



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Guilherme Ariel Machado Martins

**SÍNTESE DE NOVOS SELENOFENOS INDÓLICOS
VIA ADIÇÃO ELETROFÍLICA DE SeCl_2**

Santa Maria, 19 de Fevereiro de 2019.

**SÍNTESE DE NOVOS SELENOFENOS INDÓLICOS
VIA ADIÇÃO ELETROFÍLICA DE SeCl₂**

por

Guilherme Ariel Machado Martins

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

**Santa Maria, RS, Brasil
2019**

Machado Martins, Guilherme Ariel
SÍNTESE DE NOVOS SELENOFENOS INDÓLICOS VIA ADIÇÃO
ELETROFÍLICA DE SeCl₂ / Guilherme Ariel Machado Martins.
2019.
210 p.; 30 cm

Orientador: Claudio da Cruz Silveira
Coorientador: Gilson Rogério Zeni
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2019

1. Síntese Orgânica 2. Dicloreto de selênio 3.
Selenofeno 4. Indol 5. Migração de indol I. da Cruz
Silveira, Claudio II. Rogério Zeni, Gilson III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE NOVOS SELENOFENOS INDÓLICOS
VIA ADIÇÃO ELETROFÍLICA DE SeCl_2**

elaborada por

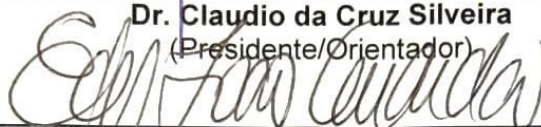
Guilherme Ariel Machado Martins

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química

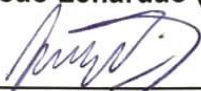
COMISSÃO EXAMINADORA:



Dr. Claudio da Cruz Silveira
(Presidente/Orientador)



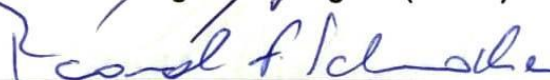
Dr. Eder João Lenardão (UFPel)



Dr. Gelson Perin (UFPel)



Dr. Oscar Endrigo D. Rodrigues (UFSM)



Dr. Ricardo Frederico Schumacher (UFSM)

Santa Maria, Fevereiro de 2019.

*O mundo não é um mar de rosas; é um lugar sujo e cruel,
que não quer saber o quanto você é durão. Vai botar você
de joelhos e você vai ficar assim para sempre se deixar.*

Você, eu, ninguém vai bater tão forte como a vida.

Mas não se trata de bater, trata-se de quanto

você aguenta apanhar e seguir em frente,

o quanto você é capaz de aguentar

e continuar em frente, forte.

É assim que se consegue vencer.

Rocky Balboa

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira pelos conhecimentos transmitidos, pela orientação durante o desenvolvimento deste trabalho, pela oportunidade concedida e pela contribuição para o meu crescimento científico.

Aos meus pais Ondina Martins e Gilmar Martins, pela motivação para seguir em frente.

A Geórgia Zimmer, pelo companheirismo, força, paciência e confiança.

Aos tantos colegas e ex-colegas de laboratório 2228 que se passaram ao longo destes 10 anos e 7 meses de pesquisa. A amizade continua a mesma!

Aos amigos de palco, que foram terapeutas fundamentais neste período.

Aos ex-PG's Samuel Mendes e Lucas Wolf, que foram a base do meu conhecimento durante a iniciação científica.

Aos professores Thomas Wirth e Nisar Ahmed e aos colegas da *Cardiff University*, que me acolheram e contribuíram muito em minha formação acadêmica durante o período do doutorado sanduíche.

Ao professor Teodoro Kaufman pelas valiosas contribuições.

Aos professores Oscar Rodrigues e Samuel Mendes, pelas contribuições no exame de qualificação.

Ao professor Davi Back e a Georgia Zimmer, pelas análises dos raios-X.

Ao professor Ademir Morel e a amiga Gabriele do Carmo, pelas análises de atividade biológica.

Ao Ademir e Valéria da coordenação do PPGQ, pelo excelente trabalho.

Às entidades financiadoras CNPq e CAPES, pelos auxílios concedidos.

A todos os outros amigos, que de certa forma, contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho.

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM

SÍNTESE DE NOVOS SELENOFENOS INDÓLICOS VIA ADIÇÃO ELETROFÍLICA DE SeCl₂

AUTOR: Guilherme Ariel Machado Martins
ORIENTADOR: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira
Santa Maria, 19 de Fevereiro de 2019.

Este trabalho descreve, inicialmente, um novo e eficiente protocolo para a síntese de derivados de 3-selenofen-3-il-1*H*-indóis via adição eletrofílica de SeCl₂ a propargil-indóis, convenientemente substituídos. A rota sintética implicou em uma migração inicial do grupamento indol, provocada pela adição eletrofílica de SeCl₂ à ligação tripla do propargil-indol, passando pelo intermediário de 1-seleno-1,3-dieno, seguido pela ciclização e formação do respectivo núcleo de selenofeno. A reação ocorre sob temperatura ambiente em ótimos rendimentos, mostrando excelente seletividade, amplo escopo de substrato e ampla tolerância aos grupos funcionais.

Em um segundo momento, desenvolveu-se uma fácil e conveniente rota para síntese de derivados de selenofen[2,3-*b*]indóis via adição eletrofílica de SeCl₂ à 3-(alquil-etinil)-1*H*-indóis, convenientemente substituídos. O escopo reacional foi sistematicamente avaliado, e os produtos contendo o anel selenofênico fundido ao anel indólico foram obtidos em rendimentos moderados a muito bons. O desempenho da transformação foi afetado pelas propriedades estéricas e eletrônicas do substituinte ligado ao átomo de nitrogênio da porção indólica do material de partida e, em menor grau, pela natureza e posição dos substituintes da porção arílica presente.

Além da síntese, também foi avaliada a atividade biológica antifúngica e antibacteriana dos produtos obtidos.

Palavras chave: Selenofeno • Adição Eletrofílica de SeCl₂ • Ciclização • Heterociclos Bioativos.

ABSTRACT

Doctorate Thesis

*Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria - UFSM*

SYNTHESIS OF NEW INDOLIC SELENOPHENES VIA ELECTROPHYLIC ADDITION OF SeCl₂

AUTHOR: Guilherme Ariel Machado Martins

ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira
Santa Maria, February 19th, 2019.

This work initially describes a novel and efficient protocol for the synthesis of 3-selenophen-3-yl-1*H*-indole derivatives via the electrophilic addition of SeCl₂ to the conveniently substituted propargyl-indoles. The synthetic route involved an initial migration of the indole group, caused by the electrophilic addition of SeCl₂ to the triple bond of propargyl indole, through the 1-seleno-1,3-diene intermediate, followed by cyclization and formation of the respective selenophene nucleus. The reaction occurs at room temperature in very good yields, showing excellent selectivity, broad substrate scope and wide tolerance to functional groups.

In a second part, an easy and convenient route was developed for the synthesis of selenofen[2,3-*b*]indole derivatives *via* the electrophilic addition of SeCl₂ to the appropriately substituted 3-(alkyl-ethynyl)-1*H*-indoles. The reaction scope was systematically evaluated, and the products containing the selenophenic ring fused to the indole were obtained in moderate to very good yields. The performance of the transformation was affected by steric and electronic properties of the substituent attached to the nitrogen atom of the indole moiety of the starting material and to a lesser extent by the nature and position of the substituents at the aryl moiety.

In addition to the synthesis, it was evaluated the antifungal and antibacterial activities of the obtained products.

Keywords: Selenophene • Electrophilic Addition of SeCl₂ • Cyclization • Bioactive Heterocycles.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	23
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	29
2.1 Compostos Heterocíclicos	29
2.2 A importância dos selenofenos	30
2.3 O uso de di-haletos de selênio como reagentes eletrofílicos.	32
2.4 Adições de calcogênio a carbonos insaturados.....	33
2.5 Síntese de heterociclos derivados de indóis.	40
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	49
3.1 Preparação dos materiais de partida	49
3.1.1 Síntese dos Propargil indóis (3a-i e 3k-q)	49
3.1.2 Síntese dos 1,3,3-trifenil-1-butino (6a-c).....	51
3.1.3 Síntese dos 3-(alquiletilnil)-1 <i>H</i> -indóis (13a - p)	52
3.2 Síntese de selenofenos polissubstituídos (7a-p)	53
3.2.1 Mecanismo proposto para a formação de 7a-o e 7p.	58
3.3 Síntese dos 2,3-diaril-benzo[<i>b</i>]selenofeno[3,2-<i>d</i>]selenofeno (10a-c)	60
3.3.1 Mecanismo proposto para 10a-c.....	61
3.3.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos selenofenos polissubstituídos	63
3.5 Síntese dos 3-cloro-2-fenil-8<i>H</i>-selenofeno[2,3-<i>b</i>]indol	70
3.5.1 Mecanismo proposto para a formação de 14a-n.	73
3.5.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos selenofen[2,3- <i>b</i>]indóis.	75
3.3.3 Resultados das avaliações de atividades farmacológicas dos compostos selecionados	80
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	85
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	89
5.1 Materiais e Métodos	89
5.2 Ponto de fusão	89
5.3 Cromatografia em camada delgada (CCD)	89
5.4 Cromatografia em coluna (CC)	89
5.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	90
5.6 Espectrometria de Massas (CG-EM)	90
5.7 Difração de Raio-X.	90
5.8 Análise Elementar.	90
5.9 Solventes e reagentes.	91
6. PROCEDIMENTOS GERAIS	91
6.1 Procedimento Geral para a Preparação dos Alcoóis Propargílicos(2a-h) ^a	91
6.2 Procedimento Geral para a Preparação dos Propargil-indóis (3a-q)	93
6.3 Procedimento Geral para a Preparação dos Selenofenos substituídos com Indol (7a-p).	99

6.4 Procedimento Geral para Preparação dos 1,3,3-trifenil-1-propino (5a-c) ^{61e,f}	105
6.5 Procedimento Geral para a Síntese dos 1,3,3-trifenil-1-butino (6a-c). ^{61a, 62c}	107
6.6 Procedimento Geral para a Preparação dos Benzo[<i>b</i>]selenofeno[3,2- <i>d</i>]selenofenos (10a-c).	108
6.7 Procedimento Geral para a Preparação dos fenilbenzo[<i>b</i>]selenofeno[3,2- <i>d</i>]selenofenos (9a-c).	110
6.8 Procedimento Geral para a Preparação dos 3-iodo-indóis (11a-f).	111
6.9 Procedimento Geral para a Preparação dos 3-(alquil-etinil)-1H-indóis (13a-p).	113
6.10 Procedimento Geral para a Preparação dos 3-cloro-2-fenil-8 <i>H</i> -selenofeno[2,3- <i>b</i>]indol (14a-n).	119
6.11 Procedimento Geral para os Testes Biológicos.	125
7. REFERÊNCIAS	207

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura orbitalar dos heterocíclos aromáticos de 5 membros.	29
Figura 2. Exemplos de anéis calcogenofênicos.	30
Figura 3. Exemplos de selenofenos de interesse.	31
Figura 4. Exemplos de tieno[2,3- <i>b</i>]indóis bioativos.	41
Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto 7a em CDCl_3 .	64
Figura 6. Espectroscopia de RMN-2D de $^1\text{H}, ^1\text{H}$ Noesy do composto 7a , em CDCl_3 .	65
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a , em CDCl_3 .	66
Figura 8. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 do composto 7a , em CDCl_3 .	67
Figura 9. Espectroscopia de HMQC ^1J do composto 7a , em CDCl_3 .	68
Figura 10. Espectro de massas do composto 7a .	69
Figura 11. Representações ORTEP das estruturas cristalinas dos compostos 10b e 9a .	70
Figura 12. Espectro de RMN ^1H do composto 14a em CDCl_3 .	76
Figura 13. Expansão do espectro de DEPT 135 e RMN ^{13}C do composto 14a , em CDCl_3 .	77
Figura 14. HMQC ^1J do composto 14a .	78
Figura 15. Espectro de massas do composto 14a .	78
Figura 16. Representação de ORTEP da estrutura cristalina do composto 14a .	79

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CIM	Concentração inibitória molar
CLM	Concentração letal molar
DFT	<i>Density functional theory</i> (Teoria dos funcionais da densidade)
DCM	Diclorometano
DPPF	2,2-difenil-1-picrilidrazilo
DMF	Dimetilformamida
d	Dupleto
dd	Duplo duplete
ddd	Triplo duplete
DEPT 135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> (Intensificação da distorção por transferência de polarização)
EM	Espectrometria de massas
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Hz	Hertz
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i> (Correlação heteronuclear de quantum múltiplo)
HSQC	<i>Heteronuclear Simple Quantum Correlation</i> (Correlação heteronuclear de quantum único)
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Massa carga
NIS	N-Iodossuccinimida
Noesy	<i>Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i> (Espectroscopia bidimensional do efeito nuclear de Overhauser)
OLED	<i>Organic light-emitting diode</i> (Diodo orgânico que emite luz)
OFET	<i>Organic field effect transistor</i> (Transistores orgânicos de efeito de campo)
PF	Ponto de fusão
R_f	Fator de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente (~25°C)
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TEA	Trietilamina
°C	Graus Celcius
δ	Deslocamento químico

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A História da Química no Brasil teve início no período de D. João VI. Não sofreu grandes progressos ao longo do século 19, sendo vista como uma ciência auxiliar de outros cursos, como a engenharia, a medicina e a farmácia. Os primeiros cursos para formação de químicos surgiram nas décadas iniciais do século 20, em escolas e universidades emergentes, com a função principal de atender às necessidades industriais.^{1a} A partir da década de 1930, o curso de química se instalou na nova Universidade de São Paulo, conduzido por químicos vindos da Alemanha, sendo o estudo dos compostos orgânicos de selênio e telúrio o primeiro tema de pesquisa na área da química em nosso país. Essa área começou a atrair a atenção da comunidade científica quando bioquímicos demonstraram que o elemento selênio era essencial para a saúde de animais e humanos.^{1b-c}

O elemento químico Selênio foi descoberto em 1817 pelo sueco Jöns Jacob Berzelius. Pertence ao grupo 16 da tabela periódica (calcogênios), apresentando-se em diversos estados de oxidação, tais como Seleneto (Se^{2-}), Selênio elementar (Se^0), Selenito (Se^{4+}) e Selenato (Se^{6+}). Na natureza, o Selênio existe na forma orgânica como a selenocisteína, selenocistina e a selenometionina, fazendo parte dos elementos essenciais da alimentação humana, desempenhando funções importantes para a prevenção do câncer, envelhecimento, entre outros.² Adicionalmente, a incorporação do átomo de selênio em compostos orgânicos despertam interesse na área da síntese, devido a sua utilidade em um grande número de reações, como por exemplo, a formação de novas ligações C-C, bem como suas propriedades físicas, farmacológicas e toxicológicas.³

Os compostos heterocíclicos, devido a sua ampla variedade estrutural, apresentam grandes aplicações na química moderna, como por exemplo, no uso terapêutico, farmacêutico e agroquímico, estando presente também na química de materiais.

Até o momento, o uso da ligação direta do núcleo indólico para a síntese de selenofenos não foi descrita, com exceção de apenas um relato isolado, no qual se

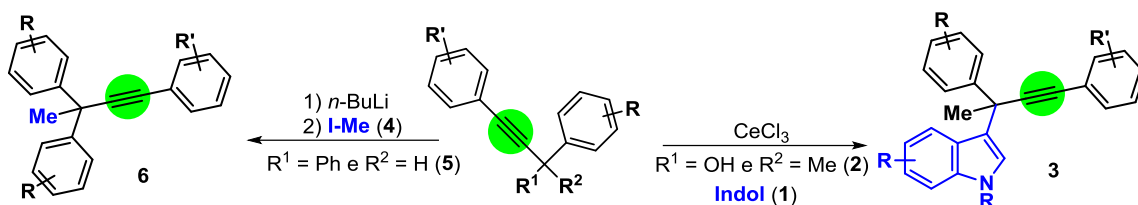
¹ (a) Filgueiras, C. A. L. *Quim. Nova*, **1999**, 22, 147. (b) Braga, A. L.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2020. (c) Stapleton S. R.; *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, 57, 1823.

² (a) May, S. W.; Pollock, S. H.; *Drugs*, **1998**, 56, 959. (b) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Zehtab, O.; Guidó, R.; Gladyshev, V. N.; *Science*. **2003**, 300, 1439.

³ Silveira C.C.; Mendes, S. R.; Wolf, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2138.

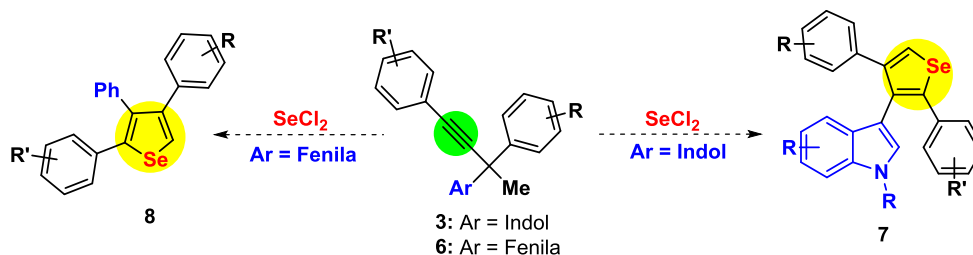
propõe a síntese de indóis 2-substituídos portadores de uma porção selenofenica em sua estrutura.⁴ Neste contexto, tendo em vista o potencial dos derivados heterocíclicos de selênio, bem como o nosso interesse em desenvolver novas metodologias para a preparação de compostos organocalcogênicos,⁵ decidimos desenvolver uma nova rota para a síntese de derivados de selenofenos.

Inicialmente, planejou-se a síntese dos materiais de partida. Para os derivados de propargilindóis **3**, objetiva-se seguir a metodologia já desenvolvida pelo nosso grupo,⁶ que consiste na reação entre os álcoois propargílicos **2** e indóis **1**, catalisadas por sais de cério, proporcionando a formação dos produtos **3**. Já para a síntese dos 1,3,3-triaril-1-butino **6**, planeja-se seguir a metodologia desenvolvida por Dem'yanov e col.⁷



Esquema 1. Síntese dos materiais de partida **3** e **6**.

A partir dos respectivos produtos materiais de partida **3** e **6**, propõe-se desenvolver uma série de derivados de selenofenos utilizando dicloreto de selênio como espécie eletrofílica, conforme o **Esquema 2**.



Esquema 2. Síntese dos produtos **7** e **8**.

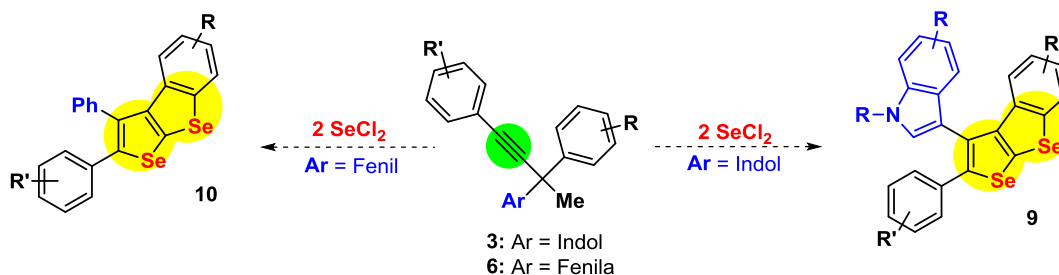
⁴ Reddy, V. P.; Qiu, R.; Iwasaki, T.; Kambe, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1290.

⁵ (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014. (b) Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125. (c) Silveira, C. C.; Martins, G. M.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5492. (d) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; von Mühlen, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10464. (e) Silveira, C. C.; Rinaldi, F.; Guadagnin, R. C.; Braga, A. L. *Synthesis* **2009**, 469. (f) Silveira, C. C.; Santos, P. C. S.; Braga, A. L.; Mendes, S. R. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3787. (g) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Rosa, D.; Zeni, G. R. *Synthesis* **2009**, 4015. (h) Petraghani, N.; Mendes, S. R.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2371.

⁶ (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *34*, 4560. (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *13*, 1567.

⁷ Dem'yanov, P. I. *Doklady Akademii Nauk SSSR.* **1983**, *6*, 1403.

Considerando os diversos núcleos reativos presentes nos selenofenos **7** e **8**, objetiva-se realizar a síntese de derivados de 3-(2-fenilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofen-3-il)-1*H*-indóis **9**, bem como a síntese dos 2,3-diarilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofenos **10**, com a adição de 2 equivalentes do dicloreto de selênio (**Esquema 3**).

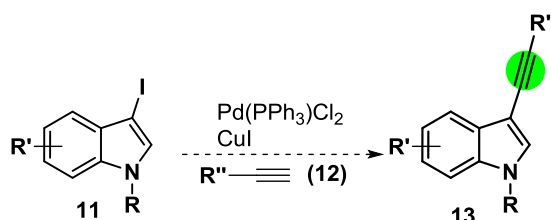


Esquema 3. Síntese dos produtos **9** e **10**.

Este procedimento promete empregar materiais de partida de baixo custo e de fácil acesso, o que pode levar à síntese de selenofenos inéditos e de interesse biológico.

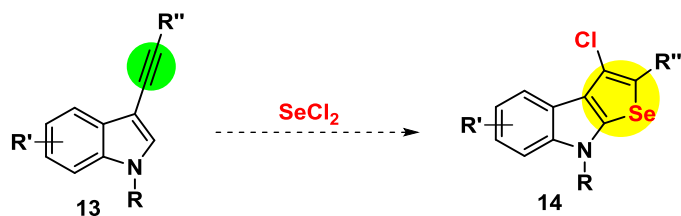
Em um segundo momento, considerando que os derivados de heterociclos fundidos são de grande importância devido à vasta aplicação em química orgânica e, principalmente, pelas suas propriedades biológicas e fotofísicas, decidiu-se estudar a reatividade dos 3-(alquil-etinil)-1*H*-indóis **13** (**Esquema 4**), com o objetivo de obter os derivados de selenofenos fundidos no núcleo indólico **14** (**Esquema 5**), o qual apresenta estrutura semelhante ao potente antifúngico e antiinflamatório natural, Tienodolin.

Para a síntese dos materiais de partida **13**, planeja-se realizar uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre os haletos de arila **11** com os respectivos acetilenos terminais **12**, catalisado por sais de paládio e cobre (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntese dos materiais de partida **13**.

Com este material de partida em mãos, objetiva-se realizar a síntese dos 3-cloro-2-fenil-8*H*-selenofeno[2,3-*b*]indol **14** mediada por dicloreto de selênio (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese dos produtos **14**.

Por fim, além da síntese, planeja-se também encaminhar os compostos obtidos para a avaliação das atividades antifúngica e antibacteriana.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Compostos Heterocíclicos

Heterociclos orgânicos são compostos cíclicos contendo no anel um ou mais átomos diferentes do carbono. Os heteroátomos mais comuns são o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre. Os heterociclos aromáticos mais simples são o pirrol, o furano e o tiofeno de anéis pentagonais, e a estabilidade destes compostos é explicada da mesma forma que no anel benzênico, através das suas estruturas de ressonância, os quais seguem a regra de Hückel, onde possuem $(4n+2)$ elétrons π deslocalizados ao longo do anel heterocíclico. Os compostos heterocíclicos de 5 membros parecem ter somente 4 elétrons π , porém o caráter aromático deriva da participação do par de elétrons do heteroátomo, sendo assim o sexteto aromático fica completo, como podemos ver na figura (Figura 1).



Fonte: Autor

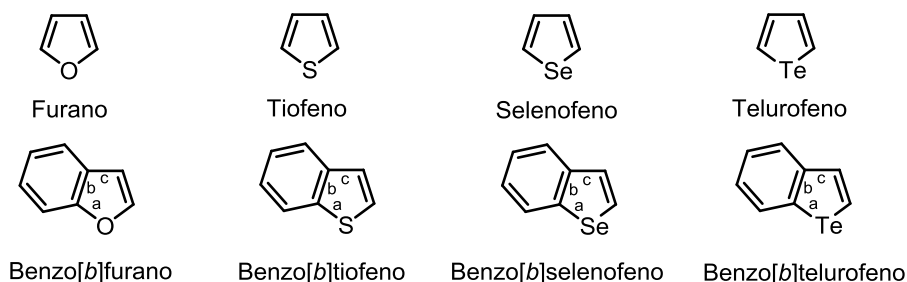
Figura 1. Estrutura orbitalar dos heterociclos aromáticos de 5 membros.

Os compostos heterocíclicos apresentam nomenclatura bastante complexa, isto devido às diversidades relacionadas às suas estruturas. A nomenclatura recomendada por Hantzsch-Widman estabelece hierarquias de prioridades, como por exemplo, tipo de heteroátomos, tamanho do anel, tipos de moléculas, tais como monocíclica com um único tipo de heteroátomo, monocíclicas com dois tipos de heteroátomos, bicíclicas com dois anéis, moléculas policíclicas, entre outras peculiaridades estruturais.⁸

Os heterociclos aromáticos de cinco membros contendo átomos de calcogênio pertencem à classe de substâncias denominadas genericamente de calcogenofenos, nos quais fazem parte desta classe o furano, o tiofeno, o selenofeno e o telurofeno, bem como os seus benzo derivados (Figura 2).⁹

⁸Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *in* Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd Ed.; Pergamon: Oxford, 2000.

⁹Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, Second Edition; Wiley-VCH 2003.



Fonte: Autor

Figura 2. Exemplos de anéis calcogenofênicos.

2.2 A importância dos selenofenos

O núcleo de selenofeno é encontrado em uma gama de compostos, muitos dos quais são de interesse farmacológico. Estes apresentam propriedades antioxidante,¹⁰ anti-inflamatória,¹¹ antitumoral e citostática,¹² bem como antibacteriana,¹³ anti-hipertensiva,¹⁴ inibidor enzimática,¹⁵ fotobiológica¹⁶ e anticonvulsivante,¹⁷ entre outras. É comum a incorporação do núcleo de selenofeno em derivados de produtos naturais, sendo também preparado como fármacos análogos.¹⁸ Além disso, os selenofenos são comumente utilizados como blocos de construção na química de materiais, apresentando possíveis aplicações tecnológicas em diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs),¹⁹ transistores orgânicos de efeito

¹⁰ (a) Meotti, F. C.; Silva, D. O.; Santos, A. R. S. Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2003**, *37*, 37. (b) Tanini, D.; Panzella, L.; Amorati, R.; Capperucci, A.; Pizzo, E.; Napolitano, A.; Menichetti, S.; d'Ischia, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5757.

¹¹ (a) Zeni, Z.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419.

¹² (a) Chen, C.-T.; Hsu, M.-H.; Cheng, Y.-Y.; Liu, C.-Y.; Chou, L.-C.; Huang, L.-J.; Wu, T.-S.; Yang, X.; Lee, K.-H.; Kuo, S.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6046. (b) Naus, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Dzubak, P.; Hajdich, M.; Ameral, R.; Birkus, G.; Wang, T.; Ray, A. S.; Mackman, R.; Cihlar, T.; Hocek, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 460.

¹³ Wiles, J. A.; Phadke, A. S.; Bradbury, B. J.; Pucci, M. J.; Thanassi, J. A.; Deshpande, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3418.

¹⁴ May, S. W.; Wang, L.; Gill-Woznichak, M. M.; Browner, R. F.; Ogonowski, A. A.; Smith, J. B.; Pollock, S. H. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1997**, *283*, 470.

¹⁵ Hong, P.-C.; Chen, L.-J.; Lai, T.-Y.; Yang, H.-Y.; Chiang, S.-J.; Lu, Y.-Y.; Tsai, P.-K.; Hsu, H.-Y.; Wei, W.-Y.; Liao, C.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5065.

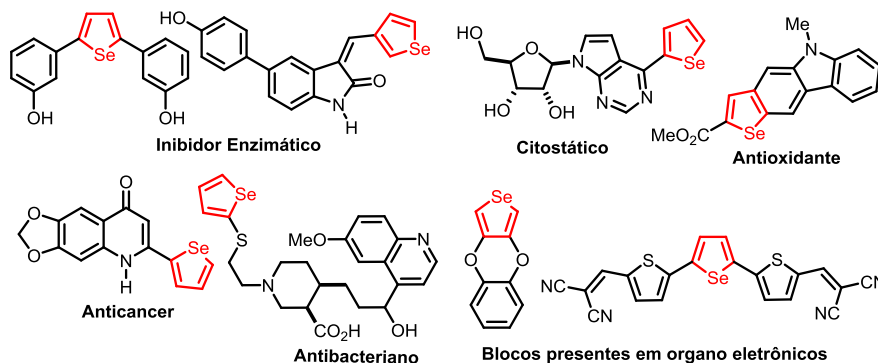
¹⁶ Ismail, M. A.; Boykin, D. W.; Stephens, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 795.

¹⁷ Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281.

¹⁸ (a) Heller, L.; Sommerwerk, S.; Tzschöckell, F.; Wiemann, J.; Schwarz, S.; Siewert, B.; Al-Harrasi, A.; Csuk, R. *Arch. Pharm.* **2015**, *348*, 889. (b) Vasiljeva, J.; Domracheva, I.; Arsenyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 196. (d) Arsenyan, P.; Paegle, E.; Domracheva, I.; Gulbe, A.; Kanepe-Lapsa, I.; Shestakova, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 471.

¹⁹ Yamaguchi, S.; Xu, C. H. Okamoto, T. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 721.

de campo (OFETs),²⁰ células solares orgânicas,²¹ e outros componentes eletrônicos.²² A Figura 3 mostra algumas estruturas de selenofenos bioativos e selenofenos com aplicações tecnológicas.



Fonte: Autor

Figura 3. Exemplos de selenofenos de interesse.

As diferentes abordagens sintéticas para a construção de selenofenos polissubstituídos e seus congêneros condensados foram revisadas repetidamente nos últimos anos.²³ Uma análise revelou que os adequados materiais de partida incluem os derivados de alcenos e alcinos, sendo também utilizados compostos de β -diceto iminas e amidas. Por outro lado, as fontes do átomo de selênio incluem principalmente compostos químicos inorgânicos, como o próprio Se(0), Na₂Se, NaHSe, SeO₂, SeOCl₂, P₂Se₅, KSeCN, SeCl₄, SeBr₄ e di-haletos de selênio, entre outros. Observou-se também o uso de derivados de alquil e arilselênio (ArSeCl/Br, PhSeSePh), bem como selenoésteres e outros derivados.

²⁰ Yamamoto, T.; Takimiya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2224.

²¹ Heeney, M.; Zhang, W.; Crouch, D. J.; Chabinyk, M. L.; Gordeyev, S.; Hamilton, R.; Higgins, S. J.; McCulloch, I.; Skabara, P. J.; Sparrowe, D.; Tierney, S. *Chem. Commun.* **2007**, 5061.

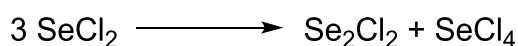
²² Hollinger, J.; Gao, D.; Seferos, D. S. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 440.

²³ (a) Sommen, G. L. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 375. (b) Pelkey, E. T. *Selenophenes*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Eds.: Katritzky, A.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.; Elsevier, New York, USA, 2008, Chapter 3.13, pp. 975–1006. (c) Schatz, J. *Selenophenes*. In: *Science of Synthesis*, Thieme, Stuttgart, Germany, 2002, Vol. 9, pp. 423. (d) Renson, M. In: *The Chemistry Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Eds.: Patai, S.; Rappoport, Z.; Wiley, New York, USA, 1986, Chapter 16. (e) Vasiljeva, E.; Arsenyan, P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2012**, *48*, 981. (f) Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *9*, 1301. (g) Schatz, J.; Sessler, M. *Selenophenes*. In: *Science of Synthesis*, Thieme, Stuttgart, Germany, 2010, Vol. 9, pp. 81-97. (h) Diakov, M. Y.; Prodanov, M. F.; Vashchenko, V. V. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 683.

2.3 O uso de di-haletos de selênio como reagentes eletrofílicos.

Sabe-se que os di-haletos de selênio são instáveis, sendo facilmente convertidos em outras espécies oxidadas de selênio, e por esta razão sua preparação é considerada difícil.²⁴ No entanto, uma moderna alternativa foi proposta por Maaninen e col. no ano de 1999,²⁵ onde os autores obtiveram SeCl₂ mediante o tratamento de Se(0) com SO₂Cl₂ equimolar, utilizando THF, dioxano ou MeCN como solvente, a temperatura ambiente. Os autores provaram ainda que a solução de SeCl₂ é estável em THF pelo período de 24 horas a 25 °C, e forma o aduto cristalino SeCl₂(tht)₂ com tht (tetraidrotiofeno), que pode ser armazenado no estado sólido a -20 °C durante várias semanas, sem decomposição.

A reação de Se(0) com uma quantidade equimolar de SO₂Cl₂ produziu uma solução de cor castanha, que após análises por espectroscopia de RMN de ⁷⁷Se e Raman, foi comprovada a formação de SeCl₂. Em análise por RMN de ⁷⁷Se, os autores relataram que em solução com THF a 25 °C foi observado um singlete com deslocamento de δ1828, referente ao SeCl₂. No entanto, o deslocamento de δ1325, referente ao sinal do Se₂Cl₂, só foi observado a partir de 24 horas, a temperatura ambiente. Após o período de uma semana, a solução se decompôs em Se₂Cl₂ (60%) e SeCl₄ (40%) (**Equação 1**). Por outro lado, a formação de Se₂Cl₂ foi observada após 6 horas em soluções de dioxano (96% SeCl₂ e 4% Se₂Cl₂) e MeCN (91% SeCl₂ e 9% Se₂Cl₂).



Equação 1

Os haletos de selênio vem sendo empregados em reações envolvendo substituição aromática,²⁶ bem como em reações de adição a alcenos e alcinos, que serão discutidas a seguir.

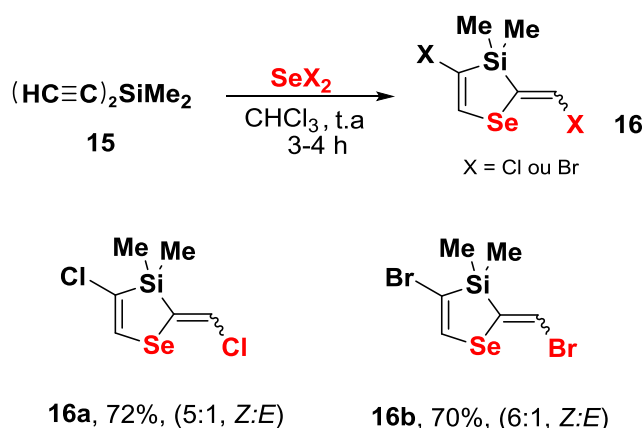
²⁴ (a) Milne, J. *Polyhedron* **1985**, *4*, 65. (b) Cordes, A. W.; Glarum, S. H.; Haddon, R. C.; Hallford, R.; Hicks, R. G.; Kennepohl, D. K.; Oakley, R. T.; Palstra, T. T. M.; Scott, S. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1265.

²⁵ Maaninen, A.; Chivers, T.; Parvez, M.; Pietikäinen, J.; Laitinen, R. S. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4093.

²⁶ (a) Potapov, V. A.; Khuriganova, O. I.; Amosova, S. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1569. (b) Zade, S. S.; Panda, S.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 665.

2.4 Adições de calcogênio a carbonos insaturados.

As reações de adição de calcogênio a alcenos e alcinos desempenham um importante papel na síntese de novos heterociclos, que frequentemente apresentam aplicações biológicas. A primeira reação de adição de organosselênio a triplas ligações usando SeCl_2 e SeBr_2 foi proposta por Potapov e col. no ano de 2003.²⁷ Os autores propuseram a adição de di-haletos de selênio ao dimetildietinilsilano **15**, que forneceu os heterociclos de cinco membros **16** (Esquema 6).



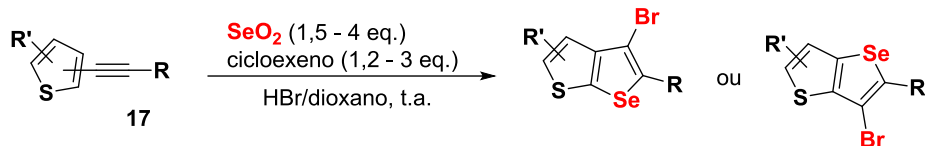
Esquema 6

Os autores demonstraram que o dicloreto de selênio, preparado *in situ* a partir de $\text{Se}(0)$ e SO_2Cl_2 e o dibrometo de selênio, preparado a partir de $\text{Se}(0)$ e Br_2 , podem ser utilizados para a síntese de novas classes de compostos heterocíclicos, abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento da química de heterociclos contendo selênio.

Adicionalmente, Paegle e col.²⁸ no ano de 2015 propuseram os primeiros exemplos de adição regioseletiva de SeBr_4 em diaril(heteroaril)-alquinos **17**, utilizando cicloexeno como aditivo (Esquema 7).

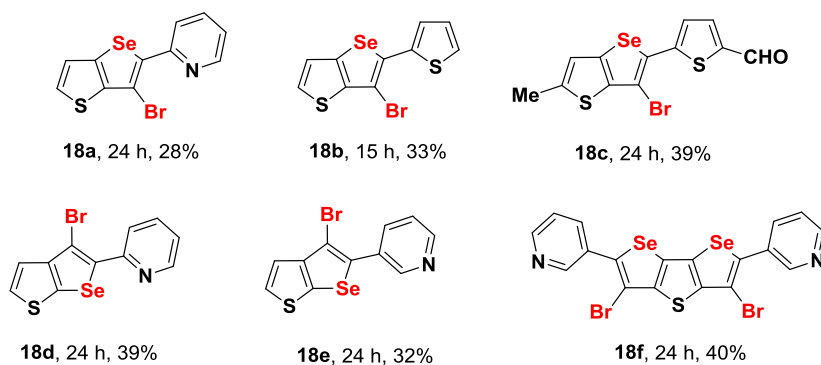
²⁷ (a) Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Belozerova, O. V.; Albanov, A. I.; Yarosh, O. G.; Voronkov, M. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 549. (b) Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 1373.

²⁸ Paegle, E.; Belyakov, S.; Petrova, M.; Liepinsh, E.; Arsenyan, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4389.



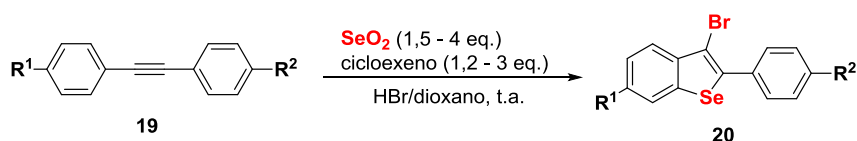
R = Tiofeno, Piridina, Ph

18, 6 exemplos, 28 - 40% rend.



Esquema 7

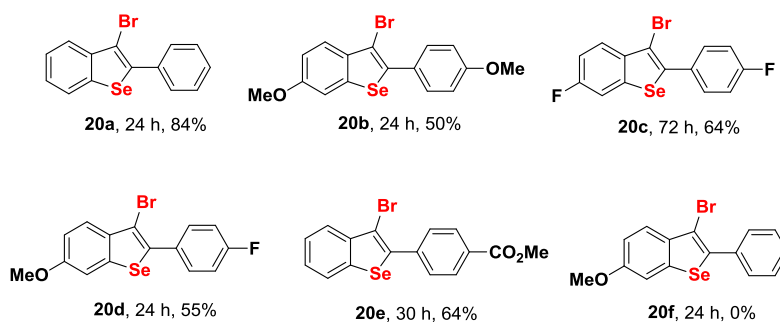
Os autores realizaram também a síntese de benzo[*b*]selenofenos **20** a partir dos respectivos 1,2-difeniletinos **19** (**Esquema 8**).



R¹ = H, OMe, F

R² = H, OMe, F, CHO, CO₂Me

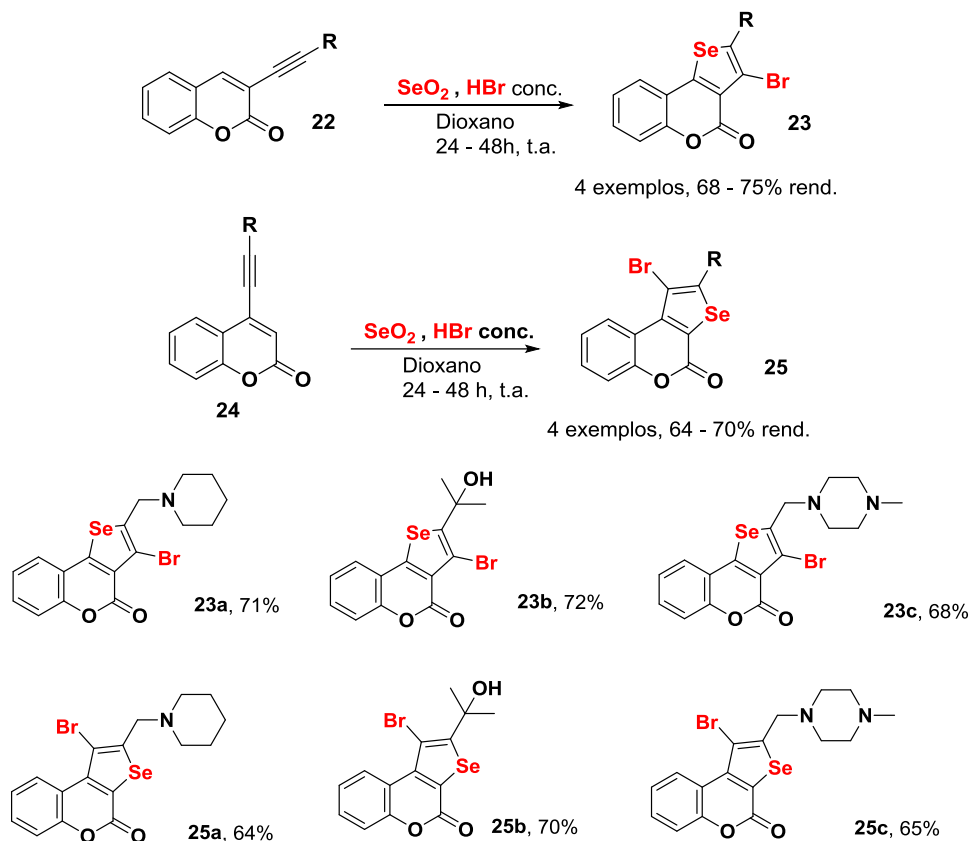
10 exemplos, 0 - 84% rend.



Esquema 8

Segundo os autores, na ausência do cicloexeno, o bromo liberado pelo Se(IV) após a adição à tripla ligação, favorece a formação de subprodutos, isto devido à adição de bromo ao material de partida **19** e nos produtos **20**. No entanto, com o uso de cicloexeno, haveria a bromação preferencial na dupla ligação do aditivo. Os autores isolaram o 1,2-dibromocicloexano.

Arsenyan e col.²⁹ realizaram a síntese de selenofenos[3,2-c] (**23**) e [2,3-c]cumarinas (**25**) substituídas, a partir da reação das etinilcumarinas correspondentes com brometo de selênio (IV). Os produtos exibiram propriedades antioxidantes e pró-oxidantes (**Esquema 9**).



Esquema 9

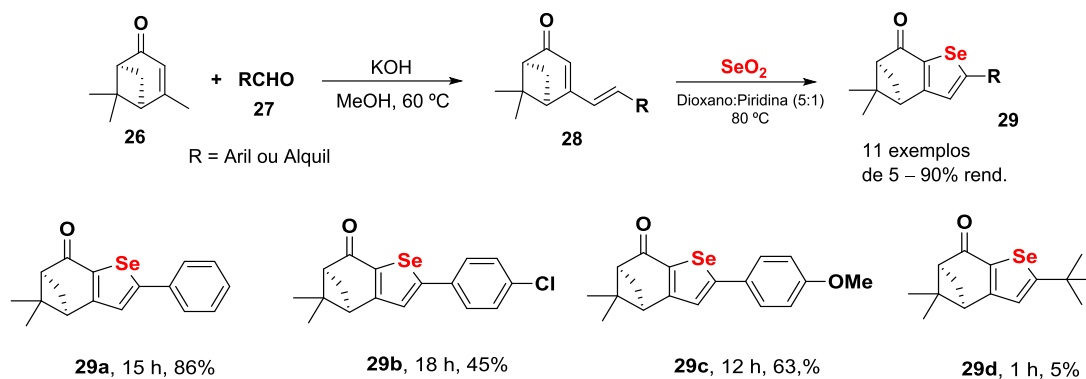
Em 2017,³⁰ o mesmo autor relatou o estudo biológico destas selenocumarinas. Os resultados indicaram que estes compostos promovem a apoptose - morte celular geneticamente programada - de células cancerígenas, apresentando também baixa toxicidade basal.

Adicionalmente, Nguyen e col.³¹ propuseram a primeira síntese de selenofenos a partir de 1,3-dienos **28** e SeO₂ como fonte de selênio eletrofílico (**Esquema 10**).

²⁹ Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Shestakova, I.; Domracheva, I.; Jaschenko, E.; Romanchikova, N.; Leonchiks, A.; Rudevica, Z.; Belyakov, S. *C. R. Chim.* **2015**, *18*, 399.

³⁰ Domracheva, I.; Lapsa-Kanepe, I.; Jackevica, L.; Vasiljeva, J.; Arsenyan, P. *Life Sci.* **2017**, *186*, 92.

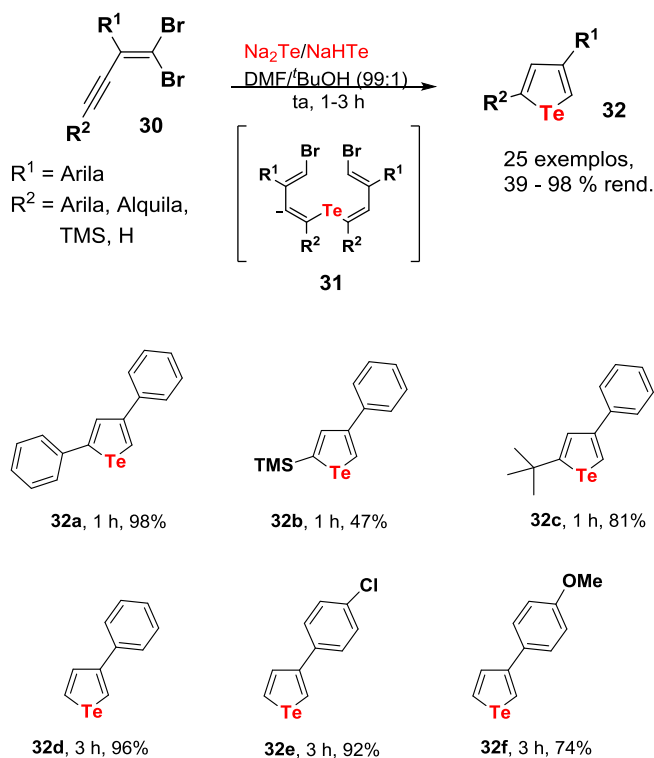
³¹ Nguyen, T. M.; Guzei, I. A.; Lee, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6553.



Esquema 10

A metodologia demonstrou ser eficiente com diversos substituintes no dímero **28**, podendo também ser usadas na síntese de oligosselenofenos.

Já em 2018, Karapala e col.³² descreveram a síntese de telurofenos **32** a partir dos 1,1-dibromobut-1-en-3-in **30** substituídos. Segundo os autores, este foi o primeiro método para a síntese de telurofenos a partir de dibrometos geminais vinílicos, obtidos em alto rendimento à temperatura ambiente (**Esquema 11**).

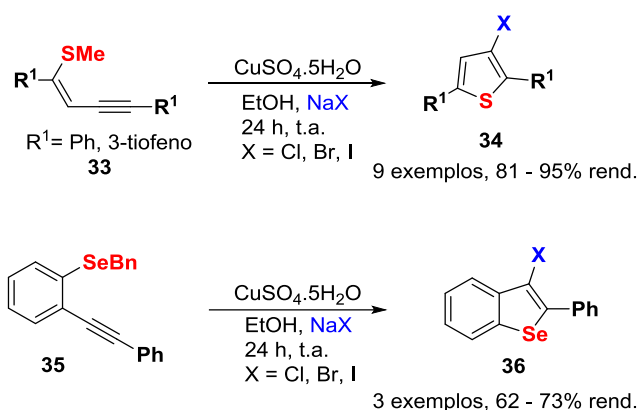


Esquema 11

³² Karapala, V. K.; Shih, H-P.; Han, C-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1550.

Os autores propõem que a reação passe pelo dímero intermediário **31**, que seguido de um rearranjo leva ao produto **32**. Cálculos teóricos de DFT foram realizados para elucidar o mecanismo reacional, onde também foi possível observar que os grupamentos TMS são instáveis nesta condição reacional, explicando os baixos rendimentos obtidos.

Recentemente, Kesharwani e col.³³ propuseram a síntese de tiofenos, selenofenos e benzo[*b*]selenofenos halogenados, utilizando haletos de sódio como fonte de halogênios eletrofílicos (**Esquema 12**).



Esquema 12

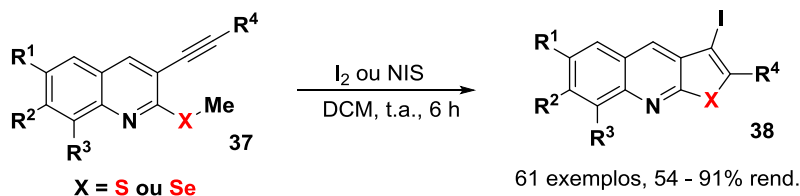
Os autores ressaltam que o mecanismo reacional de ciclização envolvendo eletrófilos de I_2 e Br_2 já está bem estabelecido, sendo também conhecido que o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ na presença de NaI ou NaBr resulta na formação de CuI_2 ou CuBr_2 , respectivamente, que é facilmente convertido em I_2 e Br_2 .³⁴ Sendo assim, a metodologia proposta gera esses materiais corrosivos *in situ*, eliminando assim os efeitos potencialmente prejudiciais associados ao manuseio destes reagentes.

Recentemente, Sonawane e col.³⁵ desenvolveram uma rota sintética para a preparação de derivados de tieno[2,3-*b*]quinolinas e selenofeno[2,3-*b*]quinolinas via reação de iodociclização (**Esquema 13**).

³³ Kesharwani, T.; Giraudy, K. A.; Morgan, J. L.; Kornman, C.; Olaitan, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 638.

³⁴ W-D, Lu.; M-J, Wu. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 356.

³⁵ Sonawane, A. D.; Garud, D. R.; Udagawa, T.; Koketsu, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 245.

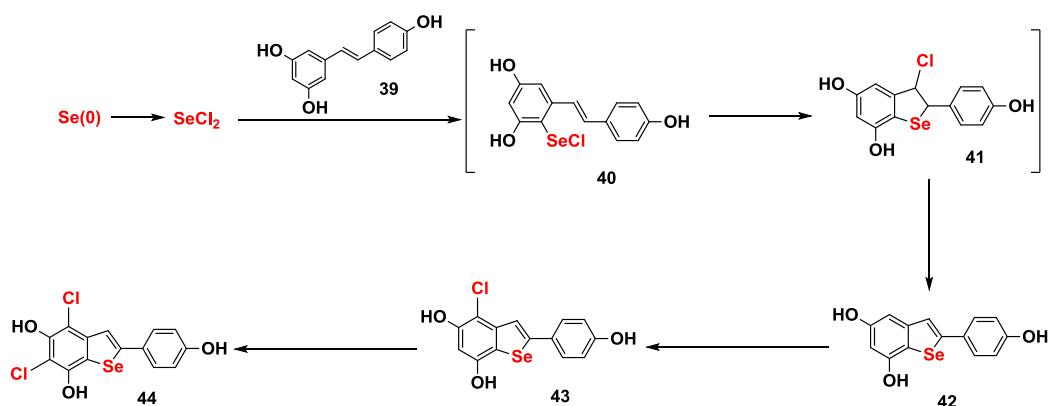


- 38a:** X = S, R¹ = Me, R² = H, R³ = H, R⁴ = Ph, 90%
38b: X = S, R¹ = Me, R² = H, R³ = H, R⁴ = *p*-OMe-Ph, 77%
38c: X = Se, R¹ = Me, R² = H, R³ = H, R⁴ = H, 65%
38d: X = Se, R¹ = H, R² = Me, R³ = H, R⁴ = H, 86%
38e: X = Se, R¹ = Me, R² = H, R³ = H, R⁴ = Br, 81%

Esquema 13

Os melhores resultados foram obtidos com 2 equiv. de NIS em CH₂Cl₂ como solvente, à temperatura ambiente, fornecendo os produtos **38** em altos rendimentos. A natureza dos grupos substituintes teve pouco efeito no desempenho reacional e uma grande variedade de grupos funcionais foi tolerada. Por fim, os autores realizaram a funcionalização do composto 3-iodo-6-metil-2-feniltieno[2,3*b*]quinolina **38a** através de reações de acoplamento de Suzuki, acoplamento de Sonogashira, reação de Heck e desidroiodinação, todas em bons rendimentos.

Tanini e col.³⁶ propuseram a síntese de uma nova classe de derivados de Resveratrol. Os compostos foram obtidos via selenenilação direta no resveratrol **39** com Se(0) e SO₂Cl₂ em THF seco, que resultou na formação dos derivados de benzosselenofeno **42**, benzosselenofeno mono-clorados **43** e benzosselenofeno diclorado **44** (Esquema 14).



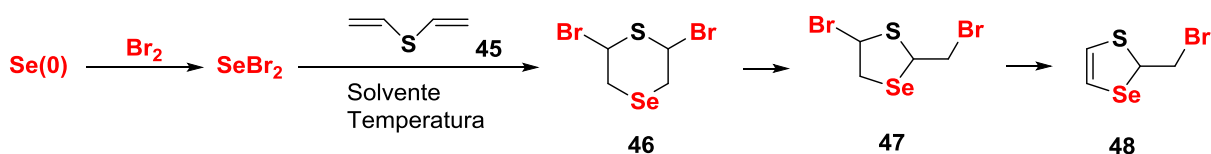
Esquema 14

³⁶ Tanini, D.; Panzella, L.; Amorati, R.; Capperucci, A.; Pizzo, E.; Napolitano, A.; Menichetti, S.; d'Ischia, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5757.

Observou-se que em uma relação [Se(0):SO₂Cl₂:resveratrol] de [1:0,8:0,4], a reação levou ao derivado de benzosselenofeno **42** com 50% de rendimento. No entanto, modificando a estequiometria entre o Se(0) e o SO₂Cl₂ foram obtidos dois derivados adicionais, identificados como os produtos mono- e dicloro- substituídos no anel resorcinol, **43** e **44**. Assim, a reação de Se(0) (1 equiv.) com SO₂Cl₂ (1 equiv.) e resveratrol **39** (0,4 equiv.) resultou na formação do derivado de 4-clorobenzo-[b]selenofeno **43** em 71% de rendimento. Por outro lado, usando uma relação de 1:2 entre Se(0) e SO₂Cl₂, o derivado diclorado **44** tornou-se o principal produto, e foi isolado em 82% de rendimento.

A capacidade antioxidante de **42**, **43** e **44** foi avaliada pelo ensaio do radical 2,2-difenil-1-picrilidrazil (DPPH) contra o Trolox em metanol. Os resultados demonstraram que os novos derivados de selenofeno foram mais eficientes que o próprio resveratrol **39**, quando testadas nas mesmas condições. Adicionalmente, no ano de 2018, Mániková e col.³⁷ realizaram o estudo da atividade biológica destes mesmos compostos, onde observaram que estes derivados também atuam como antioxidantes em leveduras e, portanto, podem potencialmente ser usados como antifúngicos.

Amosova e col.³⁸ relataram estudos sobre a reação de adição de dibrometo de selênio a sulfeto de divinila (**Esquema 15**).



Esquema 15

Os autores ressaltam a importância do solvente da reação, onde o composto **46** permaneceu estável por vários dias a -20 °C em solução de CCl₄, analisado por RMN de ¹H, ¹³C, e ⁷⁷Se. Porém, quando o solvente foi evaporado, o tiasselenano **46** sofreu rearranjo espontâneo para o isômero **47**, sendo este o único produto observado e isolado em rendimento quantitativo. No entanto, quando utilizado CHCl₃

³⁷ Mániková, D.; Sestáková, Z.; Rendeková, J.; Vlasáková, D.; Lukácova, P.; Paegle, E.; Arsenyan, P.; Chovanec, M. *Molecules*, **2018**, 23, 507.

³⁸ Amosova, S. V.; Penzik, M. V.; Albanov, A. I.; Potapov, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 306.

como solvente, houve a formação de mistura dos produtos **47** e **48** com rendimentos de 78 % e 17 % respectivamente.³⁹

2.5 Síntese de heterociclos derivados de indóis.

O núcleo de indol é um heterociclo onipresente encontrado em diversos produtos naturais bioativos, fármacos e agroquímicos⁴⁰ e como consequência, têm atraído continuamente o interesse de químicos em todo o mundo. Analogamente, alguns compostos de organocalcogênios apresentam bioatividade e vêm se destacando devido à sua capacidade de mimetizar compostos naturais com propriedades biológicas, como atividade antioxidante⁴¹ e potencial utilidade como valiosos intermediários sintéticos.⁴² Por exemplo, a Tienodolina, um produto natural obtido da *Streptomyces albogriseolus* MJ286-76F7, que apresenta uma potente atividade anti-inflamatória e antitumoral através da supressão das sintases do óxido nítrico,⁴³ exibindo também propriedades antifúngicas e propriedades reguladoras do crescimento de ervas daninhas em mudas de arroz.⁴⁴ Outros tieno[2,3-*b*]indóis encontrados na literatura demonstraram exibir atividade antifúngica, como por exemplo o Brassilexin e o Sinalexin, que são inibidores da *Leptosphaeria maculans* (Figura 4),⁴⁵ apresentando também potenciais para o tratamento de doenças do sistema nervoso central (Parkinson, demência, isquemia cerebral, epilepsia) e também na preparação de polímeros condutores.⁴⁶

³⁹ Potapov, V. A.; Shagun, V. A.; Penzik, M. V.; Amosova, S. V. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1603.

⁴⁰ (a) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2009**, 48, 9608. (b) Joule, J. A. *Indole and its Derivatives in Science of Synthesis: Howben–Weyl Methods of Molecular Transformations*; Thomas, E. J., Ed.; George Thieme: Stuttgart, 2001; Vol. 10, Chapter 10.13.

⁴¹ Roy, G.; Nethaji, M.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2712.

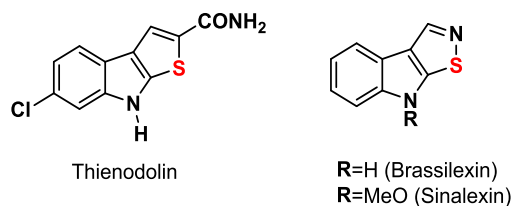
⁴² Naveen, N.; Sengupta, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 3562.

⁴³ Wang, Y.; Wang, J.; Yu, S.; Wang, F.; Ma, H.; You, C.; Liu, M.; Deng, Z.; Huang, Y.; Qu. X. *ChemBioChem* **2016**, 17, 799.

⁴⁴ (a) Kanbe, K.; Naganawa, H.; Nakamura, K. T.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, 57, 636. (b) Engqvist, R.; Javaid, A.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2589. (c) Milbredt, D.; Patallo, E. P.; Van Pee, K. H. *ChemBioChem.* **2014**, 15, 1011.

⁴⁵ Soledade, M.; Pedras, C.; Suchy, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 714.

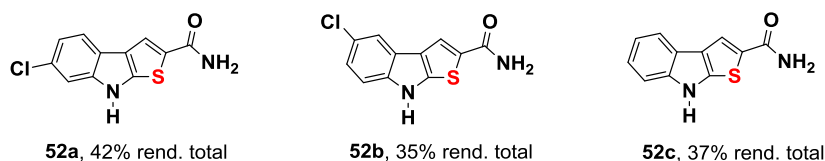
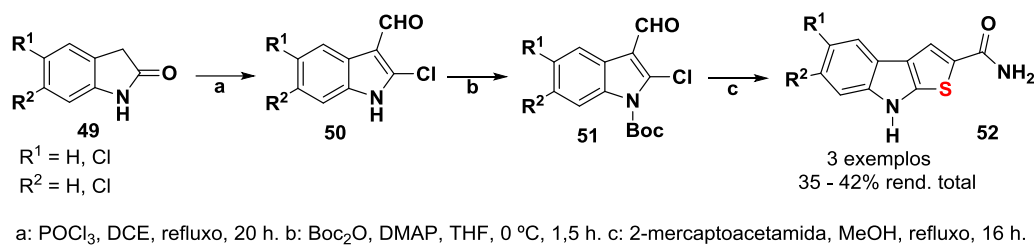
⁴⁶ (a) Singh, P. P.; Yadav, A. Y.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4001. (b) Jakobsen, P.; Kanstrup, A.; Faarup, P.; Olesen, P. H. US Patent 5536721 *Chem. Abstr.* **1996**, 124, 117290q. (c) Jakobsen, P.; Kenstrup, A.; Faarup, P.; Olesen, P. H.; Lundbech, J. M. US Patent 5783575. *Chem. Abstr.* **1998**, 129, 148909f.



Fonte: Autor

Figura 4. Exemplos de tieno[2,3-*b*]indóis bioativos.

Engqvist e col.⁴⁷ relataram a síntese total da Tienodolina e seu isômero 5-cloro **52b**, bem como seu análogo não-substituído, partindo dos correspondentes oxindóis **49** (**Esquema 16**).



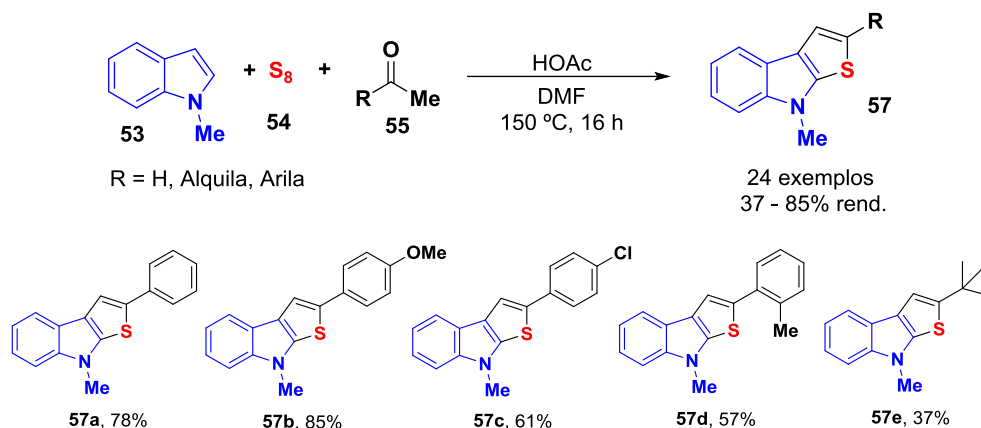
Esquema 16

A síntese foi realizada através de uma reação inicial de Vilsmeier-Haack-Arnold (cloro-formilação) seguida de proteção no nitrogênio do indol, criação do anel tiofeno fundido por substituição nucleofílica na posição C-2 e ciclização intramolecular usando mercaptoacetamida. Isto forneceu os produtos **52a**, **52b** e **52c** nos rendimentos totais de 42%, 35% e 37%, respectivamente.

Recentemente, Ni e col.⁴⁸ realizaram a síntese de tióis[2,3-*b*]indóis **57** sem o uso de metais via reações multicomponente, partindo de indóis, cetonas e enxofre (**Esquema 17**).

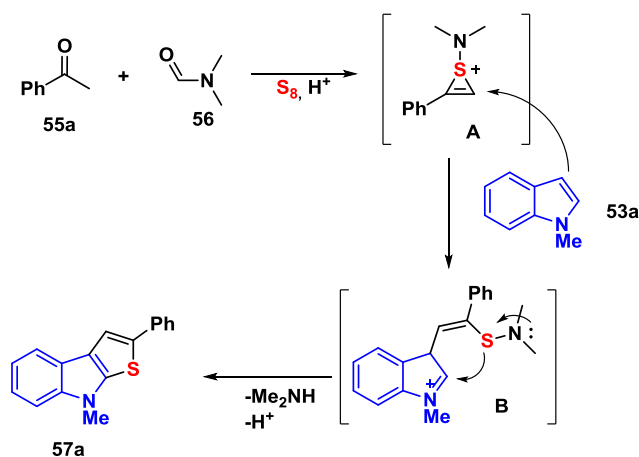
⁴⁷ Engqvist, R.; Javaid, A.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2589.

⁴⁸ Ni, P.; Huang, H.; Xiao, F.; Deng, G-J. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5553.



Esquema 17

Grupos funcionais como halogênios, trifluorometano e ciano foram bem tolerados sob as condições otimizadas.

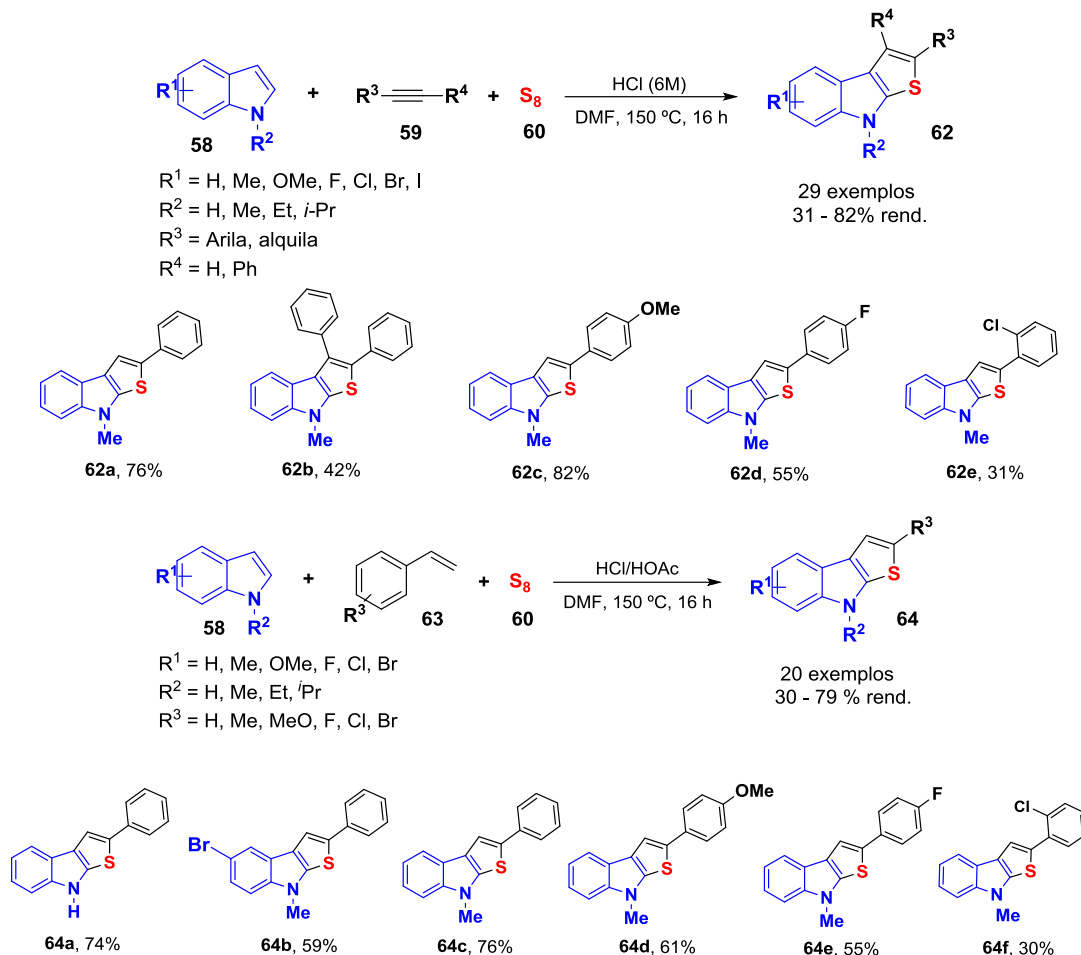


Esquema 18

O intermediário **A** seria gerado a partir da reação entre **55** com DMF e enxofre (reação de Willgerodt-Kindler).⁴⁹ Após, o derivado de indol ataca **A** para formar o intermediário **B**, que é convertido no produto desejado **57** sob condições ácidas (**Esquema 18**).

⁴⁹ Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7870.

Em 2017, Li e col.⁵⁰ desenvolveram a síntese de derivados do tieno[2,3-*b*]indóis (**62**), partindo dos respectivos indóis (**58**), alcinos (**59**) ou alcenos (**63**) e enxofre (**60**) em meio ácido (**Esquema 19**).



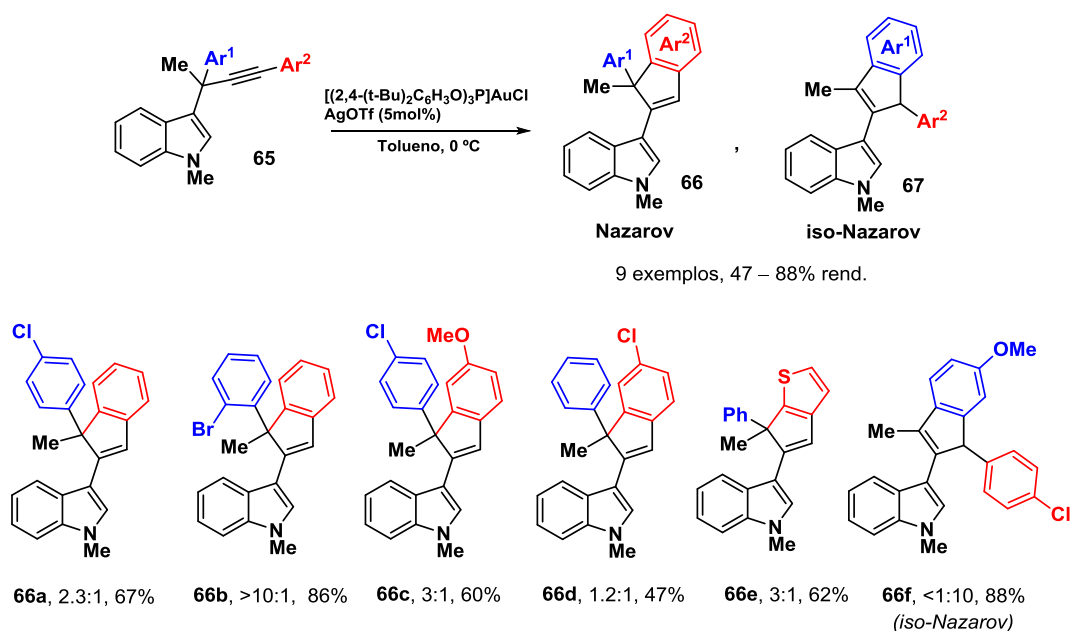
Esquema 19

As reações foram realizadas em um tubo selado, onde a diminuição da temperatura, bem como a diminuição da concentração de ácido no meio prejudicou o rendimento reacional. Em geral, a reação entre os respectivos indóis e os derivados de estirenos ou acetilenos contendo grupos como CH₃ ou OCH₃, ou halogênios, como F, Cl ou Br no anel aromático forneceram os produtos desejados em rendimentos de moderados a bons (30 – 82%). As posições destes substituintes afetaram significativamente o desempenho reacional, como por exemplo, os produtos **62e** e **64f**, que foram obtidos com apenas 31% e 30% de rendimento quando o 1-cloro-2-etinilbenzeno e 1-cloro-2-vinilbenzeno foram usados respectivamente (**Esquema 19**). Os autores também destacam a importância do

⁵⁰ Li, B.; Ni, P.; Huang, H.; Xiao, F.; Deng, G-J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4300.

DMF, que desempenha um papel fundamental no mecanismo reacional, pois o principal intermediário seria o mesmo produto da reação de Willgerodt-Kindler, conforme discutido anteriormente (**Esquema 18**).

Álvarez e col.⁵¹ relataram a primeira reação migratória de indóis em sistemas propargílicos, com a formação de nova ligação carbono-carbono via ciclização de Nazarov (**Esquema 20**).⁵²



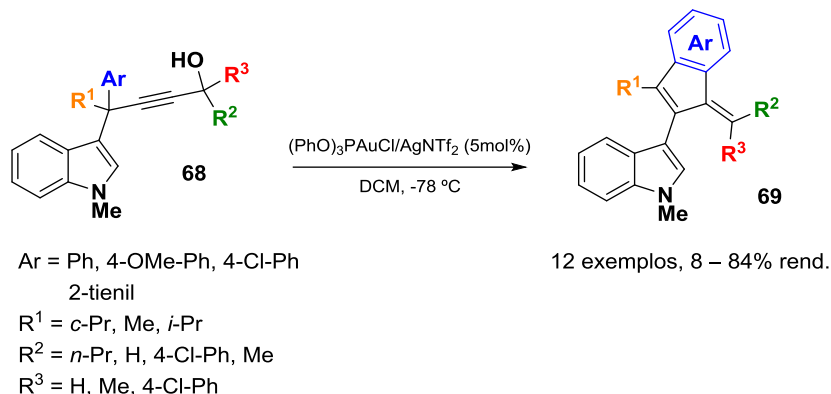
Esquema 20

Com substituintes retiradores de elétrons presentes no grupo arila da porção propargílica (Ar^1 do composto **65**), houve maior seletividade para os produtos de Nazarov. No entanto, a introdução de um grupo doador de elétrons no anel aromático na posição propargílica deu origem à formação quase exclusiva do produto de iso-Nazarov. Os produtos de Nazarov parecem ser mais favorecidos quando grupos retiradores de elétrons estão presentes na posição propargílica e os substituintes doadores de elétrons estão presentes na posição arílica terminal. Este estudo serve para observarmos que a natureza dos substituintes pode interferir na rota mecanística.

⁵¹ Álvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 786.

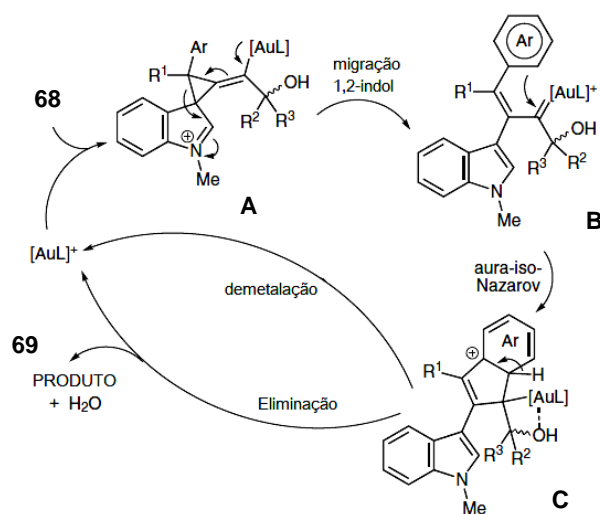
⁵² Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8245.

No ano seguinte, os mesmos autores propuseram a reação de migração-1,2 de indol catalisada por ouro via ciclização de iso-Nazarov, também partindo de sistemas indolo-propargílicos (**Esquema 21**).⁵³



Esquema 21

O mecanismo proposto foi baseado em cálculos teóricos apresentado pelos autores em publicações anteriores (**Esquema 22**).⁵⁴



Esquema 22

Inicialmente, os autores propõe que a coordenação inicial do complexo de ouro na tripla ligação desencadearia o ataque intramolecular do indol no alcino ativado, fornecendo um intermediário de ciclopropano alquilideno **A**. O rearranjo subsequente

⁵³ Álvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Synthesis*, **2012**, *44*, 1874.

⁵⁴ (a) Sanz, R.; Miguel, D.; Rodríguez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7354. (b) Sanz, R.; Miguel, D.; Gohain, M.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; González-Pérez, A.; Nieto-Faza, O.; de Lera, A. R.; Rodríguez, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9818.

e a migração 1,2 do núcleo indólico através de uma abertura do anel eletrocíclico 4π leva a formação do intermediário **B**. Os autores propõem que a interação entre átomos de ouro e o oxigênio possam induzir a um processo competitivo de eliminação que, finalmente, leve à perda de água, de forma combinada ou gradual, com a conseqüente recuperação do complexo de ouro catiônico e liberação do produto **69** (**Esquema 22**).

A seguir, realizaremos a apresentação e discussão dos resultados, bem como as análises espectrais.

*APRESENTAÇÃO
E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS*

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.

3.1 Preparação dos materiais de partida.

Os derivados propargílicos são de grande utilidade devido às possibilidades de diversas transformações. Estes compostos podem sofrer diferentes modificações, levando à formação de alenos, alcenos, alcinos, etc.⁵⁵ Além disso, sua ciclização é uma estratégia importante para vários sistemas bicíclicos, como indenos, benzofuranos e indóis.⁵⁶

3.1.1 Síntese dos Propargil indóis (3a-i e 3k-q)

Até o momento, a melhor abordagem para a síntese de 3-(3-alkinil)1*H*-indóis é a substituição eletrofílica aromática de álcoois propargílicos.⁵⁷ Sendo assim, os compostos alvo **3a-i** e **3k-q** foram preparados via reação dos indóis **1a-f** e **1h** com os álcoois propargílicos **2a-i** em MeNO₂ sob refluxo (Tabela 1), promovida por CeCl₃.7H₂O (30% molar) como catalisador e aditivo de ZnO, já estudado pelo nosso grupo de pesquisa.⁵⁸ O derivado de indol **3j** foi convenientemente preparado via proteção de **3k** com (Boc)₂O (Linha 10).⁵⁹

⁵⁵ Tsuji, J.; Mandai, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2589.

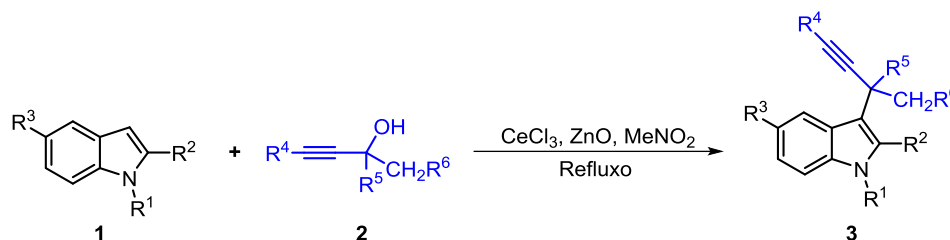
⁵⁶ (a) Bi, H.-P.; Guo, L.-N.; Gou, F.-R.; Duan, X.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4713. (b) Cacchi, S.; Giancarlo, F.; Eleonora, F. *Synlett* **2009**, 1817. (c) Yoshida, M.; Murao, T.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Synlett* **2007**, 575.

⁵⁷ (a) Zhang, L.; Zhu, Y.; Yin, G.; Lu, P.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9510. (b) Sanz, R.; Miguel, D.; Martinez, A.; Gohain, M.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Alvarez, E.; Rodríguez, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7027. (c) Gohain, M.; Marais, C.; Bezuidenhout, B. C. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4704. (d) Sanz, R.; Miguel, D.; Alvarez-Gutiérrez, B. C. B.; Rodríguez, F. *Synlett* **2008**, 975. (e) Alvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 786–793.

⁵⁸ (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1567. (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4560.

⁵⁹ Seggio, A.; Priem, G.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Synthesis* **2009**, 3617.

Tabela 1. Síntese dos Propargil-indóis.



Linha	Indol	R ¹	R ²	R ³	Álcool Prop.	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	1a	Me	H	H	2a	Ph	Ph	H	3a	3	72
2	1a	Me	H	H	2b	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	H	3b	4	71
3	1a	Me	H	H	2c	4-Me-C ₆ H ₄	Ph	H	3c	3	79
4	1a	Me	H	H	2d	<i>n</i> -Bu	Ph	H	3d	5	52
5	1b	Me	H	Br	2a	Ph	Ph	H	3e	4	78
6	1c	Me	H	CN	2a	Ph	Ph	H	3f	5	65
7	1d	Me	H	MeO	2a	Ph	Ph	H	3g	3	70
8	1e	Me	Me	H	2a	Ph	Ph	H	3h	3	85
9	1f	Bn	H	H	2a	Ph	Ph	H	3i	2	65
10	-	Boc	H	H	-	Ph	Ph	H	3j ^b	24	90
11	1h	H	H	H	2a	Ph	Ph	H	3k	3.5	84
12	1a	Me	H	H	2e	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	H	3l	4	70
13	1a	Me	H	H	2f	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	H	3m	3	75
14	1a	Me	H	H	2g	Ph	Ph	Me	3n	3	75
15	1b	Me	H	Br	2b	4-Br-C ₆ H ₄	H	Ph	3o	4	70
16	1a	Me	H	H	2h	Ph	Me	H	3p	4	89
17	1a	Me	H	H	2i	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	H	3q	3	85

^a Rendimentos isolados após coluna cromatográfica (hexano/AcOEt), identificados por CG-EM, RMN ¹H e RMN ¹³C. ^b Preparado pela reação de **3k** com (Boc)₂O, em 90% de rendimento.

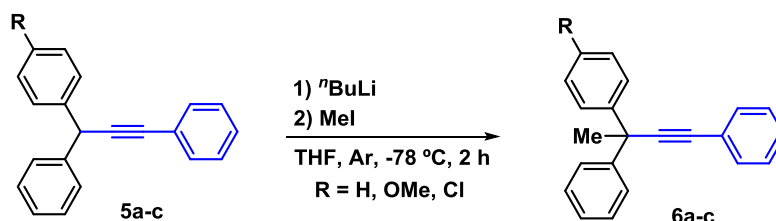
Esta metodologia se mostrou muito eficiente para a síntese dos derivados indólicos, formando os respectivos propargilindóis em bons rendimentos (52 – 89%). No entanto, não foi possível obter os respectivos 1,3,3-trifenil-1-butino **6**, mesmo com o uso de diferentes catalisadores, como por exemplo o InCl₃, NiCl₂, K-10,

Ce(OTf)₃ e PTSA. Variaram-se também os solventes e a temperatura, bem como o uso da irradiação de micro-ondas e sistema de ultrassom.

3.1.2 Síntese dos 1,3,3-trifenil-1-butino (6a-c)

Para a síntese dos derivados de 1,3,3-trifenil-1-butino **6**, adaptou-se o procedimento descrito por Dem'yanov e col, proposto no ano de 1983.⁶⁰ Sendo assim, o modelo destes derivados (**6a-c**) foram preparados via alquilação dos propargil-carbânions com MeI, partindo dos correspondentes 1,3,3-trifenil-1-propinos (**5a-c**)⁶¹ e tratados com ⁿBuLi, utilizando THF como solvente sob temperatura controlada (**Tabela 2**).

Tabela 2: Síntese dos 1,3,3-triaril-1-butinos.



Linhas	R	Produto	Rend.(%) ^a
1	H	6a	42
2	OMe	6b	17
3	Cl	6c	40

^aIsolados por coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano).

Observou-se um baixo desempenho (17-42% de rendimento), possivelmente devido à formação concomitante do respectivo aleno como produto secundário,⁶² o que dificultou a purificação em coluna, pois ambos os produtos apresentaram o mesmo R_f, observados por cromatografia em camada delgada (CCD).

⁶⁰ Dem'yanov, P. I. *Doklady Akademii Nauk SSSR*. **1983**, *6*, 1403.

⁶¹ (a) Fisher, K. M.; Bolshan, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12676. (b) Liu, C.-R.; Yang, F.-L.; Jin, Y.-Z.; Ma, X.-T.; Cheng, D.-J.; Li, N.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3832. (c) Ren, K.; Li, P.; Wang, L.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2753. (d) Nan, G.; Zhou, J. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 555. (e) Xiang, S.-K.; Zhang, L.-H.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2009**, 6487. (f) Ren, K.; Li, P.; Wang, L.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2753.

⁶² (a) Demyanov, P. I.; Fedoteva, I. B.; Babaev, E. B.; Petrosyan, V. S.; Reutov, O. A. *Dokl. Chem.* **1983**, *268*, 58. (a1) *Dokl. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1983**, *268*, 1403. (b) Demyanov, P. L.; Krutko, D. P.; Borzov, M. V.; Lukyanov, E. V.; Petrosyan, V. S. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1939. (c) Zhang, J.; Chen, H.; Lin, C.; Liu, Z.; Wang, C.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12990.

Para se obter o produto puro em uma quantidade satisfatória foi necessário realizar a purificação em uma coluna cromatográfica com grande volume de sílica, sem o uso da pressão mecânica de arraste, deixando eluir apenas sob efeito da gravidade. Testou-se a reação de ciclização para a formação do respectivo selenofeno utilizando a mistura entre o 1,3,3-trifenil-1-butino **6a** e o aleno, porém observou-se a formação de diversos subprodutos, observado por cromatografia em camada delgada (CCD), o que desfavoreceu a purificação do produto final, por esta razão foi necessário isolar o respectivo aril propargil **6**.

3.1.3 Síntese dos 3-(alquiletinil)-1H-indóis (13a - p)

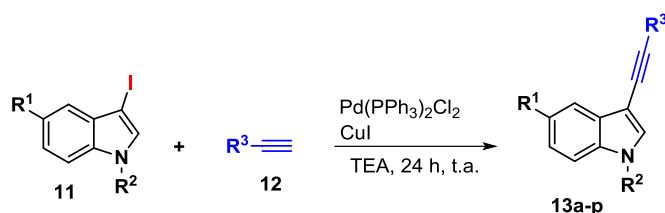
Até meados da década de 1970, o campo do acoplamento de acetilenos era dominado pelo uso de sais de cobre como catalisadores. No entanto, em 1975, o acoplamento de acetilenos com haletos de arila ou vinila catalisados por paládio foi proposto por Sonogashira, empregando o cobre apenas como co-catalisador, utilizando quantidades catalíticas de metais de transição, podendo ser realizadas à temperatura ambiente, sendo condições extremamente suaves quando comparadas às condições da época.⁶³

As reações de acoplamento cruzado entre haletos de arila com acetilenos terminais catalisada por paládio têm sido consideradas como um dos métodos mais eficazes para a introdução de funções etílicas em núcleos aromáticos. Tipicamente, os 3-alquínilindóis são preparados a partir da reação de Sonogashira de 3-iodo-indóis com alcinos terminais (**Tabela 3**), podendo também ser realizadas via alquínilização direta da posição C-3 do indol com 1-bromoalcinos.⁶⁴

⁶³ Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

⁶⁴ Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.

Tabela 3. Síntese dos 3-(alquil-etinil)-1*H*-indóis.^a



Linha	R ¹	R ²	R ³	Produto	Rend. (%) ^b
1	H	H	Ph	13a	68
2	CN	H	Ph	13b	60
3	Br	H	Ph	13c	57
4	Br	H	3-Me-C ₆ H ₄	13d	54
5	H	H	4-Br- C ₆ H ₄	13e	65
6	H	H	4-Cl- C ₆ H ₄	13f	70
7	H	H	3-Me- C ₆ H ₄	13g	68
8	H	Me	Ph	13h	84
9	H	Me	4-Br- C ₆ H ₄	13i	80
10	H	Me	4-Me- C ₆ H ₄	13j	84
11	H	Me	4-Cl- C ₆ H ₄	13k	82
12	OMe	Me	Ph	13l	85
13	H	Bn	Ph	13m	77
14	H	Ph	Ph	13n	79
15	H	Boc	Ph	13o	72
16	H	H	ⁿ Bu	13p	59

^a Condição: 3-I-indol (2,0 mmol) **11**, Acetileno **12** (2,5 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%), CuI (3 mol%), TEA (4 mL) a temperatura ambiente sob atmosfera inerte, em 24 h. ^bRendimento isolado após coluna cromatográfica (2% acetato de etila:hexano), identificados por CG-EM, RMN ¹H e RMN ¹³C.

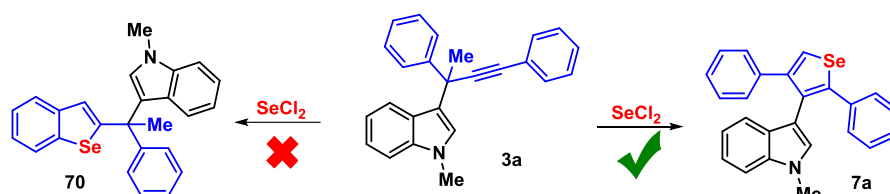
Estas transformações foram compatíveis com uma grande variedade de grupos substituintes, tanto no anel indólico quanto no anel acetilênico. Devido a esta metodologia já estar descrita na literatura, não foi necessário estudar diferentes condições reacionais, pois os rendimentos obtidos foram de bons a ótimos (54% a 85%).⁶⁵

3.2 Síntese de selenofenos polissubstituídos (7a-p)

Inicialmente, a proposta do presente trabalho era de realizar a síntese dos derivados de benzo[*b*]selenofenos **70** a partir dos propargil-indóis **3** utilizando SeCl₂

⁶⁵ (a) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037. (b) Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2252. (c) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467. (d) Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1132.

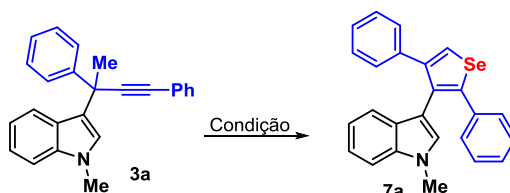
como fonte eletrofílica, porém, observou-se a formação de um produto diferente do esperado (**Esquema 23**). Após análises de RMN de ^1H e ^{13}C , CG-EM e Noesy, foi possível determinar com segurança que a estrutura do produto formado apresentava um anel selenofênico trissubstituído (**7a**), e não o anel selenofênico fundido a fenila (**70**).



Esquema 23

Sendo assim, com o intuito de testar a viabilidade do método, variou-se as condições reacionais para a obtenção de SeCl_2 *in situ*, bem como a formação concomitante de **7a** a partir de **3a** (Tabela 4).

Tabela 4. Otimização das condições reacionais.^a



Linha	Relação de reagentes ($\text{Se}^0:\text{SO}_2\text{Cl}_2:\mathbf{3a}$)	Solvente	Tempo reacional após adição de 3a (h)	Rend. de 7a (%) ^{b,c}
1	1.0:1.0:1.0	THF	0.5	32 (30) ^d
2	1.0:2.0:1.0	THF	0.5	54
3	1.0:2.0:1.0	CHCl_3	<i>overnight</i>	38
4	1.0:2.0:1.0	MeCN	0.5	- ^e
5	1.0:2.0:1.0	DMF	0.5	90
6	1.0:1.0:1.0	DMF	1.0	46
7	1.0:1.5:1.0	DMF	0.5	83

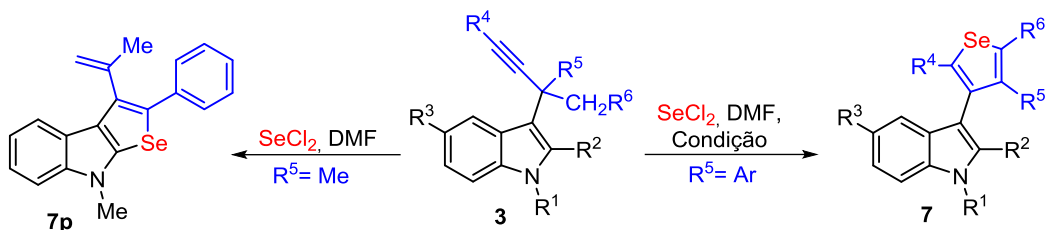
^aRealizados à temperatura ambiente, sob argônio. ^bTempo reacional para a formação de SeCl_2 : 1,5 h. Tempo reacional após a geração de SeCl_2 : 0,5 h. ^cRendimento isolado após coluna cromatográfica. ^dApós 5 h. ^eNão reagiu.

Inicialmente, avaliou-se a estequiometria entre Se^0 e o SO_2Cl_2 para a formação de SeCl_2 , bem como a respectiva reação de ciclização para a obtenção do produto **7a**. Adicionou-se $\text{Se}^0:\text{SO}_2\text{Cl}_2$ (1:1), (0,5 mmol:0,5 mmol), e após 60 minutos foi obtido o Cloreto de Selênio na forma de um óleo avermelhado, que foi tratado com 1,5 mL de THF, deixando sob agitação magnética por mais 30 minutos. Após, adicionou-se a solução do respectivo propargil indol **3a** (0,5 mmol - 1,0 equiv.) em 1,5 mL de THF sobre a solução de SeCl_2 , e após 30 minutos a reação foi extraída, isolando o produto com 32% de rendimento (Linha 1). Repetiu-se a reação, deixando agitar por 5 horas a temperatura ambiente, no entanto não se observou melhor desempenho (30% de rendimento – Linha 1). Utilizando-se 2,0 equivalentes de SO_2Cl_2 , após 30 minutos de reação, observou-se um acréscimo no rendimento reacional para 54% (Linha 2). Decidiu-se então variar os solventes sob esta condição ($\text{Se}^0:\text{SO}_2\text{Cl}_2:\mathbf{3a} = 1:2:1$). Com o uso de CHCl_3 mesmo após 15 horas (*overnight*) o rendimento foi de apenas 38% (Linha 3). Já com acetonitrila como solvente não se observou a formação de produto (Linha 4). No entanto, com o uso de DMF houve um acréscimo no rendimento (90% - Linha 5), em 30 min. Mantendo o DMF como solvente, variou-se as quantidades do SO_2Cl_2 (Linhas 6 e 7), porém os resultados não foram satisfatórios.

A partir dos dados de otimização, determinou-se que a melhor condição reacional foi: Se^0 (1,0 equiv. - 0,5 mmol), SO_2Cl_2 (2,0 equiv. – 1,0 mmol), propargil indol **3a** (1,0 equiv. – 0,5 mmol) em DMF como solvente, à temperatura ambiente (Tabela 4 - Linha 5).

Com o intuito de explorar o escopo e as limitações do presente método, bem como o de obter novos heterociclos polissubstituídos, o protocolo foi estendido a outros propargilindóis (Tabela 5).

Tabela 5: Síntese dos selenofenos polissubstituídos mediado por SeCl₂.



Linha	Propargil Indol	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Produto	Tempo (min)	Rend. (%) ^a
1	3a	Me	H	H	Ph	Ph	H	7a	5	90
2	3b	Me	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	H	7b	30	88
3	3c	Me	H	H	4-Me-C ₆ H ₄	Ph	H	7c	5	91
4	3d	Me	H	H	ⁿ Bu	Ph	H	7d	30	22
5	3e	Me	H	Br	Ph	Ph	H	7e	5	92
6	3f	Me	H	CN	Ph	Ph	H	7f	30	88
7	3g	Me	H	MeO	Ph	Ph	H	7g	30	90
8	3h	Me	Me	H	Ph	Ph	H	7h	30	89
9	3i	Bn	H	H	Ph	Ph	H	7i	30	93
10	3j	Boc	H	H	Ph	Ph	H	7j	24 ^b	0
11	3k	H	H	H	Ph	Ph	H	7k	15	84 ^c
12	3l	Me	H	H	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	H	7l	30	94
13	3m	Me	H	H	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	H	7m	60	75
14	3n	Me	H	H	Ph	Ph	Me	7n	10	98
15	3o	Me	H	Br	4-Br-C ₆ H ₄	Ph	H	7o	30	92
16	3p	Me	H	H	Ph	Me	H	7p	45	81

^aRendimentos isolados após coluna cromatográfica (hexano/EtOAc), identificados por CG-EM, RMN de ¹H e ¹³C. ^bTempo em horas. ^cTemperatura de 0 °C.

Conforme os diferentes substituintes presentes na molécula, alterando uma variável de cada vez, seis pontos de diversificação foram examinados. Estes incluíram o substituinte ligado à posição terminal da ligação tripla, o substituinte ligado ao C-5 e nitrogênio do núcleo indol, bem como outros diferentes substituintes da posição propargílica.

Em relação ao grupo diretamente ligado ao alcino (R^4), verificou-se que, entre os derivados de fenila, o substituinte ligado à posição *para* do anel não afetou o desempenho da transformação (Tabela 5 - Linhas 1 a 3, e 15). No entanto, a substituição do anel aromático por um grupo alifático menos reativo, resultou em um substrato inadequado para essa transformação (Linha 4).

Quando foram feitas modificações no núcleo indólico, observou-se que as características eletrônicas (doador ou retirador de elétrons) dos substituintes (R^3) C-5 não afetaram o desempenho da transformação, e os correspondentes selenofenos foram obtidos em rendimentos elevados (Linhas 5 a 7, e 15). Observou-se também que a transformação foi eficiente para os indóis 2-substituído, como demonstrado em **3h**, formando o produto correspondente **7h** com excelente rendimento (Linha 8).

Por outro lado, observou-se que a natureza do substituinte no nitrogênio indólico foi relevante para o desempenho da reação. Os indóis substituídos com N-metil e N-benzil (Linha 9) foram substratos adequados, enquanto que nenhum produto foi obtido quando o seu derivado N-Boc foi utilizado como indol de partida (Linha 10), mesmo após 24 h de reação, ou com a elevação da temperatura.

Notavelmente, a metodologia também foi eficiente com o indol não substituído (N-H); a reação de **3k** proporcionou um bom rendimento (84%) do produto esperado **7k**, em curto tempo reacional (Linha 11). No entanto, verificou-se que a necessidade de ser realizada a 0 °C para os melhores resultados, uma vez que à temperatura ambiente resultou em uma mistura complexa de sub-produtos.

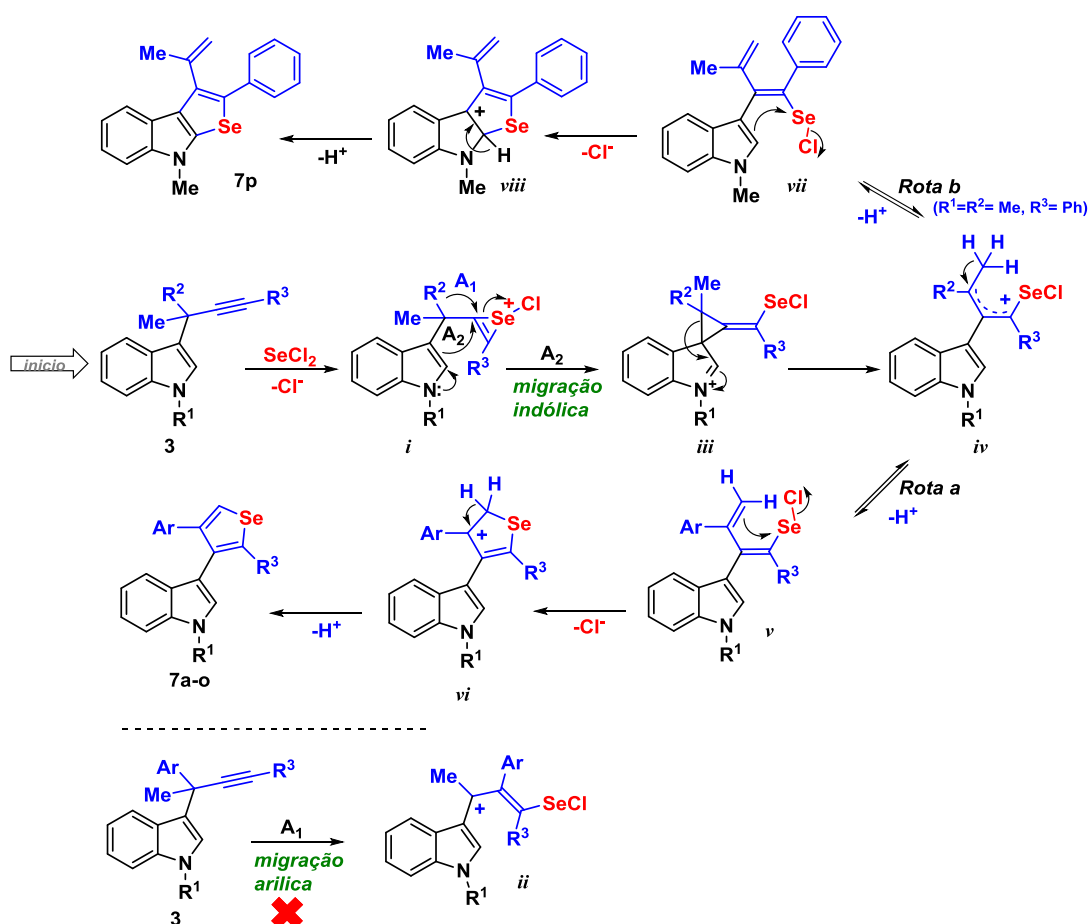
Também foi observado que os substituintes presentes no anel fenílico da porção propargílica (R^5), influenciam no desempenho reacional. A presença de um grupo doador de elétrons (OMe) na posição *para* do anel aromático, afetou adversamente o desempenho da reação se comparado com um grupo de menor contribuição de elétrons (Cl) (Linhas 12 e 13).

Na presença de uma porção etila no grupo propargílico **3n**, a reação pode ser finalizada, sem que o desempenho seja afetado (Linha 14), sendo que o produto resultante foi o selenofeno tetrassubstituído **7n**. No entanto, a mudança para grupo di-metilado ($R^5 = \text{Me}$ e $R^6 = \text{H}$) na porção propargílica (**7p**) resultou em bom rendimento do respectivo indol[2,3-*b*]selenofeno **7p** (81%), que certamente seguiu um mecanismo de ciclização diferente dos exemplos anteriores (Linha 16).

As estruturas foram elucidadas por meio de análise de RMN de ^1H e ^{13}C , bem como os experimentos adicionais de RMN, tais como NOESY, que ajudaram no esclarecimento estrutural.

3.2.1 Mecanismo proposto para a formação de 7a-o e 7p.

Embora os detalhes finos do mecanismo reacional permaneçam desconhecidos, várias pistas coletadas durante os experimentos sugeriram que as reações que levaram a **7a-o** e **7p**, provavelmente, ocorreram através da formação de um intermediário comum, resultante da migração inicial do grupamento indol. Isso permitiu a formulação de um mecanismo com múltiplas vias (para **7a-o** e **7p**) consistente com todos os resultados, como mostrado no Esquema 24.



Esquema 24. Mecanismo proposto.

Inicialmente, ocorreria a adição eletrofílica de SeCl_2 à ligação tripla de **3**, que deve resultar na formação do intermediário de selenirênio *i*. Por sua vez, isso

acionaria duas alternativas intramoleculares (**A1** e **A2**), assemelhando-se ao curso dos rearranjos que ocorrem durante a substituição em um centro neopentílico. A falta de reatividade do derivado Boc **3j** (**Tabela 5**, linha 10) pode ser explicada pela necessidade de intermediar o processo de ciclização.

Na rota **A1**, um rearranjo 1,2-sigmatrópico do grupo arila (R^2) resultaria no intermediário carbocatiônico de alila terciário *ii*, o qual poderia ganhar estabilização adicional a partir da porção 3-indolil. Alternativamente, de acordo com a rota **A2**, o intermediário *i* poderia seguir pela deslocalização do par de elétrons 1,2-indolil provenientes do nitrogênio, para produzir o espirociclo polissubstituído *iii*, que por sua vez passaria pela abertura do anel ciclopropano, gerando o intermediário comum *iv*.

As capacidades migratórias estão tipicamente relacionadas com a sua riqueza em elétrons e a capacidade de estabilizar a carga positiva no estado de transição/intermediário.⁶⁶ Os resultados observados sugerem que por esta razão, como esperado, o grupamento indólico apresenta uma melhor capacidade migratória do que os grupamentos arila testados, mesmo no caso de **3m**, que comporta um substituinte 4-metoxi, prevalecendo à migração da fração indólica. Além disso, relatos da literatura indicam que os grupos metila têm baixa aptidão migratória e que as aptidões relativas dos grupos fenila e metila para migração durante os rearranjos catiônicos são >100:1.⁶⁷

No caso de R^2 ser um substituinte aromático, o mecanismo de reação seguiria a **Rota a**, em que a perda de um próton produziria o selenodieno ν , adequado para a ciclização via intermediário catiônico νi , fornecendo os produtos de selenofeno trissubstituídos **7a-o**, após a perda de HCl nas duas últimas etapas. É plausível então, aceitar que a presença de um substituinte alquilico R^3 possa ser ineficiente em fornecer uma estabilização satisfatória do intermediário carbocático νi , resultando em menores rendimentos do produto (**Tabela 5**, linha 4).

⁶⁶ (a) Teo, W. T.; Rao, W.; Koh, M. J.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7508. (b) Kartashev, V. R.; Bodrikov, I. V.; Skorobogatova, E. V.; Zefirov, N. S. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1977**, *3*, 213.

⁶⁷ (a) Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M.; Kim, J. T.; Keli, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440. (b) Saunders Jr., W. H.; Paine, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 882. (c) Crone, B.; Kirsch, S. F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3514. (d) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5195. (e) Garayalde, D.; Nevado, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 767.

Por outro lado, a surpreendente formação do composto **7p** sugeriu o envolvimento de uma via ligeiramente diferente para o propargil indol **3p**. Nestas condições, o processo pode tomar um caminho onde o carbocátion intermediário comum perderia um próton e forneceria selenodieno *vii*, um isômero geométrico de *v*. Por sua vez, e assemelhando-se a **Rota a**, o selenodieno *vii* sofreria um ataque nucleofílico intramolecular pelo anel indol C-2, finalmente fornecendo o selenofeno fundido **7p** via intermediário *viii*.

Vale ressaltar que o deslocamento de 1,2-indolil tem poucos precedentes, tendo sido relatado no contexto de alguns rearranjos do tipo pinacol,⁶⁸ reações mediadas por ouro de 3-alenil e 3-alquinil derivados de indóis, extensivamente estudados pelo grupo de Sanz;⁶⁹ e na biossíntese de violaceína, um pigmento roxo antibacteriano e anticancerígeno, produzido por *Chromobacterium violaceum*.⁷⁰

Em resumo, as evidências indicam que a reação prossegue através da adição eletrofílica de SeCl₂ à ligação tripla, seguido da migração do grupamento indólico (**A2**), ao invés da migração de grupamentos arila (**A1**), formando um intermediário comum *iv*. Os substratos de propargil indóis substituídos por grupamentos arila (**3a-o**) seguiriam a **Rota a**, enquanto a **Rota b** seria estabelecida no caso de propargil indóis substituídos com grupamentos dialquílicos (**3p**). Como nenhuma mistura de produtos foi obtida, parece que os caminhos seriam mutuamente exclusivos.

3.3 Síntese dos 2,3-diaril-benzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofeno (10a-c)

A observação da migração incomum do indol entre os propargilindóis **3a-o** e o resultado ímpar de seu congêneres **3p**, nos estimulou a avaliar se outros substituintes aromáticos seriam capazes de sofrer a migração 1,2 e iniciar a reação em cascata, para a síntese dos selenofenos substituídos.

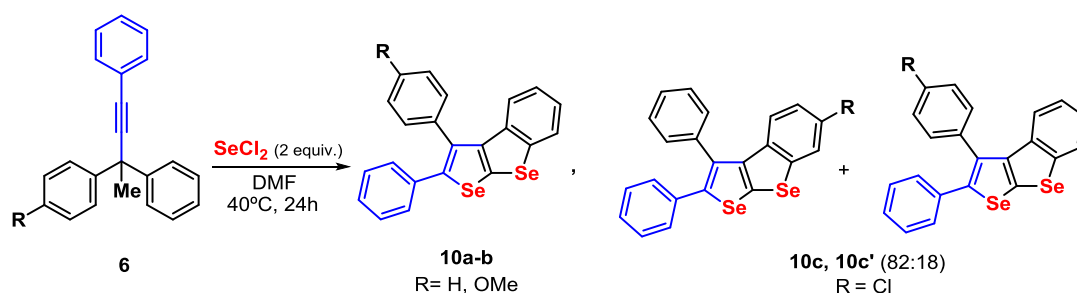
⁶⁸ (a) Katritzky, A. R.; Bobrov, S.; Khashab, N.; Kirichenko, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4269. (b) Shionhara, T.; Suzuki, K. *Synthesis* **2003**, 141. (c) Shinohara, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6937.

⁶⁹ (a) Álvarez, E.; Nieto Faza, O.; Silva López, C.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Sanz, R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12889. (b) Álvarez, E.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Sanz, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9758. (c) Álvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Synthesis* **2012**, *44*, 1874.

⁷⁰ (a) Mizuoka, T.; Toume, K.; Ishibashi, M.; Hoshino, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3157. (b) Momen, A. Z. M. R.; Hoshino, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 539. (c) Hoshino, T.; Kondo, T.; Uchiyama, T.; Ogasawara, T. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 965.

Sendo assim, o modelo de derivados de 3-metil-1,3,3-trifenil-but-1-ino substituídos (**6a-c**) foram utilizados, e os produtos ciclizados **10a-c** foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (**Tabela 6**).

Tabela 6. Síntese de 2,3-diaril-benzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofeno via adição eletrofílica de SeCl₂.



Linha	R	Butino Substituído	Produto Ciclizado	Rend. (%) ^a
1	H	6a	10a	85
2	OMe	6b	10b	83
3	Cl	6c	10c+10c'	53 ^b

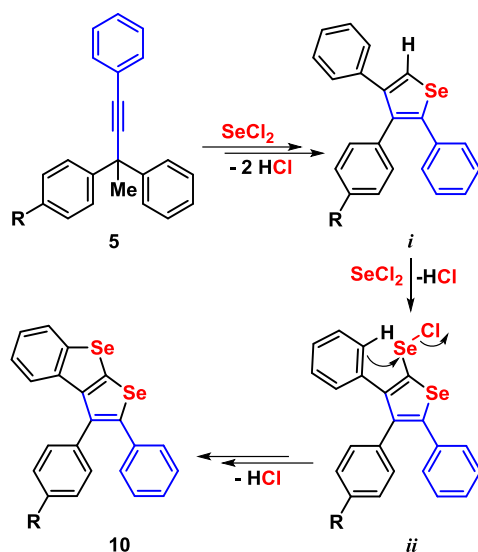
^aRendimentos isolados após coluna cromatográfica (hexano/AcOEt), identificados por CG-EM, RMN de ¹H e ¹³C. ^bMistura de isômeros (82:18) analisada por CG-EM.

Apesar de inesperado, o isolamento de **10a-c** confirmou que anéis aromáticos propargílicos diferentes de indóis também são capazes de sofrer a migração 1,2 inicial requerida, sugerindo que a metodologia tem um escopo muito mais amplo. Adicionalmente, o isolamento de **10c** como uma mistura de produtos resultante da migração das porções fenila e 4-clorofenila reforça a proposta de que a aptidão da migração está relacionada com a riqueza eletrônica dos grupos potencialmente migrantes.

3.3.1 Mecanismo proposto para **10a-c**.

Um mecanismo plausível para a formação do sistema de anéis de benzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofeno (**10**) é representado no Esquema 25. Propõe-se que o passo inicial via intermediário *i*, seja análogo àqueles que produzem os selenofenos trissubstituídos **7a-o** (Esquema 24). Por sua vez, na presença de outro equivalente de SeCl₂, o composto *i* poderia sofrer adição eletrofílica, resultando o cloroselênio *ii*,

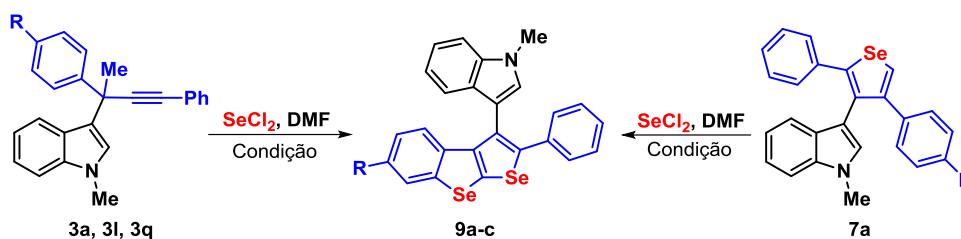
seguido de ciclização e formação do composto **10** (Esquema 25).



Esquema 25. Formação de benzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofeno **10a-c**. Mecanismo proposto.

Adicionalmente, considerando-se que a exposição de **5a-c** em SeCl_2 resultou na formação dos produtos **10a-c**, contendo dois átomos de selênio, e considerando que a reação não pôde ser interrompida no primeiro estágio, foi explorado se, a partir dos substratos **3** ou **7**, seria também possível obter os produtos com dois átomos de selênio. Deste modo, os propargil indóis **3a**, **3l** e **3q** foram postos a reagir com dois equivalentes de SeCl_2 , sendo duas adições sucessivas de 1,0 equivalente a melhor metodologia encontrada (Tabela 7).

Tabela 7. Síntese de 1-metil-3-(2-fenilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofen-3-il)-1*H*-indol via adição eletrofílica de SeCl₂.



Linha	Propargil indol	R	SeCl ₂ (equiv.)	Tempo (min.)	Produto	Rend. (%) ^a
1	3a	H	1,0 + 1,0	5 + 10	9a	38
2	7a	H	1,0	10	9a	64
3	3l	Cl	1,0 + 1,0	5 + 10	9b	36
4	3q	Me	1,0 + 1,0	5 + 10	9c	44

^aRendimentos isolados após Coluna Cromatográfica (hexano/AcOEt), identificados por CG-EM, RMN de ¹H e ¹³C.

Conforme esperado, observou-se a formação dos correspondentes selenofeno[3,2-*d*]selenofenos **9**, obtidos em rendimentos moderados (Tabela 7).

Além disso, observou-se que a reação também ocorreu a partir do substrato **7a**. Neste caso, obteve-se **9a** com 64% de rendimento (Linha 2), após reagir com 1,0 equivalente de SeCl₂ durante 10 min.

As reações se mostraram muito seletivas, uma vez que não foi observada formação de **9** quando os compostos **3a** e **3l** foram utilizados como materiais de partida, reagindo com apenas 1,0 equivalente de SeCl₂.

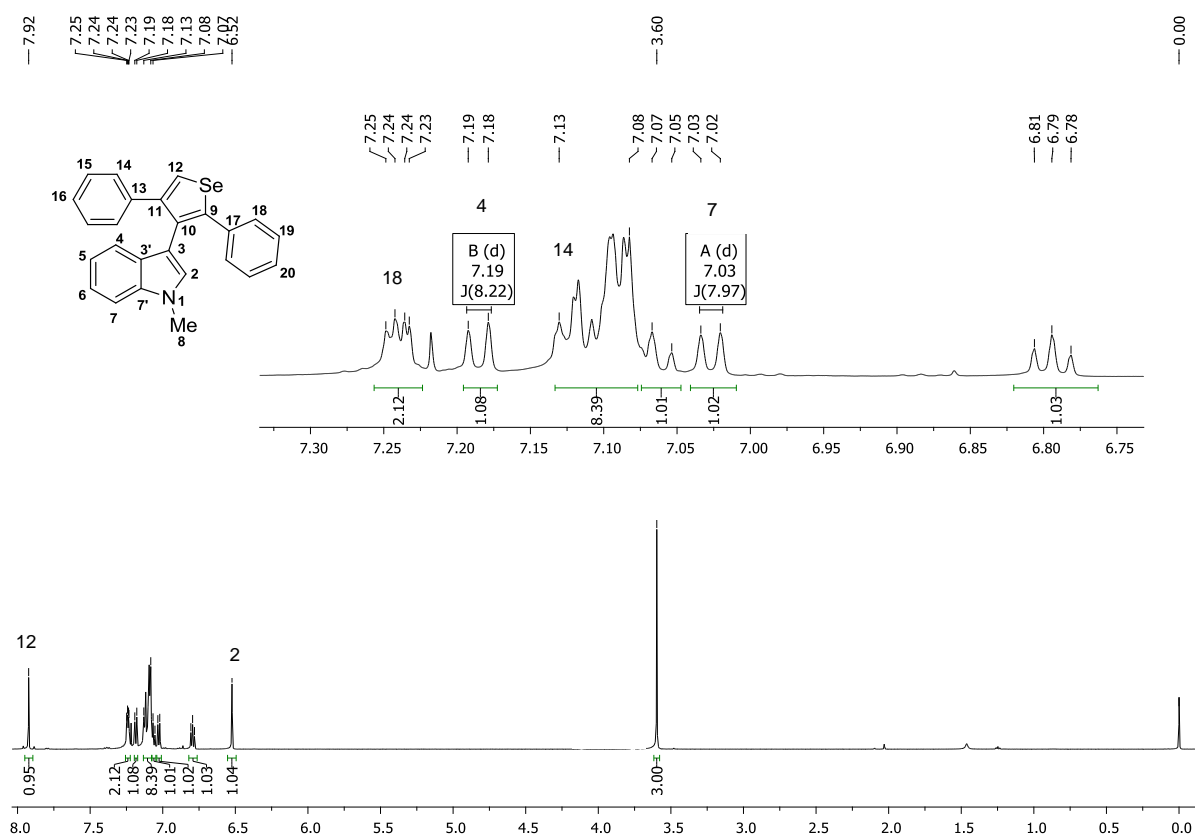
3.3.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos selenofenos polissubstituídos

Os deslocamentos e multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C, bem como os valores dos respectivos íons moleculares e outros fragmentos característicos no espectro de massas, confirmam a formação dos produtos. Também foi realizada a análise espectroscópica de HMQC e Noesy, bem como a difração de raios-X, conforme descritos a seguir.

3.3.2.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H)

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foi observado, em geral, sinais na região entre 7,50 e 6,50 ppm relativos aos sinais dos hidrogênios do anel aromático, e sinais próximos a 4,00; 5,00 e 8,00 ppm, referentes aos sinais dos hidrogênios da *N*-Metila, *N*-Benzila e *N*-H, respectivamente. Já na região de 2,50 ppm temos os sinais dos hidrogênios da Metila ligada ao anel do selenofeno, e na região de 3,50 ppm temos os sinais dos hidrogênios referentes a Metoxila.

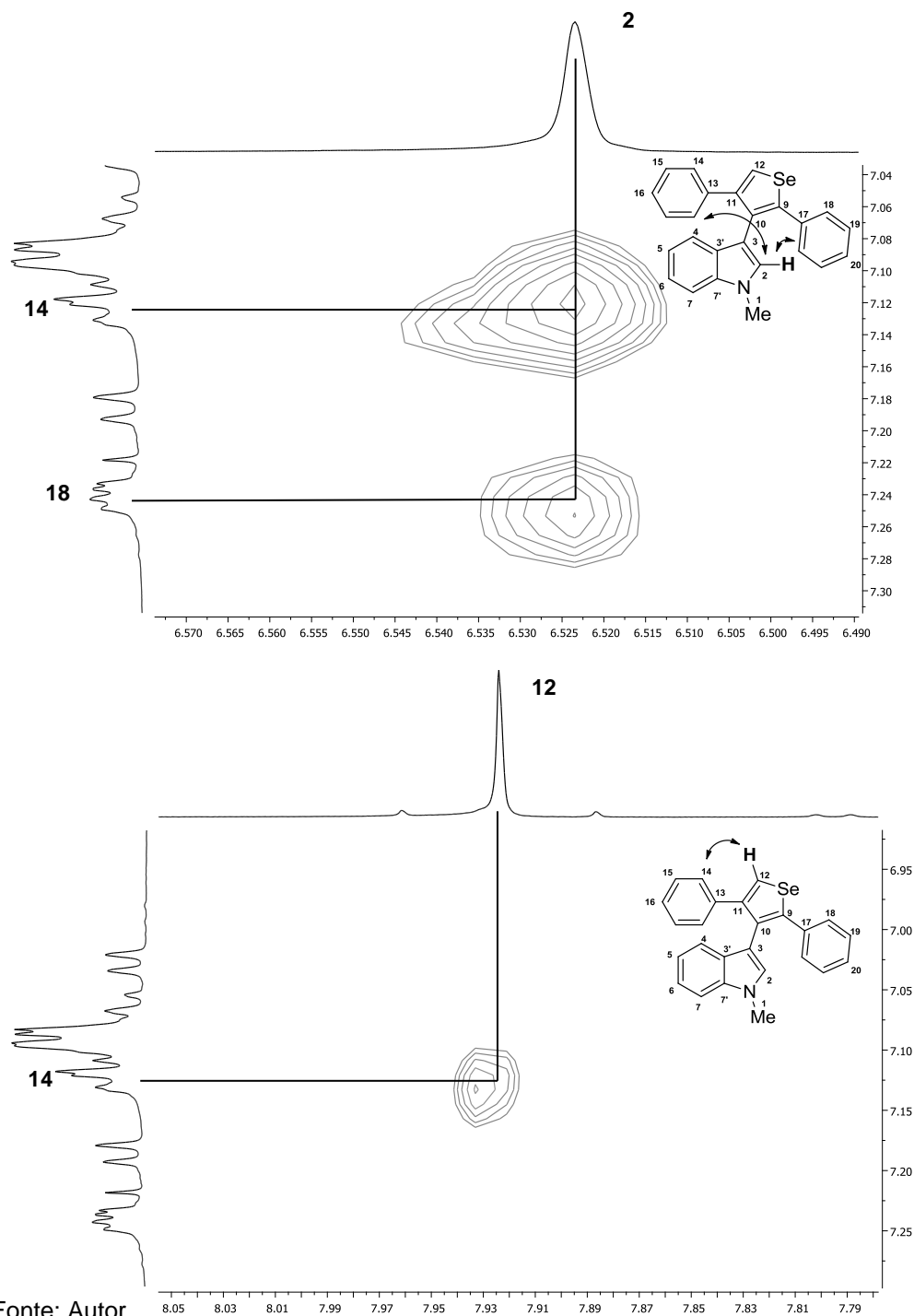
No espectro de RMN de ^1H do 3-(2,4-difenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (**7a**) podemos observar em 3,60 ppm um simpleto referente aos H-8 (*N*-Me), já em 6,52 e 7,92 ppm, observam-se dois simpletos referentes aos H-2 e H-12 respectivamente. E em 7,03 e 7,19 ppm se observam dois dupletos com constante de acoplamento $J = 7,9$ e $8,2$ Hz, referentes aos H-7 e H-4, respectivamente. Já em 7,24 ppm se observa um multipletto referente ao sinal do hidrogênio arílico H-14. Os demais sinais são referentes aos hidrogênios sobrepostos não identificados nesta discussão, compreendendo a região espectral entre 7,13 e 7,05 ppm (**Figura 5**).



Fonte: Autor

Figura 5. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto **7a** em CDCl_3 .

Adicionalmente, o espectro de RMN-2D de $^1\text{H},^1\text{H}$ Noesy foi realizado para identificarmos a configuração da molécula, onde se determinou que o grupo migratório do propargil-indol foi o anel indólico. Observaram-se os acoplamentos entre os hidrogênios H-2, H-14 e H-8, comprovando que o indol está entre os dois anéis arílicos. Observou-se também que o H-12 acopla apenas com o H-14, confirmando a configuração do produto **7a** (Figura 6).



Fonte: Autor

Figura 6. Espectroscopia de RMN-2D de $^1\text{H},^1\text{H}$ Noesy (600 MHz) do composto **7a**, em CDCl_3 .

3.3.2.2 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C)

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 foram observados, em geral, sinais na região de aromáticos, entre 147 e 108 ppm, bem como sinais na região de alifáticos, entre 33 e 20 ppm.

Nas Figuras 7, 8 e 9 apresentamos os espectros de RMN ^{13}C , DEPT 135 e HMQC $^1\text{J} (^1\text{H}, ^{13}\text{C})$ (600 MHz) respectivamente, do composto **7a**. No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se em 32,6 ppm um sinal referente ao carbono metílico C-8. Já em 108,6 ppm, observa-se o sinal do C-4 indólico, e em 126,5 e 128,9 ppm temos os sinais dos carbonos C-12 e C-2, respectivamente. Já os sinais em 147,4; 146,3; 139,3; 137,3; 136,5; 132,1; 127,5 e 111,2 ppm são referentes aos carbonos não hidrogenados, conforme observado no espectro de DEPT 135 (**Figura 8**). Os sinais em 128,8; 128,7; 128,0; 127,6; 126,8; 126,4; 121,1; 120,5 e 118,9 ppm pertencem aos carbonos hidrogenados dos anéis benzênicos e aos carbonos hidrogenados do anel de 6 membros do indol.

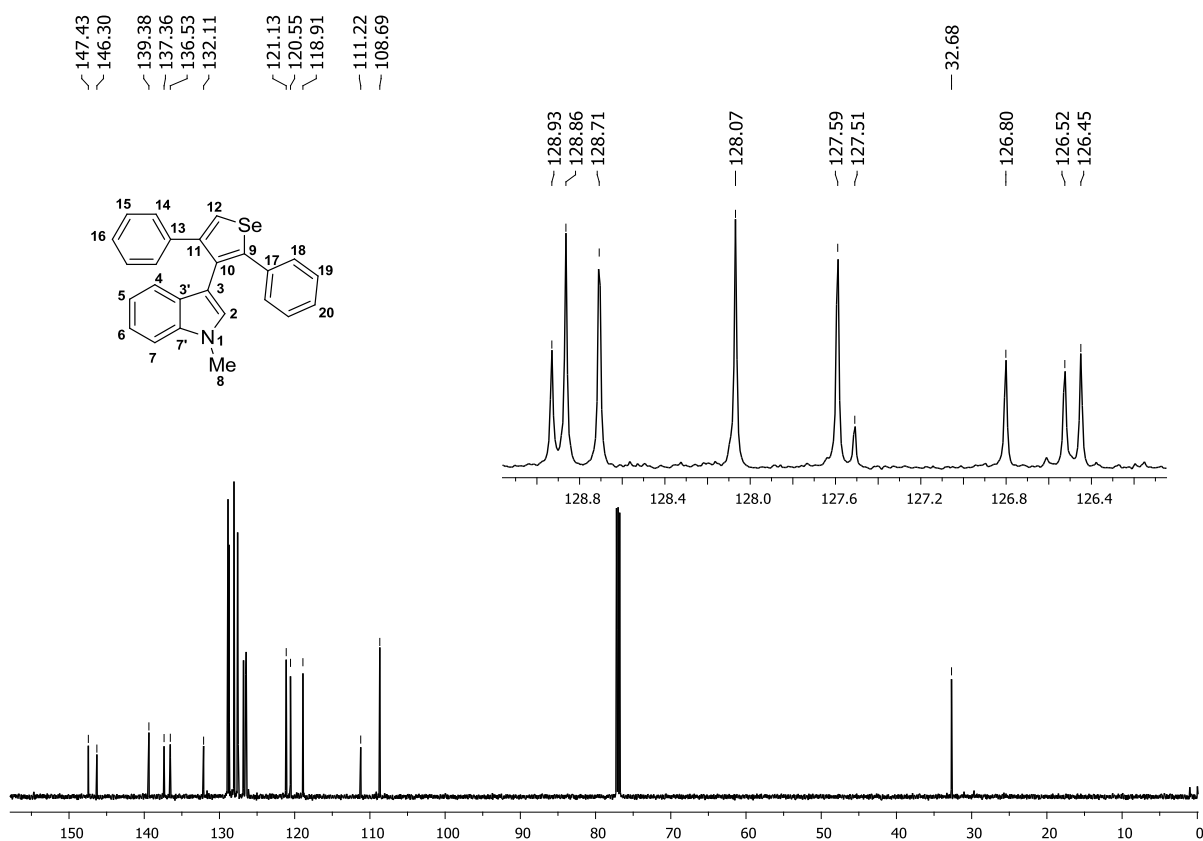
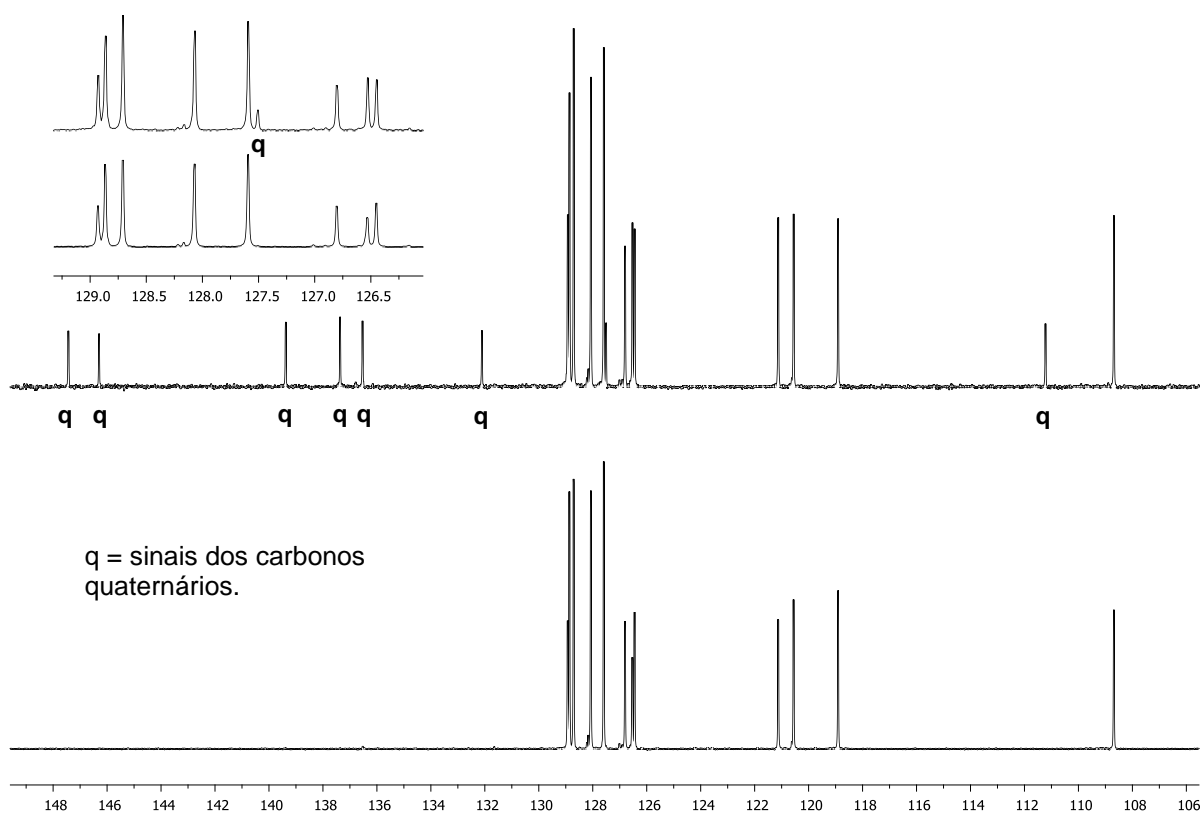


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto **7a**, em CDCl_3 .

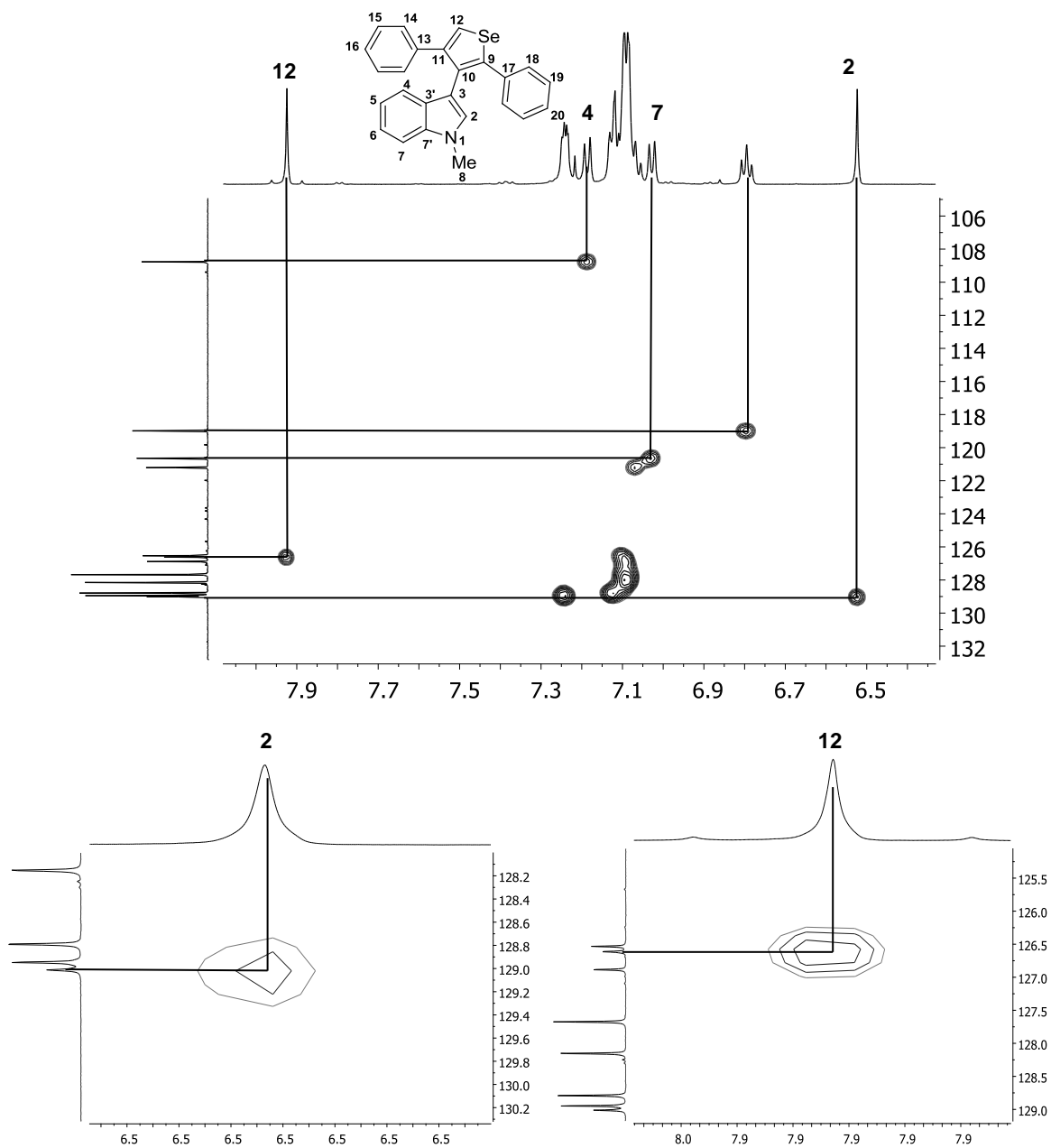


Fonte: Autor

Figura 8. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (150MHz) do composto **7a**, em CDCl_3 .

Com o espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135, foi possível identificar os sinais referentes aos carbonos não hidrogenados, o que também facilitou na atribuição dos sinais hidrogenados presentes no espectro.

Através da espectroscopia de HMQC 1J , foi possível determinar com maior segurança os sinais referentes aos carbonos C-2, C-5 e C-12 do composto **7a** através do acoplamento 1J hidrogênio e carbono.

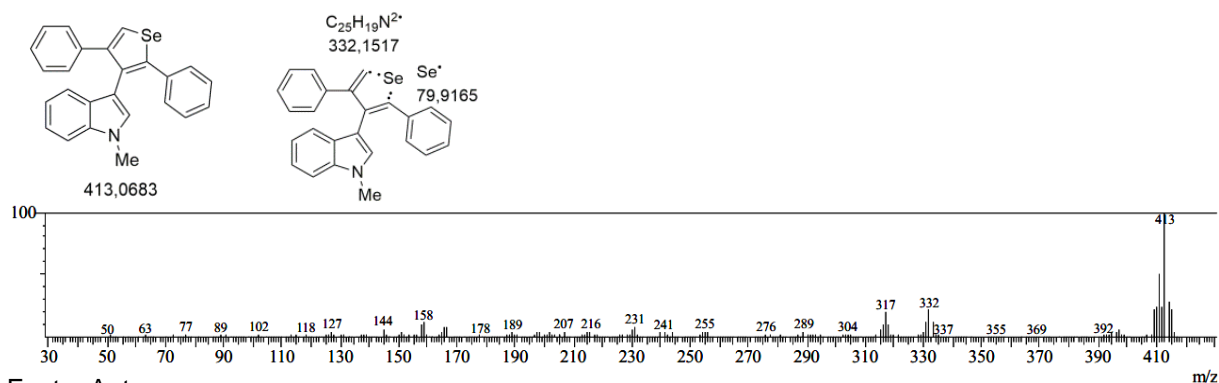


Fonte: Autor

Figura 9. Espectroscopia de HMQC 1J (600MHz) do composto **7a**, em CDCl_3 .

3.3.2.2 Espectrometria de massas (CG-EM)

Os espectros de massas, obtidos através da técnica de impacto de elétrons, apresentaram alguns padrões de fragmentações semelhantes, como por exemplo, no composto **7a**, no qual foi observada a quebra no átomo de selênio ($M^{+•} - 79$). Observou-se também que o pico base (100%) apresentou o mesmo valor do íon molecular (m/z 413). Surpreendentemente, não houve a quebra do anel indólico, o que sugere a grande estabilidade da ligação entre os núcleos selenofeno e indól.



Fonte: Autor

Figura 10. Espectro de massas do composto **7a**.

Os demais compostos apresentam espectros semelhantes ao composto discutido anteriormente, ocorrendo variações causadas pelos diferentes substituintes da estrutura.

3.3.2.3 Análise de Difração de Raios X.

As estruturas dos compostos **10b** e **9a** foram avaliadas por análise de difração de raios X de cristal único (Figura 11).⁷¹ Isto revelou que o núcleo tricíclico é essencialmente planar em ambos os compostos. No caso de **10b**, os ângulos diédricos observados C6–C7–C8–C9, C10–Se2–C1–Se1 e C3–C2–Se1–C1 são $-0,2^\circ$, $+179,7^\circ$ e $+179,9^\circ$, respectivamente. Por outro lado, verificou-se que os dois substituintes aromáticos estão contorcidos um do outro, com ângulos diédricos C10–C9–C17–C22 e C9–C10–C11–C16 de $-102,6^\circ$ e $+113,2^\circ$, respectivamente. Além disso, com um ângulo diedro C21–C20–O–C23 de $+4,9^\circ$, o substituinte metoxi é quase coplanar com o anel aromático.

⁷¹ O *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC) contém os dados cristalográficos suplementares para os compostos **10b** (CCDC 1814990) e **9a** (CCDC 1814993). Estes dados podem ser obtidos gratuitamente via http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

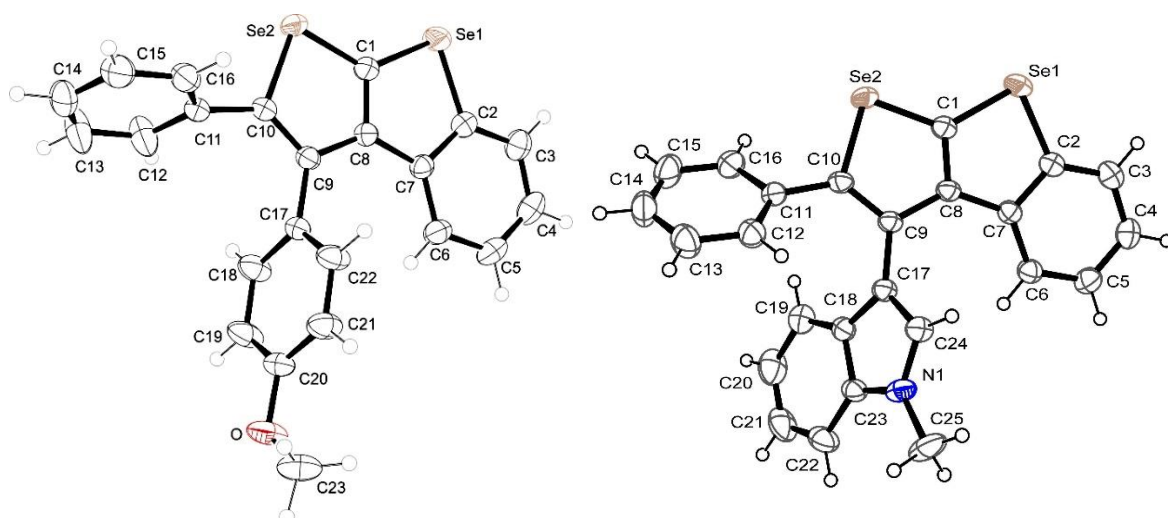


Figura 11. Representações ORTEP das estruturas cristalinas dos compostos **10b** (esquerda) e **9a** (direita), com elipsóides desenhados ao nível de probabilidade de 50%.

Em consonância com observações anteriores, verificou-se também que o núcleo tricíclico é essencialmente planar em **9a**, os ângulos diédricos observados C6–C7–C8–C9, C10–Se2–C1–Se1 e C3–C2–Se1–C1 são $+3.3^\circ$, $+179.5^\circ$ e $+176.0^\circ$, respectivamente. Oposto ao observado anteriormente, observou-se que ambos os substituintes aromáticos estão contidos em planos rotacionados na mesma direção com relação ao esqueleto tricíclico, e levemente afastados um do outro. Os ângulos diédricos observados C10–C9–C17–C24 e C9–C10–C11–C12 são $-125,5^\circ$ e $+136,2^\circ$, respectivamente.

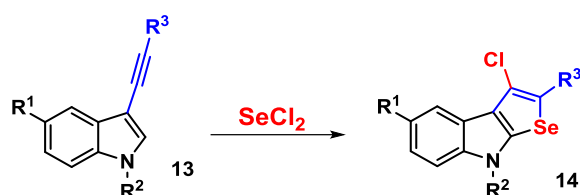
3.5 Síntese dos 3-cloro-2-fenil-8*H*-selenofeno[2,3-*b*]indol

Os heterociclos fundidos têm atraído uma atenção considerável de diversos grupos de pesquisa, devido às respectivas propriedades biológicas desta classe, encontrando, também, aplicações como materiais funcionais orgânicos.

Apesar de alguns seleno[3,4-*b*]indóis serem conhecidos, o núcleo de seleno[2,3-*b*]indol não apresenta precedentes e os análogos de tieno[2,3-*b*]indóis são raros.⁷² Tendo em vista a importância desta classe de compostos, bem como o nosso interesse em desenvolver novos heterociclos contendo selênio, foi proposto

⁷² (a) Aurelio, L.; Volpe, R.; Halim, R.; Scammells, P. J.; Flynn, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1974. (b) Singh, P. P.; Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4001.

uma estratégia simples e eficiente para a síntese de novos derivados de seleno[2,3-*b*]indol (**Esquema 26**).



Esquema 26. Síntese de 3-cloro-2-fenil-8*H*-selenofeno[2,3-*b*]indol, utilizando SeCl_2 .

A otimização das condições reacionais foram realizadas com a transformação de **13a** no composto 3-cloro-2-fenil-8*H*-selenofeno[2,3-*b*]indol **14a**. Para a formação *in situ* de SeCl_2 , a relação entre selênio e SO_2Cl_2 foi estudada (**Tabela 8**).

Tabela 8. Otimização das condições reacionais.

Linha	($\text{Se}^0:\text{SO}_2\text{Cl}_2:13\text{a}$) ^b	Solvente	Tempo reacional após a adição de 13a (min.)	Rendimento de 14a (%) ^c
1	1.0:1.0:1.0	DMF	60	49
2	1.0:1.2:1.0	DMF	60	65
3	1.0:1.5:1.0	DMF	20	71
4	1.0:2.0:1.0	DMF	20	80
5	1.5:1.5:1.0	DMF	20	79
6	1.0:1.5:1.0	DMF	60	77
7	1.0:1.5:1.0	CHCl_3	60	24
8	1.0:1.5:1.0	THF	30	53

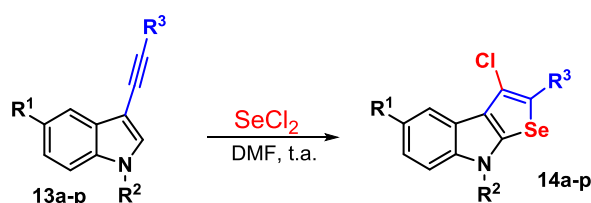
^aA reação foi realizada à temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte. ^bTempo reacional para a formação de SeCl_2 : 1,5 h. ^cRendimentos isolados após coluna cromatográfica (hexano).

Inicialmente, avaliou-se a relação entre Se^0 , SO_2Cl_2 e o 3-etinilindol **13a** para a formação de SeCl_2 , bem como e respectiva reação de ciclização para a obtenção do produto **14a**. Adicionou-se $\text{Se}^0:\text{SO}_2\text{Cl}_2$ (1:1) (0,5 mmol:0,5 mmol) e, após 60 minutos foi obtido o cloreto de selênio na forma de um óleo avermelhado, que foi tratado com 1,5 mL de DMF, deixando sob agitação magnética por mais 30 min. Após, adicionou-se a solução do respectivo 3-etinilindol **14a** (1,0 equiv. – 0,5 mmol) em 1,5 mL de DMF sobre a solução de SeCl_2 , e após 30 min. a reação foi extraída em meio aquoso e AcOEt , isolando-se o produto com 49% de rendimento (**Tabela 8** – Linha 1). Já com um pequeno excesso de SO_2Cl_2 (1:1,2) houve uma melhora na conversão do material de partida **13a** ao produto **14a**, sendo este isolado em 65% de

rendimento (linha 2). Adicionalmente, com $\text{Se}^0:\text{SO}_2\text{Cl}_2$ (1:1,5), obteve-se o produto com 71% de rendimento (linha 3). No entanto, a melhor condição reacional foi com o uso de 2 equivalentes de cloreto de sulfurila, $\text{Se}^0:\text{SO}_2\text{Cl}_2$ (1:2), fornecendo o produto em 80% de rendimento (linha 4). Diferentes concentrações de $\text{Se}^0:\text{SO}_2\text{Cl}_2$ foram avaliadas, porém não se observou melhor desempenho, mesmo com o uso de diferentes solventes, como por exemplo, CHCl_3 e THF (linhas 7 e 8).

A fim de explorar o escopo e as limitações para a síntese de compostos de seleno[2,3-*b*]indol, uma vez estabelecidas as condições reacionais, o protocolo foi estendido a uma série de derivados indólicos (**13a-p**) (Tabela 9).

Tabela 9. Síntese de 3-cloro-2-fenil-8*H*-selenofeno[2,3-*b*]indol, mediado por SeCl_2 .^a



Linha	Etinil indol	R ¹	R ²	R ³	Tempo (min)	Produto	Rend. (%) ^b
1	13a	H	H	Ph	20	14a	80
2	13b	CN	H	Ph	30	14b	72
3	13c	Br	H	Ph	30	14c	70
4	13d	Br	H	3-Me-Ph	20	14d	75
5	13e	H	H	4-Br-Ph	30	14e	54
6	13f	H	H	4-Cl-Ph	30	14f	53
7	13g	H	H	3-Me-Ph	20	14g	82
8	13h	H	Me	Ph	20	14h	69
9	13i	H	Me	4-Br-Ph	30	14i	51
10	13j	H	Me	4-Me-Ph	30	14j	72
11	13k	H	Me	4-Cl-Ph	30	14k	55
12	13l	OMe	Me	Ph	20	14l	71
13	13n	H	Bn	Ph	20	14m	75
14	13m	H	Ph	Ph	30	14n	22
15	13o	H	Boc	Ph	60	14o	0 ^c
16	13p	H	H	ⁿ Bu	20	14p	0 ^c

^a SeCl_2 (1,0 mmol), **13** (0,5 mmol), DMF (3,0 mL) a temperatura ambiente sob argônio. ^bRendimentos isolados após coluna cromatográfica (hexano), identificados por CG-EM, RMN ¹H e RMN ¹³C. ^cDiversos sub-produtos foram formados, não se observou a formação do produto esperado por CG-EM.

Alterando uma variável de cada vez, três pontos de diversificação foram examinados, incluindo o substituinte ligado à posição terminal da porção alcino, bem como os substituintes na posição C-5 e no nitrogênio do núcleo indólico.

Em geral, a maioria das reações ocorreram com rendimentos moderados a muito bons (51-82%) e não foram observadas diferenças significativas que pudessem ser atribuídas à presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons do anel indólico (Linhas 1-7 e 12). No entanto, detectou-se que a natureza do substituinte do nitrogênio teve impacto no desempenho da transformação. A presença de um grupo pequeno como a metila (linhas 8-12 vs. linhas 1-7) resultou em rendimentos ligeiramente semelhantes (linhas 1, 5 e 6 vs. linhas 8, 9 e 11). E o mesmo efeito foi observado com o grupo benzila (linha 13).

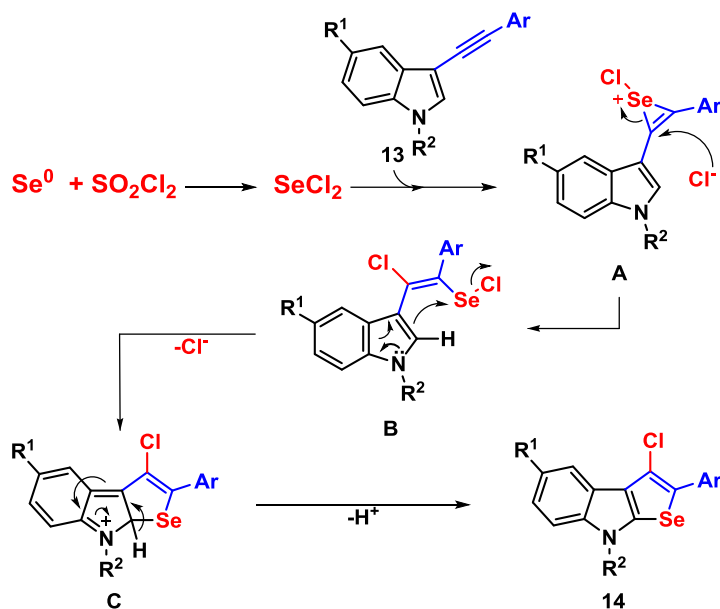
Contrariamente, com um substituinte fenila, mais estericamente impedido, houve uma drástica redução no rendimento para 22% (linha 14), enquanto que a substituição com uma porção Boc (linha 15) não resultou na formação do produto desejado, sendo observada a decomposição do material de partida.

A análise do efeito da porção arílica ligada à tripla ligação revelou que a presença de grupos retiradores de elétrons, como os halogênios (Cl, Br) localizados na posição *para* da fenila, resultou numa redução dos rendimentos em aproximadamente 20% (linhas 5, 6, 9 e 11 vs. entradas 1 e 8). No entanto, com a presença de grupos metila (linhas 4, 7 e 10) não se observou nenhum efeito significativo no desempenho da transformação. Notavelmente, a reação não ocorreu com substituinte alifático na porção acetilênica (entrada 16) e foi observada a decomposição do material de partida **13p**, formando uma mistura complexa de ser analisada e isolada.

3.5.1 Mecanismo proposto para a formação de **14a-n**.

Embora os detalhes finos do mecanismo reacional permaneçam desconhecidos, acredita-se que as reações que levaram à formação de **14a-n**, tenham ocorrido através da formação de um intermediário íon selenirênico comum, resultante da adição de dicloreto de selênio a tripla ligação. Isso permitiu a formulação de um mecanismo consistente com todos os resultados obtidos, como mostrado no **Esquema 27**.

Poleschner e Seppelt⁷³ sugerem que os íons selenirênios são os principais intermediários nas reações de eletrófilos contendo selênio a acetilenos. O mecanismo da adição de dicloreto de selênio ao acetileno foi estudado por cálculos teóricos no nível DFT-B3LYP / 6-311 + G (d, p) por Chirkina e colaboradores.⁷⁴



Esquema 27.

Nesse sentido, pode-se propor que a reação do selênio elementar com SO_2Cl_2 resulte na formação de SeCl_2 e que este último possa se adicionar à tripla ligação do alquinilindol de partida (**13**), gerando o intermediário **A**. Em seguida, há a abertura do anel de três membros pelo ataque de um íon cloreto, para dar origem ao intermediário **B**. O próximo passo envolve um ataque $\text{S}_\text{N}2$ ao átomo de selênio pelo núcleo indol, sob a assistência do par de elétrons livres do nitrogênio indólico, para formar uma ligação C2-Se e fornecer o intermediário imínico **C**. A eliminação final do H^+ do intermediário **C**, com re-aromatização concomitante, forneceria os produtos tricíclicos **14**. Vale ressaltar que a reação ocorreu em apenas 20 minutos, e à temperatura ambiente.

⁷³ Poleschner, H.; Seppelt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6461.

⁷⁴ Chirkina, E. A.; Chernyshev, K. A.; Krivdin, L. B.; Potatov, V. A.; Amosova, S. V. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *766*, 49.

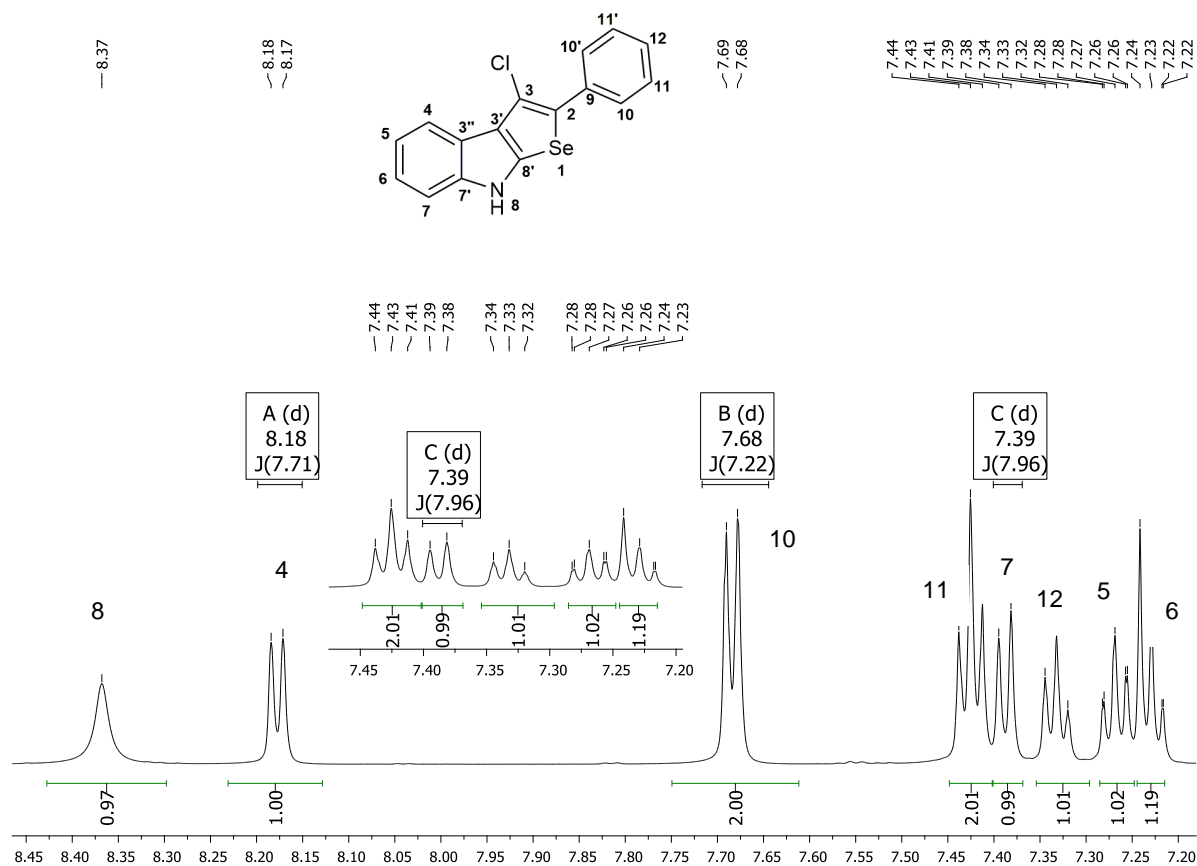
3.5.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais dos selenofen[2,3-*b*]indois.

Os deslocamentos e multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , bem como os valores dos respectivos íons moleculares e de outros fragmentos característicos no espectro de massas, confirmam a formação dos produtos. Também foi realizada a análise espectroscópica de HSQC e a difração de raios-X, conforme descrito a seguir.

3.5.2.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H).

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram observados, em geral, sinais na região entre 8,20 e 7,10 ppm relativos aos hidrogênios dos anéis aromáticos, e próximos a 4,00; 5,00 e 8,00 ppm os sinais referentes aos hidrogênios da *N*-metila, *N*-benzila e *N*-H, respectivamente. Já na região de 2,50 ppm temos o sinal dos hidrogênios da metila ligada ao grupamento fenila.

No espectro de RMN de ^1H do 3-cloro-2-fenil-8*H*-selenofeno[2,3-*b*]indol (**14a**) pode-se observar dois multipletes referente aos hidrogênios H-6 e H-5 do anel indólico em 7,22 e 7,27 ppm. Já em 7,39 ppm se observa um duplete com constante de acoplamento de $J = 7,9$ Hz referente ao H-7 e um duplete em 8,18 ppm com $J = 7,7$ Hz referente ao H-4. Em 8,37 ppm se observa um simpleto largo referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Os sinais dos hidrogênios do grupo fenila foram observados como multipletos em 7,33 ppm para o H-12, em 7,43 ppm para os H-11 e H-11' e em 7,68 ppm para os H-10 e H-10' (**Figura 12**).



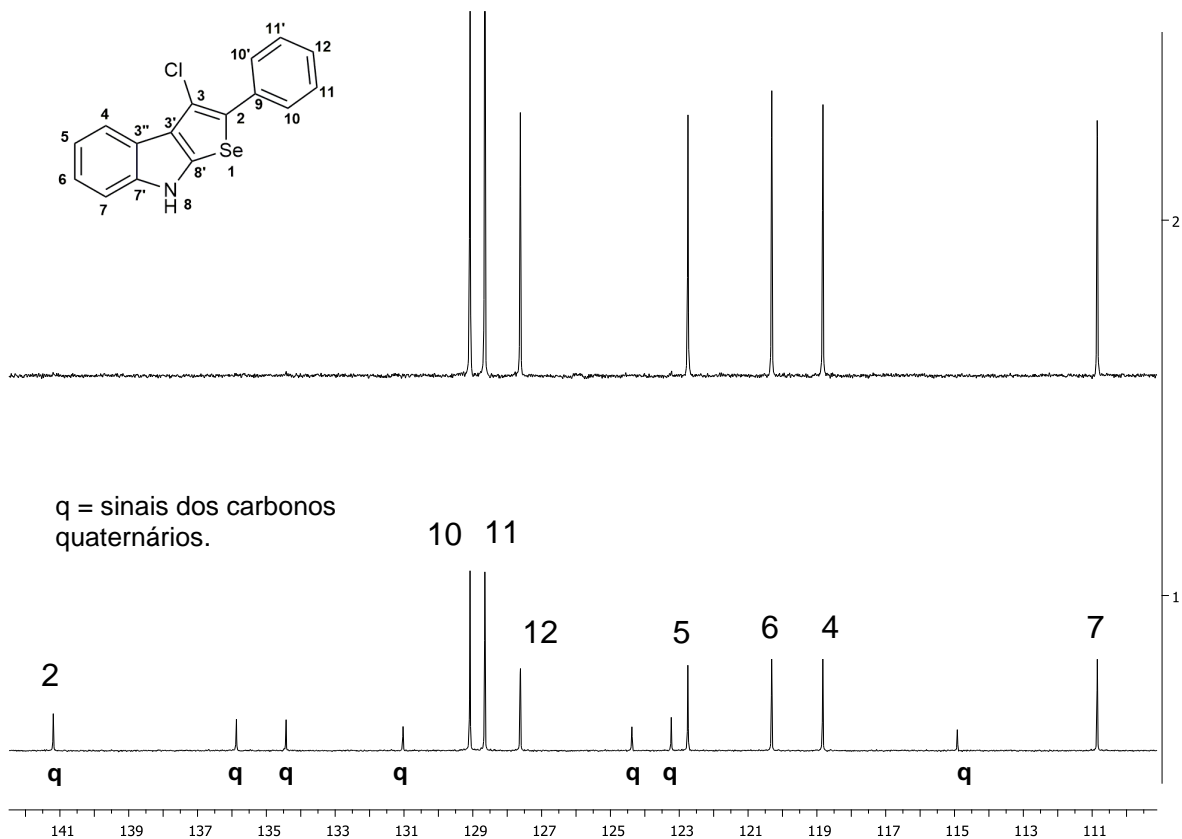
Fonte: Autor

Figura 12. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto **14a** em CDCl_3 .

3.4.2 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C).

Os espectros de RMN de ^{13}C apresentaram como principais características os sinais em campo baixo entre 141 e 109 ppm, bem como o sinal em 50 ppm do carbono benzílico, e sinais em campo alto entre 32 e 20 ppm.

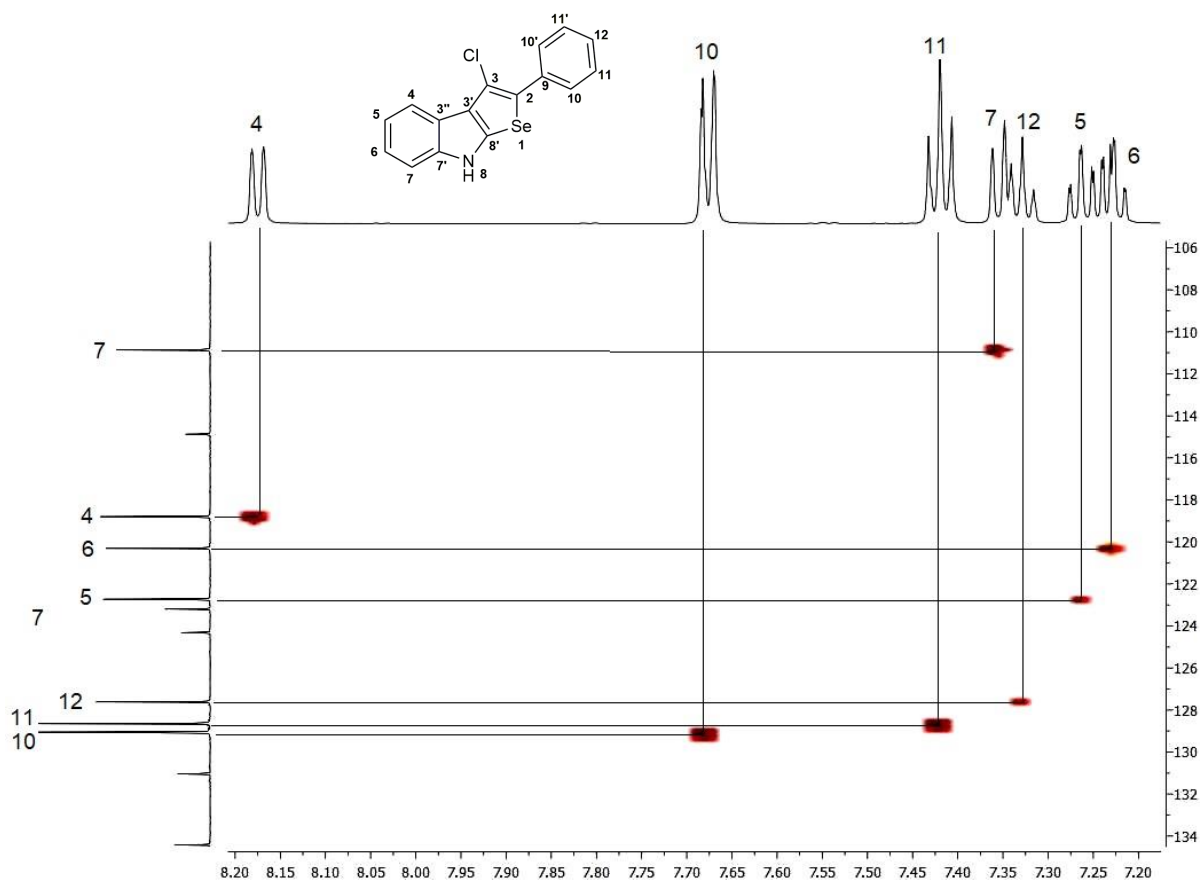
Na **Figura 13** apresentamos os espectros de DEPT 135 e RMN de ^{13}C , (150 MHz) do composto **14a**. Com estas análises foi possível determinar com maior segurança os sinais presentes nos espectros. Para o espectro de RMN de ^{13}C , observam-se os sinais dos carbonos C-7 e C-4 indólicos em 110,8 e 118,8 ppm, e em 120,3 e 122,7 ppm os sinais dos carbonos C-6 e C-5. Já em 141,1 ppm se observa o sinal do carbono C-3 selenofênico. Adicionalmente, os sinais dos carbonos benzênicos foram observados em 127,62, 128,6 e 129,0 ppm para os carbonos C-12, C-11, e C-10, respectivamente. Os sinais não discutidos são referentes aos carbonos não hidrogenados C-9, C-8', C-7', C-3'' e C-2, confirmados por DEPT 135 (**Figura 13**).



Fonte: Autor

Figura 13. Expansão do espectro de DEPT 135 e RMN ^{13}C (150 MHz) do composto **14a**, em CDCl_3 .

Através da espectroscopia de HMQC 1J , foi possível determinar com maior segurança os sinais referentes aos carbonos C-7, C-4, C-6, C-5, C-12, C-11, C-10 e C-2 do composto **14a** através do acoplamento 1J hidrogênio e carbono (**Figura 14**).

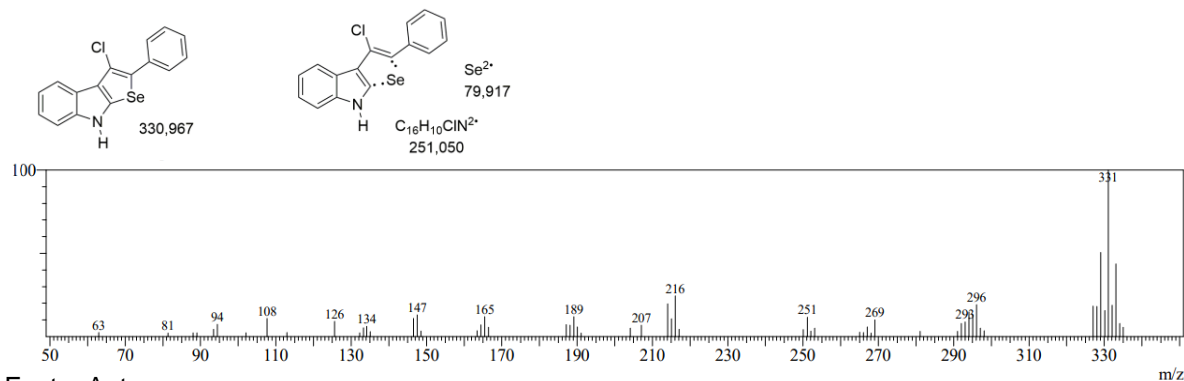


Fonte: Autor

Figura 14. HMQC 1J do composto **14a**.

3.4.3 Espectrometria de massas (CG-EM)

Os espectros de massas, obtidos através da técnica de impacto de elétrons, apresentaram alguns padrões de fragmentações semelhantes, como por exemplo, no composto **14a**, no qual houve a quebra no selênio ($M^{+•} - 79$) e a perda do cloro ($M^{+•} - 35$). Observou-se também que o pico base (100%) apresentou o mesmo valor do íon molecular (m/z 331) (**Figura 15**).



Fonte: Autor

Figura 15. Espectro de massas do composto **14a**.

Os demais compostos apresentaram espectros semelhantes ao composto discutido acima, ocorrendo variações causadas pelos diferentes substituintes da estrutura.

3.4.4 Análise de Difração de Raios X.

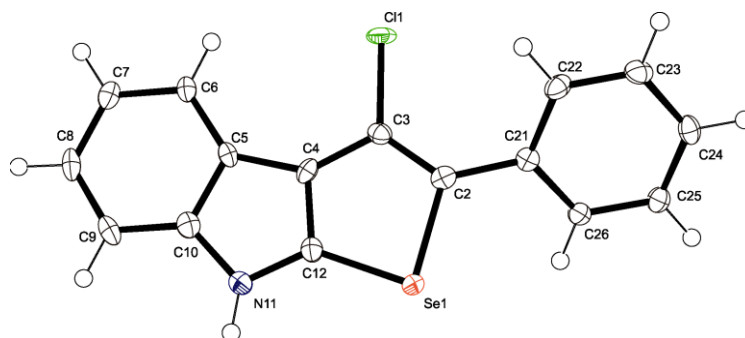


Figura 16. Representação de ORTEP da estrutura cristalina do composto **14a**.

A estrutura do composto **14a** foi avaliada por análise de difração de raios-X de cristal único (**Figura 16**). Isso revelou que o núcleo tricíclico é essencialmente plano com os átomos de Cl e selênio, sendo perfeitamente coplanares, e os átomos de carbono de ambos os anéis heterocíclicos formando ângulos diédricos de menos de 1°. Além disso, os ângulos diédricos observados C6-C5-C4-C3 e N11-C12-Se1-C2 são + 1,2 ° e -179,6 °, respectivamente.

Por outro lado, apesar de as porções C-Cl e C-Ph serem essencialmente coplanares (ângulo diédrico observado Cl1-C3-C2-C21 de -0.8 °), verificou-se que o substituinte aromático é inclinado para fora do átomo de cloro, com um ângulo diedro observado C3-C2-C21-C22 de + 30.4 °, de modo que a distância entre o átomo de cloro e o átomo de hidrogênio orto mais próximo da porção arila é 2.689 Å.

3.3.3 Resultados das avaliações de atividades farmacológicas dos compostos selecionados

A atividade antifúngica de heterociclos selecionados (**14a**, **14b**, **14g**, **14i** e **14n**) foi estudada contra várias cepas de *Cryptococcus* e *Candida*, bem como contra *Saccharomyces cerevisiae* (**Tabela 10**). As concentrações inibitórias mínimas (CIM) e as concentrações letais mínimas (CLM) foram obtidas, enquanto a Nistatina e o Fluconazol foram usados como compostos padrão para comparação (Tabela 10).

Observou-se que, em geral, os compostos não foram letais a uma concentração de 200 µg/mL e que *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti* estavam entre os microrganismos mais susceptíveis.

Notavelmente, o composto **14g** exibiu valores interessantes de CIM e CLM contra ambas as cepas de *Cryptococcus*, sendo a sua eficiência aproximadamente dentro de uma ordem de magnitude mais baixa do que o composto padrão para comparação. Além disso, os compostos **14a** e **14i** exibiram algum grau de atividade contra ambas as cepas de *Cryptococcus*. Estas cepas fúngicas são agentes etiológicos (de origem e a causa) da *Criptococose*, que é caracterizada por lesões nodulares ou abscessos nos pulmões, tecidos subcutâneos e meninges, uma doença infecciosa sistêmica e opressiva que afeta especialmente aqueles com sistemas imunológicos debilitados, como pacientes com HIV, câncer e transplantados.

Os mesmos compostos foram submetidos aos testes biológicos antibacterianos, utilizando o Clorofenicol e a Ampicilina como compostos padrões. Realizaram-se avaliações para os Gram positivos de *Staphylococcus Aureus*, *Bacillus Subtilis*, *Bacillus Cereus* e *Enterococcus Fecalis*. Também para os Gram negativos *Enterobacter Aerogenes*, *Escherichia Coli*, *Morganella Morgani*, *Proteus Mirabilis*, *Pseudomonas Aeroginosa*, *Shigella Sonnei*, *Shigella Flexneri*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella Enteritidis* e *Klebsiella Pneumoniae*, no entanto nenhum composto demonstrou atividade antibacteriana.

Microorganismos	14a		14b		14g		14i		14n		7a		Nistadina		Fluconazol	
	CIM	CLM	CIM	CLM	CIM	CLM	CIM	CLM	CIM	CLM	CIM	CLM	CIM	CLM	CIM	CLM
<i>Candida albicans</i>	50	200	>200	-	100	200	200	>200	200	>200	50	>200	1,56	100	50	200
<i>Candida tropicalis</i>	50	100	>200	-	6,25	200	100	>200	50	>200	>200	-	1,56	1,56	50	200
<i>Candida krusei</i>	1,56	>200	1,56	>200	1,56	100	6,25	>200	100	>200	1,56	>200	3,12	12,5	25	200
<i>Candida parapslosis</i>	50	>200	100	>200	100	>200	200	-	100	200	100	>200	1,56	6,25	1,56	25
<i>Cryptococcus neoforman</i>	6,25	200	>200	-	12,5	25	50	>200	>200	-	>200	-	1,56	3,12	3,12	12,5
<i>Cryptococcus Gatti</i>	6,25	50	>200	-	12,5	50	25	50	>200	-	50	>200	1,56	3,12	3,12	25
<i>Sacharomyces cerivisae</i>	100	200	>200	-	100	200	200	>200	200	>200	>200	-	1,56	3,12	1,56	25
<i>Candida dublienses</i>	50	>200	>200	-	25	100	50	200	50	>200	>200	-	1,56	1,56	3,12	12,5
<i>Candida glabrata</i>	100	200	>200	-	100	>200	200	>200	1,56	>200	>200	-	3,12	6,25	3,12	200

Tabela 10. Atividade biológica antifúngica dos compostos selecionados. Valores de MIC and CLM dados em µg/mL.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Baseando-se nos objetivos propostos para o presente trabalho e considerando os resultados obtidos, pode-se fazer algumas considerações.

Inicialmente, demonstramos que os respectivos derivados de propargil indóis podem fornecer os selenofenos trissubstituídos através da migração/ciclização do grupo indólico, via adição eletrofílica de SeCl_2 à tripla ligação. O amplo escopo reacional demonstrou a generalidade do método, sendo explorados diferentes pontos de diversificação nos materiais de partida. Demonstrou-se, também, que alguns dos produtos resultantes podem sofrer transformações, fornecendo rapidamente acesso a compostos policíclicos com maior complexidade estrutural. O SeCl_2 atuou como um adequado agente eletrofílico e a transformação, que implicou na migração do anel indólico, ocorreu em curtos tempos reacionais, altos rendimentos e sob condições experimentais brandas, sem a necessidade do uso de catalisadores metálicos. O escopo reacional também foi avaliado com os derivados de 1,3,3-trifenil-1-butinos, que proporcionou a síntese dos respectivos 2,3-diarilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofenos.

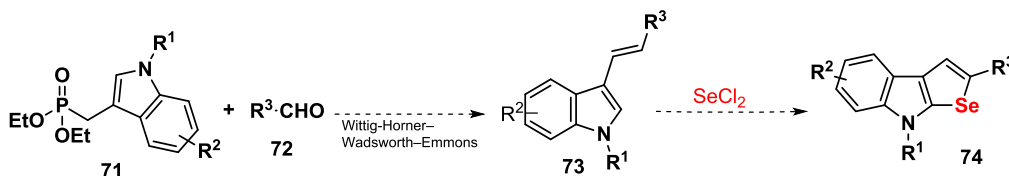
Em um segundo momento, desenvolveu-se uma rota simples e eficiente para a síntese de derivados de 2-arilselenofeno[2,3-*b*]indol através da ciclização eletrofílica dos respectivos 3-(alquil/aril-etinil)-1*H*-indóis, sendo também mediado por SeCl_2 como fonte de selênio eletrofílico. A reação foi otimizada e seu escopo reacional foi avaliado sistematicamente e os produtos foram obtidos em rendimentos de moderados a muito bons. Observou-se que as propriedades eletrônicas do substituinte ligado ao átomo de nitrogênio do núcleo indólico de partida apresentaram grande influência sobre a eficiência da transformação, que também é afetada, em menor extensão, pela natureza e posição dos substituintes no grupamento arila. Utilizando-se halogênios como substituintes nos grupamentos arila, observou-se uma redução média de 20% no rendimento reacional, enquanto que a reação não foi eficiente com um substrato alquílico ligado diretamente a tripla ligação, no lugar do grupamento arílico.

Alguns exemplos foram selecionados e submetidos para os testes biológicos antibacterianos e antifúngicos, porém os resultados antibacterianos não foram promissores. No entanto, para os ensaios antifúngicos os resultados foram positivos, sendo que os derivados de 2-arilselenofeno[2,3-*b*]indol apresentaram melhores

resultados que os derivados de selenofenos trissubstituídos e uma melhor investigação desta classe para os testes antifúngicos foram realizadas.

A atividade antifúngica de heterociclos selecionados (**2a**, **2b**, **2g**, **2i** e **2n**) foi estudada contra várias cepas de *Cryptococcus* e *Candida*, bem como contra *Saccharomyces cerevisiae*. As concentrações inibitórias mínimas (CIM) e as concentrações letais mínimas (CLM) foram obtidas utilizando a Nistatina e o Fluconazol como matrizes comparativas. De modo geral, o triciclo **2g** exibiu valores muito bons de CIM e CLM contra ambas as cepas de *Cryptococcus*, sendo seu valor de concentração até mais baixo do que as matrizes comparativas. Adicionalmente, os compostos **2a** e **2i** exibiram bom grau de atividade contra ambas as cepas de *Cryptococcus*.

Atualmente, encontra-se em fase inicial de desenvolvimento em nosso laboratório uma extensão da metodologia apresentada nesta Tese, onde se propõe a síntese de derivados de 2-alkil-8H-selenofeno[2,3-b]indol (**74**) via adição eletrofílica de SeCl_2 , partindo dos respectivos (*E*)-3-estiril-1H-indóis (**73**), que podem ser obtidos através das reações de Wittig (**Esquema 28**).



Esquema 28

Até o momento, não encontramos nenhum protocolo utilizando reações de Wittig para a obtenção destes derivados vinílicos **73**, tão pouco o uso destes materiais para a obtenção dos respectivos selenofeno[2,3-*b*]indóis (**74**), o que nos encoraja a desenvolver este projeto, que pode futuramente vir a se tornar parte de uma Dissertação de Mestrado ou Tese de Doutorado do nosso grupo de pesquisa.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo, serão apresentadas as descrições dos equipamentos e os métodos utilizados para a caracterização dos compostos obtidos neste trabalho, bem como as metodologias empregadas para a obtenção dos reagentes que não foram obtidos comercialmente e as de obtenção dos produtos deste trabalho.

5.1 Materiais e Métodos

A vidraria utilizada, quando necessário, foi flambada sob corrente de argônio seco. Os solventes foram evaporados em um rota-evaporador Heidolph VV2000 ou rota-evaporador Büchi, modelos EL-131 e R-114, ambos os aparelhos operando à pressão reduzida (~30 mmHg), sendo que o solvente remanescente foi eliminado em uma linha de vácuo, equipada com uma bomba de alto-vácuo Edwards, modelo E2M8.

5.2 Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho MQAPF-301 - Microquímica.

5.3 Cromatografia em camada delgada (CCD)

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, utilizando-se cromatofolhas de sílica gel 60 (Whatman – AL SIL G/UV – N° 4420222) sobre folhas de alumínio. Como eluente utilizou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Os reveladores utilizados foram: luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

5.4 Cromatografia em coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 40-63 μm (230-400 mesh) ou alumina neutra 0,063-0,2 mm (70-230 mesh). Como eluente empregou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200, Bruker Avance II 400 e Bruker Avance III 600, operando nas frequências de 200 MHz, 400 MHz e 600 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (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, o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J), expressa em Hertz (Hz).

5.6 Espectrometria de Massas (CG-EM)

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas Shimadzu CG-EM-QP2010 Plus. Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um aparelho Bruker micro TOF-Q IIT, utilizando formiato de sódio como referência (Central Analítica - PUC – Porto Alegre - RS).

5.7 Difração de Raio-X.

Para a coleta dos dados de Difração de Raios-X foi utilizado um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

5.8 Análise Elementar.

As Análises Elementares dos produtos obtidos foram realizadas utilizando um analisador Perkin-Elmer modelo 2400 (Central Analítica-IQ-USP-SP).

5.9 Solventes e reagentes.

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.⁷⁵ Os demais reagentes foram obtidos comercialmente.

6. PROCEDIMENTOS GERAIS.

6.1 Procedimento Geral para a Preparação dos Alcoóis Propargílicos(2a-h)^{76a}

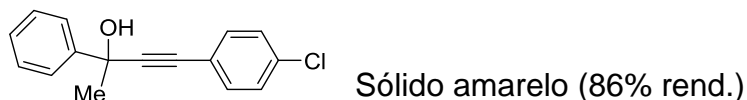
Em um balão de 25 mL, adicionou-se a respectiva cetona (5,0 mmol) e o acetileno (7,5 mmol), agitando-se até homogeneizar a solução. Após, adicionou-se tBuOK (7,5 mmol), deixando agitar a temperatura ambiente até o completo consumo dos materiais de partida. Após, extraiu-se com AcOEt (3 x 100 mL) lavando com água (100 mL) e NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/AcOEt, 95:5).

2,4-Difenilbut-3-in-2-ol (2a)^{76a, 76d}



RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,71 – 7,73 (m, 2H); 7,29 – 7,50 (m, 8H); 2,46 (s, 1H); 1,87 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ145,7; 131,8; 128,5; 128,4; 128,2; 127,7; 125,0; 122,3; 92,4; 84,9; 70,3; 33,2.

4-(4-Clorofenil)-2-fenilbut-3-in-2-ol (2b)^{76b}



RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,73 (d, *J* = 8,2; 2H); 7,40 – 7,35 (m, 4H); 7,32 – 7,30 (m, 3H); 2,56 – 2,55 (m, 1H); 1,88 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ145,4; 134,6; 133,1; 128,7; 128,5; 127,8; 125,0; 121,0; 93,5; 83,8; 70,4; 33,2.

⁷⁵ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals", 3ª Edição. Pergamon Press, New York, 1980.

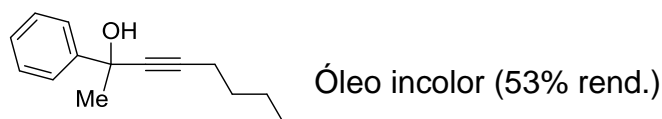
⁷⁶ (a) Chen, S.; Yuan, F.; Zhao, H.; Li, B. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 2391. (b) Gangadhararao, G.; Uruvakkilli, A.; Swamy, K. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6060. (c) Chen, S.; Yuan, F.; Zhao, H. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 2391. (d) Kotani, S.; Kukita, K.; Tanaka, K.; Ichibakase, T.; Nakajima, M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4817.

2-Fenil-4-(p-toluil)but-3-in-2-ol (2c)^{76d}



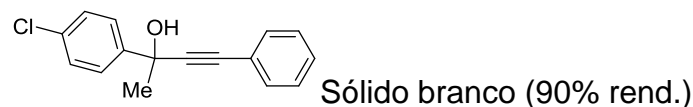
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,73 – 7,70 (m, 2H); 7,39 – 7,34 (m, 4H); 7,31 – 7,27 (m, 1H); 7,13 – 7,10 (m, 2H); 2,50 (s, 1H); 2,34 (s, 3H); 1,85 (s, 3). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ145,8; 138,5; 131,6; 129,0; 128,2; 127,6; 125,0; 119,5; 91,8; 85,0; 70,3; 33,3; 21,4.

2-Feniloct-3-in-2-ol (2d)^{76d}



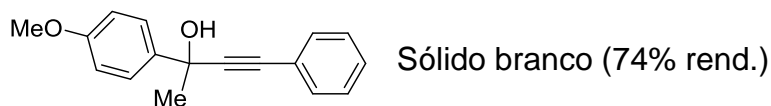
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,66 – 7,63 (m, 2H); 7,36 – 7,31 (m, 2H); 7,28 – 7,24 (m, 1H); 2,53 (s, 1H); 2,27 (t, *J* = 7,0; 2H); 1,73 (s, 3H); 1,57 – 1,50 (m, 2H); 1,48 – 1,39 (m, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,2; 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ146,2; 128,1; 127,4; 124,9; 85,6; 83,8; 70,0; 33,5; 30,7; 21,9; 18,3; 13,5.

2-(4-Clorofenil)-4-fenilbut-3-in-2-ol (2e)^{76c}



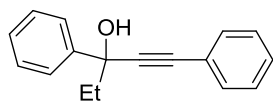
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,66 – 7,62 (m, 2H); 7,47 – 7,44 (m, 2H); 7,34 – 7,29 (m, 5H); 2,60 (s, 1H); 1,83 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ144,2; 133,5; 131,6; 128,6; 128,4; 128,3; 126,5; 122,3; 91,9; 85,1; 69,9; 33,3.

2-(4-Metoxifenil)-4-fenilbut-3-in-2-ol (2f)^{76d}



RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,63 – 7,67 (m, 2H); 7,47 – 7,49 (m, 2H); 7,33 – 7,36 (m, 3H); 6,91 – 6,92 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,31 (s, 1H); 1,85 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ159,1; 137,9; 131,7; 128,6; 128,3; 126,2; 122,6; 113,6; 92,6; 84,6; 70,0; 55,2; 33,2.

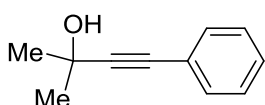
1,3-Difenilpent-1-in-3-ol (2g)^{76d}



Sólido branco (84% rend.)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,70 – 7,68 (m, 2H); 7,50 – 7,48 (m, 2H); 7,40 – 7,37 (m, 2H); 7,38 – 7,30 (m, 4H); 2,48 (s, 1H); 2,10 – 1,97 (m, 2H); 1,05 – 1,02 (t, *J* = 7,3; 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ144,8; 132,0; 128,7; 128,6; 128,4; 128,0; 125,9; 122,9; 91,6; 86,4; 74,6; 38,7; 9,5.

2-Metil-4-fenil-but-3-in-2-ol (2h)^{76c}



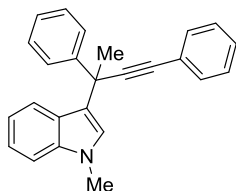
Sólido branco (81% rend.)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,42 – 7,40 (m, 2H); 7,32 – 7,30 (m, 3H); 2,06 (s, 1H); 1,64 (s, 6H).

6.2 Procedimento Geral para a Preparação dos Propargil-indóis (3a-q)⁷⁷

Em um balão de 25 mL previamente flambado sob argônio, munido de agitação magnética, adicionou-se em MeNO₂ (3,0 mL) o álcool propargílico (1,1 mmol), Indol (1,0 mmol), CeCl₃ anidro (73,5 mg; 30 mol%) e ZnO (81 mg; 1,0 equiv.). A solução foi aquecida à temperatura de refluxo, sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), até o completo consumo dos materiais de partida. Após extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL) lavando com água (50 mL) e NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano /AcOEt, 98:2).

3-(2,4-Difenilbut-3-in-2-il)-1-metil-1H-indol (3a)



Sólido branco (72% rend.)

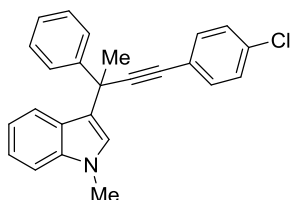
PF 113 °C; Lit.:^{57b}110–112 °C.

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ7,61–7,59 (m, 2H); 7,50 (d; 1H, *J* = 8,0); 7,44–7,41 (m, 2H); 7,29–7,32 (m, 6H); 7,21–7,17 (m, 1H); 7,16–7,14 (m, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,96 (ddd, *J* = 8,0; 6,9; 1,0; 1H); 3,74 (s, 3H); 2,10 (s, 3H). RMN ¹³C(100 MHz; CDCl₃)

⁷⁷ Silveira, C. C.; Mendes, R. S.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4560.

δ 146,2; 137,8; 131,6; 128,1 (x2); 127,6; 126,6; 126,3; 126,2; 126,1; 123,9; 121,5; 121,2; 120,2; 118,8; 109,1; 95,2; 82,9; 39,8; 32,7; 31,0. EM (m/z , rel. int. %) 335 (M^+ , 63); 320 ($[M-Me]^+$; 100).

3-(4-(4-Clorofenil)-2-fenilbut-3-in-2-il)-1-metil-1H-indol (3b)

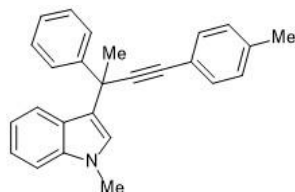


Sólido branco (71% rend.)

PF 124–126 °C, Lit.:^{57e} 122–126 °C.

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,58–7,55 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 8,0$; 1H); 7,35–7,32 (m, 2H); 7,29–7,14 (m, 7H); 6,98–6,94 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 2,08 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ 146,0; 137,8; 133,6; 132,8; 128,4; 128,1; 126,5; 126,4; 126,1; 126,0; 122,3; 121,6; 121,1; 119,9; 118,8; 109,2; 96,2; 81,9; 39,9; 32,7; 30,9. EM (m/z , rel. int. %) 371 ($[M+2]^+$; 21); 370 ($[M+1]^+$; 18); 369 (M^+ , 58); 356 ($[M+2-Me]^+$, 36); 354 ($[M-Me]^+$, 100).

1-Metil-3-(2-fenil-4-(*p*-toluil)but-3-in-2-il)-1H-indol (3c)

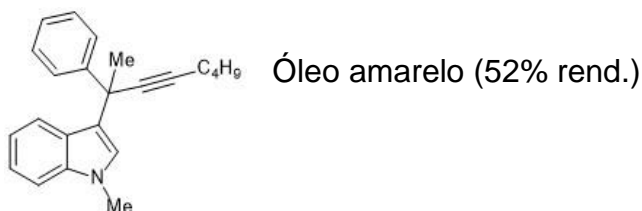


Sólido branco (79% rend.)

PF 119–120 °C.

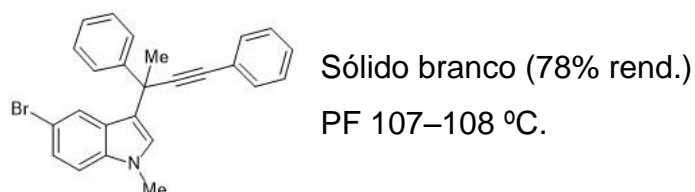
RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,61–7,58 (m, 2H); 7,51–7,48 (m, 1H); 7,33–7,30 (m, 2H); 7,29–7,23 (m, 3H); 7,21–7,13 (m, 2H); 7,07–7,04 (m, 2H); 6,98 (s, 1H); 6,95 (ddd, $J = 8,1$; 7,0; 1,1; 1H); 3,73 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,09 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ 146,4; 137,8; 137,6; 131,5; 128,8; 128,0; 126,6; 126,3; 126,2; 121,5; 121,3; 120,9; 120,4; 118,7; 109,1; 94,4; 83,0; 39,8; 32,6; 31,0; 21,3. EM (m/z , rel. int. %) 349 (M^+ , 60); 334 ($[M-Me]^+$, 100). EMAR m/z : $[M+Na]^+$ calculado para $C_{26}H_{23}NNa$: 372,1723; encontrado: 372,1727.

1-Metil-3-(2-fenil-oct-3-in-2-il)-1H-indol (3d)



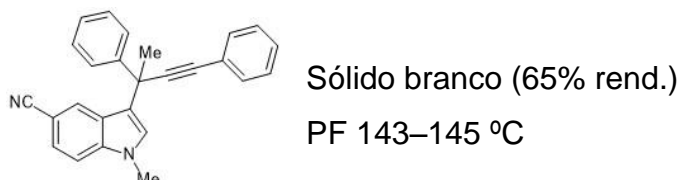
RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3) δ 7,54–7,53 (m, 2H); 7,42 (d, $J = 8,0$; 1H); 7,25–7,22 (m, 3H); 7,18–7,12 (m, 2H); 6,94–6,92 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,24 (t, $J = 7,1$; 2H); 1,97 (s; 3H); 1,52 (quintet, $J = 7,7$; 2H); 1,42 (septet, $J = 7,4$; 2H); 3,70 (s, 3H). RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ 146,9; 137,7; 127,9; 126,5; 126,2; 126,1; 126,0; 121,4; 121,3; 120,9; 118,5; 109,0; 85,4; 82,9; 39,2; 32,6; 31,4; 31,1; 22,0; 18,6; 13,6. EM (m/z , rel. int. %) 315 (M^+ , 39); 300 ($[\text{M}-\text{Me}]^+$, 100). EMAR m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NNa}$: 338,1879; encontrado: 338,1876.

5-Bromo-3-(2,4-difenilbut-3-in-2-il)-1-metil-1H-indol (3e)



RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H); 7,56 (d, $J = 8,0$; 2H); 7,45 (m, 2H); 7,31–7,26 (m, 5H); 7,24–7,20 (m, 2H); 7,10 (d, $J = 8,6$; 1H); 6,97 (s, 1H); 3,70 (s, 3H); 2,06 (3H). RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ 145,7; 136,4; 131,6; 128,2; 128,1; 127,7; 127,6; 127,2; 126,6; 126,4; 124,4; 123,6; 119,8; 112,2; 110,7; 94,6; 83,2; 39,7; 32,8; 31,0. EM (m/z , rel. int. %) 415 ($[\text{M}+2]^+$, 58); 413 (M^+ ; 54); 400 ($[\text{M}+2-\text{Me}]^+$, 94); 398 ($[\text{M}-\text{Me}]^+$, 100). EMAR m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrNNa}$: 436,0671; encontrado: 436,0671.

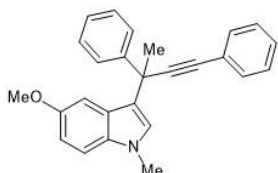
3-(2,4-Difenilbut-3-in-2-il)-1-metil-1H-indol-5-carbonitrila (3f)



RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H); 7,55 (d, $J = 7,4$; 2H); 7,44–7,42 (m, 2H); 7,36 (dd, $J = 8,5; 1,1$; 1H); 7,31–7,27 (m, 6H); 7,23 (t, $J = 6,9$; 1H); 7,14 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,08 (s; 3H). RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ 145,3; 139,2; 131,5; 128,3; 128,3;

128,2; 127,9; 126,8; 126,6; 126,3; 125,8; 124,5; 123,2; 121,6; 120,8; 110,1; 101,8; 93,9; 83,6; 39,6; 32,9; 31,0. EM (*m/z*, rel. int. %) 360 (M^+ , 14); 345 ($[M-Me]^+$, 29). EMAR *m/z*: $[M+Na]^+$ calculado para $C_{26}H_{20}N_2Na$: 383,1519; encontrado: 383,1520.

3-(2,4-Difenilbut-3-in-2-il)-5-metoxi-1-metil-1H-indol (3g)

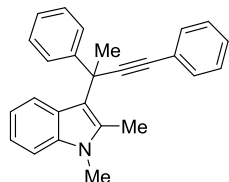


Sólido branco (70% rend.)

PF 95–96 °C

RMN 1H (600 MHz; $CDCl_3$) δ 7,60 (d, $J = 7,8$; 2H); 7,44–7,46 (m, 2H); 7,30–7,25 (m, 5H); 7,22–7,19 (m, 1H); 7,14 (d, $J = 8,8$; 1H); 6,96–6,94 (m, 2H); 6,83 (dd, $J = 8,8$; 2,1; 1H); 3,71 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 2,08 (s, 3H). RMN ^{13}C (150 MHz; $CDCl_3$) δ 153,2; 146,1; 133,1; 131,6; 128,2; 128,1 (x2); 127,6; 126,7; 126,6; 126,3; 123,8; 119,5; 111,7; 109,8; 103,0; 95,0; 82,9; 55,7; 39,7; 32,8; 30,9. EM (*m/z*, rel. int. %) 365 (M^+ , 63); 350 ($[M-Me]^+$, 100). EMAR *m/z*: $[M+Na]^+$ calculado para $C_{26}H_{23}NNaO$: 388,1672; encontrado: 388,1672.

3-(2,4-Difenilbut-3-in-2-il)-1,2-dimetil-1H-indol (3h)

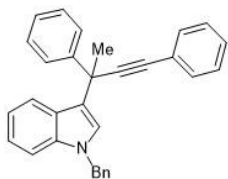


Sólido branco (85% rend.)

PF 153–155 °C; Lit.:^{57b} 157–159 °C

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,65 (d, $J = 8,1$; 1H); 7,58–7,55 (m, 2H); 7,44–7,41 (m, 2H); 7,28–7,16 (m, 7H); 7,11 (ddd, $J = 8,1$; 7,0; 1,1; 1H); 6,97 (ddd, $J = 8,1$; 7,0; 1,1; 1H); 3,60 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,27 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ 148,3; 136,5; 134,35; 131,5; 128,1; 128,0; 127,5; 126,7; 126,6; 126,2; 124,1; 120,5; 120,1; 118,9; 114,7; 108,7; 96,3; 83,2; 41,6; 32,4; 29,3; 11,8. EM (*m/z*, rel. int. %) 349 (M^+ , 57); 334 ($[M-Me]^+$, 100).

1-Benzil-3-(2,4-Difenilbut-3-in-2-il)-1H-indol (3i)



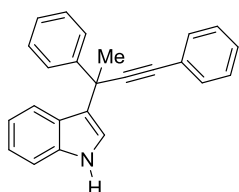
Sólido branco (65% rend.)

PF 128–129 °C

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,61–7,58 (m, 2H); 7,51 (d, $J = 8,0$; 1H); 7,44–7,40 (m, 2H); 7,32–7,16 (m, 10H); 7,14–7,07 (m, 4H); 6,95 (ddd, $J = 8,0$; 7,0; 1,0; 1H); 5,28 (s, 2H); 2,09 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ 146,3; 137,6; 131,6; 128,7; 128,2;

128,1; 127,6; 127,5; 126,7; 126,6; 126,5; 126,4; 125,6; 123,9; 121,7; 121,4; 120,9; 119,1; 109,6; 95,2; 83,1; 50,0; 39,9; 31,0. EM (m/z , rel. int.%) 411 (M^+ , 38); 396 ($[M-Me]^+$, 39). EMAR m/z : $[M+Na]^+$ calculado para $C_{31}H_{25}NNa$: 434,1879; encontrado: 434,1877.

3-(2,4-Difenilbut-3-in-2-il)-1H-indol (3k)

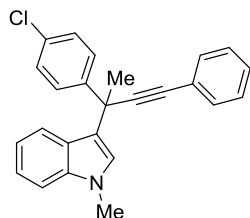


Sólido branco (84% rend.)

PF 75–76 °C; Lit.:^{57b} 73–75 °C

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H); 7,59–7,57 (m, 2H); 7,50–7,48 (m, 1H); 7,43–7,40 (m, 2H); 7,29–7,16 (m, 7H); 7,14–7,12 (m, 1H); 7,10 (d, $J = 2,5$; 1H); 6,96 (ddd, $J = 8,1$; 7,0; 1,0; 1H); 2,09 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ 146,1; 137,0; 131,6; 128,1 (2C); 127,6; 126,6; 126,4; 125,7; 123,8; 122,0; 121,7; 121,4; 121,1; 119,3; 111,0; 95,0; 83,0; 39,8; 30,9. EM (m/z , rel. int. %) 321 (M^+ , 21); 306 ($[M-Me]^+$, 100).

3-(2-(4-Clorofenil)-4-difenilbut-3-in-2-il)-1-metil-1H-indol (3l)

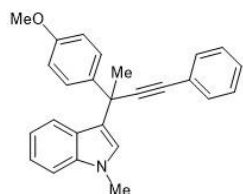


Sólido amarelo (70% rend.)

PF 130 °C; Lit.:^{57b} 128–130 °C

RMN 1H (600 MHz; $CDCl_3$) δ 7,53–7,50 (m, 2H); 7,44 (d, $J = 8,0$; 1H); 7,43–7,41 (m, 2H); 7,28–7,22 (m, 6H); 7,19–7,16 (m, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,99–6,96 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,06 (s, 3H). RMN ^{13}C (150 MHz; $CDCl_3$) δ 144,9; 137,9; 132,1; 131,6; 128,2; 128,1; 128,1; 127,8; 126,1; 125,8; 123,5; 121,6; 121,0; 119,5; 118,9; 109,2; 94,5; 83,2; 39,4; 32,7; 30,9. EM (m/z , rel. int. %) 371 ($[M+2]^+$, 21); 369 (M^+ , 61); 354 ($[M-Me]^+$, 100).

3-(2-(4-Metoxifenil)-4-fenilbut-3-in-2-il)-1-metil-1H-indol (3m)

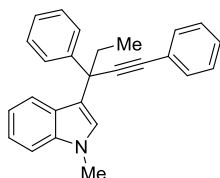


Sólido branco (75% rend.)

PF 116–117 °C

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ7,52–7,49 (m, 3H); 7,43–7,42 (m, 2H); 7,26–7,24 (m, 4H); 7,16 (t, *J* = 7,5; 1H); 6,98–6,96 (m, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,7; 2H); 3,76 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 2,07 (s, 3H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ158,0; 138,4; 137,8; 131,3; 128,0; 127,7; 127,7; 126,1; 126,0; 123,9; 121,5; 121,2; 120,4; 118,7; 113,4; 109,1; 95,4; 82,7; 55,1; 39,1; 32,6; 31,0. EM (*m/z*, rel. int. %) 365 (M⁺, 66); 350 ([M-Me]⁺, 100). EMAR *m/z*: [M+Na]⁺ calculado para C₂₆H₂₃NNaO: 388,1672; encontrado: 388,1670.

3-(1,3-Difenilpent-1-in-3-il)-1-metil-1H-indol (3n)

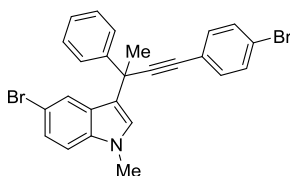


Sólido branco (75% rend.)

PF 123–125 °C; Lit.:^{57b} 124–126 °C

RMN ¹H (400MHz; CDCl₃) δ7,60–7,57 (m, 2H); 7,53–7,50 (m, 1H); 2,47–7,44 (m, 2H); 7,29–7,22 (m, 6H); 7,20–7,12 (m, 2H); 7,01 (s, 1H); 6,94 (ddd, *J* = 8,1; 7,0; 1,1; 1H); 3,73 (s, 3H); 2,57 (dq, *J* = 13,0; 7,2; 1H); 2,32 (dq, *J* = 13,0; 7,2; 1H); 1,04 (t, *J* = 7,2; 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ144,6; 137,7; 131,6; 128,1; 127,9; 127,6; 127,3; 126,4; 126,3; 126,2; 124,0; 121,4; 121,2; 119,5; 118,7; 109,1; 93,7; 84,7; 45,3; 34,7; 32,6; 9,9. EM (*m/z*, rel. int.%) 349 (M⁺, 16); 321 ([M-C₂H₄]⁺, 28); 320 ([M-Et]⁺, 100).

5-Bromo-3-(4-(p-bromofenil)-2-fenilbut-3-in-2-il)-1-metil-1H-indol (3o)



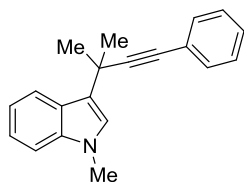
Sólido amarelo (70% rend.)

PF 119–120 °C

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,65–7,64 (m, 1H); 7,55–7,52 (m, 2H); 7,41–7,38 (m, 2H); 7,31–7,27 (m, 4H); 7,25–7,19 (m, 2H); 7,11 (d, *J* = 8,7; 1H); 6,93 (s, 1H); 3,70 (s, 3H); 2,05 (s, 3H). RMN ¹³C(100 MHz; CDCl₃) δ145,5; 136,5; 133,0; 131,4; 128,3; 127,7; 127,3; 126,7; 126,4; 124,6; 123,6; 122,6; 121,9; 119,7; 112,4; 110,7; 96,0; 82,3; 39,8; 32,8; 30,9, EM (*m/z*, rel. int. %) 492 ([M+2]⁺, 64); 490 (M⁺, 33); 479 ([M+2-Me]⁺, 53); 477 ([M-Me]⁺, 100). EMAR *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₀Br₂N:

493,9937; encontrado: 493,9956.

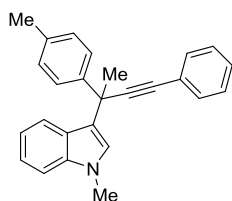
1-Metil-3-(2-metil-4-fenilbut-3-in-2-il)-1H-indol (3p)^{57b}



Óleo amarelo (89% rend.)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 8,00–7,97 (m, 1H); 7,43–7,39 (m, 2H); 7,28–7,20 (m, 5H); 7,11 (ddd, *J* = 8,1; 6,9; 1,2; 1H); 6,96 (s, 1H); 3,70 (s, 3H); 1,79 (s, 6H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ 137,8; 131,6; 128,0; 127,4; 125,9; 124,7; 124,1; 121,4; 21,1; 121,0; 118,6; 109,0; 97,1; 80,4; 32,5; 31,2; 30,7. EM (*m/z*, rel. int. %) 273 (M⁺, 32); 258 ([M-Me]⁺, 100).

3-(2-(4-Toluil)-4-fenilbut-3-in-2-il)-1-metil-1H-indol (3q)



Sólido branco (85% rend.)

PF 111–112 °C.

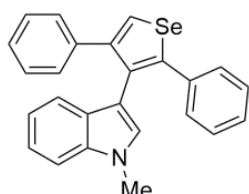
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 7,53–7,51 (m, 1H); 7,49–7,47 (m, 2H); 7,44–7,41 (m, 2H); 7,27–7,21 (m, 4H); 7,18–7,14 (m, 1H); 7,10–7,07 (m, 2H); 6,99–6,95 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,08 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ 143,3; 137,8; 135,8; 131,6; 128,8; 128,0; 127,5; 126,5; 126,1; 126,0; 124,0; 121,5; 121,3; 120,3; 118,7; 109,1; 95,4; 82,7; 39,5; 32,6; 31,0; 20,9, EIM. (*m/z*, rel. int. %) 349 (M⁺, 60); 334 ([M-Me]⁺, 100). EMAR *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₄N: 350,1903; encontrado 350,1916.

6.3 Procedimento Geral para a Preparação dos Selenofenos substituídos com Indol (7a-p).

Em um sistema flambado sob argônio munido de agitação magnética e balão de 25 mL, adicionou-se o Se⁰ (0,5 mmol) e o SO₂Cl₂ (1,0 mmol), deixando agitar por 1,0 hora a temperatura ambiente. Uma solução castanha deve ser formada, com completo consumo do selênio. Após, adicionou-se DMF (1,5 mL) deixando agitar por mais 0,5 horas, então, adicionou-se gota-gota uma solução contendo o respectivo indol propargílico (0,5 mmol) em DMF (1,5 mL), deixando agitar pelo tempo e

temperatura indicada na Tabela 5. Extraíu-se com AcOEt (3 x 50 mL) lavando com água (50 mL) e NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano).

3-(4,5-Difenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (7a)

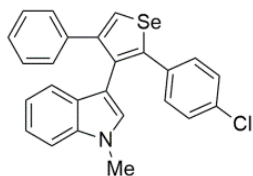


Sólido branco (90% rend.)

PF 164–165 °C.

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H); 7,24–7,23 (m, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,2; 1H); 7,13–7,0 (m, 9H); 7,02 (d, *J* = 7,9; 1H); 6,81–6,78 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 3,59 (s, 3H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ 147,4; 146,2; 139,3; 137,3; 136,5; 132,1; 128,9; 128,8; 128,7; 128,0; 127,6; 127,5; 126,8; 126,5; 126,4; 121,1; 120,5; 118,9; 111,2; 108,6; 32,6. EM (*m/z*, rel. int. %) 413 (M⁺,100). EMAR *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₀NSe 414,0761; encontrado: 414,0757.

3-(5-(4-Clorofenil)-4-fenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (7b)

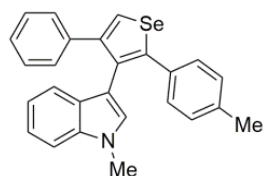


Sólido branco (88% rend.)

PF 179–180 °C.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H); 7,21–7,19 (m, 1H); 7,18–7,14 (m, 2H); 7,11–7,04 (m, 8H); 7,02 (dt, *J* = 8,0; 1,0; 1H); 6,83 (ddd, *J* = 8,0; 7,0; 1,0; 1H); 6,52 (s, 1H); 3,62 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ 147,6; 144,7; 139,2; 136,6; 135,9; 132,7; 130,0; 128,8; 128,7; 128,3 (x2); 127,6; 127,5; 126,7; 126,5; 121,3; 120,4; 119,1; 111,0; 108,8; 32,7. EM (*m/z*, rel. int. %) 449 ([M+2]⁺, 12); 448 ([M+1]⁺, 45); 447 (M⁺, 31); 446 ([M-1]⁺, 100). Análise Elementar Calculada para C₂₅H₁₈ClNSe: C 67,20; H 4,06; N 3,13; Encontrado: C 66,97; H 4,27; N 3,11.

1-Metil-3-(4-fenil-2-(*p*-toluil)selenofen-3-il)-1H-indol (7c).

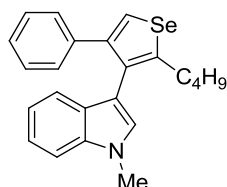


Sólido branco (91% rend.)

PF 193–195 °C.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H); 7,21–7,04 (m, 10H); 6,89 (d, *J* = 7,7; 2H); 6,83–6,79 (m, 1H); 6,53 (s, 1H); 3,60 (s, 3H); 2,21 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ 147,5; 146,6; 139,5; 136,6; 136,5; 134,5; 131,7; 128,9; 128,8; 128,7 (2C); 127,8; 127,5; 126,4; 126,0; 121,1; 120,6; 118,9; 111,5; 108,6; 32,6; 21,0. EM (*m/z*, rel. int. %) 427 (M⁺, 100). EMAR *m/z*. [M+Na]⁺ calculado para C₂₆H₂₁NNaSe: 450,0731; encontrado: 450,0732.

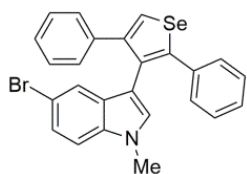
3-(2-Butil-4-fenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (7d).



Óleo amarelo (22% rend.)

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H); 7,30 (t, *J* = 8,0; 1H); 7,26 (t, *J* = 8,1; 1H); 7,18–7,16 (m, 1H); 7,09–7,04 (m, 5H); 7,02–6,99 (m, 1H); 6,62 (s, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,84–2,70 (m, 2H); 1,66–1,59 (m, 2H); 1,29 (sextet, *J* = 7,4; 2H); 0,81 (t, *J* = 7,4; 3H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ 151,0; 146,3; 139,3; 136,4; 132,0; 128,4 (x2); 128,2; 127,5; 126,1; 123,4; 121,2; 120,2; 119,0; 111,5; 108,9; 35,3; 32,6; 31,2; 22,3; 13,8. EM (*m/z*, rel. int. %) 393 (M⁺, 100). EMAR *m/z*. [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₄NSe: 394,1068; encontrado: 394,1061.

5-Bromo-3-(2,4-difenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (7e).

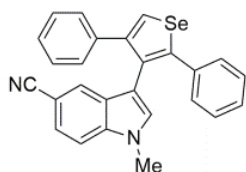


Sólido branco (92% rend.)

PF 170–171 °C.

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H); 7,24–7,21 (m, 2H); 7,14–7,10 (m, 10H); 7,04–7,02 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 3,58 (s, 3H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ 147,2; 146,7; 139,2; 137,1; 135,1; 131,4; 130,0; 129,1; 128,9; 128,7; 128,1; 127,7; 127,1; 126,7; 126,6; 124,0; 123,1; 112,5; 111,0; 110,3; 32,9. EM (*m/z*, rel. int. %) 492 ([M+2]⁺, 77); 490 (M⁺, 100). EMAR *m/z*. [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₁₉BrNSe: 491,9866; encontrado: 491,9852.

3-(2,4-Difenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol-5-carbonitrila (7f).

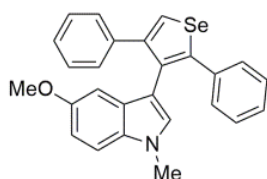


Sólido branco (88% rend.)

PF 198–199 °C.

RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,26–7,24 (m, 1H); 7,21–7,19 (m, 3H); 7,14–7,10 (m, 6H); 7,09–7,07 (m, 2H); 6,65 (s, 1H); 3,64 (s, 3H). RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ 147,2; 146,8; 138,9; 137,8; 136,7; 130,9; 130,5; 128,8; 128,6; 128,2; 127,7; 127,2; 127,1; 127,0; 126,7; 126,1; 124,2; 120,5; 112,6; 109,7; 102,0; 32,9. EM (m/z , rel. int. %) 439 ($[\text{M}+1]^+$, 21); 438 (M^+ , 100). Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Se}$: C 71,40; H 4,15; N 6,40, Encontrado: C 71,20; H 4,21; N 6,24.

3-(2,4-Difenilselenofen-3-il)-5-metoxi-1-metil-1H-indol (7g).

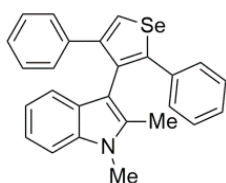


Sólido branco (90% rend.)

PF 158–160 °C.

RMN ^1H (600 MHz; CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H); 7,28–7,25 (m, 2H); 7,15–7,10 (m, 8H); 7,05 (d, $J = 8,7$; 1H); 6,7 (dd, $J = 8,7$; 2,2; 1H); 6,45 (s, 1H); 6,39 (d, $J = 2,2$; 1H); 3,56 (s, 3H); 3,47 (s, 3H). RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ 153,5; 147,2; 145,6; 139,4; 137,5; 132,2; 131,7; 129,5; 128,8; 128,7; 128,1; 127,6; 127,4; 126,8; 126,6; 126,5; 111,9; 110,6; 109,4; 101,6; 55,4; 32,8. EM (m/z , rel. int. %) 443 (M^+ , 100). Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NOSe}$: C 70,59; H 4,78; N 3,17. Encontrada: C 69,91; H 4,93; N 3,09.

3-(2,4-Difenilselenofen-3-il)-1,2-dimetil-1H-indol (7h).



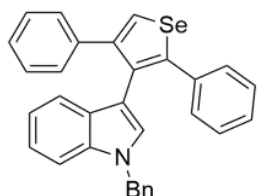
Sólido branco (89% rend.)

PF 163–165 °C.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H); 7,21–7,17 (m, 2H); 7,16–7,14 (m, 1H); 7,08–6,99 (m, 10H); 6,82–6,78 (m, 1H); 3,51 (s, 3H); 1,80 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ 147,7; 147,1; 139,3; 137,5; 136,7; 134,7; 132,4; 128,4; 128,2; 128,0; 127,7; 127,5; 126,7; 126,3; 126,1; 120,2; 119,4; 118,9; 109,0; 108,1; 29,5; 10,7. EM

(*m/z*, rel. int. %) 427 (M^+ ,100). EMAR *m/z*: [$M+Na$] $^+$ calculado para $C_{26}H_{21}NNaSe$: 450,0731; encontrado: 450,0735.

1-Benzil-3-(2,4-difenilselenofen-3-il)-1H-indol (7i).

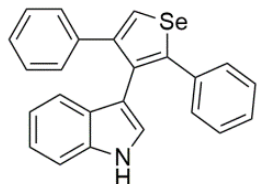


Sólido branco (93% rend.)

PF 164–165 °C.

RMN 1H (600 MHz; $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H); 7,27–7,25 (m, 2H); 7,21–7,19 (m, 3H); 7,16–7,14 (m, 2H); 7,12–7,09 (m, 7H); 7,06 (d, $J = 8,1$; 1H); 7,02–6,99 (m, 1H); 6,85–6,84 (m, 2H); 6,82–6,79 (m, 1H); 6,68 (s, 1H); 5,16 (s, 2H). RMN ^{13}C (150 MHz; $CDCl_3$) δ 147,4; 146,6; 139,3; 137,3; 137,2; 135,9; 132,1; 128,9; 128,7; 128,5; 128,4; 128,0; 127,9; 127,6; 127,3; 126,8; 126,6; 126,5; 126,4; 121,4; 120,5; 119,2; 112,0; 109,3; 49,8. EM (*m/z*, rel. int. %) 489 (M^+ ,66). Análise Elementar Calculado para $C_{31}H_{23}NSe$: C 76,22; H 4,75; N 2,87, Encontrado: C 76,71; H 4,93; N 2,85.

3-(2,4-Difenilselenofen-3-il)-1H-indol (7k).

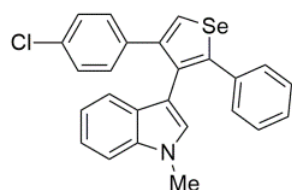


Sólido branco (84% rend.)

PF 202–204 °C.

RMN 1H (600 MHz; $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,24–7,20 (m, 3H); 7,13–7,02 (m, 10H); 6,82–6,80 (m, 1H); 6,65 (d, $J = 2,4$; 1H). RMN ^{13}C (150 MHz; $CDCl_3$) δ 147,4; 146,7; 139,3; 137,3; 135,6; 132,1; 128,9; 128,7; 128,0; 127,6; 127,1; 126,8; 126,5; 126,4; 124,4; 121,7; 120,4; 119,4; 113,0; 110,6. EM (*m/z*, rel. int. %) 399 (M^+ , 100). Análise Elementar Calculada para $C_{24}H_{17}NSe$: C 72,36; H 4,30; N 3,52. Encontrado: C 71,94; H 4,47; N 3,45.

3-(4-(4-Clorofenil)-2-fenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (7l).



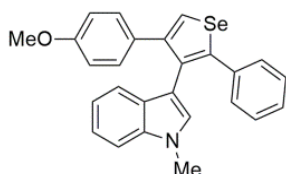
Sólido branco (94% rend.)

PF 179–181 °C.

RMN 1H (600 MHz; $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H); 7,22–7,20 (m, 3H); 7,10–7,08 (m, 4H); 7,05 (m, 4H); 7,02 (d, 7,9; 1H); 6,84–6,81 (m, 1H); 6,54 (s, 1H); 3,63 (s, 3H). RMN ^{13}C

(150 MHz; CDCl₃) δ146,8; 146,0; 137,8; 137,1; 136,5; 132,3; 131,8; 129,8; 128,8 (2C); 128,1; 127,8; 127,4; 126,9; 126,8; 121,3; 120,3; 119,1; 110,9; 108,8; 32,7. EM (*m/z*, rel. int. %) 448 ([M+2]⁺, 47); 447 ([M+1]⁺, 45); 446 (M⁺,100). Análise Elementar Calculada para C₂₅H₁₈CINSe: C 67,20; H 4,06; N 3,13. Encontrado: C 66,71; H 4,05; N 3,04.

3-(4-(4-Metoxifenil)-2-fenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (7m).

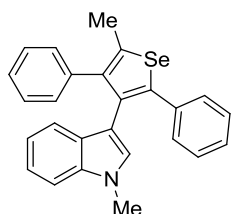


Sólido branco (75% rend.)

PF 133–135 °C.

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ7,85 (s, 1H); 7,24–7,22 (m, 2H); 7,21 (d, *J* = 8,1; 1H); 7,08–7,03 (m, 7H); 6,82–6,80 (m, 1H); 6,63 (d, *J* = 8,1; 2H); 6,53 (s, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,61 (s, 3H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ158,3; 147,0; 146,2; 137,4; 136,5; 132,1; 121,0; 129,7; 128,9; 128,8; 128,0; 127,6; 126,7; 125,6; 121,1; 120,6; 118,9; 113,0; 111,4; 108,6; 55,1; 32,7. EM (*m/z*, rel. int. %) 443 (M⁺,100). Análise Elementar Calculada para C₂₆H₂₁NOSe: C 70,59; H 4,78; N 3,17, Encontrado: C 70,41; H 4,77; N 3,17.

1-Metil-3-(5-metil-2,5-difenilselenofen-3-il)-1H-indol (7n).

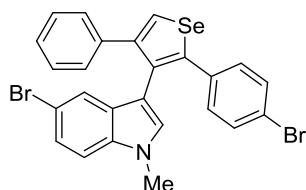


Sólido branco (98% rend.)

PF 177–178 °C.

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ7,23–7,20 (m, 2H); 7,12–7,08 (m, 4H); 7,06–7,00 (m, 7H); 6,79–6,75 (m, 1H); 6,38 (s, 1H); 3,52 (s, 3H); 2,47 (s, 3H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ144,1; 141,6; 139,7; 138,5; 137,4; 136,4; 133,2; 130,1; 128,8; 128,7; 128,0; 127,5; 127,4; 126,4; 126,2; 121,0; 120,6; 118,7; 112,4; 108,5; 32,5; 16,8. EM (*m/z*, rel. int. %) 427 (M⁺,100). EMAR *m/z*: [M+Na]⁺ calculado para C₂₆H₂₁NNaSe 450,0731; encontrado: 450,0732.

5-Bromo-3-(2-(4-bromofenil)-4-fenilselenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (7o).

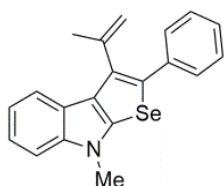


Sólido branco (92% rend.)

PF 194–196 °C.

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ7,93 (s, 1H); 7,26–7,22 (m, 2H); 7,16–7,11 (m, 3H); 7,10–7,08 (m, 5H); 7,07–7,06 (m, 1H); 7,05–7,03 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 3,60 (s, 3H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ147,5; 145,4; 139,1; 136,3; 135,4; 132,2; 131,5; 130,6; 130,0; 129,2; 128,8; 127,8; 127,1; 126,9; 124,5; 123,0; 121,3; 112,9; 111,0; 110,5; 33,0. EM (*m/z*, rel. int. %) 572 ([M+4]⁺, 50); 571 ([M+3]⁺, 26); 570 ([M+2]⁺, 100); 569 ([M+1]⁺, 29); 568 (M⁺, 82). EMAR *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₁₈Br₂NSe 569,8966; encontrado: 569,8968.

8-Metil-2-fenil-3-(prop-1-en-2-il)-8H-selenofeno[2,3-b]indol (7p).



Sólido amarelo (81% rend.)

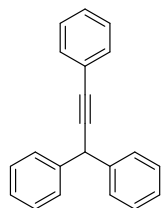
PF 122–123 °C.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,89–7,87 (m, 1H); 7,57–7,54 (m, 2H); 7,35–7,30 (m, 3H); 7,26–7,22 (m, 2H); 7,13 (ddd, *J* = 8,1; 7,1; 1,1; 1H); 5,42–5,41 (m, 1H); 5,29–5,28 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,09 (dd, *J* = 1,4; 0,9; 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ142,6; 141,7; 141,6; 137,2; 135,2; 133,6; 128,6; 128,4; 126,7; 124,1; 123,9; 121,5; 119,2; 118,8; 117,2; 108,7; 33,2; 23,4. EM (*m/z*, rel. int. %) 351 (M⁺, 100). EMAR *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₈NSe 352,0599; encontrado: 352,0592.

6.4 Procedimento Geral para Preparação dos 1,3,3-trifenil-1-propino (5a-c)^{61e,f}

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se em BrCH₂CH₂Br (2,0 mL) o difenil-metanol (2,0 mmol), fenilacetileno (2,2 mmol) e Cu(OTf)₂ (0,01 mmol) sob rigorosa agitação. Após, aqueceu-se a reação a temperatura de 120 °C, deixando agitar por 12 horas. Extraíu-se com DCM (3 x 50 mL) lavando com água (50 mL) e NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se o extrato e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano).

Prop-2-ino-1,1,3-tribenzeno (5a).^{61e}

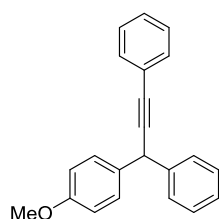


Sólido branco (92% rend.)

PF 72–73 °C; Lit.: 77–79 °C.^{61b}

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ7,48–7,46 (m, 2H); 7,44–7,43 (m, 4H); 7,33–7,28 (m, 7H); 7,24–7,21 (m, 2H); 5,21 (s, 1H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ141,7; 131,6; 128,6; 128,2; 127,9; 127,8; 126,8; 123,4; 90,1; 84,8; 43,7. EM (*m/z*, rel. int. %) 268 (M⁺, 100); 267 ([M-1]⁺, 54).

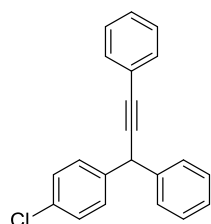
(3-(4-Metoxifenil)prop-1-ino-1,3-diil)dibenzeno (5b).^{61d}



Óleo amarelo (84% rend.)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,76–7,44 (m, 2H); 7,72–7,40 (m, 2H); 7,34–7,28 (m, 4H); 7,27–7,24 (m, 4H); 6,85–6,82 (m, 2H); 5,14 (s, 1H); 3,72 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ158,5; 142,0; 133,9; 131,6; 128,8; 128,5; 128,1; 127,8; 127,7; 126,7; 123,5; 113,9; 90,5; 84,7; 55,1; 42,8. EM (*m/z*, rel. int. %) 298 (M⁺, 100); 283 ([M-Me]⁺, 30); 267 ([M-OMe]⁺, 18).

(3-(4-Clorofenil)prop-1-ino-1,3-diil)dibenzeno (5c).^{61d; e}



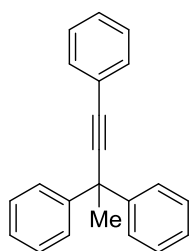
Óleo amarelo (94% rend.)

RMN ¹H (600 MHz; CDCl₃) δ7,45–7,43 (m, 2H); 7,38–7,37 (m, 2H); 7,32–7,31 (m, 2H); 7,28 (t, *J* = 7,6; 2H); 7,23–7,22 (m, 5H); 7,19 (t, *J* = 7,3; 1H); 5,12 (s, 1H). RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ141,1; 140,2; 132,6; 131,5; 129,1; 128,6; 128,1; 128,0; 127,7; 127,0; 123,1; 89,5; 85,1; 43,0. EM (*m/z*, rel. int. %) 303 ([M+2]⁺, 20); 301 (M⁺, 56); 268 ([M-Cl]⁺, 24).

6.5 Procedimento Geral para a Síntese dos 1,3,3-trifenil-1-butino (6a-c).^{61a, 62c}

Em um sistema flambado sob argônio, uma solução contendo 1,3,3-trifenil-1-propino (**5**, 1,0 mmol) em THF (3,0 mL) foi resfriado à -78 °C e tratado gota gota com uma solução de *n*-BuLi em hexano (1,2 equiv.) durante 30 min. Então, uma solução 1M de I-Me em THF (1.2 mmol) foi adicionada gota gota durante 30 minutos, e a temperatura reacional foi elevada para -10 °C agitando por mais 1h. Extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL) lavando com água (50 mL) e NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano). OBS: Observou-se a formação do respectivo aleno como subproduto, o qual apresenta o mesmo R_f que o produto principal em CCD, por esta razão foi necessário uma coluna cromatográfica alta, para melhor eficiência na purificação.

1,3,3-Trifenilbut-1-ino (**6a**).^{61a, 62c}

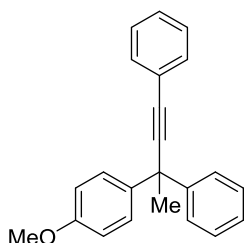


Sólido branco (42% rend.)

PF 58–59 °C.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,50–7,45 (m, 6H); 7,31–7,25 (m, 7H); 7,21–7,17 (m, 2H); 2,03 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ146,5; 131,6; 128,2; 128,1; 127,8; 127,0; 126,4; 123,6; 95,3; 84,2; 45,1; 30,5. EM (*m/z*, rel. int. %) 282 (M⁺, 70); 267 ([M-Me]⁺, 100). EMAR *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₁₉ 283,1481; encontrado: 283,1476.

(3-(4-Metoxifenil)but-1-ino-1,3-diil)dibenzeno (**6b**).

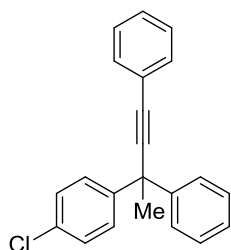


Óleo incolor (17% rend.)

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ7,50–7,43 (m, 4H); 7,41–7,38 (m, 2H); 7,31–7,24 (m, 5H); 7,21–7,18 (m, 1H); 6,84–6,81 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 2,01 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ158,1; 146,8; 138,7; 131,5; 128,1 (2C); 128,0; 127,8; 126,8; 126,4; 123,6; 113,5; 95,5; 84,0; 55,1; 44,4; 30,7. EM (*m/z*, rel. int. %)

312 (M^+ , 80); 297 ($[M-Me]^+$, 100). EMAR m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{23}H_{21}O$ 313,1587; encontrado: 313,1584.

(3-(4-Clorofenil)but-1-ino-1,3-diil)dibenzeno (6c).



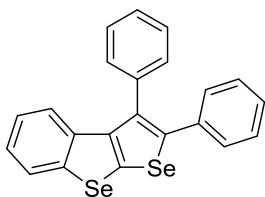
Óleo incolor (40% rend.)

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7,47–7,39 (m, 6H); 7,30–7,23 (m, 7H); 7,22–7,16 (m, 1H); 2,00 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ 146,0; 145,2; 132,4; 131,6; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 128,0; 126,9; 126,7; 123,4; 94,7; 84,6; 44,8; 30,5. EM (m/z , rel. int. %) 318 ($[M+2]^+$, 25); 316 (M^+ , 70); 301 ($[M-Me]^+$, 100); 281 ($[M-Cl]^+$, 88). EMAR m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{22}H_{18}Cl$ 317,1092; encontrado: 317,1065.

6.6 Procedimento Geral para a Preparação dos Benzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofenos (10a-c).

Em um sistema flambado sob argônio munido de agitação magnética e balão de 25 mL, adicionou-se o Se^0 (1,0 mmol) e o SO_2Cl_2 (1,2 mmol), deixando agitar por 1,0 hora na temperatura ambiente. Uma solução castanha deve ser formada, com completo consumo do selênio. Após, adicionou-se DMF (1,5 mL) deixando agitar por mais 0,5 horas, então se adicionou gota-gota uma solução contendo o respectivo 1,3,3-trifenil-1-butino (0,5 mmol) em DMF (0,5 mmol). O sistema foi agitado por 24 horas na temperatura de 40 °C. Extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL) lavando com água (50 mL) e $NaCl_{(sat)}$, secou-se sob $MgSO_4$, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano).

2,3-Difenilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofeno (10a).

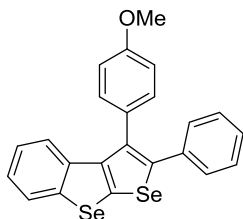


Sólido branco (85% rend.)

PF 180–182 °C.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 7,82–7,80 (m, 1H); 7,41–7,34 (m, 5H); 7,22–7,11 (m, 6H); 7,04–7,00 (m, 1H); 6,93–6,91 (m 1H). RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ 147,7; 144,9; 144,8; 137,3; 136,9; 136,3; 136,2; 134,0; 130,5; 129,3; 128,6; 128,2; 127,7; 127,2; 125,8; 124,3; 123,8; 123,3. EM (m/z , rel. int. %) 437 (M^+ , 100). EMAR m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Se}_2$ 438,9499; encontrado: 438,9424.

3-(4-Metoxifenil)-2-fenilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofeno (10b).

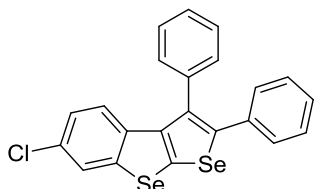


Sólido branco (83% rend.)

PF 193–195 °C.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 7,82–7,80 (m, 1H); 7,28–7,24 (m, 2H); 7,20–7,12 (m, 6H); 7,07–7,00 (m, 2H); 6,96–6,92 (m, 2H); 3,85 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ 159,25; 147,6; 145,2; 144,9; 137,4; 136,3; 136,0; 133,8; 131,6; 129,3; 128,9; 128,2; 127,1; 125,8; 124,3; 123,8; 123,3; 114,1; 55,2. EM (m/z , rel. int. %) 467 (M^+ , 100); 452 ($[\text{M}-\text{Me}]^+$, 29). EMAR m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{OSe}_2$ 468,9604; encontrado: 468,9636.

6-cloro-2,3-difenilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofeno (10c).



Sólido branco (43% rend.)

PF 187–189 °C.

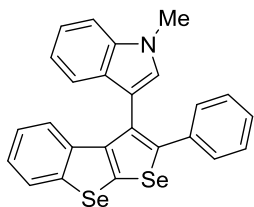
RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 2,1$; 1H); 7,42–7,33 (m, 5H); 7,24–7,16 (m, 5H); 7,01 (dd, $J = 8,7$; 2,1; 1H); 6,79 (d, $J = 8,7$; 1H). RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ 148,1; 145,6; 144,0; 136,4; 135,9; 135,8; 135,6; 134,1; 130,4; 129,8; 129,2; 128,7; 128,2; 127,9; 127,3; 125,3; 124,9; 123,6. EM (m/z , rel. int. %) 473 ($[\text{M}+2]^+$, 52); 471 (M^+ , 100). EMAR m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClSe}_2$ 472,9109; encontrado:

472,9101.

6.7 Procedimento Geral para a Preparação dos fenilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofenos (9a-c).

Preparou-se 2 balões, contendo em cada, uma mistura de Se⁰ (0,5 mmol) e SO₂Cl₂ (1,0 mmol), na qual foram agitados sob atmosfera inerte pelo tempo de 1,0 hora na temperatura ambiente, observando a formação de uma solução castanha. Após, adicionou-se DMF (1,5 mL) em ambos os sistemas, deixando agitar por mais 30 minutos. Em um dos balões, adicionou-se gota-gota uma solução do propargil indol (1, 0,5 mmol) em DMF (1,5 mL), então o sistema foi agitado por 5 minutos. Após, adicionou-se a outra porção de SeCl₂ previamente preparada, agitando por mais 10 minutos. Extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL) lavando com água (50 mL) e NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano). O mesmo procedimento foi empregado quando realizado a partir de **7a**, exceto que apenas 1,0 equiv. de SeCl₂ foi utilizado, agitando o sistema reacional por 10 minutos.

1-Metil-3-(2-fenilbenzo[*b*]selenofeno[3,2-*d*]selenofen-3-il)-1H-indol (9a).

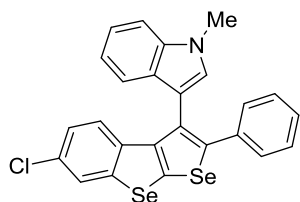


Sólido branco (38% rend.; 64% rend.)

PF 230–233 °C.

RMN ¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ 8,03–8,00 (m, 1H); 7,56–7,53 (m, 1H); 7,33(s, 1H); 7,23–7,08 (m, 8H); 6,95 (ddd, *J* = 7,9; 7,0; 1,0; 1H); 6,88 (ddd, *J* = 8,2; 7,1; 1,2; 1H); 6,79–6,76 (m, 1H); 3,84 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-*d*₆) δ 148,5; 144,8; 144,5; 137,0; 136,6; 136,4; 135,6; 129,0; 128,4; 128,3; 128,2; 128,0; 127,1; 126,1; 123,9; 123,6; 122,3; 121,6; 119,5; 119,2; 110,2; 109,0; 32,6. EM (*m/z*, rel. int. %) 490 (M⁺, 100). EMAR *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₁₈NSe₂ 491,9764; encontrado: 491,9754.

3-(6-Cloro-2-fenilbenzo[b]selenofeno[3,2-d]selenofen-3-il)-1-metil-1H-indol (9b).

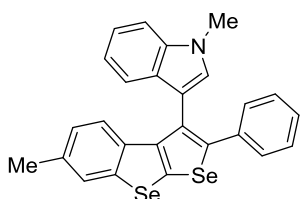


Sólido branco (36% rend.)

PF 180–183 °C.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 7,78–7,76 (m, 1H); 7,40 (t, $J = 8,3$; 1H); 7,34 (t, $J = 8,0$; 1H); 7,28 (ddd, $J = 8,3$; 7,1; 1,2; 1H); 7,20–7,18 (m 2H); 7,14–7,10 (m, 3H); 7,05 (ddd, $J = 8,0$; 7,0; 1,0; 1H); 6,86 (d, $J = 1,3$; 1H); 6,85 (s, 1H); 3,78 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ 149,5; 145,5; 144,9; 136,7; 136,6; 135,8; 133,7; 129,7; 128,9; 128,7; 128,3; 128,2; 127,1; 125,0; 124,8; 124,0; 122,0; 120,4; 119,8; 109,5; 109,4; 32,9. EM (m/z , rel. int. %) 524 (M^+ , 100). EMAR m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClNSe}_2$ 525,9380; encontrado: 525,9394.

1-Metil-3-(6-metil-2-fenilbenzo[b]selenofeno[3,2-d]selenofen-3-il)-1H-indol (9c).



Sólido branco (74% rend.)

PF 197–199 °C.

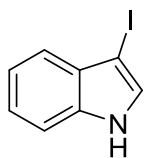
RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 7,60–7,59 (m, 1H); 7,39–7,36 (m, 2H); 7,27–7,23 (m, 1H); 7,21–7,18 (m, 2H); 7,12–7,09 (m, 3H); 7,03 (ddd, $J = 8,0$; 7,0; 0,9; 1H); 6,85–6,83 (m, 2H); 6,71–6,69 (m, 1H); 3,76 (s; 3H); 2,30 (s; 3H). RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ 148,9; 145,7; 145,0; 136,9; 136,8; 135,0; 133,6; 132,3; 129,0; 128,9; 128,4; 128,2; 128,1; 126,9; 125,7; 125,6; 123,1; 121,8; 120,6; 119,7; 110,0; 109,2; 32,8; 21,1. EM (m/z , rel. int. %) 473 ($[\text{M}+2]^+$, 52); 471 (M^+ , 100). EMAR m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{NSe}_2$ 505,9921; Encontrado: 505,9940.

6.8 Procedimento Geral para a Preparação dos 3-iodo-indóis (11a-f).

Uma solução de I_2 (5,1 mmol) em DMF (5mL) foi adicionada gota-gota em uma solução contendo o indol (5,0 mmol) e KOH (10 mmol) em DMF (5 mL) a temperatura ambiente, agitando por 1 hora. Resfriou-se a reação em banho de gelo, adicionou-se água (20 mL) e solução de tiosulfato de sódio 10%. Extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL) lavando com água (50 mL) e $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$, secou-se sob MgSO_4 ,

filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano).

3-Iodo-1H-indol (11a).

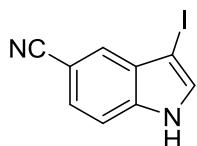


Sólido branco, (98% rend.)

PF 76–77 °C, Lit.: 77–78 °C.⁷⁸

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H) NH, 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 129.7, 128.4, 123.0, 120.9, 120.7, 111.2, 57.3. EM (*m/z*, rel. int. %) 242 (M⁺, 85), 116 (100), 89 (73), 63 (35).

3-Iodo-1H-indol-5-carbonitrila (11b).

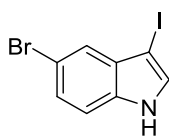


Sólido castanho, (88% rend.)

PF 120 - 122 °C.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H) NH, 7.77 (s, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.36 (m, 1H), 7.20 (s, 1H). RMN ¹³C{¹H} (150 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 130.6, 130.0, 126.8, 126.0, 120.0, 112.3, 104.2, 58.1. EM (*m/z*, rel. int. %) 267 (M⁺, 100), 141 (56), 114 (40).

5-Bromo-3-iodo-1H-indol (11c).



Sólido amarelo, (93% rend.)

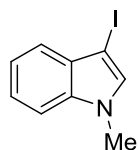
PF 106 °C, Lit.:⁷⁹ 106–108 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H) NH, 7.60 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.6, 1.8, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6, 1H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 134.3, 131.6, 129.5, 126.1, 123.7, 114.1, 112.7, 56.5. EM (*m/z*, rel. int. %) 322 ([M+2]⁺, 47), 320 (M⁺, 47), 196 (31), 115 (100), 62 (45).

⁷⁸ Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1132.

⁷⁹ Himabindu, V.; Parvathaneni, S. P.; Rao, V. J. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18889.

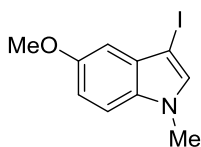
3-Iodo-1-metil-1H-indol (11d).



Óleo castanho, (98% rend.)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.29 (s, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 3.48 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.6, 132.5, 130.2, 122.4, 120.9, 120.1, 109.3, 54.6, 32.8. EM (m/z , rel. int. %) 257 (M^+ , 100), 130 (22), 103 (15).

3-Iodo-5-metoxi-1-metil-1H-indol (11e).

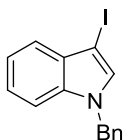


Sólido branco, (93% rend.)

PF 174–176 °C

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.9$, 2.5, 1H), 6.85 (d, $J = 2.5$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 133.0, 131.9, 130.7, 113.3, 110.3, 102.3, 55.8, 53.9, 33.2. EM (m/z , rel. int. %) 287 (M^+ , 100), 271 (50), 117 (34).

1-Benzil-3-iodo-1H-indol (11f).



Sólido castanho, (96% rend.)

PF 78–80 °C, Lit.:⁷⁹ 77–78 °C.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.45 (m, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 7.12 – 7.11 (m, 2H), 5.29 (s, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 136.7, 136.3, 132.0, 130.6, 128.8, 127.8, 126.9, 122.8, 121.2, 120.4, 109.4, 109.8, 55.9, 50.3. EM (m/z , rel. int. %) 333 (M^+ , 17), 91 (100), 65 (15).

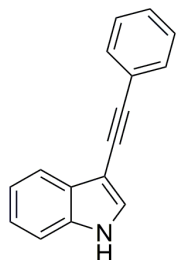
6.9 Procedimento Geral para a Preparação dos 3-(alquil-etinil)-1H-indóis (13a-p).⁸⁰

Em um sistema flambado sob argônio, preparou-se uma mistura contendo o respectivo 3-iodo-indol (1 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mol%), CuI (3 mol%) e o alcino (1.2 equiv.) em TEA degaseado, deixando sob agitação *overnight* na temperatura ambiente. Após, filtrou-se a mistura reacional extraíndo com AcOEt (3 x) lavando com água e $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$, secou-se sob MgSO_4 , filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão

⁸⁰ Chatzopoulou, E.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8617.

reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (AcOEt:Hexano) (5:95).

3-(Feniletinil)-1H-indol (13a).

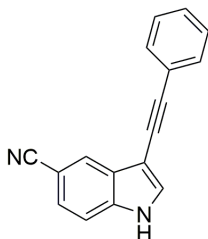


Sólido marrom, (68% rend.)

PF 142–144 °C, Lit.:⁸⁰ 140 – 142 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H) NH, 7.83 – 7.81 (m, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 2H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 135.2, 131.3, 128.5, 128.2, 127.7, 127.5, 124.2, 123.1, 120.7, 120.0, 111.3, 98.9, 91.1, 82.9. EM (m/z, rel. int. %) 217 (M⁺, 100), 189 (22), 108 (10).

3-(Feniletinil)-1H-indol-5-carbonitrila (13b).

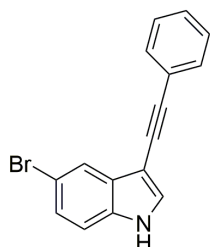


Sólido marrom, (60% rend.)

PF 177–180 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 4H), 7.44 – 7.37 (m, 3H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, DMSO-d₆) δ 137.1, 131.9, 130.9, 128.5, 127.9, 127.8, 125.0, 124.3, 123.1, 120.1, 113.4, 102.3, 97.2, 91.4, 82.4. EM (m/z, rel. int. %) 242 (M⁺, 100), 241 (27), 214 (18), 121 (12).

5-Bromo-3-(feniletinil)-1H-indol (13c).



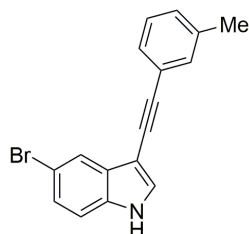
Sólido marrom, (57% rend.)

PF 97–99 °C, Lit.:⁸⁰ 96–98 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H) NH, 7.93 (d, *J* = 1.8, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.4 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.6, 1H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 133.9, 131.2, 130.1, 128.9, 128.2, 127.6, 125.8, 123.8, 122.4, 113.9,

112.8, 98.2, 91.3, 82.2. EM (m/z, rel. int. %) 297 ([M+2]⁺, 100), 295 (M⁺, 99), 216 (54), 214 (22), 189 (26), 187 (19), 147 (17).

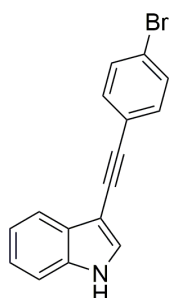
5-Bromo-3-(*m*-toluiletinil)-1H-indol (13d).



Óleo marrom. (54% rend.).

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H) NH, 7.94 – 7.93 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 2.34 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0, 133.8, 131.9, 130.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 126.0, 123.5, 122.5, 114.1, 112.8, 98.6, 91.6, 81.7, 21.1. EM (m/z, rel. int. 311 ([M+2]⁺, 99), 309 (M⁺, 100), 230 (36), 229 (17), 228 (20), 202 (23).

3-(4-Bromofenil)etinil)-1H-indol (13e).

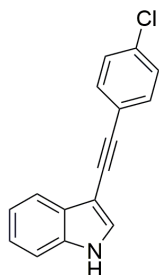


Sólido marrom, (65% rend.)

PF 174–176 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.5 (s, 1H) NH, 7.77 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.68 – 7.66 (m, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, DMSO-d₆) δ 135.3, 132.5, 131.5, 129.8, 127.8, 122.8, 122.2, 120.6, 120.0, 118.8, 112.0, 95.5, 89.4, 85.6. EM (m/z, rel. int. %) 297 ([M+2]⁺, 100), 295 (M⁺, 97), 216 (47), 215 (18), 214 (22), 189 (38), 94 (17).

3-((4-Clorofenil)etinil)-1H-indol (13f).

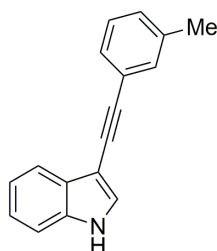


Sólido marrom, (70% rend.)

PF 194 – 195 °C.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J = 2.72$, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 3H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 3.19 (s, 1H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 135.2, 132.1, 132.0, 129.5, 128.4, 127.8, 122.4, 122.1, 119.8, 118.6, 111.9, 95.6, 89.1, 85.3. EM (m/z, rel. int. %) 253 ($[\text{M}+2]^+$, 35), 252 ($[\text{M}+1]^+$, 20), 251 (M^+ , 100), 216 (30), 125 (22).

3-(*m*-Toluiletinil)-1H-indol (13g).

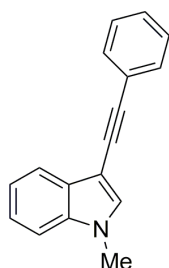


Sólido amarelo, (68% rend.)

PF 149–151 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 3H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 2.35 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 135.3, 131.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.6, 124.0, 123.1, 120.7, 120.0, 111.3, 99.0, 91.3, 82.5, 21.2. EM (m/z, rel. int. %) 231 (M^+ , 100), 230 (25), 216 (11), 189 (12), 202 (14).

1-Metil-3-(feniletinil)-1H-indol (13h).⁸¹



Sólido amarelo, (84% rend.)

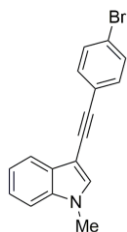
PF 81–82 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.79 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 6H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 3.76 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 136.2,

⁸¹ Brachet, E.; Belmont, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7519.

132.1, 131.2, 129.1, 128.2, 127.4, 124.3, 122.6, 120.3, 120.1, 109.5, 97.0, 91.0, 83.1, 32.9. EM (m/z, rel. int. %) 231 (M⁺, 100), 230 (28), 216 (15), 189 (12), 115 (18).

3-((4-Bromofenil)etnil)-1-metil-1H-indol (13i).

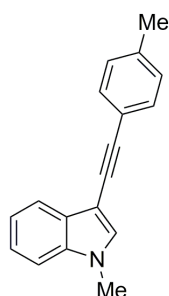


Sólido marrom, (80% rend.)

PF 140–142 °C.

RMN ¹H(600 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 1H), 3.77 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (150 MHz, CDCl₃) δ 136.2, 132.5, 132.3, 131.4, 129.0, 123.3, 122.7, 121.3, 120.4, 120.0, 109.6, 96.6, 90.0, 84.5, 33.0. EM (m/z, rel. int. %) 311 ([M+2]⁺, 98), 309 (M⁺, 100), 214 (20).

1-Metil-3-(*p*-toluiletinil)-1H-indol (13j).⁸¹

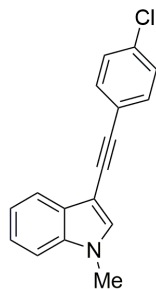


Sólido branco, (84% rend.)

PF 113–115 °C.

RMN ¹H(600 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.8, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (150 MHz, CDCl₃) δ 137.4, 136.2, 131.9, 131.1, 129.1, 129.0, 122.6, 121.2, 120.2, 120.1, 109.4, 97.1, 91.0, 82.2, 33.0, 21.4.

3-((4-Clorofenil)etnil)-1-metil-1H-indol (13k).



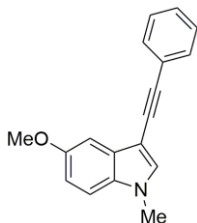
Sólido marrom, (82% rend.)

PF 136 °C.

RMN ¹H(600 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.47 – 7.46 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 5H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 3.79 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (150 MHz, CDCl₃) δ 136.2,

133.2, 132.3, 132.2, 129.0, 128.5, 122.8, 122.7, 120.4, 120.0, 109.6, 96.7, 89.9, 84.2, 33.0. EM (m/z, rel. int. %) 267 ([M+2]⁺, 36), 265 (M⁺, 100), 132 (23).

5-Metoxi-1-metil-3-(feniletinil)-1H-indol (13l).

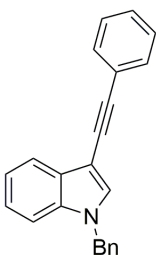


Sólido branco, (85% rend.)

PF 120 °C.

RMN ¹H(600 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.55 (2H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.4, 1H), 7.21 (d, J = 8.8, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.4, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (150 MHz, CDCl₃) δ 154.9, 132.5, 131.4, 131.2, 129.6, 128.2, 127.4, 124.3, 113.1, 110.4, 101.5, 96.4, 91.0, 83.2, 55.8, 33.2. EM (m/z, rel. int. %) 261 (M⁺, 100), 246 (33), 218 (44), 109 (22).

1-Benzil-3-(feniletinil)-1H-indol (13m).

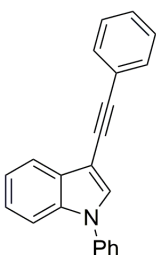


Sólido amarelo, (77% rend.)

PF 117–119 °C. Lit.:⁸⁰ 116–118 °C.

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 7H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 7.13 – 7.11 (m, 2H), 5.27 (s, 2H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 136.6, 135.9, 131.5, 131.2, 129.4, 128.8, 128.2, 127.9, 127.4, 127.0, 124.3, 122.8, 120.6, 120.3, 110.0, 97.8, 91.3, 83.0, 50.3. EM (m/z, rel. int. %) 307 (M⁺, 71), 216 (44), 91 (100).

1-Fenil-3-(feniletinil)-1H-indol (13n).



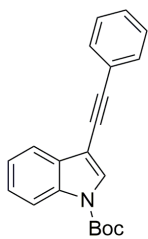
Sólido amarelo, (79% rend.)

PF 94–95 °C.

RMN ¹H(600 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 3H), 7.55 – 7.50 (m, 5H), 7.40 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 2H). RMN ¹³C{¹H} (150 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 125.4, 131.3, 131.0, 129.7, 129.6,

128.3, 127.6, 127.0, 124.4, 124.0, 123.4, 121.2, 120.3, 110.8, 99.6, 91.9, 82.5. EM (m/z, rel. int. %) 293 (M⁺, 100), 292 (34), 291 (35), 146 (11).

Terc-butil-3-(feniletinil)-1H-indol-1-carboxilato (13o).

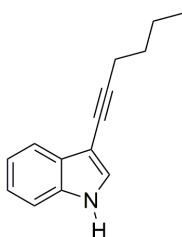


Sólido amarelo, (72% rend.)

PF 69 - 70 °C.

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 1.67 (s, 9H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 149.0, 134.7, 131.5, 130.5, 128.6, 128.3, 128.1, 125.1, 123.4, 123.2, 120.1, 115.2, 103.5, 92.8, 84.2, 81.2, 28.1. EM (m/z, rel. int. %) 307 (M⁺, 71), 216 (44), 91 (100).

3-(Hex-1-in-1-il)-1H-indol (13p).



Óleo amarelo. (59% rend.)

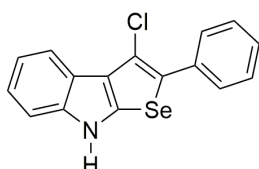
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 2.47 (t, *J* = 7.0, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7.2, 3H). RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ 135.0, 128.6, 127.0, 122.7, 120.2, 119.7, 111.2, 99.1, 91.5, 73.3, 31.1, 21.9, 19.3, 13.5. EM (m/z, rel. int. %) 197 (M⁺, 88), 182 (43), 168 (46), 154 (100), 117 (24), 77 (23).

6.10 Procedimento Geral para a Preparação dos 3-cloro-2-fenil-8H-selenofeno[2,3-*b*]indol (14a-n).

Em um sistema flambado sob argônio munido de agitação magnética e balão de 25 mL, adicionou-se o Se⁰ (0,5 mmol) e o SO₂Cl₂ (1,0 mmol), deixando agitar por 1,0 hora a temperatura ambiente. Um óleo de coloração vermelha deve ser formada, com completo consumo do selênio. Após, adicionou-se DMF (1,5 mL) deixando agitar por mais 0,5 horas, então se adicionou gota-gota uma solução contendo o respectivo 3-etinilindol **13** (0,5 mmol) em DMF (1,5 mL), deixando agitar pelo tempo

e temperatura indicada na Tabela 9. Extraíu-se com AcOEt (3 x 50 mL) lavando com água (50 mL) e NaCl_(sat), secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano).

3-Cloro-2-fenil-8H-selenofen[2,3-b]indol (14a)

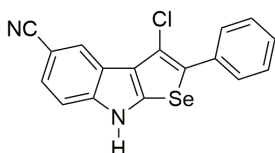


Sólido branco (80% rend.)

PF 115–116 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H) NH, 7.18 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.2, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 141.1, 135.8, 134.4, 131.0, 129.0, 128.6, 127.6, 124.3, 123.2, 122.7, 120.3, 118.8, 114.9, 110.8. EM (*m/z*, rel. int. %) 333 ([M+2]⁺, 44), 331 (M⁺, 100), 329 (49), 216 (27). EMAR *m/z* [M]⁺ calculado para C₁₆H₁₀ClNSe: 330.9667, encontrado: 330.9659.

3-Cloro-2-fenil-8H-selenofeno[2,3-b]indol-5-carbonitrila (14b)

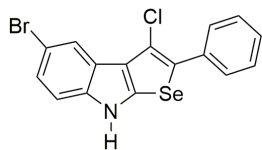


Sólido branco (72% rend.)

PF 220–221 °C.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.08 (s, 1H) NH, 8.35 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.67 – 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 142.5, 139.4, 133.7, 132.1, 129.0, 128.6, 127.9, 125.1, 122.3, 122.0, 121.8, 120.3, 113.2, 112.8, 101.5. EM (*m/z*, rel. int. %) 358 ([M+2]⁺, 19), 364 (M⁺, 41), 355 (12), 354 (19), 281 (41), 207 (100), 73 (46). EMAR: *m/z* [(M+H)]⁺ calculado para C₁₇H₁₀ClN₂Se: 356.9692, encontrado: 356.9717.

5-Bromo-3-cloro-2-fenil-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14c)

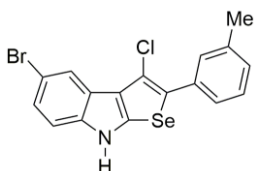


Sólido branco (70% rend.)

PF 165–166 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H) NH, 8.26 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.7, 136.8, 134.1, 131.9, 129.0, 128.7, 127.8, 125.5, 124.6, 123.7, 121.4, 114.5, 113.5, 112.1. EM (m/z , rel. int. %) 412 ($[\text{M}+4]^+$, 33), 412 ($[\text{M}+2]^+$, 95), 408 (M^+ , 100), 406 (44), 214 (34). EMAR: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrClINSe}$: 408.8772, encontrado: 408.8760.

5-Bromo-3-cloro-2-(*m*-toluil)-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14d)

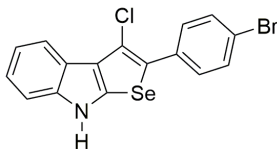


Sólido castanho (75% rend.)

PF 180–182 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.79 (s, 1H) NH, 8.08 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.46 – 7.45 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.6$, 1H), 2.37 (3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 139.4, 138.1, 138.0, 133.6, 130.6, 128.8, 128.5, 128.2, 125.5, 124.4, 123.5, 121.1, 119.5, 113.5, 112.6, 111.7, 20.8. EM (m/z , rel. int. %) 426 ($[\text{M}+4]^+$, 30), 424 ($[\text{M}+2]^+$, 92), 422 (M^+ , 100), 420 (42), 344 (17), 308 (19), 228 (30), 207 (23), 114 (30). EMAR: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrClINSe}$: 422.8929, encontrado: 422.8918.

2-(4-Bromofenil)-3-cloro-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14e)



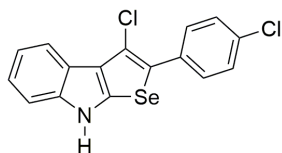
Sólido amarelo (54% rend.)

PF 164–167 °C.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.69 (s, 1H) NH, 7.99 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.61 – 7.58 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 140.9, 137.1, 133.3, 131.7, 130.2, 128.1, 122.2, 122.1, 121.9, 120.6, 119.5, 117.6, 113.9, 111.8. EM (m/z , rel. int. %) 412 ($[\text{M}+4]^+$, 30), 412

([M+2]⁺, 89), 408 (M⁺, 100), 406 (40), 214 (31). EMAR: *m/z* [M]⁺ calculado para C₁₆H₉BrClNSe: 408.8772, encontrado: 408.8762.

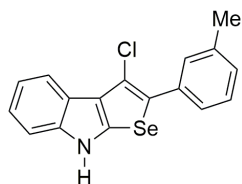
3-Cloro-2-(4-clorofenil)-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14f)



Sólido amarelo (53% rend.)
PF 172–174 °C.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H) NH, 8.0 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 2H), 7.59 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 140.9, 137.1, 132.9, 132.0, 129.9, 128.7, 128.0, 122.2, 122.1, 121.9, 119.4, 117.5, 114.0, 111.7. EM (*m/z*, rel. int. %) 366 ([M+2]⁺, 67), 364 (M⁺, 100), 363 (18), 362 (48), 214 (25), 81 (26). EMAR: *m/z* [(M+H)]⁺ calculado para C₁₆H₁₀Cl₂NSe: 365.9350, encontrado: 365.9369.

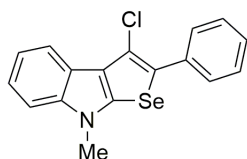
3-Cloro-2-(*m*-toluil)-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14g)



Sólido castanho (82% rend.)
PF 123–126 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H) NH, 8.16 (d, *J* = 7.4, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.5, 1H), 2.39 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 141.1, 138.3, 135.9, 134.2, 131.2, 129.6, 128.5, 128.4, 126.1, 124.1, 123.1, 122.6, 120.2, 118.7, 114.6, 110.8, 21.4. EM (*m/z*, rel. int. %) 347 ([M+2]⁺, 46), 345 (M⁺, 100), 343 (50), 342 (17), 230 (28). EMAR: *m/z* [M]⁺ calculado para C₁₇H₁₂ClNSe: 344.9823, encontrado: 344.9816.

3-Cloro-8-metil-2-fenil-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14h)

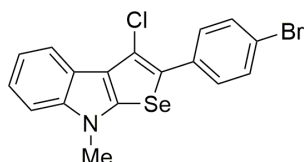


Sólido branco (69% rend.)

PF 110–111 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 – 8.13 (m, 1H), 7.68 – 7.66 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 3.75 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 139.8, 134.6, 130.2, 129.0, 128.6, 127.4, 123.1, 122.2, 121.9, 119.7, 118.8, 115.3, 108.8, 32.9. EM (m/z , rel. int. %) 347 ($[\text{M}+2]^+$, 46), 345 (M^+ , 100), 343 (51), 341 (18), 330 (12), 214 (14). EMAR: m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClNSe}$: 345.9896, encontrado: 345.9894.

2-(4-Bromofenil)-3-cloro-8-metil-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14i)

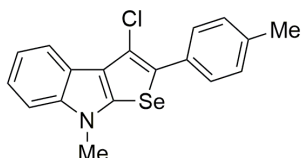


Sólido amarelo (51% rend.)

PF 176–178 °C.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.62 – 7.59 (m, 3H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.23 – 7.21 (m, 1H), 3.90 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 141.2, 139.8, 133.0, 131.6 (2C), 130.2, 128.2, 122.2, 122.0, 120.6, 119.6, 117.6, 114.2, 109.8, 32.7. EM (m/z , rel. int. %) 426 ($[\text{M}+4]^+$, 35), 424 ($[\text{M}+2]^+$, 93), 422 (M^+ , 100), 421 (22), 420 (45), 308 (19), 114 (18). EMAR: m/z $[(\text{M}+\text{H})]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrClNSe}$: 423.9001, encontrado: 423.9022.

3-Cloro-8-metil-2-(*p*-toluil)-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14j)



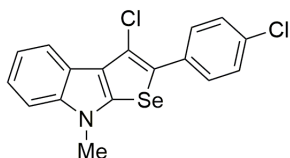
Sólido branco (72% rend.)

PF 145–147 °C.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.16 – 8.14 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 139.6, 137.4, 131.7, 130.5, 129.3, 128.9, 123.2, 122.1, 121.9, 119.7, 118.8, 115.0, 108.8, 33.0, 21.2. EM (m/z , rel. int. %) 361

([M+2]⁺, 44), 360 ([M+1]⁺, 21), 359 ([M⁺, 100), 356 (18), 355 (18), 244 (16), 121 (10).
EMAR: *m/z* [(M+H)]⁺ calculado para C₁₈H₁₅ClNSe: 360.0053, encontrado: 360.0076.

3-Cloro-2-(4-clorofenil)-8-metil-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14k)

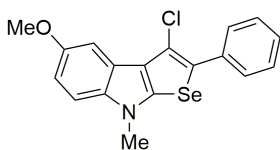


Sólido amarelo (55% rend.)

PF 170–172 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.16 – 8.13 (m, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 3.81 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 141.5, 139.9, 133.6, 133.3, 133.1, 130.22, 128.8, 123.2, 122.4, 122.0, 119.9, 118.9, 115.9, 108.8, 33.0. EM (*m/z*, rel. int. %) 381 ([M+2]⁺, 67), 380 ([M+1]⁺, 21), 379 ([M⁺, 100), 377 (47), 264 (14), 114 (14). EMAR: *m/z* [(M+H)]⁺ calculado para C₁₇H₁₂Cl₂NSe: 379.9507, encontrado: 379.9529.

3-Cloro-5-metoxi-8-metil-2-fenil-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14l)

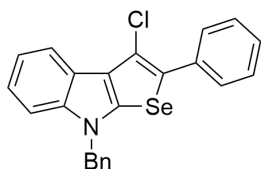


Sólido amarelo (71% rend.)

PF 114–115 °C.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 2.4, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 2.4, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 154.1, 140.1, 136.6, 134.6, 129.6, 129.0, 128.6, 127.4, 123.5, 121.4, 115.1, 111.6, 109.4, 101.6, 56.0, 33.1. EM (*m/z*, rel. int. %) 377 ([M+2]⁺, 46), 375 ([M⁺, 100), 332 (33), 147 (13). EMAR: *m/z* [(M+H)]⁺ calculado para C₁₈H₁₅ClNOSe: 376.0002, encontrado: 376.0027.

8-Benzil-3-cloro-2-fenil-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14m)



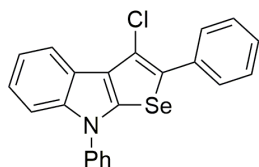
Sólido amarelo (75% rend.)

PF 154–155 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 – 8.18 (m, 1H), 7.61 – 5.59 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 4H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 5.30 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.3, 138.8, 134.8, 134.5, 131.1, 129.0 (2C), 128.5, 128.4, 128.1, 127.4, 123.4, 122.7, 122.4, 120.1, 119.0, 115.1, 109.1, 50.4. EM (*m/z*, rel. int. %) 423 ([M+2]⁺, 32), 421 (M⁺, 72), 419 (35), 331 (32), 327 (35), 214 124

(20), 91 (100). EMAR: m/z $[(M+H)]^+$ calculado para $C_{23}H_{17}ClNSe$: 422.0209, encontrado: 422.0208.

3-Cloro-2,8-difenil-8H-selenofeno[2,3-b]indol (14n)



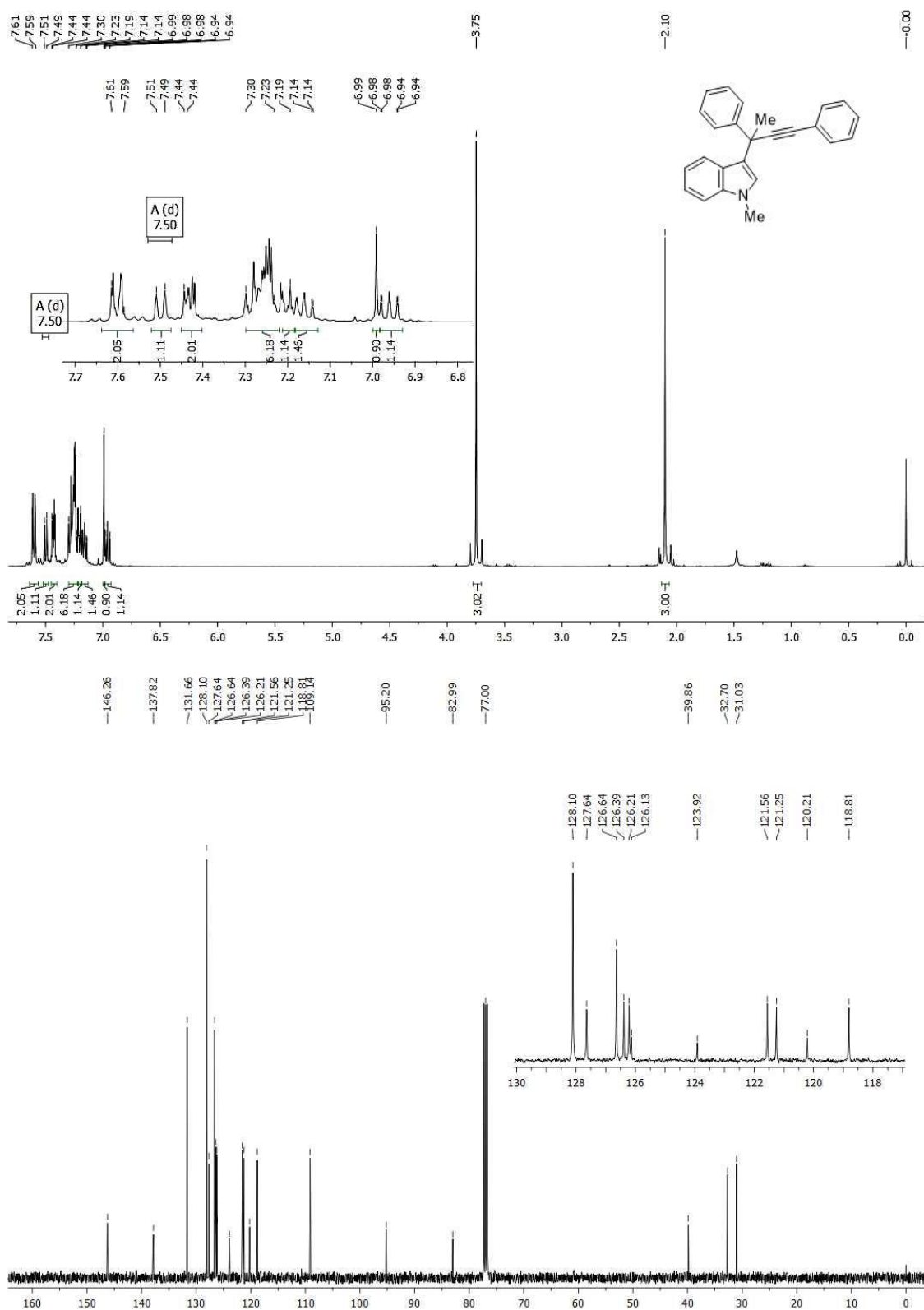
Sólido branco (22% rend.)
PF 124–126 °C.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 – 8.23 (m, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 4H), 7.59 – 7.55 (m, 3H), 7.44 – 7.41 (m, 3H), 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 140.6, 139.0, 138.9, 134.3, 130.3, 130.2, 129.1, 128.6, 127.6, 127.3, 123.9, 123.8, 123.6, 122.9, 120.8, 119.1, 119.1, 115.0, 110.2. EM (m/z , rel. int. %) 409 ($[M+2]^+$, 45), 408 ($[M+1]^+$, 24), 407 ($[M]^+$, 100), 405 (51), 404 (17), 403 (17), 371 (18), 291 (35), 214 (16), 77 (31). EMAR: m/z $[(M+H)]^+$ calculado para $C_{22}H_{15}ClNSe$: 408.0053, encontrado: 408.0078.

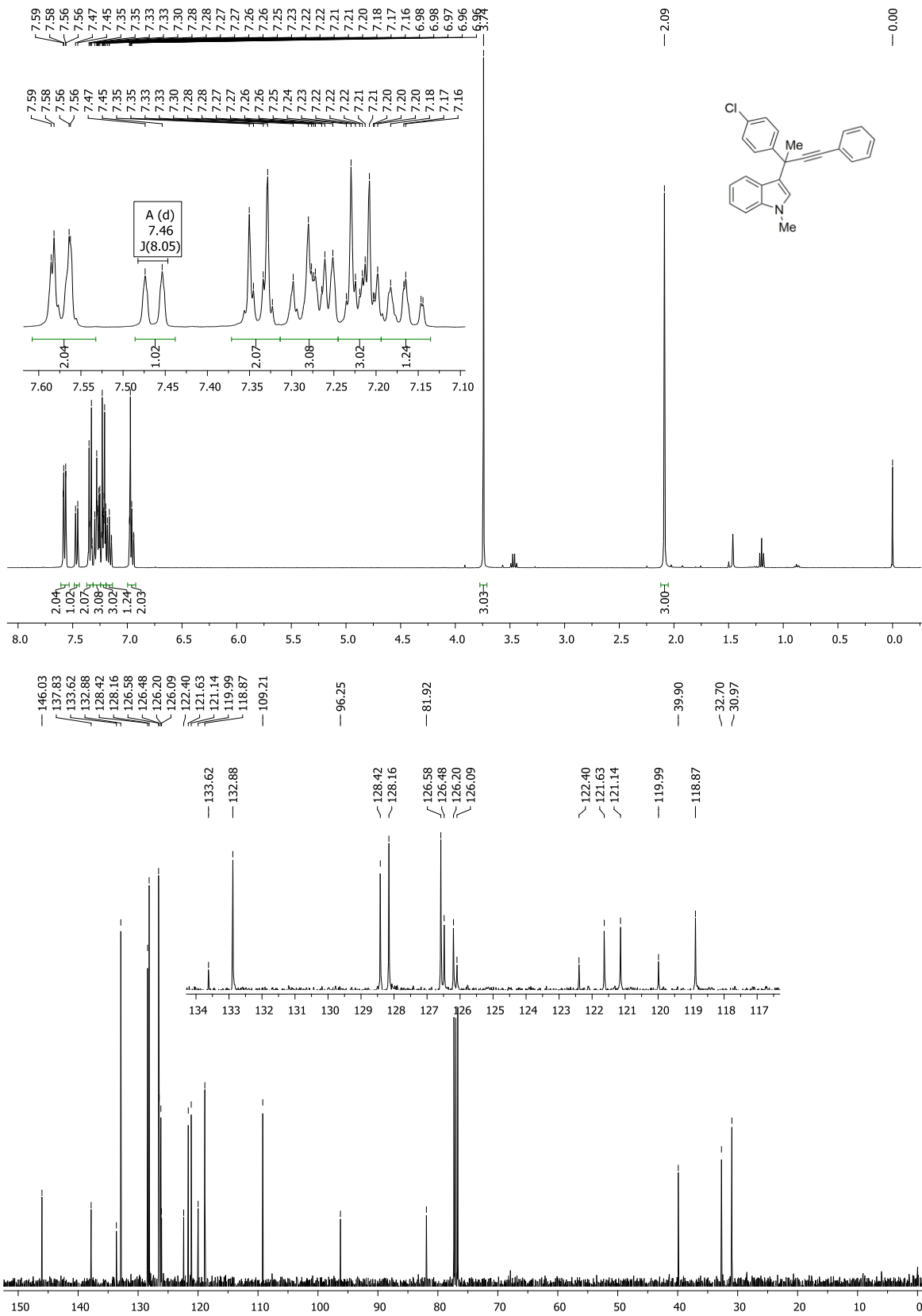
6.11 Procedimento Geral para os Testes Biológicos.

As Atividades antibacterianas e antifúngicas foram avaliadas usando o método de microdiluição em caldo. Utilizou-se uma coleção de vinte e quatro microrganismos, incluindo quatro bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (ATCC 19659); *Bacillus cereus* (ATCC11778), *Enterococcus faecalis* (ATCC 19433), dez bactérias Gram-negativas: *Enterobacter aerogenes* (ATCC 13048), *Shigellasonnei* (ATCC 25931), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Proteus mirabilis* (ATCC 25933), *Salmonella entericaserovarTyphimurium* (ATCC 14028), *Shigella flexneri* (ATCC 12022), *Salmonella enteritidis* (ATCC 13076), *Morganelamorganii* (ATCC 25829), *Klebsiella Pneumoniae* (isolado) e nove leveduras: *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 2601), *Candida albicans* (ATCC 44373), *Candida tropicalis* (ATCC 750), *Candida Krusei* (ATCC 6258), *Candidaparapsilosis* (ATCC 22019), *Cryptococcus neoformans* (ATCC 28952), *Cryptococcus gattii* (ATCC 56990), *Cândida dubliniensis* (ATCC MYA-577) e *Candida glabrata* (ATCC 2001). As cepas padrão dos microrganismos foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC), e os antibióticos padrão Cloranfenicol, Ampicilina, Nistatina e Fluconazol foram usados para controlar a sensibilidade do teste microbiano. A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada em placas de cultura de 96 poços pelo método de microdiluição utilizando uma suspensão de microrganismos na densidade de 10^5 UFC mL^{-1} com Caldo de Caseína de Soja incubado por 24 h a 37 °C para

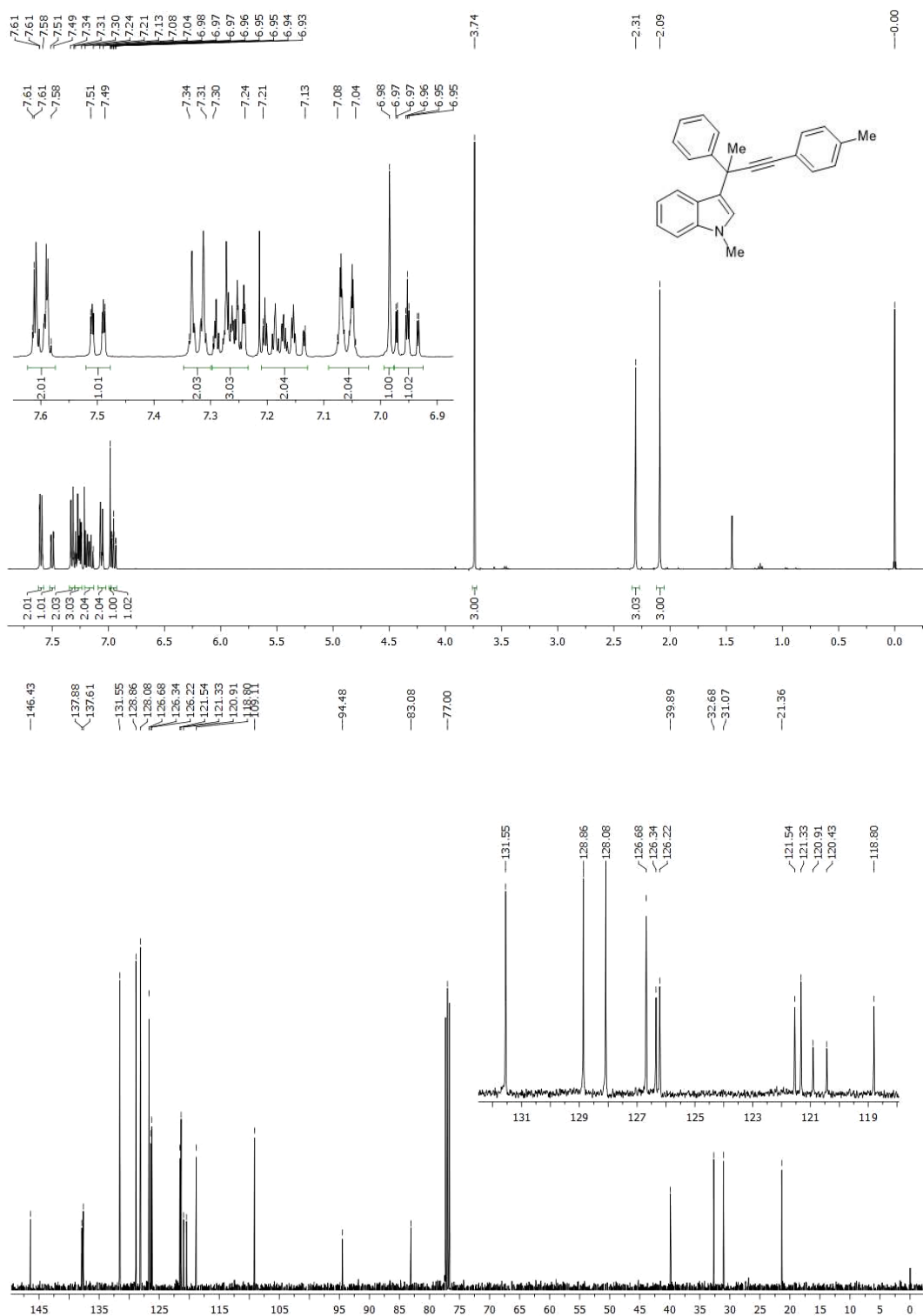
bactérias e Caldo Sabouraud incubado por 48 horas a 25 °C para leveduras. Os valores de CIM foram definidos como a menor concentração de substância pura foi $\geq 50\%$ dos microrganismos foram inibidos. As culturas que não apresentaram crescimento foram utilizadas para inocular placas novamente (Casein Soy Broth e Sabouraud), para determinar a concentração letal mínima (MLC). Os brancos apropriados foram ensaiados simultaneamente e todas as amostras foram testadas em triplicado.



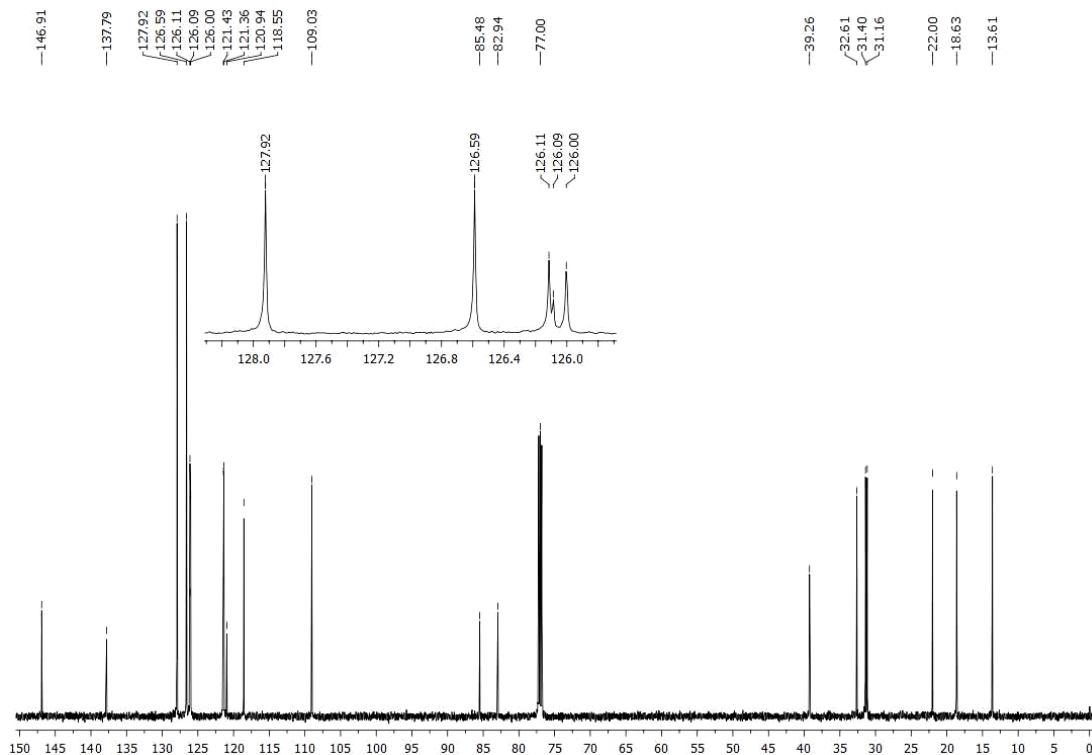
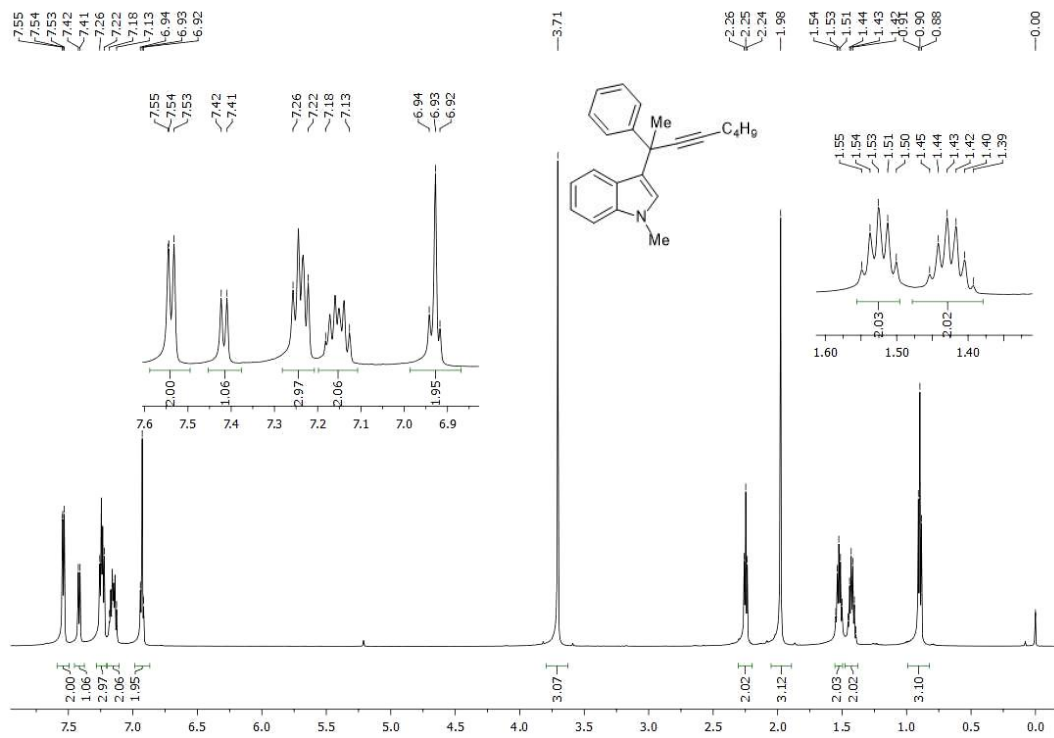
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3a.



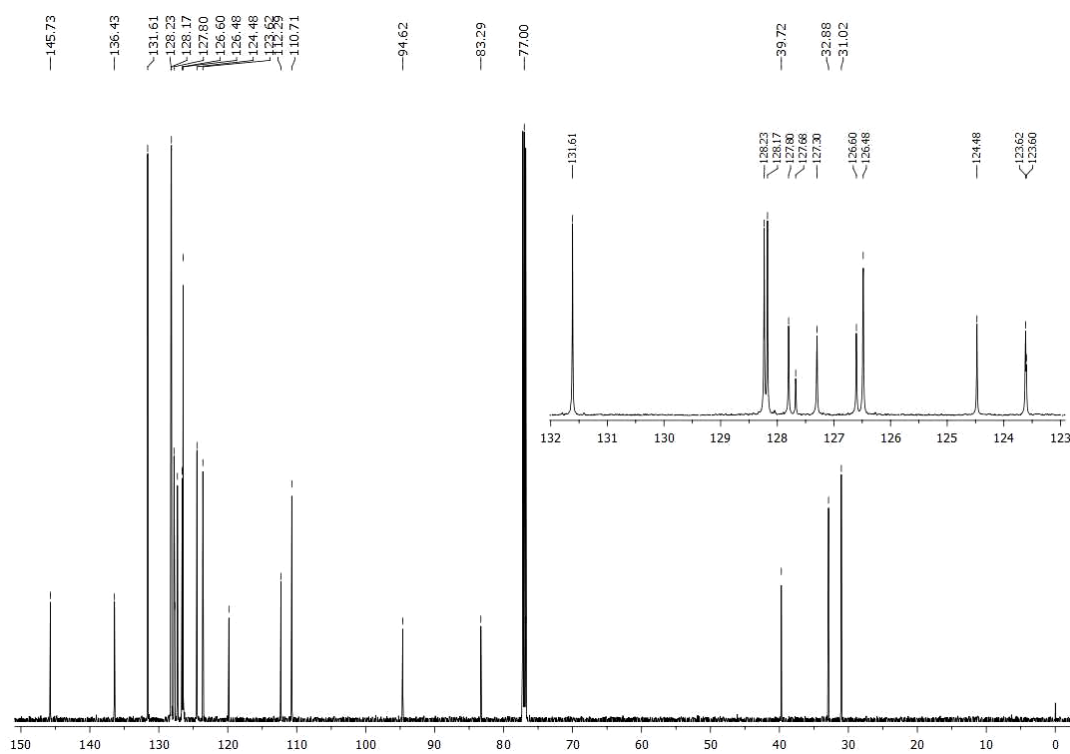
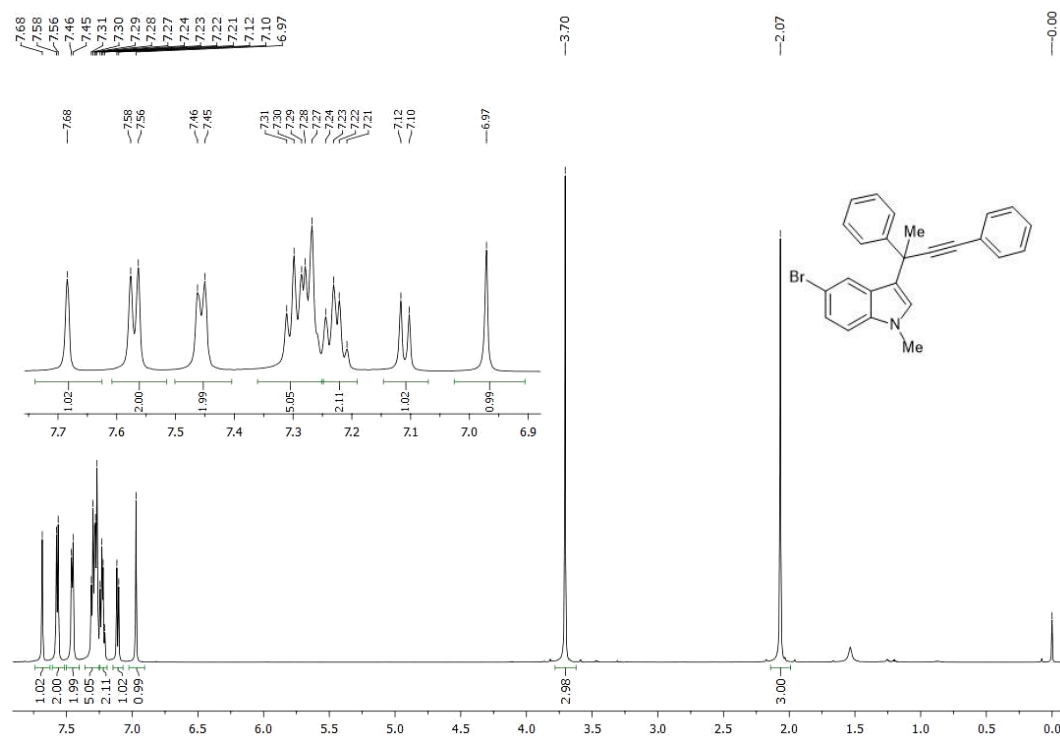
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3b.



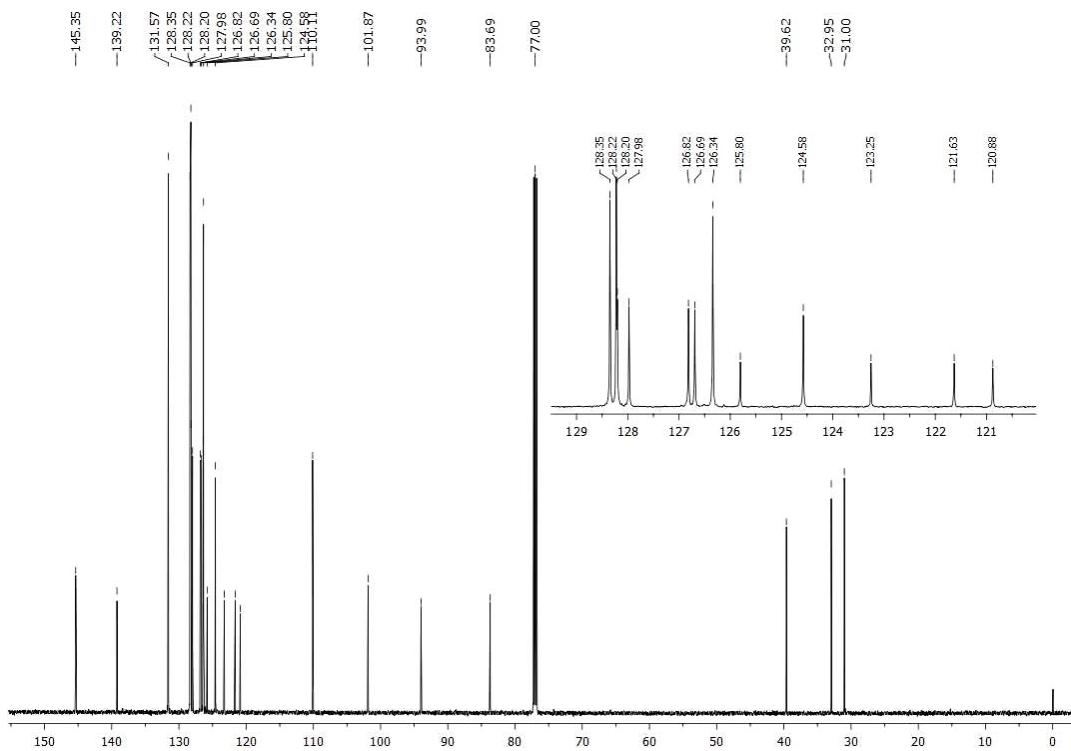
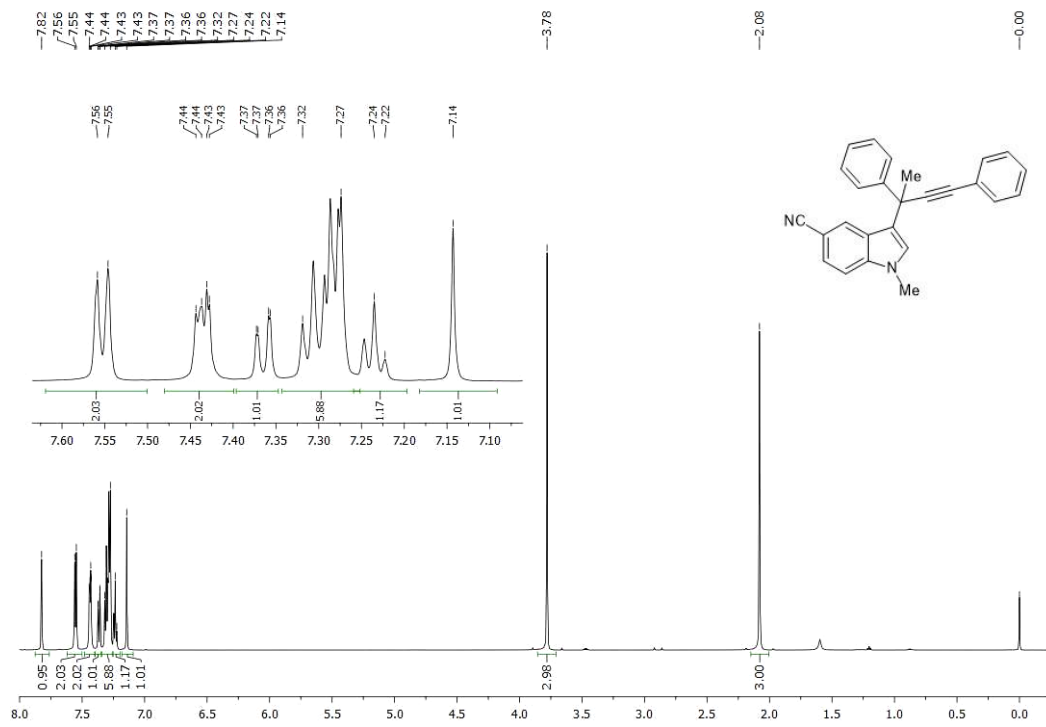
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3c.



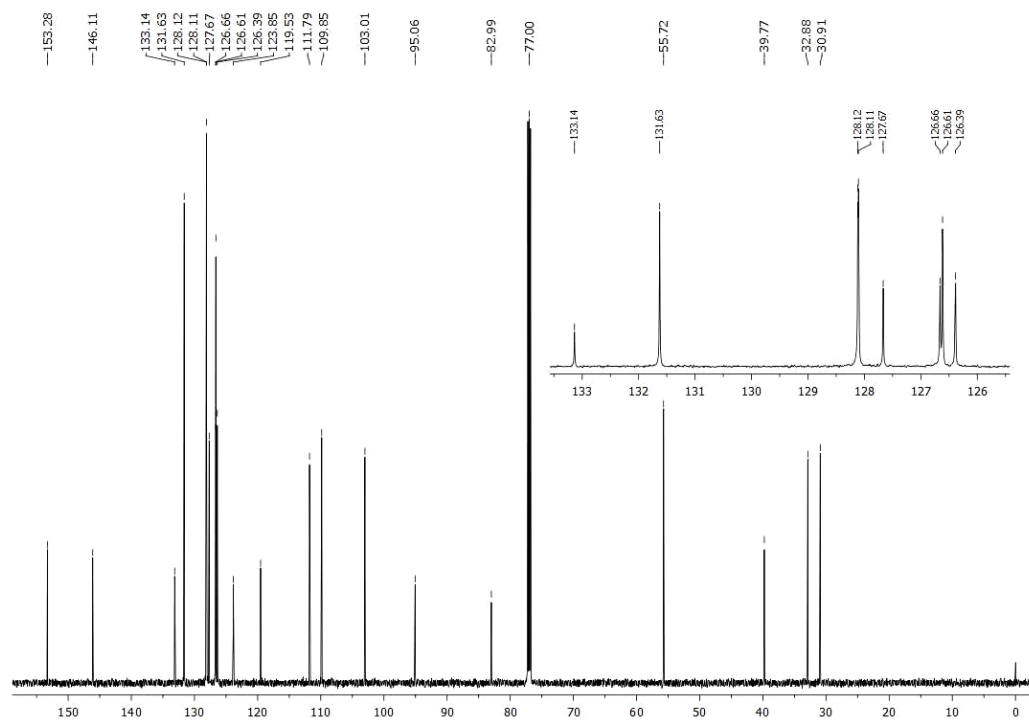
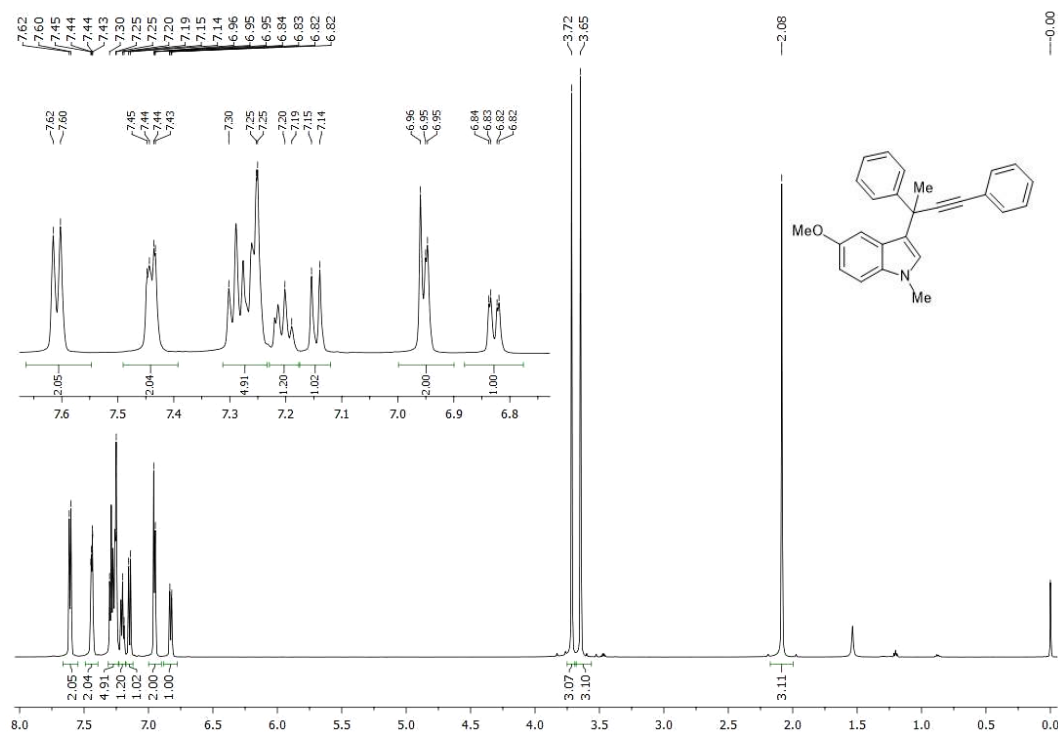
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3d.



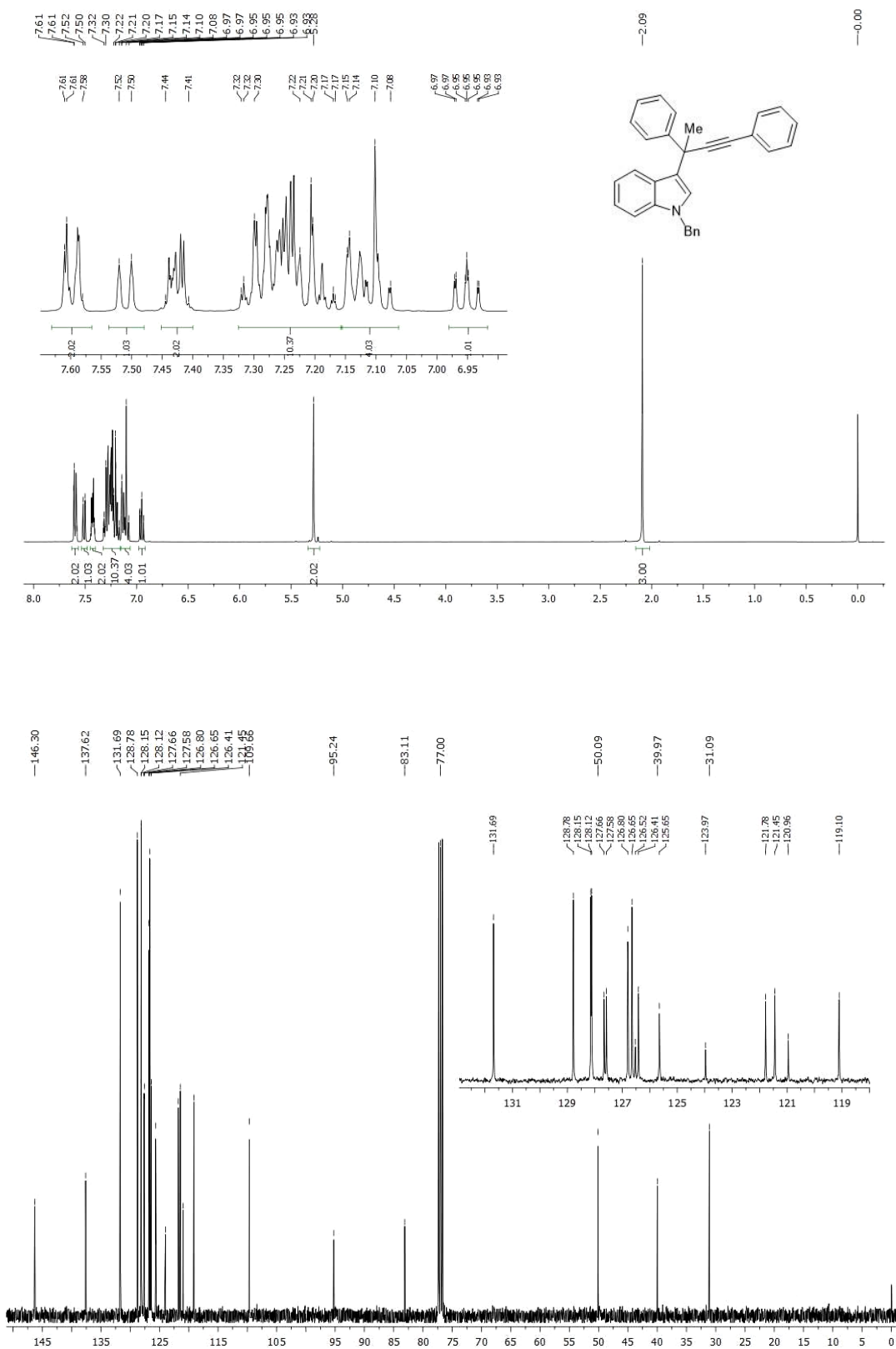
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3e.



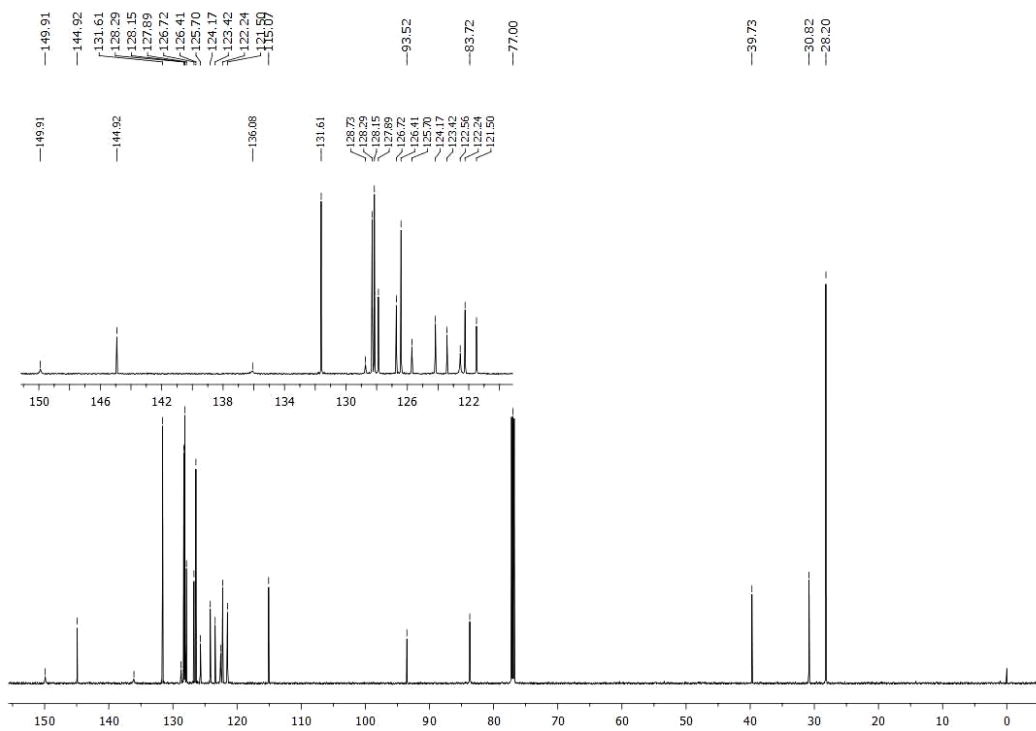
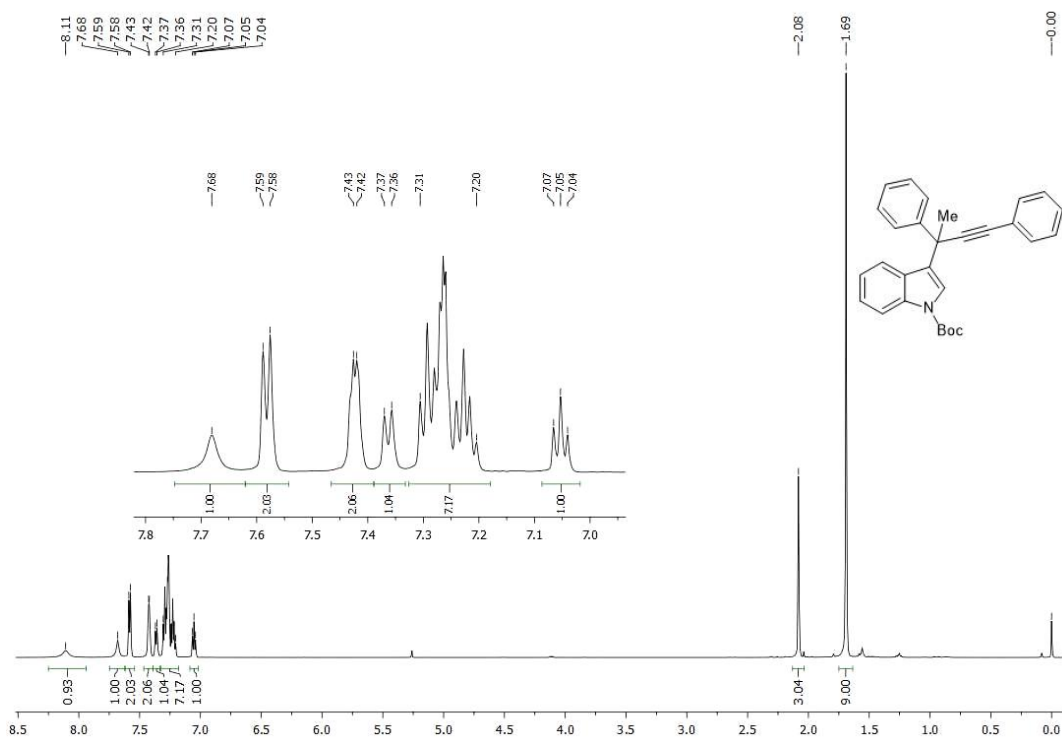
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3f.



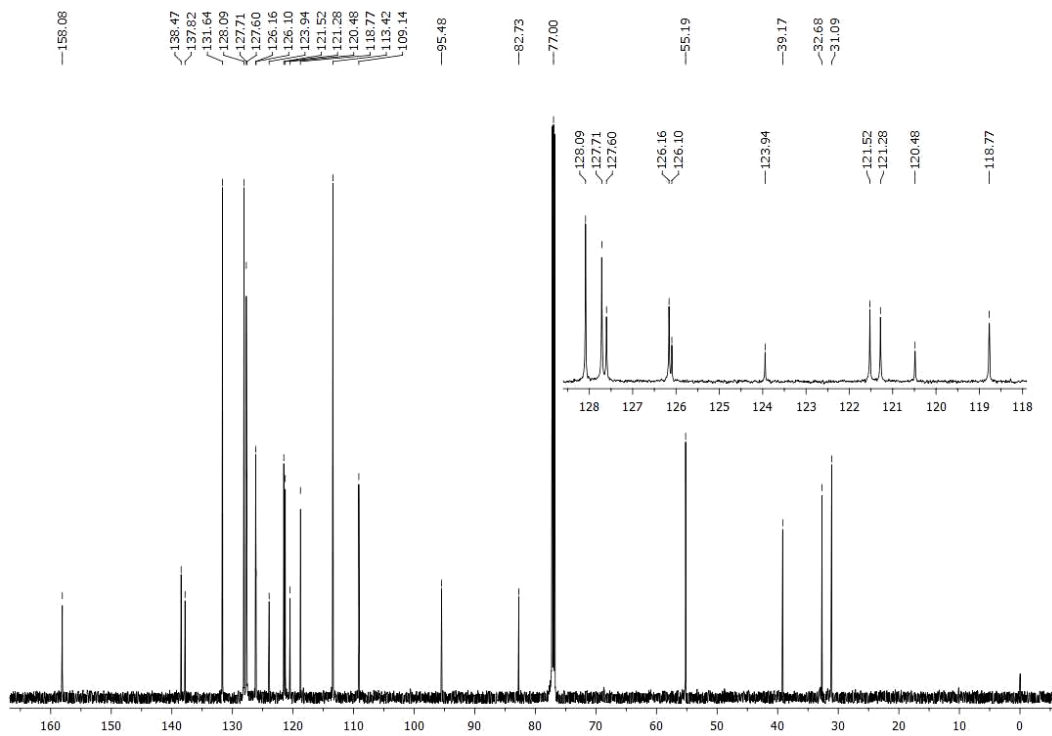
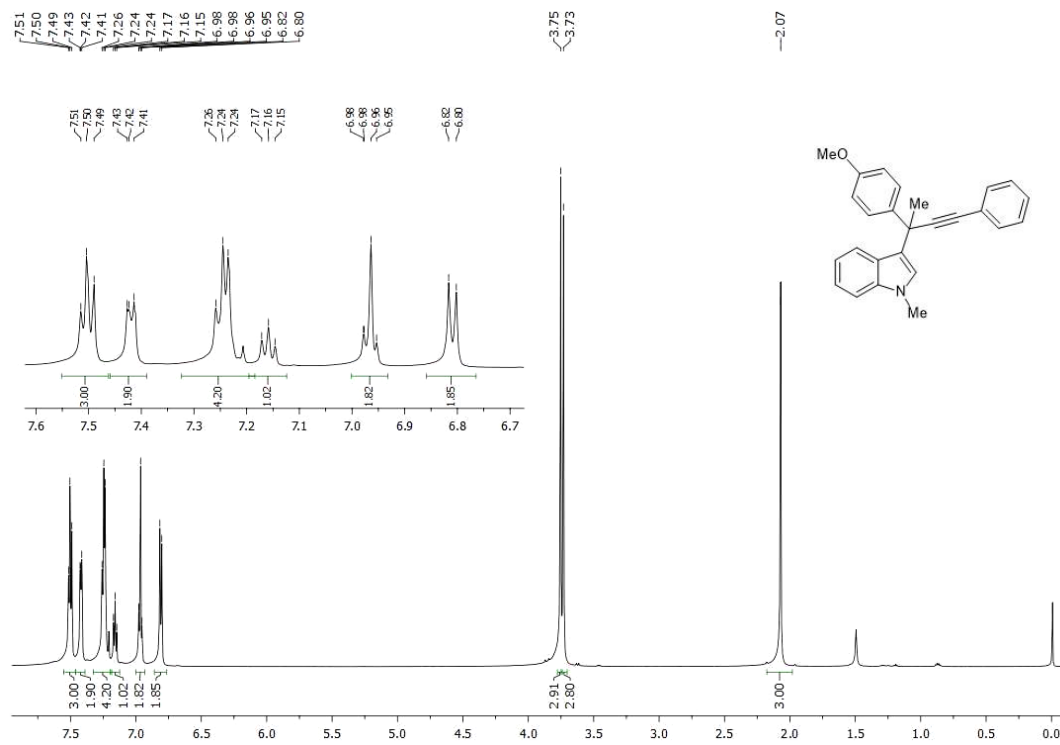
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3g.



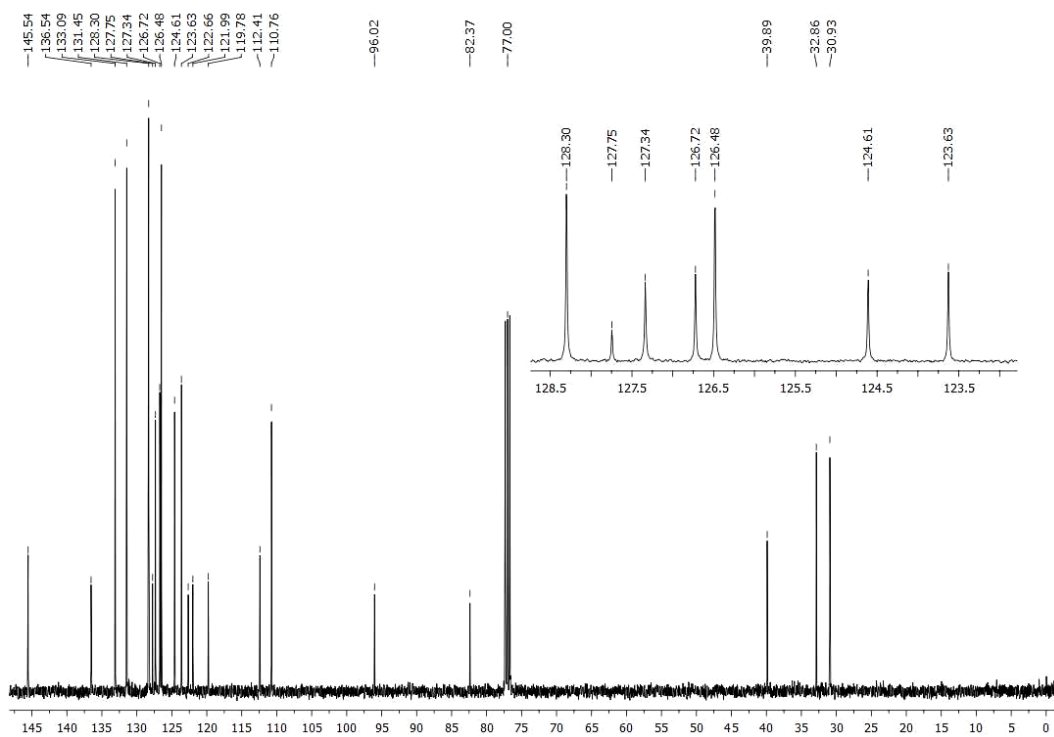
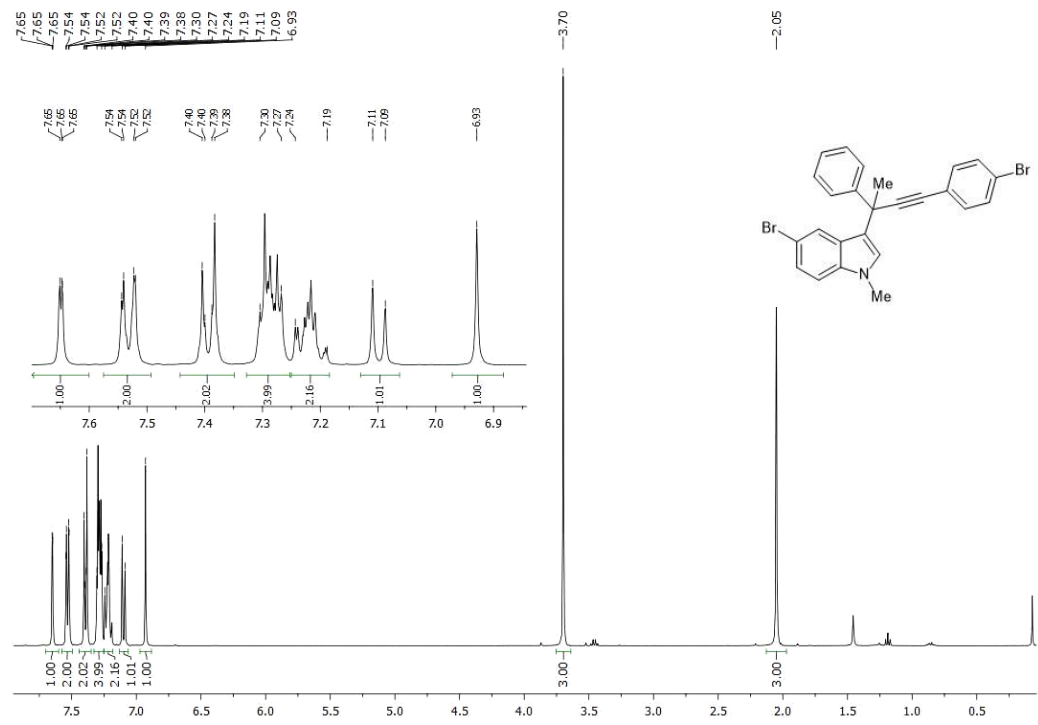
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3i.



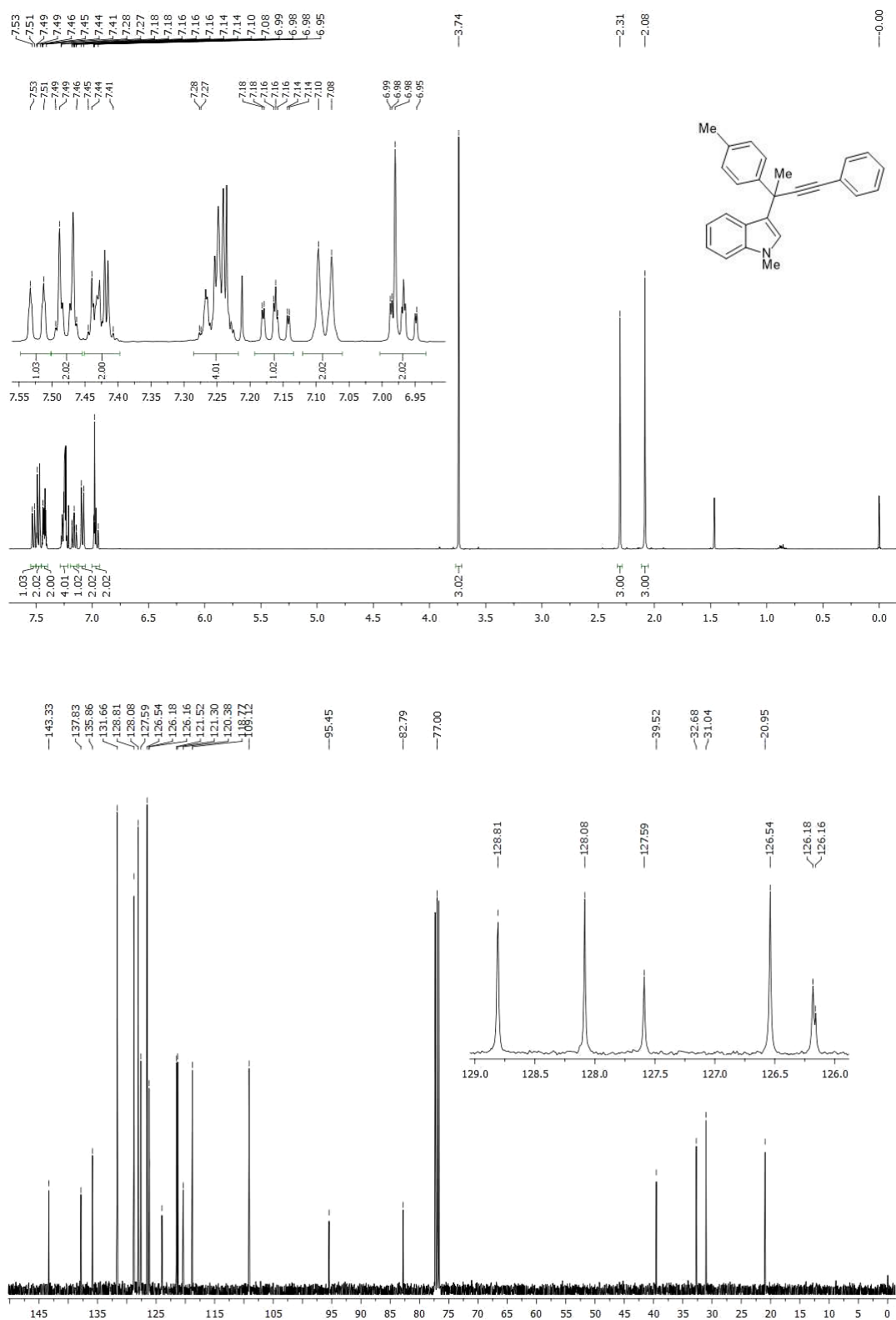
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3j.



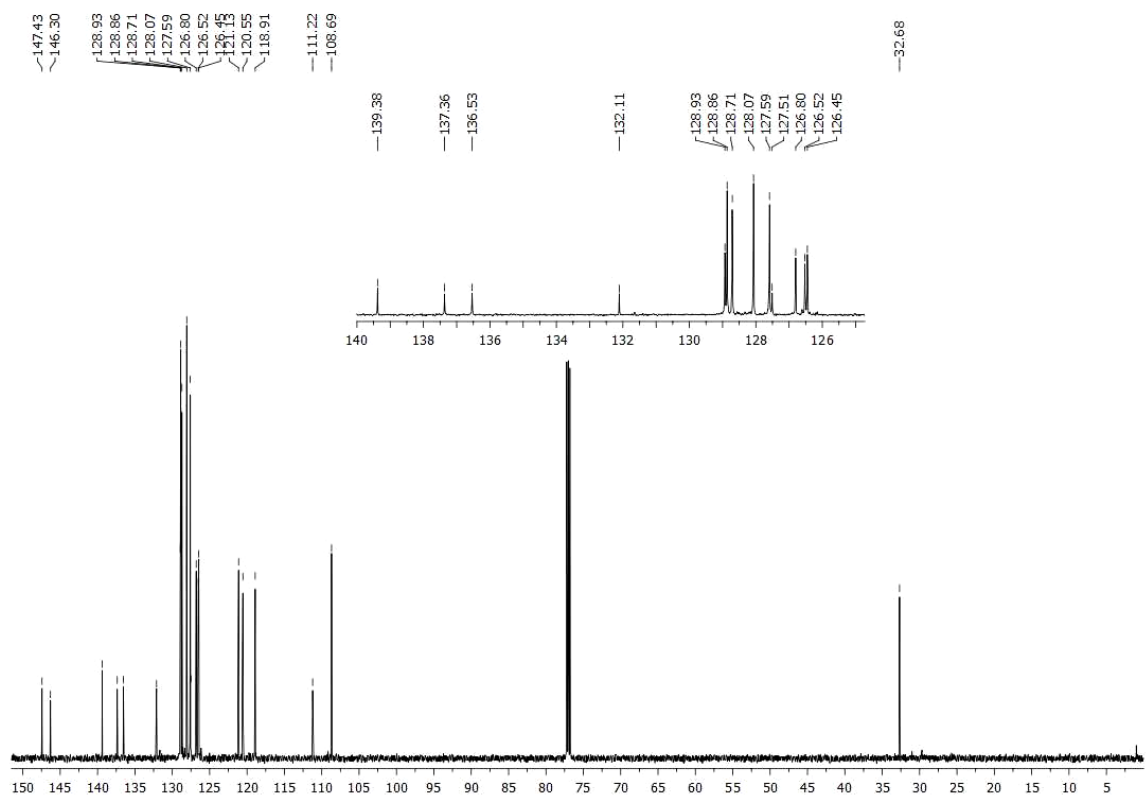
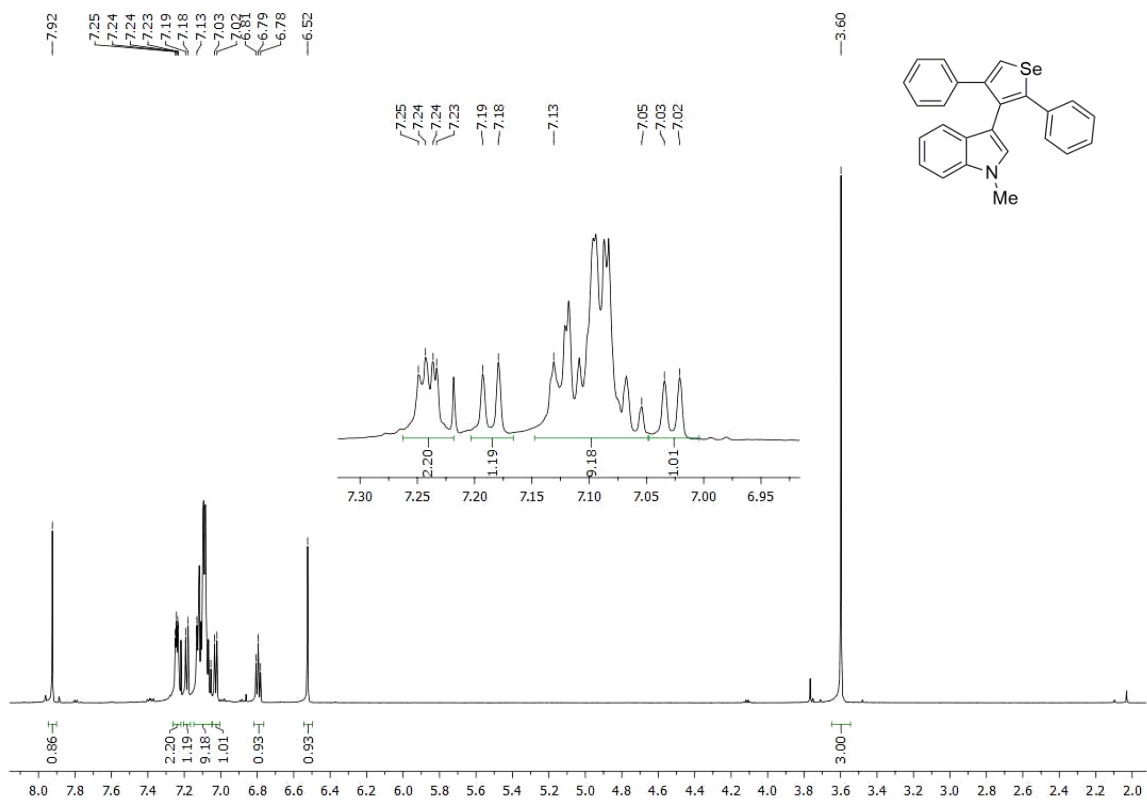
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3m.



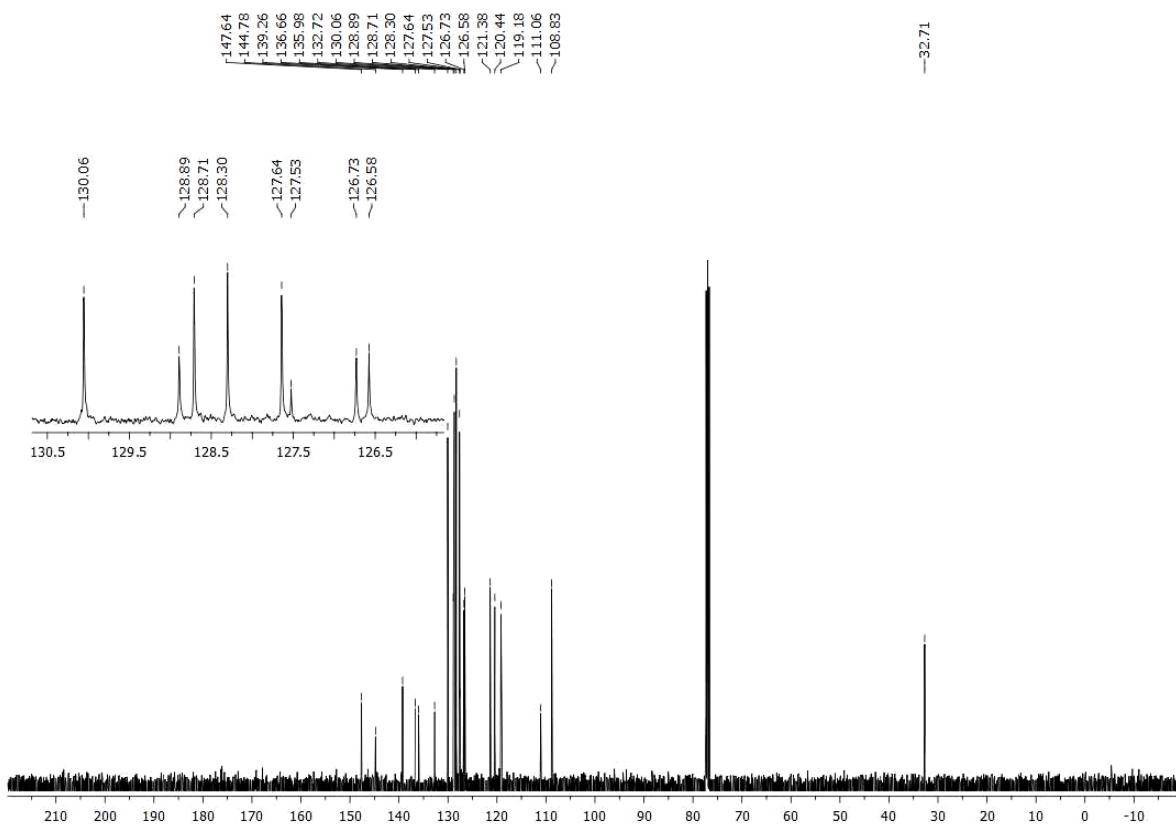
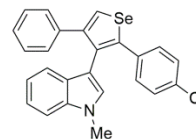
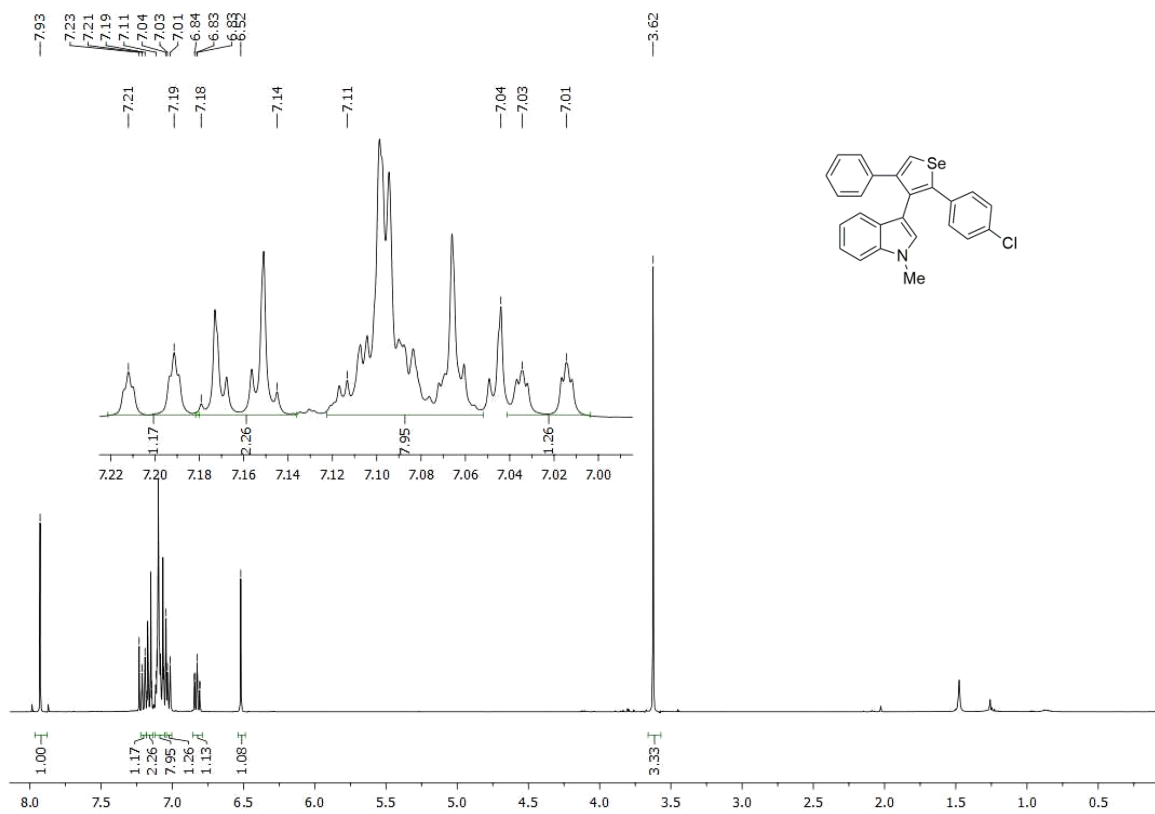
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3o.



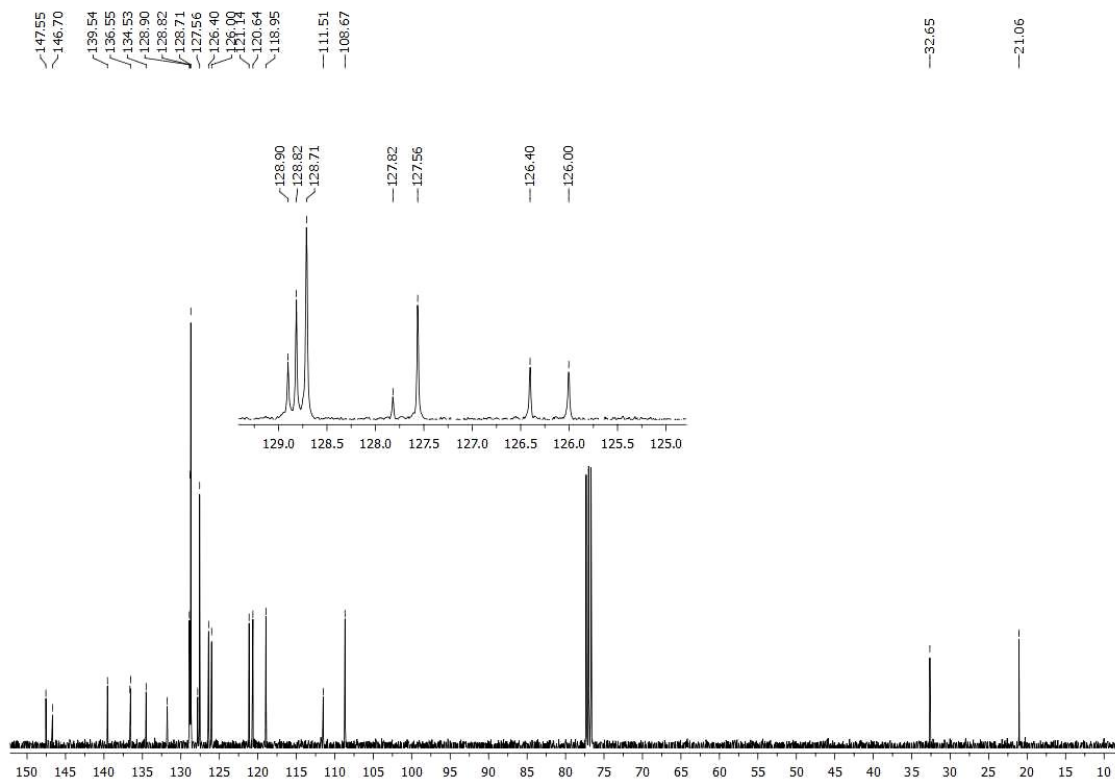
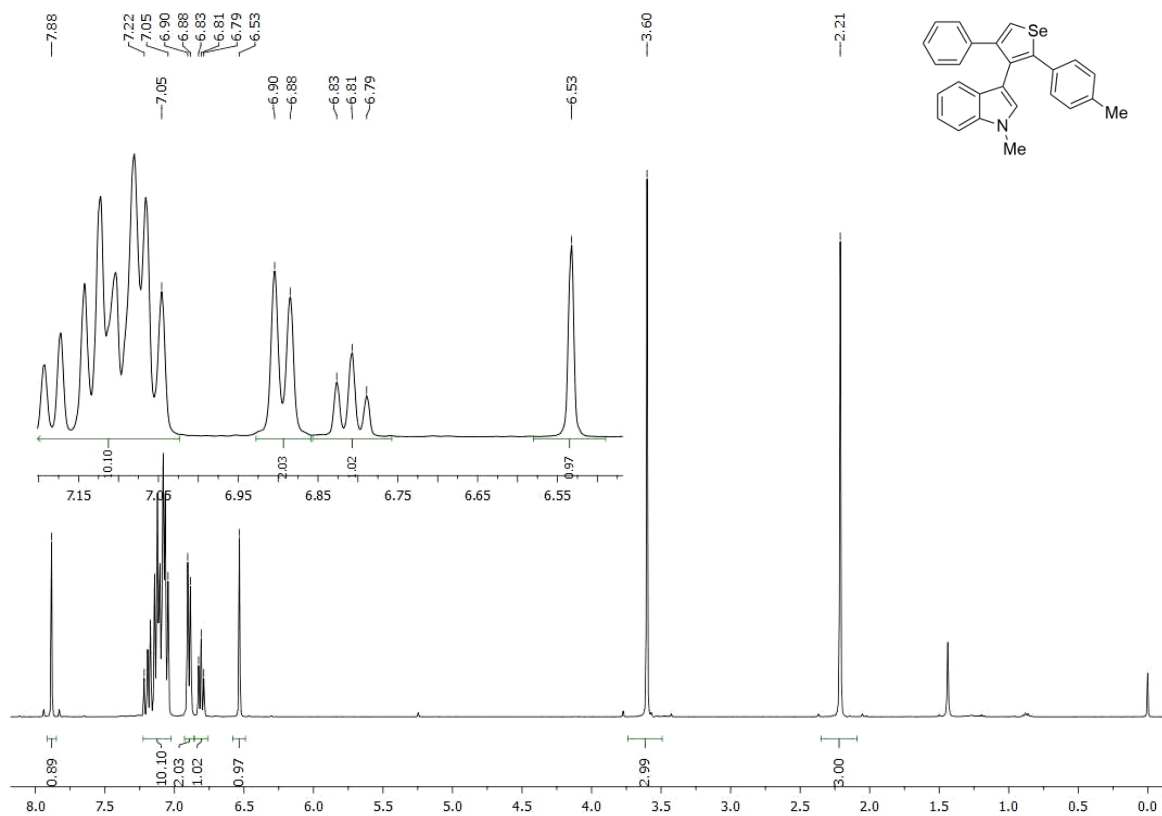
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 3q.



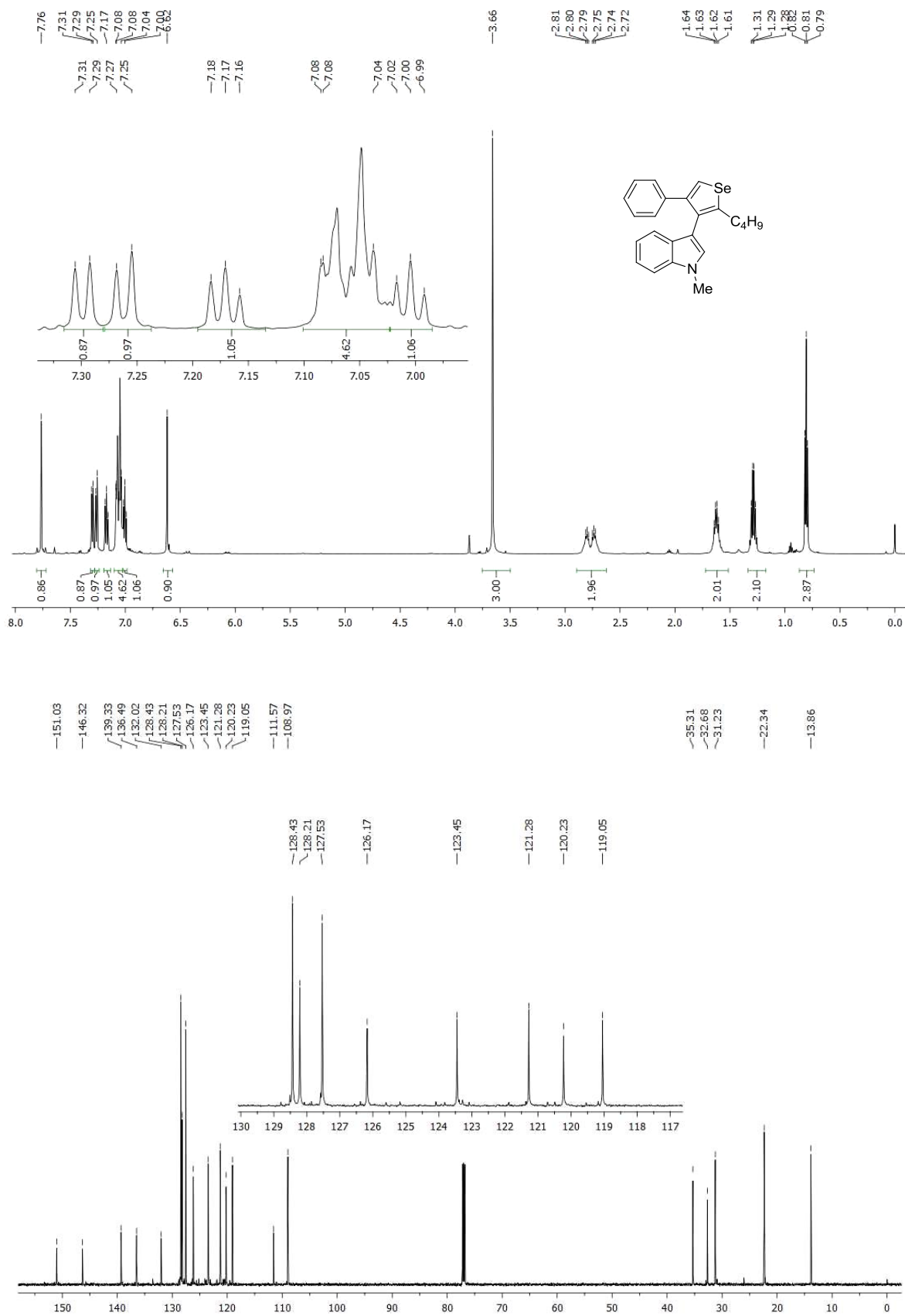
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7a.



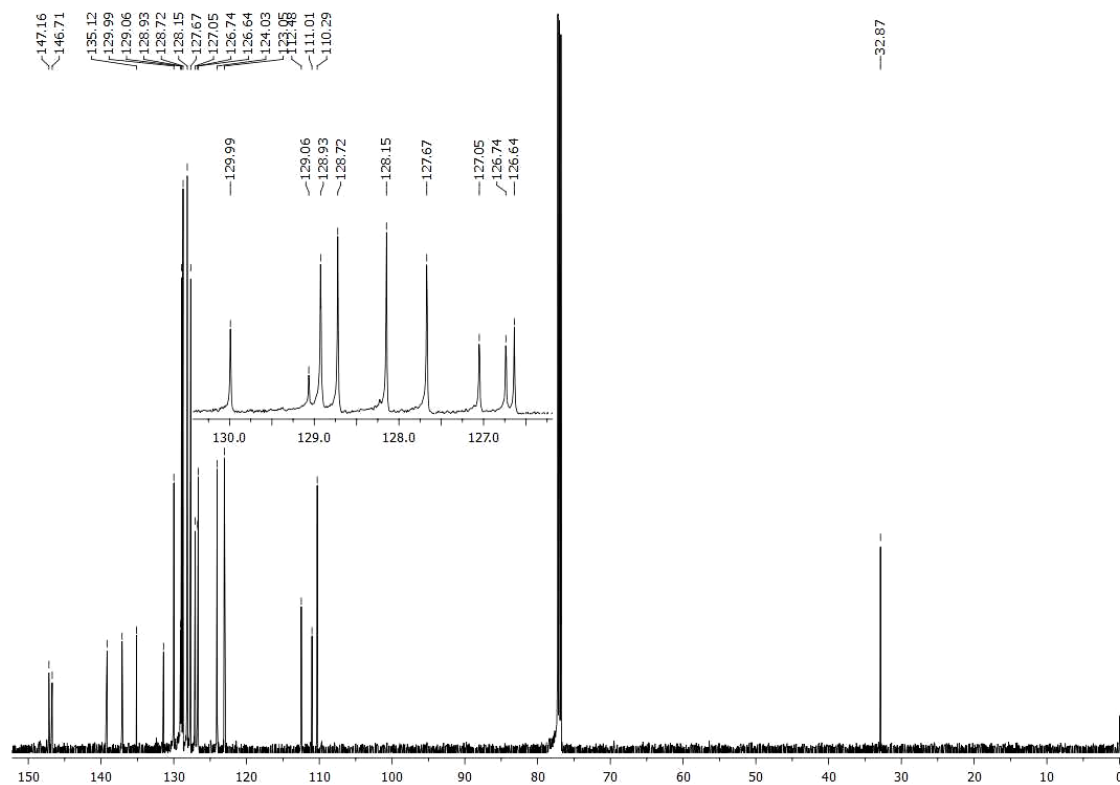
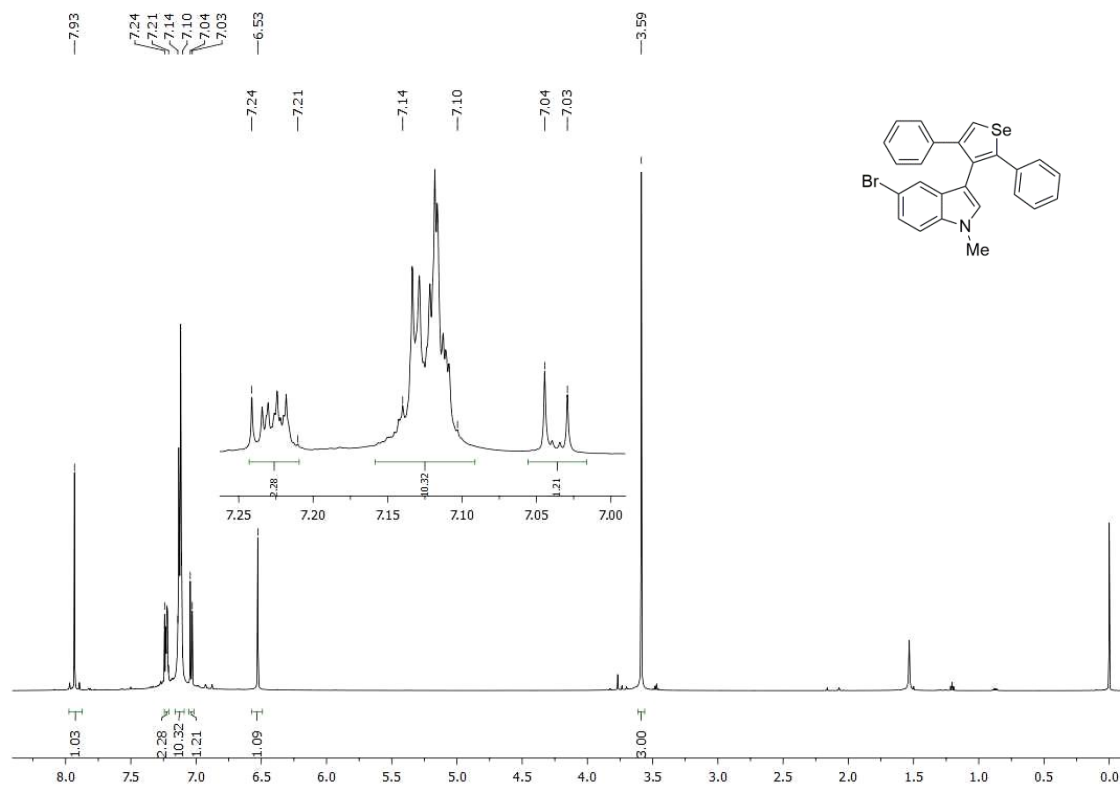
Espectro de RMN ^1H (acima) e RMN ^{13}C (abaixo) do composto 7b.



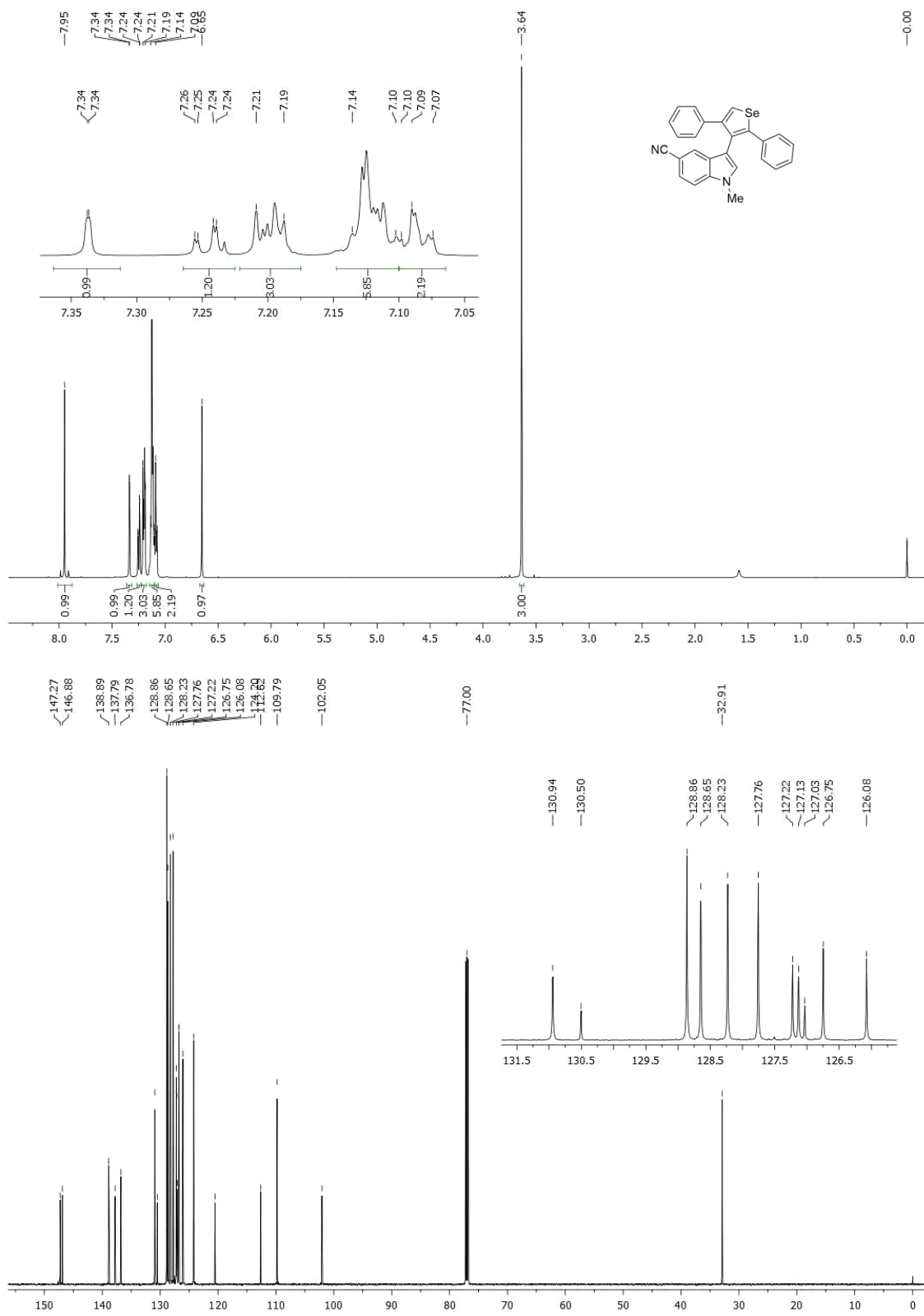
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7c.



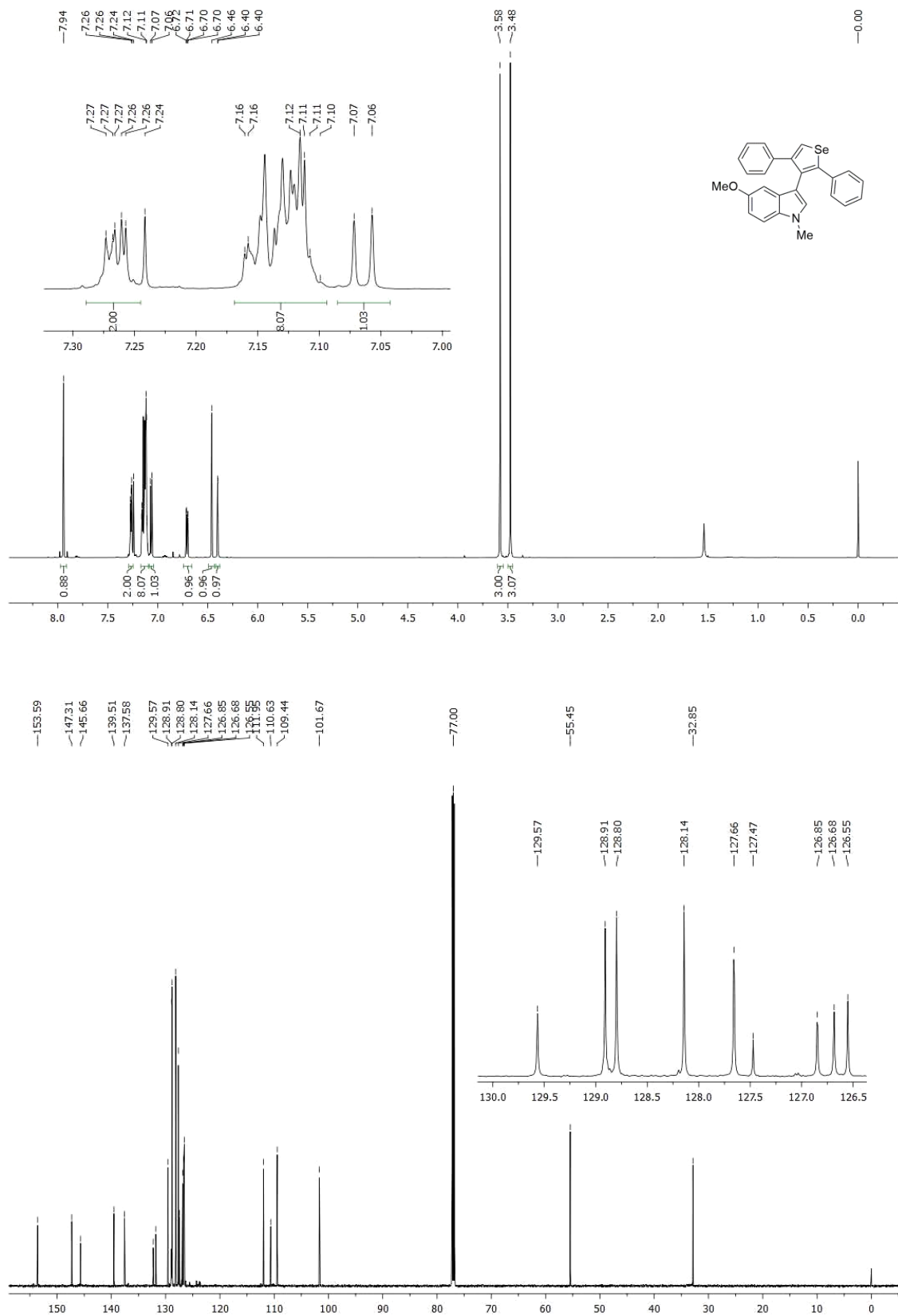
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7d.



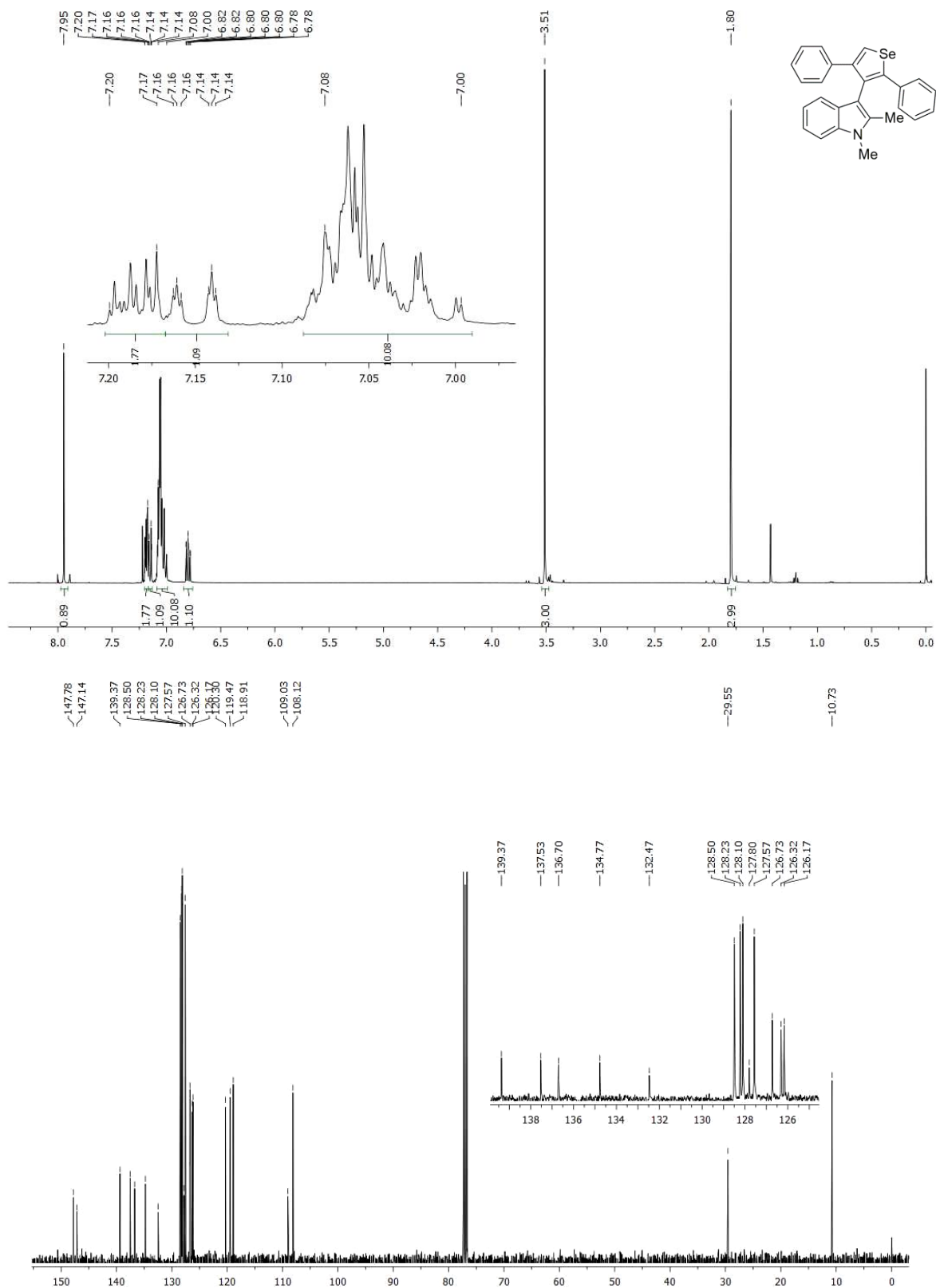
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7e.



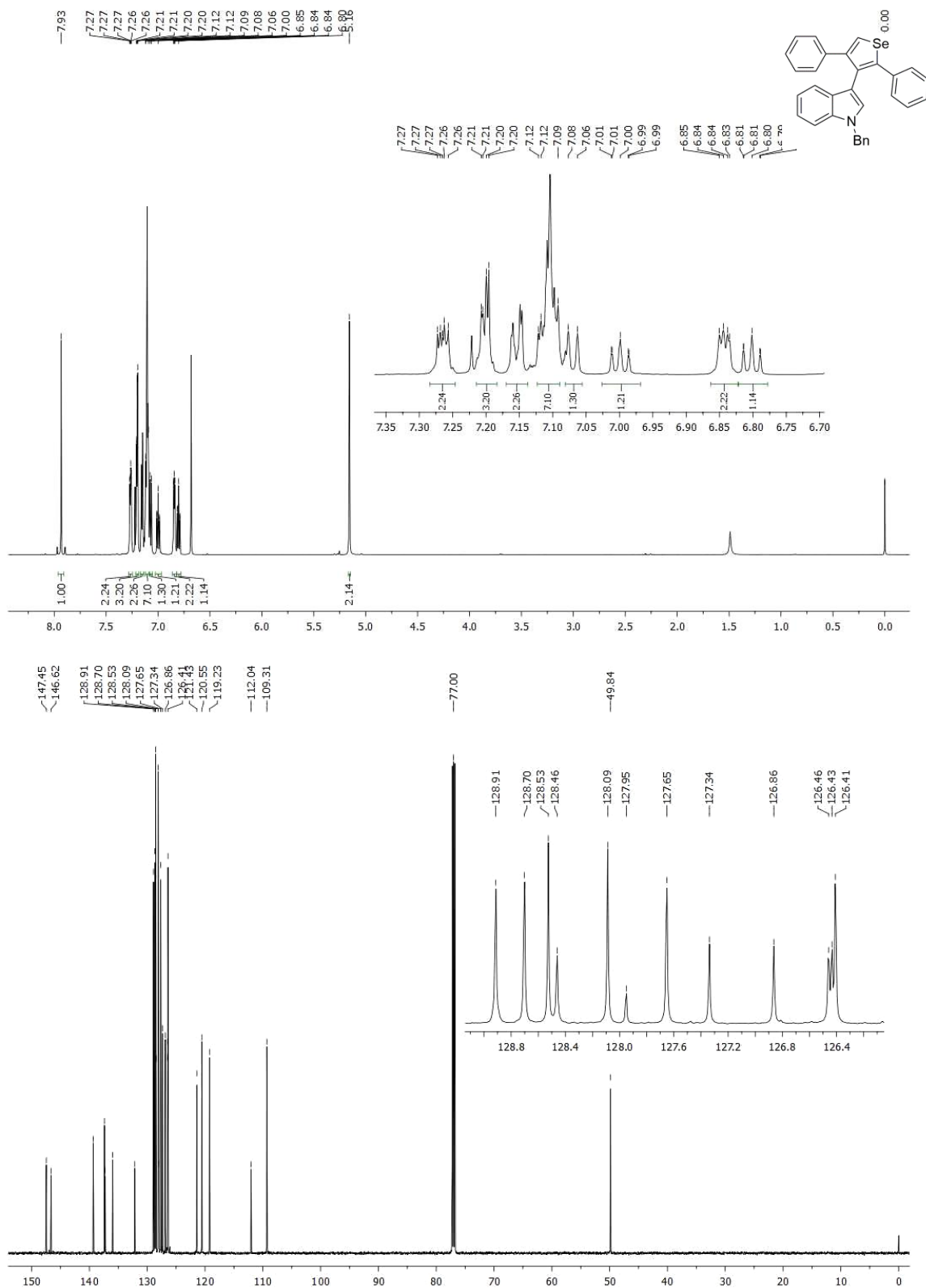
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7f.



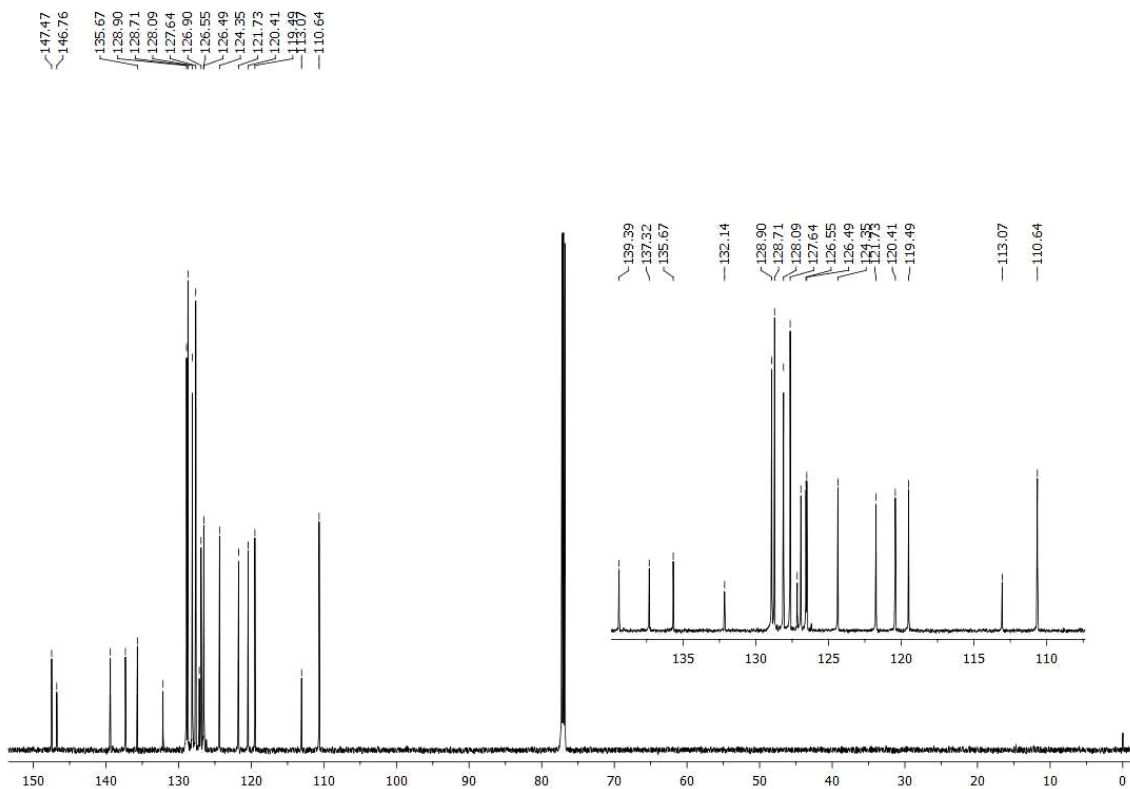
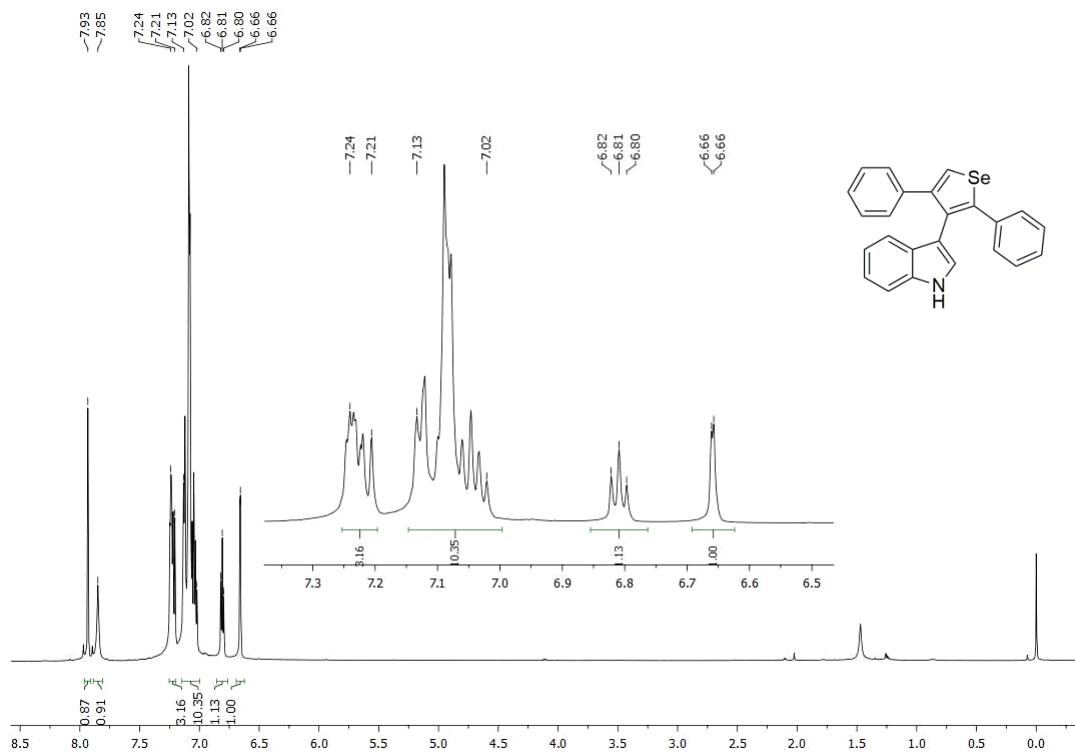
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7g.



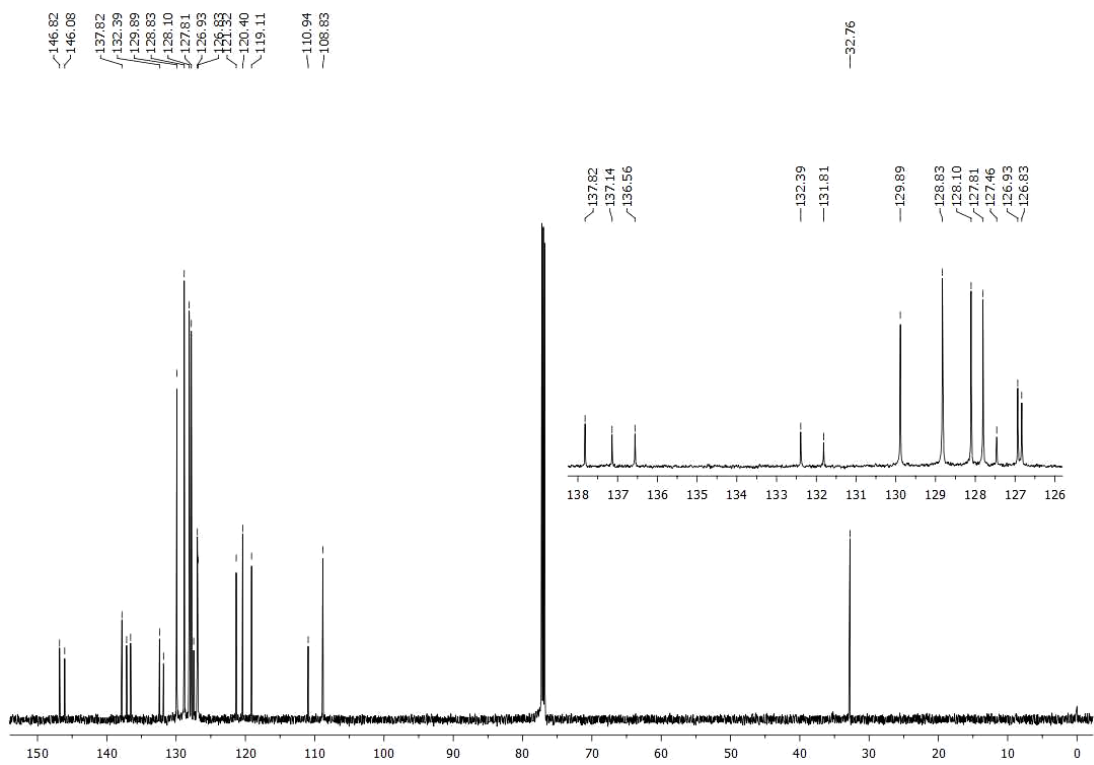
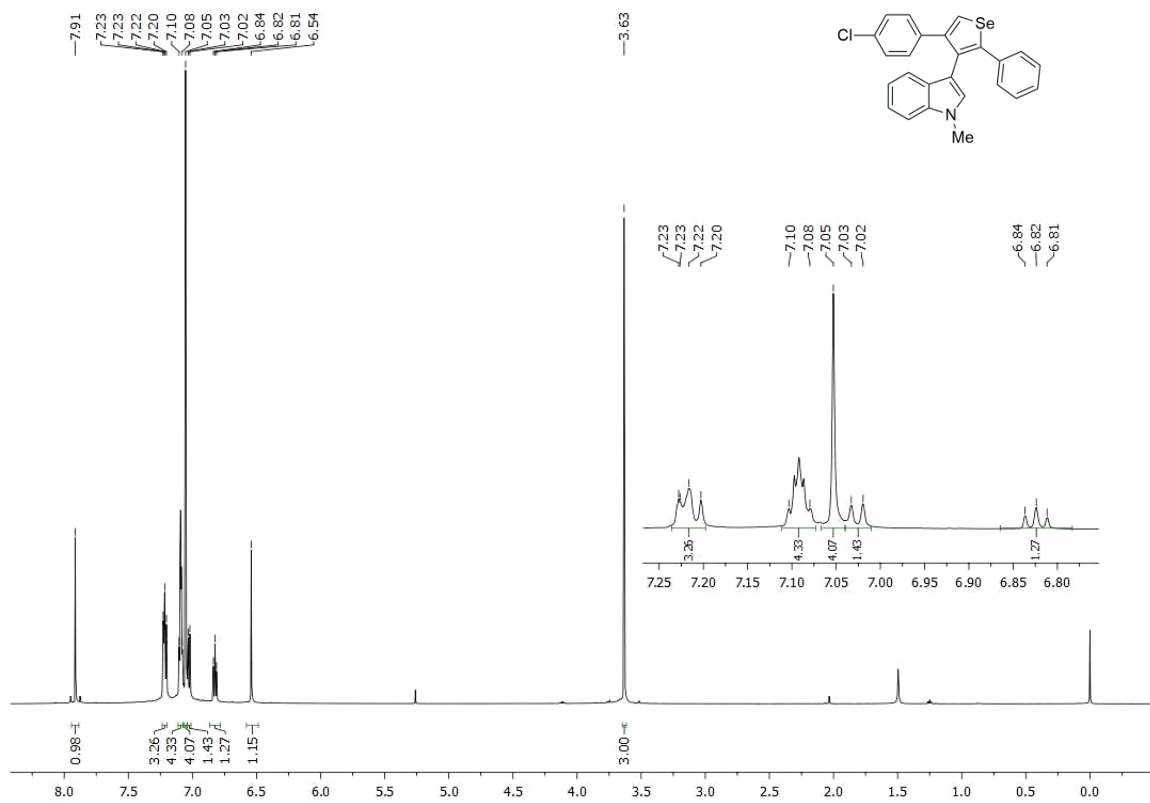
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7h.



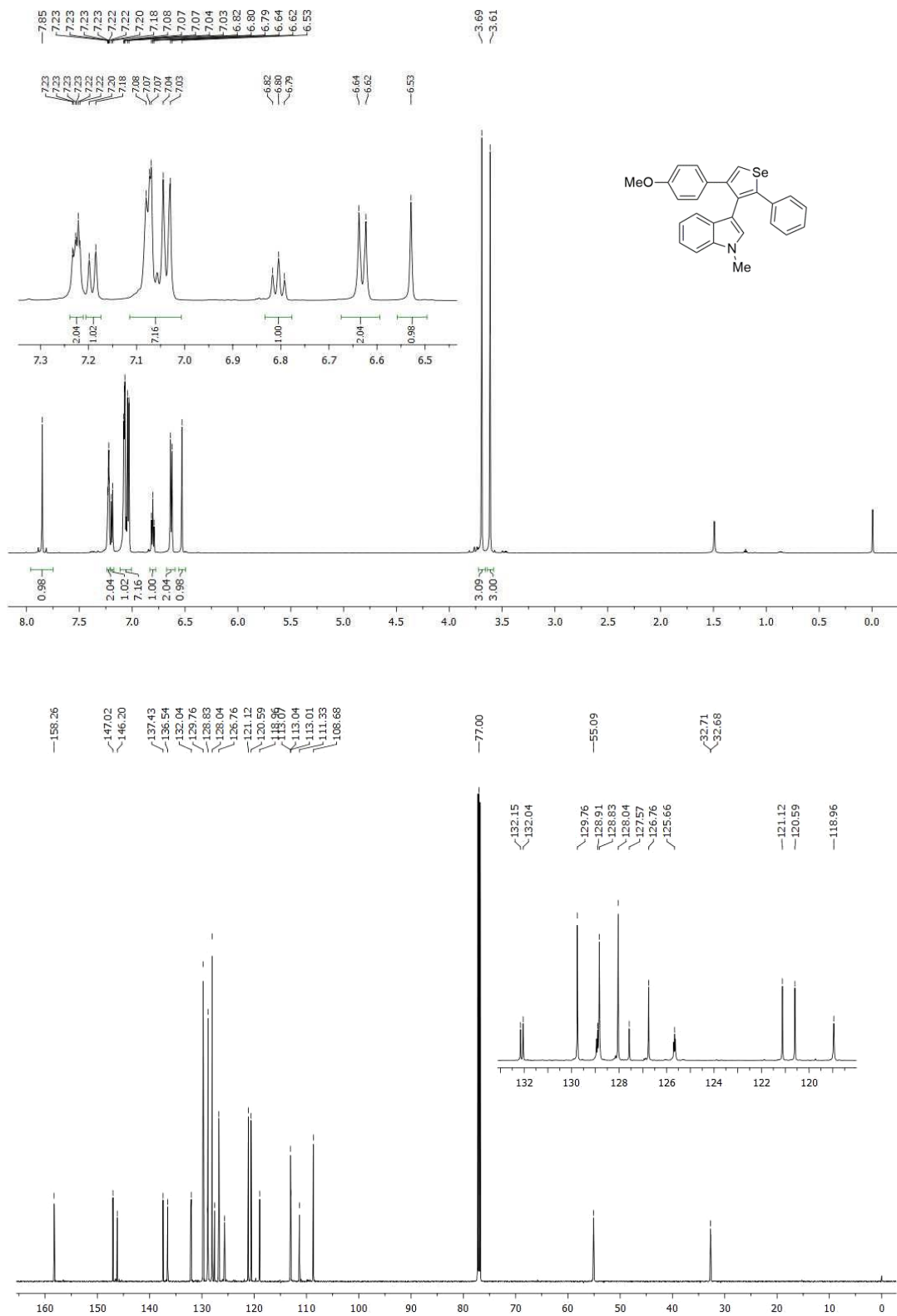
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7i.



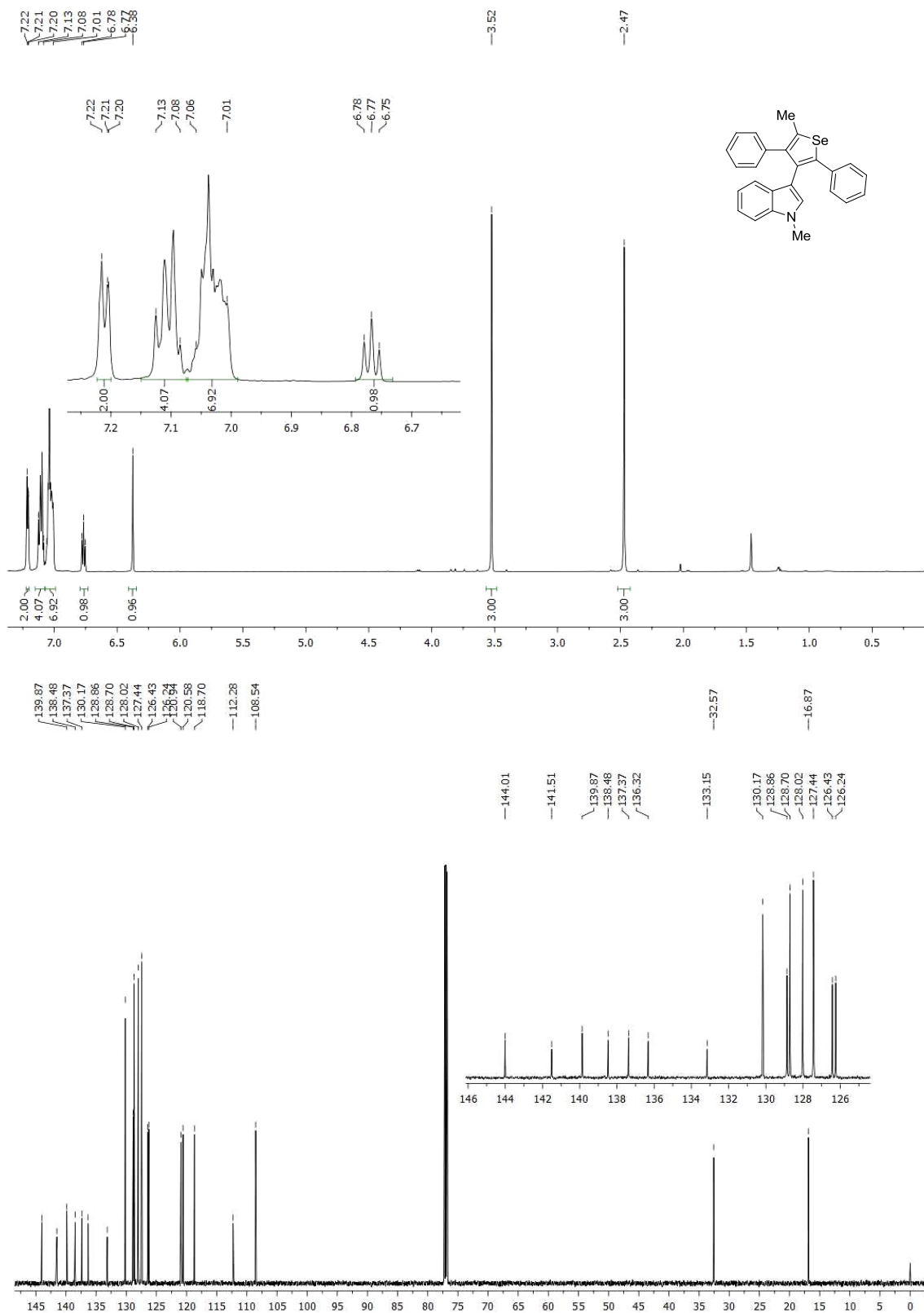
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7k.



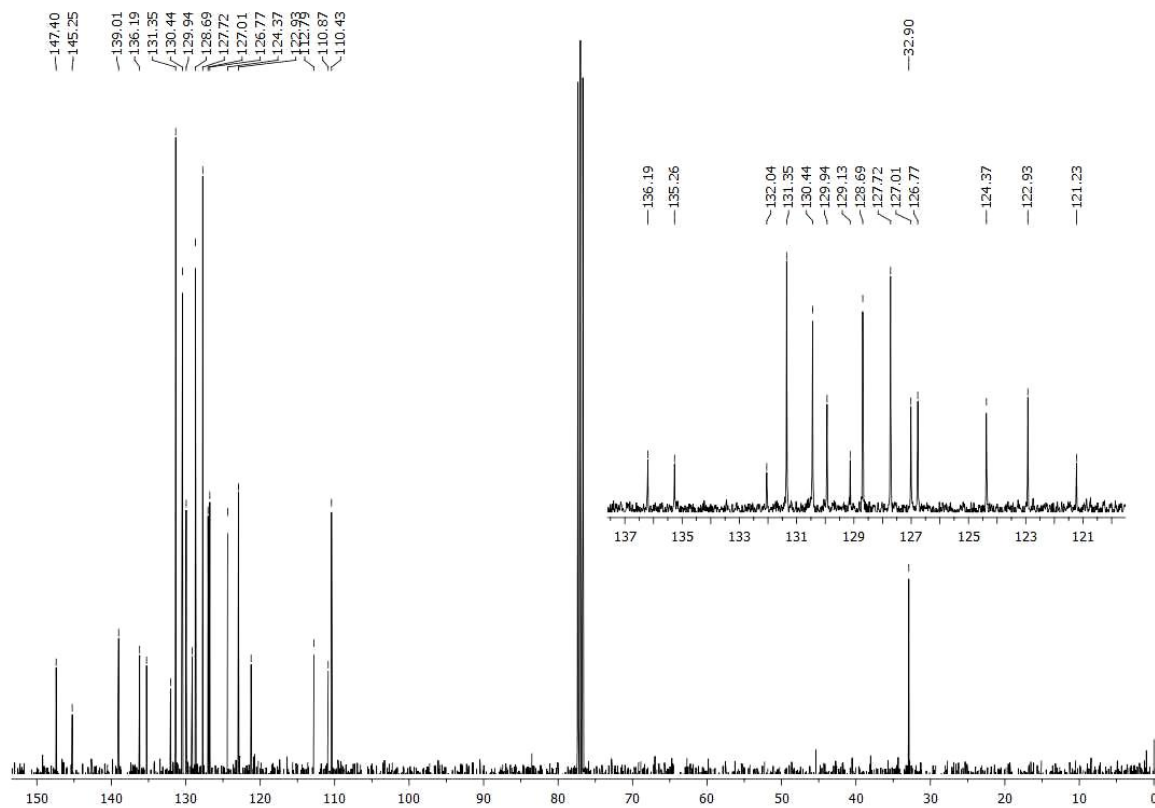
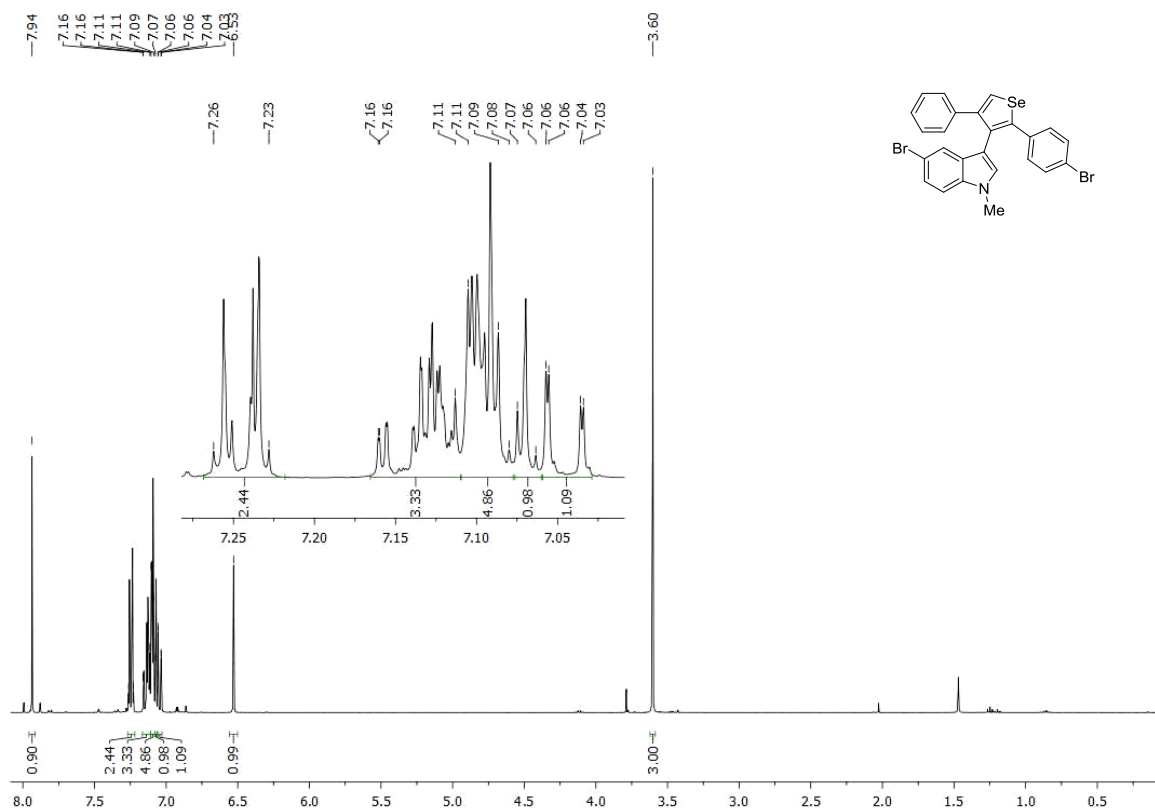
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7I.



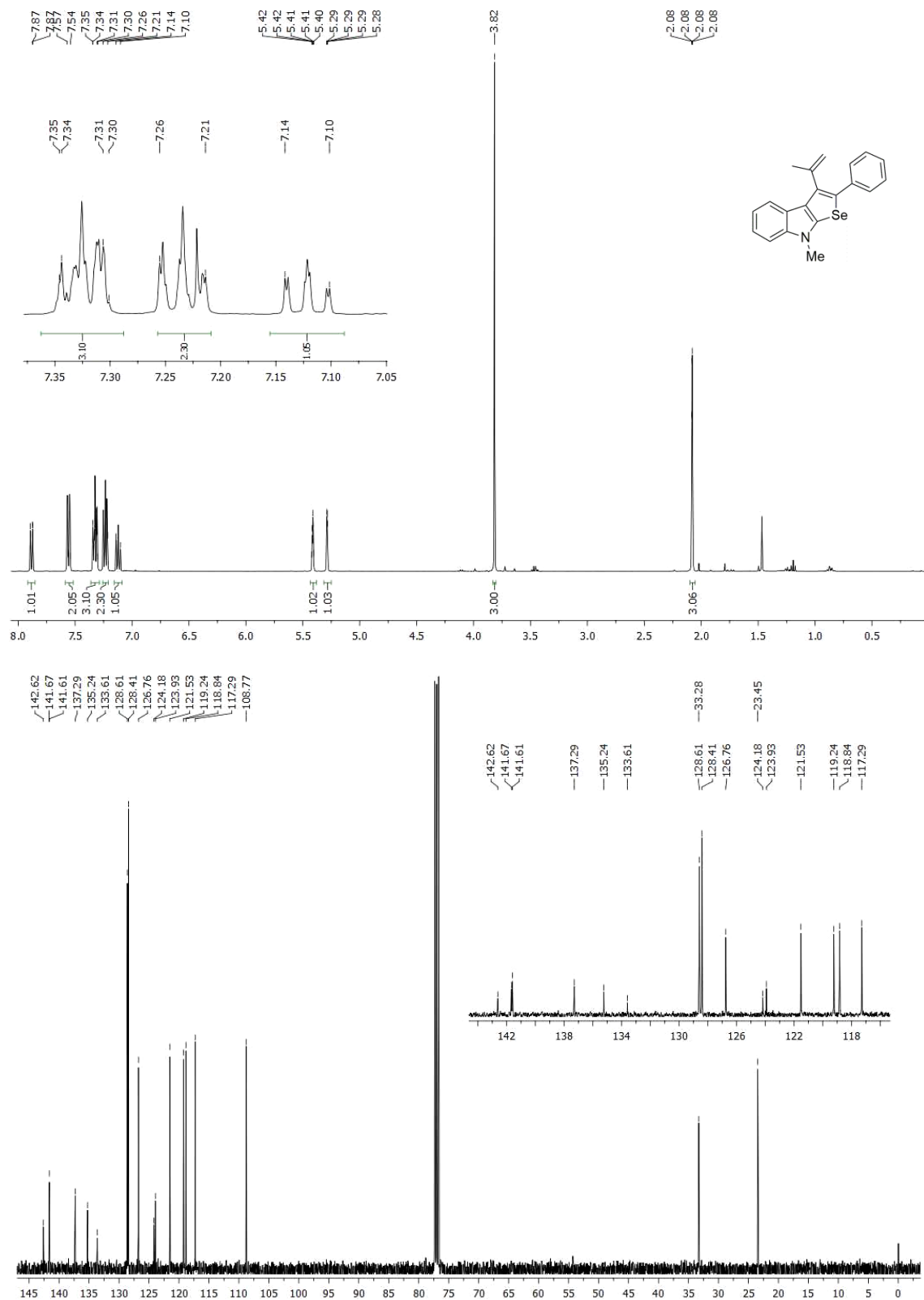
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7m.



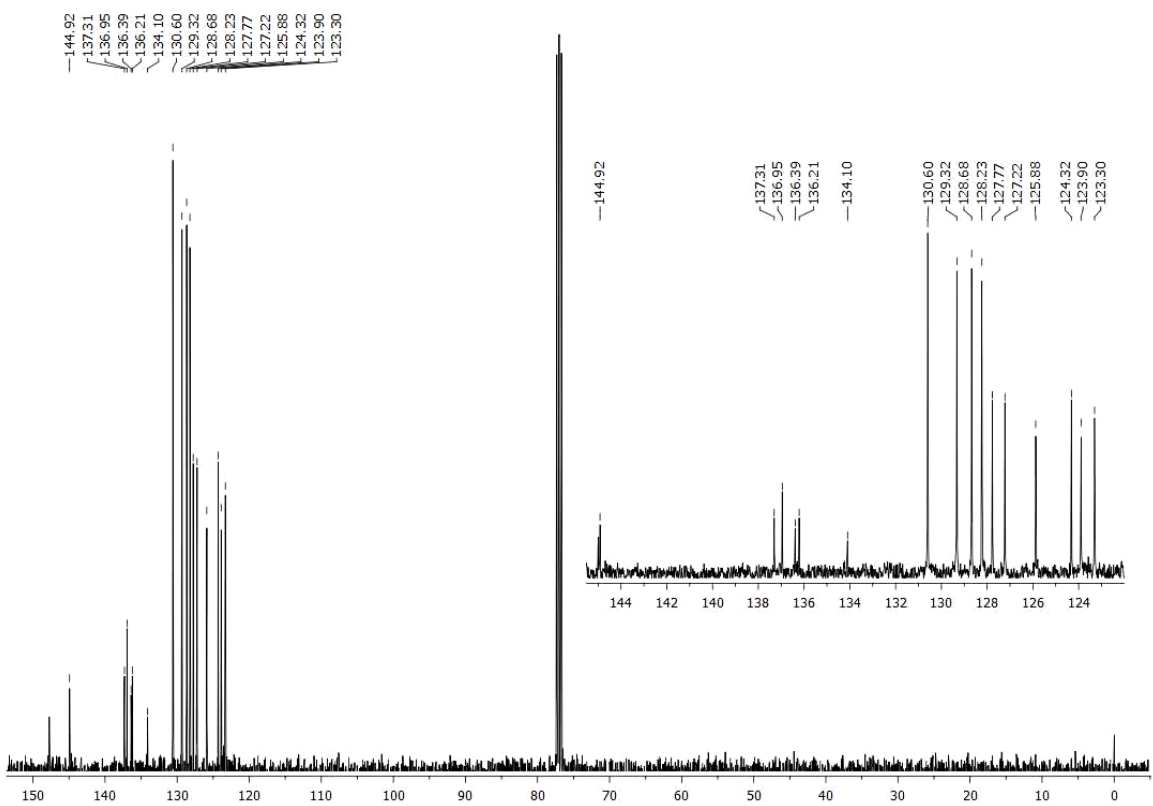
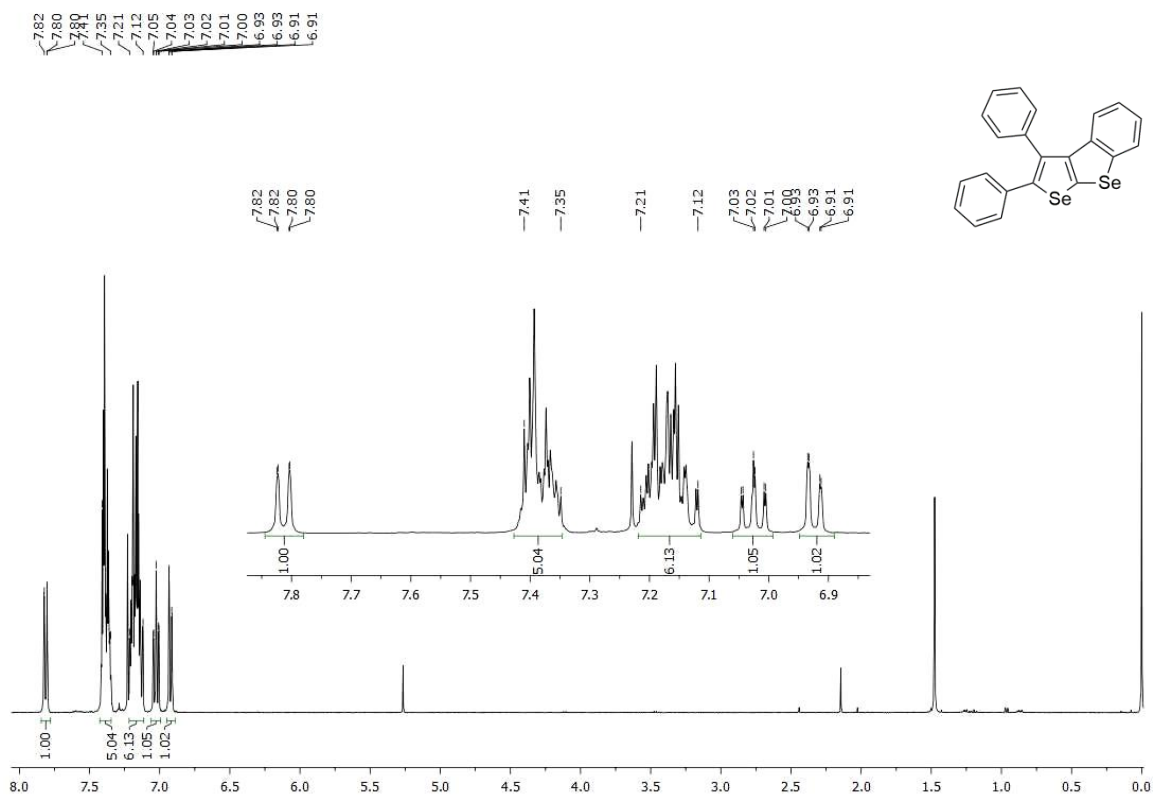
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7n.



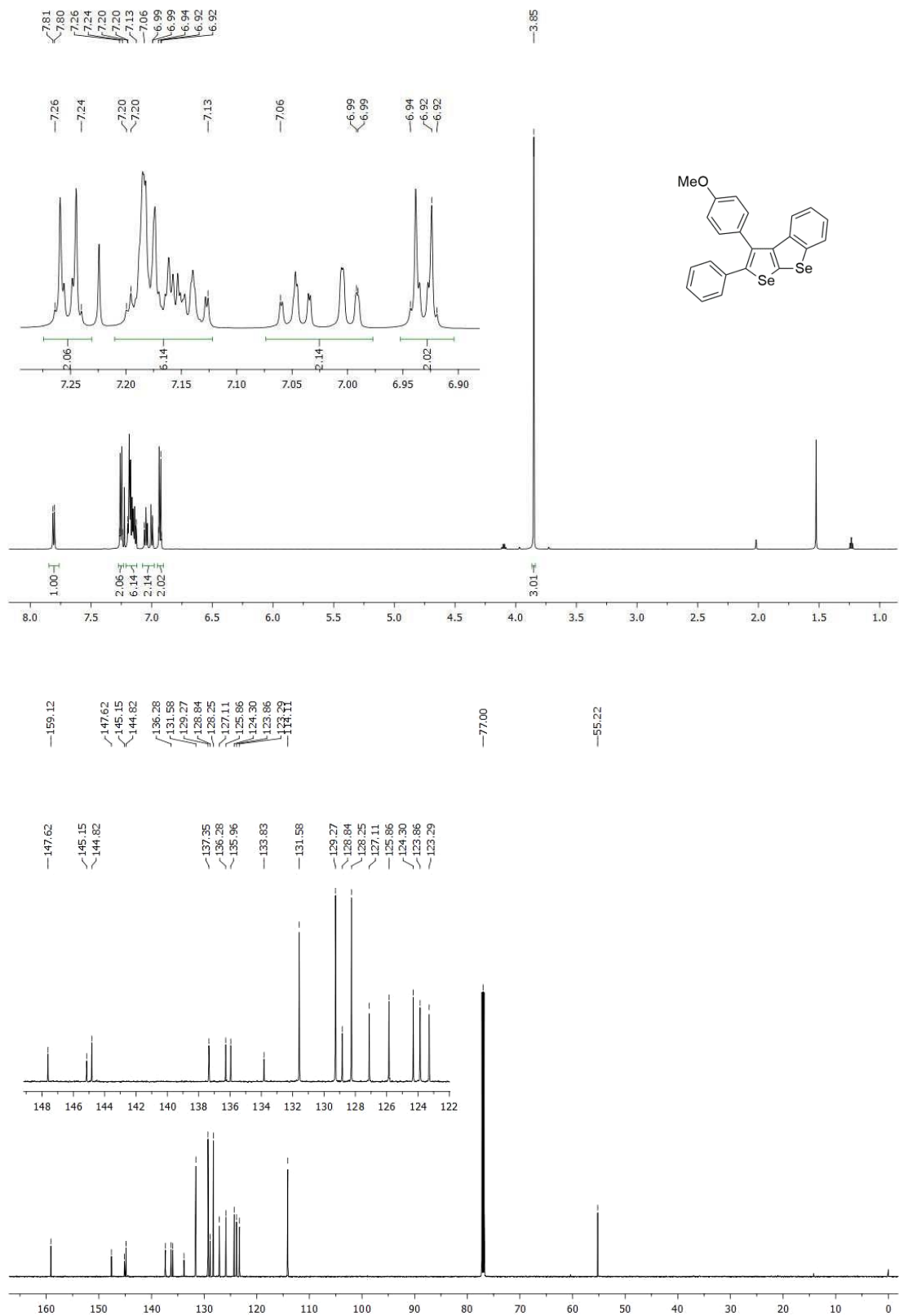
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7o.



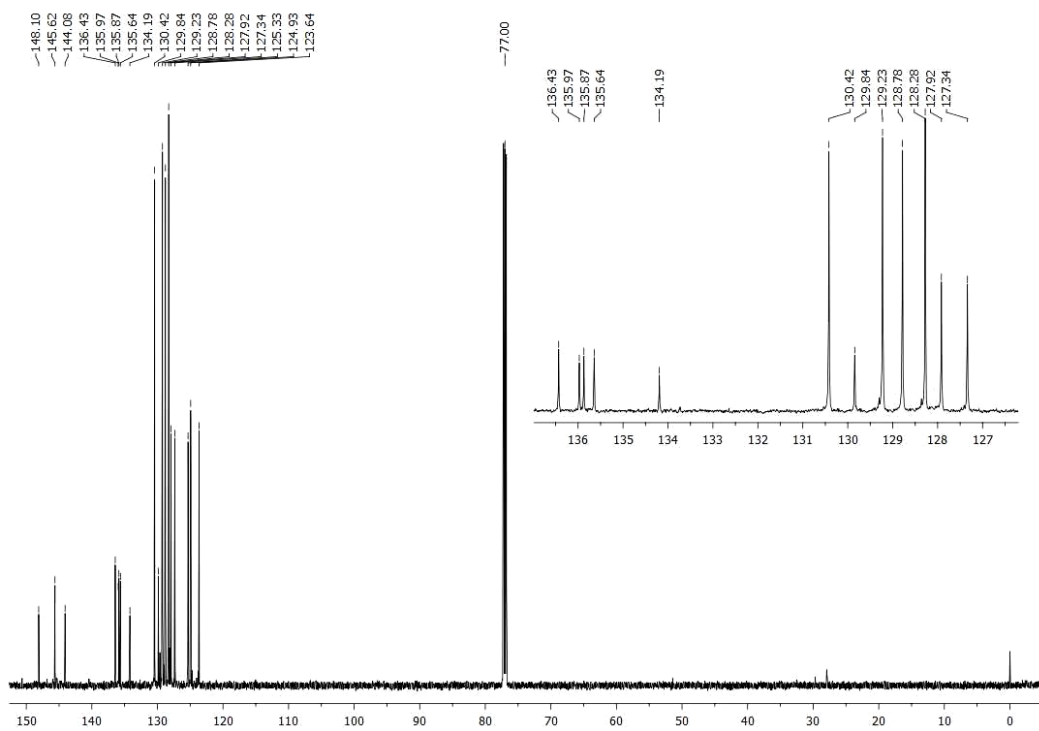
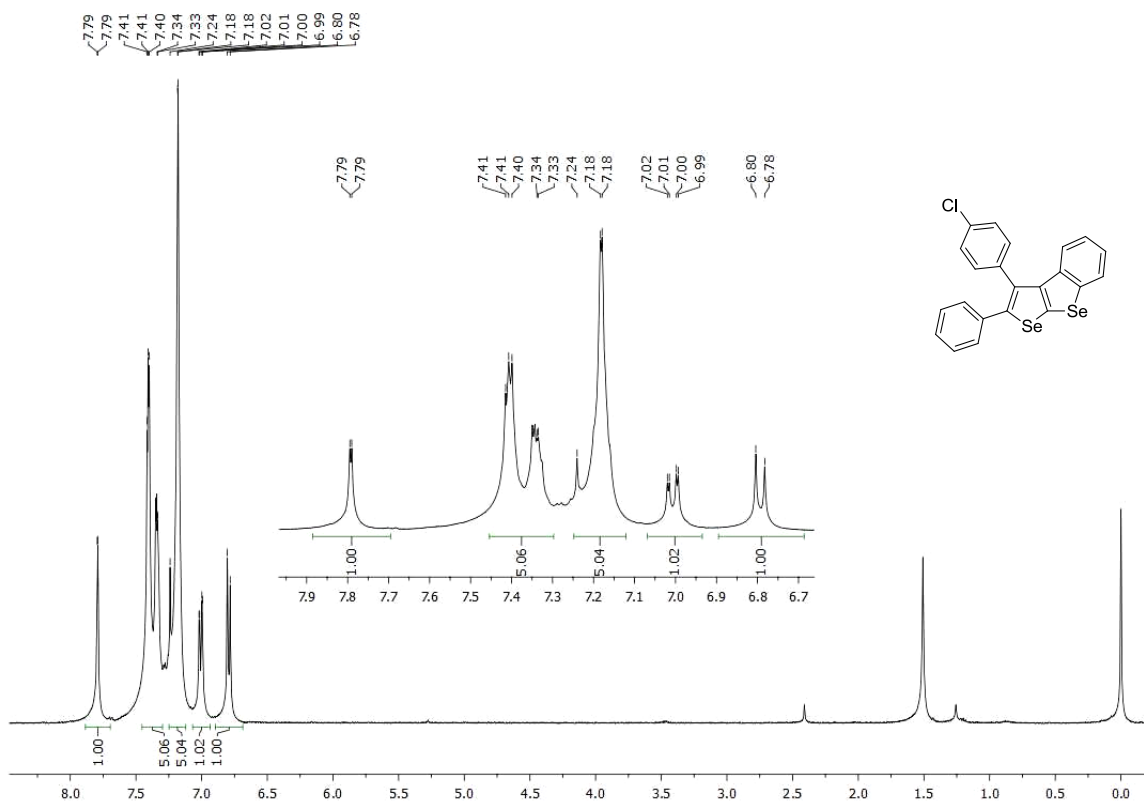
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 7p.



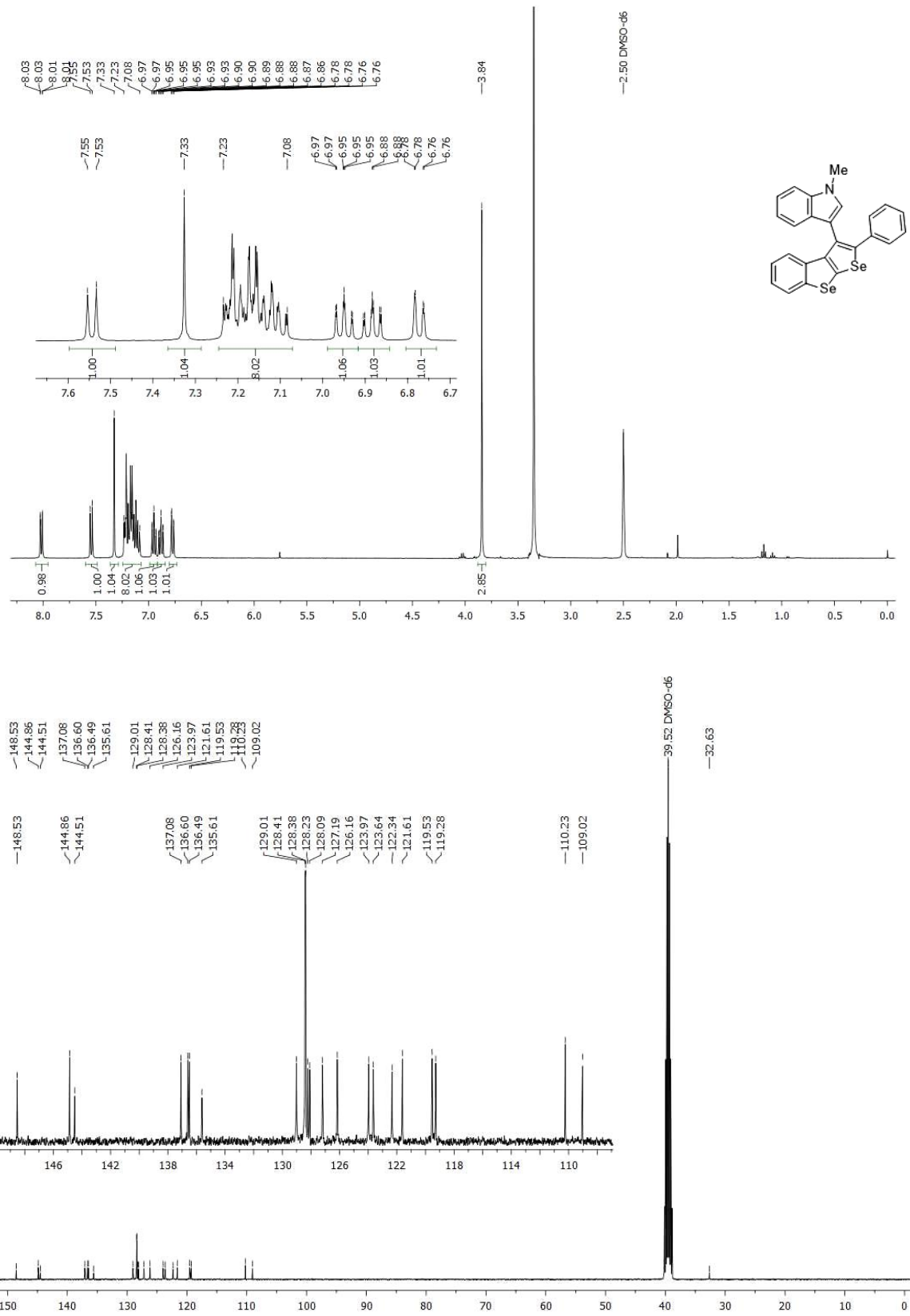
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 10a.



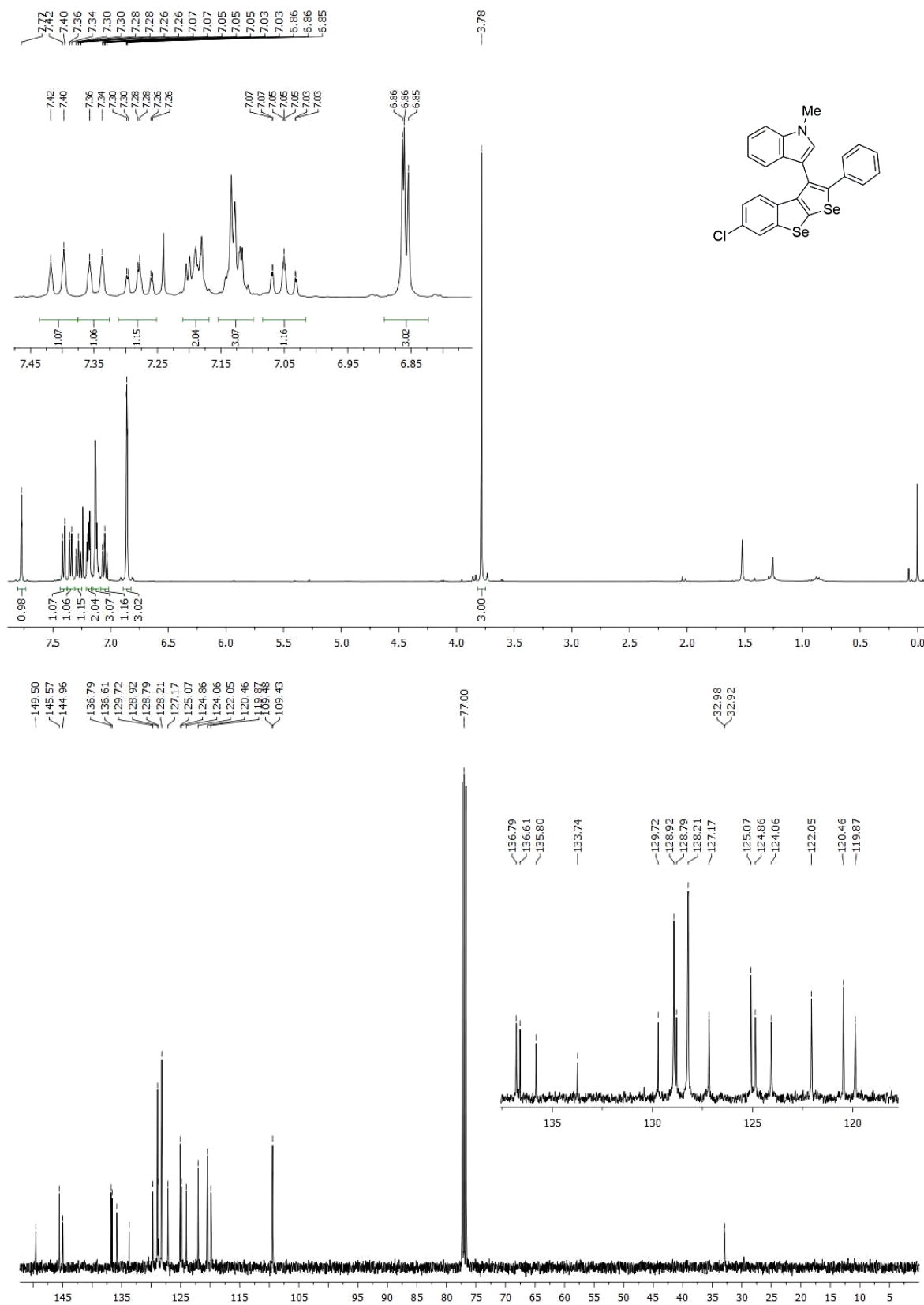
¹H Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 10b.



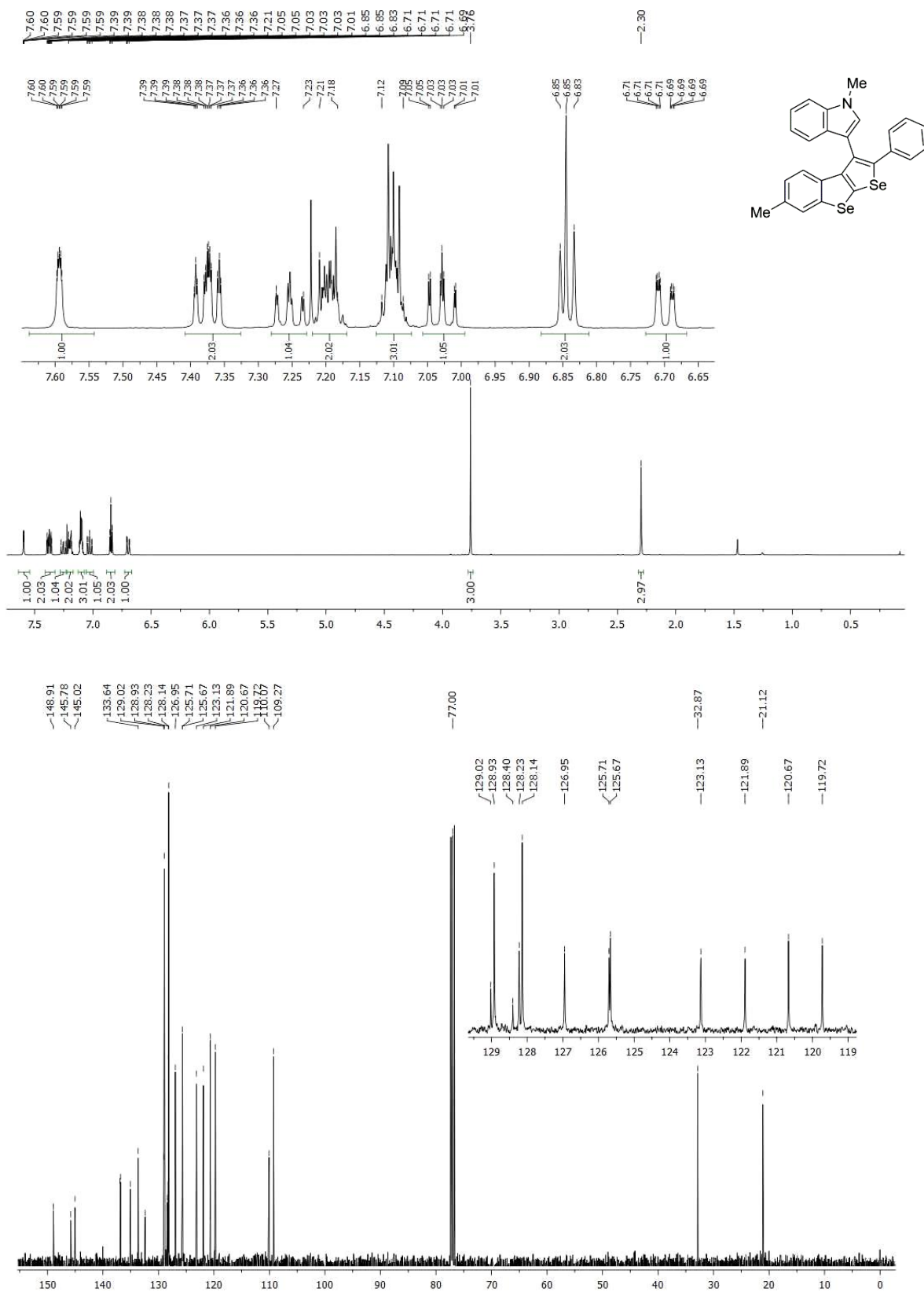
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 10c.



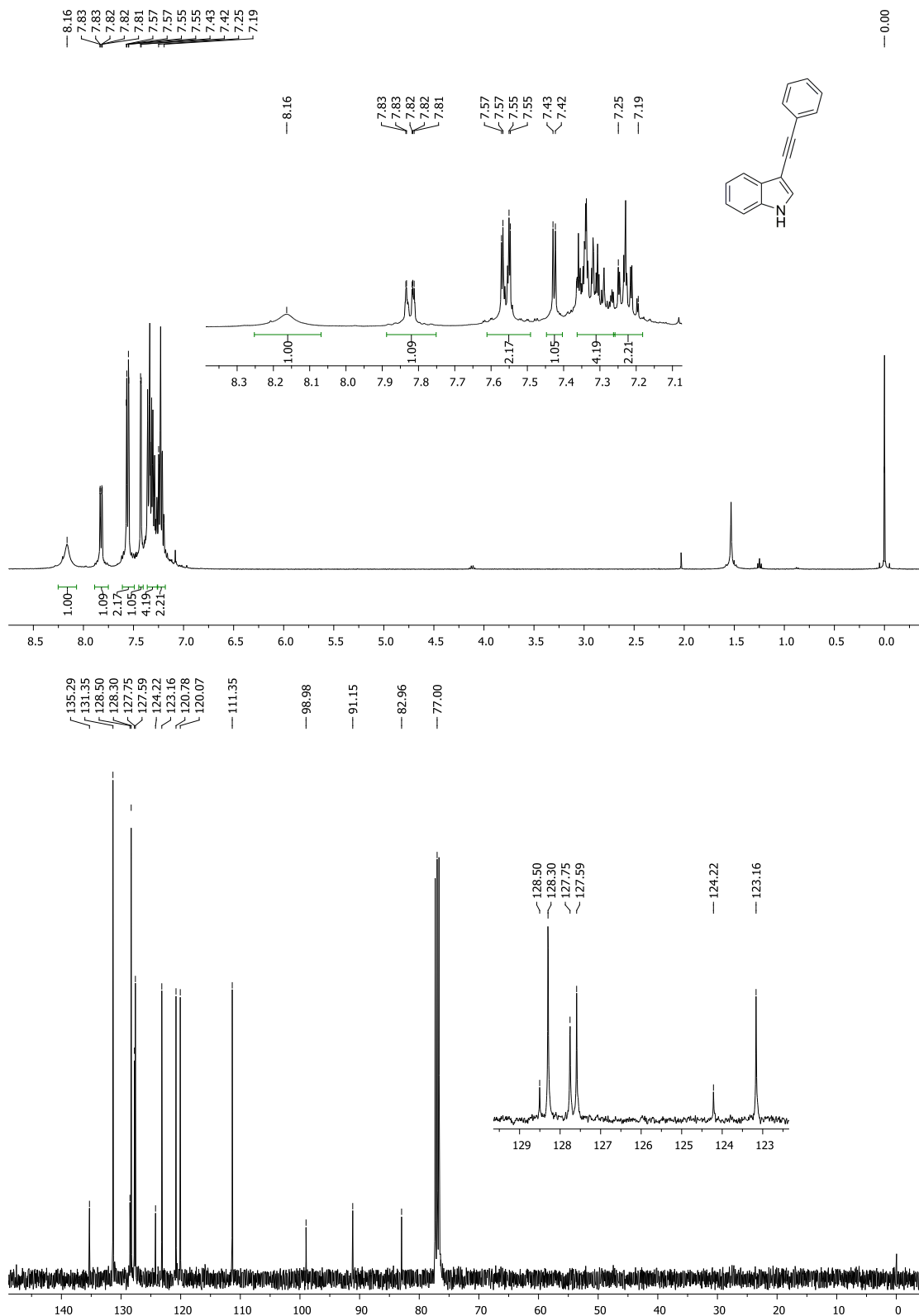
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 9a.



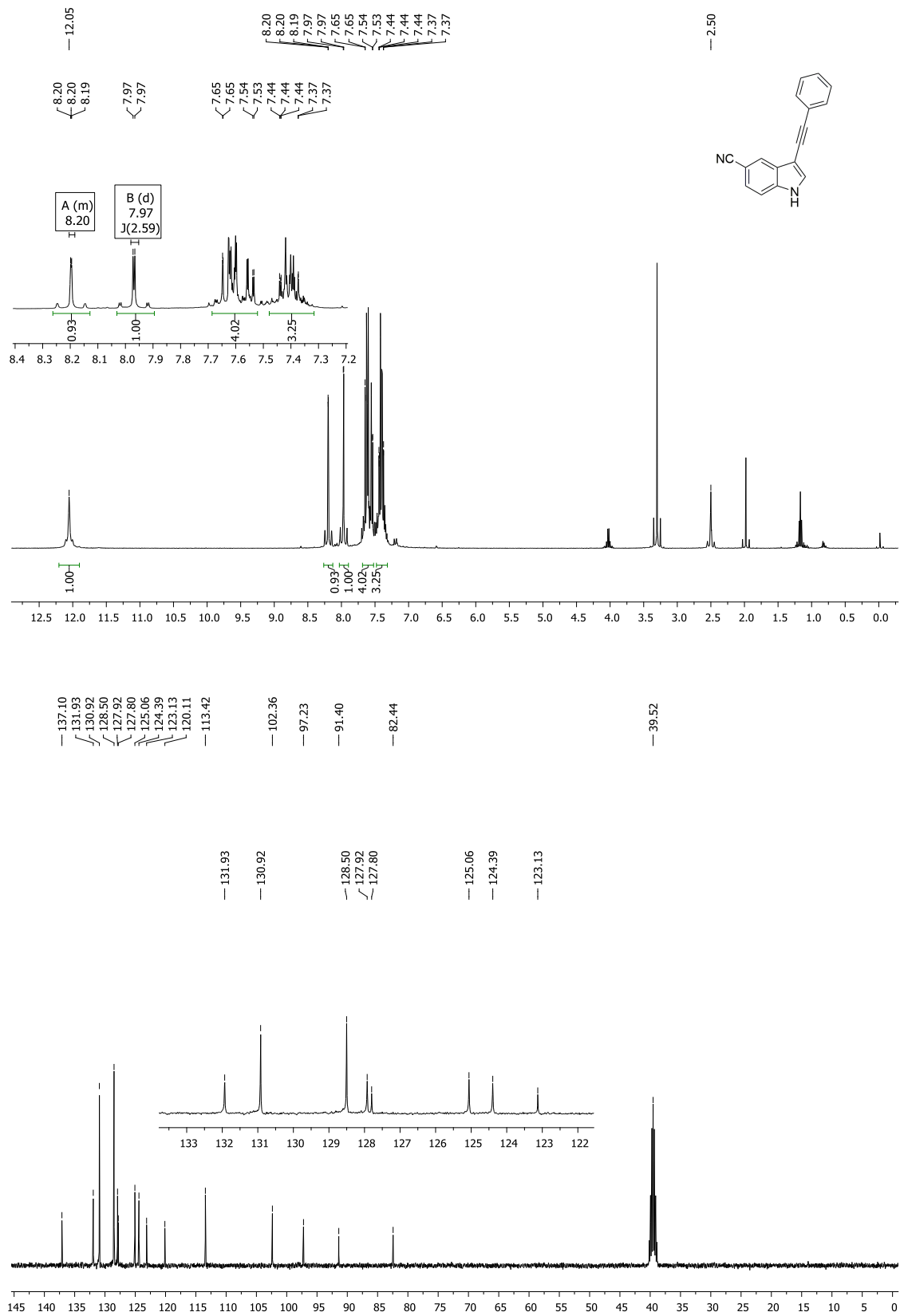
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 9b.



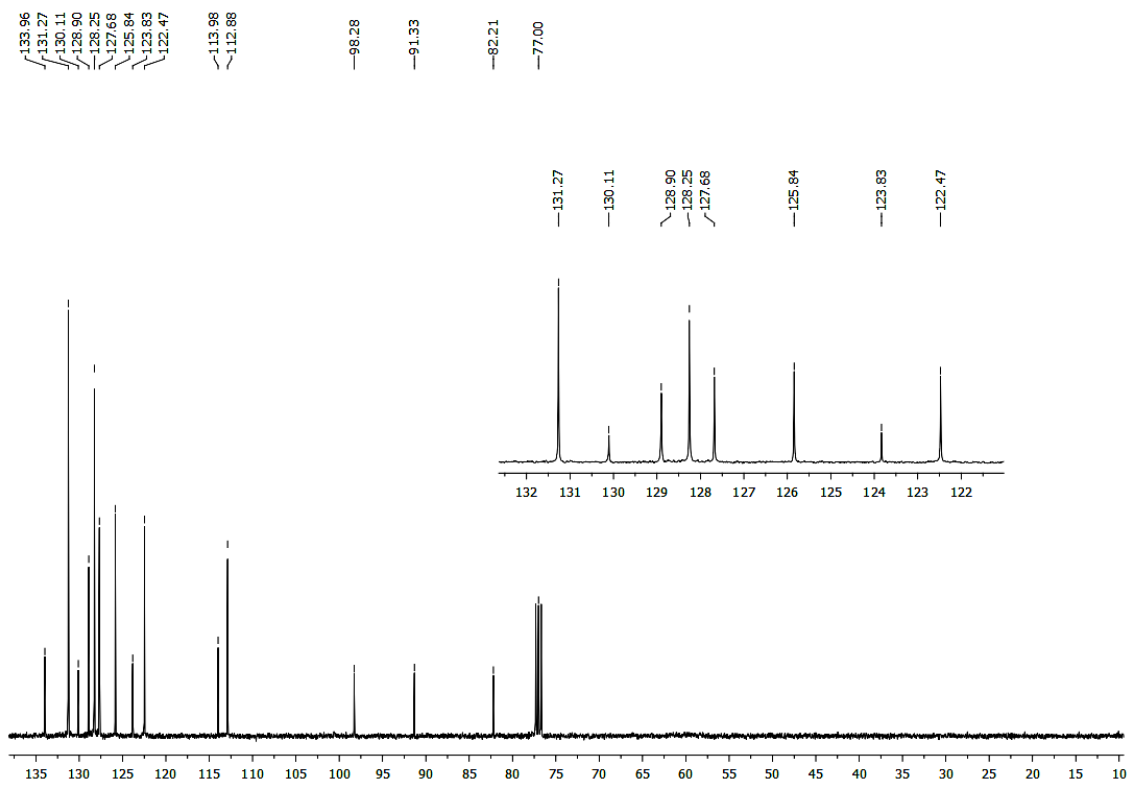
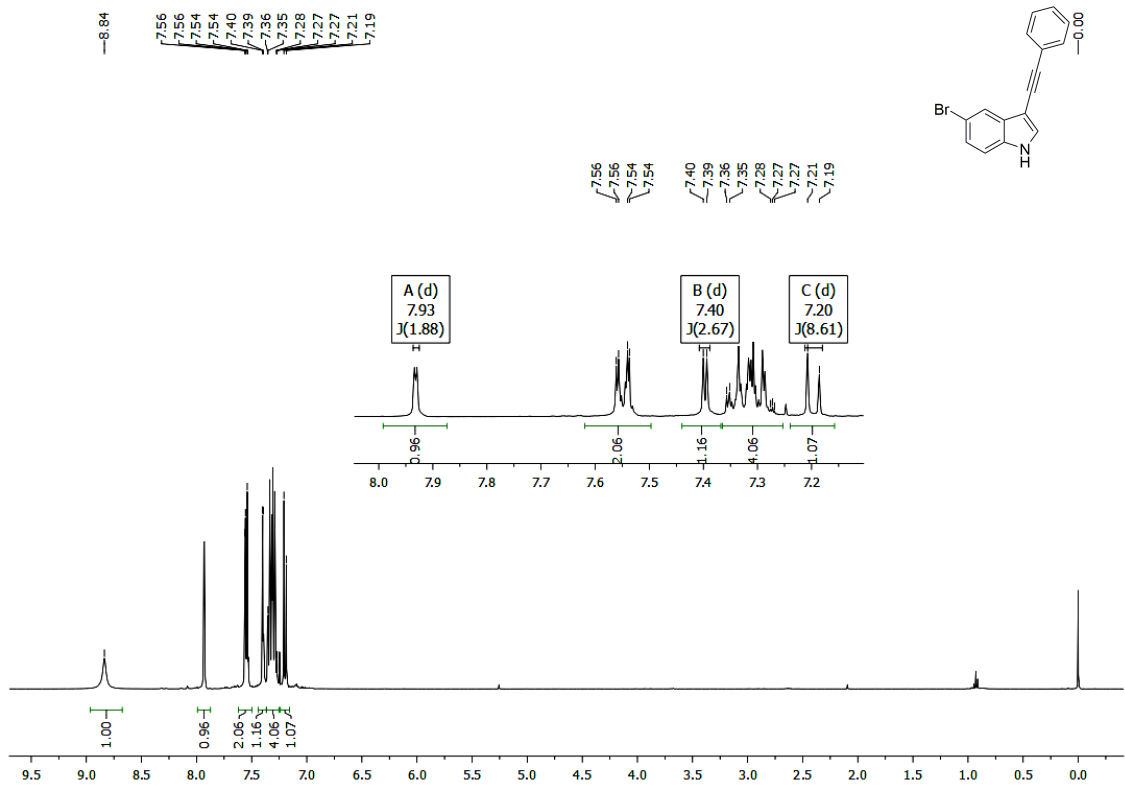
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 9c.



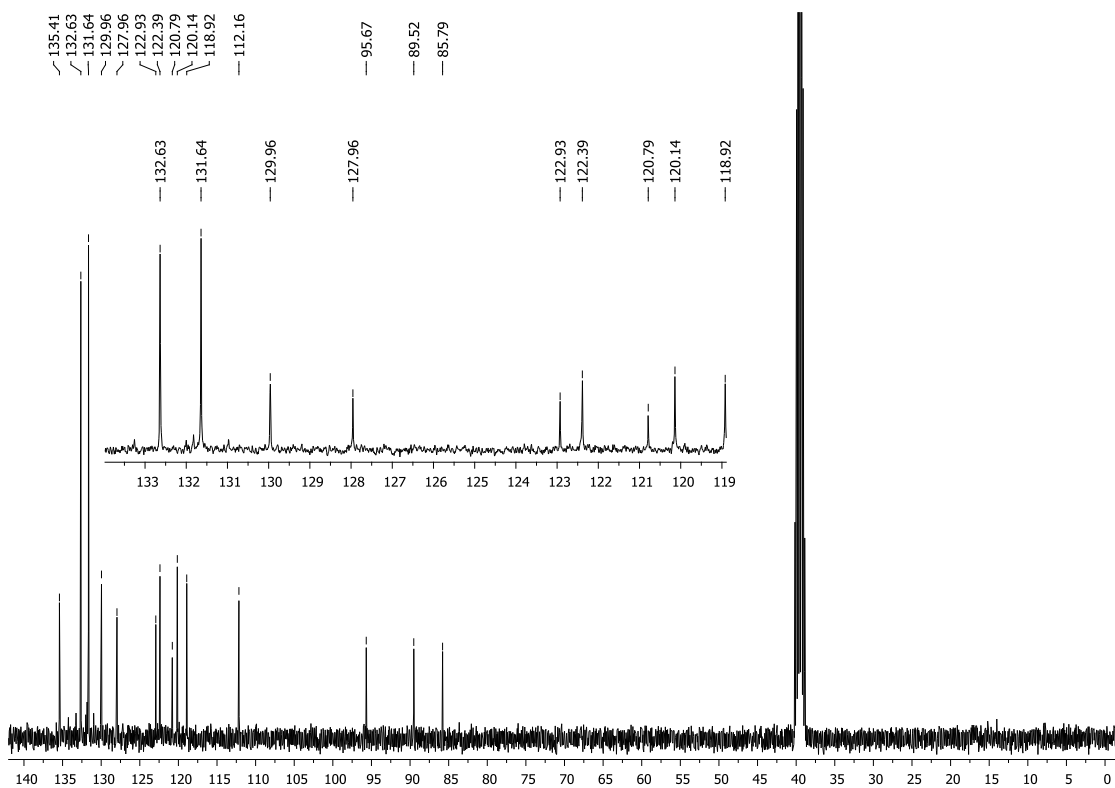
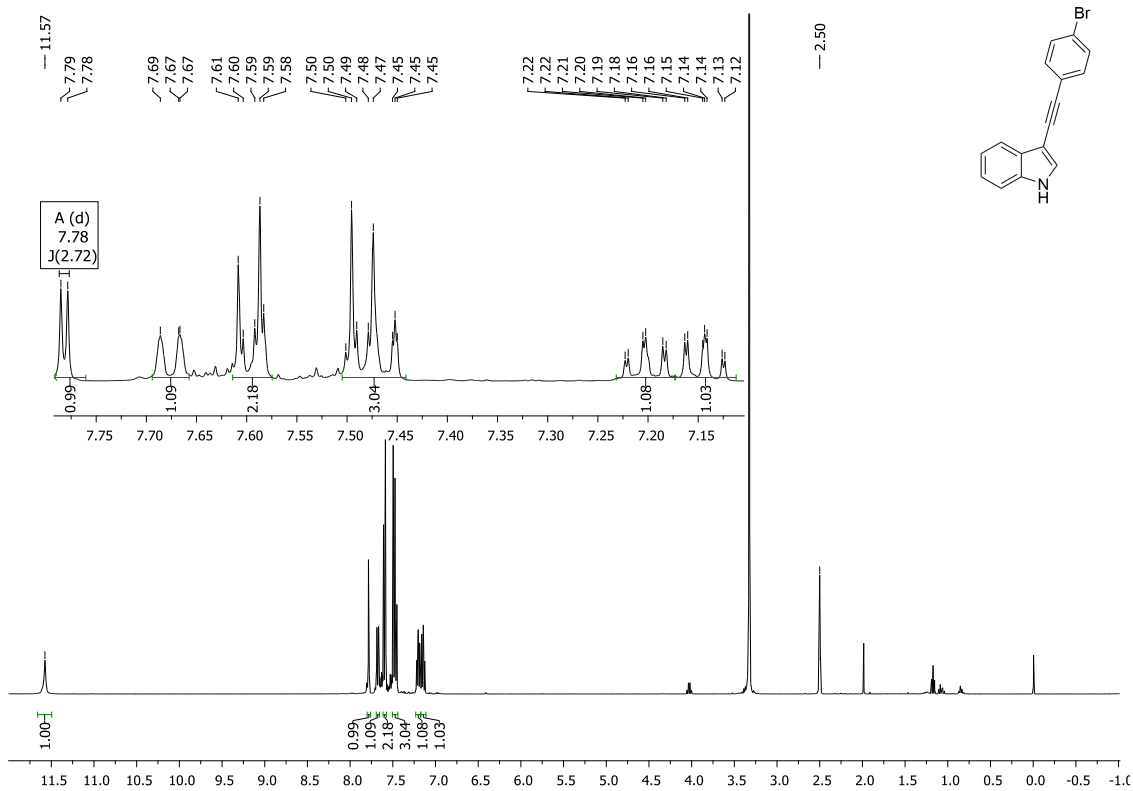
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13a.



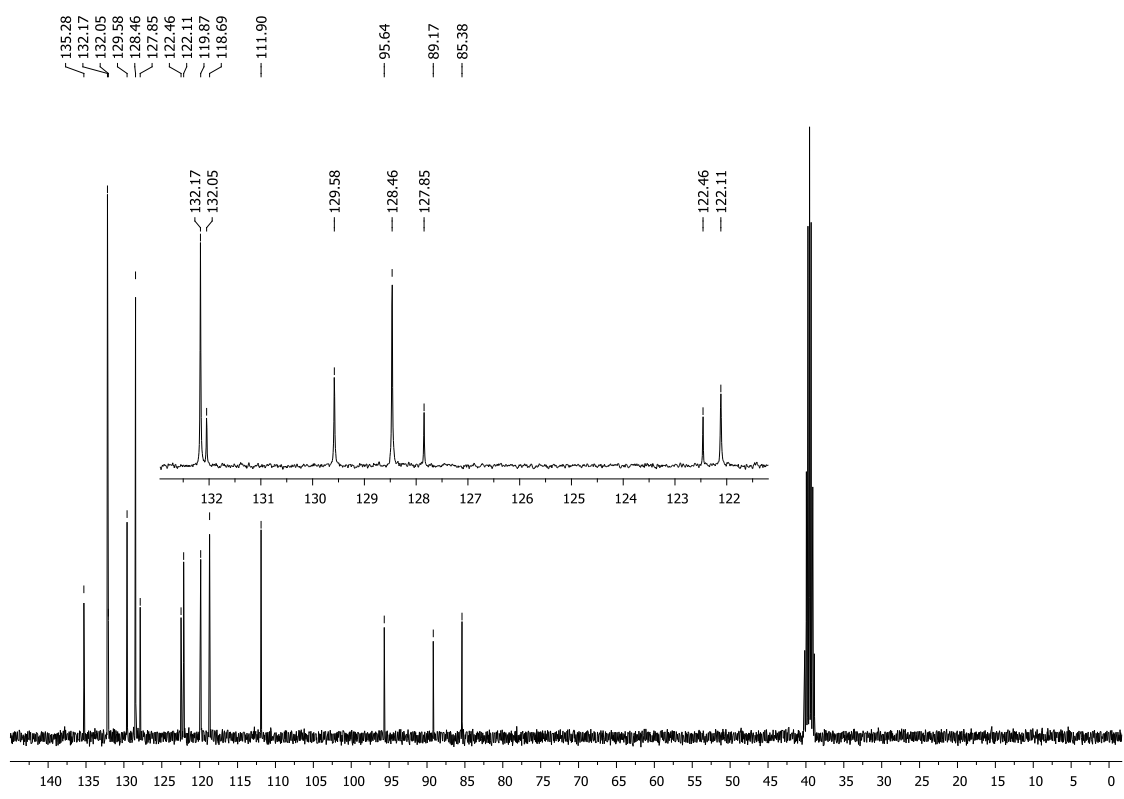
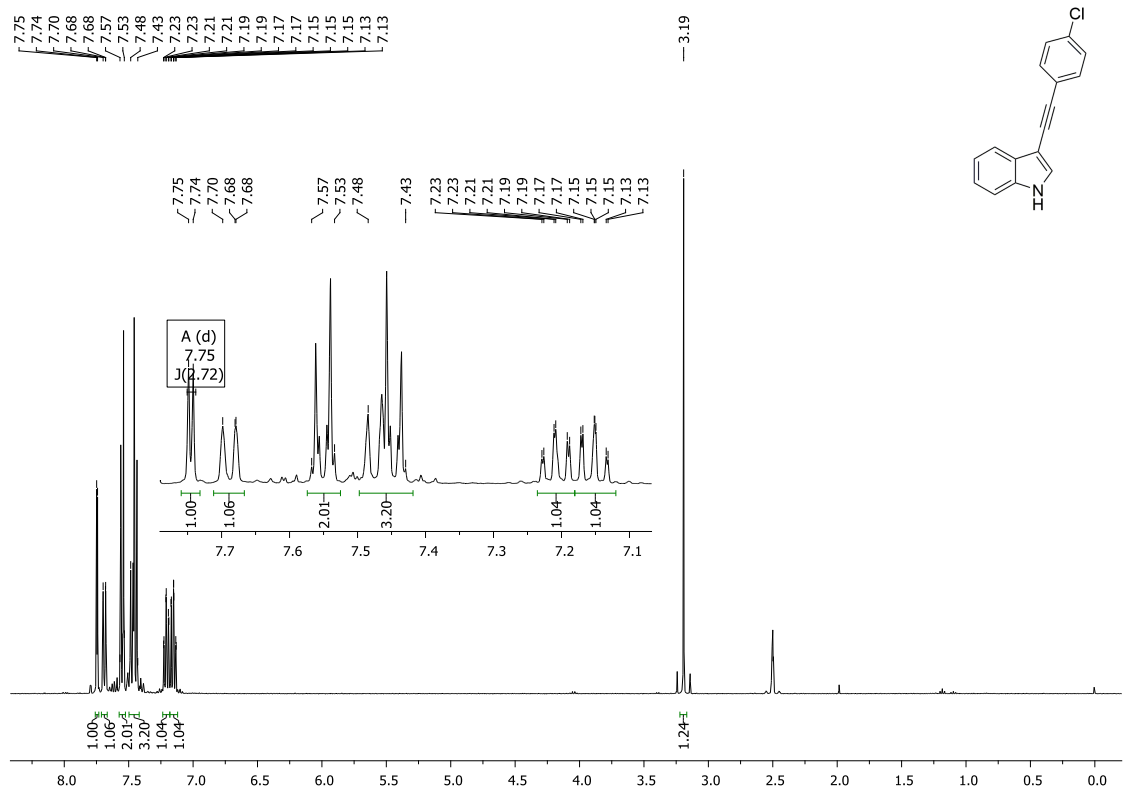
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13b.



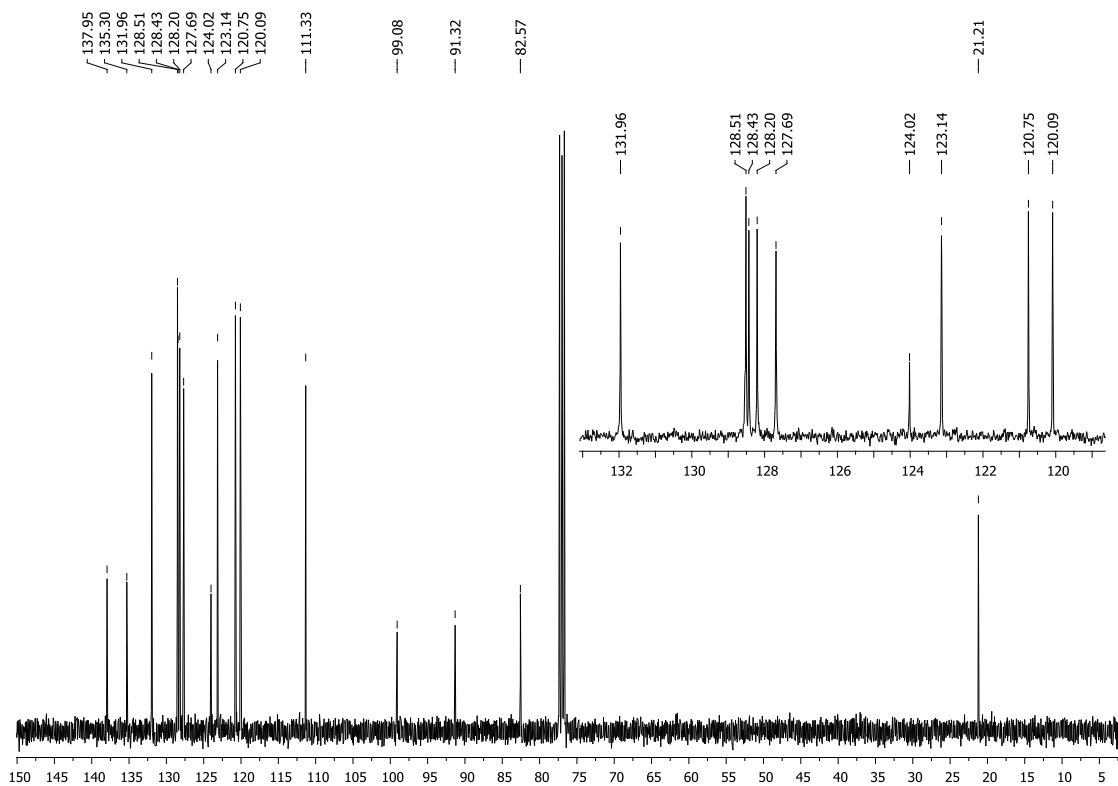
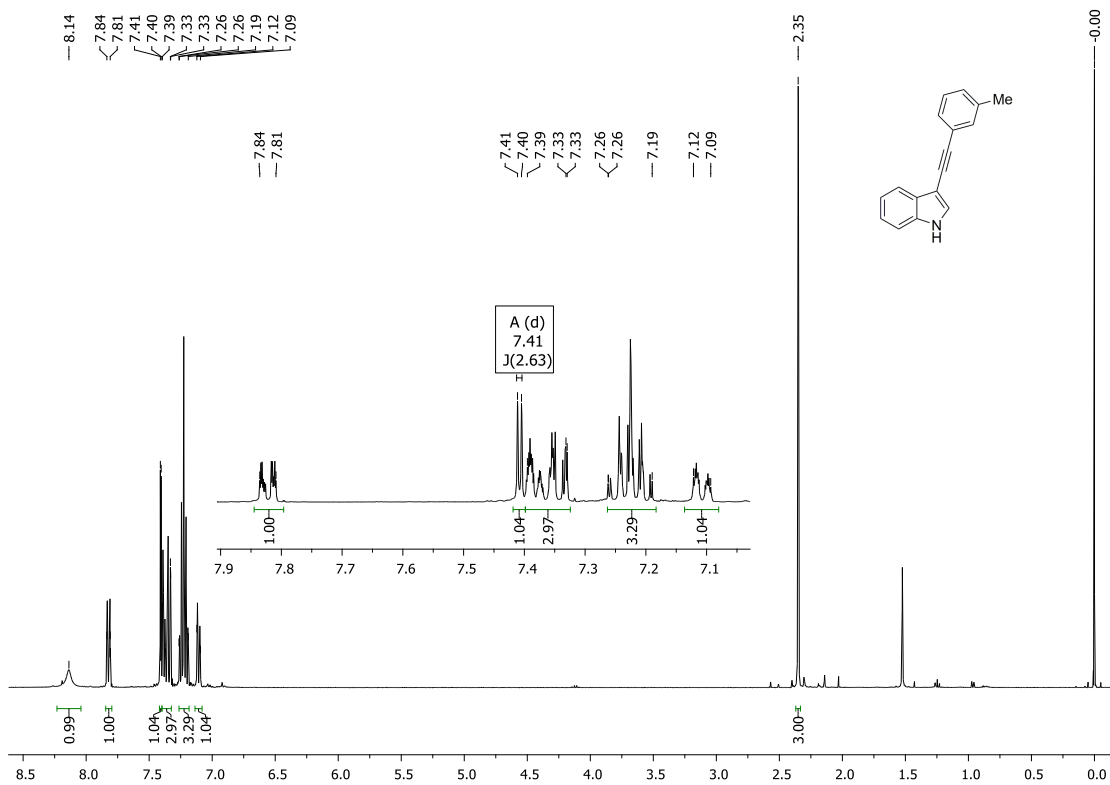
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13c.



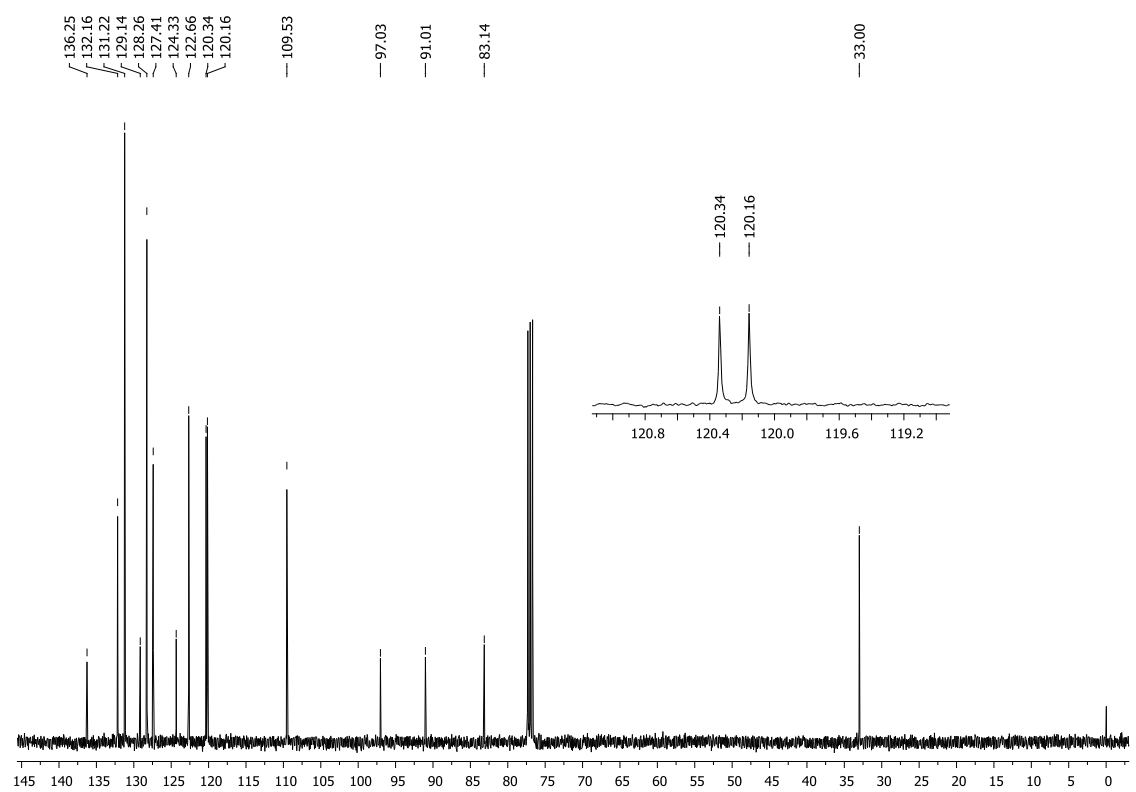
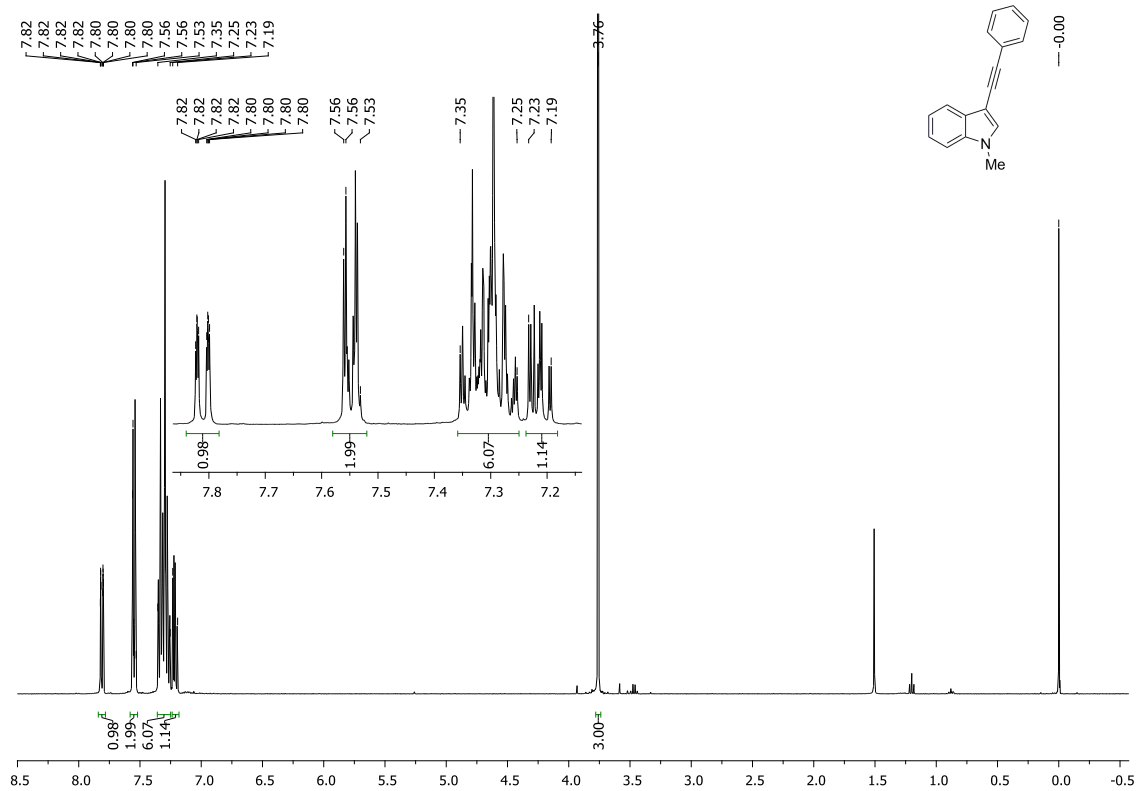
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13e.



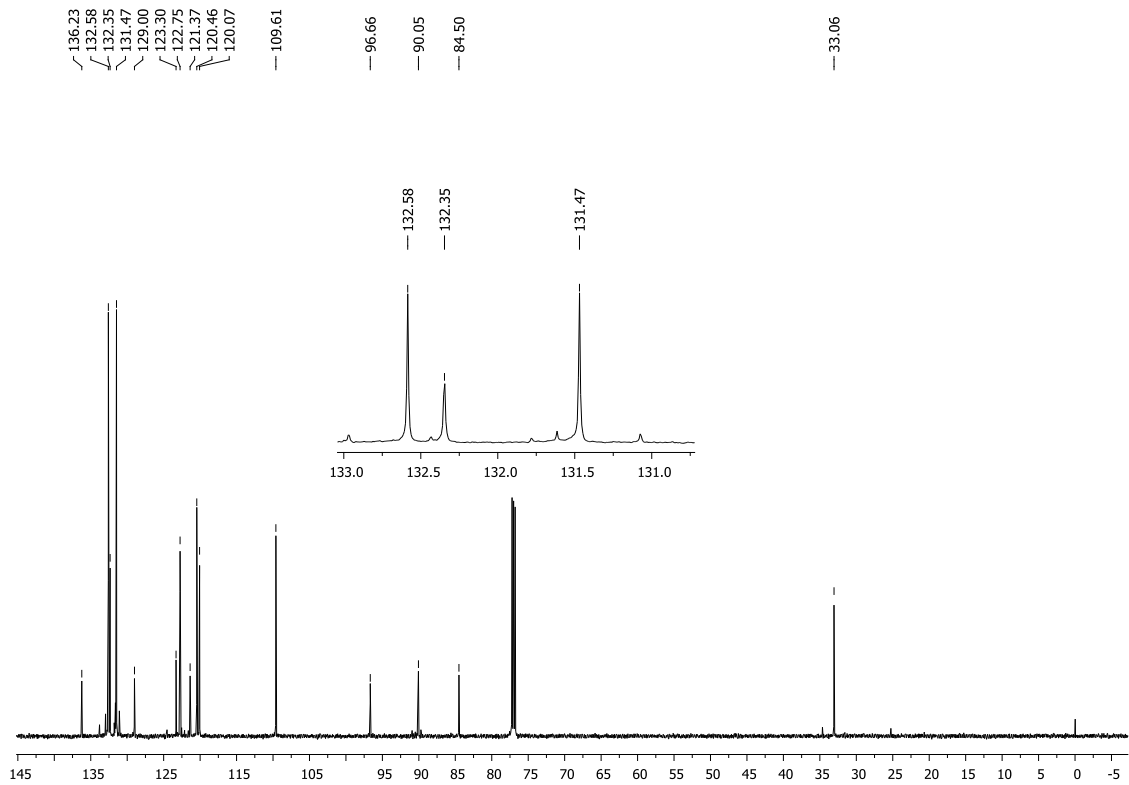
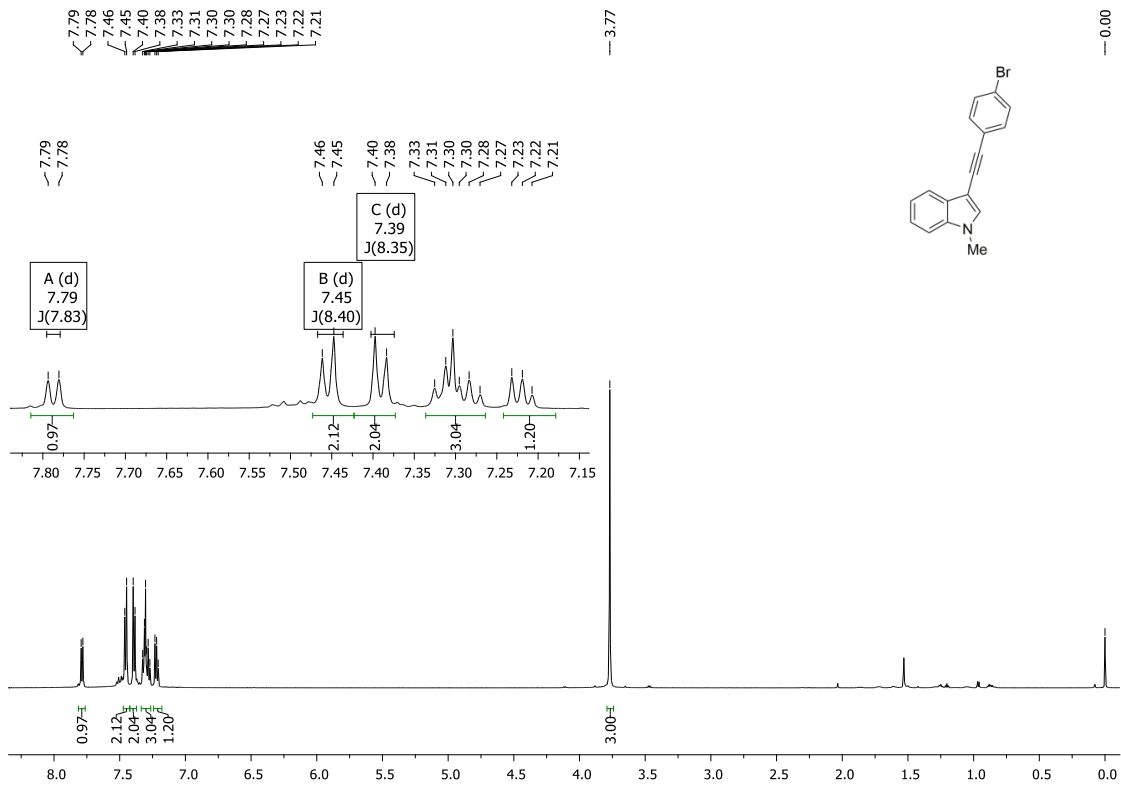
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13f.



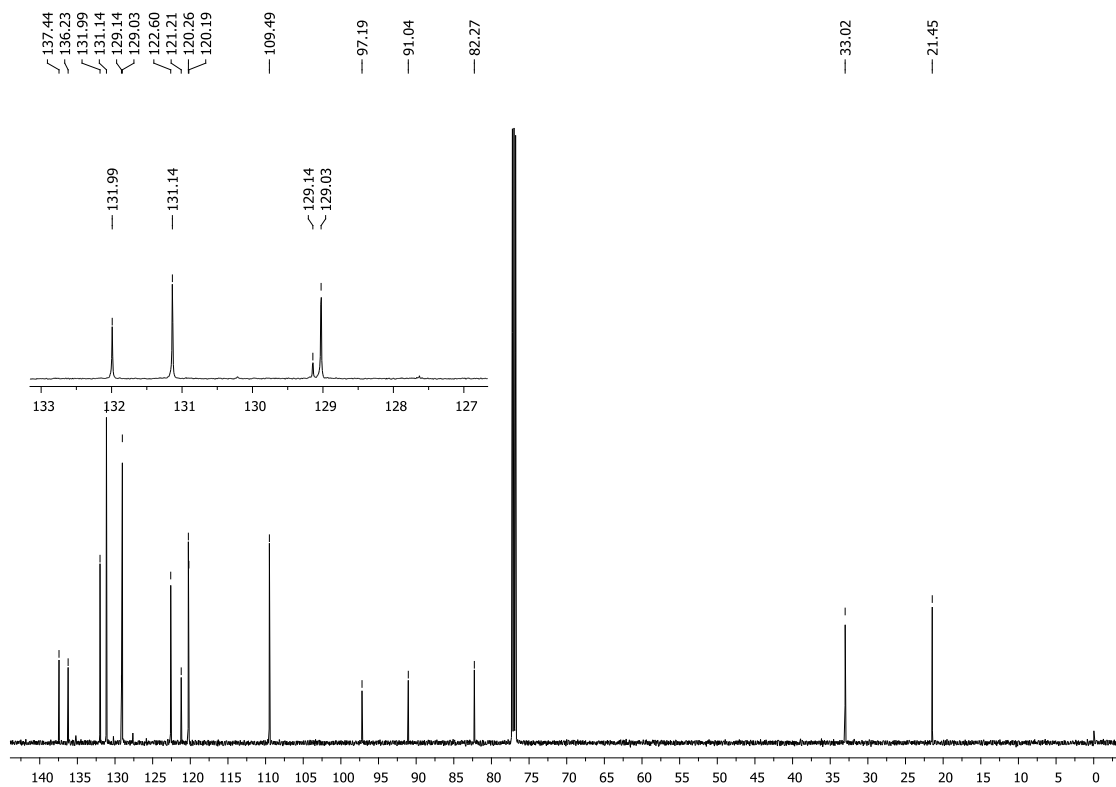
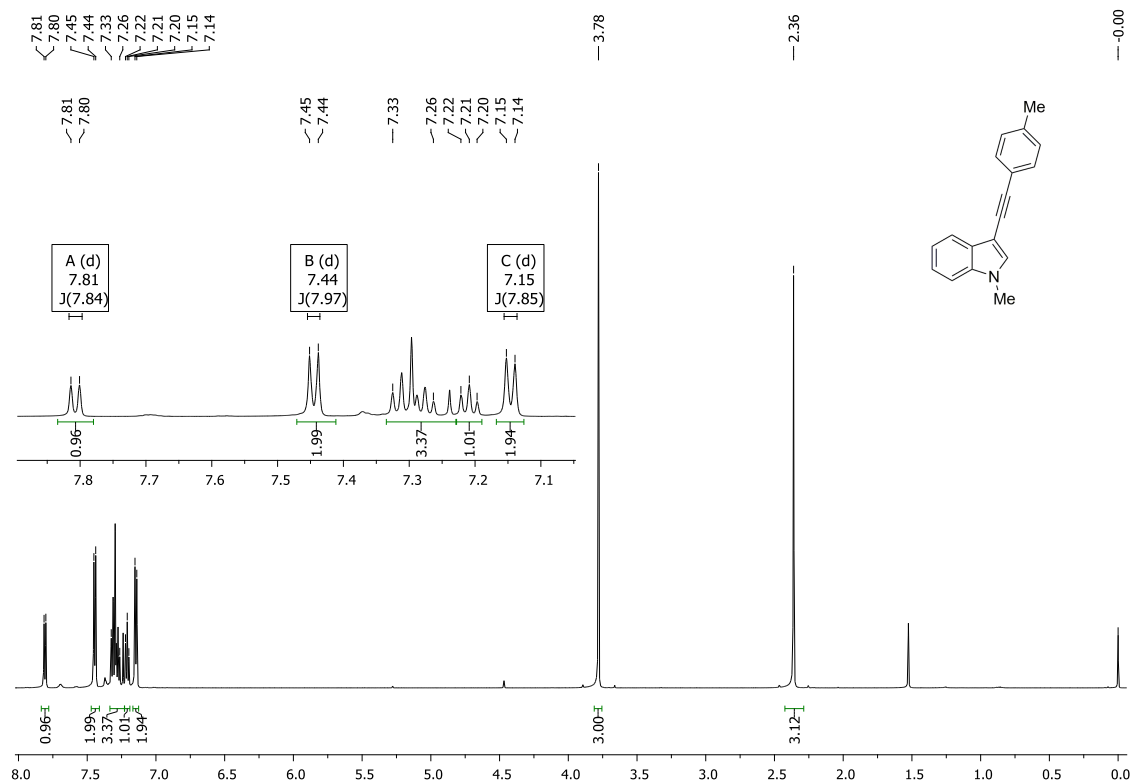
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13g.



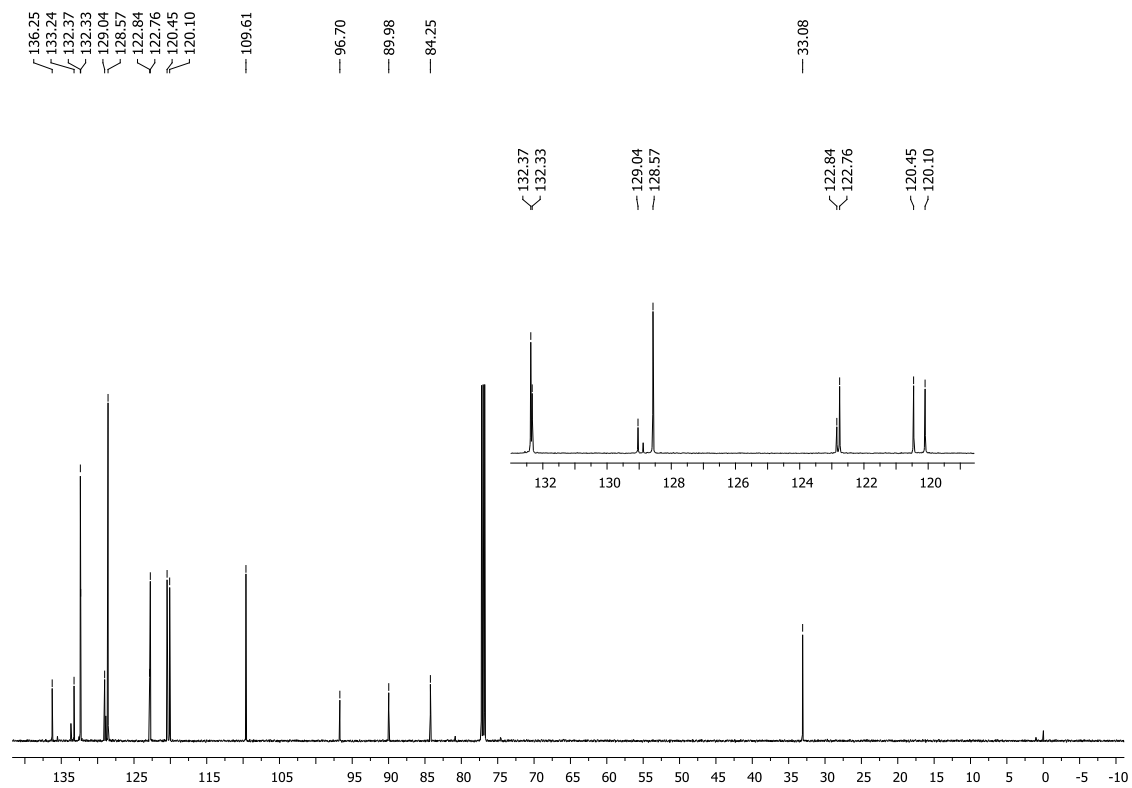
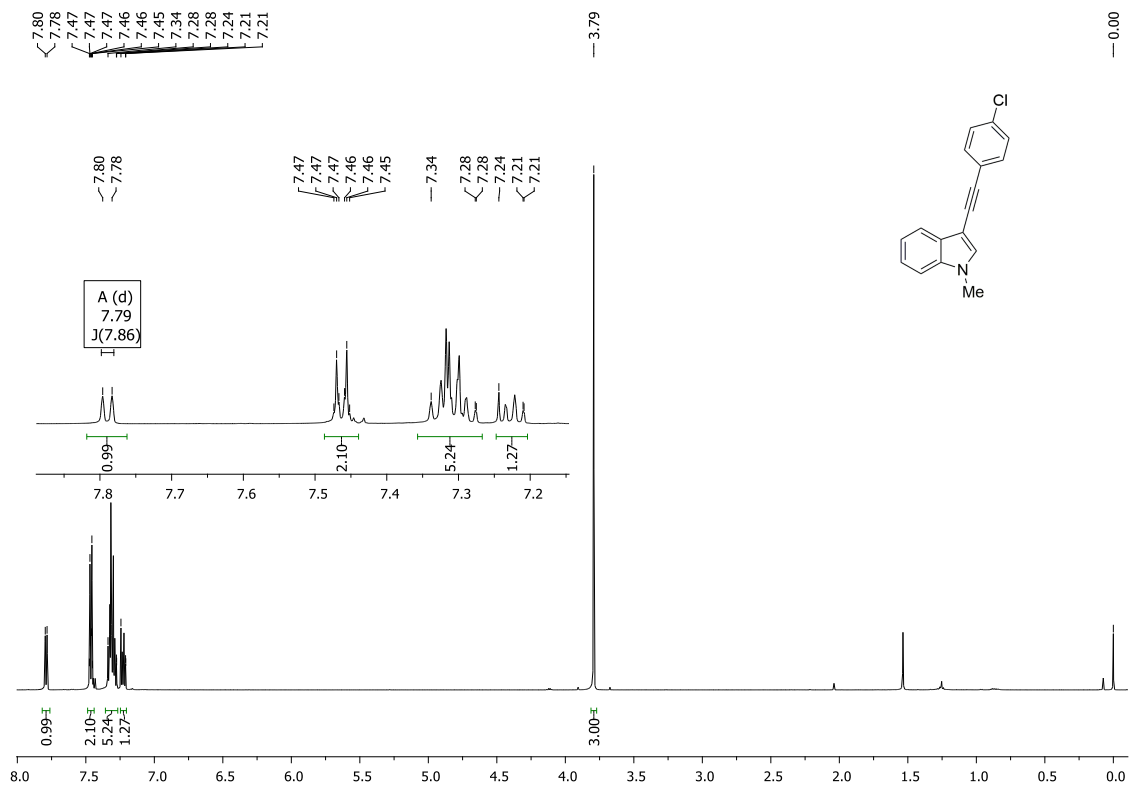
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13h.



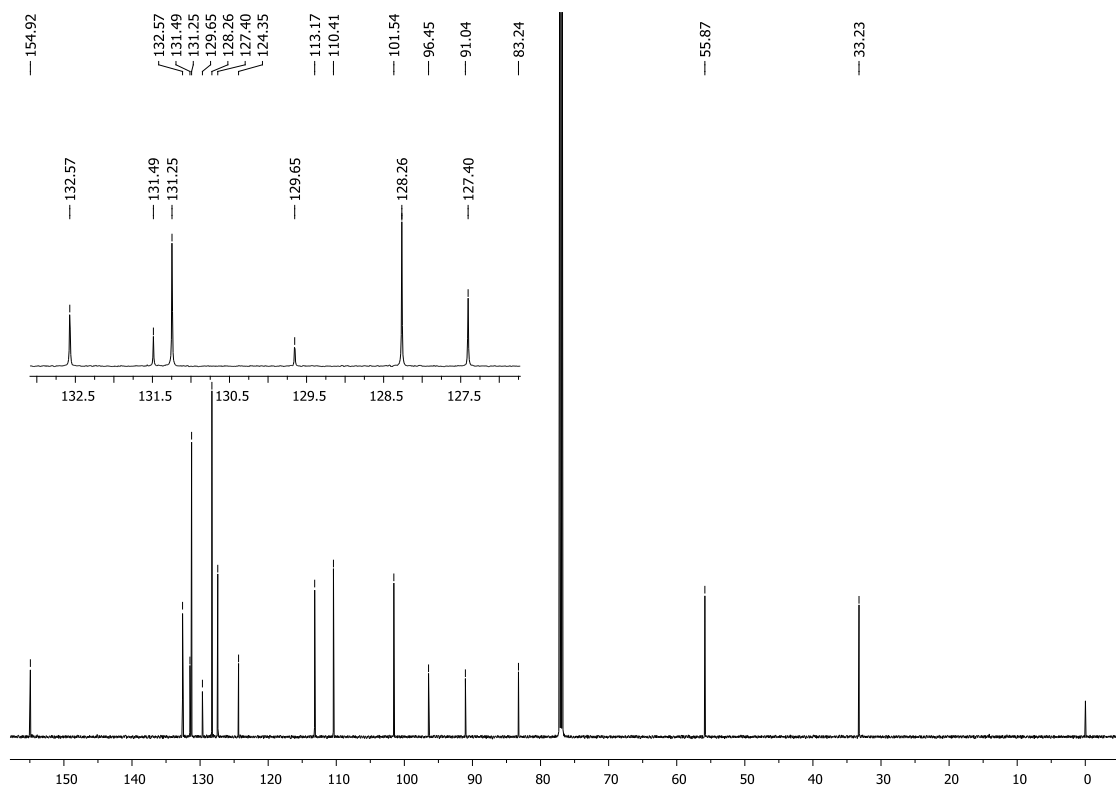
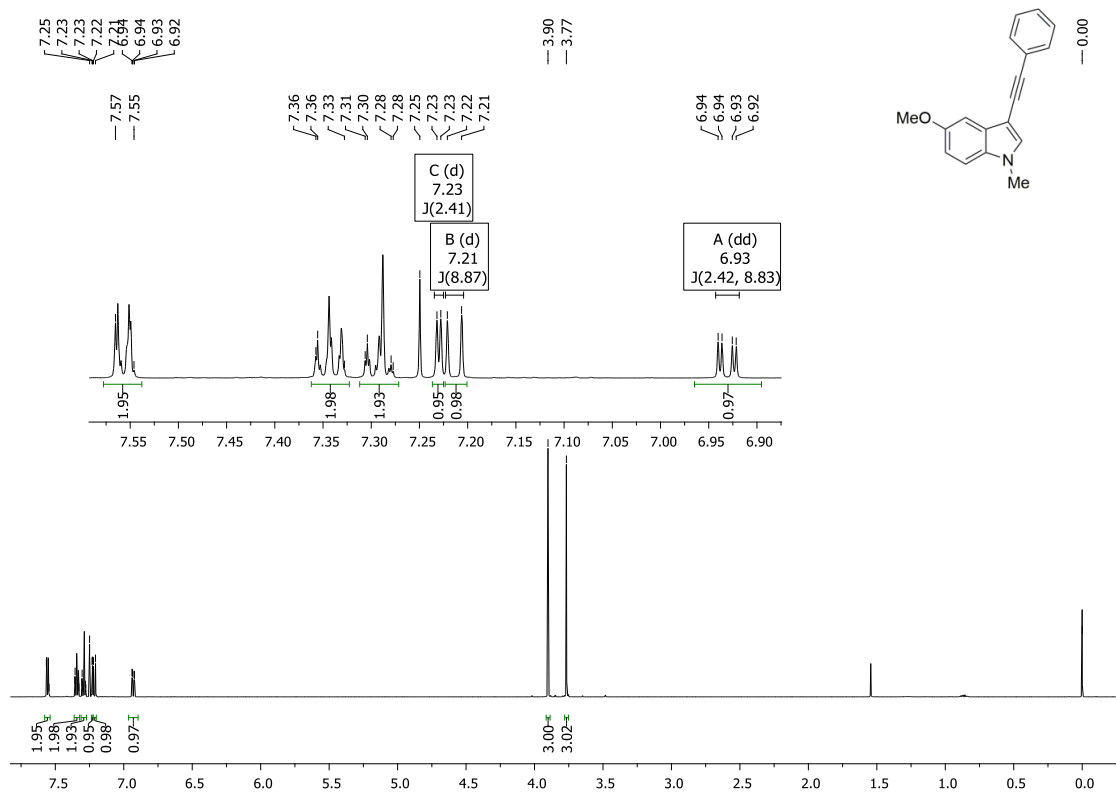
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13i.



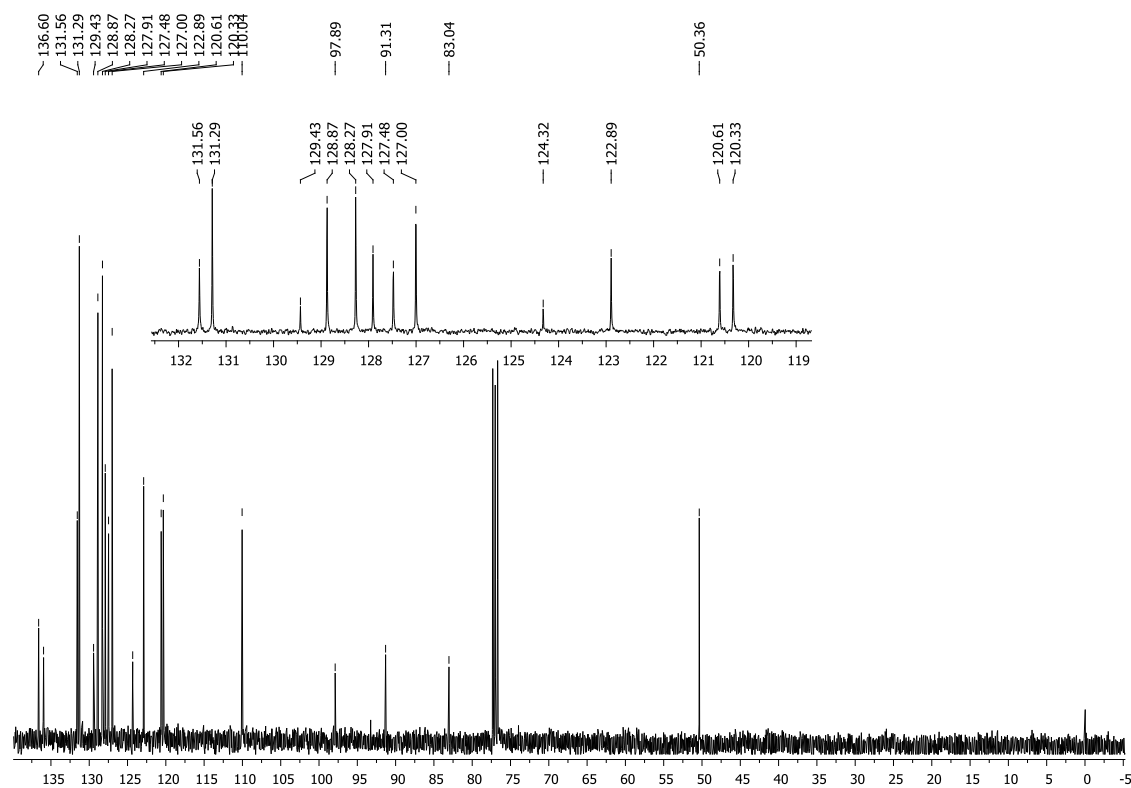
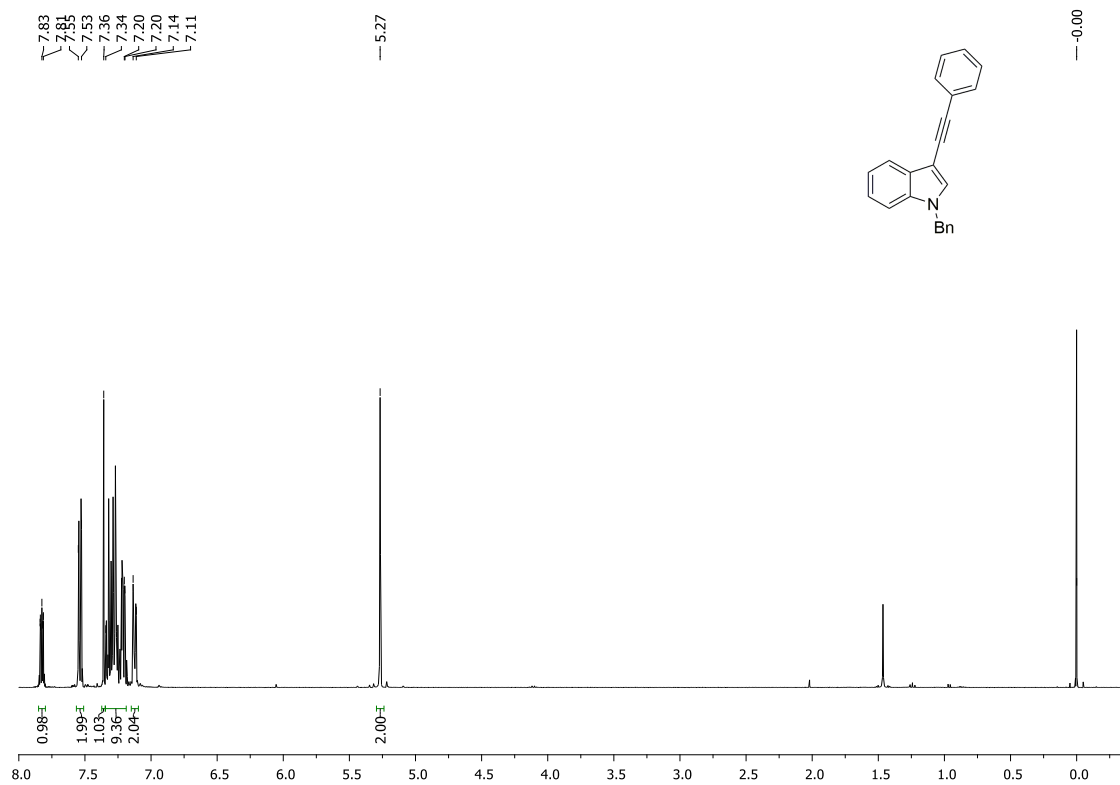
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13j.



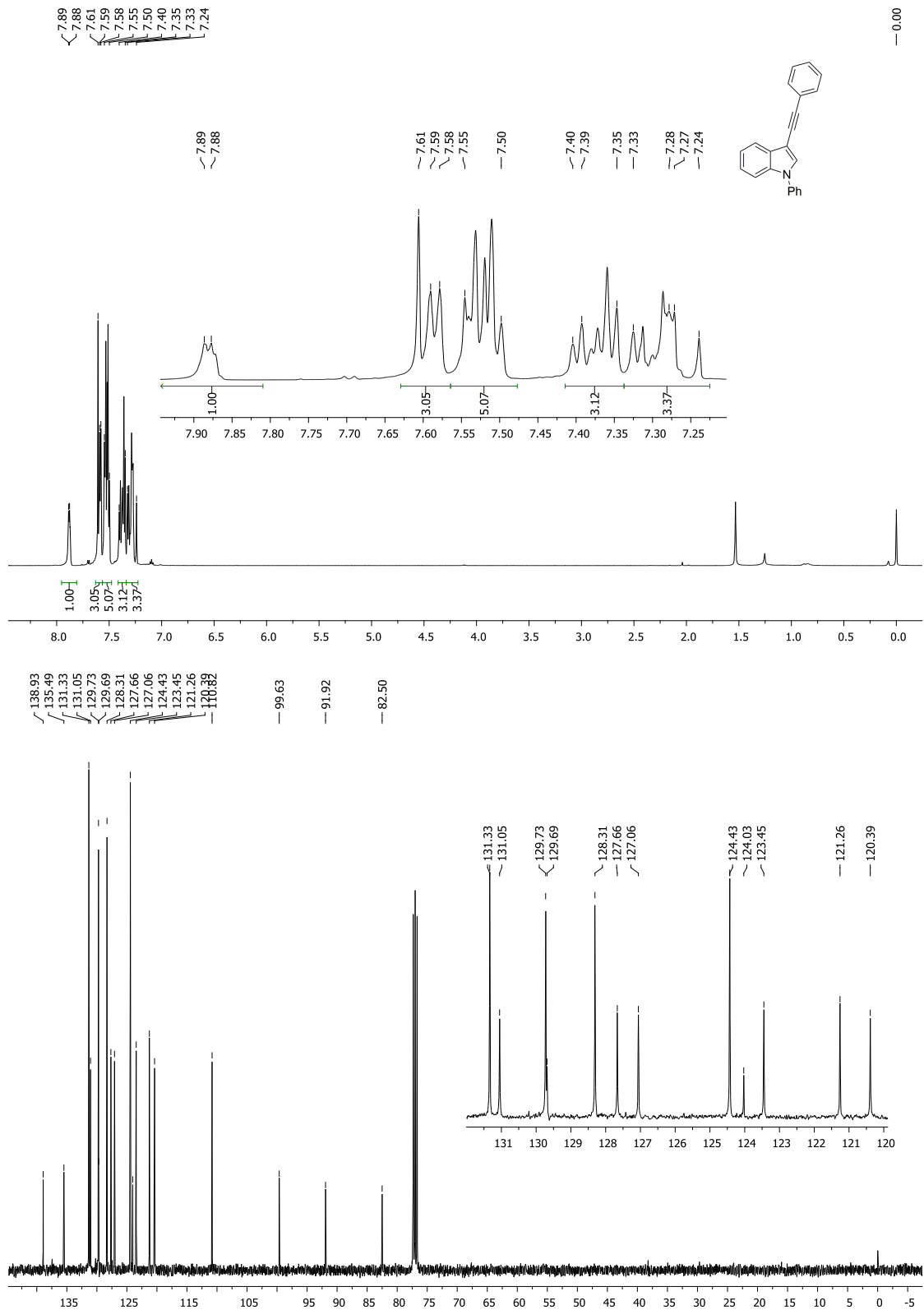
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13k.



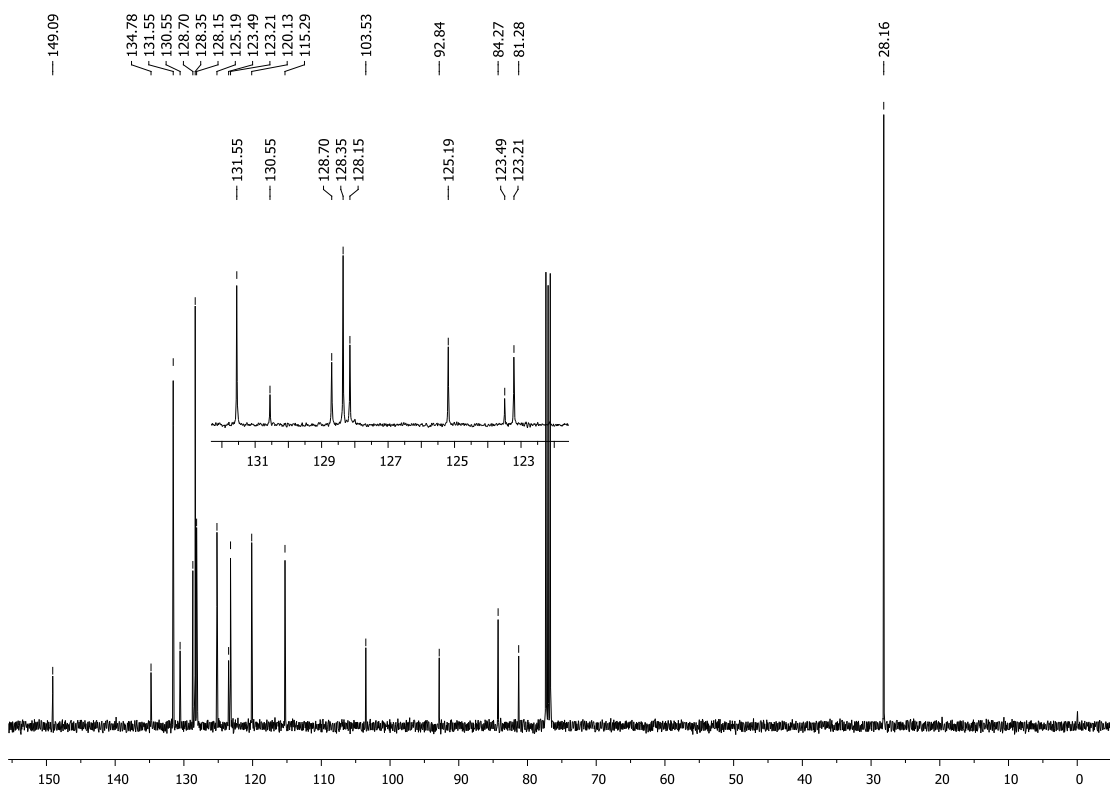
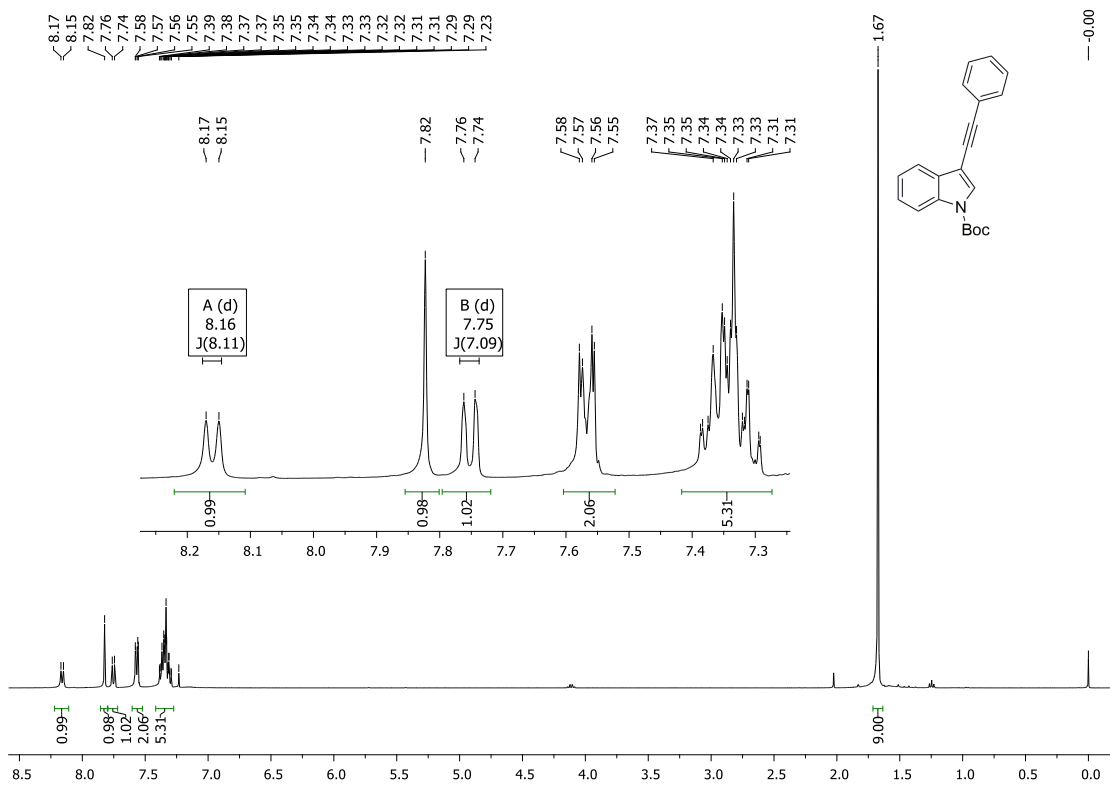
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13l.



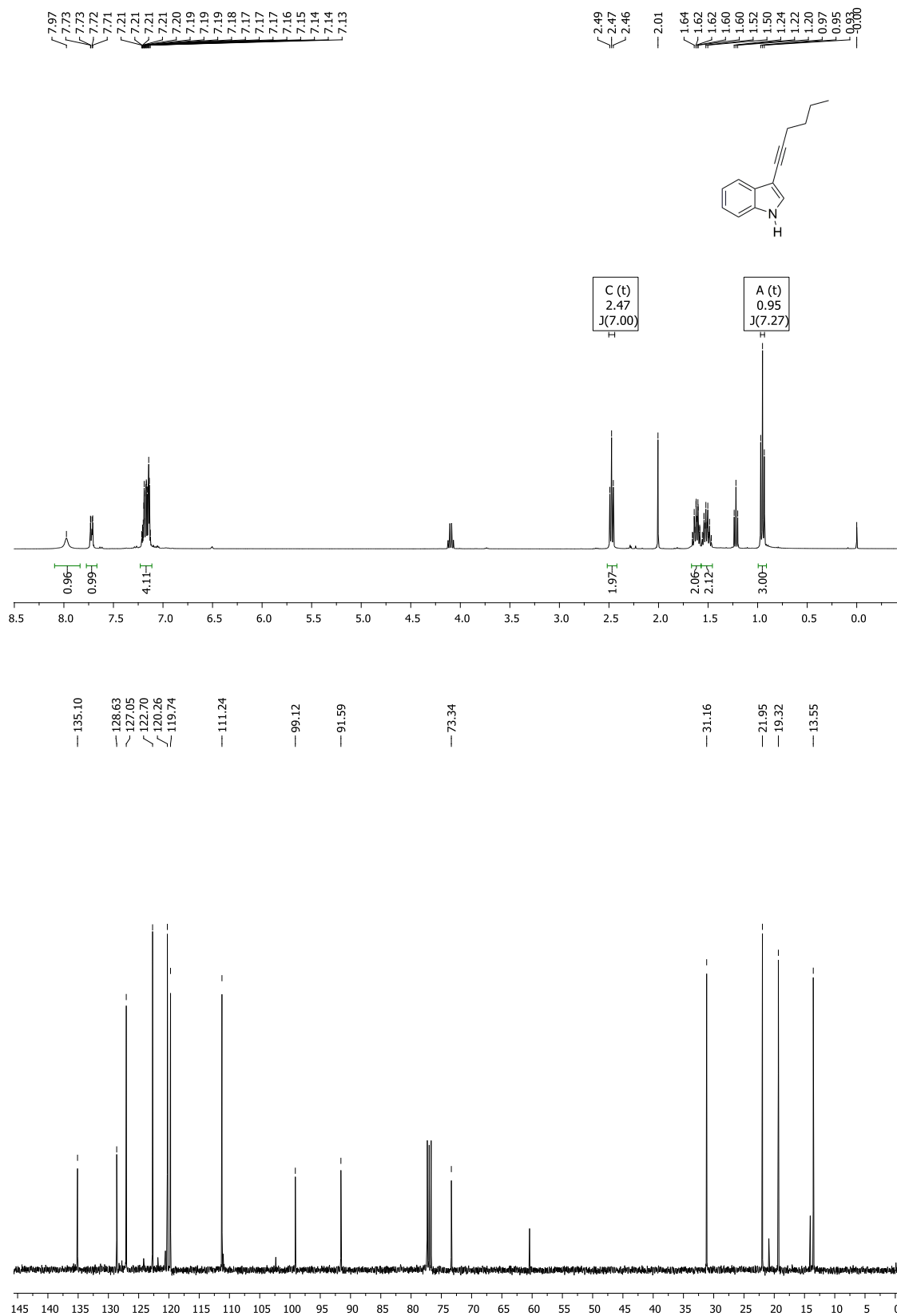
Espectro de RMN ^1H (acima) e RMN ^{13}C (abaixo) do composto 13m.



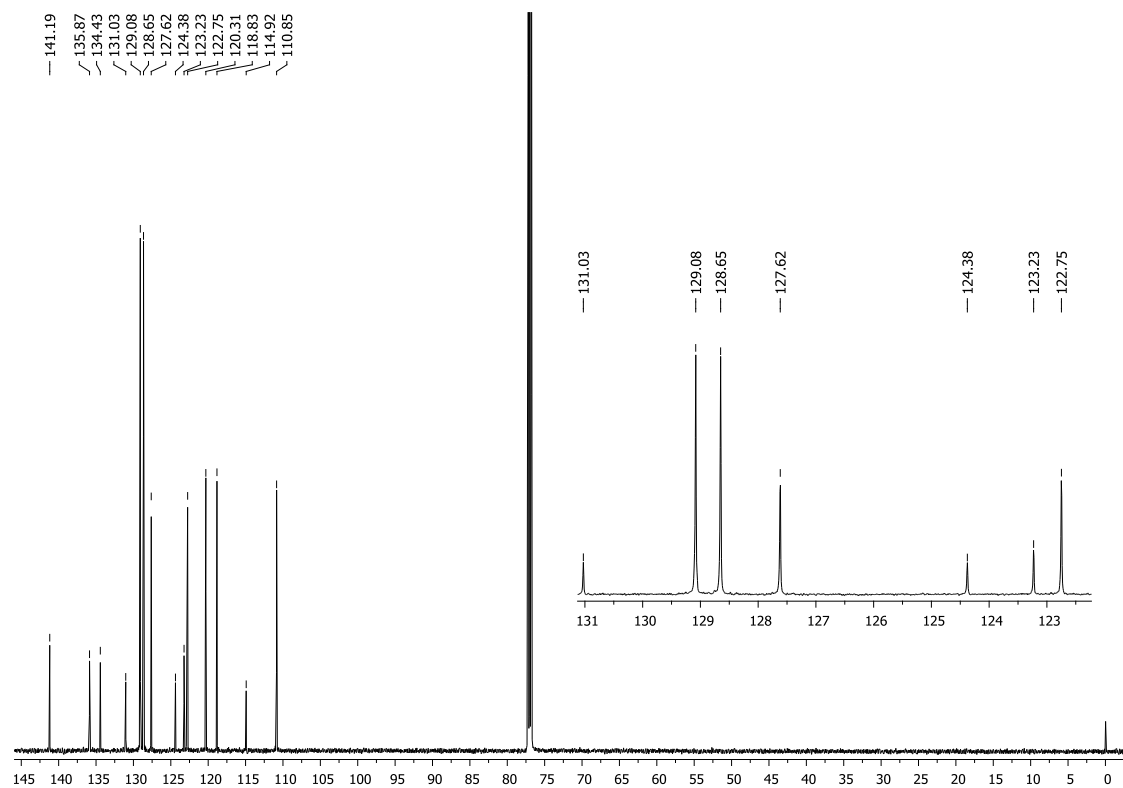
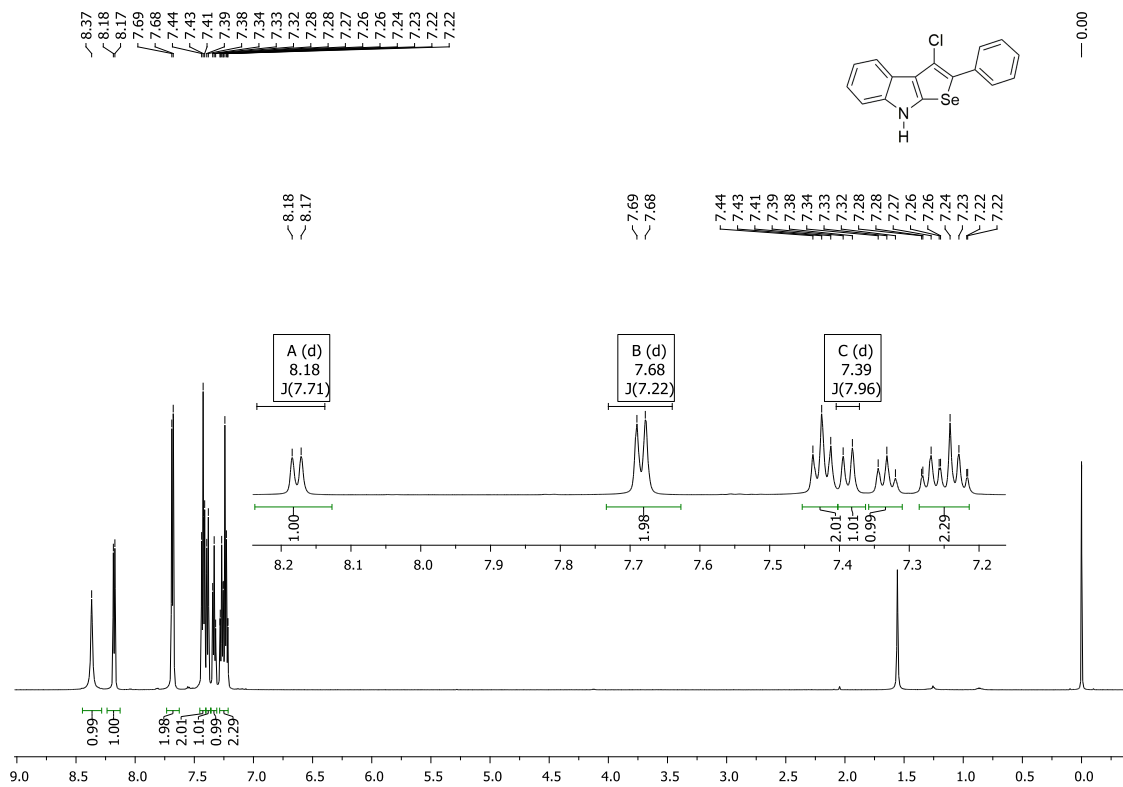
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13n.



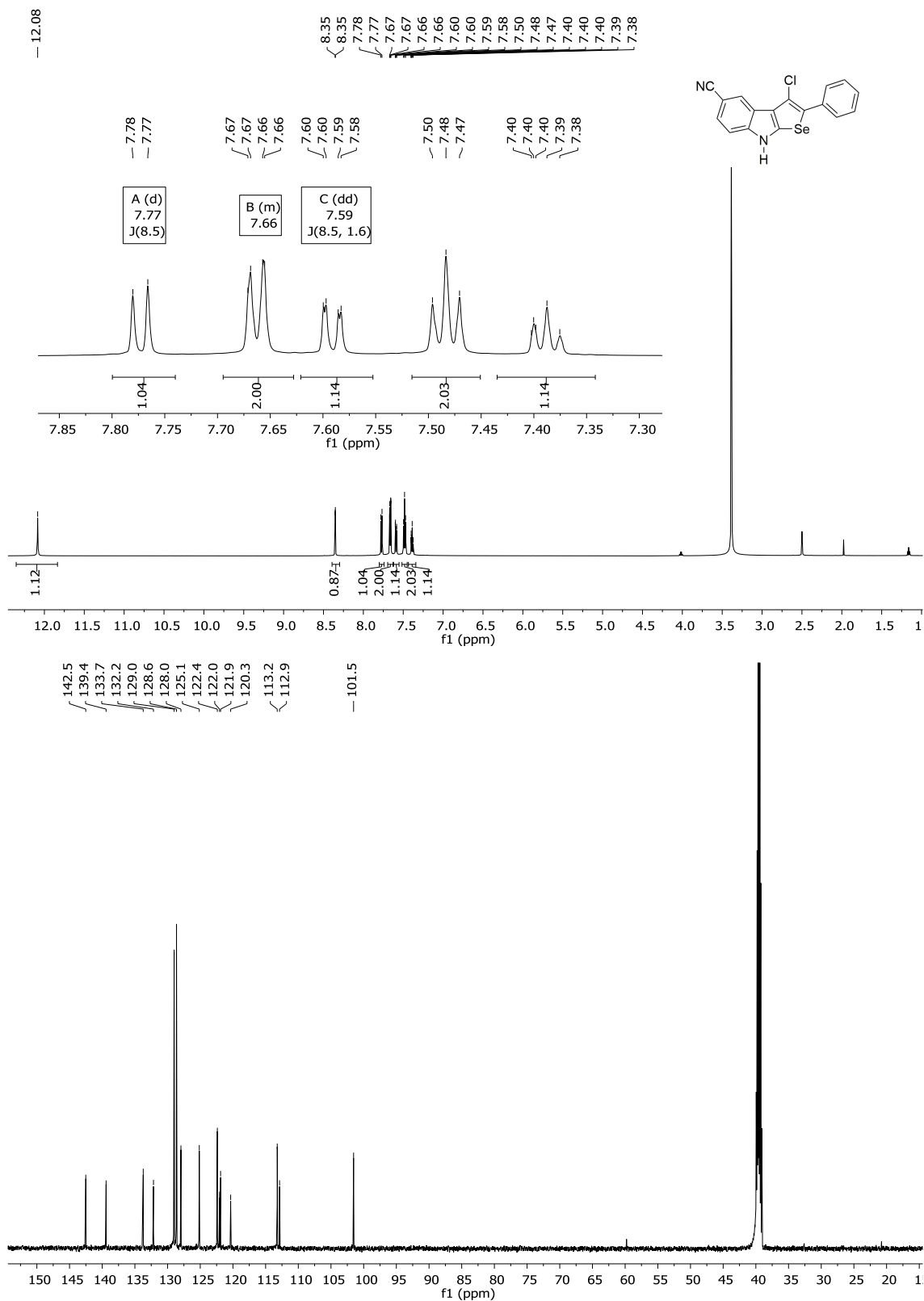
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13o.



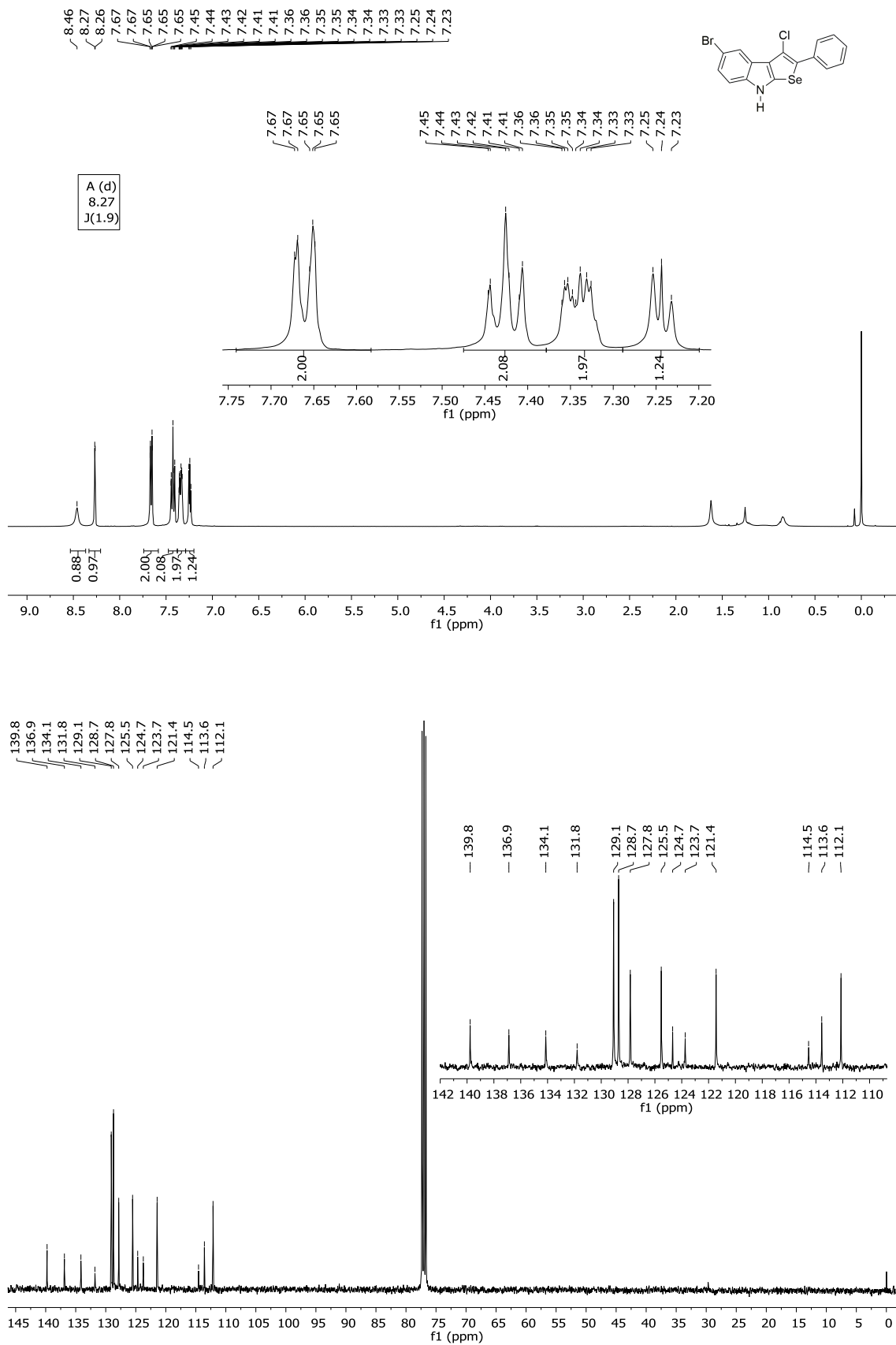
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 13p.



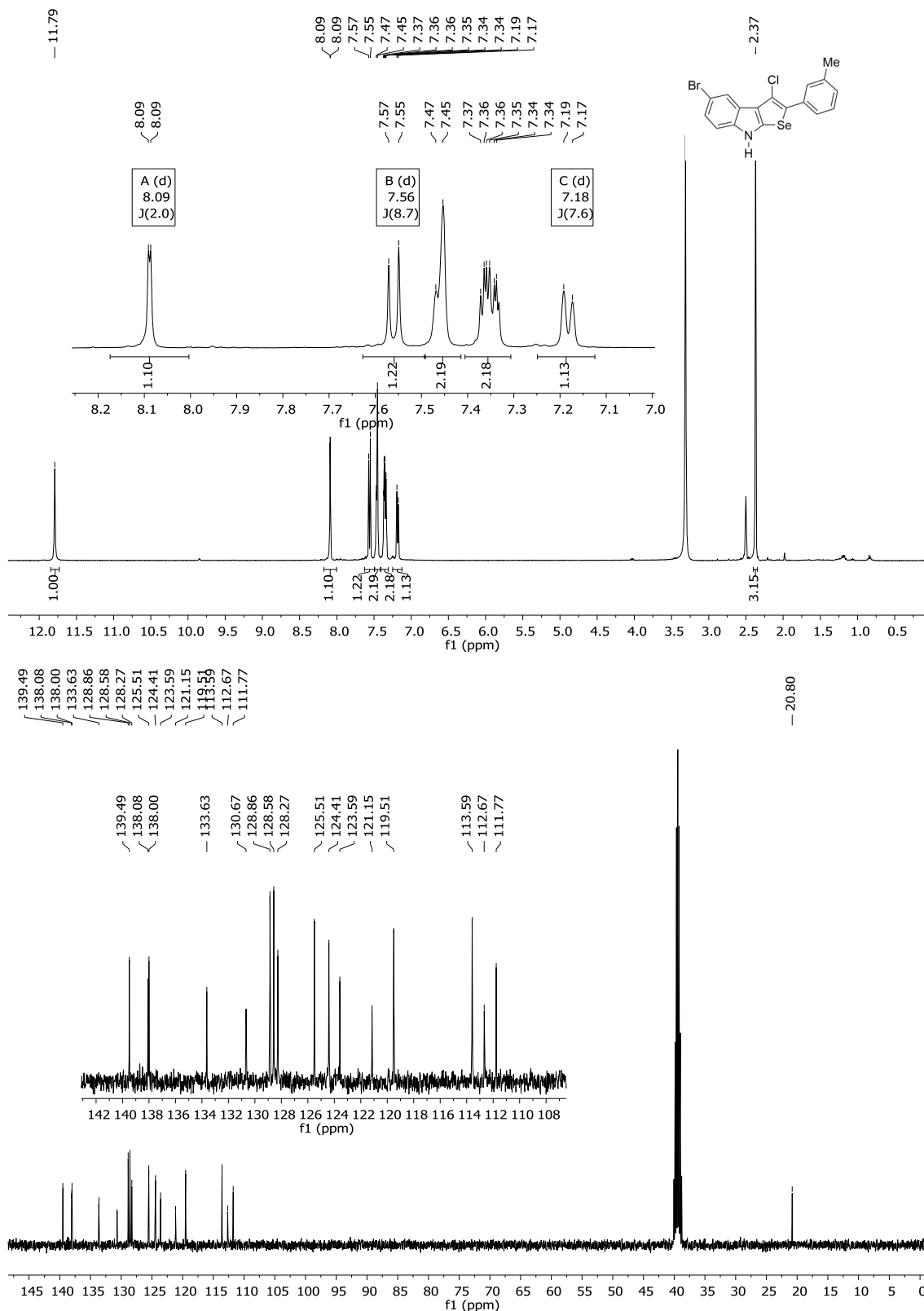
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14a.



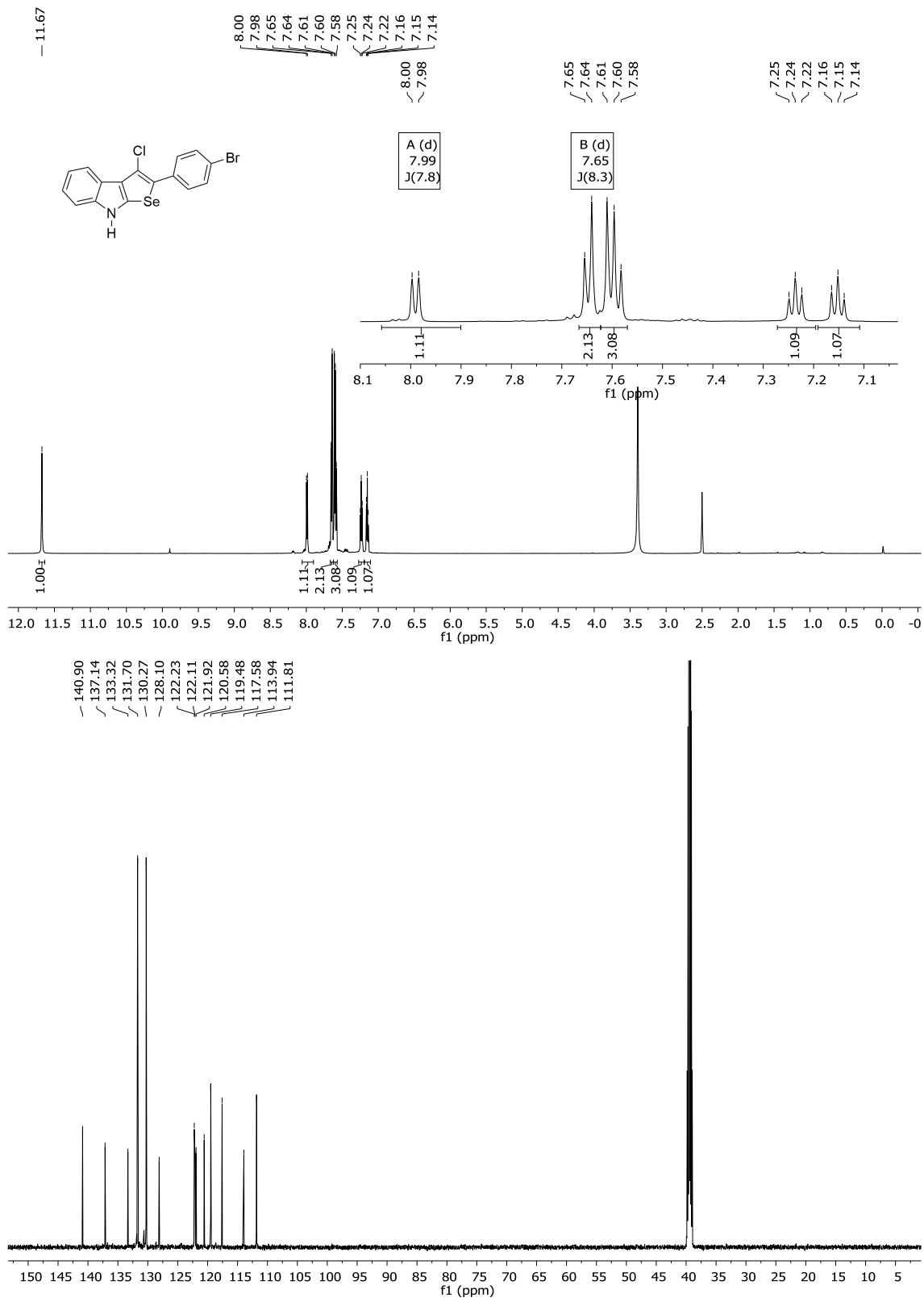
Espectro de RMN ^1H (acima) e RMN ^{13}C (abaixo) do composto 14b.



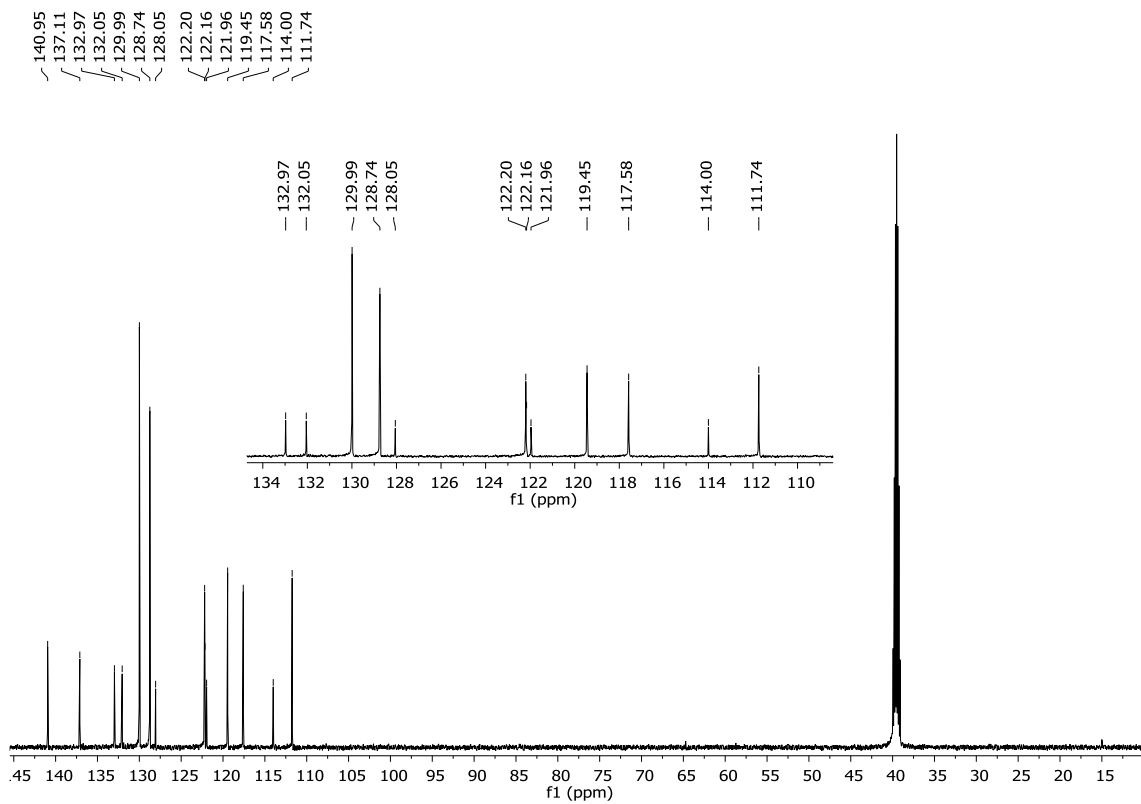
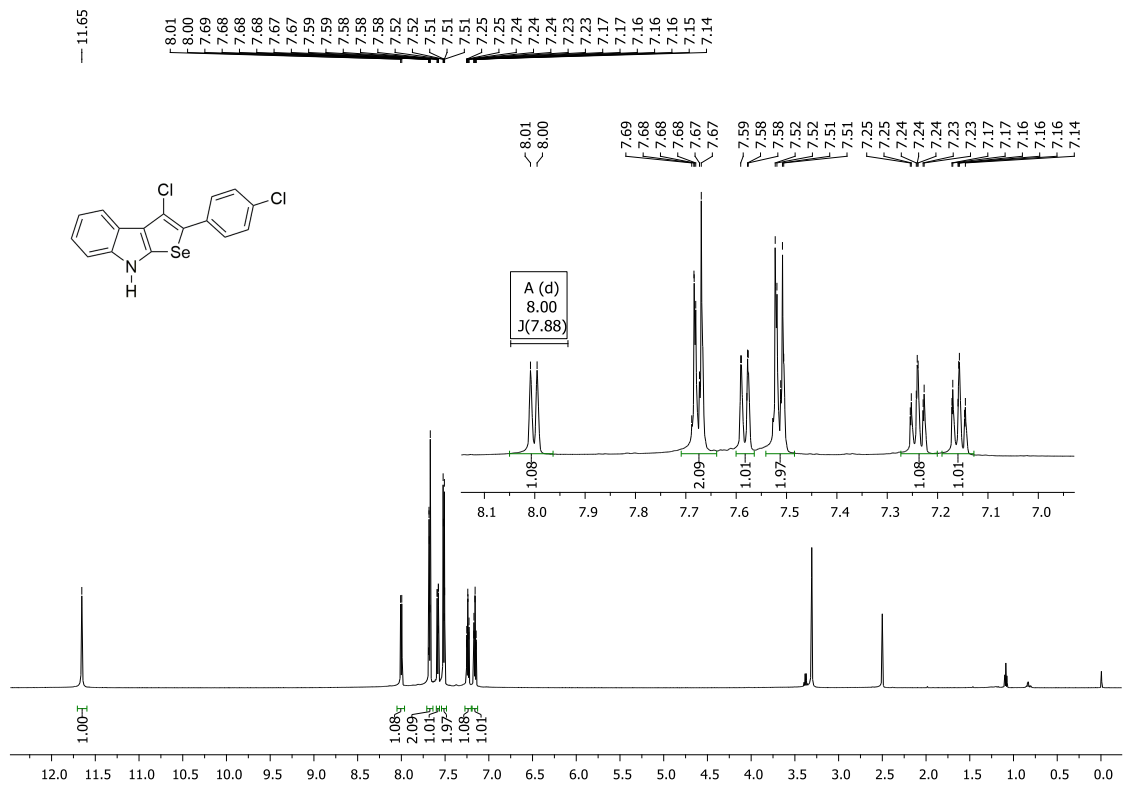
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14c.



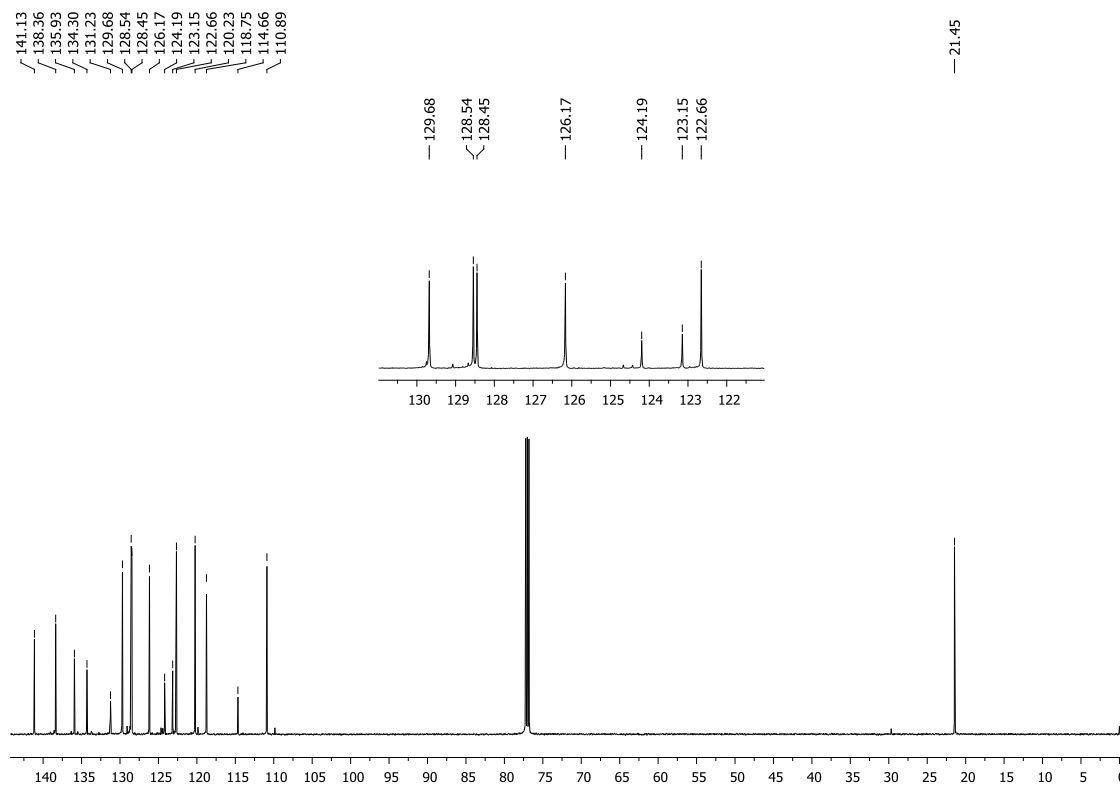
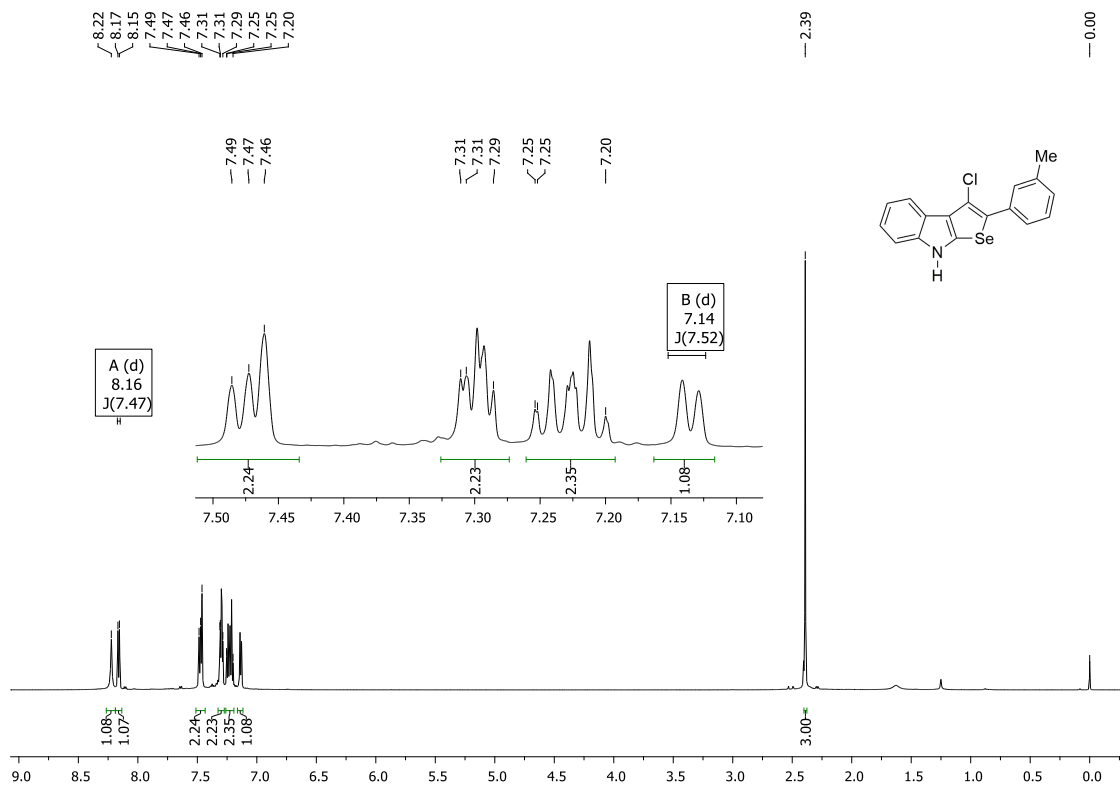
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14d.



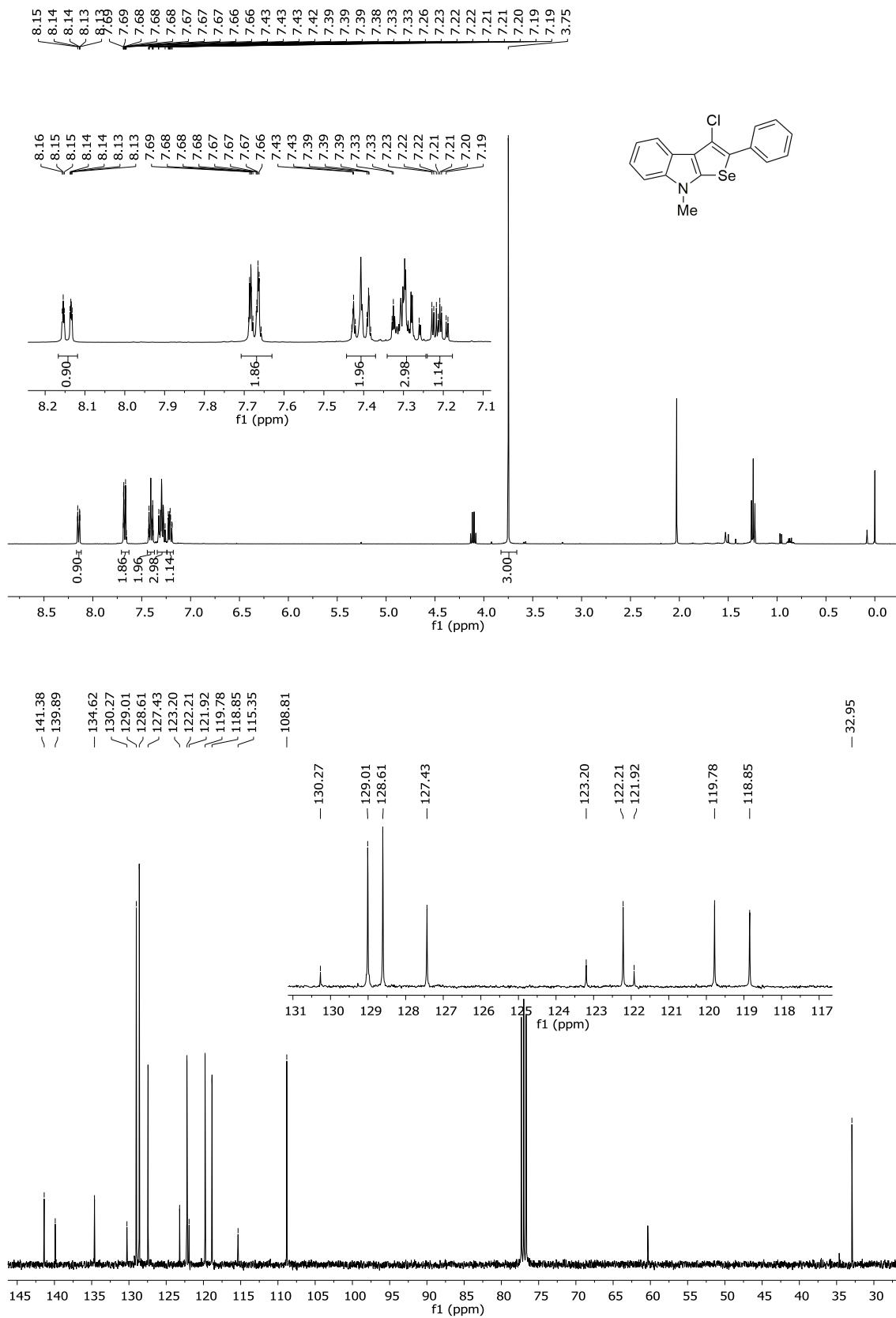
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14e.



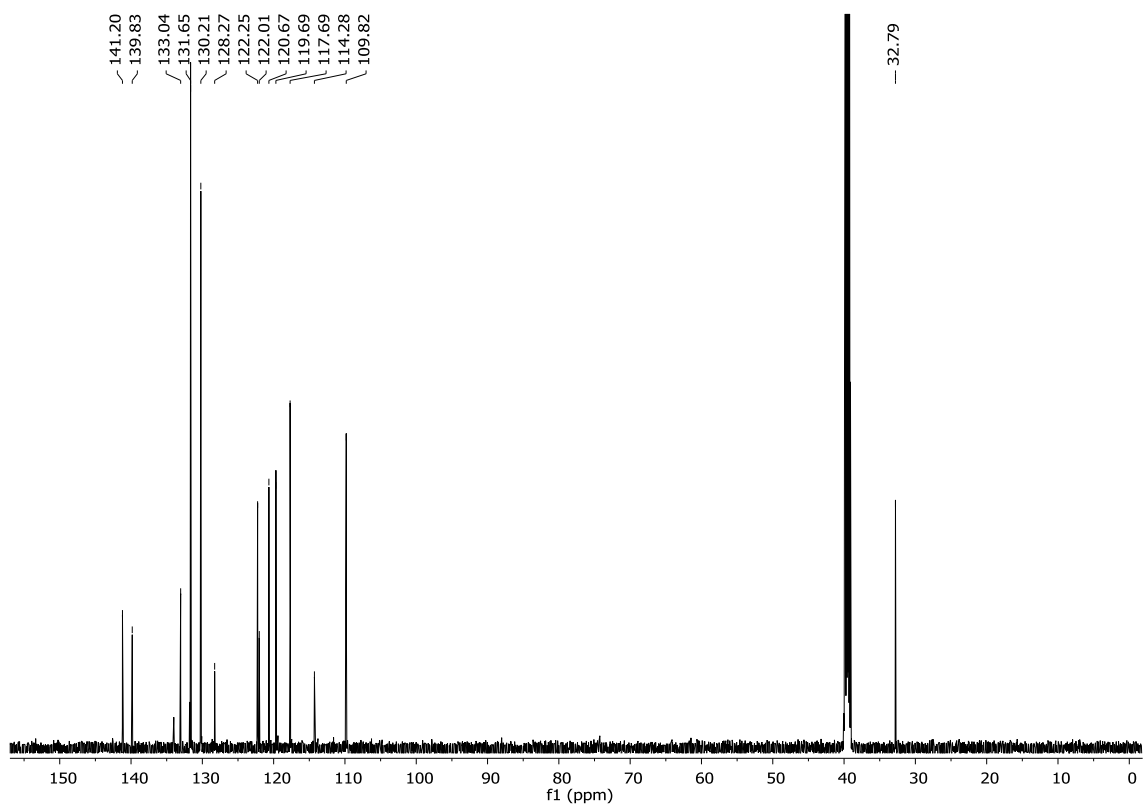
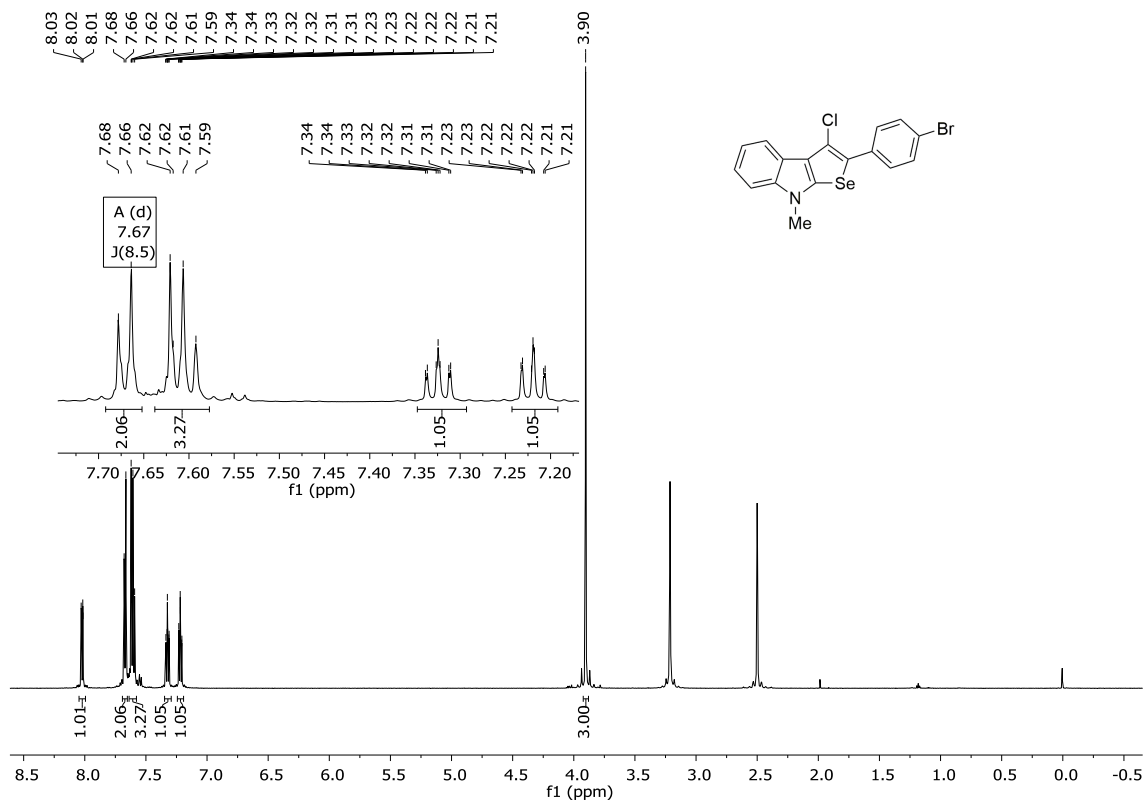
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14f.



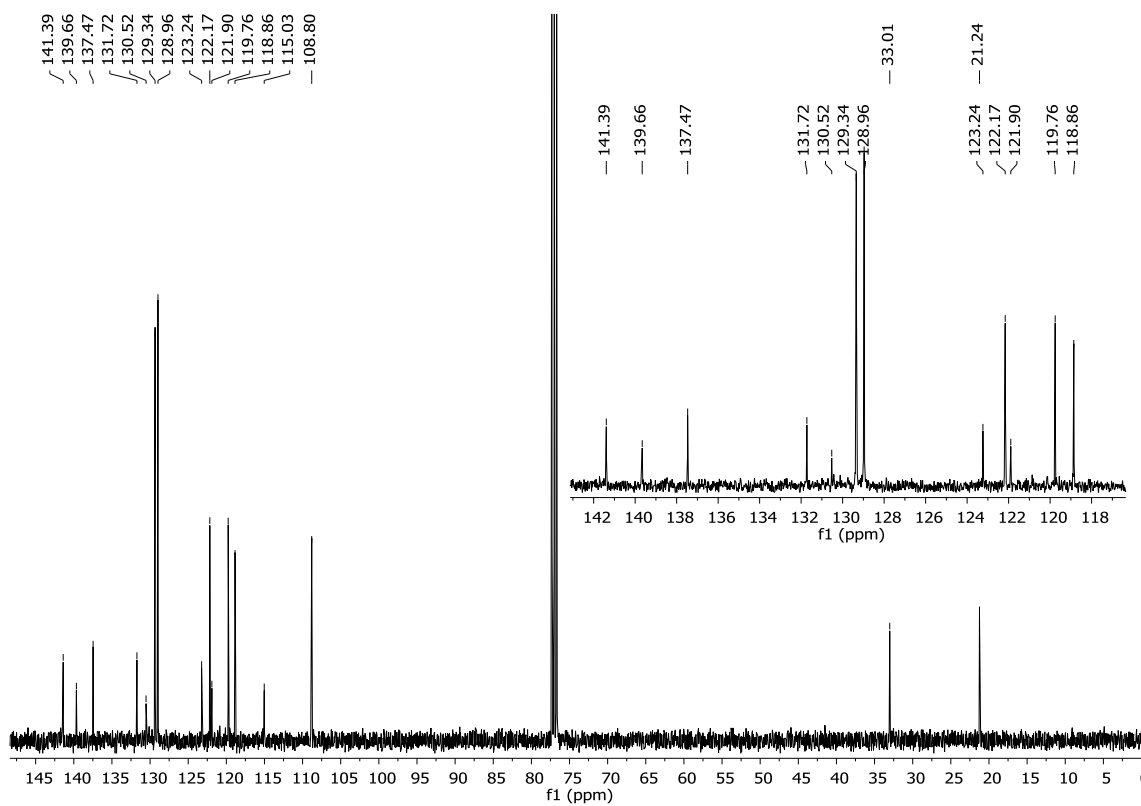
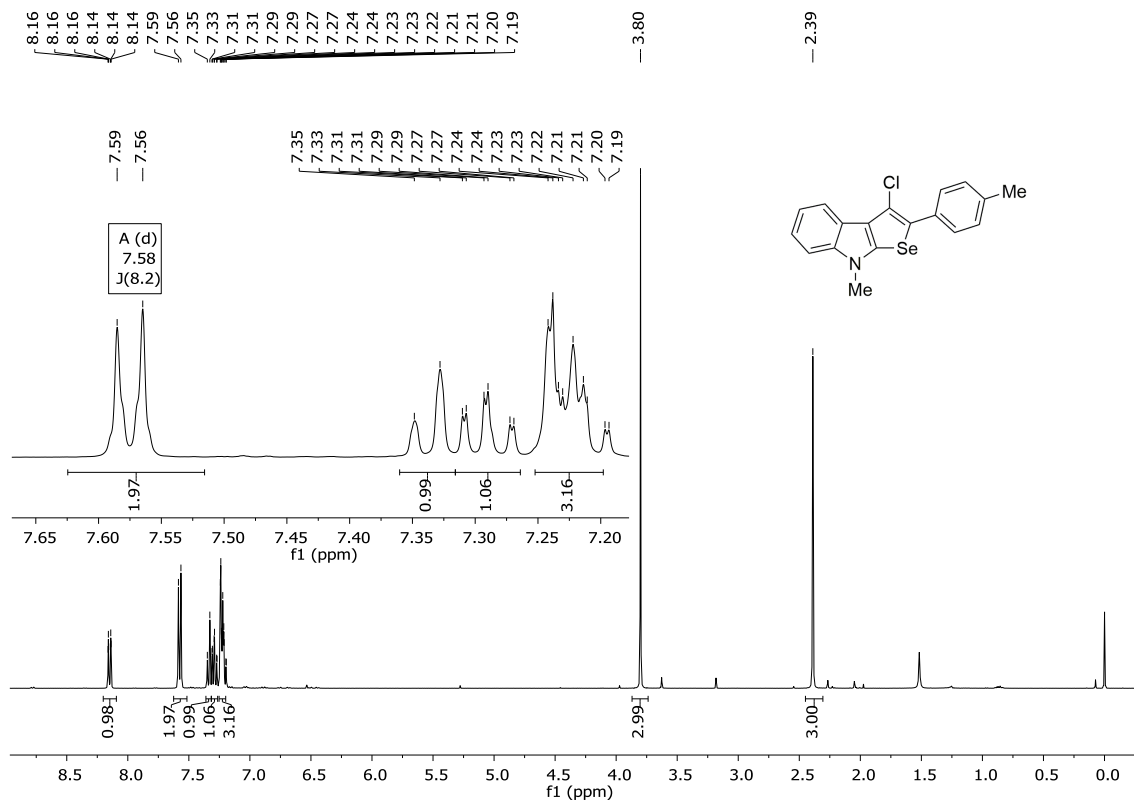
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14g.



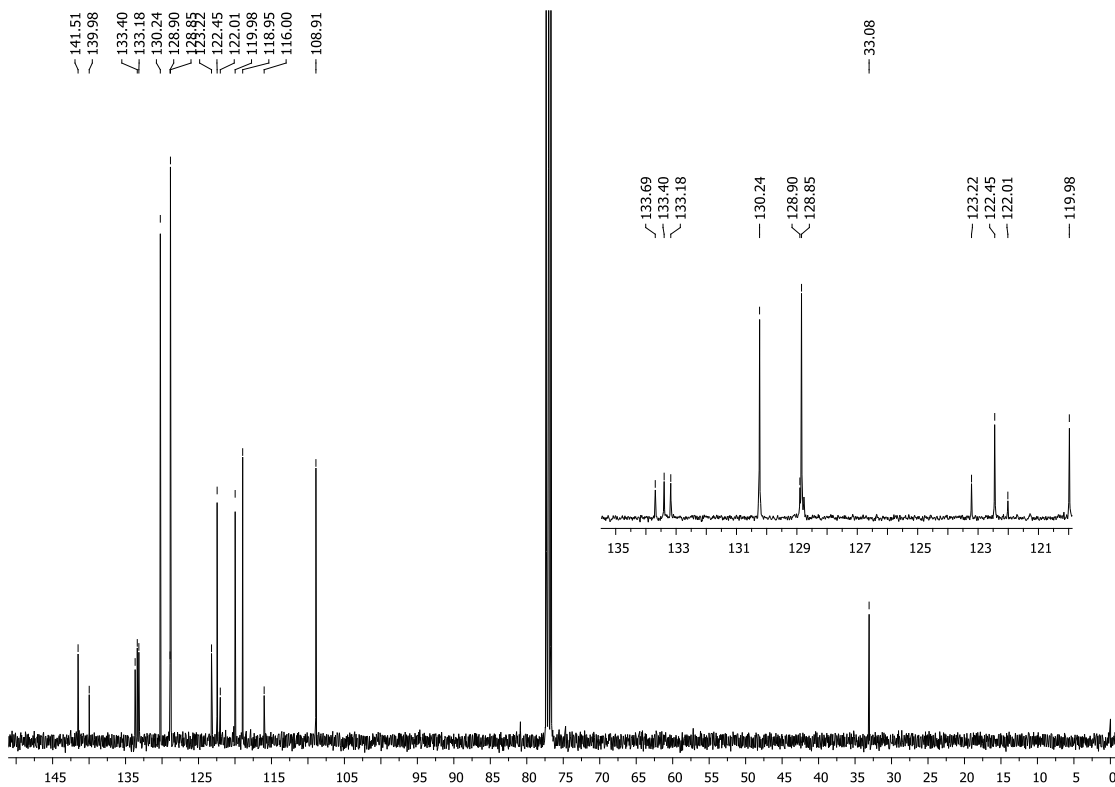
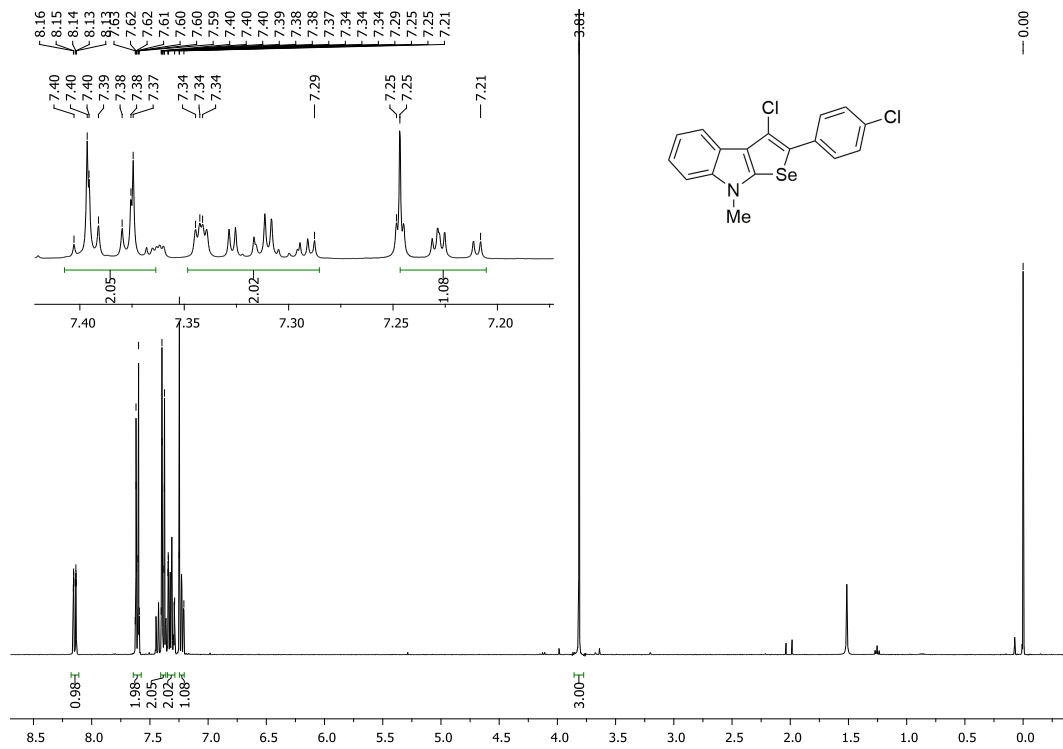
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14h.



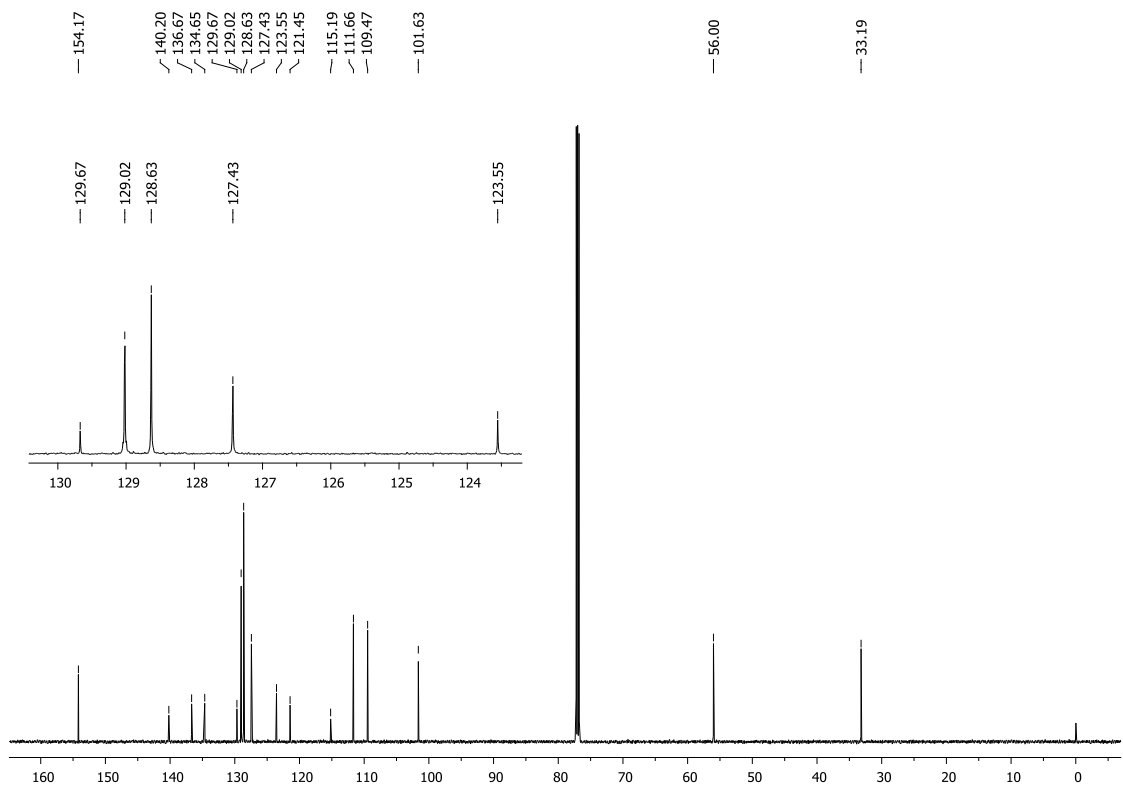
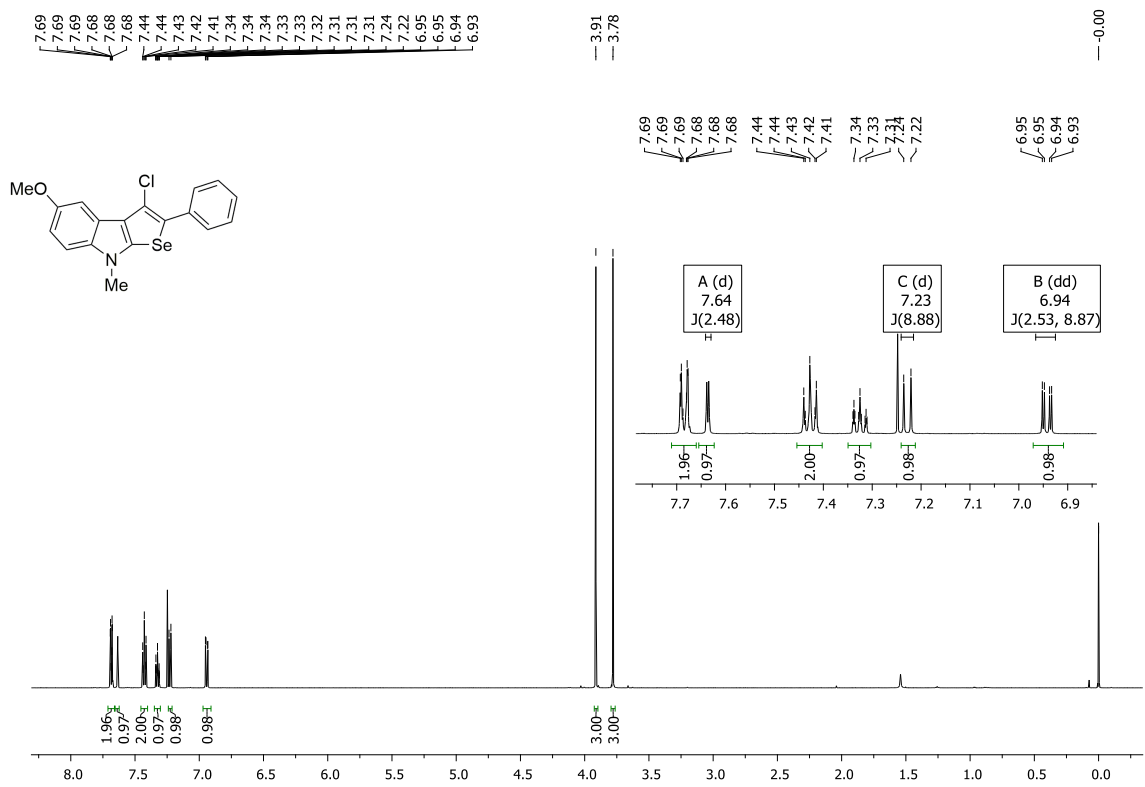
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14i.



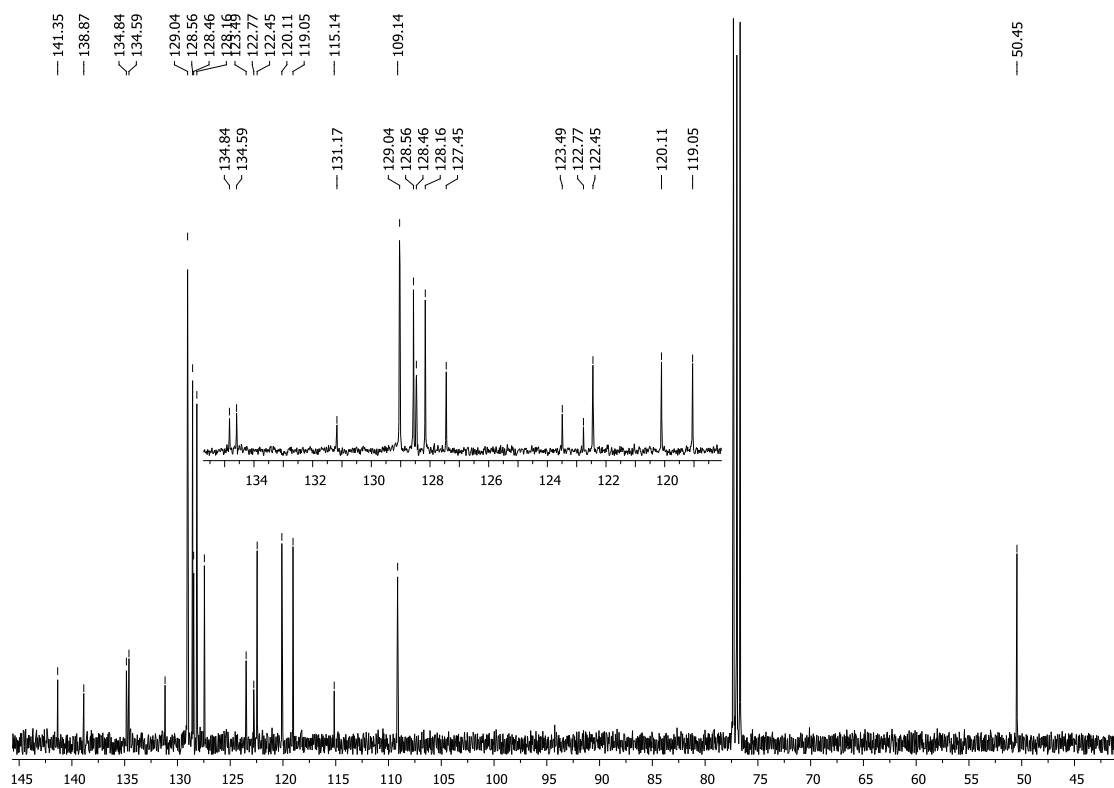
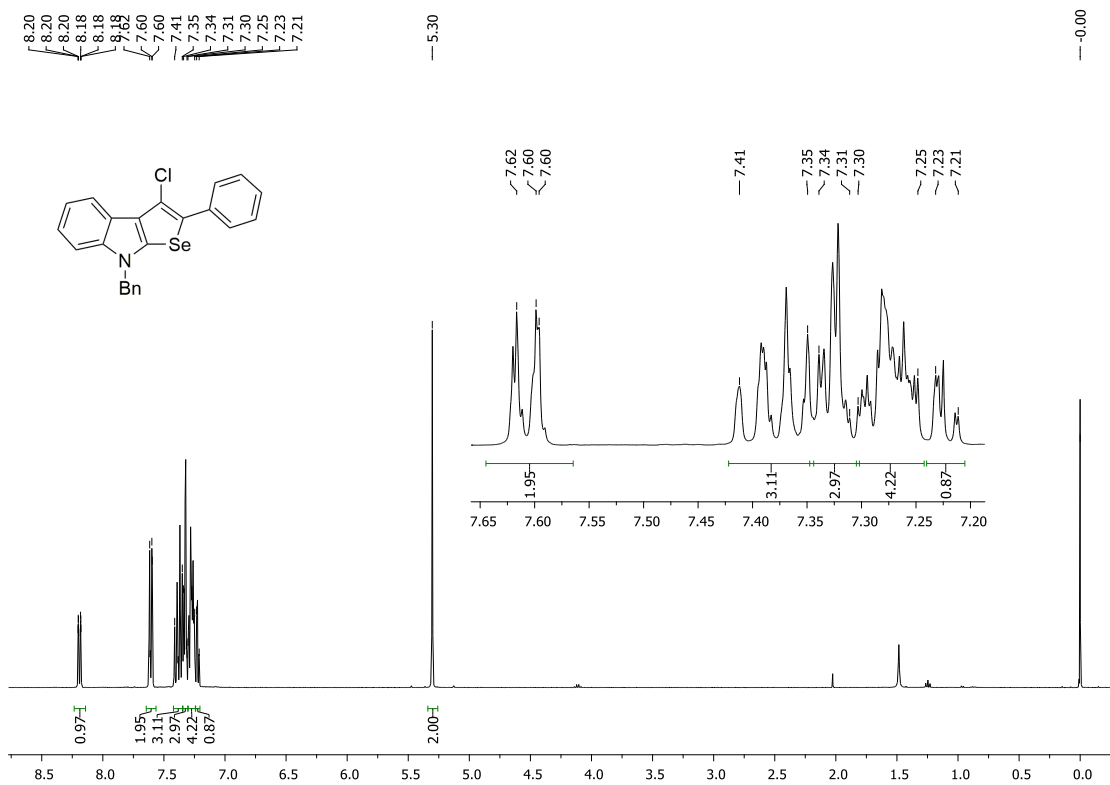
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14j.



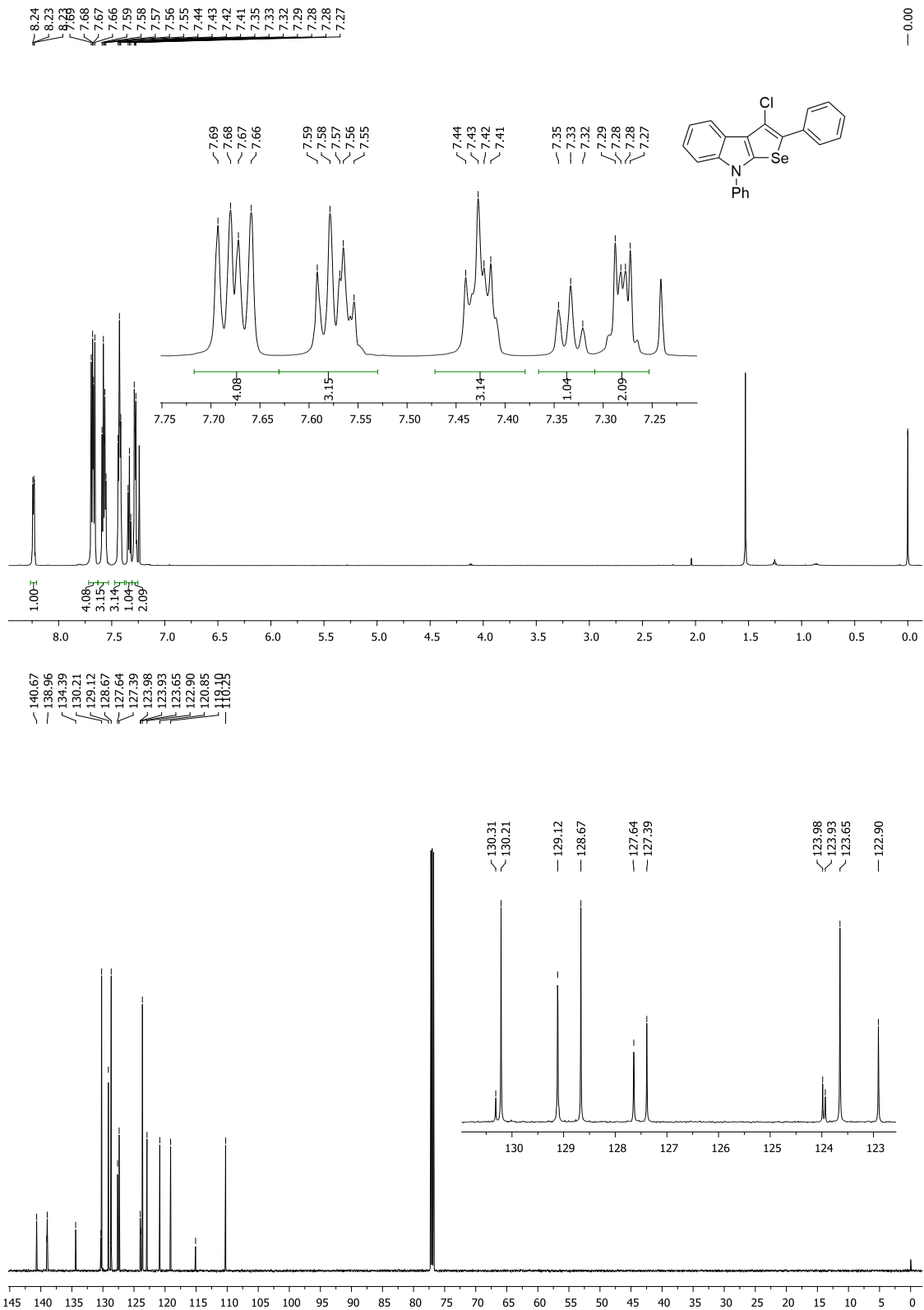
Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14k.



Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14I.



Espectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14m.



Spectro de RMN ¹H (acima) e RMN ¹³C (abaixo) do composto 14n.

Dados das Análises dos Raios X

Tabela 11. Dados da coleta de intensidades e refinamentos da estrutura cristalina do composto **9a**.

Empirical formula	C ₂₅ H ₁₇ NSe ₂
Formula weight	489.32
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C2/c
Unit cell dimensions	a = 29.657(4) Å alpha = 90 deg. b = 8.1546(12) Å beta = 129.270(4) deg. c = 21.065(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	3943.8(10) Å ³
Z, Calculated density	8,1.648 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.760 mm ⁻¹
Crystal size	0.41 x 0.12 x 0.08 mm

Bond lengths [Å] and angles [deg].

Se(1)-C(19)	1.846(2)
Se(1)-C(10)	1.889(2)
Se(2)-C(19)	1.868(2)
Se(2)-C(18)	1.898(2)
N-C(2)	1.363(3)
N-C(9)	1.376(3)
N-C(1)	1.452(3)
C(12)-C(19)	1.374(3)
C(12)-C(11)	1.452(3)
C(12)-C(13)	1.464(3)
C(4)-C(5)	1.383(3)
C(4)-C(9)	1.411(3)
C(4)-C(3)	1.432(3)
C(11)-C(10)	1.375(3)
C(11)-C(3)	1.484(3)
C(18)-C(17)	1.382(3)
C(18)-C(13)	1.411(3)
C(13)-C(14)	1.404(3)
C(3)-C(2)	1.388(3)
C(9)-C(8)	1.398(3)
C(10)-C(20)	1.477(3)
C(20)-C(21)	1.390(3)
C(20)-C(25)	1.394(3)
C(14)-C(15)	1.380(3)
C(21)-C(22)	1.387(4)
C(25)-C(24)	1.381(4)
C(15)-C(16)	1.383(4)
C(17)-C(16)	1.382(4)
C(5)-C(6)	1.395(4)
C(24)-C(23)	1.384(5)
C(8)-C(7)	1.383(5)
C(22)-C(23)	1.365(4)
C(6)-C(7)	1.375(5)
C(19)-Se(1)-C(10)	85.97(10)
C(19)-Se(2)-C(18)	85.63(10)
C(2)-N-C(9)	108.43(19)
C(2)-N-C(1)	125.5(2)
C(9)-N-C(1)	126.0(2)
C(19)-C(12)-C(11)	113.4(2)
C(19)-C(12)-C(13)	113.24(19)
C(11)-C(12)-C(13)	133.33(19)
C(5)-C(4)-C(9)	118.8(2)
C(5)-C(4)-C(3)	134.3(2)
C(9)-C(4)-C(3)	106.9(2)
C(10)-C(11)-C(12)	113.47(19)

C(10)-C(11)-C(3)	123.1(2)
C(12)-C(11)-C(3)	123.31(19)
C(17)-C(18)-C(13)	122.1(2)
C(17)-C(18)-Se(2)	125.10(19)
C(13)-C(18)-Se(2)	112.78(17)
C(14)-C(13)-C(18)	117.0(2)
C(14)-C(13)-C(12)	129.9(2)
C(18)-C(13)-C(12)	113.06(19)
C(2)-C(3)-C(4)	105.9(2)
C(2)-C(3)-C(11)	125.5(2)
C(4)-C(3)-C(11)	128.6(2)
N-C(9)-C(8)	129.0(2)
N-C(9)-C(4)	108.27(19)
C(8)-C(9)-C(4)	122.7(2)
C(11)-C(10)-C(20)	131.0(2)
C(11)-C(10)-Se(1)	112.76(16)
C(20)-C(10)-Se(1)	115.89(16)
C(21)-C(20)-C(25)	118.3(2)
C(21)-C(20)-C(10)	121.3(2)
C(25)-C(20)-C(10)	120.2(2)
N-C(2)-C(3)	110.5(2)
C(12)-C(19)-Se(1)	114.24(17)
C(12)-C(19)-Se(2)	115.12(17)
Se(1)-C(19)-Se(2)	130.61(13)
C(15)-C(14)-C(13)	120.7(2)
C(22)-C(21)-C(20)	120.3(2)
C(24)-C(25)-C(20)	120.8(3)
C(14)-C(15)-C(16)	120.9(2)
C(16)-C(17)-C(18)	119.2(2)
C(17)-C(16)-C(15)	120.0(2)
C(4)-C(5)-C(6)	118.6(3)
C(25)-C(24)-C(23)	120.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)	116.5(3)
C(23)-C(22)-C(21)	120.8(3)
C(22)-C(23)-C(24)	119.7(3)
C(7)-C(6)-C(5)	121.6(3)
C(6)-C(7)-C(8)	121.7(3)

Tabela 12. Dados da coleta de intensidades e refinamentos da estrutura cristalina do composto **10b**.

Empirical formula	C ₂₃ H ₁₆ OSe ₂
Formula weight	466.28
Temperature	296(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 10.260(2) Å alpha = 94.317(16) deg. b = 10.6085(15) Å beta = 115.917(16) deg. c = 11.2369(17) Å gamma = 115.692(14) deg.
Volume	936.9(3) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.653 Mg/m ³
Crystal size	0.43 x 0.36 x 0.30 mm

Bond lengths [Å] and angles [deg].

Se(1)-C(1)	1.865(2)
Se(1)-C(2)	1.897(2)
Se(2)-C(1)	1.844(2)
Se(2)-C(10)	1.8941(19)
O-C(20)	1.372(2)
O-C(23)	1.421(3)
C(8)-C(1)	1.372(3)
C(8)-C(9)	1.451(3)
C(8)-C(7)	1.455(3)
C(9)-C(10)	1.362(3)
C(9)-C(17)	1.491(3)
C(10)-C(11)	1.483(3)
C(11)-C(12)	1.381(3)
C(11)-C(16)	1.387(3)
C(2)-C(3)	1.388(3)
C(2)-C(7)	1.412(3)
C(7)-C(6)	1.405(3)
C(17)-C(22)	1.383(3)
C(17)-C(18)	1.391(3)
C(16)-C(15)	1.382(3)
C(20)-C(19)	1.382(3)
C(20)-C(21)	1.382(3)
C(21)-C(22)	1.388(3)
C(15)-C(14)	1.380(4)
C(6)-C(5)	1.385(3)
C(18)-C(19)	1.386(3)
C(3)-C(4)	1.380(3)
C(14)-C(13)	1.373(4)
C(4)-C(5)	1.386(4)
C(12)-C(13)	1.381(4)
C(1)-Se(1)-C(2)	85.57(9)
C(1)-Se(2)-C(10)	86.22(9)
C(20)-O-C(23)	117.37(18)
C(1)-C(8)-C(9)	113.86(17)
C(1)-C(8)-C(7)	113.17(17)
C(9)-C(8)-C(7)	132.96(17)
C(10)-C(9)-C(8)	113.77(17)
C(10)-C(9)-C(17)	122.17(17)
C(8)-C(9)-C(17)	123.92(17)
C(9)-C(10)-C(11)	132.22(18)
C(9)-C(10)-Se(2)	112.49(14)
C(11)-C(10)-Se(2)	115.28(14)
C(8)-C(1)-Se(2)	113.66(15)
C(8)-C(1)-Se(1)	115.34(15)
Se(2)-C(1)-Se(1)	131.00(11)
C(12)-C(11)-C(16)	118.8(2)

C(12)-C(11)-C(10)	120.8(2)
C(16)-C(11)-C(10)	120.18(18)
C(3)-C(2)-C(7)	122.87(19)
C(3)-C(2)-Se(1)	124.62(17)
C(7)-C(2)-Se(1)	112.52(14)
C(6)-C(7)-C(2)	117.17(18)
C(6)-C(7)-C(8)	129.42(19)
C(2)-C(7)-C(8)	113.40(17)
C(22)-C(17)-C(18)	117.37(18)
C(22)-C(17)-C(9)	120.29(17)
C(18)-C(17)-C(9)	122.33(17)
C(15)-C(16)-C(11)	120.5(2)
O-C(20)-C(19)	116.48(19)
O-C(20)-C(21)	124.21(19)
C(19)-C(20)-C(21)	119.31(19)
C(20)-C(21)-C(22)	119.82(19)
C(17)-C(22)-C(21)	121.89(19)
C(14)-C(15)-C(16)	120.1(2)
C(5)-C(6)-C(7)	119.9(2)
C(19)-C(18)-C(17)	121.38(19)
C(4)-C(3)-C(2)	118.1(2)
C(13)-C(14)-C(15)	119.5(2)
C(20)-C(19)-C(18)	120.23(19)
C(3)-C(4)-C(5)	120.7(2)
C(13)-C(12)-C(11)	120.4(2)
C(6)-C(5)-C(4)	121.2(2)
C(14)-C(13)-C(12)	120.6(2)

Tabela 13. Dados da coleta de intensidades e refinamentos da estrutura cristalina do composto **14a**.

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₀ CINSe
Formula weight	330.66
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 9.4148(4) Å alpha = 90 deg. b = 9.1898(4) Å beta = 105.4460(10) deg. c = 15.4298(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1286.77(9) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.707 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.108 mm ⁻¹
Crystal size	0.363 x 0.282 x 0.186 mm

Bond lengths [Å] and angles [deg].

Se(1)-C(12)	1.856(5)
Se(1)-C(2)	1.925(5)
Cl(1)-C(3)	1.732(5)
N(11)-C(12)	1.366(6)
N(11)-C(10)	1.380(6)
N(11)-H(11)	0.88(6)
C(2)-C(3)	1.355(6)
C(2)-C(21)	1.478(6)
C(21)-C(26)	1.396(6)
C(21)-C(22)	1.404(6)
C(26)-C(25)	1.387(7)
C(26)-H(26)	0.9500
C(25)-C(24)	1.378(7)
C(25)-H(25)	0.9500
C(24)-C(23)	1.400(7)
C(24)-H(24)	0.9500
C(23)-C(22)	1.384(7)
C(23)-H(23)	0.9500
C(22)-H(22)	0.9500
C(3)-C(4)	1.416(6)
C(4)-C(12)	1.383(6)
C(4)-C(5)	1.430(6)
C(10)-C(9)	1.400(7)
C(10)-C(5)	1.413(6)
C(5)-C(6)	1.396(6)
C(6)-C(7)	1.390(6)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.395(7)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.374(8)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-H(9)	0.9500
C(12)-Se(1)-C(2)	86.5(2)
C(12)-N(11)-C(10)	107.3(4)
C(12)-N(11)-H(11)	124(4)
C(10)-N(11)-H(11)	128(4)
C(3)-C(2)-C(21)	132.4(4)
C(3)-C(2)-Se(1)	109.6(3)
C(21)-C(2)-Se(1)	118.0(3)
C(26)-C(21)-C(22)	118.1(4)
C(26)-C(21)-C(2)	119.4(4)
C(22)-C(21)-C(2)	122.5(4)
C(25)-C(26)-C(21)	121.3(4)
C(25)-C(26)-H(26)	119.4
C(21)-C(26)-H(26)	119.4
C(24)-C(25)-C(26)	120.4(4)

C(24)-C(25)-H(25)	119.8
C(26)-C(25)-H(25)	119.8
C(25)-C(24)-C(23)	119.2(4)
C(25)-C(24)-H(24)	120.4
C(23)-C(24)-H(24)	120.4
C(22)-C(23)-C(24)	120.7(4)
C(22)-C(23)-H(23)	119.7
C(24)-C(23)-H(23)	119.7
C(23)-C(22)-C(21)	120.4(4)
C(23)-C(22)-H(22)	119.8
C(21)-C(22)-H(22)	119.8
C(2)-C(3)-C(4)	117.5(4)
C(2)-C(3)-Cl(1)	124.6(4)
C(4)-C(3)-Cl(1)	117.9(3)
C(12)-C(4)-C(3)	113.5(4)
C(12)-C(4)-C(5)	105.8(4)
C(3)-C(4)-C(5)	140.7(4)
N(11)-C(12)-C(4)	111.4(4)
N(11)-C(12)-Se(1)	135.7(4)
C(4)-C(12)-Se(1)	112.9(3)
N(11)-C(10)-C(9)	128.8(5)
N(11)-C(10)-C(5)	108.9(4)
C(9)-C(10)-C(5)	122.3(5)
C(6)-C(5)-C(10)	118.6(4)
C(6)-C(5)-C(4)	134.7(4)
C(10)-C(5)-C(4)	106.7(4)
C(7)-C(6)-C(5)	119.0(4)
C(7)-C(6)-H(6)	120.5
C(5)-C(6)-H(6)	120.5
C(6)-C(7)-C(8)	121.2(5)
C(6)-C(7)-H(7)	119.4
C(8)-C(7)-H(7)	119.4
C(9)-C(8)-C(7)	121.3(4)
C(9)-C(8)-H(8)	119.4
C(7)-C(8)-H(8)	119.4
C(8)-C(9)-C(10)	117.6(5)
C(8)-C(9)-H(9)	121.2
C(10)-C(9)-H(9)	121.2

SeCl₂-Mediated Approach Toward Indole-Containing Polysubstituted Selenophenes

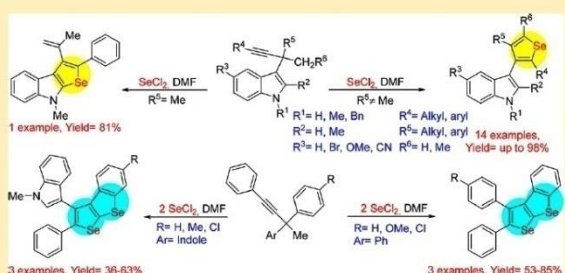
Guilherme M. Martins,[†] Davi F. Back,[†] Teodoro S. Kaufman,^{*,‡,§} and Claudio C. Silveira^{*,†}

[†]Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil

[‡]Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Suipacha 531, Rosario, SF S2002LRK, Argentina

Supporting Information

ABSTRACT: A novel and efficient SeCl₂-mediated chalcogenative cyclization strategy toward 3-selenophen-3-yl-1*H*-indoles from readily available and conveniently substituted propargyl indoles is described. It entails an unprecedented selenirenium-induced 1,2-indolyl shift prompted by the electrophilic addition of SeCl₂ to the triple bond of the propargyl indole, followed by cyclization through the intermediacy of a 1-seleno-1,3-diene. The reaction takes place at room temperature and shows excellent selectivity, broad substrate scope, and wide functional group tolerance.



INTRODUCTION

The selenophene motif is found in a wide array of compounds, many of which are of pharmacological interest due to their important biological activities. These include antioxidant,¹ anti-inflammatory,² antitumor and cytostatic,³ as well as antibacterial,^{4a} antinociceptive,^{4b} antihypertensive,^{4c} enzyme inhibition,⁵ photobiological,⁶ and anticonvulsant,⁷ among others. The heterocycle has been embedded into certain natural products, and selenophene-containing drug analogues have also been prepared.⁸

In addition, selenophenes have been eliciting increasing interest as building blocks in organic synthesis and materials science for their potential technological applications in organic light emitting diodes (OLEDs),^{9a} organic field effect transistors (OFETs),^{9b} organic solar cells,^{9c} and other electronic components.^{9d} Figure 1 depicts the structures of selected bioactive and technologically interesting selenophenes.

The synthetic approaches to polysubstituted selenophenes and their condensed congeners have been repeatedly reviewed.¹⁰ An analysis of them revealed that suitable substrates for their access include alkynes and alkenes, but β -diketo compounds, imines, and amides have also been used. On the other hand, the sources of the selenium atom have included mainly inorganic chemicals such as selenium itself, Na₂Se, NaHSe, SeO₂, SeOCl₂, P₂Se₅, KSeCN, SeCl₄, SeBr₄, and selenium dihalides, among others, but also alkyl and arylselenium derivatives (ArSeCl/Br, PhSeSePh) as well as selenoesters and other derivatives.

However, the known routes are not exempt from some disadvantages, including harsh conditions, low product yields, or the requirement of time-consuming multistep preparations of rather complex or expensive starting materials. Further, some approaches suffer from severe limitations in terms of compatible substituents, which limit their substrate scope.

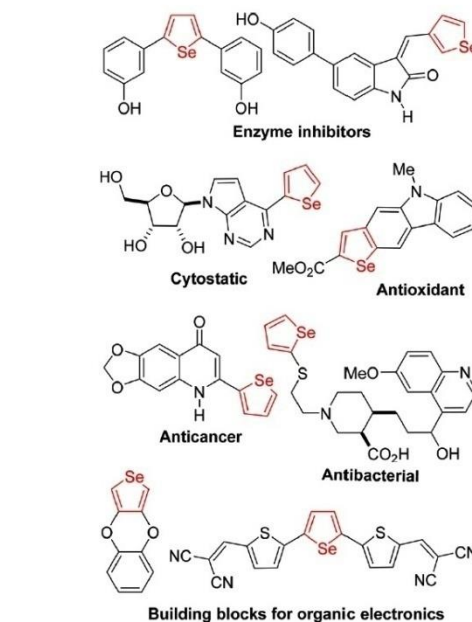


Figure 1. Selected examples of bioactive and technologically interesting selenophene derivatives.

Therefore, despite the huge progress in this area, the need of efficient syntheses of functionalized selenophenes still stim-

Received: January 18, 2018

Published: March 2, 2018

A Convenient and Atom-Economic One-Pot Selenium-Chloride-Mediated Synthesis of 2-Arylselenopheno[2,3-*b*]indoles and Their Antifungal Activity

Guilherme M. Martins,^[a] Gabriele do Carmo,^[a] Ademir F. Morel,^[a] Teodoro S. Kaufman,^{*[b]} and Claudio C. Silveira^{*[a]}

Abstract: A facile and convenient atom-economic protocol for the one-pot synthesis of 2-aryl selenopheno[2,3-*b*]indoles, by an electrophilic cyclization of 3-(aryalkynyl)indoles with SeCl₂ prepared in situ as the selenium source, is reported. The tricyclic products were obtained in moderate to very good yields. The reaction was optimized, and its scope and limitations were systematically studied. It was observed that its performance was affected by the steric and electronic properties of the substituent attached to the nitrogen atom

and to a lesser extent by the nature and position of the substituents of the pending aryl moiety. Halogen atoms located *para* to the alkynyl group caused an average of 20% yield reduction. The reaction was unsuccessful with substrates bearing an alkyl chain attached to one of the sides of the alkynyl moiety. The antifungal activity of selected tricyclic compounds was tested against a panel of clinically relevant yeasts, and one of the heterocycles was exceptionally effective against *Cryptococcus neoformans* and *C. gatti*.

Introduction

Electrophilic cyclizations are highly useful transformations, which entail the addition of electrophilic species to carbon-carbon multiple bonds, including those of alkenes, alkynes, allenes and conjugated dienes among others.^[1] Their use on alkynes as a means of accessing heterocycles has elicited attention during a long time.

The general synthetic approach toward heterocycles involving the electrophilic cyclization of alkynyl arenes bearing *ortho*-chalcogen functional groups has been studied extensively by Larock *et al.*^[2] and others, who developed an original indole syntheses,^[3] and demonstrated the efficiency of the strategy as an entryway to thiophenes,^[4] selenophenes,^[5] benzofurans,^[6] benzothiophenes^[4] and benzoselenophenes.^[7] Other heterocycles, like selenopheno[2,3*b*]quinolines^[8] and coumarins^[9] have also been conquered in the same fashion.

On the other hand, selenium(II) and selenium(IV) halides are important reagents in organic synthesis. The use of these salts in electrophilic cyclization reactions of alkenes and alkynes leading to the formation of new selenium-containing heterocycles has been extensively studied by Potapov *et al.* and other groups since 2003.^[10]

The synthesis of heterocycles containing chalcogens is currently of great interest, due to the potential biomedical and

technological applications^[11] of these compounds. Selenophene derivatives are known to exhibit anticancer,^[12] antidepressant, antioxidant,^[13] and antiproliferative activities;^[14] they also have specific uses in high-performance demanding areas, such as electronics, especially as components of organic field effect transistors (OFETs) and organic light emitting diodes (OLEDs).^[15]

Some (benzo)selenopheno[3,4-*b*]indole derivatives (Figure 1) such as compound **A** have been synthesized^[16] and polycyclic compounds bearing fused indole and selenophene moieties like **B** have been reported in the recent patent literature, especially in connection with electroluminescent materials and devices.^[17] In addition, the synthesis and antioxidant activity of some heterocycles such as **C** have also been reported.^[18]

However, the related selenopheno[2,3-*b*]indole nucleus is virtually unprecedented; it has been previously reported very

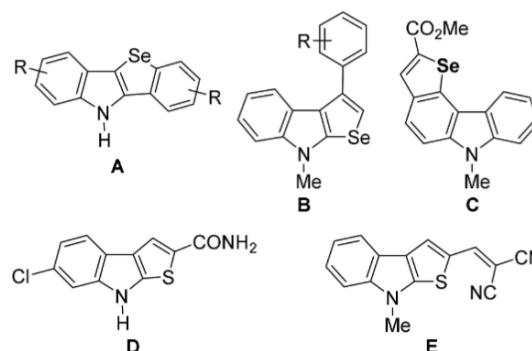


Figure 1. Selected examples of fused selenophene and indole moieties (A–C) and relevant thiopheno[2,3-*b*]indoles, including thienodolin (D) and MTI-DCV (E), a *N*-methyl-thieno[2,3-*b*]indole attached to a 2,2-dicyanovinyl group.

[a] G. M. Martins, G. do Carmo, Dr. A. F. Morel, Dr. C. C. Silveira
Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, 97105-900, RS, Brazil
E-mail: silveira@quimica.ufsm.br

[b] Dr. T. S. Kaufman
Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR)
Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina
E-mail: kaufman@iquir-conicet.gov.ar

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ajoc.201900028>

*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

7. REFERÊNCIAS

1. (a) Filgueiras, C. A. L. *Quim. Nova*, **1999**, *22*, 147. (b) Braga, A. L.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2020. (c) Stapleton S. R.; *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 1823.
2. (a) May, S. W.; Pollock, S. H.; *Drugs*, **1998**, *56*, 959. (b) Kryukov, G. V.; Castello, S.; Novoselov, S. V.; Zehtab, O.; Guidó, R.; Gladyshev, V. N.; *Science*. **2003**, *300*, 1439.
3. Silveira C.C.; Mendes, S. R.; Wolf, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2138.
4. Reddy, V. P.; Qiu, R.; Iwasaki, T.; Kambe, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1290.
5. (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014. (b) Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem*, **2014**, *79*, 4125. (c) Silveira, C. C.; Martins, G. M.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5492. (d) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; von Mühlen, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10464. (e) Silveira, C. C.; Rinaldi, F.; Guadagnin, R. C.; Braga, A. L. *Synthesis* **2009**, 469. (f) Silveira, C. C.; Santos, P. C. S.; Braga, A. L.; Mendes, S. R. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3787. (g) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Rosa, D.; Zeni, G. R. *Synthesis* **2009**, 4015. (h) Petraghani, N.; Mendes, S. R.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2371.
6. (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *34*, 4560. (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *13*, 1567.
7. Dem'yanov, P. I. *Doklady Akademii Nauk SSSR*. **1983**, *6*, 1403.
8. Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition; Pergamon: Oxford 2000.
9. Eicher, T.; Hauptmann, S. The Chemistry of Heterocycles, Second Edition; Wiley-VCH 2003.
10. (a) Meotti, F. C.; Silva, D. O.; Santos, A. R. S. Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2003**, *37*, 37. (b) Tanini, D.; Panzella, L.; Amorati, R.; Capperucci, A.; Pizzo, E.; Napolitano, A.; Menichetti, S.; d'Ischia, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5757.
11. (a) Zeni, Z.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419.
12. (a) Chen, C.-T.; Hsu, M.-H.; Cheng, Y.-Y.; Liu, C.-Y.; Chou, L.-C.; Huang, L.-J.; Wu, T.-S.; Yang, X.; Lee, K.-H.; Kuo, S.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6046. (b) Naus, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Dzubak, P.; Hajdich, M.; Ameral, R.; Birkus, G.; Wang, T.; Ray, A. S.; Mackman, R.; Cihlar, T.; Hocek, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 460.
13. Wiles, J. A.; Phadke, A. S.; Bradbury, B. J.; Pucci, M. J.; Thanassi, J. A.; Deshpande, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3418.
14. May, S. W.; Wang, L.; Gill-Woznichak, M. M.; Browner, R. F.; Ogonowski, A. A.; Smith, J. B.; Pollock, S. H. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1997**, *283*, 470.
15. Hong, P.-C.; Chen, L.-J.; Lai, T.-Y.; Yang, H.-Y.; Chiang, S.-J.; Lu, Y.-Y.; Tsai, P.-K.; Hsu, H.-Y.; Wei, W.-Y.; Liao, C.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5065.
16. Ismail, M. A.; Boykin, D. W.; Stephens, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 795.
17. Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortoletto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281.
18. (a) Heller, L.; Sommerwerk, S.; Tzschöckell, F.; Wiemann, J.; Schwarz, S.; Siewert, B.; Al-Harrasi, A.; Csuk, R. *Arch. Pharm.* **2015**, *348*, 889. (b) Vasiljeva, J.; Domracheva, I.; Arsenyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 196. (d) Arsenyan, P.; Paegle, E.; Domracheva, I.; Gulbe, A.; Kanepe-Lapsa, I.; Shestakova, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 471.
19. Yamaguchi, S.; Xu, C. H. Okamoto, T. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 721.
20. Yamamoto, T.; Takimiya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2224.

21. Heeney, M.; Zhang, W.; Crouch, D. J.; Chabynyc, M. L.; Gordeyev, S.; Hamilton, R.; Higgins, S. J.; McCulloch, I.; Skabara, P. J.; Sparrowe, D.; Tierney, S. *Chem. Commun.* **2007**, 5061.
22. Hollinger, J.; Gao, D.; Seferos, D. S. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 440.
23. (a) Sommen, G. L. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 375. (b) Pelkey, E. T. *Selenophenes*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Eds.: Katritzky, A.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.; Elsevier, New York, USA, 2008, Chapter 3.13, pp. 975–1006. (c) Schatz, J. *Selenophenes*. In: *Science of Synthesis*, Thieme, Stuttgart, Germany, 2002, Vol. 9, pp. 423. (d) Renson, M. In: *The Chemistry Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Eds.: Patai, S.; Rappoport, Z.; Wiley, New York, USA, 1986, Chapter 16. (e) Vasiljeva, E.; Arsenyan, P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2012**, *48*, 981. (f) Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *9*, 1301. (g) Schatz, J.; Sessler, M. *Selenophenes*. In: *Science of Synthesis*, Thieme, Stuttgart, Germany, 2010, Vol. 9, pp. 81-97. (h) Diakov, M. Y.; Prodanov, M. F.; Vashchenko, V. V. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 683.
24. (a) Milne, J. *Polyhedron* **1985**, *4*, 65. (b) Cordes, A. W.; Glarum, S. H.; Haddon, R. C.; Halford, R.; Hicks, R. G.; Kennepohl, D. K.; Oakley, R. T.; Palstra, T. T. M.; Scott, S. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1265.
25. Maaninen, A.; Chivers, T.; Parvez, M.; Pietikäinen, J.; Laitinen, R. S. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4093.
26. (a) Potapov, V. A.; Khuriganova, O. I.; Amosova, S. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1569. (b) Zade, S. S.; Panda, S.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 665.
27. (a) Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Belozeroва, O. V.; Albanov, A. I.; Yarosh, O. G.; Voronkov, M. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 549. (b) Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1373.
28. Paegle, E.; Belyakov, S.; Petrova, M.; Liepinsh, E.; Arsenyan, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4389.
29. Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Shestakova, I.; Domracheva, I.; Jaschenko, E.; Romanchikova, N.; Leonchiks, A.; Rudevica, Z.; Belyakov, S. *C. R. Chim.* **2015**, *18*, 399.
30. Domracheva, I.; Lapsa-Kanepe, I.; Jackevica, L.; Vasiljeva, J.; Arsenyan, P. *Life Sci.* **2017**, *186*, 92.
31. Nguyen, T. M.; Guzei, I. A.; Lee, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6553.
32. Karapala, V. K.; Shih, H-P.; Han, C-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1550.
33. Kesharwani, T.; Giraudy, K. A.; Morgan, J. L.; Kornman, C.; Olaitan, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 638.
34. W-D, Lu.; M-J, Wu. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 356.
35. Sonawane, A. D.; Garud, D. R.; Udagawa, T.; Koketsu, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 245.
36. Tanini, D.; Panzella, L.; Amorati, R.; Capperucci, A.; Pizzo, E.; Napolitano, A.; Menichetti, S.; d'Ischia, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5757.
37. Mániková, D.; Sestáková, Z.; Rendeková, J.; Vlasáková, D.; Lukácova, P.; Paegle, E.; Arsenyan, P.; Chovanec, M. *Molecules*, **2018**, *23*, 507.
38. Amosova, S. V.; Penzik, M. V.; Albanov, A. I.; Potapov, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 306.
39. Potapov, V. A.; Shagun, V. A.; Penzik, M. V.; Amosova, S. V. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1603.
40. (a) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608. (b) Joule, J. A. *Indole and its Derivatives in Science of Synthesis: Howben–Weyl Methods of Molecular Transformations*; Thomas, E. J., Ed.; George Thieme: Stuttgart, 2001; Vol. 10, Chapter 10.13.
41. Roy, G.; Nethaji, M.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2712.
42. Naveen, N.; Sengupta, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3562.

43. Wang, Y.; Wang, J.; Yu, S.; Wang, F.; Ma, H.; You, C.; Liu, M.; Deng, Z.; Huang, Y.; Qu, X. *ChemBioChem* **2016**, *17*, 799.
44. (a) Kanbe, K.; Naganawa, H.; Nakamura, K. T.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 636. (b) Engqvist, R.; Javaid, A.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2589. (c) Milbredt, D.; Patallo, E. P.; Van Pee, K. H. *ChemBioChem*. **2014**, *15*, 1011.
45. Soledade, M.; Pedras, C.; Suchy, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 714.
46. (a) Singh, P. P.; Yadav, A. Y.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4001. (b) Jakobsen, P.; Kanstrup, A.; Faarup, P.; Olesen, P. H. US Patent 5536721 *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 117290q. (c) Jakobsen, P.; Kenstrup, A.; Faarup, P.; Olesen, P. H.; Lundbech, J. M. US Patent 5783575. *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 148909f.
47. Engqvist, R.; Javaid, A.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2589.
48. Ni, P.; Huang, H.; Xiao, F.; Deng, G-J. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5553.
49. Priebbenow, D. L.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7870.
50. Li, B.; Ni, P.; Huang, H.; Xiao, F.; Deng, G-J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4300.
51. Álvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 786.
52. Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8245.
53. Álvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Synthesis*, **2012**, *44*, 1874.
54. (a) Sanz, R.; Miguel, D.; Rodríguez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7354. (b) Sanz, R.; Miguel, D.; Gohain, M.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; González-Pérez, A.; Nieto-Faza, O.; de Lera, A. R.; Rodríguez, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9818.
55. Tsuji, J.; Mandai, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2589.
56. (a) Bi, H.-P.; Guo, L.-N.; Gou, F.-R.; Duan, X.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4713. (b) Cacchi, S.; Giancarlo, F.; Eleonora, F. *Synlett* **2009**, 1817. (c) Yoshida, M.; Murao, T.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Synlett* **2007**, 575.
57. (a) Zhang, L.; Zhu, Y.; Yin, G.; Lu, P.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9510. (b) Sanz, R.; Miguel, D.; Martínez, A.; Gohain, M.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Alvarez, E.; Rodríguez, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7027. (c) Gohain, M.; Marais, C.; Bezuidenhout, B. C. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4704. (d) Sanz, R.; Miguel, D.; Alvarez-Gutiérrez, B. C. B.; Rodríguez, F. *Synlett* **2008**, 975. (e) Alvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 786–793.
58. (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1567. (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4560.
59. Seggio, A.; Priem, G.; Chevallier, F.; Mongin, F. *Synthesis* **2009**, 3617.
60. Dem'yanov, P. I. *Doklady Akademii Nauk SSSR.* **1983**, *6*, 1403.
61. (a) Fisher, K. M.; Bolshan, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12676. (b) Liu, C.-R.; Yang, F.-L.; Jin, Y.-Z.; Ma, X.-T.; Cheng, D.-J.; Li, N.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3832. (c) Ren, K.; Li, P.; Wang, L.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2753. (d) Nan, G.; Zhou, J. *Org. Chem.* **2013**, *10*, 555. (e) Xiang, S.-K.; Zhang, L.-H.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2009**, 6487. (f) Ren, K.; Li, P.; Wang, L.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2753.
62. (a) Demyanov, P. I.; Fedoteva, I. B.; Babaev, E. B.; Petrosyan, V. S.; Reutov, O. A. *Dokl. Chem.* **1983**, *268*, 58. (a1) *Dokl. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1983**, *268*, 1403. (b) Demyanov, P. L.; Krutko, D. P.; Borzov, M. V.; Lukyanov, E. V.; Petrosyan, V. S. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1939. (c) Zhang, J.; Chen, H.; Lin, C.; Liu, Z.; Wang, C.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12990.
63. Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
64. Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.

65. (a) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037. (b) Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2252. (c) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467. (d) Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1132.
66. (a) Teo, W. T.; Rao, W.; Koh, M. J.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7508. (b) Kartashev, V. R.; Bodrikov, I. V.; Skorobogatova, E. V.; Zefirov, N. S. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1977**, *3*, 213.
67. (a) Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M.; Kim, J. T.; Keli, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440. (b) Saunders Jr., W. H.; Paine, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 882. (c) Crone, B.; Kirsch, S. F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3514. (d) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5195. (e) Garayalde, D.; Nevado, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 767.
68. (a) Katritzky, A. R.; Bobrov, S.; Khashab, N.; Kirichenko, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4269. (b) Shionhara, T.; Suzuki, K. *Synthesis* **2003**, 141. (c) Shinohara, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6937.
69. (a) Álvarez, E.; Nieto Faza, O.; Silva López, C.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Sanz, R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12889. (b) Álvarez, E.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Sanz, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9758. (c) Álvarez, E.; Miguel, D.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Synthesis* **2012**, *44*, 1874.
70. (a) Mizuoka, T.; Toume, K.; Ishibashi, M.; Hoshino, T. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3157. (b) Momen, A. Z. M. R.; Hoshino, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 539. (c) Hoshino, T.; Kondo, T.; Uchiyama, T.; Ogasawara, T. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 965.
71. O *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC) contém os dados cristalográficos suplementares para os compostos **10b** (CCDC 1814990) e **9a** (CCDC 1814993). Estes dados podem ser obtidos gratuitamente via http://www.ccdc.cam.uk/data_request/cif.
72. (a) Aurelio, L.; Volpe, R.; Halim, R.; Scammells, P. J.; Flynn, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1974. (b) Singh, P. P.; Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4001.
73. Poleschner, H.; Seppelt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6461.
74. Chirkina, E. A.; Chernyshev, K. A.; Krivdin, L. B.; Potatov, V. A.; Amosova, S. V. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *766*, 49.
75. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *"Purification of Laboratory Chemicals"*, 3ª Edição. Pergamon Press, New York, 1980.
76. (a) Chen, S.; Yuan, F.; Zhao, H.; Li, B. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2391. (b) Gangadhararao, G.; Uruvakilli, A.; Swamy, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6060. (c) Chen, S.; Yuan, F.; Zhao, H. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2391. (d) Kotani, S.; Kukita, K.; Tanaka, K.; Ichibakase, T.; Nakajima, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4817.
77. Silveira, C. C.; Mendes, R. S.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4560.
78. Oakdale, J. S.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1132.
79. Himabindu, V.; Parvathaneni, S. P.; Rao, V. J. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 18889.
80. Chatzopoulou, E.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8617.
81. Brachet, E.; Belmont, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7519.