



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL  
CAMPUS CERRO LARGO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE  
E TECNOLOGIAS SUSTENTÁVEIS**

**CLEIDI MARIA HARTMANN**

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

**CERRO LARGO**

**2022**

**CLEIDI MARIA HARTMANN**

**REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE *N,N*-DIMETIL-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

2022

**Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS**

Hartmann, Cleidi Maria  
REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE  
N,N-DIMETIL-2-(ORGANOSELENIL)ETINIL)ANILINAS PROMOVIDAS  
POR IODO MOLECULAR / Cleidi Maria Hartmann, Benhur de  
Godoi. -- 2022.  
76 f.

Orientador: Doutor Benhur de Godoi  
Co-orientadora: Doutora Adriane Sperança  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da  
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ambiente e  
Tecnologias Sustentáveis, Cerro Largo,RS, 2022.

1. Heterociclos. 2. Organocalcogênios. 3. Iodo. 4.  
Reações de Ciclização. 5. Indóis. I. Godoi, Benhur de  
II. Godoi, Benhur de, orient. III. Sperança, Adriane,  
co-orient. IV. Universidade Federal da Fronteira Sul. V.  
Título.

CLEIDI MARIA HARTMANN

**REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE N,N-DIMETIL-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.

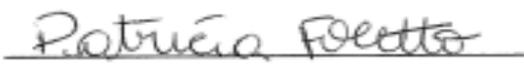
Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi.

Esta dissertação foi defendida e aprovada pela banca em: 06/09/2022.

Banca examinadora:

  
Prof. Dr. Benhur de Godoi - UFFS

  
Prof. Dr. Rosália Andrighetto - UFFS

  
Prof. Dr. Patrícia Foletto - UFFS

Aos meus pais Irineu e Marli que sempre me incentivaram a estudar e acreditar nos sonhos.

Aos meus filhos, George e Bárbara,  
por serem meu combustível em querer buscar ser sempre melhor em todos os  
sentidos e evoluir.

Às minhas irmãs, Danieli e Paula, por me incentivarem a acreditar que sou capaz e forte, por me dar apoio incondicional nos momentos difíceis.

Por serem minhas amigas, confidentes e compartilharem comigo grande parte de minha história.

Ao orientador Benhur, pela oportunidade a mim concedida em poder fazer parte de seu grupo de pesquisa, dessa forma adquirir novos conhecimentos e assim, realizar o sonho de poder ter o sonhado título de mestre. Gratidão pela ajuda, orientação, apoio, paciência e amizade construída.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecer o dom da vida e pela fé em acreditar nos nossos sonhos.

Quero agradecer a todos os meus familiares e amigos, que torceram por mim e me incentivaram.

Às minhas colegas do laboratório 105, Maira e Natália pela amizade, ajuda, apoio, parceira ao longo dessa caminhada.

Aos técnicos Éverton, Jonas, Lucas, Gustavo e Fabiane pela 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, pela disponibilidade e auxílio na execução das análises.

Às professoras Rosália Andrighetto e Patrícia Foletto por participarem da banca de avaliação dessa dissertação de mestrado.

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

Aos meus colegas de trabalho e equipe diretiva do Instituto Estadual de Educação Cristo Redentor pelo incentivo, apoio e por me substituírem nas trocas de aulas quando minha ausência na escola se fazia necessária para o desenvolvimento desta pesquisa.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram de uma forma ou outra a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

## RESUMO

Este trabalho relata os estudos para o desenvolvimento de uma metodologia sintética para a preparação de 3-iodo-1-metil-2-(organocalcogenil)-1*H*-indóis, os quais possuem um grupo derivado de organocalcogênio ligado à posição C-2 do núcleo indólico, através de reações de ciclização eletrofílica intramolecular de *N,N*-dimetil-2-((organocalcogenil)etnil)anilinas, empregando iodo molecular como agente promotor de ciclização, primando-se pela utilização de condições reacionais brandas e ecologicamente menos nocivas. Para tanto, realizou-se uma extensa pesquisa bibliográfica a fim de obter dados que fornecessem suporte teórico para o desenvolvimento das pesquisas. Assim, realizou-se uma revisão bibliográfica englobando as metodologias sintéticas reportadas até o momento para a preparação de derivados de indóis através de reações de ciclização eletrofílica intramolecular mediadas por reagentes de iodo, especialmente, envolvendo a utilização de substratos alquinílicos. Com base em condições previamente descritas, submeteu-se a 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina à reação de ciclização empregando iodo molecular e diclorometano como solvente e, foi possível a obtenção do 5-cloro-3-iodo-1-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol em 55% de rendimento. Com o intuito de aumentar a eficiência do processo de ciclização, iniciaram-se os estudos para avaliar e definir os melhores parâmetros de reação, tais como temperatura, atmosfera, tempo, quantidade de iodo molecular e a natureza do solvente. Para a realização desses estudos, os quais ainda encontram-se em andamento, optou-se pela utilização da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina como substrato padrão devido à ausência de um substituinte no anel benzênico ligado ao nitrogênio (visando minimizar uma possível influência eletrônica sobre o processo de ciclização). Os primeiros testes realizados com esse substrato provaram-se absolutamente promissores, uma vez que o produto de ciclização 3-iodo-1-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol pode ser isolado em 80% de rendimento, em um tempo de reação relativamente curto (1h).

Palavras-chave: Heterociclos, Organocalcogênios, Ciclização, Iodo, Alquinilanilinas.

## ABSTRACT

This work reports the studies for the development of a synthetic methodology for the preparation of 3-iodo-1-methyl-2-(organochalcogenyl)-1*H*-indoles, which have an organochalcogen group directly bonded to the C-2 position of the indole nucleus. through intramolecular electrophilic cyclization reactions of *N,N*-dimethyl-2-((organochalcogenyl)ethynyl)anilines, using molecular iodine as a cyclization promoting agent, emphasizing the use of mild and ecologically less harmful reaction conditions. Therefore, an extensive bibliographic research was carried out in order to get data that would provide theoretical support for the research. Thus, a literature review has made regarding the synthetic methodologies for the preparation of indole derivatives through intramolecular electrophilic cyclization reactions mediated by iodine reagents, especially involving the use of alkynyl substrates. Based on previously described conditions, the 4-chloro-*N,N*-dimethyl-2-((phenylselenyl)ethynyl)aniline was subjected to the cyclization reaction using molecular iodine and dichloromethane as solvent, and it was possible to obtain 5- chloro-3-iodo-1-methyl-2-(phenylselenyl)-1*H*-indole in 55% yield. In order to increase the efficiency of the cyclization process, studies were started to evaluate and define the best reaction parameters, such as temperature, atmosphere, time, amount of molecular iodine, and the nature of the solvent. To carry out these studies, which are still in progress, it was decided to use the *N,N*-dimethyl-2-((phenylselenyl)ethynyl)aniline as a standard substrate due to the absence of a substituent on the benzene ring attached to the nitrogen (in order to minimize a possible electronic influence on the cyclization process). The first tests performed with this substrate proved to be absolutely promising, since the cyclization product 3-iodo-1-methyl-2-(phenylselenyl)-1*H*-indole was isolated in 80% yield, in relatively short reaction time (1h).

Keywords: Heterocycles, Organochalcogens, Cyclization, Iodine, Alkynylanilines.

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Avaliação dos parâmetros de reação para a ciclização do substrato **1b**.<sup>a</sup> .....pg 57.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular de fármacos contendo núcleos heterocíclicos.....	17.
Figura 2 – Estrutura do núcleo indólico.....	17.
Figura 3 – Derivados indólicos com propriedades biológicas.....	18.
Figura 4 – Estrutura molecular de fármacos contendo o núcleo indólico.....	18.
Figura 5 – Estrutura molecular de organocalcogênios com propriedades farmacológicas.....	20.
Figura 6 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ à 400 MHz.....	53.
Figura 7 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ para o composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ à 400 MHz.....	54.
Figura 8 – Espectro de massas do composto <b>1a</b> .....	75.
Figura 9 – Espectro de massas do composto <b>2a</b> .....	75.
Figura 10 – Espectro de massas do composto <b>1b</b> .....	75.
Figura 11 – Espectro de massas do composto <b>2b</b> .....	76.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

- a.a. – atmosfera ambiente  
AIDS – síndrome da imunodeficiência adquirida  
CCD – cromatografia em camada delgada  
CG-EM – Cromatógrafo de fase gasosa – Espectrômetro de massas  
DCM – Diclorometano  
DPDT – ditelureto de difenila  
DMF – *N,N*-Dimetilformamida  
DMSO – Dimetilssulfóxido  
equiv. – Equivalente  
eq. – equação  
ET – Estado de transição  
Et – Etila  
EWG – Electron Withdrawing Group (Grupo Retirador de Elétrons)  
HIV – vírus da imunodeficiência humana  
Me – Metila  
NIS – *N*-iodosuccinimida  
NMP – *N*-metil-2-pirrolidona  
Ph – Fenila  
Rend. – Rendimento  
RMN <sup>13</sup>C – Ressonância magnética nuclear de carbono  
RMN <sup>1</sup>H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
t.a. – Temperatura ambiente  
THF – Tetraidrofurano  
TBHP – Hidroperóxido de *tert*-butila

**SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>22</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>50</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>60</b>
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>61</b>
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS .....	61
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear .....	61
5.1.2 Espectrometria de massas.....	61
5.1.3 Solventes e reagentes.....	61
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	62
5.2.1 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub> .....	62
5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de diarila .....	63
5.2.4 Procedimento geral para a preparação das 2-((organoselenil)etnil) anilinas 1 .....	63
5.2.5 Procedimento geral para a síntese dos 3-iodo-1-metil-2-(organoselenil)- 1 <i>H</i> -indóis .....	64
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE /APPENDIX .....</b>	<b>75</b>

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

No âmbito da síntese de moléculas orgânicas muitas classes têm grandes destaques, dentre elas podemos ressaltar os compostos orgânicos cíclicos que contêm em sua estrutura um ou mais átomos diferentes do carbono, os chamados heterociclos. São substâncias que desempenham um papel importante em inúmeras áreas da Ciência, como por exemplo, na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos. A química dos heterociclos é uma rica fonte de novos compostos devido às inúmeras combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos sendo mais comumente observada a presença de enxofre, oxigênio ou nitrogênio (ANDRIGHETTO; SEBASTIANI, 2021), que podem ser planejadas, fornecendo substâncias com as mais diversas propriedades físicas, químicas e estruturais (DRUZHININ; BALENKOVA; NENAJDENKO, 2007).

A grande relevância dos compostos heterocíclicos, tanto para a síntese orgânica quanto por suas propriedades biológicas e terapêuticas (BALABAN; ONICIU; KATRITZKY, 2004), contribuiu para que grande parte das pesquisas em química de heterociclos esteja voltada ao desenvolvimento de estratégias sintéticas eficientes e à descoberta de novos métodos de formação de anéis, uma vez que mais da metade dos compostos biologicamente ativos produzidos pela natureza contém uma porção heterocíclica como unidade fundamental em sua estrutura. Esse fato fez com que o interesse nessas substâncias crescesse constantemente ao longo das últimas décadas (MEI-MEI, et al. 2021).

Uma grande variedade de fármacos de interesse com diversas propriedades terapêuticas possui em suas estruturas núcleos heterocíclicos como, por exemplo, a Ritalina que é utilizada para o controle da Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) (AHMANN, et al., 1993), o cetoconazol que é um antifúngico imidazólico de amplo espectro (PISCITELLI, et al., 1991) e a dipirona que é um potente analgésico e antipirético (BARREIRO; FRAGA, 2001) (Figura 1).

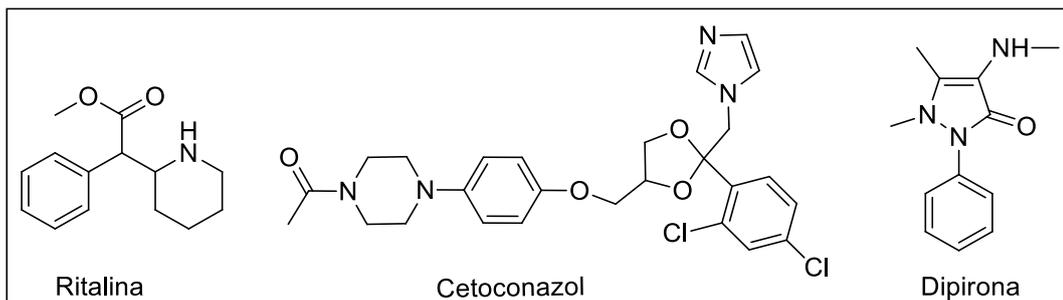


Figura 1 - Estrutura molecular de fármacos contendo núcleos heterocíclicos.

Fonte: Elaborado pela autora.

Embora sua química seja um assunto bem estabelecido para os pesquisadores, as substâncias heterocíclicas continuam atraindo muita atenção da comunidade científica e motiva os químicos sintéticos a devotarem especial atenção à obtenção de novos heterociclos como potenciais agentes terapêuticos (ANDRIGHETTO; SEBASTIANI, 2021). O indol possui uma estrutura bicíclica, consistindo de um anel benzênico de seis membros fundido a um anel pirrólico de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio (TSUJI et al., 1990) (Figura 2).

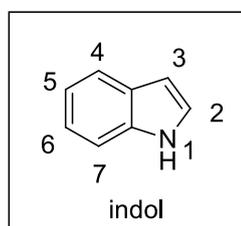


Figura 2 – Estrutura do núcleo indólico

Fonte: Elaborado pela autora.

A família de compostos contendo o núcleo indólico inclui um enorme número de produtos farmacêuticos, alcaloides e de agentes potencialmente terapêuticos (SUNDBER, 2010), corantes e solventes industriais. O indol é também usado como fixador de perfume e aromatizante sintético (SULLIVAN; GAD, 2014).

Muitos compostos derivados do indol apresentam papel fundamental no organismo humano e em plantas como, por exemplo, o triptofano que é o precursor do neurotransmissor serotonina (PALEGO et al, 2016) e o ácido indolacético (heteroauxina), hormônio que promove o desenvolvimento de raízes em estacas de plantas (WENT, 1945) (Figura 3).

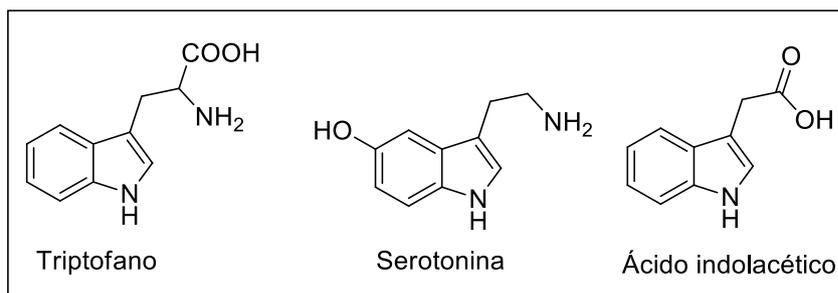


Figura 3 – Derivados indólicos com propriedades biológicas

Fonte: Elaborado pela autora.

Os indóis e seus derivados são bem conhecidos como uma importante classe de compostos heterocíclicos, sendo seu núcleo um componente quase onipresente de produtos naturais biologicamente ativos, difundidos em diferentes espécies de plantas, animais e organismos marinhos (SHANG et al., 2017). O núcleo indólico está amplamente presente na estrutura molecular de medicamentos antivirais e inibidores de transcriptase reversa, drogas usadas para tratar infecção por HIV (AIDS) (KAUSHIK et al., 2013). A reserpina, um alcalóide indólico, é utilizada no tratamento da hipertensão arterial e também no tratamento da agitação grave em pacientes com transtornos mentais. A ajmalicina, um alcaloide indólico presente em diversas plantas, é um medicamento utilizado para o tratamento da hipertensão arterial. A vinblastina é aplicada para o tratamento de vários tipos de câncer, como sarcoma de Kaposi, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e câncer de testículo ou mama (CARLOS, 2007) (Figura 4).

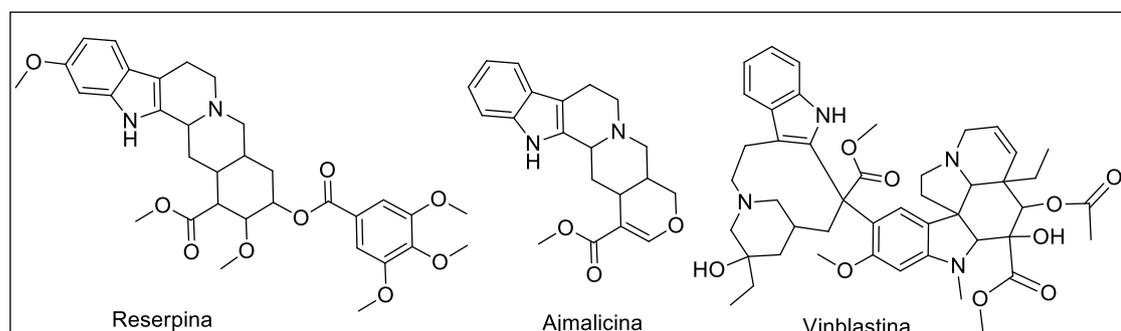


Figura 4 - Estrutura molecular de fármacos contendo o núcleo indólico.

Fonte: Elaborado pela autora.

Por esses motivos, vários métodos foram relatados para a síntese desses heterociclos, fazendo com que nos últimos cem anos, muitos protocolos fossem estudados e desenvolvidos para a preparação de núcleos indólicos, por exemplo, versões modernas de métodos de síntese clássicos (reações denominadas junto com a síntese de indol), tais como: síntese de indol de Bartoli (BARTOLI; DALPOZZO; NARDI, 2014), síntese de indol de Hemetsberger (BINGUL; KUMAR; BLACK, 2020), síntese de indol Bischler (BISCHLER; FIREMAN, 1893), síntese de indol Julia (BAUDIN; JULIA, 1986), Síntese de indol de Larock (LAROCK; YUM, 1991; LAROCK; YUM; REFVIK, 1998), síntese de indol de Nenitzescu (LI, 2009), síntese de indol de Madelung (HOULIHAN; PARRINO; UIKE, 1981), e a mais importante, síntese de indol de Fischer (FISCHER; JOURDAN, 1883; ROBINSON, 1963) e Leimgruber (BATCHO, 2003) que serviram de inspiração para o desenvolvimento de novos métodos (CACCHI; FABRIZI, 2011; MÜLLER; WEBBER; LIST, 2011).

Apesar do amplo número de protocolos já descritos, o desenvolvimento de uma abordagem simples, conveniente e ecologicamente correta para a síntese desses compostos ainda representa uma demanda.

Outro grupo de compostos que têm destaque em síntese orgânica são os compostos derivados de calcogênios que apresentam selênio, enxofre e telúrio em sua estrutura. Uma vez que muitos de seus derivados também apresentam atividades biológicas relevantes (JAMIER; BA; JACOB, 2010) tornam-se de grande importância e interesse, sendo que esses compostos têm demonstrado uma vasta aplicabilidade sintética (MUGESH; SINGH, 2002) e farmacológica (MUGESH; DU MONT; SIES, 2001; CHASTEEN; BENTLEY, 2003).

Um substituinte organocalcogenila pode ser introduzido na estrutura de moléculas orgânicas utilizando tanto espécies nucleofílicas como eletrofílicas de calcogênios. Uma vez ligados à estrutura de uma molécula orgânica, esses grupos podem ser substituídos de maneira relativamente fácil, fazendo-se uso de diferentes protocolos, possibilitando assim, a inserção de grupos funcionais variados na estrutura de moléculas orgânicas (SILVEIRA et al., 2003; STEIN; BILHERI; ZENI, 2015; SPERANÇA; GODOI; ZENI, 2013).

Como exemplo de organocalcogênios, temos o disseleneto de difenila que possui dois átomos de selênio interligados em sua estrutura e apresenta inúmeras funções tais como anti-inflamatórias (NOGUEIRA et al., 2003), antioxidantes (BORGES et al., 2006). O ditelureto de difenila (DPDT), um derivado orgânico do

telúrio, apresenta propriedades antioxidantes, antígenotóxicas, antimutagênicas e anticancerígenas (TRINDADE et al., 2019). E, provavelmente a substância mais importante e mundialmente reconhecida seja o Ebselen, que é muito estudado por sua atividade antiinflamatória e antioxidante (NASCIMENTO; CORDEIRO; SILVA, 2019) (Figura 5).

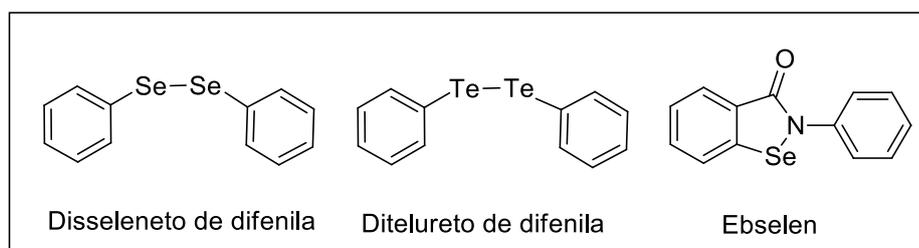


Figura 5 - Estrutura molecular de organocalcogênios com propriedades farmacológicas

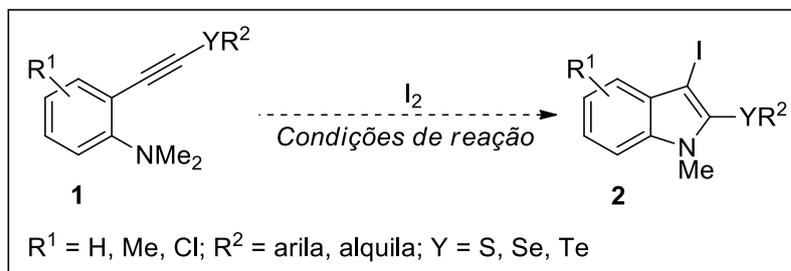
Fonte: Elaborado pela autora.

Conhecendo-se as possibilidades que os compostos heterocíclicos apresentam estando vinculados a moléculas contendo calcogênios, tanto do ponto de vista farmacológico como sintético, surge o interesse por metodologias de preparo de novos compostos heterocíclicos contendo enxofre, selênio ou telúrio em uma mesma estrutura química. Um importante protocolo sintético já descrito por diferentes grupos de pesquisa consiste na ciclização intramolecular de um substrato abrangendo um heteroátomo vizinho a uma ligação tripla, promovida por uma fonte eletrofílica (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.

Considerando a relevância científica e o potencial sintético e farmacológico dos indóis e dos organocalcogênios, o objetivo desse trabalho é desenvolver uma metodologia eficiente para obtenção de 3-iodo-*N*-metil-2-(organocalcogenil)-1*H*-indóis **2** através da utilização *N,N*-dimetil-2-((organocalcogenil)etinil)anilinas **1** como materiais de partida em reações de ciclização eletrofílica intramolecular, utilizando iodo molecular como agente promotor dessas transformações, buscando condições de reação brandas, de baixo custo e com menor impacto ambiental, para obtenção

das moléculas que incorporem as características estruturais dos indóis bem como dos organocalcogênios (Figura 6).

Esquema 1



Fonte: Elaborado pela autora.

Além disso, objetivou-se fazer um levantamento geral sobre os métodos sintéticos descritos na literatura para a preparação de indóis através de reações de ciclização, consultando-se ao banco de dados especializado (*Web of Science*), a fim de embasar as pesquisas e as abordagens experimentais a serem estudadas.

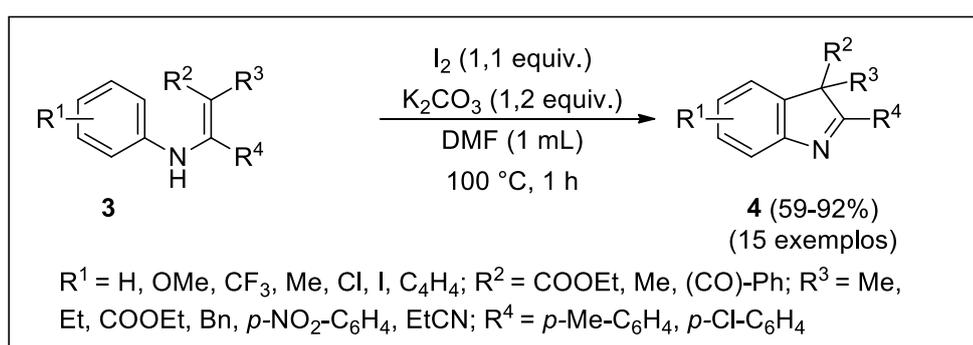
## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

Considerando os aspectos mencionados na introdução e a grande importância dos compostos heterocíclicos bem como dos organocalcogênicos, várias metodologias vêm sendo estudadas, desenvolvidas e aprimoradas para o preparo desses compostos. Tendo esse trabalho o intuito de apresentar uma série de indóis formados a partir da ciclização eletrofílica intramolecular, este capítulo tem como objetivo situar o leitor de alguns métodos que já foram desenvolvidos para a preparação de indóis através de reações de ciclização de substratos insaturados.

Nos últimos anos, houve um crescimento considerável na aplicação de sistemas reacionais baseados em reagente de iodo a várias sínteses orgânicas devido à sua baixa toxicidade, a ter custo relativamente baixo, a ser ecologicamente correto, além de possuir reatividade comparável a dos metais de transição.

A síntese de 3*H*-indóis **4** foi descrita por He e colaboradores em 2010 através da ciclização intramolecular de enaminas **3** mediada por iodo. Uma grande variedade de derivados de 3*H*-indóis **4** contendo grupos funcionais variados foram obtidos em bons a altos rendimentos (59 a 92%), sob condições de reação livres de metais de transição, conforme o Esquema 2 (HE; LI; LI, 2010).

Esquema 2

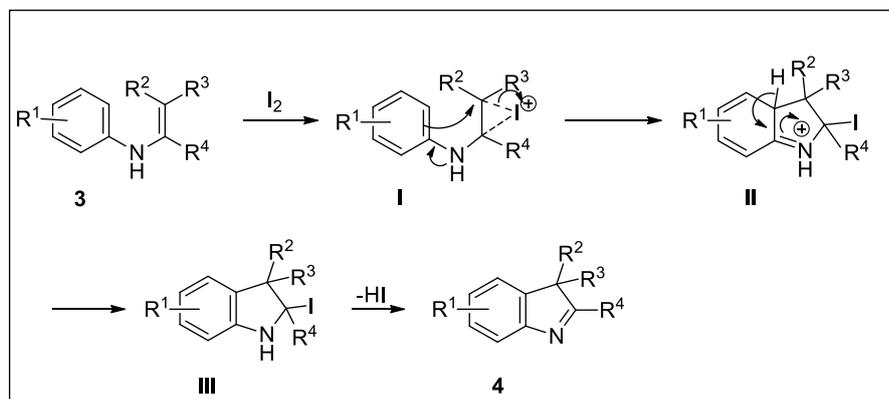


Fonte: Elaborado pela autora.

A proposta mecanística inicial para a formação dos indóis **4** foi baseada em uma via geral de iodociclização (Esquema 3). A interação da ligação dupla C=C da enamina com iodo molecular, forma um intermediário de iodônio de três membros **I**, seguido por uma substituição eletrofílica aromática intramolecular para fornecer o

intermediário **II**. Então, através de um processo de desprotonação, sob condições básicas, obtém-se o intermediário **III**, o qual fornece o correspondente 3*H*-indol **4**, com liberação de HI.

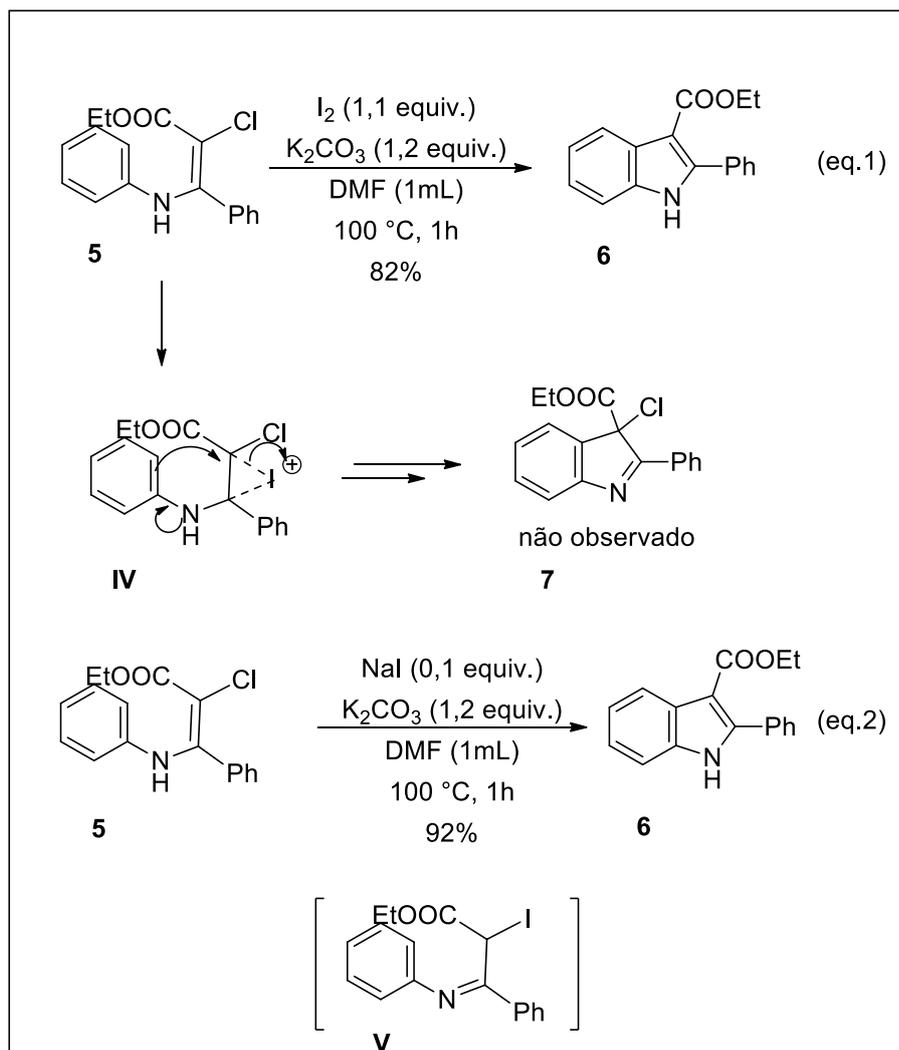
Esquema 3



Fonte: Elaborado pela autora.

No entanto, quando a enamina **5** substituída com cloro foi empregada na reação, o produto desclorado indol **6** foi formado sob as condições de reação padrão no passo reacional 1, Esquema 4. O produto **7** esperado não foi observado. Para investigar o papel de  $I_2$  nessa reação, uma quantidade catalítica de NaI em vez de  $I_2$  estequiométrica foi usada e o produto **6** foi obtido com um rendimento de 92% (eq. 2). Esses resultados sugeriram que um intermediário de iodeto **V**, presumivelmente formado por deslocamento nucleofílico de Cl por I no tautômero **5**, está envolvido na presente transformação. Além disso, a aplicação de uma quantidade catalítica NaI no passo reacional 2, também indicou que um intermediário de iodônio de três membros **IV** não está envolvido na formação do anel indol, conforme apresenta o Esquema 4.

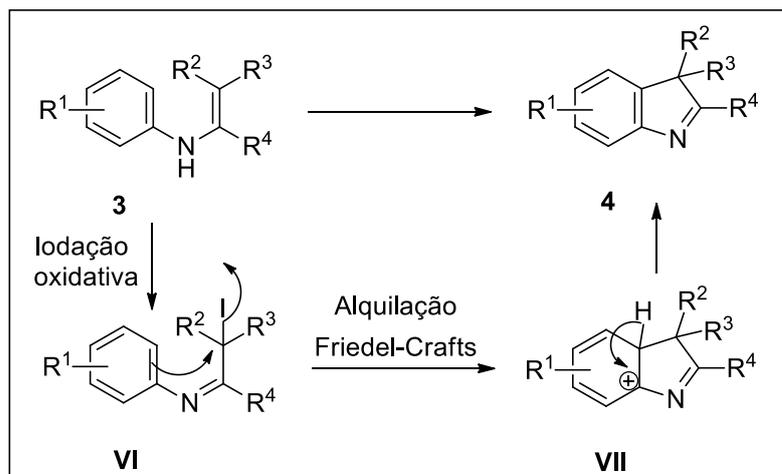
Esquema 4



Fonte: Elaborado pela autora.

Além disso, uma série de experimentos de competição foram realizados para abordar as influências das propriedades eletrônicas de enaminas na presente transformação. Os resultados mostraram que a taxa de reação de *N*-fenil enaminas **3** com grupos doadores de elétrons na posição *para* é mais rápido do que aqueles com grupos retiradores de elétrons, o que concorda com a alquilação aromática de Friedel-Crafts. Com base nestes resultados e na literatura, é proposto um mecanismo para a formação dos 3*H*-indóis **4** (Esquema 5). A iodação oxidativa gera um intermediário iodeto **VI**. Conseqüentemente, o intermediário **VII** é formado por meio de uma reação intramolecular de alquilação aromática de Friedel-Crafts, seguida de rearomatização para formar 3*H*-indol **4** conforme Esquema a seguir.

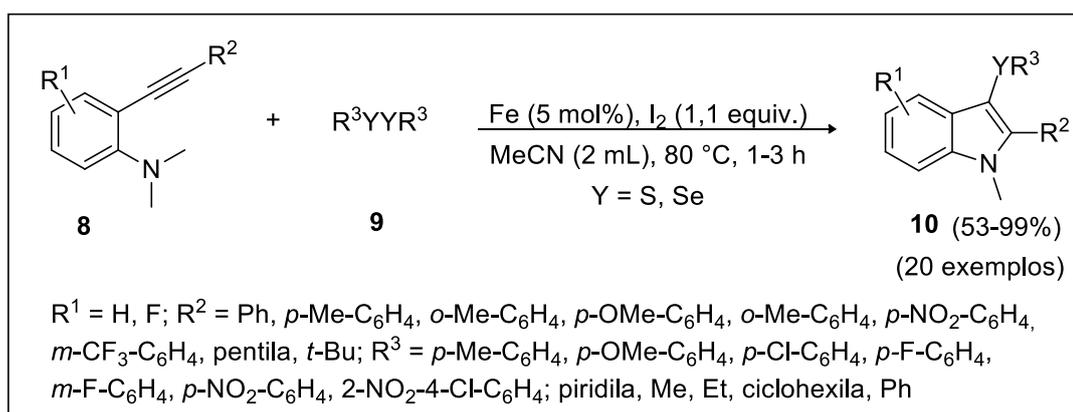
Esquema 5



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2011, Du e colaboradores sintetizaram uma série de indóis na presença de iodo e ferro. Os autores utilizaram uma variedade de 2-quinilaniminas **8** que sofreram seletivamente a anelação eletrofílica em reações com dissulfetos ou disselenetos **9** levando aos correspondentes 3-sulfenilindoles e 3-selenilindoles **10** com rendimentos moderados a excelentes (53 a 99%) (Esquema 6) (DU, et al. 2011).

Esquema 6

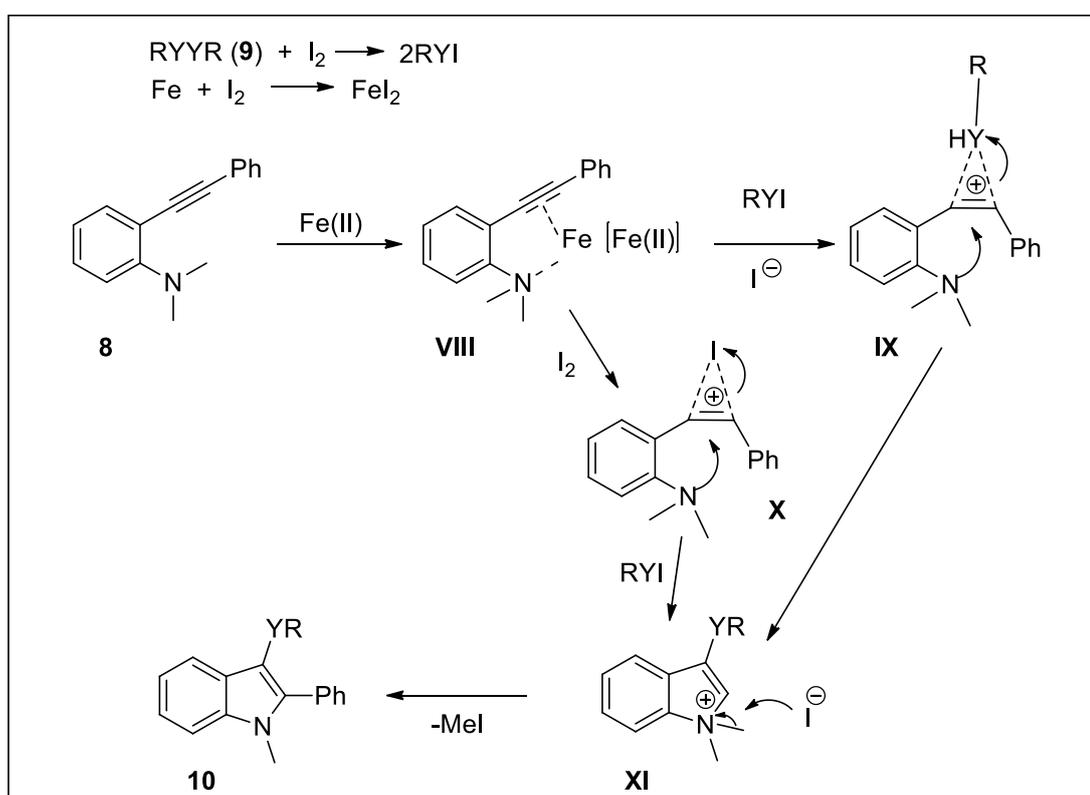


Fonte: Elaborado pela autora.

Os autores propuseram um mecanismo para explicar a formação dos indóis **10** conforme o Esquema 7. Inicialmente, a complexação do Fe ou Fe(II) com um alcino e um nitrogênio proporciona o intermediário **VIII**, seguido pela adição eletrofílica de  $R^3YI$  à ligação tripla  $C\equiv C$  no intermediário **VIII**, fornecendo o intermediário **IX**. O

intermediário **IX** sofre a reação de anelação levando ao intermediário **XI**. Um grupo metil é removido de intermediário **XI** com a ajuda de um nucleófilo para fornecer o produto. Os autores deduziram que o catalisador de Fe pode ativar os substratos por complexação com a ligação tripla carbono-carbono (intermediário **VIII**). Contudo, os autores creditam que a etapa chave para essa reação é a geração de RYI (Y=S, Se) *in situ* a partir da reação de RYYR com I<sub>2</sub>. Vale destacar também uma segunda via de reação: a adição eletrofílica de I<sub>2</sub> à ligação tripla C ≡ C do intermediário **VIII** fornecendo o intermediário **X**, seguido de adição de PhSI e ciclização com nitrogênio resultando no intermediário **XI**.

Esquema 7

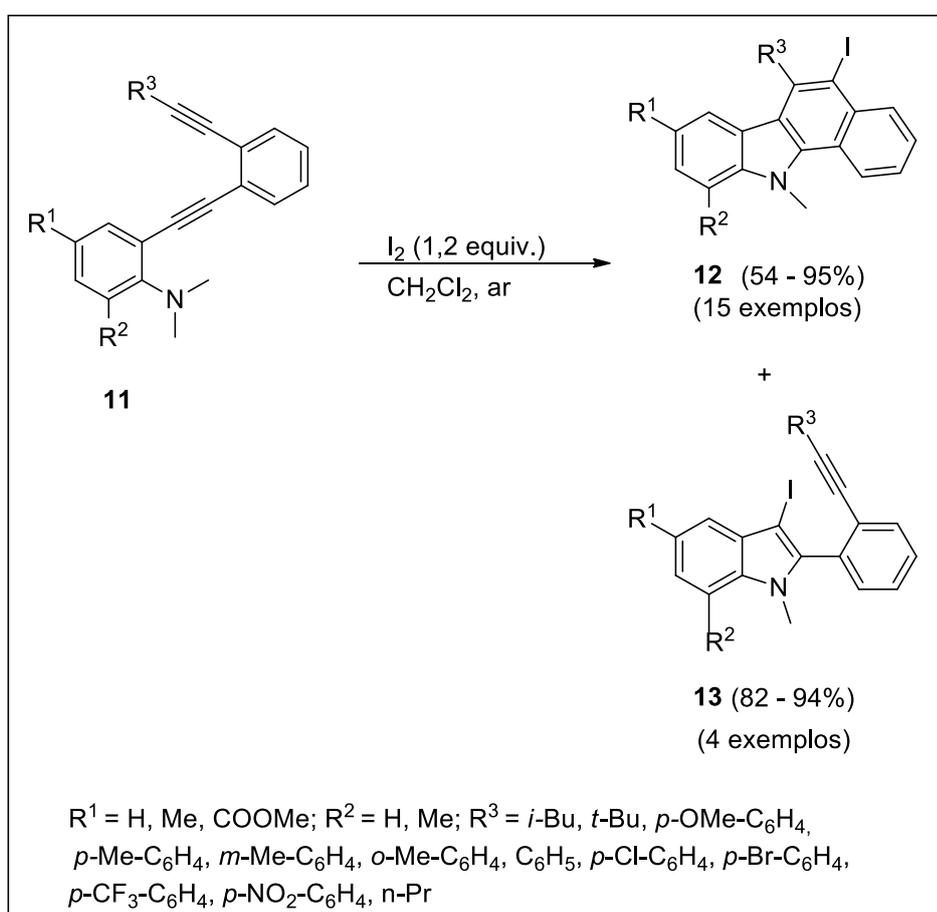


Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2012, Chen e colaboradores, durante a utilização de um protocolo sintético para a preparação de carbazóis **12**, observaram a formação de derivados de indóis **13** quando da utilização de alguns substratos específicos, conforme esquema 8. Para os substratos alquinil-aril-anilinas **11** contendo grupos retiradores de elétrons, COOMe na posição R<sup>2</sup> do anel anilínico, após 48h de reação à temperatura ambiente, foram obtidos três correspondentes derivados indólicos em 87-94% de rendimento, sendo

que os carbazóis foram obtidos quando esses substratos foram submetidos à reação sob refluxo de THF. Um produto indólico com 90% de rendimento foi obtido quando o iodo foi substituído por NIS. Quando o material de partida continha o grupamento volumoso *t*-butil em R<sup>3</sup>, também obteve-se o derivado de indol com rendimento de 82%, não observando-se a formação do carbazol. Os autores creditam esse resultado a fatores estéricos de impedimento, devido ao grande volume do grupo alquílico (CHEN; YANG; WU, 2011).

Esquema 8

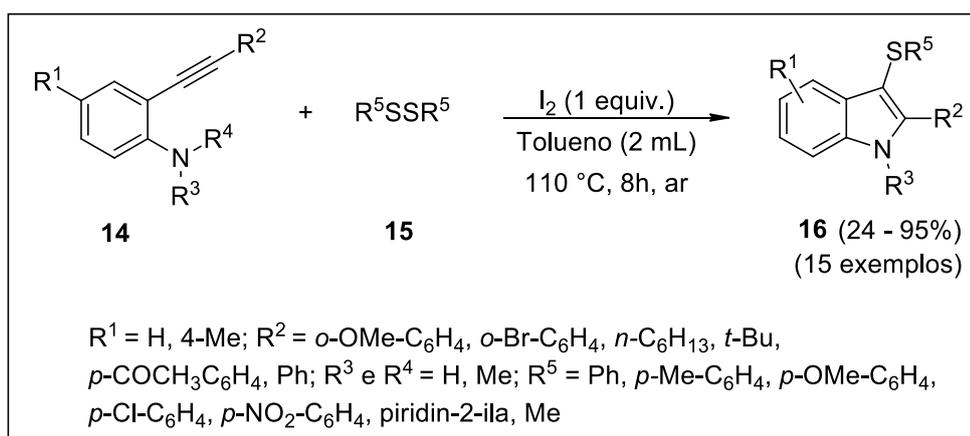


Fonte: Elaborado pela autora.

No mesmo ano, um método eficiente e livre de metais foi desenvolvido por Tao e colaboradores, para sintetizar 3-sulfenilindoles **16** através da ciclização eletrofílica mediada por iodo de 2-alquinilanilinas **14** com dissulfetos **15**, com rendimentos moderados a altos, conforme o Esquema 9. Alguns dos baixos rendimentos, 24 e 44%, estão relacionados ao impedimento estérico dos grupos *p*-acetilfenil e *o*-metoxifenil, respectivamente na posição terminal da tripla ligação carbono-carbono das 2-

alquinilanilinas **14**. Os autores observaram que vários grupos funcionais, como grupos metil, metoxi, cloro, nitro e piridinolina na fração aromática dos dissulfetos (RS) foram perfeitamente tolerados, e dissulfetos com grupos arila deficientes em elétrons, *p*-NO<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> e *p*-Cl C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> deram os melhores resultados, 93 e 95% respectivamente (TAO, et al. 2012).

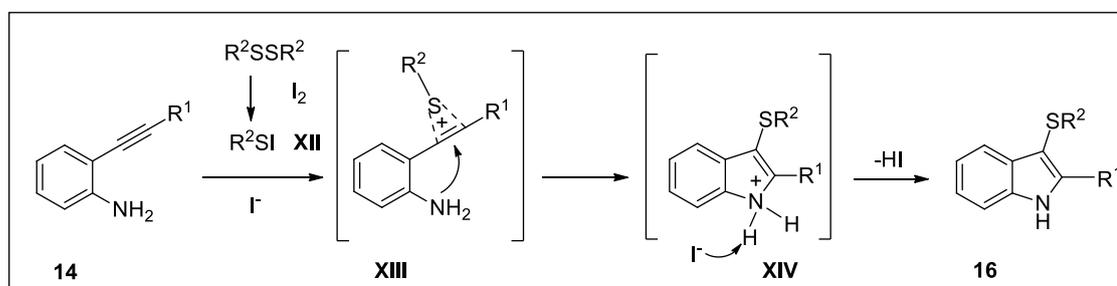
Esquema 9



Fonte: Elaborado pela autora.

No Esquema 10, um possível mecanismo é proposto no qual, inicialmente, a reação do dissulfeto com I<sub>2</sub> produz R<sup>2</sup>SI **XII** *in situ*. Então, a adição eletrofílica de R<sup>2</sup>SI **XII** com a 2-alquinilanilina **14** leva ao intermediário **XIII**. A ciclização do intermediário **XIII** resulta na formação do intermediário **XIV**, e então o hidrogênio pode ser removido do intermediário **XIV** com a ajuda de I<sup>-</sup> para fornecer o produto alvo.

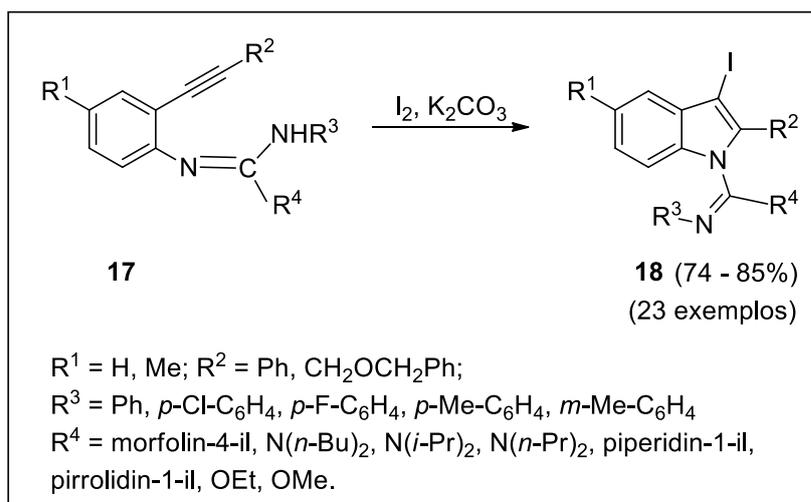
Esquema 10



Fonte: Elaborado pela autora.

Ainda em 2012, Nie e colaboradores sintetizaram uma série de derivados de indóis **18** que foram preparados regioseletivamente através de uma reação de ciclização promovida por iodo (Esquema 11). Para tanto, foram utilizados (2-alquinilfenil) guanidina (ou isoureia) **17** facilmente acessível como substratos (NIE; DUAN; DING, 2012).

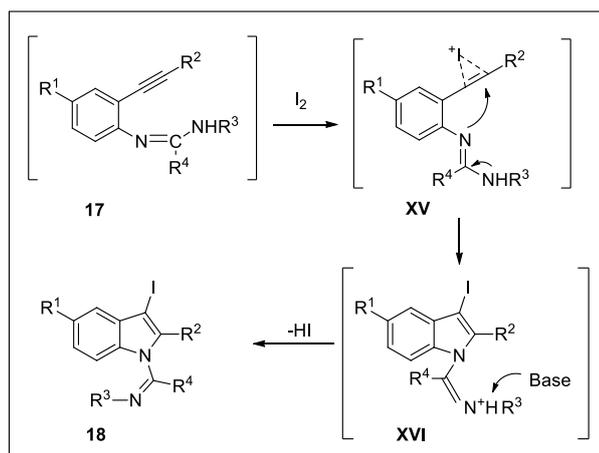
Esquema 11



Fonte: Elaborado pela autora.

Presumivelmente o mecanismo da reação envolve a formação do complexo **XV** através da coordenação da tripla ligação de **17** com a espécie eletrofílica de iodo. Em seguida, um ataque anti do nitrogênio nucleofílico da guanidina ou isouréia na ligação tripla ativada produz o sal **XVI**, e a deiodação do presumido intermediário **XVI** pela base  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e formação do produto indol **18** (Esquema 12).

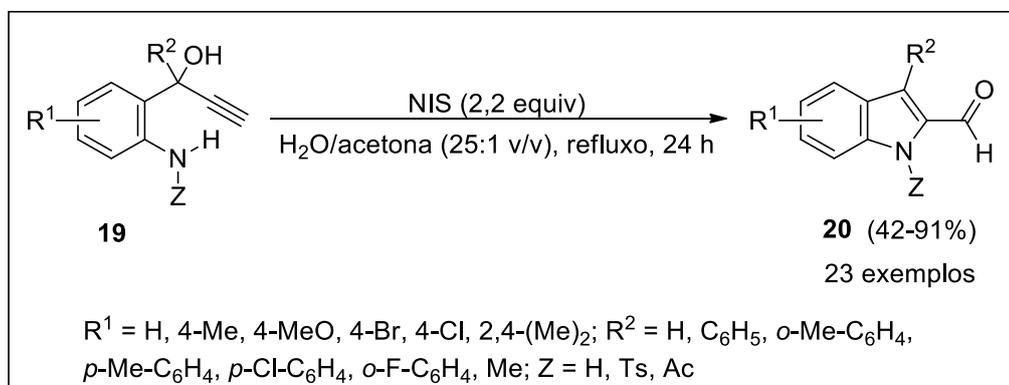
Esquema 12



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2013, Kothandaraman e colaboradores descreveram a ciclização de 1-(2-aminoaril)propinóis **19**, formando 1*H*-indol-2-carbaldeídos **20** usando NIS como fonte eletrofílica e uma mistura de  $H_2O$ /acetona (25:1) como solvente (Esquema 13) (KOTHANDARAMAN; LAUW; CHAN, 2013).

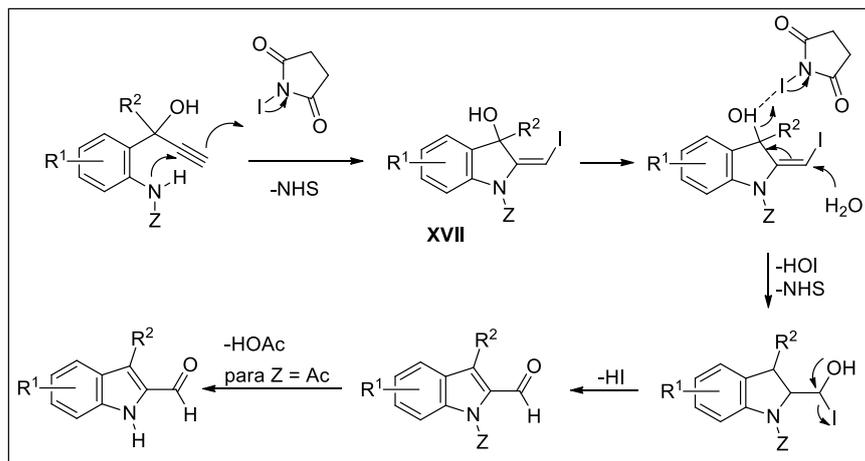
Esquema 13



Fonte: Elaborado pela autora.

O mecanismo proposto pelos autores envolve a adição nucleofílica do nitrogênio ao alcino associada à captura de iodo do NIS, levando ao intermediário iodeto vinílico **XVII**. A ativação do grupo hidroxila por outra molécula de NIS, seguida de substituição nucleofílica por  $H_2O$ , fornece o indol após a eliminação de  $HI$  e desproteção do átomo nitrogênio (Esquema 14).

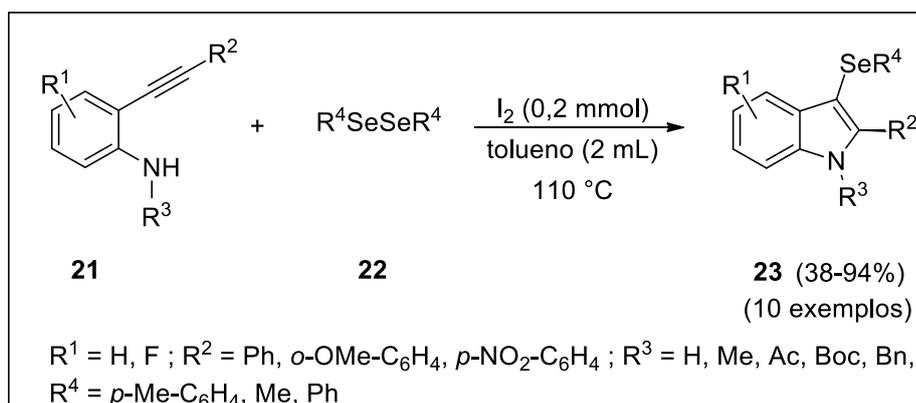
Esquema 14



Fonte: Elaborado pela autora.

No mesmo ano, Liming e colaboradores investigaram a ciclização eletrofílica de 2-alkinilanilinas **21** em presença de disselenetos **22** catalisada por iodo para gerar os 3-selenil-indóis **23** correspondentes, em rendimentos moderados a bons (38 a 94%), conforme esquema 15. Observa-se que os rendimentos não foram satisfatórios quando utilizou-se substratos com grupos retiradores de elétrons em  $R^1$ . A reação ocorre sem catálise metálica, proporcionando uma nova rota para a síntese de indóis funcionalizados (LIMING et al., 2013).

Esquema 15

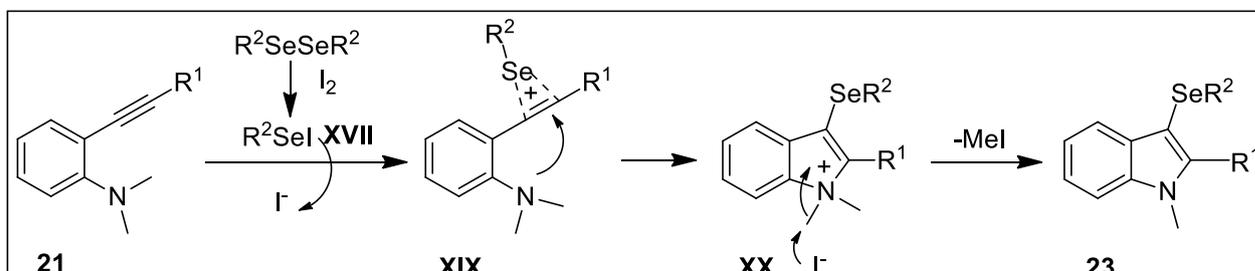


Fonte: Elaborado pela autora.

O mecanismo proposto para explicar a formação dos compostos **23** consta no esquema 16. Primeiro, sob a ação de  $\text{I}_2$ , o disseleneto produz o intermediário XVII ( $\text{R}^2\text{SeI}$ ), o qual reage com a anilina por adição eletrofílica para formar o intermediário XIX, o qual sofre ciclização eletrofílica formando o intermediário XX. Por fim, o grupo

metila no intermediário **XX** é removido através da reação com  $I^-$  para gerar  $CH_3I$  e fornecer os 3-selenil-indóis **23**.

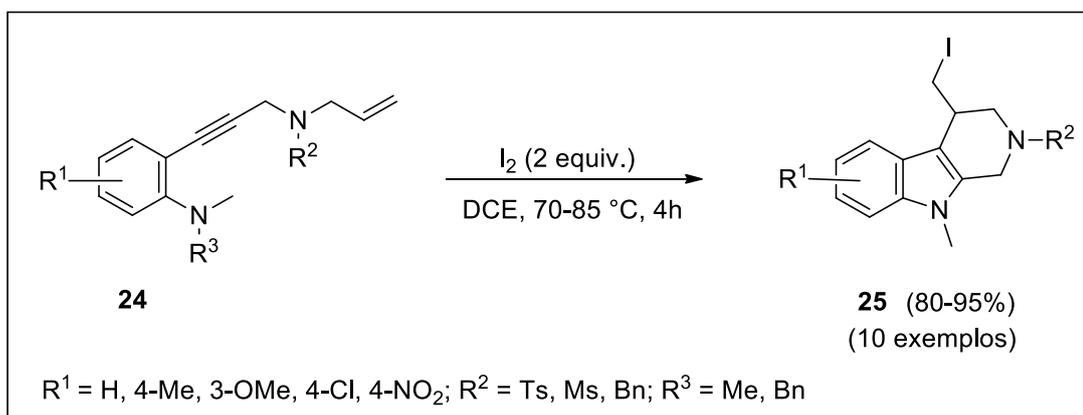
Esquema 16



Fonte: Elaborado pela autora.

Song e colaboradores relataram a ciclização eletrofílica de *orto*-alquiinilanilinas **24** com uma cadeia alquenílica terminal, para a preparação de derivados de indóis **25** (Esquema 17). Os resultados indicaram que esta metodologia envolveu duas reações de iodociclização eletrofílicas, sendo que a ligação tripla carbono-carbono foi ciclizada primeiro, seguida pela ligação dupla (SONG; LIU; WANG, 2013).

Esquema 17

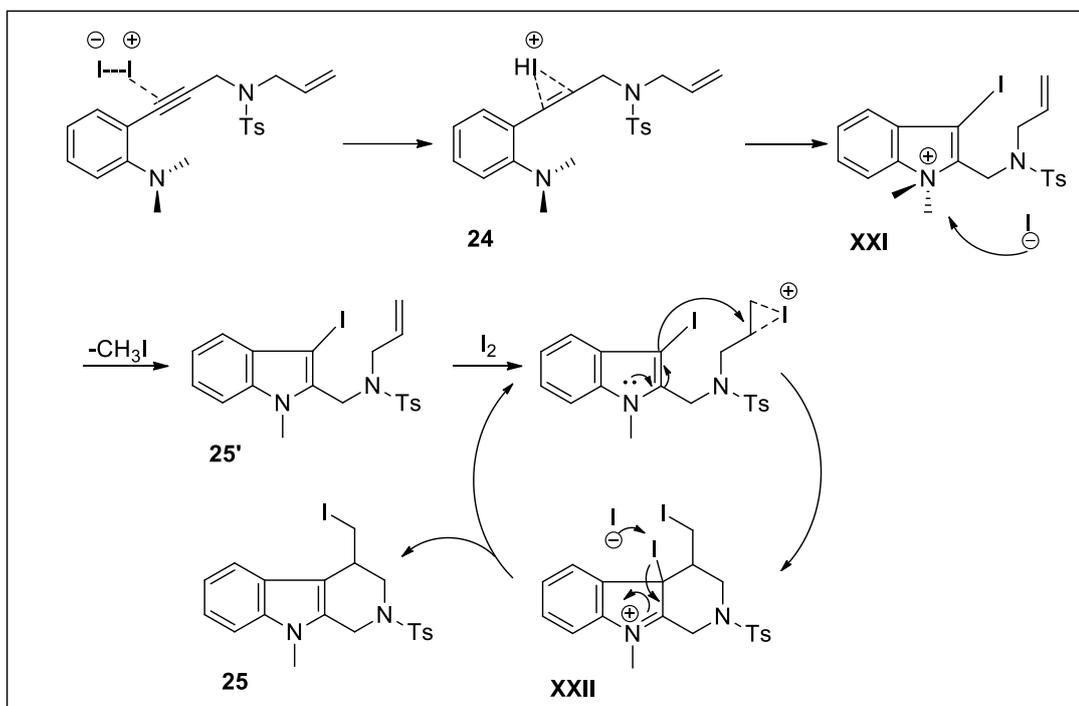


Fonte: Elaborado pela autora.

De acordo com os resultados experimentais, um mecanismo de reação proposto está descrito no Esquema 18. Primeiro, o iodo, servindo como um ácido de Lewis, coordena a ligação tripla para promover a ciclização que produz o intermediário **XXI**. Então, um dos grupos metílicos é removido por iodeto através de uma reação  $S_N2$ . Posteriormente, a segunda ciclização é promovida pelo excesso de iodo que

coordena a dupla ligação do iodo-indol **25'** para produzir um intermediário imínio **XXII**. O iodeto pode atacar o iodo da maneira indicada para dar o composto alvo **25** que pode então participar no próximo ciclo catalítico.

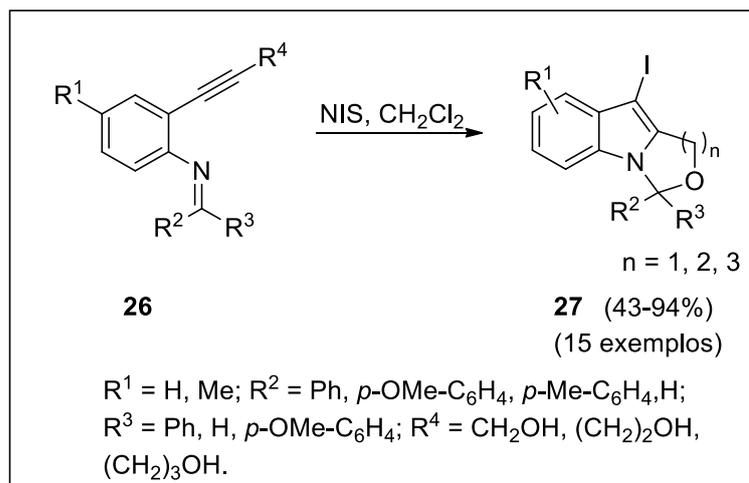
Esquema 18



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2013, Halim e grupo, obtiveram indóis fundidos **27** com rendimentos moderados a bons (43 a 94%) utilizando diferentes *N*-(2-iodofenil)iminas **26**, *N*-iodo succinimida (NIS) e  $CH_2Cl_2$  como solvente, conforme o Esquema 19 (HALIM et al., 2013).

Esquema 19



Fonte: Elaborado pela autora.

Com base nas observações feitas durante este estudo, os autores fizeram uma série de propostas mecanísticas provisórias conforme o Esquema 20.

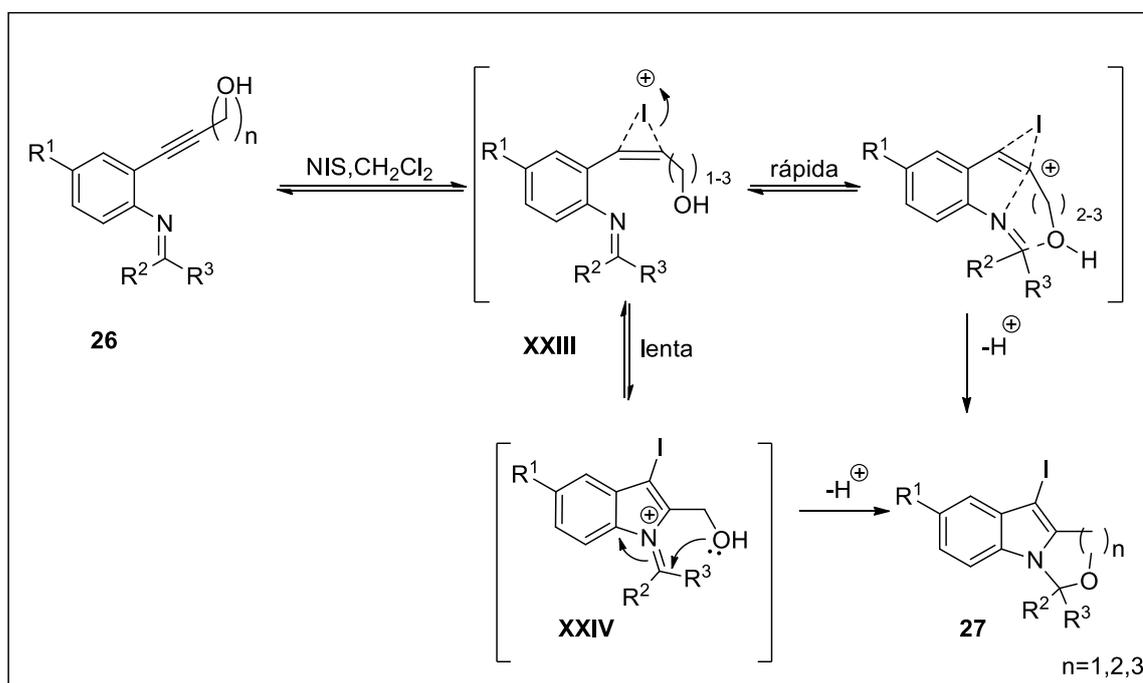
Primeiramente, os autores ficaram impressionados com a capacidade dos álcoois pendentos [ $R^4 = (\text{CH}_2)_2\text{OH, (CH}_2)_3\text{OH}$ ] em **26** para promover a cociclização de aldiminas para dar um anel fundido de 3-iodoindóis. Apesar da iodociclização das aldiminas **26** ( $R^2 = \text{H}$ ) onde o OH está ausente (por exemplo,  $R^4 = n\text{Pr}$ ) ou ligado por uma cadeia carbônica mais curta ( $R^4 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) ter falhado em iodociclizar e constatou-se a hidrólise da imina. Esses aspectos levaram os autores a propor um mecanismo em que o grupo OH promove iodociclização (cociclização), possivelmente estabilizando a carga no nitrogênio da imina durante o ataque nucleofílico no alcino, como no estado de transição (ET) apresentado no Esquema 20. A cadeia mais curta em **26** ( $R^4 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) pode impedir o acesso ao ET por causa de restrições geométricas, evitando a sobreposição entre o elétron isolado do OH e o par de elétrons  $\pi$  da imina (um processo 5-*endo*-trig desfavorecido).

Para obter uma melhor compreensão da natureza do alcino substituintes nas taxas de ciclização, os pesquisadores realizaram um estudo da taxa de reação dos sistemas de difenilimina **26** ( $R^2 = R^3 = \text{Ph}$ ), e ao contrário do sistema de aldiminas **26** ( $R^2 = \text{H, } R^3 = \text{Ph}$ ), nestes casos todos os produtos de iodociclização foram formados com sucesso, independentemente do substituinte alcino.

Acompanhando o caminho reacional em função do tempo, descobriram que o grupo propinol ( $R^4 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) iodociclizou muito mais lentamente do que os outros sistemas **26** [ $R^4 = (\text{CH}_2)_2\text{OH, (CH}_2)_3\text{OH}$ ]. Uma vez que **26** ( $R^4 = \text{CH}_2\text{OH}$ ) cicliza mais

lentamente do que todos os outros substratos, atribuiu-se a ciclização lenta deste composto **26** ao efeito indutivo de retirada de elétrons do OH sobre o alcino. Este efeito indutivo pode reduzir significativamente a taxa de formação do intermediário iodônio e/ou dificultar a ataque nucleofílico da imina no complexo **XXIII** o que requer o desenvolvimento de uma carga positiva transitória no carbono próximo ao grupo CH<sub>2</sub>OH (retirador de elétrons). Presumivelmente, este efeito indutivo impede a taxa de formação de **27** em grau suficiente para que a hidrólise competitiva da aldimina torne-se o caminho predominante. Houve a eficiente iodo-cociclização de muitos substratos de aldimina com grupos OH ligados **26** [R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = arila, R<sup>4</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2(3)</sub>OH]. Uma possibilidade é que as difeniliminas não requeiram a assistência nucleofílica devido à maior estabilização dada ao íon iminium pelos dois grupos fenilas, favorecendo um mecanismo passo a passo através de **XXIV**, enquanto as aldiminas se beneficiam da presença de nucleófilos pendentos no intermediário.

Esquema 20

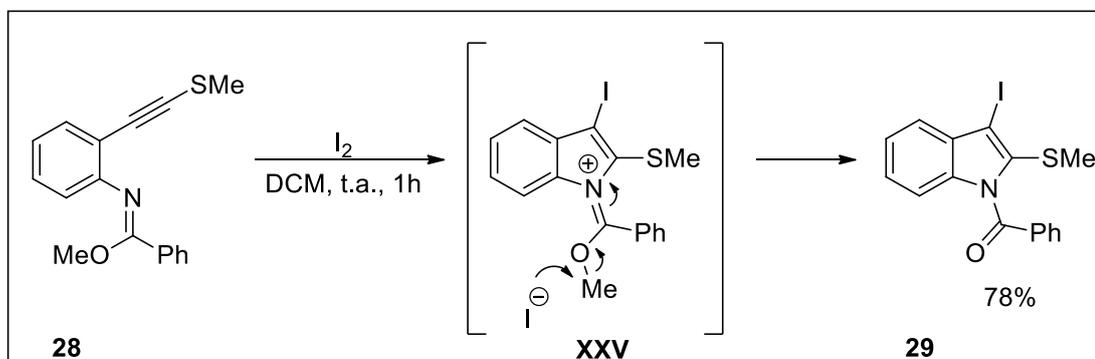


Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2014, o mesmo grupo de pesquisa obteve (3-iodo-2-(metiltio)-1*H*-indol-1-il)(fenil)metanona **29** a partir de (*Z*)-*N*-(2-((metiltio)etnil)fenil)benzimidato de metila **28**, envolvendo a desmetilação do íon imino **XXV** como parte de um trabalho amplo

envolvendo a síntese de heterociclos tieno-fundidos, conforme descrito no Esquema 21 (AURELIO et al., 2014).

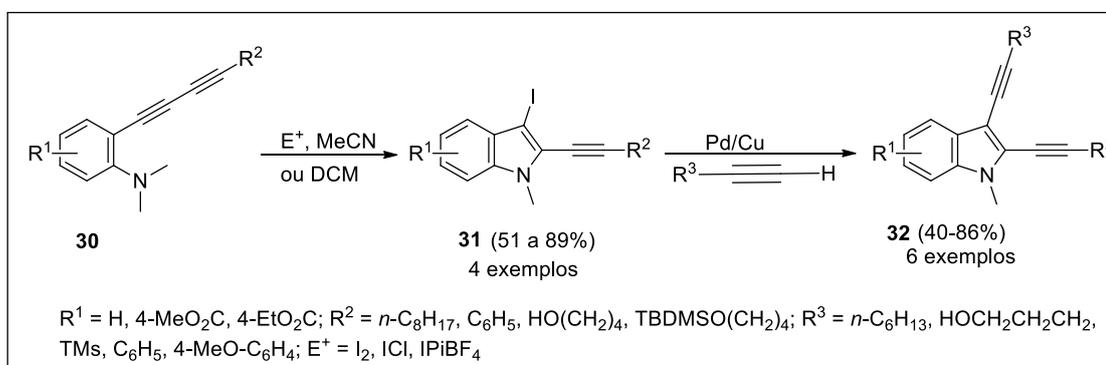
Esquema 21



Fonte: Elaborado pela autora.

Também em 2014, Danilkina e colaboradores observaram que a iodociclicização de orto-2,3-diinilanilinas **30** permitiu a preparação, em uma única etapa, de 2-alquinil-indóis **31** funcionalizados com iodo na posição C3. Os autores descobriram que o efeito da polaridade do solvente e a nucleofilicidade do grupo nitrogênio são parâmetros que influenciam os rendimentos dos derivados indólicos. Além disso, 2-alquinil-indóis **31** foram usados como material de partida para o acoplamento cruzado de Sonogashira levando à preparação de enediinos **32** fundidos a indóis (Esquema 22) (DANILKINA et al., 2014).

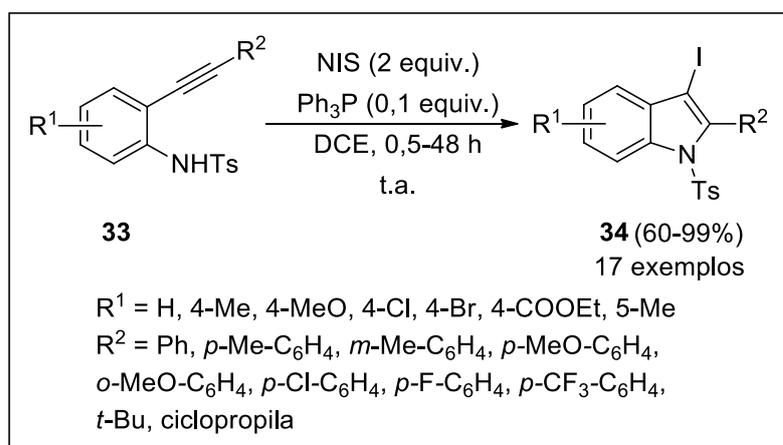
Esquema 22



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2015, Li e colaboradores obtiveram uma variedade de 3-iodoindóis **34** a partir de 2-alcinilanilinas **33**, através da iodociclicização catalisada por  $\text{Ph}_3\text{P}$  em presença de *N*-iodosuccinimida (NIS). Este protocolo fornece um acesso rápido a 3-iodoindóis em rendimentos bons a excelentes, em condições amenas, conforme mostra o Esquema 23 (Li et al., 2015).

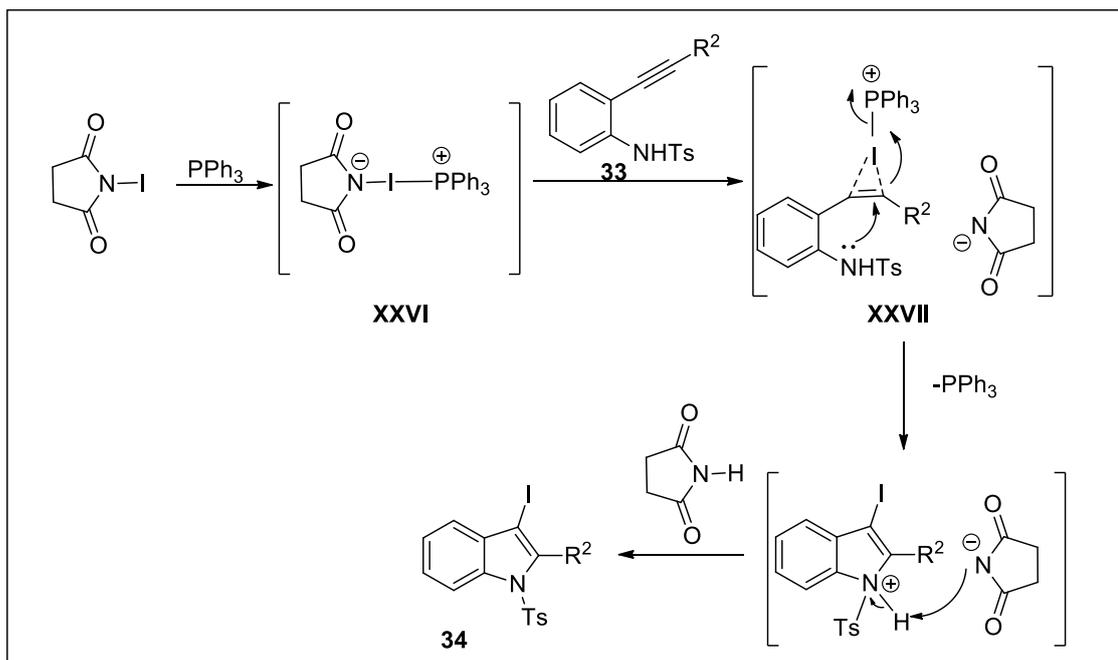
Esquema 23



Fonte: Elaborado pela autora.

Com base nos resultados obtidos, um mecanismo plausível para a reação foi proposto e está descrito no Esquema 24. Primeiro, o átomo de iodo no NIS é provavelmente ativado pela base de Lewis (trifenilfosfina) para formar o intermediário **XXVI**. O iodo eletrofílico pode então interagir com o alcino presente no composto **33** para formar o intermediário **XXVII**, que é subsequentemente atacado pelo grupo amino para iniciar a aminação intramolecular e fornecer os produtos indólicos **34**.

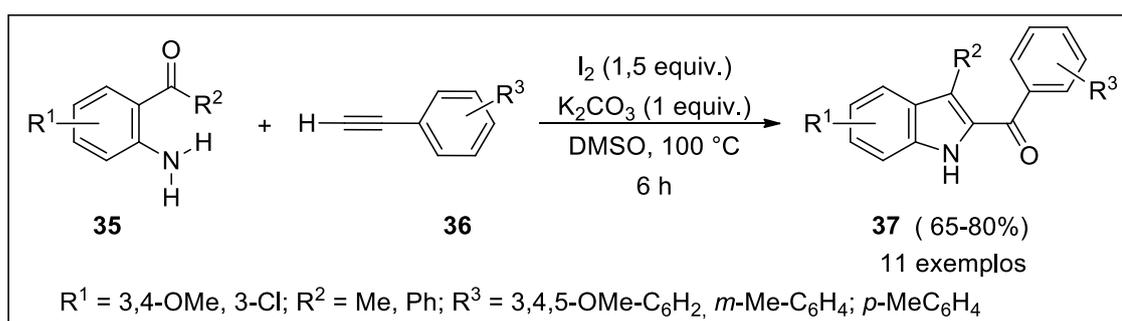
Esquema 24



Fonte: Elaborado pela autora.

Raju e colaboradores, em 2016, realizaram a reação de condensação de 2-amino acetofenonas **35** e alcinos **36** na presença de  $\text{I}_2$  (1,5 equiv.) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 equiv.) como base em DMSO como solvente a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  para preparar 2-acil-indóis **37** (Esquema 25) (RAJU et al., 2016).

Esquema 25

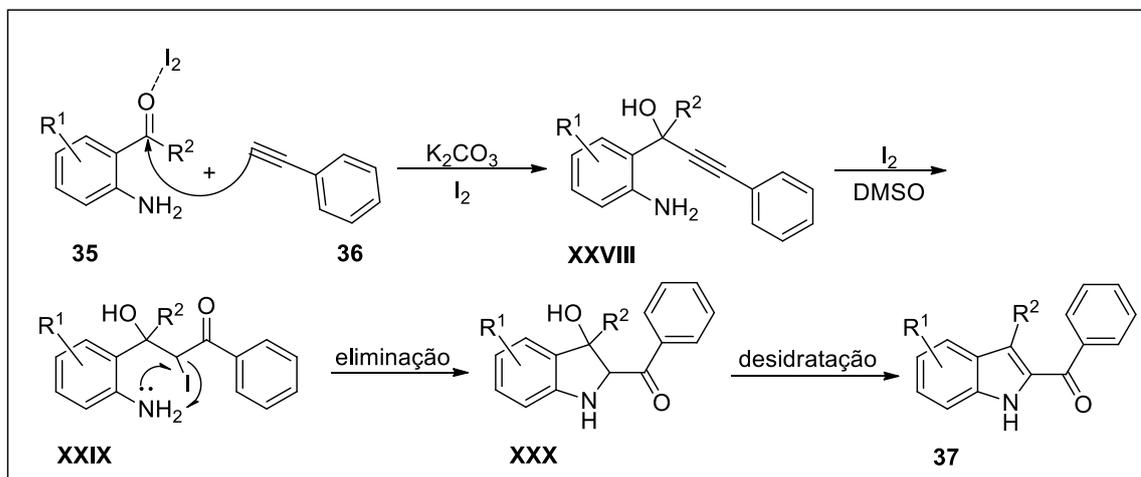


Fonte: Elaborado pela autora.

Os autores realizaram uma série de experimentos e concluíram que esta ciclização proporcionou indóis através de um ataque inicial do alcino terminal da 2-amino-acetofenonas **35**, gerando o derivado de álcool aminopropargílico **XXVIII**. O sistema iodo/DMSO ativa o grupo alcino e forma o intermediário carbonil **XXIX**. Então,

a eliminação de iodo forneceria produto **XXX**, que sofre desidratação para dar o produto **37**, conforme esquema 26.

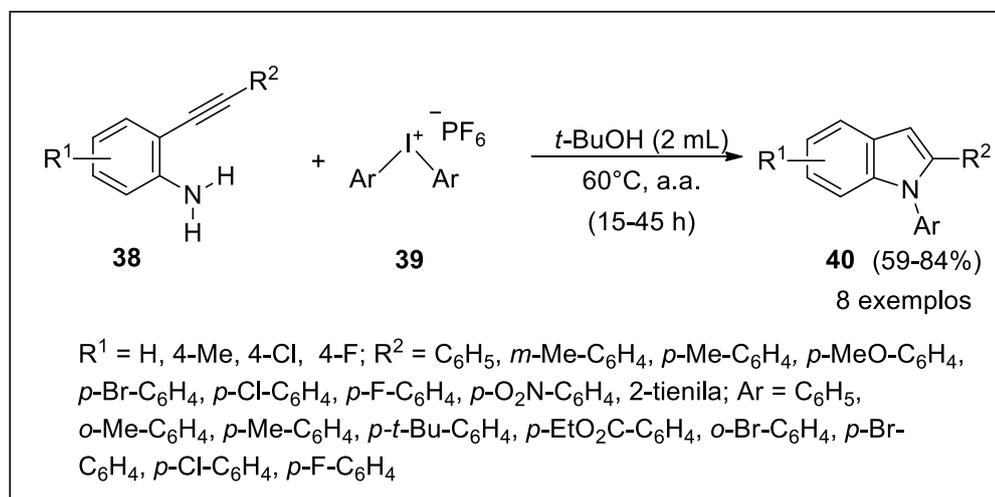
Esquema 26



Fonte: Elaborado pela autora.

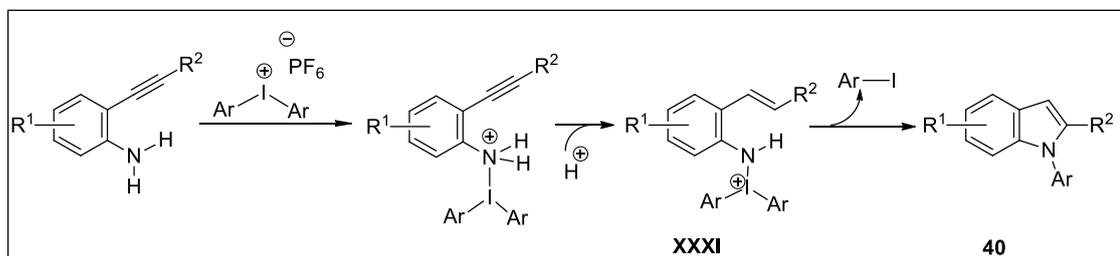
No mesmo ano, Li et al., verificou também que *N*-arilindóis **40** podem ser preparados usando *orto*-alquinilanilinas **38** e hexafluorofosfato de difenil iodônio **39** em *t*-BuOH sob atmosfera aberta a 60 °C (Esquema 27). Os autores realizaram alguns experimentos de controle, os quais indicaram que a espécie **XXXI** é o intermediário chave da ciclização e que a transferência de arila para o átomo de nitrogênio ocorre durante o processo de ciclização e não durante um processo de arilação do 1*H*-indol (Esquema 28). (Li et al., 2016).

Esquema 27



Fonte: Elaborado pela autora.

### Esquema 28

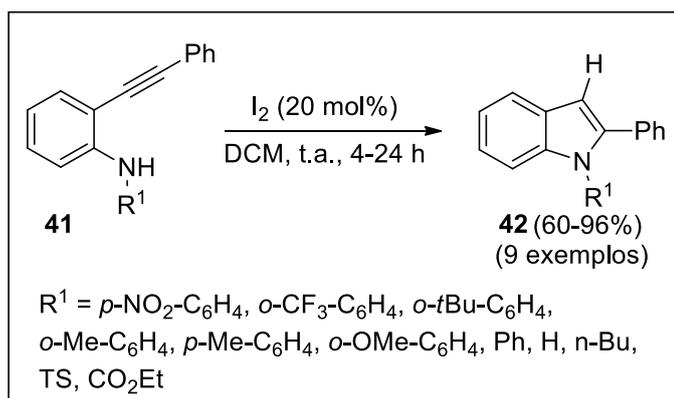


Fonte: elaborado pela autora.

Em 2017, Takeda e colaboradores, utilizaram iodo molecular para catalisar a ciclização de *N*-aril-2-alquinilanilinas **41**, que procede através da iodociclização de 2-alquinilanilinas **41** seguida da protodeiodação dos intermediários iodociclizados à temperatura ambiente. Além disso, a catálise de iodo molecular pode ser aplicada à ciclização em cascata de 2-(enil)anilinas e à reação de ciclização-adição de 2-alquinilanilinas com  $\alpha,\beta$ -enonas (TAKEDA et al., 2017).

Primeiramente, a formação dos indóis **42**, prossegue através da iodociclização das 2- alquinilanilinas **41** (Esquema 29).

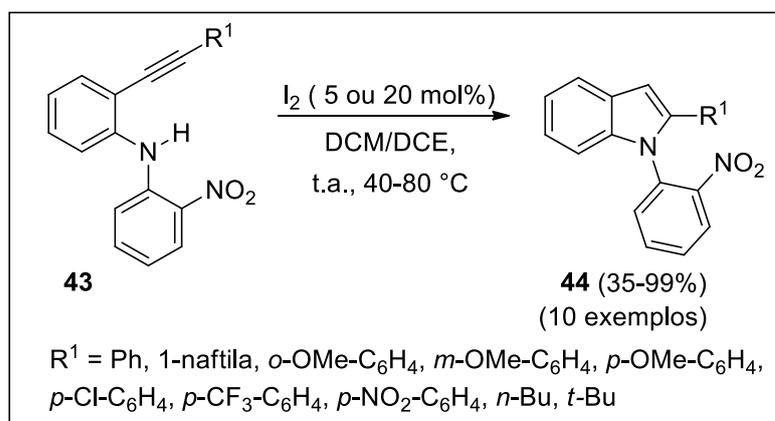
### Esquema 29



Fonte: Elaborado pela autora.

Para demonstrar a generalidade das reações catalisadas por iodo molecular para a ciclização de 2-alquinilanilinas **43**, realizou-se uma série de reações com substratos tendo uma variedade de substituintes em R<sup>1</sup> na presença de iodo molecular (5 ou 20 mol %) em DCM, conforme Esquema 30.

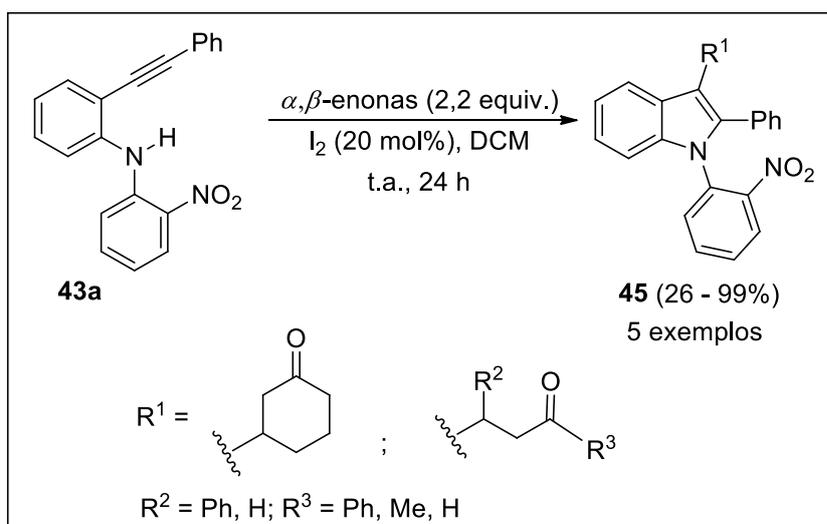
Esquema 30



Fonte: Elaborado pela autora.

Como uma aplicação adicional da catálise de iodo molecular, o presente método foi estendido para a ciclização sem metal em reações de adição de *N*-aril-2-alkinilanilinas **43a** com  $\alpha,\beta$ -enonas. Como apresentado no Esquema 31, na presença de iodo molecular (20 mol %), a 2-alkinilanilina reagiu com várias enonas (2 equiv.) como 2-ciclohexenona, chalcona, benzilidenoacetona e 3-buten-2-ona em DCM para fornecer os correspondentes indóis 2,3-dissubstituídos **45** em rendimentos de 26-99% à temperatura ambiente durante o tempo de 24 horas.

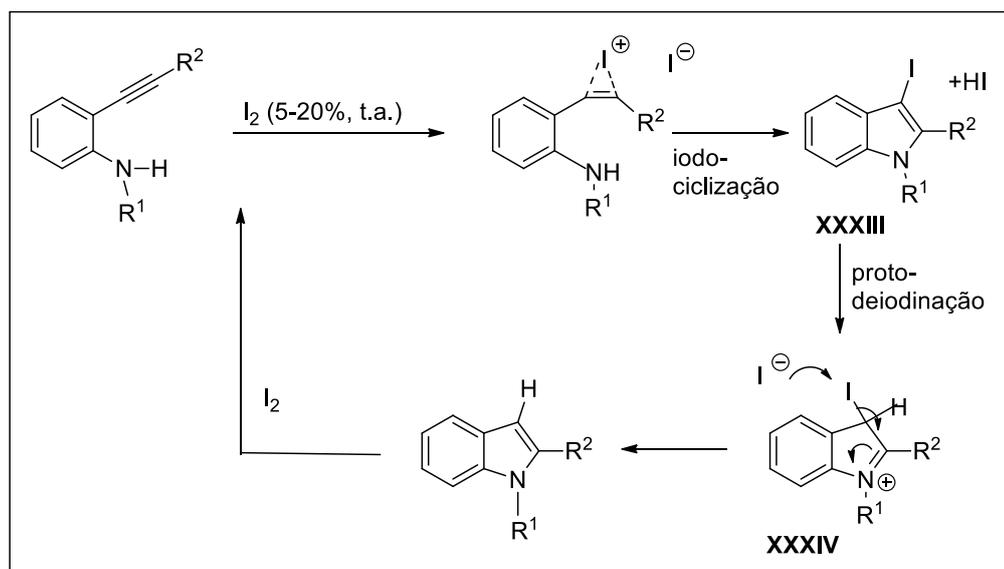
Esquema 31



Fonte: Elaborado pela autora.

Particularmente, o iodo molecular pode ser empregado como catalisador em transformações oxidativas de uma variedade de compostos orgânicos ou como um catalisador baseado em ligações de halogênio nas reações de compostos carbonílicos. Deve-se mencionar que o iodo molecular serve como um  $\pi$ -ácido na iodociclicização de compostos insaturados como 2- alquinilanilinas. No entanto, embora a protodeiodação de enóis ou enaminas  $\beta$ -iodadas por ácidos seja conhecida, é muito raro que a catálise de iodo envolvendo processos *redox* não requeira oxidantes adicionais. Aqui, os autores relatam um método novo, livre de metais e catalítico para a ciclização de 2-alquinilanilinas, que prossegue através da iodociclicização de *N*-aril-2-alquinilanilinas como um processo oxidativo e, em seguida, a protodeiodinação dos intermediários iodociclicizados como um processo redutivo, em condições suaves (Esquema 32).

Esquema 32

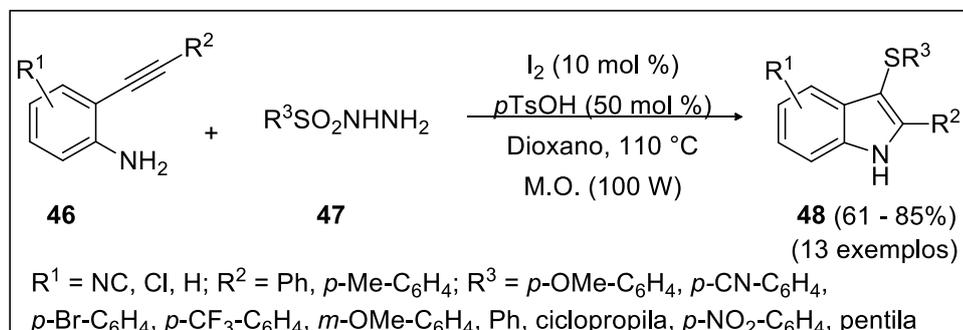


Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2017, Sharma e colaboradores desenvolveram um protocolo sustentável livre de metais e oxidantes para a síntese de 3-sulfenilindóis **48** com base em eletrófilos. A ciclização de 2-alquinilanilinas **46** foi desenvolvida sob irradiação de micro-ondas (Esquema 33). Aqui, quantidades catalíticas de iodo e quantidade estequiométrica de hidrazidas de sulfonila **47** foram empregadas como catalisador e eletrófilos, respectivamente, para induzir a ciclização 5-*endo*-dig de 2-alquinilanilinas **46**. Essa estratégia permitiu um amplo escopo de substratos, demonstrou boa

tolerância a grupos funcionais variados, empregando reagentes facilmente disponíveis, evitando a síntese em várias etapas (SHARMA et al., 2017).

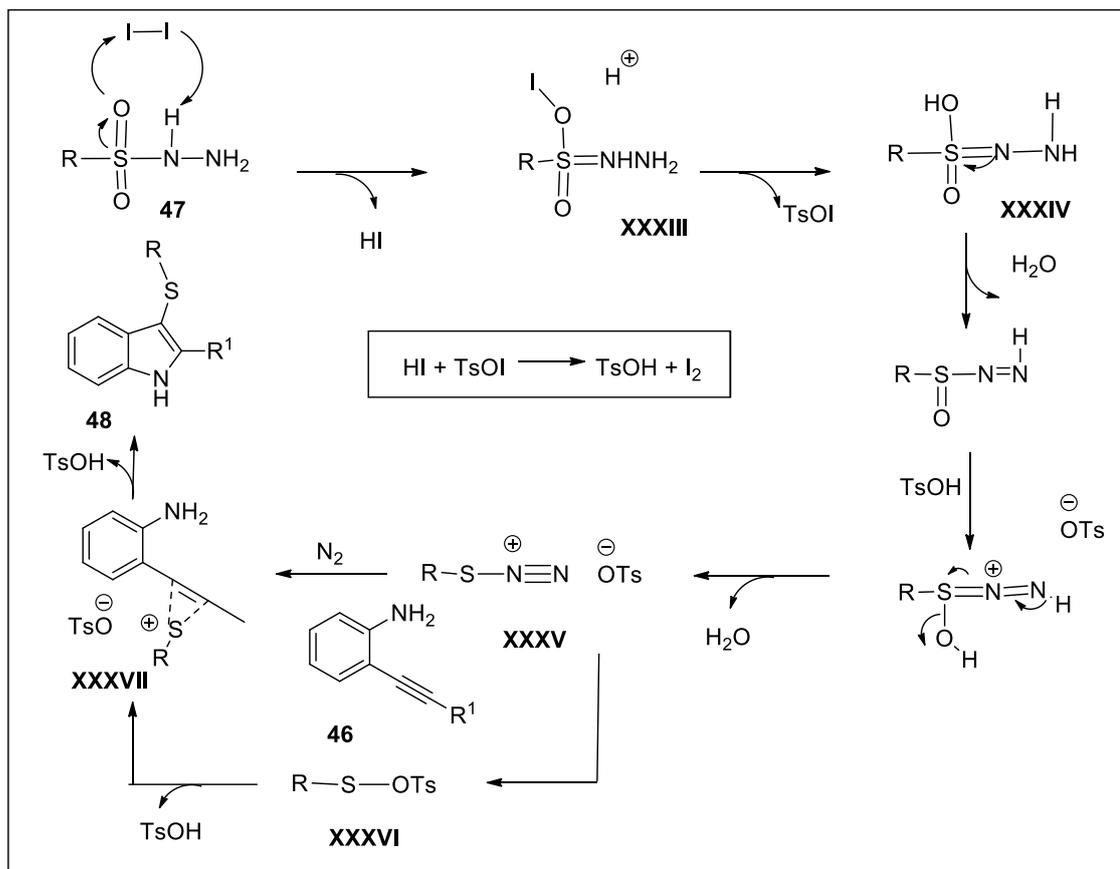
Esquema 33



Fonte: Elaborado pela autora.

Com base nas investigações mecanísticas e em estudos previamente publicados, um mecanismo plausível é proposto conforme descrito no Esquema 34. Inicialmente, a oxidação da sulfonil hidrazida **47** com o iodo leva ao intermediário **XXXIII**, que em condições ácidas formam o intermediário **XXXIV** e TsOI. O intermediário **XXXIV** sofre então auto-desidratação dupla usando TsOH como catalisador para fornecer a espécie **XXXV** de tiodiazônio que pode gerar o intermediário **XXXVI** com a liberação de N<sub>2</sub>. Finalmente, a espécie de tiodiazônio **XXXV** ou intermediário **XXXVI** após adição eletrofílica ao alcino **46** gera o íon tiiirênio **XXXVII** que após a abertura do anel intramolecular via grupo amino produz o produto desejado **48**. HI e TsOI, subprodutos *in situ* reagem entre si para regenerar o I<sub>2</sub> e o TsOH.

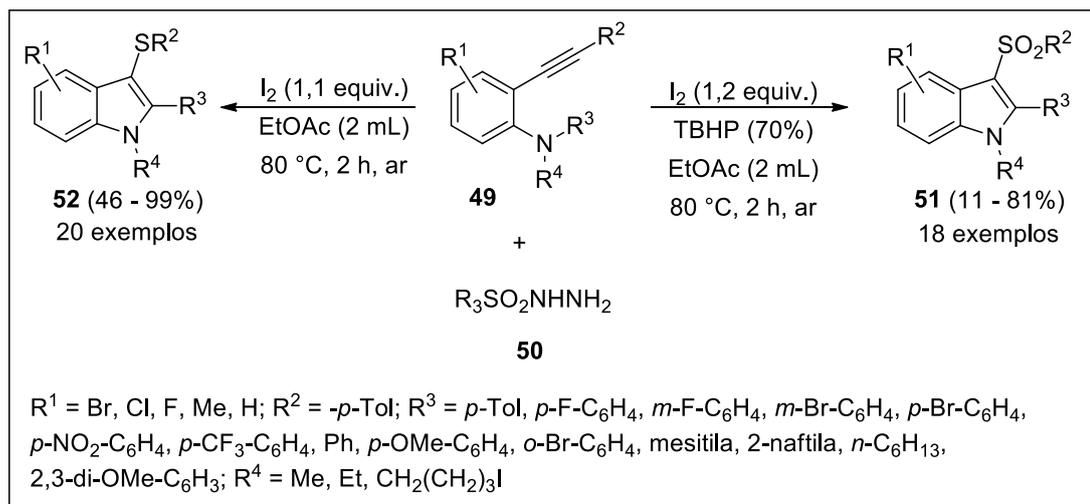
Esquema 34



Fonte: Elaborado pela autora.

Uma abordagem eficiente e livre de metais para formação de *N*-alquil-3-sulfonilindóis **51** e *N*-alquil-3-sulfanilindóis **52** a partir de 2-alquinil-*N,N*-dialquilanilinas **49** e sulfonil hidrazidas **50** foi desenvolvida em 2017 por Messin e colaboradores. Usando um sistema de iodo e *tert*-butilhidroperóxido (TBHP) ou apenas  $I_2$  uma variedade de 2-alquinil-*N,N*-dialquilanilinas sofreu uma anelação radicalar em cascata para produzir os derivados indólicos 51 e 52, em presença de sulfonil hidrazidas Esquema 35 (MESSIN et al., 2017).

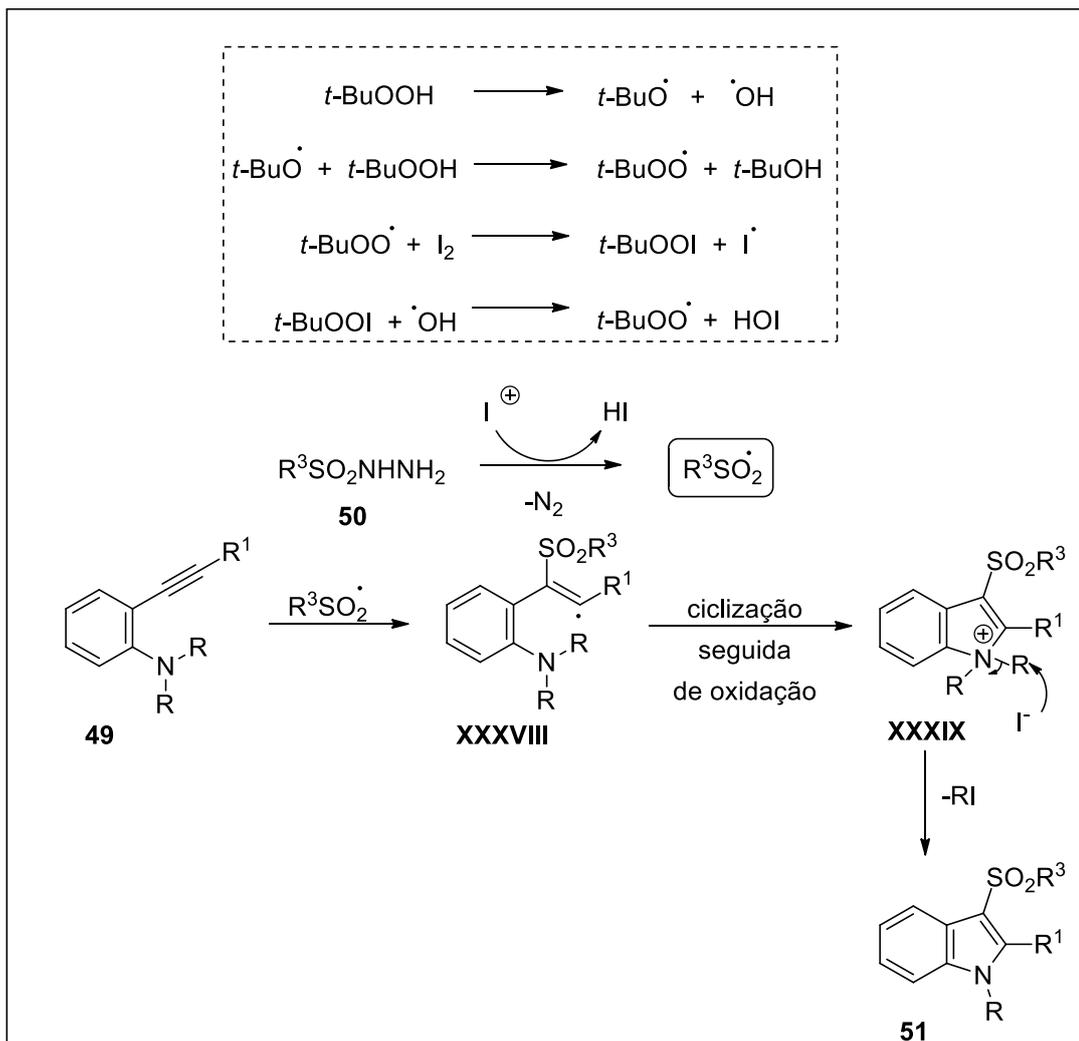
Esquema 35



Fonte: Elaborado pela autora.

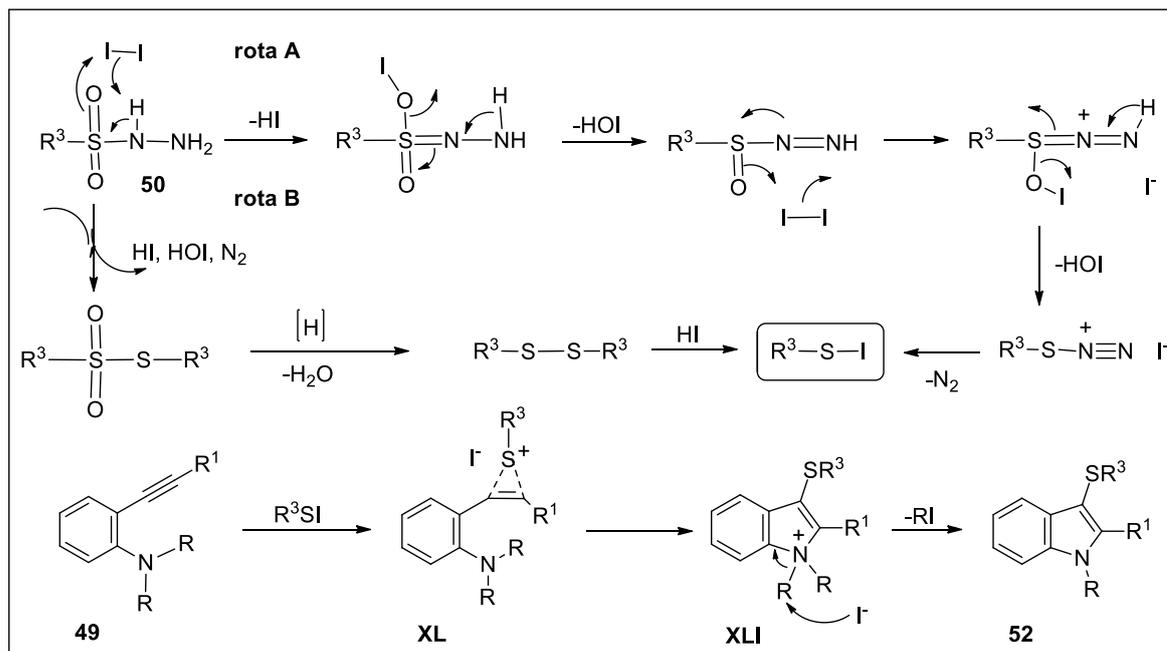
Os autores acreditam que um mecanismo plausível para a formação dos *N*-alquil-3-sulfonylindóis **51** envolve a formação de um radical sulfonila (Esquema 36). O TBHP é termicamente instável e se decompõe nos radicais *tert*-butóxido e *tert*-butilperóxido. A reação desses dois radicais com iodo e sulfonil hidrazida **50** produz um radical sulfonila *in situ* através da eliminação do gás nitrogênio. Em seguida, o radical sulfonila se liga regioseletivamente a um dos carbonos da ligação tripla das 2-alquil-*N,N*-dialquil-anilinas **49** para produzir o radical intermediário de vinila **XXXVIII**. Subsequentemente, ocorre a ciclização levando ao intermediário **XXXIX** que após desalquilação com o auxílio de um nucleófilo de íon iodeto conduz aos produtos **51**.

Esquema 36



Fonte: Elaborado pela autora.

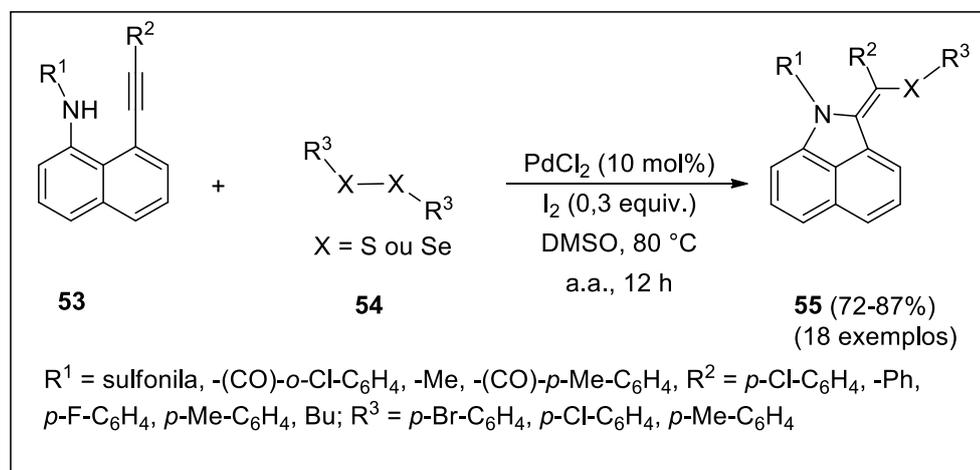
Para a formação dos indóis **52**, a reação de sulfenilação começa com a reação da sulfonil hidrazida **50** com iodo para produzir iodeto de sulfenila ( $\text{R}_3\text{SI}$ ), possivelmente através de duas vias (rota A e rota B), conforme exposto no Esquema 37. Posteriormente, ocorre a adição eletrofílica do iodeto de sulfenila à ligação tripla carbono-carbono das 2-alquinil-*N,N*-dialquilanilinas **49**, gerando o íon tiiênio intermediário **XL**, que sofre o ataque nucleofílico pelo átomo de nitrogênio da porção anilina, fornecendo o intermediário **XLI**, seguido pela remoção do grupo alquila pelo íon iodeto para gerar indóis **52**.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em 2018, Cheng Bi relatou uma aza-tiociclização 5-exo-dig co-catalisada por paládio e iodo de 8-alkinilnaftaleno-1-aminas **53** com dissulfetos e disselenetos **54** para a síntese de (*E*)-2-alkileno-1,2-di-hidrobenzo[*c,d*]indóis tioéteres **55**, conforme esquema 38. Como resultado do amplo escopo da reação, operação simples, condições suaves e alta estereosseletividade e regioseletividade, essa reação deve ter utilidade potencial na síntese orgânica (Bi et al., 2018).

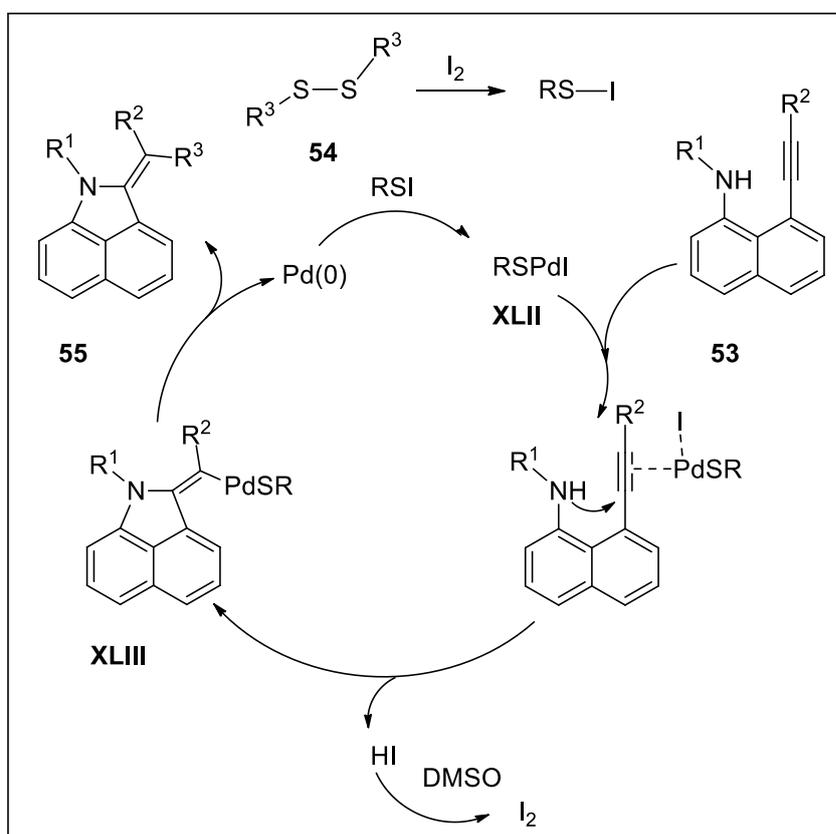
Esquema 38



Fonte: Elaborado pela autora.

Um mecanismo plausível foi proposto como apresentado no Esquema 39, em que o dissulfeto fornece o hipiodotioíto na presença de iodo. O hipiodotioíto resultante converte-se em uma espécie de sulfenilpaládio **XLII** quando interage com o paládio (0). A espécie **XLII** ativa a ligação tripla do substrato **53**, permitindo a aza-ciclização intramolecular 5-*exo-dig* para dar o intermediário **XLIII**, através do qual uma molécula de iodeto de hidrogênio é liberada e oxidada para regenerar o iodo molecular. A eliminação redutiva no intermediário **XLIII** fornece o produto final **55** e regenera o Pd (0). Nesse processo, o dissulfeto serve como um oxidante para oxidar o Pd (0) a espécie sulfenilpaládio **XLII** novamente.

Esquema 39

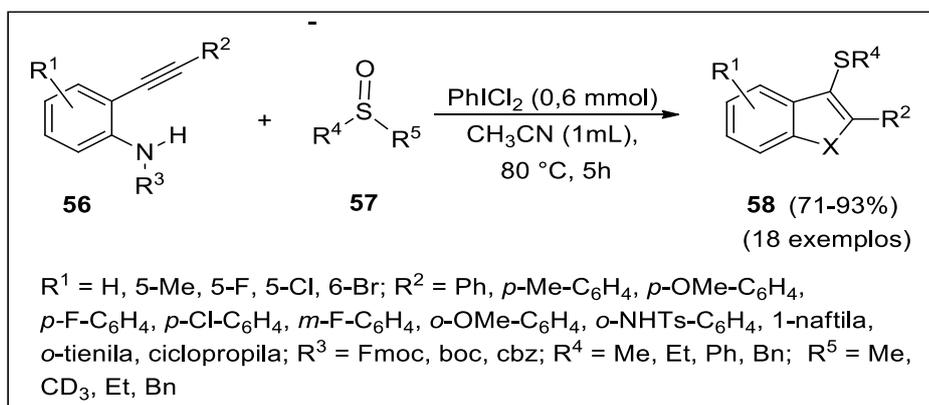


Fonte: Elaborado pela autora.

Recentemente, em 2021, Zhang e colaboradores relataram uma reação promovida por  $PhICl_2$  em presença de sulfóxidos **57**, com geração *in situ* de cloreto organossulfenila, o que possibilitou a ciclização eletrofílica intramolecular de 2-alkinilanilinas **56**, gerando os indóis 3-sulfenilados **58** em bons a excelentes rendimentos (71 a 93%), sob condições livres de metais. Uma característica marcante

da abordagem é que a regeneração do sulfóxido pode ser realizada através da oxidação dos sulfetos formados pelas espécies de iodo hipervalentes geradas (Esquema 40) (ZHANG et al. 2021).

Esquema 40



Fonte: Elaborado pela autora.

De acordo com a revisão bibliográfica realizada, há inúmeras metodologias já descritas para a síntese de indóis, utilizando reagentes de iodo para promover a ciclização de substratos alquínílicos. Apesar do sucesso dessas metodologias, observa-se que muitas delas ainda utilizam condições consideradas não suaves do ponto de vista ambiental como utilização de altas temperaturas, longos tempos de reação e o emprego de sais de metais de transição em conjunto com os reagentes de iodo para promover as reações.

Nesse sentido, a metodologia em desenvolvimento consiste na utilização de iodo molecular como agente ciclizante, sem a presença de metais de transição, à temperatura e atmosfera ambientes, em tempos de reação relativamente curtos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

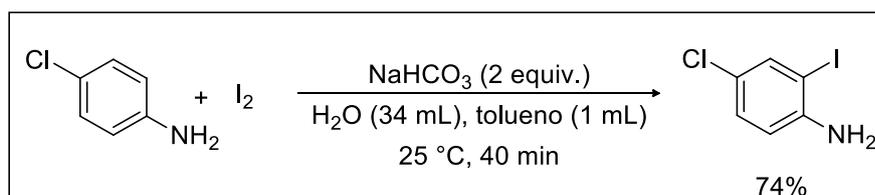
O presente capítulo irá discutir os resultados obtidos ao longo desse trabalho. Primeiramente, serão relatadas as metodologias utilizadas para a síntese dos materiais de partida, bem como os estudos voltados a determinar as condições ideais de reação, dando-se destaque aos melhores parâmetros para a obtenção dos produtos desejados com os melhores rendimentos.

#### 3.1. PREPARAÇÃO DA 4-CLORO-*N,N*-DIMETIL-2-((FENILSELENIL)ETINIL)ANILINA **1a**

Em virtude da importância dos derivados de indóis e organocalcogênios, principalmente no que diz respeito ao seu potencial farmacológico, torna-se relevante o desenvolvimento de novos protocolos e metodologias para viabilizar a síntese de novos derivados que agreguem em sua composição estrutural as características de ambas as classes.

Assim, com o intuito de iniciar os estudos para o desenvolvimento de uma metodologia sintética para preparação de 2-organocalcogenil-indóis **2**, iniciaram-se os experimentos para preparação dos materiais de partida. Inicialmente, objetivou-se o preparo da 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1a**, para tanto, algumas etapas reacionais foram necessárias. Primeiramente, realizou-se a preparação da 4-cloro-2-iodoanilina a partir da reação de iodação da 4-cloroanilina (10 mmol), utilizando 1,2 equivalentes de I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub> (2 equiv.) como base, água (34 mL) e tolueno (1 mL) como solventes. A reação procedeu em um tempo de 40 minutos, em atmosfera e temperatura ambientes, fornecendo o produto em 74% de rendimento apresentado no Esquema 41 (ISOBE et al. 2008).

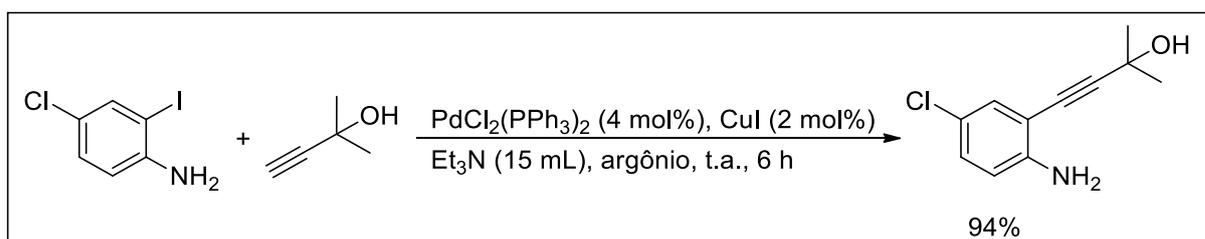
Esquema 41



Fonte: Elaborado pela autora.

Posteriormente, reagiu-se a 4-cloro-2-iodo-anilina com o 2-metilbut-3-in-2-ol (3 equiv.), por meio da reação de acoplamento do tipo Sonogashira, catalisada por  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (4 mol%) e  $\text{CuI}$  (2 mol%), em trietilamina como solvente, para obtenção do 4-(2-amino-5-clorofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (Esquema 42). A reação foi conduzida sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, por 6 horas, levando a um rendimento de 94% para o composto desejado. (YE et al. 2012).

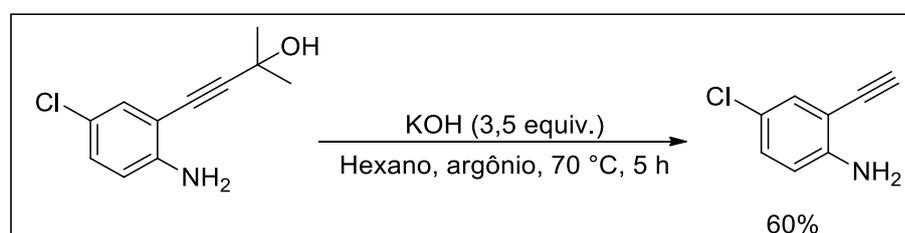
Esquema 42



Fonte: Elaborado pela autora.

Subsequentemente, submeteu-se o 4-(2-amino-5-clorofenil)-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 2-etinilanilina com a ligação tripla carbono-carbono terminal, através de uma reação conhecida como retro-Favorskii (LOPES, 2017) (Esquema 43). Após um período de reação de 5 horas, obteve-se um rendimento de 60% para a 4-cloro-2-etinilanilina.

Esquema 43

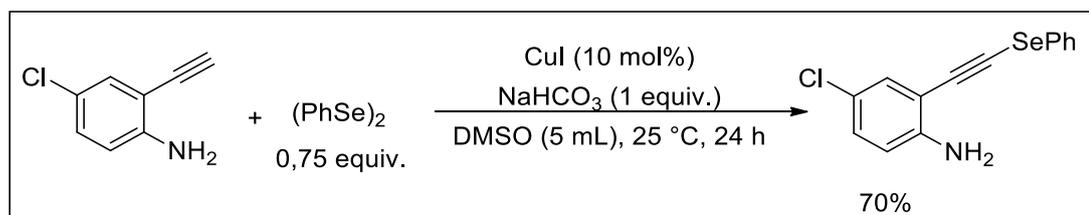


Fonte: Elaborado pela autora.

Em seguida, empregou-se a 4-cloro-2-etinil-anilina em uma reação de acoplamento em presença de disseleneto de difenila (0,75 equiv.), bicarbonato de sódio (1,0 equiv.) como base,  $\text{CuI}$  (10 mol%) como catalisador em DMSO como solvente, seguindo o protocolo previamente descrito por Balbom e colaboradores

(BALBOM et al., 2019). Através dessa metodologia foi possível a obtenção da 4-cloro-2-((fenilselenil)etnil)anilina, em 70% de rendimento, após 24 horas de reação (Esquema 44).

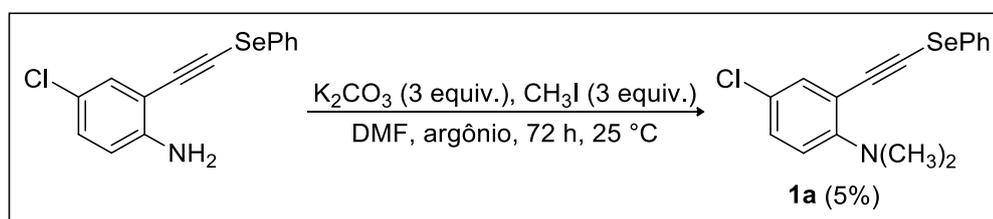
Esquema 44



Fonte: Elaborado pela autora.

Por fim, reagiu-se a 4-cloro-2-((fenilselenil)etnil)anilina com  $\text{CH}_3\text{I}$  (3 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 equiv.) como base e DMF como solvente. A reação ocorreu em atmosfera de argônio, com tempo de reação de 72 horas. Nessas condições, observou-se a presença certa quantidade do produto com apenas uma metila ligada ao átomo de nitrogênio, o qual não pode ser separado por coluna cromatográfica do composto desejado, com duas metilas ligadas ao nitrogênio. Por esse motivo, aumentou-se a quantidade de  $\text{I}_2$  para 4 equivalentes, mantendo-se fixas as demais condições. Assim, obteve-se a 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1a**, porém com rendimento de apenas 5% (Esquema 45). (SONG; LIU; WANG, 2013).

Esquema 45



Fonte: Elaborado pela autora.

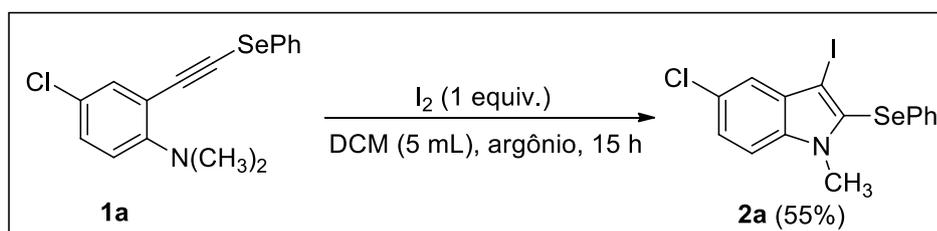
Acredita-se que o baixo rendimento pode estar relacionado ao impedimento estérico causado pelo grupo alquinílico em posição *orto* ao átomo de nitrogênio, além de um possível efeito eletrônico de retirada de elétrons por indução, causado pelo átomo de cloro ligado ao anel anilínico, que poderia estar diminuindo a nucleofilicidade

do nitrogênio. Dessa forma, estudos mais aprofundados são necessários para melhorar a eficiência do processo de metilação dupla.

### 3.2. REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DA 4-CLORO-*N,N*-DIMETIL-2-((FENILSELENIL)ETINIL)ANILINA **1a**

Tendo-se em mãos a 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1a** e, com o intuito de comprovar a viabilidade dessa molécula como substrato para a síntese do 3-iodo-1-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol **2a**, submeteu-se o composto **1a** às condições de ciclização, empregando iodo molecular (1 equiv.), diclorometano (DCM) como solvente, em atmosfera de argônio e temperatura de 25 °C. Para a nossa satisfação, o produto desejado 3-iodo-1-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol **2a** pode ser isolado em 55%, após 15 horas de reação, Esquema 46 (ISOBE et al. 2008).

Esquema 46

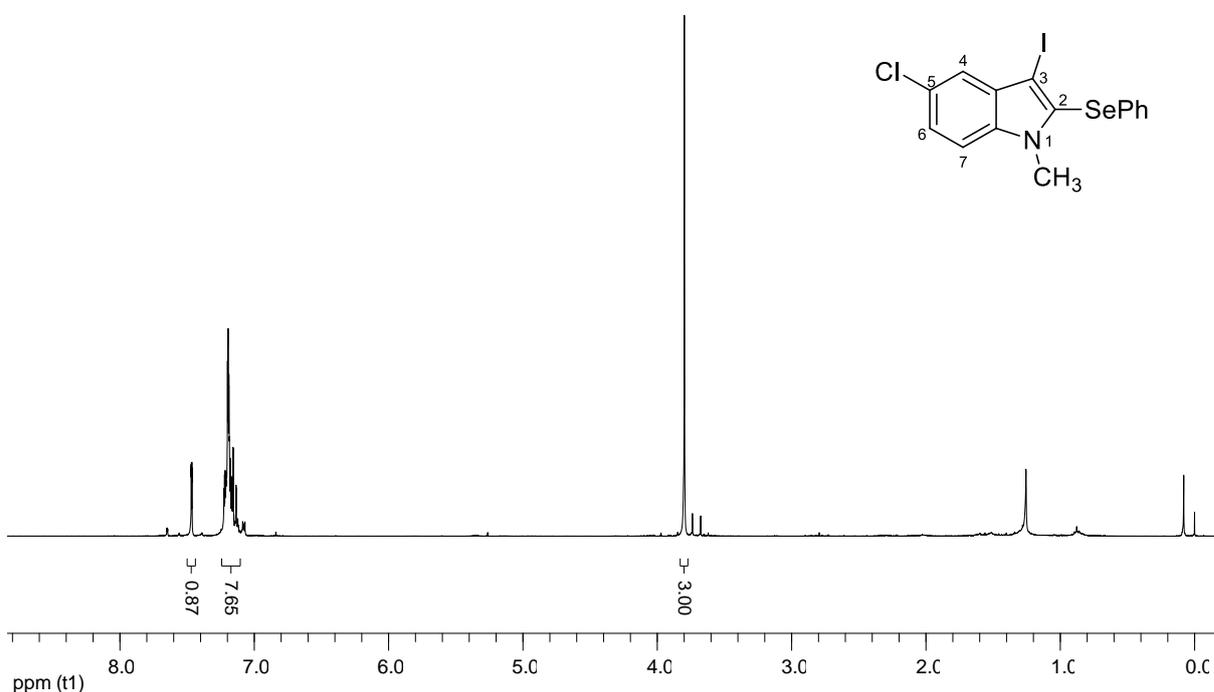


Fonte: Elaborado pela autora.

Acredita-se que o rendimento moderado obtido nessa transformação possa estar atrelado a presença do átomo de halogênio (retirador de elétrons por indução), o qual poderia diminuir o caráter nucleofílico do átomo de nitrogênio e, dessa forma, prejudicar a etapa de ciclização. Por esse motivo, além da necessidade de diminuir as etapas para a preparação do material de partida, bem como aumentar o seu rendimento, optou-se por substituir o substrato **1a** pela 2-((fenilselenil)etnil)anilina **1b** para a realização dos estudos para a determinação das condições ideais de ciclização.

A estrutura da substância **2a** foi caracterizada e confirmada através da realização de análises de cromatografia gasosa (CG-EM) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e Carbono (RMN <sup>13</sup>C). A Figura 6 representa o espectro de RMN <sup>1</sup>H para o composto **2a** realizado em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>)

à 400 MHz. Ao analisar o espectro, observa-se um sinal (multiplete) mais desblindado, em uma faixa de 7,47 a 7,46 ppm, correspondente a um dos hidrogênios aromáticos, provavelmente ao hidrogênio ligado ao carbono C-4. Um pouco mais para campo alto (7,22 a 7,12 ppm), observa-se outro multiplete referente aos outros sete hidrogênios aromáticos presentes em ambos os anéis benzênicos. E, finalmente, em região de campo bem mais alto, encontra-se um sinal na forma de um simpleto, com deslocamento químico em 3,79 ppm, representando os três hidrogênios do grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio.



A Figura 7 expressa o espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz. Em região de campo mais baixo, englobando uma faixa de deslocamento químico entre 137,0 e 111,4 ppm, observa-se doze dos treze carbonos aromáticos presentes na molécula. Em região de campo bem mais alto, 72,4 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono C-3 do anel indólicos, o qual está ligado ao átomo de iodo. Por fim, em 33,4 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono metílico.

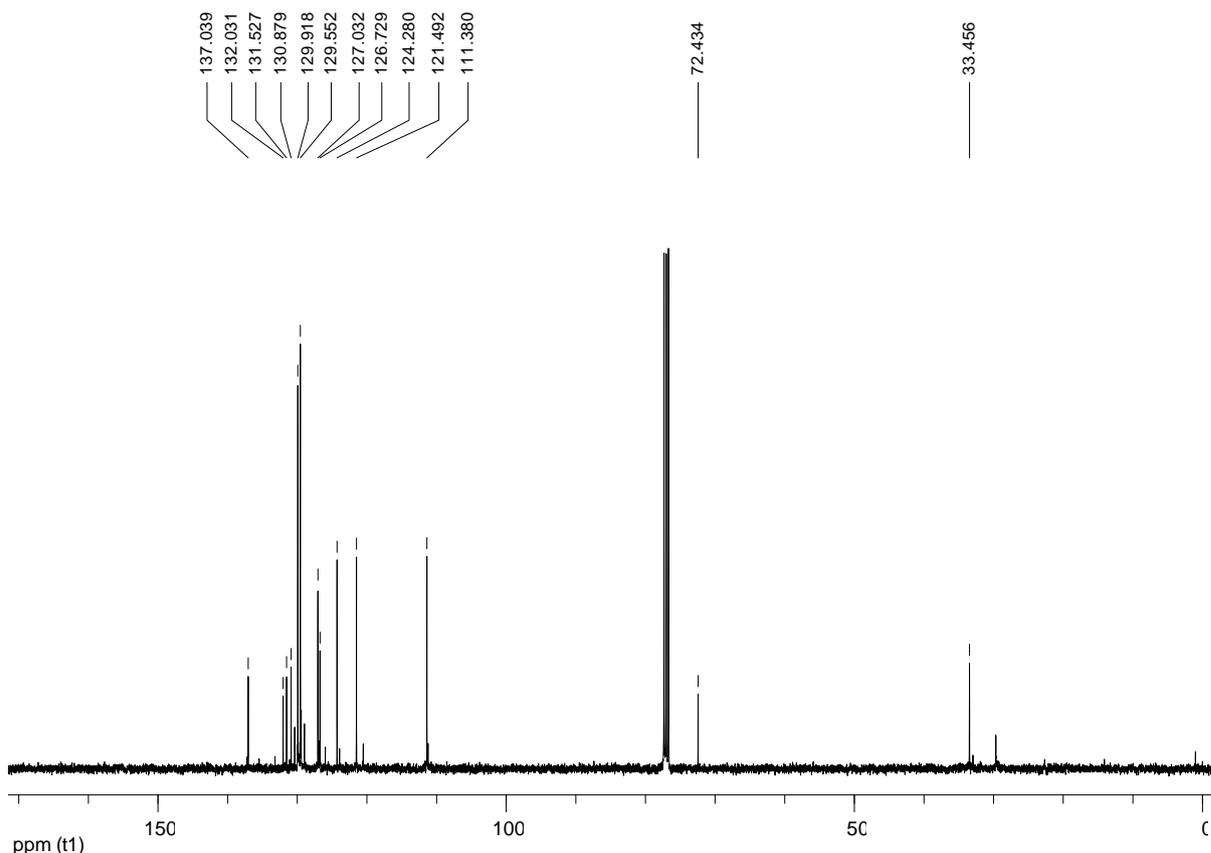
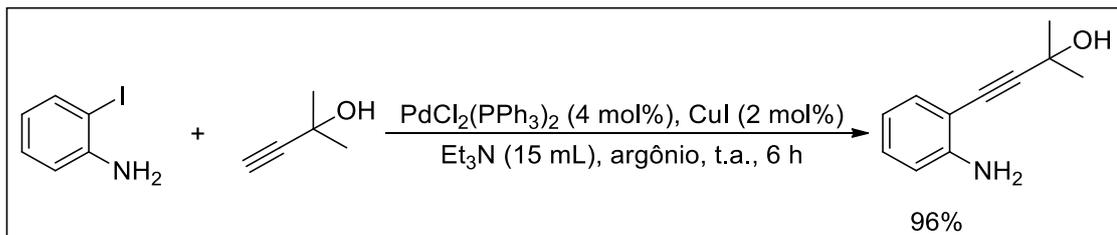


Figura 7 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  à 400 MHz

### 3.3. PREPARAÇÃO DA *N,N*-DIMETIL-2-((FENILSELENIL)ETINIL)ANILINA **1b**

O primeiro passo para a preparação do substrato **1b** consistiu em reagir a 2-iodo-anilina (obtida comercialmente, diminuindo uma etapa sintética) com o 2-metilbut-3-in-2-ol (3 equiv.), por meio da reação de acoplamento do tipo Sonogashira, catalisada por  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (4 mol%) e  $\text{CuI}$  (2 mol%), em trietilamina como solvente, para obtenção do 4-(2-aminofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (Esquema 47). A reação foi conduzida sob uma atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, por 6 horas, levando a um rendimento de 96 % para o composto desejado (YE et al. 2012).

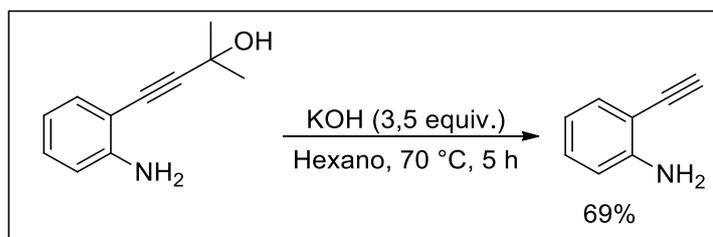
Esquema 47



Fonte: Elaborado pela autora.

Subsequentemente, submeteu-se o 4-(2-aminofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol às condições de reação do tipo retro-Favorski, obtendo-se a 2-etinilanilina em um rendimento de 69%, após 5 horas de reação a 70 °C (Esquema 48).

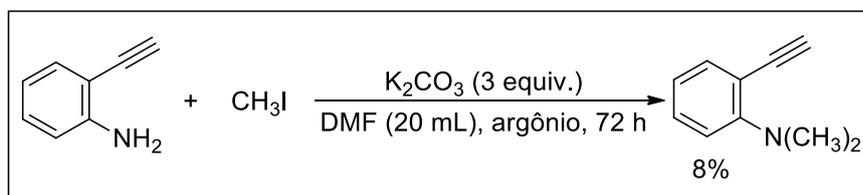
Esquema 48



Fonte: Elaborado pela autora.

Em seguida, reagiu-se a 2-etinil-anilina com  $\text{CH}_3\text{I}$  (4 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 equiv.) como base e DMF como solvente. A reação ocorreu em atmosfera de argônio, tempo de reação de 72 horas, porém o rendimento não foi satisfatório, sendo que apenas 8% da 2-etinil-*N,N*-dimetilanilina **1b** foi isolado (Esquema 49).

Esquema 49

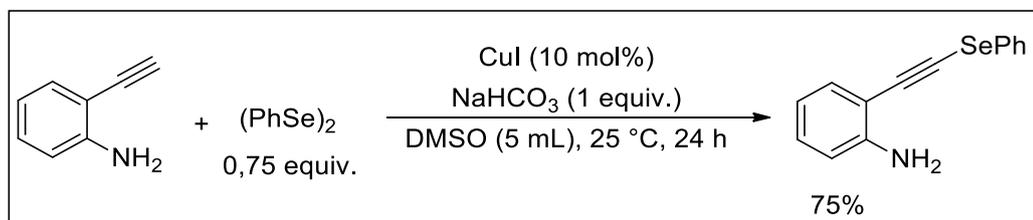


Fonte: Elaborado pela autora.

Diante desse resultado insatisfatório, optou-se por realizar a reação de acoplamento da 2-etinil-anilina com disseleneto de difenila (0,75 equiv.), conforme o procedimento já empregado para síntese do substrato **1a**. Através dessa metodologia

foi possível a obtenção da 2-((fenilselenil)etnil)anilina, em 75% de rendimento, após 24 horas de reação (Esquema 50).

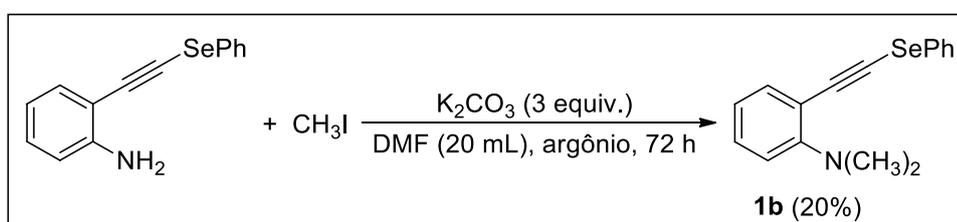
Esquema 50



Fonte: Elaborado pela autora.

Posteriormente a esse passo, reagiu-se a 2-((fenilselenil)etnil)anilina com  $\text{CH}_3\text{I}$  (4 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 equiv.) como base e DMF como solvente. A reação ocorreu em atmosfera de argônio, tempo de reação de 72 horas, levando a obtenção da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1b** em 20% de rendimento, conforme descrito no Esquema 51 (SONG; LIU; WANG, 2013).

Esquema 51



Fonte: Elaborado pela autora.

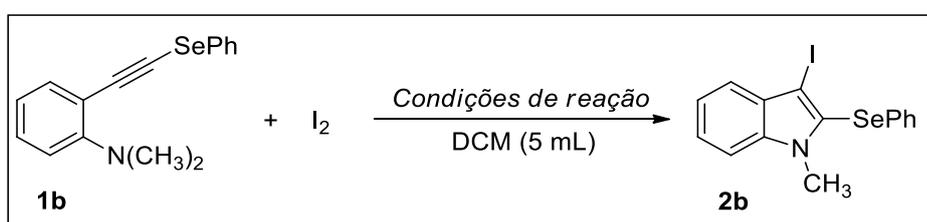
### 3.4. ESTUDOS PARA DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS IDEAIS DE REAÇÃO PARA PROMOVER A CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DA *N,N*-DIMETIL-2-((FENILSELENIL)ETINIL)ANILINA **1b**

Considerando que 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) e, além disso, não há relatos de um protocolo sintético que utiliza iodo molecular como promotor de reações de ciclização para esse fim, buscou-se estudar e avaliar as melhores condições para

a obtenção do 3-iodo-1-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol **2b**, através da reação de ciclização intramolecular do substrato **1b**.

Assim, deu-se início aos experimentos para determinar os parâmetros ideais para promover a ciclização da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1b** e obtenção do 3-iodo-1-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol **2b**. Os resultados dos experimentos realizados até o presente, quanto a influência da quantidade de iodo molecular, atmosfera e tempo de reação, estão expressos na tabela 1.

Tabela 1 - Avaliação dos parâmetros de reação para a ciclização do substrato **1b**.<sup>a</sup>



Reação	$I_2$ (equiv.)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1	15	69
2	1	15	72 <sup>b</sup>
3	1,2	15	-. <sup>b,c</sup>
4	1,5	15	-. <sup>b,c</sup>
5	1	1	80 <sup>b</sup>
6	1,2	1	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> A reação foi realizada utilizando **1b** (0,25 mmol), DCM (5 mL), em atmosfera de argônio e a 25 °C. <sup>b</sup> Reação realizada em atmosfera ambiente. <sup>c</sup> Não foi possível isolar o produto puro.

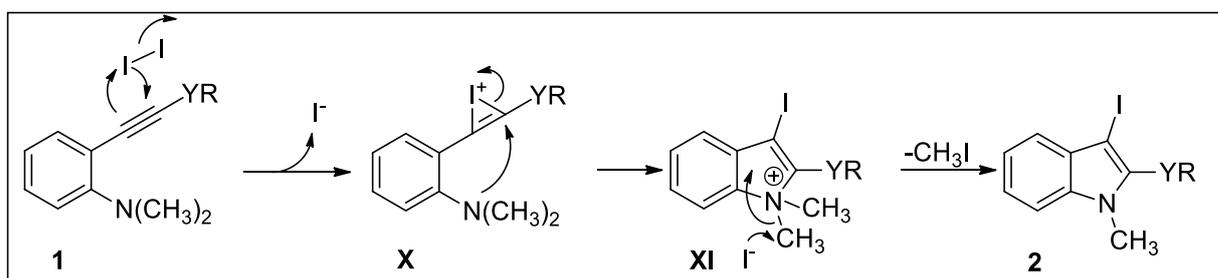
Inicialmente, submeteu-se o composto **1b** (0,25 mmol) às condições de ciclização empregando diclorometano como solvente, iodo molecular (1 equiv.), à temperatura ambiente, atmosfera de argônio e tempo de reação de 15 h, obtendo-se o produto com 69% de rendimento (Tabela 1, reação 1). Então, avaliou-se, a influência da atmosfera e, em atmosfera aberta obteve-se uma pequena elevação no rendimento que aumentou para 72% (Tabela 1, reação 2). Em seguida, testou-se diferentes quantidades de iodo molecular na reação de ciclização. Com quantidades de  $I_2$  superiores a 1 equivalente (1,2 e 1,5), observou-se a formação do produto, porém juntamente com um subproduto indesejado não identificado, o qual não pode ser separado (Tabela 1, reações 3 e 4). Posteriormente, testou-se a influência do tempo

de reação e observou-se que em uma hora já havia sido formado o produto ciclizado **2b** em 80% de rendimento (Tabela 1, reação 5). Em seguida, aumentou-se a quantidade de I<sub>2</sub> de 1 para 1,2 equivalentes e observou-se um decréscimo no rendimento (Tabela 1, reação 6).

### 3.5. MECANISMO PROPOSTO PARA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA PROMOVIDA POR IODO MOLECULAR

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 das *N,N*-dimetil-2-((organocalcogenil)etnil)anilinas **1** pode envolver as etapas descritas no Esquema 52.

Esquema 52



Fonte: Elaborado pela autora.

Inicialmente, o par de elétrons  $\pi$  da ligação tripla carbono-carbono do substrato **1** reage com o iodo molecular, levando a formação do intermediário iodônio **X** e a liberação de um íon iodeto para o meio reacional; um ataque nucleofílico *anti* do par de elétrons livre do átomo de nitrogênio ao carbono ativado fornece o intermediário catiônico **XI**, o qual sofre uma reação de demetilação através de um processo do tipo S<sub>N</sub>2, envolvendo o ataque nucleofílico do íon iodeto a uma das metilas ligadas ao átomo de nitrogênio, fornecendo o produto ciclizado **2** com a formação de iodeto de metila.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos nesse trabalho, algumas considerações finais podem ser elaboradas. Vale enfatizar a grande importância em sintetizar esses derivados pelos 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. Através da revisão bibliográfica realizada pode-se perceber o papel crucial dos processos de ciclização intramolecular, principalmente, empregando substratos alquinílicos frente a reagentes eletrofílicos de iodo.

O trabalho ainda encontra-se em andamento, sendo que o desenvolvimento de uma metodologia para síntese de 3-iodo-1-metil-2-(organoselenil)-1*H*-indóis promovidas por iodo molecular atuando como eletrófilo, partindo-se dos derivados de *N,N*-dimetil-2-((organoselenil)etnil)anilinas, está em fase final. Os testes realizados até o presente comprovaram que as condições em que as reações foram realizadas mostraram-se eficientes para promover o processo de ciclização, contudo alguns parâmetros ainda precisam ser estudados, como a influência de diferentes solventes bem como a quantidade ideal desses solventes.

Entende-se que os resultados obtidos até o momento são muito promissores, permitindo uma perspectiva positiva para a continuidade das pesquisas. Nesse sentido, após a conclusão dos testes para a determinação das condições ideais de ciclização, acredita-se que essas possam ser empregadas para promover a ciclização de uma variada gama de 2-organocalcogenilanilinas (derivados de selênio, enxofre e telúrio), viabilizando a síntese de uma série de 3-iodo-2-organocalcogenil-1*H*-indóis.

Devido à presença das ligações carbono-iodo e carbono calcogênio, os heterociclos obtidos também possuem um potencial sintético significativo, uma vez que essas ligações podem ser exploradas como sítio reativo para a formação de novas substâncias através de diferentes tipos de transformações, como por exemplo, reações de acoplamento cruzado catalisadas por sais de metais de transição, as quais envolvem a formação de novas ligações carbono-carbono. Dessa forma, pretende-se explorar os indóis obtidos como precursores sintéticos para a preparação de novas moléculas.

## 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  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  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 ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em  $\text{CDCl}_3$ . Os dados estão descritos entre parênteses: a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, 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.

A trietilamina foi colocada em refluxo por 4h com KOH e em seguida destilada e armazenada sob peneira molecular.

O diclorometano também foi colocado sob refluxo e destilado sob pentóxido de fósforo e armazenado sob 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 0,25mm 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, sílica gel (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 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$

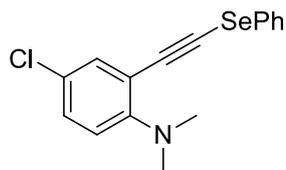
Em um béquer de 100mL contendo agitador magnético, adicionou-se 2,5 mL de água, 0,31g de  $\text{PdCl}_2$ , e 0,198g de NaCl. Manteve-se sob agitação magnética branda e aquecimento entre 40-50 °C até a quase secura. Adicionou-se mais 2,5 mL de água e manteve-se no aquecimento até a secura. Após essa etapa, adicionou-se 50 mL de etanol e aqueceu-se a mistura até 60 °C. Então, adicionou-se o  $\text{PPh}_3$  e aguardou-se o total consumo da mesma. Para filtrar no produto, utilizou-se funil de Büchner, sendo o produto lavado com pequenas quantidades de éter etílico. O sólido foi transferido para um frasco âmbar, o qual foi mantido na bomba de baixa pressão. (HARTELY, 1970).

### 5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de diarila

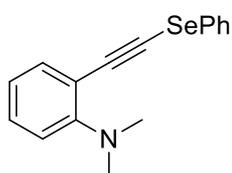
Em um balão equipado com condensador de refluxo e barra magnética, sob atmosfera de argônio, foi adicionado magnésio elementar (36 mmol - 1,2 equiv.), e flambou-se o sistema com o auxílio do soprador térmico. Adicionou-se microcristais de iodo diluídos em THF (15 mL). Em seguida, gota-a-gota adicionou-se 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-se o calcogênio elementar (36 mmol - 1,2 equiv.). O sistema foi mantido sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 4 horas. Após esse de tempo, abriu-se o sistema e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada cloreto 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  $MgSO_4$ , 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 das 2-((organoselenil)etnil) anilinas 1

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera de argônio, adicionou-se  $K_2CO_3$  (3 equiv.). Em seguida, adicionou-se a etnil anilina dissolvida em DMF e após esse passo,  $CH_3I$  (4 equiv.) foi adicionado à reação. A reação ocorreu em temperatura ambiente e o tempo de reação foi de 72 horas à temperatura ambiente. Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3x 30 mL), 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 com solvente na fase móvel (BALBOM, et al., 2019).



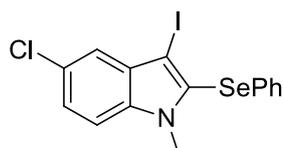
**4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina 1a.** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como fase móvel e sílica gel como fase estacionária. Rendimento: 0,012 g (8%). EM (IE, 70 eV): *m/z* (intensidade relativa): 336 (17), 334 (35), 254 (15), 241 (24), 178 (100), 164 (23), 149 (28), 128 (21), 115 (27), 77 (27), 51 (36).



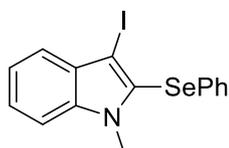
***N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina 1b:** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como fase móvel e sílica gel como fase estacionária. Rendimento: 0,5181g (20%). EM (IE, 70 eV): *m/z* (intensidade relativa): 300 (47), 287 (6), 220 (20), 144 (100), 128 (21), 115 (17), 77 (22), 51 (14).

### 5.2.5 Procedimento geral para a síntese dos 3-iodo-1-metil-2-(organoselenil)-1*H*-indóis.

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera de argônio adicionou-se a anilina (0,25 mmol), o  $K_2CO_3$  (1equiv.). Após adicionou-se o  $I_2$  (1 equiv.) dissolvido em DCM (5 ml) lentamente (gota-a-gota). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 1 hora, a temperatura ambiente (25 °C). Extraíu-se a fase orgânica DCM (3 x 30 mL), as três frações da fase orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio ( $Na_2S_2O_3$ ) 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-cloro-3-iodo-1-metil-2-(fenilselenil)-1H-indol 2a:** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como fase móvel e sílica gel como fase estacionária. Rendimento: 0,044g (55%). RMN  $^1\text{H}$ :  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,47-7,46 (m, 1H); 7,22-7,12 (m, 7H); 3,79 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$ :  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz  $\delta$ (ppm): 137,0; 132,0; 131,5; 130,8; 129,9; 129,5; 127,0; 126,7; 124,3; 121,5; 111,4; 72,4; 33,4. EM (IE, 70 eV):  $m/z$  (intensidade relativa): 449 (12), 447 (23), 285 (100), 283 (55), 270 (20), 204 (11), 163 (23), 142 (25), 128 (15), 77 (26), 51 (43).



**3-iodo-1-metil-2-(fenilselenil)-1H-indol 2b:** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano. EM (IE, 70 eV):  $m/z$  (intensidade relativa): 414 (14), 413 (79), 411 (42), 286 (100), 271 (99), 206 (69), 190 (20), 165 (27), 143 (44), 129 (42), 117 (36), 102 (32), 77 (22), 51 (25).

## REFERÊNCIAS

AHMANN, P. A.; WALTONEN, S. J.; THEYE, F. W.; OLSON, K. A.; VAN EREM, A. J.. Placebo-Controlled Evaluation of Ritalin Side Effects. **Pediatrics**, v. 91, n. 6, p. 1101-1106, 1993.

ANDRIGHETTO, R.; SEBASTIANI, V. G. Os Heterociclos do Contexto da COVID-19 (Parte 1): Uma Revisão com Destaques da Pandemia, **Revista Virtual de Química**, v. 14, p. 665-668, 2022.

AURELIO, L; VOLPE, R; HALIM, R.; SCAMMELLS, P.J.; FLYNN, B. L.. Synthesis of Thieno-Fused Heterocycles through Reiterative Iodocyclization. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 9, p. 1974-1978, 2014.

BALABAN, A. T.; ONICIU, D. C.; KATRITZKY, A. R.. Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, 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.

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.

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, 2014.

BATCHO, A. D.; LEIMGRUBER, W.. Indoles From 2-Methylnitrobenzenes by Condensation With Formamide Acetals Followed by Reduction: 4-benzyloxyindole. **Organic Syntheses**, p. 214-214, 2003.

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

BI, C.; ZHANG, L.; QIU, G.; LI, X.; YAO, J.; ZHOU, H.. Stereoselective and Regioselective 5-exo-dig Cyclization of 8-alkynyl-naphthalen-1-amines for the Synthesis of (E)-2-(arylthio)alkylene-1,2-dihydrobenzo[cd]indoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 16, p. 3006-3011, 2018.

BI, C.; ZHANG, L.; QIU, G.; LI, X.; YAO, J.; ZHOU, H.. Stereoselective and Regioselective 5-exo-dig Cyclization of 8-alkynyl-naphthalen-1-amines for the Synthesis of (E)-2-(arylthio)alkylene-1,2-dihydrobenzo[cd]indoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 16, p. 3006-3011, 2018.

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.

BINGUL, M.; KUMAR, N.; BLACK, D. S.. The Hemetsberger Reaction: A New Approach to the Synthesis of Novel Dihydroindoloindole Systems. **Arkivoc**, v. 7, p. 16-26, 2020.

BISCHLER, A.; FIREMAN, P. Zur Kenntniss einiger  $\alpha$ - $\beta$ - Diphenylindole. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 26, n. 2, p. 1336-1349, 1893.

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.

BRÄSE, S.; BALOVA, I.; DANILKINA, N.. Electrophilic Cyclization of Buta-1,3-diyne-1,5-diene: Synthesis of Precursors of (z)-3-ene-1,5-diyne Systems Fused to Heterocycles. **Synlett**, v. 2011, n. 04, p. 517-520, 2011.

CACCHI, S.; FABRIZI, G.. Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-catalyzed Reactions. **Chemical Reviews**, v. 111, p. 215-283, 2011.

CARLOS, L. de A.. Alcalóides de *Rauvolfia mattfeldiana* (Apocynaceae). Tese (Doutorado em Produção Vegetal). **Universidade Estadual do Norte Fluminense**

**Darcy Bibeiro – Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias.** Campo dos Goytacazes, RJ, 2007.

CHASTEEN, T.G.; BENTLEY, R.. Biomethylation of Selenium and Tellurium: Microorganisms and Plants. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 1, p. 1-26, 2002.

CHEN, C.; YANG, S.; WU, M.. Iodine-Mediated Cascade Cyclization of Eneidyne to Iodinated Benzo[a]carbazoles. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 76, n. 24, p. 10269-10274, 2011.

CHERNYAK, N.; TILLY, D.; LI, Z.; GEVORGYAN, V.. Pd-catalyzed Cascade Carbopalladation-annulation Reaction of 3-(2-iodobenzyl)-indoles Into Fused 6/5/7/6- and 6/5/5/6- Heterocyclic Systems. **Chemical Communications Journal**, v. 46, n. 1, p. 150-152, 2010.

COELHO, F. L.; DRESCH, L. C.; STIELER, R.; CAMPO, L. F.; SCHNEIDER, P. H.. New Aryselanylpyrazole-copper Catalysts: Highly Efficient Catalytic System for CeSe and CeS Coupling Reactions. **Catalysis Communications**, v. 121, p. 19-26, 2019.

DANILKINA, N. A.; KULYASHOVA, A. E.; KHLEBNIKOV, A. F.; BRÄSE, S.; BALOVA, I. A.. 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.

DRUZHININ, S.V.; BALENKOVA, E.S.; NENAJDENKO, V.G. "Recent Advances in the Chemistry of  $\alpha,\beta$ -unsaturated Trifluoromethylketones" **Tetrahedron**, v. 63, p. 7753-7808, 2007.

DU, H.; TANG, R.; DENG, C.; LIU, Y.; LI, J.; ZHANG, X.. Iron-Facilitated Iodine-Mediated Electrophilic Annulation of *N,N*-Dimethyl-2-alkynylanilines with Disulfides or Diselenides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 353, n. 14-15, p. 2739-2748, 2011.

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

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.

HALIM, R.; AURELIO, L.; SCAMMELLS, P. J.; FLYNN, B. L.. Scaffold-Divergent Synthesis of Ring-Fused Indoles, Quinolines, and Quinolones via Iodonium-Induced Reaction Cascades. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 78, n. 10, p. 4708-4718, 2013.

HARTELY, F. R.. **Organometal Chemistry Reviews**, v. 6, p. 119-124, 1970.

HE, Z.; LI, H.; LI, Z.. Iodine-Mediated Synthesis of 3*H*-Indoles via Intramolecular Cyclization of Enamines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 13, p. 4636-4639, 2010.

HOULIHAN, W. J.; PARRINO, V. A.; UIKE, Y.; Lithiation of *N*-(2-alkylphenyl)alkanamides and Related Compounds: A modified Madelung Indole Synthesis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 22, p. 4511-4515, 1981.

ISOBE, A.; TAKAGI, J.; KATAGIRI, T.; UNEYAMA, K.. Palladium-Catalyzed Chloroimination of Imidoyl Chlorides to a Triple Bond: an Intramolecular Reaction Leading to 4-chloroquinolines. **Organic Letters**, v. 10, n. 13, p. 2657-2659, 2008.

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.

KAUSHIK, N.; KAUSHIK, N.; ATTRI, P.; KUMAR, N.; KIM, C.; VERMA, A.; CHOI, E.. Biomedical Importance of Indoles. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6620-6662, 2013.

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, n. 35, p. 7471-7480, 2013.

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.

LI, J. J. Name Reactions. **Springer-Verlag**, 4 ed, p. 391-392, 2009.

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, n. 10, p. 3994-4001, 2016.

LI, Y.; LI, J.; YU, S.; WANG.; YU, Y.; DENG, J.. A Concise Approach for the Synthesis of 3-iodoindoles and 3-iodobenzo[b]furans via Ph<sub>3</sub>P-catalyzed Iodocyclization. **Tetrahedron**, v. 71, n. 43, p. 8271-8277, 2015.

LI-MING T.; WEN-QI L.; YUN Z.; AI-TAO L., Metal-free synthesis of 3-sulfonylindoles via an iodine-mediated electrophilic cyclisation of 2-alkynylanilines with disulfides, **Journal of Chemical Research**, p. 644-646, 2013.

LIMING T.; WENQI L.; YUN Z.; AITAO L.; HUI L.. Iodine-catalyzed electrophilic cyclization of 2-alkynylanilines with diselenides. **Chemistry Journal of Chinese Universities**, v.34, n. 6, 1423 -1427, 2013.

LOPES, E. F.; DALBERTO, B. T.; PERIN, G.; ALVES, D.; BARCELLOS, T.; LENARDÃO, E. J.. Synthesis of Terminal Ethynyl Aryl Selenides and Sulfides Based on the Retro-Favorskii Reaction of Hydroxypropargyl Precursors. **Chemistry a European Journal**, v. 23, p. 13760-13765, 2017.

MEESIN, J.; POHMAKOTR, M.; REUTRAKUL, V.; SOORUKRAM, D.; LEOWANAWAT, P.; KUHAARN, C.. Synthesis of N-alkyl-3-sulfonylindoles and N-alkyl-3-sulfanylindoles by cascade annulation of 2-alkynyl-N,N-dialkylanilines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, 3662–3669, 2017.

MEI-MEI L.; XIAOZHEN C., YUN D.; JUN L.. Recent Advances of N-heterocyclic Carbenes in the Applications of Constructing Carbo - and Heterocyclic Frameworks with Potential Biological Activity. **RSC Advances**, p.38060-38078, 2021.

MUGESH, G.; DUMONT, W.; SIES, H.. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 7, p. 2125-2180, 2001

MUGESH, G.; SINGH, H. B.. Heteroatom-Directed Aromatic Lithiation: A Versatile Route to the Synthesis of Organochalcogen (Se, Te) Compounds. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, n. 4, p. 226-236, 2002.

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.

NASCIMENTO, V.; CORDEIRO, P. S.; SILVA, R. C.. Ebselen: a Brief Review of its Antioxidant Capacity and Biological Applications. **Revista Virtual de Química**, v. 11, n. 6, p. 1894-1907, 2019.

NIE, Y.; DUAN, Z.; DING, M.. Efficient Regioselective Synthesis of 3-Iodoindole N-Carboximidamides and N-Carboximidoates by a Sequential Aza-Wittig/Iodine Induced Cyclization. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 30, n. 8, p. 1807-1812, 2012.

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.

PALEGO, L.; BETTI, L.; ROSSI, A.; GIANNACCINI, G. Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. **Journal of Amino Acids**, v. 1, p. 1-13, 2016.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.. Purification of Laboratory Chemicals. **Pergamon Press**, 4<sup>a</sup>. ed., 1980.

PISCITELLI, S C; GOSS, T F; WILTON, J H; D'ANDREA, D T; GOLDSTEIN, H; SCHENTAG, J J.. Effects of Ranitidine and Sucralfate on Ketoconazole

Bioavailability. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 35, n. 9, p. 1765-1771, 1991.

RAJU, A. R.; REDDY, R. V.; RAO, V. M.; NARESH, V. V.; RAO, A. V.. I<sub>2</sub> –DMSO Promoted Metal Free Oxidative Cyclization for the Synthesis of Substituted Indoles and Pyrroles. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 26, p. 2838-2841, 2016.

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.

RÍOS, J. L.; MÁÑEZ, S.; GINER, R. M.; RECIO, M. C. Biological Aspects of Aporphinoid Alkaloids. **The Alkaloids: Chemistry and Biology**, p. 57-117, 1999.

ROBINSON, B. The Fischer Indole Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 63, n. 4, p. 373-401, 1963.

SHANG, X.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; LIU, Y.; GUO, X.; XU, X.; GOTO, M.; LI, J.; YANG, G.; LEE, K.. Biologically Active Quinoline and Quinazoline Alkaloids part I. **Medicinal Research Reviews**, v. 38, n. 3, p. 775-828, 2017.

SHARMA, S.; PATHARE, R. S.; SUKANYA; MAURYA, A. K.; GOSWAMI, B.; AGNIHOTRI, V.K.; SAWANT, D. M.; PARDASANI, R. T.. Microwave Assisted Metal-/oxidant-free Cascade Electrophilic Sulfenylation/5-endo-dig Cyclization of 2-alkynylanilines to Generate Diversified 3-sulfenylindoles. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 40, p. 3823-3826, 2017.

SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L.; VIEIRA, A. S.; ZENI, G. Stereoselective Synthesis of Enynes by Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Divinyllic Chalcogenides with Alkynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 662-665, 2003.

SONG, H.; LIU, Y.; WANG, Q.. Cascade Electrophilic Iodocyclization: Efficient Preparation of 4-iodomethyl Substituted Tetrahydro- $\beta$ -carbolines and Formal Synthesis of Oxopropaline G. **Organic Letters**, v. 15, n. 13, p. 3274-3277, 2013.

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. 1630-1637, 2013.

SULLIVAN, D.W.; GAD, S.E.. Indole. **Encyclopedia of Toxicology**, p. 1030-1031, 2014.

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, n. 24, p. 6744-6747, 2017.

TAO L.; LIU W.; ZHOU Y.; LI A.. 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.

TRINDADE, C.; JUCHEM, A. L. M.; GUECHEVA, T. N.; OLIVEIRA, I. M.; SILVEIRA, P. S.; VARGAS, J. E.; PUGA, R.; PESSOA, C. Ó.; HENRIQUES, J. A. Diphenyl Ditelluride: Redox-modulating and Antiproliferative Properties. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1-14, 2019.

TSUJI, Y.; KOTACHI, S.; HUH, K. T.; WATANABE, Y.. Ruthenium-catalyzed Dehydrogenative *N*-heterocyclization. Indoles from 2-aminophenethyl Alcohols and 2-nitrophenethyl alcohols. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 2, p. 580-584, 1990.

VAN ORDER R. B.; LINDWALL, H. G. **William H. Nichols Chemistry Laboratory**, p. 69-96, 1941

WENT, F. W.. Auxin, the Plant-Growth Hormone II. **Botanical Review**, v. 11, n. 9, p. 487-496, 1945.

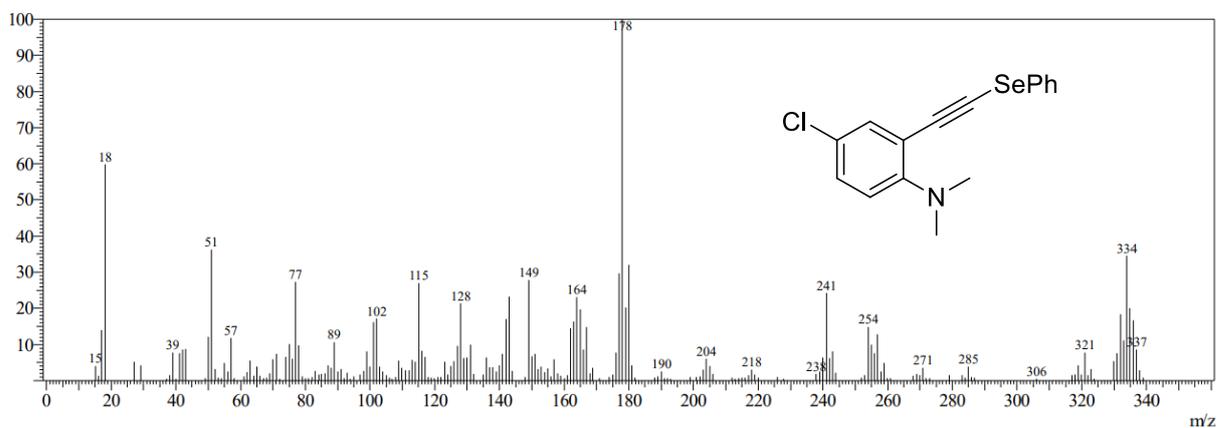
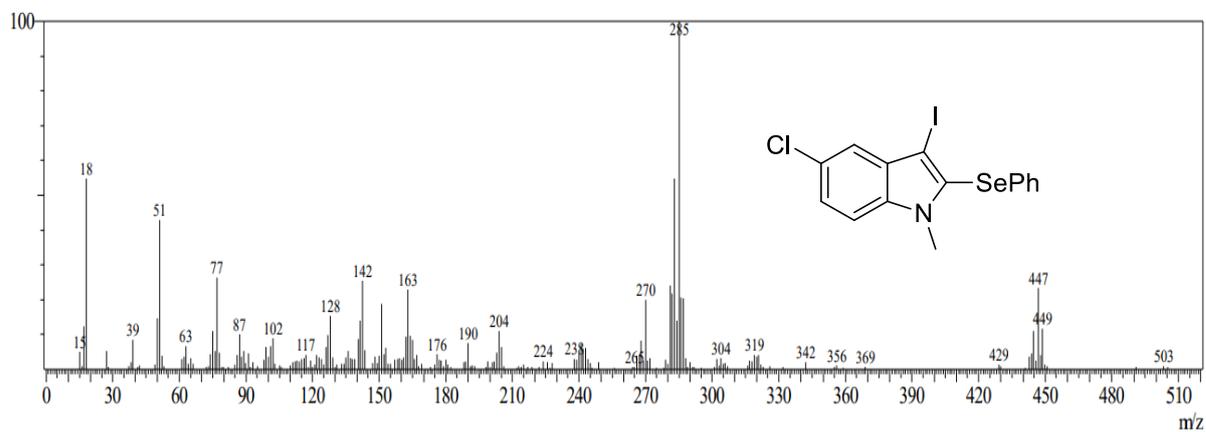
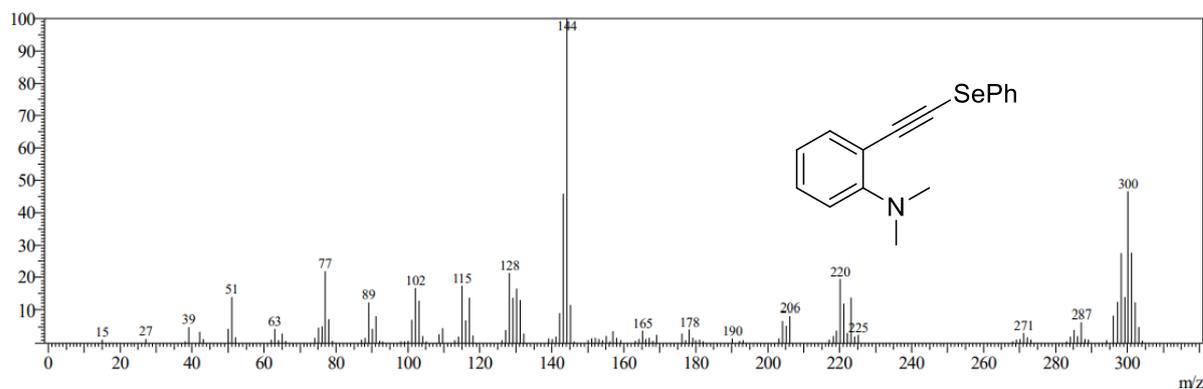
YE, Y.; ZHAO L.; ZHAO, S.; YANG F.; LIU X.; LIANG Y.. Highly Regioselective Synthesis of Polysubstituted Tetrahydroquinolines by an Iodine-Induced Tandem Cyclization Reaction from Propargylic Alcohols and Amines. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 7, n. 9, p. 2014-2018, 2012.

ZHANG, B.; LI, X.; LI, X.; YU, Z.; ZHAO, B.; WANG, X.; DU, Y.; ZHAO, K.. An Interrupted Pummerer Reaction Mediated by a Hypervalent Iodine(III) Reagent: in situ formation of rscl and its application for the synthesis of 3-sulfenylated indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 23, p. 17274-17281, 2021.

ZHANG, M.; CHEN, Q.; YANG, G.. A Review on Recent Developments of Indole-Containing Antiviral Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 421-441, 2015.

ZHANG, X.; FENG, C.; JIANG, T.; LI, Y.; PAN, L.; XU, X.. Expedient and Divergent Tandem One-Pot Synthesis of Benz[e]indole and Spiro[indene-1,3'-pyrrole] Derivatives from Alkyne-Tethered Chalcones/Cinnamates and TosMIC. **Organic Letters**, v. 17, n. 14, p. 3576-3579, 2015.

## APÊNDICE / APPENDIX

Figura 8 – Espectro de massas do composto **1a**Figura 9 – Espectro de massas do composto **2a**Figura 10 - Espectro de massas do composto **1b**

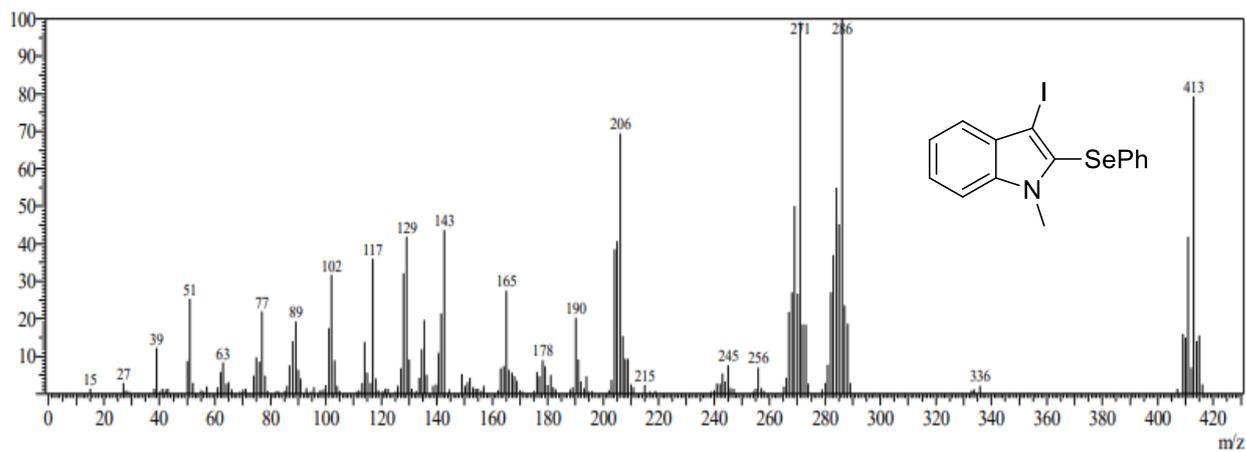


Figura 11 – Espectro de massas do composto **2b**