

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

Guilherme Leonel

**SÍNTESE DE 3-iodo-4*H*-calcofenofeno[3,2-*b*]indol VIA
CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA MEDIADA POR IODO DE
DERIVADOS DE ALQUINIL INDOL**

Santa Maria, RS
2019

Guilherme Leonel

**SÍNTESE DE 3-iodo-4H-calcogenofeno[3,2-*b*]indol via
CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA MEDIADA POR IODO DE
DERIVADOS DE ALQUINIL INDOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS
2019

Leonel, Guilherme
SÍNTESE DE 3-iodo-4H-calcogénio[3,2-b]indol via
ciclização eletrofílica mediada por iodo de derivados de
alquinil indol / Guilherme Leonel.- 2019.
117 p.; 30 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2019

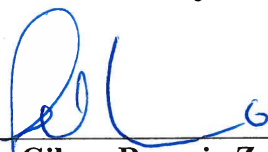
1. Indóis 2. Ciclização eletrofílica 3.
Organocalcogênios I. Título.

Guilherme Leonel

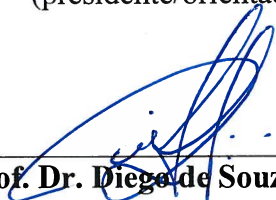
**SÍNTESE DE 3-iodo-4H-calcogenofeno[3,2-b]indol via
ciclização eletrofílica mediada por iodo de derivados de
alquinil indol**

Dissertação, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Química**.

Aprovado em 26 de julho de 2019



Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni (UFSM)
(presidente/orientador)



Prof. Dr. Diego de Souza (UFN)



Prof.ª. Dr.ª. Daniela Aline Barancelli (UTFPR)

Santa Maria, RS
2019

À minha família em primeiro lugar, meu pai João, minha mãe Nilva Maria e minha irmã Juliana por todo apoio, incentivo e confiança dedicados a mim nesses anos de estudo e trabalho. À minha namorada Fernanda Padoin, por sempre estar junto de mim, me dando auxílio e apoio em todos os momentos que mais precisei e por fazer parte de minha vida.

Dedico essa dissertação a vocês.

Ao prof. Gilson, o GZ, pela oportunidade que me destes para trabalhar junto consigo, por ter me aceitado como seu aluno e por ter me passado, neste período de mestrado, seus conhecimentos e sempre prestando toda sua ajuda, auxílio e amizade como orientador e amigo. A famosa frase, que não será esquecida, “fica tranquilo jovem, tudo vai dar certo” repetida muitas vezes, sempre ajudando nas horas de desespero e ansiedade. Muito obrigado.

À Prof.^a Cristina, a CW, por todos os momentos compartilhados, pela atenção prestada e pelos momentos de diálogos que sempre foram solenes, colaborando com o nosso crescimento acadêmico. Obrigado.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas de laboratório Guilherme (Feijão), Adriano, Tales, Ana Maria, Thaís, Kamila, Roberto, Pedro, Matheus, Angélica, Luís, colegas, irmãos do dia a dia, deixo aqui meus agradecimentos por esse tempo compartilhado junto de vocês, por todos os momentos que tivemos. Muito obrigado. Aos antigos: Renan e Filipe (Alegrete) por terem me auxiliado no início do mestrado, por sempre estarem dispostos quando a eles foi solicitado ajuda e pelo companheirismo prestado nesse tempo de convívio. Ao meu ex-colega João, que mesmo no pouco tempo de convívio, foi um grande amigo e companheiro. É muito bom trabalhar com vocês. Obrigado por tudo!

Aos colegas do Lab Cris, pelos momentos partilhados e pela amizade.

Aos amigos que a química me proporcionou: Francisco (Chico), Lucas (Bolivar), Lucas Mironuk, Daniele Durigon, Igor, William, Yeriah, Mário André (Nino), Paulo, Jean, Bruna Luiza e todos os demais que convivi nesses anos de curso, agradeço pela amizade de todos vocês.

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 prestando ajuda e orientação quando necessário.

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

“O que fazemos na vida ecoa na eternidade”

(Gladiador)

RESUMO

SÍNTESE DE 3-iodo-4*H*-CALCOGENOFENO[3,2-*b*]INDOL VIA CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA MEDIADA POR IODO DE DERIVADOS DE ALQUINIL INDOL

AUTOR: Guilherme Leonel

ORIENTADOR: Gilson Rogério Zeni

O tratamento de alquinil indóis utilizando iodo como fonte eletrofílica forneceu os derivados de 3-iodo-4*H*-calcogeno[3,2-*b*]indol. Primeiramente, uma série de estudos para obtenção dos compostos contendo um heteroátomo de selênio em sua estrutura foi realizada, assim, as variações dos parâmetros reacionais foram investigadas, tais como solvente temperatura e proporção de reagentes. Os resultados indicaram a melhor condição reacional utilizando alquinil indol (0,25 mmol), THF (5 ml), iodo (1,1 equiv) a temperatura ambiente. Por meio dessa metodologia os produtos foram obtidos em rendimentos de 39 a 89%. Um segundo estudo foi realizado relatando a obtenção dos produtos contendo um heteroátomo de enxofre na estrutura. Assim, a melhor condição reacional estudada utilizou alquinil indol (0,25 mmol), etanol (5 mL), iodo (3,0 equiv.), dissulfeto de etila (3 equiv.) a temperatura de 70 °C por 3 horas. Os produtos ciclizados com enxofre são obtidos em rendimentos de 55 a 90%. A utilização de iodo como fonte eletrofílica além de demonstrar eficiência como agente de ativação de triplas ligações é eficiente no processo de ciclização, tornando a metodologia mais eficiente tanto para demais ciclizações como para futuras funcionalizações. A inserção de um átomo de halogênio em posição estratégica na molécula permite a síntese de novos heterocíclis de maior complexidade, através de reações de acoplamento com metais como, por exemplo, os acoplamentos do tipo Ullmann.

Palavras-chave: indóis, organocalcogênios, ciclização eletrofílica, iodo.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 3-iodo-4*H*-CHALCOGENEPHENO[3,2-*b*]INDOLE VIA IODINE-PROMOTED ELECTROPHILIC CYCLIZATION OF ALKYNYL INDOL DERIVATES

AUTOR: Guilherme Leonel

ORIENTADOR: Gilson Rogério Zeni

The treatment of alkynyl indoles by using iodine with electrophilic source led to 3-iodo-4*H*-calcofenophene[3,2-*b*]indoles derivatives. Firstly a series of studies were performed variations to obtain the compounds containing a selenium heteroatom in the structure, thus investigating the reaction parameters such as temperature, solvent and proportion of reagents. The results indicated the best reaction condition using 2-alkynyl indole (0,25 mmol), THF (5ml) iodine (1,1 equiv) at room temperature. By means this methodology the products were obtained in yields of 39-89%. A second study were performed reporting the products containing a sulfur heteroatom in the structure. Thus, the best reaction conditions studied used alkynyl indole (0,25 mmol), ethanol (5 mL), iodine (3 equiv.), ethyl disulfide (3 equiv.) at 70 °C for 3 hours. The use iodine as an electrophilic source in addition to demonstrating efficiency as triple bond activation agent is efficient in the cyclization process, making the methodology more efficient for both other cyclizations and future functionalisations. The insertion of a halogen atom in a strategic position in the molecule allows the synthesis of new heterocycles of greater complexity through coupling reactions with metals such as Ullmann type couplings.

Keywords: indoles, organochalcogenes, electrophilic cyclization, iodine.

TABELAS

Tabela 1 - Estudos de otimização para síntese do produto 2	51
Tabela 2 - Exemplos dos derivados de 3-iodo-4 <i>H</i> -selenofenos[3,2- <i>b</i>]indol 2a-m	53
Tabela 3 - Estudo de otimização para a síntese dos derivados de 3-iodo-2-4 <i>H</i> - tiofeno[3,2- <i>b</i>]indol	57
Tabela 4 - Exemplos dos derivados de 3-iodo-2-4 <i>H</i> -tiofeno[3,2- <i>b</i>]indol 2n-r	58
Tabela 5 - Produtos da reação de Ullmann com diferentes tióis	62

FIGURAS

Figura 1 - Heterocíclcos com atividade biológica.....	27
Figura 2 - Heterocíclcos contendo selênio e enxofre com atividade biológica.....	28
Figura 3 - Exemplos dos derivados de 3-(butilselanil)-2-(etnil)-1 <i>H</i> -indol 1a-m	50
Figura 4 - ORTEP da estrutura do composto 2h	64
Figura 5 - ORTEP da estrutura do composto 2n	64
Figura 6 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2d em CDCl ₃ a 400 MHz expandido na região dos alquílicos.....	65
Figura 7 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2d em CDCl ₃ a 400 MHz expandido na região dos arílicos.....	66
Figura 8 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2d em CDCl ₃ a 100 MHz.....	67
Figura 9 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2d em CDCl ₃ a 100 MHz expandido na região dos arílicos.....	68
Figura 10 - Experimento de DEPT 135 do composto 2d	69
Figura 11 - Experimento do DEPT 90 do composto 2d	70
Figura 12 - Experimento de HMQC do composto 2d expandido na região dos alquílicos.....	71
Figura 13 - Experimento de HMQC do composto 2d expandido na região dos aromáticos.....	71
Figura 14 - Experimento de HMBC do composto 2d expandido nos aromáticos.....	72
Figura 15 - Experimento de HMBC do composto 2d expandido nos arílicos.....	73
Figura 16 - Experimento de COSY do composto 2d expandido nos alquílicos.....	74
Figura 17 - Experimento de COSY do composto 2d expandido nos arílicos.....	74
Figura 18 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2a em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400MHz.....	91
Figura 19 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2a em DMSO- <i>d</i> ₆ a 100MHz.....	91
Figura 20 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2b em CDCl ₃ a 400MHz.....	92
Figura 21 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2b em CDCl ₃ a 100MHz.....	92
Figura 22 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2c em CDCl ₃ a 400MHz.....	93
Figura 23 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2c em CDCl ₃ a 100MHz.....	93
Figura 24 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2d em CDCl ₃ a 400MHz.....	94
Figura 25 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2d em CDCl ₃ a 100MHz.....	94
Figura 26 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2e em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400MHz.....	95
Figura 27 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2e em DMSO- <i>d</i> ₆ a 100MHz.....	95
Figura 28 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2f em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400MHz.....	96
Figura 29 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2f em DMSO- <i>d</i> ₆ a 100MHz.....	96
Figura 30 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2g em CDCl ₃ a 400MHz.....	97
Figura 31 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2g em CDCl ₃ a 100MHz.....	97
Figura 32 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2h em CDCl ₃ a 400MHz.....	98
Figura 33 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2h em CDCl ₃ a 100MHz.....	98
Figura 34 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2i em CDCl ₃ a 400MHz.....	99
Figura 35 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2i em CDCl ₃ a 100MHz.....	99
Figura 36 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2j em CDCl ₃ a 400MHz.....	100
Figura 37 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2j em CDCl ₃ a 100MHz.....	100
Figura 38 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2k em CDCl ₃ a 400MHz.....	101
Figura 39 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2k em CDCl ₃ a 100MHz.....	101
Figura 40 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2l em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400MHz.....	102
Figura 41 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2l em DMSO- <i>d</i> ₆ a 100MHz.....	102
Figura 42 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2m em DMSO- <i>d</i> ₆ a 400MHz.....	103
Figura 43 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2m em DMSO- <i>d</i> ₆ a 100MHz.....	103
Figura 44 - Espectro de RMN ¹ H do composto 2n em CDCl ₃ a 400MHz.....	104
Figura 45 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 2n em CDCl ₃ a 100MHz.....	104

Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 2o em CDCl_3 a 400MHz.....	105
Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2o em CDCl_3 a 100MHz.....	105
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto 2p em CDCl_3 a 400MHz.	106
Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2p em CDCl_3 a 100MHz.	106
Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto 2q em CDCl_3 a 400MHz.	107
Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2q em CDCl_3 a 100MHz.	107
Figura 52 - Espectro de RMN ^1H do composto 2r em DMSO-d_6 a 400MHz.	108
Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2r em DMSO-d_6 a 100MHz.	108
Figura 54 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 2h em CDCl_3 a 77 MHz.....	109
Figura 55 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 2i em CDCl_3 a 77 MHz.....	109
Figura 56 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto 2j em CDCl_3 a 77 MHz.....	110
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do composto 57a em CDCl_3 a 400MHz.....	110
Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 57a em CDCl_3 a 100MHz.....	111
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H do composto 57b em CDCl_3 a 400MHz.	111
Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 57b em CDCl_3 a 100MHz.	112

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.

AIBN	Azobisisobutironitrila
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- <i>p</i> -benzenoquinona
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMF	Dimetilformamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Equiv	Equivalente
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
PF	Ponto de fusão
Rend.	Rendimento
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN ⁷⁷ Se	Ressonância magnética nuclear de selênio setenta e sete
S _N 2	Substituição Nucleofílica Bimolecular
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butilamônio
TBHP	<i>tert</i> -butil hidroperóxido
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TOCSY	Total correlation spectroscopy
<i>t</i> -BUOK	<i>tert</i> -butóxido de potássio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	27
2 REVISÃO DA LITERATURA	31
2.1 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA	31
2.2 SÍNTESE E REATIVIDADE DE CALCOGENOFENOS CONTENDO ÁTOMO DE SELÊNIO	38
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	47
3.1 SÍNTESE DO MATERIAL DE PARTIDA 6 e 1	48
3.1.1 Síntese dos 2-etinil-1 <i>H</i> -indol 6	48
3.1.2 Síntese dos 3-(butilselanil)-2-(etinil)-1 <i>H</i> -indol 1a-m	49
3.2 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO DA SÍNTESE DO 3-iodo-4 <i>H</i> -SELENOFENO[3,2- <i>b</i>]INDOL 2	51
3.3 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA PROMOVIDA POR IODO DE 3-(BUTILSELANIL)-2-(ETINIL)-1 <i>H</i> -INDOL 1 PARA OBTENÇÃO DE 3-iodo-4 <i>H</i> -SELENOFENO[3,2- <i>b</i>]INDOL 2	53
3.4 MECANISMOS PROPOSTO PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA COM I ₂	59
3.5 APLICAÇÃO DOS 3-iodo-4 <i>H</i> -SELENOFENO[3,2- <i>b</i>]INDOL 2 COM REAÇÕES DO TIPO ULLMANN	61
3.6 DETERMINAÇÕES DOS COMPOSTOS.....	63
3.7 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO 2-HEXIL-3-iodo-4 <i>H</i> -SELENOFENO[3,2- <i>b</i>]INDOL 2d . 64	
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	75
5 PARTE EXPERIMENTAL	77
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS	77
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	77
5.1.2 Espectrometria de massas	77
5.1.3 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	77
5.1.4 Cromatografia em Coluna (CC)	78
5.1.5 Ponto de Fusão (P.F.)	78
5.1.6 Análise de Difração de Raio-X	78
5.1.7 Solventes e reagentes	78
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	79
5.2.1 Procedimento geral para preparação dos 2-Etinil-1 <i>H</i> -indol 6	79
5.2.2 Procedimento geral para preparação dos 3-(butilselanil)-2-etinil-1 <i>H</i> -indol 1a-m	80
5.2.3 Procedimento geral para síntese dos 3-Iodo-4 <i>H</i> -selenofeno[3,2- <i>b</i>]indol 2a-m	80
5.2.4 Procedimento geral para síntese dos 3-Iodo-4 <i>H</i> -tiofeno[3,2- <i>b</i>]indol 2n-r	86

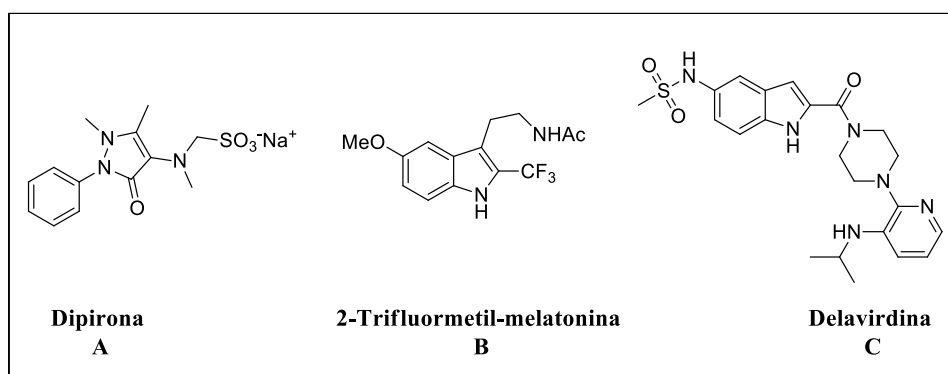
5.2.5 Procedimento para síntese dos 2-fenil-3-tiól-4 <i>H</i> -selenofeno[3,2- <i>b</i>]indol 57a-b	88
6 ESPECTROS SELECIONADOS	91
7 REFERÊNCIAS	113

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterocíclis 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, tem um importante papel durante a 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 analgésicos (LE COUTEUR; BURRESON, 2003).

Na Figura 1, são mostrados três exemplos de heterocíclis de alto valor farmacológico, como a Dipirona **A**, que apresenta efeito analgésico e antitérmico (BARREIRO; FRAGA, 2001), o 2-Trifluormetil melatonina **B**, um importante indutor anestésico (AKANMU, et. al., 2004) e a Delavirdina **C**, um agente antiviral usado no tratamento contra HIV (KAUSHIK et al., 2013).

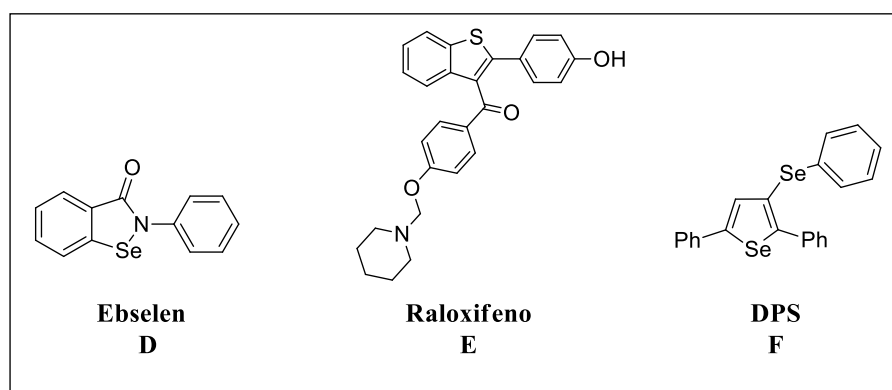
Figura 1 – Heterocíclis com atividade biológica.



Dentre os diversos heterocíclis estudados no campo da química orgânica, recebem destaque aqueles que contêm o heteroátomo de enxofre ou selênio em sua estrutura, devido à atividade biológica que tais compostos demonstram (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; WILES et al., 2011). Como exemplo, o Ebselen **D** é um dos compostos mais conhecidos

principalmente pela sua atividade antioxidante (SCHEWE, 1995). Outra molécula que recebe destaque é o raloxifeno **E**, um modulador seletivo 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-fluorofenilselanyl)-2,5-difenilselenofeno **F** (DPS), como um importante agente no tratamento de depressão (Figura 2) (GAI et al., 2012).

Figura 2 – Heterocíclis contendo selênio e enxofre com atividade biológica.

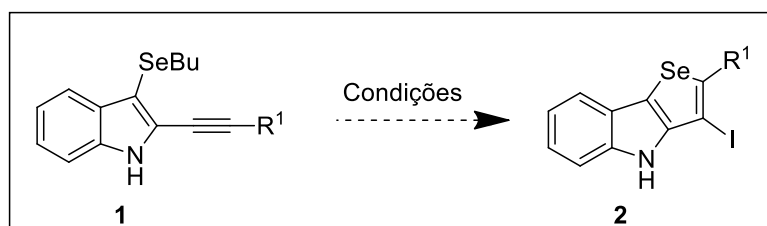


Tomando como base a importância da química de heterocíclis descrita, e a aplicabilidade dos organocalcogênicos como potencial biológico, diversos são os estudos para o desenvolvimento metodologias visando à obtenção de novos compostos. Dentre as reações mais exploradas, a ciclização intramolecular de um substrato abrangendo um heteroátomo vizinho a uma ligação tripla, promovida por uma fonte eletrofílica, tem recebido destaque (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011; NAKAMURA; YAMAMOTO, 2004). Mediante dessa metodologia foi possível o desenvolvimento de uma variedade de novos compostos com diferentes grupos funcionais e, ainda, em condições brandas de reação. Indois (TAKEDA; KAMIJO; YAMAMOTO, 2000), pirróis (HUANG et al., 2017), selenofenos (BILHERI; STEIN; ZENI, 2015), benzoselenofenos (KESHARWANI; WORLIKAR; LAROCK, 2006), benzotiofenos (BUI; FLYNN, 2005), tiofenos (GABRIELE et al., 2012), furanos (KEL'IN; GEVORGYAN, 2001), isoquinolinas (OUYANG et al., 2011) e pirazóis (ZORA; KIVRAK; YAZICI, 2011) são algumas das diversas estruturas sintetizadas via ciclização eletrofílica intramolecular.

Com o interesse de nosso grupo de pesquisa na síntese, reatividade e avaliação biológica de novas moléculas, principalmente moléculas contendo átomos de

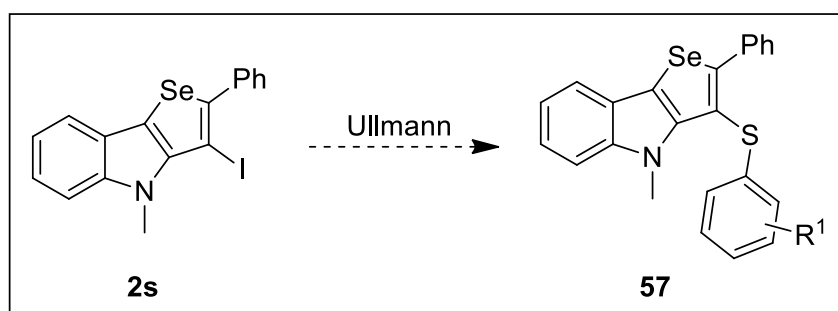
organocalcogênios, objetivou-se uma nova metodologia para síntese de núcleos de calcogenofenos fundidos com derivados de indóis contendo um átomo de halogênio em posição estratégica, os denominados 3-iodo-4*H*-calcogenofeno[3,2-*b*]indol **2** foram obtidos via reação de ciclização eletrofílica dos derivados de 3-(butilselanyl)-2-(etnil)-1*H*-indol **1**, mediada por iodo como agente eletrofílico (Esquema 1).

Esquema 1



Pensando em aplicabilidades futuras dos novos compostos sintetizados, planejou-se a síntese de novas estruturas com maior complexidade. A partir do 3-Iodo-2-fenil-4*H*-selenofeno[3,2-*b*]indol **2a**, com o átomo de nitrogênio protegido, testou-se a reação do tipo Ullmann, no qual utiliza-se CuI como catalisador para o acoplamento com diferentes substratos de tíóis (Esquema 2).

Esquema 2

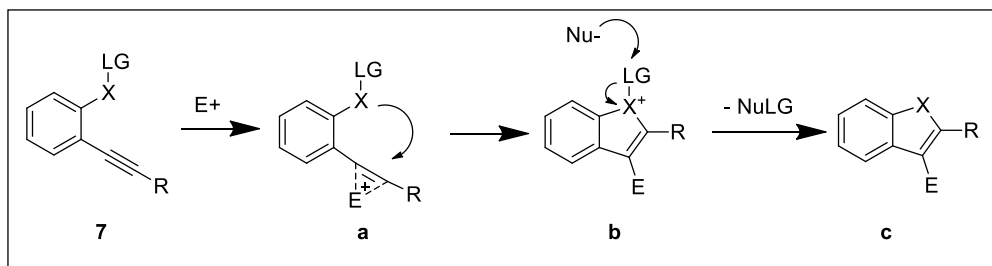


2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA

Reações de ciclização eletrofílica promovidas por halogênios tem recebido nas últimas décadas estimado valor como ferramenta sintética. O halogênio mais comumente utilizado são as espécies de Iodo (I_2 , ICl , NIS), pois são excelentes agentes de ativação de triplas ligações (LAROCK, 2005). O mecanismo envolvendo a ciclização promovida por halogênios procede através de três etapas (Esquema 3). A primeira etapa envolve a interação da fonte eletrofílica com a tripla ligação do substrato, gerando o intermediário **a**; a etapa posterior procede pelo ataque *anti* do heteroátomo vizinho sobre a tripla ligação ativada pelo eletrófilo, formando o sal **b**; 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 **c** (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011).

Esquema 3

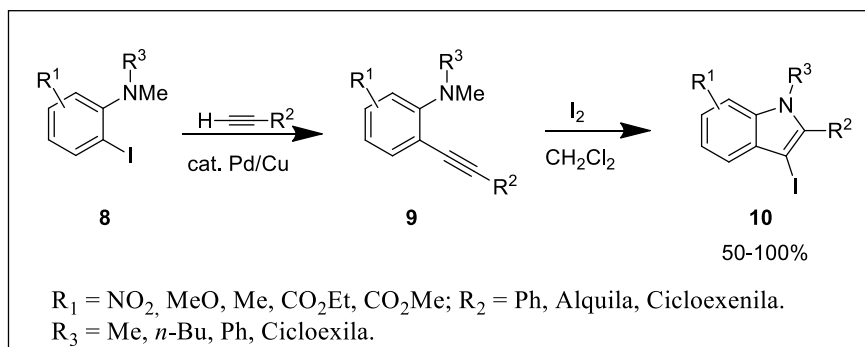


Ciclizações promovidas por Iodo tem sido aplicada por mais de um século, um dos primeiros relatos na literatura, utilizando iodo como fonte eletrofílica, remete ao ano de 1904; Bougault (BOUGAULT, 1904) realizou estudos de iodolactonização em ácidos carboxílicos insaturados utilizando iodo molecular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

Dentre os grupos de pesquisas atuantes nesta área, Larock e colaboradores (YUE; YAO; LAROCK, 2005), demonstrou uma eficiente síntese de 3-iodoindóis **10** via ciclização eletrofílica. Os autores descreveram uma série de acetilenos terminais reagindo com 2-iodoanilinas **8** via acoplamento catalisado por Pd/Cu, obtendo-se 2 alquínil-anilinas **9**; seguindo pela ciclização eletrofílica mediada por iodo molecular com diclorometano como

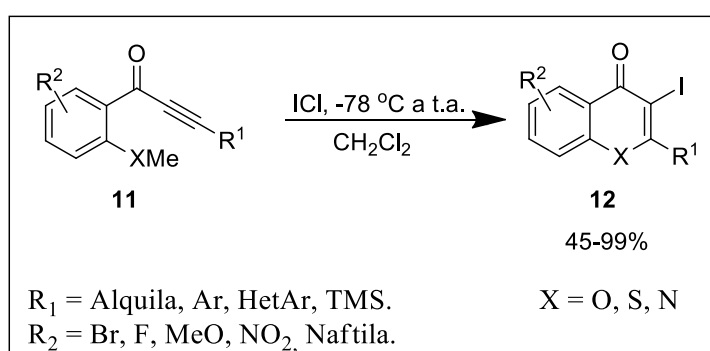
solvente. Os autores relatam a obtenção dos 3-iodoindóis **10** com rendimentos de 50 a 100% (Esquema 4).

Esquema 4



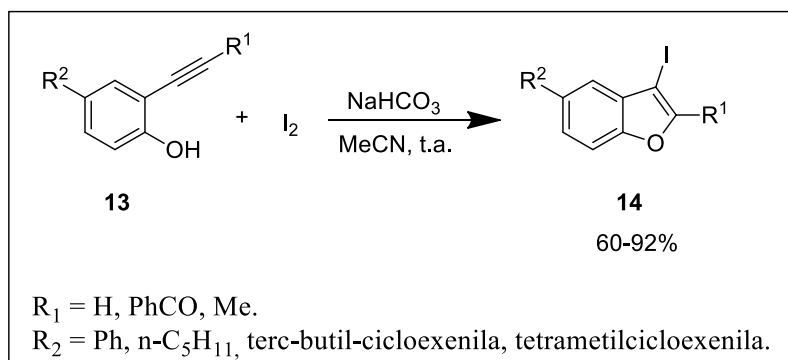
O mesmo grupo de pesquisa (ZHOU; DUBROVSKY; LAROCK, 2006) estudou as reações de ciclização eletrofílica promovidas por ICl, envolvendo substratos de alquinilcetonas **11**, obtendo-se derivados de 3-iodocromonas, 3-iodotiocromonas e iodoquinolinonas **12**. Os autores relataram uma síntese em condições reacionais brandas, com rendimentos de 45 a 99% (Esquema 5).

Esquema 5



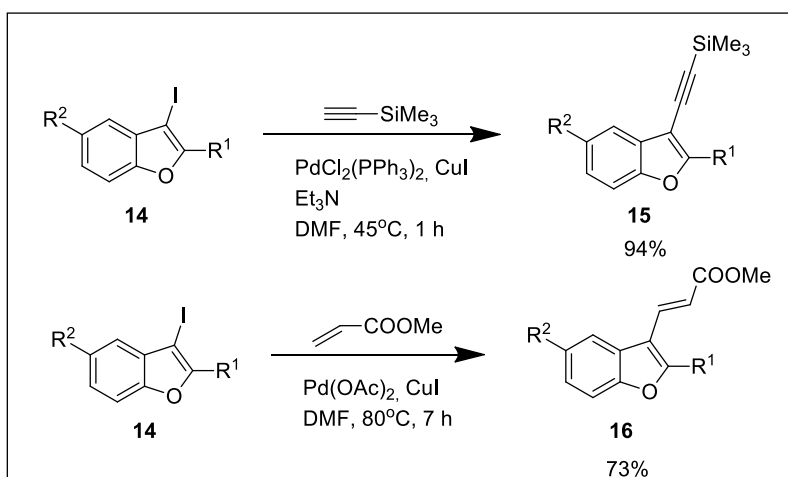
Arcadi e colaboradores (ARCADI et al., 1999) utilizando a metodologia de ciclização eletrofílica, desenvolveram a síntese de uma série de 3-iodobenzofuranos substituídos **14**. Os autores fizeram seus estudos partindo de substratos de *o*-alquinilfenóis **13** juntamente com iodo molecular, bicarbonato de sódio como base, em acetonitrila a temperatura ambiente, obtendo rendimentos de 60 a 92% (Esquema 6).

Esquema 6



Os autores ainda apresentam uma pequena aplicabilidade para os novos compostos obtidos. A partir do composto **14** são obtidas novas moléculas mais complexas por meio de reações de acoplamento catalisadas por paládio. Sonogashira e Heck, compostos **15** e **16**, são exemplos de algumas reações testadas para os 3-iodobenzofuranos (Esquema 7).

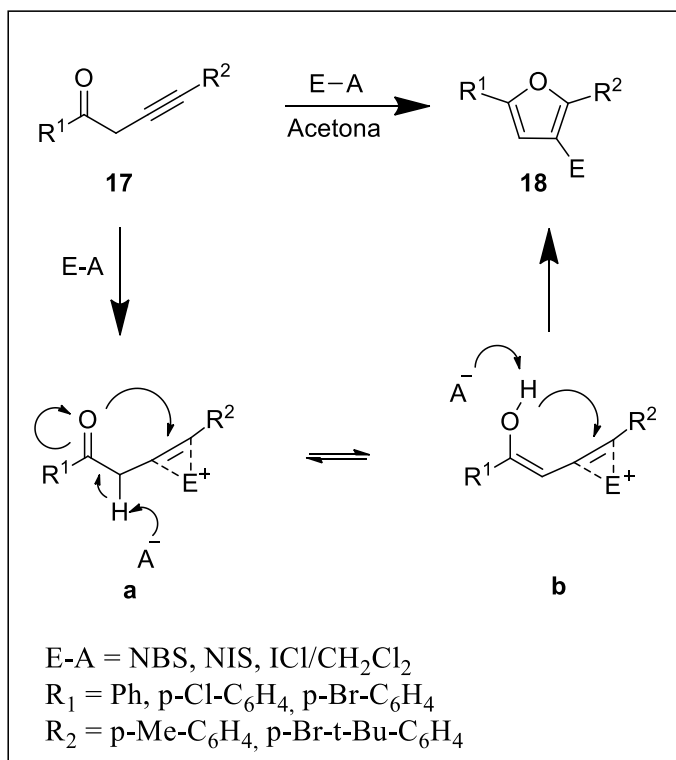
Esquema 7



Dembinski (SNIADY; WHEELER; DEMBINSKI, 2005) em 2005, partindo de substratos de alquinilcetonas **17** sintetizou derivados de 3-bromo e 3-iodofuranos **18**. 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 **a**, seguido pela abstração de um próton do C- α a carbonila; o intermediário **a** existe em equilíbrio com sua forma tautomerizada **b**; por fim, o

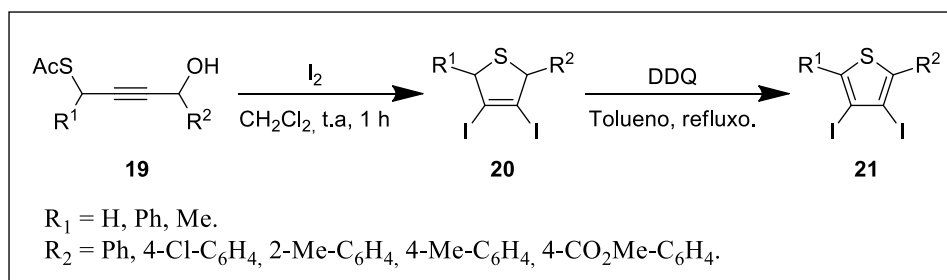
ataque *anti* do oxigênio da carbonila à tripla ligação ativada pelo eletrófilo, gerando o produto **18** (Esquema 8).

Esquema 8



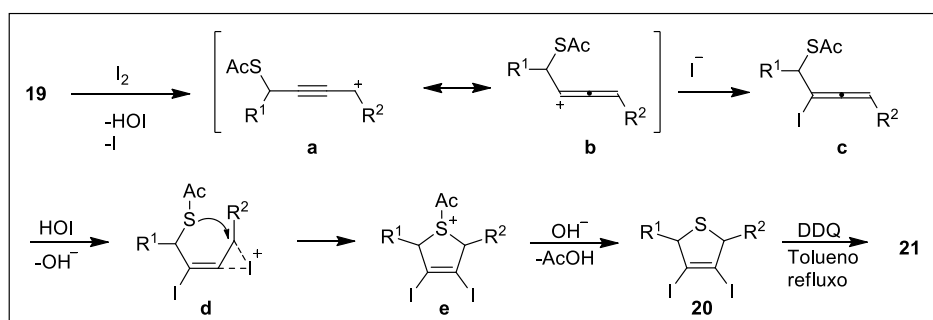
Yamamoto e colaboradores (YANG et al., 2011) relataram a síntese de 3,4-diiododihidrotiofenos **20** empregando derivados de S-hidroxi-2-butilil etanotioatos **19** na presença de iodo molecular em diclorometano a temperatura ambiente. Os autores ainda destacam a obtenção dos derivados de tiofeno **21**, a partir dos 3,4-diiododihidrotiofenos sintetizados, via oxidação por DDQ em refluxo de tolueno (Esquema 9).

Esquema 9



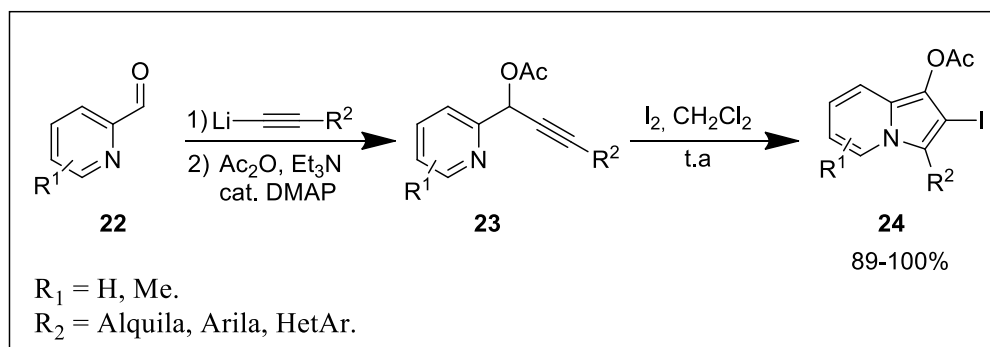
Com base nas observações, os autores relataram um possível mecanismo para obtenção do composto **21**. Inicialmente, tem-se a formação do carbocation propagílico **a** ou do aleno **b** devido à abstração do grupamento hidroxila substrato **19** em meio ácido. O carbocátion intermediário, sofre o ataque do ânion iodeto formando o aleno **c**, este por sua vez irá se coordenar com o iodo proveniente do ácido hipiodoso presente no meio reacional, originando o intermediário **d**. O ataque *anti* do enxofre nucleofílico ao átomo de carbono do aleno ativado **d**, seguido pela desproteção do grupamento acetil **e**, resultou no produto **20**, que via oxidação com DDQ, irá gerar o tiofeno **21** (Esquema 10).

Esquema 10



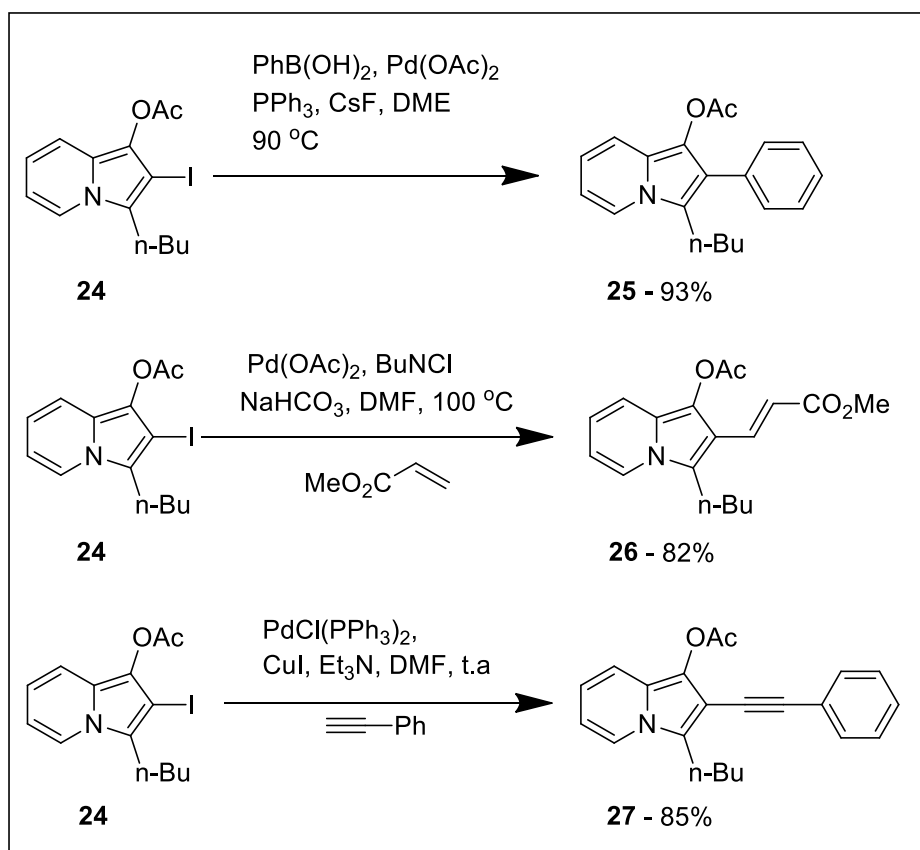
Kim (KIM et al., 2007) aplicou a metodologia de ciclização eletrofílica *5-endo-dig* mediada por iodo para síntese de indolizinas. O autor obteve vários derivados de indolizinas **24** contendo iodo em posição estratégica, partindo inicialmente de 2-piridina carboxaldeído **22** reagindo *n*-BuLi em THF, juntamente com uma série de alcinos. Em segunda etapa, o álcool isolado foi dissolvido em dicloro metano e tratado com anidrido acético, trietilamina e DMPA, dessa forma foi isolado o éster intermediário **23**. Reagiu-se o intermediário com iodo molecular em diclorometano a temperatura ambiente, os produtos sintetizados foram isolados em rendimentos quantitativos de 89 a 100% (Esquema 11).

Esquema 11

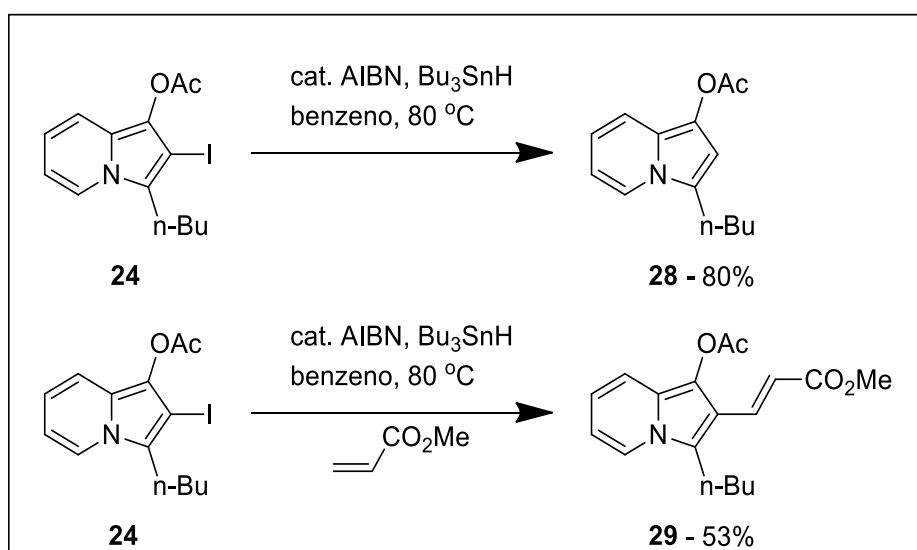


Além do novo e promissor procedimento para obtenção de derivados de halo-indolizanas, os autores investigaram a reatividade do átomo de halogênio inserido nos novos compostos obtidos. Frente a isso, foi realizada uma pequena série de testes com o composto **24** em reações de acoplamento catalisadas por metais. Acoplamento por Suzuki, Heck e Sonogashira se mostraram eficazes para reagirem com o substrato halogenado **24**, obtendo-se, assim, novas estruturas mais complexas em bons rendimentos (Esquema 12). Além dos acoplamentos, testou-se o composto **24** frente a reações via radicalar. Primeiramente, utilizando Bu_3SNH e AIBN em benzeno, foi obtido o produto reduzido **28**, secundamente nas mesmas condições, mas, na presença de metil acrilato, foi produzido o éster **29** (Esquema 13).

Esquema 12



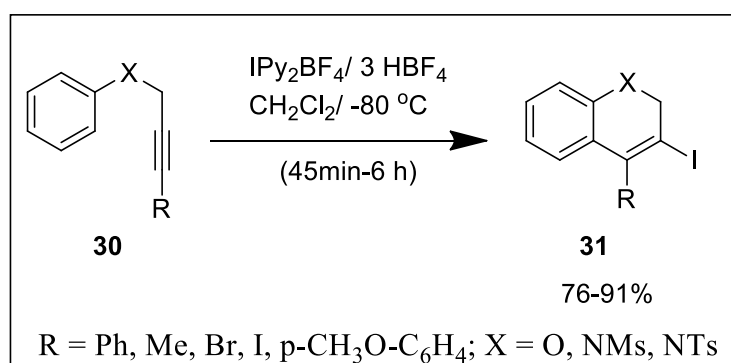
Esquema 13



Barluenga e colaboradores (BARLUENGA et al., 2005) descreveram a síntese de uma série de benzopiranos e dihidroquinolinas **31** utilizando a metodologia de ciclização

eletrofílica promovida por iodo, a partir de substratos de ésteres propagílicos e anilinas propagílicas **30**. Os autores utilizaram tetrafluorborato de bis(piridina)iodônio (IPy₂BF₄) como fonte eletrofílica de iodo em diclorometano a -80°C, assim, promovendo a formação dos produtos de interesse em bons rendimentos de 71 a 91% (Esquema 14).

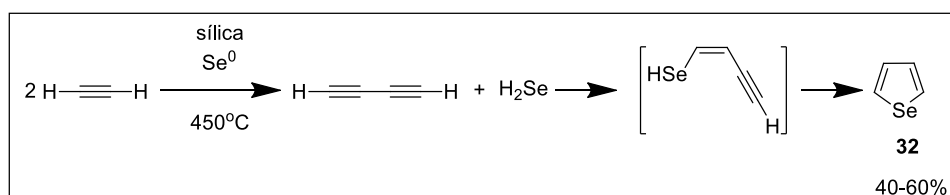
Esquema 14



2.2 SÍNTESE E REATIVIDADE DE CALCOGENOFENOS CONTENDO ÁTOMO DE SELÊNIO

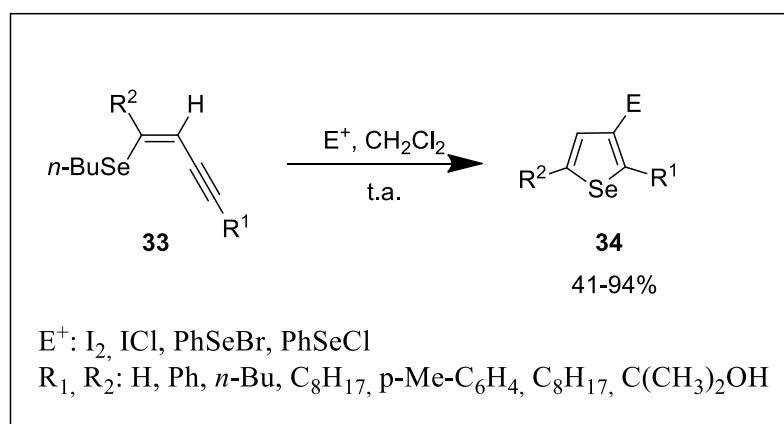
Gronowits (GRONOWITS, et al., 1976) foi um dos pioneiros na síntese de selenofenos, sua metodologia consiste em um fluxo de acetileno no interior de um tubo de vidro contendo sílica gel e selênio elementar sob temperaturas elevadas de 450°C. A partir disso, foram obtidos os selenofenos em rendimentos de 40-60%. O autor ainda destaca a importância da alta temperatura para formação do butadiíno que irá reagir com o H₂Se gerado *in situ*, passando pelo intermediário **I** até a ciclização intramolecular, obtendo-se o produto **32** (Esquema 15).

Esquema 15



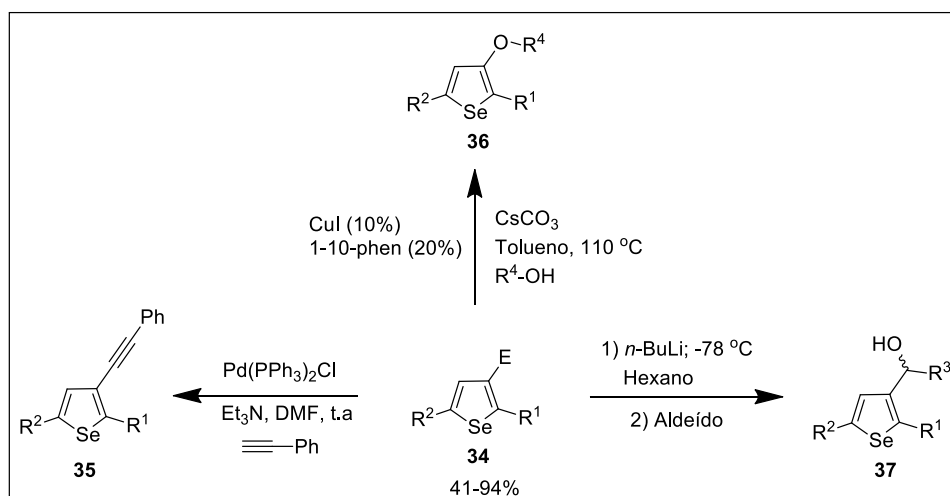
Em nosso grupo de pesquisa foi desenvolvida uma metodologia para obtenção de 3-iodoselenofenos **34** (ALVES et al., 2007). Partindo-se de (*Z*)-selenoeninos **33**, juntamente com uma variedade de eletrófilos, tais como, I₂, ICl, PhSeBr e PhSeI, obteve-se os 3-iodoselenofenos em rendimentos de 41 a 94%. A reação se mostrou branda, podendo ser estendida para diversos substituintes ligados ao alceno, e até, diretamente ao alcino (Esquema 16).

Esquema 16



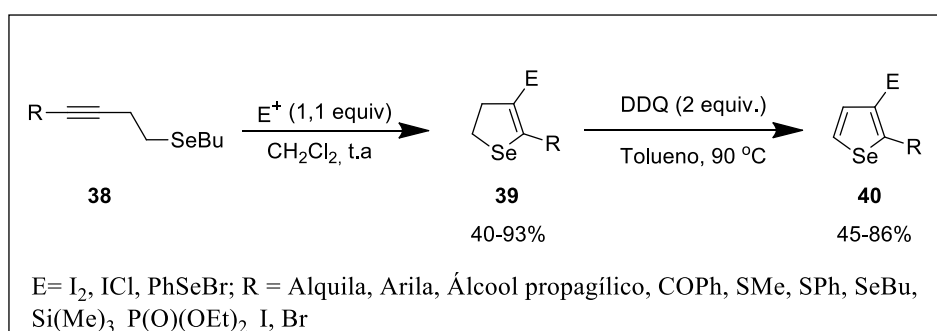
Em adicional, os novos compostos foram submetidos a uma série de testes de reatividade química visando futuras aplicações. Para tais testes, foram utilizadas reações de acoplamento com alcinos terminais catalisados por paládio, produto **35**, e alquinil álcoois catalisadas por cobre, produto **36**. Ao mesmo tempo, o substrato **34** foi testado frente à reação com *n*-BuLi, gerando o intermediário 3-lítioselenofeno, que após a adição de uma variedade de aldeídos, formaram-se diversos álcoois secundários **37** com rendimentos satisfatórios de 62 a 87% (Esquema 17).

Esquema 17



O nosso grupo de pesquisa, ainda, explorou os substratos de selenetos homopropagílicos **38** na obtenção de derivados de 2,3-dihidroselenofenos **39** (SCHUMACHER et al., 2010). Tais substratos **38** foram submetidos a reações frente a diferentes espécies eletrofílicas (I_2 , ICl , PhSeBr) gerando os produtos **39** em rendimentos de 40 a 93%. Os dihidroselenofenos **39**, ainda, foram submetidos a uma etapa de oxidação com DDQ obtendo os selenofenos **40** em 55 a 86% de rendimento (Esquema 18).

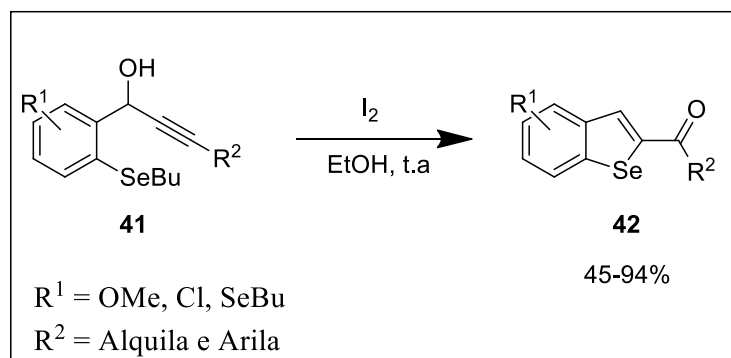
Esquema 18



Zeni e colaboradores (PISTOIA et al., 2015) descreveram uma terceira metodologia, não menos importante, relatando a obtenção de 2-acilbenzoselenofenos **42**. Para a síntese destes compostos foram utilizados como material de partida os derivados de [2-(Butilselanyl)fenil]propinols **41** juntamente com iodo molecular, atuando como fonte

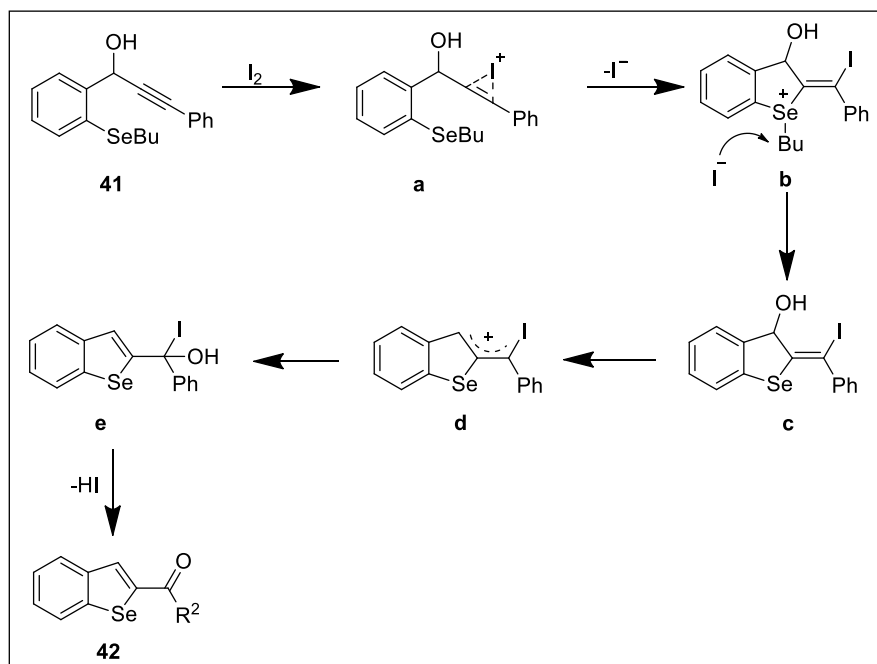
eletrofílica, em etanol. A metodologia desenvolvida se mostrou eficiente para uma variedade de substituintes presentes no material de partida, gerando 2-acilbenzoselenofenos **42** em rendimentos de 45 a 94% de rendimento (Esquema 19).

Esquema 19



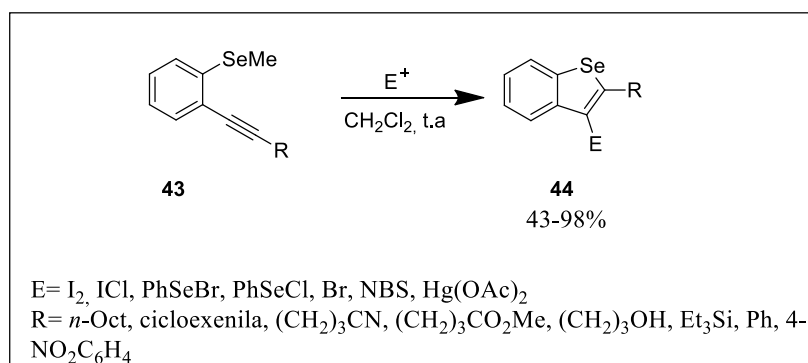
Com base nos estudos realizados por meio de CG-MS, em paralelo aos estudos de RMN, foi possível relatar uma proposta de mecanismo para síntese do composto **41**. Inicialmente, tem-se a ativação da tripla ligação por meio do iodo presente ao meio, formando a espécie **a**, seguindo do ataque nucleofílico *anti* do selênio formando o sal **b**, com a saída do grupo butila por meio de uma S_N2 , origina-se o iodeto vinílico **c**. Com o rearranjo do grupamento hidroxila por meio de uma migração-1,3 e a estabilização do cátion alílico **d**, resulta no álcool **e**, seguindo da eliminação do iodo presente na forma de HI, forma-se o selenofeno **41** (Esquema 20).

Esquema 20



Larock e colaboradores (KESHARWANI; WORLIKAR; LAROCK, 2006) demonstraram uma eficiente rota sintética para obtenção de derivados de benzo[*b*]selenofenos **44** por meio de ciclização eletrofílica. A abordagem descrita utiliza como material de partida substratos de 1-alkinil-2-metilseleno-arenos **43**, os quais toleram uma variedade de grupos funcionais como substituintes, obtendo-se produtos **44** em bons rendimentos de 43 a 98% (Esquema 21).

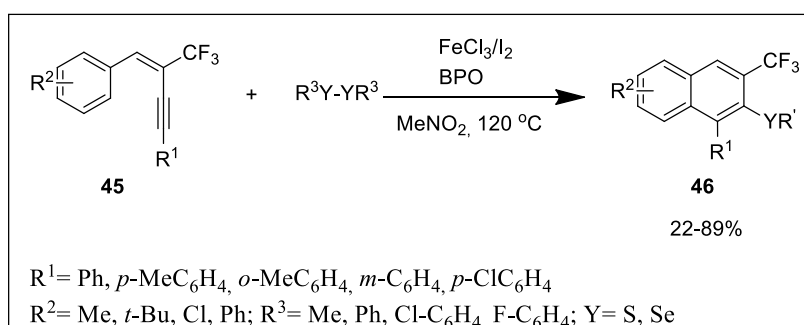
Esquema 21



Ciclizações eletrofílicas também auxiliam nas reações de anelação para formação de derivados de naftalenos. Zhang e colaboradores (YANG et al., 2014) demonstraram uma

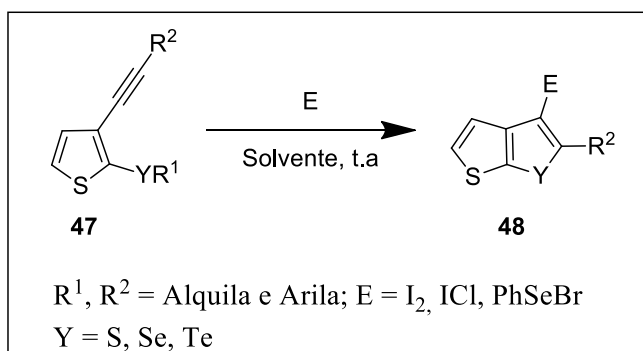
eficiente abordagem na obtenção de naftalenos polisubstituídos **46**, partindo dos substratos de 4-fenil-2-trifluormetilbut-1-en-3-ino **45**. Utilizando FeCl_3 como catalisador, iodo molecular e peróxido de benzoíla como aditivos e disselenetos e dissulfeto em acetonitrila como solvente a uma temperatura de $120\text{ }^\circ\text{C}$. Os autores relatam a obtenção dos produtos **46** em rendimentos de 22 a 89% (Esquema22).

Esquema 22



A ciclização eletrofílica pode vir a ser empregada na obtenção de moléculas poli heterocíclicas fundidas. Zeni e colaboradores (STEIN et al., 2010) empregando como material de partida os derivados de 2-organocalcogen-3-alkiniltiofenos **47**, desenvolveram uma metodologia para síntese de 4-Iodoselenofeno[2,3-*b*]tiofeno **48**. A metodologia desenvolvida se mostrou eficiente, podendo ser empregada diversas fontes eletrofílicas, gerando os compostos **48** em rendimentos moderados a bons (Esquema 23).

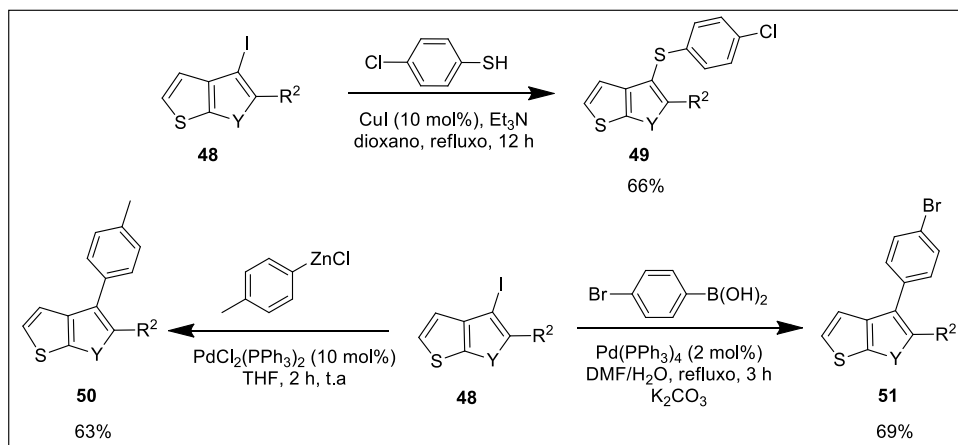
Esquema 23



Os novos compostos 4-Iodoselenofeno[2,3-*b*]tiofeno **48** foram úteis quando aplicados em reações de acoplamento do tipo Suzuki **51** e Negishi **50**. A reatividade do composto **48**

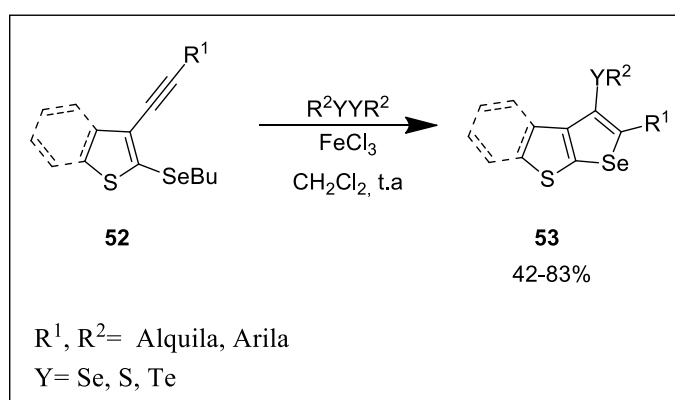
também foi testada frente a um acoplamento com um substrato tiol, utilizando cobre como catalizador (Esquema 24).

Esquema 24



A aplicação dos derivados de 2-organocalcogeno-3-alquinilbenzotiofenos **52** frente a reações de ciclização eletrofílica também se mostrou eficiente ao se utilizar ferro e disselenetos como agentes de ciclização (STEIN et al., 2013). Dessa forma foram obtidos os calcogenofeno[2,3-b]tiofenos **53** com rendimentos variando de 42 a 83% (Esquema 25).

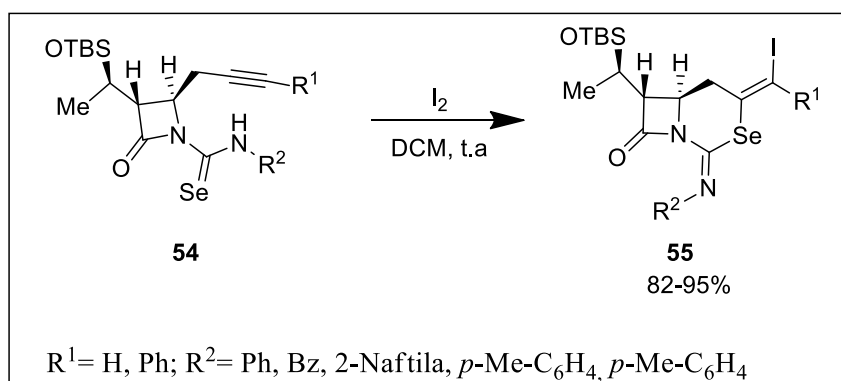
Esquema 25



A iodociclização também é uma importante ferramenta sintética na obtenção de selênio β -lactamas. Koketsu e colaboradores (GARUD; KOKETSU, 2008), utilizando ciclização eletrofílica promovida por iodo, obtiveram as β -lactamas **55** através da ciclização do átomo de selênio nucleofílico nos substratos de alquinil selenourea **54**. Os autores descrevem a importância das fontes de iodo utilizadas, juntamente com o solvente, tendo

influencia direta na obtenção do produto ciclizado. Dessa forma, a utilização de iodo molecular com diclorometano favoreceu a obtenção do produto **53** em rendimentos de 82 a 95% (Esquema 26).

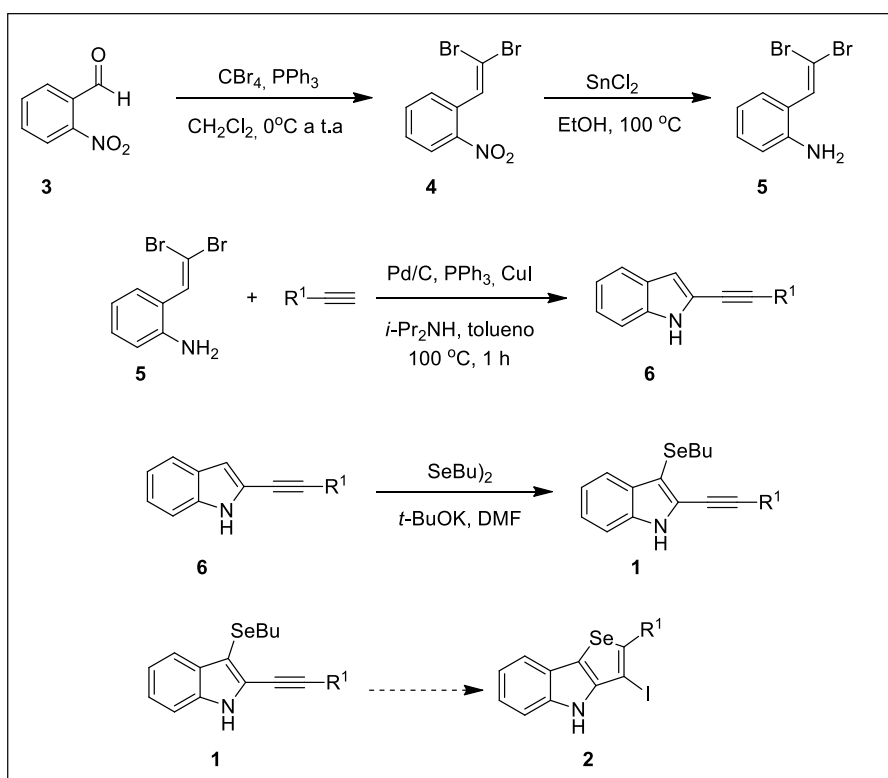
Esquema 26



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 27.

Esquema 27



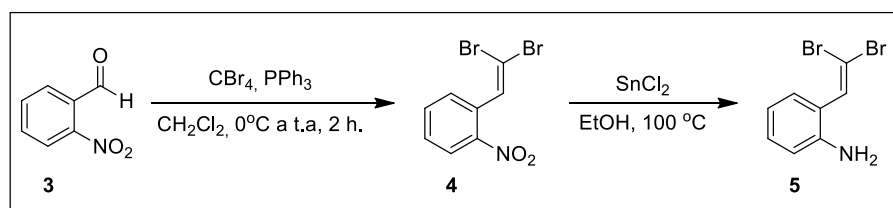
Inicialmente, será demonstrado a obtenção do composto **6**, na qual foi sintetizado a partir do 2-nitrobenzaldeído **3**, passando pela obtenção do brometo geminal **4**, seguido da redução do grupo nitro no substrato **4** para formação da amina **5**. Após, é obtido o indól **6**, pela metodologia descrita na literatura, com a posterior funcionalização utilizando disseleneto de butila formando o alquinil indol **1**. Por fim, o estudo para obtenção do composto **2**, passando por sua otimização, purificação e caracterização.

3.1 SÍNTESE DO MATERIAL DE PARTIDA **6** e **1**

3.1.1 Síntese dos 2-etinil-1*H*-indol **6**

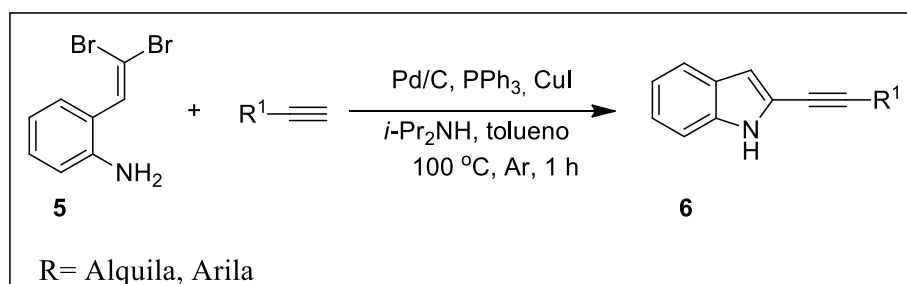
Os 2-etinil-1*H*-indol **6** são preparados inicialmente partindo do 2-nitrobenzaldeído **3**, este é convertido no brometo geminal **4**, através da reação clássica de Corey-Fuchs (COREY; FUCHS, 1972), utilizando CBr_4 e PPh_3 em diclorometano. Após, foi realizada a redução do grupamento nitro, utilizando SnCl_2 em etanol a $100\text{ }^\circ\text{C}$, formando a amina **X** (FANG; LAUTENS, 2008) (Esquema 28).

Esquema 28



A partir do substrato **5** foi sintetizado o indol **6** 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 possível obter uma série de indóis **6** com rendimentos variando de moderados a bons (Esquema 29).

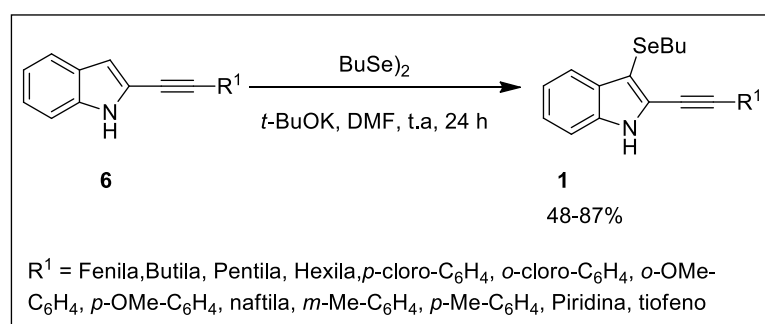
Esquema 29



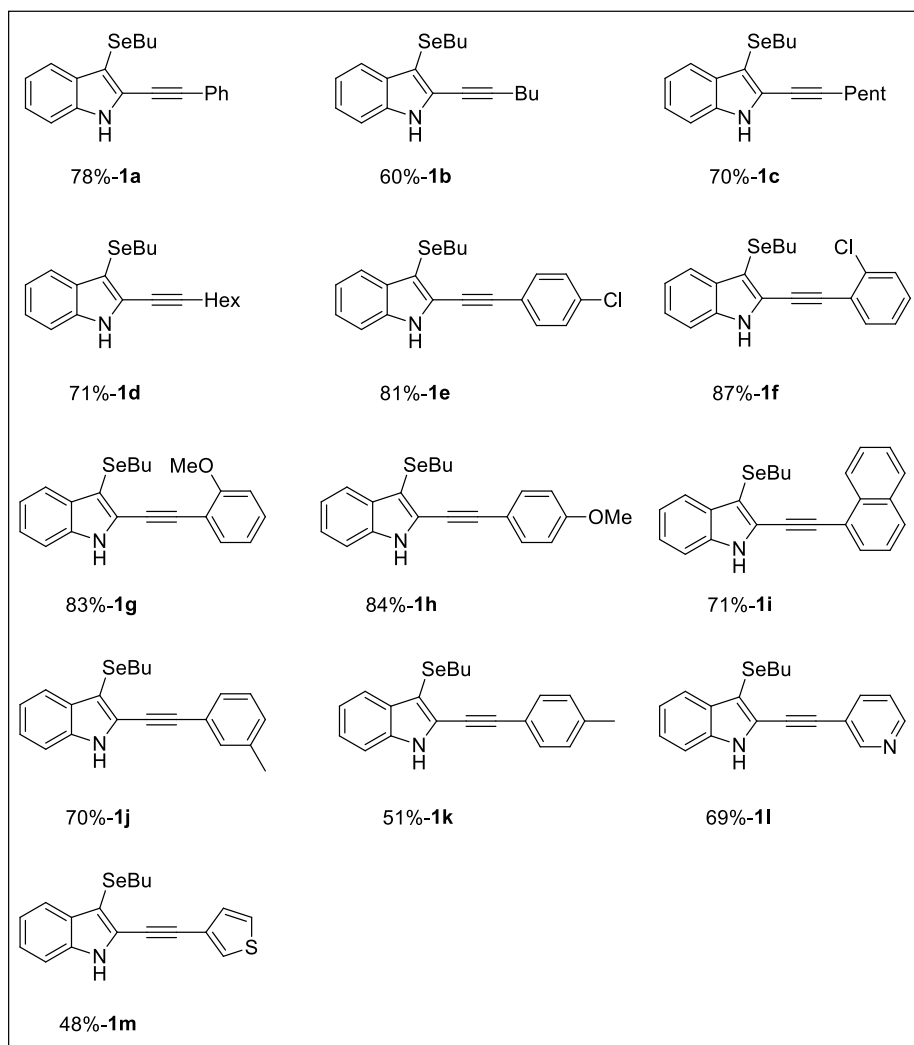
3.1.2 Síntese dos 3-(butilselanil)-2-(etnil)-1*H*-indol **1a-m**

A síntese dos 3-(butilselanil)-2-(etnil)-1*H*-indol **1a-m**, material de partida de interesse para o transcorrer do trabalho, foi realizada mediante a funcionalização dos indóis **6**, em reação com BuSe_2 e *t*-BuOK em DMF a temperatura ambiente (SONG et. al., 2018). A reação procedeu-se por 24 horas, com posterior isolamento do produto **1**. A metodologia descrita permitiu a inserção de um grupo organocalcogênio em uma série de indóis **6** contendo diferentes grupamentos orgânicos R^1 em rendimentos de 48 a 87 % (Esquema 30)

Esquema 30



A Figura 3 mostra os diferentes exemplos obtidos a partir da metodologia utilizada para funcionalização dos alquinil indóis **6**.

Figura 3- Exemplos dos derivados de 3-(butilselanil)-2-(etinil)-1*H*-indol **1a-m**

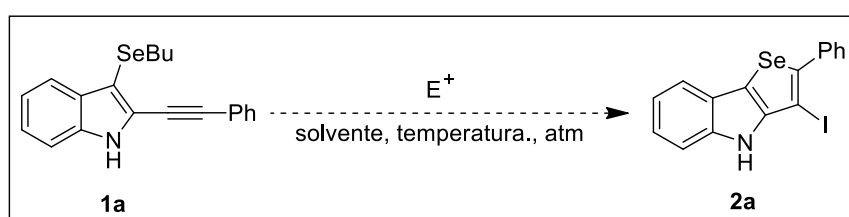
Os resultados mostrados na Tabela 1 demonstram a eficiência da metodologia de funcionalização dos indóis **1**, contendo uma variedade de substituintes R¹ ligados as triplas ligações. Os primeiros exemplos foram obtidos com substituintes alquílicos **1b-d**, que demonstraram moderados rendimentos reacionais de 60-71%. Em um segundo momento foram testados grupamentos retiradores e doadores de densidade eletrônica ligados ao anel aromático **1e-h**, da mesma forma, os rendimentos obtidos foram satisfatórios de 81-87%.

Posteriormente, realizou-se um estudo com grupamentos aromáticos substituídos e heterocíclis, demonstrando que os grupos aromáticos substituídos geraram os produtos **1i-k** com rendimentos moderados a bons de 51 a 70%. Para substituintes heterocíclis foram testados os grupamentos piridina **1l** e tiofeno **1m**, nos quais os rendimentos foram de 69% e 48% respectivamente.

3.2 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO DA SÍNTESE DO 3-iodo-4*H*-SELENOFENO[3,2-*b*]INDOL **2**

Após obtenção dos materiais de partida **1a-m**, iniciou-se a otimização das condições reacionais para síntese dos 3-Iodo-4*H* - selenofenos[3,2-*b*]indol **2**. O composto **1a** foi escolhido como padrão para os testes reacionais a serem investigados. Dessa forma foi organizada um sequencia de reações para determinar qual a melhor condição para a obtenção do composto **2** (Tabela 2).

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



Reação	Solvente	I ₂ (equiv.)	Temp.(°C)	Tempo(h)	Rend.(%) ^a
1	DCM	2,0	t.a.	2	59
2	DCM	1,5	t.a.	2	65
3	DCM	1,1	t.a.	2	66
4	DCM	1,0	t.a.	2	55
5	DCE	1,1	t.a.	3	72
6	EtOH	1,1	t.a.	3	57
7	EtOH	1,1	70	3	^b _
8	THF	1,1	t.a.	3	89
9	THF	1,1	t.a.	1	43 ^c
10	THF	1,1	60	3	68
11	dioxano	1,1	t.a.	3	74
12	MeCN	1,1	t.a.	3	51
13	MeNO ₂	1,1	t.a.	3	^d _
14	Et ₂ O	1,1	t.a.	3	79
15	hexano	1,1	t.a.	3	62

(a) Reação realizada em atmosfera aeróbica com 0,25 mmol de indol e iodo molecular em THF a temperatura ambiente. (b) mistura de produtos ciclizado. (c) Acompanhamento por CG. (d) produto + MP.

Inicialmente, utilizou-se o composto **1a** (0,25 mmol) como teste padrão, sendo diclorometano o solvente, à temperatura ambiente. A quantidade de iodo foi a primeira variável testada (Tabela 2, reação 1-4), sendo que após 2h, em atmosfera aeróbica, o melhor resultado foi obtido com 1,1 equivalentes de iodo (Tabela 2, reação 3), gerando o 3-Iodo-2-fenil-4*H*-selenofeno[3,2-*b*]indol em 66% rendimento.

Com a quantidade de iodo fixada, partiu-se para a variação dos solventes utilizados, o primeiro teste foi realizado com dicloroetano (Tabela 2, reação 5), alcançando um rendimento de 72% em 3h de reação.

Em seguida, testou-se a reação em etanol (Tabela 2, reação 6-7), nas mesmas condições reacionais, acarretando um decréscimo no rendimento para 57% (Tabela 2, reação 6), na tentativa de contornar esse resultado, repetiu-se o teste anterior com aquecimento de 70 °C (Tabela 2, reação 7). O resultado obtido apresentou uma mistura do produto obtido **2a** junto com o subproduto ciclizado contendo grupamento SeBu inserido no lugar do iodo. Demonstrando que sob de aquecimento em etanol ocorre à competição para formação de ambos os compostos.

O próximo teste foi a substituição de EtOH por THF como solvente (Tabela 2, reação 8), resultando em um aumento significativo no rendimento de 89%, sendo assim, foi estabelecida a melhor condição reacional com 1,1 equiv. de iodo, em THF por 3h.

Um estudo de otimização no tempo reacional foi realizado por meio de acompanhamento via análise de CG-MS (Tabela 2, reação 9). Dessa forma, foi possível identificar o tempo necessário para o total consumo do material de partida **1a**, correspondendo à 1h. Todavia a reação exibiu um decréscimo significativo para 43% do produto **2a**. Isso denota a possível existência de um complexo intermediário formado inicialmente, originando lentamente o produto **2a** conforme o transcorrer da reação, sendo assim, o tempo reacional de 3h seria mais apropriado para a total conversão do intermediário ao produto.

A utilização de aquecimento, 60 °C, também resultou em uma queda de rendimento da reação (Tabela 2, reação 10). Acredita-se que o aumento da temperatura possa estar degradando o substrato **2a**, isso justificaria o decréscimo no rendimento

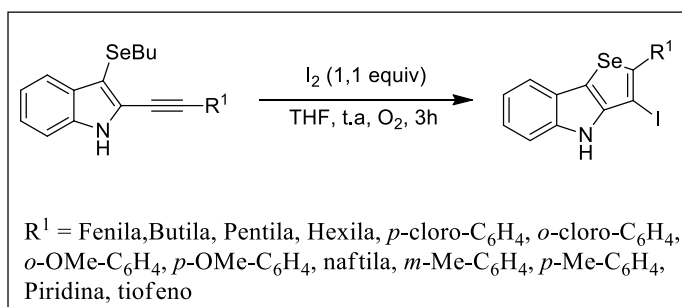
Os estudos prosseguiram com mais alguns testes de solventes (Tabela 2, reação 11-15). Dioxano, acetonitrila, nitrometano, éter etílico e hexano, os quais são comumente empregados em reações de ciclização, não apresentaram melhores resultados quando comparados ao THF após 3h de reação. A utilização de nitrometano, principalmente, demonstrou uma mistura do produto **2a** juntamente com o material de partida não consumido, após 3h de reação.

Ao fim desta etapa, foi escolhido como melhor condição a utilização de 1,1 equivalentes de iodo em 5 mL de THF como solvente à temperatura sob atmosfera aeróbica em 3h de reação .

3.3 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA PROMOVIDA POR IODO DE 3-(BUTILSELANIL)-2-(ETINIL)-1H-INDOL **1** PARA OBTENÇÃO DE 3-iodo-4H-SELENOFENO[3,2-*b*]INDOL **2**.

Com a melhor condição reacional obtida para a síntese do produto **2a**, expandiu-se esta metodologia para diferentes substratos 3-(butilselanil)-2-(etinil)-1H-indol **1**. A Tabela 3 mostra os diferentes materiais de partida utilizados, com as variações dos substituintes R¹ ligados ao alcino na posição *orto* ao grupamento SeBu, e os produtos **2** obtidos, a partir da ciclização eletrofílica promovida por iodo.

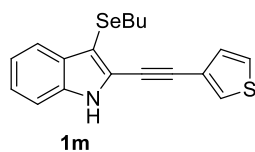
Tabela 2- Exemplos dos derivados de 3-iodo-4H-selenofenos[3,2-*b*]indol **2a-m**



#	Substrato	Produto	Rendimento(%) ^a
1			89
2			79
3			73

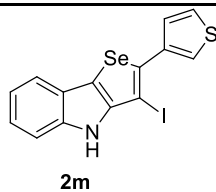
4	 1d	 2d	78
5	 1e	 2e	65
6	 1f	 2f	60
7	 1g	 2g	58
8	 1h	 2h	80
9	 1i	 2i	88
10	 1j	 2j	79
11	 1k	 2k	60
12	 1l	 2l	55

13



1m

39



2m

(a) reações realizadas com 3-(butilselenil)-2-(etnil)-1*H*-indol **1** (0,25 mmol), I₂ (1,1 equiv.) em THF (5ml) à temperatura ambiente. (b) Produtos purificados por coluna cromatográfica utilizando acetato/hexano como eluente.

Testou-se, primeiramente, a utilização dos substituintes alquílicos ligado ao alcino **2b-d**, pouca influência foi observada em relação a grupo fenila, sendo os produtos obtidos em bons rendimentos de 73 a 79% (Tabela 3, linha 2-4). Posteriormente, estudou-se diferentes grupos eletrônicos ligados ao anel aromático, tanto grupos retiradores de densidade eletrônica (*p*-Cl, *o*-Cl), como os grupamentos doadores de densidade eletrônica (*o*-OMe, *p*-OMe, *p*-Me, *m*-Me).

A utilização de substituinte cloro nas posições *orto* e *para* acarretou um decréscimo nos rendimentos de **2e-f**, esse fato deve-se ao efeito retirador que o átomo de cloro apresenta, deixando o correspondente intermediário catiônico formado na etapa de ciclização menos estabilizado (Tabela 3, linha 5-6).

A utilização de grupos doadores, como no caso da metoxila, originou duas situações distintas com as diferentes posições funcionalizadas no anel aromático. Com o grupo metoxila na posição *orto*, o produto **2g** foi obtido em 58% de rendimento, diferentemente, obteve-se o produto **2h** com 80% de rendimento, quando o grupo metoxila esteve na posição *para* do anel aromático (Tabela 3, linha 7-8). Acredita-se que o substrato **1g** pode gerar uma competição na etapa de ciclização, levando a formação do benzofurano, resultado da *O*-ciclização do grupo metoxila em **1g** (MEHTA; LAROCK, 2010). Tal efeito não foi observado, confirmando a seletividade da metodologia adotada para formação de **2g**.

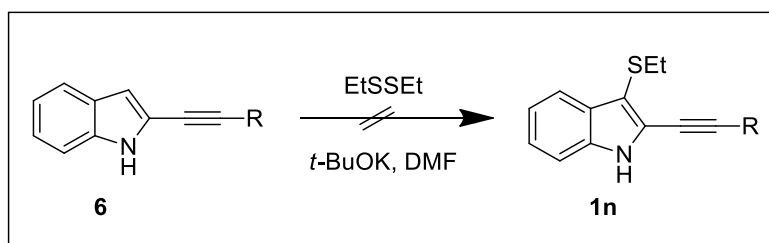
Grupos metila, também apresentaram variações de rendimento relativo a posição adotada. Metila na posição *meta* formou-se o produto **2j** em 79% rendimento (Tabela 3, linha 10), quando o substrato usado continha o grupo metila em *para*, **1k**, o rendimento de **2k** decaiu para 60% (Tabela 3, linha 11). Os fatores relacionados a efeitos eletrônicos tal como, nucleofilicidade e impedimento estérico ou até, efeito de estabilização do intermediário, tem importante papel no processo de ciclização, como já é descrito na literatura (MEHTA; WALDO; LAROCK, 2009).

O substrato contendo grupo volumoso, como o exemplo da naftila **2i**, praticamente não apresentou nenhuma aletração, sendo o rendimento final de 88% (Tabela 3, linha 9). Os

demais substratos contendo grupos heterocíclos **1l-1m**, ambos conduziram os produtos de ciclização **2l-m**, porém em menores rendimentos 55 e 33% (Tabela 3, linha 12-13).

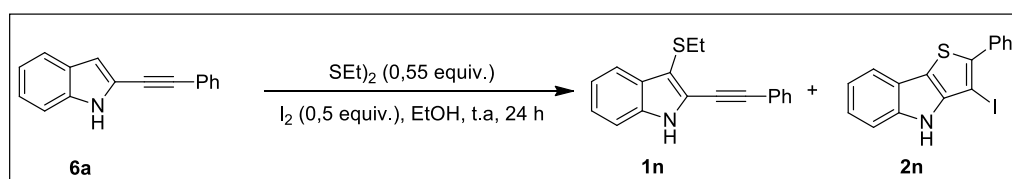
Com intuito de expandir o escopo do trabalho descrito, as ciclizações eletrofilicas foram ampliadas para outros substratos com diferentes nucleófilos, visando obter os produtos de ciclização da mesma forma que os obtidos com selênio-butil. Sendo assim, a utilização de substratos contendo enxofre foi testada. Partindo da mesma metodologia empregada na síntese dos substratos 3-(butilselenil)-2-(etnil)-1*H*-indol **1**, os indóis **6** foram utilizados juntamente com dissulfetos alquílicos na obtenção do composto **1n**. Porém, a reação não se mostrou eficiente, não ocorrendo à formação do produto esperado (Esquema 31).

Esquema 31



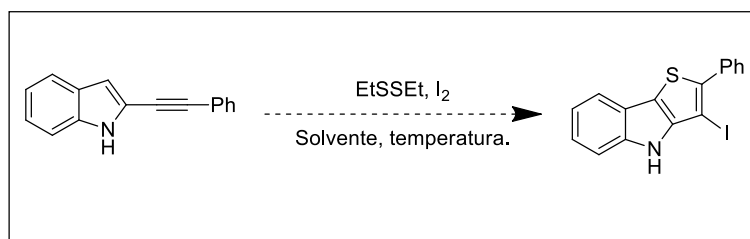
A reação do substrato **6** para formação de **1n** via clivagem de dissulfeto de etila utilizando base, não atingiu a perspectiva esperada, sendo o indol **6** totalmente recuperado ao final da reação. Dessa forma, focou-se em outra metodologia, a fim de contornar o problema de funcionalização dos indóis. Baseados em relatos presentes na literatura, a utilização de iodo molecular em etanol forneceria os indóis funcionalizados com dissulfetos alquílicos em bons rendimentos (CHEN et al., 2016). Surpreendentemente, foram obtidos a mistura de dois produtos, oriundos da funcionalização do indól **6**, produto **1n**, e a ciclização eletrofilica *one-pot* de **2n** (Esquema 32).

Esquema 32



Com o resultado observado, indicando a possível ciclização *one-pot* do indól **6a**, e depois de repetições obtendo resultados semelhantes, elaborou-se um breve estudo para obtenção do produto **2n**, via ciclização direta com dissulfeto de etila, na presença de iodo molecular como fonte eletrofílica. A Tabela 4 descreve basicamente os estudos realizados para melhor obtenção de **2n**.

Tabela 3 - Estudo de otimização para a síntese dos derivados de 3-iodo-2-4*H*- tiofeno[3,2-*b*]indol



Reação	Solvente	I ₂ (equiv.)	S(Et) ₂ (equiv.)	Temp.(°C)	Rend.(%) ^a
1	EtOH	0,55	0,56	t.a	Mistura
2	EtOH	0,55	0,56	80	Mistura
3	DMF	0,55	0,56	80	Traços
4	EtOH	1,5	1,5	70	32
5	EtOH	3	3	70	74
6	THF	3	3	70	M.P

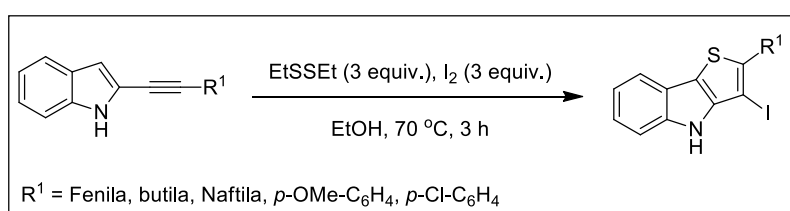
(a)A reação foi realizada com a adição do iodo em uma solução de EtOH e dissulfeto de etila a temperatura ambiente, sob atmosfera aeróbica. A mistura é agitada por 10 minutos, então é adicionado o indol **6a** (0,25 mmol). A reação é aquecida por 3 horas.

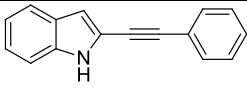
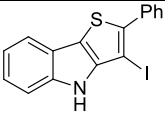
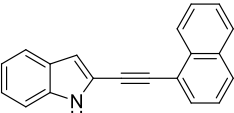
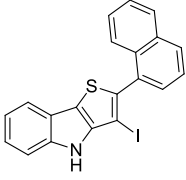
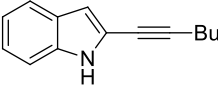
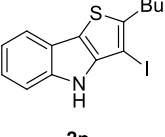
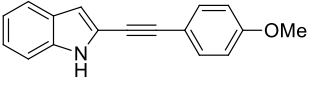
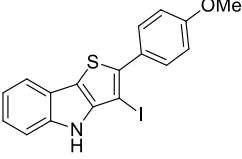
Primeiramente, após observou-se a formação da mistura de produtos **1n** e **2n**, estudamos a mesma reação com aquecimento de 80 °C (Tabela 4, linha 2), o aumento de temperatura não mostrou resultado significativo, obtendo ao final a mesma mistura de produtos. A utilização de DMF como solvente (Tabela 4, linha 3) não demonstrou melhor eficiência, apresentando apenas traços de **2n** e sobra de material de partida. Fixando etanol como solvente, estudou-se a variação das quantidades estequiométricas de iodo e dissulfeto de etila, a 70 °C (Tabela 4, linha 4), obtendo-se 32% de **2n**. Com base no resultado obtido, um excesso de iodo e dissulfeto de etila foi utilizado (Tabela 4, linha 5) em etanol a 70 °C, promovendo melhora significativa no rendimento de **2n** para 74%. O ultimo teste utilizando

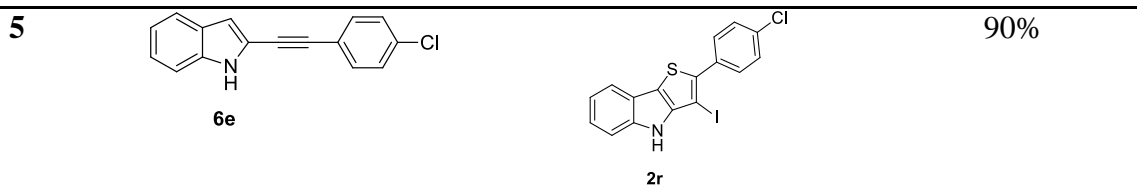
THF como solvente (Tabela 4, linha 6) não gerou o produto **2n**, com o material de partida recuperado.

Com um breve estudo de otimizações e a melhor condição reacional estabelecida, elaboramos uma pequena série de exemplos partindo dos substratos 2-etinil-1*H*-indol **6**. A tabela 5 mostra os exemplos obtidos da ciclização eletrofílica *one-pot* dos 2-etinil-1*H*-indol **6**, da mesma forma, é possível analisar a compatibilidade da reação de ciclização com diferentes grupamentos orgânicos R¹ ligados ao alcino.

Tabela 4 - Exemplos dos derivados de 3-iodo-2-4*H*-tiofeno[3,2-*b*]indol **2n-r**



#	Substrato	Produto	Rendimento (%) ^a
1	 6a	 2n	74%
2	 6b	 2o	60%
3	 6c	 2p	55%
4	 6d	 2q	61%



(a) A reação foi realizada com a adição do iodo (3 equiv) em uma solução de EtOH e dissulfeto de etila (3 equiv.) a temperatura ambiente, sob atmosfera aeróbica. A mistura é agitada por 10 minutos, então é adicionado o indol **6a** (0,25 mmol). A reação é aquecida a 70 °C por 3 horas. (b) os produtos foram purificados por coluna cromatográfica com mistura de acetato de etila/hexano como eluente.

A Tabela 5 apresenta os diferentes substratos utilizados, juntamente com os produtos obtidos. Inicialmente, a utilização de um grupo naftila não demonstrou problemas na reação (Tabela 5, linha 2), gerando o produto **2o**, em bom rendimento. A troca para um grupamento alquílico, como o exemplo **2p**, exibiu uma queda de rendimento em relação aos demais (Tabela 5, linha 3), tal resultado pode ser justificado em função da pouca influência dos grupos alquílicos na reatividade. Grupos funcionais doadores e retiradores de densidade eletrônica também demonstraram influência nas ciclizações. A utilização de grupos doadores, *p*-OMe, resultou no produto **2q** (Tabela 5, linha 4) em rendimento satisfatório, o mesmo quando se utilizou um grupo retirador, *p*-Cl, obtendo-se o produto ciclizado **2r** (Tabela 5, linha 5) em excelente rendimento de 90%.

Uma breve análise, entre os exemplos contendo enxofre em comparação ao selênio corrobora com o fator de elevada importância na etapa de ciclização do substrato, a nucleofílicidade das espécies. O enxofre por ser um nucleófilo mais fraco em comparação ao selênio, demonstrou uma menor reatividade em relação às ciclizações com selênio, dessa forma as ciclizações eletrofílicas contendo o nucleófilo de selênio são mais reativas, devido ao seu maior caráter nucleofílico, como já é apresentado na literatura (MEHTA; WALDO; LAROCK, 2009).

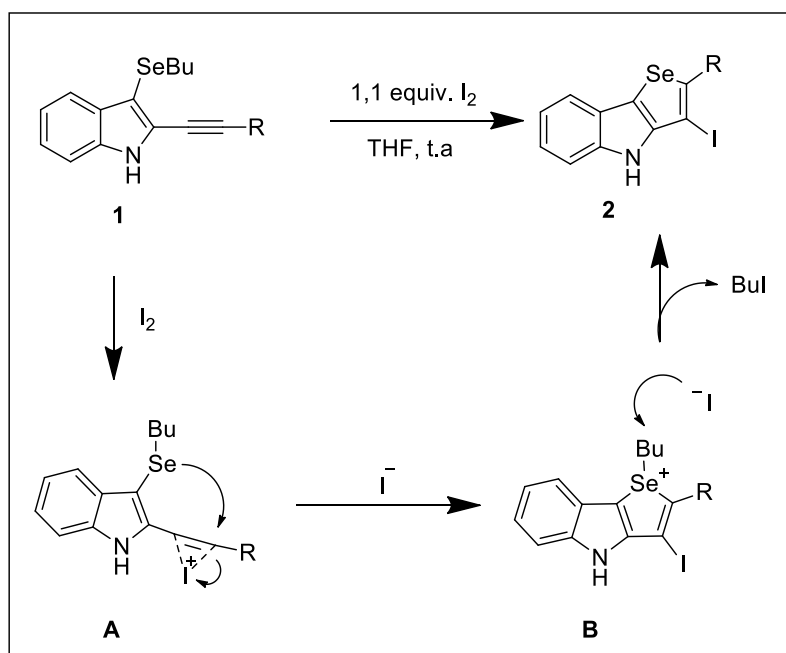
3.4 MECANISMOS PROPOSTO PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA COM I₂

Como já mencionado, diversas são as ciclizações promovidas por iodo de acordo com na literatura. Sendo assim, os estudos realizados propõe um mecanismo apropriado para tais ciclizações. Com base nisso, o mecanismo para geração dos 3-Iodo-4*H*-selenofenos [3,2-*b*]indol **2** segue as seguintes etapas:

- a) Coordenação da molécula de I₂ na ligação tripla do 3-butilselanil-1*H*-indol, formando o intermediário iodônio **A**;

- b) Um ataque nucleofílico *anti* do átomo de calcogênio no intermediário iodônio **A**, fornecendo o intermediário heterocíclico **B**;
- c) Eliminação do grupamento butila via substituição nucleofílica (S_N2), por meio do ânion iodeto presente no meio racional, originando o produto **2**.

Esquema 33

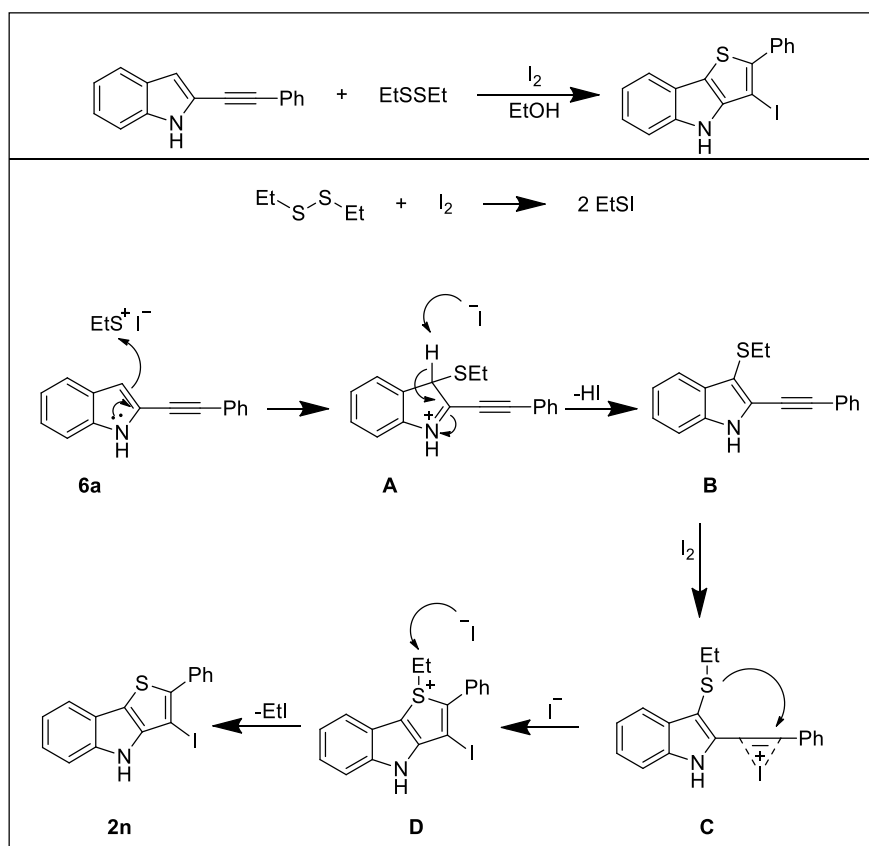


De forma análoga, as ciclizações dos produtos **2n-r** apresentam na sua etapa de ciclização o mesmo mecanismo descrito no Esquema 33. A diferença está na etapa inicial, onde primeiramente tem-se a funcionalização do indol **6** por meio da espécie de enxofre etil gerada *in situ* para, posteriormente, proceder com a ciclização via iodo eletrofílico. O Esquema 34 demonstra o mecanismo proposto para formação do produto **2n**.

Inicialmente, ocorre a clivagem do dissulfeto ocasionada pelo iodo presente na reação, formando assim, a espécie de enxofre eletrofílico com iodo. O eletrófilo de enxofre é atacado pelo C3 do indol **6a**, originando o intermediário **A**, que por sua vez, tem um hidrogênio removido pelo iodo nucleofílico presente no meio, formando-se intermediário **B**.

Com a ativação da tripla ligação pelo iodo eletrofílico presente no meio reacional, forma-se o intermediário **C**, tem-se o ataque *anti* do átomo de enxofre à tripla ativada, formando a espécie **D**, após a eliminação do grupamento etila por substituição nucleofílica (S_N2), o produto **2n** é obtido.

Esquema 34



3.5 APLICAÇÃO DOS 3-iodo-4H-SELENOFENO[3,2-*b*]INDOL **2** COM REAÇÕES DO TIPO ULLMANN

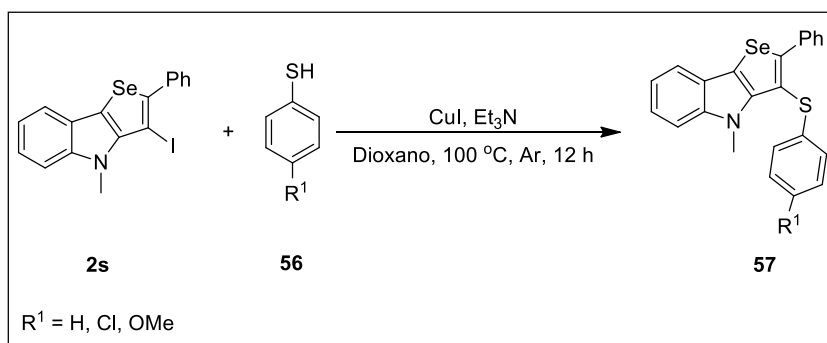
Com intuito de estudar a aplicabilidade dos 3-iodo-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol **2** obtidos, testou-se o substrato **2s** contendo o átomo de nitrogênio protegido frente a reação de acoplamento do tipo Ullmann com diferentes tióis, utilizando catalisador de CuI.

A reação de Ullmann é muito utilizada na química orgânica para o acoplamento de haletos arílicos catalisada por cobre. Tais acoplamentos podem ser expandidos para formação de ligações carbono-nitrogênio (ZHANG et al., 2012), carbono-oxigênio (RYAN A. ALTMAN et al., 2007) e carbono-enxofre (CRAIG G. BATES; RATTAN K. GUJADHUR; VENKATARAMAN, 2002). Dessa forma, a Ullmann tem sido empregada para síntese de diversos núcleos orgânicos como os pirróis (PAN et al., 2007) e quinazolininas (YANG et al., 2010), presentes em muitos compostos ativos biologicamente.

Com as descrições presentes na literatura, realizou-se a reação do acoplamento tipo Ullmann com o composto 4-Metil-3-iodo-2-fenil-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol **2s** (0,2 mmol),

CuI (10 mol%), trietilamina (2 equiv.) e o respectivo tíol **56** (2 equiv.) em Dioxano (5 mL)
Esquema 35.

Esquema 35



Para tal reação foram utilizados tíóis com diferentes substituintes na posição *para* do anel aromático, os resultados são demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Produtos da reação de acoplamento com diferentes tíóis.

Reação	Tíol	Produto	Rendimento (%)
1	 56a	 57a	95%
2	 56b	 57b	94%
3	 56c	 57c	Traços

(a) A reação foi realizada em um tubo de Schlenk sob atm inerte com adição do substrato **2s** (0,25 mmol) em dioxano (5 mL), tiol (2,0 equiv.), Et₃N (2,0 equiv.) e CuI (10 mol%), a reação é aquecida a 100 °C por 24 h. (b) os produtos foram purificados por coluna cromatográfica com mistura de acetato de etila/hexano como eluente.

A tabela 5 demonstra os exemplos obtidos utilizando os acoplamentos do tipo Ullmann frente ao substrato **2s**. Primeiramente, testou-se o tiol **56a**, o qual não contém nenhum substituinte ligado ao anel aromático, o próximo teste foi realizado utilizando um substituinte retirador de densidade eletrônica, tiol **56b**, contendo um átomo de cloro na posição *para* do anel aromático. Ambos as reações geraram os produtos **57a-b** em excelentes rendimentos de 94 e 95%, respectivamente. Por outro lado, quando o tiol **56c**, contendo um grupo metoxila ligado ao anel na posição *para*, foi utilizado, apenas traços do produto **57c** foram obtidos, sendo o produto principal o dímero formado a partir do acoplamento do tiol **56c**.

3.6 DETERMINAÇÕES DOS COMPOSTOS

Os compostos desse trabalho tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ¹H e ¹³C, espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

O composto 2-hexil-3-iodo-4*H*-selenofeno[3,2-*b*]indol (**2d**) teve seus hidrogênios e carbonos atribuídos através de experimentos de ressonância magnética de uma dimensão como RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT 135 e DEPT 90, aliado também às técnicas de duas dimensões tais como como experimentos ¹H-¹³C HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*), ¹H-¹³C HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*) e ¹H-¹H COSY (*Correlation Spectroscopy*), e os mesmos serão discutidos a seguir.

Ainda, as estruturas dos compostos **2h** e **2n** foram elucidadas por meio de difração de Raios-X. O composto **2h** pode ser analisado na Figura 4 e o composto **2n** na Figura 5.

Figura 4 - ORTEP da estrutura do composto **2h**

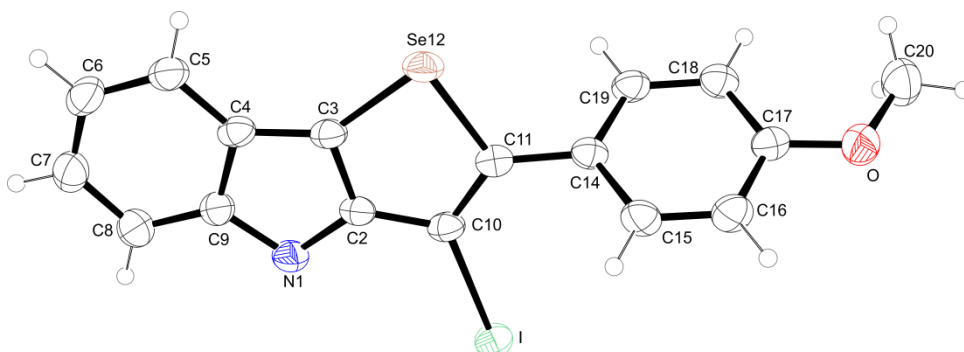
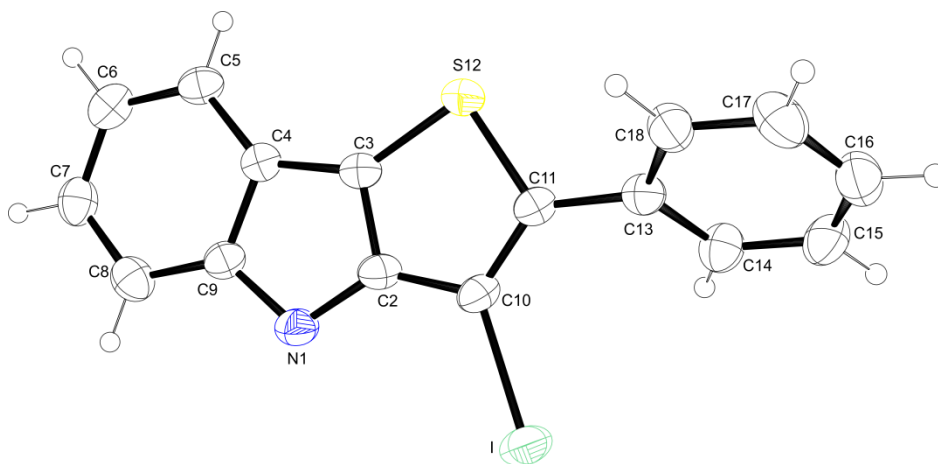


Figura 5- ORTEP da estrutura do composto **2n**

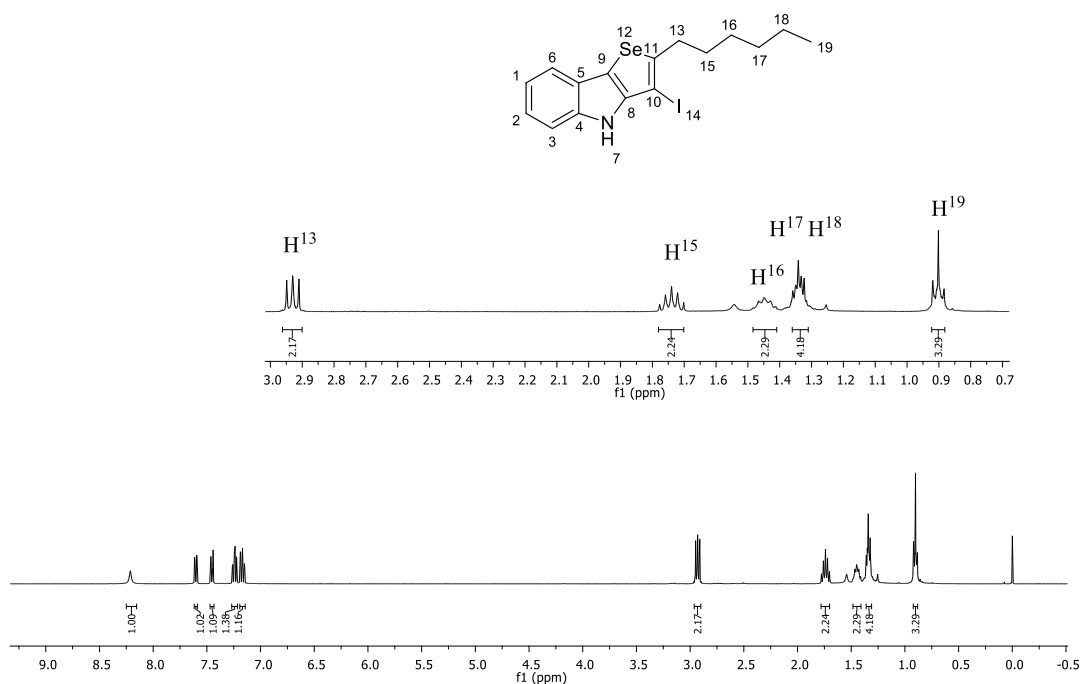


3.7 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO 2-HEXIL-3-iodo-4*H*-SELENOFENO[3,2-*b*]INDOL **2d**

Na sequência, será demonstrado a ilustração de RMN ^1H para o composto **2d**, realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando CDCl_3 como solvente. Na Figura 5 é possível identificar os sinais correspondentes aos treze hidrogênios em campo alto; nas regiões de 2,95 a 2,91 ppm, um tripleto com constante acoplamento $J = 8$ Hz referente ao hidrogênio H13 ,

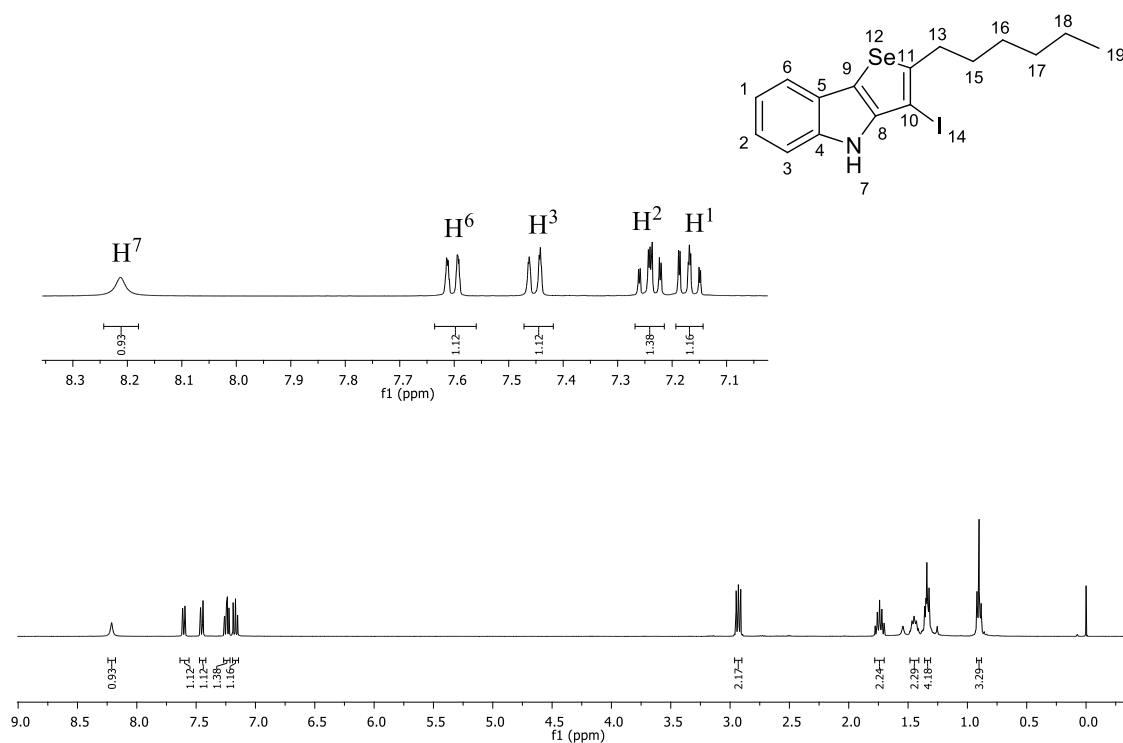
em 1,54 ppm um quinteto com constante de acoplamento $J = 7,6$ Hz pertencendo ao hidrogênio H15. Em seguida, os multipletos na região de 1,45 ppm e 1,34 ppm atribuídos a 6 hidrogênios, hidrogênio H16, H17 e H18. Por último, na região de 0,90 ppm, um triplete com constante de acoplamento $J = 8$ Hz do hidrogênio H19 (Figura 6).

Figura 6- Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 400 MHz expandido na região dos alquílicos



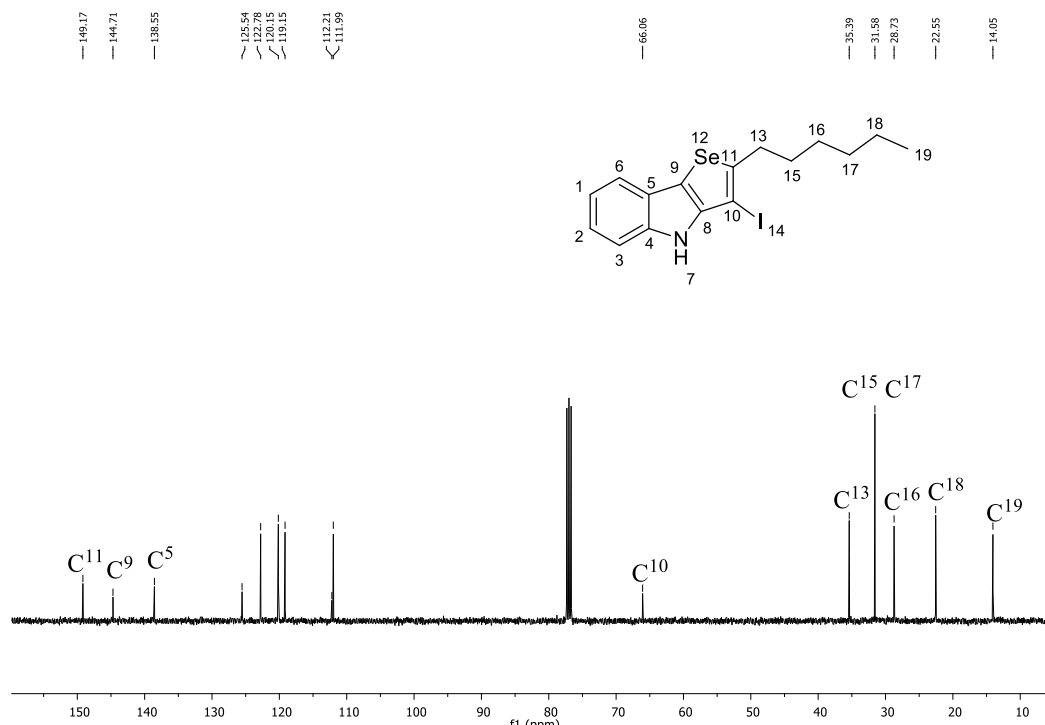
Na Figura 7 é mostrada a expansão do espectro na região de campo alto, correspondendo ao total de 4 hidrogênios arílicos e 1 hidrogênio ligado ao heteroátomo do indól. O sinal na região de 8,21 ppm é característico de hidrogênios de indóis, H7. Na sequência, a região de 7,61 a 7,59 ppm um duplete com constante de acoplamento $J = 8$ Hz pertencendo ao hidrogênio H6 e na região de 7,47 a 7,43 ppm outro duplete com constante de acoplamento $J = 8$ Hz do hidrogênio H3. Os demais hidrogênios arílicos aparecem na região de 7,24 ppm e 7,17 ppm como dois tripletos com constante de acoplamento $J = 7,6$ Hz, referente aos hidrogênios H2 e H1, respectivamente.

Figura 7 - Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 400 MHz expandido na região dos arílicos



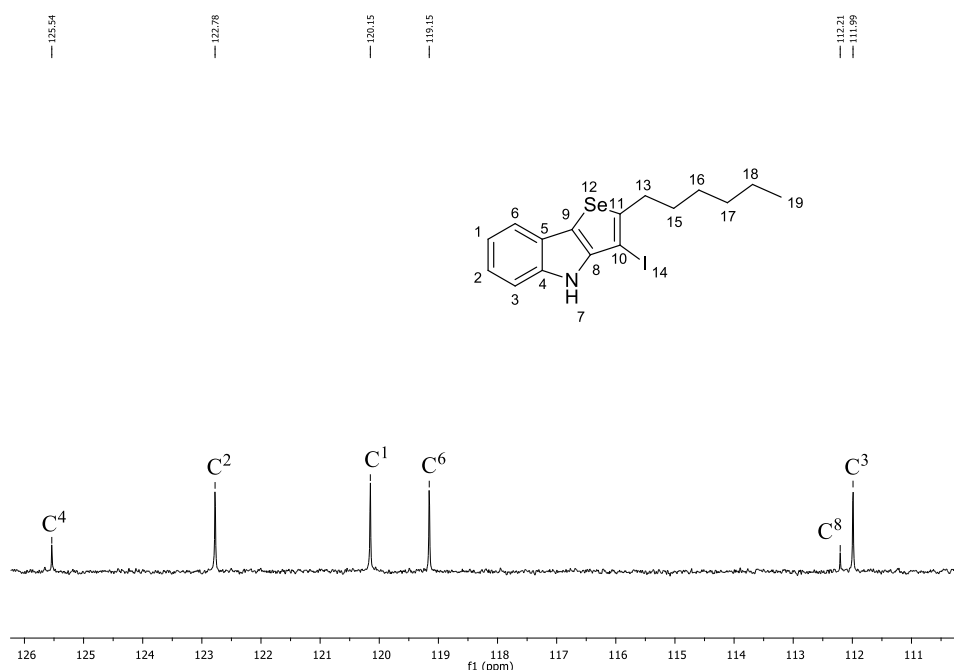
A seguir, a figura 8 mostra o espectro de ^{13}C do composto **2d**, neste experimento utilizou-se CDCl_3 como solvente, com uma frequência de 100 MHz. Inicialmente, na região de campo alto os 6 carbonos do grupo hexila em 35,4; 31,6; 28,7; 22,5; 14,0 ppms. Destaca-se no deslocamento de 31,58 ppm o sinal mais intenso referente a sobreposição dos carbonos C15 e C17. Outro destaque de importância é o sinal na região de 66,06 ppm pertencente ao carbono C10 ligado ao átomo de iodo, tal característica é explicada pelo efeito átomo pesado do iodo, deslocando o sinal para campo alto. Ainda são observados nitidamente os carbonos aromáticos C11, C9 e C5 do selenofeno e do indól, respectivamente.

Figura 8 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 100 MHz



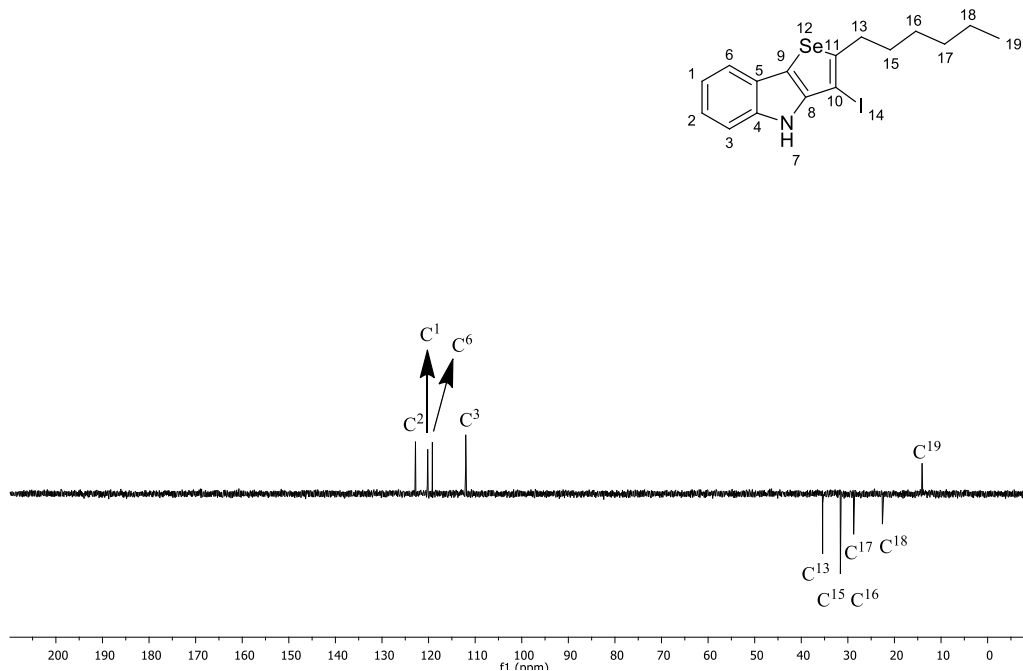
A Figura 9 mostra a expansão do espectro de carbono na região de campo baixo entre 125,54 a 111,49 ppms. Os carbonos observados são C4, C2, C1, C6, C8 e C3 com deslocamentos de 125,5; 122,7; 120,1; 119,1; 112,2; 111,9 ppms.

Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 100 MHz expandido na região dos arílicos

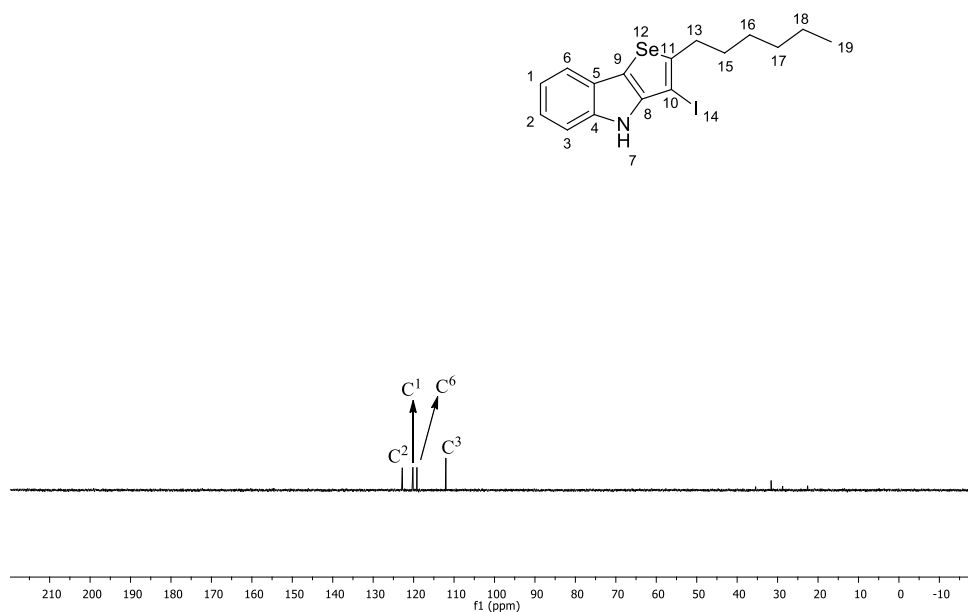


A estrutura do composto **2d** foi elucidada com o auxílio dos experimentos DEPT 135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), que mostra os CH e os CH_3 em fases opostas aos CH_2 , experimento de correlação ^1H - ^{13}C HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*), no qual obtem-se as correlações carbono-hidrogênio a uma ligação, ^1H - ^{13}C HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 e 3 ligações químicas e ^1H - ^1H COSY (*Correlation Spectroscopy*), experimento que mostra as conectividades vicinais dos prótons.

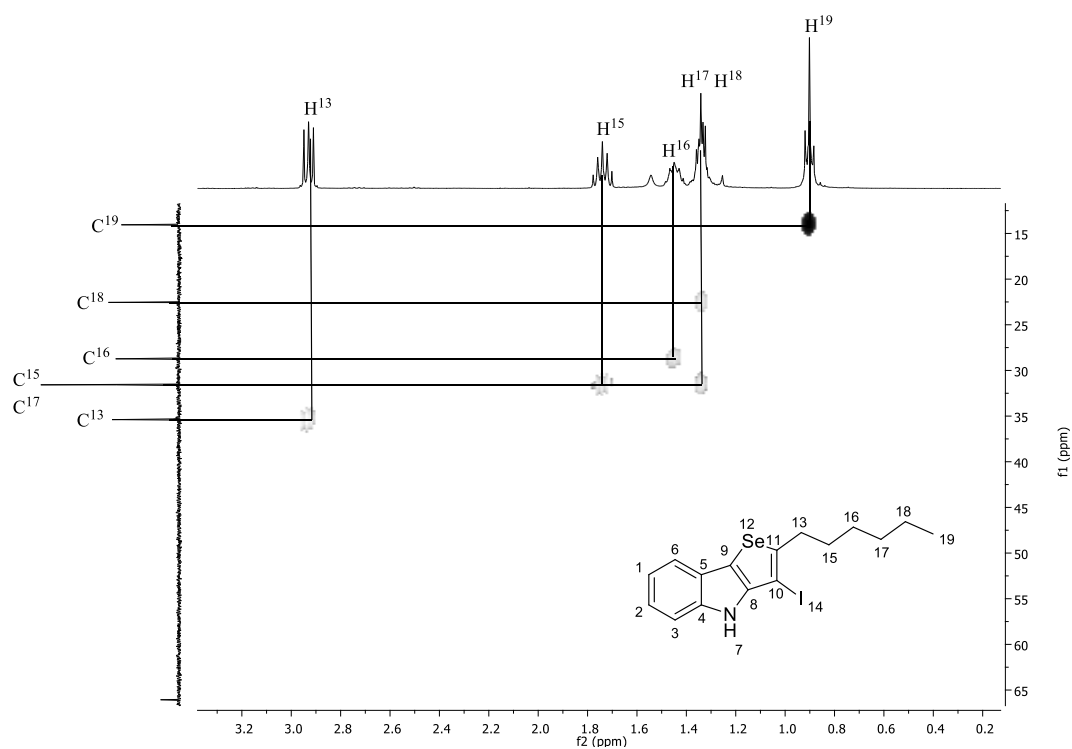
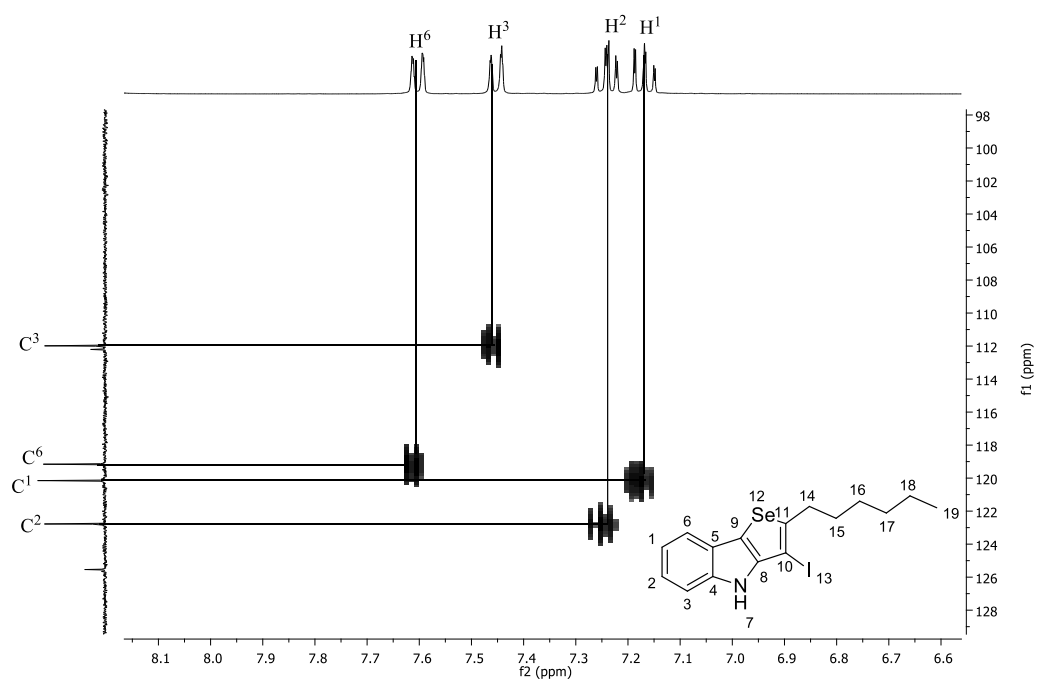
O primeiro experimento a ser analisado foi o DEPT 135 (Figura 10), onde os carbonos terciários e primários apresentam-se em fase (positivos) e os carbonos secundários apresentam-se fora de fase (negativos). Assim, foi possível identificar os carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN ^{13}C , pois os sinais dos carbonos quaternários não são visíveis neste experimento.

Figura 10 - Experimento de DEPT 135 do composto **2d**

O DEPT 90 também auxilia na confirmação do composto **2d**, pois são demonstrados apenas os carbonos terciários existentes na molécula em fase positiva, sendo assim, os demais sinais não são captados pela técnica (Figura 11).

Figura 11 - Experimento do DEPT 90 do composto **2d**

Devido seu deslocamento químico, os carbonos alquílicos e aromáticos além de serem confirmados pelo experimento DEPT - 135, também foram determinados os hidrogênios correspondentes empregando o experimento de HMQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figuras 12 e 13).

Figura 12 - Experimento de HMQC do composto **2d** expandido na região dos alquílicosFigura 13 - Experimento de HMQC do composto **2d** expandido na região dos aromáticos

O experimento de HMBC, que mostra a correlação entre os carbonos e hidrogênios separados por duas ou três ligações, auxiliou na determinação dos demais carbonos do composto **2d**. Partindo-se do hidrogênio H6 é possível verificar o acoplamento com 3 carbonos, sendo eles C3, C2 e C5. O hidrogênio H³ irá acoplar com C1 e C4, isto foi de extrema importância para a identificação dos carbonos C4 e C5 do indól. Nota-se ainda o acoplamento do hidrogênio H2 com o carbono C5, além do acoplamento com C6, da mesma forma o hidrogênio H1 acoplado com o carbono C4 e com C3 (Figura 14).

Na expansão do espectro (Figura 15) é possível confirmar o carbono C10 ligado ao átomo de iodo acoplado com o hidrogênio H13. Na região de campo baixo verificamos o acoplamento do hidrogênio H13 e H14 ao carbono C11 que está ligado diretamente ao átomo de selênio.

Figura 14 - Experimento de HMBC do composto **2d** expandido nos aromáticos

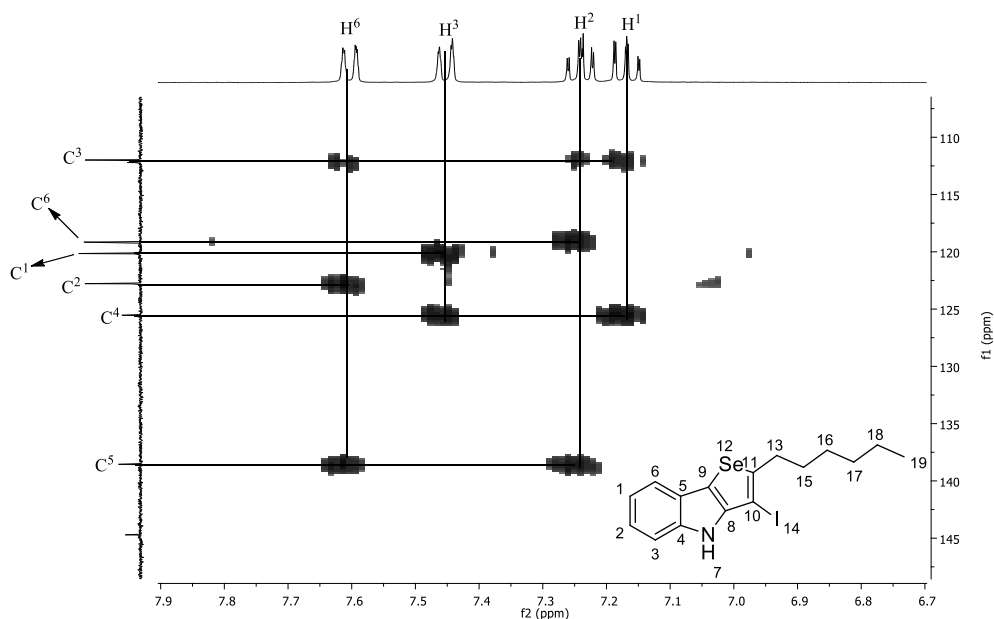
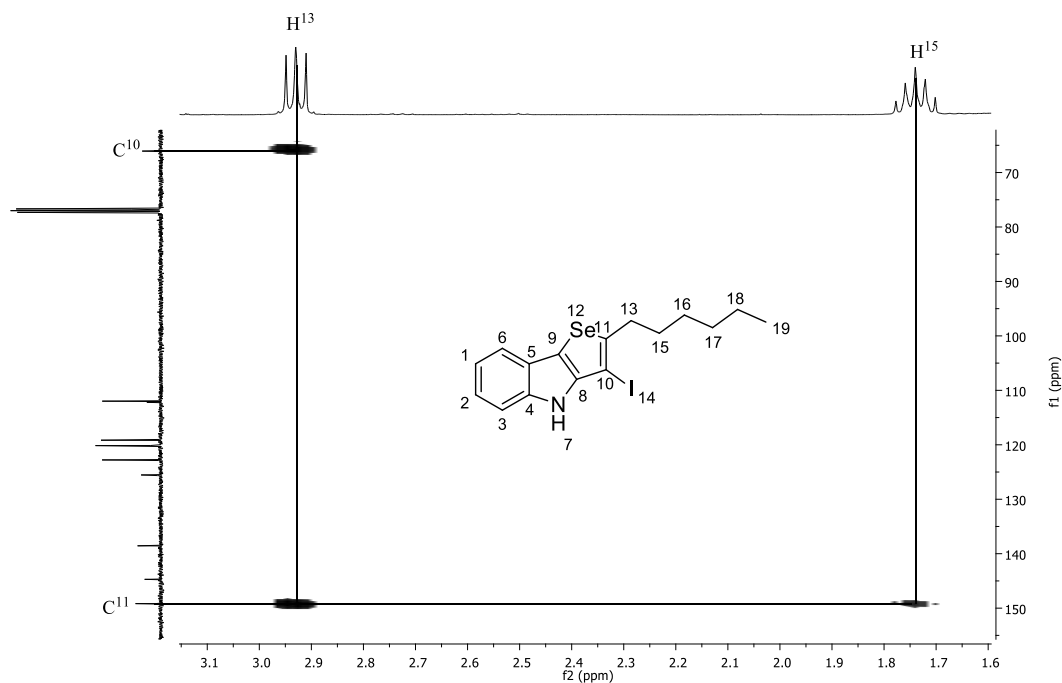
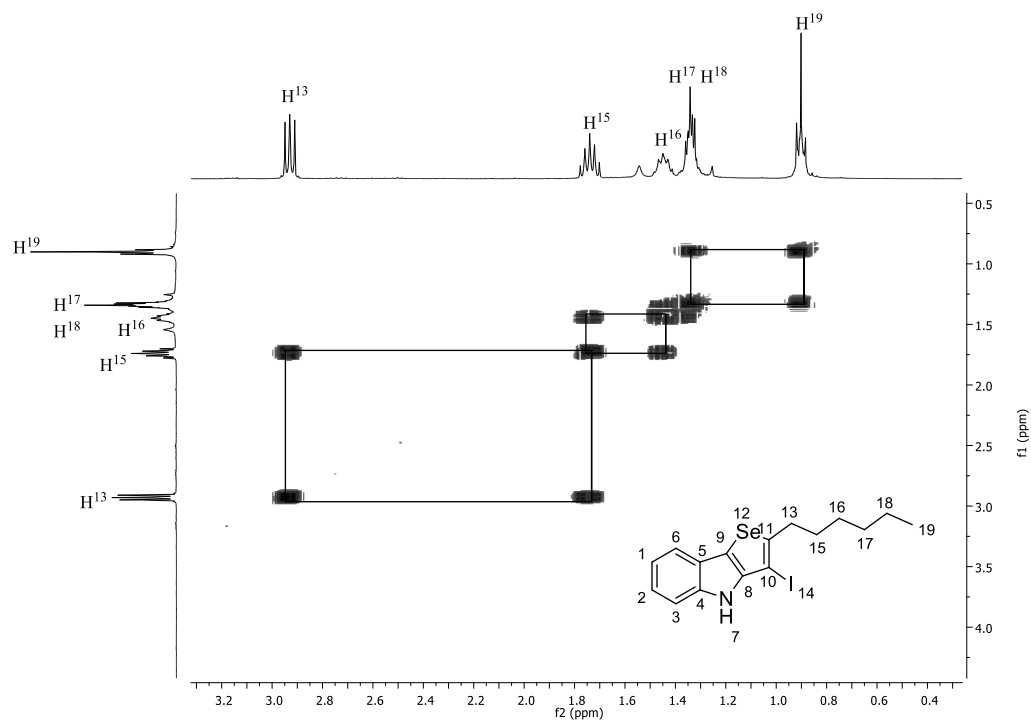
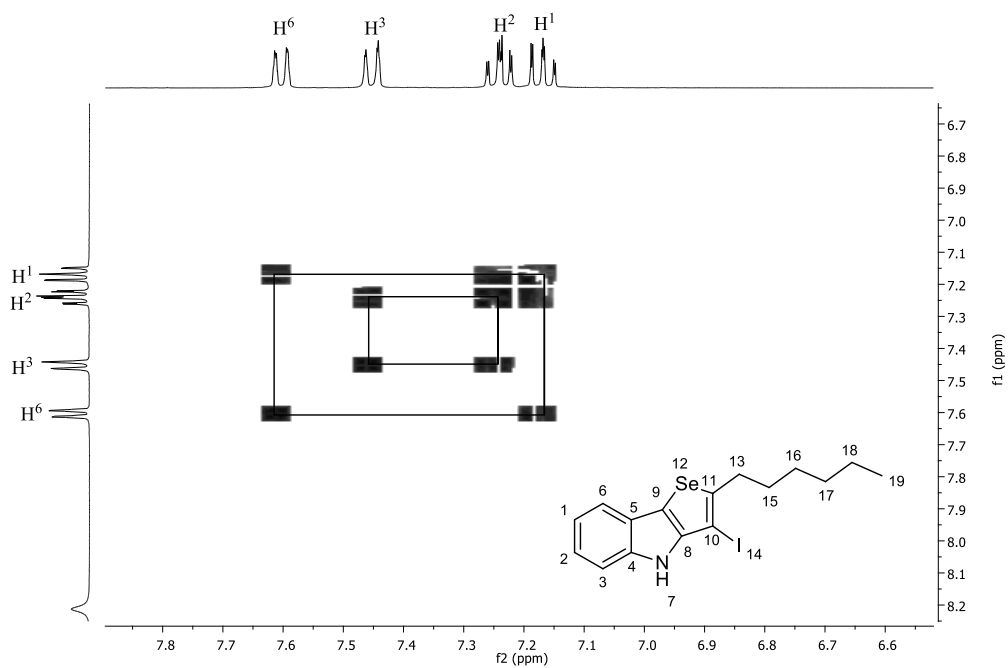


Figura 15 - Experimento de HMBC do composto **2d** expandido nos arílicos

Utilizando o experimento de COSY podemos identificar o acoplamento dos hidrogênios da hexila. Também é visível na região de campo baixo o acoplamento entre os hidrogênios do benzeno (Figura 16 e 17).

Figura 16 - Experimento de COSY do composto **2d** expandido nos alquílicosFigura 17 - Experimento de COSY do composto **2d** expandido nos arílicos

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e os resultados alcançados, algumas considerações finais podem ser elaboradas.

Desenvolveu-se uma nova metodologia para síntese de uma série 3-iodo-4*H*-calcogenofeno[3,2-*b*]indol **2**, partindo-se dos derivados de 3-(butilselanyl)-2-(etinil)-1*H*-indol **1**, mediante as ciclizações eletrofílicas utilizando iodo como eletrófilo. Esse protocolo se mostrou eficiente, uma vez que, diversos exemplos foram obtidos os quais contém um halogênio em posição estratégica na molécula, ao mesmo tempo que forneceu novos compostos contendo um átomo calcogênio em sua estrutura.

O protocolo reacional para obtenção dos produtos ciclizados contendo enxofre diferenciou-se, em parte, da ciclização com selênio, sendo os 3-iodo-4*H*-tiofeno[3,2-*b*]indol **2n-r** obtidos diretamente em uma síntese *one-pot*. Independente, em ambos os casos, os compostos com selênio e enxofre foram obtidos com tempos médios de reação, utilizando solventes brandos, em relação à toxicidade, gerando especificamente os produtos de interesse, sem competição com subprodutos e compostos com estabilidade considerável, não necessitando de armazenamento em condições especiais.

Convém também ressaltar que os novos compostos sintetizados são aptos para o desenvolvimento de novas moléculas com maior complexidade, a partir de metodologias envolvendo, principalmente, reações de acoplamento catalisadas por metais, como por exemplo, as reações de Ullmann. Além de proporcionar novas estruturas contendo importantes farmacóforos com elevada atividade biológica, sendo assim, os 3-iodo-4*H*-calcogenofeno[3,2-*b*]indol podem vir a demonstrar potencial no tratamento de inúmeras doenças.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C e ^{77}Se 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 (δ) 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 CDCl_3 e DMSO-d_6 . 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 fusiômetro – 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 α . 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 F², 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 (PERRIN; ARMAREGO, 1980). 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 GF₂₅₄ 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-Etínil-1H-indol **6**

Primiera etapa: Em um balão de 250 ml equipado com um funil de adição de líquidos e provido de agitação magnética, adicionou-se os reagentes na seguinte ordem, 2-nitrobenzaldeído (10 mmol), CBr_4 (1,5 equiv.) e CH_2Cl_2 (40 mL). No funil de adição de líquido, é adicionado PPh_3 (3 equiv.) solubilizada em 20 mL de CH_2Cl_2 , a solução é adicionada lentamente, a 0 °C, sob a mistura em agitação. Após a total adição da PPh_3 em CH_2Cl_2 a reação é mantida por 2h em agitação a temperatura ambiente. Ao termino do tempo reacional, a mistura é filtrada em coluna cromatográfica, o eluente é coletada 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 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 equiv.), a reação é aquecida a 100 °C por 45 minutos. Após o término, são adicionados 50 ml de H_2O e o pH ajustado para 8 a 10 com K_2CO_3 . O produto é extraído com EtOAc (3x50 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente evaporado em pressão reduzida e purificado em coluna cromatográfica utilizando uma solução acetato de etila/hexano. O produto é obtido na forma de um óleo vermelho.

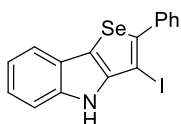
Segunda etapa: O indol **6** foi sintetizado segundo a metodologia apresentada na literatura (NAGAMOCHI; FANG; LAUTENS, 2007). Em um primeiro balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo, sob atmosfera de N_2 e com agitação magnética, adicionou-se PPh_3 (0,11 equiv.) e Pd/C 10% (5 mol%). Em um segundo balão, também sob atmosfera de N_2 , adiciona-se o substrato **5** (2 mmol) em tolueno e CuI (5 mol%), a mistura é agitada por 10 minutos. Após, é adicionado o alcino terminal (1,5 equiv.), *i*- Pr_2NH (2,5 equiv.) 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), seco com MgSO_4 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.

5.2.2 Procedimento geral para preparação dos 3-(butilselanyl)-2-etinil-1H-indol 1a-m

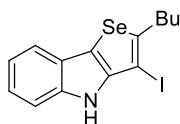
Em um balão sob atmosfera aeróbica e agitação magnética, adicionou-se o indol **6** solubilizado em DMF, em seguida, disseleneto de butila (1,2 equiv.) e *t*-BuOK (2 equiv.). A reação é mantida a temperatura ambiente 12 h. Ao término, são adicionados NH₄Cl (10 mL) e a reação é extraída com EtOAc (3x20 mL), a fase orgânica é seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto é purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de acetato de etila/hexano como eluente.

5.2.3 Procedimento geral para síntese dos 3-Iodo-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol 2a-m

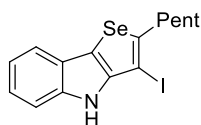
Em um tubo de ensaio provido de agitação magnética e sob atmosfera aeróbica, contendo os derivados de 3-(butilselanyl)-2-etinil-1H-indol **1** (0,25 mmol) solubilizado em THF (5mL), foi adicionado I₂ (1,1 equiv.). A reação é mantida à temperatura ambiente por 3 h. Ao final, são adicionados 5 ml de solução saturada de Na₂S₂O₃ e a reação extraída com EtOAc (3x10 mL), as fases orgânicas são combinadas e secas com MgSO₄, 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 3-Iodo-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol **2**.



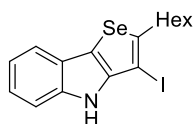
3-Iodo-2-fenil-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2a). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0.093 g (89%); P.f. 143,5-146,3 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11,58 (s, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,66 - 7,63 (m, 2H); 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,52 - 7,48 (m, 2H); 7,45 - 7,43 (m, 1H); 7,25 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,2 Hz, 1H); 7,12 (ddd, *J* = 8,0, 7,2, 1,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 147,02, 143,98, 139,41, 136,80, 129,07, 128,75, 128,31, 124,30, 122,81, 119,46, 113,05, 112,66, 67,64. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 424 (14), 423 (86), 296 (100), 294 (60), 216 (41), 189 (40). HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₁₆H₁₀INSe (M + H⁺): 423,9103. Encontrado: 423,9103.



2-Butil-3-iodo-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2b). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um óleo marrom escuro. Rendimento: 0.079g, (79%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,18 (s, 1H); 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,25 - 7,20 (m, 1H); 7,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 2,93 - 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,71 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,45 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 149,05, 144,66, 138,50, 125,49, 122,73, 120,10, 119,11, 112,18, 111,98, 66,09, 35,07, 33,68, 22,16, 13,86. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 403 (59), 360 (100), 358 (51), 233 (34), 195 (26), 167 (36). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 403,9414. Encontrado: 403,9416.

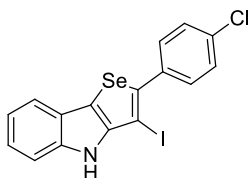


3-Iodo-2-pentil-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2c). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um óleo marrom escuro. Rendimento: 0.075g, (73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,22 (s, 1H); 7,62 - 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,27 - 7,23 (m, 1H); 7,17 (td, $J = 7,6; 1,0$ Hz, 1H); 2,95 - 2,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 1,74 (qui, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,46 - 1,35 (m, 4H); 0,92 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 149,16, 144,71, 138,57, 125,56, 122,78, 120,16, 119,16, 112,23, 111,99, 66,07, 35,35, 31,29, 31,21, 22,44, 13,96. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 417 (32), 359 (60), 233 (21), 207 (100), 167 (25), 154 (37). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{INSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 417,9565. Encontrado: 417,9564.

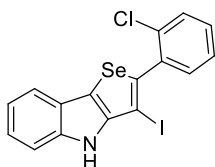


2-Hexil-3-iodo-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2d). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um óleo preto. Rendimento: 0.083g, (78%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,21 (s, 1H); 7,61 - 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,47 - 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,24 (t, 7,4 Hz, 1H); 7,17 (t, 7,4 Hz, 1H); 2,96 - 2,90 (t, $J = 8,0$ Hz,

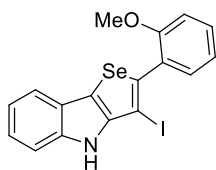
2H); 1,74 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,34 (m, 4H); 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 149,17, 144,71, 138,55, 125,54, 122,78, 120,15, 119,15, 112,21, 111,99, 66,06, 35,39, 31,58, 28,73, 22,55, 14,05. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 431 (58), 360 (100), 356 (60), 233 (33), 167 (29), 154 (35). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{INSe}(\text{M} + \text{H}^+)$: 431,9722. Encontrado: 431,9719.



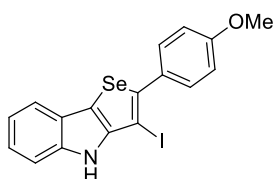
2-(4-Clorofenil)-3-iodo-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2e). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0,074g, (65%); P.f. 174,4-175,5 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 11,61 (s, 1H); 7,80 - 7,77 (m, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,57 (m, 3H); 7,25 (t, 7,4 Hz, 1H); 7,12 (t, 7,4 Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 146,99, 142,33, 139,46, 135,71, 133,06, 130,78, 128,77, 124,22, 122,93, 119,54, 119,48, 113,38, 112,66, 68,46. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 459 (35), 457 (85), 330 (100), 295 (61), 214 (46), 187 (25). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ICINSe}(\text{M} + \text{H}^+)$: 457,8706. Encontrado: 457,8703.



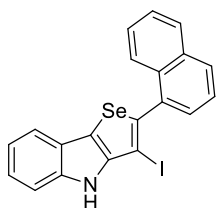
2-(2-Clorofenil)-3-iodo-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2f). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0,068g, (60%); P.f. 222,8-224,4 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 11,63 (s, 1H); 7,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,63 - 7,57 (m, 2H); 7,49 (m, 3H); 7,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 145,75, 141,24, 139,40, 135,78, 133,07, 132,64, 130,65, 129,64, 127,13, 124,25, 122,88, 119,46, 119,39, 114,25, 112,67, 72,15. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 459 (30), 457 (86), 330 (54), 295 (85), 250 (81), 214 (100). HRMS (ESI): m/z calculado for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ICINSe}(\text{M} + \text{H}^+)$: 457,8706. Encontrado: 457,8710.



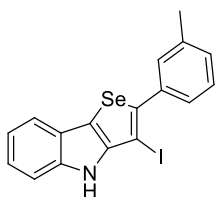
3-Iodo-2-(2-metoxifenil)-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2g). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 95:5 como eluente) como um sólido verde escuro. Rendimento: 0.064g, (58%); P.f. 171,4-173,1 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,30 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,27 (t, $J = 8$ Hz, 1H); 7,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,02 (m, 2H); 3,84 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,53, 145,30, 141,81, 138,71, 132,23, 130,28, 125,54, 123,18, 120,35, 120,15, 119,59, 115,25, 112,02, 111,34, 68,07, 55,52. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 455 (11), 453 (54), 311 (100), 309 (51), 246 (30), 217 (38). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{INOSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 453,9202. Encontrado: 453,9205.



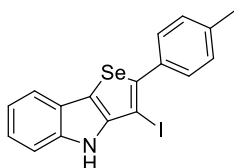
3-Iodo-2-(4-metoxifenil)-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2h). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 95:5 como eluente) como um sólido marrom escuro. Rendimento: 0.090g, (80%); P.f. 168,6-169,9 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,31 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159,83, 145,84, 145,38, 138,61, 130,73, 129,28, 125,44, 123,21, 120,31, 119,60, 114,02, 112,04, 64,38, 55,36. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 453 (69), 326 (100), 203 (61), 176 (22), 162 (11), 141 (14). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{INOSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 453,9202. Encontrado: 453,9197.



3-Iodo-2-(naftalen-1-il)-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2i). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0.104g, (88%); P.f. 180,5-183,9 °C ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,35 (s, 1H); 7,95 - 7,87 (m, 3H); 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,52 (s, 5H); 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145,08, 143,88, 138,77, 134,42, 133,62, 131,74, 129,43, 129,18, 128,27, 126,52, 126,45, 126,21, 125,46, 125,02, 123,47, 120,43, 119,69, 115,75, 112,18, 69,31, MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 474 (15), 473 (73), 346 (100), 264 (61), 207 (26), 172 (49). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{INSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 473,9252. Encontrado: 473,9249.

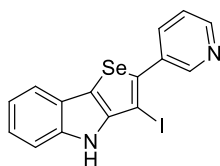


3-Iodo-2-(m-tolil)-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2j). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0.086g, (79%); P.f. 154,3-157,2 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,30 (s, 1H); 7,68 - 7,65 (m, 1H); 7,50 - 7,45 (m, 3H); 7,31 (s, 3H); 7,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,43 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145,93, 145,55, 138,68, 138,32, 136,67, 130,10, 129,21, 128,45, 126,52, 125,40, 123,34, 120,33, 119,70, 114,45, 112,06, 64,57, 21,40. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 439 (18), 437 (98), 310 (100), 230 (49), 154 (23), 115 (34). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{INSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 437,9252. Encontrado: 437,9252.

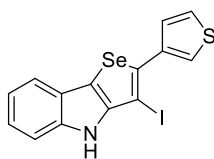


3-Iodo-2-(p-tolil)-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2k). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um óleo preto. Rendimento: 0.065g,

(60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,31 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,24 (m, 4H); 2,40 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 145,95, 145,59, 138,71, 138,48, 133,96, 129,30, 125,47, 123,30, 120,34, 119,66, 114,34, 112,06, 64,43, 21,31. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 438 (17), 437 (90), 310 (100), 295 (25), 230 (46), 202 (23). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{INSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 437,9252. Encontrado: 437,9252.



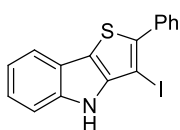
3-Iodo-2-(piridin-3-il)-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2l). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0.058g, (55%); P.f. 175,5-181,3 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,68 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 149,17, 149,00, 147,09, 139,89, 139,60, 136,77, 124,25, 123,81, 123,17, 119,75, 119,62, 114,12, 112,78, 69,62. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 424 (32), 297 (31), 281 (30), 207 (100), 190 (15), 73 (34). HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{IN}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 424,9048. Encontrado: 424,9045.



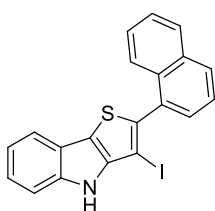
3-Iodo-2-(tiofen-3-il)-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (2m). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido marrom claro. Rendimento: 0.041g, (39%); P.f. 184,8-186,8 °C ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,51 (s, 1H); 7,90 (dd, J = 2,9, 1,3 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,71 – 7,68 (dd, J = 5,0, 3,9 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,50 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H); 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 146,91, 139,53, 138,62, 137,01, 127,77, 126,86, 124,26, 123,70, 122,67, 119,40, 119,26, 112,56, 112,02, 66,77. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 429 (89), 302 (100), 222 (62), 207 (22), 177 (29), 151 (39). HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{INSSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 429,8660. Encontrado: 429,8657.

5.2.4 Procedimento geral para síntese dos 3-Iodo-4*H*-tiofeno[3,2-*b*]indol 2n-r

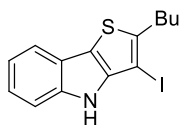
Em um tudo de Schlenk sob atmosfera aberta, adiciona-se o respectivo dissulfeto (3 equiv.) e iodo molecular (3,0 equiv.) em EtOH. A mistura é agitada por 10 minutos, após é adicionado o indol **6** (0,25 mmol) e a reação aquecida a 70 °C por 3 horas. Ao final a reação é lavada com solução de Na₂S₂O₃ e a fase aquosa extraída com EtOAc (3 x). A fase orgânica é seca com Mg₂SO₄ e o solvente evaporado em sistema de pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com solução de acetato/hexano como eluente.



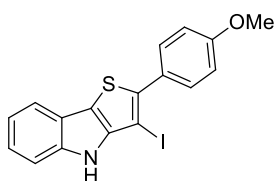
3-Iodo-2-fenil-4*H*-tieno[3,2-*b*]indol (2n). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0.069g, (74%); P.f. 179,5-180,3 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,16 (s, 1H); 7,70 (m, 3H); 7,45 (s, 3H); 7,39 (m, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,21 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 145,75, 142,25, 139,64, 134,97, 129,41, 128,57, 128,39, 123,45, 122,65, 120,31, 119,30, 112,16, 61,82. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 375 (100), 248 (87), 221 (31), 207 (27), 177 (29), 127 (31). HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₀INS (M + H⁺): 375,9657. Encontrado: 375,9659.



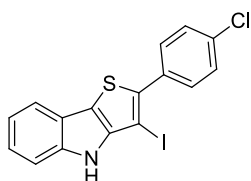
3-Iodo-2-(naftalen-1-il)-4*H*-tieno[3,2-*b*]indol (2o). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido marrom escuro. Rendimento: 0.063g, (60%); P.f. 193,2-194,9 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,19 (s, 1H); 7,93 (dd, *J* = 13,1, 7,6 Hz, 2H); 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,51 (m, 5H); 7,32 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,22 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 144,98, 141,16, 139,75, 133,67, 132,57, 132,28, 129,80, 129,60, 128,32, 126,60, 126,38, 126,18, 125,01, 123,55, 122,77, 120,42, 119,29, 117,09, 112,26, 66,45. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 425 (78), 298 (100), 297 (83), 207 (36), 149 (70), 120 (16). HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₃INS (M + H⁺): 425,9813. Encontrado: 425,9815.



2-butil-3-iodo-4H-tieno[3,2-*b*]indol (2p). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) óleo marrom escuro. Rendimento: 0.048g, (55%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,06 (s, 1H); 7,66 – 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 2,95 – 2,85 (t, $J = 7,52$, 2H); 1,73 (qui, $J = 7,76$, 2H); 1,46 (sex, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 145,12, 144,51, 139,44, 122,88, 122,79, 120,11, 118,72, 114,22, 112,07, 63,23, 33,08, 32,57, 22,17, 13,83. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 355 (42), 312 (85), 207 (100), 186 (33), 133 (19), 73 (20). HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INS}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 355,9970. Encontrado: 355,9976.



3-Iodo-2-(4-metoxifenil)-4H-tieno[3,2-*b*]indol (2q). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 95:5 como eluente) como um sólido marrom escuro. Rendimento: 0.061g, (61%); P.f. 135,2-137,2 °C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,15 (s, 1H); 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz 1H); 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz 1H); 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158,84, 145,62, 142,35, 138,52, 130,70, 127,44, 123,24, 122,71, 120,25, 118,16, 115,43, 114,03, 112,12, 61,47, 55,35. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 405 (56), 281 (33), 278 (51), 207 (100), 191 (28), 133 (17). HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{INOS}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 405,9763. Encontrado: 405,9761.

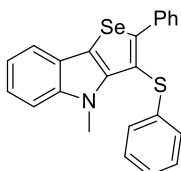


2-(4-clorofenil)-3-iodo-4H-tieno[3,2-*b*]indol (2r). Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0.092g,

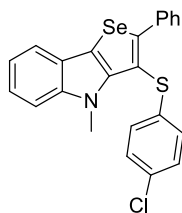
(90%); P.f. 178,2-180,9 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 11,62 (s, 1H); 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,59 – 7,54 (m, 3H); 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 146,75, 140,39, 139,25, 133,74, 133,20, 130,74, 128,84, 123,17, 121,32, 119,55, 118,96, 114,42, 112,78, 65,67. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa): 409 (48), 282 (57), 247 (33), 207 (100), 191 (20), 133 (19). HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClINS}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 409,9267. Encontrado: 409,9269.

5.2.5 Procedimento para síntese dos 2-fenil-3-tiól-4H-selenofeno[3,2-b]indol 54a-b

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de N_2 , adiciona-se o substrato **2s** (0,20 mmol) em dioxano (5 mL), o respectivo tiól (2 equiv.), Et_3N (2 equiv.), lentamente, e o CuI (10 mol%). A mistura é aquecida até 100 °C e mantida em agitação por 12 h. Ao término são adicionados 10 mL de solução de NH_4Cl e a mistura extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), a fase orgânica é secada com MgSO_4 e o solvente evaporado em sistema de pressão reduzida. O produto é purificado por coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.



4-Metil-2-fenil-3-(feniltiol)-4H-selenofeno[3,2-b]indol (57a). Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,079g, (95%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.06 (m, 3H), 3.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 143.78, 141.35, 139.10, 136.11, 129.74, 129.27, 128.33, 128.27, 125.38, 125.18, 123.77, 122.86, 119.56, 119.10, 110.27, 109.77, 29.83. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa): 419 (100), 339(36), 310 (56), 230 (24), 202 (23). HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NSSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 420,0325. Encontrado: 420,0318.



3-((4-clorofenil)tiol)-4-metil-2-fenil-4H-selenofeno[3,2-*b*]indol (57b). Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0.084g, (94%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.69, 141.36, 137.66, 135.91, 131.11, 129.69, 129.39, 128.47, 128.33, 126.58, 123.73, 123.03, 119.69, 119.13, 114.88, 109.82, 29.87. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa): 454 (48), 453 (100), 373 (29), 310 (83), 230 (35).

HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 453,9935. Encontrado: 453,9938.

6 ESPECTROS SELECIONADOS

Figura 18 - Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em DMSO- d_6 a 400MHz.

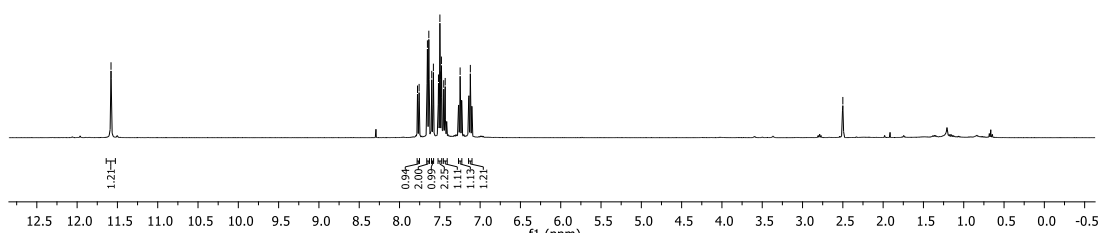
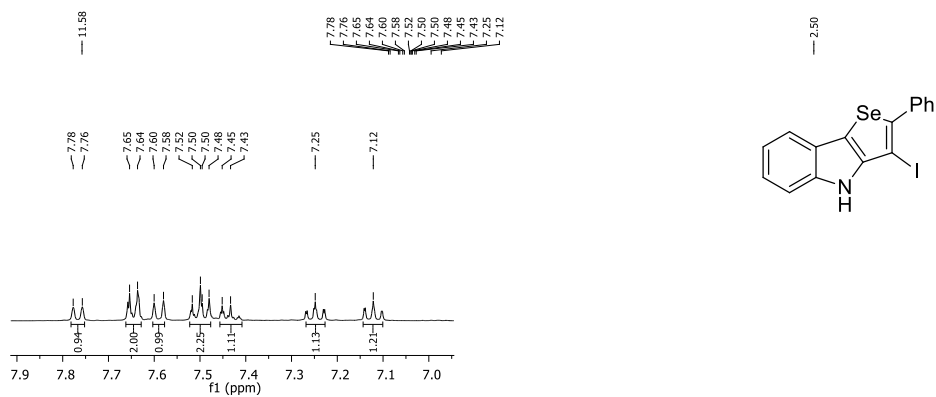


Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em DMSO- d_6 a 100MHz.

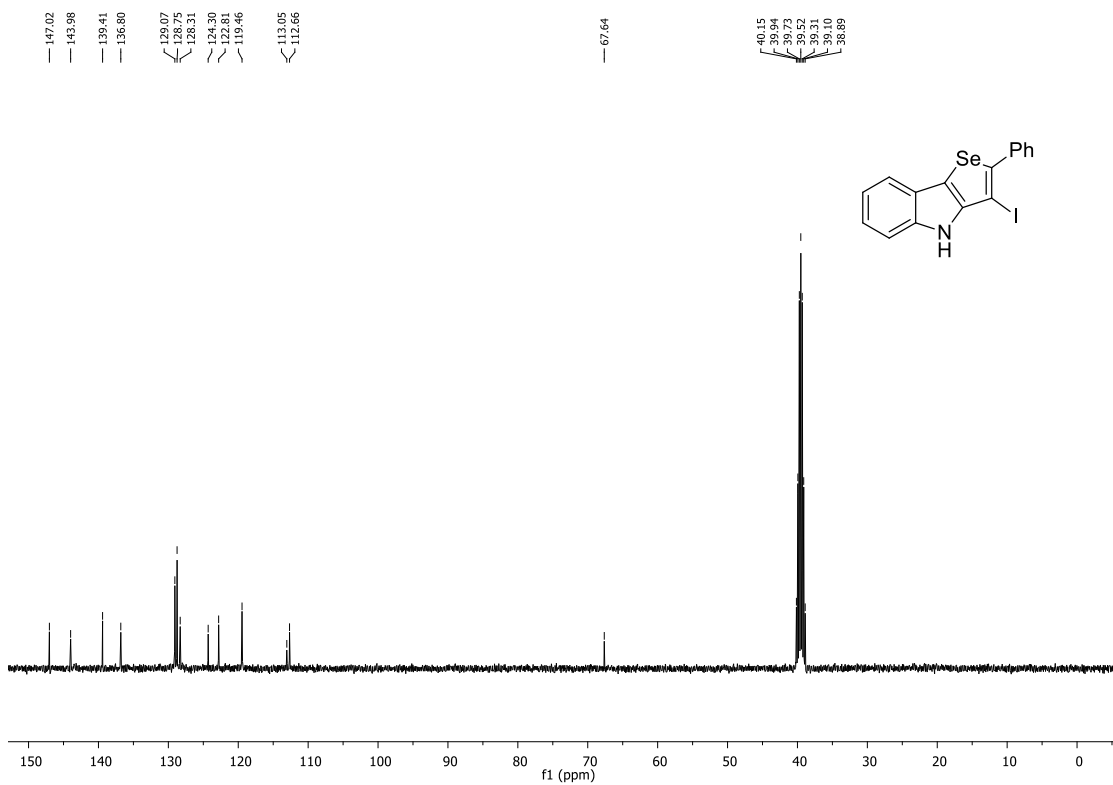


Figura 20 - Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 a 400MHz.

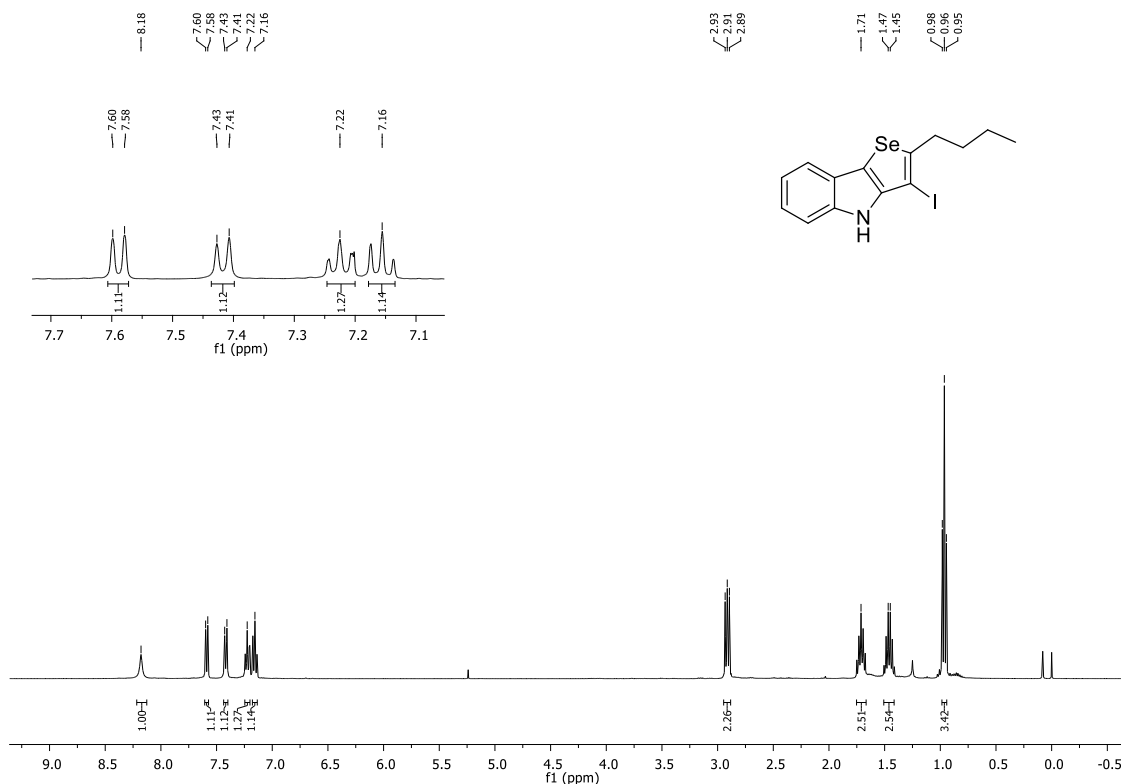


Figura 21 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 a 100MHz.

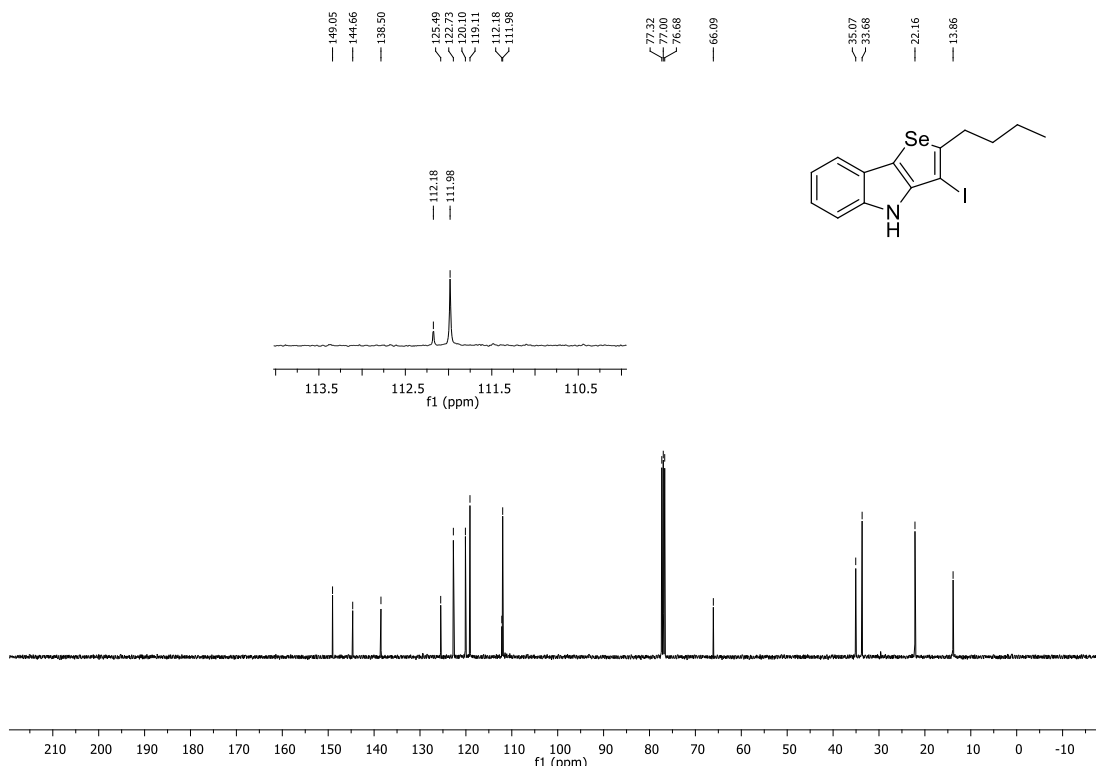


Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 400MHz.

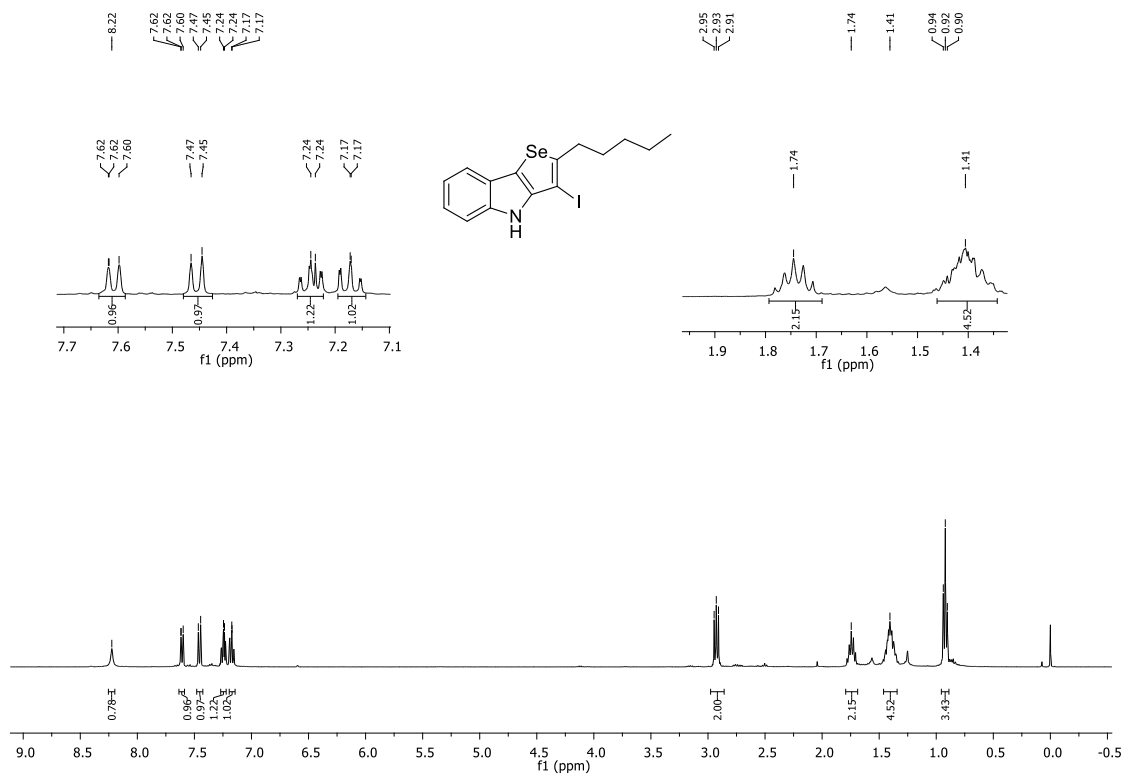


Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 a 100MHz.

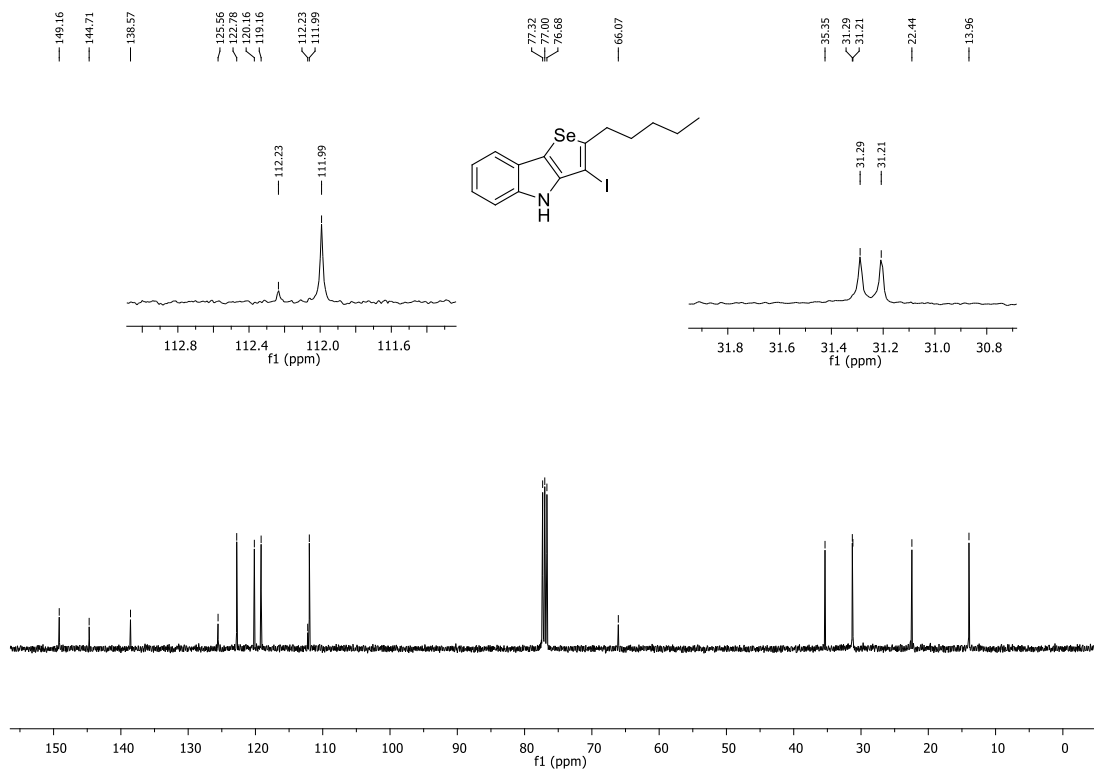


Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 400MHz.

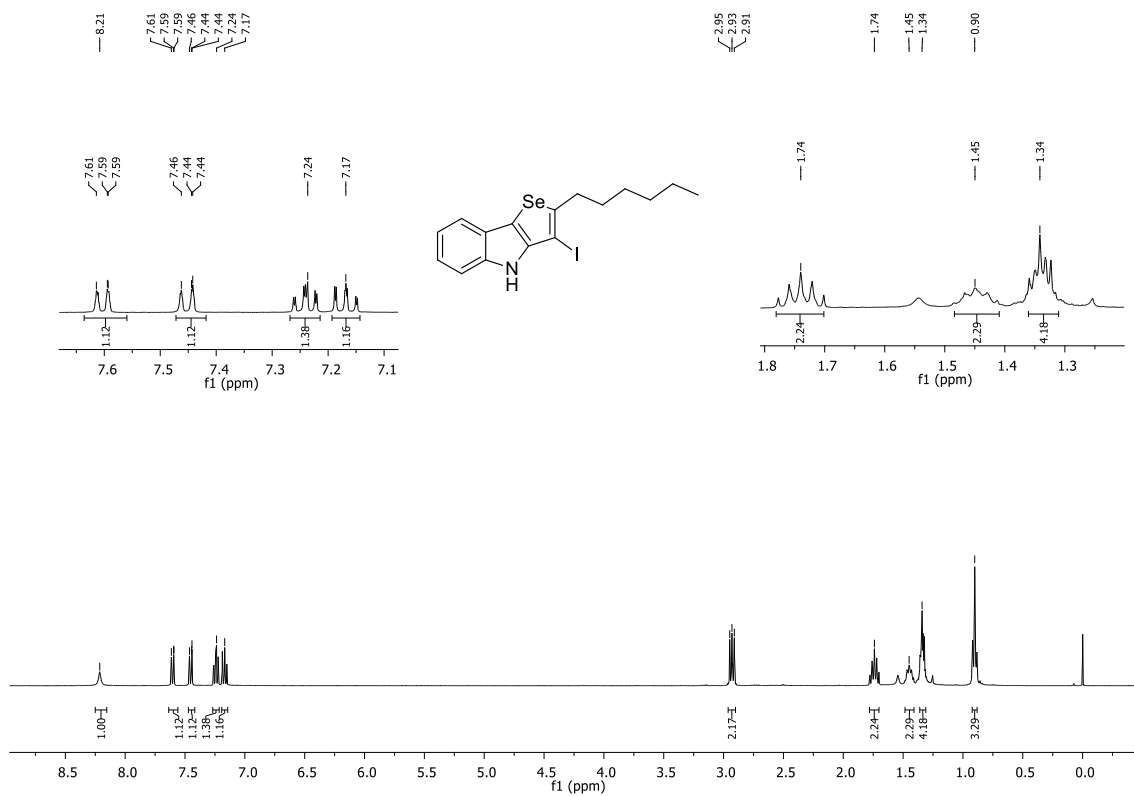


Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 100MHz.

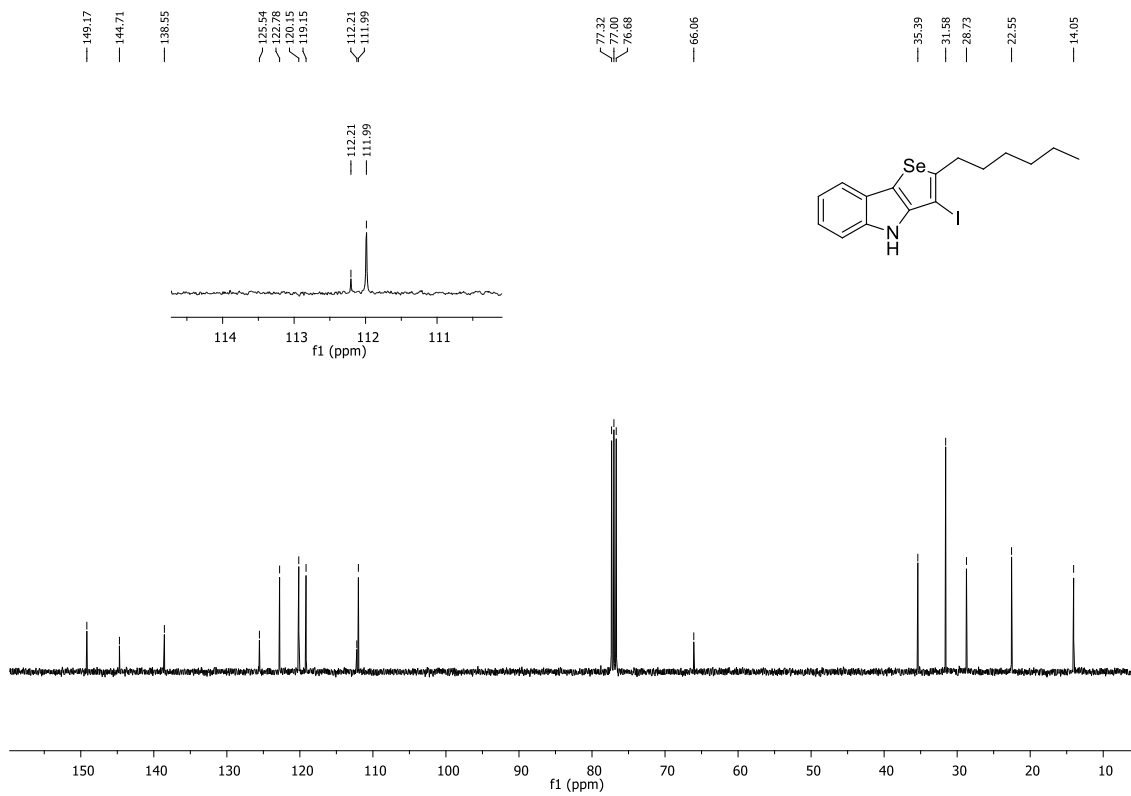


Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em DMSO- d_6 a 400MHz.

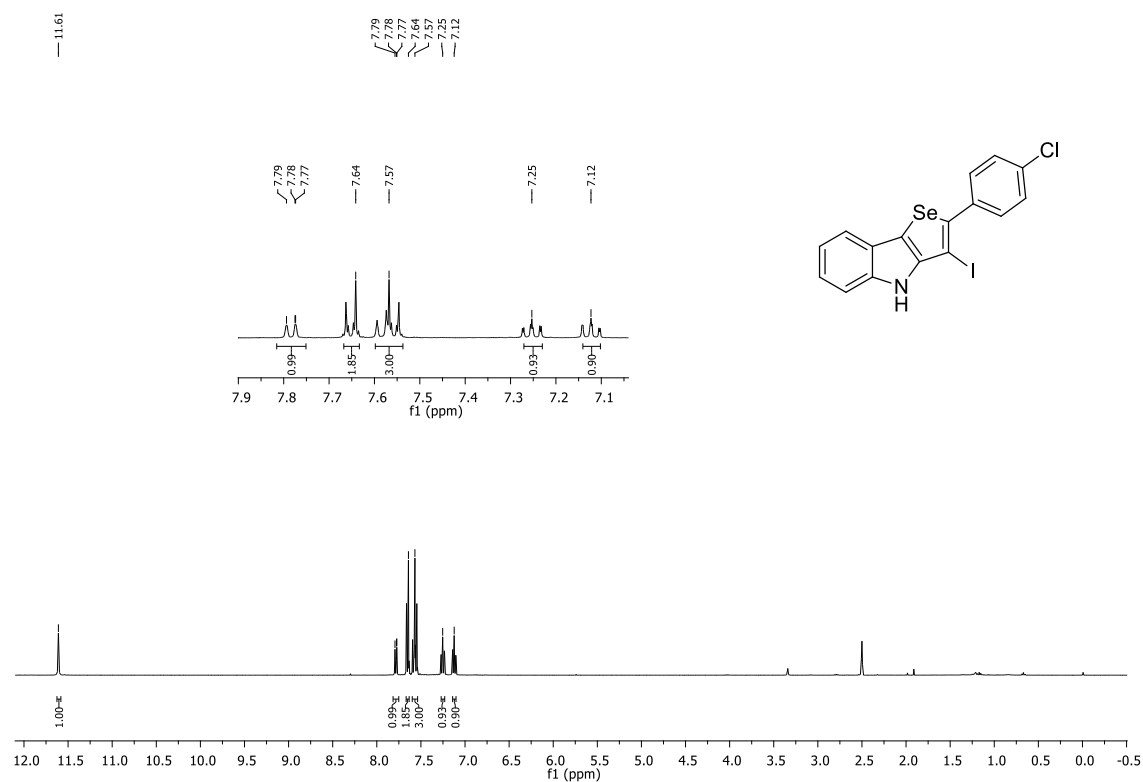


Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em DMSO- d_6 a 100MHz.

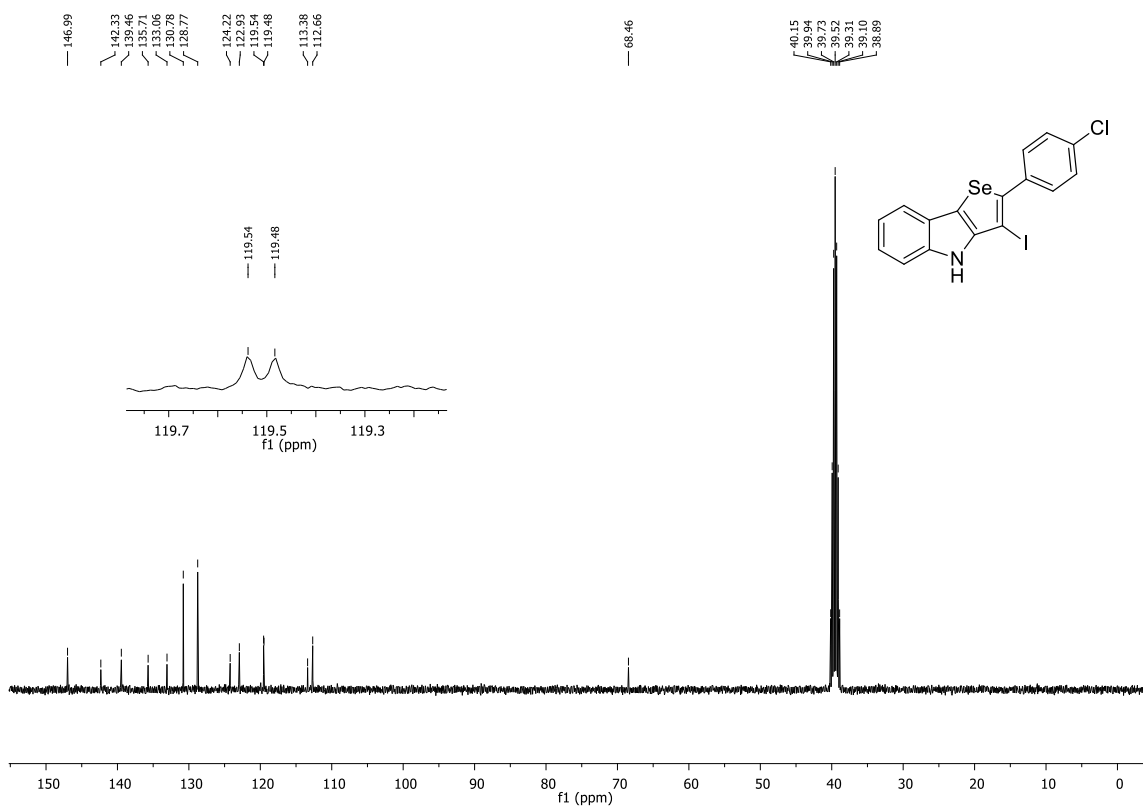


Figura 28 - Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em DMSO-d_6 a 400MHz.

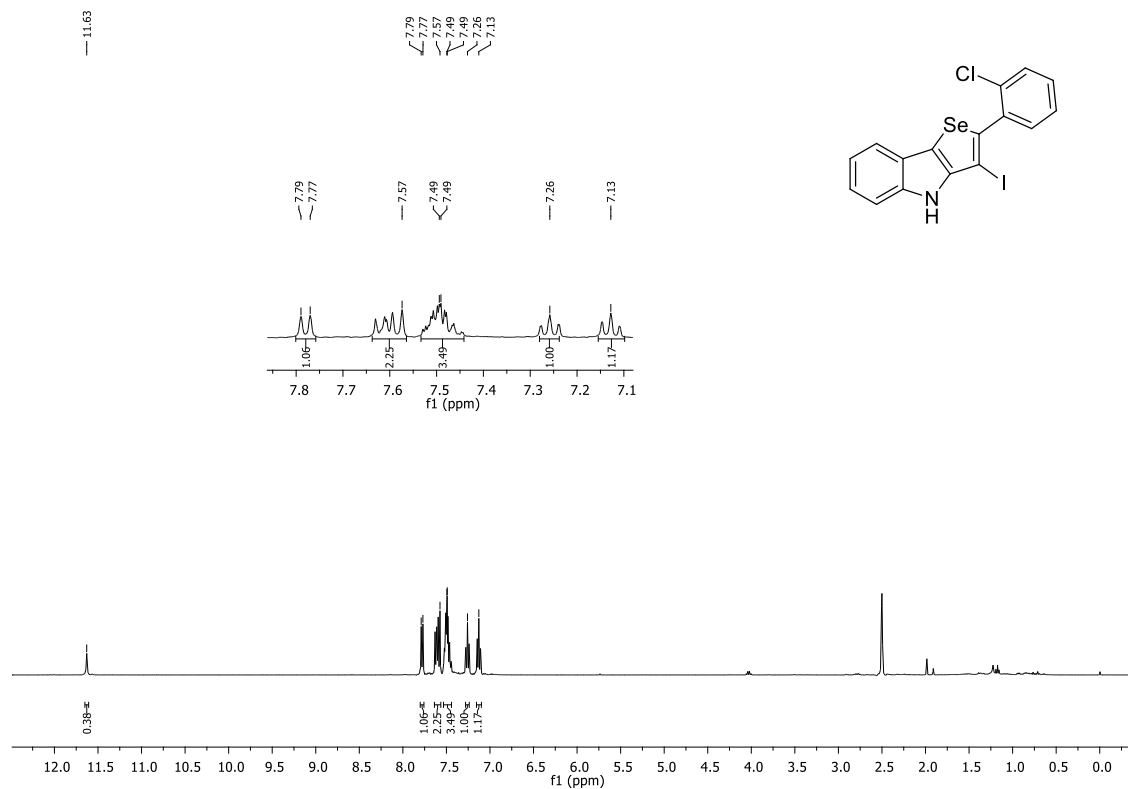


Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em DMSO-d_6 a 100MHz.

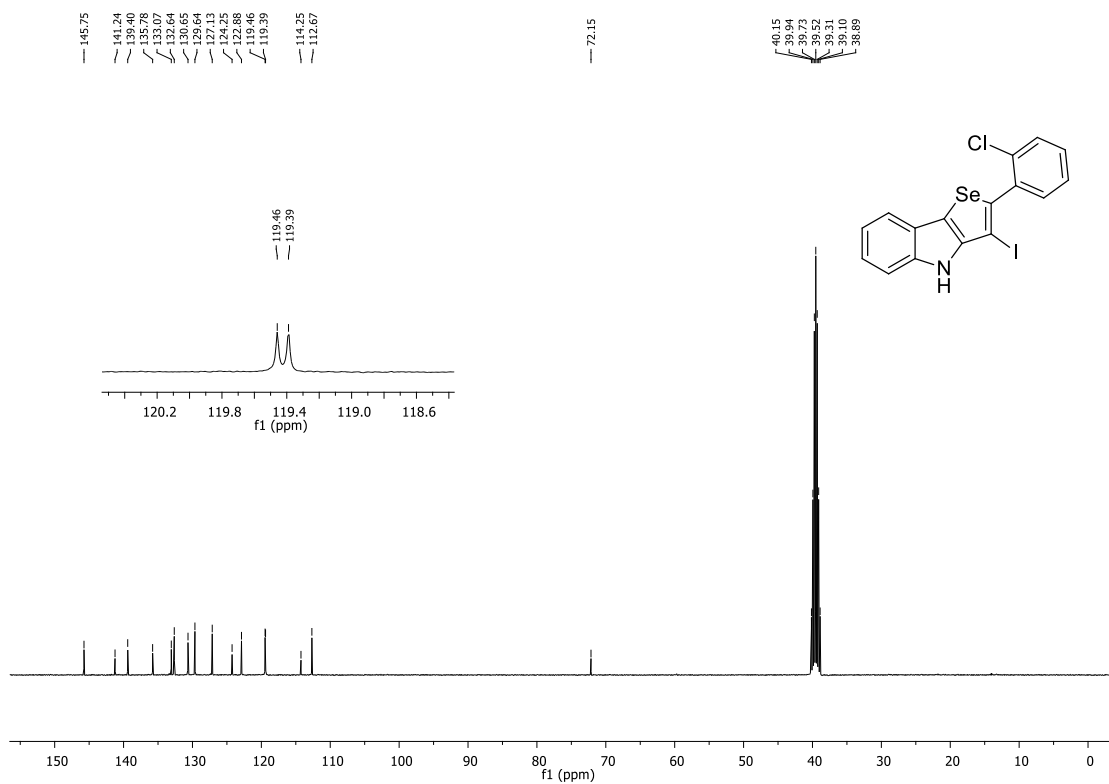


Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto **2g** em CDCl_3 a 400MHz.

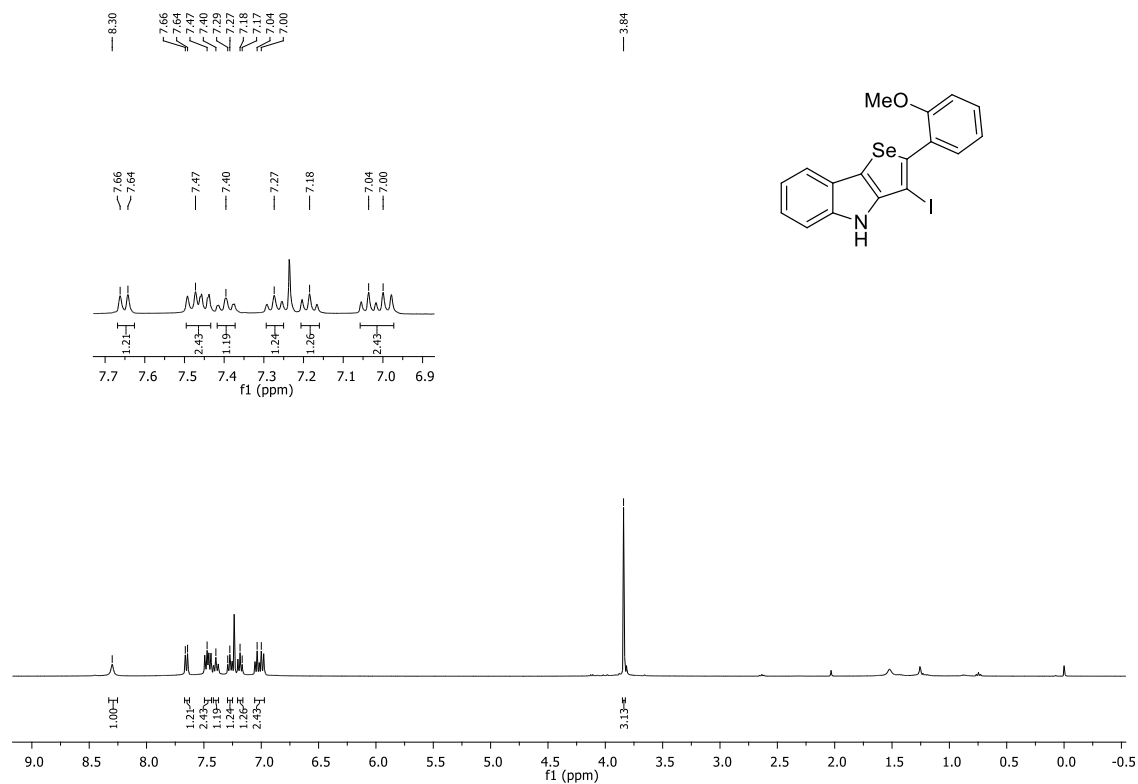


Figura 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 a 100MHz.

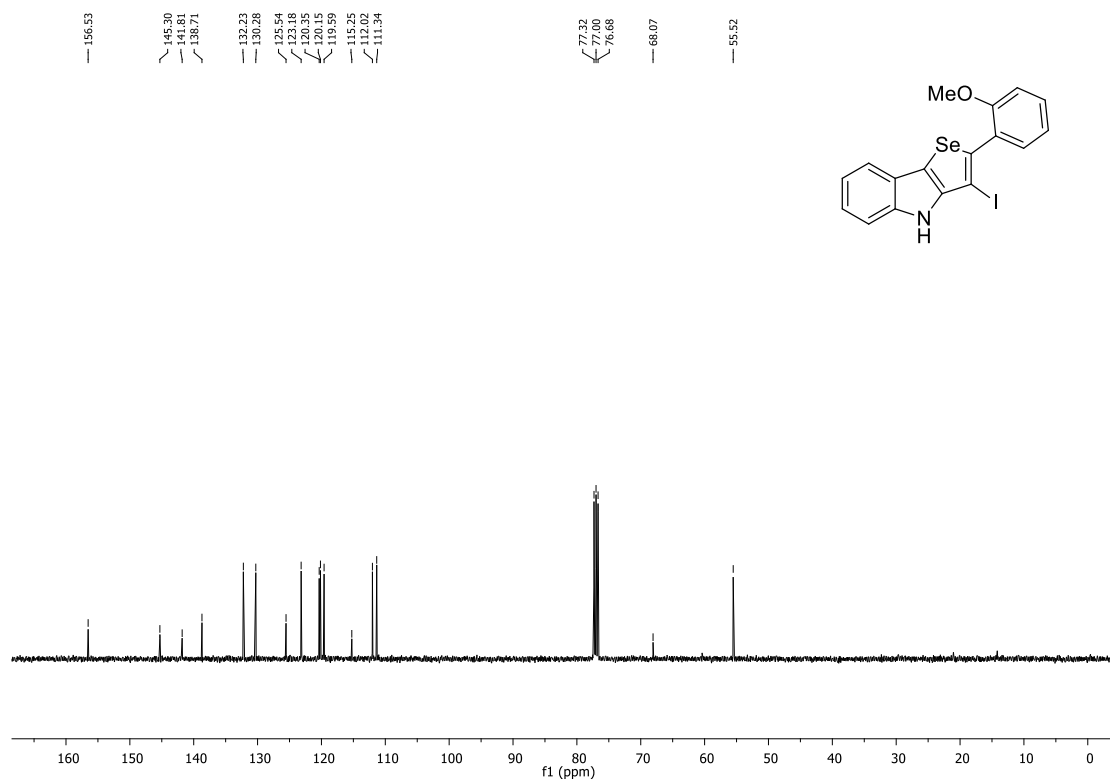


Figura 32 - Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 a 400MHz.

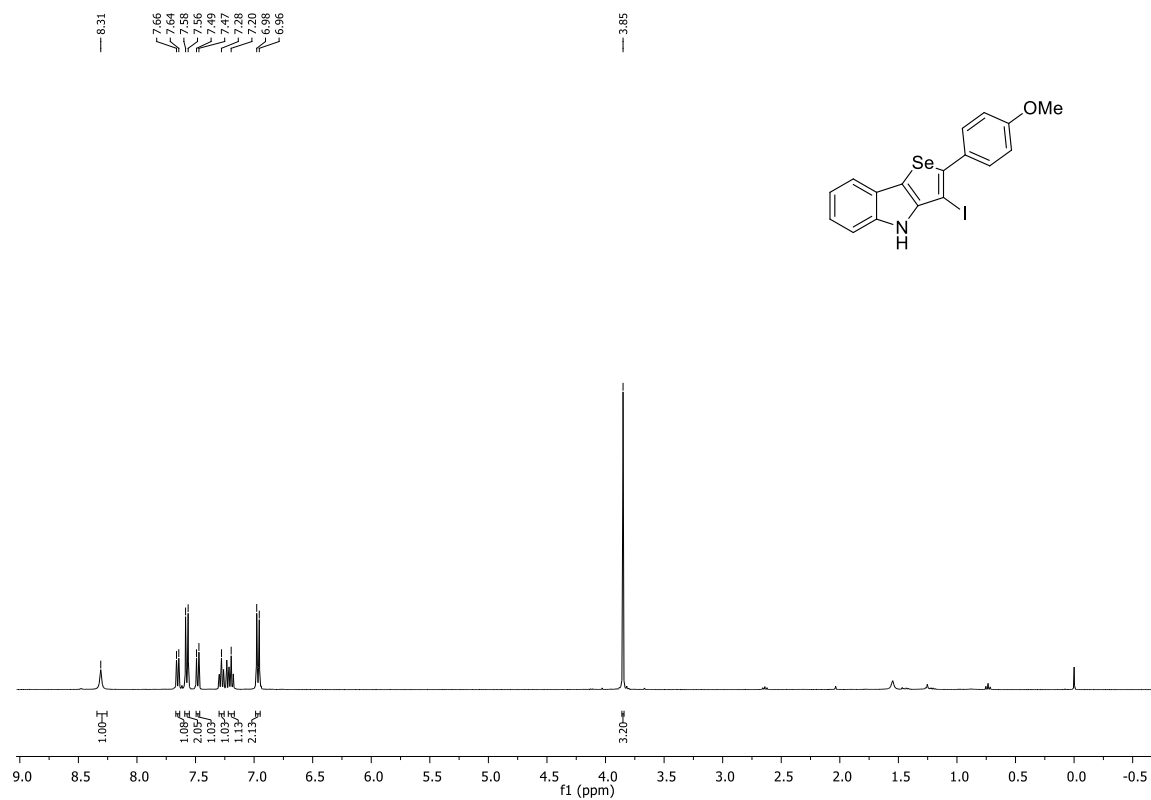


Figura 33 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 a 100MHz.

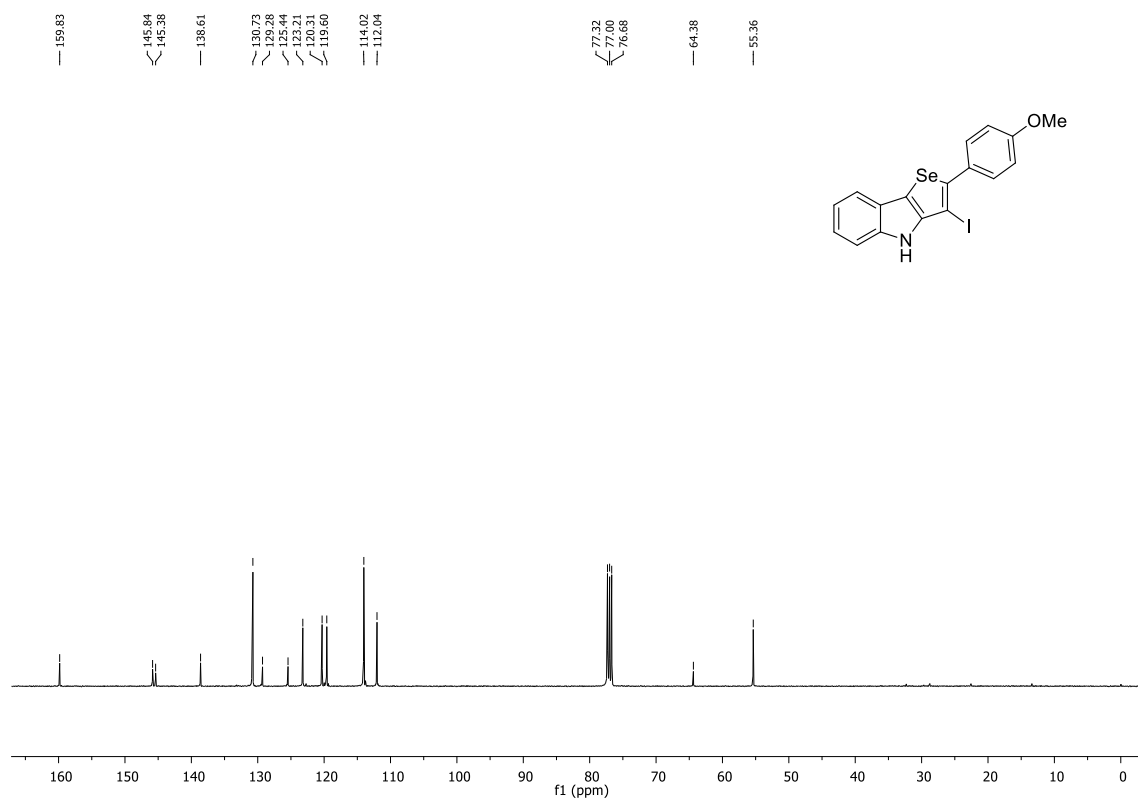


Figura 34 - Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 a 400MHz.

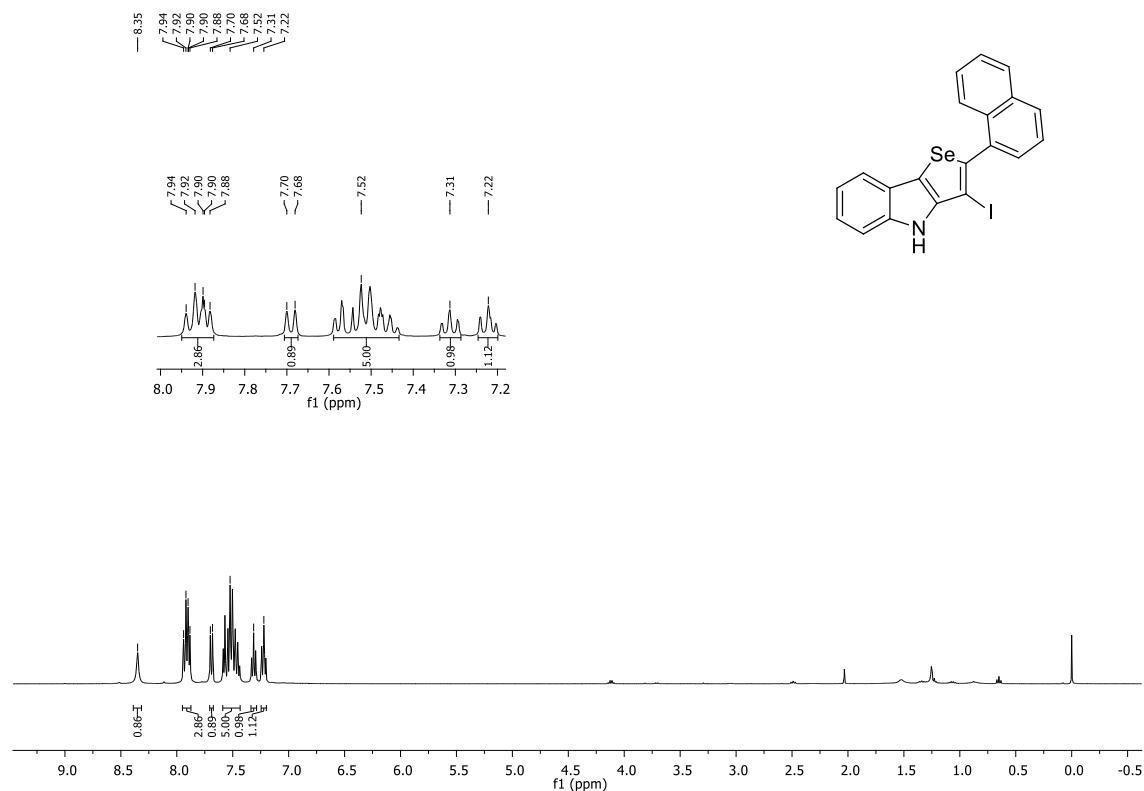


Figura 35- Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** em CDCl_3 a 100MHz.

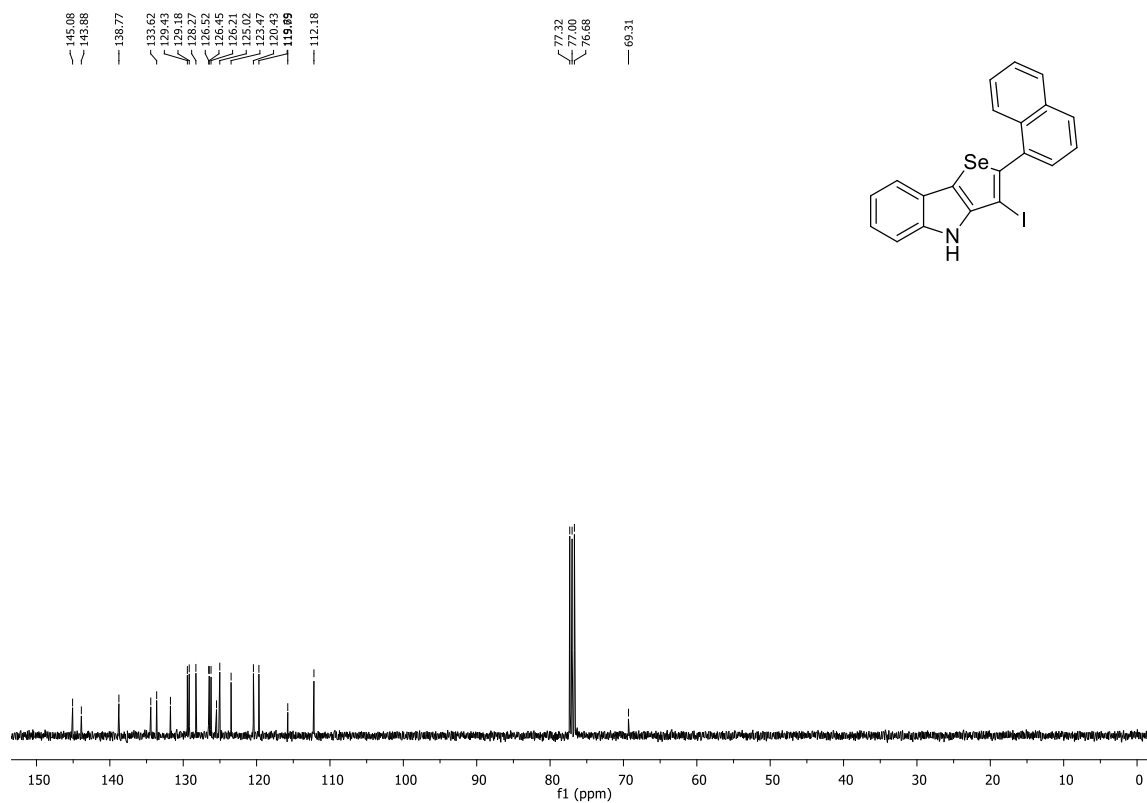


Figura 36 - Espectro de RMN ^1H do composto **2j** em CDCl_3 a 400MHz.

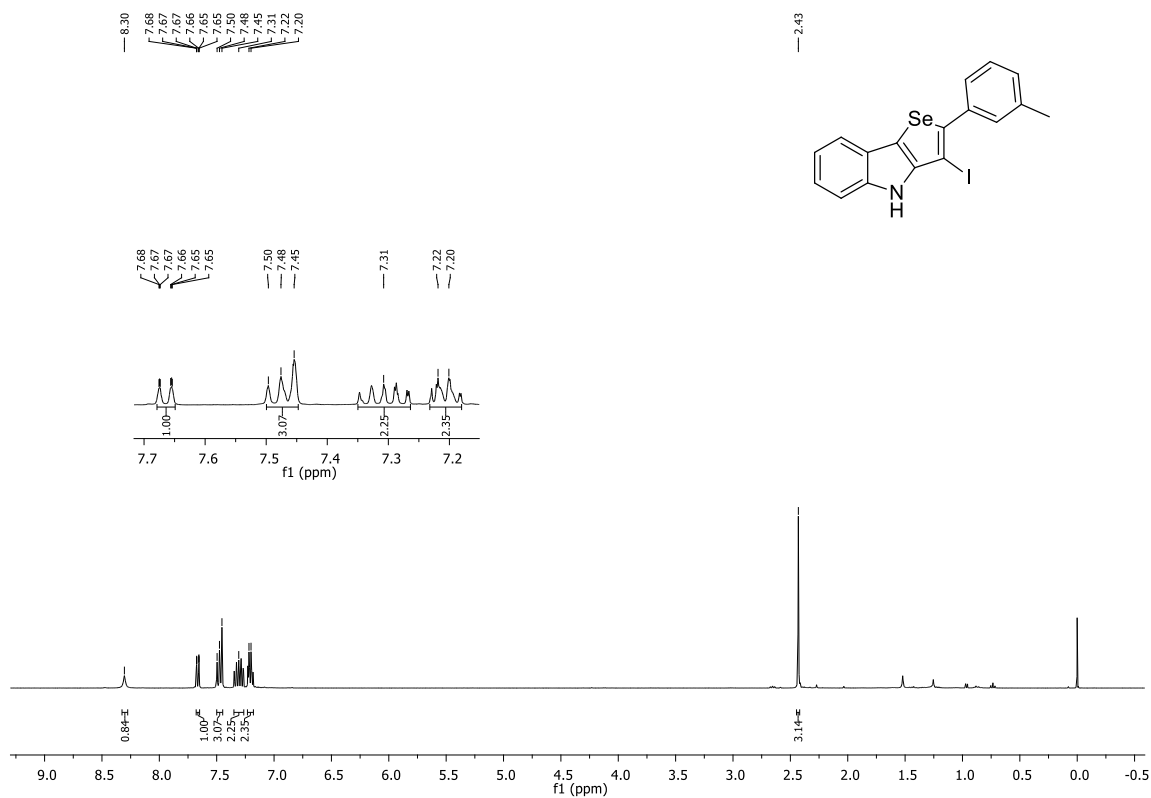


Figura 37 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** em CDCl_3 a 100MHz.

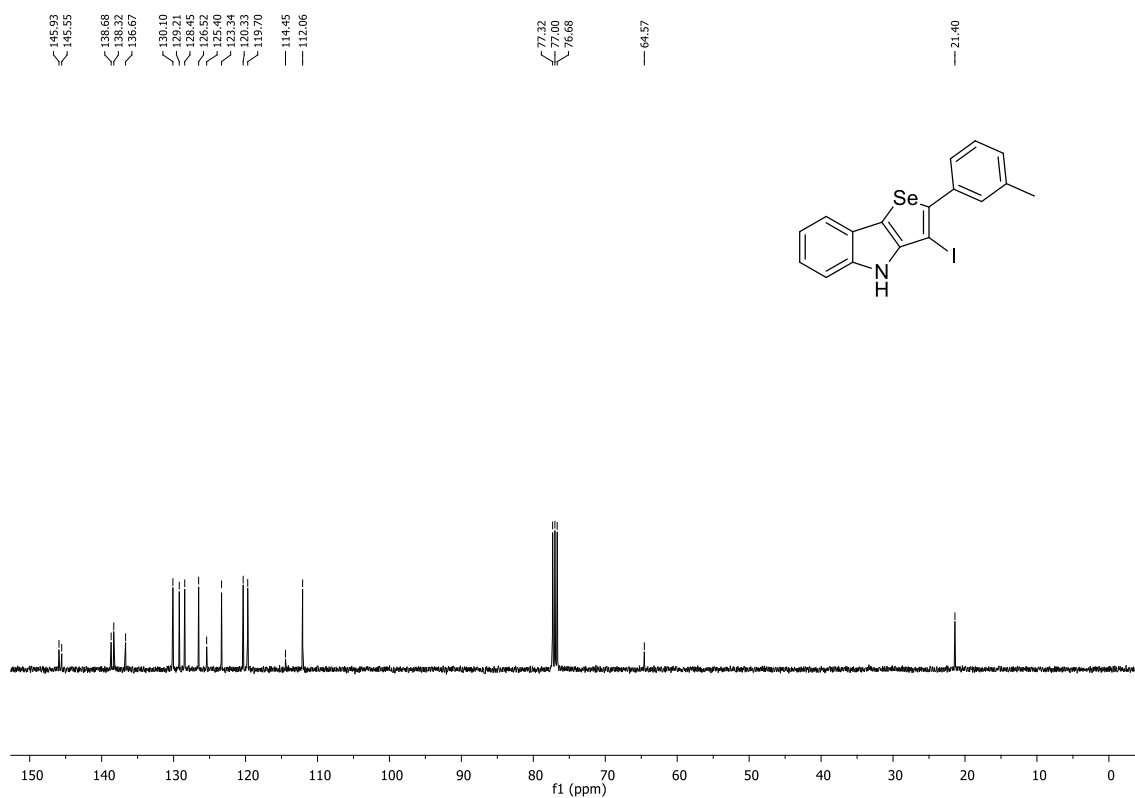


Figura 38- Espectro de RMN ^1H do composto **2k** em CDCl_3 a 400MHz.

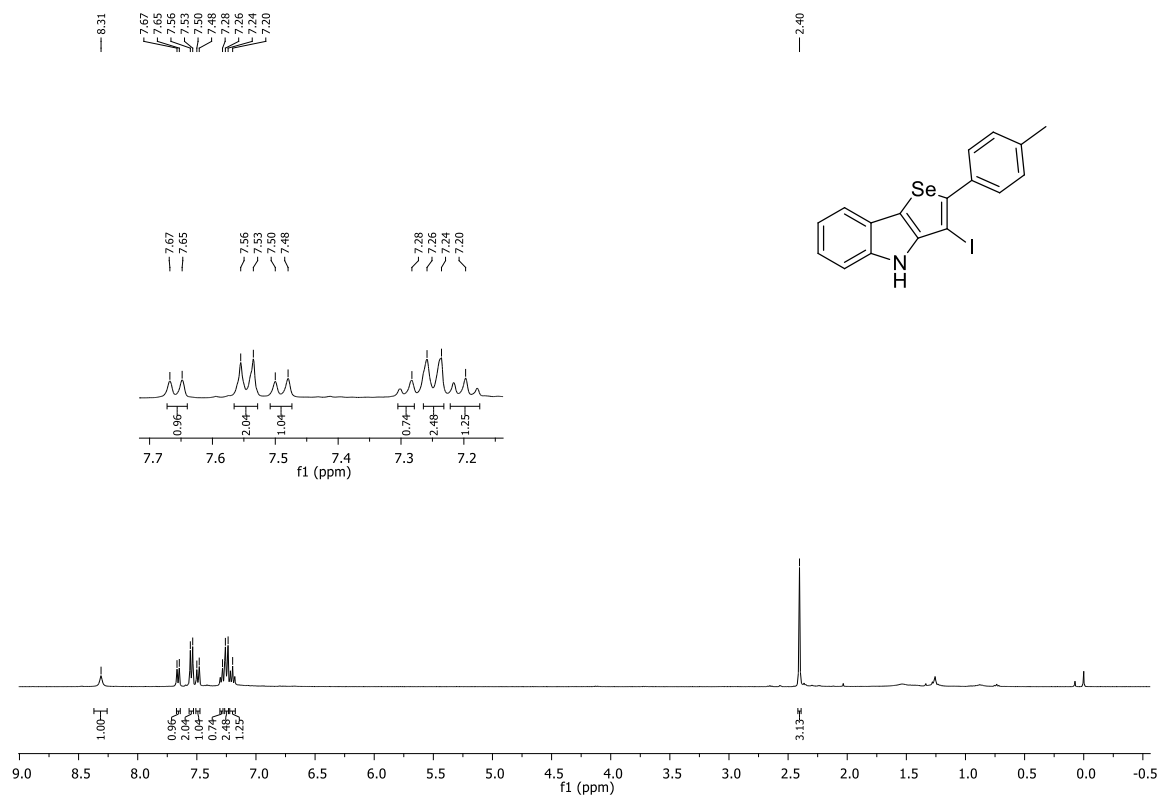


Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** em CDCl_3 a 100MHz.

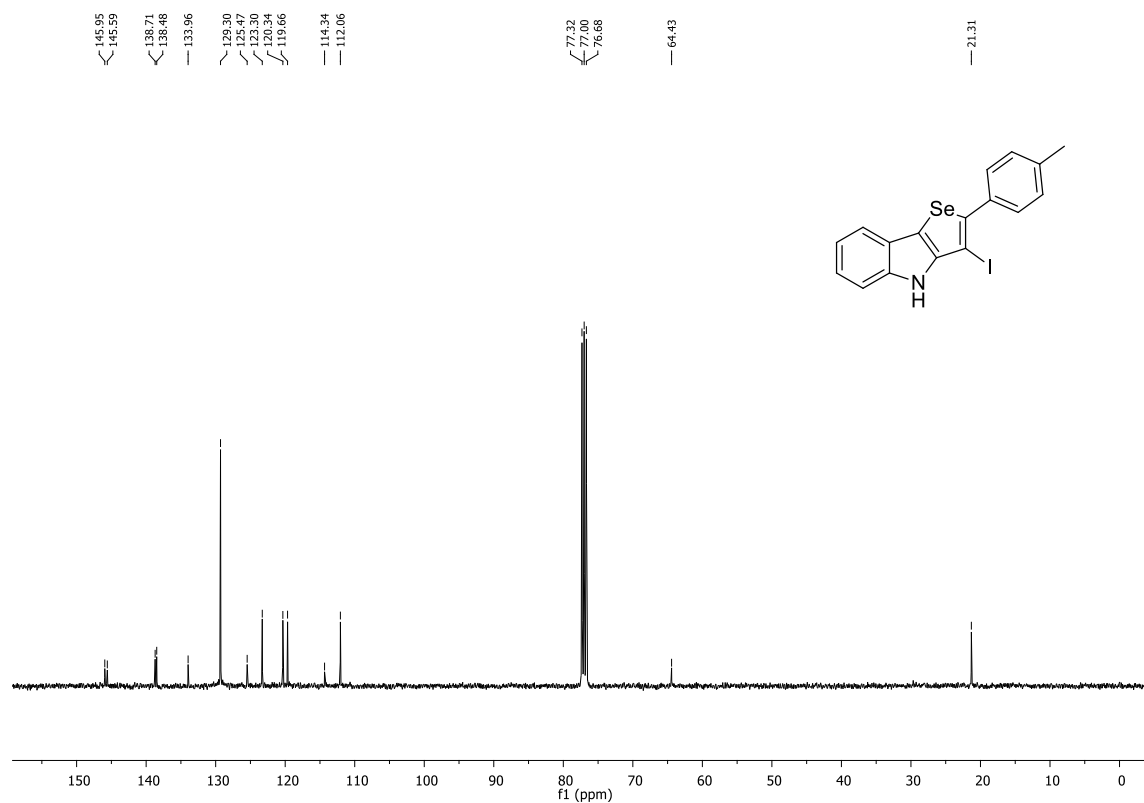


Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do composto **2l** em DMSO- d_6 a 400MHz.

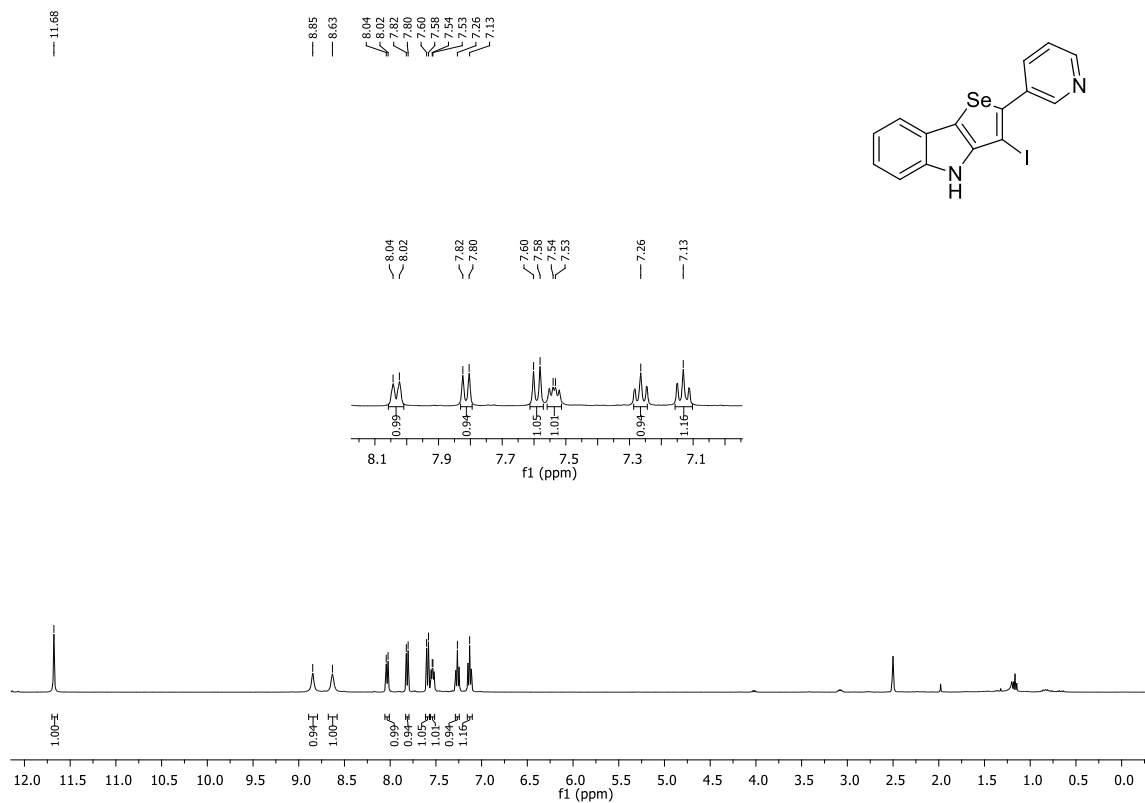


Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2l** em DMSO- d_6 a 100MHz.

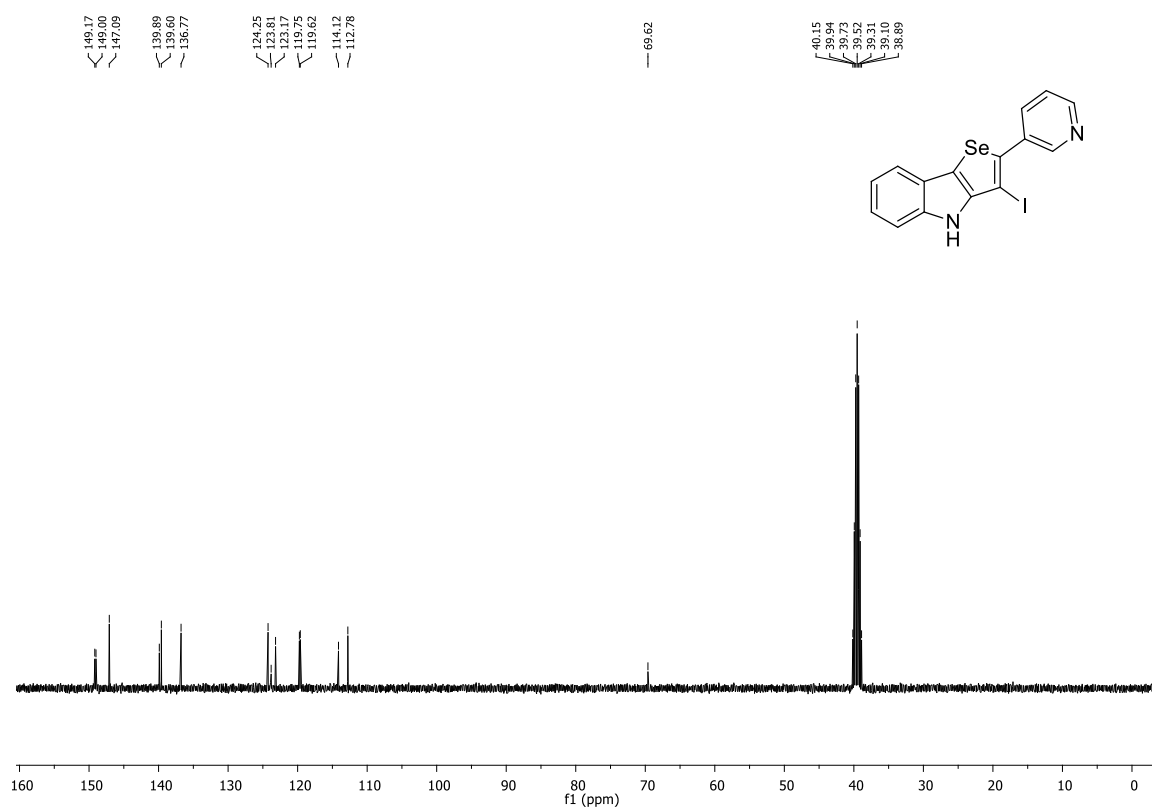


Figura 42 - Espectro de RMN ^1H do composto **2m** em DMSO- d_6 a 400MHz.

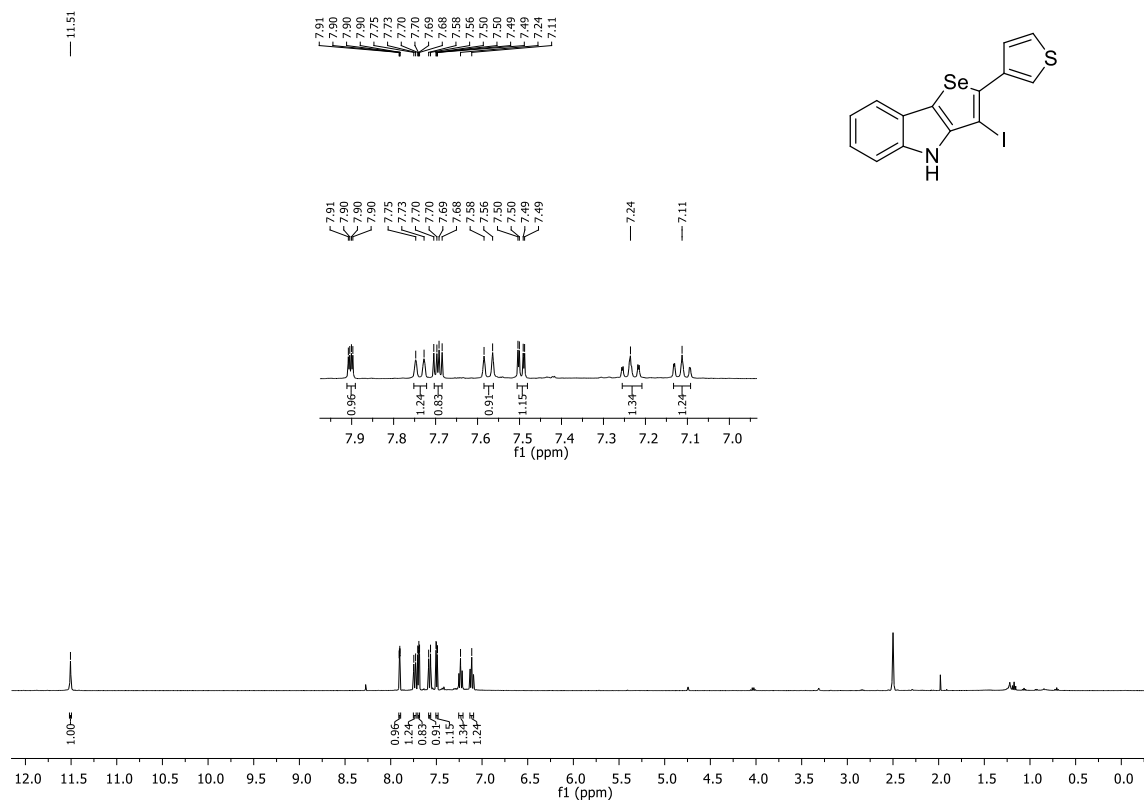


Figura 43 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2m** em DMSO- d_6 a 100MHz.

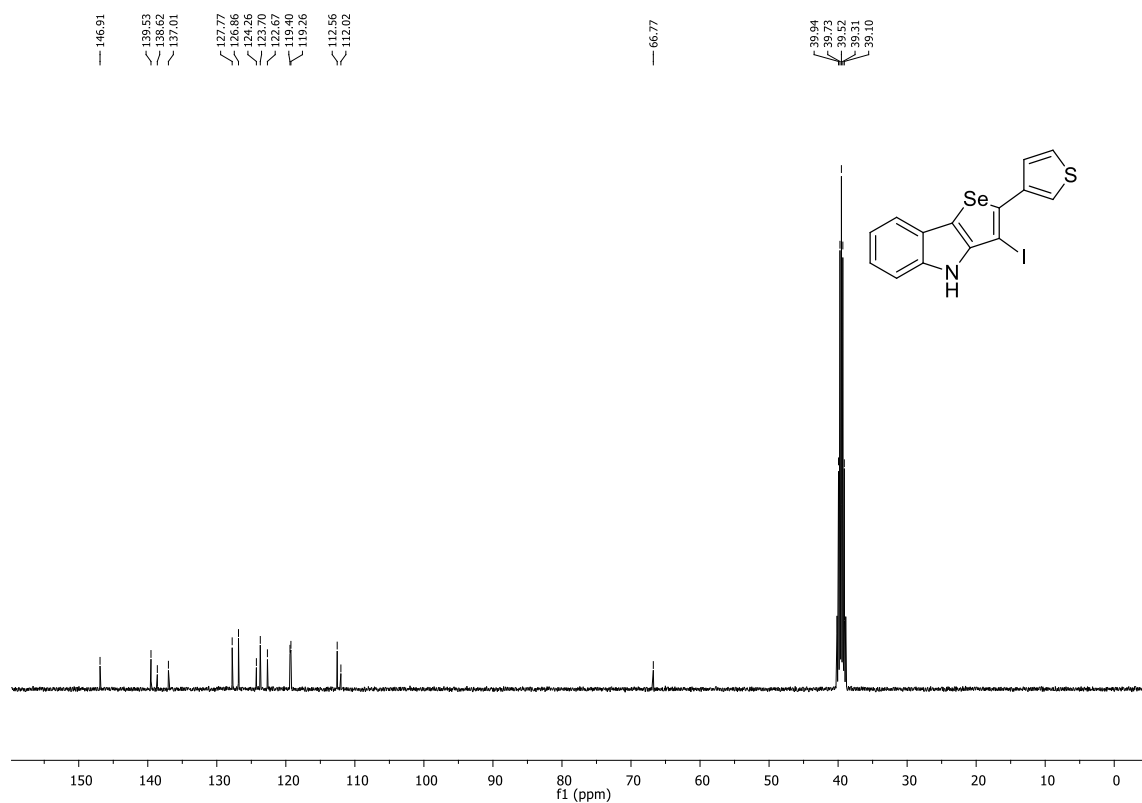


Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do composto **2n** em CDCl_3 a 400MHz.

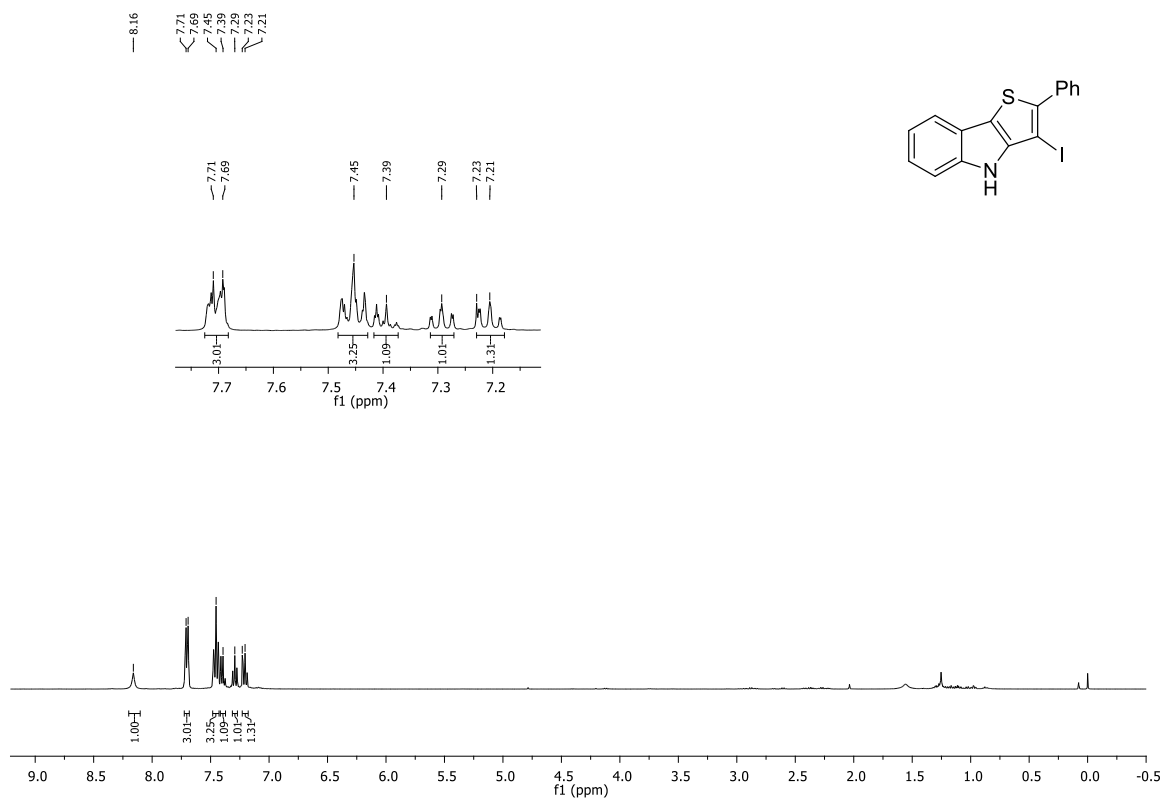


Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2n** em CDCl_3 a 100MHz.

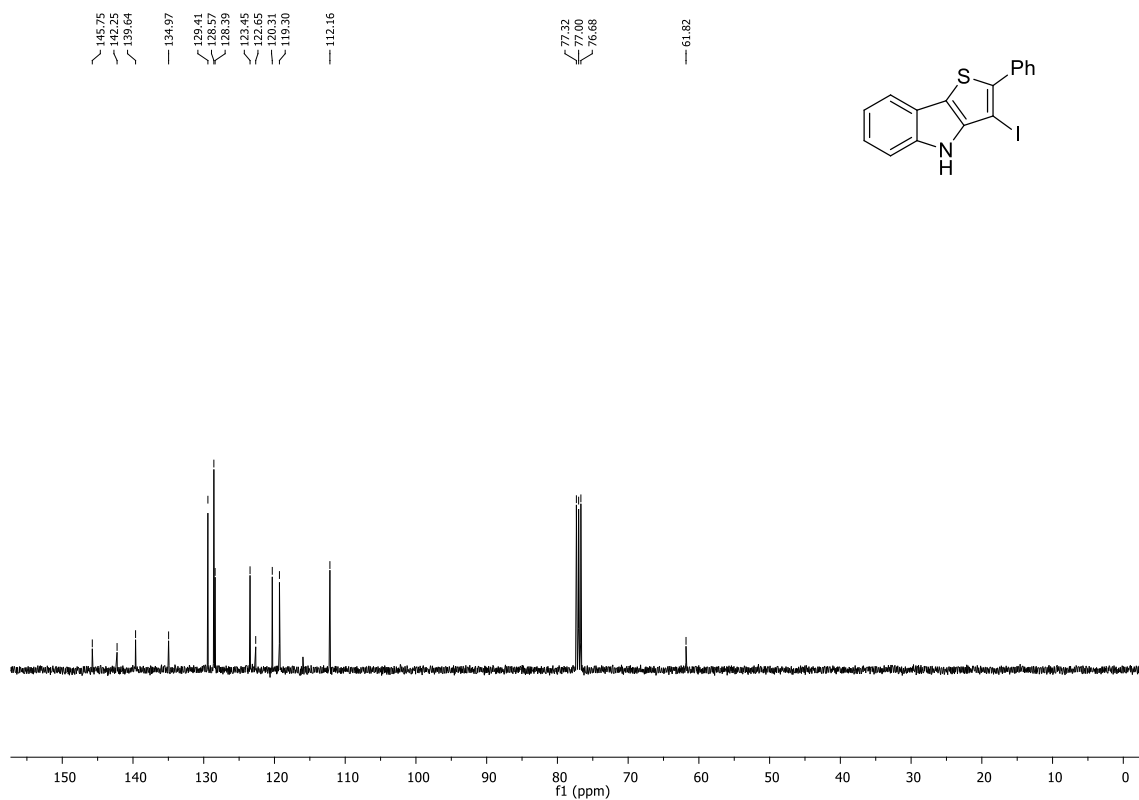


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto **2o** em CDCl_3 a 400MHz.

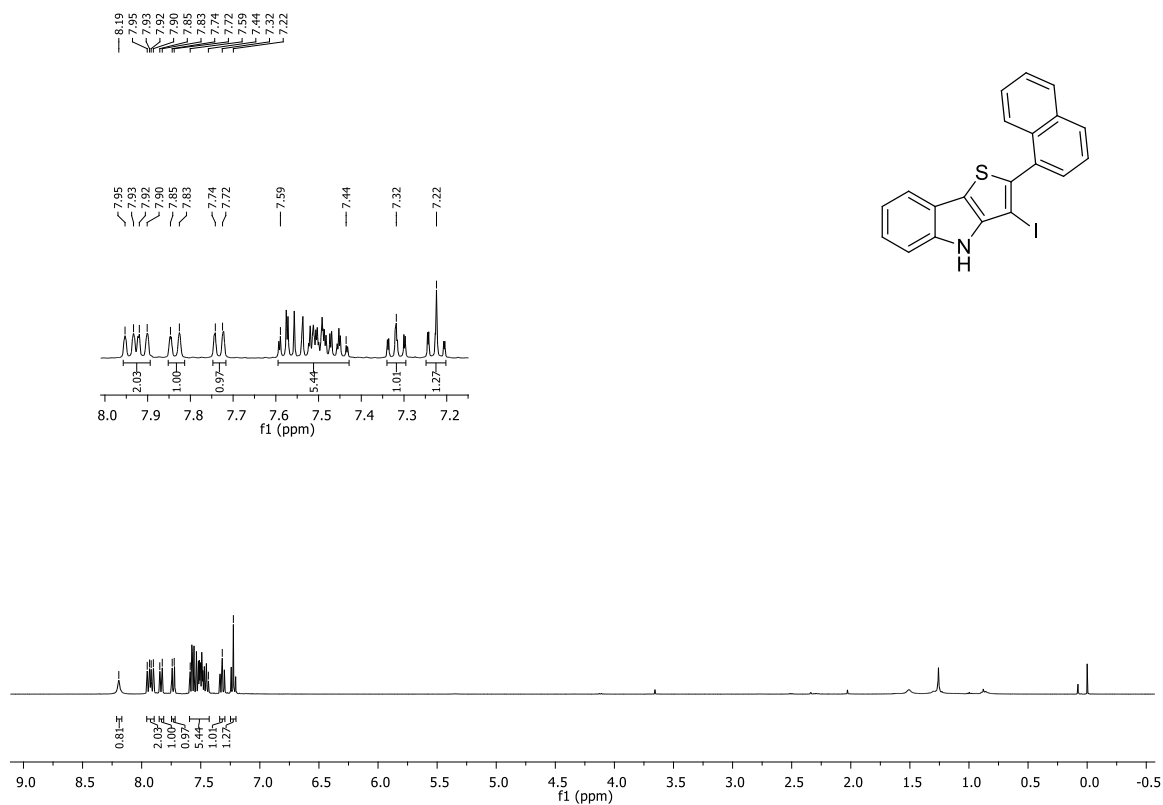


Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2o** em CDCl_3 a 100MHz.

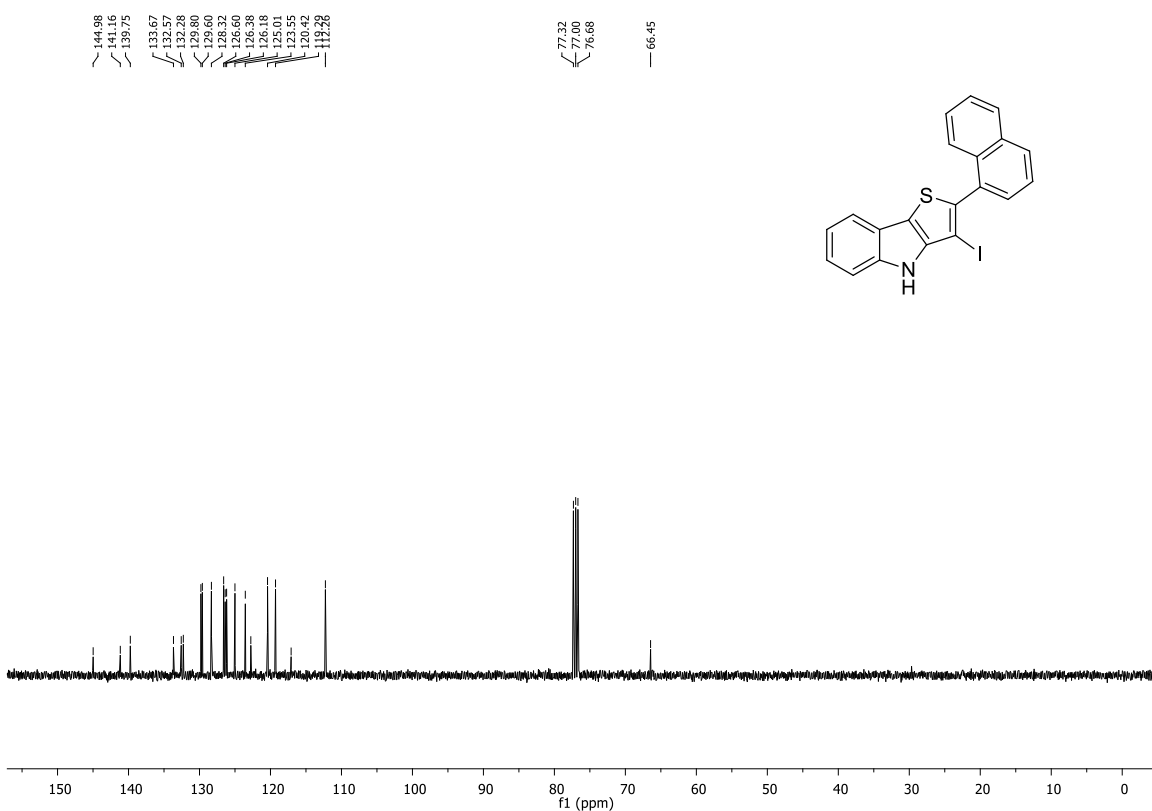


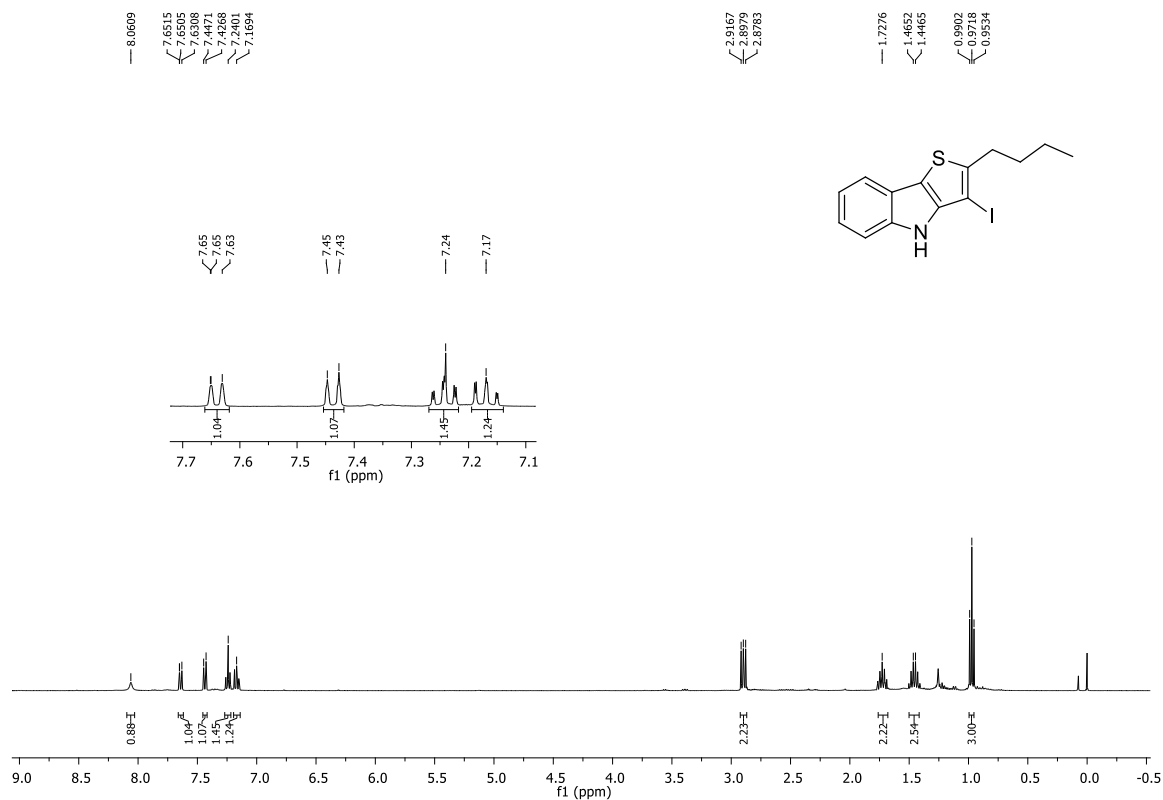
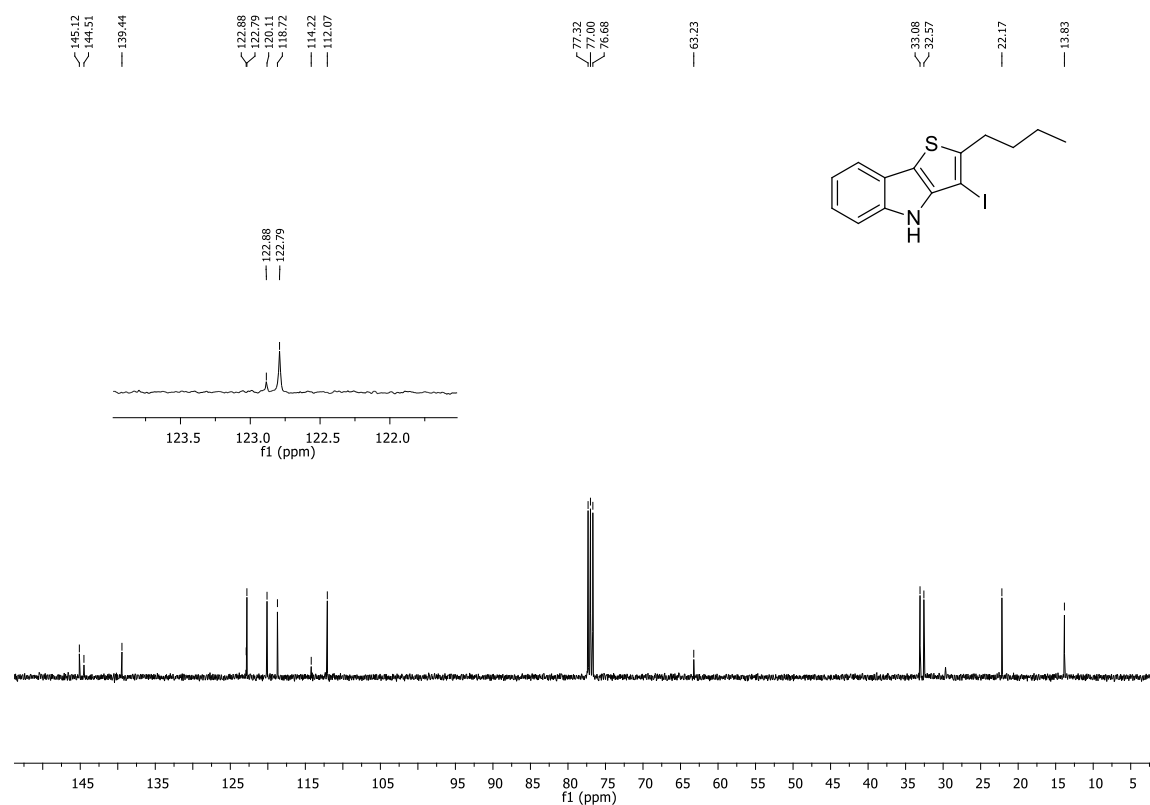
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto **2p** em CDCl_3 a 400MHz.Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2p** em CDCl_3 a 100MHz.

Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto **2q** em CDCl_3 a 400MHz.

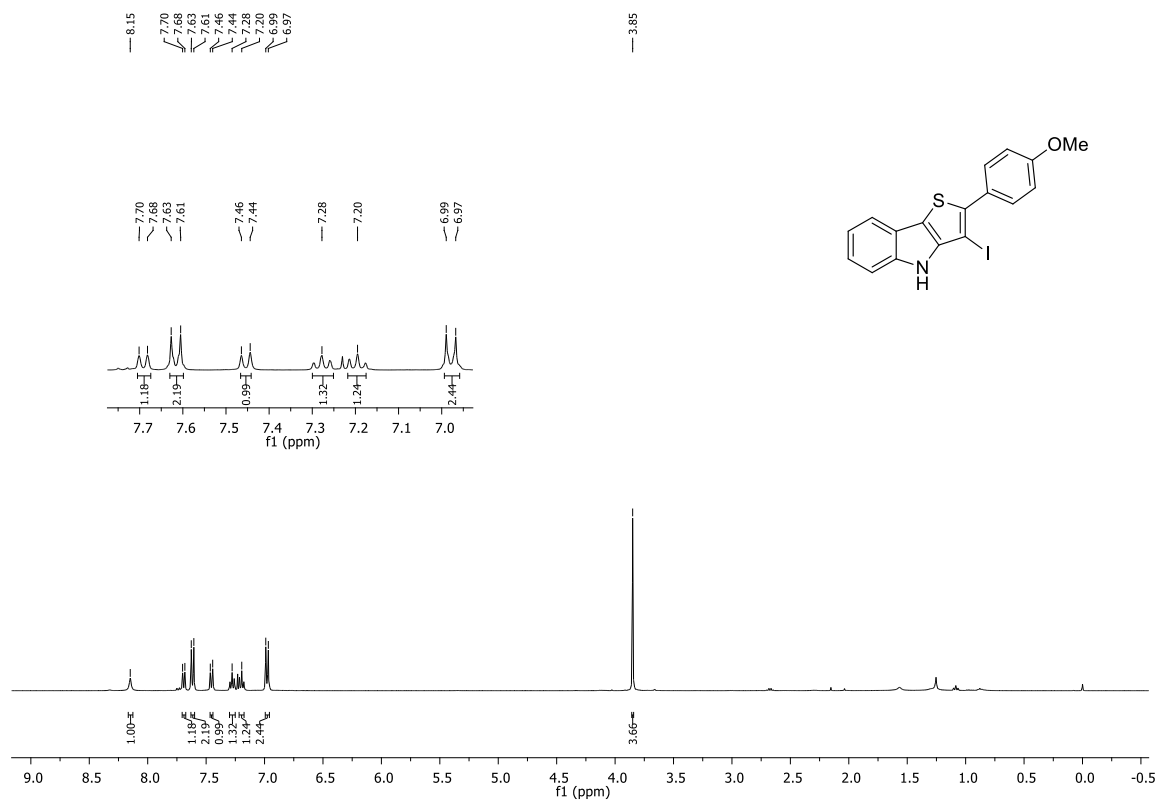


Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2q** em CDCl_3 a 100MHz.

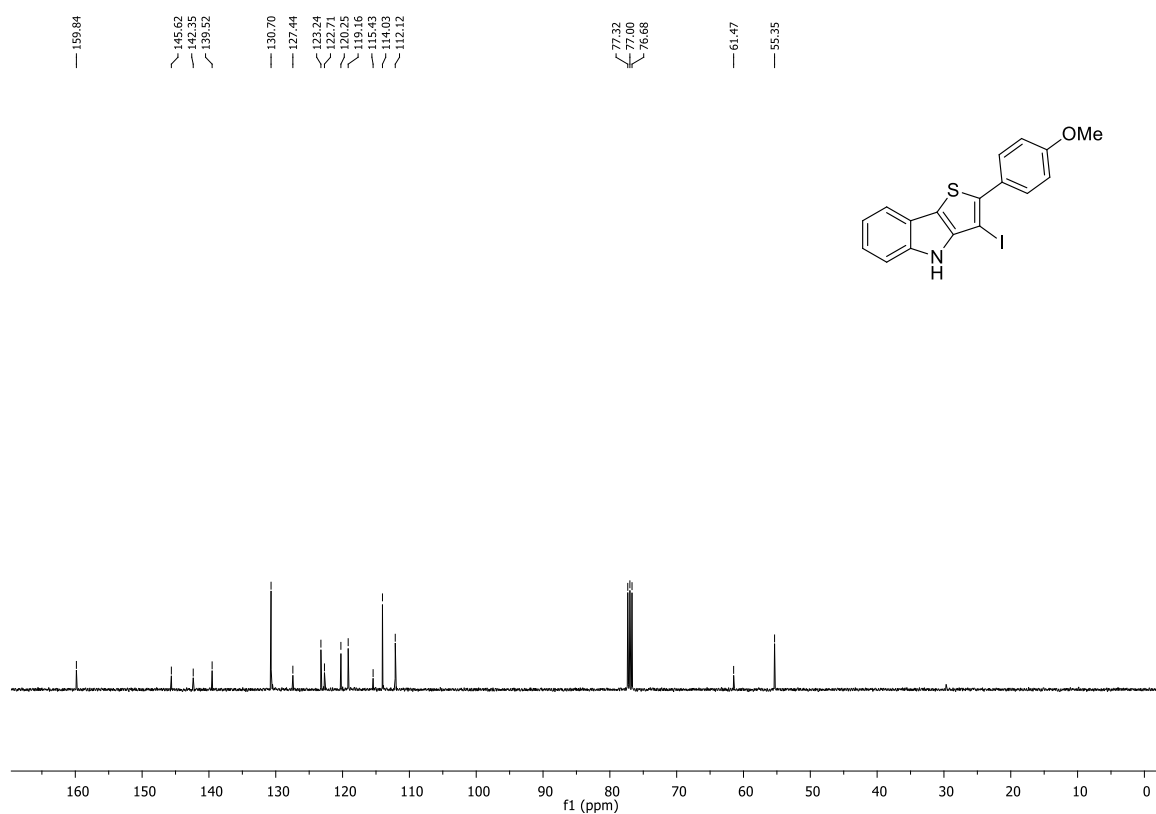


Figura 52 - Espectro de RMN ^1H do composto **2r** em DMSO- d_6 a 400MHz.

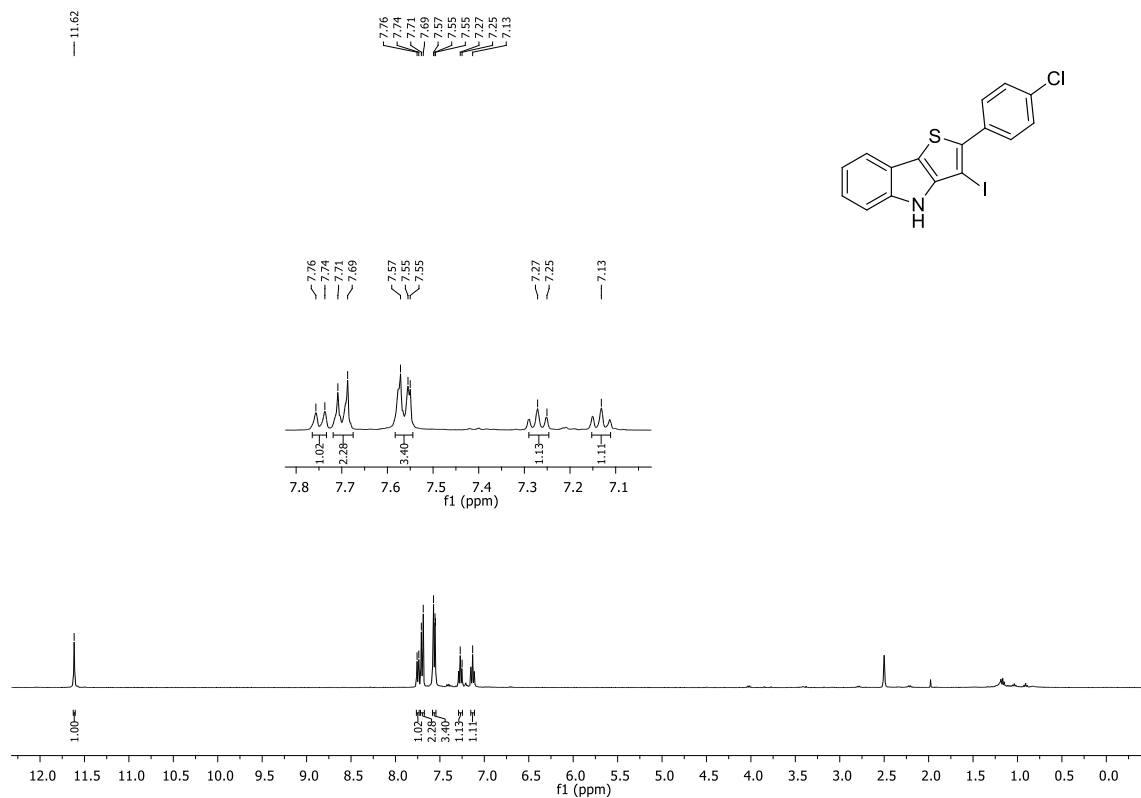


Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2r** em DMSO- d_6 a 100MHz.

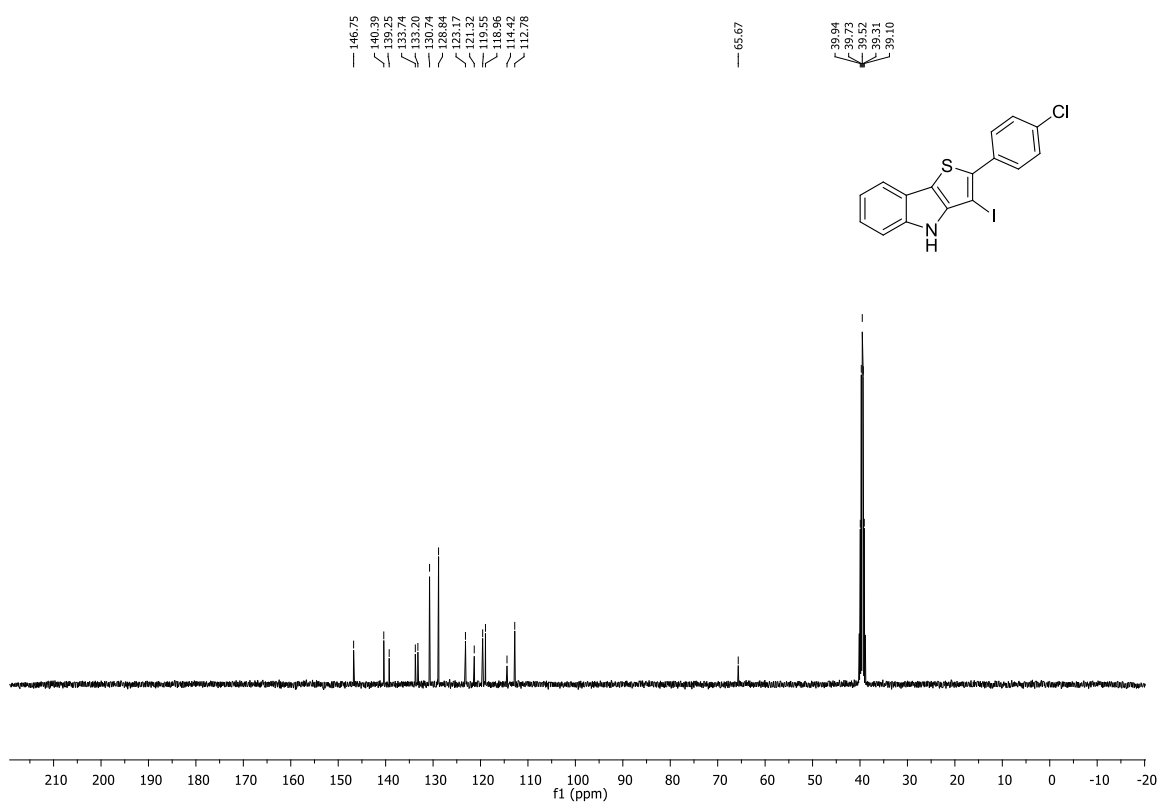


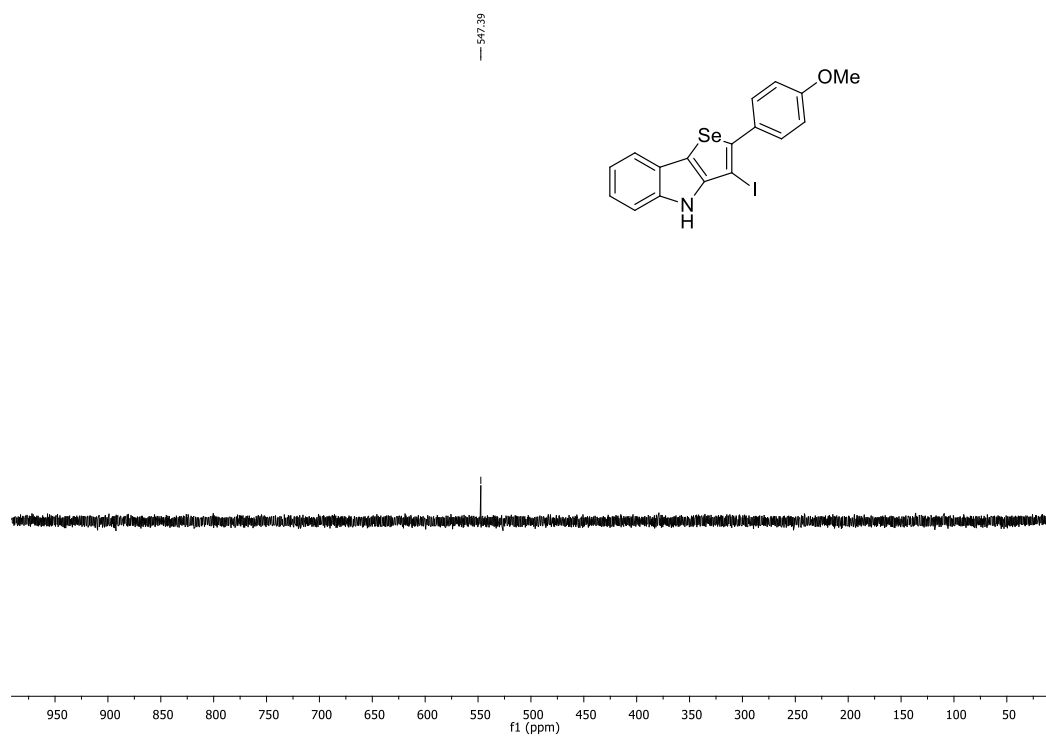
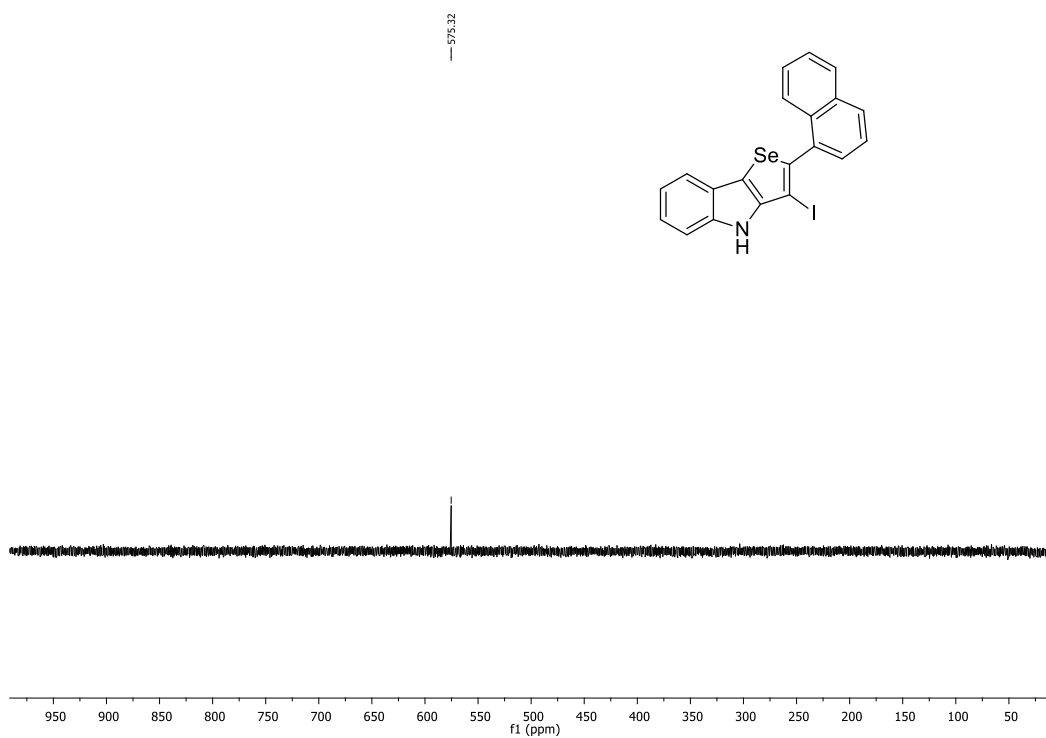
Figura 54 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **2h** em CDCl_3 a 77 MHz.Figura 55 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **2i** em CDCl_3 a 77 MHz.

Figura 56 - Espectro de RMN ^{77}Se do composto **2j** em CDCl_3 a 77 MHz.

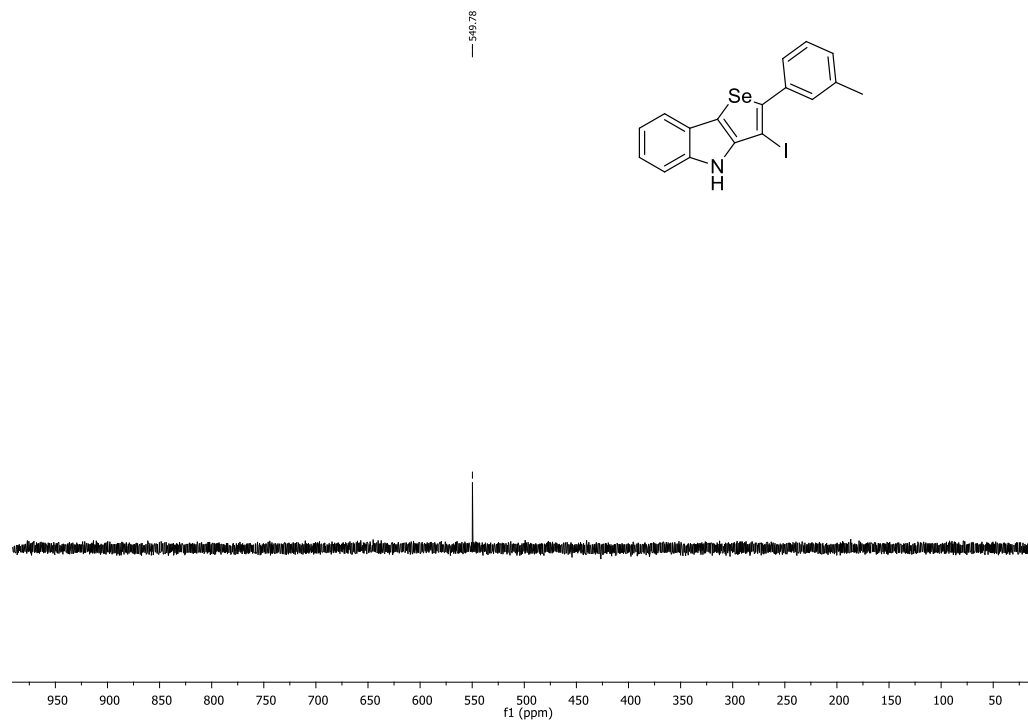


Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do composto **57a** em CDCl_3 a 400MHz.

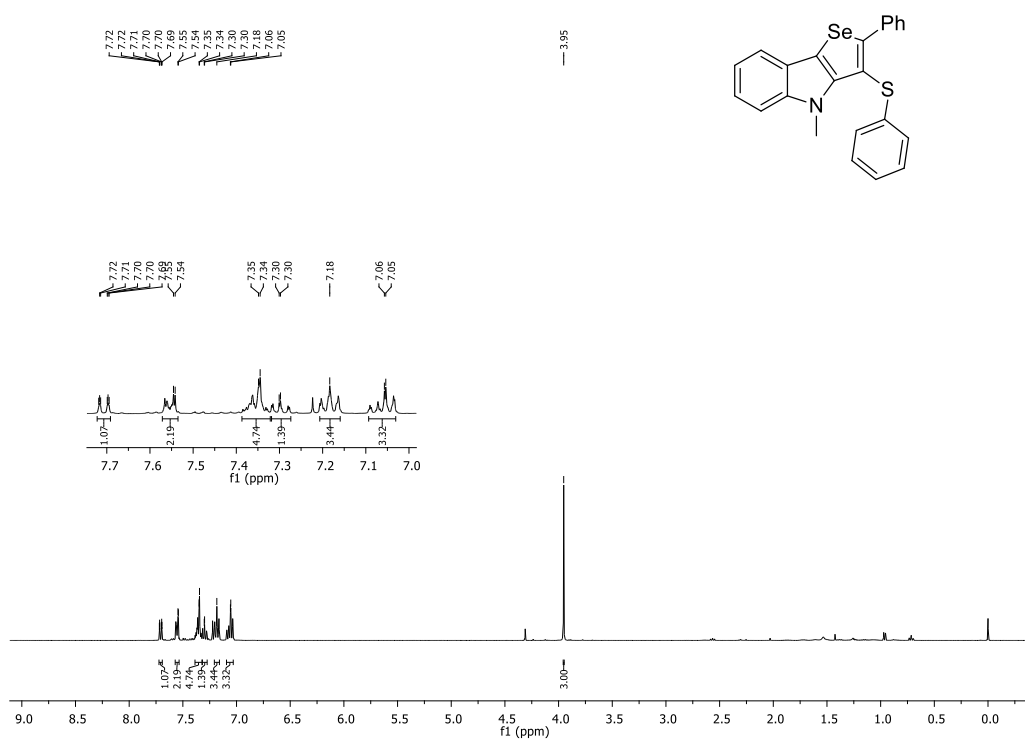


Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **57a** em CDCl_3 a 100MHz.

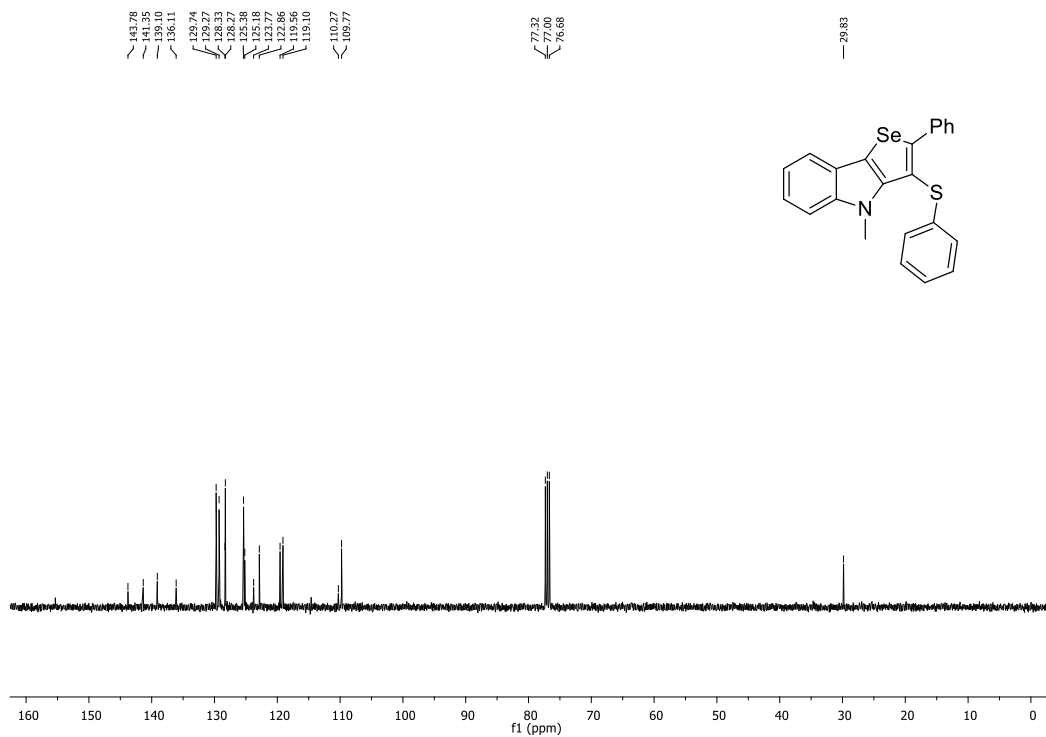


Figura 59 - Espectro de RMN ^1H do composto **57b** em CDCl_3 a 400MHz.

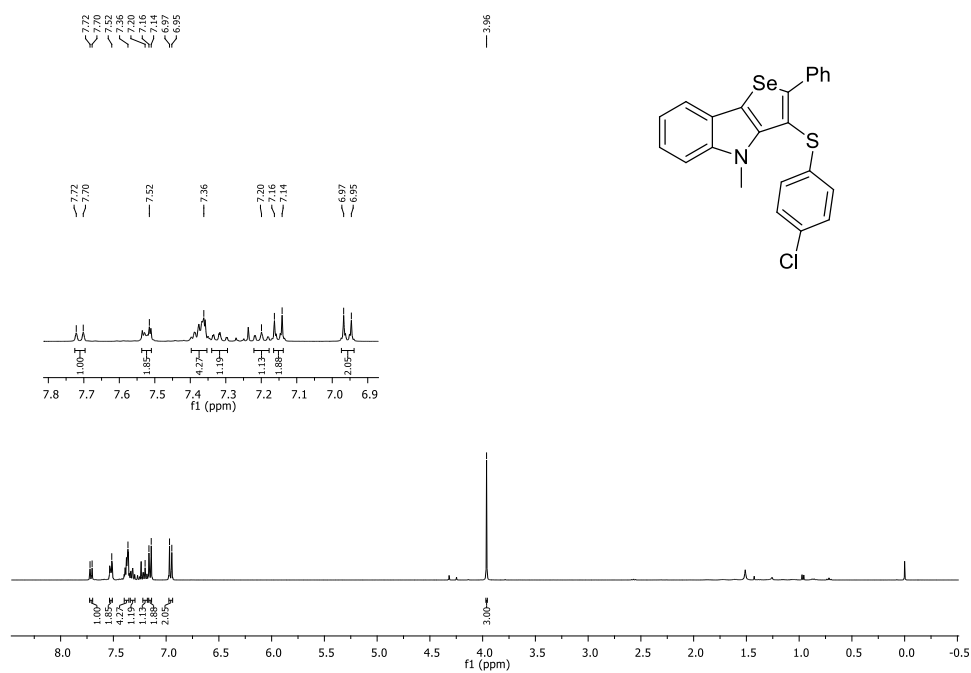
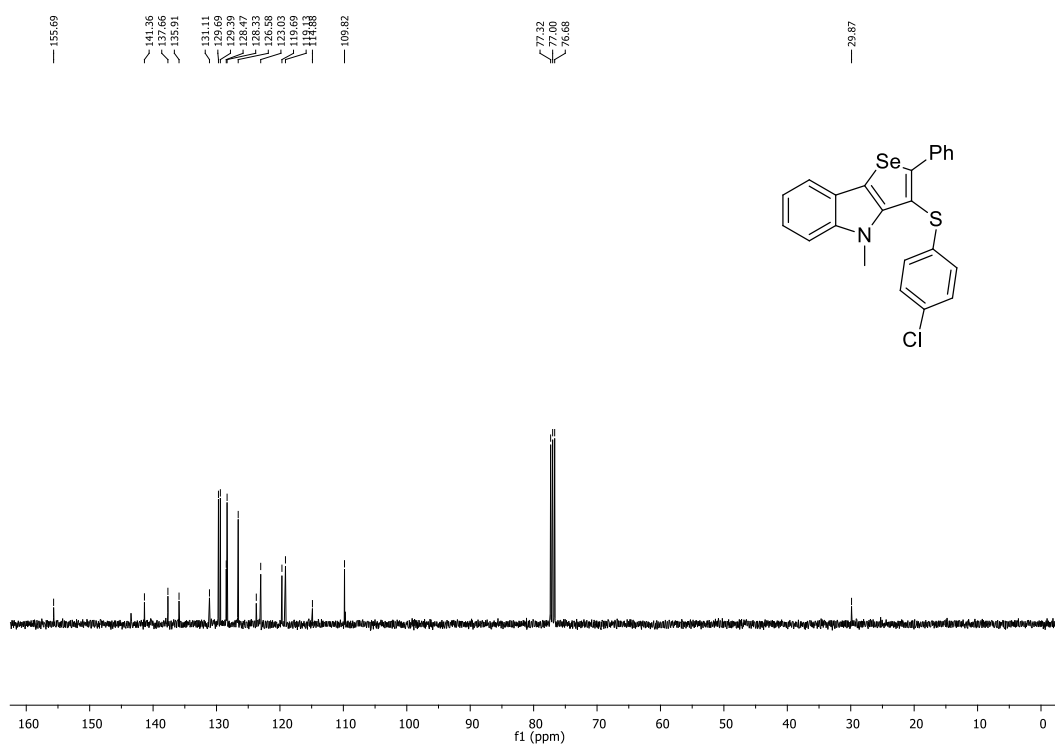


Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **57b** em CDCl_3 a 100MHz.

7 REFERÊNCIAS

ALTMAN, R. A. et al. An Improved Cu-Based Catalyst System for the Reactions of Alcohols with Aryl Halides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 1, p. 284-286, 2007.

AKANMU, M. et. al. A novel melatonin derivative modulates sleep–wake cycle in rats. **Neuroscience Letters**, v. 364, n. 3, p.199-202, 2004.

ALVES, D. et al. Electrophilic Cyclization of (Z)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 18, p. 6723-6734, 2007.

ARCADI, A. et. al. A New Approach to 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]furans from *o*-Alkynylphenols via 5-*endo-dig*-Iodocyclisation/Palladium-Catalysed Reactions. **Synlett**, n. 9, p.1432–1434, 1999.

BUI, C. T.; FLYNN, B. L. Solid-Phase Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]thiophenes and Benzo[*b*]selenophenes. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 8, n. 2, p. 163-167, 2005.

BARLUENGA, J. et al. Intramolecular iodoarylation reaction of alkynes: easy access to derivatives of benzofused heterocycles. **Chemical Communications**, v. 0, n. 15, p. 2008–2010, 2005.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F. **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

BATES, C. G.; RATTAN K. GUJADHUR, AND; VENKATARAMAN, D. A General Method for the Formation of Aryl–Sulfur Bonds Using Copper(I) Catalysts. **Organic Letters**, v. 6, n. 16, p. 2803-2806, 2002.

BILHERI, F. N.; STEIN, A. L.; ZENI, G. Synthesis of Chalcogenophenes *via* Cyclization of 1,3-Diynes Promoted by Iron(III) Chloride and Dialkyl Dichalcogenides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 6, p. 1221–1228, 2015.

BOUGAULT, M. J. R. **Acad. Sci**, v. 139, p. 864-867, 1904.

CHEN, S.-Q. et al. Iodine-promoted selective 3-selenylation and 3-sulfenylation of indoles with dichalcogenides under mild conditions. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 191, n. 1, p. 100–103, 2016.

COREY, E. J.; FUCHS, P. L. A Synthetic method for formyl→ethynyl conversion ($RCHO \rightarrow RCCH$ or $RCCR'$). **Tetrahedron Letters**, v. 13, n. 36, p. 3769–3772, 1972.

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.

GABRIELE, B. et al. An Iodocyclization Approach to Substituted 3-Iodothiophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 17, p. 7640–7645, 2012.

GAI, B. M. et al. Synthesis and antidepressant-like activity of selenophenes obtained via iron(III)–PhSeSePh-mediated cyclization of *Z*-selenoenynes. **Organic Biomolecular Chemistry**, 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.

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.

HUANG, C. et al. A One-Pot Construction of Halogenated Trifluoromethylated Pyrroles through NXS (X = Br, I) Triggered Cascade. **Organic Letters**, v. 19, n. 18, p. 4968–4971, 2017.

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

KEL'IN, A. V.; GEVORGYAN, V. Efficient Synthesis of 2-Mono- and 2,5-Disubstituted Furans via the CuI-Catalyzed Cycloisomerization of Alkynyl Ketones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 123, p. 2074–2075, 2001.

KESHARWANI, T.; WORLIKAR, S. A.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]selenophenes via Electrophilic Cyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 2307–2312, 2006.

KIM, I. et al. Expeditious synthesis of indolizine derivatives via iodine mediated 5-endo-dig cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 39, p. 6863–6867, 2007.

LAROCK, R. C. **In Acetylene Chemistry. Chemistry, Biology and Material Science**; Diederich, F., Stang, P. J., Tykwinski, R. R., Eds.; Wiley-VCH: New York; 2005.

LE COUTEUR, P.; BURRESON, J. **Napoleon's buttons : how 17 molecules changed history**. [s.l.] Jeremy P. Tarcher/Putnam, 2003.

MEHTA, S.; LAROCK, R. C. Iodine/Palladium Approaches to the Synthesis of Polyheterocyclic Compounds. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 5, p. 1652–1658, 2010.

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.

NAGAMOCHI, M.; FANG, Y-Q.; LAUTENS, M. A General and Practical Method of Alkynyl Indole and Benzofuran Synthesis via Tandem Cu- and Pd-Catalyzed Cross-Couplings. **Organic Letters**, v. 9, n. 5, p.2955-2958, 2007.

NAKAMURA, I.; YAMAMOTO, Y. Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Heterocyclic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, p. 2127-2198, 2004.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. ; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, p. 6255-6285, 2004.

OUYANG, H.-C. et. al. Cu/I 2 -Promoted Electrophilic Tandem Cyclization of 2-Ethynylbenzaldehydes with *ortho* -Benzenediamines: Synthesis of Iodoisoquinoline-Fused Benzimidazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 1, p. 223–228, 2011.

PAN, Y. et al. Synthesis of Pyrroles via Copper-Catalyzed Coupling of Amines with Bromoenones. **Synthesis**, v. 2007, n. 8, p. 1242–1246, 2007.

PATRICK, K. S. Book Review of Heterocyclic Chemistry. Fifth Edition Heterocyclic Chemistry. Fifth Edition . By J. A. Joule and K. Mills Chichester , West Sussex, U.K. 2010. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2010.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

PISTOIA, R. P. et al. Synthesis of 2-Acylselenophenes *via* Iodine-Promoted Nucleophilic Cyclization of [2-(Butylselanyl)phenyl]-propynols. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 16–17, p. 3655–3665, 2015.

QUIN, L. D.; TYRELL, J. A. **Fundamentals of heterocyclic chemistry : importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals**. [s.l.] Wiley, 2010.

SCHEWE, T. Molecular actions of Ebselen-an antiinflammatory antioxidant. **General Phnrmocology**, v. 26, n. 6, p. 1153-1169, 1995.

SCHUMACHER, R. F. et al. Synthesis of 2,3-Dihydroselenophene and Selenophene Derivatives by Electrophilic Cyclization of Homopropargyl Selenides. **Organic Letters**, v. 12, n. 9, p. 1952–1955, 2010.

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.

SONG, Z. et. al. An efficient t-BuOK promoted C3-chalcogenylation of indoles with dichalcogenides. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 16, p. 4958-4962, 2018.

STEIN, A. L. 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.

STEIN, A. L. et al. FeCl₃–diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-organochalcogen-3-alkynylthiophenes: synthesis of chalcogenophene[2,3-*b*]thiophenes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 18, p. 2972, 2013.

TAKEDA, A.; KAMIJO, S.; YAMAMOTO, Y. Indole Synthesis via Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Alkynes and Imines. **Journal of American Chemistry**, v. 122, n. 23, p. 5662-5663, 2000.

WILES, J. A. et al. Selenophene-containing inhibitors of type IIA bacterial topoisomerases. **Journal of medicinal chemistry**, v. 54, n. 9, p. 3418–25, 2011.

WU, Y.-J.; YONG-JIN. New Indole-Containing Medicinal Compounds. In: **Heterocyclic Scaffolds II:; Topics in Heterocyclic Chemistry, Volume 26**. ISBN 978-3-642-15732-5. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011, p. 1. [s.l: s.n.]. p. 1–29.

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

YANG, X. et al. Efficient Copper-Catalyzed Synthesis of 4-Aminoquinazoline and 2,4-Diaminoquinazoline Derivatives. **Synlett**, v. 2010, n. 01, p. 101–106, 2010.

YANG, 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.

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. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 1, p. 62–69, 2005.

ZHANG, Y. et al. CuI/DMPAO-Catalyzed *N*-Arylation of Acyclic Secondary Amines. **Organic Letters**, v. 14, n. 12, p. 3056–3059, 2012.

ZHOU, C.; DUBROVSKY, A. V.; LAROCK, R. C. Diversity-oriented synthesis of 3-iodochromones and heteroatom analogues via ICl-induced cyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 4, p. 1626–1632, 2006.

ZORA, M.; KIVRAK, A.; YAZICI, C. Synthesis of Pyrazoles via Electrophilic Cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 16, p. 6726–6742, 2011.