

PPGS
EDITAL 468/
2023

Cleidi M. Hartmann
Benhur Godoi

**Avanços recentes na
síntese de indóis via
reações de ciclização
intramolecular mediadas
por reagentes de iodo**

The logo for UFFS Editora features a stylized white flame or leaf-like shape above the text 'UFFS EDITORA' in white, all set against a dark green rectangular background.

UFFS
EDITORA

**AVANÇOS RECENTES
NA SÍNTESE DE
INDÓIS VIA REAÇÕES
DE CICLIZAÇÃO
INTRAMOLECULAR
MEDIADAS POR
REAGENTES DE IODO**

**Cleidi Maria Hartmann
Benhur Godoi**



SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	4
INTRODUÇÃO	6
CAPÍTULO 1 SÍNTESE DE INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO MEDIADAS POR REAGENTES DE IODO	13
CAPÍTULO 2 SÍNTESE DE ORGANOCALCOGENIL-INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO MEDIDAS POR REAGENTES DE IODO	35
CAPÍTULO 3 ENSAIO EXPERIMENTAL	50

APRESENTAÇÃO

Substâncias pertencentes às classes dos indóis e dos organocalcogênios são conhecidas por apresentarem grande potencial sintético, farmacológico e biológico. Atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, antidepressivas, antimicrobianas e anticâncer já foram relatadas para ambas as classes de moléculas orgânicas. Nesse sentido, a síntese de uma nova classe de compostos que alie as características estruturais dos indóis e dos organocalcogênios surge como uma problemática de pesquisa desafiadora e ao mesmo tempo extremamente promissora quanto ao surgimento de novas substâncias farmacologicamente ativas.

A construção de unidades heterocíclicas se dá por diversas vias e estratégias sintéticas, por meio de diversos tipos de reações promovidas por diferentes agentes químicos. Nesse contexto, processos envolvendo reações de ciclização de substratos alquinílicos promovidas por reagentes eletrofílicos halogenados estão entre as ferramentas sintéticas mais eficientes para obtenção de heterociclos e organocalcogenil-heterociclos, incluindo derivados de indóis. O uso de reagentes halogenados, especialmente derivados de iodo, tanto em quantidades catalíticas como equivalentes, além da excelente reatividade, apresenta vantagens do ponto de vista econômico e ambiental, sendo em sua maioria de custo reduzido e toxicidade baixa, principalmente quando comparados aos sais de metais de transição comumente empregados para os mesmos fins.

Este livro tem por objetivo apresentar e discutir as principais metodologias sintéticas relatadas na literatura científica para a obtenção de derivados de indóis através de reações de ciclização promovidas por reagentes de iodo, destacando as particularidades de cada protocolo, bem como os aspectos mecanísticos envolvidos nas reações. Além disso,

apresenta os resultados experimentais obtidos durante o desenvolvimento de uma dissertação de mestrado voltada ao desenvolvimento de uma metodologia alternativa para a preparação de indóis funcionalizados com um grupamento organocalcogênio.

A dissertação da qual se originou esta obra intitula-se *Reações de ciclização de N,N-dimetil-2-((organoselenil)etnil)anilinas promovidas por iodo molecular*, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis (PPGATS) da Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus* Cerro Largo. O principal objetivo da pesquisa foi o desenvolvimento de um método sintético alternativo e ambientalmente mais “amigável” para a obtenção de indóis funcionalizados com grupamentos organocalcogênicos através de reações de ciclização de substratos alquínílicos promovidas por iodo molecular.

Benhur Godoi

Professor de Química Orgânica - UFFS, *Campus* Cerro Largo.

INTRODUÇÃO

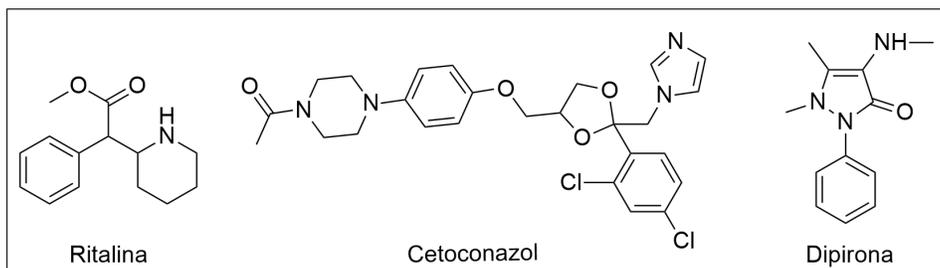
No âmbito da síntese de moléculas orgânicas, muitas classes têm grandes destaques, dentre elas podemos ressaltar os compostos orgânicos cíclicos que contêm em sua estrutura um ou mais átomos diferentes do carbono, os quais são denominados de heterociclos. São substâncias que desempenham um papel importante em inúmeras áreas da Ciência, como por exemplo, na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos. A química dos heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às inúmeras combinações possíveis entre átomos de carbono, hidrogênio e heteroátomos, sendo mais comumente observada a presença de átomos de enxofre, oxigênio ou nitrogênio (Andrighetto; Sebastiani, 2021). Através de diferentes conexões e arranjos entre esses átomos, pode-se chegar à construção molecular de 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 na área esteja voltada ao desenvolvimento de estratégias sintéticas eficientes e à descoberta de novas alternativas para a formação de núcleos heterocíclicos. Uma vez que mais da metade dos compostos biologicamente ativos encontrados na natureza contém uma porção heterocíclica como unidade fundamental em sua estrutura, torna-se compreensível que o interesse nessas substâncias tenha crescido 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 um ou mais núcleos heterocíclicos, como por exemplo, a ritalina, que é utilizada para o controle

do 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 mundialmente consumido (Barreiro; Fraga, 2001) (Figura 1).

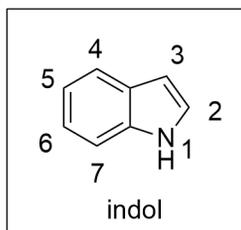
Figura 1 - Estrutura molecular de fármacos contendo núcleos heterocíclicos



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

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). Nesse contexto, uma classe de compostos heterocíclicos que se destaca são os indóis, compostos orgânicos aromáticos que ocorrem naturalmente em alguns óleos de flores, como jasmim e flor-de-laranjeira. 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

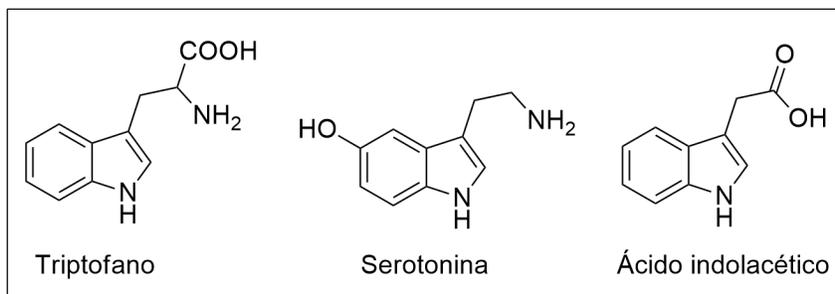


Fonte: elaborada pelos autores (2022).

A família de compostos contendo o núcleo indólico inclui um enorme número de produtos farmacêuticos, alcaloides e de agentes potencialmente terapêuticos (Gribble, 2016), 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).

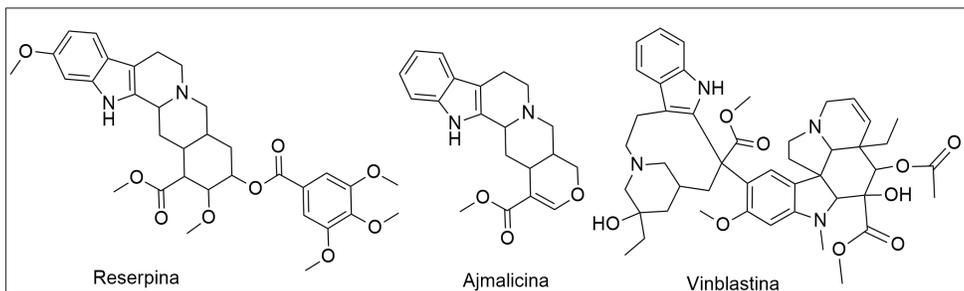
Figura 3 – Derivados indólicos com propriedades biológicas



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Os indóis e seus derivados são reconhecidos 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 da transcriptase reversa — drogas usadas para tratar infecção por HIV ou AIDS (Kaushik *et al.*, 2013). A reserpina, um alcaloide indólico, é utilizada no tratamento da hipertensão arterial e também no tratamento da agitação grave em pacientes com transtornos mentais. A ajmalicina, outro 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: elaborada pelos autores (2022).

Esse grande número de propriedades faz com que os indóis sejam alvo constante dos químicos orgânicos sintéticos e, sendo assim, vários métodos foram relatados para a síntese desses heterocíclis. Isso fez 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 as mais importantes, 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).

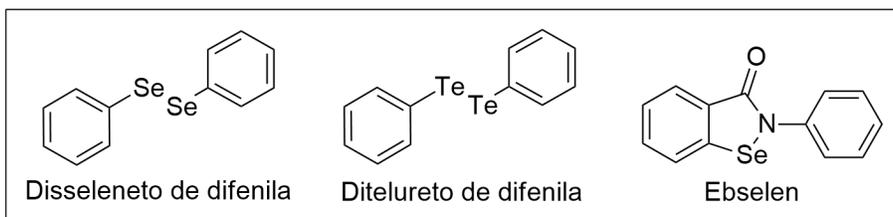
Indo ao encontro dos derivados de indóis no que tange às suas propriedades farmacológicas, está uma classe de compostos que tem destaque em síntese orgânica, a qual consiste em moléculas que apresentam em sua estrutura átomos de selênio, enxofre e/ou telúrio, ligados diretamente a um grupo alquílico ou arílico, sendo essas substâncias conhecidas como organocalcogênicos. 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 também 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; Bilheri; Stein; Zeni, 2015; Sperança; Godoi; Zeni, 2013).

Dentre os organocalcogênicos, os dicalcogenetos de diorganoíla (RYYR) estão entre as espécies com maior aplicabilidade sintética e que também apresentam atividades farmacológicas importantes. Nesse contex-

to, o disseleneto de difenila (PhSeSePh), que possui dois átomos de selênio interligados em sua estrutura, está sendo amplamente estudado e muitas propriedades já foram descritas, tais como anti-inflamatórias (Nogueira *et al.*, 2003) e antioxidantes (Borges *et al.*, 2006). O ditelureto de difenila (PhTeTePh), um derivado orgânico do telúrio, apresenta propriedades antioxidantes, antígeno-tóxicas, antimutagênicas e anticancerígenas (Trindade *et al.*, 2019). E, provavelmente, o organocalcogênio mais estudado e mundialmente reconhecido seja o ebselen, um seleno-heterociclo que é conhecido por sua baixa toxicidade e por suas propriedades antiinflamatórias e antioxidantes (Nascimento; Cordeiro; Silva, 2019) (Figura 5).

Figura 5 - Estrutura molecular de organocalcogênios com propriedades farmacológicas



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Um fato interessante sobre os organocalcogênios é que por muitos anos essa classe de compostos sofreu com um tipo de preconceito por parte da comunidade científica, que rotulava essa classe de substâncias como sendo de alta toxicidade, baixa estabilidade e que seus derivados apresentavam um odor muito desagradável, possuindo difícil manuseio. No entanto, com o passar dos anos, mediante os resultados promissores das pesquisas mostrando o grande potencial sintético e farmacológico dessa classe de substâncias, pode-se dizer que esse preconceito já não existe. O grande número de moléculas derivadas de organocalcogênios que já foram sintetizadas e reportadas até o momento dá conta de que, de maneira geral, a maioria dos derivados não apresenta um odor desagradável e pode ser

armazenada em um recipiente fechado. Além do mais, desde que mantidos refrigerados, possuem uma estabilidade relativamente boa, conservando suas estruturas por vários dias.

Considerando a relevância científica e o potencial sintético e farmacológico dos indóis e dos organocalcogênios, surge o interesse pelo desenvolvimento de metodologias voltadas à construção de moléculas que contenham um núcleo indólico funcionalizado com um grupamento organocalcogênio, unindo características e propriedades de ambas as classes em uma mesma estrutura química. Uma importante ferramenta sintética empregada e relatada por diferentes grupos de pesquisa consiste nas reações de ciclização intramolecular de substratos alquinílicos contendo um heteroátomo vizinho a uma ligação tripla, promovida por uma fonte eletrofílica (Godoi; Schumacher; Zeni, 2011; Nakamura; Yamamoto, 2004). Dentre os reagentes eletrofílicos mais empregados, destacam-se os reagentes de iodo, tanto por sua versatilidade e eficiência como por sua baixa toxicidade, fácil manipulação e baixo custo. Essas metodologias proporcionaram o desenvolvimento de uma variedade de novos compostos com diferentes grupos funcionais e, ainda, em condições brandas de reação.

SÍNTESE DE INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO MEDIADAS POR REAGENTES DE IODO

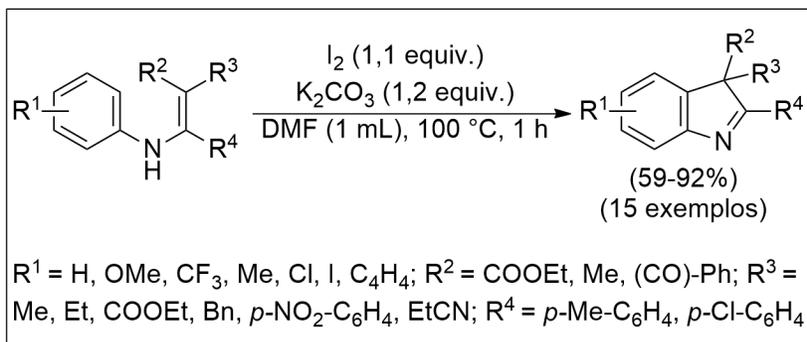
Em razão dos aspectos mencionados na introdução e da grande importância dos compostos heterocíclicos derivados de indóis, várias metodologias vêm sendo estudadas, desenvolvidas e aprimoradas para o preparo desses compostos. Nesse contexto, metodologias empregando reagentes de iodo como agentes promotores de reações de ciclização de substratos insaturados acíclicos merecem um destaque especial. Essas metodologias, além de se mostrarem altamente eficientes para a construção de núcleos indólicos diferentemente funcionalizados, vão ao encontro do que se entende e se classifica como química sustentável ou química "verde", uma vez que a maioria dos protocolos dispensa a utilização de sais de metais de transição, os quais podem ser extremamente caros e relativamente tóxicos e nocivos ao ambiente, fornecendo as substâncias desejadas em bons rendimentos sob condições relativamente brandas e em curtos períodos de reação.

Dessa forma, este capítulo tem como objetivo apresentar ao leitor um apanhado geral sobre os principais métodos que já foram desenvolvidos e descritos para a preparação de indóis através de reações de ciclização de substratos insaturados, empregando reagentes de iodo como promotores desses processos, além de apresentar e discutir aspectos referentes aos mecanismos envolvidos na formação dos derivados de indóis aqui relatados.

A síntese de 3*H*-indóis diferentemente funcionalizados nas posições C-2 e C-3 foi descrita por He e colaboradores em 2010 por meio de um

processo de ciclização intramolecular de enaminas mediado por um pequeno excesso de iodo molecular. Uma grande variedade de derivados de 3*H*-indóis contendo grupos funcionais variados foi obtida em rendimentos que variaram de bons a excelentes, sob condições de reação livres de metais de transição e curto tempo reacional, apesar da temperatura empregada ser considerada relativamente alta (Figura 6) (He; Li; Li, 2010).

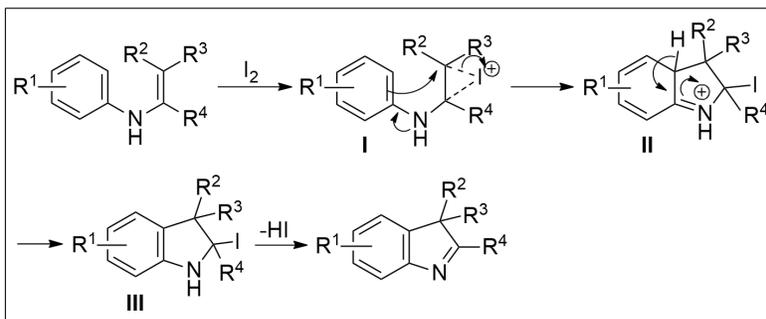
Figura 6 – Síntese de 3*H*-indóis funcionalizados em C-2 e C-3



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

A proposta mecanística inicial para a formação dos 3*H*-indóis foi baseada em uma via geral de iodociclização (Figura 7), na qual a interação da ligação dupla carbono-carbono da enamina com iodo molecular forma um intermediário iodônio de três membros **I**, seguido por uma reação de substituição eletrofílica aromática intramolecular para fornecer o intermediário **II**. Então, através de um processo de desprotonação, sob condições básicas, chega-se ao intermediário **III**, o qual fornece o correspondente 3*H*-indol, com a liberação de uma molécula de HI.

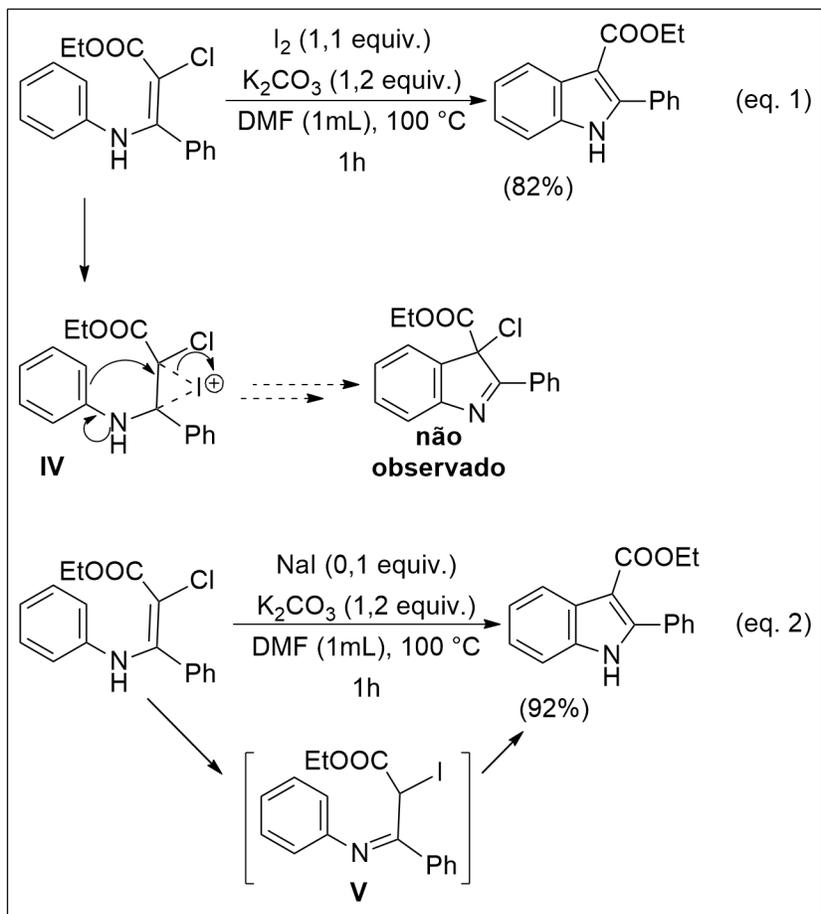
Figura 7 – Proposta inicial de mecanismo para a obtenção dos 3*H*-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

No entanto, quando uma enamina contendo um átomo de cloro ligado ao carbono vinílico em posição *beta* ao átomo de nitrogênio foi empregada como substrato sob as mesmas condições de ciclização, um produto diferente do esperado foi obtido, sem a presença do átomo de cloro na estrutura e com a ligação dupla carbono-carbono no lugar da ligação dupla carbono-nitrogênio (Figura 8, eq. 1). Nesse experimento, o produto esperado oriundo de uma rota clássica de iodociclização não foi observado. Intrigados com esse resultado, os autores resolveram investigar o papel real do I_2 nessa reação. Assim, uma quantidade catalítica de iodeto de sódio (NaI), uma espécie nucleofílica de iodo, foi usada no lugar do iodo molecular, mantendo-se os demais parâmetros de reação inalterados, e o mesmo derivado indólico sem o átomo de cloro foi obtido com um rendimento de 92% (Figura 8, eq. 2). Esses resultados sugerem que um intermediário de iodeto **V**, presumivelmente formado por um deslocamento nucleofílico do cloro pelo íon iodeto, está envolvido na presente transformação. Além disso, o emprego de uma quantidade catalítica de NaI (eq. 2) também indica que um intermediário iodônio de três membros **IV** não está envolvido na formação do anel indólico (Figura 8).

Figura 8 – Experimentos relacionados ao mecanismo da reação

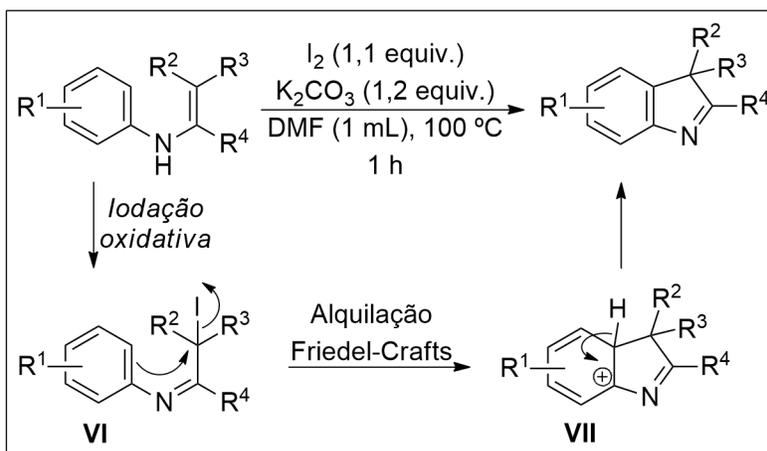


Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Além disso, uma série de experimentos foi realizada a fim de avaliar a influência das propriedades eletrônicas das enaminas na presente transformação. Os resultados desses testes mostraram que a taxa de reação das *N*-fenil enaminas contendo grupos doadores de elétrons na posição *para* em relação ao átomo de nitrogênio é maior do que a observada com as enaminas contendo grupos retiradores de elétrons, o que corrobora com o comportamento padrão das reações de alquilação de Friedel-Crafts. En-

tão, com base nos resultados dos experimentos realizados e na literatura, um mecanismo alternativo foi proposto para a formação dos 3*H*-indóis (Figura 9). Assim, inicialmente, um processo de iodação oxidativa gera um intermediário iodeto **VI**, o qual sofre uma reação intramolecular de alquilação aromática de Friedel-Crafts para a formação do intermediário **VII**, que passa por processos de desprotonação e rearomatização para fornecer o 3*H*-indol.

Figura 9 – Proposta final de mecanismo para a obtenção de 3*H*-indóis

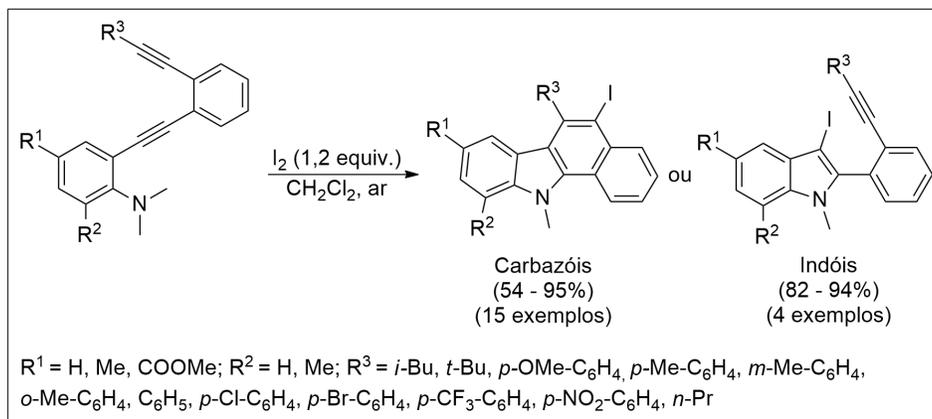


Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Em 2011, Chen *et al.*, durante a utilização de um protocolo sintético para a preparação de carbazóis, observaram a formação de derivados de indóis quando alguns substratos específicos foram empregados, conforme descrito na Figura 10. Quando as alquinil-aril-anilinas contendo um grupo retirador de elétrons (COOMe) na posição *para* em relação ao átomo de nitrogênio do anel anilínico foram empregadas como materiais de partida, após 48 horas de reação em temperatura ambiente, ao invés dos carbazóis esperados inicialmente, foram obtidos três derivados indólicos em rendimentos que variaram de 87% a 94%, sendo que os carbazóis correspondentes foram obtidos quando esses substratos foram subme-

tidos à reação em temperatura de refluxo, utilizando-se tetraidrofurano (THF) como solvente. Além disso, a substituição do iodo molecular por *N*-iodo-succinimida (NIS) como agente eletrofílico promotor de ciclização forneceu o produto indólico em 90% de rendimento. Quando o material de partida continha o grupamento volumoso *tert*-butila em R³, também obteve-se o derivado de indol com rendimento de 82%, não se observando a formação do carbazol. Os autores creditam esse resultado a fatores de impedimento estérico, devido ao grande volume do grupo alquílico (Chen; Yang; Wu, 2011).

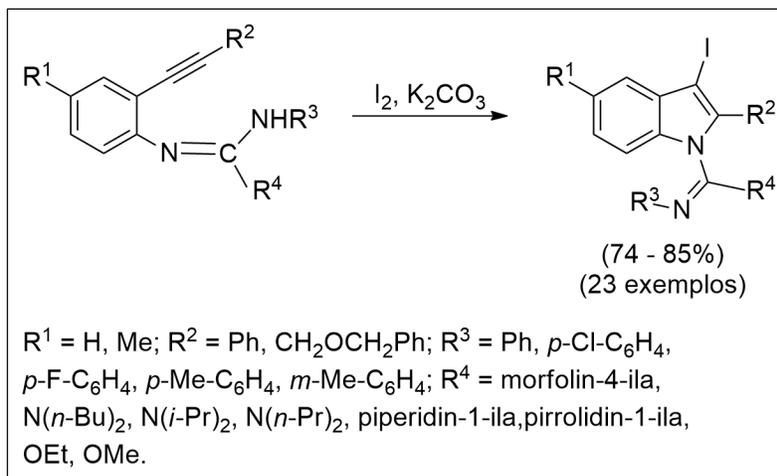
Figura 10 – Síntese de 3-iodo-indóis



Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

Em 2012, Nie *et al.* sintetizaram uma série de derivados de *N*-carboximidamidas e *N*-carboximidoatos 3-iodo-indóis que foram preparados regioselectivamente através de uma reação de ciclização promovida por iodo molecular em presença de carbonato de potássio (K₂CO₃) como base (Figura 11). Para tanto, foram utilizados, como substratos, (2-alquinilfenil) guanidinas ou (2-alquinilfenil)isoureias de fácil obtenção e aquisição (Nie; Duan; Ding, 2012).

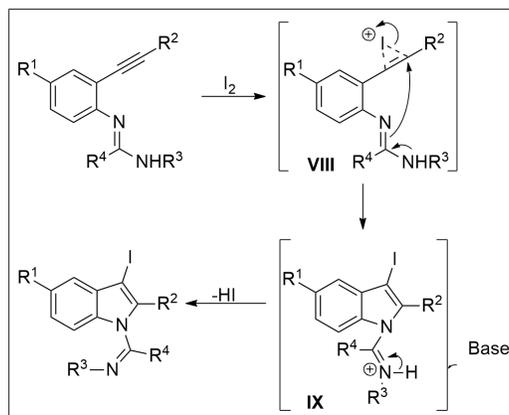
Figura 11 – Síntese de *N*-carboximidamidas e *N*-carboximidoatos 3-iodo-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022)

Presumivelmente, o mecanismo da reação envolve a formação do intermediário iodônio **VIII** através da coordenação da tripla ligação carbono-carbono com a espécie eletrofílica de iodo. Em seguida, um ataque nucleofílico intramolecular *anti* do átomo de nitrogênio da guanidina (ou isoureia) ao carbono ativado do iodônio produz a espécie catiônica de nitrogênio **IX**, a qual sofre um processo de desprotonação auxiliado pela base (K_2CO_3), levando ao produto heterocíclico (Figura 12).

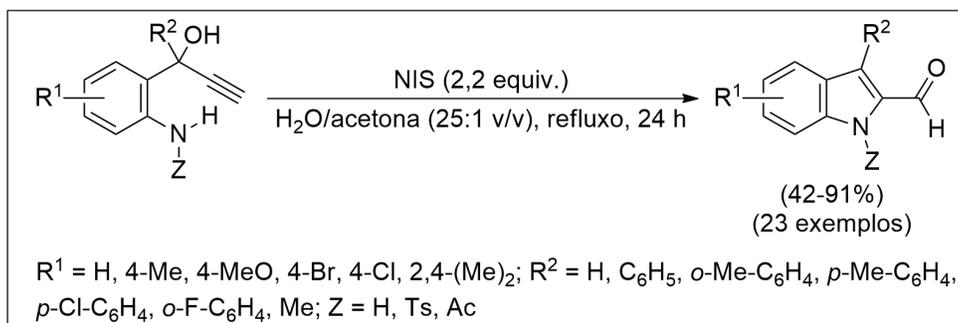
Figura 12 – Mecanismo proposto para a síntese dos 3-iodo-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Em 2013, Kothandaraman *et al.* descreveram uma metodologia para a ciclização de 1-(2-aminoaril)propinóis, levando à formação de 1*H*-indol-2-carbaldeídos, utilizando NIS como fonte eletrofílica e uma mistura de H_2O /acetona (25:1) como solvente (Figura 13) (Kothandaraman; Lauw; Chan, 2013).

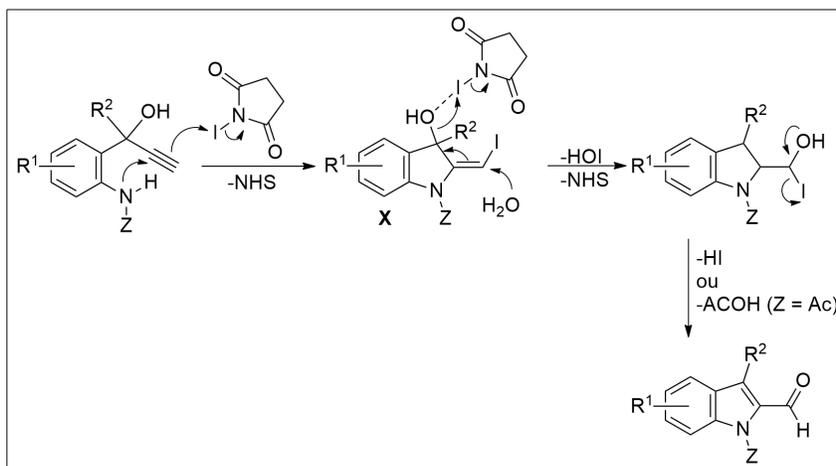
Figura 13 – Síntese de 1*H*-indol-2-carbaldeídos



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

O mecanismo proposto pelos autores envolve a adição nucleofílica do par de elétrons livre do átomo de nitrogênio ao carbono *sp* mais interno do alcino associada à captura de iodo do NIS, levando ao intermediário iodeto vinílico **X**. A ativação do grupo hidroxila por outra molécula de NIS, seguida de substituição nucleofílica por H₂O, fornece o indol após desproteção de átomo de nitrogênio e eliminação de HI (Figura 14).

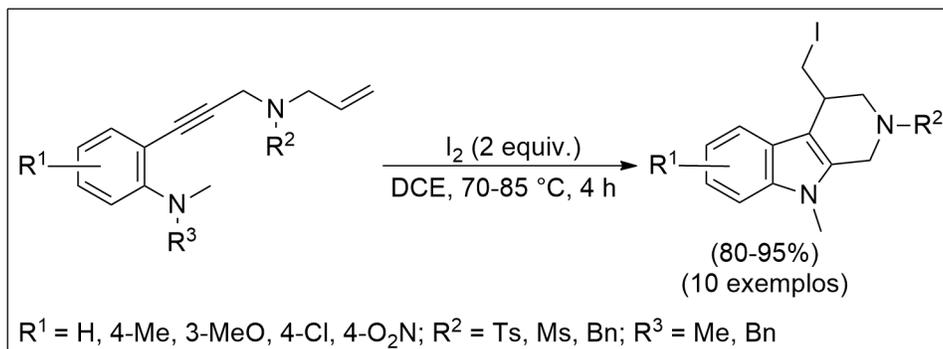
Figura 14 – Mecanismo proposto para formação dos 1*H*-indol-2-carbaldeídos



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Song *et al.* (2013) relataram a ciclização eletrofílica de *orto*-alkylnilinas contendo uma estrutura bem específica, para a preparação de derivados de indóis (Figura 15). Os resultados indicaram que esta metodologia envolve duas reações de iodociclização eletrofílicas, sendo que o processo de ciclização da ligação tripla carbono-carbono acontece previamente, seguido pela ciclização na ligação dupla terminal (Song; Liu; Wang, 2013).

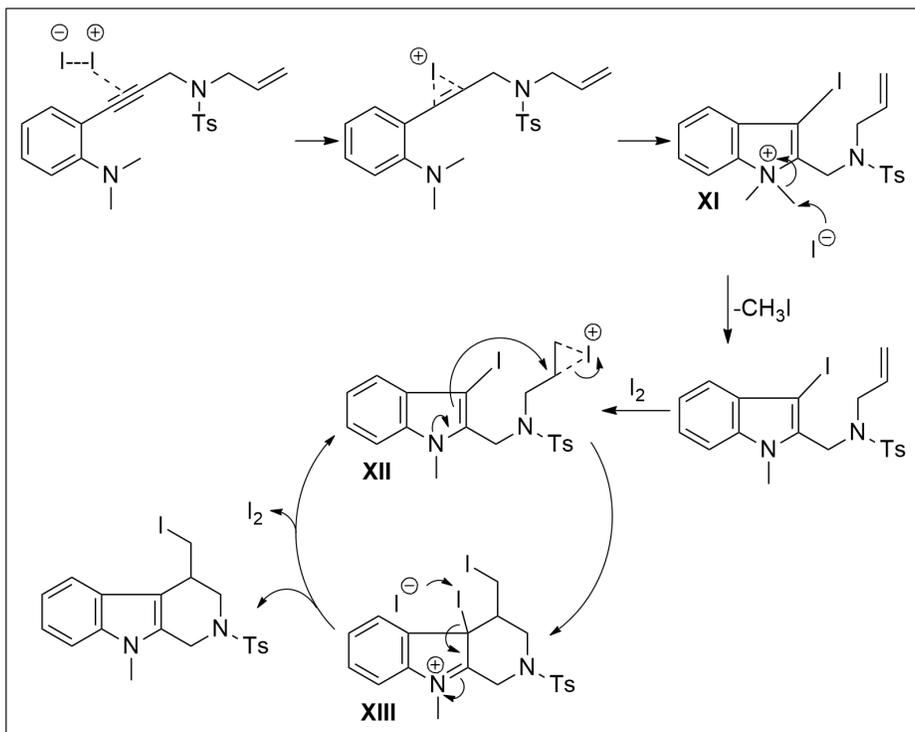
Figura 15 – Síntese de derivados de indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

De acordo com os resultados experimentais, propôs-se um mecanismo de reação conforme descrito na Figura 16. Primeiramente, o iodo, agindo como um ácido de Lewis, coordena a ligação tripla ativando o processo de ciclização que produz o intermediário catiônico de nitrogênio **XI**. Então, um dos grupos alquila é removido pelo íon iodeto através de uma reação de substituição do tipo S_N2 . Posteriormente, a segunda ciclização é promovida pelo excesso de iodo que coordena a dupla ligação do 3-iodo-indol para produzir um intermediário iodônio **XII**, o qual sofre um processo de ciclização intramolecular para gerar o intermediário imínio **XIII**. Um íon iodeto remanescente ataca o átomo de iodo em **XIII**, levando à formação do derivado indólico e de iodo molecular.

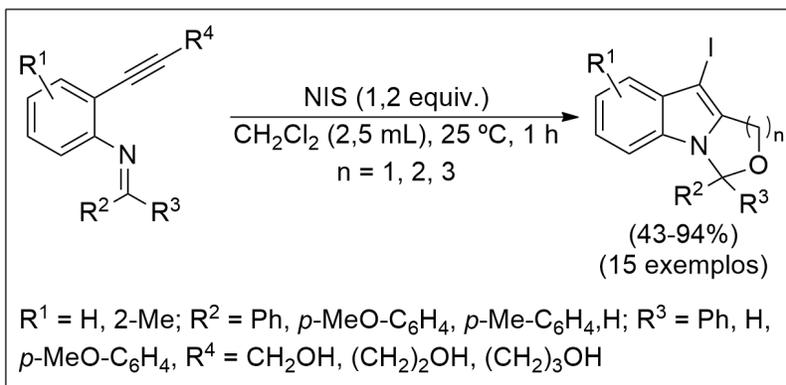
Figura 16 – Mecanismo proposto para a formação dos indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Ainda em 2013, Halim *et al.* obtiveram 3-iodo-indóis fundidos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (40-94%), utilizando diferentes *N*-(2-iodofenil)iminas como materiais de partida, *N*-iodo succinimida (NIS) como agente eletrofílico promotor da ciclização e diclorometano (CH₂Cl₂) como solvente, conforme exposto na Figura 17 (Halim *et al.*, 2013).

Figura 17 – Síntese de 3-iodo-indóis fundidos



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

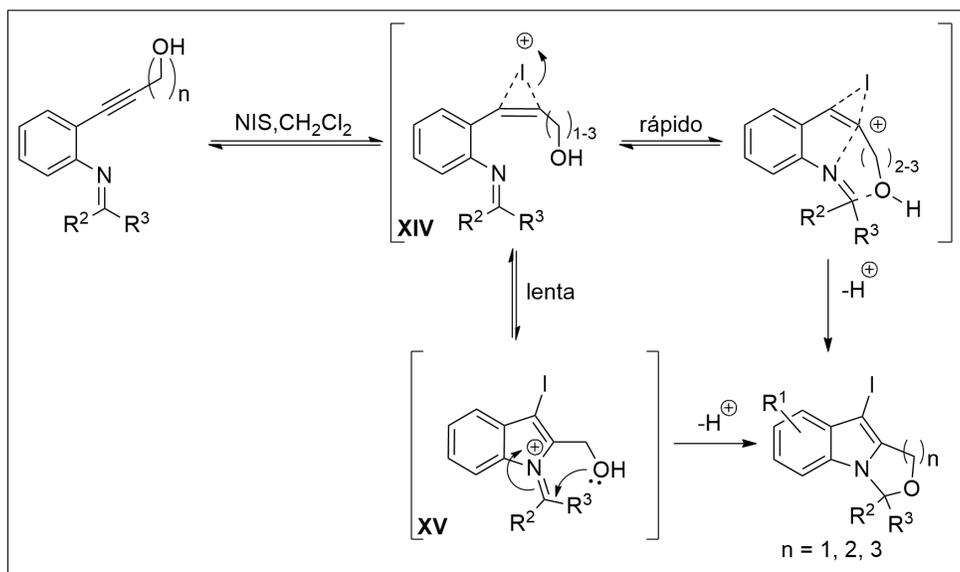
Com base nas observações feitas durante esse estudo, os autores propuseram uma rota mecanística plausível para os processos de ciclização, conforme demonstrado na Figura 18.

Primeiramente, os autores ficaram impressionados com a capacidade dos álcoois pendentos [$R^4 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}, (\text{CH}_2)_3\text{OH}$] de promover a cociclização de aldiminas para gerar um anel fundido aos 3-iodoindóis, apesar da iodociclização das aldiminas ($R^2 = \text{H}$) onde o OH está ausente (por exemplo, $R^4 = n\text{Pr}$) ou ligado por uma ligação mais curta ($R^4 = \text{CH}_2\text{OH}$) ter falhado em iodociclizar, sofrendo hidrólise da imina. Esses aspectos levaram os autores a propor um mecanismo em que o grupo OH se envolve em uma iodociclização (cociclização), possivelmente estabilizando a carga no nitrogênio da imina durante o ataque nucleofílico ao alcino, como no estado de transição (ET) apresentado (Figura 18). A ligação mais curta ($R^4 = \text{CH}_2\text{OH}$) pode impedir o acesso ao ET devido às restrições geométricas, evitando a sobreposição entre o par de elétrons isolado da hidroxila e o par de elétrons π da imina (um processo 5-*endo*-trig desfavorecido).

Ao acompanhar a extensão da conversão dos precursores em função do tempo, os autores observaram que o grupo propinol ($R^4 = \text{CH}_2\text{OH}$) iodociclizou muito mais lentamente do que os outros sistemas ($R^4 = n\text{-Pr}$,

$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$). Assim, atribuiu-se a ciclização mais lenta, quando $\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{OH}$, ao efeito indutivo de retirada de elétrons do grupo OH sobre o alcino, fornecendo o intermediário **XV**. Este efeito indutivo pode reduzir significativamente a taxa de formação do intermediário iodônio e/ou dificultar a ataque nucleofílico da imina no intermediário **XIV**, que requer o desenvolvimento de uma carga positiva transitória no carbono próximo ao grupo CH_2OH , retirador de elétrons. Presumivelmente, esse efeito indutivo prejudica a taxa de formação dos produtos em grau suficiente para que a hidrólise competitiva da aldimina torne-se o caminho predominante. No entanto, iodo-cociclização de muitos substratos de aldimina com grupos OH pendentes ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{arila}$, $\text{R}^4 = (\text{CH}_2)_{2/3}\text{OH}$) ocorreu de maneira satisfatória e eficiente. Uma possibilidade é que as difeniliminas não requeiram a assistência nucleofílica devido à maior estabilização dada ao íon imínio pelos dois grupos fenila, favorecendo um mecanismo passo a passo através do intermediário **XV**, enquanto as aldiminas se beneficiam da presença de nucleófilos pendentes no intermediário.

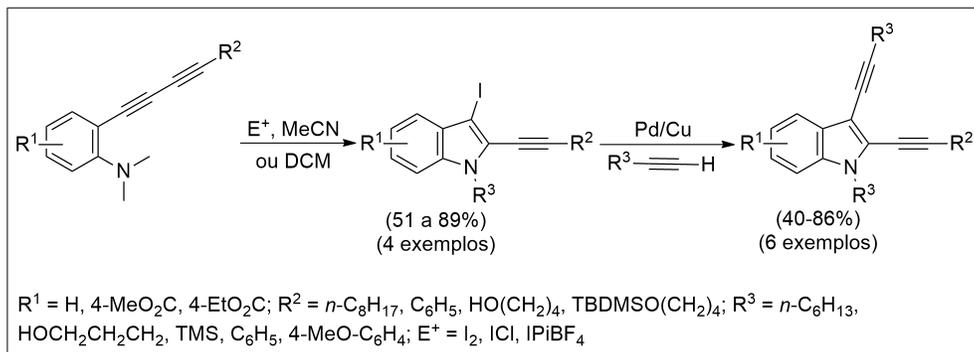
Figura 18 – Proposta de mecanismo para formação dos 3-iodo-indóis fundidos



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Danilkina *et al.* (2014) relataram que a iodociclicação de *orto*-2,3-diinilanilinas permitiu a preparação, em uma única etapa, de 2-alquinil-indóis funcionalizados com iodo na posição C-3 do núcleo heterocíclico. Os autores descobriram que o efeito da polaridade do solvente e a nucleofilicidade do grupo nitrogenado são parâmetros que influenciam os rendimentos dos derivados de indólicos obtidos. Além disso, alguns dos 2-alquinil-indóis sintetizados foram empregados como precursores em reações de acoplamento cruzado de Sonogashira, levando à preparação de enedinos fundidos aos anéis indólicos (Figura 19) (Danilkina *et al.*, 2014).

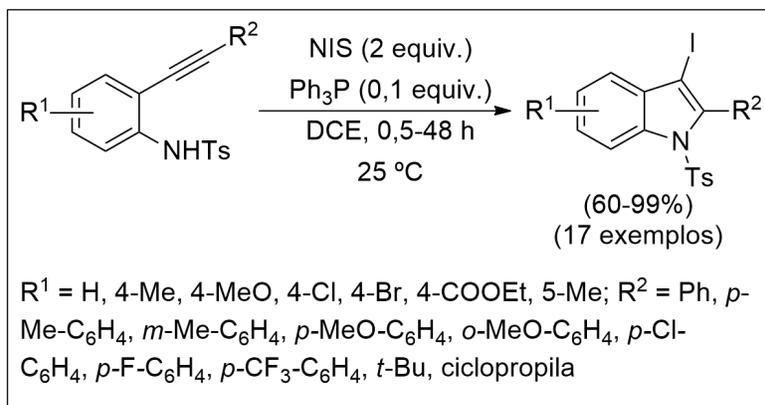
Figura 19 – Síntese de 2-alquinil-indóis e acoplamento de Sonogashira



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Em 2015, Li *et al.* obtiveram uma variedade de 3-iodo-*N*-tosil-indóis a partir de 2-alquinilanilinas, através da iodociclização catalisada por trietilfosfina (Ph_3P), em presença de *N*-iodosuccinimida (NIS) como fonte eletrofílica de iodo. Esse protocolo consiste em um método rápido e eficiente para a obtenção de 3-iodo-indóis em rendimentos bons a excelentes, em condições amenas, conforme expresso na Figura 20 (Li *et al.*, 2015).

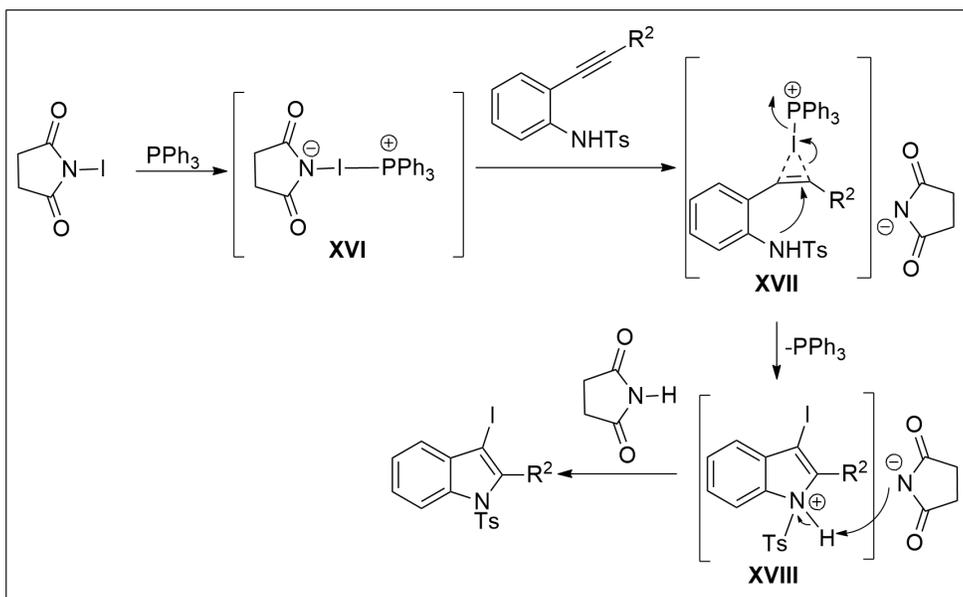
Figura 20 – Síntese de 3-iodo-indóis catalisada por Ph_3P



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Com base nos resultados obtidos, um mecanismo plausível para a reação foi proposto pelos autores e está descrito na Figura 21. Primeiramente, o átomo de iodo no NIS é ativado pela base de Lewis (trifenilfosfina) para formar o intermediário **XVI**. O iodo eletrofílico pode então interagir com a ligação tripla carbono-carbono do alcino para formar o intermediário **XVII**, que é subseqüentemente atacado nucleoficamente pelo par de elétrons do átomo de nitrogênio do grupo amino, iniciando um processo de aminação intramolecular que fornece o intermediário catiônico de nitrogênio **XVIII**, o qual sofre desprotonação pelo ânion succinimidato para fornecer os correspondentes produtos indólicos.

Figura 21 – Proposta de mecanismo para a formação dos 3-iodo-*N*-tosil-indóis

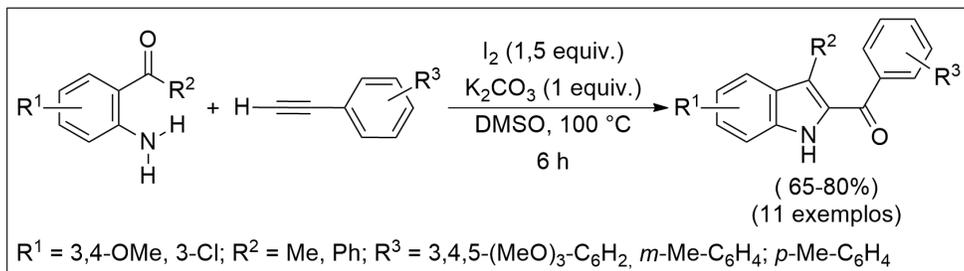


Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Raju *et al.* (2016) descreveram reações de condensação e sequenciais ciclizações de 2-amino-acetofenonas e alcinos terminais na presença de I₂ (1,5 equiv.) como agente eletrofílico de ciclização e K₂CO₃ (1 equiv.) como

base, empregando dimetilssulfóxido (DMSO) como solvente a 100 °C, para a obtenção de 2-acil-indóis (Figura 22) (Raju *et al.*, 2016).

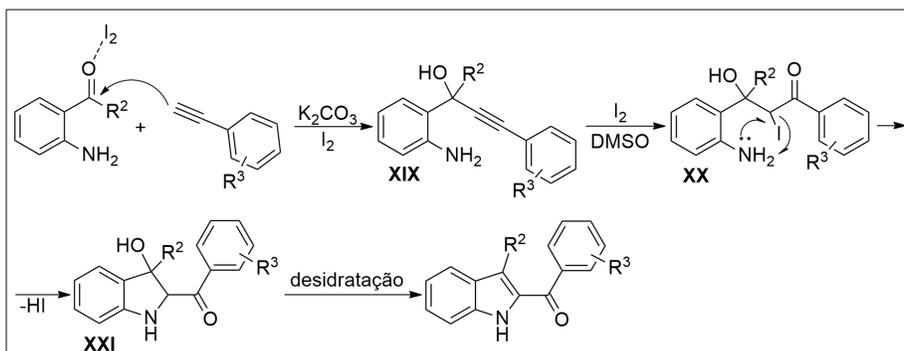
Figura 22 – Síntese de 2-acil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Os autores realizaram uma série de experimentos a fim de elucidar uma rota mecanística plausível para as reações e concluíram que essas reações fornecem os 2-acil-indóis através de um ataque inicial do alcino terminal ao carbono carbonílico do grupo ceto das 2-amino-acetofenonas, levando à formação do derivado de álcool aminopropargílico **XIX**. O sistema iodo/DMSO ativa o grupo alcino desencadeando a formação do intermediário carbonilado **XX**. Então, por meio de um ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio ao carbono eletrofílico *beta*-carbonílico ocorre a formação do anel de cinco membros com liberação de HI, gerando o derivado pirrolidínico **XXI**, que sofre desidratação para gerar o núcleo heterocíclico aromático do indol, conforme descrito na Figura 23.

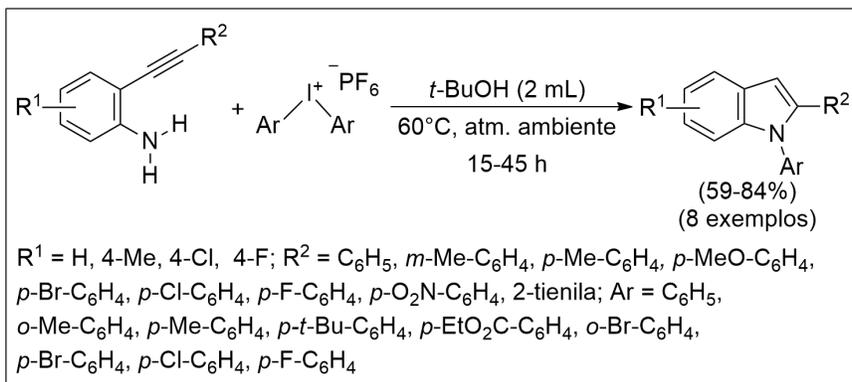
Figura 23 – Mecanismo proposto para a formação dos 2-acil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

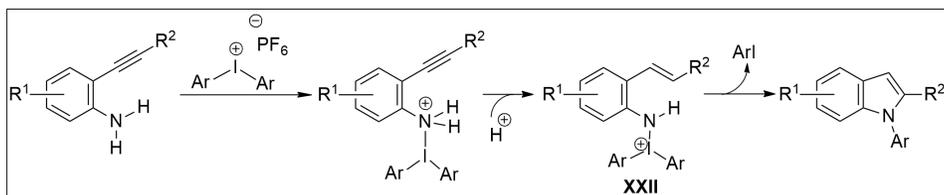
No mesmo ano, Li *et al.* relataram que *N*-arilindóis podem ser preparados através de reações entre *ortho*-alquinilanilinas e hexafluorofosfatos de diaril-iodônio usando *tert*-BuOH como solvente, em atmosfera ambiente, a uma temperatura de 60 °C (Figura 24). Os autores realizaram alguns experimentos de controle, os quais indicaram que a espécie **XXII** é o intermediário-chave para a ciclização e que a transferência de grupo arila para o átomo de nitrogênio ocorre durante o processo de ciclização e não durante um processo de arilação do 1*H*-indol (Figura 25) (Li *et al.*, 2016).

Figura 24 – Síntese dos *N*-aril-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Figura 25 – Mecanismo proposto para a formação dos *N*-aril-indóis

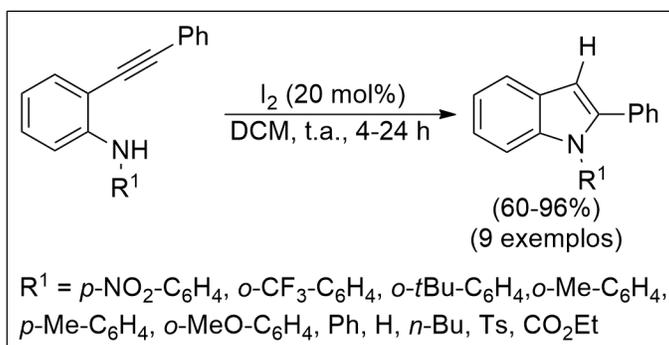


Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Em 2017, Takeda *et al.* utilizaram iodo molecular para catalisar a ciclização de *N*-aril-2-alquinilanilinas, que procede através da iodociclização seguida da protodeiodação dos intermediários cíclicos, em temperatura ambiente. Além disso, a catálise de iodo molecular pode ser aplicada à ciclização em cascata de 2-(eninil)anilinas e à reação de ciclização-adição tandem de 2-alquinilanilinas com α,β -enonas (Takeda *et al.*, 2017).

Primeiramente, a formação dos 2-fenil-indóis ocorre por meio da iodociclização das 2-alquinilanilinas em diclorometano (DCM), em temperatura ambiente (Figura 26). Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 60% a 96% mediante a utilização de quantidade catalítica de iodo molecular (20 mol%).

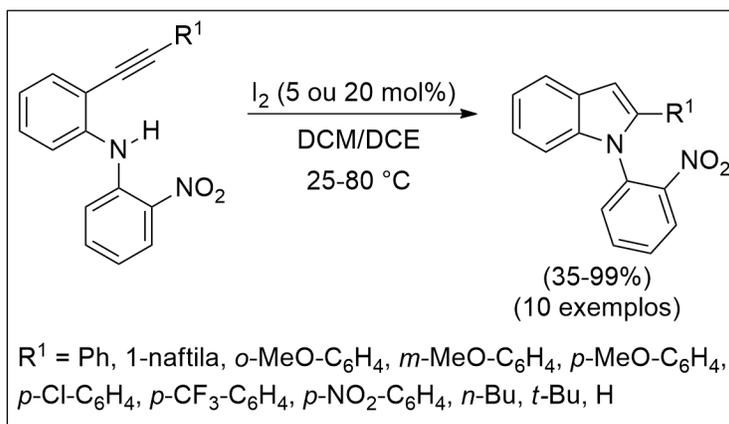
Figura 26 – Síntese de derivados de 2-fenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Para demonstrar a generalidade das reações de ciclização catalisadas por iodo molecular de 2-alquinilanilinas, uma série de reações com substratos contendo uma variedade de substituintes arílicos e alquílicos em R¹ foi realizada na presença de quantidades catalíticas de iodo molecular (5 ou 20 mol%), em DCM ou dicloroetano (DCE) como solventes (Figura 27). Através desse protocolo, dez exemplos de indóis funcionalizados foram obtidos em rendimentos moderados a bons.

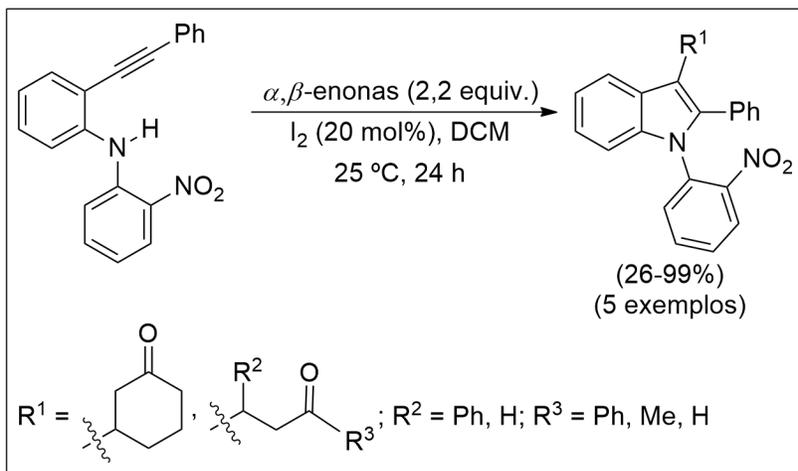
Figura 27 – Síntese de derivados de *N*-aril-indóis **44**



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Como uma aplicação adicional do sistema catalítico baseado em iodo molecular, o método foi estendido para reações de ciclização, envolvendo reações de adição da *N*-(2-nitrofenil)-2-feniletinil-anilina com α,β -enonas. Como demonstrado na Figura 28, na presença de iodo molecular (20 mol %), a 2-alquinilanilina reagiu com várias enonas (2,2 equiv.), como a 2-ciclohexenona, a chalcona, a benzilidenoacetona e a 3-buten-2-ona, para fornecer os correspondentes indóis 2,3-dissubstituídos em rendimentos de 26% a 99%, em temperatura ambiente, com um tempo de reação de 24 horas.

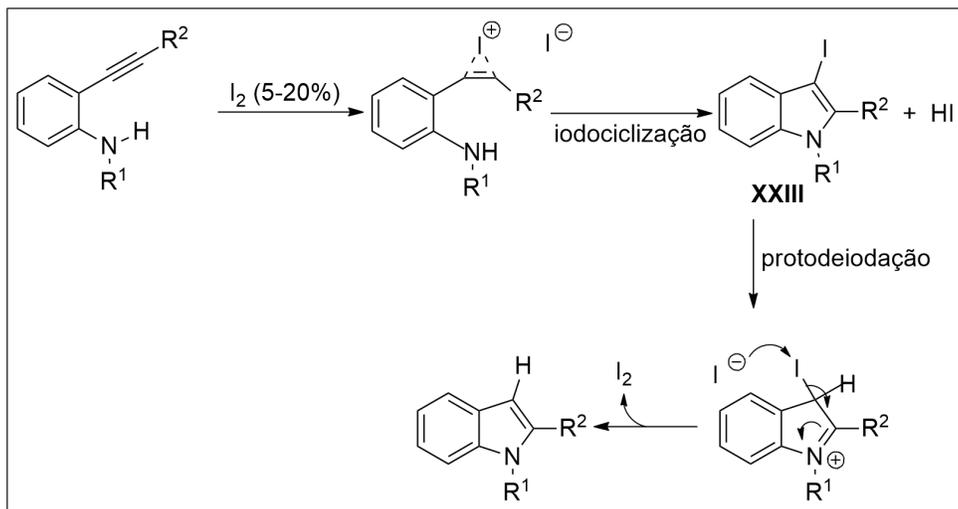
Figura 28 – Síntese de indóis 2,3-dissubstituídos



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

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 π -ácido na iodociclicização de compostos insaturados como 2-alkinilanilinas. No entanto, embora a protodeiodação de enóis ou enaminas β -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-alkinilanilinas, que procede através da iodociclicização de *N*-aril-2-alkinilanilinas como um processo oxidativo e, em seguida, a protodeiodação dos intermediários iodociclicizados **XXIII** como um processo redutivo, em condições brandas (Figura 29).

Figura 29 – Proposta de mecanismo para a ciclização catalisada por I_2



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

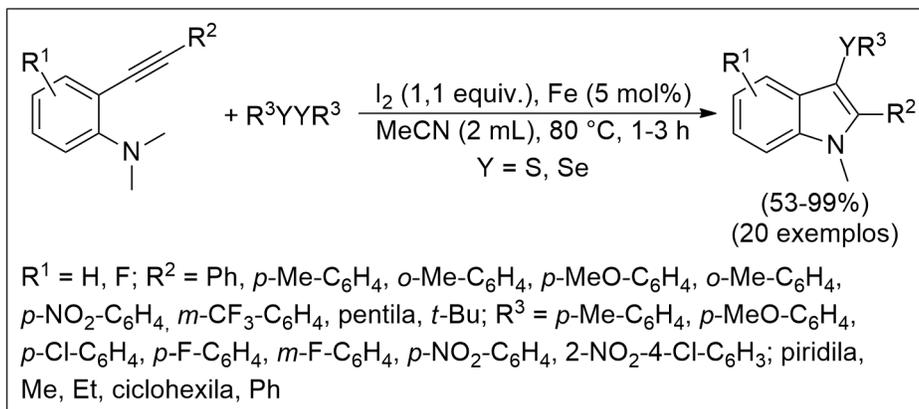
SÍNTESE DE ORGANOCALCOGENIL-INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO MEDIDAS POR REAGENTES DE IODO

Considerando o potencial sintético e farmacológico tanto dos derivados de indóis como dos organocalcogênios, um objeto de muito interesse científico surge como um alvo em potencial, ou seja, a possibilidade de unir as propriedades dessas duas importantes classes de substâncias orgânicas através da construção de moléculas contendo a unidade heterocíclica indólica funcionalizada com grupamentos organocalcogênios. As substâncias pertencentes a essa classe de moléculas em particular podem ser denominadas de organocalcogenil-indóis. Nesse sentido, este capítulo tem como intuito descrever os principais métodos sintéticos desenvolvidos para a preparação de substâncias orgânicas que agregam características estruturais de ambas as classes em uma mesma estrutura química, por meio de reações de ciclização promovidas por reagentes eletrofílicos de iodo.

Em 2011, Du *et al.* sintetizaram uma série de *N*-metil-3-organocalcogenil-indóis, empregando um pequeno excesso de iodo molecular e quantidades catalíticas (5 mol%) de ferro elementar para promover as reações de ciclização/acoplamento de *N,N*-dimetil-2-alquinilanilinas com dicalcogenetos de diorganoíla. Os autores empregaram uma grande variedade de ambos os substratos que sofreram seletivamente a anelação eletrofílica para fornecer os correspondentes 3-sulfenilindóis e 3-selenilindóis com rendimentos que oscilaram de moderados a excelentes (Figura 30) (Du *et al.*, 2011). A metodologia destaca-se pelos tempos de reação

relativamente curtos e pelo amplo escopo de produtos obtidos, com uma tolerância a uma variedade de substituintes.

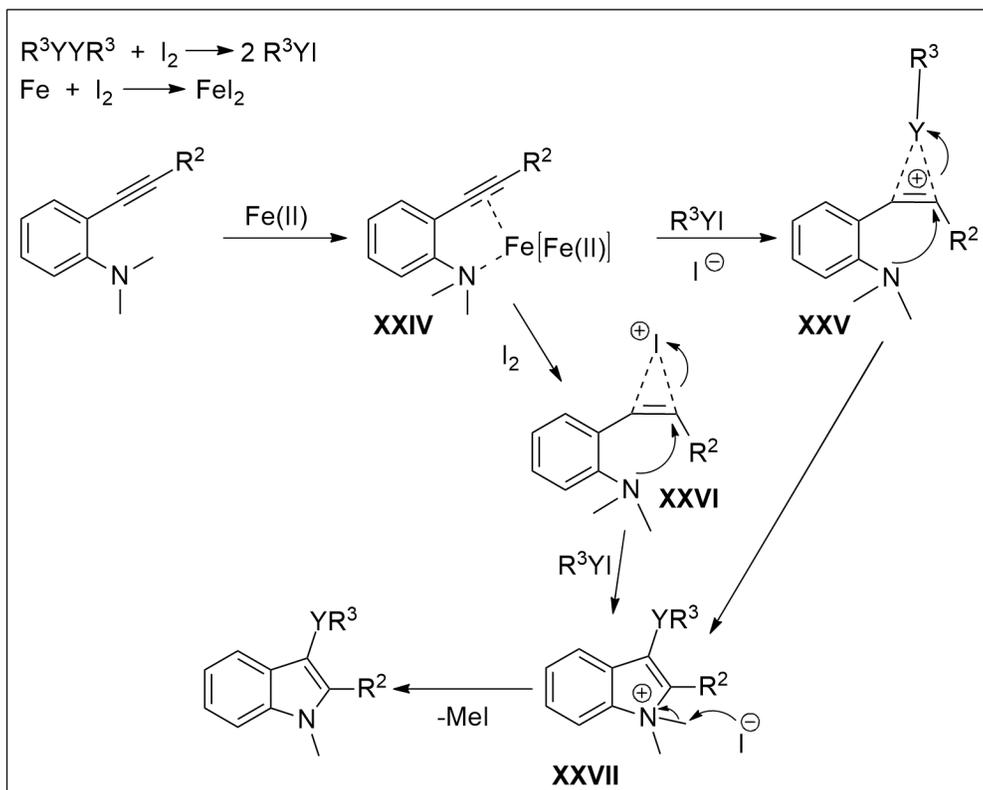
Figura 30 – Síntese de *N*-metil-3-organocalcogenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Os autores propuseram um mecanismo para explicar a formação dos organocalcogenil-indóis conforme exposto na Figura 31. Inicialmente, a complexação do Fe ou Fe(II) com a ligação tripla carbono-carbono e o átomo de nitrogênio proporciona o intermediário **XXIV**, seguido pela adição eletrofílica de R^3YI à ligação tripla no intermediário **XXIV**, fornecendo o intermediário **XXV**, o qual sofre a reação de anelação levando à espécie catiônica de nitrogênio **XXVII**. Um grupo metila é removido através de uma reação de substituição nucleofílica do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ com o íon iodeto para gerar o produto. Os autores acreditam que o catalisador de Fe pode ativar os substratos por complexação com a ligação tripla carbono-carbono (intermediário **XXIV**). Contudo, eles sugerem que a etapa-chave para essa reação é a geração da espécie eletrofílica de organocalcogênio RYI ($\text{Y} = \text{S, Se}$) *in situ* a partir da reação dos dicalcogenetos de diorganofila (R^3YYR^3) com o iodo molecular.

Figura 31 – Mecanismo plausível para a formação dos *N*-metil-3-organocalcogenil-indóis

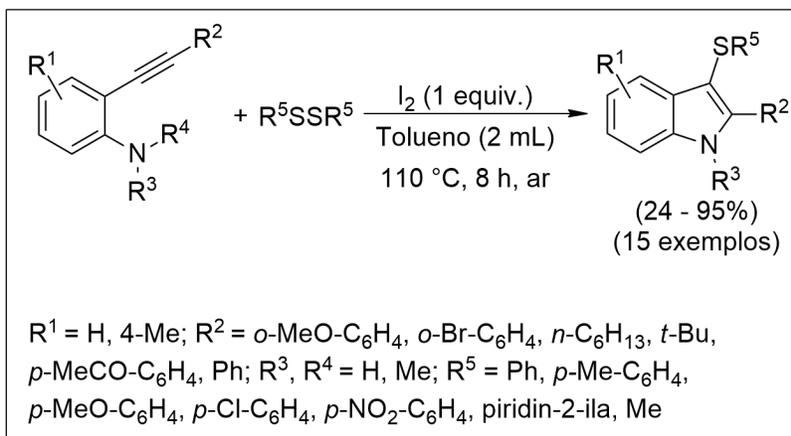


Fonte: elaborada pelos autores (2022).

No ano de 2012, um método eficiente e livre de metais foi desenvolvido por Tao *et al.* para sintetizar 3-organossulfenil-indóis através da ciclização eletrofílica mediada por iodo molecular de 2-alkinilanilinas com concomitante acoplamento com dissulfetos de diorganoíla, levando aos produtos com rendimentos moderados a excelentes (Figura 32). Alguns dos rendimentos menos satisfatórios, de 24% e 44%, estão relacionados ao impedimento estérico dos grupos *p*-acetilfenila e *o*-metoxifenila, respectivamente, ligados à posição mais externa da tripla ligação carbono-carbono (R^2) das 2-alkinilanilinas. Os autores destacam que vários substituintes,

como grupos metila, metoxila, cloro, nitro e piridinila ligados à fração aromática dos dissulfetos de dirarila foram perfeitamente tolerados, e dissulfetos com grupos arílicos deficientes em elétrons, como *p*-NO₂ e *p*-Cl, geraram os melhores resultados, de 93% e 95% de rendimento para os produtos correspondentes, respectivamente (Tao *et al.*, 2012).

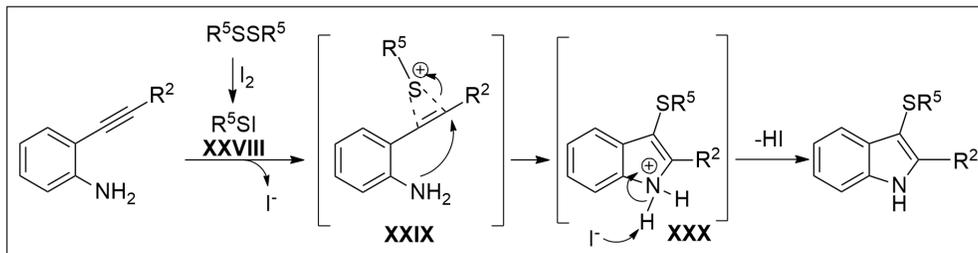
Figura 32 – Síntese de 3-organossulfenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Na Figura 33 está expresso um possível mecanismo proposto pelos autores, em que, inicialmente, a reação do dissulfeto com I₂ produz a espécie eletrofílica de organoenxofre (R⁵SI) **XXVIII** *in situ*. Então, a adição eletrofílica da espécie **XXVIII** à ligação tripla carbono-carbono da 2-alquinilanilina leva ao intermediário **XXIX**, o qual sofre um processo de ciclização intramolecular, resultando na formação do intermediário catiônico **XXX**, que através de uma etapa de desprotonação do átomo de nitrogênio fornece o 3-organossulfenil-indol.

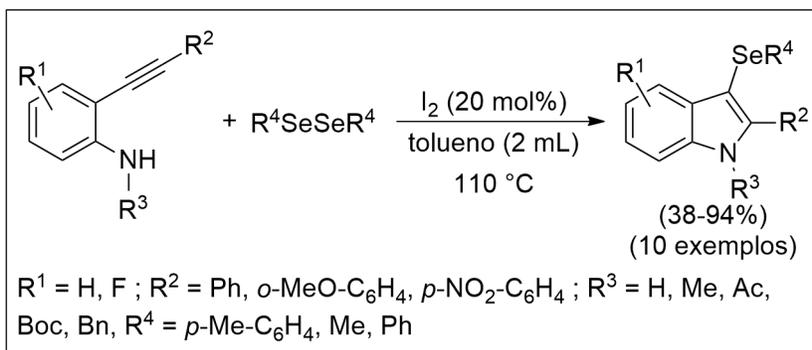
Figura 33 – Proposta de mecanismo para a formação dos 3-organossulfenil-indóis



Fonte: elaboradoa pelos autores (2022).

Li-Ming *et al.* (2013) investigaram a ciclização eletrofílica de 2-alkinilanilinas em presença de disselenetos de diorganoóla catalisada por iodo molecular (20 mol%) para gerar os 3-organosselenil-indóis. Utilizando tolueno como solvente à temperatura de 110 °C, os heterociclos foram obtidos em rendimentos que variaram de 38% a 94% (Figura 34). Observa-se que os rendimentos não foram satisfatórios quando se empregaram substratos com grupos retiradores de elétrons em R¹. As reações ocorreram sem a presença de um catalisador metálico, proporcionando uma nova rota para a síntese de indóis funcionalizados nas posições C-2 e C-3 (Li-Ming *et al.*, 2013).

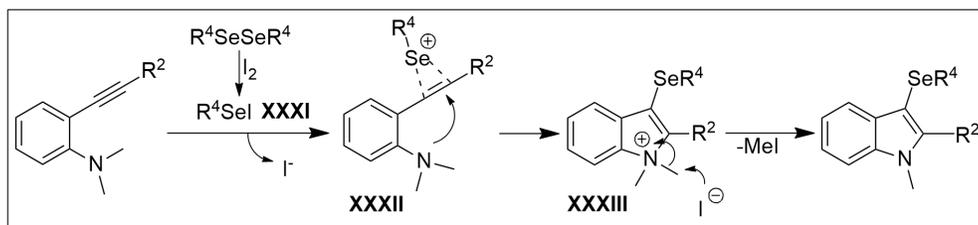
Figura 34 – Síntese de 3-organosselenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

O mecanismo proposto para explicar a formação dos 3-organoselenil-indóis está descrito na Figura 35. Primeiramente, através da reação entre o I_2 e o disseleneto de diorganoíla, origina-se a espécie eletrofílica de organoselênio **XXXI** (R^4SeI), a qual reage com a tripla ligação carbono-carbono da 2-alquinilanilina por adição eletrofílica para formar o intermediário de selenônio **XXXII**, que sofre um processo de ciclização eletrofílica formando o intermediário **XXXIII**. Por fim, o grupo metila no intermediário **XXXIII** é removido por meio da reação de substituição nucleofílica com o íon iodeto, fornecendo o 3-organoselenil-indol com liberação de uma molécula de iodeto de metila (MeI).

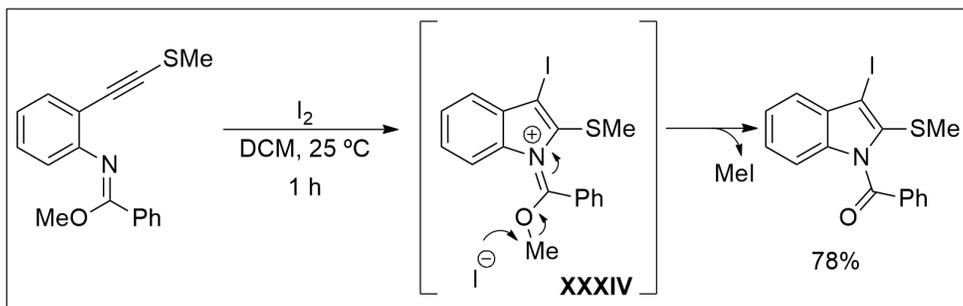
Figura 35 – Mecanismo para a formação dos 3-organoselenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Em 2014, foi descrita a síntese de (3-iodo-2-(metiltio)-1*H*-indol-1-il)(fenil)metanona a partir do (*Z*)-*N*-(2-((metiltio)etnil)fenil)benzimidato de metila, envolvendo a demetilação do íon imínio **XXXIV** como etapa crucial para o processo de ciclização, conforme demonstrado na Figura 36. Essa síntese foi relatada como parte de um trabalho amplo envolvendo a síntese de heterociclos tieno-fundidos, e, inesperadamente, o derivado indólico com um grupo de metilenoxofre foi obtido em 78% de rendimento. Cabe ressaltar que diferentemente dos trabalhos discutidos anteriormente, nesse caso o grupamento organo enxofre não foi incorporado à estrutura do produto após o processo de ciclização, pois a ligação tripla carbono-carbono do substrato já continha o substituinte organo enxofre em sua estrutura (Aurelio *et al.*, 2014).

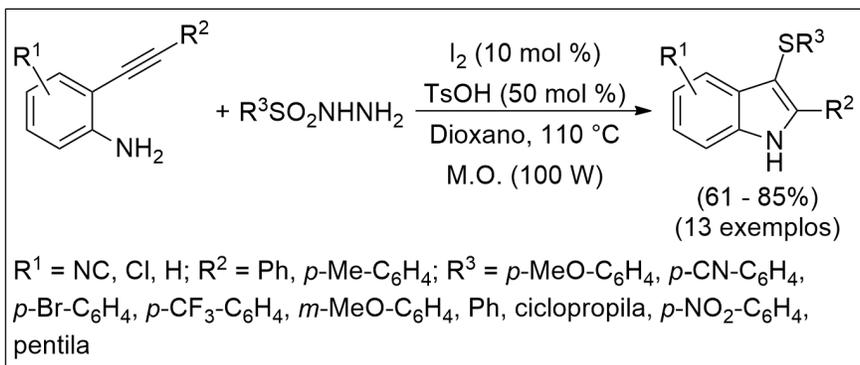
Figura 36 – Síntese da 3-iodo-2-(metiltio)-1*H*-indol-1-il)(fenil)metanona



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Em 2017, Sharma *et al.* desenvolveram um protocolo sustentável livre de metais e oxidantes para a síntese de 3-organossulfenil-indóis. A ciclização de 2-alquinilanilinas foi desenvolvida sob irradiação de micro-ondas (M.O.), empregando quantidades catalíticas de iodo molecular e ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH), em presença de sulfonil-hidrazidas, que foram empregadas como fontes eletrofílicas de enxofre, para induzir um processo de ciclização do tipo 5-*endo*-dig (Figura 37). Essa estratégia permitiu a utilização de um amplo escopo de substratos, demonstrando boa tolerância a grupos funcionais variados, empregando reagentes facilmente disponíveis e evitando uma rota sintética com várias etapas (Sharma *et al.*, 2017).

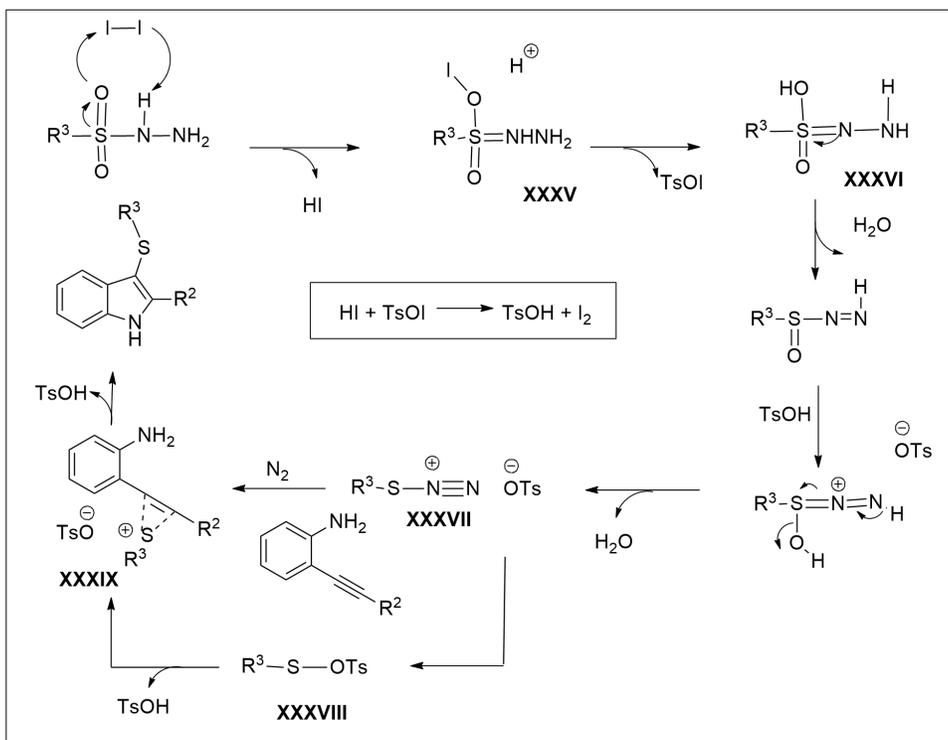
Figura 37 – Síntese de 3-organossulfenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Com base nas investigações mecanísticas e em estudos previamente publicados, um mecanismo plausível foi proposto pelos autores, conforme descrito na Figura 38. Inicialmente, a oxidação da sulfonil-hidrazida com o iodo molecular leva ao intermediário **XXXV**, que em condições ácidas forma o intermediário **XXXVI** e TsOI. O intermediário **XXXVI** sofre, então, autodesidratação dupla catalisada pelo TsOH para fornecer a espécie de tiodiazônio **XXXVII**, que pode gerar o intermediário **XXXVIII** através da liberação de N_2 . Finalmente, a espécie de tiodiazônio **XXXVII** ou intermediário **XXXVIII**, após adição eletrofílica ao alcino, geram o íon tiirênio **XXXIX**, que após a anelação intramolecular via ataque nucleofílico do grupo amino, produz o produto desejado. O HI e o TsOI, subprodutos gerados *in situ*, reagem entre si para regenerar o iodo molecular e o ácido *p*-toluenossulfônico.

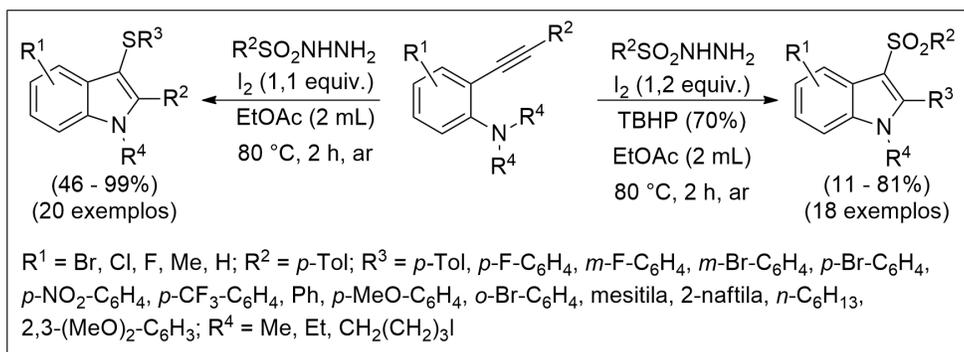
Figura 38 – Mecanismo para a síntese de 3-organossulfenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Uma abordagem eficiente e livre de metais para a formação de *N*-alquil-3-organossulfonil-indóis e *N*-alquil-3-organossulfenil-indóis a partir de 2-alkinil-*N,N*-dialquililanilinas e sulfonil-hidrazidas foi desenvolvida por Messin *et al.* (2017). Usando um sistema baseado em iodo molecular e *tert*-butil-hidroperóxido (TBHP) ou apenas I₂, uma variedade de 2-alkinil-*N,N*-dialquililanilinas foi submetida a reações de anelação radicalar em cascata, para produzir derivados indólicos contendo grupo de organo-enxofre na posição C-3 da unidade heterocíclica (Figura 39) (Messin *et al.*, 2017).

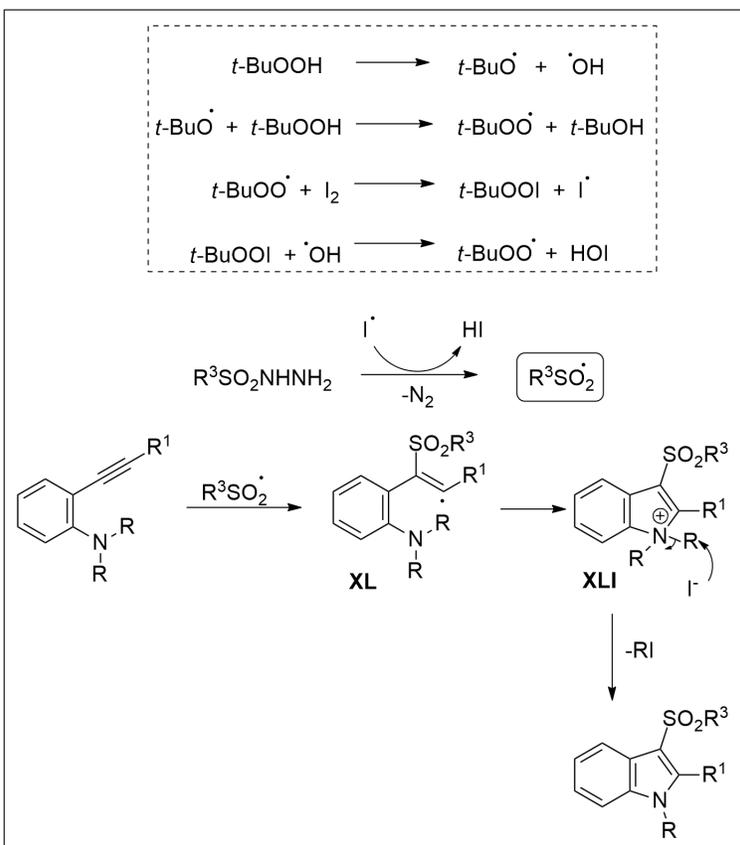
Figura 39 – Síntese de 3-organossulfenil- e 3-organossulfonil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Os autores acreditam que um mecanismo plausível para a formação dos *N*-alquil-3-organossulfonil-indóis envolve a formação de um radical sulfonila (Figura 40). 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 produz um radical sulfonila *in situ* através da eliminação do gás nitrogênio. Em seguida, o radical sulfonila se liga regioselectivamente a um dos carbonos da ligação tripla das 2-alkinil-*N,N*-dialquilanilinas para produzir o radical vinílico intermediário **XL**. Subsequentemente, ocorre a ciclização levando ao intermediário **XLI**, que, após dealquilação com o auxílio de um nucleófilo (íon iodeto), conduz à formação dos produtos.

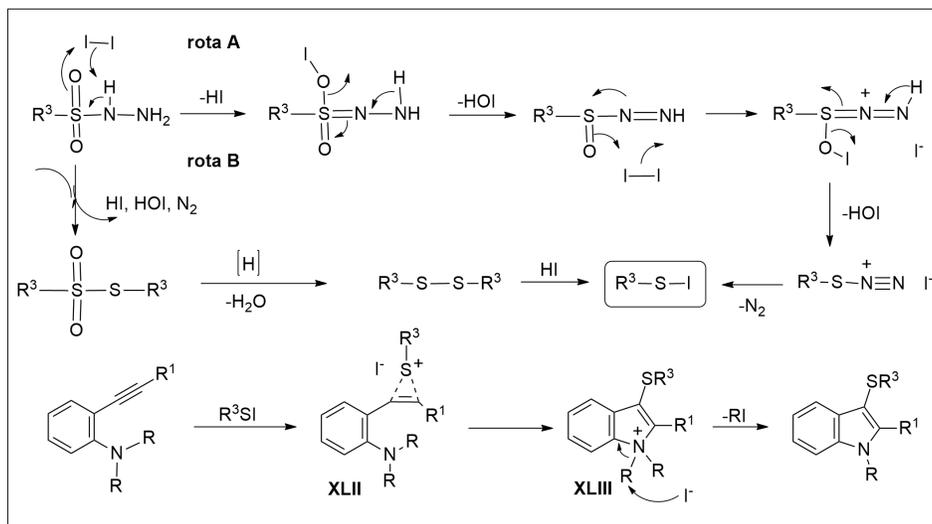
Figura 40 – Mecanismo para a formação dos *N*-alquil-3-organossulfonil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Para a formação dos 3-organossulfenil-indóis, a reação de sulfenilação começa com a reação da sulfonil-hidrazida com iodo molecular para produzir o iodeto de organossulfenila (R^3SI), possivelmente através de duas vias (rota A e rota B), conforme exposto na Figura 41. Posteriormente, ocorre a adição eletrofílica do iodeto de organossulfenila à ligação tripla carbono-carbono das 2-alkinil-*N,N*-dialquilanilinas, gerando o íon tiirênio intermediário **XLII**, que sofre o ataque nucleofílico pelo átomo de nitrogênio da porção anilina, fornecendo o intermediário **XLIII**, seguido pela remoção do grupo alquila pelo íon iodeto para gerar indóis.

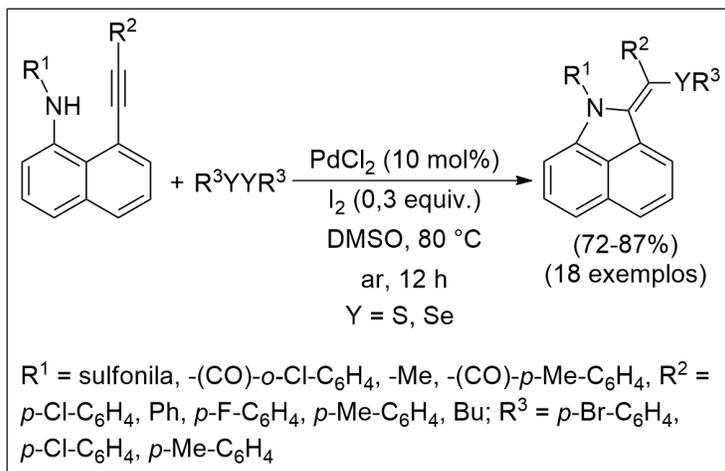
Figura 41 – Mecanismo para a formação dos *N*-alquil-3-organossulfenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Em 2018, Cheng Bi *et al.* relataram uma aza-tiociclização 5-*exo*-dig cocatalisada por paládio e iodo molecular de 8-alkinilnaftalenil-1-aminas com dissulfetos e disselenetos de diorganoíla para a síntese de (*E*)-2-alkileno-1,2-di-hidrobenzo[*c,d*]indóis, conforme a Figura 42. 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).

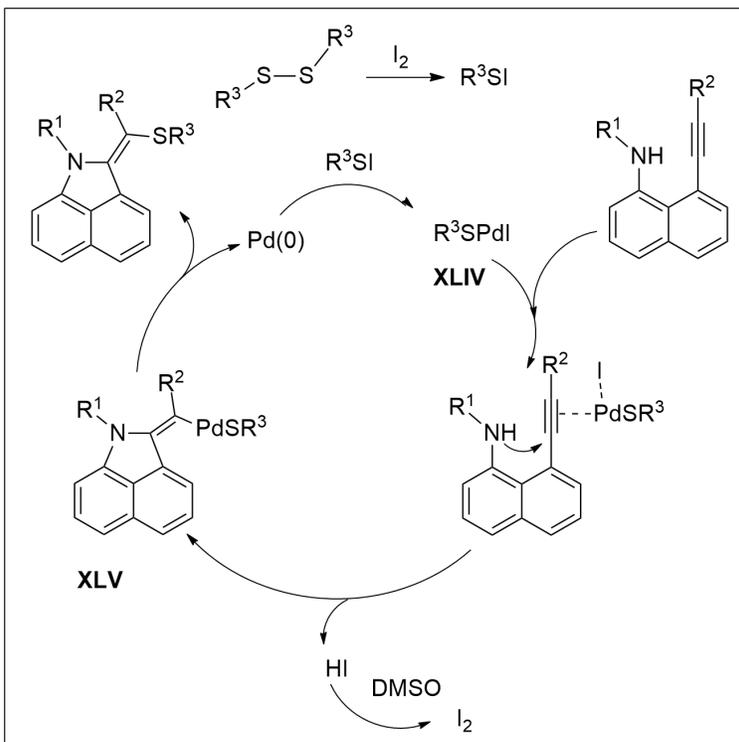
Figura 42 – Síntese de (*E*)-2-alkileno-1,2-di-hidrobenzo[*c,d*]indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Um mecanismo plausível foi proposto como expresso na Figura 43, em que o dissulfeto fornece o hipiodotioíto na presença de iodo. O hipiodotioíto resultante converte-se em uma espécie de sulfenilpaládio **XLIV** quando interage com o paládio (0). A espécie **XLIV** ativa a ligação tripla do substrato, permitindo a aza-ciclização *5-exo-dig* para gerar o intermediário **XLV**, através do qual uma molécula de iodeto de hidrogênio é liberada e oxidada para regenerar o iodo molecular. A eliminação redutiva no intermediário **XLV** fornece o produto final e regenera o catalisador de Pd(0). Nesse processo, o dissulfeto serve como um oxidante para oxidar o Pd(0) a espécie de sulfenilpaládio **XLIV** novamente.

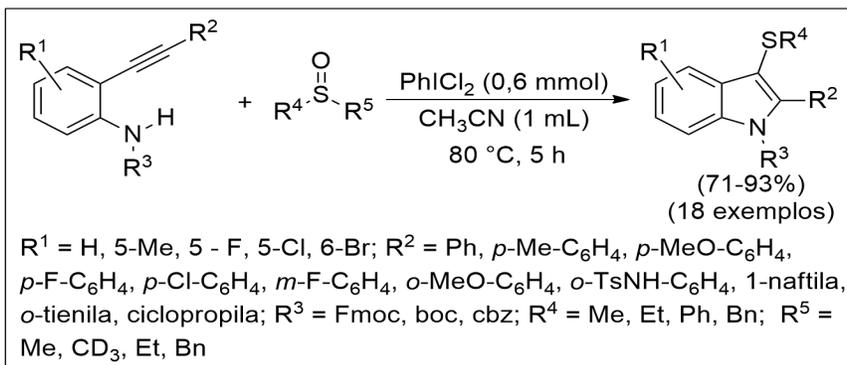
Figura 43 – Proposta de mecanismo para a formação dos sulfenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Recentemente, em 2021, Zhang *et al.* relataram uma reação promovida por PhICl_2 em presença de sulfóxidos, com geração *in situ* de cloreto organossulfenila, o que possibilitou a ciclização eletrofílica intramolecular de 2-alkinilanilinas, gerando os 3-organossulfenil-indóis em bons a excelentes rendimentos, 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 (Figura 44) (Zhang *et al.*, 2021).

Figura 44 – Síntese de 3-organossulfenil-indóis



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Os trabalhos apresentados e discutidos nos dois primeiros capítulos desta obra compreendem estudos publicados até meados do ano de 2022, em periódicos com altos índices de impacto e com reconhecimento internacional. De acordo com a pesquisa bibliográfica realizada, percebe-se que um número significativo de metodologias já foi descrito para a síntese de indóis, utilizando reagentes de iodo para promover a ciclização de substratos insaturados, especialmente alquinílicos. O êxito e a eficiência, bem como o mérito científico alcançado por essas metodologias para o que se propuseram, são notáveis e indiscutíveis. Contudo, observa-se que muitos protocolos ainda utilizam condições consideradas não (suaves) ou brandas do ponto de vista ambiental, empregando altas temperaturas, longos tempos de reação e a utilização de sais de metais de transição em conjunto com os reagentes eletrofílicos de iodo para promover as reações.

CAPÍTULO 3

ENSAIO EXPERIMENTAL

No presente capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos ao longo do período de dois anos de desenvolvimento de uma dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis (PPGATS) da Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus* Cerro Largo, inserido na linha de pesquisa “Desenvolvimento de Processos e Tecnologias”.

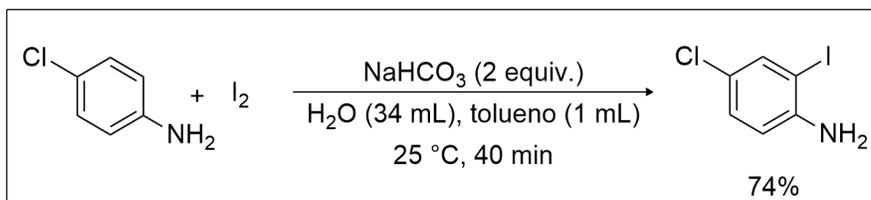
De posse das informações apresentadas e dos resultados discutidos ao longo da introdução e dos dois capítulos anteriores, pode-se afirmar, com toda a certeza, que tanto as substâncias derivadas de indóis como de organocalcogênios possuem uma grande importância, para a química orgânica sintética e para a farmacologia. Dessa forma, fica evidente o motivo do enorme interesse da comunidade científica no desenvolvimento de estratégias sintéticas para a preparação de compostos pertencentes a essas duas classes de substâncias, bem como pela junção das características e propriedades em uma única classe de moléculas. Nesse contexto, emergem os organocalcogenil-indóis como substâncias contendo um grande potencial farmacológico e sintético. Analisando os trabalhos relatados até o momento relacionados à obtenção dessa classe de substâncias, percebe-se que em sua grande maioria são pesquisas voltadas à síntese de indóis funcionalizados com um grupo organocalcogênio na posição C-3 do núcleo heterocíclico, sendo que metodologias que descrevem a preparação de 2-organocalcogenil-indóis são muito escassas e foram pouco exploradas até o momento.

Dessa forma, os resultados que serão relatados na sequência foram alcançados a partir dos objetivos propostos inicialmente, ou seja, o desenvolvimento de uma metodologia sintética alternativa e ecologicamente mais amigável, para a obtenção de 3-iodo-2-organocalgenil-indóis, através de reações de ciclização eletrofílica intramolecular de *N,N*-dimetil-2-((organoselenil)etil)anilinas promovidas por iodo molecular, sem a presença de qualquer metal de transição.

Preparação da 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etil)anilina

Para dar início aos estudos voltados ao desenvolvimento de uma metodologia sintética para a preparação de 2-organocalcogenil-indóis, foram iniciados os experimentos para a obtenção dos materiais de partida. A princípio, objetivou-se o preparo da 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etil)anilina e, para tanto, algumas etapas de reação foram necessárias. Primeiramente, realizou-se a preparação da 4-cloro-2-iodoanilina por meio da reação de iodação da 4-cloroanilina (10 mmol), utilizando 1,2 equivalentes de I_2 , $NaHCO_3$ (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 (Figura 45).

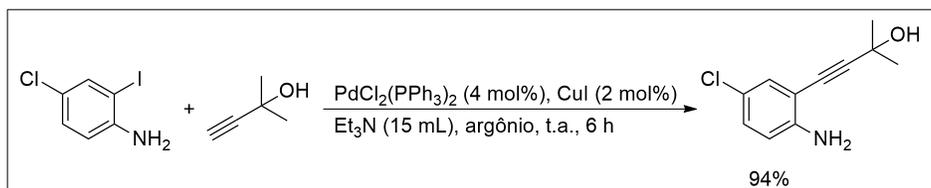
Figura 45 – Síntese da 4-cloro-2-iodo-anilina



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Posteriormente, reagiu-se a 4-cloro-2-iodo-anilina com o 2-metilbut-3-in-2-ol (3 equiv.), por meio de uma reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mol%) e CuI (2 mol%), em trietilamina como solvente, para obtenção do 4-(2-amino-5-clorofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (Figura 46). A reação foi conduzida sob uma atmosfera de argônio, em temperatura ambiente, por 6 horas, levando a um rendimento de 94% para o composto desejado.

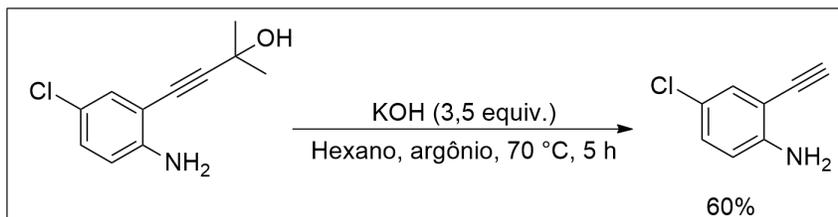
Figura 46 – Síntese do 4-(2-amino-5-clorofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Subsequentemente, submeteu-se o 4-(2-amino-5-clorofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol a uma reação à temperatura de refluxo (70 °C), em atmosfera de argônio, utilizando hidróxido de potássio (3,5 equiv.) como base e hexano como solvente, obtendo-se a 4-cloro-2-etinilanilina com a ligação tripla carbono-carbono terminal, através de uma reação conhecida como retro-Favorskii (Lopes *et al.*, 2017) (Figura 47). Após um período de reação de 5 horas, obteve-se um rendimento de 60% para a 4-cloro-2-etinilanilina.

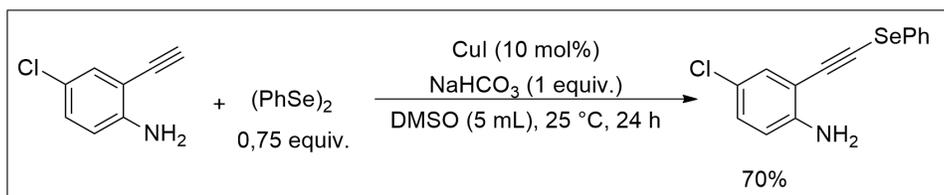
Figura 47 – Reação do tipo retro-Favorskii para formação da 4-cloro-2-etinilanilina



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

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, CuI (10 mol%) como catalisador e DMSO como solvente, seguindo o protocolo previamente descrito por 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 (Figura 48).

Figura 48 – Síntese da 4-cloro-2-((fenilselenil)etnil)anilina



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Por fim, reagiu-se a 4-cloro-2-((fenilselenil)etnil)anilina com excesso de iodeto de metila (MeI; 3 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.) como base e DMF como solvente. A reação ocorreu em atmosfera de argônio, por um período de 72 horas. Nessas condições, observou-se a presença de certa quantidade do produto com apenas uma metila ligada ao átomo de nitrogênio, o qual não pôde ser separado por coluna cromatográfica do composto desejado, com duas metilas ligadas ao nitrogênio. Por esse motivo, aumentou-se a quantidade de MeI para 4 equivalentes, mantendo-se fixas as demais condições. Assim, obteve-se a 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina, porém com rendimento de apenas 5% (Figura 49).

Figura 49 – Síntese de 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina



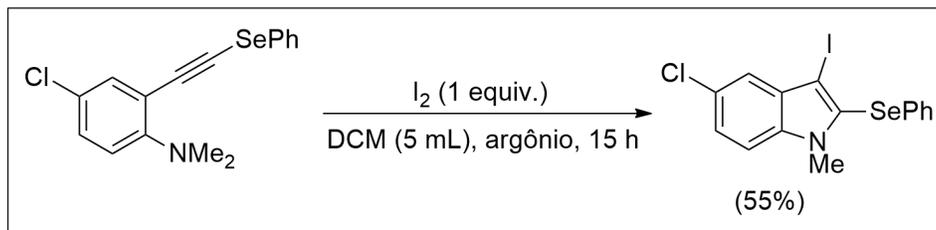
Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Acredita-se que o baixo rendimento obtido nessa reação pode estar relacionado ao impedimento estérico causado pelo grupo alquínico 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 do átomo de nitrogênio.

Reação de ciclização eletrofílica da 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina

Tendo-se em mãos a 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina, mesmo em pequena quantidade, e com o intuito de comprovar a viabilidade dessa molécula como substrato para a síntese do 3-iodo-*N*-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol, submeteu-se o substrato 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-*N*-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol, pôde ser isolado em 55% de rendimento, após 15 horas de reação (Figura 50).

Figura 50 – Reação de ciclização da 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etinizil)anilina



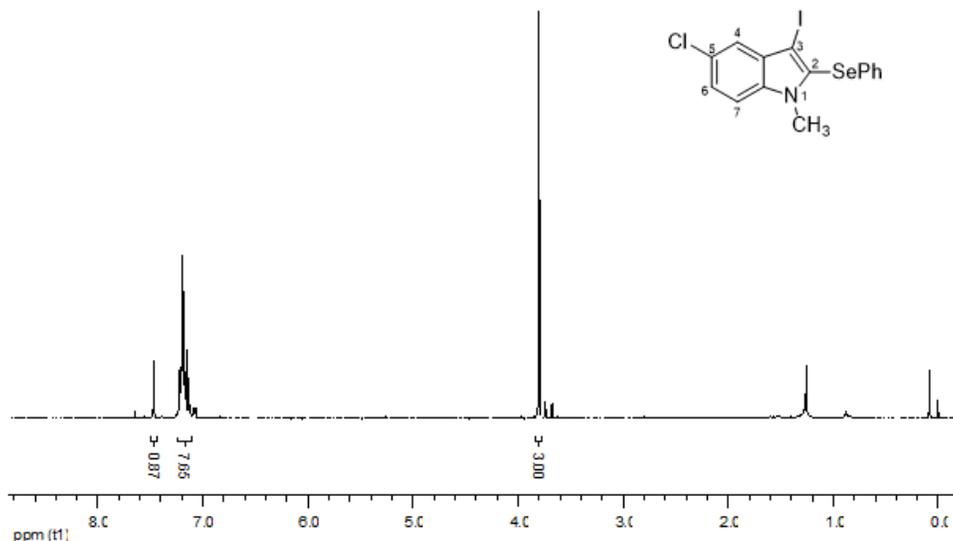
Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Acredita-se que o rendimento moderado obtido nessa transformação possa estar atrelado à 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 a 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etinizil)anilina pela 2-((fenilselenil)etinizil)anilina como substrato padrão visando a continuação dos estudos das condições ideais de ciclização.

Cabe ressaltar que a estrutura do 5-cloro-3-iodo-*N*-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol foi caracterizada e confirmada através da realização de análises de cromatografia gasosa (CG-EM) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono (RMN ¹³C). A Figura 51 representa o espectro de RMN ¹H para o 5-cloro-3-iodo-*N*-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol realizado em clorofórmio deuterado (CDCl₃) a 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.

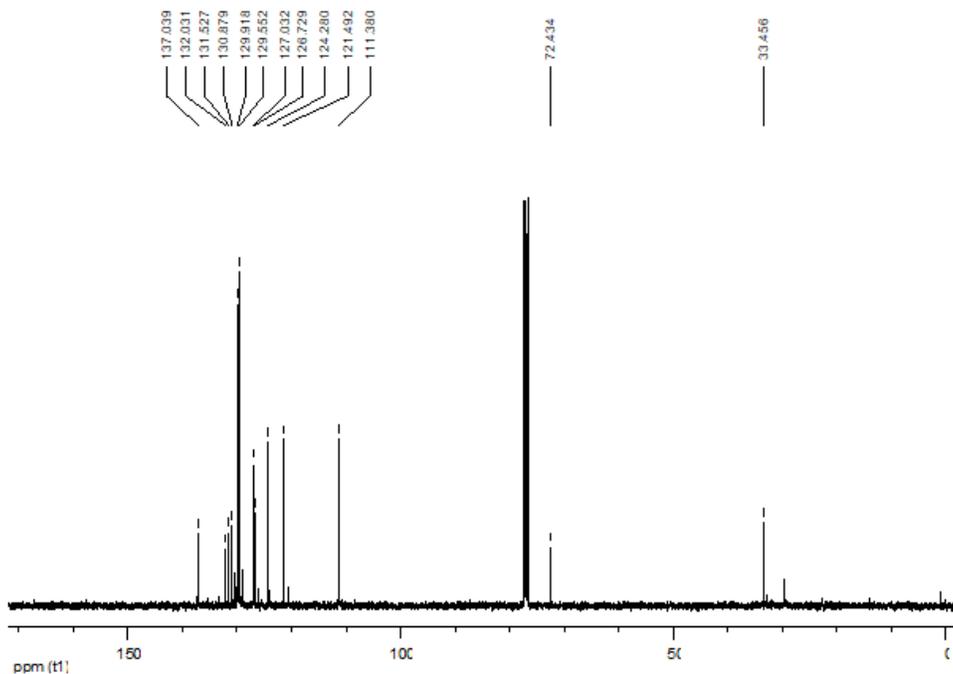
Figura 51 – Espectro de RMN ^1H para o 5-cloro-3-iodo-*N*-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol em CDCl_3 a 400 MHz



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

A Figura 52 expressa o espectro de RMN ^{13}C para o mesmo produto em CDCl_3 a 100 MHz. Em região de campo mais baixo, englobando uma faixa de deslocamento químico entre 137,0 e 111,4 ppm, observam-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 indólico, o qual está ligado ao átomo de iodo. Por fim, em 33,4 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono alquílico do grupo metila.

Figura 52 – Espectro de RMN ^{13}C para o 5-cloro-3-iodo-*N*-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol em CDCl_3 a 100 MHz

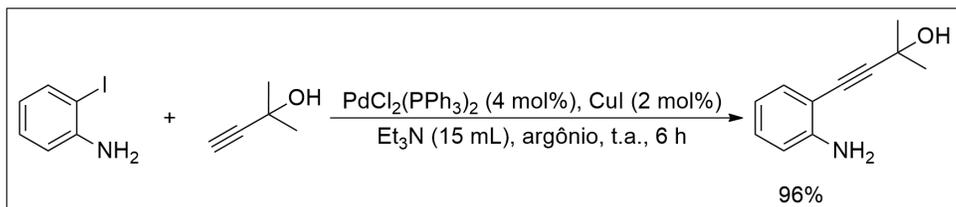


Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Preparação da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina

O primeiro passo para a preparação da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina 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 CuI (2 mol%), em trietilamina como solvente, para obtenção do 4-(2-aminofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (Figura 53). A reação foi conduzida sob uma atmosfera de argônio, em temperatura ambiente, por 6 horas, levando a um rendimento de 96% para o composto desejado.

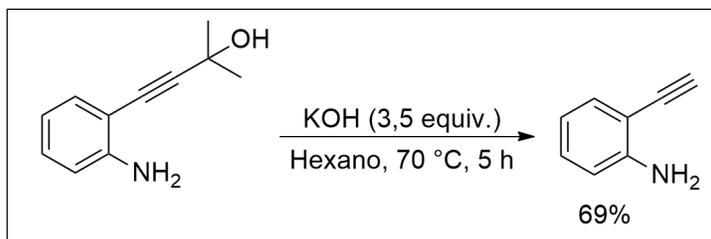
Figura 53 – Preparação do 4-(2-aminofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Subsequentemente, submeteu-se o 4-(2-aminofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol às condições de reação do tipo retro-Favorskii, obtendo-se a 2-etinilanilina em um rendimento de 69%, após 5 horas de reação à temperatura de 70 °C (Figura 54).

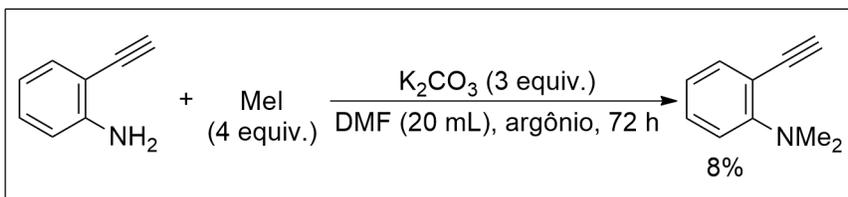
Figura 54 – Preparação da 2-etinilanilina



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Em seguida, reagiu-se a 2-etinilanilina com excesso de MeI (4 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.) como base e DMF como solvente. A reação ocorreu em atmosfera de argônio, por um período de 72 horas, porém o rendimento não foi satisfatório, sendo que a 2-etinil-*N,N*-dimetanilina foi isolada em apenas 8% de rendimento (Figura 55).

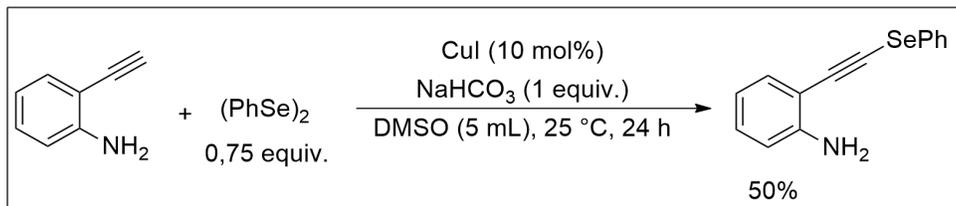
Figura 55 – Reação de dimetilação da 2-etinilanilina



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

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 empregado anteriormente. Através dessa metodologia foi possível a obtenção da 2-((fenilselenil)etinil)anilina, em 50% de rendimento, após 24 horas de reação (Figura 56).

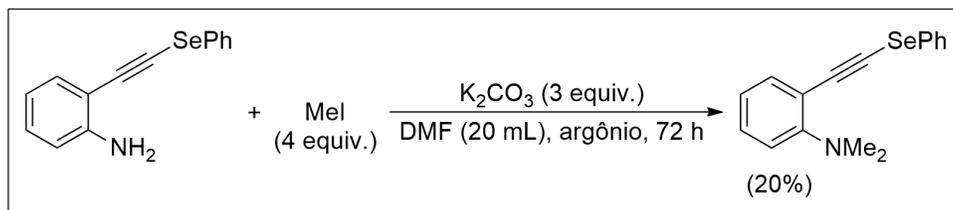
Figura 56 – Síntese da 2-((fenilselenil)etinil)anilina



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Posteriormente a esse passo, reagiu-se a 2-((fenilselenil)etinil)anilina com MeI (4 equiv.), K₂CO₃ (3 equiv.) como base e DMF como solvente. A reação ocorreu em atmosfera de argônio, por um período de 72 horas, levando à obtenção da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etinil)anilina em 20% de rendimento, indicando uma melhora na eficiência do processo quando comparado ao método anterior (Figura 57).

Figura 57 – Reação de dimetilação da 2-((fenilselenil)etnil)anilina



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Reação de ciclização eletrofílica da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina

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). Além disso, não há relatos de um protocolo sintético que utiliza iodo molecular como promotor de reações de ciclização para esse fim. Desse modo, buscou-se estudar e avaliar as melhores condições para a obtenção do 3-iodo-1-metil-2-((fenilselenil)-1*H*-indol através da reação de ciclização intramolecular da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina.

Assim, deu-se início a experimentos para determinar os parâmetros ideais para promover a ciclização da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etnil)anilina e a obtenção do 3-iodo-1-metil-2-((fenilselenil)-1*H*-indol. Os resultados dos experimentos realizados quanto à influência da quantidade de iodo molecular, atmosfera e tempo de reação estão expressos no Quadro 1.

Quadro 1 – Avaliação dos parâmetros de reação para a ciclização da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etinil)anilina^a



Reação	I_2 (equiv.)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1	15	69
2	1	15	72 ^b
3	1,2	15	^{b,c}
4	1,5	15	^{b,c}
5	1	1	80 ^b
6	1,2	1	70 ^b

^a A reação foi realizada utilizando a *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etinil)anilina (0,25 mmol), DCM (5 mL), em atmosfera de argônio e a 25 °C. ^b Reação realizada em atmosfera ambiente. ^c Não foi possível isolar o produto puro.

Inicialmente, submeteu-se o substrato (0,25 mmol) às condições de ciclização empregando diclorometano (DCM) como solvente, iodo molecular (1 equiv.) em temperatura ambiente, atmosfera de argônio e tempo de reação de 15 horas, obtendo-se o produto com 69% de rendimento (Quadro 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% (Quadro 1, reação 2). Em seguida, testaram-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, o qual não pode ser separado (Quadro 1, reações 3 e 4). Posteriormente, testou-se a

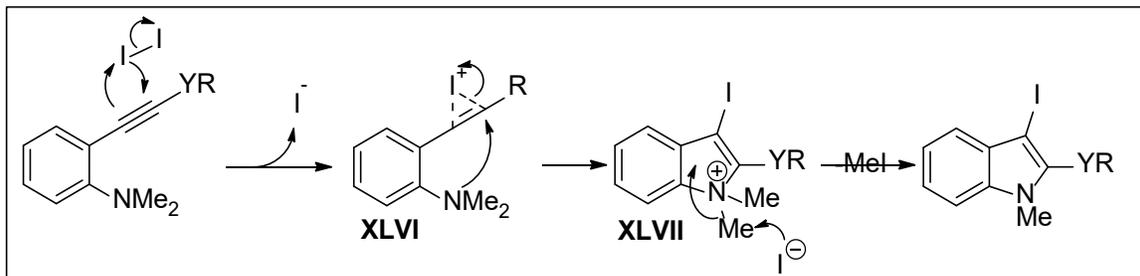
influência do tempo de reação e observou-se que em uma hora já havia sido formado o produto ciclizado em 80% de rendimento (Quadro 1, reação 5). Em seguida, aumentou-se a quantidade de I_2 de 1 para 1,2 equivalente e observou-se um decréscimo no rendimento (Quadro 1, reação 6).

Apesar dos resultados obtidos serem considerados promissores, muitos estudos ainda são necessários para determinar as condições de ciclização ideais para a obtenção dos organocalcogenil-heterociclos desejados. Um fator bastante relevante e desafiador, que com toda certeza será determinante para a sequência dos experimentos, consiste em melhorar a metodologia de obtenção dos precursores sintéticos.

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 alquínlicos promovidos 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 pode envolver as etapas descritas na Figura 58.

Figura 58 – Mecanismo plausível para a ciclização eletrofílica das *N,N*-dimetil-2-((organocalcogenil)etnil)anilinas



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

Inicialmente, o par de elétrons π da ligação tripla carbono-carbono da *N,N*-dimetil-2-((organocalcogenil)etnil)anilina reage com o iodo molecular, levando à formação do intermediário iodônio **XLVI** e à 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 **XLVII**, o qual sofre uma reação de demetilação através de um processo do tipo S_N2 , envolvendo o ataque nucleofílico do íon iodeto a uma das metilas ligadas ao átomo de nitrogênio, fornecendo o 3-iodo-*N*-metil-2-(organocalcogenil)-1*H*-indol, com a liberação de iodeto de metila.

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 bastante 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.

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, n. 4, p. 1-14, 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.
- 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.

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 α - β - 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.

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)**. 2007. 200f. Tese (Doutorado em Produção Vegetal). Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias. Campo dos Goytacazes, 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 Ene-diynes to Iodinated Benzo[a]carbazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 24, p. 10269 - 10274, 2011.

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

DANILKINA, N. A.; KULYASHOVA, A. E.; KHLEBNIKOV, A. F.; BRÁSE, 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 α,β -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.

GRIBBLE, G. W. Indole Ring Synthesis: From Natural Products to Drug Discovery. **John Wiley & Sons Ltd.**, 2016.

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, p. 4708-4718, 2013.

HE, Z.; LI, H.; LI, Z. Iodine-Mediated Synthesis of 3H-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.

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. K.; KAUSHIK, N.; ATTRI, P.; KUMAR, N.; KIM, C. H.; VERMA, A. K.; CHOI, E. H. 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 1H-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 hetero annulation 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^a 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 Ph₃P-catalyzed iodocyclization. **Tetrahedron**, v. 71, n. 43, p. 8271-8277, 2015.

LI-MING T.; WEN-QI L.; YUN Z.; AI-TAO L.; HUI L. Iodine-catalyzed electrophilic cyclization of 2-alkynylanilines with diselenides. **Chemistry Journal of Chinese Universities**, v. 34, n. 6, p. 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.; KUHAKARN, 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, p. 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.

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 2 -DMSO promoted metal free oxidative cyclization for the synthesis of substituted Indoles and pyrroles. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 26, p. 2838-2841, 2016.

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-sulfonylindoles. **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, 2003.

SONG, H.; LIU, Y.; WANG, Q. Cascade Electrophilic Iodocyclization: efficient preparation of 4-iodomethyl substituted tetrahydro- β -carboline and formal synthesis of oxopropaline g. **Organic Letters**, v. 15, 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, 2013.

SULLIVAN, D. W.; GAD, S.e. Indole. **Encyclopedia of Toxicology**, [S.l.], 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, nov. 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.

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

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 RSCI and its application for the synthesis of 3-sulfenylated indoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 23, p. 17274-17281, 2021.



Reitor	João Alfredo Braidá
Vice-Reitora	Sandra Simone Hopner Pierozan
Chefe do Gabinete do Reitor	José Carlos Radin
Pró-Reitor de Administração e Infraestrutura	Edivandro Luiz Tecchio
Pró-Reitor de Assuntos Estudantis	Clovis Alencar Butzge
Pró-Reitora de Gestão de Pessoas	Gabriela Gonçalves de Oliveira
Pró-Reitor de Extensão e Cultura	Willian Simões
Pró-Reitor de Graduação	Elsio José Corá
Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação	Joviles Vitório Trevisol
Pró-Reitor de Planejamento	Ilton Benoni da Silva
Secretária Especial de Obras	Daiane Regina Valentini
Secretário Especial de Tecnologia e Informação	Cassiano Carlos Zanuzzo
Procurador-Chefe	Rosano Augusto Kammers
Diretor do <i>Campus</i> Cerro Largo	Bruno Munchen Wenzel
Diretora do <i>Campus</i> Chapecó	Adriana Remião Luzardo
Diretor do <i>Campus</i> Erechim	Luís Fernando Santos Corrêa da Silva
Diretor do <i>Campus</i> Laranjeiras do Sul	Fábio Luiz Zeneratti
Diretor do <i>Campus</i> Passo Fundo	Jaime Giolo
Diretor do <i>Campus</i> Realeza	Marcos Antônio Beal
Diretor da Editora UFFS	Antonio Marcos Myskiw
Chefe do Departamento de Publicações Editoriais e Revisora de Textos	Marlei Maria Diedrich
Assistente em Administração	Fabiane Pedroso da Silva Sulsbach



Conselho Editorial

Alcione Aparecida de Almeida Alves

Nilce Scheffer

Everton Artuso

Guilherme Dal Bianco

Rosane Rossato Binotto

Izabel Gioveli

Roque Ismael da Costa Güllich

Joice Moreira Schmalfluss

Tassiana Potrich

Maude Regina de Borba

Tatiana Champion

Alessandra Regina Müller Germani

Érica de Brito Pitilin

Valdir Prigol

Melissa Laus Mattos

Antonio Marcos Myskiw

Marlon Brandt

Thiago Ingrassia Pereira

Aline Raquel Müller Tones

Wanderson Gonçalves Wanzeller

Carlos Alberto Cecatto

Samuel da Silva Feitosa

Danielle Nicolodelli

Tiago Vecchi Ricci

Rosemar Ayres dos Santos

Gelson Aguiar da Silva Moser

Inês Claudete Burg

Claudia Simone Madruga Lima

Fabiana Elias

Athany Gutierrez

Débora Tavares de Resende e Silva

Angela Derlise Stübe

Luiz Felipe Leão Maia Brandão

Sergio Roberto Massagli

Samira Peruchi Moretto

Ana Maria de Oliveira Pereira



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Revisão	Araceli Pimentel Godinho
Revisão final	Autores Marlei Maria Diedrich
Capa	Paolo Malorgio Studio Ltda
Projeto gráfico e diagramação	Paolo Malorgio Studio Ltda
Divulgação	Diretoria de Comunicação Social
Formatos	e-Pub e PDF

H333a

Hartmann, Cleidi Maria

Avanços recentes na síntese de indóis via reações de ciclização intramolecular mediadas por reagentes de iodo. / Cleidi Maria Hartmann, Benhur Godoi. – Chapecó : Ed. UFFS, [2024].

Livro selecionado conforme o edital nº468/GR/UFFS/2023.

Inclui bibliografia.

ISBN: 978-65-5019-107-8 (EPUB).

978-65-5019-108-5 (PDF).

1. Química. 2. Compostos orgânicos. 3. Compostos heterocíclicos.
I. Godoi, Benhur. II. Título.

CDD: 540

Ficha catalográfica elaborada pela
Divisão de Bibliotecas – UFFS
Vanusa Maciel
CRB - 14/1478

