

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CERRO LARGO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA LICENCIATURA**

BRENA CAVALCANTI DE ARAÚJO SANTOS

**REVISÃO DE METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE HETEROCICLÍCOS POR
MEIO DE REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE COMPOSTOS ALQUINÍLICOS
PROMOVIDAS POR REAGENTES ELETROFÍLICOS**

CERRO LARGO

2021

BRENA CAVALCANTI DE ARAÚJO SANTOS

**REVISÃO DE METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE HETEROCICLÍCOS POR
MEIO DE REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE COMPOSTOS ALQUINÍLICOS
PROMOVIDAS POR REAGENTES ELETROFÍLICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Química Licenciatura da Universidade
Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito
para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

CERRO LARGO

2021

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Santos, Brena Cavalcanti de Araújo
REVISÃO DE METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE
HETEROCICLÍCOS POR MEIO DE REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE
COMPOSTOS ALQUINÍLICOS PROMOVIDAS POR REAGENTES
ELETROFÍLICOS / Brena Cavalcanti de Araújo Santos. --
2021.
40 f.:il.

Orientador: Doutor Benhur de Godoi

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Licenciatura em Química, Cerro Largo, RS, 2021.

I. Godoi, Benhur de, orient. II. Universidade Federal
da Fronteira Sul. III. Título.

BRENA CAVALCANTI DE ARAÚJO SANTOS

**REVISÃO DE METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DE HETEROCICLÍCOS POR
MEIO DE REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE COMPOSTOS ALQUINÍlicos
PROMOVIDAS POR REAGENTES ELETROFÍlicos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Química Licenciatura da Universidade
Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito
para obtenção do título de Licenciado em Química.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 22/10/2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Benhur de Godoi – UFFS
Orientador



Prof. Dra. Rosália Andrighetto – UFFS
Avaliador



Prof. Dr. Ildemar Mayer – UFFS
Avaliador

Dedico este trabalho à minha família, amigas e amigos que sempre estiveram comigo me incentivando e apoiando, dando-me coragem para enfrentar os desafios, em busca da concretização dos meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais Alvim e Denize por todo esforço que fizeram para me manter na universidade durante esses cinco anos, vocês se dedicaram, abdicaram de tempo e de muitos projetos pessoais para que eu tivesse a oportunidade de estudar e de ter uma boa formação profissional, apenas posso agradecer por tudo que vocês têm me dado, pois nunca conseguirei compensar devidamente a dedicação que sempre manifestaram.

Agradeço também a todos os meus cinco irmãos, em especial a Daphiny e Adriano pelo apoio incansável e por não ter me deixado desistir. Agradeço a minha madrinha Luiza por sempre me motivar a ser uma pessoa melhor e deixo aqui meus agradecimentos a todos os demais familiares.

Agradeço a Marina, Thaís, Lorena e Thalia que ao longo desses anos foram como a minha família aqui em Cerro Largo. Agradeço a Rafael e Nadine T. por sempre me incentivarem a não desistir e acreditarem na minha capacidade de superação. Agradeço às minhas amigas Camila, Liandra, Izabela e Amanda que nos momentos mais difíceis estiveram sempre ao meu lado dando forças mesmo que longe. Aos meus colegas do laboratório 105, Maira, Ritiele, Carla, Cleidi, Thiago, Marcelo e Everton, por todo o apoio, ajuda e amizade.

Agradeço a Fabiane Gritzenco que com o seu olhar cuidadoso e gentil, olhou para mim de forma generosa e me ajudou a superar os desafios deste trabalho, todo apoio e dedicação para me manter de pé até o término deste trabalho me motivou a acreditar em minha capacidade e jamais largar tudo de desistir, serei eternamente grata por sua ajuda e amizade e agradeço demais por ter o privilégio de ter te conhecido durante o curso.

Agradeço a todos os professores pelos ensinamentos transmitidos, principalmente às professoras Liziara Cabrera, que ao longo do curso contruímos uma amizade incrível e que foi como uma mãe para mim aqui em Cerro Largo. As professoras Judite Scherer Wenzel e Fabiane de Andrade Leite por sempre incentivarem meu crescimento acadêmico e pessoal. Ao meu orientador Benhur de Godoi que dedicou seu tempo para me orientar e incentivar a buscar o melhor de mim.

Gostaria de deixar registrado também minha eterna gratidão a Universidade Federal da Fronteira Sul, que mesmo neste momento tão delicado de pandemia da Covid-19 conseguiu de maneira sem igual dar continuidade às atividades de ensino, mediadas com aulas remotas que ofereceram a continuidade de ensino com qualidade análoga a presencial.

Aos colegas de curso, com os quais tive o privilégio de conviver, foi um grande aprendizado a convivência com todos vocês. Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho, o meu sincero agradecimento.

RESUMO

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre síntese de heterociclos a partir de reações de ciclização eletrofílica em compostos alquinílicos. Os heterociclos estão presentes em uma variedade de substâncias naturais e sintéticas apresentando atividades farmacológicas importantes. Muitos dos métodos descritos para a síntese de heterociclos utilizam-se de condições drásticas e fazem o uso de metais de transição. Devido a esses fatores, o objetivo desta revisão é encontrar metodologias eficientes e sob condições reacionais mais limpas e menos energéticas para a síntese de diferentes heterociclos. A busca dos artigos foi realizada no *Web of Science* delimitando artigos publicados nos últimos dez anos. Encontrou-se artigos com metodologias eficientes para a síntese de diversos heterociclos, porém em sua maioria há uma necessidade de temperaturas altas para os produtos serem obtidos com bons rendimentos.

Palavras-chave: heterociclos; ciclização eletrofílica; metodologias eficientes.

ABSTRACT

The present work consists of a bibliographical review on the synthesis of heterocycle from electrophilic cyclization reactions in alkylinyl compounds. Heterocycle are present in a variety of natural and synthetic substances exhibiting important pharmacological activities. Many of these methods described for the synthesis of heterocycles use drastic conditions and make use of transition metals. Due to these factors, the objective of this review is to explore efficient methodologies with cleaner and less energetic reaction conditions for the synthesis of different heterocycles. The research for articles was carried out in the *Web of Science*, delimiting articles published within the last ten years. We found articles with efficient methodologies for the synthesis of several heterocycles, but in most cases there is a need for high temperatures for the products to be obtained with good yields.

Keywords: heterocycles; electrophilic cycling; efficient methodologies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estruturas de heterociclos de cinco membros.....	13
Figura 2 – Estruturas de heterociclos de seis membros.....	13
Figura 3 – Estrutura do composto benzo[<i>b</i>]furano.	14
Figura 4 – Estrutura do composto tiofeno.....	14
Figura 5 – Exemplo de estruturas biologicamente ativas compostas pelo núcleo de tieno [2,3- <i>b</i>] piridinas.	15
Figura 6 – Estrutura do composto selenofeno.....	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Condições reacionais.	21
---------------------------------------	----

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	17
Esquema 2	18
Esquema 3	19
Esquema 4	20
Esquema 5	21
Esquema 6	22
Esquema 7	22
Esquema 8	24
Esquema 9	25
Esquema 10	26
Esquema 11	26
Esquema 12	27
Esquema 13	28
Esquema 14	29
Esquema 15	30
Esquema 16	31
Esquema 17	31
Esquema 18	32
Esquema 19	33
Esquema 20	34
Esquema 21	34

LISTA DE ABREVIATURAS

Anticorpos contra HIV - Vírus da imunodeficiência humana

DCE – 1,2-dicloroetano

DMA - *N,N*-dimetilacetamida

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

dppe - 1,2-bis(difenilfosfino)etano

DTBP – Peróxido de di-terc-butilo

EDG – elétron donor group (grupo doador de elétrons)

Equiv. – Equivalente

EWG - electron withdrawing group (grupo retirador de elétron)

Oxone – Peroximonosulfato de potássio

t.a – temperatura ambiente

TLC – thin layer chromatography (cromatografia de camada fina)

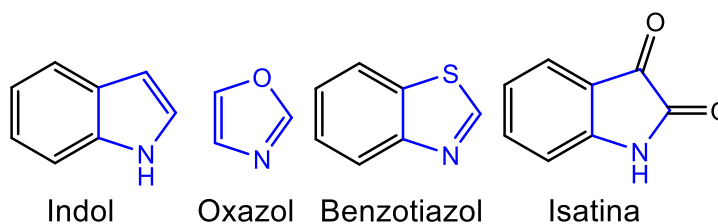
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
	REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

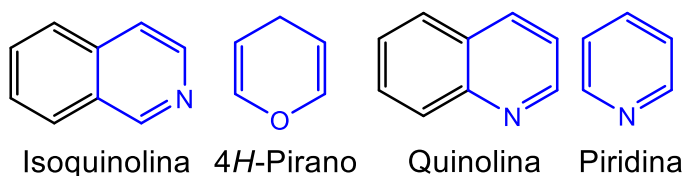
Com o passar dos anos, um incessante alvo de pesquisas têm sido a síntese de heterociclos e vem fazendo com que diversos procedimentos estejam à disposição na literatura. Um grande número de substâncias com importantes propriedades biológicas e farmacológicas estão estruturalmente relacionadas a um vasto conjunto de heterociclos substituídos, especialmente, tratando-se de anéis heterociclos de cinco (Figura 1) e seis membros (Figura 2) os quais são encontrados na composição de inúmeros produtos orgânicos e fármacos medicinais importantes (MICHAEL, 2003; AGGARWAL *et al.*, 2016).

Figura 1 – Estruturas de heterociclos de cinco membros.



Fonte: Elaborado pelo autor

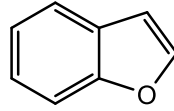
Figura 2 – Estruturas de heterociclos de seis membros.



Fonte: Elaborado pelo autor

Heterociclos como os furanos estão presentes em moléculas com diferentes princípios ativos, abrangendo uma grande diversidade de aplicações terapêuticas como anticâncer (WELLINGTON *et al.*, 2013), anti-inflamatória (WAKIMOTO *et al.*, 2011) e anticorpos contra HIV (AFZAL *et al.*, 2015). Em razão da estrutura química dessas substâncias dentro da classe dos furanos, os benzofuranos (Figura 3) são constantemente encontrados em alcaloides naturais e constituintes sintéticos, os quais tem despertado interesse devido as suas funções biológicas, como seu papel em estratégias de defesas das plantas (AGGARWAL *et al.*, 2016).

Figura 3 – Estrutura do composto benzo[*b*]furano.



Benzo[*b*]furano

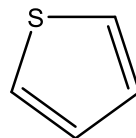
Fonte: Elaborado pelo autor

Uma classe de heterociclos abrangendo outros átomos de calcogênios, os calcogenofenos tem sido bastante atrativa devido aos seus potenciais biológicos e farmacológicos (YASUIKE *et al.*, 1997; STEIN *et al.*, 2013), além de exercer uma função no desenvolvimento de recentes insumos funcionais (STEIN *et al.*, 2013). Exemplos desses compostos são utilizados como materiais naturais para o desenvolvimento de baterias leves e eletrodos semicondutores em eletrocatalise (WÖHRLE *et al.*, 1991.; STEIN *et al.*, 2013).

Ainda, os calcogenofenos são motivadores de amplos estudos devido às inúmeras ações medicamentosas que os mesmos apresentam (WILES *et al.*, 2011). Estes abrangem características antitumorais e antivirais tais como uma representação interessante de ação anti-inflamatórias com finalidade paliativa significativa (STEIN *et al.*, 2013).

Os heterociclos que contêm calcogênio possuem inúmeras funcionalidades em relação às drogas farmacêuticas, presentes também na área da eletrônica e na ciência dos materiais. O tiofeno (figura 4) é um constituinte central que é frequentemente utilizado em fármacos (GRAMEC *et al.*, 2014; KESHARWANI *et al.*, 2018). Moléculas que possuem tiofeno em sua estrutura são vistas por suas atividades antiviral (HUDSON *et al.*, 1986), como inibidores de plaquetas (JOHN; KOSHY, 2012) e antitumoral (FORSCH; WRIGHT; ROSOWSKY, 2002). Além disso, os tiofenos são utilizados na obtenção de polímeros (KESHARWANI *et al.*, 2018).

Figura 4 – Estrutura do composto tiofeno.

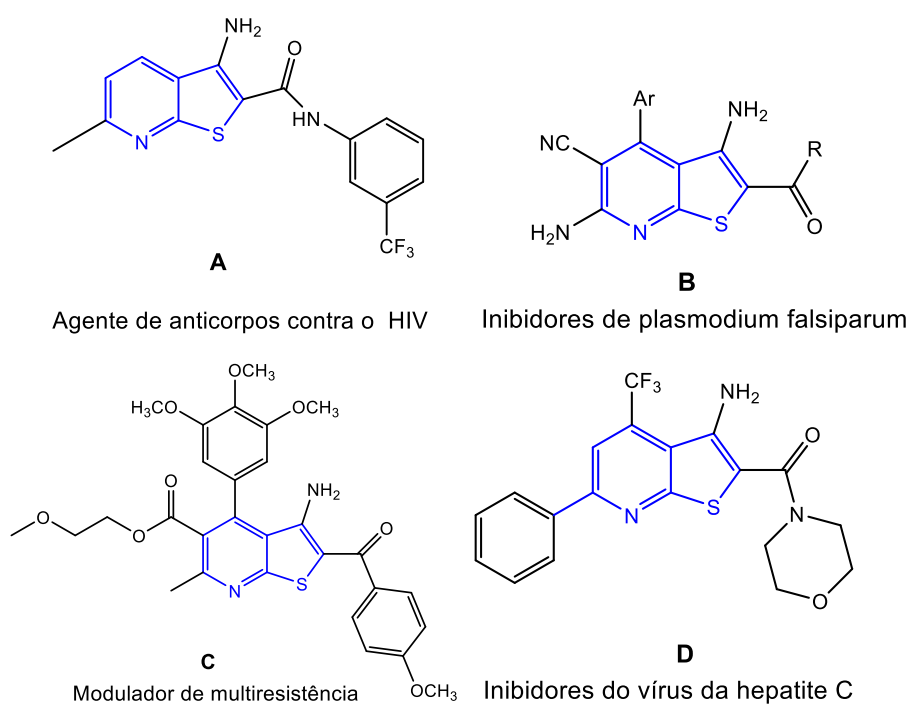


Fonte: elaborado pelo autor.

As tieno [2,3-*b*] piridinas estão entre os heterociclos mais estudados e têm incitado grande interesse por sua natureza e competências biológicas (LITVINOV *et*

al., 2007). Diversas análises apresentaram a função destes constituintes como agente anticorpos contra o HIV [A] (SZTUBA *et al.*, 2014), inibidor eficiente de glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) do *Plasmodium falciparum*, o qual é um protozoário parasita que causa a malária em humanos, sendo transmitida por mosquitos Anopheles [B] (FUGEL *et al.*, 2013), modulares de resistências de várias drogas [C] (KRAUZE *et al.*, 2014) e inibidores do vírus da hepatite C [D] (WANG *et al.*, 2014; PEGLOW *et al.*, 2021) (Figura 5).

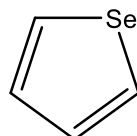
Figura 5 – Exemplo de estruturas biologicamente ativas compostas pelo núcleo de tieno [2,3-*b*] piridinas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O selenofeno, outro heterociclo que contém calcogênio (figura 6), é conhecido por apresentar atividades biológicas tais como antidepressiva (GAI *et al.*, 2012) e antiproliferativas (FRANCHETTI *et al.*, 1997; KESHARWANI *et al.*, 2018).

Figura 6 – Estrutura do composto selenofeno.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Devido a grande importância das mais variadas classes de heterociclos, uma variedade de metodologias tem sido estudada e descrita para a sua obtenção. Nesse sentido, adicionar de modo direto reagentes eletrofílicos a ligação insaturada é uma

estratégia importante e vantajosa para possibilitar a síntese de heterociclos mais atuais (AGGARWAL *et al.*, 2016). Diversos reagentes eletrofílicos (I^+ , Br^+ , $PhSe^+$, PhS^+ , entre outros) são capazes de provocar a ativação de uma ligação tripla carbono-carbono tornando-a suscetível aos ataques nucleofílicos que resultam no fechamento de anéis. Por exemplo, as reações de ciclização eletrofílica desenvolvidas por Larock e colaboradores proporcionaram os acessos a diferentes compostos heterocíclicos (KONG *et al.*, 2013).

Por ser um produto de baixa toxicidade e um reagente acessível, o iodo molecular possui uma ampla aplicação em produtos sintéticos na química orgânica. Em geral, é empregado nas reações de ciclodesidriodinação de sistemas alquinílicos ou alquenílicos que contêm heteroátomo juntos em compostos heterocíclicos e no iodo ciclização eficaz. (WANG *et al.*, 2012).

Alcinos são encontrados em um grande conjunto de produtos naturais, agentes farmacêuticos e insumos e tornam-se temas estruturais interessantes. Em síntese orgânica, as suas particularidades intrínsecas, os tornam um conjunto de concepções essenciais (WU *et al.*, 2018).

A ciclização eletrofílica tem alcançado significativo destaque ao decorrer dos últimos anos, dentre elas, a iodociclização se transformou em uma área atrativa para o crescimento de inúmeros caminhos orgânicos e uma ferramenta eficiente para a síntese de indóis, tiofenos, piridinas, selenofenos, entre outros heterociclos (AGGARWAL *et al.*, 2016). Substratos simples podem ser alterados a estruturas mais desenvolvidas de forma gradativa, através da ciclização eletrofílica envolvendo diferentes parâmetros reacionais (GRIMALDI *et al.*, 2013).

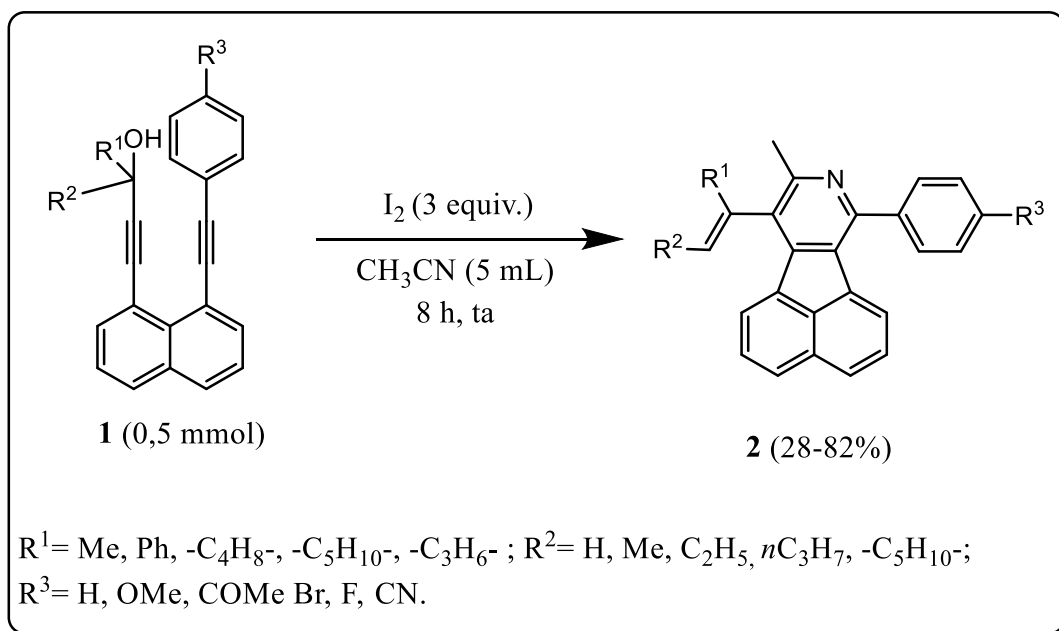
Desta forma, este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo estudar e propor uma revisão bibliográfica sobre metodologias fundamentalmente importantes para a síntese orgânica, descritas para a obtenção de heterociclos através da ciclização de compostos alquinílicos, dando ênfase para metodologias que usam reagentes eletrofílicos, que são de baixa toxicidade, baratos e de fácil acesso.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A seguir, será descrito a revisão bibliográfica a respeito das principais metodologias que empregam reagentes eletrofílicos para possibilitar a síntese de heterociclos através de reações de ciclização de compostos alquinílicos. O site *Web of Science* serviu como fonte de busca dos artigos discutidos no decorrer da revisão, pois, nele encontram-se trabalhos científicos de extrema importância para a área de química orgânica.

A busca por metodologias para a síntese de anéis fundidos é crescente, principalmente na construção de heterociclos. Porém, a construção de muitos compostos contendo estruturas como essas possuem limitações energéticas. Assim, Chen e colaboradores (2011) por meio do uso de solvente e reagentes apropriados, identificados através da otimização da reação, realizaram a síntese de diferentes piridino[*a*]acenaftileno **2** utilizando reagente eletrofílico de iodo (CHEN; LU; WANG, 2011) (Esquema 1).

Esquema 1



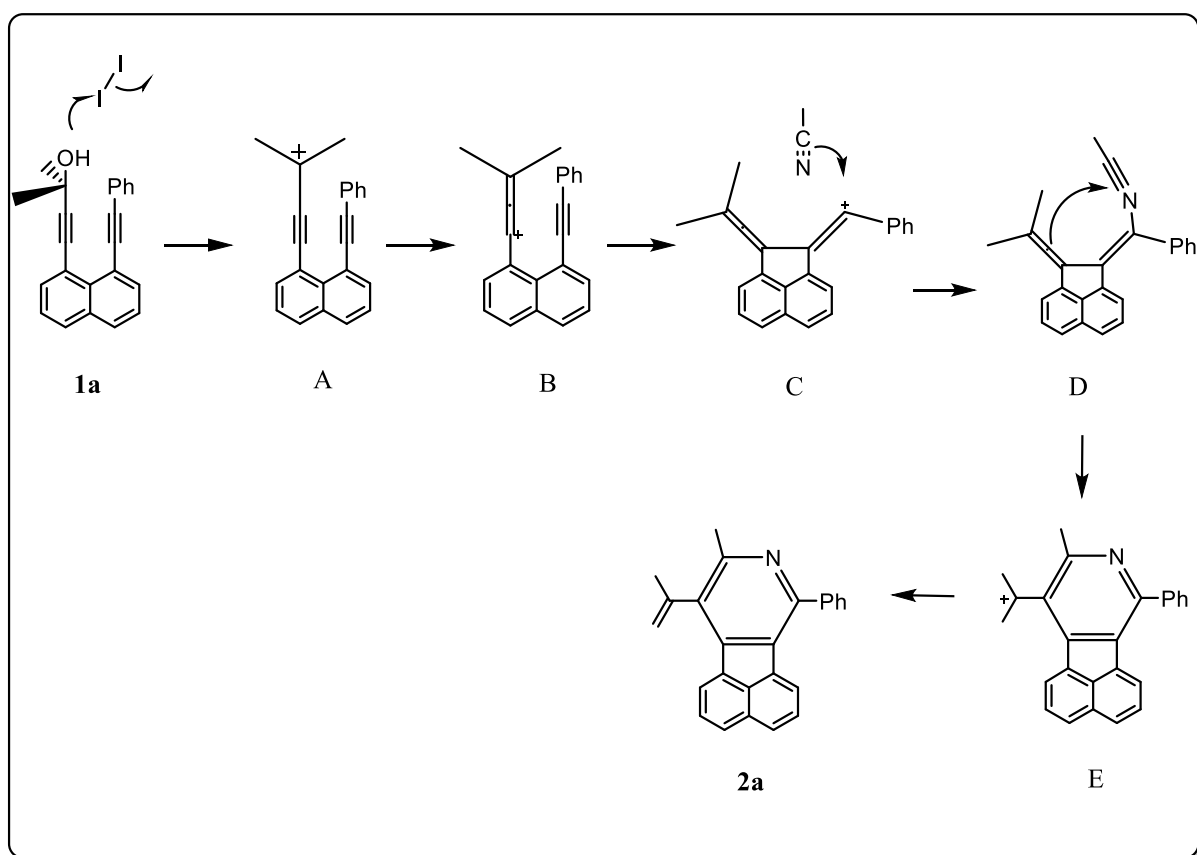
Fonte: elaborada pelo autor

Estudou-se a tolerância de vários substratos **1** reagindo com o iodo molecular e acetonitrila pura (esquema 1), conseqüentemente, um conjunto de piridino[*a*]acenaftilenos substituídos foram construídos a partir de 1-areninil-8-hidroxi-propargil naftaleno e os rendimentos variaram de 28 a 82%. Os compostos com substituintes

nitrila e éster em R³ também funcionaram, porém com baixos rendimentos. Em comparação, os autores destacam a possibilidade de utilizar os substituintes alcenos e hidrogênio ou ciclopentano e hidrogênio, e assim, rendimentos maiores poderiam ser alcançados (CHEN; LU; WANG, 2011).

Um mecanismo foi proposto por Chen e colaboradores (2011) na formação dos produtos **2**. Primeiramente o substrato **1a** reage com iodo molecular, mais especificamente na ativação da hidroxila e forma-se o carbocátion de propargila (intermediário **A**), o mesmo entra em ressonância com o carbocátion alênico, (intermediário **B**). Após, ocorre uma reação do tipo Ritter no (intermediário **C**), havendo o ataque da nitrila no carbocátion vinílico formando-se o (intermediário **D**). Então ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do aleno no carbono *sp* e forma-se o (intermediário **E**), por fim acontece uma beta-eliminação e forma-se o produto esperado **2a** (Esquema 2).

Esquema 2



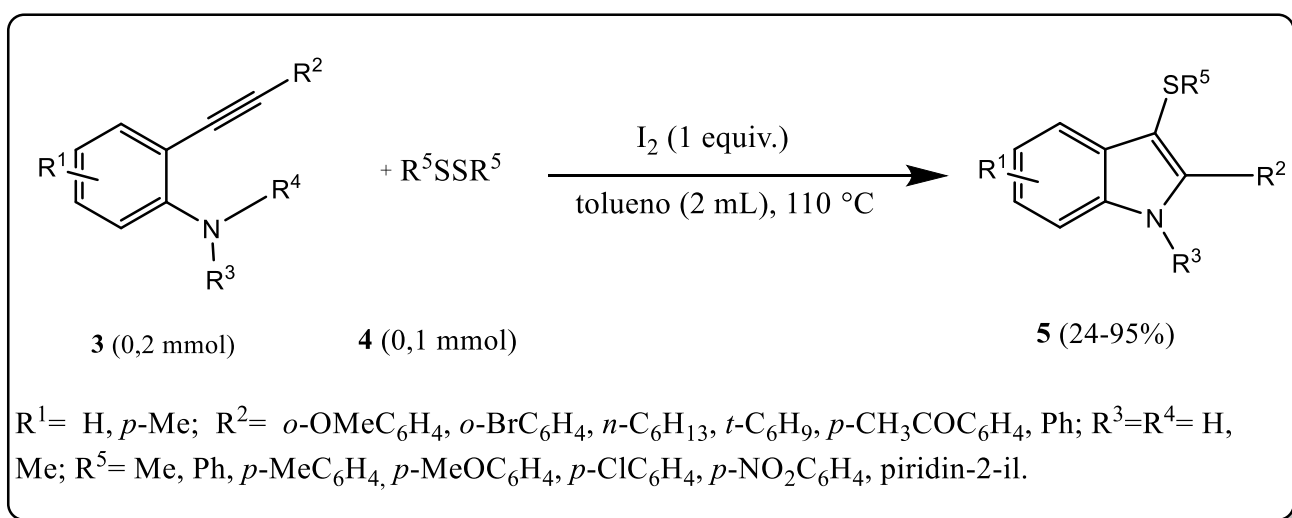
Fonte: elaborado pelo autor.

Vale destacar que os autores conseguiram sintetizar uma variedade de piridino[*a*]acenaftileno **2** sem a necessidade de temperaturas altas e catalisadores, o

tempo de reação foi relativamente curto e obedeceu à regra de Saytzeff com alta regioseletividade.

Tao e colaboradores (2012), desenvolveram um método eficaz e também livre de metais, para sintetizar 3-sulfenilindoles **5** através de ciclização eletrofílica mediada por iodo de 2-alquinilanilinas **3** e dissulfetos **4**, obtendo os produtos **5** com rendimentos moderados a bons de 24 a 95 % (Esquema 3).

Esquema 3



Fonte: elaborado pelo autor

Os autores pesquisaram com o intuito da obtenção dos compostos **5** mediante reação de anelação. Primeiramente, um conjunto de 2-alquinilanilinas **3** foram testadas na reação com dissulfeto de diorganoíla **4**. Os autores descobriram que um conjunto de grupos funcionais localizados na posição terminal da porção do alcino das 2-alquinilanilinas foi tolerado sob as condições ideais, porém o impedimento estérico devido a presença de grupos volumosos foi um empecilho na reação, identifica-se essa intolerância através dos rendimentos baixos dos referidos produtos (Esquema 3) (TAO *et al.*, 2012).

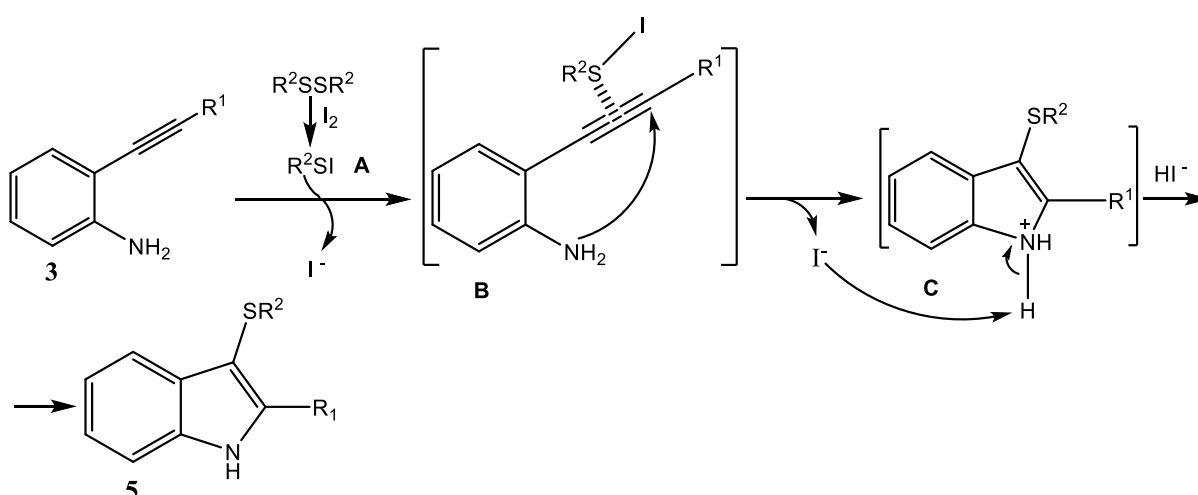
Exemplificando, grupos alquil e 2-bromofenil em R^2 favoreceram a reação para a obtenção dos compostos **5** em rendimentos que variaram de bons a moderados, porém, na presença dos grupos 2-metoxifenil e 4-acetilfenil em R^2 os produtos foram obtidos em rendimentos baixos, 49% e 72%, respectivamente. Substrato **3g** contendo o grupo metil no anel aromático da anilina, foi também submetido à reação de anelação levando ao produto em 72% de rendimento (Esquema 3) (TAO *et al.*, 2012).

De modo considerável, os substratos substituídos por N-Me que no artigo foram apresentados como substratos eficientes também apresentaram alta reatividade sob

condições livre de metais. A presença de grupos fenila ligados ao enxofre dos dissulfetos **4**, proporcionou produtos com rendimentos de 59% a 95%. Um rendimento satisfatório ainda foi alcançado por meio da reação desses mesmos substratos anteriores com dissulfeto alifático na presença de I_2 e tolueno (TAO *et al.*, 2012).

Para esta reação um possível mecanismo está descrito (esquema 4), onde inicialmente a interação com iodo molecular e dissulfeto formam o intermediário **A** *in situ*, logo após o iodeto é eliminado formando o intermediário **B** através da interação do enxofre com a ligação tripla carbono-carbono. Em seguida ocorre a ciclização através do ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio formando o intermediário **C**, o qual passa por uma desprotonação promovida pelo próprio iodeto remanescente, levando a formação do produto e iodeto de hidrogênio (esquema 4) (TAO *et al.*, 2012).

Esquema 4



Fonte: elaborado pelo autor.

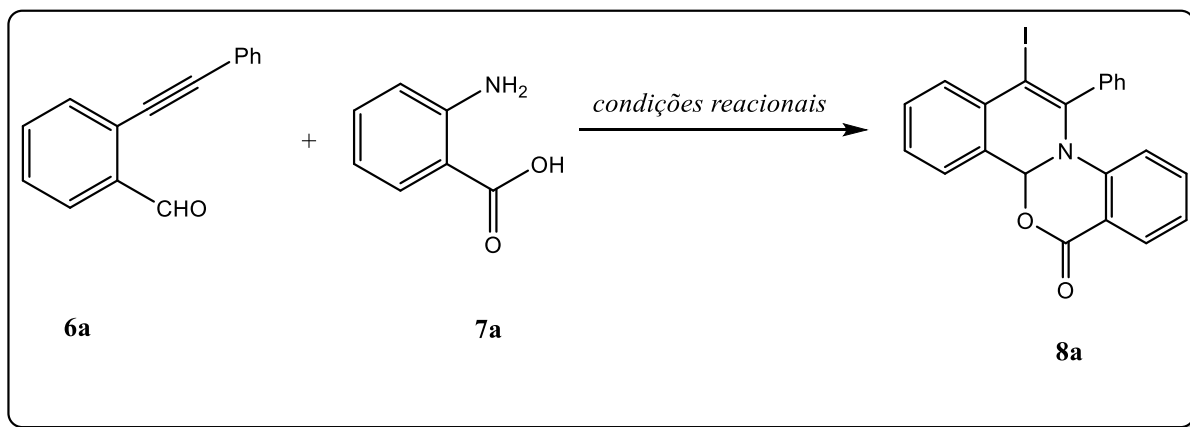
Através dessa metodologia foi possível sintetizar 14 produtos derivados de 2-alkinil-anilinas **3** e dissulfetos **4**, em uma reação livre de metais, porém houve necessidade de temperaturas elevadas para a formação do produto desejado.

Dighe e Batra (2013) propuseram uma reação de ciclização eletrofílica em um processo tandem mediado por iodo na reação entre 2-alkinilbenzaldeídos substituídos **6** e ácidos antranílicos **7** conduzindo à síntese de benzoxazinonas fundidas com iodo-1,2-diidroisoquinolina **8** com excelentes rendimentos de 78 a 94% (Esquema 6) (DIGHE, BATRA, 2013).

Contudo, os autores primeiramente realizaram alguns testes reacionais em busca de uma melhor metodologia para a síntese de benzoxazinonas **8**. Testaram diferentes catalisadores, mas somente catalisadores de iodo levaram ao produto

desejado **8**. Dentre os solventes testados, somente DMSO, acetonitrila e clorofórmio foram eficientes. O bicarbonato de sódio atuou como a melhor base da reação, acompanhado de sulfato de sódio (Esquema 5) (Tabela 1) (DIGHE, BATRA, 2013).

Esquema 5



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 1 – Condições reacionais.

Entrada ^a	Catalisador (equiv.)	Aditivo/base	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1 ^b	AgNO ₃	-	PhMe	80	3	-
2 ^b	AgNO ₃	-	H ₂ O	t.a	12	-
3 ^b	AgOTf	-	DCE	t.a	12	-
4 ^b	AgOTf	L-prolina (0,1)	EtOH	60	12	-
5	I ₂	-	MeCN	t.a	24	72
6	CuI/I ₂	-	DMSO	120	12	64
7	I ₂	K ₂ CO ₃ (3,0)	MeCN	t.a	12	68
8 ^c	I ₂	NaHCO ₃ (3,0)	MeCN	t.a	5	94
9 ^c	I ₂	NaHCO ₃ (1,5)	MeCN	t.a	5	94
10	NIS	NaHCO ₃ (3,0)	MeCN	t.a	12	18
11	I ₂	NaHCO ₃ (1,5)	CHCl ₃	t.a	8	75

12 ^b	Yb(OTf) ₃	-	DCE	t.a	12	-
13 ^b	In(OTf) ₃	-	DCE	120	12	-
14	-	-	DMF	70	2	-

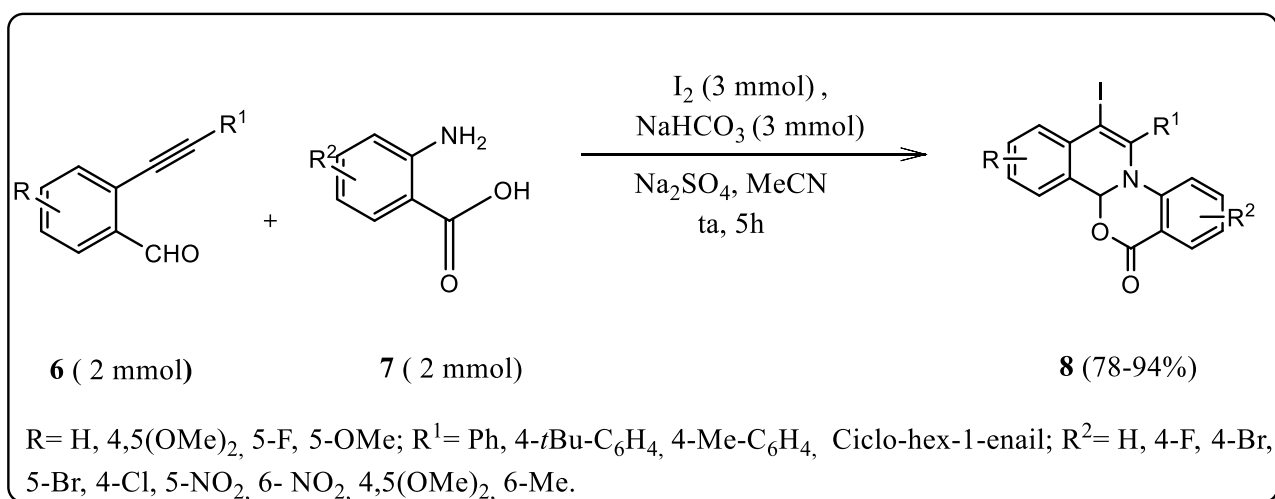
^a Condições reacionais: **6** (100 mg, 0,48 mmol), **7** (66 mg, 0,48 mmol), solvente (7 mL).

^b Atmosfera inerte.

^c Adição de Na₂SO₄ anidro (69 mg, 0,48 mmol).

Após estar em condições ideais, foi testado a versatilidade da metodologia na reação de ciclização eletrofílica em tandem mediada por iodo, dos 2-etinilbenzaldeídos substituídos **6** e ácidos antranílicos **7** (Esquema 6) (DIGHE, BATRA, 2013).

Esquema 6

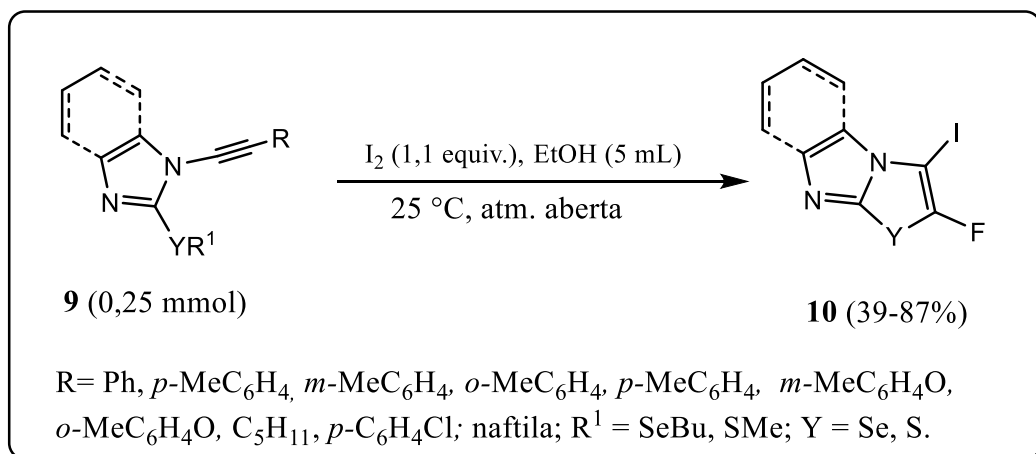


Fonte: elaborado pelo autor.

Observou-se, com exceção dos ácidos antranílicos **7** que possuem o substituinte NO₂ que é fortemente desativante, que todos os outros ácidos **7** foram suscetíveis à reação descrita no esquema 5 e possibilitaram a formação dos produtos **8** com rendimentos excelentes de 78 a 94%. Em comparação, a presença de diferentes grupos em R¹ ligados ao carbono *sp* do alcino não interferiram negativamente na reação levando aos produtos **8** desejados em altos rendimentos (Esquema 6) (DIGHE, BATRA, 2013).

Grimaldi e colaboradores (2013) descreveram uma reação de ciclização eletrofílica que oferece um procedimento eficaz para a síntese seletiva de 3-iodoimidazo[2,1-*b*]calcogenazóis **10**. Tendo como principal vantagem desta metodologia a fácil montagem dos materiais de partidas através de predecessores prontamente disponíveis (Esquema 7) (GRIMALDI *et al.*, 2013).

Esquema 7



Fonte: elaborado pelo autor

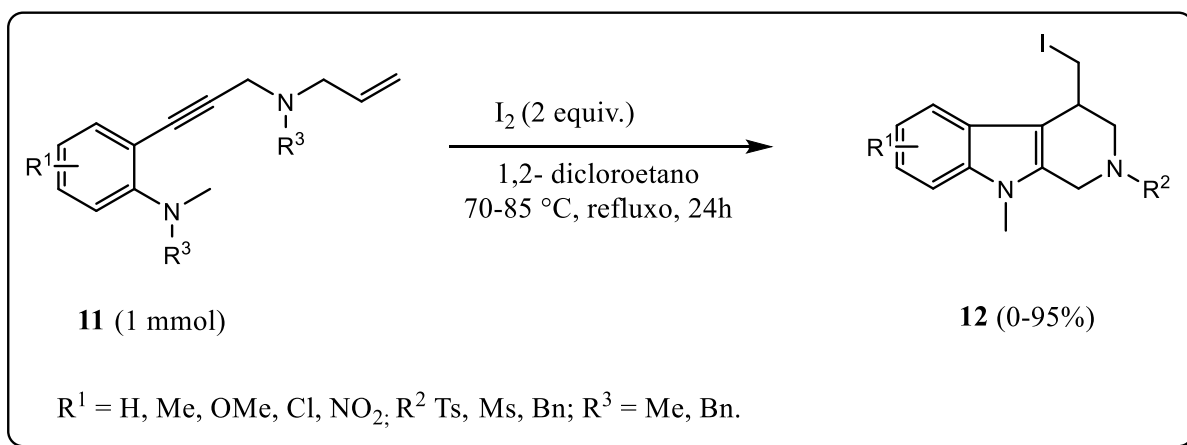
A ciclização eletrofílica de 3-iodo-2-pentylimidazo[2,1-*b*]selenazol **9** foi feita para possibilitar os equivalentes 3-iodoimidazo[2,1-*b*]calcogenazóis **10** com rendimentos bons a moderados sob excelentes condições de reação. Os resultados desses experimentos mostraram que o procedimento de ciclização não foi consideravelmente influenciado pelos efeitos eletrônicos dos substituintes nos anéis aromáticos. Grupos doadores de elétrons, grupos retiradores de elétrons e mesmo neutros ligados ao carbono *sp* levaram ao produto esperado com rendimentos bons a excelentes. Em contrapartida, a presença do grupo naftaleno diretamente ligado à ligação tripla no composto **9** ocasionou uma limitação na eficiência da ciclização concedendo o produto ciclizado correspondente com rendimento de 54%. A influência de mudança de um grupo arila para alquila que estavam diretamente ligados à ligação tripla 3-iodo-2-pentylimidazo[2,1-*b*]selenazol **9** foi analisada. Os autores inicialmente estavam preocupados como a ausência de ligações π perto da ligação tripla poderia ter efeito na reatividade tornando-a menor para o ataque nucleofílico de selênio. Porém, essa metodologia sintética foi eficaz em proporcionar a ciclização do substrato 3-iodo-2-pentylimidazo[2,1-*b*]selenazol **9**, possibilitando o esperado 3-iodo-2-pentylimidazo[2,1-*b*]selenazol em 78% de rendimento. Além disso, assim como os grupos de selênio nucleofílico, os tíois apresentaram uma boa reatividade na reação de ciclização, e 3-iodo-2-fenilimidazo [2,1-*b*] tiazol **10l** e 3-iodo-2-(2-metoxifenil) imidazol [2,1-*b*] tiazol **10m** foram obtidos de forma eficaz com rendimentos de 85 e 87%, respectivamente. Observou-se que assim como o iodo, o PhSeBr foi eficaz como agente ciclizante. Os autores concluíram que a reação com PhSeBr, uma classe de selênio eletrofílico proporcionou a ciclização de 3-iodo-2-pentylimidazo[2,1-*b*]selenazol

9a, gerando o 3-(fenilselenil) imidazoselenazol **10n** com rendimento de 68% (GRIMALDI *et al.*, 2013).

Song, Liu e Wang (2013) desenvolveram um método novo e geral para a produção de tetra-hidro- β -carbolinas substituídas com 4-iodometil por uma reação de iodociclicização eletrofílica em cascata promovida por iodo. Esta metodologia inclui duas reações eletrofílicas de iodociclicização no alcino e no alceno seguidamente em um mesmo sistema reacional.

A finalidade do substrato da reação foi analisada usando diferentes grupos de 2- (3- (alilamino) prop-1-ínil) anilina. Observou as condições desejadas para a reação, tetra-hidro- p -carbolinas substituídas com 4-iodometil onde obteve-se rendimento moderado. Inicialmente, o efeito eletrônico no substituinte no anel benzênico foi analisado (esquema 8). Anilinas que possuem grupos metila ou metoxi também como grupos nitro ou cloro, todas levaram a síntese de tetra-hidro- β -carbolinas com bons a excelentes rendimentos. Assim como o composto **11a**, a alilamina contendo metanossulfonamida **11f** sofreu ciclização eletrofílica e a mudança total foi quase quantitativa. Todavia, quando o substituinte foi alterado para benzila, **11g** reduzido em indol a iodado **12g** completamente, sem oferecer a tetrahidrocarbolina (**12g0**). O composto **11g** foi modificado quando o tempo de reação foi prolongado (SONG; LIU; WANG, 2013).

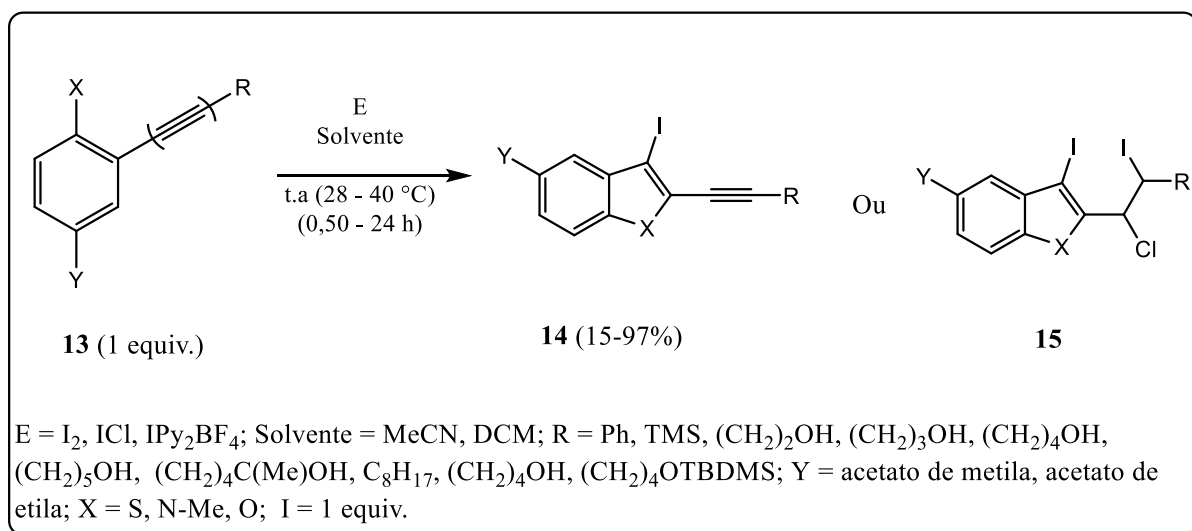
Esquema 8



Fonte: elaborado pelo autor.

Danilkina e colaboradores (2014), descreveram uma metodologia eficiente para sintetizar enediines substituídas assimetricamente fundidas para benzotiofeno, benzofurano e indol. A abordagem sugerida é fundamentada na ciclização eletrofílica de diacetilenos e acoplamento de Sonogashira (esquema 9) (DANILKINA *et al.*, 2014).

Esquema 9



Fonte: elaborado pelo autor.

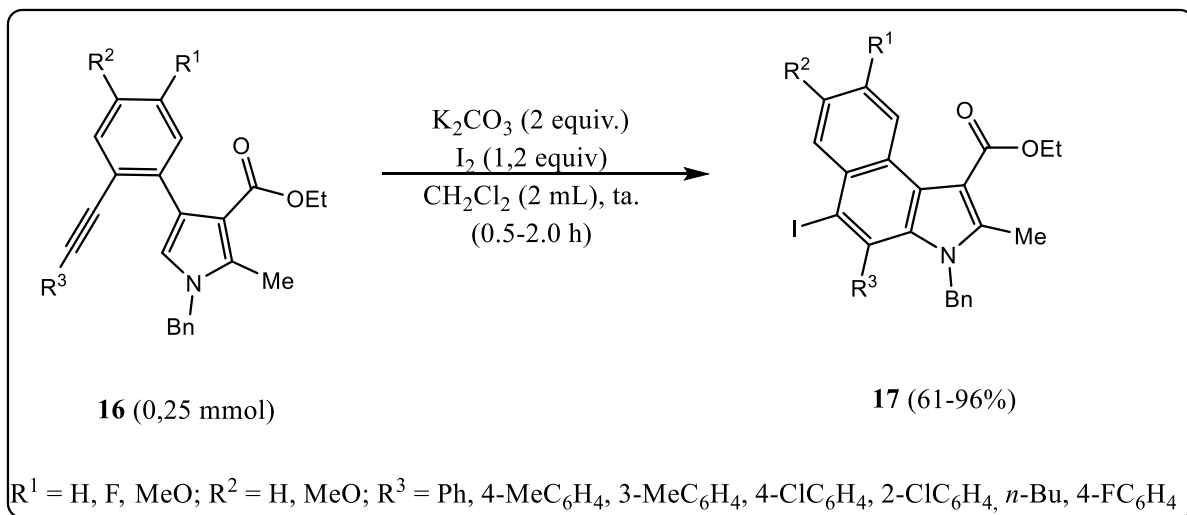
Com a finalidade de escolher as melhores condições para sintetizar etiniliodoheterociclo **14**, dois solventes com polaridade distintas (MeCN e DCM) foram comparados em seus resultados (esquema 9). A ciclização eletrofílica de fenil **13e**, trimetilsilil **13f** e tioanisóis substituídos com hidroalquil **13g, h** ocorreu de forma mais rápida com o solvente DCM do que no solvente MeCN, ainda, o uso do solvente DCM permitiu conseguir o iodobenzotiofenos **14a, b, d, e** com rendimentos quase quantitativos na faixa de 86-97%. Ao elevar a temperatura da reação para 40 °C, abaixa consideravelmente o tempo de reação que foi utilizado nas sínteses de aumento de escala (5-15 mmol) de decorrentes do benzotiofeno **14f-h**. Só quando utilizado o composto bis(piridina)iodôniotetrafluoroborato que se pode isolar o composto desejado **14b**, porém obteve-se baixo rendimento de 15% (DANILKINA *et al.*, 2014).

Martins e colaboradores (2015), descreveram uma metodologia de iodociclização fácil e apropriada de 4-(2-prop-1-ínilfenil)-1*H*-pirróis **16** para relatar a síntese de 3 polissubstituídos *H*-benzo[*e*]índoles **17**. A transformação foi otimizada e usando iodo (1,2 equiv.) em diclorometano e carbonato de potássio como base obteve-se os melhores resultados (MARTINS *et al.*, 2015).

Os alquinil-pirróis **17** foram ciclizados sob as condições reacionais otimizadas, possibilitando em tempos de reação curtos (0,5–2 h) os produtos esperados com rendimentos de bons a excelentes (61-96%) (esquema 10). Variações pequenas dos rendimentos desses produtos foram analisadas. Estes contendo cloro como um retirador de elétrons do fenil não ligado ao anel pirrol foram acessados e obtidos

rendimentos mais baixos do que seus similares carregando grupos metila neste anel fenil (MARTINS *et al.*, 2015).

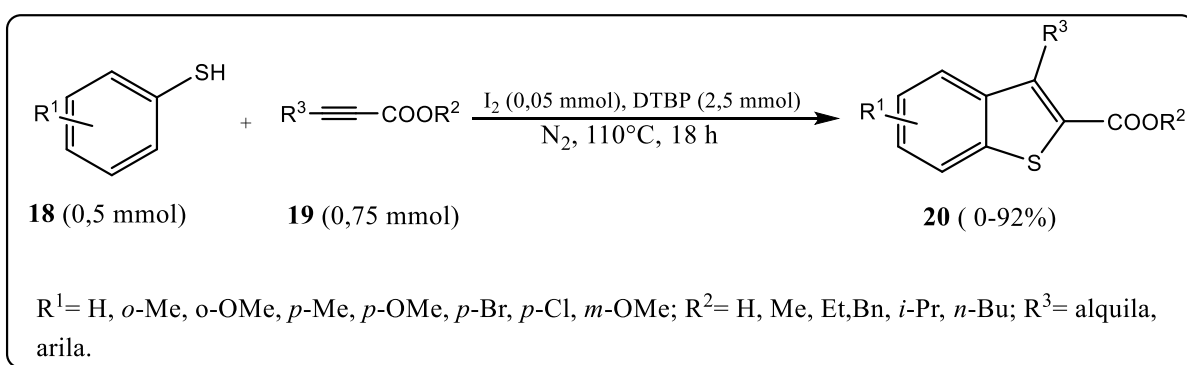
Esquema 10



Fonte: elaborado pelo autor.

Yan e colaboradores (2015) descreveram uma nova metodologia catalisada por iodo para a síntese de benzotiofeno **20** através de reações em cascata de tio-fenóis substituídos **18** com alcinos, sob condições de reação livres de solvente e metais. O referido protocolo usa iodo molecular que é barato e usado em quantidades catalíticas, levando aos produtos **20** em rendimentos moderados a excelentes (Esquema 11) (YAN *et al.*, 2015).

Esquema 11



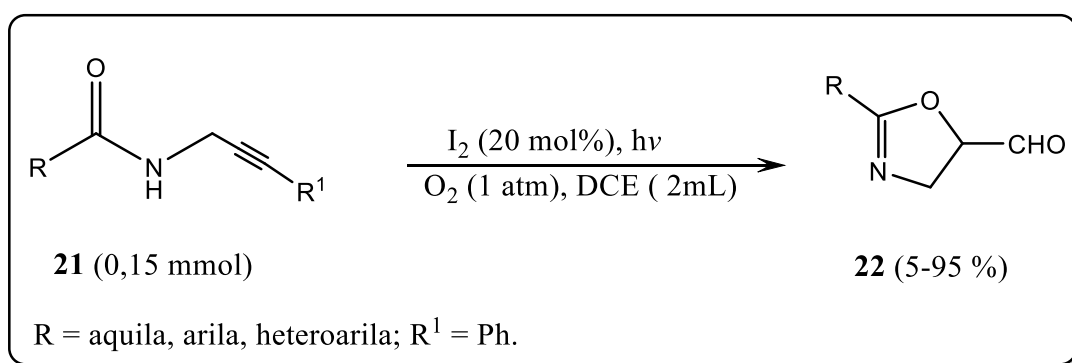
Fonte: elaborado pelo autor.

A generalidade e a abrangência da metodologia de ciclização desenvolvida foi analisada empregando diferentes substratos frente as condições de reação otimizadas. De maneira geral, os produtos **20** foram obtidos com rendimentos moderados a excelentes sob as condições padrão. Para tiofenóis substituídos **18**, seja substratos ricos em elétrons, grupos com deficiência de elétrons, grupos neutros não

se observou diferença evidente na reatividade. Para os alcinos assimétricos **19**, substratos com grupos de retiradores de elétrons demonstraram maior reatividade. Vale destacar que este método apresenta alta regioseletividade. Ademais, a metodologia de ciclização catalisada por iodo sem metais se mostrou tolerante a presença de alguns grupos funcionais, que incluem ésteres, éteres e ligações de C-Cl e C-Br (Esquema 11) (YAN *et al.*, 2015).

LIU e colaboradores (2017) pesquisaram um conceito embasado em um sistema fotocatalítico para promover a ciclização de amidas propargílicas **21**. Uma quantidade catalítica de iodo molecular é empregada agindo tanto como fotocatalisador de luz visível bem como um ácido de lewis, possibilitando a ativação direta da tripla ligação dos substratos **21** para as reações de ciclização eletrofílica. A luz visível é essencial para desiodação do intermediário e da iodociclização da propargílica (esquema 12).

Esquema 12



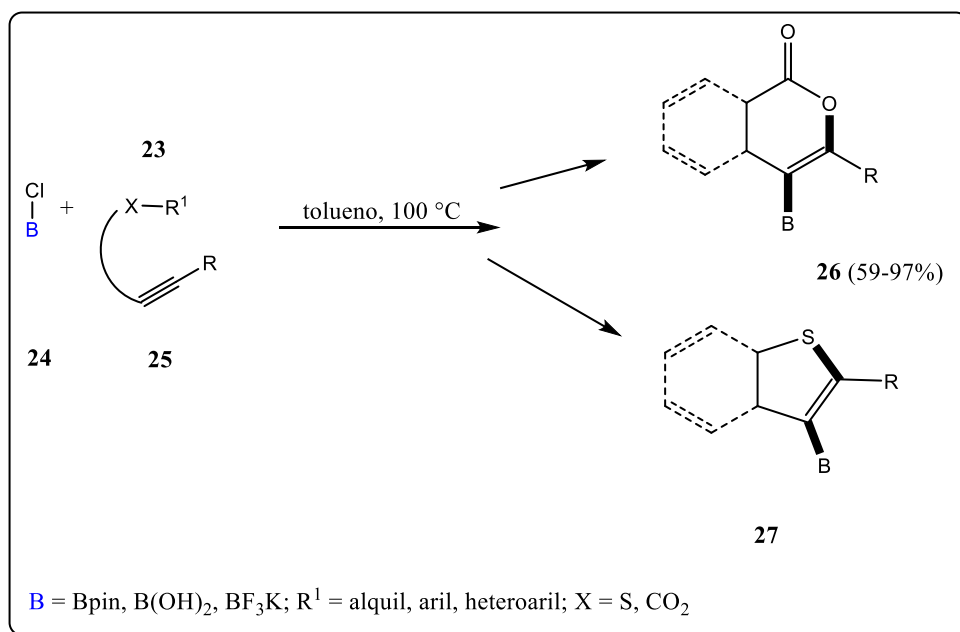
Fonte: elaborado pelo autor

Através do uso desse sistema de ciclização fotocatalisado uma ampla diversidade de amidas propargílicas substituídas **21** foi empregada como substratos para explorar a versatilidade do método e a obtenção de derivados de oxazóis **22** (esquema 9). Os substratos contendo anéis benzênicos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons dos anéis benzênicos em R levaram aos produtos **22** em rendimentos bons a excelentes. Substratos heteroaromáticos e amidas propargílicas **22** substituídas com vinil também forneceram bons rendimentos (43-47%). Contudo, quando uma amida propargílica contendo uma fenila ligada a tripla ligação carbono **21** foi empregada, o produto esperado foi obtido em apenas 5% de rendimento, evidenciando uma limitação para a metodologia (esquema 12) (LIU *et al.*, 2017).

Issaian e colaboradores (2017), descrevem o desenvolvimento de reações de heterociclização borilativa que se conecta ao núcleo heterocíclico e insere o boro em um passo sintético. A metodologia foi feita em duas classes: um processo borilação direta e uma borilação formal. O método borilação direta se refere a reações de adição a partir de uma ligação pré formada do elemento boro σ que é indispensável no caminho mecanístico para a formação do produto. Já o método de borilação formal se refere a reações de adição que não precisam formar uma ligação de elemento boro, ao contrário disso, avança através da ligação π carbono-carbono por uma origem eletrofílica de boro seguida de desalquilação e desalcilação. Por processo eletrofílico terá a ativação do alcino ao invés da ativação da ligação do elemento boro, a borilação formal proporciona uma técnica complementar para os reagentes organoboro neutros (esquema 13) (ISSAIAN *et al.*, 2017).

Issaian e colaboradores (2017) sintetizaram derivados de piranonas **26** com borilação direta e derivados de benzotiofeno **27** através da borilação formal utilizando diferentes compostos de boro **24** para promoveu uma reação de ciclização eletrofílica (Esquema 13) (ISSAIAN *et al.*, 2017).

Esquema 13

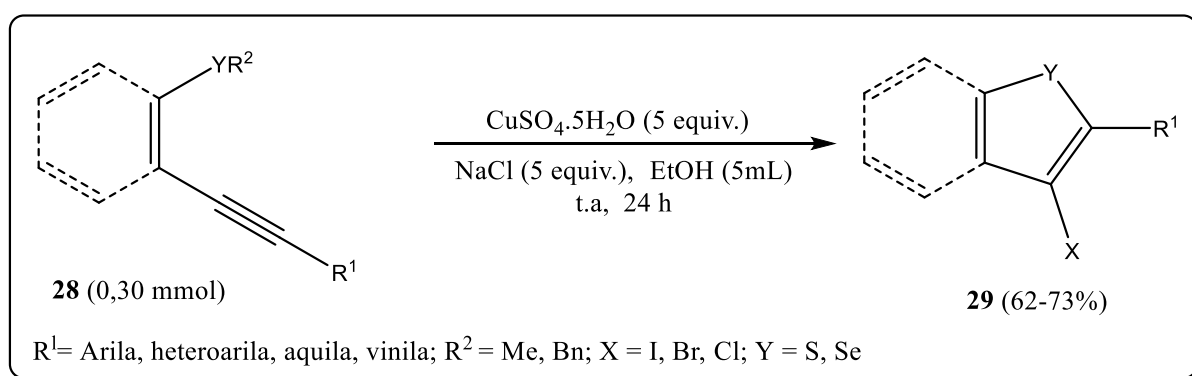


Fonte: elaborado pelo autor.

Kesharwani e colaboradores (2017), descrevem um método ambientalmente favorável para a síntese de benzeno[*b*]selenofeno **29** através de clorociclização eletrofílica com rendimentos bons. Mais importante, a clorociclização foi efetuada com êxito em muitos sistemas heterocíclicos com este procedimento em conjunto com a

bromo- e iodociclização. Ou seja, a única circunstância expressa em que quaisquer dos três halogênios (I, Br, Cl) é capaz de ser acrescentado no mesmo composto heterocíclicos mudando apenas os halogenetos de sódio bem como uma fonte de halogeneto eletrofílico. Ainda, este método foi utilizado para a sintetizar variados selenofenos, tiofenos e benzo-[*b*]-selenofenos halogenados **29** com altos rendimentos. Esta metodologia possui inúmeras vantagens para as reações, já que usa compostos de partida simples, por ser um método ambientalmente favorável utiliza etanol como solvente ecológico, em conjunto com os reagentes inorgânicos com baixa toxicidade e baratos, como o sulfato de cobre (II) penta hidratado e halogenetos de sódio para as reações de clorociclização (esquema 14) (KESHARWANI *et al.*,2017).

Esquema 14



Fonte: elaborado pelo autor.

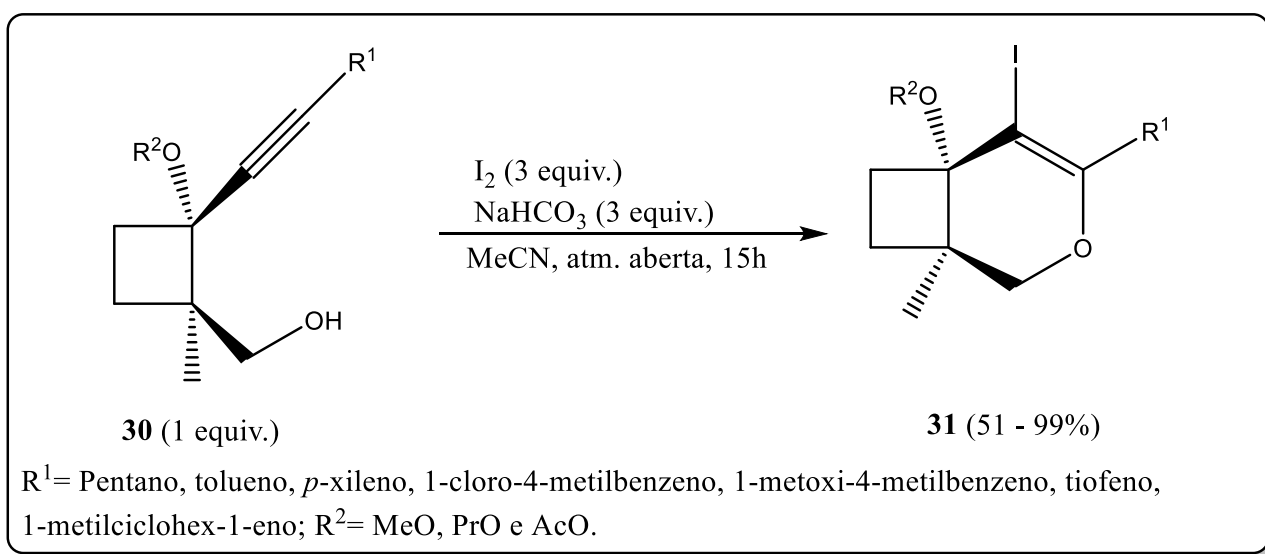
A enina **28**, um composto similar de selênio do alcino (z)- (1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il) (metil)sulfano, no momento em que é sujeitadas as mesmas circunstâncias de ciclização fornece os produtos de cloro-, bromo-, iodoselenofeno **29** pretendidos em rendimentos altos, respectivamente 81%, 92% e 95%. Os autores destacam a superioridade desta metodologia, pois os produtos de cloro e bromo ciclizados tiveram os mais elevados rendimentos em comparação com outras metodologias relatadas por outros autores (esquema 14) (KESHARWANI *et al.*,2017).

Apesar de já ter sido relatada a bromo- e iodociclização de 2-alquinilmetilselenobenzeno, não existe qualquer citação de clorociclização. O protocolo desenvolvido por Kesharwani e colaboradores revela a primeira citação da reação de clorociclização a partir de 2- alquinilmetilselenobenzeno utilizando cloreto de sódio e etanol como solvente ecológico. O clorobenzeno[*b*]selenofeno **29** teve um rendimento bom de 72%. O bromobenzeno[*b*]selenofeno e iodobenzeno[*b*]selenofeno

resultados da substituição do NaCl por NaBr e NaI, foram obtidos com os respectivos rendimentos 73% e 62% (esquema 14) (KESHARWANI *et al.*, 2017).

Garre e colaboradores (2019), relatam uma metodologia para a síntese seletiva de dihidropiranos e metilenotetrahidrofuranos fundidos **31** a ciclobutano por meio de alquinilciclobutanos comuns **30**, através de ciclizações adicionais promovidas por iodo (esquema 15) (GARRE *et al.*, 2019).

Esquema 15



Fonte: elaborado pelo autor.

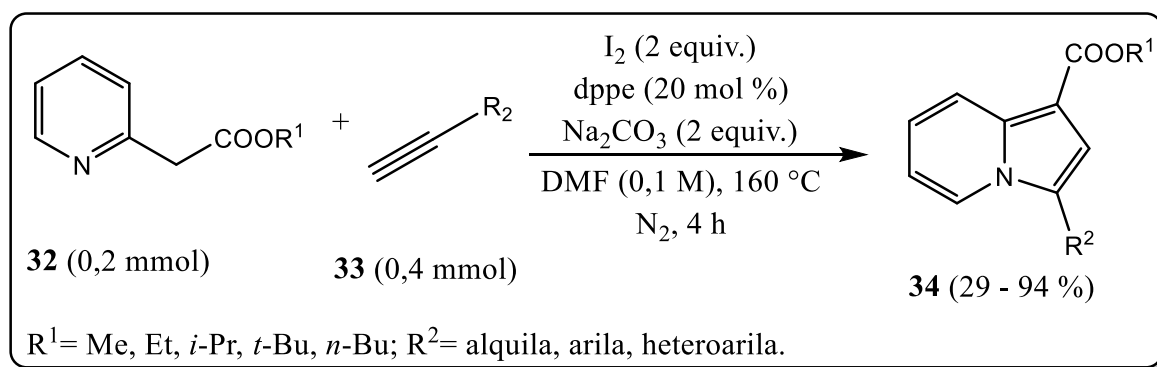
Considerando a alta seletividade da iodociclização do composto ((1*R*, 2*R*)-2-metoxi-1-metil-2-(feniletinil)ciclobutil)metanol **31a** em direção a formação de dihidropirano fundido com ciclobutano ((1*R*, 6*S*)-5-iodo-6-metoxi-1-metil-4-fenil-3-oxabicyclo [4,2,0] oct-4-eno) **31a**, foi investigado o seu escopo. O (esquema 15) mostra as conclusões obtidas na iodociclização de alquinilciclobutanos **30** deu uma sequência de di-hidropiranos fundidos **31** com moderados a altos rendimentos (GARRE *et al.*, 2019).

Compostos com anéis de fenila e com grupos retiradores e doadores de elétrons (**31 a – d**) como substituintes heteroaromáticos (**31e**) e alquinila (**31f**) foram adquiridos por meio de alcinilciclobutanos adequados **30** em uma reação que segue com rendimentos de bons a excelentes. Nestas condições, um substituinte aquila foi também permitido, embora as circunstâncias endo/exo dos procedimentos tenha diminuído para 2:1, o dihidropirano **31g** foi destacado em bom rendimento. Substratos possuindo grupos alcoxi ou com grupos retiradores de elétrons também produziram

correspondentes de di-hidropiranos fundidos com ciclobutano **31h** como produtos fundamentais e com alta seletividade (esquema 15) (GARRE *et al.*, 2019).

He e colaboradores (2019), apresentaram uma metodologia de ciclização oxidativa mediada por iodo molecular entre acetatos de 2-(piridina-2-ila) **32** e diferentes alcinos terminais **33** para sintetizar régio- e quimiosseletivamente indolizinas funcionalizadas nas posições C-1 e C-3 do núcleo heterocíclico **34** (esquema 16) (HE *et al.*, 2019).

Esquema 16



Fonte: elaborado pelo autor

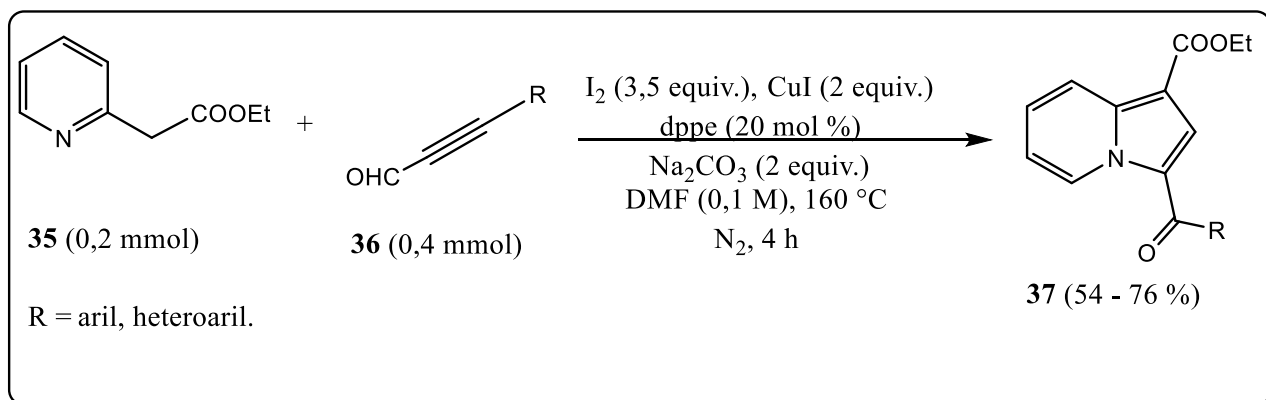
A maioria dos alcinos terminais **33** empregados possibilitou uma reação de ciclização que ocorreu de maneira “suave” para formar os produtos **34** correspondentes com rendimentos moderados. O produto orto-fluorado **34** foi separado em apenas 54% de rendimento, provavelmente por motivos de efeito de impedimento estérico. Consideravelmente, grupos retiradores de elétrons (F, CF_3 , Cl, Br e NO_2) na posição para do anel benzênico em R^2 levaram aos produtos com rendimentos moderados a excelentes de 69 a 94% (esquema 16) (HE *et al.*, 2019).

Empregando as mesmas condições para a reação de anelação envolvendo 3-fenilpropionaldeído, foi possível obter indolizinas aciladas na posição C-3 **34** em rendimentos que variaram de 54 a 76% (Esquema 16). Substratos que possuem grupos retiradores de elétrons (F e Cl) e um grupo doador (OMe) em posição para do anel benzênico ligado ao alcino **33** adaptaram-se às condições de reação, concedendo os produtos derivados de indolizinas **34** em rendimentos de 54 a 71% (esquema 16) (HE *et al.*, 2019).

Vale destacar que nesse processo de reação, alcinos como o fenilpropionato de etila **36** também podem atuar sob condições de reação modificadas, para obter o produto regioespecífico **37** com rendimentos moderados (Esquema 17). A quantidade

de iodo foi analisada e um equivalente de iodo apresentou um rendimento melhor. É satisfatório que o rendimento do produto tenha tido um aumento em 5 horas a 52% de rendimento quando a reação ocorreu em solvente DMF sem ligante (HE *et al.*, 2019).

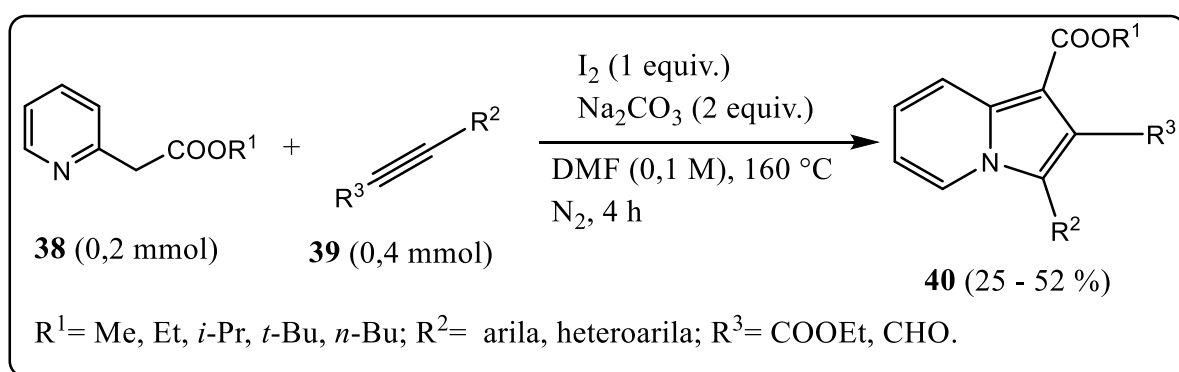
Esquema 17



Fonte: elaborado pelo autor

Diversos derivados de 2-alkilpiridinas **39** possuindo diferentes grupos éster foram tolerados sob as condições de reação estudadas levando às indolizinas **40** em rendimentos entre 31 e 47%. O 3-fenilpropionaldeído **39** também agiu bem para esta reação para obter o produto de anelação **40** com o grupo carbaldeído, proporcionando rendimento de 52%. O 3-(tiofen-2-il)propionaldeído também pode ser usado nessa reação para levar ao correspondente etil 2-formil-3-(tiofen-2-il)indolizina-1-carboxilato **40**, porém com apenas 25% de rendimento (esquema 18) (HE *et al.*, 2019).

Esquema 18

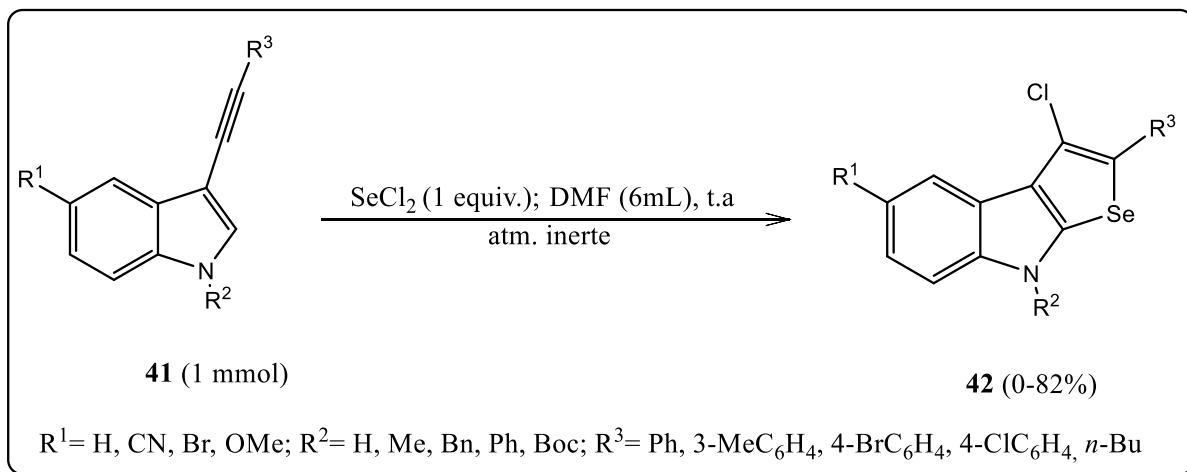


Fonte: elaborado pelo autor

Martins e colaboradores (2019) propuseram uma metodologia com economia de átomo acessível e favorável para sintetizar em uma única etapa o 3-cloro-2-fenil-8*H*-selenofeno [2,3-*b*]indol **42** por meio de ciclização eletrofílica de 3-(arilalquil)indóis **41** com SeCl₂ in situ como forma de fonte para obtenção de compostos

tricíclicos e obtiveram rendimentos moderados a muito bons (esquema 19) (MARTINS *et al.*, 2019).

Esquema 19

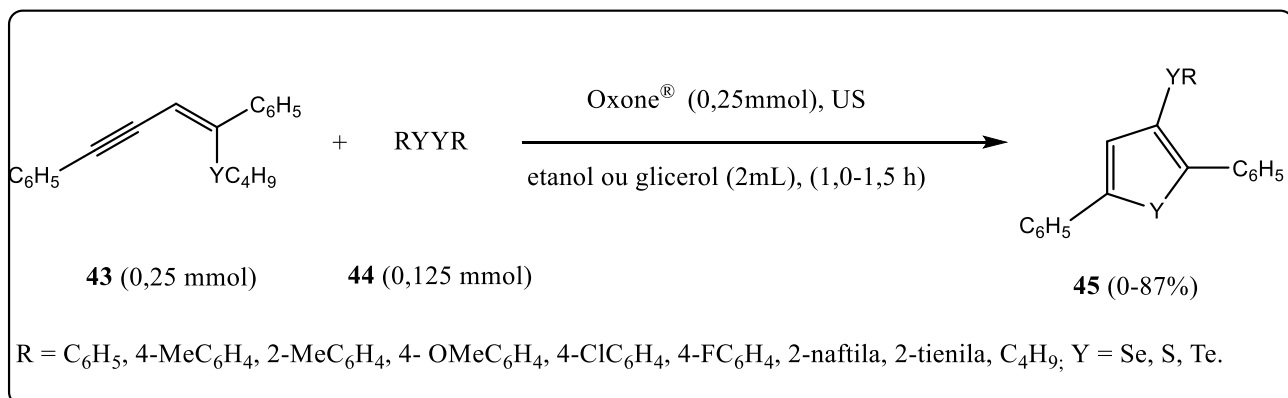


Fonte: elaborado pelo autor.

Com intuito de explorar o escopo e as limitações das reações para sintetizar compostos de selenofeno [2,3-b] indol **42** com condições principais determinadas, a metodologia desenvolvida para a obtenção de uma série de derivados de indol (**42 a-p**), utilizando alcinos terminais diferentes **41** (esquema 19). Mudando de uma variável de cada vez, foram examinados três pontos de modificação, abrangendo o substituinte ligado a posição terminal do alcino **41**, assim como os substituintes na posição 5 do indol e o Nsubstituinte do núcleo de indol **41**. Normalmente, todas as reações resultaram em produtos **42** com moderados a bons rendimentos (51-82%) e não foi observada nenhuma considerável diferença que pudesse ser concedida a presença de substituintes doadores de elétrons do anel de indol isocíclico **41** (esquema 19) (MARTINS *et al.*, 2019).

Soares e colaboradores (2020) descrevem uma metodologia para a síntese de 3-selanil- e 3-telanilcalcogenofenos **45** pela ciclização eletrofílica de (*Z*) - calcogenoeninas **43** em circunstâncias de irradiação de ultrassom. Esta metodologia ecológica foi realizada usando Oxone® como agente oxidante, de baixa toxicidade e barato para proporcionar a clivagem oxidativa das ligações de Se e Te (esquema 20) (SOARES *et al.*, 2020).

Esquema 20

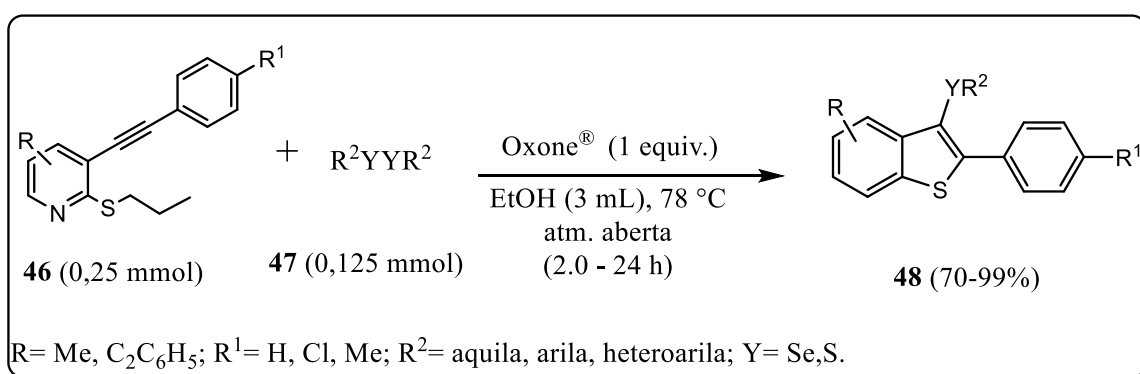


Fonte: elaborado pelo autor.

A metodologia foi desenvolvida para diversos dicalcogenetos **44** e alkeninos de Se, S, Te **43** com o escopo de analisar seus princípios e limitações na síntese de diferentes calcogenofenos **45**. Analisou-se o efeito da presença dos conjuntos de doadores de elétron (EDG) e retiradores de elétron (EWG) no anel aromático do disseleneto **44** na reação com (Z) -butil (1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il) selano **43a**. Observou-se que a presença de substituintes na posição-para do anel fenila diminui a reatividade do disseleneto **44**. Esta diminuição na reatividade é menos significativa no caso de grupos doadores de elétrons (EDGs) e selenofenos **45** para os quais se obteve rendimentos respectivos a 54% e 77% (esquema 20) (SOARES *et al.*, 2020).

Recentemente, Peglow e colaboradores (2021) descreveram um método alternativo para sintetizar 2-aryl-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas **48** por meio de ciclização eletrofílica de 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridinas **46** promovidas por espécies eletrofílicas de organocalcogênios. Alternativamente, os autores usaram Oxone[®] como oxidante verde, onde se obteve rendimentos de moderados a excelentes dos produtos **48** (esquema 21) (PEGLOW *et al.*, 2021).

Esquema 21



Fonte: elaborado pelo autor

A reação foi agitada durante duas horas (controlada por TLC), para sintetizar o produto desejado **48a** com rendimento de 99%. Com as condições ideais determinadas, foram exploradas a abrangência e as limitações da metodologia usando distintos dicalcogenetos de diorganoíla **47** e 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridinas **46** (Esquema 21). A presença do grupo metoxila, doador de elétrons, em posição para no anel benzênico dos disselenetos de diarila possibilitou produtos com rendimentos de 85 a 95 % depois de (2.5–3.0) horas de reação. Contudo, quando os disselenetos substituídos em *orto* foram usados, ocorreu um ligeiro aumento no tempo de reação e os produtos foram obtidos com rendimentos de 75 a 85 %. Para compreender um pouco o escopo da reação, os disselenetos heteroaromáticos como 2,2-disseleneto de dipiridila **47n** e bis(tiofen-2-il) disseleneto **47o** reagiram com o composto **46a**, dando os produtos desejados **48n** e **48o** com respectivamente 83% e 70% de rendimento. (PEGLOW *et al.*, 2021).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da revisão da literatura realizada neste trabalho de conclusão de curso junto aos objetivos propostos inicialmente, ficou claro a importância dos compostos heterocíclicos para a sociedade, especialmente devido a vasta quantidade de metodologias descritas para a síntese de compostos como indóis, organocalcogênios, entre outros. Entende-se a importância desses compostos em virtude das propriedades farmacológicas e biológicas que estes mesmos apresentam.

Cabe salientar que o amplo interesse pela síntese destes derivados, por meio dos químicos orgânicos sintéticos, que estão sempre empenhados em desenvolver novas metodologias experimentais, proporcionando uma ampliação das aplicabilidades na indústria. Sobre a importância dos compostos alquinílicos na síntese de derivados heterocíclicos, esses estão sendo estudados e são vistos como substratos versáteis para a síntese de compostos importantes biologicamente e farmacologicamente.

A síntese eletrofílica têm tido um grande destaque nas indústrias devido aos seus reagentes serem de baixo custo, fácil acesso e baixa toxicidade, por esse motivo, na escolha dos artigos para a revisão da literatura optou-se a busca por metodologias eficientes e sob condições reacionais mais limpas e menos energéticas para a síntese de diferentes heterociclos.

REFERÊNCIAS

AFZAL, Obaid *et al.* A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 871-910, 2015.

AGGARWAL, Trapti; Kumar, Sonu; Verma, Akhilesh K. Iodine-mediated synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 14, n. 32, p. 7639-7653, 2016.

CHEN X, LU P, WANG Y. Four iodine-mediated electrophilic cyclizations of rigid parallel triple bonds mapped from 1,8-dialkynynaphthalenes. **European Journal of Chemistry**. 2011 Jul 11;17(29):8105-14.

DANILKINA, N. A. *et al.* Electrophilic cyclization of aryldiacetylenes in the synthesis of functionalized enediyne fused to a heterocyclic core. **The Journal of organic chemistry**, v. 79, n. 19, p. 9018-9045, 2014.

DIGHE, Shashikant U.; BATRA, Sanjay. Iodine-mediated electrophilic tandem cyclization of 2-alkynylbenzaldehydes with anthranilic acid leading to 1, 2-dihydroisoquinoline-fused benzoxazinones. **Tetrahedron**, v. 69, n. 46, p. 9875-9885, 2013.

FORSCH, Ronald A.; WRIGHT, Joel E.; ROSOWSKY, Andre. Synthesis and in vitro antitumor activity of thiophene analogues of 5-chloro-5, 8-dideazafolic acid and 2-methyl-2-desamino-5-chloro-5, 8-dideazafolic acid. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 10, n. 6, p. 2067-2076, 2002.

FUGEL, Wiebke *et al.* 3, 6-Diamino-4-(2-halophenyl)-2-benzoylthieno [2, 3-b] pyridine-5-carbonitriles are selective inhibitors of Plasmodium falciparum glycogen synthase kinase-3. **Journal of medicinal chemistry**, v. 56, n. 1, p. 264-275, 2013.

FRANCHETTI, Palmarisa *et al.* Synthesis, structure, and antiproliferative activity of selenophenfurin, an inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitor analogue of selenazofurin. **Journal of medicinal chemistry**, v. 40, n. 11, p. 1731-1737, 1997

GAI, Bibiana M. *et al.* Synthesis and antidepressant-like activity of selenophenes obtained via iron (III)-PhSeSePh-mediated cyclization of Z-selenoenynes. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 10, n. 4, p. 798-807, 2012

GALL, Jessica Lara *et al.* Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl) benzofuran in mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 102, p. 109956, 2020.

GARRE, M. SOLEDAD *et al.* Regiodivergent electrophilic cyclizations of alkynylcyclobutanes for the synthesis of cyclobutane-fused O-heterocycles. **The Journal of organic chemistry**, v. 84, n. 9, p. 5712-5725, 2019.

GRAMEC, Darja; PETERLIN MAŠIČ, Lucija; SOLLNER DOLENC, Marija. Bioactivation potential of thiophene-containing drugs. **Chemical research in toxicology**, v. 27, n. 8, p. 1344-1358, 2014

GRIMALDI, T. B., GODOI, B., ROEHRS, J. A., SPERANÇA, A., & ZENI, G. (2013). Electrophilic Cyclization of N-Alkynyl-2-(organochalcogen) imidazoles: An Alternative Access to Imidazo [2, 1-b] chalcogenazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, 2013(13), 2646-2652.

HE, Lisheng et al. Iodine-mediated oxidative cyclization of 2-(Pyridin-2-yl) acetate derivatives with alkynes: condition-controlled selective synthesis of multisubstituted indolizines. **Synthesis**, v. 52, n. 03, p. 459-470, 2020.

HUDSON, J. B. *et al.* Antiviral activity of the photoactive thiophene α -terthienyl. **Photochemistry and photobiology**, v. 44, n. 4, p. 477-482, 1986

ISSAIAN, Adena; TU, Kim N.; BLUM, Suzanne A. Boron–heteroatom addition reactions via borylative heterocyclization: oxyboration, aminoboration, and thioboration. **Accounts of chemical research**, v. 50, n. 10, p. 2598-2609, 2017.

JOHN, Jinu; KOSHY, Santhosh KG. Current oral antiplatelets: focus update on prasugrel. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 25, n. 3, p. 343-349, 2012

KESHARWANI, Tanay *et al.* Green synthesis of halogenated thiophenes, selenophenes and benzo [b] selenophenes using sodium halides as a source of electrophilic halogens. **Tetrahedron letters**, v. 58, n. 7, p. 638-641, 2017.

KONG, Yulong *et al.* Synthesis of 3-Alkyl-or 3-Allenyl-2-amidobenzofurans via Electrophilic Cyclization of *o*-Anisole-Substituted Ynamides with Carbocations. **Organic letters**, v. 15, n. 2, p. 422-425, 2013.

KRAUZE, Aivars *et al.* Thieno [2, 3-b] pyridines—a new class of multidrug resistance (MDR) modulators. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 22, n. 21, p. 5860-5870, 2014

LIU, Yuliang *et al.* Iodine/visible light photocatalysis for activation of alkynes for electrophilic cyclization reactions. **ACS Catalysis**, v. 7, n. 6, p. 4093-4099, 2017.

LITVINOV, V. P.; DOTSENKO, V. V.; KRIVOKOLYSKO, S. G. The chemistry of thienopyridines. **Advances in heterocyclic chemistry**, v. 93, p. 117-178, 2007.

MARTINS, Guilherme M. *et al.* Expedient Iodocyclization Approach Toward Polysubstituted 3H-Benzo [e] indoles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 14-15, p. 3255-3261, 2015.

MARTINS, Guilherme M. et al. A Convenient and Atom-Economic One-Pot Selenium-Chloride-Mediated Synthesis of 2-Arylselenopheno [2, 3-b] indoles and Their Antifungal Activity. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 8, n. 3, p. 369-375, 2019.

MICHAEL, Joseph P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural product reports**, v. 20, n. 5, p. 458-475, 2003.

PEGLOW, Thiago J. *et al.* Synthesis of 2-Aryl-(3-Organochalcogenyl) Thieno [2, 3-b] Pyridines Promoted by Oxone®. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 1198-1206, 2021.

SOARES, Liane K. *et al.* Dichalcogenides/Oxone®-Mediated Cyclization of (Z)-Chalcogenoenynes under Ultrasound Irradiation. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 31, p. 9813-9819, 2020.

SONG, Hongjian; LIU, Yongxian; WANG, Qingmin. Cascade electrophilic iodocyclization: Efficient preparation of 4-iodomethyl substituted tetrahydro- β -carbolines and formal synthesis of oxopropaline G. **Organic letters**, v. 15, n. 13, p. 3274-3277, 2013.

STEIN, Andre L. *et al.* FeCl₃-diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-organochalcogen-3-alkynylthiophenes: synthesis of chalcogenophene [2, 3-b] thiophenes. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 11, n. 18, p. 2972-2978, 2013.

SZTUBA-SOLINSKA, Joanna *et al.* Identification of biologically active, HIV TAR RNA-binding small molecules using small molecule microarrays. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 23, p. 8402-8410, 2014.

TAO, LI-MING *et al.* Metal-free synthesis of 3-sulfenylindoles via an iodine-mediated electrophilic cyclisation of 2-alkynylanilines with disulfides. **Journal of Chemical Research**, v. 36, n. 11, p. 644-646, 2012.

WANG, Chengyu *et al.* Molecular iodine mediated cyclization reactions of 2-(1-alkynyl) benzylic alcohols to substituted indenones. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 33, p. 4402-4404, 2012.14:23

WANG, Ning-Yu *et al.* Discovery and structure–activity relationships study of novel thieno [2, 3-b] pyridine analogues as hepatitis C virus inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 24, n. 6, p. 1581-1588, 2014

WAKIMOTO, Toshiyuki *et al.* Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from the green-lipped mussel *Perna canaliculus*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 42, p. 17533-17537, 2011.

WELLINGTON, Kevin W. *et al.* One-pot laccase-catalysed synthesis of 5, 6-dihydroxylated benzo [b] furans and catechol derivatives, and their anticancer activity. **Archiv der Pharmazie**, v. 346, n. 4, p. 266-277, 2013.

WILES, Jason A. *et al.* Selenophene-containing inhibitors of type IIA bacterial topoisomerases. **Journal of medicinal chemistry**, v. 54, n. 9, p. 3418-3425, 2011.

WÖHRLE, D. *et al.* Low molecular weight, polymeric, and covalently bound cobalt (II)-phthalocyanines for the oxidation of mercaptans. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers**, v. 1, n. 1, p. 115-130, 1991.

WU, Xin-Xing *et al.* Palladium-Catalyzed Domino Cyclization/Alkylation of Terminal Alkynes: Synthesis of Alkynyl-Functionalized Azaindoline Derivatives. **Organic letters**, v. 20, n. 6, p. 1538-1541, 2018.

YAN, Kelu et al. Facile access to benzothiophenes through metal-free iodine-catalyzed intermolecular cyclization of thiophenols and alkynes. **Synlett**, v. 26, n. 13, p. 1890-1894, 2015.

YASUIKE, Shuji; KURITA, Jyoji; TSUCHIYA, Takashi. Syntheses of novel group 15 and 16 thieno [2, 3-b]-, thieno [3, 4-b]-, and thieno [3, 2-b]-heteroles. **Heterocycles**, v. 10, n. 45, p. 1891-1894, 1997.