

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA

FABÍOLA CALDEIRA DOS SANTOS

**SÍNTESE EFICIENTE DE 3-SULFENIL-INDÓIS EMPREGANDO PERÓXIDO DE
HIDROGÊNIO-UREIA (UHP)**

Uruguaiana/RS

2022

FABÍOLA CALDEIRA DOS SANTOS

**SÍNTESE EFICIENTE DE 3-SULFENIL-INDÓIS EMPREGANDO PERÓXIDO DE
HIDROGÊNIO-UREIA (UHP)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Juliano Braun de Azeredo

Coorientador: Julia Rosa Menezes

Uruguaiana/RS

2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais).

D237s Dos Santos, Fabíola Caldeira
SÍNTESE EFICIENTE DE 3-SULFENIL-INDÓIS EMPREGANDO
PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO-UREIA (UHP) / Fabíola
Caldeira Dos Santos.
45 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) --
Universidade Federal do Pampa, FARMÁCIA, 2022.
"Orientação: Juliano Braun de Azeredo".

1. 3-sulfenilindóis. 2. Enxofre. 3. UHP. 4.
Indol. I. Título.

FABÍOLA CALDEIRA DOS SANTOS

**SÍNTESE EFICIENTE DE 3-SULFENIL-INDÓIS EMPREGANDO PERÓXIDO DE
HIDROGÊNIO-UREIA (UHP)**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Pampa, como
requisito parcial para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em: dia, mês e ano.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Juliano Braun de Azeredo
Orientador
UNIPAMPA

Me. Murilo Ricardo Sigal Carriço
UNIPAMPA

Prof. Dra. Suzan Gonçalves Rosa
UNIPAMPA

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus pelo caminho que percorri até aqui, pelas oportunidades que tive e pelos obstáculos que nele encontrei, foram necessários para eu amadurecer tanto na vida pessoal como profissional.

Agradeço a minha irmã Chayanne e meu cunhado Carlos por terem me incentivado a estudar, a correr atrás do que eu queria e me encorajar nos meus receios, e principalmente, por terem sido meu alicerce durante esse tempo. Vocês foram essenciais para eu chegar até aqui. Espero um dia conseguir retribuir pelo menos um pouquinho do que fizeram por mim.

Agradeço a minha mãe, que sempre me incentivou e me incentiva todos os dias a seguir meus sonhos, que me apoia em todas as minhas decisões, que me dá forças para persistir e que sempre faz eu lembrar que apesar de todo o mal do mundo, há quem torce por mim. Obrigado por sonhar os meus sonhos comigo e a vibrar com as minhas vitórias, pelas orações antes das provas, por me ensinar que nem sempre tudo vai dar certo, mas que eu não posso desistir nas primeiras dificuldades. Não importa o que eu faça, não importa onde eu esteja, você sempre será a base de tudo.

Agradeço às minhas colegas de laboratório, por todas as tardes trocando experiências da Química Orgânica. Em especial, a Julia, minha co-orientadora, que sempre esteve disponível para me ajudar, com quem aprendi muito e tenho grande admiração. Ela faz parte de tudo isso, e torço muito pelo sucesso.

Por fim, e de grande importância, agradeço ao meu orientador, o professor Juliano. Obrigado por ter compartilhado seus conhecimentos comigo, por ter confiado em mim e me apoiado quando eu decidi fazer iniciação científica em Química Orgânica, e principalmente, por ter incentivado em mim a paixão pela pesquisa.

“Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci

RESUMO

No presente trabalho demonstrou-se uma nova metodologia para a preparação de 3-sulfenil-indóis empregando o oxidante peróxido de hidrogênio-ureia (UHP) no meio reacional. A funcionalidade desse método é de grande importância do ponto de vista químico, pois permite de forma eficiente, segura e ambientalmente adequada a sulfenilação do núcleo indólico, bem como do ponto de vista farmacêutico, visto que essa molécula está relacionada a diversas propriedades biológicas. Destaca-se, que um dos objetivos da síntese orgânica é a preparação de moléculas com potencial biológico e a análise das metodologias para a preparação. Ainda, o emprego do UHP como agente oxidante alternativo ao peróxido de hidrogênio, é de grande interesse, uma vez que é um reagente sólido e de fácil preparação, ambientalmente adequado e comercialmente disponível. Para fins de otimização da melhor condição reacional, a síntese do 3-sulfenil-indol foi realizada através da reação do dissulfeto de difenila com o indol, em um meio contendo UHP e iodo molecular como aditivo, em temperatura ambiente. Com a melhor condição reacional selecionada, aplicou-se a metodologia na obtenção de uma série de 3-sulfenil-indóis, com variação estrutural tanto no indol, como também, no dissulfeto, em diferentes intervalos de tempo, a depender do substrato empregado. Após os experimentos realizados, foi proposto um mecanismo reacional da metodologia desenvolvida.

Palavras-Chave: 3-sulfenil-indóis, enxofre, UHP, indol.

ABSTRACT

In the present work, a new methodology was demonstrated for the preparation of 3-sulphenyl-indoles using the oxidant urea-hydrogen peroxide (UHP) in the reaction medium. The functionality of this method is of great importance from a chemical point of view, because it allows the sulphenylation of the indole nucleus in an efficient, safe and environmentally appropriate way, as well as from a pharmaceutical point of view, since this molecule is related to several biological properties. It is noteworthy that one of the objectives of organic synthesis is the preparation of molecules with biological potential and the analysis of methodologies for the preparation. Furthermore, the use of UHP as an alternative oxidizing agent to hydrogen peroxide is of great interest, since it is a solid reagent, easy to prepare, environmentally suitable and commercially available. In order to optimize the best reaction condition, the synthesis of 3-sulphenyl-indole was carried out through the reaction of diphenyl disulfide with indole, in a medium containing UHP and molecular iodine as an additive, at room temperature. With the best reaction condition selected, the methodology was applied to obtain a series of 3-sulphenyl-indoles, with structural variation in both indole and disulfide, at different time intervals, depending on the substrate used. After the experiments were carried out, a reaction mechanism of the developed methodology was proposed.

Keywords: 3-sulphenyl-indoles, sulfur, UHP, indole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do aminoácido Triptofano.....	14
Figura 2 - Estrutura do 3-sulfenil-indol.....	16
Figura 3 - Compostos organossulfurados presente no corpo humano.....	18
Figura 4 - Numeração do núcleo indólico.....	19
Figura 5 - Medicamentos que possuem o núcleo indólico na sua estrutura.....	21
Figura 6 - Estrutura química do UHP.....	22
Figura 7 - Moléculas com potencial atividade biológica.....	25
Figura 8 – Os 12 Princípios da QV.....	27
Figura 9 - Sistema reacional.....	31
Figura 10 - Cromatografia em coluna.....	32

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Ressonância do núcleo indólico.....	20
Esquema 2 - Modelo reacional da síntese do UHP.....	22
Esquema 3 - Oxidação de moléculas orgânicas empregando UHP.....	23
Esquema 4 - Preparação de dissulfetos a partir da oxidação de tióis.....	24
Esquema 5 - Síntese do 3-sulfenil-indóis.....	26
Esquema 6 - Síntese de 3-sulfenil-indóis empregando iodo e DMSO.....	27
Esquema 7 - Síntese de 3-sulfenil-indóis empregando TCCA e MgO.....	28
Esquema 8 - Síntese de 3-sulfenil-indóis empregando t-BuOK.....	28
Esquema 9 - Síntese de 3-sulfenil-indóis sob irradiação de luz solar.....	29
Esquema 10 - Teste com inibidor radicalar.....	40
Esquema 11 - Mecanismo reacional.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização da condição reacional.	35
Tabela 2 - Variação das quantidades de UHP e aditivo.....	37
Tabela 3 - Escopo reacional com variação no núcleo indólico.....	38
Tabela 4 - Escopo reacional com variação no dissulfeto de diorganoíla.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

CC – Cromatografia em coluna

CCD – Cromatografia em camada delgada

COX-2 - Ciclo-oxigenase 2

eq. - Equivalentes

HIV - Vírus da imunodeficiência adquirida

IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)

MRSA - Staphylococcus Aureus resistente à Meticilina

P.F – Ponto de fusão

QV - Química verde

SEAr - Substituição eletrofílica aromática

SNC – Sistema Nervoso Central

t.a – Temperatura ambiente

t-BuOK - terc-butóxido de potássio

TCCA - Ácido tricloroisocianúrico (Trichloroisocyanuric acid)

UHP - Peróxido de hidrogênio-ureia (Urea–hydrogen peroxide)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 JUSTIFICATIVA.....	16
1.2 Objetivos.....	17
1.2.1 Objetivos gerais.....	17
1.2.2 Objetivos específicos.....	17
2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 Compostos Organossulfurados.....	18
2.2 Compostos com núcleo indólico.....	19
2.3 Peróxido de hidrogênio-ureia (UHP).....	21
2.4 Importância biológica do 3-sulfenil-indóis.....	24
2.5 Métodos de preparação do 3-sulfenil-indóis.....	25
3 METODOLOGIA.....	30
3.1 Materiais e métodos.....	30
3.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	30
3.1.3 Ponto de fusão.....	31
3.1.4 Rota-evaporador.....	31
3.2 Procedimentos experimentais.....	31
3.2.1 Procedimento geral para a síntese do 3-sulfenil-indóis.....	31
3.2.1.1 Preparação do 3-sulfenil-1H-indol 44a.....	32
3.2.1.2 Preparação do 5-bromo-3-(feniltio)-1H-indol 44b.....	33
3.2.1.3 Preparação do 2-metil-3-(feniltio)-1H-indol 44c.....	33
3.2.1.4 Preparação do 3-(feniltio)-1H-indol-4-carbonitrila 44d.....	33
3.2.1.5 Preparação do 3-((2-clorofenil)tio)-1H-indol 46b.....	33
3.2.1.6 Preparação do 3-(p-toluiltio)-1H-indol 46c.....	34
4 APRESENTAÇÃO DA PESQUISA E ANÁLISE DE RESULTADOS.....	35
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
ANEXOS.....	44

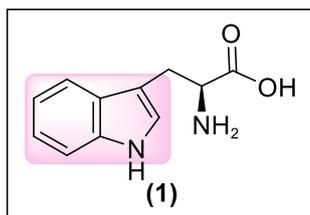
1 INTRODUÇÃO

O enxofre é um elemento químico não-metálico da família dos calcogênios, seu número atômico é 16, e sua massa atômica, 32,066 u. Considera-se que ele seja o décimo quinto elemento terrestre mais comum e o nono elemento em maior quantidade no universo. Depois do oxigênio e do silício, o enxofre é o constituinte mais abundante nos minerais; sob a forma de compostos orgânicos, pode também ser encontrado nos carvões, petróleos e gás natural (HARBEN, 1986).

Os compostos organossulfurados desempenham papéis essenciais em processos biológicos – a cisteína, por exemplo, é um aminoácido codificado pelo código genético dos seres vivos, sendo, portanto, um dos integrantes das proteínas. Além disso, estes compostos são conhecidos por apresentarem propriedades fundamentais como antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatória, dentre outras (THURAKKAL et al., 2021).

O núcleo indólico, por sua vez, é um composto aromático heterocíclico, apresentando sua estrutura bicíclica, constituído pela fusão de um anel benzênico com um anel pirrólico, conseqüentemente, sendo uma substância rica em elétrons. Os compostos que apresentam este núcleo em suas estruturas já demonstraram uma série de atividades biológicas importantes para diferentes doenças, além de estarem presentes em diversas estruturas de fármacos e biomoléculas. Um exemplo é o Triptofano **1** (Figura 1), um aminoácido essencial considerado precursor de vários compostos biológicos, como serotonina, niacina (vitamina B3) e também estimulando a secreção de insulina e hormônio do crescimento (ROSSI; TIRAPEGUI, 2004).

Figura 1 – Estrutura do aminoácido Triptofano



Fonte: autora.

Devido as propriedades mencionadas dos derivados de indóis e dos compostos orgânicos contendo enxofre, o planejamento de moléculas baseadas na presença

desses dois componentes é de extrema importância.

O principal método para ligar o átomo de enxofre na posição 3 do indol envolve reações de substituição eletrofílica aromática, onde espécies eletrofílicas de enxofre são preparadas na presença de diferentes reagentes e catalisadores. Essas reações, normalmente, são dependentes de agentes oxidantes para formar e regenerar o halogênio no meio reacional (GE; WEI, 2012). Entretanto, o emprego desses reagentes nem sempre é vantajoso, visto que, pode levar a formação de subprodutos indesejados diminuindo a seletividade do produto desejado; na maioria das vezes encontram-se em solução aquosa, impossibilitando a manipulação em meio anidro, além de ser de difícil manipulação.

Em contrapartida, o peróxido de hidrogênio-ureia (UHP), vem sendo empregado como fonte anidra de peróxido de hidrogênio em reações de oxidação, por ser um composto sólido, anidro, comercialmente disponível, de fácil manuseio e compatível com diversos grupamentos funcionais (SINGH et al., 2017). É importante ressaltar ainda, que este reagente ainda não foi empregado como oxidante na preparação de 3-sulfenil-indóis.

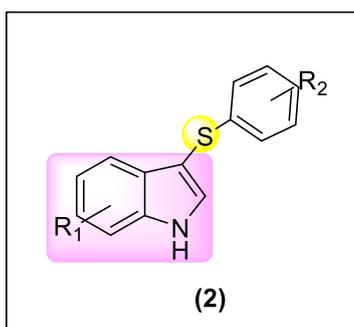
1.1 JUSTIFICATIVA

A construção da ligação carbono-enxofre em sistemas arílicos integra uma importante área da síntese orgânica. Metodologias que promovem a substituição eletrofílica de núcleos aromáticos são amplamente utilizadas, e, levando em conta a relevância do método, busca-se um aprimoramento nas condições reacionais. Para isso, diversos reagentes podem promover a formação das espécies eletrofílicas de enxofre. Todavia, o uso de determinados agentes oxidantes apresenta algumas desvantagens como o fato de ser de difícil manipulação, apresentarem toxicidade, prejudicial ao meio ambiente e na maioria das vezes serem disponibilizados na forma de solução aquosa, o que pode levar a reações indesejadas como a hidrólise de determinados grupamentos funcionais.

Diante disso, o UHP pode ser utilizado com esse propósito em função de ser uma fonte anidra de peróxido de hidrogênio, além de ser um reagente versátil, sólido, de baixo custo, fácil preparação, ambientalmente adequado e comercialmente disponível.

O UHP vem provando ser um oxidante promissor em diversas reações orgânicas e por isso sua aplicação no desenvolvimento de novas metodologias se faz necessária. O indol foi o heterociclo escolhido para utilização neste procedimento, devido as suas características biológicas e o fato de estar presente na estrutura de importantes medicamentos, além do fato de que estudos vem mostrando o potencial biológico dos sulfenil-indóis. Sendo assim, o projeto sugere uma nova rota sintética para a preparação da molécula de interesse, 3-sulfenil-indol **2** (Figura 2), que apresenta em sua estrutura o núcleo indólico ligado ao átomo de enxofre.

Figura 2 – Estrutura do 3-sulfenil-indol



Fonte: Autora.

1.1.1 OBJETIVOS

1.1.2 Objetivo geral

Devido a importância dos compostos organossulfurados, buscou-se desenvolver uma nova metodologia para preparação de 3-sulfenil-indóis. Essa síntese deve vir acompanhada de uma rota sintética simples, direta, eficiente e ambientalmente adequada. A metodologia terá de utilizar iodo molecular como reagente mediador da formação da espécie eletrofílica de enxofre e UHP como agente oxidante.

1.1.3 Objetivos específicos

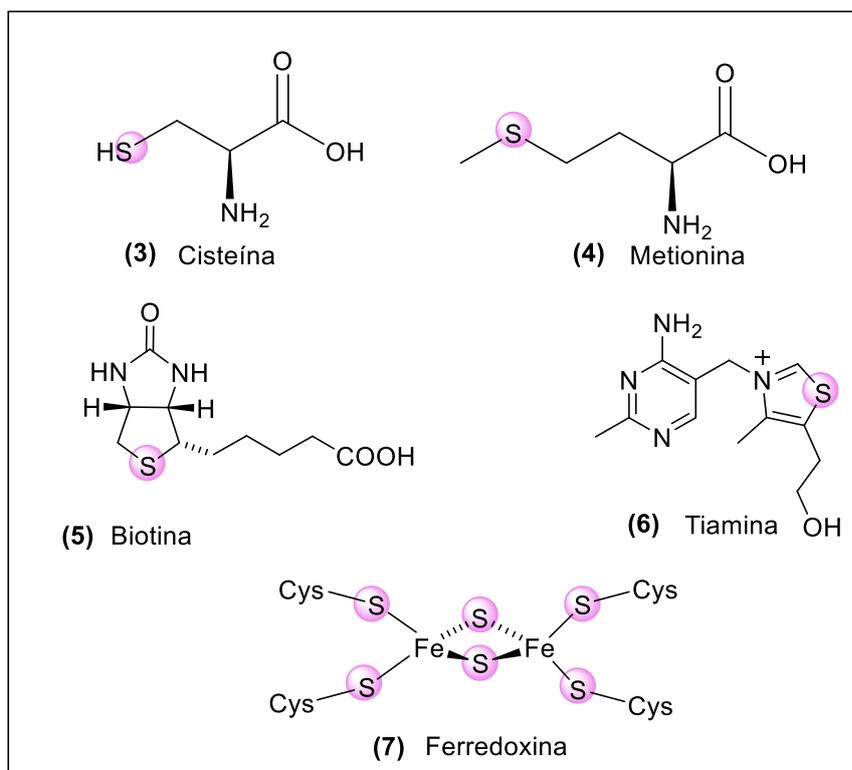
- Definir a condição ideal para a síntese do 3-sulfenil-indol utilizando indol e dissulfeto de difenila como reagentes padrões.
- Aprimorar uma série de parâmetros de condições reacionais, tais como tempo, temperatura, quantidade de agente oxidante e quantidade de solvente.
- Efetuar a variação estrutural dos materiais de partida, sendo que essa variação ocorre tanto no núcleo indólico, bem como no dissulfeto.
- Propor, baseado nos resultados, o mecanismo reacional da metodologia desenvolvida.

2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Compostos Organossulfurados

O enxofre (S) é um elemento que compõe a tabela periódica na classe dos não metais, pertencente à família dos calcogênios, juntamente com oxigênio, selênio e telúrio. Sua principal fonte advém da dieta, especificamente de aminoácidos sulfurados, presentes nas proteínas de origem animal e vegetal. Também é encontrado em alimentos como brócolis, espinafre, aspargos, cebola e alho. Ainda, o enxofre presente no corpo humano como compostos organossulfurados, em aminoácidos, como a cisteína **3** e metionina **4**, vitaminas, como por exemplo, a biotina (Vitamina B7) **5** e tiamina (Vitamina B1) **6** e sulfetos metálicos **7** (ou seja, proteínas de ferro-enxofre) (Figura 3) (SUNDARAVELU; SANGEETHA; SEKAR, 2021).

Figura 3 – Compostos organossulfurados presentes no corpo humano.



Fonte: Autora.

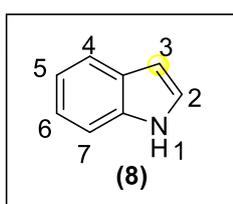
Os compostos organossulfurados são reconhecidos por sua versatilidade,

sendo bastante aplicados na síntese de moléculas complexas, tanto como intermediários quanto como catalisadores. Além de sua importância sintética, eles também demonstraram exibir uma ampla gama de atividades biológicas, principalmente quando compostos por sistemas heterocíclicos (PENTEADO et al., 2020). Conforme citado anteriormente, o fato do enxofre estar presente em estruturas do organismo que desempenham funções importantes, levou muitos pesquisadores a avançar seus estudos nas propriedades biológicas destes compostos.

2.2 Compostos com núcleo indólico

O indol **8** é um heterociclo bicíclico aromático nitrogenado. Este núcleo é planar, constituído da fusão de um anel benzênico com um anel pirrólico, e possui todos os átomos de sua estrutura em hibridização sp^2 . Além disso, o átomo de nitrogênio presente na molécula é não-básico, ou seja, os pares de elétrons não ligantes participam da ressonância do núcleo indólico, tornando a molécula rica em elétrons. De acordo com a IUPAC, a numeração do núcleo indólico ocorre a partir do heteroátomo presente na molécula em direção aos carbonos da direita, os carbonos que se encontram entre a fusão dos anéis não recebem numeração, visto que não há como ocorrer substituições nessas posições (Figura 4).

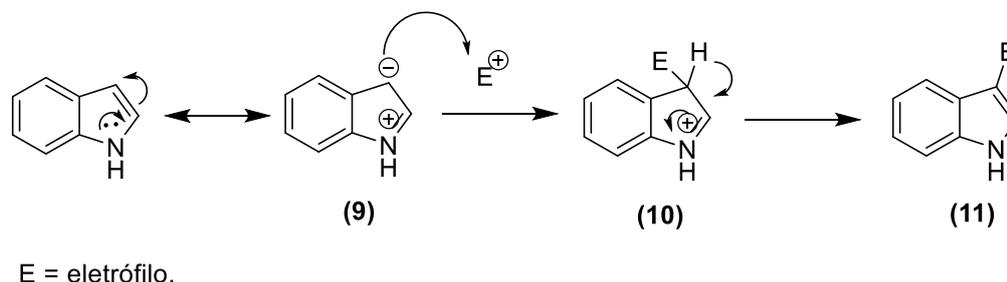
Figura 4 – Numeração do núcleo indólico.



Fonte: Autora.

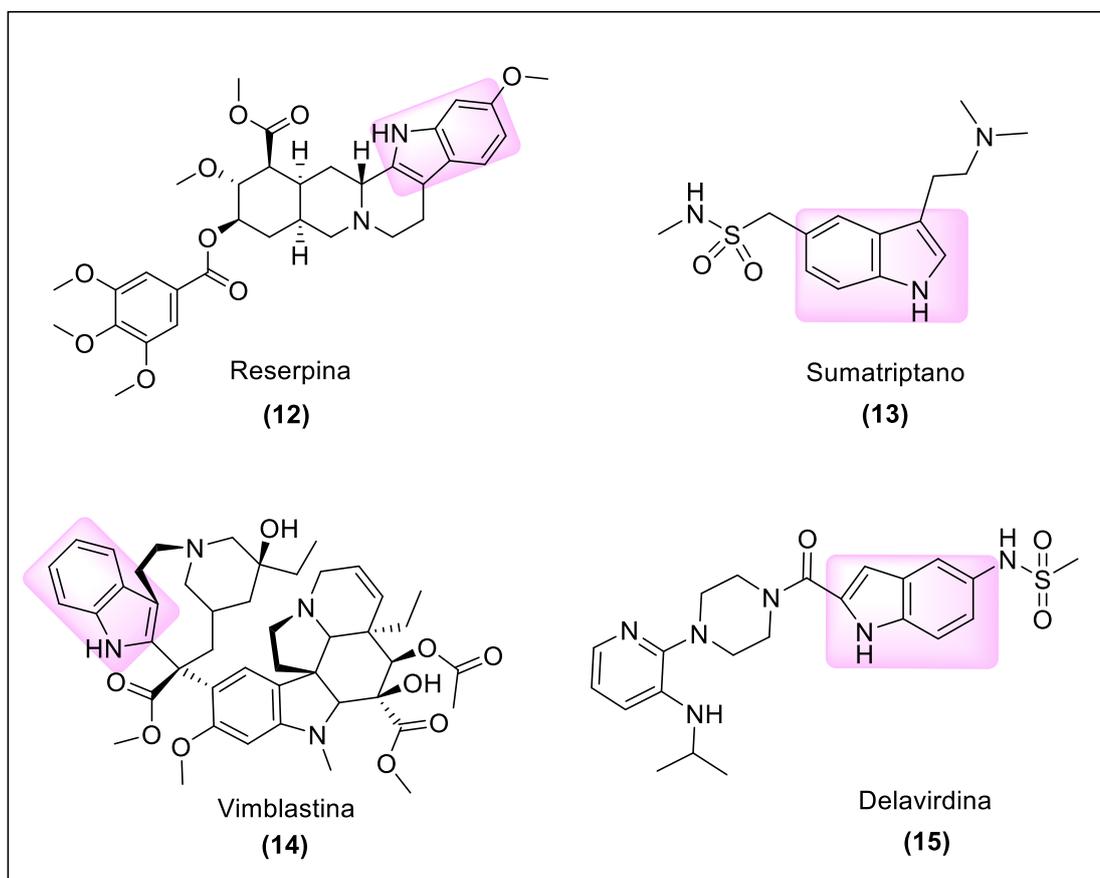
A ressonância do par de elétrons do nitrogênio do núcleo indólico, torna o carbono 3 muito reativo para reações de substituição eletrofílica aromática, uma vez que em uma das estruturas de ressonância do indol **9** existe uma carga negativa sobre esse átomo (Esquema 1). Conseqüentemente, o carbono 3 se liga à eletrófilos com mais facilidade, levando a um complexo ativado não aromático **10**, que perde facilmente o hidrogênio ligado a esse carbono para restaurar a aromaticidade do sistema e levar ao produto de substituição **11**.

Esquema 1 – Ressonância do núcleo indólico



Como citado anteriormente, o núcleo indólico está presente em uma série de estruturas biologicamente ativas. Atualmente, aumentaram-se os estudos de preparação de compostos que apresentam o núcleo indólico em suas estruturas com atividades biológicas. Atividades antimicrobianas, antioxidantes, anti-viral, anti-inflamatório, atuação sobre o SNC, dentre outras foram designadas a esses compostos. Em vista disso, o núcleo indólico constitui a estrutura de medicamentos bastante conhecidos (Figura 5). A Reserpina **12**, é um exemplo de fármaco que apresenta ação depressora no sistema nervoso central (SNC), exercendo um efeito tranquilizante e também utilizada como anti-hipertensivo. O Sumatriptano **13**, trata-se de um agonista seletivo da serotonina, utilizado para reduzir as dores de enxaqueca. O medicamento Vimblastina **14**, refere-se a um alcaloide que inibe a polimerização das proteínas na fase mitótica, sendo assim, utilizado como quimioterápico. O último exemplo, é a Delavirdina **15**, um fármaco antiviral, que atua inibindo a transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ZHANG; CHEN; YANG, 2015).

Figura 5 – Medicamentos que possuem o núcleo indólico em sua estrutura.

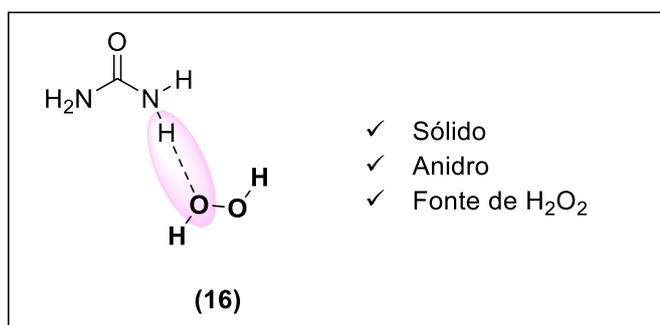


Fonte: Autora.

2.3 Peróxido de hidrogênio-ureia (UHP)

O UHP **16** (Figura 6) é um reagente químico composto por uma ligação de hidrogênio entre o átomo de hidrogênio do peróxido de hidrogênio e o átomo de nitrogênio da ureia. Essa ligação tem a propriedade de ser bastante forte, em consequência da diferença de eletronegatividade entre os átomos, o que confere estabilidade ao reagente. Além disso, apresenta-se na forma de um sólido cristalino branco com aspectos de cristais finos, o que facilita seu manuseio bem como o armazenamento; disponível comercialmente e de fácil preparo, sendo obtido a partir da recristalização da ureia em peróxido de hidrogênio aquoso. Em reações orgânicas é considerado como um bom substituto ao peróxido de hidrogênio aquoso – por ser uma fonte anidra de peróxido de hidrogênio aquoso, sólido e apresentar solubilidade em diferentes solventes orgânicos (TALIANSKY, 2005).

Figura 6 – Estrutura química do UHP.

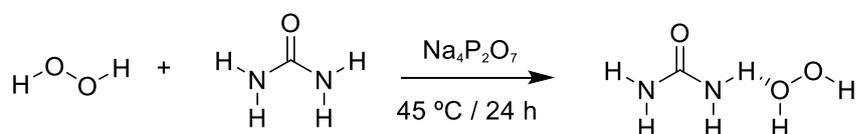


Fonte: Autora.

Embora UHP contenha um conteúdo alto de peróxido de hidrogênio, por volta de 36,2% - ele é considerado estável, de acordo com os testes de impacto negativo e tempo de pressão para explosividade executados em pequenas amostras (COOPER et al., 1990).

O principal método sintético para a aquisição desse composto ocorre através da reação de uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio aquecida a 45°C, seguido de uma adição de solução aquosa de ureia e de pirofosfato de sódio (Esquema 2). Após 24 horas de reação sob agitação à temperatura ambiente, o precipitado sólido obtido é separado por filtração e os cristais de UHP formados são secos e caracterizados (GADANHA et al., 2013).

Esquema 2 – Modelo reacional demonstrando a síntese do UHP.



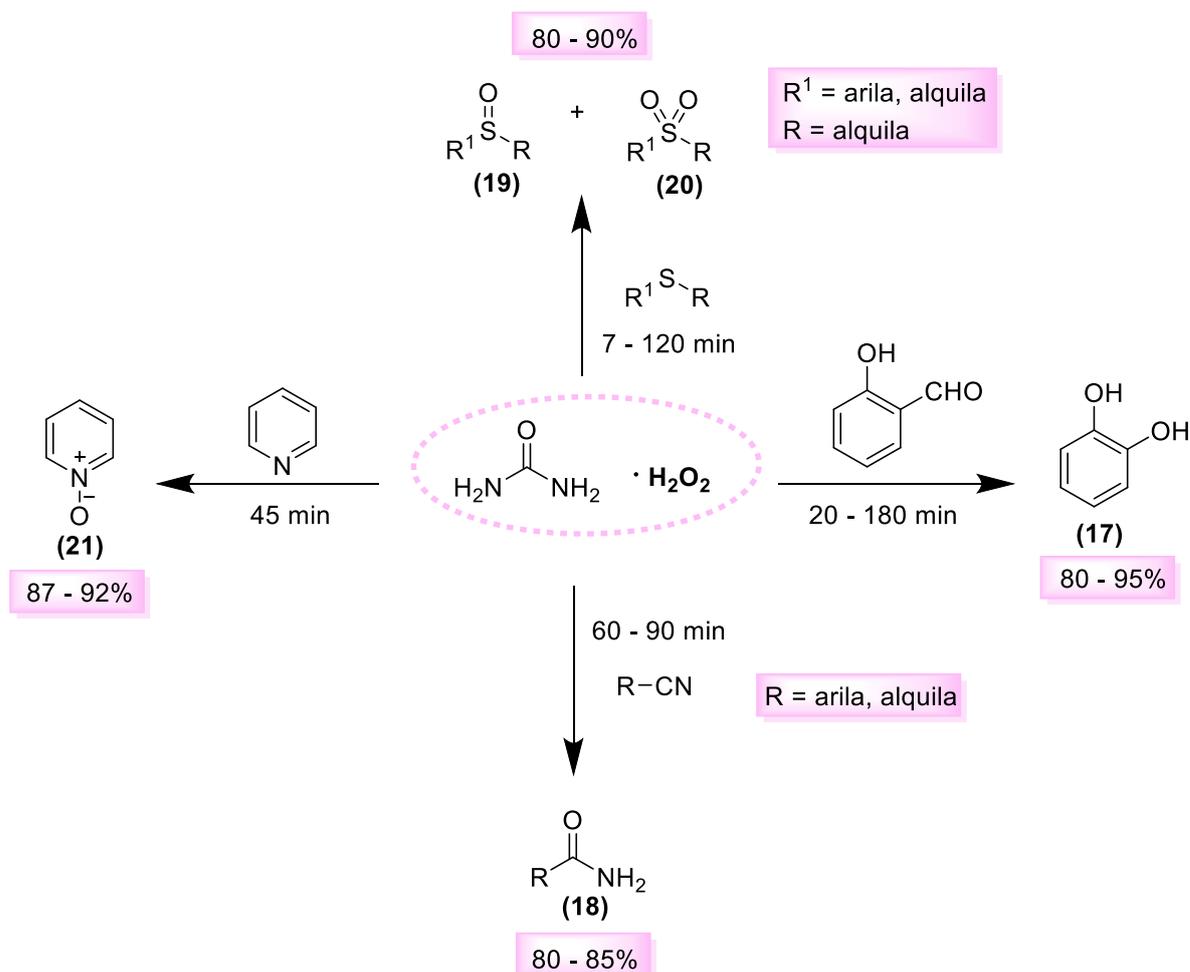
Produtos contendo UHP são amplamente utilizados em procedimentos de clareamento dentário, podendo ser realizado em consultórios odontológicos ou em casa, desde que orientado pelo dentista. Geralmente, são utilizados géis contendo UHP em uma concentração de 10%, os quais são responsáveis por reduzir a cor do corpo do dente (MOKHLIS et al., 2000).

Alguns trabalhos na literatura já demonstraram a eficiência do UHP como um agente oxidante. Varma e Naicker realizaram a oxidação de diferentes moléculas orgânicas em um meio reacional sem solvente, empregando apenas o UHP como

oxidante. O método comprovou-se efetivo para a conversão de aldeídos e cetonas hidroxilados à fenóis hidroxilados, sulfetos à sulfonas e sulfóxidos, nitrilas a amidas e heterociclos de nitrogênio à N-óxidos (VARMA; NAICKER, 1999).

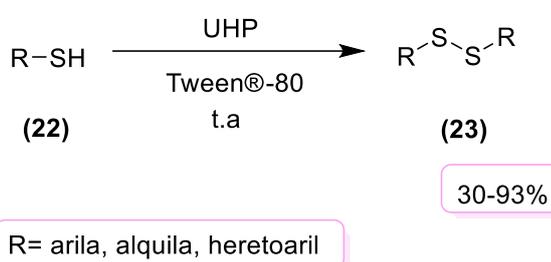
As reações de oxidação com UHP, em geral, foram conduzidas em uma temperatura de 85°C, em um meio reacional sem solvente e em tempo reacionais que variam de 7 à 120 min (Esquema 3). A conversão de benzaldeídos hidroxilados e cetonas hidroxiladas (também substituídas por outros grupos, como NO₂ e OCH₃) forneceu os respectivos fenóis **17** em 80 a 95% de rendimento. As nitrilas (alquílicas e aromáticas) formaram amidas **18** em rendimentos que foram de 80 a 85%, respectivamente. Os sulfetos aromáticos e alquílicos foram convertidos em sulfóxidos **19** e sulfonas **20** em rendimentos de 80 a 90%. Já a oxidação dos heterociclos de nitrogênio produziu N-óxidos **21** em rendimentos de 87 a 92%.

Esquema 3 – Oxidação de moléculas empregando UHP.



No trabalho de Azeredo e colaboradores, relatou-se um método eficiente para a preparação de dissulfetos **23** a partir da oxidação de tióis **22**, utilizando UHP como oxidante e Tween®-80 como solvente em temperatura ambiente. Deste modo, foi obtido uma rota sintética eficiente, compatível com diversos substratos e com rendimentos que variaram de bons à excelentes (Esquema 4) (AZEREDO et al., 2022).

Esquema 4 – Preparação de dissulfetos a partir da oxidação de tióis.



Por muitas vezes, na área de síntese orgânica utilizou-se peróxido de hidrogênio aquoso (H₂O₂) nos meios reacionais, por ser um produto químico de baixo custo benéfico e de ampla disponibilidade no mercado para reações de oxidação. Todavia, o UHP pode ser empregado como um substituto ao peróxido de hidrogênio, pois proporciona uma maior segurança ao manipulador, visto que possui um menor risco de explosão e queimaduras. Porém, ainda existe uma lacuna no que se refere à utilização deste reagente na preparação de compostos organo-enxofre.

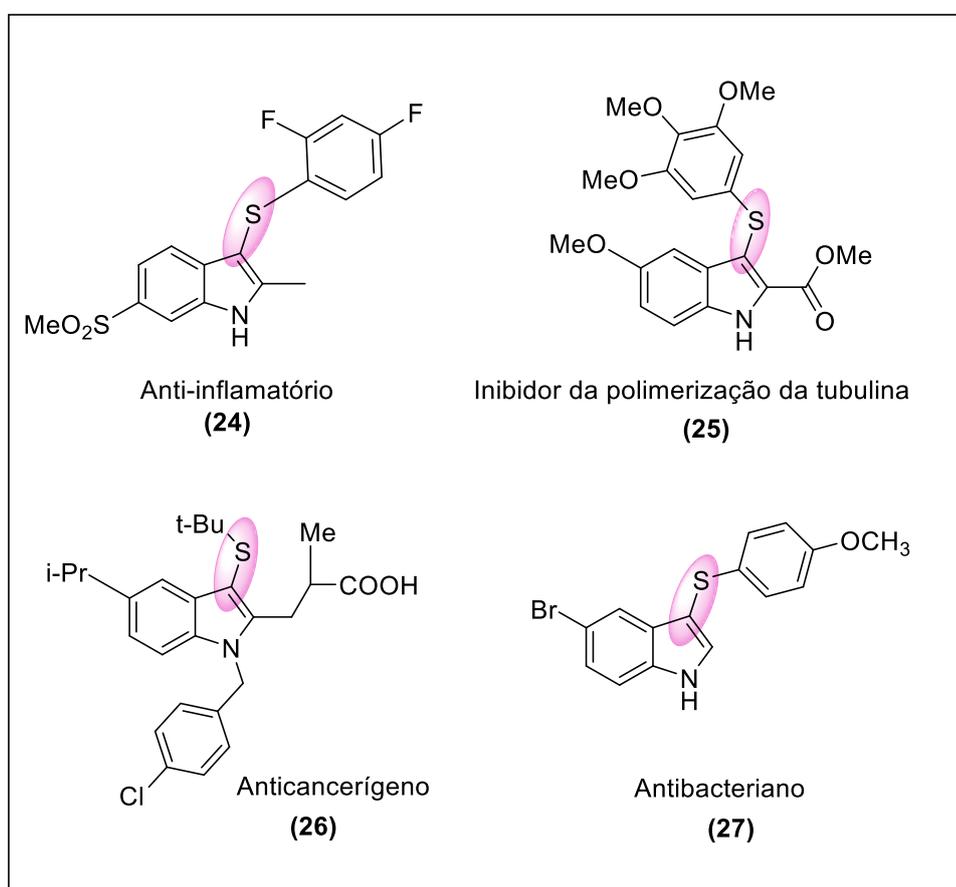
2.4 Importância biológica do 3-sulfenil-indol

Os indóis substituídos são um foco constante de interesse científico, isto porque o anel indólico é uma importante unidade estrutural encontrada em diversos compostos biologicamente ativos. Além disso, os compostos organocalcogênios (principalmente contendo enxofre ou selênio), pertencem à uma classe de moléculas com diversas aplicações. Sendo assim, devido ao grande potencial biológico dos 3-sulfenil-indóis, estudos nesse sentido foram realizados e apresentaram resultados promissores (Figura 7). Como exemplo, temos o composto **24**, é um inibidor seletivo da COX-2, similar ao Eterocoxibe (PENTEADO et al., 2020).

O composto **25** demonstrou ser um potente inibidor da polimerização da tubulina, inibindo o crescimento de células de câncer de mama. Já o exemplo **26**, apresenta atividade inibitória contra 5-lipoxigenase, assim como atividade anticancerígena em câncer colorretal humano (MEESIN et al., 2017).

Ainda, estudos sobre o composto **27** já demonstraram resultados positivos sobre sua atividade biológica, uma vez que foi observado uma ampla atividade antibacteriana contra MRSA, além de que este composto não apresentou evidência de citotoxicidade, mutagenicidade ou irritações na mucosa (LAGO, 2012).

Figura 7 – Moléculas com potencial atividade biológica.



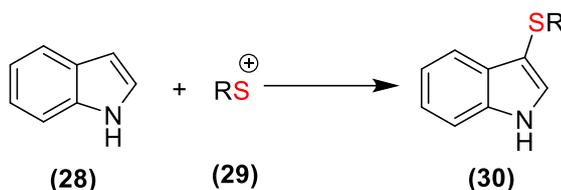
Fonte: Autora.

2.5 Métodos de preparação de 3-sulfenil-indóis

Devido ao indol ser um composto aromático, a síntese de 3-sulfenil-indóis envolve de modo geral, uma reação de substituição eletrofílica aromática (SEAr). Este

modelo reacional ocorre na maior parte dos casos, pois permite que o produto aromático formado após a substituição permaneça estável devido a restauração de sua eletrofilicidade. Portanto, por ser um composto nucleofílico o indol **28** irá atacar uma espécie de enxofre eletrofílico **29**. Após isso, esta espécie irá reagir com o indol, majoritariamente na posição 3, formando a molécula alvo **30** (Esquema 5) (PUTRA, 2016).

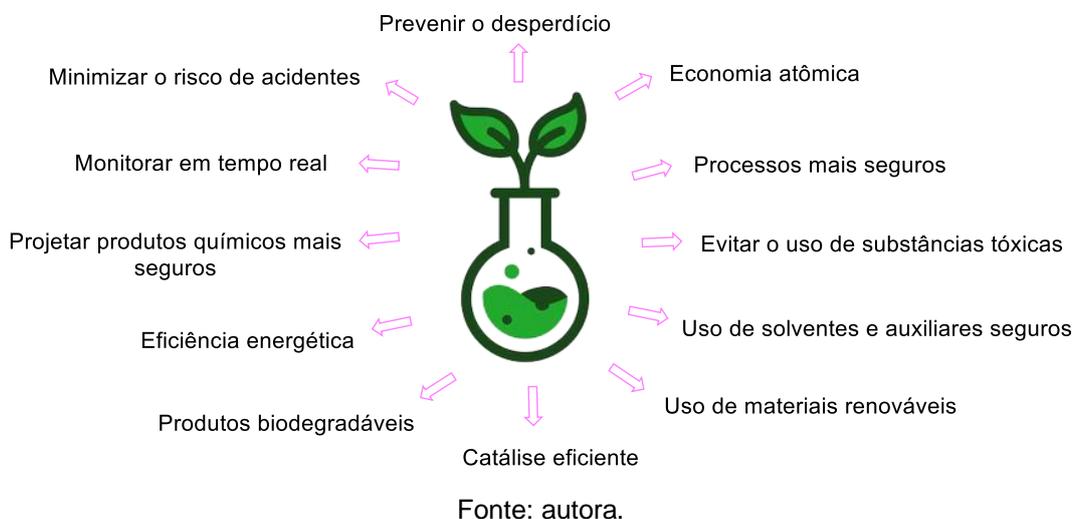
Esquema 5 – Síntese de 3-sulfenil-indóis



As espécies de enxofre eletrofílico são formadas a partir de grupos retiradores de elétrons ligado ao átomo de enxofre, para serem polarizadas positivamente. Essa polarização acontece principalmente através da ligação do enxofre com átomos de halogênio (cloro, bromo e iodo). Grande parte das metodologias relatadas para essa transformação envolvem o uso de metais de transição empregados como catalisadores, como ferro e cobre por exemplo, como também reagentes envolvidos no processo de preparação do reagente de enxofre eletrofílico.

Deste modo, há uma constante preocupação por parte dos cientistas no desenvolvimento de metodologias sintéticas ambientalmente adequadas, que também vem refletindo nos métodos para a preparação de 3-sulfenil-indóis de modo que viesse dispondo-se as suas adequações aos princípios da Química Verde (QV). Através da QV deseja-se desfrutar de processos e produtos mais sustentáveis, com o objetivo de minimizar os efeitos negativos causados aos seres humanos e ao meio ambiente. Desta forma, os princípios da QV (Figura 8), propõe uma série de parâmetros que devem ser empregados nos processos químicos de modo a auxiliar os pesquisadores a alcançarem o principal objetivo de sustentabilidade, buscando alternativas menos poluentes e gerando um menor impacto negativo tanto ao meio ambiente quanto aos operadores (LENARDÃO et al., 2003).

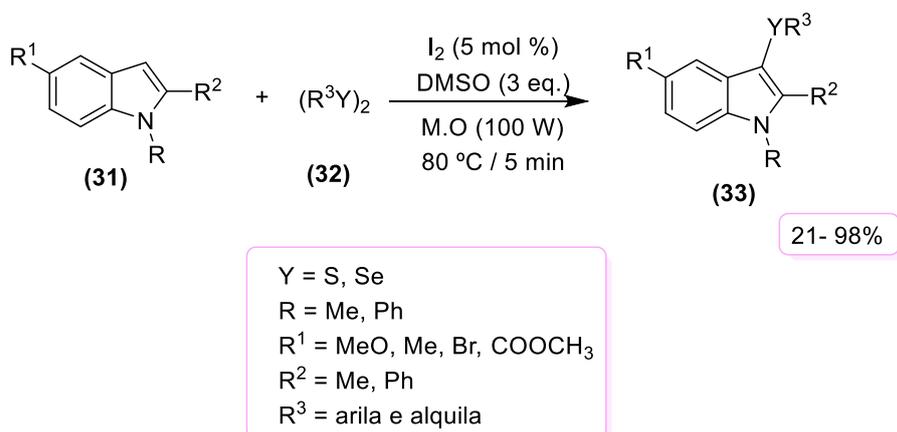
Figura 8 – Os 12 Princípios da QV.



A seguir serão discutidos alguns métodos de preparação de 3-sulfenil-indóis já reportados na literatura.

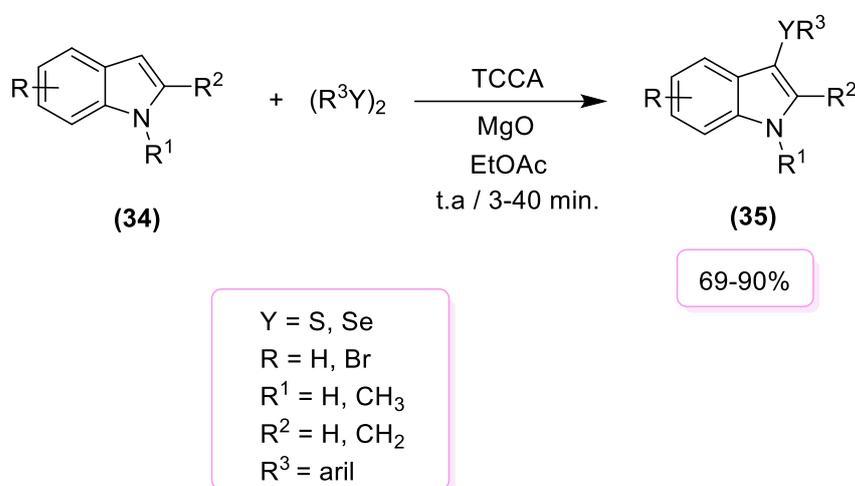
A metodologia descrita por Azeredo e colaboradores foi o desenvolvimento de uma metodologia para a preparação de 3-sulfenil-indóis **33**, em condições reacionais isenta de solventes e metais, além de utilizar o iodo molecular como catalisador, que tem como vantagem as características de ser atóxico e de baixo custo e de quantidade equivalente de DMSO como oxidante (AZEREDO et al., 2014). Além disso, essa reação ocorreu sob irradiação de micro-ondas, o que possibilitou um tempo reacional de 5 minutos. A metodologia concedeu a utilização de uma variedade de indóis **31** e dicalcogenetos de diorganoíla **32** que levaram aos produtos desejados em rendimentos de até 98% (Esquema 6).

Esquema 6 - Síntese de 3-sulfenil-indóis empregando iodo e DMSO.

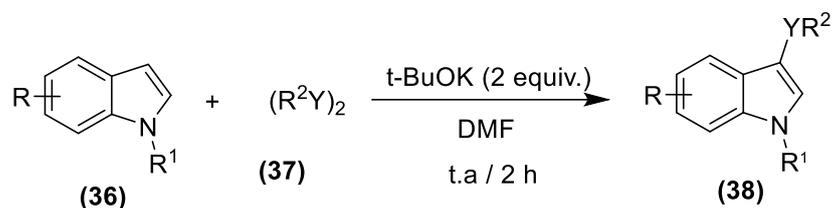


A metodologia descrita por Silveira e colaboradores para a síntese de 3-calcogenil-indóis **35**, ocorreu em um meio reacional que utilizou TCCA juntamente de MgO como aditivo. A reação prosseguiu utilizando uma série de substituintes no núcleo indólico **34** em temperatura ambiente empregando acetato de etila como solvente. Os produtos esperados foram formados em rendimentos que variaram de moderados a bons, em intervalos de tempo que variaram entre 3 a 40 minutos (Esquema 7) (SILVEIRA et al., 2012).

Esquema 7 - Síntese de 3-sulfenil-indóis empregando TCCA e MgO.



Outra metodologia refere-se a um método utilizando *t*-BuOK como base, em um meio reacional contendo indol **36** e o calcogênio de escolha **37**, utilizando DMF como solvente a temperatura ambiente e em condições livres de metais (YU et al., 2018). Cabe salientar ainda, que essa metodologia permitiu um amplo escopo reacional, a produção dos produtos desejados **38** em grande escala e a formação do produto com e sem o *N*-protegido. Ainda, todos os produtos foram alcançados em rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 8).

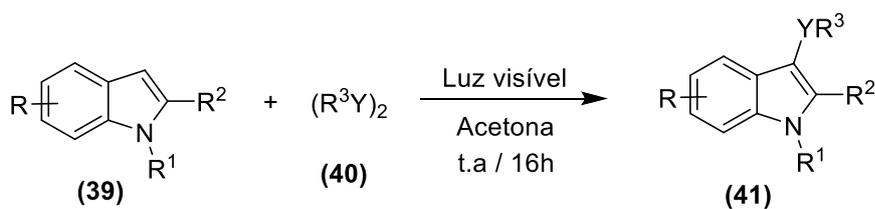
Esquema 8 - Síntese de 3-sulfenil-indóis empregando *t*-BuOK.

45-98%

Y = S, Se
 R = OMe, F, Br, Me, NH₂
 R¹ = H, Boc
 R² = arila e heteroaril

Outro importante método para a síntese de 3-sulfenil-indóis foi proposto por Kumar e Rathore onde a presença de metais de transição e catalisadores não foram necessários. O procedimento proporcionou também funcionalizações com telúrio e selênio, ambas com rendimentos que variaram de bons a excelentes. Para conduzir a reação foram utilizados indóis **39**, dissulfetos de diorganoíla **40** em acetona como solvente, sob irradiação de luz solar à temperatura ambiente e sob atmosfera aberta, obtendo assim, os produtos desejados **41** (Esquema 9) (RATHORE; KUMAR, 2019).

Esquema 9 - Síntese de 3-sulfenil-indóis sob irradiação de luz solar.



25-85%

Y = S, Se, Te
 R = Me, OMe, F, Cl, Br, I
 R¹ = Me
 R² = Me, Ph
 R³ = arila e alquila

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais e métodos

3.1.1 Solventes e reagentes

Os solventes utilizados nos procedimentos de extração, cromatografia em coluna (CC), cromatografia em camada delgada (CCD) foram adquiridas através de fontes comerciais de grau analítico P.A, como por exemplo, Sigma- Aldrich e Synth.

As placas de CCD, utilizadas para acompanhar as reações, foram adquiridas também de fontes comerciais, com as seguintes especificações: Merck TLC Sílica Gel 60 F254. Utilizou-se como método de revelação a câmara de luz ultravioleta e a cuba de iodo.

Os produtos foram purificados por CC, utilizando uma coluna de vidro, e como fase estacionária gel de sílica com as seguintes especificações: Sílica gel 60 para cromatografia em coluna 0,05 – 0,2 mm (70 – 270 mesh). Como fase móvel, empregou-se uma mistura de solventes (hexano e acetato de etila), em proporções adequadas.

Os dissulfetos foram preparados de acordo com procedimentos descritos na literatura. Os indóis e UHP foram obtidos através de fontes comerciais.

3.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C serão obtidos por espectrômetro Bruker Avance 200 ou Varian AS400, operando em 200 e 400 MHz, respectivamente para ^1H , e em 100 e 50 MHz para ^{13}C . Antes da análise as amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado, e como padrão interno utilizou-se tetrametilsilano. Os deslocamentos químicos (δ) alcançados são interpretados em partes por milhão (ppm) em relação ao padrão interno. Para isso, foram analisadas as multiplicidades (*s* = singlete, *d*= dublete, *dd* = dublete de dublete, *t* = triplete, *m* = multiplete), separadamente.

3.1.3 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P.F) foram determinados em equipamento da marca Marte, modelo PFIII, 127V, com termômetro até 300 °C.

3.1.4 Rota-evaporador

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas utilizou-se rota-evaporador da marca IKA Works / IKA Werke GmbH & Co. KG acoplado a bomba de vácuo.

3.2 Procedimentos experimentais

3.2.1 Procedimento geral para a síntese do 3-sulfenil-indóis

Em um tubo de vidro munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se 0,5 mmol de indol, 0,25 mmol de dicalcogeneto de dioganoíla, 0,5 mmol de UHP e 1 mL de acetonitrila. A mistura reacional foi deixada sob agitação por 5 horas em um agitador magnético à temperatura ambiente (Figura 9). O desenvolvimento da reação foi acompanhado através de CCD.

Figura 9 – Sistema reacional.



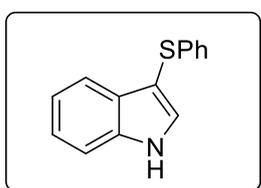
Após a mistura reacional resfriar a temperatura ambiente, adicionou-se 5 mL diclorometano. Essa mistura foi adicionada a um funil de separação onde foram realizadas três lavagens com 5 mL de água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e filtrada para um balão de fundo redondo. Posteriormente, a fase orgânica foi concentrada utilizando-se rota-evaporador e o produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna (CC), eluído com mistura hexano/acetato de etila (Figura 10).

Figura 10 – Cromatografia em coluna.



Os produtos foram analisados através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Os compostos sólidos tiveram ainda seus pontos de fusão aferidos.

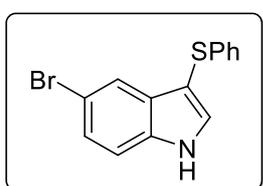
3.2.1.1 Preparação do 3-sulfenil-1H-indol 44a.



Em um tubo de ensaio de vidro munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se indol (0,5 mmol = 0,6 g), dissulfeto de difenila (0,25 mmol = 0,0545 g), UHP (0,5 mmol = 0,047 g), iodo molecular (0,05 mmol = 0,0126 g) e 1 mL de acetonitrila. Seguidamente, o tubo foi levado para um agitador magnético, onde ficou sob agitação durante um tempo de 5 horas em temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. Após concluída a reação, adicionou-se diclorometano e transferiu-se para um funil de separação, onde realizou-se três lavagens com água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e colocada

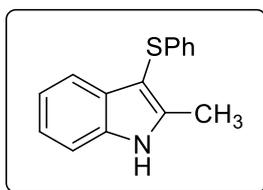
em um balão de fundo redondo para o solvente ser evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluído com uma mistura hexano/acetado de etila (95:5). Rendimento: 84% (0,0945 g), produto sólido amarelo. P.F: 155-160 °C. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ = 8,41 (sl, 1H); 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,48–7,40 (m, 2H); 7,27–7,15 (m, 2H); 7,15–7,05 (m, 5H). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ = 139,28; 136,56; 130,68; 129,17; 129,13; 125,95; 124,84; 123,09; 120,09; 119,71

3.2.1.2 Preparação do 5-bromo-3-(fenilsulfenil)-1H-indol 44b.



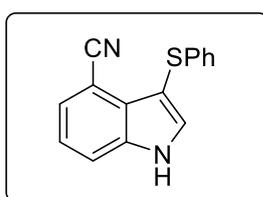
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, o 5-bromo-indol, em um tempo reacional de 24 horas. Rendimento: 22% (0,0326g), sólido branco. P.F: 120-125 °C.

3.2.1.3 Preparação do 2-metil-3-(fenilsulfenil)-1H-indol 44c.



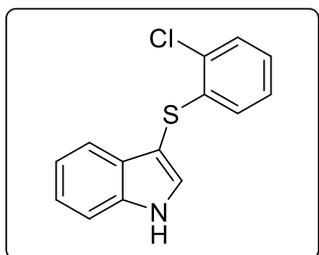
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1, empregando-se, porém, o 2-metil-indol, em um tempo reacional de 26 horas. Rendimento: 37% (0,0443g), sólido branco. P.F: 115-118 °C.

3.2.1.4 Preparação do 3-(fenilsulfenil)-1H-indol-4-carbonitrila 44d.



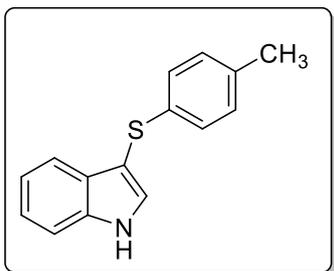
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1, empregando-se, porém, o 4-ciano-indol, em um tempo reacional de 6 horas. Rendimento: 43% (0,0538g), sólido branco. P.F: 120-125 °C.

3.2.1.6 Preparação do 3-((2-clorofenil)sulfenil)-1H-indol 46b.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1, empregando-se, porém, o 2-cloro-fenil-dissulfeto, em um tempo reacional de 24 horas. Rendimento: traços do produto.

3.2.1.7 Preparação do 3-(p-toluilsulfenil)-1H-indol 46c.



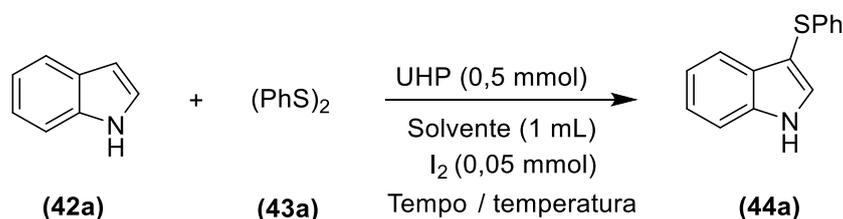
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1, empregando-se, porém, o dissulfeto de p-metila, em um tempo reacional de 4 horas. Rendimento: 41% (0,0491g). P.F: 115-120 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,15 (sl, 1H); 7,66 (d, *J* = 7,82 Hz, 1H); 7,28–7,31 (m, 2H); 7,23–7,21 (m, 1H); 7,14–7,15 (m, 1H); 6,97 (dd, *J*₁ = 21,49, *J*₂ = 8,21, 4H); 2,21 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 136,0; 136,4; 135,6; 130,9; 129,2; 129,2; 126,4; 12,08; 120,7; 119,5; 112,6; 105,0; 20,8.

4 APRESENTAÇÃO DA PESQUISA E ANÁLISE DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a execução desse trabalho. Inicialmente, serão apresentadas as reações desenvolvidas para a otimização das condições reacionais. Em seguida, serão apresentadas as reações referentes à variação estrutural dos substratos, ou seja, reações empregando diferentes grupos funcionais ligados ao núcleo indólico e aos dissulfetos de diorganoíla. Será exposto ainda, uma proposta de mecanismo reacional.

Com base nos objetivos apresentados, foi realizada a escolha dos compostos para iniciar a investigação da melhor condição reacional. Logo, selecionou-se 0,5 mmol de indol **42a**, 0,25 mmol de dissulfeto de difenila **43a**, 0,5 mmol de UHP, 0,05 mmol de iodo molecular na presença de 1 mL de acetonitrila como solvente. Desse modo, os primeiros estudos realizados foram em relação à variação do solvente, tempo e temperatura para a obtenção do produto desejado **44a** (Tabela 1).

Tabela 1 – Otimização da condição reacional.



Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Acetonitrila	t.a	5h	84%
2	DMF	t.a	5h	83%
3	Etilenoglicol	t.a	5h	Traços
4	Acetonitrila	60°C	5h	32%
5	Acetonitrila	t.a	3h	33%
6	Acetonitrila	t.a	4h	34%
7	Acetonitrila	t.a	7h	43%
8	Acetonitrila	t.a	24h	54%

Condições reacionais: **42a** (0,5 mmol), **43a** (0,25 mmol), UHP (0,5 mmol), aditivo I₂ (0,05mmol).

Inicialmente, foram testados três diferentes solventes que são mais comumente empregados em reações de síntese orgânica, tais como acetonitrila, DMF e

etilenoglicol (Entradas 1-3), obtendo-se o produto em rendimentos de 84%, 83% e traços da formação do produto, respectivamente. Sendo assim, a acetonitrila foi escolhida para ser utilizada como solvente neste protocolo.

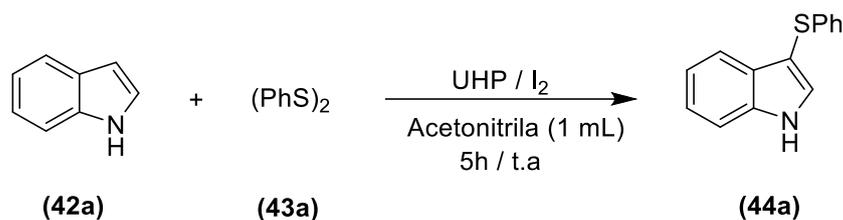
Após a escolha do solvente da reação, realizou-se a variação de outros dois parâmetros reacionais: temperatura e tempo. Como a reação em temperatura ambiente já fornece um excelente rendimento, foi realizado um teste empregando aquecimento a 60°C, com o objetivo de verificar se ocorreria um aumento no rendimento (Entrada 4), porém o rendimento do produto foi de 32%, logo, optou-se por realizar os próximos testes em temperatura ambiente.

Em relação aos testes variando o tempo, a reação foi realizada em diferentes tempos reacionais (Entradas 5-8), especificamente 3h, 4h, 7h e 24h, e em todos o rendimento do produto foi inferior ao rendimento alcançado em 5h de reação (84%).

Dando continuidade aos experimentos para otimização das condições reacionais, buscou-se verificar a influência das quantidades do UHP e de aditivo no desempenho da reação (Tabela 2). Com o tempo reacional de 5 horas, a temperatura ambiente, realizou-se os testes reduzindo a quantidade de UHP, com o objetivo de alcançar um rendimento superior a 84%, sendo que esse rendimento foi obtido com 0,5 mmol de UHP durante o processo de otimização das condições reacionais. Desse modo, realizou-se uma reação em que a quantidade de UHP foi reduzida para 0,25 mmol, proporcionando o produto desejado **44a** com um rendimento de 38% (Entrada 1). Em seguida, realizou-se mais um teste com uma quantidade de UHP suficiente para (0,75 eq.), ou seja, 0,375 mmol, e o rendimento encontrado foi de 42% (Entrada 2). A partir desses resultados, entende-se que a reação é dependente de 0,5 mmol de agente oxidante para ocorrer de forma satisfatória (Entrada 3).

Buscou-se, também, variar a quantidade de aditivo empregado no meio reacional, visando ainda alcançar um rendimento superior a 84%, sendo esse valor obtido com 0,05 mmol de aditivo empregado durante os testes de otimização. Sendo assim, optou-se por aumentar a quantidade de aditivo, logo, quando empregou-se 0,25 mmol e 0,75 mmol, o rendimento do produto **44a** foi inferior ao rendimento alcançado no primeiro teste (Entradas 4 e 5). Assim, padronizou-se o uso de 0,05 mmol de aditivo, pois esta condição proporcionou 84% de rendimento para o produto desejado **44a**.

Tabela 2 – Variação das quantidades de UHP e aditivo.



Entrada	UHP (mmol)	I ₂ (mmol)	Rendimento (%)
1	0,25 mmol	0,05 mmol	38%
2	0,375 mmol	0,05 mmol	42%
3	0,5 mmol	0,05 mmol	84%
4	0,5 mmol	0,25 mmol	38%
5	0,5 mmol	0,75 mmol	56%

Após uma série de experimentos de otimização, determinou-se, portanto, a melhor condição reacional utilizando 0,5 mmol de indol **42a**, 0,25 mmol de dissulfeto de difenila **43a**, 0,5 mmol de UHP como agente oxidante, 0,05 mmol de iodo molecular como aditivo, em um tempo reacional de 5 horas a temperatura ambiente, para obtenção do produto correspondente **44a**, em um rendimento de 84%.

A partir da aquisição desses dados, os experimentos posteriores foram referentes ao estudo do escopo reacional e da influência de cada grupo funcional no alcance do produto.

Dessa maneira, a metodologia foi efetuada para a síntese de uma série de 3-sulfenil-indóis. As primeiras variações foram realizadas no núcleo indólico, com substituintes em diferentes posições (Tabela 3). Salienta-se, que as reações foram acompanhadas por CCD, e o tempo reacional ajustado para cada composto de acordo com o consumo dos materiais de partida.

Tabela 3 – Escopo reacional com variação no núcleo indólico.

$$\text{R}_1\text{-Indole} + (\text{PhS})_2 \xrightarrow[\text{Acetonitrila (1 mL)}]{\text{UHP / I}_2} \text{R}_1\text{-Indole-3-SPh}$$

 tempo / t.a

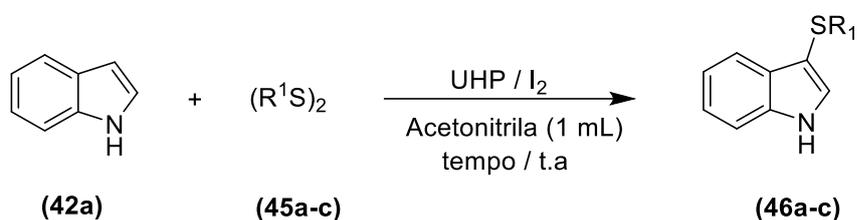
#	Indol	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
1	 (42a)	5	 (44a)	84%
2	 (42b)	24	 (44b)	22%
3	 (42c)	26	 (44c)	37%
4	 (42d)	6	 (44d)	43%

Foram realizadas 5 reações com variações estruturais no núcleo indólico (Tabela 3). O primeiro teste mostra a reação com os reagentes padrões, indol e dissulfeto de difenila em que o rendimento foi de 84% (Entrada 1). O indol substituído na posição 5 (Entrada 2) empregado na pesquisa foi o 5-bromo-indol (**42b**), em que se obteve 22% de rendimento. O segundo teste foi realizado com o indol substituído na posição 2 (Entrada 3), e o composto utilizado foi o 2-metil-indol (**42c**), o produto desejado foi formado com 37% de rendimento. Por último, realizou-se um teste com substituição na posição 4 (Entrada 4), e o composto utilizado para isso foi o 4-ciano-indol (**42d**), e o rendimento encontrado sob essa condição foi de 43%. A partir desses

resultados, pode-se dizer que o método desenvolvido se mostrou eficiente para uma série de substituições no núcleo indólico, tanto com grupos doadores bem como retiradores de elétrons.

Após finalizado os experimentos das variações do núcleo indólico, dois diferentes dissulfetos de diorganoíla foram submetidos as reações de sulfenilação com indol, a fim de explorar o escopo dos substratos dissulfetos (Tabela 4).

Tabela 4 – Escopo reacional com variação no dissulfeto de diorganoíla.



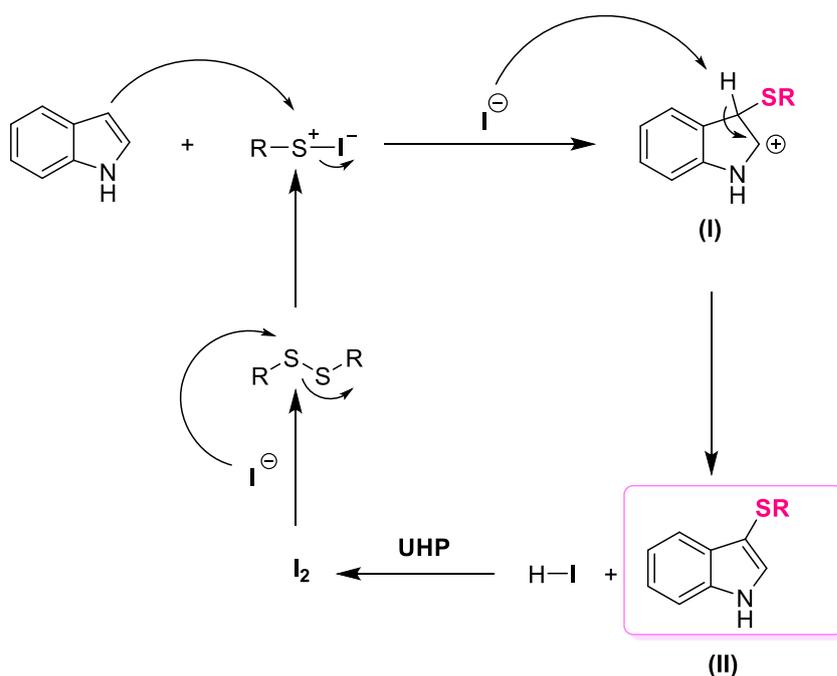
#	Dissulfeto	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
1		5		84%
2		24		Traços
3		4		41%

Assim como na variação do núcleo indólico, o primeiro teste mostra a reação

com os reagentes padrões, sendo esses, o indol e o dissulfeto de difenila, em que o rendimento do produto foi de 84% (Entrada 1). A partir deste, foram feitas as variações, a primeira foi realizada com o 2-cloro-fenil-dissulfeto (**45b**) (Entrada 2), sendo esse composto impedido estericamente, sob essa condição somente traços do produto foi obtido. A segunda reação foi realizada com o dissulfeto de *p*-metila (**45c**) (Entrada 3), e o produto (**46c**) foi obtido com 41% de rendimento. A partir desses resultados, conclui-se que o procedimento desenvolvido tem influência do efeito eletrônico, uma vez que somente o produto com grupo doador de elétrons foi formado.

Com base nos resultados obtidos e em trabalhos reportados (CHU; TROUT, 2003); foi proposto um possível mecanismo reacional para o método (Esquema 10). Inicialmente, pode ocorrer uma reação entre o iodo molecular presente no meio reacional e o dissulfeto, com a finalidade de formar o intermediário eletrofílico RSI. Posteriormente, o núcleo indólico irá atacar a molécula de enxofre com a carga positiva, liberando o átomo de iodo com a carga negativa, formando o intermediário I. A reação no núcleo indólico acontece majoritariamente na posição 3, promovendo a substituição eletrofílica e, conseqüentemente, levando a formação do produto desejado, o composto II e ácido iodídrico (HI). Logo, o UHP pode oxidar o iodo, para que o ácido iodídrico (HI) passe para sua forma oxidada I₂, assim, regenerando o halogênio do meio reacional.

Esquema 10 – Mecanismo reacional.



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo como base os objetivos apresentados no presente trabalho, como também, a análise dos resultados obtidos, pode-se realizar algumas considerações frente ao trabalho.

O trabalho desenvolvido foi capaz de sugerir um novo método para a síntese do 3-sulfenil-indóis. O procedimento realizado se dá a partir de uma reação direta entre o indol e dissulfetos de diorganoíla, empregando o UHP como agente oxidante e o iodo molecular como aditivo, em um meio reacional contendo acetonitrila como solvente, durante 5 horas em temperatura ambiente.

Nessa condição, foi possível obter uma série de 3-sulfenil-indóis, com substituintes em diferentes posições e em ambos materiais de partida, apresentando rendimentos que variaram de moderados à bons. Além disso, baseado nos resultados obtidos e em trabalhos similares descritos na literatura, foi possível propor um mecanismo reacional para a preparação do composto desejado.

REFERÊNCIAS

AZEREDO, J. B. et al. Polysorbate 80/UHP as a recyclable, bio-degradable and metal-free safer system for the fast oxidation of thiols. **Tetrahedron Letters**, v. 100, p. 153883, 2022.

AZEREDO, J. B. et al. A solvent- and metal-free synthesis of 3-chalcogenyl-indoles employing DMSO/I₂ as an eco-friendly catalytic oxidation system. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 9, p. 4125–4130, 2014.

COOPER, Mark S.; HEANEY, Harry; NEWBOLD, Amanda J.; SANDERSON, William R. Oxidation Reactions Using Urea-Hydrogen Peroxide; A Safe Alternative to Anhydrous Hydrogen Peroxide. **Synlett**, p.533-535, 1990.

GADANHA, A. N. et al. Stability of carbamide peroxide in gel formulation as prepared in Brazilian compounding pharmacies. **Brazilian Journal of Pharmacy**, v. 94, n. 2, p. 115–119, 2013.

GE, W.; WEI, Y. Iodine-catalyzed oxidative system for 3-sulfenylation of indoles with disulfides using DMSO as oxidant under ambient conditions in dimethyl carbonate. **Green Chemistry**, v. 14, n. 7, p. 2066–2070, 2012.

HARBEN, P. Sulphur. **Mining Magazine**, v. 155, n. 4, p. 374–375, 377, 379, 1986.

JEON, H. B.; KIM, K. T.; KIM, S. H. Selective oxidation of sulfides to sulfoxides with cyanuric chloride and urea-hydrogen peroxide adduct. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 29, p. 3905–3908, 2014.

LAGO, E. G. Scientia medica 2012. **Scientia Medica**, v. 22, n. 1, p. 2, 2012.

LENARDÃO, E. J. et al. “Green chemistry” - Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003.

MEESIN, J. et al. Synthesis of: N -alkyl-3-sulfonylindoles and N -alkyl-3-sulfanylindoles by cascade annulation of 2-alkynyl- N, N -dialkylanilines. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 17, p. 3662–3669, 2017.

MOKHLIS, G. R. et al. A clinical evaluation of carbamide peroxide and hydrogen peroxide whitening agents during daytime use. **Journal of the American Dental Association**, v. 131, n. 9, p. 1269–1277, 2000.

PENTEADO, F. et al. Photocatalytic Synthesis of 3-Sulfanyl- and 1,3-Bis(sulfanyl)indolizines Mediated by Visible Light. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 14, p. 2110–2115, 2020.

PUTRA, B. F. Analisis hubungan modal sosial terhadap keberdayaan petani karet. **Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Pertanian**, v. 03, n. 01, p. 1–11, 2016.

RATHORE, V.; KUMAR, S. Visible-light-induced metal and reagent-free oxidative coupling of: Sp² C-H bonds with organo-dichalcogenides: Synthesis of 3-organochalcogenyl indoles. **Green Chemistry**, v. 21, n. 10, p. 2670–2676, 2019.

RIBAUDO, Giovanni; et al. Mechanistic insight into the oxidation of organic phenylselenides by H₂O₂. *Chemistry—A European Journal*, v. 23, n. 10, p. 2405-2422, jan./2017.

ROSSI, L.; TIRAPEGUI, J. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 2, p. 227–233, 2004.

SILVEIRA, C. C. et al. Efficient synthesis of 3-selanyl- and 3-sulfanylindoles employing trichloroisocyanuric acid and dichalcogenides. **Tetrahedron**, v. 68, n. 51, p. 10464–10469, 2012.

SINGH, A. K. et al. Urea–hydrogen peroxide prompted the selective and controlled oxidation of thioglycosides into sulfoxides and sulfones. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 13, p. 1139–1144, 2017.

SUNDARAVELU, N.; SANGEETHA, S.; SEKAR, G. Metal-catalyzed C-S bond formation using sulfur surrogates. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 19, n. 7, p. 1459–1482, 2021.

TALIANSKY, S. Urea-hydrogen peroxide complex. **Synlett**, n. 12, p. 1962–1963, 2005.

THURAKKAL, L. et al. An in-silico study on selected organosulfur compounds as potential drugs for SARS-CoV-2 infection via binding multiple drug targets. **Chemical Physics Letters**, v. 763, 2021.

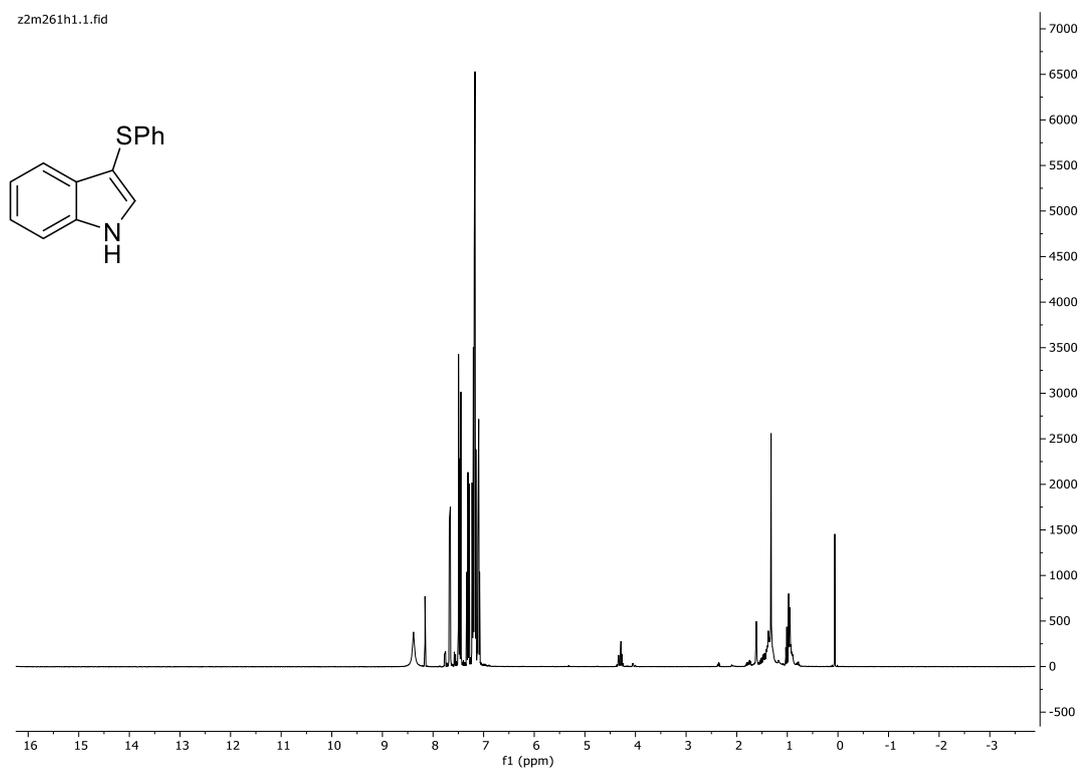
VARMA, Rajender S.; NAICKER, Kannan P. The Urea–Hydrogen Peroxide Complex: Solid-State Oxidative Protocols for Hydroxylated Aldehydes and Ketones (Dakin Reaction), Nitriles, Sulfides, and Nitrogen Heterocycles. **Organic Letters**, v. 1, p. 189-191, 1999.

YU, Y. et al. An efficient: T-BuOK promoted C3-chalcogenylation of indoles with dichalcogenides. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 27, p. 4958–4962, 2018.

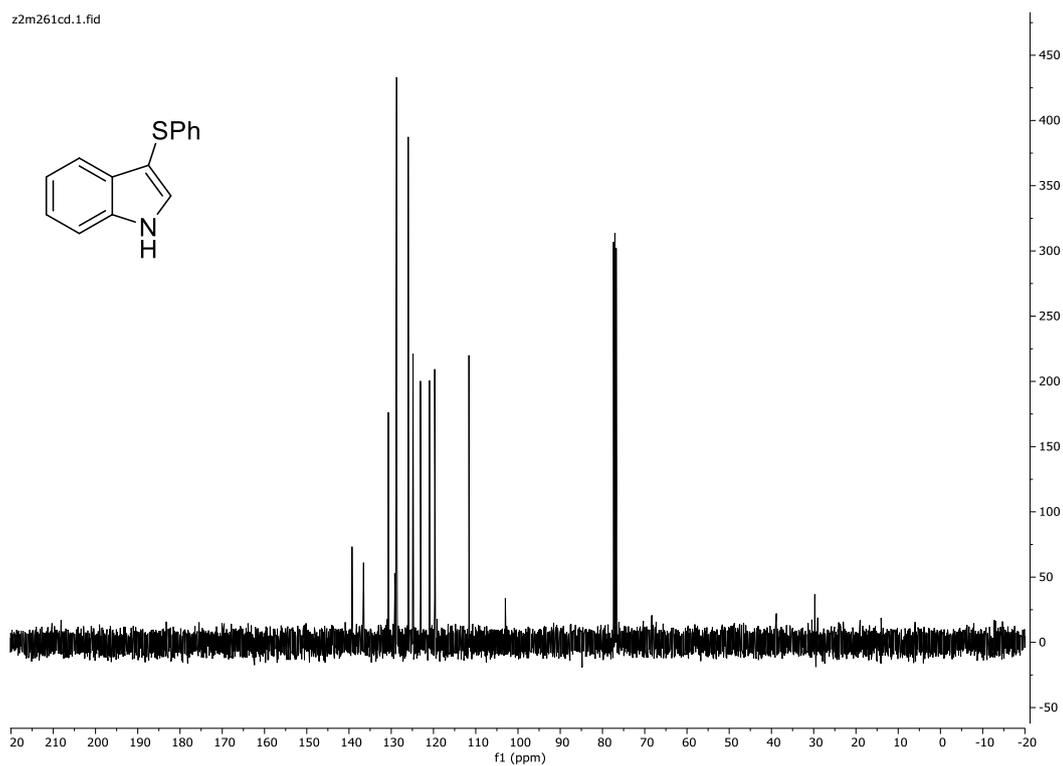
ZHANG, M. Z.; CHEN, Q.; YANG, G. F. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 421–441, 2015.

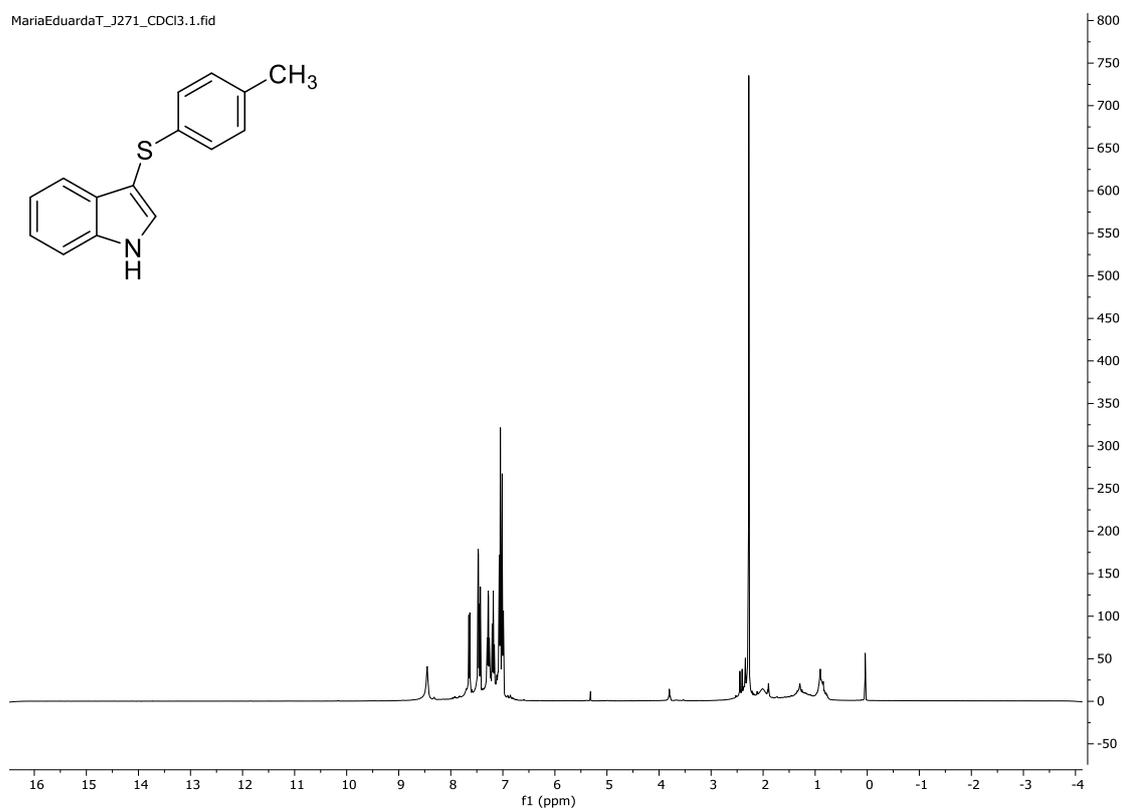
ANEXOS

Anexo 1 - Espectro de RMN ^1H do composto **44a** em CDCl_3 a 200MHz.



Anexo 2 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **44a** em CDCl_3 a 50 MHz.



Anexo 3 - Espectro de RMN ^1H do composto **46c** em CDCl_3 a 400 MHz.Anexo 4 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **46c** em CDCl_3 a 100 MHz.