



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

CAMPUS CERRO LARGO

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE E TECNOLOGIAS
SUSTENTÁVEIS**

CARLA KORNOWSKI JURINIC

**REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE 2-((ORGANOSELENIL)ETINIL)ANILINAS
PROMOVIDAS POR IODO MOLECULAR**

CERRO LARGO

2021

CARLA KORNOWSKI JURINIC

**REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE 2-((ORGANOSELENIL)ETINIL)ANILINAS
PROMOVIDAS POR IODO MOLECULAR**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis, da Universidade Federal Fronteira Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento de Processos e Tecnologias.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

CERRO LARGO

2021

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Jurinic, Carla Kornowski
REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE
2-((ORGANOSELENIL)ETINIL)ANILINAS PROMOVIDAS POR IODO
MOLECULAR / Carla Kornowski Jurinic. -- 2021.
117 f.:il.

Orientador: Prof. Dr. Benhur Godoi

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ambiente e
Tecnologias Sustentáveis, Cerro Largo, RS, 2021.

1. Heterociclos. 2. Organocalcogênios. 3.
Dicalcogenetos. 4. Iodo. I. Godoi, Prof. Dr. Benhur,
orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III.
Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CARLA KORNOWSKI JURINIC

**REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE 2-((ORGANOSELENIL)ETINIL)ANILINAS
PROMOVIDAS POR IODO MOLECULAR**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambientes e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Área de conhecimento: Monitoramento, Controle e Gestão Ambiental.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento de Processos e Tecnologias.

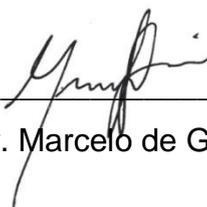
Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi.

Esta dissertação foi defendida e aprovada pela banca em: 29/07/2021.

Banca examinadora:



Prof. Dr. Benhur de Godoi - UFFS



Prof. Dr. Marcelo de Godoi – FURG



Prof. Dr. Rosália Andrighetto - UFFS

Ao Francesco, meu marido, meu companheiro.
Sempre me dando amor, carinho,
compreensão e incentivo.
Esta conquista não seria
possível sem você!
Muito Obrigado!

Aos meus pais Nilo e Nair, um agradecimento especial
por sempre acreditarem que podemos
ter um futuro melhor.

Ao professor Benhur, um especial agradecimento pela oportunidade a mim concedida de integrar seu grupo de pesquisa. Agradeço pela orientação e acima de tudo pela amizade construída ao longo desses anos. Obrigada por acreditar na minha capacidade e me apoiar nos momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Primeiro de tudo, gostaria de agradecer a Deus pela dádiva da vida e por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

A todos os meus familiares e amigos, que não foram citados aqui, mas que torceram por mim e me incentivaram.

Aos meus colegas do laboratório 105, Maira, Ritiele, Fabiane, Cleidi e Brena, por todo o apoio, ajuda e amizade.

À coordenação, funcionários e professores do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis (PPGATS) da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), por toda estrutura e qualificação que me proporcionaram.

Aos grupos de pesquisa dos professores Gilson Zeni, Thiago Barcellos, Ricardo F. Schumacher pela disponibilidade e auxílio na execução das análises.

Aos professores Marcelo de Godoi e Rosália Andrighetto por participarem da banca de avaliação dessa dissertação de mestrado.

Às agências financiadoras CAPES, CNPq, Fapergs pelos auxílios concedidos.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

RESUMO

Este trabalho relata o estudo e o desenvolvimento de uma metodologia para promover reações de ciclização intramolecular de 2-((organoselenil)etnil)anilinas, empregando iodo molecular como agente promotor de ciclização, tendo-se primado pela utilização de condições reacionais brandas e ecologicamente menos nocivas. Com o emprego dessa metodologia essa metodologia objetivou-se a síntese de uma série de 2,3-bis(organoselenil)-1*H*-indóis através da utilização de 2-((organoselenil)etnil)anilinas diferentemente funcionalizadas como materiais de partida. Acredita-se que a metodologia desenvolvida foi eficiente para promover a ciclização de diferentes substratos, levando a obtenção de 2,3-bis(organoselenil)-1*H*-indóis com rendimentos que alcançaram até 99%. Além disso, um estudo bibliográfico complementar aos trabalhos experimentais foi realizado e, tornou possível a redação de um manuscrito, o qual está exposto na forma de artigo, que consiste em uma visão geral dos avanços mais recentes na síntese de carbo- e heterociclos contendo organocalcogênios, pela reação de dissulfetos de diorganila, disselenetos e diteluretos com compostos alquinílicos na presença de sais de cobre e ferro para promover reações de ciclização.

Palavras-chave: Heterociclos. Organocalcogênios. Ciclização. Iodo. Dicalcogenetos.

ABSTRACT

This work reports the study and development of a methodology to promote intramolecular cyclization reactions of 2-((organoselenyl)ethynyl)anilines, employing molecular iodine as a cyclization promoting agent, which provides of mild and eco-friendly reaction conditions. Using this methodology, the objective was the synthesis of a series of 2,3-bis(organoselenyl)-1*H*-indoles through the use of differently functionalized 2-((organoselenyl)ethynyl)anilines as starting materials. It is believed that the developed methodology was efficient to promote the cyclization of different substrates, leading to obtaining 2,3-bis(organoselenyl)-1*H*-indoles in up to 99% yield. In addition, a bibliographical study complementary to the experimental work was carried out and made it possible to write a manuscript, which is exposed in the form of an article, which consists of an overview of the most recent advances in the synthesis of carbo- and heterocycles containing organochalcogens, by reaction of diorganyl disulfides, diselenides and ditellurides with alkynyl compounds in the presence of copper and iron salts to promote cyclization reactions.

Keywords: Heterocycles. Organochalcogens. Cyclization. Iodine. Dichalcogenides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular de compostos contendo núcleos heterocíclicos com atividade farmacológica.....	1
Figura 2 – Estrutura do núcleo indólico.....	2
Figura 3 – Estrutura molecular de fármacos contendo o núcleo indólico.....	2
Figura 4 – Estrutura de compostos organocalcogênicos com propriedades farmacológicas.....	4
Figura 5 – Espectro de massas do composto 1a	40
Figura 6 – Espectro de RMN ¹ H do composto 1a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	41
Figura 7 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 1a em CDCl ₃ a 100 MHz.....	42
Figura 8 – Espectro de massas do composto 2a	43
Figura 9 – Espectro de RMN ¹ H do composto 2a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	43
Figura 10 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 2a em CDCl ₃ a 100 MHz.....	44
Figura 11 – Espectro de massas do composto 1b	98
Figura 12 – Espectro de massas do composto 1c	98
Figura 13 – Espectro de massas do composto 1d	98
Figura 14 – Espectro de massas do composto 1e	98
Figura 15 – Espectro de massas do composto 1f	99
Figura 16 – Espectro de massas do composto 1g	99
Figura 17 – Espectro de massas do composto 1h	99
Figura 18 – Espectro de massas do composto 1i	100
Figura 19 – Espectro de massas do composto 1j	100
Figura 20 – Espectro de massas do composto 1k	100
Figura 21 – Espectro de massas do composto 1l	100
Figura 22 – Espectro de massas do composto 1m	101
Figura 23 – Espectro de massas do composto 1n	101
Figura 24 – Espectro de massas do composto 1o	101
Figura 25 – Espectro de massas do composto 1p	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliações dos parâmetros de reação para a síntese do 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1 <i>H</i> -indol 2a . ^a	28
Tabela 2 – Síntese das 2-((organoselenil)etnil)anilinas 1a-p . ^a	31
Tabela 3- Reações de ciclização das 2-((organoselenil)etnil)anilinas 1a-p . ^a	34

LISTA DE SIGLAS ABREVIATURAS

atm. – atmosfera

Bu – Butila

CCD – cromatografia em camada delgada

CG-EM – Cromatógrafo de fase gasosa – Espectrômetro de massas

DCM – Diclorometano

DCE – Dicloroetano

DMF – *N,N*-Dimetilformamida

DMSO – Dimetilssulfóxido

equiv. – Equivalente

Et – Etila

EWG – Electron Withdrawing Group (Grupo Retirador de Elétrons)

Me – Metila

NMP – *N*-metil-2-pirrolidona

Ph – Fenila

Rend. – Rendimento

RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono - 13

RMN ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

t.a. – temperatura ambiente

TBAC – Cloreto de tetrabutilamônio

THF – Tetraidrofurano

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VIII
RESUMO	IX
LISTA DE FIGURAS	XI
SUMÁRIO	XIV
1. INTRODUÇÃO	1
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
1.1 CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA COM AGENTES HALOGENADOS	7
1.1.1 Síntese de indóis via reações de ciclização eletrofílica de alcinos mediada por reagentes eletrofílicos de iodo.....	9
1.1.2 Síntese de indóis via reações de ciclização de alcinos empregando metodologias alternativas.....	18
2 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	26
2.1 ESTUDOS PARA A DETERMINAÇÃO DAS MELHORES CONDIÇÕES DE REAÇÃO.....	26
2.2 ESTUDO DO ESCOPO E LIMITAÇÕES DA METODOLOGIA DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA	34
2.3 MECANISMOS PROPOSTO PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA COM I ₂ 39	
2.4 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DAS 2- ((ORGANOSELENIL)ETINIL) ANILINAS.....	40
2.5 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS 2,3- BIS(ORGANOSELENIL)-1H- INDÓIS	42
3. RESULTADOS PARTE II: DIORGANYL DICHALCOGENIDES AND COPPER/IRON SALTS: VERSATILE CYCLIZATION SYSTEM TO ACHIEVE CARBO- AND HETEROCYCLES FROM ALKYNES.....	46
3.1 ABSTRACT	46
3.2 INTRODUCTION.....	46
3.3 SYNTHESIS OF CARBO- AND HETEROCYCLES VIA REACTIONS OF ALKYNES WITH DIORGANYL DICHALCOGENIDES AND COPPER SALTS 47	

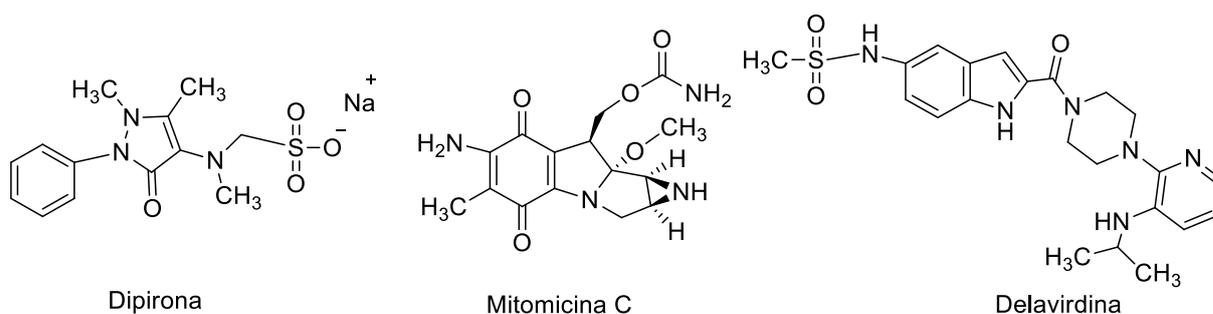
3.4	SYNTHESIS OF CARBO- AND HETEROCYCLES VIA REACTIONS OF ALKYNES WITH DIORGANYL DICHALCOGENIDES AND IRON SALTS	57
3.5	CONCLUSIONS	75
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	76
5.	PARTE EXPERIMENTAL	77
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS	77
5.1.1	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	77
5.1.2	Espectrometria de massas	77
5.1.3	Solventes e reagentes	77
5.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	78
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
	APÊNDICES/APPENDIX	98
	Espectros selecionados:	98

1. INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos de natureza cíclica que contêm em sua estrutura um ou mais átomos diferentes do carbono, são denominados heterociclos. Essas substâncias desempenham papel importante em diversas áreas do conhecimento científico, como na pesquisa e desenvolvimento de fármacos. A química de heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às inúmeras combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e estruturais (DRUZHININ; BALENKOVA; NENAJDENKO, 2007). Heterociclos representam aproximadamente a metade dos compostos orgânicos conhecidos atualmente e sua importância é incontestável, não apenas pela abundância, mas também por possuírem uma gama de aplicações, principalmente no que tange ao uso dessas substâncias como produtos terapêuticos (BALABAN; ONICIU; KATRITZKY, 2004).

A grande relevância dos compostos heterocíclicos, tanto para a síntese orgânica quanto por suas propriedades biológicas, fez com que o interesse nestas substâncias aumentasse constantemente no decorrer das últimas décadas. Um grande número de compostos orgânicos de interesse biológico e farmacológico possui em suas estruturas núcleos heterocíclicos como, por exemplo, a Dipirona, que apresenta efeito analgésico e antitérmico (BARREIRO; FRAGA, 2001), a mitomicina C, usada como agente anticâncer (VICENTE, 2011) e a Delavirdina, um agente antiviral usado no tratamento contra HIV (KAUSHIK et al., 2013) (Figura 1).

Figura 1 – Estrutura molecular de compostos contendo núcleos heterocíclicos com atividade farmacológica.

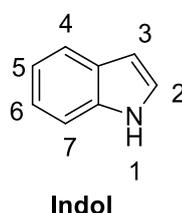


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Dentre os heterociclos, uma classe que merece destaque são os indóis, que são importantes estruturas químicas e são encontrados em abundância em produtos naturais biologicamente ativos, farmacêuticos e também incorporados em sistemas biológicos (RUIZ-SANCHIS et al., 2011, VICENTE, 2011).

A molécula do indol foi descoberta em 1869, a partir do isolamento de compostos aromáticos do corante natural índigo, e, desde então, vem sendo empregada em inúmeras pesquisas nas áreas farmacêuticas, agroquímicas e ciências dos materiais (BANDINI; EICHHOLZER, 2009). O indol é um composto orgânico aromático constituído por um anel benzênico fundido a um anel pirrólico (Figura 2). Essa estrutura heterocíclica é predominantemente encontrada em produtos naturais de várias plantas e está presente em muitos compostos biologicamente ativos (NICOLAOU E SNYDER, 2003). A família de compostos contendo o núcleo indólico inclui um enorme número de produtos farmacêuticos, alcalóides e de agentes potencialmente terapêuticos (SUNDBER, 2010).

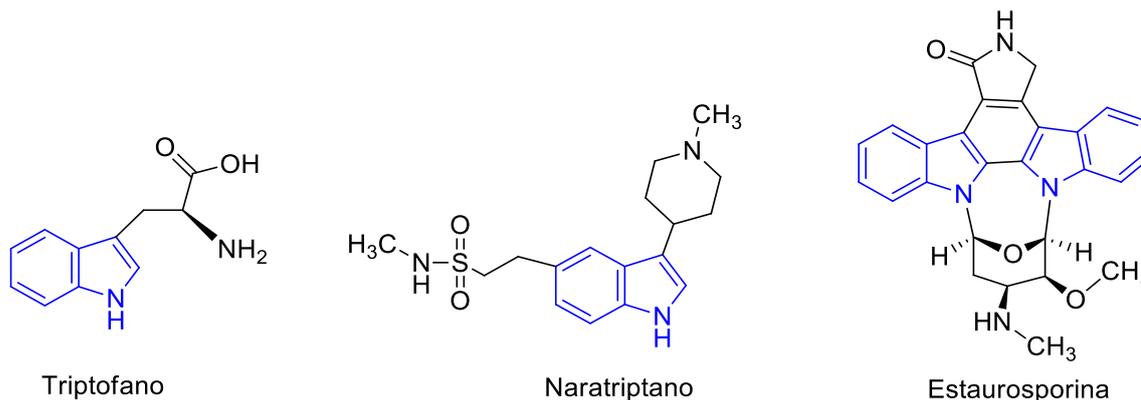
Figura 2 - Estrutura do núcleo indólico.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Muitos compostos derivados do indol (Figura 3) apresentam papel fundamental no organismo humano, como por exemplo, o triptofano que é um aminoácido que participa da síntese protéica, o naratriptano, o qual pertence à classe de fármacos dos triptanos, e que é utilizado no tratamento da enxaqueca, sendo comercializado com o nome de Naramig e a Estaurosporina que é um agente antifúngico, anti-hipertensivo e recentemente tem sido estudado pelo seu potencial como anticarcinogênico (KOCHANOWSKA-KARAMYAN; HAMANN, 2010; RAO; JUNIOR; VARALA, 2016).

Figura 3 - Estrutura molecular de fármacos contendo o núcleo indólico.



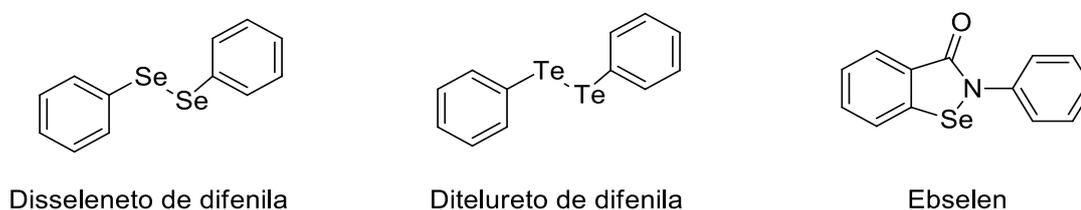
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Devido à ampla aplicabilidade do núcleo indólico em química medicinal e em síntese orgânica, muitos métodos para a sua síntese foram desenvolvidos ao longo das últimas décadas. As melhorias buscadas, através de novas rotas sintéticas, passam por protocolos brandos, em curtos tempos de reação, que toleram diversos grupos funcionais e que possuam alta economia atômica. Dessa forma, incontáveis protocolos foram reportados para a síntese desses heterociclos, fazendo com que nos últimos cem anos, muitos protocolos fossem desenvolvidos para a construção de núcleos indólicos, por exemplo, reações incluindo as clássicas de Fischer (FISCHER; JOURDAN, 1883; ROBINSON, 1963), Leimgruber (LEIMGRUBER, 1985), Bartoli (BARTOLI et al., 1989; BARTOLI; DALPOZZO; NARDI, 2014), Larock (LAROCK; YUM, 1991; LAROCK; YUM; REFVIK, 1998), entre outros (BAUDIN; JULIA, 1986) que serviram de inspiração para o desenvolvimento de novos métodos (CACCHI; FABRIZI, 2011; MÜLLER; WEBBER; LIST, 2011).

Paralelamente aos indóis, destacam-se os organocalcogênios, compostos que apresentam em sua estrutura átomos de enxofre, selênio ou telúrio, sendo importante objeto de estudo devido ao número expressivo de seus derivados que apresentam propriedades biológicas e farmacológicas importantes (Figura 4) (JAMIER; BA; JACOB, 2010). Substâncias heterocíclicas que contêm átomos de enxofre ou selênio em sua estrutura são conhecidas por apresentar atividades biológicas relevantes (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). No que tange os derivados de selênio, o disseleneto de difenila é um organocalcogênio que possui dois átomos de selênio interligados em sua estrutura e apresenta inúmeras propriedades tais como anti-inflamatórias (NOGUEIRA et al., 2003) e antioxidantes (BORGES et al., 2006). Dentre os derivados de telúrio, cabe destacar o ditelureto de difenila, o qual apresenta propriedades antifúngicas contra *Candida albicans*, pelo

fato de causar danos permanentes em suas células e impedir sua proliferação (ROSSETI et al., 2010). Por fim, talvez o mais renomado composto derivado de organocalcogênio seja o Ebselen, sendo amplamente conhecido pela sua atividade antioxidante (SCHEWE, 1995). Foi descrito e caracterizado como um mimético da Glutathione peroxidase (GPx) em 1984 (MULLER et al., 1984; WENDEL et al., 1984; SCHEWE, 1995), se tornou alvo de pesquisas e como consequência aumentou-se a sua aplicabilidade, assim como a investigação de propriedades biológicas.

Figura 4 – Estrutura de compostos organocalcogênios com propriedades farmacológicas.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Além de sua aplicabilidade farmacológica, os organocalcogênios encontram ampla aplicabilidade sintética como intermediários e precursores em uma variedade de transformações químicas, sendo empregados direta ou indiretamente para a obtenção de derivados de alcenos, alcinos e das mais variadas classes de heterociclos (SANTI; SANTORO; BATTISTELLI, 2010). Um substituinte organocalcogenila pode ser introduzido na estrutura de moléculas orgânicas através da utilização tanto de espécies nucleofílicas como eletrofílicas de calcogênios. Uma vez constituintes da estrutura de uma substância orgânica, estes grupos podem ser substituídos de maneira relativamente fácil, através de diferentes protocolos, possibilitando a inserção de grupos funcionais variados na estrutura de moléculas orgânicas (SILVEIRA et al., 2003; STEIN; BILHERI; ZENI, 2015; SPERANÇA; GODOI; ZENI, 2013).

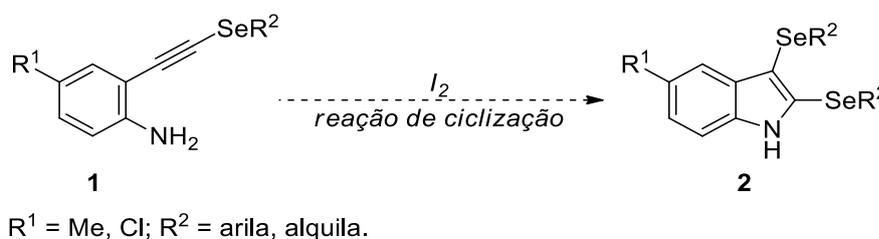
Com base na notável importância dos derivados heterocíclicos bem como dos organocalcogênios, um grande número de reações vêm sendo estudadas em função da descoberta de suas aplicações sintéticas (COMASSETO, 1983) e de suas propriedades farmacológicas, bem como suas propriedades toxicológicas (KANDA et al., 1999; PARNHAM; GRAF, 1991; NOGUEIRA, 2004).

A preparação de novos compostos heterocíclicos contendo átomos de

calcogênio tem sido objeto de estudos intensos de vários grupos de pesquisa, como por exemplo, 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). Essas metodologias proporcionaram 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. Nesse contexto, reações de ciclização eletrofílica promovidas por halogênios têm recebido nas últimas décadas estimado valor como ferramenta sintética.

Tendo em vista a notável importância das substâncias orgânicas derivadas de calcogênios e dos derivados de indóis, tanto do ponto de vista farmacológico como sintético, o objetivo desse trabalho é desenvolver uma metodologia eficiente para obtenção de uma série de 2,3-bis(organoselenil)-1*H*-indóis **2** através da utilização de 2-((organoselenil)etnil)anilinas **1** como materiais de partida em reações de ciclização eletrofílica intramolecular utilizando iodo molecular como agente promotor dessas transformações, primando-se pela utilização de condições de reação brandas, de baixo custo e com menor impacto ambiental, para obtenção das moléculas de interesse em rendimentos satisfatórios (Esquema 1).

Esquema 1.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Sabendo-se das potencialidades dos heterociclos e carbociclos possuem

propriedades biológicas e farmacológicas, objetivou-se também ao longo deste trabalho, realizar uma revisão bibliográfica utilizando-se um banco de dados especializado (*Web of Science*), buscando identificar metodologias sintéticas para obtenção de carbo- e heterociclos contendo organocalcogênios, pela reação de dissulfetos de diorganila, disselenetos e diteluretos com compostos alquinílicos na presença de sais de cobre e ferro para promover reações de ciclização.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Considerando o tema deste trabalho, os aspectos citados e a importância dos derivados de indol, inúmeras metodologias foram desenvolvidas para obtenção dessa classe de substâncias. Na sequência serão abordadas e discutidas uma série de metodologias envolvendo a síntese de indóis. Uma alternativa que vem sendo utilizada nas reações é a aplicação de iodo e seus sais, considerados eficientes mediadores. O iodo apresenta vantagens quando comparado aos metais de transição, por ser acessível e viável economicamente e, em pequenas concentrações, não tóxico. O sistema catalítico baseado em iodo molecular vem sendo empregado na obtenção de diferentes moléculas, com interesse biológico e/ou sintético (FINKBEINER; NACHTSHEIM, 2013).

A fim de localizar o leitor, inicialmente fez-se uma revisão de alguns métodos para obtenção de derivados de indóis através de metodologias utilizando reagentes halogenados, as quais vêm ganhando uma atenção especial pela versatilidade e tolerância de diferentes grupos funcionais. Em seguida, abordou-se uma série de protocolos envolvendo a síntese de indóis via reação de ciclização eletrofílica de compostos alquinílicos através de metodologias alternativas, processos mais sustentáveis para síntese de compostos heterocíclicos.

Esta revisão não tem o intuito de esgotar nenhum dos temas propostos, mas sim demonstrar alguns estudos realizados até o presente, os quais servem como base teórica para que o leitor possa se situar com relação à relevância deste trabalho.

2.1 CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA COM AGENTES HALOGENADOS

Dentre as metodologias usualmente empregadas para a síntese de heterociclos, destacam-se os processos de ciclização eletrofílica intramolecular envolvendo substratos alquinílicos, mediante da utilização de reagentes halogenados (I_2 , ICl , Br_2 , $RSeBr$) como agentes promotores de ciclização, Esses reagentes consolidam-se como ferramentas sintética eficaz para a construção de diferentes classes de heterociclos (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011).

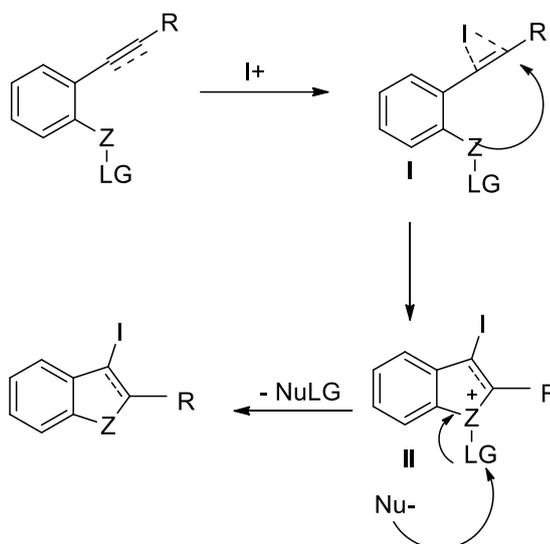
As reações de ciclização de compostos contendo um nucleófilo como, por exemplo, (átomos de O, N, S, Se, Te) em proximidade a ligação tripla carbono-

carbono e envolvendo agentes eletrofílicos halogenados (I_2 , ICl , Br_2 , $PhSeBr$, $PhSeCl$), vêm sendo amplamente exploradas nos últimos anos. Diversas metodologias de síntese de compostos heterocíclicos foram descritas utilizando-se este protocolo.

Reações de ciclização eletrofílica promovidas por halogênios têm demonstrado grande valor como ferramenta sintética. Os halogênios mais comumente utilizados são as espécies derivadas de iodo (I_2 , ICl , NIS), pois são excelentes agentes de ativação de triplas ligações (LAROCK, 2005). Geralmente, os mecanismos envolvendo as ciclizações intramoleculares promovidas por eletrófilos de iodo procedem através de três etapas principais (Esquema 2).

A primeira etapa envolve a interação da fonte eletrofílica com a tripla ligação do substrato, gerando o intermediário **I**; a etapa posterior procede pelo ataque *anti* do heteroátomo vizinho ao carbono da tripla ligação ativada pelo eletrófilo, formando o intermediário catiônico **II**; por fim, a remoção do grupamento ligado ao heteroátomo, via reação de substituição nucleofílica (S_N2) por intermédio de um nucleófilo (Nu^-) presente na reação, leva a formação do produto ciclizado (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011).

Esquema 2.



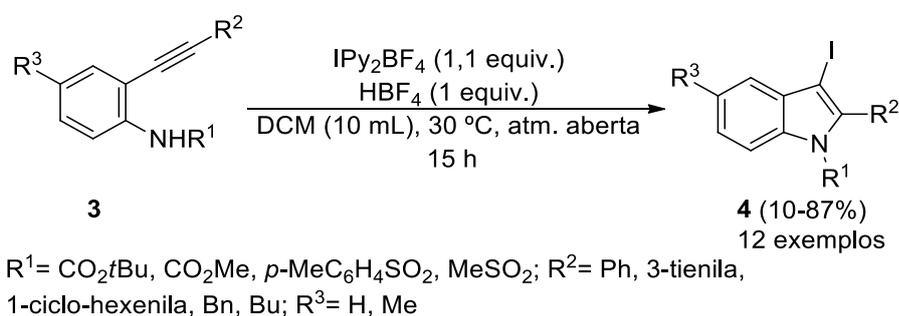
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

2.1.1 Síntese de indóis via reações de ciclização eletrofílica de alcinos mediada por reagentes eletrofílicos de iodo

Devido à importância dos indóis, inúmeras metodologias vêm sendo estudadas e descritas para a síntese de seus derivados. Porém, apesar de demonstrarem eficiência na sua preparação, muitas delas empregam condições reacionais drásticas, solventes orgânicos e sais de metais de transição de custo elevado. Nesse sentido, abordaremos aqui algumas das metodologias publicadas nos últimos anos para preparar indóis a partir de substratos alquinílicos contendo nitrogênio, em condições livres de metais de transição.

Em 2003, Barluenga e colaboradores desenvolveram um protocolo sintético para uma variedade de 3-iodoindóis **4** através da ciclização intramolecular das anilinas **3** (Esquema 3). Os autores desenvolveram reações úteis para a formação e clivagem da ligação C-C, com base no reagente de iodação bis(piridina)iodônio tetrafluoroborato (IPy₂BF₄), com adição intramolecular de anilinas e de vários de seus *N*-derivados a alcinos, por processo simples de iodação. Essa estratégia resultou em uma reação de adição de nitrogênio a alcinos, possibilitando alternativas limpas e sinteticamente competitivas para o uso já estabelecido de complexos metálicos com bons rendimentos que variaram de 10 a 87% (BARLUENGA et al., 2003).

Esquema 3.

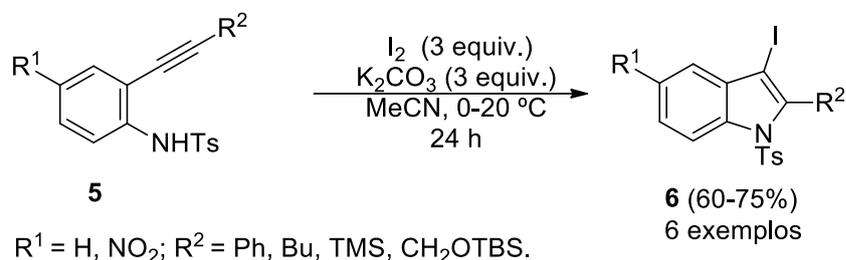


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Em 2004, Amjad e Knight descreveram uma nova metodologia de ciclização eletrofílica 5-*endo*-dig mediada por iodo para síntese de 3-iodoindóis **6**, através de um acoplamento sequencial de Sonogashira com iodociclização para promover a reação, em acetonitrila como solvente, empregando carbonato de potássio como

base, em atmosfera inerte de nitrogênio. Os produtos sintetizados foram isolados em rendimentos que oscilaram entre 60 e 75% (Esquema 4).

Esquema 4.

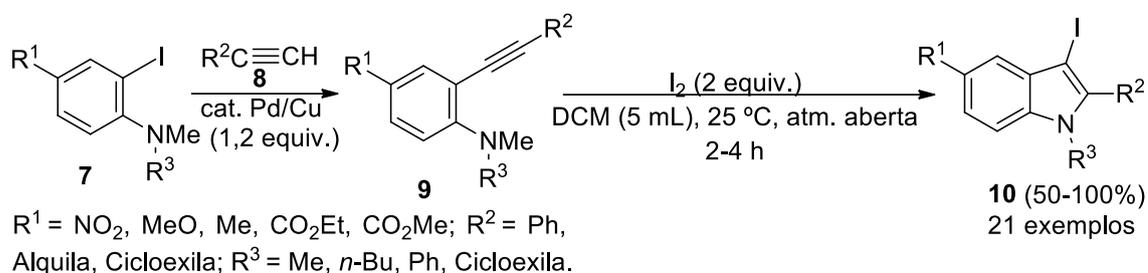


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Alternativamente, Yue e colaboradores, em 2005, demonstraram uma síntese eficiente de 3-iodoindóis **10** via ciclização eletrofílica. Os autores descreveram reações entre acetilenos terminais e iodoanilinas, via acoplamento catalisado por Pd/Cu, obtendo-se 2-alkinilanilinas **9**, seguindo pela ciclização eletrofílica mediada por iodo molecular com diclorometano como solvente, por meio deste protocolo foram obtidos os 3-iodoindóis **10** com rendimentos de 50 a 100% (Esquema 5).

Os substituintes na porção da anilina desempenharam um papel significativo na ciclização na presença de grupos retiradores de elétrons, como um grupo nitro ou éster, para o nitrogênio da anilina aumentando os rendimentos da ciclização eletrofílica. Os resultados satisfatórios demonstram que mesmo havendo um impedimento estérico, tendo um substituinte *tert*-butil ou trimetilsilil em orto no anel do alcino terminal **9**, não influenciou na formação do produto **10**, com um tempo de reação mais curto e com ótimos rendimentos (50-100%).

Esquema 5.

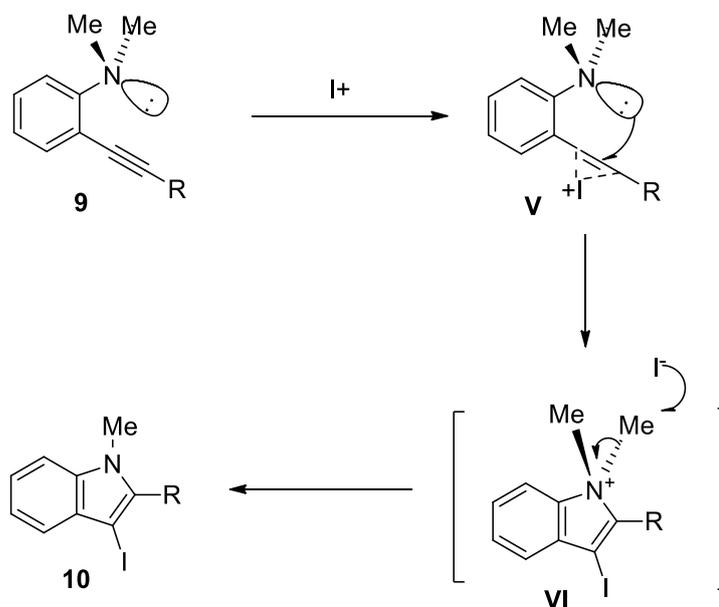


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Os autores acreditam que as ciclizações procederam através da formação de um intermediário iodônio **V**, pelo ataque do par de elétrons π do alcino ao iodo

eletrofílico; em seguida, ocorre um ataque nucleofílico *anti* do átomo de nitrogênio ao carbono do ativado do iodônio, levando a formação da espécie **VI**, o qual perde um grupo metila por meio da substituição (S_N2) promovida pelo íon iodeto nucleofílico presente na mistura de reação (Esquema 6). Segundo os autores, o sucesso dessa reação deve-se a três fatores. Primeiro, os dois grupos alquílicos no nitrogênio tornam o nitrogênio altamente nucleofílico. Em segundo lugar, a interação entre os dois grupos alquil e a ligação tripla interna favorece uma orientação do nitrogênio com seu único par de elétrons apontando para a ligação tripla. Terceiro, o íon iodeto altamente nucleofílico formado após a ciclização facilita a remoção do grupo metílico (YUE et al., 2005).

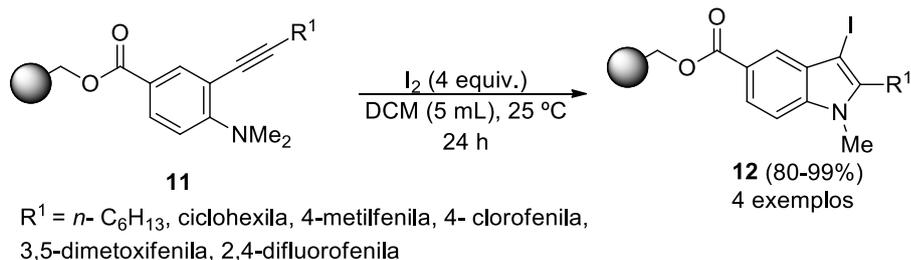
Esquema 6.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

No mesmo ano, Yao e colaboradores desenvolveram um método eficiente para a síntese de 3-iodoindóis **12** em fase sólida que forneceu excelentes rendimentos de 80-99 % para os heterociclos obtidos (Esquema 7).

Esquema 7.

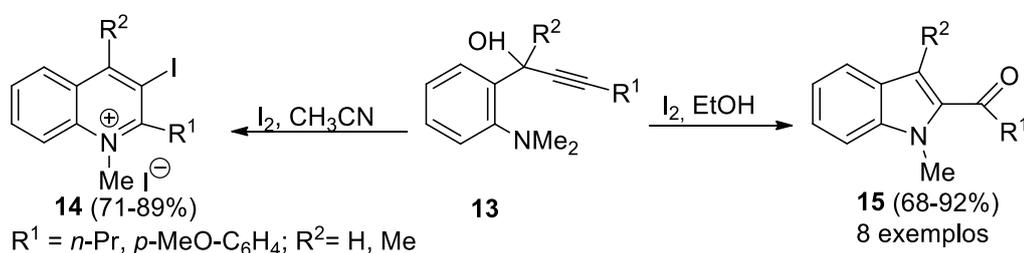


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Para os autores, quando o grupo R^1 (um grupo arila) foi inserido, a ciclização ocorreu em 24 h à temperatura ambiente. Independentemente da natureza do substituinte na porção fenila, o produto foi isolado fornecendo bons rendimentos. Quando o grupo 2,4-difluorofenila foi empregado obteve-se um rendimento inferior, o que poderia ser devido a um efeito estérico ou retirada de elétrons indutivamente da ligação tripla.

Mais tarde, em 2006, Hessian e Flynn desenvolveram um método simples e eficiente para a síntese de uma variedade de indóis **15**, quinolinas e quinolinonas usando um procedimento de endo/exo-iodociclização altamente seletivo. A iodociclização na presença de heteroátomos, como oxigênio, nitrogênio e enxofre próximos a ligação tripla C-C, provou ser um método eficaz para a preparação de uma grande variedade de sistemas de anéis heterocíclicos (Esquema 8). Segundo os autores, as variações nas condições de reação que foram empregadas (mudança no solvente e mudança na fonte $I^{\delta+}$) não afetaram a seletividade endo / exo dessas reações de iodociclização (HESSIAN e FLYNN, 2006).

Esquema 8.



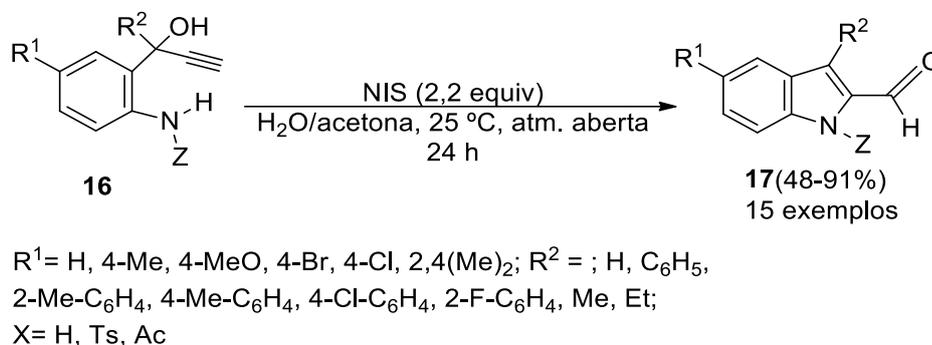
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Quando a iodociclização dos álcoois foi realizada em acetonitrila ou diclorometano usando iodo, o 6-endo-dig **14** foi formado como um precipitado branco. Alterando o solvente, o produto 5-exo-dig **15** foi formado como um precipitado branco. Para os autores, a formação de alguns produtos estava sob

controle cinético porque ambos se formam rapidamente à temperatura ambiente, e as misturas da reação precipitaram quando subsequentemente dissolvidos no mesmo solvente (soluções diluídas em acetonitrila), e como a natureza prótica do solvente afeta a seletividade endo/exo da via de iodociclização não foi possível oferecer uma explicação completamente satisfatória para a alternância da seletividade endo/exo observada para as iodociclizações dos sistemas em diferentes solventes, pois a principal diferença neste estágio pareceu estar atrelada na natureza prótica do solvente, e não em sua polaridade (HESSIAN e FLYNN, 2006).

Em 2013, Kothandaraman e colaboradores descreveram um método mediado por *N*-iodossuccinimida (NIS) para preparar 1-*H*-indol-2-carbaldeídos **17** eficientemente a partir da cicloisomerização de 1-(2-aminofenil)prop-2-ino-1-óis **16**. A reação mostrou-se operacionalmente direta e proporcionou rendimentos bons a excelentes (48-91%) a partir de uma ampla variedade de substratos (álcoois propargílicos) que são de baixo custo, facilmente acessíveis e ecologicamente benignos (Esquema 9).

Esquema 9.



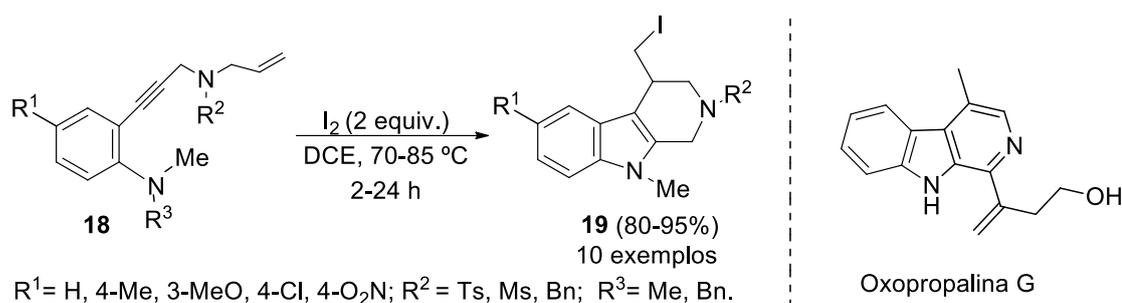
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Nas reações de halogenação que são consideradas sustentáveis, há a utilização de halogênios formados *in situ*, ou que estejam ligados a outros elementos na forma de *N*-halocompostos (NIS, NBS) (KOLVARI et al., 2013). Dessa forma, a condução da reação em meio aquoso sob condições suaves forneceu uma rota conveniente e de baixo custo para formação do composto 1-*H*-indol-2-carbaldeídos que constrói o anel de nitrogênio e a porção aldeído sequencialmente para uma ampla gama de substratos prontamente disponíveis, e a atratividade da abordagem sintética reside no fato de que tanto o anel indol quanto o grupo funcional aldeído são formados promovendo o processo de ciclização sequencial, pelo qual anel

nitrogenado e construído contendo o grupo funcional aldeído como substituinte em uma ampla gama de substratos (KOTHANDARAMAN et al., 2013).

Em 2013, Song e colaboradores desenvolveram um protocolo sintético para preparação de tetrahydro- β -carbolinaíndóis **19** substituídos com 4-iodometil, por meio de ciclização eletrofílica em cascata promovida por I_2 , tendo-se comparado a reatividade entre alcinos e alcenos, na ciclização eletrofílica das 2-alquinilanilinas **18** contendo uma cadeia alquenílica terminal ligada ao átomo de nitrogênio (Esquema 10). Os resultados indicaram que esta metodologia envolveu duas reações eletrofílicas de iodociclização, nas quais a ligação carbono-carbono dos alcinos foi ciclizada primeiro, seguida pelos alcenos. Além disso, os autores também usaram essa abordagem para a síntese formal do produto natural oxopropalina G.

Esquema 10.



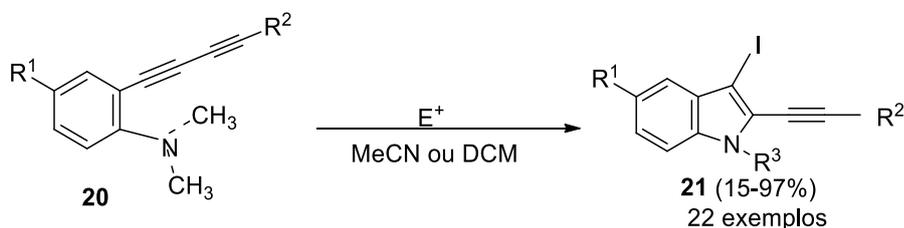
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Carbolinas e tetrahydrocarbolinas são unidades estruturais comuns em produtos naturais e farmacêuticos, dos quais β -carbolina e seu análogo saturado são particularmente prevalentes, como a oxopropalina D, alcaloide ativo de grande importância, pois são atraentes alvos sintéticos por causa de suas atividades biológicas e estruturas sinteticamente desafiadoras (TAKAYAMA, 2015).

Em 2014, Danilkina e colaboradores desenvolveram uma estratégia eficiente para a iodociclização de *orto*-2,3-diinoanilinas **21** substituídas assimetricamente para a preparação de uma série de 2-alquinilindóis **20** com um átomo de iodo na posição 3 do heterociclo (Esquema 11). Os autores descobriram que o efeito da polaridade do solvente e a nucleofilicidade do grupo nitrogênio foram parâmetros que influenciaram drasticamente os rendimentos dos indóis. Além disso, 2-alquinil-indóis **21** foram usados como material de partida para o acoplamento cruzado de Sonogashira levando à preparação de enediinos fundidos a indóis. Segundo os autores, a tolerância da metodologia desenvolvida a uma variedade de grupos

funcionais é uma grande vantagem na síntese de sistemas enediinos macrocíclicos fundidos a um núcleo heterocíclico (DANILKINA et al., 2014).

Esquema 11.



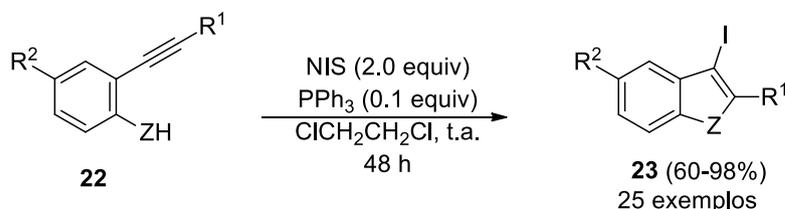
$R^1 = H, 4\text{-MeO}_2\text{C}, 4\text{-EtO}_2\text{C}$; $R^2 = n\text{-C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_6\text{H}_5, \text{HO}(\text{CH}_2)_4, \text{TBDMSO}(\text{CH}_2)_4$; $R^3 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, \text{TMs}, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $E^+ = \text{I}_2, \text{ICl}, \text{IPY}_2\text{BF}_4$.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

No ano de 2015, Long e colaboradores descreveram uma variedade de 3-iodoindóis e 3-iodobenzo[*b*]furanos **23**, convenientemente preparados a partir de 2-alkinilanilinas **22** e 2-alkinilfenóis correspondentes através iodociclização catalisada por trifetilfosfina (PPh_3) na presença de *N*-iodosuccinimida (NIS). Este protocolo forneceu um acesso rápido a 3-iodoindóis e 3-iodobenzo[*b*]furanos com rendimentos bons a excelentes, em condições moderadas (Esquema 12).

Os autores estudaram os efeitos de vários parâmetros de reação, como o uso de diferentes fosfinas, solventes, temperatura e grupos *N*-protetores, nas 2-alkinilanilinas, que poderiam afetar os rendimentos. Os resultados indicaram que a taxa de reação depende do uso de trifetilfosfina como catalisador e da presença de sulfonamidas como grupo *N*-protetor (LONG et al., 2015).

Esquema 12.



$R^1 = \text{alquila, arila}$; $R^2 = \text{H, alquila, halogênio}$; $Z = \text{NTs, O}$.

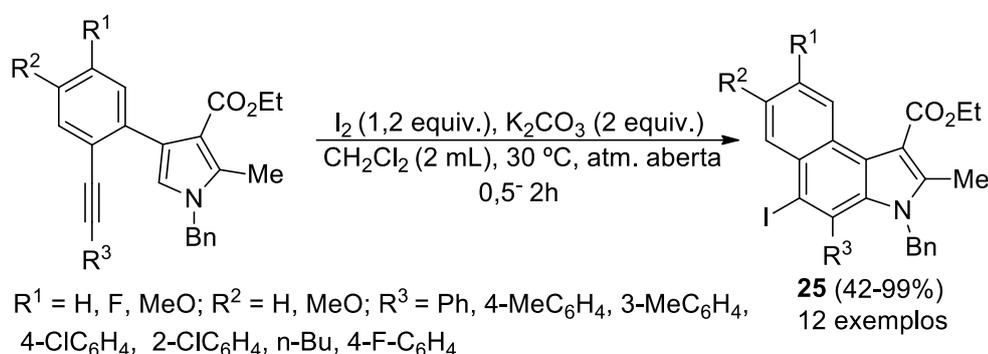
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Ainda em 2015, Martins e colaboradores relataram um protocolo sintético fácil e conveniente para a iodociclização de 4-(2-prop-1-inilfenil)-1*H*-pirróis **24** para a

obtenção de uma série de 3-*H*-benzo[*e*]indóis polissubstituídos **25** (Esquema 13).

Os autores identificaram fatores importantes quando realizaram a otimização da reação para a obtenção dos produtos desejados, como o uso de NaHCO₃ (2 equiv.) e I₂ (1,2 equiv.) proporcionando os melhores resultados quando a ciclização foi realizada à temperatura ambiente em CH₂Cl₂. A transformação foi otimizada e os melhores resultados foram obtidos usando iodo molecular (1,2 equiv.) em diclorometano como solvente e carbonato de potássio como base. A reação foi tolerante frente a efeitos eletrônicos e estéricos, sendo obtidos 12 exemplos, com rendimentos que variaram de 42 a 99% (Esquema 13).

Esquema 13.

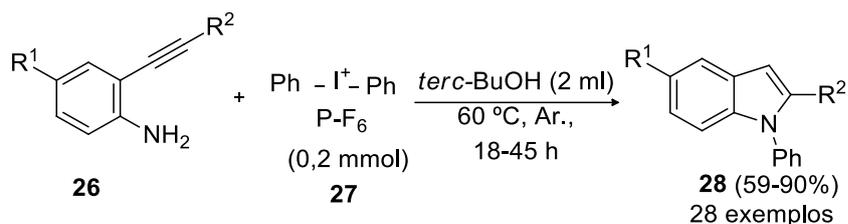


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Li e colaboradores, em 2016, desenvolveram um procedimento eficiente, ambientalmente amigável e operacionalmente simples para preparar indóis 1,2-dissubstituídos **28** a partir de 2-alkinilanilinas **26** e sais de diariliodônio **27** (Esquema 14). As reações ocorreram sem problemas em condições livres de metais, e os diversos indóis foram obtidos com rendimento de 59 a 90%, para uma série de 28 compostos.

Para uma aplicação mais extensa da metodologia, os autores demonstraram a síntese do bis(1,2-difenil-1*H*-indol-3-il)metano **29** a partir dos produtos obtidos (Esquema 15). A reação dos heterociclos **28** gerou os bis(1,2-difenil-1*H*-indol-3-il)metano **29** em 47% de rendimento, na presença de Pd(OAc)₂ (0,1 equiv), AgOAc (2 equiv.), sob atmosfera de N₂ a 100 °C (Li et al., 2016).

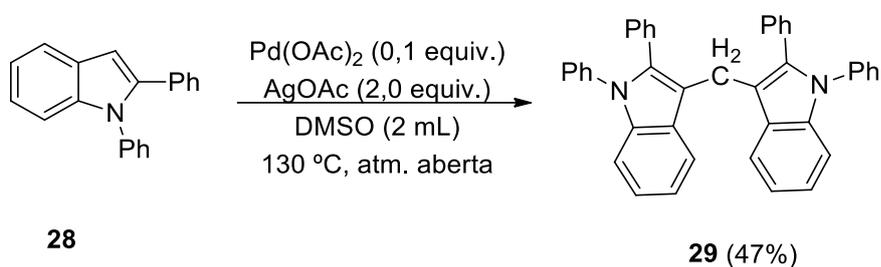
Esquema 14.



$\text{R}^1 = \text{H, Me, Cl, F}$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, 2\text{-tienila}$

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

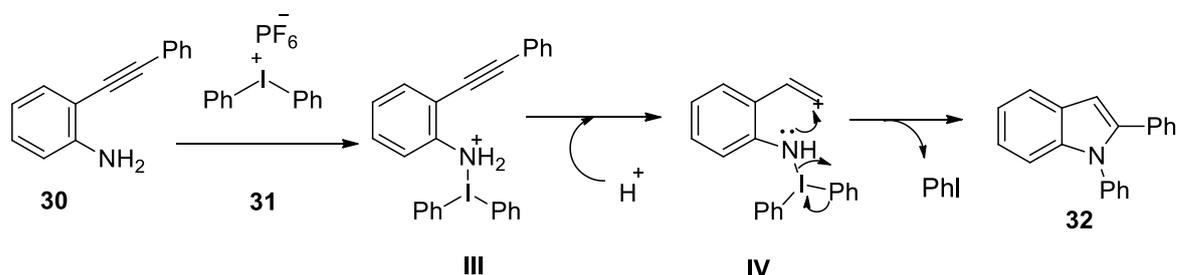
Esquema 15.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

O Esquema 16 ilustra um mecanismo que os autores sugerem como sendo plausível para essa reação iniciaria com o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da 2-(organiletinil)anilina **30** ao sal de diariliodônio **31**, fornecendo o intermediário **III** que depois se transformaria no intermediário **IV**. O intermediário **IV** seria convertido no 1,2-difenil-1*H*-indol **32**, bem como PhI (Li et al., 2016).

Esquema 16.

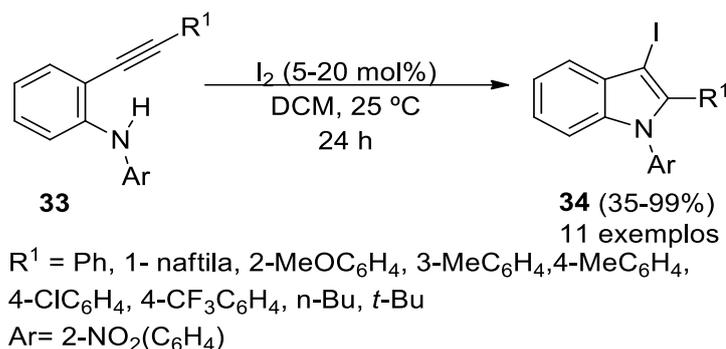


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Já em 2017, Takeda e colaboradores desenvolveram uma reação de ciclização catalisada por iodo molecular de 2-alcinilanilinas **33**, como um método livre de metal utilizando diclorometano como solvente em temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 17). Com base em alguns experimentos de controle, os autores

perceberam que a reação de ciclização e ciclização-adição de 2-alcinilanilinas ocorreriam por meio da iodociclização seguida pela formação dos intermediários iodociclizados. Uma vez que a catálise de iodo envolvendo processos redox sem oxidantes terminais é muito rara, os resultados abrem uma nova possibilidade para o uso de iodo molecular em síntese orgânica (TAKEDA et al., 2017).

Esquema 17.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

2.1.2 Síntese de indóis via reações de ciclização de alcinos empregando metodologias alternativas

Em concordância com as afirmações supracitadas, percebe-se ainda a importância de se explorar novas metodologias sintéticas, utilizando condições reacionais que mais se adequem com os princípios da química verde. Por isso, métodos isentos de metais de transição para a preparação de indóis 1,2 dissustituídos podem ser mais eficientes do ponto de vista econômico e ecológico, e a busca por tais métodos é altamente desejada.

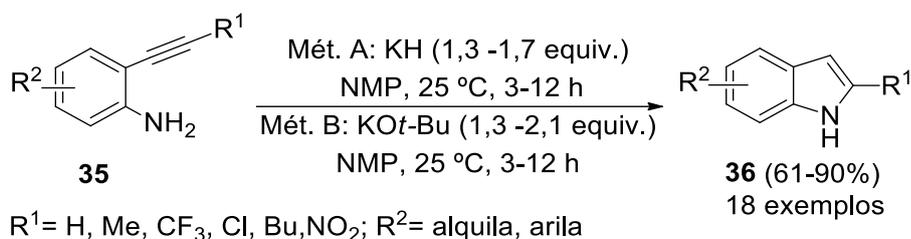
As reações baseadas nos princípios da química verde visam aperfeiçoar os elementos das transformações químicas, sendo necessário valorizar a economia atômica, utilizar reagentes e catalisadores interessantes do ponto de vista ambiental, evitar o uso de solventes tóxicos e problemas associados ao manuseio de substâncias voláteis, combustíveis e tóxicas (LIU; FORNI; CHEN, 2014).

Processos reacionais com abordagens ambientalmente adequadas, que reduzem o impacto no meio ambiente, vêm sendo o grande desafio das últimas décadas.

No ano de 2000, Rodriguez e colaboradores demonstraram uma rota

suave para a síntese indóis através da ciclização de 2-alkinilanilinas **35** utilizando bases simples, como KO*t*-Bu, KH ou CsO*t*-Bu e *N*-metilpirrolidinona (NMP) como solvente à temperatura ambiente. A reação teve um escopo amplo e permitiu a preparação de vários indóis funcionalizados (Esquema 18).

Esquema 18.

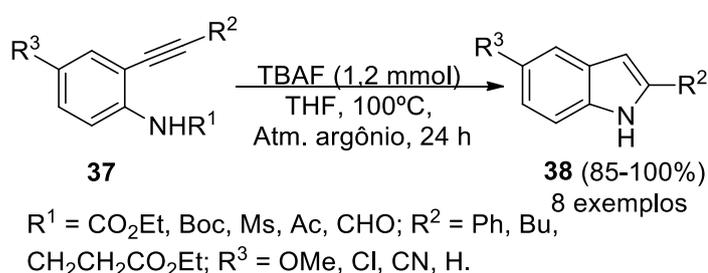


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

As condições de reação moderadas permitiram a presença de várias funcionalidades nas 2-alkinilanilinas, e a preparação de uma série de indóis poli-funcionais. Os precursores **35** foram preparados pelo acoplamento cruzado da Sonogashira em rendimentos satisfatórios. A combinação de 1 KO*t*-Bu e KH com o solvente polar NMP permitiu uma preparação suave de vários indóis e azaindóis por uma ciclização 5-*endo*-dig (Rodriguez et al., 2000).

Em 2002, Yasuhara e colaboradores realizaram a ciclização de 2-etinilanilinas **37** contendo grupos fenila, alquila, metoxila, ciano, cloro e etoxicarbonila com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) sob uma atmosfera de argônio a 100 °C procedendo com bons rendimentos para formar os indóis correspondentes **38** sem afetar esses grupos funcionais (Esquema 19).

Esquema 19.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

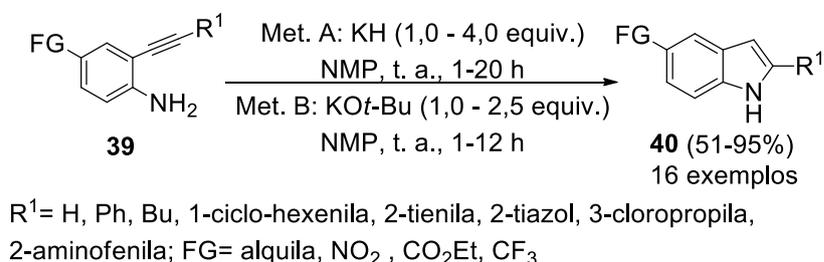
Os autores identificaram fatores importantes quando realizaram a otimização da reação sobre a influência do solvente da reação, os rendimentos de ciclização e a taxa de intumescimento da resina em cada solvente. O THF e a acetonitrila foram

bons solventes para a reação de ciclização na fase líquida, mas o fluoreto na resina não foi totalmente usado durante a reação, devido à baixa taxa de inchamento da resina no THF, e como resultado, o THF não foi um bom solvente para a reação com o fluoreto suportado por polímero, apesar de ser um bom solvente para a reação em fase líquida.

Já em 2003, Koradin e colaboradores desenvolvem uma ciclização mediada por base de várias 2-alquinilanilinas **39** levando a indóis e aza-heterociclos relacionados (Esquema 20). A reação de ciclização prosseguiu sob condições de reação moderadas, à temperatura ambiente e foi compatível com a presença de vários grupos funcionais importantes. Segundo os autores, pela primeira vez, foi possível preparar o núcleo heterocíclico bromado de hinckdentina usando uma síntese mediada por uma ciclização 5-*endo*-dig (KORADIN et al., 2003).

As 2-alquinilanilinas **39** foram convenientemente tratadas com KH (Método A, 1,0-4,0 equiv.) ou KO*t*-Bu (Método B, 1,0-2,5 equiv.) em NMP à temperatura ambiente por 1-20 h, tornando a reação de ciclização rápida, formando os indóis **40** com bons rendimentos (40-75%) na presença de bases de potássio.

Esquema 20.



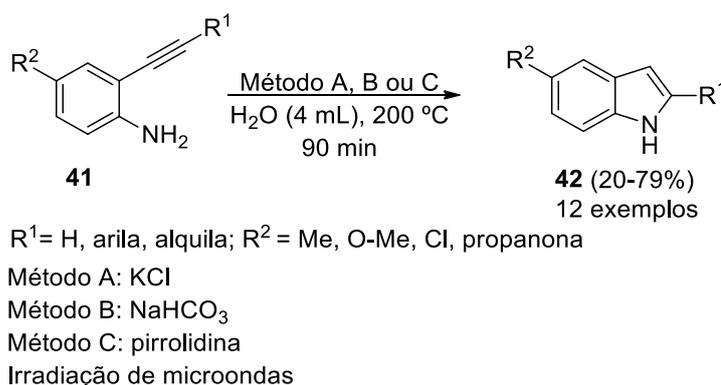
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

A metodologia descrita mostrou-se tolerante tanto a grupos retiradores de elétrons quanto para doadores de elétrons, pois vários substituintes R¹ puderam ser ligados ao alcino, como heterociclos, um cloroalquila ou um substituinte aminofenila. As condições moderadas de reação permitiram a realização dos fechamentos do anel à temperatura ambiente, garantindo assim uma ampla compatibilidade do grupo funcional. Vários substituintes também foram anexados ao anel aromático (NO₂, CO₂Et, CF₃, grupo alquinila), além de várias piridinas e quinolinas funcionalizadas puderam ser usadas para a reação de ciclização.

Carpita e Ribecai descreveram, em 2009, uma metodologia verde sem precedentes para a preparação de indóis diferentemente substituídos por

cicloisomerização assistida por micro-ondas por meio de uma hidroaminação intramolecular de derivados de 2-alcinilanilina **41** em água. As reações foram realizadas sem catalisador ácido ou base de metal adicionado e não foram empregue aquecimento convencional, alcançando rendimentos moderados a bons na ciclização para uma variedade de 2-aminoarilalquinos (Esquema 21). As reações foram realizadas em tubos selados com 0,4 mmol de 2-aminoaril-alcino suspenso em 4 ml de água e a suspensão foi aquecida a 200 °C sob irradiação de micro-ondas aplicada em 18 ciclos de 5 min por um tempo total de 90 min. Para os autores, a ciclização se tornou eficientemente pelo uso de quantidades catalíticas de sais inorgânicos, tais como KCl e NaHCO₃ ou pela adição de pirrolidina, e comparando os resultados obtidos em condições de aquecimento térmico, verificou-se que o aquecimento por microondas foi necessário para obter rendimentos significativos em tempos de reação curtos (CARPITA, RIBERCAI, 2009).

Esquema 21.



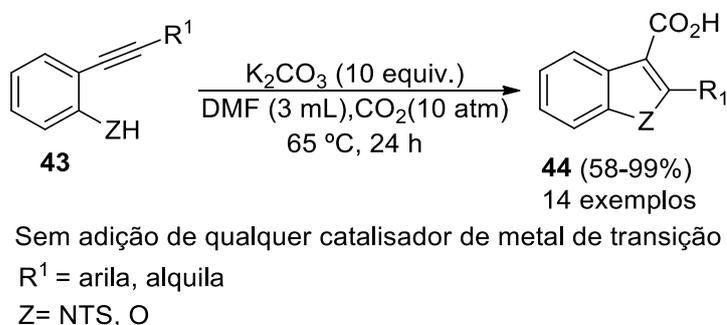
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

A fim de entender se a cicloisomerização poderia ocorrer de forma mais eficiente em diferentes condições, foram testados diversos solventes como EtOH, DMF, CH₃CN, THF, NMP, Tolueno, DMSO, entre outros. Diante desses resultados, concluiu-se que a presença de água no meio reacional foi imprescindível para o sucesso dessa metodologia de cicloisomerização. A aplicação de ciclos curtos de aquecimento por micro-ondas proporcionou uma irradiação geral longa, mas sob condições menos estressantes para o equipamento, uma vez que os frascos de reação devem ser resfriados e despressurizados entre um ciclo de aquecimento e o outro. Assim, diminuindo o tempo de reação, foi observado imediatamente que não ocorre mais vazamentos e as degradações foram minimizadas, e os rendimentos

foram significativamente melhorados quando os ciclos mais curtos foram aplicados. Rendimentos moderados a bons foram obtidos para uma variedade de substratos. No entanto, os rendimentos mais elevados foram obtidos para os compostos contendo substituintes doadores de elétrons. Esse protocolo sintético demonstrou-se eficiente com a utilização de reagentes de custo relativamente baixo, sob condições de reação consideradas brandas, sem precedentes onde o produto pode ser facilmente isolado e purificado (CARPITA, RIBERCAI, 2009).

Em 2012, Inamoto e colaboradores descreveram uma síntese fácil de 3-carboxilados indóis **44** envolvendo uma ciclização do tipo tandem de 2-etinilanilinas **43** e subsequente fixação de CO₂ na posição 3 do anel indólico. A reação prosseguiu eficientemente a 65 °C sob 10 atm de CO₂, dando origem a indóis 3-carboxilados substituídos com rendimentos elevados (Esquema 22). Uma base inorgânica, como K₂CO₃, foi o único reagente necessário, e a adição de catalisadores de metal de transição não foi necessária, e esse método forneceu uma estratégia nova, simples e promissora para a fixação de CO₂ no campo de pesquisa da química heterocíclica (INAMOTO et al., 2016).

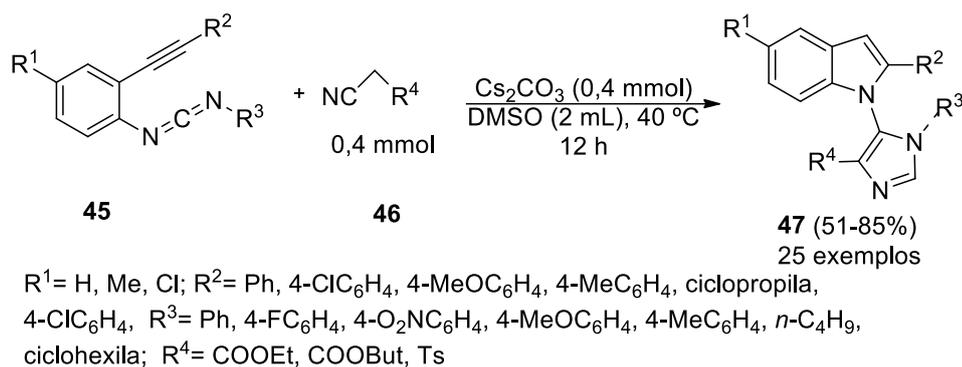
Esquema 22.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Hao, Jiang e Cai, em 2014 descreveram uma rota eficiente para a construção de derivados de indolimidazol **47** via uma reação em cascata promovida por base de *N*-[2-(1-alkinil)fenil]carbodiimidas **45** com isocianidas **46**, onde a reação foi realizada em condições suaves com rendimentos moderados a bons (Esquema 23).

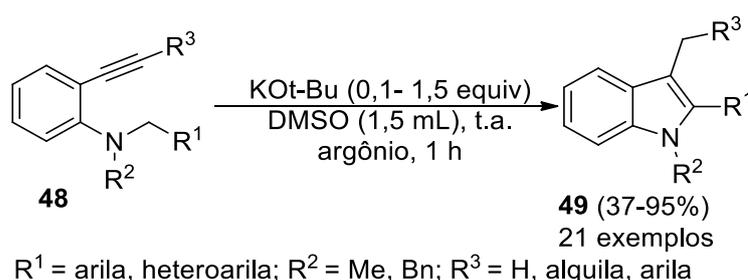
Esquema 23.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Chen e colaboradores desenvolveram, em 2015, uma nova ciclização intramolecular de *o*-alquinil-*N,N*-dialquilanilinas **48**, e as reações foram promovidas de forma eficiente pela combinação de *KOt*-Bu e DMSO, formando 2-*o*-aril indóis **49** com bons rendimentos. Após encontrar a melhor condição, os autores testaram a versatilidade da reação (Esquema 24). Os substratos com grupos retiradores de elétrons incluindo 2-cloro, 3-cloro, 4-fluoro, 4-cloro, 4-trifluorometila, 4-ciano forneceram os indóis com bons rendimentos. Já a introdução de grupos doadores de elétrons como 2-metoxila, 4-metoxila também foi tolerável, no entanto, 1,5 equiv. de *KOt*-Bu foram necessários para conseguir excelentes rendimentos, e para os autores, efeito de ativação dos grupos α -arila pareceu ser necessário para esta metodologia.

Esquema 24.

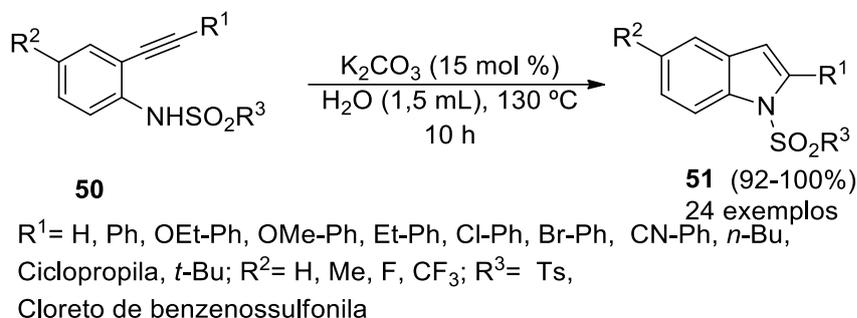


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Mais tarde, em 2017, Chen e colaboradores desenvolveram um método altamente eficiente para a síntese de indóis **51** via reação de ciclização catalisada por K_2CO_3 de 2-etinil-*N*-sulfonilanilidas em água. A água é o solvente mais barato e ambientalmente benigno, e seu uso como solvente em síntese orgânica é de grande interesse (CHANDA e FOKIN, 2009). Este procedimento ofereceu diversas vantagens, incluindo a ausência de metal de transição, sem a

utilização de base, solvente verde, facilidade de isolamento do produto e reações mais limpas (Esquema 25).

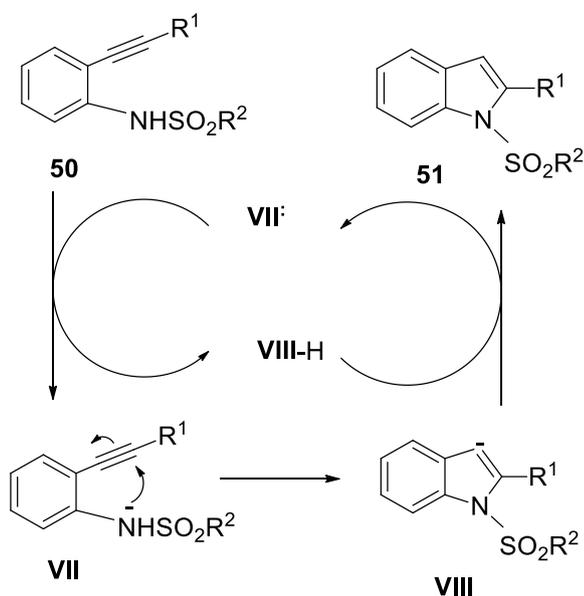
Esquema 25.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

À luz dos resultados e com base na reação de ciclização de 2-etinilanilinas **50** os autores demonstraram uma via de reação plausível (Esquema 26). Inicialmente a reação começaria com a desprotonação de **50** levando ao ânion intermediário **VII**. Subseqüente ocorreria à adição nucleofílica intramolecular formando o ânion alceno **VIII**, e a protonólise forneceria o produto final **51**.

Esquema 26.

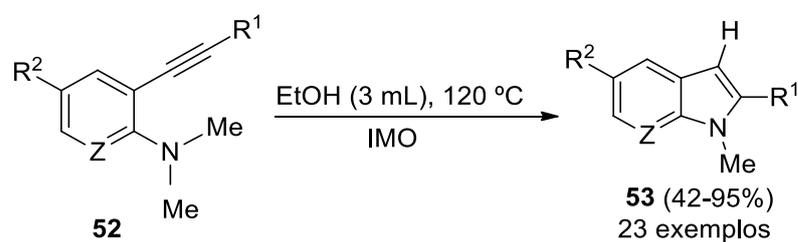


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Recentemente, em 2019, Zhao e colaboradores relataram uma ciclização 5-*endo-dig* para obtenção de 2-alquinildimetilaminas **52**, utilizando etanol como solvente em uma temperatura de 120 °C sob irradiação de micro-ondas (IMO), e sem

a necessidade de quaisquer aditivos ou quaisquer catalisadores de metal para ativar a ligação tripla. Assim, uma variedade de 2-estirilindois, 2-arilindois, 2-alcinilindois e 2-alquilindois funcionalizados foi preparada com altos a excelentes rendimentos (até 95%) de acordo com um protocolo ecológico (Esquema 27). Para os autores, essa abordagem, que não requer catalisadores ou aditivos metálicos, é aplicável a diferentes tipos de alcinos com vários grupos funcionais estando em perfeita harmonia com os requisitos da química moderna e ambientalmente amigável (ZHAO et al., 2019).

Esquema 27.



R^1 = estiril, cloreto de vinila, acrilato, arila, alquila, H

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

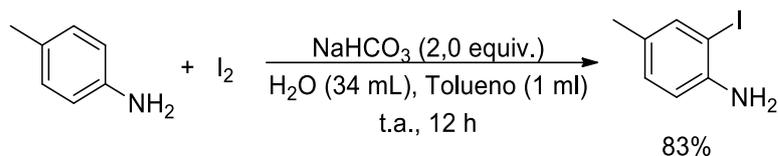
Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos no decorrer deste trabalho. Primeiramente, será apresentada a síntese dos materiais de partida e a otimização das condições de reação, dando destaque aos melhores parâmetros para a obtenção dos produtos com melhores rendimentos.

Então, serão demonstrados e discutidos os estudos referentes ao escopo da reação empregando diferentes substituintes na porção das 2-((organoselenil)etnil)anilinas **1** para obtenção de diferentes 2,3-bis(organoselenil)-1*H*-indóis **2** empregando iodo molecular como agente promotor de ciclização.

3.1 ESTUDOS PARA A DETERMINAÇÃO DAS MELHORES CONDIÇÕES DE REAÇÃO

Em virtude da importância dos derivados de indóis e organocalcogênios, vinculada ao potencial farmacológico de ambas as classes de substâncias, é relevante o desenvolvimento de novos protocolos e metodologias que viabilizem a síntese dessas classes de compostos. Assim, com o intuito de iniciar os estudos para o desenvolvimento de uma metodologia de ciclização intramolecular de 2-((organoselenil)etnil)anilinas **1** promovida por iodo molecular, inicialmente, realizou-se o preparo da 4-metil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1a**, a qual foi escolhida como substrato padrão para a realização dos estudos para a determinação das condições ideais de ciclização. Para tanto, algumas etapas sintéticas foram necessárias, sendo que o primeiro passo consistiu em reagir iodo molecular (10 mmol) com a 4-metil-anilina (10 mmol) para a obtenção da 2-iodo-4-metilanilina, utilizando bicarbonato de sódio (2,0 equiv.) como base, água (34 mL) e tolueno (1 mL) como solventes (Esquema 28). A reação procedeu sob uma atmosfera e temperatura ambiente por aproximadamente 12 horas e, o rendimento obtido foi de 83%.

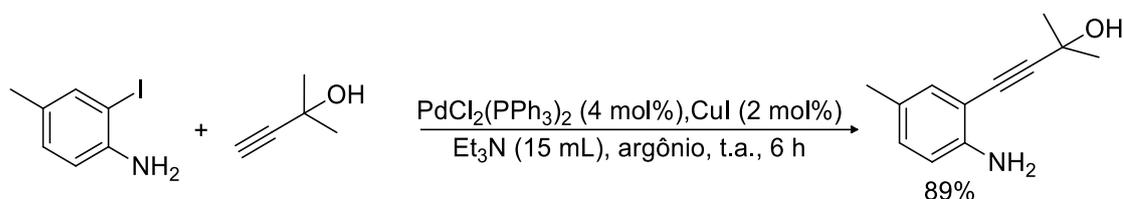
Esquema 28.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Posteriormente, reagiu-se a 2-iodo-4-metil-anilina com o álcool propargílico (3 equiv.), por meio da reação de acoplamento do tipo Sonogashira, catalisada por PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mol%) e CuI (2 mol%), em trietilamina como solvente, para obtenção do 4-(2-amino-5-metilfenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (Esquema 29). A reação foi conduzida sob uma atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, por 6 horas, levando a um rendimento de 89 % para o composto desejado.

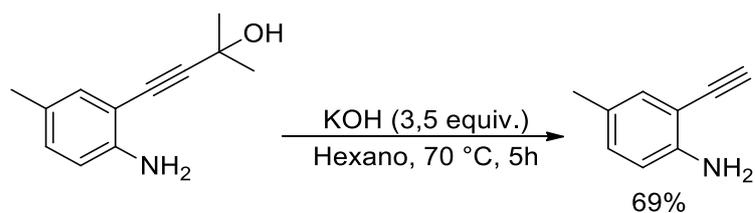
Esquema 29.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Subsequentemente, submeteu-se o composto 4-(2-amino-5-metilfenil)-2-metilbut-3-in-2-ol à temperatura de refluxo (70 °C), em atmosfera de argônio, utilizando hidróxido de potássio (3,5 equiv.) como base e hexano como solvente, obtendo-se a 4-metil-2-etinilanilina com a ligação tripla carbono-carbono terminal, através de uma reação conhecida como retro-Favorskii (FAVORSKII, 1905) (Esquema 30). Após um período de reação de 5 horas, obteve-se um rendimento de 69% para a 4-metil-2-etinil-anilina.

Esquema 30.

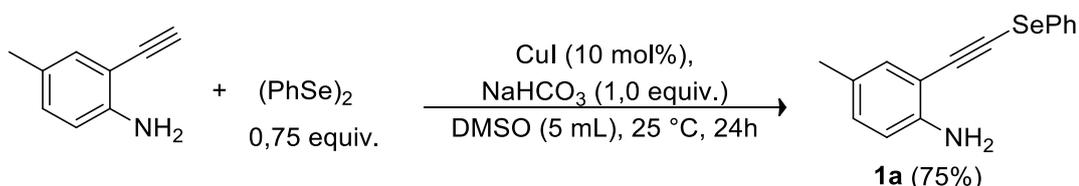


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Em seguida, reagiu-se a 4-metil-2-etinil-anilina com bicarbonato de sódio (1,0 equiv.), disseleneto de difenila (0,75 equiv.), CuI (10 mol%) como catalisador, em

DMSO como solvente, empregando previamente avaliadas e estudadas por Balbom e colaboradores do grupo de pesquisa (BALBOM et al., 2019). Através dessa metodologia foi possível a obtenção da 4-metil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1a**, em 75% de rendimento, após 24 h de reação (Esquema 31).

Esquema 31.

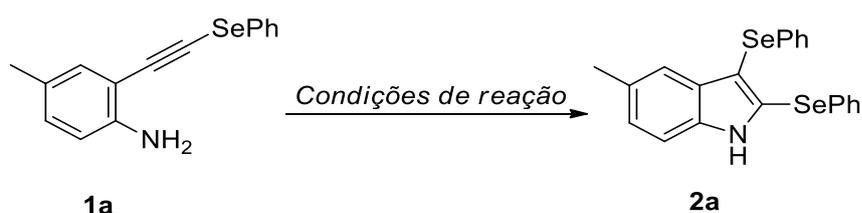


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

São poucos os referenciais encontrados na literatura que abordam a síntese de indóis funcionalizados com um grupamento organocalcogênio na posição C-2 do núcleo heterocíclico (COELHO et al., 2019). Dentre estes, não há descrito um protocolo sintético que utiliza de iodo molecular como promotor da reação de ciclização.

Considerando às suas características estruturais, organocalcogenil-indóis são fortes candidatos a apresentar aplicabilidades farmacológicas e tecnológicas. Com isso, visando desenvolver uma metodologia eficiente para o processo de ciclização, empregando iodo molecular como agente eletrofílico em condições amenas, iniciou-se um estudo para avaliar os parâmetros ideais de reação para promover a ciclização da 4-metil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1a** e obtenção do 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a**. Assim, realizou-se uma avaliação da influência de parâmetros como temperatura, atmosfera de reação, solventes, quantidades de iodo molecular e bases, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Avaliações dos parâmetros de reação para a síntese do 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a**.^a



Entrada	I ₂ (equiv.)	Base (equiv.)	Solvente (5 mL)	Rend. (%) ^b
---------	-------------------------	---------------	-----------------	------------------------

1	0,01	NaHCO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	35
2	0,50	NaHCO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	39
3	0,65	NaHCO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	67
4	0,75	NaHCO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	81
5	1,00	NaHCO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	69
6	1,50	NaHCO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	54
7	0,75	NaHCO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	57 ^c
8	0,75	K ₂ CO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	84
9	0,75	KOH (1,0)	CH ₂ Cl ₂	- ^d
10	0,75	Li ₂ CO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	61
11	0,75	NaOH (1,0)	CH ₂ Cl ₂	30
12	0,75	-	CH ₂ Cl ₂	27
13	0,75	K ₂ CO ₃ (0,75)	CH ₂ Cl ₂	62
14	0,75	K ₂ CO ₃ (1,25)	CH ₂ Cl ₂	78 ^f
15	0,75	K ₂ CO ₃ (1,0)	CH ₂ Cl ₂	63 ^e
16	0,75	K ₂ CO ₃ (1,0)	Etanol	traços ^f
17	0,75	K ₂ CO ₃ (1,0)	DMF	traços ^f
18	0,75	K ₂ CO ₃ (1,0)	MeCN	75
19	0,75	K ₂ CO ₃ (1,0)	THF	45
20	0,75	K ₂ CO ₃ (1,0)	Tolueno	74
21	0,75	K ₂ CO ₃ (1,0)	Acetona	79

(a) Condição de reação: 4-metil-2-((fenilselenil)etiril)anilina **1a** (0,25mmol), atmosfera inerte

(argônio), 25°C, 15h; (b) Rendimentos para os produtos isolados; (c) Atmosfera ambiente, 25 °C; (d) Produto não foi obtido, somente o material de partida foi recuperado; (e) 40 °C (f) Sobrou material de partida.

Inicialmente, submeteu-se o composto **1a** (0,25 mmol) às condições de ciclização empregando diclorometano como solvente e NaHCO₃ como base, à temperatura ambiente e, quantidade catalítica de iodo molecular (10 mol%), obtendo-se o produto em apenas 35% de rendimento (Tabela 1, entrada 1). Então, avaliou-se, a influência de diferentes quantidades de iodo molecular na reação de ciclização. Quantidades de I₂ inferiores a 0,75 equivalentes, levaram a rendimentos insatisfatório para o produto desejado **2a** (Tabela 1, entradas 2 e 3). De forma similar, quando se aumentou a proporção de iodo molecular de 0,75 para 1,5 equivalentes, observou se um leve decréscimo na eficiência do sistema de reação (Tabela 1, entradas 5 e 6). O melhor resultado foi obtido com a utilização de 0,75 equivalentes de iodo sendo que o produto ciclizado **2a** pode ser isolado em 81% de rendimento (Tabela 1, entrada 4).

Ao avaliar a influência da atmosfera de reação, observou-se que quando a reação foi conduzida sob atmosfera de argônio, o produto foi obtido em 81% de rendimento (Tabela 1, entrada 4). Ao realizar um experimento sob as mesmas condições, porém em um sistema de reação com atmosfera aberta (ar atmosférico), observou-se um decréscimo no rendimento do processo, obtendo-se o composto **2a** em 57% de rendimento (Tabela 1, entrada 7). A necessidade de um ambiente de reação inerte pode estar associada a possíveis processos de oxidação que poderiam levar à decomposição do produto no meio reacional em condições aeróbicas.

Tanto a presença como o tipo de base utilizada na reação de ciclização eletrofílica mostrou-se fundamental para a eficiência do sistema. Assim, realizou-se experimentos utilizando 1 equivalente de diferentes bases como NaHCO₃, K₂CO₃, KOH, Li₂CO₃ e NaOH. Os resultados destes experimentos mostraram uma leve melhora no rendimento da reação quando NaHCO₃ e K₂CO₃ foram empregados, fornecendo o produto **2a** em 81 e 84% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, entradas 4 e 8). Bases como KOH, Li₂CO₃ e NaOH, mostraram-se pouco efetivas na formação do produto desejado **2a** (Tabela 1, entradas 9-11). A ausência de base também levou a uma diminuição considerável no rendimento do processo de ciclização, sendo que o indol **2a** foi isolado em moderados 27% de rendimento (Tabela 1, entrada 12). Portanto, entre as bases testadas, o K₂CO₃ mostrou ser a

base mais adequada, proporcionando 84 % de rendimento para o produto almejado **2a**. Então, buscou-se determinar a quantidade ideal de K_2CO_3 a ser empregada e, a utilização de quantidades inferiores e superiores a 1,0 equivalente resultaram em uma significativa perda de eficiência do sistema, levando, conseqüentemente, a um decréscimo no rendimento da reação (Tabela 1, entradas 13-14).

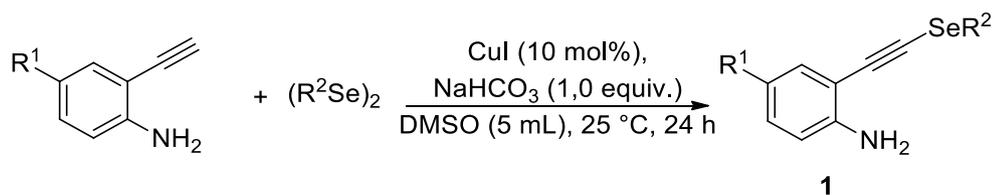
Subsequentemente avaliou-se a influência da temperatura para a eficiência do processo de ciclização. Os resultados mostraram que um aumento da temperatura do meio reacional não levou a um acréscimo no rendimento do processo (Tabela 1, entrada 15). A utilização de aquecimento, 40 °C resultou em uma queda de rendimento da reação e acredita-se que o aumento da temperatura possa afetar a estabilidade tanto do material de partida como do produto.

Em seguida, diferentes solventes foram testados (Tabela 1, entradas 16-21). Fez-se o uso de solventes polares apróticos (DCM, MeCN, THF, DMF e acetona), polar prótico (EtOH) e apolar (tolueno). As reações em etanol e DMF se mostraram pouco eficientes (Tabela 1, entradas 16-17), somente com a formação de traços do produto desejado **2a**. Utilizando THF, Tolueno, MeCN e acetona como solvente houve a formação do produto **2a** com rendimentos de 45 a 79% (Tabela 1, entrada 18-21) portanto, não apresentaram melhores resultados quando comparados ao diclorometano (DCM), após 15h de reação.

Desta forma, tendo em vista os resultados obtidos no estudo das condições para a reação de ciclização apresentados na Tabela 1, verificou-se que a melhor condição de reação encontrada consiste na utilização de I_2 (0,75 equiv.) como agente eletrofílico, K_2CO_3 (1 equiv.) como base, DCM (5mL) como solvente a temperatura de 25°C, sob atmosfera de argônio.

Uma vez determinada a condição ideal de ciclização para o substrato **1a** e obtenção do 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a**, realizou-se a preparação de uma série de 2-((organoselenil)etnil)anilinas **1**, as quais seriam empregadas como materiais de partida, sendo submetidas às condições ideais de ciclização, a fim de comprovar a abrangência e a generalidade da metodologia sintética. Os resultados destes experimentos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Síntese das 2-((organoselenil)etnil)anilinas **1a-p**^a



#	2-ethinil-anilina	$(R^2Se)_2$	Produto 1	Rend.%
1		$(C_6H_5Se)_2$	 1a	69
2		$(p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 1b	42
3		$(p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 1c	37
4		$(p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 1d	47
5		$(m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 1e	12
6		$(BuSe)_2$	 1f	34
7		$(o\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 1g	49

8		$(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$		14
			1h	
9		$(\text{C}_6\text{H}_5\text{Se})_2$		75
			1i	
10		$(p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$		50
			1j	
11		$(p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$		47
			1k	
12		$(\text{BuSe})_2$		56
			1l	
13		$(m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$		38
			1m	
14		$(o\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$		47
			1n	
15		$(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$		49
			1o	
16		$(o\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$		46

1p

(a) A reação de acoplamento foi realizada na presença de **1** (0,25 mmol), $(R^2Se)_2$ (0,75 equiv.), CuI (10 mol%), $NaHCO_3$ (1 equiv.) em DMSO (5 mL) como solvente, a temperatura de 25°C, sob atmosfera ambiente.

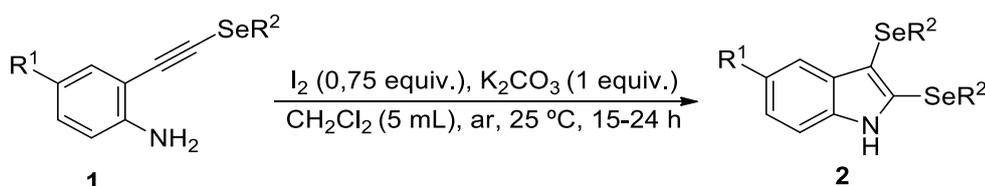
Conforme a Tabela 2 expressa, a reação de acoplamento mostrou-se tolerante a diversos substituintes, possibilitando a utilização de diferentes disselenetos de diorganoíla, contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons nos anéis aromáticos e, levando à formação dos produtos com rendimentos que variaram de moderados a bons (12-75%).

Testou-se a influência dos efeitos estéricos e eletrônicos de diferentes substituintes utilizando-se disselenetos de diorganoíla como fonte de grupamento organocalcogênio e pode-se concluir que a reação não apresenta sensibilidade significativa quanto a efeitos eletrônicos dos substituintes ligados diretamente ao anel, sendo que tanto grupos ricos como deficientes em elétrons, em diferentes posições relativas, forneceram os produtos esperados com rendimentos satisfatórios. A reação mostrou-se tolerante a utilização de um disseleneto contendo grupo alquílico ligado aos átomos de selênio, fornecendo os produtos **1f** e **1l** em 34% e 56% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, entradas 6 e 12).

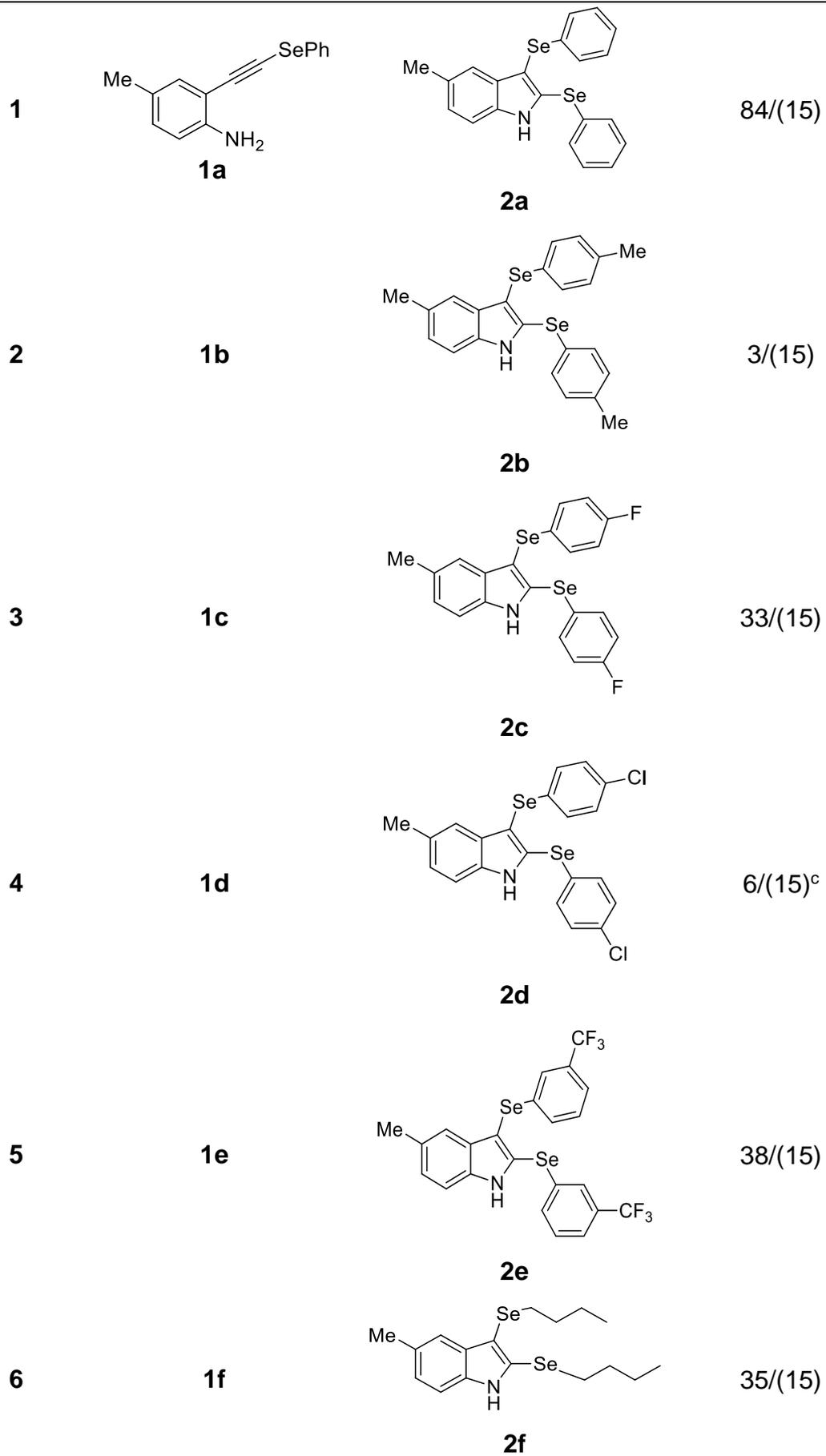
3.2 ESTUDO DO ESCOPO E LIMITAÇÕES DA METODOLOGIA DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA

De posse das 2-((organoselenil)etnil)anilinas **1a-p**, buscou-se avaliar e estudar o escopo da metodologia desenvolvida, submetendo-se estes substratos às condições de ciclização previamente determinadas (Tabela 1), para a preparação de uma série de 2,3-bis(organoselenil)-1*H*-indóis **2**, (Tabela 3).

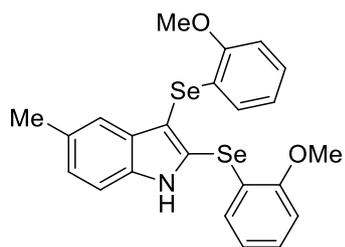
Tabela 3- Reações de ciclização das 2-((organoselenil)etnil)anilinas **1a-p**.^a



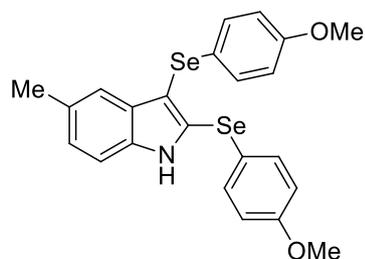
Entrada	Anilinas1	Produto 2	Rend. %/ t (h) ^b
---------	-----------	-----------	-----------------------------



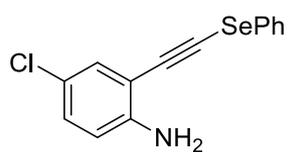
7

1g9/(24)^c**2g**

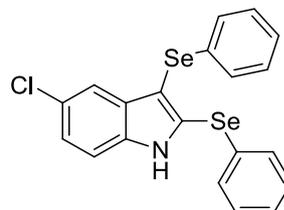
8

1h9/(15)^c**2h**

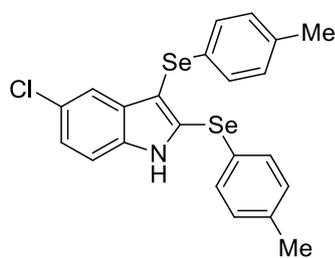
9

1i

87/(15)

2i

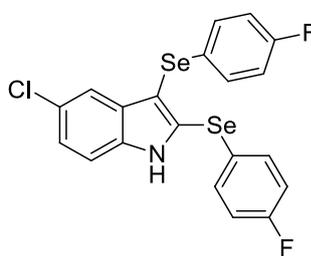
10

1j

75/(15)

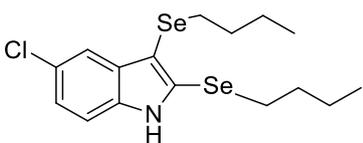
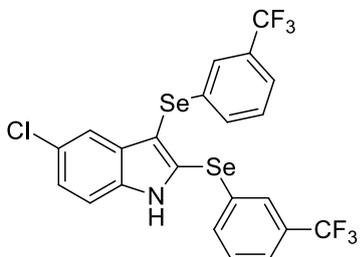
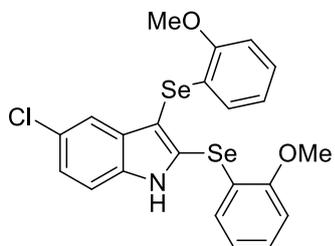
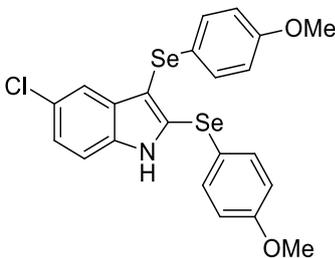
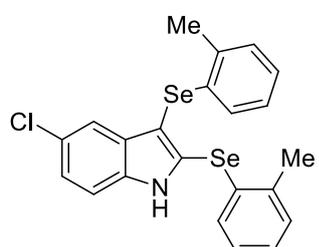
2j

11

1k

99/(15)

2k

12	1l	 <p>2l</p>	97/(15)
13	1m	 <p>2m</p>	89/(15)
14	1n	 <p>2n</p>	76/(24) ^c
15	1o	 <p>2o</p>	85/(15) ^c
16	1p	 <p>2p</p>	33/(15)

(a) A reação de ciclização eletrofílica foi realizada na presença de **1** (0,25 mmol), I₂ (0,75 equiv.), K₂CO₃ (1 equiv.) em DCM (5 ml) como solvente, à temperatura 25 °C. (b) Produtos purificados por coluna cromatográfica utilizando acetato/hexano como eluente. (c) Temperatura de refluxo 42 °C.

Conforme a Tabela 3 expressa, em geral, a reação de ciclização eletrofílica mostrou-se tolerante a diversos substituintes, possibilitando a utilização de diferentes disselenetos, contendo grupamentos doadores (*o*-OMe, *p*-OMe, *p*-Me) e

retiradores de densidade eletrônica (*p*-Cl), nos anéis aromáticos e, levando formação dos produtos com rendimentos que variaram de moderados a bons (Tabela 3, reações 1-8). Os resultados sugerem que as reações podem ser levemente influenciadas pelos efeitos eletrônicos dos substituintes, uma vez que a presença de grupos retiradores de elétrons (Cl, F, CF₃) levou a formação dos produtos em rendimentos superiores quando comparado ao rendimento obtido quando um grupo doador de elétrons (Me) estava presente (Tabela 3, reações 2-5).

Os fatores relacionados aos 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).

A fim de aumentar o escopo da metodologia sintética desenvolvida, realizou-se reações empregando uma 2-seleniletinil-anilina **1** contendo um átomo de cloro ligado ao anel benzênico (Tabela 3, entrada 9-16). A reação provou ser tolerante a presença de substituintes doadores de elétrons e retiradores ligados ao anel benzênico dos disselenetos de diorganoóla, levando a formação dos 2,3-bis(organoselenil)-1*H*-indóis com rendimentos que variaram de moderados a ótimos (33-99%) (Tabela 3, entrada 9-16).

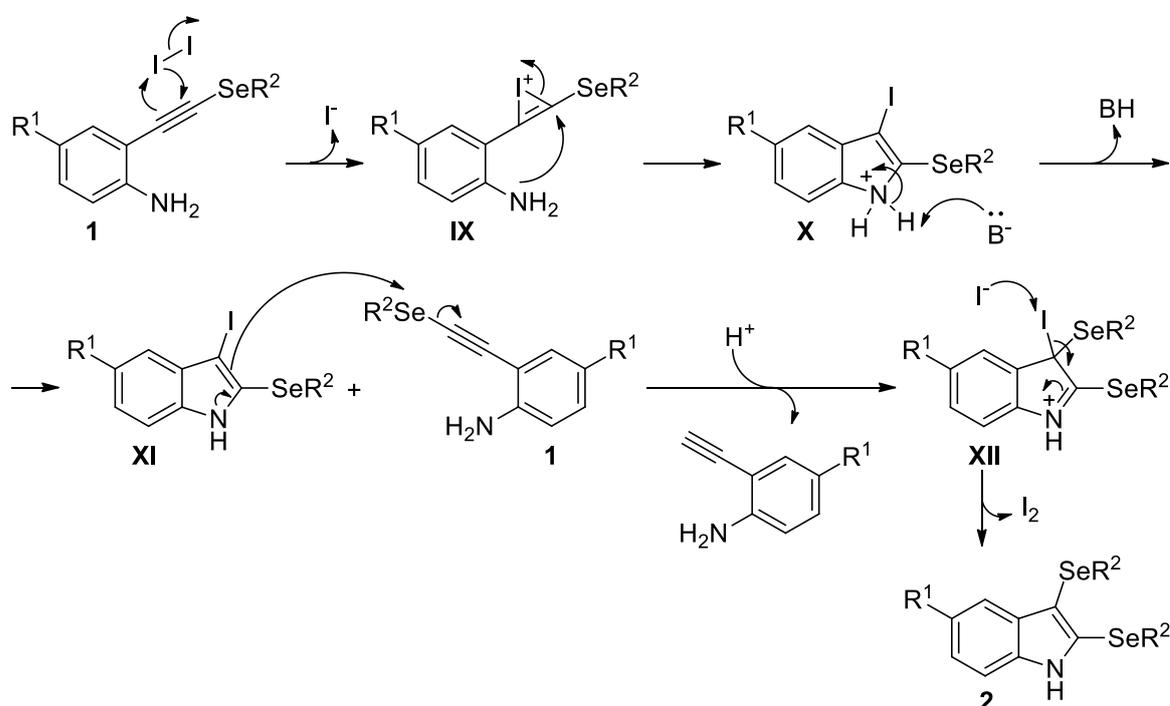
O emprego de diferentes 2-seleniletinil-anilinas como precursores levou à formação dos produtos **2**, mas observou-se que com um grupamento metila ligado ao anel aromático das 2-seleniletinil-anilinas (Tabela 3, entrada 1-8) foram isolados em rendimentos menores em comparação à presença do substituinte cloro (Tabela 3, reação 9-16)

Os compostos obtidos e expressos na Tabela 3 foram identificados apenas através de espectrometria de Massas (CG-EM). As amostras foram encaminhadas para análise de RMN de ¹H e ¹³C, porém infelizmente, até o momento não foi possível obter os espectros para confirmação estrutural das moléculas. Acredita-se que o insucesso nas análises de RMN esteja atrelado principalmente à baixa estabilidade dos produtos obtidos, uma vez que mesmo isolando-se os produtos por coluna cromatográfica, pode-se perceber, devido a estocagem, sua decomposição, e presença de impurezas conforme apontou a análise cromatográfica e de ressonância magnética nuclear.

3.3 MECANISMOS PROPOSTO PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA COM I₂

Com base nos mecanismos relatados na literatura para processos de ciclização eletrofílica de substratos alquinílicos promovidas por iodo molecular (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011), acredita-se que uma proposta mecanística plausível para o processo de ciclização desenvolvido pode envolver as etapas descritas no esquema 32.

Esquema 32.



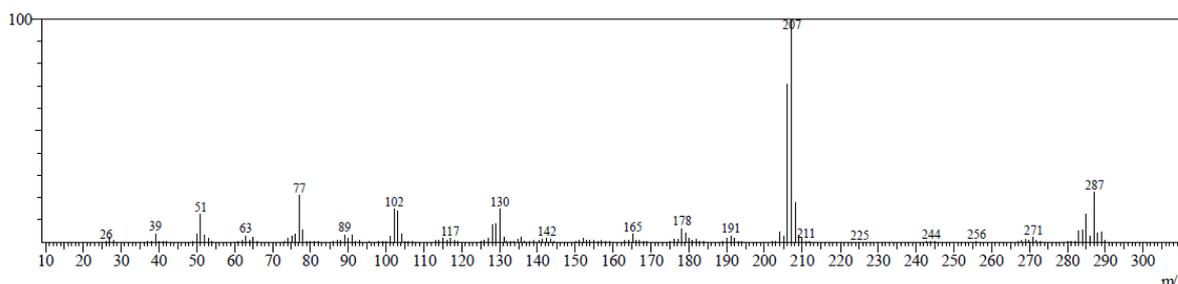
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Inicialmente, o par de elétrons π da ligação tripla carbono-carbono do substrato **1** reage com o iodo molecular levando a formação do intermediário iodônio **IX** um ataque nucleofílico *anti* do par de elétrons livre do átomo de nitrogênio ao carbono ativado fornece o intermediário catiônico **X**, o qual sofre desprotonação gerando a espécie **XI** que ao reagir com o substrato **1** através de um processo de substituição eletrofílica aromática leva a formação do intermediário **XII**; finalmente, um processo de de iodação em **XII** fornece o produto com liberação de iodo molecular (TAKEDA et al., 2017).

3.4 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DAS 2-((ORGANOSELENIL)ETINIL)ANILINAS.

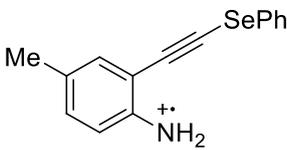
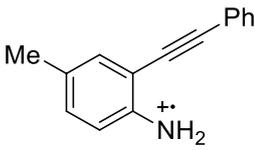
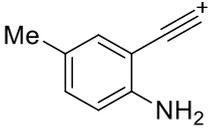
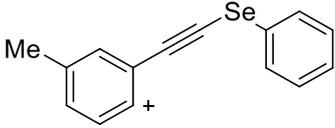
Para fins de exemplificação e elucidação estrutural dos substratos **1** foram obtidos e serão discutidos os espectros de massas (Figura 5), RMN ^1H (Figura 6) e RMN ^{13}C (Figura 7) para o o composto 4-metil-2-((fenilselenil)etinil)anilina **1a**.

Figura 5 – Espectro de massas do composto **1a**.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Dentre os vários picos obtidos referentes aos fragmentos iônicos, cabe salientar alguns de maior intensidade:

- O íon molecular  , m/z = 287, em uma abundância relativa de 22%;
- O fragmento  com m/z = 207, em abundância de 100%;
- O fragmento  com m/z = 130 com uma abundância relativa de 15%;
- O fragmento  com m/z = 271 em 2 % de abundância;
- O fragmento  com m/z = 77 em 21 % de abundância.

Mediante a análise do espectro de massas do composto **1a**, observou-se o sinal do íon molecular ($m/z = 207$). Além disso, sob impacto de elétrons (IE) a fragmentação predominante que forneceu o pico base no espectro envolve a perda do átomo de selênio elementar da estrutura molecular.

A figura 6 mostra a numeração adotada para os átomos de carbono e hidrogênio, referentes aos compostos **1a** e será utilizada para a explicação dos sinais de RMN ^1H .

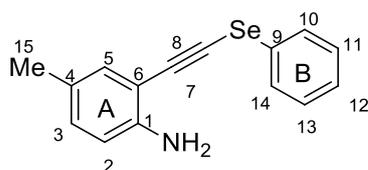
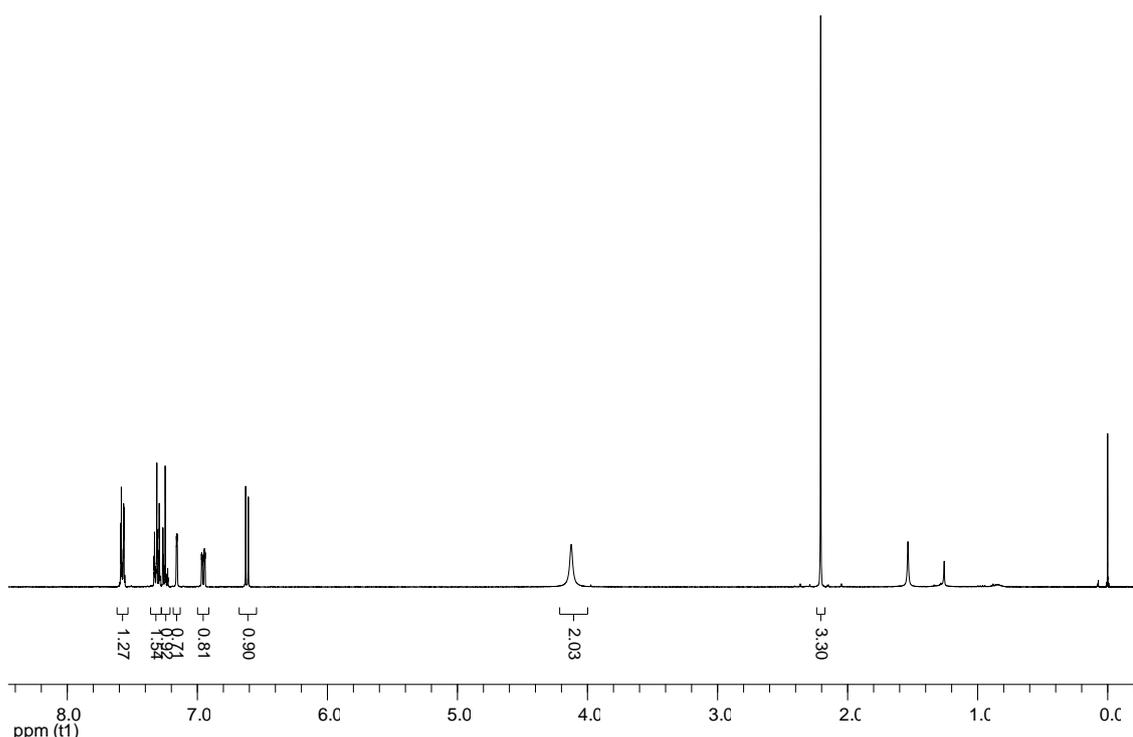


Figura 6 – Espectro de RMN ^1H do composto **1a** em CDCl_3 a 400 MHz.



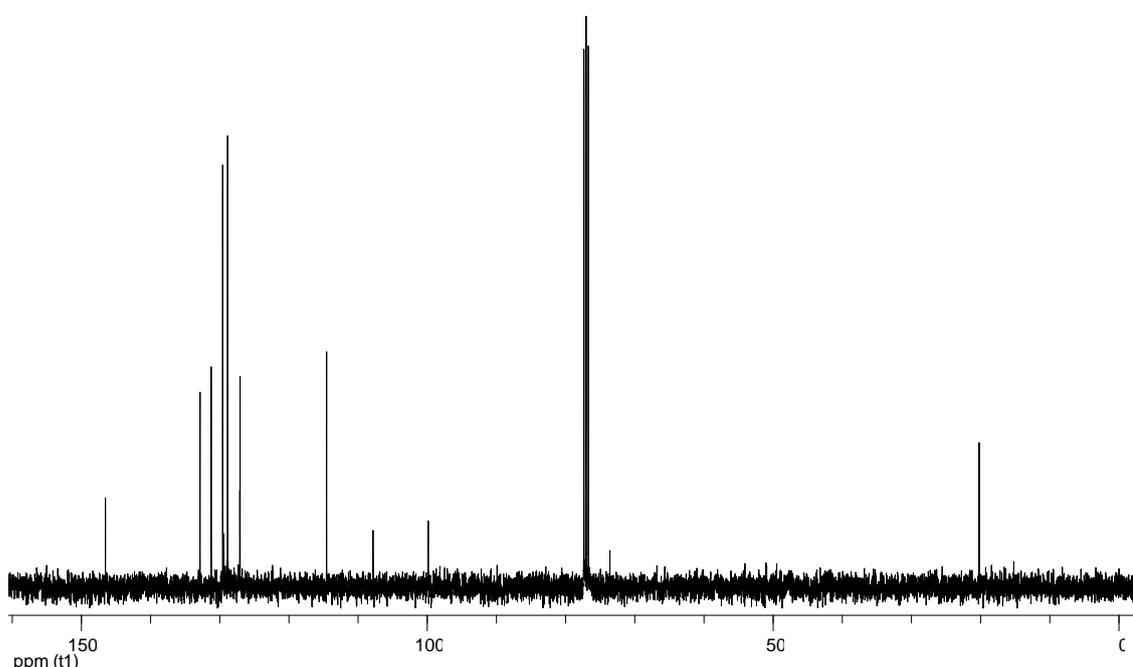
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Na figura 6, referente ao espectro de RMN ^1H do composto **1a**, identifica-se os multipletos nas regiões 7,59-7,55 ppm (2H), 7,33-7,28 ppm (2H), e 7,26-7,22 ppm (1H), referentes aos hidrogênios ligados ao anel benzênico B. Outros dois multipletos são encontrados nas regiões de 7,16-7,15 ppm (1H) e 7,96-7,94 ppm (1H), além de um dubleto com integral relativa à 1H em 6,61 ppm e constante de acoplamento $J = 8,2$ Hz, os três sinais referentes aos hidrogênios ligados ao anel

aromático A. Além disso, observa-se um singlete largo referente aos dois hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio, em 4,12 ppm e, em região de campo mais alto (2,21 ppm) um singlete correspondente aos hidrogênios do grupo metila.

Na Figura 7 está representado o espectro de RMN ^{13}C do composto **1a**. Pode-se observar no espectro os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos da molécula na forma de 8 singletos equivalentes aos 10 carbonos dos anéis A e B, na região que compreende entre 146,5 e 107,8 ppm. Em 99,8 e 73,6 ppm estão dispostos os sinais dos carbonos alquínílicos e, por fim, em 20,2 ppm visualiza-se o sinal referente ao carbono da metila.

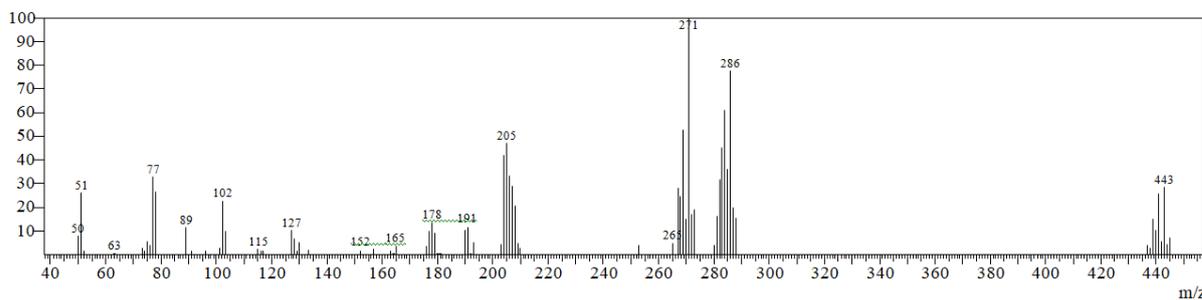
Figura 7 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1a** em CDCl_3 à 100 MHz.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

3.5 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS 2,3-BIS(ORGANOSELENIL)-1H-INDÓIS

A estrutura dos compostos 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1H-indol **2a** foi determinada por técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN ^{13}C) e Espectrometria de Massas de Baixa Resolução (EM). Assim, serão apresentadas e discutidas a seguir as análises de EM (Figura 8), RMN ^1H (Figura 9) e RMN ^{13}C (Figura 10).

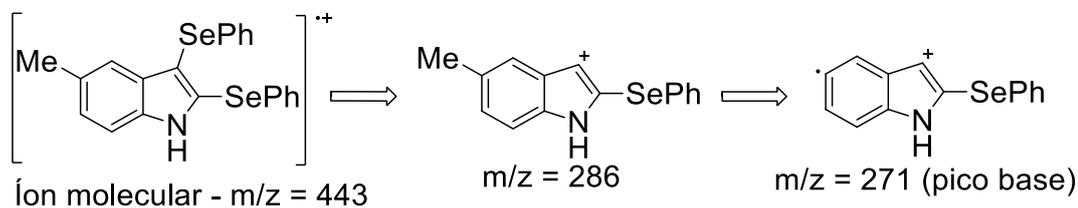
Figura 8 – Espectro de massas do composto **2a**.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Através da análise do espectro de massas do composto **2a**, observou-se o sinal do íon molecular ($m/z = 443$) com distribuição isotópica compatível aos isótopos naturais mais abundantes do átomo de selênio, com a razão massa / carga (m/z) mais intensa para o isótopo do ^{80}Se em maior fração (28,46%).

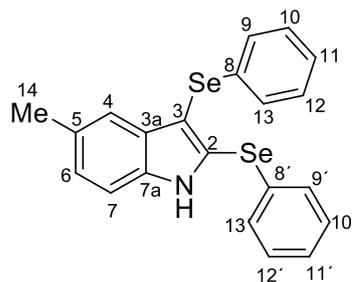
Dentre os vários picos obtidos referentes aos fragmentos iônicos, cabe salientar alguns de maior intensidade para o composto **2a** no esquema 33

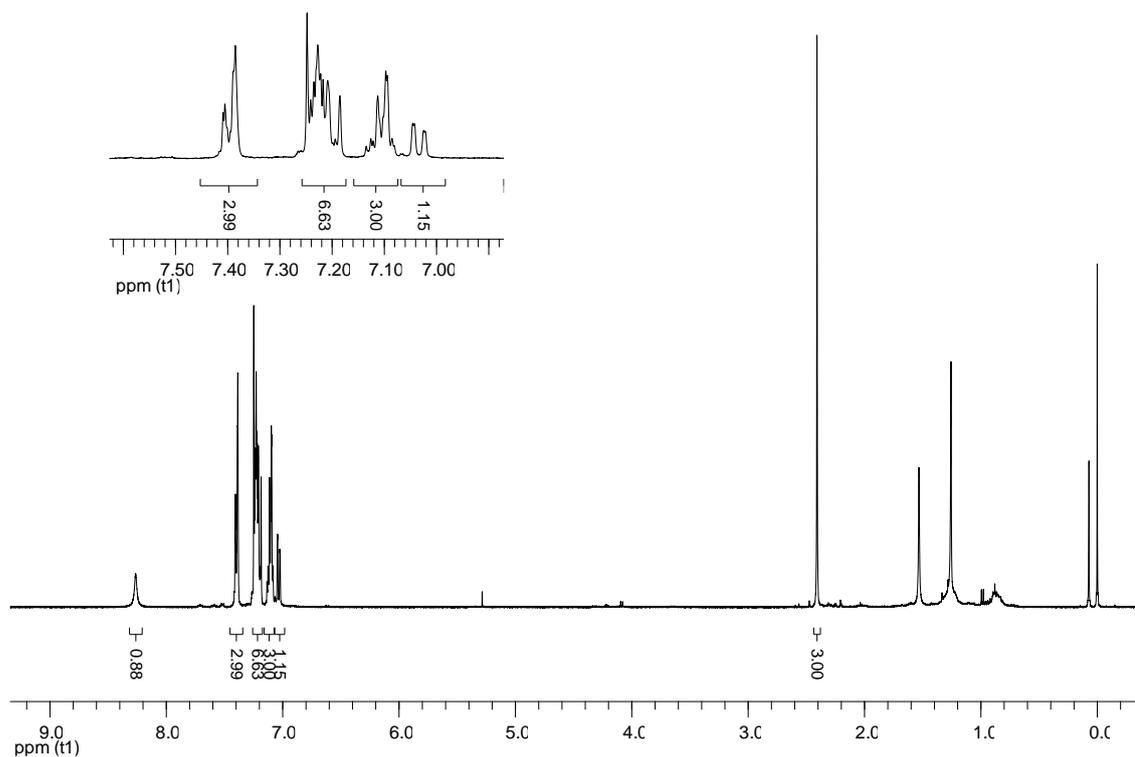
Esquema 33.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

A figura 9 mostra a numeração adotada para os átomos de carbono e hidrogênio, referentes aos compostos **2a** e será utilizada para a explicação dos sinais de RMN ^1H .

Figura 9 - Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 400 MHz.

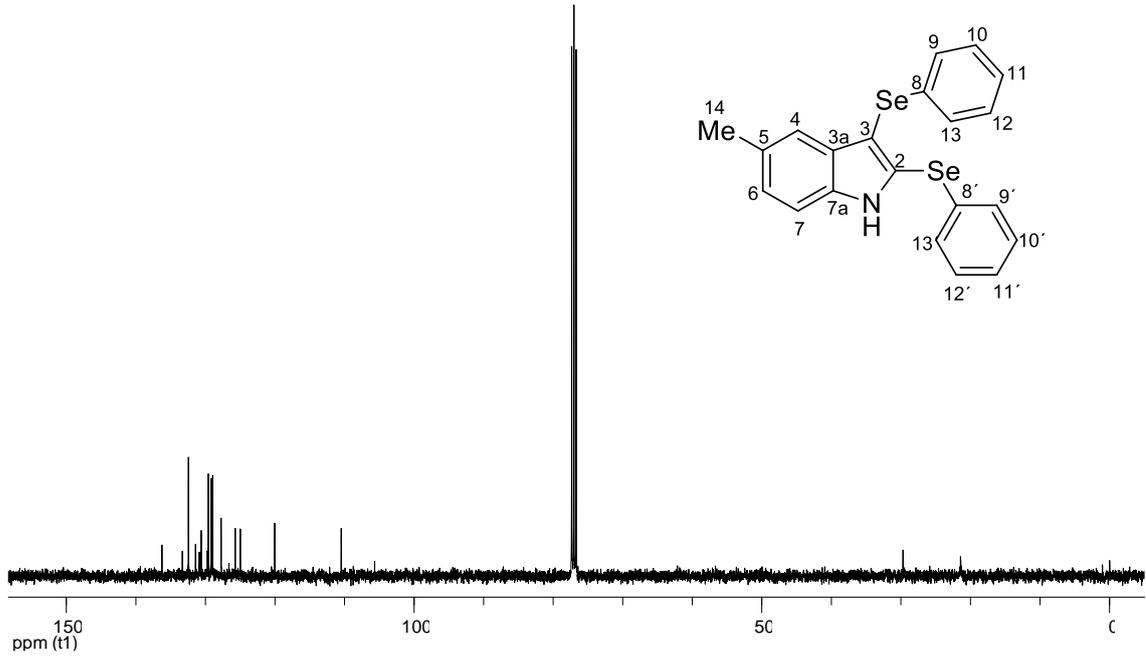


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

A espectroscopia de RMN ^1H (Figura 9) forneceu inúmeras informações relevantes na caracterização do 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol (**2a**). Pode-se observar os 17 hidrogênios pertencentes ao composto **2a**. Em 8,26 ppm encontra-se um singlete largo relativo ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio. Nas regiões entre 7,41 à 7,38 ppm, 7,25 à 7,18 ppm, 7,13 à 7,08 ppm e 7,04 à 7,02 ppm observam-se quatro multipletos correspondentes aos 13 hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos da molécula. Em 2,41 ppm pode-se visualizar um singlete com integral para 3 hidrogênios referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao anel benzênico do indol.

Na Figura 10 está representado o espectro de ^{13}C do composto **2a**. Pode-se observar 16 singletos referentes aos carbonos aromáticos da molécula em uma região entre 136,2 a 105,6 ppm. Em 29,7 ppm visualiza-se o sinal referente ao carbono da metila.

Figura 10 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

3. RESULTADOS PARTE II: DIORGANYL DICHALCOGENIDE AND COPPER/IRON SALTS: VERSATILE CYCLIZATION SYSTEM TO ACHIEVE CARBO- AND HETEROCYCLES FROM ALKYNES

3.1 ABSTRACT

Organochalcogen-containing cyclic molecules have shown several promising pharmacological properties. Consequently, different strategies have been developed for their synthesis in the past few years. Particularly due to the low cost and environmental aspects, copper- and iron-promoted cyclization reactions of alkynyl substrates have been broadly and efficiently applied for this purpose. This short review presents an overview of the most recent advances in the synthesis of organochalcogen containing carbo- and heterocycles by reacting diorganyl disulfides, diselenides, and ditellurides with alkyne derivatives in the presence of copper and iron salts to promote cyclization reactions.

Keywords: Copper; Iron; Organochalcogen; Cyclization; Carbocycles; Heterocycles.

3.2 INTRODUCTION

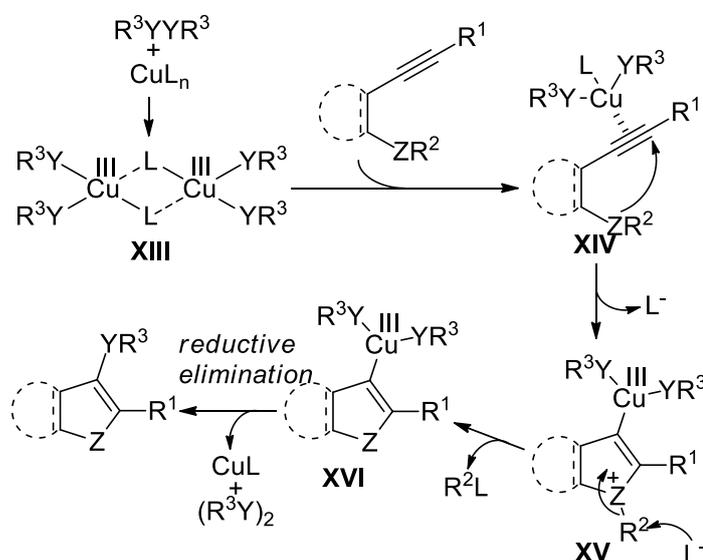
Among the broad variety of strategies for the synthesis of the most diverse classes of organic compounds, the use of alkyne derivatives as substrates in cyclization reactions consists of a very scalable and efficient synthetic tool for the achievement of carbocyclic and heterocyclic scaffolds. In this sense, electrophilic halogenated reagents and transition-metal salts share the relevance and applicability as catalysts and agents to promote cyclization reactions in most of the published works in the last decades (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011; YAMAMOTO et al., 2009; SONAWANE et al., 2020). In fact, noble transition-metals such as palladium, ruthenium, and gold have been widely and successfully employed to the synthesis of a variety of carbo- and heterocycles via intramolecular cyclization reactions (DOREL; ECHAVARREN, 2015; LI et al., 2020; NETO; ZENI, 2020). Despite the undeniable importance and applicability of these noble metals, their relatively high cost and the use of drastic conditions in certain protocols have been aroused interest in the use of cheaper and environmentally friendly transition-metal salts. Thus, copper and iron

salts have emerged as alternative synthetic tools for the preparation of several organic molecules (ZHU; CHIBA, 2016; BAUER; KNÖLKER, 2015). More specifically, iron and copper have been efficiently applied in cyclization reactions to the synthesis of a variety of cyclic substances (TANG et al., 2018; GUALANDI; MENGOZZI; COZZI, 2017). Concomitantly, the chemistry of organochalcogen-containing carbo- and heterocycles has grown considerably in the last years, in particular, due to their biological and pharmacological properties (PACULA et al., 2016; SOUZA et al., 2015) as well as their vast synthetic applications (CARGNELUTTI et al., 2021; SUN et al., 2020). In this sense, organochalcogen derived cyclic substances have been shown attention of the scientific community as potential pharmacological agents by presenting a wide covering of prominent activities such as anticancer, antidepressant-like, and antioxidant (OLIVEIRA et al., 2012, DUARTE et al., 2017). Conveniently, the use of copper and iron species in combination with diorganyldichalcogenides has been successfully applied for the preparation of several cyclic compounds bearing organochalcogen groups through cyclization reactions of alkyne derived starting materials. Most of these methodologies allow the use of mild reaction conditions as well as present atom economical features. Usually, a low load of transition-metal salts is requested, room temperature and ambient reaction atmosphere (open to air) are tolerated. Frequently, the use of only half equivalent of the diorganyldichalcogenide may be employed furnishing the desired chalcogen-containing target molecules in very good yields. Moreover, when compared with other classical synthetic strategies, these approaches lead to the simultaneous cyclization and functionalization processes through, carbon-carbon, carbon-heteroatom, and carbon-chalcogen bond formation. Therefore, this revision manuscript aims to provide an overview of the most recent and relevant studies concerning the copper- and iron-mediated synthesis of organochalcogen-containing carbocyclic and heterocyclic compounds through cyclization reactions of alkynes in the presence of diorganyldichalcogenides. Because many studies in this field have been published in the last years, the purpose of this review was to survey the advances that have occurred in the last 10 years.

3.3 SYNTHESIS OF CARBO- AND HETEROCYCLES VIA REACTIONS OF ALKYNES WITH DIORGANYLDICHALCOGENIDES AND COPPER SALTS

The chemistry regarding the use of copper salts in organic synthesis is extremely rich and represents a significant and very important field for the development of new and alternative synthetic strategies for the preparation of several classes of substances (ZHU; CHIBA, 2016; ALLEN et al., 2013). The high efficiency and applicability of copper in several transformations might be related to the capacity of varying its oxidation state from Cu(0) to Cu(I), Cu(II), and Cu(III), which becomes it able to interact with several organic functions by acting as Lewis acid or through coordination with π -electron systems. Due to their convenient chemical properties, copper salts have been widely employed in the synthesis of a large number of organic compounds, in particular, for the construction of different carbo- and heterocyclic nucleus via cyclization reactions (TANG et al., 2018; CLARK, 2016). In this way, the use of copper salts in combination with diorganyldichalcogenides has emerged as a powerful synthetic tool to afford different classes of cyclic compounds bearing an organochalcogen group into their structures. Frequently, a plausible reaction mechanism to these transformations involves the initial interaction of the diorganyldichalcogenide with the copper salt to generate a Cu(III)-chalcogenolate species **XII**, which coordinates with the alkyne carbon-carbon triple bond furnishing the intermediate **XIV**. Then, an intramolecular anti nucleophilic attack to the activated Csp on **II** leads to the cationic species **XV**, which suffer deprotonation/dealkylation process to afford the cyclic intermediate **XVI** that gives the desired product through a reductive elimination step (Scheme 34).

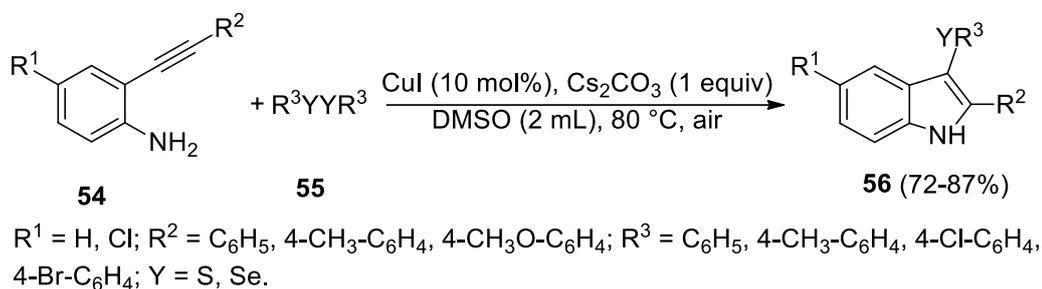
Scheme 34.



Source: Prepared by the author (2021).

The copper-catalyzed chalcogenoamination of 2-alkynylanilines in the presence of diaryl dichalcogenides under mild reactions conditions using 10 mol% of CuI as the catalyst, 1 equivalent of Cs₂CO₃ as the base, and DMSO (2 mL) as the solvent gave 3-chalcogenylindoles **56** in excellent yields (Scheme 35) (LI et al., 2011). Besides the simplicity and high efficiency, the reactions were conducted under air, which plays an important role in this transformation, by acting as an oxidant.

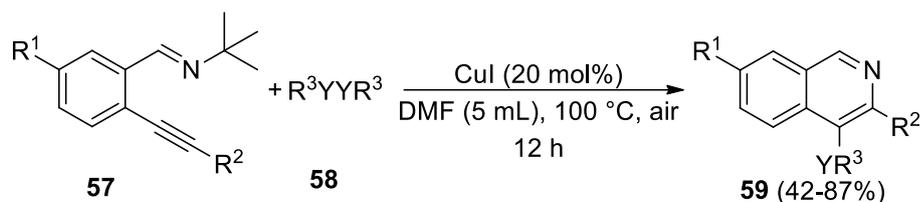
Scheme 35.



Source: Prepared by the author (2021).

The synthesis of 4-(organochalcogenyl)isoquinolines **59** has been achieved via regioselective C–N and C–chalcogen bond formation by employing CuI and diorganyl dichalcogenides to promote the cyclization reaction of 2-alkynylbenzaldimines (Scheme 36) (STEIN et al., 2012). By using catalytic amounts of CuI this method showed tolerance of a range of substituents in the 2-alkynylbenzaldimines as well as enabled the use of aryl and alkyl diorganyl diselenides, ditellurides, and disulfides to afford six-membered heterocycles as the sole product through 6-endo-dig cyclization process. The advantages of this protocol are that the reactions were carried out in absence of base and under air (in an open flask) and gave the heterocycles in very good yields. In addition, the synthetic applicability of the Csp²–Te bond has been successfully explored for the preparation of isoquinolines derivatives bearing different alkoxy, aryl, and alkynyl groups at C-4 of the heterocycle through chalcogen–lithium exchange and transition-metal-catalyzed Suzuki and Sonogashira-type cross-coupling reactions.

Scheme 36.

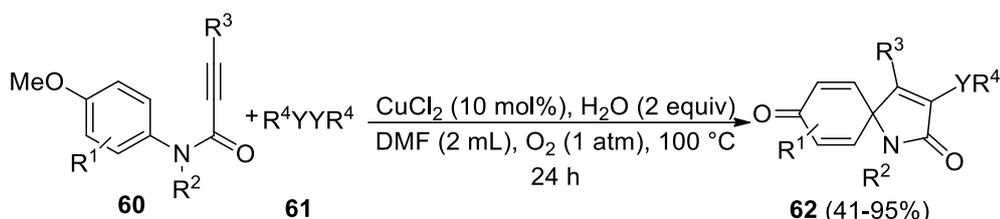


R¹ = H, F; alkoxy; R² = C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 2-CH₃O-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, *n*-C₄H₉;
 R³ = C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 2-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄,
 3-CF₃-C₆H₄, *n*-C₄H₉; Y = S, Se, Te.

Source: Prepared by the author (2021).

A novel copper-catalyzed oxidative ipso-cyclization of N-(4-methoxyphenyl)pro-pynamides with diaryl disulfides in the presence of water gave 3-(arylthio)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-diones **62** (Y = S) (Scheme 37). (QIAN et al., 2015). One example of the reaction of diphenyl selenide was also successful in giving the corresponding phenylselanyl-substituted product **62** (Y = Se; 51% yield). The highlight of this methodology is the use of an inexpensive catalytic system based on CuCl₂ and molecular oxygen. By employing CuCl₂ as catalyst and O₂ as the oxidant in the presence of water a broad scope of spirocycles was obtained in good yields through the formation of C–S, C–Se, and C–C bonds.

Scheme 37.



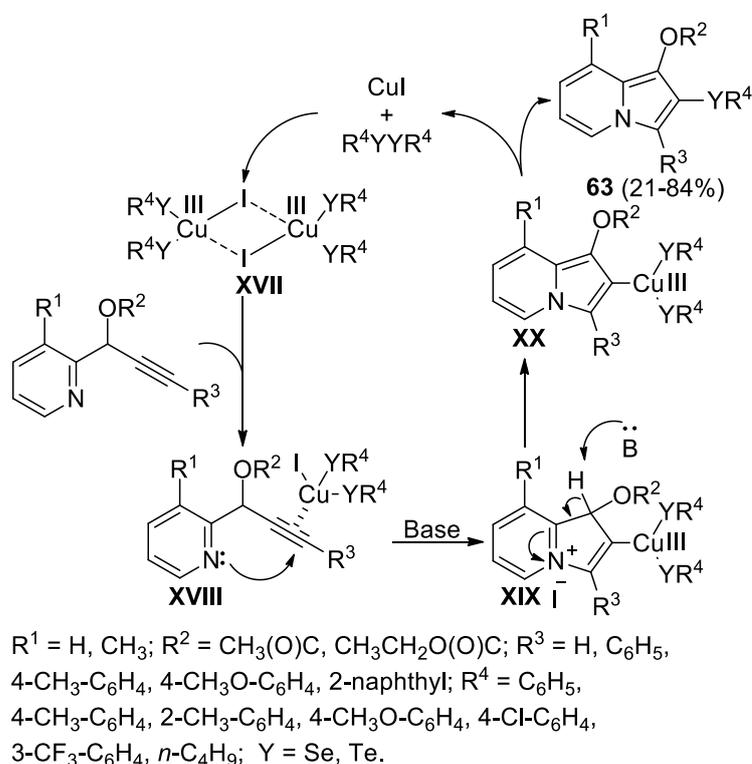
R¹ = H, CH₃, Cl, I; R² = CH₃, C₆H₅-CH₂, 2-I-C₆H₄-CH₂, H₂C=CH-CH₂, R³ = C₆H₅,
 4-CH₃-C₆H₄, 2-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 2-CH₃O-C₆H₄, 4-CN-C₆H₄, 1-naphthyl,
 2-thienyl, 4-pyridyl; R⁴ = 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄,
 3-F-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄,
 2-F-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3,5-(F)₂-C₆H₃, 2-CH₃-furan-3-yl; Y = S, Se.

Source: Prepared by the author (2021).

In 2017, Zeni and co-workers reported the use of catalytic amounts of CuI and excess diorganyl diselenides and ditellurides to promote the cyclization of 2-propargylpyridines for the synthesis of a series of 2-(organochalcogenyl)indolizines **63** (Scheme 38) (GOULART; BACK; ZENI). After an extensive study to determine the ideal reaction parameters, the optimized conditions used CuI (20 mol%) as the catalyst with Na₂CO₃ (2 equiv) as the base in DMF at 60 °C and under an open

atmosphere. Under these conditions many different functional groups were tolerated in the starting materials affording organoselanyl- and organotellanyl-containing indolizines in good yields.

Scheme 38.

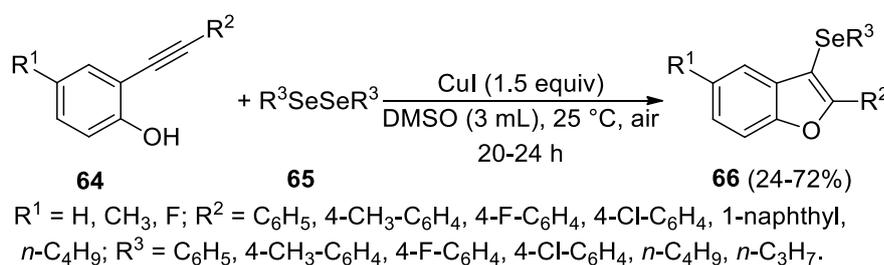


Source: Prepared by the author (2021).

Studies to identify the reaction mechanism resulted in a plausible pathway involving the formation of the copper– chalcogenolate species **XVII** which subsequently coordinates with the $\text{C}\equiv\text{C}$ bond of the substrate to give the intermediate **XVIII**, the $\text{C}\equiv\text{C}$ bond is available for intramolecular *anti* nucleophilic attack by the nitrogen of the pyridine leading to the salt species **XIX**; deprotonation of **XIX** gives $\text{Cu}(\text{III})$ –indolizine **XX**. Finally, a reductive elimination process on **XX** affords the indolizine **63** bearing an organochalcogen group at C-2 of the heterocycle nucleus.

Also in 2017, Godoi and co-workers used stoichiometry amounts of CuI and diorganyl diselenides for the synthesis of 3-(organoselanyl)benzo[b]furans **66** (Scheme 39) (KAZMIERCZAK et al., 2017). The main innovation of this approach was the use of unprotected 2-alkynylphenols as substrates in the CuI /diselenide-promoted intramolecular cyclization reactions. The selenium-containing benzofuran derivatives **66** were obtained in good yields at room temperature and in absence of an inert reaction atmosphere.

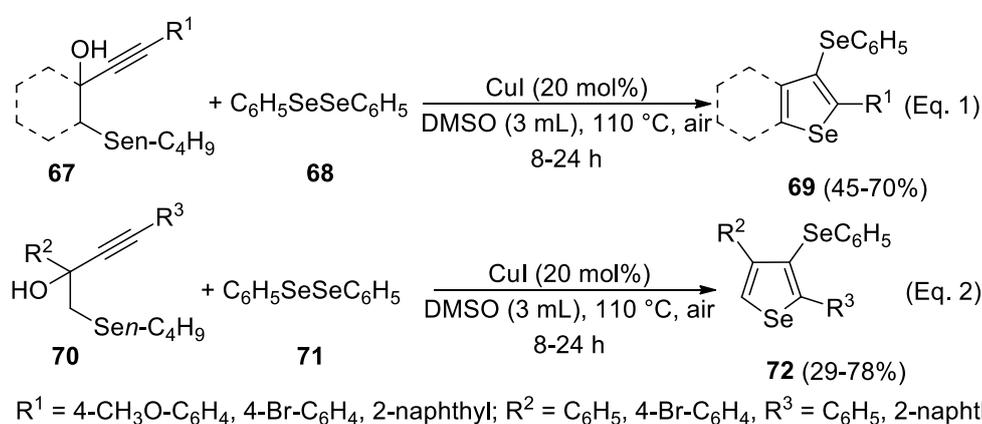
Scheme 39.



Source: Prepared by the author (2021).

The synthesis of 3-(phenylselanyl)selenophenes **69** and **72** was reported (Zeni and co-workers, 2018) as part of a broad study that described the preparation of 3-iodo- and 3-bromoselenophene derivatives through electrophilic cyclization reactions involving C–Se and C–halide bond formation (CASOLA et al., 2018). Thus starting from 1-(butylselanyl)alk-3-yn-2-ols using 20 mol% of CuI as the catalyst and 1.5 equivalents of diphenyl diselenide under aerobic conditions gave selenophenes **69** and **72** bearing neutral, electron-donating, and electron-withdrawing substituents in good yields (Scheme 40).

Scheme 40.

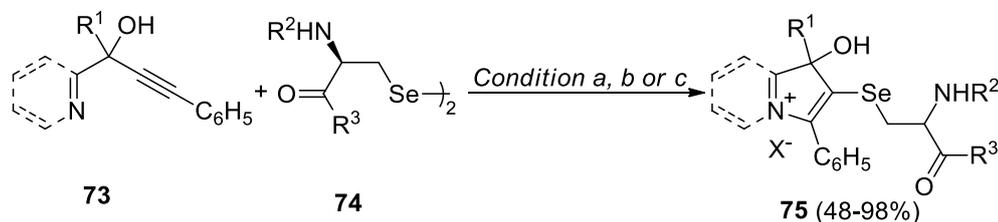


Source: Prepared by the author (2021).

The first work describing the use of selenocysteine electrophiles generation as a synthetic strategy to functionalize peptide derivatives via 5-endo-dig and 6-endo-dig cyclization processes was reported by Arsenyan and co-workers in 2019 (ARSENYAN et al., 2019). Three protocols were developed using stoichiometry amounts of CuBr₂ to promote the 5-endo-dig cyclization of 2-propargyl-N-heterocycles (Scheme 41) and the 6-endo-dig cyclization of 2-ethynyl-biaryls (Scheme 42). An advantage of these methods is the possibility to synthesize five-

membered N-heterocycles **8** and six-membered carbocycles **75** just by performing slight modifications in the reaction conditions.

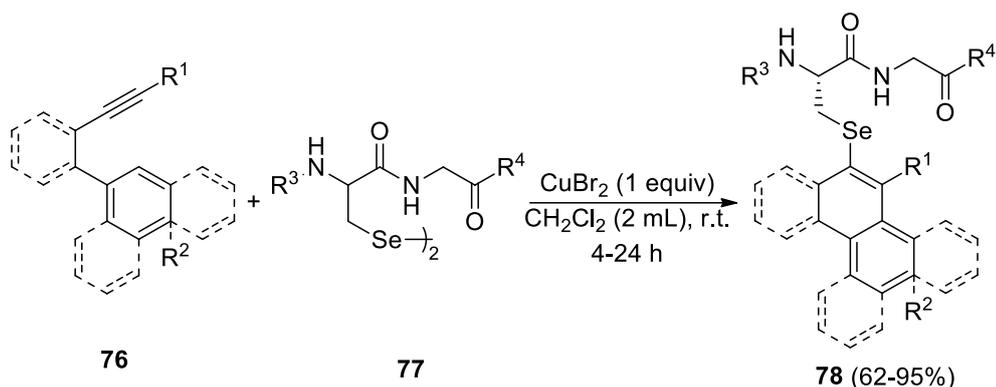
Scheme 41.



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{Boc, acyl}$; $\text{R}^3 = \text{OH, peptide chain}$; $\text{X} = \text{Br, CF}_3\text{COO}$;
 Conditions: a. CuBr_2 (2 equiv), CH_3CN , r.t., 4-16 h; b. CuBr_2 (2.5 equiv),
 CH_2Cl_2 , r.t., 16 h; c. CuBr_2 (2.5 equiv), CH_2Cl_2 , CH_3OH , r.t., 16 h.

Source: Prepared by the author (2021).

Scheme 42.



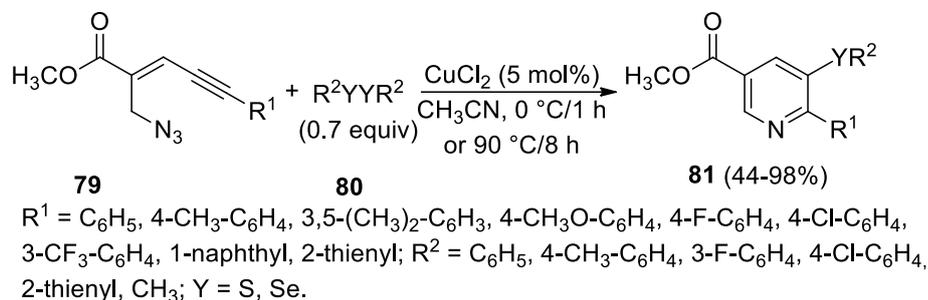
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-C}_5\text{H}_{11}$; $\text{R}^2 = \text{H, CH}_3, \text{CN}$; $\text{R}^3 = \text{H, Boc, acyl}$; $\text{R}^4 = \text{OBn, peptide chain}$.

Source: Prepared by the author (2021).

In 2019, Reddy and co-workers reported an efficient and catalytic system based on CuCl_2 and diorganyl diselenides or disulfides to mediate the synthesis of 5-(organochalcogenyl)nicotinate **81** via intramolecular chalcogenoamination of enynyl azides (Scheme 43) (REDDY; RANJAN; PRAJAPTI, 2019). This methodology tolerated the presence of aryl, substituted aryl, and heteroaryl groups bonded to the terminal sp carbon of the enynyl azides and the use of diaryl and dialkyl dichalcogenides affording 5-(organochalcogenyl)nicotinate **81** in up to 98% yield. The main advantage of this methodology is that it is an atom-economic process since less than 1 equivalent of the dichalcogenide furnished the corresponding product in high yields, which indicates that both R^2Y moieties are consumed. In addition, the obtained nicotinate were useful as synthetic intermediates for the preparation of the

corresponding sulfides, selenoxides, and carboxylic acids.

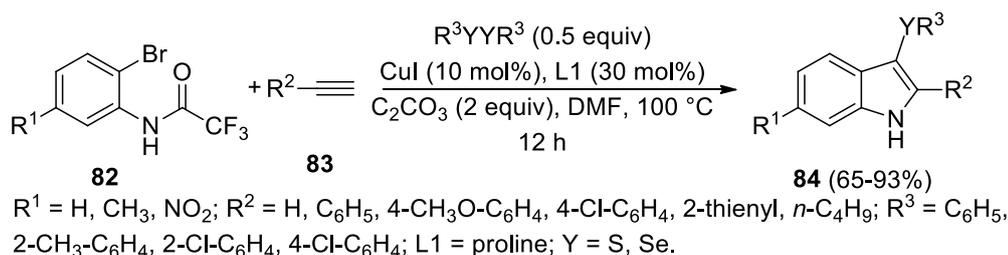
Scheme 43.



Source: Prepared by the author (2021).

A one-pot, three-component protocol involving a domino reaction process starting from *N*-(2-bromophenyl)trifluoroacetamides, terminal alkynes, and diorganyl dichalcogenides with CuI as the catalyst and proline as the ligand gave 3-chalcogenated indoles **84** in good to excellent yields (Scheme 44) (GOU et al., 2019). Mechanistically, this convergent synthesis of 3-(aryltio)- and 3-(arylselanyl)indoles occurs through tandem Sonogashira crosscoupling, *N*-cyclization, and organochalcogenyl electrophilic substitution to give polysubstituted heterocycles. Notably, the use of just 0.5 equivalent of the diorganyl dichalcogenide gives an atom-economic aspect to this methodology.

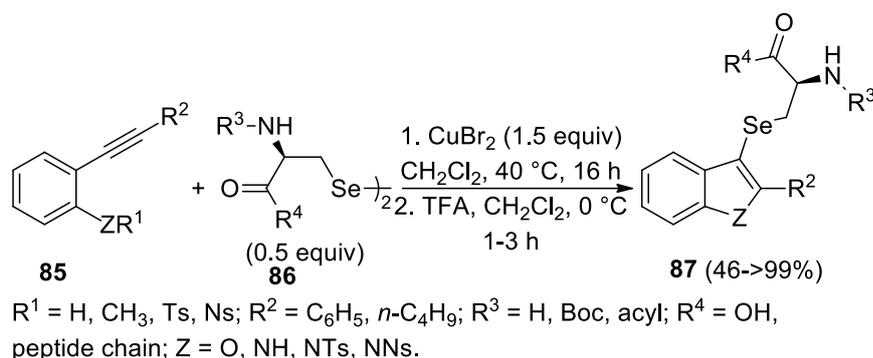
Scheme 44.



Source: Prepared by the author (2021).

In 2020, Arsenyan and Lapcinska used similar reaction conditions to their previous report,²⁵ this time they used selenocysteinyll electrophiles to access benzo[*b*]furan and indole derivatives **87** via CuBr₂-mediated 5-endo-dig intramolecular cyclization (Scheme 45) (LAPCINSKA; ARSENYAN, 2020). The most interesting aspect of this method is the possibility of using different substrates such as 2-ethynylphenols, -anisoles, and -anilines to obtain selenocysteinyll-containing *N*- and *O*-heterocycles.

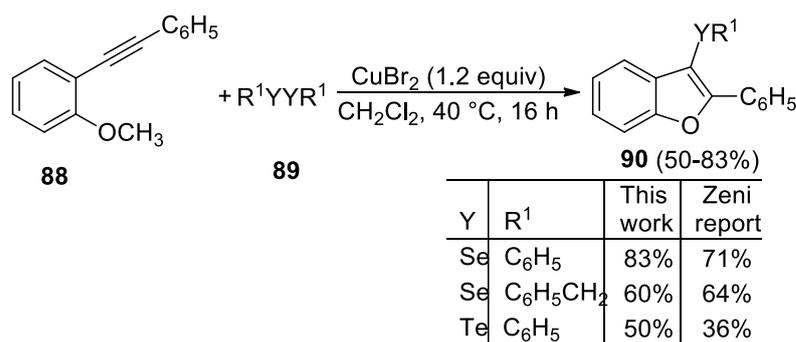
Scheme 45.



Source: Prepared by the author (2021).

Arsenyan and Lapcinska also made a short comparative study of their method for the cyclization of 2-alkynylanisoles using CuBr_2 to give 3-(organochalcogenyl)benzo[*b*]furans **90** with that of Zeni and co-workers reported in 2010 (Scheme 45) (GAY et al., 2010) which used 1 equivalent of FeCl_3 in CH_2Cl_2 at 45 °C. Starting from 2-(phenylethynyl)anisole and diphenyl ditelluride, the use of CuBr_2 gave 2-phenyl-3-(phenyltellanyl)benzo[*b*]furan in 50% yield, which is a significant improvement when compared with that obtained using FeCl_3 (36%). Starting from 2-(phenylethynyl)anisole and diphenyl or dibenzyl selenide and using either CuBr_2 or FeCl_3 gave the corresponding products with similar efficiency (Scheme 46).

Scheme 46.

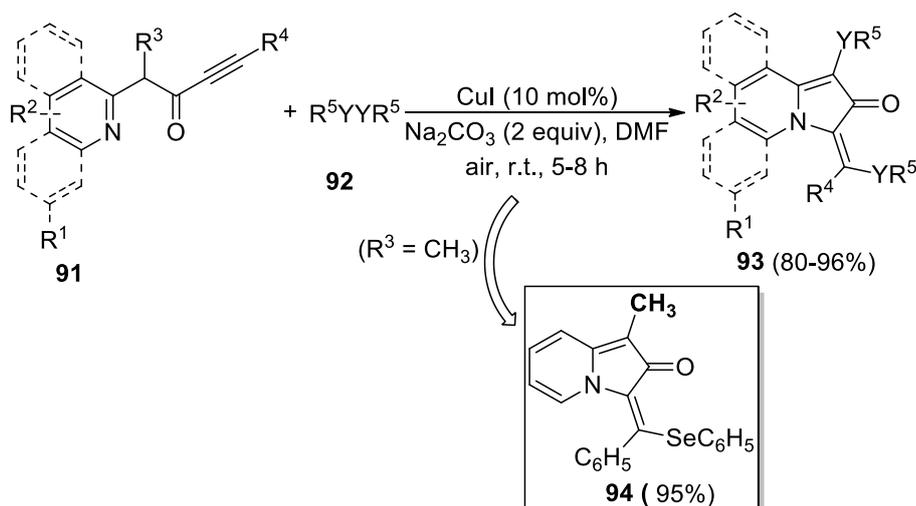


Source: Prepared by the author (2021).

In 2020, Sarkar and co-workers reported an efficient synthetic approach to the synthesis of highly functionalized indolizinone derivatives **94** via CuI -catalyzed 5-exo-dig cyclization reactions (Scheme 47) (SAHOO, et al., 2020). This protocol has the advantages of readily available starting materials, broad substrate scope, simple operation, and mild reaction conditions. The reactions could be applied for the synthesis of indolizinones bearing two organochalcogenyl groups in excellent yields,

by using different substrates such as pyridine-, isoquinoline- and quinoline-ynones. However, the substrate containing a substituent at R³ (R³ = CH₃) gave the indolizinone **100** bearing just one organochalcogenyl group bonded to the exo-C=C group in 95% yield.

Scheme 47.

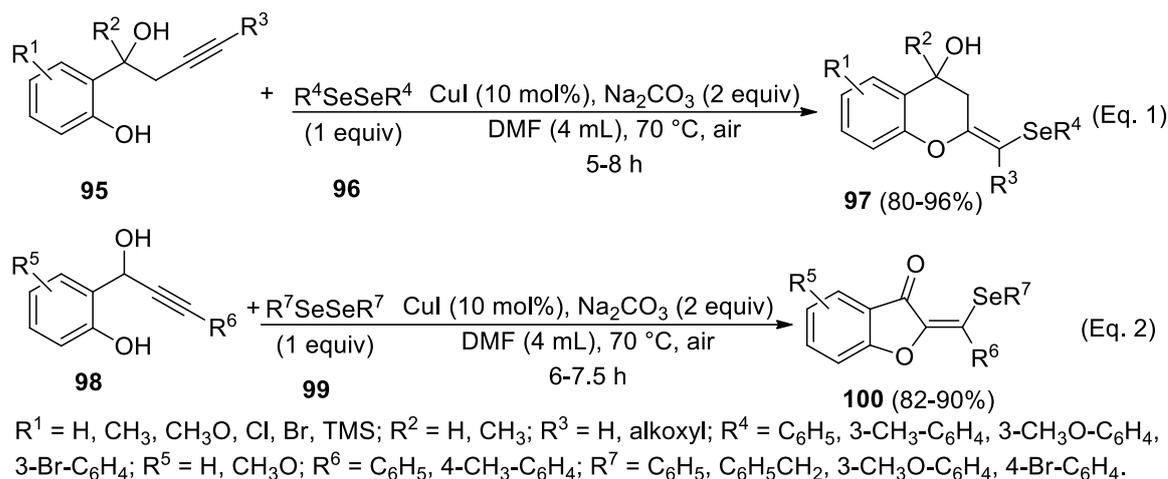


R¹ = H, Cl; R² = H, CH₃CH₂; R³ = H; R⁴ = 4-CH₃-C₆H₄, 3-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 2-(CH₃)-4-CH₃O-C₆H₃, 4-F-C₆H₄, 2-CF₃-C₆H₄; R⁵ = C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 1-naphthyl, C₆H₅CH₂, Y = S, Se.

Source: Prepared by the author (2021).

Also in 2020, Sarkar and co-workers obtained 2-[(arylselanyl)methylene]chroman-4-ols **97** (Scheme 48, eq. 1) and 2-[(arylselanyl)methylene]benzo[b]furan-3(2H)-ones **100** (Scheme 48, eq. 2) in excellent yields by copper-catalyzed intramolecular cyclization reactions of alkynols in the presence of diorganyl diselenide (SAHOO, et al., 2020). Through 6-exo-dig and 5-exo-dig cyclization processes a range of functionalized selenium-containing heterocycles were synthesized with high regioselectivity and stereoselectivity. The reactions were carried out under open to air conditions, using catalytic amounts of CuI, and tolerated a variety of functional groups.

Scheme 48.

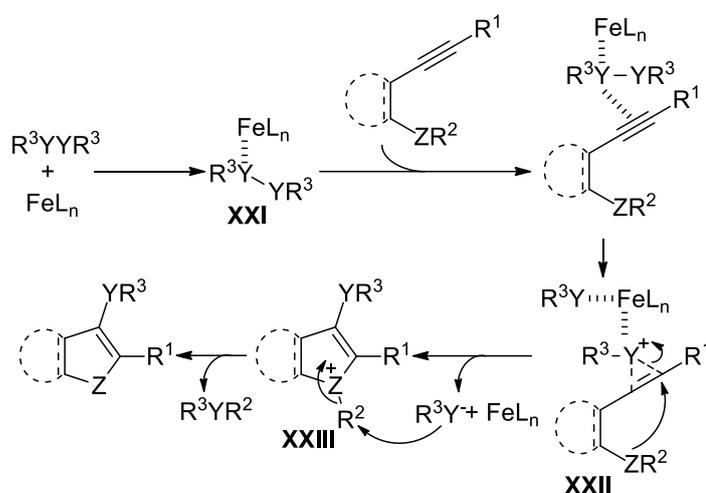


Source: Prepared by the author (2021).

3.4 SYNTHESIS OF CARBO- AND HETEROCYCLES VIA REACTIONS OF ALKYNES WITH DIORGANYL DICHALCOGENIDES AND IRON SALTS

Increasingly, environmental aspects have direct influence on the development of new synthetic strategies, in particular, by concerning the use of transition-metal salts for the preparation of different classes of organic substances. In this sense, iron species have emerged as a useful alternative (BAUER; KNÖLKER, 2015) since even in stoichiometry amounts most of them remain cheaper and less toxic than other transition-metal catalysts such as palladium salts which are widely employed in several organic transformations. Iron-mediated protocols have been successfully employed for the synthesis of different organic substances through carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation (GUALANDI; MENGOZZI; COZZI, 2017; GAY et al., 2010; LEGROS; FIGADÈRE, 2015). Particularly, iron-promoted cyclization reactions of alkyne substrates in the presence of diorganyl dichalcogenides consist of an important synthetic advancement concerning the preparation of functionalized hetero- and carbocyclic nucleus. Usually, the reaction pathway related to these protocols involves the interaction of the iron salt with the diorganyl dichalcogenide to generate electrophilic iron-chalcogen species **XXI** which coordinates with the carbon-carbon triple bond leading to the three-membered cyclic chalcogenonium cation **XXII**. Subsequently, an intramolecular nucleophilic attack to the activated carbon leads to the cationic intermediate **XIII** that after deprotonation/dealkylation process furnishes the cyclized product (Scheme 49).

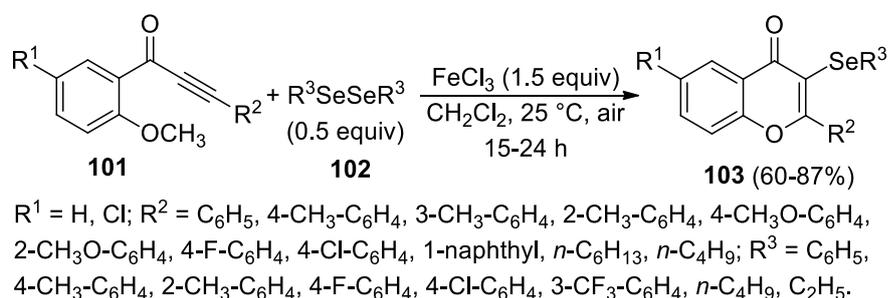
Scheme 49.



Source: Prepared by the author (2021).

In 2011, Zeni and co-workers reported the intramolecular cyclization of alkynyl aryl ketones promoted by FeCl₃ and diorganyl dichalcogenides to give 3-(organoselanyl)chromenones **103** (Scheme 50) (GODOI et al., 2011). This protocol showed tolerance to the presence of several electron-rich and electron-poor aryl as well as, alkyl groups in the alkynyl ketones and diselenides, furnishing a range of functionalized chromenones in good yields through a regioselective 6-endo-dig cyclization process by using only 0.5 equivalent of the organochalcogen source, which represents an important atom-economy feature since both organoselanyl moieties (R³Se) are consumed in the target products formation.

Scheme 50.

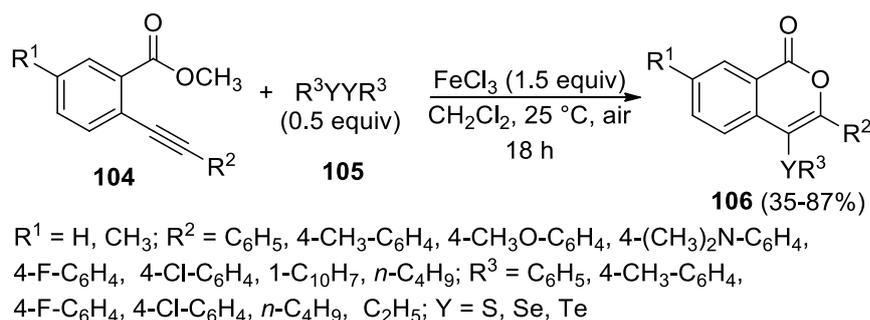


Source: Prepared by the author (2021).

Zeni and co-workers then applied this cyclization reaction system to promote the synthesis of 4-(organochalcogenyl)isochromenones **106** using 2-alkynylarene-carboxylates as starting materials (Scheme 51) (SPERANÇA et al., 2011). The advantage of this protocol is the possibility to synthesize a broad scope of

3,4-disubstituted isochromenones bearing not only organoselenium but also organotellurium and organosulfur groups at C-4 of the heterocycle. 3-Substituted isochromenones were synthesized in very good yields, using only FeCl₃ in the absence of an organochalcogen source under ambient atmosphere and room temperature.

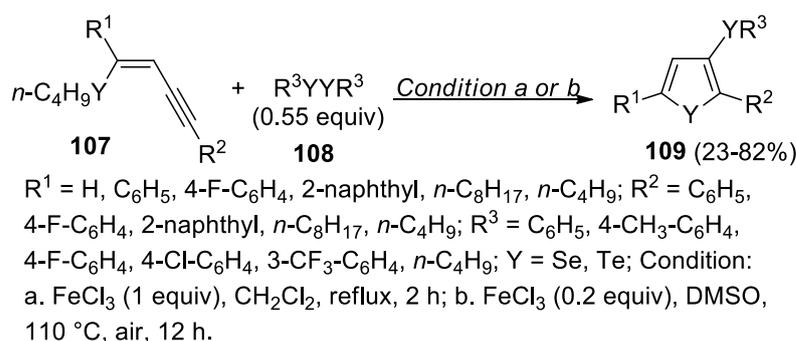
Scheme 51.



Source: Prepared by the author (2021).

Zeni and co-workers (2012) reported a new synthetic route (for the synthesis of 2,5-disubstituted 3-(organochalcogenyl)chalcogenophenes **109**. Cyclization of (*Z*)-1-(chalcogenyl)alk-1-en-3-ynes with stoichiometric or catalytic amounts of FeCl₃ and 0.5 equivalent of diorganyl diselenides and ditellurides gave chalcogenophenes **109** in 37–82% and 23–77% yields, respectively (Scheme 52) (GAI et al., 2012). Interestingly, the solvent had an important effect on the reaction, using CH₂Cl₂ as the solvent required the use of 1 equivalent of FeCl₃ but using DMSO as the solvent resulted in a catalytic reaction requiring only 20 mol% of FeCl₃. In addition, a structure-activity relationship study was performed by evaluating the mouse forced-swimming and these tests have revealed potential antidepressant-like activity of the synthesized selenophenes.

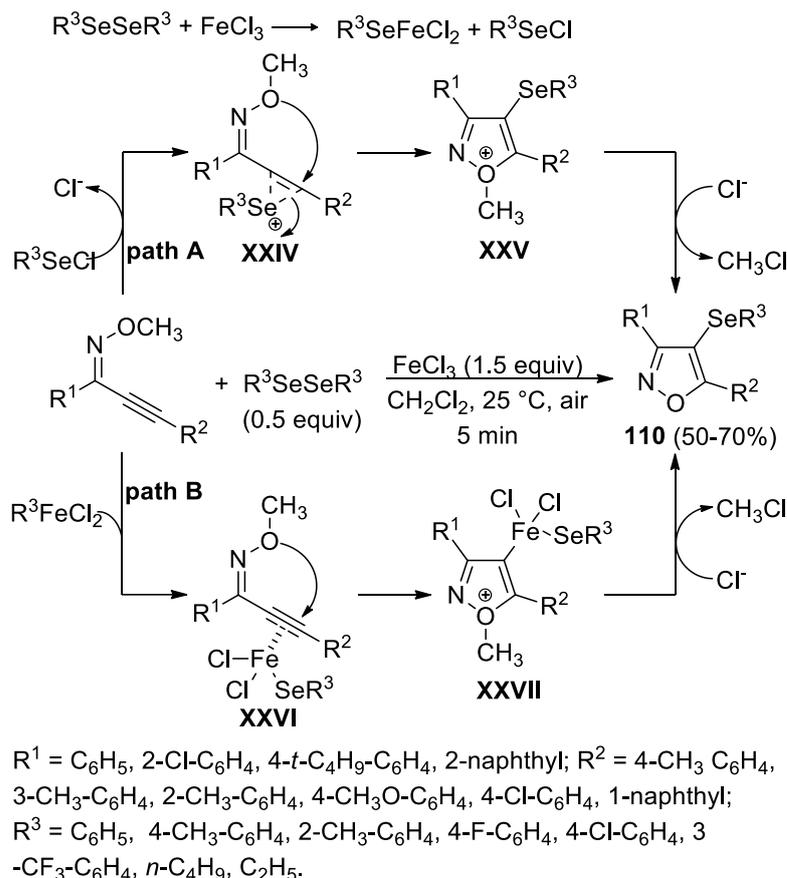
Scheme 52.



Source: Prepared by the author (2021).

4-(Organoselanyl)isoxazoles **110** were efficiently synthesized through intramolecular cyclization of *o*-methyloximes using FeCl₃ and diorganyl dichalcogenides as promoter agents (Scheme 53) (SPERANÇA; GODOI; ZENI, 2013). The main advantages of this methodology include an atom-economic process, mild reaction conditions, and a very short reaction time even when carrying out the reactions at room temperature. In addition, the 4-(phenylselanyl)isoxazole proved to be a suitable substrate for bromination and chalcogenlithium exchange reactions. Two possible mechanisms were proposed for these reactions and both begin with the interaction between FeCl₃ and diorganyl dichalcogenide to furnish R³SeFeCl₂ and R³SeCl species. According to pathway A, the C≡C bond reacts with R³SeCl to give the selenonium intermediate **XXIV** followed by the nucleophilic anti attack of the oxygen atom to the activated Csp which leads to the cationic species **XXV** that subsequently undergoes methyl chloride elimination to afford the corresponding isoxazole **110** (Scheme 53). Alternatively, the pathway B consists of the coordination of R³FeCl₂ species and the C≡C bond to form the intermediate **XXVI**. Next, the nucleophilic attack from the oxygen to the C≡C bond furnishes the isoxazolyiron intermediate **XXVII**, which suffers reductive elimination to afford the expected heterocycles and methyl chloride.

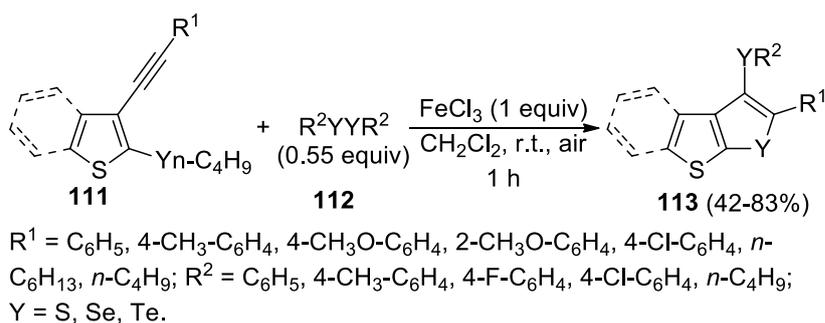
Scheme 53.



Source: Prepared by the author (2021).

Zeni and co-workers (2013) used 3-alk-1-ynyl-2-(butyl-chalcogenyl)thiophenes together with a stoichiometry amount of $FeCl_3$ and diorganyl dichalcogenides at room temperature in the presence of air for a short reaction time to give highly functionalized fused five-membered chalcogenophenes **113** in good yields (Scheme 54) (STEIN et al., 2013). Moreover, the synthetic applicability of the C–Se and C–Te bonds was successfully explored for the preparation of more complex heterocycles via palladium-catalyzed Suzuki-type cross-coupling and chalcogen–lithium exchange reactions.

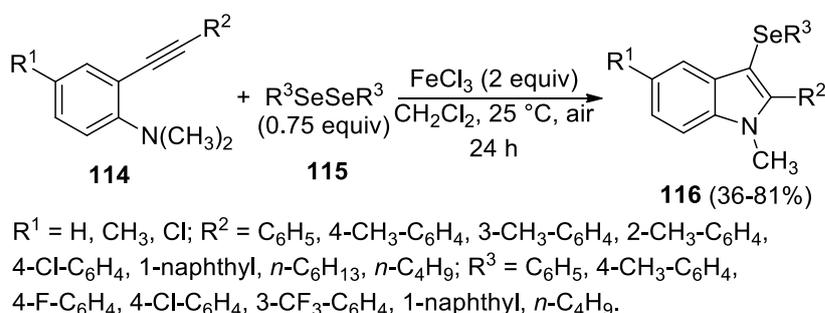
Scheme 54.



Source: Prepared by the author (2021).

The cyclization reactions of 2-alkynyl-*N,N*-dimethylanilines were efficiently promoted by the combination of diorganyl diselenides and excess FeCl_3 under ambient atmosphere and room temperature to furnish *N*-methyl-3-(organoselanyl)indoles **116** in very good yields (Scheme 55) (SPERANÇA et al., 2013). This protocol tolerated aryl and alkyl substituents at the terminal $\text{C}\equiv\text{C}$ of the 2-alkynylanilines and the use of diaryl and dialkyl diselenides. In addition, the C–Se bond was readily replaced by C–H and C–halogen bonds via a selenium–lithium exchange reaction followed by trapping the organolithium intermediate with different electrophiles leading to 3-halo- and 3-*H*-indoles.

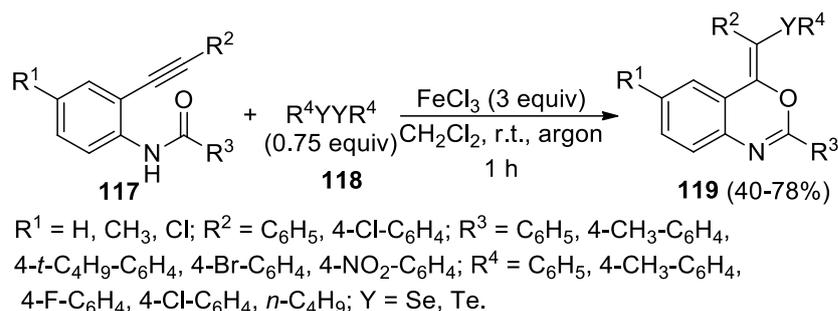
Scheme 55.



Source: Prepared by the author (2021).

Zeni and co-workers (2014) also used the combination of diorganyl dichalcogenides and FeCl_3 as an efficient system for the 6-exo-dig cyclization of 2-alkynylanilides under an inert atmosphere and room temperature in a regio- and stereoselective synthesis of (*Z*)-4-[(chalcogenyl)methylene]benzoxazines **119** in good yields and relatively short reaction times (Scheme 56) (STEIN et al., 2014). Additionally, a one-pot version of this cyclization protocol afforded organochalcogenyl containing oxazines by using 2-alkynylanilines as precursors thus avoiding the preparation of 2-alkynylanilides.

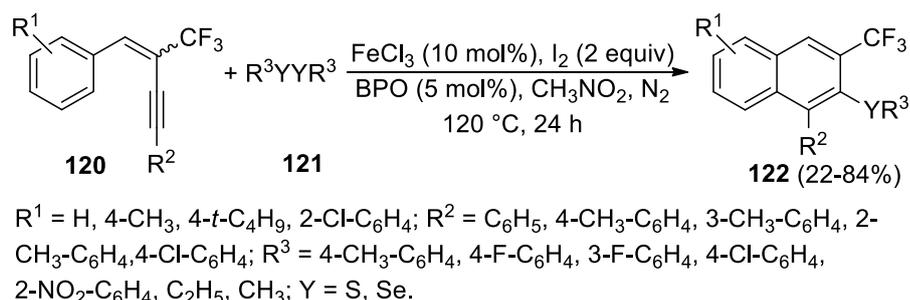
Scheme 56.



Source: Prepared by the author (2021).

Zhang and co-workers (2014) reported the electrophilic annulation of 1-phenyl-2-(trifluoromethyl)alk-1-en-3-yne in the presence of diorganyl disulfides and diselenides by employing catalytic amounts of FeCl_3 and molecular iodine (2 equiv) as cyclizing agents to give highly functionalized naphthalenes **122** in good yields via a 6-endo-dig cyclization processes (Scheme 57).

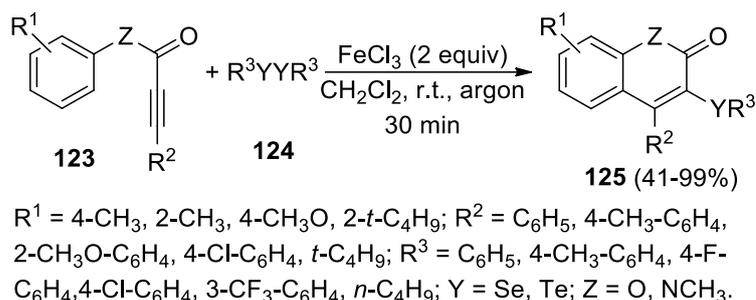
Scheme 57.



Source: Prepared by the author (2021).

Treatment of aryl propynoates and *N*-arylpropynamides (Zeni and co-workers, 2014) with 2 equivalents of FeCl_3 and diorganyl dichalcogenides gave 3-(organochalcogenyl)-2H-coumarins **125** ($\text{Z} = \text{O}$) and 3-(organoselanyl) quinolinones **125** ($\text{Z} = \text{N}$, $\text{Y} = \text{Se}$), respectively (Scheme 58) (MANTOVANI et al., 2014). The advantage of this protocol is the selective synthesis of only six-membered O -and N- heterocycles by using FeCl_3 and diorganyl dichalcogenides via 6-endo-dig cyclization processes, at room temperature and for a short reaction period.

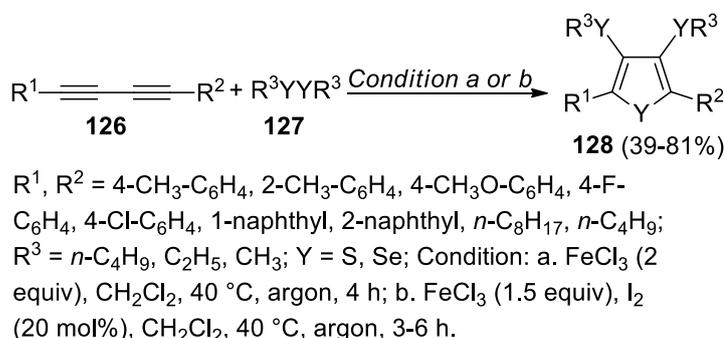
Scheme 58.



Source: Prepared by the author (2021).

Symmetrical and asymmetrical 1,3-diyne underwent cyclization reactions promoted by dibutyl diselenide and 2 equivalents of FeCl_3 to furnish 2,5-disubstituted 3,4 (BILHERI; STEIN; ZENI, 2015). bis(butylselanyl)selenophenes **128** in good yields (Scheme 59, conditions a). Interestingly, the use of 1,3-diyne with different dialkyl disulfides with slightly modified reaction conditions using 1.5 equivalents of FeCl_3 and catalytic molecular iodine gave highly functionalized 2,5-disubstituted 3,4-bis(alkylthio)thiophenes **128** (Scheme 59, conditions b). Additionally, the resulting chalcogenophenes were successfully employed for the synthesis of different heterocycles via halogenation, Sonogashira cross-coupling, and electrophilic cyclization reactions.

Scheme 59.

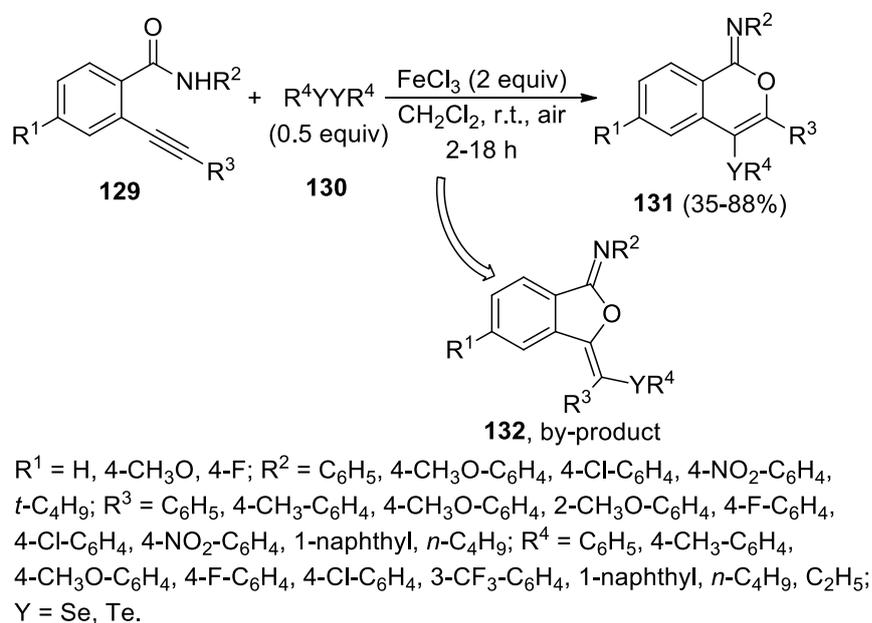


Source: Prepared by the author (2021).

The intramolecular cyclization of 2-alkynylbenzamides using FeCl_3 and diorganyl diselenides or ditellurides for the synthesis of 4-(organochalcogenyl)-1*H*-isochromen-1-imines **131** was described by Zeni and co-workers in 2015 (Scheme 60) (NETO; BACK; ZENI, 2015). Despite the formation of five-membered heterocycles **132**, the six-membered heterocycles **131** were preferentially obtained under aerobic conditions at room temperature through a 6-endo-dig process. Experimental studies demonstrated the great influence of the chalcogen atoms on

the regioselectivity, which is directly influenced by their electronic properties, especially, the ability to stabilize positive charges at adjacent positions.

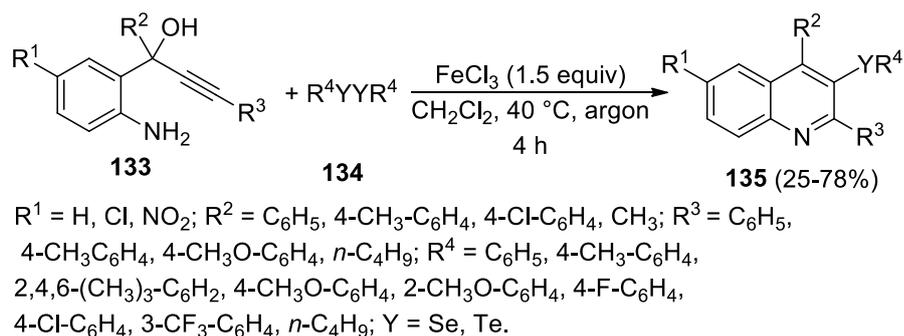
Scheme 60.



Source: Prepared by the author (2021).

Cyclization of 1-(2-aminophenyl)prop-2-yn-1-ols (Zeni and co-workers, 2015) using stoichiometric FeCl_3 and diorganyl diselenide efficiently yielded a range of highly functionalized 3-(organoselanyl)quinolines **135** ($\text{Y} = \text{Se}$) in good yields (Scheme 61) (STEIN; ROSÁRIO; ZENI, 2015). The procedure was also applied successfully to a diorganyl ditelluride. The main advantages of this 6-endo-dig cyclization protocol are that the 1-(2-aminophenyl) prop-2-yn-1-ols could contain a wide range of functional groups, including electronrich and electron-poor substituents. Cyclization of 1-(2-aminophenyl) prop-2-yn-1-ols with FeCl_3 in the absence of diorganyl dichalcogenide gave 3-unsubstituted quinolines.

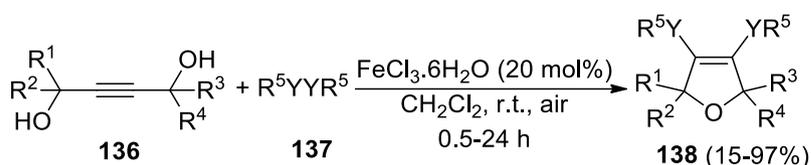
Scheme 61.



Source: Prepared by the author (2021).

An efficient and catalytic system based on the use of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20 mol%) to promote the cyclization of alkynols in the presence of diorganyl dichalcogenides under ambient atmosphere and room temperature was reported for the preparation of 3,4-bis(organothio)- and 3,4-bis(organo-selanyl)-2,5-dihydrofurans **138** (Scheme 62) (CASOLA; BACK; ZENI, 2015). Importantly, by using the same reaction conditions it was possible to synthesize highly substituted 3,6-dihydro-2*H*-pyrans and 2,5-dihydro-1*H*-pyrroles **141** in good yields (Scheme 63). Notably, the highlight of this catalytic method is the ability to furnish five- and six-membered *O*- and *N*-heterocycles by employing the same reaction parameters.

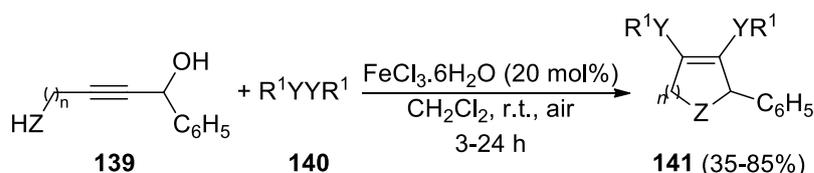
Scheme 62.



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-naphthyl}, \text{CH}_3$; $\text{R}^5 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2,4,6\text{-(CH}_3\text{)-C}_6\text{H}_2, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, n\text{-C}_4\text{H}_9$; $\text{Y} = \text{S}, \text{Se}$.

Source: Prepared by the author (2021).

Scheme 63.



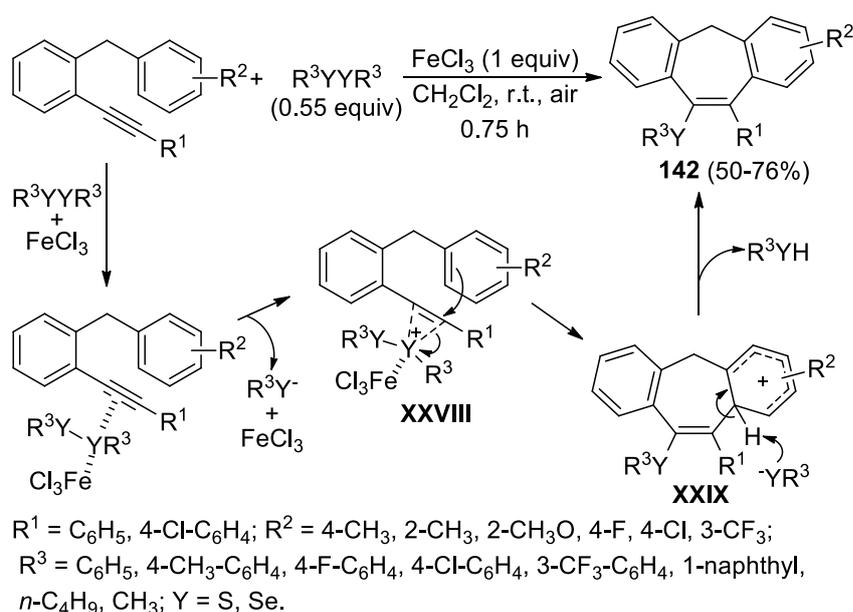
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, n\text{-C}_4\text{H}_9$; $\text{Y} = \text{S}, \text{Se}$; $\text{Z} = \text{O}, \text{NTs}$; $n = 1, 2$.

Source: Prepared by the author.

In 2016, Zeni and co-workers used a mixture of FeCl_3 (1.0 equiv) and diorganyl dichalcogenides (0.5 equiv) to promote the intramolecular ring closure of 1-alkynyl-2benzyl benzenes via C–C bond formation affording 9-(organo-chalcogenyl)-5*H*-benzo annulenes **142** in very short reaction times (Scheme 64) (PROCHNOW; BACK; ZENI, 2016). A variety of substituents on the aryl groups of both the 1-alkynyl-2-benzylbenzenes and diorganyl dichalcogenides were tolerated. The proposed mechanism begins with the coordination of iron(III) to a chalcogen

atom from the diorganyl dichalcogenide and this then induces the nucleophilic attack of the alkyne π electron pair to the chalcogen atom to furnish the chalcogeniranium ion **XXVIII**. Next, attack of the π electron cloud to the activated C–C bond leads to the cyclized species **XXIX**. A deprotonation step on **XXIX**, promoted by a chalcogenolate anion, restores the benzene ring leading to a chalcogenol species and the desired annulene **142** (Scheme 64).

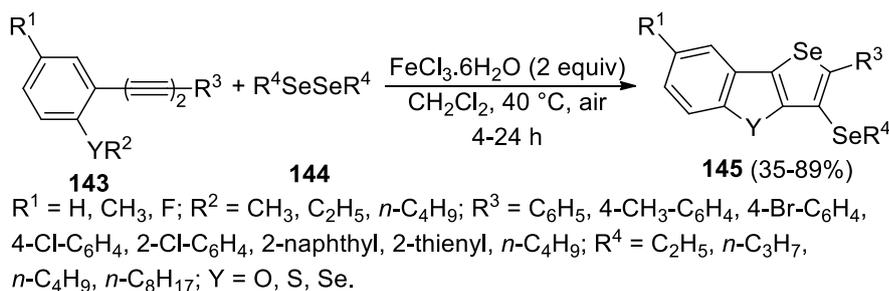
Scheme 64.



Source: Prepared by the author (2021).

Double intramolecular 5-endo-dig cyclization reactions of 1-[2-(organochalcogenyl)phenyl]alka-1,3-diynes using diorganyl dichalcogenides (Zeni and co-workers, 2016) selectively gave benzo[*b*]chalcogenopheno[2,3-*d*]furan derivatives **145** (Scheme 65) (NETO et al., 2016). The highlights of this methodology include a tandem double cyclization process and broad substrate scope under aerobic conditions. The nature of the nucleophilic chalcogen atom and steric effects play a crucial role in the selectivity of the first cyclization step.

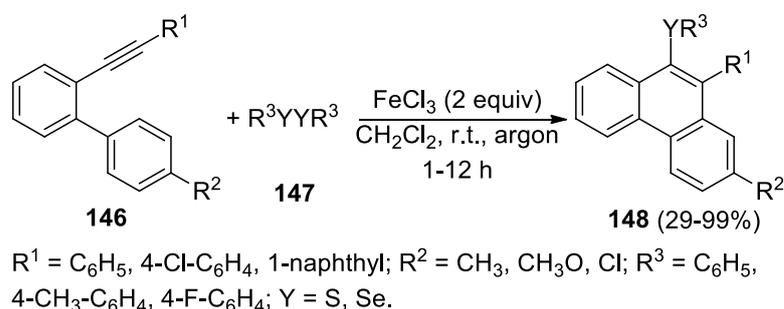
Scheme 65.



Source: Prepared by the author (2021).

As part of a very robust work in 2016 regarding the synthesis of a variety of halo- and chalcogen-substituted phenanthrenes (GRIMALDI et al., 2016) reported the intramolecular carbocyclization of 2-alkynylbiphenyl derivatives mediated by FeCl_3 in the presence of diaryl dichalcogenides for the preparation of 9-(organochalcogenyl)phenanthrenes **148** (Scheme 66). The reactions were carried out at room temperature and smoothly provided the desired carbocycles in moderate to excellent yields.

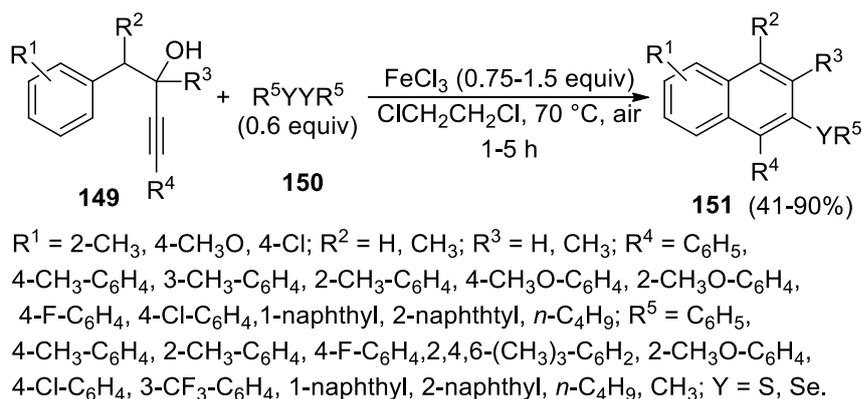
Scheme 66.



Source: Prepared by the author (2021).

Cyclization of benzyl-substituted propargyl alcohols using FeCl_3 and diorganyl dichalcogenides as cyclization promoter agents through sequential C–C and C–chalcogen bond formation gave 2-(or-ganochalcogenyl)naphthalenes **151** in good yields (Scheme 67) (RECCHI; BACK; ZENI, 2017). Importantly, the reactions were carried out under ambient atmosphere, tolerated a large structural variety of substrates, and, in an important atom-economical aspect, used less than 1 equivalent of the diorganyl dichalcogenide.

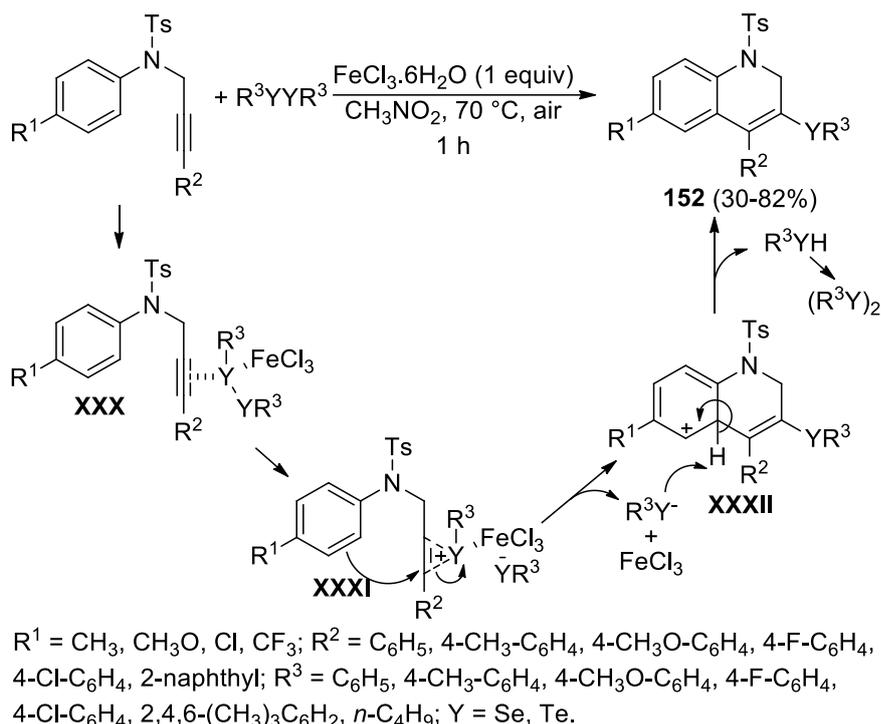
Scheme 67.



Source: Prepared by the author (2021).

In 2019, Zeni and co-workers reported the iron(III)-promoted tandem cyclization/functionalization reactions of *N*-arylpropargylamines in the presence of diorganyl dichalcogenides to give 3-(organochalcogenyl)-1,2-dihydroquinolines **152** (Scheme 68) (GOULART et al., 2019). Using the combination of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and diorganyl diselenides or ditellurides resulted in a range of dihydroquinoline derivatives bearing electron-donating and withdrawing groups at C-3, C-4, and C-6, under air, and in short reaction times. The proposed mechanism starts with the reaction of FeCl_3 and the appropriate dichalcogenide to give the iron/chalcogenyl intermediate **XXX**. Then, the electrophilic selenium portion interacts with the $\text{C}\equiv\text{C}$ bond to generate the chalcogenonium ion **XXXI**, which undergoes 6-endo-dig intramolecular cyclization through a nucleophilic anti attack of the π -electron system of the aromatic ring to the activated carbon to furnish the intermediate **XXXII**. Next, the chalcogenolate anion promotes carbon deprotonation, restoring the aromatic system and leading to the heterocyclic nucleus.

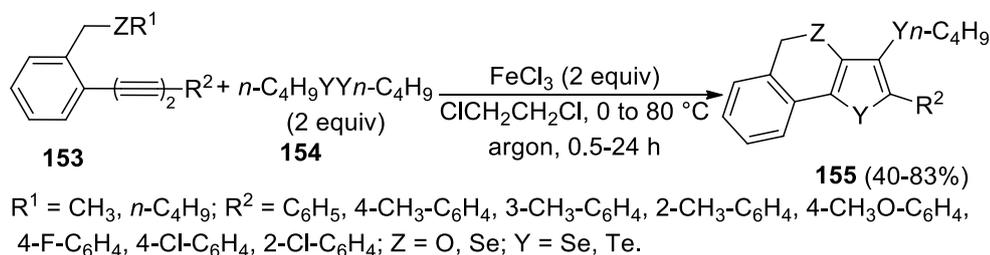
Scheme 68.



Source: Prepared by the author (2021).

Cascade cyclization reactions of 1-{2-[(chalcogenyl)methyl]alka-1,3-diyne} using 2 equivalents of both FeCl_3 and dibutyl dichalcogenide gave butylchalcogenyl-substituted chalcogenophene fused isochromenes **155** ($Z = \text{O}$) and isobenzoselenopyrans **155** ($Z = \text{Se}$) in very good yields (Scheme 69) (PINHEIRO; BACK; ZENI, 2019). The main advantage of this synthetic strategy is the high regioselectivity since the products were exclusively obtained via sequential 6-endo-dig and 5-endo-dig cyclization processes.

Scheme 69.

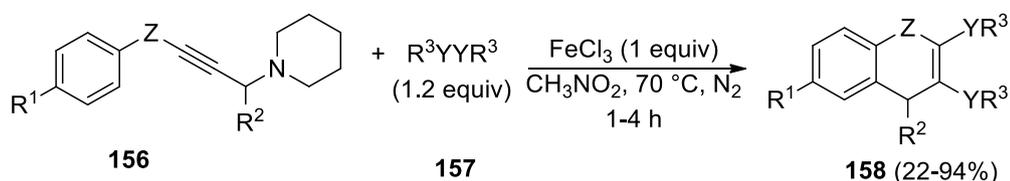


Source: Prepared by the author (2021).

The cyclization of 3-(arylchalcogenyl)propargylamines (Stefani, Manarin, and co-workers, 2019) using excess diorganyl dichalcogenides and 1 equivalent of FeCl_3 under nitrogen atmosphere gave 2,3-bis(arylchalcogenyl)-4*H*-chalcogenochromenes **158** in good yields (Scheme 70) (OLIVEIRA et al., 2019).

The highlight of this method is the synthetic applicability of the synthesized heterocycles for the preparation of novel functionalized heterocycles via selective chalcogen–lithium exchange and Suzuki-type cross-coupling reactions.

Scheme 70.

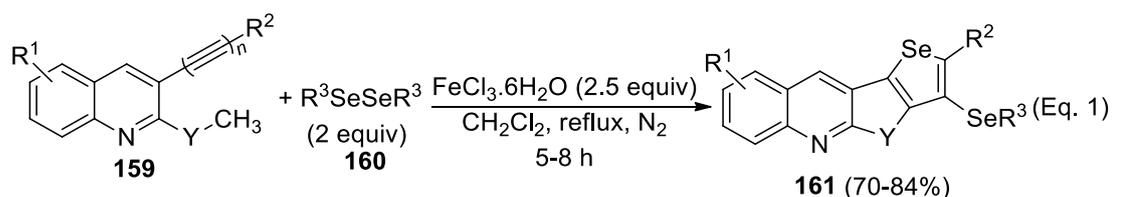


$R^1 = \text{H, F}$; $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 2,5\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2,6\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$; $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-naphthyl}$; $Y, Z = \text{S, Se, Te}$.

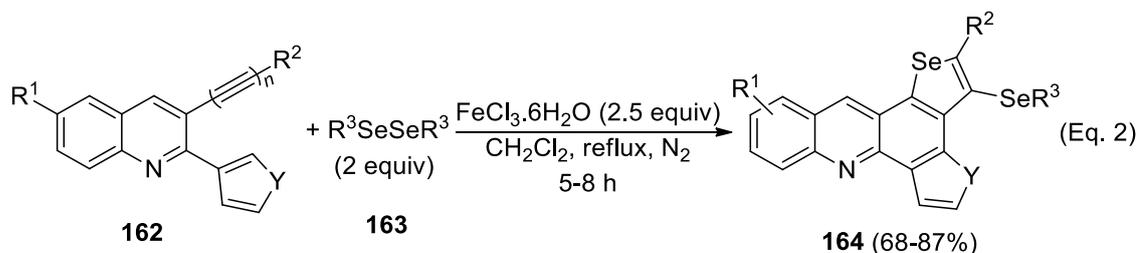
Source: Prepared by the author (2021).

Koketsu and co-workers (2019) used 2-substituted 3-(buta-1,3-diyanyl)- and 3-(hexa-1,3,5-triynyl)quinolines as precursors in cyclization processes with mixture of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and diorganyl diselenides to give selenophenefused quinolone-based heteroacene scaffolds **161** and **164** (Scheme 71) (SONAWANE; KUBOTA; KOKETSU, 2019) by The 3-(buta-1,3-diyanyl)- and 3-(hexa-1,3,5-triynyl)quinolines were substituted at the C-2 position by internal nucleophiles, such as 3-thienyl, 3-furyl, methylthio, and methylselenanyl groups. The highlight of this protocol is the double role of the diorganyl diselenides, which concomitantly acts as a cyclizing agent and organoselenanyl source for the functionalization of the heterocyclic scaffolds.

Scheme 71.



$R^1 = \text{H, 6-CH}_3, 7\text{-CH}_3, 8\text{-CH}_3$; $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R^3 = n\text{-C}_4\text{H}_9, n\text{-C}_3\text{H}_7$; $Y = \text{S, Se}$; $n = 2, 3$.



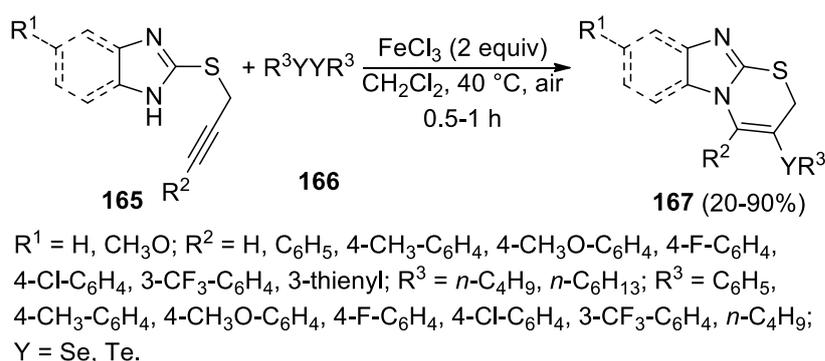
$R^1 = \text{H, CH}_3$; $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R^3 = n\text{-C}_4\text{H}_9, n\text{-C}_3\text{H}_7$; $Y = \text{O, S}$; $n = 2, 3$.

Source: Prepared by the author (2021).

An alternative synthetic approach by Zeni and co-workers (2019) used the 6-

endo-dig cyclization of 2-(propargylthio)benzimidazoles with stoichiometric amounts of FeCl_3 and diorganyl dichalcogenides to give 3-(organochalcogenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazines **167** with a broad substrate scope (Scheme 72) (GOULART et al., 2019). Beyond the high regioselectivity of this methodology, 3-(phenylselanyl)imidazo[2,1-*b*]thiazine was applied as a precursor in Suzuki-type cross-coupling reactions for the synthesis of different 3-arylimidazo[2,1-*b*]thiazines.

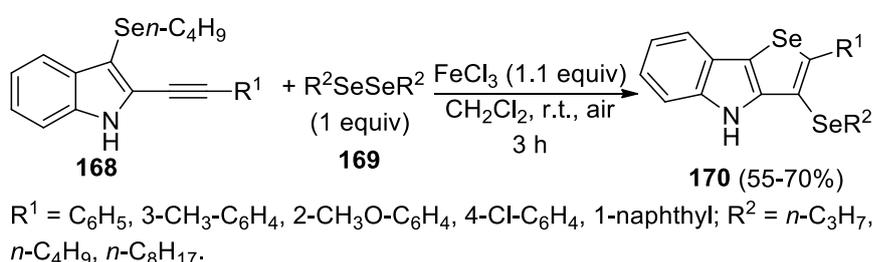
Scheme 72.



Source: Prepared by the author (2021).

In 2020, Zeni and co-workers used equivalent amounts of diorganyl diselenides and FeCl_3 to promote the intramolecular electrophilic cyclization of 2-alkynyl-3-(butylselanyl)indoles at room temperature under aerobic atmosphere leading to the selenophene-fused indoles **170** in good yields (Scheme 73) (LEONEL; BACK; ZENI, 2020).

Scheme 73.

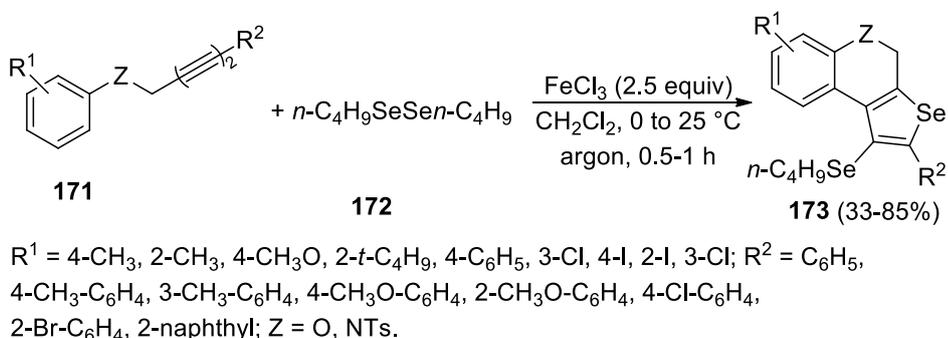


Source: Prepared by the author (2021).

Zeni and co-workers (2020) reported cyclization of 1-(aryloxy)- and 1-[aryl(tosyl)amino]penta-2,4-diyne using dibutyl diselenide and excess FeCl_3 to give selenophene-fused chromenes and quinolines **173** (Scheme 74) (LUTZ; BACK; ZENI, 2020). The highlights of this protocol comprise the formation of C–C and C–Se bonds in a one-pot system allowing the concomitant formation and functionalization

of the heterocycles. In addition, the synthesized fused-heterocycles were useful as synthetic intermediates for the preparation of novel substituted chromene and quinolone derivatives in short reaction periods.

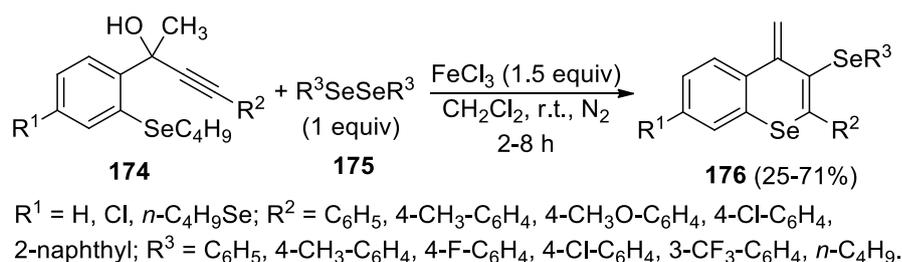
Scheme 74.



Source: Prepared by the author (2021).

The regioselective 6-endo-dig cyclization of 3-aryl-1-[2-(butylselenanyl)phenyl]prop-2-yn-1-ols utilizing the cooperative action of the diorganyl diselenides and FeCl_3 provided 4-methylene-3-(organoselenanyl)selenochromenes **176** (Scheme 75) (CASOLA et al., 2020). The reaction was successful with the aryl groups in both 3-aryl-1-[2-(butylselenanyl)phenyl]prop-2-yn-1-ols (R^2) and diaryl diselenides (R^3) bearing electron-donating and electron-withdrawing groups.

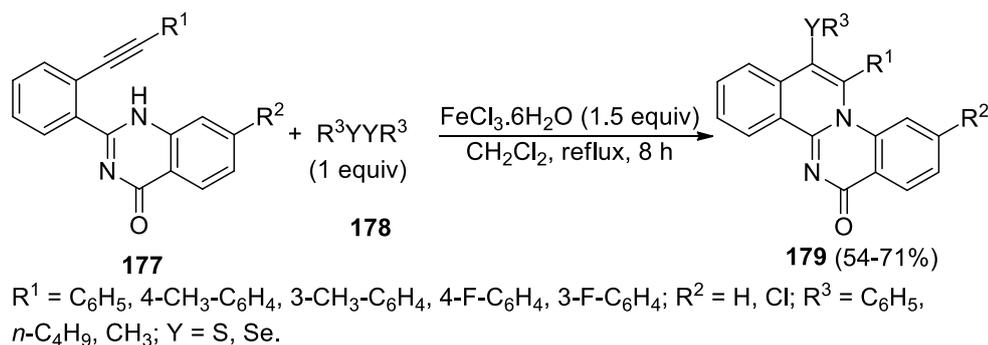
Scheme 75.



Source: Prepared by the author (2021).

Koketsu and co-workers (2020) reported the intramolecular cyclization of 2-[2-(arylethynyl)phenyl]quinazolin-4(1*H*)-ones by sequential C–N and C–Se bond formation using diorganyl dichalcogenides and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in dichloro-methane at reflux temperature to give organochalcogen containing isoquinoline-fused quinazolinone derivatives **179** in good yields (Scheme 76) (SONAWANE et al., 2020).

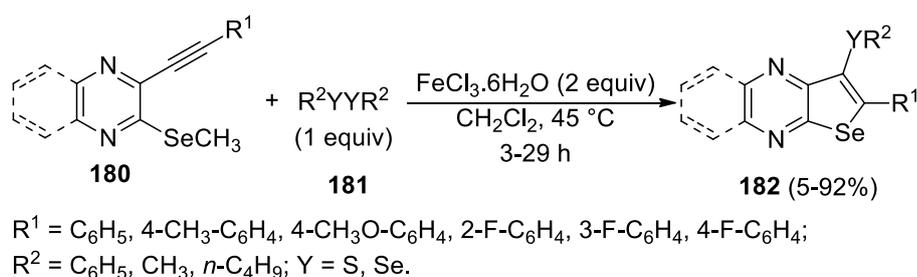
Scheme 76.



Source: Prepared by the author (2021).

The use of stoichiometry amounts of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Koket- su and co-workers, 2020) was also effective to promote the cyclization of 3-(arylethynyl)-2-(methylselanyl)quinoxalines and 3-(arylethynyl)-2-(methylselanyl)pyrazines in the presence of diorganyl diselenides and disulfides to give 2-aryl-3-(organochalcogenyl)selenopheno[2,3-*b*]quinoxalines and 6-aryl-7-(phenylselanyl)selenopheno[2,3-*b*]pyrazines **182**, respectively, in good yields (Scheme 77) (SONAWANE et al., 2020). This cyclization approach tolerated electron-donating and -with- drawing groups on the terminal aryl group of the alkyne. In addition, photophysical properties of the heterocycles were evaluated to analyze their effects on fluorescence and UV-absorbance.

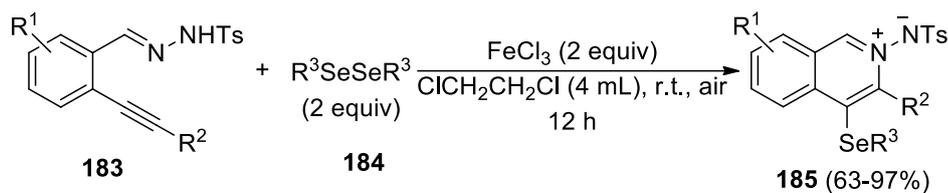
Scheme 77.



Source: Prepared by the author (2021).

Also in 2020, Cai and co-workers reported the tandem cyclization/selenation sequential C–N and C–Se bond formation starting from N-(2-alkynylbenzylidene)hydrazide using FeCl_3 in combination with diorganyl diselenides at room temperature and ambient atmosphere to give 4-(organoselanyl)isoquinolinium imides **185** in up to 97% yield (Scheme 78) (YAO et al., 2020).

Scheme 78.



$\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}, \text{F}, \text{Cl}; \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 4\text{-}n\text{-Pr-C}_6\text{H}_4, 4\text{-}t\text{-Bu-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-thienyl}; \text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 3,5\text{-(Cl)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 3\text{-thienyl}, 2\text{-pyridyl}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, n\text{-C}_8\text{H}_{17}.$

Source: Prepared by the author (2021).

3.5 CONCLUSIONS

In summary, the results presented throughout this review show the importance and consequent interest in the development of synthetic strategies for the preparation of heterocycles and carbocycles bearing organochalcogen groups bonded to the cyclic units. Notably, the use of alkyne-derived compounds as precursors in cyclization protocols proved to be a powerful tool for the synthesis of several classes of cyclic substances. The interest in the development of economic and environmentally friendly synthetic approaches has increased the employment of copper and iron salts in a range of chemical transformations. In this sense, the use of diorganyl dichalcogenides in combination with iron or copper species has emerged as an alternative and very effective reaction system able to promote the cyclization of alkynes to afford a range of functionalized carbo- and heterocycles. Usually, these protocols are carried out under mild reaction conditions being tolerant to the aerobic atmosphere and a broad scope of substituents into both alkynes and dichalcogenides, furnishing sulfur-, selenium- and tellurium-containing cyclic molecules through sequential cyclization/functionalization processes. Commonly, these protocols require only 0.5 equivalent of the organochalcogen species, which represents a relevant advantage in terms of atom economy since both organochalcogenyl moieties are incorporated into the structure of the target molecules. In addition, the presence of the organochalcogen group in molecular scaffolds has been largely employed as a synthetic tool for the high functionalization of the organic structures by exploring the C–chalcogen bond as a reactive site for different reactions such as chalcogen–lithium exchange and transition-metal-catalyzed cross-coupling reactions.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho algumas considerações finais podem ser elaboradas. Cabe destacar o grande interesse pela síntese destes derivados, por parte dos químicos orgânicos sintéticos, que buscam desenvolver novos protocolos experimentais, possibilitando um aumento das aplicabilidades desses compostos no desenvolvimento de fármacos e também para a sua aplicação na indústria. Desenvolveu-se uma nova metodologia para síntese de 2,3-bis(organoselenil)-1*H*-indóis **2**, partindo-se dos derivados de 2-((organoselenil)etnil)anilinas **1**, mediante as ciclizações eletrofílicas utilizando iodo como eletrófilo, e apesar de um número significativo de testes e de experimentos terem sido realizados, verificou-se que as condições em que as reações foram realizadas mostraram-se eficientes para promover o processo de ciclização, mas não foi possível a caracterização das moléculas através da técnica de RMN. Acredita-se que os resultados estejam relacionados com a estabilidade relativamente baixa dos compostos obtidos. Estudos estão em andamento no laboratório com o intuito de aplicar os substratos sintetizados para a síntese de indóis diferentemente funcionalizados.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Nessa seção será apresentada a descrição dos equipamentos utilizados, bem como os materiais e procedimentos para a síntese e caracterização dos compostos obtidos neste trabalho.

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Para a caracterização e identificação estrutural dos compostos obtidos, utilizou-se espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C obtidos através de espectrômetros que operam na frequência de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria, Brasil), 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 . Os dados estão descritos entre parênteses: a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto 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

As primeiras análises foram realizadas no espectrômetro de massas de baixa resolução (EM) acoplado a cromatógrafo gasoso (CG-EM), utilizando ionização por impacto de elétrons (IE) a 70 eV (Laboratório de Química Instrumental Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS campus Cerro Largo).

5.1.3 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais (PERRIN; ARMAREGO, 1980). O THF foi colocado sobre fluxo e em seguida, destilado sob KOH e armazenado sob sódio metálico. O diclorometano também foi colocado sob refluxo e destilado sob pentóxido de fósforo e

armazenadosob peneira molecular. O DMSO foi tratado em presença de peneira molecular e armazenado sob estas condições. Outros reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada com uso de placas de sílica-gel GF254 com 0,25 mm de espessura, obtidas comercialmente. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílicagel (230-400 mesh) e uma mistura de solventes, acetato de etila e hexano como eluentes.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento geral para a preparação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

Em um béquer de 100 ml adicionou-se a suspensão de PdCl_2 (0,3g; 1,7mmol) e NaCl (0,198g; 3,4 mmol) em 2,5 mL de água, à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa (45-50 °C), em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até a evaporação total da água. Então adicionou-se água (2,5 mL) novamente e repetiu-se a evaporação total da água. Em seguida, adicionou-se o etanol (50 mL) e aqueceu-se a mistura até 60 °C. Quando essa temperatura foi atingida, adicionou-se trifenilfosfina (PPh_3) (1,781g; 6,8mmol), em uma única porção. Instantaneamente, observou-se a formação de uma suspensão amarela. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a misturas sob agitação por aproximadamente 3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner (lavou-se o sólido com pequena quantidade de éter etílico) e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de alto vácuo (HARTELY, 1970).

5.2.2 Procedimento geral para a preparação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Em um béquer adicionou-se a suspensão de PdCl_2 (0,2g; 1,13 mmol), o NaCl (0,128g; 2,2 mmol), em 2,5 mL de água, à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida (45-50 °C) de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até quase a secura. Novamente, adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total do solvente da reação. Em seguida,

adicionou-se o etanol (50 mL), e aqueceu-se a mistura até 60°C. Quando atingida esta temperatura, a (PPh₃) (1,63g; 6,2 mmol) foi adicionada, em uma única porção. Instantaneamente, observou-se a formação de uma suspensão amarela. Retirou-se o aquecimento e adicionou-se a N₂H₄. H₂O (0,15 mL), lentamente, e manteve-se a agitação por aproximadamente 5 minutos. Observou-se a formação de uma suspensão amarela, um sólido amarelo esverdeado. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de vácuo (COULSON, 1972).

5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de diarila

Em um balão equipado com condensador de refluxo e barra magnética, sob atmosfera de argônio, foi adicionado magnésio elementar (36 mmol - 1,2 equiv.), eflambou-se o sistema com o auxílio do soprador térmico. Adicionou-se microcristais de iodo diluídos em THF (15 mL). Em seguida, gota-a-gota adicionou-se o haleto orgânico adequado (30 mmol) diluído em THF (15 mL), à temperatura ambiente. Após o término da adição do haleto orgânico, manteve-se a mistura sob agitação magnética até quase o total consumo do magnésio. Então, em pequenas porções adicionou-seo calcogênio elementar (36 mmol - 1,2 equiv.). O sistema foi mantido sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 4 horas. Após esse cloreto de tempo, abriu-se o sistema e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de amônio. Deixou-se a mistura agitando ao ar por 4 horas. Após esse tempo extraiu-se a mistura 5 vezes com acetato de etila, secou-se a fase orgânica sob MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, como auxílio de um evaporador rotativo. Os dicalcogenetos de diarila sólidos foram purificados por recristalização em hexano. Os Dicalcogenetos de diarila líquidos foram utilizados sem purificação (REICH et al.,1975).

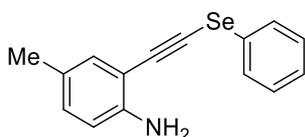
5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de dialquila

Em uma suspensão do calcogênio elementar requerido (15,75 mmol – 1,05 equiv.) [previamente seco em estufa à 80°C] e THF (25 mL), foi adicionado lentamente a 0°C *n* BuLi (15 mmol). A mistura foi agitada durante 1 hora a

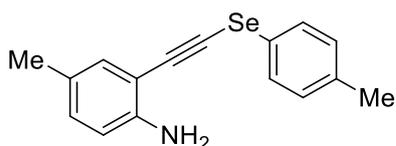
temperatura ambiente. Após este período, foi adicionado lentamente uma solução saturada de NH_4Cl (25 mL) e a mistura foi agitada por 2 horas em contato com o ar. Passado esse tempo, diluiu-se com acetato de etila (30 mL) e a fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água (3 x 20 mL) e solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado. Rend: 80% (ENGMAN; CAVA, 1982).

5.2.5 Procedimento geral para a preparação das 2-((organoselenil)etnil)anilinas 1

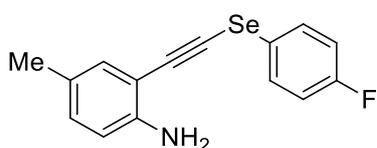
Em um tubo de ensaio, sob atmosfera ambiente (25 °C) adicionou-se o bicarbonato de sódio (1,0 equiv.), iodeto de cobre (10 mol%) e disseleneto de difenila (0,75 equiv.). Seguidamente adicionou-se a etnilanilina diluída em 5 mL de dimetilsulfoxido. Deixou-se reagir por 24 h com agitação magnética, em atmosfera aberta. Extraíu-se a fase orgânica com diclorometano (3x 30 mL), as frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio (30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO_4). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um evaporador rotativo. Fez-se a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila com solventes na fase móvel (BALBOM, et al., 2019).



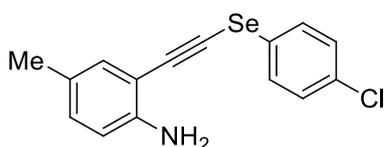
4-metil-2-((fenilselenil)etnil)anilina (1a): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) Rend.: 0,489g (69%). RMN^1H : CDCl_3 , 400MHz, δ (ppm): 7,59-7,55 (m, 2H); 7,33-7,28 (m, 2H); 7,26-7,22 (m, 1H); 7,16-7,15 (m, 1H); 7,96-7,94 (m, 1H); 6,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 4,12 (sl, 2H); 2,21 (s, 3H). RMN^{13}C : CDCl_3 , 100MHz δ (ppm): 146,5; 132,8; 131,2; 129,6; 129,4; 128,8; 127,1; 127,0; 114,5; 107,8; 99,8; 73,6; 20,2. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 287 (22), 271 (2), 207 (100), 178 (6), 165 (4), 130 (15), 89 (3), 77 (21).



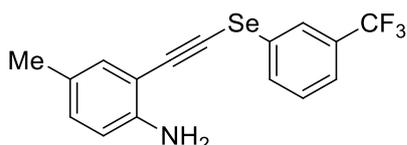
4-metil-2-((4-toluiselenil)etinin)anilina (1b): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,032g (42%). EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 429 (1), 301 (18), 221 (100), 206 (8), 115 (2), 91(7), 77(9), 65 (5).



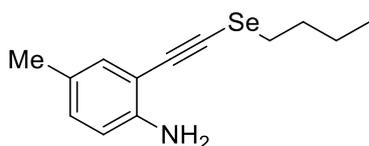
2-(((4-fluorofenil)selenil)etinin)-4-metilanilina (1c): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,028g (37%). EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 305 (22), 289 (2), 225 (100), 130 (12), 112 (5), 102 (15), 77(1), 51 (10).



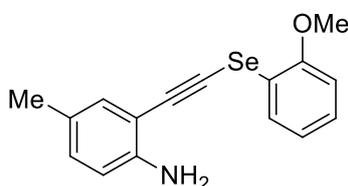
2-(((4-clorofenil)selenil)etinin)-4-metilanilina (1d): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,037g (47%). EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 323 (10), 321 (22), 241 (100), 210 (2), 190 (3), 156 (1), 142 (4), 77 (8).



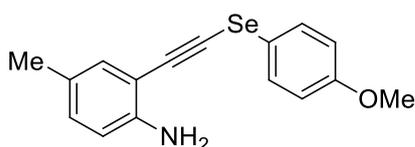
4-metil-2-(((3-(trifluorometil)fenil)selenil)etinin)anilina (1e): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente. Rend.: 0,010g (12%). EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 355 (26), 275 (100), 254 (2), 207 (3), 130 (15), 102 (11), 77 (12), 51 (4).



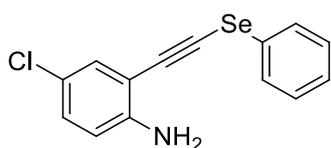
2-((butilselenil)etnil)-4-metilanilina (1f): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,023g (34%). EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 267 (22), 265(11), 183 (1), 131 (100), 118 (2), 102 (10), 77(8), 41 (9).



2-(((2-metoxifenil)selenil)etnil)-4-metilanilina (1g): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente. Rend.: 0,0388g (49%). EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 317 (52), 284 (3), 217 (100), 222 (45), 207 (27), 144 (47), 77 (33), 51 (13).

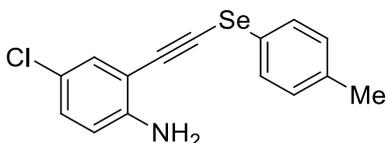


2-(((4-metoxifenil)selenil)etnil)-4-metilanilina (1h): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,079g (14%). EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 317 (22), 286 (1), 237 (93), 222 (100), 194 (25), 179 (5), 118 (9), 77 (11).

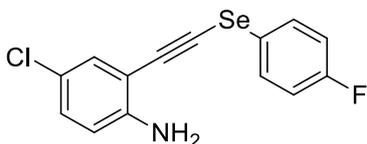


4-cloro-2-((fenilselenil)etnil)anilina (1i): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.:

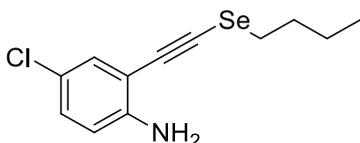
0,057g (75%).EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 341 (1), 307 (18), 227 (100), 192 (22), 165 (35), 89 (22), 77 (55), 51 (99).



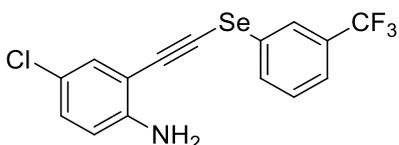
4-cloro-2-((4-toluil-selenil)etnil)anilina (1j): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,040g (50%).EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 429 (1), 321(19), 240 (15), 241 (100), 206 (17), 178 (6), 123 (7), 91 (9).



4-cloro-2-(((4-fluorofenil)selenil)etnil)anilina (1k): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,038g (47%).EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 325 (21), 323 (10), 321 (4), 245 (100), 210 (19), 183 (21), 150 (7), 123 (15).

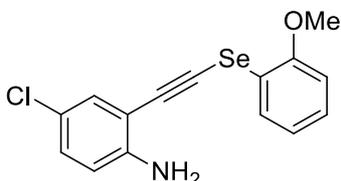


2-((butil-selenil)etnil)-4-cloroanilina (1l): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,040g (56%).EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 287 (21), 274 (1), 230 (10), 196 (6), 151 (100), 123 (9), 89 (7), 57 (11), 41 (25).

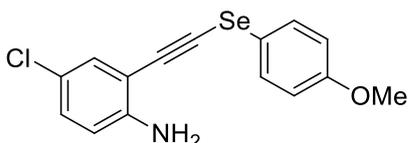


4-cloro-2-(((3-(trifluorometil)fenil)selenil)etnil)anilina (1m): Purificado por

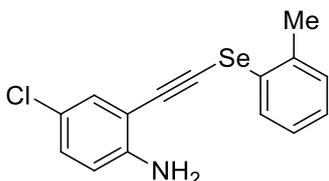
cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,035g (38%). EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 395 (1), 375 (24), 295 (100), 260 (10), 233 (11), 123 (13), 89 (8), 75 (6).



4-cloro-2-(((2-metoxifenil)selenil)etnil)anilina (1n): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (93:7) como eluente. Rend.: 0,039g (47%).EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 337 (52), 257 (100), 242 (12), 207 (69), 164 (42), 151 (29), 89 (12), 77 (20).



4-cloro-2-(((4-metoxifenil)selenil)etnil)anilina (1o): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente. Rend.: 0,046g (49%).EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 337 (21), 257(100), 206 (1), 179 (12), 164 (2), 151 (9), 123 (8), 77 (3).

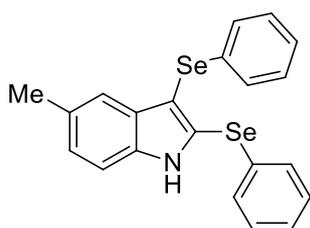


4-cloro-2-(((2-toluil)selenil)etnil)anilina (1p): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,037g (46%).EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 347 (1), 321 (47), 241 (93), 205 (100), 179 (20), 151 (35), 89 (31), 39 (24).

5.2.6 Procedimento geral para a síntese dos 2,3-bis(organoselenil)-1*H*-indóis

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera de argônio adicionou-se a anilina **1**

(0,25 mmol), o K_2CO_3 (1equiv.). Após adicionou-se o I_2 (0,75 equiv) diluído em DCM (5 ml) lentamente (gota-a-gota). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 15 horas, a temperatura ambiente (25 °C). Extraíu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio ($MgSO_4$). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador. Fez-se a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel.



5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1H-indol (2a): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) Rend.: 0,0930g (84%). RMN 1H : $CDCl_3$, 400MHz, δ (ppm): 8,26 (sl, 1H); 7,41-7,38 (m, 3H); 7,25-7,18 (m, 6H); 7,13-7,08 (m, 3H); 7,04-7,02 (m, 1H); 2,41 (s, 3H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 100MHz δ (ppm): 136,2; 133,3; 132,4; 131,4; 130,9; 130,6; 129,7; 129,6; 129,1; 128,9; 127,7; 125,7; 124,9; 120,0; 110,4; 105,6; 29,7. EM : 443 (28), 286 (78), 271 (100), 205 (47), 191 (11), 178 (14), 89 (12), 77 (33).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, S. E.; WALVOORD, R. R.; PADILLA-SALINAS, R.; KOZLOWSKI, M. C. Aerobic copper-catalyzed organic reactions. **Chemical Reviews**, v. 113, p. 6234, 2013.

AMJAD, M.; KNIGHT, D. W. A simple, two-step synthesis of 3-iodoindoles. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 539–541, 2004.

ARSENYAN, P.; LAPCINSKA, S.; IVANOVA, A.; VASILJEVA, J. Peptide Functionalization Through the Generation of Selenocysteine Electrophile. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 4951–4961, 2019.

AZEREDO, J. B.; GODOI, M.; MARTINS, G. M.; SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L. A solvent- and metal-free synthesis of 3-chalcogenyl-indoles employing DMSO/I₂ as an ecofriendly catalytic oxidation system. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 4125-4130, 2014.

BALABAN, A.T.; ONICIU, D.C. & KATRITZKY, A.R. Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry. **Chemical Review**, v.104, p. 2777-2812, 2004.

BALBOM, E. B.; GRITZENCO, F.; SPERANÇA, A.; GODOI, M.; ALVES, D. BARCELLOS, T.; GODOI, B. Copper-catalyzed Csp-chalcogen bond formation: Versatile approach to N-(3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides. **Tetrahedron**, v. 75, p. 4017-4023, 2019.

BANDINI, M.; EICHHOLZER, A. Catalytic functionalization of Indoles in a new dimension. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 48, n. 51, p. 9608–9644, 2009.

BARLUENGA, J.; TRINCADO, M.; RUBIO, E.; GONZÁLES, J.M. IPy₂BF₄-Promoted Intramolecular Addition of Masked and Unmasked Anilines to Alkynes: Direct Assembly of 3-Iodoindole Cores. **Angewandte Chemie**, v. 42, p. 2406– 2409, 2003.

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

BARTOLI, G.; DALPOZZO, R.; NARDI, M. Applications of Bartoli indole synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 13, p. 4728–4750, 2014.

BARTOLI, G.; PALMIERI, G.; BOSCO, M.; DALPOZZO, R. The reaction of vinyl grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 16, p. 2129–2132, 1989.

BAUDIN, J. B.; JULIA, S. A. Synthesis of indoles from N-aryl-1-alkenylsulphinamides. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 7, p. 837–840, 1986.

BAUER, I.; KNÖLKER, H.-J. Iron catalysis in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 115, p. 3170, 2015.

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, p. 1221, 2015.

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.

BORGES, L. P.; NOGUEIRA, C. W.; PANATIERI, J. B. T. R.; ZENI, G. Acute liver damage induced by 2-nitropropane in rats : Effect of diphenyl diselenide on antioxidant defenses. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, p. 99–107, 2006.

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.

CACCHI, S.; FABRIZI, G. Synthesis and functionalization of indoles through palladium-catalyzed reactions. **Chemical Reviews**, v. 111, p. 215-283, 2011.

CARGNELUTTI, R.; SCHUMACHER, R. F.; BELLADONA, A. L.; KAZMIERCZAK, J. C. Coordination chemistry and synthetic approaches of pyridyl-selenium ligands: A decade update. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 426, p. 213537, 2021.

CARPITA, A.; RIBECAL, A. Microwave-assisted synthesis of indole-derivatives via cycloisomerization of 2-alkynylanilines in water without added catalysts, acids, or bases. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 6877–6881, 2009.

CASOLA, K. K.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron-Catalyzed Cyclization of Alkynols with Diorganyl Diselenides: Synthesis of 2,5-Dihydrofuran, 3,6-Dihydro-2H-pyran, and 2,5-Dihydro-1H-pyrrole Organoselenyl Derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 7702, 2015.

CASOLA, K. K.; GOMES, M. R.; BACK, D. F.; ZENI, G. Electrophilic Cyclization Involving Carbon-Selenium/Carbon-Halide Bond Formation: Synthesis of 3-Substituted Selenophenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 6706, 2018.

CASOLA, K. K.; GOMES, M. R.; BACK, D. F.; ZENI, G. Synthesis of Selenochromenes via Dehydration of Arylalkynols Promoted by Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides. **Journal of Organic Chemistry**, 85, 7349, 2020.

CHANDA, A.; FOKIN, V.V. Organic Synthesis "On Water". **Chemical Reviews**, v. 109, n° 2, p. 725-748, 2009.

CHEN, Y.; CHEN, J.; ZHANG, N.; Ye, L.; ZHANG, X.; YAN, M. A new synthesis of indoles via intramolecular cyclization of o-alkynyl N,N-dialkylanilines promoted by KOt-Bu/DMSO. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 478-481, 2015.

CHEN, Y.; CHO, C.H.; SHI, F.; LAROCK, R.C. Síntese de 3-sulfenil- e 3-selenilindoles pelo acoplamento catalisado por Pd/Cu de N, N-dialquil-2-

iodoanilinas e alquinos terminais, seguido de ciclizaçãoeletrofílica induzida por $n\text{Bu}_4\text{NI}$. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 13, p. 6802-6811, 2009.

CHEN, Z.; SHI, X.; GE, D.; JIANG, Z.; JIN, Q.; JIANGH.; WU, J. Facile synthesis of indoles by K_2CO_3 catalyzed cyclization reaction of 2-ethynylanilines in water. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, p.231-234, 2017.

CLARK, A. J. Copper Catalyzed Atom Transfer Radical Cyclization Reactions. **EUROPEAN Journal of Organic Chemistry**, p. 2231-2243, 2016.

COELHO, F. L.; DRESCH, L. C.; STIELER, R.; CAMPO, L. F.; SCHNEIDER, P. H. New arylselanylpyrazole-copper catalysts: Highly efficient catalytic system for CeSe and CeS coupling reactions. **Catalysis Communications**, v. 121, p. 19-26, 2019.

COMASSETO, J. Vinylic selenides. **The Journal of Organic Chemistry**, n. 253, p. 131-181, 1983.

DANILKINA, N.; KULYASHOVA, A.; KHLEBNIKOV, A.; BRÄSE, S.; BALOVA, I. Electrophilic Cyclization of Aryldiacetylenes in the Synthesis of Functionalized Eneidyne Fused to a Heterocyclic Core. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 19, p. 9018-9045, 2014.

DOREL, R.; ECHAVARREN, A. M. Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. **Chemical Reviews**, v. 115, p. 9028, 2015.

DRUZHININ, S.V.; BALENKOVA, E.S. & NENAJDENKO, V.G. "Recent advances in the chemistry of α,β -unsaturated trifluoromethylketones" **Tetrahedron**, v. 63, p. 7753-7808, 2007.

DUARTE, L. F. B.; OLIVEIRA, R. L.; RODRIGUES, K. C.; VOSS, G. T.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; PERIN, G.; WILHELM, E. A.; LUCHESE, C.; ALVES, D. Organoselenium compounds from purines: Synthesis of 6-arylselanylpurines with antioxidant and anticholinesterase activities and memory improvement effect. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 6718, 2017.

ENGMAN, L.; CAVA, M. P. Organotellurium Compounds 5. A Convenient Synthesis of Some Aliphatic Ditellurides. **Synthetic Communications**, v. 12, p. 163-165, 1982.

FAVORSKII, AEJ Russ. Phys. **Journal of the American Chemical Society**, v. 37, p. 643, 1905.

FINKBEINER, Peter; NACHTSHEIM, Boris J. Iodine in Modern Oxidation Catalysis. **Synthesis**, v. 45, p. 979 – 999, 2013.

FISCHER, E.; JOURDAN, F. Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 16, n. 2, p. 2241–2245, 1883.

GABRIELE, B.; MANCUSO, R.; SALERNO, G.; LAROCK, R. L. Iodocyclization Approach to Substituted 3-Iodothiophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v.

77, p. 7640-7645, 2012.

GAI, B. M.; STEIN, A. L.; ROEHRS, J. A.; BILHERI, F. N.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Synthesis and antidepressant-like activity of selenophenes obtained via iron(III)-PhSeSePh-mediated cyclization of Z-selenoenynes. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 10, p. 798, 2012.

GAY, R. M.; MANARIN, F.; SCHNEIDER, C. C.; BARANCELLI, D. A.; COSTA, M. D.; ZENI, G. FeCl₃-Diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-alkynylanisoles to 3-chalcogen benzo[b]furans. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 5701, 2010.

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

GODOI, B.; SPERANÇA, A.; BRUNING, C. A.; BACK, D. F.; MENEZES, P. H.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Iron(III) Chloride/Diorganyl Diselenides-Promoted Regioselective Cyclization of Alkynyl Aryl Ketones: Synthesis of 3- Organoselenyl Chromenones under Ambient Atmosphere. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 353, p. 2042, 2011.

GOU, R.; ZHANG, Y.; WU, S. W.; LIU, F. Synthesis of Polysubstituted 3-Chalcogenated Indoles through Copper(I) Iodide-Catalyzed Three-Component Domino Reactions. **Synlett**, v. 30, p. 207, 2019.

GOULART, T. A. C.; BACK, D. F.; ZENI, G. Copper-Catalyzed Carbon-Nitrogen/Carbon-Selenium Bonds Formation: Synthesis of 2-(Organochalcogenyl)-indolizines. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, p. 1901, 2017.

GOULART, T. A. C.; KAZMIRSKI, J. A. G.; BACK, D. F.; ZENI, G. Cyclization of Thiopropargyl Benzimidazoles by Combining Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides. **Journal of Organic Chemistry**, v.84, p.14113, 2019.

GOULART, T. A. C.; KAZMIRSKI, J. A. G.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron(III) Promoted Synthesis of 3(Organoselanyl)1,2-Dihydroquinolines from Diorganyl Diselenides and N-Arylpropargylamines by Sequential Carbon-Carbon and Carbon-Selenium Bond Formation. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, p. 96, 2019.

GRIMALDI, T. B.; LUTZ, G.; BACK, D. F.; ZENI, G. (Biphenyl-2-alkyne) derivatives as common precursors for the synthesis of 9-iodo-10-organochalcogen-phenanthrenes and 9-organochalcogen-phenanthrenes. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 14, p. 10415, 2016.

GUALANDI, A.; MENGOZZI, L.; COZZI, P. G. Iron-Promoted Radical Reactions: Current Status and Perspectives. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v.6, p. 1160, 2017.

HALVORSEN, A.; SONGSTAD, J. The reactivity of 2-bromo-1-phenylethanone (phenacyl bromide) toward nucleophilic species. **Chemical Society Reviews**, p.327-

328, 1978.

HAO, W.; JIANG, Y.; CAI, M. Synthesis of Indolyl Imidazole Derivatives via Base-Promoted Tandem Reaction of N[2-(1-Alkynyl)phenyl]carbodiimides with Isocyanides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 3634-3640, 2014.

HARTELY, F. R. Organometal. **Chemistry Reviews**, v. 6, p. 119, 1970.

HESSIAN, K. O.; FLYNN, B. L. Selective endo and exo Iodocyclizations in the Synthesis of Quinolines and Indoles. **Organic Letters**, v. 8, n° 2, p. 243-246, 2006.

HUANG, C.; Zeng, Y.; CHENG, H.; HU, A.; LIU, L.; Xiao, Y.; ZHANG, J. 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.

INAMOTO, K.; ASANO, N.; NAKAMURA, Y.; YONEMOTO, M.; KONDO, K. Synthesis of 3-Carboxylated Indoles through a Tandem Process Involving Cyclization of 2-Ethynylanilines Followed by CO₂ Fixation in the Absence of Transition Metal Catalysts. **Organic Letters**, v. 14, p. 2622-2625, 2012.

JAMIER, V.; BA, L. A.; JACOB, C. Selenium- and Tellurium-Containing Multifunctional Redox Agents as Biochemical Redox Modulators with Selective Cytotoxicity. **Chemistry A European Journal**, v. 16, p. 10920-10928, 2010.

KANDA, T.; ENGMAN, L.; COTGREAVE, I. A.; POWIS, G. Novel water-soluble diorganyl tellurides with thiol peroxidase and antioxidant activity. **The Journal of Organic Chemistry**, n. 64, p. 8161-8169, 1999.

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

KAZMIERCZAK, J. C.; RECCHI, A. M. S.; GRITZENCO, F.; BALBOM, E. B.; BARCELLOS, T.; SPERANÇA, A.; GODOI, B. Copper Iodide and Diorganyl Diselenide Promoted Cyclization of 2-Alkynylphenols: Alternative Approach to 3-Organoselenylbenzo[b]furans. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 6382-6389, 2017.

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.

KOCHANOWSKA-KARAMYAN, A. J.; HAMANN, M. T. Marine Indole Alkaloids: Potential New Drug Leads for the Control of Depression and Anxiety. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 8, p. 4489-4497, 2010.

KORADIN, C.; DOHLE, W.; RODRIGUEZ, A. L.; SCHMID, B.; KNOCHEL, P.

Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases. **Tetrahedron**, v. 59, p. 1571-1587, 2003.

KOTHANDARAMAN, P.; LAUW, S. J. L.; CHAN, P. W. H. Metal-free synthesis of 1*H*-indole-2-carbaldehydes by *N*-iodosuccinimide-mediated cyclization of 1-(2'-aniliny)prop-2-yn-1-ols in water. A formal synthesis of (*R*)-calindol. **Tetrahedron**, v. 69, p. 7471-7480, 2013.

KOLVARI, E.; KOUKABI, N.; KHORAMABADI-ZAD, A.; SHIRI, A.; ZOLFIGOL, A.; Alternative Methodologies for Halogenation of Organic Compounds. **Current Organic Chemistry**, v. 10, p. 837, 2013.

LAPCINSKA, S.; ARSENYAN, P. Selenocystine Peptides Performance in 5 endo-dig Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 784, 2020.

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.

LAROCK, R. C.; YUM, E. K. Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 17, p. 6689–6690, 1991.

LAROCK, R. C.; YUM, E. K.; REFVIK, M. D. Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 22, p. 7652–7662, 1998.

LEGROS, J.; FIGADÈRE, B. Iron-promoted C-C bond formation in the total synthesis of natural products and drugs. **Natural Product Reports**, v. 32, p. 1541, 2015.

LEIMGRUBER, W. Indoles From 2-Methylnitrobenzenes By Condensation With FormamideAcetals Followed By Reduction: 4-Benzyloxyindole. **Organic Syntheses**, v. 63, p. 214, 1985.

LEONEL, G.; BACK, D. F.; ZENI, G. Synthesis of 3-Substituted Chalcogenophene-Fused Indoles from 2- Alkynylindoles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, p. 585, 2020.

LI, P.; WENG, Y.; XU, X.; CUI, X. Access to Indole Derivatives from Diaryliodonium Salts and 2-Alkynylanilines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, p. 3994–4001, 2016.

LI, J.; LIN, Z.; WU, W.; JIANG, H. Recent advances in metal catalyzed or mediated cyclization/functionalization of alkynes to construct isoxazoles. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 7, p. 2325, 2020.

LI, Z.; HONG, L.; LIU, R.; SHEN, J.; ZHOU, X. Copper-catalyzed chalcogenoamination of 2-alkynylanilines with dichalcogenides for one-step synthesis of 3-sulfenylindoles and 3-selenylindoles. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 1343, 2011.

LIU, Pengyuan; FORNI, Amanda; CHEN, Hao. Development of Solvent-Free Ambient Mass Spectrometry for Green Chemistry Applications. **Analytical Chemistry**, v. 86, p. 4024 -4032, 2014.

LONG, Y. ; LI, J.; YU, S.; WANG, J.; MIN, Y.; DENG, J. A concise approach for the synthesis of 3-iodoindoles and 3-iodobenzo[b]furans via Ph₃P-catalyzed iodocyclization. **Tetrahedron**, v. 71, Edição 43 , p. 8271-827728, 2015.

LUTZ, G.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron-Mediated Cyclization of 1,3-Diynyl Propargyl Aryl Ethers with Dibutyl Diselenide: Synthesis of Selenophene-Fused Chromenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, p. 1096, 2020.

MANTOVANI, A. C.; GOULART, T. A. C.; BACK, D. F.; MENEZES, P. H.; ZENI, G. Iron(III) chloride and diorganyl diselenides-mediated 6-endo-dig cyclization of arylpropiolates and arylpropiolamides leading to 3-organoselenyl-2H-coumarins and 3-organoselenyl-quinolinones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 10526, 2014.

MARTINS, G.M.; ZENI, G.; BACK, D.F.; KAUFMAN, T.S.; SILVEIRA, C.C. Expedient Iodocyclization Approach Toward Polysubstituted 3*H* Benzo[e]indoles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, p. 3255-3261, 2015.

MEIJA, J.; BECK, T. L.; CARUSO, J. A. Interpretation of alkyl diselenide and selenosulfenate mass spectra. *J. Am. Soc. Mass Spectrom*, v. 15, p. 1325–1332, 2004.

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.

MULLER, A., CADENAS, E., GRAF, P., SIES, H. A novel biologically active selenoorganic compound. I. Glutathione peroxidase-like activity in Vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (ebselen). **Biochem Pharmacol**, v.33, p.3235-3239, 1984.

MÜLLER, S.; WEBBER, M. J.; LIST, B. The catalytic asymmetric Fischer indolization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 46, p. 18534–18537, 2011.

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

NETO, J. S. S.; BACK, D. F.; ZENI, G. Nucleophilic Cyclization of *o*-Alkynylbenzamides Promoted by Iron(III) Chloride and Diorganyl Dichalcogenides: Synthesis of 4 Organochalcogenyl 1*H* isochromen-1-imines. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 1583, p. 2015.

NETO, J. S. S.; IGLESIAS, B. A.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron Promoted Tandem Cyclization of 1,3 Diynyl Chalcogen Derivatives with Diorganyl Dichalcogenides for the Synthesis of Benzo[b]furan Fused Selenophenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v.358, p. 3572, 2016.

NETO, J. S. S.; ZENI, G. Transition Metal Catalyzed and Metal Free Cyclization Reactions of Alkynes with Nitrogen Containing Substrates: Synthesis of Pyrrole Derivatives. **ChemCatChem**, v. 12, p. 3335, 2020.

NICOLAOU, K.C.; SNYDER, S.A. **Classical in Total Synthesis II**. Wiley-VCH, Weinheim, p. 658, 2003.

NOGUEIRA, C. W.; QUINHONES, E.B.; JUNG, E. A. C.; ZENI, G.; ROCHA, J.B.T. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide. **Inflammation Research**, v. 52, n. 2, p. 56–63, 2003.

NOGUEIRA, C.; ZENI, G.; ROCHA, J. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, n. 104, p. 6255–6285, 2004.

OLIVEIRA, C. E. S.; GAI, B. M.; GODOI, B.; ZENI, G.; Nogueira, C. W. The antidepressant-like action of a simple selenium-containing molecule, methyl phenyl selenide, in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 690, p. 119, 2012.

OLIVEIRA, I. M.; ESTEVES, C. H. A.; DARBEM, M. P.; PIMENTA, D. C.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; FERREIRA, A. G.; STEFANI, H. A.; MANARIN, F. Iron (III)-Promoted Synthesis of Substituted 4H-Chalcogenochromenes and Chemoselective Functionalization. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, p. 3163, 2019.

OUYANG, H.-C. et. al. Cu(I)-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.

PACULA, A. J.; MANGIAVACCHI, F.; SANCINETO, L.; J. LENARDÃO, E.; ŚCIANOWSKI, J.; SANTI, C. An Update on “Selenium Containing Compounds from Poison to Drug Candidates: A Review on the GPx-like Activity”. **Current Chemical Biology**, v. 9, p. 97, 2016.

PARNHAM, M.; GRAF, E. Pharmacology of synthetic organic selenium compounds. **Progress in Drug Research**, n. 36, p. 10-47, 1991.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Pergamon Press, 4. ed., 1980.

PINHEIRO, R. C.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron(III) Chloride/Dialkyl Diselenides-Promoted Cascade Cyclization of *ortho*-Diynyl Benzyl Chalcogenides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, p. 1866, 2019.

PROCHNOW, T.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenide-Promoted Nucleophilic Closures of 1-Benzyl-2-alkynylbenzenes in the Preparation of 9-(Organoselanyl)5H-benzo[7]annulenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, p. 1119, 2016.

QIAN, P. C.; LIU, Y.; SONG, R. J.; XIANG, J. N.; LI, J. H. Copper-Catalyzed Oxidative ipso-Cyclization of N-(p-Methoxyaryl)propiolamides with Disulfides and Water Leading to 3-(Arylthio)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-diones. **Synlett**, v.26, p. 1213, 2015.

RAO, B. P. C.; JUNIOR, O. O. N.; VARALA, R. Strategies Towards the Synthesis of Staurosporine Indolocarbazole Alkaloid and Its Analogues. In: **Scope of Selective Heterocycles from Organic and Pharmaceutical Perspective**, p. 83–114, 2016.

RECCHI, A. M. S.; BACK, D. F.; ZENI, G. Sequential Carbon-Carbon/Carbon-Selenium Bond Formation Mediated by Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides: Synthesis and Reactivity of 2-Organoselenyl-Naphthalenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, p. 2713, 2017.

REDDY, C. R.; RANJAN, R.; PRAJAPTI, S. K. Copper-Catalyzed Intramolecular Chalcogenoamination of Enynyl Azides: Synthesis of 5-Selenyl/Sulfenyl Nicotines. **Organic Letters**, v. 21, p. 623, 2019.

REICH, H. J.; RENGA, J. M.; REICH, I. L. Organoselenium chemistry. Conversion of ketones to enones by selenoxide syn elimination. **Journal of The American Chemical Society**, v. 97, p. 5434-5447, 1975.

ROBINSON, B. The Fischer indole synthesis. **Chemical Reviews**, v. 63, n. 4, p. 373–401, 1963.

RODRIGUEZ, A.L.; KORADIN, C.; DOHLE, W.; KNOCHEL, P. Versatile Indole Synthesis by a 5-*endo-dig* Cyclization Mediated by Potassium or Cesium Bases. **Angewandte Chemie**, v. 39, p. 2488-2490, 2000.

ROSSETI, I. B.; WAGNER, C.; FACHINETTO, R.; JUNIOR, P. T.; COSTA, M. S. Candida albicans growth and germ tube formation can be inhibited by simple diphenyl diselenides [(PhSe)₂, (MeOPhSe)₂, (p-Cl-PhSe)₂, (F₃CPhSe)₂] and diphenylditelluride. **Mycoses**, v. 54, p. 506–513, 2010.

RUIZ-SANCHIS, P.; SAVINA, S. A.; ALBERICIO, F.; ALVAREZ, M. Structure, Bioactivity and Synthesis of Natural Products with Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole. **This journal is The Royal Society of Chemistry**, v. 17, p. 1388 – 1408, 2011.

SAHOO, S. R.; SARKAR, D.; HENKEL, F.; REUTER, H. Copper(i) catalyzed synthesis of selanyl methylene 4-chromanol and aurone derivatives. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v.18, p. 4619,2020.

SAHOO, S. R.; SARKAR, D.; HENKEL, F.; REUTER, H. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Functionalized Indolizinones from Substituted Pyridine Homologated Ynones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 85, p. 902, 2020.

SANTI, C.; SANTORO, S.; BATTISTELLI, B. Organoselenium Compounds as Catalysts in Nature and Laboratory. **Current Organic Chemistry**, v. 14, p. 2442,

2010.

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

SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L.; VIEIRA, A. S.; ZENI, G. Stereoselective Synthesis of Enynes by Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of DivinyllicChalcogenides with Alkynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 662, 2003.

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

SONAWANE, A. D.; SHIMOZUMA, A.; UDAGAWA, T.; NINOMIYA, M.; KOKETSU, M. Synthesis and photophysical properties of selenopheno[2,3-b]quinoxaline and selenopheno[2,3-b]pyrazine heteroacenes. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 18, p. 4063, 2020.

SONAWANE, A. D.; SONAWANE, R. A.; NINOMIYA, M.; KOKETSU, M. Synthesis of Seleno-Heterocycles via Electrophilic/Radical Cyclization of Alkyne Containing Heteroatoms. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, p. 3485, 2020.

SONAWANE, A. D.; SONAWANE, R. A.; WIN, K. M. N.; NINOMIYA, M.; KOKETSU, M. In situ air oxidation and photophysical studies of isoquinoline-fused N-heteroacenes. **Org. Biomol. Chem.** v. 18, p. 2129, 2020.

SONG, H.; LIU, Y.; WANG, Q. Cascade Electrophilic Iodocyclization: Efficient Preparation of 4-Iodomethyl Substituted Tetrahydro- β -carboline and Formal Synthesis of Oxopropaline G. **Organic Letters**, v. 15, p. 3274–3277, 2013.

SOUZA, D.; MARIANO, D. O. C.; NEDEL, F.; SCHULTZE, E.; CAMPOS, V. F.; SEIXAS, F.; DA SILVA, R. S.; MUNCHEN, T. S.; ILHA, V.; DORNELLES, L.; BRAGA, A. L.; ROCHA, J. B. T.; COLLARES, T.; RODRIGUES, O. E. D. New organochalcogen multitarget drug: synthesis and antioxidant and antitumoral activities of chalcogenozidovudine derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 3329, 2015.

SPERANÇA, A.; GODOI, B.; MENEZES, P. H.; ZENI, G. Application of FeCl₃/Diorganyl Diselenides to Cyclization of o-Alkynyl Anilines: Synthesis of 3-Organoselenyl-(N-methyl)indoles. **Synlett**, v. 24, p. 1125, 2013.

SPERANÇA, A.; GODOI, B.; PINTON, S.; BACK, D. F.; MENEZES, P. H.; ZENI, G. Regioselective synthesis of isochromenones by iron(III)/PhSeSePh-mediated cyclization of 2-alkynylaryl esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 6789, 2011.

SPERANÇA, A.; GODOI, B.; ZENI, G. Iron(III) chloride/diorganyl diselenides: a tool for intramolecular cyclization of alkynone O-methyloximes. **Journal of Organic Chemistry**, v.78, p. 1630, 2013.

SPERANÇA, A.; ZENI, G.; GODOI, B.; MENEZES, P. Application Of FeCl₃/DiorganylDiselenides To Cyclization Of O-Alkynyl Anilines: Synthesis Of 3-Organoselenyl-(N-Methyl)Indoles. **Synlett**, v. 24, p. 1125-1132, 2013.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron(III) Chloride/Diorganyl Diselenides Promoted Regio and Stereoselective Cyclization of ortho Alkynylanilides: Synthesis of (Z)-4-(chalcogen) methylenebenzoxazines. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, p. 501, 2014.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; DA ROCHA, J. T.; BACK, D. F.; ZENI, G. Application of copper(I) iodide/diorganoyl dichalcogenides to the synthesis of 4-organochalcogen isoquinolines by regioselective C-N and C-chalcogen bond formation. **Chemistry-A European Journal**, v.18, p. 10602, 2012.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ROSÁRIO, A. R.; ZENI, G. FeCl₃-diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-organochalcogen-3-alkynylthiophenes: synthesis of chalcogenophene[2,3-b]thiophenes. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 11, p. 2972, 2013.

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

STEIN, A. L.; ROSÁRIO, A. R.; ZENI, G. Synthesis of 3-Organoseleno-Substituted Quinolines through Cyclization of 2-Aminophenylprop-1-yn-3-ols Promoted by Iron(III) Chloride with Diorganyl Diselenides. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5640-648, 2015.

SUN, K.; WANG, X.; LI, C.; WANG, H.; LI, L. Recent advances in tandem selenocyclization and tellurocyclization with alkenes and alkynes. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 7, p. 3100, 2020.

SUNDBERG, R.J. Review on electrophilic substitution reactions of indoles. *Topics Heterocyclic Chemistry*. **Editor Springer**. v. 26, p. 47-115, 2010.

TAKAYAMA, H.; SHORTABAGI, A.A.; ABEL-MOTY, S.G.; AHMED, A.N.; KITAJIMA, M.; AIMI, N.; SAKAI, S. The antiviral (RNA & DNA) profile of some incomplete C-nucleosides inspired from natural β -carboline (pyrido [3,4-b] indole) scaffold; pharmacology of the intermediates in the total synthesis. **Der Pharma Chemica** v. 7, p. 87-92, 2015.

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.

TAKEDA, Y.; KAJIHARA, R.; KOBAYASHI, N.; NOGUCHI, K.; SAITO, A. Molecular-Iodine-Catalyzed Cyclization of 2-Alkynylanilines via Iodocyclization-Protodeiodination Sequence. **Organic Letters**, v. 19, p. 6744-6747, 2017.

TANG, X.; WU, W.; ZENG, W.; JIANG, H. Copper-Catalyzed Oxidative Carbon-Carbon and/or Carbon-Heteroatom Bond Formation with O₂ or Internal Oxidants. **Accounts of Chemical Research**, v.51, p. 1092, 2018.

VICENTE, R. Recent advances in indole syntheses: New routes for a classic target. **Organic&Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 6469 – 6480, 2011.

WENDEL, A., FAUSEL, M., SAFAYHI, H., TIEGS, G., OTTER, R. A novel biologically active seleno-organism compound – II. Activity of PZ 51 in relation to glutathione peroxidase. **Biochemical Pharmacology**, v.33, p.3241, 1984.

YAMAMOTO, Y.; GRIDNEV, I. D.; PATIL, N. T.; JIN, T. Alkyne activation with Brønsted acids, iodine, or gold complexes, and its fate leading to synthetic application. **Communications Chemistry**, p. 5075, 2009.

YANG, Z. J.; HU, B. L.; DENG, C. L.; ZHANG, X. G. Iron-Promoted Electrophilic Annulation of Aryl Enynes with Disulfides or Diselenides Leading to Polysubstituted Naphthalenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, p. 1962, 2014.

YAO, H.; WANG, D.; LI, F.; WU, B.; CAI, Z.; JI, S. Synthesis of organoselenyl isoquinolinium imides via iron(III) chloride-mediated tandem cyclization/selenation of N'-(2-alkynylbenzylidene)hydrazides and diselenides. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 18, p. 7577, 2020.

YASUHARA, A.; SUZUKI, N.; YOSHINO, T.; TAKEDA, Y.; SAKAMOTO, T. Convenient indole synthesis from ethynylanilines with a polymer-supported fluoride. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 6579-6582, 2002.

YAO, T.; YUE, D.; LAROCK, R. C. Solid-Phase Synthesis of 1,2,3-Trisubstituted Indoles and 2,3-Disubstituted Benzofurans via Iodocyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v.7, p. 809-812, 2005.

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 e 69, 2005.

ZHAO, G.; ROUDAUT C.; GANDON, V.; ALAMI M.; PROVOT, O. Synthesis of 2-substituted indoles through cyclization and demethylation of 2-alkynyl dimethylanilines by ethanol. **Green Chemistry**, v.21, p. 4204-4210, 2019.

ZHU, X.; CHIBA, S. CHEM. Copper-catalyzed oxidative carbon-heteroatom bond formation: a recent update. **Chemical Society Reviews**, v. 45, p. 4504, 2016.

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.

APÊNDICES/APPENDIX

Espectros selecionados:

Figura 11 – Espectro de massas do composto **1b**.

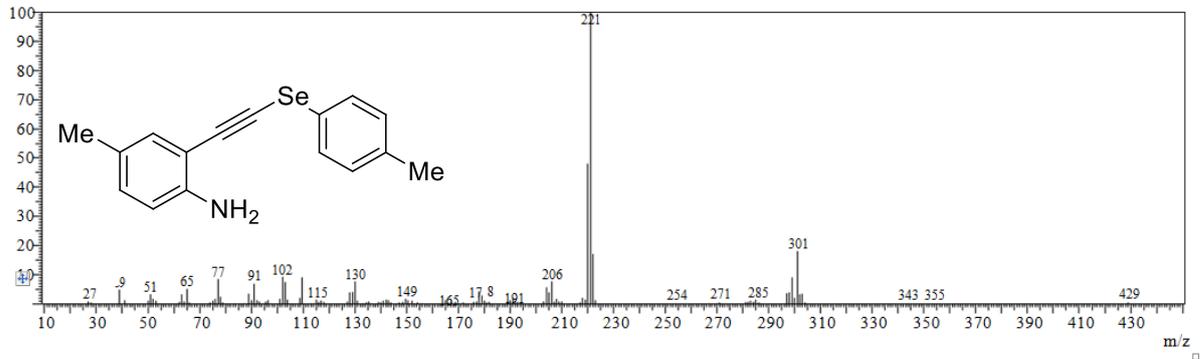


Figura 12 – Espectro de massas do composto **1c**.

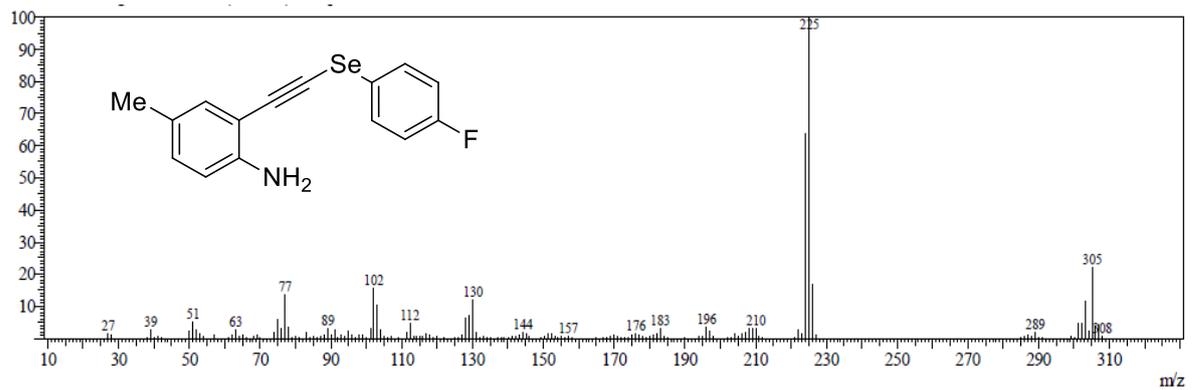


Figura 13 – Espectro de massas do composto **1d**.

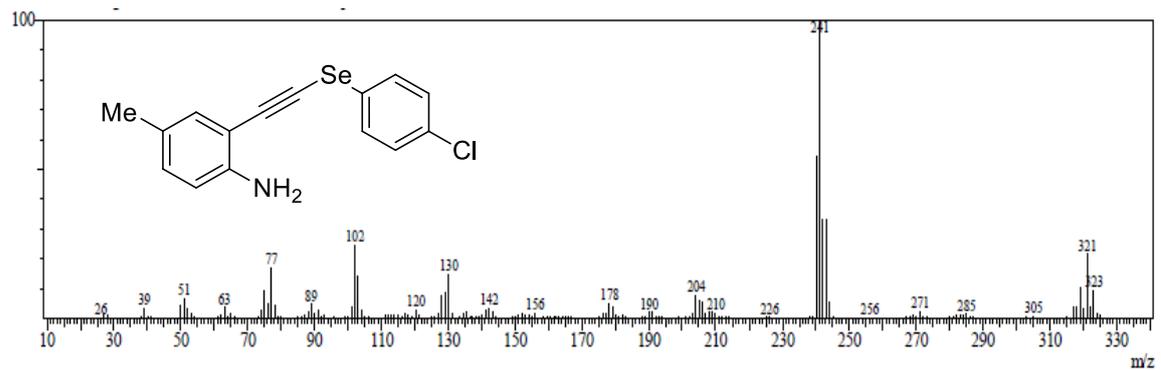


Figura 14 – Espectro de massas do composto **1e**.

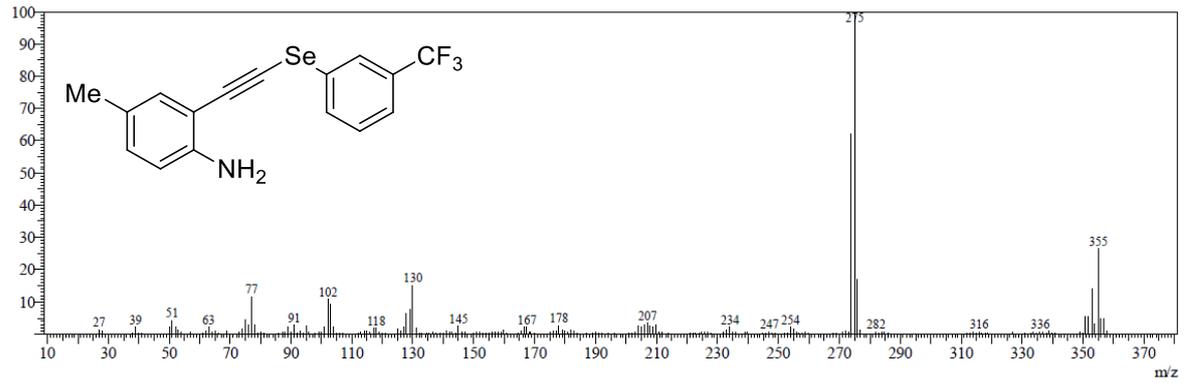


Figura 15 – Espectro de massas do composto **1f**.

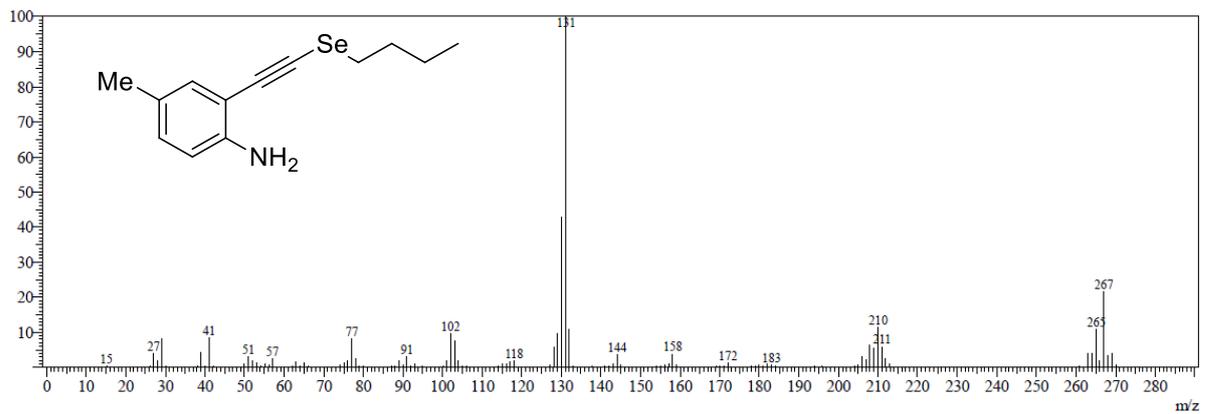


Figura 16 – Espectro de massas do composto **1g**.

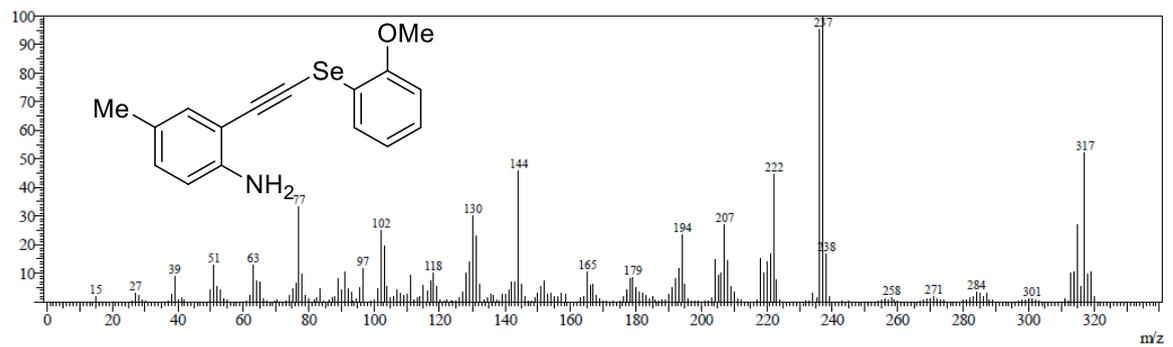


Figura 17 – Espectro de massas do composto **1h**.

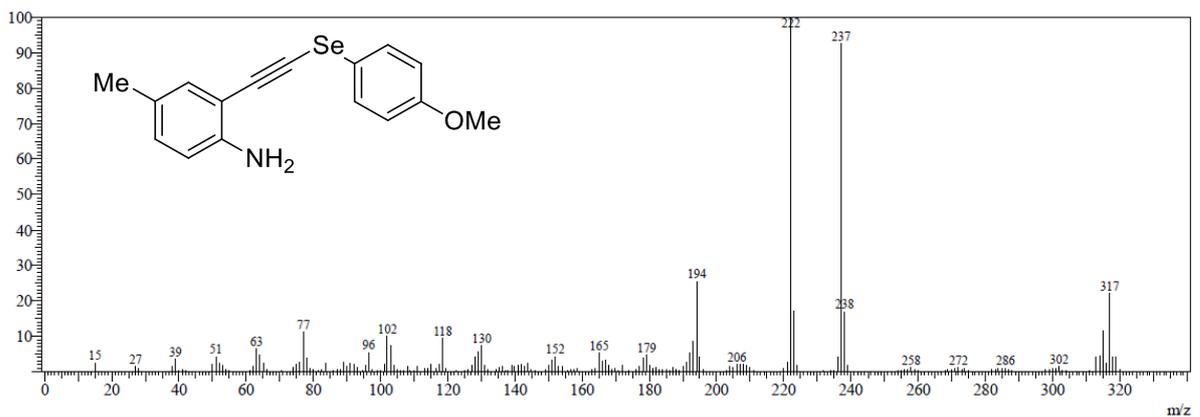
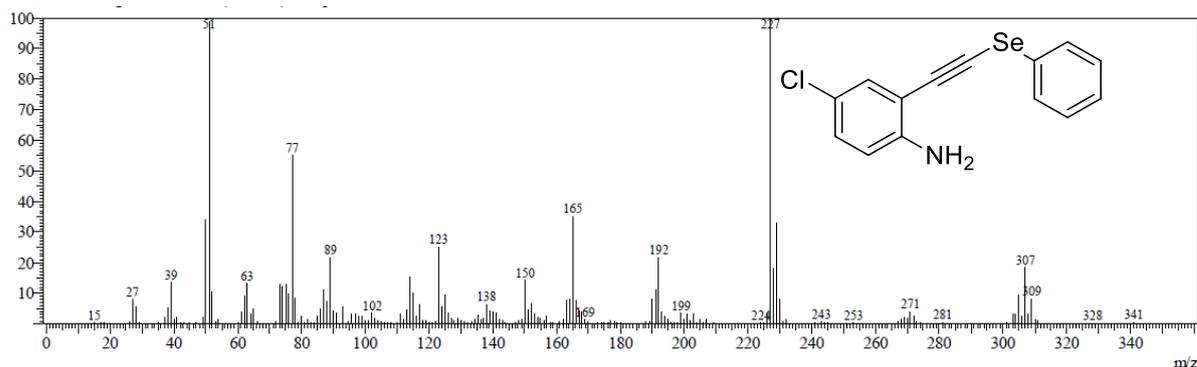
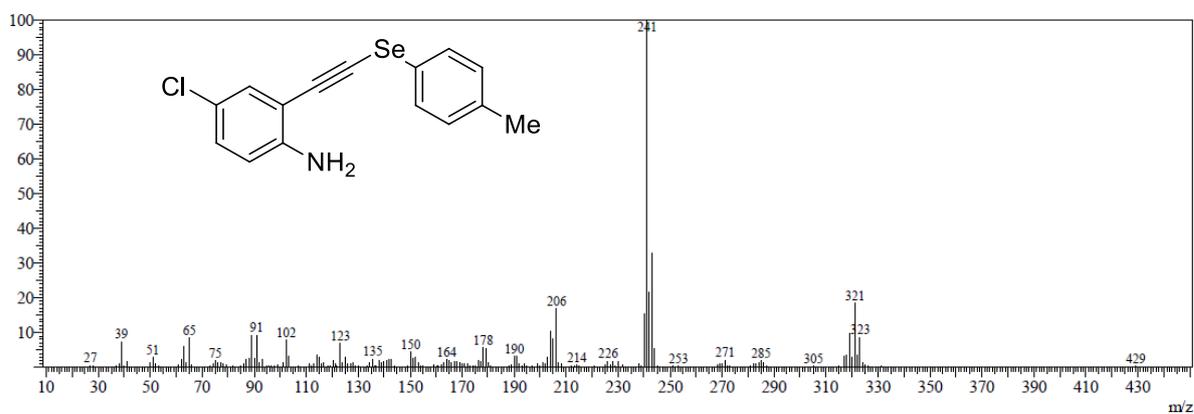
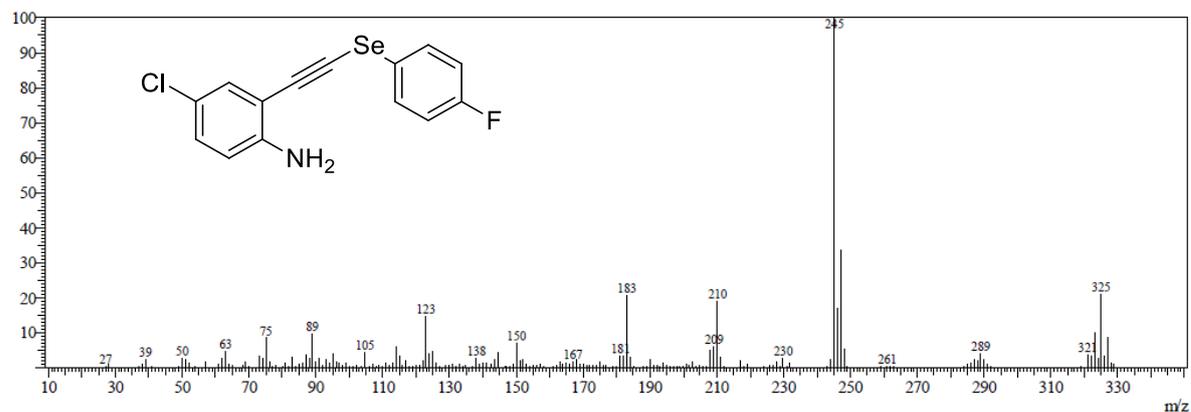


Figura 18 – Espectro de massas do composto **1i**.Figura 19 – Espectro de massas do composto **1j**.Figura 20 – Espectro de massas do composto **1k**.Figura 21 – Espectro de massas do composto **1l**.

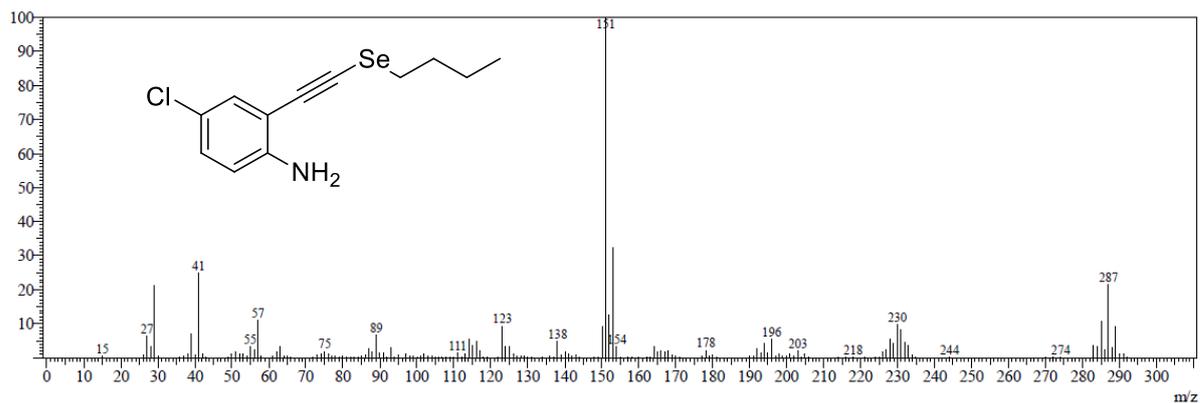


Figura 22 – Espectro de massas do composto **1m**.

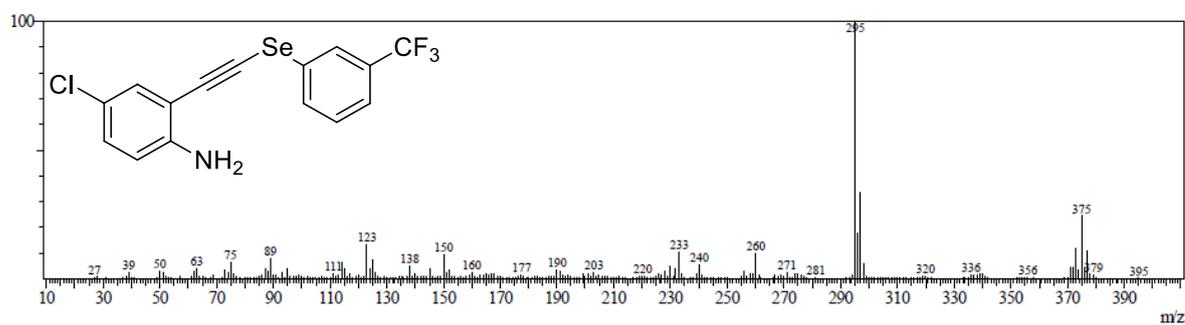


Figura 23 – Espectro de massas do composto **1n**.

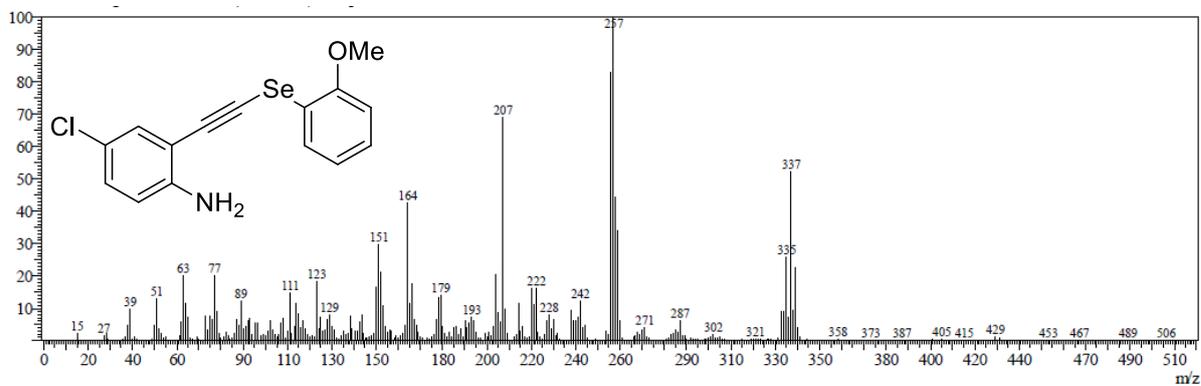


Figura 24 – Espectro de massas do composto **1o**.

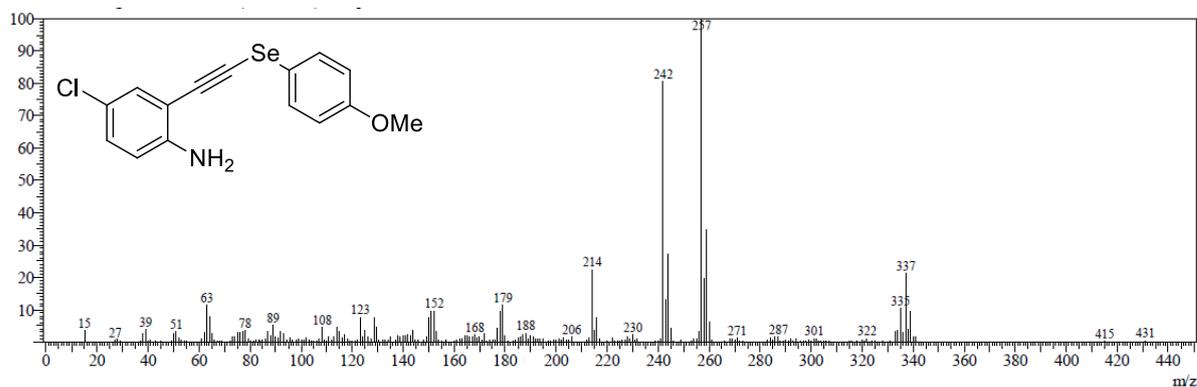


Figura 25 – Espectro de massas do composto **1p**.

