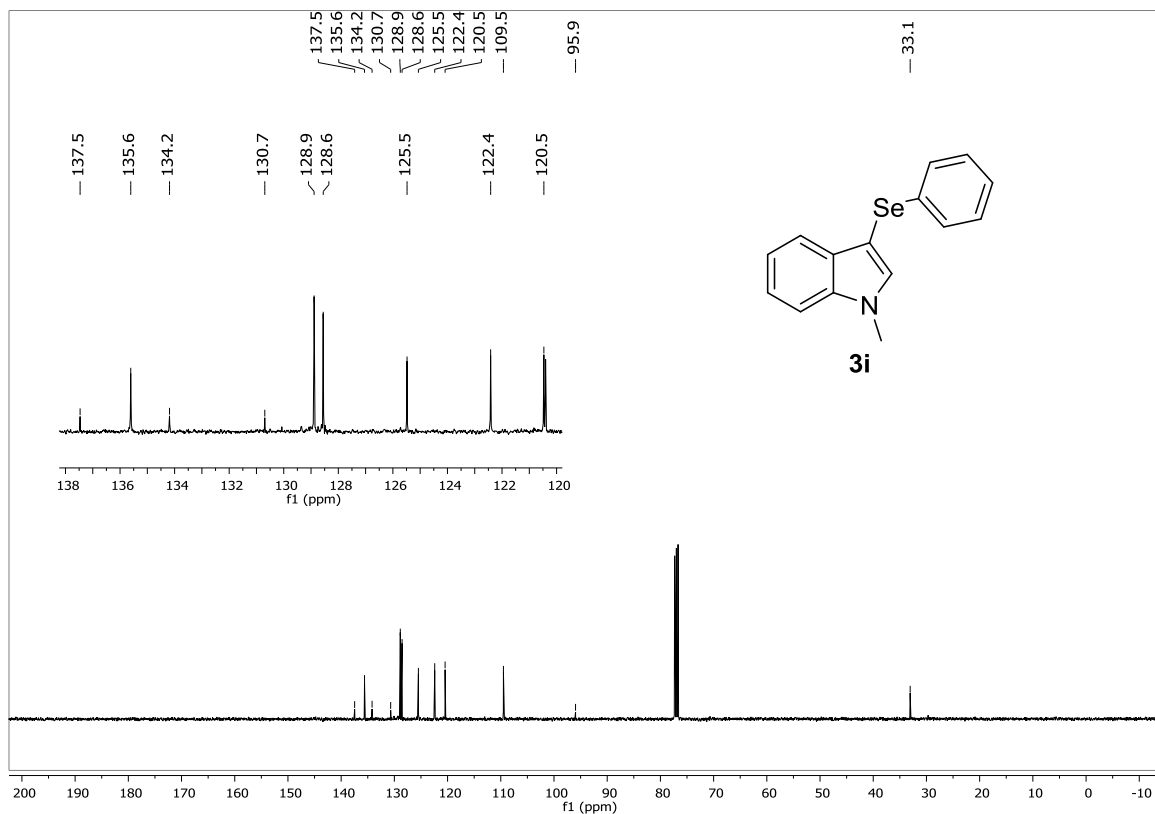


Figura 43: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 1-metil-3-(fenilselanil)-1H-indol (**3i**)

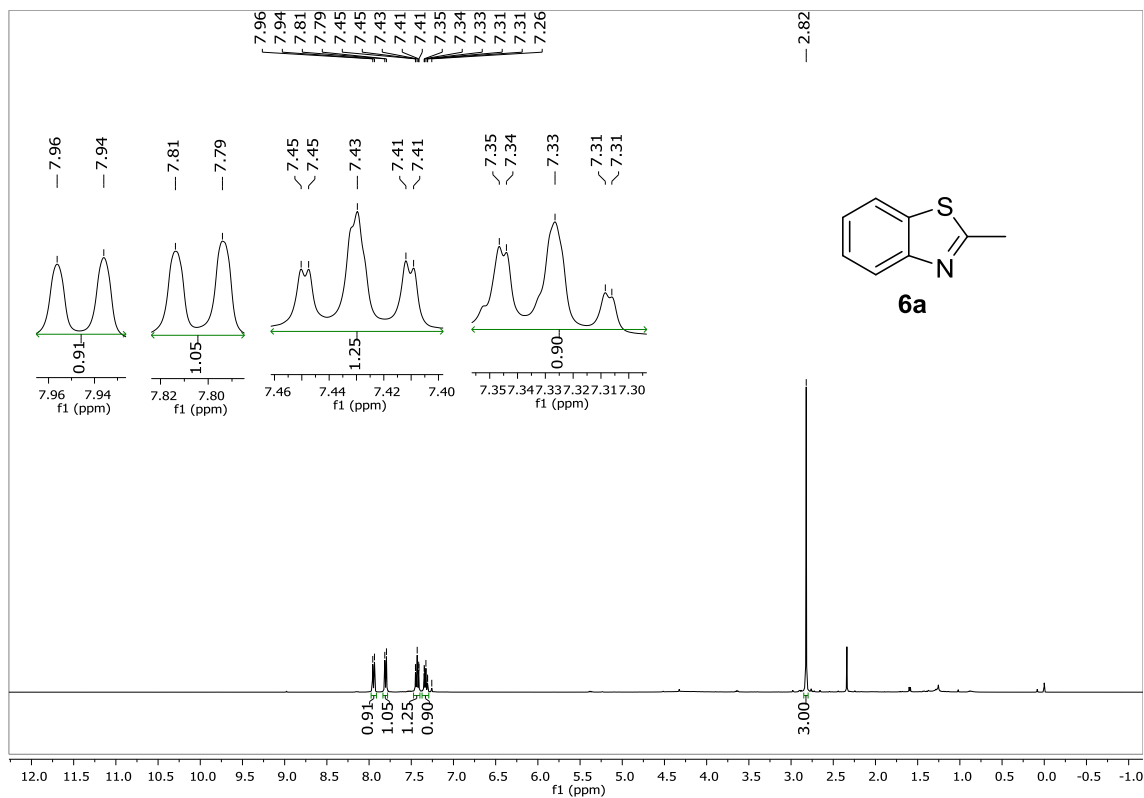


Figura 25: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-metilbenzo[d]tiazol (6a)

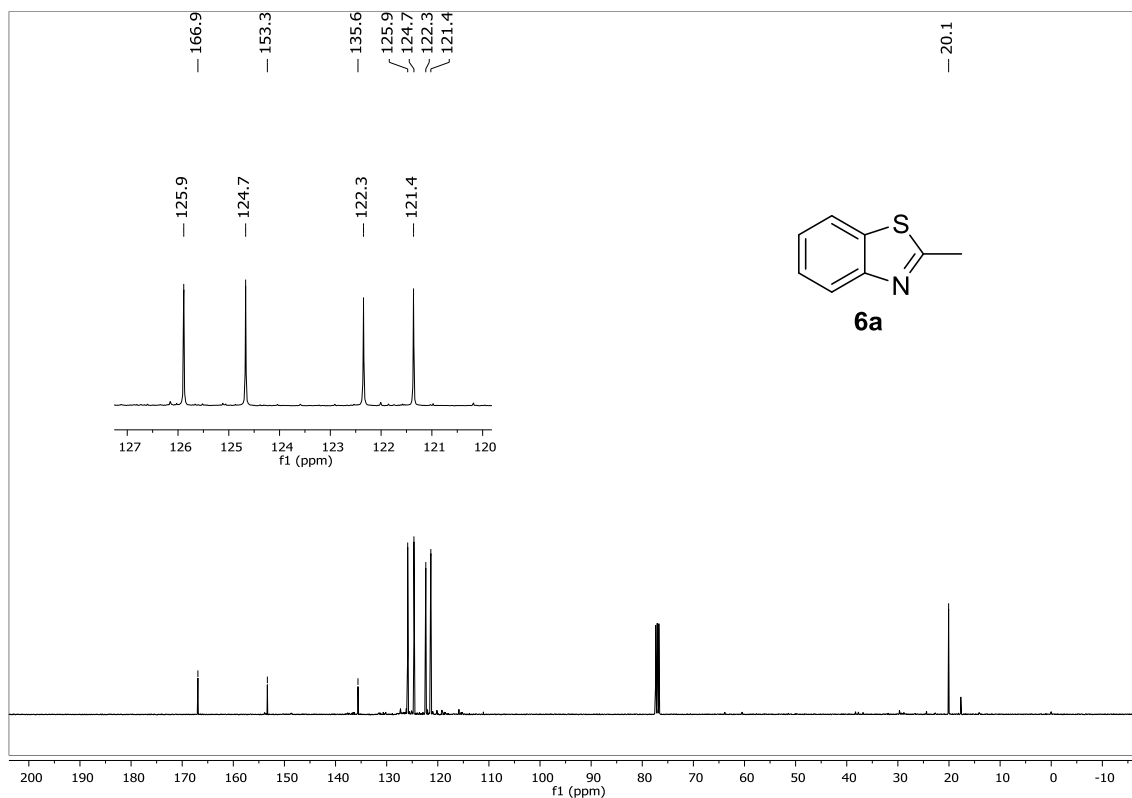


Figura 26: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-metilbenzo[d]tiazol (6a)

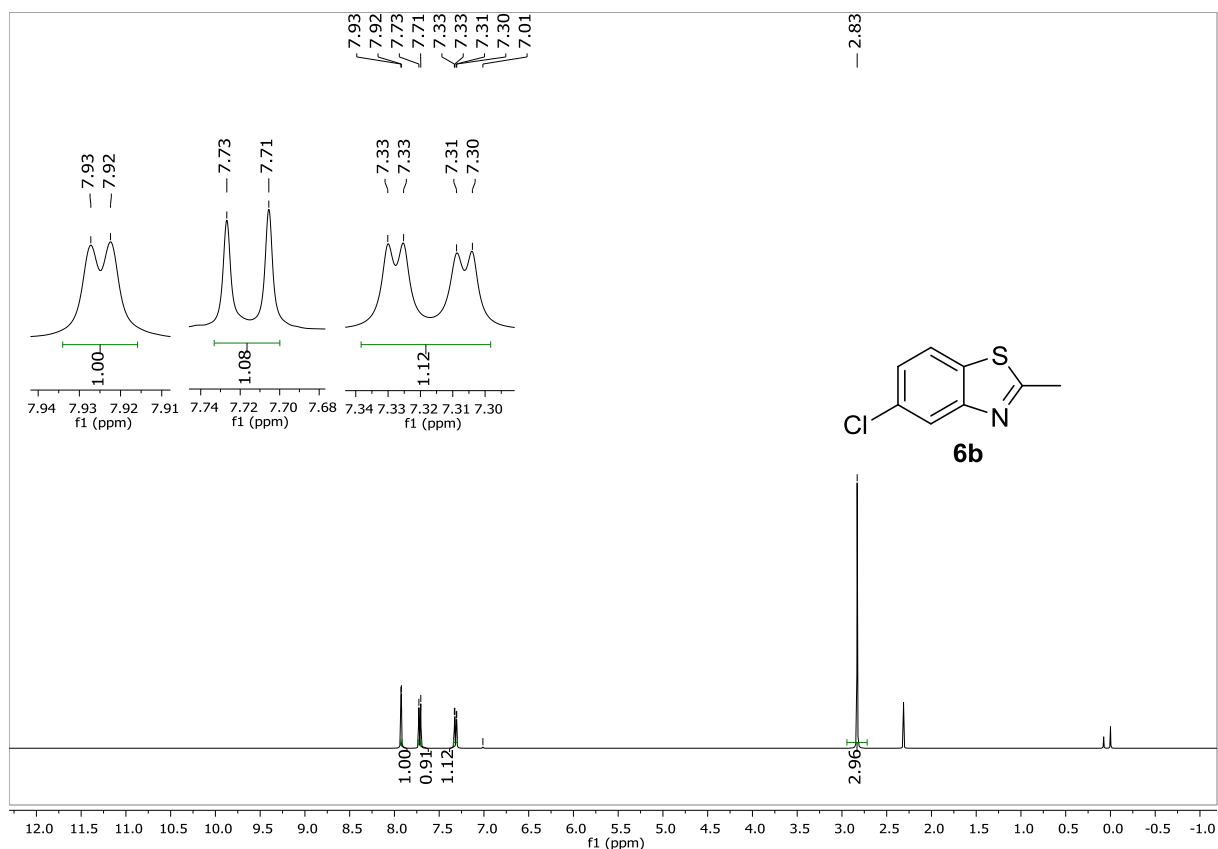


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 5-cloro-2-metilbenzo[d]tiazol (**6b**)

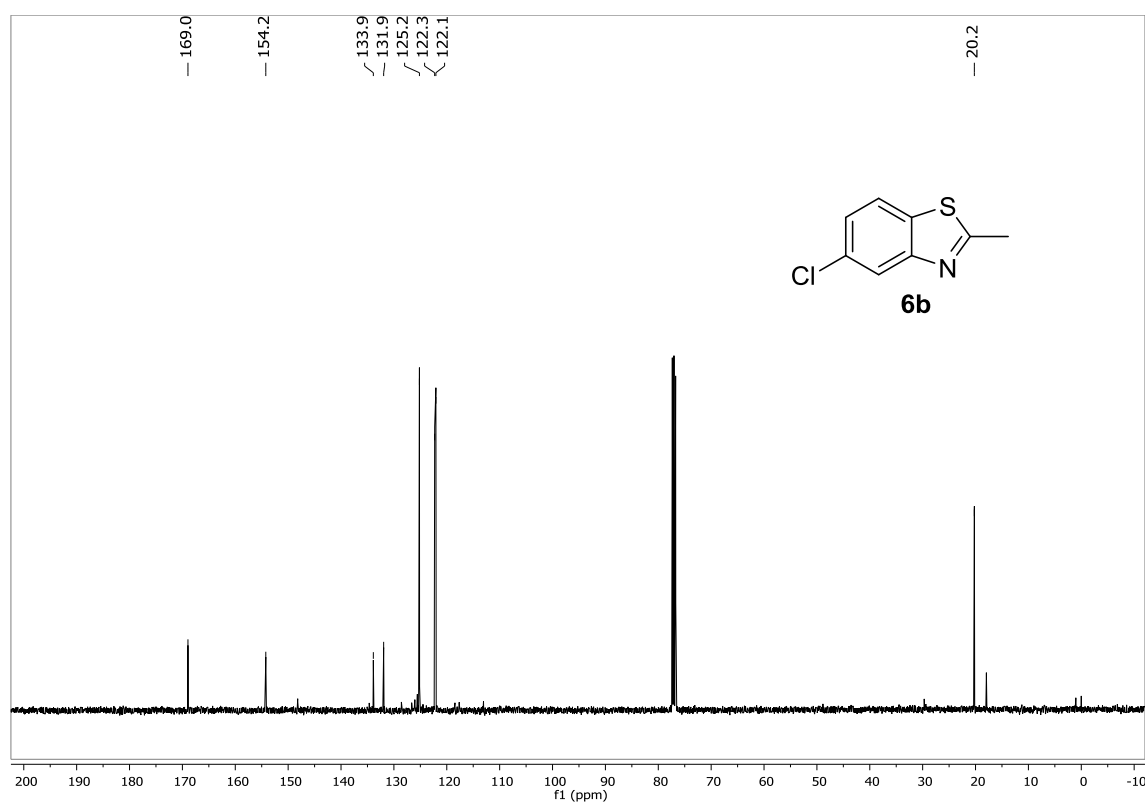


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 5-cloro-2-metilbenzo[d]tiazol (**6b**)

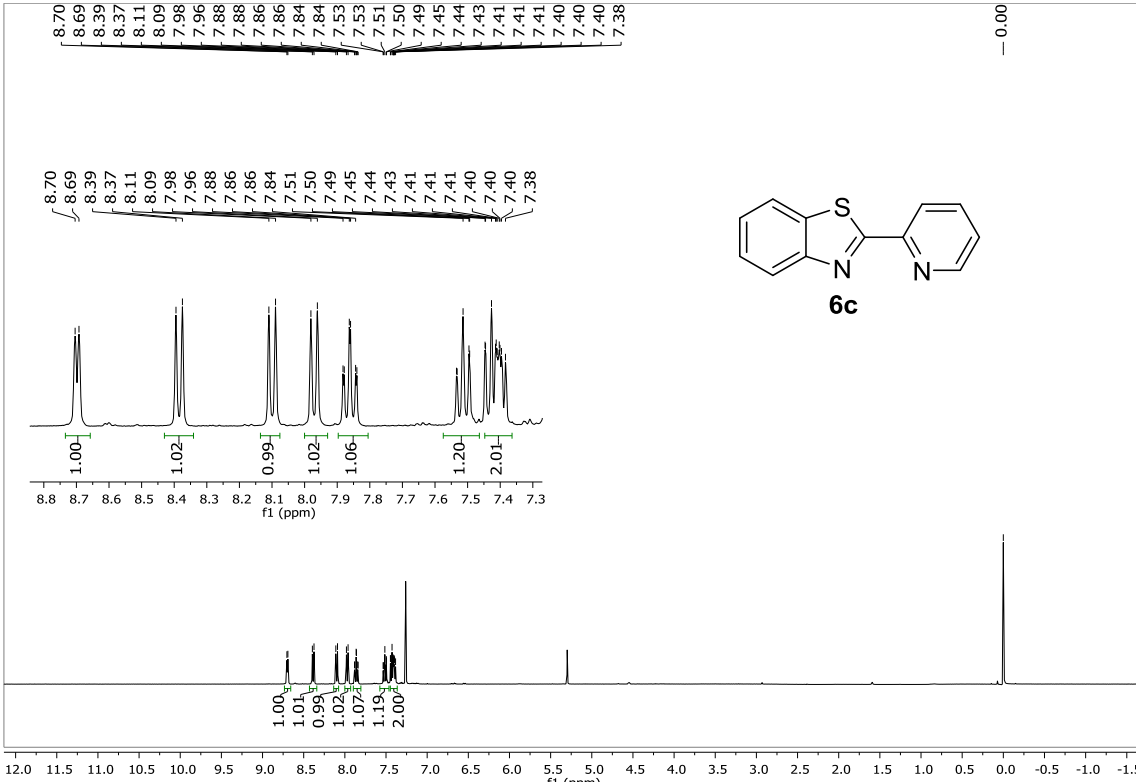


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(piridin-2-il)benzo[d]tiazol (**6c**)

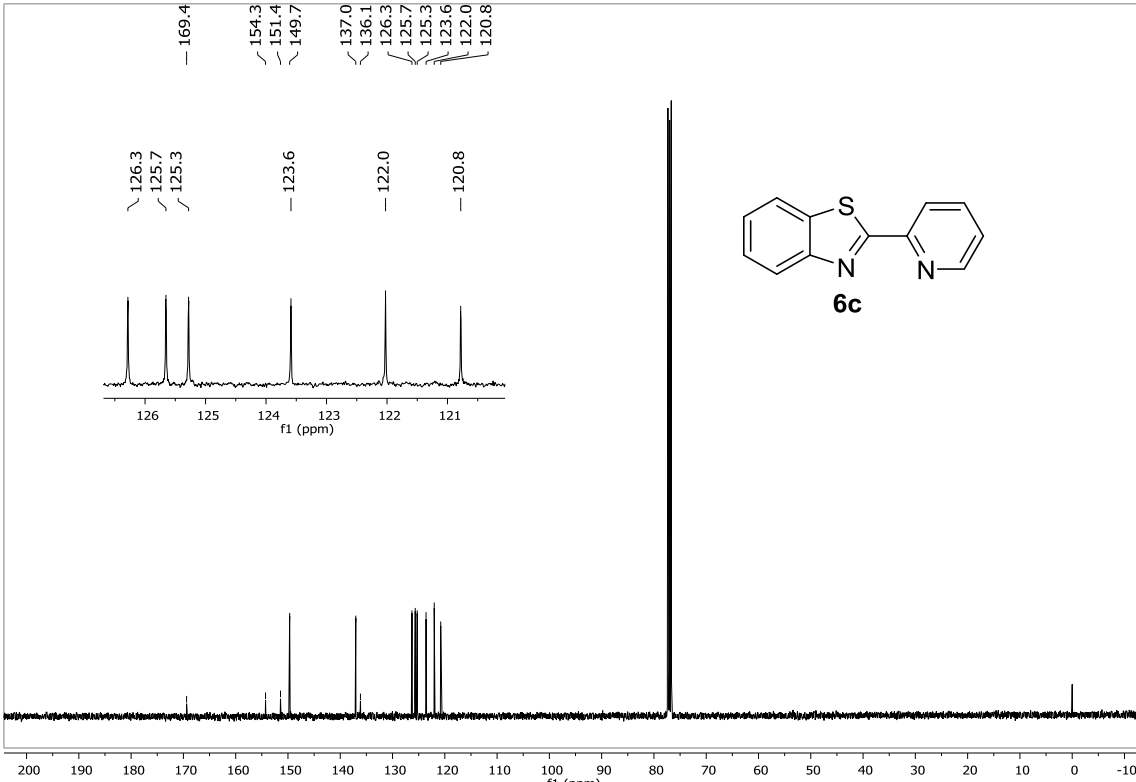


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(piridin-2-il)benzo[*d*]tiazol (**3c**)

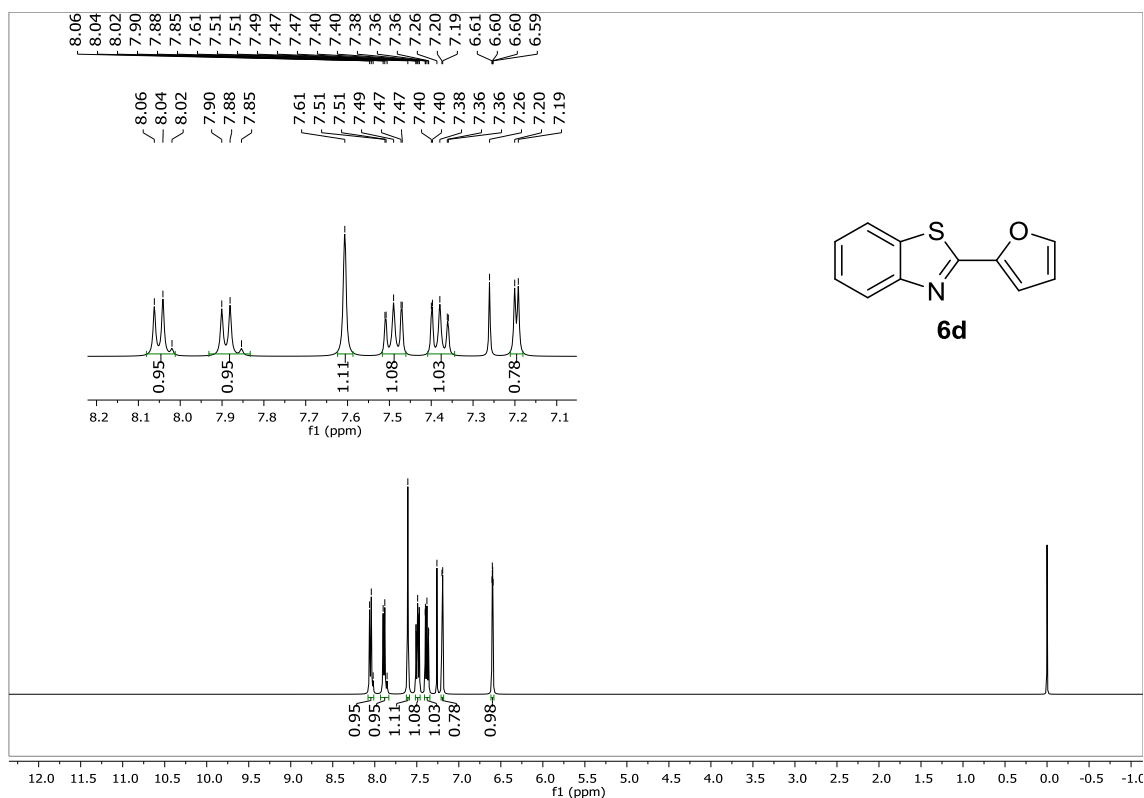


Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-(furan-2-il)benzo[d]tiazol (**6d**)

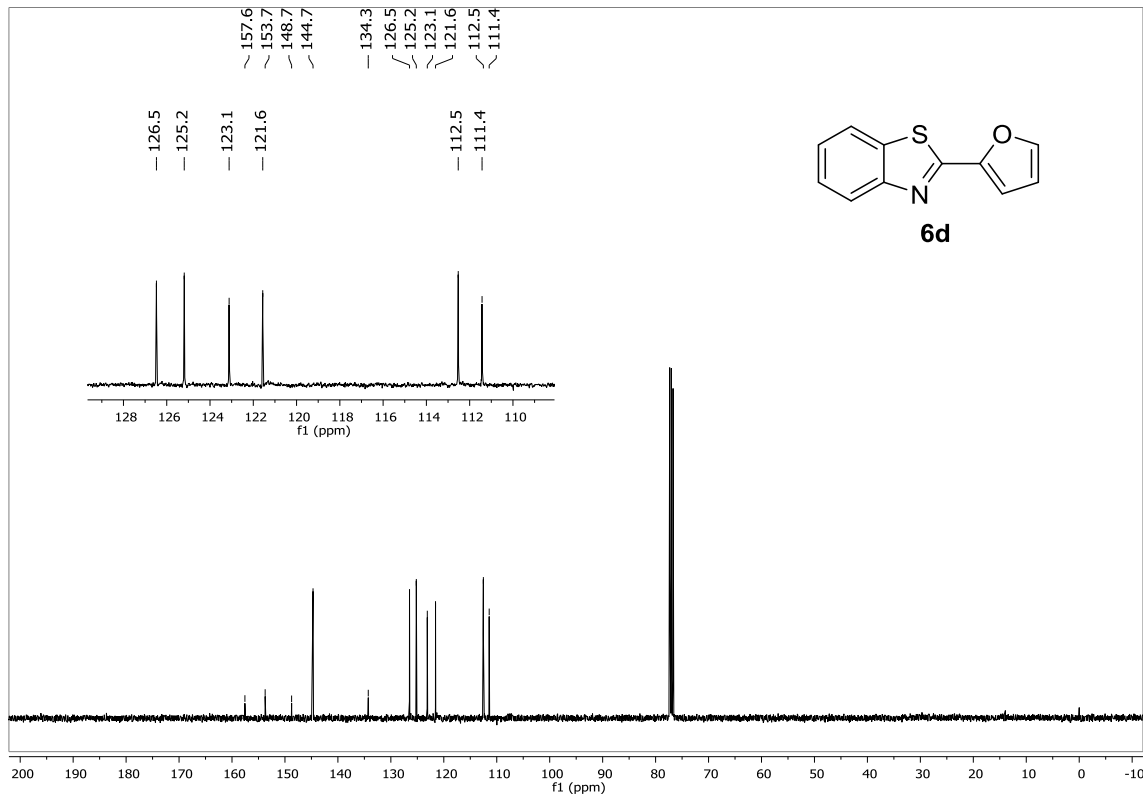


Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-(furan-2-il)benzo[d]tiazol (**6d**)

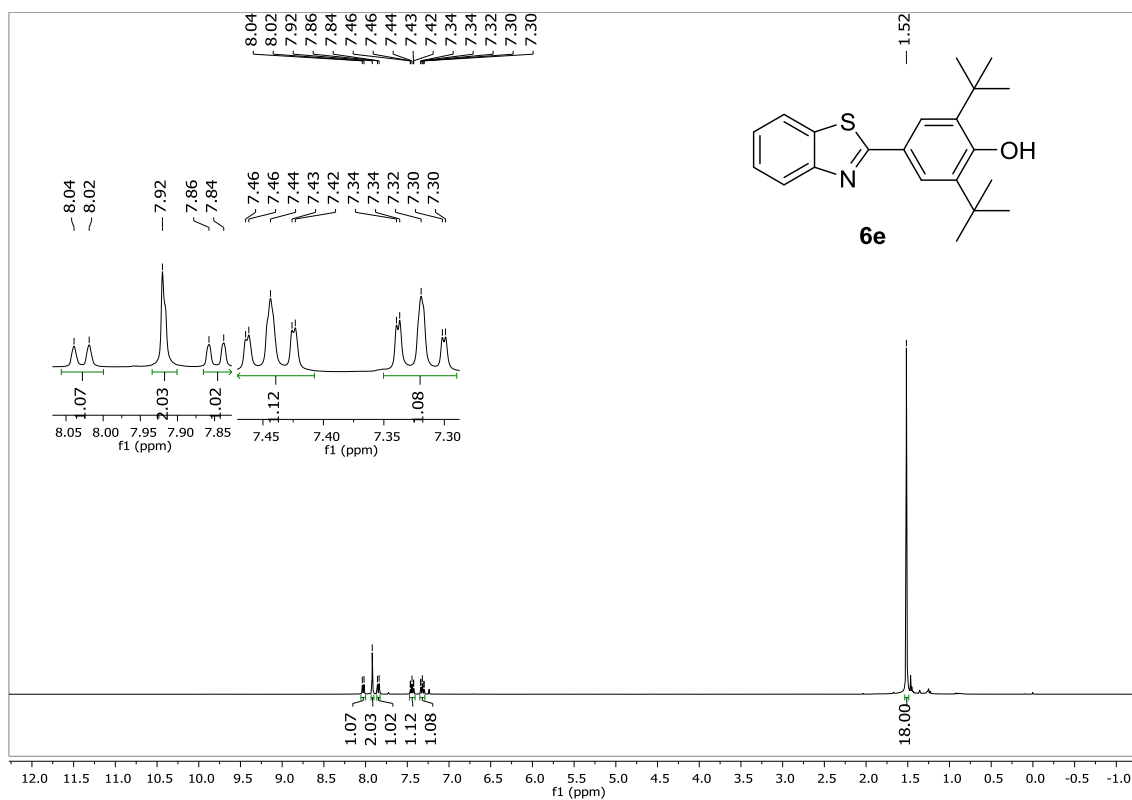


Figura 33: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-2,6-di-tert-butilfenol (**6e**)

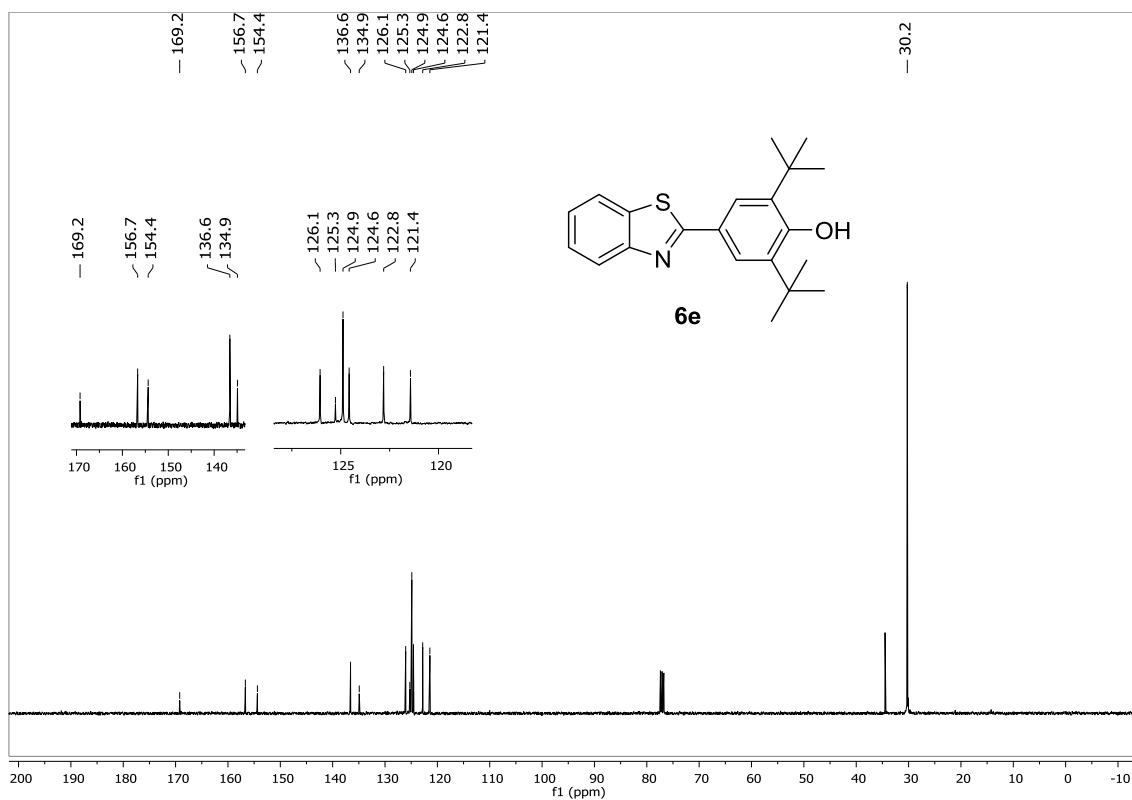


Figura 34: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-2,6-di-tert-butilfenol (**3e**)

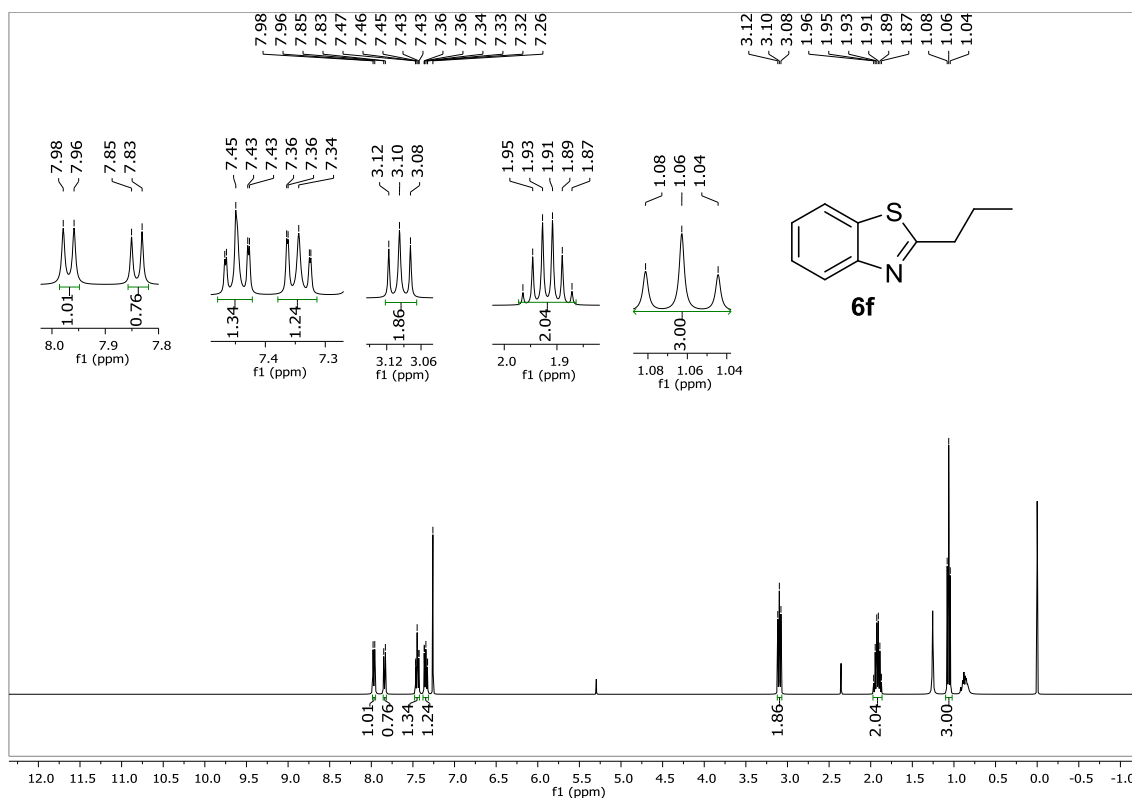


Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-propilbenzo[d]tiazol (**6f**)

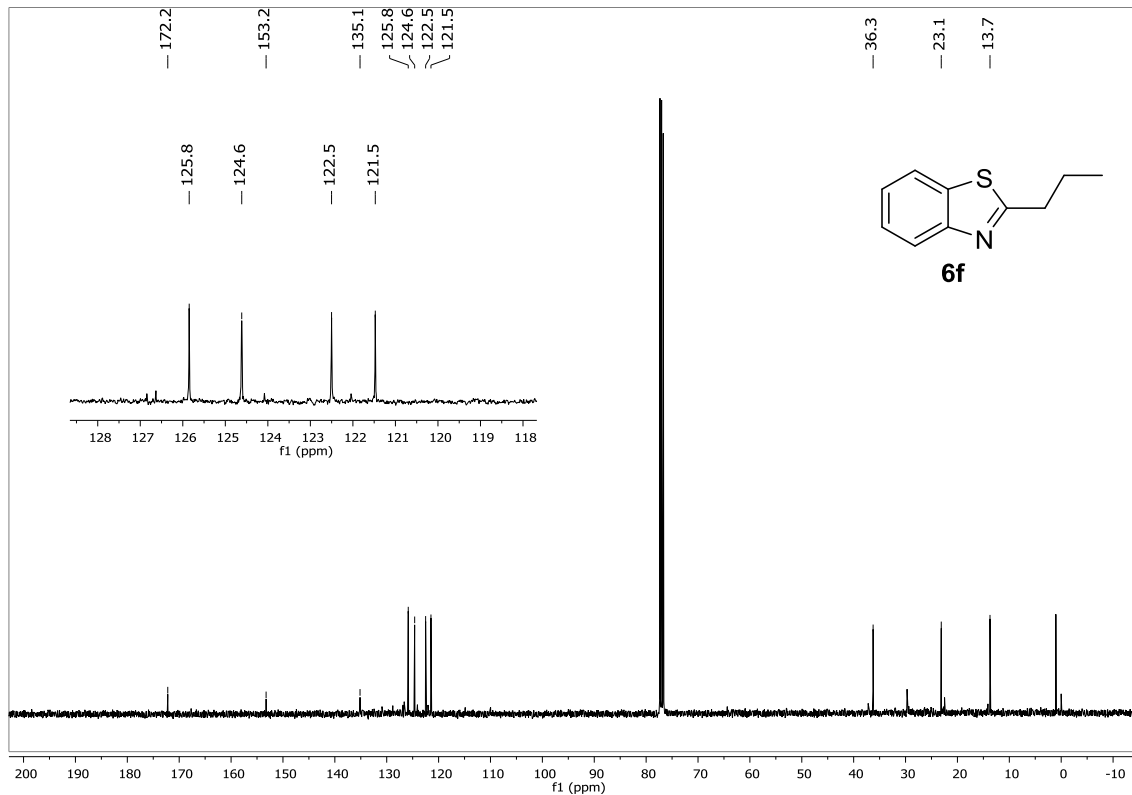


Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-propilbenzo[d]tiazol (**6f**)

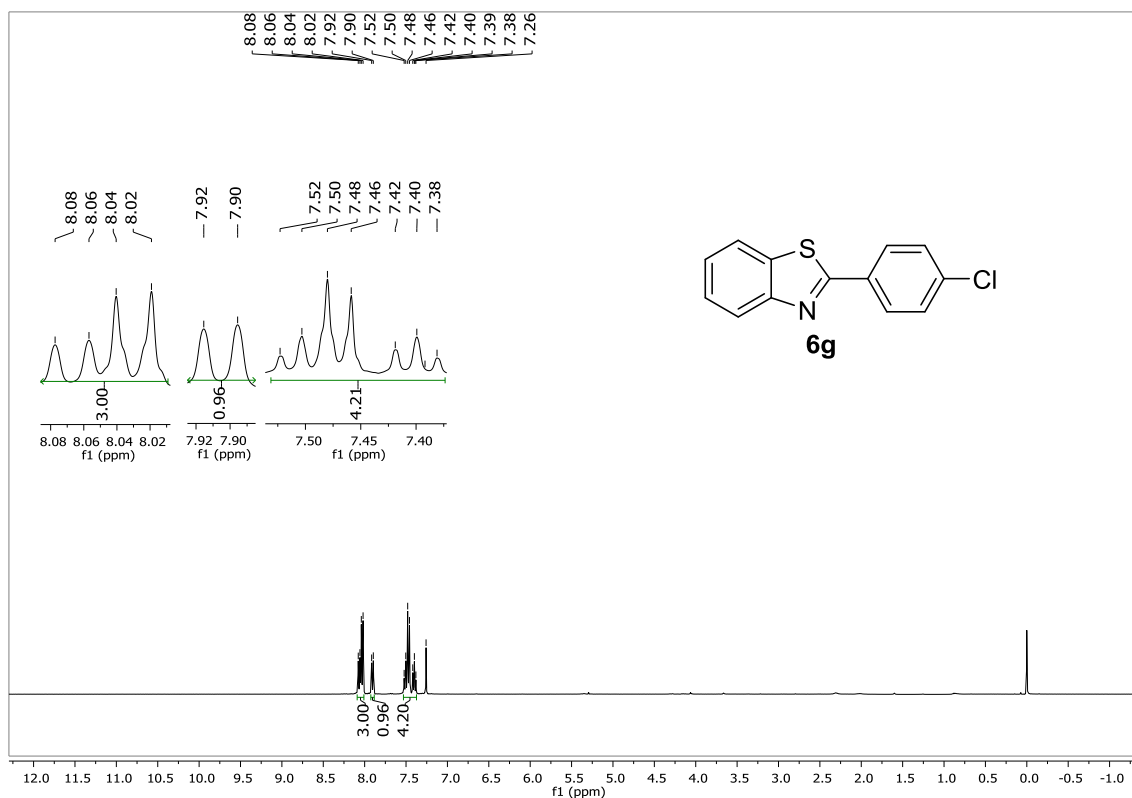


Figura 37: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol (**6g**)

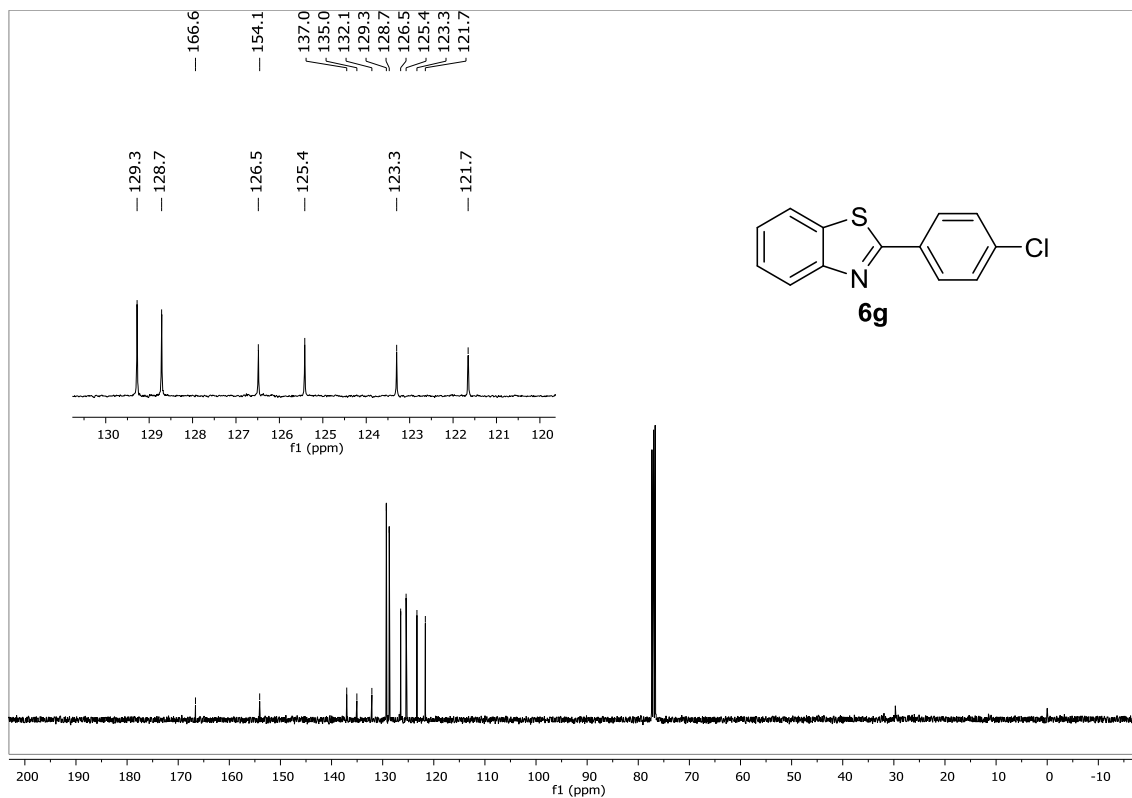


Figura 38: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-(4-clorofenil)benzo[d]tiazol (**3g**)

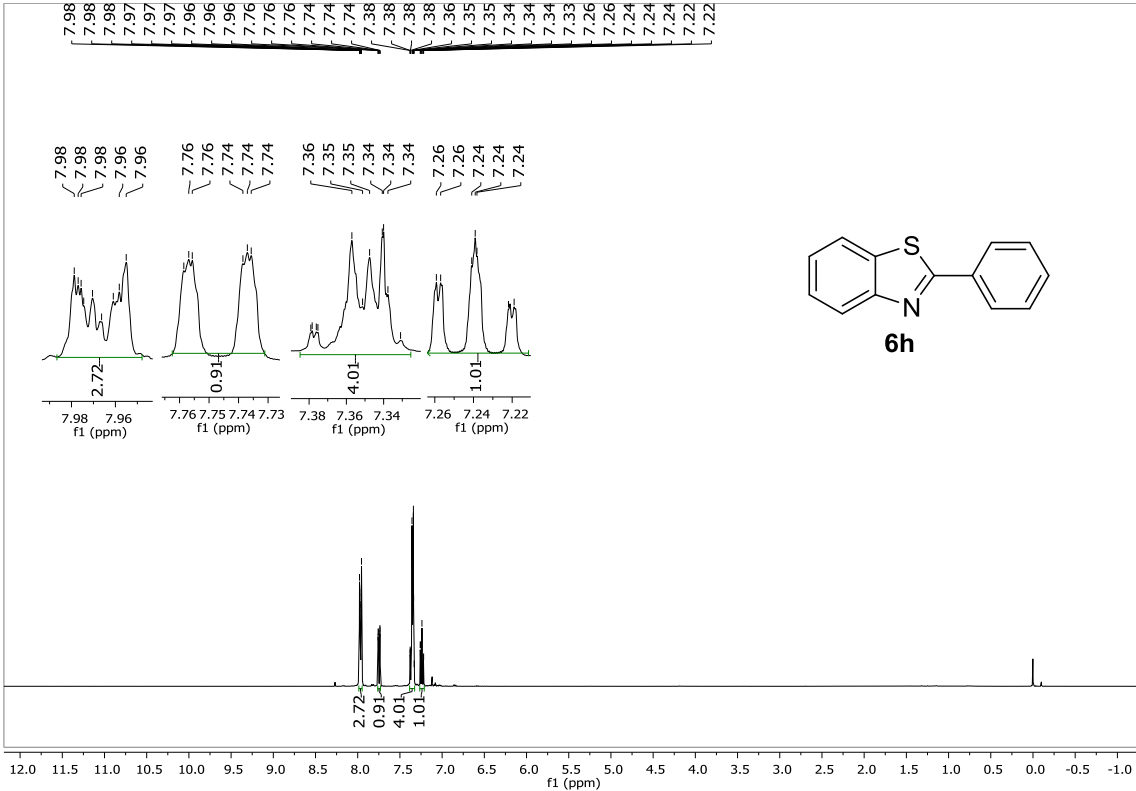


Figura 39: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2-fenilbenzo[*d*]tiazol (**6h**)

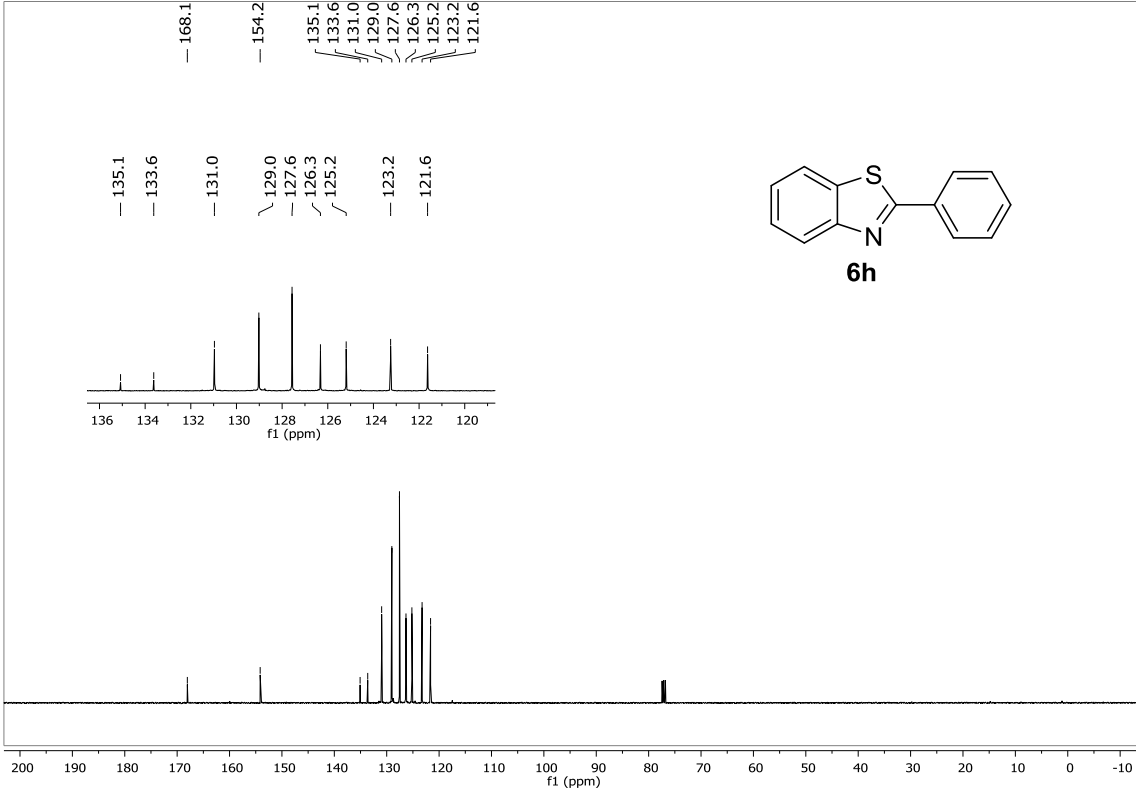


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 2-fenilbenzo[*d*]tiazol (**6h**)

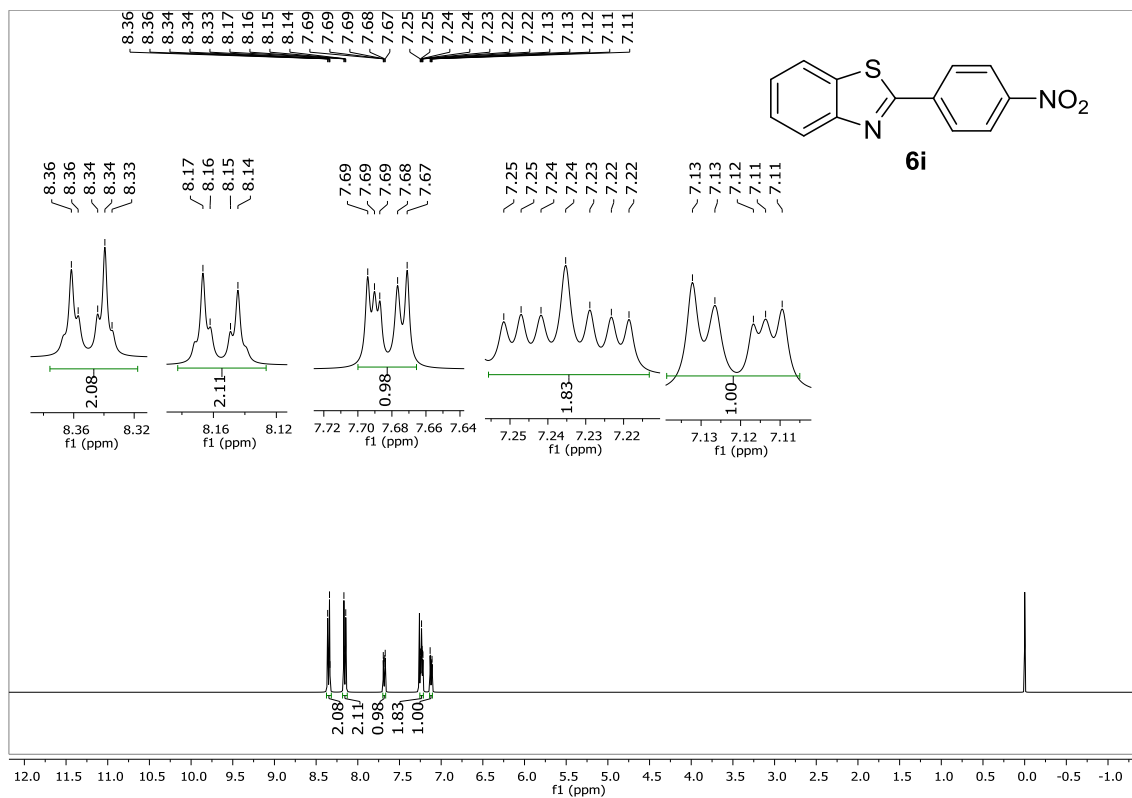


Figura 41: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(4-nitrofenil)benzo[d]tiazol (**6i**)

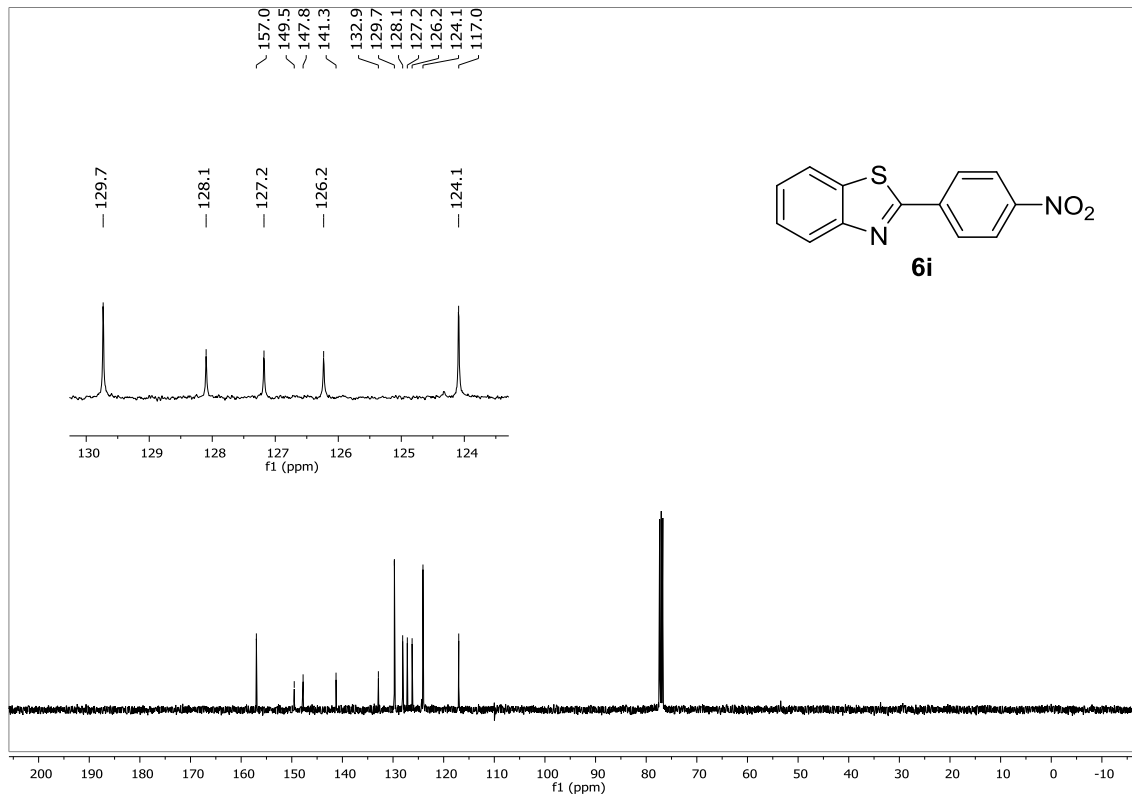


Figura 42: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-(4-nitrofenil)benzo[d]tiazol (**6i**)

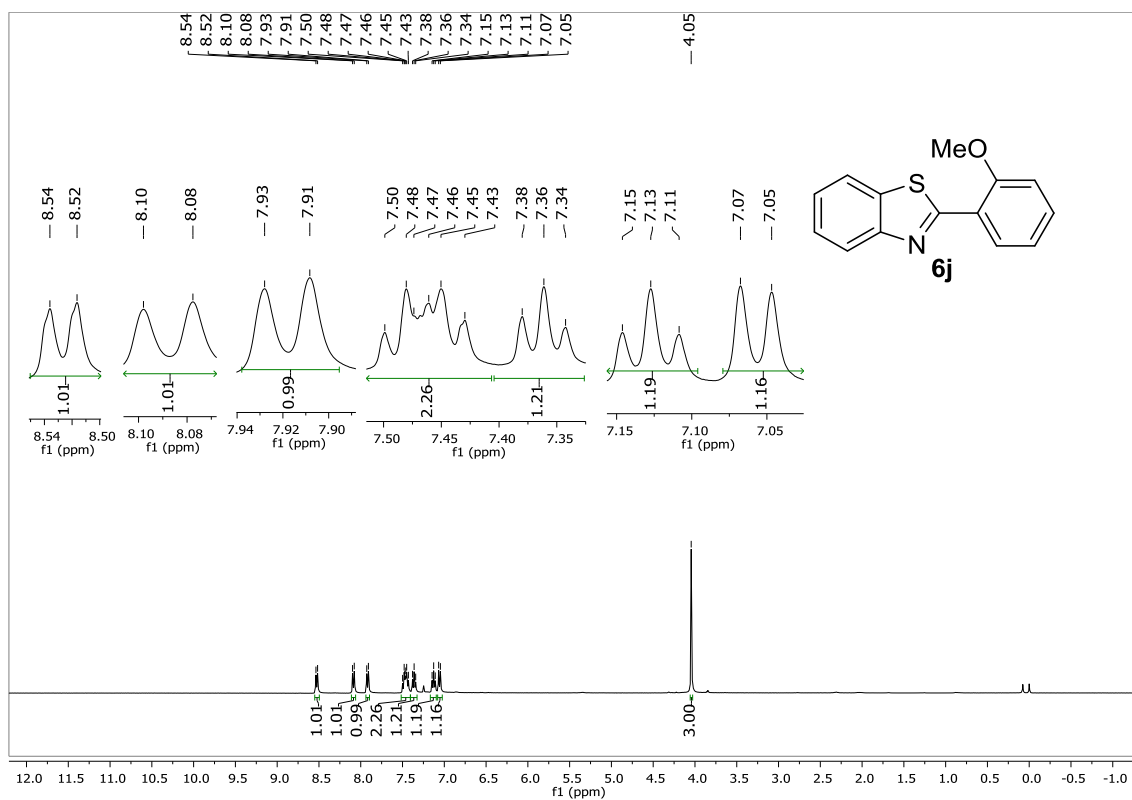


Figura 43: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 2-(2-metoxifenil)benzo[d]tiazol (3j)

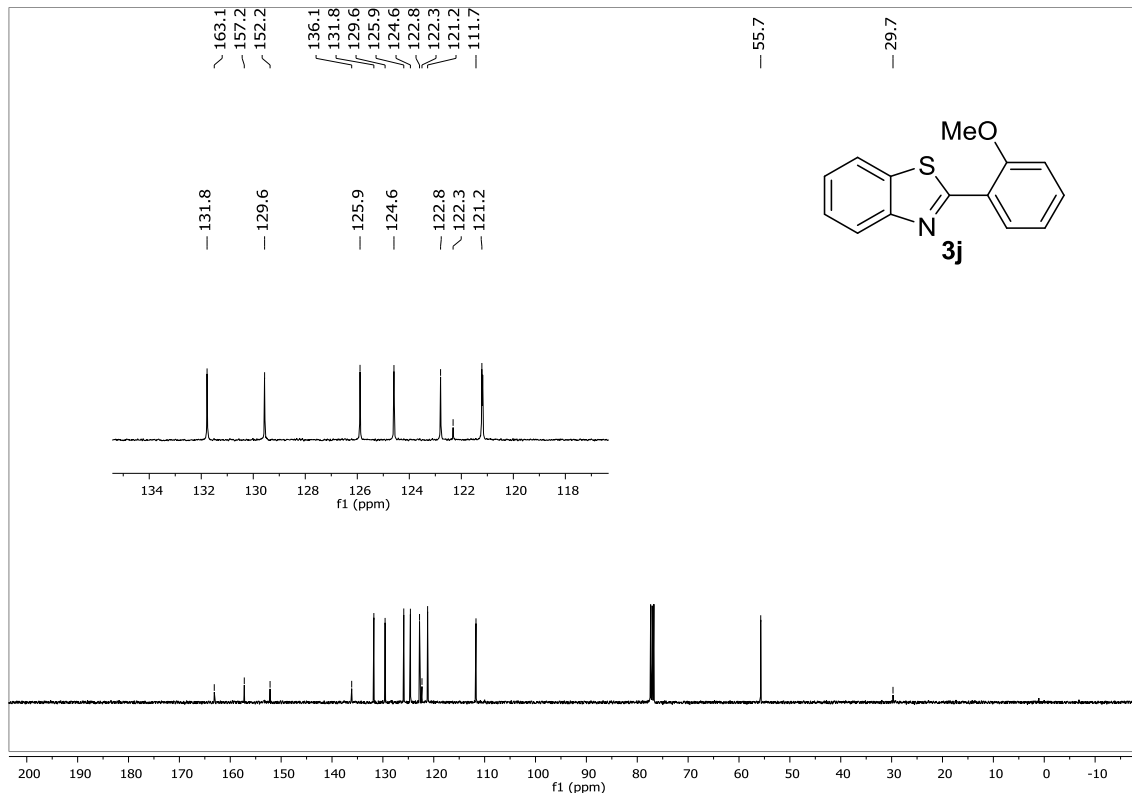


Figura 44: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 2-(2-metoxifenil)benzo[d]tiazol (3j)