



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

**SÍNTESE DE NOVOS INDÓIS A PARTIR DE PIRRÓIS
VIA REAÇÕES DE IODO-CICLIZAÇÃO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Guilherme M. Martins

Santa Maria, Fevereiro de 2015.

**SÍNTESE DE NOVOS INDÓIS A PARTIR DE PIRRÓIS
VIA REAÇÕES DE IODO-CICLIZAÇÃO**

por

Guilherme M. Martins

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado 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 **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

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

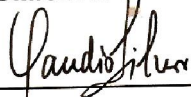
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE NOVÓS INDÓIS A PARTIR DE PIRRÓIS
VIA REAÇÕES DE IODO-CICLIZAÇÃO**

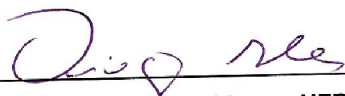
elaborada por
Guilherme M. Martins

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

COMISSÃO EXAMINADORA:



Dr. Claudio da Cruz Silveira
(Presidente/Orientador)



Dr. Diego da Silva Alves – UFPEL



Dr. Samuel Rodrigues Mendes – UDESC

Santa Maria, Fevereiro de 2015.

O mundo não é um mar de rosas; é um lugar sujo, um lugar 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 forte, trata-se de quanto você agüenta apanhar e seguir em frente, o quanto você é capaz de agüentar e continuar tentando. 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.

Ao professor Davi Fernando Back, pelas análises e auxílio nos estudos dos raios-X.

A Geórgia Zimmer, pelo companheirismo, amizade, carinho, força, paciência, e por não ter medo em compartilhar comigo sua rotina, medos e sonhos.

Aos colegas de graduação, que sempre estiveram juntos nos DCE's e nas ciladas, em especial aos amigos Bruna Kuhn, Fábio Matos, Raquel Mello, Sheila Schlösser, Taiana München e Vagner Flote.

Aos tantos colegas e ex-colegas de laboratório, que se passaram ao longo destes 6 anos: Bruna, Fran Rinaldi, Fran Maria, Gustavo, Jossemar, Josieli, Lucas Wolf, Lucas Frescura, Mariana, Margiani, Matias, Nathan, Samuel (se liga que um dia posso ser sua banca) e Sheila .

Aos amigos do rock, Adriano Kurle Beavis, Adimilson Pinheiro, Aniele Freire, Cássio Lemos, Carlos Schmitt, Fernando Campagnolo, Felipe Martins, Jean de Lima, Leonardo Campagnolo, Marcelo 3M, Marcelo Dega, Marcelo Lello, Matias Rempel, Nidiane Perdomo, Pedro Bagesteiro, Rafael Pezinho, Roberto Garcia e Tiago Bocha.

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

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

Às entidades financiadoras CNPq e CAPES, pelos auxílios concedidos.

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

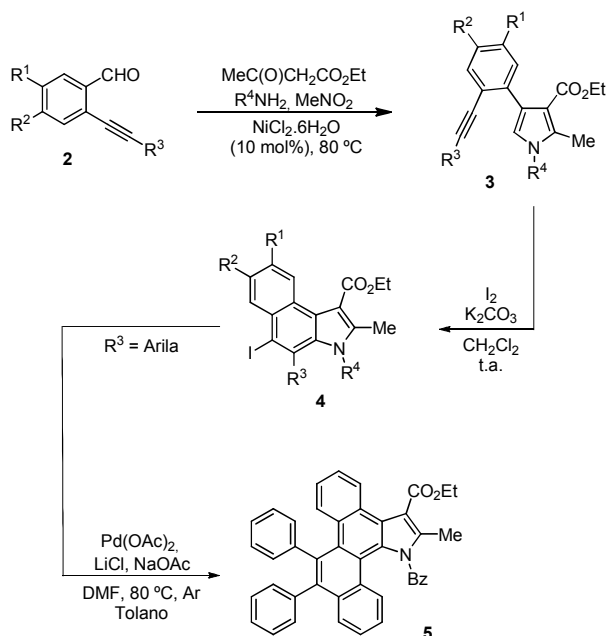
RESUMO

Título: Síntese de novos indóis a partir de pirróis via reações de iodo-ciclização.

Autor: Guilherme M. Martins

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Neste trabalho foi desenvolvida a iodo-ciclização de 4-(2-prop-1-il-fenil)-1*H*-pirrol, visando a síntese de benzo[*e*]indóis polissubstituídos. A transformação foi otimizada, e os melhores resultados foram obtidos utilizando I₂ (1,2 equiv.) em CH₂Cl₂ como solvente e K₂CO₃ como base. Os pirróis de partida foram obtidos via reação tetra-componente (2-alquinilbenzaldeído, MeNO₂, uma amina e acetoacetato de etila), catalisada por NiCl₂.6H₂O. Explorou-se também a funcionalização dos 5-iodo-heterocíclis resultantes, por reação com toloano catalisada por sais de paládio. Este composto poli-aromático teve seus espectros de absorção e emissão de luz fluorescente determinados.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Santa Maria, Fevereiro de 2015.

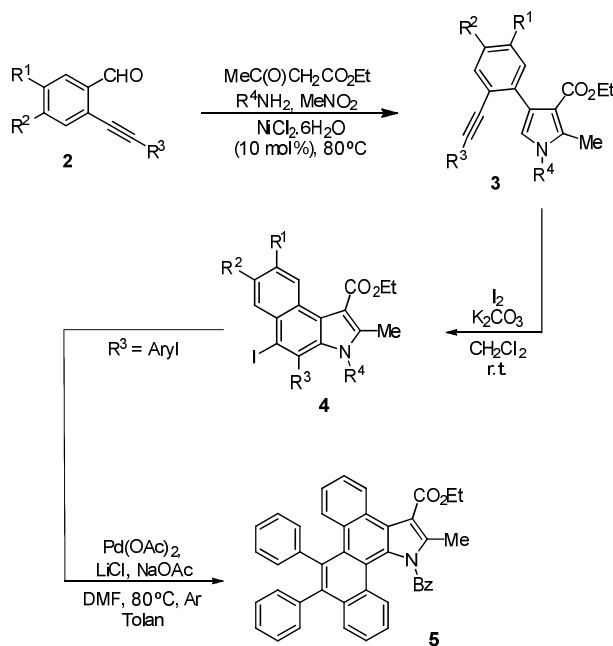
ABSTRACT

Title: Synthesis of new indoles from pyrroles via iodo-cyclization reactions.

Author: Guilherme M. Martins

Academic advisor: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

In this work was developed an iodine-cyclization of 4-(2-prop-1-yl-phenyl)-1*H*-pyrrole, aiming to the synthesis of polysubstituted benzo[e]indoles. This transformation was optimized and the best results were obtained with I₂ (1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ as solvent and K₂CO₃ as base. The starting pyrrole was obtained via a tetra-component reaction (2-alkynylbenzaldehyde, MeNO₂, an amine and ethyl acetoacetate), catalyzed by NiCl₂·6H₂O. It was also explored the functionalization of the resulting 5-iodo-heterocycles, by reaction with tolane, catalyzed by palladium salts. The absorption and emission fluorescence spectra were determined for this poli-aromatic compound.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
MSc. Dissertation in Chemistry
Santa Maria, February, 2015.

ÍNDICE

RESUMO	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	XI
1.0 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	2
2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1 Indóis	7
2.1.1 Principais métodos para a síntese de indóis	8
2.1.1.1 Tipo 1: Reação de Fischer	8
2.1.1.2 Tipo 2: Reação de Mori	10
2.1.1.3 Tipo 3: Reação de Hemetsberger	11
2.1.1.4 Tipo 4: Reações de Buchwald	13
2.1.1.5 Tipo 5: Reações de Sundberg	14
2.1.1.6 Tipo 6: Reações de Madelung	16
2.1.1.7 Tipo 7: Reações de Nenitzescu	17
2.1.1.8 Tipo 8: Reações de van Leusen	18
2.1.1.9 Tipo 9: Reações de Kanematsu	22
2.2 Pirróis	25
2.2.1 Principais métodos para a síntese de pirróis	26
2.3 O uso do iodo em reações de ciclização com alquinos	28
3.0 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	33
3.1 Síntese de pirróis tetra-substituídos	33
3.1.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais	35
3.1.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹ H)	36
3.1.1.2 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ¹³ C)	37
3.1.1.3 Espectrometria de massas (CG-MS)	38
3.2 Síntese dos benzo[e]indóis	39
3.2.1 Otimização das condições reacionais	40
3.2.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais	45

3.2.2.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹ H)	45
3.2.2.2 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ¹³ C).....	48
3.2.2.3 Espectrometria de massas (MS).....	51
3.2.2.4 Difração de raios-X.....	52
3.2.2.5 Diversificação para sistemas halogenados.....	53
3.2.2.6 Fluorescência	53
3.2.2.7 Mecanismo reacional	56
4.0 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	58
5.0 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	61
5.1 Materiais e Métodos	61
5.1.1 Ponto de fusão.....	61
5.1.2 Cromatografia em camada delgada (CCD).....	61
5.1.3 Cromatografia em coluna (CC).....	61
5.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	62
5.1.5 Espectrometria de Massas (CG-MS)	62
5.1.6 Espectroscopia de Infravermelho.	62
5.1.7 Difração de Raio-X.	63
5.1.8 Análise Elementar	63
5.1.9 Solventes e reagentes	63
5.2 Procedimentos Gerais	63
5.2.1 Preparação dos derivados de 2-(2-alquiletil)benzaldeído.	63
5.2.2 Preparação dos derivados de pirróis tetra-substituídos.....	68
5.2.3 Preparação dos benzo[<i>e</i>]indóis.....	75
5.2.4 1-benzil-2-metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol-3-ácido carboxílico (115).....	84
5.2.5 1-benzil-2-metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol (116).....	84
5.2.6 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldeído (117)	85
5.2.7 (<i>E</i>)-4-cloro-ácido-cinâmico (118)	85
5.2.8 2,3-dibromo-3-(4-clorofenil)ácido propanóico (119)	85
5.2.9 (<i>Z</i>)-1-cloro-4-(2-bromovinil)benzeno (120).....	86
5.2.10 1-cloro-4-etinilbenzeno (121).....	86
5.2.11 11-benzil-12-metil-5,6-difenil-11H-benzo[<i>e</i>]nafto[2,1- <i>g</i>]indol-13-carboxilato de etila (5)	87
6.0 REFERÊNCIAS.....	123

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura orbitalar do indol.....	7
Figura 2: Híbrido de ressonância.....	7
Figura 3: Classificação para a síntese de indóis.....	8
Figura 4: Estrutura orbitalar do pirrol.....	25
Figura 5: Híbrido de ressonância.....	25
Figura 6: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 3a em CDCl ₃	36
Figura 7: Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 3a em CDCl ₃	37
Figura 8: Espectro de massas do composto 3a	38
Figura 9: Benzoindóis.....	39
Figura 10: Estudo da reatividade.....	44
Figura 11: Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4a em CDCl ₃	45
Figura 12: Expansão do espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4a em CDCl ₃	46
Figura 13: Expansão do espectro de RMN ¹ H (400 MHz) dos compostos 4a e 4l em CDCl ₃	47
Figura 14: Espectro de RMN ¹³ C desacoplado e DEPT 135 (400 MHz) do composto 4a em CDCl ₃	48
Figura 15: Expansão do espectro de RMN ¹³ C e DEPT 135 (400 MHz) do composto 4a em CDCl ₃	49
Figura 16: Espectroscopia de HMQC do composto 4a em CDCl ₃	50
Figura 17: Espectro de massas do composto 4a	51
Figura 18: Projeção ORTEP do composto 4a	52
Figura 19: Espectros de absorção (<i>dotted line</i>) e emissão (<i>solid line</i>).....	55

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CC	Cromatografia em coluna
CG	Cromatografia gasosa
CG-MS	Cromatografia gasosa de massas
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
DMF	Dimetilformamida
DDQ	Diclorodicianobenzoquinona
g	Gramas
h	Horas
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multipleto
m-CPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzóico
MCR	Reação multicomponente
OLED	Diogo orgânico emissor de luz
P.F.	Ponto de fusão
PTSA	Ácido <i>p</i> -tolueno sulfônico
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
rf	Fator de retenção
s	Simpleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico
°C	Graus Celcius

1.0 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heteroaromáticos estão presentes em muitos produtos naturais, sendo constituintes de vários agentes terapêuticos, farmacêuticos, agroquímicos e presentes na química de materiais. Entre os compostos heterocíclicos, destacam-se os derivados de indóis e pirróis.

O pirrol é um composto orgânico heterocíclico aromático (5 membros), sendo encontrado em produtos naturais e sintéticos.¹ Muitos pirróis polifuncionalizados são conhecidos por exibir importantes atividades biológicas, como antilipidêmicos,² antioxidantes,³ anti-inflamatórios,⁴ antibacterianos,⁵ antitumorais,⁶ antifúngico,⁷ antituberculoso⁸ e sendo também um agente no sistema nervoso central.⁹ Além disso, também são encontradas aplicações na química de materiais.¹⁰

O indol é um composto orgânico heterocíclico aromático bicíclico, constituído por um anel benzênico (6 membros) acoplado a um anel pirrólico (5 membros), sendo produzido por bactérias como produto da degradação do aminoácido triptofano.¹¹ Anéis indólicos estão entre os mais atraentes alvos para a síntese orgânica, devido à vasta ocorrência em produtos naturais, apresentando grande interesse na indústria farmacêutica.¹² Por exemplo, temos a serotonina, que é um neurotransmissor chave no sistema nervoso central, o qual regula a função das plaquetas, sistema gastrointestinal e a função do músculo liso cardiovascular.¹³ O ácido D-lisérgico (LSD) é um alcalóide com atividades psicoativas capaz de

¹ Hughes, C. C.; Prieto-Davo, A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629.

² Baumann, K. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Mennen, K. E.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Palmer, C. W.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2283.

³ Lehuède, J.; Fauconneau, B.; Barrier, L.; Qurakow, M.; Piriou, A.; Vierfond, J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 991.

⁴ Khan, F.; Abbas, S.; Ahmad, B.; Abdei-Salam, N.; Ullah, R. *Asian J. Chem.* **2014**, *20*, 2014.

⁵ Ye, Y.; Fang, F.; Li, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 597.

⁶ Imperatore, C.; Aiello, A.; D'Aniello, F.; Senese, M.; Menna, M. *Molecules* **2014**, *19*, 20391.

⁷ Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 814.

⁸ Saha, R.; Alam, M.; Akhter, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 12807.

⁹ Malinka, W.; Sieklucka-Dziuba, M.; Rajtar, G.; Rejdak, R.; Rejdak, K.; Kleinrok, Z. *Pharmazie* **2000**, *55*, 9.

¹⁰ Ramanavicius, A.; Ramanaviciene, A.; Malinauskas, A. *Electrochim. Acta* **2006**, *51*, 6025.

¹¹ Truelsen, T.; A. *Physiol. Plant.* **1973**, *28*, 67.

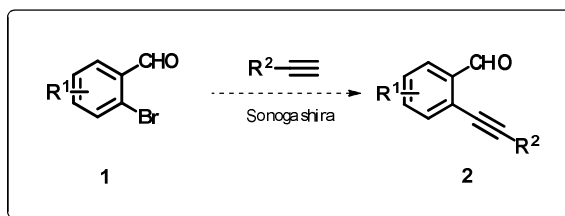
¹² (a) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic: New York, NY, 1996 (b) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Blackwell Science: Oxford, 2000 (c) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278.

¹³ Sanders-Bush, E.; Mayer, S. E. Em Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed.; Ruddon, R. W., Ed.; McGraw-Hill: New York, 1996.

estimular a atividade de certos receptores celulares.¹⁴ Outros medicamentos contendo indol em sua estrutura possuem atividade para o tratamento de várias doenças, tais como infecções bacterianas e virais,¹⁵ obesidade,¹⁶ alergias,¹⁷ doenças cardiovasculares,¹⁸ e possuem propriedades anti-carcinogênica¹⁹ como potentes inibidores da polimerização da tubulina.²⁰

Sendo assim, observa-se uma necessidade para a busca de novos derivados de pirróis e indóis, bem como a busca de novos métodos para uma eficiente síntese destes compostos heterocíclicos. Neste contexto, tendo em vista o potencial dos derivados de pirróis e indóis, e nosso interesse no desenvolvimento de novas alternativas para reações clássicas, nosso objetivo foi desenvolver um novo método para a síntese de indóis a partir de pirróis adequadamente funcionalizados.

Neste contexto, primeiramente foi necessário encontrar uma metodologia para a síntese dos pirróis funcionalizados com o grupo etinila, onde, com o uso dos derivados de 2-bromo-benzaldeído, foi possível, através da reação de acoplamento de Sonogashira, obter o material de partida para a síntese dos respectivos pirróis (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese do 2-etinil-benzaldeído.

Após escolhermos a melhor metodologia para a síntese dos derivados de 2-etinil-benzaldeído, iniciou-se uma busca para a síntese dos respectivos pirróis. Os

¹⁴ Liu, Q.; Zhang, Y.-A; Xu, P.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10885.

¹⁵ Nuth, M.; Guan, H.; Zhukovskaya, N.; Saw, Y. L.; Ricciardi, R. P. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3235.

¹⁶ Shattal, G.; Al-Qirim, T.; Sheikha, G.; Al-Hiari, Y.; Sweidan, K. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 863.

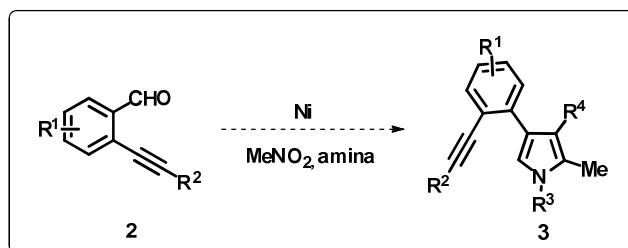
¹⁷ Armer, R. E.; Wynne, G. M. PCT Int. Appl. WO 2008/012511, 2008.

¹⁸ Funk, C.D.; *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 664.

¹⁹ Avis, I.; Martinez, A.; Tauler, J.; Zudaine, E.; Mayburd, A.; Abu-Ghazaleh, R.; Obndrey, F.; Mulshine, J. L. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 4181.

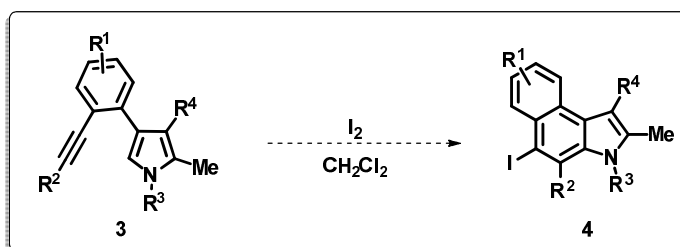
²⁰ De Martino, G.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120.

melhores resultados foram obtidos utilizando o respectivo aldeído, acetoacetato de etila, benzilamina, nitrometano e sal de níquel como catalisador, onde os pirróis devidamente funcionalizados foram obtidos conforme desejado (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese de pirróis funcionalizados.

Após a obtenção dos pirróis funcionalizados, objetivou-se encontrar a melhor condição para a reação de ciclização, para assim, obtermos os respectivos benzo[e]indóis, produto principal do presente trabalho (Esquema 3).

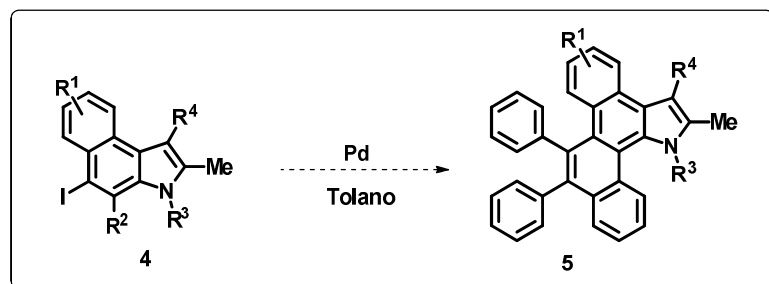


Esquema 3: Síntese dos benzo[e]indóis.

Moléculas π -conjugadas heteroaromáticas constituem uma importante classe de compostos, demonstrando serem promissores materiais orgânicos, com aplicações em condutores, semicondutores, diodos orgânicos emissores de luz (OLED's), células solares, cristais líquidos, entre outros.²¹

Neste contexto, e com o intuito de comprovar a diversidade destes novos benzo[e]indóis, buscou-se dar segmento a síntese destes derivados, onde testou-se a reação de anelação usando tolano, catalisado por paládio (Esquema 4).

²¹ (a) Yamada, K.; Okamoto, T.; Wakamia, A.; Yamaguchi, S. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90*, 072102. (b) Shimizu, Y.; Oikawa, K.; Nakayama, K-I; Guillon, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 4223. (c) López, N. A.; Abelt, C. J. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2012**, *238*, 35.



Esquema 4: Síntese dos benzo[e]nafto[2,1-g]indol.

REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA

2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Indóis.

O nome indol, também conhecido como benzo[*b*]pirrol, é derivado da palavra índigo, um corante azul importado da Índia no século XVI; com a junção das palavras *índigo* + *olehum*, formou-se em inglês a palavra *indole*.

O indol contém um anel aromático de seis membros fundido a um anel aromático de 5 membros, onde cada carbono possui um orbital *p*, e a sua nuvem eletrônica possui cinco pares de elétrons π .

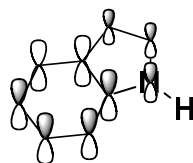


Figura 1: Estrutura orbitalar do indol.

O indol possui um átomo de carbono nucleofílico nas posições C-3 e C-2, dependendo da condição. Esse efeito se deve à deslocalização do par de elétrons não-ligante do nitrogênio ao orbital *p* do carbono vizinho. Como resultado, o híbrido de ressonância apresenta maior densidade eletrônica nas posições C-3 e C-2 (Figura 2), sendo C-3 a posição de maior reatividade para a substituição eletrofílica.

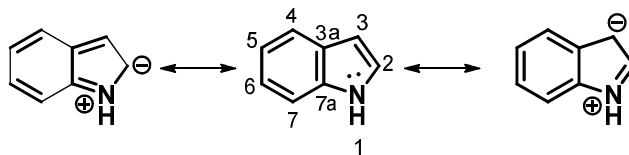


Figura 2: Híbrido de ressonância.

Por sua importância ao presente trabalho, será feito, a seguir, um breve estudo sobre os métodos mais importantes para a síntese de indóis.

2.1.1 Principais métodos para a síntese de indóis.

Em 2011, Taber e Tirunahari²² propuseram uma classificação para a síntese de indóis, onde os autores organizaram por Tipos de Reações, bem como suas respectivas rotas. O trabalho teve como interesse, facilitar o acesso as informações históricas e discutir as estratégias e rotas para a síntese destes compostos (Figura 3).

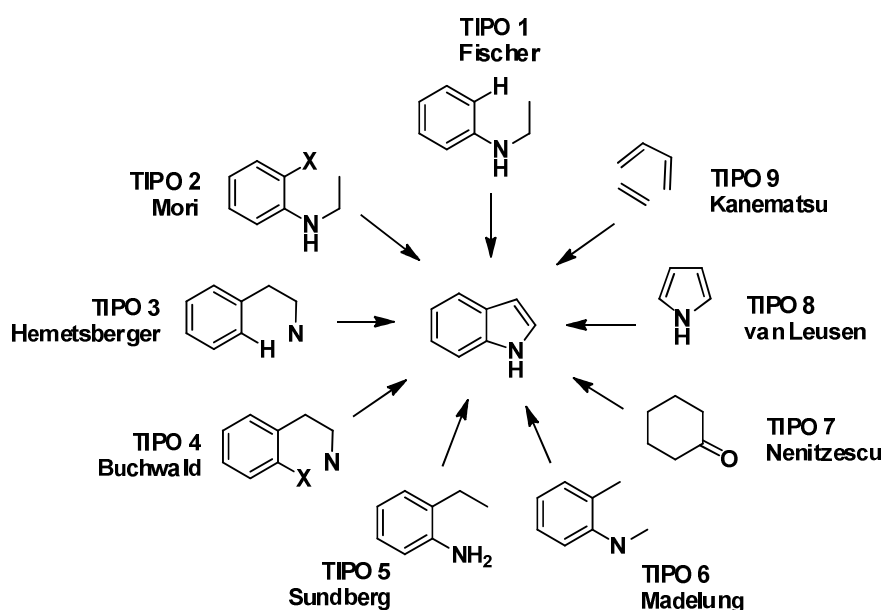


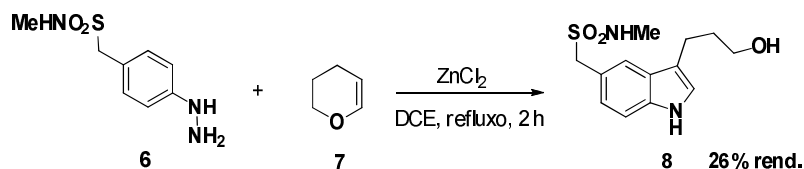
Figura 3: Classificação para a síntese de indóis.

2.1.1.1 Tipo 1: Reação de Fischer

A reação de Fischer envolve a funcionalização de C-H aromático, sendo esta rota, considerada uma metodologia moderna, mesmo tendo passado mais de um século da sua descoberta. Ainda encontramos inúmeras variações de Fischer presentes na literatura, como por exemplo, em 1997, Paul R. Brodfuehrer e

²² Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7195.

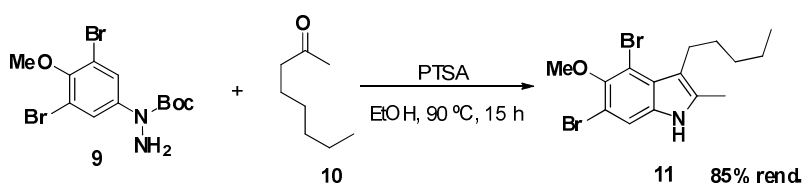
colaboradores²³ propuseram a síntese de indóis partindo de derivados de hidrazina e diidropiranos, catalisados por ZnCl_2 (Esquema 5).



Esquema 5

Com esta metodologia, os autores conseguiram chegar ao intermediário fundamental (**8**) para a síntese do fármaco Atroviptano.

Já em 2004, Stephen L. Buchwald²⁴ descreveu a condensação de aril hidrazinas com cetonas, mediada por PTSA, formando o indol **11** em alta regioseletividade (Esquema 6).



Esquema 6

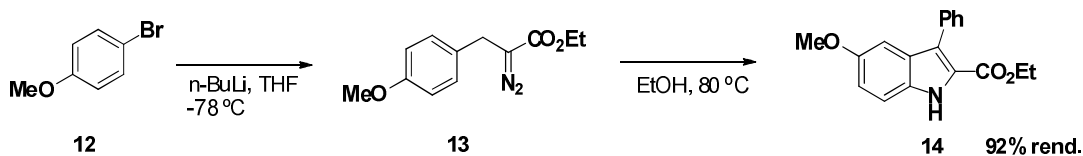
Como aplicação dessa metodologia, pode ser utilizado de rota para a síntese do indoldioxano U86192A, um potente anti-hipertensivo.

Em 2006, Norio Takamura e colaboradores²⁵ apresentou uma abordagem complementar, onde o autor utilizou derivados de aril lítio em α -diazooéster, seguida por ciclização (Esquema 7). O grupamento éster pode ser facilmente removido do indol **14**.

²³ Brodfuehrer, P. R.; Chen, B.-C.; Sattelberg, T. R.; Smith, P. R.; Reddy, J. P.; Stark, D. R.; Quinlan, S. L.; Reid, J. G.; Thottathil, J. K.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9192.

²⁴ Chae, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3336.

²⁵ Yasui, E.; Wada, M.; Takamura, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 743.

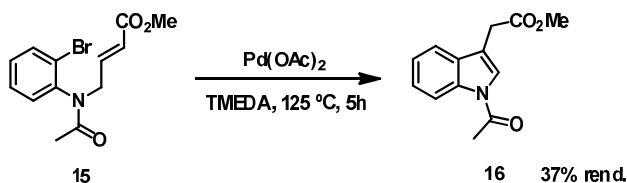


Esquema 7

Utilizando derivados diazo de ésteres e brometos aromáticos, com adequados substituintes, vários indóis podem ser facilmente sintetizados, em altos rendimentos.

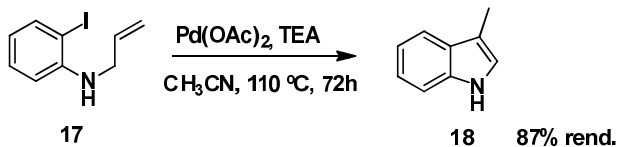
2.1.1.2 Tipo 2: Reação de Mori

Em 1977, Miwako Mori e colaboradores²⁶ relataram a primeira ciclização intramolecular de Heck, convertendo derivados de 2-bromo-anilina em *N*-acetil-indol, usando catalisador de paládio (Esquema 8).



Esquema 8

Em 1980, Louis S. Hegedus e colaboradores²⁷ demonstraram que o uso de iodetos **17** também são eficazes para esta ciclização (Esquema 9).

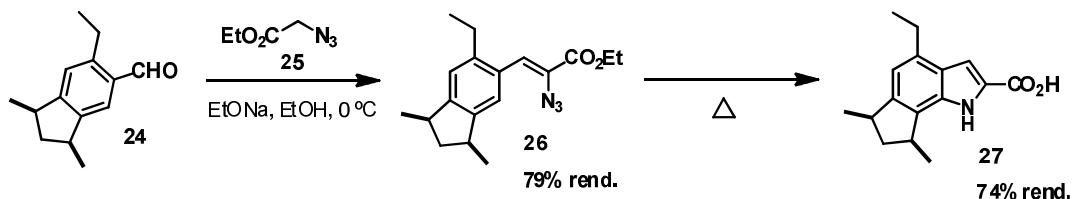


Esquema 9

Os autores propuseram o uso do acoplamento intramolecular de Heck, para a síntese dos derivados de indóis, em ótimos rendimentos.

²⁶ Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *12*, 1037.

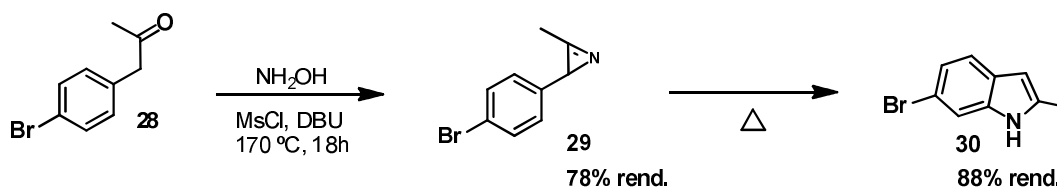
²⁷ Odle, R.; Blevins, B.; Ratcliff, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2709.



Esquema 12

A adaptação desta técnica mostrou ser eficiente para a síntese de outros derivados do produto natural *cis*-trikentrin A.

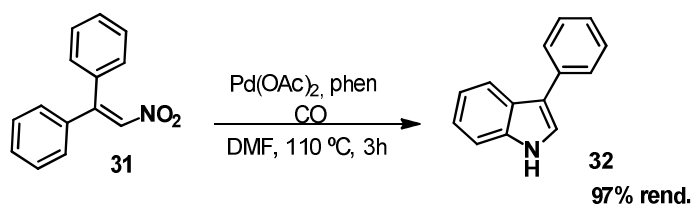
Em 2006, Douglass F. Taber e Pavan T.³² demonstraram que α -aril-cetonas **28**, após serem convertidas em aziridina **29**, podem formar derivados de indóis **30**, também em condições térmicas (Esquema 13).



Esquema 13

Os autores demonstraram o uso de azirinas, como **29**, para a síntese de indóis via rearranjo térmico, chegando aos indóis em altos rendimentos.

Já em 2009, Vy M. Dong e Hsieh³³ propuseram que CO poderia servir como agente redutor de nitro-estirenos, sendo uma ótima alternativa para a síntese de indóis **32** (Esquema 14).



Esquema 14

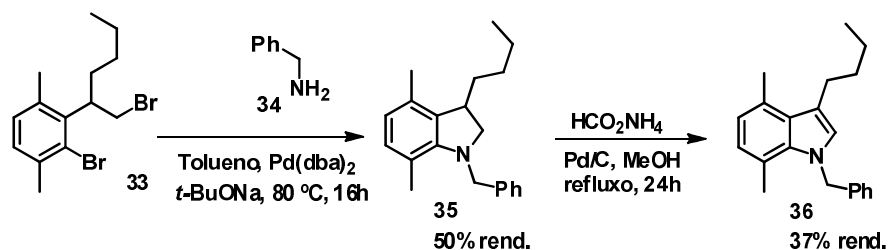
³² Taber, D. F.; Tian, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1058.

³³ Hsieh, T. H. H.; Dong, V. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3062.

Com esta metodologia, é possível chegar aos derivados de indóis, partindo de nitroestirenos via ciclização redutiva, com ótimos rendimentos.

2.1.1.4 Tipo 4: Reações de Buchwald

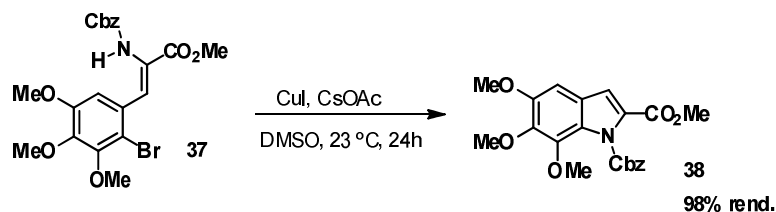
O desenvolvimento da técnica de aminação de haletos de arila, catalisados por paládio, proporcionou a possibilidade de novas rotas sintéticas para a síntese de indóis. Em 1998, Stephen L. Buchwald e colaboradores³⁴ propuseram o uso de benzilamina **34** e dibrometo **33** na presença de catalisador de paládio, para a formação de indolinas **35**, o qual pode ser convertido nos respectivos indóis **36** (Esquema 15).



Esquema 15

Em resumo, os autores discutiram uma nova abordagem para a síntese regioseletiva de derivados de indóis, via aminação catalisada por paládio.

No decorrer da síntese de derivados de duocarmicinas **38**, Tohru Fukuyama e colaboradores, em 2003,³⁵ aplicou uma metodologia similar a anterior (Esquema 15), para a ciclização de **37** em **38**, usando cobre como catalisador (Esquema 16).



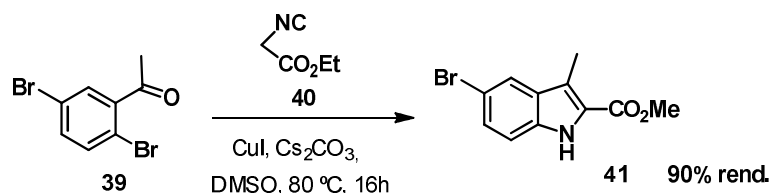
Esquema 16

³⁴ Aoki, K.; Peat, A. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3068.

³⁵ Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630.

Os autores propuseram uma nova metodologia para a reação de aminação de sistemas aromáticos, descrevendo esta metodologia para a síntese de derivados de Duocarmicinas, os quais apresentam atividades anti-tumorais.

Em 2009, Qian Cai e Ke Ding³⁶ descreveram a condensação de isociano Ester **40** com *o*-halo cetonas **39** ou *o*-halo aldeídos aromáticos, na presença de CuI, para a síntese direta de indóis **41** (Esquema 17).



Esquema 17

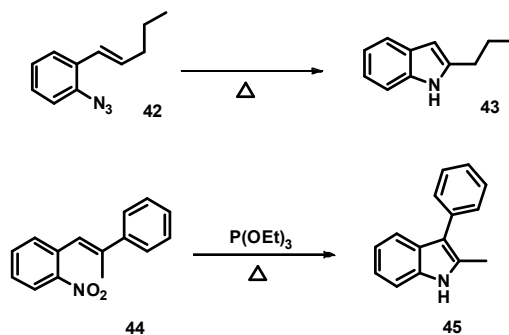
Em resumo, um eficiente processo em cascata para condensação/acoplamento / deformilação, catalisada por cobre e livre de ligante, foi proposto utilizando derivados de 2-halo-cetonas ou 2-halo-aldeídos com isocianoacetato de etila.

2.1.1.5 Tipo 5: Reações de Sundberg

Em 1969, Richard J. Sundberg e colaboradores³⁷ relataram que derivados de *o*-azido estireno **42**, foram convertidos no correspondente indol **43** via reação térmica. Mais tarde também descobriu que o aquecimento de *o*-nitro estireno **44** com P(OEt)₃ também promove a síntese de derivados de indol, havendo migração do grupamento arila (Esquema 18).

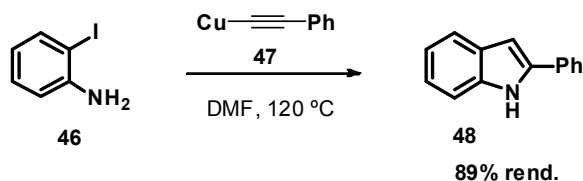
³⁶ Cai, Q.; Li, Z.; Wei, J.; Ha, C.; Pei, D.; Ding, K. *Chem. Commun.* **2009**, 7581.

³⁷ Sundberg, R. J.; Lin, L.-S.; Blackburn, D. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6441.



Esquema 18

Já em 1963, C. E. Castro e R. D. Stevens³⁸ observaram que o acoplamento de *o*-iodo anilina **46** com o respectivo acetileno **47**, não levou ao diaril alquino, mas sim ao indol **48** (Esquema 19).



Esquema 19

A reação de acetileno de cobre com halogenetos de arila funcionalizados proporcionou uma fácil síntese dos derivados de 2-fenilindóis. Os autores discutiram a síntese de outros heterociclos utilizando esta metodologia, entre estes, a síntese de 2-benzofuranos substituídos, 3-benzilidenoftalimidias e tolanos, todos em bons rendimentos.

Com estas informações precedentes, Richard C. Larock, em 1991,³⁹ relatou o uso de alcinos internos com *o*-iodo-anilina **49** catalisados por paládio, para a síntese de indóis dissustituídos **51** em alta regioseletividade (Esquema 20).

³⁸ (a) Castro, C. E.; Stevens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163; (b) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071.

³⁹ (a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689; (b) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652.

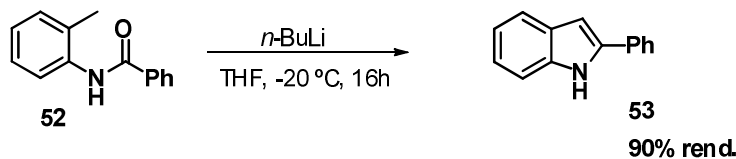


Esquema 20

A fácil anelação com silil alcinos amplia o âmbito da presente metodologia. Uma das vantagens do método de Larock, é a flexibilidade do grupo silila na posição 2 do indol, podendo este, ser utilizado como material de partida para a síntese de vários outros derivados de indóis.

2.1.1.6 Tipo 6: Reações de Madelung

A reação de Madelund envolve a ciclização de *n*-fenilaminas utilizando bases fortes em altas temperaturas. Em 1981, Willam J. Houlihan e colaboradores⁴⁰ propuseram a ciclização de **52** para **53** com o uso de BuLi, em condições brandas a temperatura ambiente (Esquema 21).



Esquema 21

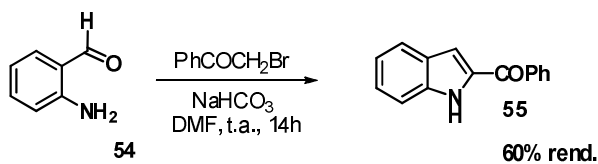
Com esta metodologia, além dos derivados de indóis, os autores também relataram a síntese de benzo[*g*]indóis e isoquinolinas, em bons rendimentos.

Em 1972, Charles D. Jones e T. Suárez⁴¹ descreveram uma rota aniônica, convertendo **54** em **55** (Esquema 22). Já em 2002, Y. Nakamura e T. Ukita⁴² relataram o uso de Rh para mediar o acoplamento do diazofosfonato **56** com 2-amino-benzaldeído **54**, para a síntese dos derivados de indóis **57** (Esquema 23).

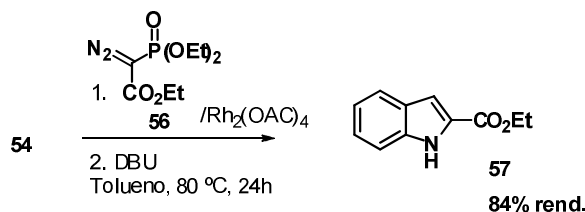
⁴⁰ Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511.

⁴¹ (a) Jones, C. D.; Suárez, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3622; (b) Jones, C. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3624.

⁴² Nakamura, Y.; Ukita, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2317.



Esquema 22

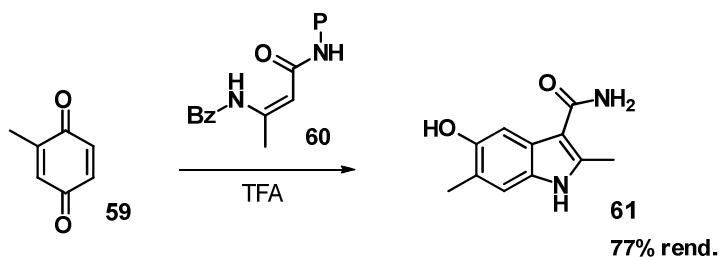


Esquema 23

Em geral, ambos os métodos se mostraram eficientes para a síntese de indóis, utilizando como material de partida, derivados de 2-amino-benzaldeído.

2.1.1.7. Tipo 7: Reações de Nenitzescu

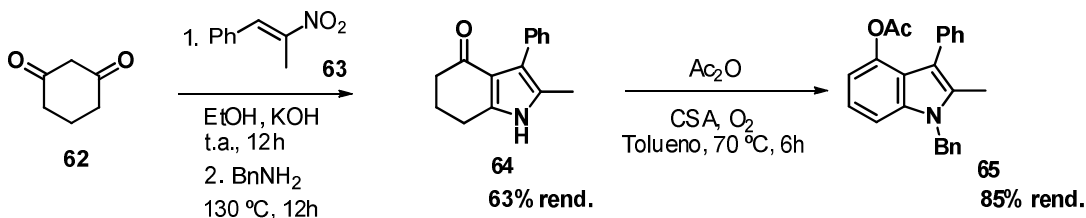
Reações do tipo 7 incluem todas rotas de síntese de indóis que utilizam derivados de ciclo alcanos. A mais antiga destas abordagens é a Reação de Nenitzescu. Em 2000, Daniel M. Ketcha e colaboradores⁴³ propuseram o uso de benzoquinonas **59** com enaminas **60**, para a síntese de derivados de indóis **61** (Esquema 24).



Esquema 24

⁴³ Ketcha, D. M.; Wilson, L. J.; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6253.

Teruhiko Ishikawa e colaboradores⁴⁴ utilizaram 1,3-diona-ciclo-hexano **62**, benzilamina **34** e nitro-estirenos **63** para formar o pirrol **64**. A oxidação do ciclo ligado ao pirrol promove a formação dos derivados de indóis **65** (Esquema 25).



Esquema 25

De modo geral, esta técnica chama a atenção devido a grande diversidade de metodologias para a síntese de indolonas, onde a partir delas é possível chegar a novos indóis funcionalizados.

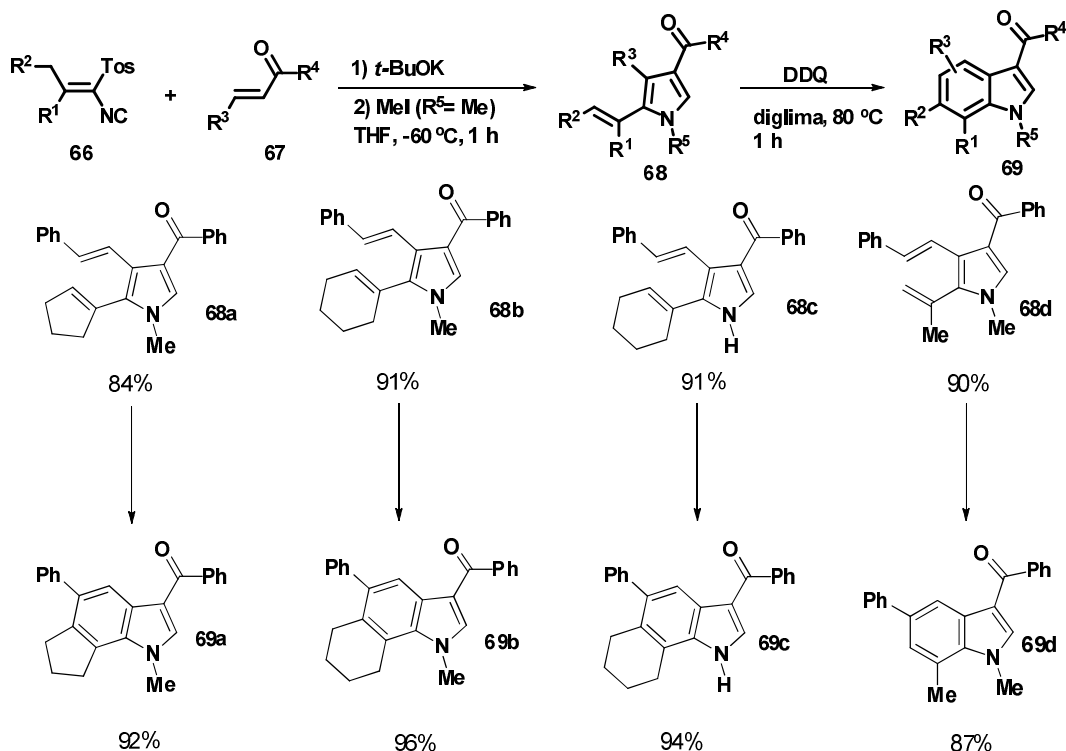
2.1.1.8 Tipo 8: Reações de van Leusen

A seguir, serão abordadas em maiores detalhes as reações do tipo van Leusen, tendo em vista que esta metodologia se aplica ao nosso trabalho, pois as reações do tipo 8 tratam da síntese de indóis a partir de pirróis.

Em 1986, Albert M. van Leusen⁴⁵ descreveu uma nova rota para a síntese de indóis. Os autores utilizaram isonitrilas **66** com cetonas insaturadas **67** para obter 2,3-bis-alquenil-pirrol **68**, na qual foi aquecido com DDQ, para a aromatização do sistema e a formação dos derivados de indol **69** (Esquema 26).

⁴⁴ Arai, M.; Miyauchi, Y.; Miyahara, T.; Ishikawa, T.; Saito, S. *Synlett*. **2009**, 122.

⁴⁵ Moskal, J.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4131.

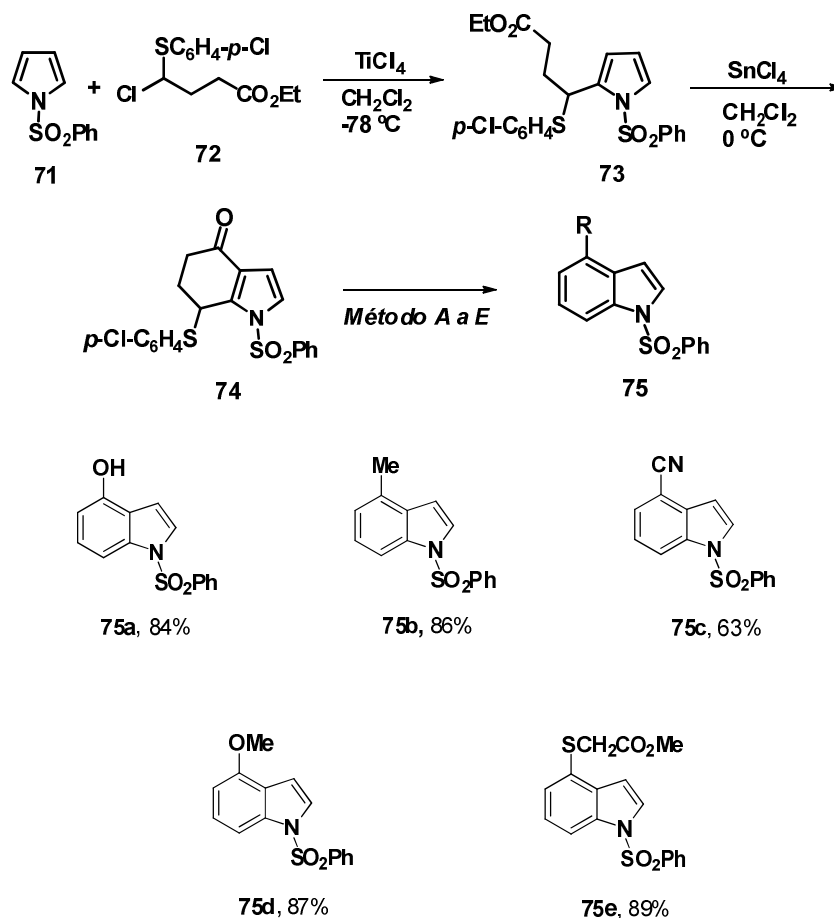


Esquema 26

Como pode ser observado no esquema acima, tanto os pirróis quanto os indóis foram obtidos em excelentes rendimentos. O autor relatou o uso de *t*-BuOK em THF para a síntese dos pirróis, e DDQ para a oxidação e formação dos indóis. Neste mesmo artigo, em alguns exemplos o autor utilizou luz ultra-violeta no lugar de aquecimento para a formação dos anéis indólicos, obtendo rendimentos satisfatórios.

Em 1993, Hiroyuki Ishibashi e colaboradores⁴⁶ relataram uma nova estratégia para a síntese de indóis substituídos na posição 4 a partir de pirróis. Primeiramente temos a condensação do pirrol **71** com cloro-sulfeto **72**, seguida pela acilação de Friedel-Crafts formando o intermediário indolona **74**. Partindo da indolona **74** foi possível chegar a uma grande variedade de indóis substituídos na posição 4 (Esquema 27).

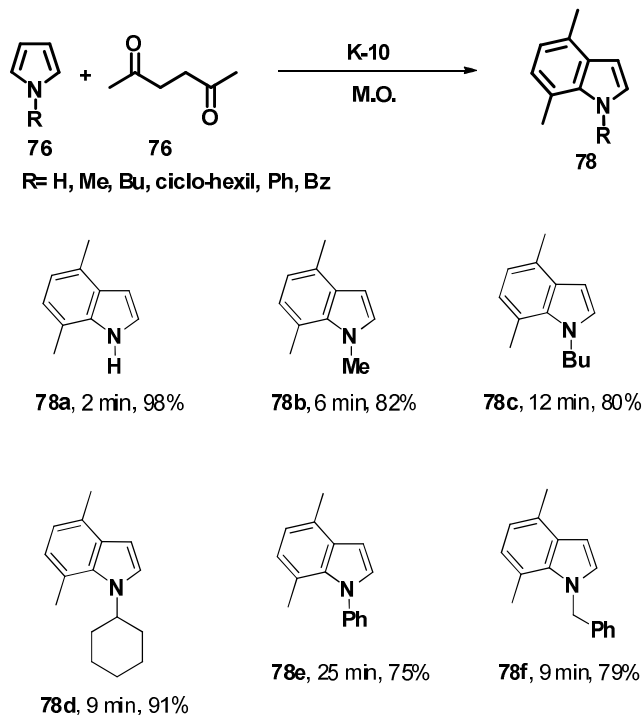
⁴⁶ Ishibashi, H.; Tabata, T.; Hanaoka, K.; Iriyama, H.; Akamatsu, S.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 489.



Esquema 27

A transformação da indolona **74** nos respectivos indóis 4-substituídos (**75a-e**) foram prontamente seguidas de acordo com as seguintes metodologias: METODO A: Oxidação da indolona **74** com *m*-CPBA em benzeno resultando o 4-hidroxi-indol **75a**. METODO B: Refluxo do reagente de Grignard iodeto de metil-magnésio em THF, seguido do tratamento com PTSA, resultando o 4-Me-indol **75b**. METODO C: Reação da indolona **74** com ciano-trimetil-silano na presença de ZnI_2 , o qual foi tratada com POCl_3 em Piridina, a 60°C , formando o 4-CN-indol **75c**. METODO D: Aquecendo a indolona **74** em metanol com PTSA, formando o 4-OMe-indol **75d**. METODO E: O tratamento da indolona **74** com tioglicolato de metila (3 equiv.) em benzeno na presença de trifluoreto de boro resultando no indol substituído com enxofre na posição 4 **75e**. Os autores ainda exploraram o uso da 4-hidroxi-indol **75a** como precursor para a síntese do fármaco Pindolol, usado no tratamento da hipertensão arterial.

Em 2006, Béla Török e colaboradores⁴⁷ sintetizaram novos indóis a partir de pirróis usando K-10 Montmorillonita como catalisador, usando radiação em micro-ondas, sem o uso de solventes (Esquema 28).



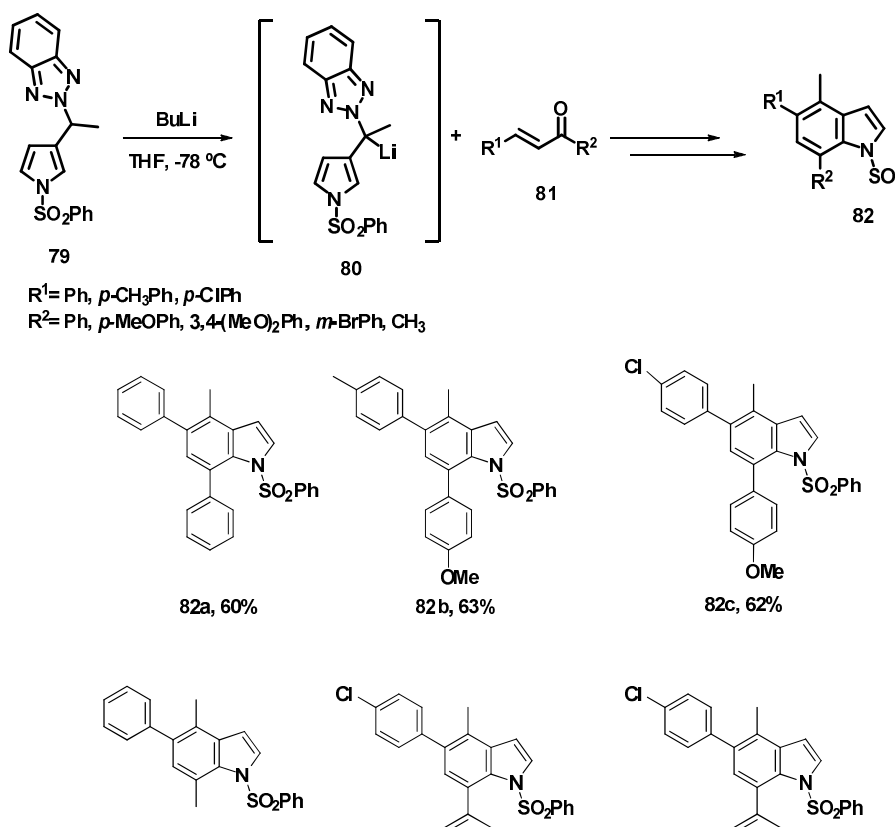
Esquema 28

A combinação do catalisador usado como suporte sólido, utilizando irradiação de micro-ondas (M.O.) em condições livre de solvente, apresentou excelentes rendimentos em curtos tempos reacionais, o que representa uma abordagem favorável para a química verde. Neste mesmo trabalho, os autores estenderam a técnica para a síntese de carbazóis a partir de indóis.

Em 2003, Alan R. Katritzky⁴⁸ e colaboradores relataram a síntese de indóis partindo do ânion pirrólico **80** com adição 1-4 regioseletiva a cetonas α - β insaturadas **81**, com subsequente ciclização catalisada por solução 10% de H_2SO_4 em isopropanol (Esquema 29).

⁴⁷ Török, B.; Spaeth, A.; Abid, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2191.

⁴⁸ Katritzky, A. R.; Ledoux, S.; Nair, S. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5728.



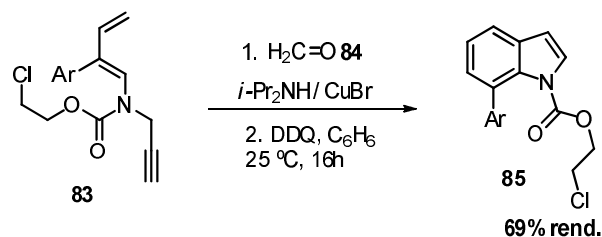
Esquema 29

O procedimento utiliza três características da química do benzotriazol: Sua fácil introdução, capacidade de estabilizar carga negativa adjacente, e a possibilidade de agir como um grupo de saída.

2.1.1.9 Tipo 9: Reações de Kanematsu

Até os dias de hoje, a abordagem menos desenvolvida foi a do Tipo 9, que envolve a formação simultânea de ambos os anéis do indol. Esta rota foi proposta em 1986, por Ken Kanematsu,⁴⁹ onde o composto **83** leva a formação de um intermediário aleno, seguido da reação de ciclicação de Diels-Alder intramolecular, com conseguinte aromatização do ciclo, utilizando DDQ como oxidante (Esquema 30).

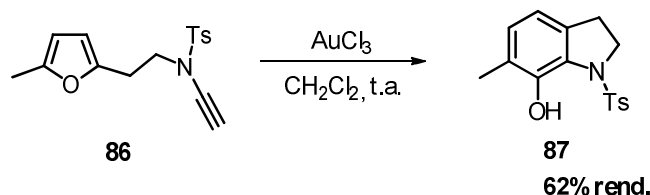
⁴⁹ Hayakawa, K.; Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1837.



Esquema 30

A chave para o desenvolvimento desta técnica foi a formação do aleno como intermediário, o qual reage como dienófilo intramolecular, facilitando a cicloadição.

Já em 2008, Stephen K. Hashmi⁵⁰ utilizando derivados do furano **86**, demonstrou que reações de ciclização de Diels-Alder são eficientes para formar derivados de indóis, onde os autores utilizaram quantidades catalíticas de AuCl_3 para a síntese do composto **87**, que pode ser oxidado facilmente à indol (Esquema 31).



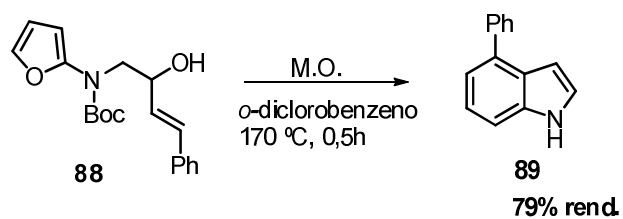
Esquema 31

Os autores obtiveram o diidroindol catalisado por ouro, em curto tempo reacional (5 min.), em bons rendimentos. O diidroindol pode facilmente ser oxidado ao respectivo indol.

Recentemente, Peter Wipf em 2009,⁵¹ descreveu a ciclização intramolecular de Diels-Alder em alcoóis alílicos **88** utilizando micro-ondas, para formar os respectivos indóis **89** (Esquema 32).

⁵⁰ Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Bats, J. W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 6672.

⁵¹ Petronijevic, F.; Timmons, C.; Cuzzupe, A.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2009**, 104.



Esquema 32

Esta metodologia demonstrou ser eficiente com diversos grupos funcionais, onde o uso do micro-ondas foi fundamental para a síntese, obtendo os produtos em altos rendimentos e em curto tempo reacional.

2.2 Pirróis

O pirrol foi encontrado pela primeira vez por F.F. Runge em 1834, como um componente do alcatrão derivado de carvão. Em 1857, foi isolado a partir de ossos pirolisados, de onde então seu nome foi derivado, do grego *Pyrros*, significando "de fogo".⁵²

O pirrol é um anel heterocíclico de cinco membros, que apresenta três pares de elétrons π deslocalizados. Dois dos pares são mostrados como ligações π , e o outro é apresentado com um par de elétrons livre no heteroátomo (Figura 4).

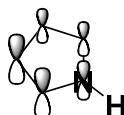


Figura 4: Estrutura orbital do pirrol.

Devido às estruturas de ressonância, o pirrol é nucleofílico nas posições C-2 e C-3, o que pode ser previsto pelos híbridos de ressonância, os quais possuem carga positiva no nitrogênio e cargas negativas nos carbonos, no entanto a substituição eletrofílica é favorecida na posição C-2 (Figura 5).⁵³

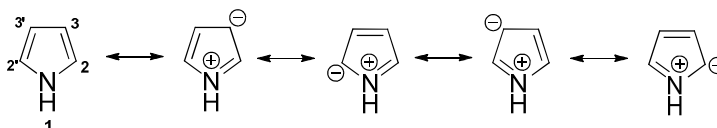


Figura 5: Híbrido de ressonância.

Devido à presença de inúmeros compostos na natureza contendo pirróis, e também sua importância na síntese de produtos sintéticos e farmacológicos, pirróis são considerados um dos sistemas heterocíclicos mais importantes, despertando o interesse na síntese de novos compostos, bem como o estudo de suas atividades biológicas e a importância para a química de materiais.

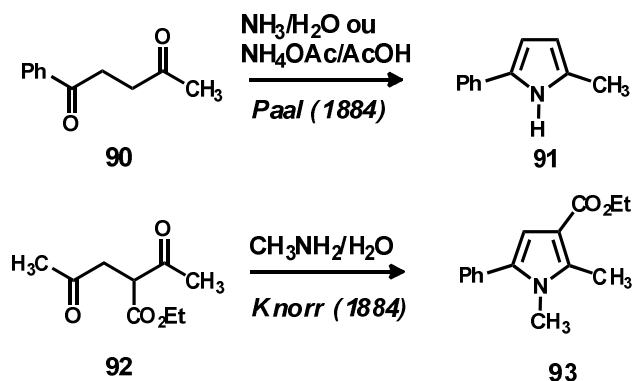
⁵² Albrecht Ludwig Harreus "Pyrrole" in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2002, Wiley-VCH, Weinheim.

⁵³ Amit, K.; Pandeyna, S. N.; Kumar, P. A. *Int. J. Rev. Life. Sci*, **2011**, 3, 171.

2.2.1 Principais métodos para a síntese de pirróis.

Entre os métodos clássicos na síntese de pirróis, podemos citar como principais a condensação de Paal e Knorr, reação de Knorr, reação de Hatzsch e a condensação de Clauson-Kaas.⁵⁴

Em 1884, C. Paal e L. Knorr, quase que simultaneamente, relataram que o tratamento de 1,4-dicetonas, com amônia aquosa concentrada ou acetato de amônio, em ácido acético glacial deu origem a pirróis 2,5-dissubstituídos com um bom rendimento, em uma reação de ciclização do tipo (4+1). Mostrou-se, também, que além de amoníaco, aminas primárias também reagiram com 1,4-dicetonas, fornecendo os N-alkil pirróis substituídos. A preparação de pirróis substituídos através da condensação de substratos 1,4-dicarbonílicos com amoníaco ou aminas primárias é, então conhecida como a síntese de pirróis de Paal-Knorr (Esquema 33).

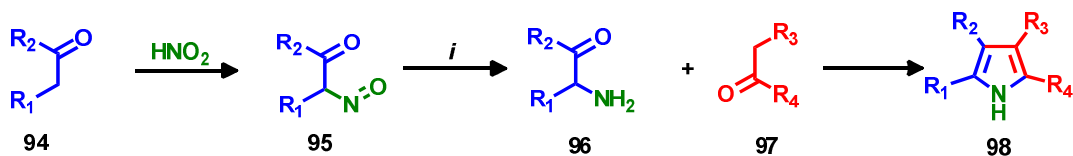


Esquema 33

Em 1886, L. Knorr descreveu o tratamento de α -nitroso acetoacetato de etila com ácido acético glacial e zinco em pó, formando os pirróis tetrassubstituídos, via reação de ciclização do tipo (3+2).⁵⁵ A α -aminocetona pode ser gerada *in situ* a partir da redução da α -nitrosocetona (Esquema 34).

⁵⁴ Sundberg, R. J.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 2.

⁵⁵ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. London: Elsevier Academic Press. 2005, p. 244.

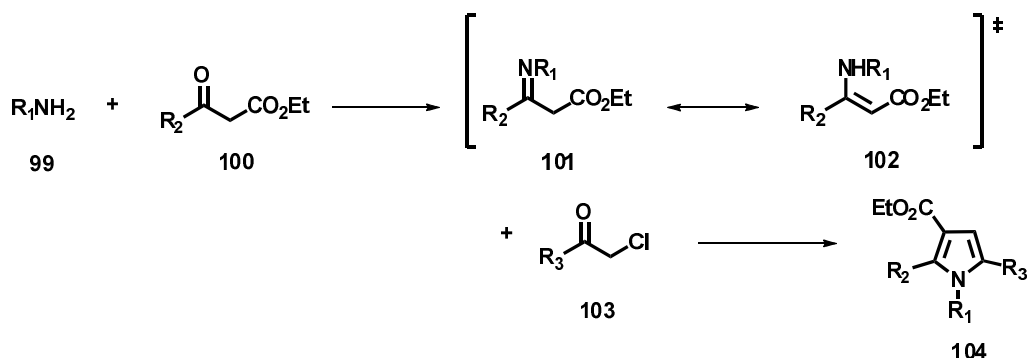


i = Zn⁰/AcOH, aquecimento

R₃ = grupo retirador de elétrons = COR, CO₂R, CN, SO₂R;

Esquema 34

Em 1890, Hantzsch⁵⁶ relatou a reação entre uma amina primária, um β-cetoéster e α-halocetona ou α-haloaldeído para a síntese de pirróis, através de uma reação de alquilação-ciclocondensação. Com o tratamento da amina primária com β-cetoéster foi obtida a enaminona, seguido pela adição de α-halocetona temos a formação do pirrol, via ciclização do tipo (2+2+1) (Esquema 35).

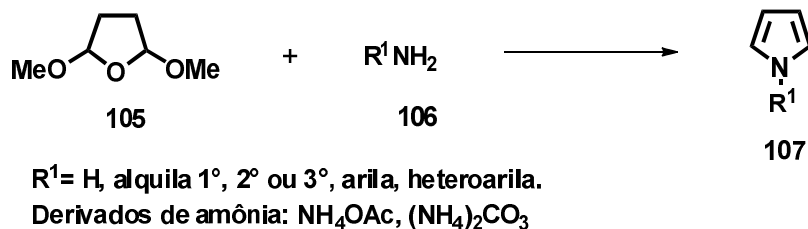


Esquema 35

Em 1952, Clauson-Kaas e colaboradores⁵⁷ relataram a síntese de pirróis pela reação entre 2,5-dimetoxi-THF e amônia ou aminas primárias, com ácido acético como catalisador e solvente da reação (Esquema 36). Posteriormente, esse método foi estendido para a síntese de *N*-sulfonilpirróis e *N*-Acilpirróis, através da reação de sulfonamidas e amidas primárias com 2,5-dimetoxi-THF. Este método é uma variação da Paal-Knorr na qual o 2,5-dimetóxi-THF serve como equivalente sintético ao dialdeído succínico (1,4-butanodial) que é instável, permitindo assim a síntese de pirróis não substituídos (Esquema 36).

⁵⁶ Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

⁵⁷ (a) Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 667; (b) Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 867.



Esquema 36

2.3 O uso do iodo em reações de ciclização com alquinos.

Do grego *iodes* (violeta), o iodo foi descoberto pelo químico francês Bernard Courtois em 1811,⁵⁸ com uma descoberta acidental, resultante de um excesso de ácido sulfúrico adicionado a cinzas de algas marinhas, no processo, usual na época, para obtenção de sais de sódio e potássio.

O iodo, de número atômico 53 e de massa atômica 126,9u, a temperatura ambiente é um sólido escuro com brilho metálico, apresentando também certas características de metal.⁵⁹ Organoiodo ou organoiodetos são compostos orgânicos que contêm uma ou mais ligações carbono-iodo. Intermediários contendo iodo são comuns em síntese orgânica, por causa da fácil formação e clivagem da ligação C-I.

Atualmente observam-se numerosos métodos para síntese de composto halogenados em inúmeros heterocíclis, tais como, pirróis,⁶⁰ indóis,⁶¹ quinilinas,⁶² benzo-tiofenos,⁶³ naftalenos,⁶⁴ entre outros.

Em 2004, Richard C. Larock e colaboradores estudaram a síntese de 3-iodo-indóis via 5-endo-digonal iodo-ciclização de N,N-dialquil-2-(1-alkil)anilinas (Esquema 37).

⁵⁸ Swain, P.A.; *Bull. Hist. Chem.* **2005**, 30, 103.

⁵⁹ Santos, V. M.; Afonso, J. C. *Quim. Nova* **2012**, 35, 398.

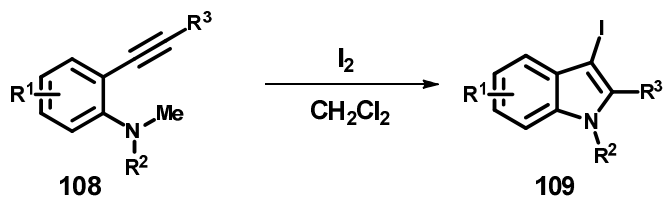
⁶⁰ Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *Chem. Commun.* **1998**, 2207.

⁶¹ Larock, R. C.; Yue, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1037.

⁶² Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 243.

⁶³ Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1905.

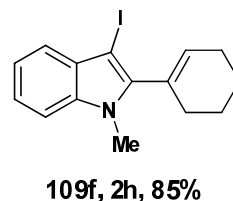
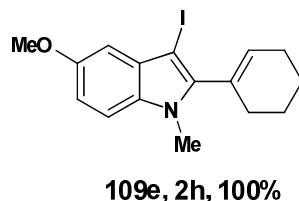
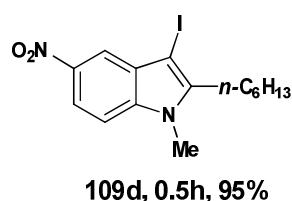
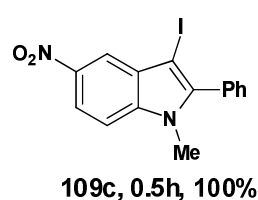
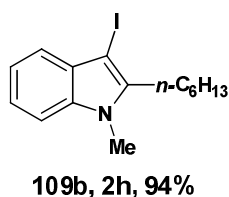
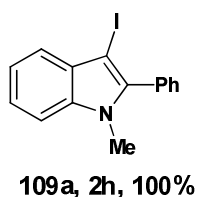
⁶⁴ Barluenga, J.; Vazquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; Gonzalez, J. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4121.



R¹= H, NO₂, OMe, CO₂Et

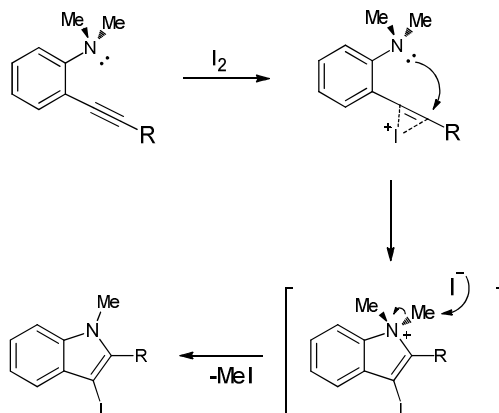
R²= Me, *n*-Bu

R³= Ph, *t*-Bu, *n*-C₆H₁₃, (CH₂)₂CN, (CH₂)₃Cl,



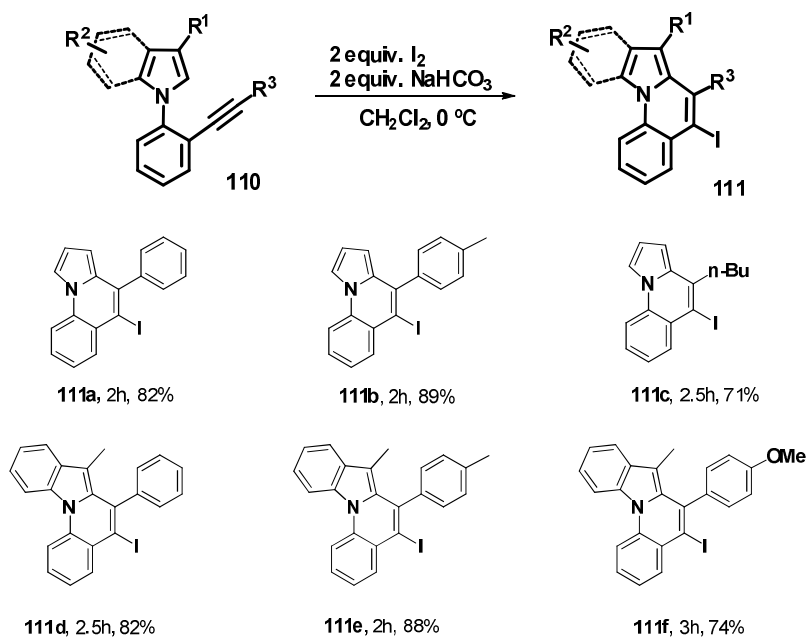
Esquema 37

Neste trabalho os autores também estudaram o possível mecanismo, onde se acredita que a ciclização procede por um ataque anti do nitrogênio do grupo N,N-dialquil-amino, ao eletrófilo íon-iodônio, que resultará em um sal de iodo-indol, o qual através de uma substituição eletrofílica de segunda ordem, sofre remoção do grupo metila pelo íon iodeto, presente na mistura reacional (Esquema 38). Os rendimentos foram excelentes, em curtos tempos reacionais.



Esquema 38

Em 2011, Akhilesh Verma e colaboradores⁶⁵ descreveram a reação de 6-endo-digonal iodo-ciclização, empregando o uso de iodo para a síntese de 5-iodo-pirrol[1,2-*a*]quinolina (**111a, b, c**) e indol[1,2-*a*]quinolinas (**111d, e, f**) (Esquema 39).



Esquema 39

⁶⁵ Verma, A. K.; Shukla, S. P.; Singh, J.; Rustagi, V. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 5670.

Os autores demonstraram a versatilidade do uso de iodo, sendo importante para a formação de blocos intermediários para síntese de estruturas mais complexas, onde, a partir do organo-iodo é possível fazer diversas reações, como por exemplo reações de Suzuki,⁶⁶ Heck,⁶⁷ anelação com alquinos,⁶⁸ entre outros.⁶⁹ A importância do uso de base também foi discutida, na qual sua função é neutralizar o HI formado no meio reacional. O autor testou o uso de NaHCO₃, Cs₂CO₃, K₂CO₃, t-BuOK e K₃PO₄, onde 2 equivalentes de NaHCO₃ demonstrou ser a mais eficiente para o presente método.

Reações de ciclização induzida por halogênios eletrofílicos surgiram como um método indispensável na síntese de compostos heterocíclicos, ocorrendo em condições brandas. Além disso, estas reações proporcionaram uma simples abordagem para a síntese de vários compostos, onde a modificação da funcionalidade haleto, tem atraído significativa atenção de químicos sintéticos. Reações de endo-ciclização também são encontradas catalisadas por Mo,⁷⁰ Rh,⁷¹ Cu,⁷² Hg,⁷³ Zn,⁷⁴ Ir,⁷⁵ entre outros.

⁶⁶ Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.

⁶⁷ Yao, Q.; Kinney, E. P.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7528.

⁶⁸ Larock, R. C.; Doty, M. J.; Tian, Q.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7536

⁶⁹ (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337. (b) Narisada, M.; Horibe, I.; Watanabe, F.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5308.

⁷⁰ McDonald, F. E.; Chatterjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7687.

⁷¹ Trost, B. M.; McClory, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2074.

⁷² Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1126.

⁷³ Kurisaki, T.; Naniwa, T.; Yamamoto, H.; Iragawa, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1871.

⁷⁴ Yin, Y.; Ma, W.; Chai, Z.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5731.

⁷⁵ Li, X.; Chianese, A. R.; Vogel, T.; Crabtree, R. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5437.

*APRESENTAÇÃO
E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS*

3.0 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados referentes aos estudos das reações de síntese de pirróis e benzo[e]indóis. Inicialmente, será apresentado o procedimento experimental e condições reacionais, seguida da apresentação e discussão dos resultados e dos dados espectroscópicos, que permitiram a elucidação estrutural dos compostos preparados.

3.1 Síntese de pirróis tetra-substituídos

O pirrol é um dos mais importantes anéis heterocíclicos, sendo encontrado em uma ampla gama de produtos naturais e fármacos, apresentando atividade biológica antibacteriana, antiviral, anticonvulsivantes, anticarcinogênico, antioxidante, entre outros.⁷⁶

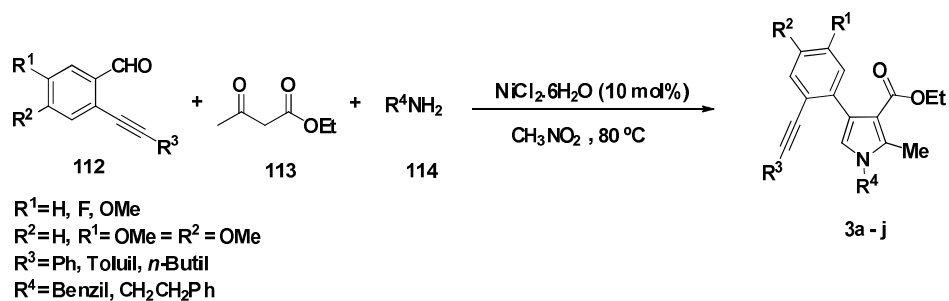
Recentemente reações multi-componentes (MCRs) vem encontrado uma larga aplicação na síntese de pirróis. MCRs permitem a união de três ou mais materiais de partida em uma única operação sintética, obtendo elevada economia de átomos, evitando o isolamento e purificação de intermediários, minimizando assim o tempo total reacional, resíduos e custos.⁷⁷

Os pirróis utilizados como reagente de partida, foram obtidos mediante uma adaptação da técnica desenvolvida por Khan e colaboradores,⁷⁸ onde através de uma condensação entre o respectivo aldeído, benzilamina, β -cetoester e nitrometano, na presença de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) foi possível chegar aos pirróis 1,2,3,4-tetra-substituídos desejados (Esquema 40; Tabela 1). Outras metodologias foram testadas, porém não houve formação do pirrol desejado.

⁷⁶ (a) Biava, M.; Porretta, G. C.; Deidda, D.; Pompei, R.; Tafic, A.; Manetic, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1453. (b) Protopopova, M.; Bogatcheva, E.; Nikonenko, B.; Hundert, S.; Einck, L.; Nacy, C. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *3*, 301. (c) Teixeira, C.; Barbault, F.; Rebehmed, J.; Liu, K.; Xie, L.; Lu, H.; Jiang, S.; Fan, B.; Maurel, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3039.

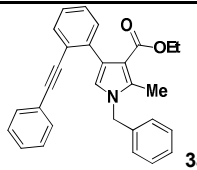
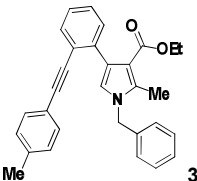
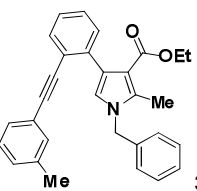
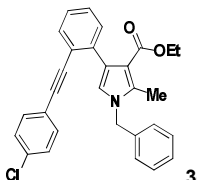
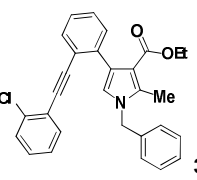
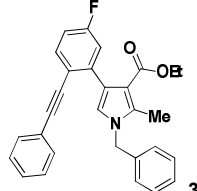
⁷⁷ Touré, B.B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.

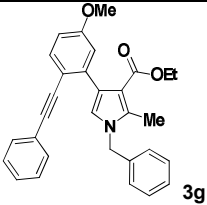
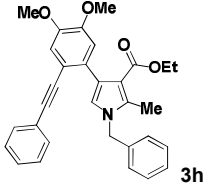
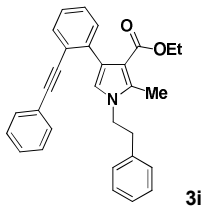
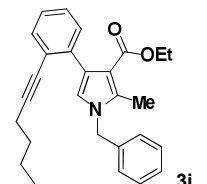
⁷⁸ Khan, A. T.; Lal, M.; Bagdi, P. R.; Basha, R. S.; Saravanam, P.; Patra, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4145.



Esquema 40

Tabela 1: Síntese de pirróis 1,2,3,4-tetra-substituídos catalisados por $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.^a

Linha	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	 3a	8	47
2	 3b	6	41
3	 3c	6	40
4	 3d	12	40
5	 3e	12	38
6	 3f	5	35

7	 <p>3g</p>	6	32
8	 <p>3h</p>	5	42
9	 <p>3i</p>	6	45
10	 <p>3j</p>	12	40

^a Condições reacionais: Amina (1,0 mmol), β-cetoester (1,0 mmol), aldeído (1,0 mmol), NiCl₂·6H₂O (10 mol%) em 1 mL de nitro-metano a 80 °C.

^b Purificado por cromatografia em coluna.

3.1.1 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Os deslocamentos e multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN ¹H e ¹³C, bem como os valores dos respectivos íons moleculares e de outros fragmentos característicos nos espectros de massas, confirmam a formação dos produtos esperados.

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

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), é observado sinais na região entre 8,00 e 6,00 ppm relativos aos aromáticos, e sinais próximos a 5,00 ppm relativos aos benzílicos. Na região de 4,00 ppm se observa sinais alquílicos referente ao CH_2 do éster, já próximo a 2,50 ppm temos o sinal da metila ligada ao anel, e na região de 1,50 a 0,90 ppm os sinais dos hidrogênios alquílicos.

No espectro de RMN ^1H do 1-benzil-2-metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila **3a** (Figura 6), podemos observar em 0,97 ppm um tripleto com $J = 7,1$ Hz referente ao H-14, já em 4,06 ppm temos um quarteto com $J = 7,1$ Hz referente ao H-13. Além destes, também se observam dois simpletos, em 2,45 e 4,95 ppm, referentes aos hidrogênios metilênico e benzílico, respectivamente. Um sinal importante observado é o simpleto em 6,58 ppm pertencente ao H-5 pirrólico. Já na região que compreende 7,54 a 6,95 ppm, temos os sinais pertencente aos anéis aromáticos.

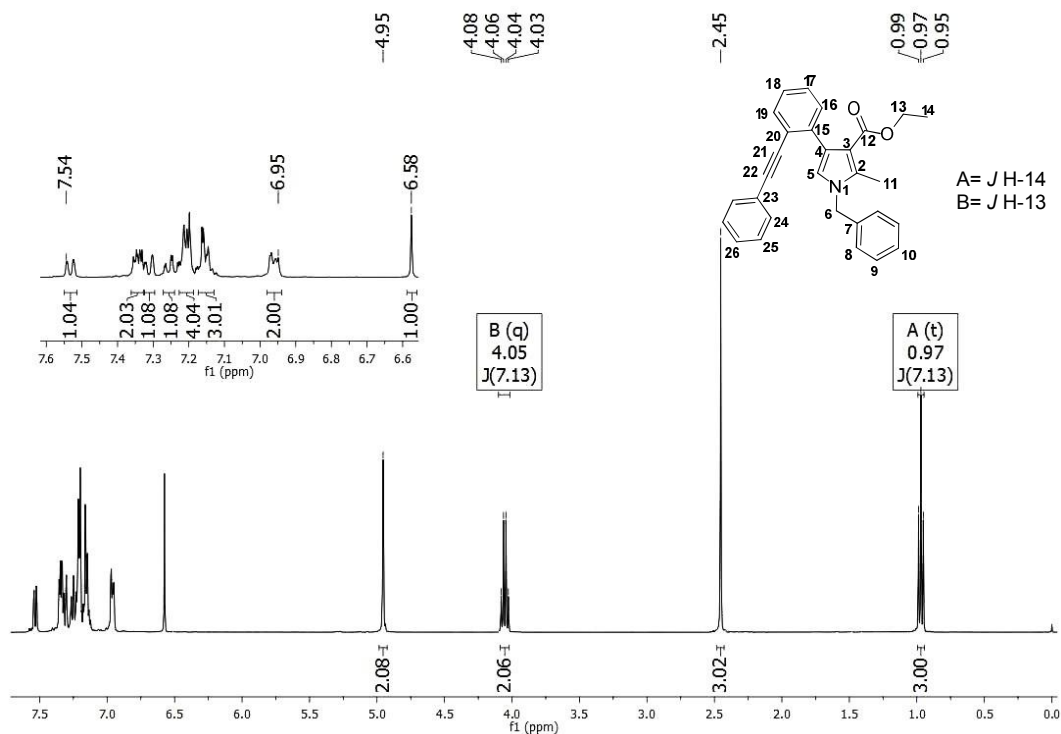


Figura 6: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3a** em CDCl_3 .

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

Os espectros de RMN ^{13}C apresentam como principais características sinais na região de 165 ppm referente à carbonila do grupamento éster, e aromáticos na região de 140 a 112 ppm. Observam-se sinais em torno de 90 ppm referentes aos carbonos metínico, e na região de 60 a 11 ppm os sinais alquílicos alifáticos.

Na Figura 7, observa-se o espectro de RMN ^{13}C do composto **3a**. Destacam-se os sinais em 11,0 ppm referente ao C-11 metílico, 13,6 ppm relacionado ao C-14, 50,1 e 59,0 ppm referente aos carbonos C-6 e C-13, respectivamente. Em 89,7 e 91,2 ppm temos os sinais referente a carbonos sp, já na região que compreende 112,2 a 138,7 ppm se observa os sinais aromáticos. Em 165,5 ppm temos o carbono carbonílico do grupamento éster.

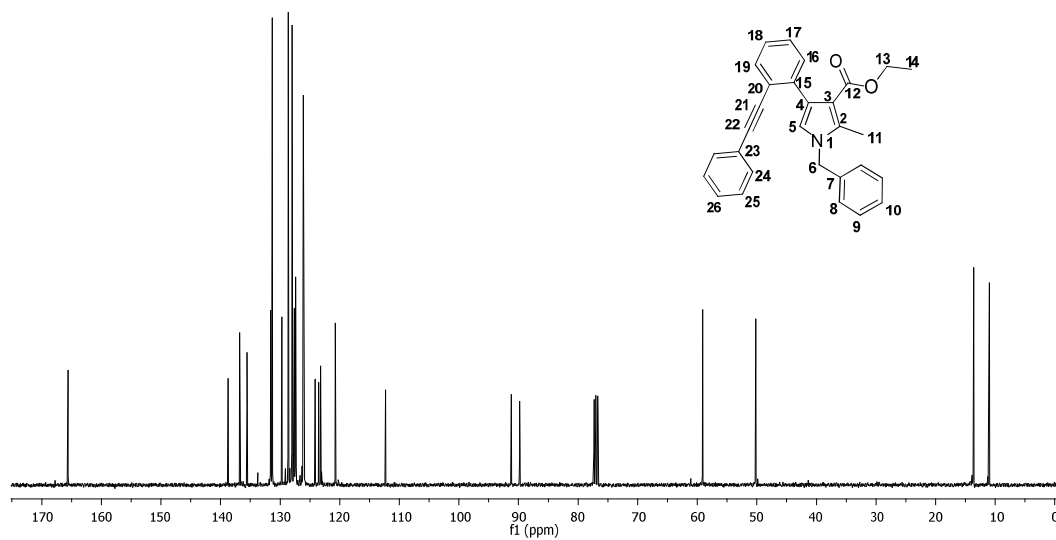


Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3a** em CDCl_3 .

3.1.1.3 Espectrometria de massas (CG-MS)

No espectro de massas por CG-MS (Figura 8), foram detectados alguns padrões nos fragmentos, os quais foram observados em vários compostos. O pico base teve como padrão o fragmento de m/z 91 (100%), referente ao íon tropílio derivado do grupamento benzila. Também se observou a saída do grupamento éster de m/z 73, formando o fragmento de m/z 346 com intensidade de 18%. O íon molecular de todos os exemplos foram facilmente detectados, onde se observou m/z 419 (21%) para o composto **3a**. Estes padrões foram observados em vários exemplos, podendo variar dependendo do grupamento presente na molécula.

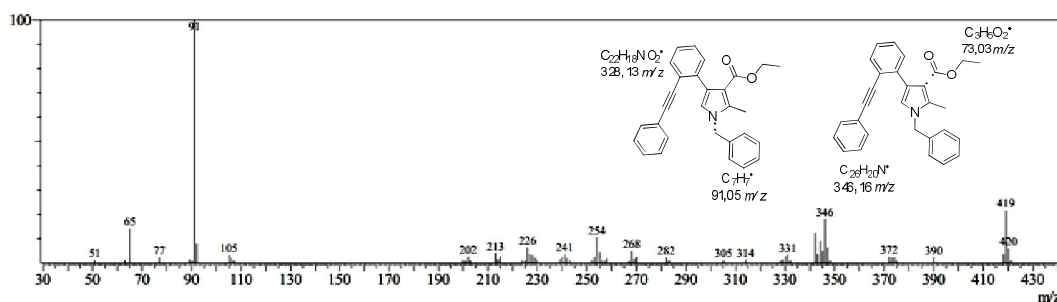


Figura 8: Espectro de massas do composto **3a**.

Os demais compostos apresentam espectros bastante semelhantes ao composto discutido anteriormente, ocorrendo apenas algumas diferenças, causadas pelos diferentes substituintes estudados.

3.2 Síntese dos benzo[e]indóis.

3H-benzo[e]indol foi sintetizado pela primeira vez em 1886 por Adolf Schlieper,⁷⁹ através da ciclização de Fischer utilizando piruvato de etila e β -naftil-hidrazona, em reação catalisada por cloreto de zinco. Um ano depois, o autor publicou a síntese de 1H-benzo[g]indol utilizando α -naftil-hidrazona.⁸⁰

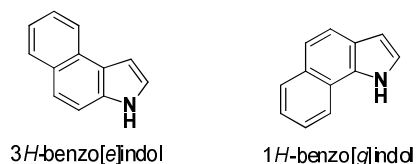


Figura 9: Benzoindóis.

Já são conhecidas na literatura diversas aplicações farmacológicas para estes derivados.⁸¹ Antibióticos contendo estruturas derivadas de benzo[e]indol apresentam grande interesse, devido a sua atividade contra tumores cancerígenos,⁸² sendo também usadas para o tratamento de Alzheimer.⁸³

Os benzo[e]indóis também apresentam potencial para aplicações tecnológicas, sendo incorporadas em materiais fotossensíveis para a produção de dispositivos eletroluminescentes orgânicos (OLED's), e transistores de película fina (OTFT's).⁸⁴

Levando em consideração o interesse do nosso grupo de pesquisa nestes derivados de indóis, e as diversas possibilidades de funcionalizar esta estrutura, decidiu-se realizar a síntese destes derivados através de uma rota ainda pouco explorada, na qual partindo de pirróis funcionalizados, foi possível chegar a novos indóis.

⁷⁹ Schlieper, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, 236, 174.

⁸⁰ Schlieper, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1887**, 239, 229.

⁸¹ Tanaka, M.; Li, X.; Hikawa, H.; Suzuki, T.; Tsutsumi, K.; Sato, M.; Takikawa, O.; Suzuki, H.; Yokoyama, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 1159.

⁸² Neo, A. G.; López, C.; López, A.; Castedo, L.; Tojo, G. *Tetrahedron* **2013**, 69, 11010.

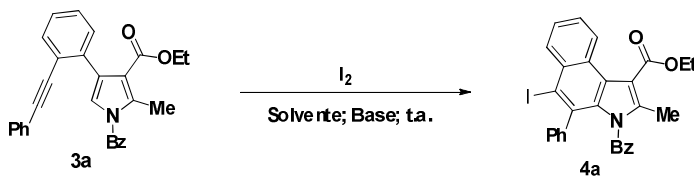
⁸³ Bruderer, H.; Godel, T.; Imhof, R.; Jakob-Roetne, R. US 5318967, 1994.

⁸⁴ (a) Kakiuchi, F.; Oguma, J. EP 2241563, 2009. (b) Lee, J.-S. EP 2772493, 2014. (c) Molt, O.; Lennartz, C.; Fuchs, E.; Dormann, K.; Langer, N.; Schildknecht, C.; Rudolph, J.; Wagenblast, G.; Watanabe, S. US 2011/0098473, 2011.

Abaixo apresentaremos os estudos e testes realizados para a otimização das condições reacionais, bem como os espectros para a devida identificação estrutural.

3.2.1 Otimização das condições reacionais.

Inicialmente, utilizou-se como materiais de partida o 1-benzil-2-metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (**3a**, 0,25 mmol) em diclorometano (2 mL) e I₂ (1,2 equiv.) diluído em 2 mL de diclorometano. Adicionou-se, gota-gota, a solução contendo iodo pelo período de 0,5 h, a temperatura ambiente. Após a adição, observou-se, por cromatografia em camada delgada (CCD), que o pirrol **3a** foi totalmente consumido, formando uma nova mancha com *r_f* superior ao padrão utilizado. Após feito a análise de RMN ¹H, observou-se a formação de dois produtos, um referente a iodo-ciclização, e outro referente a ciclização ácida, em uma relação de 8:2, onde esta mistura possivelmente foi causada pela formação de HI no meio reacional. Então se adicionou NaHCO₃ como base, com o objetivo de neutralizar o ácido formado no meio. Testou-se o uso de 1.2 a 2.0 equivalentes de NaHCO₃; (Tabela 2; linhas 2 a 6), porém ainda tínhamos formação de traços do subproduto. Alterou-se a temperatura, reduzindo para 0 °C e -30 °C; (Tabela 2; linhas 7 e 8), no entanto o subproduto continuava a ser gerado. Testou-se então K₂CO₃ como base, utilizando de 0.5 a 2.0 equivalentes (Tabela 2; linhas 9 a 11), e o uso de 2.0 equivalentes se mostrou eficiente (Tabela 2; linha 11), formando apenas o produto desejado. Testou-se o uso de outros solventes como MeCN, DMF, THF, H₂O e PEG-400, porém o que resultou produto em rendimentos satisfatórios foi com o uso de CH₂Cl₂. Com a intenção de investigar se o HI realmente é capaz de formar o composto **4i**, referente a ciclização via próton, testou-se o uso de HI (1,2 equiv.) no lugar de I₂, onde obtivemos a formação de um único produto, referente a ciclização com HI com rendimento de 41% (Tabela 2; linha 17).



Esquema 41

Tabela 2: Otimização das condições reacionais.^a

Linha	Solvente	Base (Equiv.)	Iodo (Equiv.) ^b	Rend.(%) ^g
1	CH ₂ Cl ₂	-	1,2	62
2	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2,0)	2,0	80
3	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2,0)	1,2	84
4	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2,0)	1,0	81
5	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2,0)	1,2	82
6	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (1,2)	1,2	83
7	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2,0)	1,2	80 ^c
8	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2,0)	1,2	63 ^d
9	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ (1,2)	1,2	90
10	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ (0,5)	1,2	82
11	CH₂Cl₂	K₂CO₃ (2,0)	1,2	93
12	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,2	- ^f
13	THF	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,2	- ^f
14	DMF	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,2	- ^f
15	H ₂ O	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,2	- ^f
16	PEG-400	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,2	- ^f
17	CH ₂ Cl ₂	-	-	41 ^e

^a Pirrol (**3a**, 0,25 mmol); base; iodo e solvente (2 mL), em 0,5 h a t.a.

^b Diluído em 2 mL do solvente.

^c Temperatura de 0 °C.

^d Temperatura de -30 °C.

^e Produto **4I**, com HI (1,2 Equiv.).

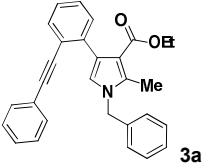
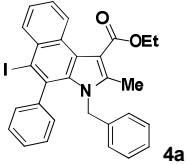
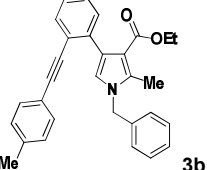
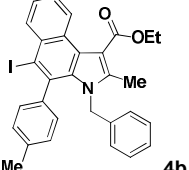
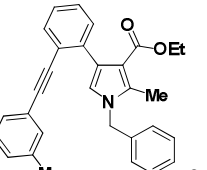
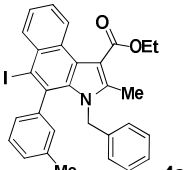
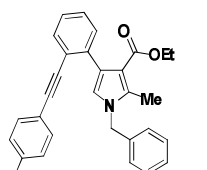
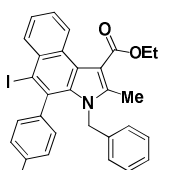
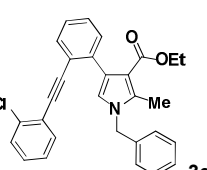
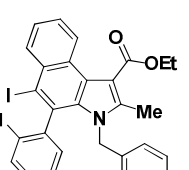
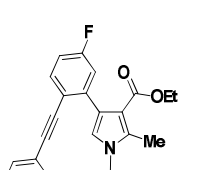
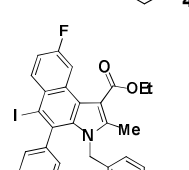
^f Sem formação de produtos.

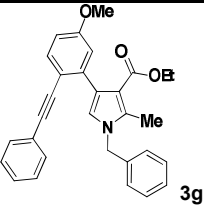
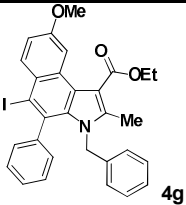
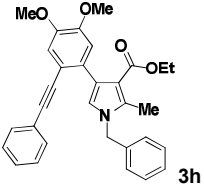
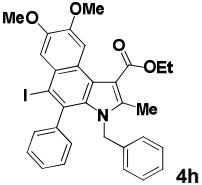
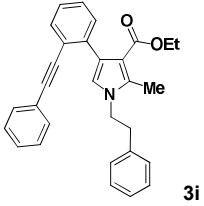
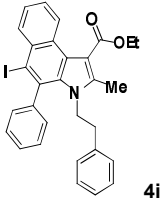
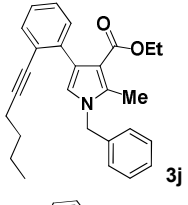
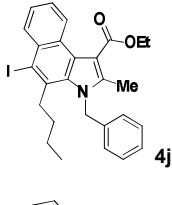
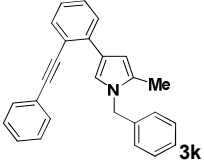
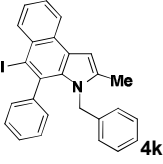
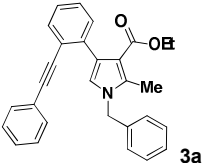
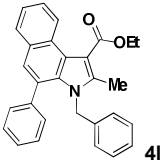
^g Purificado por cromatografia em coluna.

A partir dos dados de otimização das condições reacionais, para a iodo-ciclização, determinou-se que a melhor condição foi: pirrol (**3a**, 0,25 mmol), CH₂Cl₂ como solvente, 2,0 equivalentes de K₂CO₃, 1,2 equivalentes de iodo a temperatura ambiente.

A seguir, foi realizada a preparação dos demais exemplos necessários para comprovação da abrangência e eficácia do método (Tabela 3). Como pode ser observado, o tempo reacional foi de 0,5 – 2,0 h e os rendimentos variaram de 61 a 96%.

Tabela 3: Síntese dos benzof[e]indóis através da 6-endo-iodo ciclização.

Linha	Pirrol	Produto	Tempo (h)	Rend. (%)
1	 3a	 4a	0,5	93
2	 3b	 4b	1,0	96
3	 3c	 4c	1,0	94
4	 3d	 4d	1,0	90
5	 3e	 4e	2,0	89
6	 3f	 4f	0,5	93

7			2,0	89
8			2,0	73
9			0,5	85
10			2,0	61
11			1,0	90
12			1,0	41 ^b

^a Rendimento dos produtos isolados.

^b Com HI (1,2 Equiv.).

Conforme os diferentes substituintes presentes na molécula, observou-se uma pequena variação nos rendimentos. Para grupamentos retiradores de elétrons, ligados ao sistema aromático vizinhos ao alquino, como por exemplo, o cloro (Tabela 3; linhas 4 e 5), obteve-se um decréscimo no rendimento reacional. Já para grupamentos ativantes, como por exemplo, a metila (Tabela 3; linhas 2 e 3), obteve-se um acréscimo no rendimento reacional.

Também se estudou o efeito dos substituintes no anel ligado diretamente ao pirrol, onde com grupos retiradores de elétrons, como por exemplo, o flúor (Tabela 3, linha 6), não observamos alteração no rendimento, se comparado com o substrato hidrogenado (Tabela 3, linha 1). No entanto, com grupamentos fortemente ativantes, como por exemplo, a metoxila (Tabela 3; linhas 7 e 8), observou-se um decréscimo no rendimento reacional, possivelmente por reações paralelas que a estrutura favorece. Uma destas possibilidades seria a formação de quinonas, e conseqüentemente alenos, o que induziria a formação de subprodutos (Figura 10). Devido à complexidade da mistura formada, observadas por TLC, não foi possível isolar os subprodutos.

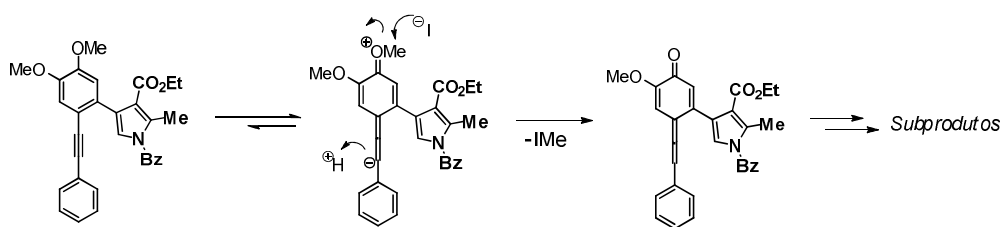


Figura 10: Estudo da reatividade.

Sistemas alifáticos também foram estudados. Com o uso do grupamento *n*-butila, vizinhos a ligação tripla (Tabela 3, linha 10), o produto **4j** foi obtido em baixo rendimento, demonstrando assim a importância dos sistemas aromáticos nesta posição, para a formação dos indóis.

Também se estudou a necessidade do grupamento éster (Tabela 3, linha 11), presente nos respectivos pirróis. Os resultados demonstraram que a reação não depende deste grupamento, onde o produto **4k** foi obtido com 90% de rendimento.

3.2.2 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Os deslocamentos e multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , bem como os valores dos respectivos íons moleculares e de outros fragmentos característicos nos espectros de massas, confirmam a formação dos produtos esperados, conforme descritos a seguir.

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

Nos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foi observado, em geral, sinais na região entre 8,60 e 6,30 ppm relativos aos aromáticos, e sinais próximos a 5,00 ppm referentes aos benzílicos. Na região de 4,50 a 4,00 ppm se observa sinal alquílico do CH_2 do éster, já próximo a 2,50 ppm temos o sinal da metila ligada a anéis, e na região de 0,90 a 1,50 ppm os sinais alquílicos.

No espectro de RMN ^1H do 3-benzil-5-iodo-2-metil-4-fenil-3*H*-benzo[*e*]indol-1-carboxilato de etila (**4a**) podemos observar em 1,47 ppm tripleto com $J = 7,1$ Hz referente aos hidrogênios H-12, além do quarteto em 4,53 ppm com $J = 7,1$ Hz referente aos hidrogênios H-11. Além destes, também se observa simpletos em 2,46 e 4,73 ppm referentes ao H-18 e H-13, respectivamente (Figura 11).

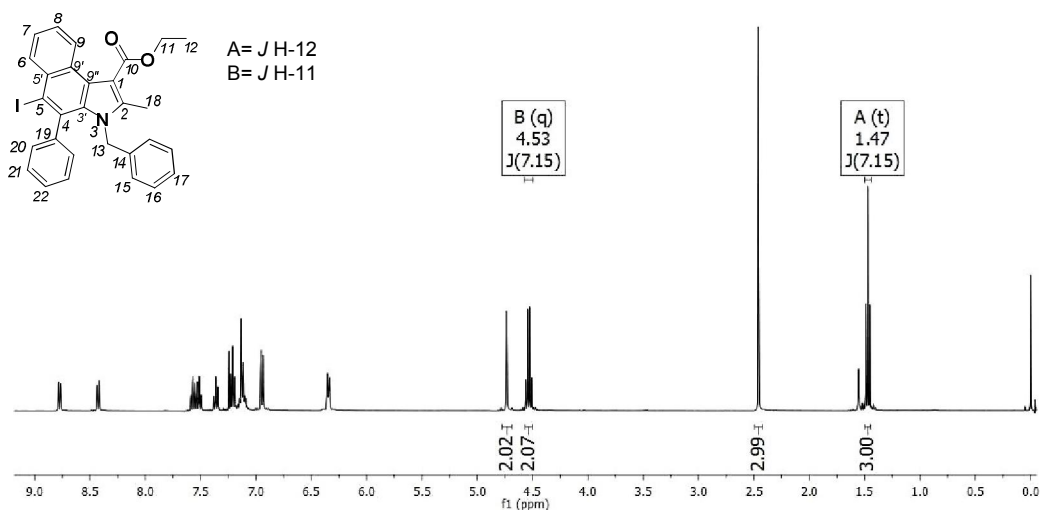


Figura 11: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .

Na região dos aromáticos, temos um duplo duplete em 6,35 ppm com $J = 1,6$ e 7,7 Hz e um duplo duplete em 6,95 ppm com $J = 1,2$ e 8,1 Hz, referentes aos hidrogênios H-15 e H-20 respectivamente. Na região que compreende de 7,39 a 7,09 ppm temos multipletos referentes aos hidrogênios H-21, H-22, H-16 e H-17. Em 7,51 ppm se observa um duplo duplo duplete com $J = 1,4; 6,8; 8,2$ Hz referente ao H-7, já em 7,57 ppm temos um duplo duplo duplete com $J = 1,4; 6,8; 8,3$ Hz referente ao H-8. Observa-se de 8,79 – 8,76 e 8,44 – 8,41 ppm multipletos referentes aos hidrogênios H-6 e H-9 (Figura 12).

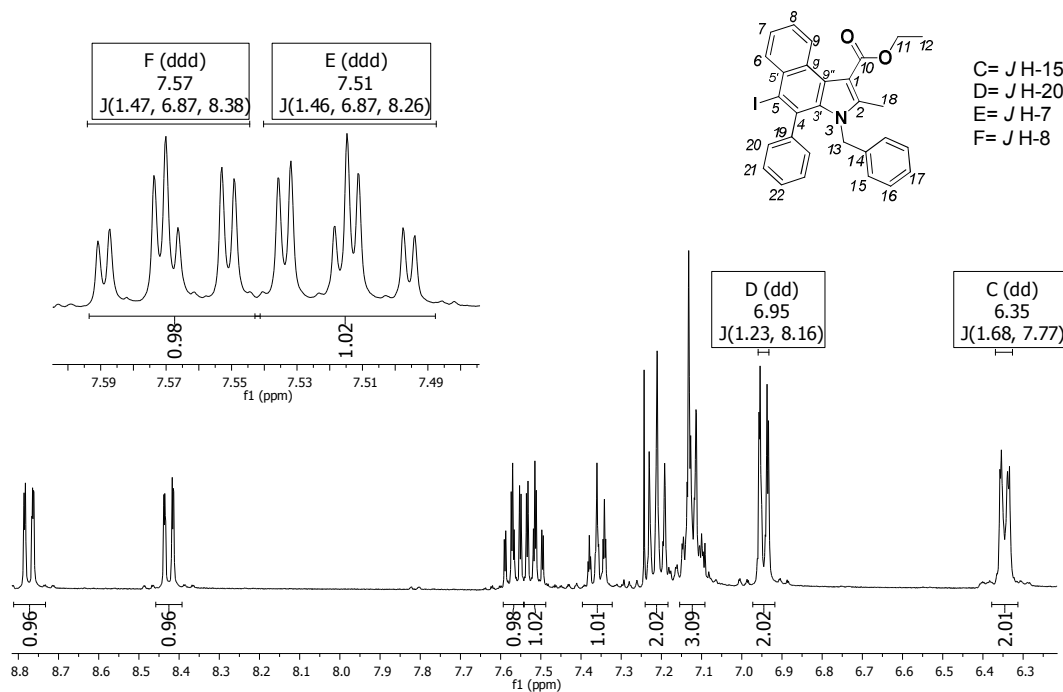


Figura 12: Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .

Comparando-se os espectros de RMN ^1H do composto etil-3-benzil-5-iodo-2-metil-4-fenil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato (**4a**) com o etil-3-benzil-2-metil-4-fenil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato (**4l**), foi observado o efeito do iodo sobre o sistema aromático. Observou-se que para o composto **4a** o hidrogênio H-6 sofreu uma maior desblindagem, possivelmente causado pelo efeito anisotrópico do iodo, apresentando esta diferença no deslocamento químico.

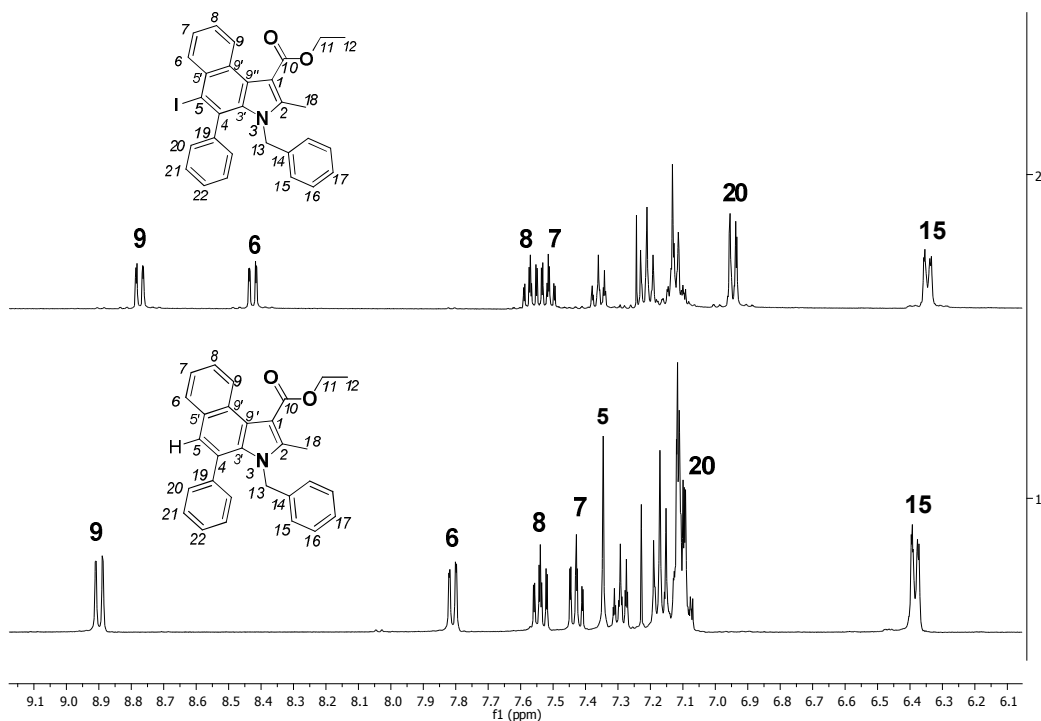


Figura 13: Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz) dos compostos **4a** e **4l** em CDCl_3 .

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

Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram como principais características sinais na região de aromáticos entre 143 e 104 ppm, além do sinal característico da carboníla de ésteres na região de 160 ppm. Observam-se, também, sinais na região entre 14 e 12 ppm característicos de carbonos alifáticos, bem como sinais entre 60 e 45 ppm referentes a carbonos vizinhos a átomos eletronegativos.

Na Figura 14 apresentamos o espectro de RMN ^{13}C desacoplado junto com DEPT 135 do composto **4a**. Destacam-se os sinais em 167,4 ppm correspondente ao carbono carbonílico C-10, e o sinal em 104,3 ppm correspondente ao carbono C-5, ligado ao iodo. Também se destacam os sinais em 60,7 e 48,1 ppm, referentes aos carbonos C-11 e C-13 respectivamente. Em 14,3 e 12,0 ppm se observa os carbonos C-12 e C-18 respectivamente.

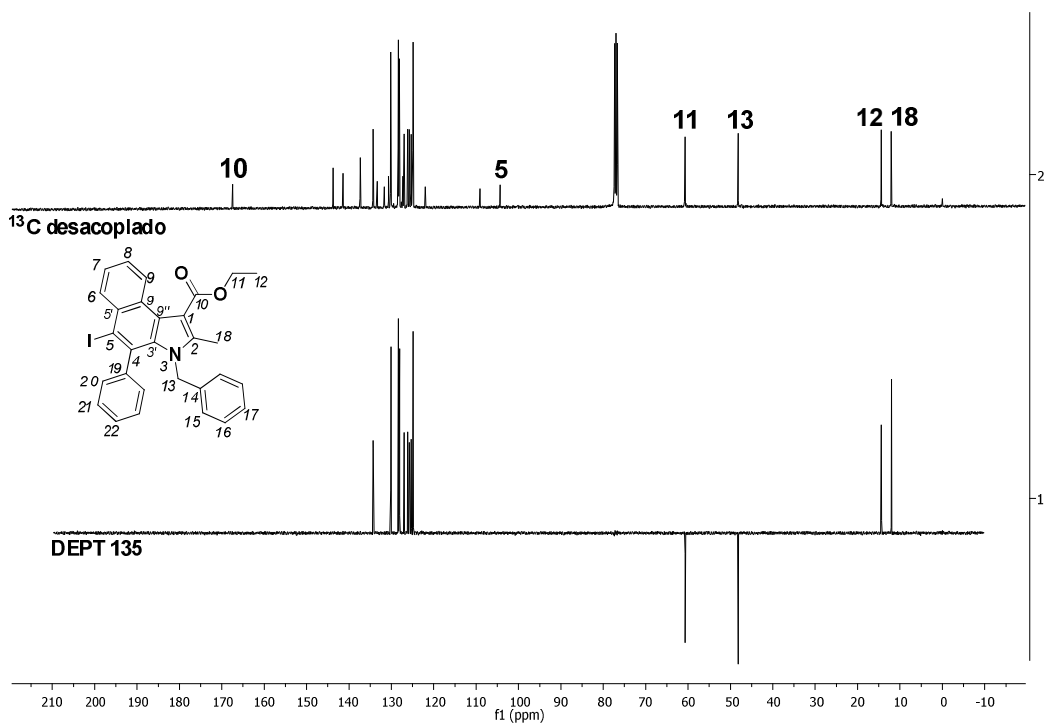


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C desacoplado e DEPT 135 (400 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .

Na Figura 15 observamos a expansão do espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 do composto **4a**, onde é possível identificar sinais em 134,2 e 130,1 ppm referente aos carbonos C-6 e C-20, respectivamente. Em 126,9, 126,1 e 125,3 ppm temos os sinais pertencentes aos C-8, C-7 e C-9, respectivamente. Já em 124,8 ppm temos o sinal do carbono C-15.

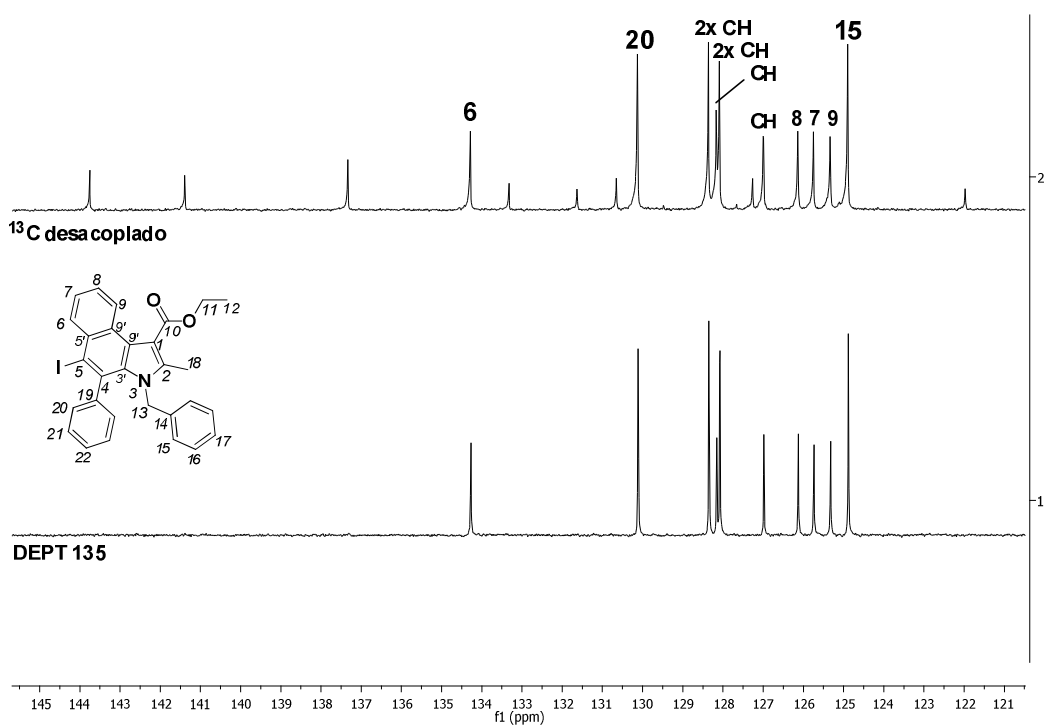


Figura 15: Expansão do espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (400 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .

Através da espectroscopia de HMQC 1J , foi possível determinar com clareza os sinais da região aromática do composto **4a**, possibilitando identificar os carbonos hidrogenados através do acoplamento 1J hidrogênio e carbono.

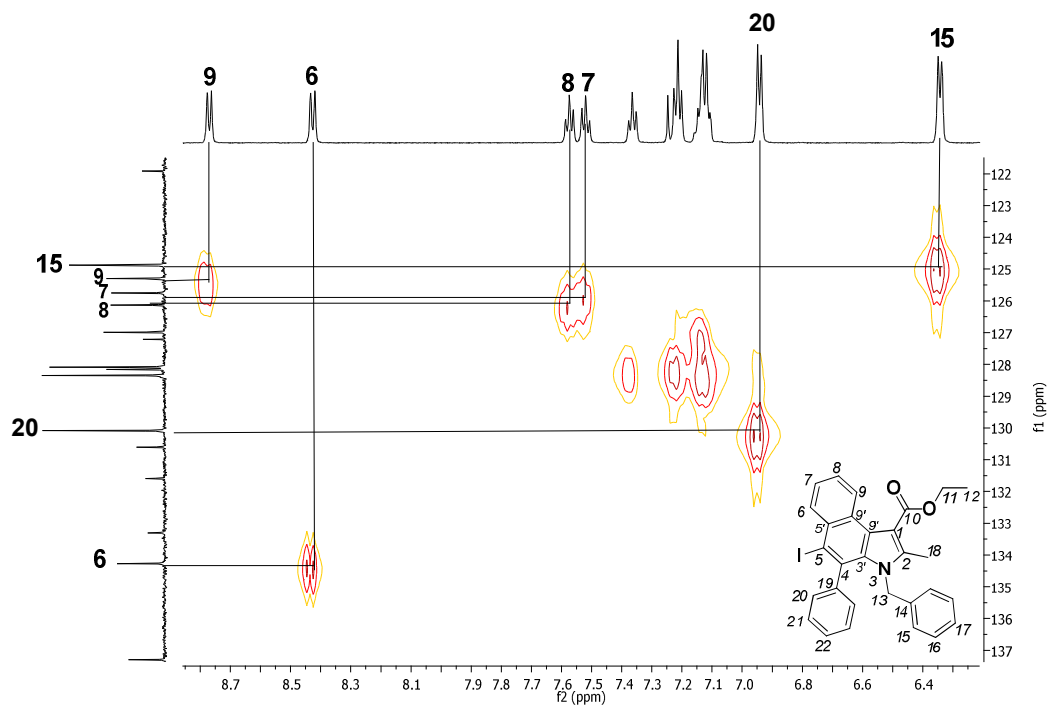


Figura 16: Espectroscopia de HMQC do composto **4a** em CDCl_3 .

3.2.2.3 Espectrometria de massas (MS)

No espectro de massas (MS; Figura 17) do composto **4a**, foram detectados alguns padrões, os quais foram observados em vários compostos desta série. O pico base teve como fragmento m/z 91 (100%), referente ao íon tropílio derivado do grupamento benzila. Também se observou a saída do átomo de iodo, com m/z 126, formando o fragmento de m/z 419 com intensidade de 65%. Para a análise de massas (MS), foi necessário o uso da técnica de inserção direta para os derivados de indóis, no qual o íon molecular do composto **4a** foi detectado com m/z 545 (2%). Estes padrões foram observados em vários exemplos, podendo variar dependendo dos grupamentos presentes nas moléculas.

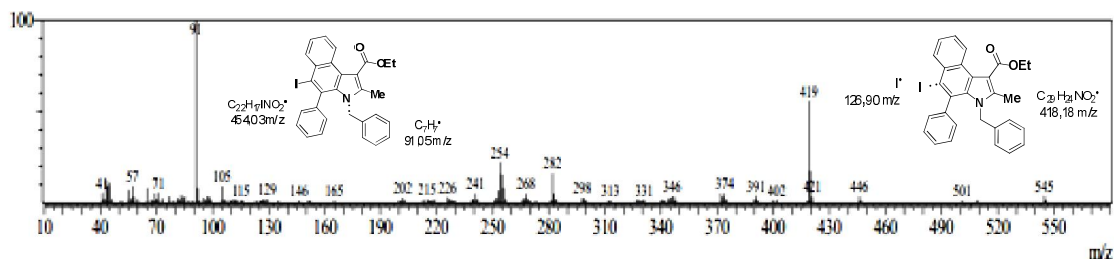


Figura 17: Espectro de massas do composto **4a**.

Os demais compostos apresentam espectros bastante semelhantes ao composto discutido anteriormente, ocorrendo apenas algumas diferenças, causadas pelos diferentes substituintes estudados.

3.2.2.4 Difração de raios-X

O composto 3-benzil-5-iodo-2-metil-4-fenil-3H-benzo[*e*]indol-1-carboxilato de etila (**4a**) teve ainda sua estrutura comprovada por difração de raios-X (Figura 18), sendo obtido na forma de cristal, onde foi isolado e submetido a coleta de dados utilizando um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

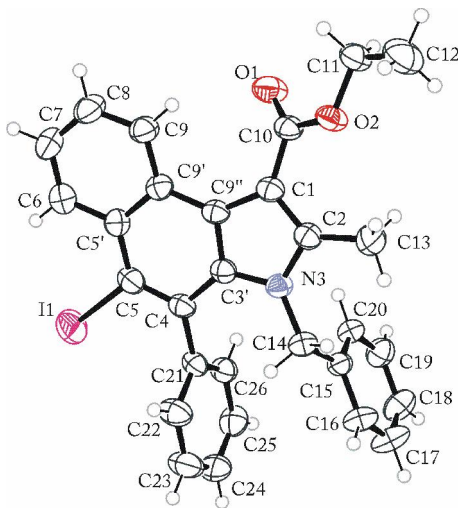
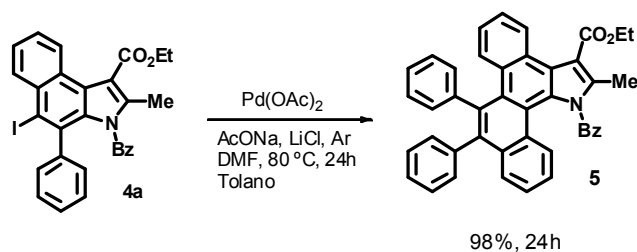


Figura 18: Projeção ORTEP do composto **4a**.

Outros valores cristalográficos, juntamente com informações relevantes na determinação do composto **4a** estão listados nos anexos.

3.2.2.5 Diversificação para sistemas halogenados.

Com o intuito de explorar as funcionalidades presentes nestes novos benzo[e]indóis, para as transformações estruturais posteriores, testou-se a reação de anelação com alcino, via ciclização usando paládio como catalisador (Esquema 42), onde após 24 horas de reação, o benzo[e]indol **4a** foi completamente consumido, formando o produto **5** com rendimento de 98% (Esquema 42).



Esquema 42

Tendo em vista o potencial estrutural do composto **5**, para a química de materiais, estudou-se suas propriedades fotofísicas através da absorção de UV-vis e emissão de fluorescência.

3.2.2.6 Fluorescência

A fluorescência engloba um conjunto de técnicas analíticas qualitativas, baseadas na absorção de energia por um elétron, passando do estado fundamental (S_0) para o estado excitado (S_1); este elétron ao retornar ao estado fundamental (S_0) é acompanhado pela libertação de energia através da emissão de radiação. Em estado de singleto excitado (S_1), os elétrons estão emparelhados (spins opostos), conseqüentemente, o retorno ao estado fundamental ocorre rapidamente por emissão de fótons. As transições observadas decorrem, freqüentemente, na faixa de 10^9 s^{-1} através da troca de energia entre orbitais HOMO e LUMO.⁸⁵

⁸⁵ (a) B. Valeur. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Weinheim: Wiley-VHC, **2002**. (b) J.R. Lacowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3.Ed. New York: Klumer Academic, **2006**.

As propriedades fotofísicas do composto **5** foram estudadas por absorção de UV-vis e emissão de fluorescência em solventes de diferentes polaridades. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Resumo de dados fotofísicos do composto **5**.

Solvente	$\lambda_{max}^{abs}(nm)$	$\lambda_{max}^{emi}(nm)$	$\Delta\lambda_{Stokes}(cm^{-1})$	$\epsilon_{max}(M^{-1}cm^{-1})$
Dioxano	362	434	4583	16754
Diclorometano	362	435	4636	17796
Acetonitrila	361	436	4765	11066

λ_{max}^{Abs} é o máximo de absorção; λ_{max}^{Em} o máximo de emissão; $\Delta\lambda_{ST}$ o deslocamento de Stokes; e ϵ_{max} o coeficiente de absorvidade molar.

O composto **5** apresenta máximos de absorção (λ_{Max}^{Abs}) localizados em 361–362 nm em diferentes solventes. Devido à sua estrutura policíclica altamente conjugada, o composto apresenta valores elevados para o coeficiente de absorvidade molar (ϵ_{max}), indicando que as principais transições ocorrem entre elétrons de orbitais $\pi-\pi^*$. Quando excitados em seus máximos de absorção, o composto **5** apresenta fluorescência na região azul do espectro, com os máximos de emissão em 434–436 nm e deslocamento de Stokes entre 4583–4765 cm^{-1} .

Na Figura 19a são apresentados os espectros normalizados de absorção e emissão para o composto **5** em dioxano, diclorometano e acetonitrila.

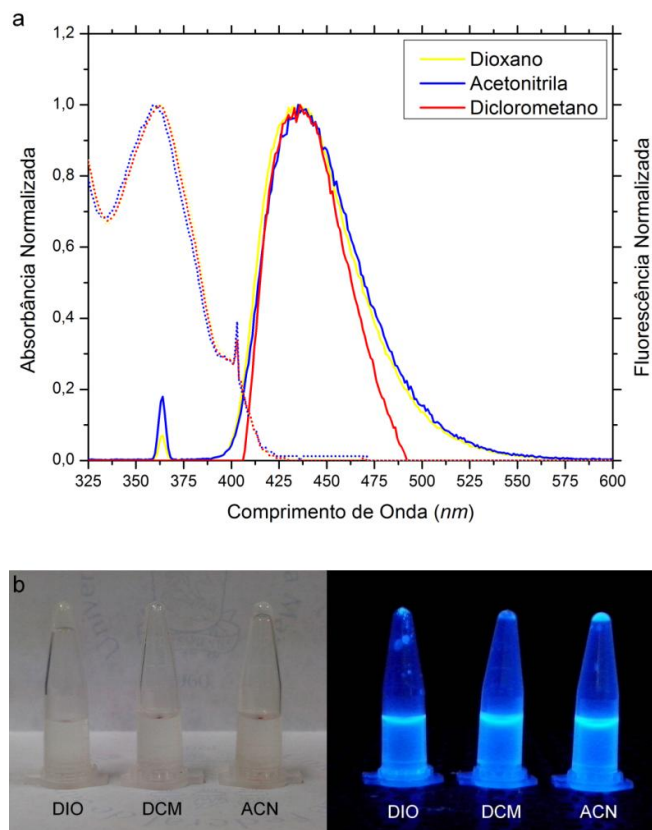


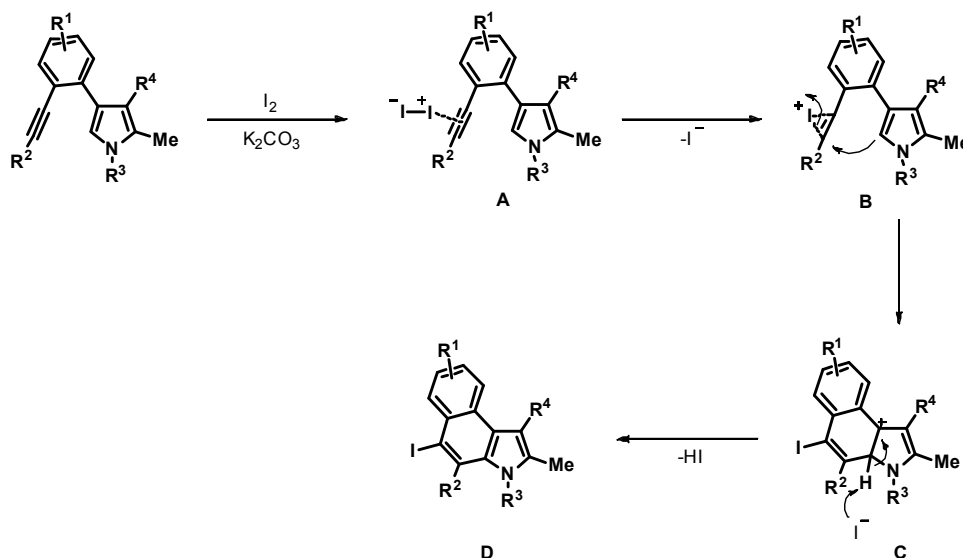
Figura 19: a) Espectros de absorção (*dotted line*) e emissão (*solid line*) do composto **5** em dioxano (amarelo), diclorometano (vermelho) e acetonitrila (azul); b) Amostras quando expostas a luz do dia (esquerda) e a luz UV 365 nm (direita).

Como podem ser observados, os máximos de absorção e emissão não são influenciados pela variação da polaridade dos solventes. Este resultado é justificável, uma vez que a composto **5** não possui grupamentos que possam interagir de maneira significativa com os solventes analisados. Na Figura 19b, pode ser observada a emissão de fluorescência quando o composto é irradiado a 365 nm, em diferentes solventes.

3.2.2.7 Mecanismo reacional

O mecanismo para as ciclizações utilizando metais vem sendo ilustrada em vários trabalhos, empregando, por exemplo, sais de Au,⁸⁶ Pt,⁸⁷ Ga,⁸⁸ In,⁸⁹ e também fontes eletrofílicas, como I₂,⁹⁰ ICl,⁹¹ entre outros. Sendo assim, podemos com segurança, propor o mecanismo via 6-endo-digonal iodo-ciclização (Esquema 43).

Para o mecanismo, sugerimos primeiramente que, o ácido de Lewis (I₂) coordena com a tripla, gerando assim o intermediário **A** para formar o complexo íon iodônio **B**, que em seguida sofre ataque intramolecular do carbono C-5 nucleofílico do pirrol, formando o intermediário **C**. Então a eliminação de um hidrogênio ácido **C** levaria a sucessiva aromatização, promovendo a formação do produto benzo[e]indol **D**. É fundamental o uso da base K₂CO₃ para neutralizar o HI formado, pois o meio ácido pode promover reações paralelas.



Esquema 43: Mecanismo proposto.

⁸⁶ Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.

⁸⁷ Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem Eur. J.* **2004**, *10*, 4556.

⁸⁸ Inoue, H.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1414.

⁸⁹ Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347.

⁹⁰ Verma, A. K.; Shukla, S. P.; Singh, J.; Rustagi, V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5670.

⁹¹ Cheb, Y.; Huang, C.; Liu, X.; Perl, E.; Chen, Z.; Namgung, J.; Subramaniam, G.; Zhang, G.; Hersh, W. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3452.

*CONCLUSÕES
E PERSPECTIVAS*

4.0 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

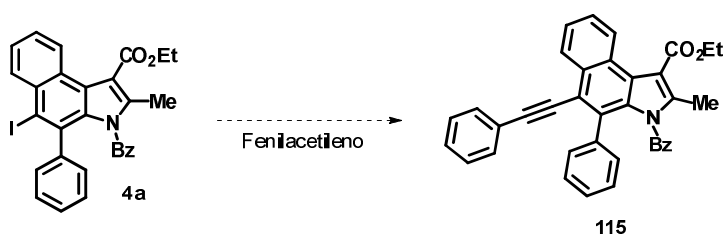
Baseando-se nos objetivos propostos inicialmente, para o presente trabalho, e a partir das análises dos resultados obtidos, podem-se fazer algumas considerações.

Inicialmente, para a síntese dos derivados de 2-(feniletinil)benzaldeído, utilizou-se o acoplamento de Sonogashira, onde os produtos foram obtidos em ótimos rendimentos. Com estes materiais em mãos, seguiu-se para a síntese dos pirróis funcionalizados, nos quais foram obtidos em baixos rendimentos.

Dando continuidade ao trabalho, testou-se o uso dos pirróis para a síntese dos derivados de benzo[e]indóis via reação de 6-endo-digonal iodo-ciclização, variando solventes, bases, temperaturas, bem como o uso de diferentes substituintes nos substratos, procurando assim, determinar as limitações das condições reacionais apresentadas. Os rendimentos obtidos foram satisfatórios, em curto tempo reacional.

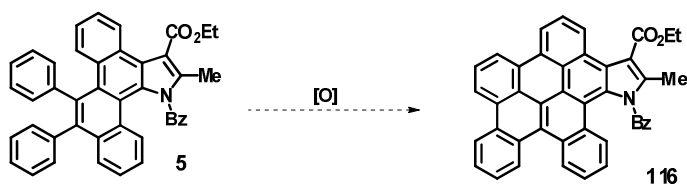
Objetiva-se dar seguimento aos estudos dos derivados de benzo[e]indóis. Através da reação de anelação do composto **4a** com alcinos, obteve-se novos derivados de indóis (Esquema 42). Testes preliminares de fluorescência demonstraram que, o composto **5** apresenta emissão de luz na região do espectro referente a cor azul, indicando a possibilidade de obter propriedades eletroluminescentes.

Outras transformações podem ainda serem realizadas, como por exemplo, o acoplamento de **4a** com alcinos terminais, via acoplamento de Sonogashira, formando o produto **115** (Esquema 44).



Esquema 44

Podemos também, partindo do composto **5**, obter o produto **116** via reações de oxidação (**Esquema 45**).



Esquema 45

Conclui-se que o trabalho apresenta limitações no que se refere a obtenção dos pirróis, porém, para a síntese dos benzo[e]indóis, a metodologia demonstrou ser eficaz, em curtos tempos reacionais, os quais foram obtidos em ótimos rendimentos. Testes preliminares demonstraram que os benzo[e]indóis sintetizados, podem ser utilizados como matéria prima para a construção de uma nova série de compostos, os quais apresentaram fluorescência para o composto **5**, o que desperta interesse na química de materiais, podendo ser aplicados a diodos orgânicos emissores de luz (OLED's).

5.0 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 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.

5.1.1 Ponto de fusão

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

5.1.2 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.

5.1.3 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.

5.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200 e Bruker Avance II 400, operando nas frequências de 200 MHz e 400 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).

5.1.5 Espectrometria de Massas (CG-MS)

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas Shimadzu GCMS-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 (HRMS) foram obtidos em um aparelho Bruker micro TOF-Q IIT, utilizando formiato de sódio como referência (Central Analítica-IQ-USP-SP).

5.1.6 Espectroscopia de Infravermelho.

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido ou pastilha de KBr. Foram calibrados com filme de poliestireno de 0,05 mm de espessura, na absorção de 1601 cm^{-1} , utilizando o seguinte aparelho: Espectrofotômetro Shimadzu IRPrestige-21.

5.1.7 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 Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

5.1.8 Análise Elementar.

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

5.1.9 Solventes e reagentes.

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.⁹² Os demais reagentes foram obtidos comercialmente.

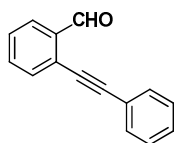
5.2 Procedimentos Gerais

5.2.1 Preparação dos derivados de 2-(2-alkiletinil)benzaldeído.

Em um sistema flambado sob argônio, adicionou-se em trietilamina (30 mL) o correspondente 2-bromobenzaldeído (10 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%), CuI (1 mol%) e o apropriado acetileno (12 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 50 °C por um período de 2 a 5 horas. Após o término da reação, 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 (AcOEt/Hexano, 2:98).

⁹² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals", 3ª Edição. Pergamon Press, New York, 1980.

2-(feniletinil)benzaldeído (6a)⁹³



C₁₅H₁₀O

PM: 206,07

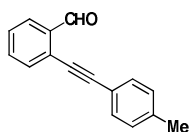
Óleo amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,64 (s, 1H); 7,93 (dd, *J* = 0,82; 7,79 Hz; 1H); 7,62 (dd, *J* = 0,7; 7,7 Hz; 1H); 7,57 – 7,53 (m, 3H); 7,42 (t, *J* = 7,35 Hz; 1H); 7,38 – 7,35 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 191,5; 135,8; 133,6; 133,1; 131,6; 128,9; 128,5; 128,4; 127,2; 126,7; 122,2; 96,2; 84,8.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 206 (M⁺, 100); 178 (42); 176 (41); 152 (32); 111 (2); 101 (4); 88 (22); 77 (9).

2-(p-toluiletinil)benzaldeído (6b)



C₁₆H₁₂O

PM: 220,09

PF: 46 – 47 °C (Lit. 48 °C)⁹⁴

Sólido amarelo

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,65 (s, 1H); 7,94 (d, *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,65 – 7,53 (m, 2H); 7,47 – 7,40 (m, 3H); 7,25 – 7,17 (m, 2H); 2,38 (s, 3H).

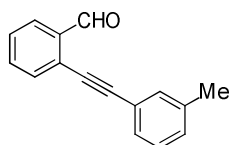
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 191,6; 139,3; 135,9; 133,6; 133,1; 131,6; 129,2; 128,3; 127,2; 127,1; 119,3; 96,6; 84,3; 21,5.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 220 (M⁺, 100); 191 (52); 165 (18); 94 (13); 88 (3); 77 (2).

⁹³ Park, J. H.; Bhilare, S. V.; Youn, S. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228.

⁹⁴ Tokimizu, Y.; Ohta, Y.; Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5168.

2-(*m*-toluiletinil)benzaldeído (6c)⁹⁵



C₁₆H₁₂O

PM: 220,09

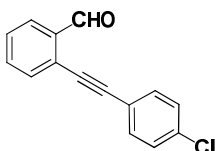
Óleo amarelo

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,65 (s, 1H); 7,92 (d, *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz; 1H); 7,54 (td, *J* = 1,3; 7,3 Hz; 1H); 7,41 (t, *J* = 7,3 Hz; 1H); 7,37 – 7,34 (m, 2H); 7,26 - 7,22 (m, 1H); 7,18 – 7,16 (m, 1H); 2,34 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 191,6; 138,2; 135,8; 133,7; 133,1; 132,2; 129,9; 128,7; 128,4; 128,3; 127,2; 126,9; 122,1; 96,5; 84,4; 21,1.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 220 (M⁺, 100); 192 (14); 189 (36); 115 (13); 94 (13); 89 (5).

2-((4-clorofenil)etinil)benzaldeído (6d)



C₁₅H₉ClO

PM: 240,03

PF: 91 - 93 °C (Lit. 83 – 89 °C)

Sólido bege

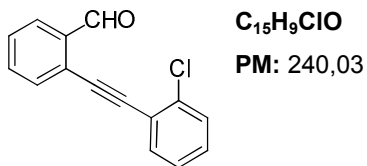
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,61 (s, 1H); 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,64 – 7,56 (m, 2H); 7,50 – 7,44 (m, 3H); 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz; 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 191,4; 135,8; 135,1; 133,7; 133,2; 132,8; 129,0; 128,8; 127,4; 126,3; 120,8; 95,0; 85,8.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 242 (M⁺², 31); 240 (94); 205 (100); 177 (53); 176 (81); 88(34).

⁹⁵ Li, J.; Liu, H.; Jiang, H.;Kong, Q.; Zhou, Y.; Jiang, G. *Molecules* **2013**, *18*, 814.

2-((2-clorofenil)etiniz)benzaldeído (6e)



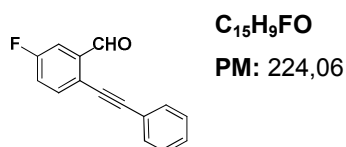
PF: 64 – 65 °C (Lit. 65 – 67 °C)⁹⁶
Sólido amarelo fraco

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,72 (s, 1H); 7,98 – 7,85 (m, 1H); 7,69 – 7,67 (m, 1H); 7,61 – 7,57 (m, 2H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,33 – 7,25 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 191,8; 136,2; 136,0; 133,7; 133,3; 130,0; 129,4; 128,9; 127,1; 126,6; 126,4; 122,4; 92,9; 89,9.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 242 (M⁺², 4); 240 (M⁺, 12); 205 (100); 88 (78).

5-flúor-2-(feniletiniz)benzaldeído (6f)⁹³



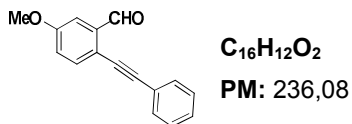
PF: 53 - 54 °C
Sólido amarelo claro

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,59 (d, *J* = 3,2 Hz; 1H); 7,67 – 7,53 (m, 4H); 7,40 – 7,34 (m, 3H); 7,33 – 7,25 (m, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 190,4; 162,3 (d, *J* = 252,7 Hz); 137,7 (d, *J* = 6,8 Hz); 135,2 (d, *J* = 7,6 Hz); 131,6; 129,1; 128,5; 122,9 (d, *J* = 3,3 Hz); 122,0; 121,3 (d, *J* = 22,7 Hz); 113,6 (d, *J* = 23,0 Hz); 95,9; 83,7.

⁹⁶ Tanaka, K.; Hagiwara, Y.; Hirano, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3582.

5-metoxi-2-(feniletinil)benzaldeído (6g)

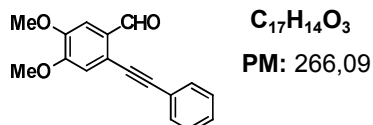


PF: 80 - 83 °C (Lit. 79 – 81)⁹⁷
Sólido amarelo

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,60 (s, 1H); 7,56 – 7,52 (m, 3H); 7,42 (d, *J* = 2,7 Hz; 1H); 7,37 – 7,35 (m, 3H); 7,13 (dd, *J* = 2,8; 8,5 Hz; 1H); 3,86 (s, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 191,5; 159,7; 137,2; 134,5; 131,4; 128,7; 128,4; 122,6; 121,6; 119,5; 109,8; 94,8; 84,8; 55,5.

4,5-dimetoxi-2-(feniletinil)benzaldeído (6h)



PF: 139 - 143 °C (Lit. 138 – 140 °C)⁹³
Sólido amarelo escuro

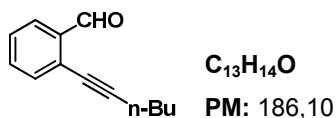
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,50 (s, 1H); 7,58 – 7,53 (m, 2H); 7,43 – 7,37 (m, 3H); 7,26 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,96 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 190,4; 153,7; 149,8; 131,5; 130,2; 128,8; 128,5; 122,5; 121,5; 114,3; 108,3; 94,9; 84,8; 56,3; 56,14.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 266 (M⁺, 87); 251 (56); 195 (79); 165 (61); 152 (100); 126 (28); 102 (37); 77 (23); 63 (33).

⁹⁷ Allen, C. P.; Benkovics, T.; Turek, A. K.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12560.

2-(hex-1-ino-1-il)benzaldeído (6i) ⁹³



Óleo amarelo

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10,54 (s, 1H); 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,52 – 7,49 (m, 2H); 7,44 – 7,33 (m, 1H); 2,49 (t, *J* = 6,8 Hz; 2H); 1,72 – 1,40 (m, 4H); 0,96 (t, *J* = 7,0 Hz; 3H).

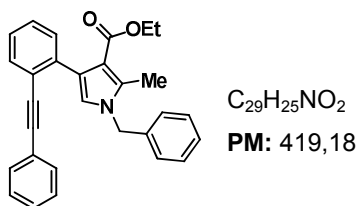
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 192,2; 135,9; 133,6; 133,2; 127,9; 127,7; 126,8; 98,1; 30,5; 22,0; 19,2; 13,5.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 186 (M⁺, 6); 157 (22); 144 (97); 128 (35); 115 (100); 102, (11); 89 (22); 77 (9); 63 (18).

5.2.2 Preparação dos derivados de pirróis tetra-substituídos. ⁷⁸

Em sistema aberto, adicionou-se benzilamina (10 mmol), β-cetoester (10 mmol), NiCl₂.6H₂O (10 mol%) em nitrometano (10 mL), mantendo agitação a temperatura ambiente. Após a formação de um precipitado (~10 minutos), adicionou-se o correspondente aldeído (10 mmol), aquecendo o sistema a temperatura de 80 °C, com agitação constante por um período de 6 a 12 horas. Após a reação estar completa, 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 (AcOEt/Hexano, 5:95).

1-benzil-2-metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (3a)



Óleo amarelo

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7,54 (dd, $J = 1,2; 7,3$ Hz; 1H); 7,35 – 7,30 (m, 3H), 7,26 (dd, $J = 1,2; 7,2$ Hz; 1H); 7,23 – 7,19 (m, 4H); 7,18 – 7,13 (m, 3H); 6,96 – 6,94 (m, 2H); 6,57 (s, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,45 (s, 3H); 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

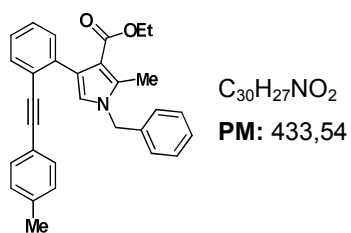
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 165,57; 138,74; 136,77; 135,54; 131,56; 131,33; 129,71; 128,62; 127,98; 127,62; 127,47; 127,38; 126,12; 125,97; 124,10; 123,53; 123,22; 120,73; 112,29; 91,20; 89,79; 59,09; 50,17; 13,63; 11,00.

I.V. ν (cm^{-1}): 3401; 3060; 3029; 2978; 2900; 2215; 1693.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 419 (M^+ , 21); 346 (18); 254 (10); 228 (3); 226 (6); 91 (100); 77 (2); 65 (14).

HRMS: m/z [$M+H$] $^+$ Calculado: 420,1964; **Encontrado:** 420,1933

1-benzil-2-metil-4-(2-(p-toluietnil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (3b)



PF: 119 – 120 °C

Sólido branco

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7,52 (d, $J = 7,3$ Hz; 1H); 7,32 – 7,31 (m, 1H); 7,28 – 7,21 (m, 7H); 7,05 (d, $J = 7,9$ Hz; 2H); 7,03 – 7,01 (m, 2H); 6,64 (s, 1H); 5,06 (s, 2H); 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,48 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 0,98 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165,76; 138,68; 137,78; 136,91; 135,70; 131,65; 131,38; 129,79; 128,87; 128,80; 127,55; 127,39; 126,30; 126,07; 124,31; 123,53; 120,83; 120,63; 112,43; 91,49; 89,13; 59,27; 50,41; 21,43; 13,75; 11,17.

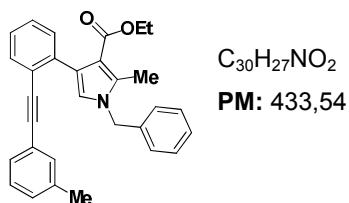
I.V. ν (cm^{-1}): 3403; 3085; 3028; 2978; 2868; 2213; 1694.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 433 (M^+ , 35); 258 (42); 268 (19); 225 (12); 105 (5); 91 (100); 65 (13).

Análise Elementar (%) Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: C 83,11; H 6,28; N 3,23.

Encontrado: C 83,41; H 6,40; N 3,24.

1-benzil-2-metil-4-(2-(*m*-toluiletinil)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (3c)



PF: 136 – 138 °C

Sólido amarelo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7,52 (dd, $J = 1,3; 7,5$ Hz; 1H); 7,31 – 7,31 (dd, $J = 1,3; 7,4$ Hz, 1H); 7,27 – 7,18 (m, 3H); 7,16 – 7,13 (m, 4H); 7,13 – 7,09 (m, 1H); 7,04 – 7,02 (m, 1H); 6,98 – 6,96 (m, 2H); 6,59 (s, 1H); 4,98 (s, 2H); 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,46 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

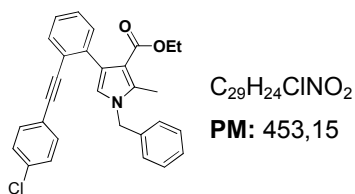
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165,5; 138,8; 137,5; 136,8; 135,5; 132,0; 131,5; 129,7; 128,6; 128,5; 128,4; 127,9; 127,4; 126,1; 126,0; 124,2; 123,4; 120,8; 112,4; 91,5; 89,4; 59,1; 50,2; 21,0; 13,6; 11,0.

I.V. ν (cm^{-1}): 3425; 3055; 3032; 2978; 2924; 2206; 1692.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 433 (M^+ , 48); 360 (50); 356 (45); 268 (20); 91 (100); 65 (11).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado: 434,2120; **Encontrado:** 434,2118

1-benzil-4-(2-((4-clorofenil)etinil)fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (3d)



Óleo amarelo

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz; 1H); 7,31 (d, 7,5 Hz; 1H); 7,27 – 7,21 (m, 4H); 7,19 – 7,15 (m, 5H); 6,97 – 6,95 (m, 2H); 6,57 (s, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,45 (s, 3H); 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

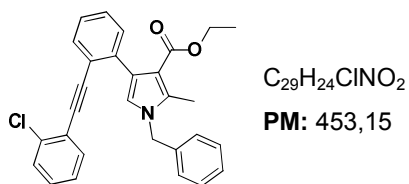
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 165,4; 138,8; 136,7; 135,4; 133,5; 132,4; 131,4; 129,6; 128,5; 128,2; 127,6; 127,4; 126,1; 125,9; 124,0; 122,8; 122,0; 120,6; 112,3; 90,8; 90,0; 59,05; 50,15; 13,5; 10,9.

I.V. ν (cm^{-1}): 3425; 3062; 3031; 2978; 2893; 2214; 1689.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 455 (M^{+2} , 11); 453 (M^+ , 30); 380 (33); 328 (2); 91 (100); 65 (12).

HRMS: m/z $[M+Na]^+$ Calculado: 476,1393; **Encontrado:** 476,1382

1-benzil-4-(2-((2-clorofenil)etinil)fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (3e)



Óleo amarelo

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7,60 – 7,58 (m, 1H); 7,37 – 7,29 (m, 4H); 7,28 – 7,22 (m, 2H); 7,21 – 7,18 (m, 2H); 7,17 – 7,10 (m, 2H); 7,04 – 7,01 (m, 2H); 6,68 (s, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,47 (s, 3H); 0,99 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

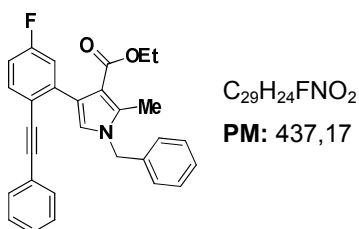
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 165,6; 139,0; 136,9; 135,8; 135,6; 133,3; 132,0; 130,1; 129,0; 128,7; 128,6; 127,8; 127,5; 126,3; 126,2; 126,1; 124,1; 123,7; 123,1; 121,0; 112,4; 95,0; 88,0; 59,1; 50,4; 13,7; 11,2.

I.V. υ (cm⁻¹): 3371; 3063; 3024; 2978; 2924; 2214; 1689.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 455 (M⁺², 3); 453 (M⁺, 8); 345 (14); 91 (100); 65 (12).

HRMS: m/z [M+Na]⁺ Calculado: 476,1393; **Encontrado:** 476,1388

1-benzil-4-(5-fluor-2-(feniletinil)fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (3f)



Óleo amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,51 – 7,47 (m, 1H); 7,34–7,31 (m, 2H); 7,25–7,22 (m, 3H); 7,21 – 7,18 (m, 3H); 7,06 – 7,03 (m, 1H); 7,01–6,99 (m, 2H); 6,93 (td, *J* = 2,7; 8,4 Hz; 1H); 6,65 (s, 1H); 5,04 (s, 2H); 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H); 2,48 (s, 3H); 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 165,4; 161,8 (d, *J* = 248,5 Hz); 141,1 (d, *J* = 8,9 Hz); 136,6; 135,9; 133,2 (d, *J* = 8,6 Hz); 131,3; 128,8; 128,1; 127,7; 127,6; 126,2; 123,5; 123,2 (d, *J* = 1,9 Hz); 121,0; 119,5 (d, *J* = 3,0 Hz); 116,9 (d, *J* = 22,0 Hz); 113,1 (d, *J* = 21,8 Hz); 112,2; 90,9; 88,8; 59,3; 50,4; 13,7; 11,1.

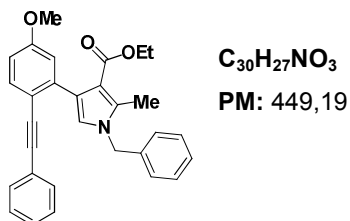
I.V. υ (cm⁻¹): 3396; 3064; 3032; 2977; 2850; 2217; 1701.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 437 (M⁺, 39); 364 (29); 360 (28); 91 (100); 65 (11).

Análise Elementar (%) Calculado para C₂₉H₂₄FNO₂: C 79,61; H 5,53; N 3,20.

Encontrado: C 79,19; H 5,59; N 3,11.

1-benzil-4-(5-metoxi-2-(feniletinil)fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (3g)



Óleo amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,33 – 7,30 (m, 2H); 7,22 – 7,15 (m, 6H); 7,00 – 6,97 (m, 2H); 6,88 (d, *J* = 2,6 Hz; 1H); 6,77 (dd, *J* = 2,7; 8,5 Hz; 1H); 6,61 (s, 1H); 4,99 (s, 2H); 4,07 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,76 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 165,5; 158,9; 140,4; 136,8; 135,5; 132,9; 131,2; 128,6; 127,9; 127,4; 127,2; 126,2; 124,1; 124,0; 120,8; 115,8; 115,4; 112,4; 111,9; 90,0; 89,9; 59,1; 55,1; 50,3; 13,7; 11,0.

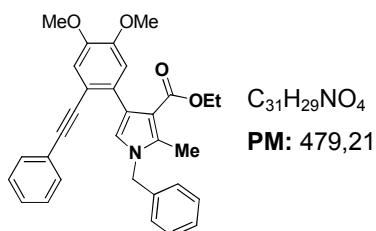
I.V. ν (cm⁻¹): 3379; 3062; 3032; 2978; 2931; 2214; 1697.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 449 (M⁺, 59); 376 (54); 284 (11); 91 (100); 77 (2).

Análise Elementar (%) Calculado para C₃₀H₂₇NO₃: C 80,15; H 6,05; N 3,12.

Encontrado: C 79,39; H 6,37; N 3,20.

1-benzil-4-(4,5-dimetoxi-2-(feniletinil)fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (3h)



Óleo amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,34–7,32 (m, 2H); 7,25–7,22 (m, 6H); 7,05 – 7,03 (m, 3H); 6,86 (s, 1H); 6,67 (s, 1H); 5,07 (s, 2H); 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,91 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 165,7; 148,7; 147,3; 136,9; 135,6; 132,4; 131,3; 128,8; 128,1; 127,6; 127,5; 126,3; 124,1; 123,9; 120,9; 115,2; 114,5; 113,5; 112,5; 90,0; 89,9; 59,2; 56,0; 55,8; 50,5; 13,9; 11,2.

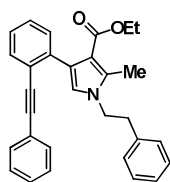
I.V. υ (cm⁻¹): 3462; 3062; 3029; 2993; 2835; 2203; 1686.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 479 (M⁺, 51); 407 (19); 406 (56); 402 (19); 249 (9); 189 (3); 91 (100); 77 (2).

Análise Elementar (%) Calculado para C₃₁H₂₉NO₄: C 77,64; H 6,10; N 2,92.

Encontrado: C 77,61; H 6,03; N 2,65.

2-metil-1-fenetil-4-(2-(feniletinil)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etila (3i)



C₃₀H₂₇NO₂
PM: 433,20

Óleo amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz; 1H);), 7,41 – 7,38 (m, 2H); 7,27 – 7,25 (m, 3H); 7,24 – 7,22 (m, 2H); 7,21 – 7,18 (m, 1H); 7,17 – 7,14 (m, 3H); 6,98 (dd, *J* = 2,4; 7,2 Hz; 2H); 6,45 (s, 1H); 4,04 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,99 (t, *J* = 6,8 Hz; 2H); 2,93 (t, *J* = 7,1 Hz; 2H); 2,35 (s, 3H); 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H).

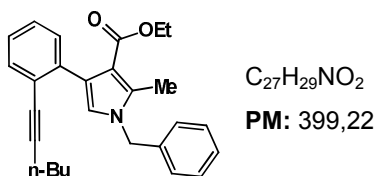
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 165,76; 138,95; 137,61; 135,29; 131,67; 131,45; 129,50; 128,65; 128,54; 128,06; 127,70; 127,57; 126,69; 125,94; 124,13; 123,68; 123,39; 119,69; 111,74; 91,11; 89,87; 59,14; 48,06; 37,51; 13,67; 10,76.

I.V. υ (cm⁻¹): 3410; 3055; 3024; 2978; 2931; 2214; 1698.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 433 (M⁺, 100); 360 (44); 328 (41); 268 (39); 253 (63); 180 (10); 105 (81); 91 (44); 77 (43).

HRMS: m/z [M+H]⁺ Calculado: 434,2120; **Encontrado:** 434,2118.

1-benzil-4-(2-(hex-1-inoil)fenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etila (3j)



Óleo amarelo

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 7,42 – 7,37 (m, 1H); 7,31 – 7,22 (m, 4H); 7,20 – 7,10 (m, 2H); 7,06 – 7,02 (m, 2H); 6,58 (s, 1H); 5,02 (s, 2H); 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,44 (s, 3H); 2,26 (t, $J = 6,7$ Hz; 2H); 1,50 – 1,21 (m, 4H); 0,99 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H); 0,83 (t, $J = 6,9$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 165,6; 138,4; 136,9; 135,3; 131,6; 129,5; 128,6; 127,5; 126,6; 126,2; 125,8; 124,3; 124,0; 120,5; 112,3; 92,1; 80,4; 59,0; 50,2; 30,5; 21,6; 19,0; 13,6; 13,5; 10,9.

I.V. ν (cm^{-1}): 3395; 3062; 3029; 2228; 1702.

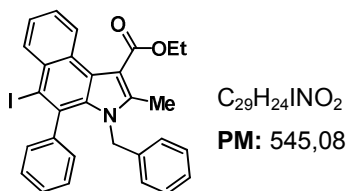
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 399 (M^+ , 23); 326 (18); 284 (12); 235 (4); 91 (100); 65 (10); 55 (1).

HRMS: m/z [$M+Na$] $^+$ Calculado: 422,2096; **Encontrado:** 421,2101.

5.2.3 Preparação dos benzo[e]indóis.

A uma solução contendo dicloro-metano (2 mL) e pirrol **3a-j** (0,25 mmol), adicionou-se K_2CO_3 (0,5 mmol) deixando agitar a temperatura ambiente por 10 minutos. Após, adicionou-se gota/gota com auxílio de funil de adição de líquidos, uma solução contendo diclorometano (2 mL) e I_2 (0,3 mmol) pelo período indicado na Tabela 3. Após a reação estar completa, extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL), lavando com solução 15% de tiosulfato de sódio, água e $NaCl_{(sat)}$ (30 mL), 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 (AcOEt/Hexano, 10:90).

3-benzil-5-iodo-2-metil-4-fenil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato de etila (4a)



PF: 152 – 153 °C

Sólido branco

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8,79 – 8,76 (m, 1H); 8,44 – 8,41 (m, 1H); 7,57 (ddd, $J = 1,4; 6,8; 8,2$ Hz; 1H); 7,51 (ddd, $J = 1,4; 6,8; 8,3$ Hz; 1H); 7,39 – 7,33 (m, 1H); 7,24 – 7,19 (m, 2H); 7,14 – 7,09 (m, 3H); 6,94 (dd, $J = 1,3; 8,2$ Hz; 2H); 6,34 (dd, $J = 1,9; 7,5$ Hz; 2H); 4,73 (s, 2H); 4,53 (q, $J = 7,15$ Hz; 2H); 2,46 (s, 3H); 1,47 (t, $J = 7,13$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 167,46; 143,75; 141,38; 137,33; 134,28; 133,32; 131,62; 130,65; 130,12; 128,36; 128,16; 128,08; 127,26; 126,99; 126,13; 125,74; 125,33; 124,89; 121,97; 109,07; 104,34; 60,71; 48,16; 14,39; 12,03.

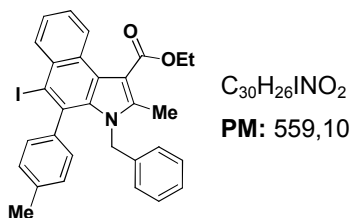
I.V. ν (cm^{-1}): 3363; 3055; 3026; 2978; 2908; 1697.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 545 (M^+ , 2); 418 (65); 373 (6); 281 (19); 253 (26); 105 (5); 91 (100); 77 (2); 45 (6).

Análise Elementar (%) Calculado para $C_{29}H_{24}INO_2$: C 63,86; H 4,44; N 2,57.

Encontrado: C 64,18; H 4,61; N 2,35.

3-benzil-5-iodo-2-metil-4-(*p*-toluil)-3Hbenzo[e]indol-1-carboxilato de etila (4b)



PF: 147 – 148 °C

Sólido branco

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8,77 (dd, $J = 0,9; 8,2$ Hz; 1H); 8,42 (dd, $J = 0,9; 8,3$ Hz; 1H); 7,56 (ddd, $J = 1,4; 6,8; 8,3$ Hz; 1H); 7,51, (ddd, $J = 1,4; 6,8; 8,2$

Hz, 1H); 7,14 – 7,09 (m, 3H); 7,01 (d, $J = 7,7$ Hz; 2H); 6,82 (d, $J = 7,9$ Hz; 2H); 6,36 – 6,34 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 4,52 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,45 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167,4; 141,3; 140,7; 138,0; 137,4; 134,2; 133,4; 131,8; 130,6; 129,8; 128,7; 128,2; 127,2; 126,9; 126,0; 125,6; 125,2; 124,8; 121,8; 108,9; 104,60; 60,6; 48,1; 21,4; 14,3; 12,0.

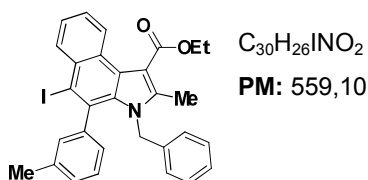
I.V. ν (cm^{-1}): 3369; 3061; 3028; 2970; 2920; 1703.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 559 (M^+ , 100); 487 (2); 432 (1); 386 (12); 268 (15); 91 (57); 65 (7).

Análise Elementar (%) Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{INO}_2$: C 64,41; H 4,68; N 2,50.

Encontrado: C 64,37; H 4,76; N 2,39

3-benzil-5-iodo-2-metil-4-(*m*-toluil)-3H-benzo[*e*]indol-1-carboxilato de etila (4c)



PF: 136 – 138 °C
Sólido amarelado

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8,77 (dd, $J = 0,9$; 8,3 Hz; 1H); 8,42 (dd, $J = 0,9$; 8,3 Hz; 1H); 7,57 (ddd, $J = 1,4$; 6,9; 8,3 Hz; 1H); 7,51 (ddd, $J = 1,3$; 6,9; 8,1 Hz; 1H); 7,20 – 7,13 (m, 5H); 6,84 (d, $J = 6,5$ Hz; 1H); 6,63 (s, 1H); 6,36 (dd, $J = 2,8$; 6,4 Hz; 2H); 4,77 (d, $J = 17,9$ Hz; 1H); 4,68 (d, $J = 17,9$ Hz; 1H); 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,45 (s, 3H); 2,04 (s, 3H); 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

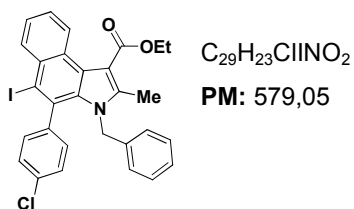
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167,4; 143,5; 141,3; 137,9; 137,5; 134,2; 133,4; 131,6; 130,8; 130,6; 128,8; 128,3; 127,8; 127,2; 127,1; 126,8; 126,0; 125,6; 125,3; 124,7; 121,8; 108,9; 104,1; 60,7; 48,1; 21,1; 14,3; 12,0.

I.V. ν (cm^{-1}): 3378; 3060; 3030; 2925; 2870; 1707.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 559 (M^+ , 33); 386 (5); 341 (8); 137 (10); 91 (44); 81 (52); 69 (100); 43 (63).

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculado: 582,0906; **Encontrado:** 582,0904.

3-benzil-4-(4-clorofenil)-5-iodo-2-metil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato de etila (4d)



PF: 147 – 148 °C

Sólido branco

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8,78 – 8,75 (m, 1H); 8,41 – 8,38 (m, 1H); 7,57 (ddd, $J = 1,4; 6,8; 8,3$ Hz; 1H); 7,51 (ddd, $J = 1,4; 6,8; 8,2$ Hz; 1H); 7,17 – 7,11 (m, 5H); 6,87 – 6,84 (m, 2H); 3,38 – 6,36 (m, 2H); 4,79 (s, 2H); 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,47 (s, 3H); 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

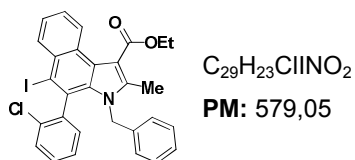
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 167,3; 142,09; 141,42; 137,04; 134,32; 132,01; 131,61; 131,43; 130,63; 128,49; 128,24; 127,38; 127,22; 126,36; 125,89; 125,37; 124,82; 122,17; 109,22; 104,38; 60,76; 48,30; 14,39; 12,02.

I.V. ν (cm^{-1}): 3365; 3108; 3087; 2982; 2873; 1693.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 581 (M^{+2} , 17); 579 (44); 453 (10); 253 (8); 149 (21); 91 (100); 69 (22).

HRMS: m/z $[M+H]^+$ Calculado: 580,0540; **Encontrado:** 580,0544.

3-benzil-4-(2-clorofenil)-5-iodo-2-metil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato de etila (4e)



PF: 175 °C

Sólido branco

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8,80 (dd, $J = 0,8; 8,3$ Hz; 1H); 8,41 (dd, $J = 0,8; 8,4$ Hz; 1H); 7,58 (ddd, $J = 1,3; 6,8; 8,3$ Hz; 1H); 7,51 (ddd, $J = 1,3; 6,8; 8,2$ Hz; 1H); 7,40 (dd, $J = 0,9; 8,0$ Hz; 1H); 7,29 (td, $J = 1,6; 7,7$ Hz; 1H); 7,16 – 7,07 (m,

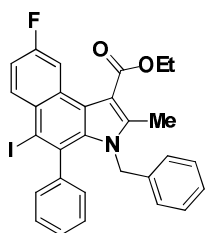
3H); 6,92 (td, $J = 1,1; 7,4$ Hz; 1H); 6,77 (dd, $J = 1,5; 7,6$ Hz; 1H); 6,38 (d, $J = 6,7$ Hz; 2H); 4,95 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 4,76 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H); 4,54 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,49 (s, 3H); 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167, 4; 142,1; 141,3; 136,8; 134,7; 134,2; 132,3; 131,1; 130,6; 130,4; 129,8; 129,2; 128,3; 127,4; 127,1; 126,5; 126,4; 125,7; 125,3; 124,8; 122,2; 109,1; 104,3; 60,7; 47,9; 14,4; 12,0.

I.V. ν (cm^{-1}): 3379; 3124; 3024; 2978; 2869; 1697.

HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado: 580,0540; **Encontrado:** 580,0530.

3-benzil-8-fluor-5-iodo-2-metil-4-fenil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato de etil (4f)



$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FINO}_2$

PM: 563,07

PF: 161 – 162 °C

Sólido amarelo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.62 (dd, $J = 11,9; 2,5$ Hz, 1H); 8.43 (dd, $J = 9,3; 5,9$ Hz, 1H); 7,37 – 7,33 (m, 1H); 7,25 – 7,23 – (m, 1H); 7,22 – 7,18 (m, 2H); 7,14 – 7,09 (m, 3H); 6,93 – 6,91 (m, 2H); 6,34 – 6,32 (m, 2H); 4,73 (s, 2H); 4,54 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,46 (s, 3H); 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 166,9; 160,9 (d, $J = 245,2$ Hz); 143,5; 142,0; 137,1; 136,8 (d, $J = 8,9$ Hz); 132,6; 131,8; 130,0; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9 (d, $J = 10,0$ Hz); 127,5; 127,0; 124,8; 121,4 (d, $J = 4,4$ Hz); 114,9 (d, $J = 24,2$ Hz); 109,5 (d, $J = 23,8$ Hz); 108,9; 103,7; 60,8; 48,1; 14,2; 12,1.

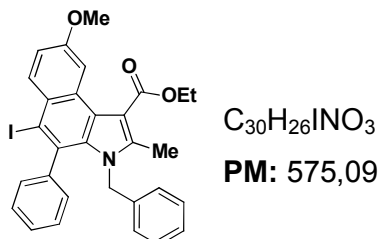
I.V. ν (cm^{-1}): 3386; 3105; 3027; 2988; 2869; 1702.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 563 (M^+ , 100); 436 (1); 363 (8); 345 (17); 272 (13); 91 (82).

Análise Elementar (%) Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FINO}_2$: C 61,82; H 4,11; N 2,49.

Encontrado: C 61,67; H 4,02; N 2,41.

**3-benzil-5-iodo-8-metoxi-2-metil-4-fenil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato de etila
(4g)**



PF: 171 °C
Sólido amarelo

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8,37 (d, $J = 2,5$ Hz; 1H); 8,32 (d, $J = 9,2$ Hz; 1H); 7,35 – 7,32 (m, 1H); 7,21 – 7,17 (m, 2H); 7,16 – 7,08 (m, 4H); 6,95 – 6,93 (m, 2H); 6,36 – 6,34 (m, 2H); 4,72 (s, 2H); 4,5 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,99 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 167,5; 158,1; 143,9; 141,1; 137,4; 135,8; 131,9; 130,8; 130,4; 128,3; 128,1; 128,0; 126,9; 125,7; 124,9; 121,4; 116,9; 109,0; 105,4; 104,0; 60,6; 55,5; 48,1; 14,4; 12,2.

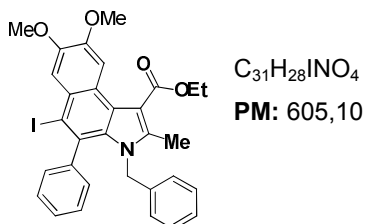
I.V. ν (cm^{-1}): 3437; 3138; 3023; 2997; 2898; 2832; 1690.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 575 (M^+ , 100); 530 (4); 448 (2); 357 (52); 241 (16); 91 (66); 57 (15).

Análise Elementar (%) Calculado para $C_{30}H_{26}INO_3$: C 62,62; H 4,55; N 2,43.

Encontrado: C 62,67; H 4,58; N 2,30.

3-benzil-5-iodo-7,8-dimetoxi-2-metil-4-fenil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilado de etila (4h)



PF: 181 – 182 °C

Sólido amarelo

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8,55; (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,20 (t, $J = 7,2$ Hz; 2H); 7,14 – 7,10 (m, 3H); 6,94 (d, $J = 7,5$ Hz; 2H); 6,34 (d, $J = 7,6$ Hz; 2H); 4,72 (s, 2H); 4,50 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 4,10 (s, 3H); 4,05 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 167,5; 149,1; 148,8; 144,0; 141,7; 137,4; 131,1; 131,0; 130,3; 128,3; 128,1; 128,0; 126,9; 126,2; 124,9; 122,1; 121,8; 114,3; 108,2; 105,9; 103,0; 60,6; 56,1; 55,8; 48,1; 14,4; 12,4.

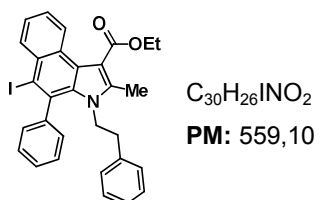
I.V. ν (cm^{-1}): 3350; 3150; 3027; 2992; 2902; 2827; 1699.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 605 (M^+ , 13); 432 (1); 387 (7); 261 (3); 149 (12); 91 (11); 69 (100); 55 (21); 43 (25).

Análise Elementar (%) Calculado para $C_{31}H_{28}INO_4$: C 61,50; H 4,66; N 2,31.

Encontrado: C 61,34; H 4,52; N 2,27.

5-iodo-2-metil-3-feniletinil-4-fenil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato de etila (4i)



PF: 120 – 121 °C

Sólido branco

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,70 – 8,67 (m, 1H); 8,45 – 8,43 (m, 1H); 7,56 – 7,48 (m, 5H); 7,40 – 7,38 (m, 2H); 7,18 – 7,16 (m, 3H); 6,71 – 6,99 (m, 2H); 4,51 (q, *J* = 7,14 Hz; 2H); 3,69 (t, *J* = 8,06 Hz; 2H); 2,56 (t, *J* = 8,13 Hz; 2H); 2,47 (s, 3H); 1,46 (t, *J* = 7,14 Hz; 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167,50; 144,60; 140,84; 137,44; 134,29; 132,98; 130,95; 130,60; 130,51; 128,70; 128,55; 128,41; 128,39; 127,14; 126,66; 126,09; 125,67; 125,20; 122,08; 108,98; 104,39; 60,66; 45,89; 37,00; 14,38; 12,12.

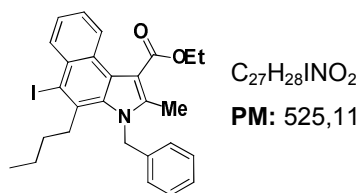
I.V. υ (cm⁻¹): 3367; 3053; 3017; 2973; 2923; 1697.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 559 (M⁺, 30); 558 (100); 421 (86); 311 (23); 268 (31); 201 (3); 105 (41); 101 (2); 77 (23); 69 (55); 45 (15); 43 (41).

Análise Elementar (%) Calculado para C₃₀H₂₆IINO₂: C 64,41; H 4,68; N 2,50.

Encontrado: C 64,52; H 4,59; N 2,38.

3-benzil-4-butil-5-iodo-2-metil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato de etila (4j)



PF: 148 °C
Sólido amarelo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,57 – 8,53 (m, 1H); 8,42 – 8,38 (m, 1H); 7,49 – 7,43 (m, 2H); 7,31 – 7,23 (m, 3H); 6,85 (d, *J* = 6,8 Hz; 2H); 5,56 (s, 2H); 4,51 (q, *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,15 (t, *J* = 7,9 Hz; 2H); 2,55 (s, 3H); 1,77 – 1,57 (m, 2H); 1,47 – 1,40 (m, 5H); 0,95 (t, *J* = 7,2; 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167,6; 140,6; 137,4; 134,0 ; 132,0; 131,1; 129,1; 129,0; 127,6; 126,5; 125,4; 125,3; 124,9; 122,2; 109,2; 105,1; 60,7; 49,0; 38,7; 32,9; 22,6; 14,3; 13,8; 12,0.

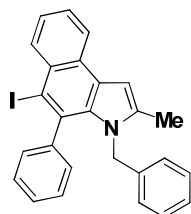
I.V. υ (cm⁻¹): 3439; 3046; 3024; 2979; 2870; 1690.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 525 (M⁺, 41); 480 (2); 398 (2); 352 (17); 283 (12); 137 (10); 91 (72); 81 (59); 69 (100); 57 (27); 43 (28).

Análise Elementar (%) Calculado para C₂₇H₂₈IINO₂: C 61,72; H 5,37; N 2,67.

Encontrado: C 61,74; H 5,32; N 2,72.

3-benzil-5-iodo-2-metil-4-fenil-3H-benzo[e]indol (4k)



$C_{26}H_{20}IN$

PM: 473,06

PF: 171 – 172 °C

Sólido branco

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8,36 – 8,34 (m, 1H); 8,21 – 8,19 (m, 1H); 7,57 – 7,53 (m, 1H); 7,47 (ddd, $J = 1,2; 6,9; 8,2$ Hz, 1H); 7,36 – 7,32 (m, 1H); 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz; 2H); 7,10 – 7,06 (m, 3H); 6,98 – 6,95 (m, 3H); 6,32 – 6,30 (m, 2H); 4,66 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 143,7; 138,6; 137,0; 133,9; 133,8; 131,6; 130,1; 129,7; 128,2; 128,0; 127,9; 127,4; 126,7; 126,0; 125,1; 125,0; 124,9; 123,0; 100,6; 100,5; 47,7; 13,0.

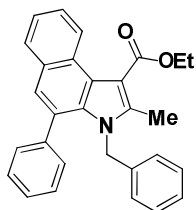
I.V. ν (cm^{-1}): 3445; 3076; 3026; 2936; 2865.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 473 (M^+ , 100); 346 (4); 268 (19); 254 (52); 91 (59); 65 (6).

Análise Elementar (%) Calculado para $C_{26}H_{20}IN$: C 65,97; H 4,26; N 2,96.

Encontrado: C 66,20; H 4,31; N 2,91.

3-benzil-2-metil-4-fenil-3H-benzo[e]indol-1-carboxilato de etila (4l)



$C_{29}H_{25}NO_2$

PM: 419,18

PF: 132 – 133 °C

Sólido amarelo

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 8,91 – 8,89 (m, 1H); 7,82 – 7,79 (m, 1H); 7,54 (ddd, $J = 1,4; 6,8; 8,4$ Hz; 1H); 7,43 (ddd, $J = 1,2; 6,8; 8,0$ Hz, 1H); 7,35; (s, 1H);

7,31 – 7,27 (m, 1H); 7,19 – 7,15 (m, 2H); 7,12 – 7,06 (m, 5H); 6,39 – 6,37 (m, 2H); 4,97 (s, 2H); 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz; 2H); 2,52 (s, 3H); 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167,5; 141,1; 139,8; 137,2; 131,2; 129,6; 129,4; 128,3; 128,2; 127,7; 127,6; 127,3; 127,0; 126,9; 126,5; 125,4; 125,1; 125,0; 124,1; 121,4; 109,1; 60,4; 48,2; 14,4; 12,0.

I.V. ν (cm^{-1}): 3378; 3058; 3025; 2980; 2850; 1690.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 563 (M^+ , 100); 436 (1); 363 (8); 345 (17); 272 (13); 91 (82).

Análise Elementar (%) Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: C 83,03; H 6,01; N 3,34.

Encontrado: C 82,98; H 5,78; N 3,27.

5.2.4 1-benzil-2-metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol-3-ácido carboxílico (115)

A uma solução do composto **3a** (10,0 mmol), em Etanol (40 mL), adicionou-se solução alcoólica 4% de NaOH (40 mL). A seguir, aqueceu-se sob refluxo por 5 horas. Logo após, resfriou-se o sistema em banho de gelo e a solução foi ajustada para pH 5, com ácido acético glacial. Então o precipitado foi coletado por filtração, sendo obtido como um sólido bege; (87% rendimento). PF: 204 °C. E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 391 (M^+ , 2); 242 (20); 189 (8); 111 (14); 97 (29); 83 (31); 57 (85); 43 (100). I.V. ν (cm^{-1}): 3432; 3132; 3095; 3027; 2963; 2851; 2215; 1655. HRMS: m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 414,1470; Encontrado: 414,1467.

5.2.5 1-benzil-2-metil-4-(2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol (116)

A uma solução contendo **7** (1,0 mmol) em quinolina (2 mL), adicionou-se Cu° (0,7 mmol). Então, aqueceu-se a temperatura de refluxo por 4 horas. Logo após, resfriou-se o sistema com banho de gelo e a solução foi ajustada para pH 4, com HCl 2N. Após a reação estar completa, extraiu-se com AcOEt (3 x 10 mL) lavando com água, solução saturada de NaHCO_3 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 (AcOEt/Hexano, 5:95). **8** foi obtido como um óleo amarelo (68% rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8,25–8,22 (m, 1H); 7,82–7,79 (m, 1H); 7,51 (ddd, $J = 1,3; 6,9; 8,2$ Hz; 1H); 7,51 (ddd, $J = 1,3; 6,9;$

8,2 Hz; 1H); 7,26–7,24 (m, 2H); 7,19–7,14 (m, 4H); 7,10–7,06 (m, 3H); 6,99 (s, 1H); 6,37 – 6,34 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 2,35 (s, 3H). HRMS: m/z $[M+H]^+$ Calculado para $C_{26}H_{21}N$: 348,1752; Encontrado: 348,1752.

5.2.6 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldeído (117)⁹⁸

Em um balão de duas bocas, equipado com funil de adição de líquidos, preparou-se uma solução contendo 3,4-dimetoxi-benzaldeído (3,98 g, 24 mmol) em MeOH (40 mL). Adicionou-se gota/gota Br_2 (1,32 mL, 26 mmol) pelo período de 30 minutos, mantendo em temperatura ambiente sob agitação por mais 1 hora. Removeu-se o solvente no rota evaporador, filtrou-se o sólido em funil de Buckner lavando com água fria e após com éter de petróleo, sendo obtido como um sólido amarelado (5,7 g, 98 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 10,18 (s, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 3,96 (s, 3H); 3,91 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 190,6; 154,4; 148,8; 126,5; 120,3; 115,4; 110,4; 56,4; 56,1.

5.2.7 (E)-4-cloro-ácido-cinâmico (118)⁹⁹

Em uma mistura de *p*-Cl-benzaldeído (5,6 g, 40 mmol) e ácido malônico (9,15 g, 88 mmol) em piridina (18 mL), foi adicionado piperidina (0,7 mL) e agitou-se a temperatura de refluxo pelo período de 5 horas. Após o término da reação, resfriou-se o sistema com banho de gelo, adicionando a frio uma solução de HCl (2N, 350 mL). O precipitado foi filtrado e seco a vácuo, sendo obtido como um sólido branco (7,20 g, 99%). PF: 248 - 252 °C (Lit. 249 - 251 °C)¹⁰⁰

5.2.8 2,3-dibromo-3-(4-clorofenil)ácido propanóico (119)

A uma solução de ácido trans-cinâmico (4,55g, 25 mmol) em ácido acético (30 mL) a 0 °C, adicionou-se gota/gota Br_2 (1,52 mL, 30 mmol) pelo período de 30

⁹⁸ Chandrasekhar, S.; Reddy, N. R.; Rao, Y. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12098.

⁹⁹ Szymanski, W.; Wu, B.; Weiner, B.; Wildeman, S.; Feringa, B. L.; Janssen, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9152.

¹⁰⁰ Suresh.; Kumar, D.; Sandhu, J. S.; *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1915.

minutos. Agitou-se a mistura reacional por mais 3 horas a temperatura ambiente. A seguir, adicionou-se 250 mL de água sob agitação, deixando a solução decantar por alguns minutos. Após, filtrou-se o sólido com funil de Buckner lavando com água fria éter de petróleo. O produto foi obtido como um sólido bege (8,24 g, 97%). PF: 193 – 195 °C (Lit. 194 – 195 °C).¹⁰¹

5.2.9 (Z)-1-cloro-4-(2-bromovinil)benzeno (120)¹⁰²

Em um erlenmeyer de 250 mL, preparou-se uma mistura do 2,3-dibromo-3-(4-clorofenil)ácido propanóico (3,39 g, 10 mmol) em DMF (20 mL). Após, adicionou-se TEA (1,46 mL, 10,5 mmol), irradiando em micro-ondas (Panasonic – 2450 MHz, 500 W) pelo período de 1 minuto, fazendo pequenas pausas para homogeneizar a solução. A mistura reacional foi retirada do forno e resfriada a temperatura ambiente. Após a reação estar completa, extraiu-se com AcOEt (3 x 100 mL), água 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 produto foi obtido como um óleo incolor, havendo também a formação do isômero *cis*. (2,05 g, 95%). E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 220 (M⁺, 19), 218 (M⁺, 74), 137 (M⁺, 100), 102 (77), 75 (51).

5.2.10 1-cloro-4-etinilbenzeno (121)

A uma solução de (Z)-1-cloro-4-(2-bromovinil)benzeno (2,15 g, 10 mmol) em ciclopentano (30 mL), adicionou-se 18-Crown-6 (0,3 mL), homogeneizando o sistema. Após, resfriou-se a 0 °C adicionando em pequenas porções *t*-BuOK (1,34 g, 12 mmol), deixando agitar nesta temperatura por 30 minutos. Em seguida, elevou-se a t.a. deixando agitar por mais 30 minutos. Consequente, aqueceu-se a temperatura de 40 °C, pelo período de 1 hora. Após o término da reação, resfriou-se o sistema a t.a., adicionando esta mistura, sem extrair, a uma coluna cromatográfica, eluindo com éter de petróleo. O produto foi obtido como um sólido branco (1,26 g, 93%). PF:

¹⁰¹ Loar, M. K.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4174.

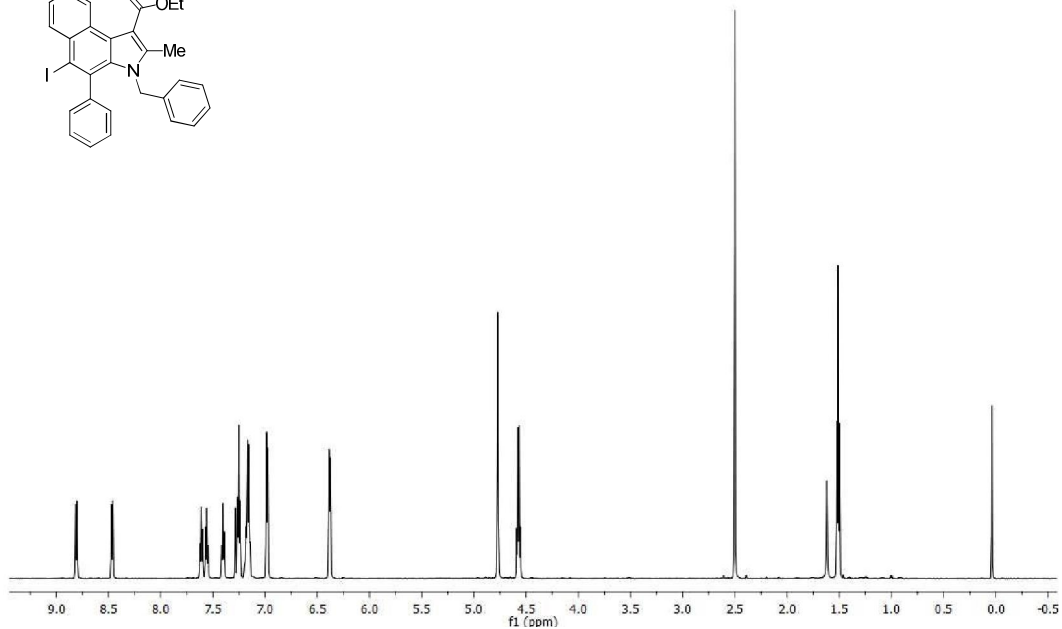
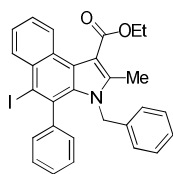
¹⁰² Kuang, C.; Yang, Q.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron*, **2005**, *51*, 4043.

45 °C (Lit. 45 – 46°C).¹⁰² RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz; 2H); 3,10 (s, 3H).

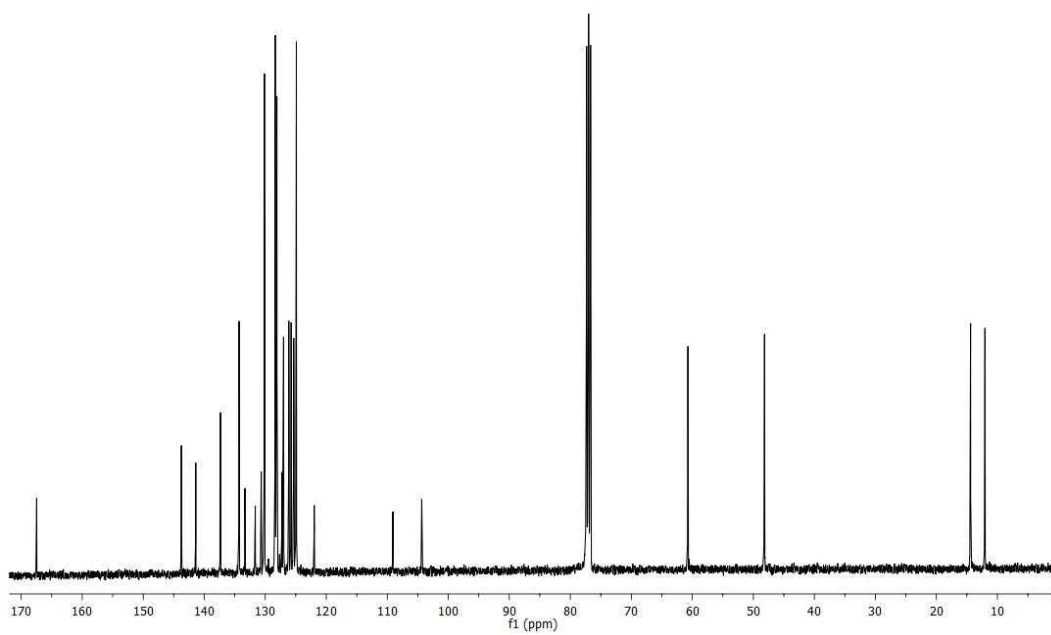
5.2.11 11-benzil-12-metil-5,6-difenil-11H-benzo[e]nafto[2,1-g]indol-13-carboxilato de etila (5)

A uma solução de **4a** (139 mg, 0,25 mmol) em DMF (1 mL), adicionou-se tolano (89 mg, 0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 5 mol%), NaOAc (41 mg, 0,5 mmol) e LiCl (10 mg, 0,25 mmol). Elevou-se a temperatura de 100 °C, deixando sob agitação pelo período de 24 horas. Após a reação estar completa, extraiu-se com AcOEt (100 mL), água (30 mL) e NaCl_(sat) (três vezes), 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 produto foi obtido como um sólido amarelo (145 mg, 98%). PF: 236 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8,73 (ddd, *J* = 0,5; 1,4; 8,3 Hz; 1H); 8,35 – 8,33 (m, 1H); 7,69 – 7,64 (m, 3H); 7,47 – 7,38 (m, 3H); 7,35 – 7,31 (m, 2H); 7,22 – 7,17 (m, 2H); 7,07 – 7,06 (m, 4H); 7,01 – 6,90 (m, 5H); 6,27 (d, *J* = 7,2 Hz; 2H); 5,71 (d, *J* = 15,6 Hz; 1H); 5,36 (d, *J* = 15,6 Hz; 1H); 4,54 – 4,51 (m, 2H); 2,67 (s, 3H); 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167,3; 143,6; 143,1; 139,5; 137,4; 136,4; 136,0; 132,5; 131,8; 131,5; 130,8; 130,5; 129,6; 128,8; 128,3; 128,1; 128,0; 127,5; 127,3; 126,9; 126,8; 126,6; 126,3; 126,1; 126,0; 125,9; 125,5; 125,0; 124,7; 123,1; 121,8; 121,5; 111,9; 60,5; 51,6; 14,4; 13,1. E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 595 (M⁺, 17); 458 (10); 419 (23); 254 (14); 149 (13); 105 (100); 91 (84); 77 (45). HRMS: *m/z* [M+H]⁺ Calculado para C₄₃H₃₃NO₂: 596,2590; Encontrado: 596,2583.

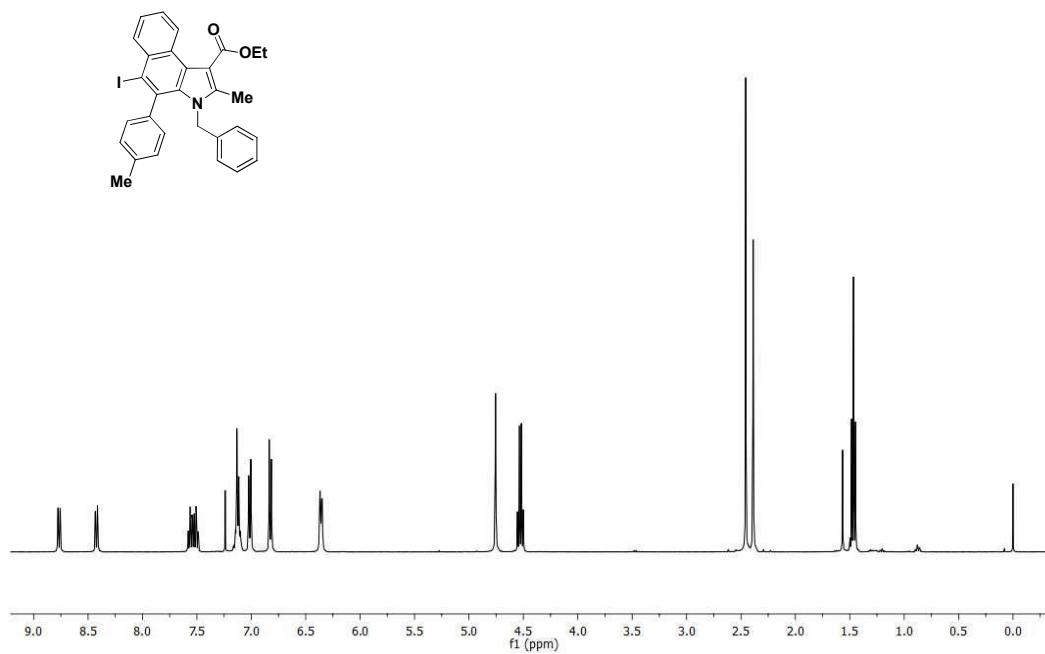
*ESPECTROS
SELECCIONADOS*



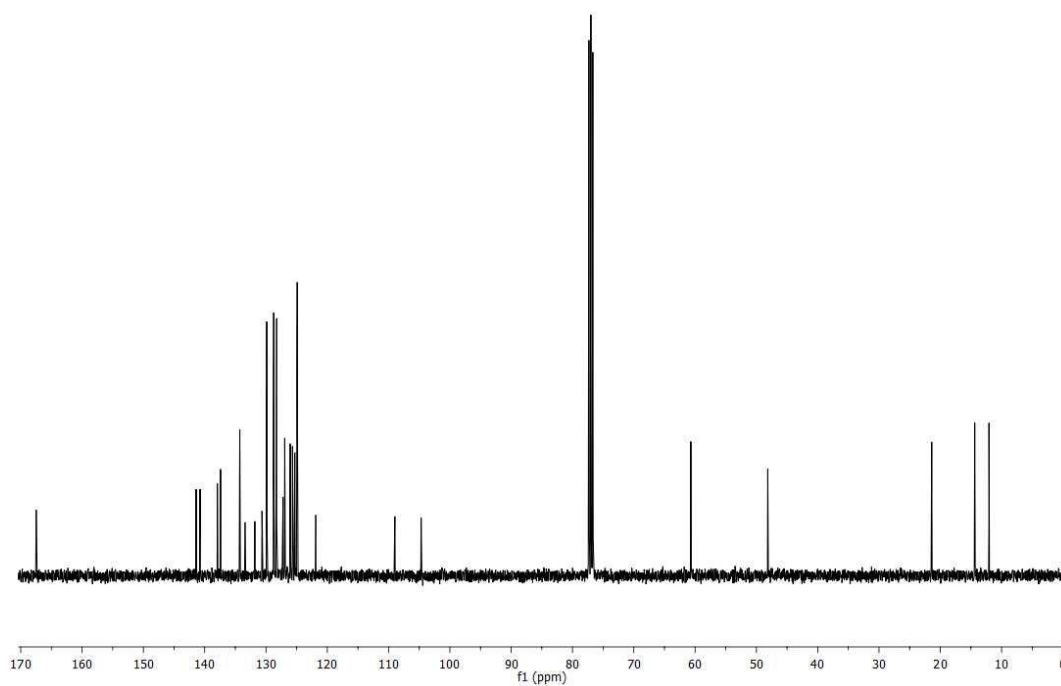
Espectro de RMN ¹H do composto **4a**, em CDCl₃ a 400 MHz.



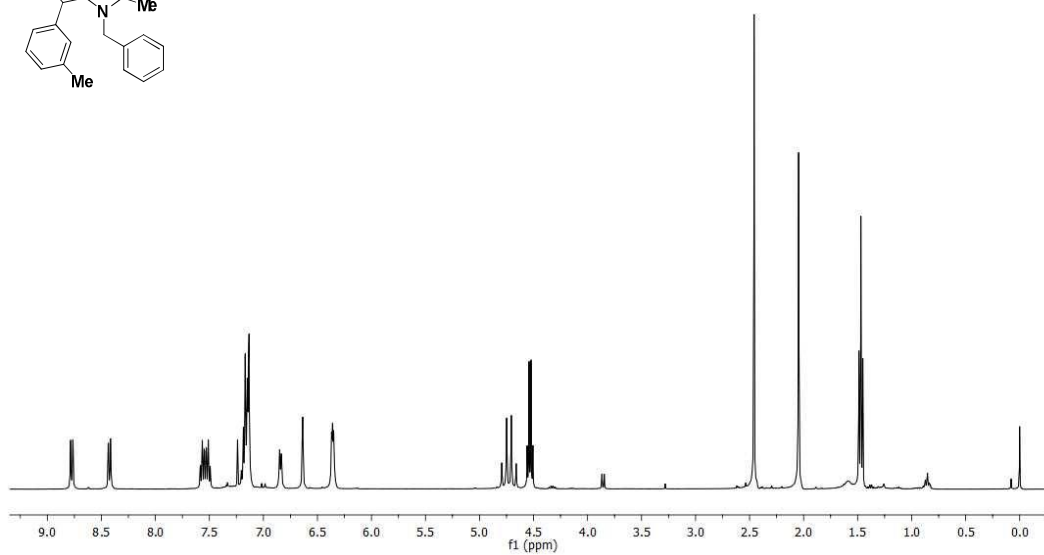
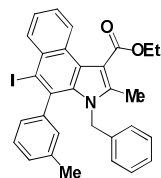
Espectro de RMN ¹³C do composto **4a**, em CDCl₃ a 100 MHz.



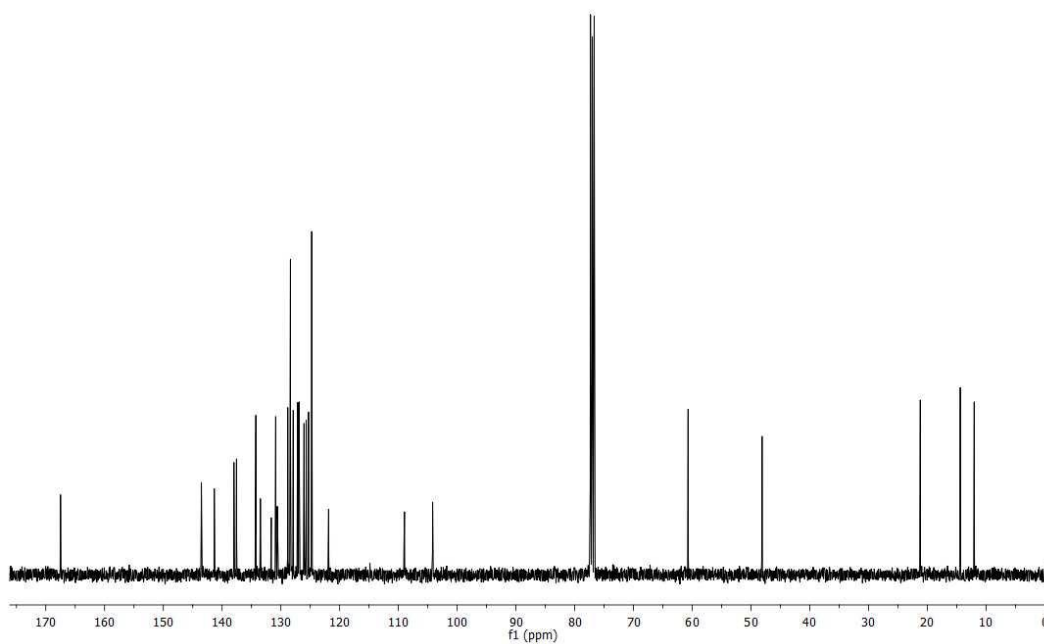
Espectro de RMN ¹H do composto **4b**, em CDCl₃ a 400 MHz.



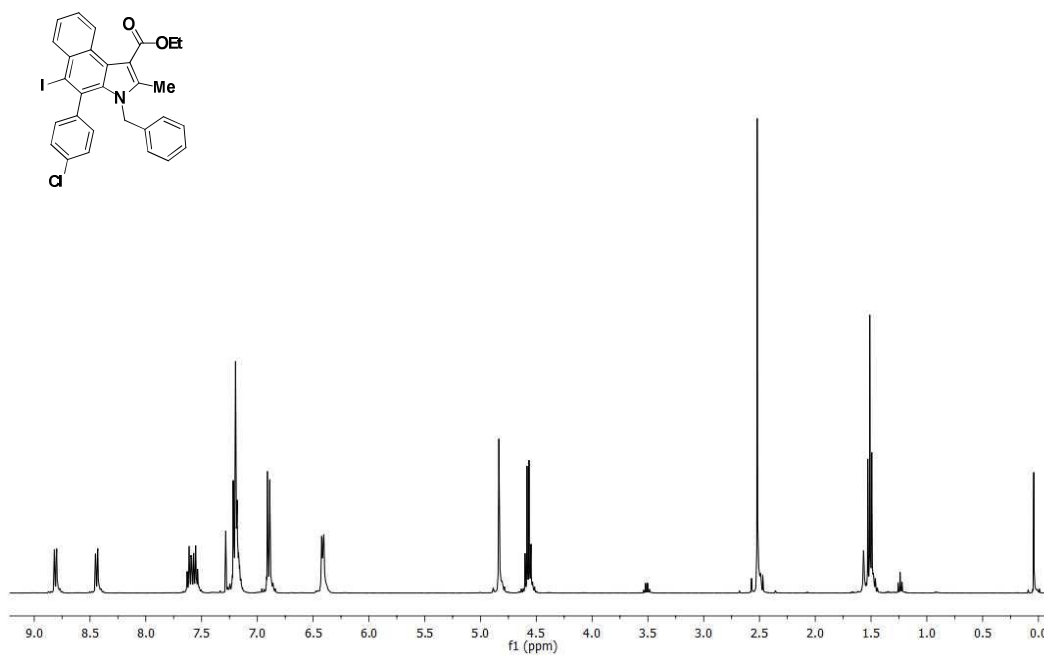
Espectro de RMN ¹³C do composto **4b**, em CDCl₃ a 100 MHz.



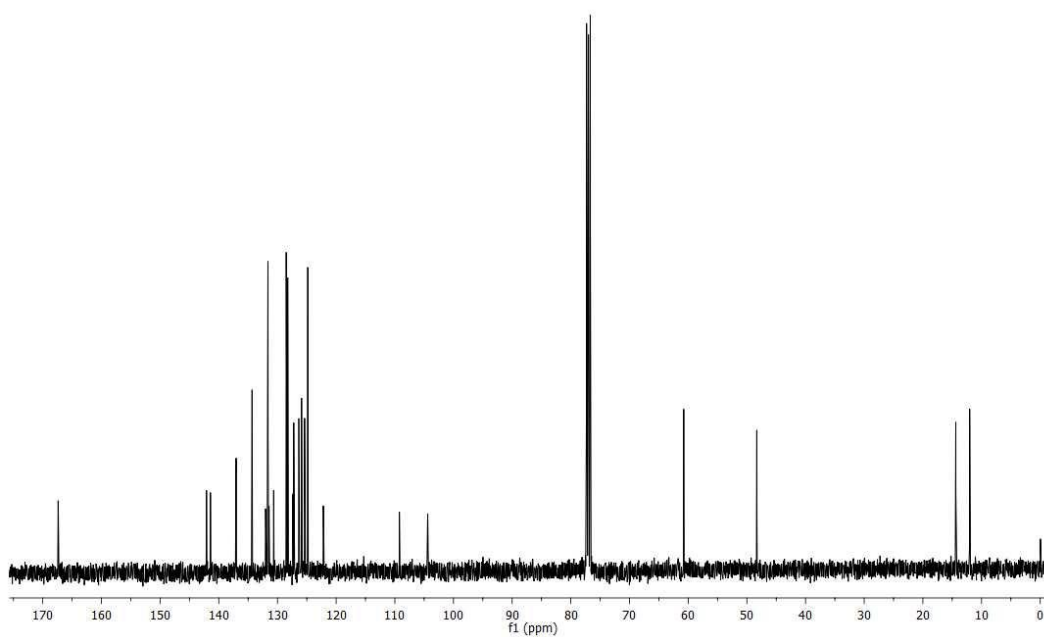
Espectro de RMN ¹H do composto **4c**, em CDCl₃ a 400 MHz.



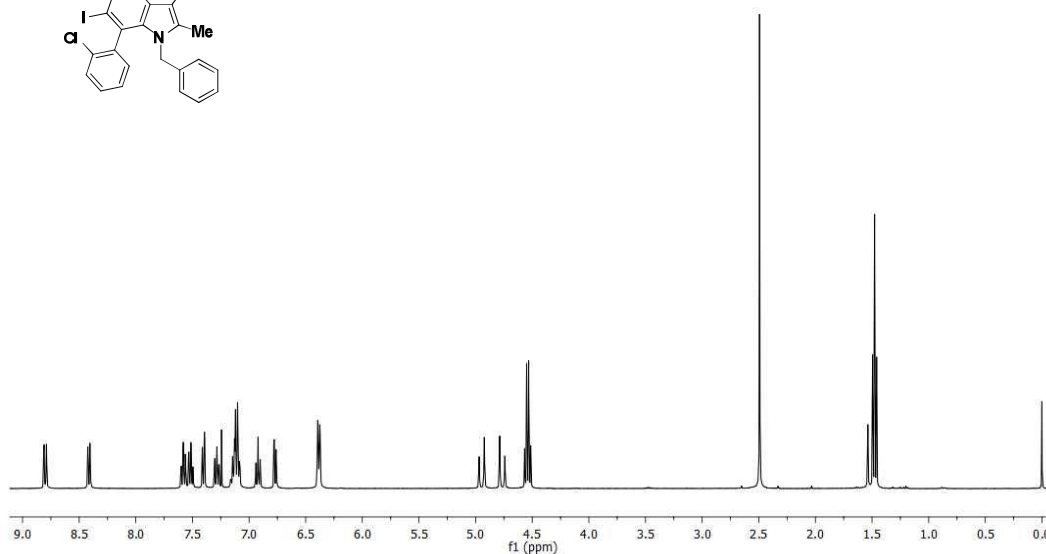
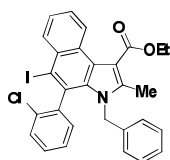
Espectro de RMN ¹³C do composto **4c**, em CDCl₃ a 100 MHz.



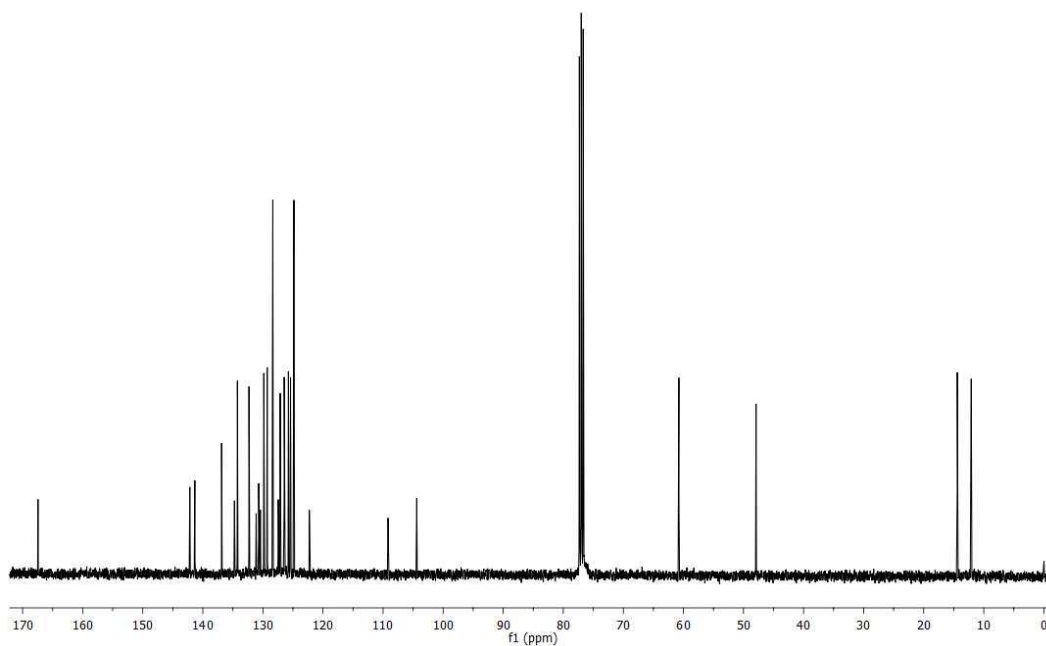
Espectro de RMN ¹H do composto **4d**, em CDCl₃ a 400 MHz.



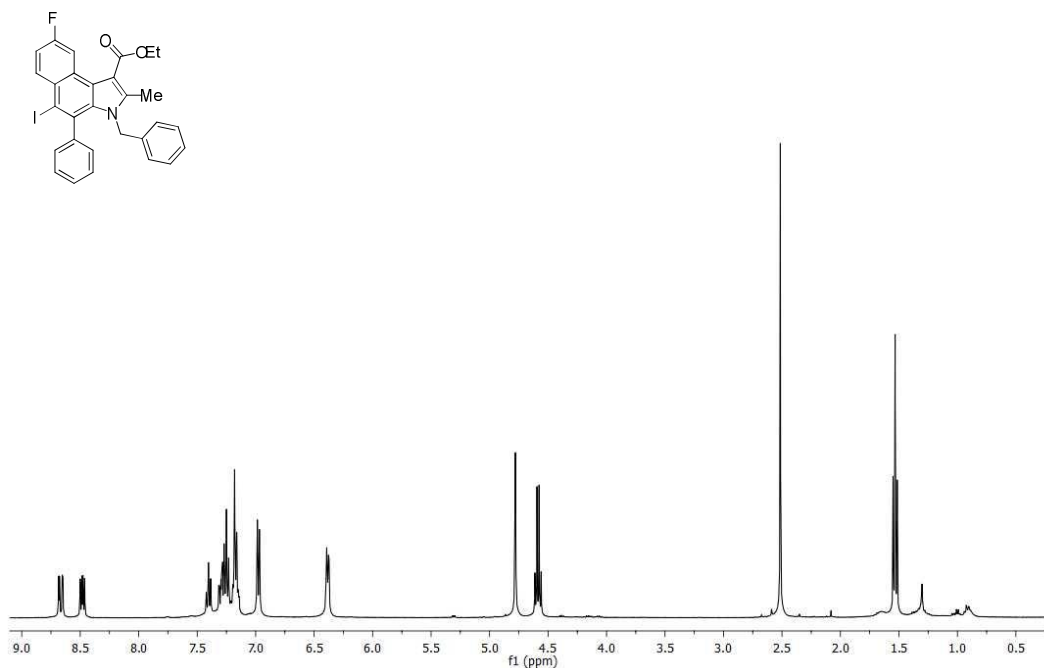
Espectro de RMN ¹³C do composto **4d**, em CDCl₃ a 100 MHz.



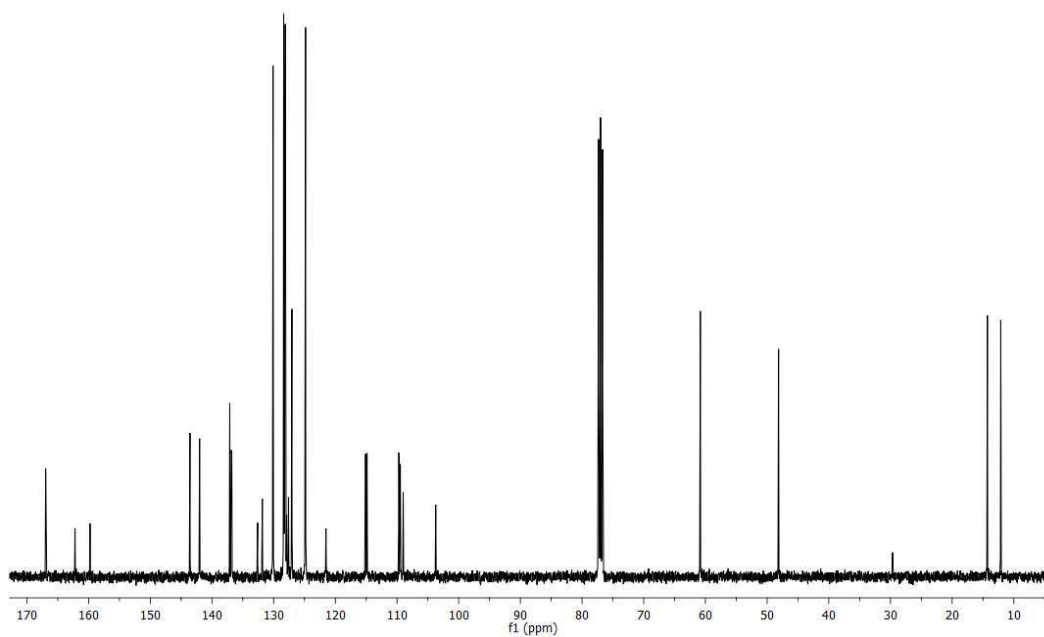
Espectro de RMN ^1H do composto **4e**, em CDCl_3 a 400 MHz.



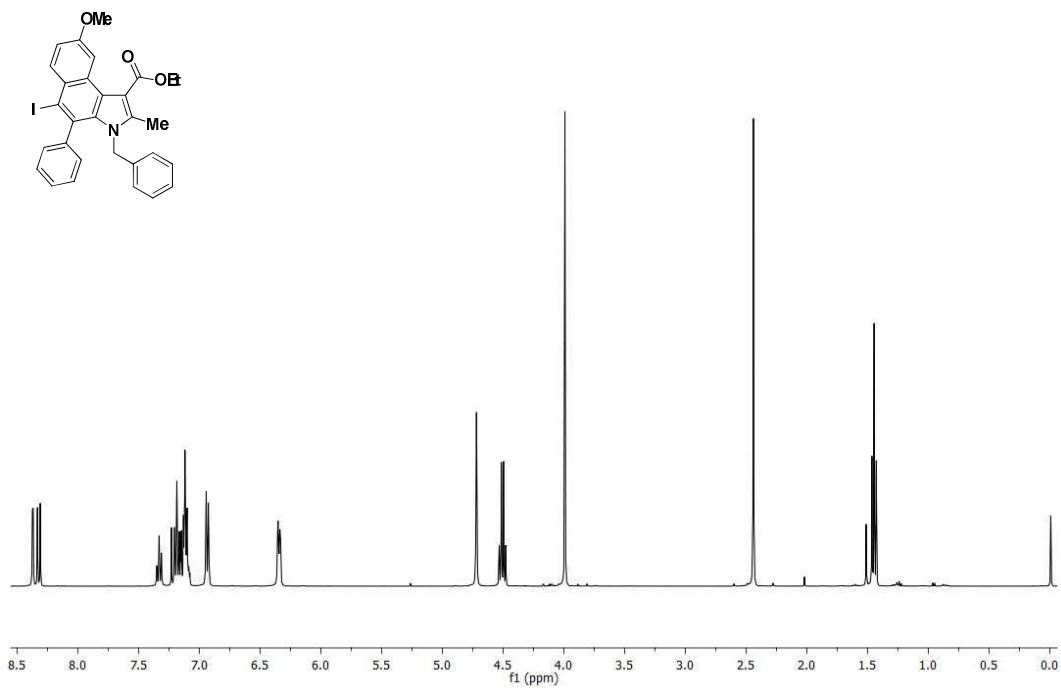
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e**, em CDCl_3 a 100 MHz.



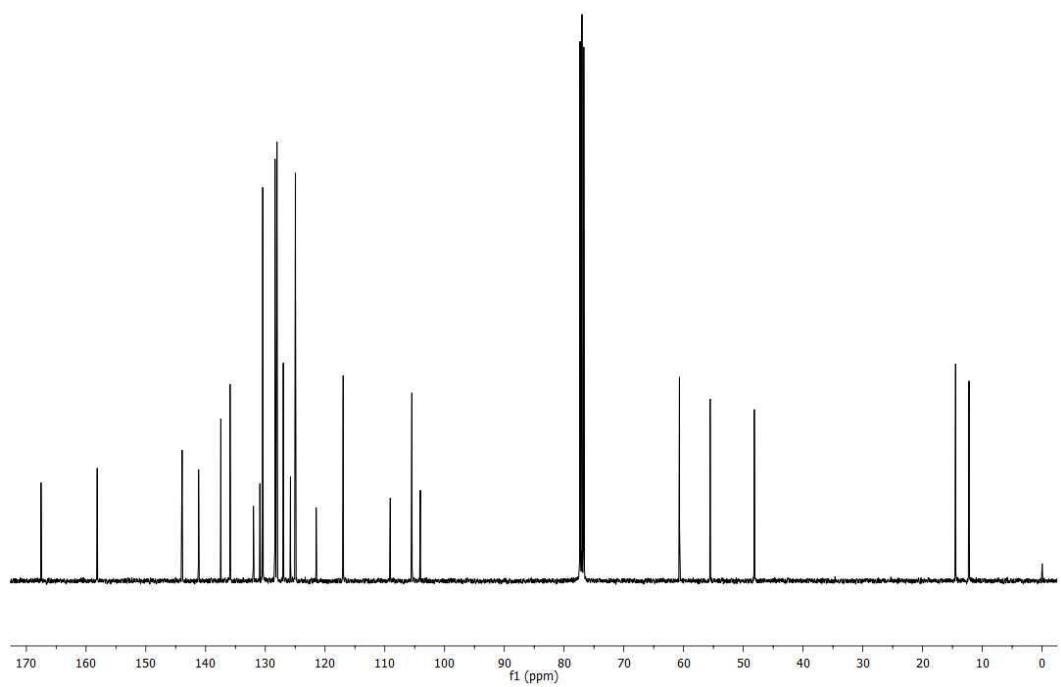
Espectro de RMN ¹H do composto **4f**, em CDCl₃ a 400 MHz.



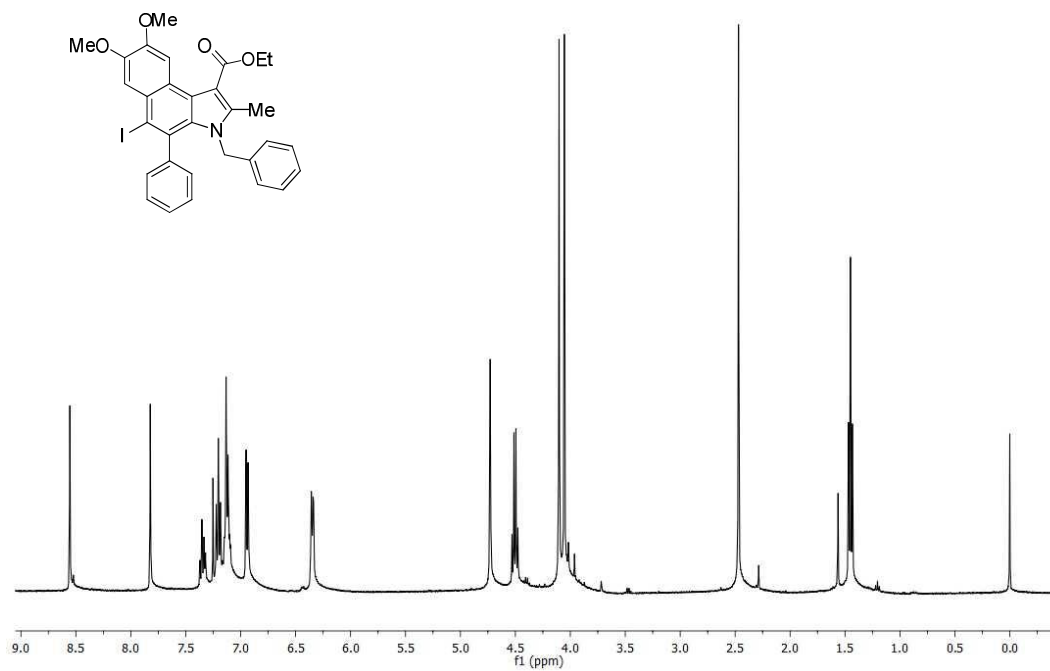
Espectro de RMN ¹³C do composto **4f**, em CDCl₃ a 100 MHz.



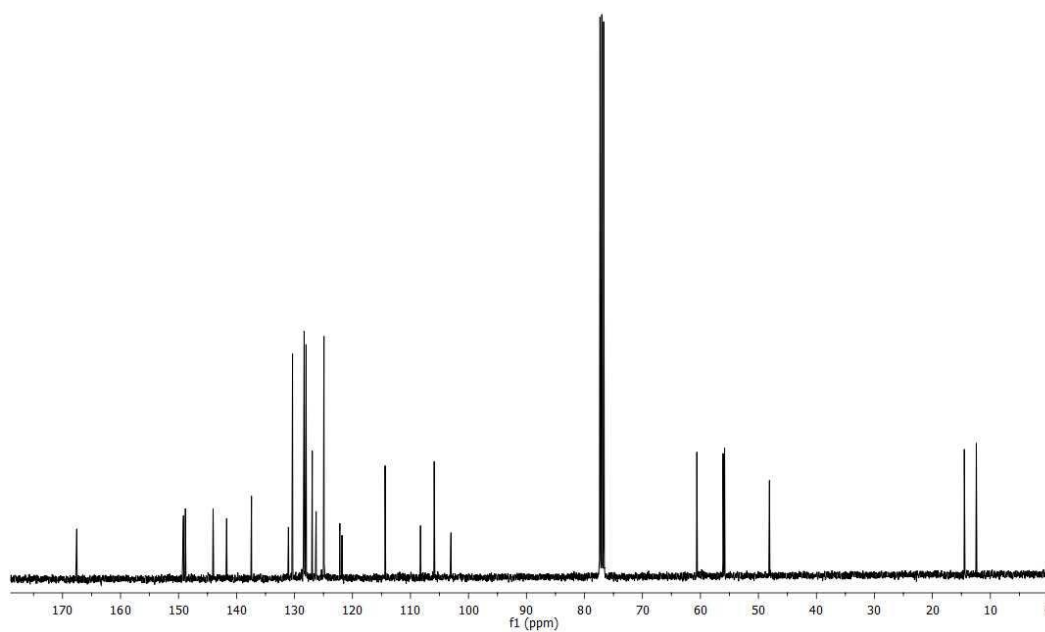
Espectro de RMN ¹H do composto **4g**, em CDCl₃ a 400 MHz.



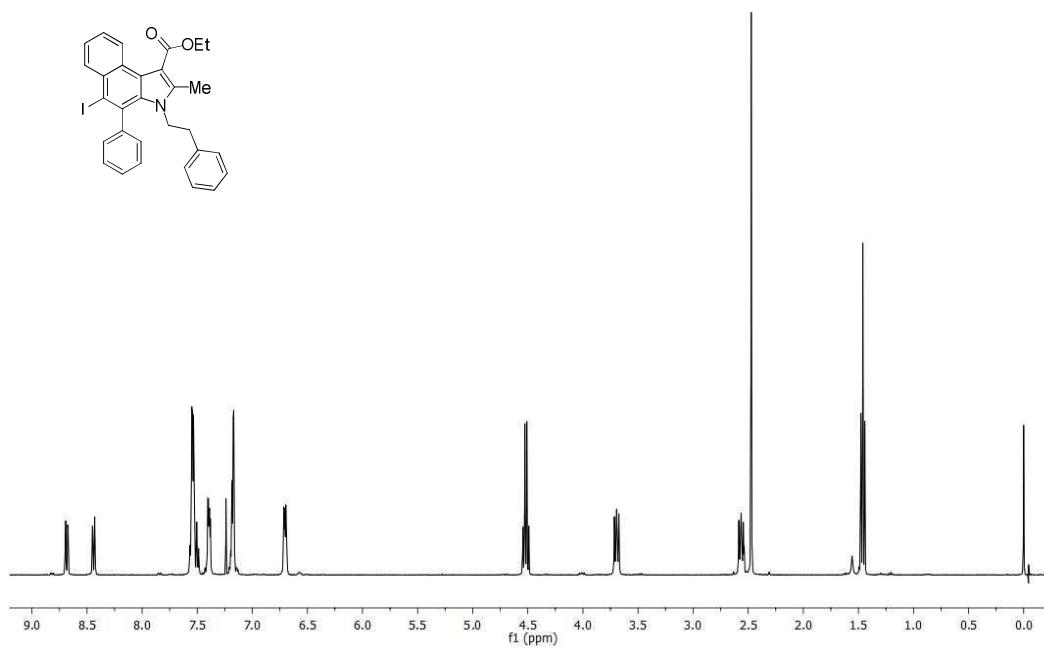
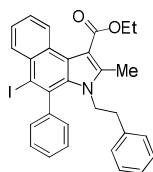
Espectro de RMN ¹³C do composto **4g**, em CDCl₃ a 100 MHz.



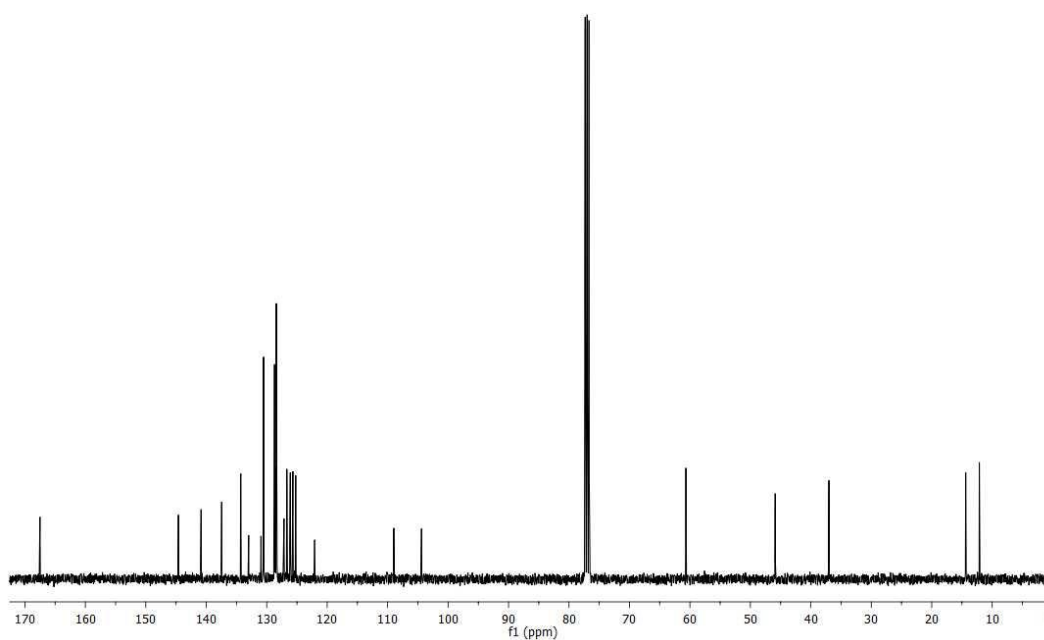
Espectro de RMN ¹H do composto **4h**, em CDCl₃ a 400 MHz.



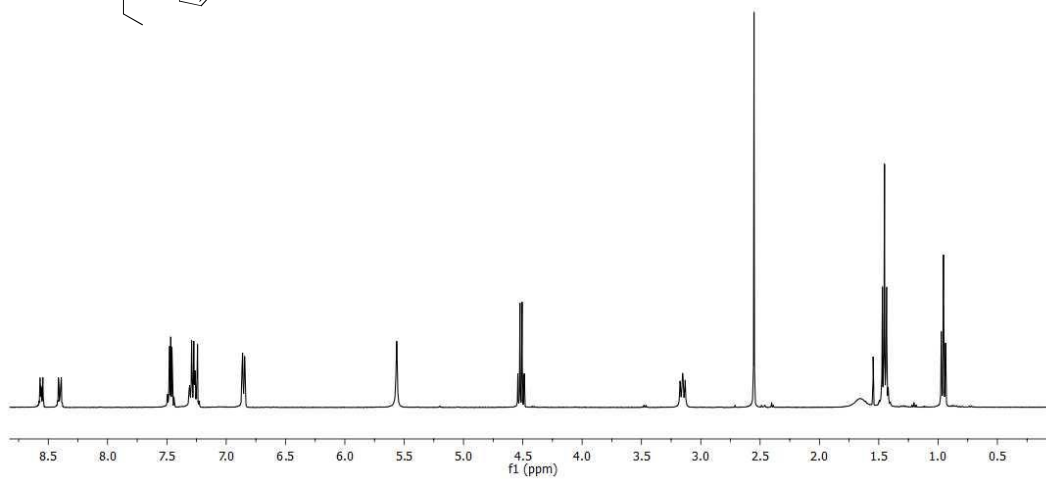
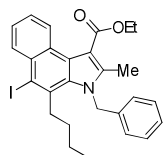
Espectro de RMN ¹³C do composto **4h**, em CDCl₃ a 100 MHz.



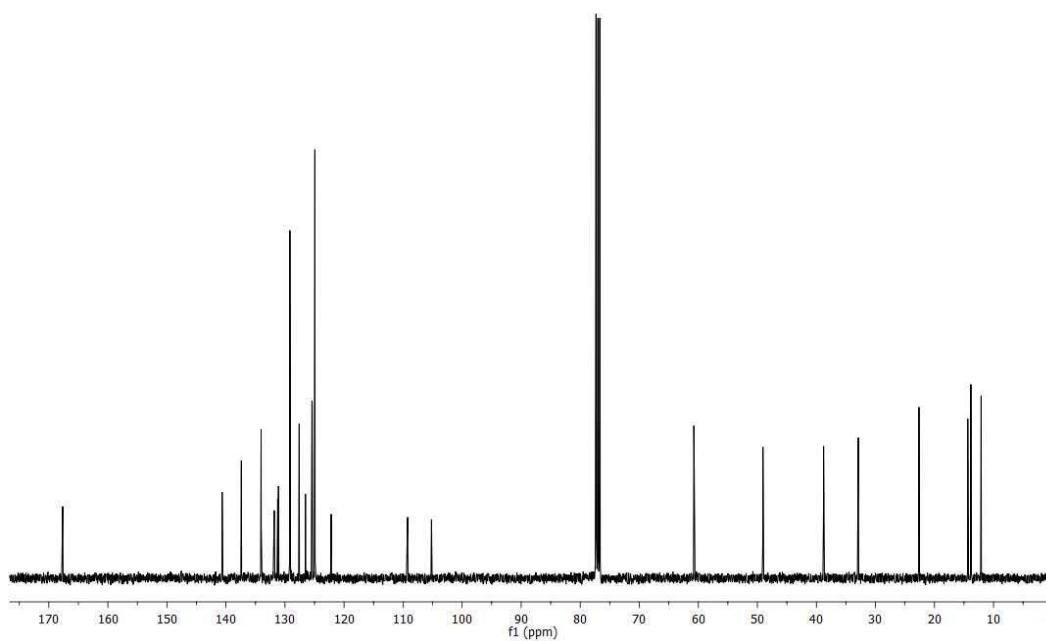
Espectro de RMN ^1H do composto **4i**, em CDCl_3 a 400 MHz.



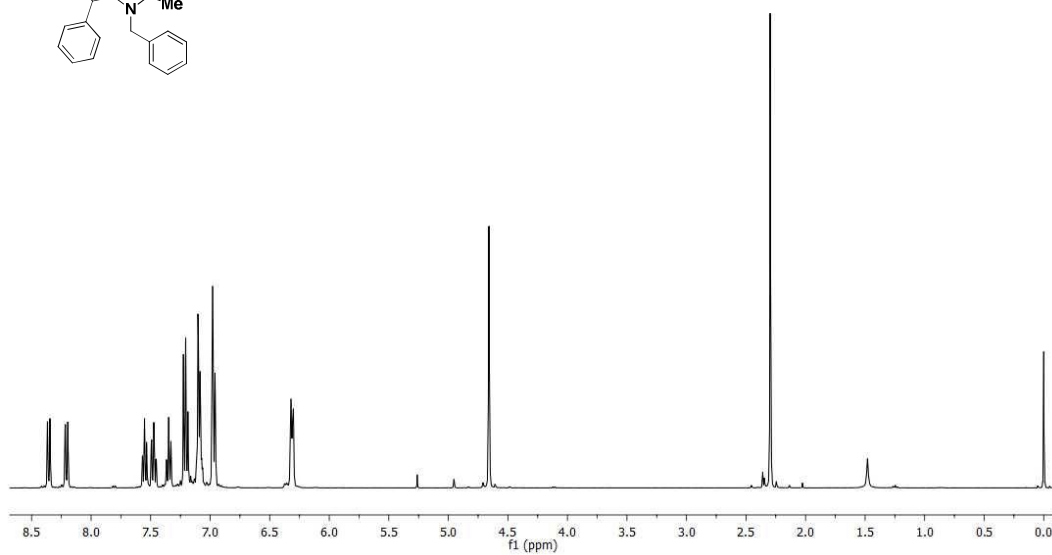
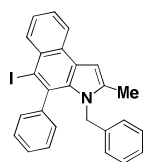
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4i**, em CDCl_3 a 100 MHz.



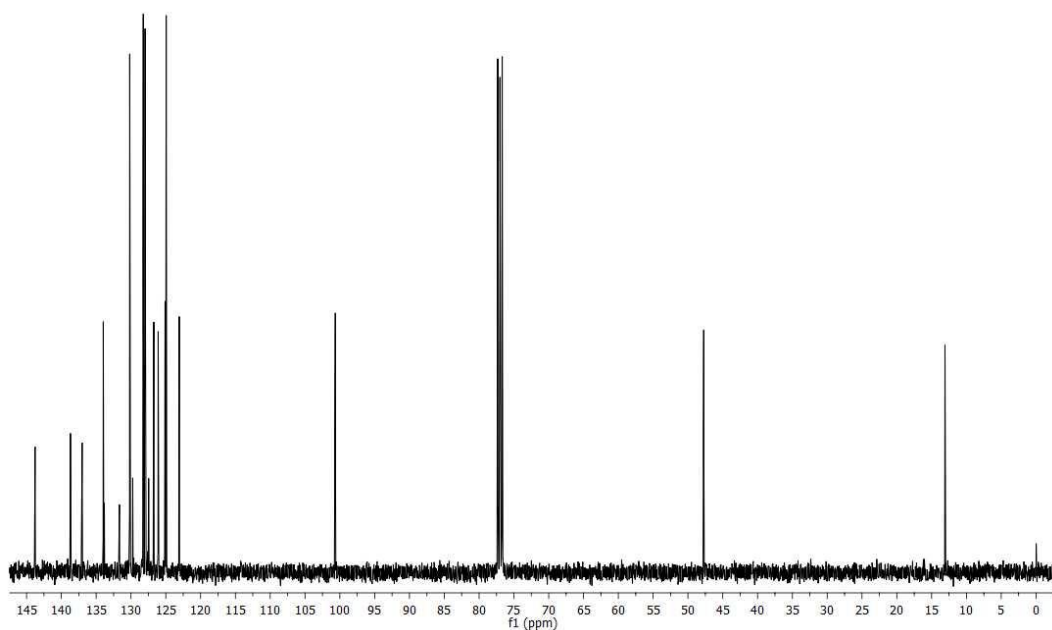
Espectro de RMN ^1H do composto **4j**, em CDCl_3 a 400 MHz.



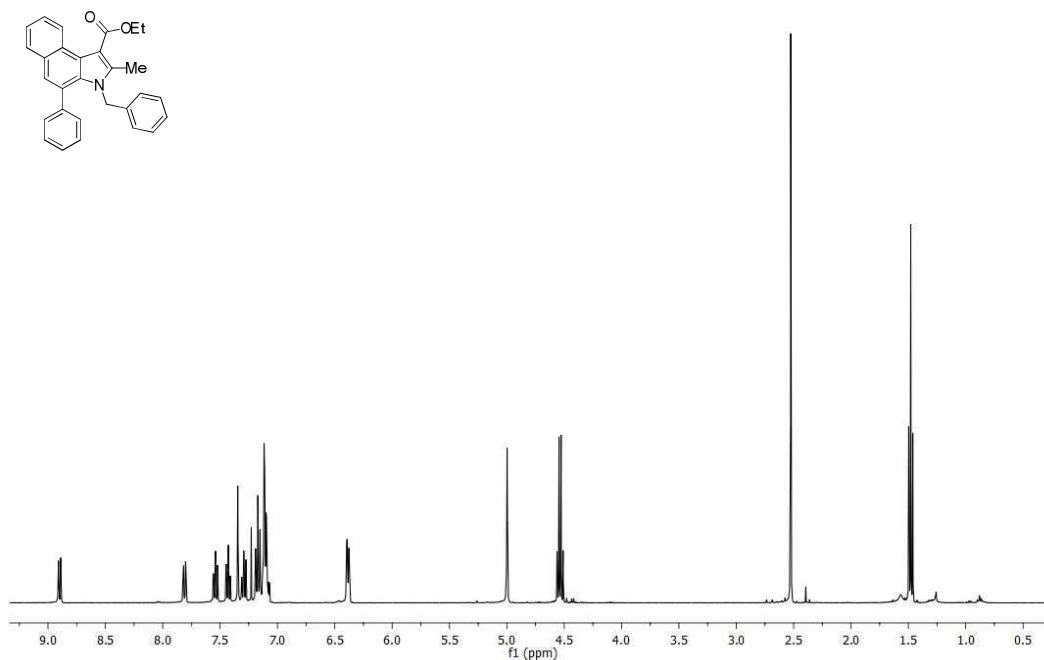
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4j**, em CDCl_3 a 100 MHz.



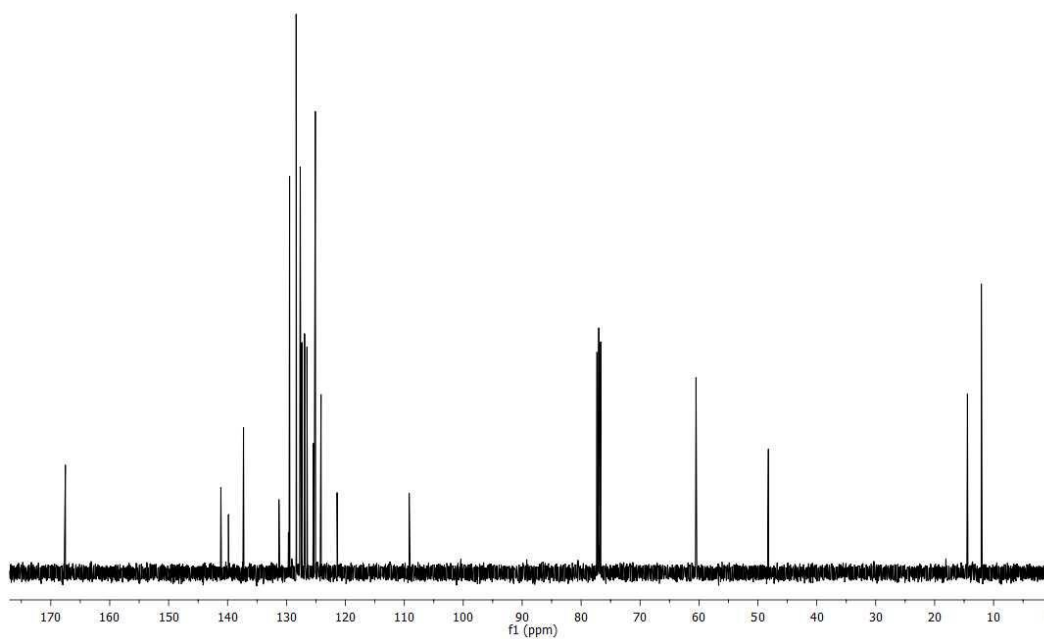
Espectro de RMN ^1H do composto **4k**, em CDCl_3 a 400 MHz.



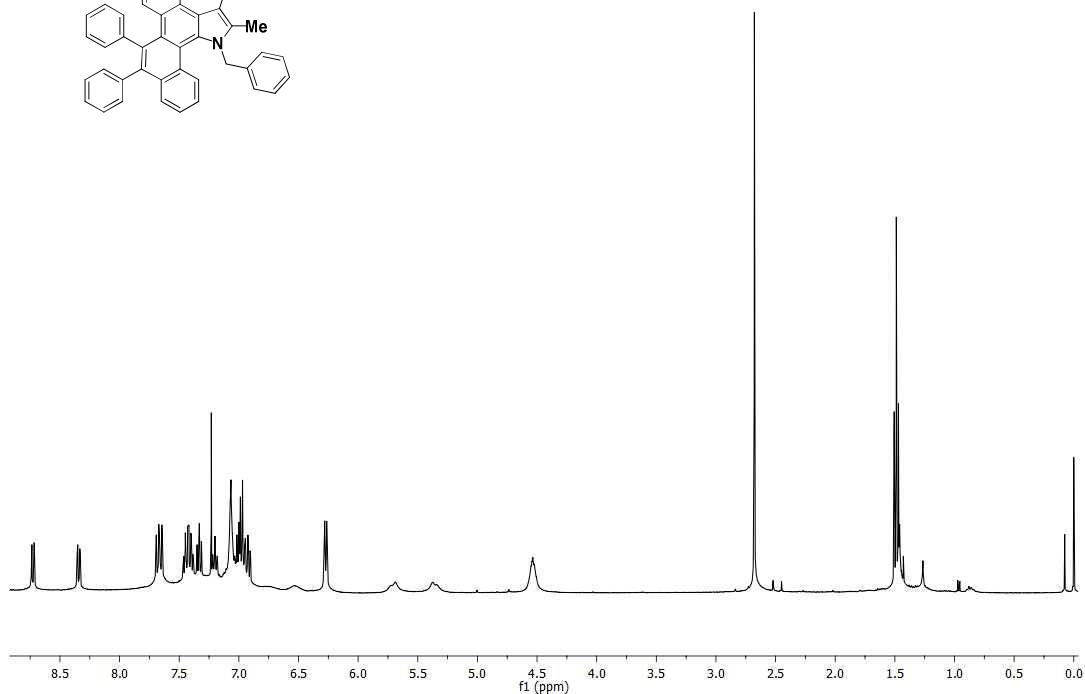
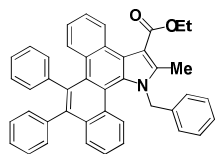
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4k**, em CDCl_3 a 100 MHz.



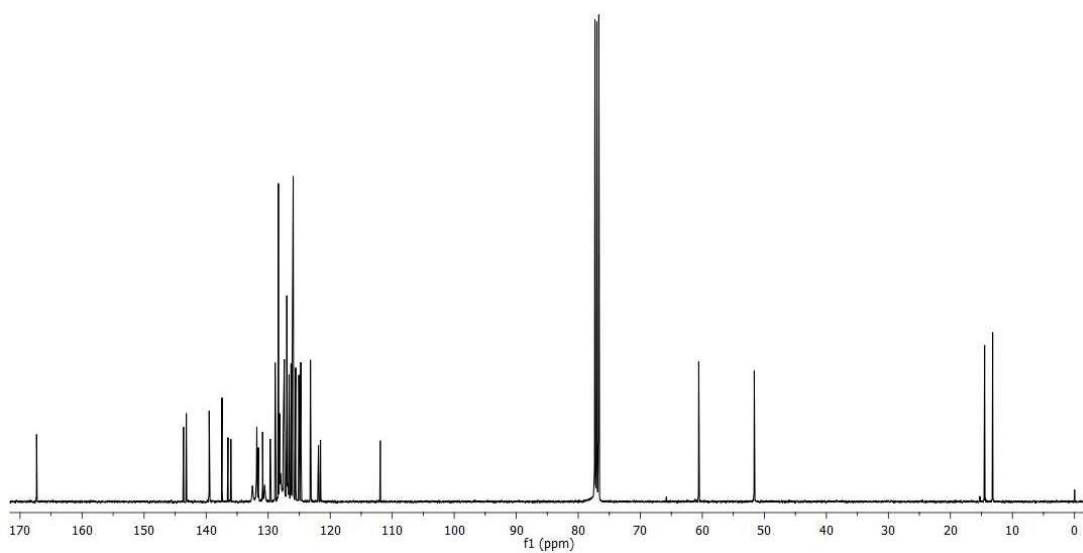
Espectro de RMN ^1H do composto **4I**, em CDCl_3 a 400 MHz.



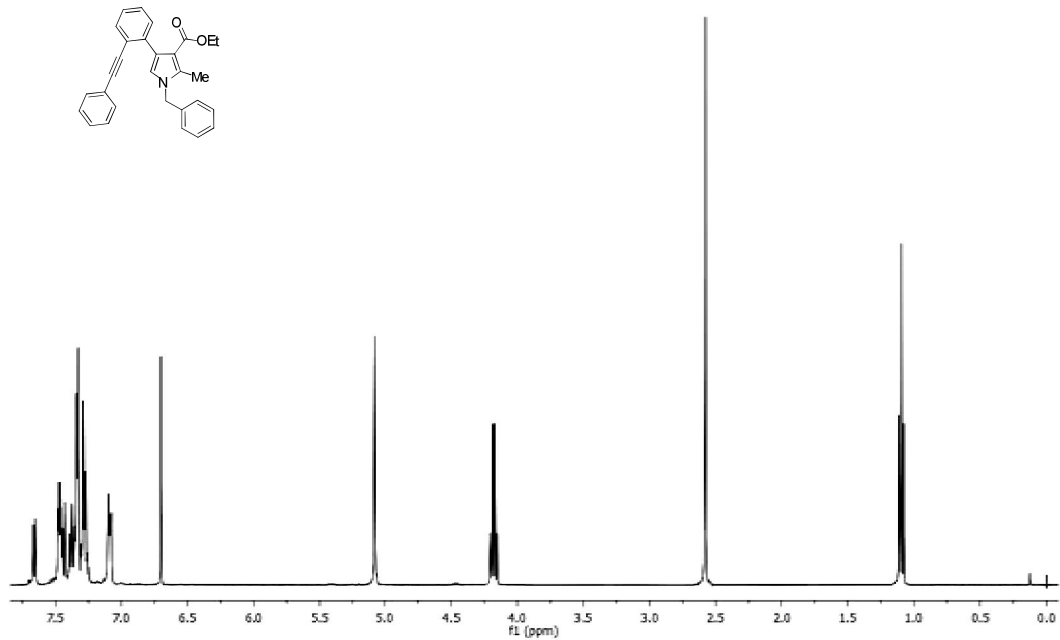
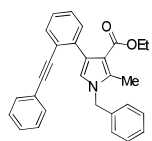
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4I**, em CDCl_3 a 100 MHz.



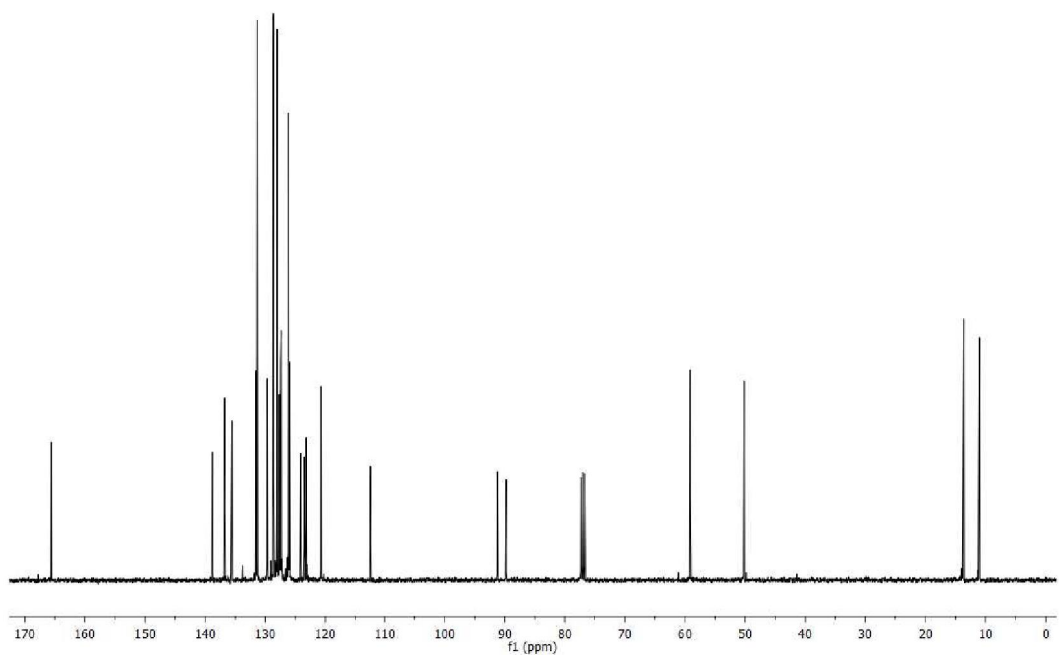
Espectro de RMN ^1H do composto **5** em CDCl_3 a 400 MHz.



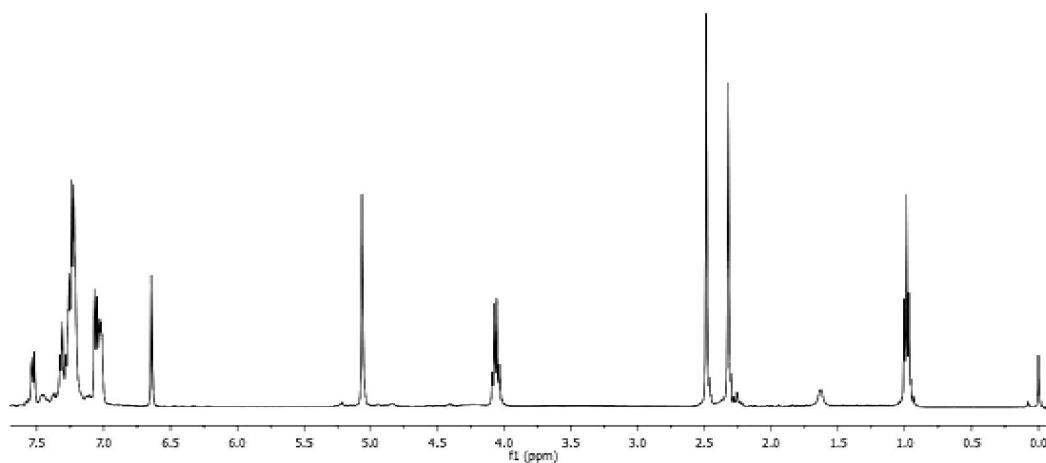
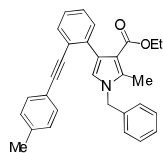
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5**, em CDCl_3 a 100 MHz.



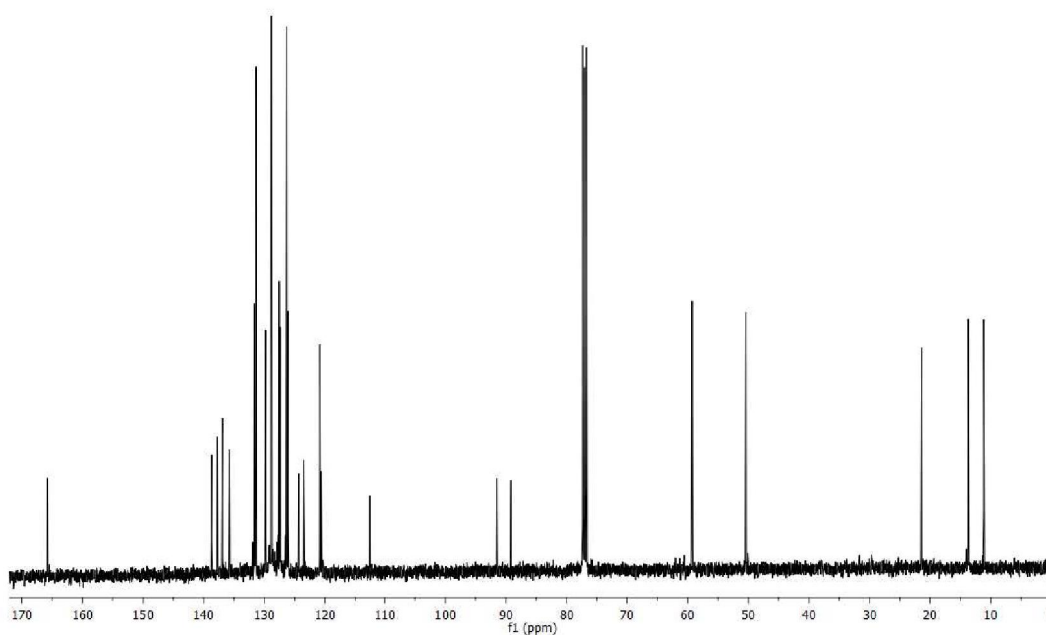
Espectro de RMN ^1H do composto **3a**, em CDCl_3 a 400 MHz.



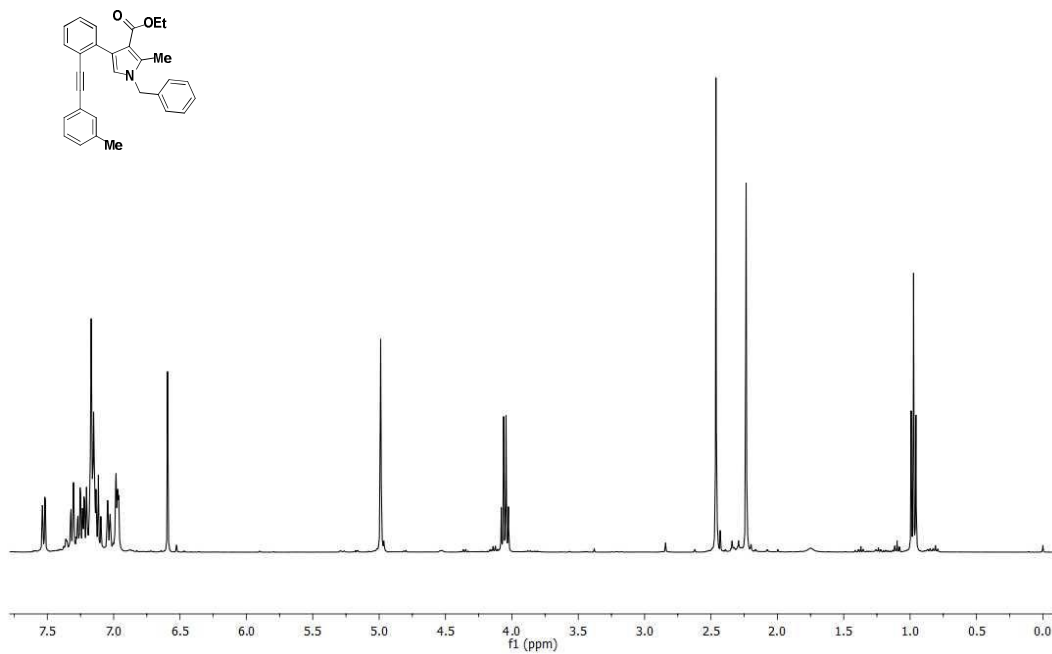
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a**, em CDCl_3 a 100 MHz.



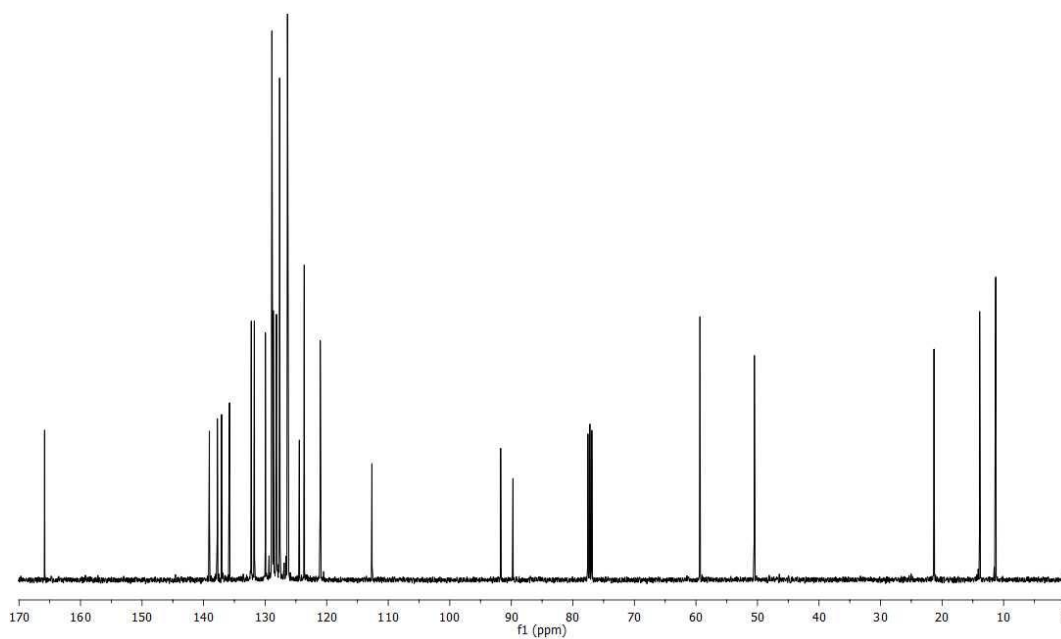
Espectro de RMN ¹H do composto **3b**, em CDCl₃ a 400 MHz.



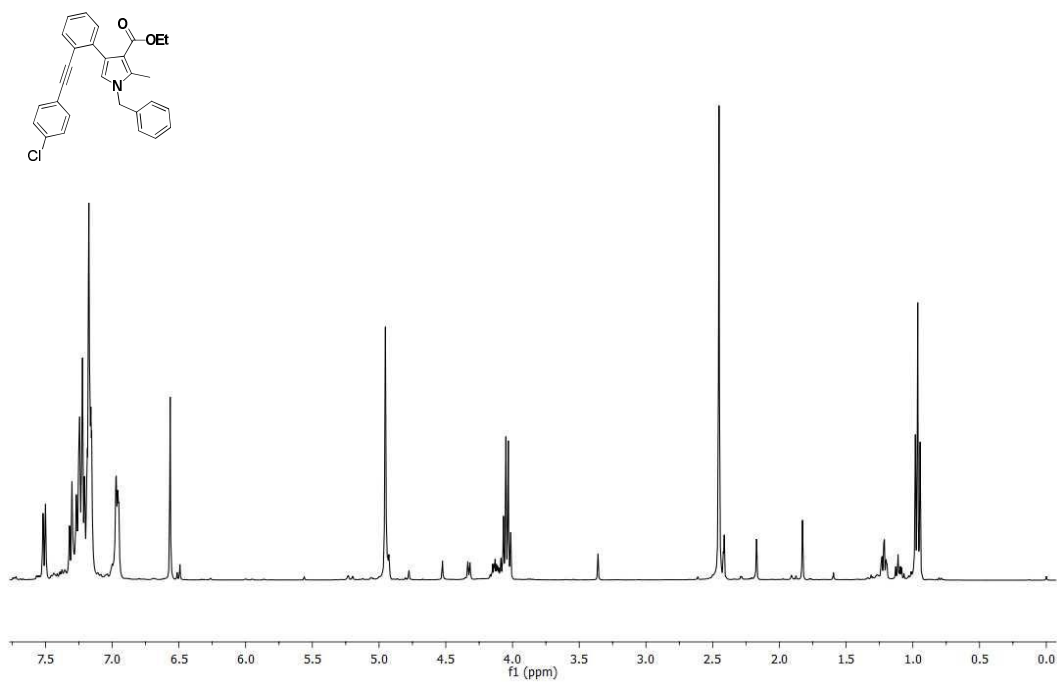
Espectro de RMN ¹³C do composto **3b**, em CDCl₃ a 100 MHz.



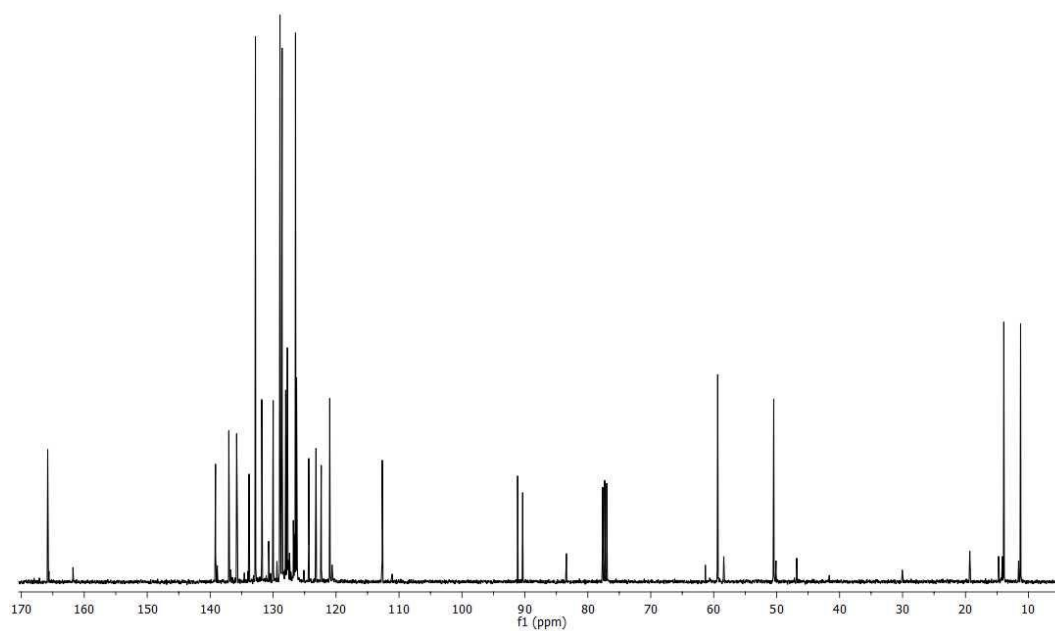
Espectro de RMN ¹H do composto **3c**, em CDCl₃ a 400 MHz.



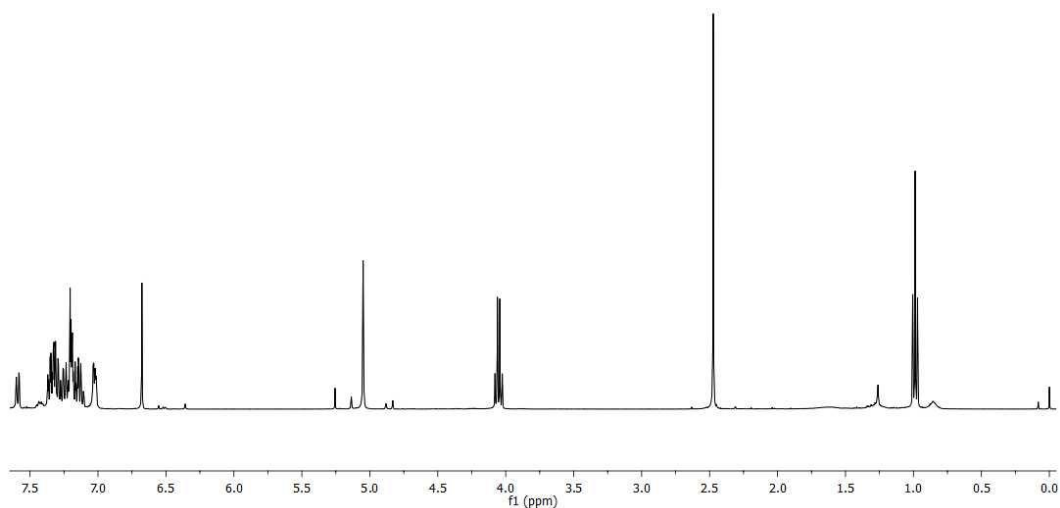
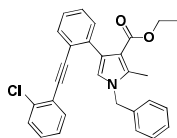
Espectro de RMN ¹³C do composto **3c**, em CDCl₃ a 100 MHz.



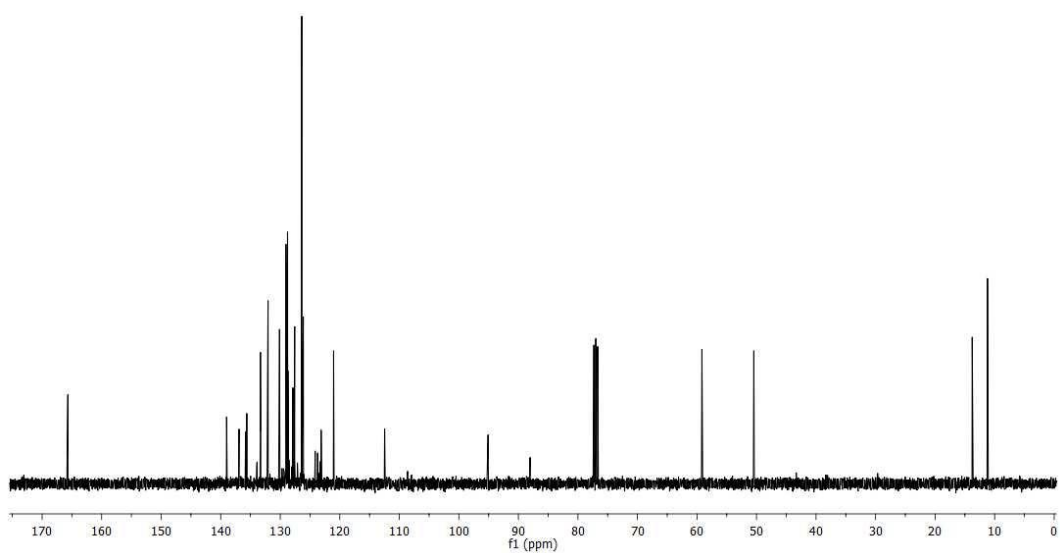
Espectro de RMN ¹H do composto **3d**, em CDCl₃ a 400 MHz.



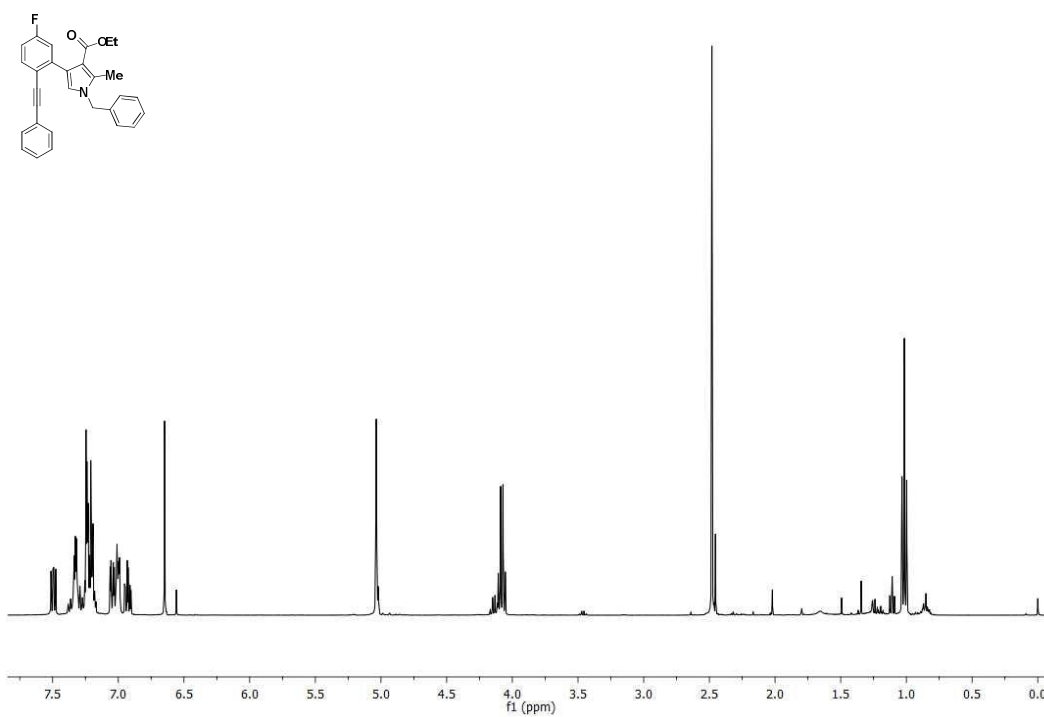
Espectro de RMN ¹³C do composto **3d**, em CDCl₃ a 100 MHz.



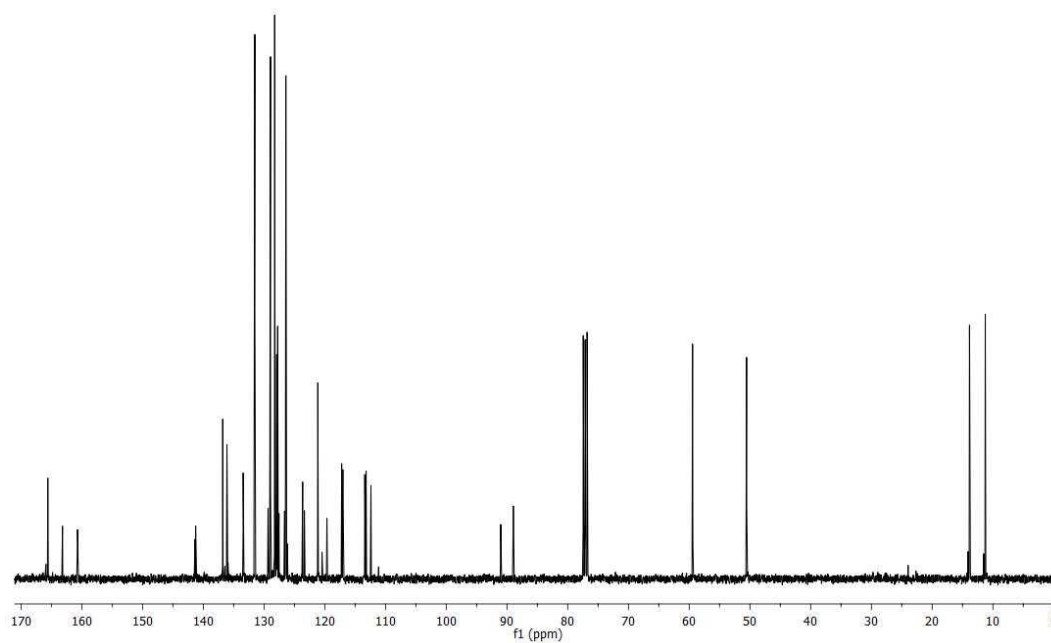
Espectro de RMN ^1H do composto **3e**, em CDCl_3 a 400 MHz.



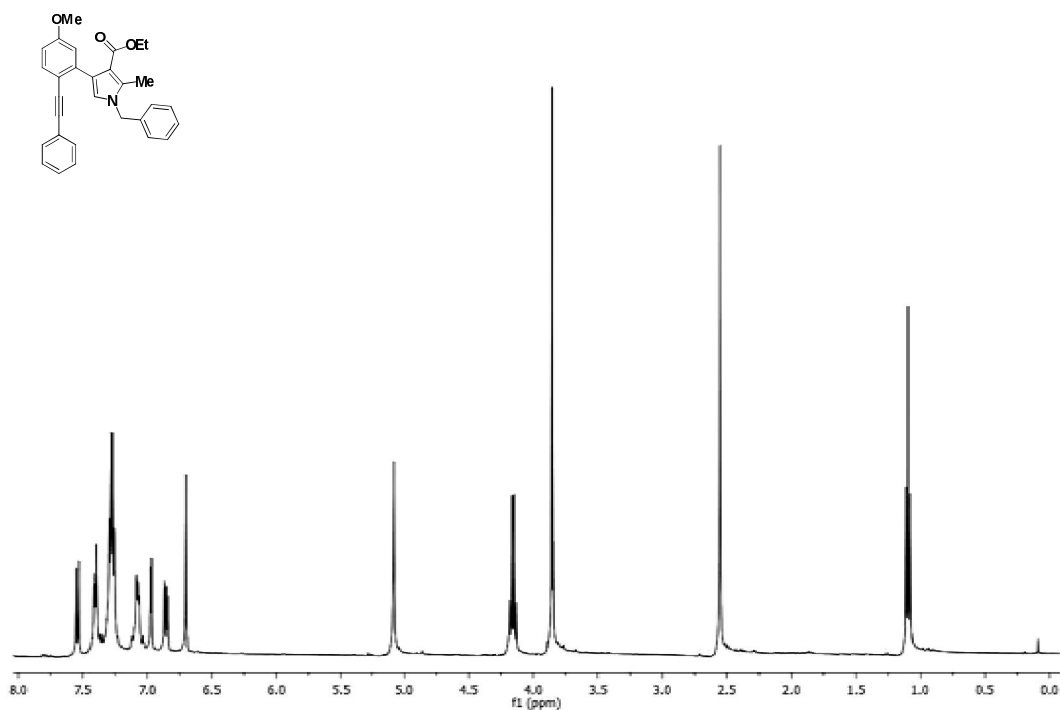
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e**, em CDCl_3 a 100 MHz.



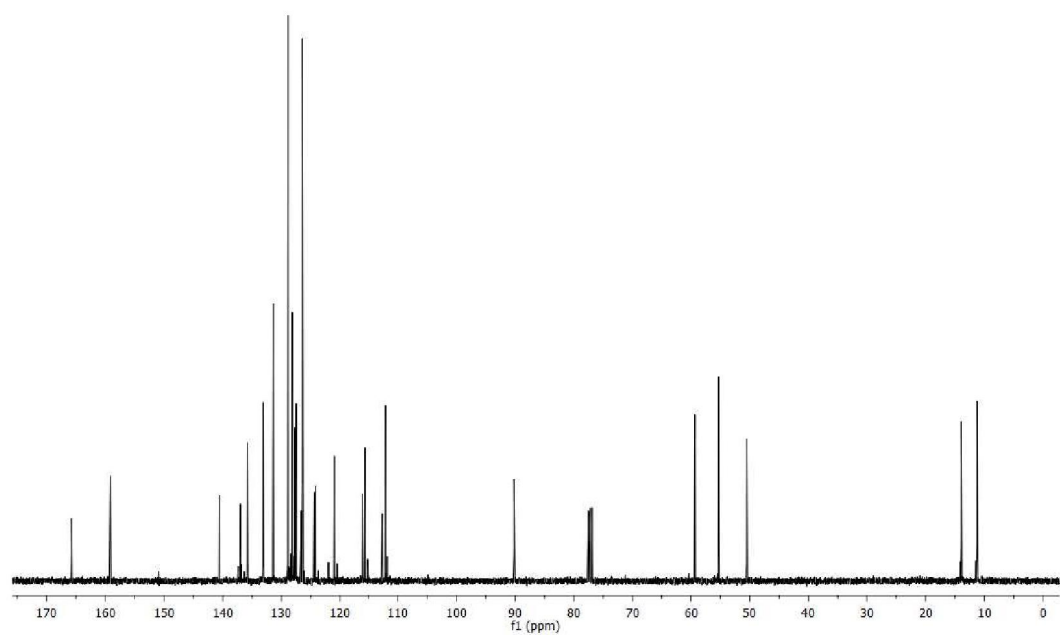
Espectro de RMN ¹H do composto **3f**, em CDCl₃ a 400 MHz.



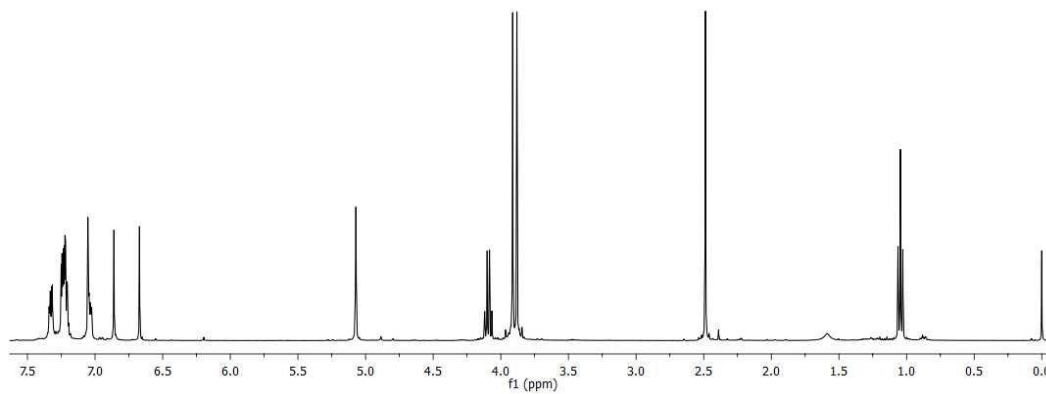
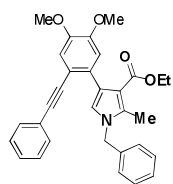
Espectro de RMN ¹³C do composto **3f**, em CDCl₃ a 100 MHz.



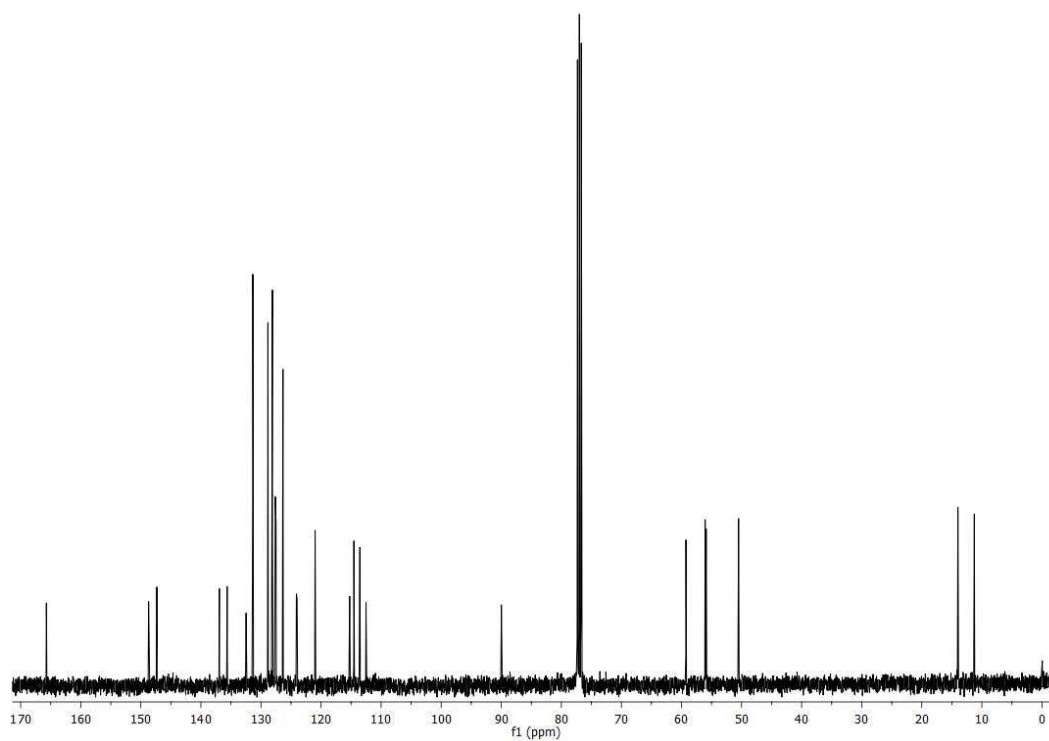
Espectro de RMN ^1H do composto **3g**, em CDCl_3 a 400 MHz.



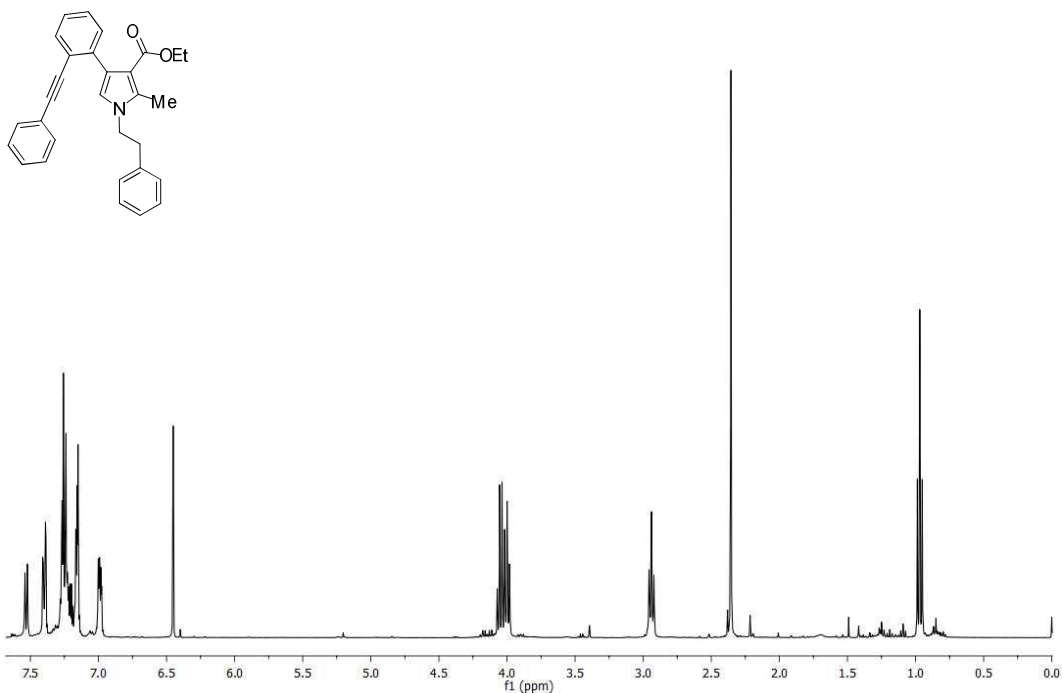
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g**, em CDCl_3 a 100 MHz.



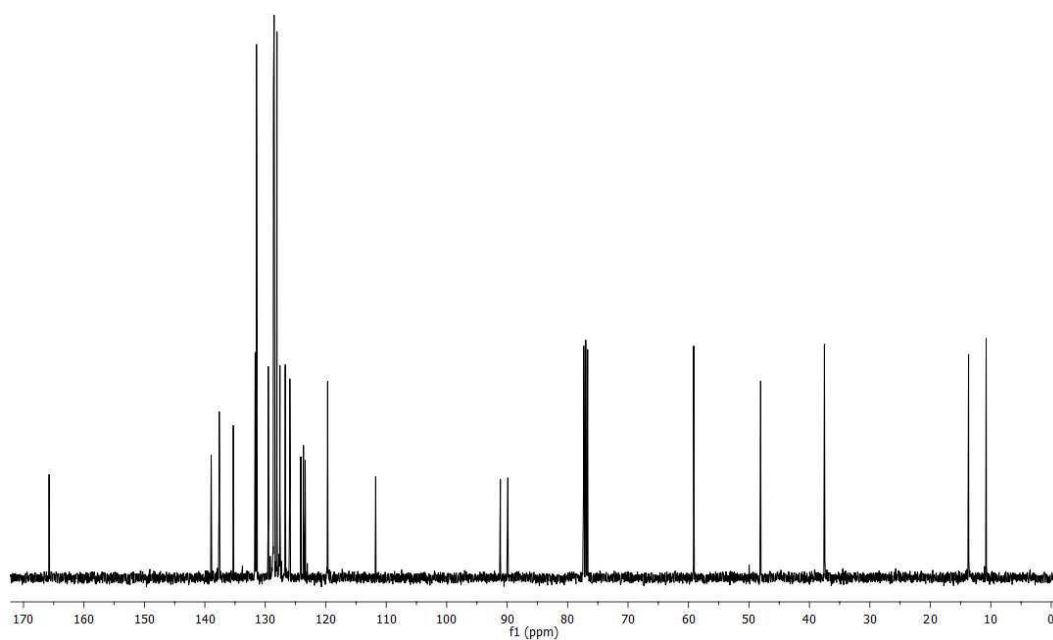
Espectro de RMN ¹H do composto **3h**, em CDCl₃ a 400 MHz.



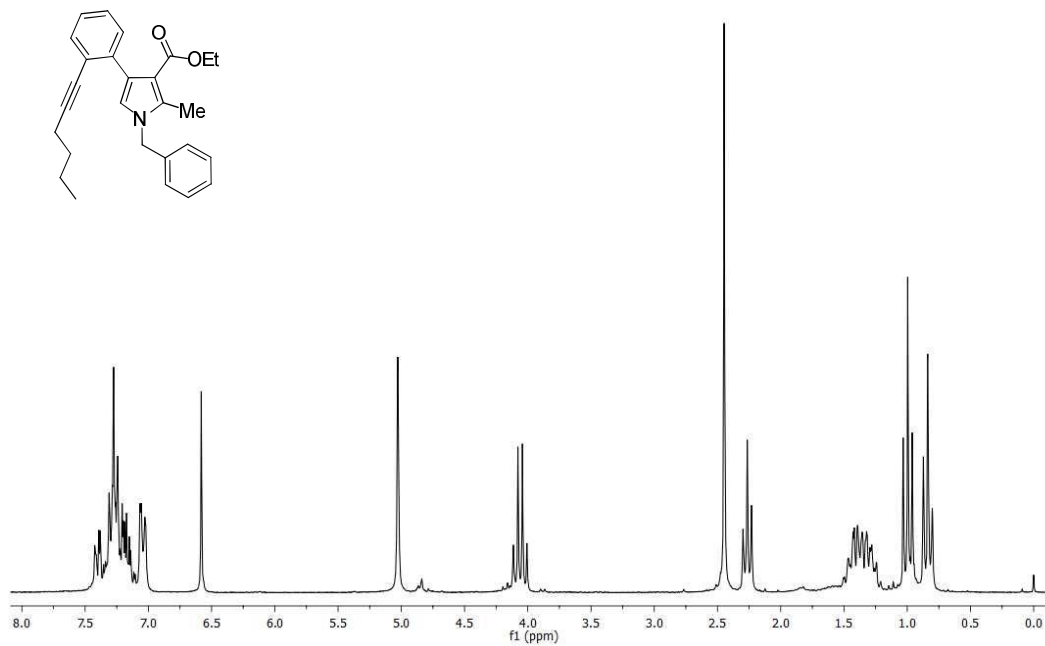
Espectro de RMN ¹³C do composto **3h**, em CDCl₃ a 100 MHz.



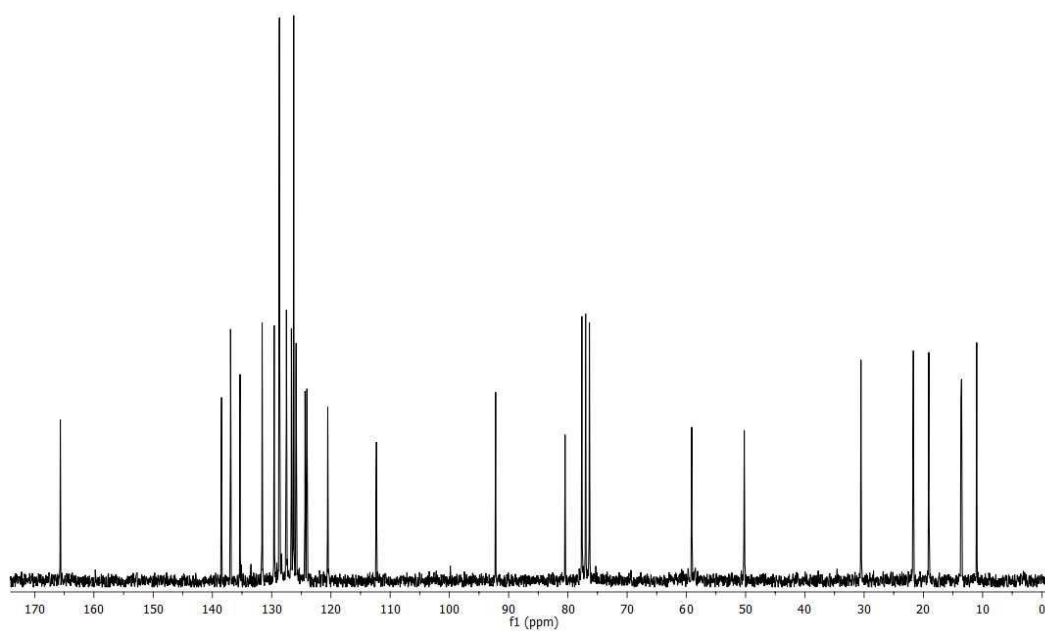
Espectro de RMN ^1H do composto **3i**, em CDCl_3 a 400 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i**, em CDCl_3 a 100 MHz.



Espectro de RMN ¹H do composto **3j**, em CDCl₃ a 200 MHz.



Espectro de RMN ¹³C do composto **3j**, em CDCl₃ a 50 MHz.

Dados da Análise de Difração de Raio-X do composto **4a**.**Tabela 5:** Dados da coleta de intensidades e do refinamento da estrutura cristalina do composto **4a**.

Informações referentes a duas unidades por cela.

Fórmula empírica	C ₅₈ H ₄₈ I ₂ N ₂ O ₄
Massa molar	1090,78
Temperatura K	100(2)
Radiação; λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico P-1
Dimensões da célula unitária	a = 10.5018(3) Å / α = 79.564(2) ^o b = 12.9936(4) Å / β = 87.781(2) ^o c = 18.4870(5) Å / γ = 74.841(2) ^o
Volume (Å ³)	2394.51(12)
Z, dens. calc.(mg/m ³)	2, 1.513
Coef. abs. Linear (mm ⁻¹)	1.364
F(000)	1096
Tamanho do cristal (mm ³)	0.651 x 0.249 x 0.200
Região de varredura angular θ (°)	1.52 a 27.25
Index ranges	-13<=h<=13, -16<=k<=16, -20<=l<=23
Número de reflexos coletados	70141
Número de reflexos independentes	10716 [R(int) = 0.0376]
Integralidade da medida	99.7%
Correção da absorção	Gaussiana
Dados / restrições / parâmetro	10716 / 0 / 595
Goodness-of-fit on F ²	1.017
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0418, wR2 = 0.0999
Índices R (todos os dados)	R1 = 0.0772, wR2 = 0.1197
Dens. eletrônica residual (e.Å ⁻³)	0.791 e -1.081

Tabela 6: Comprimentos de ligações selecionados do composto **4a**.

<u>Atom. 1</u>	<u>Atom. 2</u>	<u>Type</u>	<u>Length</u>
I1	C5	acyclic	2.111 (3)
O2	C10	acyclic	1.337 (4)
O2	C11	acyclic	1.457 (4)
O1	C10	acyclic	1.207 (5)
N3	C3'	cyclic	1.388 (5)
N3	C2	cyclic	1.381 (4)
N3	C14	acyclic	1.457 (5)
C15	C14	acyclic	1.511 (5)
C15	C20	cyclic	1.377 (5)
C15	C16	cyclic	1.381 (6)
C9'	C9''	cyclic	1.441 (5)
C9'	C9	cyclic	1.415 (6)
C9'	C5'	cyclic	1.419 (4)
C3'	C9''	cyclic	1.395 (6)
C3'	C4	cyclic	1.427 (4)
C9''	C1	cyclic	1.440 (4)
C1	C2	cyclic	1.375 (6)
C1	C10	acyclic	1.469 (5)
C2	C13	acyclic	1.487 (6)
C14	H14A	acyclic	0.970
C14	H14B	acyclic	0.970
C21	C4	acyclic	1.495 (6)
C21	C26	cyclic	1.381 (5)
C21	C22	cyclic	1.381 (5)
C9	H9	acyclic	0.930
C9	C8	cyclic	1.363 (6)
C4	C5	cyclic	1.370 (6)
C5'	C5	cyclic	1.439 (6)
C5'	C6	cyclic	1.419 (6)
C19	H19	acyclic	0.929
C19	C20	cyclic	1.384 (5)
C19	C18	cyclic	1.370 (7)
C26	H26	acyclic	0.931
C26	C25	cyclic	1.380 (6)
C11	H11A	acyclic	0.970
C11	H11B	acyclic	0.970
C11	C12	acyclic	1.484 (7)
C8	H8	acyclic	0.929
C8	C7	cyclic	1.377 (5)
C6	H6	acyclic	0.930
C6	C7	cyclic	1.364 (7)
C22	H22	acyclic	0.931
C22	C23	cyclic	1.372 (6)
C20	H20	acyclic	0.930
C25	H25	acyclic	0.930
C25	C24	cyclic	1.369 (6)
C16	H16	acyclic	0.930
C16	C17	cyclic	1.375 (6)
C13	H13A	acyclic	0.960
C13	H13B	acyclic	0.960
C13	H13C	acyclic	0.960
C18	H18	acyclic	0.930
C18	C17	cyclic	1.374 (5)
C24	H24	acyclic	0.931
C24	C23	cyclic	1.363 (5)
C23	H23	acyclic	0.930
C7	H7	acyclic	0.929
C17	H17	acyclic	0.930
C12	H12A	acyclic	0.960
C12	H12B	acyclic	0.959
C12	H12C	acyclic	0.960

Tabela 7: Ângulos de ligações para o composto 4a.

<u>Atom. 1</u>	<u>Atom. 2</u>	<u>Atom. 3</u>	<u>Angle</u>
C10	O2	C11	117.2 (3)
C3'	N3	C2	108.8 (3)
C3'	N3	C14	127.6 (3)
C2	N3	C14	122.8 (3)
C14	C15	C20	123.7 (3)
C14	C15	C16	117.2 (3)
C20	C15	C16	119.0 (3)
C9''	C9'	C9	123.4 (3)
C9''	C9'	C5'	118.0 (3)
C9	C9'	C5'	118.5 (3)
N3	C3'	C9''	108.1 (3)
N3	C3'	C4	128.4 (3)
C9''	C3'	C4	123.4 (3)
C9'	C9''	C3'	119.2 (3)
C9'	C9''	C1	133.8 (3)
C3'	C9''	C1	106.8 (3)
C9''	C1	C2	107.3 (3)
C9''	C1	C10	127.7 (3)
C2	C1	C10	124.2 (3)
N3	C2	C1	108.9 (3)
N3	C2	C13	119.8 (3)
C1	C2	C13	131.3 (3)
N3	C14	C15	115.6 (3)
N3	C14	H14A	108.4
N3	C14	H14B	108.3
C15	C14	H14A	108.4
C15	C14	H14B	108.4
H14A	C14	H14B	107.5
C4	C21	C26	120.0 (3)
C4	C21	C22	121.9 (3)
C26	C21	C22	118.1 (3)
C9'	C9	H9	119.3
C9'	C9	C8	121.2 (4)
H9	C9	C8	119.5
C3'	C4	C21	122.8 (3)
C3'	C4	C5	115.8 (3)
C21	C4	C5	121.2 (3)
C9'	C5'	C5	119.0 (3)
C9'	C5'	C6	117.9 (3)
C5	C5'	C6	123.1 (3)
H19	C19	C20	119.9
H19	C19	C18	120.2
C20	C19	C18	119.9 (4)
O2	C10	O1	122.5 (3)
O2	C10	C1	112.0 (3)
O1	C10	C1	125.6 (3)
I1	C5	C4	118.4 (3)
I1	C5	C5'	117.8 (2)
C4	C5	C5'	123.8 (3)
C21	C26	H26	119.5
C21	C26	C25	120.9 (3)
H26	C26	C25	119.6
O2	C11	H11A	110.4
O2	C11	H11B	110.4
O2	C11	C12	106.4 (3)
H11A	C11	H11B	108.6
H11A	C11	C12	110.6
H11B	C11	C12	110.5
C9	C8	H8	119.6
C9	C8	C7	120.7 (4)
H8	C8	C7	119.7
C5'	C6	H6	119.1
C5'	C6	C7	121.6 (4)

H6	C6	C7	119.3
C21	C22	H22	119.5
C21	C22	C23	120.9 (4)
H22	C22	C23	119.6
C15	C20	C19	120.6 (3)
C15	C20	H20	119.8
C19	C20	H20	119.7
C26	C25	H25	120.1
C26	C25	C24	119.8 (4)
H25	C25	C24	120.1
C15	C16	H16	119.8
C15	C16	C17	120.3 (4)
H16	C16	C17	119.8
C2	C13	H13A	109.5
C2	C13	H13B	109.5
C2	C13	H13C	109.5
H13A	C13	H13B	109.5
H13A	C13	H13C	109.5
H13B	C13	H13C	109.5
C19	C18	H18	120.0
C19	C18	C17	119.9 (4)
H18	C18	C17	120.2
C25	C24	H24	119.9
C25	C24	C23	120.0 (4)
H24	C24	C23	120.1
C22	C23	C24	120.4 (4)
C22	C23	H23	119.8
C24	C23	H23	119.8
C8	C7	C6	120.1 (4)
C8	C7	H7	120.0
C6	C7	H7	119.9
C16	C17	C18	120.4 (4)
C16	C17	H17	119.8
C18	C17	H17	119.9
C11	C12	H12A	109.5
C11	C12	H12B	109.5
C11	C12	H12C	109.5
H12A	C12	H12B	109.5
H12A	C12	H12C	109.4
H12B	C12	H12C	109.5

Artigo submetido:

Submitted to Organic Letters

This document is confidential and is proprietary to the American Chemical Society and its authors. Do not copy or disclose without written permission. If you have received this item in error, notify the sender and delete all copies.

**Expedient Iodocyclization Approach Toward Polysubstituted
3H-Benzo[e]indoles**

Journal:	<i>Organic Letters</i>
Manuscript ID:	ol-2015-00253u
Manuscript Type:	Communication
Date Submitted by the Author:	26-Jan-2015
Complete List of Authors:	Silveira, Claudio; Universidade Federal de Santa Maria, Chemistry Martins, Guilherme; UFSM, Chemistry Zeni, Gilson; UFSM, Chemistry Back, Davi; Univ. Fed. Santa Maria, Chemistry Kaufman, Teodoro; IQUIOS, Organic Chemistry

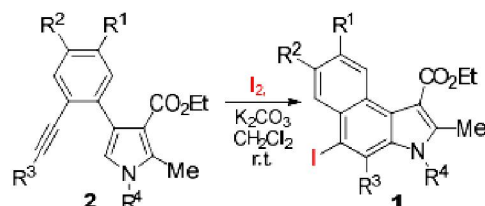
SCHOLARONE™
Manuscripts

Expedient Iodocyclization Approach Toward Polysubstituted 3*H*-Benzo[*e*]indoles

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

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

^{††}Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Suipacha 531, S2002LRK, Rosario, SF, Argentina



ABSTRACT: The iodocyclization of 4-(2-prop-1-ynyl-phenyl)-1*H*-pyrroles toward the synthesis of polysubstituted 3*H*-benzo[*e*]indoles is reported. The transformation was optimized and the best results were obtained by using I₂ (1.2 equiv) in CH₂Cl₂, and K₂CO₃ as base. The starting tetrasubstituted pyrroles were obtained by a NiCl₂-promoted four-component (2-alkynylbenzaldehyde, MeNO₂, amine and ethyl acetoacetate) reaction. Further functionalization of the resulting 5-iodo-heterocycles was also explored.

The 3*H*-benzo[*e*]indoles are a small sub-family within the indoles, which is one of the most important heterocyclic ring systems. The tricyclic skeleton is found in enzyme inhibitors,¹ intercalative drug delivery vehicles, and antineoplastic agents, including analogs of indole antibiotics duocarmycin and the highly potent CC-1065.² It is also an integral part of some modified porphyrins,^{3a} fullerene derivatives,^{3b} drugs for treating Alzheimer's disease^{3c} and antimicrobials.^{3d,e}

The benzo[*e*]indoles also have potential technological applications, being embodied in photochromic materials⁴ and fluorescent multivalent carbocyanine molecular probes for biomonitoring, chemosensing and optical imaging.⁵ This tricyclic core is also found in materials for production of organic electroluminescent devices (OLEDs) and organic thin film transistors (OTFTs).⁶

There are three main groups of methods that have been devised for accessing 3*H*-benzo[*e*]indoles. These involve: a) building the pyrrole ring on a naphthalene-type precursor;⁷ b) installing the benzo ring on an indole derivative⁸ and c) forming the required benzo ring from pyrroles and aryl moiety directly bound to C-3⁹ or tethered to C-2.¹⁰ A variation of the latter includes the use of starting aryl and pyrrole moieties as separate entities.¹¹

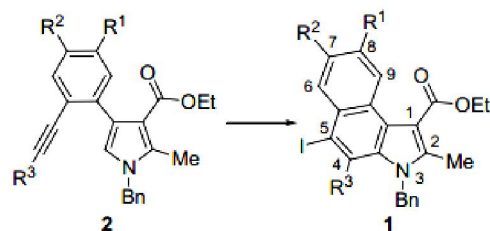
Compounds with the 3*H*-benzo[*e*]indole core have also resulted from the thermal rearrangement of 4,5-dihydro-1*H*-benzo[*g*]indole, and other reactions.¹²

We have recently reported a multicomponent synthesis of polyfunctionalized pyrroles,¹³ have studied the functionalization of indoles

under eco-friendly conditions¹⁴ and have been engaged in the synthesis of heterocycles attached to substituted indole moieties.¹⁵

During the course of our continued interest in the chemistry of pyrrole and indole derivatives, we focused our attention on exploring the ability of conveniently 3-substituted pyrroles, to undergo intramolecular cyclization and afford more complex products. Therefore, in continuation of these studies, we wish to present the results of our iodocyclization-mediated synthesis of 3*H*-benzo[*e*]indoles (**1**) from 4-(2-prop-1-ynyl-phenyl)-1*H*-pyrroles (**2**) (Scheme 1).

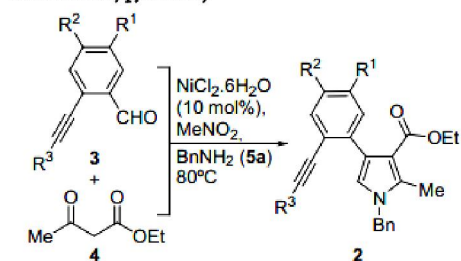
Scheme 1. Proposed iodocyclization strategy for the synthesis of polysubstituted 3*H*-benzo[*e*]indoles.



Indoles have been repeatedly accessed by iodocyclization.¹⁶ However, to the best of our knowledge, the proposed method represents the first iodocyclization approach toward building the aromatic ring of polysubstituted indoles. The incorporation of an iodine atom into the

products offers the possibility of increasing molecular complexity through the incorporation of more rings or additional functionalities.¹⁷

Table 1. Four-component synthesis of the starting 1,2,3,4-tetra-substituted 4-arylpyrroles 2a-j.



Entry	Aldehyde	R ₁	R ₂	R ₃	Time (h)	Yield (%)	Product
1	3a	H	H	Ph	8	47	2a
2	3b	H	H	4Me-Ph	6	41	2b
3	3c	H	H	3Me-Ph	6	40	2c
4	3d	H	H	4Cl-Ph	12	40	2d
5	3e	H	H	2Cl-Ph	12	38	2e
6	3f	F	H	H	5	35	2f
7	3g	MeO	H	H	6	32	2g
8	3h	MeO	MeO	MeO	5	42	2h
9	3i	H	H	^t Bu	12	40	2i
10	3a	H	H	Ph	6	45	2j

^aPhenethylamine (**5b**) was employed as amine component.

Initial attempts to access the required starting pyrroles (**2**), by use of our method,¹⁸ proved to be problematic. However, the target compounds could be conveniently obtained, in moderate yields, by a modification of the nickel(II)-mediated four-component [2-alkynylbenzaldehyde (**3**),¹⁸ AcAcOEt (**4**), amine (**5**) and MeNO₂] reaction of Khan *et al.* (Table 1).¹⁹ This method avoided the isolation and purification of intermediates, thus minimizing the total reaction time, waste and costs.

The iodocyclization of **2a** gave **1a** in 62% yield (Table 2, entry 1), along with 20% of **1'a**, as confirmed by comparison with an authentic sample (entry 17). This suggested the need of a base to remove the HI formed. Thus, the reaction conditions were optimized by adjusting the relative amounts of iodine and base (entries 2-6).

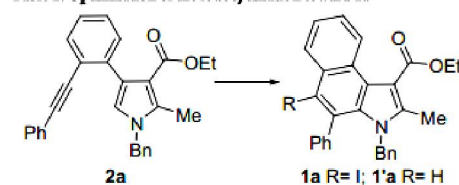
It was concluded that the use of NaHCO₃ (2 equiv) and I₂ (1.2 equiv) provided the best results, when the cyclization was run at room temperature in CH₂Cl₂ (entry 3). Lowering the reaction temperature to 0 °C resulted in a diminished yield (entry 7), which was more noticeable when the process was conducted at -30 °C (entry 8).

The use of K₂CO₃ as base (entries 9-11) afforded better results, even when as low as 1.2 equiv were employed (entry 9) and confirmed that 2 equiv furnished the optimal yield (entry 11). On the other hand, no product was formed in non-chlorinated solvents (entries 12-16) and **1'a** was isolated when the cyclization was carried out under promotion of HI at r.t. (41% yield, entry 17) or TsOH under reflux (41% yield).

The alkylnpyrroles **2a-h** were cyclized under the optimized conditions (Table 3, entries 1-10), affording the expected products in good

yields (73-96%) and short reaction times (0.5-2 h). Small variations were observed among the yields of these products. Those containing chloride as an electron withdrawing group on the phenyl moiety (entries 4 and 5) were accessed in slightly lower yields than their analogs carrying methyl groups on the phenyl ring (entries 2 and 3).

Table 2. Optimization of the iodocyclization toward 1a.^a



Entry	Solvent	Base (equiv)	Iodine (equiv)	Yield (%)
1	CH ₂ Cl ₂	-	1.2	62 ^b
2	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2.0)	2.0	80
3	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2.0)	1.2	84
4	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2.0)	1.0	81
5	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2.0)	1.2	82
6	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (1.2)	1.2	83
7	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2.0)	1.2	80 ^c
8	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (2.0)	1.2	63 ^d
9	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ (1.2)	1.2	90
10	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ (0.5)	1.2	82
11	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃ (2.0)	1.2	93
12	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (2.0)	1.2	-
13	THF	K ₂ CO ₃ (2.0)	1.2	-
14	DMF	K ₂ CO ₃ (2.0)	1.2	-
15	H ₂ O	K ₂ CO ₃ (2.0)	1.2	-
16	PEG-400	K ₂ CO ₃ (2.0)	1.2	-
17	CH ₂ Cl ₂	-	-	41 ^e

^a Pyrrole **2a** (0.25 mmol), base, I₂, solvent (2 mL), 0.5 h, r.t. ^b Along with 12% **1'a** (by ¹H NMR). ^c At 0 °C. ^d At -30 °C. ^e No products were formed. ^f With HI at r.t.; the yield of **1'a** is informed.

On the other side, compound **2f**, which carries an electron withdrawing group on its phenyl moiety attached to the pyrrole, cyclized more efficiently than its congener with an electron donating group (entries 6 and 7). However, modifying the substituent attached to the pyrrolic nitrogen and the use of pyrrole derivative **2k**, which lacks the 3-carbethoxy group, had essentially no effect on the efficiency of the iodocyclization (entries 10 and 11, respectively).

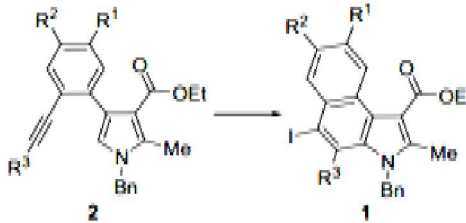
Compound **2l**, which carries an aliphatic substituent, gave only 61% yield of **1l**. This underscores the relevance of the structure of the disubstituted alkyne on the success of the transformation.

The X-ray analysis of **1a** confirmed its structure and evidenced that the 3*H*-benzo[*e*]indole skeleton forms an essentially planar tricyclic structure (the C9'-C9"-C3'-N3 dihedral angle is 172.6°) and that the aromatic ring of the *N*-benzyl moiety attached to C4 are contained in quasi-parallel planes adopting almost perpendicular positions with regards to the tricyclic core (the C26-C21-C4-C5, C15-C14-N3-C2 and N3-C14-C15-C20 dihedral angles are 95.5°, 89.9° and 176.8°, respectively).

Based on mechanisms proposed for analogous cyclizations involving

I₂, ICl^{IV} or metal (Au, Pt, Ga, In, Fe) catalysis,²¹ it can be assumed that iodine coordinates with the triple bond, thereby generating the intermediate **A** (Scheme 2). In turn, loss of iodide anion affords iodonium ion **B**, which is attacked intramolecularly by the nucleophilic C5 carbon of the pyrrole, resulting in a 6-*endo*-digonal cyclization.

Table 3. Synthesis of the 3*H*-benzo[*e*]indoles (**1a-k**) employing the iodocyclization of 4-(2-alkynyl)pyrroles (**2a-k**).^a



Entry	Pyrrole	R ₁	R ₂	R ₃	Time (h)	Product	Yield (%) ^b
1	2a	H	H	Ph	0.5	1a	93
2	2b	H	H	4Me-Ph	1	1b	96
3	2c	H	H	3Me-Ph	1	1c	94
4	2d	H	H	4Cl-Ph	1	1d	90
5	2e	H	H	2Cl-Ph	2	1e	89
6	2f	F	H	Ph	0.5	1f	93
7	2g	MeO	H	Ph	2	1g	89
8	2h	MeO	MeO	4MeO-Ph	2	1h	73
9	2i	H	H	^t Bu	2	1i	61
10	2j	H	H	Ph	0.5	1j	85 ^c
11	2k ^d	H	H	Ph	1	1k	90

^aPyrrole **1** (0.25 mmol), K₂CO₃ (2 equiv), I₂ (1.2 equiv), CH₂Cl₂ (2 mL), rt. ^bAfter purification by column chromatography. ^cThe *N*-substituent is PhCH₂CH₂. ^dAldehyde **2k** lacks the 3-CO₂Et group.

Finally, elimination of HI from intermediate **C** and subsequent aromatization would drive to the formation of the 3*H*-benzo[*e*]indole **1**. Although the reaction takes place with iodine alone, addition of solid K₂CO₃ as a mild base serves to scavenge the HI formed, preventing the formation of acids-catalyzed side products (**1'**).

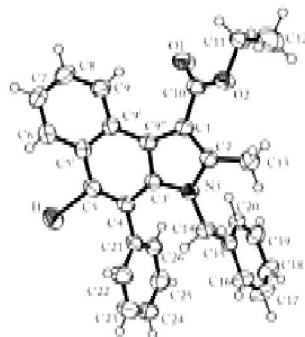
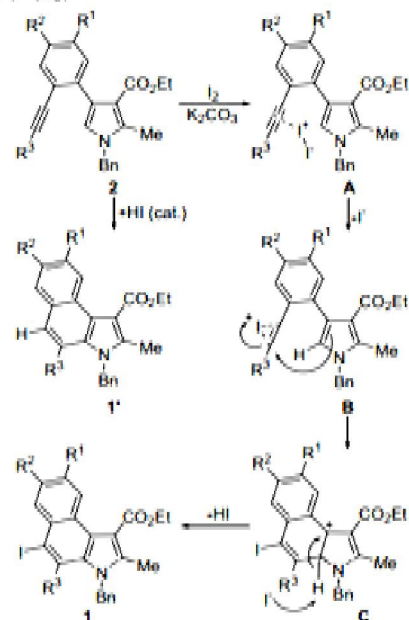


Figure 1. ORTEP projection of compound **1a**.

The resulting 5-iododerivatives can be further functionalized for in-

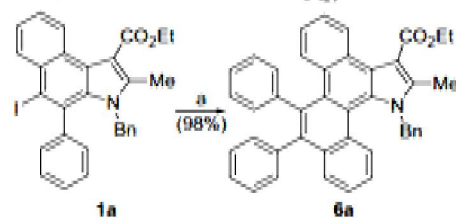
creasing structure complexity. As an example, subsequent reaction of **1a** with diphenylacetylene under Pd(OAc)₂ catalysis²² provided the polycyclic derivative **6a** in 98% yield (Scheme 3).

Scheme 2. Proposed mechanism for the iodocyclization of 4-(2-alkynyl)pyrrole derivatives **2**.



In conclusion, we have developed an efficient synthesis of 3*H*-benzo[*e*]indoles by means of the iodocyclization of 4-(2-prop-1-ynylphenyl)-1*H*-pyrroles.

Scheme 3. Functionalization of the 3*H*-benzo[*e*]pyrrole **1a**.



a. Diphenylacetylene, Pd(OAc)₂, NaOAc, LiCl, DMF, 80 °C, 24 h.

The latter were conveniently accessed, in one-pot and in moderate yield, by a nickel(II)-promoted four-component reaction. The modular nature of the multicomponent transformation enables the inclusion of multiple points of diversification and, as demonstrated, the resulting iodocyclization products can be further functionalized, rapidly providing increased structural complexity.

ASSOCIATED CONTENT

Synthetic procedures and spectroscopic data. This material is available

free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: silveira@quimica.ufsm.br.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENT

Thanks are due to MCT/CNPq and CAPES, for financial support.

REFERENCES

- (1) (a) Tanaka, M.; Li, X.; Hikawa, H.; Suzuki, T.; Tsutsumi, K.; Sato, M.; Takikawa, O.; Suzuki, H.; Yokoyama, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1159–1165. (b) Chand, P.; Chesney, J. A.; Clem, B. F.; Tapolsky, G. H.; Telang, S.; Trent, J. O. *WO* 2011/103557, 2011. (c) Kai, M.; Noda, A.; Noda, H.; Goto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3604–3608.
- (2) (a) Neo, A. G.; López, C.; López, A.; Castedo, L.; Tojo, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 11010–11016. (b) Tietze, L.; von Hof, J. M. *WO* 2011/054837, 2011. (c) Jones, G. B.; Mathews, J. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14599–14614.
- (3) Shetti, V. S.; Kee, S.-T.; Lee, C.-H. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 734–738. (b) Wang, G. W.; Yang, H.-T.; Miao, C.-B.; Xu, Y.; Liu, F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2595–2599. (c) Bruderer, H.; Godel, T.; Imhof, R.; Jakob-Roetne, R. *US* 5318967, 1994. (d) Samsoniya, S. A.; Trapaidze, M. V.; Kuprashvili, N. A. *Pharm. Chem. J.* **2009**, *43*, 92–94. (e) Samsoniya, S. A.; Esakiya, N. A.; Dolidze, S. V.; Trapaidze, M. V.; Lomtadize, Z. S.; Suvorov, N. N. *Pharm. Chem. J.* **1991**, *25*, 40–43.
- (4) Izumi, S.; Kawabata, Y.; Takeda, Y.; Momoda, J.; Nagoh, H. *EP* 1184379, 2000.
- (5) (a) López, N. A.; Abelt, C. J. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2012**, *238*, 35–40. (b) Ye, Y.; Bloch, S.; Kao, J.; Achilefu, S. *Bioconj. Chem.* **2005**, *16*, 51–61. (c) Lin, Y. H.; Weissleder, R.; Tung, C. H. *Bioconj. Chem.* **2002**, *13*, 605–610.
- (6) (a) Kakiuchi, F.; Oguma, J. *EP* 2241563, 2009. (b) Lee, J.-S. *EP* 2772493, 2014. (c) Molt, O.; Lennartz, C.; Fuchs, E.; Dormann, K.; Langer, N.; Schildknecht, C.; Rudolph, J.; Wagenblast, G.; Watanabe, S. *US* 2011/0098473, 2011. (d) Facchetti, A.; Usta, H.; Wang, J.; Huang, C.; Denti, M.; Newman, C. *US* 2013/0146851, 2013.
- (7) (a) Yang, H.-T.; Liang, X.-C.; Wang, Y.-H.; Yang, Y.; Sun, X.-Q.; Miao, C.-B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11992–11998. (b) Wang, X.; Liu, J.; Guo, H.; Ma, C.; Gao, X.; Zhou, K.; Huang, G. *Synthesis* **2012**, *44*, 1037–1042. (c) Azizian, J.; Sheikholeslami, F.; Hosseini, J.; Mohammadi, M.; Mirza, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 413–416. (d) Lash, T. D.; Smith, B. E.; Melquist, M. J.; Godfrey, B. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5335–5345. (e) Wang, G. W.; Yang, H.-T.; Miao, C.-B.; Xu, Y.; Liu, F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2595–2599. (f) Selvi, S.; Pu, S.-C.; Cheng, Y.-M.; Fang, J.-M.; Chou, P.-T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6674–6678. (g) Yue, D. W.; Yao, T. L.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62–69. (h) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 412–420. (i) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1551–1553. (j) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652–7662.
- (8) (a) Bej, A.; Chakraborty, A.; Sarkar, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15812–15819. (b) Bronner, S. M.; Bahnck, K. B.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1007–1010. (c) Kinsman, A. C.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2453–2456.
- (9) (a) Huang, R. Y.; Franke, P. T.; Nicolaus, N.; Lautens, M. *Tetra-*

dron **2013**, *69*, 4395–4402. (b) Hulcoop, D. G.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1761–1764. (c) Hodges, L. M.; Spera, M. L.; Moody, M. W.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7117–7127.

(10) (a) Ohno, H.; Iuchi, M.; Kojima, N.; Yoshimitsu, T.; Fujii, N.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5352–5360. (b) Yadav, A. K.; Ila, I.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 338–344. (c) Singh, P. P.; Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5496–5501. (d) Hayes, M. E.; Shinokubo, H.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3917–3920.

(11) Paria, S.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 557–562.

(12) (a) Trofimov, B. B.; Vasil'ov, A. M.; Ushakov, I. A.; Ivanov, A. V.; Schmidt, E. Y.; Mikhaleva, A. I. *Mend. Commun.* **2007**, *17*, 296–298. (b) Padwa, A.; Ku, H.; Mazzu, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 381–387.

(13) (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Martins, G. M.; Schlösser, S. C.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9076–9085. (b) Silveira, C. C.; Fortes, M. P.; Mendes, S. R. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1540–1548.

(14) (a) Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125–4130. (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Soares, J. R.; Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Savegnago, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4926–4929. (c) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; Von Mühlen, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10464–10469.

(15) (a) Kuhn, B. L.; Fortes, M. P.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1648–1652. (b) Bassaco, M. M.; Fortes, M. P.; Back, D. F.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 60785–60797. (c) Fortes, M. P.; Bassaco, M. M.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34519–34530.

(16) (a) Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3274–3277. (b) He, Z.; Li, H.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4636–4639. (c) Halim, R.; Scammells, P. J.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1967–1970. (d) Yao, T.; Yue, D.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 809–812. (e) Yao, T.; Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9985–9989.

(17) Danilkina, N. A.; Kulyashova, A. E.; Khlebnikov, A. F.; Bräse, S.; Balova, I. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9018–9045.

(18) Too, P. C.; Chiba, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7634–7636.

(19) Khan, A. T.; Lal, M.; Bagdi, P. R.; Basha, R. S.; Saravanam, P.; Patra, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4145–4150.

(20) (a) Cheb, Y.; Huang, C.; Liu, X.; Perl, E.; Chen, Z.; Nangung, J.; Subramaniam, G.; Zhang, G.; Hersh, W. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3452–3464. (b) Verma, A. K.; Shukla, S. P.; Singh, J.; Rustagi, V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5670–5684. (c) S. A. Worlikar, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2413–2416. (d) S. A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347–1353. (e) T. Kesharwani, S. A. Worlikar, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307–2312.

(21) (a) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556–4575. (b) Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485–3496. (c) Inoue, H.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1414–1417. (d) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347–2356.

(22) (a) Liu, Z.; Larock, R. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2535–2538. (b) Yao, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2677–2680.

*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

6.0 REFERÊNCIAS

1. Hughes, C. C.; Prieto-Davo, A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 629.
2. Baumann, K. L.; Butler, D. E.; Deering, C. F.; Mennen, K. E.; Millar, A.; Nanninga, T. N.; Palmer, C. W.; Roth, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2283.
3. Lehuède, J.; Fauconneau, B.; Barrier, L.; Qurakow, M.; Piriou, A.; Vierfond, J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 991.
4. Khan, F.; Abbas, S.; Ahmad, B.; Abdei-Salam, N.; Ullah, R. *Asian J. Chem.* **2014**, *20*, 2014.
5. Ye, Y.; Fang, F.; Li, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 597.
6. Imperatore, C.; Aiello, A.; D'Aniello, F.; Senese, M.; Menna, M. *Molecules* **2014**, *19*, 20391.
7. Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 814.
8. Saha, R.; Alam, M.; Akhter, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 12807.
9. Malinka, W.; Sieklucka-Dziuba, M.; Rajtar, G.; Rejdak, R.; Rejdak, K.; Kleinrok, Z. *Pharmazie* **2000**, *55*, 9.
10. Ramanavicius, A.; Ramanaviciene, A.; Malinauskas, A. *Electrochim. Acta* **2006**, *51*, 6025.
11. Truelsen, T.; A. *Physiol. Plant.* **1973**, *28*, 67.
12. (a) Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic: New York, NY, 1996
(b) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Blackwell Science: Oxford, 2000
(c) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278.
13. Sanders-Bush, E.; Mayer, S. E. In Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed.; Ruddon, R. W., Ed.; McGraw-Hill: New York, 1996.
14. Liu, Q.; Zhang, Y.-A.; Xu, P.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10885.
15. Nuth, M.; Guan, H.; Zhukovskaya, N.; Saw, Y. L.; Ricciardi, R. P. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3235.
16. Shattal, G.; Al-Qirim, T.; Sheikha, G.; Al-Hiari, Y.; Sweidan, K. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 863.
17. Armer, R. E.; Wynne, G. M. PCT Int. Appl. WO 2008/012511, 2008.
18. Funk, C.D.; *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 664.
19. Avis, I.; Martinez, A.; Tauler, J.; Zudaine, E.; Mayburd, A.; Abu-Ghazaleh, R.; Obndrey, F.; Mulshine, J. L. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 4181.
20. De Martino, G.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120.
21. (a) Yamada, K.; Okamoto, T.; Wakamia, A.; Yamaguchi, S. *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90*, 072102. (b) Shimizu, Y.; Oikawa, K.; Nakayama, K-I., Guillon, D. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 4223 (c) López, N. A.; Abelt, C. J. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2012**, *238*, 35.

22. Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195.
23. Brodfuehrer, P. R.; Chen, B.-C.; Sattelberg, T. R., Sr.; Smith, P. R.; Reddy, J. P.; Stark, D. R.; Quinlan, S. L.; Reid, J. G.; Thottathil, J. K.; Wang, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9192.
24. Chae, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3336.
25. Yasui, E.; Wada, M.; Takamura, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 743.
26. Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *12*, 1037.
27. Odle, R.; Blevins, B.; Ratcliff, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2709.
28. Jensen, T.; Pedersen, H.; Bang-Andersen, B.; Madsen, R.; Jørgensen, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 888.
29. Caubère, C.; Caubère, P.; Renard, P.; Bizot-Espiart, J.-G.; Jamart-Grégoire, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6889.
30. Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 161.
31. MacLeod, J. K.; Monahan, L. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 391.
32. Taber, D. F.; Tian, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1058.
33. Hsieh, T. H. H.; Dong, V. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3062.
34. Aoki, K.; Peat, A. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3068.
35. Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630.
36. Cai, Q.; Li, Z.; Wei, J.; Ha, C.; Pei, D.; Ding, K. *Chem. Commun.* **2009**, 7581.
37. Sundberg, R. J.; Lin, L.-S.; Blackburn, D. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6441.
38. (a) Castro, C. E.; Stevens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163; (b) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071.
39. (a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689; (b) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652.
40. Houlihan, W. J.; Parrino, V. A.; Uike, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511.
41. (a) Jones, C. D.; Suárez, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3622; (b) Jones, C. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3624.
42. Nakamura, Y.; Ukita, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2317.
43. Ketcha, D. M.; Wilson, L. J.; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6253.
44. Arai, M.; Miyauchi, Y.; Miyahara, T.; Ishikawa, T.; Saito, S. *Synlett.* **2009**, 122.
45. Moskal, J.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4131.
46. Ishibashi, H.; Tabata, T.; Hanaoka, K.; Iriyama, H.; Akamatsu, S.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 489.
47. Török, B.; Spaeth, A.; Abid, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2191.
48. Katritzky, A. R.; Ledoux, S.; Nair, S. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5728.
49. Hayakawa, K.; Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1837.
50. Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Bats, J. W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 6672.
51. Petronijevic, F.; Timmons, C.; Cuzzupe, A.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2009**, 104.

52. Albrecht Ludwig Harreus "Pyrrole" in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2002**, Wiley-VCH, Weinheim.
53. Amit, K.; Pandeyna, S. N.; Kumar, P. A. *Int. J. Rev. Life. Sci.* **2011**, 1 (3), 171.
54. Sundberg, R. J.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol 2.
55. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. London: Elsevier Academic Press. **2005**, p. 244.
56. Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
57. (a) Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 667; (b) Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 867.
58. Swain, P.A.; *Bull. Hist. Chem.* **2005**, 30, 103.
59. Santos, V. M.; Afonso, J. C. *Quim. Nova* **2012**, 35, 398.
60. Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *Chem. Commun.* **1998**, 2207.
61. Larock, R. C.; Yue, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1037.
62. Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 243.
63. Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1905.
64. Barluenga, J.; Vazquez-Villa, H.; Ballesteros, A.; Gonzalez, J. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4121.
65. Verma, A. K.; Shukla, S. P.; Singh, J.; Rustagi, V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5670.
66. Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.
67. Yao, Q.; Kinney, E. P.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7528.
68. Larock, R. C.; Doty, M. J.; Tian, Q.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7536.
69. (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337. (b) Narisada, M.; Horibe, I.; Watanabe, F.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5308.
70. McDonald, F. E.; Chatterjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7687.
71. Trost, B. M.; McClory, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2074.
72. Hiroya, K.; Itoh, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1126.
73. Kurisaki, T.; Naniwa, T.; Yamamoto, H.; Iragawa, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1871.
74. Yin, Y.; Ma, W.; Chai, Z.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5731.
75. Li, X.; Chianese, A. R.; Vogel, T.; Crabtree, R. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5437.
76. (a) Biava, M.; Porretta, G. C.; Deidda, D.; Pompei, R.; Tafic, A.; Manettic, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1453. (b) Protopopova, M.; Bogatcheva, E.; Nikonenko, B.; Hundert, S.; Einck, L.; Nacy, C. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 3, 301. (c) Teixeira, C.; Barbault, F.; Rebehmed, J.; Liu, K.; Xie, L.; Lu, H.; Jiang, S.; Fan, B.; Maurel, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3039.
77. Touré, B.B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439.
78. Khan, A. T.; Lal, M.; Bagdi, P. R.; Basha, R. S.; Saravanam, P.; Patra, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4145.

79. Schlieper, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, 236, 174.
80. Schlieper, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1887**, 239, 229.
81. Tanaka, M.; Li, X.; Hikawa, H.; Suzuki, T.; Tsutsumi, K.; Sato, M.; Takikawa, O.; Suzuki, H.; Yokoyama, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 1159.
82. Neo, A. G.; López, C.; López, A.; Castedo, L.; Tojo, G. *Tetrahedron* **2013**, 69, 11010.
83. Bruderer, H.; Godel, T.; Imhof, R.; Jakob-Roetne, R. US 5318967, 1994.
84. (a) Kakiuchi, F.; Oguma, J. EP 2241563, 2009. (b) Lee, J.-S. EP 2772493, 2014. (c) Molt, O.; Lennartz, C.; Fuchs, E.; Dormann, K.; Langer, N.; Schildknecht, C.; Rudolph, J.; Wagenblast, G.; Watanabe, S. US 2011/0098473, 2011.
85. (a) B. Valeur. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Weinheim: Wiley-VHC, **2002**. (b) J.R. Lacowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3.Ed. New York: Klumer Academic, **2006**.
86. Reetz, M. T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485.
87. Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem Eur. J.* **2004**, 10, 4556.
88. Inoue, H.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1414.
89. Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347.
90. Verma, A. K.; Shukla, S. P.; Singh, J.; Rustagi, V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5670.
91. Cheb, Y.; Huang, C.; Liu, X.; Perl, E.; Chen, Z.; Namgung, J.; Subramaniam, G.; Zhang, G.; Hersh, W. H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3452.
92. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *"Purification of Laboratory Chemicals"*, 3^a Ed. Pergamon Press, New York, 1980.
93. Park, J. H.; Bhilare, S. V.; Youn, S. W. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2228.
94. Tokimizu, Y.; Ohta, Y.; Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5168.
95. Li, J.; Liu, H.; Jiang, H.; Kong, Q.; Zhou, Y.; Jiang, G. *Molecules*, **2013**, 18, 814.
96. Tanaka, K.; Hagiwara, Y.; Hirano, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3582.
97. Allen, C. P.; Benkovics, T.; Turek, A. K.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12560.
98. Chandrasekhar, S.; Reddy, N. R.; Rao, Y. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12098.
99. Szymanski, W.; Wu, B.; Weiner, B.; Wildeman, S.; Feringa, B. L.; Janssen, D. B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9152.
100. Suresh.; Kumar, D.; Sandhu, J. S.; *Synth. Commun.* 2010, 40, 1915.
101. Loar, M. K.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4174.
102. Kuang, C.; Yang, Q.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron*, **2005**, 51, 4043.