

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

**SÍNTESE DE SELENO-ISOXAZÓIS E SELENO-
INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO
INTRAMOLECULAR MEDIADAS POR CLORETO
FÉRRICO**

TESE DE DOUTORADO

Adriane Sperança

**Santa Maria, RS - Brasil
2013**

**SÍNTESE DE SELENO-ISOXAZÓIS E SELENO-INDÓIS VIA
REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR
MEDIADAS POR CLORETO FÉRRICO**

Adriane Sperança

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

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS - Brasil

2013

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese

**SÍNTESE DE SELENO-ISOXAZÓIS E SELENO-INDÓIS VIA REAÇÕES
DE CICLIZAÇÃO MEDIADAS POR CLORETO FÉRRICO**

elaborada por
ADRIANE SPERANÇA

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Gilson Zeni – (Orientador – UFSM)

Prof^a. Dr^a. Clarissa Piccinin Frizzo – (UFSM)

Prof. Dr. Diego da Silva Alves – (UFPEl)

Prof. Dr. Pablo Machado – (PUCRS)

Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes – (UDESC)

Santa Maria, 05 de março de 2013

*Ao Benhur, meu marido, meu amor, meu companheiro, meu amigo.
Mesmo que a palavra “obrigada” signifique tanto, não expressará por inteiro o
quanto seu gesto atencioso e dedicado é importante pra mim.*

Agradeço por você me fazer sorrir...

Agradeço pelo seu sorriso...

É muito bom estar ao seu lado!

Esta conquista não seria possível sem você!

*Aos meus pais Luiz e Circe Maria,
aos meus irmãos, Jucimar, Flavio, Sonia e Silvane,
fontes de amor e apoio incondicional.
Obrigada Deus, por fazerem parte da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de laboratório, Alisson (Siri), Anderson, Zé Neto (Zé gordo), Juliano, André (baida), Ricardo (Schupacazinho), Rafaela, Filipe (tetinha), Renan (suricato), Tamíris, Kamila, Tales, Katherine, expresso aqui os meus agradecimentos pela amizade, paciência, parceria, conversas, sacanagens, arriações, tentativas de impunhar, espiadas pela janela (abriram as porteiros) e outros tantos momentos memoráveis. Foi muito bom trabalhar e conviver junto de vocês!

...“você pode descobrir mais sobre uma pessoa em uma hora de brincadeira do que em um ano de conversa.” (Platão)

As amigas Pâmela e Andressa pelas gostosas conversas e desabafo.

Aos docentes do curso de Pós-graduação em Química da UFSM pelos ensinamentos.

Aos professores Helio Bonacorso, Luciano Dornelles, Oscar Rodrigues e Diego Alves pelas valiosas sugestões e contribuições neste trabalho.

Aos professores Pablo Machado, Samuel Mendes, Clarissa Frizzo e Diego Alves por participarem da banca de avaliação desta tese de doutorado.

Ao professor Gilson pela orientação.

Aos cidadãos brasileiros, que com seus impostos ajudaram a financiar este trabalho (CNPq).

RESUMO

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

Síntese de Seleno-Isoxazóis e Seleno-Indóis via Reações de Ciclização Intramolecular mediadas por Cloreto Férrico

Autora: Adriane Sperança

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 05 de março de 2013

Este trabalho relata a síntese de uma série de 4-organoseleno-isoxazóis (19 exemplos), preparados a partir da reação de ciclização intramolecular de *O*-metiloximas alquinílicas promovidas por FeCl₃ e diferentes disselenetos de diorganoíla. Em geral, os derivados de seleno-isoxazóis foram obtidos de maneira satisfatória, em rendimentos de 50 a 70%. Desenvolveu-se também, um método alternativo para promover a reação de ciclização intramolecular de *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas, empregando-se FeCl₃ e disselenetos de diorganoíla diferentemente substituídos, como agentes promotores da ciclização. Através deste protocolo de ciclização pode-se sintetizar uma série de *N*-metil-3-organoseleno-indóis (20 exemplos), em rendimentos que variaram de 36 a 81%, utilizando condições de reação brandas, uma vez que os experimentos foram realizados a temperatura e atmosfera ambiente. A fim de avaliar a versatilidade dos compostos obtidos, como precursores para a síntese de isoxazóis e indóis com diferentes funcionalizações, o 3,5-difenil-4-(fenilselenil)-isoxazol e o *N*-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)-1*H*-indol e *N*,5-dimetil-2-fenil-3-(fenilselenil)-1*H*-indol, foram submetidos à reações de troca PhSe-lítio, e o intermediário litiado correspondente, formado a partir de uma reação utilizando *n*-BuLi, pôde ser capturado com diferentes eletrófilos, obtendo-se como produtos uma série de isoxazóis (5 exemplos) e indóis (4 exemplos) diferentemente funcionalizados em bons rendimentos (45-80%).

Palavras-chave: Isoxazóis. Indóis. Ciclização. Cloreto Férrico.

ABSTRACT

Ph.D. Thesis in Chemistry
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Synthesis of Seleno-Isoxazoles and Seleno-Indoles via Iron(III) Chloride-Mediated Intramolecular Cyclization Reactions

Author: Adriane Sperança

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

Date and Place of Defense: Santa Maria, March 5th 2013

This work reports the synthesis of a series of 4-organoselenyl-isoxazoles (19 examples), prepared via FeCl₃/diorganyl diselenides-promoted intramolecular cyclization of alkynone *O*-metyloximas. In general, the selenyl-isoxazoles were obtained, in 50 to 70% yield. In addition, an alternative method was developed to promote the intramolecular cyclization reaction of *o*-alkynyl-*N,N*-dimethyl-anilines, where FeCl₃ and substituted diorganyl diselenides were employed as promoter agents to this process. Through this cyclization protocol a series of *N*-methyl-3-organoselenyl-indoles could be synthesized (20 examples), in yields varying from 36 to 81%, by using room temperature and ambient atmosphere. In order to evaluate the versatility of the obtained compounds as precursors to the synthesis of functionalized isoxazoles and indoles, the 3,5-diphenyl-4-(phenylselenyl)-isoxazole, *N*-methyl-2-phenyl-3-(phenylselenyl)-1*H*-indole and *N*,5-dimethyl-2-phenyl-3-(phenylselenyl)-1*H*-indole were submitted to PhSe-Lithium exchange reactions, and the corresponding organolithium intermediates, which were generated by treatment with ^{*n*}BuLi, could be trapped with different electrophiles, affording the functionalized isoxazoles (5 examples) and indoles (4 examples) in good yields (45-80%).

Keywords: Isoxazoles. Indoles. Cyclization. Iron(III) Chloride.

ÍNDICE

Resumo	vii
Abstract	viii
Lista de Tabelas	xi
Lista de Figuras	xii
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos	xvi
Introdução e Objetivos	02
Capítulo 1: REVISÃO DA LITERATURA	9
1.1. Compostos heterocíclicos	9
1.2. Síntese de isoxazóis e indóis via reações de ciclização mediadas por metais de transição	11
1.2.1. Síntese de isoxazóis	11
1.2.2. Síntese de indóis	16
1.3. Síntese de compostos heterocíclicos via reações de ciclização de substratos alquílicos promovidas por tricloreto férrico	21
Capítulo 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSÃO DOS RESULTADOS	30
2.1. Síntese de 4-organosseleno-isoxazóis via reações de ciclização intramolecular de O-metiloximas mediadas por FeCl₃	30
2.1.1. Preparação das O-metiloximas alquinílicas 3	31
2.1.2. Síntese de 4-organosseleno-isoxazóis via reações de ciclização intramolecular de O-metiloximas 3 promovida por FeCl ₃	32
2.1.3. Aplicação do 3,5-difenil-4-(fenilseleno)-isoxazol 4a em reações de troca Se-Li	47
2.2. Síntese de N-metil-3-organosseleno-indóis via reações de ciclização intramolecular de o-alquinil-N,N-dimetilanilinas mediadas por FeCl₃	49
2.2.1. Preparação das o-alquinil-N,N-dimetilanilinas 8	50
2.2.2. Síntese de 3-organosseleno-indóis mediadas por FeCl ₃	51
2.2.3. Aplicação dos derivados de indóis 9a e 9o em reações de troca Se-Li	47
Considerações Finais	67

Capítulo 3: PARTE EXPERIMENTAL	70
3.1. Materiais e Métodos	70
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	70
3.1.2. Cromatografia em Fase Gasosa	70
3.1.3. Espectrometria de Massas	70
3.1.4. Análise Elementar	71
3.1.5. Fusiômetro	71
3.1.6. Solventes e Reagentes.....	71
3.2. Procedimentos Experimentais	72
3.2.1. Procedimento para preparação do Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	72
3.2.2. Procedimento geral para a preparação dos disselenetos de diorganoíla..	72
3.2.3. Procedimento geral para a preparação das cetonas alquinilarílicas 2 a partir de cloretos de acila 1	73
3.2.4. Procedimento para preparação das <i>O</i> -metiloximas 3	73
3.2.5. Procedimento geral para a reação de ciclização mediada por FeCl ₃ /(R ³ Se) ₂ de <i>O</i> -metiloximas 3 para a formação dos derivados de 4-organosseleno-isoxazóis 4	73
3.2.6. Procedimento geral para a reação do intermediário (3,5-difenil-isoxazol-4-il)lítio M com diferentes reagentes eletrofílicos	82
3.2.7. Procedimento geral para a preparação do 4-bromo-3,5-difenil-isoxazol 5f	85
3.2.8. Procedimento geral para a preparação das <i>o</i> -iodo- <i>N,N</i> -dimetilanilinas 7	86
3.2.9. Procedimento geral para a preparação das 2-alquinil- <i>N,N</i> -dimetilanilinas 8 via reações de acoplamento de alcinos terminais e <i>o</i> -iodo- <i>N,N</i> -dimetilanilinas catalisadas por sais de paládio	86
3.2.10. Procedimento geral para a reação de ciclização mediada por FeCl ₃ /(R ³ Se) ₂ de 2-alquinil- <i>N,N</i> -dimetilanilinas 8 para a formação dos <i>N</i> -metil-3-organosseleno-indóis 9	87
3.2.11. Procedimento geral para a reação do intermediário (<i>N</i> -metil-3-organosseleno-indol)lítio com diferentes reagentes eletrofílicos	95
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
Capítulo 4: ESPECTROS DE RMN ¹H e ¹³C	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudo das melhores condições de ciclização para a síntese do 3,5-difenil-4-(fenilselena)isoxazol 4a	34
Tabela 2 -	Síntese de 4-organosselena-isoxazóis 4 via reações de ciclização intramolecular de <i>O</i> -metiloximas 3	37
Tabela 3 -	Estudo das condições de ciclização para a síntese do 3-fenilselena- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -indol 9a	53
Tabela 4 -	Síntese de <i>N</i> -metil-3-organosselena-indóis 9 via reações de ciclização intramolecular de <i>o</i> -alquil- <i>N,N</i> -dimetilanilinas 8	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Heterociclos biologicamente ativos	10
Figura 2 -	Heterociclos biologicamente ativos contendo selênio	11
Figura 3 -	Indóis biologicamente ativos	17
Figura 4 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4h em CDCl_3 a 200 MHz	46
Figura 5 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4h em CDCl_3 a 100 MHz	47
Figura 6 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9e em CDCl_3 a 200 MHz	63
Figura 7 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9e em CDCl_3 a 100 MHz	64
Figura 8 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4a em CDCl_3 a 200 MHz	109
Figura 9 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a em CDCl_3 a 100 MHz	109
Figura 10 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4b em CDCl_3 a 200 MHz	110
Figura 11 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b em CDCl_3 a 100 MHz	110
Figura 12 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4c em CDCl_3 a 200 MHz	111
Figura 13 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4c em CDCl_3 a 100 MHz	111
Figura 14 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4d em CDCl_3 a 200 MHz	112
Figura 15 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4d em CDCl_3 a 100 MHz	112
Figura 16 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4e em CDCl_3 a 200 MHz	113
Figura 17 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4e em CDCl_3 a 100 MHz	113
Figura 18 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4f em CDCl_3 a 200 MHz	114
Figura 19 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4f em CDCl_3 a 100 MHz	114
Figura 20 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4g em CDCl_3 a 200 MHz	115
Figura 21 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4g em CDCl_3 a 100 MHz	115
Figura 22 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4h em CDCl_3 a 200 MHz	116
Figura 23 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4h em CDCl_3 a 100 MHz	116
Figura 24 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4i em CDCl_3 a 200 MHz	117
Figura 25 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4i em CDCl_3 a 100 MHz	117
Figura 26 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4j em CDCl_3 a 200 MHz	118
Figura 27 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4j em CDCl_3 a 100 MHz	118
Figura 28 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4k em CDCl_3 a 200 MHz	119
Figura 29 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4k em CDCl_3 a 100 MHz	119
Figura 30 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4l em CDCl_3 a 200 MHz	120
Figura 31 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4l em CDCl_3 a 100 MHz	120

Figura 32 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4m em CDCl_3 a 200 MHz	121
Figura 33 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4m em CDCl_3 a 100 MHz	121
Figura 34 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4n em CDCl_3 a 200 MHz	122
Figura 35 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4n em CDCl_3 a 100 MHz	122
Figura 36 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4o em CDCl_3 a 200 MHz	123
Figura 37 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4o em CDCl_3 a 100 MHz	123
Figura 38 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4p em CDCl_3 a 200 MHz	124
Figura 39 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4p em CDCl_3 a 100 MHz	124
Figura 40 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4q em CDCl_3 a 200 MHz	125
Figura 41 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4q em CDCl_3 a 100 MHz	125
Figura 42 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4r em CDCl_3 a 200 MHz	126
Figura 43 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4r em CDCl_3 a 100 MHz	126
Figura 44 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4s em CDCl_3 a 200 MHz	127
Figura 45 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4s em CDCl_3 a 100 MHz	127
Figura 46 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 200 MHz	128
Figura 47 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz	128
Figura 48 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 400 MHz	129
Figura 49 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 a 100 MHz	129
Figura 50 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5c em CDCl_3 a 400 MHz	130
Figura 51 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c em CDCl_3 a 100 MHz	130
Figura 52 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5d em CDCl_3 a 200 MHz	131
Figura 53 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d em CDCl_3 a 100 MHz	131
Figura 54 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5e em CDCl_3 a 200 MHz	132
Figura 55 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e em CDCl_3 a 100 MHz	132
Figura 56 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5f em CDCl_3 a 200 MHz	133
Figura 57 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5f em CDCl_3 a 100 MHz	133
Figura 58 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9a em CDCl_3 a 200 MHz	134
Figura 59 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9a em CDCl_3 a 100 MHz	134
Figura 60 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9b em CDCl_3 a 400 MHz	135
Figura 61 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em CDCl_3 a 50 MHz	135

Figura 62 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9c em CDCl_3 a 200 MHz	136
Figura 63 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9c em CDCl_3 a 50 MHz	136
Figura 64 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9d em CDCl_3 a 400 MHz	137
Figura 65 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9d em CDCl_3 a 100 MHz	137
Figura 66 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9e em CDCl_3 a 200 MHz	138
Figura 67 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9e em CDCl_3 a 100 MHz	138
Figura 68 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9f em CDCl_3 a 400 MHz	139
Figura 69 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9f em CDCl_3 a 100 MHz	139
Figura 70 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9g em CDCl_3 a 400 MHz	140
Figura 71 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9g em CDCl_3 a 100 MHz	140
Figura 72 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9h em CDCl_3 a 400 MHz	141
Figura 73 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9h em CDCl_3 a 100 MHz	141
Figura 74 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9i em CDCl_3 a 400 MHz	142
Figura 75 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9i em CDCl_3 a 100 MHz	142
Figura 76 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9j em CDCl_3 a 200 MHz	143
Figura 77 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9j em CDCl_3 a 50 MHz	143
Figura 78 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9k em CDCl_3 a 200 MHz	144
Figura 79 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9k em CDCl_3 a 100 MHz	144
Figura 80 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9l em CDCl_3 a 400 MHz	145
Figura 81 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9l em CDCl_3 a 100 MHz	145
Figura 82 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9m em CDCl_3 a 400 MHz	146
Figura 83 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9m em CDCl_3 a 100 MHz	146
Figura 84 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9n em CDCl_3 a 400 MHz	147
Figura 85 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9n em CDCl_3 a 100 MHz	147
Figura 86 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9o em CDCl_3 a 200 MHz	148
Figura 87 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9o em CDCl_3 a 100 MHz	148
Figura 88 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9p em CDCl_3 a 200 MHz	149
Figura 89 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9p em CDCl_3 a 50 MHz	149
Figura 90 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9q em CDCl_3 a 200 MHz	150
Figura 91 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9q em CDCl_3 a 50 MHz	150
Figura 92 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9r em CDCl_3 a 200 MHz	151
Figura 93 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9r em CDCl_3 a 50 MHz	151

Figura 94 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9s em CDCl_3 a 200 MHz	152
Figura 95 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9s em CDCl_3 a 100 MHz	152
Figura 96 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9t em CDCl_3 a 200 MHz	153
Figura 97 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9t em CDCl_3 a 100 MHz	153
Figura 98 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10a em CDCl_3 a 400 MHz	154
Figura 99 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10a em CDCl_3 a 100 MHz	154
Figura 100 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10b em CDCl_3 a 200 MHz	155
Figura 101 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10b em CDCl_3 a 50 MHz	155
Figura 102 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10c em CDCl_3 a 400 MHz	156
Figura 103 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10c em CDCl_3 a 100 MHz	156
Figura 104 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10d em CDCl_3 a 200 MHz	157
Figura 105 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10d em CDCl_3 a 100 MHz	157

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

acac - acetoacetato

atm - atmosfera

CG - Cromatografia Gasosa

CG-EM - Cromatógrafo de Fase Gasosa-Espectrômetro de Massas

DCE - 1,2-Dicloroetano

DCM - Diclorometano

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

DMSO - Dimetil sulfóxido

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t. a. - Temperatura ambiente

THF - Tetraidrofurano

TMS - Trimetilsilila

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, uma vez que, moléculas contendo um ou mais heteroátomos nas suas estruturas são conhecidos por apresentarem atividades biológicas muito importantes, sendo por isso, amplamente estudados e em inúmeros casos utilizados como medicamentos.¹

Compostos heterocíclicos, em especial os nitrogenados, estão entre as substâncias que possuem grande representatividade em nível terapêutico. Centenas de fármacos possuem como princípio ativo moléculas orgânicas de origem natural, semi-sintética ou mesmo puramente sintéticas, cujas estruturas são dotadas de unidades heterocíclicas nitrogenadas. Uma importante classe de heterociclos que se enquadra nesse contexto são os indóis, os quais são componentes estruturais de uma variedade de compostos naturais biologicamente ativos.² Além disso, um grande número de indóis de origem natural e sintética tem encontrado aplicações como produtos farmacêuticos e agroquímicos.³

Dessa forma, muitas metodologias têm sido utilizadas com sucesso na síntese de heterociclos derivados de indóis. Entre elas, as reações de ciclização de substratos insaturados, mediadas por sais de cobre e catalisadas por sais de paládio, envolvendo *N*-vinilação, *N*-arilação, cicloadição e formação de ligação carbono-carbono, consistem em ferramentas sintéticas úteis para este propósito.⁴ No entanto, em muitos casos é necessária a utilização de aditivos, ligantes de fosfina e espécies de metais de transição relativamente caras.

¹ (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988; Tavares, W. *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Goodman & Gilman - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8^a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991. (c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*. 2001, 53.

² (a) Don, M. J.; Lewis, F. V.; Wang, S. Y.; Tsai, M. W.; Ueng, Y. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2535. (b) McArthur, K. A.; Mitchell, S. S.; Tsueng, G.; Rheingold, A.; White, D. J.; Grodberg, J.; Lam, K. S.; Potts, B. C. M. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1732. (c) Hedner, E.; Sjoegren, M.; Hodzic, S.; Andersson, R.; Goeransson, U.; Jonsson, P. R.; Bohlin, L. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 330.

³ (a) Sundberg, R. J. Em: *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, 1996. (b) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 447. (c) Gribble, G. W. Em: *Top. Heterocycl. Chem.*, "Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles" 2010, Vol. 26, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

⁴ (a) Yao, B.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1. (b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 641. (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 215.

Alternativamente, a unidade heterocíclica indol têm sido sintetizada com sucesso através de reações de ciclização eletrofílica de *o*-alquinil-anilinas, empregando fontes eletrofílicas à base de iodo, bem como espécies eletrofílicas de organocalcogênios, como agentes de ciclização.⁵ A principal vantagem destes métodos consiste na aplicabilidade sintética do átomo de halogênio e do grupamento organocalcogênio resultantes, permitindo a preparação posterior de compostos altamente funcionalizados.

Outra classe importante de heterociclos que se destaca por possuírem propriedades biológicas interessantes como antiinflamatórias,⁶ anticancerígenas⁷ e antimicrobianas,⁸ são os isoxazóis, que além de possuírem em sua estrutura um átomo de nitrogênio também possuem um átomo de oxigênio adjacente, presente em seu núcleo heterocíclico.

Muitos métodos sintéticos têm sido desenvolvidos para a síntese de compostos que contenham a unidade isoxazol em seu núcleo. Geralmente, estes compostos têm sido preparados por meio de reações de hidroxilamina com nitrilas e cetonas α,β -insaturadas, compostos carbonílicos e substratos 1,3-dicarbonílicos.⁹ No entanto, muitos protocolos clássicos requerem a utilização de catalisadores de metais de transição caros, ácidos fortes ou condições básicas e, por muitas vezes, fazendo o uso de elevadas temperaturas de reação.

As reações de ciclização eletrofílica¹⁰ de 2-alquinonas *O*-metiloximas tem sido empregadas com sucesso como alternativa para sintetizar 4-halo-isoxazóis.¹¹ Este método tem algumas vantagens quando comparado com as metodologias clássicas, principalmente porque os compostos 4-bromo e 4-iodo-isoxazóis formados são precursores versáteis em muitos processos de síntese, principalmente em reações

⁵ (a) Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2739. (b) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6802. (c) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 173.

⁶ Daidone, G.; Raffa, D.; Maggio, B.; Plescia, F.; Cutuli, V. M. C.; Mangano, N. G.; Caruso, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, *332*, 50.

⁷ Li, W.-T.; Hwang, D.-R.; Chen, C.-P.; Shen, C.-W.; Huang, C.-L.; Chen, T.-W.; Lin, C.-H.; Chang, Y.-L.; Chang, Y.-Y.; Lo, Y.-K.; Tseng, H.-Y.; Lin, C.-C.; Song, J.-S.; Chen, H.-C.; Chen, S.-J.; Wu, S.-H.; Chen, C.-T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1706.

⁸ Tomita, K.; Takahi, Y.; Ishizuka, R.; Kamamura, S.; Nakagawa, M.; Ando, M.; Nakanishi, T.; Nakamura, T.; Udaira, H. *Ann. Sankyo Res. Lab.* **1973**, *1*, 25; *Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 120808.

⁹ (a) Cuadrado, P.; Gonzalez-Nogal, A. M.; Valero, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4975. (b) Bandiera, T.; Grünanger, P.; Albin, F. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1423. (c) Vicentini, C. B.; Verones, A. C.; Poli, T.; Guarneri, M.; Giori, P.; Ferretti, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1481.

¹⁰ (a) Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T. L.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347. (b) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.

¹¹ Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203.

de acoplamento catalisadas por sais de paládio do tipo Sonogashira, Suzuki e Heck, bem como reações carbonilativas.¹²

Dessa forma, um grande número de metodologias para a síntese destas substâncias vem sendo estudadas a fim de aprimorar os métodos existentes, bem como, desenvolver novos e eficientes processos para a obtenção de compostos heterocíclicos estruturalmente promissores do ponto de vista biológico.

A síntese e aplicação de compostos heterocíclicos que contenham unidades estruturais derivadas de calcogênios tem despertado grande interesse da comunidade científica, devido a sua utilidade em um extraordinário número de reações,¹³ incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono.¹⁴ Atualmente, diversos estudos em síntese orgânica tem se voltado ao uso de compostos organoselênio como intermediários sintéticos, uma vez que esses sofrem reações quimio-, estereo- e regiosseletivas.¹⁵ Além disso, compostos orgânicos contendo átomos de selênio por sua vez, atuam na prevenção do câncer, retardam o envelhecimento e são utilizados como suplemento alimentar, bem como, atuam em outros processos fisiológicos.¹⁶

O desenvolvimento de metodologias sintéticas versáteis e econômicas para a obtenção de moléculas orgânicas, principalmente, utilizando condições de reações brandas e que sejam menos agressivas ao ambiente, vem se tornando um dos principais objetivos dos químicos orgânicos sintéticos.¹⁷ Neste sentido, a utilização de sais de ferro para promover diferentes transformações químicas, como reações de ciclização, tanto em quantidades catalíticas como estequiométricas, surge como

¹² Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643; e referências citadas neste.

¹³ (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry 208*; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986.

¹⁴ Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.

¹⁵ Wirth, T., *Organoselenium Chemistry*, Ed. *Topics in Current Chemistry*; Springer: Heidelberg, 2000, 208.

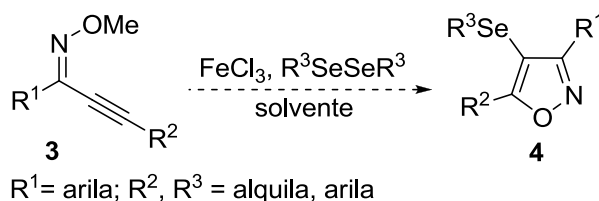
¹⁶ (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313. (b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (d) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.

¹⁷ (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624. (c) Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.

uma alternativa promissora, uma vez que a grande maioria destes sais apresenta custo e toxicidade relativamente baixos.¹⁸

Considerando a importância sintética e biológica de indóis, isoxazóis e derivados de organocalcogênio, associado ao interesse crescente no desenvolvimento de metodologias interessantes do ponto de vista econômico e ambiental, este trabalho objetiva o desenvolvimento de uma metodologia simples e eficaz para a síntese de 4-organosseleno-isoxazóis **4** e *N*-metil-3-organosseleno-indóis **9**. Para a síntese desses compostos, planejou-se a utilização de sais de ferro e dicalcogenetos de diorganoíla, para promover a reação de ciclização intramolecular de compostos alquinílicos, baseando-se em condições já descritas pelo grupo de pesquisa na síntese de benzofuranos.¹⁹

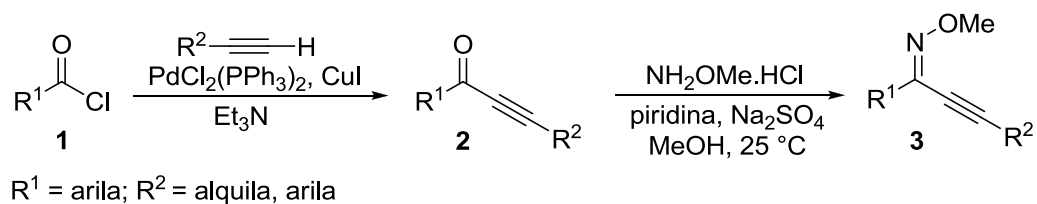
Para a síntese dos 4-organosseleno-isoxazóis **4**, almejou-se a elaboração de um método de ciclização intramolecular, promovida por FeCl₃ em presença de disselenetos de diorganoíla, utilizando *O*-metiloximas alquinílicas **3** como precursores para este processo (Esquema 1). As correspondentes oximas alquinílicas **3**, poderiam ser preparadas a partir da reação de hidrocloreto de metoxilamina com alquinonas apropriadas **2**, as quais seriam obtidas a partir da reação de acoplamento do tipo Sonogashira entre cloretos de acila **1** e alcinos terminais (Esquema 2).



Esquema 1

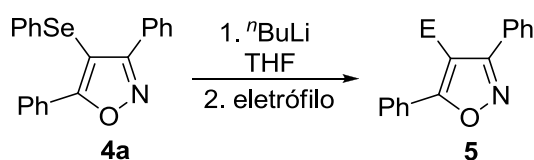
¹⁸ (a) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113. (b) Ji, W.-H.; Pan, Y.-M.; Zhao, S.-Y.; Zhan, Z.-P. *Synlett* **2008**, 3046. (c) Terrasson, V.; Michaux, J.; Gaucher, A.; Wehbe, J.; Marque, S.; Prim, D.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5332. (d) Du, Y.; Chang, J.; Reiner, J.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2007. (e) Laschat, S.; Frohlich, R.; Wibbeling, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2829. (f) Wang, J.; Zhang, L.; Jing, Y.; Huang, W.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4978. (g) Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2665. (h) Mukherjee, A.; Pati, K.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6311.

¹⁹ Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.



Esquema 2

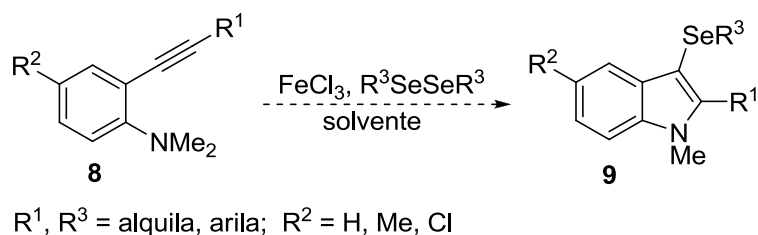
Com o objetivo de explorar a reatividade dos 4-organosseleno-isoxazóis obtidos, planejou-se verificar a viabilidade desses compostos como precursores para a síntese de isoxazóis funcionalizados **5**, através de reações de troca Se/Li (Esquema 3).



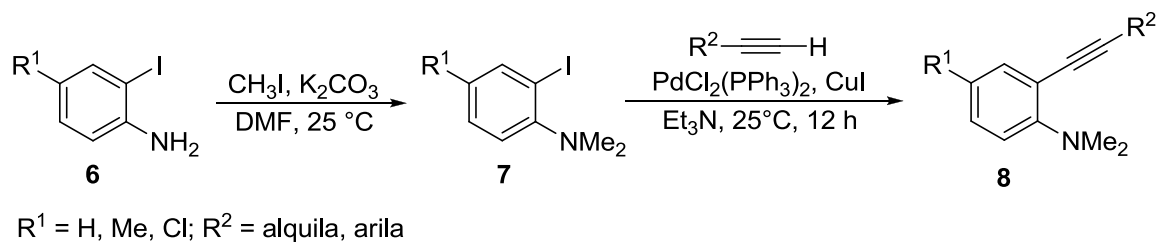
Esquema 3

Em outra etapa deste trabalho, procurou-se desenvolver uma metodologia alternativa e versátil para promover a ciclização intramolecular de *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8**, levando a formação de *N*-metil-3-organosseleno-indóis **9** (Esquema 4). Para tanto, seria empregando um sistema de reação que combina $FeCl_3$ e disselenetos de diorganoóila como agentes promotores desse processo.

As *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8**, seriam sintetizadas a partir da reação de acoplamento do tipo Sonogashira de *o*-iodo-*N,N*-dimetil-anilinas **7** (preparadas pela reação das correspondentes *o*-iodo-anilinas **6**, com iodeto de metila), com diferentes alcinos terminais (Esquema 5).

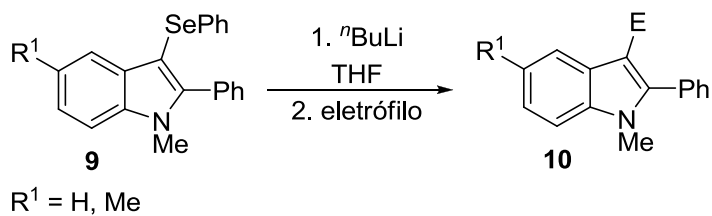


Esquema 4



Esquema 5

Com o intuito de verificar a versatilidade dos compostos obtidos, almejou-se submeter os mesmos a reações de troca Se/Li, a fim de se obter derivados indólicos funcionalizados **10** (Esquema 6).



Esquema 6

Capítulo 1

Revisão da Literatura

REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Compostos heterocíclicos

Um grande número de compostos orgânicos de interesse biológico, farmacológico e das ciências de materiais, possui em suas estruturas pelo menos um núcleo heterocíclico. A síntese de estruturas heterocíclicas tem aumentado constantemente no decorrer dos últimos anos, devido a um grande número destas, possuírem propriedades biológicas relevantes.²⁰

Entre os compostos heterocíclicos, destacam-se os *O*- e *N*-heterociclos, os quais representam um grupo bastante interessante de substâncias, atraindo a atenção dos químicos orgânicos sintéticos, devido à sua presença em moléculas que possuem atividades farmacológicas, bem como na estrutura de produtos naturais.²¹

Muitos heterociclos contendo átomos de nitrogênio e oxigênio, em especial derivados de indóis e isoxazóis, destacam-se por exibir atividades farmacológicas bastante importantes, tais como, a *Leflunomida* **11**, fármaco usado no tratamento de artrite reumática,²² o composto 3-(Isoxazol-3-yl)-quinazolin-4(3*H*)-one **12**⁶ e o *Valdecoxib* **13**²³ são descritos como agentes analgésicos e antiinflamatórios; além dos derivados de indóis (D 24851 **14** e D 64131 **15**),²⁴ os quais possuem propriedades anticancerígenas (Figura 1).

²⁰ (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Eds.; Pergamon: Oxford, 1996. (b) Undheim, K.; Benneche, T. Em *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Gilchrist, T. L.; Gribble, G. W.; Eds.; Pergamon: Oxford, 1999; Vol. 11, p 21. (c) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, 2000. (d) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 2003.

²¹ (a) Findlay, J. A.; Buthelezi, S.; Lavoie, R.; Peña-Rodrigues, L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1759. (b) Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 429.

²² Krensky, A. M.; Vincenti, F. *Immunosuppressants, tolerogens and immunostimulants*. Em: Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. (Eds.), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw-Hill, New York, 2006, pp.1405-1432.

²³ Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775.

²⁴ (a) Bacher, G.; Nickel, B.; Emig, P.; Vanhoefer, U.; Seeber, S.; Shandra, A.; Klenner, T. B.; Beckers, T. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 392. (b) Bacher, G.; Becker, T.; Emig, P.; Klenner, B.; Kutscher, B.; Nickel, B. *Pure Appl.Chem.* **2001**, *73*, 1459.

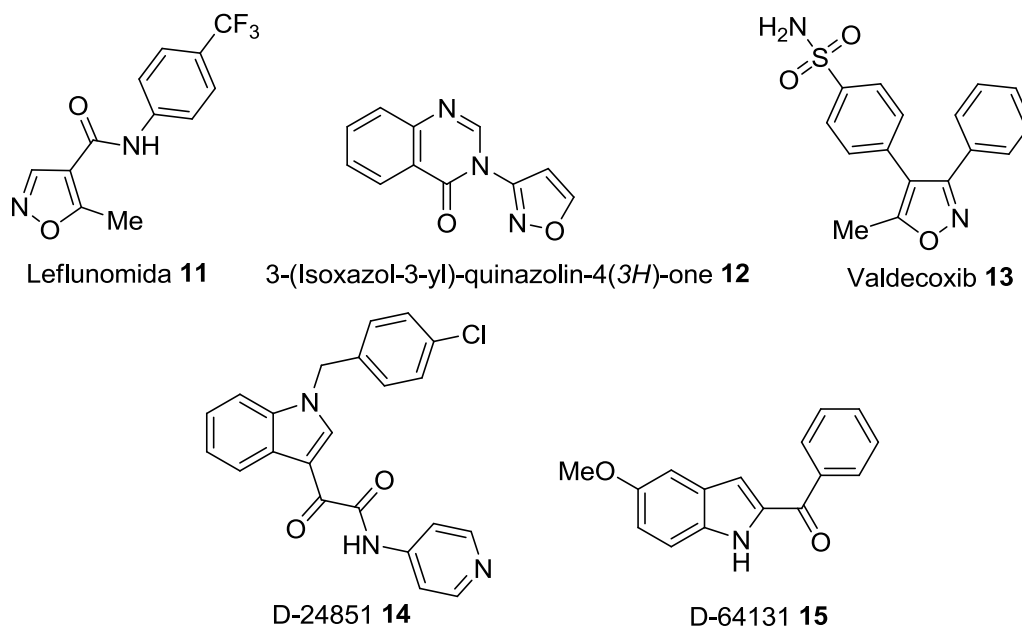


Figura 1: Heterociclos biologicamente ativos

Dentro do contexto de substâncias heterocíclicas, compostos que apresentam um núcleo heterocíclico contendo um átomo de calcogênio em sua estrutura merecem destaque, pois surgem como moléculas promissoras do ponto de vista biológico, o que vem a estimular novos estudos bioquímicos. O interesse pelas propriedades farmacológicas de compostos contendo átomos de selênio tem aumentado constantemente, devido a um grande número destes, apresentarem atividades biológicas interessantes, sendo promissores antioxidantes, imunomoduladores, citoprotetores, antitumorais, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, anti-infecciosos.¹⁶ Devido às características mencionadas, uma série de metodologias, para a síntese de heterociclos que contenham em sua estrutura átomos de calcogênio, passou a ser almejada. Um exemplo que representa perfeitamente esta importante classe de substâncias orgânicas é o 5-difenil-3-alquinil-selenofeno **16** e o 2,5-difenil-3-(4-fluorofenilselênio)-selenofeno **17**, os quais tiveram suas atividades biológicas estudadas e relatadas (Figura 2).²⁵

²⁵ (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, *26*, 569. (b) Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.



Figura 2: Heterociclos biologicamente ativos contendo selênio

Considerando que o tema desta tese envolve o desenvolvimento de metodologias para a síntese de isoxazóis e indóis, através de reações de ciclização mediadas por sais de ferro, será apresentada a seguir, uma revisão da literatura destacando os principais métodos para a síntese destes núcleos heterocíclicos, a partir de reações de ciclização promovidas por metais de transição.

1.2 Síntese de isoxazóis e indóis via reações de ciclização mediadas por metais de transição

1.2.1 Síntese de isoxazóis

Entre os vários heterociclos bioativos, isoxazóis tem atraído grande interesse devido as suas grandes aplicações na química medicinal²⁶ e na ciência de materiais.²⁷ Conseqüentemente, a obtenção de derivados de isoxazóis é de grande relevância, uma vez que, estes compostos são vistos com grande potencial a tornarem-se medicamentos e sondas biológicas.

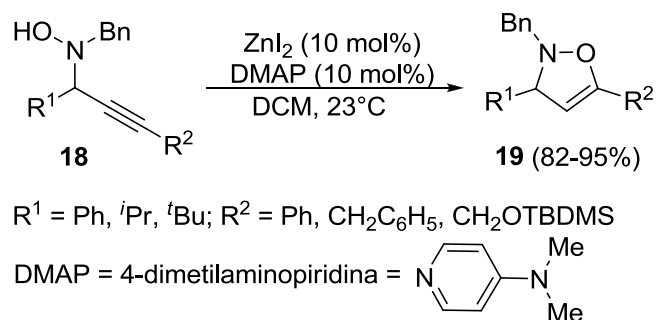
A adição intramolecular, catalisada por metais de transição, de um heteroátomo a um alcino, é uma das estratégias mais poderosas para a síntese de compostos heterocíclicos.²⁸ No entanto, tem sido pouco explorada para a síntese de isoxazóis, o que leva a uma escassez de relatos na literatura que fazem o uso desta ferramenta sintética.

²⁶ Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.; Joule, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Elsevier: Oxford, 2008.

²⁷ Lee, Y.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Tanaka, T. *Macromolecules* **2009**, *42*, 7709.

²⁸ (a) Lipshutz, B. H.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. (b) Kirsch, S. F. *Synthesis* **2008**, 3183. (c) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075.

No ano de 2000, Carreira e colaboradores desenvolveram uma nova reação de ciclização de *N*-hidroxilaminas propargílicas **18** fornecendo derivados de 2,3-dihidroisoxazóis **19** sob condições suaves, na presença de quantidades catalíticas de ZnI₂ e DMAP (Esquema 7).²⁹ O método descrito proporciona uma nova abordagem para a obtenção desta classe de heterociclos substituídos sendo estes obtidos em excelentes rendimentos.

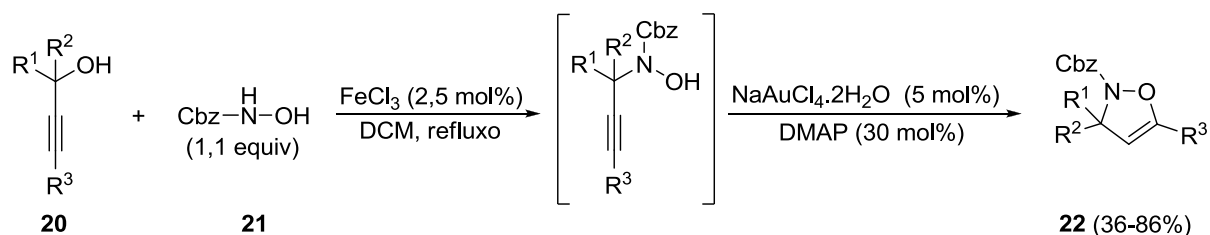


Esquema 7

Anos mais tarde, uma catálise dupla utilizando sais de ouro e ferro foi descrita para a síntese “one-pot” de 2,3-dihidroisoxazóis **22**, a partir de alcoóis propargílicos **20** e hidroxilaminas *N*-protegidas **21** (Esquema 8).³⁰ Esta rota mostrou-se altamente seletiva, onde, primeiramente, a espécie de ferro(III) promove a substituição propargílica, e em seguida, a espécie de ouro(III), na presença de uma quantidade catalítica de DMAP, promove a ciclização e obtenção dos compostos desejados em rendimentos que variaram de moderados a bons. Quando a espécie de ouro(III) é utilizada como único catalisador, o produto de dissustituição **23** é obtido seletivamente (Esquema 9).

²⁹ Aschwanden, P.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2331.

³⁰ Debleds, O.; Dal Zotto, C.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M.; Retailleau, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1991.

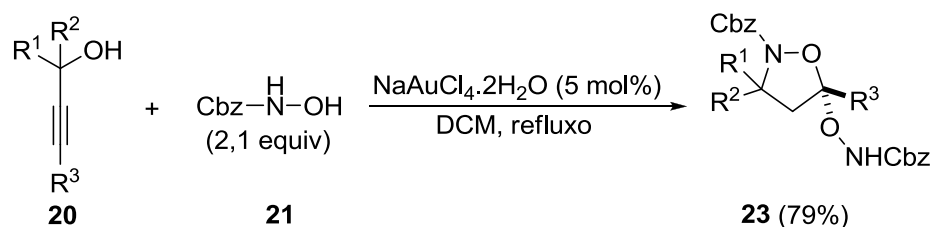


R¹ = H, Et; R² = Ph, Et, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-MeC₆H₄, tiofeno; R³ = ⁿBu, ^tBu, C₆H₄(CH₂)₂

DMAP = 4-dimetilaminopiridina =

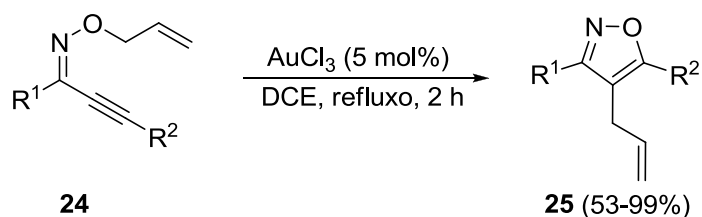
Cbz = benziloxycarbonila =

Esquema 8



Esquema 9

Éteres alquiniloximas **24** foram submetidas a uma reação dominó catalisada por AuCl₃, envolvendo um processo de ciclização e subsequente rearranjo do tipo Claisen, para proporcionar a formação de isoxazóis trissubstituídos **25** de forma direta e regioseletiva (Esquema 10).³¹



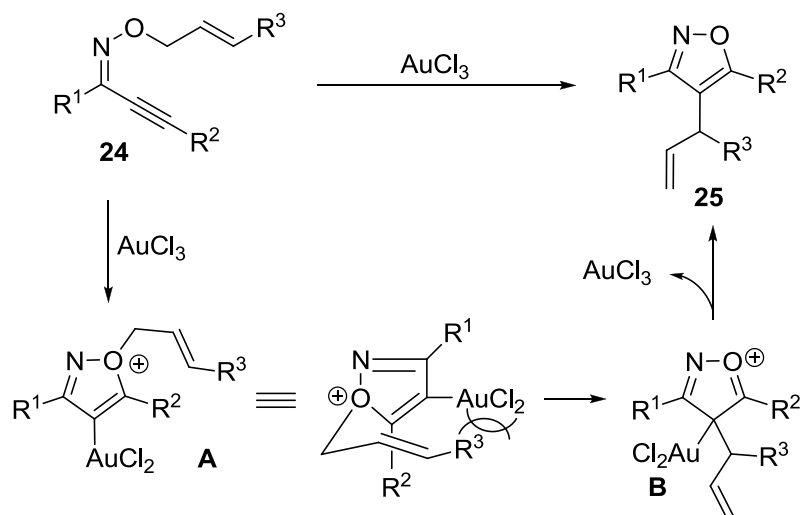
R¹ = Ph, cicloexila, MeCO₂, 4-MeOC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, furil;
R² = Ph, cicloexila, ⁿBu, alila, 2-BrC₆H₄, HOCH₂, HOTBSCH₂

Esquema 10

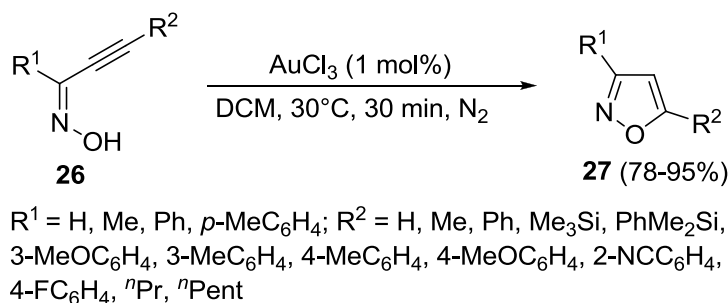
O mecanismo proposto pelos autores para este processo de ciclização está demonstrado no Esquema 11 e consiste na adição do átomo de oxigênio à ligação

³¹ Ueda, M.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2594.

tripla C-C, a qual é ativada pela espécie de Au(III), gerando um intermediário oxônio **A**; este, sofreria um rearranjo do tipo Claisen para formar intermediário **B**; uma subsequente aromatização levaria ao isoxazol correspondente **25**, e a liberação da espécie de ouro ativa cataliticamente.

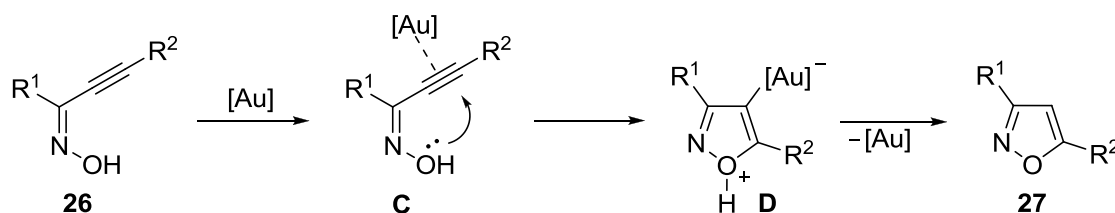


Em 2010, Pemural e colaboradores descreveram a cicloisomerização de oximas α,β -acetilênicas **26**, através da catálise de Au(III), para a obtenção de isoxazóis funcionalizados **27**, sob condições de reação brandas (Esquema 12).³² Esta metodologia mostrou-se seletiva e, através da utilização de diferentes oximas acetilênicas, os isoxazóis desejados puderam ser obtidos em rendimentos de bons a excelentes, contendo substituintes nas posições C-3 e C-5 do anel isoxazólico.



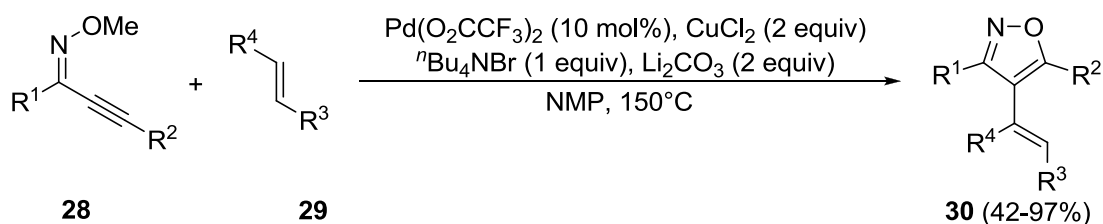
³² Praveen, C.; Kalyanasundaram, A.; Perumal, P. T. *Synlett* **2010**,777.

Uma proposta mecanística para esta reação é descrita pelos autores, de tal maneira que, primeiramente, ocorreria uma π -ativação da ligação tripla da oxima **26** pela espécie de AuCl_3 , levando a formação do complexo π -ativado **C**. Subsequentemente, a espécie **C** sofreria um processo de ciclização do tipo *5-endo-dig* para formar o intermediário cíclico **D**, com posterior desprotonação e regeneração da espécie de ouro, resultando na formação dos isoxazóis correspondentes **27** (Esquema 13).

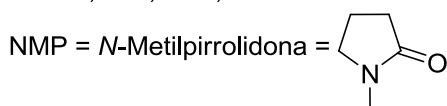


Esquema 13

Em 2012, Chen e colaboradores descreveram a síntese de isoxazóis trissubstituídos **30** via reações de ciclização-alquenação em cascata, catalisadas por sais de paládio, a partir de 2-alquin-1-ona *O*-metiloximas **28** e olefinas **29** (Esquema 14).³³ Neste protocolo sintético, uma grande variedade de *O*-metiloximas foram empregadas com sucesso, além de, olefinas contendo vários grupos funcionais, incluindo ésteres, amida, aldeído, éter, além dos grupos cetona e nitro, onde, todos mostraram-se compatíveis com o sistema de reação.



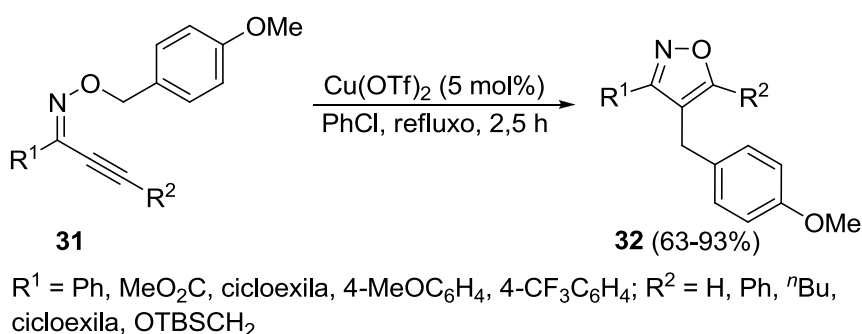
$R^1 = \text{Ph}, ^t\text{Bu}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2, 1\text{-cicloexeno}$; $R^3 = \text{H}, \text{Ph}, \text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}, \text{OHC}, \text{MeOC}, ^t\text{BuO}_2\text{C}, \text{Me}_2\text{NOC}$; $R^4 = \text{H}, \text{EtO}, \text{AcO}, \text{Me}$



Esquema 14

³³ She, Z.; Niu, D.; Chen, L.; Gunawan, M. A.; Shanja, X.; Hersh, W. H.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3627.

Recentemente, a síntese regioseletiva de isoxazóis 3,4,5-trissubstituídos foi desenvolvida com sucesso por Miyata e colaboradores via processos de ciclização-migração em cascata, catalisados por sais de cobre (Esquema 15).³⁴ Neste processo, o tratamento da oxima **31** com 5 mol% de Cu(OTf)₂, em clorobenzeno, a temperatura de refluxo, forneceu os isoxazóis **32** em bons a excelentes rendimentos, por meio da adição intramolecular do átomo de oxigênio do grupo oxima à ligação tripla, com subsequente migração-1,3 do grupamento benzílico.



Esquema 15

1.2.2 Síntese de indóis

O núcleo indólico encontra-se amplamente distribuído na natureza, sendo prevalente em numerosos produtos naturais, muito dos quais, exibem atividades biológicas interessantes, sendo extremamente importantes para a química medicinal. Dois exemplos que representam perfeitamente esta importante classe de substâncias orgânicas são a *Serotonina* **33**,³⁵ neurotransmissor essencial para o sistema nervoso central e a *Melatonina* **34**,³⁶ a qual possui propriedades antioxidantes, sendo capaz de eliminar várias espécies de radicais (Figura 3).

³⁴ Ueda, M.; Sugita, S.; Sato, A.; Miyoshi, T.; Miyata, O. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9344.

³⁵ (a) Monckton, J. E.; McCormick, D. A. *J. Neurophysiol.* **2002**, *87*, 2124. (b) Vacker, C.-M.; Fettier, P.; Creminon, C.; Calas, A.; Hardin-Pouzet, H. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 1513.

³⁶ (a) Estevão, M. S.; Carvalho, L. C.; Ferreira, L. M.; Fernandez, E.; Marques, M. M. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 101. (b) Reiter, R. J.; Tan, D.-X.; Mayo, J. C.; Sainz, R. M.; Leon, J.; Czarnocki, Z. *Acta Biochimica Polonica*, **2003**, *50*, 1129.

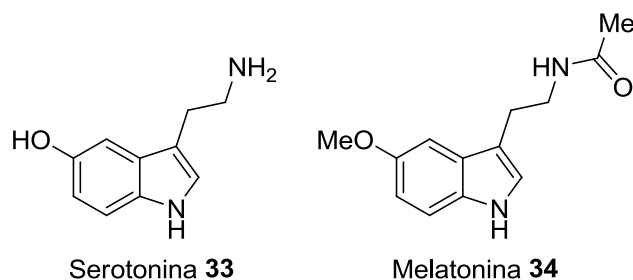
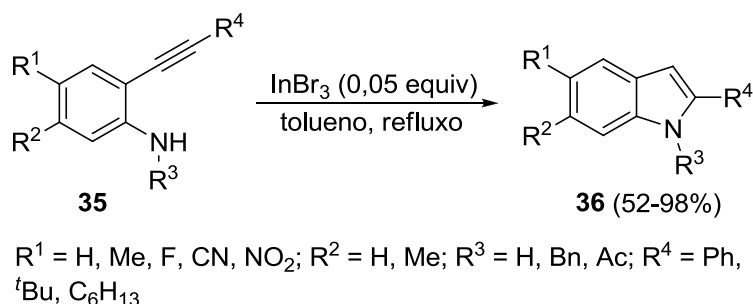


Figura 3: Indóis biologicamente ativos

Embora, muitas metodologias para a síntese de indóis tenham sido desenvolvidas e estudadas, em razão da pronunciada importância biológica de seus derivados, esta classe de compostos heterocíclicos continua despertando o interesse da comunidade científica, em especial dos químicos orgânicos sintéticos. Dessa forma, uma variedade de métodos clássicos está descrita na literatura para a síntese de unidades indólicas.³⁷ Entre essa variedade de métodos, as reações catalisadas por metais de transição são os mais atraentes, uma vez que estas reações podem levar a indóis diferentemente funcionalizados a partir de materiais de partida prontamente acessíveis e sob condições de reação suaves.

Em 2006, Konakahara e colaboradores³⁸ relataram que uma quantidade muito pequena de InBr_3 foi eficaz para promover a ciclização de 2-alquinilanilinas **35** possuindo uma variedade de grupos funcionais, levando a formação de indóis altamente substituídos **36** com rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 16).

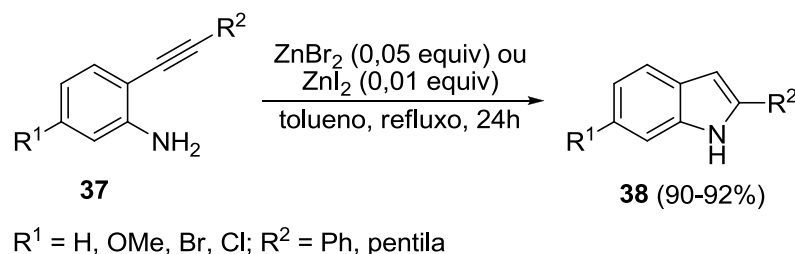


Esquema 16

³⁷ (a) Ackermann, L. *Synlett* **2007**, 507. (b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. (c) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199. (d) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045.

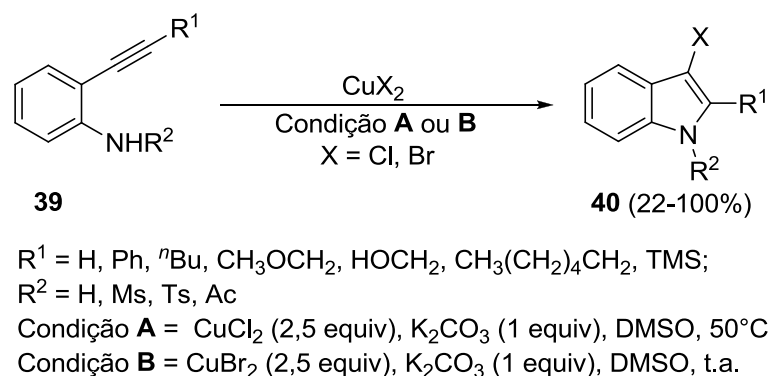
³⁸ Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 631.

Em 2009, Okuma e colaboradores³⁹ descreveram um método prático, eficiente e de baixo custo, para a preparação de indóis não protegidos **38**, utilizando halogenetos de zinco como catalisadores, para promover a hidroaminação intramolecular de 2-alquinilanilinas **37** (Esquema 17).



Esquema 17

No mesmo ano, Lu e colaboradores⁴⁰ desenvolveram um método eficiente para a síntese de 3-haloindóis **40**. Ambos os derivados, 3-cloro e 3-bromoindóis, puderam ser obtidos em rendimentos elevados, por meio da reação com 2-alquinilanilinas **39**, utilizando quantidades equimolares de CuX_2 ($X = \text{Cl, Br}$), utilizando DMSO como solvente, na presença K_2CO_3 como base (Esquema 18).



Esquema 18

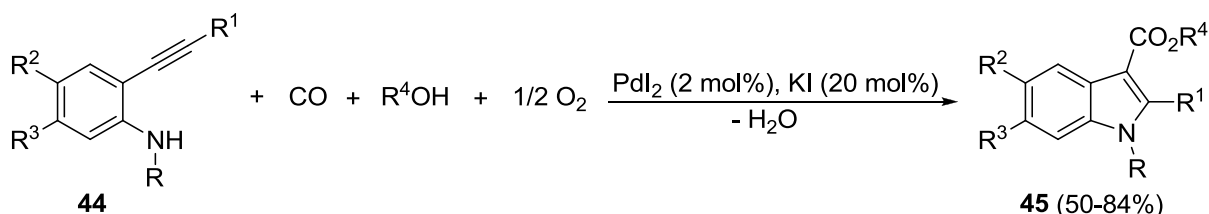
A calcogenoaminação de 2-alquinilanilinas **41** catalisada por CuI , em presença de dicalcogenetos de diorganoíla **42**, foi descrita por Zhou e colaboradores.⁴¹ Sob condições de reação suaves, utilizando Cs_2CO_3 como base em

³⁹ Okuma, K.; Seto, J.; Sakaguchi, K.; Ozaki, S.; Nagahora, N.; Shioji, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2943.

⁴⁰ Shen, Z.; Lu, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3107.

⁴¹ Li, Z.; Hong, L.; Liu, R.; Shen, J.; Zhou, X.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1343.

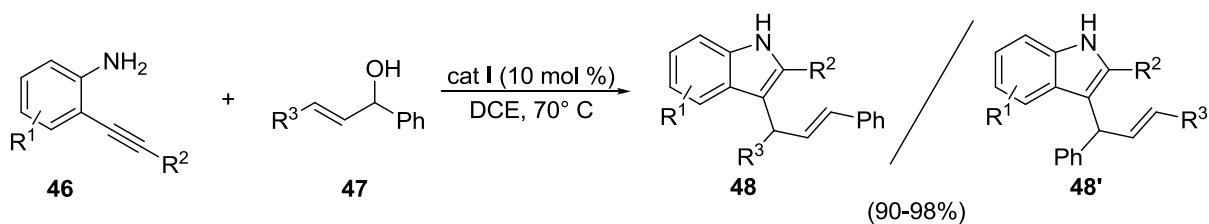
Recentemente, foi relatada a síntese de 3-carboxiéster indóis **45** através da carbonilação oxidativa direta catalisada por sais de paládio. Neste protocolo, as 2-alquinilanilinas **44** foram convertidas a 3-carboxiéster indóis **45**, quando estas reagiram com alcoóis e CO/O₂ (em uma proporção de 4:1), na presença de PdI₂/KI como sistema catalítico. Através desta metodologia os derivados de indóis foram obtidos em rendimentos que variaram de 50 a 84% (Esquema 21).⁴²



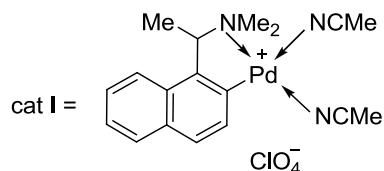
R = Bn, Bu, ⁱBu; R¹ = Ph, Bu, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄; R² = H, Cl, Me; R³ = H, Me, F₃C; R⁴ = Me, Et

Esquema 21

Um protocolo “one pot” para a síntese de indóis 2,3-substituídos **48** foi desenvolvida através das reações de ciclização-alkilação, catalisadas por uma espécie de paladaciclo (cat I), empregando 2-alquinilanilinas **46** e alcoóis alílicos **47** como substratos, sob condições de reação brandas e sem a necessidade do uso de aditivos (Esquema 22).⁴³



R¹ = H, Cl, CN; R²; R³ = Ph, *p*-MeC₆H₄

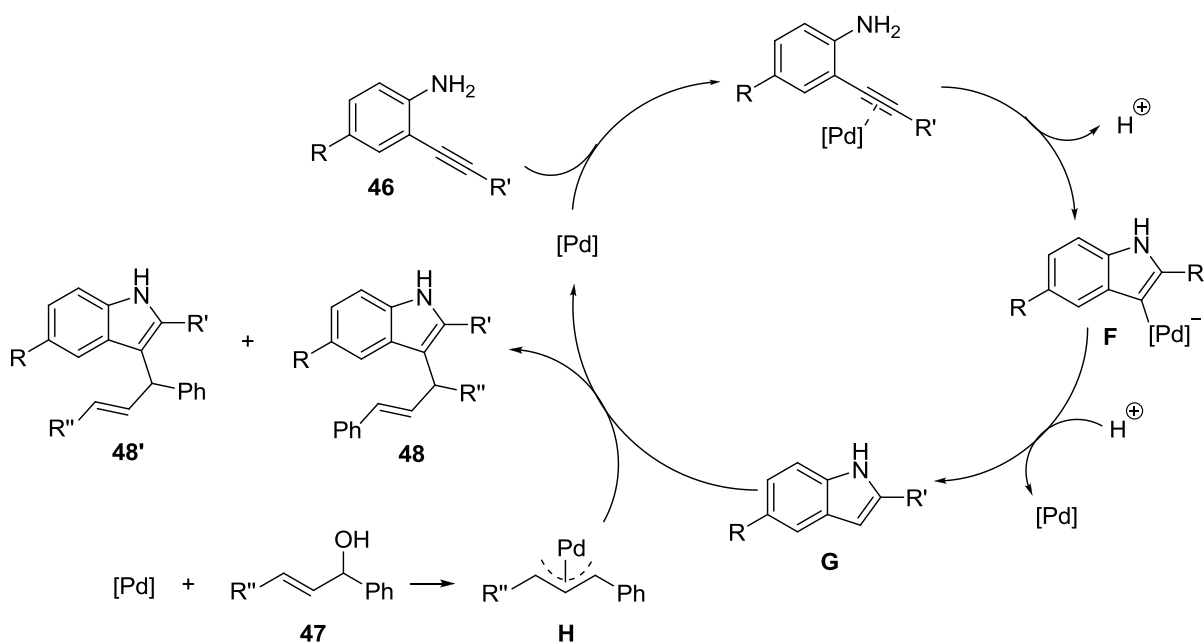


Esquema 22

⁴² Gabriele, B.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Costa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2549.

⁴³ Xu, C.; Murugan, V. K.; Pullarkat, S. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3875.

Embora um mecanismo detalhado mereça investigações, os autores acreditam que, em primeiro lugar, ocorre um ataque nucleofílico intramolecular do grupo amino à tripla ligação C-C ativada pela espécie de paládio, levando à formação de um intermediário de paládio **F**. Este intermediário sofreria uma troca rápida paládio-próton, levando a formação do indol **G** e regenerando o catalisador. Subsequentemente, o indol correspondente atuaria como um nucleófilo, atacando o intermediário π -alil-paládio **H**, obtendo-se assim, o indol 2,3-dissubstituído **48**, que sofre desprotonação, para formar o produto final (Esquema 23).



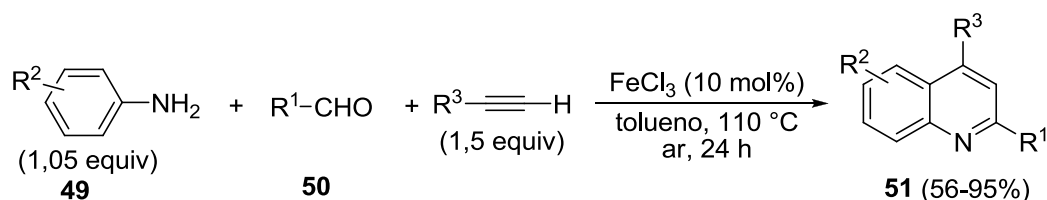
Esquema 23

1.3 Síntese de compostos heterocíclicos via reações de ciclização de substratos alquinílicos promovidas por tricloreto férrico

Atualmente, um grande desafio para químicos orgânicos consiste no desenvolvimento de tecnologias sintéticas alternativas para a obtenção de compostos orgânicos, as quais exigem a utilização de condições de reação brandas, minimamente nocivas ao ambiente e que, se possível, apresentem um custo relativamente baixo.

Neste contexto, os reagentes de ferro aparecem como uma ferramenta bastante interessante, por apresentarem uma toxicidade relativamente baixa e um custo reduzido. Dessa forma, vem sendo descritos na literatura um grande número

de reações mediadas ou catalisadas por espécies de ferro. Assim, metodologias envolvendo processos de ciclização promovidos por tricloreto de ferro (III), a partir de substratos alquinílicos, vêm se mostrando uma ferramenta versátil para a síntese de diversas classes de derivados heterocíclicos.⁴⁴ Um exemplo desta aplicabilidade foi descrito em 2009, onde os autores desenvolveram um processo *tandem* a partir da reação de aminas aromáticas **49** e aldeídos **50**, com diferentes alquinos terminais. Através do emprego de quantidades catalíticas de FeCl₃ em presença de ar, foi possível a obtenção de uma variedade de quinolinas diferentemente funcionalizadas **51** (Esquema 24).⁴⁵ A reação mostrou-se tolerante a presença de substituintes ricos e deficientes em elétrons, presentes nas três diferentes espécies de substratos, levando as quinolinas desejadas **51**, em rendimentos que variaram de 56 a 95%.



R¹ = arila, heteroarila; R² = Me, MeO, Cl, Br; R³ = arila, 1-c-hexenila, heteroarila

Esquema 24

Cloreto férrico (FeCl₃) foi empregado em quantidades estequiométricas, por Cossy e Meyer como agentes promotores para a ciclização de *o*-alquinilaril isocianatos **52**, na presença de diclorometano como solvente a temperatura ambiente (Esquema 25).⁴⁶ Através desta metodologia, tornou-se possível a síntese dos derivados de 3-(arilclorometileno)oxindóis **53**, os quais são conhecidos por estarem presentes na estrutura de substâncias biologicamente ativas.⁴⁷ Os

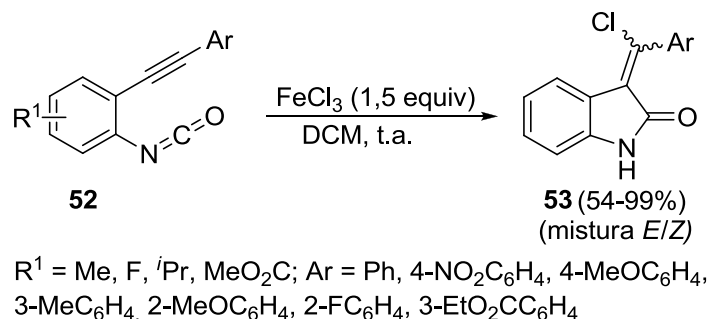
⁴⁴ (a) Correa, A.; Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108. (b) Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317. (c) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (d) Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1305. (e) Lu, Z.; Chai, G.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14546. (f) Langlotz, B. K.; Wadehohl, H.; Gade, L. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4670. (g) Shaikh, N. S.; Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2497.

⁴⁵ Cao, K.; Zhang, F.; Tu, Y.-Q.; Zhuo, X.; Fan, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332.

⁴⁶ Cantagrel, G.; Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262.

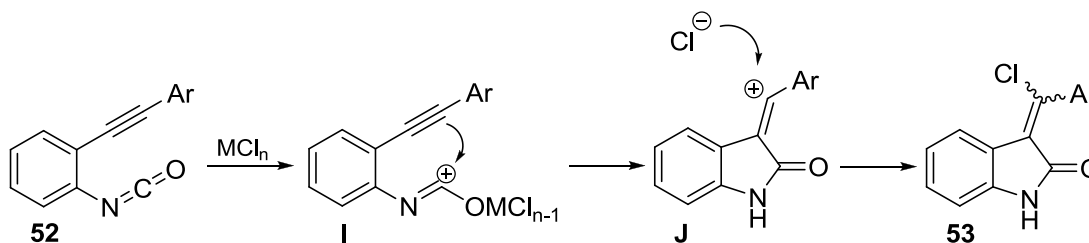
⁴⁷ (a) Sarges, R.; Howard, H. R.; Koe, B. K.; Weissman, A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 437. (b) Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Tang, F.; Rice, A.; Schreck, R.; Waltz, K.; Shawver, L. K.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5120. (c) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Kunkel, M. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6922.

heterociclos desejados foram obtidos em bons rendimentos, porém em todos os casos observou-se a formação de uma mistura de estereoisômeros *E* e *Z*.



Esquema 25

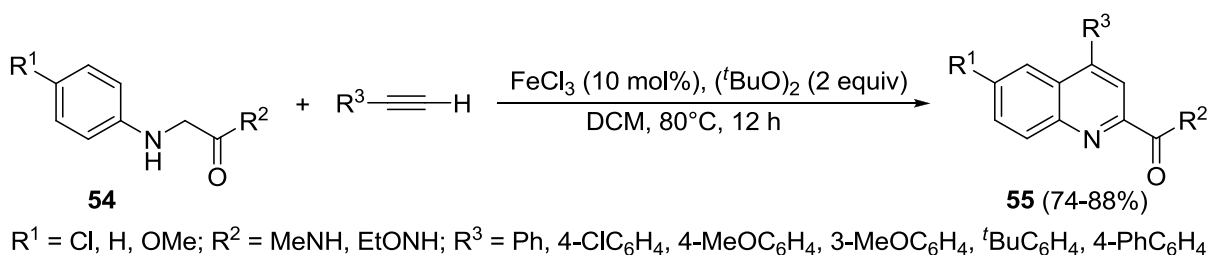
Uma possível rota mecanística para este processo teria início pela formação do cátion imidoíla **I**, através da ativação dos isocianatos **52** pelo ácido de Lewis (MCl_n). Um ataque nucleofílico do par de elétrons da ligação tripla ao carbono ativado levaria ao carbocátion vinílico **J**, o qual sofreria a adição de um íon cloreto, levando a formação dos produtos desejados **53** (Esquema 26).



Esquema 26

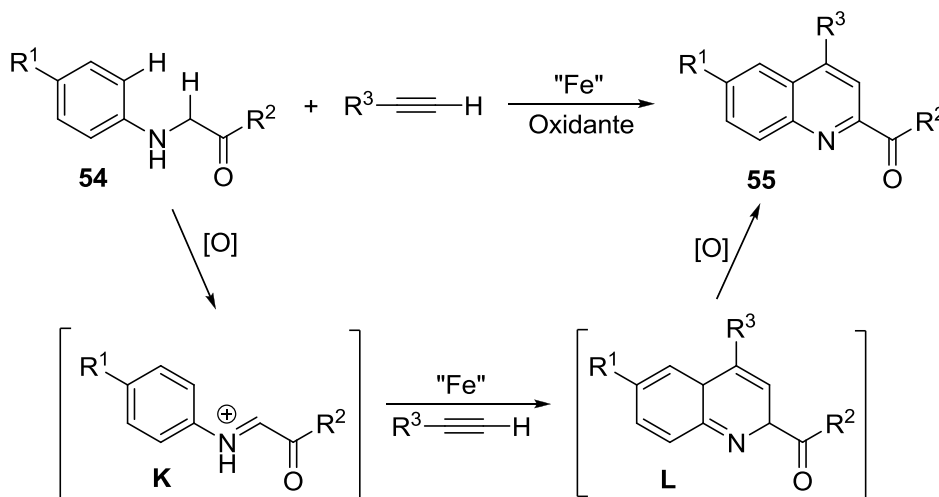
Um método eficiente foi desenvolvido por Hu e colaboradores para a síntese de derivados de quinolina **55** através de reações de acoplamento cruzado dehidrogenativo catalisadas por ferro.⁴⁸ Neste método, derivados de *N*-arilglicina **54** reagiram com alquinos terminais através de reações de acoplamento oxidativo C-H/C-H para levar a formação de quinolinas funcionalizadas **55**, a partir de materiais comercialmente viáveis (Esquema 27).

⁴⁸ Liu, P.; Wang, Z.; Lin, J.; Hu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1583.



Esquema 27

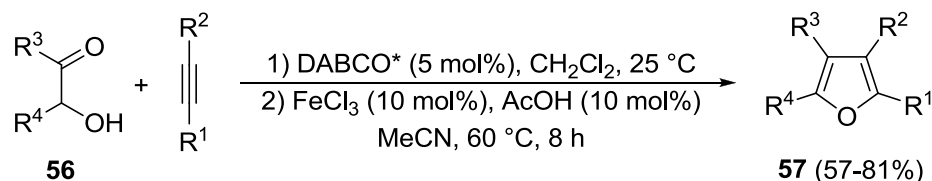
Para esta reação, os autores acreditam que dois processos oxidativos estariam envolvidos; primeiramente ocorreria a formação de um intermediário íon imínio **K**, que sofreria uma reação de acoplamento cruzado dehidrogenativo na presença de um alquino como nucleófilo; posterior aromatização oxidativa do intermediário dehidroquinolina **L** para formar os derivados de quinolinas **55** (Esquema 28).




Esquema 28

Recentemente, foi relatada a síntese “one-pot” de derivados de furanos **57**, através de um processo, envolvendo a reação de α -hidroxi cetonas **56** com alquinos internos ativados (Esquema 29).⁴⁹ Esta reação provou ser eficiente na formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-oxigênio, sendo úteis para a síntese de furanos contendo diferentes substituintes, em rendimentos que variaram de 57 a 81%.

⁴⁹ Cao, H.; Zhan, H.; Wu, J.; Zhong, H.; Lin, Y.; Zhang, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2318.



R¹ = MeO₂C, EtO₂C, Me, Ph; R² = MeO₂C, EtO₂C, PhOC; R³ = alquila, arila, heteroarila; R⁴ = H, Bn, arila, heteroarila;

*DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano = 

Esquema 29

Derivados de isocumarinas **60** foram preparados a partir da reação mediada por cloreto férrico, entre *o*-alquinil-benzoatos **58** e diferentes dissulfetos de diorganoíla **59** (Esquema 30).⁵⁰ As reações foram conduzidas em presença de FeCl₃ (1 equiv), do dissulfeto apropriado (1 equiv) e utilizando DCE como solvente à temperatura de 80 °C, em uma atmosfera inerte de nitrogênio. Após um período de reação de aproximadamente 24 h, uma série de isocumarinas puderam ser obtidas em rendimentos satisfatórios.



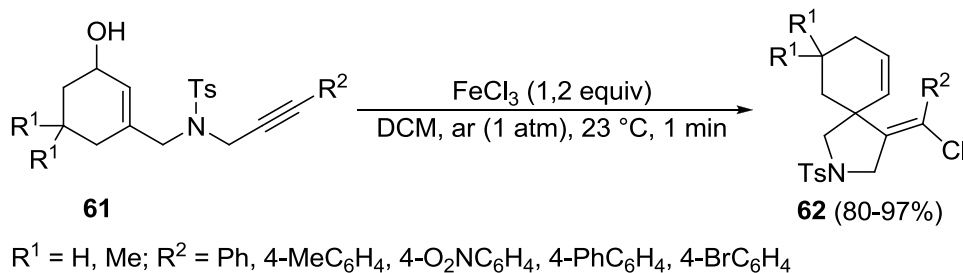
R¹ = H, F, Cl; R² = H, 1-c-hexila, arila; R³ = alquila, arila

Esquema 30

Ainda em 2012, Yeh e colaboradores descreveram a síntese de azaespirociclos **62** através da reação de ciclização seguida por cloração, mediadas por cloreto de ferro (III), de 8-aryl-5-aza-5-tosil-2-en-7-in-1-óis **61** (Esquema 31).⁵¹ Pode-se considerar que as reações ocorreram quase que instantaneamente, em presença de ar, levando a formação das espiropirrolidinas **62** em excelentes rendimentos.

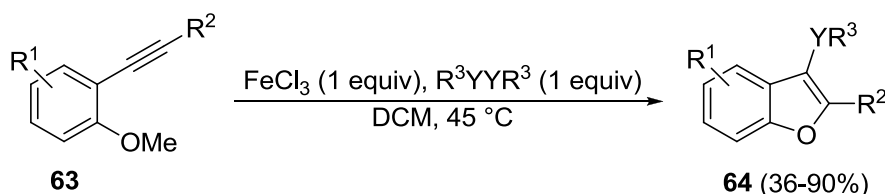
⁵⁰ Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1552.

⁵¹ Yeh, M.-C. P.; Fang, C.-W.; Lin, H.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1830.



Esquema 31

Recentemente, Zeni e colaboradores descreveram metodologias de ciclização para a obtenção de substâncias heterocíclicas contendo em sua estrutura um ou mais átomos de calcogênio. Para tanto, utilizam-se sistemas de reações contendo dicalcogenetos de diorganoíla e FeCl_3 . Neste sentido, em 2010 foi relatada a síntese de 3-calcogeno benzo[*b*]furanos **64**, a partir de 2-alquinilanisóis **63** em presença disselenetos, dissulfetos e diteluretos de diorganoíla, via reações de ciclização intramolecular mediadas por FeCl_3 , na ausência de qualquer ligante ou aditivo (Esquema 32).¹⁹

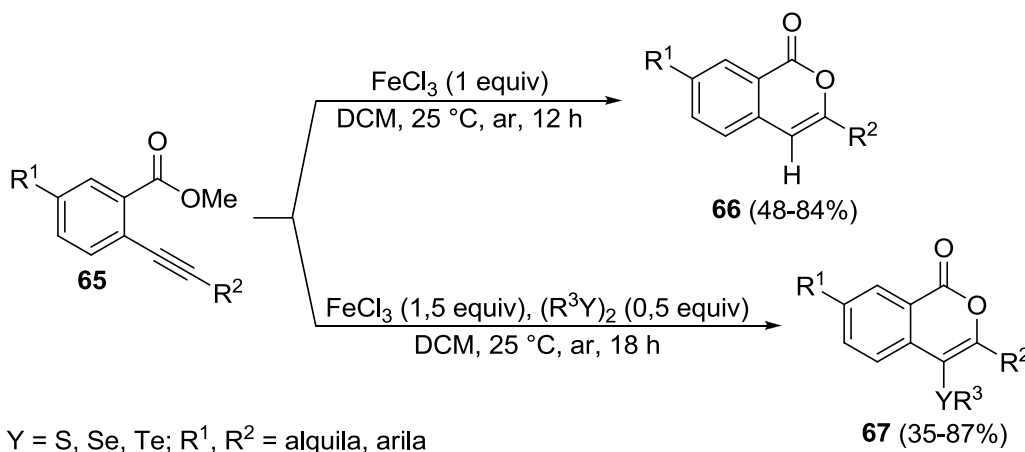


Esquema 32

Através deste método, uma série de benzo[*b*]furanos altamente funcionalizados **64** foram sintetizados em bons rendimentos e, os resultados revelaram que a reação sofre influência de efeitos eletrônicos provenientes dos substituintes do anel aromático ligado ao átomo de selênio, nos disselenetos de diarila. Observou-se que a reação não foi influenciada pela natureza dos grupos ligados ao anel aromático do anisol, uma vez que, tanto grupos ricos como deficientes em elétrons puderam ser empregados, levando aos correspondentes produtos em bons rendimentos.

A síntese de isocromenonas **66** e 4-organocalcogeno-isocromenonas **67** foi desenvolvida a partir da utilização de ésteres 2-alquinilarílicos **65** como materiais de

partida (Esquema 33).⁵² Quando os éteres **65** foram submetidos às condições de reação, onde empregou-se 1 equivalente de FeCl₃, uma variedade de isocromenonas **66** pode ser sintetizada em bons rendimentos e de maneira regioseletiva, levando apenas a formação de heterocilcos de seis membros.



Esquema 33

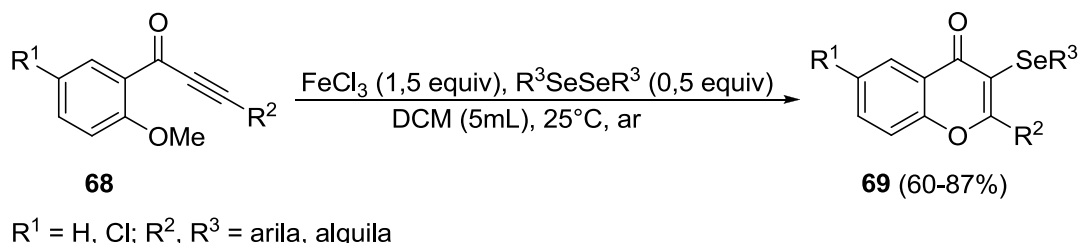
No mesmo trabalho, conforme demonstrado no Esquema 33, empregou-se um sistema de reação envolvendo a utilização de FeCl₃ e diferentes disselenetos e dissulfetos de diorganoíla, para promover o processo de ciclização intramolecular dos ésteres 2-alcinilarílicos **65**. Através deste sistema, pode-se sintetizar uma variedade de 4-organocalcogeno-isocromenonas **67**, em rendimentos que variaram de 35 a 87%. Ambos derivados de isocromenonas **66** e **67** foram preparados utilizando condições de reação brandas, sendo que as reações foram conduzidas à temperatura de 25 °C e os experimentos foram conduzidos em presença de ar.

Zeni e colaboradores também desenvolveram uma metodologia sintética versátil para a preparação de 3-organocalcogeno-4*H*-cromenonas **69**. Para isso, a ciclização intramolecular de cetonas alcinilarílicas **68**, foi realizada empregando um sistema que combina FeCl₃ e disselenetos de diorganoíla (Esquema 34).⁵³ Esta metodologia apresentou uma alta regioseletividade, levando unicamente a formação de regioisômeros de seis membros, através de uma reação de ciclização intramolecular 6-*endo*-dig. O processo de ciclização procedeu sob condições

⁵² Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789.

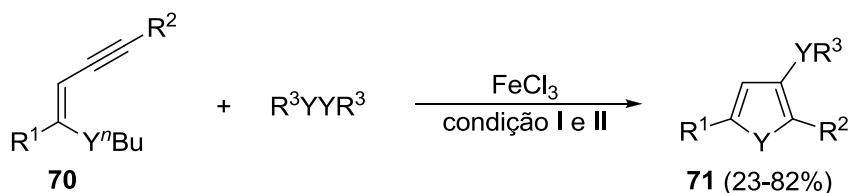
⁵³ Godoi, B.; Sperança, A.; Bruning, C. A.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2042.

brandas levando aos derivados de cromenonas em rendimentos que variaram de 60 a 87%.



Esquema 34

O mesmo grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a síntese de 3-organocalcogeno-calcogenofenos **71**, através de reações de ciclização empregando (*Z*)-calcogenoeninos **70** como materiais de partida (Esquema 35).^{26b} As reações de ciclização foram promovidas por FeCl_3 em presença de dicalcogenetos de diorganoíla, onde, através deste sistema, uma série de calcogenofenos pode ser sintetizada em rendimentos que variaram de moderados a bons. Além disso, alguns dos derivados de selenofenos apresentaram propriedades antidepressivas, em ensaios conduzidos em camundongos.



$\text{Y} = \text{Se, Te}; \text{R}^1 = \text{H, arila, alquila}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{arila, alquila};$
 Condição I = R^3YYR^3 (0,55 equiv), FeCl_3 (1 equiv), DCM, refluxo, 2h;
 Condição II = R^3YYR^3 (0,55 equiv), FeCl_3 (0,2 equiv), DMSO, 110 °C, 12h

Esquema 35

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

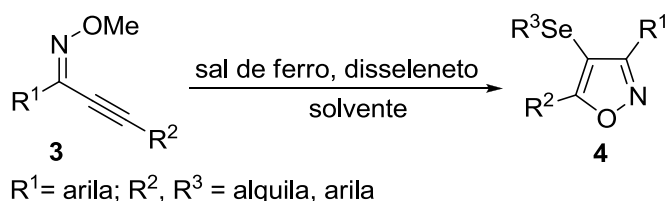
Na seguinte discussão, serão descritos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Será discutida a síntese de 4-organosseleno-isoxazóis via reações de ciclização intramolecular de *O*-metiloximas e a síntese de *N*-metil-3-organosseleno-indóis através de reações de ciclização intramolecular de *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas, ambas promovidas por FeCl₃ em presença de disselenetos de diorganoíla.

A fim de demonstrar a utilidade e a versatilidade dos compostos sintetizados, como precursores para a síntese de isoxazóis e indóis diferentemente substituídos, será demonstrada a aplicação dos produtos de ciclização em reações de troca Selênio/Lítio, e captura posterior do intermediário litiado empregando diferentes reagentes eletrofílicos.

2.1 Síntese de 4-organosseleno-isoxazóis via reações de ciclização intramolecular de *O*-metiloximas mediadas por FeCl₃

A síntese de isoxazóis e suas propriedades têm sido amplamente exploradas e relatadas na literatura científica. Dessa forma, um grande número de métodos e protocolos sintéticos para a obtenção de seus derivados vem sendo descritos. Nesse contexto, metodologias alternativas têm atraído considerável atenção, principalmente no que tange a aplicação de sistemas de reação com custo reduzido e fazendo uso de condições brandas. Além disso, a introdução de um grupo organocalcogênio na estrutura de substâncias orgânicas tem se mostrado uma ferramenta sintética de grande utilidade devido aos seus efeitos variados em diversas transformações químicas.

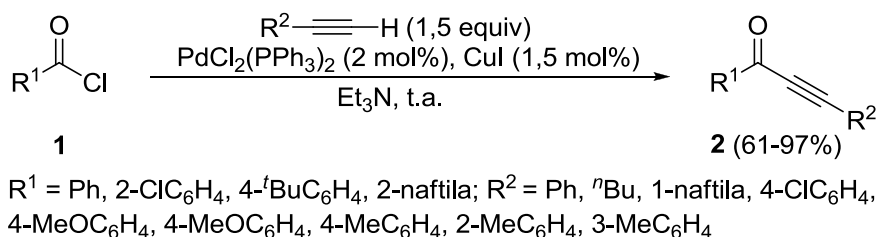
Uma vez que, até o dado momento, não constavam relatos na literatura sobre a preparação de derivados de isoxazóis funcionalizados empregando um sistema de ciclização promovida por FeCl₃ em presença de dicalcogenetos de diorganoíla, foi proposto a síntese de 4-organosseleno-isoxazóis substituídos **4** via reações de ciclização intramolecular de *O*-metiloximas alquinílicas **3** utilizando um sistema promotor de ciclização que combina sais de ferro e disselenetos de diorganoíla (Esquema 36).



Esquema 36

2.1.1 Preparação das O-metiloximas alquinílicas **3**

Os estudos foram iniciados pela preparação das O-metiloximas substituídas **3**. Para tanto, foi utilizado como material de partida cloretos de acila **1**, onde estes foram submetidos a reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio, do tipo Sonogashira, com diferentes alquinos terminais para fornecer as correspondentes alquinonas **2** (Esquema 37).⁵⁴

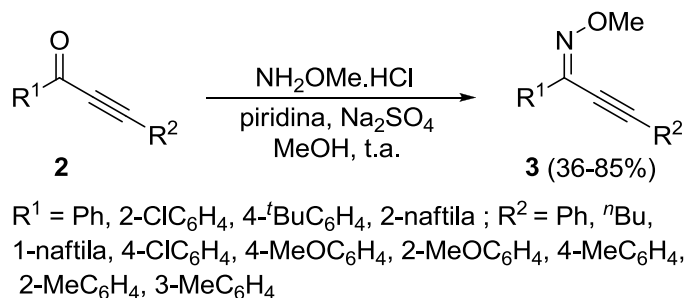


Esquema 37

De posse das alquinonas **2**, partiu-se para a preparação das correspondentes O-metiloximas **3**, as quais foram preparadas através da reação entre as alquinonas **2** com cloridrato de metoxilamina, na presença de piridina e de Na₂SO₄, utilizando metanol como solvente, a temperatura ambiente (Esquema 38).⁵⁵ Cabe ressaltar que todas as O-metiloximas foram obtidas com estereoquímica *Z*, não observando-se a formação do isômero *E* em nenhum dos casos. De acordo com o trabalho previamente descrito por Larock e colaboradores,¹² a presença de grupos volumosos ligados ao carbono carbonílico das cetonas alquinílicas favorece a formação das O-metiloximas de configuração *Z*. Por outro lado, a presença de um grupo metila ou de um átomo de hidrogênio ligado ao carbono carbonílico, leva a uma mistura das O-metiloximas de configuração *E* e *Z*, em uma proporção estereoisomérica de 1:1 a qual pode ser observada por análise de RMN.

⁵⁴ Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1977**, 777.

⁵⁵ Beak, P.; Basha, A.; Kokko, B.; Loo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6016.



Esquema 38

2.1.2 Síntese de 4-organosseleno-isoxazóis via reações de ciclização intramolecular de O-metiloximas **3** promovida por FeCl₃

Uma vez de posse das O-metiloximas alquinílicas **3**, voltaram-se os esforços para o desenvolvimento de uma metodologia eficiente de ciclização, para a síntese de 4-organosseleno-isoxazóis **4**. Para isso, escolheu-se a 1,3-difenilprop-2-in-1-ona O-metiloxima **3a** e disseleneto de difenila, como substratos padrão para a investigação de uma condição de ciclização ideal para a obtenção do 3,5-difenil-4-(fenilseleno)isoxazol **4a**.

Em um primeiro experimento, a oxima **3a** (0,25 mmol) foi submetida à reação de ciclização empregando-se condições de reação previamente estudadas pelo grupo na síntese de derivados de isocromenonas⁵² e cromenonas⁵³ onde utilizou-se 1,5 equivalentes de FeCl₃ anidro e 0,5 equivalentes de disseleneto de difenila, empregando diclorometano como solvente, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Através destas condições, o produto desejado 3,5-difenil-4-(fenilseleno)isoxazol **4a** foi obtido em 78% de rendimento (Tabela 1, reação 1).

Após esse resultado promissor, uma série de testes foram realizados a fim de se estabelecer os melhores parâmetros de reação para a obtenção dos 4-organosseleno-isoxazóis **4**. Estudaram-se os efeitos da temperatura, do solvente e da atmosfera, além da quantidade e espécie de ferro a ser empregada, bem como a quantidade ideal de disseleneto de difenila.

A fim de estudarmos a influência da quantidade de disseleneto de difenila, é importante compreender que para esta primeira reação (Tabela 1, reação 1), o fato de o produto ciclizado **4a** ter sido obtido em um rendimento superior a 50% indica que ambas as porções de fenilseleno (PhSe) do disseleneto de difenila foram utilizadas para a formação do produto final. Este fato agrega uma grande vantagem

a este método de ciclização, uma vez que representa uma economia de átomos e, dessa forma vai ao encontro das teorias da química verde.

Quando aumentou-se a quantidade de disseleneto de difenila de 0,5 equivalente para 1,0 equivalente, observou-se uma diminuição significativa na eficiência da reação e o isoxazol **4a** foi obtido em apenas 45% de rendimento (Tabela 1, reação 2). Isso poderia ser explicado pelo fato de que todo o FeCl_3 estaria sendo consumido para a formação das espécies de PhSeCl e PhSeFeCl_2 (ver mecanismo, Esquema 42). Dessa forma, não haveria FeCl_3 livre no meio de reação para promover a ativação efetiva da ligação tripla C-C.

Com o intuito de tornar nossa metodologia mais atraente de um ponto de vista prático e econômico, a reação de ciclização da oxima **3a** mediada por $\text{FeCl}_3/\text{PhSeSePh}$ foi conduzida em presença de ar, ou seja, utilizando um tubo de reação aberto e em contato com o ar atmosférico. Esse sistema mostrou-se eficaz, levando a formação do produto ciclizado **4a** em 76% de rendimento, sendo que o material de partida foi totalmente consumido em 5 minutos de reação (Tabela 1, reação 3).

Observou-se, ainda, que a quantidade de FeCl_3 afetou significativamente o comportamento da reação. Empregando-se quantidades catalíticas de 0,2 e 0,5 equivalentes ou, ainda, utilizando 1,0 equivalente de FeCl_3 , observou-se uma perda de eficiência do sistema de reação, levando a um decréscimo nos rendimentos do produto ciclizado (Tabela 1, reações 7-9). Quando aumentou-se a quantidade de FeCl_3 de 1,5 para 2,0 equivalentes, não houve melhora no rendimento da reação e o isoxazol **4a** foi obtido em 74% (Tabela 1, reação 10).

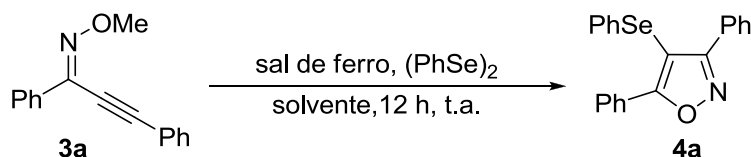
A fim de verificar a influência da natureza do solvente no sistema de ciclização, alguns experimentos foram realizados. O uso de solventes como MeCN, MeNO_2 e DCE, os quais geralmente são utilizados em protocolos de ciclização, levaram a uma diminuição do rendimento da reação (Tabela 1, reações 11, 12 e 14). Quando EtOH, THF e DMF foram utilizados como solvente, o sistema de reação foi completamente ineficaz para a formação do isoxazol **4a** (Tabela 1, reações 13, 15 e 18). Acredita-se que a maioria destes resultados, obtidos quando utilizados solventes diferentes de DCM, podem ser explicados por uma afinidade entre estes (bases de Lewis) e FeCl_3 (ácido de Lewis), uma vez que tal interação provavelmente conduza a uma inativação parcial ou completa do sal de ferro. Solventes não polares

como hexano e tolueno levaram a um baixo rendimento do produto esperado, provavelmente devido à solubilidade reduzida dos materiais de partida nessas espécies de solvente (Tabela 1, reação 16 e 17).

A espécie do sal de ferro também mostrou-se extremamente importante para o processo de ciclização. Espécies hidratadas de ferro como $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ provaram ser ineficazes para a formação do produto desejado (Tabela 1, reações 19 e 20). Átomos de cloro parecem desempenhar um papel importante na reação, uma vez que o uso de espécies de ferro como $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Fe}(\text{SCN})_2$ e Fe^0 mostraram-se ineficientes para esse sistema de reação (Tabela 1, reações 21 a 23).

Com o objetivo de analisar a influência da temperatura neste processo de ciclização, o uso de um sistema de refluxo foi testado. No entanto, o aumento da temperatura não levou a um acréscimo no rendimento da reação (Tabela 1, reação 24).

Tabela 1. Estudo das melhores condições de ciclização para a síntese do 3,5-difenil-4-(fenilseleno)isoxazol **4a**.^a



reação	sal de ferro (equiv)	(PhSe) ₂ (equiv)	solvente	rend. 4a (%) ^b
1	FeCl_3 (1,5)	0,5	DCM	78 ^c
2	FeCl_3 (1,5)	1,0	DCM	45 ^c
3	FeCl_3 (1,5)	0,5	DCM	76 ^d
4	FeCl_3 (1,5)	1,0	DCM	66
5	FeCl_3 (1,5)	-	DCM	0
6	-	1,0	DCM	0
7	FeCl_3 (0,2)	0,5	DCM	7
8	FeCl_3 (0,5)	0,5	DCM	39
9	FeCl_3 (1,0)	0,5	DCM	54
10	FeCl_3 (2,0)	0,5	DCM	74

Tabela 1: Continuação

reação	sal de ferro (equiv)	(PhSe) ₂ (equiv)	solvente	rend. 4a (%) ^b
11	FeCl ₃ (1,5)	0,5	MeCN	50
12	FeCl ₃ (1,5)	0,5	MeNO ₂	64
13	FeCl ₃ (1,5)	0,5	EtOH	0
14	FeCl ₃ (1,5)	0,5	DCE	68
15	FeCl ₃ (1,5)	0,5	THF	0
16	FeCl ₃ (1,5)	0,5	tolueno	40
17	FeCl ₃ (1,5)	0,5	hexano	7
18	FeCl ₃ (1,5)	0,5	DMF	0
19	FeCl ₃ .6H ₂ O (1,5)	0,5	CH ₂ Cl ₂	39
20	FeCl ₂ .4H ₂ O (1,5)	0,5	DCM	12
21	Fe(acac) ₃ (1,5)	0,5	DCM	0
22	Fe ⁰ (1,5)	0,5	DCM	0
23	Fe(SCN) ₂ (1,5)	0,5	DCM	10
24	FeCl ₃ (1,5)	0,5	DCM	72 ^e

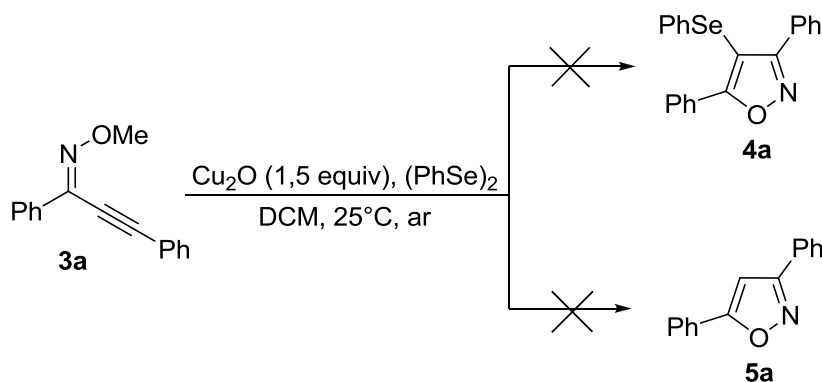
^a A reação foi realizada na presença de **3a** (0,25 mmol), em presença de ar atmosférico. ^b Rendimento determinado por CG. ^c Reação realizada sob atmosfera de argônio. ^d Material de partida consumido em 5 min. ^e A reação foi realizada à temperatura de refluxo.

De acordo com a literatura, sais de metais de transição vem sendo empregados com sucesso em muitas transformações químicas. No entanto, essas espécies podem conter vestígios de contaminantes, especialmente traços e impurezas de outros metais, fazendo com que possam ser a espécie verdadeiramente ativa no sistema.⁵⁶ Em particular, amostras de FeCl₃ são conhecidas por apresentarem vestígios de sais de cobre, em particular, traços de Cu₂O.⁵⁷ A fim de eliminar a possibilidade de um contaminante de cobre estar diretamente envolvido no processo de ciclização, a O-metiloxima **3a** foi submetida às

⁵⁶ Thomé, I.; Nijs, A.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 979.

⁵⁷ Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *31*, 5586.

condições de reação utilizando Cu_2O , na ausência de FeCl_3 e nenhum produto ciclizado foi detectado. Através desse experimento, pode-se confirmar que o sal de ferro é a espécie que está promovendo esse processo de ciclização (Esquema 39).

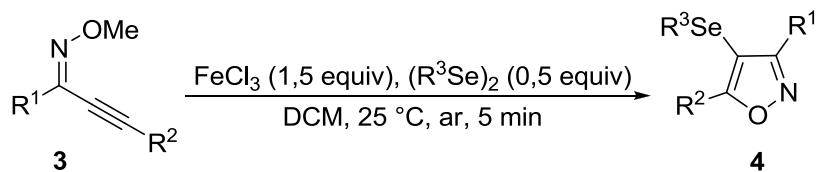


Esquema 39

Dessa forma, tendo em vista os resultados obtidos no estudo das condições para a reação de ciclização da O-metiloxima **3a**, determinou-se que os parâmetros de reação ideais para a formação do 3,5-difenil-4-(fenilselênio)isoxazol **4a**, consiste na utilização de 1,5 equivalentes de FeCl_3 e 0,5 equivalentes de PhSeSePh , utilizando DCM como solvente (2,5 mL), a temperatura ambiente (25 °C) e sem a necessidade de um ambiente de reação inerte, ou seja, a reação pode ser conduzida em presença de ar atmosférico. Ao acompanhar o progresso da reação de ciclização para a formação do 4-organosselênio-isoxazol **4a** por TLC, pode-se observar que o material de partida **3a** foi totalmente consumido em um tempo de reação muito curto (5 minutos) e um tempo de reação maior não resultou num aumento do rendimento do produto obtido.

Após o estudo e determinação da condição ideal de ciclização para a O-metiloxima **3a**, investigou-se o escopo e a generalidade deste sistema de reação frente à disselenetos de diorganoíla e O-metiloximas alquinílicas substituídas **3**, para a síntese de uma série de 4-organosselênio-isoxazóis **4** e, os resultados destes experimentos encontram-se expostos na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese de 4-organosseleno-isoxazóis **4** via reações de ciclização intramolecular de O-metiloximas **3**.^a



reação	oxima 3	R ³	produto	rend. ^b
1		Ph		70%
2	3a	4-FC ₆ H ₄		65%
3	3a	4-ClC ₆ H ₄		70%
4	3a	3-CF ₃ C ₆ H ₄		50%

Tabela 2: Continuação

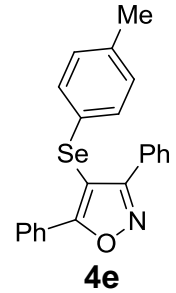
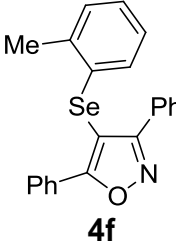
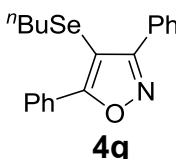
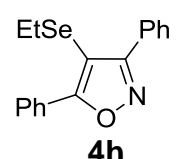
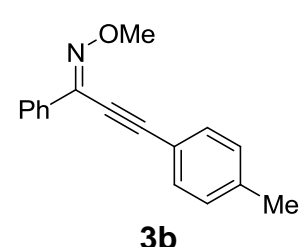
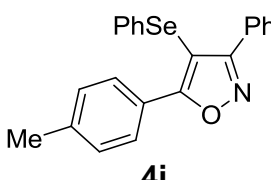
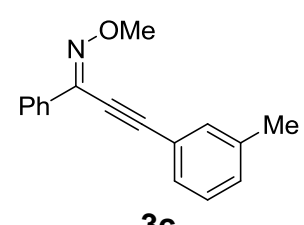
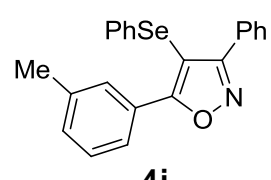
reação	oxima 3	R ³	produto	rend. ^b
5	3a	4-MeC ₆ H ₄	 4e	67%
6	3a	2-MeC ₆ H ₄	 4f	70%
7	3a	ⁿ Bu	 4g	55%
8	3a	Et	 4h	56%
9	 3b	Ph	 4i	59%
10	 3c	Ph	 4j	65%

Tabela 2: Continuação

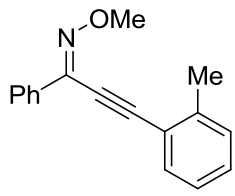
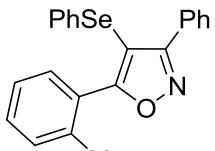
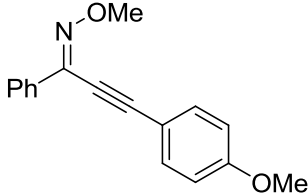
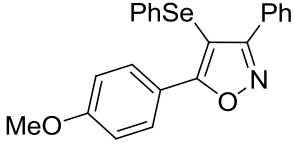
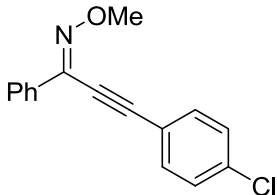
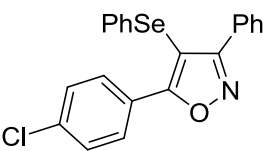
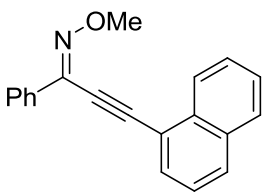
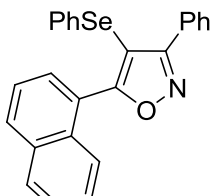
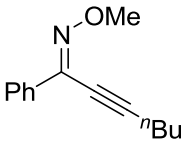
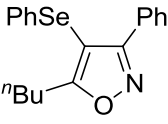
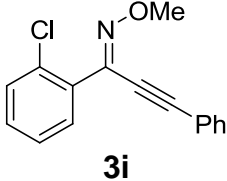
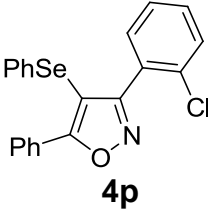
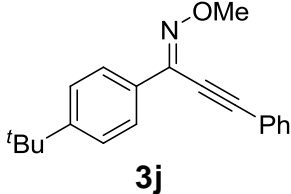
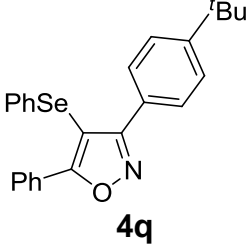
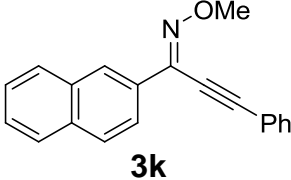
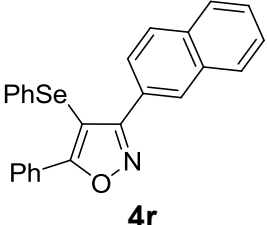
reação	oxima 3	R ³	produto	rend. ^b
11	 3d	Ph	 4k	60%
12	 3e	Ph	 4l	55%
13	 3f	Ph	 4m	65%
14	 3g	Ph	 4n	67%
15	 3h	Ph	 4o	57%

Tabela 2: Continuação

reação	oxima 3	R ³	produto	rend. ^b
16	 3i	Ph	 4p	56%
17	 3j	Ph	 4q	51%
18	 3k	Ph	 4r	62%

^a A reação de ciclização foi realizada na presença de **3** (0,25 mmol), disseleneto de diorganoíla (0,5 equiv), FeCl₃ (1,5 equiv) em DCM (2,5 mL) como solvente, a temperatura de 25°C por 5 minutos e sob ar atmosférico. ^b Rendimento dos produtos isolados.

Inicialmente, estudou-se o comportamento da reação de ciclização da oxima **3a** frente à disselenetos de diorganoíla diferentemente funcionalizados. A reação de ciclização mostrou ser tolerante a diversos substituintes. Disselenetos diarílicos contendo grupamentos neutros, retiradores e doadores de elétrons nos anéis aromáticos conduziram aos produtos esperados em rendimentos que variaram de moderados a bons (Tabela 2, reações 1-6). Contudo, a presença de um grupo fortemente retirador de elétrons (*m*-CF₃) no anel aromático do disseleneto de diarila levou a formação do isoxazol **4d** em rendimento inferior aos demais (Tabela 2, reação 4). Quando a 1,3-difenilprop-2-in-1-ona **3a** foi submetida às condições de ciclização, em presença de disselenetos contendo grupos alquílicos ligados aos átomos de selênio, ambos disseleneto de dibutila e disseleneto de dietila levaram

aos correspondentes 4-butilseleno-isoxazol **4g** e 4-etilseleno-isoxazol **4h** em rendimentos moderados de 55 e 56% respectivamente (Tabela 2, reações 7 e 8).

Posteriormente, testou-se a influência dos efeitos estéricos e eletrônicos de diferentes substituintes nos anéis aromáticos ligados diretamente à ligação tripla das O-metiloximas **3**, utilizando-se disseleneto de difenila como fonte de grupamento organocalcogênio (Tabela 2, reações 9-15). Pode-se concluir que a reação não apresenta sensibilidade significativa quanto a efeitos eletrônicos dos substituintes do anel aromático ligado diretamente à ligação tripla, sendo que tanto grupos ricos (reações 9-12) como deficientes em elétrons (reação 13), em diferentes posições relativas do anel aromático, forneceram os produtos esperados com rendimentos igualmente satisfatórios (Tabela 2, reações 9-13).

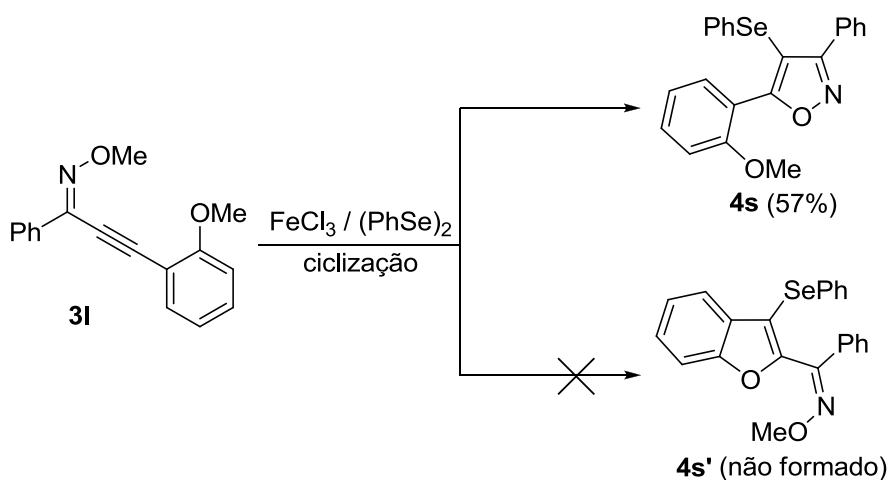
A O-metiloxima **3g**, a qual possui um grupamento volumoso naftila ligado à ligação tripla, proporcionou a obtenção do 4-organosseleno-isoxazol **4n** em 67% de rendimento (Tabela 2, reação 14), indicando que este grupo não exerceu influência estérica prejudicial ao processo de ciclização. Essa metodologia de ciclização mostrou-se tolerante, ainda, a presença de um grupo alquílico ligado diretamente à ligação tripla. A O-metiloxima **3h** contendo o grupo *n*-butila proporcionou a formação da isoxazol **4o** em 57% de rendimento (Tabela 2, reação 15).

Com o objetivo de introduzir diferentes funcionalidades à posição C-3 do anel isoxazólico, avaliou-se o comportamento da reação frente à presença dos grupos 2-naftila e 4-^tBuC₆H₄ e ainda de um grupamento retirador de elétrons 2-ClC₆H₄. Usando as mesmas condições de reação, a ciclização das oximas **3i-k** levou a formação dos produtos esperados **4p-r** em rendimentos satisfatórios, provando que estes substituintes não possuem influência significativa no comportamento de reação (Tabela 2, reações 16-18).

Recentemente, Larock e colaboradores relataram um estudo competitivo de ciclização, utilizando eletrófilos halogenados e derivados de selênio, com uma grande variedade de alcinos substituídos. Os resultados indicam que a nucleofilicidade dos grupos funcionais que competem, a polarização da ligação tripla do alcino, bem como a natureza do intermediário catiônico, são os fatores mais importantes na determinação do resultado dessas reações.⁵⁸ Neste contexto, com o objetivo de estudar a regioseletividade do nosso método de ciclização para a

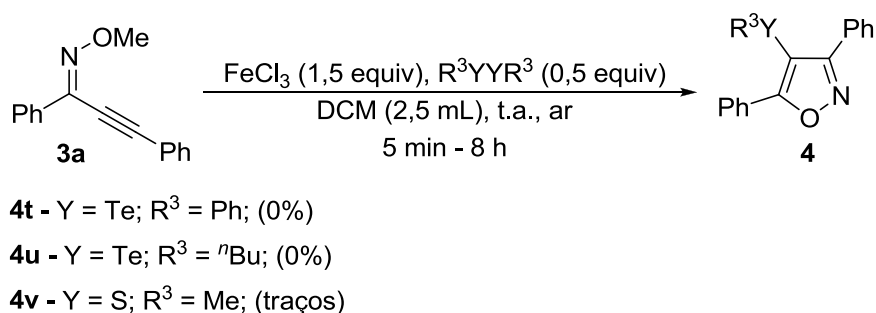
⁵⁸ Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141.

síntese de isoxazol, o substrato **3I** foi submetido às condições de ciclização. Analisando a estrutura do substrato **3I**, tanto o benzo[*b*]furano **4s'** como o derivado de isoxazol **4s** poderiam ser formados. Contudo, a metodologia mostrou-se altamente regioseletiva, proporcionando o 5-(4-metoxifenil)-3-fenil-4-(fenilseleno)-isoxazol **4s** desejado como o único isômero em 57% de rendimento (Esquema 40). Este resultado está de acordo com a ciclização descrita por Larock, no qual os fatores eletrônicos desempenham um papel crucial nestas reações.



Esquema 40

O composto **3a** foi submetido ainda, a reações de ciclização na presença de dissulfeto de dimetila e diteluretos de diorganoóla, utilizando as mesmas condições otimizadas para o disseleneto de difenila. No entanto, não foi observada a formação dos produtos ciclizados derivados de telúrio e apenas traços do produto contendo enxofre foram detectados por CG/EM (Esquema 41).



Esquema 41

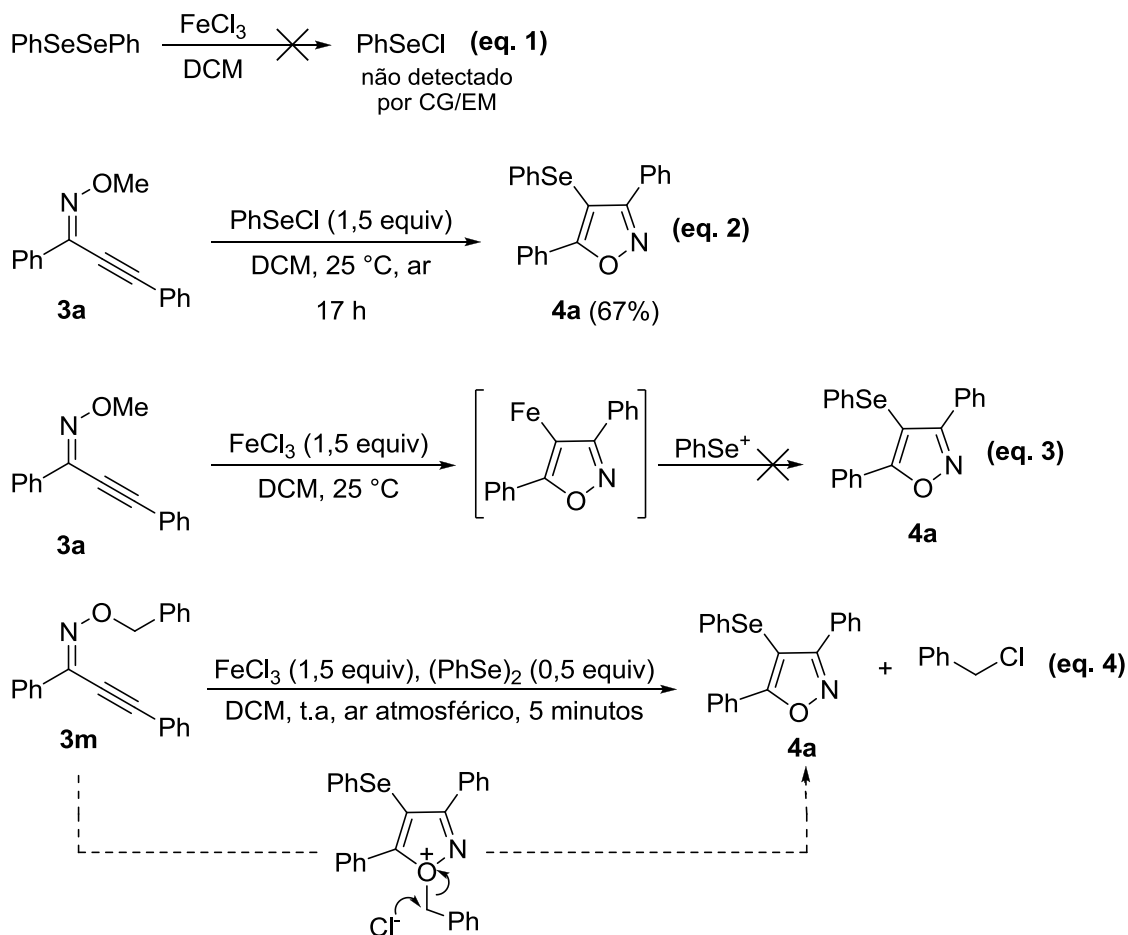
Considerando que a química envolvendo sais de ferro e dicalcogenetos de diorganoíla é relativamente recente, o conhecimento sobre as vias mecanísticas das transformações promovidas por estes sistemas é ainda limitada.⁵⁹ No entanto, tem-se trabalhado extensivamente para elucidar um possível mecanismo para estas reações. Nesse sentido, os seguintes dados experimentais obtidos no presente estudo podem contribuir para a melhor compreensão do mecanismo dessas reações. Durante os estudos, tornou-se claro que um mecanismo típico de ciclização eletrofílica, que poderia envolver a espécie de PhSeCl⁶⁰ como fonte eletrofílica, é improvável, uma vez que, quando o FeCl₃ e o disseleneto de difenila reagem, sob as condições otimizadas de ciclização, porém, na ausência de O-metiloximas, não foi detectada a espécie de PhSeCl através de análise da mistura bruta de reação por CG/EM. (Esquema 42, eq. 1). No entanto, a formação *in situ* de PhSeCl não pode ser totalmente descartada. Esta hipótese pode ser apoiada pelo fato de que, quando a oxima **3a** foi submetida à ciclização eletrofílica, utilizando PhSeCl como agente de ciclização, o isoxazol **4a** foi obtido em um rendimento de 67%, após 17 h de reação (Esquema 42, eq. 2). Este resultado está de acordo com o protocolo anterior de ciclização descrito por Larock e colaboradores, no qual PhSeBr foi empregado como reagente eletrofílico.¹¹

Quando a O-metiloxima **3a** foi submetida à reação de ciclização mediada por FeCl₃ na ausência de disseleneto de difenila, e da mesma forma, quando reagiu-se o mesmo substrato com disseleneto de difenila na ausência de FeCl₃, nenhum vestígio de qualquer produto ciclizado foi observado em ambas as reações (Tabela 1, reações 5 e 6). A análise desses resultados indica uma completa dependência, do processo de ciclização, da presença simultânea de FeCl₃ e (PhSe)₂ na mistura de reação. Com base nesses dados experimentais, uma suposta formação de um complexo misto de ferro/disseleneto não pode ser descartada como a espécie promotora da ciclização. Além disso, o resultado indicado na (Tabela 1, reação 5) sugere que a ciclização promovida por FeCl₃ não produz o intermediário na qual há a formação da ligação Csp²-Fe e subsequente ataque a espécie eletrofílica de fenilselenenila (PhSe⁺) (Esquema 42, eq. 3). Finalmente, quando a reação foi realizada utilizando a O-benziloxima **3m**, obteve-se uma mistura do produto isoxazol

⁵⁹ (a) Wang, M.; Ren, K.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1586. (b) Taher, D.; Pritzkow, H.; Walfort, B.; Lang, H. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 793.

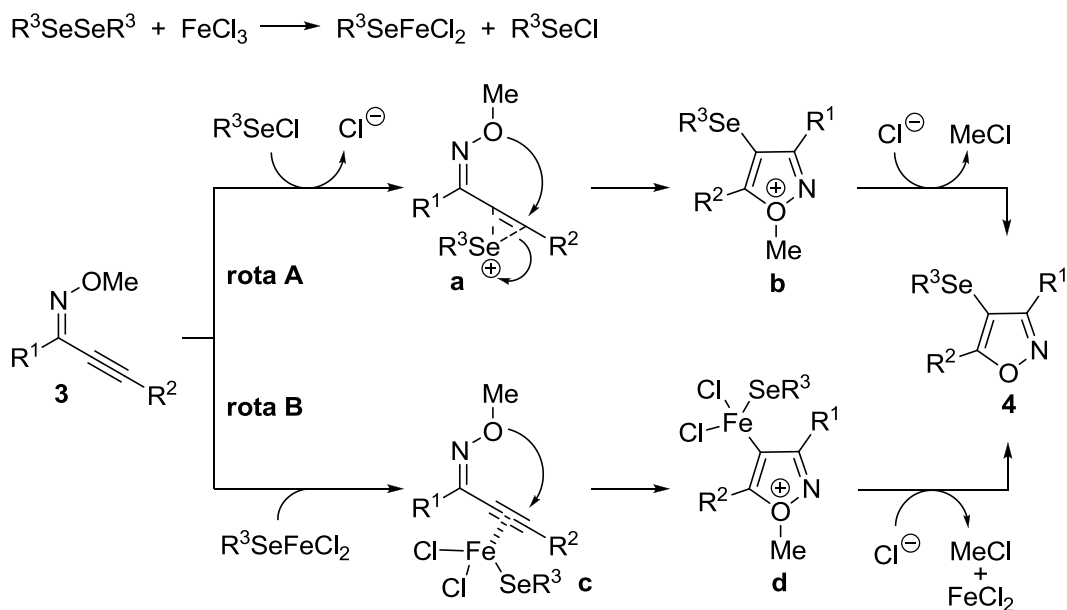
⁶⁰ Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936.

4a esperado e cloreto de benzila (Esquema 42, eq.4). Esse fato corrobora com a idéia de que o ânion cloreto está atuando como um nucleófilo, em uma reação do tipo S_N2 , para remover o grupo alquila ligado diretamente ao átomo de oxigênio.



Baseado nos experimentos descritos anteriormente acredita-se que o mecanismo plausível para esta reação de ciclização poderia envolver duas rotas mecanísticas simultâneas, como demonstrado no Esquema 43. Primeiramente, a mistura de $FeCl_3$ e disseleneto de diorganoíla forneceria as espécies reativas $R^3SeFeCl_2$ e R^3SeCl . De acordo com a rota **A**, a reação da ligação tripla carbono-carbono com a espécie eletrofílica de R^3SeCl levaria a formação do intermediário selênio **a**; um subsequente ataque nucleofílico *anti* do átomo de oxigênio ao C_{sp} ativado, forneceria a espécie cationica **b**, a qual levaria ao produto desejado **4**, com eliminação de $MeCl$. A rota mecanística simultânea **B**, a qual poderia explicar a incorporação da segunda porção de R^3Se ao produto final, iniciaria com a

coordenação entre a ligação tripla carbono-carbono e a espécie de Ferro(III) ($R^3SeFeCl_2$) para gerar o intermediário **c**; um ataque nucleofílico *anti* do par de elétrons livre do oxigênio à ligação tripla ativada forneceria a espécie isoxazolil-ferro **d**, a qual poderia sofrer um processo de eliminação redutiva para gerar o isoxazol desejado **4** com a formação concomitante de cloreto de metila.



Esquema 43

Todas as estruturas dos compostos obtidos **4** foram determinadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Além disso, foram realizadas análises de espectrometria de massa de alta resolução ou análise elementar, cujos dados confirmam as estruturas propostas para os mesmos.

Representativamente, a Figura 4 mostra o espectro de RMN de 1H do composto **4h**, obtido em uma frequência de 200 MHz, e utilizando $CDCl_3$ como solvente e tetrametilsilano como padrão.

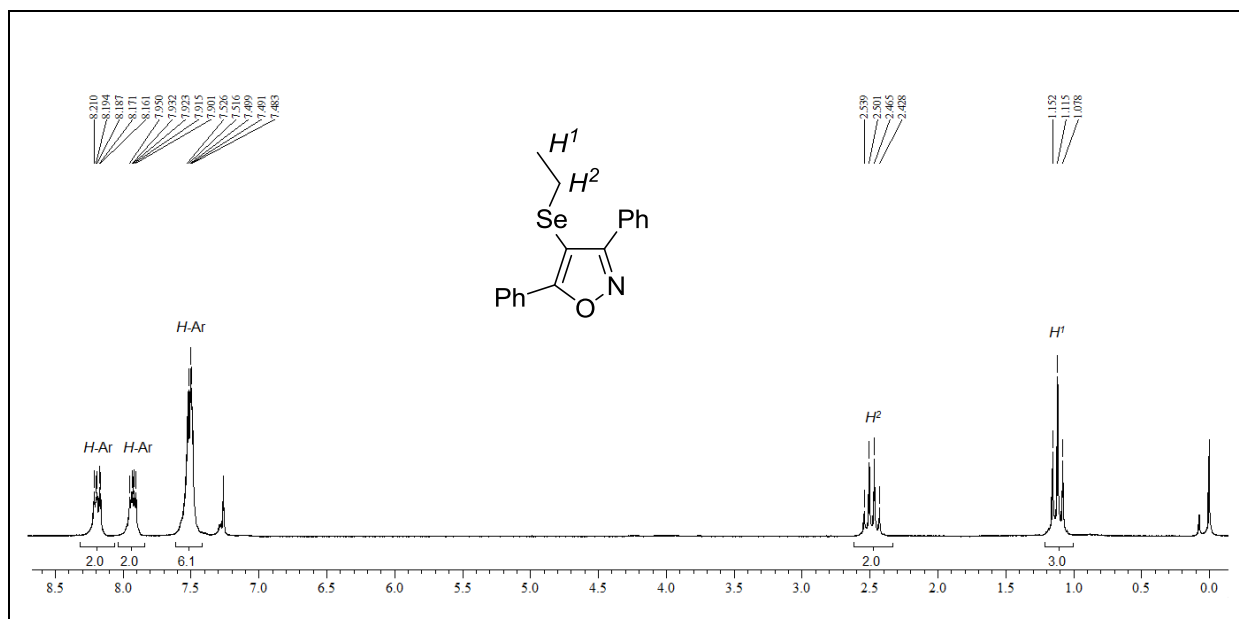


Figura 4. Espectro de RMN ¹H do composto **4h** em CDCl₃ a 200 MHz

Nas regiões entre 8,20 a 8,16 ppm e 7,99 a 7,90 ppm encontram-se dois multipletos referentes a 4 hidrogênios aromáticos, sendo dois hidrogênios de cada anel benzênico. Na região compreendida entre 7,52 e 7,48 ppm situa-se um multiplo correspondente aos 6 hidrogênios benzênicos restantes. Em campo mais alto, mais especificamente em 2,48 ppm, observa-se um quarteto, relativo aos dois hidrogênios metilênicos do substituinte etila ligado ao átomo de selênio, com constante de acoplamento $J = 7,4$ Hz. Em 1,11 ppm pode-se observar um triplete, com constante de acoplamento $J = 7,4$ Hz e com integração para três hidrogênios, os quais são oriundos do grupo CH₃ vizinho ao CH₂ no substituinte etila.

Na Figura 5, está representado o espectro de RMN de ¹³C do composto **4h**, onde CDCl₃ foi utilizado como solvente e o experimento foi realizado em uma frequência de 100 MHz. O primeiro sinal que se observa em campo baixo, corresponde ao carbono ligado ao oxigênio e está situado em 170,7 ppm. Em um deslocamento químico próximo, 165,3 ppm, aparece um sinal referente ao carbono sp^2 que está ligado ao átomo de nitrogênio.

Na região compreendida entre 130,3 e 127,8 ppm estão distribuídos os oito sinais referentes aos oito carbonos dos dois anéis benzênicos. Em seguida, em campo mais alto, num deslocamento químico de 99,9 ppm, encontra-se o sinal referente ao carbono ligado ao átomo de selênio. Por fim, em 22,6 e 14,9 ppm estão dispostos os sinais referentes aos carbonos do grupo etila, sendo estes um grupo CH₂ e um grupo metila, respectivamente.

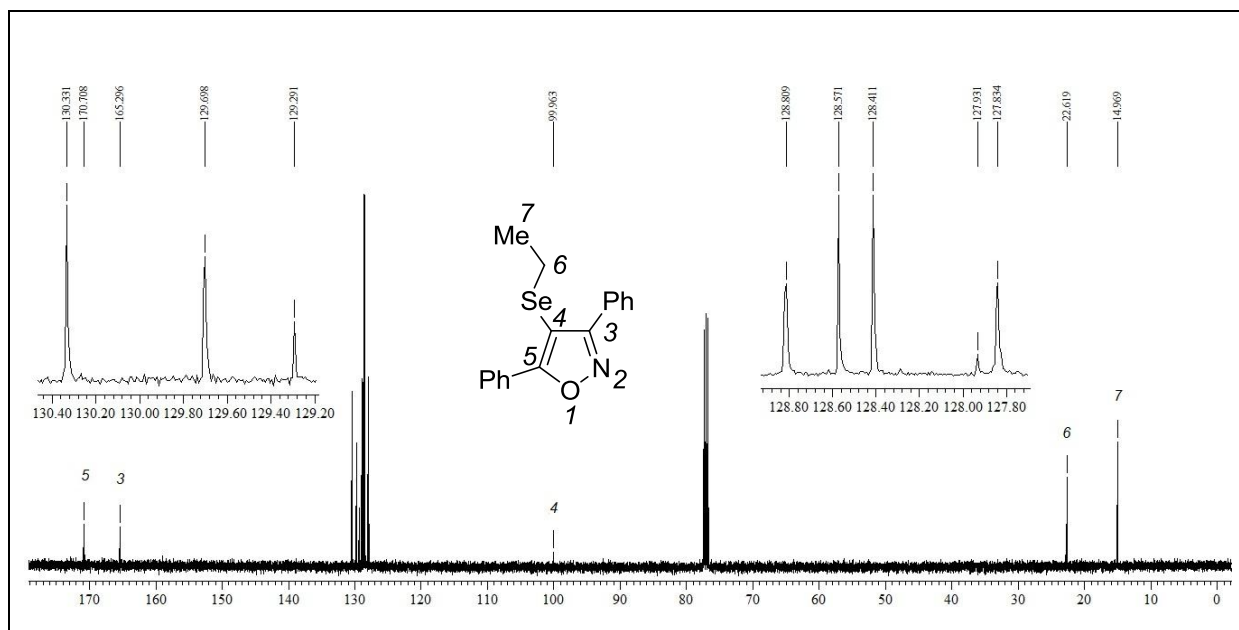


Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4h** em CDCl_3 a 100 MHz.

2.1.3 Aplicação do 3,5-difenil-4-(fenilseleno)-isoxazol **4a** em reações de troca Se-Li

Reações de troca calcogênio-lítio são instrumentos sintéticos úteis, uma vez que, as espécies correspondentes de organolítio⁶¹ são capazes de reagir com um grande número de diferentes eletrófilos, proporcionando a funcionalização de muitas moléculas orgânicas.⁶² Além disso, como um grupo PhSe é um precursor útil para a reação de troca selênio-lítio, os derivados de 4-organosseleno-isoxazóis sintetizados, seriam altamente promissores como precursores para a preparação de isoxazóis diferentemente substituídos. Para demonstrar ainda mais a aplicabilidade desta metodologia de ciclização, foi realizada a reação de troca selênio-lítio utilizando o isoxazol **4a** e *n*-butil-lítio.

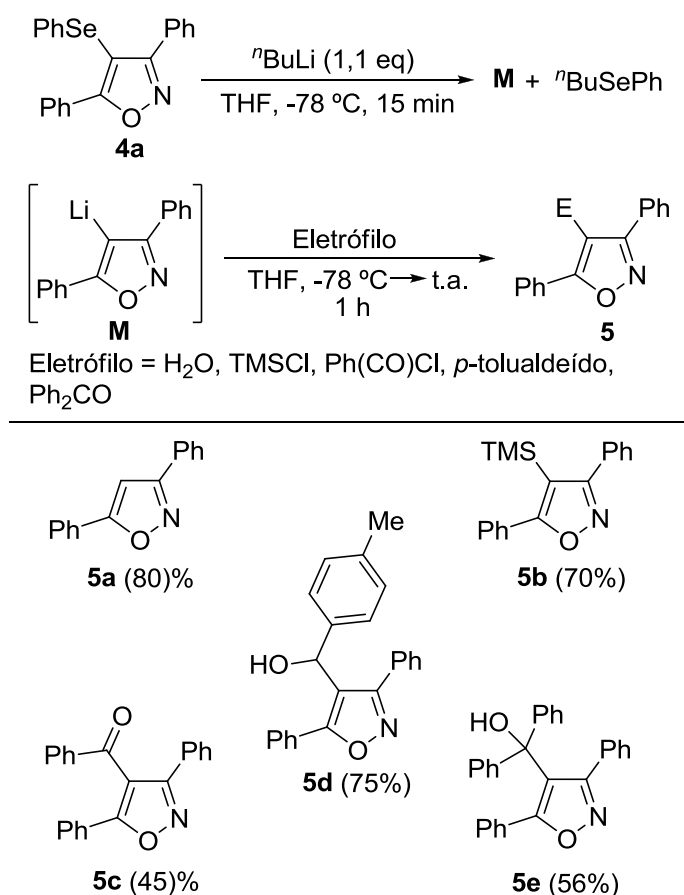
Na primeira experiência, a geração de um intermediário de organolítio a partir do seleneto **4a** foi realizada pela adição de *n*-butil-lítio (1,1 equiv) a uma solução de 3,5-difenil-4-(fenilseleno)-isoxazol **4a** (0,5 mmol) em THF (4 mL), a uma temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A solução resultante foi agitada durante 15 minutos, a esta temperatura, e após este período foi adicionada H_2O como fonte de prótons. Usando essas

⁶¹ (a) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 944. (b) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803. (c) Najera, C.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 867. (d) Najera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255.

⁶² (a) Reich, H. J.; Bevan, M. J.; Gudmundsson, B. O.; Puckett, C. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3436. (b) Reich, H. J.; Bowe, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8994.

condições, o correspondente produto hidrogenado **5a** foi isolado em 80% de rendimento (Esquema 44).

Após este resultado, estendemos esta metodologia para a reação do intermediário de lítio **M** com diferentes reagentes eletrofílicos tais como *p*-tolualdeído, benzofenona, cloreto de benzila e cloreto de trimetilsilano. Através deste método, foi possível a síntese de isoxazóis contendo diferentes grupos funcionais. Os derivados de isoxazóis **5** foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 44).

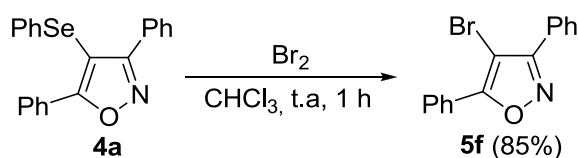


Esquema 44

Reações de acoplamento catalisadas por metais de transição utilizando 4-halo-isoxazóis como substratos são ferramentas altamente desejáveis para a formação de novas ligações carbono-carbono.⁶³ Por esse motivo, decidiu-se analisar

⁶³ (a) Williams, D. R.; Fu, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 808. (b) Martin, T.; Laguerre, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3690.

a reação de troca selênio/halogênio⁶⁴ do 4-fenilselênio-isoxazol **4a** na tentativa de obter diretamente o 4-bromo-isoxazol. Deste modo, a reação do substrato **4a** com bromo molecular em CHCl₃ como solvente, durante um tempo de 1 hora, a temperatura ambiente, levou a formação do isoxazol halogenado **5f** em rendimento de 85% (Esquema 45).



Esquema 45

As estruturas dos compostos **5a-f** foram determinadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 além de espectrometria de massas de baixa resolução. Foram confirmadas ainda, através de análises de espectrometria de massas de alta resolução ou análise elementar.

2.2 Síntese de *N*-metil-3-organosselênio-indóis via reações de ciclização intramolecular de *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas mediadas por FeCl₃

A unidade heterocíclica indol é vastamente encontrada em produtos naturais e agentes medicinais.⁶⁵ Compostos contendo um ou mais anéis indólicos em sua estrutura são conhecidos por serem ativos no tratamento de várias doenças, tais como HIV,⁶⁶ obesidade,⁶⁷ câncer⁶⁸ e doenças relacionadas a disfunções cardíacas.⁶⁹

Assim, considerando a importância biológica e sintética tanto de indóis, como de compostos derivados de organocalcogênios, associada à eficácia de sais de ferro

⁶⁴ Chen, Z.; Mocharia, V. P.; Farmer, J. M.; Pettit, G. R.; Hamel, E.; Pinney, K. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8811.

⁶⁵ Bandgar, B. P.; Sarangdhar, R. J.; Viswakarma, S.; Ahamed, F. A. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1191.

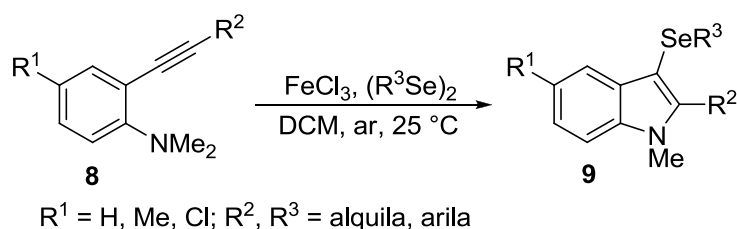
⁶⁶ Ragno, R.; Coluccia, A.; La Regina, G.; De Martino, G.; Piscitelli, F.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Bergamini, A.; Ciaprini, C.; Sinistro, A.; Maga, G.; Crespan, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3172.

⁶⁷ (a) Ramakrishna, V. S. N.; Shirsath, V. S.; Kambhampati, R. S.; Vishwakarma, S.; Kandikere, N. V.; Kota, S.; Jasti, V. PCT Int. Appl. WO 2007020653, 2007. (b) Berger, J. P.; Doebber, T. W.; Leibowitz, M.; Moller, D. E.; Mosley, R. T.; Tolman, R. L.; Ventre, J.; Zhang, B. B.; Zhou, G. PCT Int. Appl. WO 0130343, 2001.

⁶⁸ La Regina, G.; Edler, M. C.; Brancale, A.; Kandil, S.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Hamel, E.; De Martino, G.; Matesanz, R.; Díaz, J. F.; Scovassi, A. I.; Prospero, E.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2865.

⁶⁹ Funk, C. D. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 664.

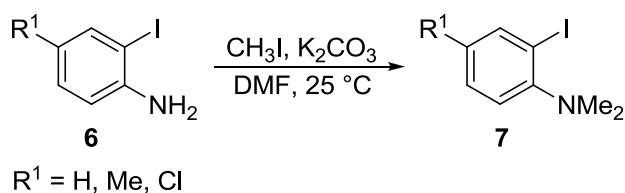
como agentes promotores de diversas abordagens sintéticas,⁷⁰ descreve-se neste trabalho, uma metodologia alternativa para a preparação de *N*-metil-3-organosselênio-indóis funcionalizados **9**, através da reação de ciclização intramolecular de *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8**, promovidas por FeCl₃, em presença de diferentes disselenetos de diorganoóia, empregando condições de reação brandas (Esquema 46).



Esquema 46

2.2.1 Preparação das *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8**

Os estudos foram iniciados pela preparação das *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8**. Para tanto, utilizou-se como material de partida as *o*-iodo anilinas apropriadas **6**, onde estas foram submetidas a uma reação de metilação utilizando iodo metano, carbonato de potássio como base e DMF como solvente, a temperatura ambiente por 48 h. Através desta metodologia, as *o*-iodo-*N,N*-dimetil-anilinas **7** foram obtidas em rendimentos quantitativos (Esquema 47).⁷¹

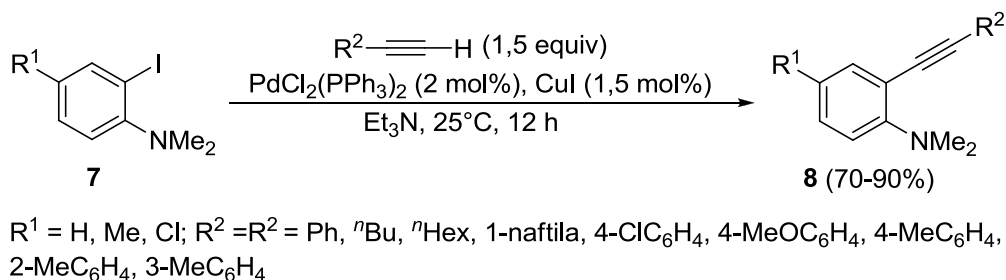


Esquema 47

⁷⁰ (a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. (b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609. (c) Seidel, G.; Laurich, D.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950. (d) Fürstner, A.; Schlecker, A.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2007**, 4277. (e) Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8862. (f) Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 934. (g) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586. (h) Bistri, O.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 586. (i) Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880. (j) Chan, L. Y.; Kim, S.; Park, Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5239. (k) Liang, Z.; Hou, W.; Du, Y.; Zhang, Y.; Pan, Y.; Mao, D.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4978.

⁷¹ Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62.

As *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8** puderam ser preparadas através de reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio, do tipo Sonogashira, entre *o*-iodo-*N,N*-dimetil-anilinas **7** com alquinos terminais diferentemente substituídos (Esquema 48).⁵⁴



Esquema 48

2.2.2 Síntese de *N*-metil-3-organosseleno-indóis mediadas por FeCl₃

Uma vez sintetizados os materiais de partida, os esforços se voltaram para a determinação das condições ideais de reação para a ciclização intramolecular das *o*-alquinil-anilinas **8**. Foi realizada uma série de experimentos variando-se diferentes parâmetros de reação. Utilizou-se como substratos padrão a *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilina **8a** e o disseleneto de difenila para a síntese do 3-fenilseleno-*N*-metil-1*H*-indol **9a** (Tabela 3). Utilizando as mesmas condições de ciclização, por meio das quais foram obtidos com sucesso os derivados de isoxazóis, 1,5 equivalentes de FeCl₃ e 0,5 equivalentes de disseleneto de difenila, o produto desejado **9a** foi obtido com um rendimento de 51%, mesmo após 24 horas de reação (Tabela 3, reação 1).

Durante os estudos de otimização foi examinado diversas combinações com diferentes quantidades de FeCl₃ e disseleneto de difenila (Tabela 3, reações 1-6). Mantendo a quantidade de FeCl₃ em 1,5 equivalentes e aumentando a quantidade de (PhSe)₂ de 0,5 para 0,75 e 1,0 equivalente, uma melhoria no rendimento da reação foi observado e o indol **9a** foi obtido em 61 e 64%, respectivamente (Tabela 3, reações 2 e 3).

A reação de ciclização mostrou-se fortemente influenciada pela quantidade de FeCl₃. A eficácia do sistema de ciclização melhorou significativamente quando a quantidade de FeCl₃ foi aumentada de 1,5 para 2,0 equivalentes, levando a

obtenção do 3-fenilseleno-*N*-metil-indol **9a** em bons rendimentos (Tabela 3, reações 4 e 5). No entanto, a utilização de 3,0 equivalentes de FeCl₃ não conduziu a um aumento do rendimento para o processo de ciclização (Tabela 3, reação 7).

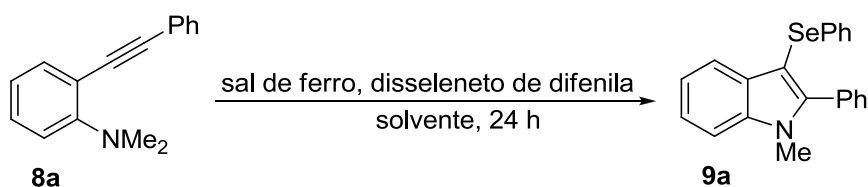
Este protocolo de ciclização apresenta duas importantes vantagens econômicas em relação às metodologias existentes.⁴ Em primeiro lugar, o sistema de reação mostrou-se completamente tolerante à presença de ar, uma vez que, a reação de ciclização foi realizada de forma eficiente utilizando um tubo de reação aberto. Em segundo lugar, a reação procede com economia de energia, sendo que, os produtos desejados puderam ser obtidos a temperatura ambiente. Quando a reação foi conduzida a temperatura de refluxo não se observou um acréscimo em seu rendimento (Tabela 3, reações 8 e 9).

O estudo de otimização das condições de reação mostrou que esta reação de ciclização é dependente do uso de diclorometano como solvente, uma vez que através do emprego de diferentes solventes polares apróticos, tais como DCE, dioxano, MeCN, DMF, THF e MeNO₂ rendimentos baixos para o 3-fenilseleno-indol **9a** foram observados (Tabela 3, reações 10-15). Na maioria destes casos, a presença de um heteroátomo na estrutura do solvente, pode, potencialmente, servir de base de Lewis, podendo ser o fator principal para estes comportamentos indesejáveis da reação, fazendo com que ocorra uma inativação parcial ou completa da espécie de ferro (III) (ácido de Lewis).

O tricloreto de ferro (III) também mostrou ter um papel importante neste sistema de ciclização, visto que outros sais de ferro testados não levaram a uma melhora na obtenção do produto desejado. Espécies de sais de ferro hidratadas como FeCl₃.6H₂O e FeCl₂.4H₂O mostraram não serem eficazes para promover a ciclização da *o*-alquinil-anilina **8a** (Tabela 3, reações 16 e 17). Outras espécies de ferro, tais como Fe(acac)₃ e Fe⁰ demonstraram ser completamente ineficazes para este sistema de ciclização (Tabela 3, as reações 18 e 19). Considerando esses resultados, acredita-se que os átomos de cloro devem desempenhar um papel-chave na reação de ciclização, como demonstrado em um protocolo de ciclização anteriormente estudado por Zeni e colaboradores, onde foi descrita a síntese de 4-Se-(Te, S)-isocromenonas.⁵² Neste trabalho, foi demonstrado que o íon cloreto liberado no meio de reação é o responsável pela remoção do grupamento alquílico

ligado ao átomo de oxigênio do intermediário catiônico, levando assim a formação dos heterociclos desejados.

Tabela 3. Estudo das condições de ciclização para a síntese do 3-fenilseleno-*N*-metil-indol **9a**.^a



reação	sal de ferro (equiv)	(PhSe) ₂ (equiv)	solvente	rend. ^b (%)
1	FeCl ₃ (1,5)	0,5	DCM	51
2	FeCl ₃ (1,5)	0,75	DCM	61
3	FeCl ₃ (1,5)	1,0	DCM	64
4	FeCl ₃ (2,0)	1,0	DCM	86
5	FeCl ₃ (2,0)	0,75	DCM	81
6	FeCl ₃ (2,0)	0,6	DCM	70
7	FeCl ₃ (3,0)	0,75	DCM	60
8	FeCl ₃ (2,0)	0,75	DCM	78 ^c
9	FeCl ₃ (2,0)	0,75	DCM	49 ^d
10	FeCl ₃ (2,0)	0,75	DCE	42
11	FeCl ₃ (2,0)	0,75	dioxano	traços ^e
12	FeCl ₃ (2,0)	0,75	MeCN	15
13	FeCl ₃ (2,0)	0,75	DMF	-
14	FeCl ₃ (2,0)	0,75	MeNO ₂	28
15	FeCl ₃ (2,0)	0,75	THF	10
16	FeCl ₃ .6H ₂ O (2,0)	0,75	DCM	6
17	FeCl ₂ .4H ₂ O (2,0)	0,75	DCM	-
18	Fe(acac) ₃ (2,0)	0,75	DCM	-

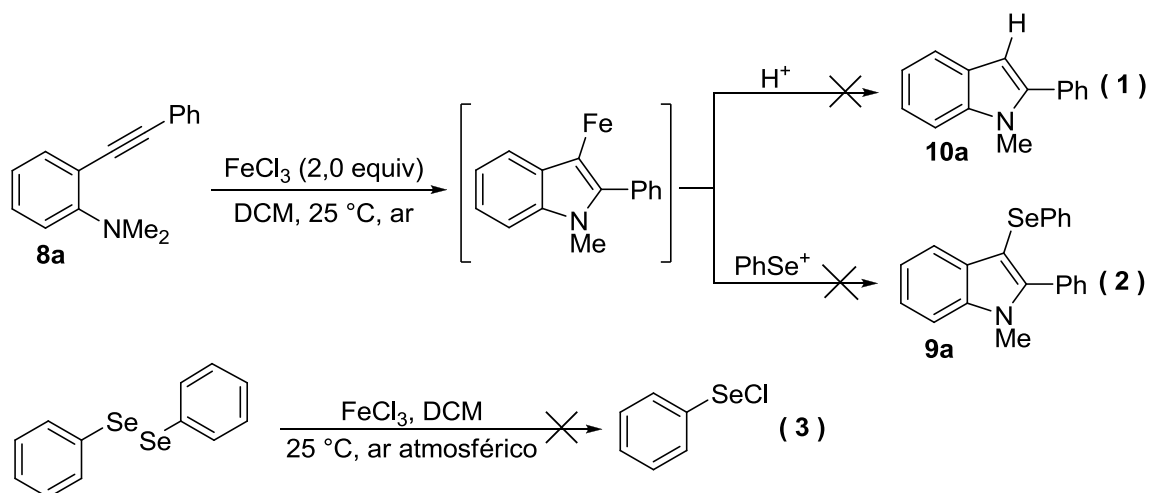
Tabela 3: Continuação

reação	sal de ferro (equiv)	(PhSe) ₂ (equiv)	solvente	rend. ^b (%)
19	Fe ⁰ (2,0)	0,75	DCM	-
20	FeCl ₃ (2,0)	-	DCM	-
21	-	0,75	DCM	-

^a A reação foi realizada em presença de **8a** (0,25 mmol), em temperatura ambiente, na presença de ar. ^b Rendimento do produto isolado. ^c A reação foi realizada na presença de atmosfera de argônio. ^d A reação foi realizada sob temperatura de refluxo. ^e Detectados por análise de CG/EM.

De acordo com os experimentos realizados e descritos anteriormente, verificou-se que o conjunto de parâmetros de reação ideal, para promover a ciclização intramolecular da 2-feniletinil-*N,N*-dimetil-anilina **8a**, consiste na utilização de 2,0 equivalentes de FeCl₃, 0,75 equivalentes de disseleneto de difenila, empregando diclorometano como solvente, a temperatura ambiente e sem a necessidade de atmosfera inerte.

Um mecanismo plausível para este processo de ciclização intramolecular mediada por FeCl₃/PhSeSePh ainda não é claro e um estudo aprofundado é extremamente necessário, a fim de melhor compreender esta recente e versátil ferramenta sintética. Neste sentido, foram realizadas duas experiências que poderão ajudar a compreender alguns aspectos mecanísticos (Tabela 3, reações de 20 e 21). A reação da *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilina **8a** utilizando apenas FeCl₃ para promover o processo de ciclização, não conduziu à formação do produto ciclizado **9a**, o qual poderia ser formado por uma hidrogenação da posição C-3 do núcleo indólico (Esquema 49, eq. 1). Este resultado sugere que a ciclização mediada por FeCl₃ do composto **8a** seguida de uma substituição *in situ* da ligação C-Fe por uma espécie eletrofílica de organosselênio, não pode ser considerada uma hipótese coerente (Esquema 49, eq. 2).



Da mesma forma, quando a *o*-alquinil-anilina **8a** foi submetida às condições de ciclização usando disseleneto de difenila, na ausência do sal de ferro (III), nenhum vestígio do produto indólico **9a** foi detectado e a anilina **8a** foi recuperada quantitativamente (Tabela 3, reação 21). Ao analisar os experimentos anteriores, torna-se claro que este processo de ciclização depende da presença simultânea de FeCl₃ e disseleneto de difenila, no sistema de reação. Este fato nos faz acreditar que possa ocorrer a formação de um complexo misto entre Fe (III) e disseleneto, o qual poderia estar atuando como agente promotor de ciclização.

Apesar de a espécie eletrofílica de PhSeCl não ter sido detectada através da análise por CG/EM, como descrito no trabalho anterior, a formação *in situ* de PhSeCl não pode ser eliminada (Esquema 49, eq. 3), ou seja, uma possível rota mecanística envolvendo um processo de ciclização eletrofílica não pode ser descartada para esta reação.

Tendo em vista que, a utilização de 1 equivalente de FeCl₃ em presença de 0,5 equivalentes de disseleneto de diorganoíla já seria suficiente para promover a incorporação das duas porções de R³Se ao produto final, tanto para a formação dos isoxazóis como para os indóis, acredita-se que o excesso de FeCl₃ requerido para que o processo de ciclização ocorra de maneira eficiente, possa estar relacionado com uma possível atuação do sal de ferro como ácido de Lewis, na ativação da ligação tripla C-C.

Com os parâmetros de reação otimizados, foi explorada a generalidade e limitações do sistema de ciclização. Em geral, este método sintético demonstrou ser

versátil e tolerante a um grande número de funcionalidades e, os resultados estão demonstrados na Tabela 4.

Inicialmente, foram examinados os efeitos eletrônicos e estéricos de diferentes grupamentos ligados ao átomo de selênio, empregando disselenetos de diorganoíla diferentemente substituídos (Tabela 4, reações 1-7). O processo de ciclização mostrou ser tolerante a grupamentos neutros, retiradores e doadores de elétrons diretamente ligados ao anel aromático ligado ao átomo de calcogênio, levando aos indóis **9a-e** em rendimentos que variaram de moderados a bons. No entanto, a presença de grupamentos fortemente retiradores de elétrons (F e CF₃) ligados ao anel aromático, levaram a rendimentos mais baixos para os produtos desejados (Tabela 4, reações 3 e 4). Quando o disseleneto de dibutila foi utilizado como fonte de grupamento organocalcogênio o correspondente 3-butilseleno-*N*-metil-indol **9f** foi isolado em 52% de rendimento (Tabela 4, reação 6). A reação de ciclização provou ser extremamente influenciada por efeitos estéricos do disseleneto de diorganoíla. Isto pode ser claramente observado quando realizou-se a ciclização utilizando o disseleneto de bis(naftalen-1-ila). Empregando as mesmas condições de reação, o indol correspondente **9g** foi obtido em apenas 36% de rendimento (Tabela 4, reação 7).

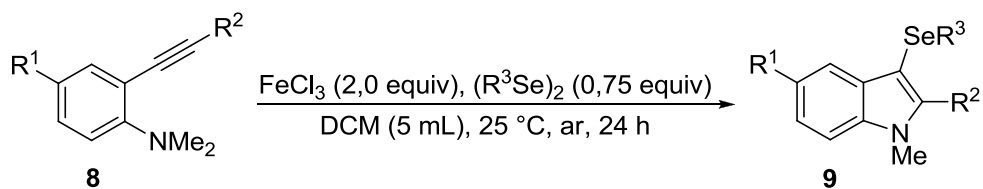
Em seguida, estudou-se a influência de diferentes grupamentos arila e alquila diretamente ligados ao *Csp* da ligação tripla carbono-carbono (Tabela 4, reações 8-14). Anilinas alquinílicas contendo grupos ricos em elétrons ligados ao anel benzênico levaram a obtenção dos indóis **9h-j** em rendimentos moderados (Tabela 4, reações 8-10). No entanto, a presença de um grupamento retirador de elétrons e de um grupamento volumoso, como a naftila, ligado a ligação tripla, conduziram para uma pequena diminuição nos rendimentos dos produtos ciclizados 3-arilseleno-indóis **9k** e **9n** os quais foram obtidos em 52 e 50% respectivamente (Tabela 4, reações 11 e 14).

Quando as anilinas **8f** e **8g** contendo um grupo butila e um grupo hexila, ligados diretamente à ligação tripla, foram submetidos às condições de ciclização, os correspondentes 2-butil-3-fenilseleno-*N*-metil-indol **9l** e 3-fenilseleno-2-hexil-*N*-metil-indol **9m** foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 4, reações 12 e 13).

A fim de melhor compreender a influência eletrônica dos substituintes aromáticos na eficiência do processo de ciclização, submetemos os derivados de *o*-

alquinil-anilinas **8i** e **8j**, que contêm um grupamento doador e um retirador de elétrons no anel da anilina, respectivamente, sob as mesmas condições de ciclização, na presença de disselenetos de diorganoílas contendo um grupo neutro, doador e retirador de elétrons no anel aromático (Tabela 4, reações 15-20). Através destes experimentos, pode-se concluir que a presença de um grupo neutro e doador de elétrons em ambos os grupamentos arílicos, não afetam o comportamento do processo de ciclização e, os indóis **9o** e **9p** foram isolados em bons rendimentos (Tabela 4, reações 15 e 16). Por outro lado, uma diminuição na eficiência da ciclização foi observada quando o substrato **8i** foi submetido à reação na presença de um disseleneto de diorganoíla contendo um átomo de cloro ligado ao anel benzênico. Através desta reação o produto esperado **9q** foi obtido em 51% de rendimento (Tabela 4, reação 17). A presença de um átomo de cloro no anel da anilina **8j** provocou uma diminuição significativa no rendimento da reação levando ao produto **9r** em 61% de rendimento (Tabela 4, comparar as reações 1 e 18). No entanto, quando o substrato **8j** foi submetido às condições de ciclização utilizando um disseleneto de diarila, com um grupo metila ligado ao anel aromático, o esperado 3-indol-arilselênio **9s** foi obtido em 75% de rendimento (Tabela 4, reação 19). O efeito prejudicial para o processo de ciclização de substituintes retiradores de elétrons tornou-se muito mais evidente quando a *o*-alquinil-anilina **8j** reagiu com o disseleneto de bis(4-clorofenila). Através desta reação o indol desejado **9t** foi obtido em apenas 37% de rendimento (Tabela 4, reação 20). Este resultado era esperado, uma vez que ambos os substratos continham um átomo de cloro, retirador de elétrons, em seus anéis aromáticos. De acordo com esses experimentos, concluiu-se que a reação de ciclização das *o*-alquinil-anilinas **8** é fortemente influenciada por efeitos eletrônicos dos substituintes nos anéis benzênicos de ambos os substratos, em particular, grupamentos retiradores de elétrons provocam uma diminuição significativa na eficiência do processo de ciclização.

Tabela 4. Síntese de *N*-metil-3-organosseleno-indóis **9** via reações de ciclização intramolecular de *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8**.^a



reação	anilina	R ³	produto	rend.
1	 8a	Ph	 9a	81%
2	8a	4-ClC ₆ H ₄	 9b	60%
3	8a	4-FC ₆ H ₄	 9c	53%
4	8a	3-CF ₃ C ₆ H ₄	 9d	45%

Tabela 4: Continuação

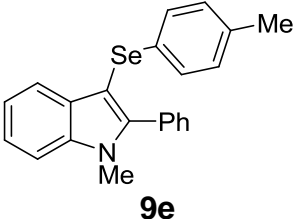
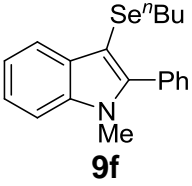
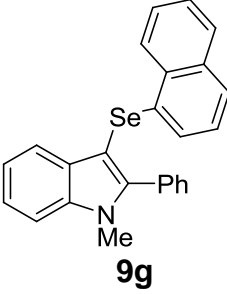
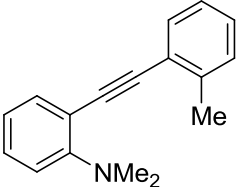
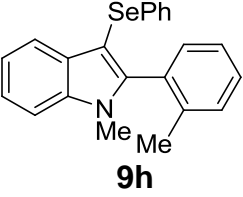
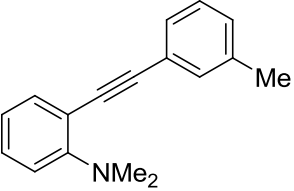
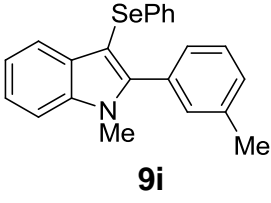
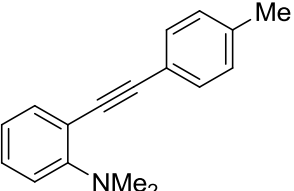
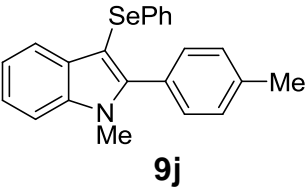
reação	anilina	R ³	produto	rend.
5	8a	4-MeC ₆ H ₄	 9e	67%
6	8a	ⁿ Bu	 9f	52%
7	8a	1-naftila	 9g	36%
8	 8b	Ph	 9h	57%
9	 8c	Ph	 9i	55%
10	 8d	Ph	 9j	72%

Tabela 4: Continuação

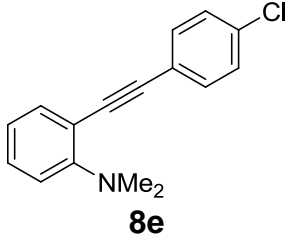
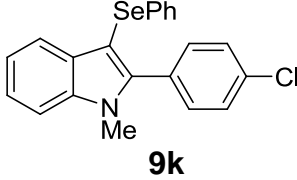
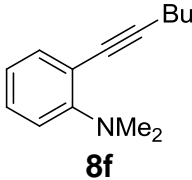
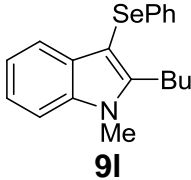
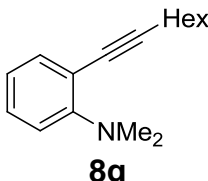
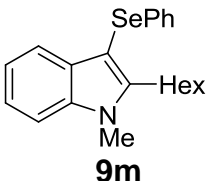
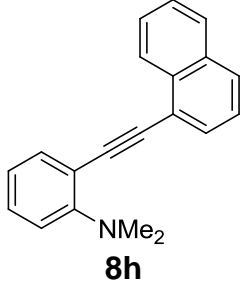
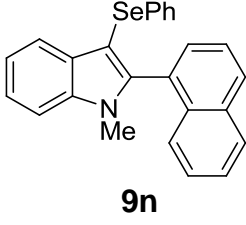
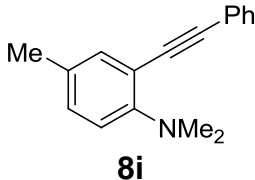
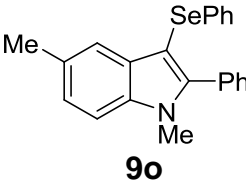
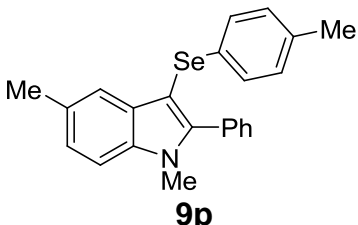
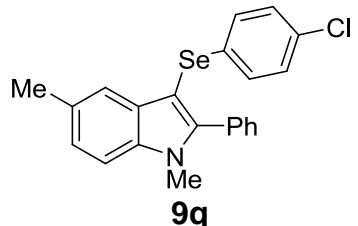
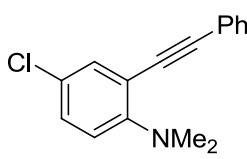
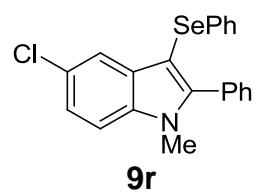
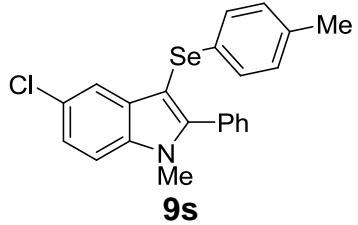
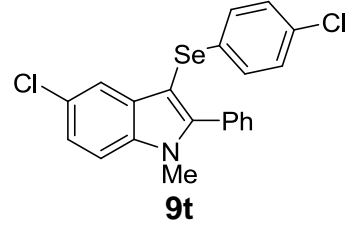
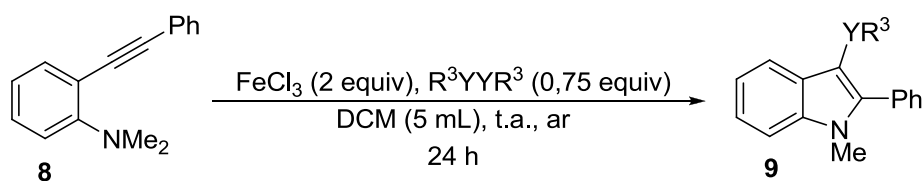
reação	anilina	R ³	produto	rend.
11	 <p style="text-align: center;">8e</p>	Ph	 <p style="text-align: center;">9k</p>	52%
12	 <p style="text-align: center;">8f</p>	Ph	 <p style="text-align: center;">9l</p>	70%
13	 <p style="text-align: center;">8g</p>	Ph	 <p style="text-align: center;">9m</p>	69%
14	 <p style="text-align: center;">8h</p>	Ph	 <p style="text-align: center;">9n</p>	50%
15	 <p style="text-align: center;">8i</p>	Ph	 <p style="text-align: center;">9o</p>	75%

Tabela 4: Continuação

reação	anilina	R ³	produto	rend.
16	8i	4-MeC ₆ H ₄	 9p	72%
17	8i	4-ClC ₆ H ₄	 9q	51%
18	 8j	Ph	 9r	61%
19	8j	4-MeC ₆ H ₄	 9s	75%
20	8j	4-ClC ₆ H ₄	 9t	37%

^a A reação de ciclização foi realizada na presença de **8** (0,25 mmol), disseleneto de diorganoíla (0,75 equiv), FeCl₃ (2,0 equiv) em DCM (5 mL) como solvente, à temperatura de 25 °C, sob ar atmosférico.

Com o intuito de estender esta metodologia de ciclização para o uso de dissulfetos e diteluretos de diorganoíla, o composto **9a** foi submetido às mesmas condições de reação utilizadas para o disseleneto de difenila. No entanto, não foi observada a formação do produto ciclizado derivado de enxofre e apenas traços do produto contendo telúrio foram detectados por CG/EM (Esquema 50).



9u - Y = S; R³ = Me; (0%)
9v - Y = Te; R³ = Ph; (traços)

Esquema 50

As estruturas dos compostos obtidos **9** foram determinadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, além de espectrometria de massas de baixa resolução. Foram realizadas ainda, análises de espectrometria de massas de alta resolução ou análise elementar, cujos dados confirmam as estruturas propostas para os mesmos.

Representativamente, a Figura 6 mostra o espectro de RMN de ¹H do composto **9e**, obtido em uma frequência de 200 MHz e utilizando CDCl₃ como solvente. Na região de 7,67 ppm se encontra um dubleto correspondente a um hidrogênio aromático do anel indólico, com constante de acoplamento $J = 8,0$ Hz. Os outros oito hidrogênios aromáticos estão representados por um multipletto na região entre 7,46 a 7,15 ppm.

Pode-se notar a presença de dois dubletos na região espectral de 7,06 e 6,91 ppm, correspondentes aos hidrogênios aromáticos do anel oriundo do disseleneto, com ambas constantes de acoplamento $J = 8,0$ Hz.

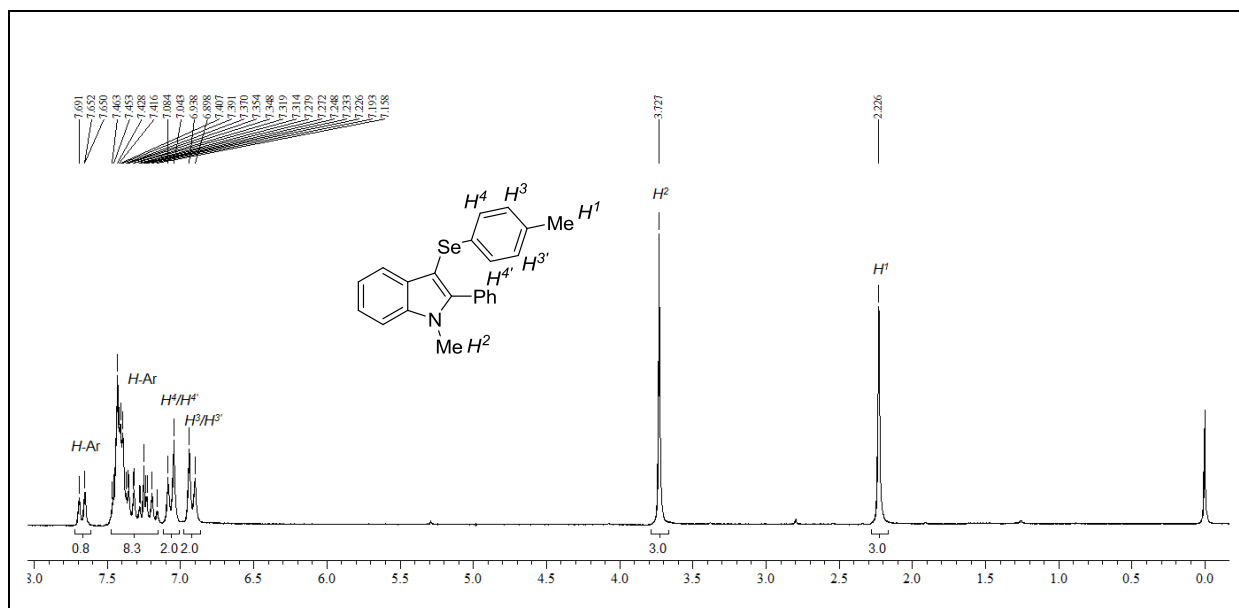


Figura 6. Espectro de RMN ¹H do composto **9e** em CDCl₃ a 200 MHz

Em 3,72 ppm pode-se observar um singlete, com integração para três hidrogênios, os quais são provenientes do grupamento CH₃ diretamente ligado ao átomo de nitrogênio.

Em campo mais alto, mais especificamente em 2,22 ppm, observa-se um outro singlete, relativo aos três hidrogênios do grupo metila ligado ao anel aromático oriundo do disseleneto.

Na Figura 7 está demonstrado o espectro de RMN de ¹³C para o composto **9e**. Neste experimento utilizou-se CDCl₃ como solvente, empregando-se uma frequência de 100 MHz. Na região compreendida entre 145,6 e 109,6 ppm estão distribuídos os sinais referentes a quinze carbonos aromáticos. O sinal em campo mais alto, em um deslocamento químico de 99,9 ppm, é referente ao carbono sp² do anel indólico que está ligado ao átomo de selênio.

Em um deslocamento químico em aproximadamente 31,6 ppm, aparece o sinal referente ao carbono da metila, diretamente ligado ao átomo de nitrogênio. O sinal que se observa em campo mais alto, situado em 20,8 ppm, é corresponde ao carbono metílico proveniente do disseleneto.

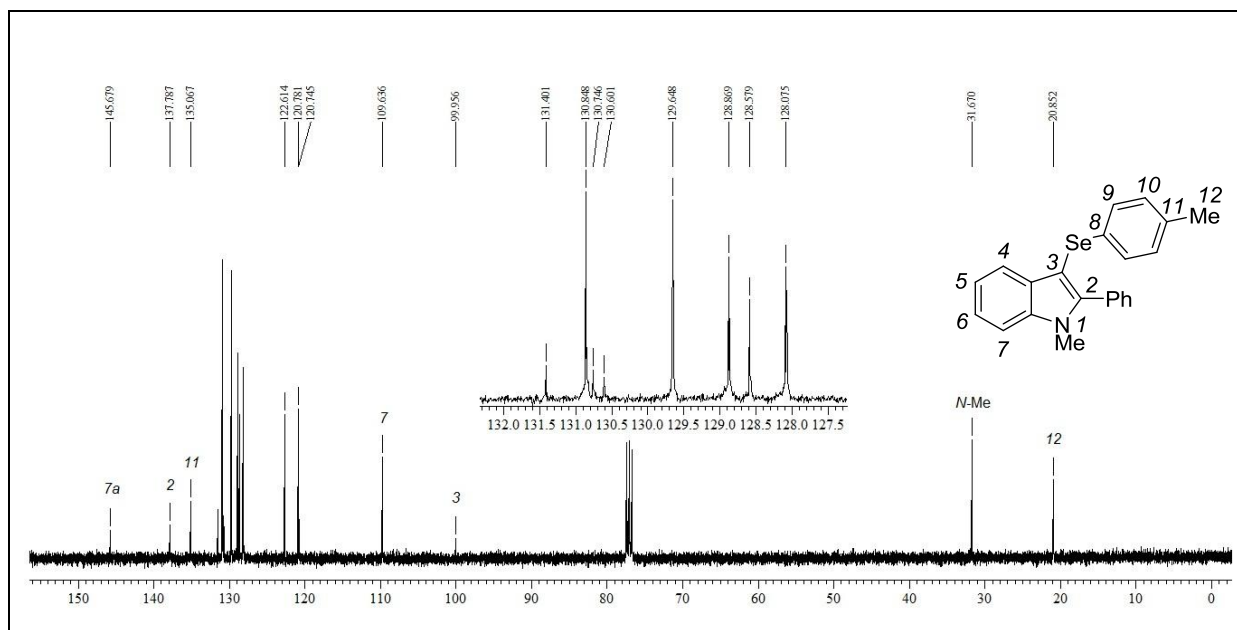


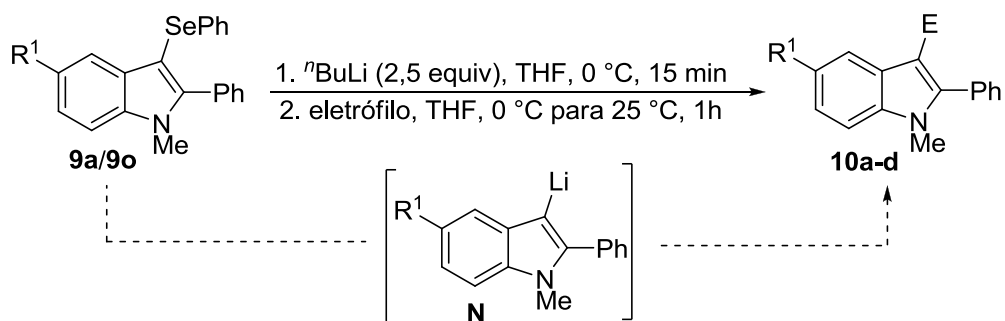
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do composto **9e** em CDCl_3 a 100 MHz

2.2.3. Aplicação dos derivados de indóis **9a** e **9o** em reações de troca Se-Li

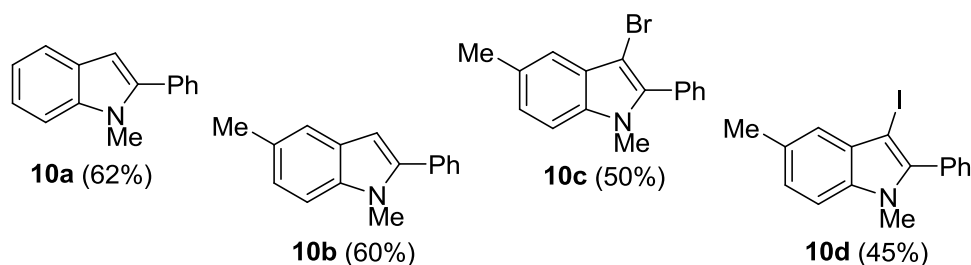
Os derivados de *N*-metil-3-organosseleno-indóis obtidos através deste protocolo de ciclização seriam promissores como precursores sintéticos para a preparação de indóis diferentemente substituídos. De fato, o grupamento organosselênio resultante pode, potencialmente, ser submetido a reações de troca calcogênio-lítio, correspondendo a uma ferramenta útil para a obtenção de moléculas orgânicas altamente funcionalizadas,⁶² uma vez que a espécie de organolítio gerada⁶¹ pode ser capturada por diferentes reagentes eletrofílicos. Com o objetivo de explorar a aplicabilidade desta metodologia de ciclização, os indóis obtidos, **9a** e **9o**, foram submetidos à reação de troca selênio-lítio. O tratamento destes compostos com *n*-butil-lítio forneceu os correspondentes intermediários indol-lítio **N**, os quais puderam ser capturados por diferentes reagentes eletrofílicos (Esquema 51).

Através desse protocolo de troca selênio-lítio, os 3-organosseleno-indóis obtidos pelo processo de ciclização demonstraram serem úteis como intermediários sintéticos para a preparação de derivados indóis diferentemente substituídos **10a-d**, em rendimentos moderados. Utilizando essa metodologia, foi possível a obtenção de 3-bromo-indol **10c** e 3-iodo-indol **10d**, os quais são promissores precursores sintéticos, uma vez que, o átomo de halogênio resultante pode sofrer várias

transformações, em particular, reações de acoplamento catalisadas por metais de transição.⁷²



$\text{R}^1 = \text{H, Me}$; eletrófilo = $\text{H}_2\text{O, Br}_2, \text{I}_2$; $\text{E} = \text{H, Br, I}$



Esquema 51

⁷² Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941. (b) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synthesis* **2009**, 4001. (c) Colobert, F.; Castanet, A.-S.; Abillard, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3334. (d) Godoi, B.; Neto, J. S. S.; Sperança, A.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5326. (e) Arcadi, A. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432. (f) Yao, T.; Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9985.

Considerações Finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações pertinentes frente ao estudo realizado.

Desenvolveu-se uma metodologia de obtenção de derivados de 4-organosseleno-isoxazóis funcionalizados **4**, via reações de ciclização intramolecular de *O*-metiloximas alquinílicas **3** pela utilização de um sistema que combina FeCl₃ e disselenetos de diorganoíla para promover este processo. A natureza do solvente (DCM), bem como, a presença de uma mistura simultânea de FeCl₃ e disseleneto de diorganoíla se mostraram primordiais para a formação dos produtos desejados em 5 minutos de reação. Através deste protocolo, uma série de isoxazóis **4a-r** contendo diferentes substituintes pode ser preparada em rendimentos que variaram de 50 a 70%.

Após o êxito das reações de ciclização, o produto obtido **4a** foi submetido a um estudo de reatividade, onde se avaliou a reação de troca selênio-lítio, e o intermediário litiado correspondente, formado a partir de uma reação utilizando *n*-BuLi, pode ser capturado com diferentes reagentes eletrofílicos, obtendo-se como produtos, uma série de isoxazóis diferentemente substituídos **5**, em rendimentos que variaram de 45 a 80%.

Posteriormente, o desenvolvimento de uma nova metodologia para a formação de *N*-metil-3-organosseleno-indóis **9**, utilizando-se FeCl₃ em presença de diferentes disselenetos de diorganoíla, para promover o processo de ciclização de *o*-alquinil-anilinas **8**, mostrou-se efetivo. Através desse método sintético, uma série de indóis diferentemente substituídos **9a-t** foi obtida em rendimentos que variaram de 36 a 81%.

Os derivados de *N*-metil-3-organosseleno-indóis obtidos **9a** e **9o** mostraram-se promissores precursores sintéticos, uma vez que, submetidos a reações de troca selênio-lítio, utilizando *n*-BuLi, levaram a formação de indóis diferentemente substituídos **10a-d** em rendimentos de 45 a 62%.

É importante destacar que o desenvolvimento dessas metodologias mediadas por sais de Ferro e disselenetos de diorganoíla se procedeu eficientemente, fazendo o uso de condições suaves para a obtenção dos produtos, uma vez que, o

desenvolvimento de metodologias alternativas tem atraído considerável atenção, principalmente no que tange a aplicação de protocolos de baixo custo e condições brandas. Adicionalmente, a incorporação do átomo de selênio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos com propriedades biológicas e farmacológicas interessantes.

Capítulo 3

Parte Experimental

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e métodos

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros que operam nas frequências de 200 MHz / 400 MHz e 50 MHz / 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de hidrogênios) em CDCl_3 , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

3.1.2 Cromatografia em fase gasosa

Os rendimentos das reações, determinados através de cromatografia em fase gasosa, foram obtidos a partir de um espectrômetro a gás 70 eV – localizados no departamento de química da UFSM.

3.1.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (EM) foram obtidos a partir de um espectrômetro (IE) 70 eV - localizados no departamento de química da UFSM.

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos a partir de um espectrômetro da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife, Brasil, e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) – Porto Alegre, Brasil. Os valores calculados foram baseados no isótopo de ^{80}Se .

3.1.4 Análise elementar

Estas análises foram obtidas a partir de um aparelho da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife, Brasil.

3.1.5 Fusiômetro

O ponto de fusão dos compostos sintetizados foi obtido a partir de um fusiômetro - localizado no departamento de química da UFSM.

3.1.6 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁷³

O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e acetonitrila foram destilados sobre pentóxido de fósforo e armazenados em presença de peneira molecular. O etanol foi seco com óxido de cálcio.

A concentração do reagente de alquil-lítio foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.⁷⁴

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

⁷³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *"Purification of Laboratory Chemicals"* 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

⁷⁴ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

3.2 Procedimentos experimentais

3.2.1 Procedimento para preparação do Pd(PPh₃)₂Cl₂

Em um becker contendo uma suspensão de PdCl₂ (1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (3,4 mmol) a temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a reação e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da reação. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), aqueceu-se a 60 °C e adicionou-se PPh₃ (6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a agitação por mais 2-3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, lavou-se o sólido com éter etílico (2 x 10 mL) e secou-se em bomba de auto vácuo.

3.2.2 Procedimento geral para a preparação dos disselenetos de diorganoíla⁷⁵

Em um balão equipado com condensador de refluxo e barra magnética, sob fluxo de argônio, adicionou-se magnésio elementar (50 mmol) e flambou-se o sistema. Alguns micro-cristais de iodo e THF (30 mL) foram adicionados ao balão. Em seguida, adicionou-se lentamente o haleto orgânico desejado (50 mmol), diluído em THF e a temperatura ambiente. Após todo o magnésio ser consumido, adicionou-se selênio elementar (50 mmol), a temperatura ambiente, em pequenas porções utilizando-se um funil de adição de sólidos. A reação foi colocada a temperatura ambiente por 8 h. Após este período, resfriou-se o sistema de reação até a temperatura de 0 °C e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura de reação sob oxidação ao ar por 4 h. Extraiu-se 5 vezes com acetato de etila (5 x 30 mL), secou-se a fase orgânica com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os disselenetos de diorganoíla sólidos foram purificados por recristalização em etanol. Rend.: 65-80%. Os disselenetos de diorganoíla líquidos foram utilizados sem purificação.

⁷⁵ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.

3.2.3 Procedimento geral para a preparação das cetonas alquinilarílicas **2** a partir de cloretos de acila **1**

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e sob agitação magnética, adicionou-se o cloreto de acila apropriado **1** (1 mmol) em Et₃N (5 mL) e, em seguida fez-se a adição do PdCl₂(PPh₃)₂ (1 mol%) deixando-se reagir esta mistura por 5 minutos a temperatura ambiente. Após esse tempo, adicionou-se o CuI (1,5 mol%) mantendo-se sob agitação por mais 20 minutos. Então, o alquino terminal apropriado (1,5 equiv), dissolvido em Et₃N (1 mL), foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura de 25°C, e o consumo do material de partida foi acompanhado por TLC. Após esse tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. As cetonas alquinilarílicas obtidas **2** foram purificadas por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluentes.

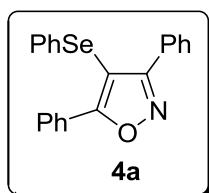
3.2.4 Procedimento para preparação das O-metiloximas **3**

Em um balão, sob ar atmosférico, foi adicionado a cetona alquinilarílica **2** (3,5 mmol), hidrocloreto de metoxilamina (7 mmol), piridina (1 mL) e sulfato de sódio (7 mmol), utilizando-se metanol (10 mL) como solvente, a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por TLC até a completa conversão do material de partida. A mistura de reação foi diluída com água (25 mL) e extraída com éter etílico (3 x 10 mL). Separou-se a fase orgânica secando-a com MgSO₄. Concentrou-se a mesma pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluentes.

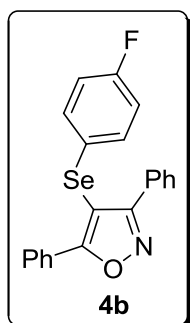
3.2.5 Procedimento geral para a reação de ciclização mediada por FeCl₃/(R³Se)₂ de O-metiloximas **3** para a formação dos derivados de 4-organosseleno-isoxazóis **4**

Em um tubo de ensaio, sob ar atmosférico, contendo DCM (1,5 mL), foi adicionado à temperatura ambiente, o disseleneto de diorganoíla (0,5 equiv; 0,125

mmol) e o FeCl_3 (1,5 equiv). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética, a mesma temperatura, por 20 min. Após este tempo, adicionou-se a O-metiloxima apropriada **3** (0,25 mmol), diluída em DCM (1 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação magnética, e o consumo do material de partida foi determinado por TLC. A mistura foi diluída em DCM (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (3 x 10 mL). Separou-se a fase orgânica secando-a com MgSO_4 . Concentrou-se a mesma pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluentes.

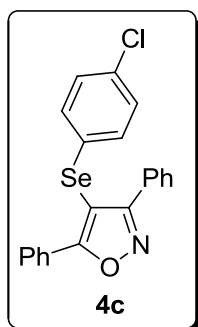


3,5-difenil-4-(fenilseleno)-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 86-87 °C (lit¹¹ 101-103 °C); Rend.: 0,066 g (70 %). RMN ¹H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,13-8,05 (m, 2H); 7,79-7,69 (m, 2H); 7,48-7,31 (m, 6H); 7,20-7,07 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,3; 165,7; 131,5; 130,7; 129,7; 129,4; 128,8; 128,7; 128,6; 128,5; 128,3; 127,8; 127,3; 126,5; 96,3. MS (intensidade relativa) *m/z*: 377 (11), 207 (4), 169 (33), 105 (100), 77 (59), 51 (12). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NOSe}$: C 67,03; H 4,02; N 3,72. Encontrado: C 67,30; H 4,09; N 3,80. IV cm^{-1} 4060, 3406, 3032, 2956, 2929, 2854, 2370, 1550, 1373, 1070, 690, 667.

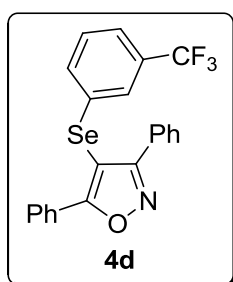


3,5-difenil-4-(4-fluorofenilseleno)-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 114-115 °C; Rend.: 0,064 g (65 %). RMN ¹H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,15-8,05 (m, 2H); 7,77-7,70 (m, 2H); 7,54-7,36 (m, 6H); 7,18-7,05 (m, 2H); 6,93-6,80 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,1; 165,5; 162,0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251,0$ Hz); 131,4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,0$ Hz); 130,8; 129,8; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 127,9; 127,4; 125,7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,9$ Hz); 116,6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,9$ Hz); 97,2. MS (intensidade relativa) m/z : 395 (4), 187 (7), 105 (100), 77 (80), 51 (14). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FNOSe}$: 395,0225. Encontrado: 396,0311 $[\text{M} + \text{H}]^+$. IV cm^{-1} 3059, 1884, 1556, 1485, 1377, 1219, 821, 761, 692, 570.

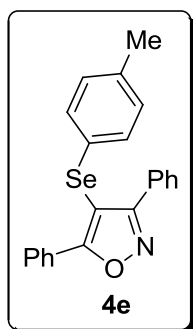


4-(4-clorofenilseleno)-3,5-difenil-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 124-125 °C; Rend.: 0,072 g (70 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,12-8,03 (m, 2H); 7,76-7,68 (m, 2H); 7,53-7,35 (m, 6H); 7,18-7,04 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,4; 165,5; 132,8; 130,9; 130,2; 129,9; 129,7; 129,6; 128,7; 128,5; 128,4; 127,8; 127,2; 96,2. MS (intensidade relativa) m/z : 411 (4), 281 (4), 207 (11), 165 (4), 105 (100), 77 (48), 51 (10). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNOSe}$: C 61,41; H 3,44; N 3,41. Encontrado: C 61,27; H 3,19; N 3,38. IV cm^{-1} 3061, 2926, 1558, 1473, 1442, 1373, 1087, 810, 688, 482.

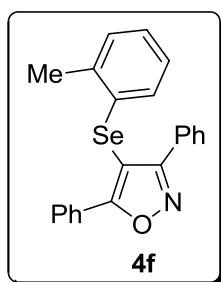


3,5-difenil-4-(3-trifluorometil)fenilseleno-isoxazol. Obtido como um sólido branco; p.f. 70-71 °C; Rend.: 0,055g (50 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,12-7,82 (m, 2H); 7,73-7,60 (m, 2H); 7,52-7,15 (m, 10H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,5; 165,5; 132,4; 132,2 ($J_{\text{CF}} = 1,4$ Hz); 131,7 ($J_{\text{CF}} = 32,2$ Hz); 130,9; 129,9; 129,7; 128,8; 128,7; 128,4; 127,8; 127,1; 126,8; 125,9 ($J_{\text{CF}} = 3,6$ Hz); 125,8 ($J_{\text{CF}} = 272,9$ Hz); 123,5 ($J_{\text{CF}} = 3,6$ Hz); 95,9. MS (intensidade relativa) m/z : 445 (4), 281 (11), 207 (30), 105

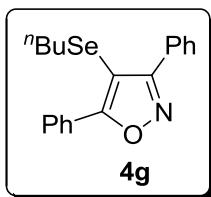
(100), 77 (37), 51 (9). HRMS calculado para $C_{22}H_{14}F_3NOSe$: 445,0193. Encontrado: 468,0108 $[M + Na]^+$. $IV\text{ cm}^{-1}$ 3061, 2924, 1556, 1487, 1413, 1325, 1176, 1122, 1068, 769, 690, 570.



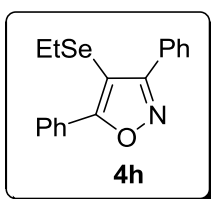
3,5-difenil-4-(p-toluil-seleno)-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 98-99 °C; Rend.: 0,065 g (67 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,16-8,05 (m, 2H); 7,81-7,70 (m, 2H); 7,53-7,35 (m, 6H); 7,11-6,93 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172,2; 165,7; 136,6; 130,6; 130,3; 129,7; 129,3; 129,0; 128,9; 128,6; 128,3; 127,9; 127,7; 127,6; 98,6; 20,9. MS (intensidade relativa) m/z : 391 (12), 183 (36), 165 (9), 105 (100), 91 (19), 77 (62), 51 (9). HRMS calculado para $C_{22}H_{17}NOSe$: 391,0475. Encontrado: 414,0392 $[M + Na]^+$. $IV\text{ cm}^{-1}$ 3059, 2941, 1554, 1487, 1444, 1377, 1114, 937, 798, 765, 692, 569, 482.



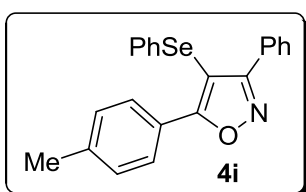
3,5-difenil-4-(o-toluil-seleno)-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 89-90 °C; rend.: 0,068 g (70 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,09-8,01 (m, 2H); 7,75-7,67 (m, 2H); 7,50-7,32 (m, 6H); 7,16-6,93 (m, 4H); 2,34 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 173,0; 165,9; 136,6; 132,3; 130,7; 130,3; 129,7; 128,8; 128,7; 128,6; 128,3; 128,0; 127,8; 127,4; 127,1; 126,4; 96,0; 21,2. MS (intensidade relativa) m/z : 391 (5), 207 (5), 183 (12), 105 (100), 77 (48), 51 (8). HRMS calculado para $C_{22}H_{17}NOSe$: 391,0475. Encontrado: 392,0568 $[M + H]^+$. $IV\text{ cm}^{-1}$ 3053, 1554, 1444, 1373, 935, 918, 750, 692, 569.



4-(*n*-butilseleno)-3,5-difenil-isoxazol. Obtido como um óleo amarelo; Rend.: 0,049 g (55 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,20-8,14 (m, 2H); 7,95-7,88 (m, 2H); 7,56-7,43 (m, 6H); 2,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,33 (quint, $J = 7,3$ Hz); 1,13 (sex, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170,5; 165,2; 130,3; 129,6; 129,2; 128,8; 128,5; 128,3; 127,9; 127,8; 96,8; 31,5; 28,9; 22,3; 13,2. MS (intensidade relativa) m/z : 357 (1), 207 (8), 169 (3), 105 (100), 77 (38), 51 (8). HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOSe}$: 357,0632. Encontrado: 358,0714 $[\text{M} + \text{H}]^+$. IV cm^{-1} 3059, 2956, 2927, 2860, 1554, 1489, 1444, 1375, 1257, 937, 773, 692, 487.

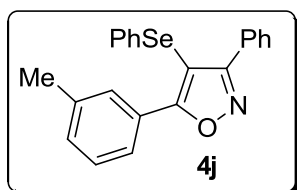


4-(etilseleno)-3,5-difenilisoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 56-57 °C; Rend.: 0,046 g (56 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,24-8,14 (m, 2H); 7,96-7,88 (m, 2H); 7,52-7,44 (m, 6H); 2,48 (quart, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170,7; 165,3; 130,3; 129,7; 129,3; 128,8; 128,5; 128,4; 127,9; 127,8; 99,9; 22,6; 14,9. MS (intensidade relativa) m/z : 329 (10), 327 (7), 281 (6), 207 (17), 135 (4), 117 (11), 105 (100), 77 (54), 51 (12). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOSe}$: C 62,20; H 4,61; N 4,27. Encontrado: C 62,41; H 4,82; N 4,31. IV cm^{-1} 3055, 2958, 2926, 1560, 1485, 1442, 1373, 1226, 767, 690, 574.

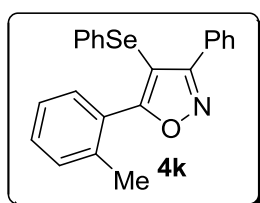


3-fenil-4-(fenilseleno)-5-(*p*-toluil)-isoxazol. Obtido como um sólido branco; p.f. 112-113 °C; Rend.: 0,057 g (59 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,78-7,71 (m, 2H); 7,44-7,35 (m, 3H); 7,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,19-7,13 (m,

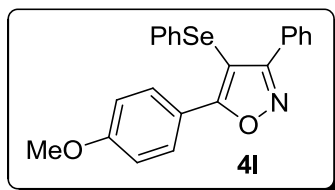
5H); 2,39 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,6; 165,7; 141,1; 131,7; 129,7; 129,4; 129,3; 129,0; 128,9; 128,8; 128,3; 127,8; 126,5; 124,8; 95,9; 21,4. MS (intensidade relativa) m/z : 391 (7), 207 (7), 169 (14), 119 (100), 91 (46), 65 (13). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOSe}$: C 67,69; H 4,39; N 3,59. Encontrado: C 67,81; H 4,75; N 3,62. IV cm^{-1} 3055, 2920, 2854, 2173, 1570, 1554, 1375, 827, 727, 694, 561, 480.



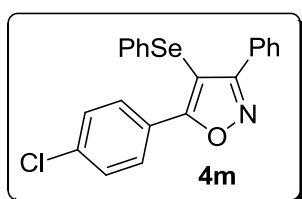
3-fenil-4-(fenilseleno)-5-(*m*-toluil)-isoxazol. Obtido como um sólido laranja pálido; p.f. 59-60 °C; Rend.: 0,063 g (65 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,92-7,85 (m, 2H); 7,77-7,72 (m, 2H); 7,45-7,22 (m, 6H); 7,21-7,12 (m, 5H); 2,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,5; 165,6; 138,7; 131,7; 131,4; 129,7; 129,4; 129,2; 128,9; 128,8; 128,5; 128,3; 127,4; 126,6; 125,1; 96,6; 21,3. MS (intensidade relativa) m/z : 391 (7), 207 (19), 169 (17), 119 (100), 91 (57), 73 (24), 51 (6). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOSe}$: C 67,69; H 4,39; N 3,59. Encontrado: C 67,81; H 4,42; N 3,62. IV cm^{-1} 3410, 3051, 2924, 1573, 1548, 1436, 1381, 1018, 920, 794, 738, 696, 453.



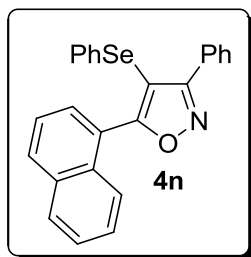
3-fenil-4-(fenilseleno)-5-(*o*-toluil)-isoxazol. Obtido como um óleo laranja; Rend.: 0,058 g (60 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,93-7,84 (m, 2H); 7,43-7,20 (m, 7H); 7,17-7,07 (m, 5H); 2,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 175,4; 164,1; 138,0; 131,3; 130,6; 130,5; 130,4; 129,8; 129,5; 129,2; 128,7; 128,5; 128,4; 127,0; 126,6; 125,5; 99,3; 20,1. MS (intensidade relativa) m/z : 391 (11), 207 (13), 179 (9), 169 (18), 119 (100), 103 (11), 91 (70), 65 (18), 51 (10). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOSe}$: C 67,69; H 4,39; N 3,59. Encontrado: C 67,85; H 4,43; N 3,61. IV cm^{-1} 3057, 2926, 1606, 1577, 1477, 1375, 1255, 1118, 939, 773, 731, 690, 503.



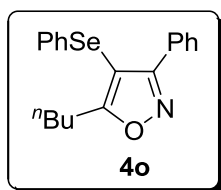
3-fenil-4-(fenilseleno)-5-(4-metoxifenil)-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 130-131 °C; Rend.: 0,056 g (55 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,12-8,05 (m, 2H); 7,77-7,69 (m, 2H); 7,44-7,36 (m, 3H); 7,21-7,13 (m, 5H); 7,00-6,93 (m, 2H); 3,85 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,4; 165,8; 161,5; 131,8; 129,7; 129,5; 129,4; 128,9; 128,8; 128,7; 128,3; 126,5; 120,1; 114,1; 100,0; 55,3. MS (intensidade relativa) m/z : 407 (3), 327 (7), 281 (21), 253 (13), 207 (68), 191 (15), 135 (100), 103 (30), 73 (43). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Se}$: 407,0425. Encontrado: 408,0516 $[\text{M} + \text{H}]^+$. IV cm^{-1} 2956, 2926, 2837, 1734, 1604, 1496, 1375, 1249, 1024, 831, 734, 688, 559.



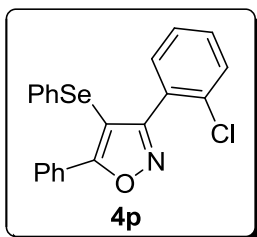
5-(4-clorofenil)-3-fenil-4-(fenilseleno)-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 113-114 °C; Rend.: 0,068 g (66 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,12-8,02 (m, 2H); 7,77-7,68 (m, 2H); 7,47-7,34 (m, 5H); 7,20-7,10 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171,1; 165,8; 136,9; 131,2; 129,9; 129,5; 129,1; 129,0; 128,8; 128,7; 128,4; 128,3; 126,7; 125,7; 96,7. MS (intensidade relativa) m/z : 411 (14), 402 (28), 326 (15), 298 (15), 207 (9), 180 (9), 105 (100), 77 (54), 51 (6). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNOSe}$: C 61,41; H 3,44; N 3,41. Encontrado: C 61,62; H 3,50; N 3,46. IV cm^{-1} 3446, 2924, 1600, 1575, 1544, 1475, 1253, 1016, 935, 831, 729, 698.



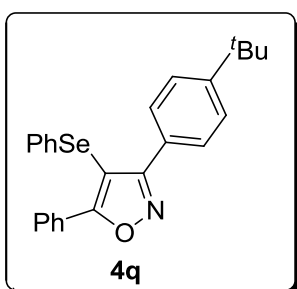
3-fenil-4-(fenilseleno)-5-(naftalen-1-il)-isoxazol. Obtido como um sólido laranja pálido; p.f. 106-107 °C; Rend.: 0,071 g (67 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,00-7,86 (m, 5H); 7,62-7,40 (m, 7H); 7,10-7,03 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 174,5; 164,4; 133,5; 131,5; 131,2; 131,1; 129,9; 129,8; 129,2; 129,1; 128,8; 128,6; 128,5; 128,4; 127,1; 126,6; 126,4; 125,3; 124,8; 124,7; 100,7. MS (intensidade relativa) m/z : 427 (11), 230 (9), 215 (12), 167 (29), 155 (94), 127 (100), 105 (9), 89 (12), 77 (21), 51 (8). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NOSe}$: C 70,42; H 4,02; N 3,29. Encontrado: C 70,66; H 4,08; N 3,37. IV cm^{-1} 3064, 1573, 1490, 1436, 1371, 1062, 1018, 800, 731, 729, 698.



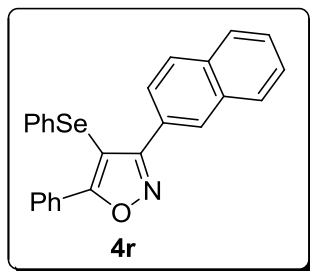
5-n-butil-3-fenil-4-(fenilseleno)-isoxazol. Obtido como um óleo amarelo; Rend.: 0,051 g (57 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,84-7,77 (m, 2H); 7,44-7,32 (m, 3H); 7,22-7,12 (m, 5H); 2,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,69 (quint, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,35 (sex, $J = 7,6$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 178,6; 163,8; 131,8; 129,6; 129,4; 129,3; 129,2; 128,5; 128,3; 126,5; 97,4; 29,6; 26,4; 22,2; 13,4. MS (intensidade relativa) m/z : 357 (44), 193 (38), 169 (100), 144 (28), 116 (54), 89 (46), 77 (68), 57 (45), 51 (28). HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOSe}$: 357,0632. Encontrado: 358,0657 $[\text{M} + \text{H}]^+$. IV cm^{-1} 3059, 2929, 2870, 1577, 1477, 1382, 1022, 734, 690, 491.



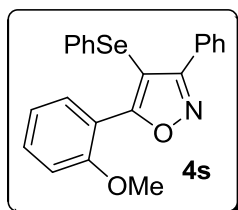
3-(2-clorofenil)-5-fenil-4-(fenilseleno)-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 87-88 °C; Rend.: 0,057 g (56 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,22-8,13 (m, 2H); 7,50-7,22 (m, 7H); 7,14-7,03 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170,8; 165,8; 134,1; 131,6; 130,8; 130,7; 130,6; 130,0; 129,6; 129,2; 128,7; 128,3; 127,6; 127,2; 126,8; 126,4; 99,1. MS (intensidade relativa) m/z : 411 (5), 281 (10), 207 (25), 169 (22), 105 (100), 77 (60), 51 (13). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClNOSe}$: C 61,41; H 3,44; N 3,41. Encontrado: C 61,55; H 3,48; N 3,49. IV cm^{-1} 3446, 3064, 1575, 1558, 1475, 1373, 1022, 756, 729, 686, 453.



3-(4-*terc*-butilfenil)-5-fenil-4-(fenilseleno)-isoxazol. Obtido como um sólido laranja pálido; p.f. 124-125 °C; Rend.: 0,045 g (51 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,11-8,05 (m, 2H); 7,75-7,66 (m, 2H); 7,48-7,37 (m, 5H); 7,22-7,13 (m, 5H); 1,32 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 172,4; 165,5; 153,0; 131,8; 130,7; 129,5; 128,7; 128,6; 128,4; 127,8; 127,4; 126,5; 125,7; 125,3; 96,1; 34,7; 31,2. MS (intensidade relativa) m/z : 433 (7), 281 (5), 207 (15), 169 (49), 144 (7), 105 (100), 89 (13), 77 (57), 51 (5). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NOSe}$: C 69,44; H 5,36; N 3,24. Encontrado: C 69,62; H 5,41; N 3,30. IV cm^{-1} 3446, 3055, 2929, 2866, 1575, 1475, 1375, 837, 734, 688, 586.



5-fenil-4-(fenilseleno)-3-(naftalen-2-il)-isoxazol. Obtido como um sólido laranja pálido; p.f. 106-108 °C; Rend.: 0,066 g (62 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 8,27 (s, 1H); 8,18-8,10 (m, 2H); 7,88-7,72 (m, 4H); 7,55-7,43 (m, 5H); 7,26-7,13 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,6; 165,6; 133,7; 132,8; 131,6; 130,8; 129,5; 128,9; 128,8; 128,7; 128,6; 128,0; 127,9; 127,6; 127,3; 126,9; 126,6; 126,3; 126,0; 125,7; 96,5. MS (intensidade relativa) *m/z*: 427 (11), 322 (4), 230 (5), 169 (17), 153 (7), 127 (8), 105 (100), 77 (50), 51 (7). Anal. (%) Calculado para C₂₅H₁₇NOSe: C 70,42; H 4,02; N 3,29. Encontrado: C 70,61; H 4,09; N 3,35. IV cm⁻¹ 3051, 1575, 1546, 1494, 1438, 1382, 860, 819, 686, 466.

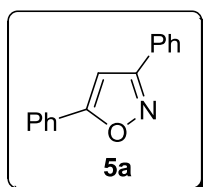


5-(2-metoxifenil)-3-fenil-4-(fenilseleno)isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 95-96 °C; Rend.: 0,058 g (57 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,85-7,79 (m, 2H); 7,50-7,31 (m, 5H); 7,15-6,94 (m, 7H); 3,73 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,7; 164,1; 157,5; 132,2; 131,7; 131,2; 129,6; 129,4; 129,0; 128,9; 128,5; 128,3; 126,2; 120,3; 116,7; 111,3; 99,9; 55,3. MS (intensidade relativa) *m/z*: 407 (9), 207 (8), 169 (8), 135 (100), 105 (9), 92 (12), 77 (36), 51 (7). HRMS calculado para C₂₂H₁₇NO₂Se: 407,0425. Encontrado: 407,0429 [M]. IV cm⁻¹ 3412, 2929, 1614, 1575, 1373, 1282, 1093, 914, 754, 677, 532.

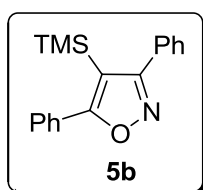
3.2.6 Procedimento geral para a reação do intermediário (3,5-difenil-isoxazol-4-il)lítico **M** com diferentes reagentes eletrofílicos

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução de 3,5-difenil-4-(fenilselenil)-isoxazol **4a** (0,5 mmol) em THF (4 mL) a -78 °C,

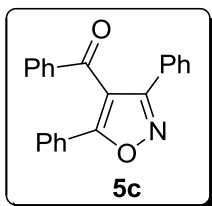
foi adicionado *n*-BuLi (0,55 mmol, de uma solução 2,5 M em hexano) gota a gota. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética durante 15 min e, em seguida adicionou-se gradualmente uma solução do reagente eletrofílico apropriado (0,55 mmol) em THF (2 mL) a -78 °C. A mistura de reação foi deixada reagindo a temperatura ambiente durante 1 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluentes.



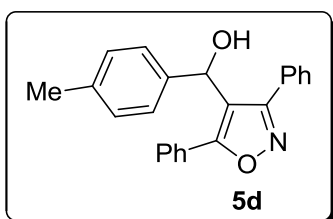
3,5-difenil-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 138-139 °C; Rend.: 0,088 g (80 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,89-7,78 (m, 4H); 7,55-7,40 (m, 6H); 6,83 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170,4; 162,9; 130,1; 129,9; 129,3; 128,9; 128,8; 127,6; 126,8; 125,8; 97,4. MS (intensidade relativa) *m/z*: 221 (36), 193 (8), 165 (6), 144 (14), 105 (100), 89 (12), 77 (61), 51 (20). Anal. (%) Calculado para C₁₅H₁₁NO: C 81,43; H 5,01; N 6,33. Encontrado: C 81,71; H 5,12; N 6,40. IV cm⁻¹ 3113, 3047, 1570, 1462, 1400, 819, 763, 690.



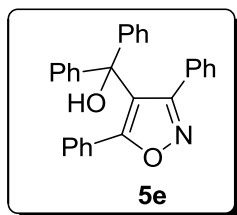
3,5-difenil-4-(trimetilsilil)-isoxazol. Obtido como um sólido branco; p.f. 156-157 °C; Rend.: 0,102 g (70 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,65-7,63 (m, 2H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,53-7,47 (m, 6H); -0,03 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 176,0; 168,2; 131,6; 130,1; 129,7; 129,2; 129,1; 129,0; 128,3; 108,4; 0,27. MS (intensidade relativa) *m/z*: 293 (43), 278 (100), 204 (74), 135 (72), 105 (22), 77 (72), 51 (11). HRMS calculado para C₁₈H₁₉NOSi: 293,1236. Encontrado: 293,1240 [M]. IV cm⁻¹ 3462, 3055, 2935, 1552, 1454, 1369, 1249, 1139, 1070, 761, 634.



(3,5-difenil-isoxazol-4-il)-(fenil)-metanona. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 116-117 °C; Rend.: 0,036g (45 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,81-7,78 (m, 2H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,45-7,24 (m, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 190,8; 169,0; 162,2; 136,8; 133,9; 130,8; 129,8; 129,7; 128,8; 128,7; 128,6; 128,2; 128,1; 127,5; 126,6; 114,1. MS (intensidade relativa) *m/z*: 325 (29), 296 (7), 180 (16), 105 (100), 77 (74), 51 (13). Anal. (%) Calculado para C₂₂H₁₅NO₂: C 81,21; H 4,65; N 4,30. Encontrado: C 81,40; H 4,71; N 4,37. IV cm⁻¹ 3061, 1593, 1492, 1404, 1325, 1242, 1136, 902, 742, 688.



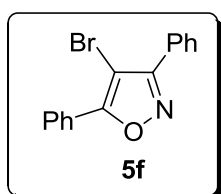
(3,5-difenilisoxazol-4-il)-(p-toluil)-metanol. Obtido como um sólido branco; p.f. 135-136 °C; Rend.: 0,128 g (75 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,75-7,63 (m, 2H); 7,50-7,23 (m, 8H); 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,00 (s, 1H); 2,62 (s, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 167,9; 163,4; 138,7; 137,2; 130,1; 129,4; 129,3; 129,1; 129,0; 128,6; 128,4; 128,2; 127,8; 126,1; 116,0; 67,0; 20,9. MS (intensidade relativa) *m/z*: 341 (26), 248 (16), 220 (11), 119 (29), 105 (100), 91 (25), 77 (73), 51 (12). Anal. (%) Calculado para C₂₃H₁₉NO₂: C 80,92; H 5,61; N 4,10. Encontrado: C 81,22; H 5,69; N 4,15. IV cm⁻¹ 3307, 1593, 1566, 1450, 1276, 1159, 1060, 781, 686.



(3,5-difenil-isoxazol-4-il)-difenil-metanol. Obtido como um sólido branco; p.f. 148-149 °C; Rend.: 0,113 g (56 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,25-7,03 (m, 20H); 2,79 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 167,8; 163,3; 144,9; 130,1; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 128,5; 128,1; 127,9; 127,8; 127,7; 127,6; 120,9; 77,8. MS (intensidade relativa) m/z : 403 (14), 402 (28), 326 (15), 298 (15), 207 (9), 180 (9), 105 (100), 77 (54), 51 (6). HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 403,1572. Encontrado: 403,1579 [M]. IV cm^{-1} 3460, 1570, 1490, 1448, 1334, 1161, 875, 694.

3.2.7 Procedimento geral para a preparação do 4-bromo-3,5-difenil-isoxazol **5f**

Uma solução de bromo molecular (0,32 g, 2 mmol) em CHCl_3 (2 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de 3,5-difenil-4-(fenilselenil)-isoxazol **4a** (0,188 g, 0,5 mmol) em CHCl_3 (10 mL) a temperatura ambiente. Após esta adição, a mistura de reação foi agitada sob temperatura de refluxo durante 3 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com DCM (10 mL), e lavou-se a mesma com solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 , e concentrada sob vácuo. O composto desejado foi isolado e purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluentes.



4-bromo-3,5-difenil-isoxazol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 128-129 °C (lit⁷⁶ 132-134 °C); Rend.: 0,127 g (85 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,13-8,05 (m, 2H); 7,89-7,81 (m, 2H); 7,57-7,48 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165,7; 162,1; 130,6; 130,1; 128,8; 128,6; 128,5; 127,8; 127,0; 126,7; 89,5. MS (intensidade

⁷⁶ Day, R. A.; Blake, J. A.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2003**, 1586.

relativa) m/z : 299 (12), 220 (17), 180 (14), 105 (100), 77 (60), 51 (17). HRMS calculado para $C_{15}H_{10}BrNO$: 298,9946. Encontrado: 299,9979 $[M + H]^+$. $IV\text{ cm}^{-1}$ 3446, 3055, 1489, 1446, 1388, 1072, 927, 765, 705.

3.2.8 Procedimento geral para a preparação das *o*-iodo-*N,N*-dimetil-anilinas **7**

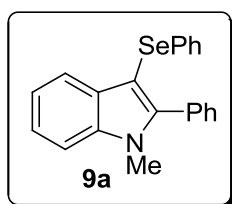
Em um balão, sob atmosfera de argônio, foi adicionada a *o*-iodo-anilina apropriada **6** (2 mmol), iodo metano (2,2 equiv), DMF (10 mL) e K_2CO_3 (2,2 equiv). Essa mistura reagiu a temperatura ambiente por 48 h. Após esse tempo foi adicionado água ao sistema e extraiu-se a fração orgânica com éter etílico (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com água (4 x 20 mL) para remover o DMF restante, separada, seca com $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5).

3.2.9 Procedimento geral para a preparação das 2-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8** via reações de acoplamento de alcinos terminais e *o*-iodo-*N,N*-dimetil-anilinas catalisadas por sais de paládio

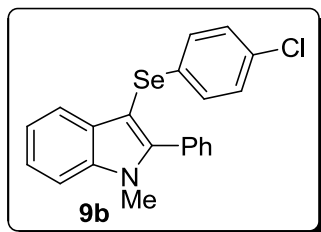
Em um balão de duas bocas, em atmosfera de argônio, sob agitação magnética, adicionou-se a *o*-iodo-*N,N*-dimetil-anilina apropriada **7** (1 mmol) em Et_3N (5 mL) à temperatura ambiente e, em seguida fez-se a adição do $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mol%) deixando-se reagir esta mistura por 5 minutos. Após esse tempo, adicionou-se o CuI (1,5 mol%) mantendo-se sob agitação magnética por 20 minutos. Então, o alquino terminal apropriado (1,5 equiv), dissolvido em Et_3N (1 mL), foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, e o consumo do material de partida foi acompanhado por TLC. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (3 x 10 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo. As 2-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas obtidas foram purificadas por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente.

3.2.10 Procedimento geral para a reação de ciclização mediada por $\text{FeCl}_3/(\text{R}^3\text{Se})_2$ de 2-alquinil-*N,N*-dimetil-anilinas **8** para a formação dos *N*-metil-3-organosseleno-indóis **9**

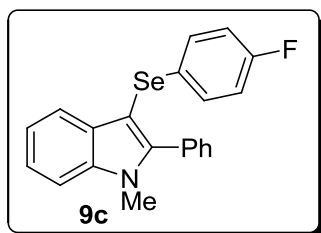
Em um tubo de ensaio, sob ar atmosférico, contendo DCM (4 mL), foram adicionados, à temperatura ambiente, o disseleneto de diorganoíla (0,75 equiv; 0,188 mmol) e o FeCl_3 (2 equiv; 0,5 mmol). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética à mesma temperatura por 20 min. Após este tempo, adicionou-se a *o*-alquinil-*N,N*-dimetil-anilina apropriada **8** (0,25 mmol), diluída em DCM (1 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação magnética pelo período de 24 h. A mistura foi diluída em DCM (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL). Separou-se a fase orgânica secando-a com MgSO_4 . Concentrou-se a mesma pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluente.



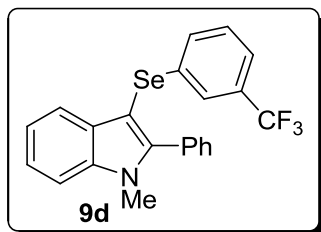
2-fenil-3-(fenilseleno)-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um óleo amarelo; Rend.: 0,073 g (81 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,68-7,64 (m, 1H); 7,44-7,26 (m, 7H); 7,22-7,04 (m, 6H); 3,70 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 145,8; 137,7; 134,5; 131,2; 130,7; 130,6; 128,8; 128,6; 128,4; 128,0; 125,2; 122,6; 120,8; 120,6; 109,6; 96,5; 31,6. MS (intensidade relativa) *m/z*: 363 (19), 283 (100), 267 (12), 204 (12), 165 (7), 141 (7), 77 (3), 51 (2). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NSe}$: 363,0526. Encontrado: 363,0539 [M].



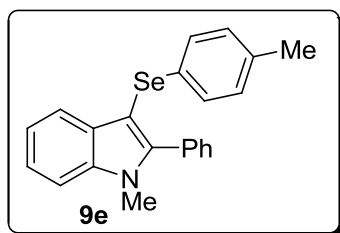
3-(4-clorofenilseleno)-2-fenil-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 85-86 °C; Rend.: 0,059 g (60 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,45-7,38 (m, 4H); 7,35-7,28 (m, 3H); 7,22-7,18 (m, 1H); 7,07-7,00 (m, 4H); 3,70 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 145,9; 137,7; 132,8; 131,1; 131,0; 130,6; 130,3; 129,6; 128,9; 128,7; 128,1; 122,7; 120,9; 120,4; 109,8; 96,0; 31,7. MS (intensidade relativa) *m/z*: 397 (17), 317 (100), 281 (12), 204 (13), 165 (7), 141 (19), 77 (4), 51 (2). Anal. (%) Calculado para C₂₁H₁₆ClNSe: C 63,57; H 4,06; N 3,53. Encontrado: C 63,46; H 4,13; N 3,57.



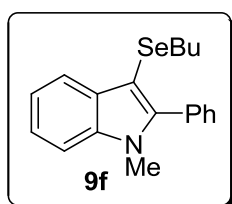
3-(4-fluorofenilseleno)-2-fenil-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 115-116 °C; Rend.: 0,050 g (53 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 7H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.79 (t, *J*_{HF} = 8.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 161,3 (¹*J*_{CF} = 244,1 Hz); 145,7; 137,6; 131,1; 130,7; 130,5; 130,4 (³*J*_{CF} = 7,7 Hz); 128,7; 128,6; 128,1; 122,7; 120,9; 120,4; 115,9 (²*J*_{CF} = 21,6 Hz); 109,7; 96,8; 31,7. MS (intensidade relativa) *m/z*: 381 (9), 301 (100), 285 (10), 204 (10), 165 (5), 143 (6), 77 (3), 51 (1). Anal. (%) Calculado para C₂₁H₁₆FNSe: C 66,32; H 4,24; N 3,68. Encontrado: C 66,49; H 4,27; N 3,73.



2-fenil-3-(3-(trifluorometil)fenilseleno)-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um óleo amarelo; Rend.: 0,048 g (45 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,48-7,10 (m, 12H); 3,71 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 146,2; 137,8; 135,8; 131,6; 131,1 (*J* = 32,2 Hz); 131,0; 130,7; 130,3; 129,0; 128,9; 128,8; 128,2; 125,1 (*J* = 3,6 Hz); 122,9; 122,4; 122,1 (*J* = 3,6 Hz); 121,0; 120,4; 109,8; 95,7; 31,7. MS (intensidade relativa) *m/z*: 431 (27), 351 (100), 271 (6), 204 (10), 165 (5), 140 (5), 77 (2), 51 (1). HRMS calculado para C₂₂H₁₆F₃NSe: 431,0400. Encontrado: 431.0423 [M].

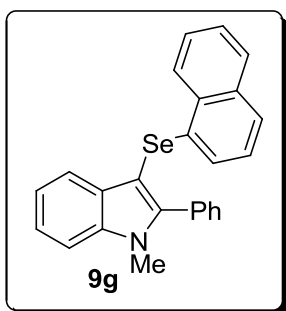


2-fenil-3-(*p*-toluilseleno)-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 109-110 °C; Rend.: 0,063 g (67 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,46-7,15 (m, 8H); 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 2,22 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 145,7; 137,5; 134,7; 131,4; 130,8; 130,7; 130,6; 129,6; 128,8; 128,5; 128,0; 122,6; 120,8; 120,7; 109,6; 97,0; 31,6; 20,8. MS (intensidade relativa) *m/z*: 377 (13), 297 (100), 281 (27), 207 (54), 191 (14), 165 (14), 133 (17), 73 (24), 51 (4). HRMS: Calculado para C₂₂H₁₉NSe: 377,0683. Encontrado: 377,0698 [M].

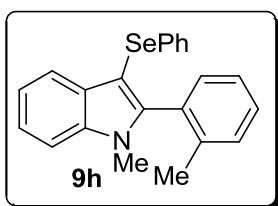


3-(butilseleno)-2-fenil-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um óleo amarelo; Rend.: 0,044 g (52 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,50-7,41 (m,

5H); 7,35-7,33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,30-7,26 (m, 1H); 7,24-7,20 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 2,54 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,41 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,21 (sex, $J = 7,6$ Hz, 2H); 0,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 144,9; 137,5; 131,8; 131,0; 128,3; 127,9; 122,3; 120,5; 120,3; 109,5; 97,5; 32,2; 31,4; 28,5; 22,5; 13,4. MS (intensidade relativa) m/z : 343 (32), 286 (34), 271 (25), 207 (100), 190 (12), 165 (12), 128 (4), 77 (3), 51 (1). HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NSe}$: 343,0839. Encontrado: 366,0747 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

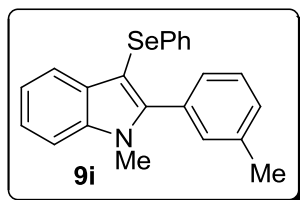


3-(naftalen-1-il-seleno)-2-fenil-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 108-109 °C; Rend.: 0,037 g (36 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,24-8,10 (m, 1H); 7,78-7,75 (m, 1H); 7,65-7,36 (m, 10H); 7,33-7,28 (m, 1H); 7,21-7,01 (m, 3H); 3,73 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146,1; 138,0; 133,8; 133,2; 132,3; 130,7; 130,6; 128,6; 128,3; 128,1; 126,5; 126,3; 126,0; 125,9; 125,8; 125,7; 124,9; 122,7; 120,8; 120,7; 109,7; 95,6; 31,7. MS (intensidade relativa) m/z : 413 (14), 333 (100), 317 (14), 207 (31), 159 (17), 128 (16), 73 (10), 51 (2). HRMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NSe}$: 413,0683. Encontrado: 436,0594 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

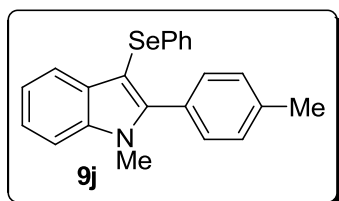


3-(fenilseleno)-*N*-metil-2-*o*-toluil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo pálido; p.f. 82-83 °C; Rend.: 0,056 g (57 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,41-7,27 (m, 4H); 7,24-7,10 (m, 5H); 7,08-7,02 (m, 3H); 3,54 (s, 3H); 2,04 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 145,6; 138,3; 137,4; 134,0; 131,3; 131,2; 130,5; 129,9; 129,2; 128,9; 128,7; 125,5; 125,3; 122,3; 120,7; 120,5; 109,6; 96,7; 30,9; 19,7. MS (intensidade relativa) m/z : 377 (30), 297 (100), 218 (28), 204 (29),

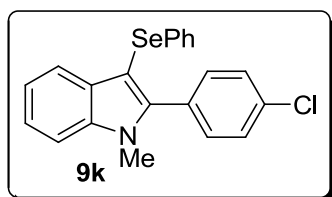
141 (12), 77 (4), 51 (3). HRMS calculado para $C_{22}H_{19}NSe$: 377,0683. Encontrado: 377,0698 [M].



3-(fenilseleno)-N-metil-2-*m*-toluil-1*H*-indol. Obtido como um óleo amarelo; Rend.: 0,052 g (55 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,40-7,37 (m, 1H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,23-7,13 (m, 6H); 7,10-7,03 (m, 3H); 3,70 (s, 3H); 2,35 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 146,0; 137,7; 137,6; 134,7; 131,4; 131,2; 130,7; 129,4; 128,8; 128,6; 127,9; 127,8; 125,2; 122,5; 120,7; 120,6; 109,6; 96,6; 31,7; 21,4. MS (intensidade relativa) m/z : 377 (15), 297 (100), 204 (12), 141 (11), 77 (3) 51 (3).

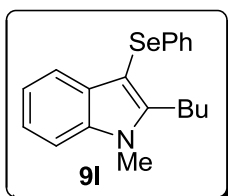


3-(fenilseleno)-N-metil-2-*p*-toluil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 105-106 °C; Rend.: 0,067 g (72 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,66-7,63 (m, 1H); 7,41-7,03 (m, 12H); 3,70 (s, 3H); 2,39 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 146,0; 138,5; 137,6; 134,6; 130,6; 130,5; 128,9; 128,8; 128,2; 128,1; 125,1; 122,5; 120,7; 120,5; 109,6; 96,0; 31,7; 21,3. MS (intensidade relativa) m/z : 377 (16), 297 (100), 281 (15), 204 (17), 165 (8), 140 (19), 77 (27), 51 (22). HRMS calculado para $C_{22}H_{19}NSe$: 377,0683. Encontrado: 377,0703 [M].

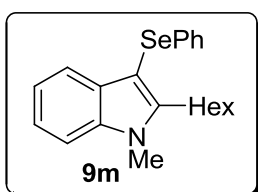


2-(4-clorofenil)-3-(fenilseleno)-N-metil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 103-104 °C; Rend.: 0,051 g (52 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,67 (d, $J = 7,7$

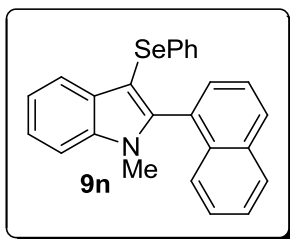
Hz, 1H); 7,46-7,19 (m, 7H); 7,17-7,03 (m, 5H); 3,71 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 144,4; 137,8; 134,8; 134,3; 132,0; 130,6; 129,7; 128,9; 128,5; 128,4; 125,4; 122,9; 121,0; 120,7; 109,7; 97,0; 31,7. MS (intensidade relativa) m/z : 397 (18), 317 (100), 281 (25), 207 (19), 141 (21), 77 (16), 51 (16). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNSe}$: 397,0136. Encontrado: 397,0147 [M].



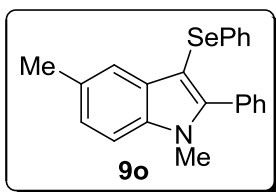
2-*n*-butil-3-(fenilseleno)-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um óleo laranja; Rend.: 0,060 g (70 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,32-7,28 (m, 1H); 7,25-7,02 (m, 7H); 3,77 (s, 3H); 2,97 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,51 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,36 (sex, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146,6; 137,4; 134,5; 130,5; 128,8; 128,1; 125,1; 121,6; 120,3; 119,8; 109,0; 94,9; 32,0; 30,4; 25,7; 22,5; 13,8. MS (intensidade relativa) m/z : 343 (13), 263 (22), 220 (39), 207 (20), 144 (100), 115 (23), 77 (19), 51 (14). HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NSe}$: 343,0839. Encontrado: 343,0866 [M].



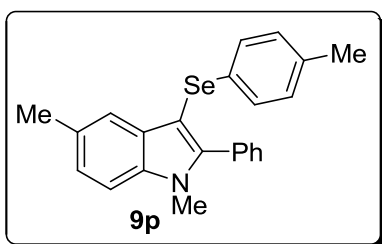
3-(fenilseleno)-2-hexil-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um óleo amarelo; Rend.: 0,064 g (69 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,58-7,55 (m, 1H); 7,33-7,27 (m, 1H); 7,24-7,19 (m, 1H); 7,16-7,01 (m, 6H); 3,76 (s, 3H); 2,96 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,52 (quint, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,34-1,20 (m, 6H); 0,83 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146,6; 137,5; 134,5; 130,6; 128,7; 128,3; 125,1; 121,6; 120,3; 119,8; 109,0; 95,1; 31,5; 30,3; 29,8; 29,0; 26,0; 22,5; 13,9. MS (intensidade relativa) m/z : 371 (8), 291 (11), 220 (24), 144 (100), 115 (13), 77 (8), 51 (7). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NSe}$: 371,1152. Encontrado: 371,1170 [M].



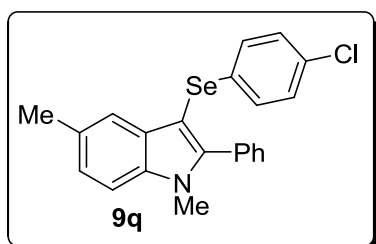
3-(fenilseleno)-N-metil-2-(naftalen-1-il)-1H-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 123-124 °C; Rend.: 0,051 g (50 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93-7,85 (m, 2H); 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz 1H); 7,51-7,39 (m, 5H); 7,35-7,30 (m, 2H); 7,24-7,19 (m, 1H); 7,13-7,11 (m, 2H); 7,05-6,97 (m, 3H); 3,47 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 144,4; 137,7; 135,8; 134,1; 133,1; 130,7; 129,7; 129,5; 129,2; 129,1; 128,6; 128,3; 126,6; 126,0; 125,6; 125,3; 125,0; 122,6; 120,8; 120,7; 109,6; 98,5; 31,3. MS (intensidade relativa) *m/z*: 413 (23), 333 (100), 254 (13), 241 (18), 215 (4), 158 (2), 127 (7), 77 (2) 51 (1). HRMS calculado para C₂₂H₁₉NSe: 413,0683. Encontrado: 436,0595 [M + Na]⁺.



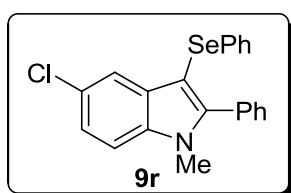
2-fenil-3-(fenilseleno)-N,5-dimetil-1H-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 87-88 °C; Rend.: 0,070 g (75 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,45 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,37-7,34(m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,03 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 145,9; 136,2; 134,8; 131,4; 130,9; 130,7; 130,3; 128,8; 128,5; 128,3; 128,0; 125,1; 124,3; 120,2; 109,4; 95,7; 31,7; 21,4. MS (intensidade relativa) *m/z*: 377 (17), 297 (100), 281 (11), 207 (8), 141 (11), 77 (4), 51 (3). HRMS calculado para C₂₂H₁₉NSe: 377,0683. Encontrado: 400,0598 [M + Na]⁺.



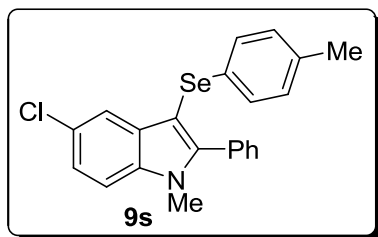
2-fenil-*N*,5-dimetil-3-(*p*-toluilseleno)-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 102-103 °C; Rend.: 0,070 g (72 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,48-7,21 (m, 7H); 7,15-7,00 (m, 3H); 6,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 3,69 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 145,8; 136,1; 134,8; 131,3; 130,9; 130,7; 130,2; 129,6; 128,5; 128,3; 128,0; 124,2; 120,2; 109,3; 95,9; 31,7; 21,4; 20,8. MS (intensidade relativa) *m/z*: 391 (13), 311 (100), 281 (9), 218 (6), 204 (7), 140 (7), 91 (7), 65 (9), 51 (2). HRMS calculado para C₂₃H₂₁NSe: 391,0839. Encontrado: 414,0749 [M + Na]⁺.



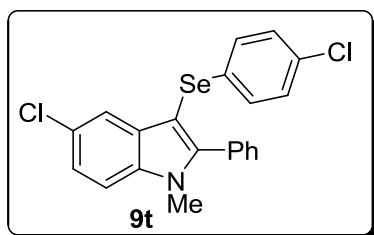
3-(4-clorofenilseleno)-2-fenil-*N*,5-dimetil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 108-109 °C; Rend.: 0,052 g (51 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,47-7,23 (m, 8H); 7,19-7,03 (m, 5H); 3,70 (s, 3H); 2,45 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 200 MHz): δ 146,0; 136,1; 133,1; 131,1; 131,0; 130,6; 130,5; 130,4; 129,4; 128,9; 128,7; 128,1; 124,4; 119,9; 109,5; 95,2; 31,8; 21,4. MS (intensidade relativa) *m/z*: 411 (16), 331 (100), 281 (12), 207 (14), 140 (15), 73 (4), 51 (2). Anal. (%) Calculado para C₂₂H₁₈ClNSe: C 64,32; H 4,42; N 3,41. Encontrado: C 64,51; H 4,48; N 3,47.



5-cloro-2-fenil-3-(fenilseleno)-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um sólido branco; p.f. 113-114 °C; Rend.: 0,060 g (61 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,64 (s, 1H); 7,46-7,32 (m, 6H); 7,30-7,20 (m, 2H); 7,14-7,06 (m, 5H); 3,70 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 147,1; 136,1; 134,1; 131,8; 130,7; 130,6; 129,0; 128,9; 128,3; 128,1; 126,6; 125,4; 122,9; 119,9; 110,8; 95,9; 31,9. MS (intensidade relativa) *m/z*: 397 (22), 317 (100), 281 (20), 204 (8), 140 (14), 77 (3), 51 (2). Anal. (%) Calculado para C₂₁H₁₆ClNSe: C 63,57; H 4,06; N 3,53. Encontrado: C 63,88; H 4,11; N 3,60.



5-cloro-2-fenil-N-metil-3-(p-toluil-seleno)-1H-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 132-133 °C; Rend.: 0,077 g (75 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,64 (s, 1H); 7,45-7,32 (m, 5H); 7,28-7,21 (m, 2H); 7,05-6,89 (m, 4H); 3,69 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 146,9; 136,1; 135,3; 131,9; 130,9; 130,7; 130,1; 129,7; 128,9; 128,8; 128,1; 126,6; 122,9; 120,1; 110,7; 96,6; 31,8; 20,8. MS (intensidade relativa) *m/z*: 411 (16), 331 (100), 295 (11), 281 (15), 207 (9), 176 (5), 140 (10), 73 (3), 51 (1). HRMS calculado para C₂₂H₁₈ClNSe: 411,0293. Encontrado: 434,0211 [M + Na]⁺.

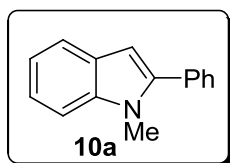


5-cloro-3-(4-clorofenil-seleno)-2-fenil-N-metil-1H-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 114-115 °C; Rend.: 0,040 g (37 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,60 (s, 1H); 7,46-7,42 (m, 3H); 7,35-7,22 (m, 4H); 7,11-6,97 (m, 4H); 3,70 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 147,3; 136,2; 132,4; 131,7; 131,6; 130,7; 130,6; 129,9; 129,1; 129,0; 128,2; 127,0; 123,2; 119,9; 110,9; 96,2; 31,8. MS (intensidade relativa) *m/z*: 433 (17), 431 (25), 351 (100), 315 (9), 285 (9), 180 (10), 158 (10), 140 (23). HRMS calculado para C₂₁H₁₅Cl₂NSe: 430,9747. Encontrado: 430,9765 [M].

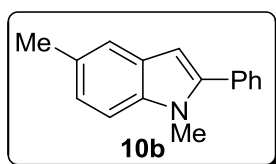
3.2.11 Procedimento geral para a reação do intermediário (*N*-metil-3-organosseleno-indol)lítico com diferentes reagentes eletrofílicos

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução de *N*-metil-3-organosseleno-indol apropriada **9a** ou **9o** (0,25 mmol) em THF (4 mL) a 0 °C, foi adicionado *n*-BuLi (0,625 mmol, de uma solução 2,5 M em hexano) gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 15 min, e em seguida

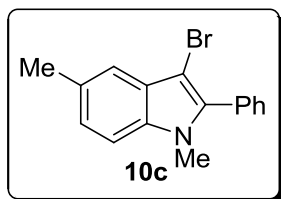
adicionou-se gradualmente uma solução do reagente eletrofílico apropriado (0,75 mmol) em THF (1 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi deixada reagindo à temperatura ambiente durante 1 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluente.



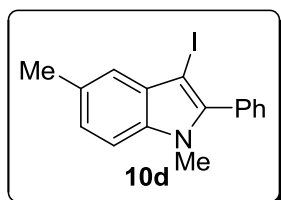
2-fenil-*N*-metil-1*H*-indol. Obtido como um sólido amarelo; p.f. 95-96 °C; Rend.: 0,032 g (62 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,51-7,42 (m, 4H); 7,40-7,33 (m, 2H); 7,25-7,11(m, 1H); 6,55 (s, 1H); 3,72 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 141,5; 138,4; 132,8; 129,4; 128,4; 128,0; 127,8; 121,6; 120,4; 119,8; 109,5; 101,7; 31,1. MS (intensidade relativa) *m/z*: 207 (100), 178 (14), 165 (17), 128 (8), 102 (12), 77 (7), 51 (3). Anal. (%) Calculado para C₁₅H₁₃N: C 86,92; H 6,32; N 6,76. Encontrado: C 87,14; H 6,39; N 6,81.



2-fenil-*N*,5-dimetil-1*H*-indol. Obtido como um sólido branco; p.f. 113-114 °C; Rend.: 0,033 g (60 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,51-7,35 (m, 6H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 141,5; 136,8; 132,9; 129,3; 129,0; 128,4; 128,1; 127,7; 123,2; 120,0; 119,2; 109,2; 101,1; 31,2; 21,4. MS (intensidade relativa) *m/z*: 221 (100), 204 (15), 178 (12), 144 (9), 109 (12), 77 (7), 51 (3). Anal. (%) Calculado para C₁₆H₁₅N: C 86,84; H 6,83; N 6,33. Encontrado: C 87,09; H 6,92; N 6,40.



3-bromo-2-fenil-*N*,5-dimetil-1*H*-indol. Obtido como um óleo amarelo; Rend.: 0,037 g (50 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,51-7,40 (m, 5H); 7,39-7,38 (m, 1H); 7,22-2,20 (m, 1H); 7,11 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H); 3,61 (s, 3H); 2,49 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,0; 135,5; 130,7; 130,5; 129,9; 128,5; 128,4; 128,3; 124,4; 120,2; 118,8; 109,4; 89,6; 31,6; 21,4. MS (intensidade relativa) m/z : 299 (100), 220 (40), 204 (33), 178 (13), 150 (12), 109 (28), 77 (4), 51 (3). HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}$: 299,0310. Encontrado: 299,0320 [M].



2-fenil-3-iodo-*N*,5-dimetil-1*H*-indol. Obtido como um sólido branco; p.f. 102-103 °C; Rend.: 0,039 g (45 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,55-7,40 (m, 5H); 7,30-7,26 (m, 1H); 7,24-7,17 (m, 1H); 7,15-7,07 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 2,51 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 141,7; 136,2; 131,8; 130,8; 130,5; 130,2; 128,7; 128,3; 124,5; 121,0; 109,5; 58,3; 31,9; 21,4. MS (intensidade relativa) m/z : 347 (100), 220 (20), 204 (22), 178 (8), 109 (18), 76 (3), 51 (2). HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{IN}$: 347,0171. Encontrado: 347,0185 [M].

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988; Tavares, W. *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Goodman & Gilman - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8^a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991. (c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*. 2001, 53.
2. (a) Don, M. J.; Lewis, F. V.; Wang, S. Y.; Tsai, M. W.; Ueng, Y. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2535. (b) McArthur, K. A.; Mitchell, S. S.; Tsung, G.; Rheingold, A.; White, D. J.; Grodberg, J.; Lam, K. S.; Potts, B. C. M. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1732. (c) Hedner, E.; Sjoegren, M.; Hodzic, S.; Andersson, R.; Goeransson, U.; Jonsson, P. R.; Bohlin, L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 330.
3. (a) Sundberg, R. J. Em: *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, 1996. (b) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447. (c) Gribble, G. W. Em: *Top. Heterocycl. Chem., "Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles"* 2010, Vol. 26, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
4. (a) Yao, B.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1. (b) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641. (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 215.
5. (a) Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2739. (b) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6802. (c) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 173.
6. Daidone, G.; Raffa, D.; Maggio, B.; Plescia, F.; Cutuli, V. M. C.; Mangano, N. G.; Caruso, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, *332*, 50.

7. Li, W.-T.; Hwang, D.-R.; Chen, C.-P.; Shen, C.-W.; Huang, C.-L.; Chen, T.-W.; Lin, C.-H.; Chang, Y.-L.; Chang, Y.-Y.; Lo, Y.-K.; Tseng, H.-Y.; Lin, C.-C.; Song, J.-S.; Chen, H.-C.; Chen, S.-J.; Wu, S.-H.; Chen, C.-T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1706.
8. Tomita, K.; Takahi, Y.; Ishizuka, R.; Kamamura, S.; Nakagawa, M.; Ando, M.; Nakanishi, T.; Nakamura, T.; Udaira, H. *Ann. Sankyo Res. Lab.* **1973**, *1*, 25; *Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 120808.
9. (a) Cuadrado, P.; Gonzalez-Nogal, A. M.; Valero, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4975. (b) Bandiera, T.; Grünanger, P.; Albini, F. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1423. (c) Vicentini, C. B.; Verones, A. C.; Poli, T.; Guarneri, M.; Giori, P.; Ferretti, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1481.
- 10.(a) Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T. L.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347. (b) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.
11. Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203.
12. Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643; e referências citadas neste.
- 13.(a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry 208*; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986.
14. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.

15. Wirth, T., *Organoselenium Chemistry*, Ed. Topics in Current Chemistry; Springer: Heidelberg, 2000, 208.
16. (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313. (b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (d) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.
17. (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624. (c) Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
18. (a) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113. (b) Ji, W.-H.; Pan, Y.-M.; Zhao, S.-Y.; Zhan, Z.-P. *Synlett* **2008**, 3046. (c) Terrasson, V.; Michaux, J.; Gaucher, A.; Wehbe, J.; Marque, S.; Prim, D.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5332. (d) Du, Y.; Chang, J.; Reiner, J.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2007. (e) Laschat, S.; Frohlich, R.; Wibbeling, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2829. (f) Wang, J.; Zhang, L.; Jing, Y.; Huang, W.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4978. (g) Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2665. (h) Mukherjee, A.; Pati, K.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6311.
19. Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.
20. (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Eds.; Pergamon: Oxford, 1996. (b) Undheim, K.; Benneche, T. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Gilchrist, T. L.; Gribble, G. W.; Eds.; Pergamon: Oxford, 1999; Vol. 11, p 21. (c) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, 2000. (d) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 2003.

- 21.(a) Findlay, J. A.; Buthelezi, S.; Lavoie, R.; Peña-Rodrigues, L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1759. (b) Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 429.
- 22.Krensky, A. M.; Vincenti, F. *Immunosuppressants, tolerogens and immunostimulants*. in: Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. (Eds.), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw-Hill, New York, 2006, pp.1405-1432.
- 23.Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775.
- 24.(a) Bacher, G.; Nickel, B.; Emig, P.; Vanhoefer, U.; Seeber, S.; Shandra, A.; Klenner, T. B.; Beckers, T. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 392. (b) Bacher, G.; Becker, T.; Emig, P.; Klenner, B.; Kutscher, B.; Nickel, B. *Pure Appl.Chem.* **2001**, *73*, 1459.
- 25.(a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, *26*, 569. (b) Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.
- 26.Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.; Joule, J. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Elsevier: Oxford, 2008.
- 27.Lee, Y.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Tanaka, T. *Macromolecules* **2009**, *42*, 7709.
- 28.(a) Lipshutz, B. H.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. (b) Kirsch, S. F. *Synthesis* **2008**, 3183. (c) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075.
- 29.Aschwanden, P.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2332.

30. Debleds, O.; Dal Zotto, C.; Vrancken, E.; Campagne, J.-M.; Retailleau, P. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1991.
31. Ueda, M.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2594.
32. Praveen, C.; Kalyanasundaram, A.; Perumal, P. T. *Synlett* **2010**, 777.
33. She, Z.; Niu, D.; Chen, L.; Gunawan, M. A.; Shanja, X.; Hersh, W. H.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3627.
34. Ueda, M.; Sugita, S.; Sato, A.; Miyoshi, T.; Miyata, O. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9344.
35. (a) Monckton, J. E.; McCormick, D. A. *J. Neurophysiol.* **2002**, *87*, 2124. (b) Vacker, C.-M.; Fettier, P.; Creminon, C.; Calas, A.; Hardin-Pouzet, H. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 1513.
36. (a) Estevão, M. S.; Carvalho, L. C.; Ferreira, L. M.; Fernandez, E.; Marques, M. M. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 101. (b) Reiter, R. J.; Tan, D.-X.; Mayo, J. C.; Sainz, R. M.; Leon, J.; Czarnocki, Z. *Acta Biochimica Polonica*, **2003**, *50*, 1129.
37. (a) Ackermann, L. *Synlett* **2007**, 507. (b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875. (c) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199. (d) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045.
38. Sakai, N.; Annaka, K.; Konakahara, T.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 631.
39. Okuma, K.; Seto, J.; Sakaguchi, K.; Ozaki, S.; Nagahora, N.; Shioji, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2943.
40. Shen, Z.; Lu, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3107.

41. Li, Z.; Hong, L.; Liu, R.; Shen, J.; Zhou, X.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1343.
42. Gabriele, B.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Costa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2549.
43. Xu, C.; Murugan, V. K.; Pullarkat, S. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3875.
44. (a) Correa, A.; Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108. (b) Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317. (c) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (d) Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1305. (e) Lu, Z.; Chai, G.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14546. (f) Langlotz, B. K.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4670. (g) Shaikh, N. S.; Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2497.
45. Cao, K.; Zhang, F.; Tu, Y.-Q.; Zhuo, X.; Fan, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332.
46. Cantagrel, G.; Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262.
47. (a) Sarges, R.; Howard, H. R.; Koe, B. K.; Weissman, A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 437. (b) Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Tang, F.; Rice, A.; Schreck, R.; Waltz, K.; Shawver, L. K.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5120. (c) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Kunkel, M. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6922.
48. Liu, P.; Wang, Z.; Lin, J.; Hu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1583.
49. Cao, H.; Zhan, H.; Wu, J.; Zhong, H.; Lin, Y.; Zhang, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2318.
50. Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1552.
51. Yeh, M.-C. P.; Fang, C.-W.; Lin, H.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1830.

52. Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789.
53. Godoi, B.; Sperança, A.; Bruning, C. A.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2042.
54. Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1977**, 777.
55. Beak, P.; Basha, A.; Kokko, B.; Loo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6016.
56. Thomé, I.; Nijs, A.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 979.
57. Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *31*, 5586.
58. Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141.
59. (a) Wang, M.; Ren, K.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1586. (b) Taher, D.; Pritzkow, H.; Walfort, B.; Lang, H. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 793.
60. Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936.
61. (a) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 944. (b) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803. (c) Najera, C.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 867. (d) Najera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255.
62. (a) Reich, H. J.; Bevan, M. J.; Gudmundsson, B. O.; Puckett, C. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3436. (b) Reich, H. J.; Bowe, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8994.
63. (a) Williams, D. R.; Fu, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 808. (b) Martin, T.; Laguerre, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3690.

64. Chen, Z.; Mocharia, V. P.; Farmer, J. M.; Pettit, G. R.; Hamel, E.; Pinney, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8811.
65. Bandgar, B. P.; Sarangdhar, R. J.; Viswakarma, S.; Ahamed, F. A. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 1191.
66. Ragno, R.; Coluccia, A.; La Regina, G.; De Martino, G.; Piscitelli, F.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Bergamini, A.; Ciaprini, C.; Sinistro, A.; Maga, G.; Crespan, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3172.
67. (a) Ramakrishna, V. S. N.; Shirsath, V. S.; Kambhampati, R. S.; Vishwakarma, S.; Kandikere, N. V.; Kota, S.; Jasti, V. PCT Int. Appl. WO 2007020653, 2007. (b) Berger, J. P.; Doebber, T. W.; Leibowitz, M.; Moller, D. E.; Mosley, R. T.; Tolman, R. L.; Ventre, J.; Zhang, B. B.; Zhou, G. PCT Int. Appl. WO 0130343, 2001.
68. La Regina, G.; Edler, M. C.; Brancale, A.; Kandil, S.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Hamel, E.; De Martino, G.; Matesanz, R.; Díaz, J. F.; Scovassi, A. I.; Prospero, E.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2865.
69. Funk, C. D. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 664.
70. (a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. (b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609. (c) Seidel, G.; Laurich, D.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950. (d) Fürstner, A.; Schlecker, A.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2007**, 4277. (e) Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8862. (f) Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 934. (g) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586. (h) Bistri, O.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 586. (i) Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880. (j) Chan, L. Y.; Kim, S.; Park, Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5239. (k) Liang, Z.; Hou, W.; Du, Y.; Zhang, Y.; Pan, Y.; Mao, D.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4978.

71. Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62.
72. Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 941. (b) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synthesis* **2009**, 4001. (c) Colobert, F.; Castanet, A.-S.; Abillard, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3334. (d) Godoi, B.; Neto, J. S. S.; Sperança, A.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5326. (e) Arcadi, A. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432. (f) Yao, T.; Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9985.
73. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *"Purification of Laboratory Chemicals"* 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.
74. Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
75. Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
76. Day, R. A.; Blake, J. A.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2003**, 1586.

Capítulo 4

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

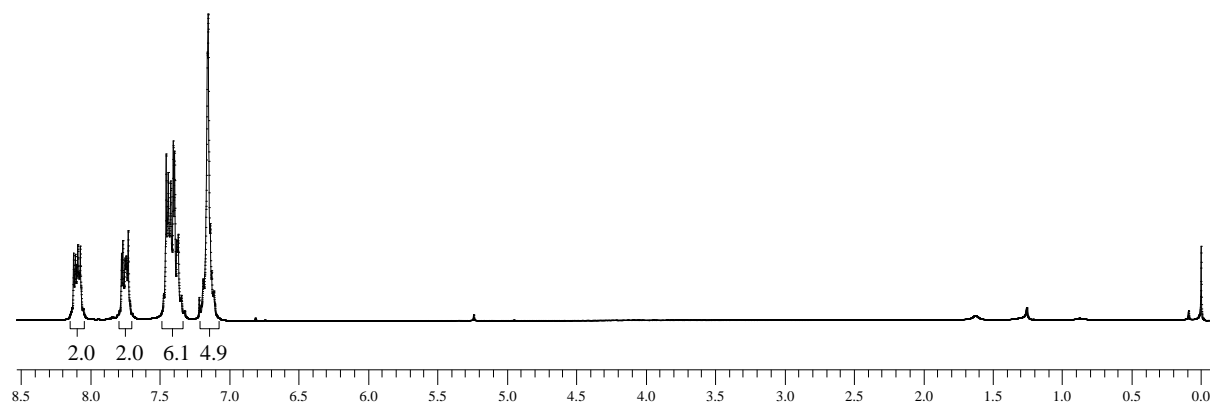
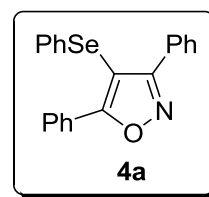


Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 200 MHz

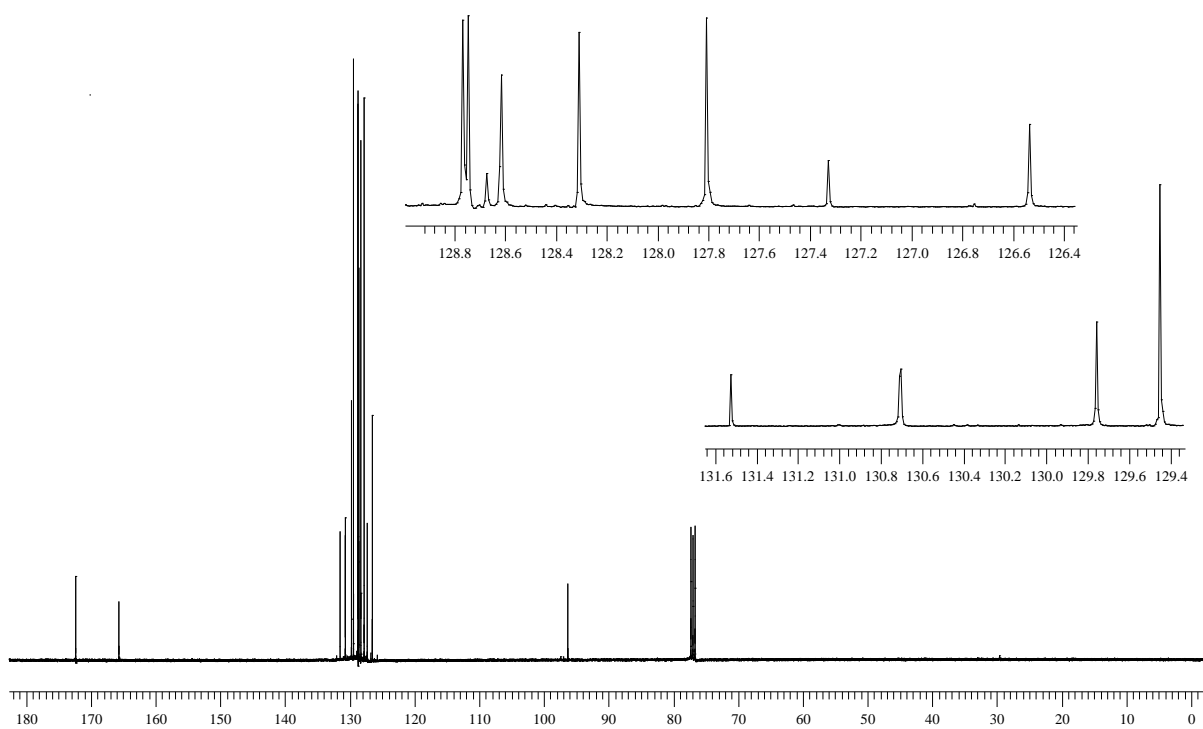


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 100 MHz

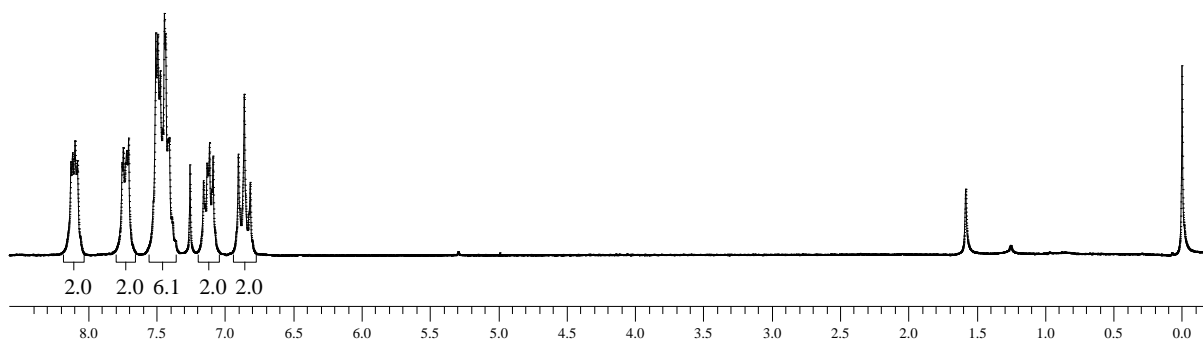
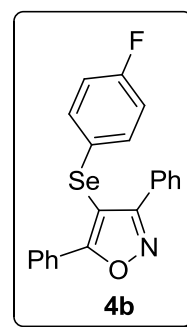


Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 200 MHz

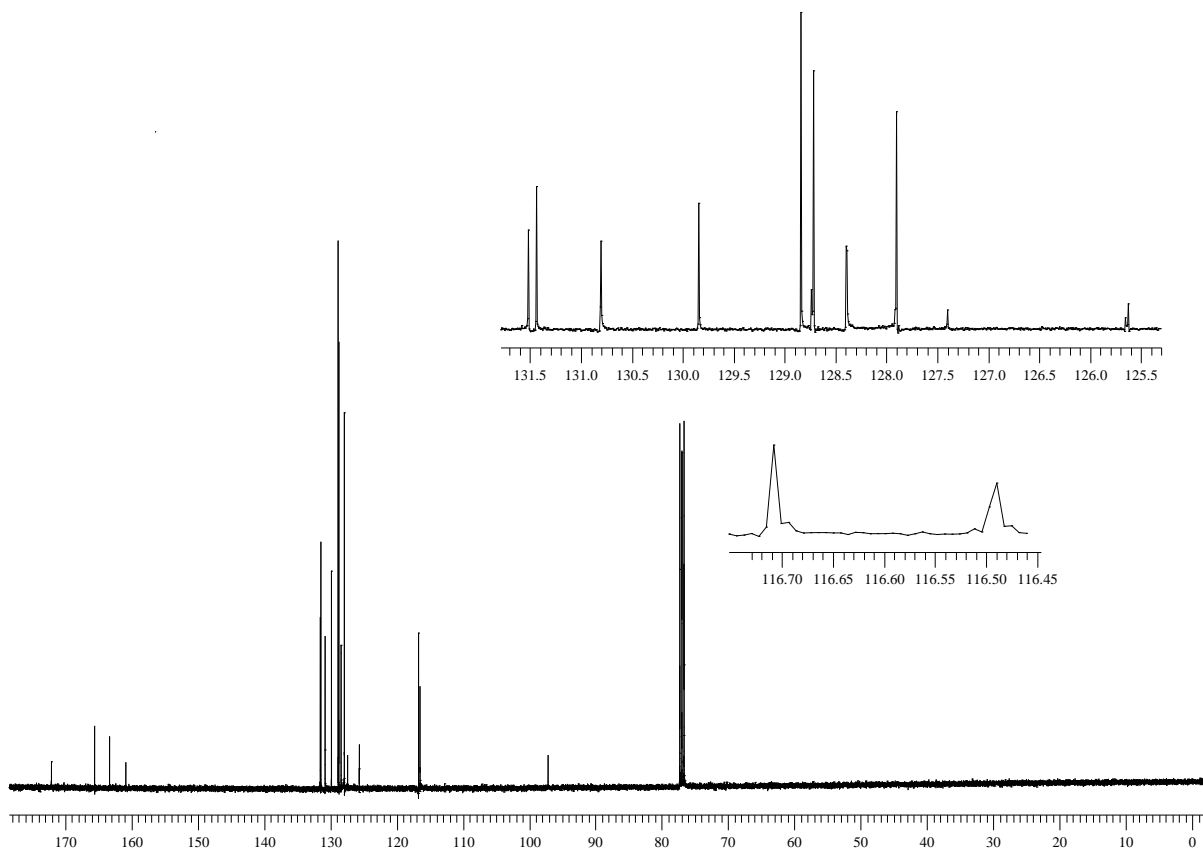


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 100 MHz

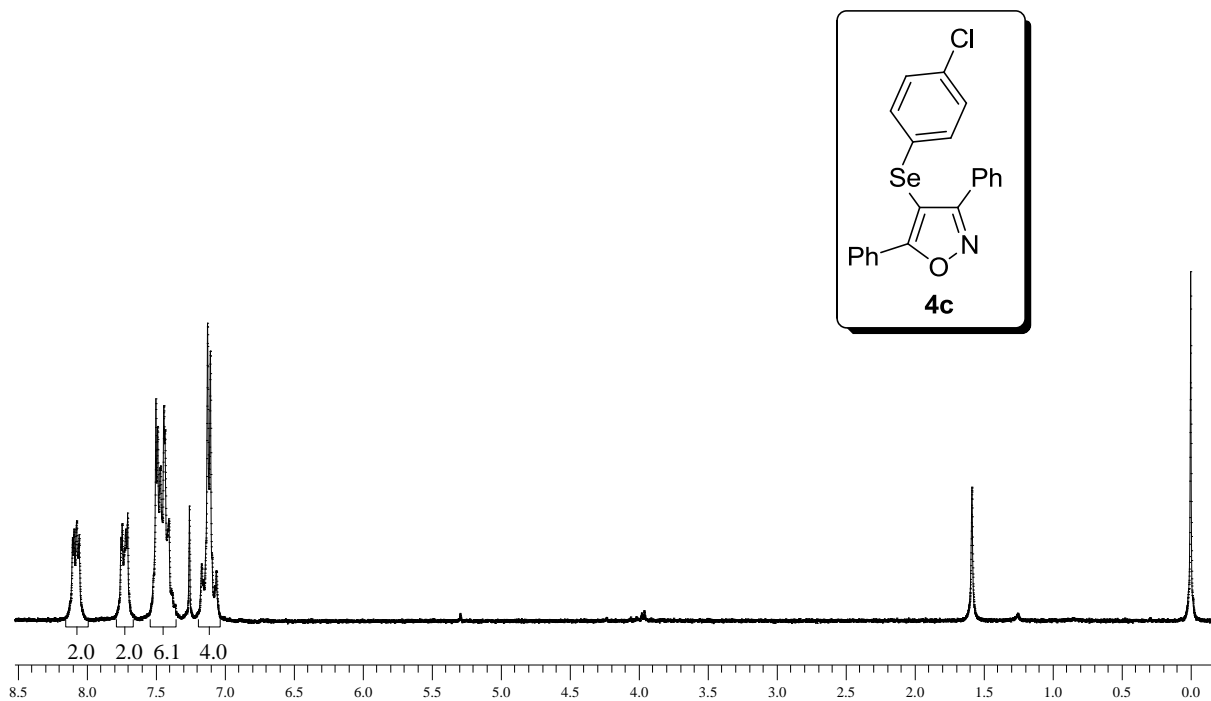


Figura 12: Espectro de RMN ^1H do composto **4c** em CDCl_3 a 200 MHz

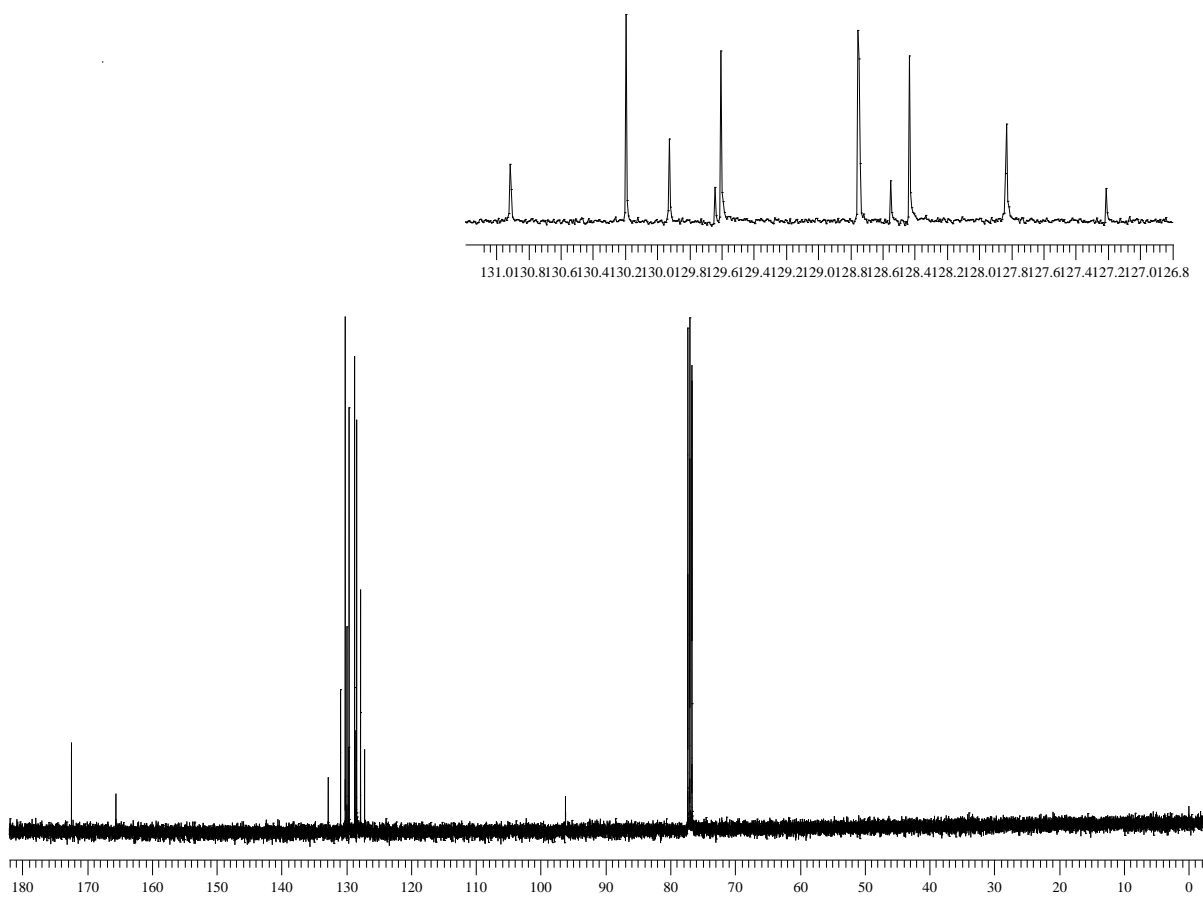


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 a 100 MHz

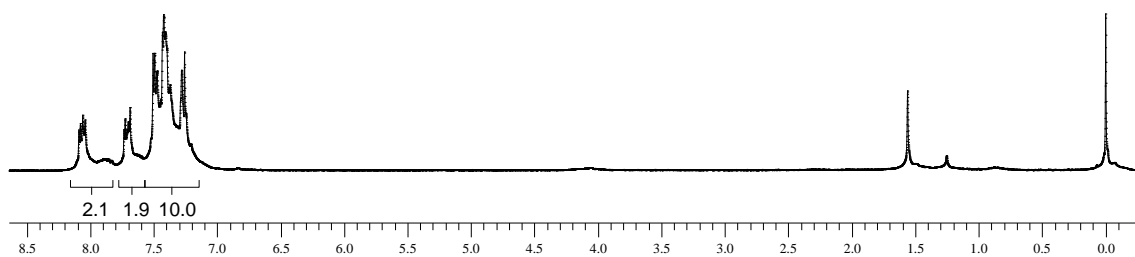
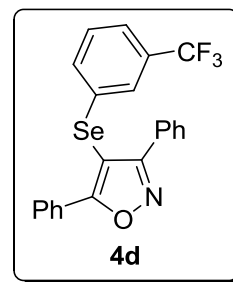


Figura 14: Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em CDCl_3 a 200 MHz

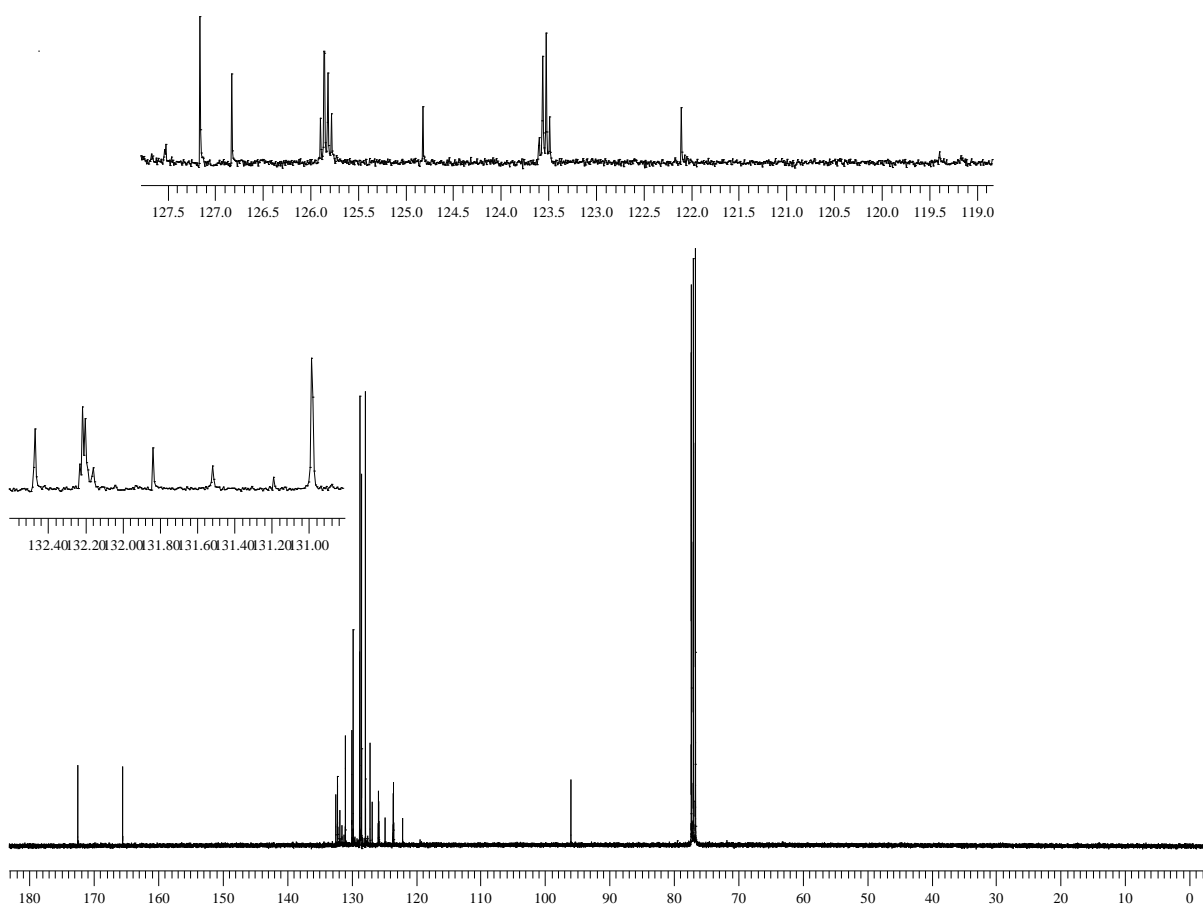


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em CDCl_3 a 100 MHz

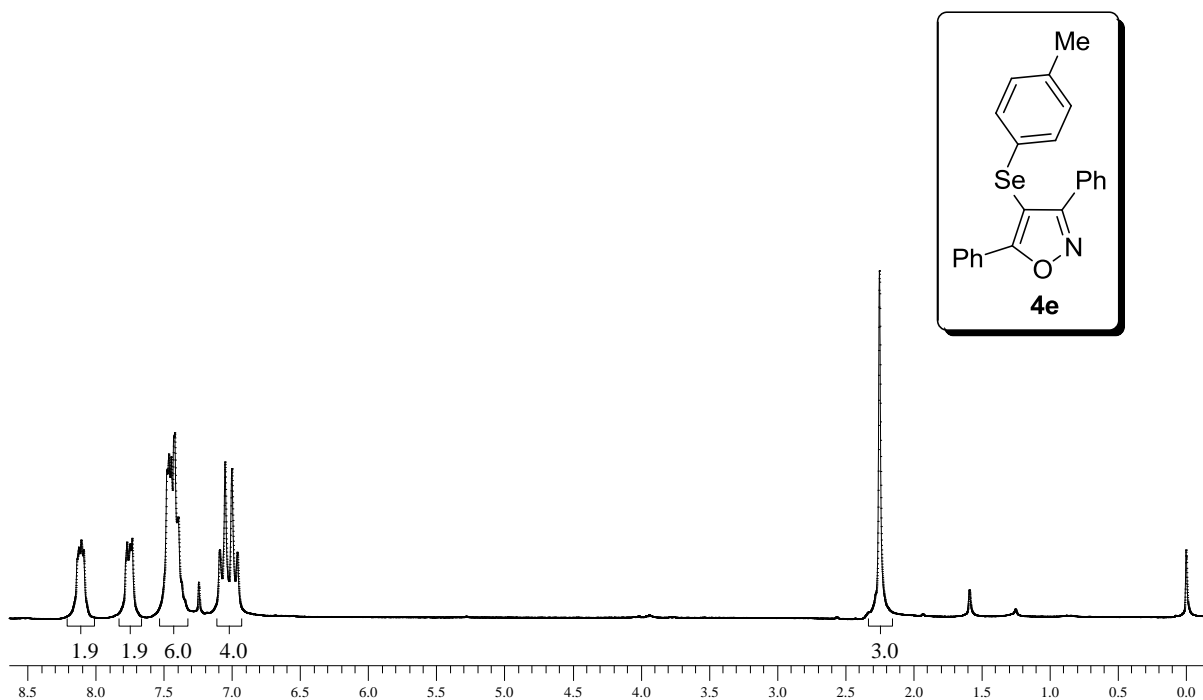


Figura 16: Espectro de RMN ^1H do composto **4e** em CDCl_3 a 200 MHz

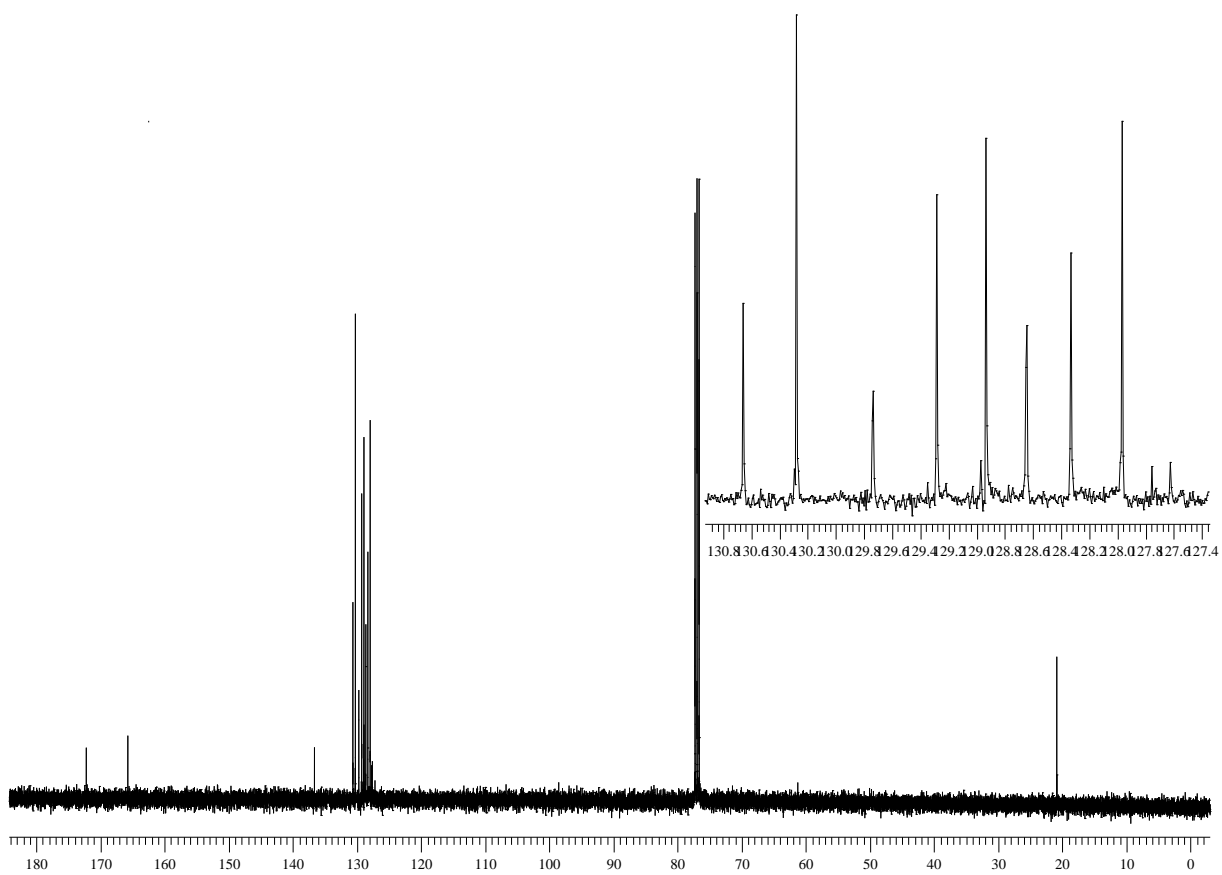


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em CDCl_3 a 100 MHz

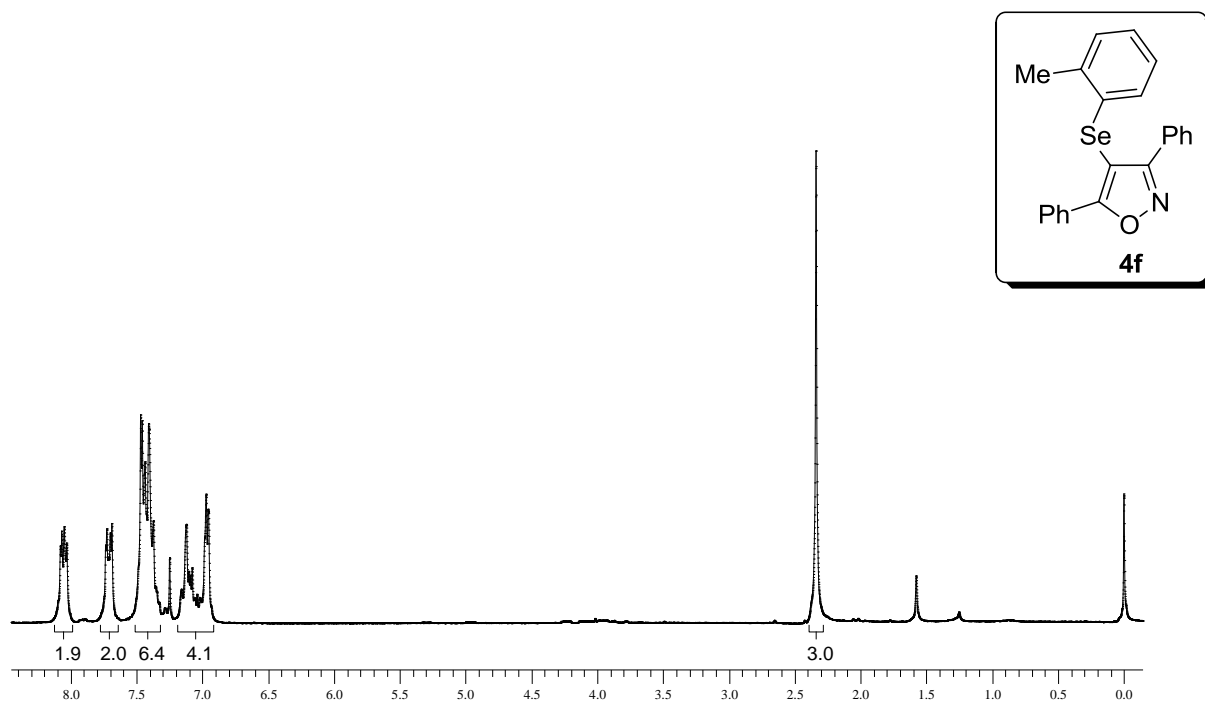


Figura 18: Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em CDCl_3 a 200 MHz

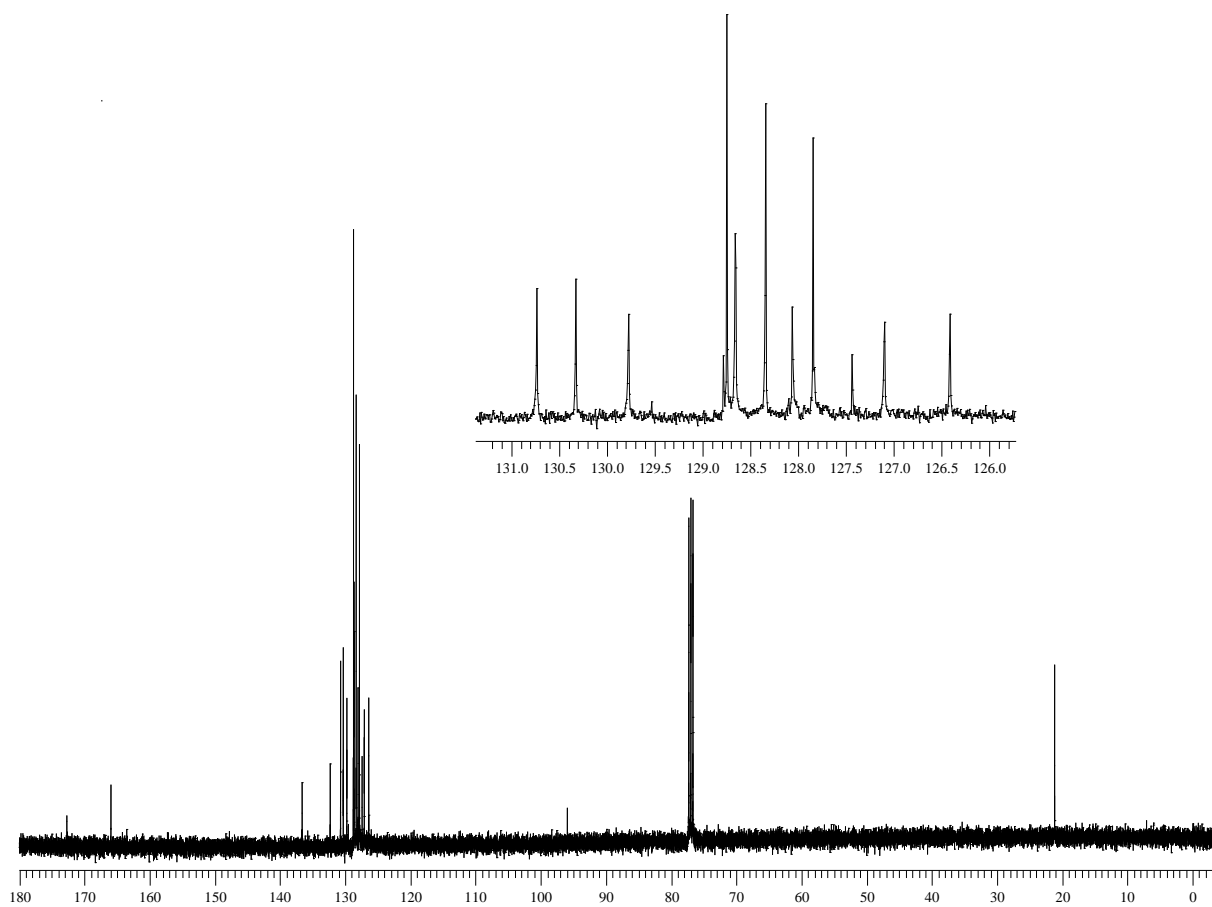


Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** em CDCl_3 a 100 MHz

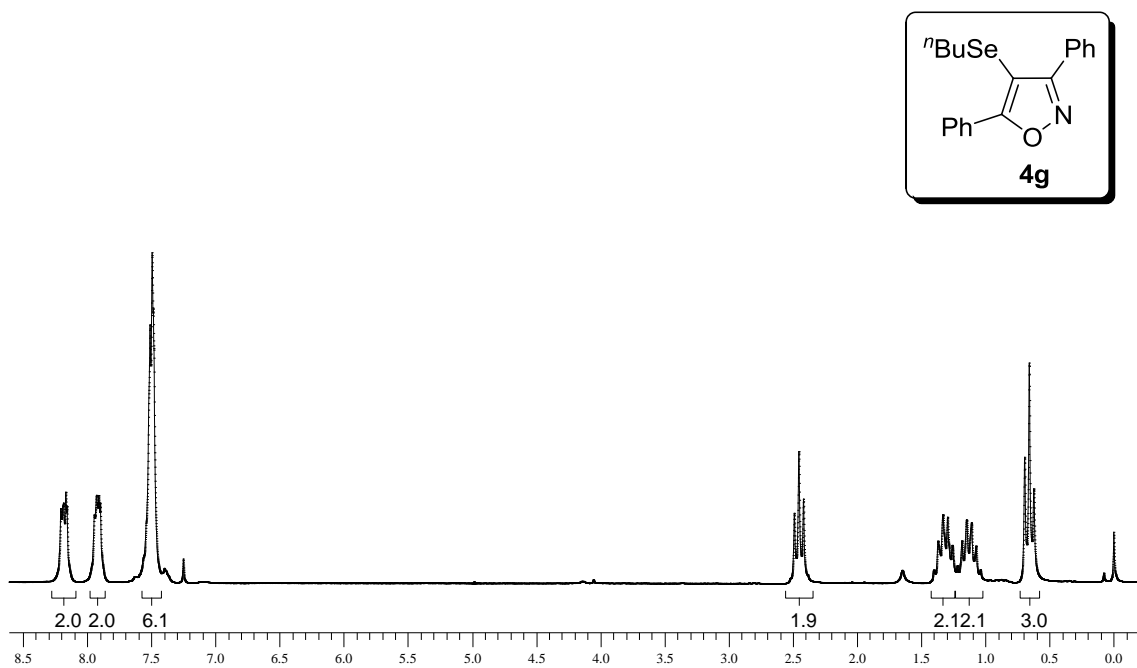


Figura 20: Espectro de RMN ^1H do composto **4g** em CDCl_3 a 200 MHz

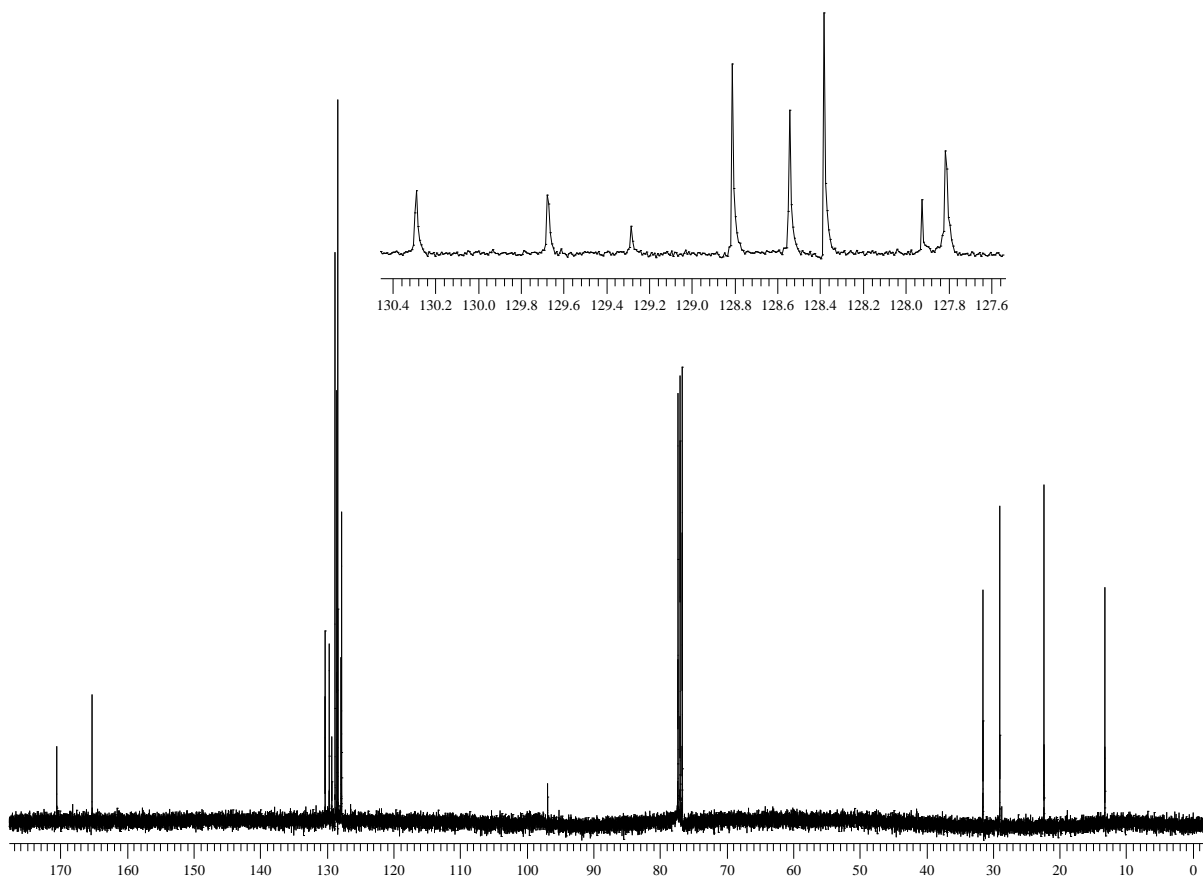


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4g** em CDCl_3 a 100 MHz

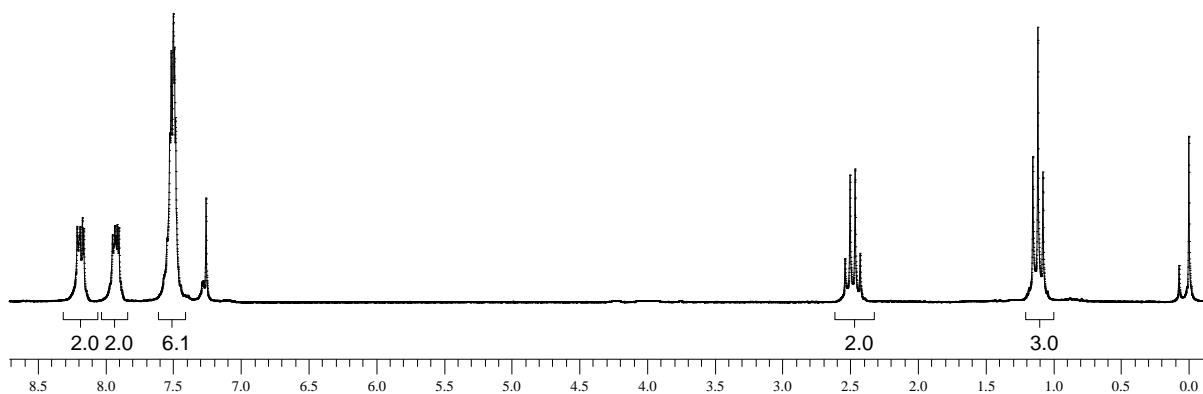
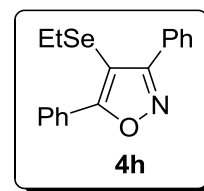


Figura 22: Espectro de RMN ^1H do composto **4h** em CDCl_3 a 200 MHz

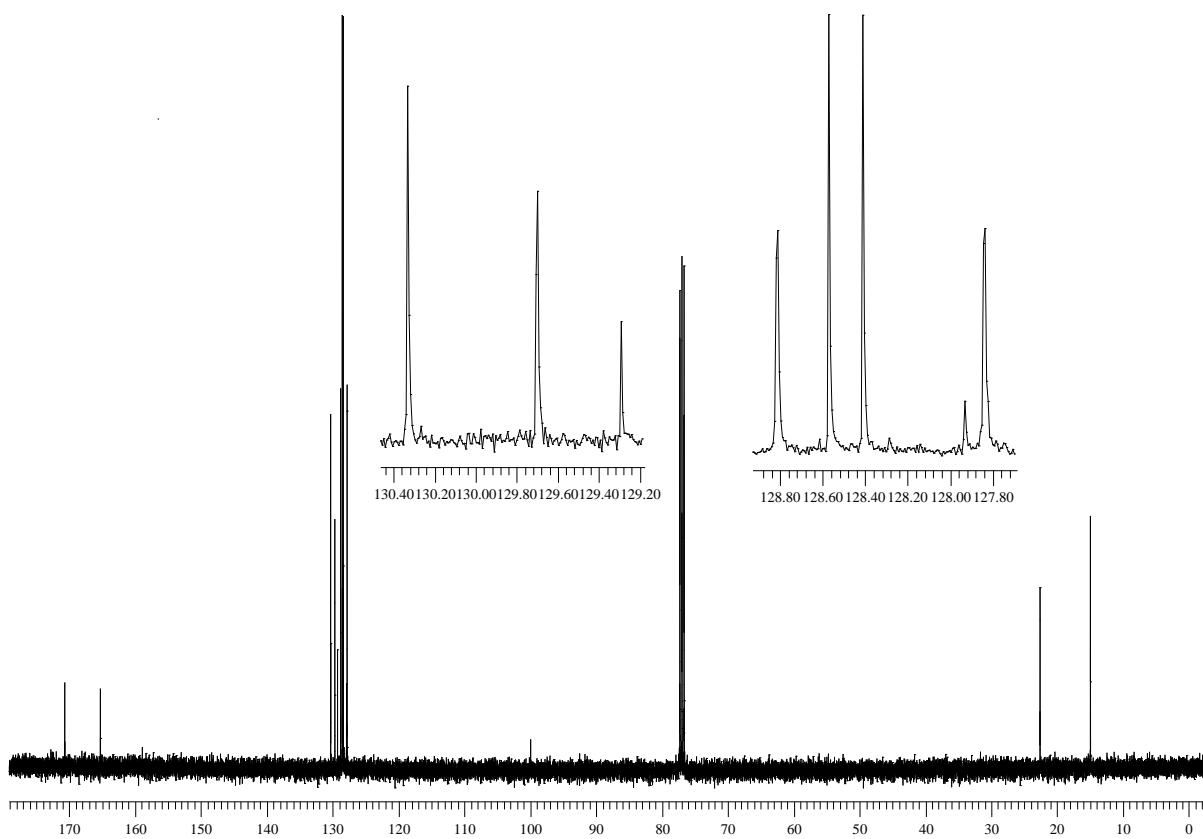


Figura 23: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4h** em CDCl_3 a 100 MHz

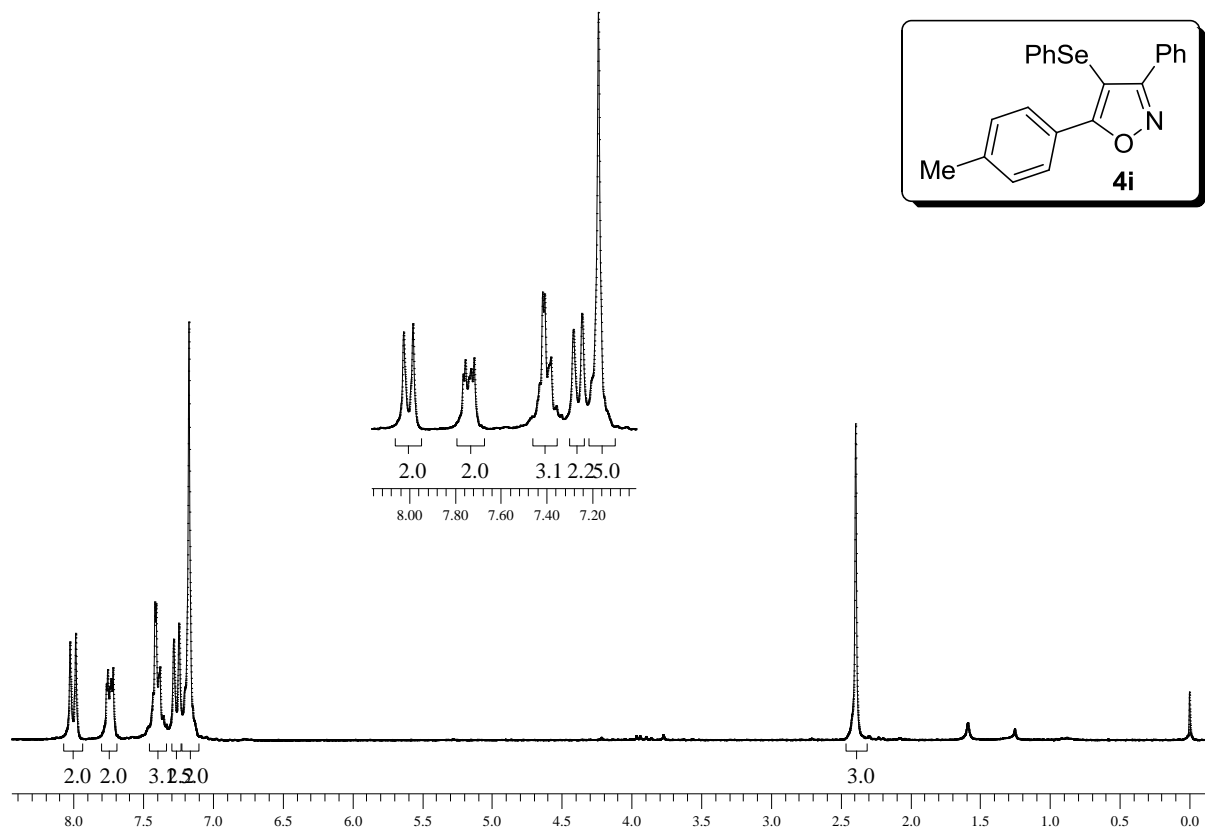


Figura 24: Espectro de RMN ^1H do composto **4i** em CDCl_3 a 200 MHz

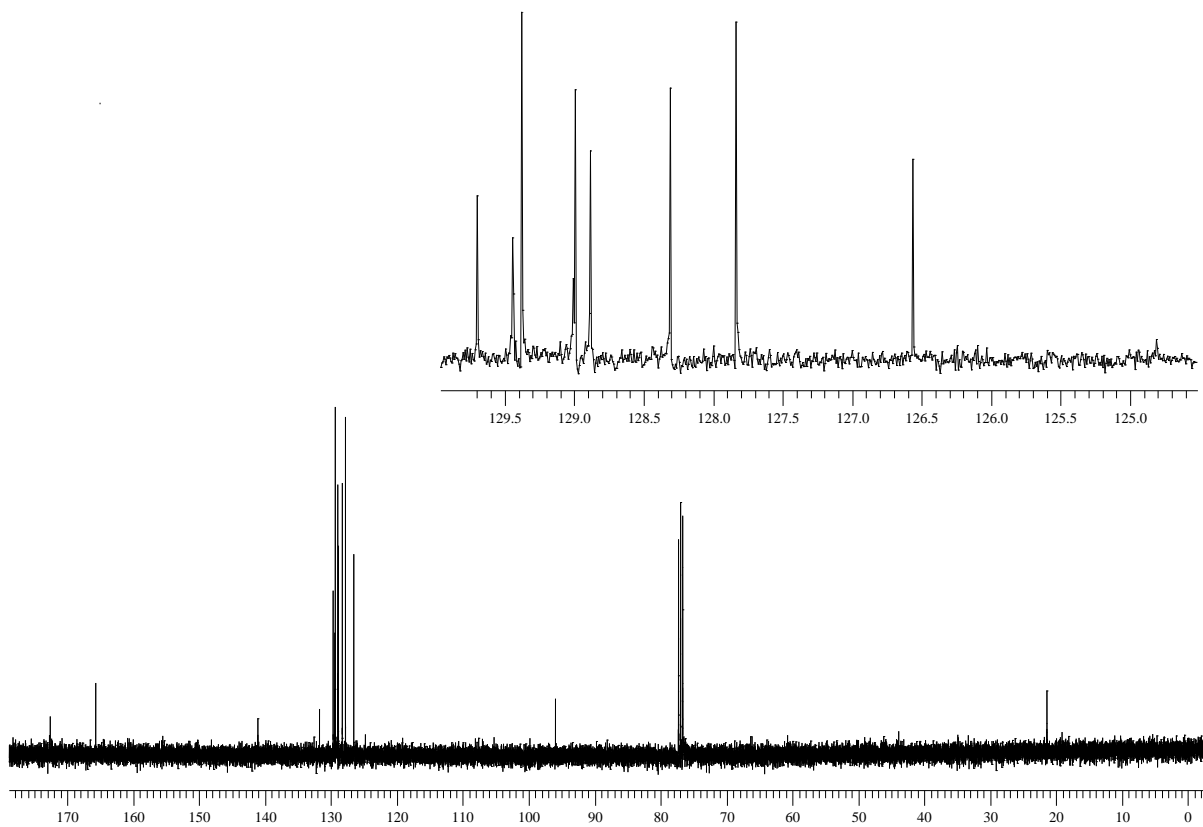


Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4i** em CDCl_3 a 100 MHz

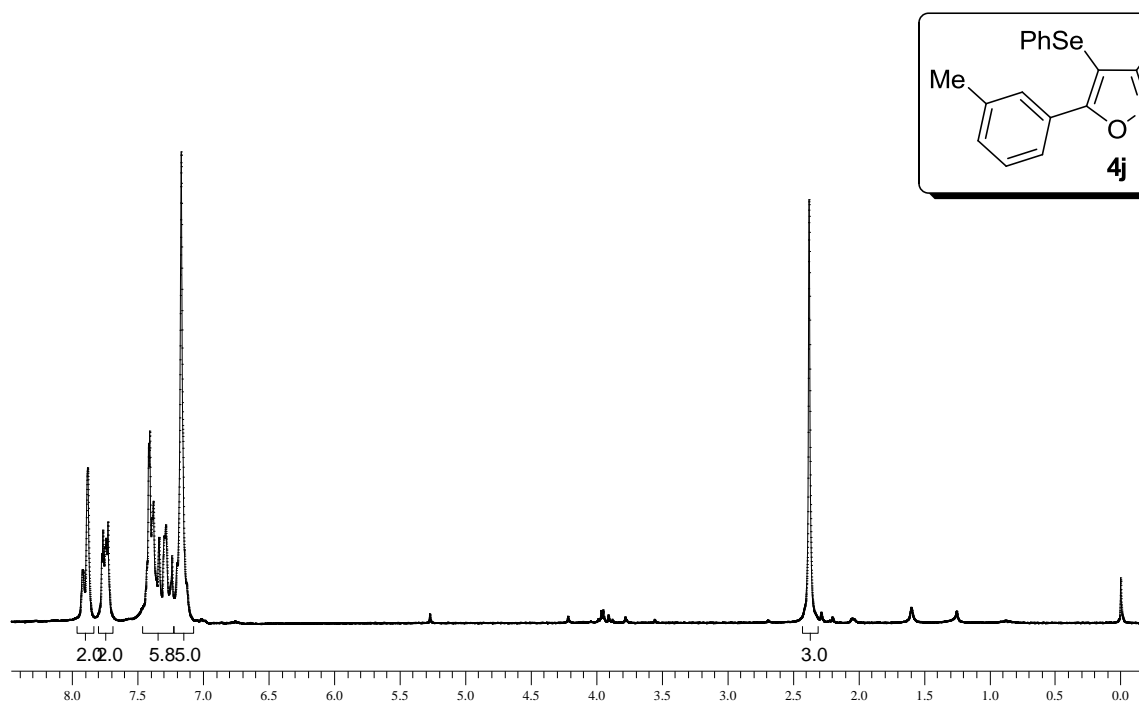


Figura 26: Espectro de RMN ^1H do composto **4j** em CDCl_3 a 200 MHz

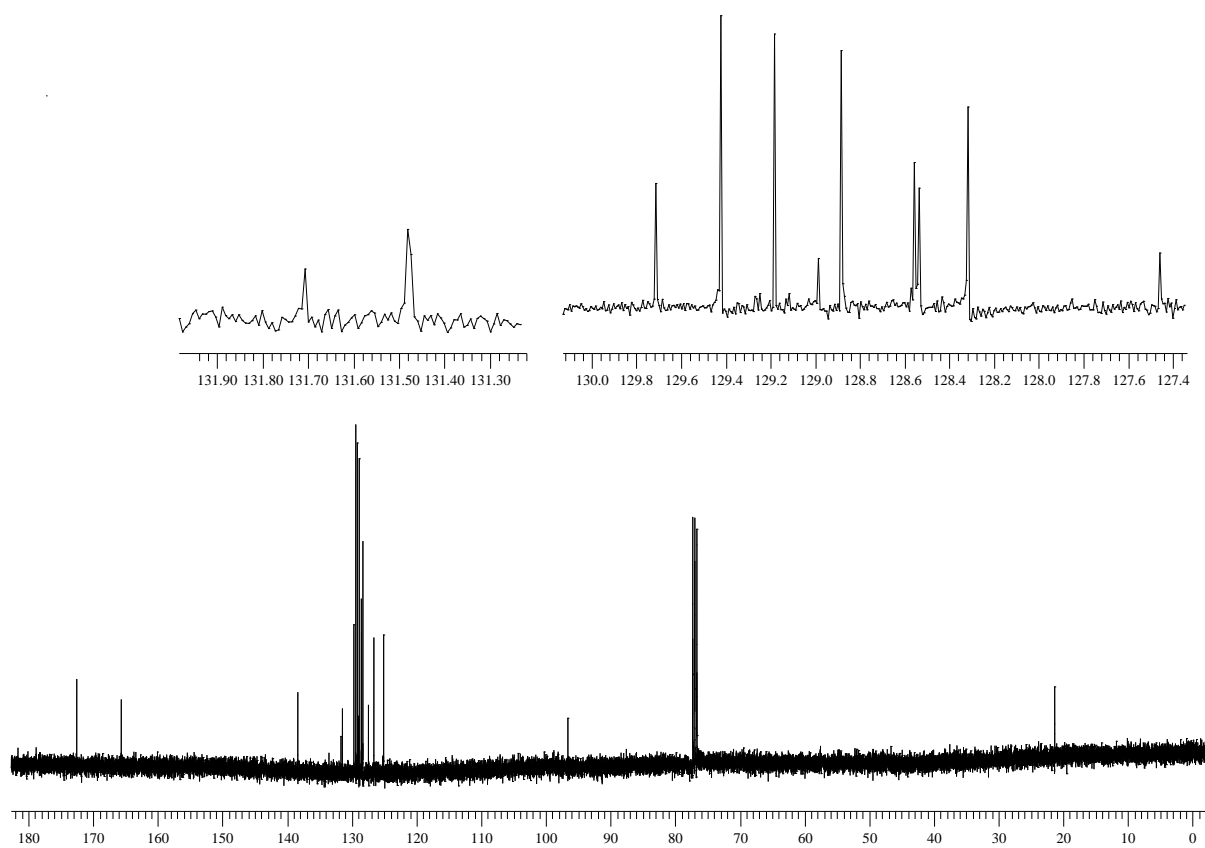


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4j** em CDCl_3 a 100 MHz

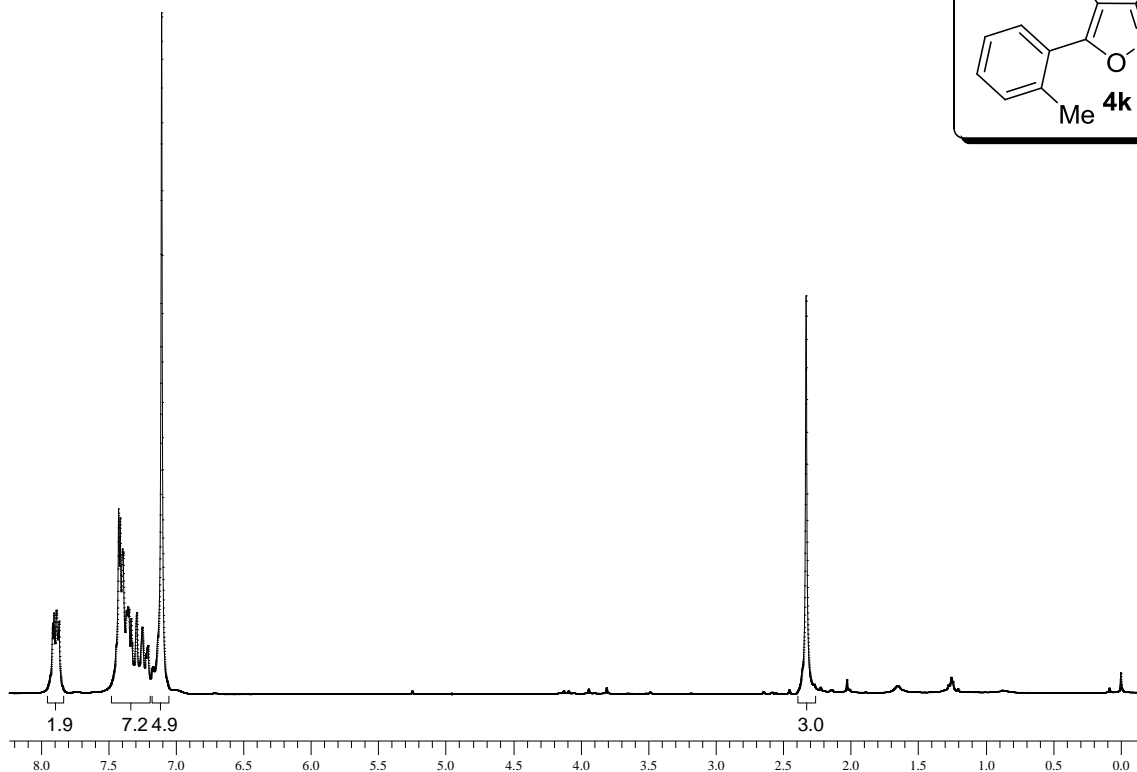
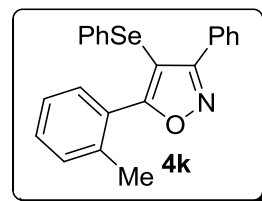


Figura 28: Espectro de RMN ^1H do composto **4k** em CDCl_3 a 200 MHz

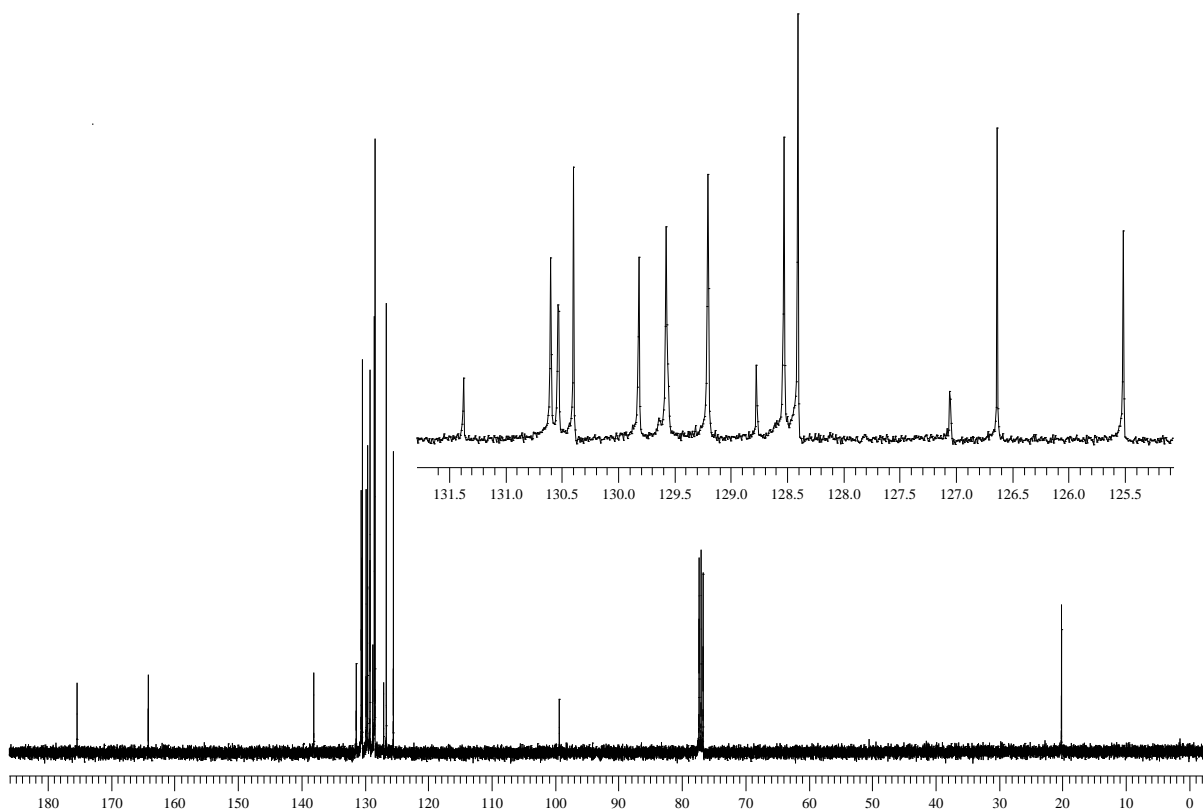


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4k** em CDCl_3 a 100 MHz

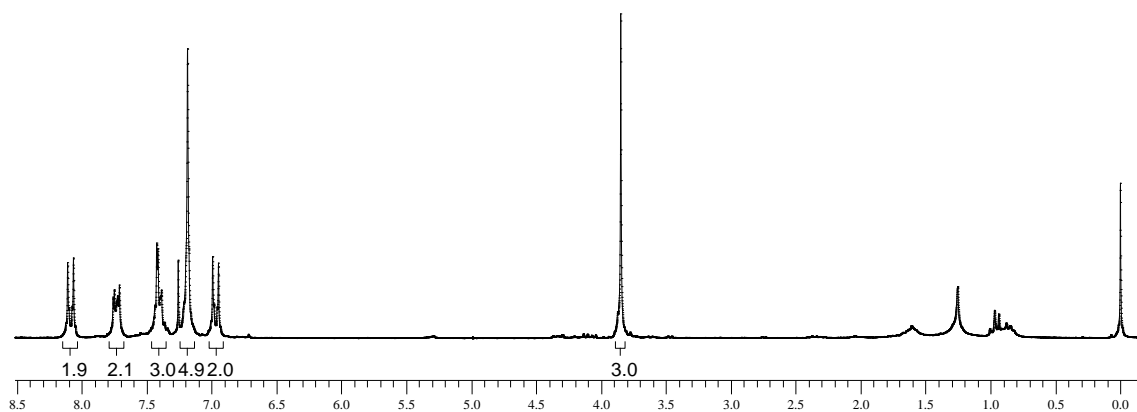
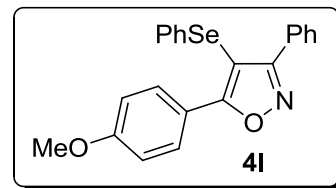


Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto 4I em CDCl_3 a 200 MHz

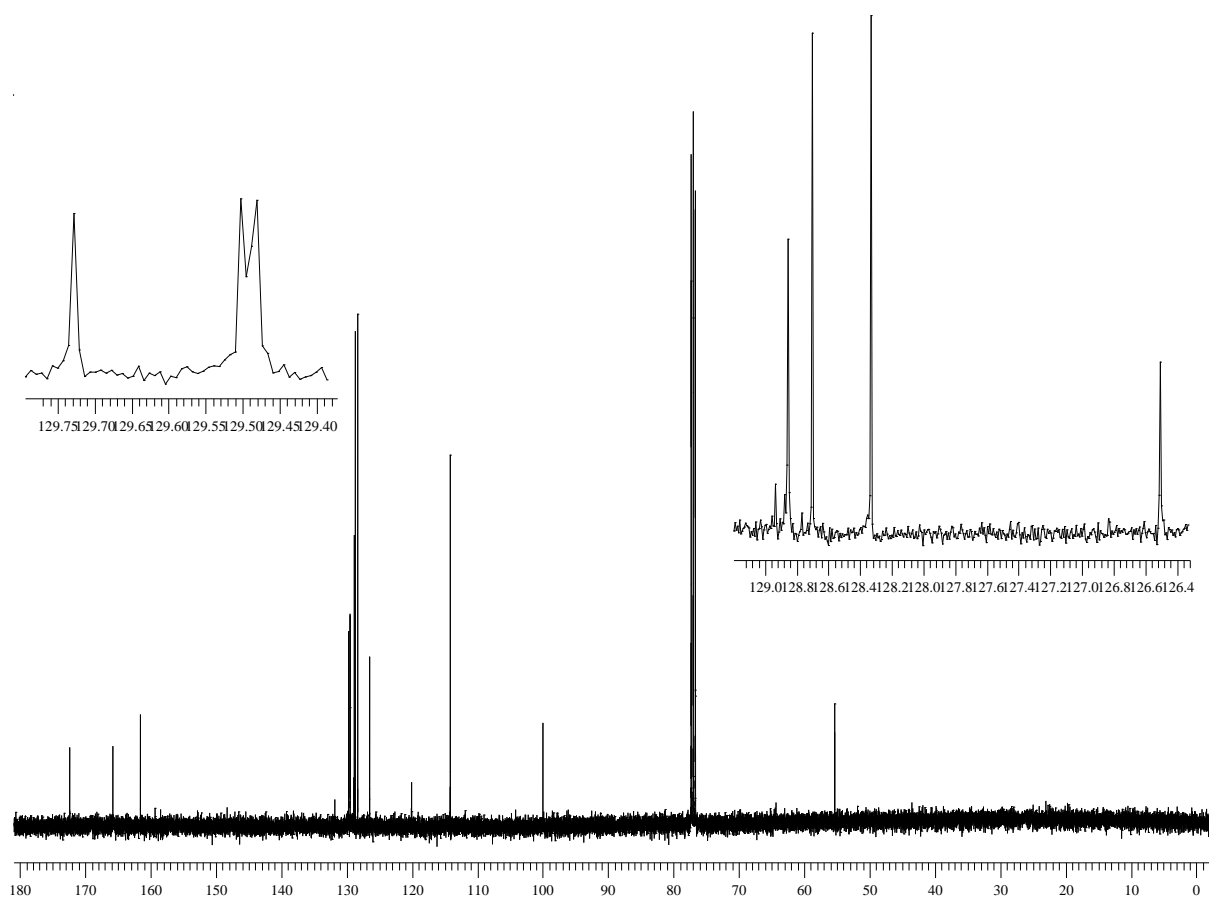


Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4I em CDCl_3 a 100 MHz

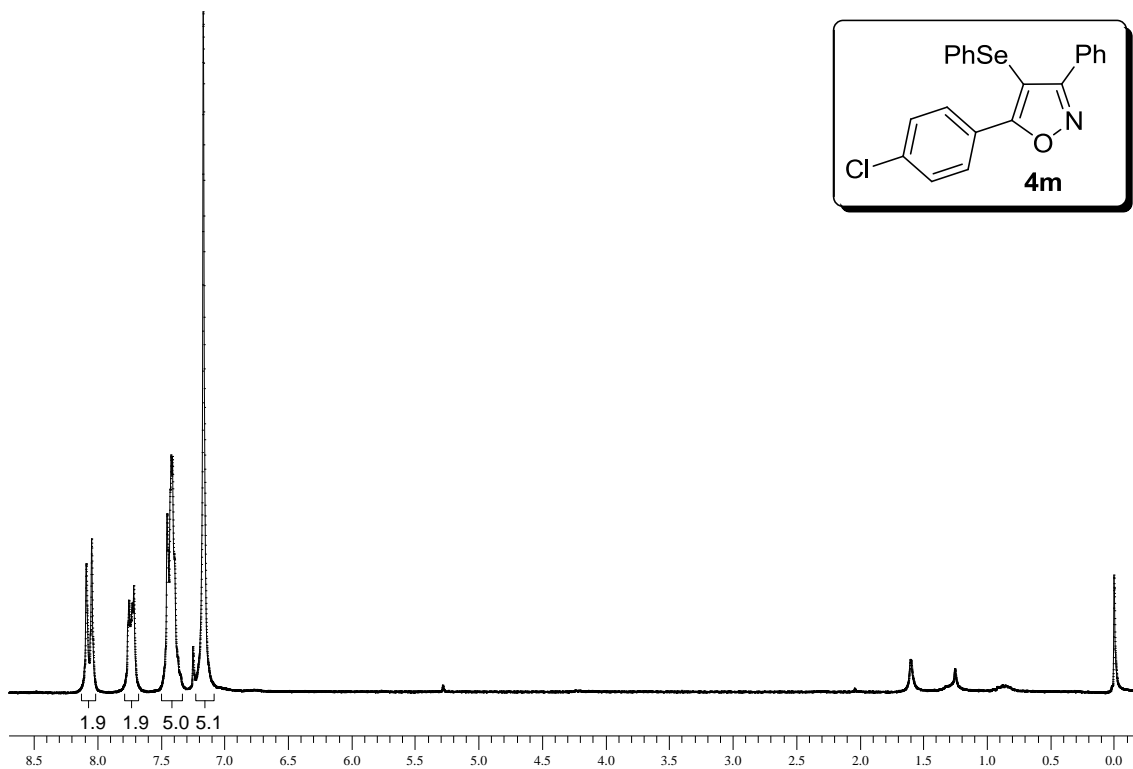


Figura 32: Espectro de RMN ^1H do composto **4m** em CDCl_3 a 200 MHz

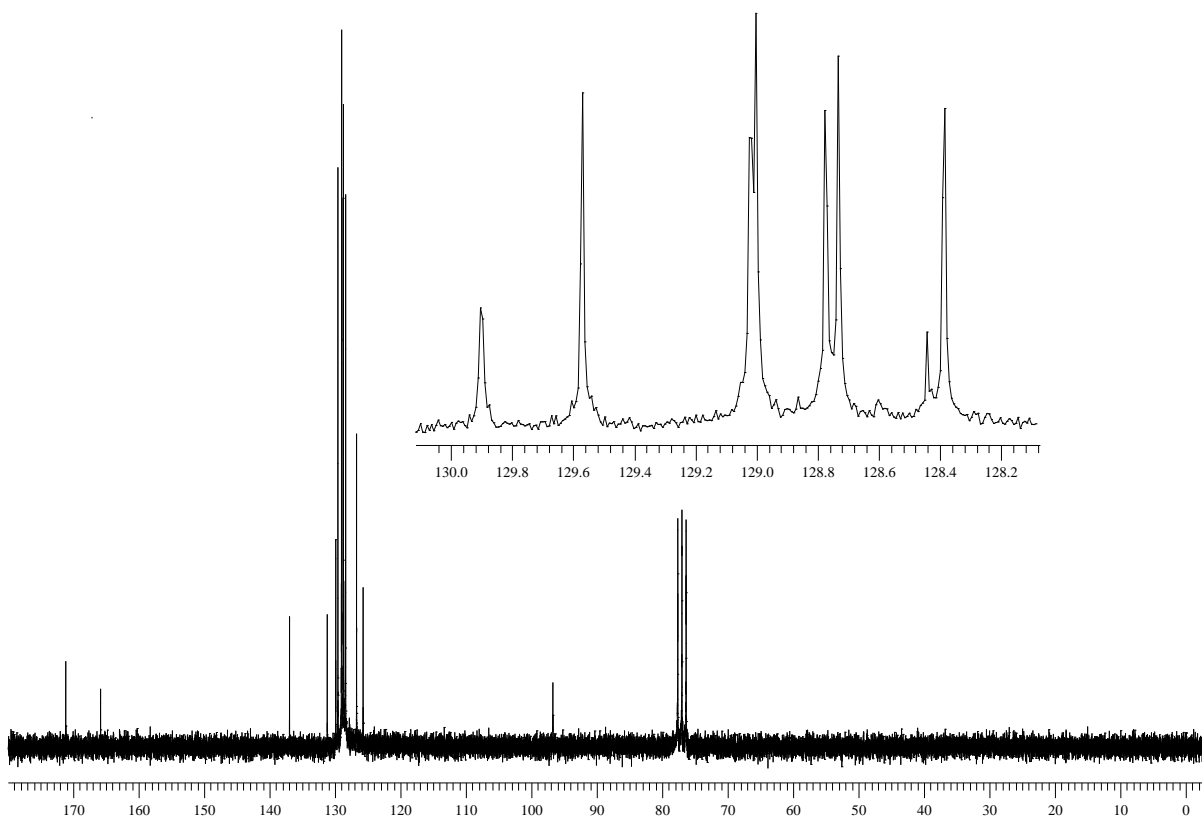


Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4m** em CDCl_3 a 100 MHz

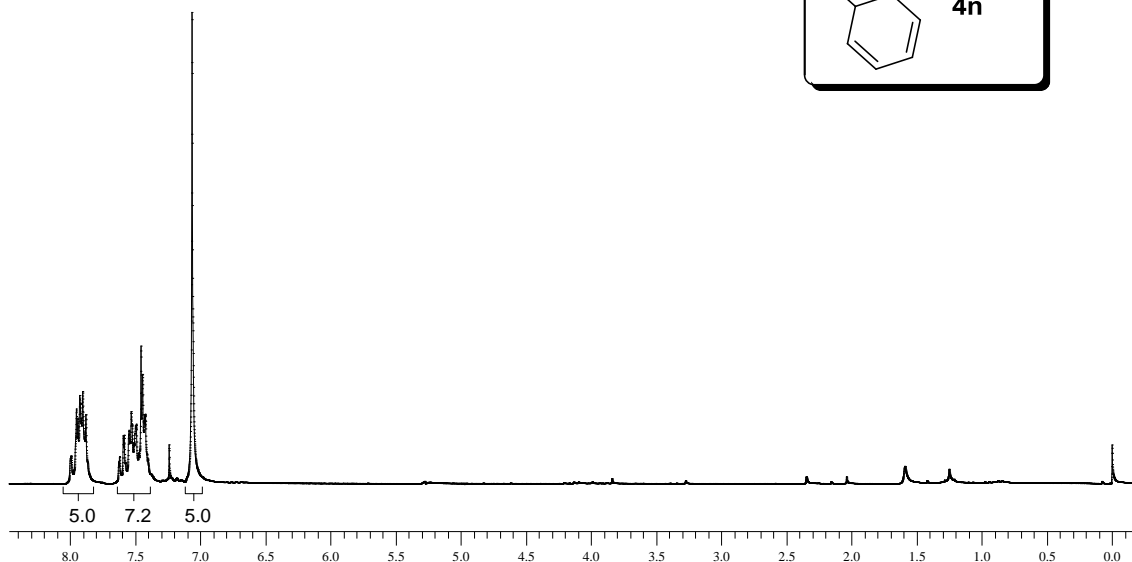
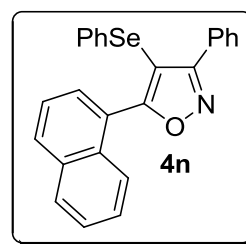


Figura 34: Espectro de RMN ^1H do composto **4n** em CDCl_3 a 200 MHz

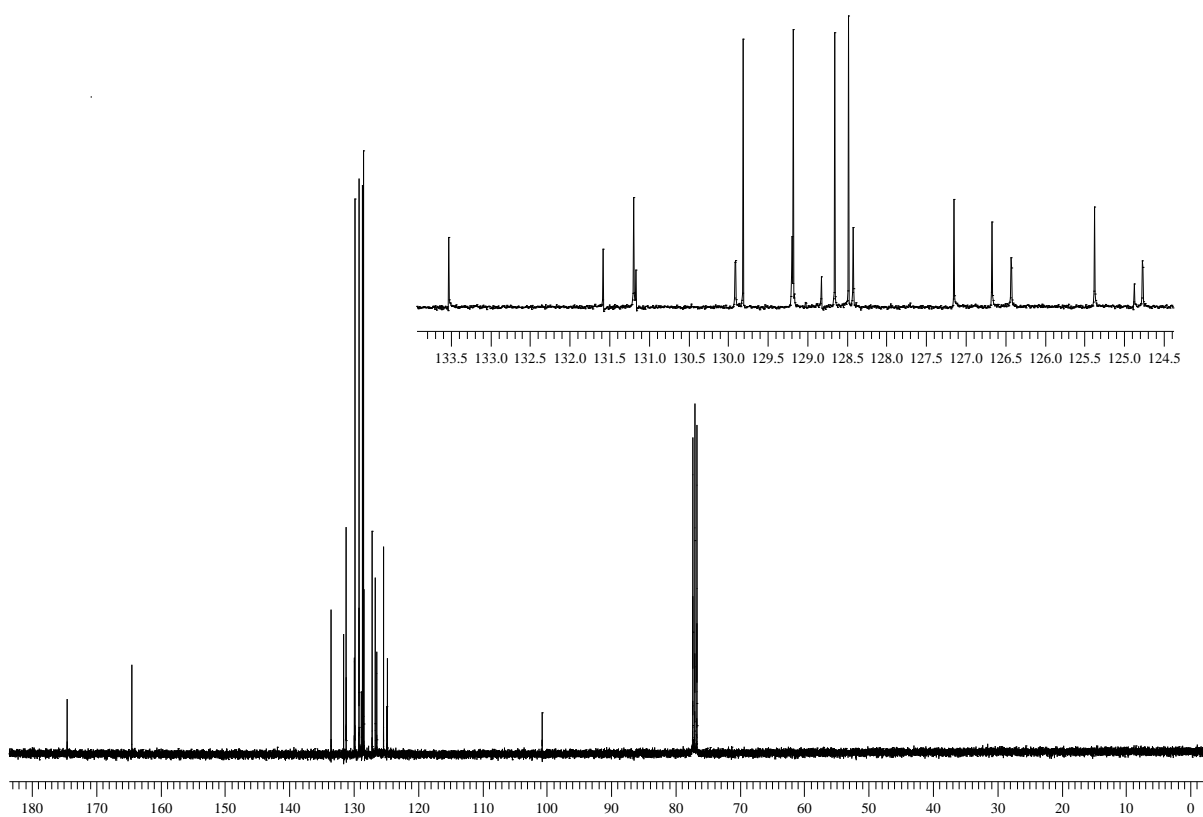


Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4n** em CDCl_3 a 100 MHz

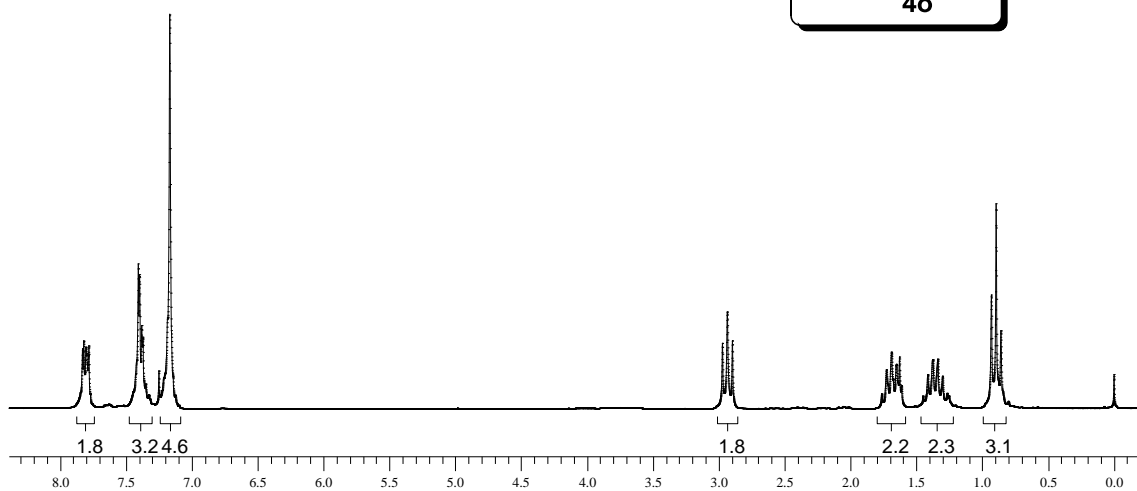
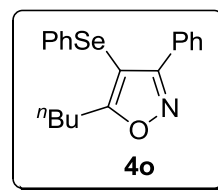


Figura 36: Espectro de RMN ^1H do composto **4o** em CDCl_3 a 200 MHz

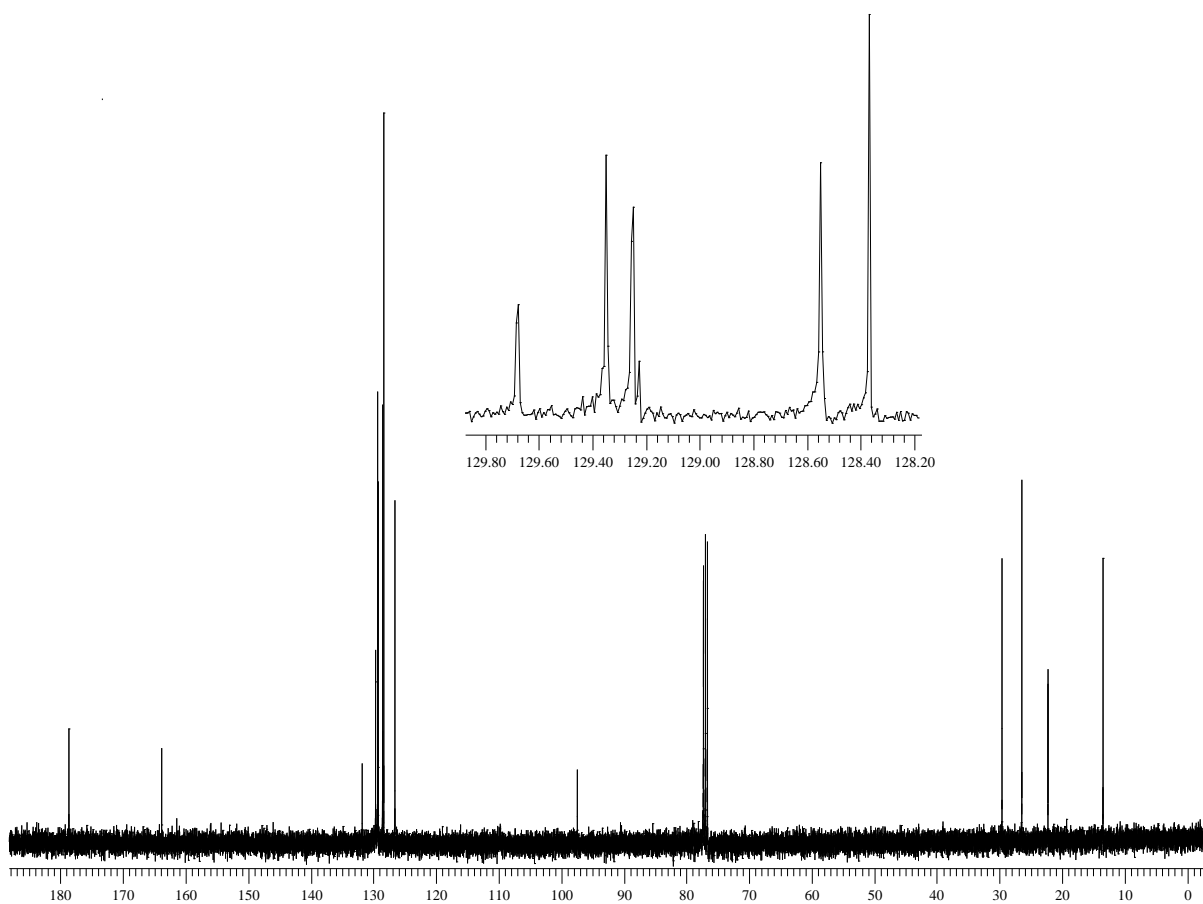


Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4o** em CDCl_3 a 100 MHz

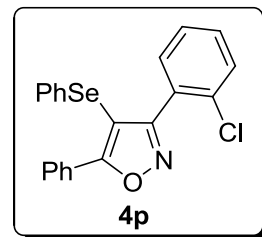
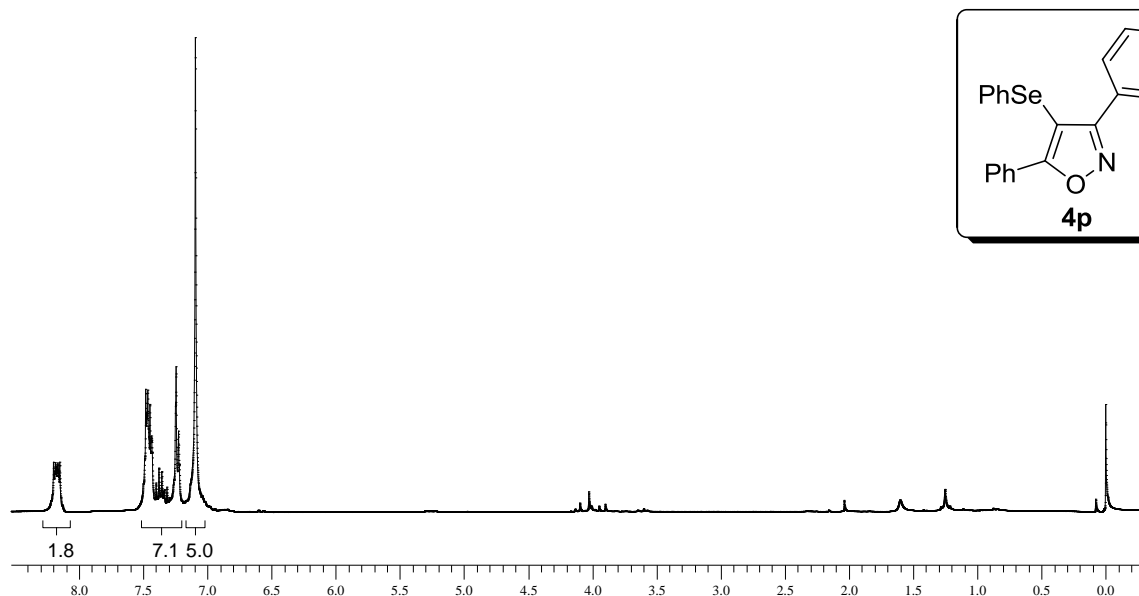


Figura 38: Espectro de RMN ^1H do composto **4p** em CDCl_3 a 200 MHz

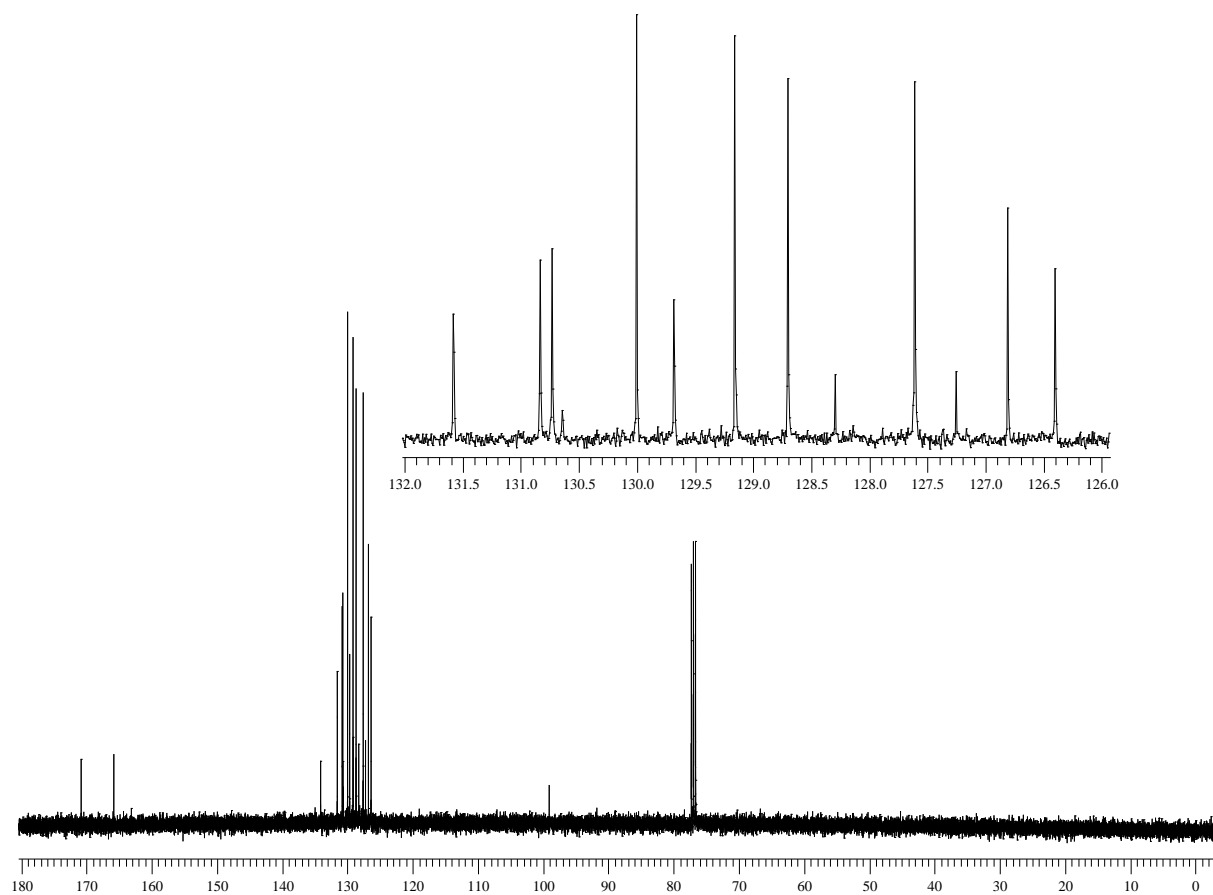


Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4p** em CDCl_3 a 100 MHz

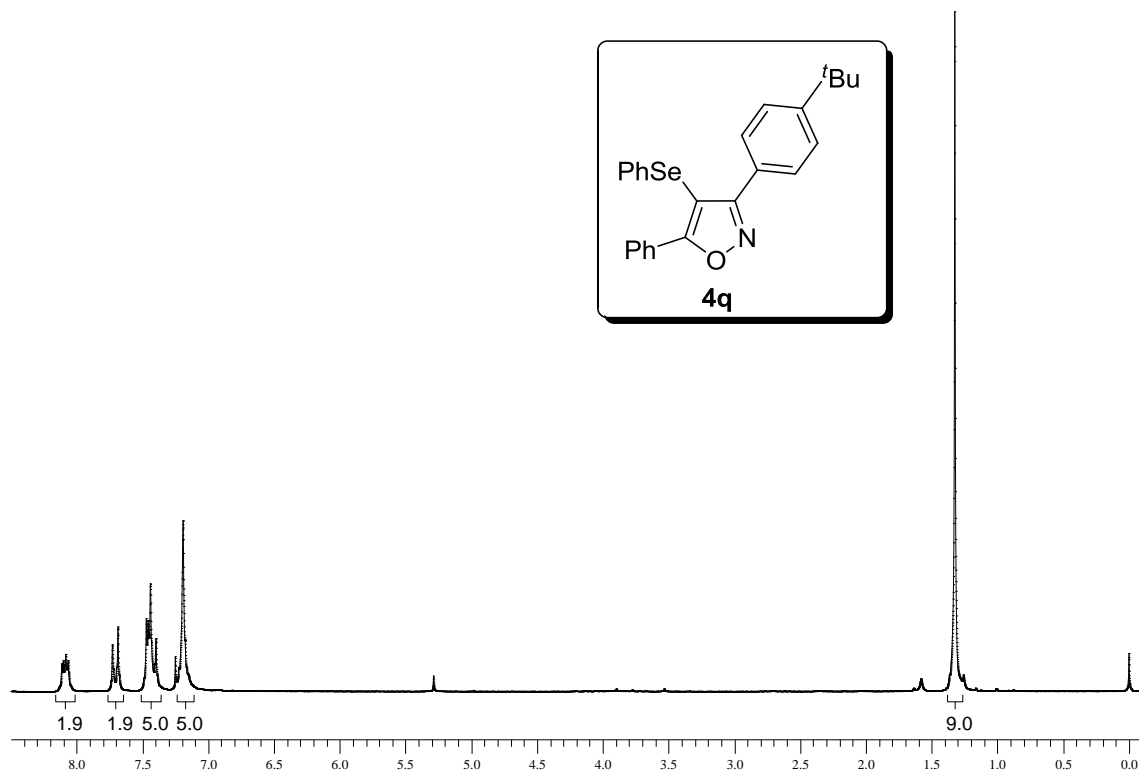


Figura 40: Espectro de RMN ^1H do composto **4q** em CDCl_3 a 200 MHz

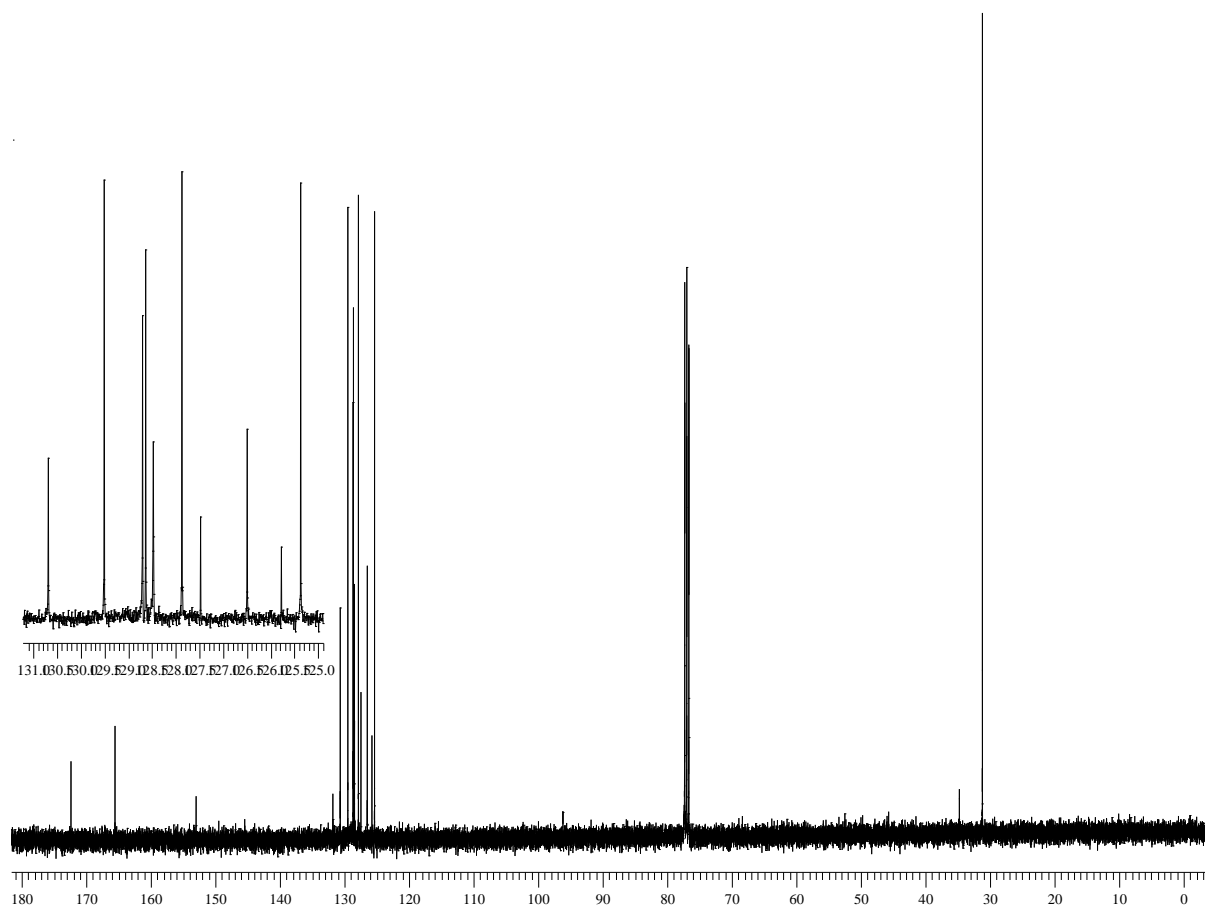


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4q** em CDCl_3 a 100 MHz

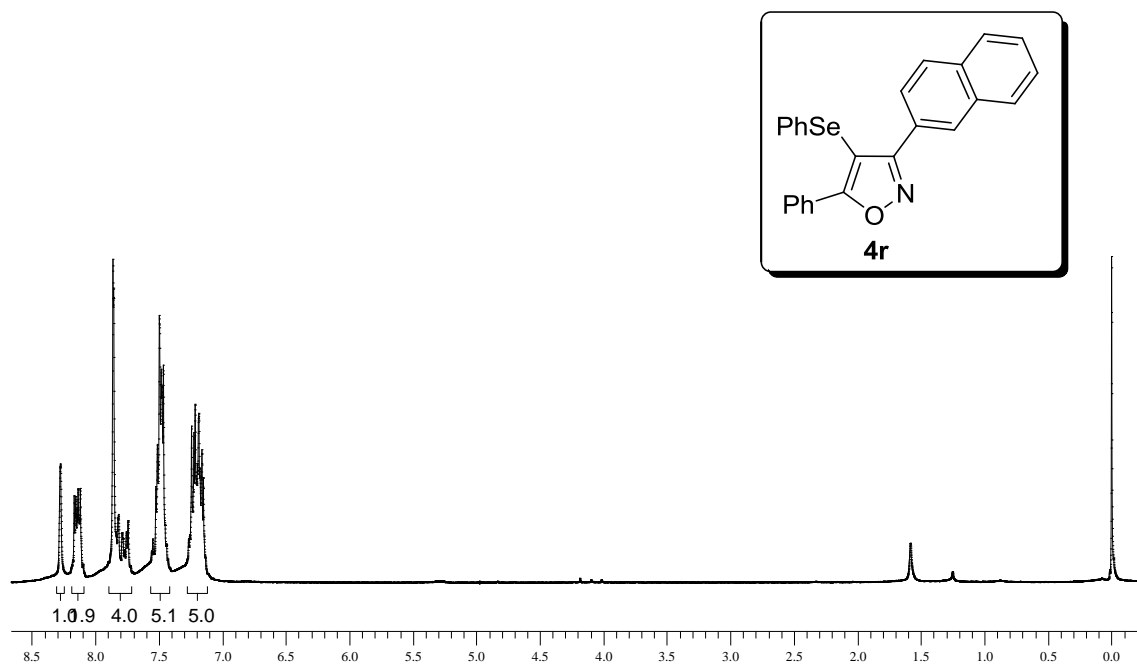


Figura 42: Espectro de RMN ^1H do composto **4r** em CDCl_3 a 200 MHz

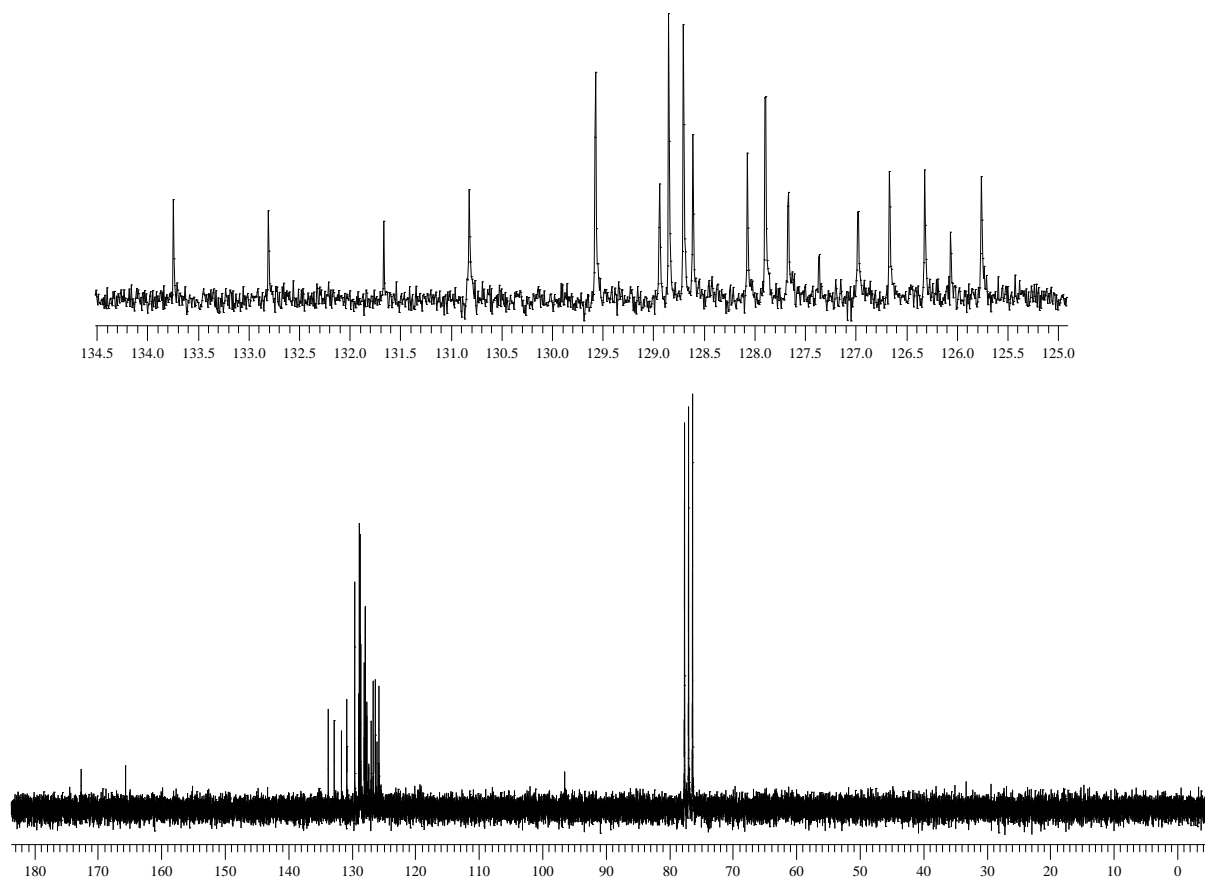


Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4r** em CDCl_3 a 100 MHz

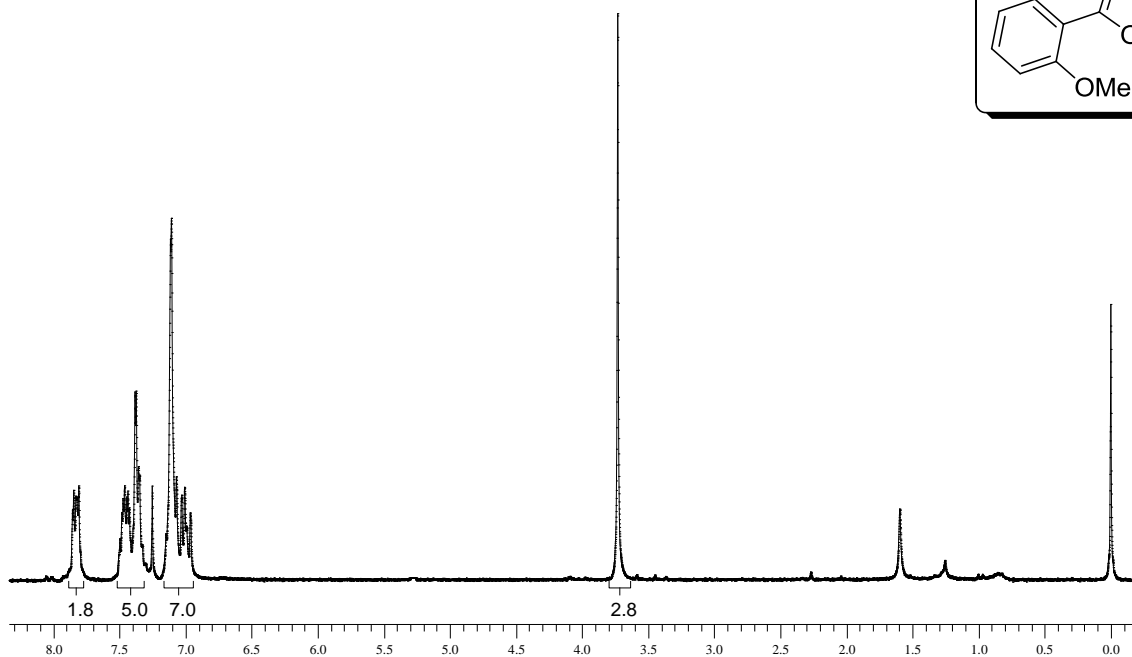
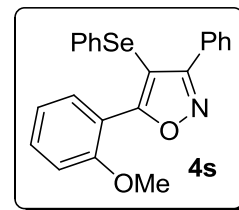


Figura 44: Espectro de RMN ^1H do composto **4s** em CDCl_3 a 200 MHz

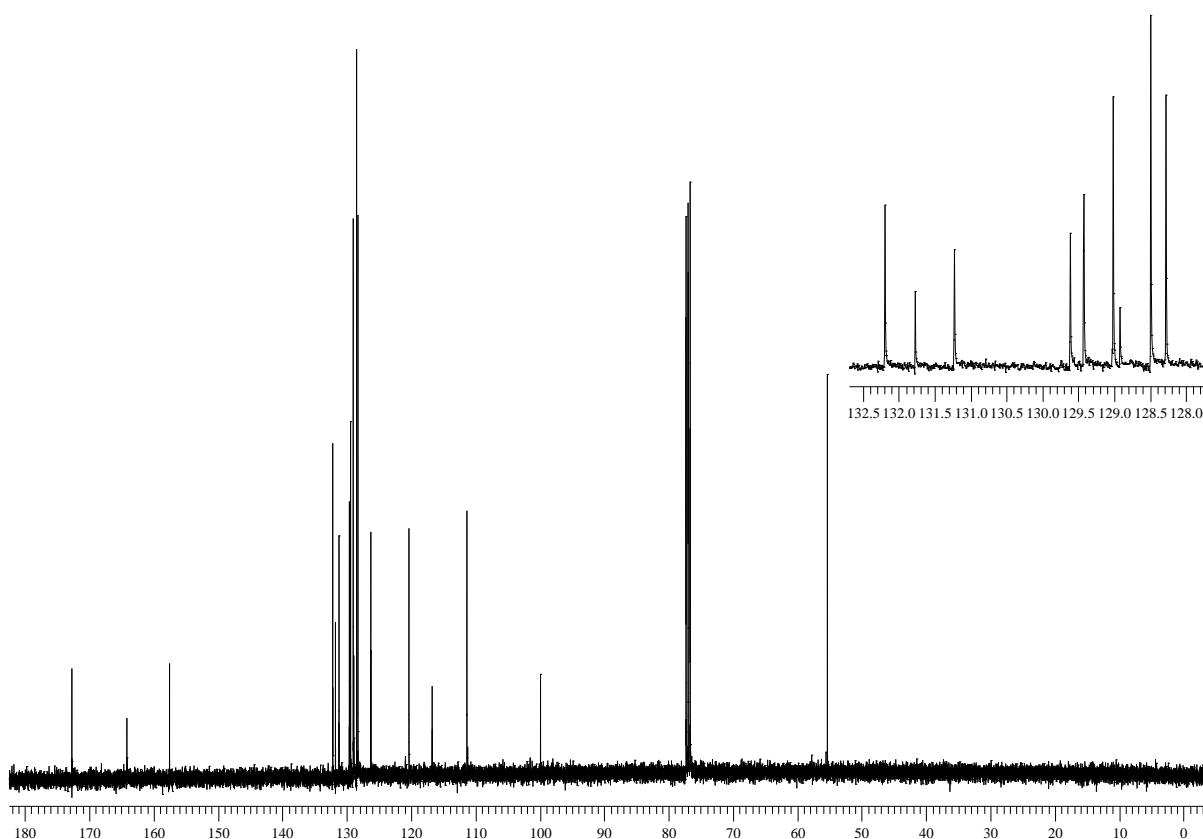


Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4s** em CDCl_3 a 100 MHz

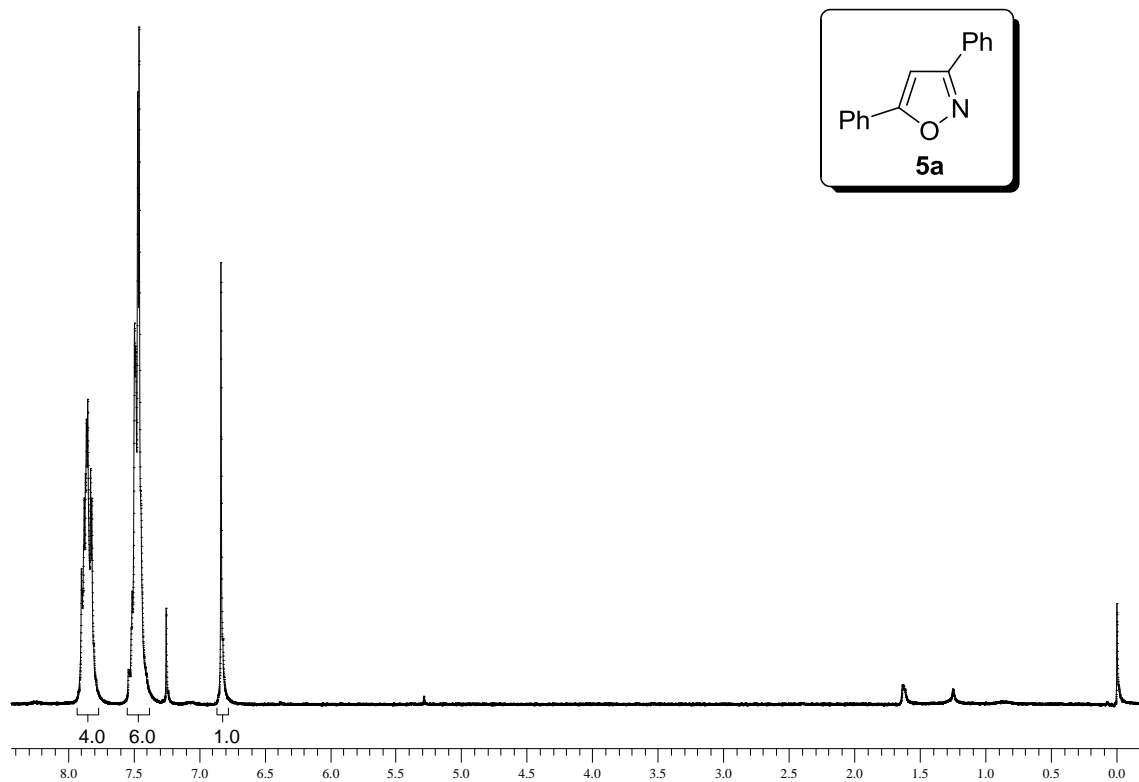


Figura 46: Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 200 MHz

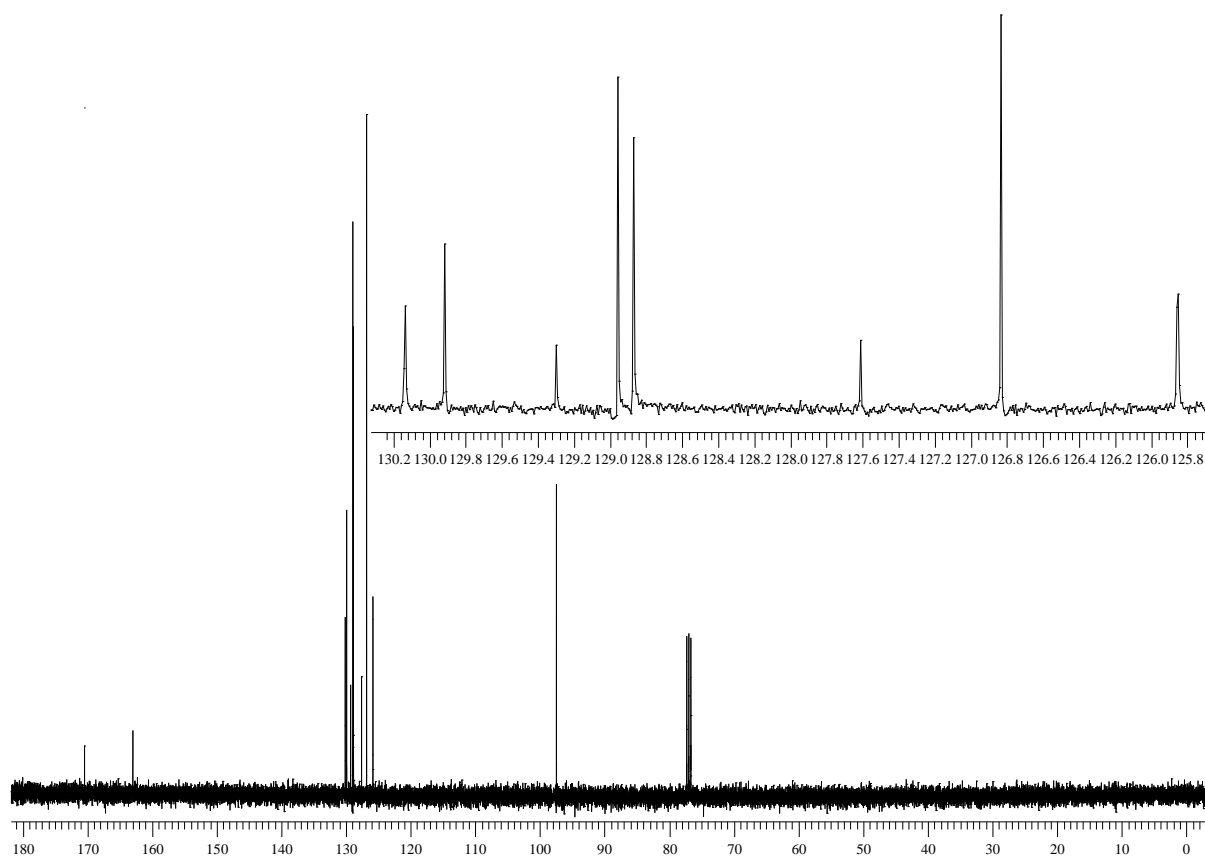


Figura 47: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

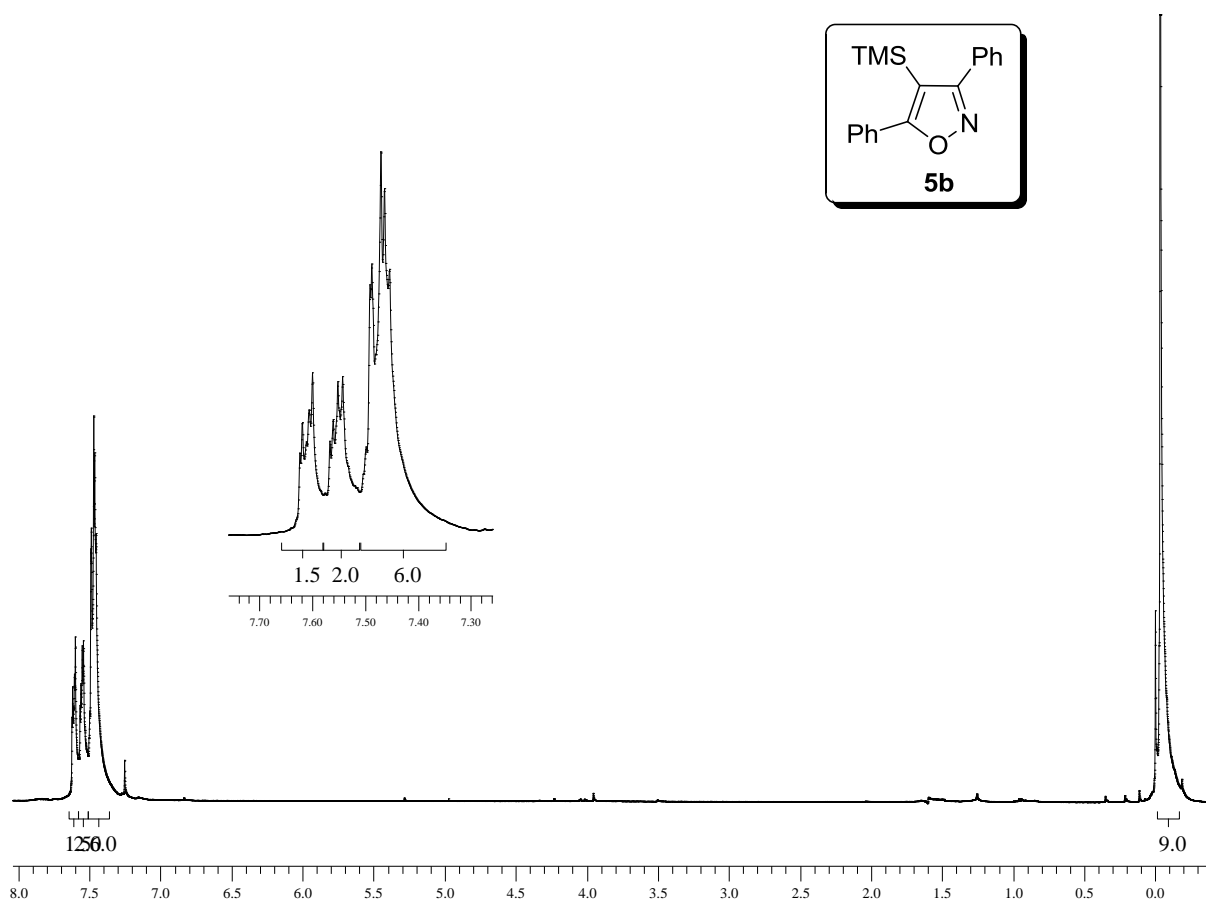


Figura 48: Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz

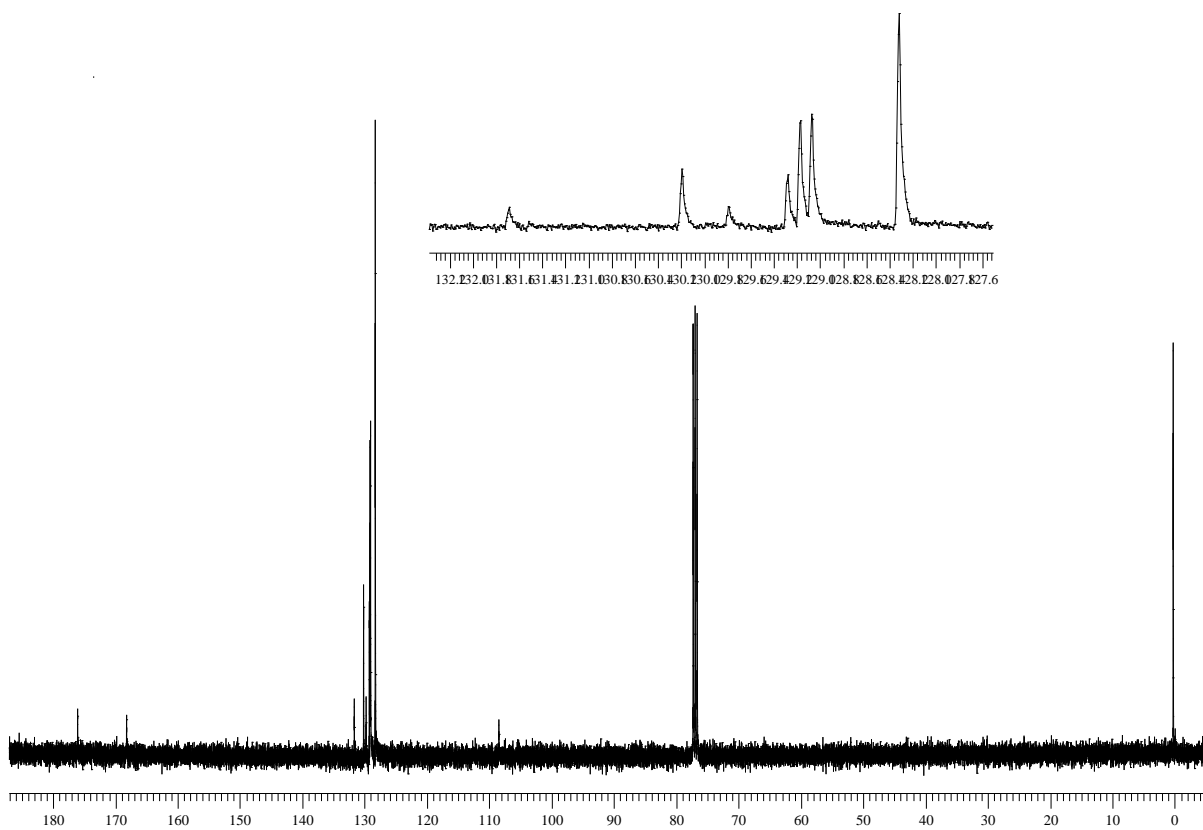


Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz

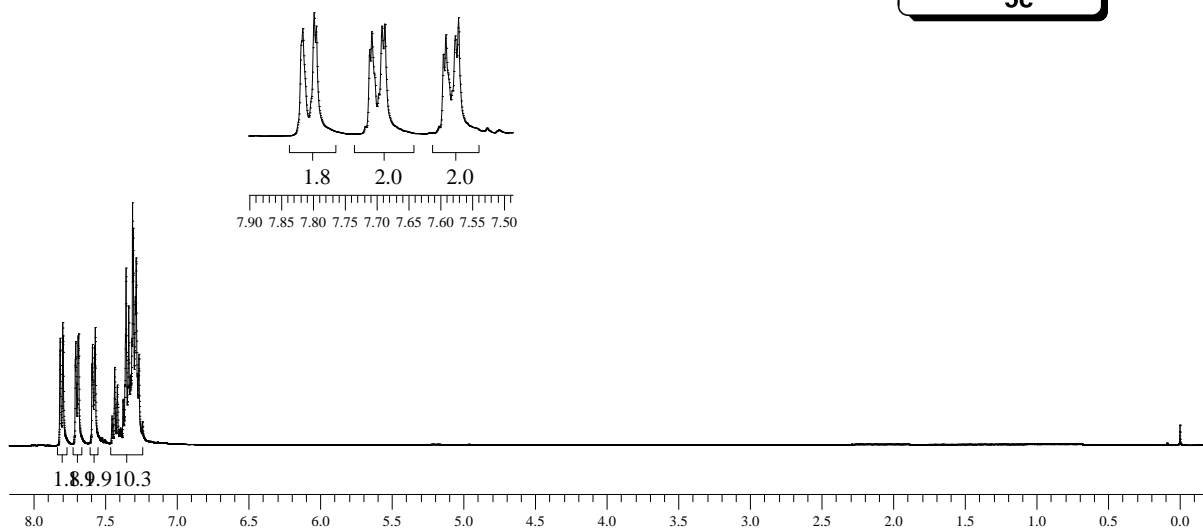
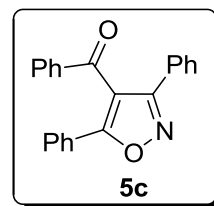


Figura 50: Espectro de RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 400 MHz

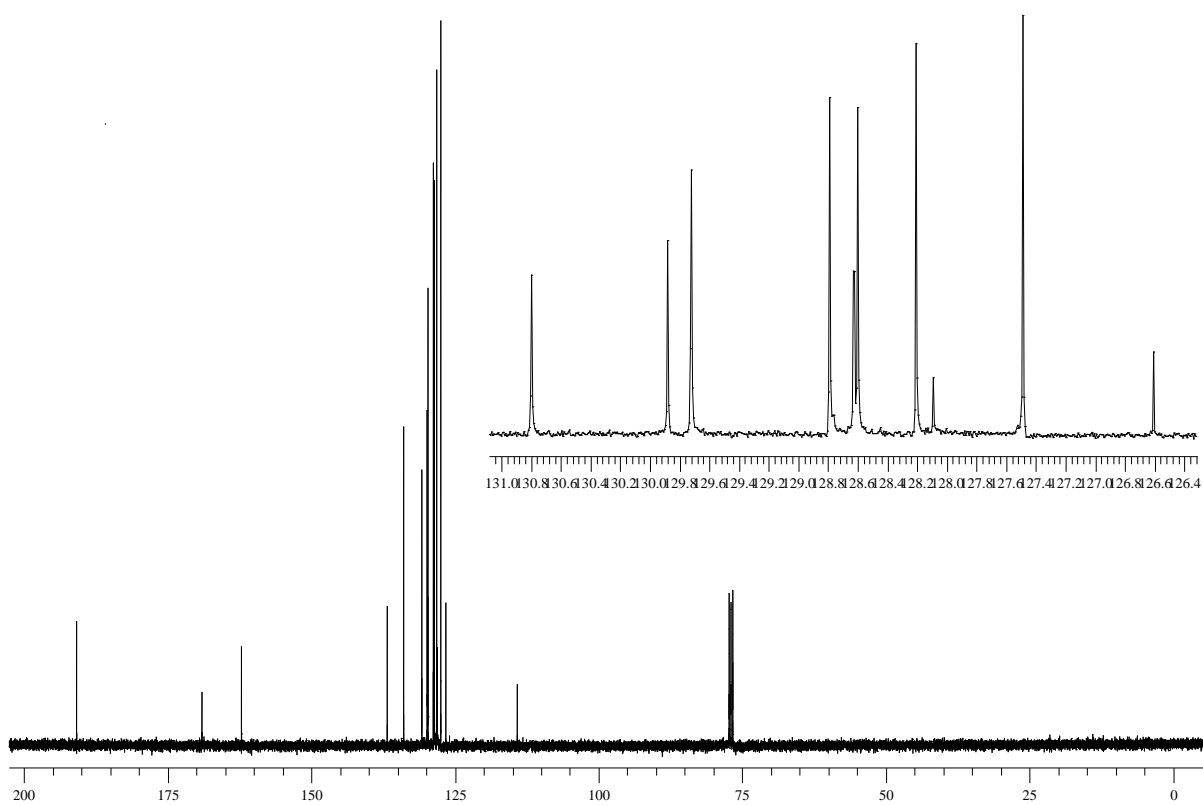


Figura 51: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 100 MHz

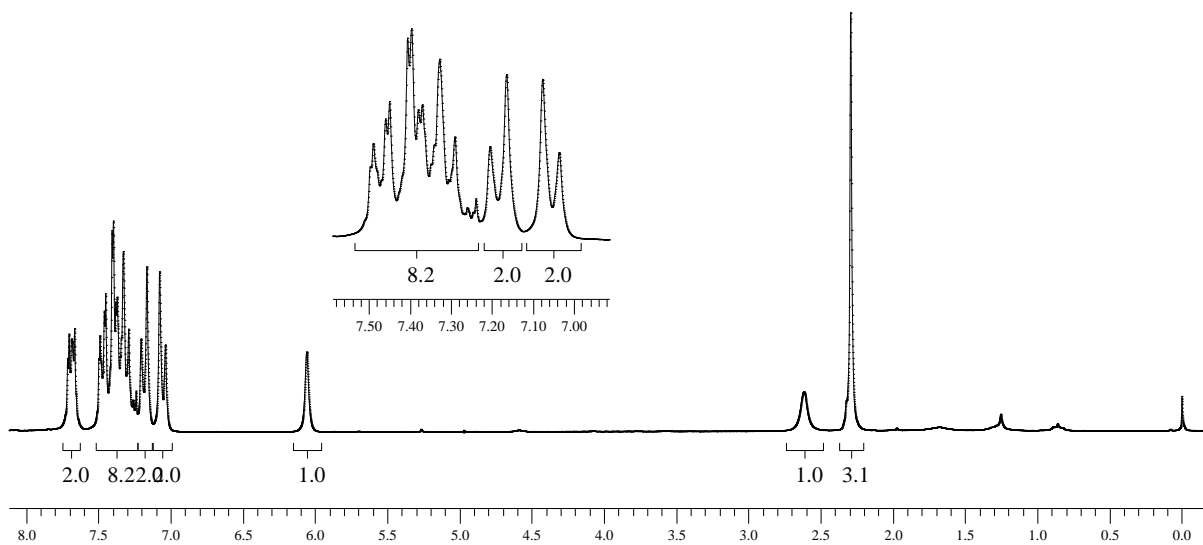
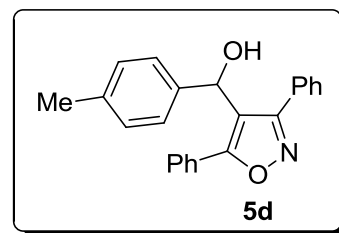


Figura 52: Espectro de RMN ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 200 MHz

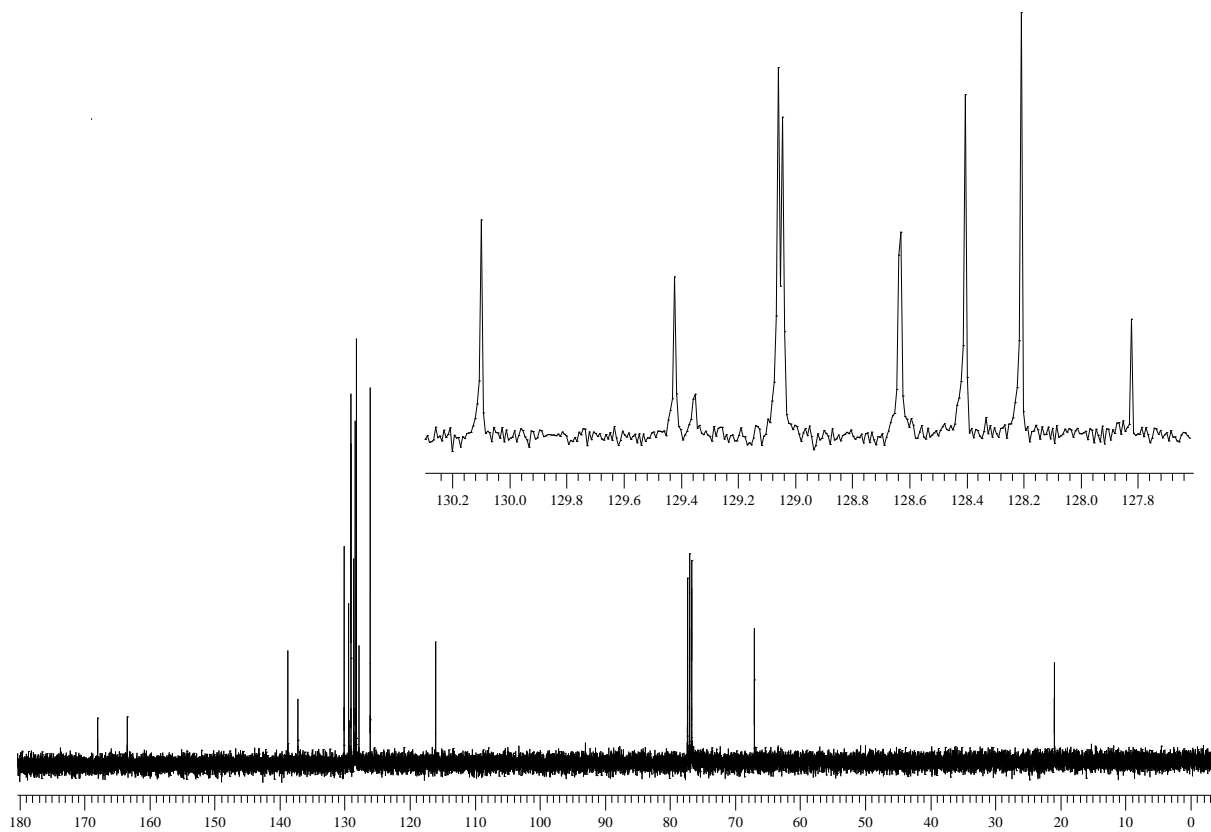


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz

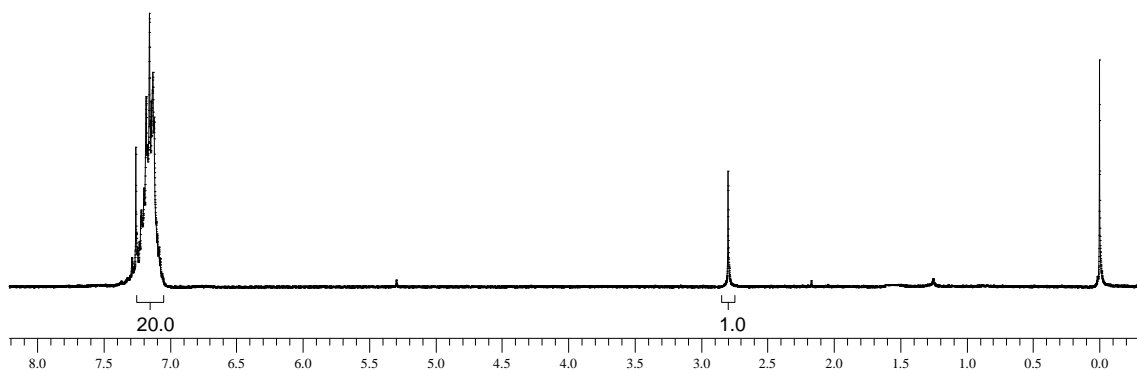
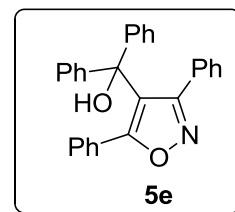


Figura 54: Espectro de RMN ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 200 MHz

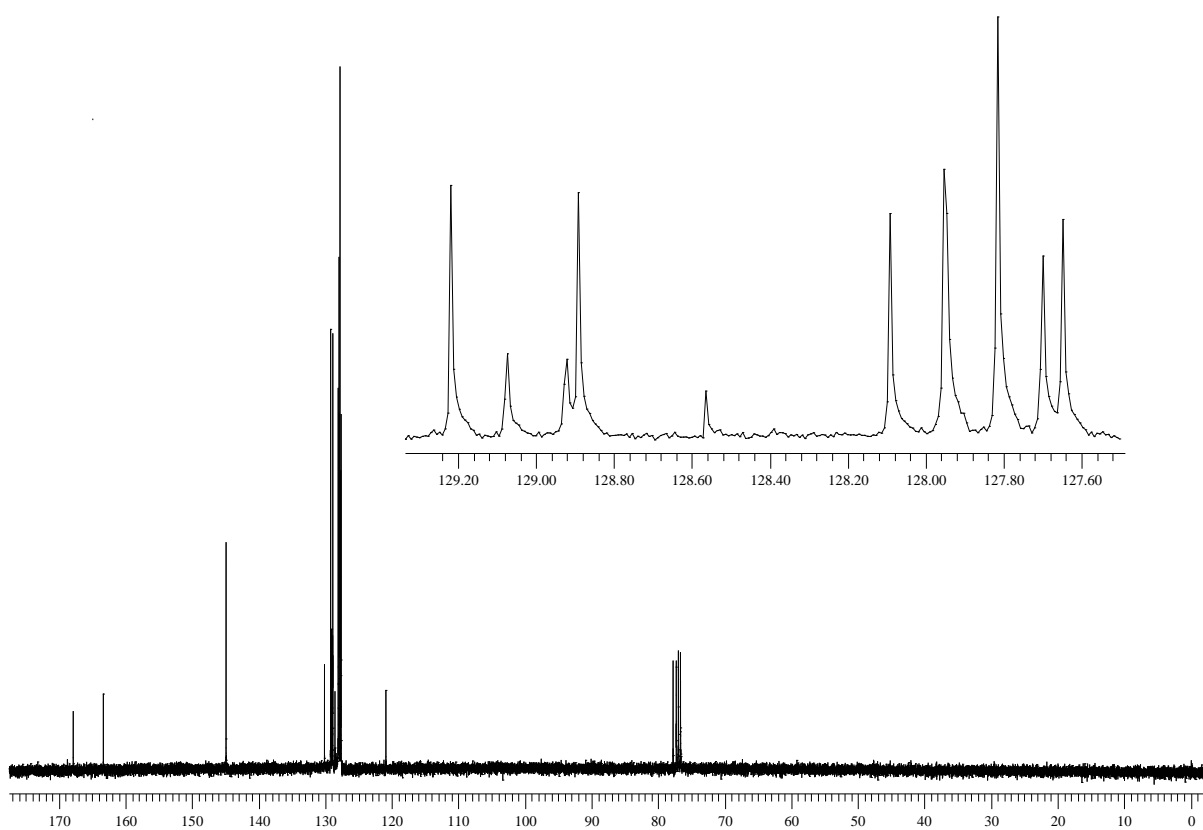


Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz

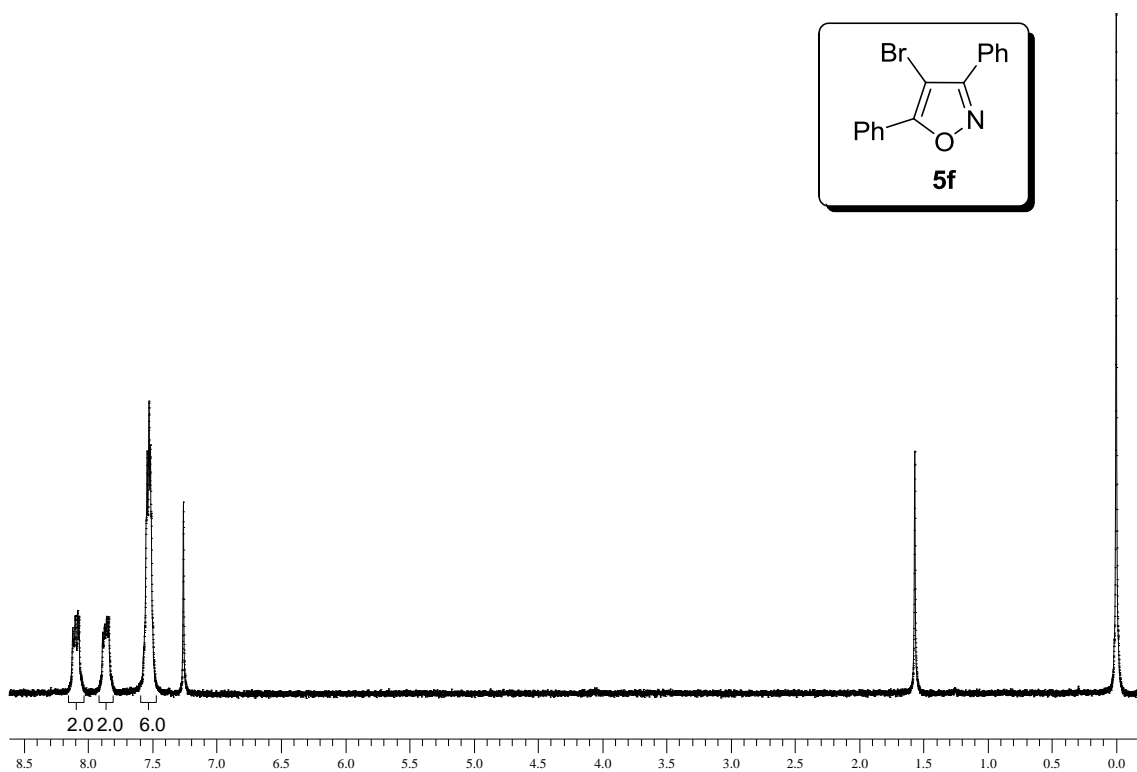


Figura 56: Espectro de RMN ^1H do composto **5f** em CDCl_3 a 200 MHz

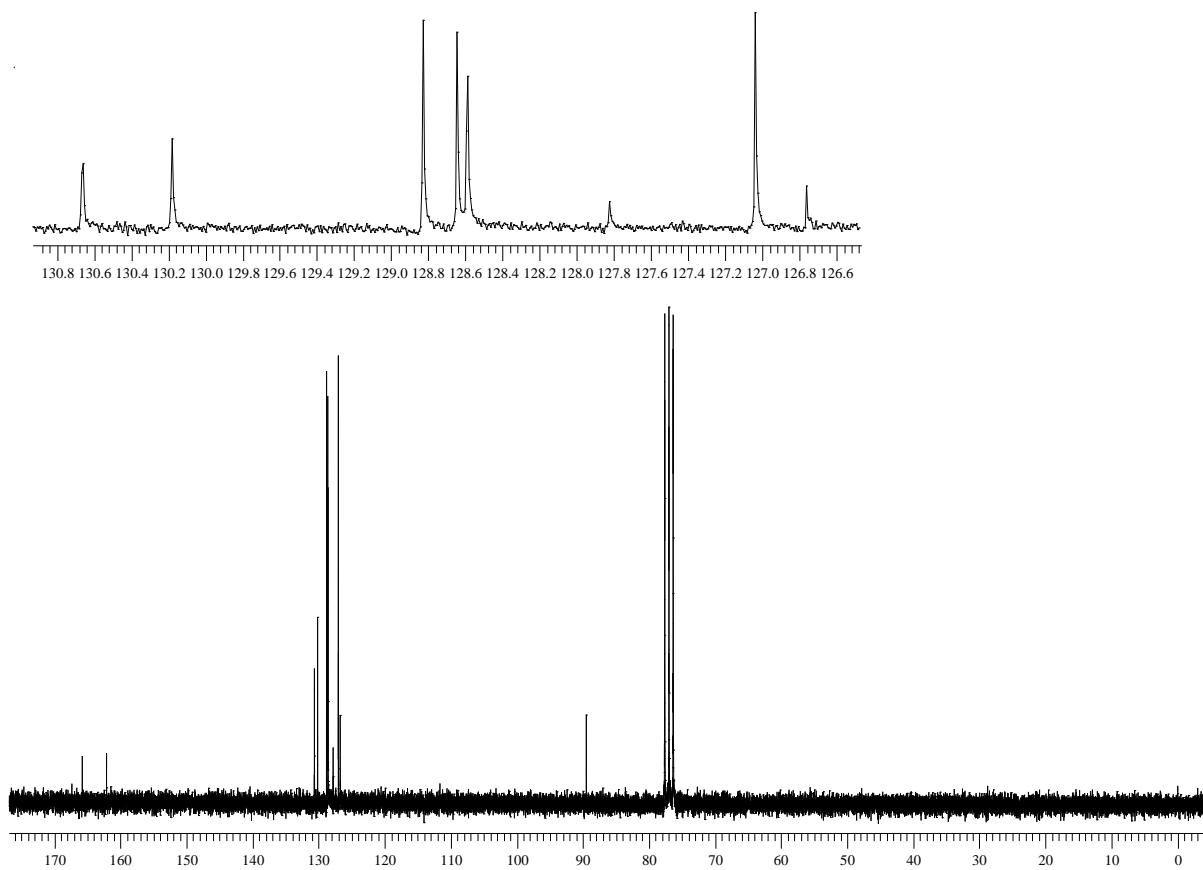


Figura 57: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** em CDCl_3 a 100 MHz

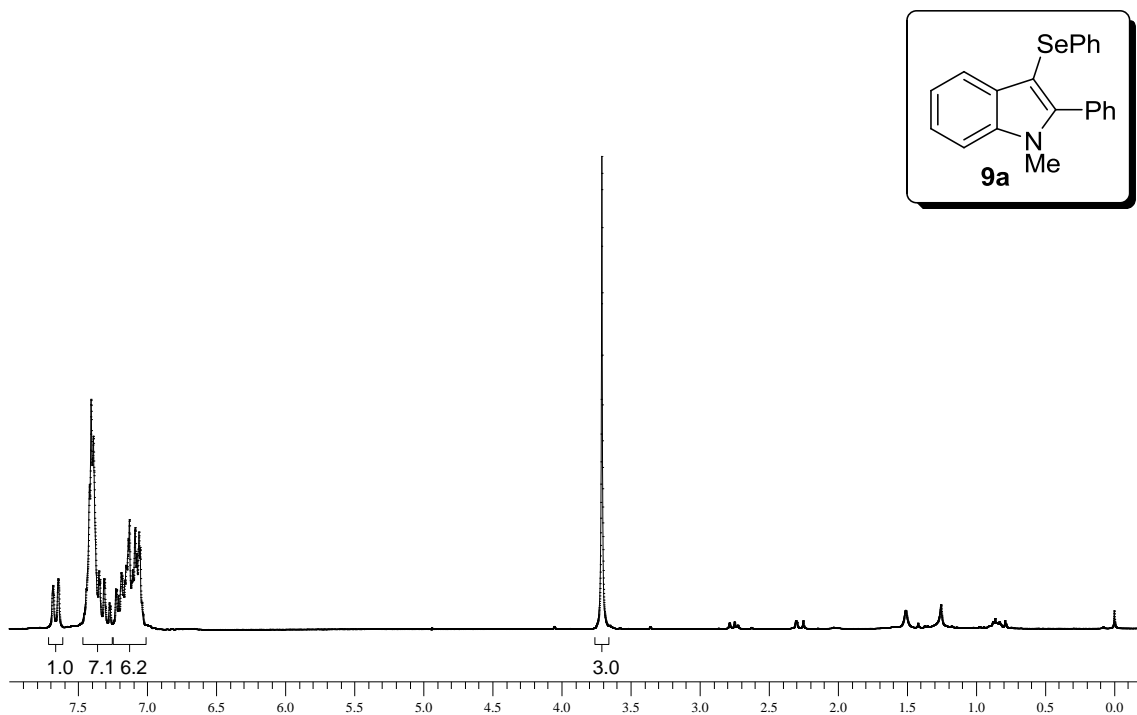


Figura 58: Espectro de RMN ^1H do composto **9a** em CDCl_3 a 200 MHz

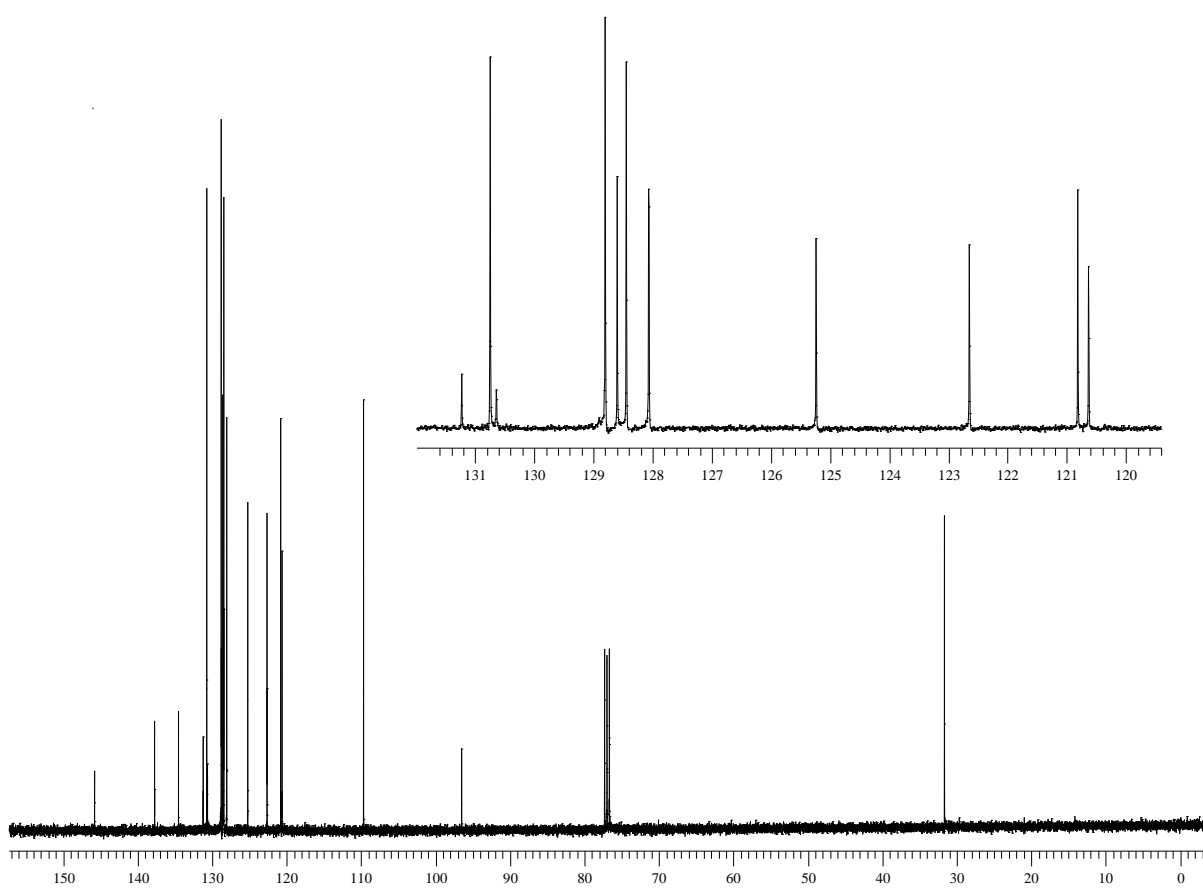


Figura 59: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** em CDCl_3 a 100 MHz

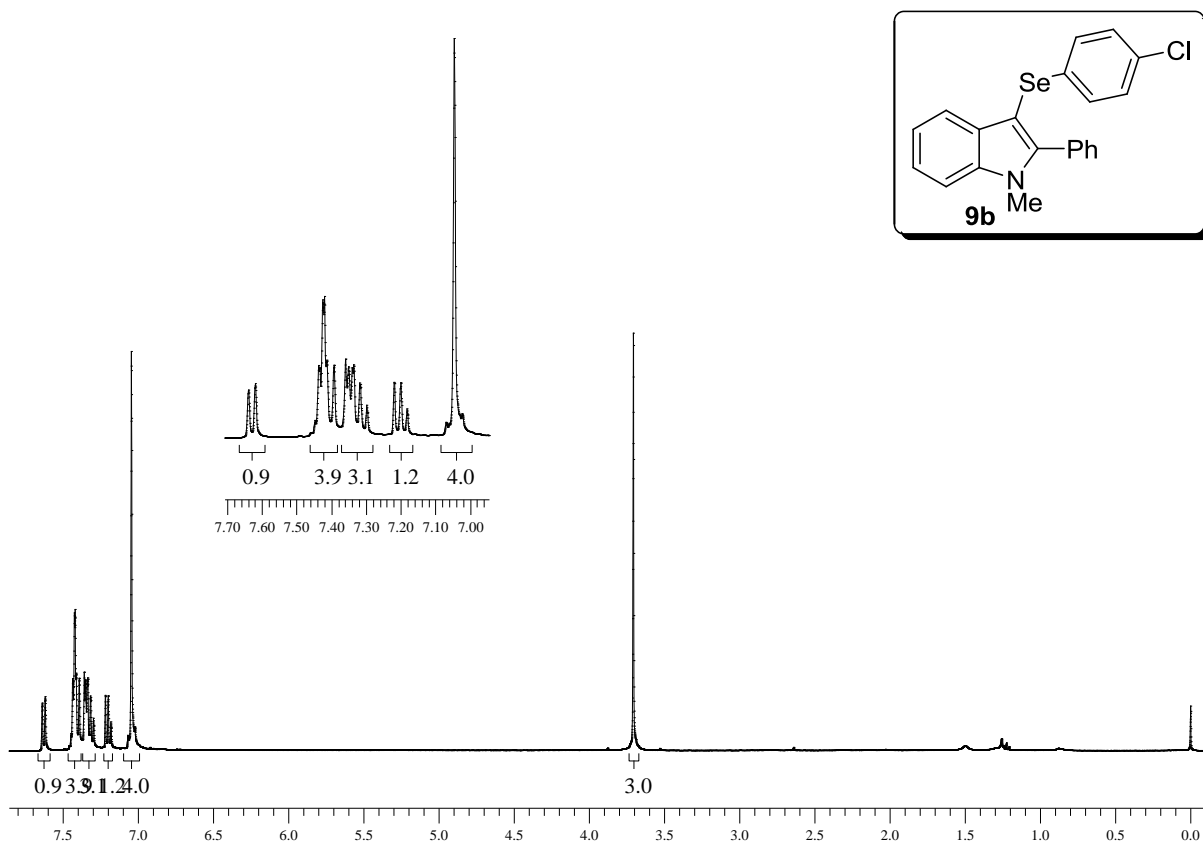


Figura 60: Espectro de RMN ^1H do composto **9b** em CDCl_3 a 400 MHz

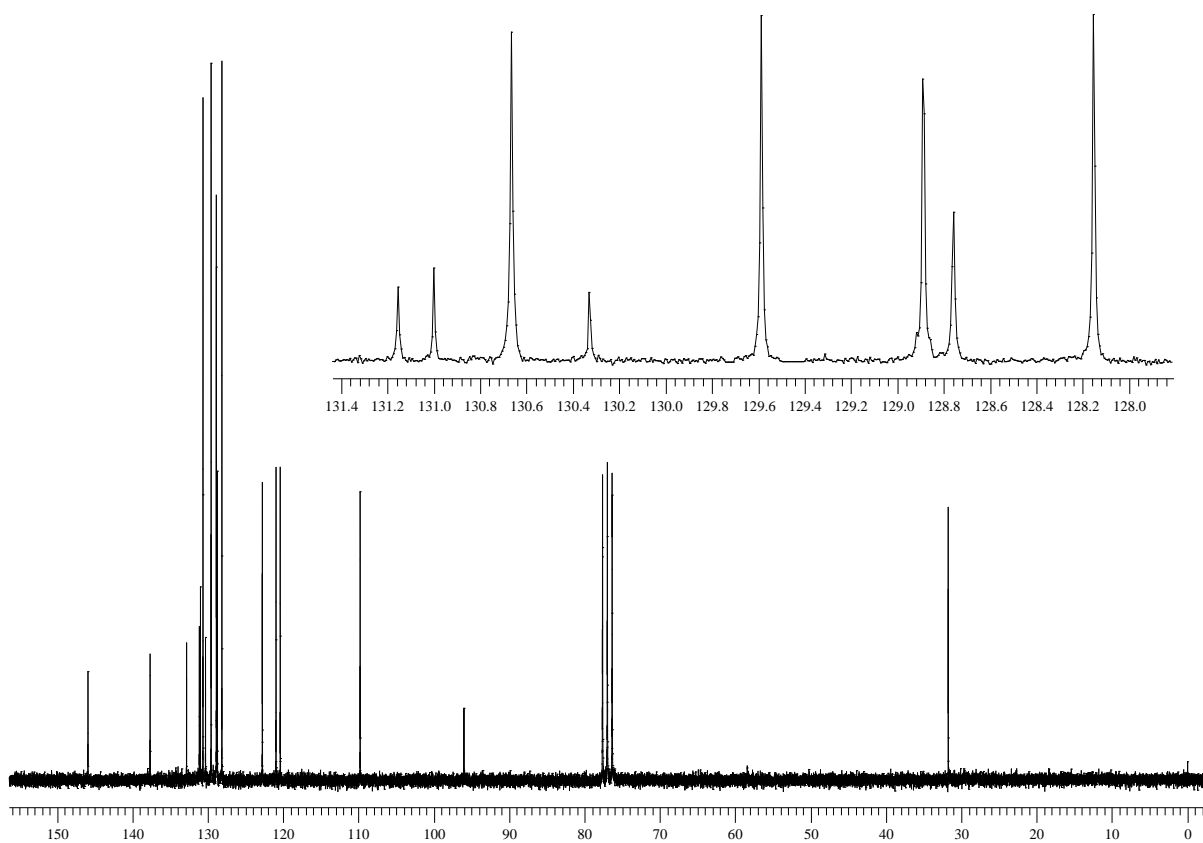


Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 50 MHz

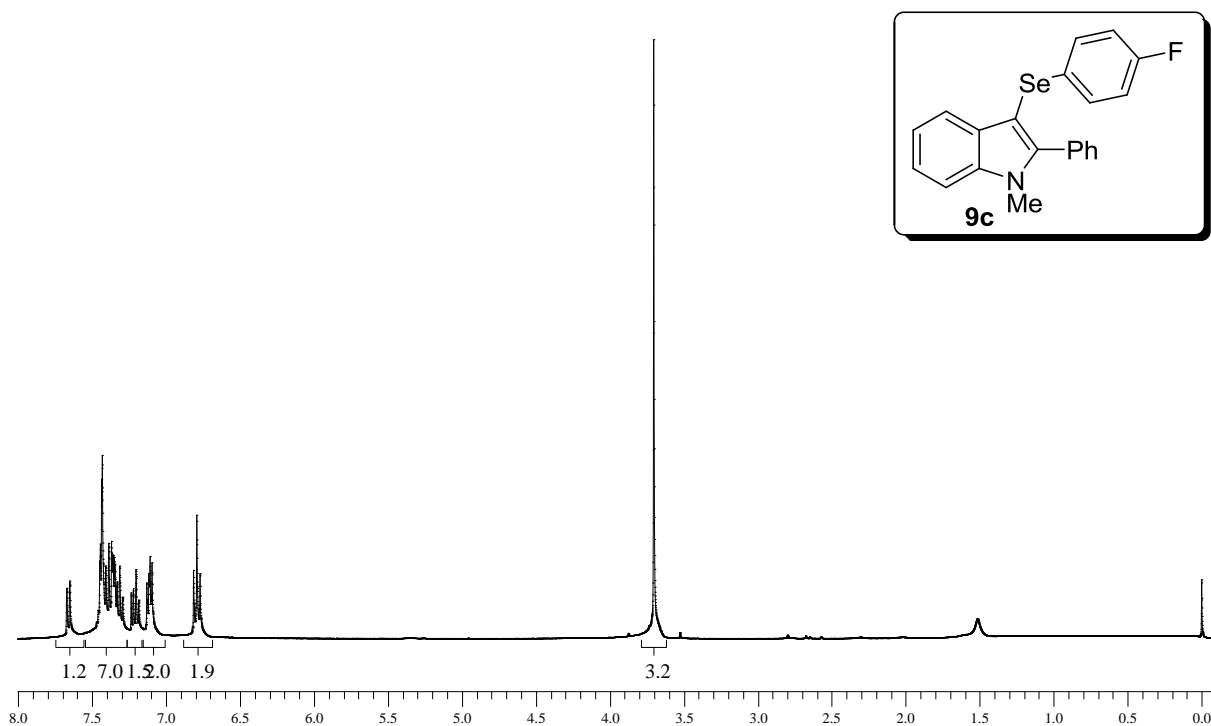


Figura 62: Espectro de RMN ^1H do composto **9c** em CDCl_3 a 200 MHz

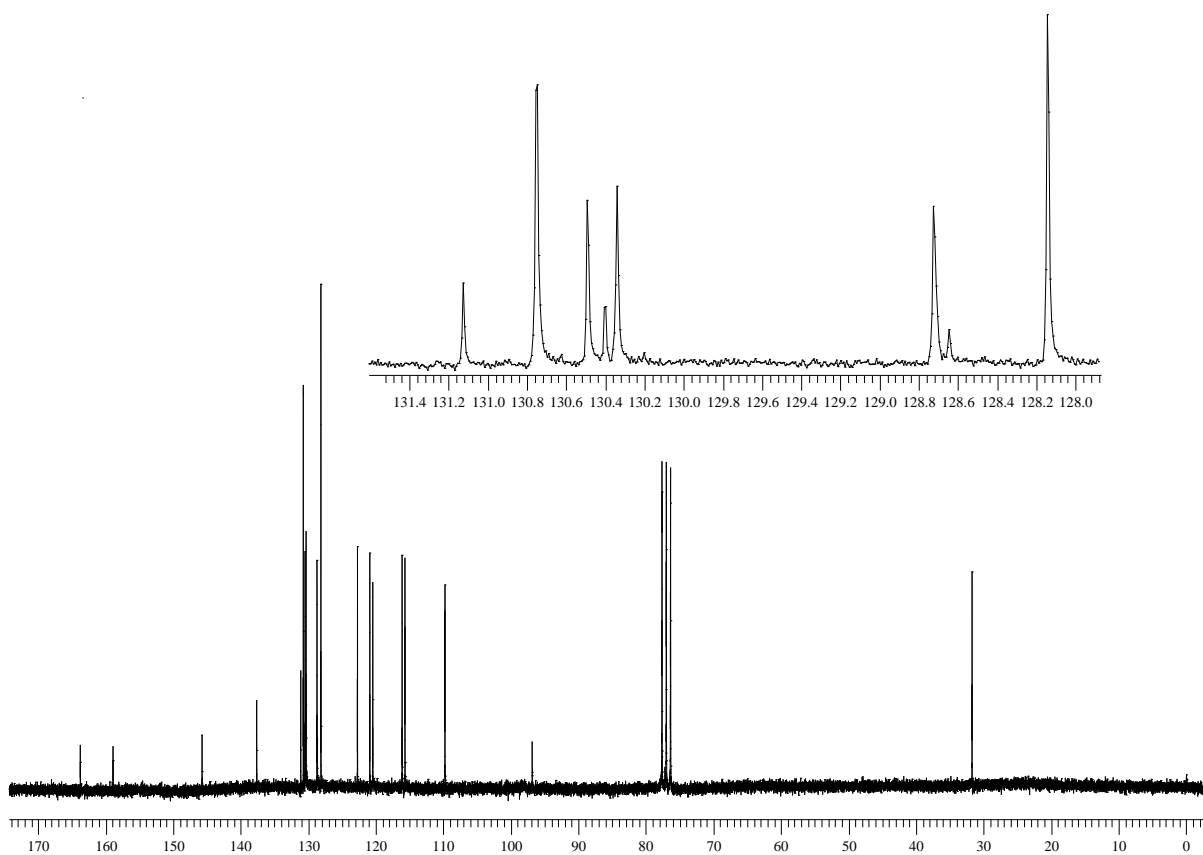


Figura 63: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9c** em CDCl_3 a 50 MHz

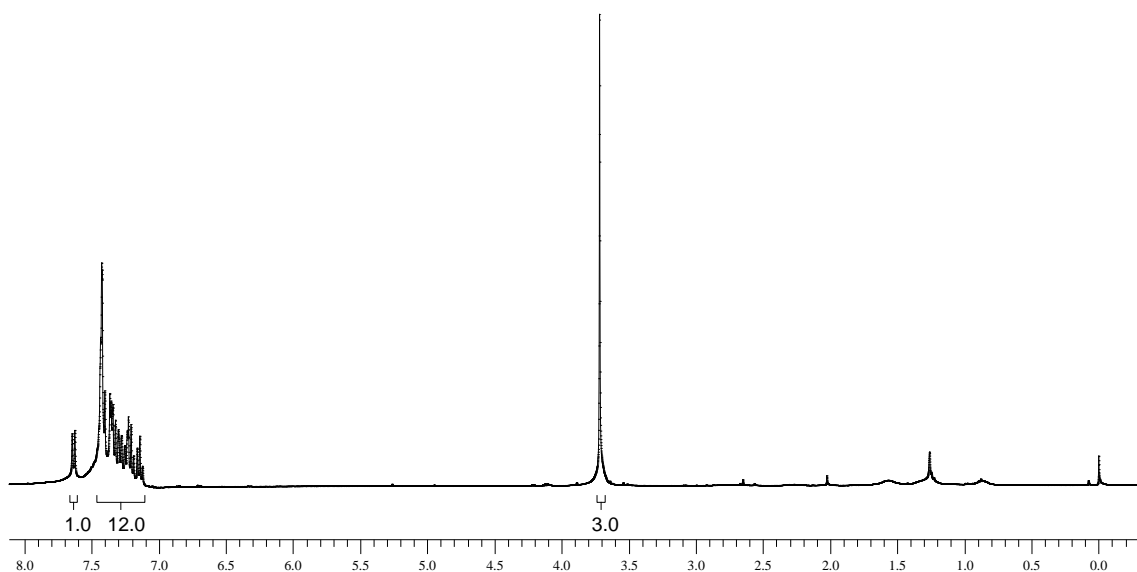


Figura 64: Espectro de RMN ^1H do composto **9d** em CDCl_3 a 400 MHz

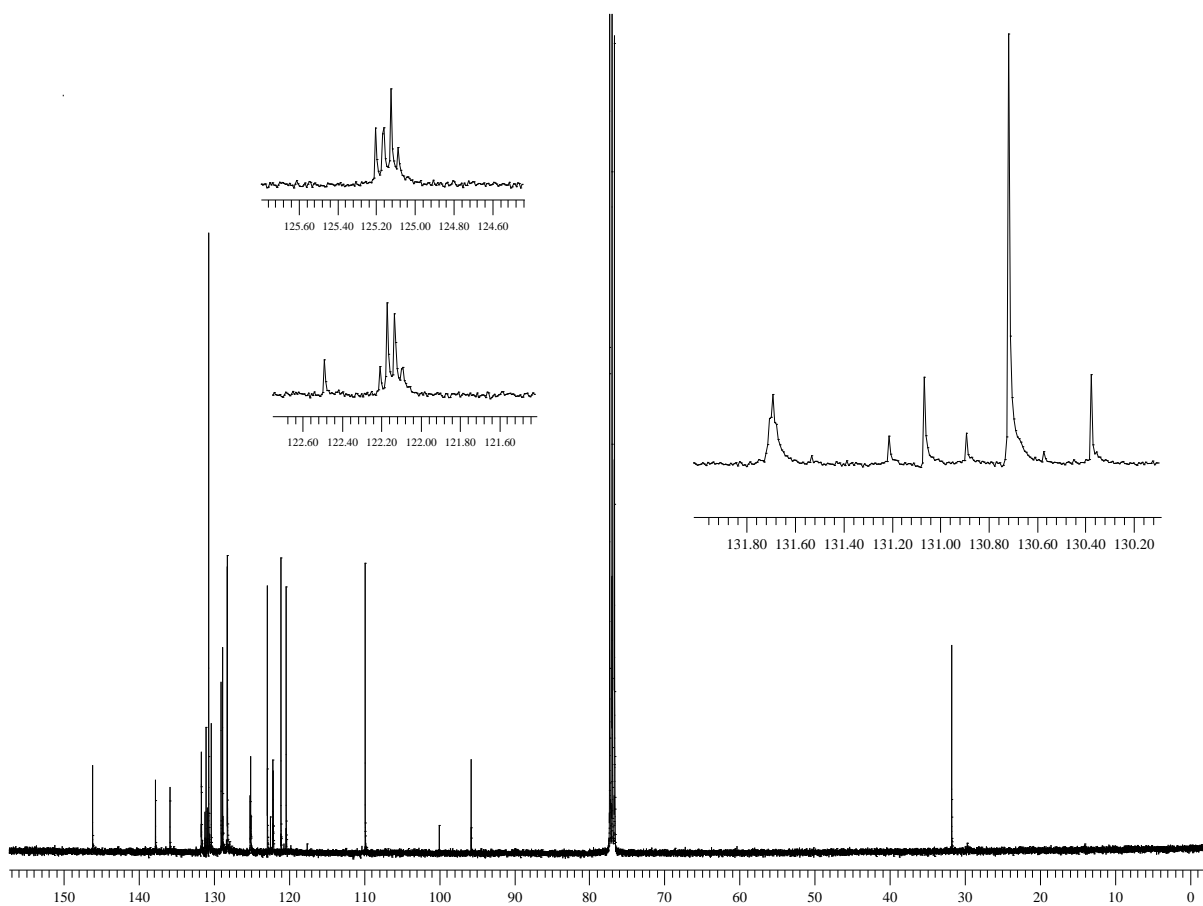


Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9d** em CDCl_3 a 100 MHz

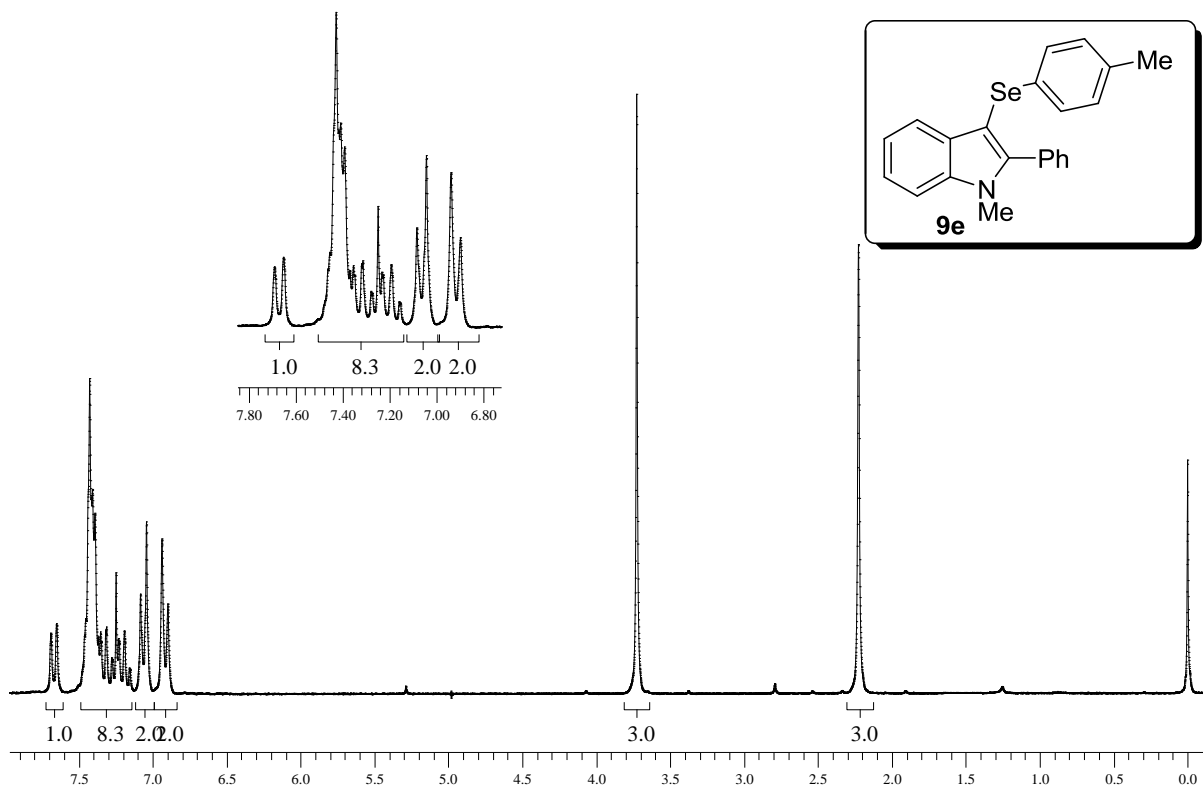


Figura 66: Espectro de RMN ^1H do composto **9e** em CDCl_3 a 200 MHz

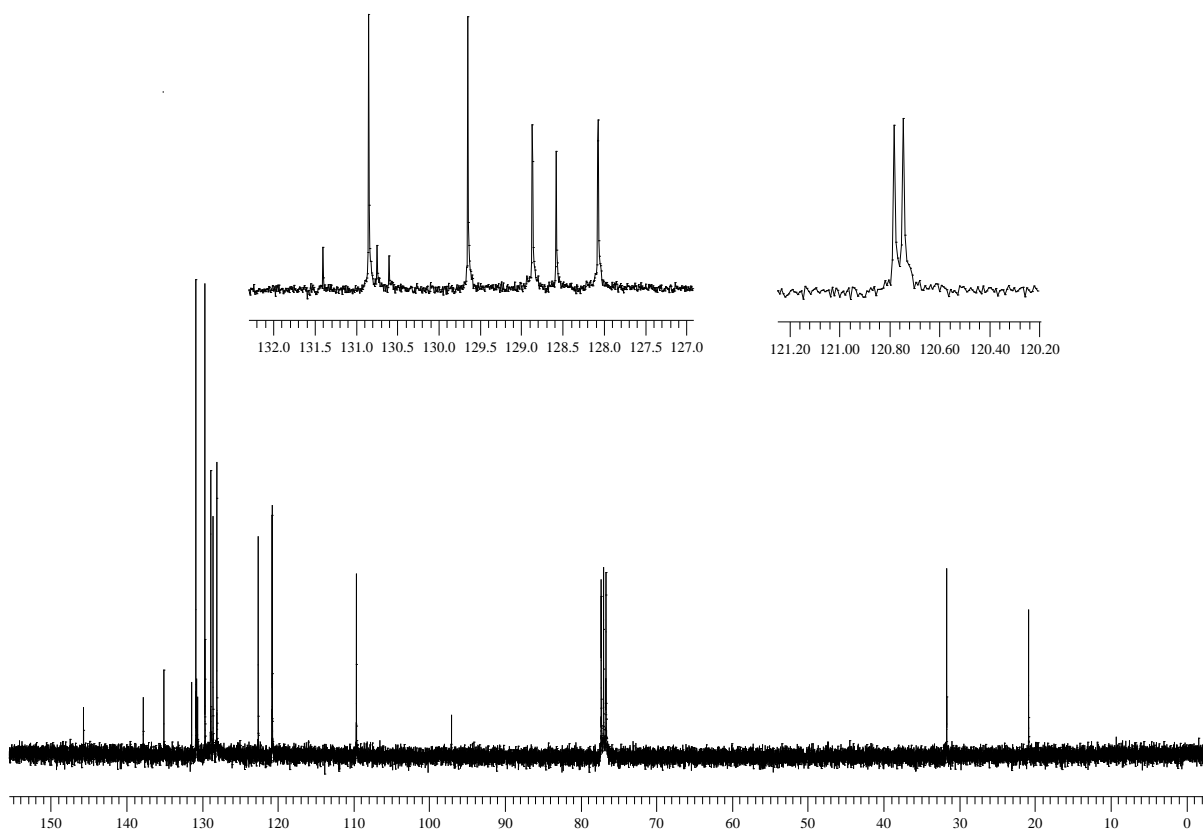


Figura 67: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9e** em CDCl_3 a 100 MHz

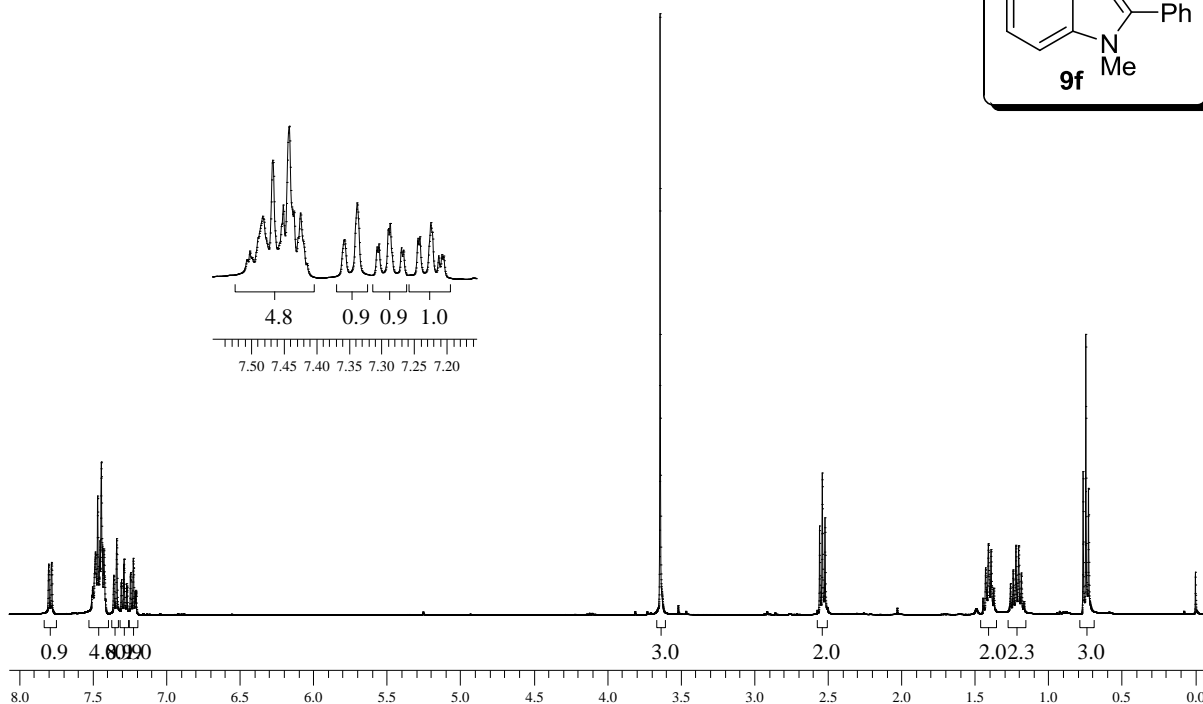
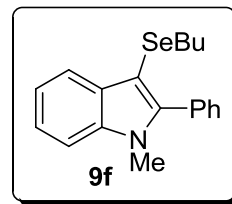


Figura 68: Espectro de RMN ^1H do composto **9f** em CDCl_3 a 400 MHz

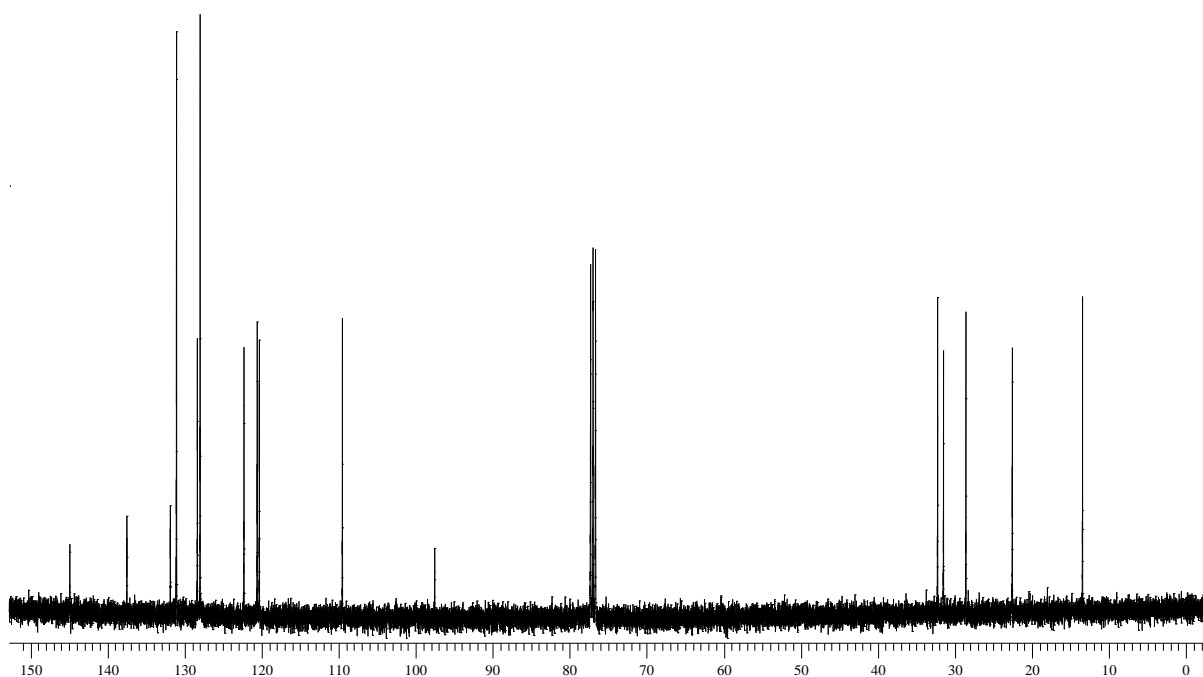


Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9f** em CDCl_3 a 100 MHz

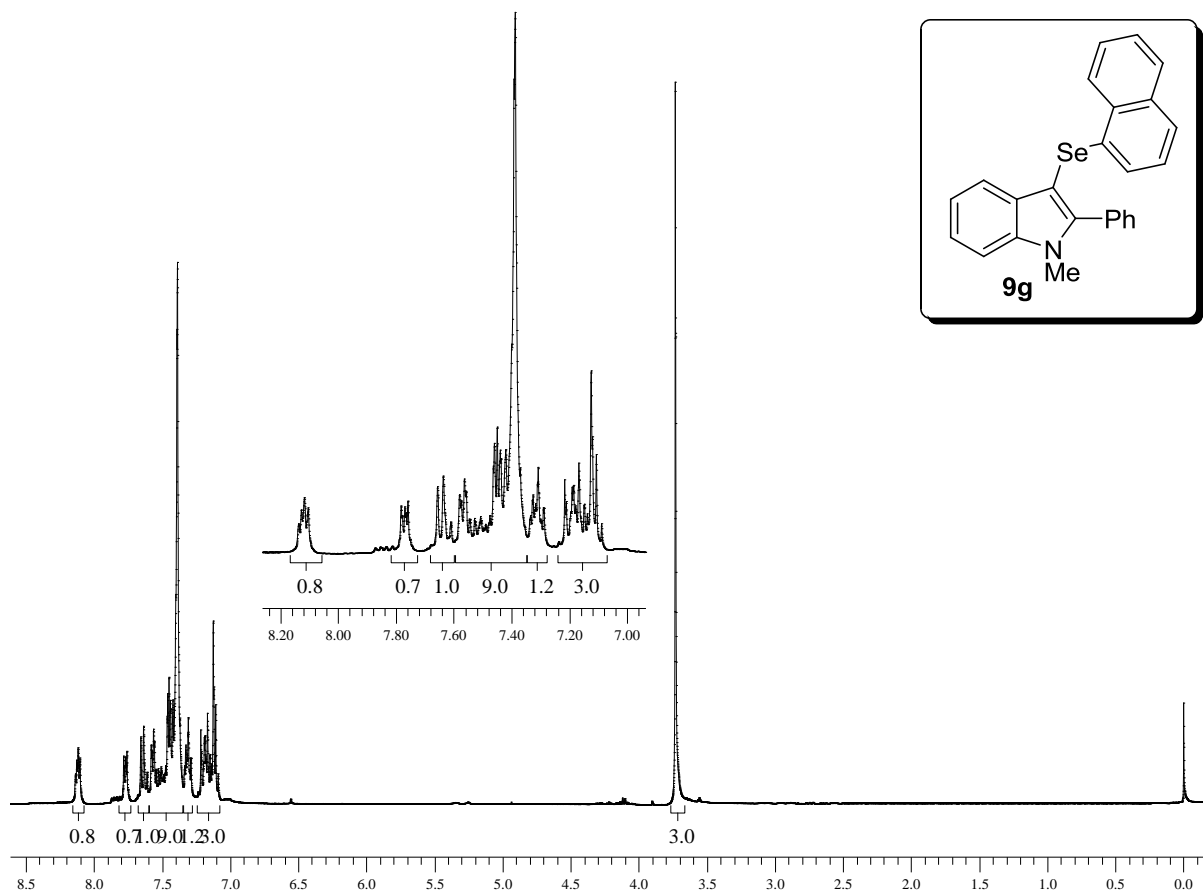


Figura 70: Espectro de RMN ^1H do composto **9g** em CDCl_3 a 400 MHz

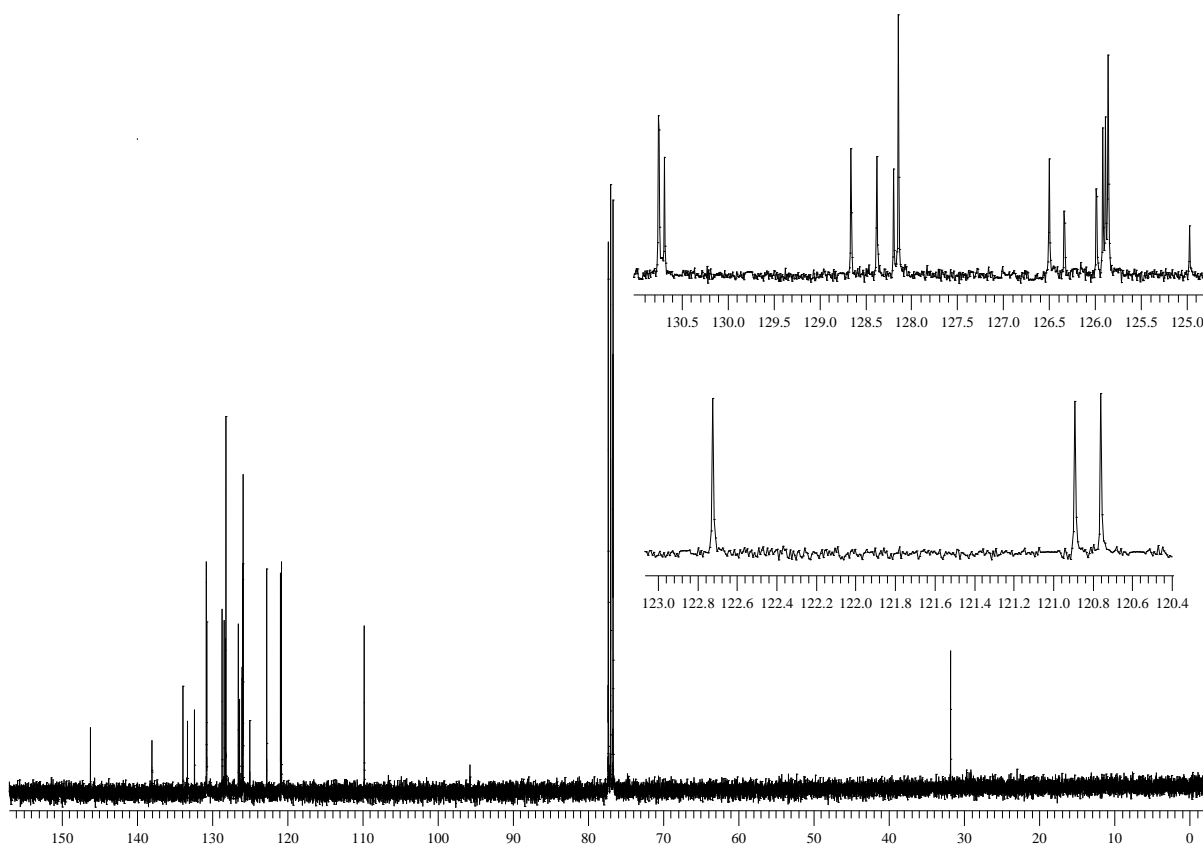


Figura 71: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9g** em CDCl_3 a 100 MHz

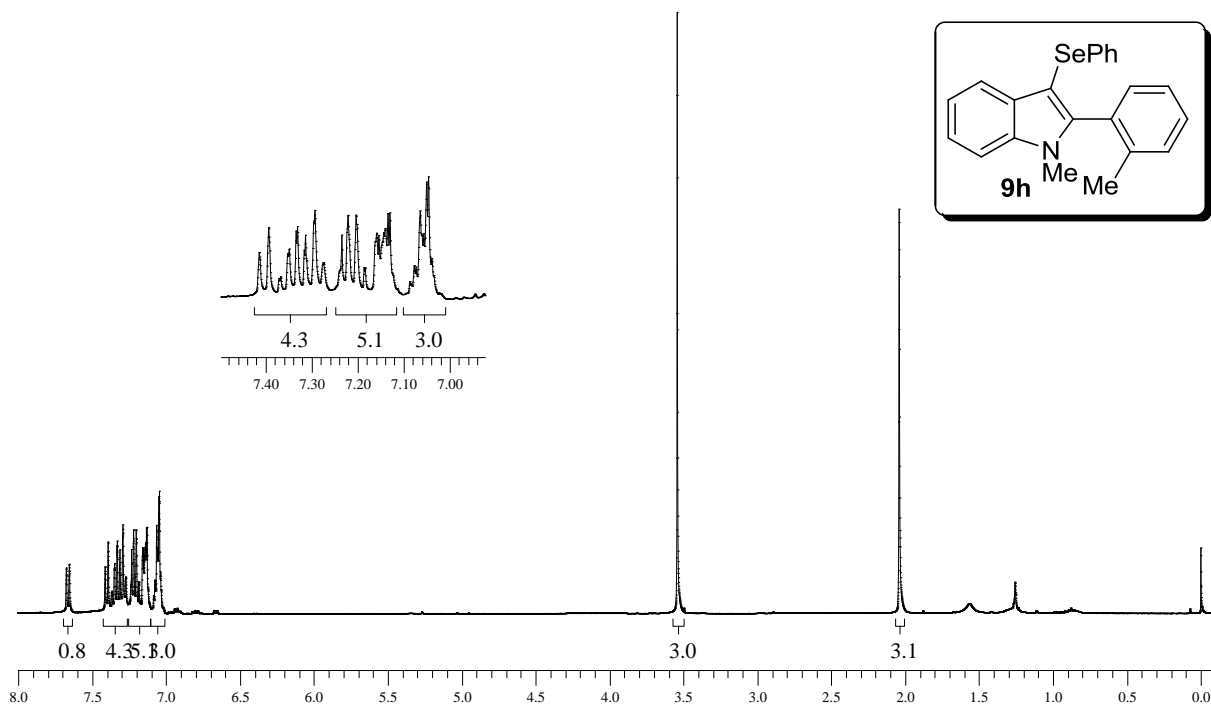


Figura 72: Espectro de RMN ^1H do composto **9h** em CDCl_3 a 400 MHz

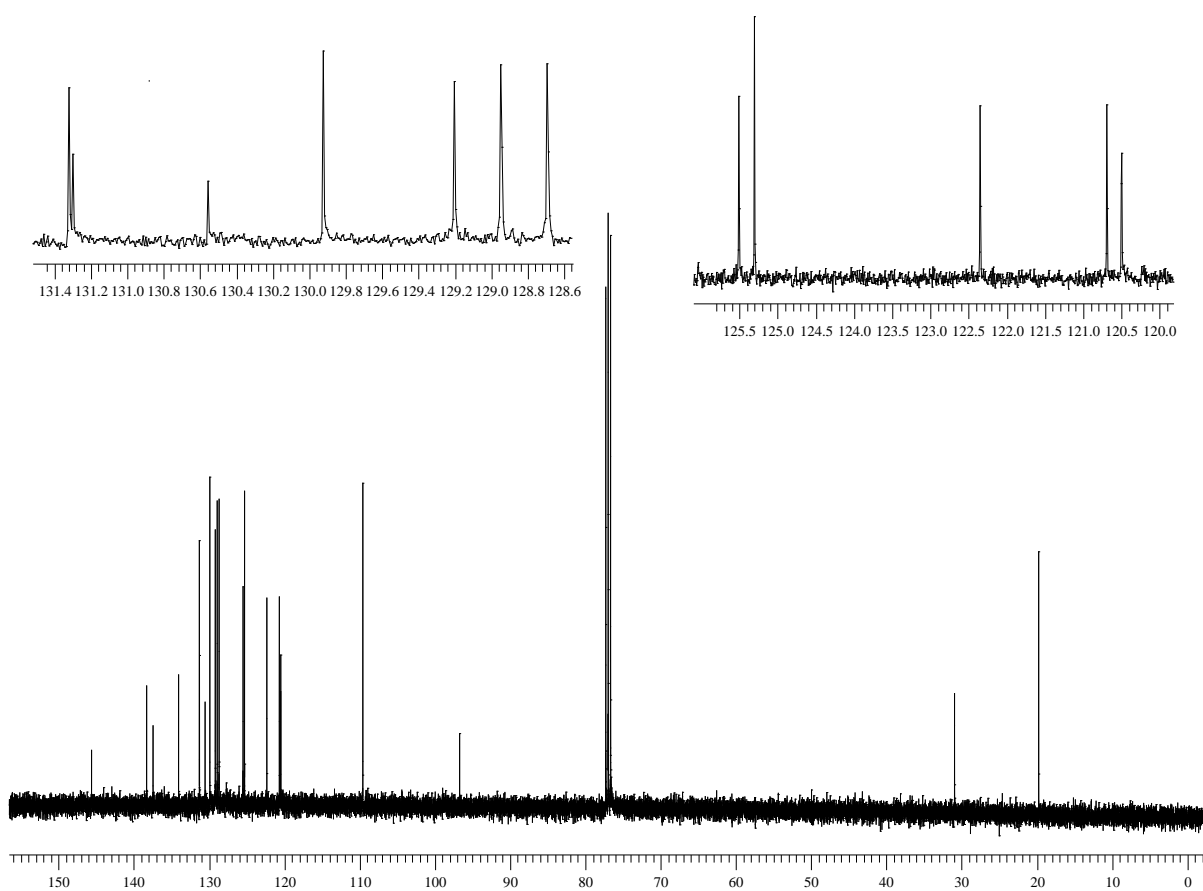


Figura 73: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9h** em CDCl_3 a 100 MHz

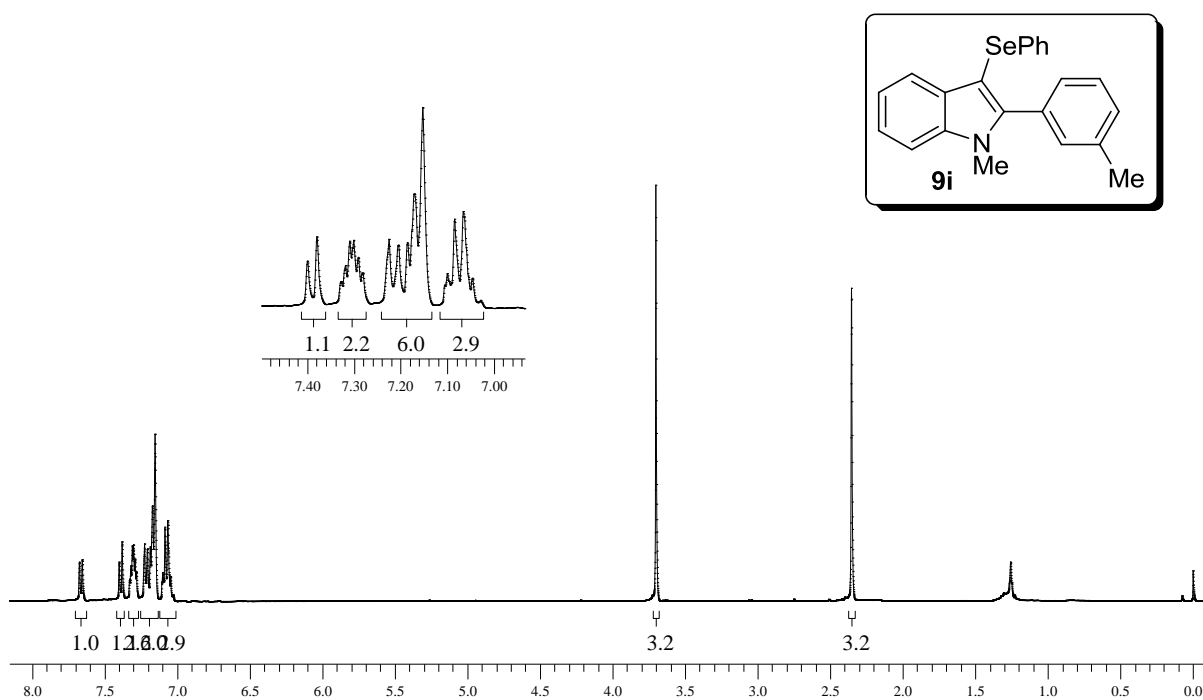


Figura 74: Espectro de RMN ^1H do composto **9i** em CDCl_3 a 400 MHz

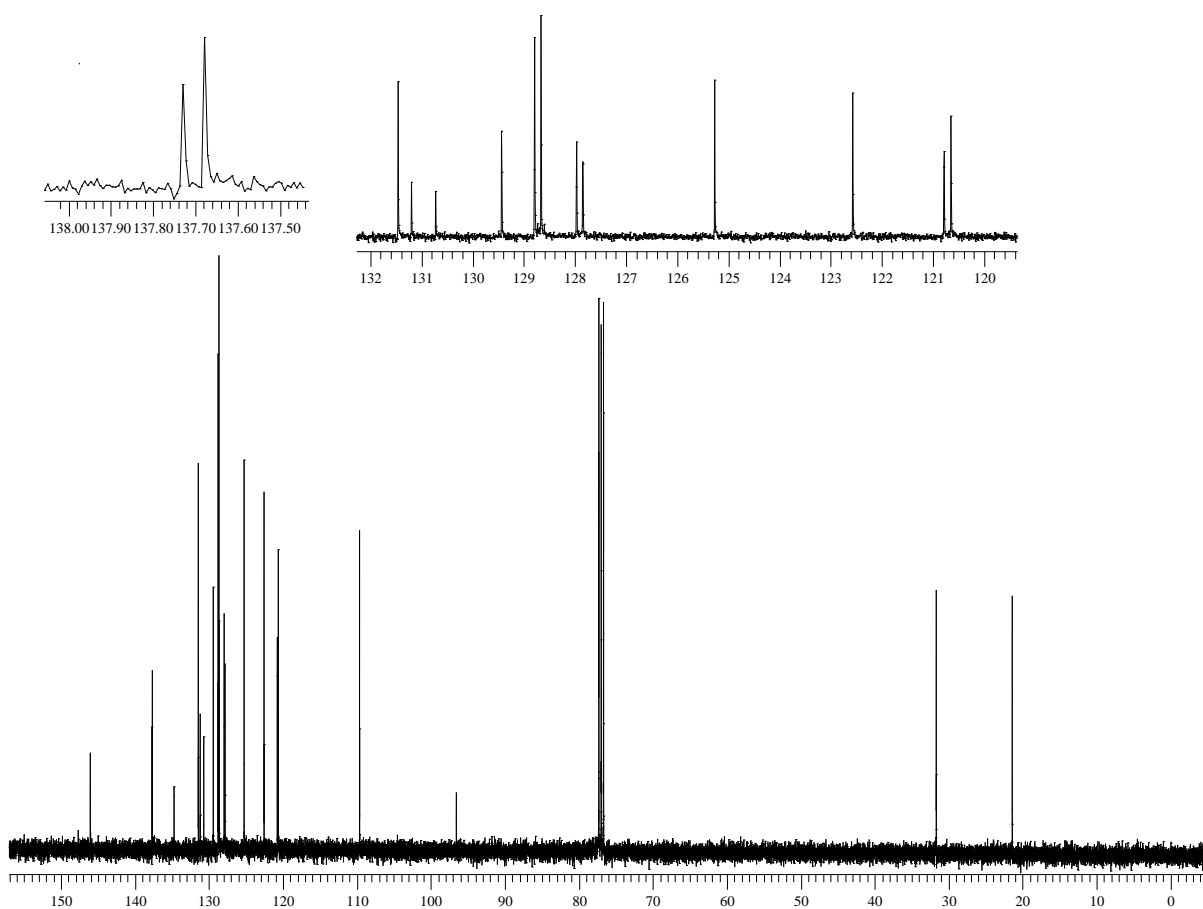


Figura 75: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9i** em CDCl_3 a 100 MHz

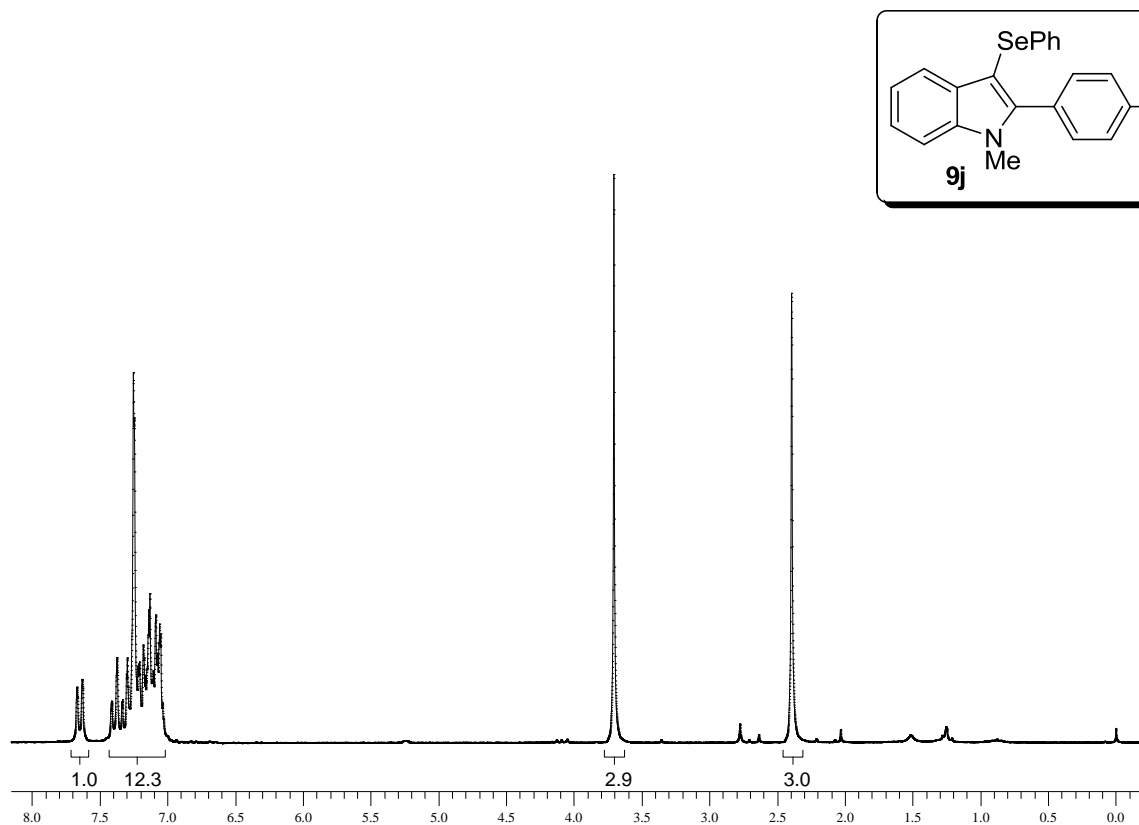


Figura 76: Espectro de RMN ^1H do composto **9j** em CDCl_3 a 200 MHz

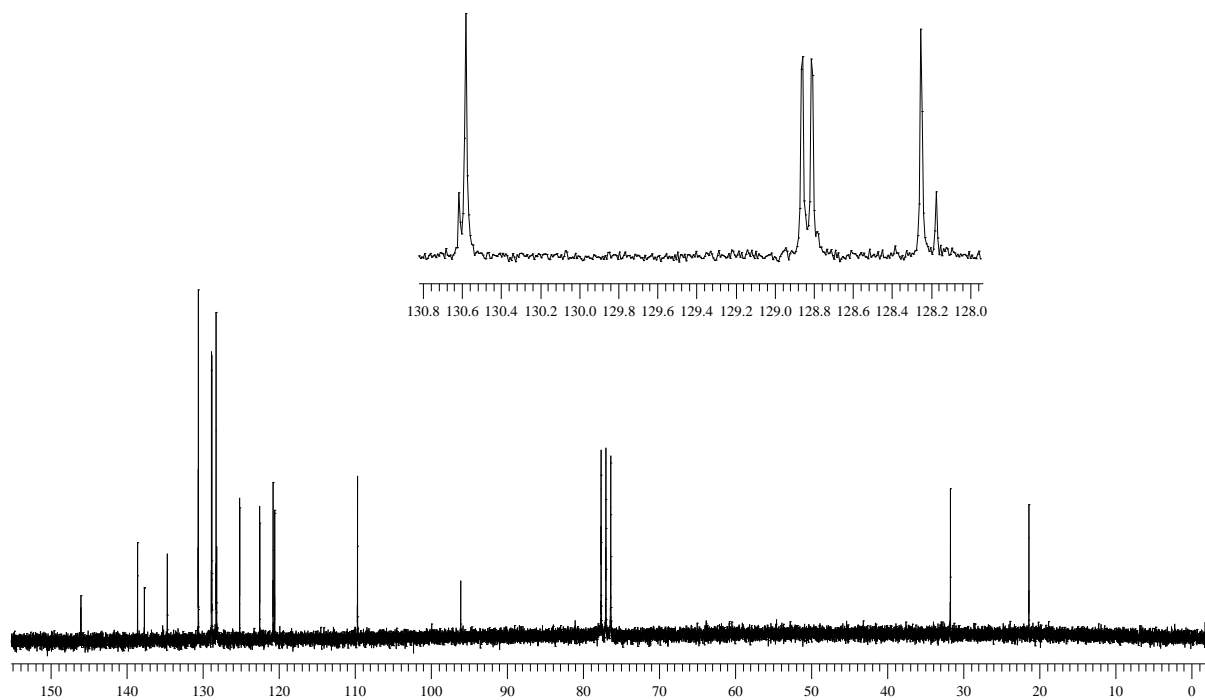


Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9j** em CDCl_3 a 50 MHz

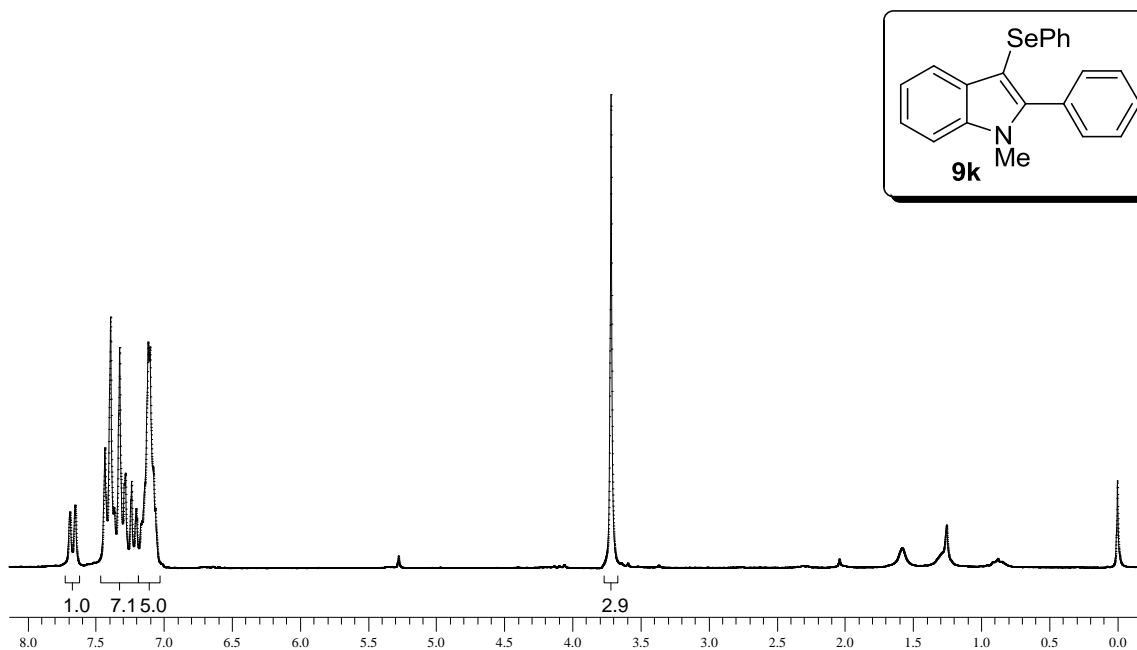


Figura 78: Espectro de RMN ^1H do composto **9k** em CDCl_3 a 200 MHz

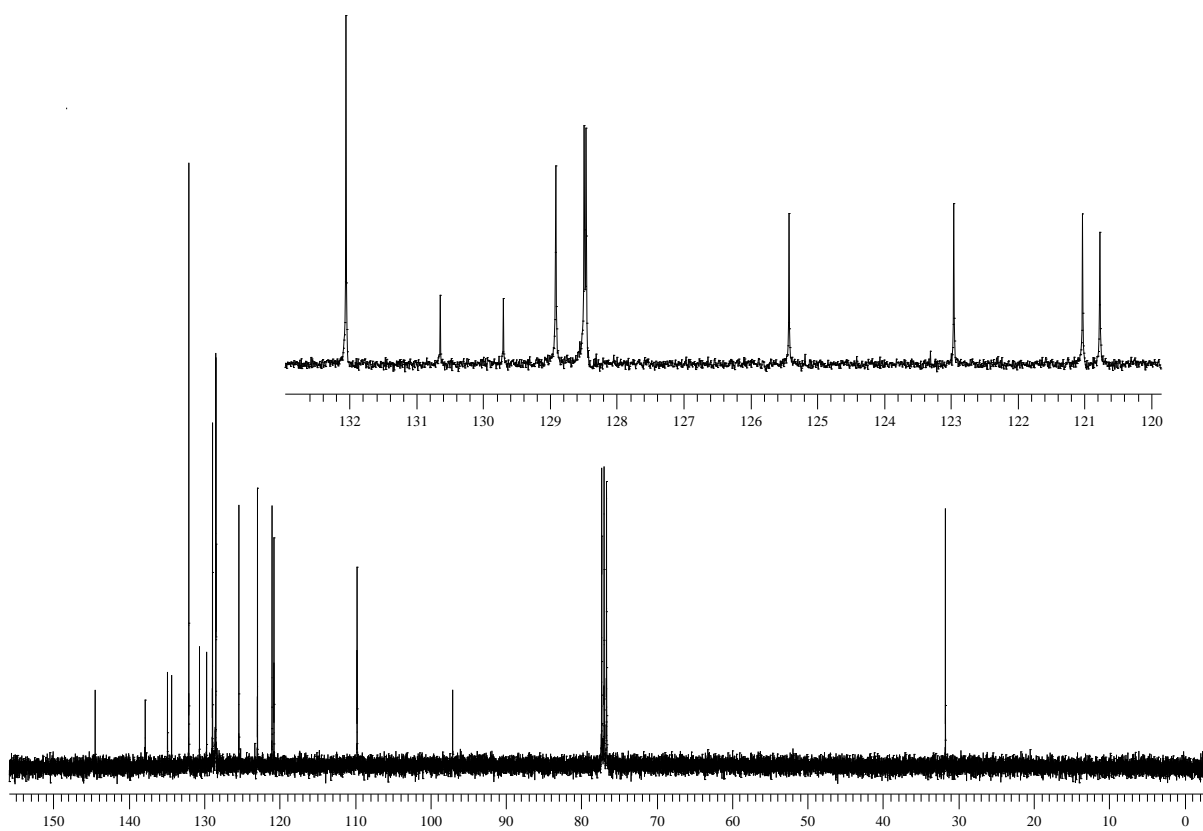


Figura 79: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9k** em CDCl_3 a 100 MHz

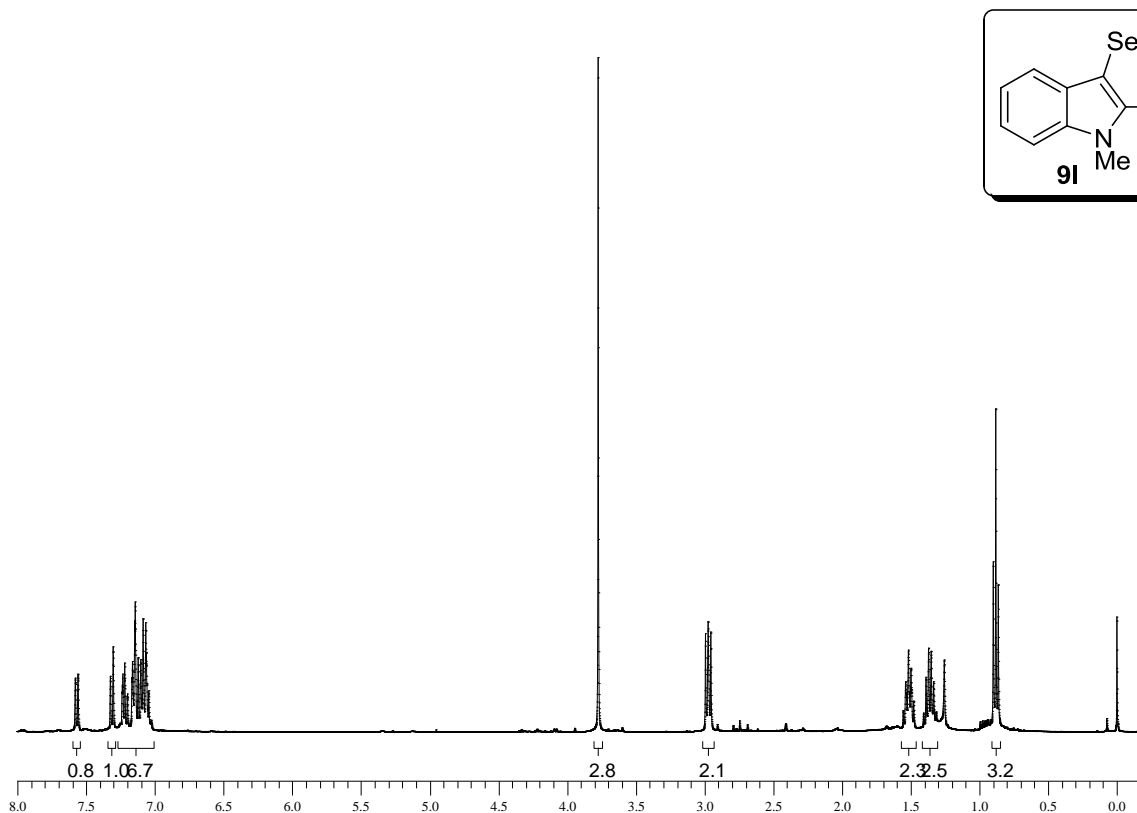


Figura 80: Espectro de RMN ^1H do composto **9I** em CDCl_3 a 400 MHz

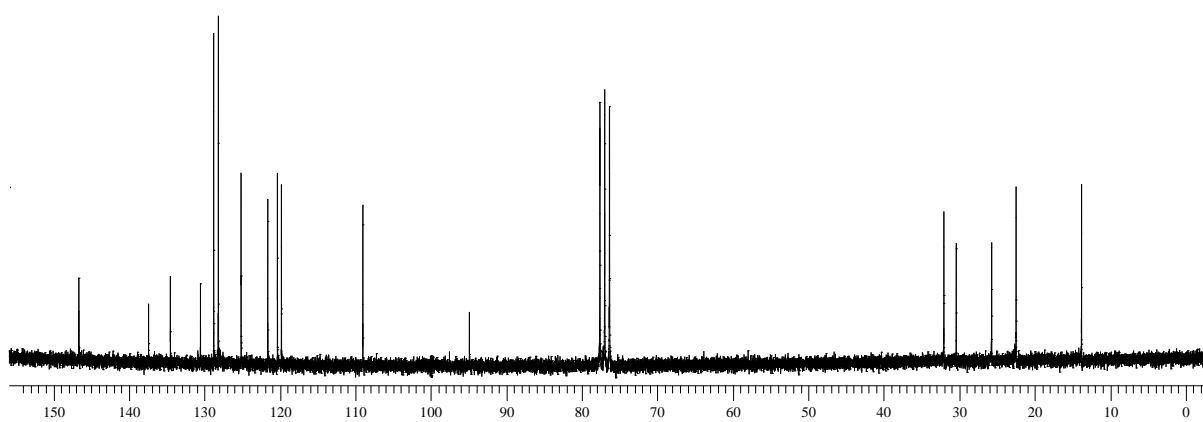


Figura 81: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9I** em CDCl_3 a 100 MHz

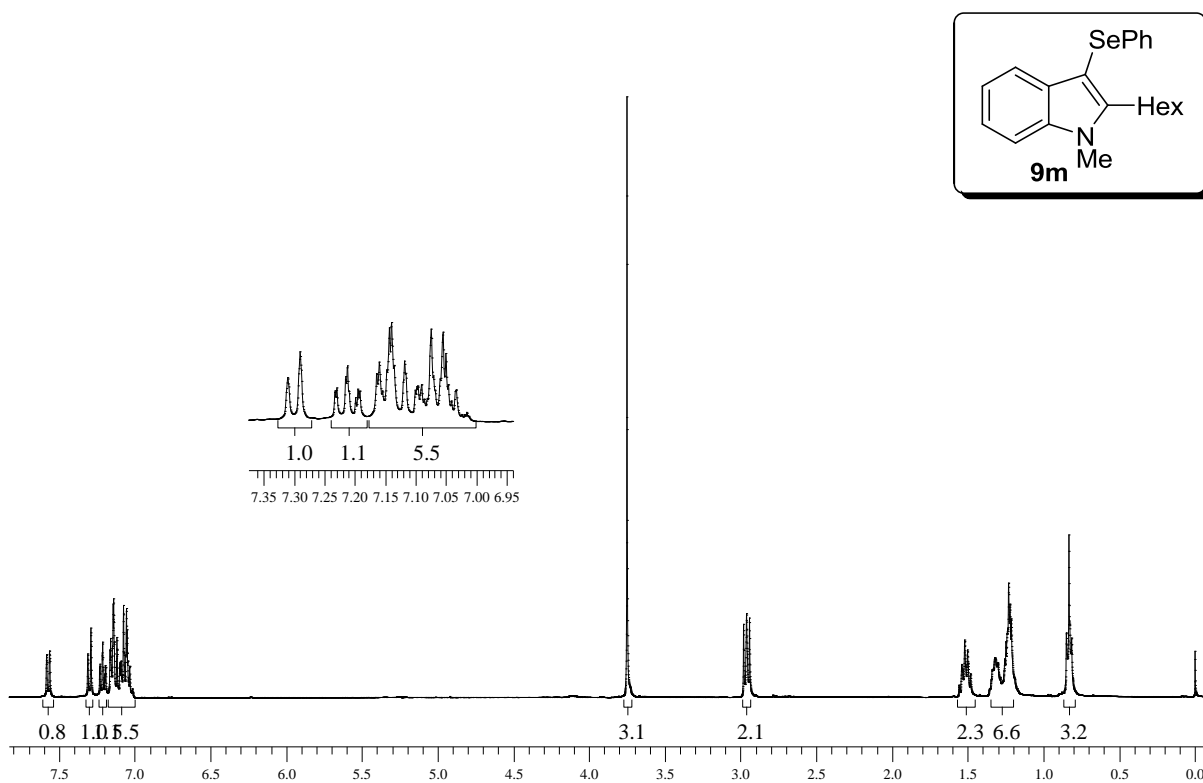


Figura 82: Espectro de RMN ^1H do composto **9m** em CDCl_3 a 400 MHz

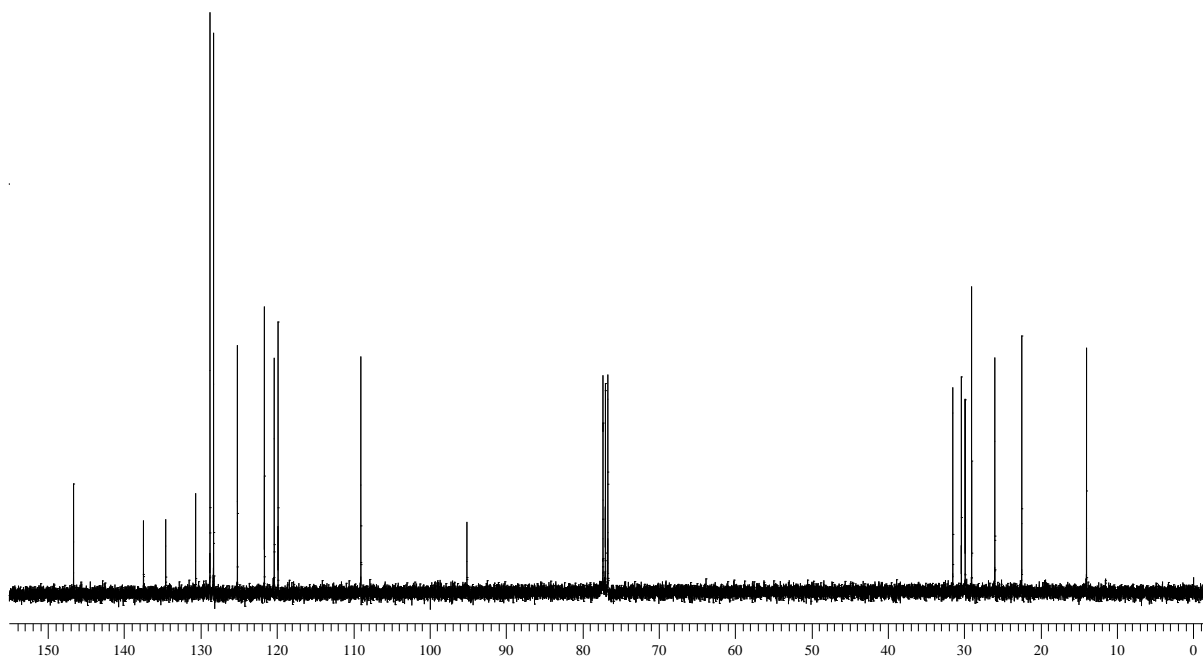


Figura 83: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9m** em CDCl_3 a 100 MHz

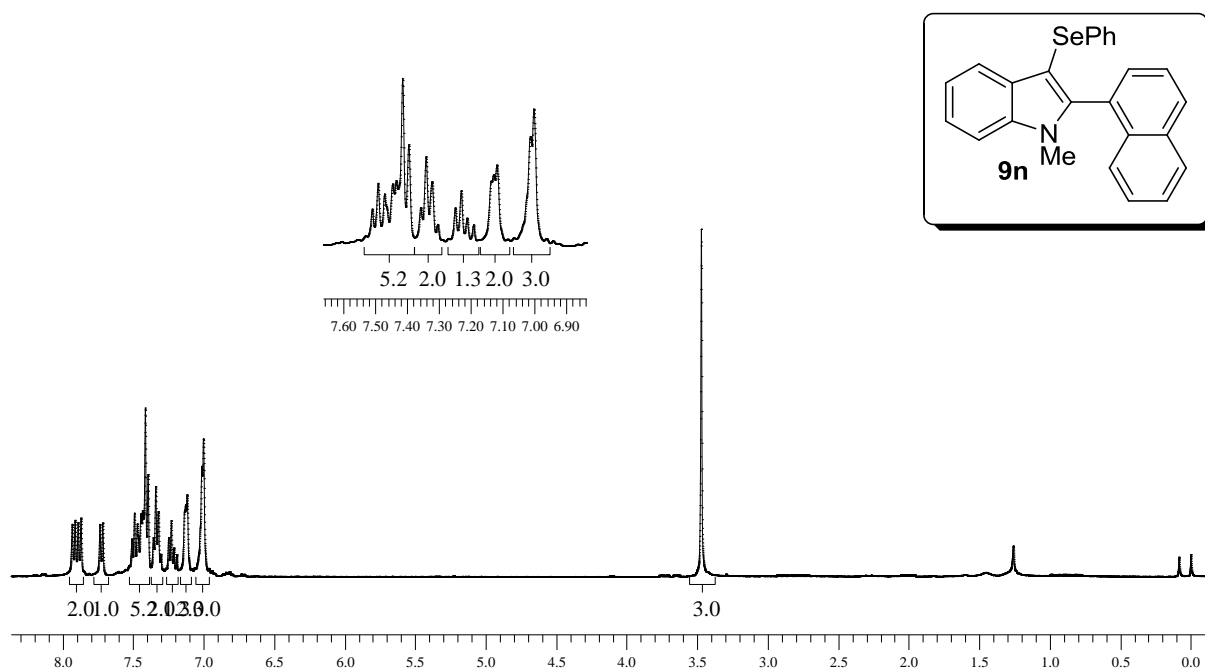


Figura 84: Espectro de RMN ^1H do composto **9n** em CDCl_3 a 400 MHz

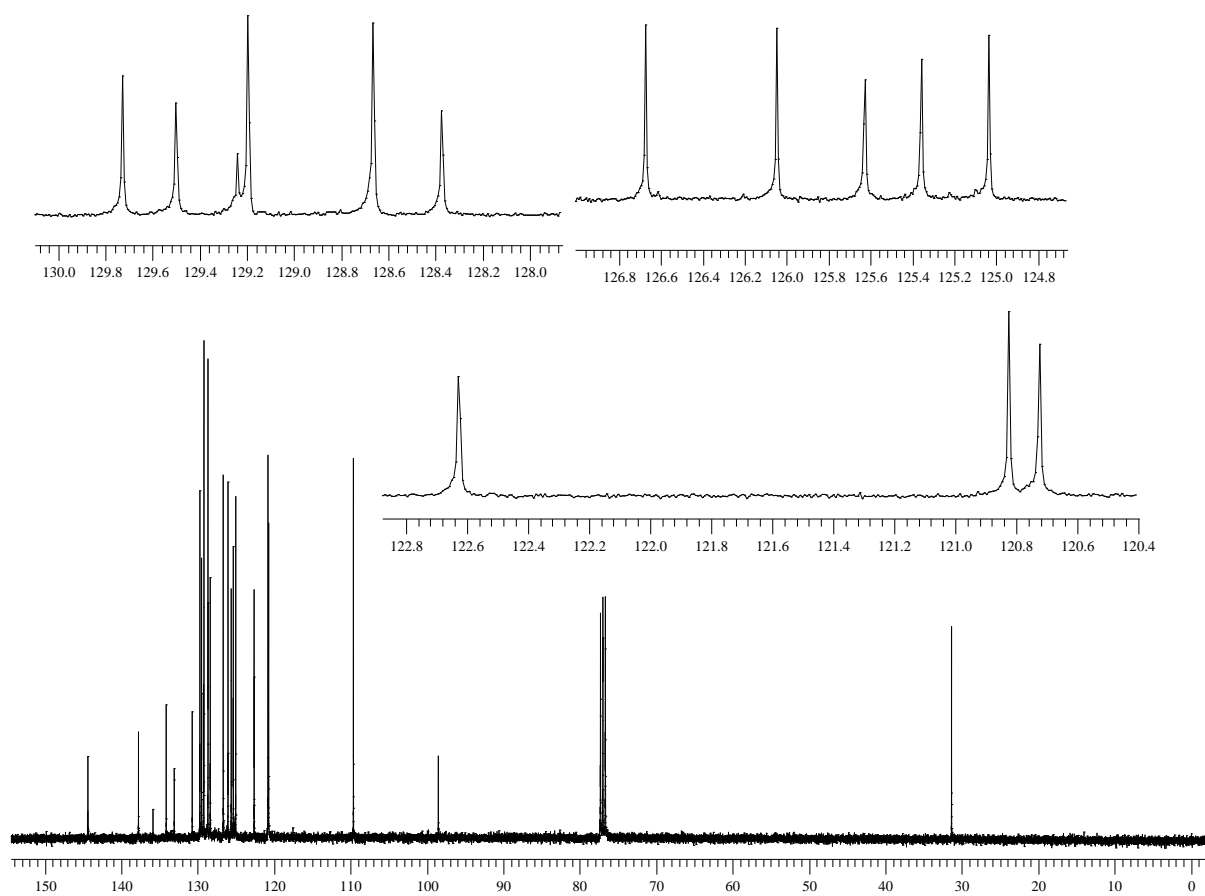


Figura 85: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9n** em CDCl_3 a 100 MHz

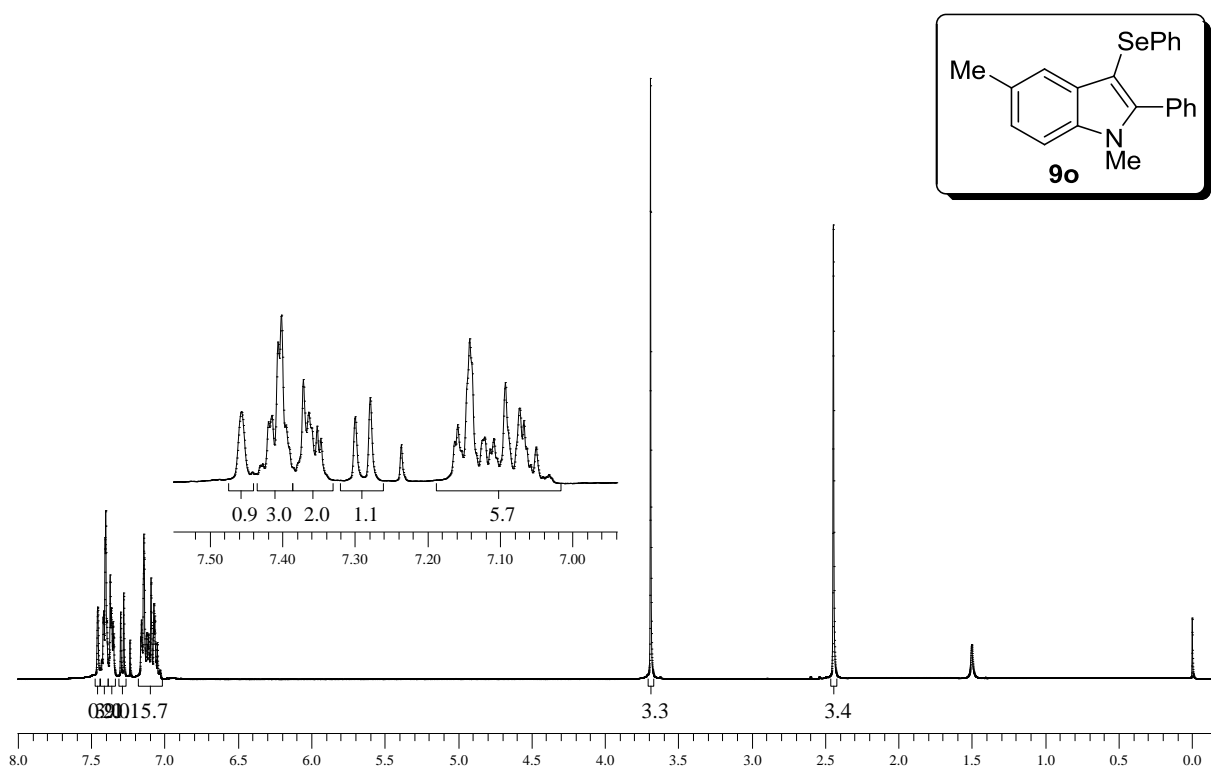


Figura 86: Espectro de RMN ^1H do composto **9o** em CDCl_3 a 200 MHz

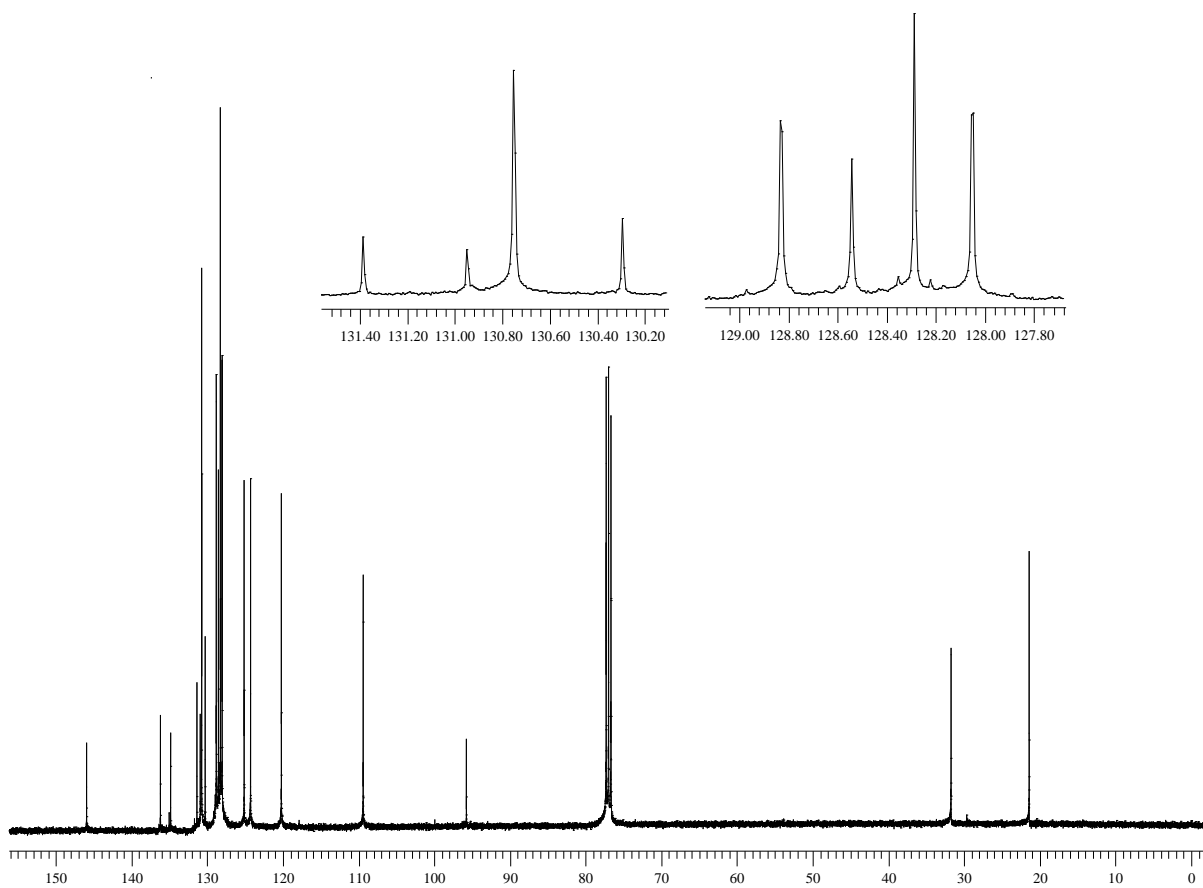


Figura 87: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9o** em CDCl_3 a 100 MHz

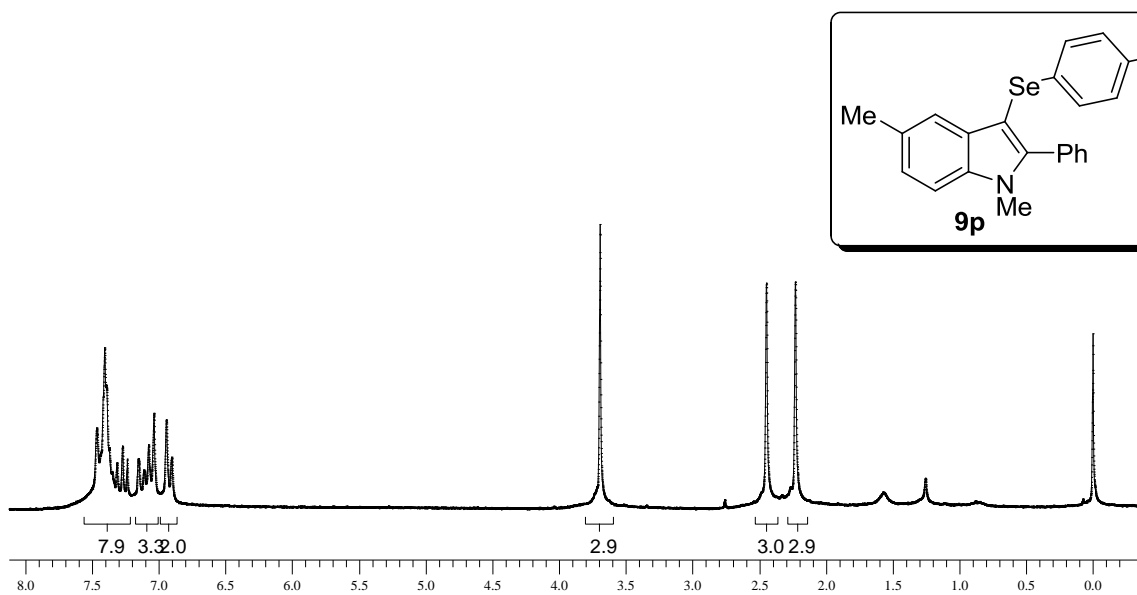


Figura 88: Espectro de RMN ^1H do composto **9p** em CDCl_3 a 200 MHz

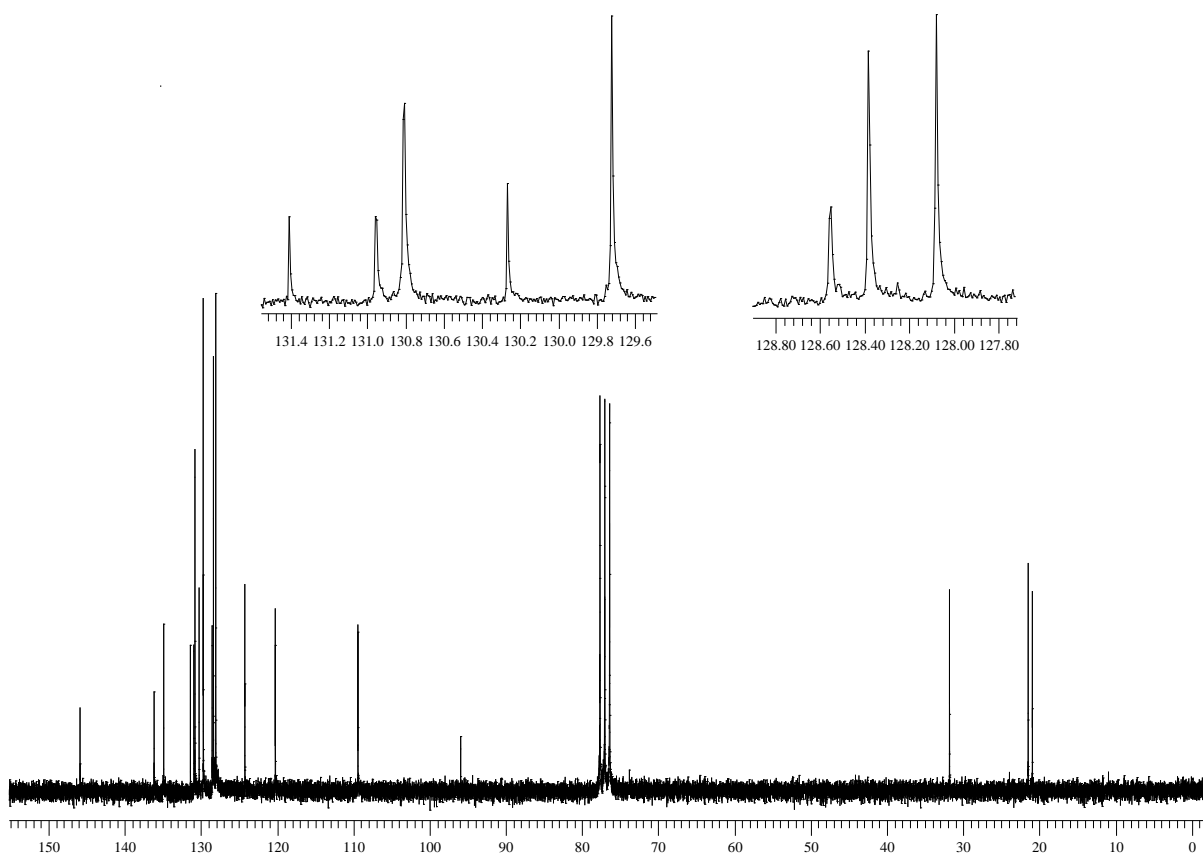


Figura 89: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9p** em CDCl_3 a 50 MHz

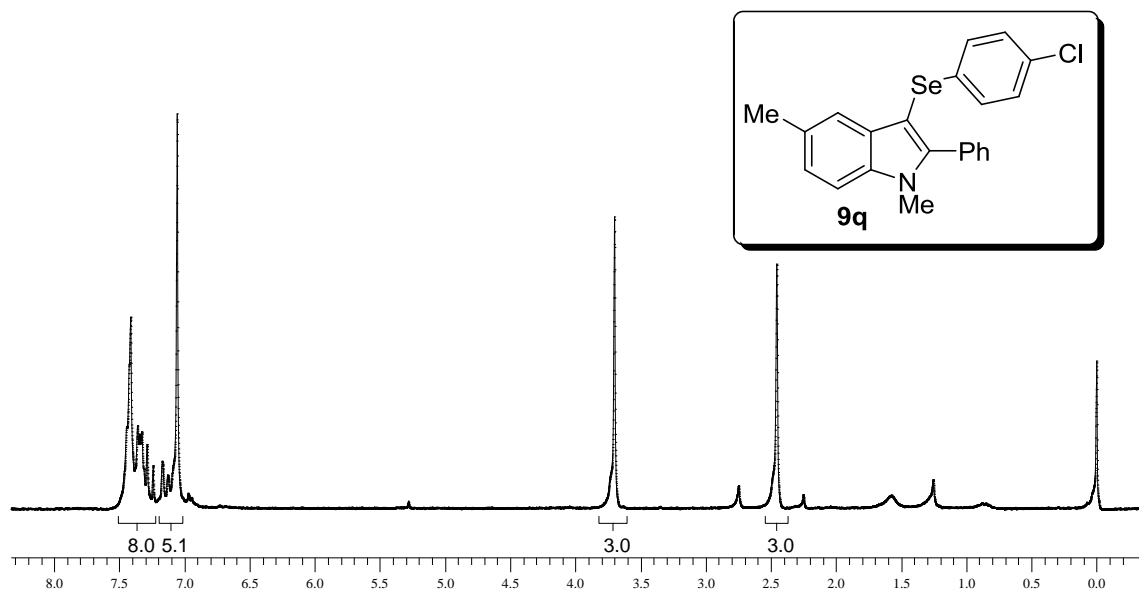


Figura 90: Espectro de RMN ^1H do composto **9q** em CDCl_3 a 200 MHz

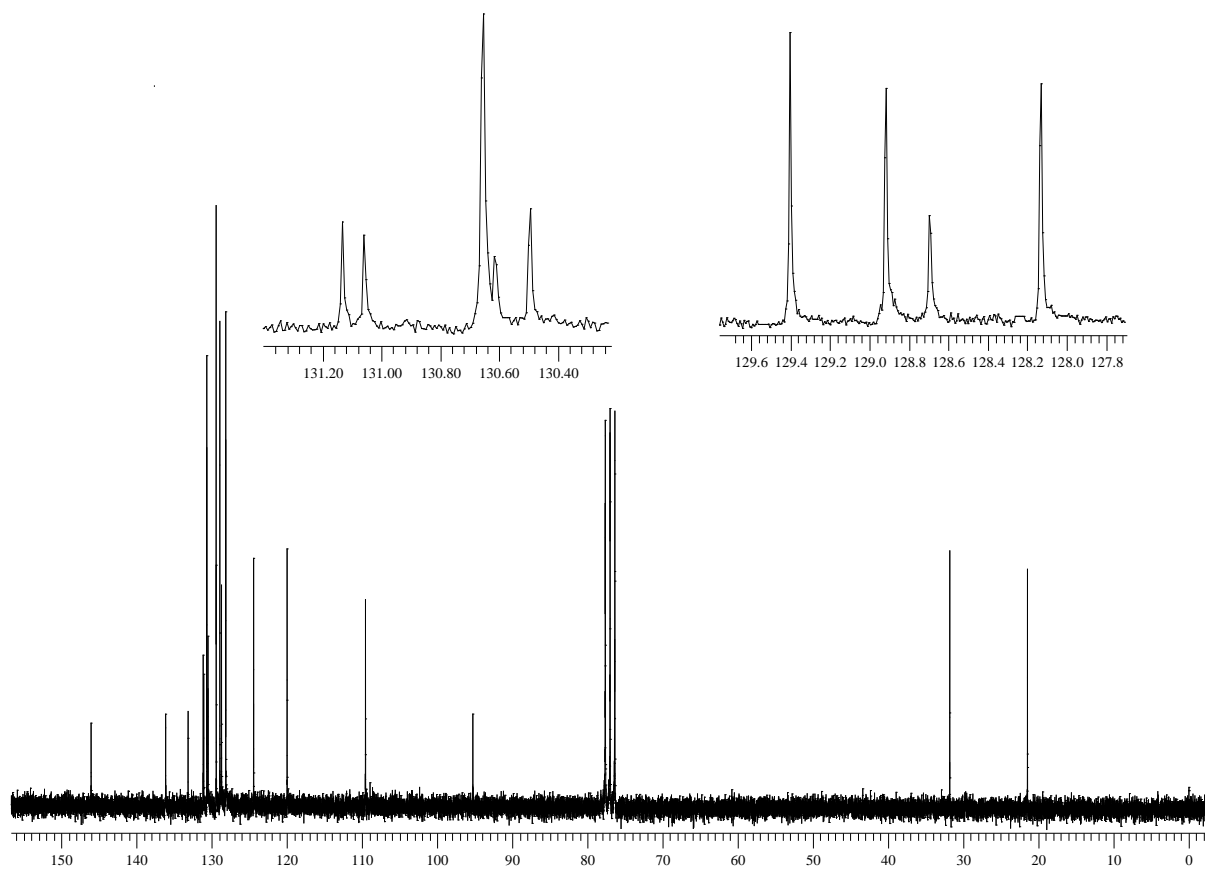


Figura 91: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9q** em CDCl_3 a 50 MHz

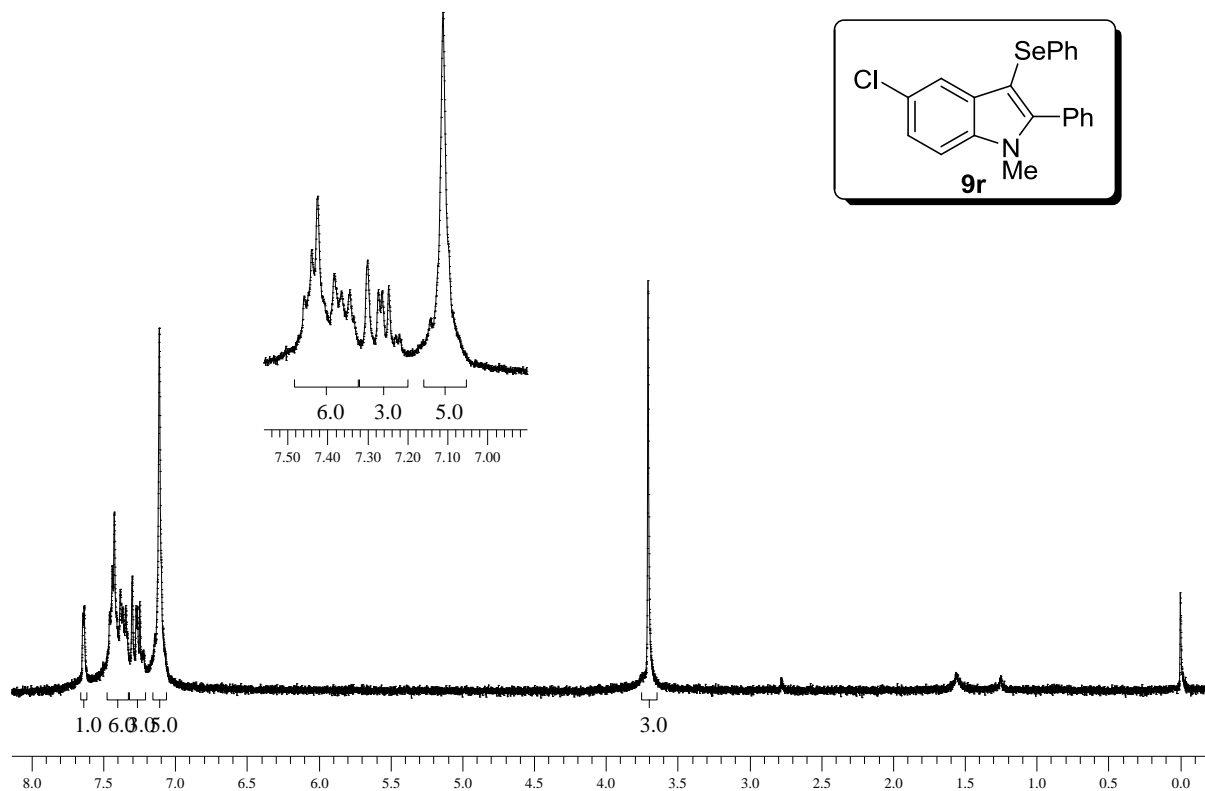


Figura 92: Espectro de RMN ^1H do composto **9r** em CDCl_3 a 200 MHz

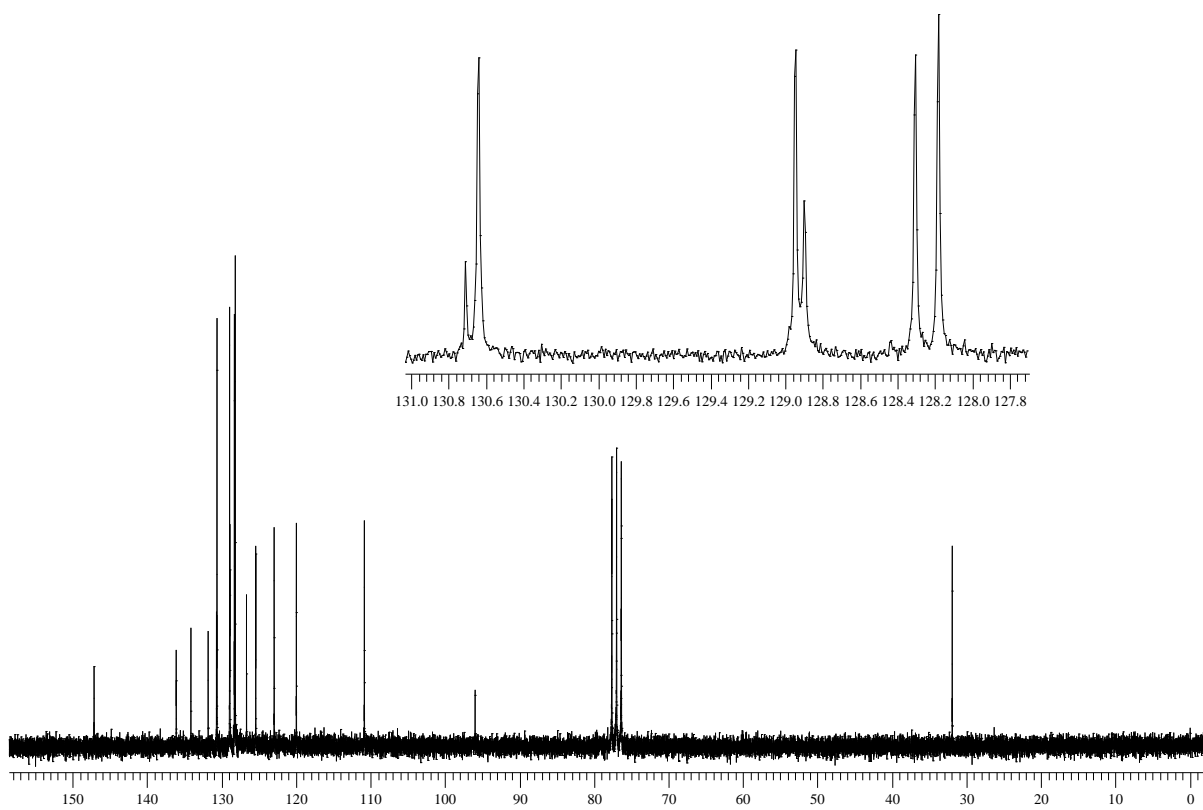


Figura 93: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9r** em CDCl_3 a 50 MHz

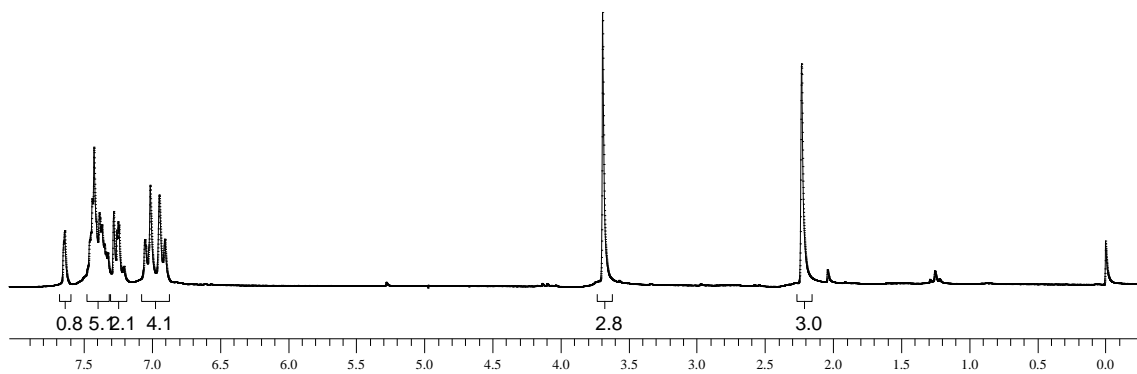
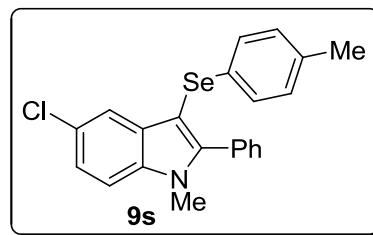


Figura 94: Espectro de RMN ^1H do composto **9s** em CDCl_3 a 200 MHz

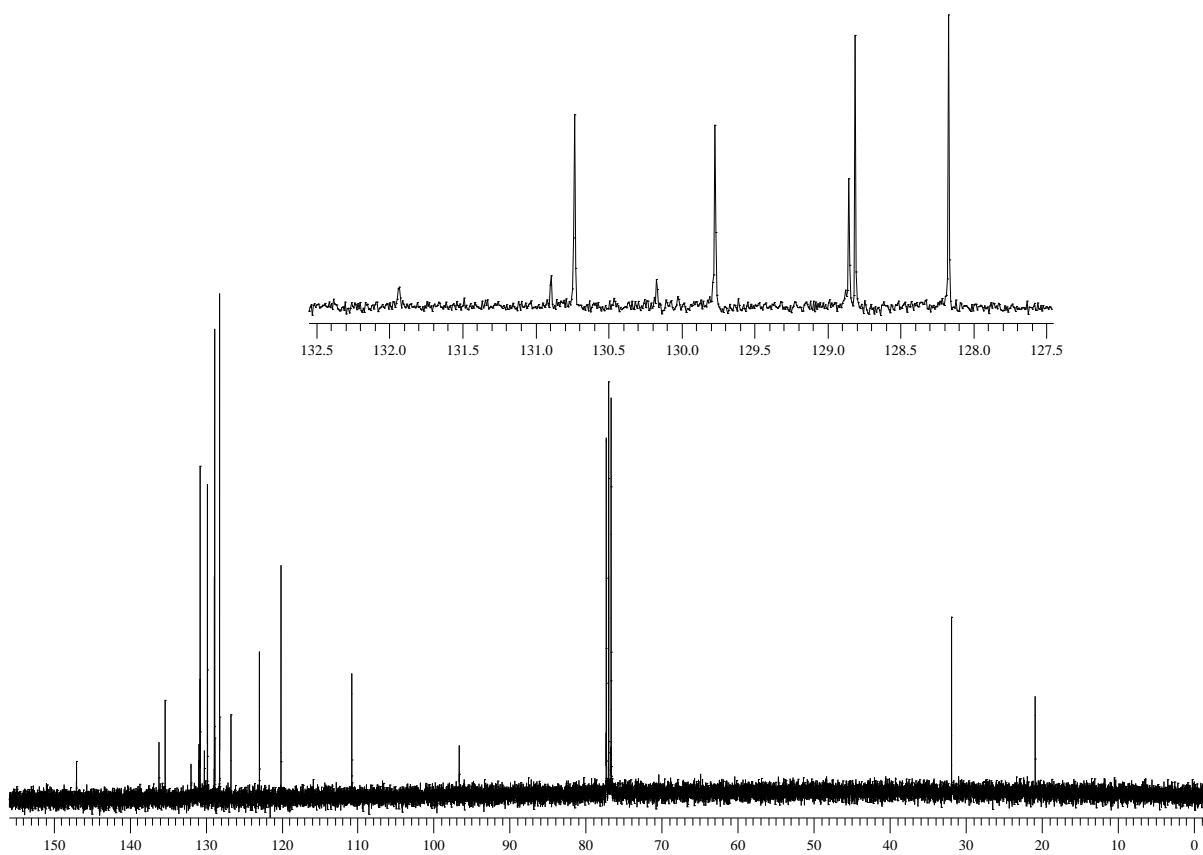


Figura 95: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9s** em CDCl_3 a 100 MHz

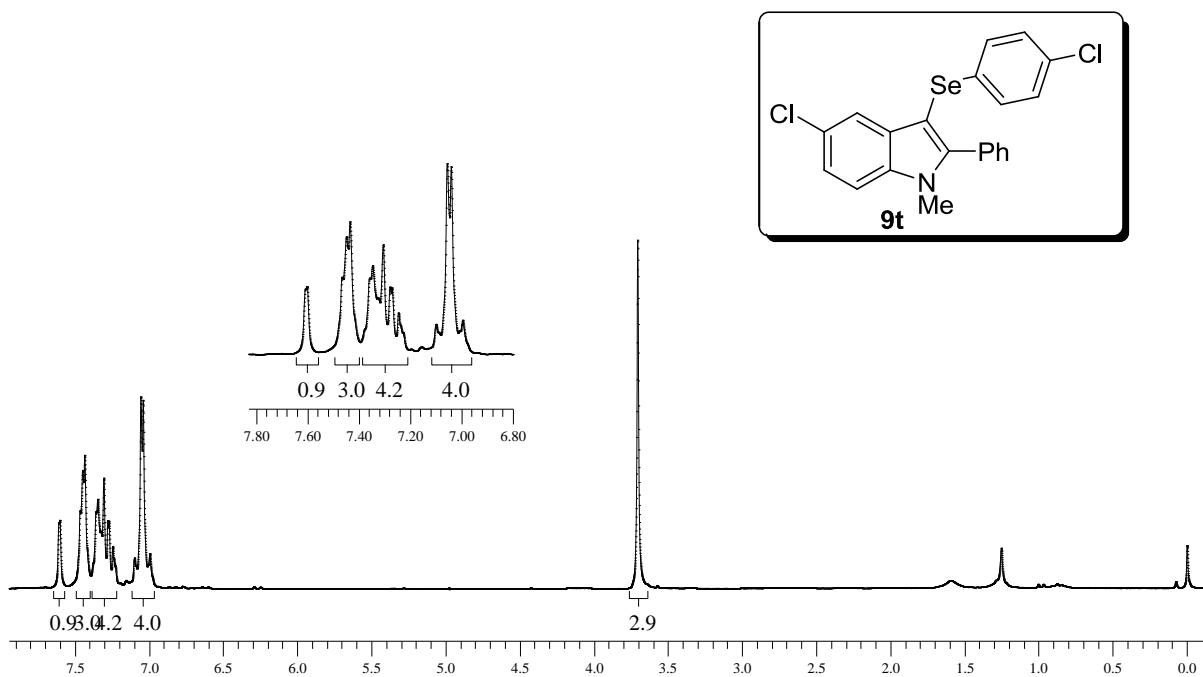


Figura 96: Espectro de RMN ^1H do composto **9t** em CDCl_3 a 200 MHz

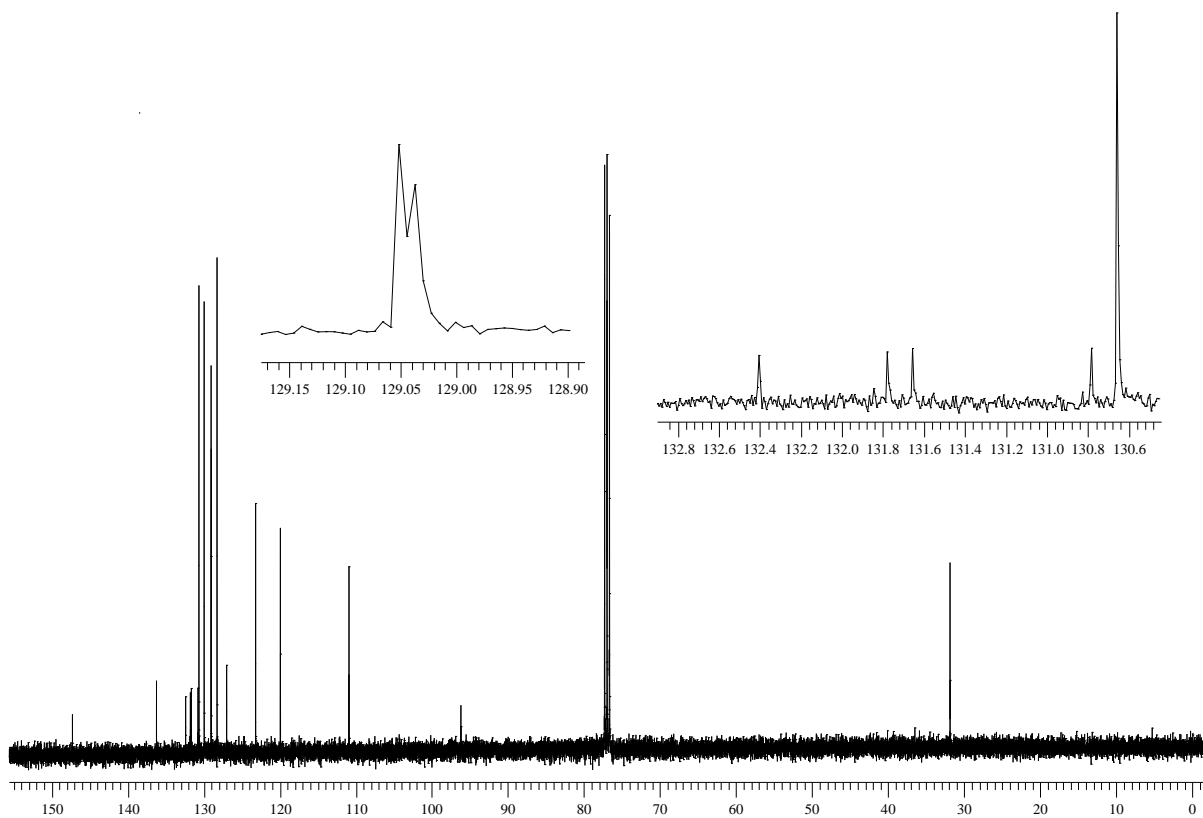


Figura 97: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9t** em CDCl_3 a 100 MHz

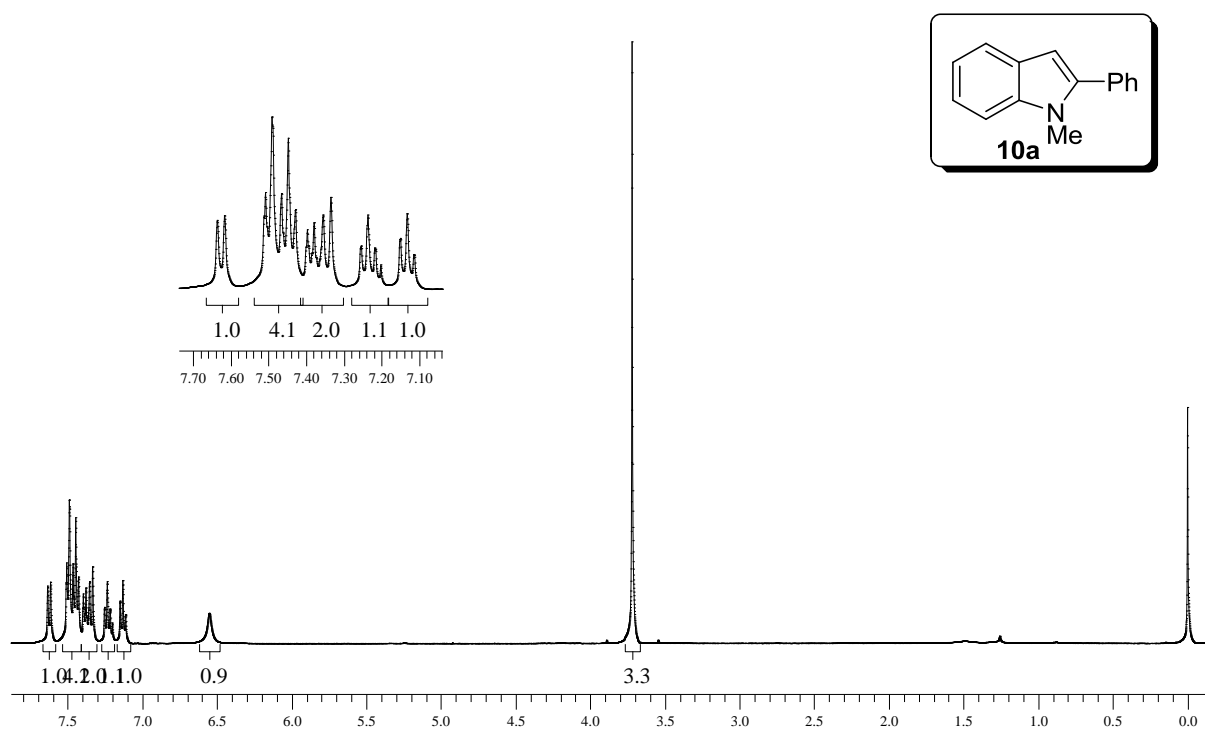


Figura 98: Espectro de RMN ^1H do composto **10a** em CDCl_3 a 400 MHz

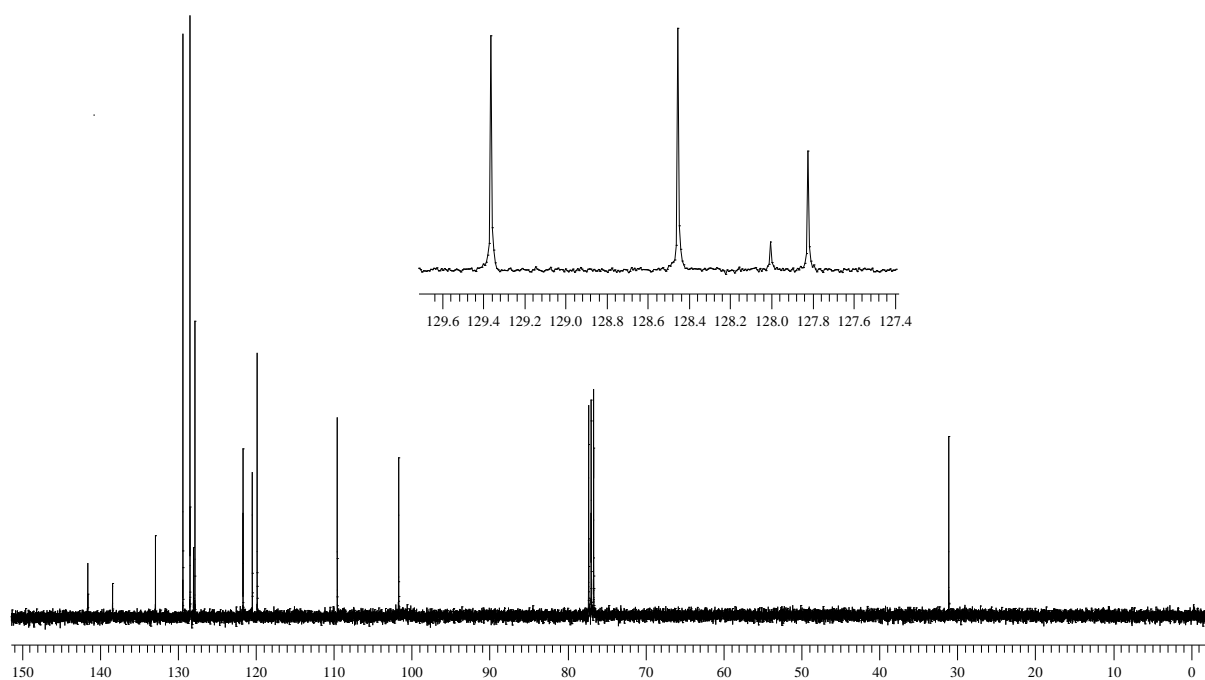


Figura 99: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10a** em CDCl_3 a 100 MHz

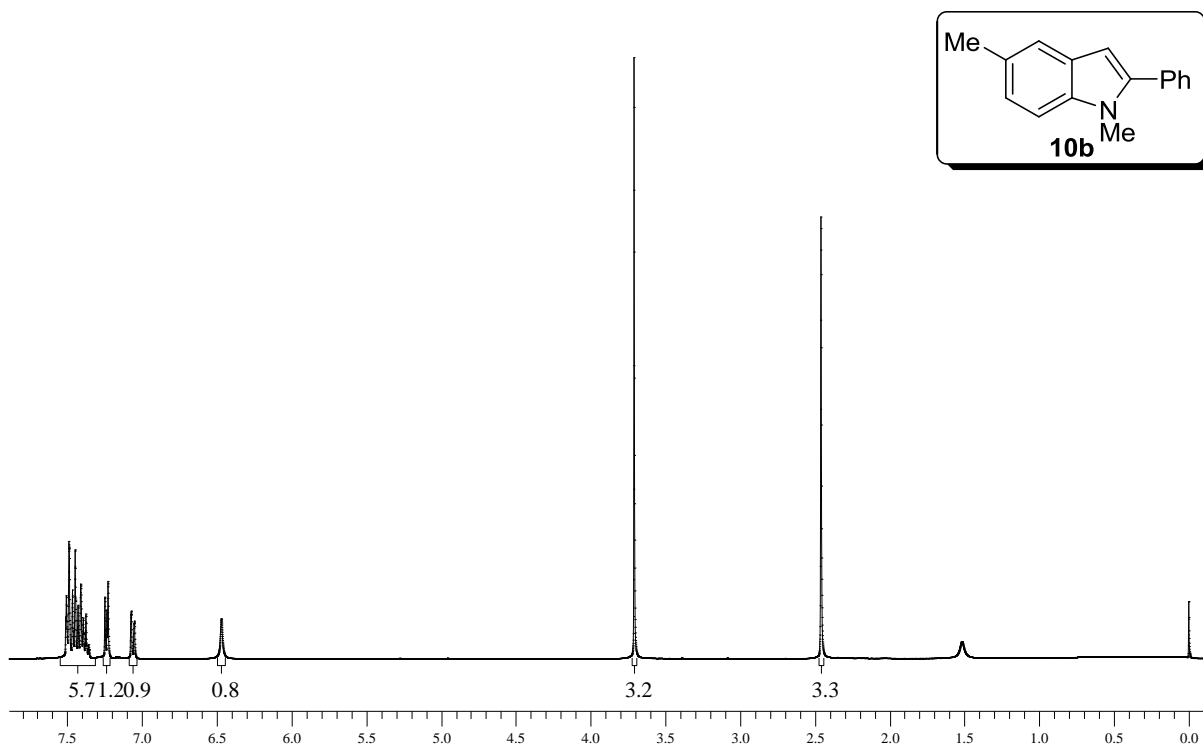


Figura 100: Espectro de RMN ^1H do composto **10b** em CDCl_3 a 200 MHz

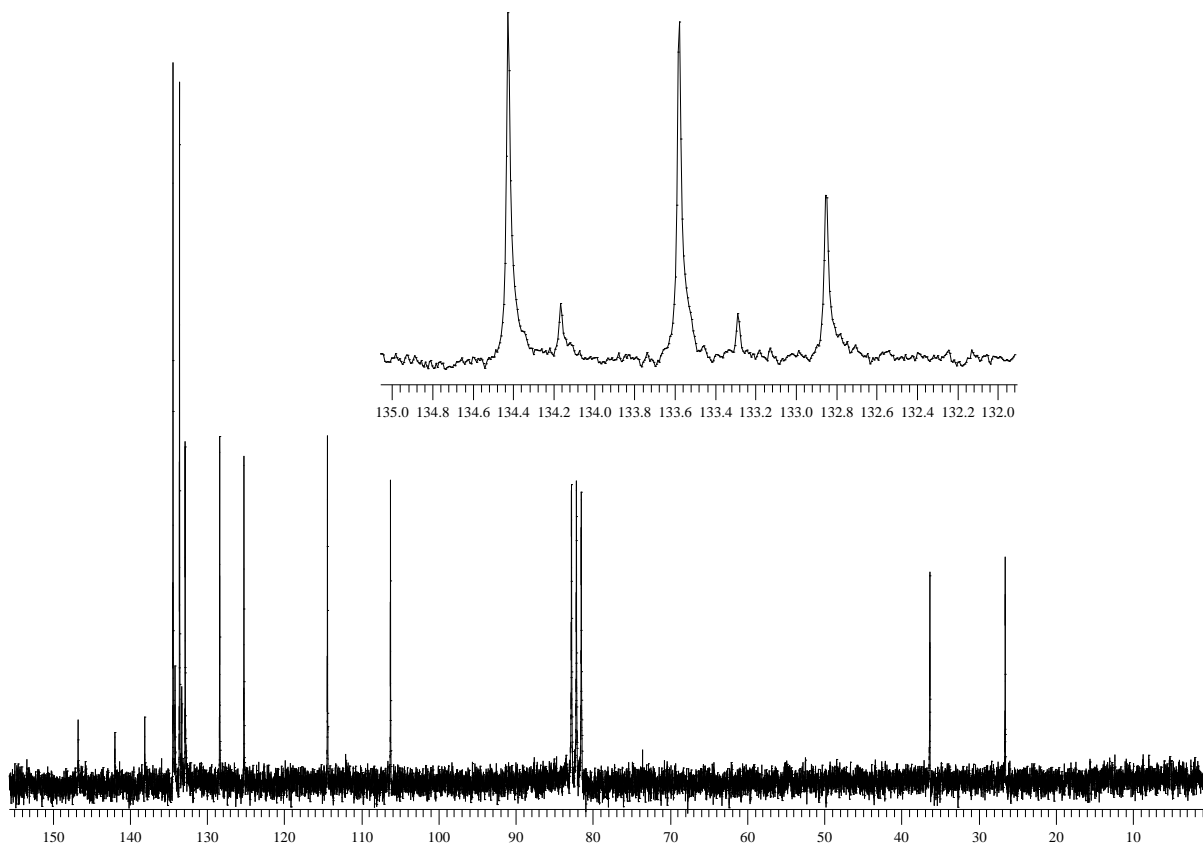


Figura 101: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10b** em CDCl_3 a 50 MHz

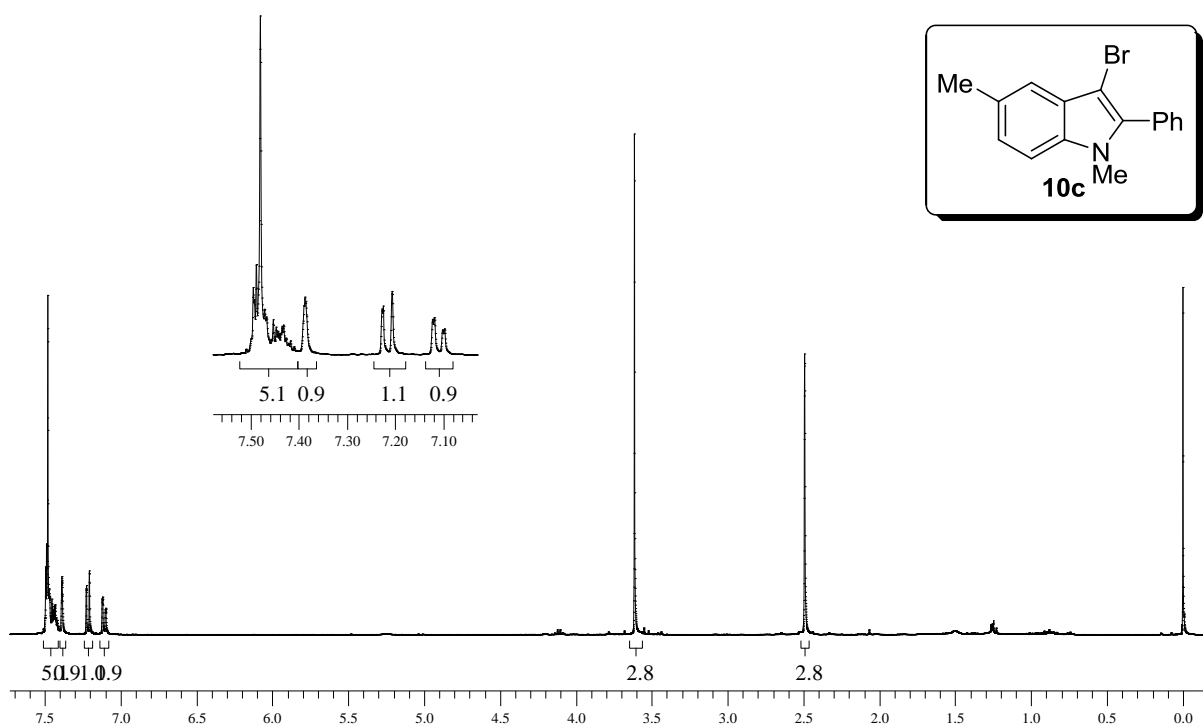


Figura 102: Espectro de RMN ^1H do composto **10c** em CDCl_3 a 400 MHz

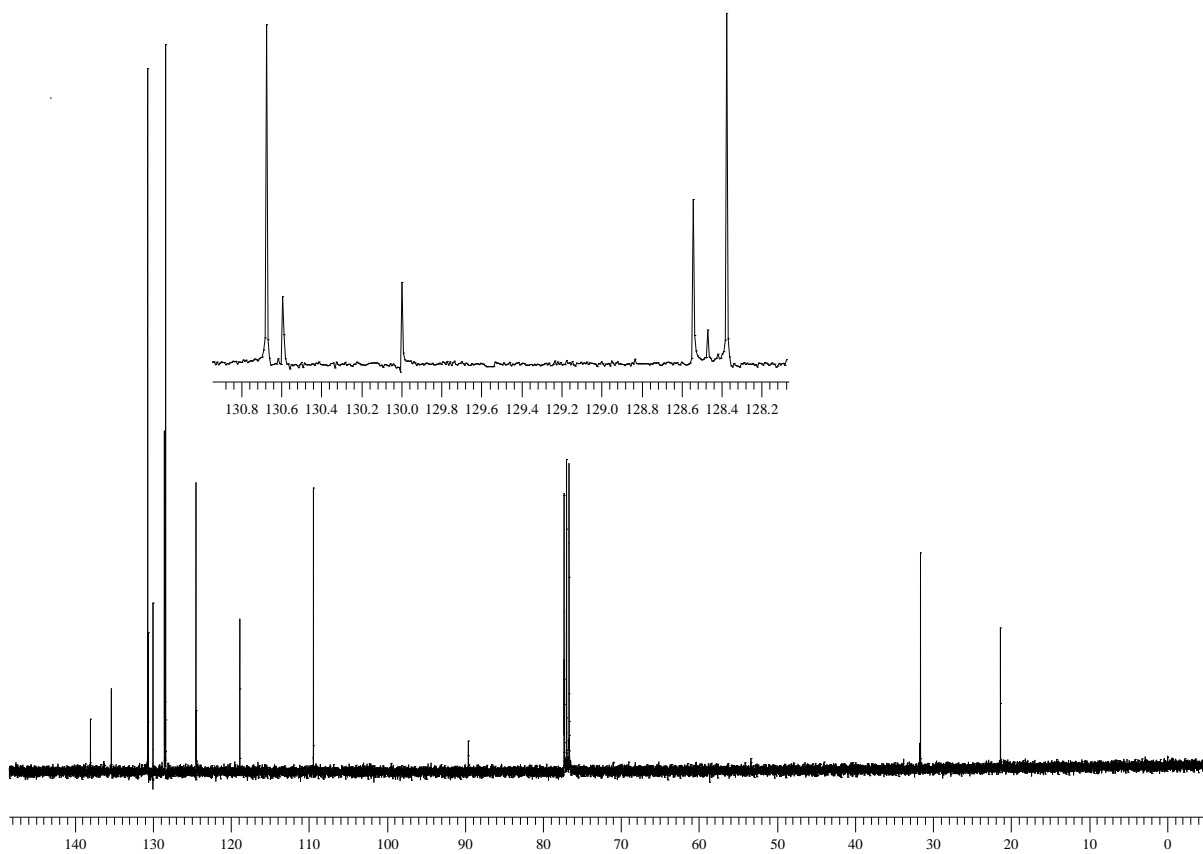


Figura 103: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10c** em CDCl_3 a 100 MHz

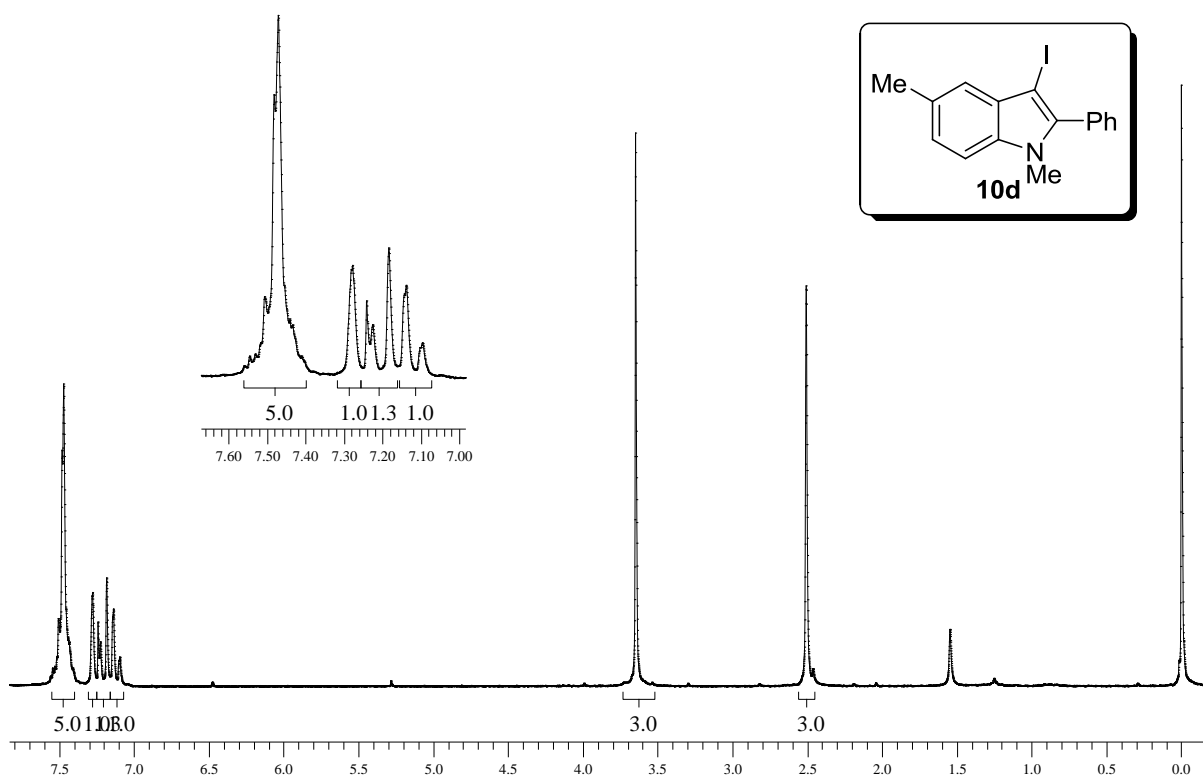


Figura 104: Espectro de RMN ^1H do composto **10d** em CDCl_3 a 200 MHz

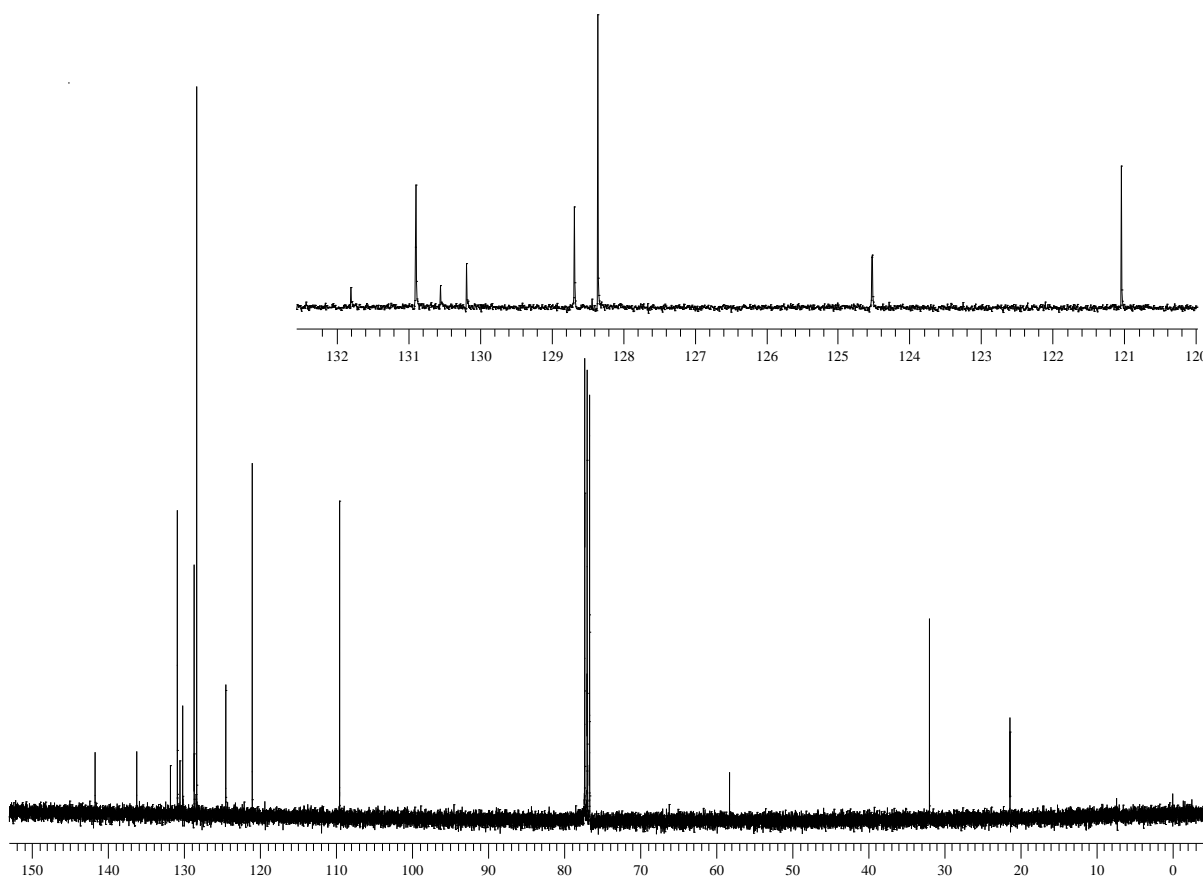


Figura 105: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10d** em CDCl_3 a 100 MHz

