

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

Guilherme Leonel

**CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE *N*-  
(ETÓXICARBONIL)ALQUINILINDOIS  
PROMOVIDA POR ELETRÓFILOS: SÍNTESE E  
CARACTERIZAÇÃO DE OXAZINOINDOLONAS 4-  
SUBSTITUÍDOS**

Santa Maria, RS, 2023



**Guilherme Leonel**

**CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE N -  
(ETÓXICARBONIL)ALQUINILINDOIS PROMOVIDAS POR  
ELETRÓFILOS: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE  
OXAZINOINDOLONAS 4 - SUBSTITUÍDOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS, 2023

Leonel, Guilherme  
CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE N -  
(ETÓXICARBONIL)ALQUINILINDOIS PROMOVIDAS POR ELETRÓFILOS:  
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE OXAZINOINDOLONAS 4 -  
SUBSTITUÍDOS / Guilherme Leonel.- 2023.  
134 p.; 30 cm

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2023

1. Indol 2. Ciclização Eletrofílica 3. Oxazinoindolonas  
I. Título.

*À minha família, primeiramente, meu pai João, minha mãe Nilva e minha irmã Juliana, por todo apoio e incentivo, mesmo nos piores momentos, sempre me dando forças para seguir em minha trajetória. À minha namorada, Fernanda, por fazer parte da minha vida, sendo o suporte que me sustentou nos momentos mais difíceis da minha jornada, sempre me ajudando a seguir em frente. Dedico esta tese a vocês.*



## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, ao professor Gilson Zeni por ter me aceitado como seu aluno, por ter compartilhado todo o ensino, ajuda, auxílio e dedicação, os quais foram de fundamental importância na construção do respectivo trabalho e na minha formação acadêmica. Aos colegas de laboratório e, não menos importante, aos amigos que a química me proporcionou: Guilherme (feijão), Adriano, Will (cotonete), Luiza, Nathan, Felipe (assolam), Jean, William, Francisco (Chico), Paulo, Ana Maria, deixo meu mais profundos agradecimentos a todos vocês, por todos os momentos que compartilhamos. Muito Obrigado. Aos antigos: Renan e Filipe (Alegrete) por terem me auxiliado no início da pós-graduação, por sempre estarem dispostos quando a eles foi solicitado ajuda e pelo companheirismo prestado no convívio do laboratório.

A professora Cristina e ao seu laboratório pelo companheirismo diário e pelas amizades.

Aos professores do curso de Graduação e Pós-graduação que ajudaram a construir minha trajetória até este momento.

Ao Ademir pelo empenho em seu trabalho, sempre prestativo e orientando quando necessário, nunca recusando um pedido de ajuda, e pelas conversas de corredores que irão deixar saudades.

Aos demais amigos que a vida acadêmica me concedeu cuja amizade me ajudou a superar todas as dificuldades encontradas quer agradecer a todos, de coração, muito obrigado.





“Todos os nossos sonhos podem se tornar realidade, se tivermos a coragem de perseguir-  
los.”

(Walt Disney)



## RESUMO

AUTOR: Guilherme Leonel

ORIENTADOR: Gilson Zeni

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de oxazinoindolonas 4-susbtituído através de uma ciclização eletrofílica de *N*-(etóxicarbonil)alquinilindois promovida por eletrófilos. Inicialmente, os primeiros estudos foram realizados pelo uso de disselenetos de diorganoíla e sais de metais de transição (mais especificamente ferro). Em virtude de estudos iniciais na obtenção do produto ciclizado, uma série de estudos detalhados, envolvendo condições reacionais e estequiometria dos reagentes, foi desenvolvida para alcançar a melhor condição de obtenção do produto final. Dessa forma, tendo a melhor condição reacional estabelecida, foi sintetizada uma variedade de derivados de 4-organocalcogeno [1,3] oxazino[3,4-*a*] indol-1-ona. A diversidade de produtos sintetizados envolveu diferentes disselenetos, arílicos e alquílicos, e a mudança nos grupamentos ligados aos *N*-(etóxicarbonil)alquinilindois, doadores e retiradores de elétrons, grupamentos alquílicos, grupos estericamente impedidos. Ao todo 15 compostos inéditos foram sintetizados com rendimentos de 51 % a 92%. A fim de expandir o escopo do trabalho, uma segunda etapa do estudo fez uso de iodo molecular como fonte eletrofílica. Novamente, uma série de estudos reacionais aperfeiçoou a melhor condição de reação, portanto, foi possível lograr o melhor rendimento do produto ciclizado com iodo em 90%. A metodologia foi testada para diferentes substratos, 7 novos compostos derivados de 4-Iodo [1,3] oxazino[3,4-*a*] indol-1-ona foram sintetizados com rendimentos de 51 a 90%. A metodologia tolerou vários grupos de diferentes características (retiradores, doadores, volumosos, alquílicos), semelhante ao estudo anterior com organocalcogênios. Os mesmos foram submetidos a estudos a fim de investigar a alta labilidade de suas ligações  $Csp^2-Se$  e  $Csp^2-I$  na síntese futura de novos compostos. Reações de substituição e acoplamento cruzado catalizada por metais as metodologias testadas frente aos compostos sintetizados. Por fim, as clases de compostos sintetizadas foram submetidas a testes fotofísicos e eletroquímicos, a fim de estudar mais profundamente suas propriedades eletrônicas de absorção/emissão e redox

**Palavras-Chave:** Indol, alquinilindois, organocalcogênios, iodo, ciclização eletrofílica.



## ABSTRACT

AUTHOR: Guilherme Leonel

ADVISOR: Gilson Zeni

In this work a methodology was developed for the synthesis of 4-substituted oxazinoindolones through a nucleophilic cyclization of *N*-(ethoxycarbonyl)alkynylindois produced by electrophiles. Initially, the first studies were carried out using diorganoyl diselenides and transition metal salts (more specifically iron). Due to initial studies in obtaining the cyclized product, a series of detailed studies, involving reaction conditions and stoichiometry of the reagents, was developed to reach the best condition for obtaining the final product. Thus, having established the best reaction condition, a variety of derivatives of 4-organochalcogene [1,3] oxazino[3,4-a] indol-1-one was synthesized. The diversity of synthesized products involved different diselenides, both aryl and alkyl, as well as the change in the groups linked to the *N*-(ethoxycarbonyl)alkynylindois; electron donors and electron withdrawers, alkyl groups, sterically hindered groups. Altogether 15 new compounds were synthesized with yields from 51 to 92%. In order to expand the scope of the work, a second stage of the study made use of molecular iodine as an electrophilic source. Again, a series of reaction studies perfected the best reaction condition, therefore it was possible to achieve the best yield of 90% iodine-cyclized product. The methodology was tested for different substrates, 7 new compounds derived from 4-Iodo[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-one were synthesized with yields from 51 to 90%. The methodology tolerated several groups of different characteristics (takers, donors, bulky, alkyl), similar to the previous study with organochalcogens. They are left to studies in order to investigate the high lability of their Csp<sup>2</sup>-Se and Csp<sup>2</sup>-I bonds in the future synthesis of new compounds. Substitution reactions and cross-coupling catalyzed by metals were two methodalloys tested against the synthesized compounds. Finally, the classes of synthesized compounds were submitted to photophysical and electrochemical tests, in order to further study their electrical absorption/emission and redox properties.

**KeyWords:** Indoles, alkinylindoles, organochalcogens, iodine, electrophilic ciclization.



## TABELAS

Tabela 1 - Estudos de otimização para síntese do produto <b>2a</b> .....	51
Tabela 2 - Exemplos dos derivados de 4-Organocalcogeno [1,3] oxazino[3,4- <i>a</i> ] indol-1-ona <b>2a-o</b> .....	55
Tabela 3 - Estudos de otimização para síntese do produto <b>3a</b> .....	60
Tabela 4 - Exemplos dos derivados de 4-iodo [1,3] oxazino[3,4- <i>a</i> ] indol-1-ona <b>3a-g</b> .	62
Tabela 5 - Parâmetros fotofísicos dos compostos <b>2a</b> , <b>2f</b> e <b>2g</b> em DCM .....	71
Tabela 6 - Parâmetros fotofísicos dos compostos <b>2a</b> , <b>2f</b> e <b>2g</b> em DCM .....	72





## FIGURAS

Figura 1- Derivados de indóis. ....	26
Figura 2 - Heterocícl0s contendo selênio e enxofre com atividade farmacológica. ....	27
Figura 3 - Espectro de UV-VIS dos compostos <b>2a</b> , <b>2f</b> e <b>2g</b> em soluç0es de DCM e DMSO. ....	69
Figura 4 - Espectro comparativo de emissão dos compostos <b>2a</b> , <b>2f</b> e <b>2g</b> em soluç0es de DCM e DMSO. ....	70
Figura 5 - Figura demonstrativa dos compostos <b>2a</b> , <b>2g</b> e <b>2f</b> em soluç0es de DCM e DMSO utilizando lâmpada de UV 365 nm. ....	72
Figura 6 - Espectro de voltametria cíclica dos compostos <b>2a</b> , <b>2f</b> e <b>2g</b> , <b>2l</b> e <b>2m</b> em soluç0es de DCM e DMSO, utilizando TBAPF6 como eletrólito suporte. ....	73
Figura 7 - ORTEP da estrutura do composto <b>2a</b> . ....	74
Figura 8 - ORTEP da estrutura do composto <b>3a</b> . ....	74
Figura 9 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz expandido na regiã0 dos alquílicos. ....	75
Figura 10 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz expandido na regiã0 dos aromáticos. ....	76
Figura 11 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz. ....	77
Figura 12 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz expandido. .	78
Figura 13 - Espectro de DEPT 135 do composto <b>3f</b> expandido na regiã0 dos alquílicos. ....	79
Figura 14 - Mapa de correlaçã0 de HMQC do composto <b>3f</b> expandido na regiã0 dos aromáticos. ....	80
Figura 15 - Mapa de correlaçã0 de HMQC do composto <b>3f</b> expandido na regiã0 dos alquílicos. ....	81
Figura 16 - Mapa de correlaçã0 de HMBC do composto <b>3f</b> expandido na regiã0 dos alquílicos. ....	82
Figura 17 - Mapa de correlaçã0 de HMBC do composto <b>3f</b> expandido na regiã0 dos aromáticos. ....	83
Figura 18 - Mapa de correlaçã0 do composto <b>3f</b> expandido na regiã0 dos alquílicos. ...	84
Figura 19 - Mapa de correlaçã0 de COSY do composto <b>3f</b> expandido na regiã0 dos aromáticos. ....	84
Figura 20 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400MHz. ....	102
Figura 21- Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz. ....	102

Figura 22 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	103
Figura 23 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	103
Figura 24 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	104
Figura 25 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	104
Figura 26 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	105
Figura 27 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	105
Figura 28 - Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 77 MHz.....	106
Figura 29 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	107
Figura 30 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	107
Figura 31 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	108
Figura 32 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	108
Figura 33 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	109
Figura 34 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	109
Figura 35 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	110
Figura 36 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	110
Figura 37 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	111
Figura 38 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	111
Figura 39 - Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 77 MHz.....	112
Figura 40 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	113
Figura 41 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	113
Figura 42 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	114
Figura 43 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	114
Figura 44 - Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 77 MHz.....	115
Figura 45 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	116
Figura 46 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	116
Figura 47 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	117
Figura 48 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	117
Figura 49 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	118
Figura 50 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	118
Figura 51 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	119
Figura 52 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	119
Figura 53 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	120
Figura 54 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	120
Figura 55 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	121

Figura 56 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	121
Figura 57 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ a 400 MHz.....	122
Figura 58 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ a 100 MHz.....	122
Figura 59 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	123
Figura 60 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	123
Figura 61 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	124
Figura 62 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	124
Figura 63 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	125
Figura 64 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	125
Figura 65 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 600MHz .....	126
Figura 66 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 150 MHz.....	126
Figura 67 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>65</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	127
Figura 68 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>65</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	127
Figura 69 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>66a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	128
Figura 70 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>66a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	128
Figura 71 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>66b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	129
Figura 72 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>66b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	129



## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.

BPO Peróxido de Benzoíla

CCD Cromatografia em Camada Delgada

CG/MS Cromatografia Gasosa com Espectrometria de Massa

COSY Correlation spectroscopy

DCE Dicloroetano

DCM Diclorometano

DDQ 2,3-Dicloro-5,6-diciano-*p*-benzenoquinona

DEPT Distortionless enhancement by polarization transfer

DMF Dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

DNA Ácido desoxirribonucleico

EM Espectro de Massa

EMAR Espectro de Massa de Alta Resolução

Eq Equivalente

HMBC Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy

HSQC Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy

NBS *N*-bromosuccinimida

NIS *N*-iodosuccinimida

OLED Organic Light-Emitting Diode

ORTEP *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*

PF Ponto de fusão

Rend. Rendimento

RMN <sup>1</sup>H Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN <sup>13</sup>C Ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN <sup>77</sup>Se Ressonância magnética nuclear de selênio setenta e sete

S<sub>N</sub>2 Substituição Nucleofílica Bimolecular

TEMPO 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl or (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxidanyl

THF Tetrahidrofurano

TMS Tetrametilsilano

TOCSY Total correlation spectroscopy



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	25
1.1 OBJETIVOS .....	27
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	30
2.1 SÍNTESES DE HETEROCÍCLOS ATRAVÉS DE REAÇÕES ELETROFÍLICAS PROMOVIDAS POR DICALCOGÊNIOS/FERRO .....	30
2.2 SÍNTESES DE HETEROCÍCLOS ATRAVÉS DE REAÇÕES ELETROFÍLICAS PROMOVIDAS POR HALOGÊNIOS .....	41
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	49
3.1 SÍNTESE DO MATERIAL DE PARTIDA <b>1</b> .....	50
3.1.1 Síntese dos 2-etinil-1 <i>H</i> -indol <b>7</b> .....	50
3.1.2 Síntese dos alquinil indóis <i>N</i> -protegidos <b>1</b> .....	51
3.2 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA SÍNTESE DE 4-ORGANOCALCOGENO [1,3] OXAZINO[3,4- <i>a</i> ] INDOL-1-ONA <b>2</b> .....	51
3.3 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICAS PROVOMIDAS POR DISSELENETO ELETROFÍLICO PARA OBTENÇÃO DE 4-ORGANOCALCOGENO [1,3] OXAZINO[3,4- <i>a</i> ] INDOL-1-ONA <b>2a-o</b> .....	54
3.4 ESTUDO DE OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DE 4-iodo [1,3] OXAZINO[3,4- <i>a</i> ] INDOL-1-ONA <b>3</b> .....	59
3.4 ESTUDOS DE MECANISMOS .....	64
3.5 MECANISMOS PROPOSTO PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA VIA R <sup>2</sup> SeSeR <sup>2</sup> /Fe <sup>III</sup> .....	65
3.6 MECANISMOS PROPOSTO PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA VIA IODO .....	67
3.8 APLICAÇÕES DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS .....	67
3.8.1 Estudo reacional dos compostos sintetizados .....	68
3.8.2 Estudo fotoquímico dos compostos sintetizados .....	69
3.8.3 Estudo da atividade REDOX dos compostos sintetizados .....	73
3.9 DETERMINAÇÕES DOS COMPOSTOS ATRAVÉS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X .....	74
3.10 DETERMINAÇÕES ESTRUTURAIS ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	75
4 CONCLUSÃO .....	85
5 PARTE EXPERIMENTAL .....	87

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	87
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....	87
5.1.2 Espectrometria de massas .....	87
5.1.3 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	87
5.1.4 Cromatografia em Coluna (CC) .....	88
5.1.5 Ponto de Fusão (P.F.) .....	88
5.1.6 Análise de Difração de Raio-X.....	88
5.1.7 Solventes e reagentes.....	88
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	89
5.2.1 Procedimento geral para preparação dos 2-Etínil-1 <i>H</i> -indol <b>7</b> .....	89
5.2.3 Procedimento geral para preparação dos alquinil indóis <i>N</i> -protegidos <b>1a-f</b> .	90
5.2.4 Procedimento geral para síntese dos 4-organocalcogeno-1 <i>H</i> -[1,3] oxazino [3,4- <i>a</i> ] indol-1-ona <b>2a-o</b> .	90
5.2.5 Procedimento geral para síntese dos 4-iodo-1 <i>H</i> -[1,3] oxazino [3,4- <i>a</i> ] indol-1-ona <b>3a-g</b> .	97
5.2.6 Procedimento geral para síntese dos 4,5-dibromo-3-fenil-1 <i>H</i> -[1,3]oxazino[3,4- <i>a</i> ]indol-1-ona <b>4</b> .	99
5.2.7 Procedimento geral para síntese de acoplamento via Sonogashira <b>5a-b</b> .....	100
6 EXPECTROS SELECIONADOS .....	102
7 REFERÊNCIAS .....	130



## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterocíclios são uma classe de estimado valor dentro da química orgânica, pois abrangem uma variedade de estruturas de considerado valor biológico e industrial. Tais compostos apresentam duas principais fontes de obtenção: ocorrência natural, ou, por meio de síntese orgânica (QUIN; TYRELL, 2010). A partir de fontes naturais, são encontrados em vitaminas, aminoácidos, ácidos nucleicos (DNA e RNA) e coenzimas; na forma sintética, estão presentes em compostos farmacêuticos, herbicidas e fungicidas, tintas e pigmentos e na indústria de aparelhos fluorescentes (PATRICK, 2010). Além de tudo, possui um papel fundamental no decorrer da história da humanidade, como o ácido ascórbico, presente em frutas cítricas, que auxiliou no combate ao escorbuto na era das grandes navegações; a penicilina e morfina, a primeira essencial no combate infecções bacterianas, que nos séculos passados era quase incombátível, a segunda muito utilizada nas guerras como analgésico (LE COUTEUR; BURRESON, 2003).

Dentro da enorme abundância de heterocíclios, uma classe vem sendo intensamente explorada a cerca de décadas em virtude de seu potencial biológico e industrial.

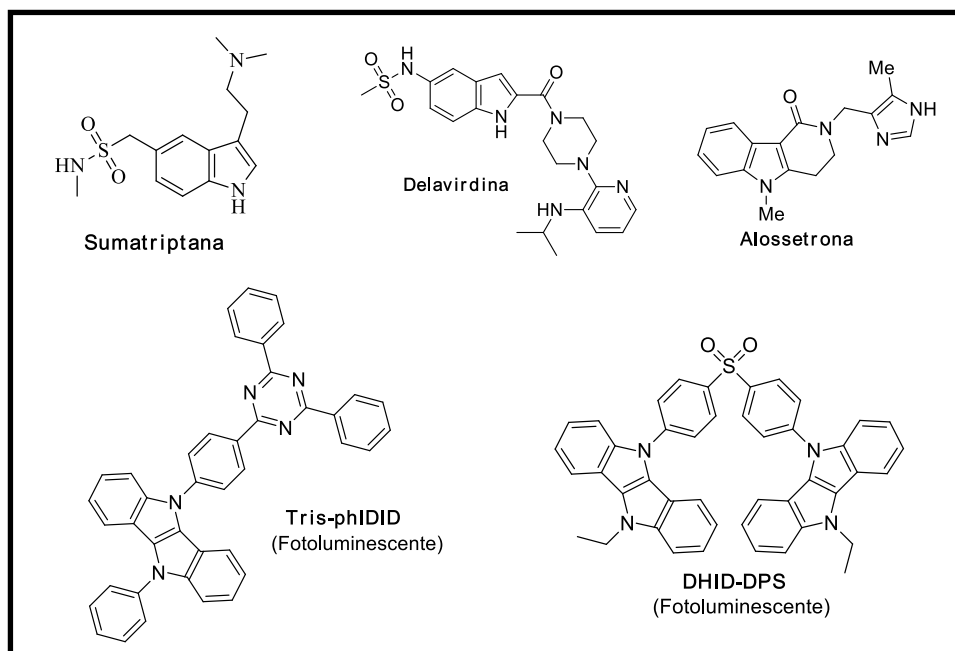
Os indóis recebem atenção há décadas em virtude de ser um núcleo fortemente presente no campo da química medicinal (MA et al., 2016). Além do mais, mesmo seus derivados demonstrando grande difusão dentro do campo biológico, seus análogos fundidos a outras estruturas tem demonstrado elevado interesse dentro do campo da química de materiais (PAUL; JOHN, 2022). Devido a serem classes ricas eletronicamente, tornam-se alvo de grande interesse em pesquisas visando aplicações no campo industrial, principalmente em materias óticos e eletroquímicos.

Alguns de seus derivados se destacam em razão de exibirem diversas atividades biológicas, tais como: antiviral, antibacteriana, anti-inflamatória, anticancerígena, antidepressiva, antioxidante, antiemética e anti-hipertensiva (KUMAR; RITIKA, 2020), (KAUSHIK et al., 2013). Sob outro enfoque, outros se sobressaem em virtude de exibirem potencial no estudo e aplicação em OLEDs, OFETs, células solares, detectores analíticos e polímeros conjugados.

Na figura 1 são ilustrados alguns exemplos de estruturas ativas farmacologicamente e com elevado destaque dentro da pesquisa no campo de materias orgânicos, na qual contém o núcleo base anéis indóis. A Sumatriptana, um medicamento

empregado no tratamento da enxaqueca e de cefaleias em salva (VEERAVEEDU; KUMAR; GARG, 2019); a Delavirdina, utilizada no tratamento de doenças virais, como o HIV (VEERAVEEDU; KUMAR; GARG, 2019); Alossetrona, um medicamento oral utilizado no tratamento da Síndrome do Cólon Irritável (SCI) (KAUSHIK et al., 2013); Tris-phIDID um derivado de núcleos indóis fundidos, o qual apresenta alta atividade fotoluminescente (RYOO et al., 2017); DHID-DPS outro derivado de núcleos indólicos fundidos com atividade OLEDs (TONGSUK et al., 2021).

Figura 1- Derivados de indóis.

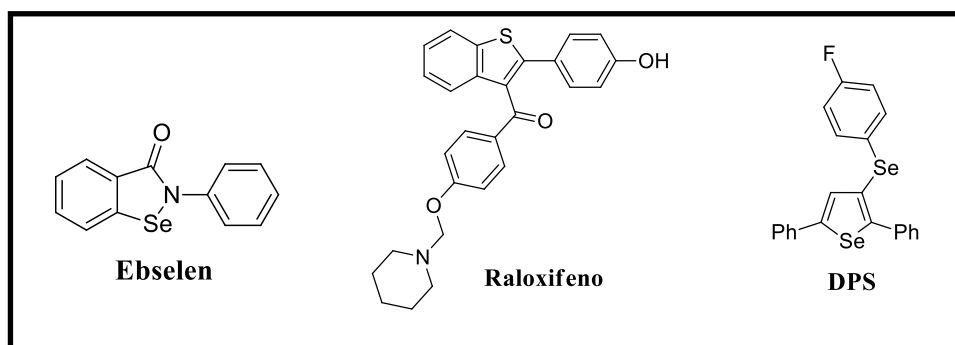


Outra linha de compostos muito estudados, os organocalcogênios, vem emergindo fortemente dentro do campo da química orgânica. Isso está relacionado às suas atividades biológicas intrínsecas pelas quais se destacam principalmente heterociclos contendo o heteroátomo selênio ou enxofre em sua estrutura, por exemplo: antioxidante, anticonvulsivantes, antitumoral, antifúngica, antinocepcivo e antidepressiva (ABDELWAHAB MAHMOUD; KIRSCH; PEAGLE, 2018), (SINGH; SINGH; BEDI, 2020).

Alguns exemplos, bastante relevantes, recebem destaque por já se encontrarem em fase avançada de testes clínicos ou estarem disponíveis no mercado farmacológico. Como exemplo, o Ebselen, um heterociclo a base de selênio muito estudado em virtude

de sua atividade antioxidante (SCHEWE, 1995). Outro importante exemplo é o Raloxifeno, um modulador do receptor de estrogênio (SERMs), atuando principalmente no combate a osteoporose (WU; YONG-JIN, 2010). Mais recentemente, foi demonstrado o efeito do composto 3-(4-fluorofenilselanil-2,5-difenilselenofeno (DPS), como importante agente no tratamento de depressão (GAI et al., 2012) (Figura 2).

Figura 2 - Heterocíclis contendo selênio e enxofre com atividade farmacológica.



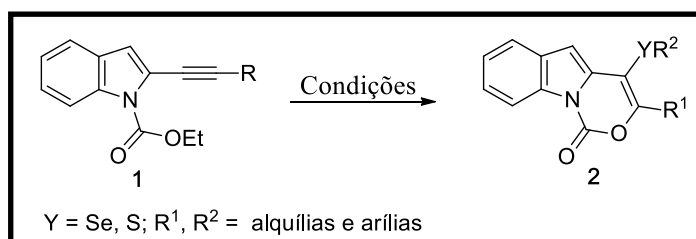
Além das atividades biológicas descritas, os organocalcogênios demonstram eficácia como ferramentas sintéticas na construção de estruturas complexas. Devido à boa aplicabilidade como ferramenta sintética, uma vez que exibem excelentes características eletrofílicas, seu emprego em reações de ciclização promovidas por eletrófilos os torna bons artifícios dentro do campo da síntese. Mediante isso, uma série de compostos pode vir a ser sintetizados via a respectiva metodologia, tais como: selenofenos (ZENI et al., 2015) tulurofenos (ZENI et al., 2008), oxazinonas (PEDRO et al., 2015), oxazinas (BUKŠNAITIENE; ČIKOTIENE, 2015), cromonas (SCHUMACHER, 2023), selenocromenos (ZENI et al., 2020), pirazóis (ZORA et al., 2016), indóis (CHEN; CHO; LAROCK, 2009), e naftalenos (RECCHI; BACK; ZENI, 2017).

### 1.1 OBJETIVOS

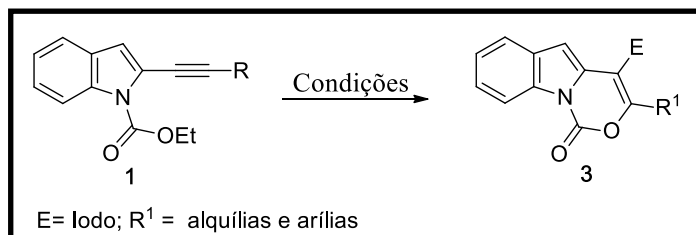
Em virtude da importância de ambos os compostos mencionados, indol e organocalcogênio, elaborou-se uma nova proposta de síntese almejando sintetizar uma nova estrutura mesclando o núcleo indólico e os organocalcogênios.

Para isso, a metodologia fez uso de *N*-(etóxicarbonil)alquinilindóis, o qual apresenta um grupo alcino vizinho ao grupo funcional éster, isso propicia ao substrato a capacidade para gerar novas estruturas oriundas da classe descrita (indol). Por meio do substrato descrito e via ciclização eletrofílica promovida por eletrófilos, objetivou-se a síntese de oxazinoindolonas 4-substituídos.

Esquema 1

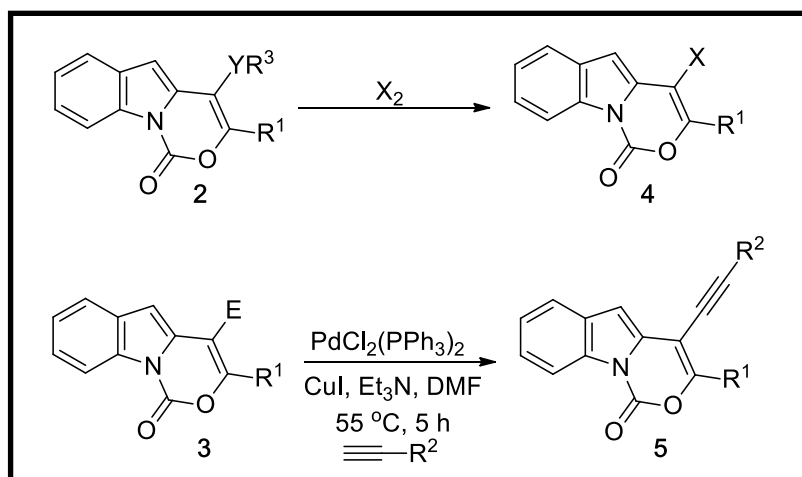


Esquema 2



A síntese dessas novas estruturas permite explorá-las como blocos construtores na preparação de novos heterociclos, a fim de obter novos compostos para estudos posteriores. Por exemplo, reações de acoplamento catalisadas por Cu/Pd e reações de troca de grupamentos são algumas das possibilidades de aplicação frente aos eletrófilos (organocalcogênio e halogênio) inseridos à estrutura final (Esquema 2).

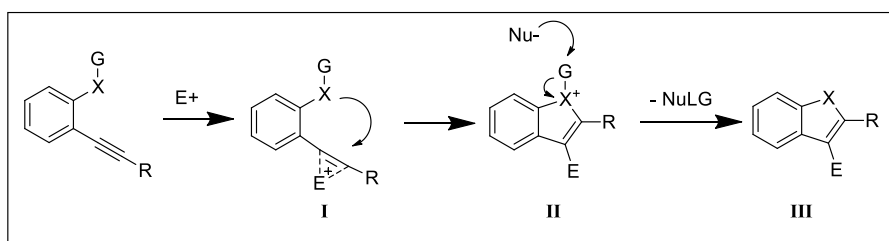
Esquema 3



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

As reações de ciclizações eletrofílicas empregando alcinos são uma ferramenta de estimado valor dentro da síntese orgânica. O mecanismo envolvendo a ciclização promovida por eletrófilos procede através de três etapas (Esquema 4) (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011). A primeira etapa envolve a interação da fonte eletrofílica com a tripla ligação do substrato, de modo a gerar o intermediário **I**; a etapa posterior procede pelo ataque *anti* do heteroátomo vizinho, sobre a tripla ligação ativada pelo eletrófilo, assim, formando o sal **I**; por fim, a remoção do grupamento ligado ao heteroátomo via reação de substituição nucleofílica ( $S_N2$ ) por intermédio do nucleófilo ( $Nu^-$ ) presente na reação, originando o produto ciclizado **I**.

Esquema 4



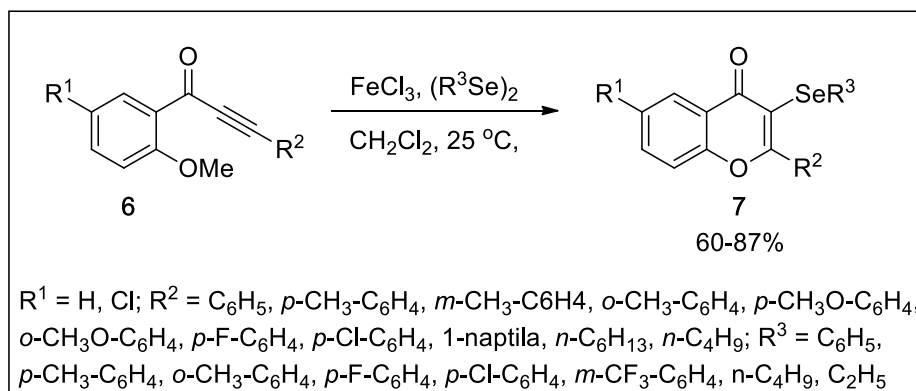
Dentro ampla gama de reações de ciclizações eletrofílicas, aquelas mediadas por espécies eletrofílicas de halogênios ( $I_2$ ,  $Br_2$ , NBS, NCS, ICl) e organocalcogênios, catalisadas por metais de transição (especialmente ferro). Ambas se destacam em virtude de seu baixo custo e condições reacionais brandas se comparadas com demais metais nobres. Dessa forma, diversos são os protocolos de síntese para inúmeros compostos orgânicos.

### 2.1 SÍNTESES DE HETEROCÍCLOS ATRAVÉS DE REAÇÕES ELETROFÍLICAS PROMOVIDAS POR DICALCOGÊNIOS/FERRO

Em 2011, Zeni e colaboradores relataram a síntese de 3-organoselanyl cromenonas **7** (Zeni et al., 2011). Uma ciclização eletrofílica intramolecular realizada através da geração de espécies eletrofílicas de organoselênio por meio de sais de ferro

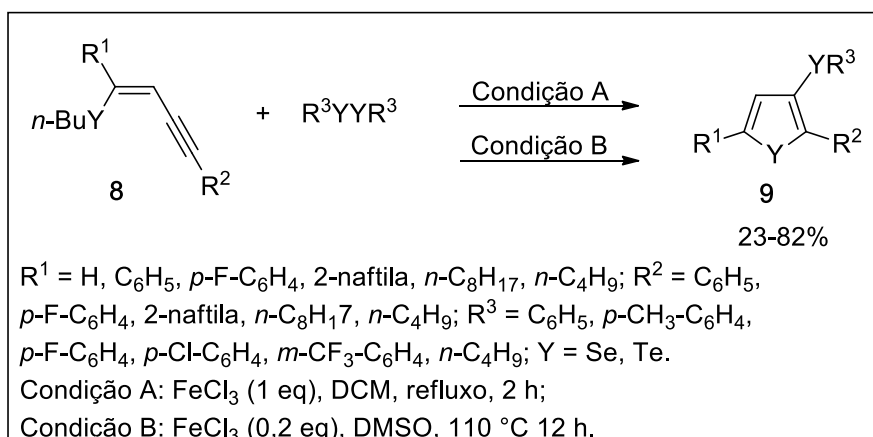
(III). A alternativa propiciou uma série de derivados de cromenonas com bons rendimentos em condições brandas de reação (Esquema 5).

Esquema 5



Zeni e colaboradores (Zeni et al., 2012) a partir do mesmo protocolo para ciclizações eletrofílicas intramolecular, geração de espécies eletrofílicas de calcogênios via sais de ferro III, sintetizou derivados de selenofenos e telurofenos funcionalizados **9**. Os respectivos compostos demonstraram, após uma série de estudos, potencial atividade biológica contra depressão. A metodologia fez uso de duas diferentes condições anteriormente estabelecidas. A primeira utilizou diclorometano (DCM), como solvente, com quantidade equivalente de cloreto de ferro (III) ( $\text{FeCl}_3$ ); a segunda utilizou DMSO com quantidade catalítica de  $\text{FeCl}_3$ . Em ambas os rendimentos foram de moderados a bons (Esquema 6).

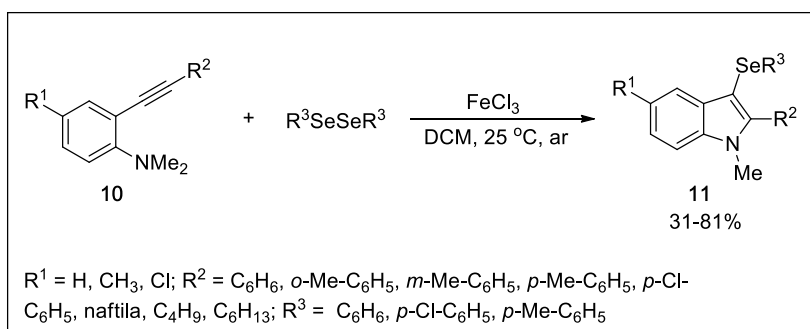
Esquema 6



A geração de espécies eletrofílicas de organocalcogênicos pela combinação com  $\text{FeCl}_3$  se demonstrou útil na obtenção de 3 - organoselenil indóis **11** e 3-organocalgeno benzofuranos **14**.

A primeira metodologia foi executada com excesso de  $\text{FeCl}_3$  em relação ao respectivo disseleneto, uma reação em temperatura ambiente sem a necessidade de um sistema anaeróbico em 24 h, obtendo-se rendimentos satisfatórios de 3-organoselenil indóis **11** de 31-81% (Zeni et al., 2013) (Esquema 7).

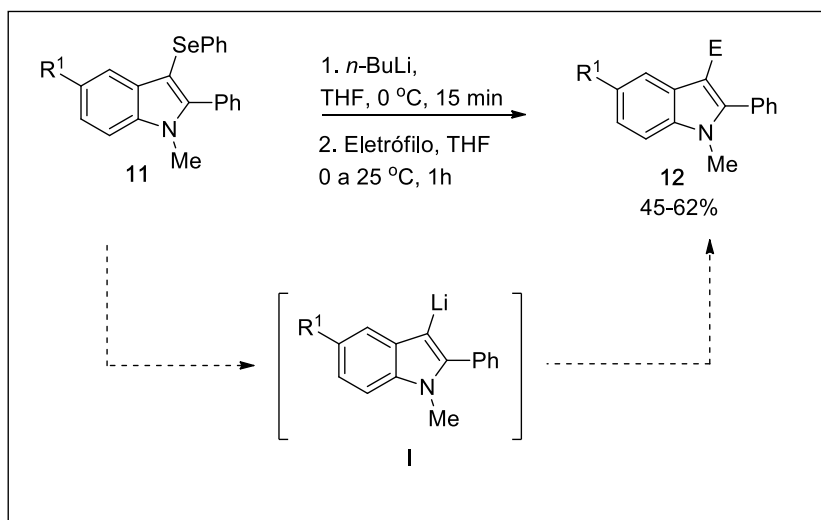
Esquema 7



Os novos compostos **11** foram submetidos à síntese de novas estruturas, explorando a versatilidade da ligação C-Se frente à clivagem por butil lítio (BuLi), promovendo a substituição por novos eletrófilos. Essa aplicabilidade se mostrou eficiente à formação dos compostos **12** em rendimentos que variaram de 45-62% (Esquema 8).

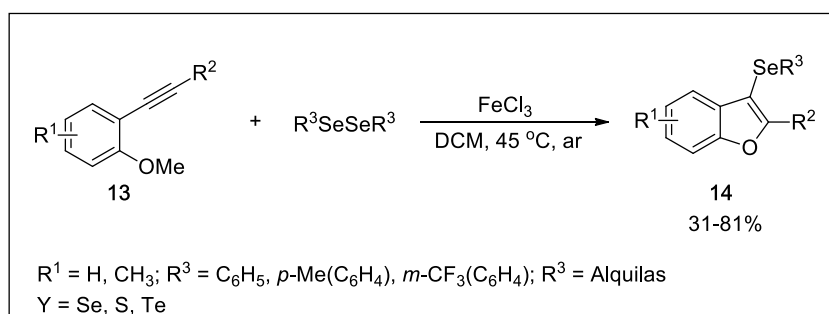
Esquema 8





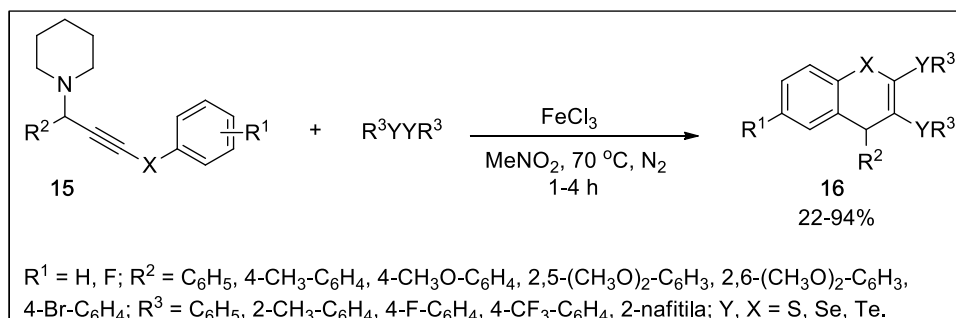
Na segunda, os 3-selênio benzofuranos **14**, foram sintetizados a partir de 2-alquinilanisóis **13** (Zeni et al., 2010). Os substratos foram submetidos à ciclização eletrofílica intramolecular em via disseleneto/FeCl<sub>3</sub>. Tal processo resultou na obtenção de novos benzofuranos funcionalizados em posição específica no produto final. Além dos derivados de disselenetos, a ciclização se mostrou aproveitável frente inserção de demais organocalcogênicos, derivados de dissulfetos e diteluretos (Esquema 9).

Esquema 9



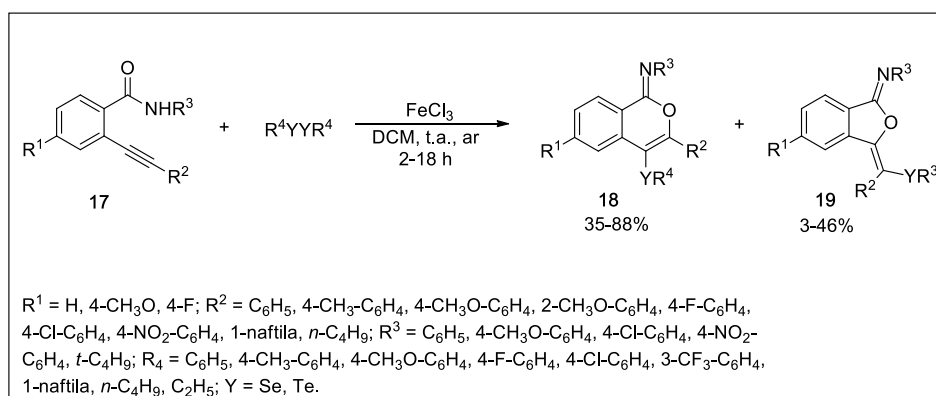
Derivados de 3-(arilcalcogenil)propargilaminas (Manarin et al., 2019) se tornam bons substratos para a ciclização eletrofílica por intermédio de uma síntese utilizando excesso de dicalcogeneto em relação ao aditivo de FeCl<sub>3</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em atmosfera anaeróbica de N<sub>2</sub> formando 2,3-bis(arilcalcogenil)-4*H*-organocalcogenocromonas **16** (Esquema 10). A ênfase da metodologia está na dupla funcionalização do substrato inicial, o qual se expande para demais dicalcogenetos contendo enxofre e telúrio.

## Esquema 10



Zeni e colaboradores em 2015 (NETO; BACK; ZENI, 2015) desenvolveram uma síntese de 4-(organocalcogenil)-1*H*-isocromen-1-iminas **18** em bons rendimentos, onde os produtos foram obtidos mediante ciclização eletrofílica intramolecular via disselenetos e diteluretos junto com FeCl<sub>3</sub> em condições anaeróbicas (Esquema 11). Apesar de ocorrer uma maior regioseletividade à formação do anel de 6 membros **18**, a ciclização 6-*exo*-dig, na qual ocorre a formação do anel de 5 membros **19**, também foi observada em menor quantidade. A justificativa para a predominância do produto **18** seria devido à capacidade do átomo de calcogênio estabilizar cargas positivas em posições adjacentes à dele.

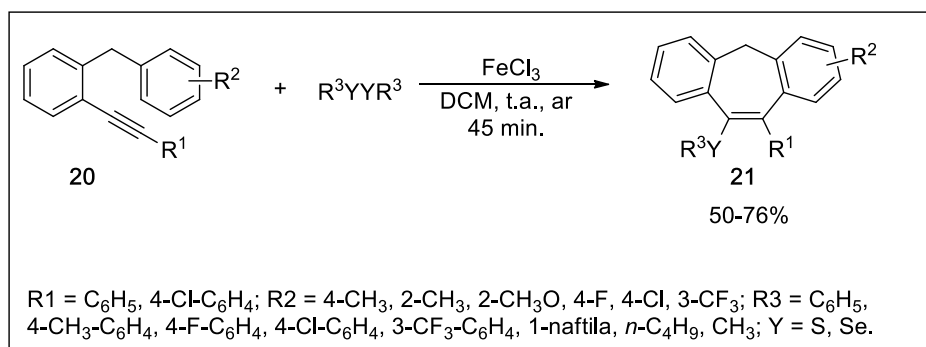
## Esquema 11



Zeni e colaboradores em 2016 (PROCHNOW; BACK; ZENI, 2016) demonstraram a eficácia das ciclizações eletrofílicas promovidas por organocalcogenênios via sais de ferro na construção de ligações carbono-carbono. A metodologia fez uso do tratamento de derivados de 1-alkinil-2-benzeno **20** sob uma

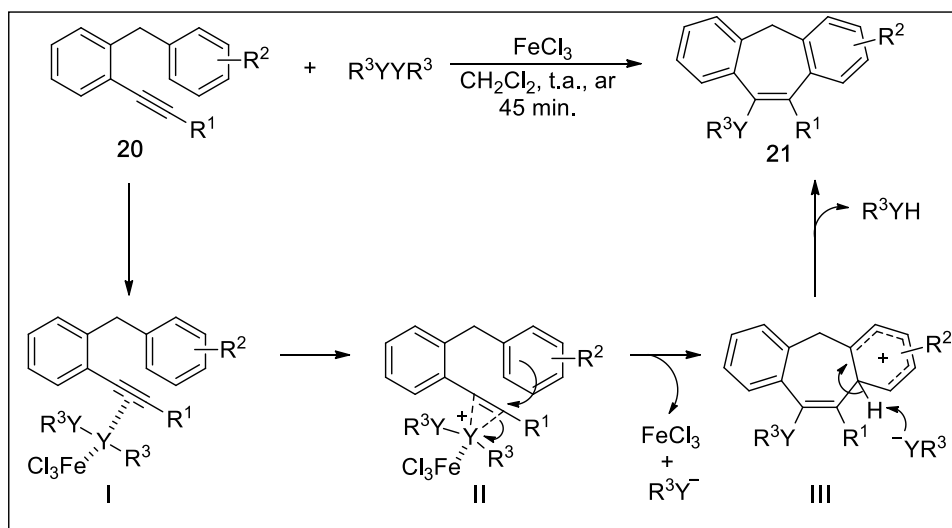
mistura de  $\text{FeCl}_3$  e dicalcogenetos de diorganofila em DCM. A reação procedeu com um tempo reacional de 45 minutos, a temperatura ambiente em um sistema aeróbico. Os produtos 9-(organocalcogenil)-5*H*-benzo[7]anulenos **21** foram obtidos com rendimentos que variaram de 50-76% (Esquema 12).

Esquema 12



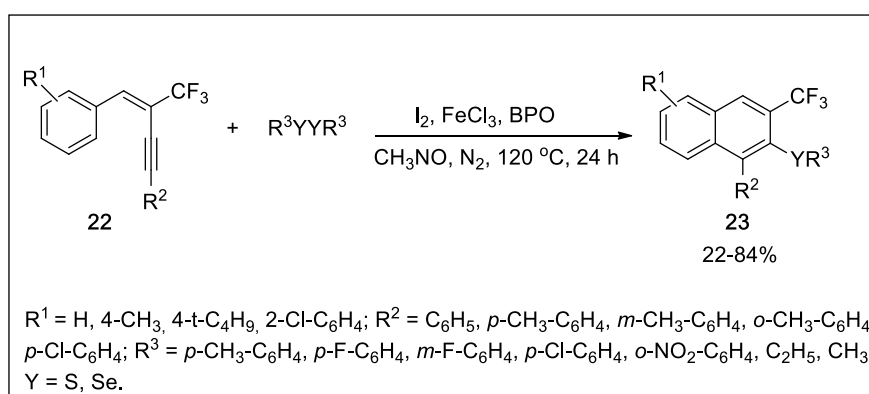
O produto **21** é obtido seguindo o mecanismo proposto no esquema 13. Inicialmente, ocorre a formação do complexo do respectivo diorganocalcogênio com o  $\text{FeCl}_3$ , o qual coordena-se com o alcino formando o intermediário **I**. A tripla ligação ativada em **II** induz o ataque nucleofílico do par de elétrons  $\pi$  do anel aromático fornecendo o intermediário **III**. Na mesma etapa ocorre a liberação de  $\text{FeCl}_3$  junto a uma porção nucleofílica de  $\text{R}^3\text{Y}^-$  para o meio reacional. A fração nucleofílica do dicalcogênio auxilia na desprotonação do intermediário **III** retornando, assim, a ressonância do anel aromático com liberação da espécie  $\text{R}^3\text{YH}$  para o meio.

Esquema 13



Sais de ferro em quantidade catalítica também podem ser usados para auxiliar em reações de anelação promovidas por organocalcogênios. Zang e colaboradores demonstraram uma efetiva síntese de naftalenos substituídos **23** a partir de 1-fenil-2-(trifluormetil)alqu-1-en-3-inos **22** (ZANG et al., 2014). A síntese foi efetuada pela utilização de  $\text{FeCl}_3$  como catalisador, disselenetos e dissulfetos como fonte eletrofílica e iodo e peróxido de benzoila como aditivos; a reação decorreu em 24 horas de tempo reacional em nitrometano como solvente a  $120^\circ\text{C}$ . Os naftalenos **23** foram obtidos em bons rendimentos e regioseletividade (Esquema 14).

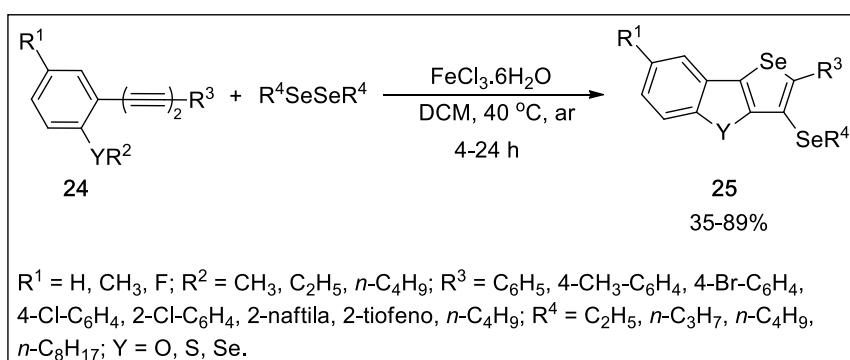
Esquema 14



A aplicabilidade das ciclizações eletrofílicas promovidas por sais de ferro juntamente com diorganocalcogênios, também, se estende à aplicação em diinos, formando anéis heterociclos fundidos.

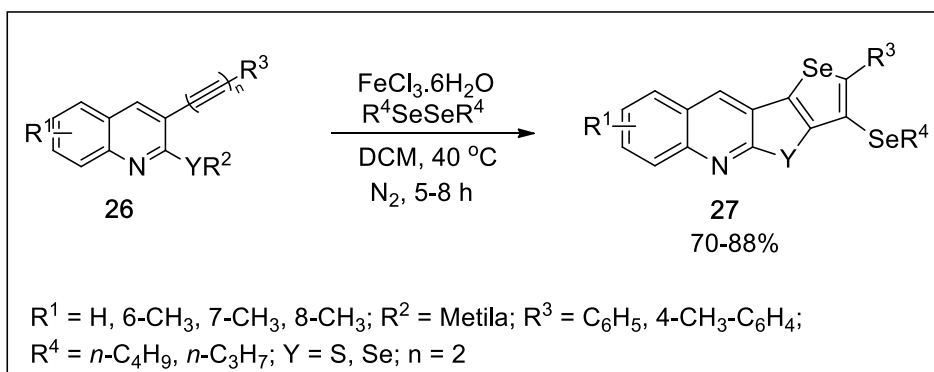
Zeni e colaboradores (ZENI et al., 2016) reportaram a síntese de benzofuranos, benzotiofenos e benzoselenofenos fundidos a selenofenos **25** partindo de derivados de 1,3-diinos **24**. À metodologia foi empregado cloreto de ferro (III) hexahidratado ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) com um largo escopo de dicalcogenetos de diorganoíla em DCM a 40 °C (Esquema 15). A metodologia se mostrou promissora, uma vez que gerou o produto final **26** em bons rendimentos e os mesmos permitiram estudos fotoquímicos posteriores.

Esquema 15



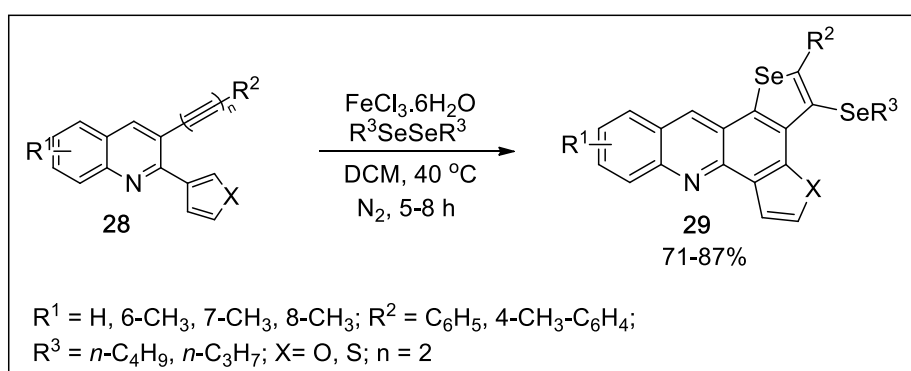
Outro trabalho muito relevante foi descrito por Koketsu e colaboradores em 2019 (SONAWANE; KUBOTA; KOKETSU, 2019). Os autores realizaram a ciclização eletrofílica intramolecular de 1,3 - diinos e 1,3,5 - triinos construindo diferentes estruturas de heterociclos fundidos. A metodologia faz uso de dois diferentes precursores utilizados na síntese, promovendo, assim, a obtenção de duas classes de produtos, os quais diferem pelo nucleófilo em posição *orto* ao alcino. A síntese do composto **27** parte de derivados contendo um substituinte organocalcogênio (SMe ou SeMe) em posição adjacente ao diino. A reação foi conduzida pela utilização de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , disseleneto, DCM a 40 °C, os produtos **27** foram obtidos em rendimentos que variam de 70-88%. (Esquema 16).

Esquema 16



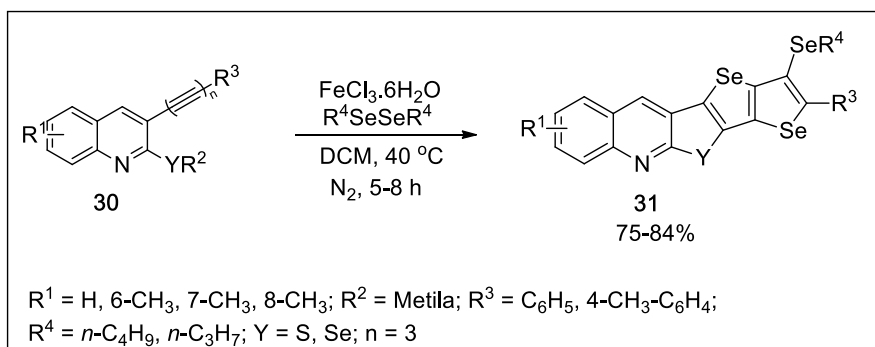
O material de partida **28**, agora contendo como substituinte, *orto* à ligação tripla, um anel furano ou tiofeno, fez uso da posição-2 desses núcleos para promover uma ciclização nucleofílica intramolecular promovida por eletrófilo. Usando a mesma metodologia anterior, os produtos **29** foram obtidos em rendimentos que variaram entre 71% e 87 % (Esquema 17).

Esquema 17

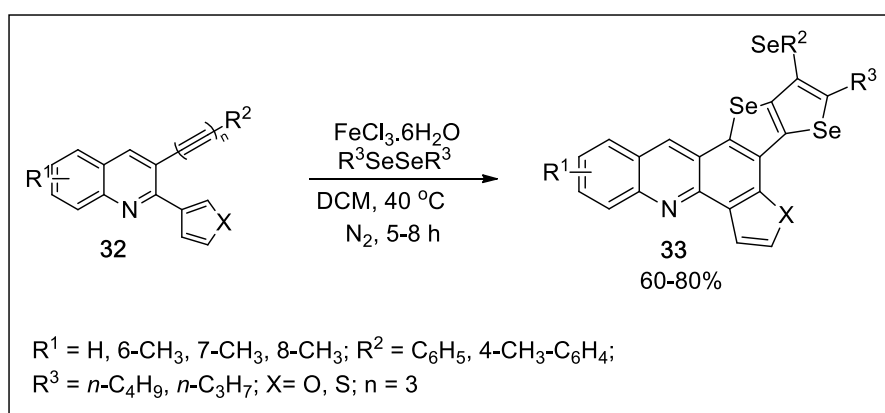


O mesmo método foi aplicado para a síntese dos compostos **31** e **33**, nos quais a única diferença foi à utilização de triinos para promover a ciclização em cascata (Esquema 18 e 19).

Esquema 18

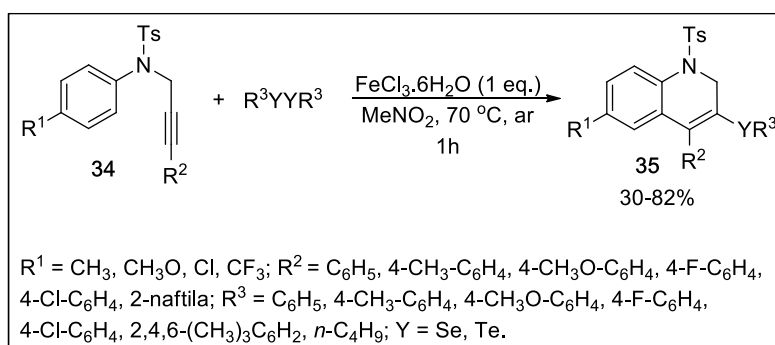


Esquema 19



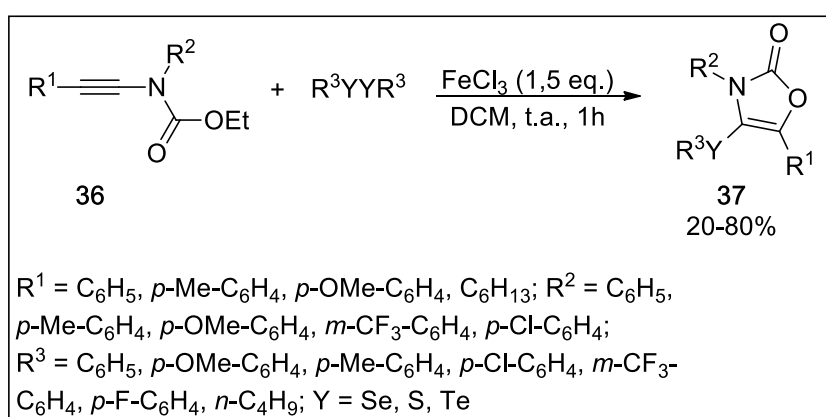
Em 2019, Zeni e colaboradores (ZENI et al., 2018) reportaram uma metodologia de ciclização em cascata de funcionalização/ciclização utilizando  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  juntamente com disseleneto ou diteluretos a partir de *N*-arilpropargilaminas **34**. Assim, foram obtidos derivados de 3-(organocalcogenil)-1,2-diidroquinolinas **35** em rendimentos na faixa de 30-82%. (Esquema 20).

Esquema 20



Mais recentemente, 2021, Zeni e colaboradores (ZENI et al., 2021) demonstraram a versatilidade da metodologia de geração de espécies eletrofílicas via sais de ferro para obtenção de 4-(organocalcogenil)oxazolonas **37**. Partindo-se de derivados de inamidas **35**, contendo um grupamento éster ligado ao nitrogênio, sob uma solução de FeCl<sub>3</sub> e o respectivo diorganocalcogênio em DCM, o produto **37** foi obtido em rendimentos variando de 20%-80%. (Esquema 21).

Esquema 21



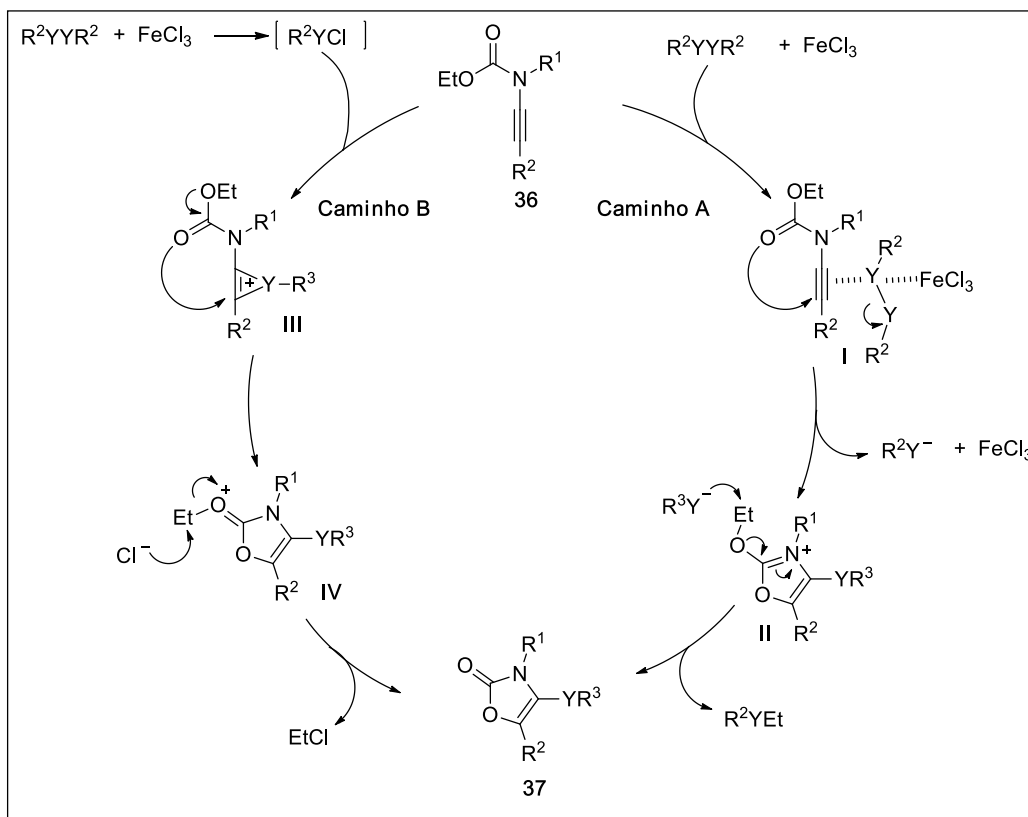
O mecanismo reacional da metodologia previamente apresentada pode ser proposto através de duas rotas elucidadas (Esquema 22).

O caminho A parte da mistura de FeCl<sub>3</sub> com o diorganocalcogênio formando o complexo organocalcogênio-ferro, o qual coordena-se com a tripla ligação, originando o intermediário **I**. O alcino, agora ativado devido a coordenação com o complexo formado, sofre o ataque nucleofílico do oxigênio carbonílico do éster **II**. A porção nucleofílica do respectivo calcogênio presente no meio, elimina o grupamento etila do éster, estabilizando a carga positiva no nitrogênio, via ressonância, e resultando no produto ciclizado **37**.

O caminho B ocorre através da formação, dessa vez, de um intermediário calcogênio-cloro. Esse intermediário caracteriza-se pelo caráter eletrofílico do átomo de calcogênio, assim, ocorrendo à interação com a tripla ligação do substrato **III**. Da mesma forma, o ataque do oxigênio carbonílico resultando no intermediário **IV**. O cloro nucleofílico restante no meio reacional realiza a tarefa de eliminar o grupamento etila, acarretando a formação do produto final **36**.



## Esquema 22



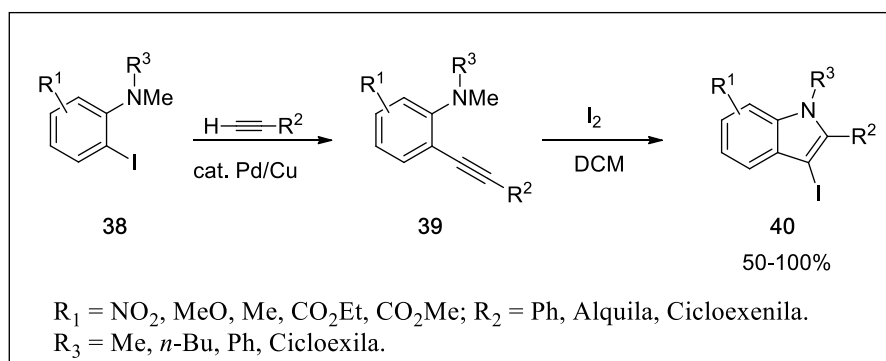
## 2.2 SÍNTESES DE HETEROCÍCLOS ATRAVÉS DE REAÇÕES ELETROFÍLICAS PROMOVIDAS POR HALOGÊNIOS

Ciclizações promovida por halogênios tem sido aplicada por mais de um século, um dos primeiros relatos na literatura, utilizando iodo como fonte eletrofílica, remete ao ano de 1904. Bougault (BOUGAULT, 1904) realizou estudos de iodolactonização em ácidos carboxílicos insaturados utilizando iodo molecular em solução aquosa de carbonato de sódio.

Larock e colaboradores (YUE; YAO; LAROCK, 2005), demonstraram uma eficiente síntese de 3-iodoindóis **40** via ciclização eletrofílica. Os autores descreveram uma série de acetilenos terminais reagindo com 2-iodoanilinas **38** via acoplamento catalisado por Pd/Cu, obtendo-se 2 alquinil-anilinas **39**; seguindo pela ciclização eletrofílica mediada por iodo molecular com diclorometano como solvente. Os autores

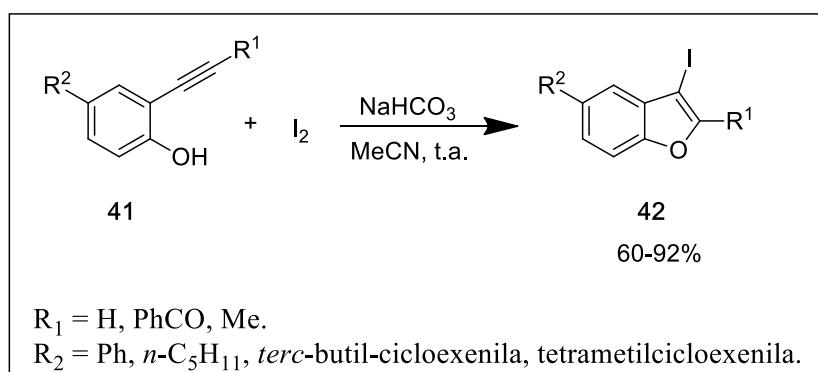
relatam a obtenção dos 3-iodoindóis **40** com rendimentos de 50 % a 100% (Esquema 23).

Esquema 23



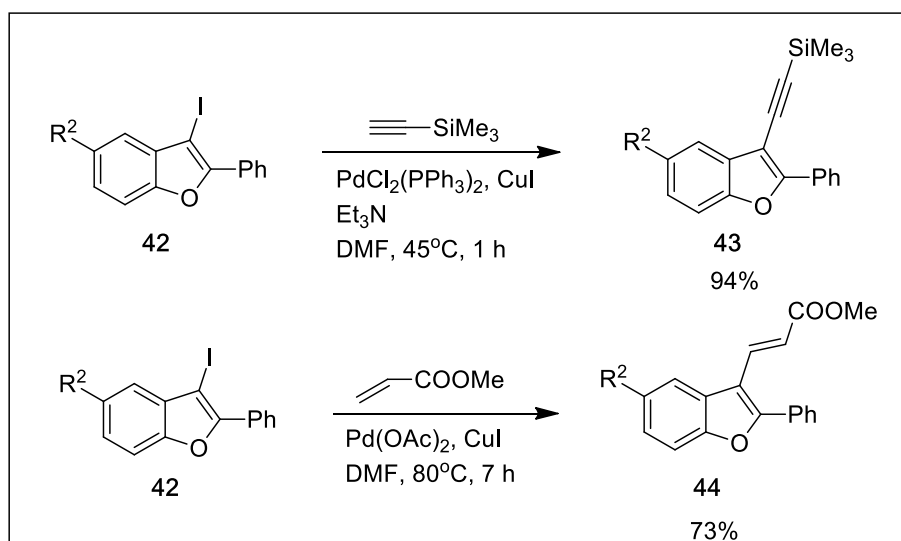
Arcadi e colaboradores (ARCADI et al.,1999) utilizando a metodologia de ciclização eletrofílica, desenvolveram a síntese de uma série de 3-iodobenzofuranos substituídos **42**. Os autores fizeram seus estudos partindo de substratos de *o*-alquinilfenóis **41** juntamente com iodo molecular, bicarbonato de sódio como base, em acetonitrila a temperatura ambiente, obtendo rendimentos de 60 a 92% (Esquema 24).

Esquema 24



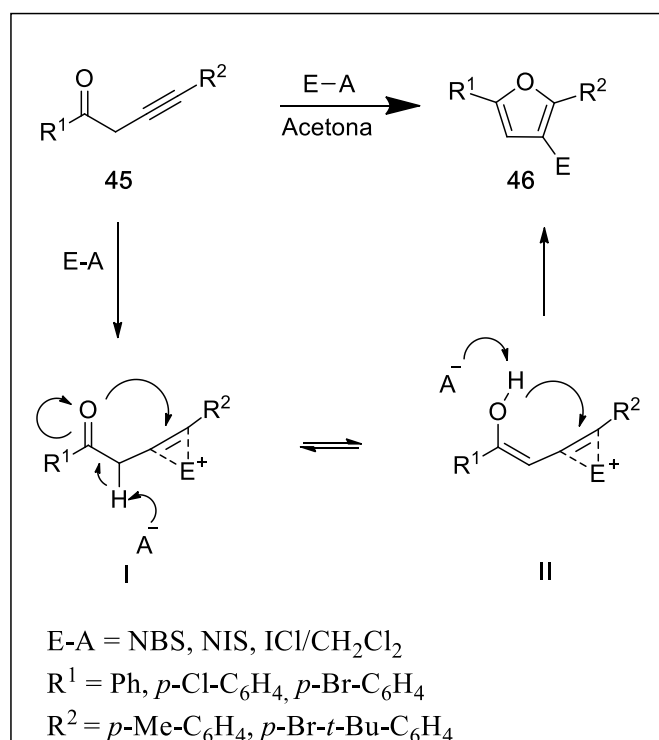
Os autores ainda apresentam uma pequena aplicabilidade para os novos compostos obtidos. A partir do composto **42** foram obtidas novas moléculas por meio de reações de acoplamento catalisadas por paládio do tipo Sonogashira e Heck. Compostos **43** e **44** são exemplos de algumas reações testadas para a funcionalização dos 3-iodobenzofuranos (Esquema 25).

Esquema 25



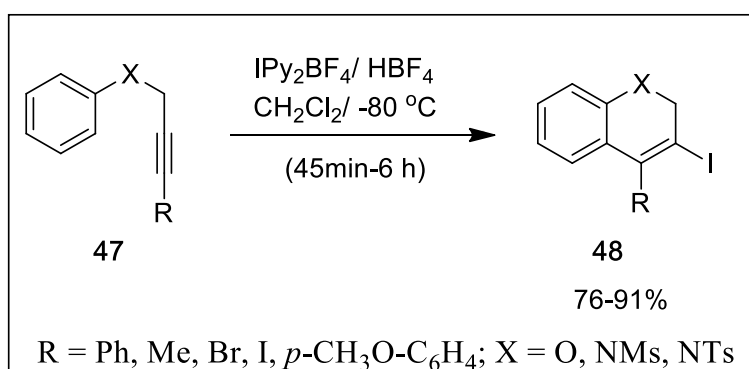
Dembinski (SNIADY; WHEELER; DEMBINSKI, 2005) em 2005, partindo de substratos de alquinilcetonas **45** sintetizou derivados de 3-bromo e 3-iodofuranos **46**. As fontes eletrofílicas empregadas foram NBS e NIS em acetona, e ICl em diclorometano, nos três casos, obtiveram-se produtos com rendimentos quantitativos. O autor ainda relata um possível mecanismo explicando a formação dos halofuranos, onde em uma primeira etapa, tem-se a formação do intermediário **I**, seguido pela abstração de um próton do C- $\alpha$  a carbonila; o intermediário **I** existe em equilíbrio com sua forma tautomerizada **II**; por fim, o ataque *anti* do oxigênio da carbonila à tripla ligação ativada pelo eletrófilo, gerando o produto **46** (Esquema 26).

Esquema 26



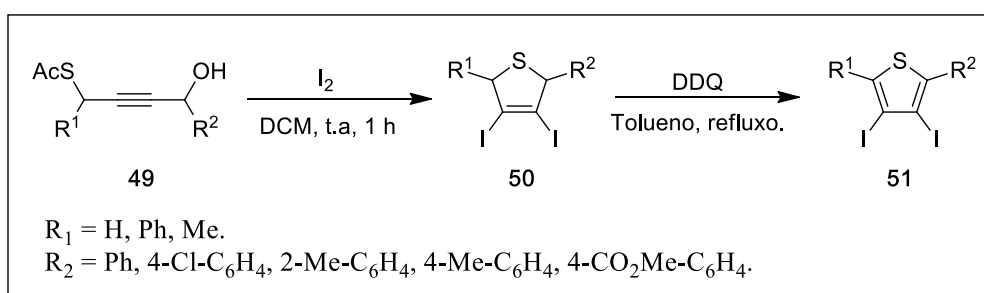
Barluenga e colaboradores (BARLUENGA et al., 2005) descreveram a síntese de uma série de benzopiranos e diidroquinolinas **48**, para a qual foi utilizada a metodologia de ciclização eletrofílica promovida por iodo, a partir de substratos de ésteres propáglicos e anilinas propáglicas **47**. Os autores utilizaram tetrafluorborato de bis(piridina)iodônio (IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>) como fonte eletrofílica de iodo em diclorometano em temperatura de -80°C, assim, promovendo a formação dos produtos de interesse **48** em bons rendimentos de 71% a 91% (Esquema 27).

Esquema 27



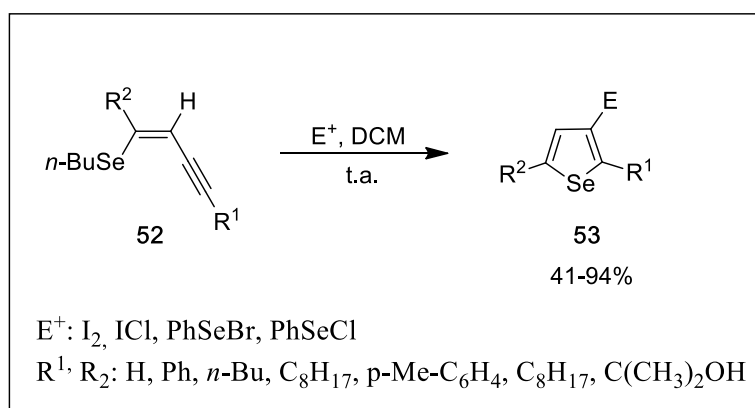
Yamamoto e colaboradores (YANG et al., 2011) relataram a síntese de 3,4-diiododihidrotiofenos **50** empregando derivados de 4-hidroxi-2-butenil etanoato **49** na presença de iodo molecular em diclorometano a temperatura ambiente. Os autores ainda destacam a obtenção dos derivados de tiofeno **51**, a partir dos 3,4-diiododihidrotiofenos sintetizados, via oxidação por DDQ em refluxo de tolueno (Esquema 28).

Esquema 28



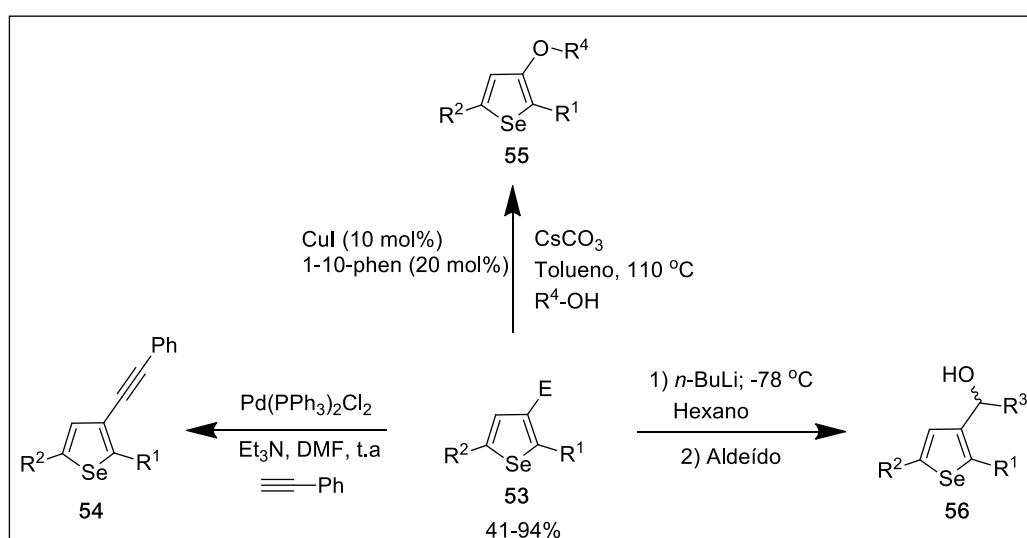
Em 2017, Zeni e colaboradores propuseram uma metodologia para obtenção de 3-iodoselenofenos **53** (ZENI et al., 2007). Partindo-se de (*Z*)-selenoeninos **52**, juntamente com uma variedade de eletrófilos, tais como,  $I_2$ ,  $ICl$ ,  $PhSeBr$  e  $PhSeI$ , onde obteve-se os 3-iodoselenofenos em rendimentos de 41% a 94%. A reação se mostrou branda, pois não fez uso de altas temperaturas e procedeu em bons tempos reacionais, podendo ser estendida para diversos substituintes ligados ao alceno, e até, diretamente ao alcino (Esquema 29).

Esquema 29



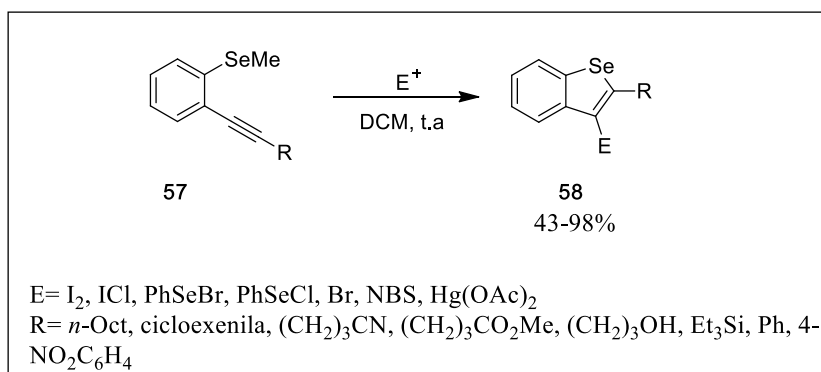
Os novos compostos foram submetidos a uma série de testes de reatividade química visando futuras aplicações. Para tais testes, foram utilizadas reações de acoplamento com alcinos terminais catalisados por paládio, produto **54**, e alquinil álcoois catalisados por cobre, produto **55**. Ainda, o substrato **53** foi testado frente à reação com *n*-BuLi, gerando o intermediário 3-lítioselenofeno, que após a adição de uma variedade de aldeídos, formaram diversos álcoois secundários **56** com rendimentos satisfatórios de 62% a 87% (Esquema 30).

Esquema 30



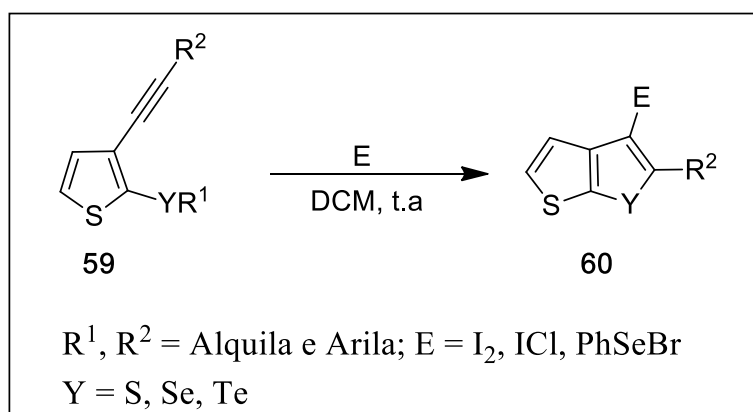
Larock e colaboradores ( KESHARWANI; WORLIKAR; LAROCK, 2006) demonstraram uma eficiente rota sintética para obtenção de derivados de benzo[*b*]selenofenos **58** por meio de ciclização eletrofílica. A abordagem descrita utiliza como material de partida substratos de 1-alquinil-2-metilseleno-arenos **57**, os quais toleram uma variedade de grupos funcionais como substituintes, obtendo-se produtos **58** em bons rendimentos de 43% a 98% (Esquema 31).

Esquema 31



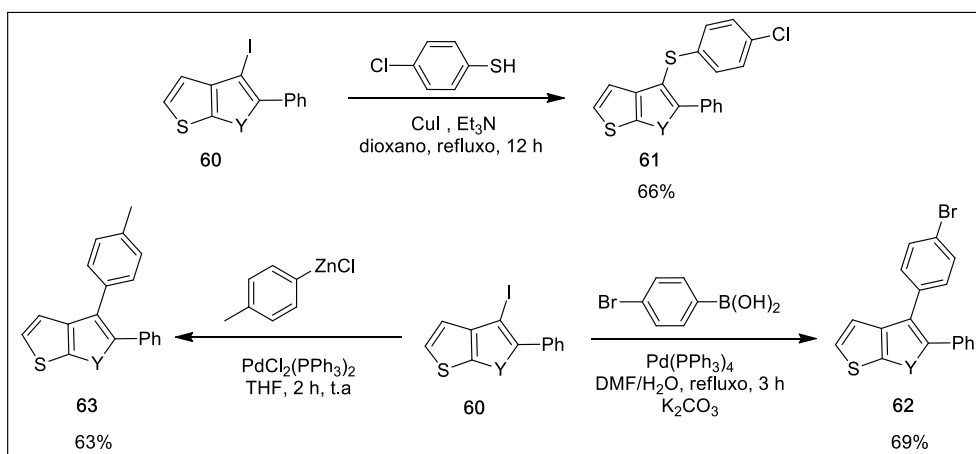
A ciclização eletrofílica pode vir a ser empregada na obtenção de moléculas poli heterocíclicas fundidas. Zeni e colaboradores (ZENI et al., 2010) empregando como material de partida os derivados de 2-organocalcogen-3-alkiniltiofenos **59**, desenvolveram uma metodologia para síntese de 4-iodoselenofeno[2,3-*b*]tiofeno **60**. A metodologia desenvolvida se mostrou eficiente, podendo ser empregada diversas fontes eletrofílicas, gerando os compostos **60** em rendimentos de moderados a bons (Esquema 32).

Esquema 32



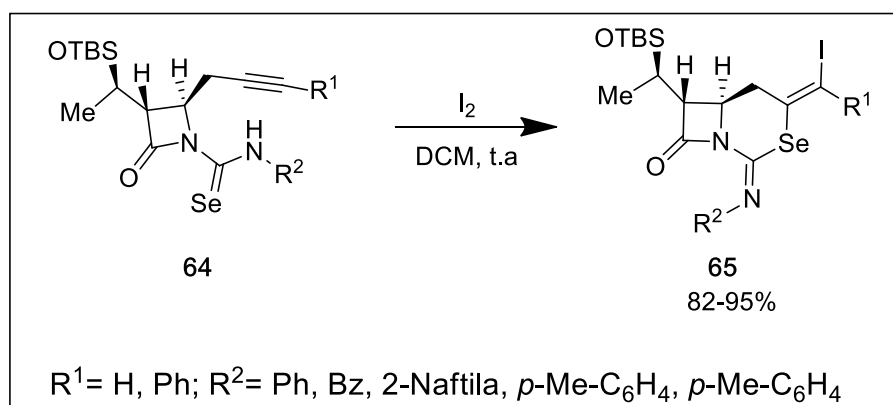
Os novos compostos 4-iodoselenofeno[2,3-*b*]tiofeno **60** foram uteis quando aplicados em reações de acoplamento do tipo Suzuki **62** e Negishi **63**. A reatividade do composto **60** também foi testada frente a um acoplamento com um substrato tiol, utilizando cobre como catalizador, produto **61** (Esquema 33).

Esquema 33



A iodociclicação também é uma importante ferramenta sintética na obtenção de selênio  $\beta$ -lactamas. Koketsu e colaboradores (GARUD; KOKETSU, 2008), utilizando ciclicação eletrofílica promovida por iodo, obtiveram as  $\beta$ -lactamas **64** através da ciclicação do átomo de selênio nucleofílico nos substratos de alquinil selenoureias **63**. Os autores descrevem a importância das fontes de iodo utilizadas, juntamente com o solvente, tendo influência direta na obtenção do produto ciclicado. Dessa forma, a utilização de iodo molecular com diclorometano favoreceu a obtenção do produto **64** em rendimentos de 82 a 95% (Esquema 34).

Esquema 34

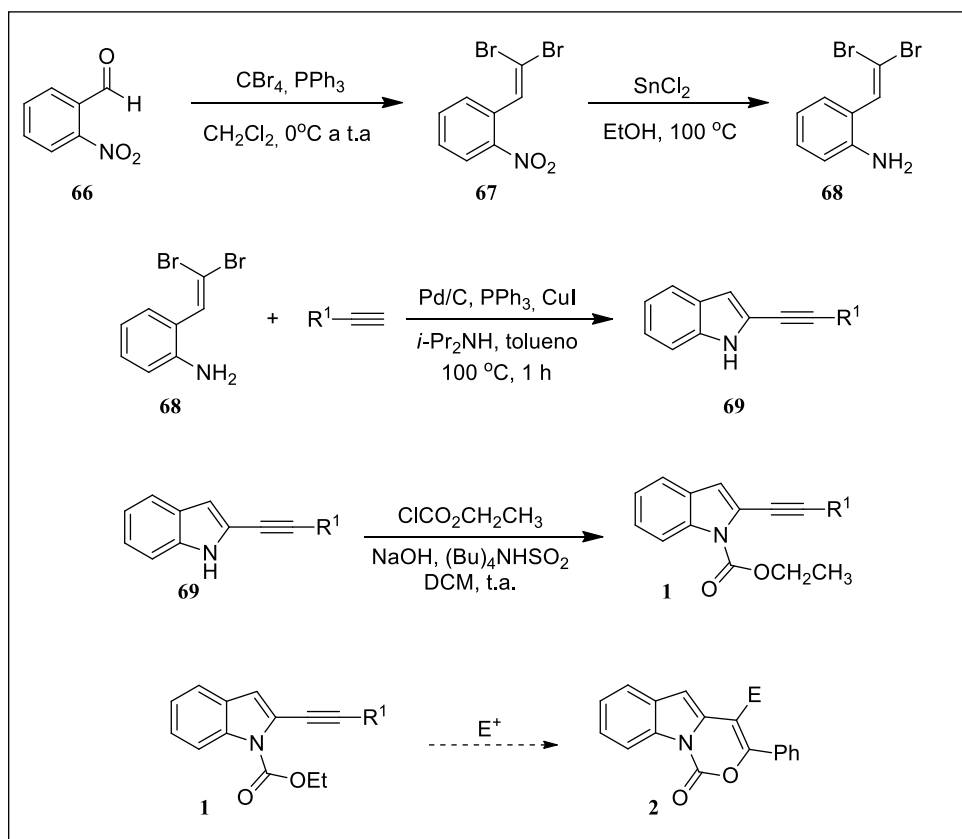




### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será abordado o desenvolvimento e a discussão dos resultados obtidos no transcorrer deste trabalho, o qual está resumido no Esquema 35.

Esquema 35



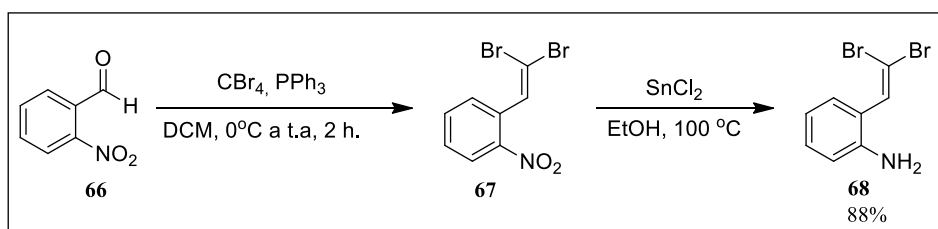
Inicialmente, será demonstrada a obtenção do composto **1**, o qual foi sintetizado a partir do 2-nitrobenzaldeído **4**, passando pela obtenção do brometo geminal **5**, seguido da redução do grupo nitro no substrato **5** para formação da anilina **6**. Após, foi obtido o indol **7**, pela metodologia descrita na literatura, com a posterior  $N$  - proteção dos alquinil indóis, utilizando cloreto de etilformiato, formando o alquinil indol protegido **1**. Por fim, o estudo para obtenção do composto **2**, passando por sua otimização, purificação e caracterização.

### 3.1 SÍNTESE DO MATERIAL DE PARTIDA 1

#### 3.1.1 Síntese dos 2-etinil-1*H*-indol **68**

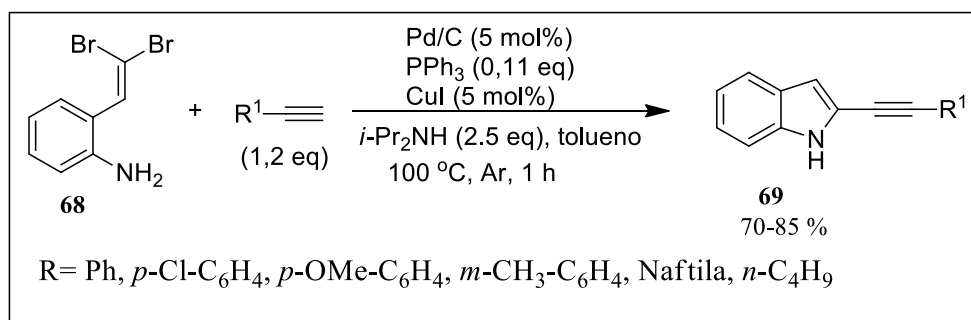
Os 2-etinil-1*H*-indol **68** são preparados inicialmente partindo-se do 2-nitrobenzaldeído **66**, o qual é convertido no brometo geminal **67**, através da reação clássica de Corey-Fuchs (COREY; FUCHS, 1972), utilizando CBr<sub>4</sub> e PPh<sub>3</sub> em diclorometano. Após, foi realizada a redução do grupamento nitro, utilizando SnCl<sub>2</sub> em etanol a 100 °C, formando a anilina **68** (FANG; LAUTENS, 2008) (Esquema 36).

Esquema 36



A partir do substrato **68** foi sintetizado o alquinil-indol **69** por meio da metodologia já descrita na literatura (NAGAMOCHI; FANG; LAUTENS, 2007), no qual os autores utilizam uma reação em dominó de ciclização intramolecular catalisada por cobre, seguido de um acoplamento de Sonogashira com alcinos terminais utilizando paládio como catalisador. Com esse protocolo foi obtido uma série de indóis **6** com rendimentos variando de moderados a bons (Esquema 37).

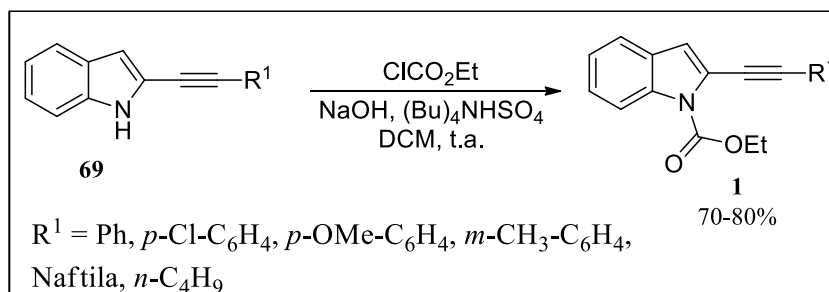
Esquema 37



### 3.1.2 Síntese dos alquinil indóis *N*-protegidos **1**.

A proteção dos respectivos alquinil indóis **69** foi conduzida seguindo a metodologia já presente na literatura. No caso, os respectivos materiais de partida **6** foram diluídos em DCM com quantidades estequiométricas de NaOH, (Bu)<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> e cloreto de etilformiato sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente. A reação foi conduzida até o consumo total do material de partida **6**, o qual foi acompanhado por CCD (Esquema 38).

Esquema 38



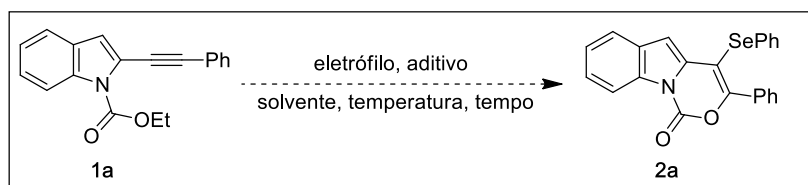
Por meio das metodologias encontradas na literatura, obteve-se o material de partida final **1** nos seus respectivos rendimentos 70-80%. Dessa forma, avançou-se para os estudos de otimizações, buscando obter a melhor condição reacional na síntese da molécula alvo.

### 3.2 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA SÍNTESE DE 4-ORGANOCALCOGENO [1,3] OXAZINO[3,4-*a*] INDOL-1-ONA **2**.

As condições reacionais foram estudadas, a fim de se obter o produto alvo em melhor rendimento, juntamente, com menores quantidades estequiométricas de fontes eletrofílicas, o solvente adequado e condições de atmosfera e temperatura.

A tabela 1 mostra os estudos realizados tomando como material de partida o composto **1a** e disseleneto de difenila, os quais foram os precursores do estudo inicial.

Tabela 1 - Estudos de otimização para síntese do produto **2a**.



Entrada	Aditivo	(SePh) <sub>2</sub> (eq.)	Tempo(h)	Solvente (ml)	Cond.(°C)	Rend.% <sup>a,b</sup>
1	3 eq NBS	1,5	2	DCM	t.a	<sup>c</sup>
2	1,5 eq FeCl <sub>3</sub>	1,5	3	DCM	t.a	80
3	1,5 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	DCM	t.a	78
4	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	DCM	t.a	72
5	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	DCM	40	72
6	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	DCE	70	86
7	0,2 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	DCE	70	0 <sup>d</sup>
8	1 eq FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O	0,65	3	DCE	70	60
9	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	5	EtOH	70	0 <sup>d</sup>
10	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	MeCN	70	0 <sup>e</sup>
11	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	CHCl <sub>3</sub>	70	67
12	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	THF	70	0 <sup>d</sup>
13	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	Tolueno	70	85
14	1 eq CuBr <sub>2</sub>	0,65	3	DCE	70	<sup>f</sup>
15	1 eq AgOTf	0,65	3	DCE	70	0 <sup>g</sup>
16	1 eq NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	0,65	3	DCE	70	0 <sup>d</sup>
17	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,5	3	DCE	70	72

<b>18</b>	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	3	DCE	T.A	70
<b>19</b>	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	4	DCE	70	92
<b>20</b>	1 eq FeCl <sub>3</sub>	0,65	5	DCE	70	77

(a) (a) A reação é realizada em atmosfera aeróbica com uma mistura de disseleneto de fenila (0,65 eq) e FeCl<sub>3</sub> (1 eq) em DCE (2 ml). A mistura é mantida por 10 minutos, então o substrato **1a** (0,20 mmol) é adicionado em DCE (1 ml). A reação é mantida por 4 h a 70 °C. (b) O produto **2a** foi purificado por cromatografia. (c) Redução da tripla ligação com bromo, produtos E e Z. (d) Material de partida recuperado. (e) Traços de produto. (f) Mistura de produto e material de partida. (g) Mistura complexa.

Inicialmente, na primeira reação teste (Entrada 1) foi utilizado 1,5 equivalentes de disseleneto de difenila (PhSe)<sub>2</sub>, juntamente com 3 equivalentes de *N*-bromosuccinimida (NBS) como aditivo em diclorometano (DCM) por 2 horas à temperatura ambiente. O resultado obtido foi a redução do alcino devido a inserção eletrofílica de dois átomos de bromo gerando os diastereoisômeros *E* e *Z* (UMEDA et al., 2021).

A próxima reação (Entrada 2) fez uso de cloreto de férrico (FeCl<sub>3</sub>) 1,5 equivalentes como aditivo. A utilização de sais de ferro foi baseada nas metodologias clássicas de ciclização eletrofílica, nas quais os sais de metais de transição demonstram ser bons agente provedores de ciclizações juntamente com os organocalcogênicos (SPERANÇA et al., 2011). O resultado foi à obtenção produto **2a** em 80% de rendimento.

Os testes posteriores envolveram os estudos de estequiometria de (PhSe)<sub>2</sub>, onde foi feito o uso de 0,65 equivalentes e o rendimento obtido diminuiu brandamente (Entrada 3). Em seguida, foi testado uma quantidade menor de FeCl<sub>3</sub> de 1 equivalente (Entrada 4), mantendo-se a mesma estequiometria para o (PhSe)<sub>2</sub>, o rendimento obtido também foi inferior.

Investigou-se a entrada anterior com utilização de aquecimento no meio reacional, a fim de obter um melhor rendimento pelo uso de energia térmica, a temperatura foi elevada a 40 °C (Entrada 5). O produto **2a** foi obtido com o mesmo rendimento anterior de 72%.

Uma segunda tentativa foi realizada pela troca do solvente para 1,2-dicloroetano (DCE), assim, a temperatura pode ser elevada a 70 °C, resultando em uma melhora significativa do rendimento para 86% (Entrada 6).

As reações posteriores investigaram a utilização de  $\text{FeCl}_3$  em quantidades catalíticas de 20 mol% (Entrada 7), e de cloreto férrico hexahidratado ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ) (Entrada 8). Ambas foram inábeis, pois no primeiro caso não houve reação química e, no segundo caso, o rendimento foi inferior.

Em seguida, a influência dos solventes foi estudada (Entradas 9-13), onde foram utilizados diversos solventes polares, apolares, próticos e apróticos. Apesar de alguns resultados promissores (Entradas 11 e 13), o DCE continuou o solvente mais adequado para a metodologia uma vez que solventes halogenados aparentam bom desempenho frente a reações de ciclizações eletrofílicas envolvendo metais.

Demais sais baseados em metais de transição foram investigados; utilizados como aditivos geradores de espécies eletrofílicas, (Entradas 14, 15 e 16), tais como cobre, prata e níquel, porém nenhum se mostrou efetivo no processo, assim, gerando apenas misturas de difícil identificação (Entrada 15), mistura de material de partida e produto (Entrada 14) ou não havendo reação química (Entrada 16).

Um teste com uma quantidade inferior de 0,5 equivalentes de  $(\text{PhSe})_2$  (Entrada 17) resultou em uma queda de rendimento para 72%, sendo assim, demonstra que a quantidade mínima de  $(\text{PhSe})_2$  a se utilizar seria de 0,65 equivalentes.

Por último, foi testado a melhor condição reacional da entrada 6 sem a utilização de temperatura, mas o rendimento obtido foi inferior (Entrada 18).

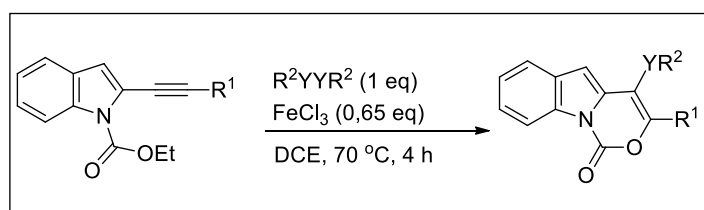
As últimas entradas foram focadas no estudo do tempo reacional, onde foram testados dois tempos reacionais superiores (Entrada 19 e 20). No primeiro caso, foi utilizado um tempo reacional de 4 horas, onde houve uma melhora de rendimento para 92% (Entrada 19). Em seguida, foi utilizado um tempo ainda superior, o que acarretou em um decréscimo do rendimento para 77% (Entrada 20), isso denota ser um tempo exagerado, resultando em um possível início de decomposição do produto já formado.

Com os estudos de otimização finalizados, a melhor condição reacional determinada foi de 0,65 equivalentes de  $(\text{SePh})_2$ , 1 equivalente de  $\text{FeCl}_3$ , DCE como solvente, 70 °C em 4 horas sob atmosfera aeróbica.

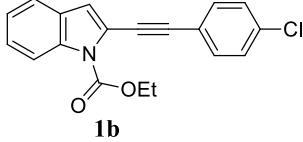
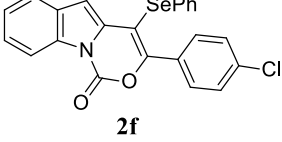
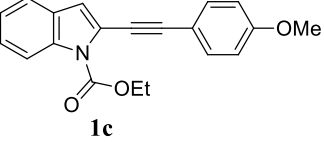
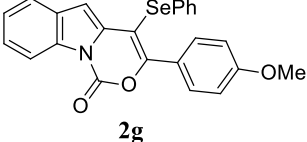
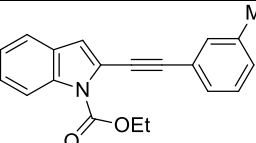
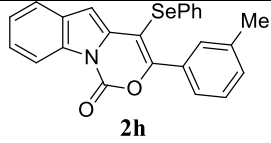
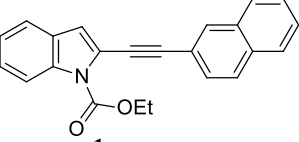
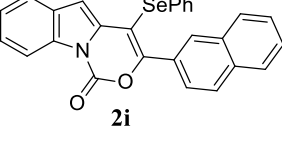
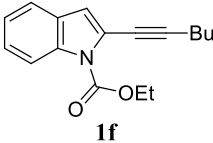
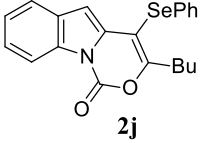
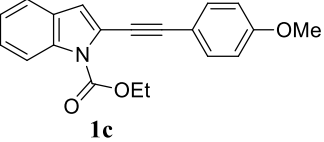
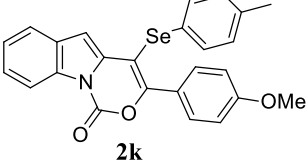
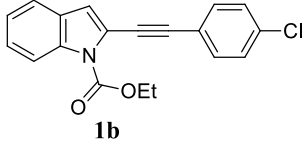
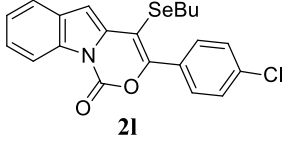
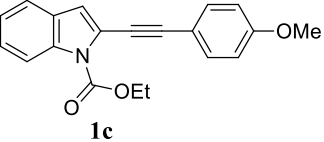
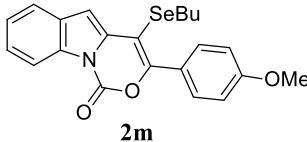
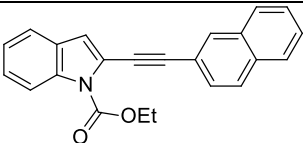
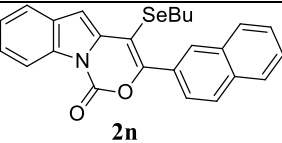
### 3.3 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICAS PROVOMIDAS POR DISSELENETO ELETROFÍLICO PARA OBTENÇÃO DE 4-ORGANOCALCOGENO [1,3] OXAZINO[3,4-*a*] INDOL-1-ONA **2a-o**.

Com a determinação da melhor condição reacional para a síntese do produto **2a**, expandiu-se esta metodologia para diferentes substratos derivados de **2**. A tabela 2 mostra os diferentes materiais de partida utilizados, como suas respectivas derivatizações de substituintes em referência ao precursor inicial, e os produtos obtidos a partir dos mesmos através das ciclizações eletrofílica.

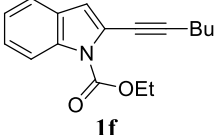
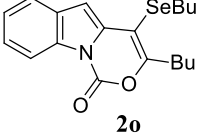
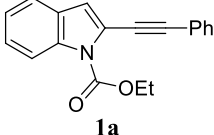
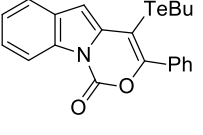
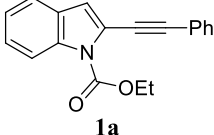
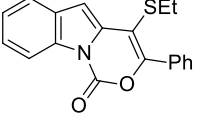
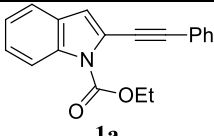
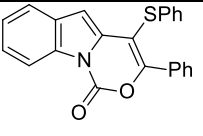
Tabela 2 - Exemplos dos derivados de 4-organocalcogeno [1,3] oxazino[3,4-*a*] indol-1-ona **2a-o**.



#	Substrato	(RY) <sub>2</sub>	Produto	Rend. (%) <sup>a,b</sup>
1		(PhSe) <sub>2</sub>		92
2		( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub>		64
3		( <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub>		91
4		( <i>n</i> -BuSe) <sub>2</sub>		80
5		( <i>n</i> -PrSe) <sub>2</sub>		87

<b>6</b>	 <b>1b</b>	$(\text{PhSe})_2$	 <b>2f</b>	85
<b>7</b>	 <b>1c</b>	$(\text{SePh})_2$	 <b>2g</b>	58
<b>8</b>	 <b>1d</b>	$(\text{SePh})_2$	 <b>2h</b>	87
<b>9</b>	 <b>1e</b>	$(\text{SePh})_2$	 <b>2i</b>	64
<b>10</b>	 <b>1f</b>	$(\text{SePh})_2$	 <b>2j</b>	72
<b>11</b>	 <b>1c</b>	$(p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 <b>2k</b>	51
<b>12</b>	 <b>1b</b>	$(n\text{-BuSe})_2$	 <b>2l</b>	75
<b>13</b>	 <b>1c</b>	$(n\text{-BuSe})_2$	 <b>2m</b>	76
<b>14</b>	 <b>1e</b>	$(n\text{-BuSe})_2$	 <b>2n</b>	58



15	 <b>1f</b>	$(n\text{-BuSe})_2$	 <b>2o</b>	93
16	 <b>1a</b>	$(n\text{-BuTe})_2$		N.R
17	 <b>1a</b>	$(\text{EtS})_2$		c
18	 <b>1a</b>	$(\text{PhS})_2$		c

(a) A reação é realizada em atmosfera aeróbica com uma mistura de disseleneto de fenila (0,65 eq) e  $\text{FeCl}_3$  (1 eq) em DCE (2 ml). A mistura é mantida por 10 minutos, então o respectivo indol (0,20 mmol) é adicionado em DCE (1 ml). A reação é mantida por 4 h a 70 °C. (b) Produtos foram purificados por coluna cromatográfica. (c) Mistura complexa de difícil separação

Primeiramente, foram estudadas as variações dos respectivos disselenetos de diorganoíla. Partindo-se de disselenetos arílicos, os testes investigaram anéis aromáticos contendo grupamentos retiradores eletronicamente (Tabela 2, entrada 2) e grupos ativantes fracos (Tabela 2, entrada 3) ligados ao anel aromático.

Quando foi utilizado flúor como grupo retirador, o rendimento se mostrou moderado, **2b** 64%. Sendo assim, foi possível inferir uma influência maior em virtude do substituinte flúor no anel aromático. Tal influência pode ser entendida pelo caráter retirador de densidade eletrônica (efeito indutivo) provocado pelo mesmo. Dessa forma, a etapa inicial, formação do intermediário ferro/disseleneto, sofreria um desfavorecimento em virtude do caráter eletrofílico gerado no átomo de selênio junto com o cloreto de ferro (III) atuando como ácido de Lewis.

A utilização de um substituinte metila não acarretou influências significativas no rendimento reacional, de tal modo o produto **2c** foi obtido com rendimento de 91%, muito similar ao do produto **2a** (Tabela 2, entrada 1).

A utilização de disselenetos alquílicos (Tabela 2, entrada 4 e 5) também demonstrou ser compatível com a metodologia abordada, uma vez que bons rendimentos foram alcançados com a síntese dos produtos **2d** e **2e** em 80 e 87 %.

Isso demonstra que os substituintes alquílicos são muito compatíveis com a metodologia, pois, é possível supor que seus efeitos eletrônicos (hiperconjugação) não suscitaram perturbações reacionais, assim como, não apresentam impedimento estérico.

Nos próximos exemplos foi estudada a variação de substituintes ligados à ligação tripla do substrato indólico. As reações envolveram ligantes aromáticos contendo grupos retirados, doadores, fracos e fortes, de densidade eletrônica e grupamentos volumosos, (Tabela 2, entrada 6 a 9).

Grupos retirados de elétrons, ligados ao anel aromático do respectivo alcino, não influenciaram fortemente a reação de ciclização (Tabela 2, entrada 6), sendo que o produto **2f** foi obtido em 85%. Do contrário, um grupamento doador, tal como metoxila, resultou em uma queda de rendimento (Tabela 2, entrada 7), produto **2g** em 58 %. Esse fato contrapõe as teorias oriundas da influência de efeitos eletrônicos (estabilização do intermediário catiônico e polarização da ligação C-C do alcino) dos substituintes sobre a tripla ligação, pois era esperada uma inversão de rendimentos frente a este raciocínio (MEHTA; WALDO; LAROCK, 2009). Sendo assim, a influência eletrônica não é fator determinante dos resultados obtidos. Substituintes ativantes fracos não afetaram o rendimento reacional (Tabela 2, entrada 8), o produto **2h** foi obtido em 87%.

Substituintes volumosos (Tabela 2, entrada 9), devido ao alto impedimento estérico do grupo naftila, ocasionaram uma leve influência na obtenção do produto **2i** em 64%. O estudo de substituinte alquílico ligado ao alcino resultou em uma queda de rendimento reacional para 72 % do produto **2j** (Tabela 2, entrada 10). Mesmo sendo um resultado satisfatório, o decréscimo no rendimento pode ser consequente de grupos alquílicos apresentarem menor reatividade, se comparados aos aromáticos.

O próximo resultado (Tabela 2, entrada 11) fez uso do mesmo substrato **1c** com a utilização de disseleneto de 4-metildifenila. A presença de um grupamento metila no respectivo disseleneto não resultou em alterações significativas do rendimento reacional, sendo muito similar ao produto **2g**. O produto **2k** é obtido em 58% rendimento.

Os estudos posteriores envolveram a variação de grupamentos ligados ao alcino, juntamente com disselenetos alquílicos (Tabela 2, entrada 12-15).

A utilização do disseleneto de dibutila para demais substratos (**1b,1c,1e,1f**) não acarretou severas influências na formação dos respectivos produtos de ciclização. Os substratos **1b** e **1c**, contendo um grupamento retirador e um grupamento doador ao anel aromático ligado ao alcino, resultaram nos produtos **2l** e **2m** em bons rendimentos, 75 e 76% (Tabela 2, entrada 12 e 13), respectivamente.

A utilização do substrato **1e**, contendo o substituinte volumoso naftila, resultou em uma queda do rendimento reacional semelhante ao exemplo **2i** da entrada 9. Tal comportamento corrobora com o fato de um possível impedimento estérico do produto **2n** formado em 58% levar a diminuição do rendimento (Tabela 2, entrada 14).

A utilização de um substituinte *n*-butila foi testada (Tabela 2, entrada 15), a fim de investigar se substituintes alquílicos, ligados a tripla ligação, afetariam a reatividade na metodologia de ciclização frente à utilização de disseleneto de butila. O produto **2o** foi obtido em 93%, consolidando a eficácia da abordagem desenvolvida.

Por fim, as últimas entradas avaliaram a metodologia frente à ciclização com diferentes organocalcogênios (Tabela 2, entrada 16-18). O teste utilizando ditelureto de dibutila não levou a formação do produto, sendo ao término do tempo reacional recuperado apenas o material de partida **1a** (Tabela 2 entrada 16).

As entradas 17 e 18 fez-se uso de dissulfeto de dietila e dissulfeto de difenila respectivamente. A utilização de dissulfeto alquílico resultou em uma mistura de produtos com difícil separação. Por outro lado, dissulfetos arílicos não se mostraram compatíveis com a metodologia, gerando decomposição dos substratos no meio reacional. Os resultados insatisfatórios encontrados para as respectivas reações (entradas 17 e 18) se devem ao fato da forte interação enxofre-enxofre, o qual dificulta a clivagem por ação do cloreto de ferro (YU et al., 2011). Isso, por sua vez, acaba dificultando a formação do complexo de ferro/enxofre, resultando em reações diversas ou decomposição do produto no meio reacional.

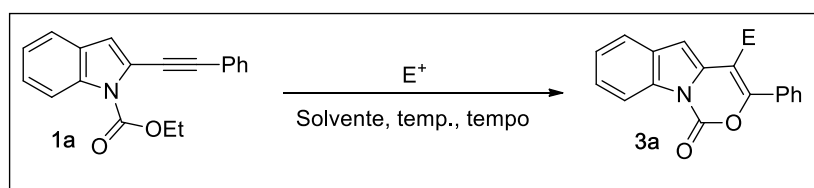
### 3.4 ESTUDO DE OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DE 4-IODO [1,3] OXAZINO[3,4-*a*] INDOL-1-ONA **3**.

Com intuito de expandir o escopo do trabalho descrito, fez-se uso de diferentes fontes eletrofílicas promotoras da ciclização. Halogênios por serem já conhecidos na literatura como bons eletrófilos, enquadram-se dentro da metodologia proposta.

Dentre os halogênios, o iodo se destaca por ser um excelente eletrófilo na sua forma molecular. A escolha do substrato **1a** e iodo molecular vem a proporcionar uma série de estudos, a fim de sintonizar uma melhor condição para a obtenção do derivado 4-halo [1,3] oxazino [3,4-*a*] indol-1-ona **3**.

A tabela 3 mostra os estudos realizados frente ao substrato **1a** para obtenção do produto **3a**.

Tabela 3 - Estudos de otimização para síntese do produto **3a**.



Entrada	E <sup>+</sup>	Solvente	Tempo	Temp.	Rend. % <sup>a, b</sup>
1	1,1 eq I <sub>2</sub>	THF	24	t.a	0 <sup>c</sup>
2	1,1 eq I <sub>2</sub>	DCM	24	t.a	80
3	1,1 eq I <sub>2</sub>	DCM	3	t.a	75
4	1,1 eq I <sub>2</sub>	DCM	4	t.a	90
5	1,1 eq I <sub>2</sub>	DCE	4	t.a	85
6	1,1 eq I <sub>2</sub>	EtOH	4	t.a	0 <sup>c</sup>
7	1,1 eq I <sub>2</sub>	Acetona	4	t.a	0 <sup>c</sup>
8	1,1 eq I <sub>2</sub>	MeCN	4	t.a	<sup>d</sup>
9	1,1 eq I <sub>2</sub>	DMSO	4	t.a	<sup>e</sup>
10	1,1 eq I <sub>2</sub>	DCM	4	40	90
11	1,1 eq I <sub>2</sub>	DCE	4	70	88
12	1,1 eq NBS	DCM	4	t.a	0
13	1,1 eq Br <sub>2</sub>	DCM	4	t.a	<sup>f</sup>
14	1,1 eq MePhSO <sub>2</sub> Cl	DCM	4	t.a	0

(a) Reação realizada em atmosfera aeróbica com 0,20 mmol do substrato **1a** e iodo molecular (1,1 eq) em DCM a temperatura ambiente por 4 h. (b) Produtos purificados por cromatografia. (c)

Apenas material de partida. (d) Material de partida e produto. (e) Iodação da posição-3 indol. (f) Mistura complexa.

O primeiro teste (Tabela 3, entrada 1) utilizou-se THF como solvente, junto com uma proporção de 1,1 equivalentes de iodo. A reação em 24 horas à temperatura ambiente não ocasionou a formação do produto **3a**.

Ao teste posterior (Tabela 3, entrada 2) foi feita a troca de solvente por DCM, uma vez que solventes halogenados também se mostraram vantajosos em promover ciclização eletrofílica por halogênios (no caso o iodo). Nas mesmas condições de temperatura e tempo da entrada anterior, o produto **3a** foi obtido em 80%.

Um tempo reacional mais apropriado foi investigado, a reação transcorreu muito bem em 3 horas (Tabela 3, Entrada 3). O produto **3a** foi obtido em 75%, mas ainda inferior ao rendimento anterior (Tabela 3, Entrada 2). Utilizando um tempo de 4 horas (Tabela 3, Entrada 4), foi obtida uma melhora relevante para 90 % de rendimento do produto **3a**.

Os próximos testes investigaram o melhor solvente a ser utilizado (Tabela 3, Entrada 5-10). DCE por ser análogo ao DCM não resultou em uma mudança muito drástica de rendimento do produto **3a**, mas ainda inferior, em 85% (Tabela 3, entrada 5).

Solvente polar prótico como etanol (Tabela 3, entrada 6) não foi eficaz para ciclização do substrato **3a**, sendo esse mesmo recuperado ao final da reação. Da mesma forma, solvente polar aprótico, acetona, não ocasionou a formação do produto **3a** (Tabela 3, entrada 7). Acetonitrila resultou em apenas traços do produto **3a** com muita sobra do material de partida **1a** (Tabela 3, entrada 8).

A utilização de DMSO (Tabela 3, entrada 9) não efetivou a síntese do produto **2a**, pois o resultado obtido foi a iodação eletrofílica da posição-3 do indol (SUNDALAI, 2016).

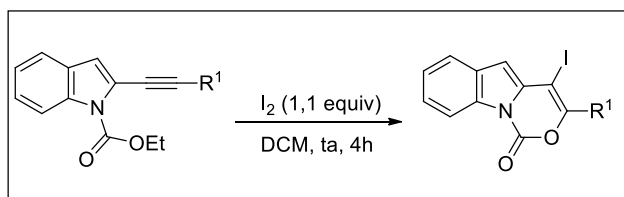
O efeito da temperatura sobre a reação foi estudado, entretanto, ambas 40 °C e 70 °C não causaram melhoras no rendimento (Tabela 3, entradas 10 e 11).

Outras fontes eletrofílicas foram estudadas tais como *N*-bromosuccinimida, bromo elementar e cloreto de tosilato (Tabela 3, entradas 12, 13 e 14), porém sem êxito na formação do produto desejado.

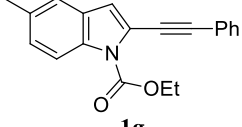
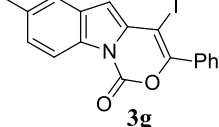
### 3.5 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICAS PROVOMIDAS POR IODO PARA OBTENÇÃO DE 4-iodo [1,3] OXAZINO[3,4-*a*] INDOL-1-ONA **3a-g**.

Com uma nova condição definida para a utilização de halogênio (iodo) como eletrófilo, foi iniciado a aplicabilidade para a obtenção dos 4-iodo-oxazinoindolonas **3**. A tabela 4 descreve os compostos sintetizados juntamente com o rendimento obtido.

Tabela 4 - Exemplos dos derivados de 4-iodo [1,3] oxazino[3,4-*a*] indol-1-ona **3a-g**.



#	Substrato	Produto	Rend. (%) <sup>a, b</sup>
1	 <b>1a</b>	 <b>3a</b>	90
2	 <b>1b</b>	 <b>3b</b>	79
3	 <b>1c</b>	 <b>3c</b>	80
4	 <b>1d</b>	 <b>3d</b>	81
5	 <b>1e</b>	 <b>3e</b>	64
6	 <b>1f</b>	 <b>3f</b>	77 <sup>c</sup>

7	 <p><b>1g</b></p>	 <p><b>3g</b></p>	52
---	--	---	----

(a) Reação realizada em atmosfera aeróbica com 0,20 mmol do respectivo indol e iodo molecular (1,1 eq) em DCM a temperatura ambiente por 4 h. (b) Produtos purificados por cromatografia com sílica-gel. (c) Reação conduzida em DCE a 70 °C.

O estudo das ciclizações promovidas por iodo seguiu caminho semelhante aos produtos obtidos utilizando diorganil disseleneto/cloreto de ferro.

Da mesma forma, para a respectiva metodologia foram testados, inicialmente, diferentes substituintes ligados ao alcino do *N*-(carboxil)alquinilindois **1**. A utilização de grupos retiradores como cloro (Tabela 4, entrada 2) foi de sentido inverso ao esperado para metodologias de ciclização. À vista que grupos retiradores de densidade eletrônica desestabilizam o intermediário iodônio formado na etapa inicial da ciclização, o resultado esperado seria que o produto **3b** fosse obtido em menores rendimentos. Em razão disso, efeitos eletrônicos (indutivo) oriundos do substituinte (cloro) parecem suplantados e o produto **3b** é obtido em um excelente rendimento de 79%.

O substrato **1c**, agora contendo o substituinte metoxila, um grupo doador de densidade eletrônica, demonstrou boa efetividade, sendo o produto obtido **3c** em 80 % rendimento (Tabela 4, entra 3). Esse fato ratifica as expectativas previstas, pois um grupo ativante tende a estabilizar o intermediário iodônio, favorecendo então o produto de ciclização nucleofílica.

O substrato **1d** gerou o produto **3d** em ótimo rendimento (Tabela 4, entrada 4). O substituinte *m*-metil no anel aromático do alcino aparenta não induzir efeitos que venham a retardar a formação do produto **3d**, pois o mesmo sendo um grupamento ativante eletronicamente, seu efeito eletrônico não acarreta efeitos robustos, a fim de inferir grande influência nos intermediários gerados no processo de ciclização. Sendo suas características muito similares ao substituinte fenila não substituído.

Já o produto **3e** foi obtido com um rendimento moderado (Tabela 4, entrada 5). Neste caso, em específico, a queda de rendimento é atribuída ao volume do grupo naftila do substrato **1e**. Ainda assim, um rendimento de 64% foi obtido do produto ciclizado.

A utilização de substituinte alquílico (Tabela 4, entrada 6) não foi efetiva para promover a ciclização do produto **3f** sob as condições otimizadas. Assim, a utilização de

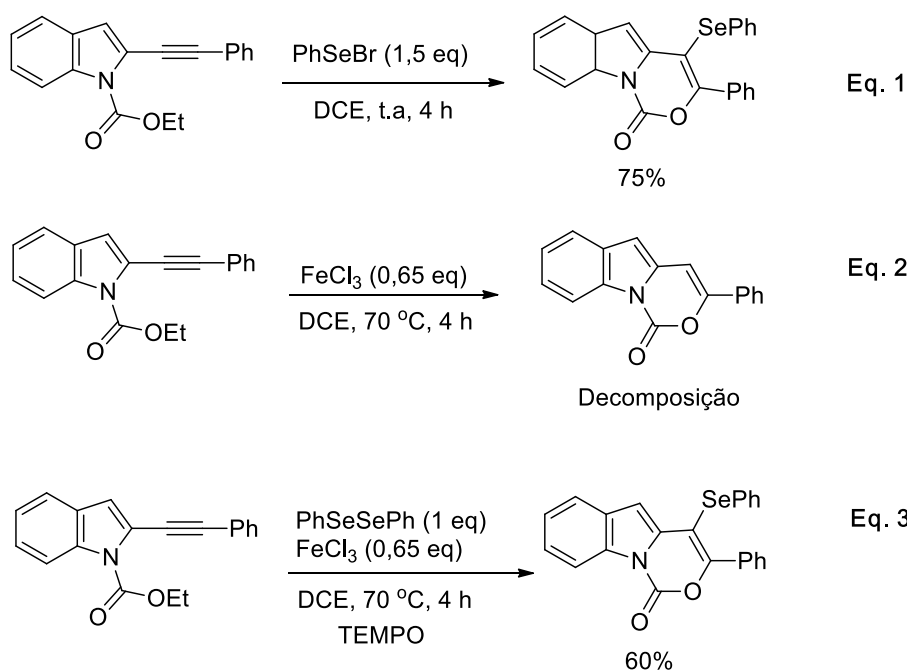
temperatura foi necessária para promover a ciclização por completa. A reação foi aquecida a 70 °C utilizando DCE, cujo ponto de ebulição é elevado, permitindo um maior alcance de temperatura, dessa forma, o fornecimento de energia para o meio reacional auxiliou na ciclização do produto **3f** em 77 %.

No ultimo exemplo foi estudado a presença de um substituinte no anel benzênico da porção indólica **1g**. Um grupo metila foi investigado e o resultado foi um abaixamento no rendimento do produto **1g** para 52 %.

### 3.4 ESTUDOS DE MECANISMOS.

Ademais, outros experimentos auxiliaram na elaboração do respectivo trabalho, com intuito de estudar uma possível elucidação em termos de mecanismos químicos (Esquema 39).

Esquema 39



A equação 1 demonstra a utilização de brometo de fenilselenenila como eletrófilo promotor da ciclização do substrato **1a**. A utilização de PhSeBr denota que a presença



de uma espécie eletrofílica no meio reacional,  $\text{PhSe}^+$ , se faz necessária, alcançando o produto **2a** em 75%.

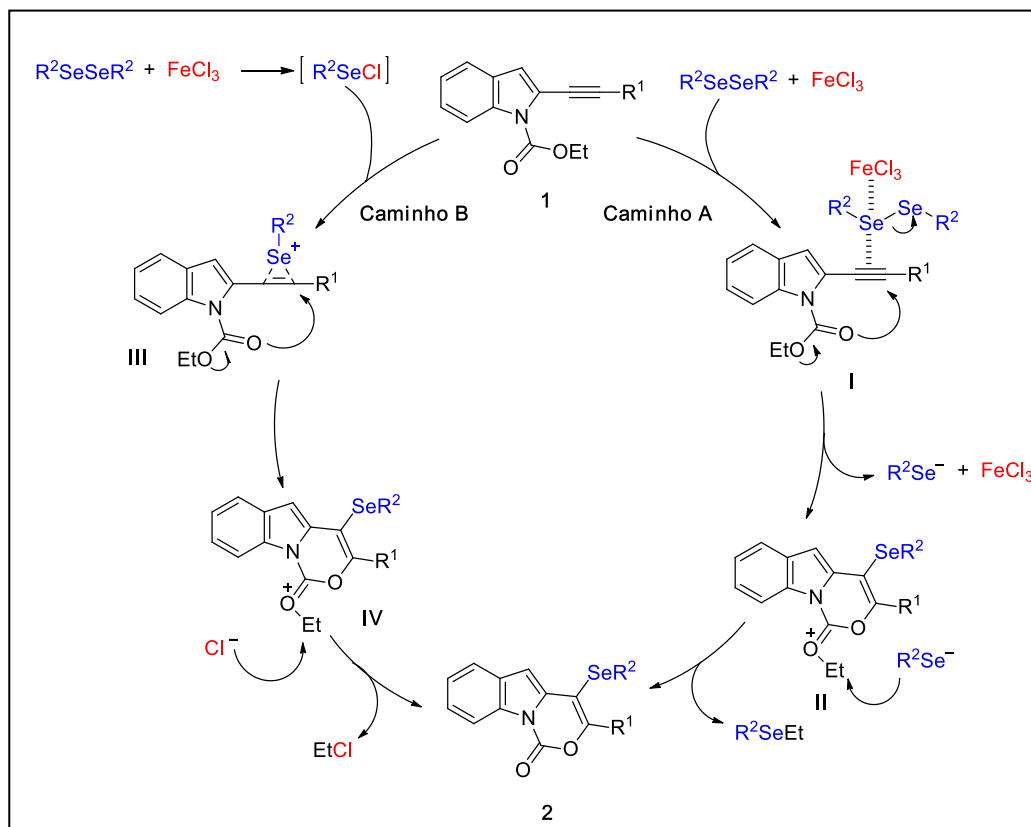
Utilizando apenas  $\text{FeCl}_3$ , na equação 2, como possível promotor eletrofílico da ciclização, não resultou na formação do produto hidrogenado, sendo apenas os substratos degradados no meio reacional. Isso vem a corroborar com a premissa de que uma espécie sozinha de ferro (III) no meio reacional não seria suficiente para promover a ciclização do substrato **1a**.

Na equação 3 foi testado TEMPO, um inibidor radicalar, com intuito de averiguar se o mecanismo químico seria via radicalar. Com a obtenção do produto **2a** em 60% de rendimento, demonstra-se que o mecanismo da metodologia desenvolvida ocorre de forma iônica provavelmente.

### 3.5 MECANISMOS PROPOSTO PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA VIA $\text{R}^2\text{SeSeR}^2/\text{Fe}^{\text{III}}$ .

Com base nos estudos prévios e relatos presentes na literatura, duas são as possibilidades elucidadas para o mecanismo reacional da ciclização utilizando  $\text{R}^2\text{SeSeR}^2/\text{Fe}^{\text{III}}$ .

Esquema 40



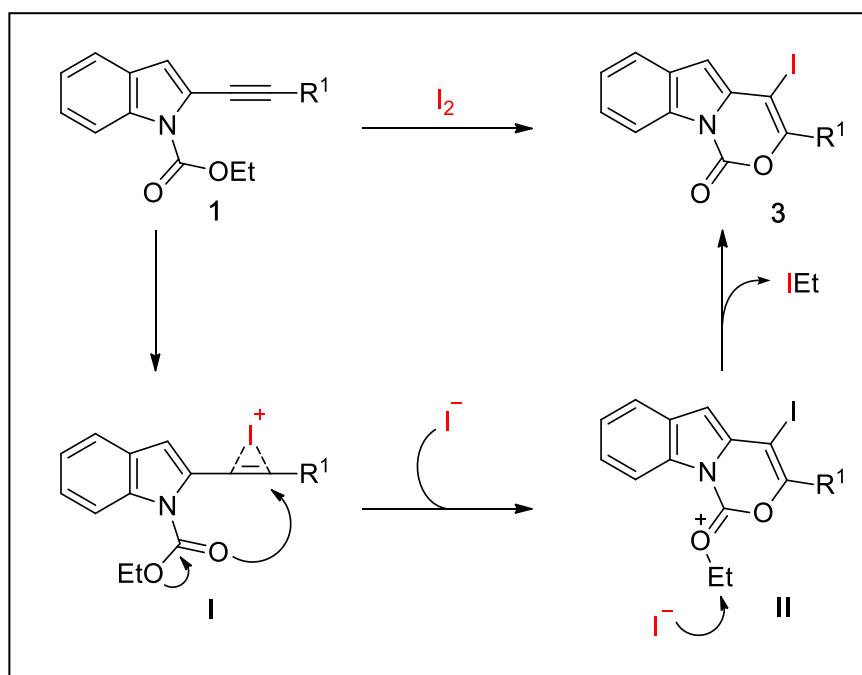
A primeira (caminho A) via intermediário **I** se faz comprovar pela análise de CG-MS (entrada 5, Tabela 1) sem a prévia purificação por coluna cromatográfica. O espectro obtido demonstra, além da obtenção de **2a**, a formação de PhSeEt como subproduto da reação. Como já descrito na literatura, o PhSeSePh juntamente com  $Fe^{III}$  tendem a complexar resultando em um intermediário de selênio com caráter eletrofílico, dessa forma a interação com o alcino do substrato **1** resulta em uma polarização da ligação tripla proporcionando o ataque nucleofílico do oxigênio da carbonila **II**. A espécie de selênio nucleofílica, resultante da clivagem heterolítica, elimina o grupamento etila (formando PhSeEt) ligado ao oxigênio do éster **II** via  $S_N2$  oferecendo o produto final **2**.

O segundo caminho procede pela formação de um intermediário eletrofílico de PhSeCl, o qual interage com a tripla ligação do substrato **1** favorecendo o ataque nucleofílico do oxigênio da carbonila do éster **III**. O íon cloreto remanescente no meio reacional elimina o grupo etila via  $S_N2$  (análogo ao caminho A) gerando o produto **2**. Em consequência de o EtCl apresentar um ponto de ebulição bastante baixo, não foi possível a identificação do mesmo por algum método analítico.

### 3.6 MECANISMO PROPOSTO PARA A REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA VIA IODO.

A ciclização realizada por iodo molecular procede de forma similar ao da ciclização por selênio (Esquema 40). Um mecanismo plausível utilizando iodo como eletrófilo é descrito no esquema 41.

Esquema 41



Na primeira etapa ocorre a interação do iodo molecular com a tripla ligação do alcino originando o intermediário **I**. Da mesma forma a tripla ligação polarizada em **I** favorece o ataque do oxigênio nucleofílico originando a espécie **II**. O iodo nucleofílico remanescente no meio reacional elimina o grupamento etila ligado a carbonila do éster, via  $S_N2$ , formando o substrato **3**.

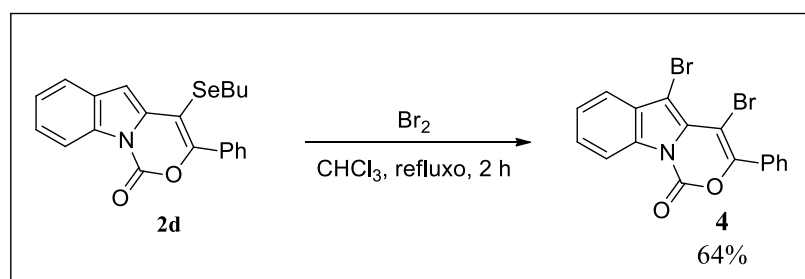
### 3.8 APLICAÇÕES DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.

### 3.8.1 Estudo reacional dos compostos sintetizados

Os compostos contendo organocalcogênios, em especial o selênio, são valiosos intermediários, em virtude de sua capacidade de atuarem como substratos para futuras transformações (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015).

Compostos contendo ligação  $Csp^2$ -Se demonstram ser promissores, uma vez que grupamentos organoselênio operam como bons grupos de saída em reações de troca (SPERANÇA; GODOI; ZENI, 2013). Dessa forma, foi investigado a reação do composto **2d** (0,25 mmol) com bromo elementar (4 eq.) em  $CHCl_3$  (3 ml) a temperatura ambiente, seguido de refluxo por 2 horas. O procedimento levou a obtenção do produto **65** em 64% de rendimento.

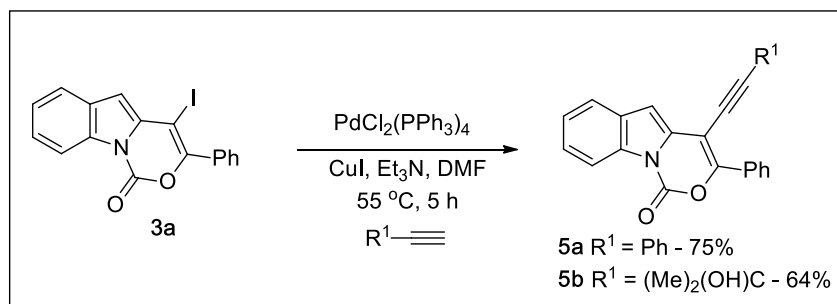
Esquema 42



Compostos halogenados exibem boa labilidade frente reações de acoplamento utilizando metais de transição como catalisador geralmente cobre (CHENG; MANKAD, 2020) e paládio (BIFFIS et al., 2018).

A reação de Sonogashira muito utilizada para acoplar alcinos terminais em substratos contendo halogênio (em especial iodo) demonstra-se como uma valiosa ferramenta na geração de novos substratos (CHINCHILLA; NÁJERA, 2011). Para tal metodologia foi estudada a reação de acoplamento por Sonogashira substrato **3a** (0,20 mmol), respectivos alcinos (1,2 eq.),  $CuI$  (6 mol%),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (2 mol%),  $Et_3N$  (0,1 ml), DMF (5 ml) a  $55\text{ }^\circ C$  por 5 horas (Esquema 43).

Esquema 43



Com a utilização da abordagem descrita precedentemente, o acoplamento de derivados de alquinos terminais gerou os novos substratos **66a** e **66b** em 75% e 64% respectivamente. Isso expressa a versatilidade da classe de compostos visando futuras sínteses.

### 3.8.2 Estudo fotoquímico dos compostos sintetizados

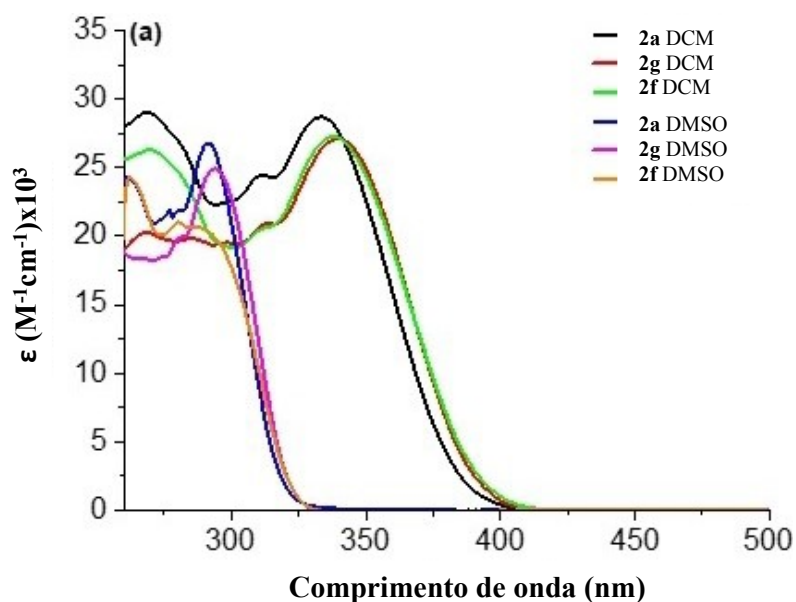
Em virtude de diversos análogos dos compostos orgânicos sintetizados demonstrarem grande potencial fotofísico (absorção e emissão de luz), em especial contendo átomos de organocalcogênios na estrutura, instiga-nos a explorar essa propriedade intrínseca dos compostos sintetizados (YOUNIS et al., 2022).

Com base na literatura, a partir de estudos baseados em indolonas (Müller et al., 2018) e indoís (SAYED et al., 2019), as características apresentadas pelos respectivos compostos os tornam potenciais dentro do campo ótico, detectores analíticos e como probes.

Dessa forma, os compostos **2a-o** foram submetidos a estudos de absorção UV-VIS em solução de DCM e DMSO. No geral, todos os compostos apresentaram bandas de transição eletrônicas na região do ultravioleta (260 a 350 nm), as quais são atribuídas às bandas de transição  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

Dentre todos os compostos estudados, os derivados **2a**, **2f** e **2g** foram selecionados para melhor elucidar o estudo desenvolvido. A figura 3 demonstra o espectro de UV-VIS comparando os compostos **2a**, **2f** e **2g** em DCM e DMSO.

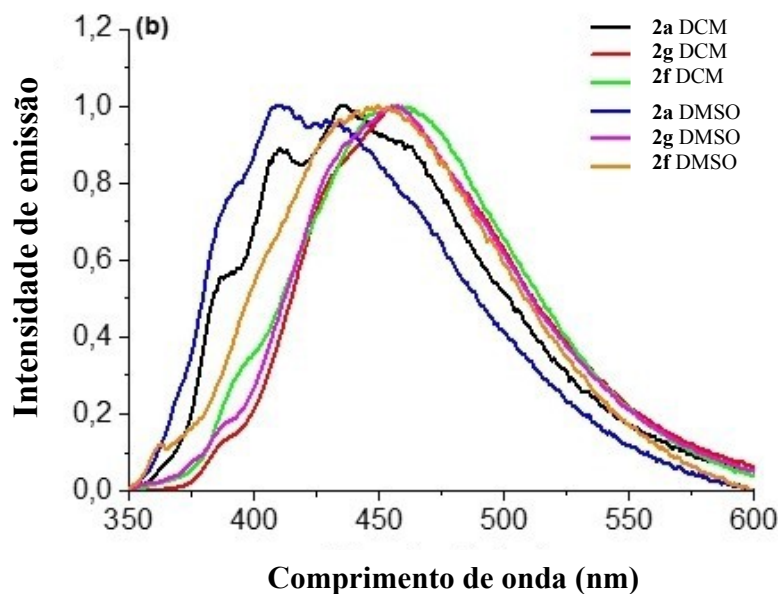
Figura 3 - Espectro de UV-VIS dos compostos **2a**, **2f** e **2g** em soluções de DCM e DMSO.



O espectro demonstra as absorções eletrônicas em DCM em regiões de menor energia, se comparadas com as absorções em solução de DMSO. O efeito de solvatocromismo corrobora com tais discrepâncias, principalmente, devido a maior deslocalização eletrônica promovida pelo átomo de selênio em solventes não polares. Além do mais, diferentes grupamentos orgânicos ligados aos compostos influenciam na máxima absorção, fato atestado à natureza eletrônica dos substituintes (doadores e retiradores). Outro dado importante é demonstrado pelos valores de coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ), a faixa entre  $10^3$ - $10^5$   $M^{-1}\cdot cm^{-1}$ , demonstra que todas as transições são favorecidas por spin e simetria.

A figura 4 demonstra o espectro de emissão fluorescente dos mesmos compostos **2a**, **2f** e **2g**.

Figura 4 - Espectro comparativo de emissão dos compostos **2a**, **2f** e **2g** em soluções de DCM e DMSO.



Da mesma forma que os exemplos **2a**, **2f** e **2g**, apresentados na figura 4, os demais compostos também apresentaram emissão na região do violeta ao azul; tanto em DMSO quanto em DCM houve pouca variação na intensidade máxima dos picos de emissão.

A tabela 5 demonstra os valores medidos de absorção, emissão e rendimento quântico ( $\Phi_f$ ) para os compostos **2a**, **2f** e **2g** em DCM como solvente.

Tabela 5 - Parâmetros fotofísicos dos compostos **2a**, **2f** e **2g** em DCM

DCM			
Composto	$\lambda_{abs}$ , nm ( $\epsilon$ ; $M^{-1}cm^{-1}$ )	$\lambda_{em}$ , nm <sup>a</sup>	(RQ; %) <sup>b</sup>
<b>2a</b>	268 (29020), 333 (28680)	395	6,5
<b>2f</b>	270 (26310), 338 (27340)	418	6,0
<b>2g</b>	268 (20290), 339 (27140)	416	6,0

(a) Concentração fixada em 50  $\mu M$ . (B) Rendimento Quântico

A tabela 6 demonstra os valores para as medidas em DMSO dos compostos **2a**, **2f** e **2g**.

Tabela 6 - Parâmetros fotofísicos dos compostos **2a**, **2f** e **2g** em DCM

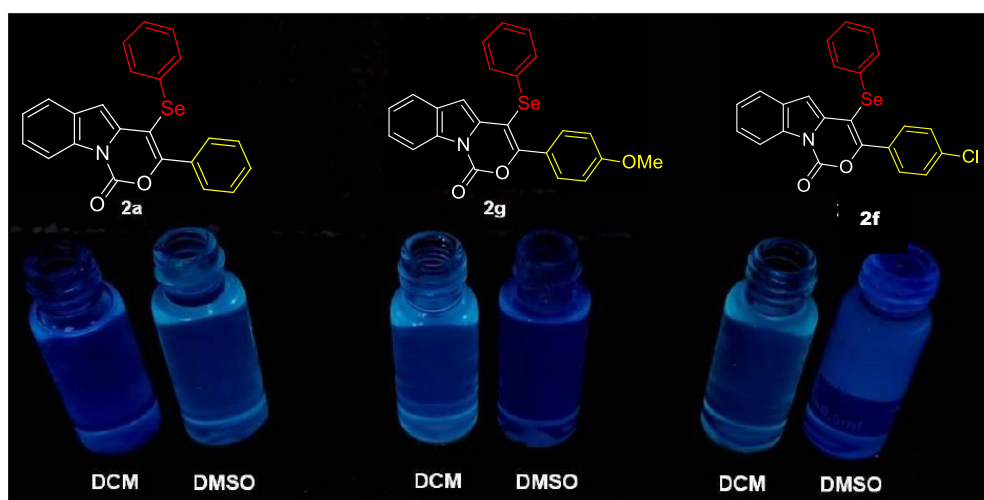
DMSO			
Composto	$\lambda_{abs}$ , nm ( $\epsilon$ ; $M^{-1}cm^{-1}$ ) <sup>a</sup>	$\lambda_{em}$ , nm <sup>a</sup>	(RD; %) <sup>b</sup>
<b>2a</b>	261 (24395), 291 (26900)	410	7,0
<b>2f</b>	262 (24265), 289 (20640)	449	7,0
<b>2g</b>	267 (18380), 294 (24900)	456	6,5

(a) Concentração fixada em 50  $\mu$ M. (B) Rendimento Quântico.

Ademais, as medidas de rendimento quântico mostradas nas tabelas 5 e 6 foram muito próximas para todos os três produtos (também para os demais sintetizados), sendo assim, é possível elucidar uma eficiente dissipação não radioativa de energia absorvida.

A figura 5 mostra uma imagem real do comportamento dos compostos **2a**, **2f** e **2g** quando submetidos sob uma lâmpada ultravioleta.

Figura 5 - Figura demonstrativa dos compostos **2a**, **2g** e **2f** em soluções de DCM e DMSO utilizando lâmpada de UV 365 nm.



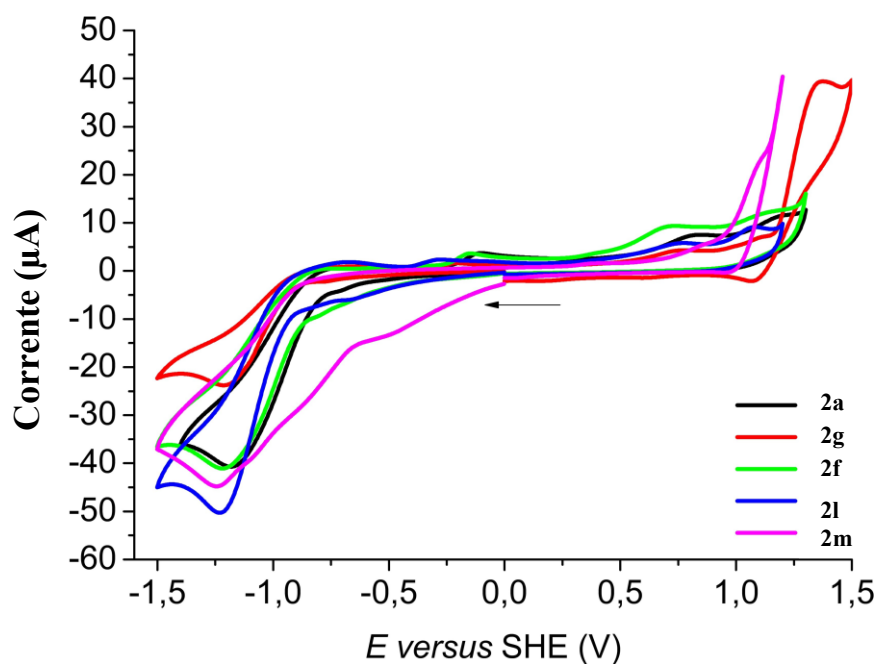


### 3.8.3 Estudo da atividade REDOX dos compostos sintetizados

Uma vez que os referidos produtos **2a-o** demonstram ser ricos em propriedades redox, os mesmos foram submetidos a estudos de suas propriedades oxidantes e redutoras.

Para determinado estudo, o procedimento aos quais os compostos foram estudados foi conduzido via voltametria cíclica utilizando TBAPF<sub>6</sub> 0,1 M em DCM em uma faixa de -1,50 até +1,50 V. A figura 6 demonstra graficamente o experimento realizado para os compostos **2a**, **2f**, **2g**, **2l** e **2m**.

Figura 6 - Espectro de voltametria cíclica dos compostos **2a**, **2f** e **2g**, **2l** e **2m** em soluções de DCM e DMSO, utilizando TBAPF<sub>6</sub> como eletrólito suporte.



Em geral, todos os compostos exibiram o mesmo comportamento frente aos testes eletroquímicos. Dois processos de redução e dois processos de oxidação respectivamente. O primeiro pico catódico (-1,0 a -1,50 V) corresponde à espécie de cumarin-*O*-fenolato em solução, seguida pela reoxidação da espécie gerada anteriormente (-0,35 a -0,10 V). Os picos anódicos podem ser elucidados pela presença do átomo de selênio. O primeiro pico em +0,50 a 1,0 V é atribuído a possível formação de uma espécie de selenóxido (Se=O); o segundo pico em +1,0 a 1,50 V atribui-se a uma oxidação das ligações  $\pi$  presentes na estrutura.

### 3.9 DETERMINAÇÕES DOS COMPOSTOS ATRAVÉS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.

Os compostos obtidos nesse trabalho tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

Ainda, as estruturas dos compostos **2a** e **3a** foram elucidadas por meio de difração de Raios-X. O composto **2a** pode ser analisado na Figura 7 e o composto **3a** na Figura 8.

Figura 7 - ORTEP da estrutura do composto **2a**.

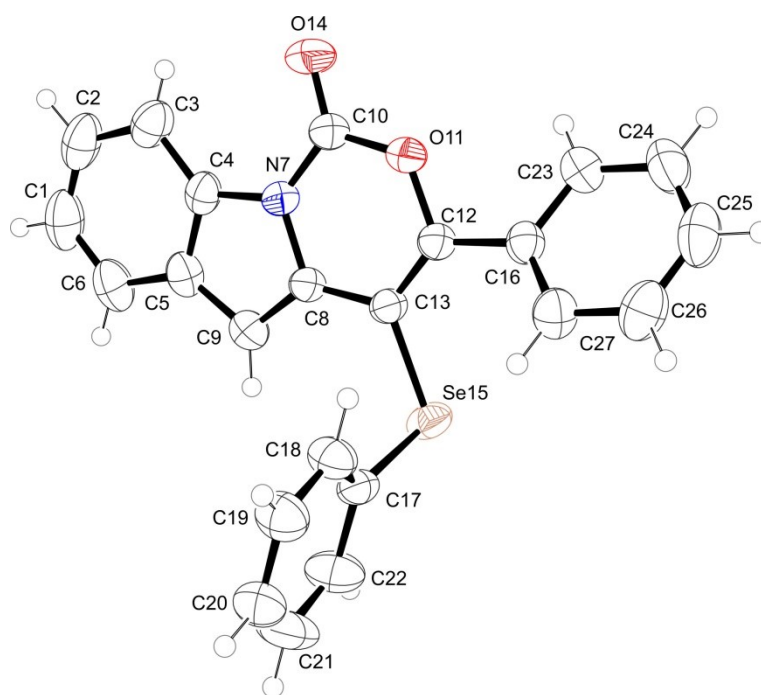
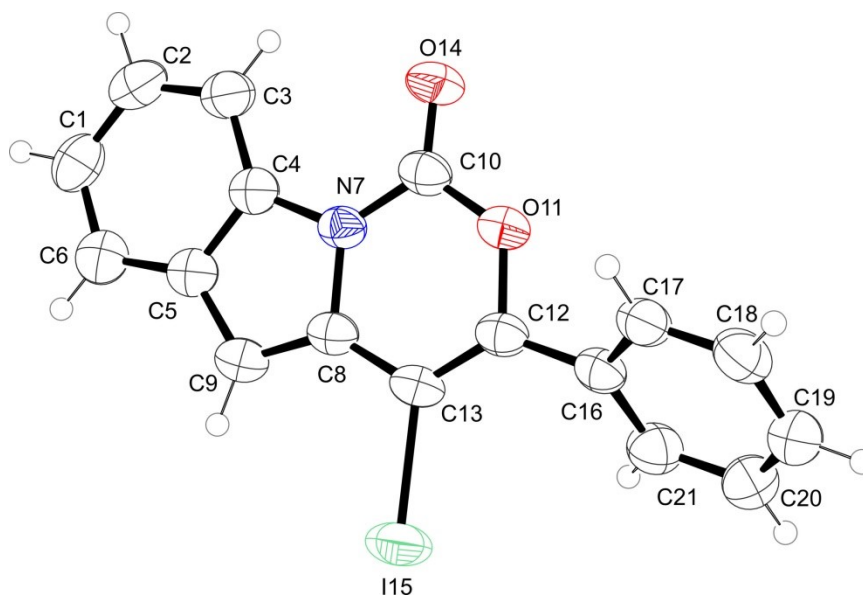


Figura 8 - ORTEP da estrutura do composto **3a**.



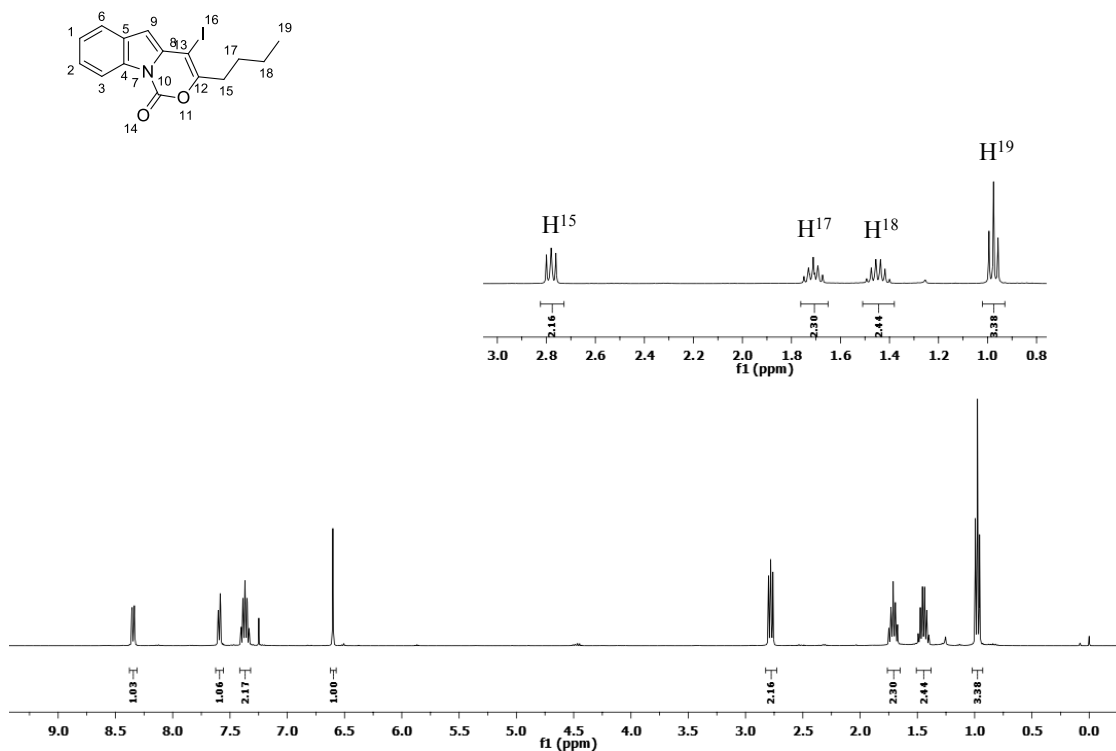
### 3.10 DETERMINAÇÕES ESTRUTURAIS ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Para auxiliar na elucidação dos compostos sintetizados, foram realizadas as análises de RMN em uma e duas dimensões do composto **3f**. Sendo assim, é possível uma prévia caracterização por meio dos espectros de uma dimensão e assessorado pelas correlações a partir das análises em duas dimensões.

Primeiramente, a caracterização inicial foi feita através do experimento de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em frequência de 400 Mz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

Na figura 9 é possível identificar os sinais de nove hidrogênios em campo alto, os quais correspondem à porção alquílica do composto **3f**. Em 0,98 ppm, o tripleto referente ao hidrogênio H19; em 1,45 ppm o sexteto denota ao hidrogênio H18. Na sequência o quinteto em 1,70 ppm pertencente ao hidrogênio H17 e o tripleto em 2,78 ppm do hidrogênio H15 (Figura 9).

Figura 9 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz expandido na região de campo alto .

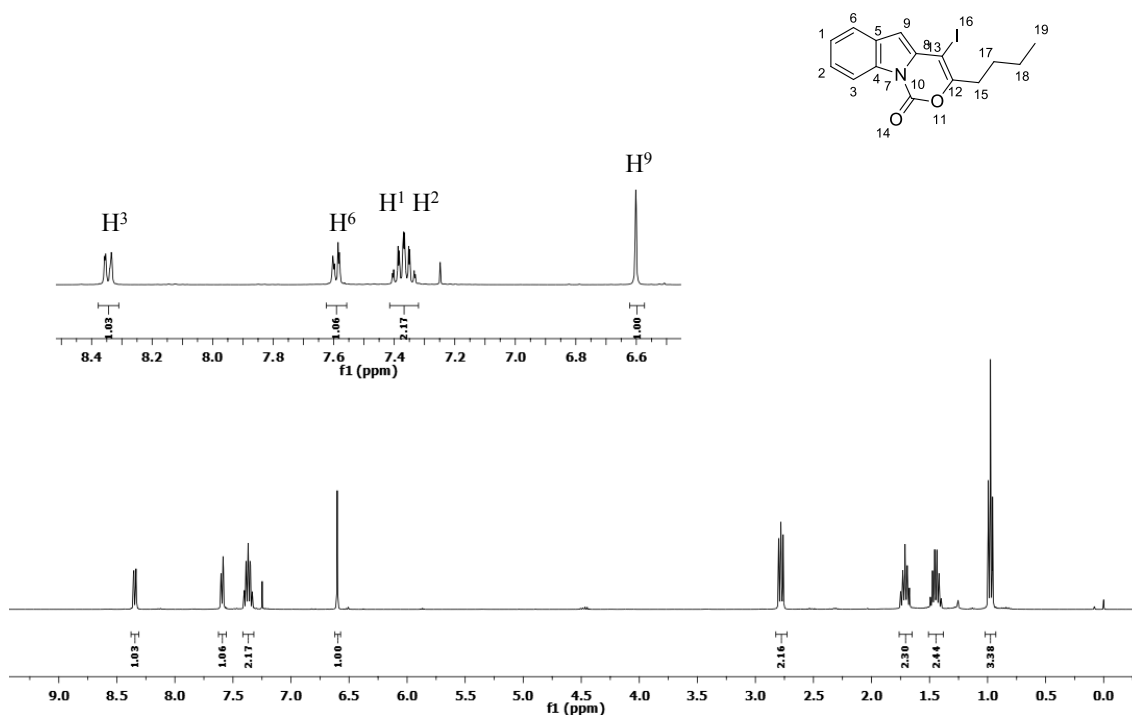


Na figura 10 o mesmo espectro é expandido em campo baixo, região dos aromáticos; 5 hidrogênios arílicos são mostrados ao total.

O sinal em 8,34 ppm, um dubleto com constante de acoplamento  $J = 8$  Hz, corresponde ao hidrogênio H3 do anél aromático, em seguida outro dubleto em 7,59 ppm, com constante de acoplamento  $J = 8$  Hz, corresponde ao hidrogênio aromático H6. Os demais hidrogênios ligados ao anel benzênico do indol aparecem como um multipletto na região de 7,39 a 7,35 ppm, H1 e H2.

Por último, o hidrogênio H9 pertencente ao anél de 5 membros do anél indólico, localizado na posição-3 não substituída, surge na região de 6,60 ppm como um singleto.

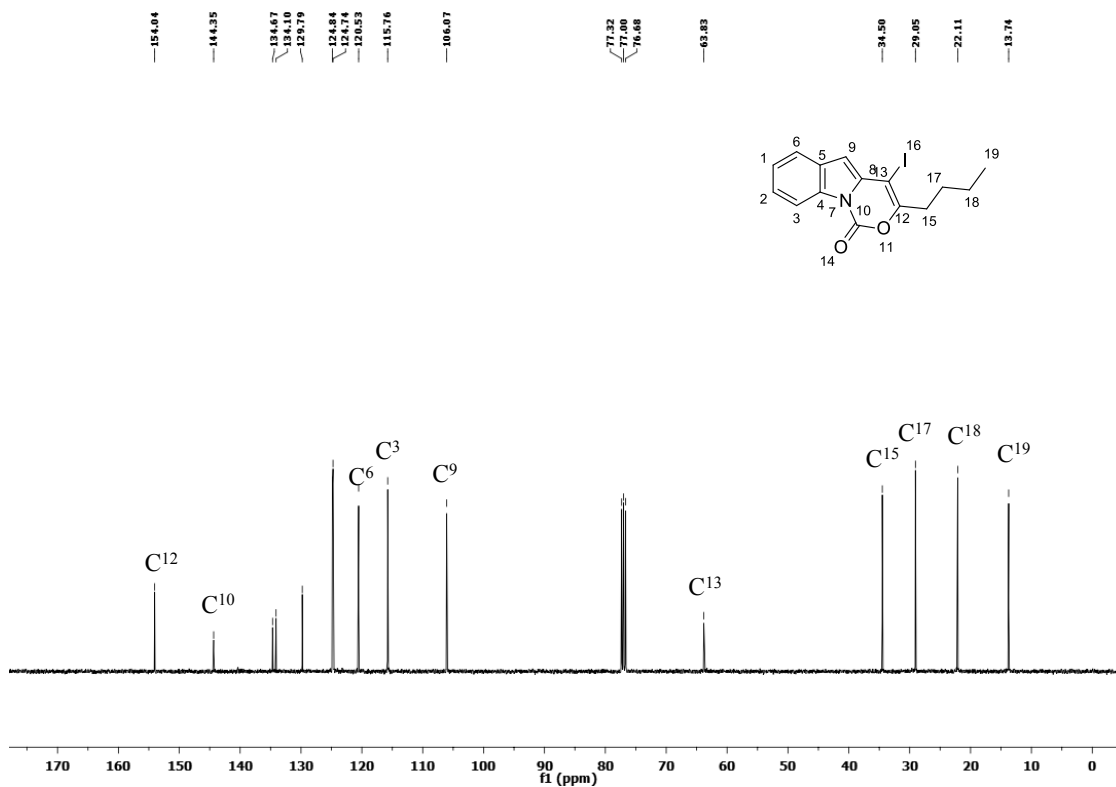
Figura 10 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz expandido na região de campo baixo.



A figura 11 apresenta o espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **3f**. Inicialmente foi verificado, na região de campo alto, os quatro sinais referentes aos carbonos alquílicos C19, C18, C17 e C15. A seguir, o sinal em 63,8 ppm, o qual é pertencente ao carbono C13 ligado ao átomo de iodo, tal característica é justificada pelo efeito do átomo pesado, dessa forma causando o deslocamento do carbono C13 para regiões de campo alto.

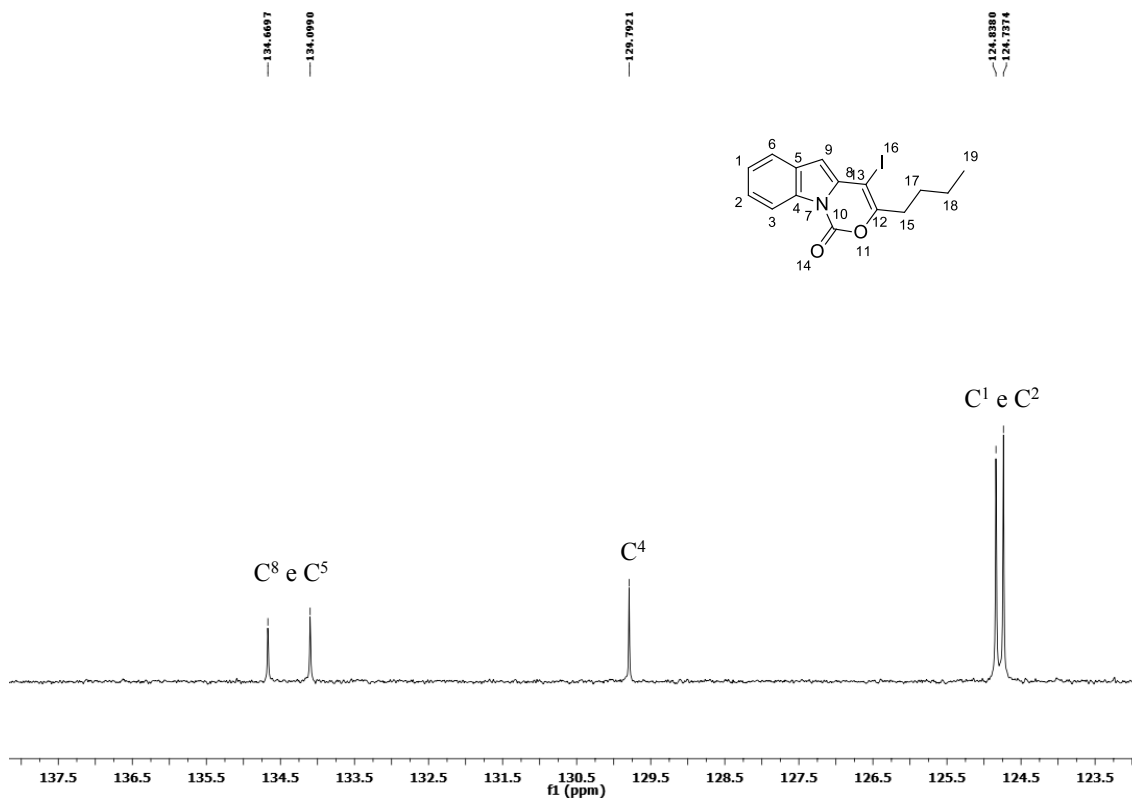
Em regiões de campo baixo se fazem presente os sinais de carbonos aromáticos. Na figura 11 são vistos os sinais mais salientes dos carbonos C9, C3, C6, C10 e C12. Os primeiros sinais, em campo baixo, C9, C3, e C6 são referentes aos carbonos ligados a hidrogênios aromáticos, os demais sinais C10 e C12 fazem referência ao carbono da função carbamato e do grupamento carbonila respectivamente.

Figura 11 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



A figura 12 mostra a expansão do espectro de <sup>13</sup>C onde são destacados os demais carbonos aromáticos. Os carbonos C1 e C2 aparecem bastante justapostos na região de campo alto, seguido pelos picos dos carbonos C4, C5 e C8.

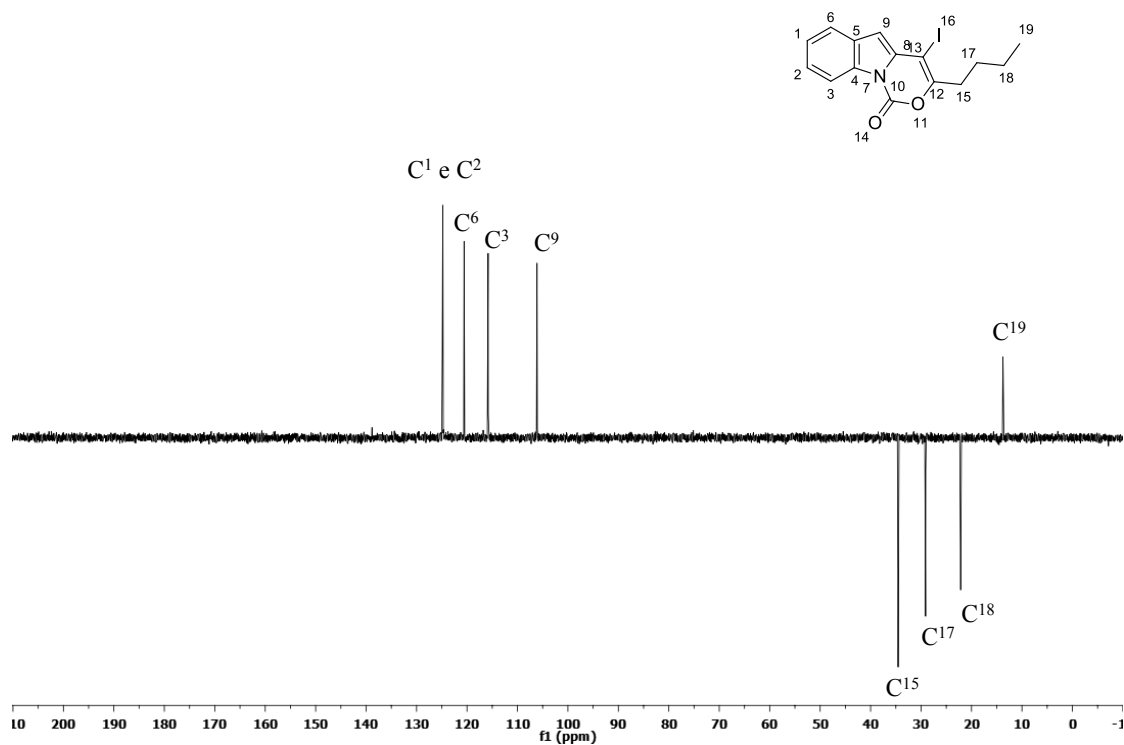
Figura 12 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3f** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz expandido.



A figura 13 apresenta a elucidação do espectro do composto **3f** com auxílio do experimento DEPT 135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), o qual demonstra os carbonos CH e CH<sub>3</sub> em fase oposta aos CH<sub>2</sub>.

O respectivo espectro de DEPT-135 (figura 13) os carbonos primários e terciários estão ambos em fase (positivo), do contrário os carbonos secundários estão fora de fase (negativo). Dessa forma foram identificados os carbonos quaternários utilizando o espectro de RMN <sup>13</sup>C como comparação, pois os sinais de carbonos quaternários não são visíveis com este experimento.

Figura 13 - Espectro de DEPT 135 do composto 3f expandido na região dos alquílicos.

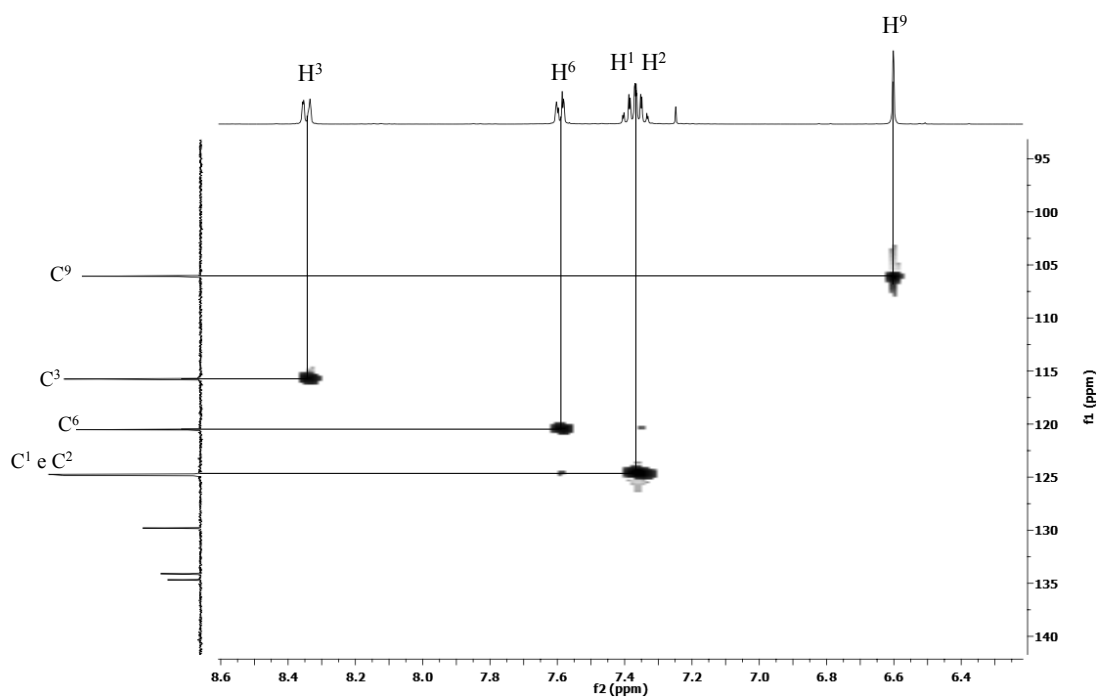


O DEPT - 135 auxilia na identificação dos carbonos ligados diretamente a hidrogênios. Somado a essa técnica, a análise por HMQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*) mostra a correlação direta dos hidrogênios ligados com seus respectivos carbonos, figura 14 e 15.

Assim é possível inferir a identificação direta dos carbonos C<sup>9</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>6</sup>, C<sup>1</sup> e C<sup>2</sup>, todos aromáticos, com os respectivos hidrogênios aromáticos (Figura 14)

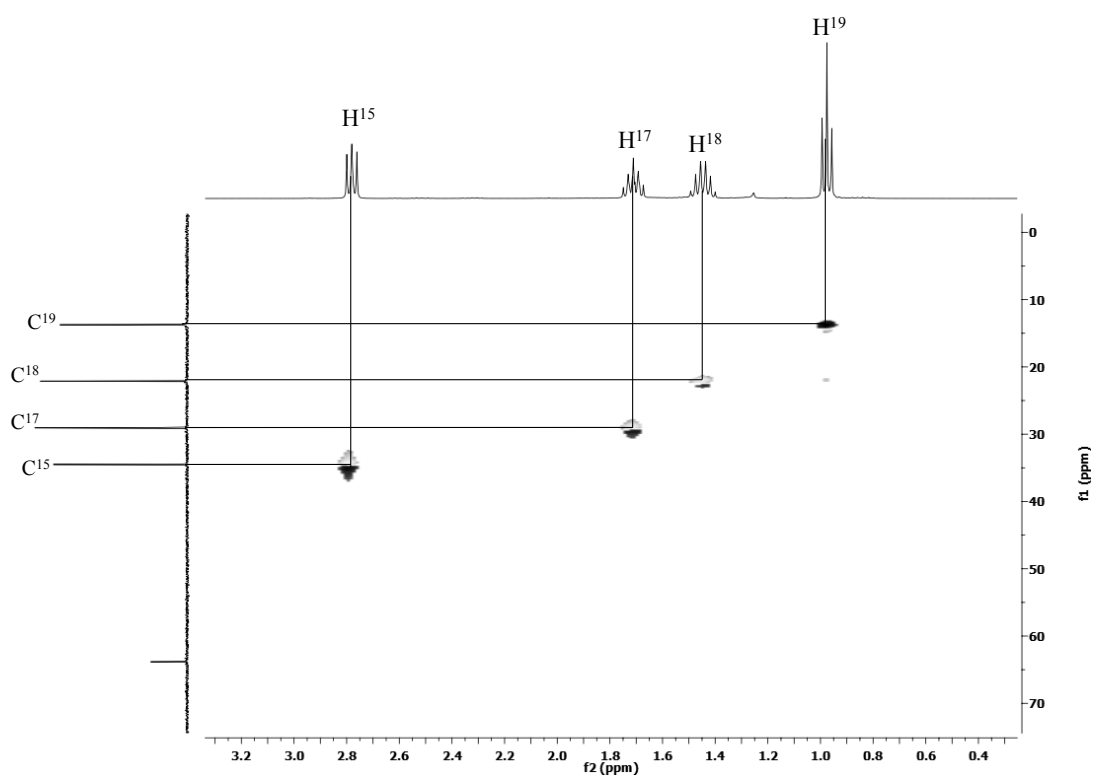
Figura 14 - Mapa de correlação de HMQC do composto **3f** expandido na região dos aromáticos.





Da mesma forma, a correlação dos carbonos alquílicos C<sup>19</sup>, C<sup>18</sup>, C<sup>17</sup> e C<sup>15</sup> com os respectivos hidrogênios diretamente ligados é demonstrada da Figura 15.

Figura 15 - Mapa de correlação de HMQC do composto **3f** expandido na região dos alquílicos.

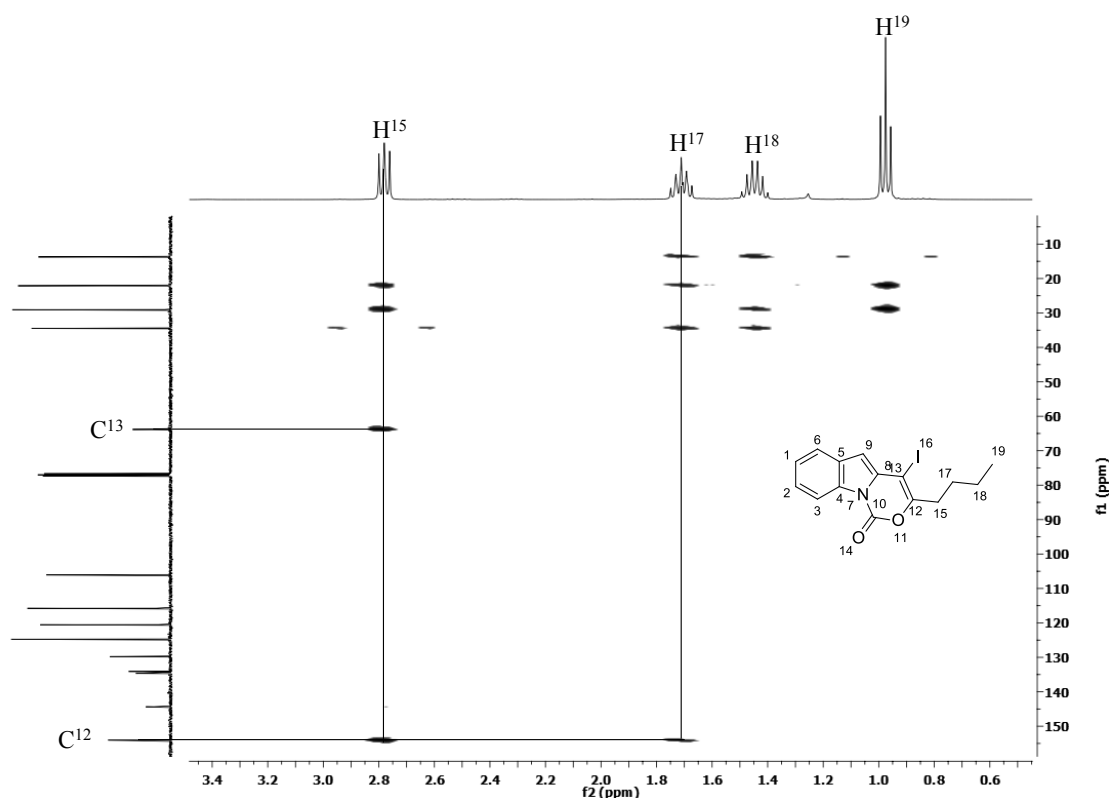


O experimento de HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) irá demonstrar a correlação entre os núcleos de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  distantes duas, três e, em alguns casos, até quatro ligações.

O experimento auxilia na possível determinação dos demais carbonos restantes na estrutura **3f**.

A figura 16 relata as múltiplas correlações existentes. Partindo-se dos hidrogênios H17 e H15 foi notado que ambos acoplam com o mesmo carbono em campo baixo, pela análise estrutural, conclui-se sendo este o C12. O hidrogênio H15 ainda realiza um segundo acoplamento a distancia em região de campo mais baixo, tal interação determina o carbono C13 ligado ao átomo de iodo.

Figura 16 - Mapa de correlação de HMBC do composto **3f** expandido na região dos alquílicos.



A figura 17 apresenta o espectro expandido na região de carbonos e hidrogênios aromáticos. Nesta referida região foi destacado o hidrogênio H9, a qual é de grandiosa importância, pois corrobora na identificação de demais sinais.

Primeiramente, o acoplamento junto ao carbono C13, ligado ao átomo de iodo, confirmando, assim, a determinação deste sinal. O próximo acoplamento se dará com o

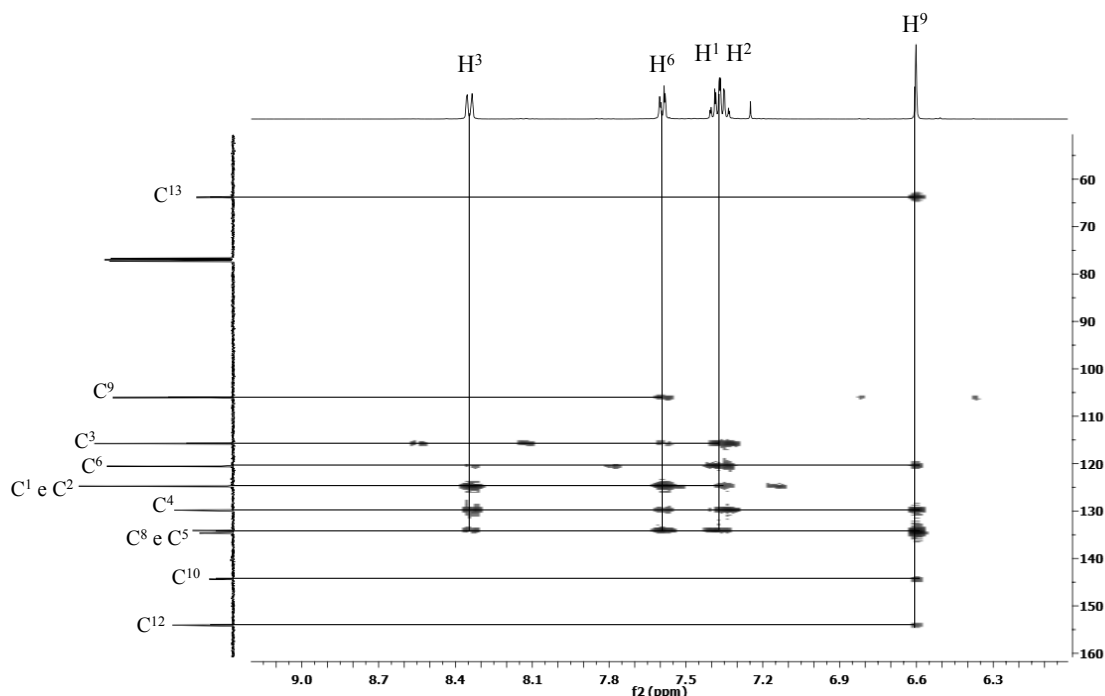
carbono C6 do anel aromático do núcleo indólico e com o carbono C4 também do mesmo.

Um quarto sinal é visualizado na sequência indicando um acoplamento com o carbono C5 ou C8, no entanto a justaposição dos sinais dificulta a caracterização absoluta. Por último, dois sinais são visualizados em campo mais baixo, ambos referem-se aos carbonos do éster ciclizado C10 e C12 respectivamente.

Ademais, os sinais restantes apresentam algumas correlações de interesse para a elucidação da estrutura. Os sinais dos hidrogênios H1 e H2 acoplam com os carbonos C3, C6, C4 e, possivelmente, C5, mas a sobreposição dos sinais dificulta a determinação exata.

Os últimos sinais são referentes aos hidrogênios H6 e H3. O primeiro é determinado, principalmente, pelo acoplamento com o carbono C9 do indol juntamente com os demais C3, C4, C1 e C5. O segundo, H3, apresenta os demais acoplamentos característicos; C2, C4 e C5.

Figura 17 - Mapa de correlação de HMBC do composto 3f expandido na região dos aromáticos.



Por fim, o experimento de COSY (Correlated Spectroscopy) irá demonstrar os acoplamentos entre os hidrogênios vizinhos. Assim, possibilita-se uma validação mais

afunda das correlações entre os hidrogênios da estrutura **3f**. As figuras 18 e 19 exibem o espectro de COSY da região alquílica e aromática respectivamente.

Figura 18 - Mapa de correlação do composto **3f** expandido na região dos alquílicos.

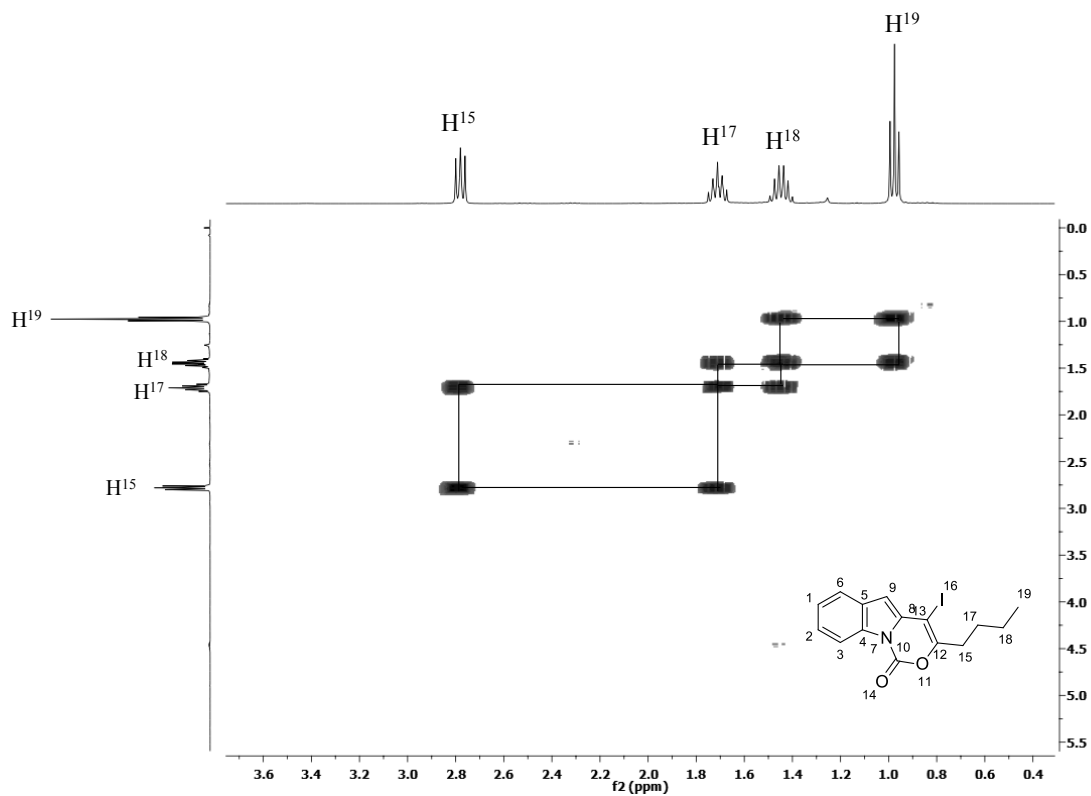
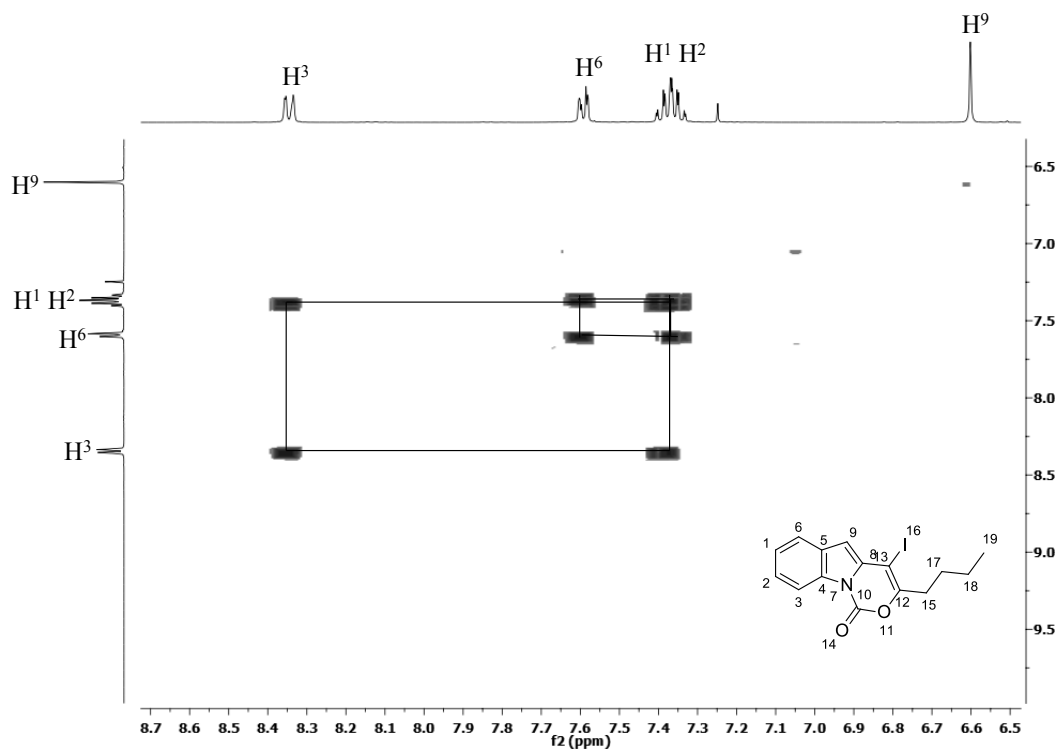


Figura 19 - Mapa de correlação de COSY do composto **3f** expandido na região dos aromáticos.



#### 4 CONCLUSÃO

Em geral, o trabalho elaborado apresentou a síntese de novas oxazinoindolonas. As novas moléculas sintetizadas originaram-se de duas classes de compostos, indol e organicalcogênicos, bastante promissoras, através de uma importante metodologia sintética foi possível à construção de novos núcleos heterocíclicos abrangendo ambas as classes.

A metodologia descrita foi efetiva na síntese de 22 novos compostos com rendimentos variando de 51-92 %. A ciclização eletrofílica mostrou-se vantajosa para os substratos empregados, sendo a formação de um único produto observado, em bons rendimentos e gerou um largo escopo de derivados de oxazinoindolonas. Todos os compostos são estáveis à temperatura ambiente e de fácil purificação.

Além de tudo, as novas estruturas apresentam um eletrófilo (organoselenio ou iodo) em posição estratégica, o qual permitiu a aplicabilidade em estudos reacionais futuros, na construção de novas estruturas. A utilização de uma reação do tipo Sonogashira permitiu a síntese de novos compostos acoplados com uma ligação tripla. Enquanto a utilização de bromo molecular permitiu a síntese de uma nova estrutura

dibromada. Ambas são candidatas a precursores para novas sínteses frente a diferentes linhas de pesquisa.

Além disso, as novas estruturas obtidas surgem como potencial para estudos dentro do campo da fotofísica molecular.

Em razão dos prévios estudos de atividade ótica das estruturas sintetizadas, foi possível elaborar um estudo mais detalhado, o qual envolveu a absorção e emissão de luz dos compostos em diferentes solventes. Os resultados obtidos comprovam a capacidade dos compostos em absorver luz ultravioleta, da mesma forma emitindo luz na mesma região. Isso denota que as estruturas possuem características óticas destacáveis, como foi demonstrado a partir dos estudos, senso assim, são possíveis candidatos dentro do campo de materiais óticos, detectores analíticos e probes.

Dentro dos estudos envolvendo características eletrônicas, os mesmos foram submetidos a estudos eletroquímicos. Os resultados mostram a capacidade das oxazinoindolonas em sofrer processos redox. Esse aspecto se mostrou em virtude do caráter redutor e oxidante núcleo sintetizado, principalmente pela presença de selênio. Os resultados tornam as oxazinoindolonas, também, candidatas a aplicações no campo da eletroquímica.

Outro ressaltado, a respeito das classes sintetizadas, é a atividade biológica que tais compostos podem apresentar. Estudos demonstram o potencial biológico dos núcleos sintetizados, isso torna os derivados de 4-organocalcogênio [1,3] oxazino[3,4-*a*] indol-1-ona e 4-iodo [1,3] oxazino[3,4-*a*] indol-1-ona futuros candidatos às aplicações biológicas.

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e  $\text{Se}^{77}$  foram obtidos em espectrômetros que operam nas frequências de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria), respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de  $\text{H}^1$ , em relação ao próprio sinal de  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de  $\text{C}^{13}$  e para o disseleneto de difenila como sinal referência para os espectros de  $\text{Se}^{77}$ . Os dados são apresentados colocando-se entre parênteses a multiplicidade ( $s$  = singlete,  $d$  = duplete,  $t$  = triplete,  $dd$  = duplo duplete,  $dt$  = duplo triplete,  $td$  = triplo duplete,  $ddd$  = duplo duplete de dupletes e  $m$  = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

#### 5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (EM) foram obtidos em um espectrômetro utilizando EI a 70 eV (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria). Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um LC-MS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil) ou em um ESI-FTMS (Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

#### 5.1.3 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Acompanharam-se as reações por cromatografia em camada delgada, através de cromatofolhas de sílica gel, GF254 com 0.20 mm de espessura, sobre lâminas de alumínio. Os eluentes foram: hexano ou a solução de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como reveladores, utilizou-se a luz ultravioleta, cuba de iodo e a solução ácida de vanilina.

### **5.1.4 Cromatografia em Coluna (CC)**

Os compostos foram purificados através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel (230-400 mesh - MERCK) e, como eluentes, hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

### **5.1.5 Ponto de Fusão (P.F.)**

O ponto de fusão dos compostos sintetizados foram obtidos a partir de um fusômetro – aparelho localizado no departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

### **5.1.6 Análise de Difração de Raio-X**

Os dados foram coletados de um único cristal do composto **2a**, tendo sido utilizados difratômetro de raios-X e radiação monochromatized-grafite Mo-K $\alpha$ . A estrutura foi identificada por métodos diretos, usando SHELXS. Nas análises subsequentes, produziram-se as posições dos átomos diferentes de hidrogênio, tendo sido utilizado Fourier-diferença de mapa. Para o refinamento, foram realizadas com o pacote de SHELX.1. O refinamento foi feito por completo com matriz de mínimos quadrados em F, com parâmetros de deslocamento anisotrópico para todos os átomos diferentes de hidrogênio. Os átomos de hidrogênio foram incluídos na estrutura em posições calculadas - Fourier. O desenho da estrutura foi feito usando ORTEP3 do Windows

### **5.1.7 Solventes e reagentes**

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados conforme técnicas usuais. O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF<sub>254</sub> de 0,25 mm de espessura obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.



Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) e acetato de etila e hexano como eluentes.

## 5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.2.1 Procedimento geral para preparação dos 2-Etilnil-1*H*-indol **7**

*Primiera etapa:* Em um balão de 250 ml equipado com um funil de adição de líquidos e provido de agitação magnética, foi adicionado, a temperatura ambiente, os reagentes na seguinte ordem, 2-nitrobenzaldeído (10 mmol), CBr<sub>4</sub> (15 mmol) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml). No funil de adição de líquido, é adicionado PPh<sub>3</sub> (30 mmol) solubilizada em 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a solução é adicionada lentamente, a 0 °C, sob a mistura em agitação. Após a total adição da PPh<sub>3</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a reação é mantida por 2h em agitação a temperatura ambiente. Ao termino do tempo reacional, a mistura é filtrada em coluna cromatográfica com DCM como solvente, o eluente é coletado e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

O produto bruto obtido é coloca em um balão equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, juntamente são adicionados 50 ml de EtOH e SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (50 mmol), a reação é aquecida a 100 °C por 45 minutos. Após o término, são adicionados 50 ml de H<sub>2</sub>O e o pH ajustado para 8 a 10 com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O produto é extraído com EtOAc (3x50 ml), a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente evaporado em pressão reduzida e purificado em coluna cromatográfica utilizando uma solução acetato de etila/hexano (5:95). O produto é obtido na forma de um óleo vermelho.

*Segunda etapa:* O indol **7** é sintetizado segundo a metodologia apresentada na literatura. Em um primeiro balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, são adicionados PPh<sub>3</sub> (0,11 eq) e Pd/C 10% (5 mol%). Em um segundo balão, também sob atmosfera de N<sub>2</sub>, são adicionados o substrato **6** (2 mmol) em tolueno e CuI (5 mol%), a mistura é agitada por 10 minutos. Após, é adicionado o alcino terminal (3 mmol), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (5 mmol) e tolueno (20 ml). A mistura do segundo balão é então canulada para o primeiro balão, e reagido por 1 h a 100 °C. Ao final, o produto é extraído com EtOAc (3x 50 ml), secado com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto é purificado em

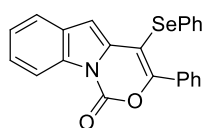
coluna cromatográfica com uma solução de acetato de etila/hexano apropriada para cada produto sintetizado.

### 5.2.3 Procedimento geral para preparação dos alquinil indóis *N*-protegidos 1a-f

Em um balão sob atmosfera de argônio e agitação magnética, é adicionado o indol **6** solubilizado em DCM (5 ml), em seguida, adiciona-se o NaOH (4 eq) e o (Bu)<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0,10 eq) a mistura é deixada sob agitação por 10 minutos a temperatura ambiente. Após, adiciona-se o cloreto de etilformiato (1,2 eq). A reação é procedida até o consumo do material de partida (~ 2h) na temperatura ambiente. Ao término, são adicionados NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) e a reação é extraída com EtOAc (3x20 ml), a fase orgânica é seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto é purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de acetato de etila/hexano (2:98) como eluente.

### 5.2.4 Procedimento geral para síntese dos 4-organocalcogeno-1*H*-[1,3] oxazino [3,4-*a*] indol-1-ona 2a-o.

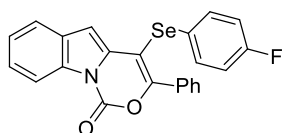
Em um tubo de ensaio provido de agitação magnética e sob atmosfera aeróbica, adiciona-se o respectivo dicalcogeneto (0,65 eq) solubilizado em DCE (3 ml) e o FeCl<sub>3</sub> (1,0 eq), deixa-se sob agitação por 10 minutos a temperatura ambiente. Após, adiciona-se os derivados de alquinil indóis *N*-carboxilados **1** (0,20 mmol.). A reação é aquecida a 70 °C por 4 horas. Ao final, são adicionados 5 ml de EtOAc e a reação lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 10 ml), a fase orgânica é seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando acetato de etila/hexano como eluente, obtendo-se os derivados de 4-organocalcogeno [1,3] oxazino [3,4-*a*] indol-1-ona **2**.



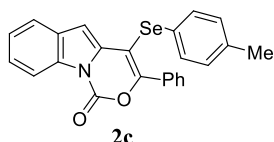
**3-Fenil-4-(fenilselenil)-1*H*-[1,3]oxazino[3,4-*a*]indol-1-ona (2a).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido marrom escuro.

Rendimento: 0,077 g (92 %); pf 188,9-190,6 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,76 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1,50 Hz, 2H); 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,45 - 7,39 (m, 4H); 7,37 - 7,31 (m, 3H); 7,20 - 7,18 (m, 3H); 6,81 (s, 1H).

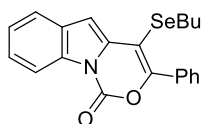
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (RMN  $\text{CDCl}_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 154,1; 144,2; 135,2; 133,8; 131,7; 130,5; 130,4; 130,4; 129,8; 129,6; 129,5; 127,9; 127,1; 124,8; 124,8; 120,7; 115,7; 106,0; 98,2. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 417 (33), 415 (18), 293 (15), 207 (40), 105 (100), 77 (56). HRMS: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Se}$  (ESI-TOF,  $\text{M} + \text{H}^+$ ) 418,0346, encontrado: 418,0339.



**4-((4-fluorfenil)selenil)-3-fenil-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2b).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0,056 g (64%); pf 164,3-166,1 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,73 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,58 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,46 - 7,34 (m, 5H); 7,30 - 7,26 (m, 2H); 6,88 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 6,80 (s, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (RMN  $\text{CDCl}_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 162,3 (d,  $J = 248$  Hz); 153,9; 144,1; 135,1; 133,8; 132,5 (d,  $J = 8$  Hz); 131,7; 130,5; 130,3; 129,6; 128,0; 124,9; 124,9; 124,7 (d,  $J = 3,2$  Hz); 120,70; 116,7 (d,  $J = 21,6$  Hz); 115,7; 105,9; 98,8. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 435 (40), 433, 355 (20), (21), 222 (20), 105 (100), 77 (45). HRMS: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{FNO}_2\text{Se}$  (ESI-TOF,  $\text{M} + \text{H}^+$ ) 436,0252, encontrado: 436,0248.

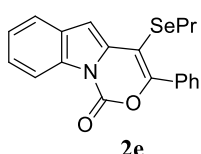


**3-Fenil-4-(p-tolilselenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2c).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0,078 g (91%); pf 183,7-185,5 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,43 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,77 (d,  $J = 7,7$ , 2H); 7,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,44 - 7,33 (m, 5H); 7,22 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,00 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 6,82 (s, 1H); 2,25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (RMN  $\text{CDCl}_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 153,8; 144,2; 137,2; 135,4; 133,8; 131,8; 130,4; 130,3; 130,3; 130,1; 129,7; 127,1; 126,7; 124,1; 120,7; 115,7; 106,0; 98,6; 20,9. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 432 (18), 431 (60), 351 (21), 218 (30), 105 (100), 77 (56). HRMS: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Se}$  (ESI-TOF,  $\text{M} + \text{H}^+$ ) 432,0503, encontrado: 432,0485.



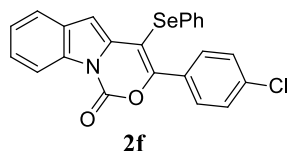
**4-(butilselenil)-3-fenil-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2d).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de

etila 98:2 como eluente) como um sólido laranja. Rendimento: 0,064 g (80 %); pf 78,9-79,2 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,82 - 7,80 (m, 2H); 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,45 - 7,36 (m, 5H); 6,94 (s, 1H); 2,71 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,49 (qui, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,22 (sex, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(RMN CDCl<sub>3</sub> 100 MHz): δ (ppm) 152,7; 144,4; 136,0; 134,0; 132,2; 130,5; 130,1; 129,9; 127,1; 124,8; 124,8; 120,6, 115, 9; 105,5; 97,9; 31,1; 28,6; 22,6; 13,4. <sup>77</sup>Se RMN (77 MHz, in CDCl<sub>3</sub> com disseleneto de difenil como padrão externo) δ (ppm) 188,82. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 397 (32), 341 (50), 232 (25), 207 (97), 105 (100), 77 (68). HRMS: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Se (ESI-TOF, M + H<sup>+</sup>) 398,0659, encontrado: 398,0649.



**3-Fenil-4-(propilselenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2e)** .O

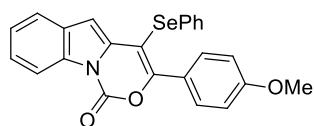
produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido laranja. Rendimento: 0,067 g (87 %); pf 95,5-97,2 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,82 - 7,79 (m, 2H); 7,64 - 7,62 (m, 1H); 7,44 - 7,36 (m, 5H); 6,92 (s, 1H); 2,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,52 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(RMN CDCl<sub>3</sub> 100 MHz): δ (ppm) 152,5; 144,3; 135,8; 133,8; 132,1; 130,3; 130,0; 129,7; 127,8; 124,7; 124,6; 120,5; 115,7; 105,4; 97,7; 30,9; 23,2; 13,9. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 383 (32), 340 (48), 207 (50), 128 (25), 105 (100), 77 (75). HRMS: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Se (ESI-TOF, M + H<sup>+</sup>) 384,0503, encontrado: 384,0485.



**3-(4-clorofenil)-4-(fenilselenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-**

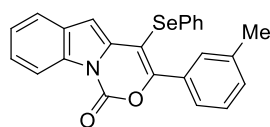
**1-ona (2f)**. O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido amarelo claro. Rendimento: 0,076 g (85%); pf 184,9-185,9 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,44 - 7,34 (m, 4H); 7,32 - 7,30 (m, 2H); 7,22 - 7,19 (m, 3H); 6,84 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(RMN CDCl<sub>3</sub> 100 MHz): δ (ppm) 152,8; 143,1; 136,6; 135,1; 133,9; 130,9; 130,3; 130,1; 129,8; 129,6; 128,3; 127,2; 125,0; 124,9; 120,8; 115,7; 106,4; 98,6. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 451 (37), 449 (19), 371 (26), 204 (53), 139

(100), 111 (36). HRMS: calculado para  $C_{23}H_{15}ClNO_2Se$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 451,9957, encontrado: 451,9934.



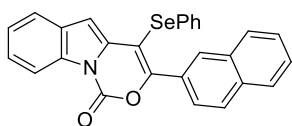
**3-(4-metóxiifenil)-4-(fenilselenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2g).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 96:4 como eluente)

como um sólido amarelo claro. Rendimento: 0,052 g (58%); pf 191.0-193.4 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,42 (d,  $J = 8,0$  Hz 1H); 7,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,55 (d,  $J = 7,6$ , 1H); 7,41 - 7,31 (m, 4H); 7,23 - 7,16 (m, 3H); 6,93 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 6,77 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 3,84 (s, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$ (RMN  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 161,3; 154,1; 144,3; 135,6; 133,8; 131,2; 130,8; 130,5; 129,1; 129,5; 126,1; 124,8; 124,7; 124,1; 120,6; 115,7; 113,4; 105,7; 96,8; 55,4. ER (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 448 (8), 447 (29), 367, (22), 149 (20), 135 (72), 78 (100). EMAR: calculado para  $C_{24}H_{18}NO_3Se$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 448,0452, encontrado: 448,0443.



**4-(fenilselenil)-3-(m-tolil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2h).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido marrom

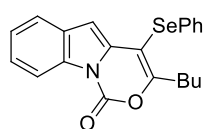
claro. Rendimento: 0,075 g (87%); pf 145,4-146,5 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,44 (d,  $J = 8,0$ , 1H); 7,55 - 7,54 (m, 3H); 7,43 - 7,26 (m, 6H); 7,21 - 7,18 (m, 3H); 6,80 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 2,38 (s, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$ (RMN  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 154,3; 144,7; 137,7; 135,3; 133,8; 131,6; 131,22; 130,7; 130,4; 130,0; 129,9; 129,5; 127,8; 127,0; 126,8; 124,8; 120,7; 115,7; 105,9; 98,1; 21,37. ER (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 431 (22), 428 (11), 307 (13), 230 (15) 204 (26), 119 (100). EMAR: calculado para  $C_{24}H_{18}NO_2Se$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 432,0503, encontrado: 432.0519



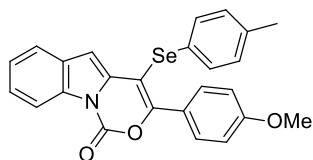
**3-(naftalen-1-il)-4-(fenilselenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2i).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido

amarelo. Rendimento: 0,059 g (60%); pf 175,4 - 177,9 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,46 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 8,25 (s, 1H); 7,86 - 7,83 (m, 4H), 7,60 - 7,49 (m, 3H); 7,45 - 7,38 (m, 2H); 7,36 - 7,34 (m, 2H); 7,21 - 7,18 (m, 3H); 6,86 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H).  $^{13}C\{^1H\}$ (NMR  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 154,1; 144,3; 135,4; 133,7, 133,89; 132,5;

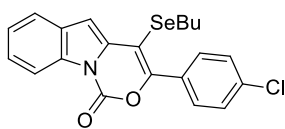
130,7; 130,4; 130,2; 129,9; 129,6; 129,0; 128,8; 127,7; 127,6; 127,1; 126,6; 126,0; 124,9; 124,8; 120,7; 115,8; 106,1; 98,5.  $^{77}\text{Se}$  NMR (77 MHz,  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como padrão externo)  $\delta$  (ppm) 316,61. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 467 (14), 281 (19), 307 (13), 207 (60) 155 (62), 127 (100). EMAR: calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Se}$  (ESI-TOF,  $\text{M} + \text{H}^+$ ) 468.0503, encontrado: 468.0512.



**3-Butil-4-(fenilselenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2j).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um óleo marrom escuro. Rendimento: 0,057 g (72%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,39 (d,  $J = 8,1$ , 1H); 7,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,38 - 7,30 (m, 4H); 7,24 - 7,19 (m, 3H); 6,66 (s, 1H); 2,92 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 1,66 (qui,  $J = 7,74$  Hz, 2H); 1,38 (sex,  $J = 7,74$  Hz, 2H); 0,91 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (RMN  $\text{CDCl}_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 158,8, 144,5, 134,9, 133,8, 130,4, 130,2, 129,9, 129,5, 127,5, 124,7, 124,4, 120,5, 115,6, 104,5, 98,0, 32,26, 29,6, 22,2, 13,7. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 397 (100), 395 (50), 355 (57), 204 (69), 127 (46), 57 (60). EMAR: calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Se}$  (ESI-TOF,  $\text{M} + \text{H}^+$ ) 398,0659, encontrado: 398,0654.



**3-(4-metoxifenil)-4-(p-tolilselenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2k).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido amarelo claro. Rendimento: 0,047 g (51%); pf 203,9-205 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,42 (d,  $J = 8,1$ , 1H); 7,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,41 - 7,36 (m, 2H); 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 6,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 6,79 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (NMR  $\text{CDCl}_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 161,3, 153,9; 144,4; 137,2; 135,8; 133,9; 131,3; 130,6; 130,3; 130,1; 126,9; 124,7; 124,6; 124,3; 120,6; 115,8; 113,5; 105,6; 97,4; 55,4; 20,95.  $^{77}\text{Se}$  NMR ( $^{77}\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como padrão externo)  $\delta$  (ppm) 308,37. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 461 (32), 459 (17), 381 (29), 246 (24), 135 (88), 78 (100). EMAR: calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Se}$  (ESI-TOF,  $\text{M} + \text{H}^+$ ) 462,0608, encontrado: 462,0593.



**4-(butilselenil)-3-(4-clorofenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-**

**1-ona (21).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica

(hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como sólido

amarelo. Rendimento: 0,065 g (75%); pf 123,8 - 125,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H);

7,67 - 7,65 (m, 1H); 7,44 - 7,38 (m, 4H); 6,96 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 2,73 (t,  $J = 7,3$  Hz,

2H); 1,49 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,24 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,78 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

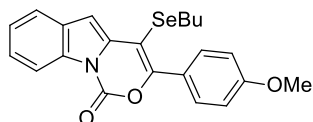
<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(NMR CDCl<sub>3</sub> 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 151,3; 144,2; 136,2; 135,6; 133,9; 131,1;

130,5; 130,3; 128,2; 124,9; 124,9; 120,6; 115,8; 105,8; 98,2; 31,9; 28,7; 22,5; 13,4. EM

(EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 431 (47), 375 (59), 139 (100), 128 (37), 111

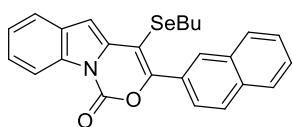
(78), 75 (26). EMAR: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>2</sub>Se (ESI-TOF, M + H<sup>+</sup>) 432,0270,

encontrado: 432,0263.



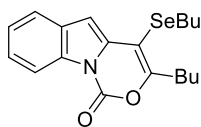
**4-(butilselenil)-3-(4-metoxifenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2m).**

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como sólido marrom claro. Rendimento: 0,065 g (76%); pf 99,0 - 101,7 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,65 - 7,63 (m, 1H); 7,42 - 7,35 (m, 2H); 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 2,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,49 (qui, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,23 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(NMR CDCl<sub>3</sub> 100 MHz): δ (ppm) 160,8; 152,4; 144,5; 136,0; 133,7; 131,3; 130,4; 124,6; 124,4; 124,3; 120,4; 115,7; 113,2; 104,9; 96,4; 55,3; 31,8; 28,4; 22,5; 13,3. EM (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 427 (25), 326 (25), 291 (44), 207 (28), 135 (100), 77 (57). EMAR: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>Se (ESI-TOF, M + H<sup>+</sup>) 428,0765, encontrado: 428,0776.



**4-(butilselenil)-3-(naftalen-2-il)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2n).**

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como sólida marrom clara. Rendimento: 0,052 g (58%); pf 135,6 - 137,7 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,47 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,96 - 7,86 (m, 4H); 7,68 - 7,66 (m, 1H); 7,57 - 7,51 (m, 2H); 7,45 - 7,38 (m, 2H); 6,98 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H); 2,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,48 (qui, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,19 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(NMR CDCl<sub>3</sub> 100 MHz): δ (ppm) 152,5; 144,5; 135,1; 133,9; 133,8; 132,4; 130,4; 130,2; 129,4; 128,7; 127,7; 127,4; 126,6; 126,3; 124,8; 124,7; 120,6; 115,8; 105,5; 98,1; 31,91; 28,6; 22,5; 13,3. EM (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 447 (14), 345 (17), 281 (22), 155 (37), 127 (100), 57 (12). EMAR: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Se (ESI-TOF, M + H<sup>+</sup>) 448,0816, encontrado: 448,0827.



**3-Butil-4-(butilselenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (2o).**

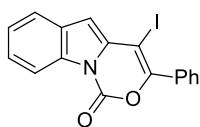
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0,070 g (93%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,40 - 8,38 (m, 1H); 7,62 - 7,59 (m, 1H); 7,39 - 7,33 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 2,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); 1,74 - 1,69 (m, 4H); 1,48 - 1,36 (m, 4H); 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(RMN CDCl<sub>3</sub> 100 MHz): δ (ppm) 157,6; 144,7; 135,4; 133,8; 130,36; 124,6; 124,2; 120,3; 115,6; 103,4; 97,0; 32,4; 32,1; 29,7; 27,1; 22,7; 22,3; 13,8; 13,4.



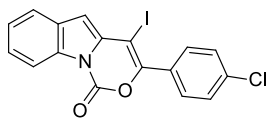
EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 377 (36), 279 (78), 196 (45), 154 (59), 128 (100), 57 (58). EMAR: calculado para  $C_{19}H_{24}NO_2Se$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 378,0972, encontrado: 378,0969.

### 5.2.5 Procedimento geral para síntese dos 4-iodo-1*H*-[1,3] oxazino [3,4-*a*] indol-1-ona 3a-g.

Em um tubo de ensaio provido de agitação magnética e sob atmosfera aeróbica, adiciona-se o respectivo derivado de alquil indóis *N* - protegidos **1** (0,20 mmol.) em DCM (3ml). Após, adiciona-se iodo molecular (1,1 eq.), a reação é mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 4 horas. Ao término são adicionados 5 ml de EtOAc e a reação é lavada com  $Na_2S_2O_8$  (1 x 10 ml), a fase orgânica é seca com  $MgSO_4$  e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando acetato de etila/hexano como eluente, obtendo-se os derivados de 4-iodo-1*H*-[1,3] oxazino [3,4-*a*] indol-1-ona.

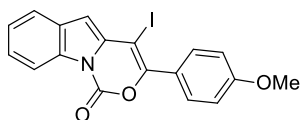


**4-Iodo-3-fenil-1*H*-[1,3]oxazino[3,4-*a*]indol-1-ona (3a).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido marrom. Rendimento: 0,070 g (90 %); pf 188,0 - 189,0 °C. NMR  $^1H$  ( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,40 (d,  $J = 8,0$ , Hz, 1H); 7,81 - 7,78 (m, 2H); 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,48 - 7,44 (m, 3H); 7,41 - 7,38 (m, 2H); 6,83 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H).  $^{13}C\{^1H\}$ (NMR  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$ (ppm) 150.3; 144.1; 135.4; 134.1; 132.5; 130.5; 129.8; 129.7; 128.9; 125.1; 124.9; 120.7; 115.9; 108.3; 63.5. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 388 (18), 387 (100), 232 (23), 216 (48), 105 (64), 77 (22). EMAR: calculado para  $C_{17}H_{11}INO_2$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 387,9834, encontrado: 387,9842.



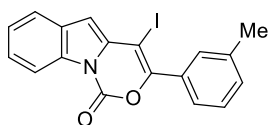
**3-(4-clorofenil)-4-iodo-1*H*-[1,3]oxazino[3,4-*a*]indol-1-ona (3b).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0,067 g (79 %); pf 190,5 - 192,5 °C. NMR  $^1H$  ( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,39 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,65 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,48 - 7,38 (m, 4H); 6,84 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H).  $^{13}C\{^1H\}$ (NMR  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148,8; 143,9; 136,6; 135,1; 134,2; 131,1; 130,8; 129,8; 128,5; 125,4; 125,1; 120,8;

115,9; 108,7; 63, 9. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 423 (17), 421 (55), 250 (50), 203 (45), 139 (100), 111 (47). EMAR: calculado para  $C_{17}H_{10}ClINO_2$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 421,9445, encontrado: 421 9450.



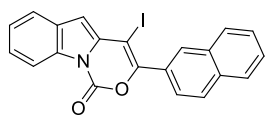
**4-Iodo-3-(4-metoxifenil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (3c).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido marrom.

Rendimento: 0,067 g (80 %); pf 207,6 - 209,0 °C. NMR  $^1H$  (DMSO 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,27 - 8,25 (m, 1H); 7,97 - 7,77 (m, 1H); 7,74 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,47 - 7,40 (m, 2H); 7,10 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 6,90 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 3,85 (s, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  (NMR DMSO 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160,6; 149,6; 143,8; 136,1; 133,3; 131,1; 129,6; 124,7; 124,6; 124,6; 120,8; 114,1; 113,6; 106,7; 64,3; 55,3. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 418 (12), 417 (69), 246 (89), 203 (34), 135 (100), 77 (24). EMAR: calculado para  $C_{18}H_{13}INO_3$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 417,9940, encontrado: 417,9950.



**4-Iodo-3-(*m*-tolil)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (3d).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido branco. Rendimento:

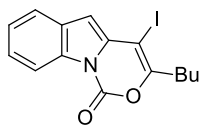
0,065 g (81 %); pf 172,5 - 173,3 °C. NMR  $^1H$  ( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,60 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,46 - 7,34 (m, 3H); 7,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,82 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 2,43 (s, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  (NMR  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150,2; 144,2; 138,1; 135,5; 134,1; 132,4; 131,1; 130,1; 129,8; 128,0; 126,9; 125,2; 124,1; 120,7; 115,9; 108,2; 21,36. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 402 (19), 401 (100), 230 (62), 127 (26), 119 (86), 91 (32). EMAR: calculado para  $C_{18}H_{13}INO_2$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 401,9991, encontrado: 401,9982.



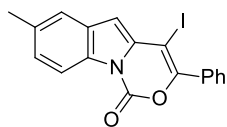
**4-Iodo-3-(naftalen-1-il)-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (3e).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido branco.

Rendimento: 0,056 g (60 %); pf 130,3 - 132,0 °C. NMR  $^1H$  ( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,44 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,93 - 7,85 (m, 4H); 7,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,59 - 7,53 (m, 2H); 7,48 - 7,39 (m, 2H); 6,88 (s, 1H).  $^{13}C\{^1H\}$  (NMR  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150,1; 144,3; 135,6; 134,2; 133,1; 132,4; 130,4; 129,9; 129,7; 128,7; 127,9; 127,8; 127,7; 126,8; 126,0; 125,3; 125,1; 120,8; 115,9; 108,4; 63,8. EM (EI, 70 eV.  $m/z$

(intensidade relativa)): 437 (100), 311 (31), 266 (74), 155 (91), 127 (93), 87 (28). EMAR: calculado para  $C_{21}H_{13}INO_2$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 437,9991, encontrado: 437,9998.



**3-Butil-4-iodo-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (3f).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um óleo marrom claro. Rendimento: 0,070 g (77 %).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 2.88 - 2.69 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 1.71 (qui,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 1.45 (sex,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  (NMR  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 154.0, 144.3, 134.7, 134.1, 129.1, 124.8, 124.7, 120.5, 115.7, 106.1, 63.8, 34.5, 29.0, 22.1, 13.7. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 367 (100), 324 (95), 198 (22), 153 (47), 127 (42), 57 (20). EMAR: calculado para  $C_{15}H_{15}INO_2$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 368,0147, encontrado: 368,0155.

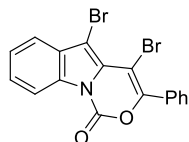


**4-Iodo-7-metil-3-fenil-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (3g).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um óleo marrom claro. Rendimento: 0,042 g (52 %); pf 164.9 - 165.6 °C. NMR  $^1H$  ( $CDCl_3$  600 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,20 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 7,73 - 7,71 (m, 2H); 7,41 - 7,40 (m, 3H); 7,36 (s, 1H); 7,18(d,  $J = 8$  Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 2,42 (s, 3H).  $^{13}C\{^1H\}$  (NMR  $CDCl_3$  150 MHz):  $\delta$  (ppm) 149,8; 144,2; 135,4; 134,8; 132,5; 132,3; 130,4; 130,0; 129,7; 128,1; 126,7; 120,6; 115,5; 108,0; 63,7; 21,6. EM (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 402 (19), 401 (100), 246 (36), 230 (58), 105 (62), 77 (45). EMAR: calculado para  $C_{18}H_{13}INO_2$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 401,9991, encontrado: 402.2008.

### 5.2.6 Procedimento geral para síntese dos 4,5-dibromo-3-fenil-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona 65.

Em tubo de Schlenk, sob atmosfera anaeróbica, contendo o substrato **2a** (0,25 mmol) dissolvido em  $CHCl_3$  anidro (2 ml) foi adicionado  $Br_2$  (4 eq) em  $CHCl_3$  anidro (1 ml). A resultante solução foi aquecida sob refluxo e mantida em vigorosa agitação por 2 horas. Ao término são adicionados 5 ml de EtOAc e a reação é lavada com solução de  $Na_2S_2O_8$  (1 x 10 ml), a fase orgânica é seca com  $MgSO_4$  e o solvente evaporado sob pressão

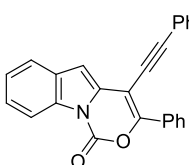
reduzida. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando acetato de etila/hexano como eluente, obtendo-se o composto 4,5-dibromo-3-fenil-1*H*-[1,3]oxazino[3,4-*a*]indol-1-ona **4**.



**4,5-dibromo-3-phenyl-1*H*-[1,3]oxazino[3,4-*a*]indol-1-one (4).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0.053 g (64%); pf 184.8 - 187.8 °C. NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,45 - 8,43 (m, 1H); 7,82 - 7,79 (m, 2H); 7,68 - 7,67 (m, 1H); 7,50 - 7,48 (m, 5H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(NMR CDCl<sub>3</sub> 100 MHz): δ (ppm) 148.7, 143.2, 132.0, 130.9, 130.6, 130.6, 129.6, 128.3, 126.9, 125.9, 125.5, 119.8, 115.5, 96.3, 92.2. EM (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 421 (8), 419 (17), 296 (12), 105 (100), 77 (68), 51 (16). EMAR: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (ESI-TOF, M + H<sup>+</sup>) 417,9078, encontrado: 417,9089.

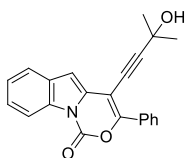
### 5.2.7 Procedimento geral para síntese de acoplamento via Sonogashira **5a-b**.

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera anaeróbica, contendo o substrato **2a** (0, 25 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2 mol%), Et<sub>3</sub>N (0,1 ml), o respectivo alcino (1,2 eq) e, por último, o CuI (6 mol%). A mistura reacional foi aquecida a 55 °C por 5 horas. Ao término, a reação foi diluída em acetato de etila (10 ml) e lavada com solução de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 5 ml). A fase orgânica é separada e seca (MgSO<sub>4</sub>) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando acetato de etila/hexano como eluente, obtendo-se os compostos **5a-b**.



**3-fenil-4-(feniletinil)-1*H*-[1,3]oxazino[3,4-*a*]indol-1-ona (5a).** O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 98:2 como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,067 g (75 %); pf 177,2 - 179,6 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 8,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,64 (d, 7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 10H), 6,89 (s, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}(NMR CDCl<sub>3</sub> 100 MHz): δ (ppm) 151,9; 143,4; 133,7; 133,4; 131,5; 130,8; 130,5; 130,4; 129,0; 128,5; 128,3; 127,8; 124,9; 124,7; 122,4; 120,6; 115,6; 103,3; 97,4; 94,9; 81,1. EM (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 362

(15), 361 (52), 304 (25), 227 (13), 1005 (100), 77 (97). EMAR: calculado para  $C_{25}H_{16}NO_2$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 362,1181, encontrado: 362,1190.



**4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-3-fenil-1H-[1,3]oxazino[3,4-a]indol-1-ona (66b)**. O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano e acetato de etila 80:10 como eluente) como sólido marrom claro. Rendimento: 0,055 g (64 %); pf 162,4 - 164,9 °C. RMN  $^1H$

( $CDCl_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,37 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,13 - 8,11 (m, 2H), 7,55 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 2,46 (s, 1H), 1,68 (s, 6H).  $^{13}C\{^1H\}$ (NMR  $CDCl_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm) 152,1; 143,5; 133,6; 133,3; 130,5; 130,5; 130,4; 128,2; 127,6; 124,9; 124,8; 120,6; 115,5; 103,1; 102,3; 94,2; 73,8; 65,8; 31,1. (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 344 (21), 343 (84), 285 (32), 228 (16), 105 (97), 77 (100). EMAR: calcd for  $C_{22}H_{18}NO_3$  (ESI-TOF,  $M + H^+$ ) 344,1287, encontrado: 344,1280.

## 6 EXPECTROS SELECIONADOS

Figura 20 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz

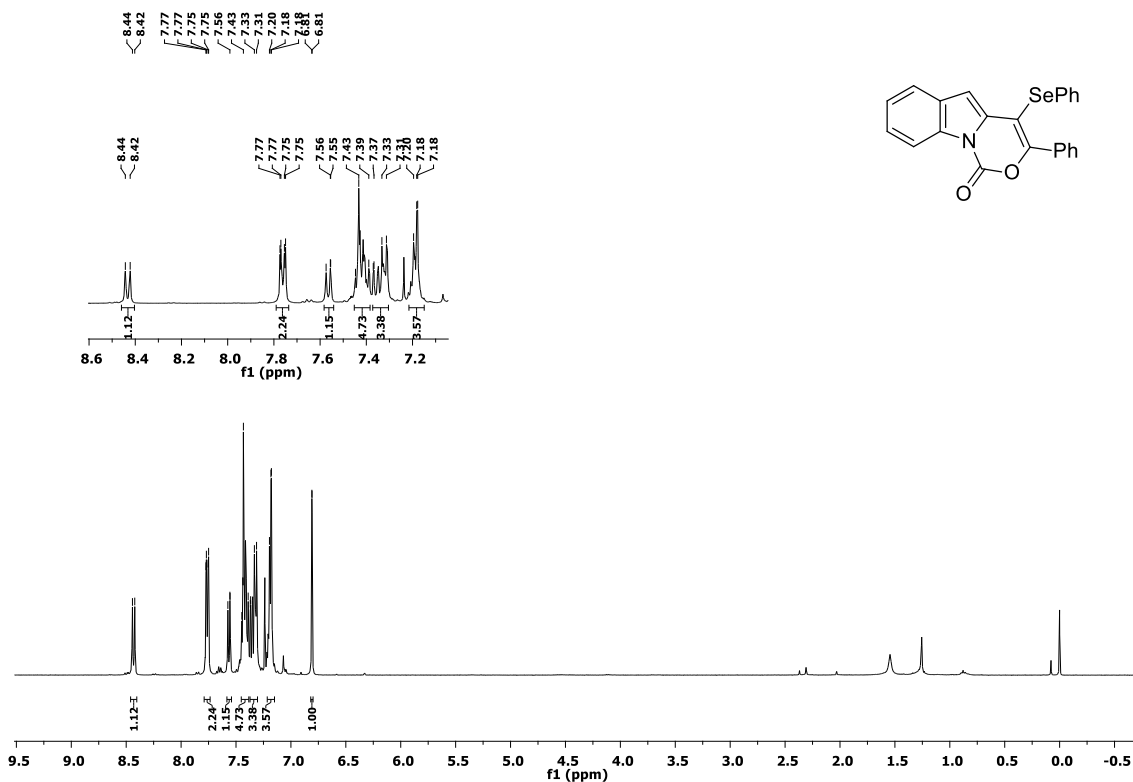


Figura 21- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

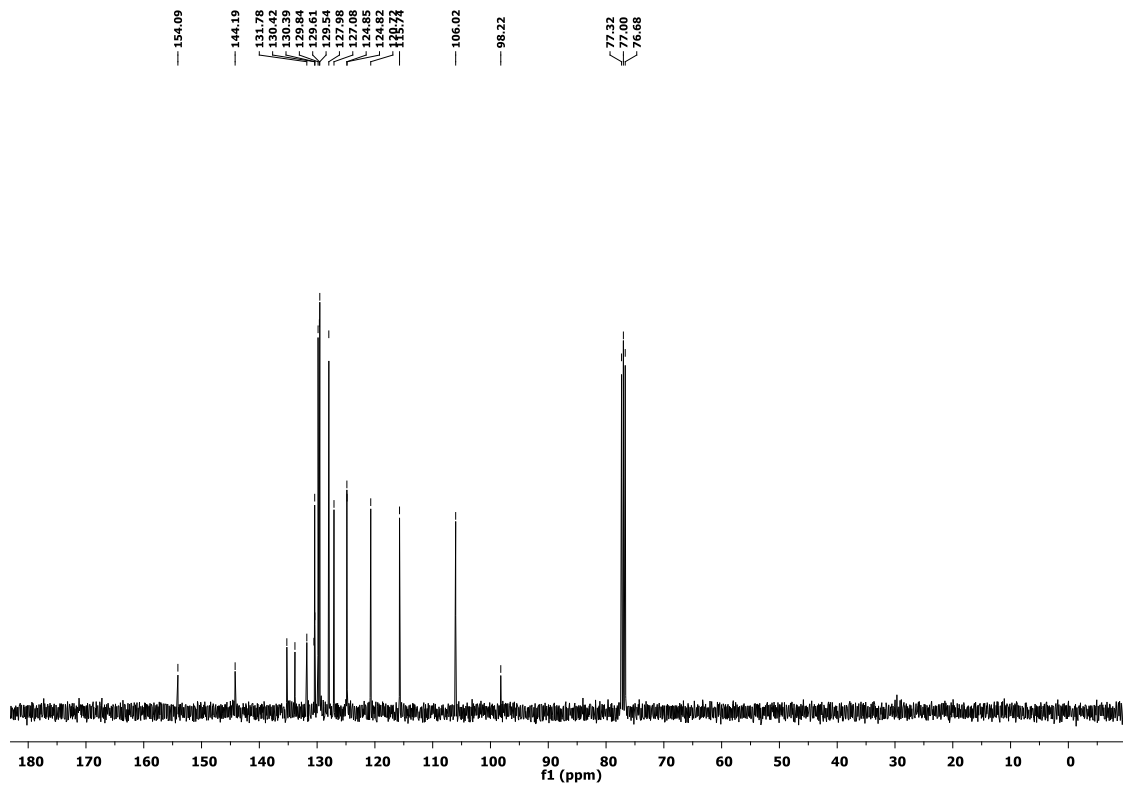


Figura 22 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

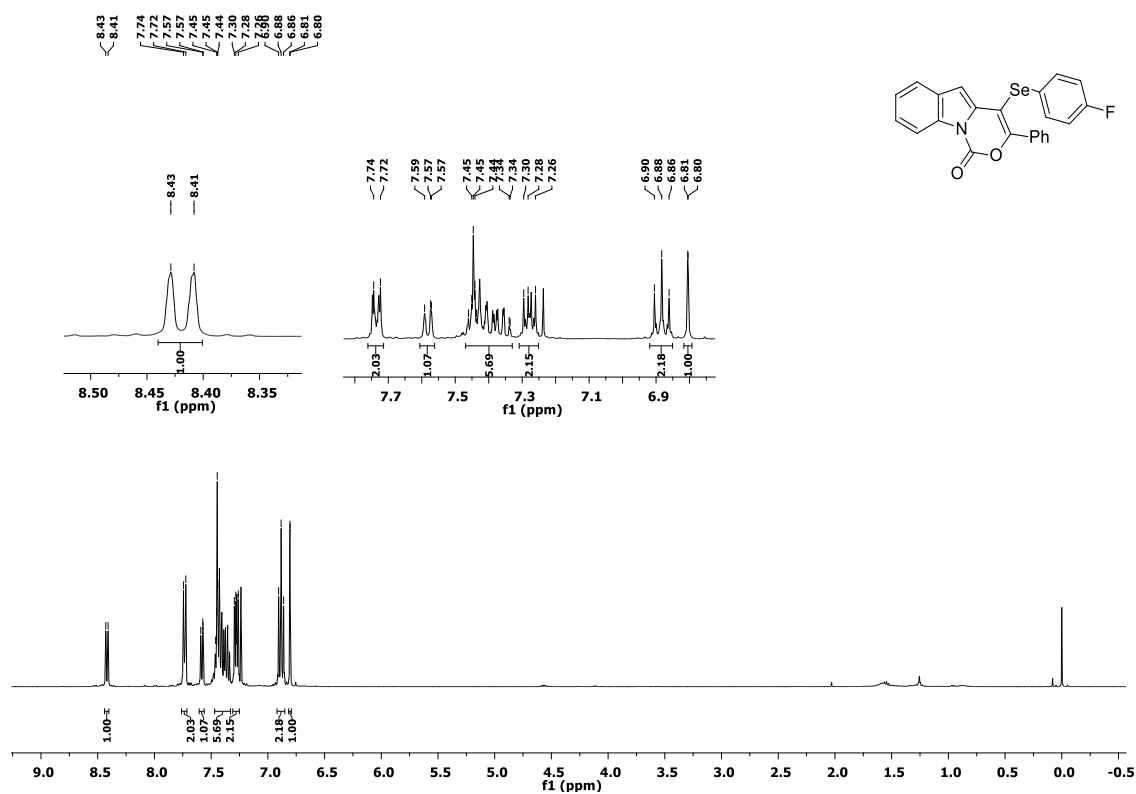


Figura 23 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

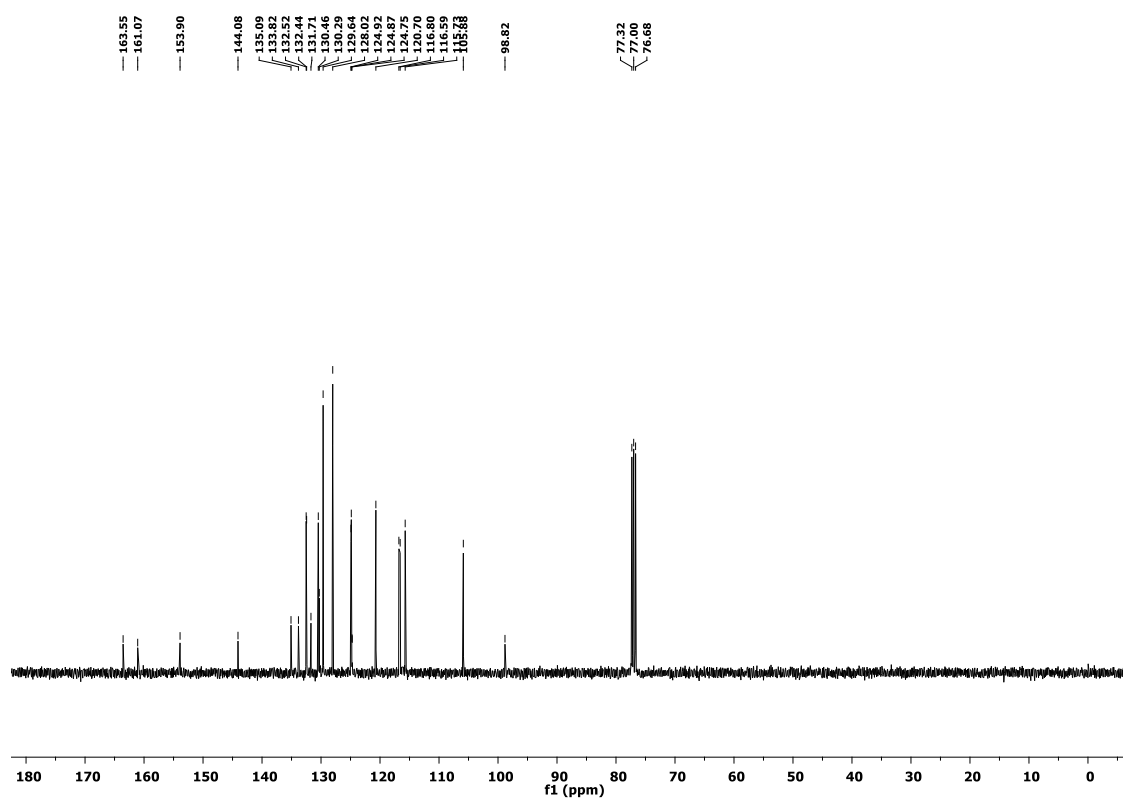


Figura 24 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

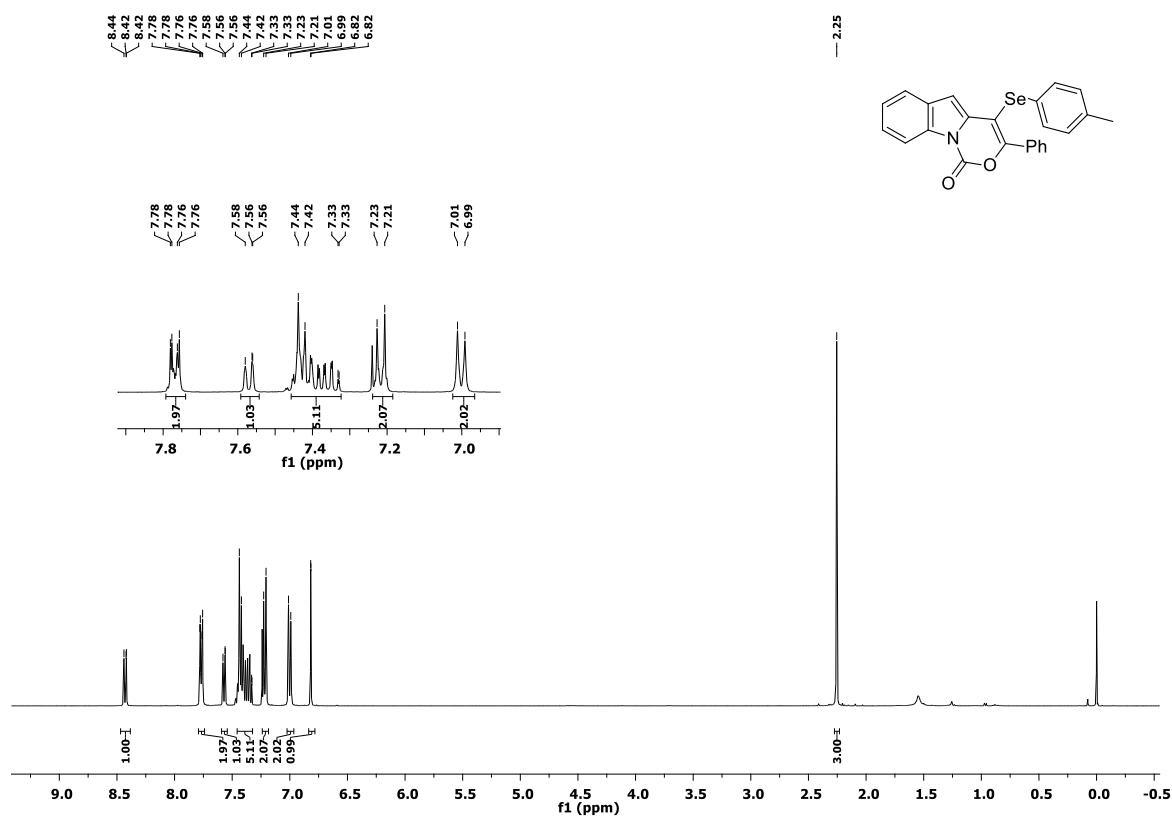


Figura 25 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

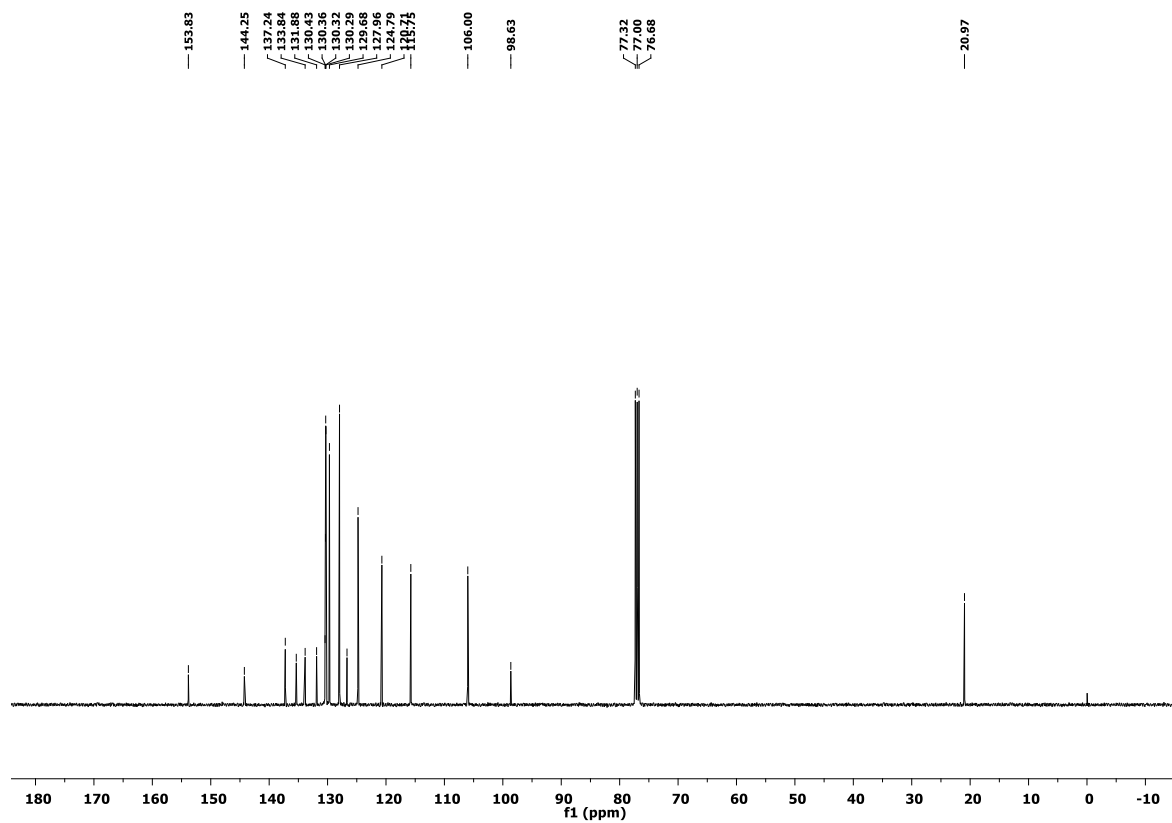




Figura 26 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

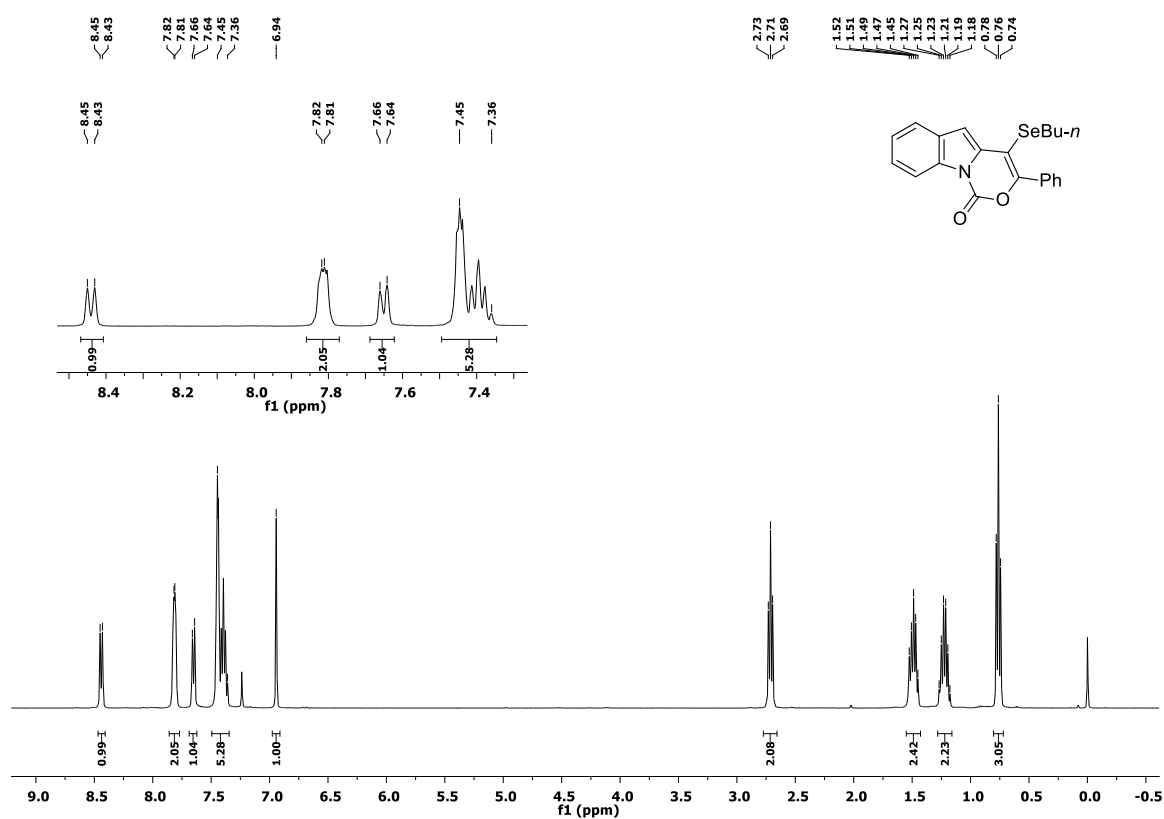


Figura 27 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

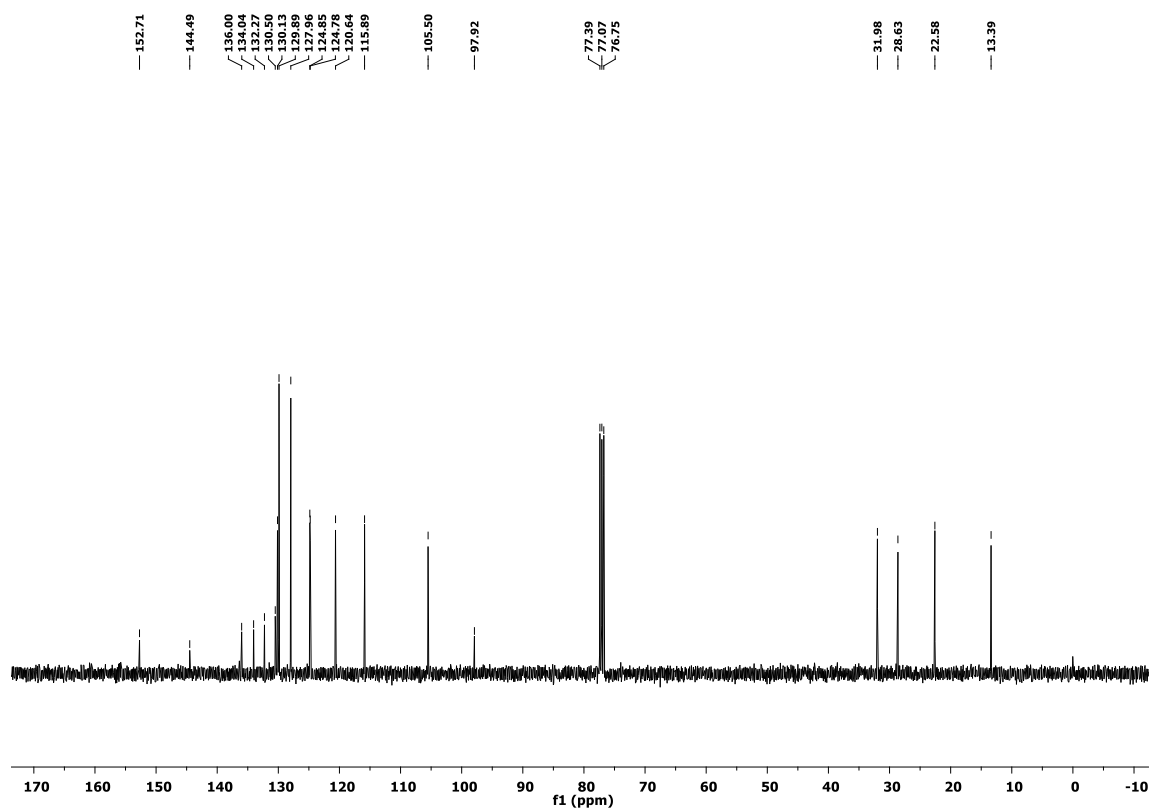


Figura 28 - Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz

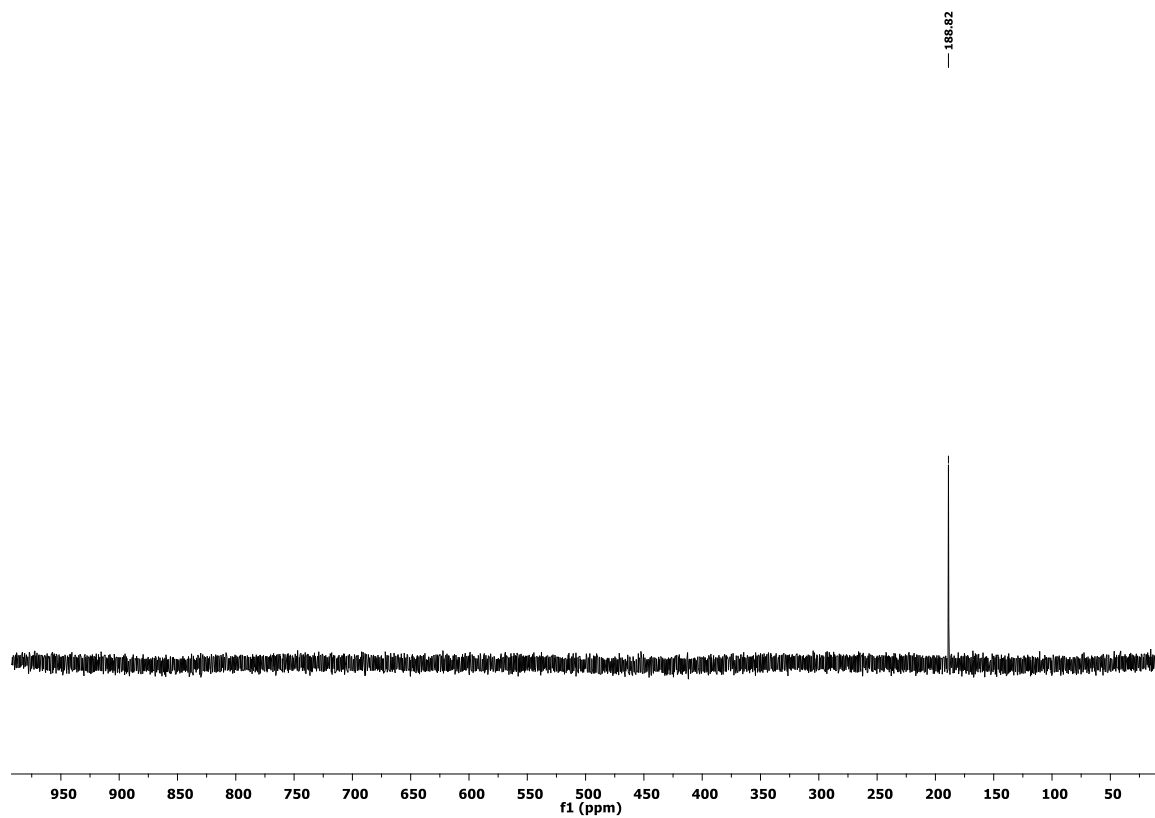


Figura 29 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

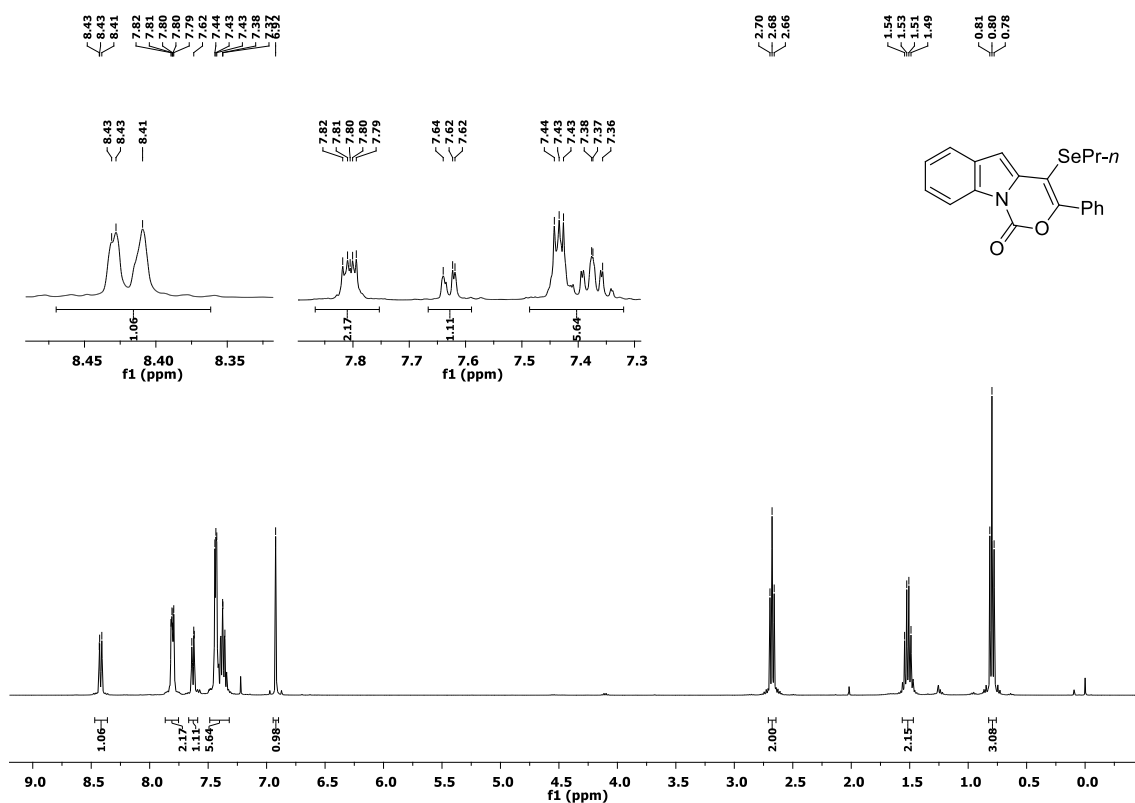


Figura 30 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

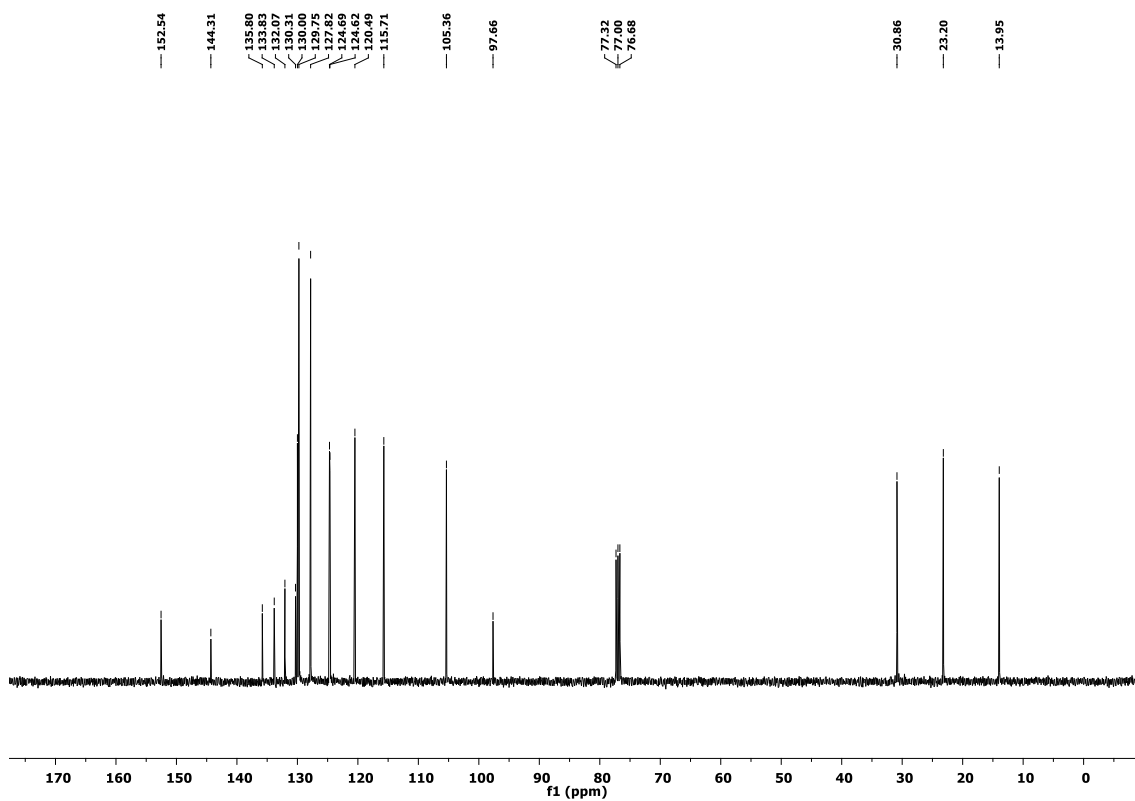


Figura 31 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

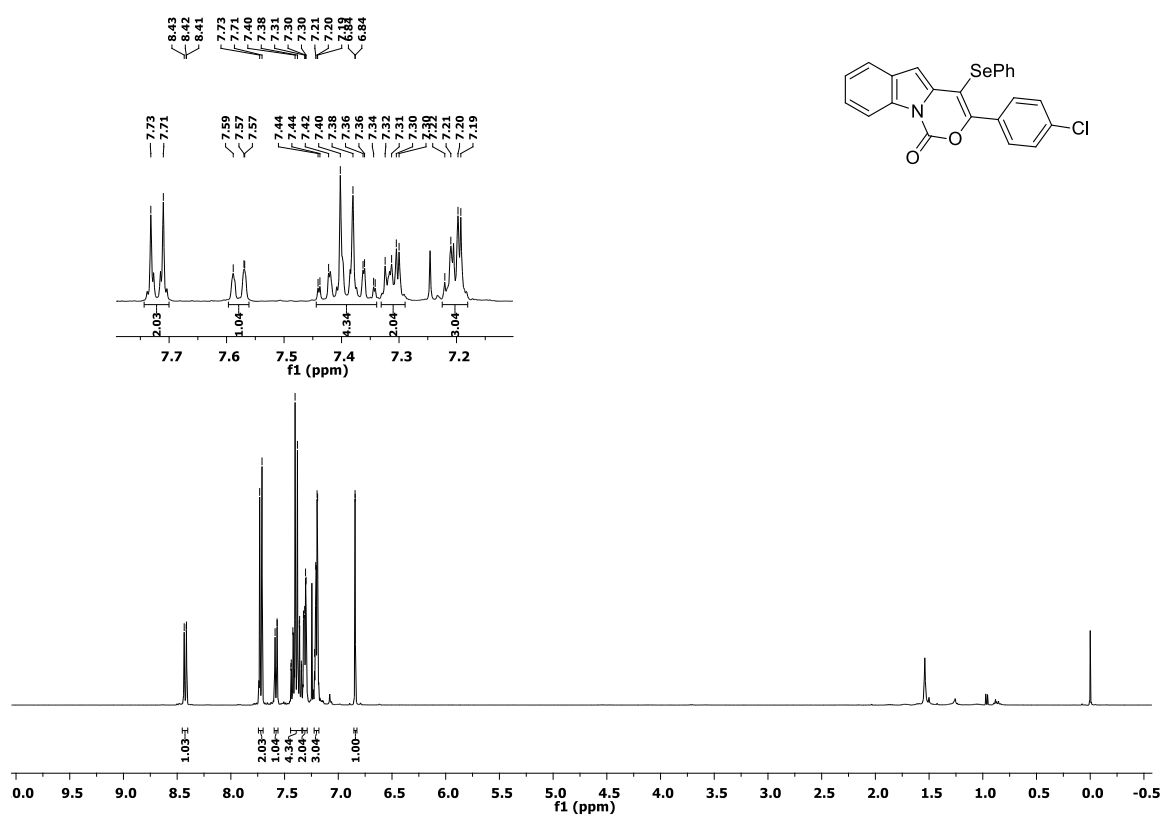


Figura 32 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

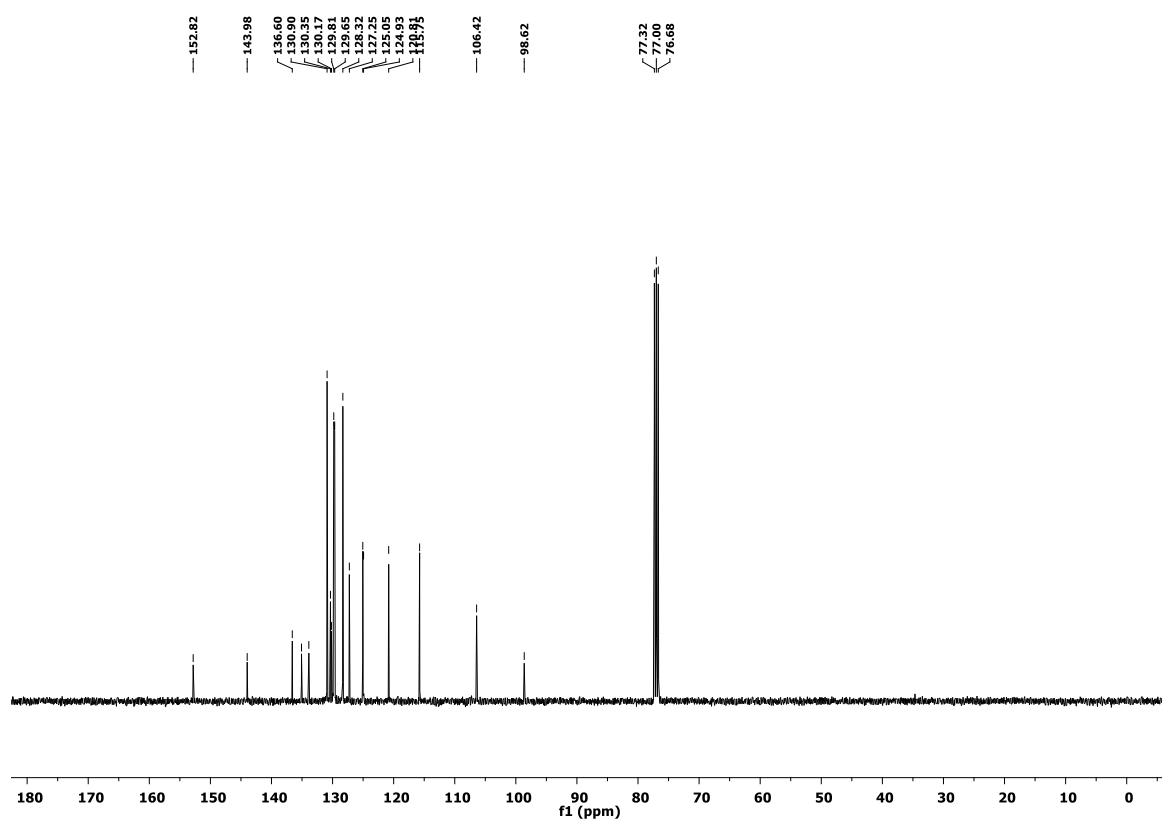


Figura 33 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

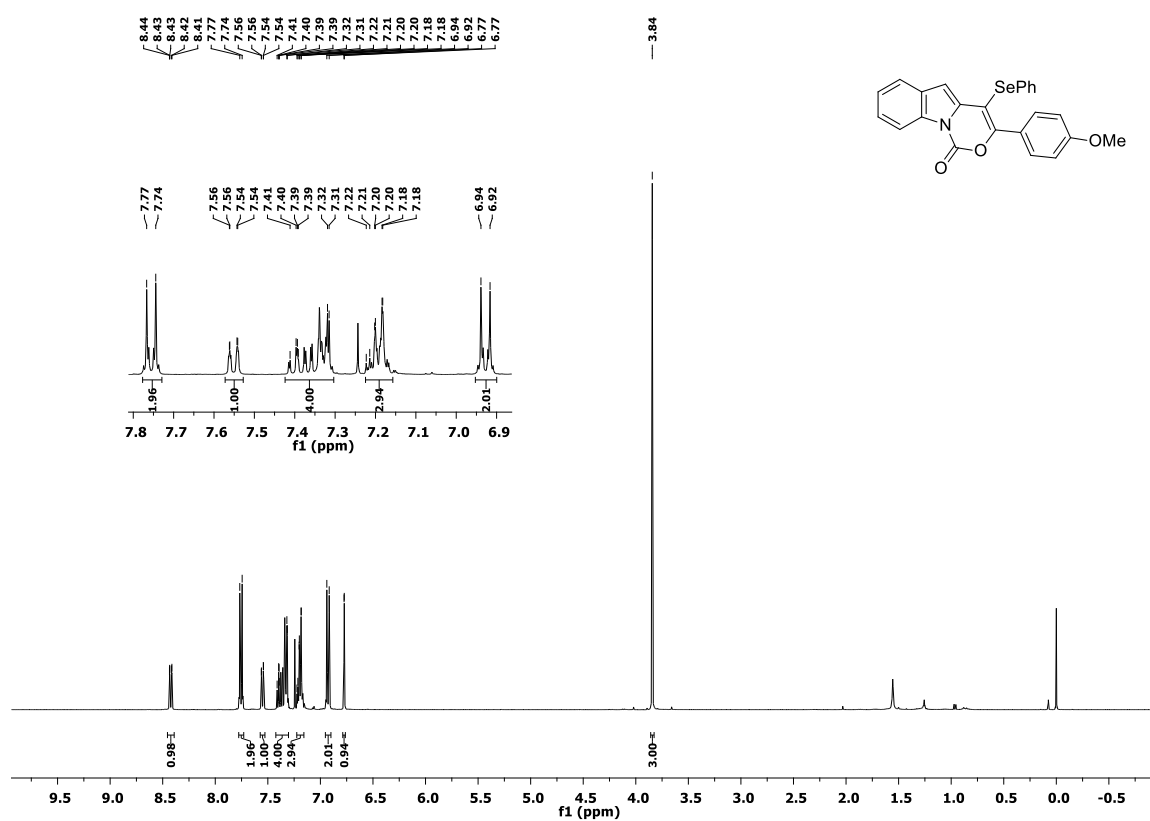


Figura 34 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

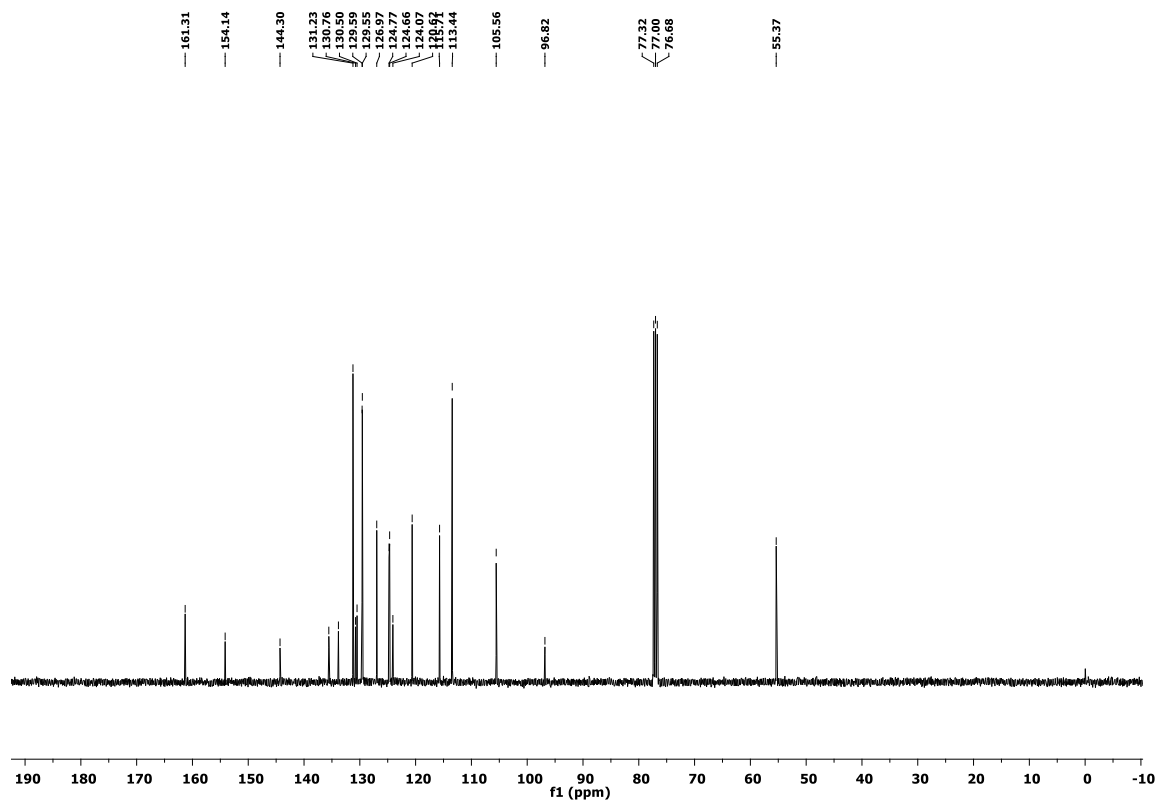


Figura 35 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

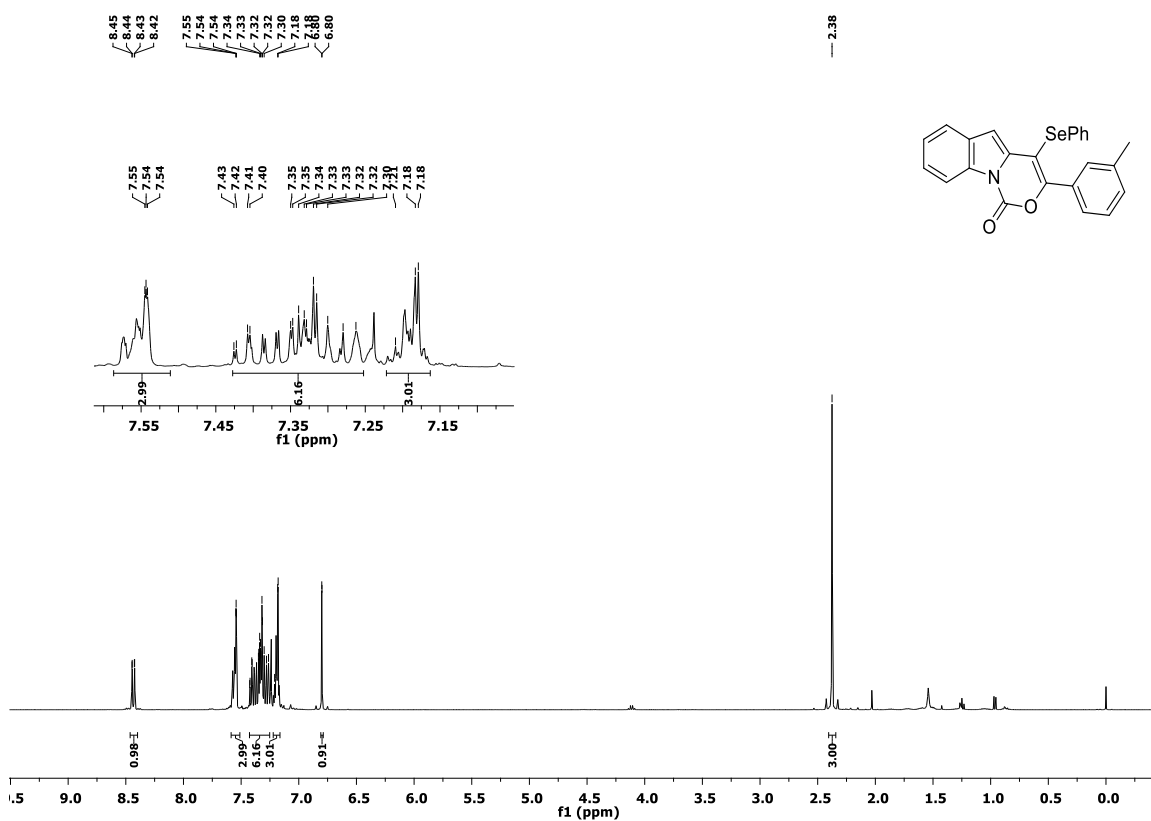


Figura 36 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

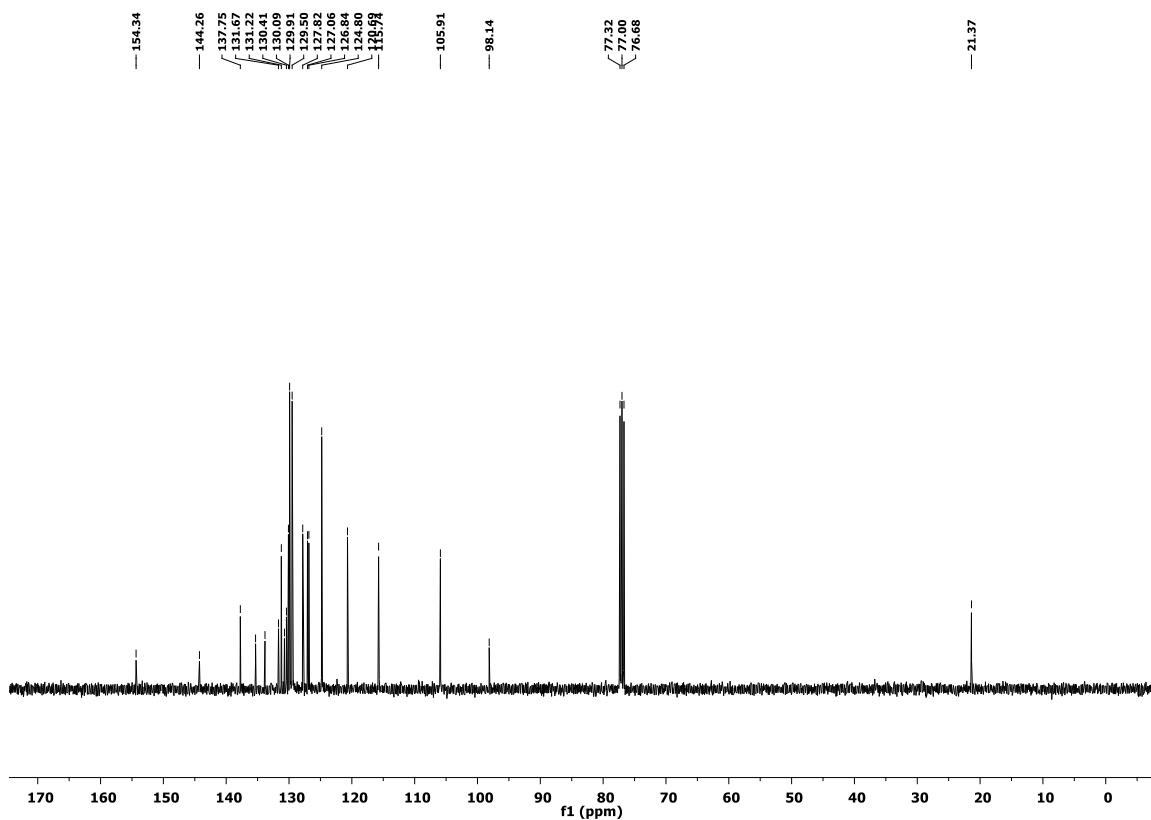


Figura 37 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

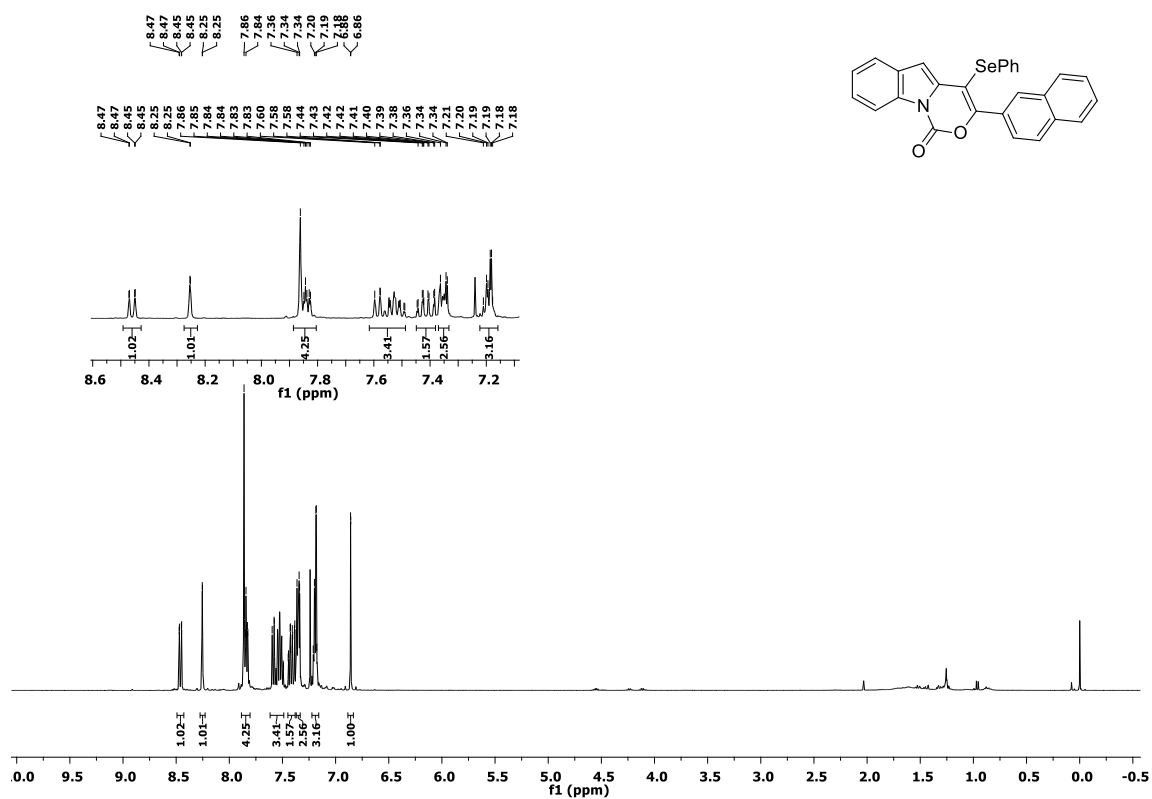


Figura 38 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

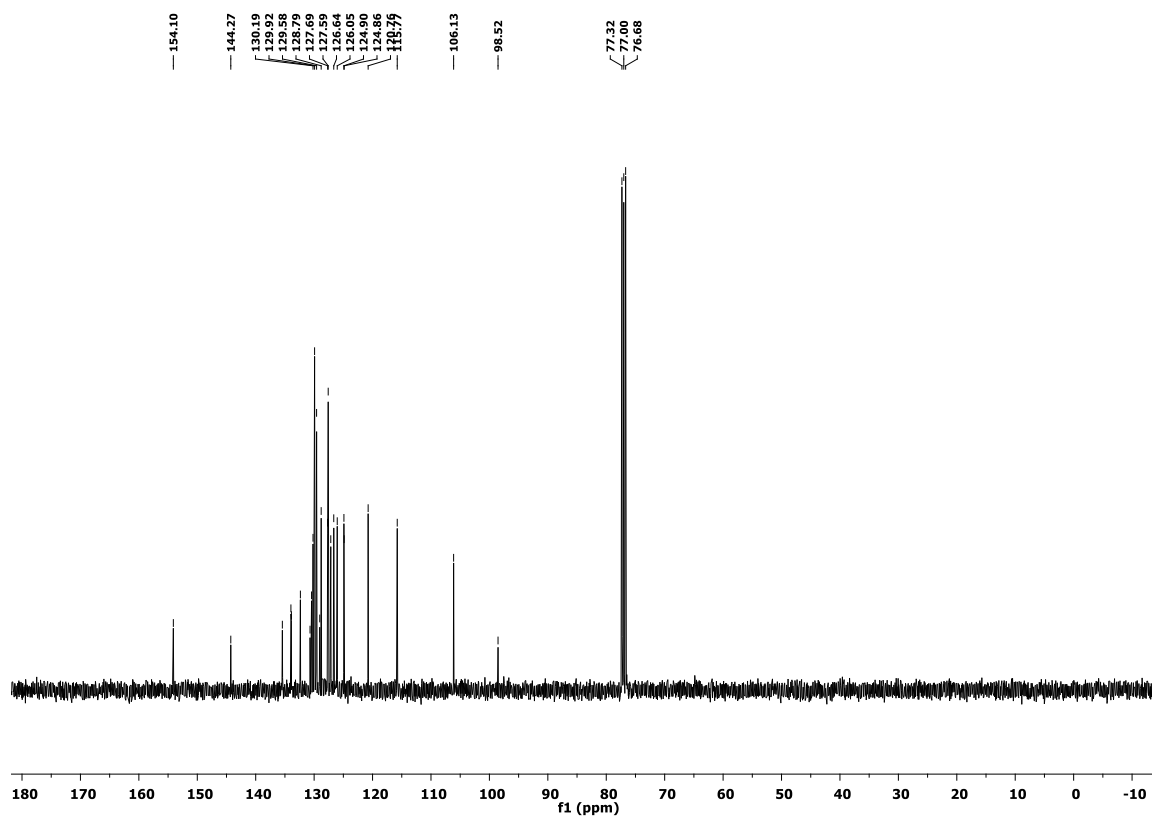


Figura 39 - Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz

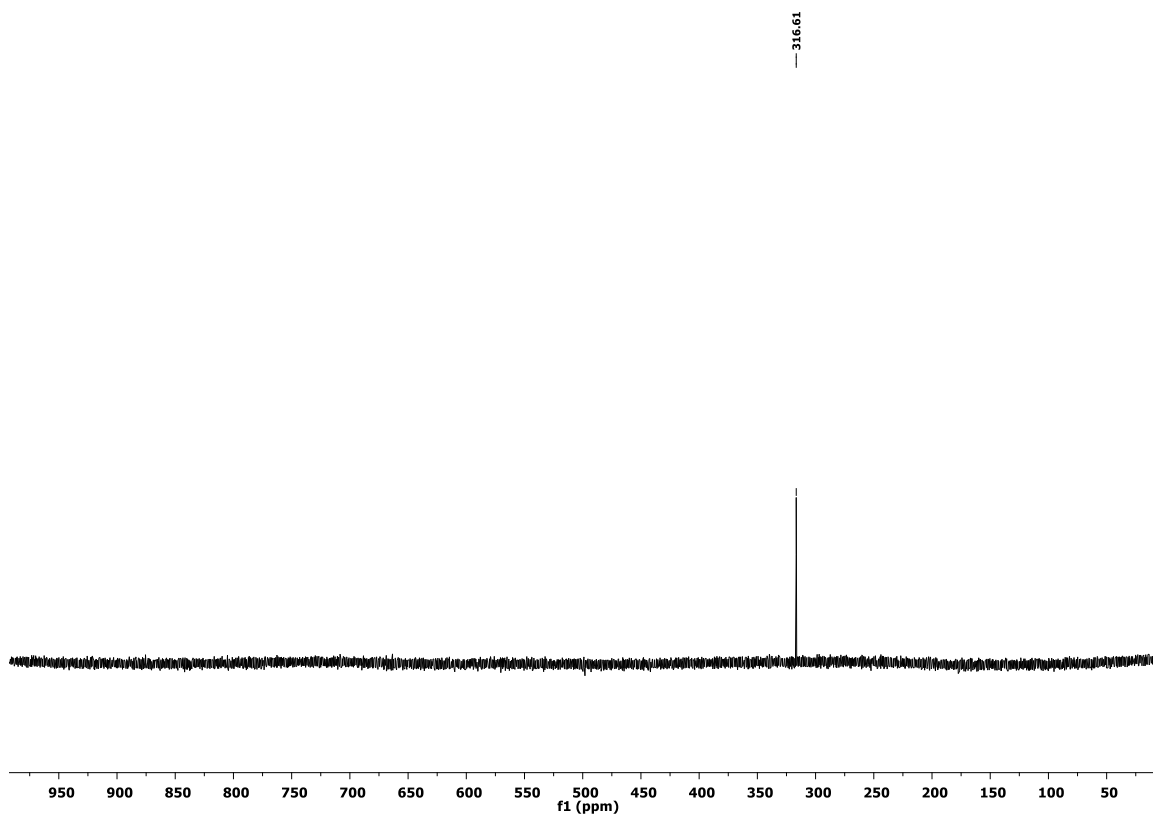




Figura 40 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2j** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

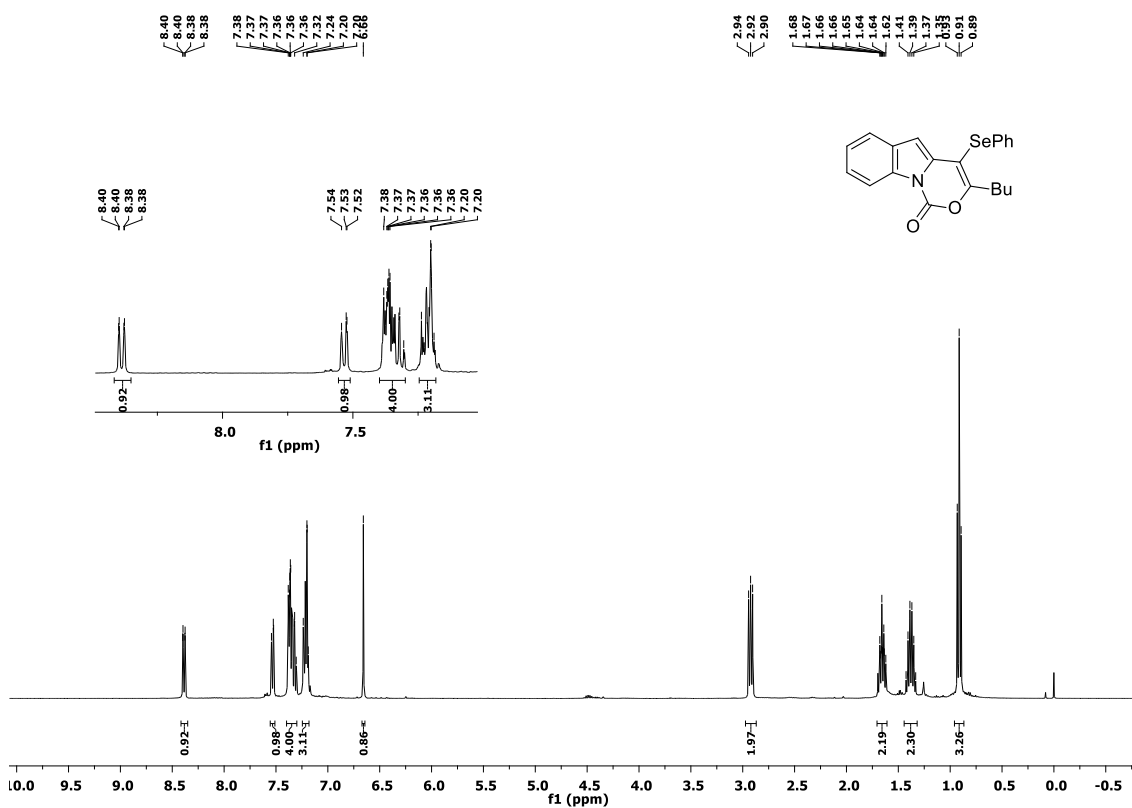


Figura 41 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2j** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

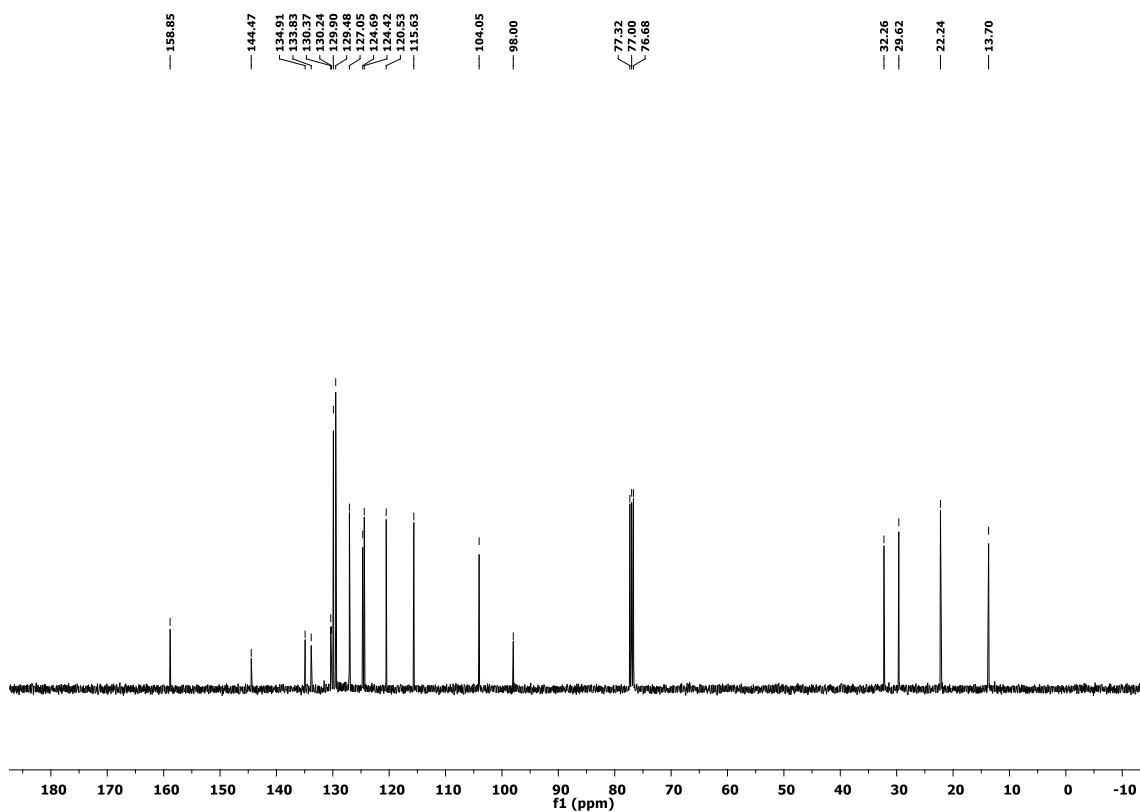


Figura 42 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

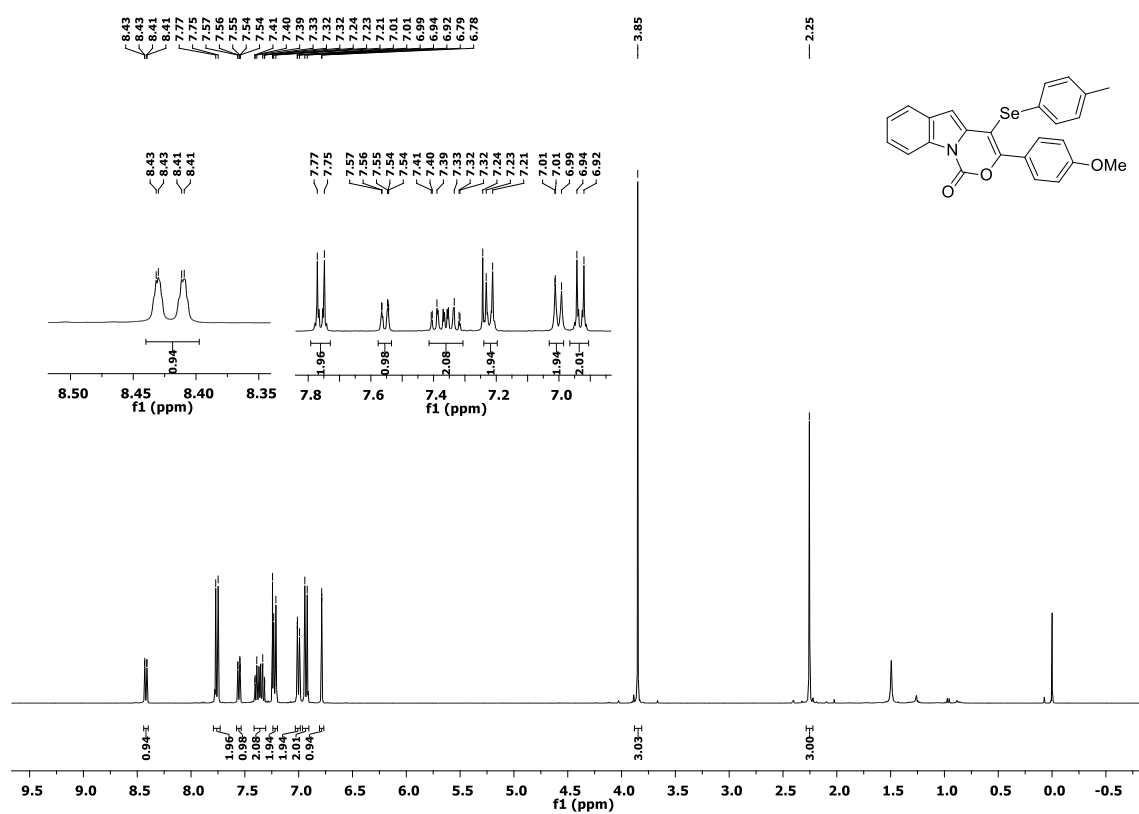


Figura 43 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

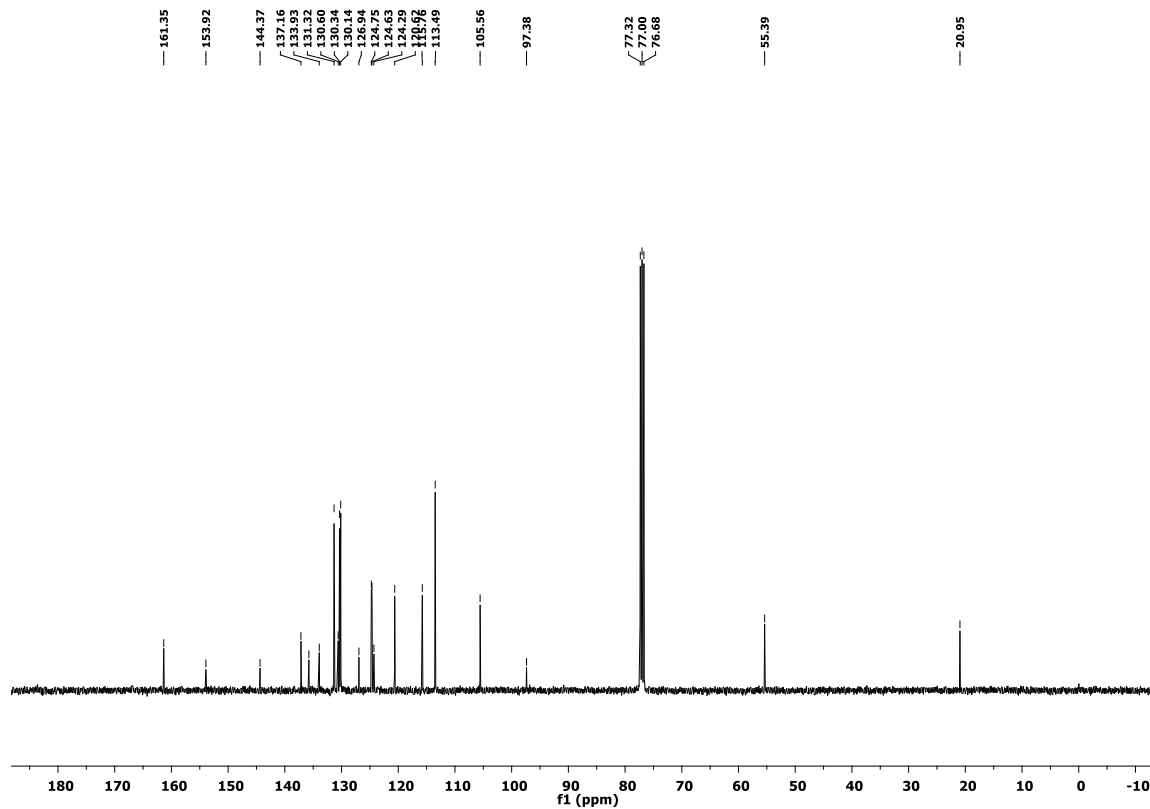


Figura 44 - Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz

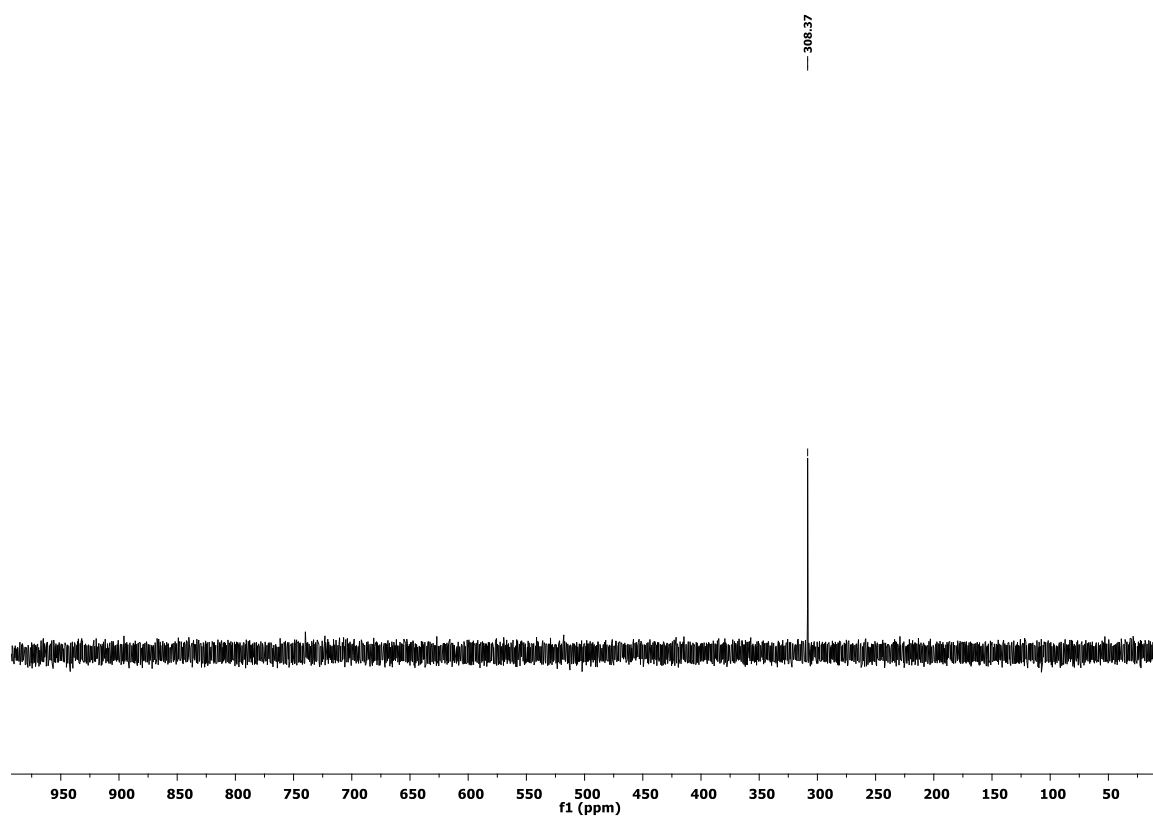


Figura 45 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2l** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

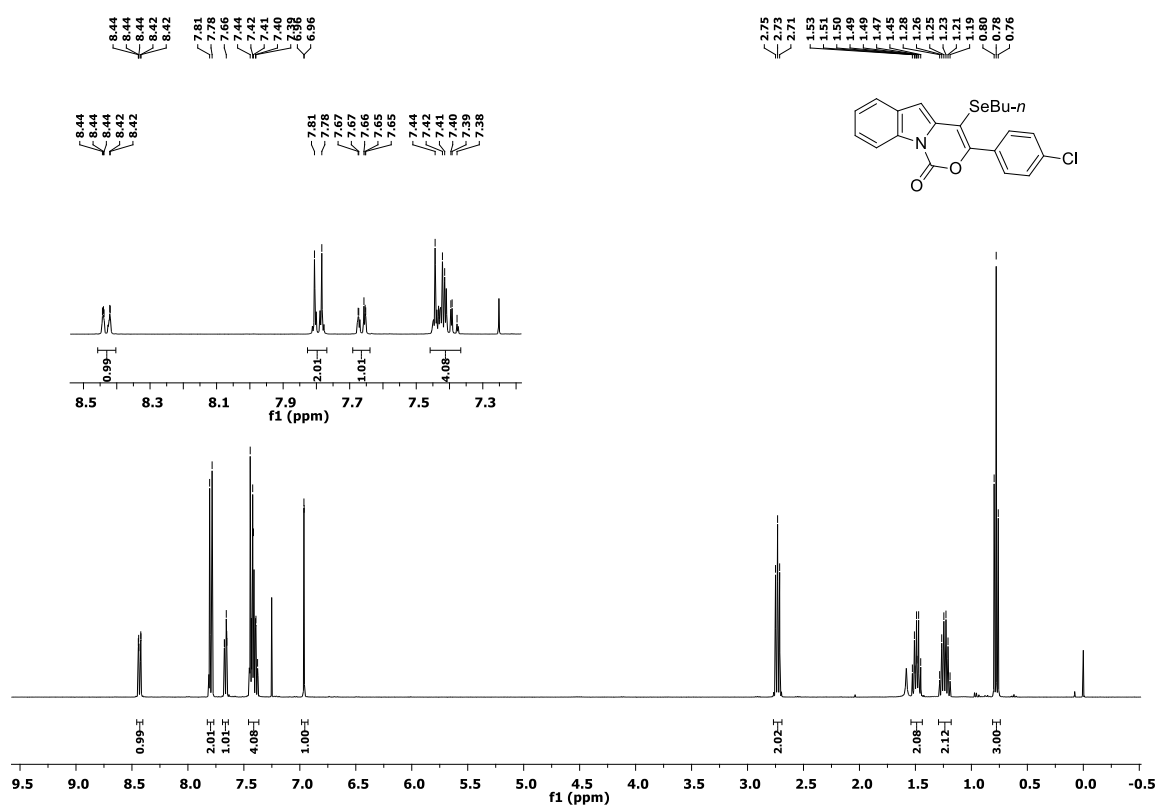


Figura 46 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2l** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

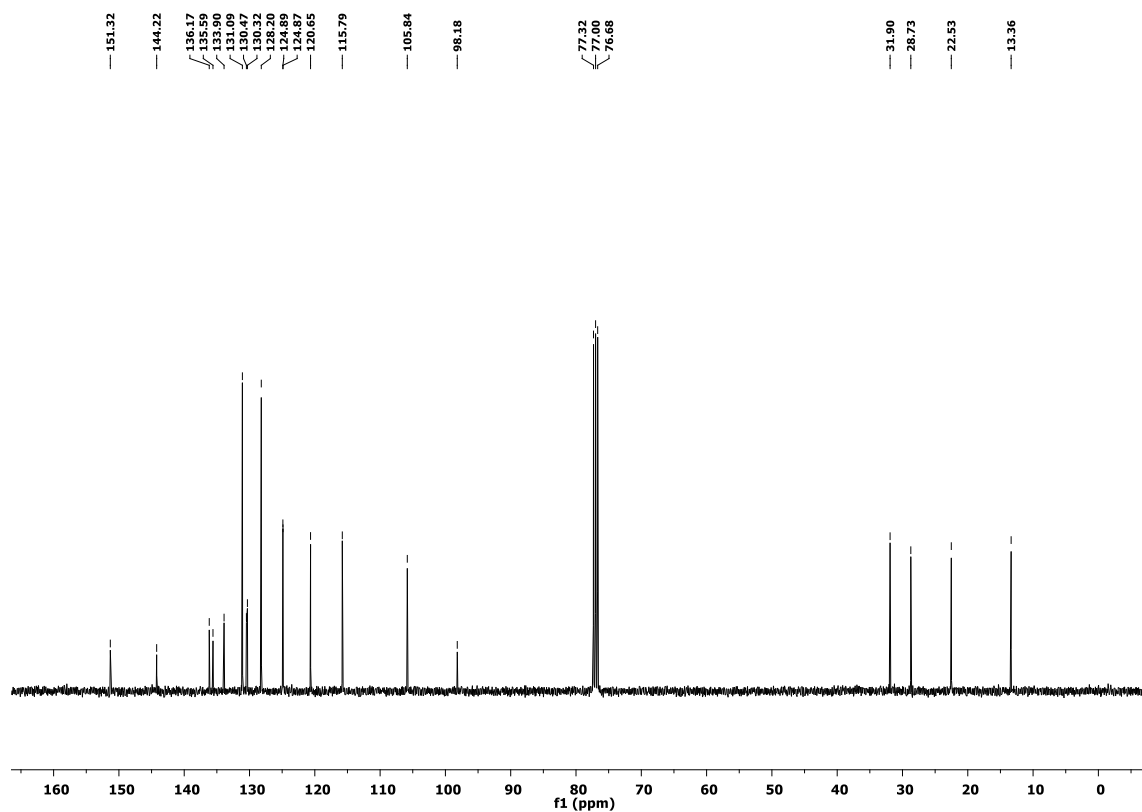


Figura 47 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

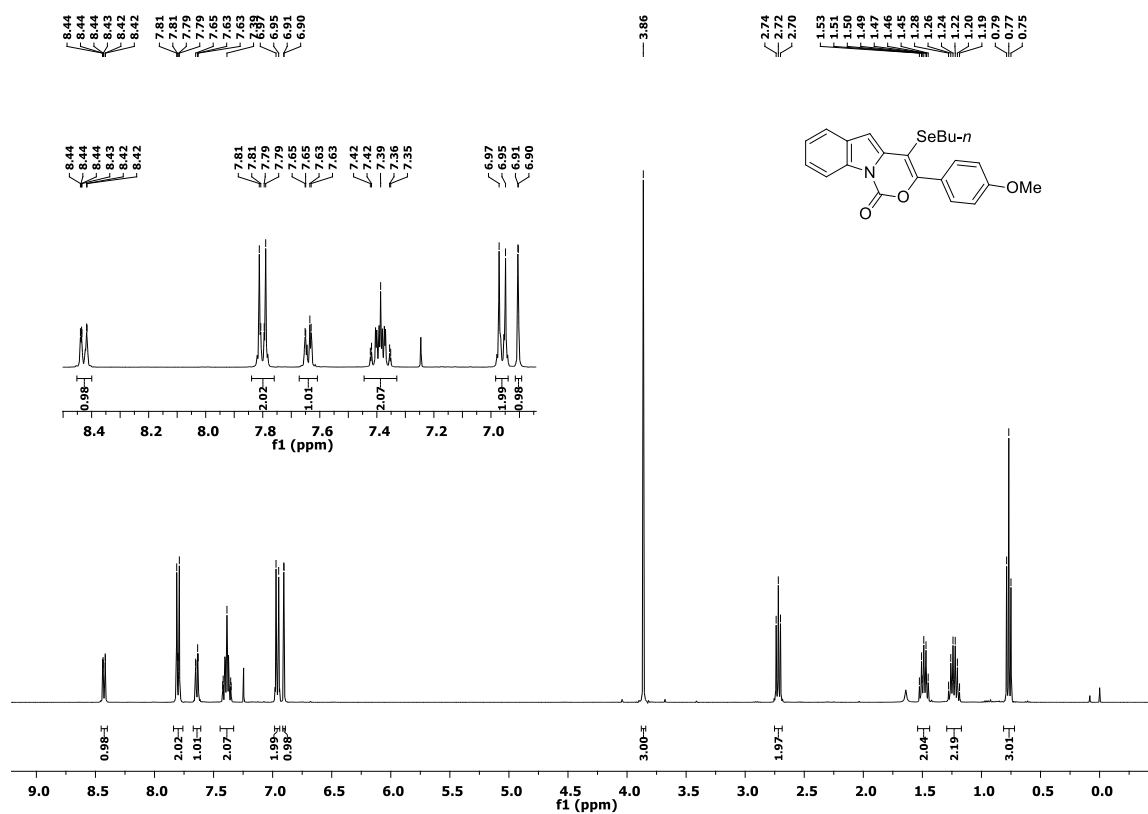


Figura 48 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

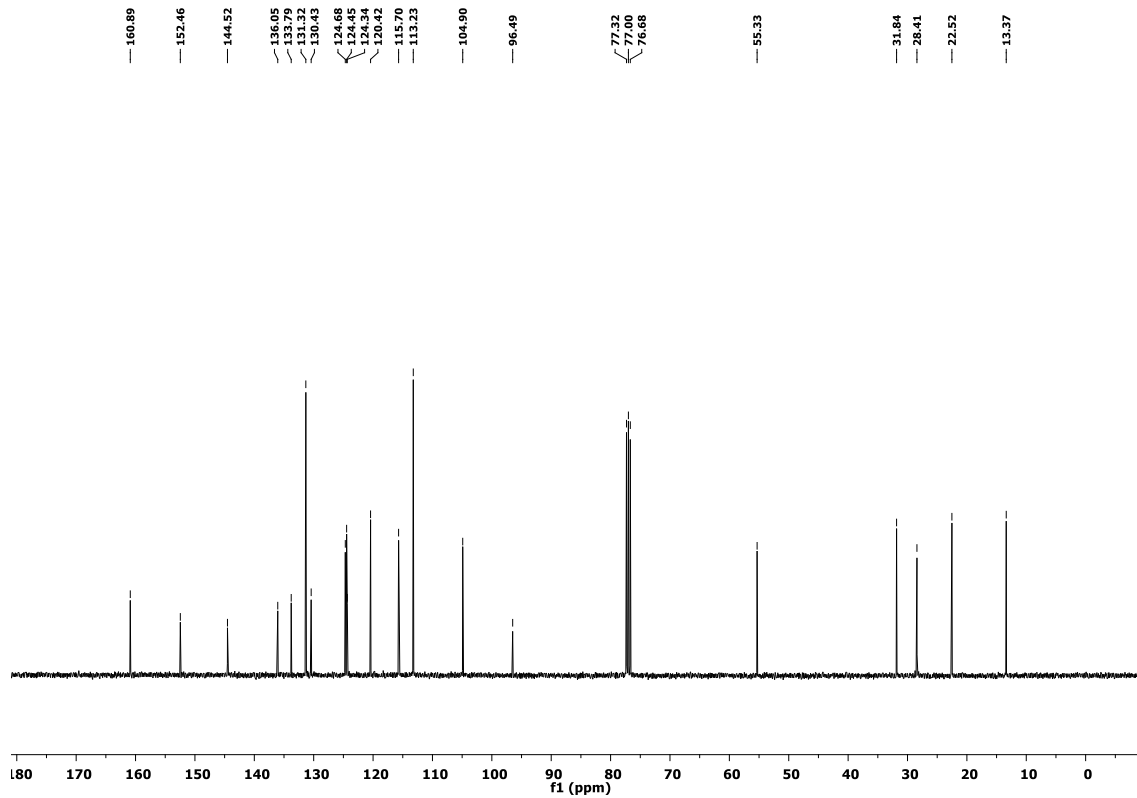


Figura 49 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

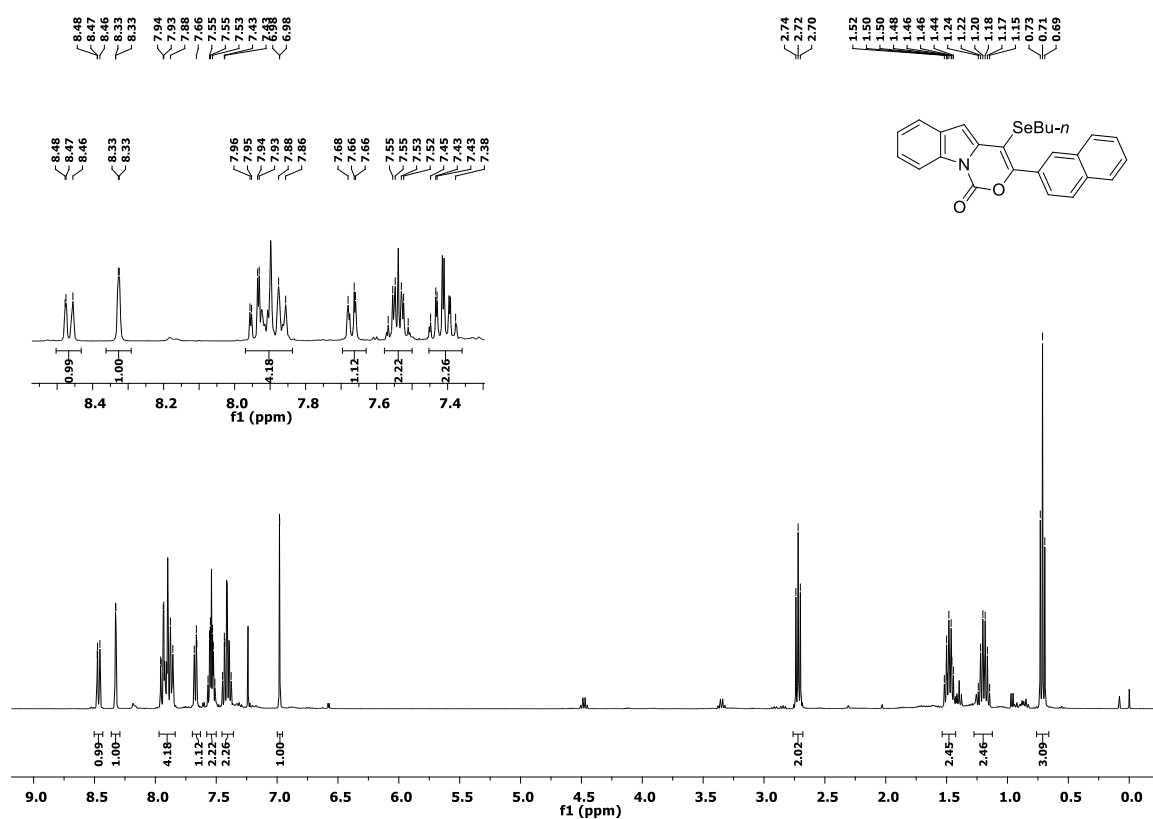


Figura 50 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

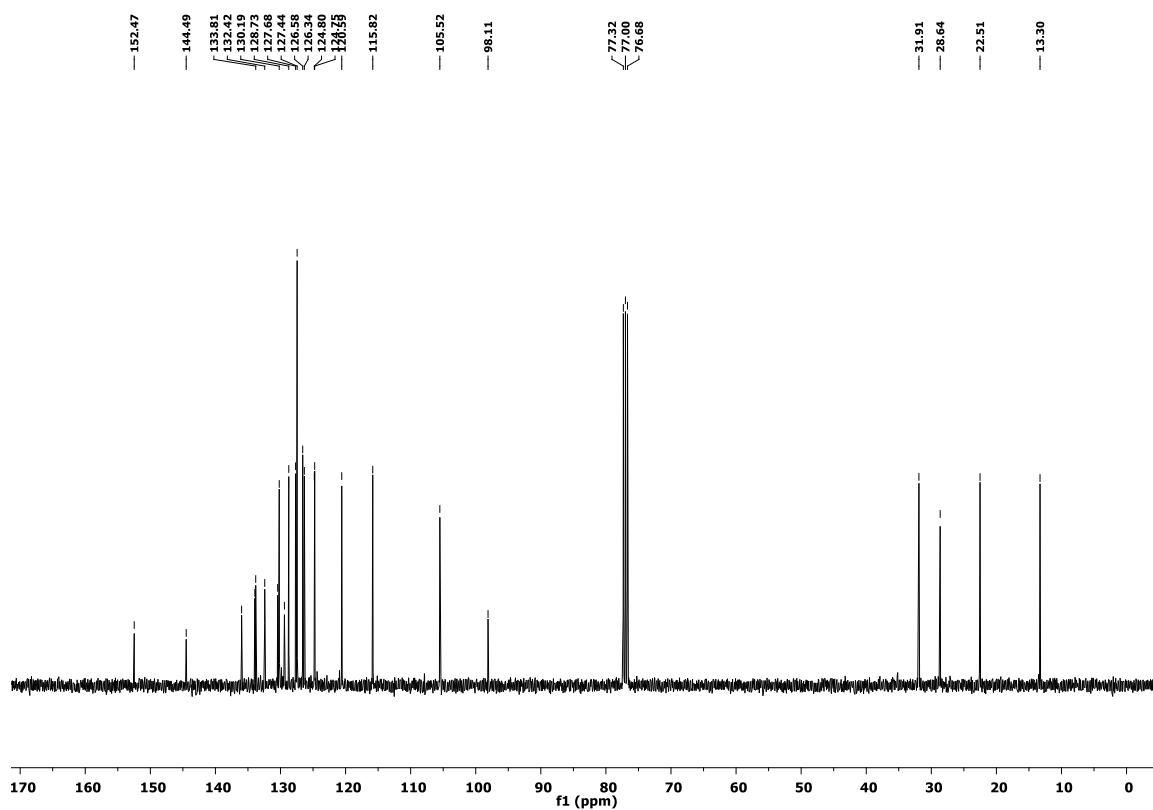


Figura 51 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

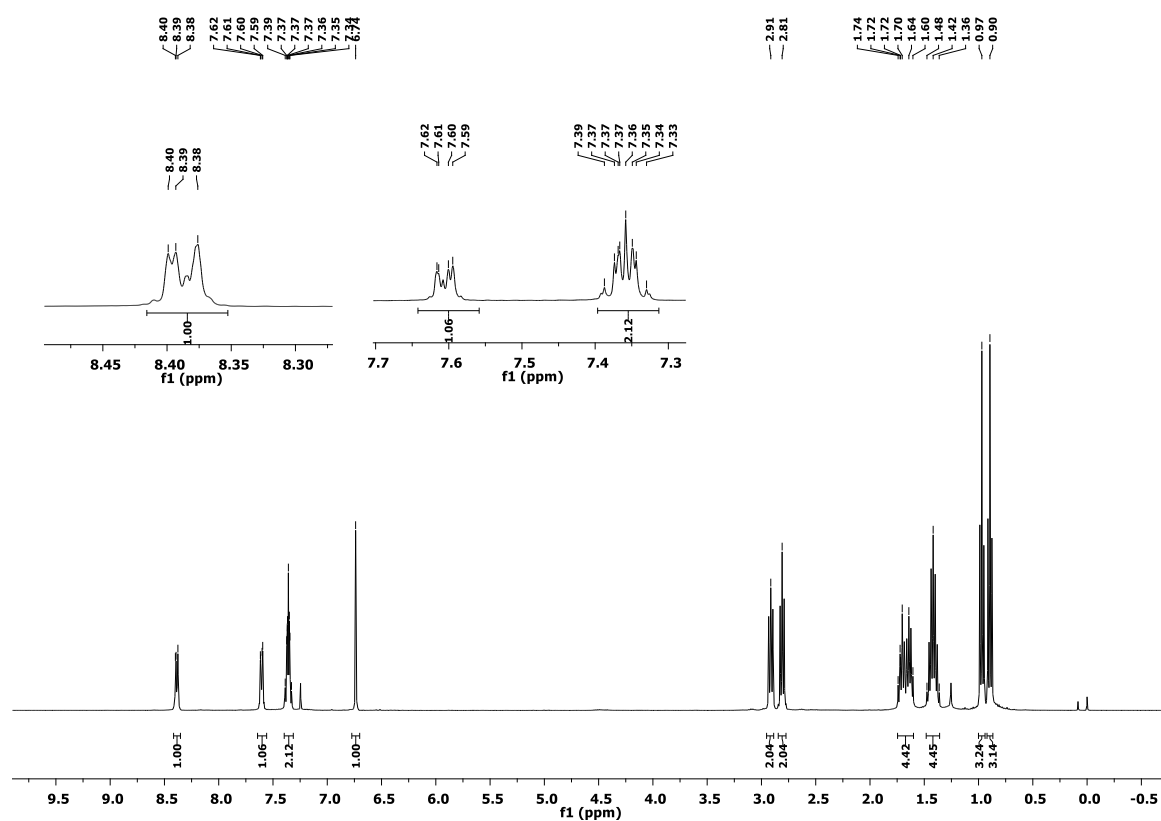


Figura 52 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

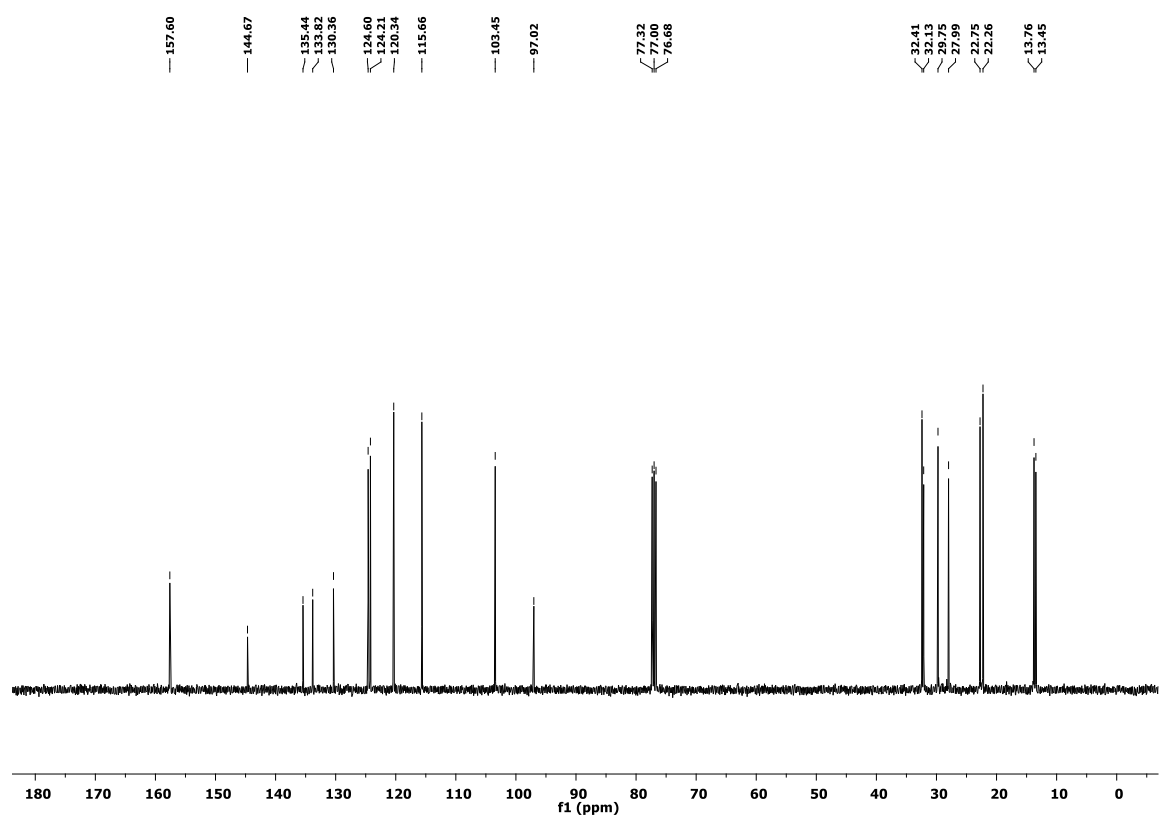


Figura 53 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

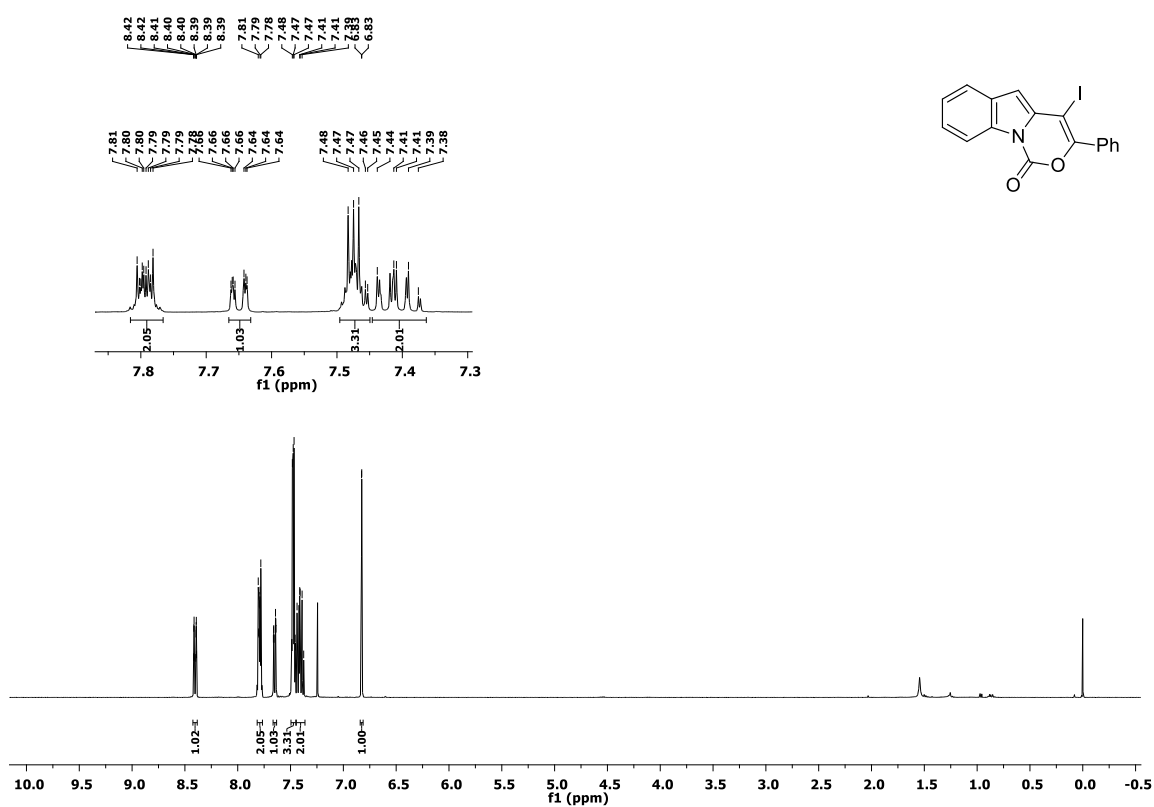


Figura 54 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

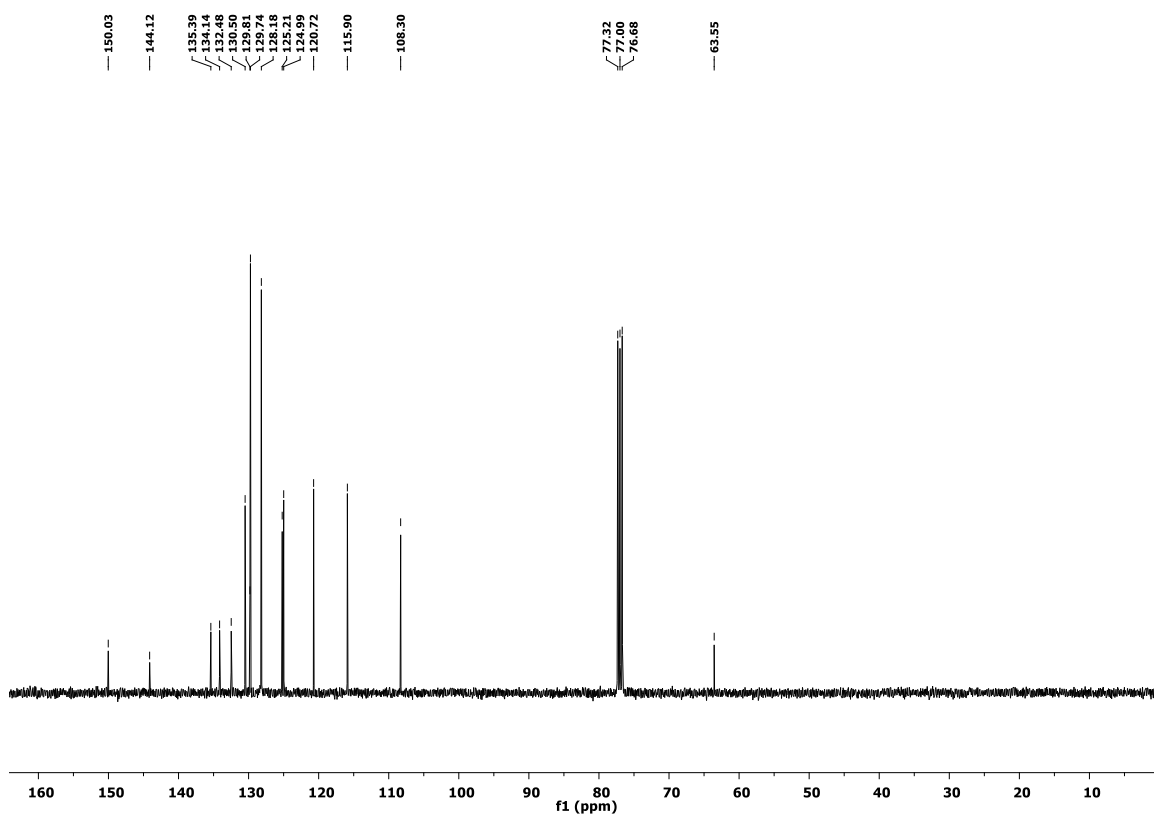




Figura 55 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

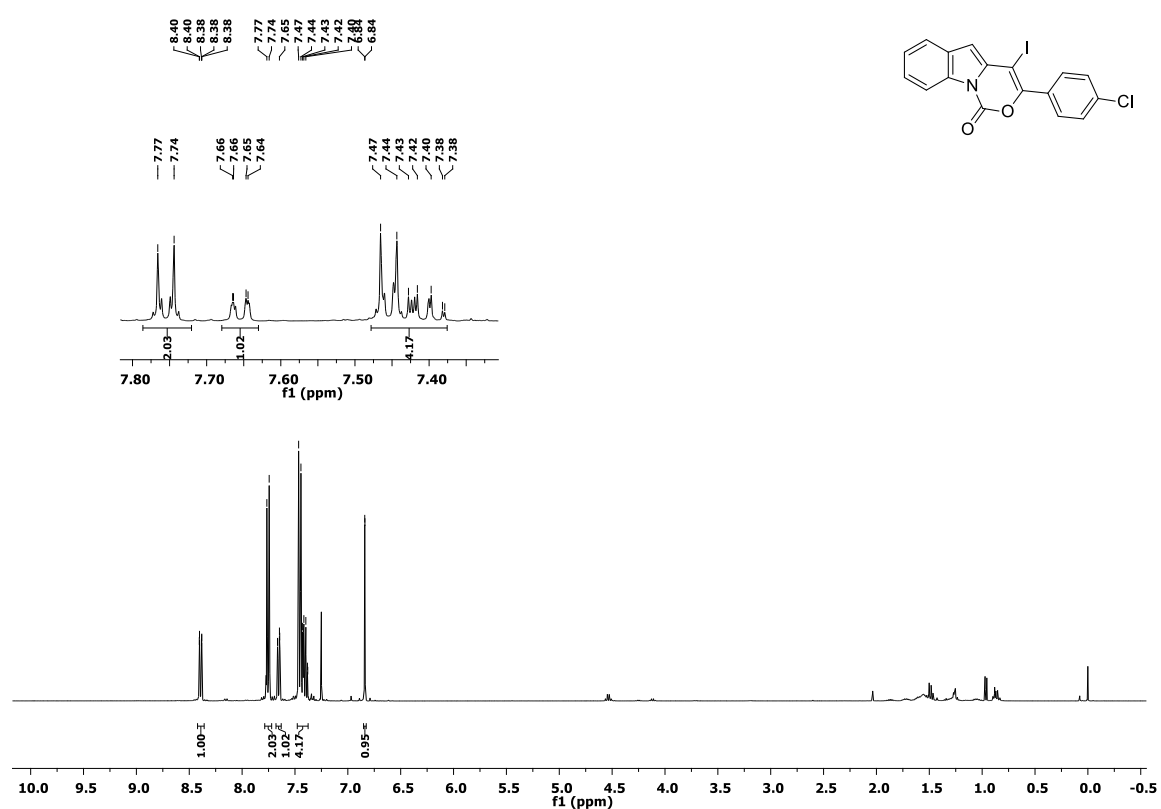


Figura 56 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

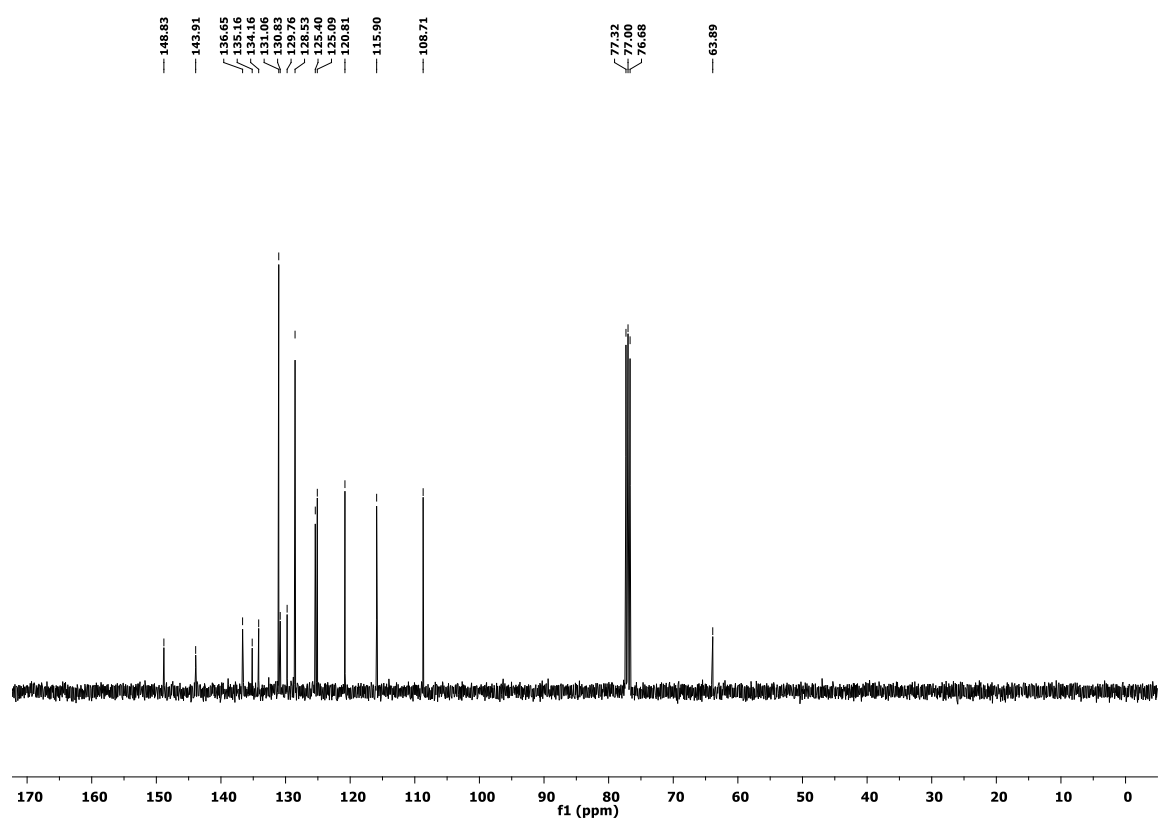


Figura 57 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400 MHz

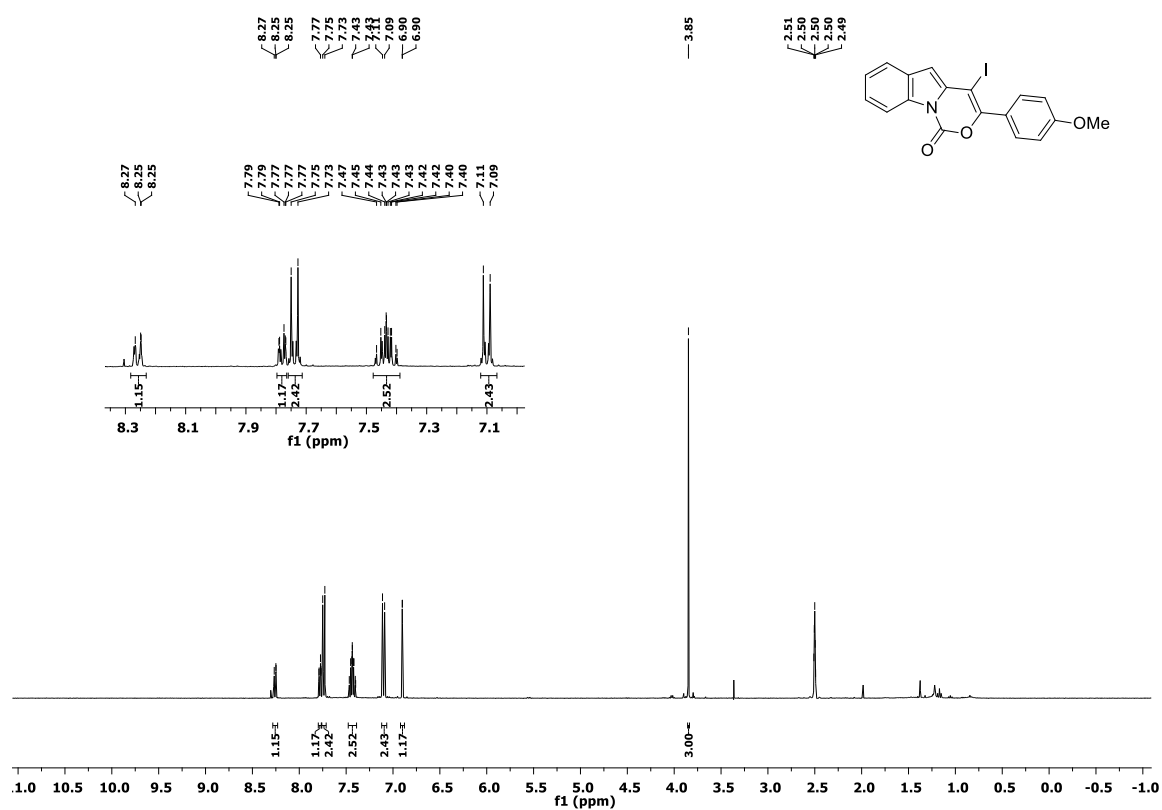


Figura 58 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100 MHz

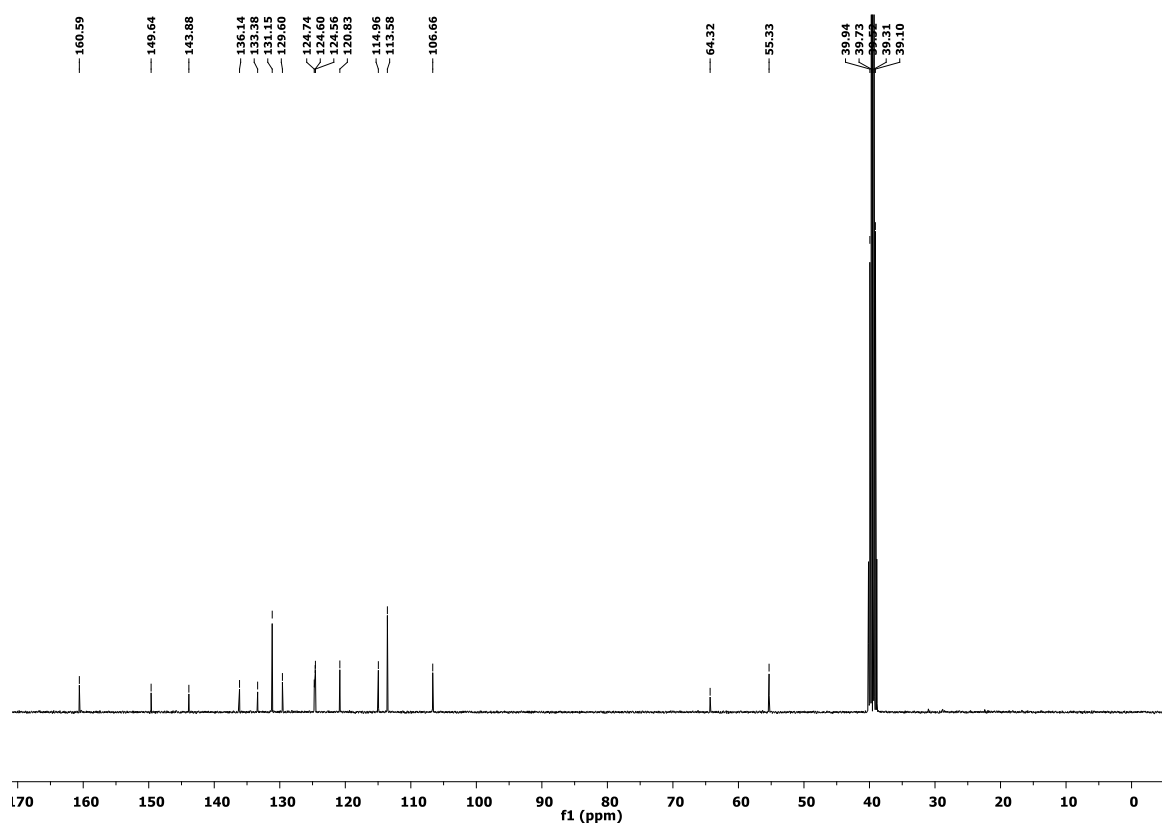


Figura 59 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

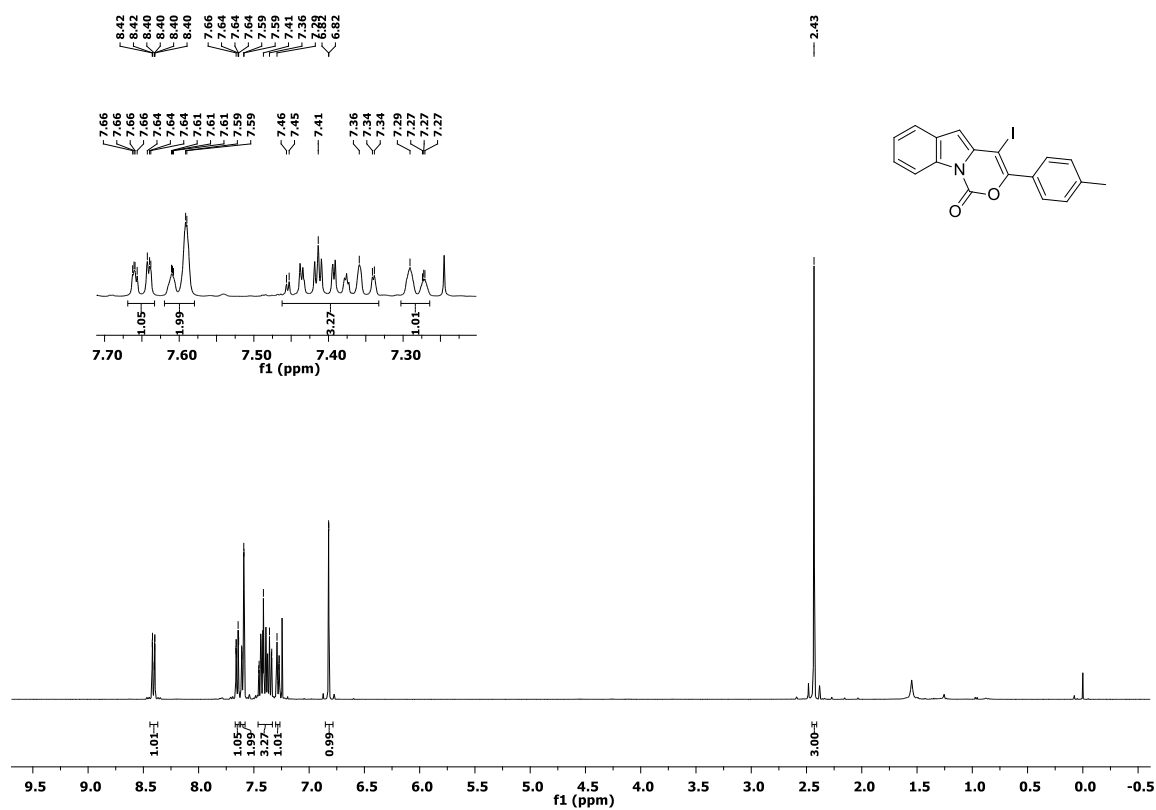


Figura 60 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

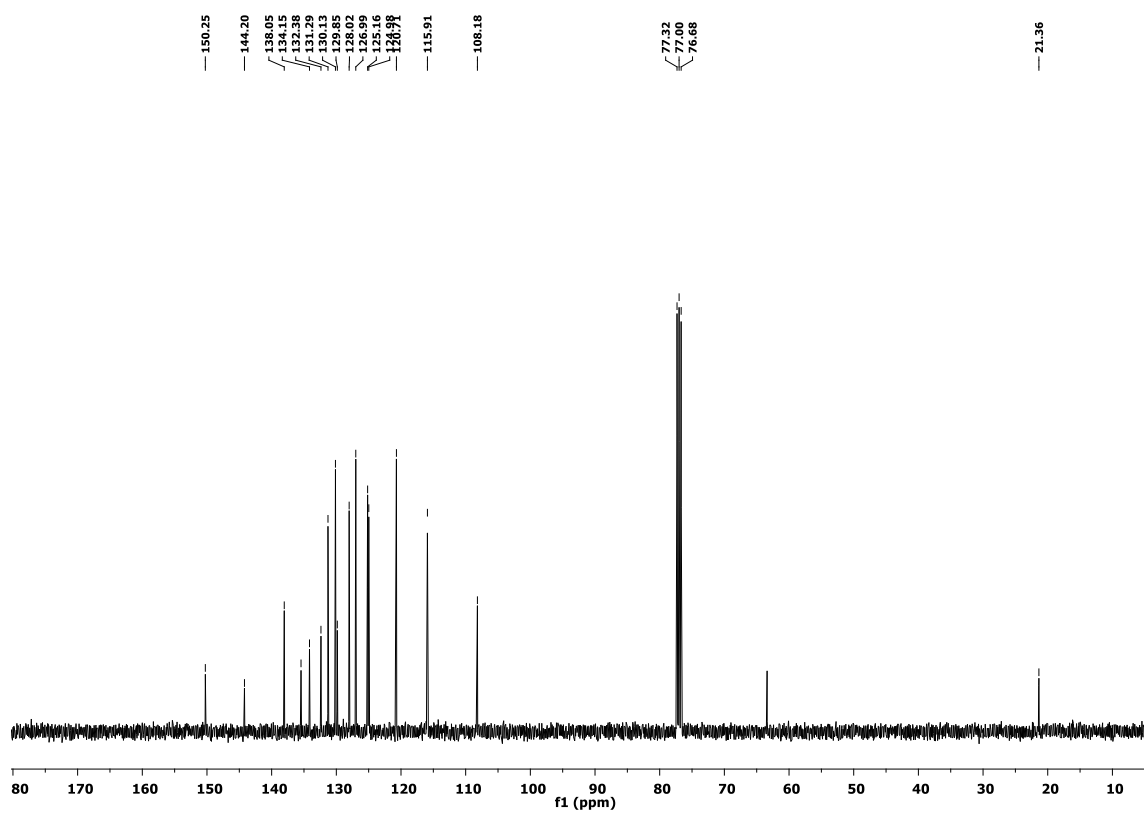


Figura 61 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

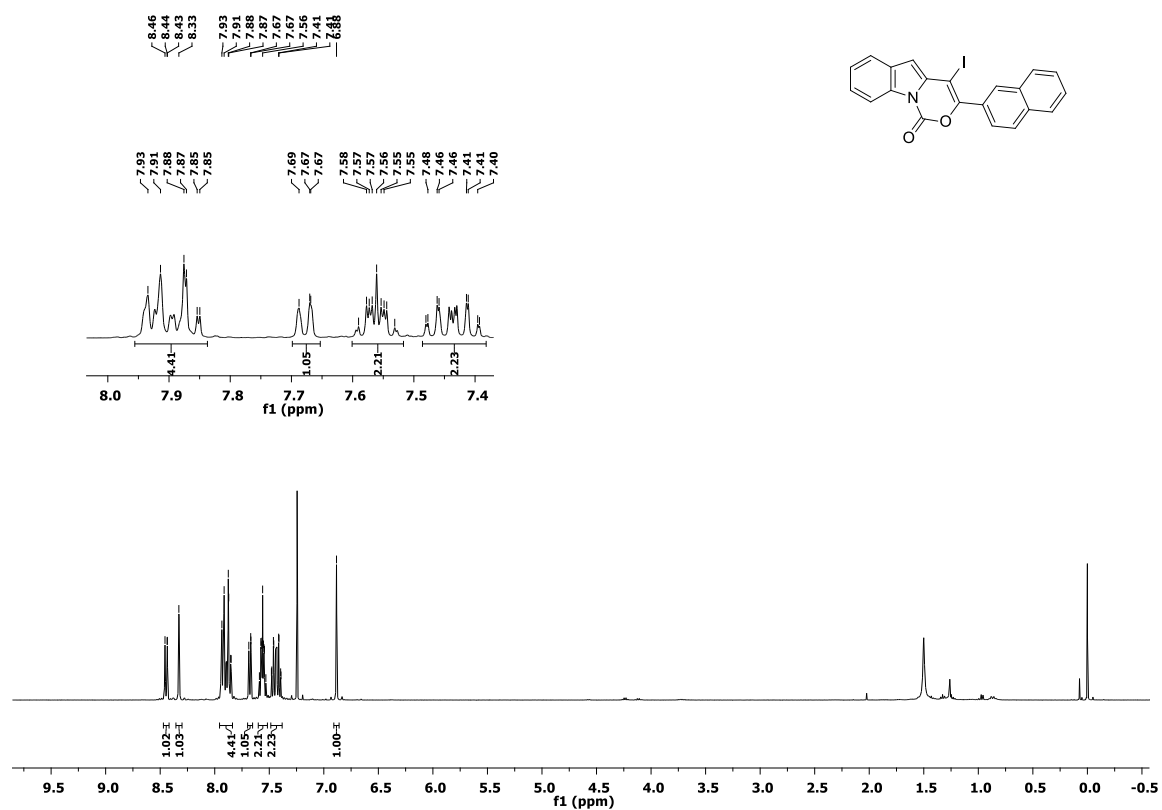


Figura 62 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

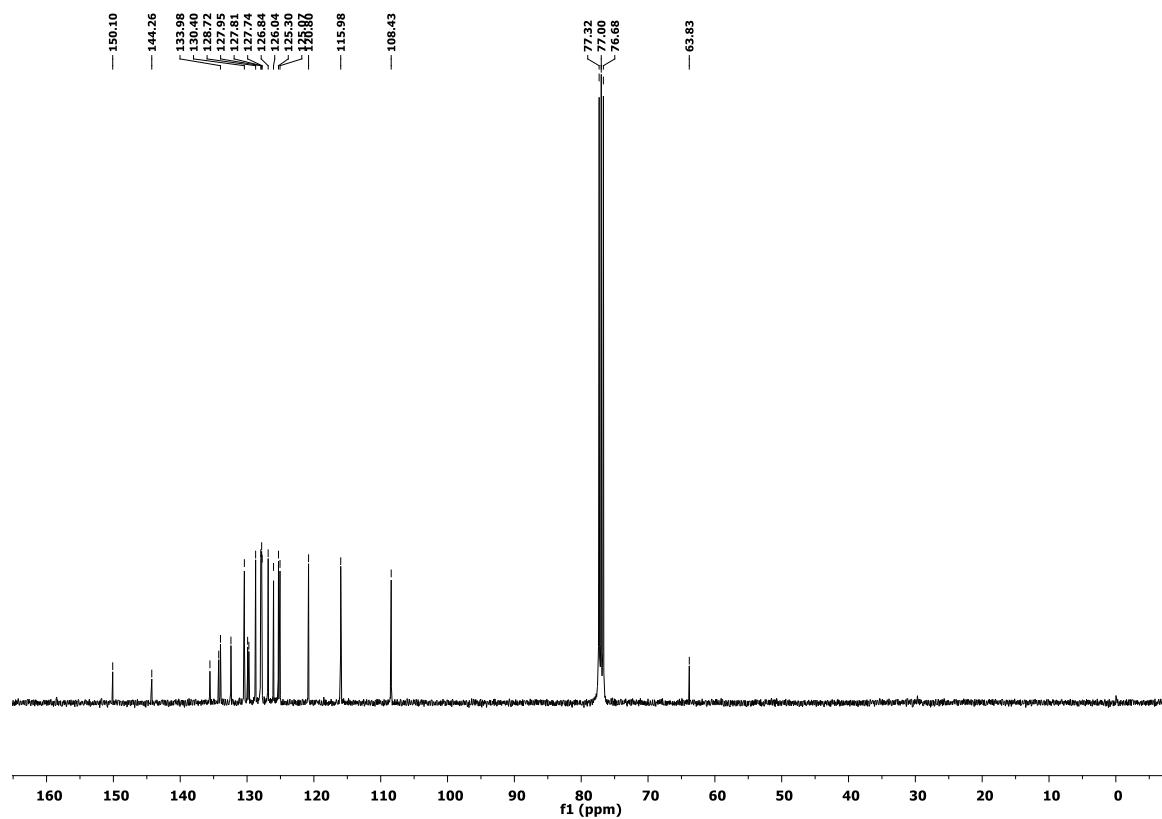


Figura 63 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

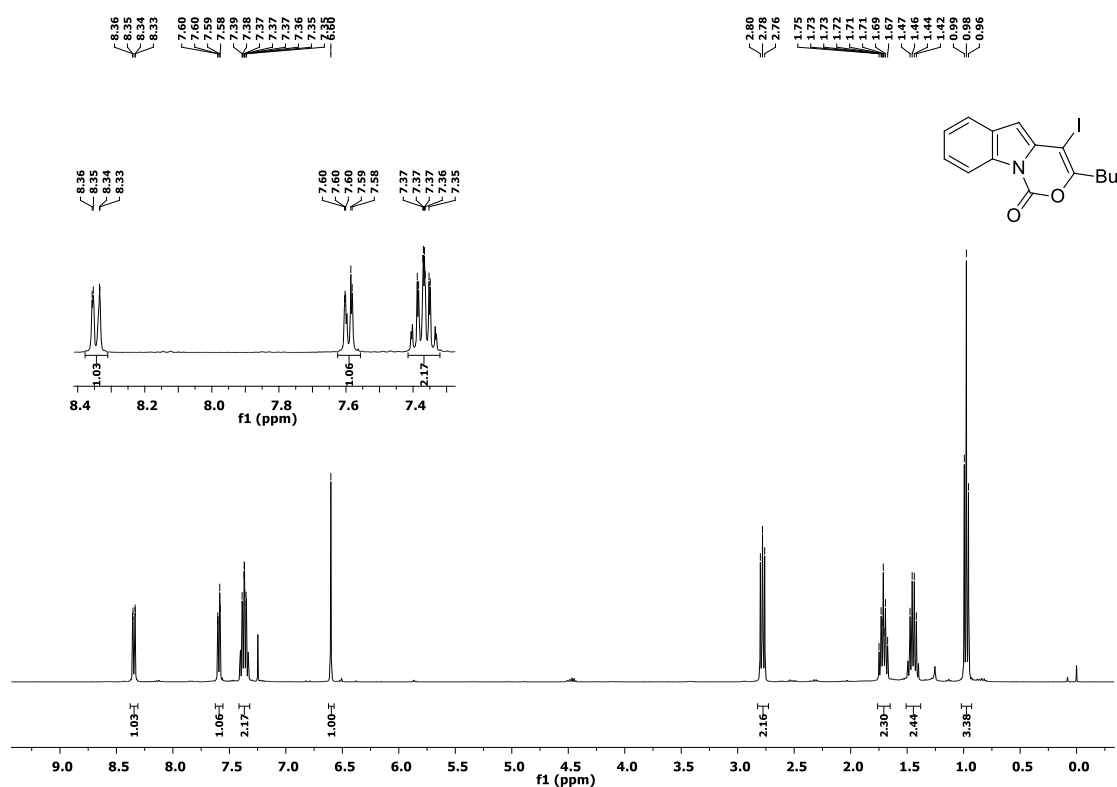


Figura 64 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

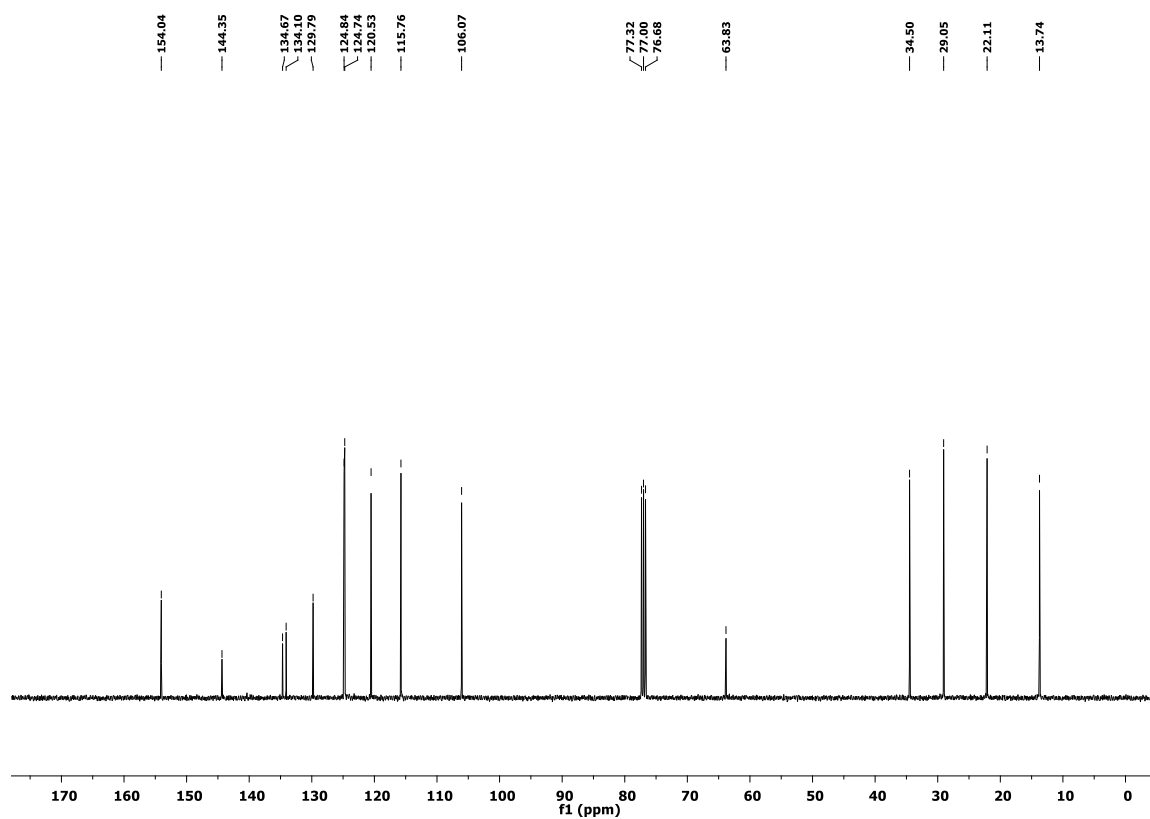


Figura 65 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 600MHz

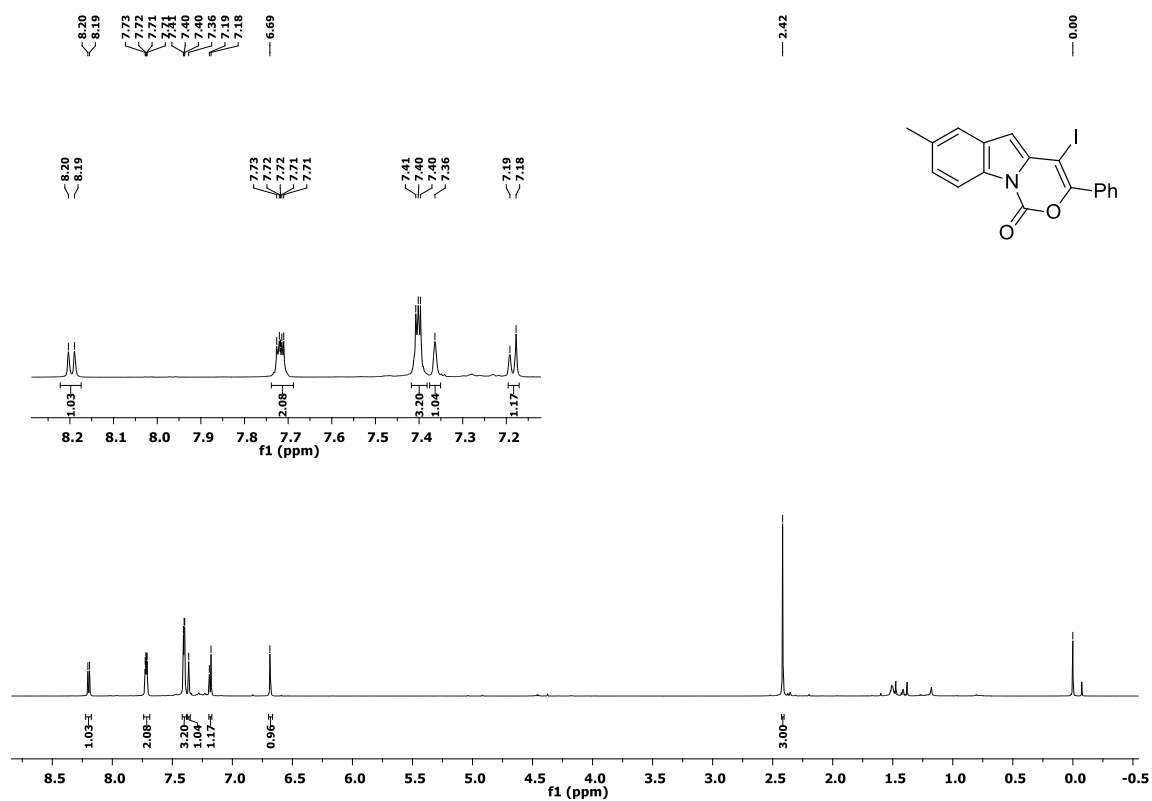


Figura 66 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 150 MHz

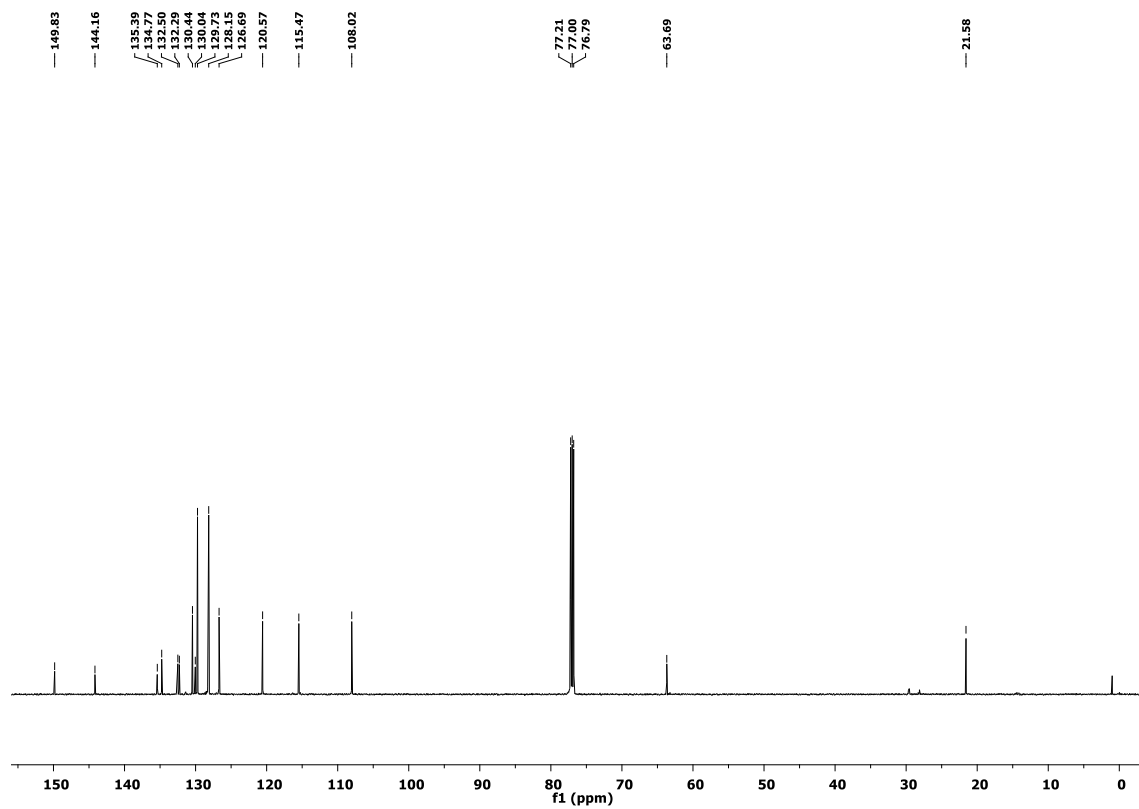




Figura 69 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

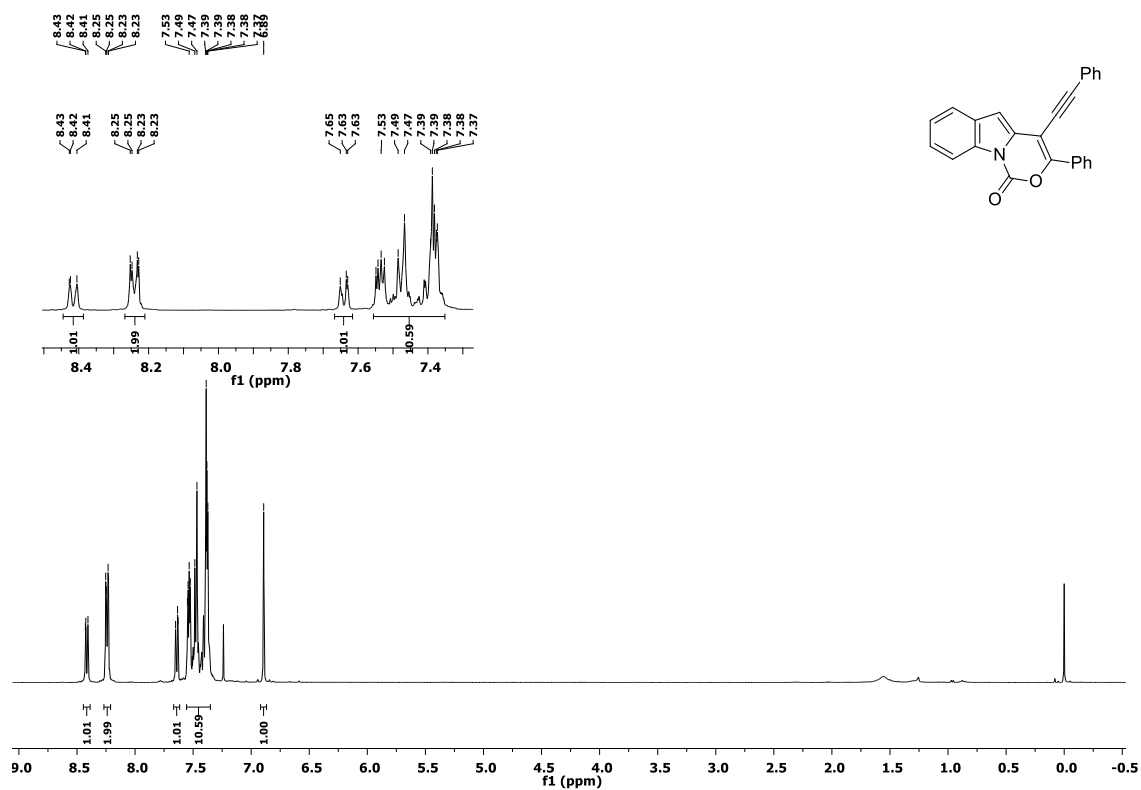


Figura 70 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

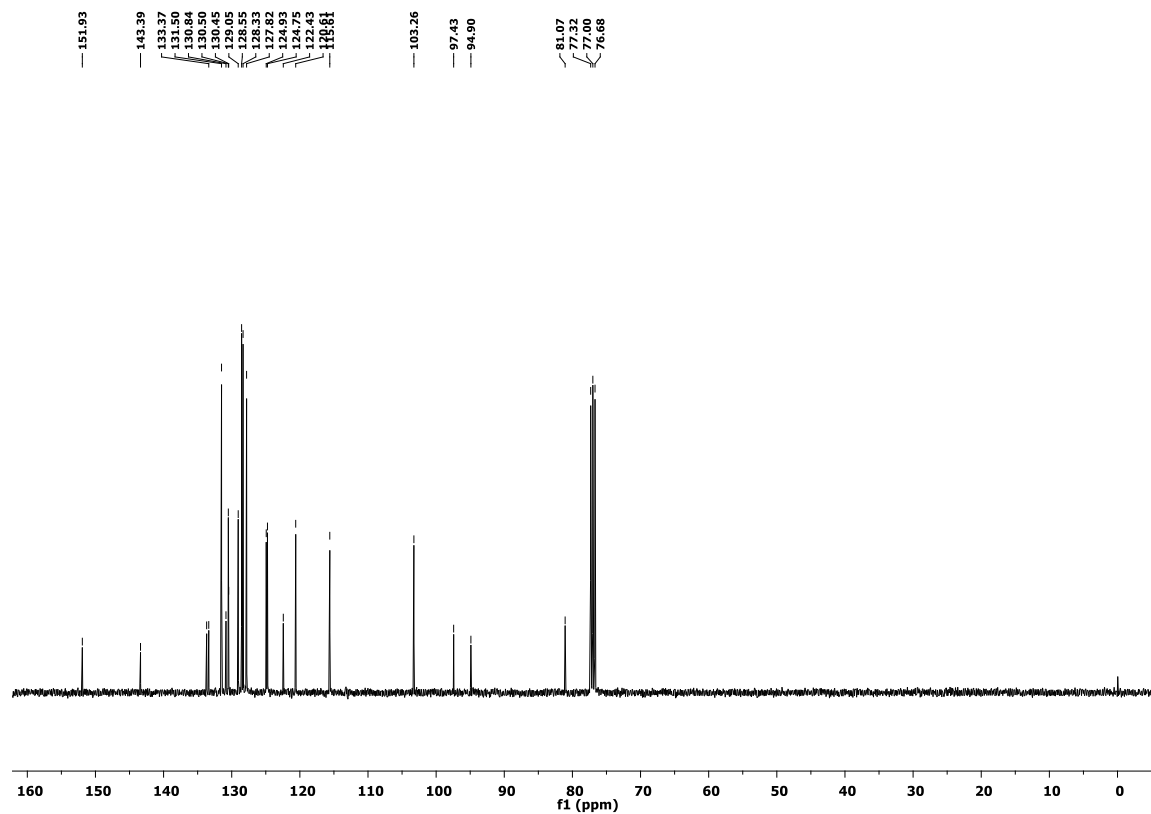




Figura 71 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

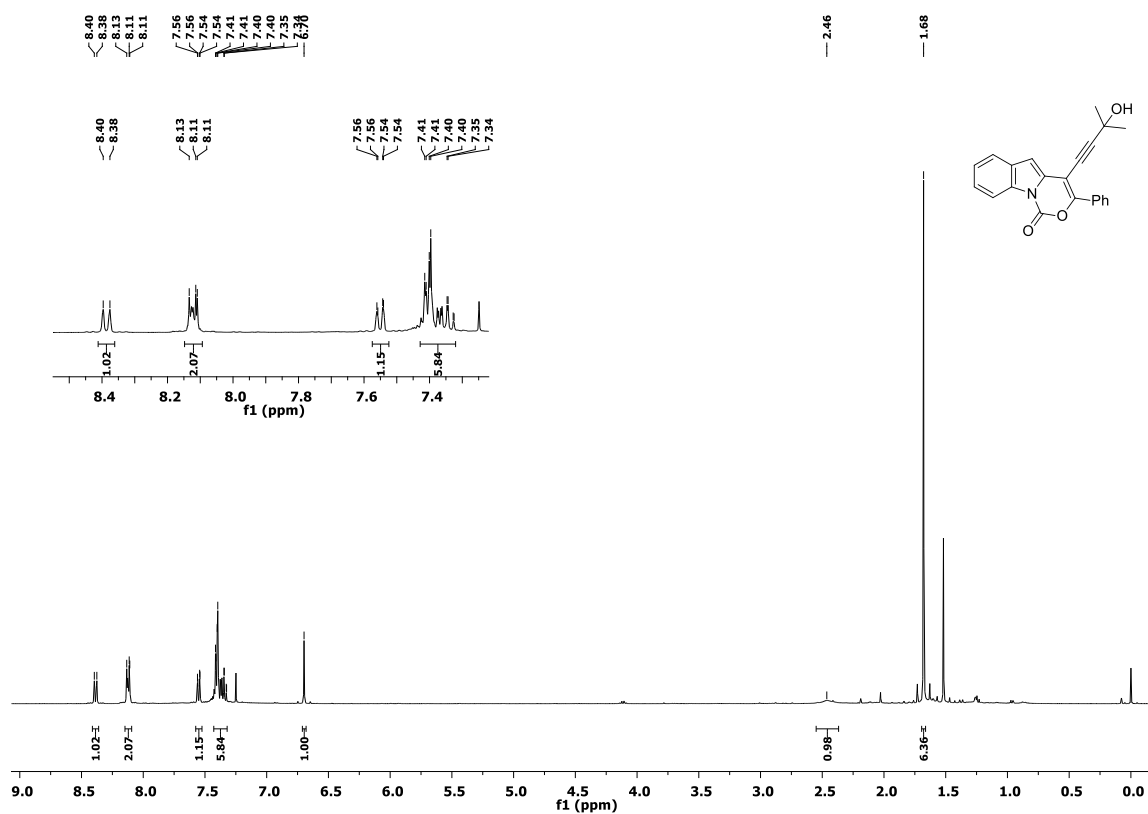
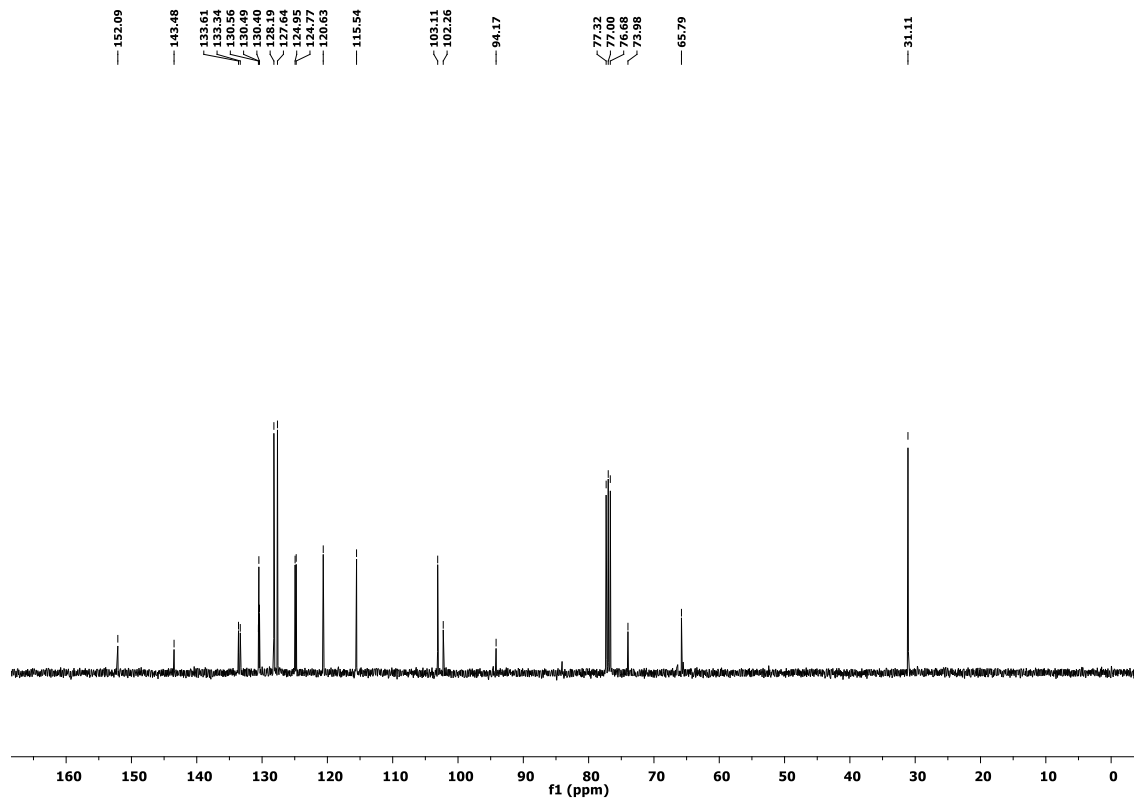


Figura 72 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



## 7 REFERÊNCIAS

- ABDELWAHAB MAHMOUD, A. B.; KIRSCH, G.; PEAGLE, E. Biologically Active Selenophenes and Benzo[*b*]selenophenes. **Current Organic Synthesis**, v. 14, n. 8, p. 1091-1101, 2018.
- BARLUENGA, J. et al. Intramolecular iodoarylation reaction of alkynes: easy access to derivatives of benzofused heterocycles. **Chem. Commun.**, v. 0, n. 15, p. 2008-2010, 13 abr. 2005.
- BIFFIS, A. et al. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. **Chemical Reviews**, v. 118, n. 4, p. 2249-2295, 2018.
- BUKŠNAITIENE, R.; ČIKOTIENE, I. Electrophile-promoted cyclization of propargylic amides. **Synlett**, v. 26, n. 4, p. 479-483, 2015.
- CHENG, L. J.; MANKAD, N. P. C-C and C-X coupling reactions of unactivated alkyl electrophiles using copper catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 49, n. 22, p. 8036-8064, 2020.
- CHEN, Y.; CHO, C. H.; LAROCK, R. C. A novel synthetic route to 3-sulfonyl and 3-selenylindoles by *n*-BuLi-induced electrophilic cyclization. **Organic Letters**, v. 11, n. 1, p. 173-176, 2009.
- CHENG, L. J.; MANKAD, N. P. C-C and C-X coupling reactions of unactivated alkyl electrophiles using copper catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 49, n. 22, p. 8036-8064, 2020.
- CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. Recent advances in Sonogashira reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 10, p. 5084-5121, 2011.
- COREY, E. J.; FUCHS, P. L. A synthetic method for formyl→ethynyl conversion (RCHO→RC=CH or RC=CR'). **Tetrahedron Letters**, v. 13, n. 36, p. 3769-3772, 1972.
- DE OLIVEIRA, I. M. et al. Iron (III)-Promoted Synthesis of Substituted 4*H*-Chalcogenochromenes and Chemoselective Functionalization. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 13, p. 3163-3172, 2019.
- FANG, Y.-Q.; LAUTENS, M. A Highly Selective Tandem Cross-Coupling of *gem*-Dihaloolefins for a Modular, Efficient Synthesis of Highly Functionalized Indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 2, p. 538-549, 2008.
- GAI, B. M. et al. Synthesis and antidepressant-like activity of selenophenes obtained via iron(III)-PhSeSePh-mediated cyclization of *Z*-selenoenynes. **Org. Biomol. Chem.**, v. 10, n. 4, p. 798-807, 2012.

GARUD, D. R.; KOKETSU, M. Synthesis of 3-Selena-1-dethiacephems and Selenazepines via Iodocyclization. **Organic Letters**, v. 10, n. 15, p. 3319-3322, 2008.

GAY, R. M. et al. FeCl<sub>3</sub>-Diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-alkynylanisoles to 3-chalcogen benzo[ *b* ]furans. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 16, p. 5701-5706, 2010.

GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 4, p. 2937-2980, 2011.

KESHARWANI, Tanay; WORLIKAR, Shilpa A.; LAROCK, Richard C. Synthesis of 2, 3-disubstituted benzo [ *b* ] selenophenes via electrophilic cyclization. **The Journal of organic chemistry**, v. 71, n. 6, p. 2307-2312, 2006.

KAUSHIK, N. et al. Biomedical Importance of Indoles. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6620-6662, 2013.

KUMAR, Sunil et al. A brief review of the biological potential of indole derivatives. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 1, p. 1-19, 2020.

LE COUTEUR, Penny; BURRESON, Jay. **Napoleon's buttons: How 17 molecules changed history**. Penguin, 2004.

MA, Y. M. et al. Structural Diversity and Biological Activities of Indole Diketopiperazine Alkaloids from Fungi. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 35, p. 6659-6671, 2016.

MEHTA, S.; WALDO, J. P.; LAROCK, R. C. Competition Studies in Alkyne Electrophilic Cyclization Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 3, p. 1141-1147, 2009.

NETO, J. S. S.; BACK, D. F.; ZENI, G. Nucleophilic cyclization of *o*-alkynylbenzamides promoted by iron(III) chloride and diorganyl dichalcogenides: Synthesis of 4-organochalcogenyl-1H-isochromen-1-imines. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 7, p. 1583-1590, 2015.

PATRICK, Kennerly S. **Book Review of Heterocyclic Chemistry**. 2011.

PAUL, D.; JOHN, J. Recent Advances towards the Synthesis and Material Applications of Indoloindoles. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 17, n. 16, p. e202200460, 2022.

RECCHI, A. M. S.; BACK, D. F.; ZENI, G. Sequential carbon-carbon/carbon-selenium bond formation mediated by iron (III) chloride and diorganyl diselenides: synthesis and reactivity of 2-organoselenyl-naphthalenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 5, p. 2713-2723, 2017.

RYOO, C. H. et al. Structure–property correlation in luminescent indolo [3, 2-*b*] indole (IDID) derivatives: unraveling the mechanism of high efficiency thermally activated delayed fluorescence (TADF). **ACS applied materials & interfaces**, v. 9, n. 47, p. 41413-41420, 2017.

SAYED, Mostafa et al. Design and synthesis of novel indole derivatives with aggregation-induced emission and antimicrobial activity. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 383, p. 111969, 2019.

SCHEWE, T. Molecular actions of Ebselen-an antiinflammatory antioxidant. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 26, n. 6, p. 1153-1169, 1995.

SINGH, A.; SINGH, G.; BEDI, P. M. S. Thiophene derivatives: A potent multitargeted pharmacological scaffold. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 2658-2703, 2020.

SCHÖNHABER, J. et al. Domino Insertion–Coupling Synthesis of Solid-State Luminescent Propynylidene Indolones. **Chemistry-A European Journal**, v. 24, n. 55, p. 14712-14723, 2018.

SNIADY, A.; WHEELER, K. A AND; DEMBINSKI, R. 5-Endo-Dig Electrophilic Cyclization of 1,4-Disubstituted But-3-yn-1-ones: Regiocontrolled Synthesis of 2,5-Disubstituted 3-Bromo- and 3-Iodofurans. **Organic letters**, v. 7, n. 9, p. 1769-1772, 2005.

SONAWANE, A. D.; KUBOTA, Y.; KOKETSU, M. Iron-Promoted Intramolecular Cascade Cyclization for the Synthesis of Selenophene-Fused, Quinoline-Based Heteroacenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 13, p. 8602-8614, 2019.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. **Chemical Communications**, v. 51, n. 85, p. 15522-15525, 2015.

TYRELL, J. A.; QUIN, L. D. **Fundamentals of heterocyclic chemistry: importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals**. John Wiley & Sons, 2010.

TONGSUK, S. et al. Enhancement of performance of OLEDs using double indolo [ 3 , 2- b ] indole electron-donors based emitter. **Journal of Luminescence**, v. 238, p. 118287, 2021.

UMEDA, R. et al. Selective synthesis of 1-halonaphthalenes by copper-catalyzed benzannulation. **Tetrahedron**, v. 79, p. 131872, 2021.

VEERAVEEDU, P.; KUMAR, R.; GARG, V. European Journal of Medicinal Chemistry An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of indole : A

review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 180, p. 562-612, 2019.

WU, Yong-Jin. New indole-containing medicinal compounds. **Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles**, p. 1-29, 2010.

YANG, F. et al. Facile synthesis of 3,4-diiododihydrothiophenes via electrophilic iodocyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 8, p. 936-938, 2011.

YOUNIS, O. et al. Solid-State Luminescent Materials Containing Both Indole and Pyrimidine Moieties: Design, Synthesis, and Density Functional Theory Calculations. **ACS Omega**, v. 7, n. 17, p. 15016-15026, 2022.

YU, L. et al. Iron salt , a cheap , highly efficient and environment-friendly metal catalyst for Se e Se bond cleavage and the further reaction with methylenecyclopropanes under mild conditions. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 696, n. 10, p. 2228-2233, 2011.

YUE, D.; YAO, T.; LAROCK, R. C. Synthesis of 3-iodoindoles by the Pd/Cu-catalyzed coupling of N, N-dialkyl-2-iodoanilines and terminal acetylenes, followed by electrophilic cyclization. **The Journal of organic chemistry**, v. 71, n. 1, p. 62-69, 2006.

ZANG, Z.-J. et al. Iron-Promoted Electrophilic Annulation of Aryl Enynes with Disulfides or Diselenides Leading to Polysubstituted Naphthalenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 9, p. 1962-1966, 2014.

ZENI, G. et al. Iron (III) Chloride/Diorganyl Diselenides-Promoted Regioselective Cyclization of Alkynyl Aryl Ketones: Synthesis of 3-Organoselenyl Chromenones under Ambient Atmosphere. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 353, n. 11-12, p. 2042-2050, 2011.

ZENI, G. et al. Regioselective synthesis of isochromenones by iron(III)/PhSeSePh-mediated cyclization of 2-alkynylaryl esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 16, p. 6789-6797, 2011.

ZENI, G. et al. Application of FeCl<sub>3</sub>/diorganyl diselenides to cyclization of o -alkynyl anilines: Synthesis of 3-organoselenyl-(N -methyl)indoles. **Synlett**, v. 24, n. 9, p. 1125-1132, 2013.

ZENI, G. et al. Iron-Promoted Tandem Cyclization of 1,3-Diynyl Chalcogen Derivatives with Diorganyl Dichalcogenides for the Synthesis of Benzo[*b*]furan-Fused Selenophenes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 358, n. 22, p. 3572-3585, 2016.

ZENI, G. et al. Synthesis of Fused 4-Iodoselenophene[2,3- *b* ]thiophenes by Electrophilic Cyclization of 3-Alkynylthiophenes. **European Journal of Organic**

- Chemistry**, v. 2010, n. 4, p. 705-710, 2010.
- ZENI, G. et al. Diorganyl Diselenides and Iron(III) Chloride Drive the Regio- And Stereoselectivity in the Selenation of Ynamides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 1, p. 980-994, 2021.
- ZENI, G. et al. Iron (III)-Promoted Synthesis of 3-(Organoselanyl)-1, 2-Dihydroquinolines from Diorganyl Diselenides and *N*-Arylpropargylamines by Sequential Carbon-Carbon and Carbon-Selenium Bond Formation. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, n. 1, p. 96-104, 2019.
- ZENI, G et al. Electrophilic Cyclization of (*Z*)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 18, p. 6726-6734, 2007.
- ZENI, G. et al. Synthesis of Selenochromenes via Dehydration of Arylalkynols Promoted by Iron (III) Chloride and Diorganyl Diselenides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 11, p. 7349-7357, 2020.
- ZORA, M. et al. One-pot synthesis of 4-(phenylselanyl)-substituted pyrazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 9, p. 993-997, 2016.