

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

Kamila Kayser Casola

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE SELENOFENOS E  
4*H*-SELENOCROMENOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO  
ELETROFÍLICA**

Santa Maria, RS  
2019



**Kamila Kayser Casola**

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE SELENOFENOS E 4H-SELENOCROMENOS VIA  
REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS  
2019

Casola, Kamila Kayser  
Síntese de Derivados de Selenofenos e 4H  
Selenocromenos via Reações de Ciclização Eletrofílica /  
Kamila Kayser Casola.- 2019.  
273 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Zeni  
Coorientadora: Cristina Nogueira  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2019

1. Selenofeno 2. Selenocromeno 3. Ciclização  
eletrofílica I. Zeni, Gilson II. Nogueira, Cristina III.  
Título.



Kamila Kayser Casola

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE SELENOFENOS E 4H-SELENOCROMENOS  
VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA**

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

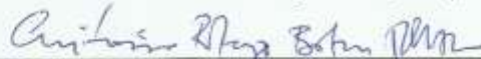
Aprovada em 26 de julho de 2019:



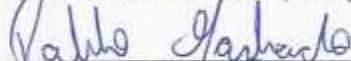
\_\_\_\_\_  
**Gilson Zeni, Dr. (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)



\_\_\_\_\_  
**Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)**



\_\_\_\_\_  
**Cristiano Bohn Rhoden, Dr. (UFN)**



\_\_\_\_\_  
**Pablo Machado, Dr. (PUCRS)**



\_\_\_\_\_  
**Jamal Rafique, Dr. (UFMS)**

Santa Maria, RS  
2019



*Ao meu pai Adelmir, à minha mãe Evânia, e à minha irmã Katherine.*

*Sou e serei eternamente grato por tudo que vocês dedicaram a mim  
e por sempre me apoiarem. Eu devo tudo que sou a vocês.*

*Sem vocês, nada disso seria possível.*

*Amo muito vocês!*



*Ao GZ, o qual me orientou desde a iniciação científica e nunca deixou de estar presente. Muito obrigada por toda ajuda, compreensão, paciência, amizade, incentivo e fundamentalmente por acreditar em minha capacidade.*



*À Cris, minha gratidão por todo o carinho e pelo seu exemplo de mulher guerreira.*





## AGRADECIMENTOS

Aos meus antigos e atuais colegas de lab: Adri, Benhur, Dani, Ricardo, Alisson, Juliano, Anderson, Zé, André, Rafa, Renan, Filipe, Tami, Thaís, Tales, Lara, Jéssica, Ana Maria, Roberto, Guilherme, Matheus, Luigi, João, Pedro, Angélica e Luiz, assim como todos os colegas e ex-colegas do “lab da frente”. Muito obrigada pela amizade, companheirismo e ensinamentos em todos os momentos, seja na bancada, seja no café.

À Tami, Rafa, Thaís e Roberto por sempre me ouvirem reclamar e mesmo assim continuarem falando comigo.

Ao Matheus, pois este trabalho também é mérito teu. Obrigada pelo trabalho, pelo incômodo e pela parceria sempre, dentro e fora do lab.

Aos amigos mais que especiais que fazem parte da minha vida, meu muito obrigada mesmo! Não sei o que seria de mim sem vocês! Ariane, Ju, Tuany, Ara, Josi, Luci, Thiane, Vini, Obama, Onésimo, Massa, Zé, Joy, Emilyn, Passa, Kellen, Henks, Pablo, Anderson, Gui (*in memoriam*), Guiga, Jéssica, Bruno, Sabrine, Junior, Pardal, Will, Thanandra, Geleia, Paola, Marcinha, Nati, Renatinha, Isa.

À todos que estão sempre na casa dos meus pais tomando mate ou só indo conversar, minha segunda família.

Ao Ademir e à Valéria pela paciência e pela ajuda na parte burocrática, muito obrigada!

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos.



*“O sucesso não tem a ver com quanto dinheiro você ganha, mas com a diferença que você faz na vida de outras pessoas.”*

*Michelle Obama*



## RESUMO

### SÍNTESE DE DERIVADOS DE SELENOFENOS E 4H-SELENOCROMENO VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA

AUTORA: Kamila Kayser Casola

ORIENTADOR: Gilson Zeni

Este trabalho relata a síntese de uma série de heterocíclicos contendo o átomo de selênio em sua estrutura. A obtenção destes compostos se dá através de reações de ciclização eletrofílica intramolecular dos substratos alquinílicos, promovidas por diferentes fontes eletrofílicas. No primeiro momento, desenvolveu-se métodos alternativos para a promoção da reação de ciclização intramolecular de 2-(selenobutil)-1-(alquinil)ciclohexanol, empregando diferentes eletrófilos. A utilização de iodo molecular levou a uma série de 3-iodoselenofenos (22 exemplos) com rendimentos que variaram de 30 a 94%. Já a utilização de brometo de cobre II como fonte eletrofílica, levou a síntese de 10 exemplos dos 3-bromoselenofenos com rendimentos entre 50 e 94%. Quando empregado um sistema de iodeto de cobre I e disseleneto de difenila, pode-se obter 6 novos exemplos de selenofenos substituídos na posição 3 com grupamentos selenofenil com rendimentos satisfatórios (29-70%). A fim de avaliar a versatilidade do composto 3-iodoselenofeno, este foi submetido a reações de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, Suzuki e tipo-Ulmann, onde foi possível a obtenção de novos selenofenos com diferentes funcionalizações em bons rendimentos (60-84%). Num segundo momento, desenvolveu-se um método alternativo para a ciclização regioseletiva 6-*endo*-dig de 2-(2-(selenobutil)aril)-4-arilbut-3-in-2-ol, empregando-se cloreto de ferro III e alguns disselenetos de diorganoíla como agentes promotores da ciclização. Através deste protocolo de ciclização, pode-se sintetizar uma série de 4-metileno-3-(selenoaril)-4H-selenocromeno (27 exemplos) em bons rendimentos os quais variaram de 30 a 71%. Por fim, quando submetidos o substrato 2-(2-(selenobutil)aril)-4-arilbut-3-in-2-ol a presença de PhSeBr como fonte eletrofílica, obteve-se dois exemplos de (3-(bromometil)benzo[*b*]selenoar-2-il)arilmetanona com rendimentos satisfatórios.

**Palavras-chave:** Selenofeno. Selenocromeno. Ciclização Eletrofílica.



## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF SELENOPHENE AND 4*H*-SELENOCHROMENE DERIVATIVES VIA ELECTROPHILIC CYCLIZATION REACTIONS

AUTHOR: Kamila Kayser Casola

ADVISOR: Gilson Zeni

This work reports the synthesis of a series of selenium heterocyclics containing in its core structure. These compounds are obtained through intramolecular electrophilic cyclization reactions of alkynyl substrates and promoted by different electrophilic sources. In the first step, new alternative methods were developed to promote the intramolecular electrophilic cyclization reaction of 2-(selenobutyl)-1-(alkynyl)cyclohexanol in the presence of different electrophilic source. The use of molecular iodine series of 3-iodoselenofenes (22 examples) in yields 30 to 94% isolated yields. The use of copper (II) bromide as an electrophilic afforded 10 examples of 3-bromoselenofenes in 50 and 94% yield. When a copper iodide and diphenyl diselenide were employed, 6 novel examples of 3-(phenylselenyl)selenophene were obtained in satisfactory to good yields (29-70%). In addition, we also successfully applied 3-iodoselenophen as a substrate in coupling conditions of the Sonogashira, Suzuki and Ullmann type, providing the corresponding products in moderate to good (60-84%). In a second step, we developed an alternative method in the regioselective cyclization 6-*endo*-dig of 2-(2-(selenobutyl)aryl)-4-arylbut-3-yn-2-ol, by employing iron (III) chloride and differently substituted diorganoyl diselenides as promoters for this process. Through this cyclization protocol we obtained a series of (27 examples) 4-methylene-3-(selenoaryl)-4*H*-selenochromene in 30 to 71% yield. Finally, when the PhSeBr was applied to electrophilic source for 2-(2-(selenobutyl)aryl)-4-arylbut-3-in-2-ol, interestingly two examples of 3-(bromomethyl) benzo[*b*]seleno[2-yl]arylmethanone were obtained in satisfactory yields.

**Keywords:** Selenophene. Selenochromene. Electrophilic Cyclization.





## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização das condições de reação para a obtenção do 3-iodoselenofeno <b>2a</b> .....	59
Tabela 2 – Síntese dos 3-iodo-2-aril-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[ <i>b</i> ]selenofenos <b>2a-2k</b> ..	61
Tabela 3 – Síntese dos 3-iodo-2,4-diarilselenofeno <b>2m-2v</b> .....	65
Tabela 4 – Otimização das condições de reação para a obtenção do 3-bromoselenofeno <b>3a</b> .....	68
Tabela 5 – Síntese dos 3-bromo-2-aril-selenofenos <b>3a-j</b> .....	69
Tabela 6 – Otimização das condições de reação para a obtenção do 3-(selenofenil)-selenofeno <b>4a</b> .....	73
Tabela 7 – Síntese dos 3-(selenofenil)-selenofeno <b>4a-f</b> .....	74
Tabela 8 – Otimização das condições de reação para a obtenção do 4 <i>H</i> -selenocromeno <b>10a</b> .....	96
Tabela 9 – Síntese 4-metileno-4 <i>H</i> -selenocromeno <b>10a-aa</b> .....	99
Tabela 10 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de <b>2a</b> e <b>2s</b> .....	165
Tabela 11 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de <b>2t</b> e <b>3g</b> . .....	166
Tabela 12 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de <b>5</b> .....	168
Tabela 13 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de <b>10a</b> e <b>11b</b> .....	168



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Compostos biologicamente ativos contendo heterociclos em sua estrutura.....	33
Figura 2 – Exemplos de heterociclos de cinco e seis contendo um átomo de calcogênio.....	34
Figura 3 – Exemplos de compostos contendo selênio no núcleos heterocíclicos com atividade farmacológica e propriedades eletrônicas.....	35
Figura 4 – Intermediário iodônio formado na reação.....	67
Figura 5 – Representação ORTEP do composto <b>3g</b> .....	72
Figura 6 – Estudo de RMN de $^1\text{H}$ para a formação do produto <b>4l</b> .....	76
Figura 7 – Representação ORTEP do composto <b>5</b> .....	79
Figura 8 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	80
Figura 9 – Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> .....	81
Figura 10 – Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> .....	82
Figura 11 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	83
Figura 12 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	83
Figura 13 – Experimento de RMN de DEPT-135 do composto <b>2d</b> .....	85
Figura 14 – Experimento de RMN de HSQC do composto <b>2d</b> .....	85
Figura 15 – Experimento de RMN de HMBC do composto <b>2d</b> .....	86
Figura 16 – Experimento de RMN de HMBC do composto <b>2d</b> .....	87
Figura 17 – Experimento de RMN de COSY do composto <b>2d</b> .....	87
Figura 18 – Experimento de RMN de HSQC do composto <b>2d</b> .....	88
Figura 19 – Experimento de RMN de HMBC do composto <b>2d</b> .....	89
Figura 20 – Experimento de RMN de HMBC do composto <b>2d</b> .....	90
Figura 21 – Experimento de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> .....	90
Figura 22 – Experimento de RMN de HMBC do composto <b>2d</b> .....	91
Figura 23 – Experimento de RMN de COSY do composto <b>2d</b> .....	92
Figura 24 – Experimento de RMN de HSQC do composto <b>2d</b> .....	93
Figura 25 – Experimento de RMN de HMBC do composto <b>2d</b> .....	93
Figura 26 – Representação ORTEP do composto <b>2a</b> .....	94
Figura 27 – Representação ORTEP do composto <b>2s</b> .....	94
Figura 28 – Representação ORTEP do composto <b>2t</b> .....	94
Figura 29 – Espectro de CG/MS do composto <b>10ad</b> .....	106
Figura 30 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	112
Figura 31 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	113
Figura 32 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	114
Figura 33 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	114
Figura 34 – Espectro de RMN de DEPT-135 do composto <b>10t</b> .....	115
Figura 35 – Espectro de RMN de HSQC do composto <b>10t</b> .....	116
Figura 36 – Espectro de RMN de COSY do composto <b>10t</b> .....	116
Figura 37 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	117
Figura 38 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	118

Figura 39 – Espectro de RMN de HSQC do composto <b>10t</b> .....	118
Figura 40 – Espectro de RMN de COSY do composto <b>10t</b> .....	119
Figura 41 – Espectro de RMN de HSQC do composto <b>10t</b> .....	119
Figura 42 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	120
Figura 43 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	121
Figura 44 – Espectro de RMN de HSQC do composto <b>10t</b> .....	121
Figura 45 – Espectro de RMN de COSY do composto <b>10t</b> .....	122
Figura 46 – Espectro de RMN de COSY do composto <b>10t</b> .....	123
Figura 47 – Espectro de RMN de HSQC do composto <b>10t</b> .....	123
Figura 48 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	124
Figura 49 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	125
Figura 50 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	125
Figura 51 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	126
Figura 52 – Espectro de RMN de COSY do composto <b>10t</b> .....	126
Figura 53 – Espectro de RMN de HSQC do composto <b>10t</b> .....	127
Figura 54 – Espectro de RMN de HMBC do composto <b>10t</b> .....	128
Figura 55 – Representação ORTEP do composto <b>10a</b> .....	128
Figura 56 – Representação ORTEP do composto <b>11b</b> .....	129
Figura 57 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	171
Figura 58 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	171
Figura 59 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	172
Figura 60 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	172
Figura 61 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.....	173
Figura 62 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	174
Figura 63 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	174
Figura 64 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	175
Figura 65 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	175
Figura 66 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	176
Figura 67 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	176
Figura 68 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	177
Figura 69 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	177
Figura 70 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	178
Figura 71 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	178
Figura 72 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	179
Figura 73 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	179
Figura 74 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	180
Figura 75 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	180
Figura 76 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	181
Figura 77 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	181
Figura 78 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.....	182
Figura 79 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	183
Figura 80 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	183

Figura 81 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	184
Figura 82 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	184
Figura 83 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	185
Figura 84 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	185
Figura 85 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	186
Figura 86 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	186
Figura 87 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	187
Figura 88 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	187
Figura 89 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	188
Figura 90 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	188
Figura 91 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	188
Figura 92 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	189
Figura 93 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	190
Figura 94 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	190
Figura 95 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	191
Figura 96 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	191
Figura 97 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	192
Figura 98 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	192
Figura 99 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	193
Figura 100 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	193
Figura 101 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	194
Figura 102 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>2v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	194
Figura 103 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	195
Figura 104 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	195
Figura 105 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	196
Figura 106 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	196
Figura 107 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	197
Figura 108 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	197
Figura 109 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	198
Figura 110 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	198
Figura 111 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz. ....	199
Figura 112 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	200
Figura 113 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	200
Figura 114 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	201
Figura 115 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	201
Figura 116 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz. ....	202
Figura 117 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	203
Figura 118 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	203
Figura 119 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	204
Figura 120 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	204
Figura 121 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	205
Figura 122 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	205

Figura 123 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	206
Figura 124 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>3j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	206
Figura 125 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	207
Figura 126 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	207
Figura 127 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	208
Figura 128 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	208
Figura 129 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>4b</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz. ....	209
Figura 130 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	210
Figura 131 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	210
Figura 132 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	211
Figura 133 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	211
Figura 134 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	212
Figura 135 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	212
Figura 136 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	213
Figura 137 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	213
Figura 138 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>5</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	214
Figura 139 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>5</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	214
Figura 140 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>6</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	215
Figura 141 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>6</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	215
Figura 142 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	216
Figura 143 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>7</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	216
Figura 144 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	217
Figura 145 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	217
Figura 146 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	218
Figura 147 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	218
Figura 148 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	219
Figura 149 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	219
Figura 150 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	220
Figura 151 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	220
Figura 152 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	221
Figura 153 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	221
Figura 154 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	222
Figura 155 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	222
Figura 156 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	223
Figura 157 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	223
Figura 158 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>10g</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz. ....	224
Figura 159 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	225
Figura 160 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	225
Figura 161 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>10h</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz. ....	226
Figura 162 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	227
Figura 163 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	227

Figura 164 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	228
Figura 165 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	228
Figura 166 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	229
Figura 167 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	229
Figura 168 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	230
Figura 169 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	230
Figura 170 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ...	231
Figura 171 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	231
Figura 172 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>10m</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz. ....	232
Figura 173 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	233
Figura 174 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	233
Figura 175 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	234
Figura 176 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	234
Figura 177 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	235
Figura 178 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	235
Figura 179 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	236
Figura 180 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	236
Figura 181 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	237
Figura 182 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	237
Figura 183 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	238
Figura 184 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	238
Figura 185 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>10s</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz. ....	239
Figura 186 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	240
Figura 187 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	240
Figura 188 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	241
Figura 189 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	241
Figura 190 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	242
Figura 191 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	242
Figura 192 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10w</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	243
Figura 193 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10w</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz....	243
Figura 194 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10x</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	244
Figura 195 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10x</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	244
Figura 196 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10y</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	245
Figura 197 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10y</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	245
Figura 198 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10z</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	246
Figura 199 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10z</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	246
Figura 200 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10aa</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz....	247
Figura 201 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>10aa</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. .	247
Figura 202 – Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>10aa</b> em $\text{CDCl}_3$ com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz. ....	248
Figura 203 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>11a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	249
Figura 204 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>11a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ...	249

Figura 205 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz. .... 250

Figura 206 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.... 250



## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Å	Ångström
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AZT	Azidotimidina
BTBT	[1]-Benzotieno[3,2- <i>b</i> ][1]benzotiofeno
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG/MS	Cromatografia Gasosa com Espectrometria de Massa
COSY	Correlation Spectroscopy
DCE	Dicloroetano
DEPT	Distortionless Enhancement by Ppolarization Transfer
DMF	Dimetilfromamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Equiv	Equivalente
F-DPS	3-(4-Fluorofenilselenil)-2,5-difenilselenofeno
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
OLED	Diodo Emissor de Luz Orgânico
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
Oxone®	Monopersulfato de Potássio
Rend.	Rendimento
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN <sup>77</sup> Se	Ressonância Magnética Nuclear de Selênio Setenta e Sete
SN <sub>2</sub>	Substituição Nucleofílica Bimolecular
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butilamônio
TBHP	<i>terc</i> -butil hidroperóxido
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	<b>33</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>39</b>
2.1 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA PROMOVIDAS POR AGENTES HALOGENADOS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS .....	39
2.2 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA PROMOVIDAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS .....	42
2.3 SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO SELÊNIO NO NÚCLEO .....	46
2.4 SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO O NÚCLEO DE SELÊNIO ATRAVÉS DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA .....	49
<b>3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	<b>57</b>
3.1 SÍNTESE DE SELENOFENOS VIA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR .....	57
3.1.1 Síntese dos 3-iodoselenofenos 2 .....	58
3.1.2 Síntese dos 3-bromoselenofenos 3.....	68
3.1.3 Síntese dos 3-(selenofenil)-selenofeno 4 .....	72
3.1.4 Estudo e proposta de mecanismo para a reação de ciclização eletrofílica promovida por I <sub>2</sub> dos selenobutil-alquinóis 1 .....	75
3.1.5 Aplicação sintética dos 3-iodoselenofenos 2.....	77
3.1.6 Determinação estrutural do 3-iodoselenofeno 2d.....	80
3.2 SÍNTESE REGIOSSELETIVA DOS 4 <i>H</i> -SELENOCROMENO 9 VIA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR FeCl <sub>3</sub> E DISSELENETO DE DIORGANOÍLA .....	95
3.2.1 Síntese dos 4 <i>H</i> -selenocromeno 10.....	95
3.2.2 Estudo e proposta de mecanismo para a reação de ciclização eletrofílica promovida por FeCl <sub>3</sub> e disseleneto de diorganoíla 9 dos álcoois alquinilarílico 8.....	107
3.2.3 Determinação estrutural do 4 <i>H</i> -selenocromeno 10t.....	111
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>131</b>
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>133</b>
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	133
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) .....	133
5.1.2 Espectrometria de massas .....	133
5.1.3 Solventes e reagentes .....	133
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	134
5.2.1 Procedimento para a preparação do disseleneto de difenila .....	134
5.2.2 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> .....	134
5.2.3 Procedimento geral para a preparação do PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .....	135
5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos selenobutil alquinóis 1a-1l.....	135
5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos selenobutil-alquinóis 1m-1v.....	136
5.2.6 Procedimento geral para a preparação dos 3-iodoselenofenos 2.....	137
5.2.7 Procedimento geral para a preparação dos 3-bromoselenofenos 3.....	137
5.2.8 Procedimento geral para a preparação dos 3-(selenofenil)-selenofeno 4.....	137
5.2.9 Procedimento geral para a preparação do 3-alquinil-selenofeno 5... ..	138
5.2.10 Procedimento geral para a preparação do 3-tiofenil-selenofeno 6 ..	138

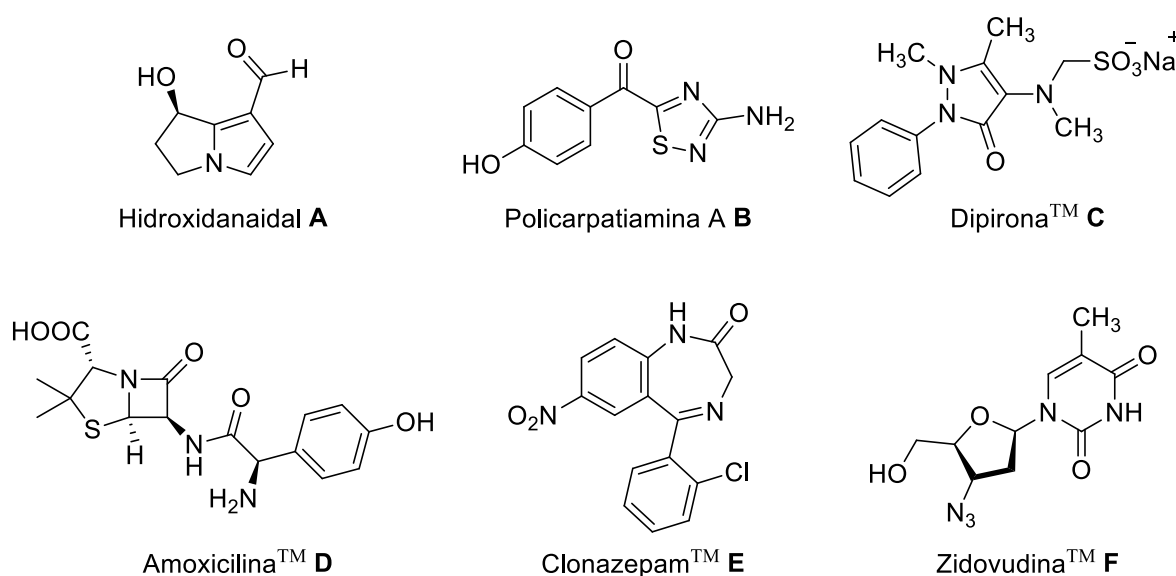
5.2.11 Procedimento geral para a preparação do 3-( <i>p</i> -toluil)-selenofeno	7
.....	138
5.2.12 Procedimento geral para a preparação dos álcoois alquinilicos 8a-i	
.....	139
5.2.13 Procedimento geral para a preparação dos 4 <i>H</i> -selenocromeno	10
5.2.14 Procedimento geral para a preparação dos benzo[ <i>b</i> ]selenofenos	11
.....	140
5.3 DADOS ESPECTROSCÓPICOS	140
ESPECTROS SELECIONADOS	171
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	251
APÊNDICE A	261

## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos são compostos cíclicos que possuem na estrutura do anel um ou mais elementos diferentes do carbono, tais como oxigênio, enxofre, nitrogênio ou selênio. Sistemas heterocíclicos podem ser encontrados em núcleos de cinco, seis ou até mais membros.

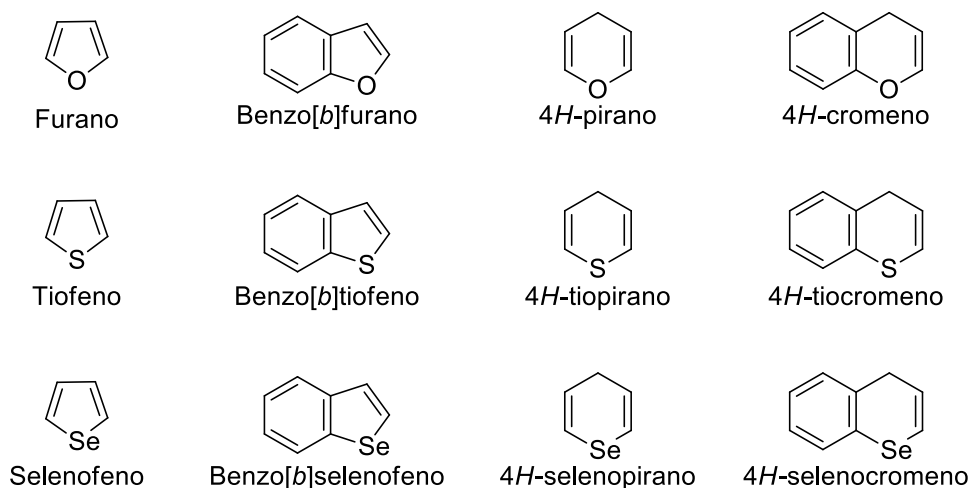
A grande importância dos compostos heterocíclicos, tanto para a síntese orgânica quanto por suas propriedades biológicas, fez com que o interesse nestas substâncias aumentasse constantemente no decorrer das últimas décadas. Um grande número de compostos orgânicos de interesse biológico e farmacológico possuem em suas estruturas núcleos heterocíclicos, por exemplo, o feromônio hidroxidanaidal **A** (MEINWALD, 2011) e o alcalóide policarpatiamina A **B** (PHAM et al., 2013). Ainda, fármacos mundialmente consumidos, assim como a dipirona **C**, que possui ação analgésica e anti-inflamatória, a amoxicilina **D**, um antibiótico, o clonazepam **E**, que apresenta ação anticonvulsivante e ainda a zidovudina **F**, mais conhecida como AZT (azidotimidina), uma droga antirretroviral usada no tratamento da AIDS, também possuem unidades heterocíclicas em suas estruturas (Figura 1) (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Figura 1 – Compostos biologicamente ativos contendo heterociclos em sua estrutura.



Heterociclos de cinco membros contendo átomos de calcogênio pertencem à classe denominada genericamente de calcogenofenos, sendo que o mais simples deles é o furano, que possui um átomo de oxigênio. Também estão inclusos nesta classe o tiofeno, que possui um átomo de enxofre, e o selenofeno, que possui um único átomo de selênio. Um pouco mais complexos, contendo um núcleo benzênico incorporado ao anel de 5 membros, encontram-se na classe calcogenofenos os benzo derivados, sendo mais comumente encontrados os benzo[*b*]furanos, os benzo[*b*]tiofenos e os benzo[*b*]selenofenos. Já para os anéis de seis membros contendo átomos de oxigênio, temos como exemplo mais usual o 4*H*-pirano, e, com um benzo fundido, o 4*H*-1-benzopirano, mais conhecido como 4*H*-cromeno. Nesta classe, encontram-se ainda seus análogos contendo enxofre e selênio (Figura 2).

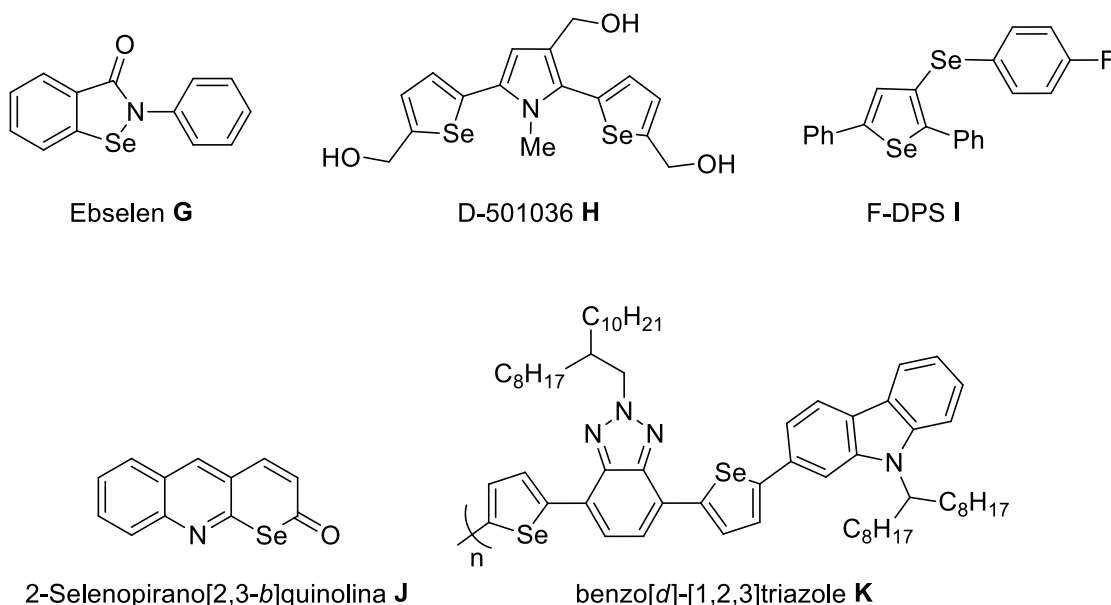
Figura 2 – Exemplos de heterociclos de cinco e seis contendo um átomo de calcogênio.



Dentre as inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo sintetizados, os compostos contendo átomos de selênio estimulam inúmeros testes bioquímicos e farmacológicos (ABDELWAHAB MAHMOUD; KIRSCH; PEAGLE, 2018; MUGESH; DU MONT; SIES, 2001; SAEED; A. LARIK; A. CHANNAR, 2016; TAN et al., 2018). Além do mais, podem ser empregados na ciência de materiais por possuírem interessantes propriedades eletrônicas (GAO; HOLLINGER; SEFEROS, 2012; HWANG; MURARI; JENEKHE, 2013; YAN et al., 2019) e ainda serem utilizados como base para a síntese de diversos outros compostos (STEIN et al., 2013).

O Ebselen **G** (MARTINI et al., 2019; PARNHAM; SIES, 2013; SCHEWE, 1995) é um exemplo de selenofeno que possui ação farmacológica, apresentando atividade antioxidante e anti-inflamatória, dentre outras. O D-501036 **H** (JUANG et al., 2007; YANG et al., 2011), outro derivado de selenofeno, apresenta atividade anti-tumoral, atuando diretamente na apoptose de células cancerígenas humanas. O composto 3-(4-fluorofenilselenil)-2,5-difenilselenofeno, F-DPS **I** (GAI et al., 2014; GAY et al., 2010), outro derivado deste heterociclo, apresentando um segundo átomo de selênio em sua estrutura, mostrou uma potente atividade do tipo antidepressiva. Já o composto 2-selenopirano[2,3-*b*]quinolina **J** apresenta-se como agente de fotoclivagem do DNA. (NAIK et al., 2009). Por fim, o derivado do benzo[*d*]-[1,2,3]triazol **K** (ONK et al., 2017), que possui propriedades eletroluminescentes, sendo utilizado em tecnologias OLED, também apresenta em sua estrutura o ciclo selenofeno (Figura 1).

Figura 3 – Exemplos de compostos contendo selênio no núcleos heterocíclicos com atividade farmacológica e propriedades eletrônicas.

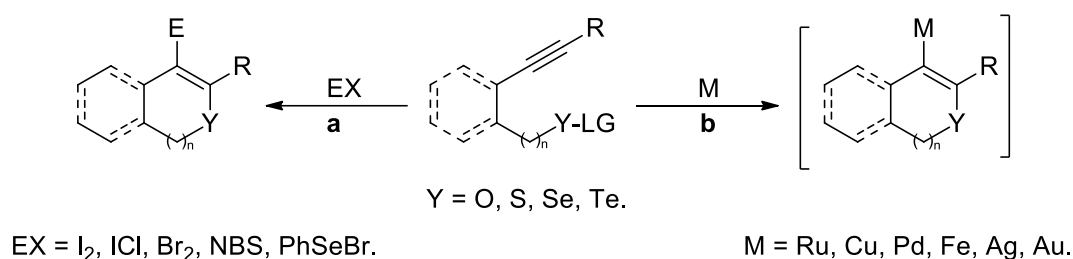


Dessa maneira, um grande número de metodologias para a síntese destas estruturas vem sendo estudadas a fim de aprimorar os métodos existentes, bem como, no desenvolvimento de novos e eficientes processos para a obtenção de compostos heterocíclicos estruturalmente promissores do ponto de vista biológico, farmacêutico e tecnológico.

A síntese e aplicação de compostos heterocíclicos que contenham unidades estruturais derivadas de calcogênios tem despertado grande interesse da comunidade científica (PISTOIA et al., 2017; PROCHNOW et al., 2019; WANG et al., 2018; XU et al., 2018), devido a sua utilidade em um número extraordinário de reações, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015). Além do mais, do ponto de vista sintético, os calcogênios caracterizam-se por agregar quimio-, régio- e estereosseletividade aos processos sintéticos em que estão envolvidos (ANANIKOV et al., 2012; WIRTH, 2000).

Dentre as inúmeras alternativas para sintetizar anéis calcogenossubstituídos, os substratos de partida que contêm uma ligação insaturada (uma ligação dupla ou tripla) próxima a um heteroátomo permitem um acesso fácil e eficiente através de ciclizações intramoleculares (Esquema 1). Entre os métodos mais utilizados para ciclização intramolecular desses substratos, a ciclização eletrofílica (Esquema 1, a) (AGGARWAL; KUMAR; VERMA, 2016; GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011; PISTOIA et al., 2017) e as reações catalisadas por metais de transição (Esquema 1, b) (KAZMIERCZAK et al., 2017; NAKAMURA; YAMAMOTO, 2004; NETO et al., 2016; YAMAMOTO, 2014), estão entre as mais estudadas. Dessa forma, um grande número de calcogenociclos altamente funcionalizados podem ser obtidos facilmente.

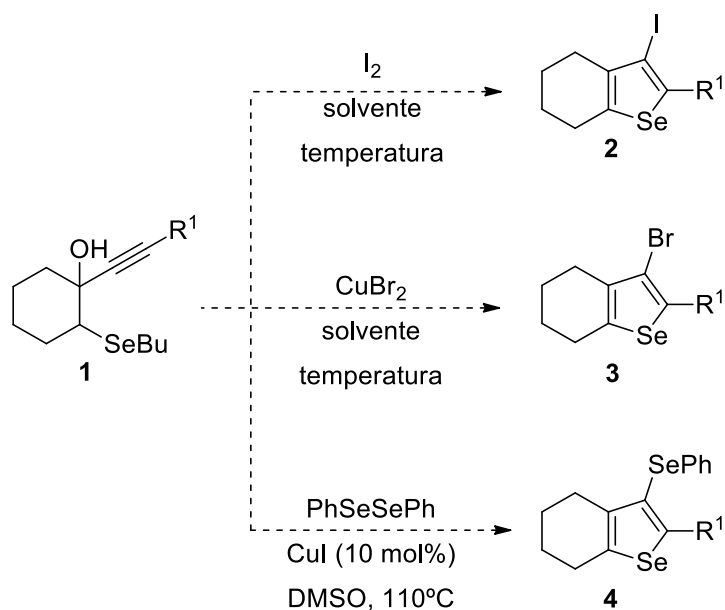
Esquema 1



Considerando a importância sintética e biológica dos compostos heterocíclicos contendo átomos de organocalcogênio em sua estrutura, objetiva-se o desenvolvimento de uma metodologia simples e eficaz para a síntese de 3-iodoselenofenos **2**, 3-bromoselenofenos **3** e 3-selenofenil-selenofeno **4**. Para tal, almejou-se a elaboração de um método de ciclização intramolecular promovido por diferentes reagentes eletrofílicos, utilizando os álcoois alquínicos **1** como precursores para estes processos (Esquema 2).

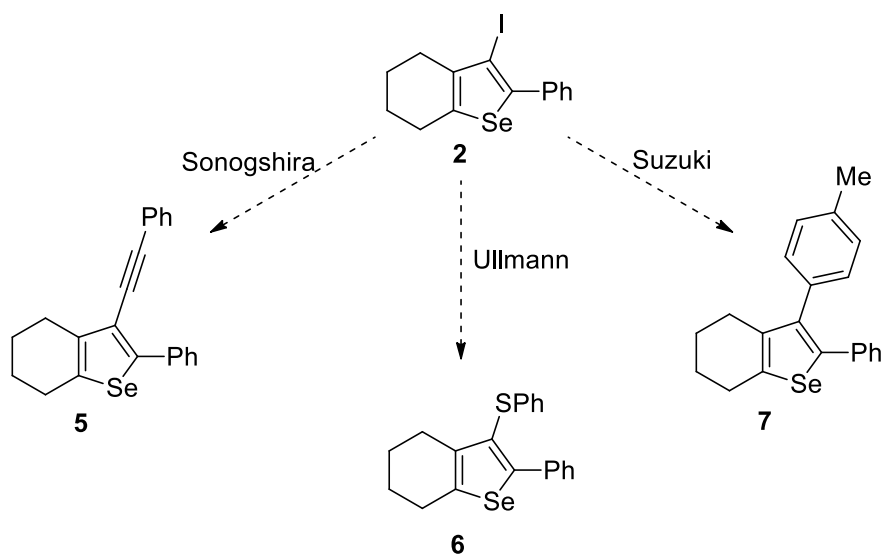


Esquema 2



Com a finalidade de aumentar a complexidade estrutural dos produtos obtidos e demonstrar a reatividade proporcionada pela presença do átomo de halogênio, planejou-se submeter a classe do 3-iodoselenofeno **2** a reações de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, Ullmann e Suzuki, catalisadas por metais de transição, para levar à formação dos produtos **5**, **6** e **7** (Esquema 3).

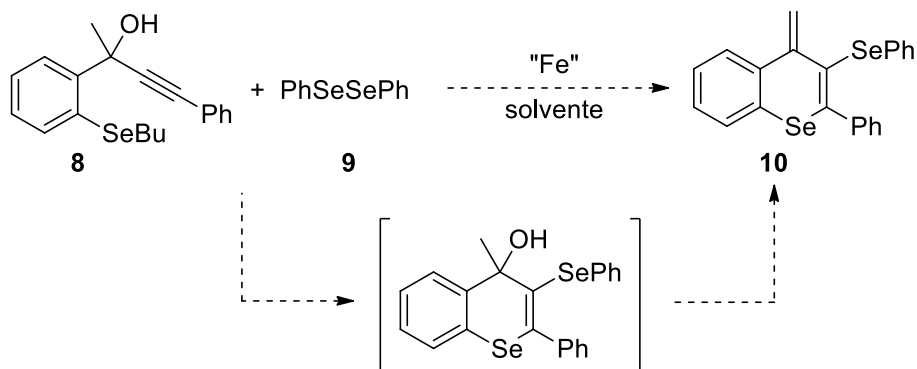
Esquema 3



Para um segundo momento, idealizou-se desenvolver uma metodologia alternativa e versátil a fim de promover a ciclização intramolecular de álcoois

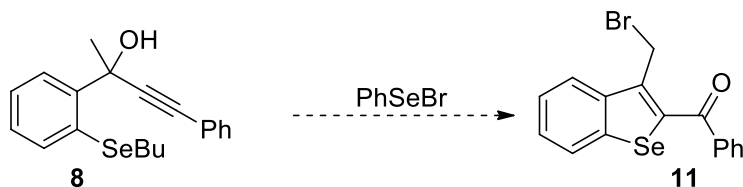
alquinílicos **8**, empregando um sistema que combina sais de ferro com disselenetos de diorganoíla **9**, para a preparação de 4-metileno-3-(selenoaril)-4*H*-selenocromenos **10** (Esquema 4).

Esquema 4



Além disso, planejou-se promover a ciclização do álcool alquinílico **8** junto ao PhSeBr, para a preparação do produto benzo[*b*]selenofeno **11** (Esquema 5).

Esquema 5



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

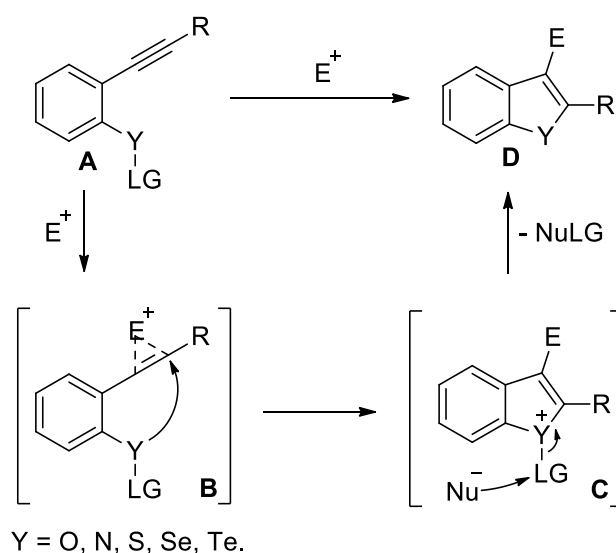
### 2.1 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA PROMOVIDAS POR AGENTES HALOGENADOS PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Uma das metodologias atuais mais eficientes para a síntese de organocalcogenofenos altamente substituídos ocorre através de reações de ciclização eletrofílica de substratos contendo um nucleófilo (átomos de O, N, S, Se ou Te) próximo à uma ligação tripla. As principais fontes eletrofílicas utilizadas são as espécies de iodo ( $I_2$ , ICl, NIS), bromo ( $Br_2$ , NBS) e selênio (PhSeCl, PhSeBr) (DE ANDRADE; DE MATTOS, 2019; GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011).

O mecanismo típico dessas reações passa por três etapas (Esquema 6):

1. Coordenação da ligação tripla do alquino ao eletrófilo formando o intermediário **B**;
2. Ataque nucleofílico *anti* do átomo nucleofílico **Y** ao íon ônio, fornecendo o intermediário heterocíclico **C**;
3. Ataque nucleofílico do ânion remanescente derivado do eletrófilo ao grupamento de saída (LG) ligado ao heteroátomo, levando à formação do produto desejado **D**.

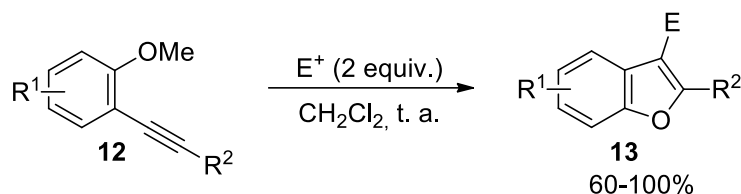
Esquema 6



No ano de 2005 foi relatada a síntese dos benzofuranos **13**, através da reação de ciclização eletrofílica dos 2-alquinilanisóis **12** (Esquema 7) (YUE; YAO; LAROCK, 2005). Neste trabalho, foi descrita a ciclização frente a diferentes fontes

eletrofílicas em dicloro metano, o que possibilitou a síntese de 28 compostos com ótimos rendimentos, variando de 60 a 100%.

Esquema 7



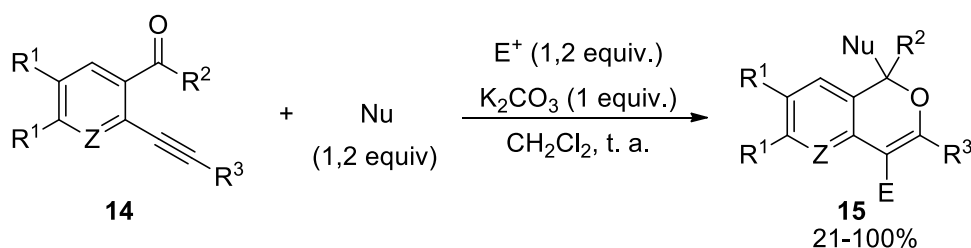
$E^+ = \text{ICl}, \text{I}_2, \text{PhSeCl}, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SCl};$

$R^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{NO}_2;$

$R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-AcC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, n\text{-C}_8\text{H}_{17}, \text{TMS}.$

Através da utilização de  $\text{I}_2$ , NIS, ICl,  $\text{Br}_2$ , NBS, PhSeBr,  $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SCl}$ ,  $t\text{-BuSOCl}$  e  $(\text{Ph})_2\text{PCl}$  como reagentes eletrofílicos, o mesmo grupo de pesquisa relatou a reação de ciclização intramolecular dos 2-alkinil-carboxialdeídos **14** para a preparação de uma série de 41 halo-cromenos **15** diferentemente funcionalizados, em rendimentos que variaram entre 21 a 100%. (Esquema 8) (YUE; DELLA CÁ; LAROCK, 2006). Estas ciclizações deram-se através do tratamento dos materiais de partida **14**, contendo uma variedade de grupos funcionais, com 1,2 equivalentes do reagente eletrofílico, utilizando-se 1 equivalente de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base e 1,2 equivalentes do nucleófilo, em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente e a temperatura ambiente.

Esquema 8



$E^+ = \text{I}_2, \text{NIS}, \text{ICl}, \text{Br}_2, \text{NBS}, \text{PhSeBr}, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SCl}, t\text{-BuSOCl}, (\text{Ph})_2\text{PCl};$

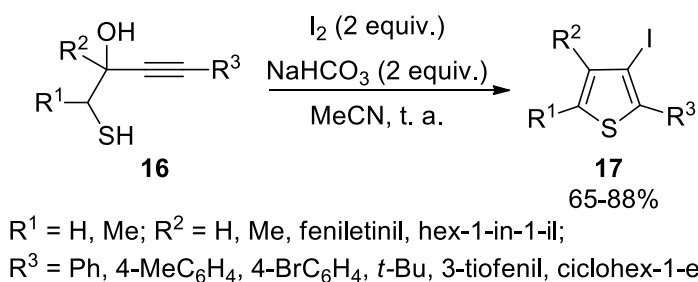
$Z = \text{C}, \text{N}; R^1 = \text{H}, \text{OMe}; R^2 = \text{H}, \text{Me}; R^3 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, n\text{-Bu}, c\text{-hex-1-enil}, \text{TMS};$

$\text{Nu} = \text{MeOH}, \text{EtOH}, \text{PhNMe}_2, \text{PhOH}, n\text{-BuOH}, t\text{-BuOH}, \text{tiofeno}.$

Derivados de 3-iodotiofenos polissubstituídos **17** foram preparados a partir da reação de iodociclização por Gabriele e colaboradores (Esquema 9) (GABRIELE et al., 2012). As reações foram conduzidas na presença do 1-mercapto-3-in-2-ol **16**,

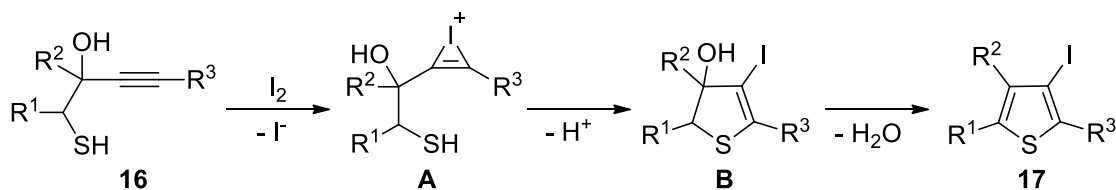
iodo molecular (2 equivalentes),  $\text{NaHCO}_3$  (2 equivalentes) e utilizando acetonitrila como solvente à temperatura ambiente. Através desta metodologia, foi possível a síntese de 12 diferentes 3-iodotiofenos **17** que variaram de 65 a 88% de rendimento.

Esquema 9



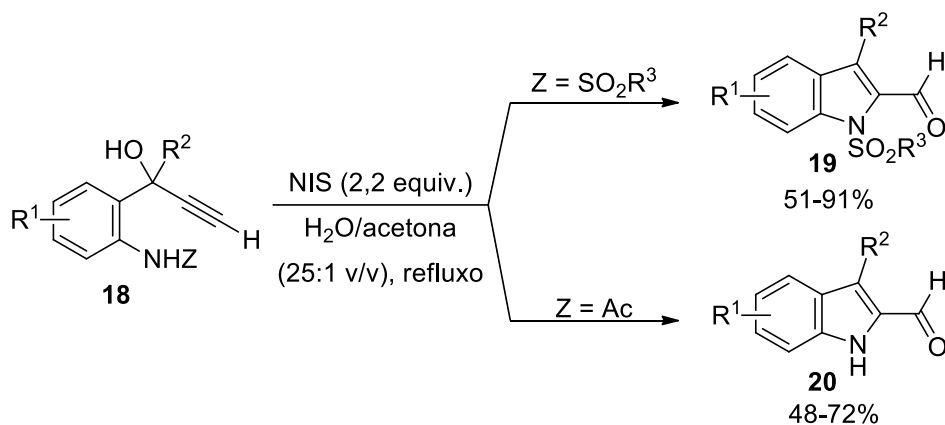
Segundo os autores, o 1-mercapto-3-in-2-ol **16**, na presença de iodo molecular, leva à formação do cátion iodônio **A** como intermediário da reação (Esquema 10). Em seguida, o ataque do átomo de enxofre leva à ciclização 5-*endo-dig*, formando o intermediário **B**. Por fim, ocorre a aromatização do sistema através da remoção do OH, levando ao produto 3-iodotiofeno desejado **17**.

Esquema 10



No ano de 2013 foi relatada a síntese de diferentes indóis, **19** e **20**, a partir de reações de ciclização eletrofílicas dos alquinilalcoois **18** (Esquema 11) (KOTHANDARAMAN; LAUW; CHAN, 2013). Para tal, utilizaram-se diferentes *N*-halosuccinidas (1,5 equivalentes) e halotrimetilsilano (1,5 equivalentes) em THF como solvente, onde foi possível a obtenção de 23 exemplos, com rendimentos que variaram entre 48 e 91%. Pode-se observar que o grupamento ligado ao nitrogênio define qual produto será formado: quando derivados do grupamento sulfonil estava ligado ao nitrogênio, observou-se a formação dos indóis protegidos **19**; já a presença do grupo acetil leva à desproteção do nitrogênio, levando à formação dos indóis **20**.

Esquema 11



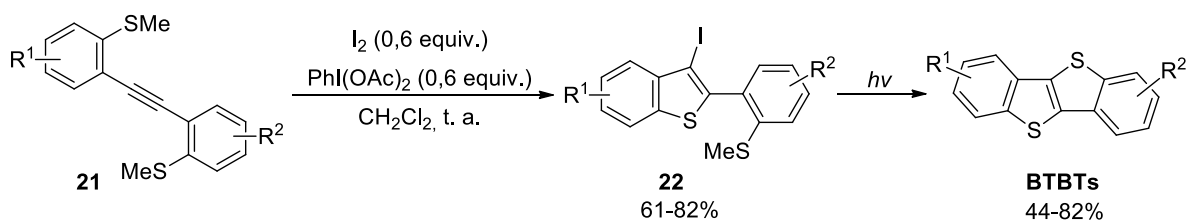
R<sup>1</sup> = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 4-Br;

R<sup>2</sup> = H, Me, Et, Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

Z = SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, Ac; R<sub>3</sub> = Me, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

A síntese dos 3-iodobenzo[*b*]tiofenos **22** foi realizada por Kitamura e colaboradores através da reação de iodociclicização dos substratos **21** (Esquema 12) (KITAMURA et al., 2019). Foi possível a obtenção de 13 compostos através da utilização de 0,6 equivalentes de iodo molecular e 0,6 equivalentes de uma espécie de iodo hipervalente, em dicloro metano como solvente. Os 3-iodobenzo[*b*]tiofenos **22** sintetizados apresentaram rendimentos entre 61 e 82%. No mesmo trabalho, os autores realizaram a síntese de derivados de [1]-benzotieno[3,2-*b*][1]benzotiofenos (BTBT), o qual apresenta aplicabilidade na química dos materiais (TAKIMIYA et al., 2014; TRUL et al., 2018; WEI et al., 2017).

Esquema 12



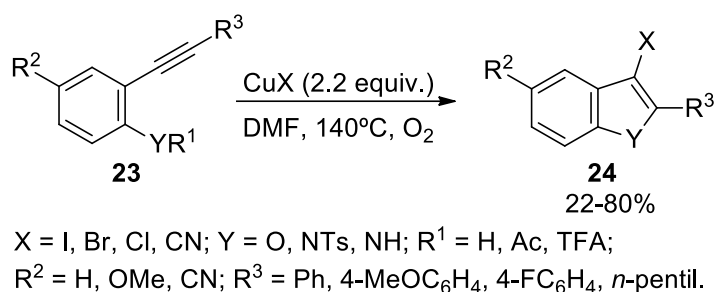
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, 4-Me, 4-<sup>t</sup>Bu, 4-OMe, 4-Cl, 5-MeCO, 5-PhCO.

## 2.2 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA PROMOVIDAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

No decorrer dos anos, os metais de transição vêm ganhando cada vez mais destaque no âmbito da química orgânica sintética, devido à sua grande

versatilidade. Além de serem utilizados para diversas reações de acoplamentos, apresentam-se como uma alternativa para reações de ciclização eletrofílica. Pode-se observar no Esquema 13 um exemplo disto, uma vez que Swamy e colaboradores realizaram a síntese de diversos benzofuranos e indóis **24** através de reações de ciclização eletrofílica do substrato alquinílico **23** (SWAMY; YAZICI; PYNE, 2010). Na presença de 2,2 equivalentes da fonte eletrofílica de cobre em DMF, sob atmosfera de oxigênio, foi possível a síntese de 18 exemplos com rendimentos que variaram entre 22 e 80%.

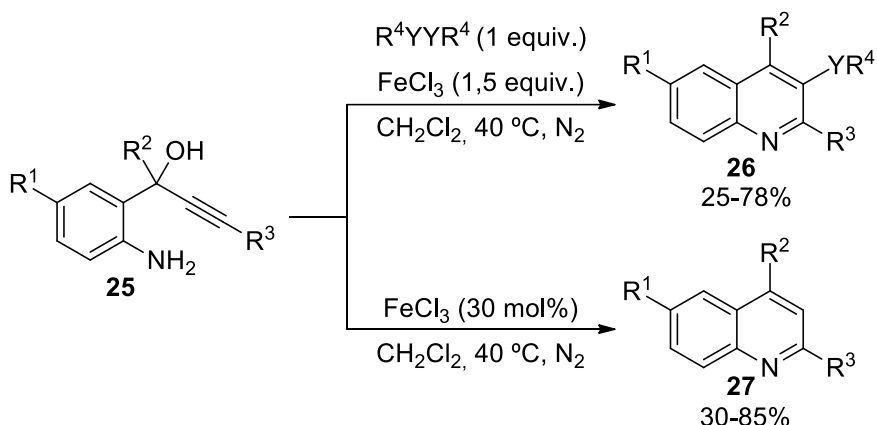
Esquema 13



A síntese de 3-organocalcogeno-quinolinas **26** e quinolinas **27** foi desenvolvida a partir da utilização de *o*-(2-aramino)-2-ínois **25** como materiais de partida (Esquema 14) (STEIN; ROSÁRIO; ZENI, 2015). Quando os álcoois alquinílicos **25** foram submetidos às condições de reação, empregando-se um sistema envolvendo a utilização de 1 equivalente de FeCl<sub>3</sub> e diferentes disselenetos de diorganoíla, pôde-se sintetizar uma variedade de 3-organocalcogeno-quinolina **26**, em rendimentos que variaram de 25 a 78%.

No mesmo trabalho, ao empregar-se 20 mol% de FeCl<sub>3</sub> para promover o processo de ciclização dos álcoois alquinílicos **25**, uma variedade de quinolinas **27** puderam ser sintetizadas em bons rendimentos. Ambos os derivados de quinolinas **26** e **27** foram obtidos de maneira regiosseletiva, levando unicamente à formação de regioisômeros de seis membros, através de uma reação de ciclização intramolecular 6-*endo*-dig.

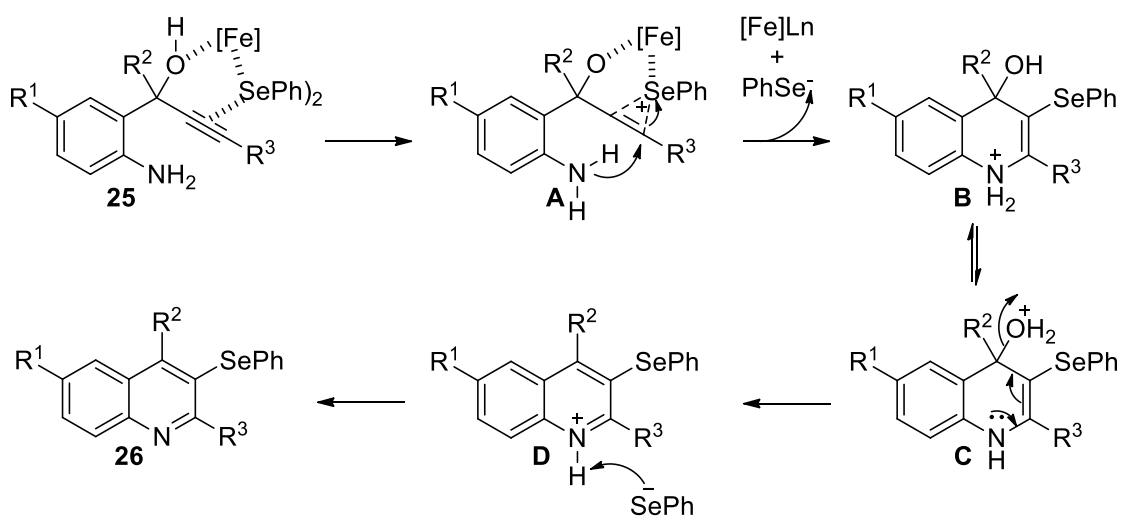
## Esquema 14



$R^1 = \text{H, Cl, NO}_2$ ;  $R^2 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{Me}$ ;  
 $R^3 = \text{Ph, Bu, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4$ ;  
 $Y = \text{Se, Te}$ ;  $R^4 = \text{Ph, Bu, Bn, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4,$   
 $\text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-FC}_6\text{H}_4, \text{3-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{2-MeOC}_6\text{H}_4$ .

O mecanismo proposto (Esquema 15) para a formação das 3-organocalcogeno-quinolinas **26** envolve uma etapa de coordenação da espécie de ferro III com o disseleneto de difenila e a ligação tripla do substrato **25**, levando à formação do intermediário carregado positivamente **A**. Este sofre um ataque do átomo de nitrogênio, formando o intermediário carregado positivamente **B**, que está em equilíbrio com o intermediário **C**. Após a eliminação de água, ocorre a aromatização do sistema, formando as quinolinas **26**.

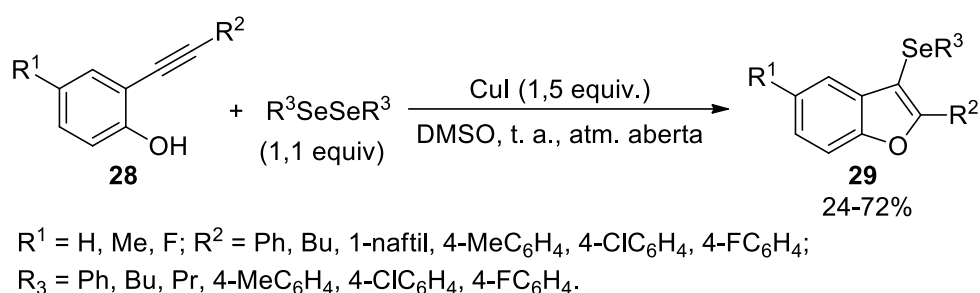
## Esquema 15





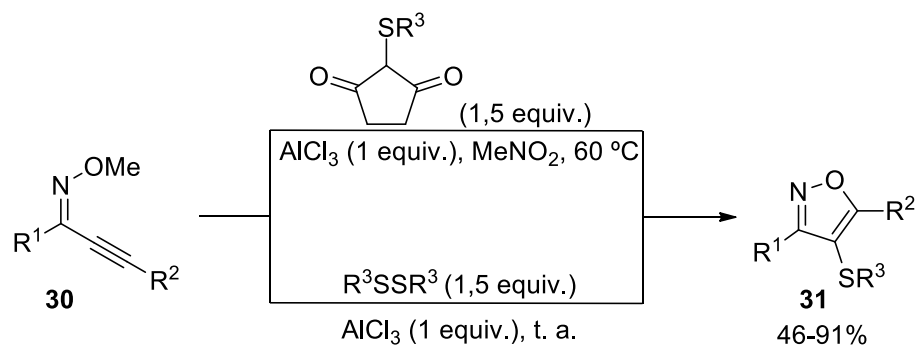
A síntese de derivados dos 3-selenobenzo[*b*]furanos **29** foi relatada em 2017 por Kazmierszak e colaboradores (Esquema 16) (KAZMIERCZAK et al., 2017). No trabalho, há o relato de 13 derivados de benzofuranos, os produtos **29**, a partir da ciclização dos *o*-alcoólalquinílicos **28**, através da combinação de 1,5 equivalentes de iodeto de cobre e 1,1 equivalentes da espécie de disseleneto de diorganoíla como agentes ciclizantes. Com a utilização desta metodologia foram obtidos rendimentos que variaram de 24 a 72% dos produtos desejados **29**.

Esquema 16



Recentemente, Gao e colaboradores relataram a utilização de cloreto de alumínio junto com uma fonte de enxofre para síntese dos derivados de 4-tioisoxazóis **31** (Esquema 17) (GAO et al., 2019a). Através de duas condições reacionais, foi possível a síntese de 21 exemplos de iosazóis **31** substituídos na posição 4, com rendimentos de 46 a 91%. Quando realizada a utilização de *N*-clorosuccinimida (NCS) como fonte de enxofre, fez-se necessário o uso de 1 equivalente de cloreto de alumínio, nitrometano como solvente em 60 °C. Já com a utilização de dissulfeto de diorganoíla, as reações foram realizadas livres de solvente, sendo necessário somente a utilização de cloreto de alumínio à temperatura ambiente.

Esquema 17



$\text{R}^1 = \text{Ph}, t\text{-Bu}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ;

$\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{Me}, n\text{-Bu}, t\text{-Bu}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, \text{TMS}$ ;

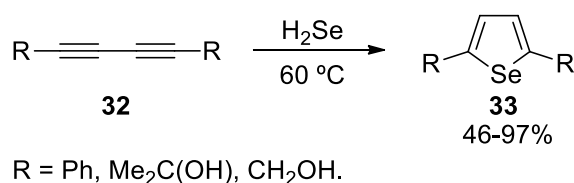
$\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-tiofenil}$ .

## 2.3 SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO SELÊNIO NO NÚCLEO

Os compostos heterocíclicos contendo átomos de selênio em suas estruturas, quando comparados aos seus análogos contendo átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre, possuem um menor número de relatos na literatura, tanto na área biológica, quanto na área sintética e na área de ciência dos materiais. Isto incentiva estudos que busquem a síntese destes compostos através de diferentes metodologias na química orgânica sintética, bem como a busca de compostos que apresentem possíveis atividades biológicas.

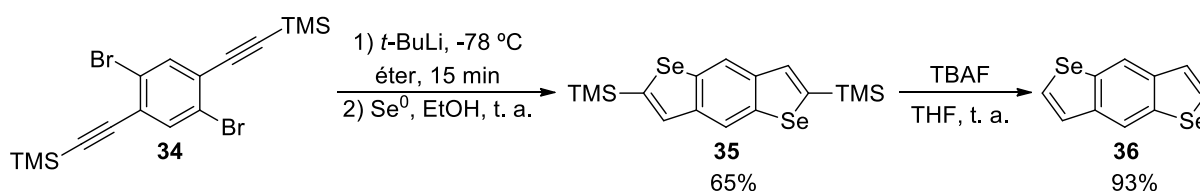
Uma das primeiras sínteses relatadas para a formação do selenofeno foi desenvolvida em 1968, onde a partir dos diacetilenos **32** os autores relataram a formação dos selenofenos **33** (CURTIS; HASNAIN; TAYLOR, 1968). Para tal reação, os autores fizeram o uso de seleneto de hidrogênio, cobre ou prata como catalisador à temperatura de 60 °C, o que levou à formação de 6 exemplos do selenofeno **33** substituídos com rendimentos que variaram entre 46 a 97%.

Esquema 18



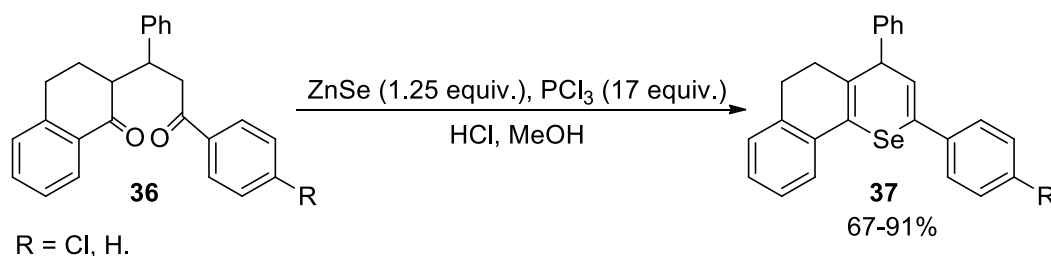
Benzo[*b*]selenofenos foram sintetizados em 2005 por Takimiya e colaboradores (Esquema 19) (TAKIMIYA et al., 2005). Nesta metodologia de síntese, o composto dibromado **34** sofre reação de de-halometalação com *t*-BuLi. O intermediário dilitiado formado reage com selênio elementar, com posterior reação de ciclização em etanol, fornecendo como produto o benzo[*b*]bis(selenofeno) substituído **35** em 65% de rendimento. Após uma etapa de desproteção do composto com fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF), foi obtido o produto benzo[*b*]bis(selenofeno) **36** em 93% de rendimento.

Esquema 19



O primeiro relato da síntese da classe de selenocromenos foi realizado por Drevko e Fedotova no ano de 2006 (Esquema 20) (DREVKO; FEDOTOVA, 2006). Os autores utilizaram ZnSe e PCl<sub>3</sub> em meio ácido para gerar *in situ* o seleneto de hidrogênio, e este reagir com a dicetona **37** levando à formação das selenocromenonas **38**. Neste trabalho foi relatado apenas 2 exemplos do composto, sendo os substituíntes R iguais a Cl e H, e os rendimentos foram de 67 e 91%, respectivamente.

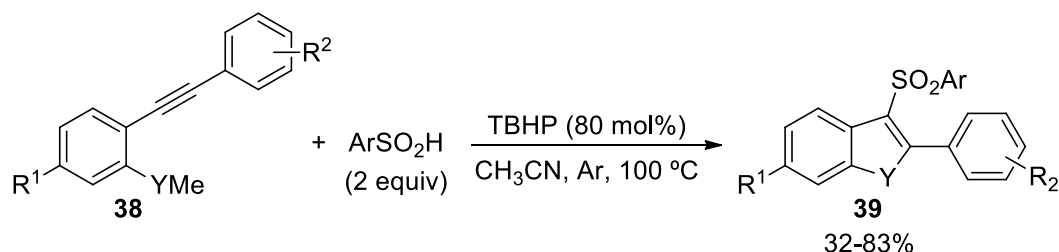
Esquema 20



Através de uma reação radicalar, Xu e colaboradores descreveram a síntese de uma série de 3-(arilsulfonil)benzocalcogenofenos **39** (Esquema 21) (XU et al., 2017a). Para tal, fizeram uso dos 2-calcogenoalquinil **38** e diferentes ácidos sulfônicos na presença de 80 mol% de *tert*-butil hidroperóxido (TBHP), o qual atua

como iniciador radicalar para a reação, em acetonitrila como solvente. Esta metodologia se mostrou eficiente para a preparação de derivados dos 3-(arilsulfonil)benzocalcogenofenos **39**, uma vez que levou à síntese de 33 novos compostos com rendimentos que variaram entre 32 e 83%.

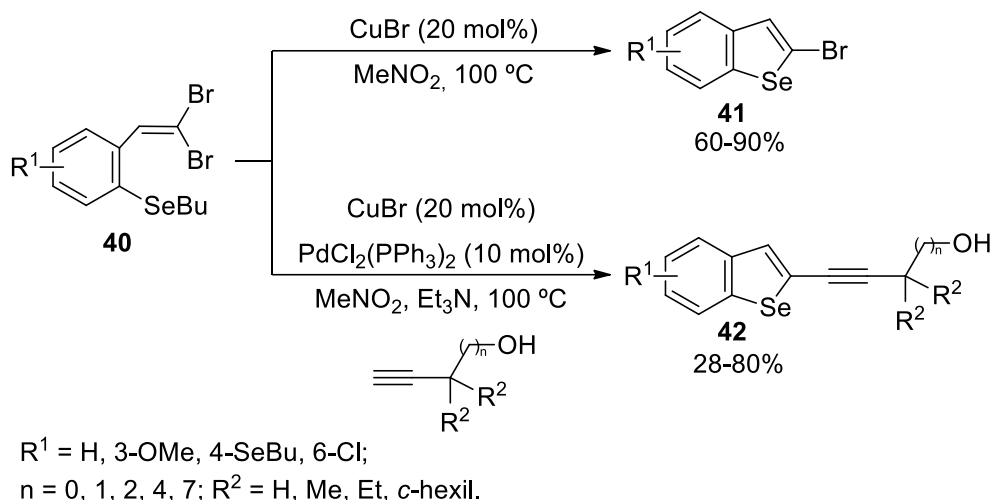
Esquema 21



Y = Se, S; R<sup>1</sup> = H, OMe, CF<sub>3</sub>, Br; R<sup>2</sup> = H, 4-OMe, 4-F, 4-Br, 4-Cl, 4-CN, 4-NO<sub>2</sub>;  
 Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftil, 2-tiofenil.

No ano de 2017, nosso grupo de pesquisa desenvolveu a síntese de dois derivados dos benzo[*b*]selenofenos, **41** e **42**, a partir de uma ciclização/acoplamento dos dibrometos *gem* **40** (Esquema 22) (BILHERI et al., 2017). Através da utilização de 20 mol% de CuBr, em nitrometano como solvente à temperatura de 100 °C, foi realizada a síntese de 5 exemplos dos 2-bromobenzo[*b*]selenofenos **41** com rendimentos que variaram de 60 a 90%. Partindo do mesmo substrato e acrescentando 10 mol% de paládio II, Et<sub>3</sub>N e diferentes álcoois acetilênicos na condição anterior, foi possível a obtenção de 26 novos exemplos de 2-alkinil-benzo[*b*]selenofenos **42** com rendimentos entre 28 e 80%.

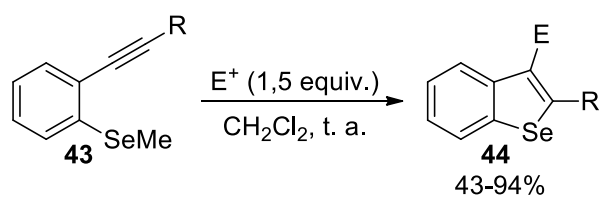
Esquema 22



## 2.4 SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO O NÚCLEO DE SELÊNIO ATRAVÉS DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA

Tendo em vista a importância dos compostos heterocíclicos que contêm o átomo de selênio, além da versatilidade das reações de ciclização eletrofílica de compostos insaturados para a formação de unidades heterocíclicas, podemos observar ao longo dos anos o crescente número de relatos referente à síntese de selenofenos através de ciclizações eletrofílicas. Por exemplo, no ano de 2006, Larock e colaboradores desenvolveram a síntese dos benzo[*b*]selenofenos **44** através da ciclização dos 2-selenoalquinos **43** (Esquema 23) (KESHARWANI; WORLIKAR; LAROCK, 2006). Os autores fizeram uso de  $I_2$ ,  $ICl$ ,  $PhSeBr$ ,  $PhSeCl$ ,  $Br_2$ ,  $NBS$  e  $Hg(OAc)_2$  como fontes eletrofílicas, levando à formação de 25 derivados de benzo[*b*]selenofenos **44** com rendimentos que variaram de 43 a 94%.

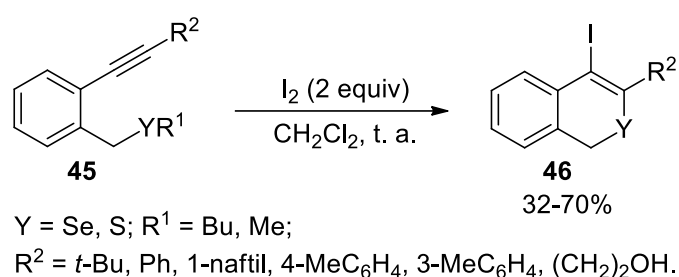
Esquema 23



$E = I_2, ICl, PhSeBr, PhSeCl, Br_2, NBS, Hg(OAc)_2;$   
 $R = n\text{-C}_8\text{H}_{17}, Ph, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, SiEt_3,$   
 $C(CH_3)_2OH, (CH_2)_3CO_2Me, (CH_2)_3CN, c\text{-hex-1-enil.}$

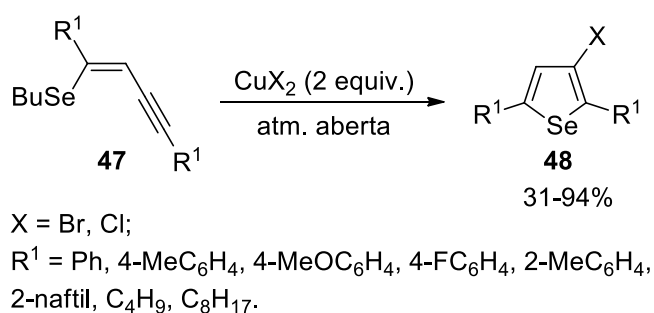
A síntese dos 4-iodo-1*H*-isocalcogenocromenos **46** via reações de ciclização eletrofílicas *6-endo-dig* dos compostos 2-alquinilbenzil calcogenetos **45** foi relatada no ano de 2011 pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 24) (SCHNEIDER et al., 2011). Os derivados de isoselenocromenos **46** foram obtidos através da utilização de 2 equivalentes de iodo molecular em dicloro metano como solvente. A metodologia desenvolvida foi capaz de levar a rendimentos satisfatórios que variaram de 32 a 70% dos produtos desejados.

Esquema 24



No mesmo ano, houve a descrição da síntese dos 3-haloselenofenos **48** pelo uso de haletos de cobre (II) (Esquema 25) (BARANCELLI et al., 2011). Neste trabalho foram utilizados como materiais de partida os (*Z*)-calcogenoeninos **47**. Para tal, duas metodologias foram propostas, dependentes da espécie de cobre utilizada. Os melhores rendimentos para a formação dos 3-bromoselenofenos foram obtidos utilizando-se  $\text{CuBr}_2$  como eletrófilo, à temperatura ambiente e THF como solvente. Para a síntese dos 3-cloroselenofenos, elevou-se a temperatura para 50°C e utilizou-se MeCN como solvente, levando à formação dos produtos em rendimentos de 31 a 94%.

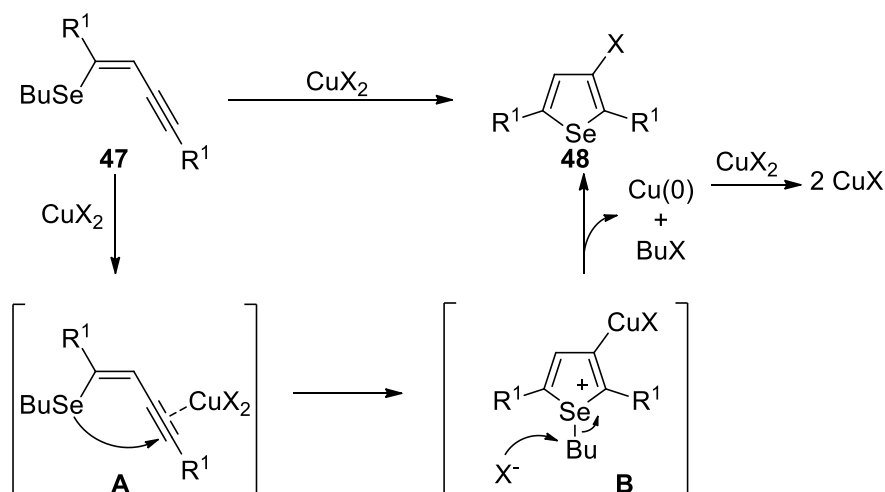
Esquema 25



A proposta de mecanismo para essas reações envolve as seguintes etapas (esquema 26):

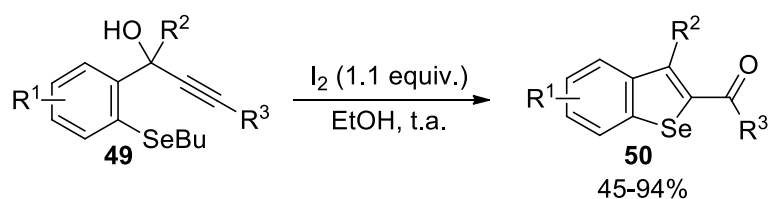
1. Coordenação do sal de cobre II na ligação tripla do alquino **47** formando o intermediário **A**;
2. Ataque nucleofílico *anti* do átomo de selênio na ligação tripla ativada do intermediário **A**, fornecendo o intermediário heterocíclico carregado **B**;
3. Eliminação redutiva do cobre, gerando o 3-halocalcogenefeno desejado **48**, cobre 0 e 1-halobutano.

Esquema 26



No ano de 2015, foi relatada a síntese dos benzoselenofenos **50** sob condições brandas e sem a necessidade de aditivos (Esquema 27) (PISTOIA et al., 2015). Neste protocolo, os 2-butilselenofenilprop-1-in-3-óis **49** foram convertidos a benzoselenofenos **50** na presença de 1,1 equivalentes de iodo molecular, em etanol como solvente. Através desta metodologia, foi possível a síntese de 21 exemplos com rendimentos variados entre 45 e 94%.

Esquema 27

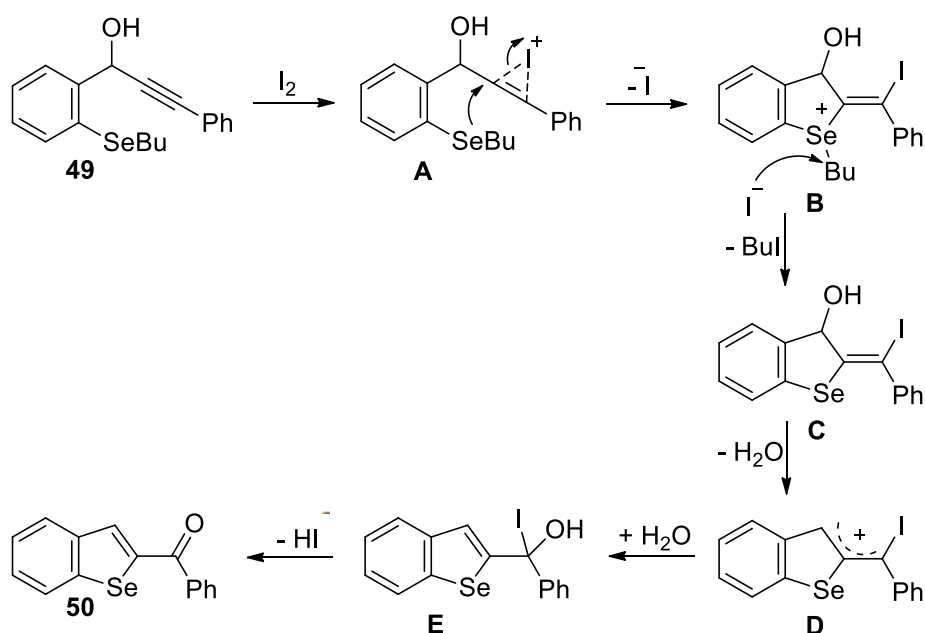


$\text{R}^1 = 3\text{-OMe}, 4\text{-SeBu}, 4\text{-Cl}, 6\text{-Cl}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me};$

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Bu}, \text{Ph}, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 5\text{-Cl}, \text{C}_6\text{H}_4.$

O mecanismo proposto inicia-se com a coordenação da molécula de I<sub>2</sub> na ligação tripla do 2-butilselenofenilprop-1-in-3-ol **49**, formando o intermediário iodônio **A**, que, em seguida, sofre um ataque nucleofílico *anti* do átomo de selênio, levando ao intermediário heterocíclico carregado **B** (Esquema 28). O ânion iodeto remanescente reage nucleofilicamente (S<sub>N</sub>2) com o grupamento butila ligado ao átomo de selênio, gerando o intermediário **C**, onde a eliminação de água forma o intermediário catiônico **D**. O ataque da água seguida da perda de próton gera o intermediário **E**; Por fim, a eliminação de HI leva à formação do produto desejado **50**.

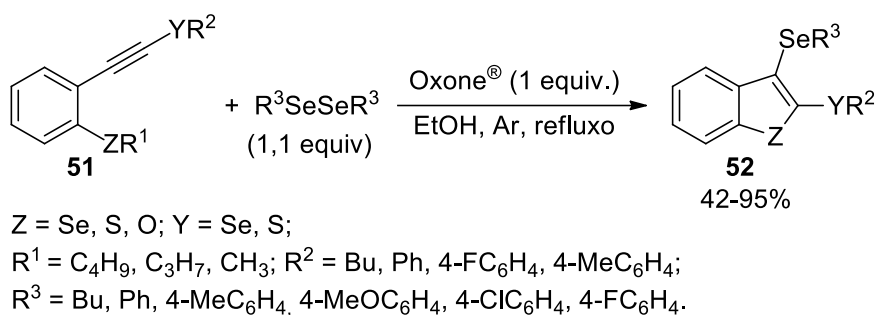
Esquema 28



Alternativamente, a síntese de uma variedade de benzo[*b*]calcogenofenos **52** foi descrita através da reação de ciclização intramolecular dos 2-calcogenoalquinos **51** (Esquema 29) (PERIN et al., 2019). Para tanto, empregou-se 1 equivalente de Oxone<sup>®</sup> e 1,1 equivalentes de disseleneto de diorganoíla, em etanol como solvente, à temperatura de refluxo e sob atmosfera de argônio. Desta forma, foi possível a preparação de uma série de 22 exemplos de benzo[*b*]calcogenofenos **52** com rendimentos que variaram entre 42 e 95%.

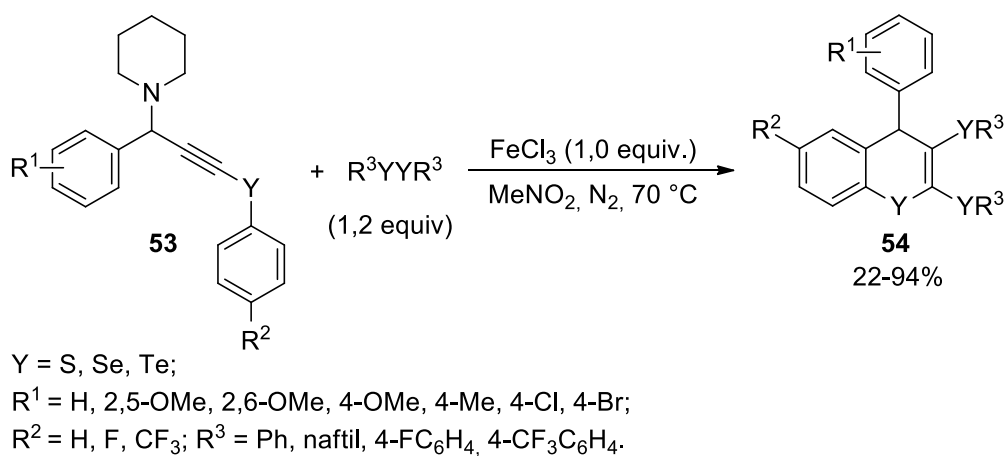


Esquema 29



Um método eficiente foi desenvolvido por Stefani e colaboradores para a preparação dos 4*H*-calcogenocromenos **54** (Esquema 30) (STEFANI et al., 2019). As reações de ciclização eletrofílica de diferentes substratos alquinílicos **53** foram promovidas por FeCl<sub>3</sub> em presença de dicalcogenetos de dirganoíla, onde, através deste sistema, uma série de 4*H*-calcogenocromenos **54** pôde ser sintetizada em rendimentos que variaram de 22 a 94%.

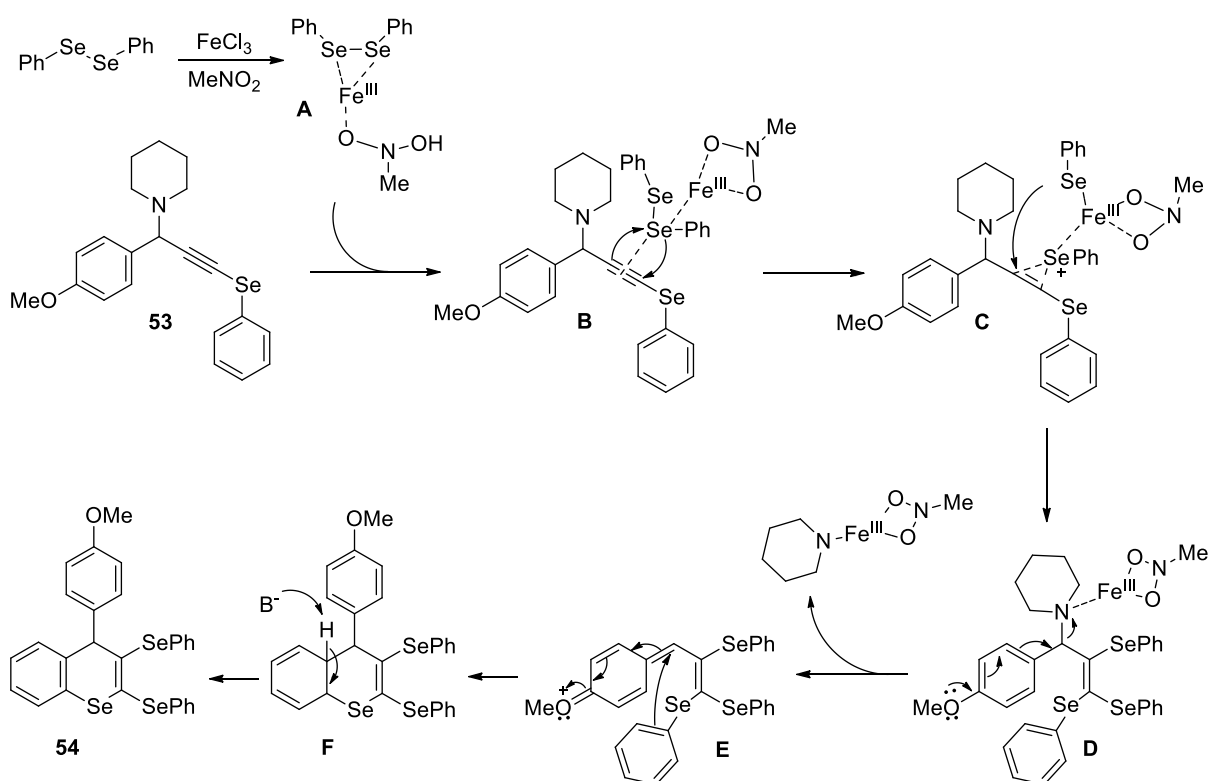
Esquema 30



No que diz respeito ao mecanismo (Esquema 31), os autores sugerem que ocorra a ativação do disseleneto de difenila pela presença de  $\text{FeCl}_3$  em  $\text{MeNO}_2$ , levando à formação do complexo ativado **A**, que é interceptado pelo composto **53** para formar o intermediário iônico **C**. Ocorre então o ataque do selenofenil coordenado com o ferro, gerando o intermediário **D**, levando à eliminação do grupo de saída piperidinila ativado, formando o cátion estabilizado **E**. Uma ciclização intramolecular realizada pelo carbono  $\beta$  ao selênio leva à formação de **F**. Na etapa final, a aromaticidade é reestabelecida pela remoção do hidrogênio, fornecendo o produto desejado **54**.

Os autores foram capazes de comprovar o mecanismo através de experimentos de espectrometria de massas de alta resolução, onde observaram a presença do complexo **A** e do intermediário **C**.

Esquema 31

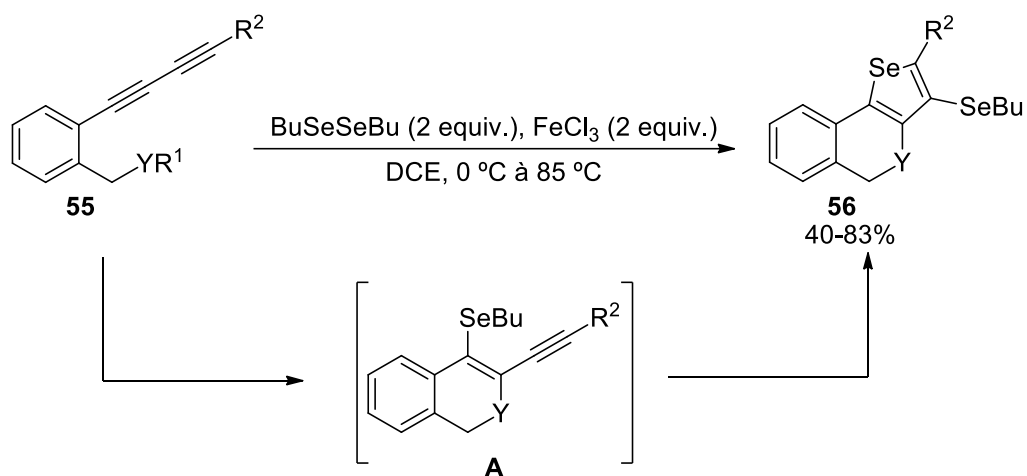


Recentemente, Zeni e colaboradores descreveram a metodologia de ciclização para a obtenção de substâncias heterocíclicas contendo em sua estrutura mais de um átomo de calcogênio (Esquema 32) (DO CARMO PINHEIRO; BACK; ZENI, 2019). A síntese dos calcogenocromenos fundidos aos selenofenos **56** foi

conduzida em um sistema de reação contendo  $\text{FeCl}_3$  (2 equivalentes) e disseleneto de dibutila (2 equivalentes), com DCE como solvente. Através desta metodologia desenvolvida foi possível a síntese de uma classe de 23 compostos **56** com rendimentos que variaram de moderados a bons (40-83%).

Os autores descreveram que inicialmente ocorre o ataque do calcogênio nucleofílico do diino **55** à ligação tripla, levando à formação do intermediário isocalcogenocromeno **A** e sua subsequente ciclização, levando à formação dos compostos calcogenocromenos fundidos aos selenofenos **56**.

Esquema 32



$\text{Y} = \text{O}, \text{Se}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{Bu};$

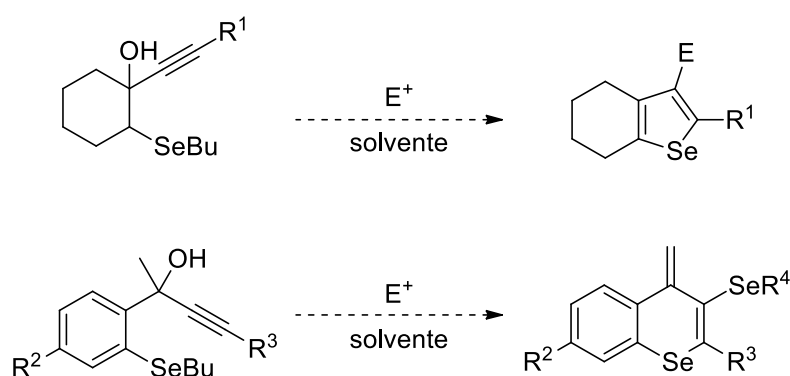
$\text{R}^2 = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$   
 $2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-naftil}, 3\text{-tiofenil}.$



### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A síntese de novos ciclos contendo o átomo de selênio via processo de ciclização eletrofílica permanece pouco explorada, tornando essa área da química fascinante (ELSHERBINI; HAMAMA; ZOOROB, 2016; SKHIRI et al., 2017). Dada essa lacuna de estudos e devido ao nosso interesse na química de compostos orgânicos de selênio, idealizou-se, neste trabalho, a síntese dos núcleos de selenofenos e 4*H*-selenocromenos através da ciclização eletrofílica de selenobutil álcoois (Esquema 33).

Esquema 33



A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho.

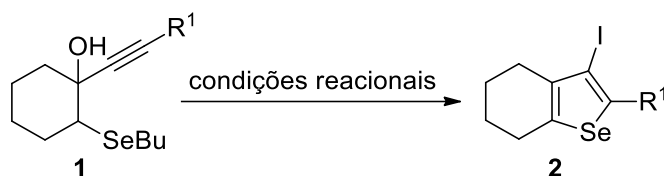
#### 3.1 SÍNTESE DE SELENOFENOS VIA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR

A síntese de selenofenos e suas propriedades têm sido amplamente estudadas e relatadas na literatura científica. A atenção para com essa classe de compostos é justificada pela sua vasta aplicabilidade, tanto no campo bioquímico (TAVADYAN et al., 2017; VELASQUEZ et al., 2017), quanto no campo físico-químico (GAO et al., 2019b; YANG et al., 2018).

Os diversos usos e aplicações dos selenofenos despertaram o interesse da comunidade científica e, assim, um grande número de métodos e protocolos sintéticos para a obtenção de derivados de selenofenos vêm sendo descritos (KRZYZANOWSKI; SALEEB; ELOFSSON, 2018; PROCHNOW et al., 2019; XU et

al., 2018). Metodologias envolvendo reações de ciclização eletrofílica estão entre as mais utilizadas (KESHARWANI et al., 2017; MARTINS et al., 2019; PISTOIA et al., 2017). Tendo em vista que a introdução de um átomo de iodo na estrutura é bastante interessante do ponto de vista sintético – pois possibilita a ampliação da complexidade molecular facilmente (CHINCHILLA; NÁJERA, 2011; KURANDINA; CHUENTRAGOOL; GEVORGYAN, 2019; SUZUKI, 2011) –, nós propusemos a síntese dos 3-iodoselenofenos **2a** via reações de ciclização eletrofílica dos butilselanil-alquinol **1a** (Esquema 34).

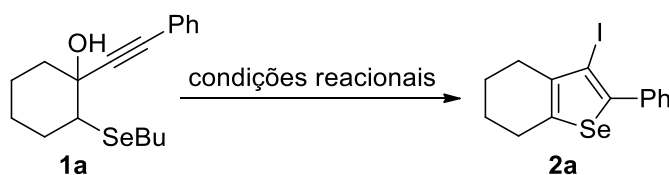
Esquema 34



### 3.1.1 Síntese dos 3-iodoselenofenos **2**

Com o objetivo de otimizar a condição reacional para a obtenção dos 3-iodoselenofenos **2**, escolheu-se o butilselanil-alquinol **1a** como substrato padrão e desenvolveu-se um estudo sistemático que envolveu a avaliação de diferentes parâmetros reacionais, tais como solvente, espécie eletrofílica, aditivo, atmosfera, temperatura e tempo reacional. Os resultados deste estudo estão mostrados na Tabela 1. O primeiro teste reacional realizado foi baseado em estudos anteriores sobre o comportamento de substratos contendo organoselênio frente a reações de ciclização eletrofílica realizados em nosso laboratório (GRIMALDI et al., 2016; PISTOIA et al., 2017). Neste teste, adicionou-se iodo molecular (3 equiv) e NaHCO<sub>3</sub> (2 equiv) sobre uma solução do composto **1a** (0,25 mmol) em 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente. Após 16 horas de reação à temperatura ambiente, obteve-se o selenofeno **2a**, purificado por coluna cromatográfica, em 48% de rendimento (Tabela 1, Linha 1).

Tabela 1 – Otimização das condições de reação para a obtenção do 3-iodoselenofeno **2a**<sup>a</sup>



#	I <sub>2</sub> (equiv)	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%) <sup>b</sup>
<b>1</b> <sup>c</sup>	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	48
<b>2</b> <sup>d</sup>	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	60
<b>3</b>	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	70
<b>4</b>	3	EtOH	25	60
<b>5</b>	3	THF	25	52
<b>6</b>	3	1,4-dioxano	25	45
<b>7</b>	3	DCE	25	40
<b>8</b>	3	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	25	53
<b>9</b>	3	CH <sub>3</sub> CN	25	traços
<b>10</b>	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	76
<b>11</b>	1,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	78
<b>12</b>	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	77
<b>13</b> <sup>e</sup>	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	82
<b>14</b> <sup>e,f</sup>	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	78
<b>15</b> <sup>e,g</sup>	<b>1</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>40</b>	<b>77</b>
<b>16</b> <sup>e,h</sup>	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	67
<b>17</b> <sup>e,g,i</sup>	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	70
<b>18</b> <sup>e,g,j</sup>	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	59

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1a** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> e solvente (5 mL), sob atmosfera de argônio por 16 horas. <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado após coluna cromatográfica. <sup>c</sup> Realizou-se a reação na presença de 2 equivalentes de NaHCO<sub>3</sub>. <sup>d</sup> Utilizou-se peneira molecular 4 Å. <sup>e</sup> Realizou-se a reação em condições aeróbica. <sup>f</sup> 3 horas de reação. <sup>g</sup> 2 horas de reação. <sup>h</sup> 1 hora de reação. <sup>i</sup> Utilizou-se 3 mL de solvente. <sup>j</sup> Utilizou-se 1 mL de solvente.

Como a formação do produto envolve a eliminação de uma molécula de água, avaliou-se a influência da utilização de peneira molecular no meio reacional. Neste experimento, com a utilização de 0,5 g de peneira molecular 4 Å, foi possível alcançar 60% de rendimento (Tabela 1, Linha 2). Porém, quando utilizado somente

três equivalentes de iodo, na ausência de aditivo, observou-se uma melhora significativa no rendimento reacional sendo que o 3-iodoselenofeno **2a** foi obtido em 70% (Tabela 1, Linha 3).

Outros solventes, tais como etanol, THF, 1,4-dioxano, DCE, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>CN, foram avaliados (Tabela 1, Linhas 4-9). Etanol, infelizmente, levou à formação do produto em um rendimento de 60%, inferior ao obtido com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Tabela 1, Linha 4). A utilização de éteres cíclicos, como THF ou 1,4 dioxano, também não foi capaz de elevar o rendimento da reação, fornecendo o produto em 52 e 45%, respectivamente (Tabela 1, Linhas 5 e 6). A utilização de DCE ou CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> levou ao produto desejado em 40 e 53% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, Linhas 7 e 8). Por sua vez, a reação utilizando CH<sub>3</sub>CN como solvente levou à formação de apenas traços do **2a** (Tabela 1, Linha 9). Com base nos resultados obtidos, conclui-se que CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> é o solvente ideal para a reação proposta, uma vez que o 3-iodoselenofeno **2a** foi obtido em 70% de rendimento (Tabela 1, Linha 3).

Verificando-se a influência da temperatura na reação, foi observado um aumento de rendimento de 70 para 76% do **2a** quando a reação foi executada à temperatura de 40 °C (Tabela 1, Linha 10).

Com os parâmetros de solvente e temperatura determinados, estudou-se a quantidade de iodo molecular ideal para a reação (Tabela 1, Linhas 11 e 12). Com o decréscimo da quantidade de iodo de 3,0 para 1,5 e 1,0 equivalentes, o rendimento se manteve. Sendo assim, estabeleceu-se que a quantidade mínima e suficiente de I<sub>2</sub> para a formação do 3-iodoselenofeno **2a** é 1 equivalente, condição que forneceu o produto em 77% de rendimento (Tabela 1, Linha 12).

A reação realizada sob atmosfera aberta resultou em 82% de rendimento do **2a** (Tabela 1, Linha 13), demonstrando que a utilização de atmosfera inerte (argônio) é desnecessária. Quando o tempo reacional foi reduzido de dezesseis horas para três, duas e uma hora (Tabela 1, Linhas 14-16), observou-se que o tempo mínimo necessário para a formação de **2a** é de duas horas.

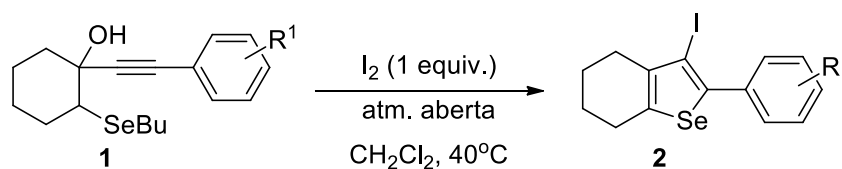
Por fim, o efeito da concentração do reagente também foi analisado ao se realizar a reação em 3 e 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Tabela 1 Linhas 17 e 18). A diminuição da quantidade de solvente (aumento da concentração dos reagentes) também acarretou em uma diminuição do rendimento e, assim, 5 mL permaneceu como sendo a quantidade ideal de solvente.



Analisando-se os resultados experimentais obtidos, considerou-se como condição reacional ideal para a síntese do 3-iodoselenofeno **2a** a utilização de 1 equivalente de I<sub>2</sub> em 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, à temperatura de refluxo (40 °C), sob atmosfera aeróbica por duas horas (Tabela 1, Linha 15).

Após determinada a condição reacional ideal, a fim de avaliar a eficiência desta metodologia, estendeu-se a condição de reação para uma série de butilselanyl-alquinóis **1** diferentemente substituídos. Os resultados obtidos estão apresentados abaixo (Tabela 2).

Tabela 2 – Síntese dos 3-iodo-2-aryl-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofenos **2a-2k<sup>a</sup>**



(Continua)

#	Substrato 1	3-iodoselenofeno 2	Rend. <sup>b</sup> /tempo
1			77%/2h
2			70%/1h
3			73%/4h

Tabela 2 – Síntese dos 3-iodo-2-aryl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenofenos **2a-2k**<sup>a</sup>  
(Continua)

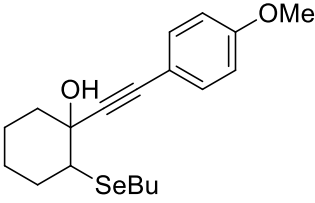
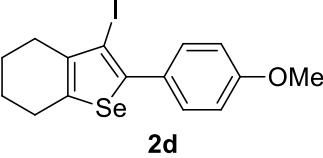
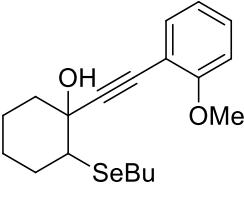
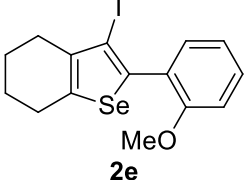
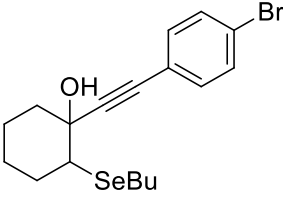
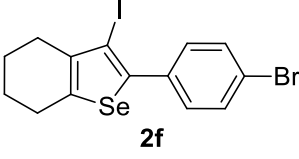
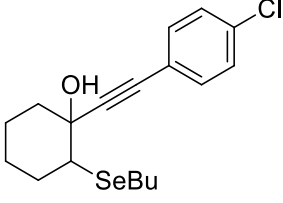
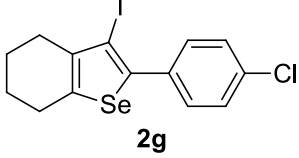
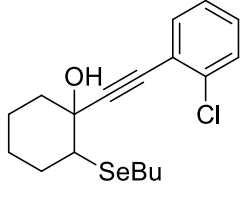
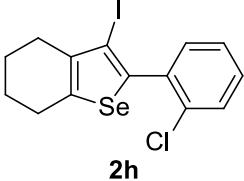
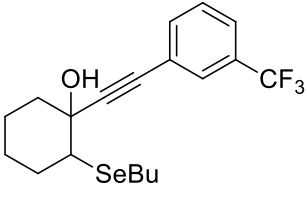
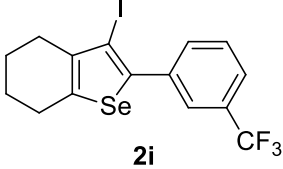
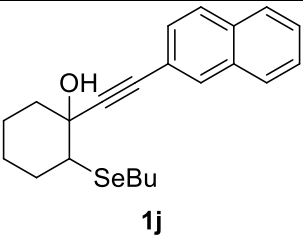
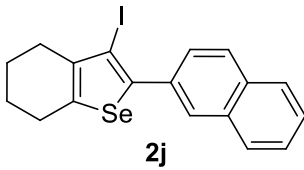
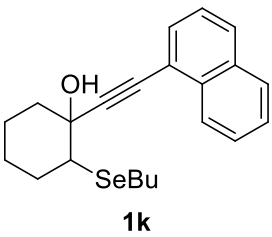
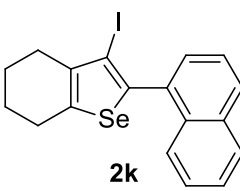
#	Substrato 1	3-iodoselenofeno 2	Rend. <sup>b</sup> /tempo
4	 <p><b>1d</b></p>	 <p><b>2d</b></p>	86%/1h
5	 <p><b>1e</b></p>	 <p><b>2e</b></p>	90%/16h
6	 <p><b>1f</b></p>	 <p><b>2f</b></p>	65%/3h
7	 <p><b>1g</b></p>	 <p><b>2g</b></p>	68%/4h
8	 <p><b>1h</b></p>	 <p><b>2h</b></p>	57%/16h
9	 <p><b>1i</b></p>	 <p><b>2i</b></p>	70%/6h

Tabela 2 – Síntese dos 3-iodo-2-aryl-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofenos **2a-2k**<sup>a</sup>  
(Conclusão)

#	Substrato 1	3-iodoselenofeno 2	Rend. <sup>b</sup> /tempo
10			80%/5h
11			94%/16h

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (1 equiv.) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) como solvente, à temperatura de 40 °C, sob condições aeróbicas. <sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados após coluna cromatográfica.

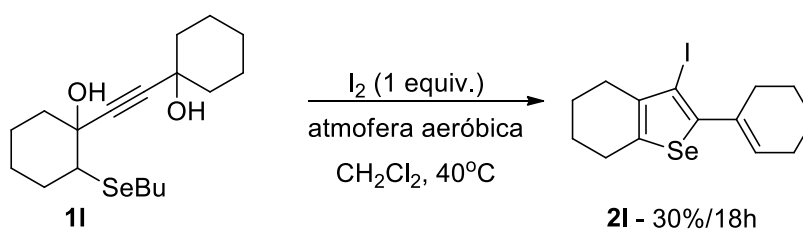
Materiais de partida contendo o grupamento metila nas posições *para* e *meta* do anel aromático foram eficientes em levar aos produtos desejados (**2b** e **2c**) em rendimentos de 70 e 73%, respectivamente (Tabela 2, Linhas 2 e 3). Substratos contendo o grupamento metoxila nas posições *para* e *orto* no 2-(butilselanil)-1-(ariletinil)ciclohexanol também foram empregados (Tabela 2, Linhas 4 e 5). No caso do substrato **1d**, contendo o grupamento metoxila na posição *para* do anel aromático, o produto **2d** foi formado em 86% de rendimento em apenas uma hora de reação (Tabela 2, Linha 4). Já com o grupamento metoxila na posição *orto*, fez-se necessário um tempo reacional de 16 horas para a formação do selenofeno **2e** em um rendimento de 90% (Tabela 2, Linha 5). Este tempo elevado pode ser explicado pelo impedimento estérico causado pelo grupamento nesta posição (ver o mecanismo da reação na página 75). Na presença dos átomos bromo e cloro na posição *para* do anel aromático, os produtos **2f** e **2g** foram formados em rendimentos de 65% e 68%, respectivamente (Tabela 2, Linhas 6 e 7). O tempo necessário para estas reações foi de três horas para o substituinte *p*-Br e de quatro horas para o *p*-Cl. O grupamento *o*-Cl levou à formação do 3-iodoselenofeno **2h** em 57% de rendimento, necessitando de um tempo reacional de 16 horas (Tabela 2, Linha 8). Novamente, podemos atribuir este elevado tempo reacional ao impedimento estérico causado por substituintes na posição *orto*.

O substrato **1i**, contendo o grupamento *m*-CF<sub>3</sub>, fortemente retirador de elétrons, foi submetido à condição ideal de reação e, após seis horas, foi obtido o produto **2i** em 70% de rendimento (Tabela 2, Linha 9).

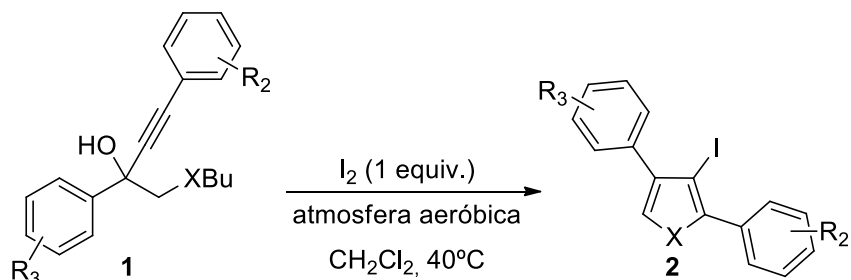
O uso de materiais de partida contendo os substituintes volumosos 2-naftila e 1-naftila levou à formação dos produtos **2j** e **2k** em rendimentos de 80 e 94%, respectivamente (Tabela 2, Linhas 10 e 11). Pôde-se observar a influência do impedimento estérico na formação do produto **2k**, reação na qual foram necessárias 16 horas para o total consumo do material de partida.

O substrato **1l**, que contém uma segunda fração ciclohexanol ligada diretamente à ligação tripla, foi submetido à condição de iodociclização e forneceu o produto **2l** em 30% de rendimento após 18 horas de reação (Esquema 35). Acredita-se que, neste caso, o iodo age tanto para promover a aromatização da porção do selenofeno quanto para formar a ligação dupla no ciclohexano, através de um processo de desidratação.

Esquema 35



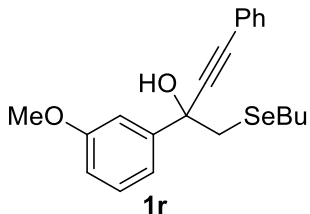
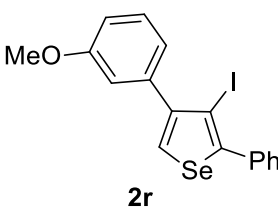
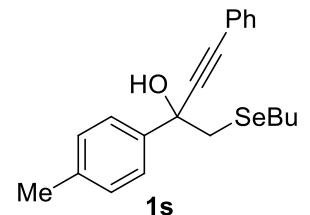
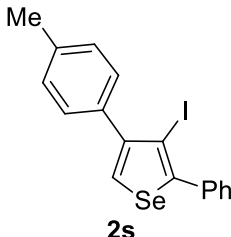
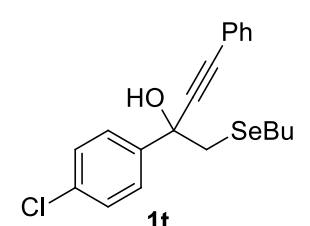
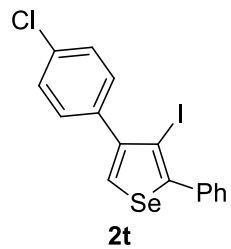
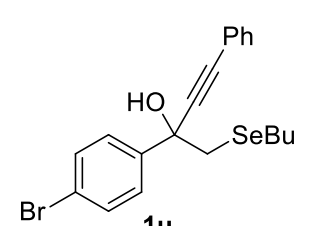
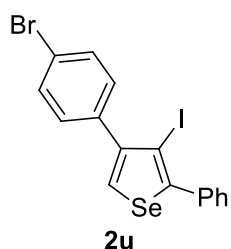
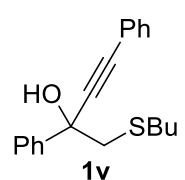
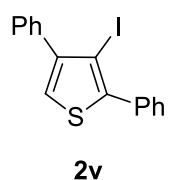
Diferentes substratos de cadeia aberta também puderam ser empregados para a síntese dos 3-iodoselenofenos (mostrados na Tabela 3, para melhor organização).

Tabela 3 – Síntese dos 3-iodo-2,4-diarilselenofeno **2m-2v**<sup>a</sup>

(Continua)

#	Substrato 1	3-iodoselenofeno 2	Rend. <sup>b</sup> /tempo
1	<p style="text-align: center;"><b>1m</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>2m</b></p>	70%/2h
2	<p style="text-align: center;"><b>1n</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>2n</b></p>	70%/2h
3	<p style="text-align: center;"><b>1o</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>2o</b></p>	55%/3h
4	<p style="text-align: center;"><b>1p</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>2p</b></p>	40%/18h
5	<p style="text-align: center;"><b>1q</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>2q</b></p>	53%/18h

Tabela 3 – Síntese dos 3-iodo-2,4-diarilselenofeno **2m-2v**<sup>a</sup>

			(Conclusão)
#	Substrato 1	3-iodoselenofeno 2	Rend. <sup>b</sup> /tempo
6			55%/3h
7			67%/3h
8			65%/4h
9			60%/4h
10			65%/6h

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (1 equiv.) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) como solvente, à temperatura de 40 °C, sob condições aeróbicas. <sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados após coluna cromatográfica.

Quando se realizou a reação com o substrato **1m**, que não contém substituintes em seus anéis aromáticos, obteve-se a formação do 3-iodo-2,4-difenilselenofeno **2m** em 70% de rendimento após duas horas de reação (Tabela 3, Linha 1). Em seguida, foi investigado se diferentes substituintes nos anéis aromáticos influenciam no curso da reação.

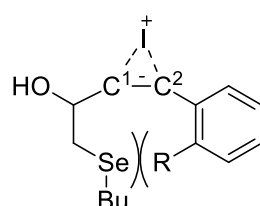
Primeiramente, os substituintes do anel aromático ligado diretamente à ligação tripla foram avaliados (Tabela 3, Linhas 2-5). O selenofeno **2n**, contendo o grupamento doador de elétrons *p*-metila, foi obtido em 70% de rendimento (Tabela 3, Linha 2). Já o substrato **2o**, substituído com o grupamento retirador de elétrons *p*-Cl, foi obtido em um rendimento de 55% (Tabela 3, Linha 3). Estes resultados mostram que a reatividade do material de partida é dependente do efeito eletrônico do substituinte nesta posição, uma vez que na presença do grupamento *p*-Cl houve um decréscimo significativo do rendimento em relação ao *p*-metila.

O uso dos materiais de partida estericamente impedidos **1p** e **1q**, que contêm os grupamentos 2-naftila e 1-naftila, levou aos 3-iodoselenofenos correspondentes em rendimentos de 40% e 53%, respectivamente, após 18 horas de reação (Tabela 3, Linhas 4 e 5).

Ademais, avaliou-se a reatividade dos butilselanil-alquinóis contendo grupamentos substituintes no outro anel aromático (Tabela 3, Linhas 6-9). Os substratos contendo grupamentos *m*-OMe, *p*-Me, *p*-Cl e *p*-Br puderam ser utilizados para levar aos 3-iodoselenofenos substituídos, apresentando um decréscimo de rendimento apenas na presença do substituinte doador eletrônico metoxila na posição *meta* do anel aromático de **1r**. Quando se substituiu o átomo de selênio por um átomo de enxofre, foi possível obter o 3-iodo-tiofeno **2v** em 65% de rendimento, após seis horas de reação (Tabela 3, Linha 10).

Substratos possuindo um grupo volumoso diretamente ligado ao alcino levaram à formação dos produtos em excelentes rendimentos, em alguns casos, porém exigiram um tempo de reação mais longo, indicando uma menor reatividade destes substratos. Esses resultados experimentais podem ser explicados pela análise da estrutura do intermediário iodônio formado na reação (Figura 4), no qual a existência de um grupo volumoso na posição C-2 do iodônio provavelmente dificulta a aproximação do selênio, diminuindo a reatividade.

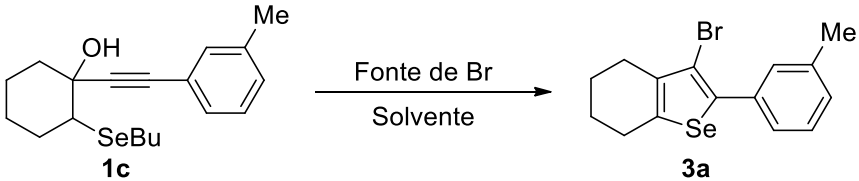
Figura 4 – Intermediário iodônio formado na reação.



### 2.1.2 Síntese dos 3-bromoselenofenos 3

Na literatura, podem ser encontradas inúmeras formas de introduzir o átomo de bromo na posição 3 de selenofenos (XU et al., 2017b). No entanto, há um número limitado de metodologias capazes de promover a ciclização e incorporar o átomo de bromo ao selenofeno em uma condição “one pot” (BARANCELLI et al., 2011). A fim de expandir a aplicação sintética da metodologia de iodociclização, desenvolvemos um estudo sistemático para otimizar as condições de reação para a preparação do 3-bromoselenofeno **3** através do uso de diferentes fontes de bromo.

Tabela 4 – Otimização das condições de reação para a obtenção do 3-bromoselenofeno **3a**<sup>a</sup>



#	Fonte de Br (equiv.)	Solvente	T (°C)	Rend.(%) <sup>b</sup>
1	Br <sub>2</sub> (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	34
2	NBS (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	27
3	CuBr <sub>2</sub> (2)	THF	60	60
4	CuBr <sub>2</sub> (2)	THF	25	73
5	CuBr <sub>2</sub> (1,5)	THF	25	43
6	CuBr <sub>2</sub> (1)	THF	25	20

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1c** (0,25 mmol), fonte de bromo e solvente (3 mL), sob atmosfera aeróbica por 18 horas. <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado após coluna cromatográfica.

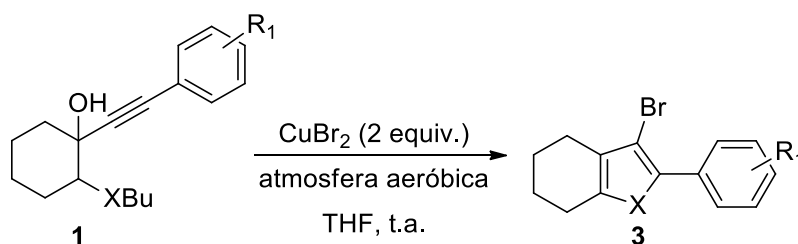
Como mostrado na Tabela 4 (Linha 1), quando bromo molecular foi empregado como fonte de halogênio em vez de iodo, a reação com o butilselanil alquino **1a** não foi satisfatória, levando à formação do 3-bromoselenofeno **3a** em um rendimento de 34%. A fim de elevar o rendimento do produto desejado, algumas alterações na condição reacional foram realizadas. A utilização de N-bromosuccinimida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, à 40°C, levou ao produto desejado **3a** em apenas 27% de rendimento (Tabela 4, Linha 2). Quando empregado o brometo de cobre (II) como fonte de bromo, ocorreu a formação do 3-bromoselenofeno **3a** em 60% de



rendimento (Tabela 4, Linha 3). Houve uma melhora significativa no rendimento da reação quando a temperatura foi reduzida para temperatura ambiente, sendo o produto **3a** obtido em um rendimento de 73% (Tabela 4, Linha 4). Nas Linhas 5 e 6 (Tabela 4), pode ser observado que a diminuição na quantidade da espécie de bromo fez com que ocorresse decréscimo no rendimento. Esses resultados sugerem que o  $\text{Cu}^{2+}$  participa da reação tanto para ativar a ligação tripla quanto como fonte de bromo.

A fim de investigar se o sistema  $\text{CuBr}_2/\text{THF}$ , apresentado na Tabela 4, poderia ser generalizado, ampliamos a condição de reação para outros butilsenil-alquinóis diferentemente substituídos **1** (Tabela 5).

Tabela 5 – Síntese dos 3-bromo-2-aryl-selenofenos **3a-j<sup>a</sup>**



(Continua)

#	Substrato 1	3-bromoselenofeno 3	Rend. <sup>b</sup> /tempo
1	<p><b>1c</b></p>	<p><b>3a</b></p>	73%/4h
2	<p><b>1b</b></p>	<p><b>3b</b></p>	50%/3h
3	<p><b>1d</b></p>	<p><b>3c</b></p>	86%/2h

Tabela 5 – Síntese dos 3-bromo-2-aryl-selenofenos **3a-j<sup>a</sup>**

(Continua)

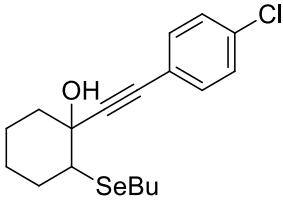
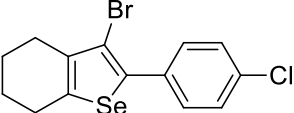
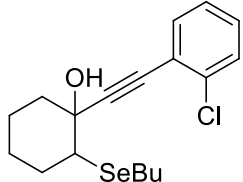
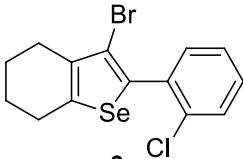
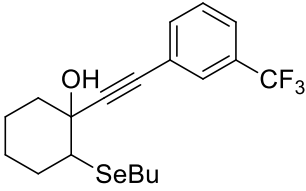
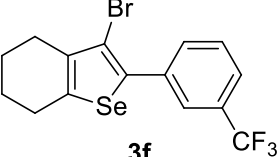
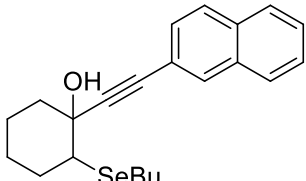
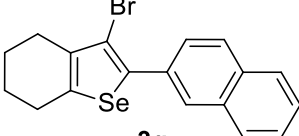
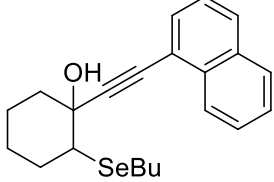
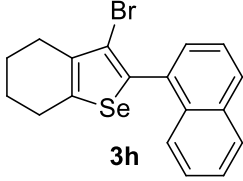
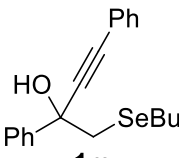
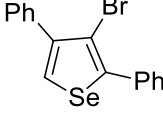
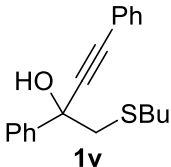
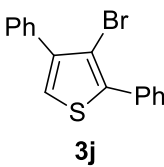
#	Substrato 1	3-bromoselenofeno 3	Rend. <sup>b</sup> /tempo
4	 <p><b>1g</b></p>	 <p><b>3d</b></p>	68%/5h
5	 <p><b>1h</b></p>	 <p><b>3e</b></p>	57%/18h
6	 <p><b>1i</b></p>	 <p><b>3f</b></p>	70%/5h
7	 <p><b>1j</b></p>	 <p><b>3g</b></p>	80%/5h
8	 <p><b>1k</b></p>	 <p><b>3h</b></p>	94%/16h
9	 <p><b>1m</b></p>	 <p><b>3i</b></p>	50%/3h

Tabela 5 – Síntese dos 3-bromo-2-aryl-selenofenos **3a-j**<sup>a</sup>

#	Substrato 1	3-bromoselenofeno 3	Rend. <sup>b</sup> /tempo
10	 <chem>CC(C)(C)SCC(C)(O)C#Cc1ccccc1</chem> <b>1v</b>	 <chem>Brc1cc(Cc2ccccc2)sc1Cc3ccccc3</chem> <b>3j</b>	62%/6h

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1** (0,25 mmol), CuBr<sub>2</sub> (2 equiv.) em THF (5 mL) como solvente, à temperatura ambiente e sob condições aeróbicas. <sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados após coluna cromatográfica.

Analisando-se a Tabela 5, observa-se que materiais de partida contendo tanto grupamentos ricos em elétrons quanto grupamentos pobres em elétrons diretamente ligados ao alcino mostraram-se eficientes frente à utilização de CuBr<sub>2</sub> para a formação dos 3-bromoselenofenos **3** desejados.

Os grupamentos doadores de densidade eletrônica *m*-Me e *p*-Me levaram à formação dos produtos desejados **3a** e **3b** em rendimentos de 73% e 50%, respectivamente (Tabela 5, Linhas 1 e 2). Já, quando se empregou o grupamento mais fortemente doador de elétrons *p*-OMe, foi possível a obtenção do 3-bromoselenofeno **3c** em 86% de rendimento após duas horas de reação (Tabela 5, Linha 3).

O emprego de grupamentos retiradores de densidade eletrônica, tais como *p*-Cl, *o*-Cl e *m*-CF<sub>3</sub>, levou à formação dos produtos desejados em 68%, 57% e 70% de rendimento, respectivamente (Tabela 5, Linhas 4-6). Como esperado, verificou-se um decréscimo de rendimento com a utilização do grupamento *o*-Cl, devido ao impedimento estérico causado pelo átomo de cloro nesta posição (Tabela 5, Linha 5).

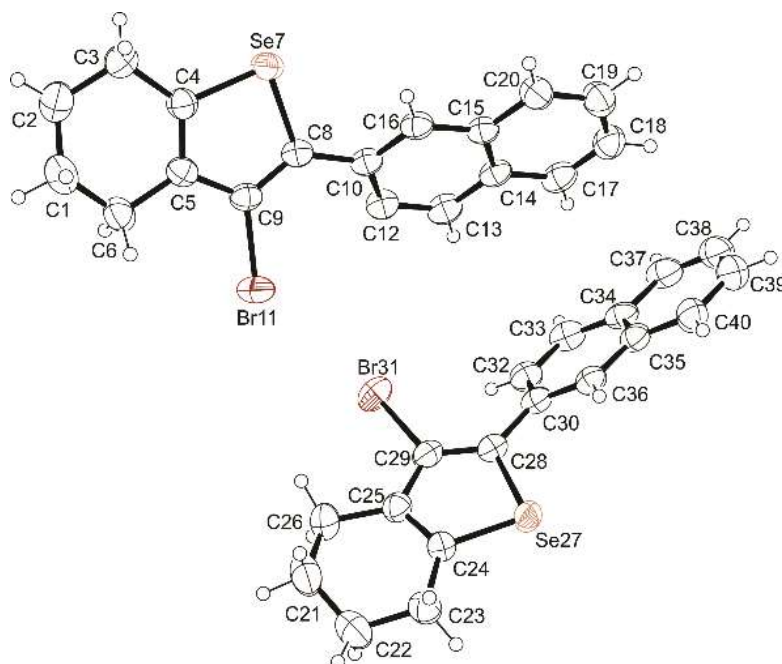
Com a presença de substituintes volumosos nos materiais de partida, os 3-bromoselenofenos foram obtidos em rendimentos excelentes, de 80% e 94% (Tabela 5, Linhas 7 e 8). Pôde-se observar que, com a presença do grupamento 1-naftil, a reação necessitou de um tempo reacional de 16 horas, enquanto que, na presença do grupamento 2-naftil, fez-se necessário apenas cinco horas de reação para a obtenção do produto **3g**. Isto pode ser atribuído ao maior impedimento estérico apresentado pelo grupamento 1-naftil.

Na formação dos produtos **3** obteve-se bons resultados com a utilização de álcoois de cadeia aberta, tanto com o átomo de selênio quanto com o átomo de

enxofre (Tabela 5, Linhas 9 e 10). Com a utilização do substrato **1m**, foi possível chegar ao 3-bromoselenofeno **3i** em 50% de rendimento e, com o substrato **1v**, em 62% de rendimento do 3-bromotiofeno **3j**.

A estrutura do 3-bromoselenofeno **3g** pôde ser confirmada através da análise de difração de raio-X (Figura 3).

Figura 5 – Representação ORTEP do composto **3g**.



### 3.1.3 Síntese dos 3-(selenofenil)-selenofeno **4**

Após a síntese dos 3-haloselenofenos, voltou-se a atenção para o uso de uma fonte eletrofílica de selênio para promover a ciclização dos butilselanil-alquinoís e para introduzir uma porção organosselênio na posição 3 dos selenofenos (Tabela 6).

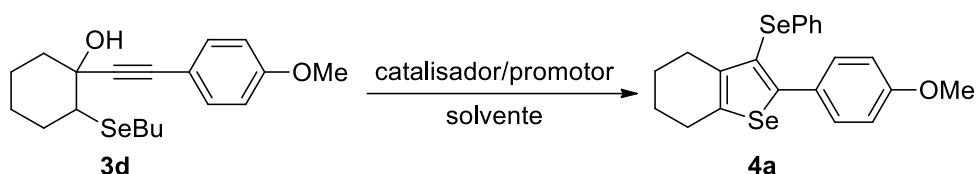
Inicialmente, utilizou-se como fonte eletrofílica de selênio a espécie de PhSeBr (Tabela 6, Linha 1), reagido na presença do material de partida **1d**. Após 18 horas de reação, foi possível observar somente traços do produto 3-(selenofenil)-selenofeno **4**.

Além das inúmeras aplicabilidades apresentadas pelo disseleneto de diorganoíla, pode-se fazer o uso do mesmo, associado a um aditivo, como parceiros cooperativos para a ciclização de substratos insaturados. Neste caso, os

disseleneto de diorganoíla possui um duplo papel, agindo como agente ciclizante e introduzindo um grupo organoselênio na estrutura do substrato final.

Geralmente, a reação realizada com disseleneto de difenila e cloreto de ferro (III), em quantidade catalítica ou equimolar, é capaz de promover a reação desejada (CASOLA; BACK; ZENI, 2015; GRIMALDI et al., 2016). Porém, pode-se observar nas Linhas 2 e 3 (Tabela 6), onde utilizou-se diferentes espécies de cloreto de ferro (III), que não houve a obtenção do produto 3-(selenofenil)-selenofeno **4a** em bom rendimento.

Tabela 6 – Otimização das condições de reação para a obtenção do 3-(selenofenil)-selenofeno **4a**<sup>a</sup>



#	Catalisador	Promotor (equiv.)	Solvente	T (°C)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	-	PhSeBr (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	traços
2	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O (20 mol%)	(PhSe) <sub>2</sub> (1,5)	DCE	25	traços
3	FeCl <sub>3</sub> (1,5 equiv.)	(PhSe) <sub>2</sub> (1,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	40
4	CuI (20 mol%)	(PhSe) <sub>2</sub> (1,5)	DMSO	110	65
5	CuI (20 mol%)	(PhSe) <sub>2</sub> (2)	DMSO	110	65
6	CuI (20 mol%)	(PhSe) <sub>2</sub> (1)	DMSO	110	62
7	CuI (20 mol%)	(PhSe) <sub>2</sub> (1,5)	DMSO	25	N.R.

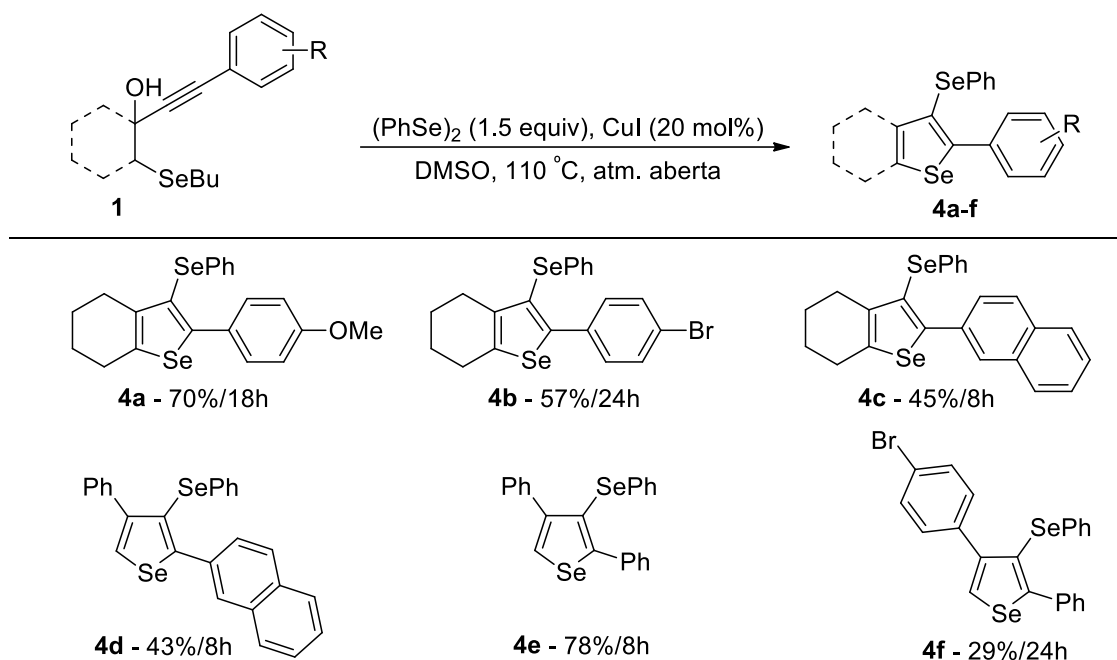
<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1d** (0,25 mmol), catalisador, promotor e solvente (3 mL) sob atmosfera aeróbica por 18 horas. <sup>b</sup> Rendimento isolado após coluna cromatográfica.

Com a utilização de 20 mol% de iodeto de cobre (I) e 1,5 equivalentes de disseleneto de difenila em DMSO à 110°C (STEIN et al., 2012), pode-se observar uma melhora significativa no rendimento da reação, onde obteve-se o 3-(selenofenil)-selenofeno **4a** em 65% de rendimento (Tabela 6, Linha 4). Quando alterada a quantidade de disseleneto de difenila, pode-se observar que o rendimento da reação permaneceu o mesmo (Tabela 6, Linhas 5 e 6). Por fim, realizou-se a

reação em temperatura ambiente (Tabela 6, Linha 7), levando a recuperação total do material de partida.

Após estes estudos, concluímos que a melhor condição de reação para preparar o 3-(selenofenil)-selenofeno **4a**, a partir do butilselanyl alquino **3d**, é através do uso de iodeto de cobre (I) (20 mol%), disseleneto de difenila (1,5 equivalente) em DMSO (3 mL) a 110°C por 18h, na ausência de uma atmosfera inerte (Tabela 6, Linha 4). Nestas condições, diferentes materiais de partida **3** foram transformados no seu correspondente 3-(selenofenil)-selenofeno **4a-f** com rendimentos de moderados a bons, como se mostra na Tabela 7.

Tabela 7 – Síntese dos 3-(selenofenil)-selenofeno **4a-f**<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **1c** (0,25 mmol),  $\text{PhSeSePh}$  (1,5 equiv.),  $\text{CuI}$  (20 mol%) e DMSO (3 mL) como solvent à 110°C em atmosfera aberta. <sup>b</sup> Rendimento isolado após coluna cromatográfica.

Pode-se observar nos resultados apresentados na Tabela 7 que os efeitos eletrônicos e estéricos dos substituintes influenciaram nos rendimentos das reações. Quando utilizado grupamento doador de densidade eletrônica, *o*-OMe, a formação do produto **4a** se deu em um rendimento de 70%. Já a presença do grupamento *p*-Br no material de partida, levou a obtenção de 57% de rendimento do produto desejado **4b**. Provavelmente, a presença de um grupamento doador de elétrons no anel aromático leva a um aumento da densidade eletrônica da ligação  $\pi$ , favorecendo a formação do complexo de cobre intermediário.

Quando a reação foi realizada com materiais de partida contendo o grupamento naftila em sua estrutura, houve a formação dos produtos **4c** e **4d** em rendimentos moderados de, 45% e 43%, respectivamente (Tabela 7). O que pode ser explicado devido ao efeito de impedimento estérico conferido pelo grupamento volumoso naftila (Figura 2).

A utilização do selenobutil alquínol **1** substituído com dois grupos fenila em sua estrutura na condição reacional, levou ao correspondente selenofeno **4e** (Tabela 7) em 78% de rendimento. Já com a presença do grupamento *p*-Br na estrutura do material de partida, houve um grande decréscimo no rendimento da reação, levando a apenas 28% do produto **4f** (Tabela 7).

### 3.1.4 Estudo e proposta de mecanismo para a reação de ciclização eletrofílica promovida por I<sub>2</sub> dos selenobutil-alquínóis **1**

A fim de elucidar o mecanismo da iodociclização para formação dos selenofenos, foi realizado um estudo RMN de hidrogênio (400 MHz), onde a reação entre selenobutil alquínol **1m** e iodo foi realizada em CDCl<sub>3</sub> como solvente e acompanhada até a conversão total do material de partida para o produto **2m**.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H do selenobutil alquínol **1m** apresenta os sinais característicos para dois átomos de hidrogênio H<sup>2</sup> e H<sup>2'</sup> referentes ao CH<sub>2</sub> (3,15 e 3,26 ppm), e os sinais típicos da cadeia butílica linear diretamente ligada ao átomo de selênio ( 0,95, 1,26, 1,56 e 2,57 ppm) (Figura 6, a).

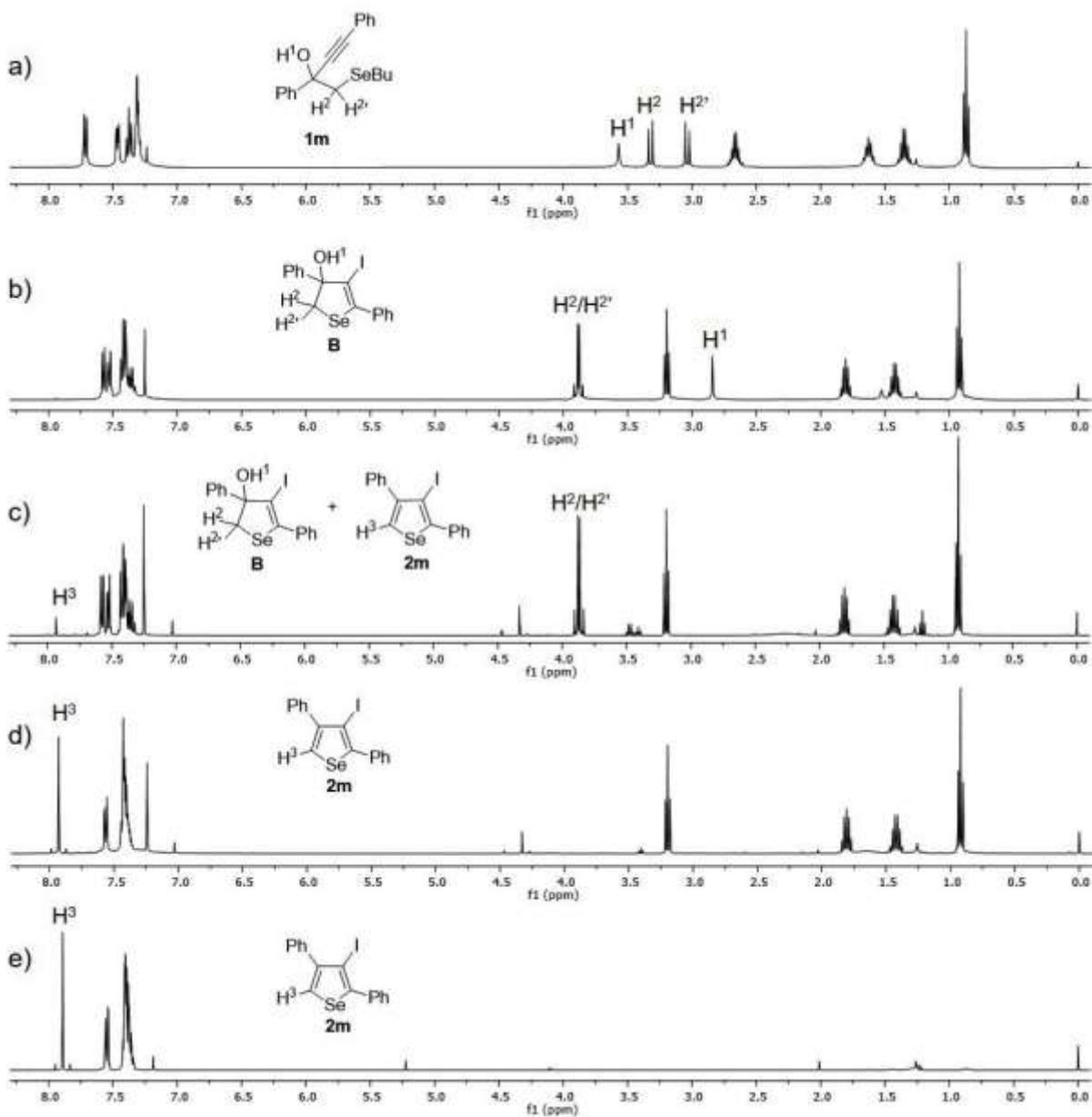
Após uma hora de reação do **1m** com iodo, pode-se observar uma mudança significativa no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 6, b). A diferença mais notável é a mudança na posição do átomo de hidrogênio H' do grupo hidroxila, juntamente com os hidrogênio H<sup>2</sup> e H<sup>2'</sup> cujo sinal é deslocado para 3,90 ppm, indicando estarem vizinhos ao átomo de selênio. Além destes, pode-se notar que o sinal do CH<sub>2</sub>, em 2,57 ppm, passa a aparecer no deslocamento de 3,20 ppm, isto indica fortemente que o grupo butila é removido antes da aromatização do sistema, levando a formação de iodeto de butila.

Em três horas de reação, observa-se o desaparecimento do hidrogênio H<sup>1</sup> do grupo hidroxila e a presença de um singleto em 7,9 ppm, este atribuído ao hidrogênio H<sup>3</sup> do anel selenofeno **2m** (Figura 6, c). Após oito horas, o espectro de

RMN de  $^1\text{H}$  indicou a presença de iodeto de butila e a aromatização completa do 3-iodoselenofeno **2m** (Figura 6, d).

Com base nesses resultados, pode-se deduzir que a ciclização e a remoção do grupamento butila ligado ao átomo de selênio é um processo rápido e, uma vez ocorrido, o próximo passo é a aromatização do sistema para a formação do 3-iodoselenofeno.

Figura 6 – Estudo de RMN de  $^1\text{H}$  para a formação do produto **4I**.





De acordo com estudos descritos na literatura para moléculas análogas (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011) e com base no experimento realizado, propõem-se o seguinte mecanismo para a reação (Esquema 36):

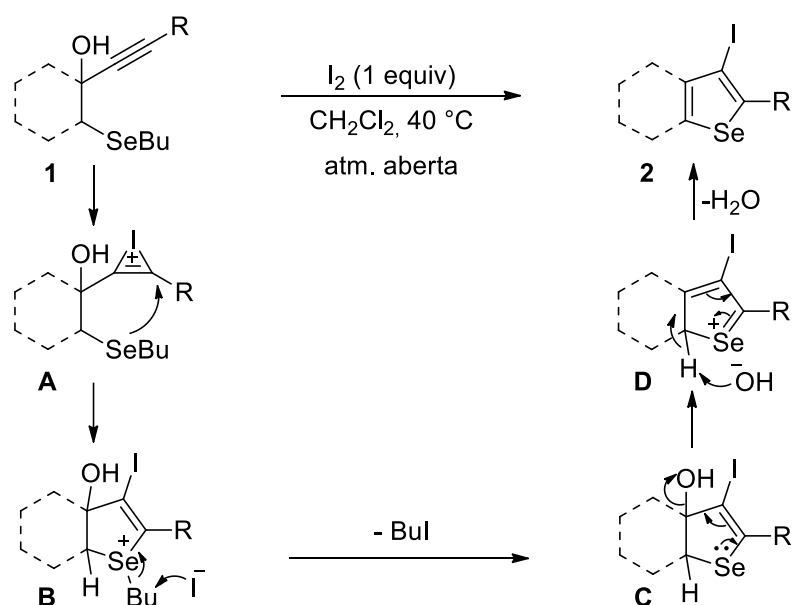
1ª etapa – Coordenação de um átomo de iodo da molécula de I<sub>2</sub> com a ligação tripla do selenobutil-alquino **1**, formando o intermediário iodônio **A**;

2ª etapa – Ataque nucleofílico intramolecular 5-*endo-dig* do átomo de selênio *anti* ao intermediário iodônio **A**, fornecendo o cátion heterocíclico **B**.

3ª etapa – Remoção do grupamento butila ligado ao átomo de selênio em **B** promovida pelo ânion de iodo presente no meio, gerando o intermediário neutro **C** e eliminando BuI;

4ª etapa – Eliminação de água, levando à formação do produto aromático desejado **2** (WEN; LIU; LIANG, 2007).

Esquema 36



### 3.1.5 Aplicação sintética dos 3-iodoselenofenos **2**

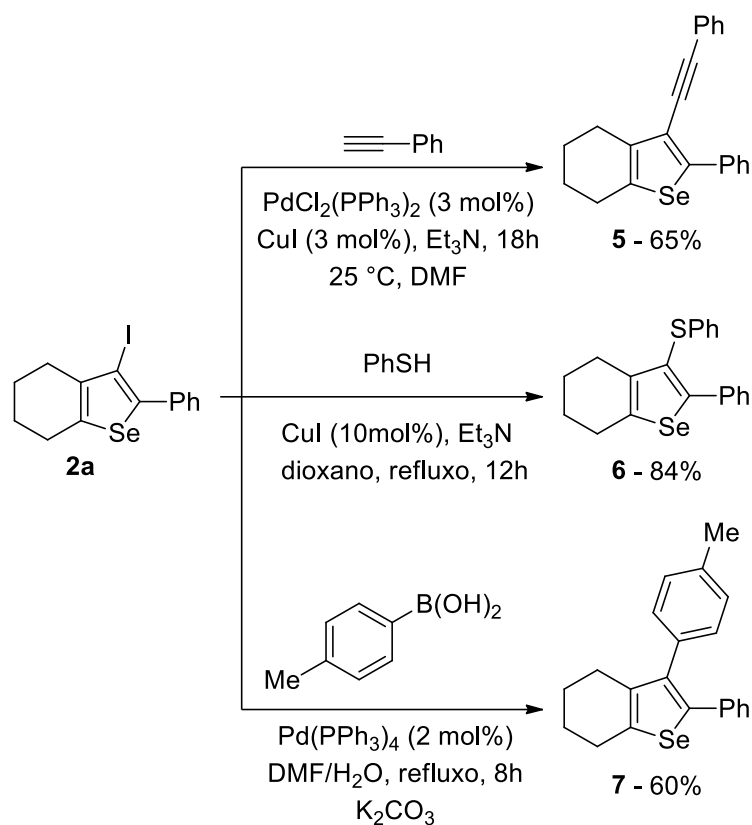
Reações de funcionalização (através de reações de acoplamento cruzado, catalisadas por metais de transição) de compostos heterocíclicos contendo um halogênio em sua estrutura foram estudadas e continuam tendo grande interesse em síntese orgânica (CHINCHILLA; NÁJERA, 2011; KNAPPKE; JACOBI VON WANGELIN, 2011; STEIN; BILHERI; ZENI, 2015). Estas reações são uma importante ferramenta para a formação de novas ligações C-C, as quais são

significativas para a síntese de estruturas mais complexas, como produtos naturais (CZAJKOWSKA-SZCZYKOWSKA; MORZYCKI; WOJTKIELEWICZ, 2015), compostos biologicamente ativos (PETERSEN et al., 2015) ou com aplicação tecnológica (WOOD et al., 2015).

Considerando a alta reatividade da posição 3 do núcleo selenofeno, os produtos 3-iodoselenofenos **2** sintetizados pela metodologia relatada oferecem inúmeras possibilidades para a preparação de selenofenos mais funcionalizados. Considerando isso, submeteu-se o substrato **2a** em uma reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira (SONOGASHIRA, 2002), com a utilização de fenilacetileno e sal de paládio, levando à formação do produto 3-quinil-selenofeno **5**, em 65% de rendimento.

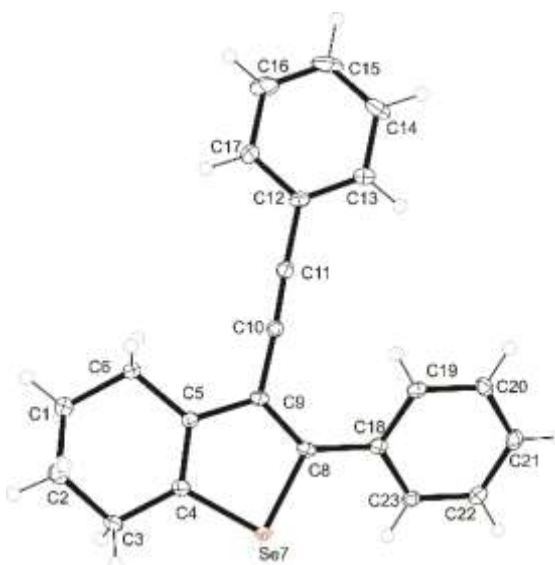
Ainda no intuito de explorar a versatilidade destes substratos frente a reações de acoplamento, realizou-se uma reação de acoplamento cruzado do tipo Ullmann (BATES; GUJADHUR; VENKATARAMAN, 2002) utilizando-se tiofenol na presença de uma espécie de cobre catalítico, em que foi possível a síntese do produto **6**, em 84% de rendimento. Por fim, o composto **2a** foi submetido a uma reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki (MIYAURA; YAMADA; SUZUKI, 1979) com ácido *p*-toluil borônico em presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, fornecendo o produto **7**, em 60% de rendimento (Esquema 37).

## Esquema 37



A estrutura do composto **5** teve sua estrutura determinada por análise de difração de raio-X (Figura 7).

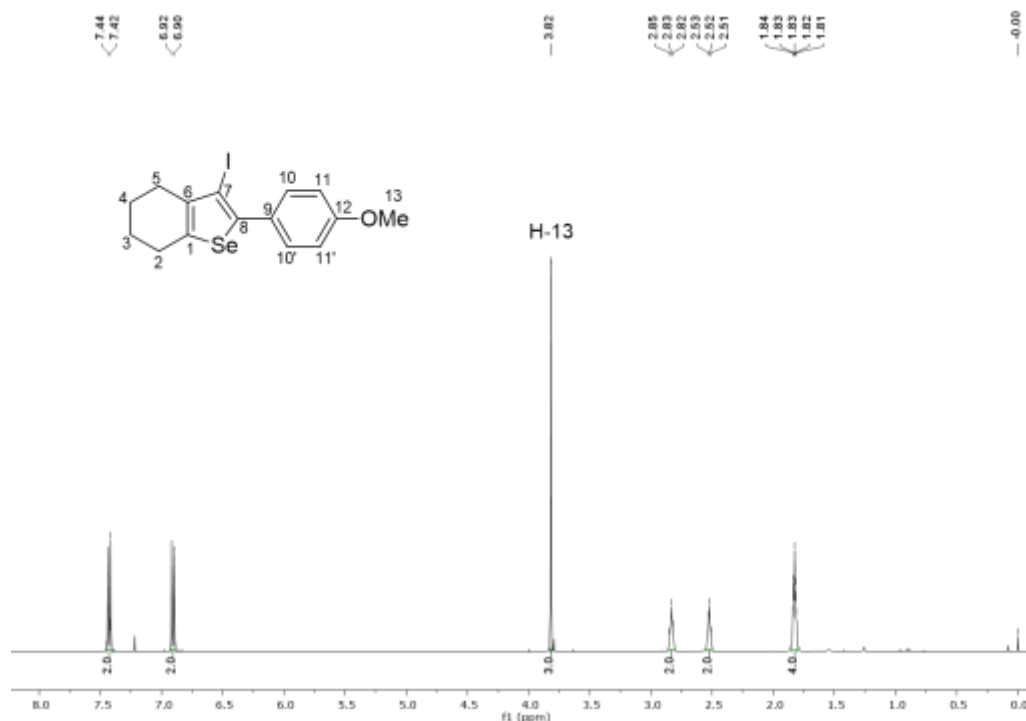
Figura 7 – Representação ORTEP do composto **5**.



### 3.1.6 Determinação estrutural do 3-iodoselenofeno **2d**

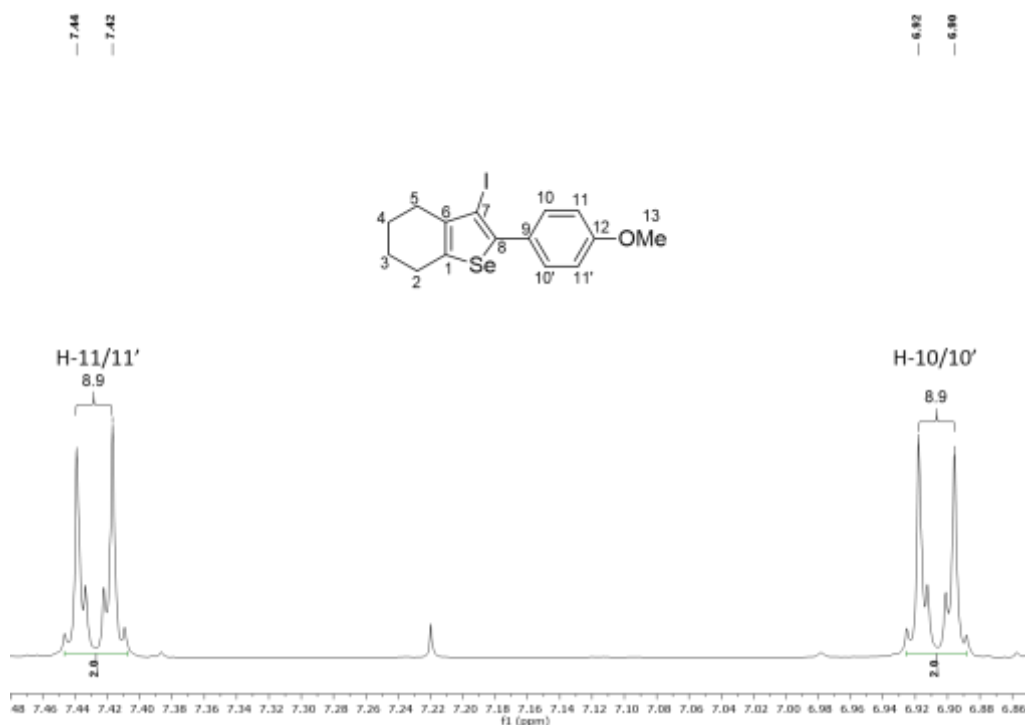
A Figura 8 ilustra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **2d**, realizado em uma frequência de 400 MHz e com  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Na Figura 8, notam-se os sinais correspondentes aos quatro hidrogênios aromáticos, nas regiões entre 7,46 e 6,86 ppm, e os sinais correspondentes aos nove hidrogênios alifáticos, entre as regiões 3,84 e 1,78 ppm. Destaca-se o simpleto correspondente aos hidrogênios do grupamento metoxila (H-13) em 3,82 ppm.

Figura 8 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

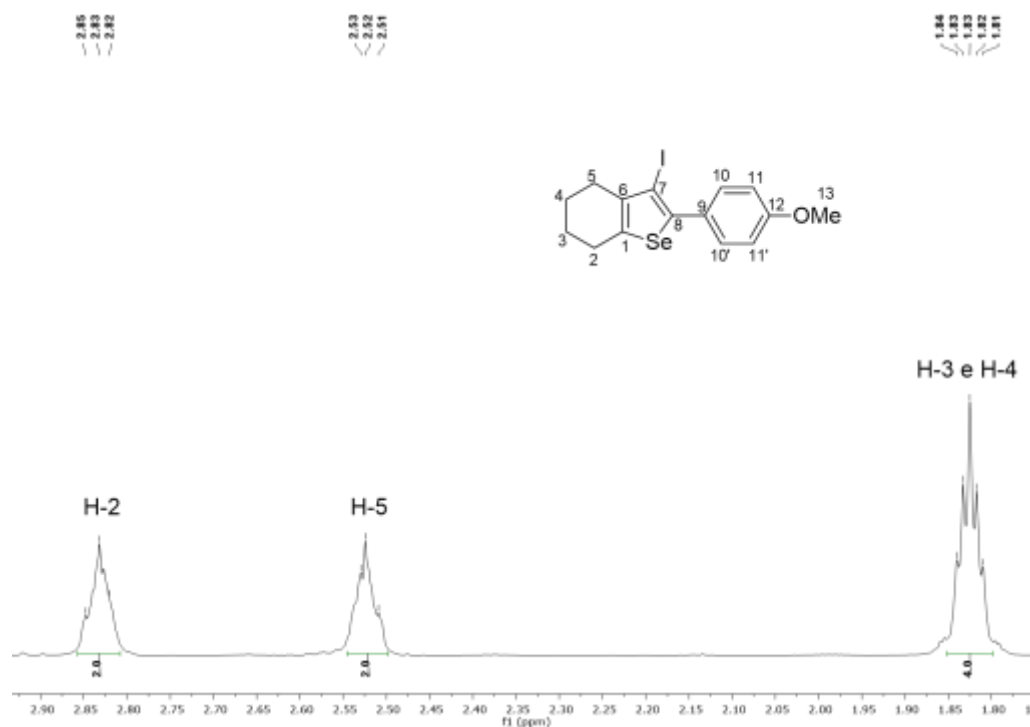


Na expansão do campo baixo do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** (Figura 9), observa-se em 7,43 e 6,91 ppm dois dupletos referentes aos hidrogênios H-10/10' e H-11/11' do anel aromático *para* substituído. Os hidrogênios acoplam entre si com constantes de acoplamento  $J = 8,9$  Hz.

Figura 9 – Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d**.



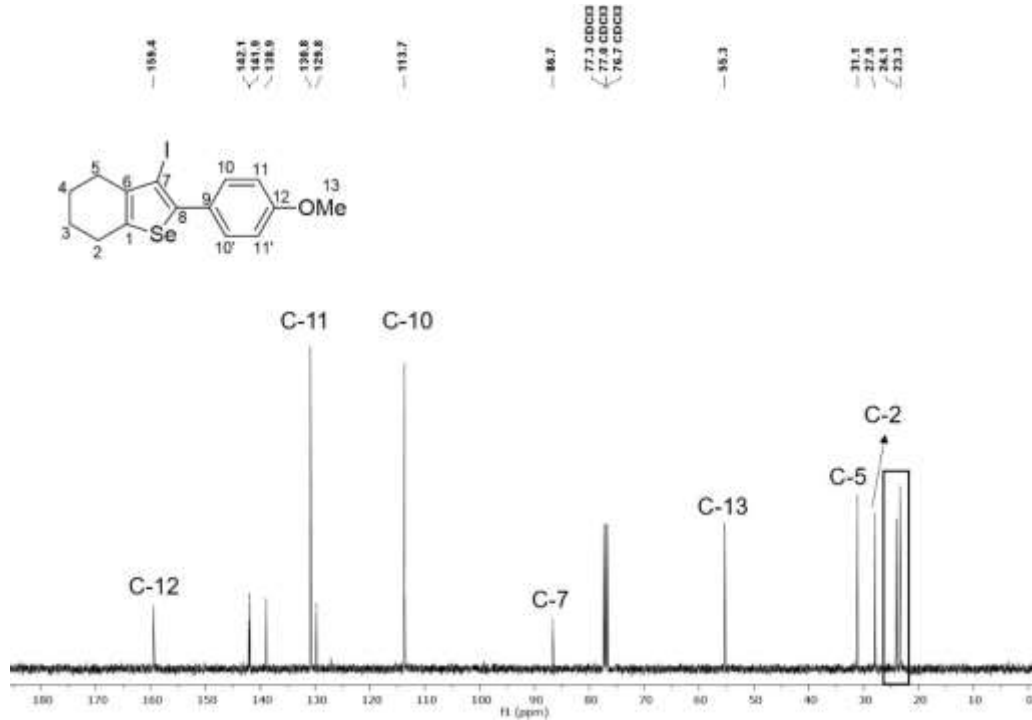
Na expansão do campo alto do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** (Figura 10), enfatizam-se os sinais correspondentes aos oito hidrogênios alifáticos do ciclohexano. Entre 2,86 e 2,81 ppm, constata-se o multiplete referente aos dois hidrogênios H-2. Entre 2,55 e 2,50 ppm, observa-se o multiplete relativo aos dois hidrogênios H-5. O multiplete em 1,86 a 1,80 ppm refere-se aos quatro hidrogênios H-3 e H-4 e é resultado dos acoplamentos entre eles e os hidrogênios H-2 e H-5.

Figura 10 – Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d**.

As Figuras 11 e 12 representam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **2d** e sua expansão, realizado em uma frequência de 100 MHz com  $\text{CDCl}_3$  como solvente. O primeiro sinal observado em campo baixo (Figura 11), em 159,4 ppm, refere-se ao carbono aromático C-12, diretamente ligado ao substituinte metoxila. Entre 142,1 e 86,7 ppm apresentam-se os demais carbonos aromáticos. Em 130,8 e 113,7 ppm, podemos observar os carbonos C-11/11' e C-10/10', respectivamente. No deslocamento de 86,7 ppm, encontra-se o carbono aromático do selenofeno C-7 ligado ao átomo de iodo.

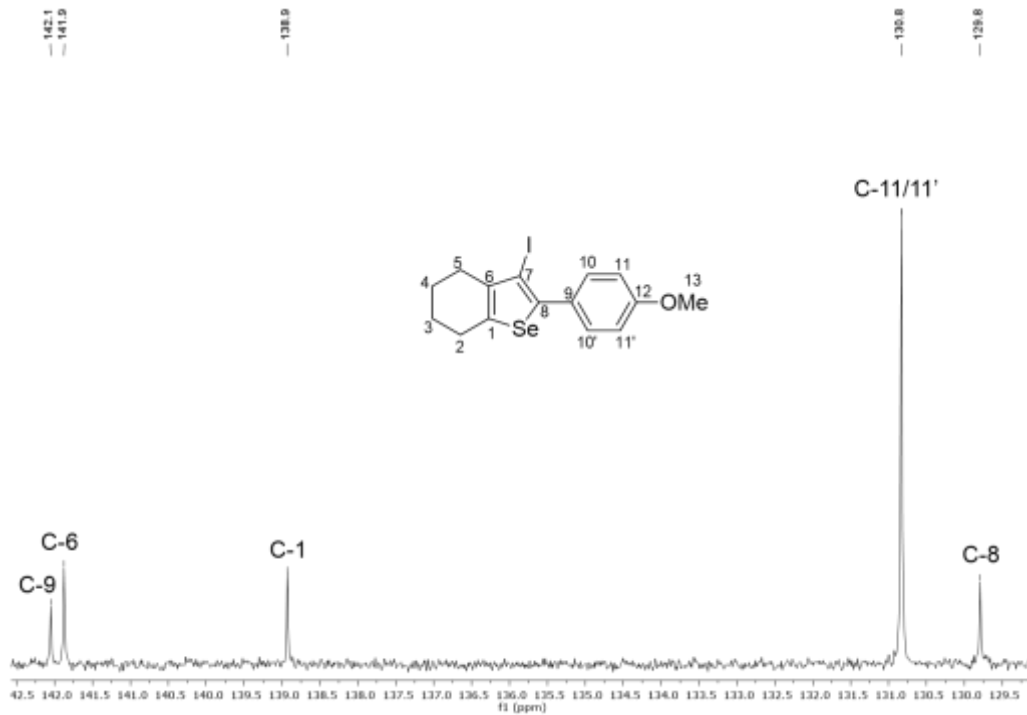
Em campo alto, podemos observar o carbono C-13 da metoxila, em 55,3 ppm. Os carbonos C-5 e C-2 localizam-se nos deslocamentos de 31,1 e 27,9 ppm, respectivamente. Já os carbonos C-3 e C-4 (em destaque), encontram-se em 24,1 e 23,3 ppm, não puderam ter seus deslocamentos exatos atribuídos.

Figura 11 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



A Figura 12 representa a expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2d**, onde se encontram indicados os demais carbonos aromáticos.

Figura 12 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



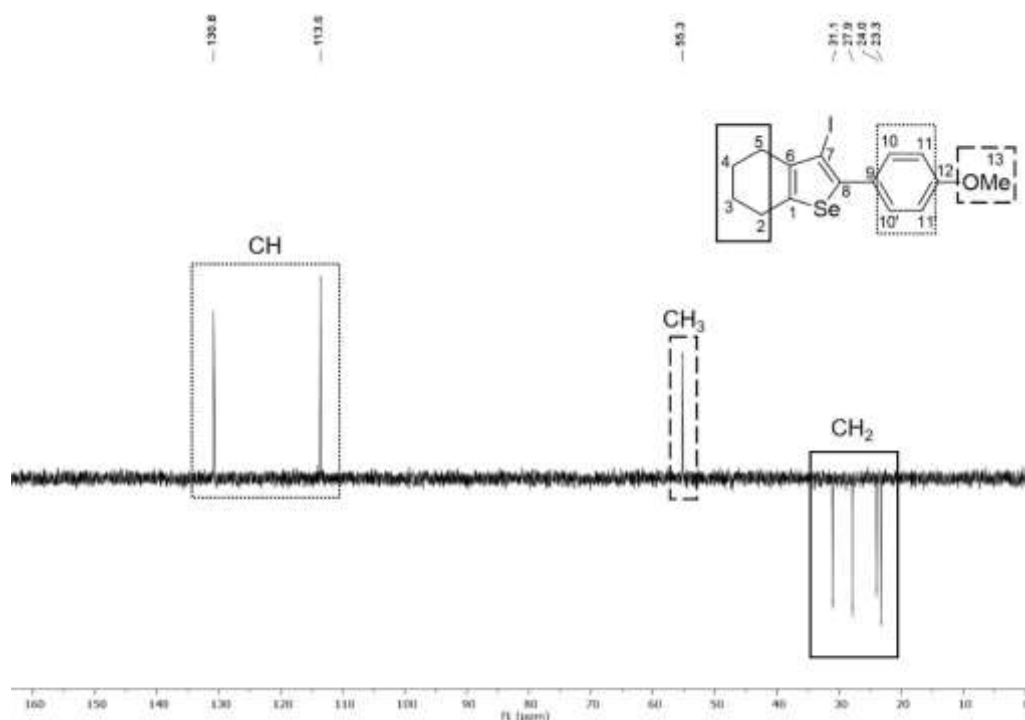
A estrutura do composto **2d** pôde ser elucidada com o auxílio dos experimentos COSY ( $J_{HH}$ ), HSQC ( $^1J_{CH}$ ), HMBC ( $^2J_{CH}$  e  $^3J_{CH}$ ) e DEPT-135.

O experimento de RMN 2D COSY (Homonuclear Correlation Spectroscopy) mostra a correlação  $^1H$ - $^1H$ . Este experimento é capaz de identificar os prótons que estão acoplados, isto é, que desdobram o sinal um do outro. HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) são técnicas de RMN 2D que permitem determinar as correlações  $^1H$ - $^{13}C$ . Os espectros HSQC mostram o acoplamento entre prótons e o carbono ao qual eles estão diretamente ligados ( $^1J_{CH}$ ). O experimento HMBC mostra as correlações entre carbonos e hidrogênios que estão distantes por duas ( $^2J_{CH}$ ) e três ( $^3J_{CH}$ ) ligações. A técnica chamada RMN de  $^{13}C$  DEPT (Distortionless Enhancement of Polarization Transfer) serve para distinguir os grupos  $CH_3$ ,  $CH_2$  e  $CH$ . O espectro DEPT 135 mostra os carbonos terciários ( $CH$ ) e primários ( $CH_3$ ) acima da linha base (positivos) e os carbonos secundários ( $CH_2$ ) abaixo da linha base (negativos). Este experimento também permite a identificação dos carbonos quaternários por comparação com o espectro de RMN de  $^{13}C$ , uma vez que os carbonos quaternários não aparecem no espectro DEPT.

Inicialmente analisou-se o experimento DEPT-135 (Figura 13), onde o carbono C-13 pode ser facilmente confirmado devido ao seu deslocamento químico e por estar acima da linha base.

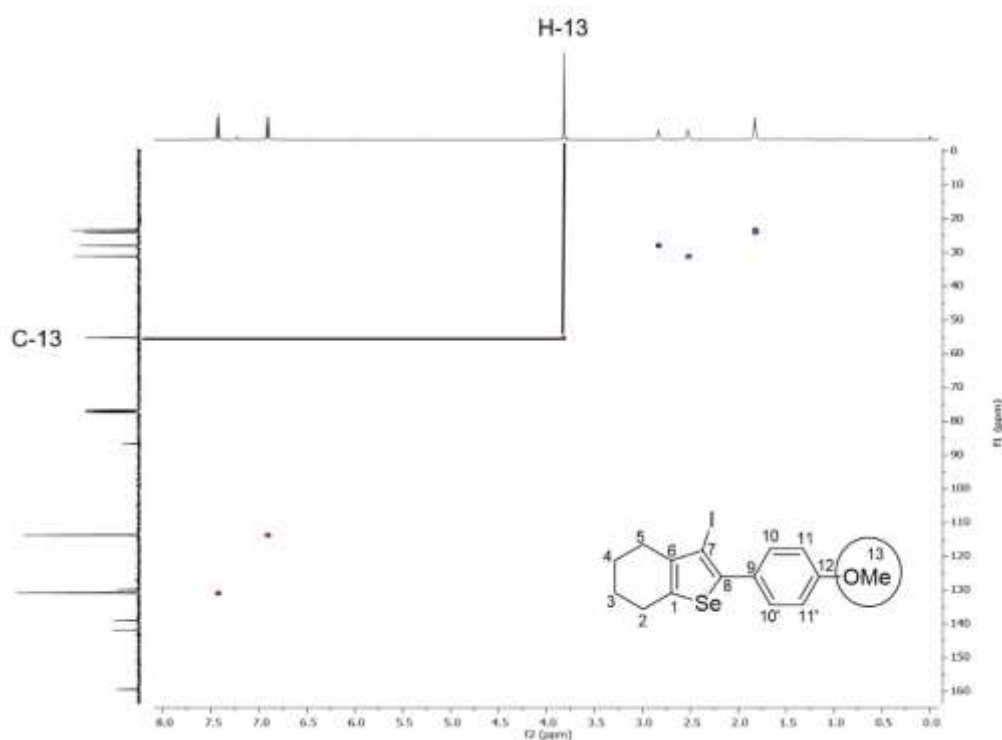


Figura 13 – Experimento de RMN de DEPT-135 do composto **2d**.



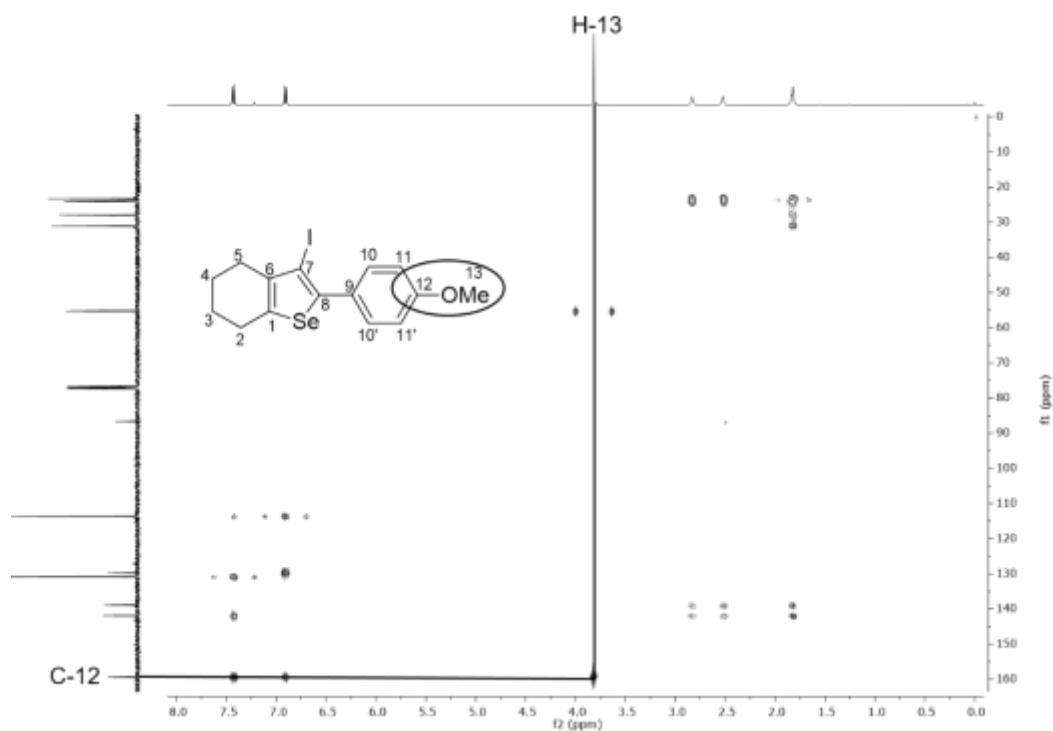
Conhecendo-se o carbono C-13 através de seu deslocamento químico e confirmado pelo experimento DEPT-135, podem-se determinar os hidrogênios H-13 da metoxila através do experimento de HSQC (Figura 14).

Figura 14 – Experimento de RMN de HSQC do composto **2d**.



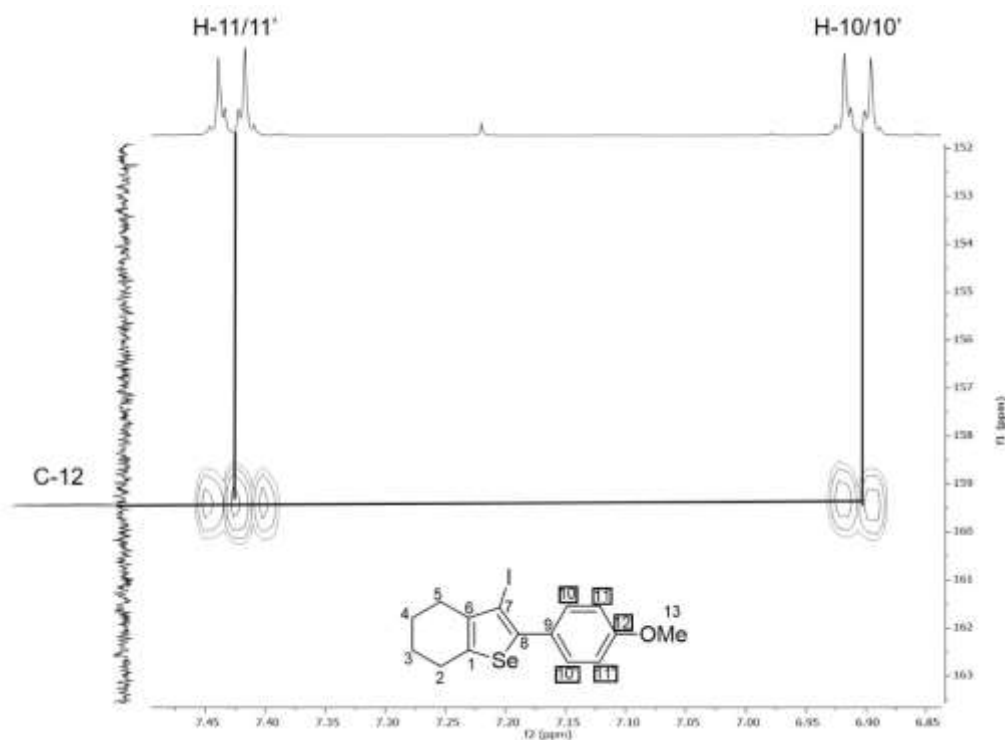
Através do experimento de HMBC, pode-se determinar o carbono C-12 partindo-se dos hidrogênios H-13, por ser o único acoplamento observado para estes hidrogênios (Figura 15).

Figura 15 – Experimento de RMN de HMBC do composto **2d**.



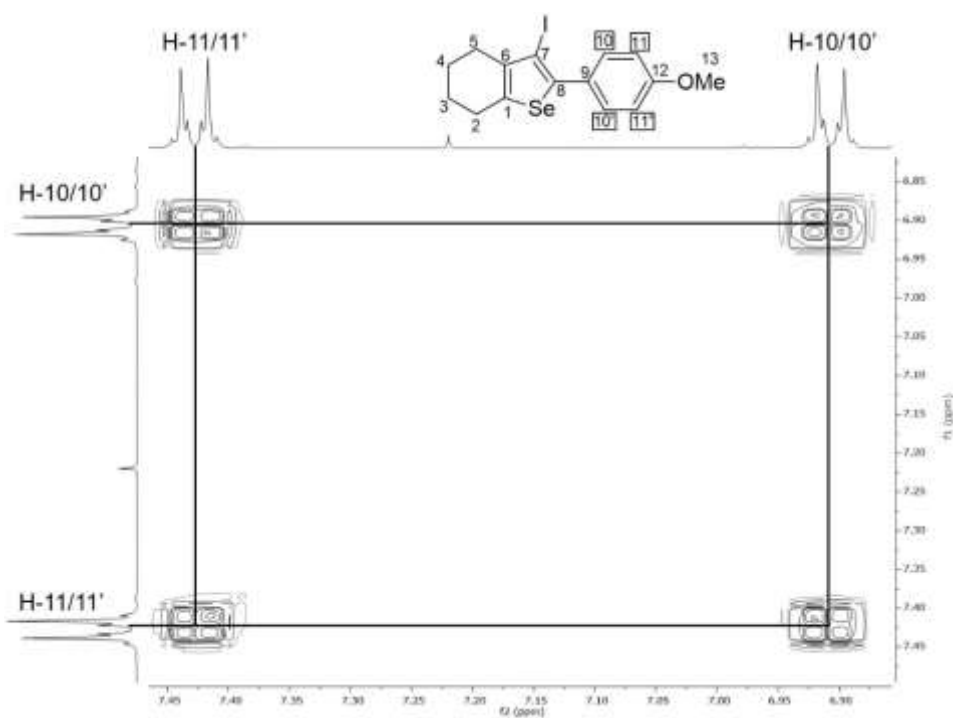
A partir do carbono C-12, pode-se chegar aos hidrogênios H-10/10' e H-11/11' através do experimento de HMBC (Figura 16).

Figura 16 – Experimento de RMN de HMBC do composto **2d**.



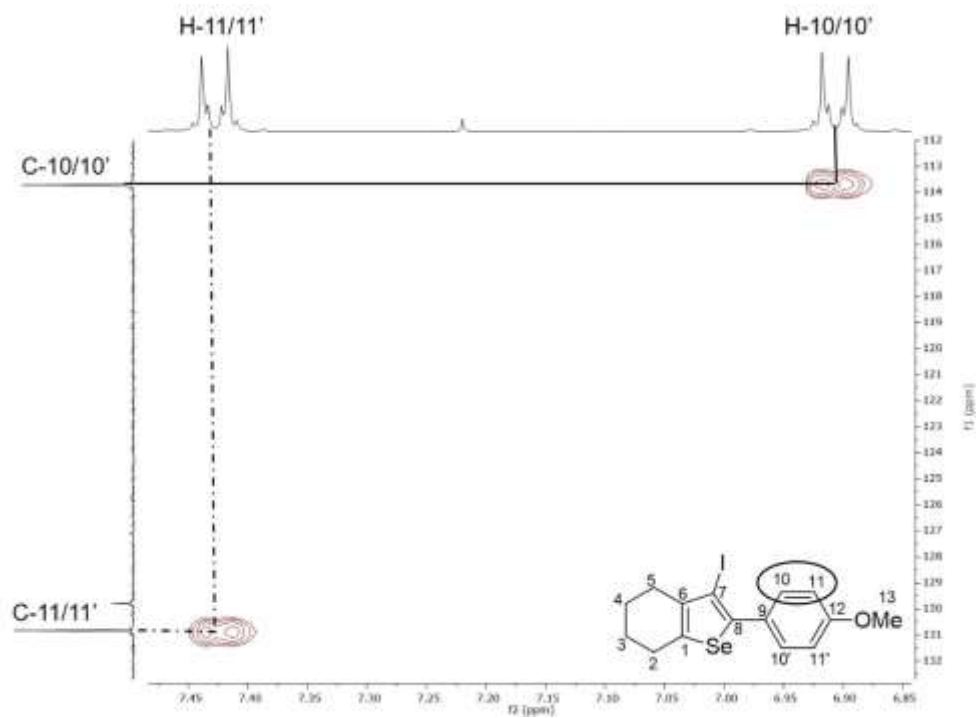
Pode-se ainda confirmar a relação entre os hidrogênios H-10/10' e H-11/11' utilizando-se o experimento COSY, empregado para identificar hidrogênios vizinhos (Figura 17).

Figura 17 – Experimento de RMN de COSY do composto **2d**.



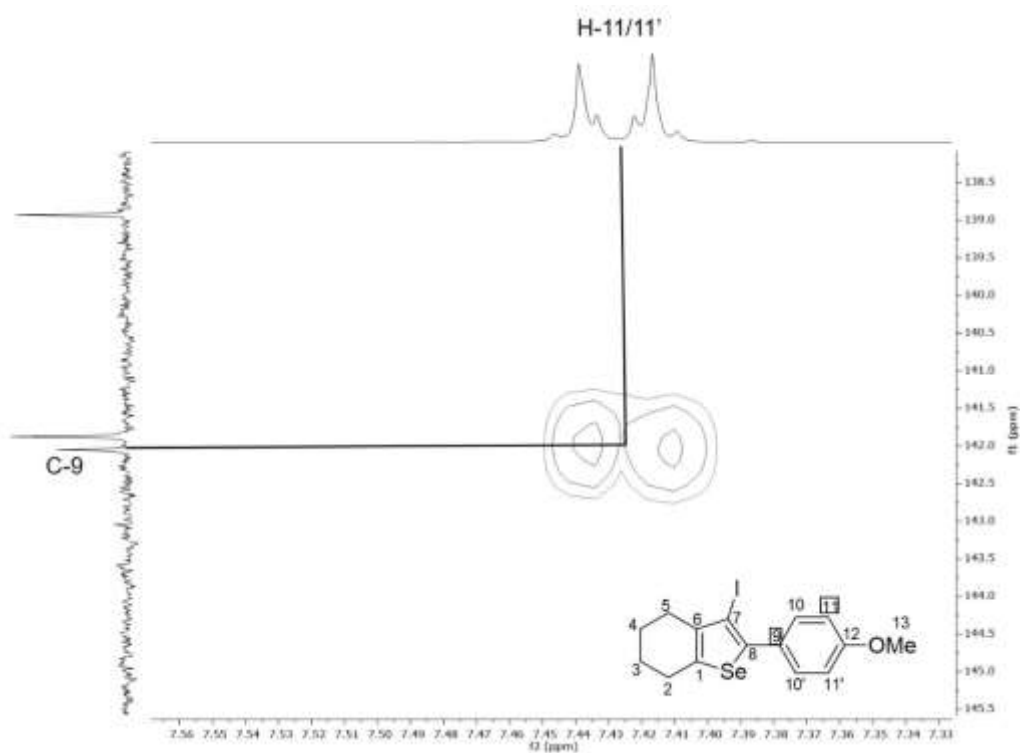
Com o auxílio do experimento de HSQC podem ser, em seguida, atribuídos os carbonos C-10/10' e C-11/11' (Figura 18).

Figura 18 – Experimento de RMN de HSQC do composto **2d**.

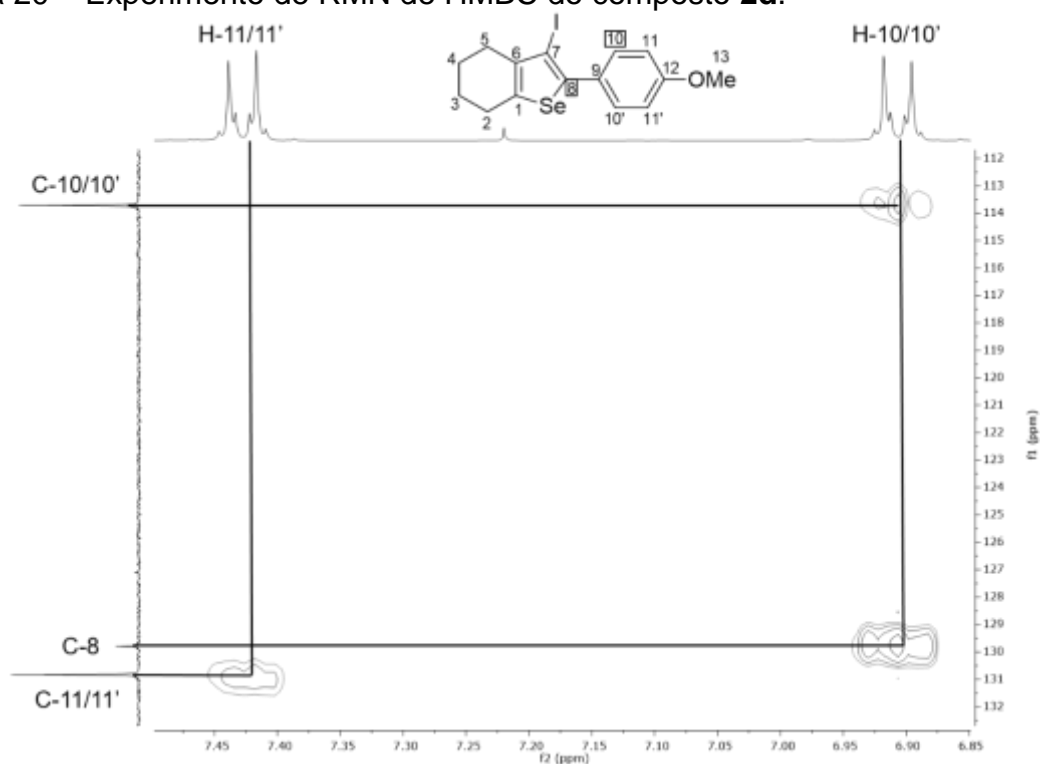


Pode-se atribuir o carbono C-9 utilizando o experimento de HMBC, em que nele aparece o acoplamento com os hidrogênios H-11/11' (Figura 19).

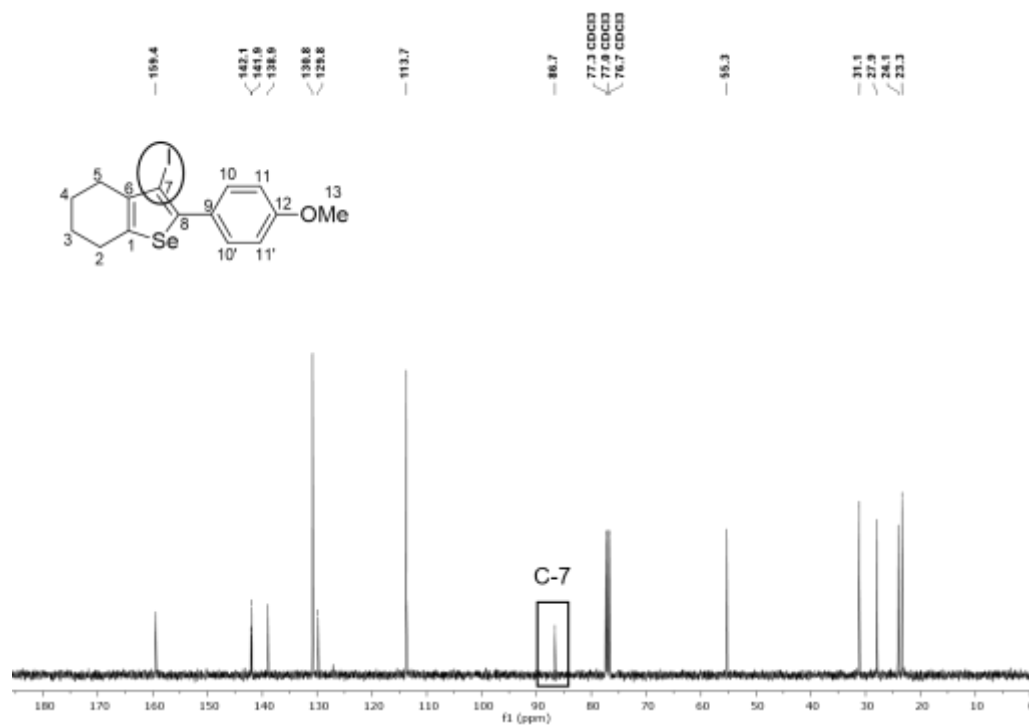
Figura 19 – Experimento de RMN de HMBC do composto **2d**.



Ainda utilizando o experimento de HMBC, atribui-se o carbono C-8, pois este mostra um acoplamento com os hidrogênios H-10/10' (Figura 20). Pode-se observar ainda o acoplamento entre os hidrogênios H-10 e H-11 com os carbonos C-10' e C-11'.

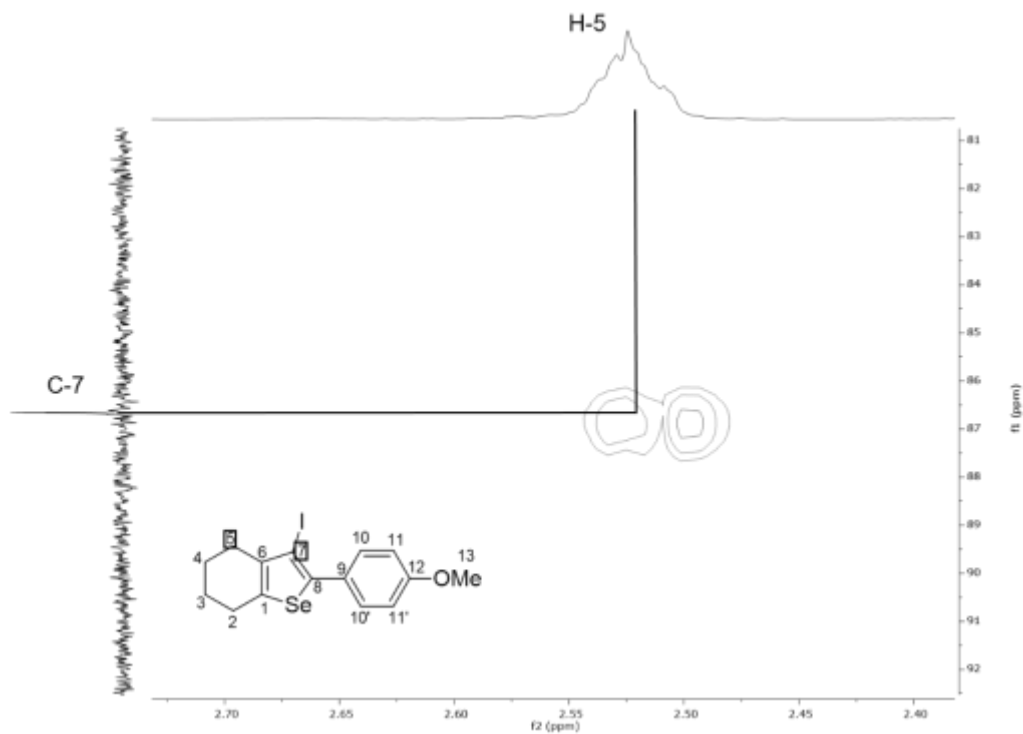
Figura 20 – Experimento de RMN de HMBC do composto **2d**.

Devido ao efeito de blindagem causado pelo átomo de iodo, pode-se identificar o carbono ligado diretamente a ele como sendo C-7, em 86,7 ppm (Figura 21).

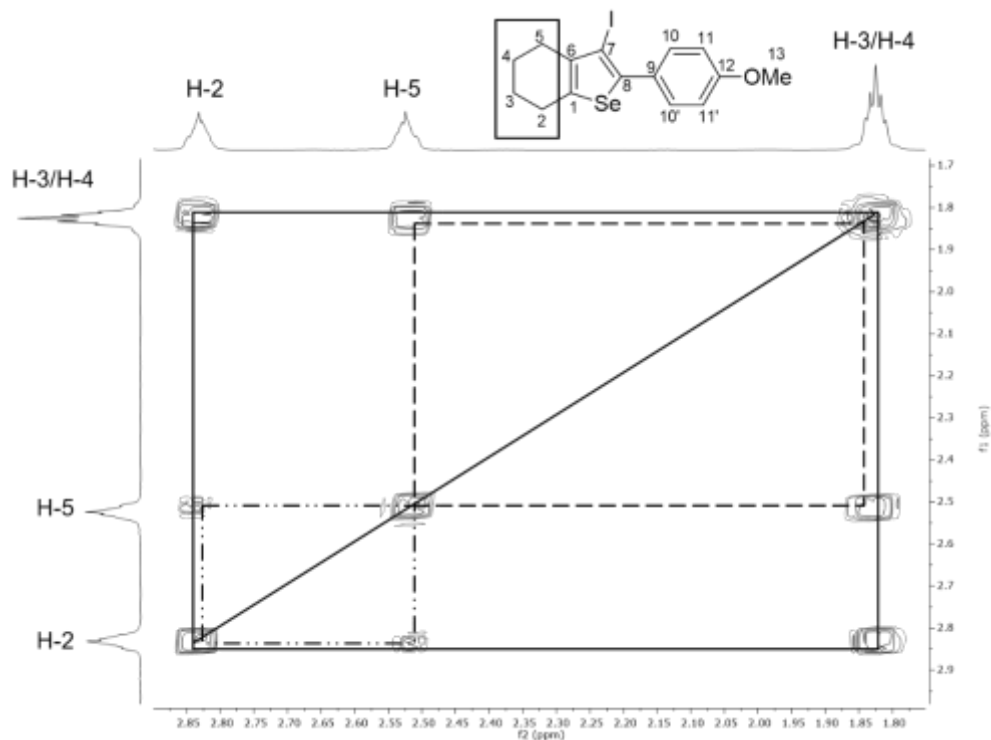
Figura 21 – Experimento de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2d**.

Com a identificação do carbono C-7, é possível a atribuição do hidrogênio H-5 através da análise do experimento de HMBC, uma vez que somente este acoplamento é realizado pelo carbono C-7 (Figura 22).

Figura 22 – Experimento de RMN de HMBC do composto **2d**.



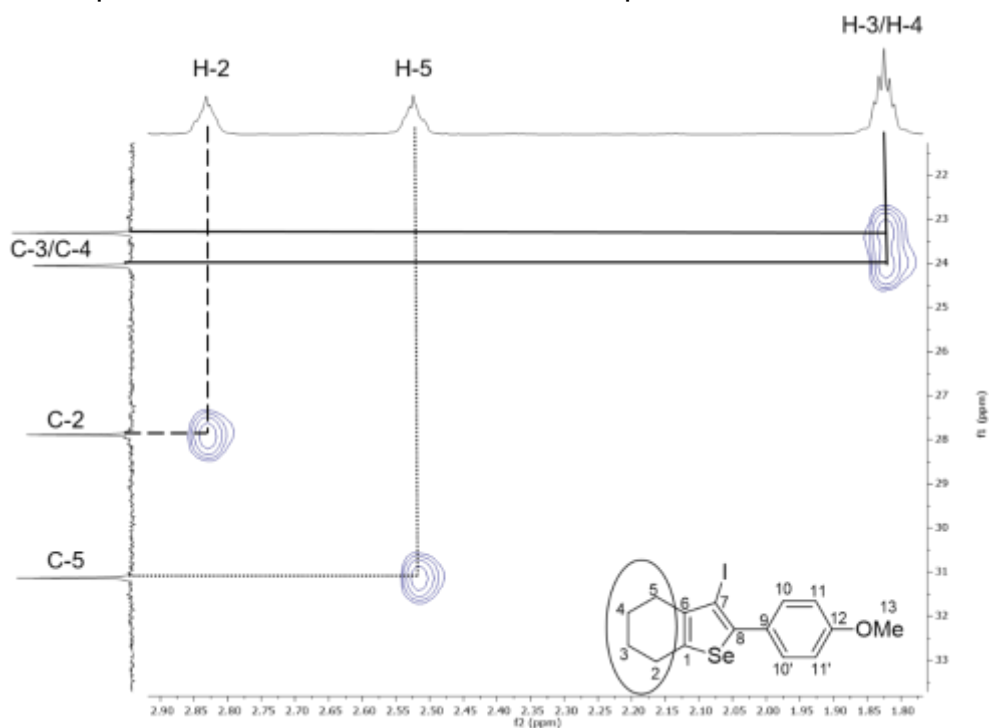
Ao utilizar o experimento de COSY observa-se a correlação entre os hidrogênios alquílicos, na qual o hidrogênio H-5 correlaciona-se com os hidrogênios H-3 e H-4, que estão sobrepostos no mesmo sinal. Pode-se observar uma correlação de menor intensidade entre os hidrogênios H-5 e H-2, além da correlação entre o hidrogênio H-2 e os hidrogênios H-3/H-4 (Figura 23).

Figura 23 – Experimento de RMN de COSY do composto **2d**.

A Figura 24 traz o experimento de HSQC do composto **2d**, em que podem ser relacionados os sinais dos hidrogênios alifáticos H-2 e H-5 com os sinais dos seus respectivos carbonos. Os carbonos C-3 e C-4 não puderam ser atribuídos, uma vez que os sinais dos hidrogênios estão sobrepostos, impossibilitando a identificação.

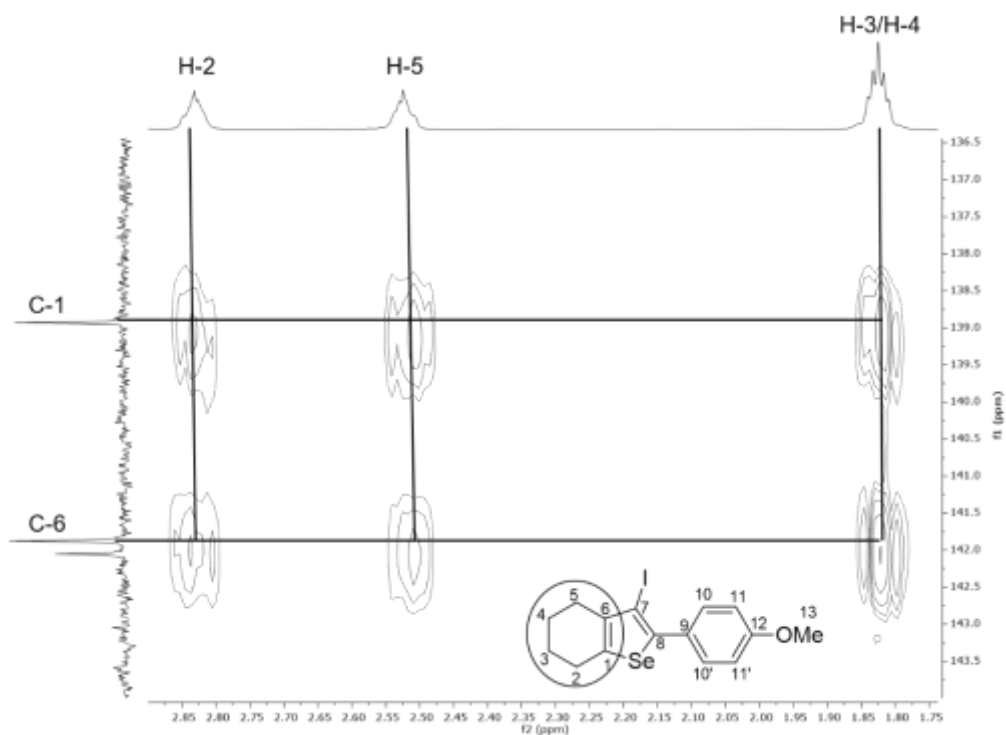


Figura 24 – Experimento de RMN de HSQC do composto **2d**.



Finalmente, os carbonos C-1 e C-6 são atribuídos devido ao efeito de blindagem do átomo de selênio, uma vez que ambos acoplam com os mesmos hidrogênios no experimento de HMBC (Figura 25).

Figura 25 – Experimento de RMN de HMBC do composto **2d**.



Devido à influência eletrônica dos substituintes, alterações quanto aos deslocamentos dos sinais nos demais compostos são observadas. Ademais da elucidação das estruturas por experimentos de RMN, os compostos **2a**, **2s** e **2t** puderam ter suas estruturas confirmadas por análise de difração de raios-X (Figuras 26, 27 e 28).

Figura 26 – Representação ORTEP do composto **2a**.

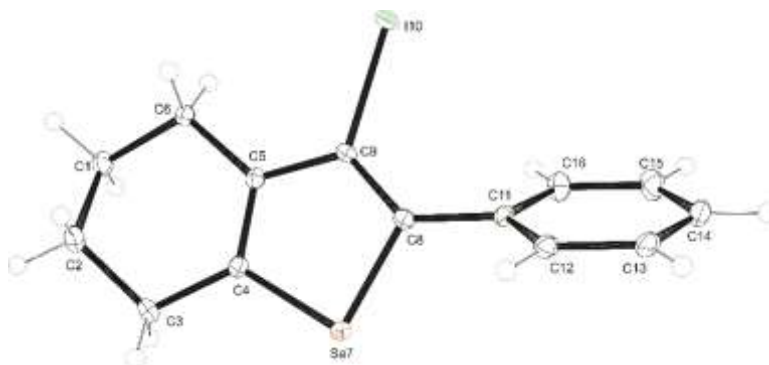


Figura 27 – Representação ORTEP do composto **2s**.

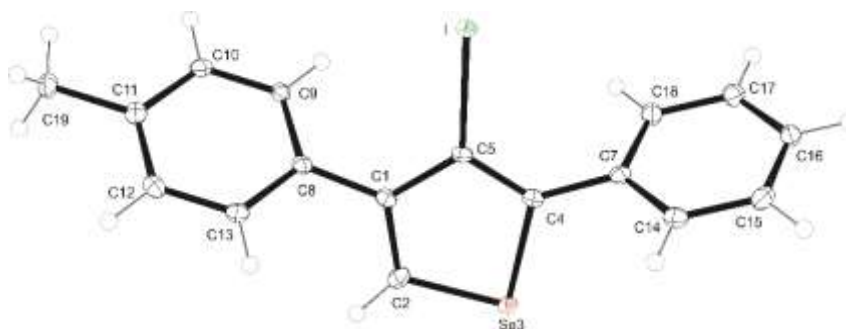
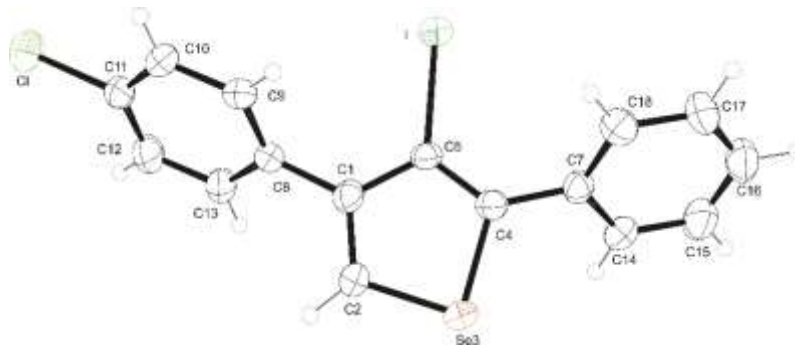


Figura 28 – Representação ORTEP do composto **2t**.

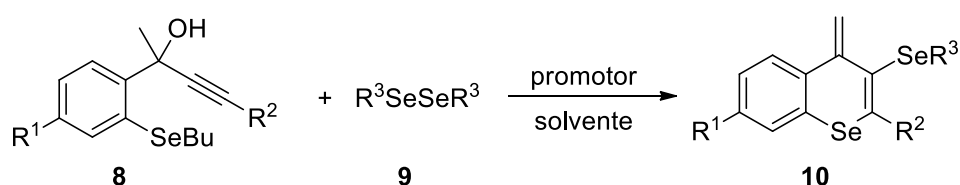


### 3.2 SÍNTESE REGIOSSELETIVA DOS 4*H*-SELENOCROMENO **9** VIA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR FeCl<sub>3</sub> E DISSELENETO DE DIORGANOÍLA

Compostos heterocíclicos de seis membros estão entre as unidades estruturais mais comuns encontradas em produtos naturais (BATISTA et al., 2008), além de apresentarem inúmeras atividades biológicas e farmacológicas importantes (GUPTA et al., 2016; JESUMOROTI et al., 2019). Porém há pouquíssimos relatos sobre os anéis de seis membros contendo o átomo de selênio em sua estrutura (ELSHERBINI; HAMAMA; ZOOROB, 2017; SCHNEIDER et al., 2011; STEFANI et al., 2019).

Em razão das inúmeras propriedades relevantes apresentadas por heterociclos de seis membros e os poucos relatos em relação a estes contendo selênio em sua estrutura, fomos motivados a estudar a síntese dos 4*H*-selenocromeno **10** via reações de ciclização intramolecular dos álcoois alquinilarílicos **8**, utilizando sais de ferro e os disseleneto de diorganoíla **9** para promover este processo (Esquema 38).

Esquema 38



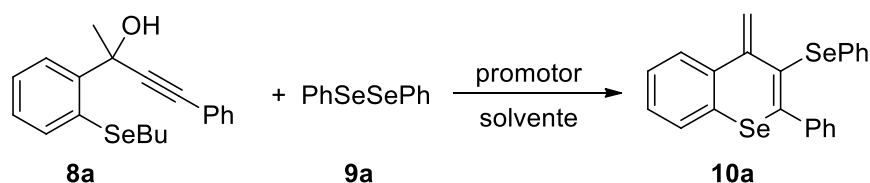
#### 3.2.1 Síntese dos 4*H*-selenocromeno **10**

O primeiro teste experimental realizado foi baseado em metodologias já desenvolvidas em nosso laboratório, utilizando-se uma mistura de FeCl<sub>3</sub> e dicalcogenetos de diorganoíla (NETO et al., 2016; RECCHI; BACK; ZENI, 2017). Assim, adicionaram-se 3 equivalentes do disseleneto de difenila **9** (0,75 mmol) a uma solução de 3 equivalentes de FeCl<sub>3</sub> (0,75 mmol) em 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente, à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte (argônio). Após 15 minutos sob agitação, o material de partida **8a** (0,25 mmol) foi adicionado, e deixou-se a

reação sob agitação nestas condições por 16 horas. Assim, obtendo-se o produto 4*H*-selenocromeno **10a** em 40% de rendimento (Tabela 8, Linha 1).

Motivados por este resultado promissor, realizamos uma série de testes a fim de se estabelecer os melhores parâmetros de reação para a obtenção dos 4*H*-selenocromeno **10**. Estudaram-se os efeitos da temperatura, do solvente e da atmosfera, a quantidade e espécie de ferro a ser empregada, bem como a quantidade ideal de disseleneto de difenila (Tabela 8).

Tabela 8 - Otimização das condições de reação para a obtenção do 4*H*-selenocromeno **10a**<sup>a</sup>



(Continua)

#	(PhSe) <sub>2</sub> (equiv.)	Promotor (equiv.)	Solvente	t (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	3.0	FeCl <sub>3</sub> (3.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	40
2	1.5	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	58
3	1.5	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	1,4-dioxano	16	- <sup>c</sup>
4	1.5	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	DMF	16	10
5	1.5	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	DCE	16	60
6	1.5	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	Tolueno	16	49
7	1.5	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>3</sub> CN	16	25
8	1.5	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	16	49
9	2.0	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	59
10	1.0	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	58
11	0.5	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	41
12	1.0	FeCl <sub>3</sub> (1.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	30
13	1.0	FeCl <sub>3</sub> (2.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	55
14	1.0	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	43 <sup>d</sup>
15	1.0	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	DCE	16	34 <sup>d</sup>
16	1.0	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	40 <sup>e</sup>
17	1.0	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	24
18	1.0	FeCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	27

Tabela 8 – Otimização das condições de reação para a obtenção do 4*H*-selenocromeno **10a**<sup>a</sup>

#	(PhSe) <sub>2</sub> (equiv.)	Promotor (equiv.)	Solvente	t (h)	(Conclusão)
					Rend. (%) <sup>b</sup>
<b>19</b>	1.0	Ferroceno (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	- <sup>c</sup>
<b>20</b>	1.0	Fe(acac) <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	- <sup>c</sup>
<b>21</b>	1.0	OEt <sub>2</sub> BF <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	15
<b>22</b>	1.0	FeCl <sub>3</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	57
<b>23</b>	<b>1.0</b>	<b>FeCl<sub>3</sub> (1.5)</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>2</b>	<b>60</b>

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se **8a** (0,25 mmol), disseleneto de difenila **9a**, promotor e solvente (3 mL), sob atmosfera de Nitrogênio e temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimento isolado após coluna cromatográfica. <sup>c</sup> Não houve formação do produto desejado. <sup>d</sup> Reação realizada a temperatura de refluxo. <sup>e</sup> Reação realizada em atmosfera aeróbica.

Como no teste inicial optou-se por utilizar quantidades em excesso de cloreto férrico e disseleneto de difenila, diminui-se estas quantidades em um segundo teste reacional, fazendo-se uso de 1,5 equivalentes de disseleneto de difenila (0,375 mmol) e 1,5 equivalentes de FeCl<sub>3</sub> (0,375 mmol) em 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente, ainda a temperatura ambiente e em atmosfera inerte, por um período de 16 horas de reação (Tabela 8, Linha 2). Deste modo, foi possível observar o produto desejado em 58% de rendimento.

Analisando-se que o uso de menores quantidades de disseleneto de difenila e do sal de ferro levaram a um rendimento mais elevado, variaram-se os solventes utilizados a fim de selecionar o mais adequado para a reação. Ao utilizar-se 1,4-dioxano como solvente, não houve o consumo do material de partida **8a**, e o produto **10a** não foi formado e (Tabela 8, Linha 3). Já a utilização de DMF levou à formação de apenas 10% do 4*H*-selenocromeno **10a** (Tabela 8, Linha 4). Acredita-se que estes resultados podem ser explicados por uma afinidade entre os solventes, atuantes como bases de Lewis, e o FeCl<sub>3</sub>, atuante como ácido de Lewis, uma vez que tal interação conduz à inativação parcial ou total do sal de ferro como catalisador para a síntese. A utilização de DCE e tolueno como solventes levaram à formação do produto **10a** em 60% e 49% de rendimento, respectivamente (Tabela 8, Linhas 5 e 6). Por fim, testou-se o uso de CH<sub>3</sub>CN e CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, os quais levaram a formação de, respectivamente, 25 e 49% de rendimento do 4*H*-selenocromeno **10a** (Tabela 8, Linhas 7 e 8). Optou-se por manter o uso de dicloro metano como solvente, uma vez que este levou a um dos maiores rendimentos do produto

desejado, e por apresentar-se em maior disponibilidade em nosso laboratório, comparando-se com o solvente DCE.

Observou-se, ainda, que a quantidade de disseleneto de difenila não afetou significativamente o comportamento da reação. Empregando-se quantidades de 1 e 2 equivalentes, a obtenção do produto manteve-se em rendimento similar (Tabela 8, Linhas 9 e 10). Já com a diminuição de PhSeSePh para 0,5 equivalentes, notou-se um decréscimo no rendimento, levando à formação do produto **10a** a 41% (Tabela 8, Linha 11). A quantidade selecionada para dar continuidade ao estudo foi de 1 equivalente de PhSeSePh, então.

A variação da quantidade de FeCl<sub>3</sub> empregado na reação levou a um decréscimo significativo no rendimento da reação, uma vez que quando empregado 1 equivalente de cloreto férrico, em vez de 1,5 equivalente, o rendimento do produto formado foi de apenas 30% (Tabela 8, Linha 12). A utilização de uma maior quantidade do sal, 2 equivalentes de cloreto de ferro (III), também não se mostrou eficiente, levando a formação do produto **10a** em 55% de rendimento (Tabela 8, Linha 13). Sendo assim, estabeleceu-se a quantidade de FeCl<sub>3</sub> em 1,5 equivalentes como sendo a ideal.

Com o intuito de analisar a influência da temperatura neste processo de ciclização, testou-se o uso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 40°C e de DCE à 80°C. Neste segundo teste, utilizou-se o solvente DCE por apresentar um ponto de ebulição mais elevado que CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Pôde-se observar que o aumento da temperatura levou a um decréscimo de rendimento em ambas reações (Tabela 8, Linhas 14 e 15).

Com o propósito de tornar a metodologia mais prática e econômica, testou-se conduzir a ciclização do substrato **8a** sob atmosfera aberta (Tabela 8, Linha 16). Este sistema, apesar de levar a formação do produto **10a** em 40% de rendimento, não superou o rendimento da reação conduzida em atmosfera inerte.

A espécie do sal de ferro também se mostrou extremamente importante para o processo de ciclização. Espécies hidratadas de ferro, como o FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O e FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O mostraram-se pouco eficientes para a formação do produto desejado, uma vez que levaram a rendimentos de apenas 24 e 27%, respectivamente (Tabela 8, Linhas 17 e 18). O ferroceno, um metalloceno formado por Fe<sup>0</sup>, não apresentou reatividade frente a este tipo de reação (Tabela 8, Linha 19), o que pode ser explicado uma vez que a formação do produto depende da formação de um complexo de ferro reativo. Quando utilizou-se o Fe(acac)<sub>3</sub>, também não houve a

formação do 4*H*-selenocromeno **10a** (Tabela 8, Linha 20), que pode ser devido a esta espécie de ferro ser um complexo formado por um ligante bidentado (ânion acetilacetato) e o ferro, que estão fortemente ligados de forma covalente, e para romper esta ligação termodinamicamente estável (Fe-O) e deixar o ferro ativo para a síntese, seria necessária uma energia muito grande.

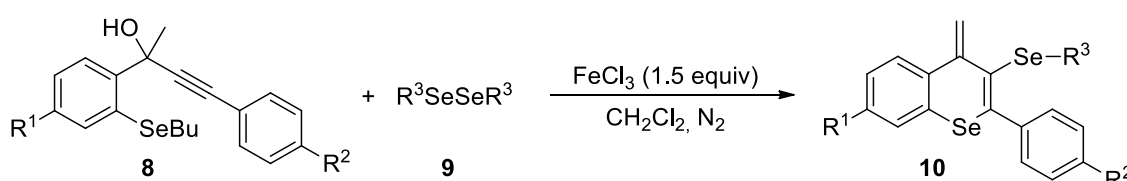
Também foi estudada a eficácia do BF<sub>3</sub>.OEt ao invés de um sal de ferro, por se tratar de outra espécie de ácido de Lewis, entretanto a formação do produto **10a** ocorreu em apenas 15% de rendimento (Tabela 8, Linha 21).

A fim de estudar a influência do tempo reacional no rendimento do produto, deixou-se a reação sob agitação por 6 e 2 horas (Tabela 8, Linhas 22 e 23). Pode-se observar que não houve influência do tempo reacional para a obtenção do produto **10a**, adotando-se o tempo de 2 horas como melhor condição, para este substrato.

Após uma análise detalhada dos experimentos conduzidos, considerou-se como condição ideal para a reação de ciclização a utilização de 1 equivalente de disseleneto de difenila, 1,5 equivalentes de cloreto férrico em 3 mL de diclorometano como solvente, atmosfera inerte à temperatura ambiente pelo tempo de 2 horas, para uma escala de 0,25 mmol de material de partida, pois esta condição levou à formação do 4*H*-selenocromeno **10a** em 60% de rendimento (Tabela 8, Linha 23).

Com a condição ideal de ciclização definida, partiu-se para investigação da generalidade deste sistema de reação frente a diferentes disselenetos de diorganoíla e dos álcoois alquinilarílicos substituídos **8** para a síntese de uma série de 4*H*-selenocromenos **10**. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9 – Síntese 4-metileno-4*H*-selenocromeno **10a-aa**<sup>a</sup>



(Continua)

#	Alcool alquinilarílico <b>8</b>	R <sup>3</sup>	4 <i>H</i> -selenocromeno <b>10</b>	Rend. <sup>b</sup> (t)
1		Ph <b>9a</b>		60% (2h)

Tabela 9 – Síntese 4-metileno-4*H*-selenocromeno **10a-aa**<sup>a</sup>

(Continua)

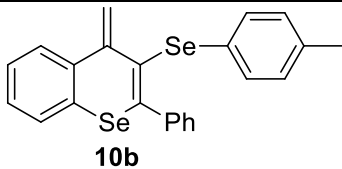
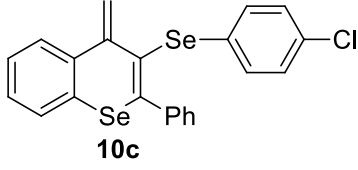
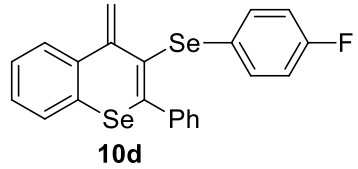
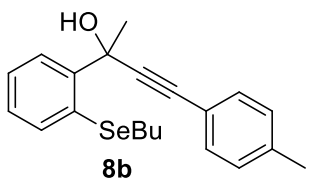
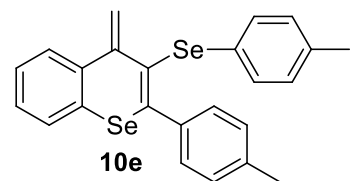
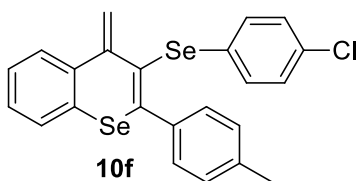
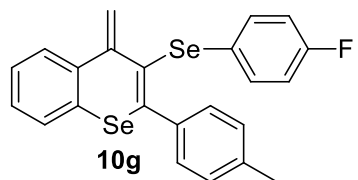
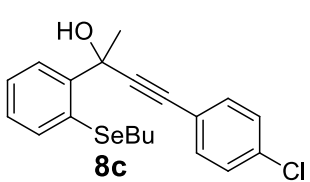
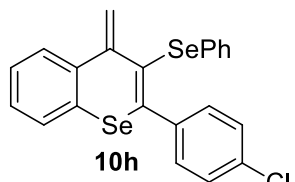
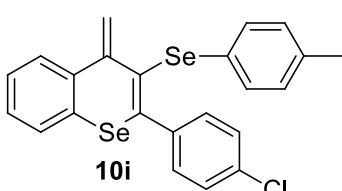
#	Alcool alquinilarílico <b>8</b>	R <sup>3</sup>	4 <i>H</i> -selenocromeno <b>10</b>	Rend. <sup>b</sup> (t)
2	<b>8a</b>	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9b</b>	 <b>10b</b>	50% (7h)
3	<b>8a</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9c</b>	 <b>10c</b>	51% (8h)
4	<b>8a</b>	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9d</b>	 <b>10d</b>	48% (8h)
5	 <b>8b</b>	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9b</b>	 <b>10e</b>	39% (4h)
6	<b>8b</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9c</b>	 <b>10f</b>	43% (3h)
7	<b>8b</b>	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9d</b>	 <b>10g</b>	61% (3h)
8	 <b>8c</b>	Ph <b>9a</b>	 <b>10h</b>	66% (5h)
9	<b>8c</b>	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9b</b>	 <b>10i</b>	35% (6h)



Tabela 9 – Síntese 4-metileno-4*H*-selenocromeno **10a-aa**<sup>a</sup>

(Continua)

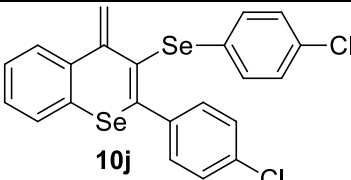
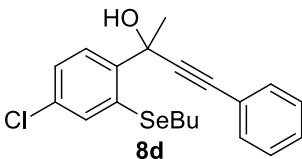
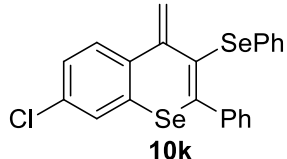
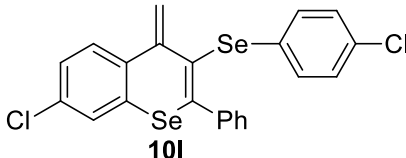
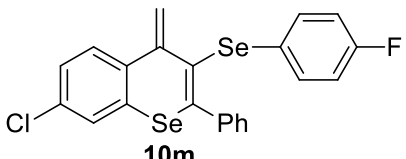
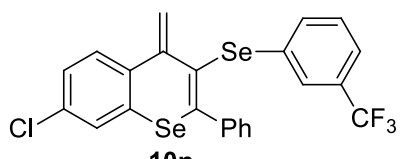
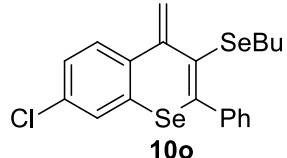
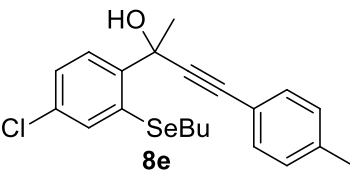
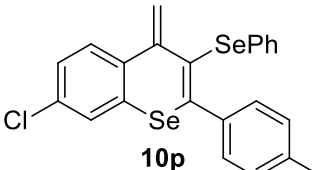
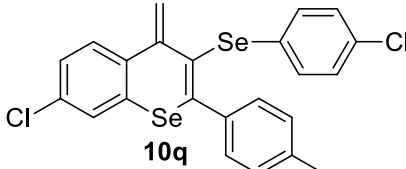
#	Alcool alquilarílico <b>8</b>	R <sup>3</sup>	4 <i>H</i> -selenocromeno <b>10</b>	Rend. <sup>b</sup> (t)
10	<b>8c</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9c</b>	 <b>10j</b>	49% (5h)
11	 <b>8d</b>	Ph <b>9a</b>	 <b>10k</b>	55% (7h)
12	<b>8d</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9c</b>	 <b>10l</b>	45% (5h)
13	<b>8d</b>	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9d</b>	 <b>10m</b>	70% (6h)
14	<b>8d</b>	<i>m</i> -CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9e</b>	 <b>10n</b>	46% (7h)
15	<b>8d</b>	Bu <b>9f</b>	 <b>10o</b>	54% (4h)
16	 <b>8e</b>	Ph <b>9a</b>	 <b>10p</b>	44% (2h)
17	<b>8e</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9c</b>	 <b>10q</b>	56% (3h)

Tabela 9 – Síntese 4-metileno-4*H*-selenocromeno 10a-aa<sup>a</sup>

(Continua)

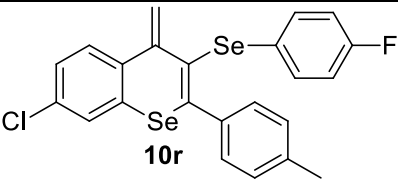
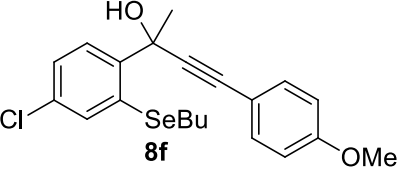
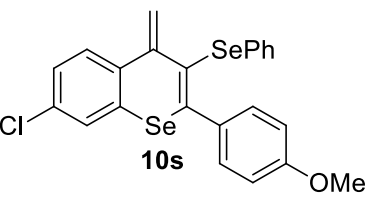
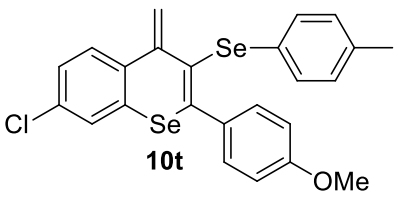
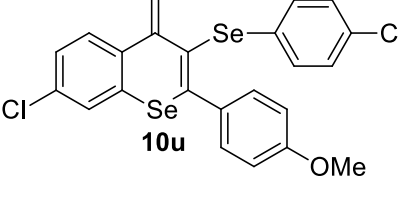
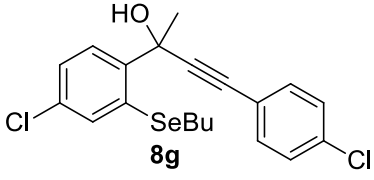
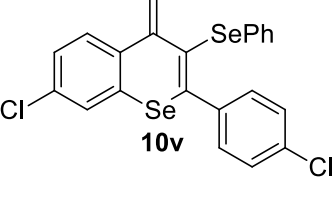
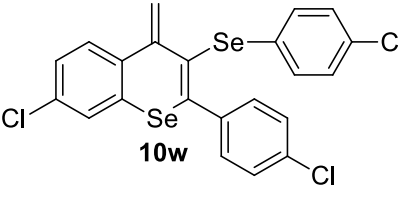
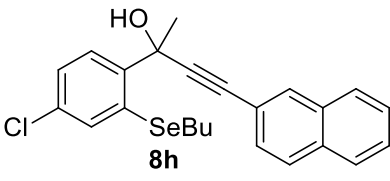
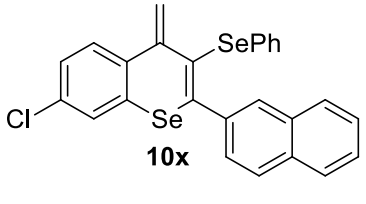
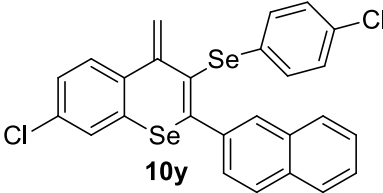
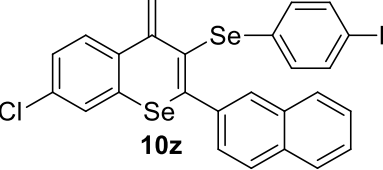
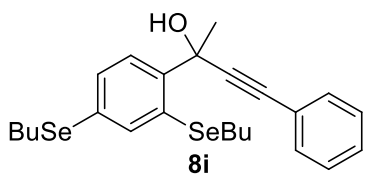
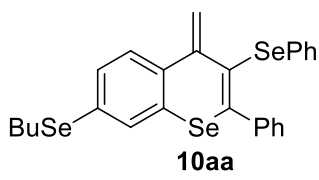
#	Alcool alquinilarílico 8	R <sup>3</sup>	4 <i>H</i> -selenocromeno 10	Rend. <sup>b</sup> (t)
18	<b>8e</b>	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9d</b>	 <b>10r</b>	61% (3h)
19	 <b>8f</b>	Ph <b>9a</b>	 <b>10s</b>	53% (5h)
20	<b>8f</b>	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9b</b>	 <b>10t</b>	37% (8h)
21	<b>8f</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9c</b>	 <b>10u</b>	52% (4h)
22	 <b>8g</b>	Ph <b>9a</b>	 <b>10v</b>	64% (3h)
23	<b>8g</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9c</b>	 <b>10w</b>	71% (5h)
24	 <b>8h</b>	Ph <b>9a</b>	 <b>10x</b>	30% (6h)

Tabela 9 – Síntese 4-metileno-4*H*-selenocromeno **10a-aa**<sup>a</sup>

#	Alcool alquinilarílico <b>8</b>	R <sup>3</sup>	(Conclusão)	
			4 <i>H</i> -selenocromeno <b>10</b>	Rend. <sup>b</sup> (t)
25	<b>8h</b>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9c</b>		35% (3h)
26	<b>8h</b>	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <b>9d</b>		37% (7h)
27		Ph <b>9a</b>		35% (2h)

<sup>a</sup> Reações realizadas utilizando-se álcool alquinílico **8** (0,25 mmol), disseleneto de diorganoíla **9** (1 equiv), FeCl<sub>3</sub> (1,5 equiv) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) como solvente, sob atmosfera de nitrogênio e temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimento isolado após coluna cromatográfica.

Inicialmente, estudou-se o comportamento da reação de ciclização do álcool alquinílico **8a** frente a disselenetos de diorganoílas contendo diferentes substituintes do anel aromático (Tabela 9, Linhas 2-4). Pôde-se notar que tanto com a utilização de grupamento doador de densidade eletrônica (*p*-Me), quanto com grupamentos retiradores de densidade eletrônica (*p*-Cl, *p*-F), foi possível chegar aos respectivos 4*H*-selenocromeno **10b**, **10c** e **10d** em rendimentos moderados de 50, 51 e 48%, respectivamente. Estes experimentos mostram que a reação de ciclização do substrato **8a** não sofre considerável influência quanto a possíveis efeitos eletrônicos dos substituintes do disseleneto de diorganoíla **9**.

Em seguida, reações com diferentes álcoois alquinilarílicos **8** foram realizadas. A utilização do grupamento *p*-Me presente no anel aromático ligado diretamente à ligação tripla, substrato **8b**, levou à formação dos produtos desejados quando submetido à diferentes disselenetos de diorganoíla. Podemos observar que com a utilização do grupamento *p*-Me na porção do disseleneto de diarila **9b**, um rendimento inferior em relação aos disselenetos *p*-Cl **9c** e *p*-F **9d** foi observado. Nestes casos, foi possível a obtenção dos 4*H*-selenocromenos **10f**, **10g** e **10h** em, respectivamente, 39, 43 e 61% de rendimento (Tabela 9, Linhas 5-7).

A utilização do substrato **8c**, contendo o elemento Cl na posição *para* do anel aromático ligado a tripla ligação, mostrou-se eficaz para a formação do produto desejado **10h** frente ao disseleneto de difenila **9a**, uma vez que o produto foi obtido em 66% de rendimento após 5 horas de reação (Tabela 9, Linha 8). Por outro lado, a utilização dos disselenetos doador de densidade eletrônica **9b** e retirador de densidade eletrônica **9c** não mostraram a mesma eficácia, levando à formação dos produtos **10i** e **10j** em rendimentos de 35 e 49%, respectivamente (Tabela 9, Linhas 9 e 10).

Quando o disseleneto de difenila **9a** reagiu frente ao material de partida **8d**, contendo átomo de cloro ligado no mesmo anel aromático do selênio, levou a formação do produto desejado **10k** em 55% de rendimento (Tabela 9, Linha 11). O mesmo substrato **8d** foi submetido a diferentes disselenetos com grupamentos retiradores de elétrons, e pode-se observar que na presença dos grupamentos *p*-Cl **9c** e *m*-CF<sub>3</sub> **9e** o rendimento manteve-se na mesma faixa de variação, formando os produtos **10l** e **10n** em, respectivamente, 45 e 46% de rendimento (Tabela 9, Linhas 12 e 14). Já a utilização do grupamento *p*-F **9d**, levou a um rendimento elevado de 70% do produto **10m** (Tabela 9, Linha 13). Quando o disseleneto de dibutila **9f** foi utilizado como grupamento organocalcogênico, o correspondente 4*H*-selenocromeno **10o** foi isolado em 54% de rendimento (Tabela 9, Linha 15).

A metodologia de ciclização mostrou-se tolerante à utilização de substratos que continham diferentes grupamentos nos dois anéis aromáticos. No caso da utilização do grupamento Cl em **R**<sup>1</sup> e grupamentos doadores, como *p*-Me **8e** e *p*-OMe **8f** em **R**<sup>2</sup>, podemos notar que foi possível obter os respectivos produtos com diferentes disselenetos de diorganoíla (Tabela 9, Linhas 16-21). A reação entre o substrato **8e** e o disseleneto de difenila **9a**, após 2 horas, levou ao consumo total do material de partida e a formação do 4*H*-selenocromeno **10p** em 44% de rendimento (Tabela 9, Linha 16). Observou-se que o substrato **8e** na presença de disseleneto de *p*-Cl **9c** e *p*-F **9d**, levou a um produto com acréscimo do rendimento, podendo ser isolados em 56 e 61% os produtos **10q** e **10r** (Tabela 9, Linhas 17 e 18). A presença dos grupamentos *p*-Cl e *p*-OMe no substrato **8f** levou a obtenção do produto **10s** em 53% de rendimento (Tabela 9, Linha 19). Podemos observar que o grupamento presente no disseleneto de diarila influencia diretamente no rendimento da reação, uma vez que a presença de um grupamento doador de densidade eletrônica (*p*-Me) levou a um rendimento inferior de 37% do produto **10t** após 8 horas de reação

(Tabela 9, Linha 20), e na presença do átomo retirador de densidade eletrônica (*p*-Cl), o produtor **10u** pode ser isolado, após 4 horas, em um rendimento de 52% (Tabela 9, Linha 21).

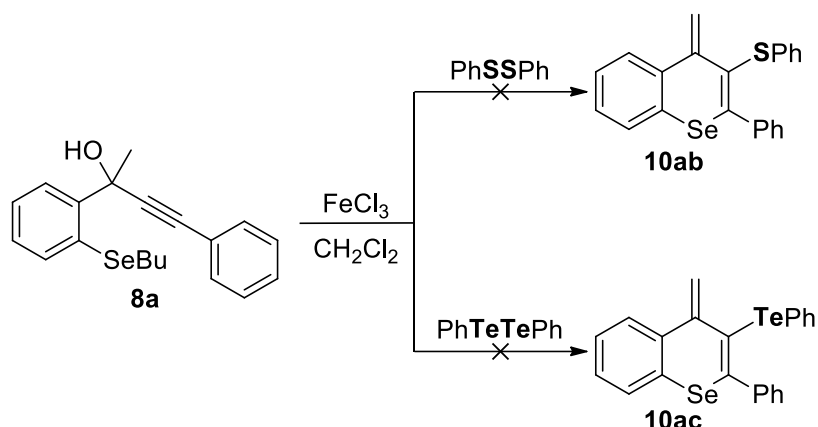
Utilizou-se como material de partida o substrato **8g**, que contém dois átomos de cloro em sua estrutura, levando à formação dos produtos **10v** e **10w** em 64 e 71% de rendimento, respectivamente (Tabela 9, Linhas 22 e 23). Pôde-se notar que a presença do átomo de cloro no anel aromático ligado à tripla ligação levou a um aumento considerável de rendimento, quando comparado ao uso de grupamentos doadores de densidade eletrônica (Linha 16 e 19 *versus* Linha 22 e Linhas 17 e 21 *versus* Linha 23).

Pôde-se empregar o grupamento 2-naftila na estrutura do material de partida a ser ciclizado. As reações com a utilização deste substrato **8h** se procederam na condição reacional desenvolvida, levando a rendimentos satisfatórios. Na presença de disseleneto de difenila **9a**, houve a formação do 4*H*-selenocromeno **10x** em apenas 30% de rendimento (Tabela 9, Linha 24). A utilização dos disselenetos de *p*-Cl **9c** e *p*-F **9d** levaram à formação dos produtos **10y** e **10z** em, respectivamente, 35 e 36% de rendimento (Tabela 9, Linhas 25 e 26). Os baixos rendimentos destas reações podem ser explicados pelo impedimento estérico oferecido pelo grupamento naftila presente na estrutura do material de partida.

Ainda, utilizou-se como material de partida o substrato **8i**, que contém dois átomos de selênio em sua estrutura. A reação de ciclização deste composto utilizando disseleneto de difenila **9a** levou ao isolamento do produto **10aa** em 35% de rendimento (Tabela 9, Linha 27).

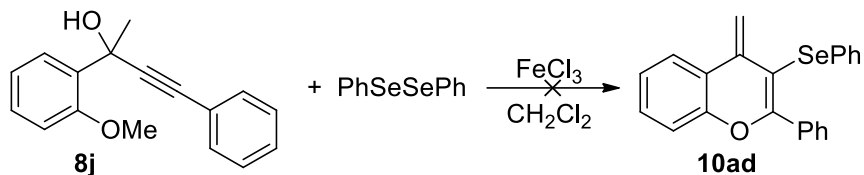
Com o objetivo de estudar o comportamento de outras espécies de dicalcogenetos de diorganoíla frente a estas reações de ciclização, utilizou-se o substrato padrão **8a** com o dissulfeto de difenila e o ditelureto de difenila. Infelizmente, em nenhum dos casos houve a formação dos produtos desejados, somente a recuperação do material de partida **8a** (Esquema 39).

## Esquema 39



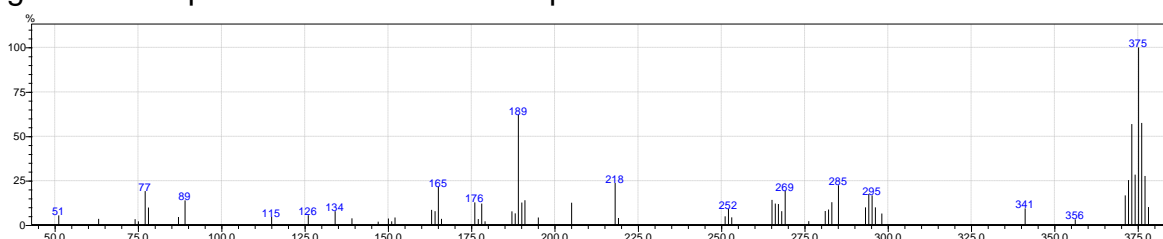
Tentou-se expandir a condição reacional para o substrato **1j**, que possui um átomo de oxigênio ao invés do selênio, o que levaria aos cromenos, outra classe de compostos (Esquema 40).

## Esquema 40



A reação levou ao consumo total do material de partida, e acompanhando-se a reação por CCD observou-se a formação de uma mancha roxa (diferente da característica do material de partida). Além disso, observamos a formação do produto desejado **10ad** ( $m/z = 375$ ) por análise de cromatografia gasosa com espectrometria de massa (CG/MS) da reação sem purificação (Figura 29). Porém a purificação por coluna cromatográfica levou à total decomposição do produto. Foram realizados inúmeros testes reacionais e testes de purificação, mas infelizmente não foi possível a obtenção do produto desejado isolado.

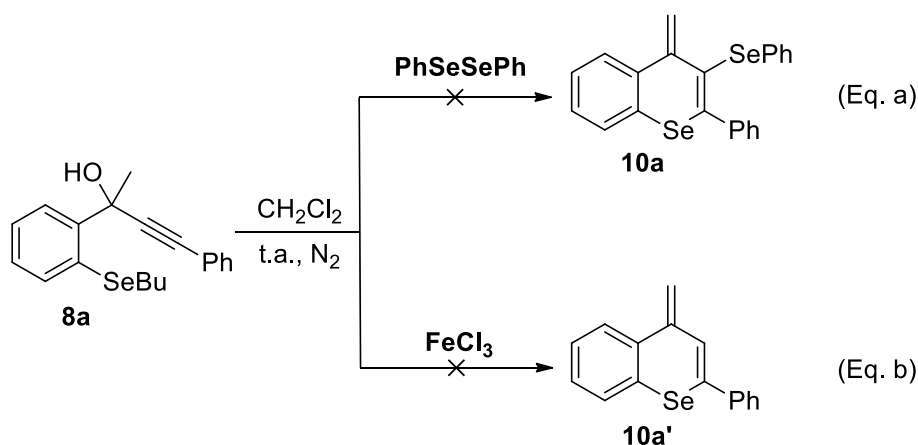
Figura 29 – Espectro de CG/MS do composto **10ad**.



### 3.2.2 Estudo e proposta de mecanismo para a reação de ciclização eletrofílica promovida por $\text{FeCl}_3$ e disseleneto de diorganoíla **9** dos álcoois alquinarílico **8**

O mecanismo plausível para este processo de ciclização intramolecular mediado por  $\text{FeCl}_3/\text{PhSeSePh}$  ainda não é claro, e um estudo aprofundado é extremamente necessário a fim de melhor compreender esta recente e versátil ferramenta sintética. Neste sentido, foram realizadas duas experiências que poderão ajudar a compreender alguns aspectos mecanísticos (Esquema 41).

Esquema 41



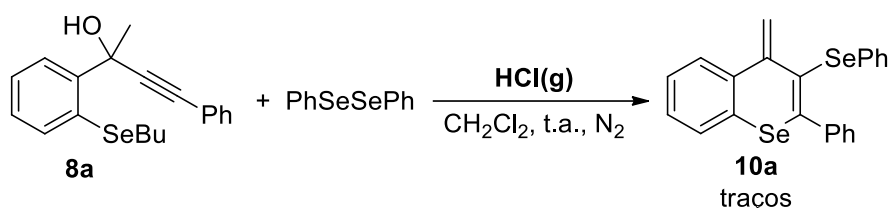
Quando o álcool alquiarílico **8a** foi submetido às condições de ciclização usando disseleneto de difenila, na ausência do sal de ferro (III), nenhum vestígio do produto **10a** foi observado e o material de partida **8a** pôde ser recuperado (Esquema 41, Equação a). Do mesmo modo, a reação do álcool **8a** utilizando apenas  $\text{FeCl}_3$  para promover o processo de ciclização não conduziu à formação do produto **10a'** (Esquema 41, Eq. b), o qual poderia ser formado por uma hidrogenação da posição C-3 do núcleo selenocromeno.

Ao analisar os experimentos anteriores, torna-se claro que este processo de ciclização depende da presença simultânea de disseleneto de difenila e cloreto férrico no sistema da reação. Este fato nos faz acreditar que possa ocorrer a coordenação entre o disseleneto de diarila e a espécie de ferro III, levando à formação de um agente responsável pela ciclização.

Para elucidar melhor o mecanismo, realizou-se a reação na presença de  $\text{HCl}$  gasoso e na ausência da espécie de ferro, acreditando-se que o  $\text{HCl}$  poderia ser

gerado *in situ* a partir do  $\text{FeCl}_3$  e este ser o responsável por promover a ciclização, uma vez que há relatos na literatura onde ciclização semelhante é promovida na presença de um ácido de Bronsted (GHOLAP; JANGID; FERNANDES, 2019; QIU et al., 2015). Assim, quando o substrato **8a** foi submetido à reação na presença de HCl gasoso e na ausência de cloreto de ferro (III), foi possível observar traços do produto **10a** (Esquema 42), mostrando que a ciclização não passa por esta via de mecanismo.

Esquema 42

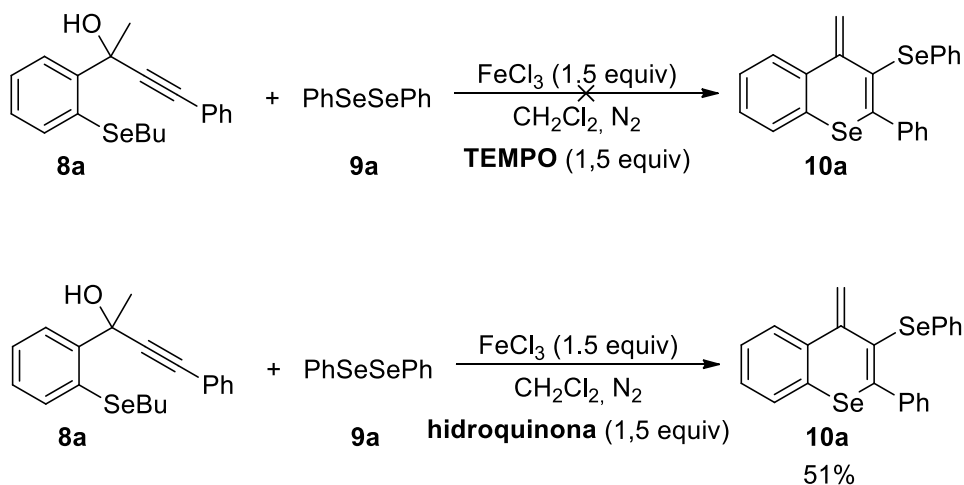


Ainda com o intuito de compreender o mecanismo do processo de ciclização do substrato **8a**, foram realizadas reações na condição ótima e na presença de dois diferentes inibidores radiculares, o *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO) e a hidroquinona (Esquema 43).

Observou-se que não houve a formação do produto na presença de TEMPO, porém há relatos da literatura mostrando que a combinação de uma espécie de ferro e TEMPO leva à oxidação do álcool (LIU; MA, 2013; SCEPANIAC et al., 2012). Já na presença da hidroquinona foi possível obter o produto **10a** com um rendimento de 51%, indicando que a formação do produto não ocorre via um mecanismo radicalar.

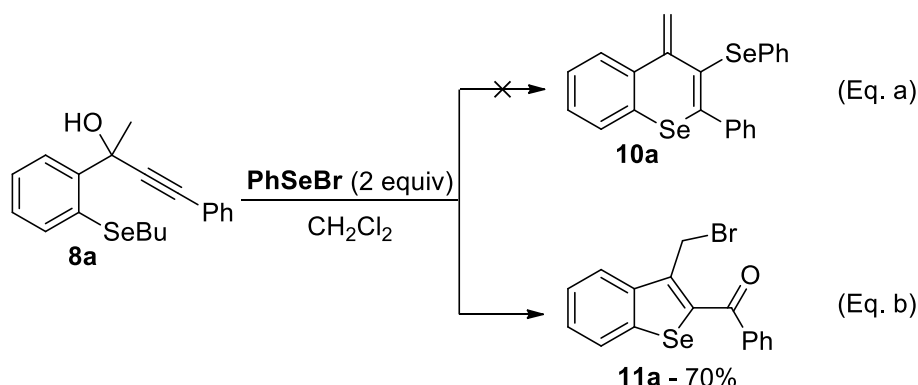


Esquema 43



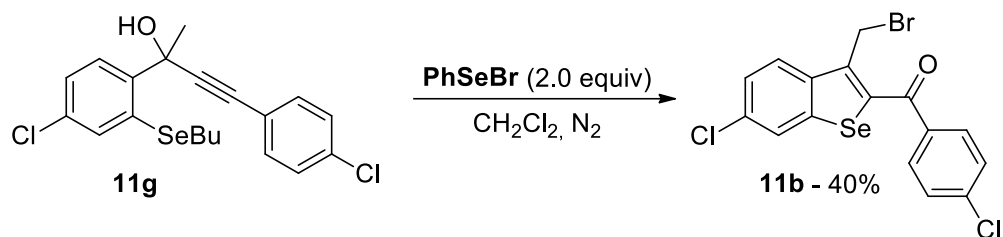
A fim de determinar se o produto **10a** é formado através do mecanismo de ciclização eletrofílica direta, onde a combinação de  $\text{FeCl}_3$  e disseleneto de difenila poderia levar a formação *in situ* da espécie eletrofílica, responsável pela ciclização (STEIN et al., 2010; ZHANG et al., 2010) foi realizado uma reação utilizando o substrato **8a** com 2 equivalentes de PhSeBr, como fonte eletrofílica de selênio, na ausência de  $\text{FeCl}_3$ . Não houve formação do produto esperado 4*H*-selenocromeno **10a** (Esquema 44, Eq. a), mas sim, surpreendentemente, a formação do benzoselenofeno **11a**, proveniente da ciclização 5-*exo-dig*, em 70% de rendimento (Esquema 44, Eq. b).

Esquema 44



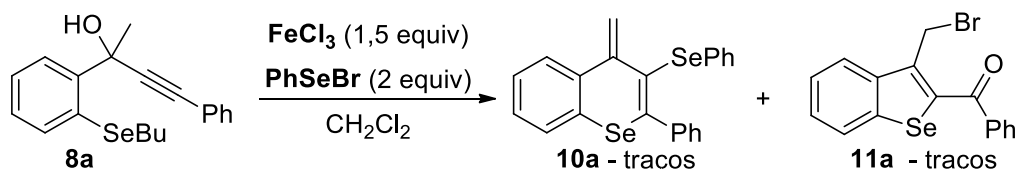
Este resultado foi positivamente reproduzido para o substrato **8g**, levando ao produto **11b** em 40% de rendimento na presença de PhSeBr (Esquema 45).

## Esquema 45



Realizou-se, ainda, uma reação na presença de  $\text{PhSeBr}$  e  $\text{FeCl}_3$ , onde foi possível obter uma mistura dos produtos **10a** e **11a**, porém apenas traços de ambos (Esquema 46). Isto mostra que a presença de cloreto férrico é necessária para a obtenção do produto da ciclização 6-*endo-dig*.

## Esquema 46



Com base nesses resultados, um mecanismo plausível para a reação foi proposto no Esquema 47. Acredita-se que a reação de ciclização segue as seguintes etapas reacionais:

1ª etapa – Ativação do disselento de diarila pelo cloreto de ferro III, gerando o complexo ativado **I** (STEFANI et al., 2019);

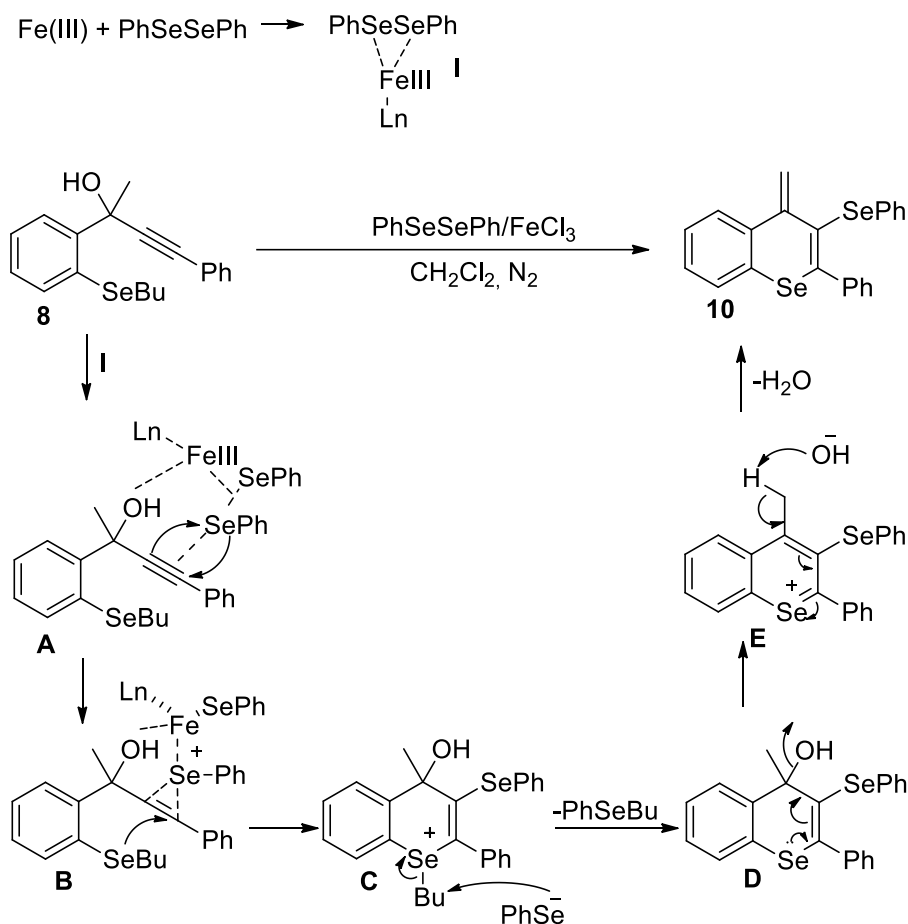
2ª etapa – Coordenação do complexo **I** com a ligação tripla do substrato **8** e subsequente ataque ao selênio, levando ao intermediário **B**;

3ª etapa – Ataque nucleofílico intramolecular 6-*endo-dig* do átomo de selênio *anti* ao intermediário **B**, fornecendo o cátion heterocíclico **C**.

3ª etapa – Remoção do grupamento butila ligado ao átomo de selênio em **C** promovida pelo organoselenolato presente no meio, gerando o intermediário neutro **D** e eliminando  $\text{PhSeBu}$ ;

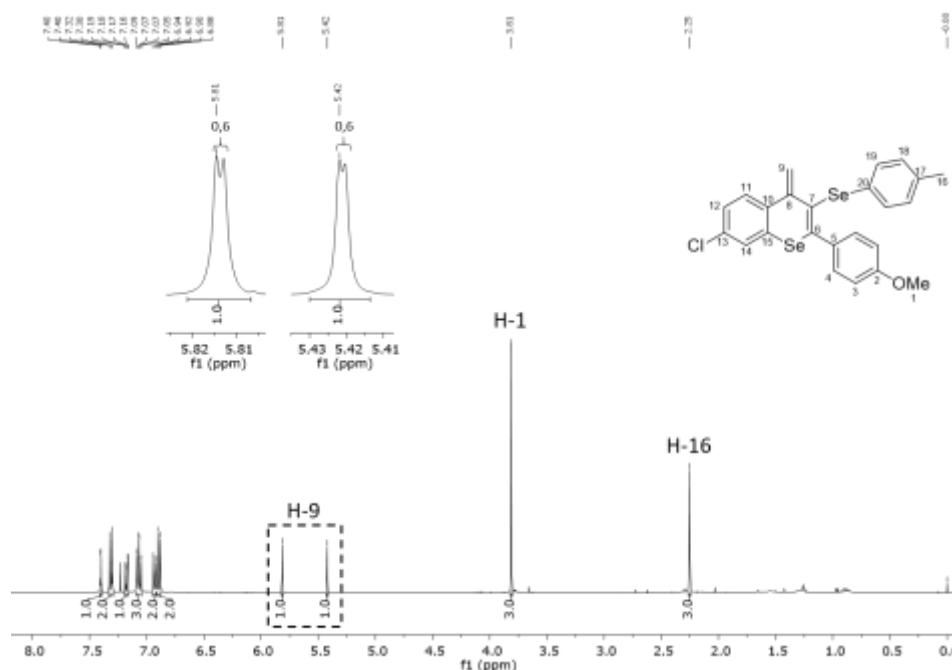
4ª etapa – Eliminação de água, levando à formação do produto aromático desejado **10** (WEN; LIU; LIANG, 2007).

Esquema 47



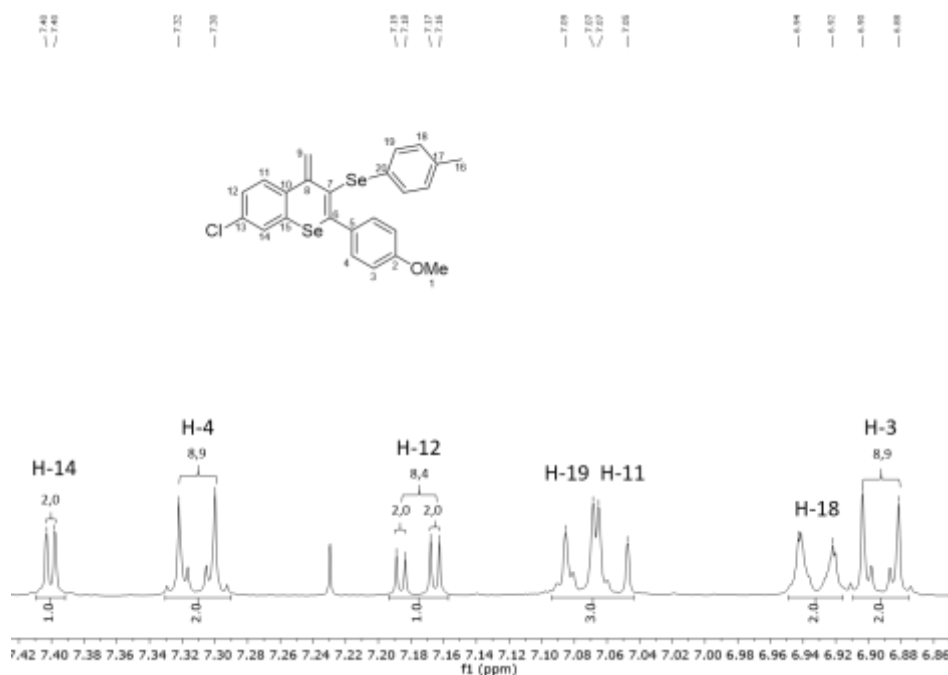
### 3.2.3 Determinação estrutural do 4*H*-selenocromeno 10t

A Figura 30 ilustra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **10t**, realizado em uma frequência de 400 MHz e com  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Nessa, notam-se os sinais correspondentes aos onze hidrogênios aromáticos, nas regiões entre 7,40 e 6,8 ppm. Nas regiões de 5,81 e 5,42 ppm, observa-se dois dupletos de  $J = 0,6$  Hz, referentes aos hidrogênios geminais (H-9) e os simpletos correspondentes aos hidrogênios dos grupos metoxila (H-1) e metila (H-16), localizados em 3,81 e 2,25 ppm, respectivamente.

Figura 30 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

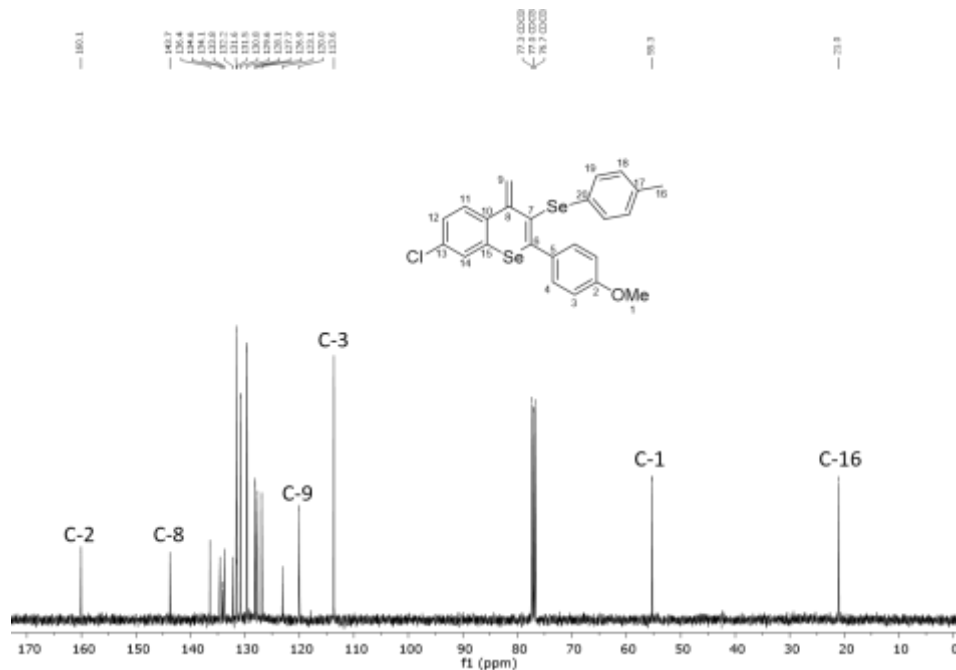
Na expansão do campo baixo do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10t** (Figura 31), pode-se observar em 7,4 ppm um duplete de  $J = 2,0$  Hz referente ao hidrogênio H-14 acoplado com o hidrogênio H-12. O sinal em 7,31 ppm refere-se ao hidrogênio H-4, que possui acoplamento com o hidrogênio H-3, apresentando a multiplicidade de um duplete com  $J = 8,9$  Hz. Em 7,18 ppm tem-se o duplete de dupletos relativo ao hidrogênio H-12, cujas constantes de acoplamento  $J = 8,4$  e  $2,0$  Hz, referem-se aos acoplamentos com os hidrogênios H-11 e H-14, respectivamente. Entre 7,10 e 7,4 ppm podemos observar um multiplete com valor da integral para três hidrogênios, relativo aos hidrogênios H-19 e H-11. Outro multiplete é observado no deslocamento químico de 6,95 a 6,92 ppm com valor para dois hidrogênios, este sinal é referente aos hidrogênios H-18. Por fim, observa-se um duplete com  $J = 8,9$  Hz, em 6,89 ppm, indicando os hidrogênios H-3.

Figura 31 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

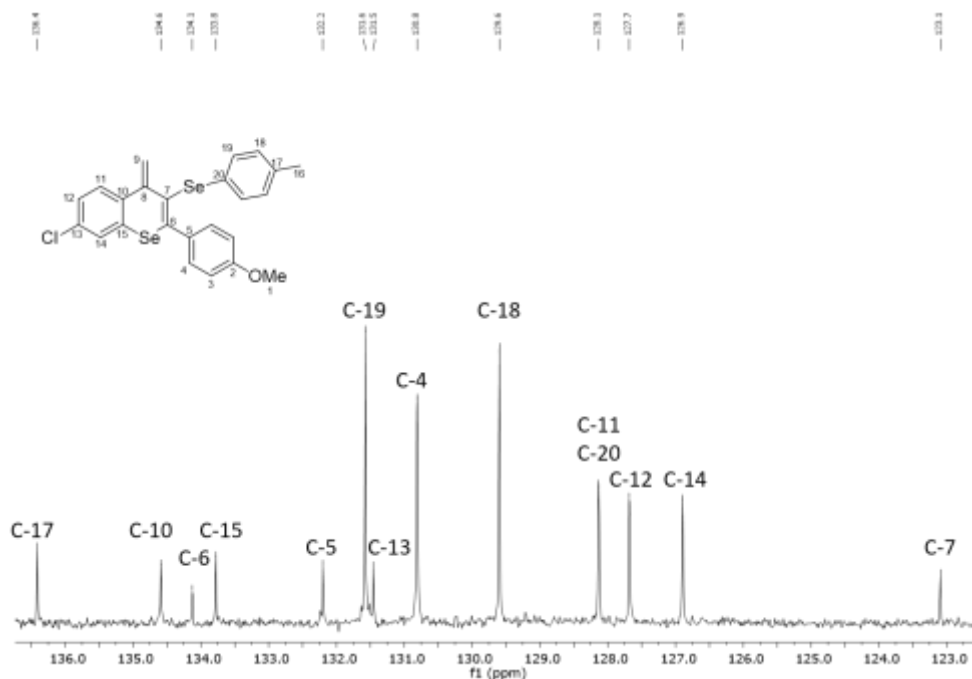


As figuras 32 e 33 representam o espectro de RMN de carbono-13 para o composto **10t** e sua expansão, realizado em uma frequência de 100 MHz com  $\text{CDCl}_3$  como solvente. O primeiro sinal observado em campo baixo (Figura 32), em 160,1 ppm, refere-se ao carbono aromático C-2, diretamente ligado ao substituinte metoxila. No deslocamento químico de 143,7 ppm pode-se observar o C-8, referente ao carbono na posição 4 do anel selenocromeno. Entre 136,4 e 123,1 ppm apresentam-se os demais carbonos aromáticos. Em 120,0 ppm, está localizado o carbono C-9, relativo a dupla *gem* presente na estrutura. Na sequência, tem-se o carbono C-3 no deslocamento de 113,6 ppm.

Em campo alta, pode-se observar o carbono C-1 da metoxila, em 55,3 ppm, e o carbono C-16 da metila, em 21,0 ppm.

Figura 32 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

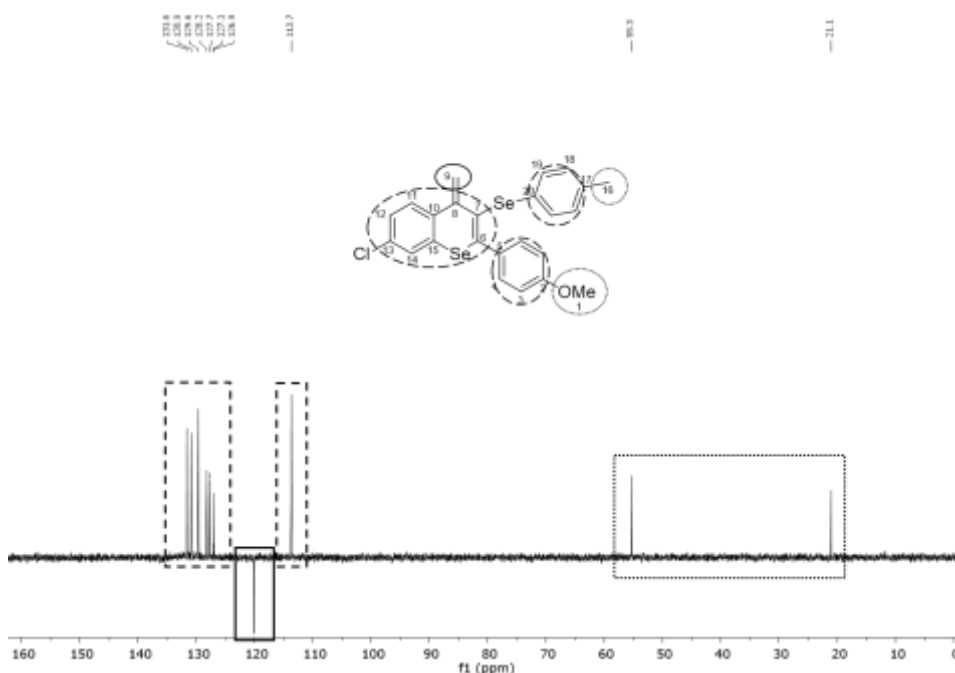
A Figura 33 representa a expansão do espectro de RMN de carbono-13 do composto **10t**, onde se encontram indicamos os deslocamentos químicos dos demais carbonos aromáticos. Pode-se observar que há sobreposição do carbono C-20 e do carbono C-11.

Figura 33 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

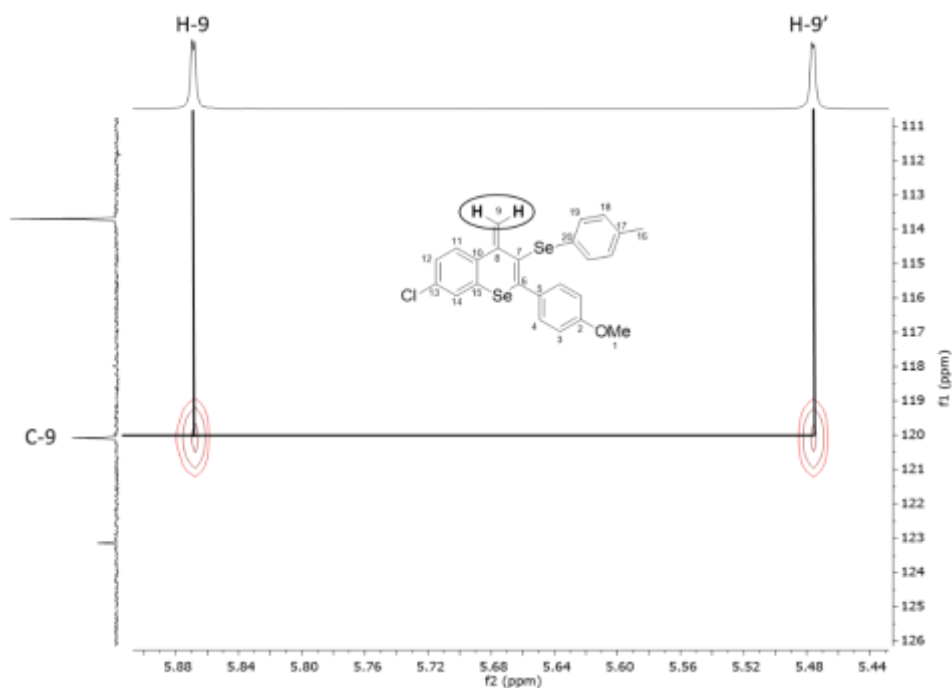
A estrutura do composto **10t** pôde ser elucidada com o auxílio dos experimentos DEPT-135, HSQC ( $^1J_{CH}$ ), HMBC ( $^2J_{CH}$  e  $^3J_{CH}$ ) e COSY ( $J_{HH}$ ).

Inicialmente analisou-se o experimento DEPT-135 (Figura 34), onde se podem observar os carbonos primários e terciários, acima da linha base, e os carbonos secundários, abaixo. Os carbonos quaternários podem ser determinados por comparação ao experimento de RMN  $^{13}C$ , uma vez que os mesmos não são observados neste experimento. Assim, C-9 pode ser facilmente confirmado devido ao seu pico, em 120,0 ppm, estar abaixo da linha base. Também podemos atribuir os carbonos C-1 (21,1 ppm) e C-16 (55,3 ppm), sendo estes os únicos alquílicos e de fácil atribuição devido ao efeito de desblindagem que o átomo de oxigênio confere ao grupo metil ligado diretamente a ele.

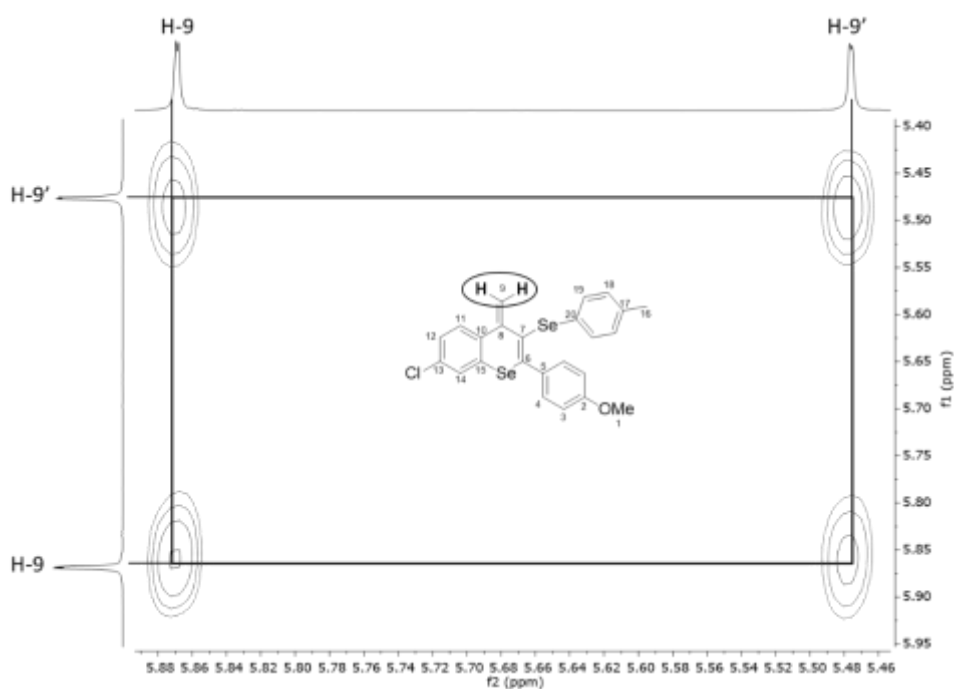
Figura 34 – Espectro de RMN de DEPT-135 do composto **10t**.



Conhecendo-se C-9, pode-se determinar os hidrogênios geminais H-9 através do experimento de HSQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e o carbono ligado diretamente a ele (Figura 35).

Figura 35 – Espectro de RMN de HSQC do composto **10t**.

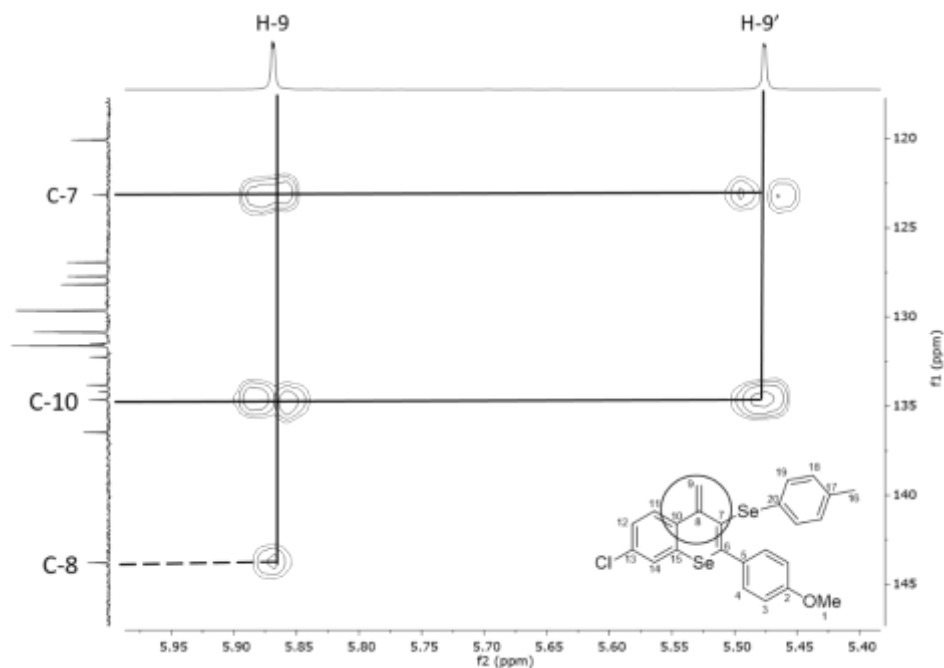
Observa-se que os hidrogênios H-9 são diastereotópicos, uma vez que possuem deslocamentos diferentes e acoplam entre si. Através do experimento de COSY, o qual mostra o acoplamento entre hidrogênios vizinhos, podemos ver este acoplamento característico de hidrogênios diastereotópicos (Figura 36).

Figura 36 – Espectro de RMN de COSY do composto **10t**.

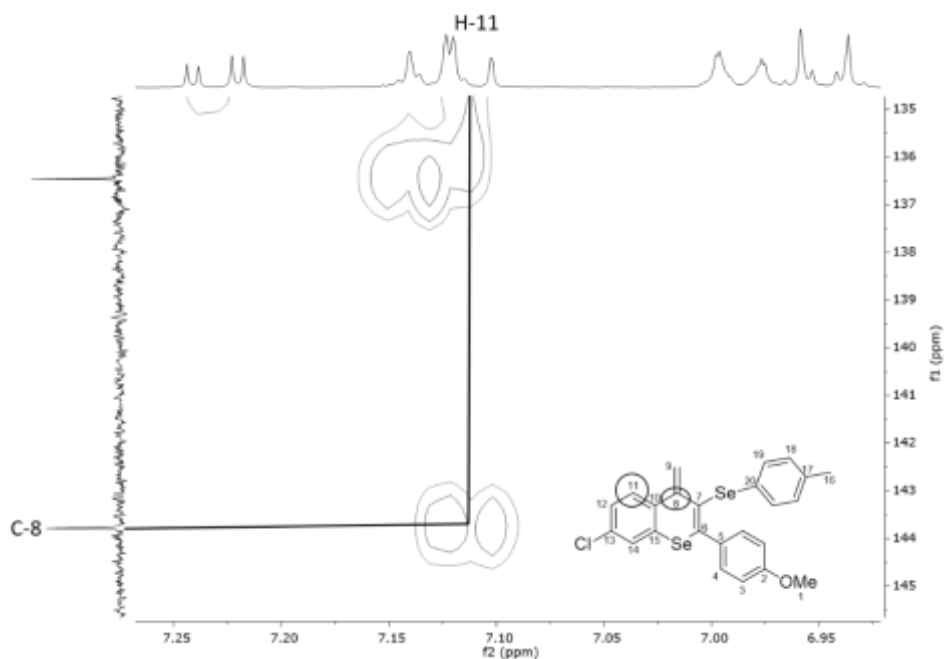


Através do experimento de HMBC, que mostra a correlação entre carbonos e hidrogênios separados por duas ou três ligações, podemos atribuir os carbonos quaternário C-7, C-8 e C-10, uma vez que eles mostram acoplamento com os hidrogênios H-9 (Figura 37).

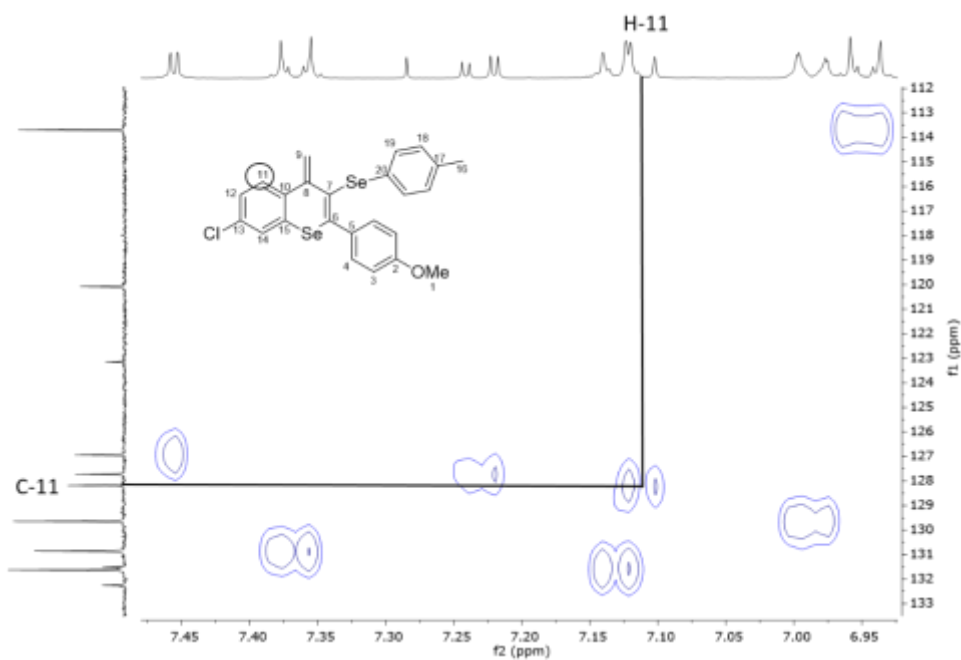
Figura 37 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.



Por meio do experimento de HMBC, podemos observar que o carbono C-8 apresenta correlação com o hidrogênio H-11, através de um acoplamento de três ligações (Figura 38).

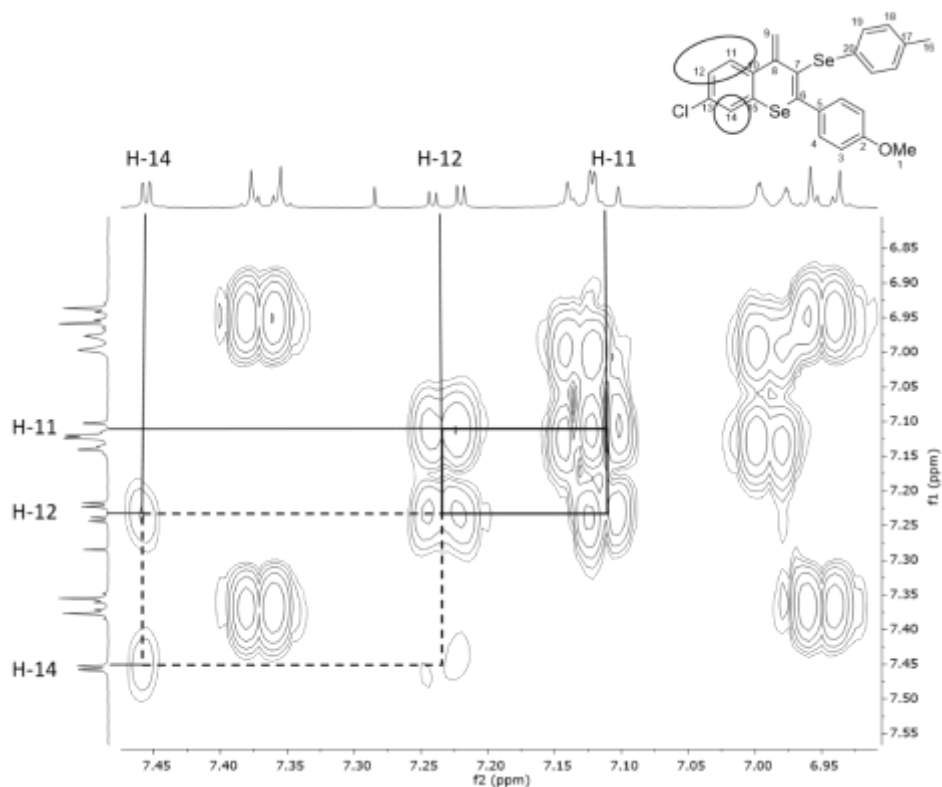
Figura 38 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.

Com o hidrogênio H-11 conhecido, seu carbono C-11 é facilmente atribuído com a utilização do experimento de HSQC (Figura 39).

Figura 39 – Espectro de RMN de HSQC do composto **10t**.

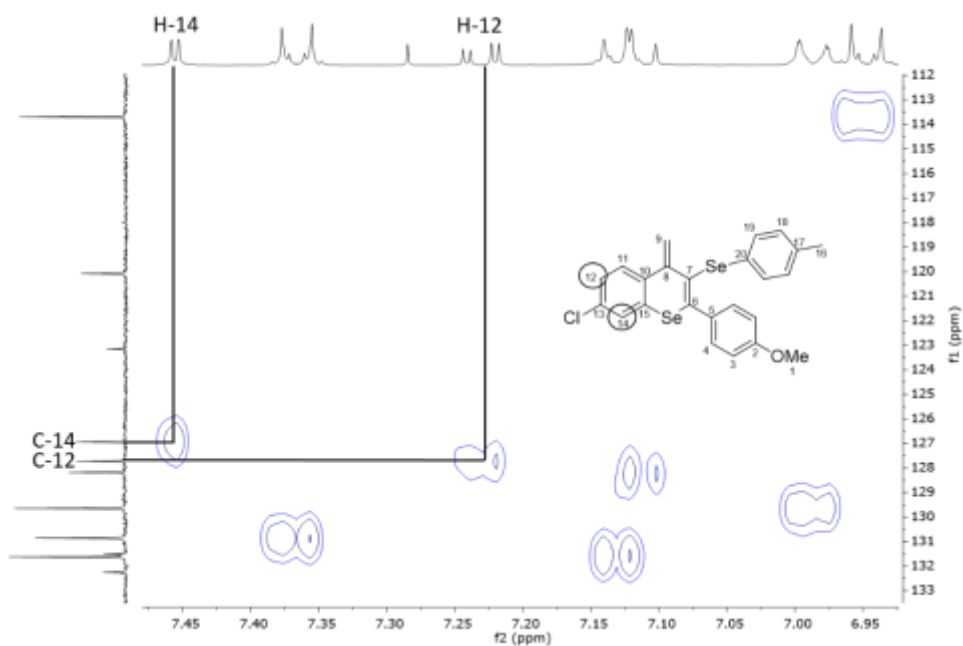
No experimento de COSY realizado, é possível observar a correlação do hidrogênio H-11 com o hidrogênio H12, e este com o hidrogênio H-14 (Figura 40).

Figura 40 – Espectro de RMN de COSY do composto **10t**.



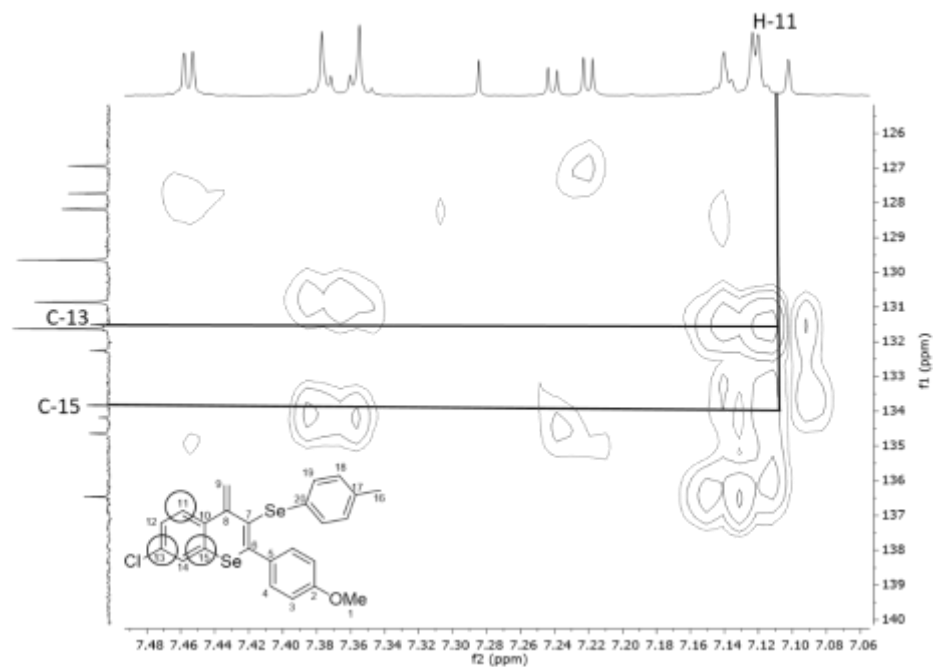
Os carbonos C-12 e C-14 foram atribuídos com a utilização do experimento de HSQC, onde podemos observar suas correlações com seus respectivos hidrogênios H-12 e H-14 (Figura 41).

Figura 41 – Espectro de RMN de HSQC do composto **10t**.



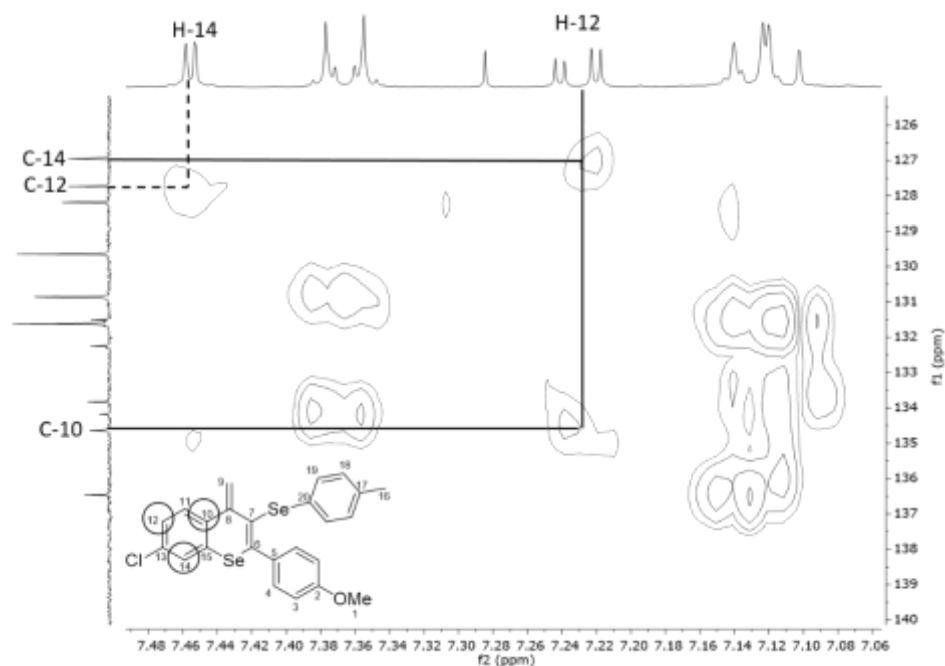
Através do experimento de HMBC, pode-se atribuir os carbonos quaternário C-13 e C-15, visto que apresentam acoplamento com o hidrogênio H-11 (Figura 42).

Figura 42 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.



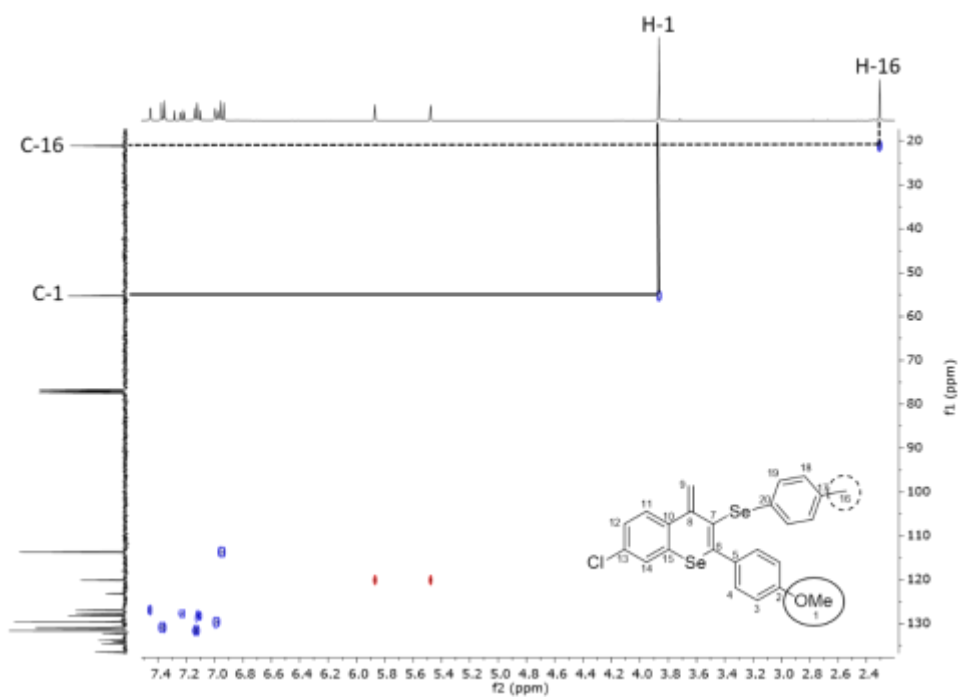
Pode-se observar, ainda no espectro de HMBC, o acoplamento entre o hidrogênio H-12 com os carbonos C-10 e C-14, além do hidrogênio H-14 com o carbono C-12 (Figura 43).

Figura 43 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.



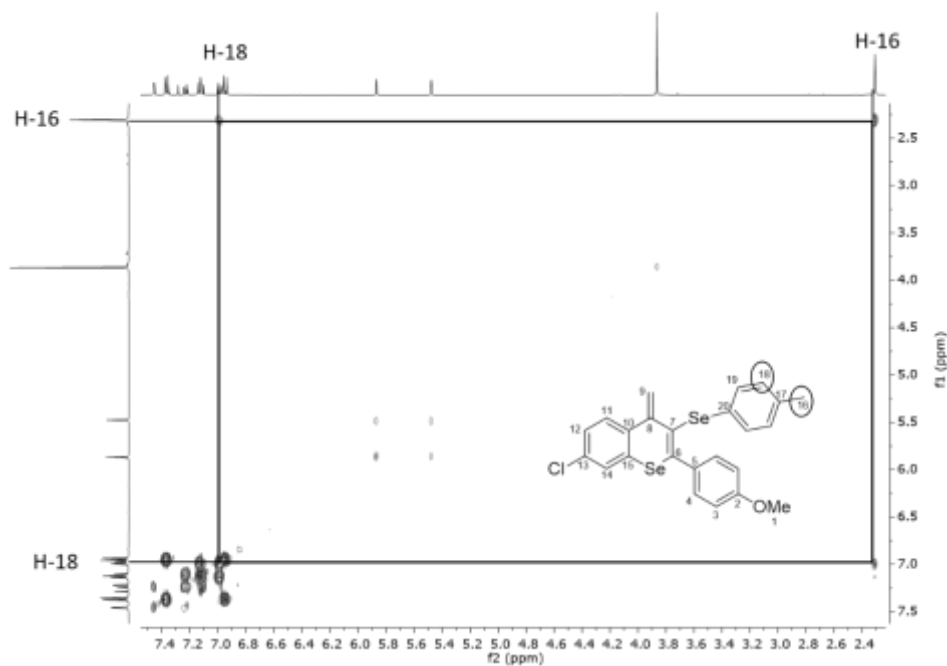
Utilizando o experimento de HSQC, pode-se atribuir os hidrogênios H-1 e H-16, uma vez que estes se correlacionam de forma direta com seus respectivos carbonos, C-1 e C-16 (Figura 44).

Figura 44 – Espectro de RMN de HSQC do composto **10t**.

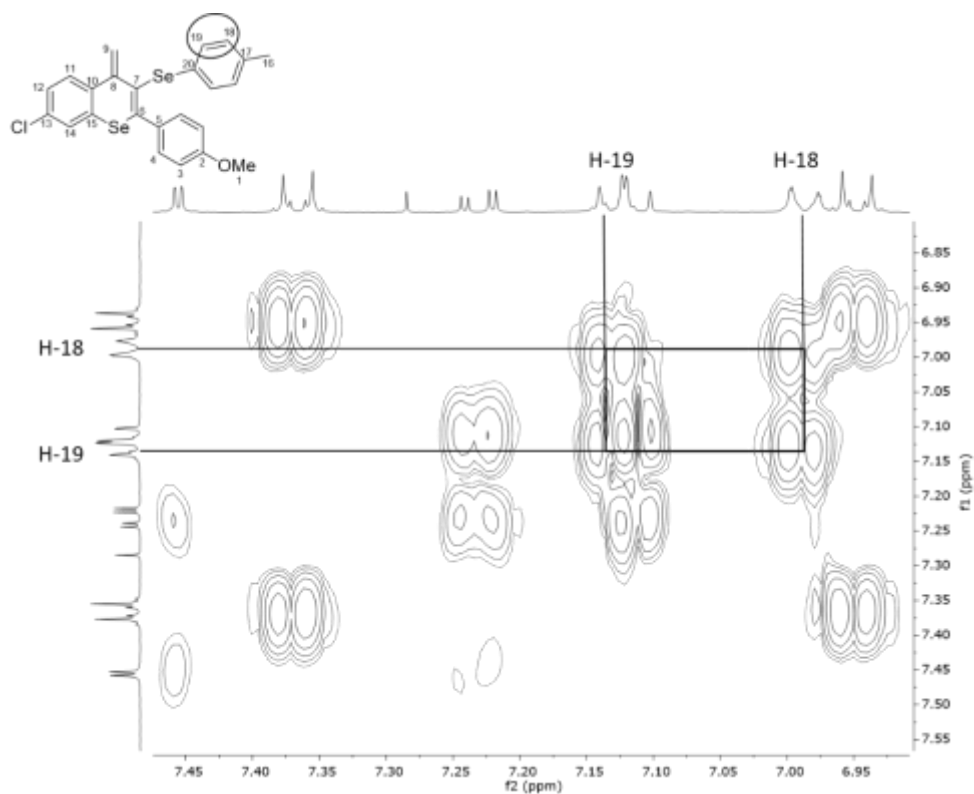


Com o hidrogênio H-16 elucidado, pode-se identificar o sinal referente aos hidrogênios H-18 através do experimento de COSY, uma vez que estes acoplam entre si (Figura 45).

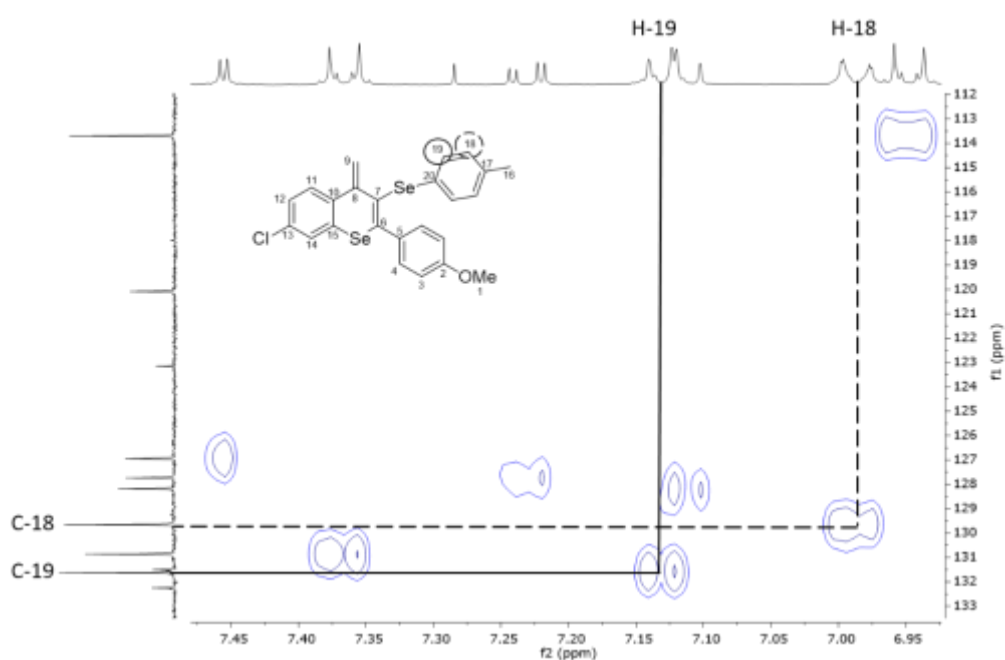
Figura 45 – Espectro de RMN de COSY do composto **10t**.



Ainda utilizando o experimento de COSY, é possível identificar os hidrogênios H-19, pois estes estão relacionados diretamente com seus hidrogênios vizinhos H-18 (Figura 46).

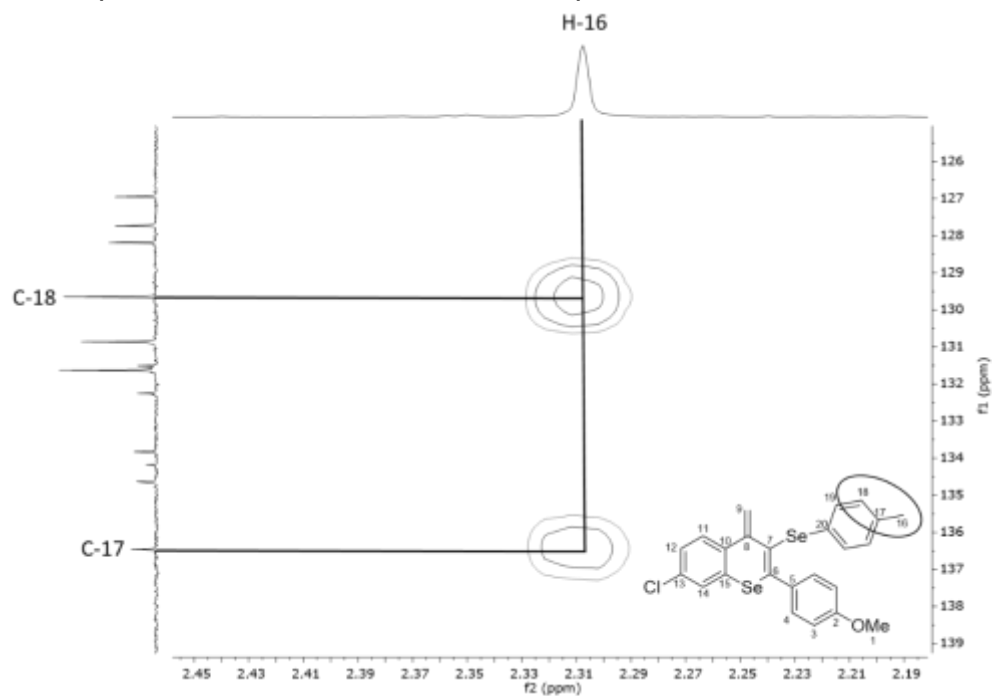
Figura 46 – Espectro de RMN de COSY do composto **10t**.

Em seguida, com o auxílio do experimento de HSQC, podem ser atribuídos os carbonos C-18 e C-19 (Figura 47).

Figura 47 – Espectro de RMN de HSQC do composto **10t**.

Através do experimento de HMBC, que mostra a correlação entre carbonos e hidrogênios separados por duas ou três ligações, pode-se determinar o carbono C-17, pois este se relaciona com o hidrogênio da metila H-16 (Figura 48).

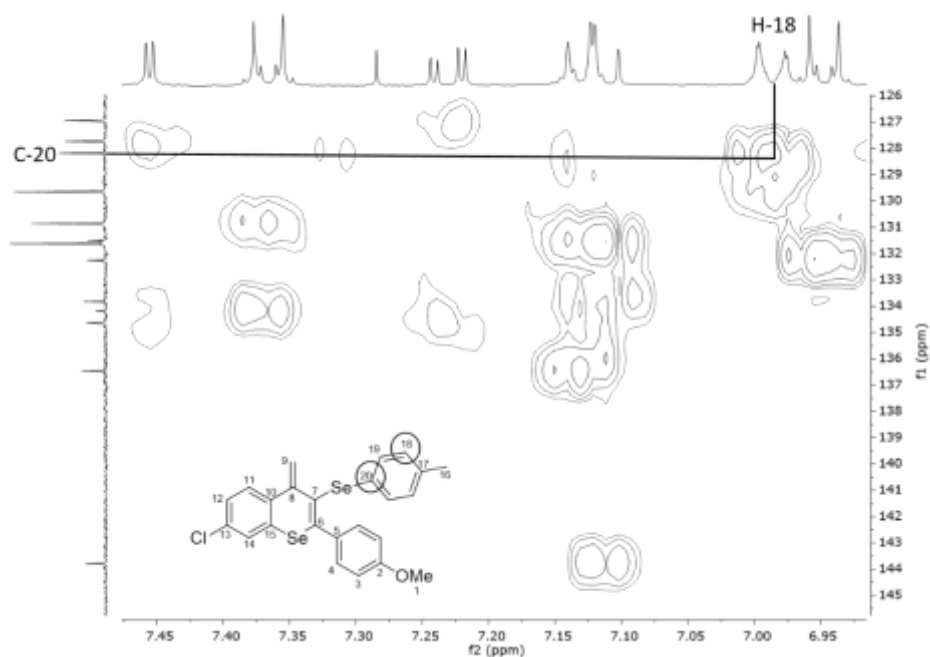
Figura 48 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.



É possível fazer a atribuição do carbono C-20 pelo experimento de HMBC, uma vez que ele se correlaciona através de um acoplamento  $^3J_{CH}$  com o hidrogênio H-18 (Figura 49).

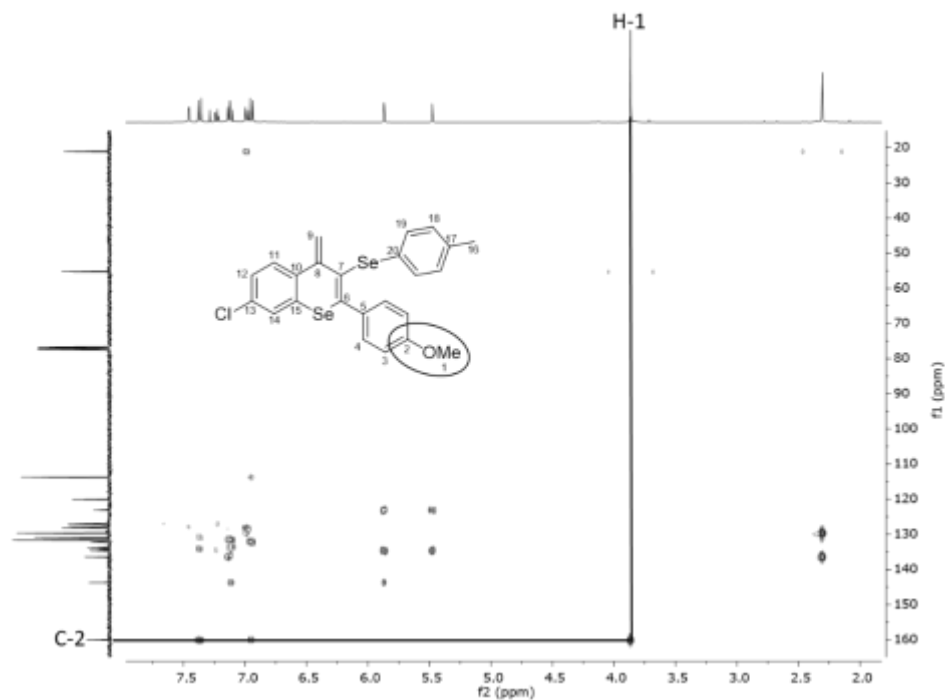


Figura 49 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.

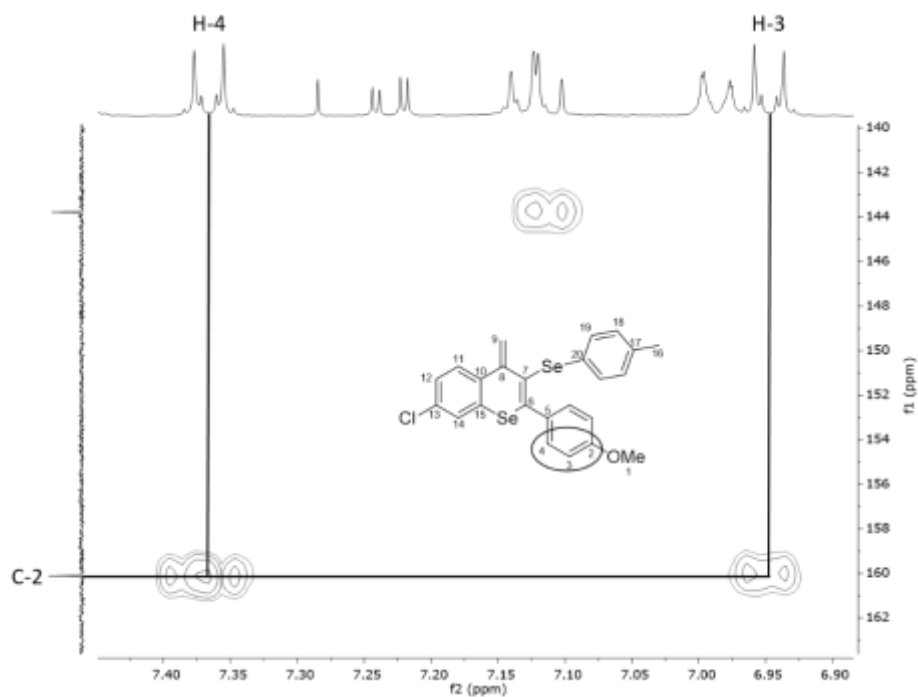


O sinal do hidrogênio H-1, através do experimento de HMBC, mostra uma única correlação, logo é fácil atribuí-lo ao carbono C-2 (Figura 50).

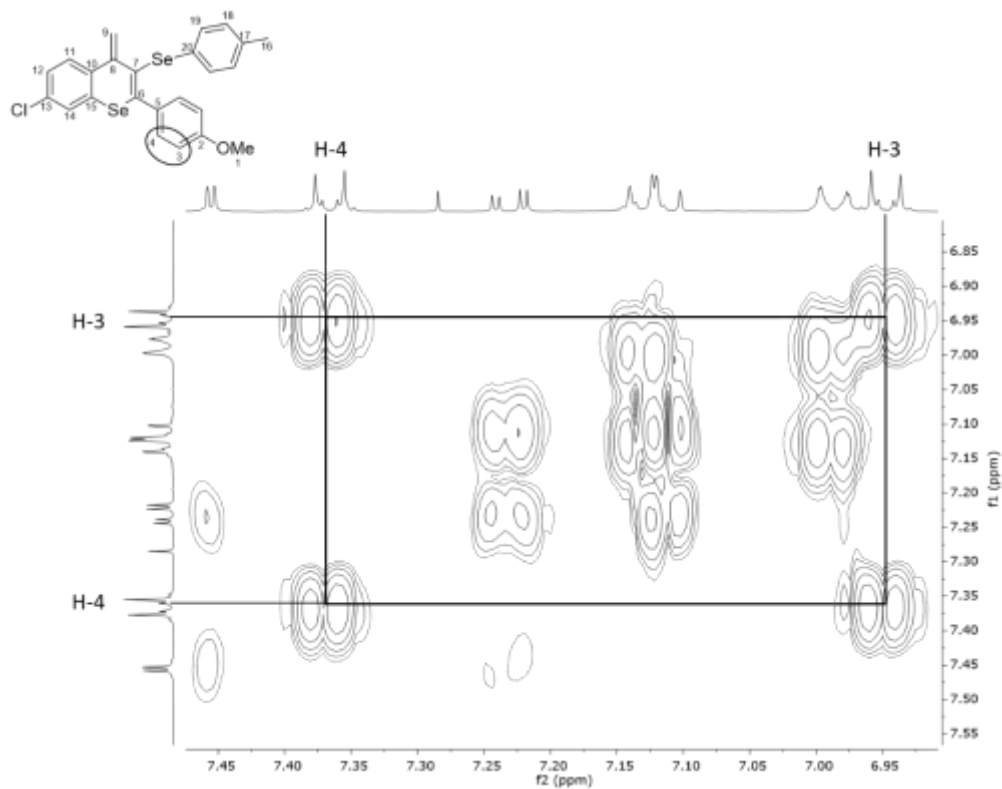
Figura 50 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.



Ainda utilizando o experimento de HMBC, atribui-se os hidrogênios H-3 e H-4, pois estes mostram um acoplamento com o carbono C-2 (Figura 51).

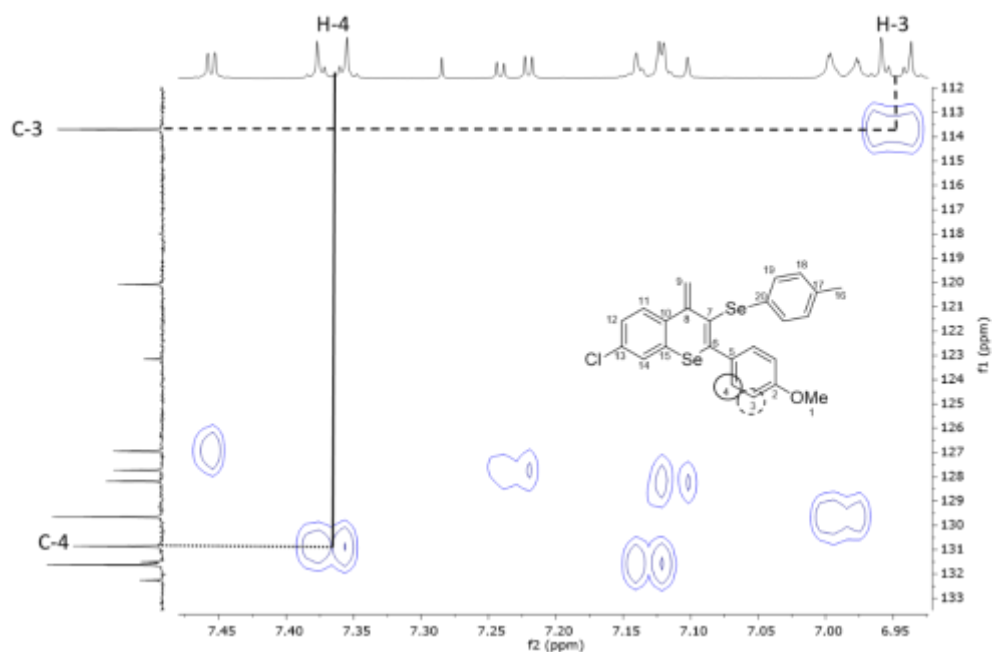
Figura 51 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.

Pode-se ainda confirmar a relação entre os hidrogênios H-3 e H-4 utilizando o experimento de COSY, empregado para identificar hidrogênios vizinhos (Figura 52).

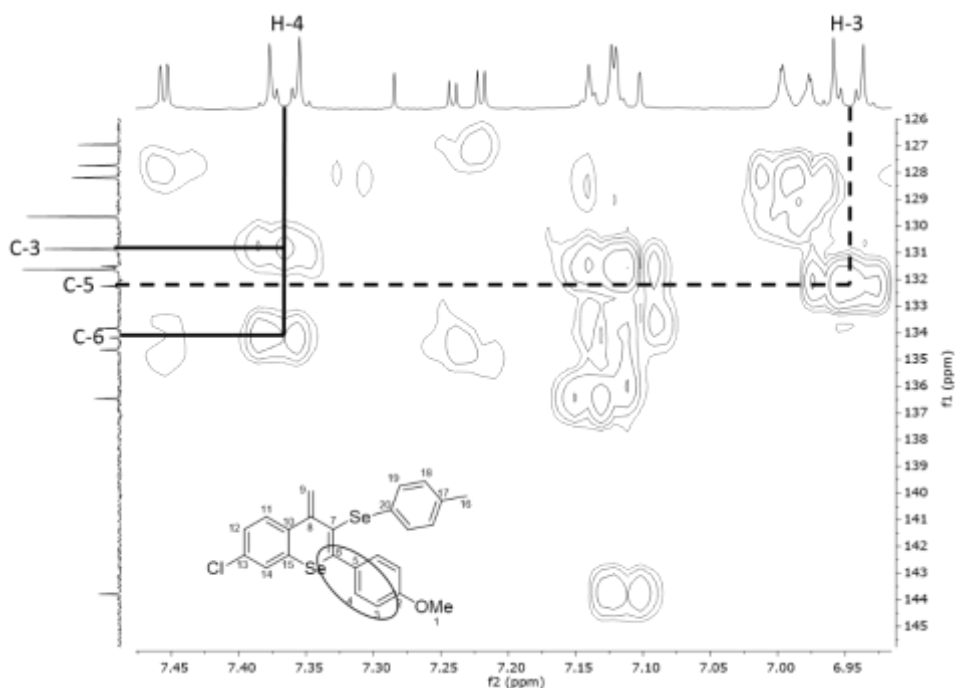
Figura 52 – Espectro de RMN de COSY do composto **10t**.

Uma vez atribuídos os hidrogênios H-3 e H-4, pode-se atribuir seus respectivos carbonos, C-3 e C-4, através da utilização do experimento de HSQC (Figura 53).

Figura 53 – Espectro de RMN de HSQC do composto **10t**.



Finalmente, o experimento de HMBC foi utilizado para atribuir os sinais dos carbonos quaternário C-5 e C-6, através dos hidrogênios H-3 e H-4, respectivamente (Figura 54).

Figura 54 – Espectro de RMN de HMBC do composto **10t**.

Devido à influência eletrônica dos substituintes, alterações quanto aos deslocamentos dos sinais nos demais compostos são observadas. Ademais da elucidação das estruturas por experimentos de RMN, os compostos **10a** e **11b** puderam ter suas estruturas confirmadas por análise de difração de raios-X (Figuras 55 e 56).

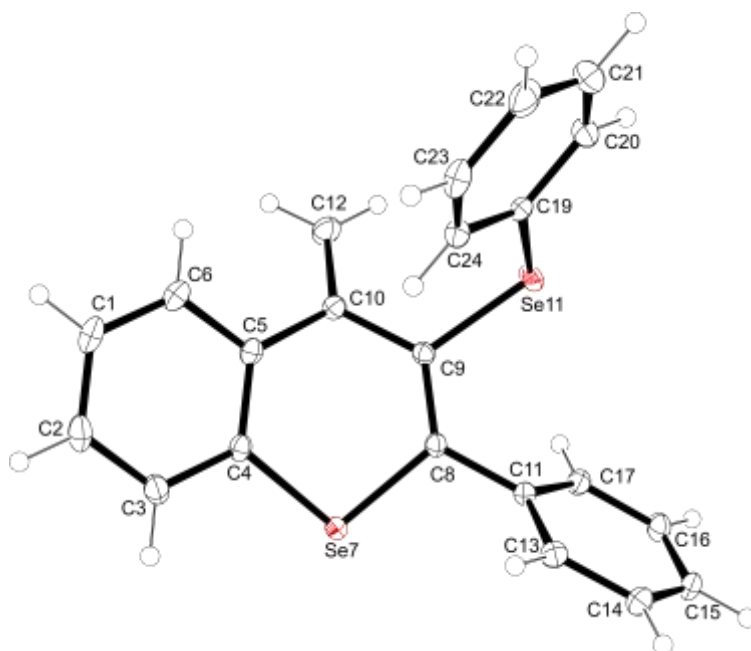
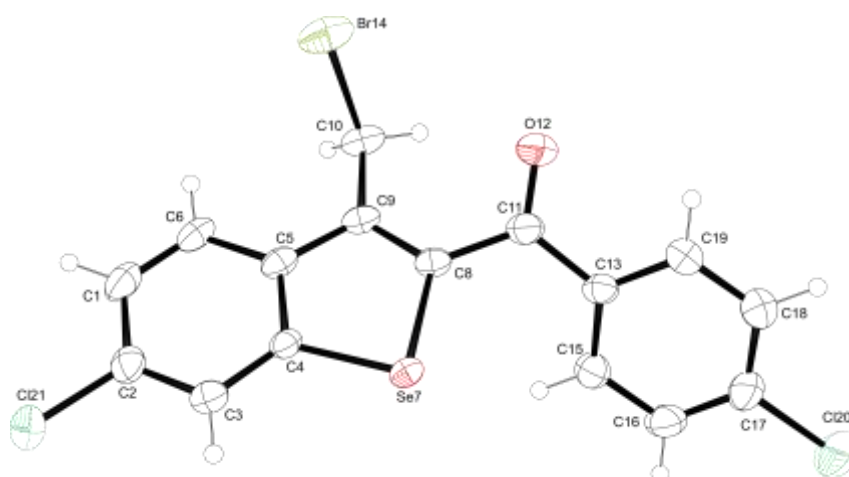
Figura 55 – Representação ORTEP do composto **10a**.

Figura 56 – Representação ORTEP do composto **11b**.



## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos propostos e analisando-se os resultados obtidos ao longo da realização do presente trabalho, é pertinente fazer algumas considerações.

Primeiramente, desenvolveu-se uma metodologia alternativa que permitiu a preparação de uma série de 3-iodoselenofenos **2** através de uma reação de ciclização eletrofílica intramolecular de álcoois alquinílicos **1**, empregando I<sub>2</sub> como reagente eletrofílico para promover este processo. Cabe ressaltar que esta metodologia faz uso de condições suaves de reação, uma vez que, se utilizou apenas um equivalente de iodo molecular nesta síntese, além da reação se proceder em atmosfera aeróbica. Assim, foi possível a síntese de 22 exemplos de derivados de 3-iodoselenofenos **2** em rendimentos que variaram de 30% a 94%.

Os mesmos precursores alquinílicos **1** foram submetidos a outras fontes eletrofílicas, levando a formação de mais duas classes de selenofenos. Um total de 10 compostos derivados dos 3-bromoselenofenos **3**, foram sintetizados através de eficiente metodologia, em que, na presença de CuBr<sub>2</sub>, em THF, à temperatura ambiente e sem a necessidade de atmosfera inerte, obtiveram-se rendimentos que variaram de 50% a 94%. Ademais, foi possível a realização da síntese de 6 derivados de 3-(selenofenil)-selenofeno **4** em rendimento de 29 a 78% com a utilização de PhSeSePh sob catálise de um sal de cobre. Em geral, pôde-se sintetizar uma variedade de selenofenos, com rendimentos de moderados a bons, a partir de diferentes fontes eletrofílicas.

Após o êxito das reações de ciclização, e tendo em vista o potencial sintético dos compostos orgânicos que contêm um átomo iodo para formação de ligações C-C, submeteu-se o 3-iodoselenofeno **2a** a reações de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, Ullmann e Suzuki, com a finalidade de aumentar a funcionalização dos selenofenos. Os produtos destas reatividades foram isolados em rendimentos de 65% a 84%.

Os resultados relacionados a esta primeira parte do trabalho foram publicados na forma de artigo científico na revista *The Journal of Organic Chemistry* (ver Apêndice A).

Em uma segunda etapa, desenvolveu-se uma metodologia para a preparação de 3-organocalcogeno-4*H*-selenocromenos **10**, através da ciclização intramolecular

de álcoois alquinílicos **8**, pela utilização de um sistema que combina diferentes disselenetos de diorganoíla **9** e cloreto férrico, promotores do processo. Este protocolo se mostrou altamente regioseletivo, levando a formação unicamente de heterociclos de seis membros, via um processo de ciclização 6-*endo*-dig. A reação demonstrou-se tolerante a uma diversidade de disselentos e álcoois, uma vez que, tanto grupo neutro, doadores e retiradores de elétrons, em ambos os substratos foram empregados, levaram a um total de 27 exemplos, com rendimentos que variaram entre 30 e 71%.

Neste sentido, pôde-se observar que o processo de ciclização envolvendo a combinação de dicalcogenetos com um metal de transição, vem demonstrando ser uma ferramenta sintética bastante útil. Além da estrutura heterocíclica formada, pôde-se obter a inserção de outra molécula orgânica de calcogênio, proveniente do dicalcogeneto utilizado. Outro ponto a ser destacado é a seletividade apresentada no processo de ciclização intramolecular através da metodologia desenvolvida, pois os álcoois alquinílicos **8** utilizados possuem a possibilidade de formação de outras estruturas.

Salienta-se que todos os produtos sintetizados neste trabalho tiveram suas massas moleculares comprovadas por espectrometria de massas de alta e baixa resolução, e suas estruturas confirmadas por experimentos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , além de experimentos adicionais de  $^{77}\text{Se}$ , DEPT-135, HMQC, HMBC, COSY, por fim a difração de raios-X para os compostos selecionados.



## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e RMN  $^{77}\text{Se}$  foram obtidos em um espectrômetro Bruker – Avance Nanobay V3-I 400 MHz, que opera nas frequências de 400 MHz, 100 MHz e 77 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria), respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em  $\text{CDCl}_3$ . Os dados são apresentados colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = duplete, t = triplete, quart = quartete, quint = quintete, dd = duplo duplete e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

#### 5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (EM) foram obtidos em um espectrômetro utilizando EI a 70 eV (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um LC-MS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil) ou em um ESI-FTMS (Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

#### 5.1.3 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados conforme técnicas usuais (ARMAREGO; CHAI, 2009; WILLIAMS; LAWTON, 2010). O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF<sub>254</sub> de 0,25 mm de espessura obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) e acetato de etila e hexano como eluentes.

## 5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.2.1 Procedimento para a preparação do disseleneto de difenila

Em um balão de 2 bocas, equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob argônio, contendo magnésio elementar (50 mmol; 1,2g) e flambou-se o sistema. Alguns cristais de iodo e THF (30 mL) foram adicionados ao balão. Em seguida, iniciou-se, lentamente, a adição do brometo de fenila (50 mmol) diluído em THF, à 25 °C. Após todo o magnésio ser consumido, adicionou-se, em temperatura ambiente, o selênio na sua forma elementar (50 mmol) em pequenas porções, utilizando-se um funil de adição de sólidos. A reação foi colocada em refluxo por 1h e depois à temperatura ambiente por 8h. O balão foi envolto por banho de gelo e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura oxidar ao ar por 4 horas. Extraíu-se 5 vezes com acetato de etila, secou-se sob MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização usando-se hexano como solvente (BRAGA et al., 2002).

### 5.2.2 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

A uma suspensão de PdCl<sub>2</sub> (0,2g; 1,13 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,128g; 2,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a mistura e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), e aqueceu-se até 60 °C. Quando atingido esta temperatura, a PPh<sub>3</sub> (1,63g; 6,2 mmol) foi adicionada. Depois de 2-3 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e adicionou-se N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (0,15 mL), lentamente, e manteve-se a

agitação por mais 3-5 minutos. Formou-se um sólido amarelo esverdeado. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de vácuo (MALATESIA; ANGOLETTA, 1957).

### 5.2.3 Procedimento geral para a preparação do PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

A uma suspensão de PdCl<sub>2</sub> (0,2g; 1,13 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,128g; 2,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a mistura e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), e aqueceu-se até 60 °C. Quando atingido esta temperatura, a PPh<sub>3</sub> (1,63g; 6,2 mmol) foi adicionada. Depois de 2-3 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de vácuo (ITATANI; BAILAR, 1967).

### 5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos selenobutil alquinóis 1a-1l

Primeira etapa: Em um balão de uma boca, sob atmosfera aeróbica e provido de agitação magnética, contendo o disseleneto de dibutila (1 equiv) em DMSO (3mL/mmol), adicionou-se a ciclohexanona (3 equiv) e o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,5 equiv). Deixou-se reagindo a temperatura de 40 °C por 24 horas. Retirou-se o banho de óleo e após voltar à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (95/5) como eluente, fornecendo a selenobutil-ciclohexanona (MOVASSAGH; YOUSEFI, 2014).

Segunda etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, contendo o Mg<sup>0</sup> (1,6 equiv) em THF (1 mL/mmol), adicionou-se lentamente o bromobutano (1,6 equiv). Deixou-se reagindo por 30 minutos e então se adicionou o acetileno desejado (1,6 equiv), gota-a-gota. Após 1 hora, adicionou-se a selenobutil-ciclohexanona (1 equiv), lentamente. Deixou-se reagir a temperatura ambiente até o consumo total do material de partida. Diluiu-se a

mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90/10) como eluente, fornecendo os selenobutil alquinóis **1a-1l**.

### 5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos selenobutil-alquinóis 1m-1v

Primeira etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, contendo a acetofenona desejada (1 equiv) desejada em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL/mmol), adicionou-se o ácido *p*-toluilsulfônico (1 equiv) e o NBS (1,05 equiv). Deixou-se reagindo até o consumo total da acetofenona em  $60^\circ\text{C}$ . Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo as bromo-acetofenonas (LI et al., 2015).

Segunda etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, contendo o fenil acetileno (1,5 equiv) em THF (2 mL/mmol), adicionou-se lentamente o *n*-BuLi (1,2 equiv), a  $-78^\circ\text{C}$ . Deixou-se reagir a esta temperatura por 30 minutos. Então, ainda a esta temperatura, adicionou-se a 2-bromo-acetofenona adequada (1 equiv) em THF. Retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir à temperatura ambiente por 30 minutos. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90/10) como eluente, fornecendo os bromo-aquinóis.

Terceira etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, contendo  $\text{Se}^0$  (2 equiv) em THF (2 mL/mmol), adicionou-se lentamente o *n*-BuLi (2 equiv), à  $0^\circ\text{C}$ . Deixou-se reagir a esta temperatura por uma hora. Então, ainda a esta temperatura, adicionou-se o bromo-alquinol desejado (1 equiv). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir à temperatura ambiente por 3 horas. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (95/5) como eluente, fornecendo os selenobutil-alquinóis **1m-1v**.

#### **5.2.6 Procedimento geral para a preparação dos 3-iodoselenofenos 2**

Em um tubo de ensaio sob atmosfera aeróbica, provido de agitação magnética, adicionou-se, à temperatura ambiente, o butilselanil-alquinol desejado **1** (0,25 mmol), o I<sub>2</sub> (1,0 equiv.) e o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Deixou-se reagir à 40 °C até total consumo do material de partida, acompanhando-se a reação por CCD. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução de NaBH<sub>4</sub>, etanol e água. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente, fornecendo os 3-iodoselenofenos **2**.

#### **5.2.7 Procedimento geral para a preparação dos 3-bromoselenofenos 3**

Em um tubo de ensaio sob atmosfera aeróbica, provido de agitação magnética, adicionou-se, à temperatura ambiente, o butilselanil-alquinol desejado **1** (0,25 mmol), o CuBr<sub>2</sub> (2,0 equiv.) e o THF (5 mL). Deixou-se reagir à temperatura ambiente até total consumo do material de partida, acompanhando-se a reação por CCD. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente, fornecendo os 3-bromoselenofenos **3**.

#### **5.2.8 Procedimento geral para a preparação dos 3-(selenofenil)-selenofeno 4**

Em um tubo de ensaio sob atmosfera de argônio, provido de agitação magnética, contendo o selenobutil-alquinol desejado **1** (0,25 mmol), disseleneto de difenila (1,5 equiv.) em DMSO (3 mL), adicionou-se, à temperatura ambiente o CuI (20 mol%). Deixou-se reagir à 100 °C até total consumo do material de partida, acompanhando-se a reação por CCD. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente, fornecendo os 3-(selenofenil)-selenofenos **4**.

### **5.2.9 Procedimento geral para a preparação do 3-alquinil-selenofeno 5**

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o 3-iodoselenofeno (1,0 equiv.), a Et<sub>3</sub>N (3 mL/mmol), o Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (3 mol%) e o fenilacetileno (1,2 equiv.). Deixou-se reagir por 5 minutos à temperatura ambiente, então se adicionou o CuI (3 mol%). Deixou-se reagir à temperatura ambiente por 18 horas. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente, fornecendo o 3-alquinil-selenofeno **5**.

### **5.2.10 Procedimento geral para a preparação do 3-tiofenil-selenofeno 6**

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, sob uma solução de 3-iodoselenofeno (0.25 mmol), em dioxano (3 mL), adicionou-se o tiofenol (1,2 equiv.). Deixou-se reagir por 5 minutos à temperatura ambiente. Após isto, adicionou-se a Et<sub>3</sub>N (2,0 equiv.) e o CuI (10 mol%). Deixou-se reagir à temperatura de refluxo por 6 horas. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente, fornecendo o 3-tiofenil-selenofeno **6**.

### **5.2.11 Procedimento geral para a preparação do 3-(*p*-toluil)-selenofeno 7**

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera inerte e provido de agitação magnética, sob uma solução de 3-iodoselenofeno (0.25 mmol), em DMF/H<sub>2</sub>O (5:1, 5 mL), adicionou-se o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol%) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 equiv.). Deixou-se reagir por 5 minutos à temperatura ambiente, então se adicionou o CuI (2 mol%). Após isto, adicionou-se o ácido *p*-toluil borônico (1,5 equiv.) em DMF (0,5 mL). Deixou-se reagir

à temperatura de refluxo por 8 horas. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente, fornecendo o 3-(*p*-toluil)-selenofeno **7**.

#### 5.2.12 Procedimento geral para a preparação dos álcoois alquinílicos **8a-i**

Primeira etapa: em um balão equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob argônio, contendo  $\text{Se}^0$  (1 equiv) em THF (2 mL/mmol) à temperatura de 0 °C, adicionou-se o *n*-BuLi (1 equiv) lentamente. Após 30 minutos, adiciona-se, à temperatura ambiente, a 2'-cloro-acetofenona apropriada (1 equiv). Aquece-se a mistura à 60 °C em banho de óleo por 12 horas. Após este tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano:acetato de etila (99:1) como eluente, fornecendo as 2'-selenobutil-acetofenona (PISTOIA et al., 2015).

Segunda etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, contendo o acetileno apropriado (1,5 equiv) em THF (2 mL/mmol), adicionou-se lentamente o *n*-BuLi (1,2 equiv), a -78 °C. Deixou-se reagir a esta temperatura por 30 minutos. Então, ainda a esta temperatura, adicionou-se a 2'-selenobutil-acetofenona adequada (1 equiv) em THF. Retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir à temperatura ambiente por 30 minutos. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90/10) como eluente, fornecendo os álcoois alquinílicos **8**.

#### 5.2.13 Procedimento geral para a preparação dos 4*H*-selenocromeno **10**

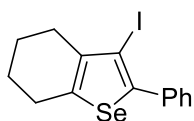
Em um tubo de ensaio sob atmosfera inerte, provido de agitação magnética, adicionou-se, à temperatura ambiente, o dicalcogeneto de diorganoila **9** (1 equiv.), o

FeCl<sub>3</sub> (1,5 equiv.) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Deixou-se reagir por 15 minutos à temperatura ambiente, então se adicionou o álcool alquínico desejado **8** (0,25 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). Deixou-se reagir à temperatura ambiente até total consumo do material de partida, acompanhando-se a reação por CCD. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente, fornecendo os 4*H*-selenocromenos **10**.

#### 5.2.14 Procedimento geral para a preparação dos benzo[*b*]selenofenos **11**

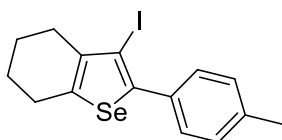
Em um tubo de ensaio sob atmosfera inerte, provido de agitação magnética, adicionou-se, à temperatura ambiente, o álcool alquínico desejado **8** (0,25 mmol), o PhSeBr (2,0 equiv.) e o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Deixou-se reagir à temperatura ambiente até total consumo do material de partida, acompanhando-se a reação por CCD. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se três vezes com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente, fornecendo os benzo[*b*]selenofenos **11**.

### 5.3 DADOS ESPECTROSCÓPICOS

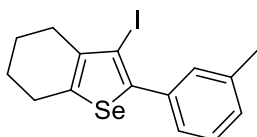


**3-Iodo-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (2a).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend: 0,075 g (77%); mp 60,5-62,3 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,55-7,43 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 3H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H), 1,84 (quint, *J* = 3,1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 142,5; 142,1; 139,1; 137,4; 129,7; 128,2; 127,9; 86,9; 31,1; 27,9; 24,0; 23,3. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 388 (39), 207 (20), 181 (100), 165 (50), 115 (25), 77 (15). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ISe [M + H]<sup>+</sup>: 388,9305. Encontrado: 388,9311.

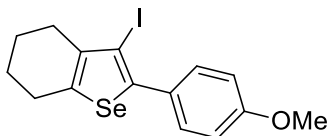




**3-iodo-2-(*p*-toluid)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (2b).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,071 g (70%); mp 63,4-65,8 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,40 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,19 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,83 (quint,  $J = 3,1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 142,2; 142,1; 139,0; 137,8; 134,4; 129,4; 129,0; 86,7; 31,1; 27,9; 24,0; 23,2; 21,3.  $^{77}\text{Se}$  RMN (77 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa)  $\delta$  (ppm) 673,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 402 (62), 275 (8), 195 (100), 165 (41), 115 (21), 77 (7). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 402,9462. Encontrado: 402,9456.

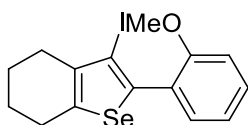


**3-iodo-2-(*m*-toluid)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (2c).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,073 g (73%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,32-7,24 (m, 3H), 7,17-7,12 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,84 (quint,  $J = 3,1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 142,3; 137,9; 130,3; 128,7; 128,1; 126,7; 86,7; 31,1; 27,9; 24,0; 23,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 402 (59), 207 (7), 195 (100), 179 (23), 165 (32), 77 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 402,9462. Encontrado: 402,9469.

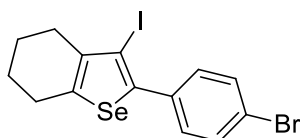


**3-iodo-2-(4-metóxfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (2d).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,090 g (86%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 1,83 (quint,  $J = 3,0$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159,4; 142,0; 141,9; 138,9; 130,8; 129,8; 113,7; 86,7; 55,3; 31,1; 27,9; 24,1; 23,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)):

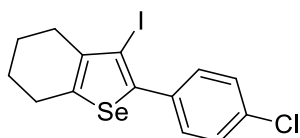
418 (100), 291 (13), 211 (92), 165 (24), 105 (11), 77 (6). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{18}IOSe$   $[M + H]^+$ : 418,9411. Encontrado: 418,9420.



**3-Iodo-2-(2-metóxiifenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (2e).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,094 g (90%); mp 108,7-110,5 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,26 (m, 2H), 7,03-6,91 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 0H), 2,56-2,50 (m, 2H), 1,84 (quint,  $J = 3,2$  Hz, 4H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 156,5; 142,6; 138,3; 138,2; 132,1; 129,8; 126,2; 120,2; 111,1; 89,9; 55,5; 30,8; 27,8; 23,9; 23,2. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 418 (100), 276 (36), 211 (93), 131 (43), 115 (44), 77 (18). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{16}IOSe$   $[M + H]^+$ : 418,9411. Encontrado: 418,9419.

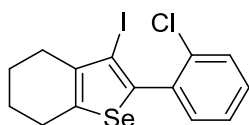


**2-(4-Bromofenil)-3-iodo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (2f).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,076 g (65%); mp 57,3-59,9 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,50 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,37 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 4H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,0; 140,6; 139,3; 136,3; 131,5; 131,2; 122,2; 87,4; 31,1; 27,9; 24,0; 23,2. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 468 ( $[M + 2]$ , 64), 466 (78), 259 (100), 165 (68), 126 (27), 89 (24). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{14}H_{15}BrISe$   $[M + H]^+$ : 466,8411. Encontrado: 466,8416.

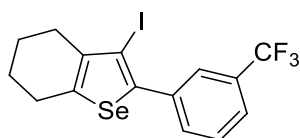


**2-(4-Clorofenil)-3-iodo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (2g).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,072 g (68%); mp 74,0-75,8 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,58-2,47 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 4H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 142,9; 140,6; 139,3; 135,8; 133,9; 130,9; 128,5; 87,4; 31,1; 27,9; 24,0; 23,2. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 422

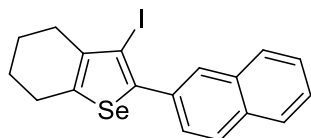
(58), 394 (7), 215 (100), 165 (32), 125 (11), 79 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{14}H_{13}ClISe$   $[M + H]^+$ : 422,8916. Encontrado: 422,8923.



**2-(2-Clorofenil)-3-iodo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (2h).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,060 g (57%); mp 99,5–101,1 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,51-7,40 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 3H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 2H), 1,85 (quint,  $J = 3,1$  Hz, 4H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,3; 139,0; 138,2; 136,7; 134,1; 132,5; 129,7; 126,4; 90,5; 30,7; 27,9; 23,9; 23,1. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 422 (61), 231 (11), 215 (100), 179 (39), 165 (25), 79 (9). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{14}H_{13}ClISe$   $[M + H]^+$ : 422,8916. Encontrado: 422,8944.

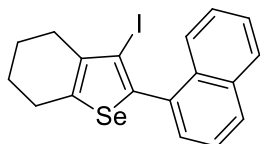


**3-iodo-2-(3-(trifluórmetil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (2i).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo escuro. Rend: 0,080 g (70%); mp 71,5-73,2 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,78 (s, 1H), 7,68 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 2H), 1,84 (quint,  $J = 3,1$  Hz, 4H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,5; 140,1; 139,5; 138,3; 132,9; 130,8 (quart,  $J = 32,5$  Hz), 128,8; 128,0; 126,5 (quart,  $J = 3,8$  Hz), 124,6 (quart,  $J = 3,8$  Hz), 124,0 (quart,  $J = 272,3$  Hz), 87,9; 31,1; 27,9; 24,0; 23,2. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 456 (61), 249 (100), 207 (10), 178 (21), 165 (23), 79 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{14}H_{13}F_3ISe$   $[M + H]^+$ : 456,9179. Encontrado: 456,9188.

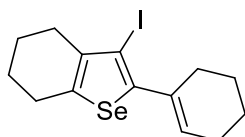


**3-iodo-2-(naftalen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (2j).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,088 g (80%); mp 70,5–73,0 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 3H), 7,63 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 1,83 (quint,  $J = 3,2$  Hz, 4H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$

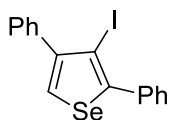
(ppm) 142,7; 142,1; 139,2; 134,8; 133,1; 132,8; 128,7; 128,1; 127,8; 127,7; 127,5; 126,4; 126,3; 87,1; 31,1; 27,9; 24,0; 23,3.  $^{77}\text{Se}$  RMN (77 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa)  $\delta$  (ppm) 678,1. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 438 (99), 231 (100), 165 (21), 139 (6), 115 (19), 79 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 438,9462. Encontrado: 438,9471.



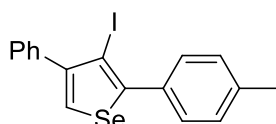
**3-Iodo-2-(naftalen-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (2k).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,103 g (94%); mp 108,0–110,7 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,91-7,86 (m, 2H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 4H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 1,88 (quint,  $J = 2,8$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,0; 140,3; 138,2; 135,3; 133,6; 131,7; 128,8; 128,7; 128,1; 126,4; 126,2; 126,0; 125,0; 90,7; 30,8; 27,9; 24,0; 23,2. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 438 (70), 311 (53), 230 (100), 202 (95), 195 (43), 79 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 438,9462. Encontrado: 438,9477.



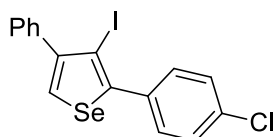
**2-(ciclohex-1-en-1-il)-3-iodo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (2l).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom escuro. Rend: 0,029 g (30%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 6,02-5,91 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 6H), 1,69-1,62 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 145,3; 140,1; 138,3; 134,6; 130,1; 85,0; 30,8; 30,6; 27,8; 25,5; 24,0; 23,3; 22,9; 21,8. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 392 (100), 265 (39), 195 (30), 185 (68), 141 (67), 79 (66). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 392,9613. Encontrado: 392,9621.



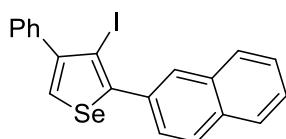
**3-Iodo-2,4-difenilselenofeno (2m).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend: 0,072 g (70%); mp 119,8-121,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,90 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 8H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148,8; 147,7; 139,7; 137,6; 129,9; 129,8; 128,3; 127,9; 127,7; 127,3; 85,8. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 410 (44), 282 (34), 202 (100), 141 (15), 101 (41), 77 (8). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ISe [M + H]<sup>+</sup>: 410,9149. Encontrado: 410,9155.



**3-Iodo-4-fenil-2-(p-toluil)selenofeno (2n).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend: 0,070 g (70%); mp 113,0-115,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,88 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 7H), 7,23-7,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148,8; 147,9; 139,8; 138,3; 134,7; 129,8; 129,7; 129,1; 127,9; 127,7; 127,0; 85,6; 21,3. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 424 (100), 282 (80), 202 (73), 189 (14), 115 (16), 89 (24). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ISe [M + H]<sup>+</sup>: 402,9462. Encontrado: 402,9485.

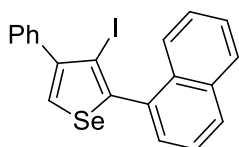


**2-(4-Clorofenil)-3-iodo-4-fenilselenofeno (2o).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,061 g (55%); mp 99,8-102,0 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,93 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,44-7,35 (m, 7H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 149,0; 146,2; 139,5; 136,1; 134,5; 131,2; 129,8; 128,6; 127,9; 127,8; 127,6; 86,4. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 444 (89), 282 (100), 202 (89), 141 (41), 126 (17), 75 (11). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClISe [M + H]<sup>+</sup>: 444,8759. Encontrado: 444,8790.

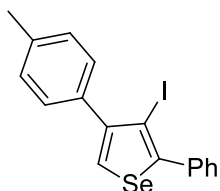


**3-Iodo-2-(naftalen-2-il)-4-fenilselenofeno (2p).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,046 g (40%); mp 115,0-

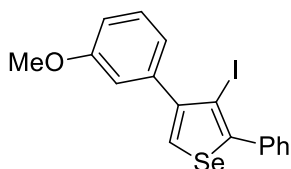
117,9 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,03 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92-7,83 (m, 3H), 7,69 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 149,0; 147,7; 139,7; 135,0; 133,1; 133,0; 129,8; 129,1; 128,2; 127,9; 127,9; 127,8; 127,6; 127,5; 126,6; 126,5; 86,1. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 460 (89), 252 (100), 207 (92), 151 (20), 135 (20), 73 (54). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 460,9305. Encontrado: 460,9311.



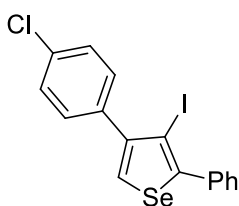
**3-Iodo-2-(naftalen-1-il)-4-fenilselenofeno (2q).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,061 g (53%); mp 157,0-158,0 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,02 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,53-7,34 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 147,9; 146,0; 139,3; 135,3; 133,6; 131,6; 129,8; 129,2; 128,8; 128,2; 128,1; 127,9; 127,7; 126,4; 126,3; 126,1; 125,0; 89,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 460 (43), 333 (42), 252 (100), 165 (19), 126 (60), 133 (19). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 460,9305. Encontrado: 460,9316.



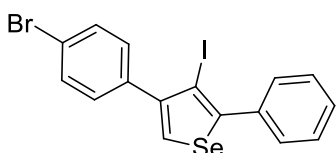
**3-Iodo-2-fenil-4-(p-toluil)selenofeno (2r).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,048 g (45%); mp 89,1-92,0 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,88 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,32 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148,7; 147,5; 137,6; 137,5; 136,7; 129,9; 129,6; 128,6; 128,3; 127,0; 86,1; 21,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 424 (100), 282 (78), 215 (59), 202 (70), 141 (14), 101 (19). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 424,9305. Encontrado: 424,9311.



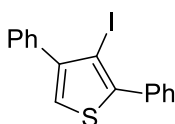
**3-Iodo-4-(3-metóxfenil)-2-fenilselenofeno (2s).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,060 g (55%); mp 73,1-74,7 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,30 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm)  $\delta$  159,0; 148,5; 147,7; 140,8; 137,5; 129,9; 128,9; 128,4; 128,3; 127,4; 122,3; 115,3; 113,5; 85,7; 55,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 440 (100), 313 (12), 298 (25), 269 (19), 189 (45), 77 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{IOSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 440,9255. Encontrado: 440,9260.



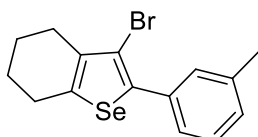
**4-(4-Clorofenil)-3-iodo-2-fenilselenofeno (2t).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,072 g (65%); mp 99,6-101,3 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148,0; 147,4; 137,9; 137,3; 133,8; 131,1; 129,8; 128,4; 128,4; 128,1; 127,8; 85,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 444 (93), 317 (19), 282 (100), 202 (87), 140 (40), 101 (32). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 444,8759. Encontrado: 444,8765.



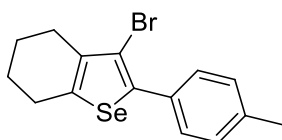
**4-(4-Bromofenil)-3-iodo-2-fenilselenofeno (2u).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,073 g (60%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,94 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 4H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,31 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148,1; 147,5; 138,4; 137,3; 131,4; 131,1; 129,8; 128,5; 128,4; 127,8; 122,0; 85,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 482 ( $[\text{M} + 2]$ , 39), 488 (52), 282 (100), 278 (18), 202 (69), 140 (40), 101 (30). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 488,8254. Encontrado: 488,8259.



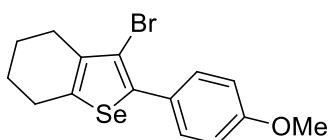
**3-Iodo-2,4-difeniltiofeno (2v).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rend: 0,060 g (66%); mp 102,1-103,6 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,62-7,58 (m, 2H), 7,49-7,35 (m, 8H), 7,31 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 146,7; 143,3; 137,7; 135,2; 129,9; 129,7; 128,5; 128,4; 128,0; 127,8; 122,5; 83,8. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 362 (100), 234 (73), 202 (23), 189 (20), 117 (29), 89 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ISe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 362,9704. Encontrado: 362,9709.



**3-Bromo-2-(*m*-toluil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenofeno (3a).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,062 g (70 %);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,35 (m, 2H), 7,28 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,85 (quint,  $J = 3,1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,1; 138,6; 138,0; 136,9; 135,4; 130,0; 128,6; 128,2; 126,4; 110,3; 28,2; 27,8; 23,8; 22,6; 21,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 356 ( $[\text{M}+2]$ , 80), 354 (100), 275 (64), 192 (31), 151 (25), 77 (17). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 354,9595. Encontrado: 354,9602.

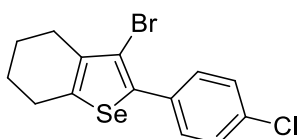


**3-bromo-2-(*p*-toluil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenofeno (3b).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,053 g (60 %);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,46 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,18 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 0,6$  Hz, 2H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,83 (quint,  $J = 3,1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 140,9; 138,4; 137,7; 136,9; 132,5; 129,1; 129,0; 110,1; 28,1; 27,7; 23,7; 22,5; 21,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 346 ( $[\text{M} + 2]$ , 72), 354 (100), 275 (57), 164 (84), 115 (50), 77 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 354,9595. Encontrado: 354,9609

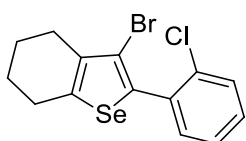




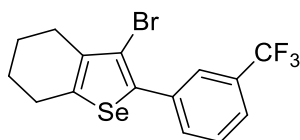
**3-Bromo-2-(4-metóxfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (3c).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rend: 0,055 g (59 %);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,50 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 1,84 (p,  $J = 3,2$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159,2; 140,5; 138,2; 136,8; 130,5; 127,8; 113,7; 109,9; 55,3; 28,1; 27,7; 23,7; 22,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 372 ([M + 2], 79), 370 (100), 289 (22), 195 (19), 165 (46), 115 (17). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrOSe}$  [M + H] $^+$ : 370,9550. Encontrado: 370,9561.



**3-Bromo-2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (3d).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rend: 0,068 g (73 %); mp 94,8-96,5 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,50 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 1,84 (quint,  $J = 3,2$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,7; 137,1; 136,8; 133,9; 133,7; 130,5; 128,5; 110,9; 28,1; 27,8; 23,7; 22,5.  $^{77}\text{Se}$  RMN (77 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa)  $\delta$  (ppm) 635,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 376 ([M + 2], 92), 374 (100), 295 (64), 165 (23), 115 (9), 77 (8). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClBrSe}$  [M + H] $^+$ : 374,9049. Encontrado: 374,9056.

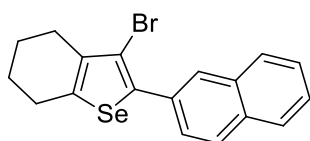


**3-Bromo-2-(2-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (3e).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend: 0,037 g (40 %); mp 70,8-72,0 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,48-7,44 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,86 (quint,  $J = 3,1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 142,5; 135,8; 134,7; 134,5; 134,1; 132,5; 129,7; 129,6; 126,4; 113,8; 27,9; 27,8; 23,6; 22,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 376 ([M + 2], 90), 374 (100), 348 (42), 295 (93), 165 (49), 77 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClBrSe}$  [M + H] $^+$ : 374,9054. Encontrado: 374,9059.

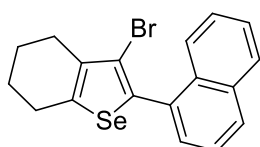


**3-Bromo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (3f).**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rend: 0,082 g (80 %); mp 87,4-89,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,85 (quint, *J* = 3,1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 142,4; 137,2; 136,3; 132,5; 130,8 (q, *J* = 32,3 Hz), 128,8; 126,1 (q, *J* = 3,7 Hz) 124,3 (q, *J* = 3,7 Hz), 123,9 (q, *J* = 272,5 Hz), 111,4; 28,1; 27,8; 27,7; 23,7; 22,4. <sup>77</sup>Se RMN (77 MHz, em CDCl<sub>3</sub> com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 638,2. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 410 ([M + 2], 78), 408 (91), 328 (100), 248 (41), 165 (45), 115 (10). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>Se [M + H]<sup>+</sup>: 408,9312. Encontrado: 408,9319.

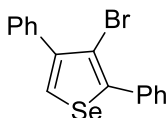


**3-Bromo-2-(naftalen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (3g).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend: 0,066 g (68 %); mp 90,8-92,3 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8,05-8,02 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 1,86 (quint, *J* = 3,3 Hz, 4H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 141,6; 138,3; 137,1; 133,1; 132,9; 132,6; 128,3; 128,1; 127,9; 127,7; 127,2; 126,4; 126,3; 110,7; 28,2; 27,8; 23,7; 22,5. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 392 ([M + 2], 77), 390 (100), 230 (45), 165 (16), 101 (28), 77 (4). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrSe [M + H]<sup>+</sup>: 390,9601. Encontrado: 390,9608.



**3-Bromo-2-(naftalen-1-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (3h).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend: 0,049 g (50 %); mp 67,5-69,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,90-7,85 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 4H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 1,89 (quint, *J* = 3,1 Hz, 4H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 142,1; 136,1; 135,9; 133,5; 133,1; 131,7;

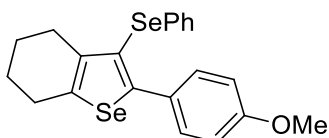
128,8; 128,7; 128,2; 126,4; 126,2; 126,0; 125,1; 113,7; 28,0; 27,8; 23,8; 22,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 392 ([M + 2], 43), 390 (60), 230 (78), 202 (100), 165 (44), 101 (24). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{18}H_{16}BrSe$  [M + H]<sup>+</sup>: 390,9601. Encontrado: 390,9609.



**3-bromo-2,4-difenilselenofeno (3i).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend: 0,045 g (50 %); mp 73,0-75,8 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,86 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 8H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 145,5; 143,8; 138,0; 135,5; 129,6; 129,4; 128,4; 128,3; 128,0; 127,7; 127,1; 109,8. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 364 ([M + 2], 40), 362 (50), 202 (100), 141 (12), 89 (15), 77 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{13}BrSe$  [M + H]<sup>+</sup>: 362,9282. Encontrado: 362,9293.

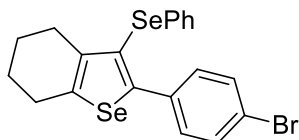


**3-Bromo-2,4-difenilthiophene (3j).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,049 g (62 %); mp 116,1-117,8 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,68-7,63 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,26 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,3; 139,2; 136,0; 133,5; 129,4; 129,3; 128,5; 128,3; 128,1; 127,8; 122,3; 108,9. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 316 ([M + 2], 100), 314 (96), 234 (76), 189 (31), 117 (38), 89 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{13}BrS$  [M + H]<sup>+</sup>: 314,9843. Encontrado: 314,9852.



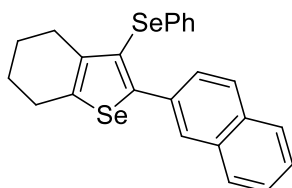
**2-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (4a).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,078 g (70 %); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,38 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,18-7,06 (m, 5H), 6,83 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159,3; 150,6; 141,2; 140,3; 134,0; 130,8; 129,1; 129,0; 128,2; 125,4; 120,8; 113,4; 55,1; 28,2; 27,7; 23,8;

22,7. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 448 (100); 365 (20); 211 (94); 165 (72); 115 (21); 77 (31). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{21}OSe_2$   $[M + H]^+$ : 448,9923. Encontrado: 448,9928.



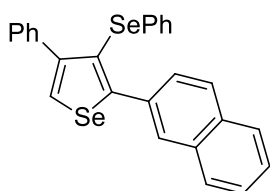
**2-(4-Bromofenil)-3-(fenilselanil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (4b).**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,070 g (57 %);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,31 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,20-7,08 (m, 5H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 149,0; 142,5; 140,7; 135,7; 133,6; 132,5; 131,2; 131,2; 129,2; 128,5; 125,7; 122,1; 28,3; 27,8; 23,8; 22,7.  $^{77}Se$  RMN (77 MHz, em  $CDCl_3$  com disseleneto de difenila como referência externa)  $\delta$  (ppm) 652,2; 284,2. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 496 (12); 281 (35); 207 (100); 165 (37); 115 (4); 77 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{18}BrSe_2$   $[M + H]^+$ : 496,8922. Encontrado: 496,8928,

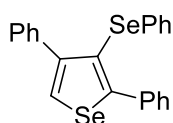


**2-(naftalen-2-il)-3-(fenilselanil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]selenofeno (4c).**

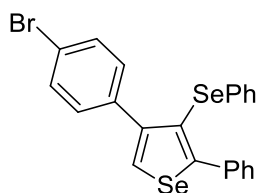
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rend: 0,052 g (45 %); mp 117,8-119,9 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,89 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,21-7,08 (m, 5H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 4H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150,6; 142,3; 140,7; 134,2; 134,0; 133,0; 132,8; 129,2; 128,8; 128,6; 128,2; 127,8; 127,7; 127,5; 126,3; 126,2; 125,6; 121,9; 28,4; 27,9; 23,9; 22,8. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 468 (100); 387 (59); 265 (19); 189 (26); 115 (12); 77 (16). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{24}H_{21}Se_2$   $[M + H]^+$ : 468,9974. Encontrado: 468,9979.



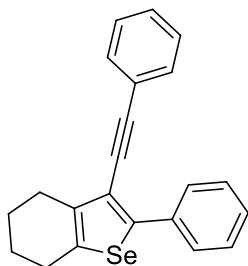
**2-(Naftalen-2-il)-4-fenil-3-(fenilselanil)selenofeno 7d.** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rend: 0,052 g (43 %); mp 168,7-171,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8,06 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 3H), 7,50-7,38 (m, 6H), 7,32-7,26 (m, 3H), 6,97-6,86 (m, 3H), 6,83-6,79 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 151,2; 148,4; 138,9; 134,3; 133,4; 132,6; 132,4; 131,0; 129,5; 128,8; 128,6; 128,5; 128,4; 128,1; 127,6; 127,2; 126,2; 126,1; 125,9; 125,9; 125,7; 124,8. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 488 (22); 333 (24); 252 (100); 207 (12); 151 (12); 77 (6). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>Se<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 490,9817. Encontrado: 490,9823.



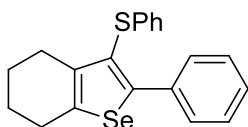
**2,4-Difenil-3-(fenilselanil)selenofeno (4e).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,085 g (78 %); mp 98,0-100,1 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,92 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 5H), 7,02-6,98 (m, 3H), 6,93-6,89 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 154,5; 149,6; 139,1; 136,8; 133,7; 129,9; 129,9; 129,4; 128,6; 128,1; 128,1; 127,6; 127,5; 127,1; 125,8; 122,2. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 438 (47); 360 (22); 282(43); 202 (100); 178 (17); 77 (8). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Se<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 440,9661. Encontrado: 440,9669.



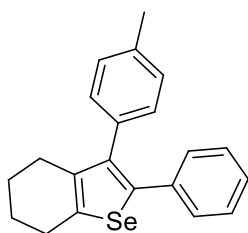
**4-(4-Bromofenil)-2-fenil-3-(fenilselanil)selenofeno (4f).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,037 g (29 %); mp 83,5-86,0 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05-6,99 (m, 3H), 6,93-6,87 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 154,7; 148,2; 137,9; 136,6; 133,5; 131,0; 130,64; 129,9; 129,8; 128,8; 128,2; 128,1; 128,0; 125,9; 121,9; 121,4. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 518 (53); 438 (19); 282 (91); 202 (100); 178 (26); 77 (12). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrSe<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 518,8766. Encontrado: 518,8771.



**2-Fenil-3-(fenilethynil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (5).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,059 g (65%); mp 88,5-90,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,87-7,82 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 4H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 148,8; 139,6; 139,3; 136,3; 131,4; 128,4; 128,3; 128,1; 127,9; 127,6; 123,8; 120,5; 92,6; 86,6; 27,5; 27,0; 23,8; 22,4. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 362 (100), 281 (15), 252 (58), 165 (15), 113 (14), 77 (9). (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Se [M + H]<sup>+</sup>: 363,0652. Encontrado: 363,0660.

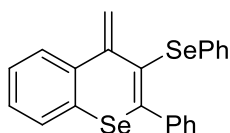


**Fenil(2-fenil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenophen-3-il)sulfane (6).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,078 g (84%); mp 85,0-86,7 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,53-7,44 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 3H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 151,6; 141,2; 140,1; 138,8; 135,9; 129,4; 128,8; 128,1; 127,8; 125,8; 124,7; 124,2; 27,8; 26,9; 23,8; 22,4. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 370 (100), 261 (10), 180 (98), 165 (66), 115 (30), 77 (21). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>SSe [M + H]<sup>+</sup>: 371,0373. Encontrado: 371,0380.

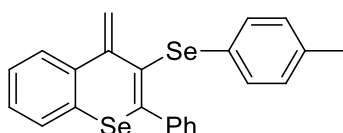


**2-fenil-3-(*p*-toluil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]selenofeno (7).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo claro. Rend: 0,053 g (60%); mp 107,2-109,5 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,16-7,01 (m, 9H),

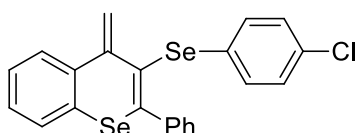
2,89 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 2,35-2,27 (m, 5H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,4; 140,3; 140,3; 138,1; 136,7; 136,2; 134,9; 129,9; 129,2; 128,9; 128,0; 126,4; 27,8; 27,7; 23,8; 22,6; 21,2. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 352 (100), 309 (14), 243 (20), 165 (14), 115 (11), 77 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 353,0808. Encontrado: 353,0812.



**4-metileno-2-fenil-3-(selenofenil)-4H-selenocromeno (10a).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,066 g (60%); mp 62,0-64,3 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43-7,39 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 5H), 7,14-7,10 (m, 3H), 5,89 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 5,49 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 144,4; 140,4; 135,8; 135,7; 132,3; 131,1; 129,6; 129,2; 128,8; 128,7; 128,2; 127,7; 127,6; 127,3; 127,1; 126,3; 123,0; 119,8. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 440,9661. Encontrado: 440,9670.

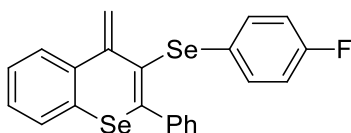


**4-metileno-2-fenil-3-(p-toluiselanyl)-4H-selenocromeno (10b).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,057 g (50%); mp 110,3-112,1 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,42-7,32 (m, 6H), 7,25 -7,21 (m, 3H), 7,09 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 5,87 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 5,48 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 2,25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 144,3; 140,5; 136,2; 135,8; 135,1; 131,3; 129,6; 129,6; 129,2; 128,6; 128,3; 128,2; 127,6; 127,6; 127,3; 127,1; 123,4; 119,8; 21,0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 454,9817. Encontrado: 454,9826.

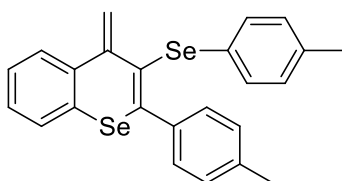


**3-((4-clorofenil)selanyl)-4-metileno-2-fenil-4H-selenocromeno (10c).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,060 g (51%); mp 81,0-83,4 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43-7,40 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 5H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 5,85 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H),

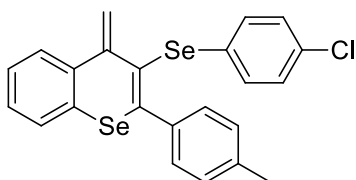
5,51 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 144,2; 140,3; 136,4; 135,5; 132,5; 132,4; 130,4; 129,5; 129,1; 128,9; 128,8; 128,3; 127,8; 127,8; 127,3; 127,1; 122,6; 119,8. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 474,9271. Encontrado: 474,9264.



**3-((4-fluorofenil)selanyl)-4-metileno-2-fenil-4H-selenocromeno (10d).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,055 g (48%); mp 75,2-77,8 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,42-7,33 (m, 6H), 7,25-7,14 (m, 5H), 6,82 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,84 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 5,49 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 161,9 (d,  $J = 245,9$  Hz), 144,3; 140,2; 135,7; 135,4; 133,5 (d,  $J = 7,5$  Hz), 129,6; 129,2; 128,8; 128,2; 127,7; 127,7; 127,3; 127,0; 126,5 (d,  $J = 3,1$  Hz), 123,3; 119,8; 115,9 (d,  $J = 21,4$  Hz). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 458,9566. Encontrado: 458,9574.



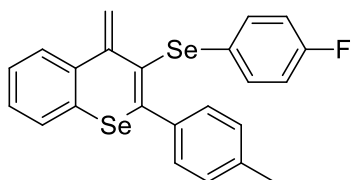
**4-metileno-2-(*p*-toluil)-3-(*p*-toluiselanyl)-4H-selenocromeno (10e).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,046 g (39%); mp 87,5-89,7 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43-7,38 (m, 1H), 7,30-7,16 (m, 7H), 7,09 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 144,4; 138,7; 137,5; 136,2; 135,9; 135,1; 131,4; 129,8; 129,6; 129,2; 128,9; 128,4; 127,6; 127,5; 127,2; 127,1; 123,0; 119,7; 21,3; 21,0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 468,9974. Encontrado: 468,9982.



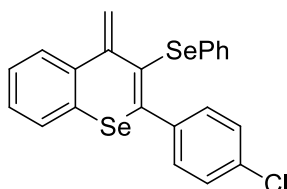
**3-((4-clorofenil)selanyl)-4-metileno-2-(*p*-toluil)-4H-selenocromeno (10f).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,052 g (43%); mp 101,2-103,9 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,44-7,40 (m, 1H), 7,29,7,16 (m, 7H), 7,14-7,07 (m, 4H), 5,82 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 5,48 (d,  $J =$



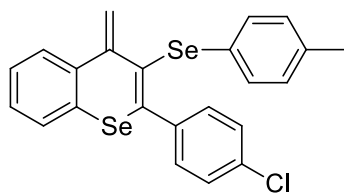
0,5 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 144,3; 139,0; 137,3; 133,3; 132,4; 132,4; 130,5; 129,6; 129,4; 129,1; 129,0; 128,9; 127,8; 127,8; 127,3; 127,1; 122,2; 119,7; 21,4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClSe}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 488,9427. Encontrado: 488,9419.



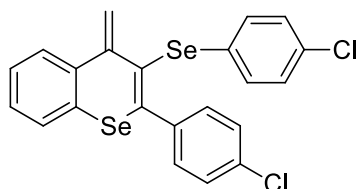
**3-((4-fluorofenil)selanyl)-4-metileno-2-(*p*-toluil)-4*H*-selenocromeno (10g).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja escuro. Rend: 0,072 g (61%); mp 107,8-110,0 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,42-7,37 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 7H), 6,82 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,81 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 5,46 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 161,3 (d,  $J = 246,0$  Hz), 144,3; 138,9; 137,3; 135,8; 135,5; 133,5 (d,  $J = 7,7$  Hz), 129,7; 129,2; 129,0; 127,7; 127,6; 127,3; 127,0; 126,5 (d,  $J = 3,3$  Hz), 122,8; 119,7; 115,9 (d,  $J = 21,7$  Hz), 21,3,  $^{77}\text{Se}$  RMN (77 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa)  $\delta$  (ppm) 438,7; 405,5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FSe}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 472,9723. Encontrado: 472,9730.



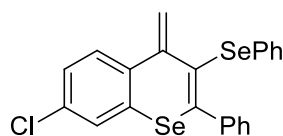
**2-(4-clorofenil)-4-metileno-3-(selenofenil)-4*H*-selenocromeno (10h).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,078 g (66%); mp 99,7-101,9 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,37 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 7H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 3H), 5,88 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 5,50 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 144,3; 138,8; 135,6; 134,6; 134,5; 132,0; 131,1; 130,5; 129,3; 129,1; 128,9; 128,4; 127,8; 127,3; 127,1; 126,5; 123,7; 120,1.  $^{77}\text{Se}$  RMN (77 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa)  $\delta$  (ppm) 440,0; 409,9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClSe}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 474,9271. Encontrado: 474,9280.



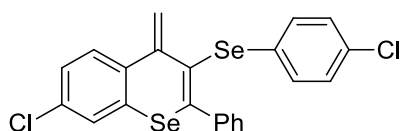
**2-(4-clorofenil)-4-metileno-3-(*p*-toluiselanyl)-4*H*-selenocromeno (10i).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,043 g (35%); mp 63,9-65,1 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ (ppm) 7,42-7,37 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 5,87 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): δ (ppm) 144,3; 138,8; 136,4; 135,7; 134,5; 133,7; 132,3; 131,4; 130,6; 129,7; 129,4; 128,4; 128,1; 127,7; 127,2; 127,1; 124,0; 120,1; 21,0. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClSe<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 488,9427. Encontrado: 488,9421.



**2-(4-Clorofenil)-3-(seleno(4-clorofenil))-4-metileno-4*H*-selenocromeno (10j).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rend: 0,062 g (49%); mp 116,7-118,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ (ppm) 7,41-7,38 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 5H), 7,11-7,08 (m, 4H), 5,84 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): δ (ppm) 144,1; 138,6; 135,4; 135,1; 134,8; 132,7; 132,4; 130,5; 130,2; 129,2; 129,0; 128,5; 127,9; 127,3; 127,1; 123,2; 120,1. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 508,8881. Encontrado: 508,8877.

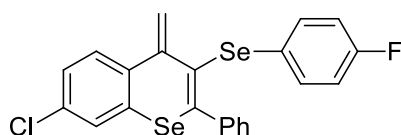


**7-Cloro-4-metileno-2-fenil-3-(selenofenil)-4*H*-selenocromeno (10k).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,065 g (55%); mp 98,9-101,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ (ppm) 7,42-7,39 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 4H), 5,88 (s, 1H), 5,46 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): δ (ppm) 143,6; 140,0; 135,2; 134,3; 133,9; 132,0; 131,2; 131,2; 129,2; 128,8; 128,3; 128,2; 127,8; 126,9; 126,5; 123,4; 120,2. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClSe<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 474,9271. Encontrado: 474,9280.



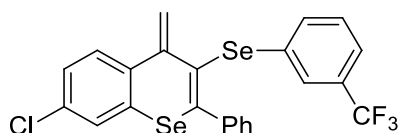
**7-Cloro-3-(seleno(4-clorofenil))-4-metileno-2-fenil-4H-selenocromeno (10l).**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,057 g (45%); mp 102,3-104,5 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,42-7,40 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 5H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,11-7,09 (m, 4H), 5,85 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 5,48 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,4; 139,8; 135,8; 134,1; 134,1; 133,3; 132,7; 132,5; 131,1; 130,2; 129,2; 129,0; 128,4; 128,1; 128,0; 127,0; 123,0; 120,2. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 508,8881. Encontrado: 508,8891.



**7-Cloro-3-(seleno(4-fluorofenil))-4-metileno-2-fenil-4H-selenocromeno (10m).**

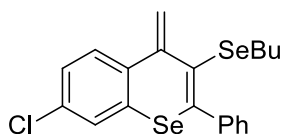
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um dark óleo amarelo. Rend: 0,086 g (70%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,32 (m, 6H), 7,20-7,13 (m, 3H), 7,06 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,83 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,47 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 162,0 (d,  $J = 246,6$  Hz), 143,5; 139,8; 134,8; 134,2; 134,0; 133,7 (d,  $J = 7,9$  Hz), 131,2; 129,2; 129,0; 128,3; 128,1; 127,8; 126,9; 126,3 (d,  $J = 3,2$  Hz), 123,6; 120,2; 116,0 (d,  $J = 21,5$  Hz).  $^{77}\text{Se}$  RMN (77 MHz, em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa)  $\delta$  (ppm) 448,2; 408,5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClFSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 492,9177. Encontrado: 492,9185.



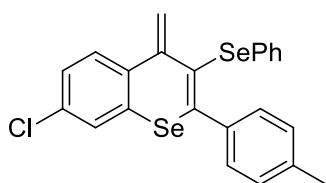
**7-Cloro-4-metileno-2-fenil-3-((3-(trifluoromethyl)fenil)selanyl)-4H-**

**selenocromeno (10n).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo escuro. Rend: 0,062 g (46%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43-7,42 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 8H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,49 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,5; 139,7; 136,7; 134,2; 134,0; 133,9; 133,3; 131,2 (quart,  $J = 32,3$  Hz), 131,1; 129,1; 128,4; 128,2; 128,0; 127,5 (quart,  $J = 3,7$  Hz), 127,0; 123,6 (quart,  $J = 273,2$  Hz), 123,2 (quart,  $J =$

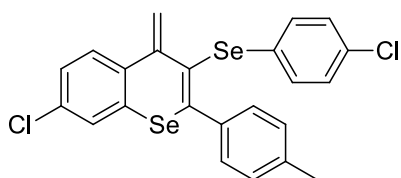
3,7 Hz), 122,2; 120,1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{15}ClF_3Se_2$   $[M + H]^+$ : 542,9145. Encontrado: 542,9152.



**3-(selenobutil)-7-cloro-4-metileno-2-fenil-4H-selenocromeno (10o).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,061 g (54%);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43-7,33 (m, 7H), 7,27-7,23 (m, 1H), 5,96 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 5,68 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 2,59 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,37 (quint,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,19 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 0,75 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,5; 140,1; 134,0; 133,8; 132,3; 131,6; 129,5; 128,6; 128,2; 128,1; 127,6; 127,0; 122,7; 119,5; 31,9; 27,1; 22,7; 13,5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{20}H_{20}ClSe_2$   $[M + H]^+$ : 454,9584. Encontrado: 454,9592.

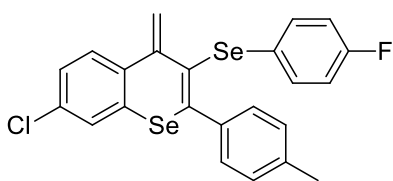


**7-cloro-4-metileno-3-(selenofenil)-2-(p-toluil)-4H-selenocromeno (10p).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo laranja. Rend: 0,066 g (44%);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,42-7,39 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 5H), 7,15-7,10 (m, 3H), 7,09-7,05 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,6; 139,0; 137,0; 135,1; 134,4; 133,9; 132,0; 131,3; 131,2; 129,2; 129,0; 128,8; 128,2; 127,8; 126,9; 126,5; 123,0; 120,1; 21,4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{18}ClSe_2$   $[M + H]^+$ : 488,9427. Encontrado: 488,9435.



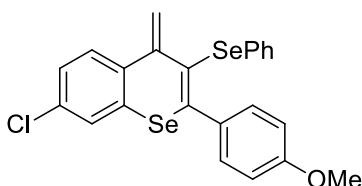
**7-cloro-3-((4-clorofenil)selanyl)-4-metileno-2-(p-toluil)-4H-selenocromeno (10q).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,073 g (56%); mp 93,0-95,1 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,42-7,39 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 6H), 7,12-7,06 (m, 5H), 5,82 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,4; 139,2; 136,8; 135,8; 134,2; 134,0; 132,6; 132,5; 131,2; 130,2; 129,1; 129,1; 128,9; 128,1; 127,9; 127,0; 122,5; 120,1;

21,4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{17}Cl_2Se_2$   $[M + H]^+$ : 522,9038. Encontrado: 522,9046.



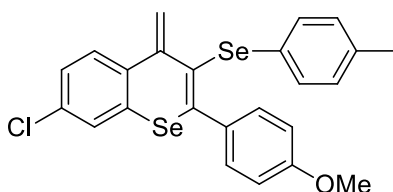
**7-cloro-3-((4-fluorofenil)selanyl)-4-metileno-2-(p-toluil)-4H-selenocromeno (10r).**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rend: 0,074 g (57%);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 5H), 7,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,83 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,80 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 5,44 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 161,9 (d,  $J = 246,8$  Hz), 143,5; 139,1; 136,8; 134,8; 134,3; 133,9; 133,6 (d,  $J = 7,9$  Hz), 131,3; 129,2; 129,0; 128,0; 127,8; 126,9; 126,3 (d,  $J = 3,4$  Hz), 123,2; 120,1; 115,9 (d,  $J = 21,7$  Hz), 21,4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{17}ClFSe_2$   $[M + H]^+$ : 506,9333. Encontrado: 506,9341.



**7-cloro-2-(4-metóxfenil)-4-metileno-3-(selenofenil)-4H-selenocromeno (10s).**

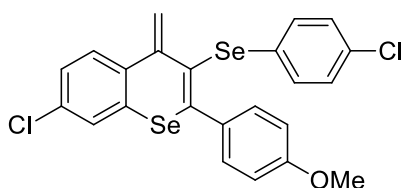
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo laranja. Rend: 0,064 g (51%);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,42-7,40 (m, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 3H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,83 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 5,42 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160,1; 143,8; 134,8; 134,5; 133,8; 132,1; 132,0; 131,3; 131,2; 130,8; 128,8; 128,1; 127,7; 126,9; 126,5; 122,7; 120,0; 113,6; 55,3.  $^{77}Se$  RMN (77 MHz, em  $CDCl_3$  com disseleneto de difenila como referência externa)  $\delta$  (ppm) 444,4; 411,5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{18}ClOSe_2$   $[M + H]^+$ : 504,9377. Encontrado: 504,9383.



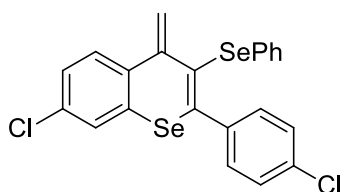
**7-Cloro-2-(4-metóxfenil)-4-metileno-3-(p-selenotoluil)-4H-selenocromeno (10t).**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo laranja

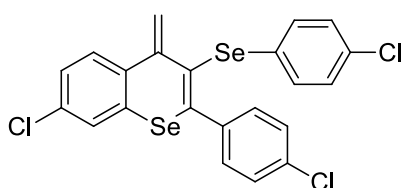
escuro. Rend: 0,038 g (37%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,39 (m, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,81 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 5,42 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160,1; 143,7; 136,4; 134,6; 134,1; 133,8; 132,2; 131,6; 131,5; 130,8; 129,6; 128,1; 127,7; 126,9; 123,1; 120,0; 113,6; 55,3; 21,0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClOSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 518,9533. Encontrado: 518,9527.



**7-cloro-3-(seleno(4-clorofenil))-2-(4-metóxfenil)-4-metileno-4H-selenocromeno (10u).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rend: 0,070 g (52%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,40 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 5H), 6,92-6,87 (m, 2H), 5,80 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 5,44 (d,  $J = 0,5$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160,2; 143,6; 135,6; 134,3; 134,0; 132,6; 132,6; 132,0; 131,3; 130,7; 130,2; 128,9; 128,1; 127,9; 127,0; 122,2; 120,0; 113,7; 55,3. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{OSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 539,8987. Encontrado: 539,8994.

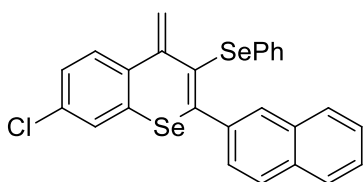


**7-Cloro-2-(4-clorofenil)-4-metileno-3-(selenofenil)-4H-selenocromeno (10v).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rend: 0,081 g (64%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,09 (m, 16H), 5,88 (s, 1H), 5,48 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,5; 138,3; 134,8; 134,1; 134,0; 133,8; 131,7; 131,3; 130,9; 130,6; 128,9; 128,5; 128,2; 127,9; 126,9; 126,7; 124,1; 120,5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 508,8881. Encontrado: 508,8890.

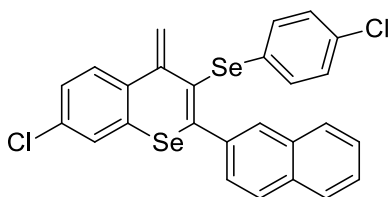


**7-Cloro-2-(4-clorofenil)-4-metileno-3-(selenofenil)-4H-selenocromeno (10w).**

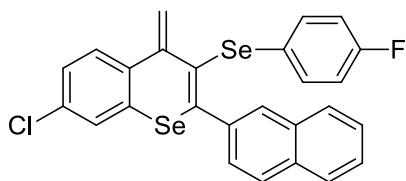
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo laranja. Rend: 0,092 g (71%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,38 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,13-7,07 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 5,48 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,3; 138,1; 135,0; 134,4; 134,1; 133,9; 132,8; 132,5; 130,8; 130,5; 129,9; 129,0; 128,6; 128,1; 128,0; 126,9; 123,6; 120,5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 542,8492. Encontrado: 542,8485.

**7-Cloro-4-metileno-2-(naftalen-2-il)-3-(selenofenil)-4H-selenocromeno (10x).**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um dark sólido laranja. Rend: 0,039 g (30%); mp 99,6-101,4 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,90-7,82 (m, 3H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,26-7,06 (m, 7H), 5,95 (s, 1H), 5,54 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 142,8; 137,2; 134,0; 133,7; 133,0; 131,8; 131,5; 131,3; 130,6; 129,2; 128,8; 128,5; 128,3; 127,9; 127,1; 127,0; 126,7; 126,6; 126,4; 126,3; 125,2; 125,2; 119,9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 524,9427. Encontrado: 524,9436.

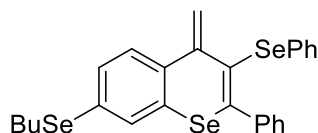
**7-cloro-3-(seleno(4-clorofenil))-4-metileno-2-(naftalen-2-il)-4H-selenocromeno (10y).**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,049 g (35%); mp 85,8-87,7 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,89-7,81 (m, 3H), 7,51-7,39 (m, 4H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 4H), 5,92 (s, 1H), 5,56 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 142,6; 137,0; 134,2; 133,8; 133,7; 132,7; 132,6; 131,3; 130,5; 130,0; 129,3; 129,0; 128,6; 128,3; 128,0; 127,1; 127,0; 126,8; 126,3; 125,9; 125,2; 125,0; 119,9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 558,9038. Encontrado: 558,9047.



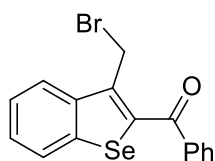
**7-cloro-3-((4-fluorofenil)selanyl)-4-metileno-2-(naphthalen-2-yl)-4H-**

**selenocromeno (10z).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rend: 0,050 g (37%); mp 53,9-55,2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ (ppm) 7,91-7,83 (m, 3H), 7,52-7,36 (m, 5H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,80 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,56 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): δ (ppm) 162,1 (d, *J* = 246,6 Hz), 142,8; 137,1; 134,1; 134,0; 133,8; (d, *J* = 7,8 Hz), 133,7; 132,7; 131,5; 130,6; 129,3; 128,6; 128,3; 127,9; 127,1; 127,1; 126,8; 126,6; 126,3; 126,0 (d, *J* = 3,2 Hz), 125,2; 125,1; 119,9; 116,0 (d, *J* = 21,7 Hz). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClFSe<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 542,9333. Encontrado: 542,9322.



**7-(selenobutil)-4-metileno-2-fenil-3-(selenofenil)-4H-selenocromeno (10aa).**

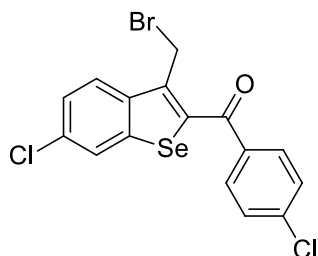
Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo laranja. Rend: 0,036 g (25%); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ (ppm) 7,50 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 6H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 2,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,72 (quint, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,45 (sex, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz): δ (ppm) 143,8; 140,3; 135,5; 133,9; 132,2; 131,1; 131,0; 130,4; 129,9; 129,1; 128,8; 128,7; 128,2; 127,5; 126,3; 123,2; 119,6; 32,1; 27,6; 22,9; 13,5. <sup>77</sup>Se RMN (77 MHz, em CDCl<sub>3</sub> com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 440,9; 409,0; 292,9. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Se<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 576,9452. Encontrado: 576,9458.



**(3-(Bromometil)benzo[*b*]selenofen-2-il)(fenil)metanona (11a).** Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rend: 0,066 g (70%); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ (ppm) 8,05 (dq, *J* = 8,1 Hz, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,96-



7,89 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 4H), 4,82 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 191,8; 142,7; 141,7; 140,4; 138,9; 138,6; 133,3; 129,5; 128,5; 127,3; 125,9; 125,6; 125,4; 24,5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrOSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 378,9237. Encontrado: 378,9228.



**(3-(Bromometil)-6-clorobenzo[*b*]selenofen-2-il)(4-clorofenil)metanona (11b).**

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido laranja. Rend: 0,044 g (40%); mp 120,9-122,8 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,96 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,92- 7,86 (m, 3H), 7,54-7,46 (m, 3H), 4,76 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 190,2; 143,4; 140,1; 138,4; 136,9; 134,0; 130,9; 130,8; 129,0; 128,9; 126,8; 126,5; 125,3; 24,1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrCl}_2\text{OSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 446,8457. Encontrado: 446,8446.

Tabela 10 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **2a** e **2s**.

	(Continua)	
	<b>2a</b>	<b>2s</b>
Fórmula molecular	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ISe}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ISe}$
Massa molar	387,10	423,13
Temperatura (K)	100 (2)	100 (2)
Radiação; $\lambda$ (Å)	0,56086	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/n$	Triclínico, P-1
Dimensões de cela unitária		
<b>a</b> (Å)	9,4395 (4)	17,7202 (19)
<b>b</b> (Å)	8,6100 (4)	5,9497 (7)
<b>c</b> (Å)	16,0486 (6)	13,9707 (15)
$\alpha$ (°)	90	90
$\beta$ (°)	98,1430 (10)	95,958 (3)
$\gamma$ (°)	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1291,18 (9)	1465,0 (3)

Tabela 10 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **2a** e **2s**.

	(Conclusão)	
	<b>2a</b>	<b>2b</b>
Z; densidade calculada (g cm <sup>-3</sup> )	4; 1,991	4; 1,918
Coeficiente de absorção linear (mm <sup>-1</sup> )	2,795	4,654
F (000)	736	808
Tamanho do cristal (mm)	0,31 x 0,28 x 0,16	0,43 x 0,13 x 0,10
Região de varredura angular $\theta$ (°)	2,02 a 22,61	2,93 a 27,20
Região de varredura dos índices	-12 ≤ h ≤ 12 -11 ≤ k ≤ 11 -21 ≤ l ≤ 22	-22 ≤ h ≤ 22 -6 ≤ k ≤ 7 -17 ≤ l ≤ 17
Número de reflexos coletados	21516	11583
Número de reflexos independentes [R (int)]	2468 [0,0264]	3253 [0,0347]
Integralidade da medida	99,6%	99,6%
Correção de absorção	Semi-empírico	Semi-empírico
Transmissão mínima e máxima	0,6633 e 0,4778	0,6533 a 0,2395
Dados/restrições/parâmetros	3468/0/145	3253/0/172
Goodness-of-fit em $F^2$	1,212	1,060
índices R finais [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0190 wR2 = 0,0408	R1 = 0,0284 wR2 = 0,0761
Índices R (todos os dados)*	R1 = 0,0224 wR2 = 0,0477	R1 = 0,0312 wR2 = 0,0786
Densidade eletrônica residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,626 e -0,578	1,099 e -0,780

$$*R1 = |F_o - F_c|/|F_o|; wR2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2/(wF_o^2)]^{1/2}.$$

Tabela 11 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **2t** e **3g**.

	(Continua)	
	<b>2t</b>	<b>3g</b>
Fórmula molecular	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> ClISe	C <sub>36</sub> H <sub>29</sub> Br <sub>2</sub> Se <sub>2</sub>
Massa molar	443,55	779,33
Temperatura (K)	296 (2)	296 (2)
Radiação; $\lambda$ (Å)	1,54178	1,54178
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrômbico, Fdd2	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /n

Tabela 11 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **2t** e **3g**.

	<b>2t</b>	<b>3g</b>
(Conclusão)		
Dimensões de cela unitária		
<b>a</b> (Å)	15,4095 (10)	5,7033 (2)
<b>b</b> (Å)	90,764 (6)	22,7969 (9)
<b>c</b> (Å)	4,2446 (3)	23,3729 (9)
$\alpha$ (°)	90	90
$\beta$ (°)	90	90,033 (2)
$\gamma$ (°)	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	5936,6 (7)	3038,9 (2)
Z; densidade calculada (g cm <sup>-3</sup> )	16; 1,985	4; 1,703
Coeficiente de absorção linear (mm <sup>-1</sup> )	21,261	6,299
F (000)	3360	1532
Tamanho do cristal (mm)	0,26 x 0,17 x 0,13	0,245 x 0,201 x 0,194
Região de varredura angular $\theta$ (°)	5,82 a 79,46	2,71 a 74,62
Região de varredura dos índices	-19 ≤ h ≤ 18 -114 ≤ k ≤ 114 -5 ≤ l ≤ 5	-7 ≤ h ≤ 7 -27 ≤ k ≤ 28 -29 ≤ l ≤ 29
Número de reflexos coletados	40561	65199
Número de reflexos independentes	3181 [0,0561]	6186 [0,0469]
[R (int)]		
Integralidade da medida	99,8%	99,5%
Correção de absorção	Semi-empírico	Semi-empírico
Transmissão mínima e máxima	0,1686 e 0,0724	0,8645 e 0,5663
Dados/restrições/parâmetros	3181/1/172	6186/0/361
Goodness-of-fit em $F^2$	1,088	1,088
índices $R$ finais [ $l > 2\sigma(l)$ ]	R1 = 0,0335 wR2 = 0,0958	R1 = 0,0370 wR2 = 0,1051
Índices $R$ (todos os dados)*	R1 = 0,0336 wR2 = 0,0959	R1 = 0,0407 wR2 = 0,1086
Densidade eletrônica residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,491 e -0,634	0,775 e -0,666

\* $R1 = |F_o - F_c|/|F_o|$ ;  $wR2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2/(wF_o^2)]^{1/2}$ .

Tabela 12 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **5**.

		<b>5</b>
Fórmula molecular		C <sub>22</sub> H <sub>14,25</sub> Se
Massa molar		357,54
Temperatura (K)		293 (2)
Radiação; $\lambda$ (Å)		0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial		Monoclínico, C2/n
Dimensões de cela unitária		
<b>a</b> (Å)		40,010
<b>b</b> (Å)		5,315
<b>c</b> (Å)		15,504
$\alpha$ (°)		90
$\beta$ (°)		91,23
$\gamma$ (°)		90
Volume (Å <sup>3</sup> )		3296,1
Z; densidade calculada (g cm <sup>-3</sup> )		8; 1,441
Coeficiente de absorção linear (mm <sup>-1</sup> )		2,275
F (000)		1442
Tamanho do cristal (mm)		0,122 x 0,232 x 0,254
Região de varredura angular $\theta$ (°)		2,63 a 27,50
Índices <i>R</i> (todos os dados)*		R1 = 0,0437 wR2 = 0,0844
Densidade eletrônica residual (e Å <sup>-3</sup> )		0,661 e -0,719

\* $R1 = |F_o - F_c|/|F_o|$ ;  $wR2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2/(wF_o^2)]^{1/2}$ .

Tabela 13 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **10a** e **11b**.

(Continua)

	<b>10a</b>	<b>11b</b>
Fórmula molecular	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> Se <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> BrCl <sub>2</sub> OSe
Massa molar	438,27	447,00
Temperatura (K)	127 (2)	294 (2)
Radiação; $\lambda$ (Å)	0,71073	0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /n

Tabela 13 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **10a** e **11b**.

	(Conclusão)	
	<b>10a</b>	<b>11b</b>
Dimensões de cela unitária		
<b>a</b> (Å)	7,0078 (4)	16,0762 (7)
<b>b</b> (Å)	9,6334 (6)	4,1491 (2)
<b>c</b> (Å)	13,8589 (8)	23,3019 (11)
$\alpha$ (°)	110,327 (2)	90
$\beta$ (°)	92,316 (2)	95,784 (2)
$\gamma$ (°)	96,373 (2)	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	868,78 (9)	1546,36 (12)
Z; densidade calculada (g cm <sup>-3</sup> )	2; 1,675	4; 1,920
Coeficiente de absorção linear (mm <sup>-1</sup> )	4,255	5,351
F (000)	432	864
Tamanho do cristal (mm)	0,31 x 0,30 x 0,09	0,13 x 0,11 x 0,10
Região de varredura angular $\theta$ (°)	2,26 a 27,57	2,55 à 27,24
Região de varredura dos índices	$-7 \leq h \leq 9$	$-15 \leq h \leq 20$
	$-12 \leq k \leq 12$	$-5 \leq k \leq 5$
	$-17 \leq l \leq 18$	$-29 \leq l \leq 29$
Número de reflexos coletados	10067	27712
Número de reflexos independentes	3941 [0,0250]	27712 [0,0455]
[R (int)]		
Integralidade da medida	98,2 %	99,7%
Correção de absorção		Semi-empírico
Transmissão mínima e máxima	0,7007 e 0,3522	0,6267 e 0,5530
Dados/restrições/parâmetros	3941/0/217	3473/0/190
Goodness-of-fit em $F^2$	1,056	1,089
índices $R$ finais [ $l > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0,0225$	$R1 = 0,0561$
	$wR2 = 0,0535$	$wR2 = 0,1659$
Índices $R$ (todos os dados)*	$R1 = 0,0268$	$R1 = 0,0752$
	$wR2 = 0,0551$	$wR2 = 0,1758$
Densidade eletrônica residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,424 e -0,481	0,705 e -1,749

\* $R1 = |F_o - F_c|/|F_o|$ ;  $wR2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2/(wF_o^2)]^{1/2}$ .



## ESPECTROS SELECCIONADOS

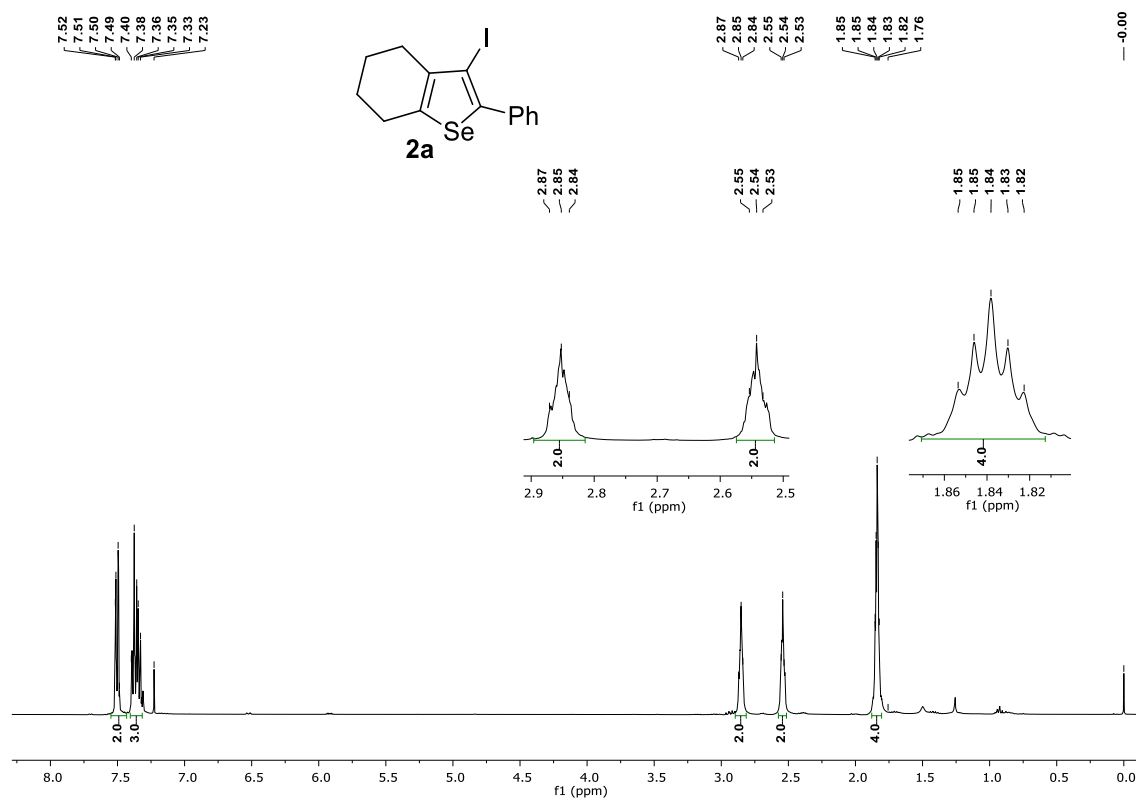
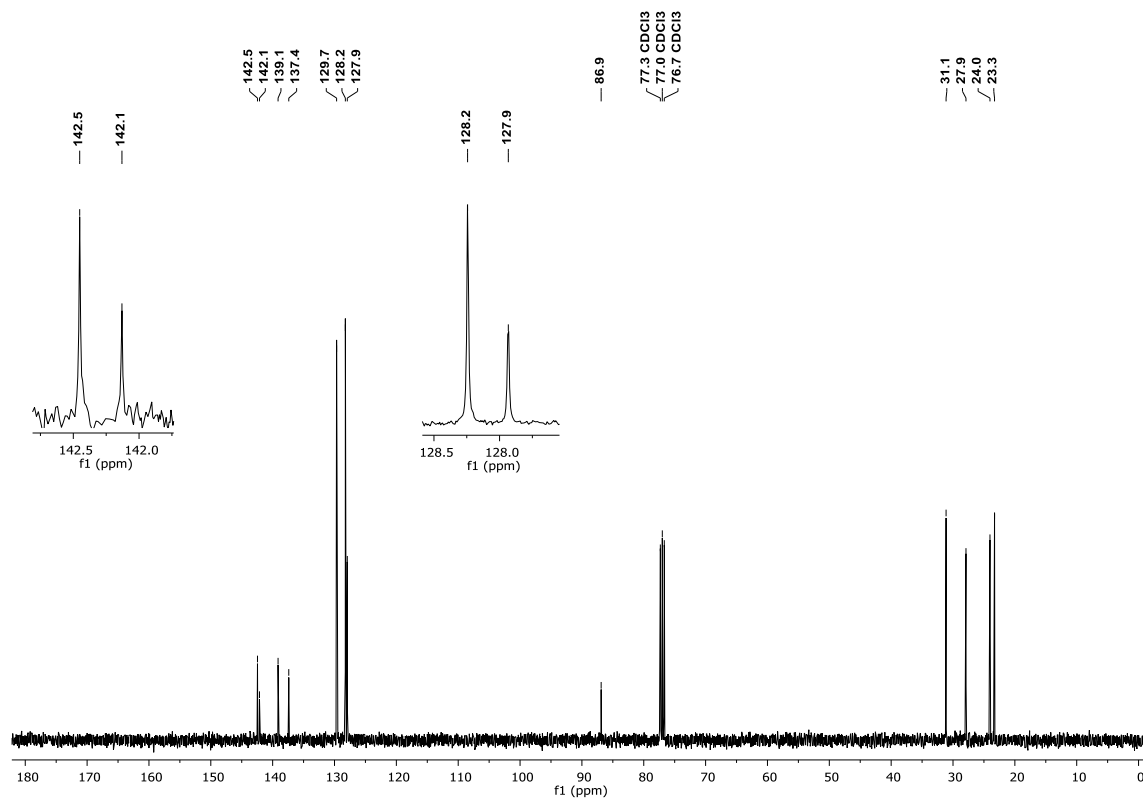
Figura 57 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 58 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

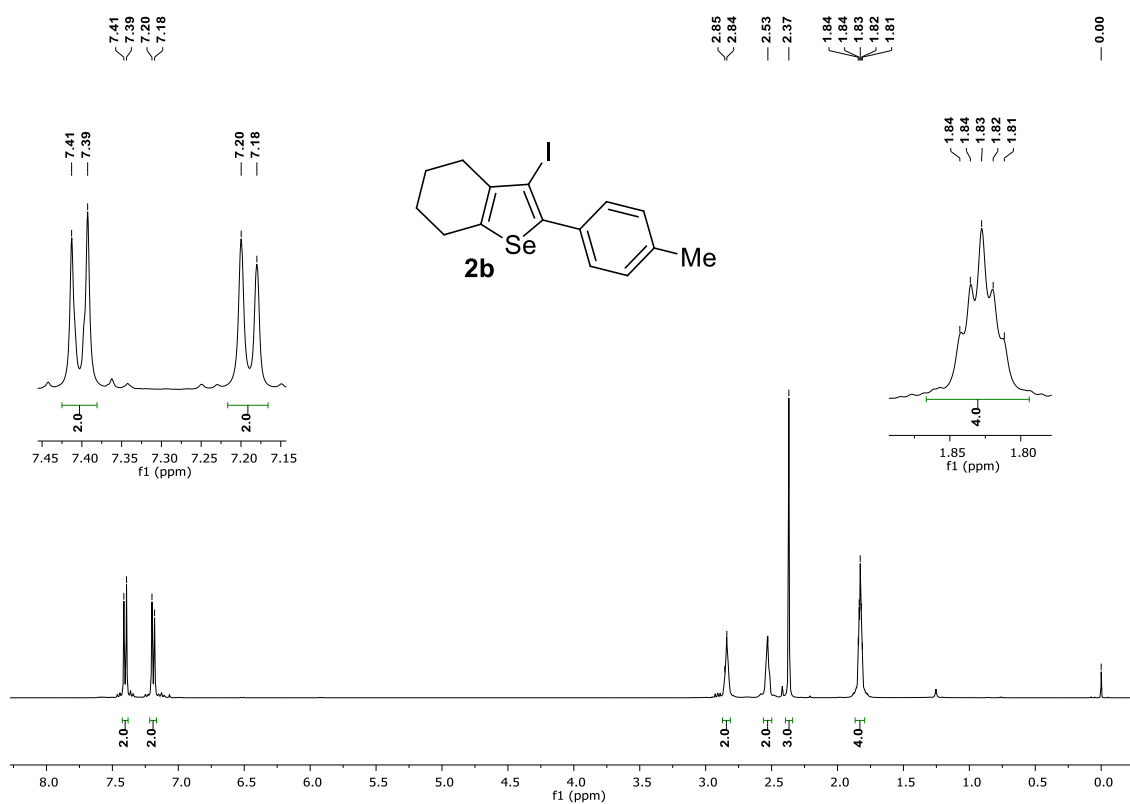
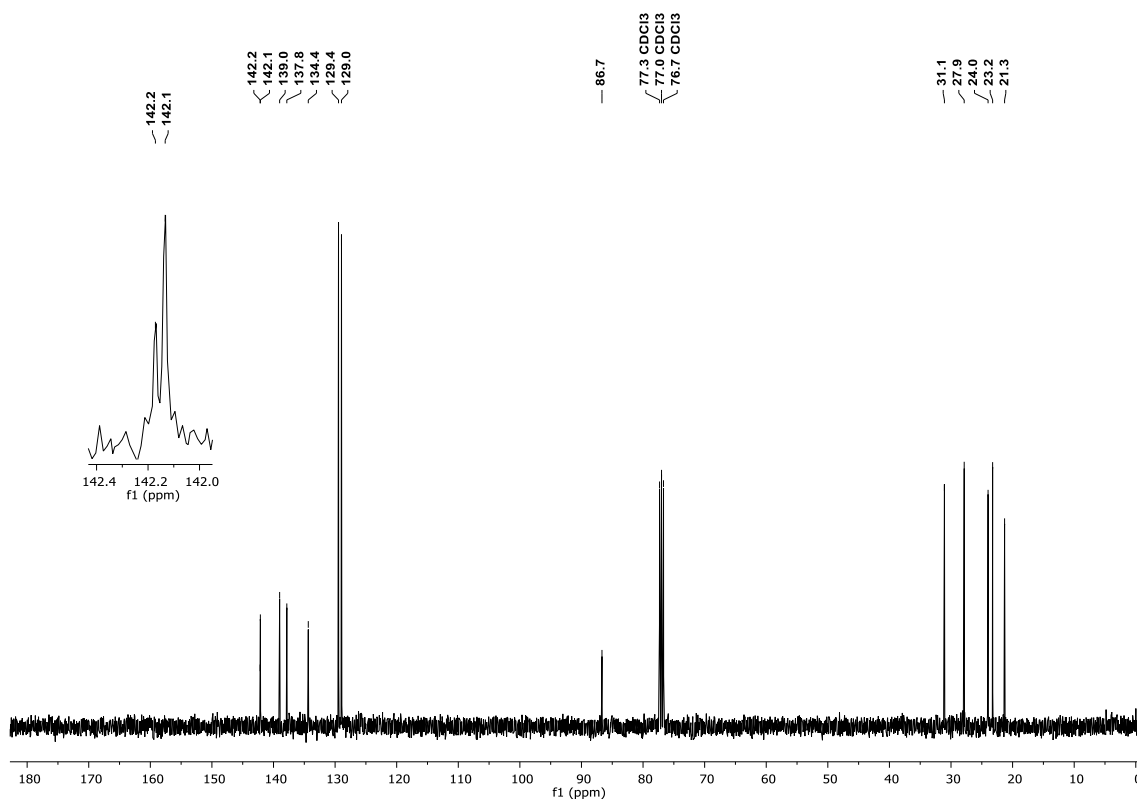
Figura 59 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 60 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Figura 61 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

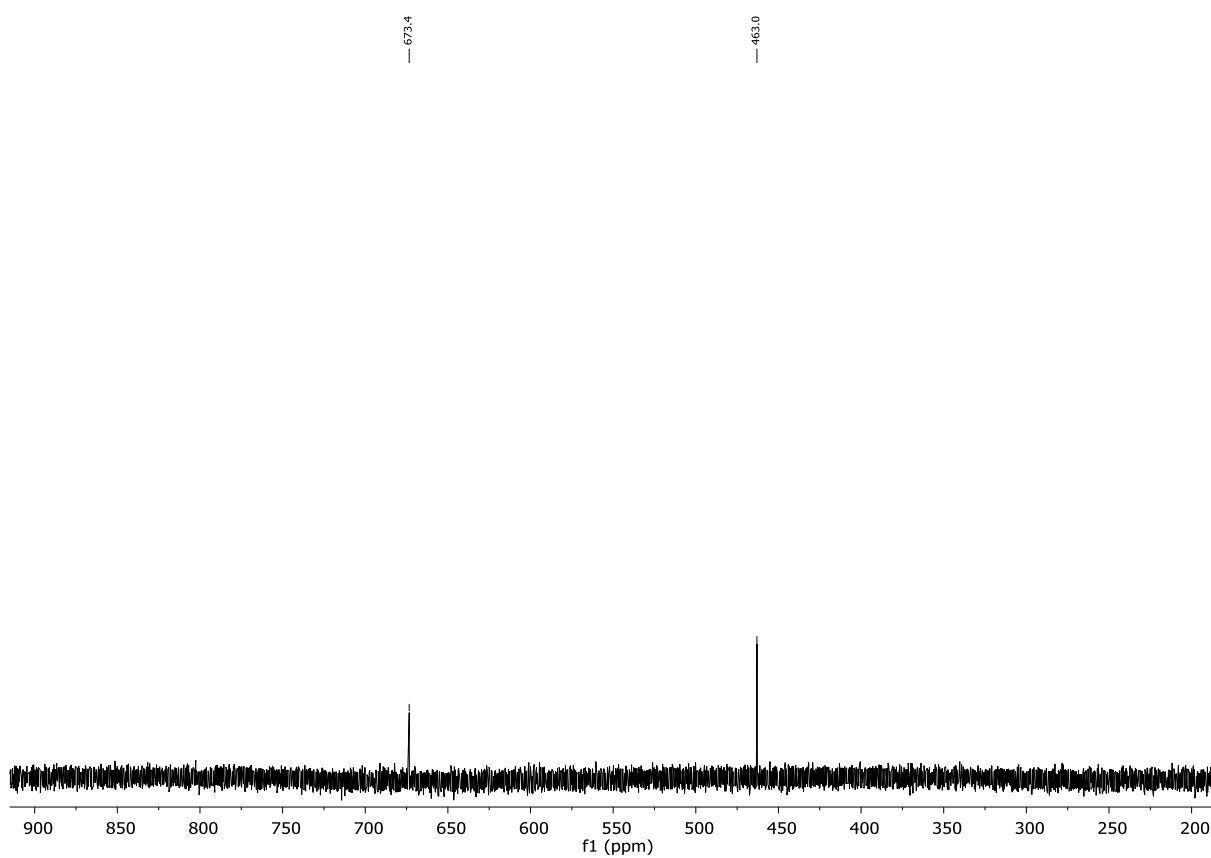


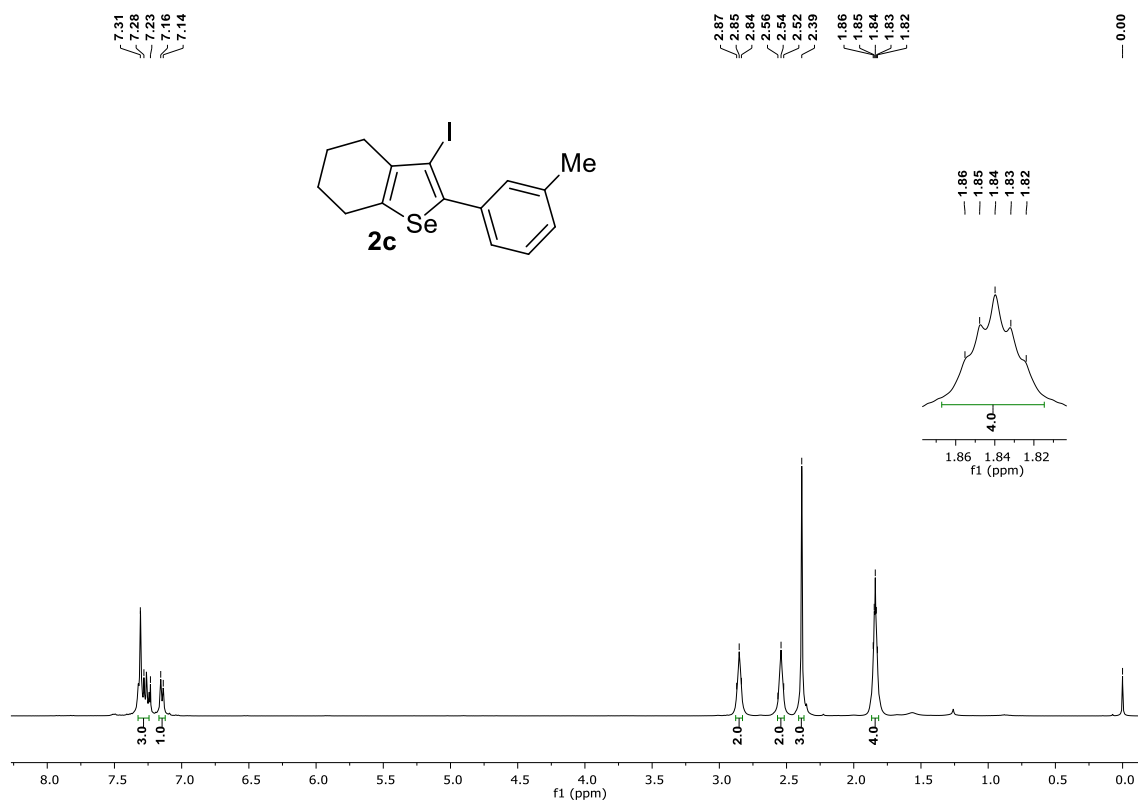
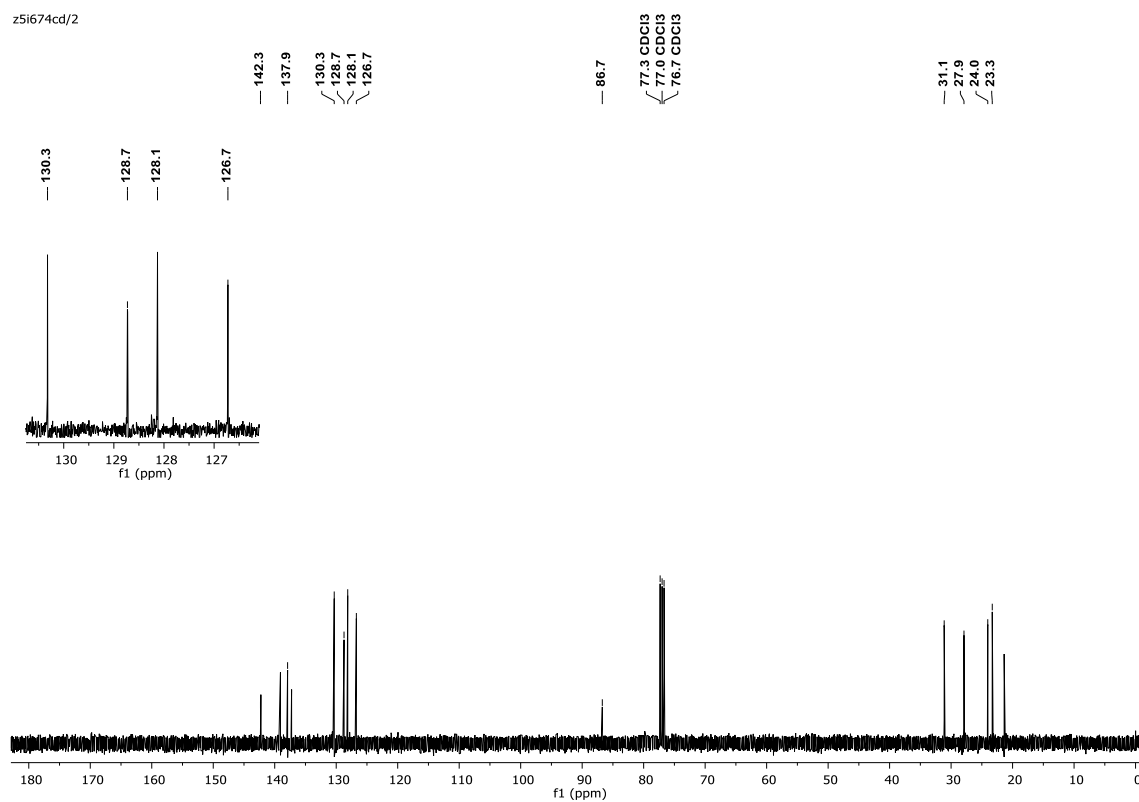
Figura 62 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 63 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

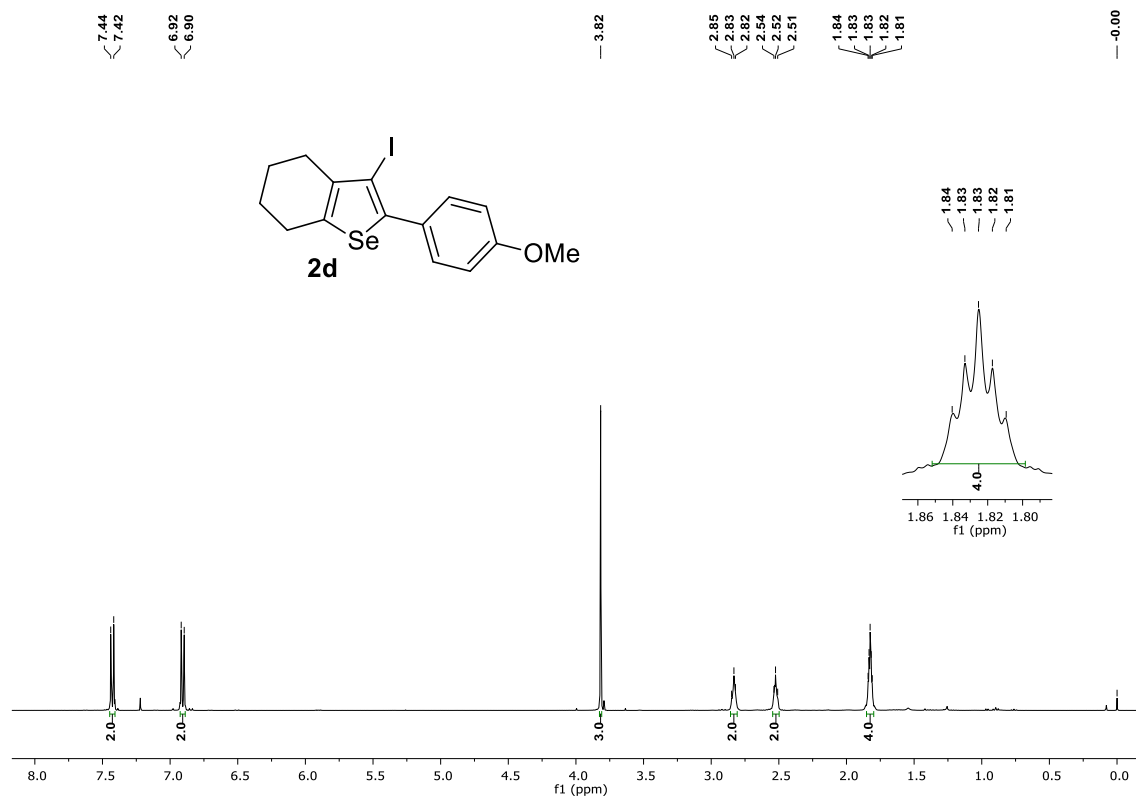
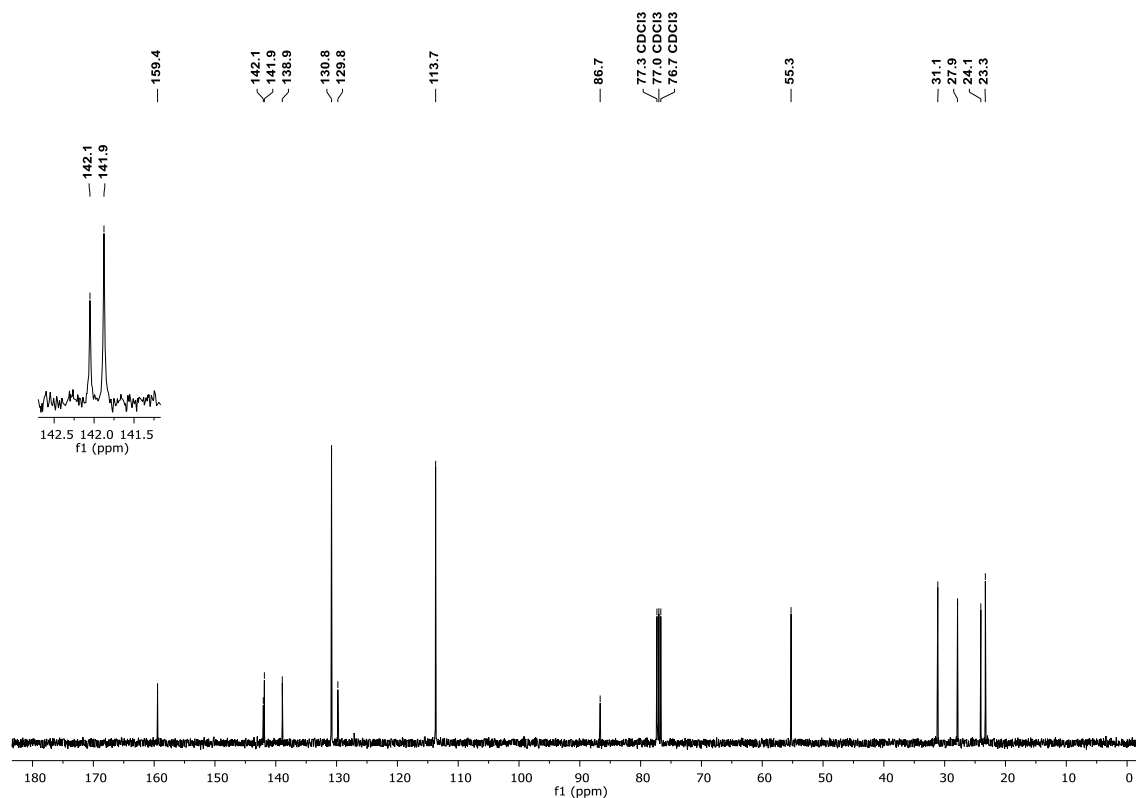
Figura 64 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 65 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

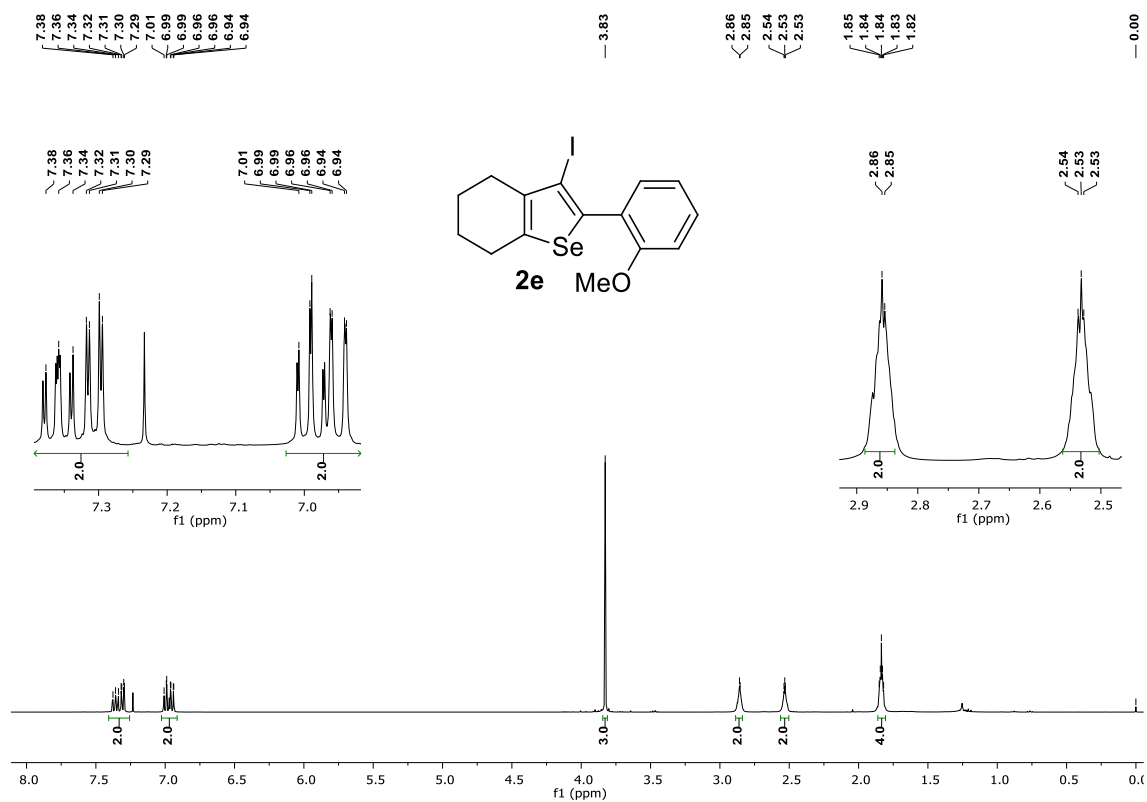
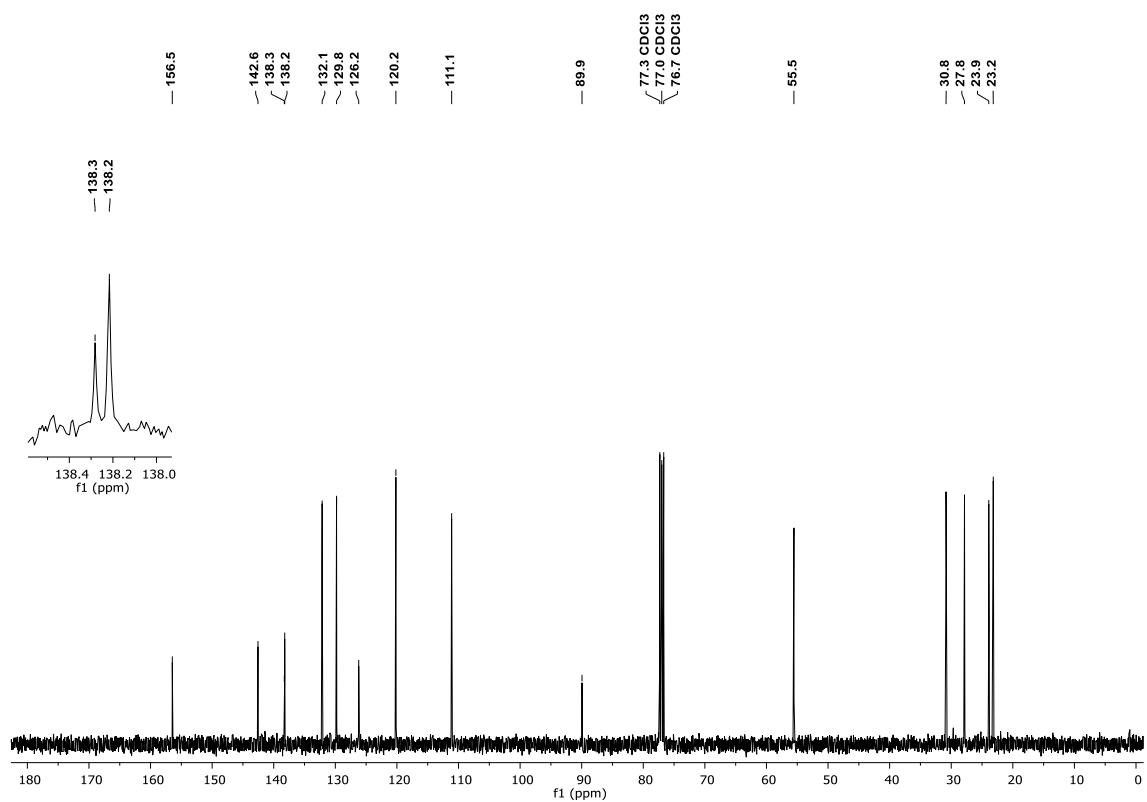
Figura 66 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 67 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

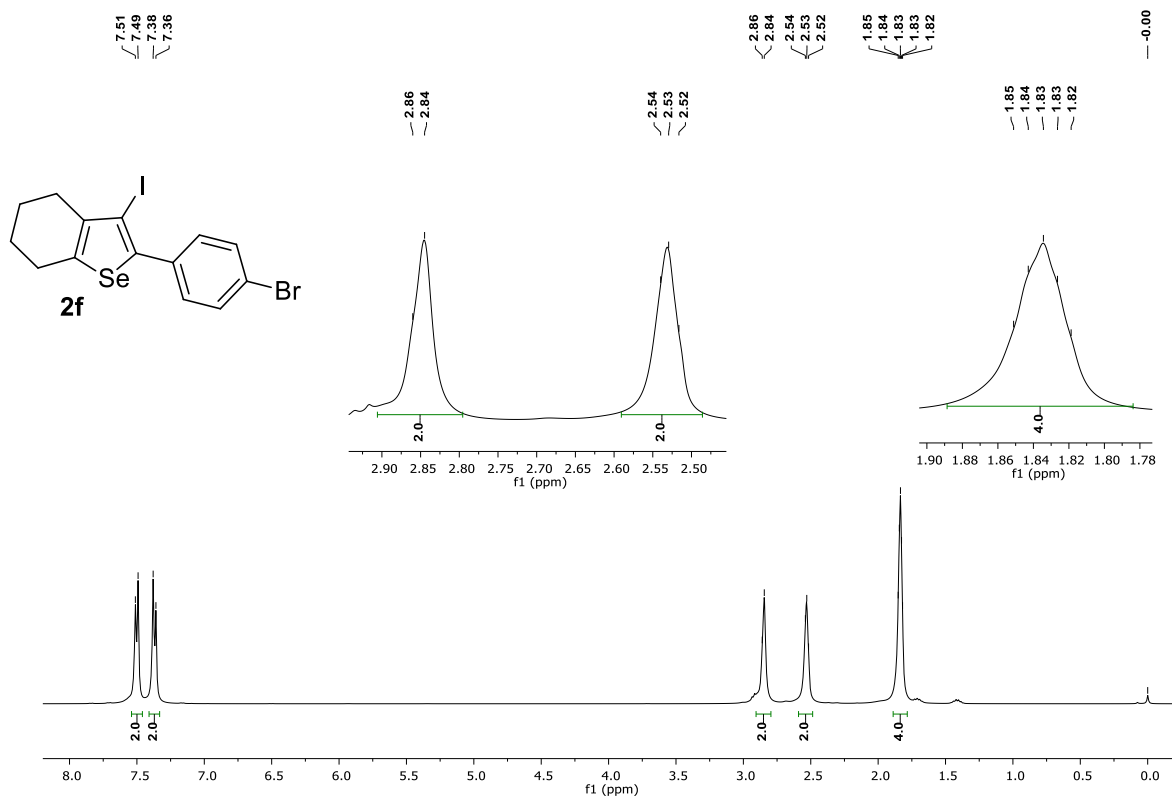
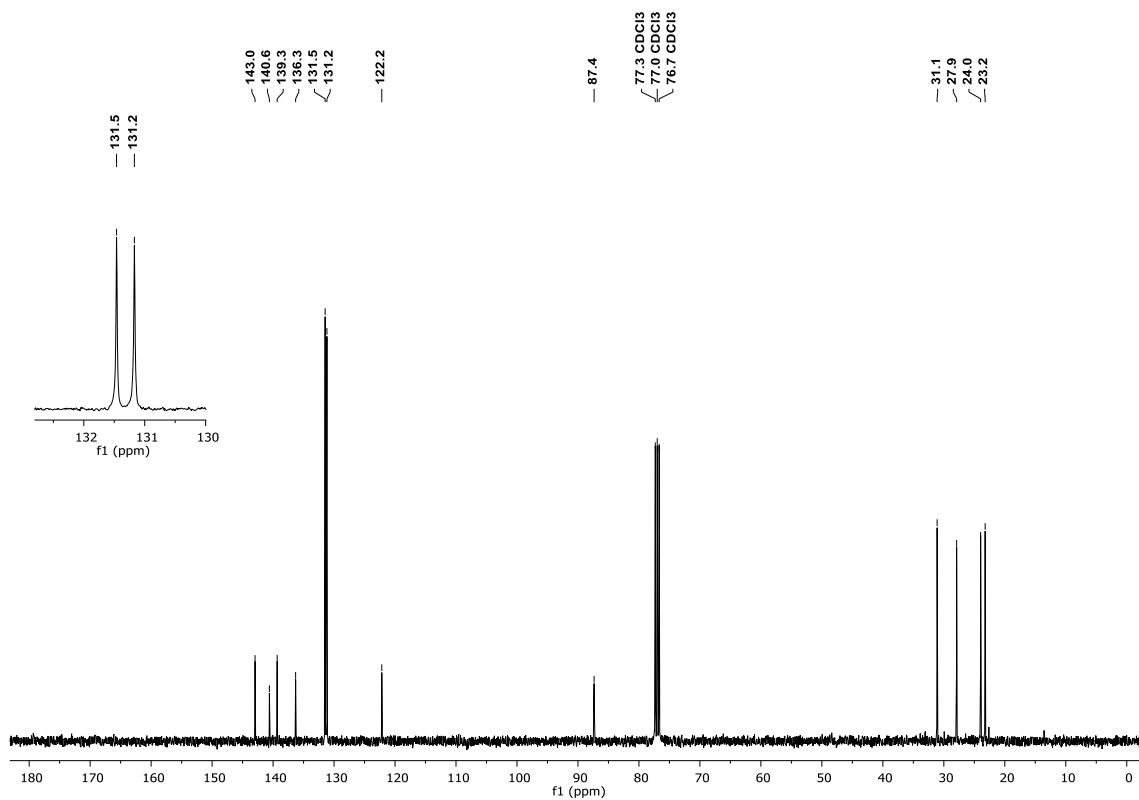
Figura 68 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 69 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

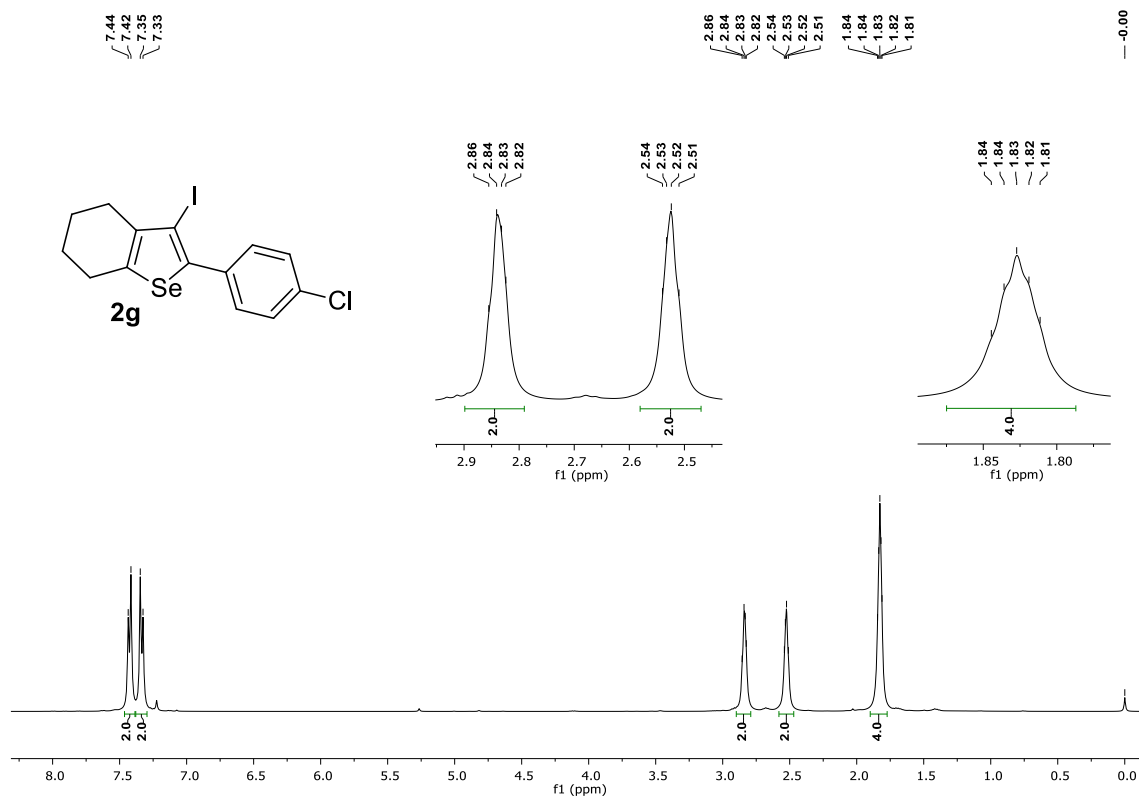
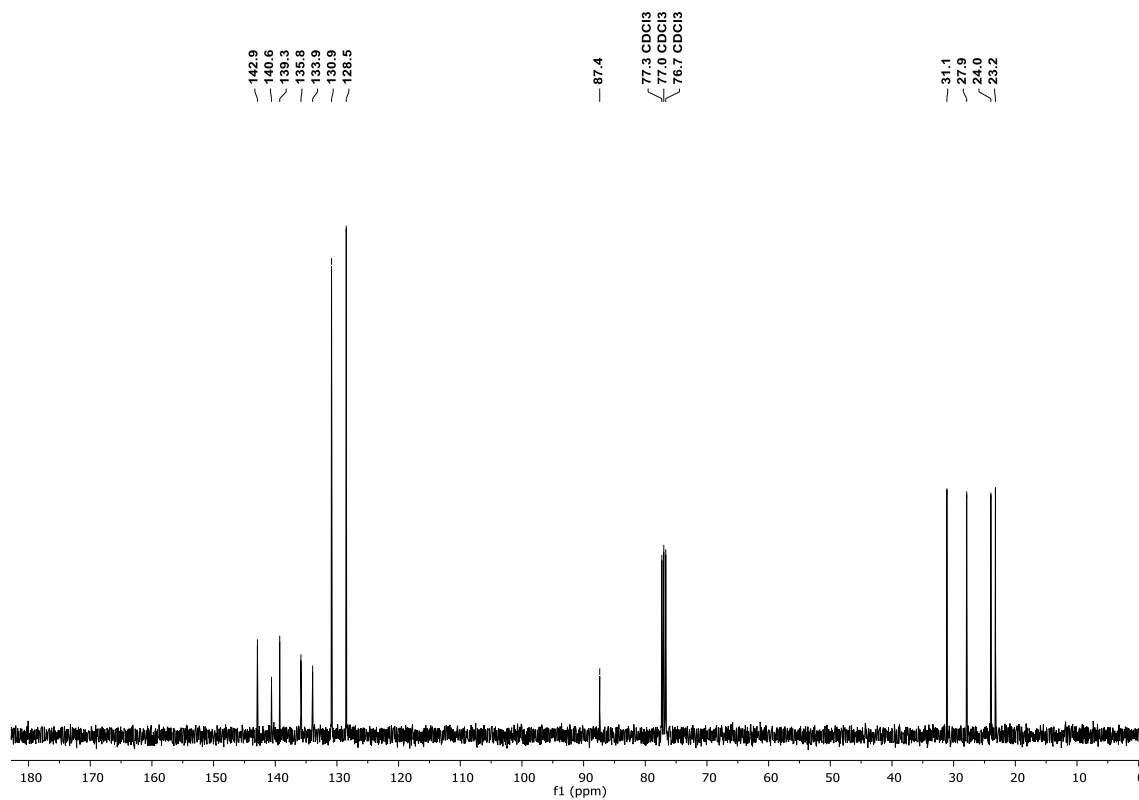
Figura 70 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 71 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

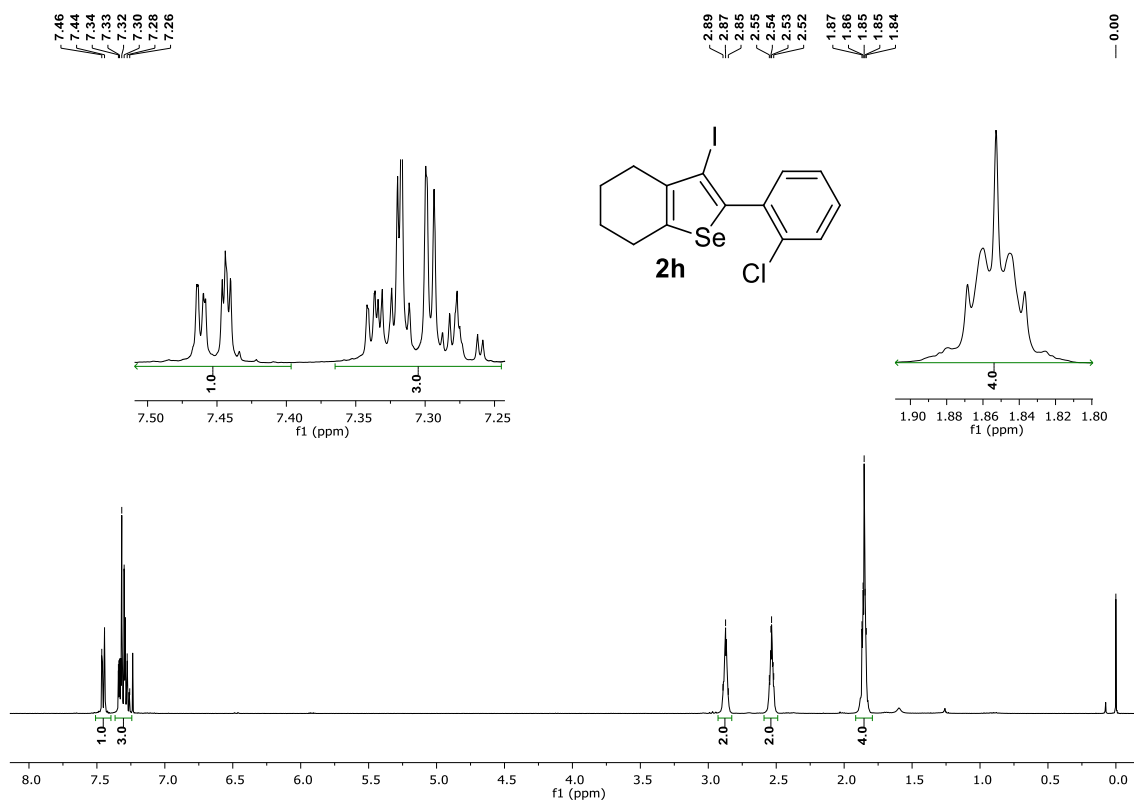
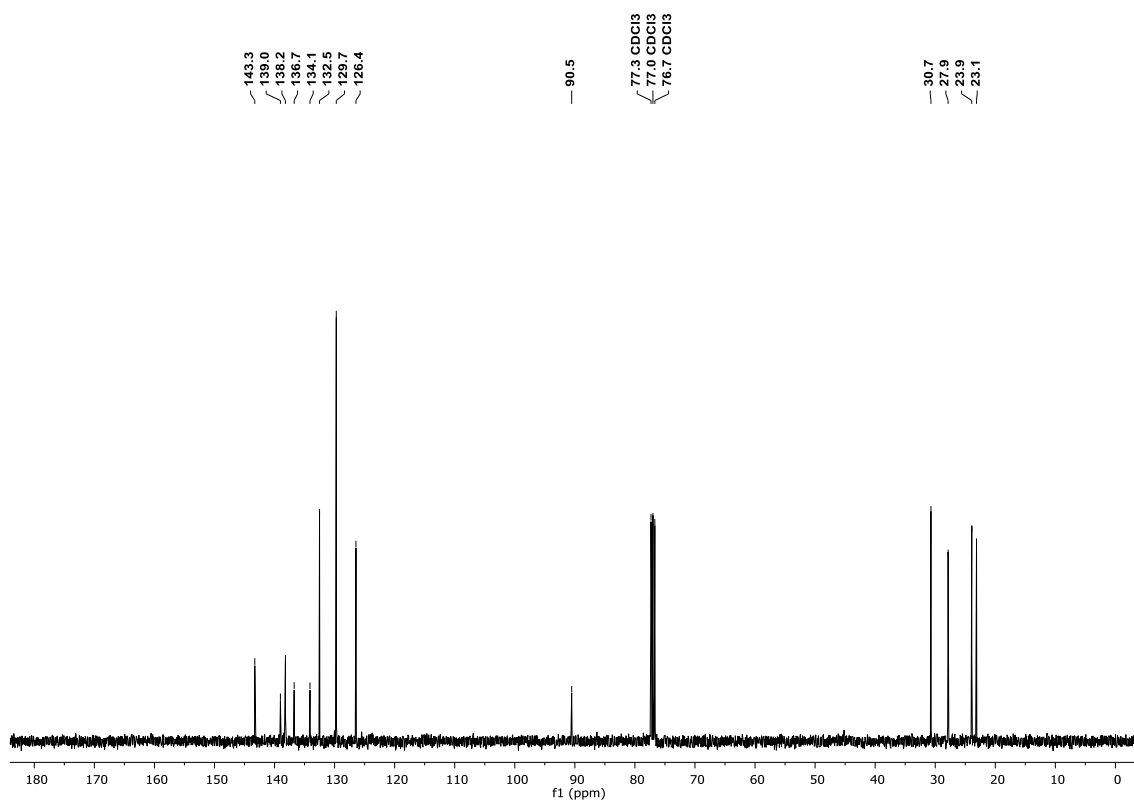
Figura 72 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 73 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

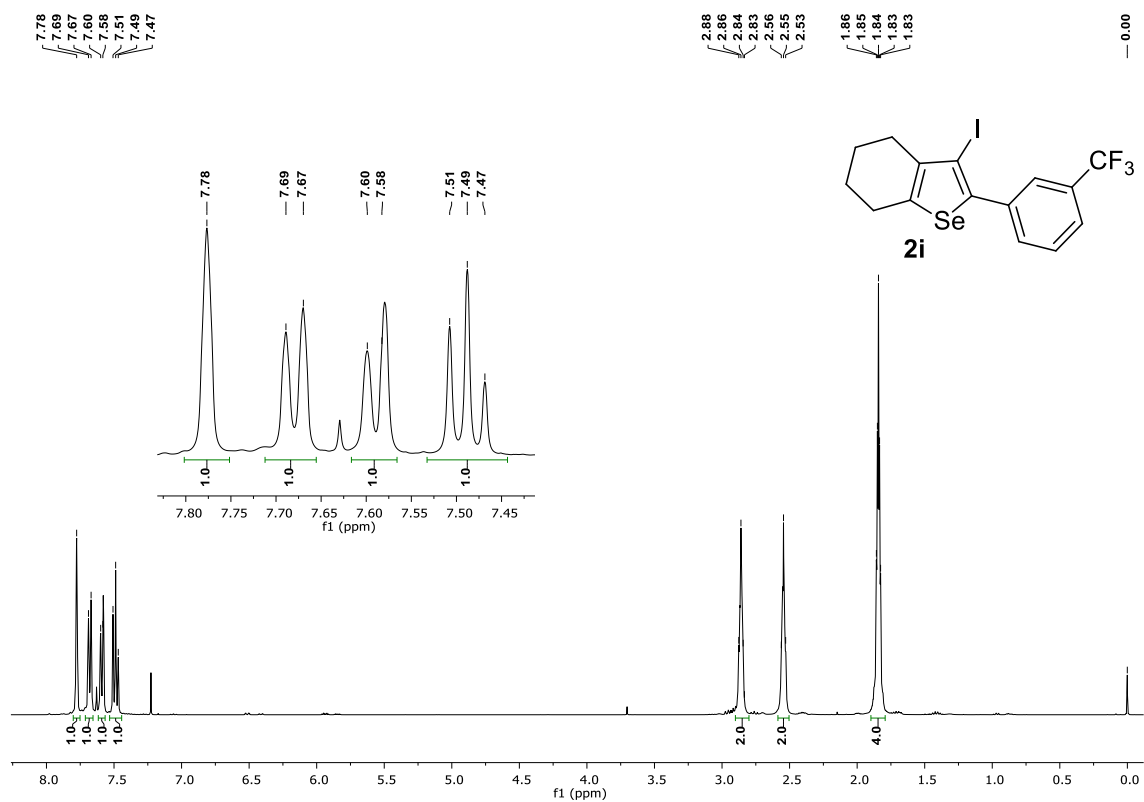
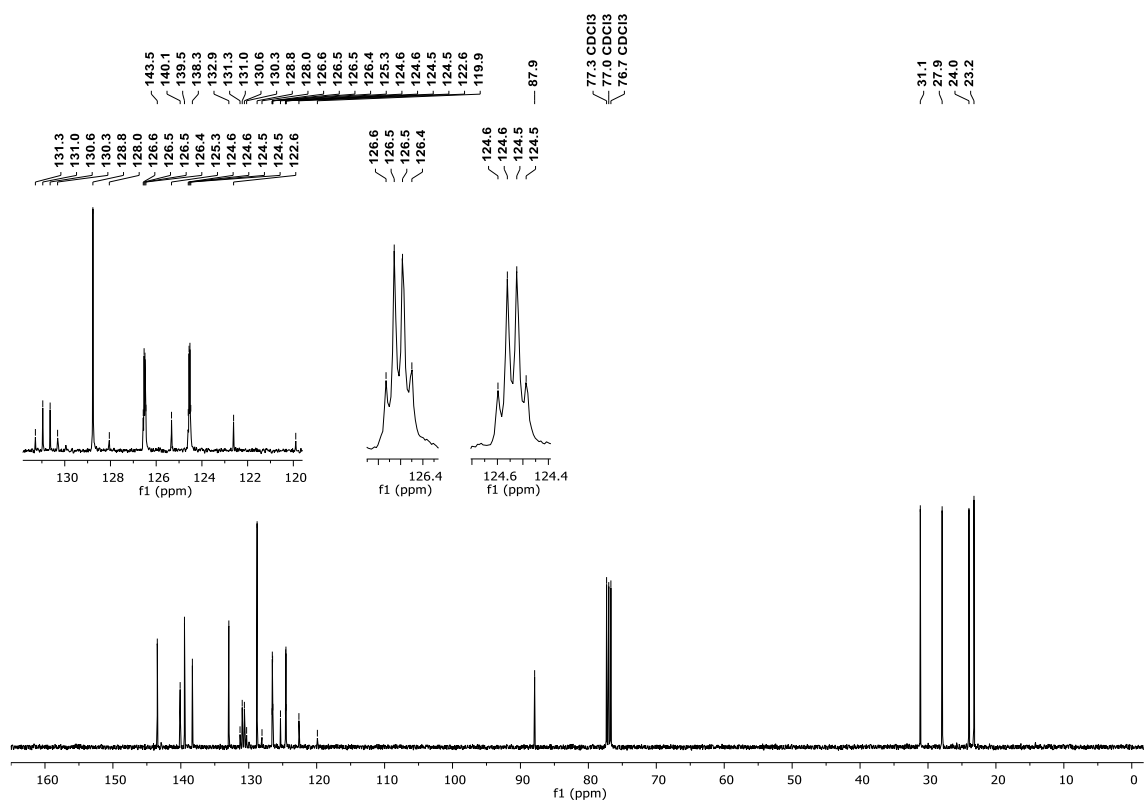
Figura 74 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 75 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Figura 76 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

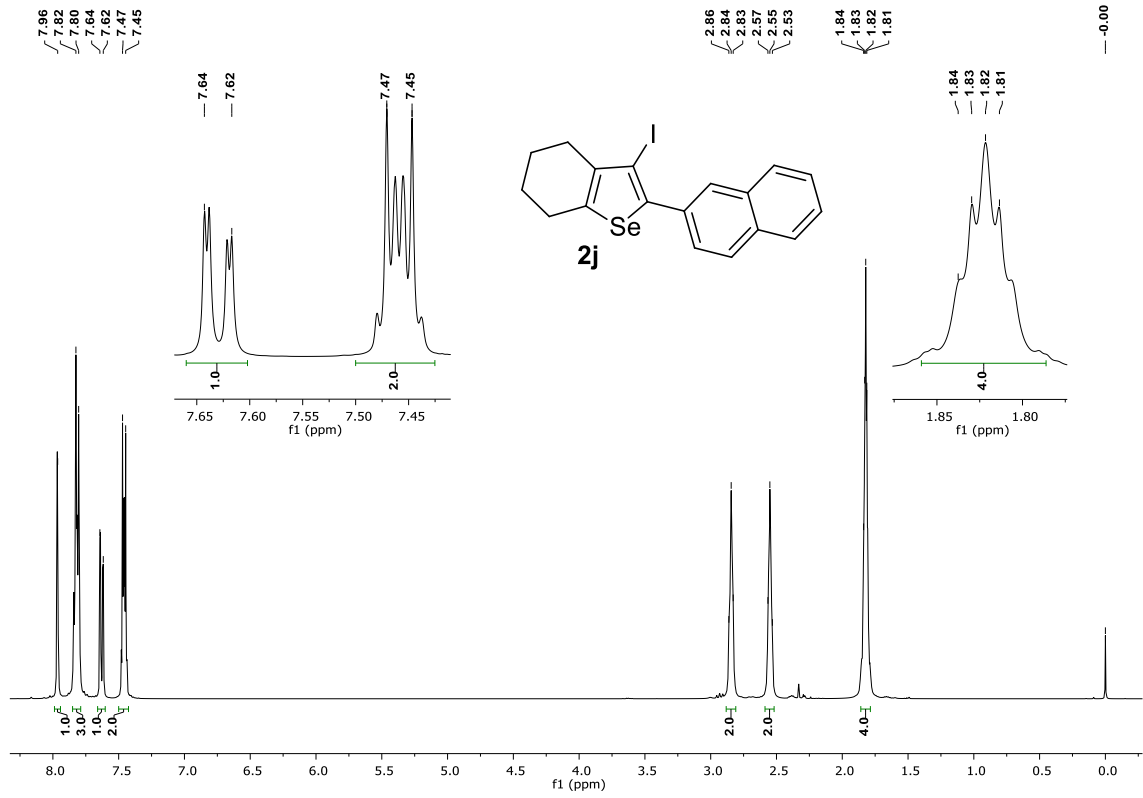


Figura 77 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

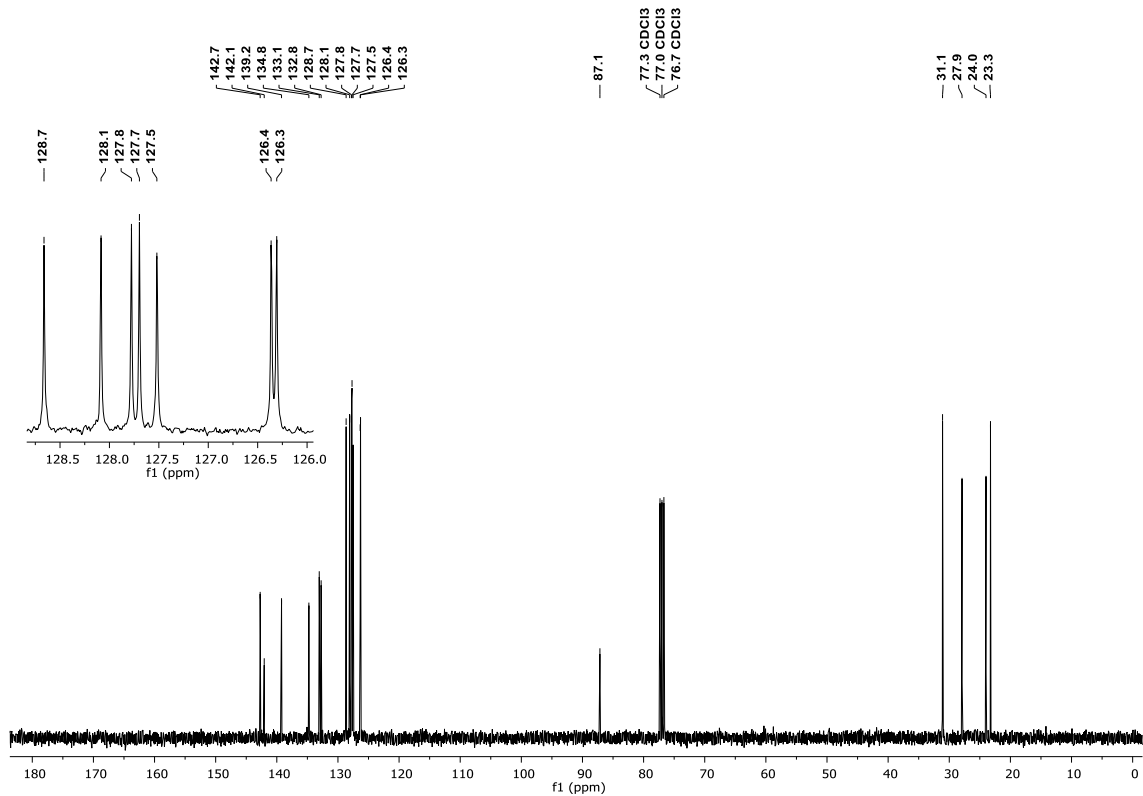


Figura 78 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

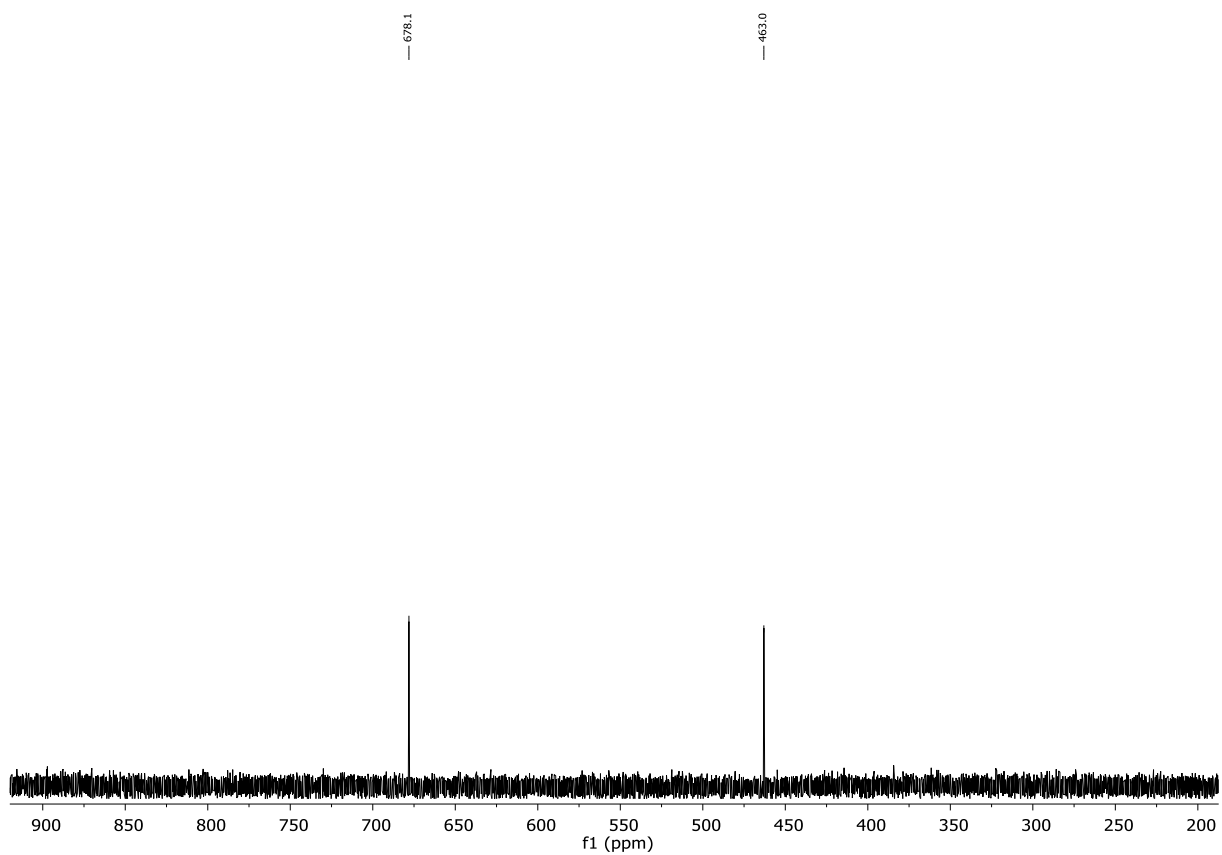


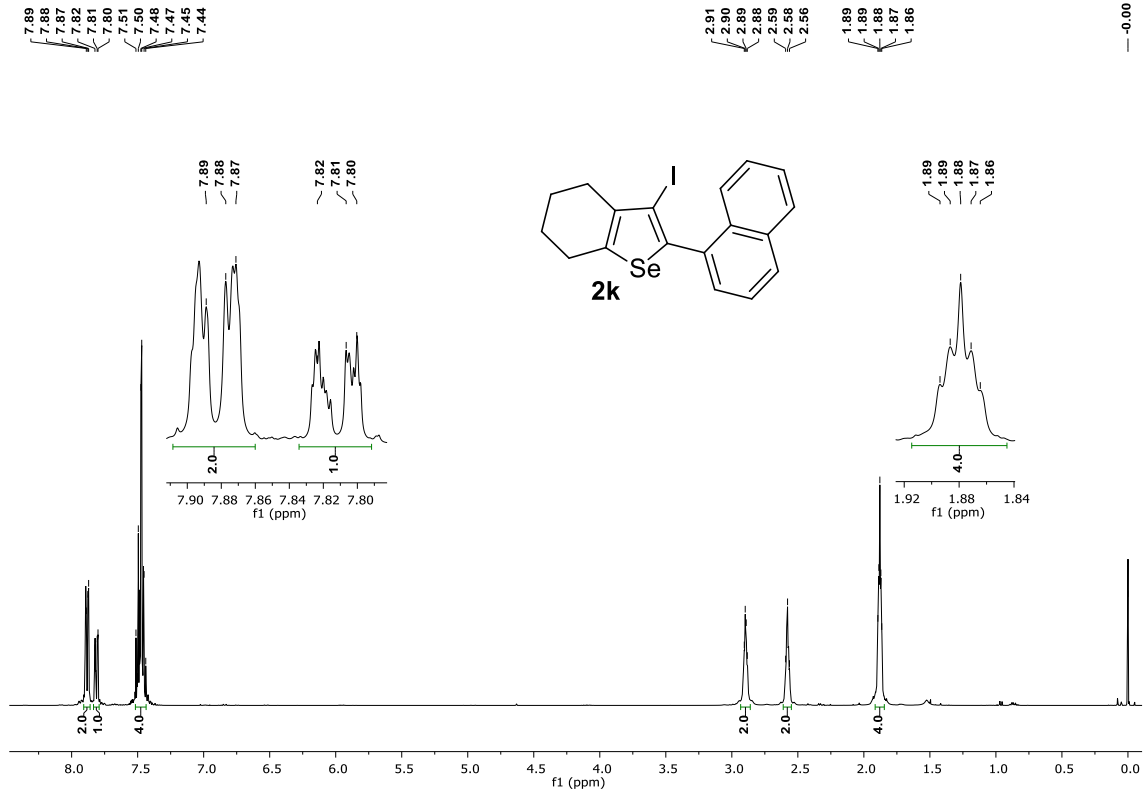
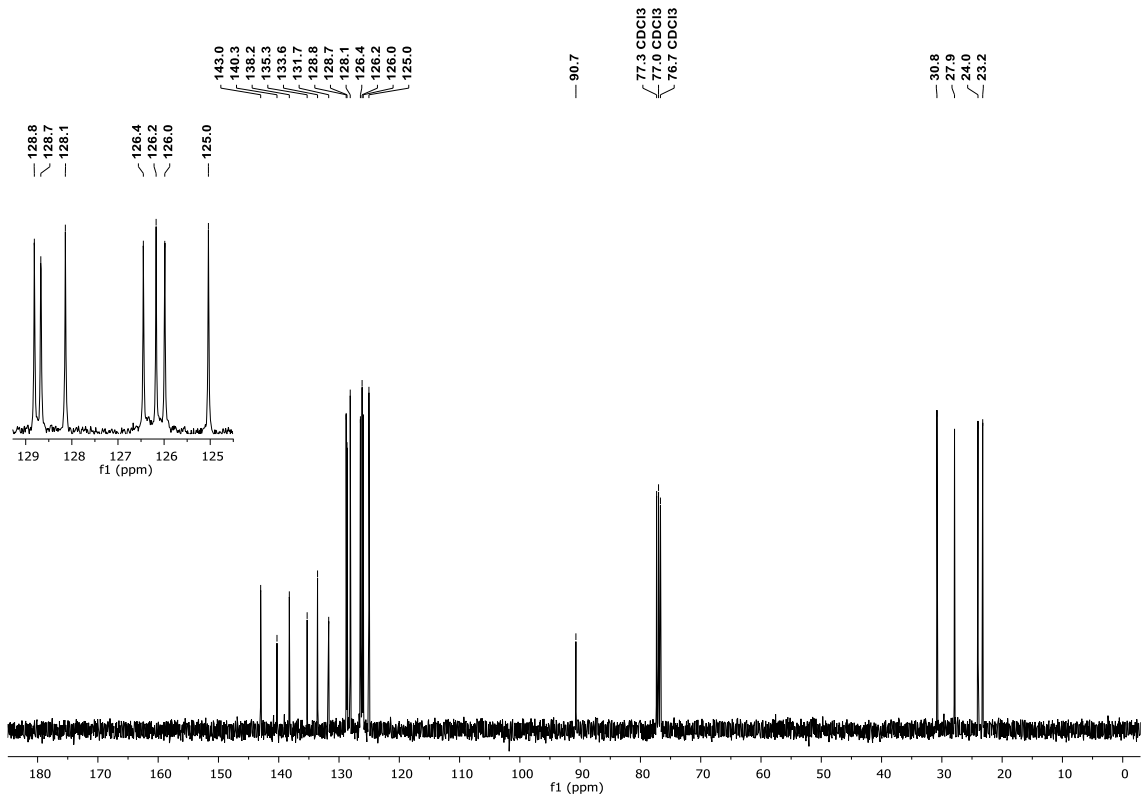
Figura 79 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 80 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

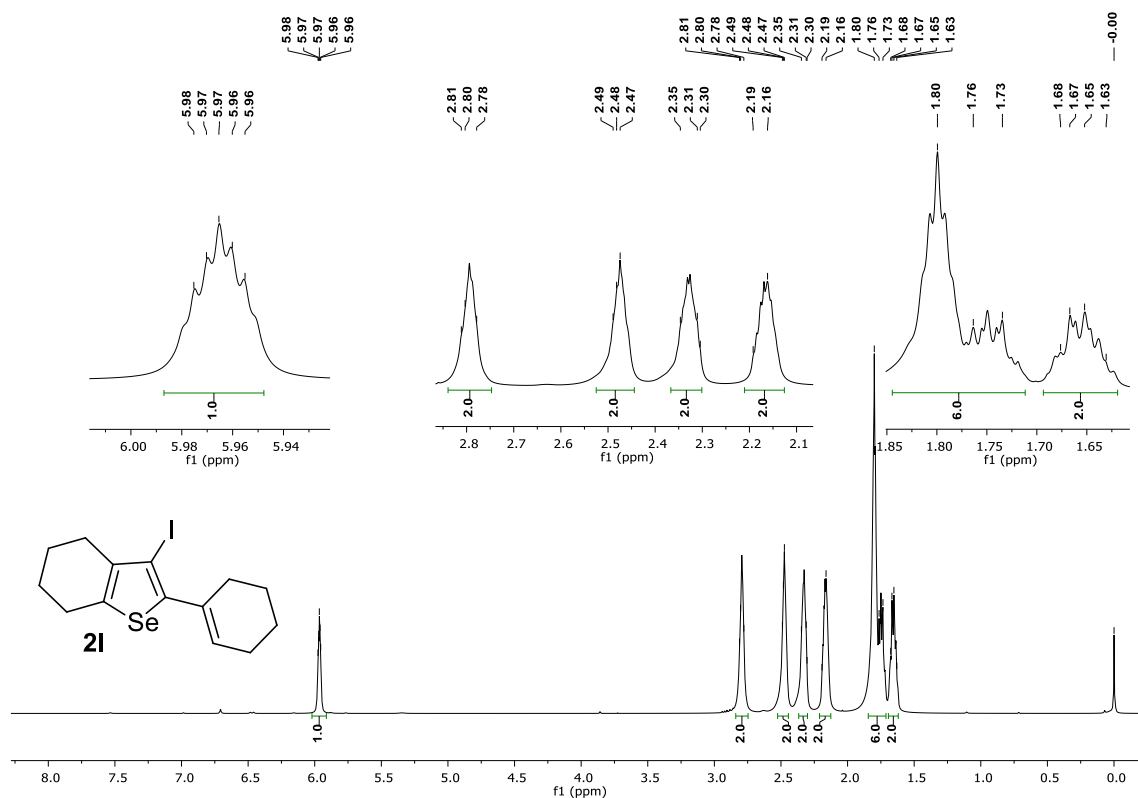
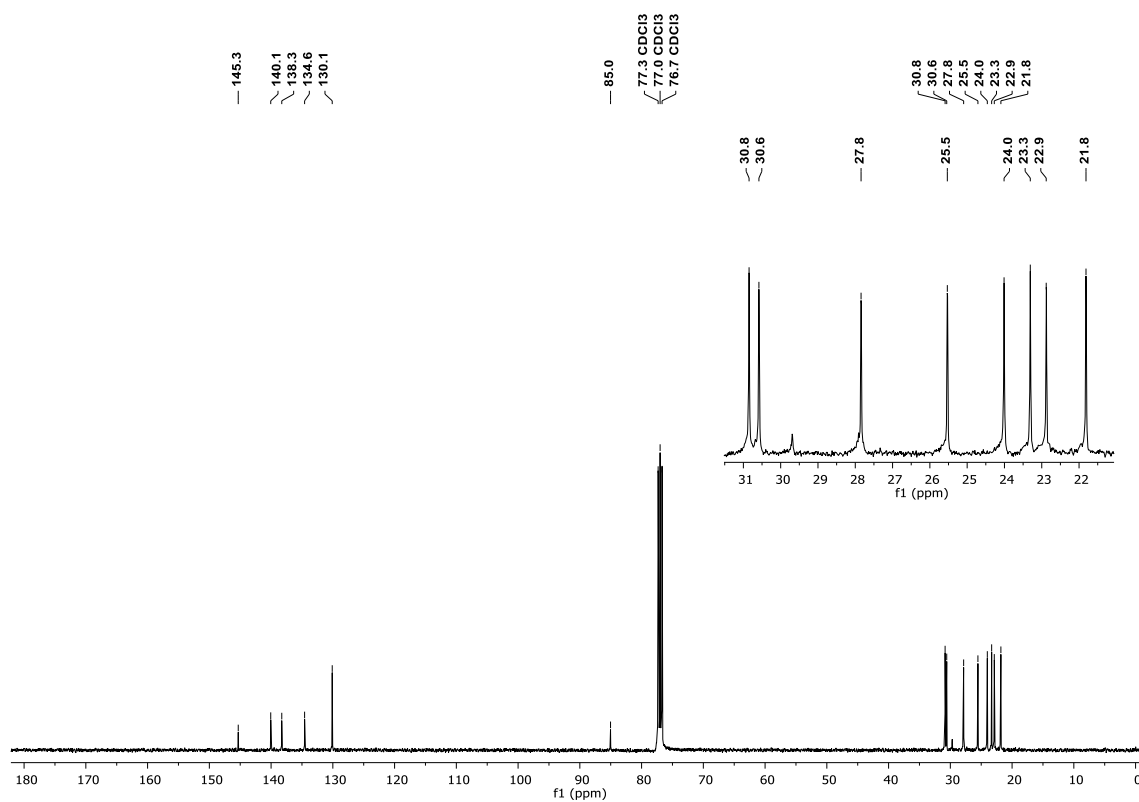
Figura 81 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2I** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 82 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2I** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 83 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

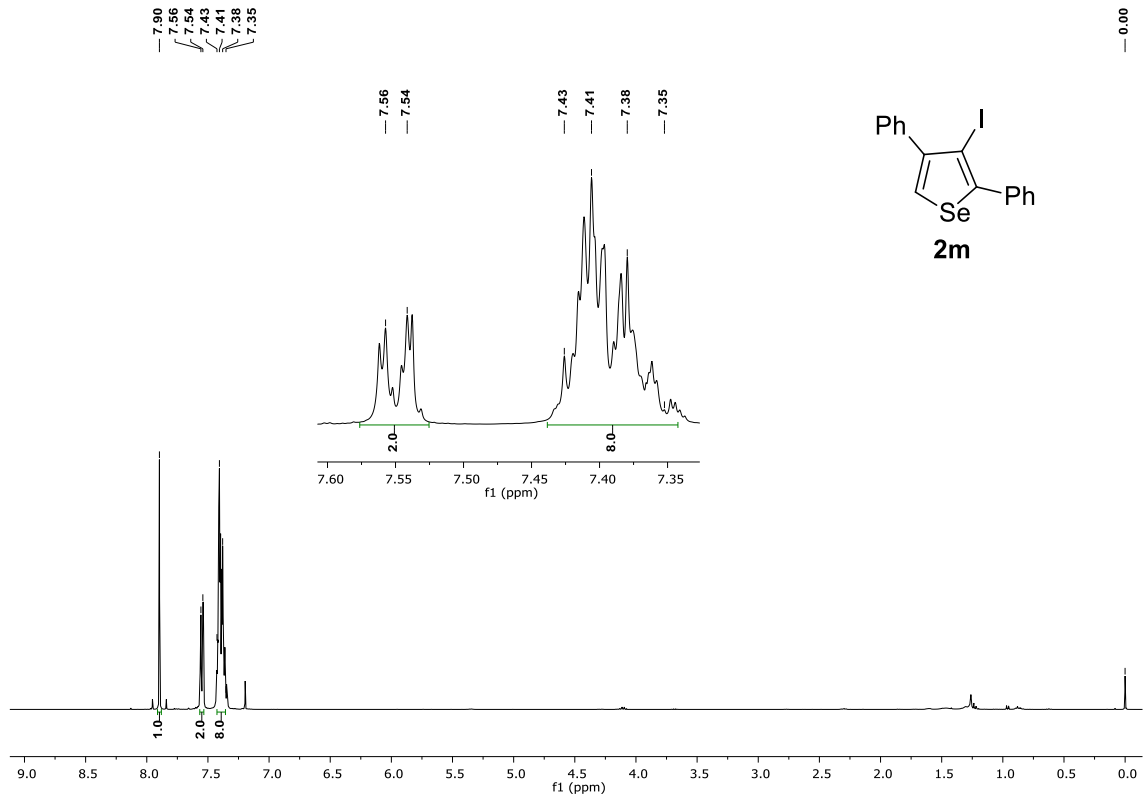


Figura 84 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

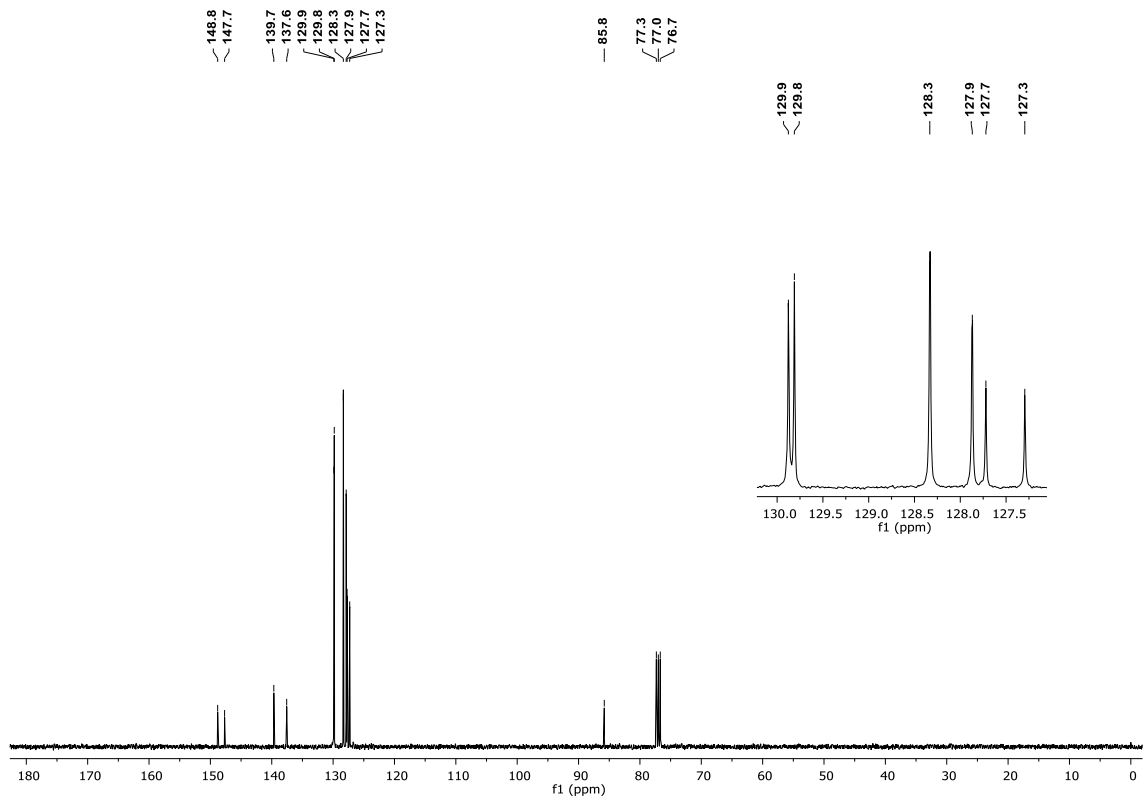


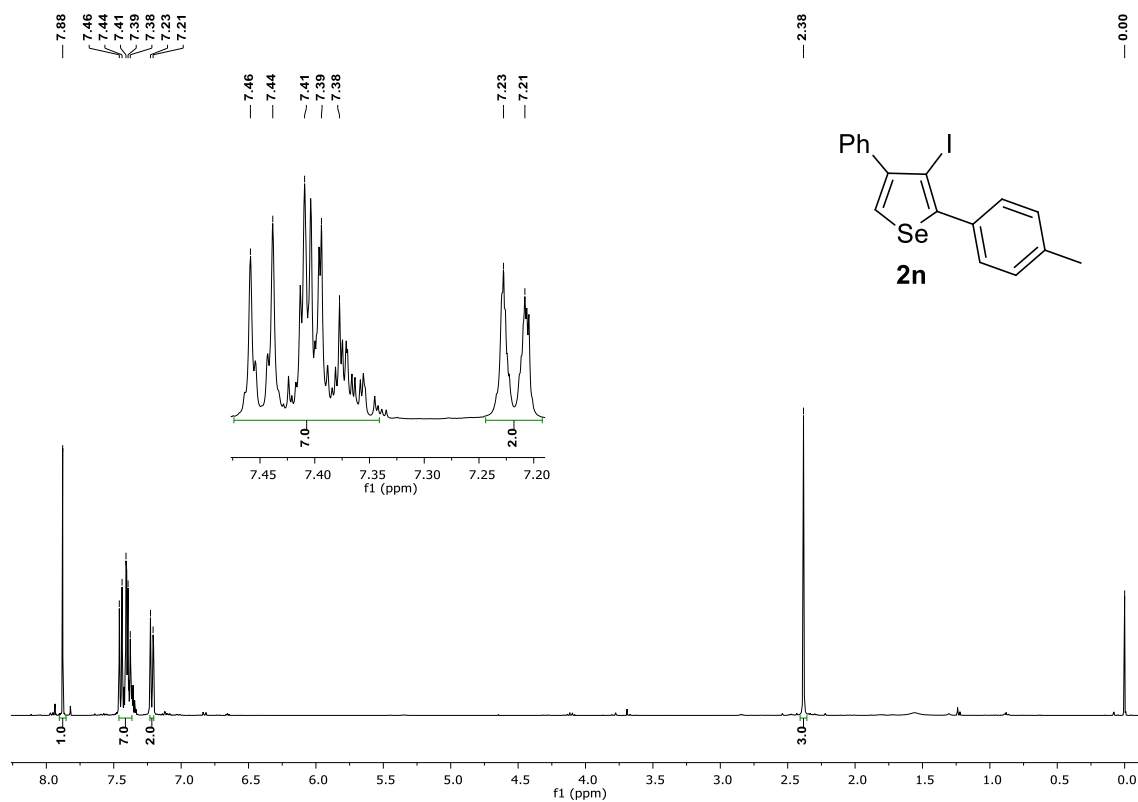
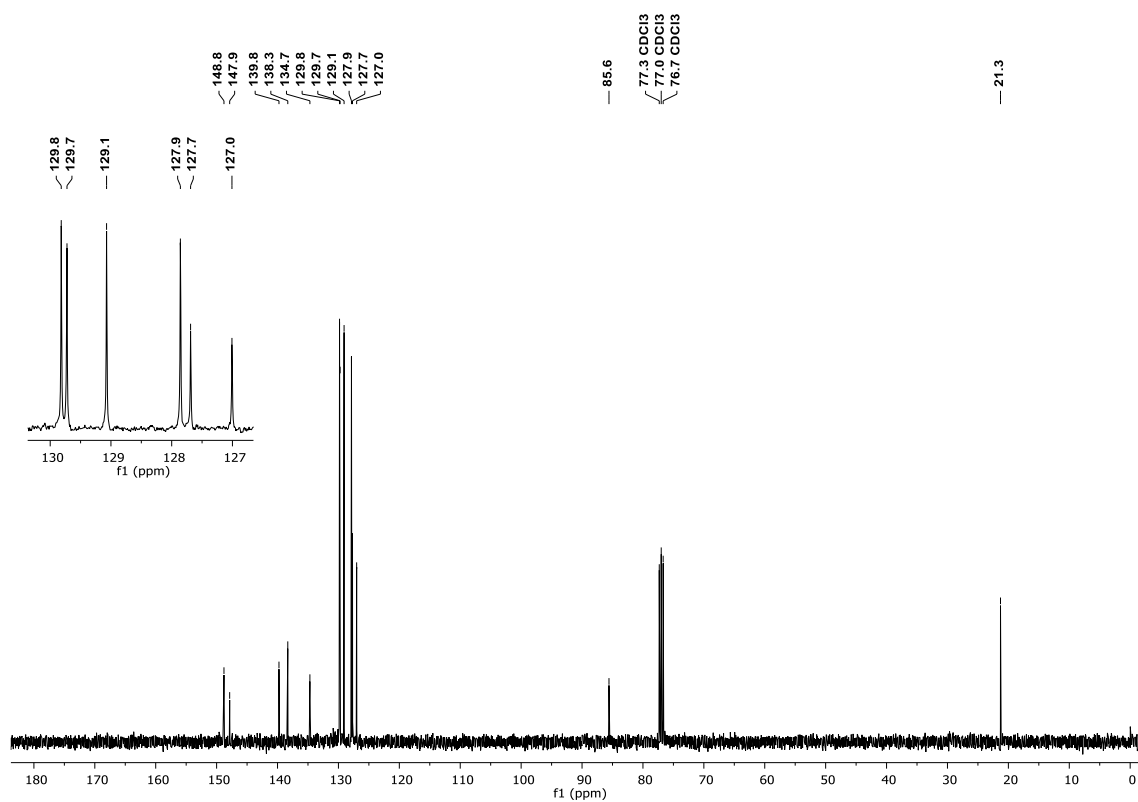
Figura 85 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 86 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

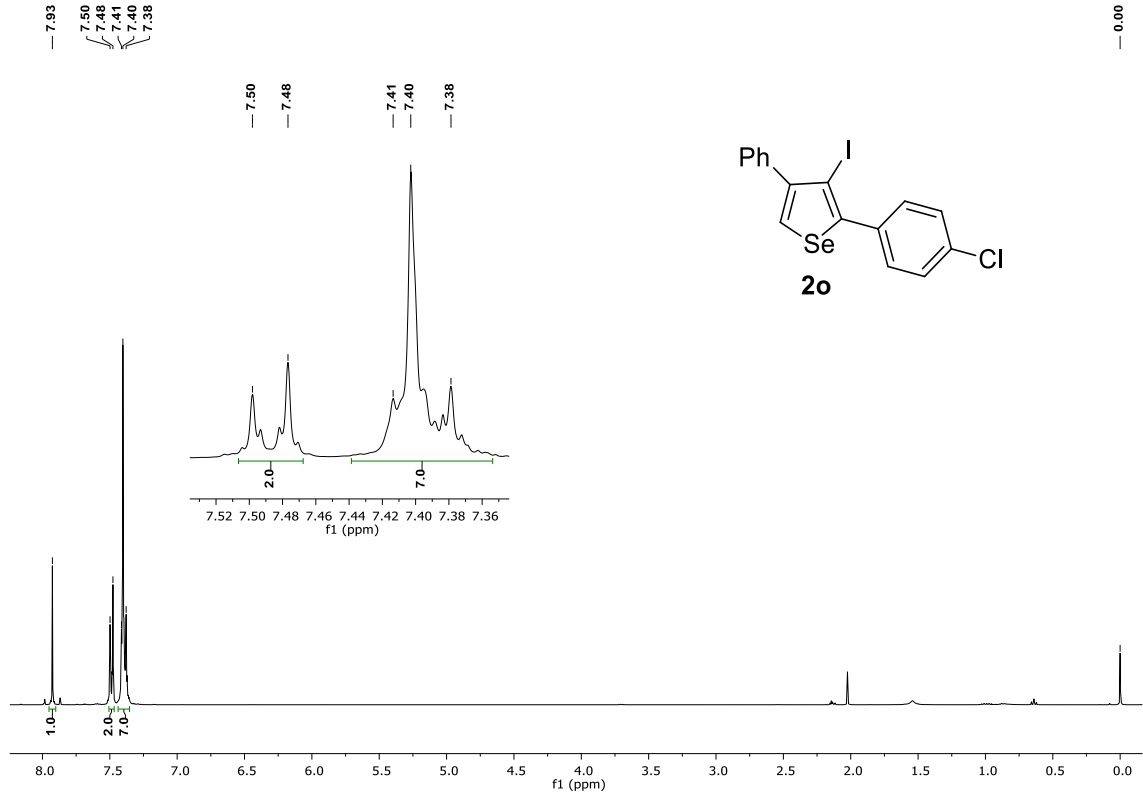
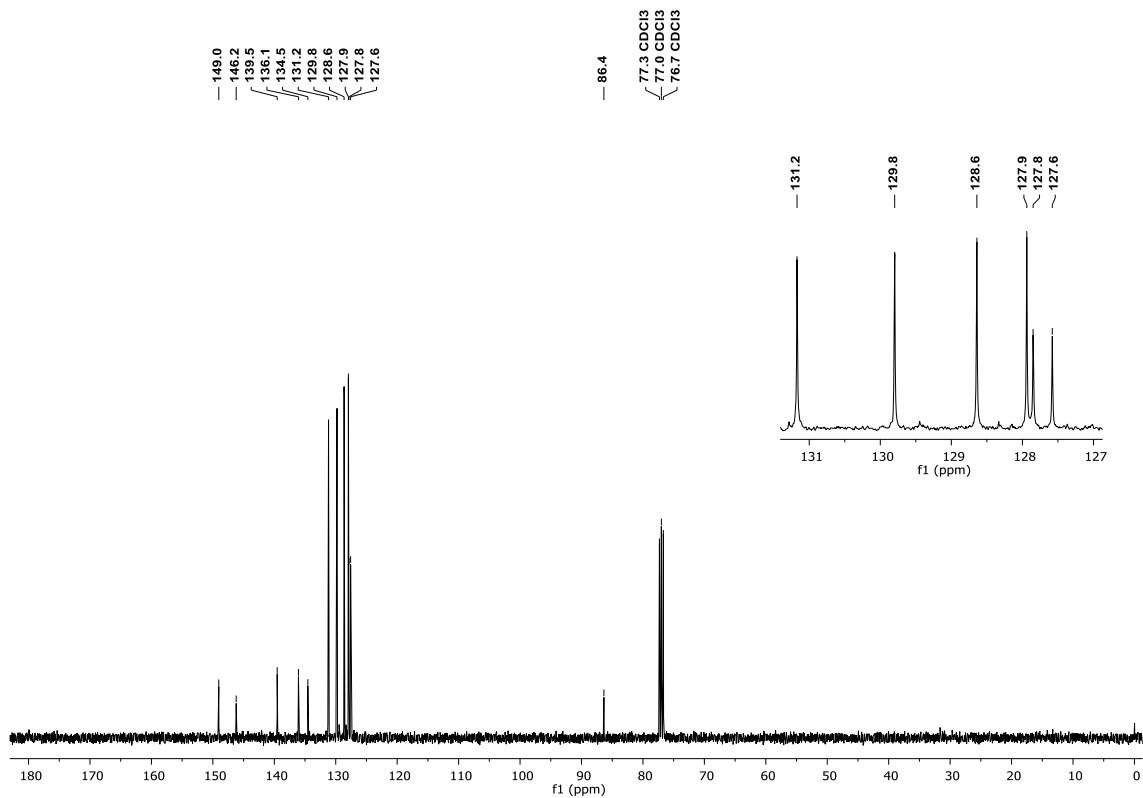
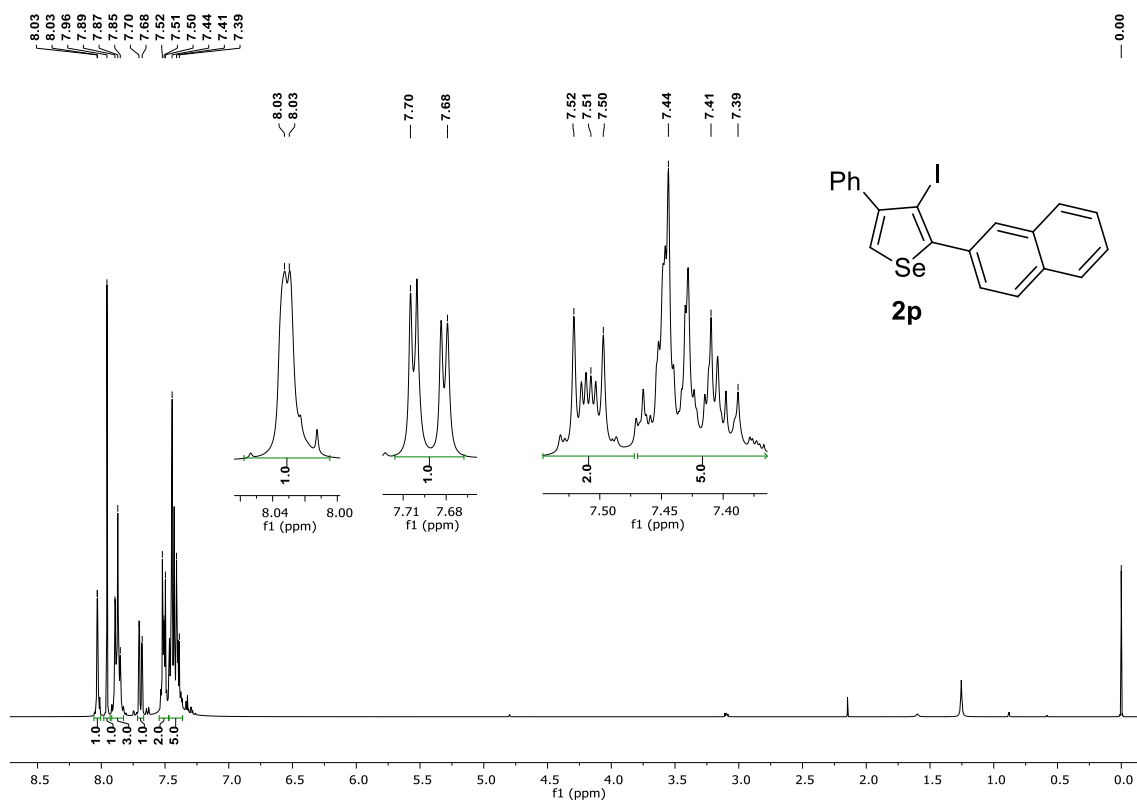
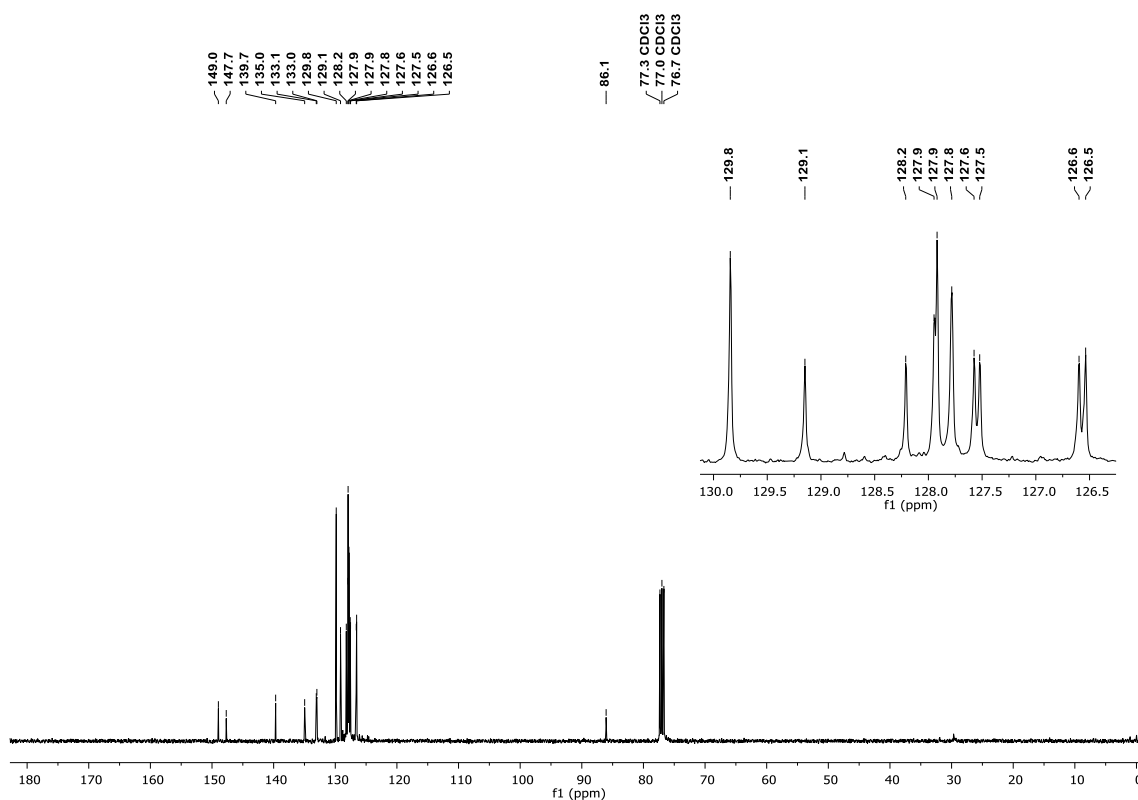
Figura 87 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 88 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 89 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 90 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.Figura 91 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



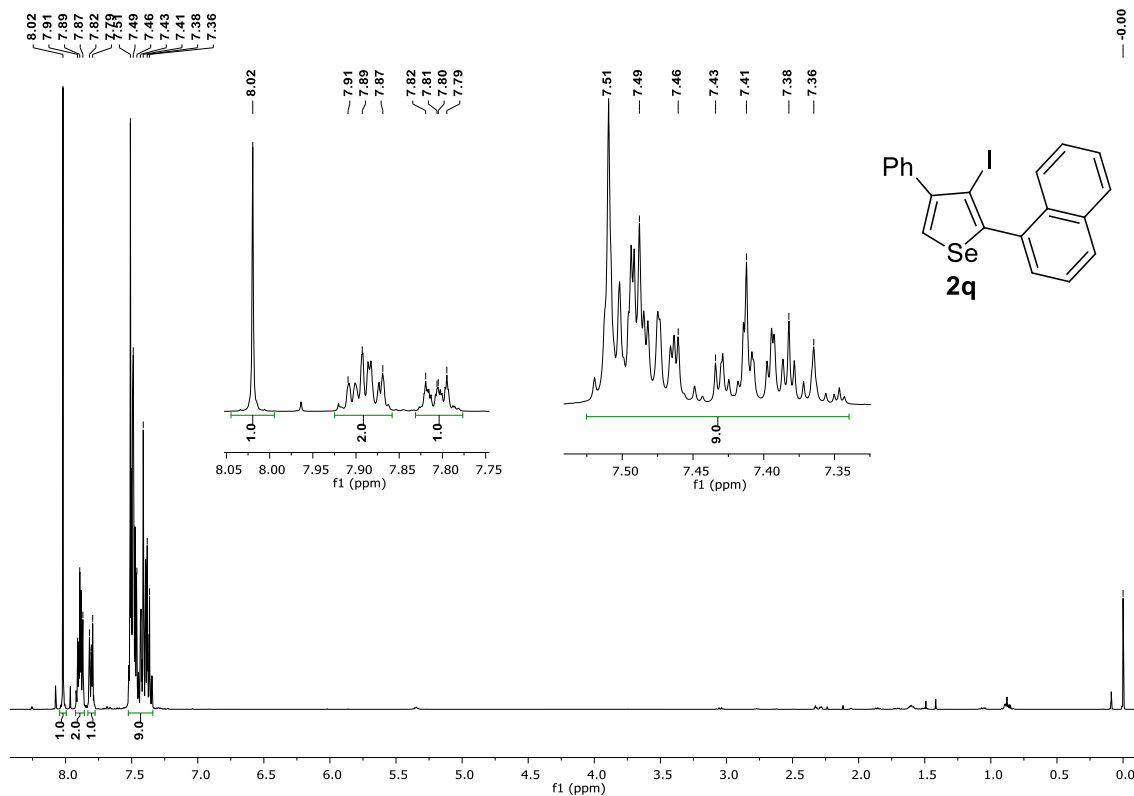


Figura 92 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **2q** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

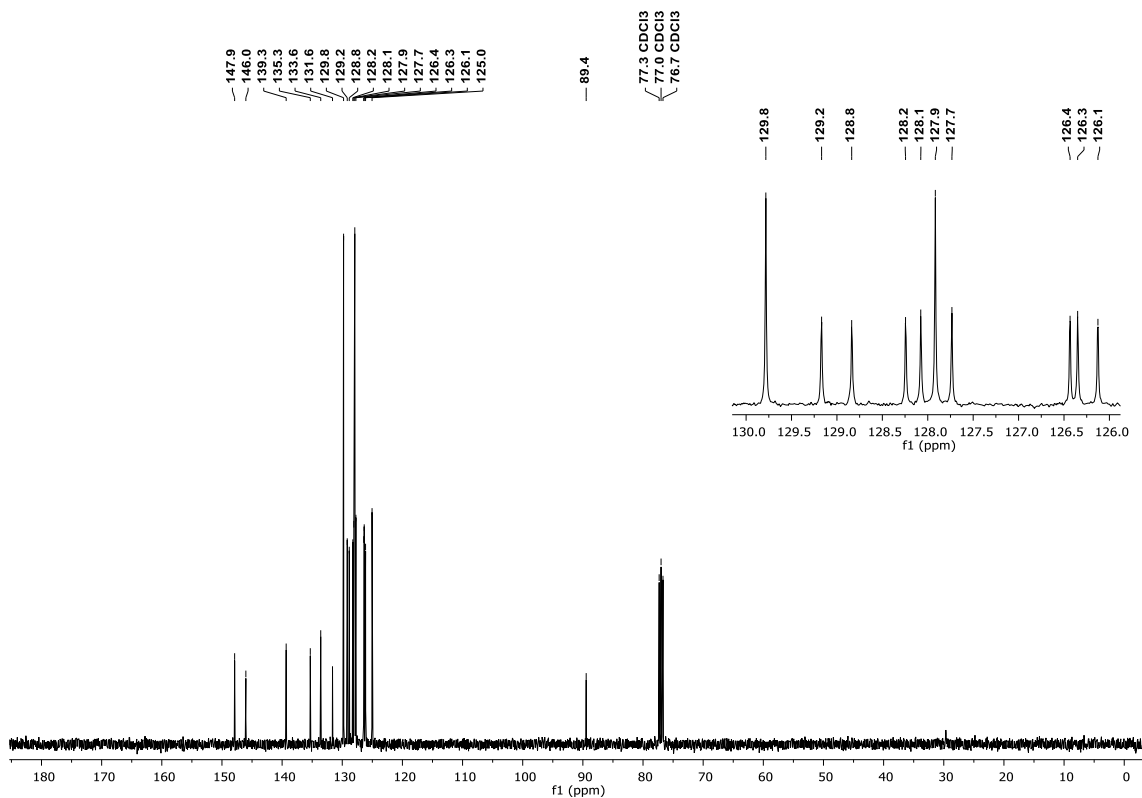


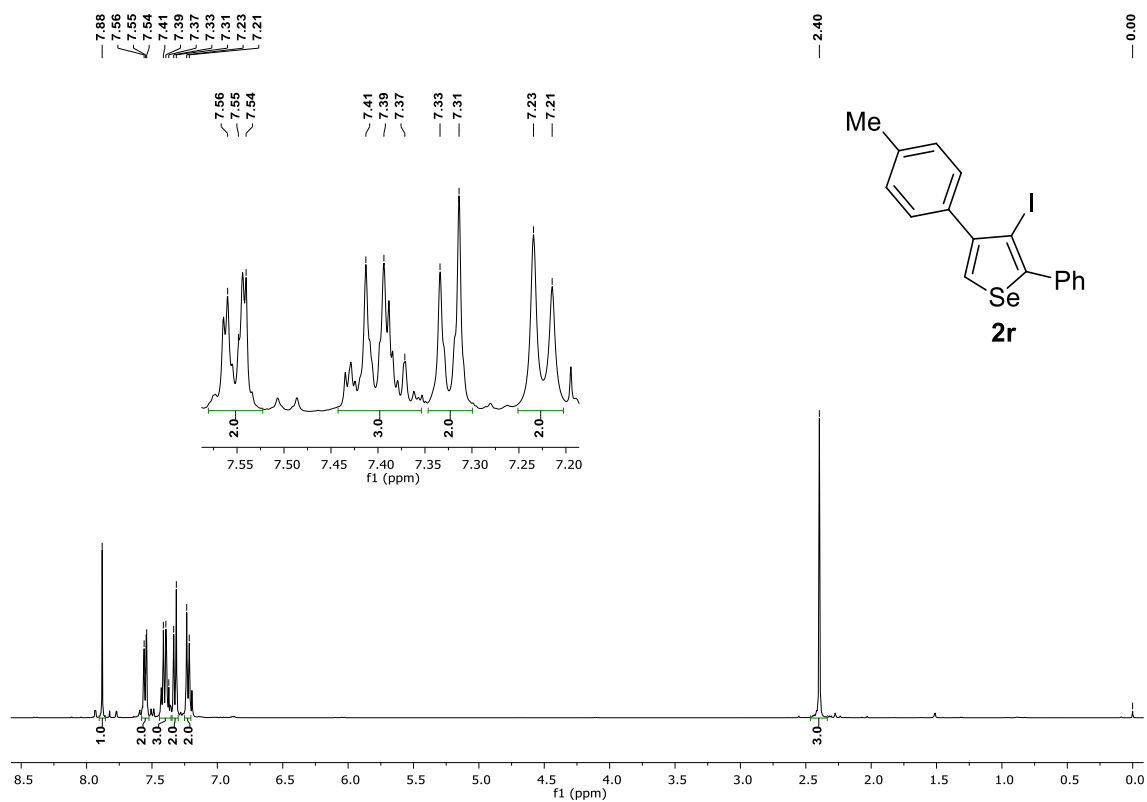
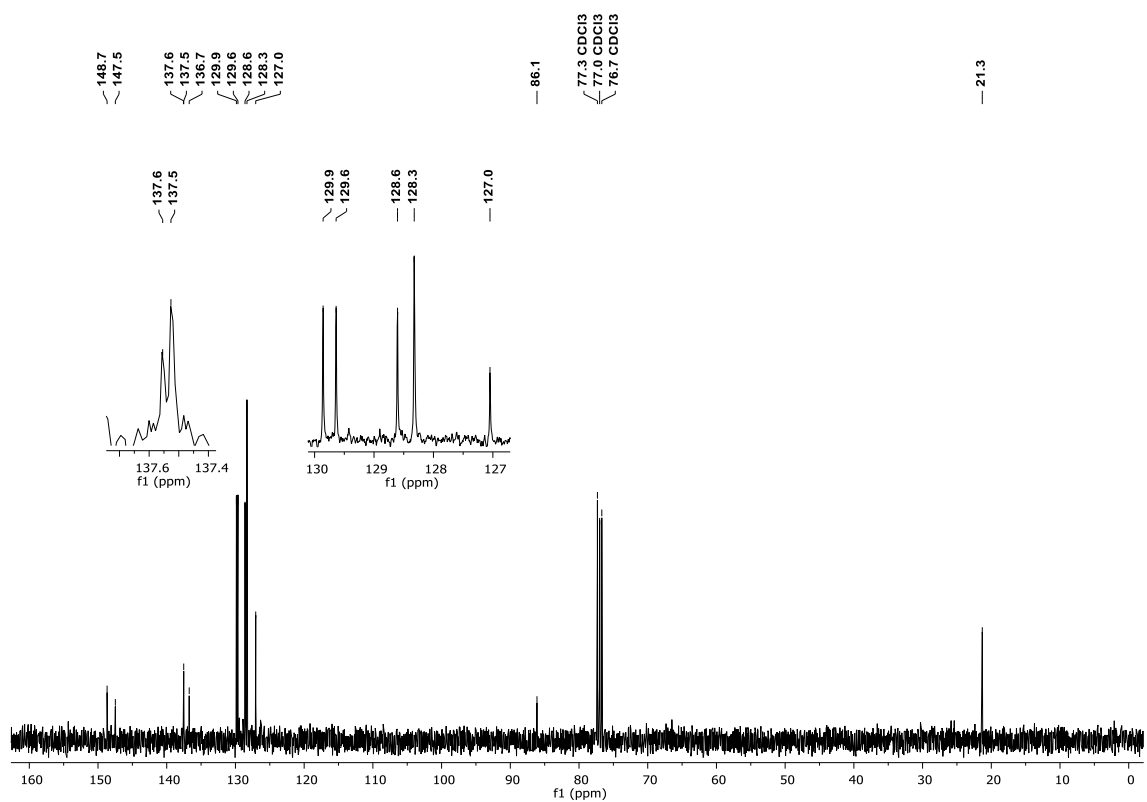
Figura 93 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 94 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 95 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2s** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

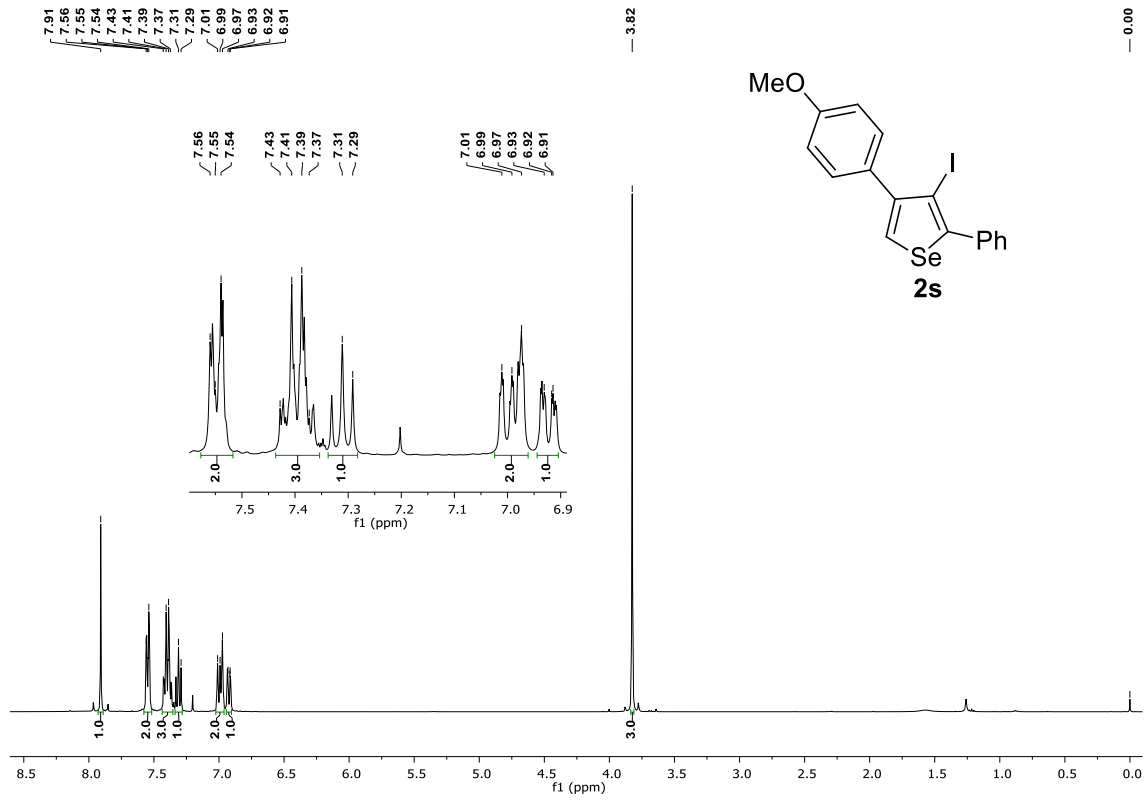


Figura 96 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

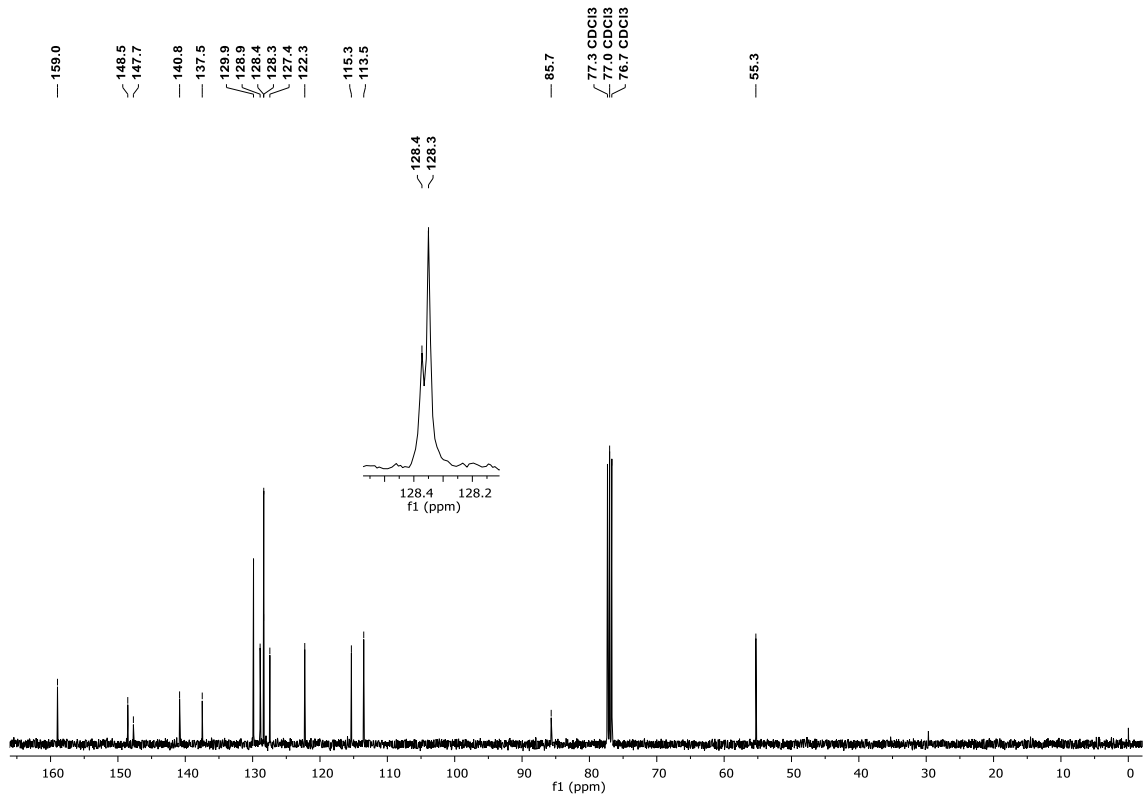


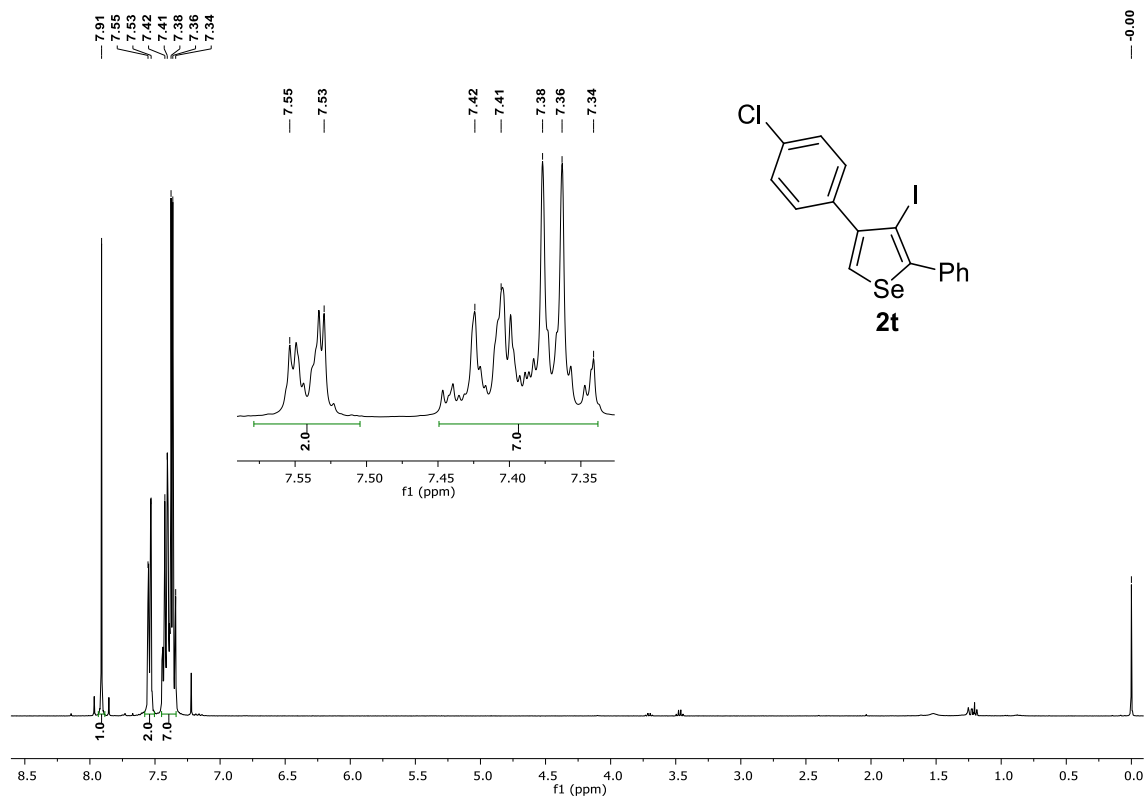
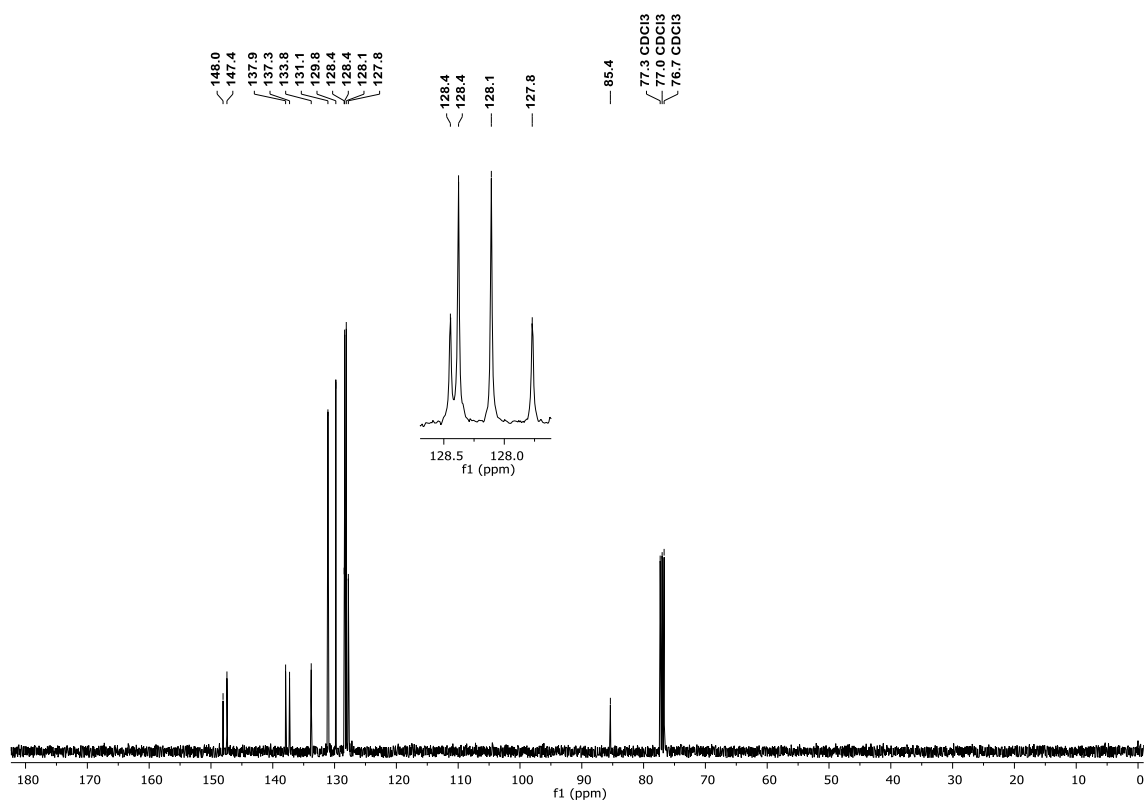
Figura 97 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 98 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2t** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 99 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2u** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

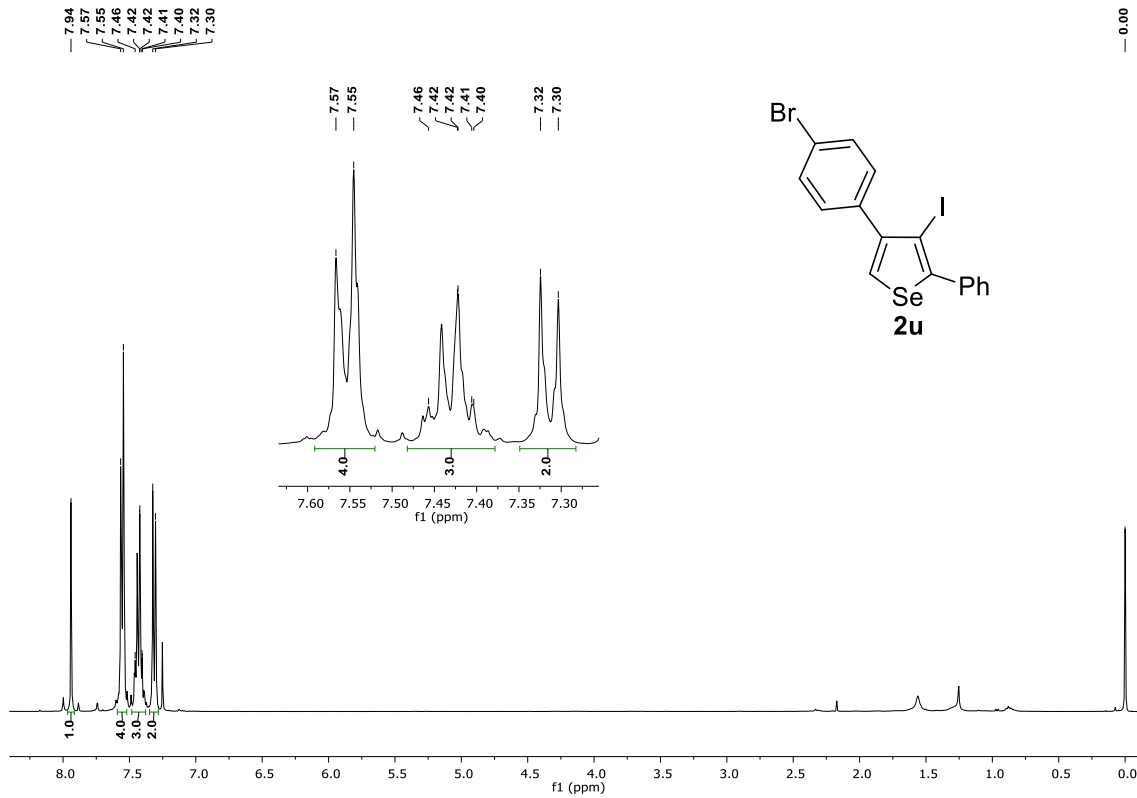


Figura 100 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2u** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

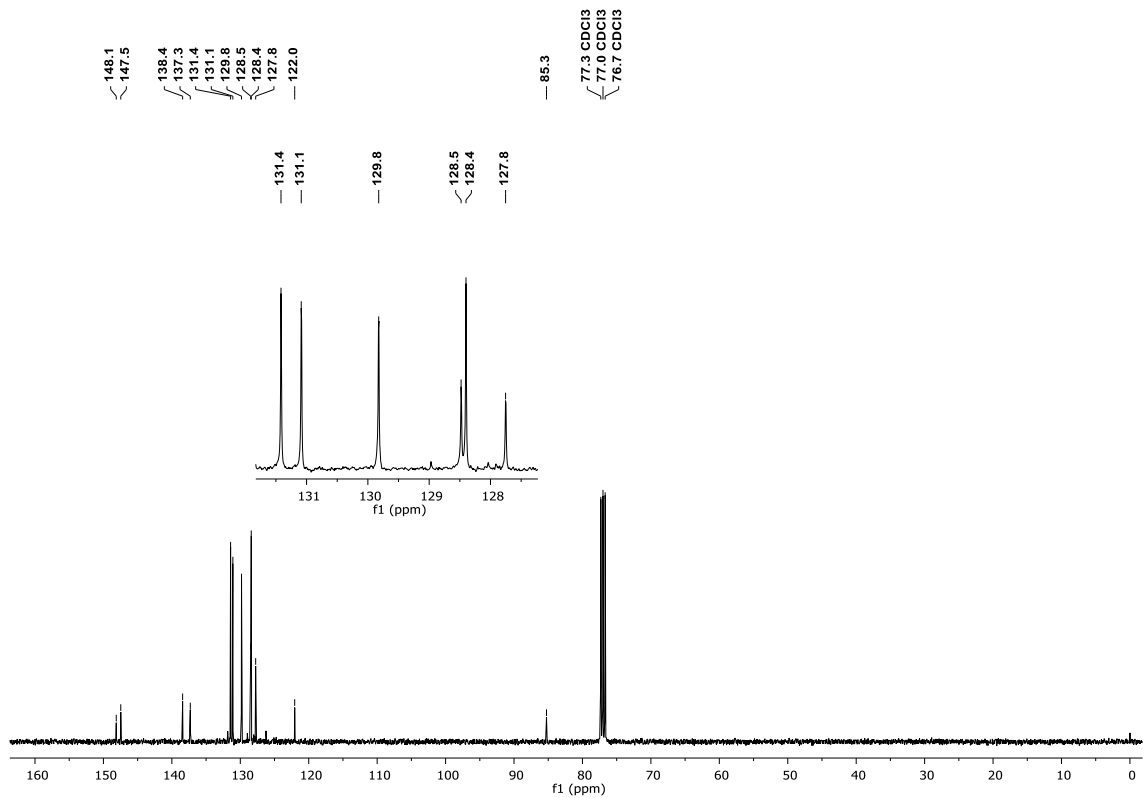


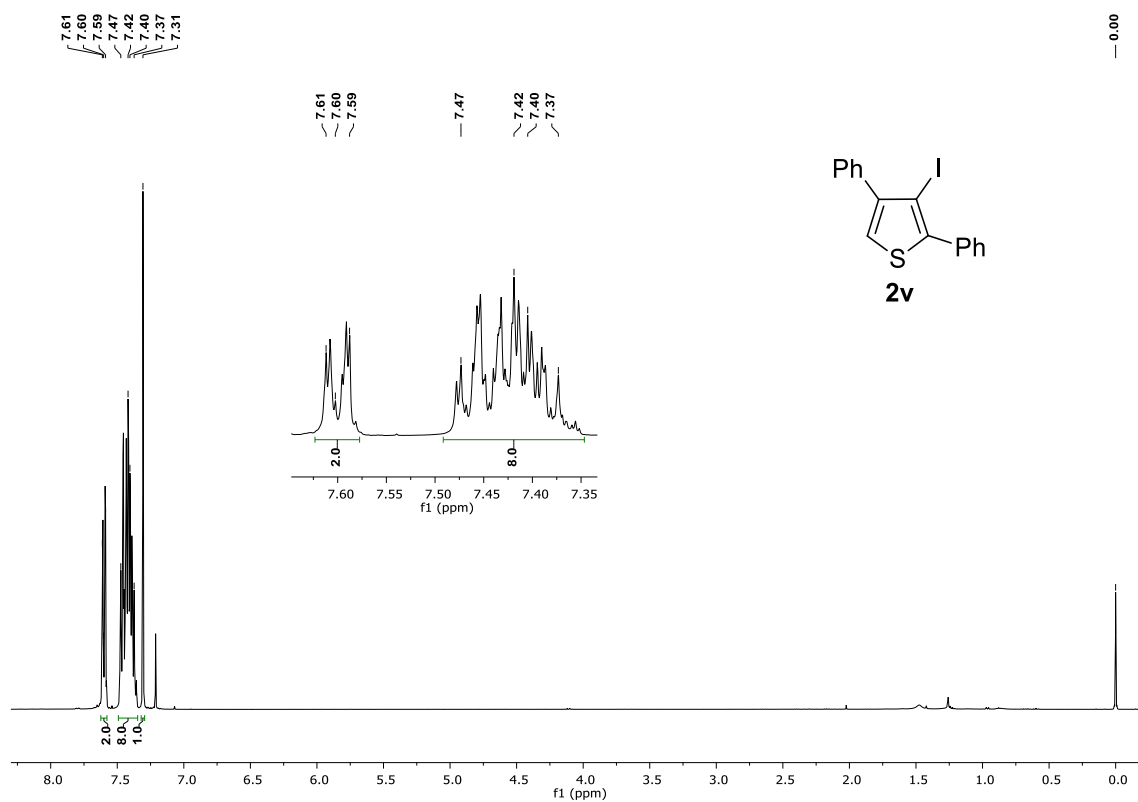
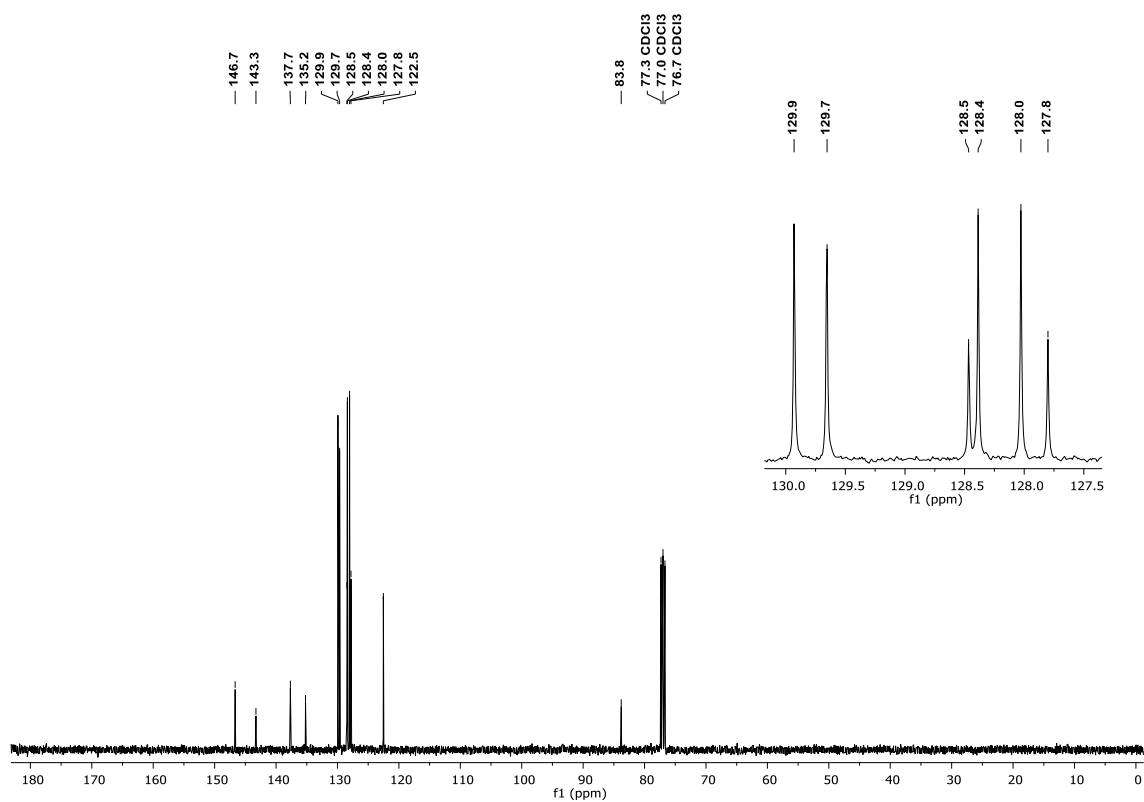
Figura 101 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2v** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 102 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2v** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 103 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

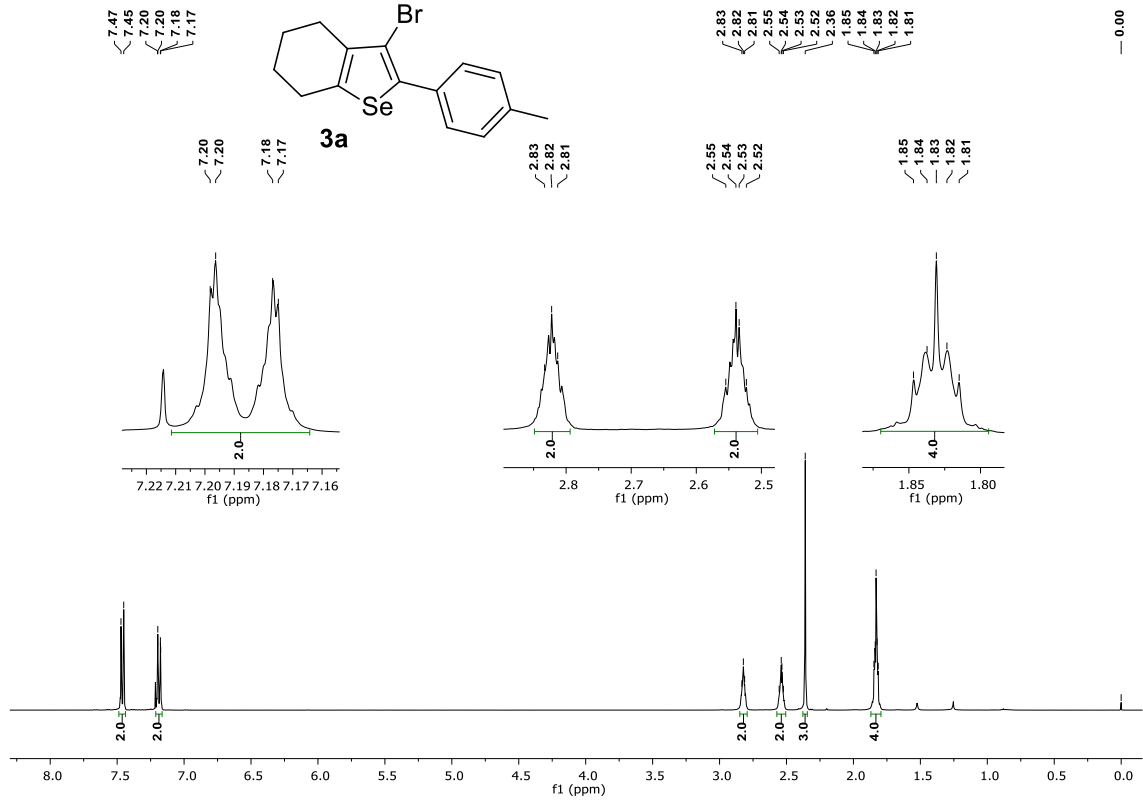


Figura 104 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

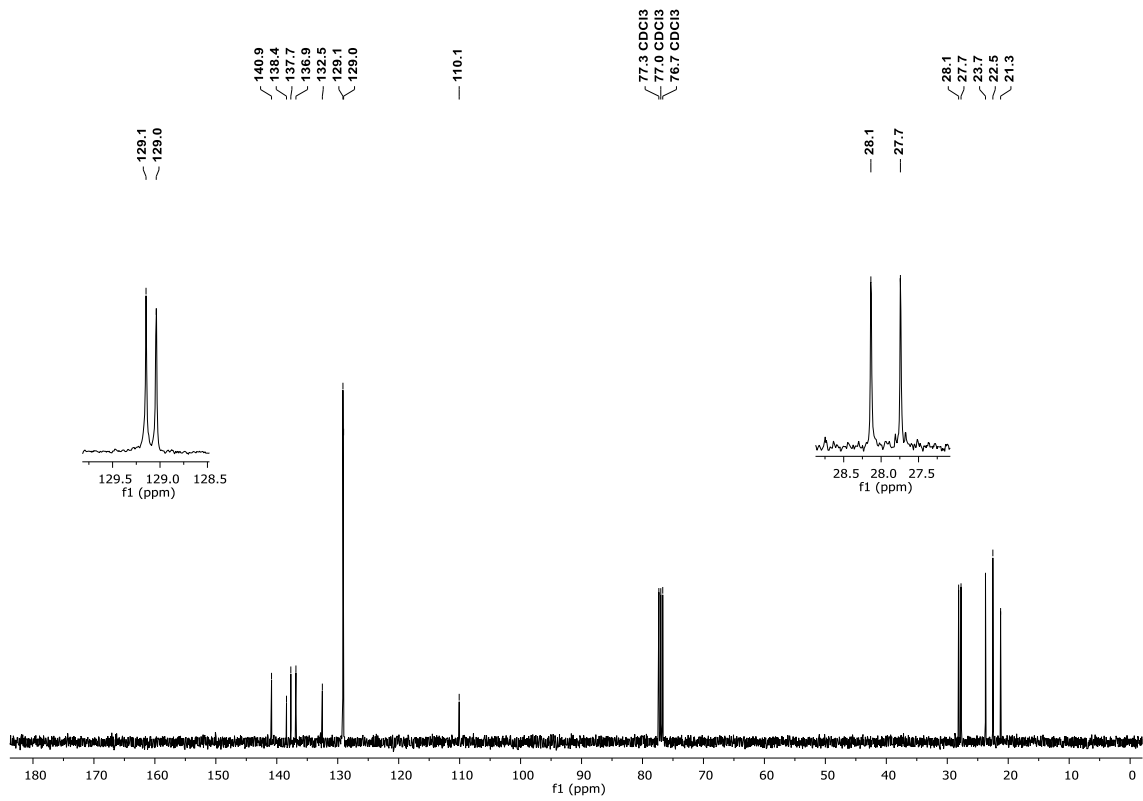


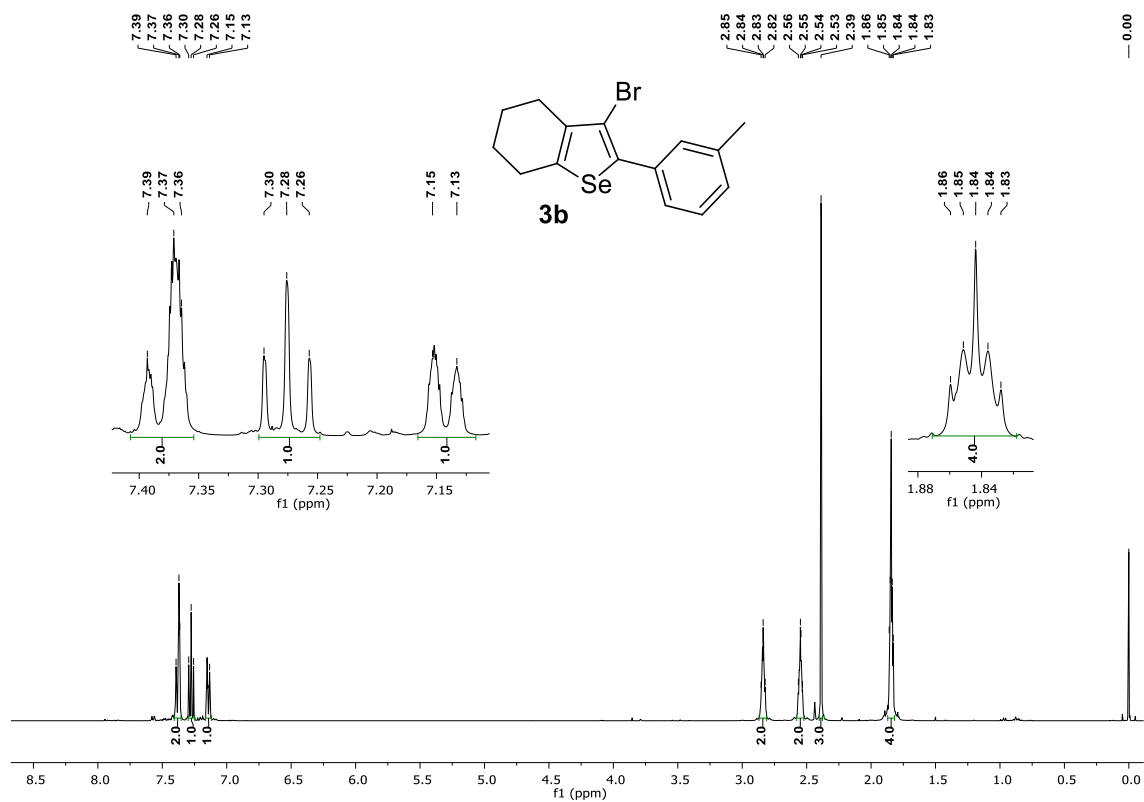
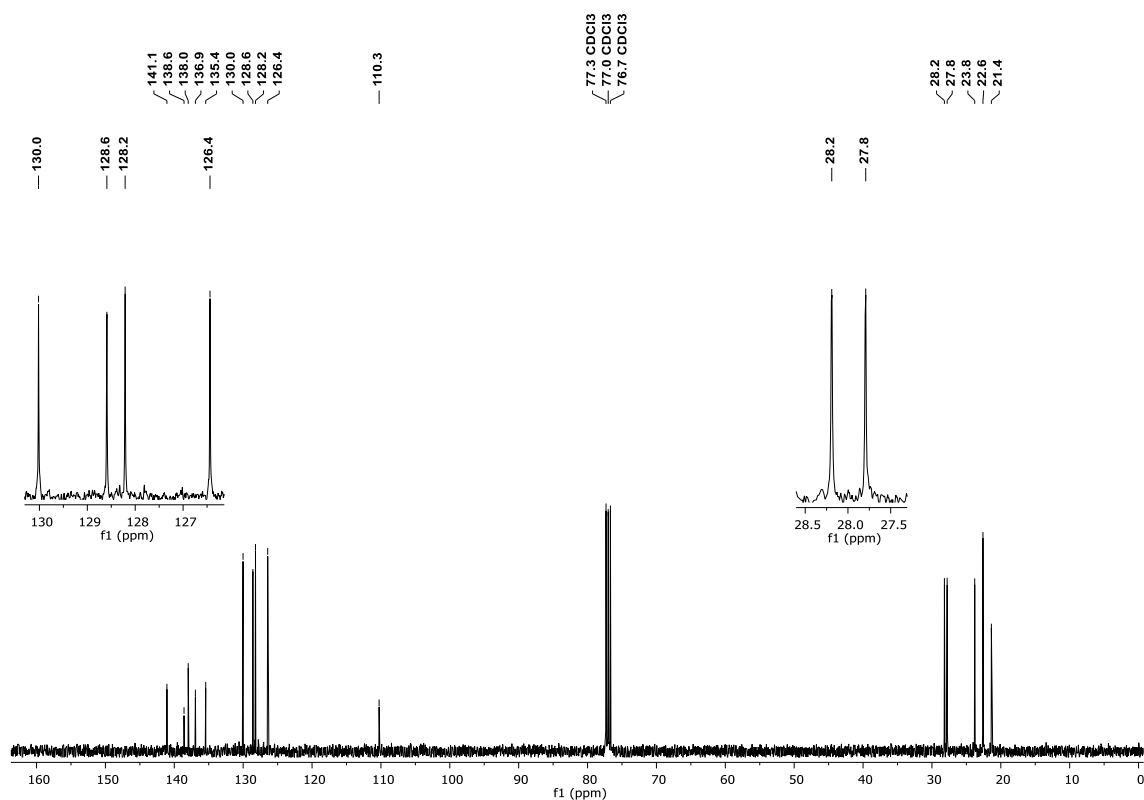
Figura 105 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 106 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



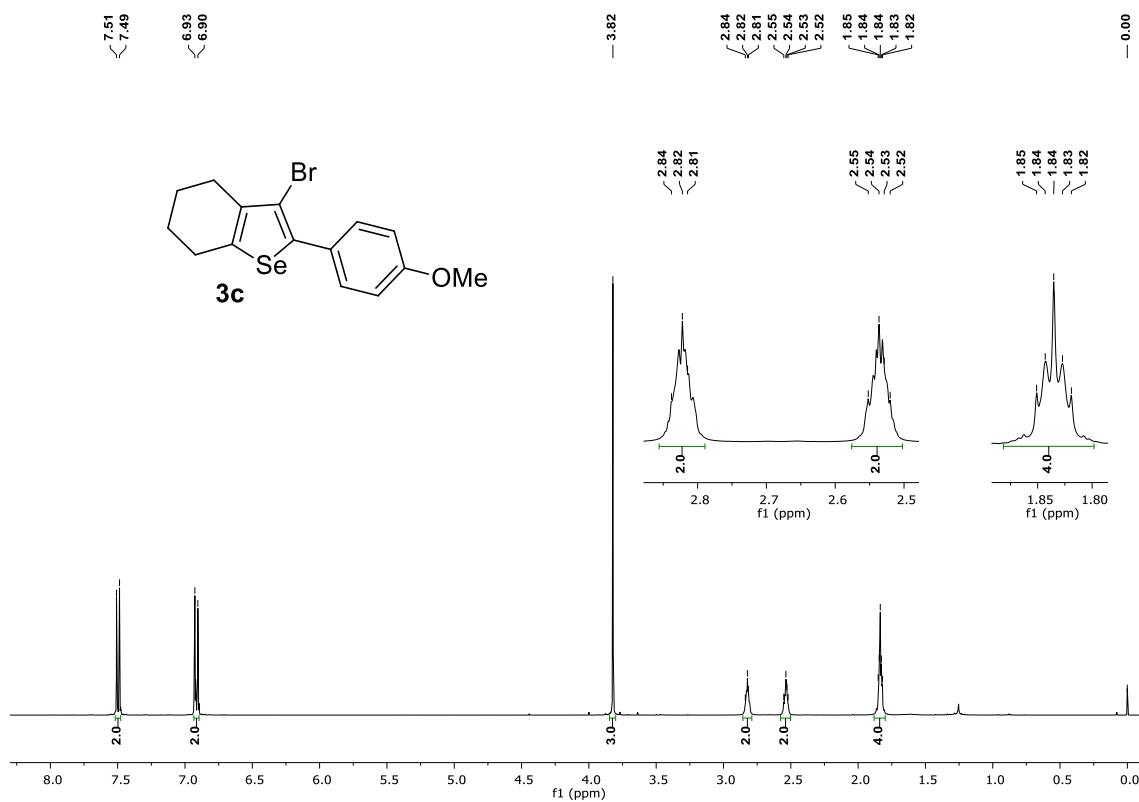
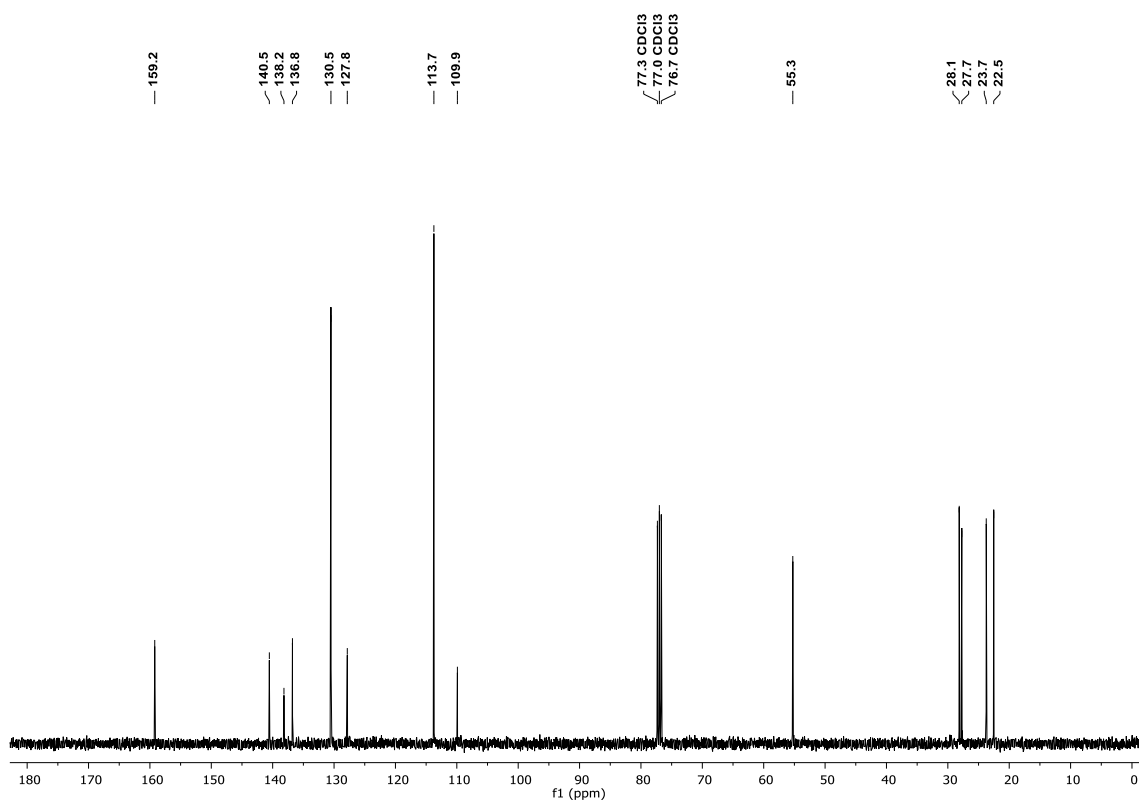
Figura 107 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 108 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

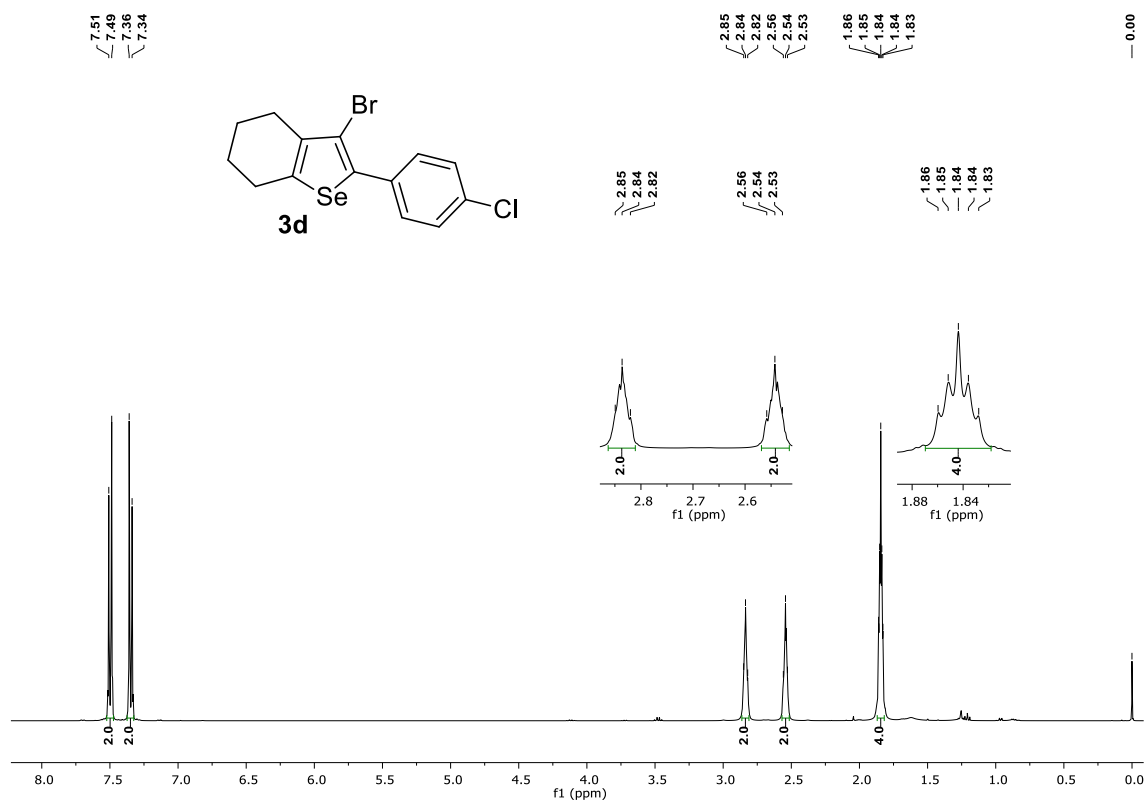
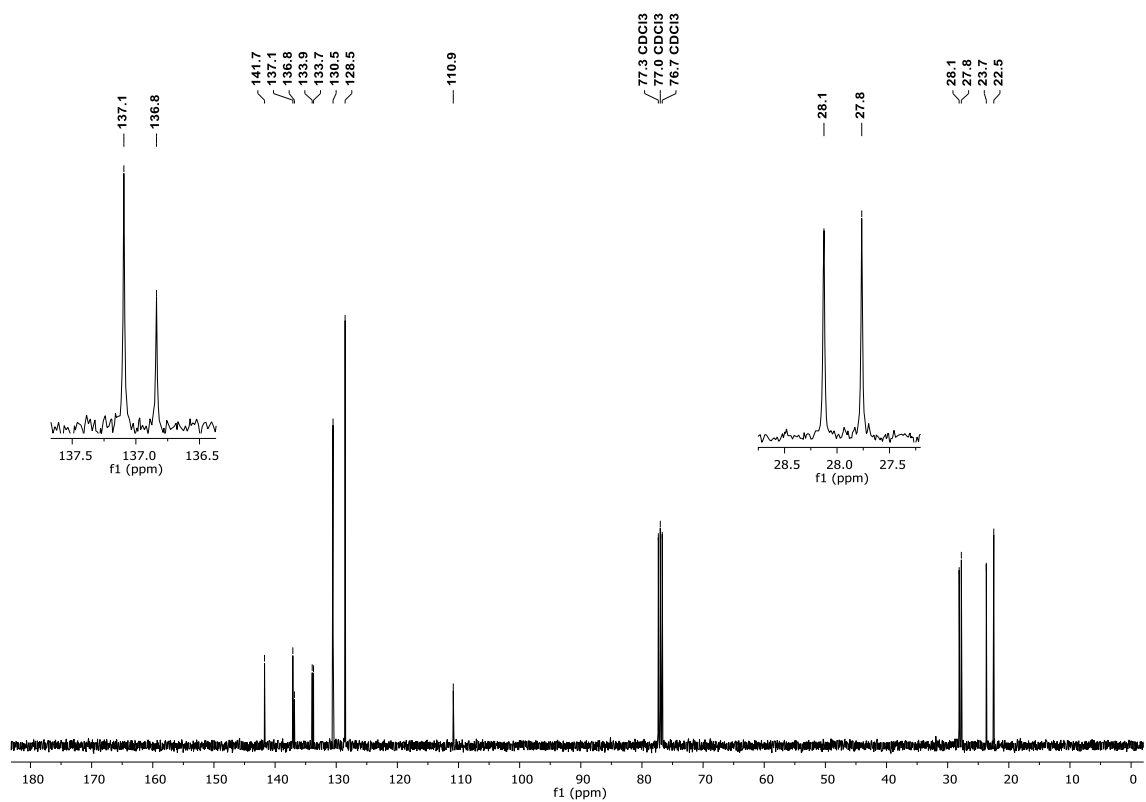
Figura 109 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 110 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 111 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

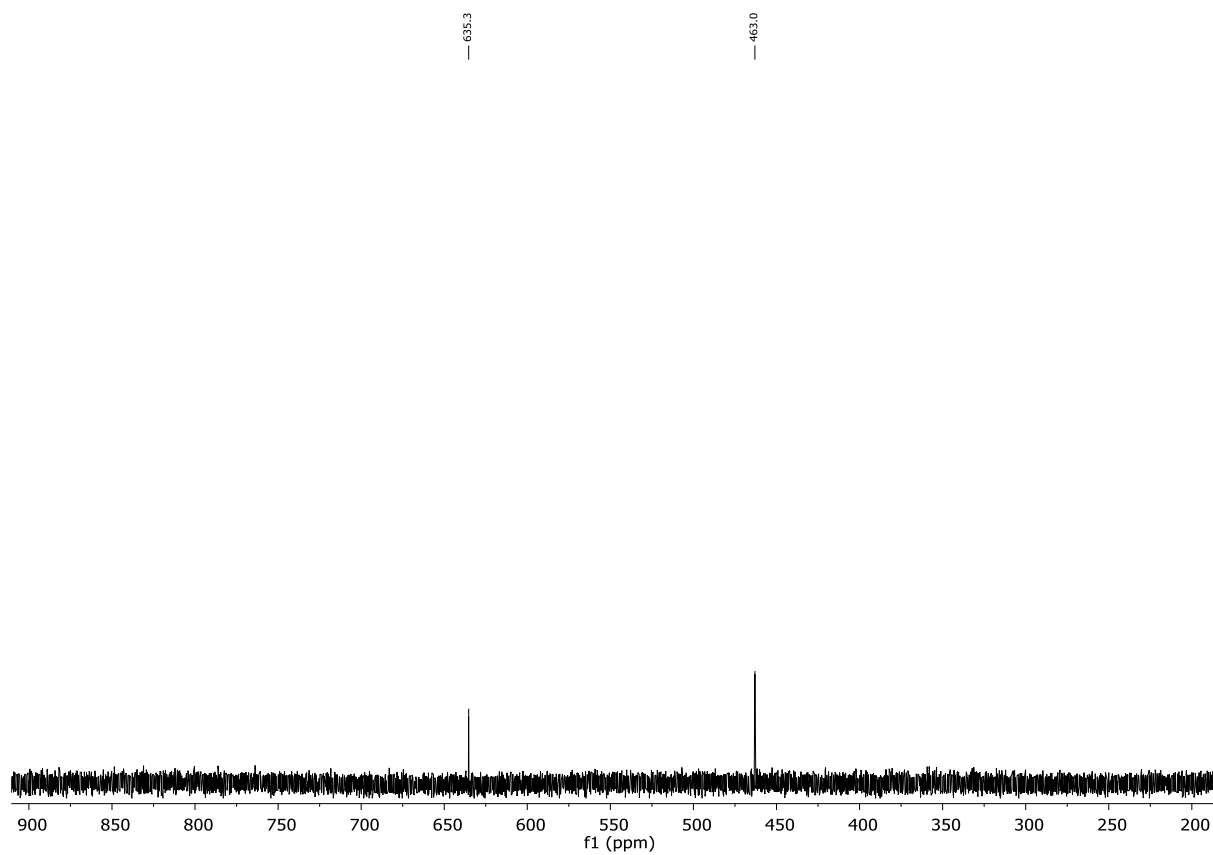


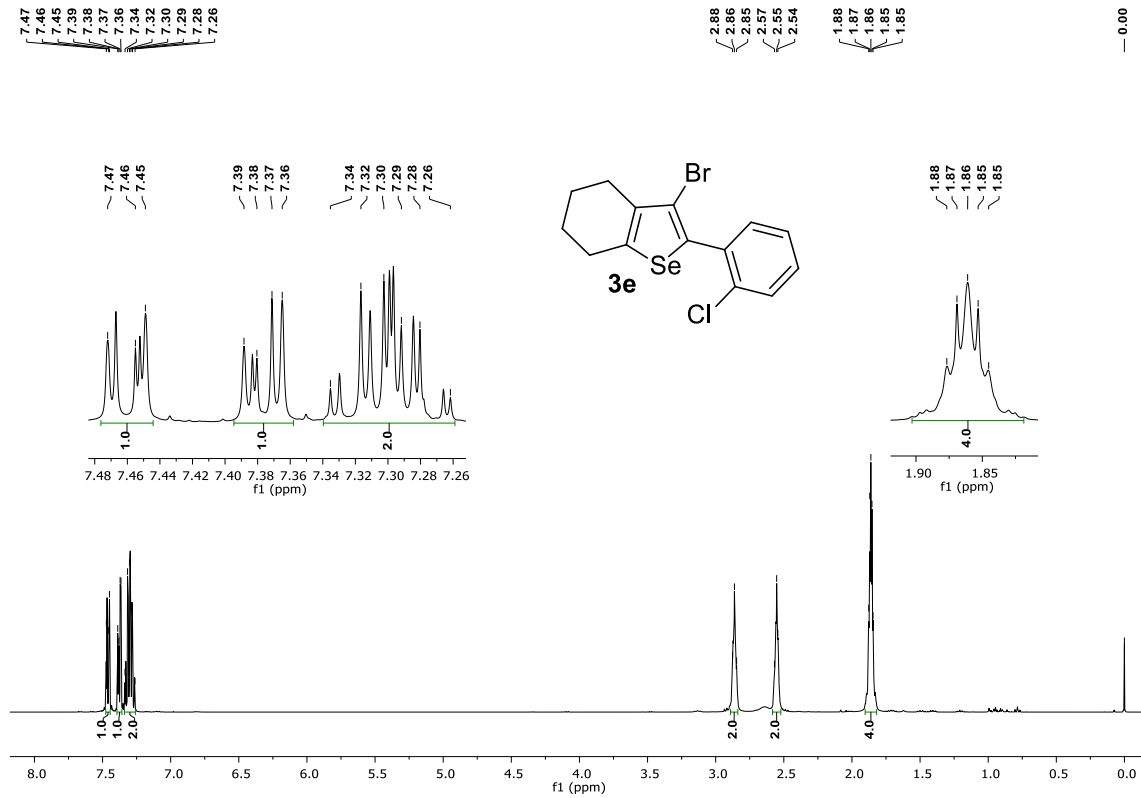
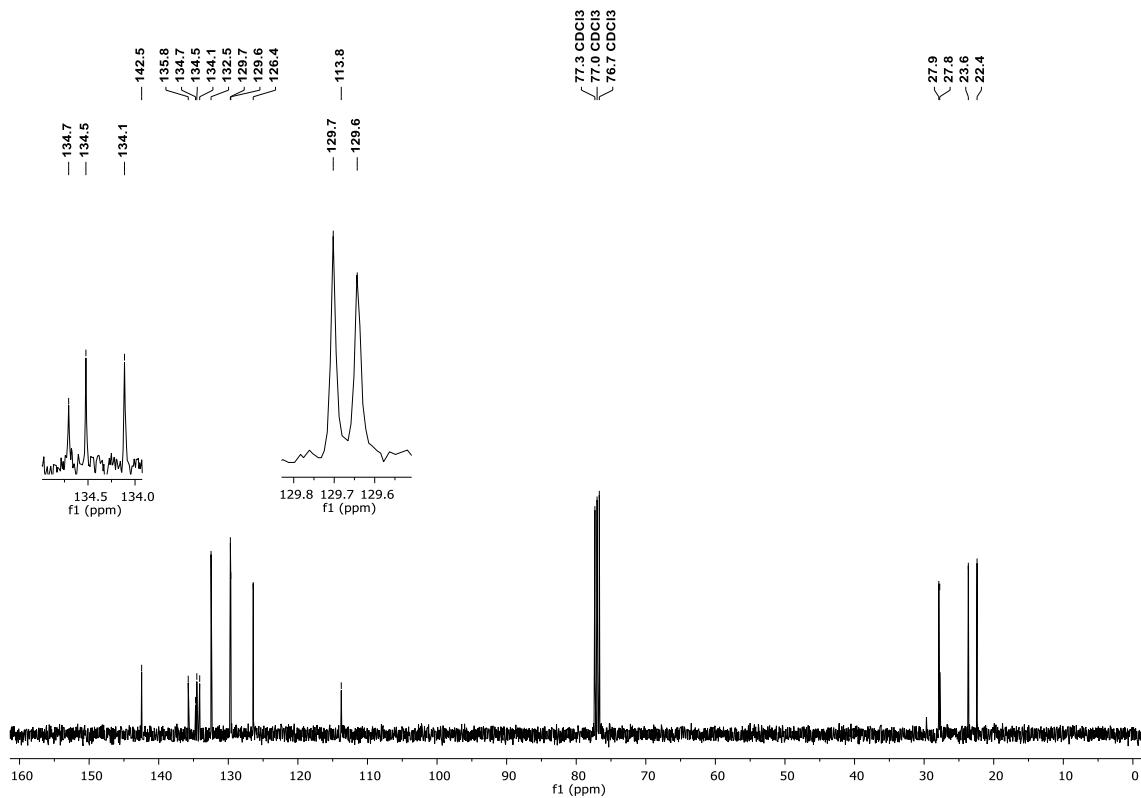
Figura 112 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 113 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

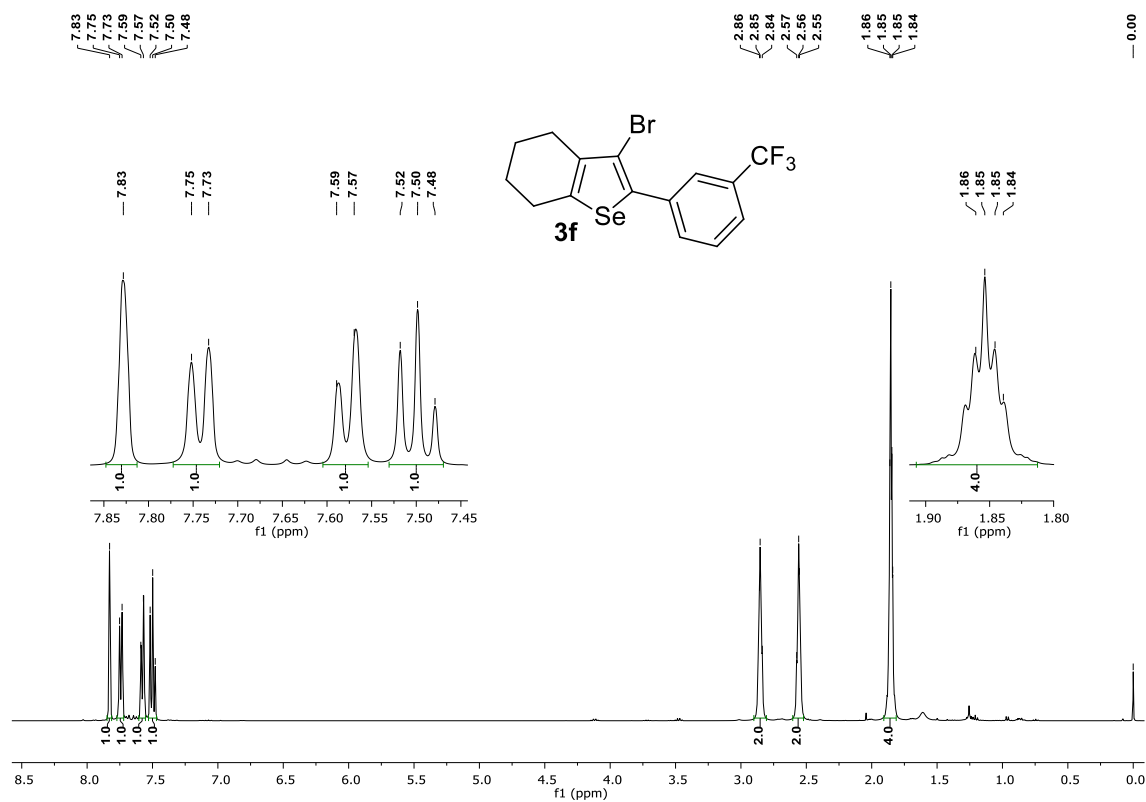
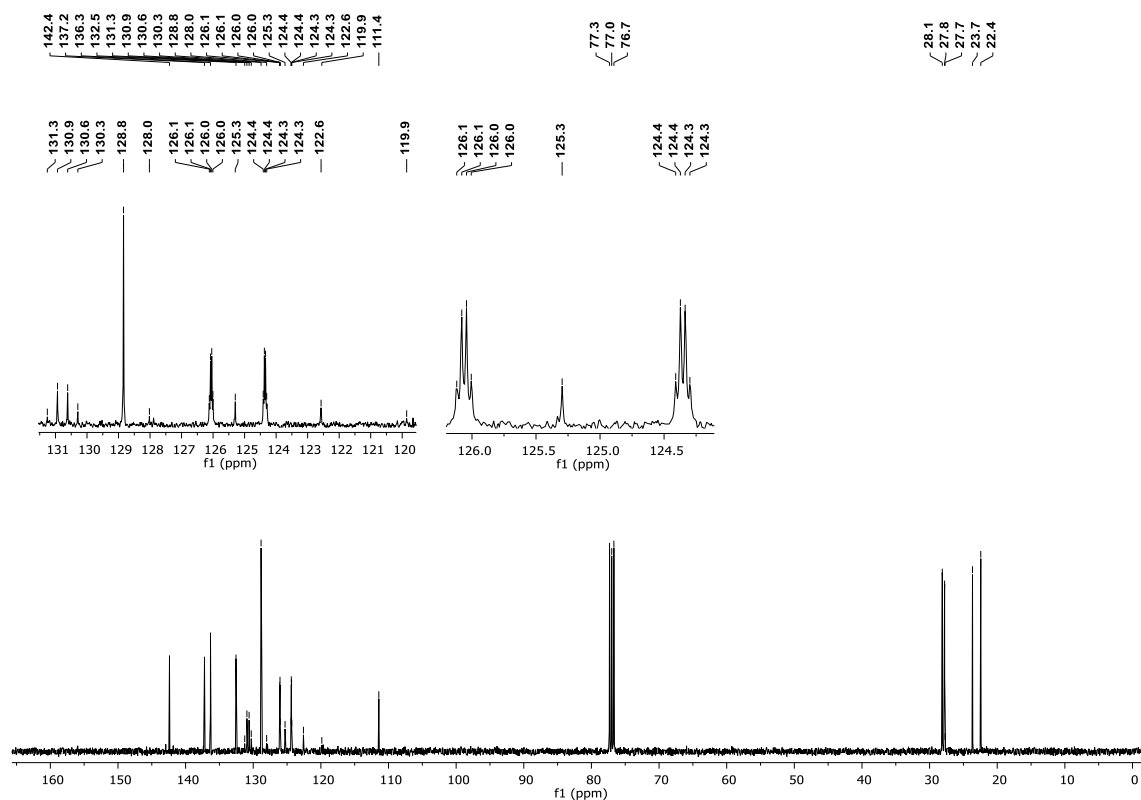
Figura 114 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 115 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 116 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

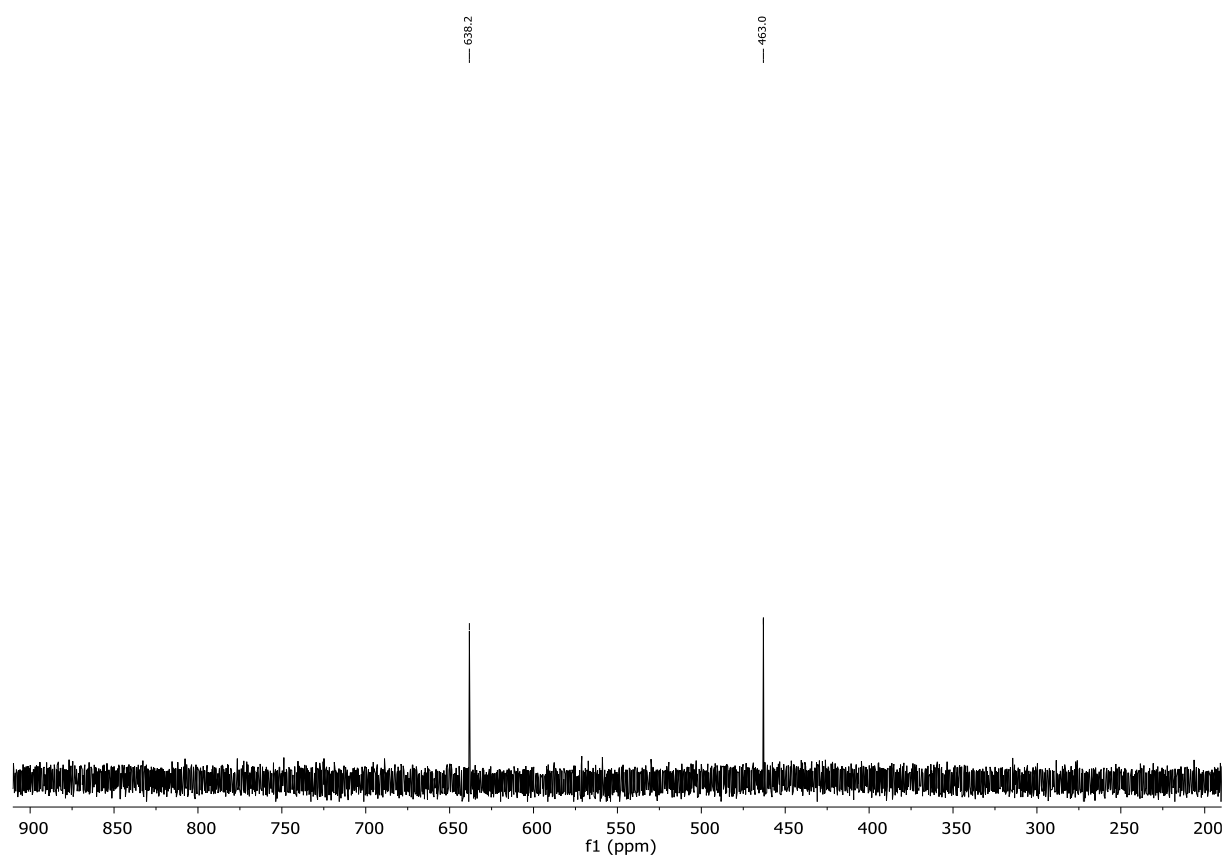


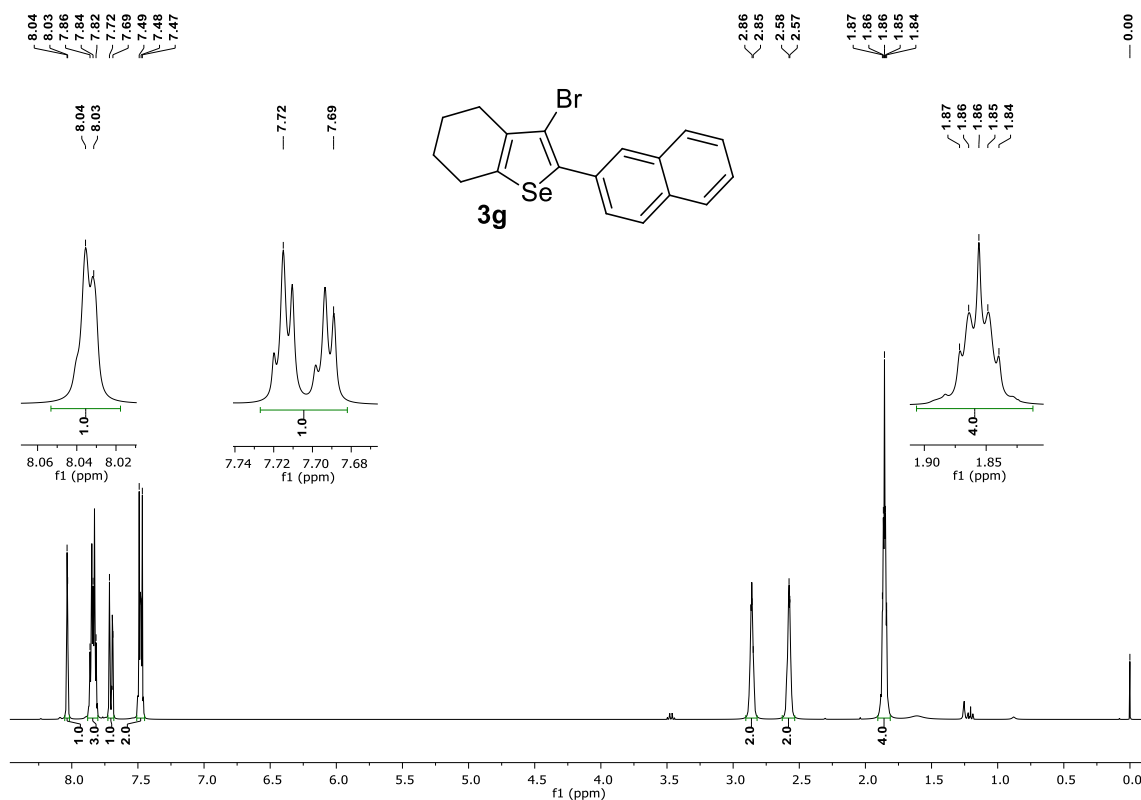
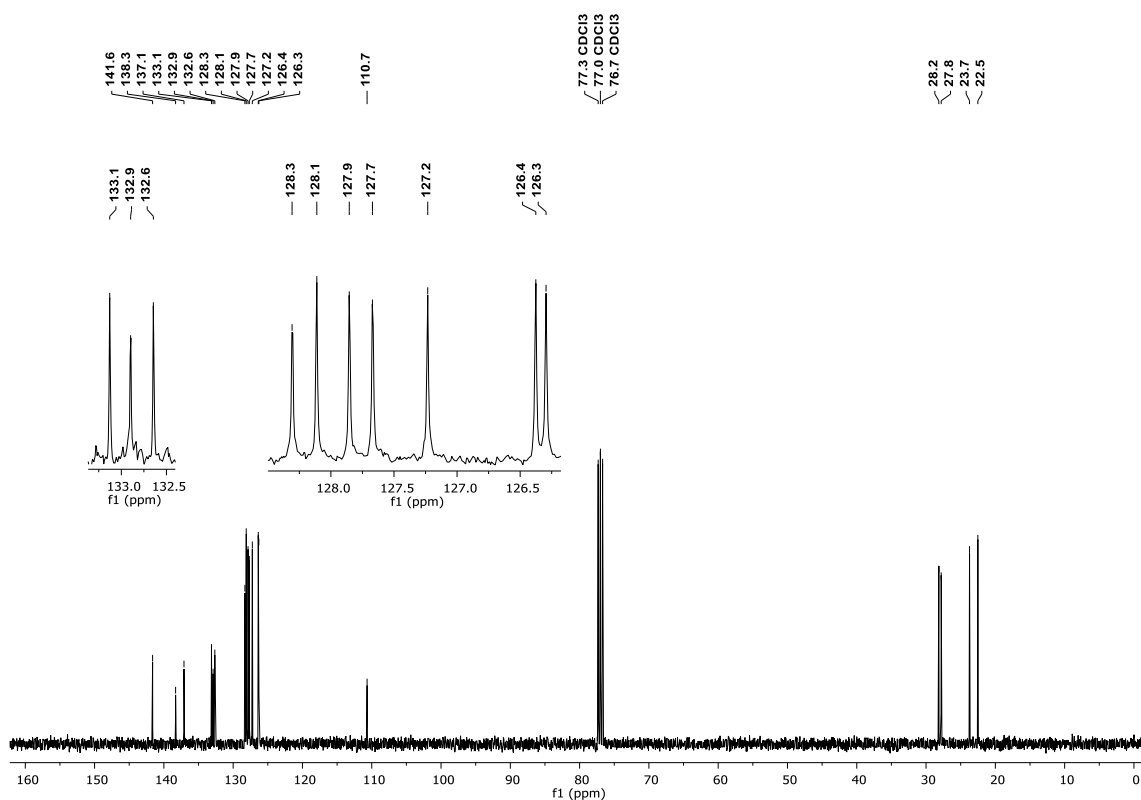
Figura 117 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 118 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

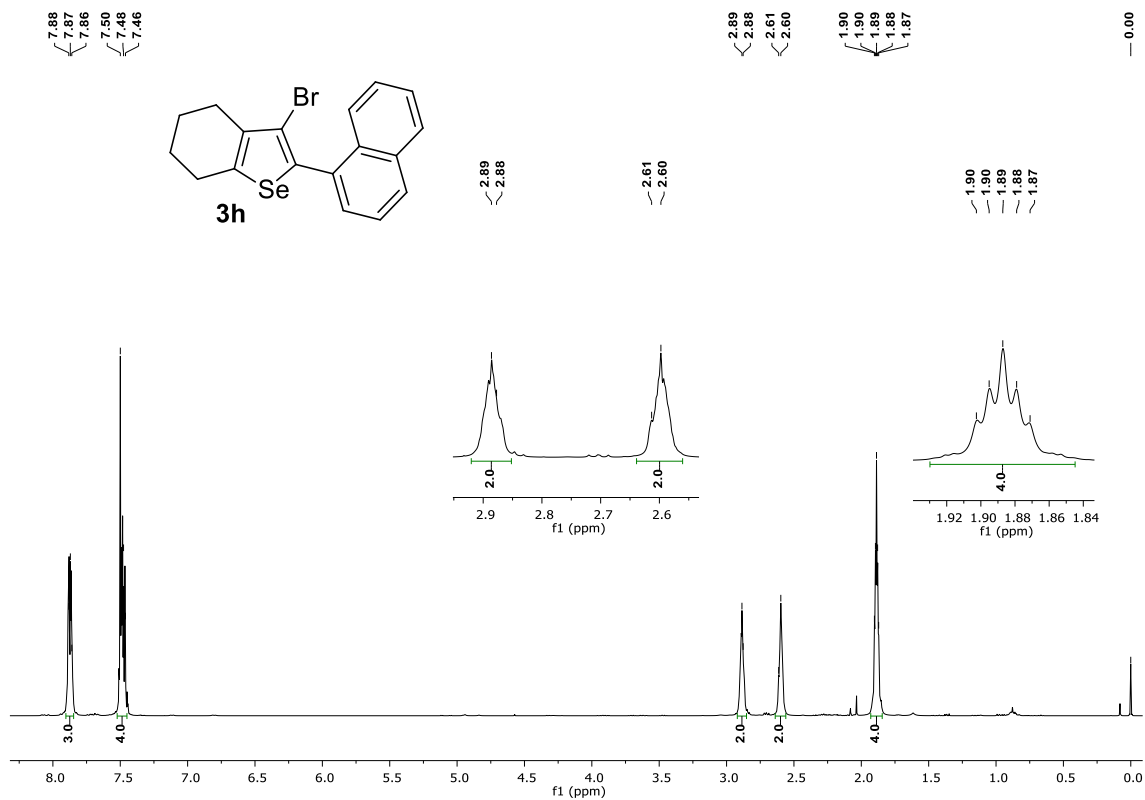
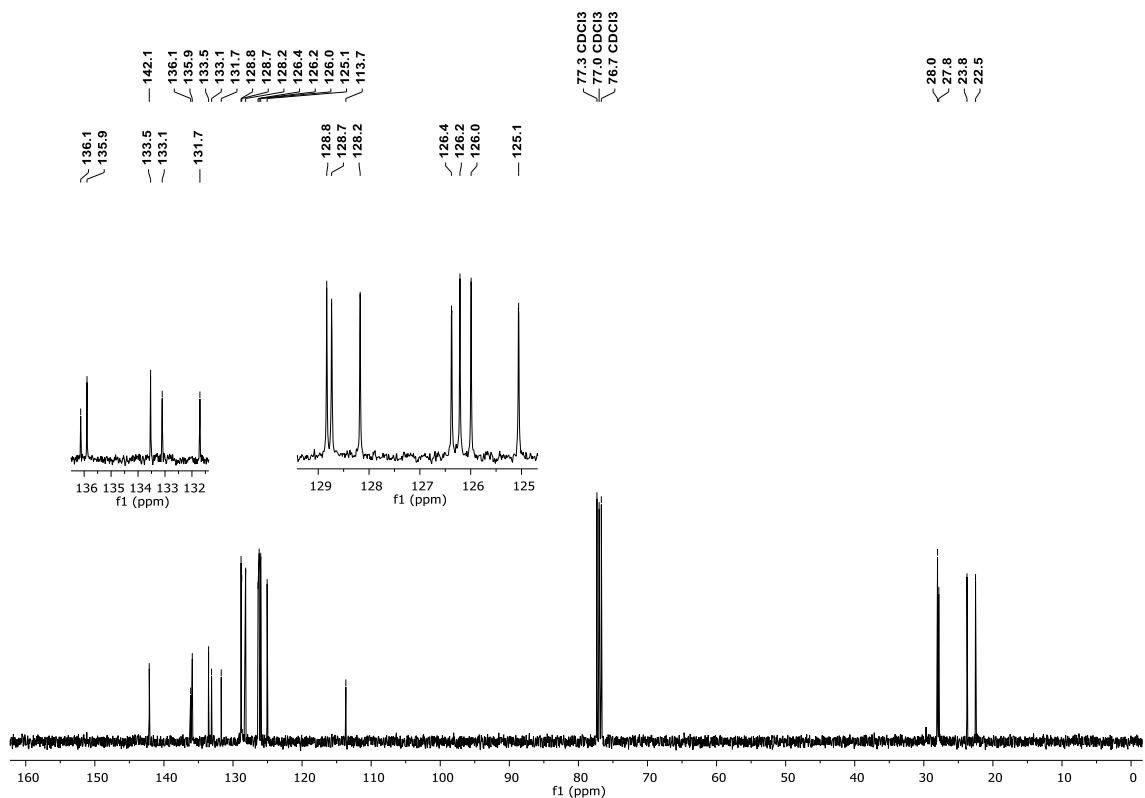
Figura 119 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 120 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



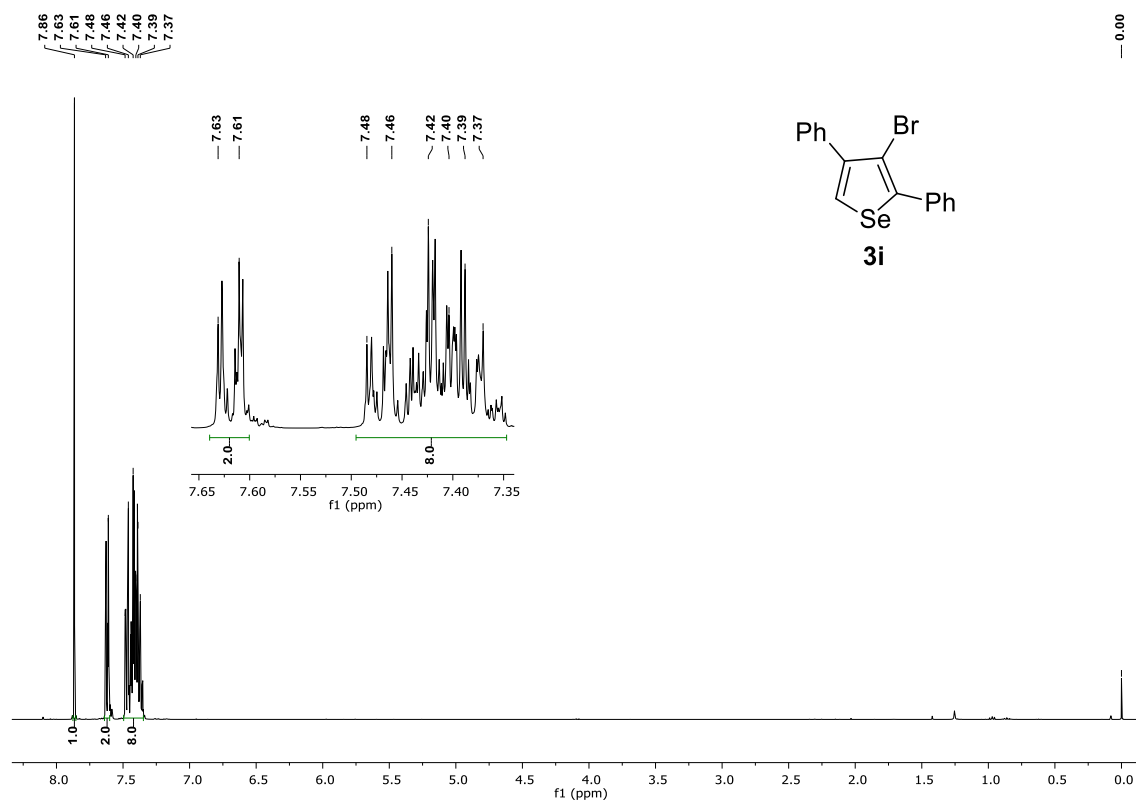
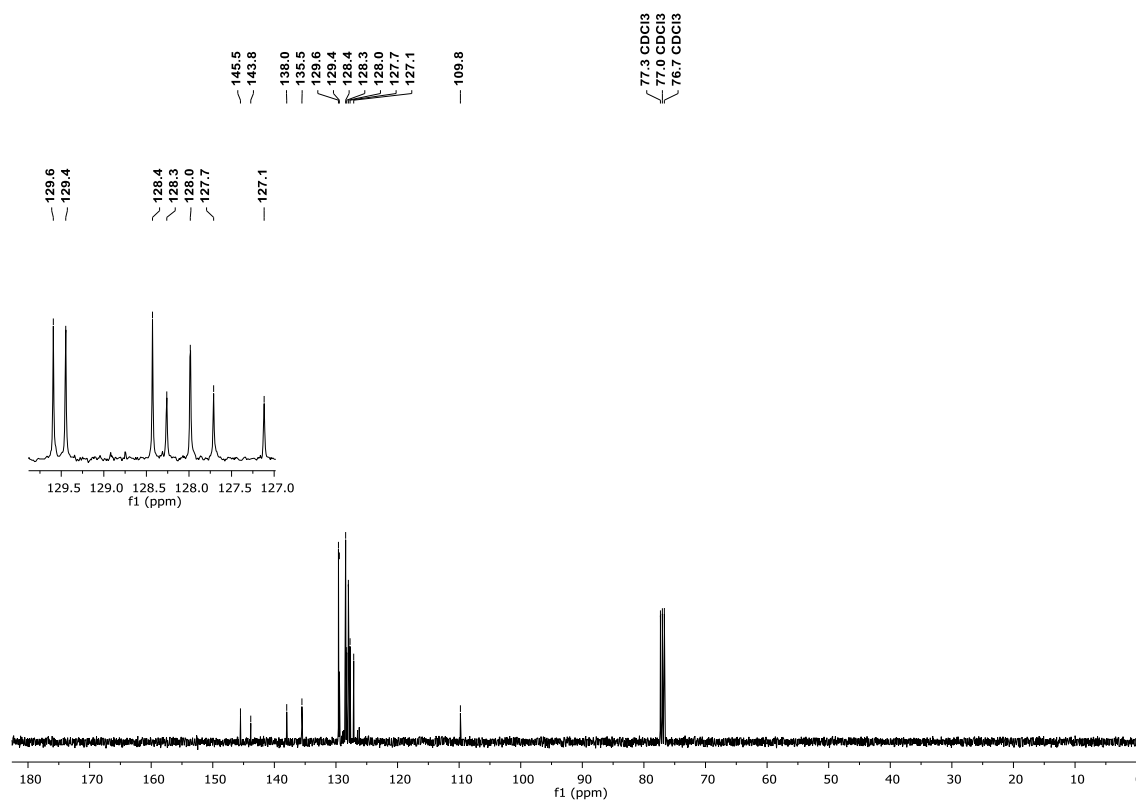
Figura 121 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 122 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

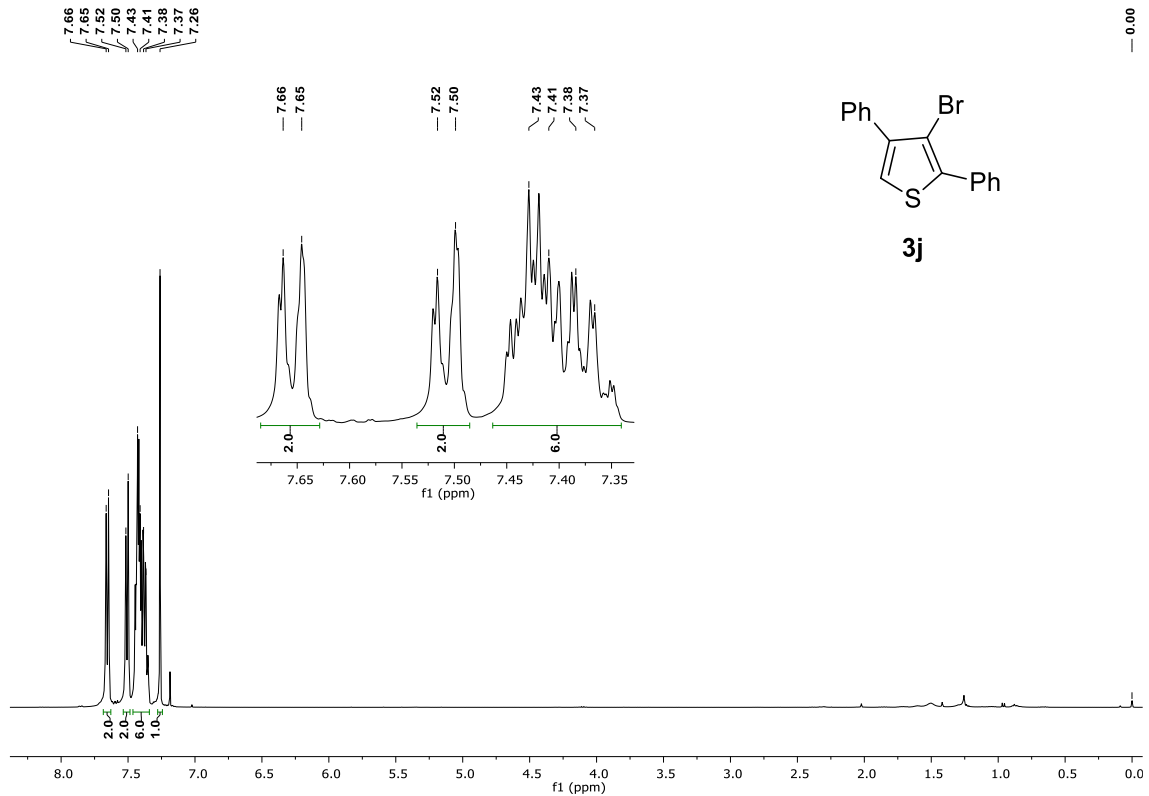
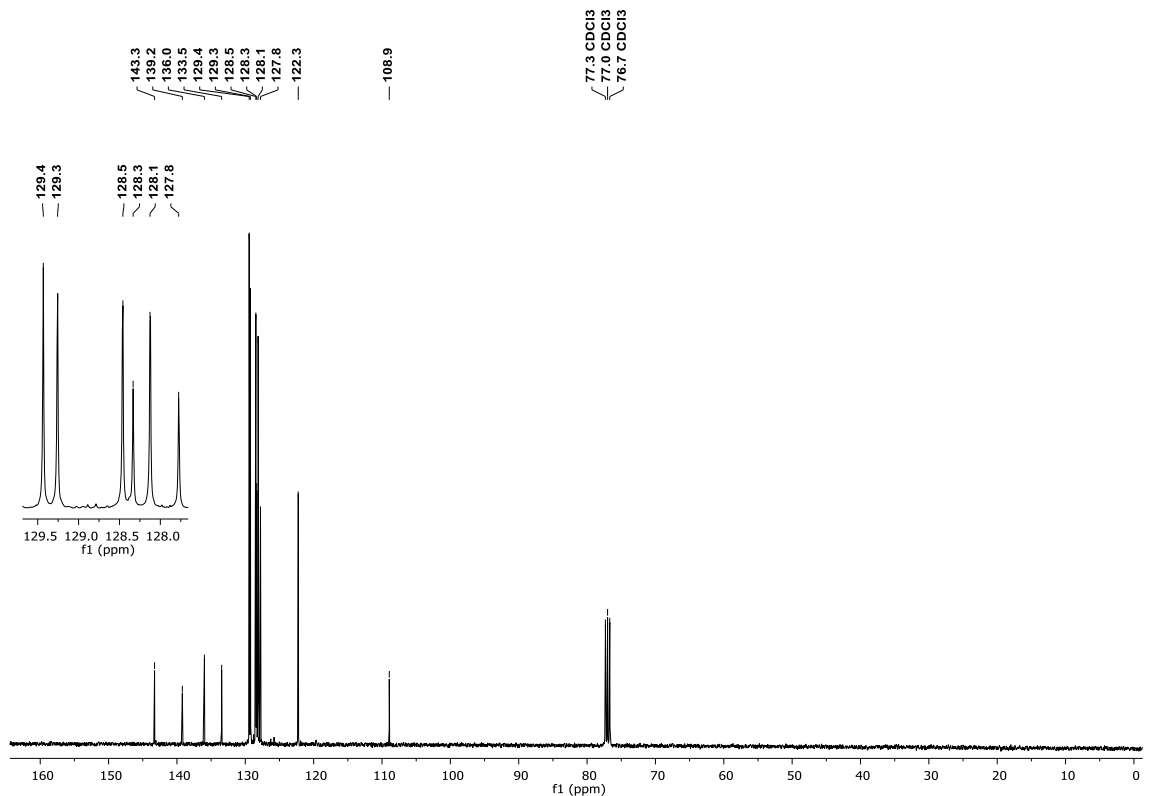
Figura 123 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 124 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

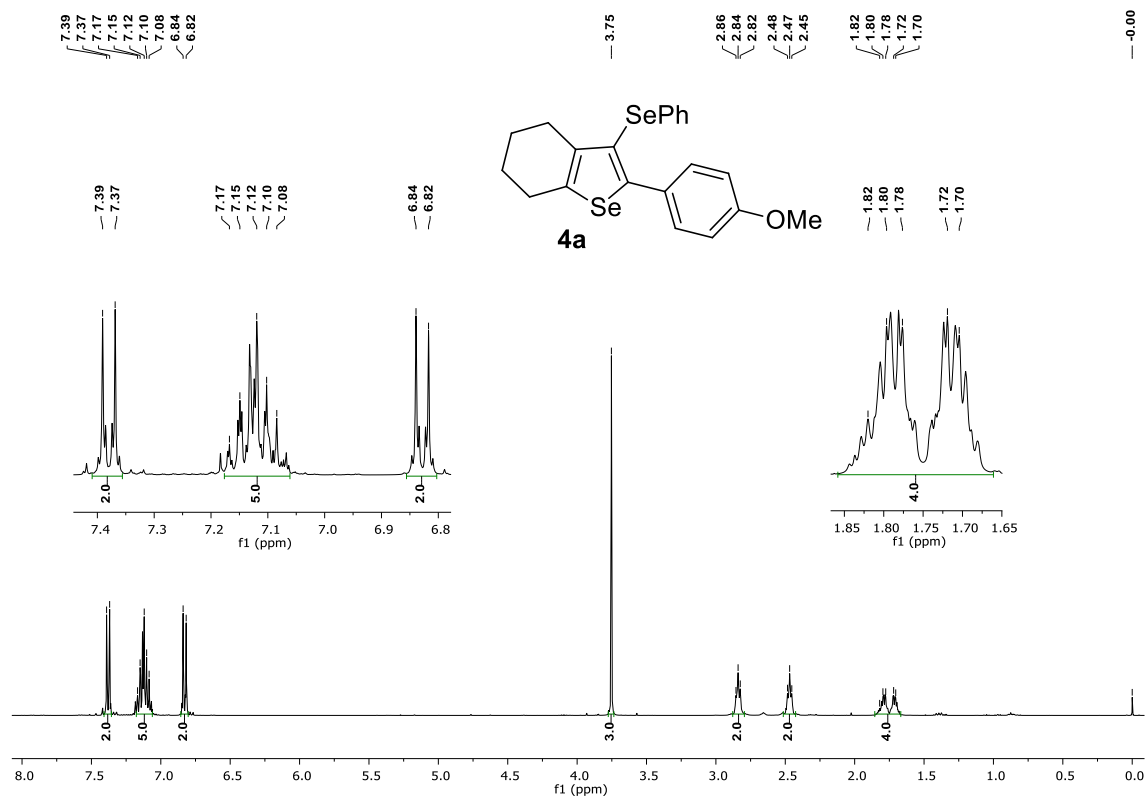
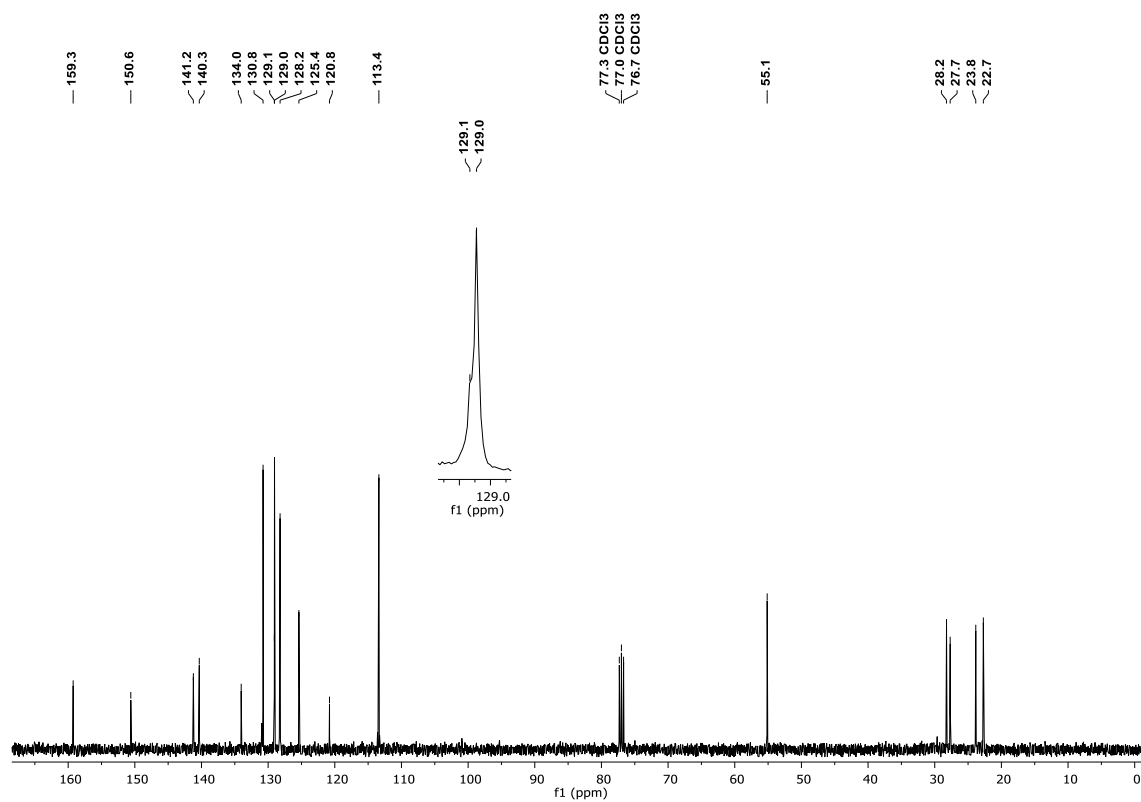
Figura 125 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 126 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

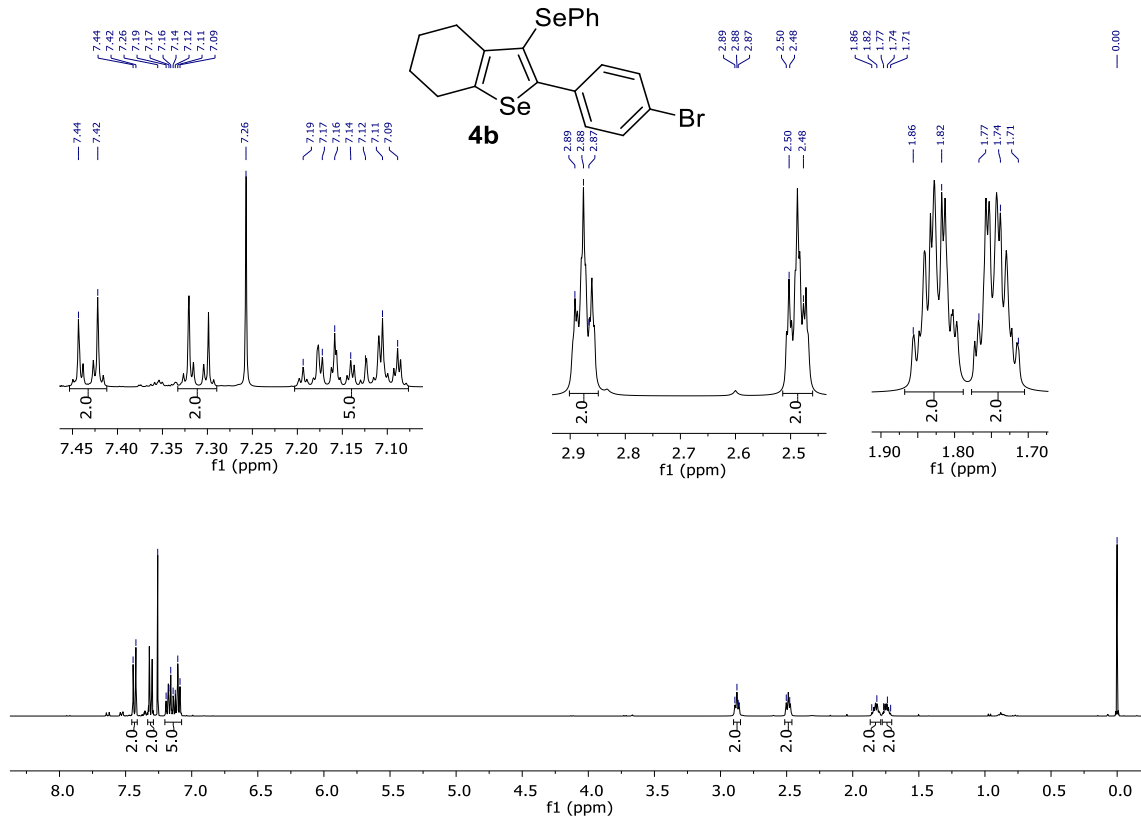
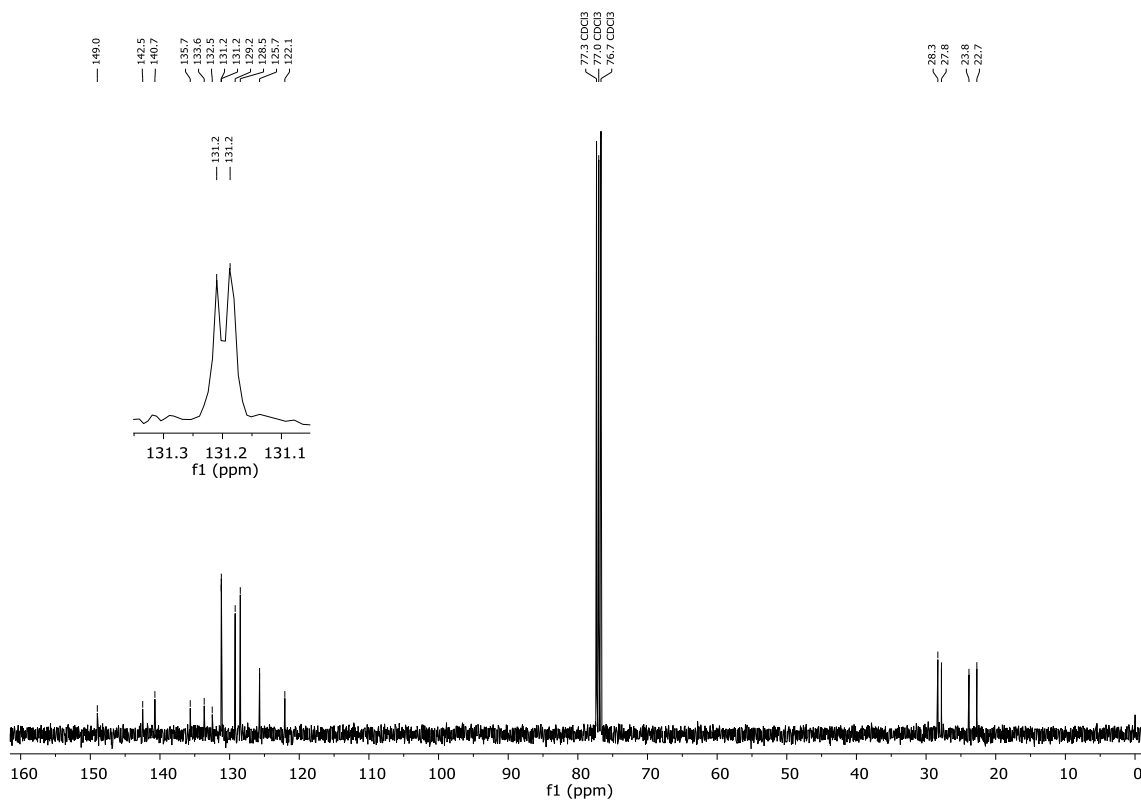
Figura 127 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 128 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 129 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

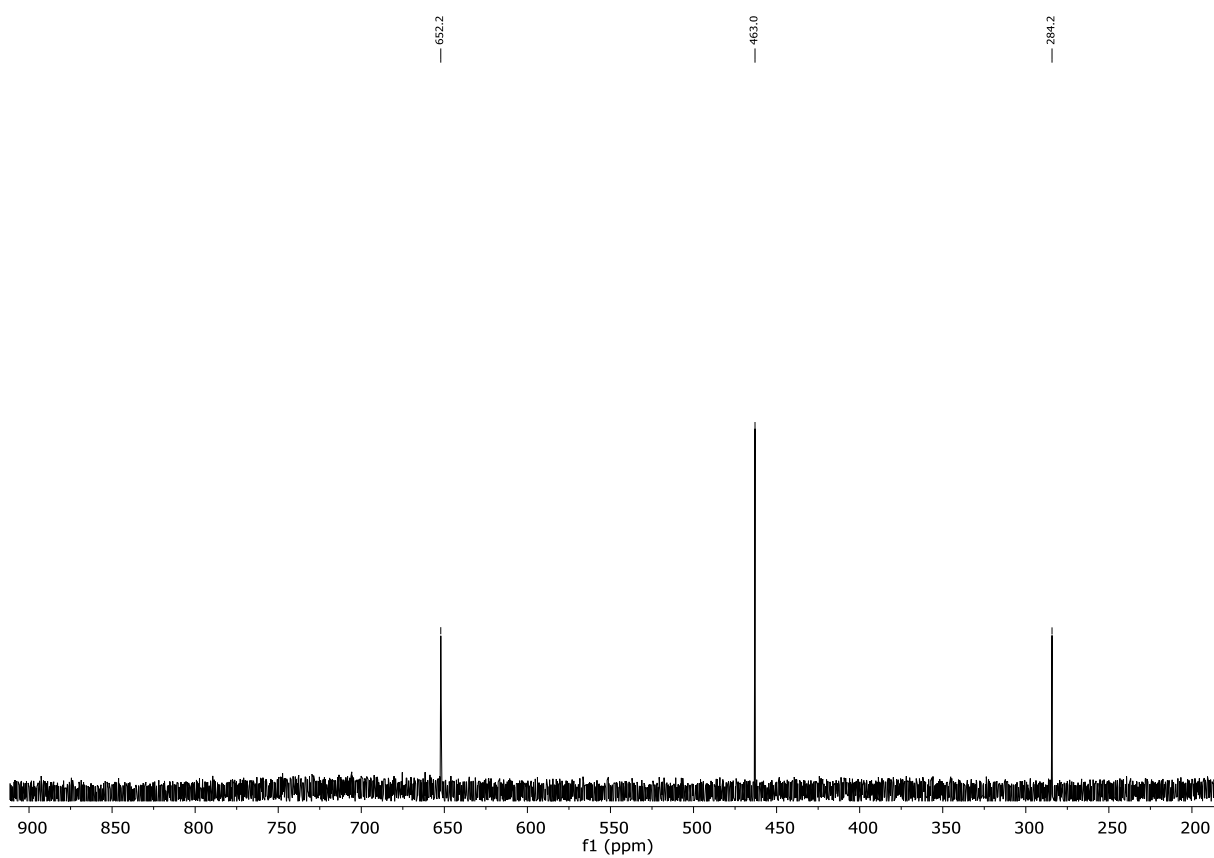


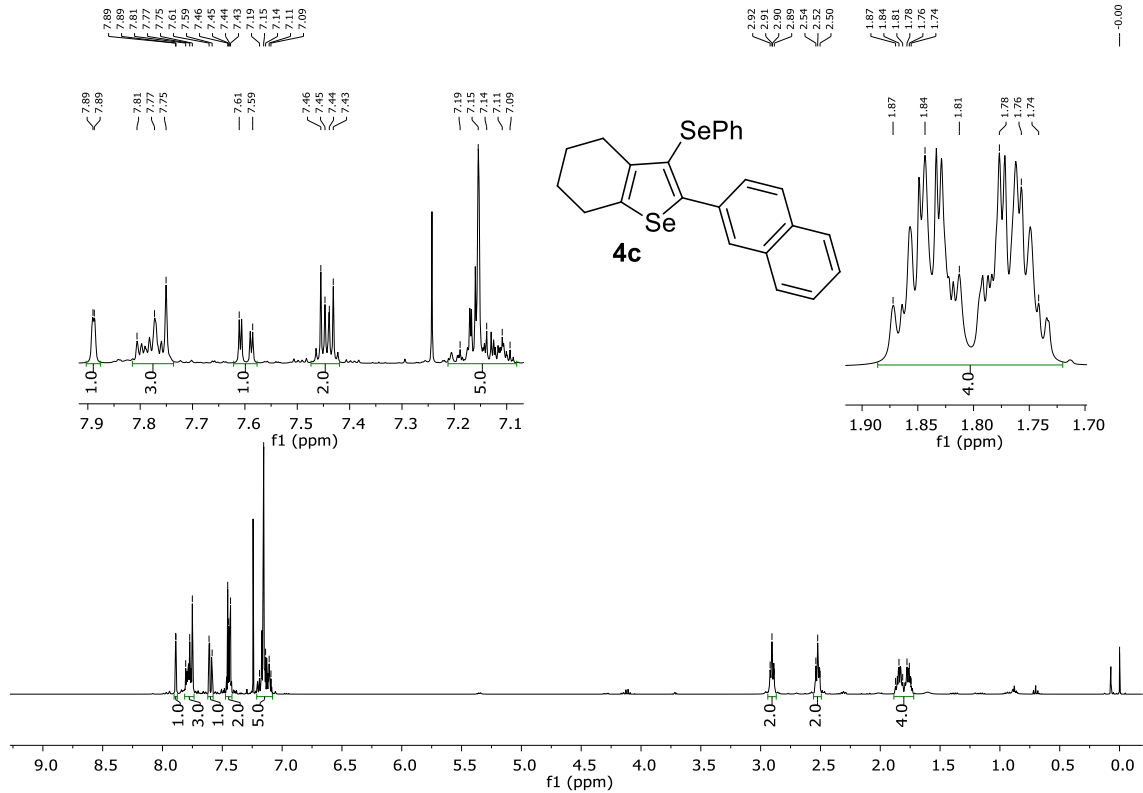
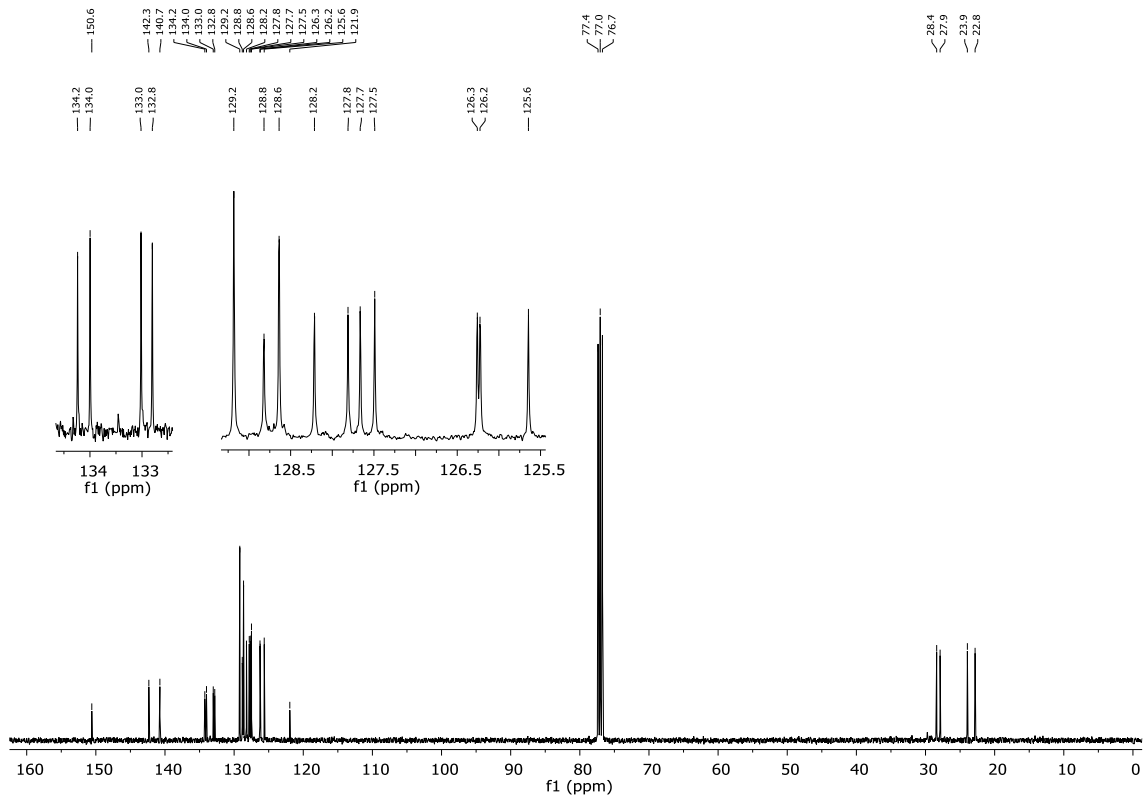
Figura 130 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 131 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

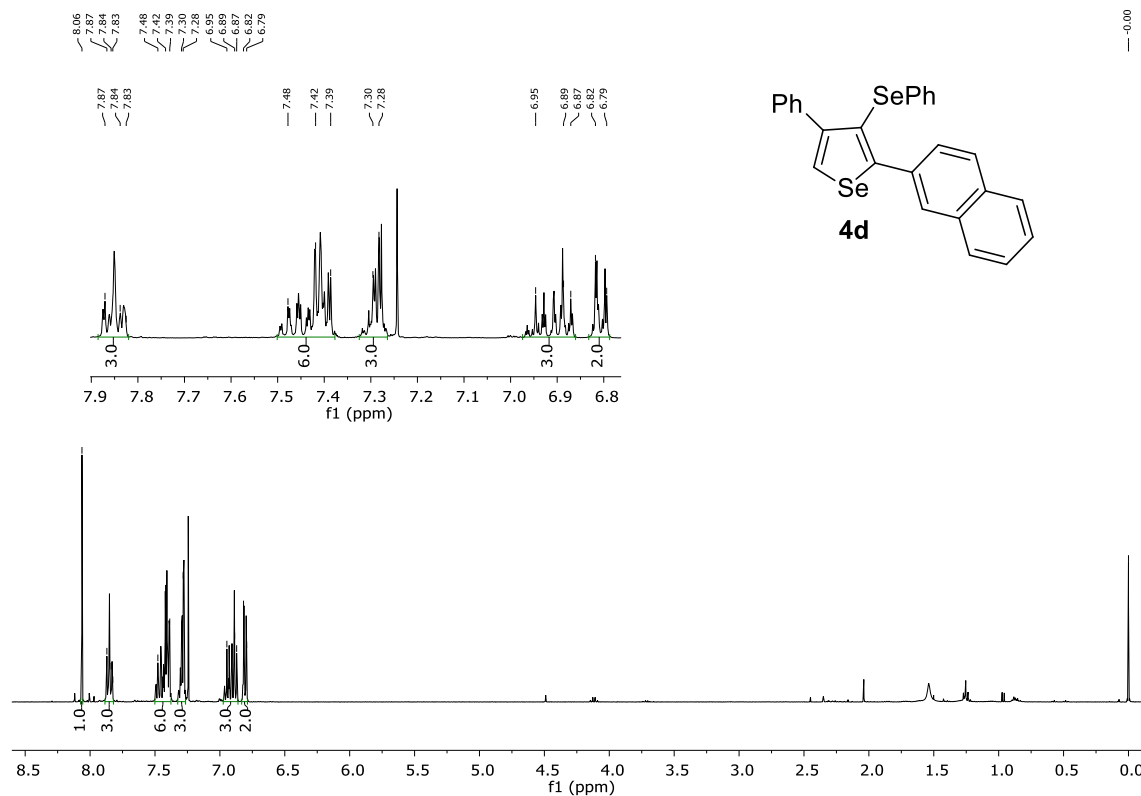
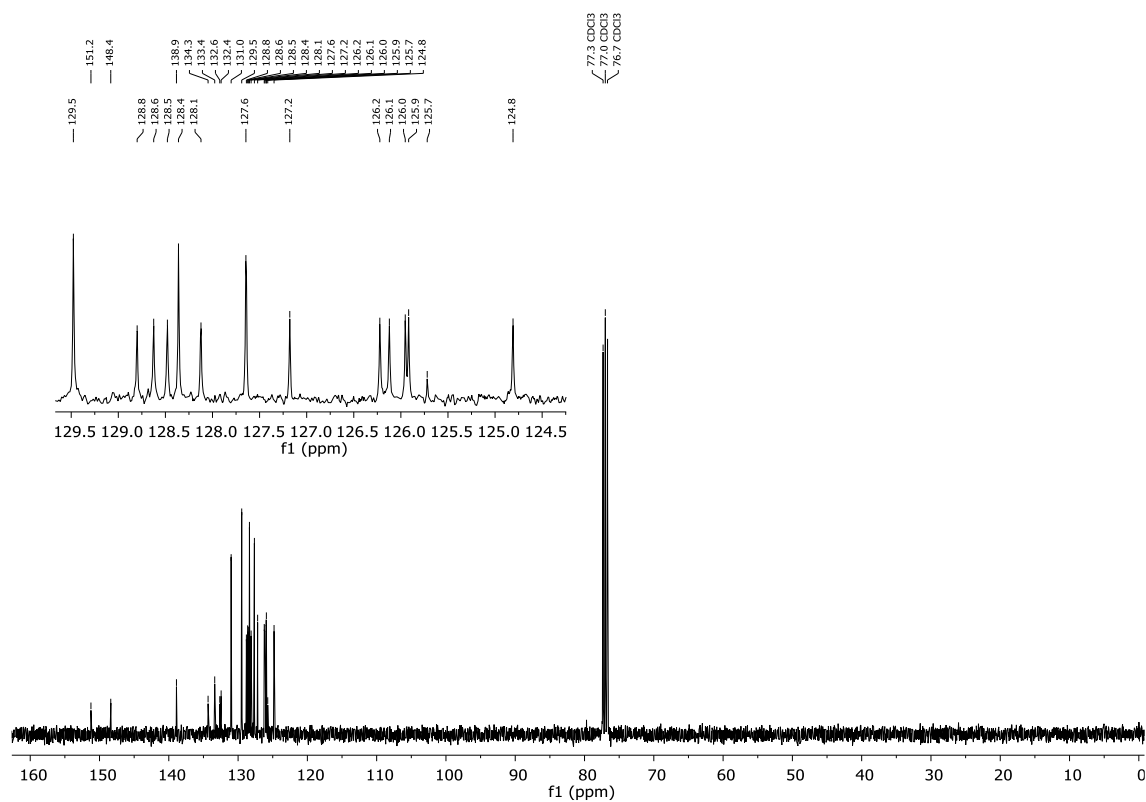
Figura 132 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 133 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

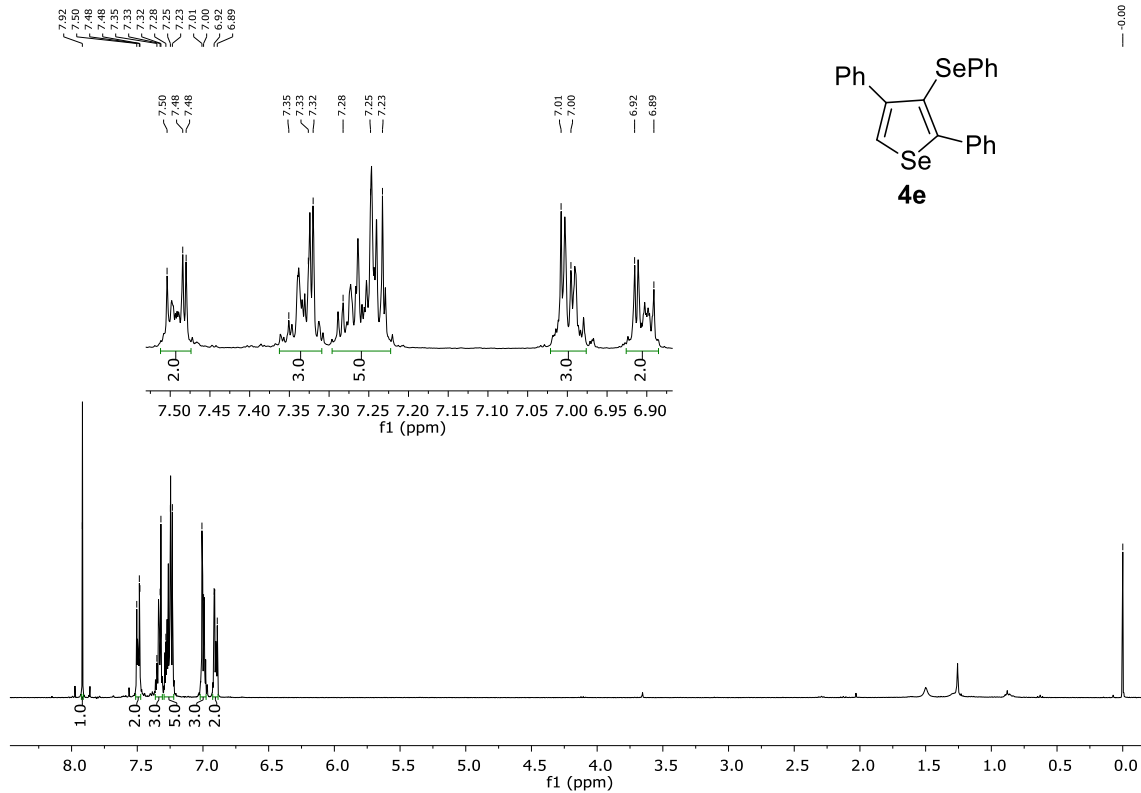
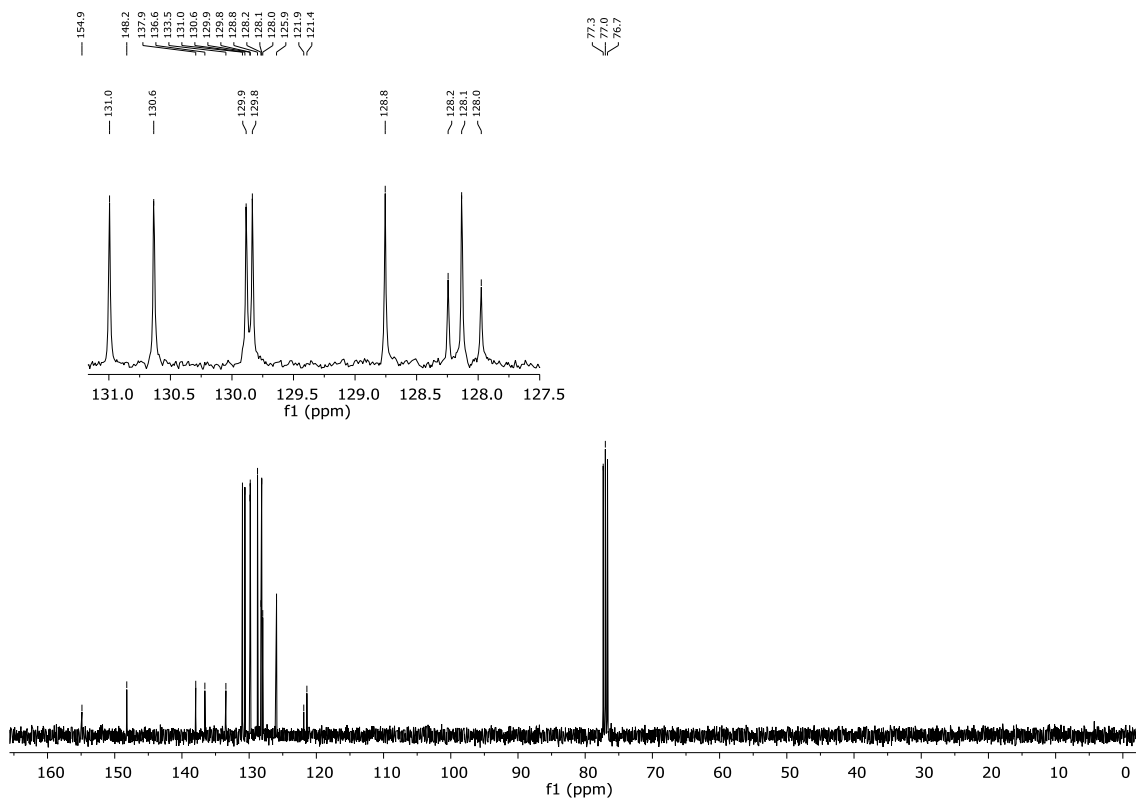
Figura 134 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 135 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **43** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



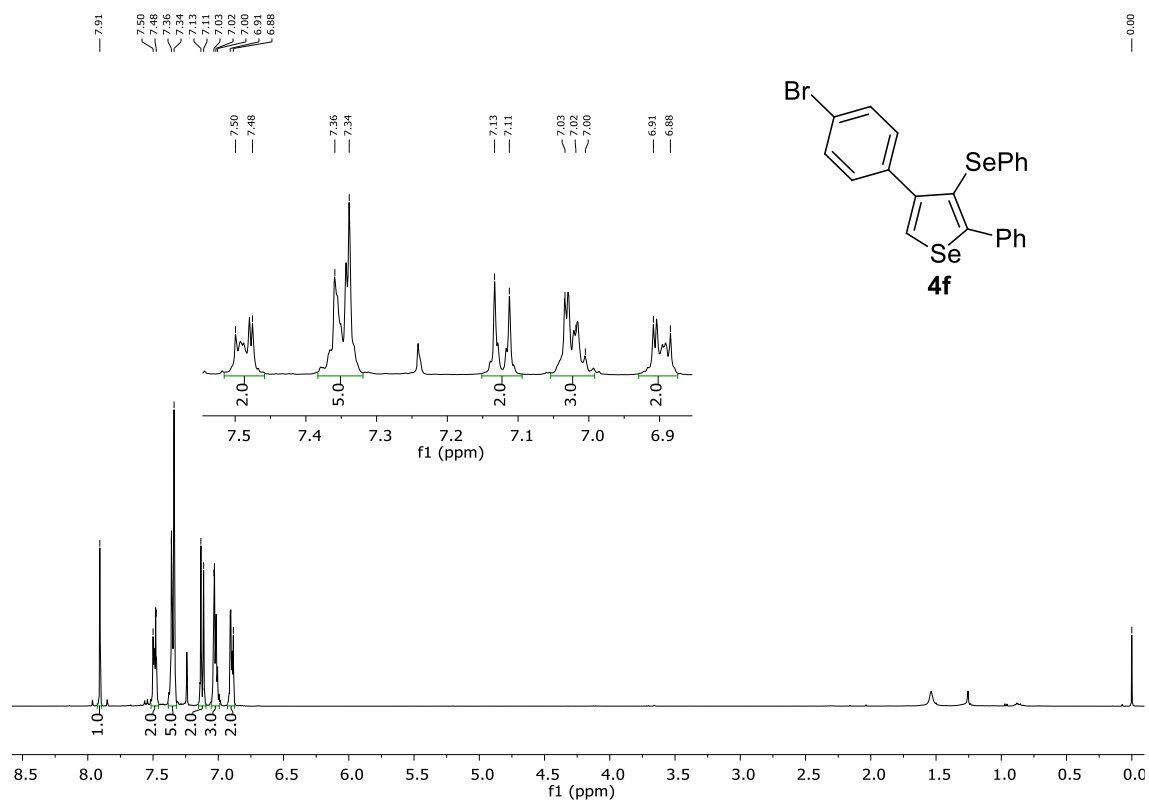
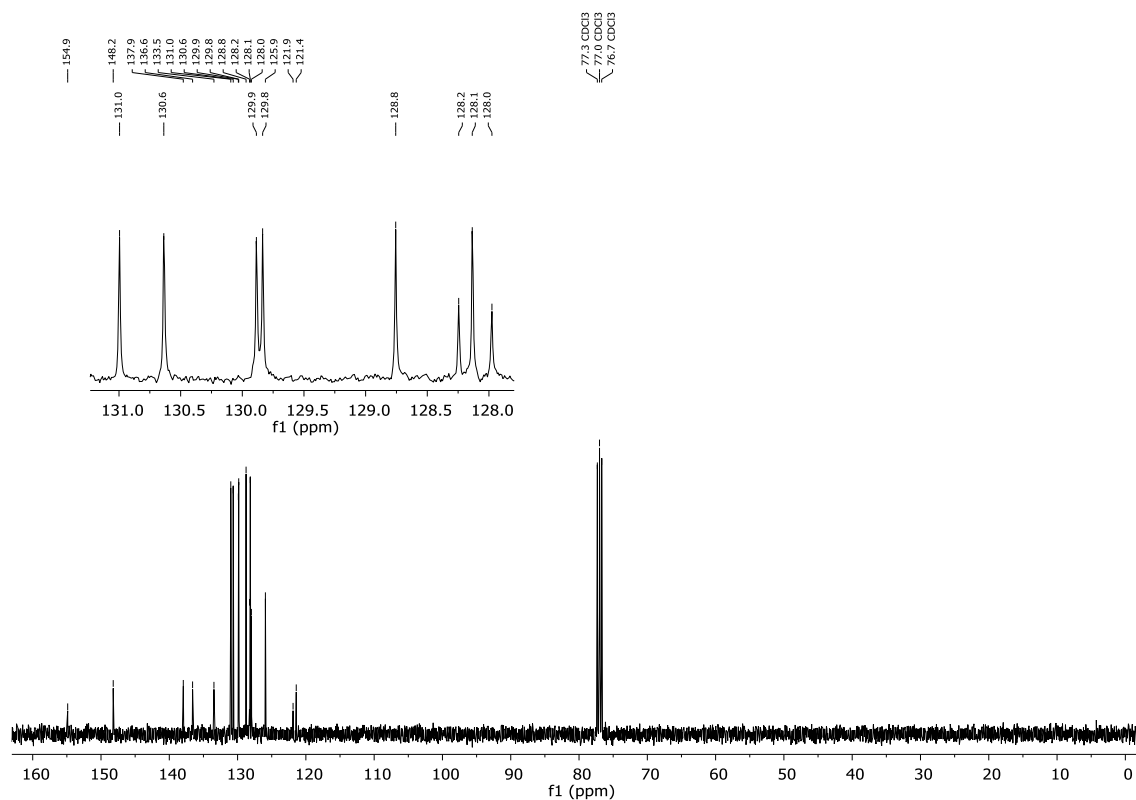
Figura 136 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 137 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

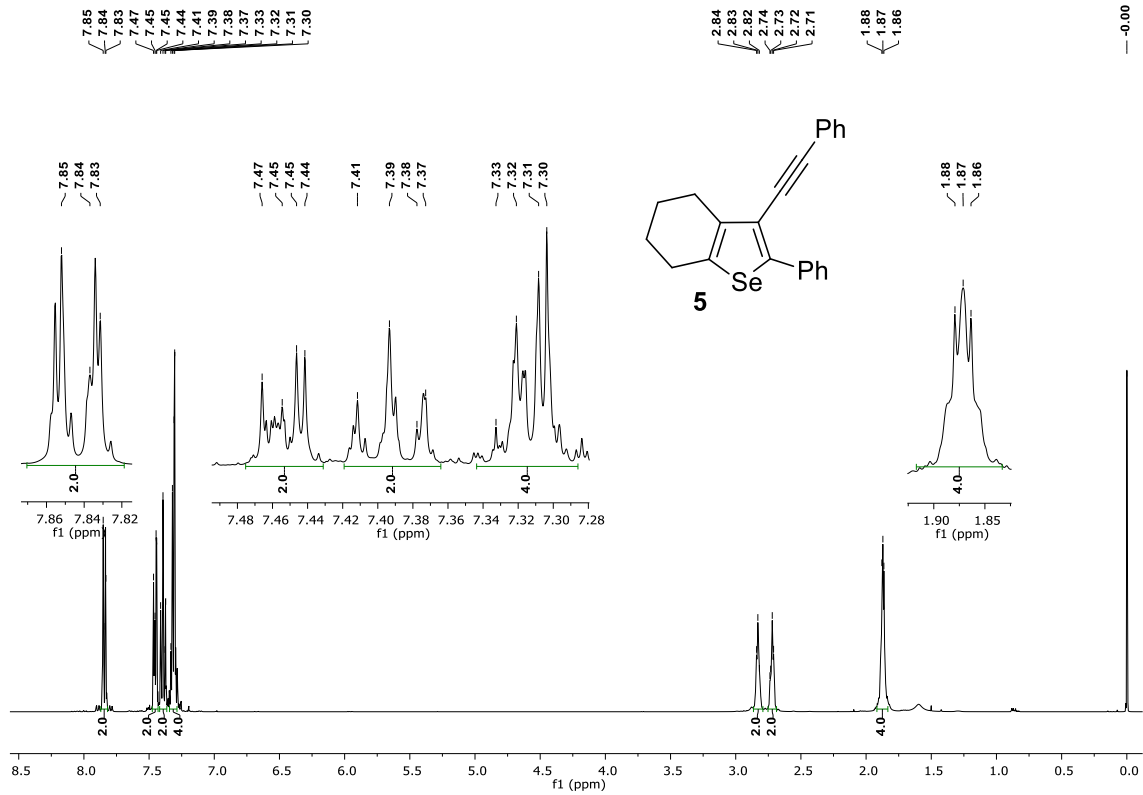
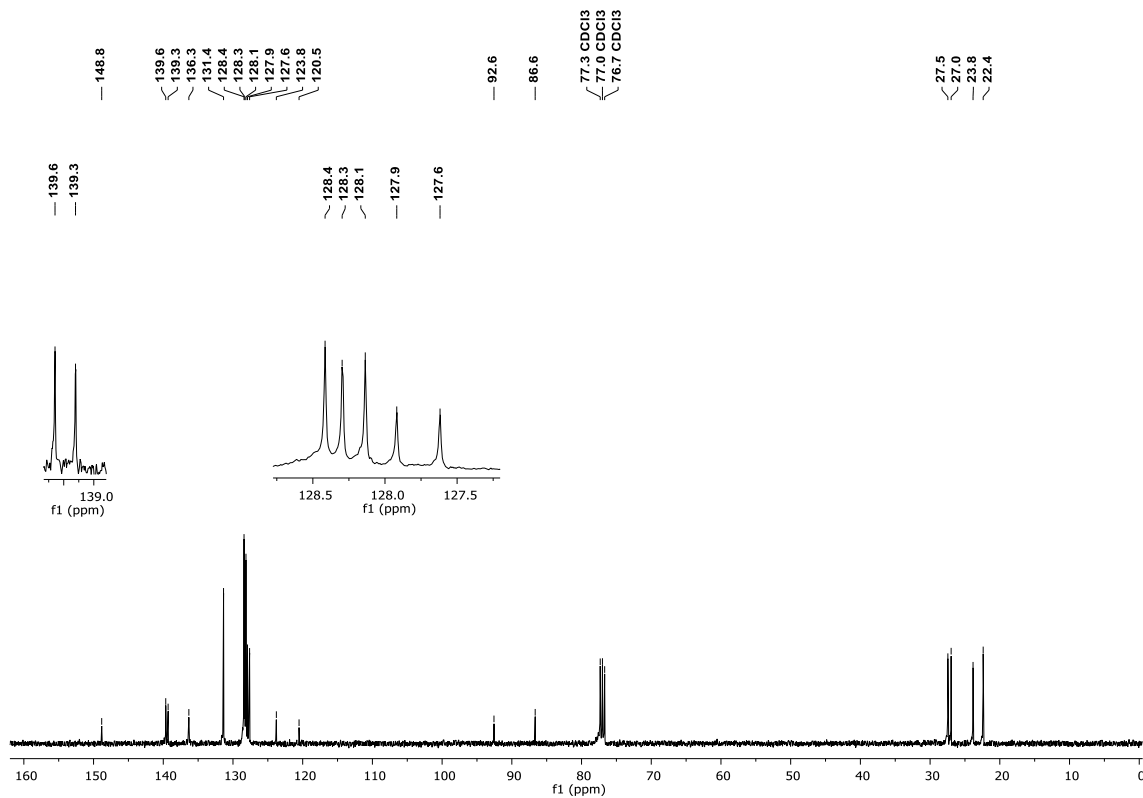
Figura 138 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **5** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 139 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

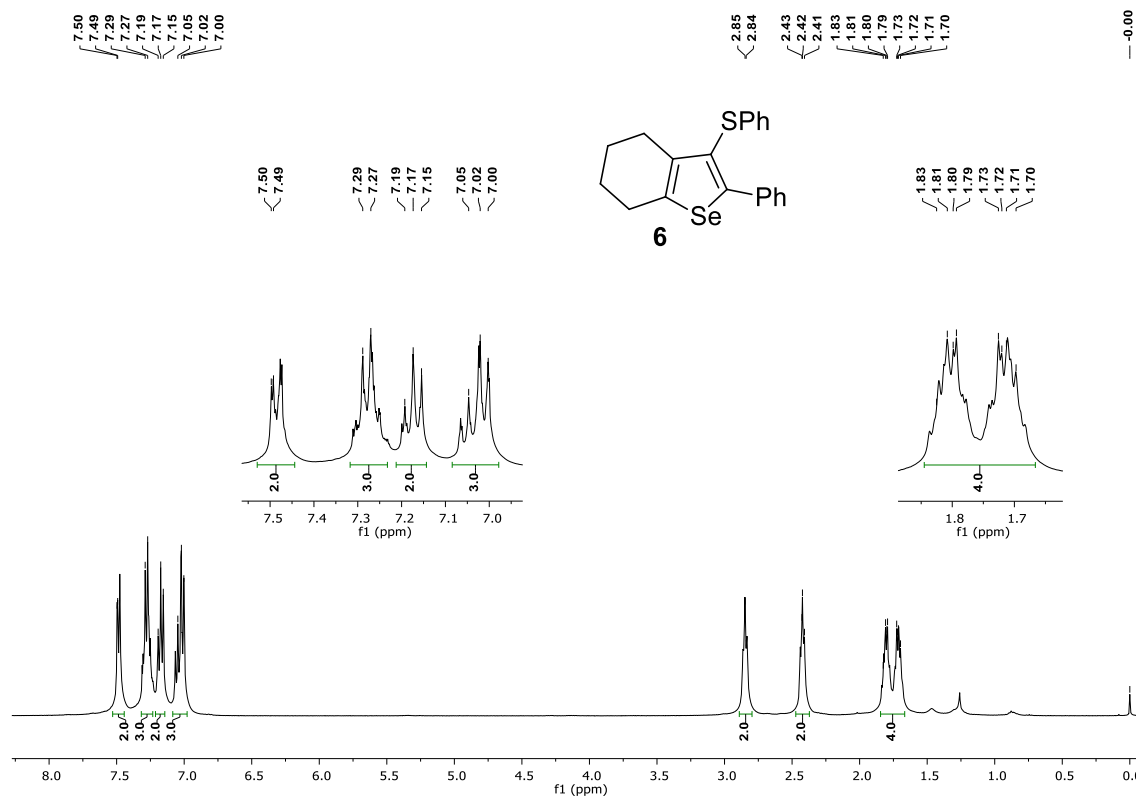
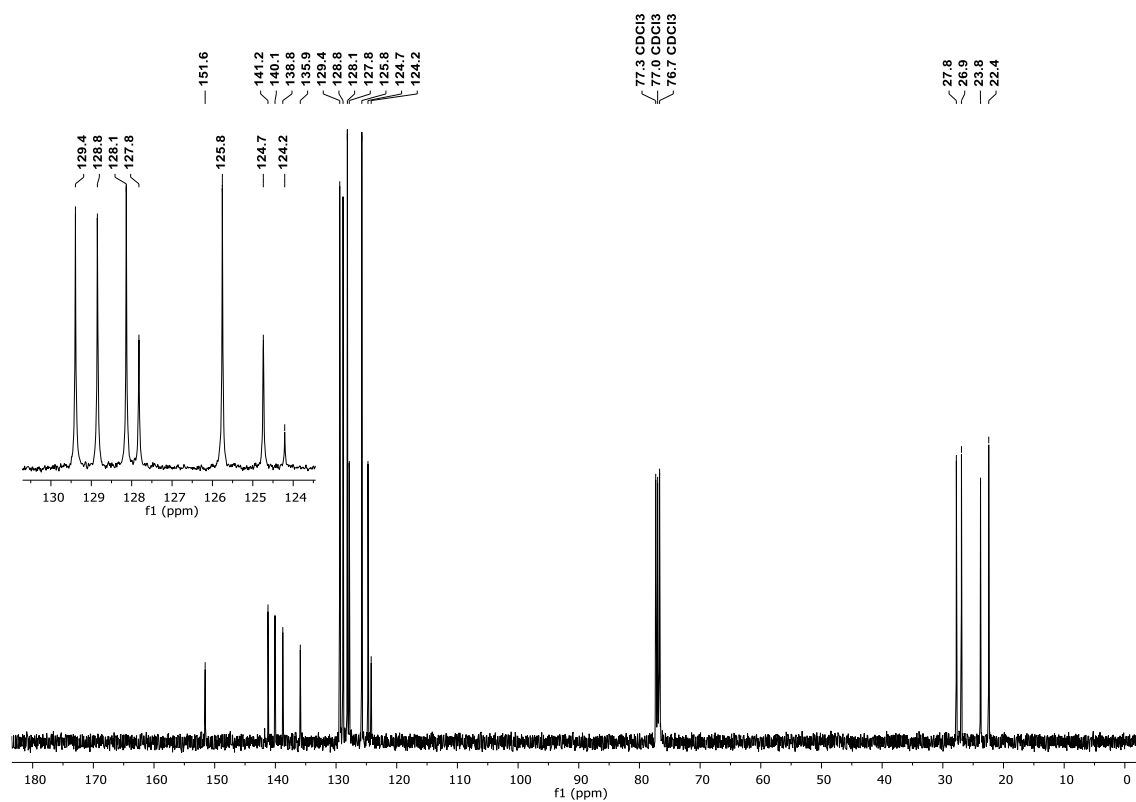
Figura 140 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 141 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

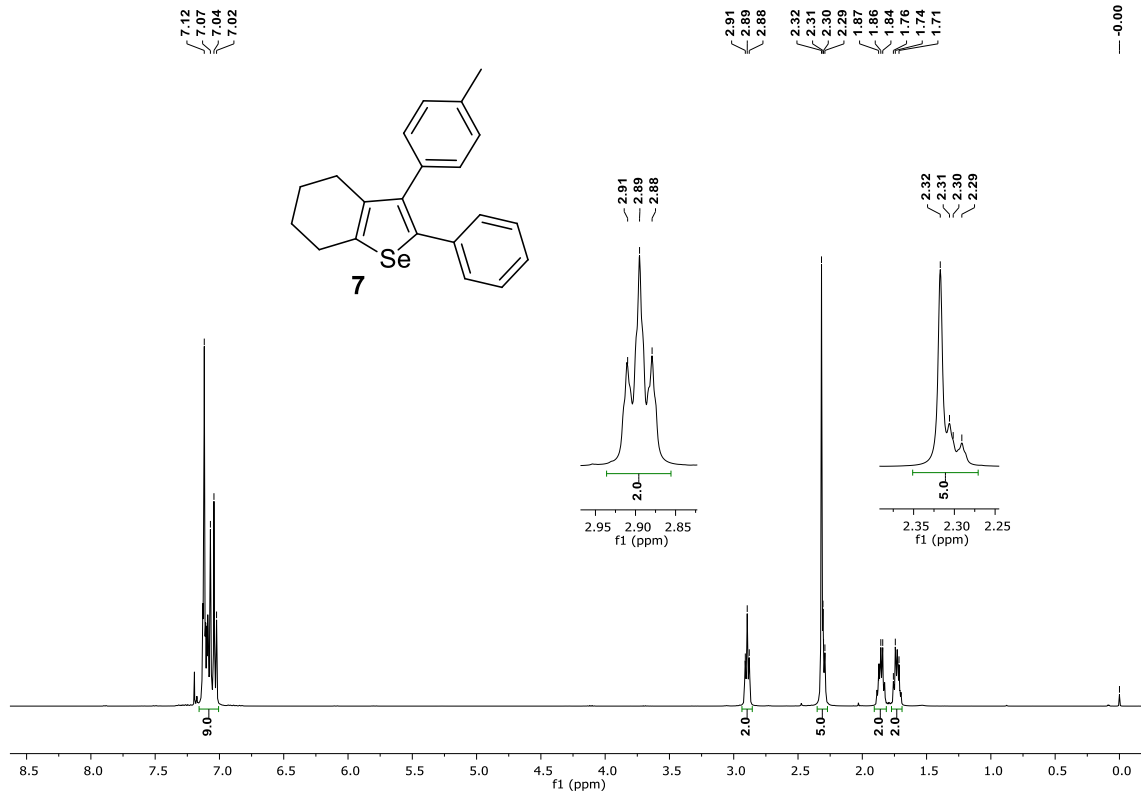
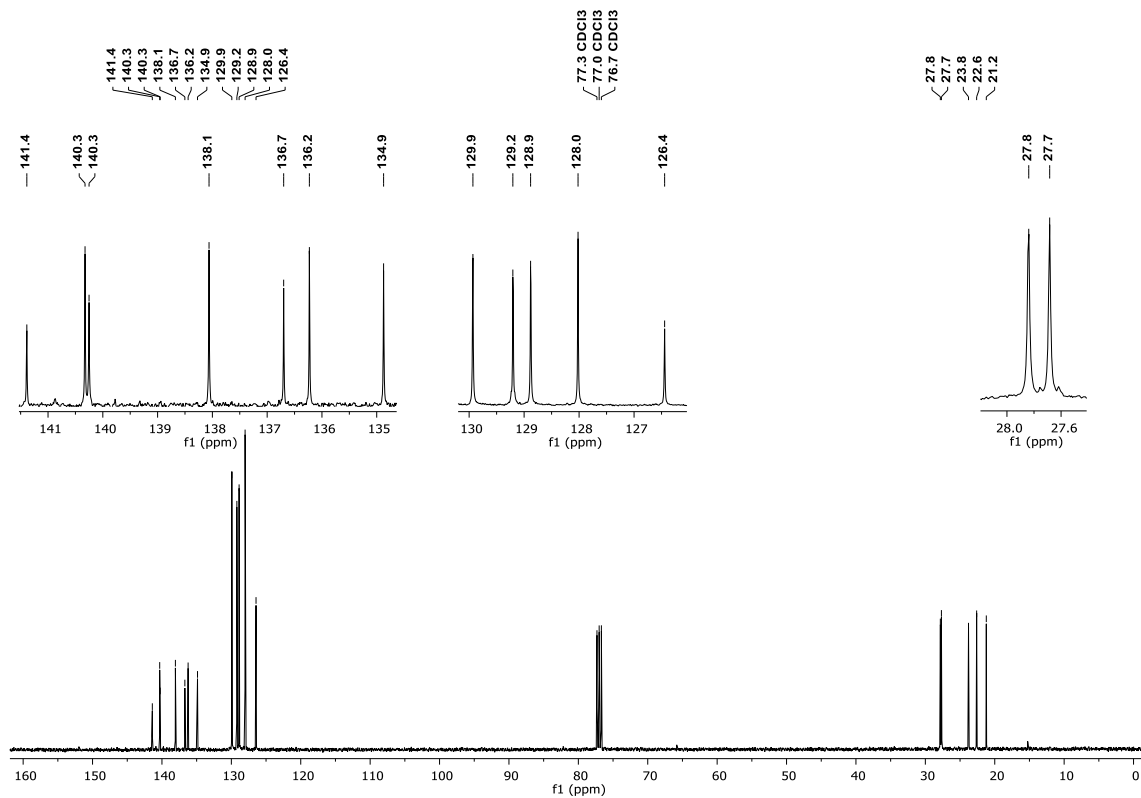
Figura 142 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 143 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

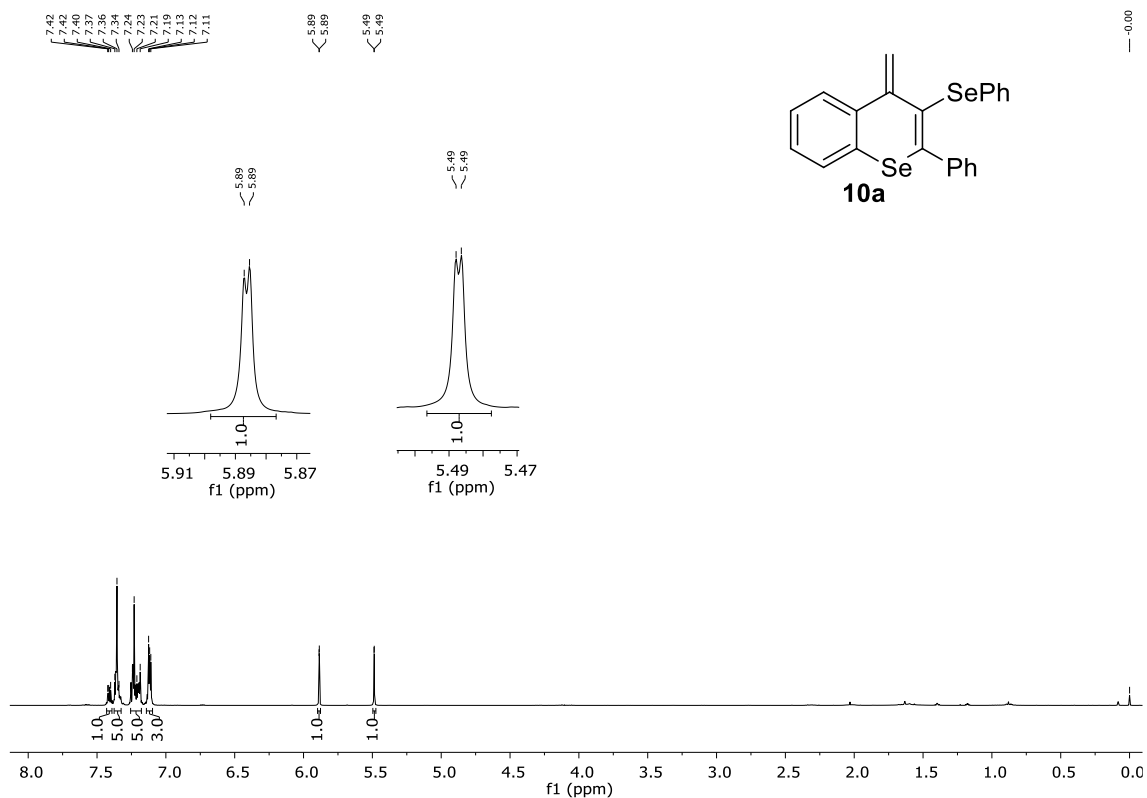
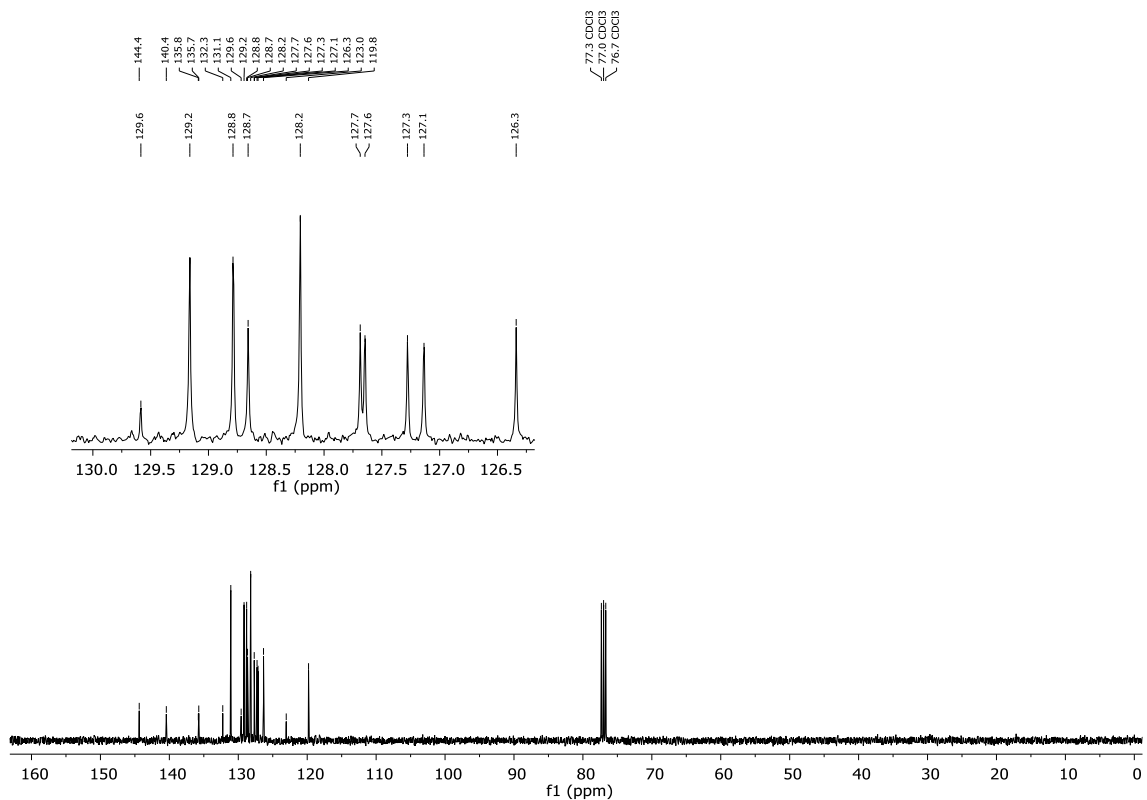
Figura 144 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 145 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

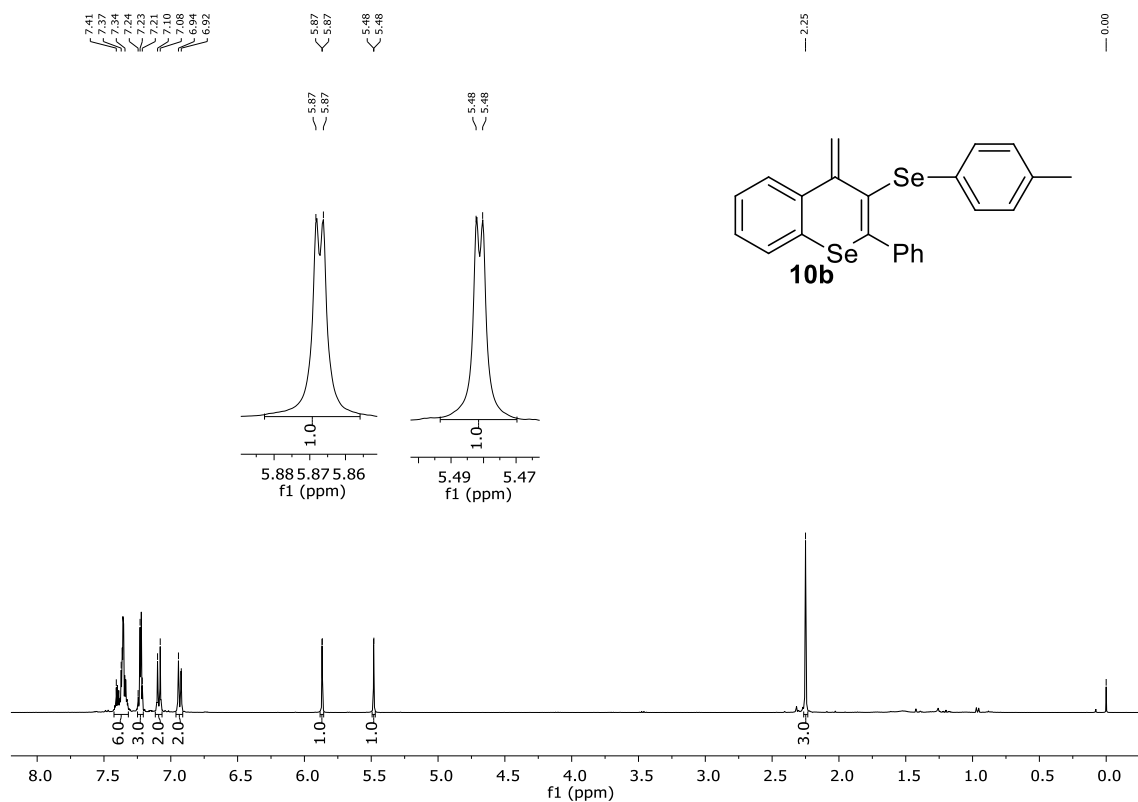
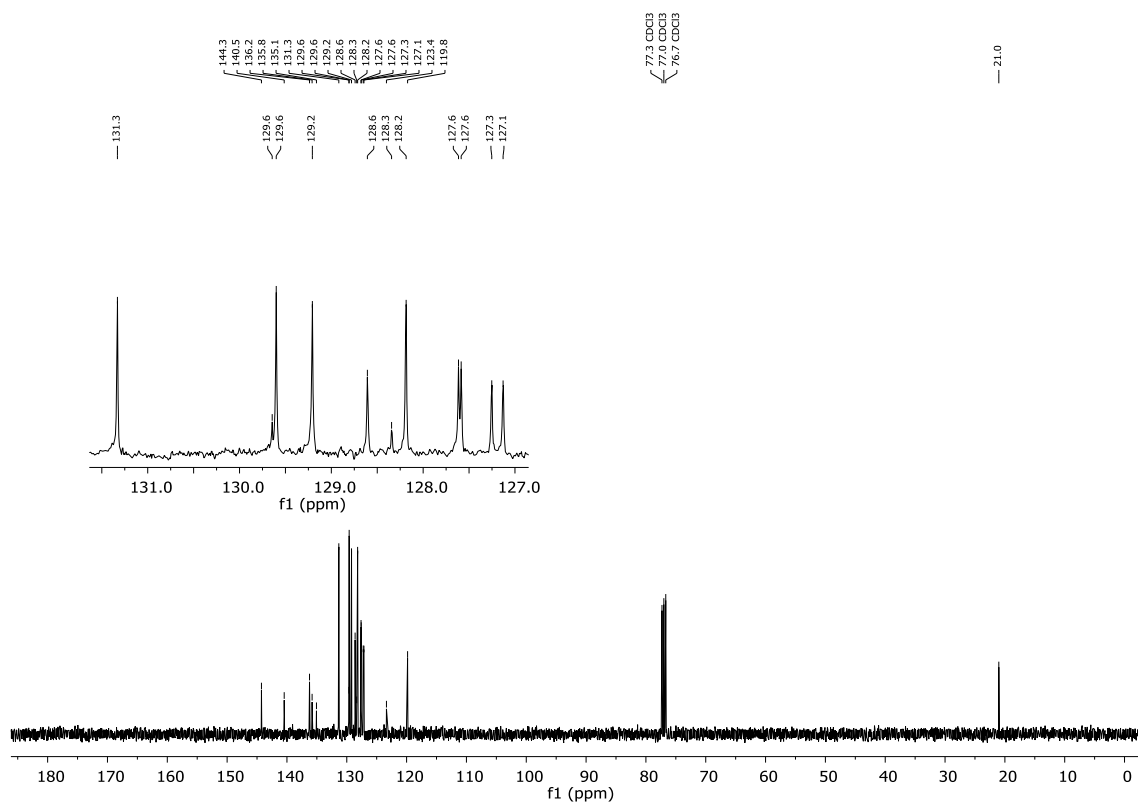
Figura 146 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 147 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

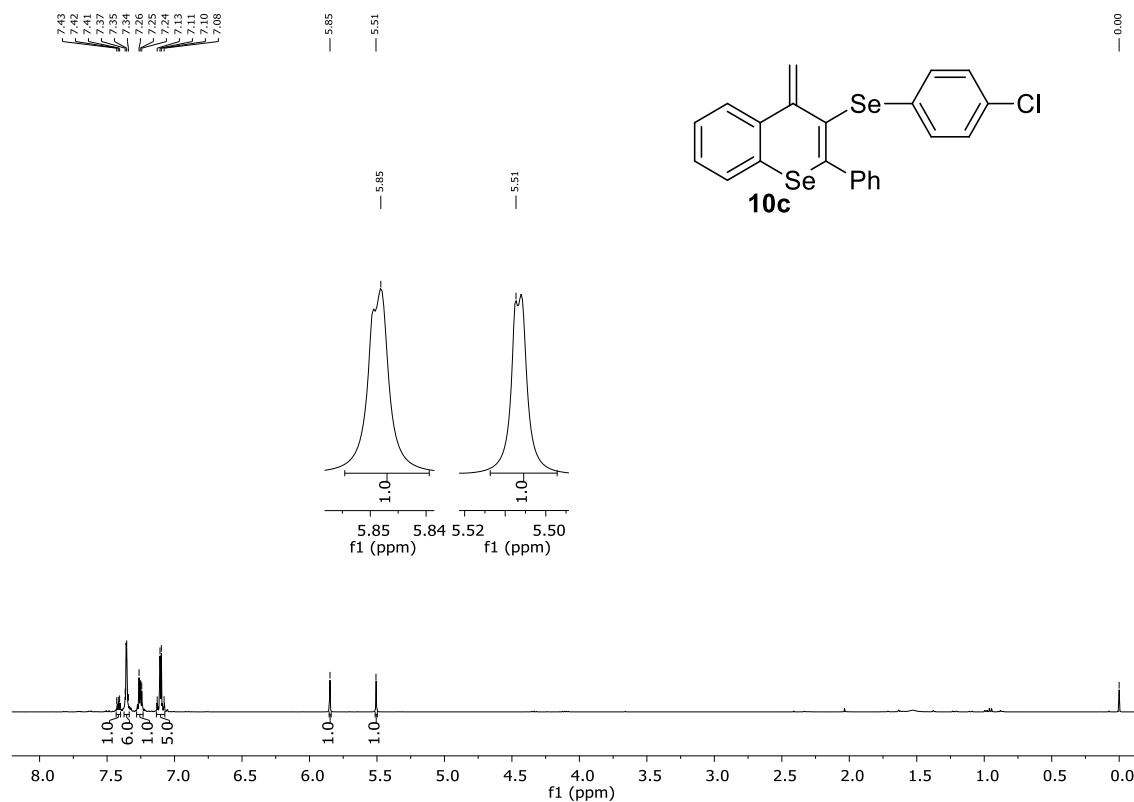
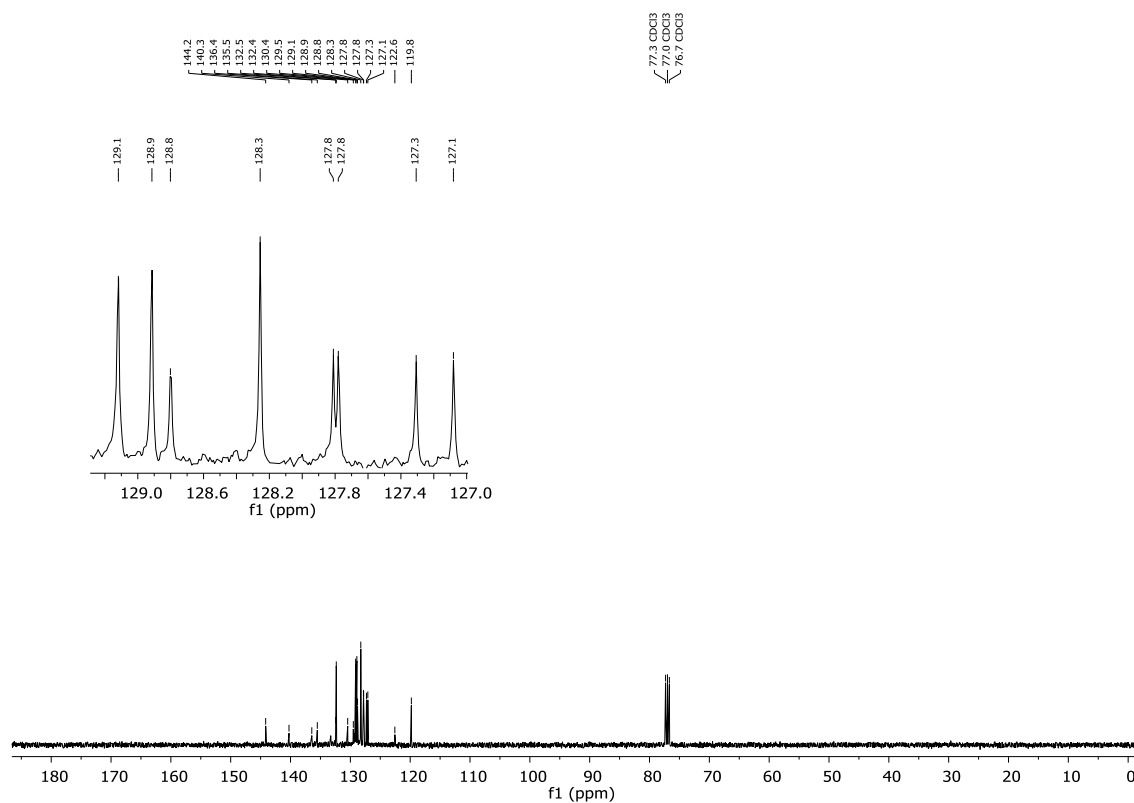
Figura 148 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 149 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

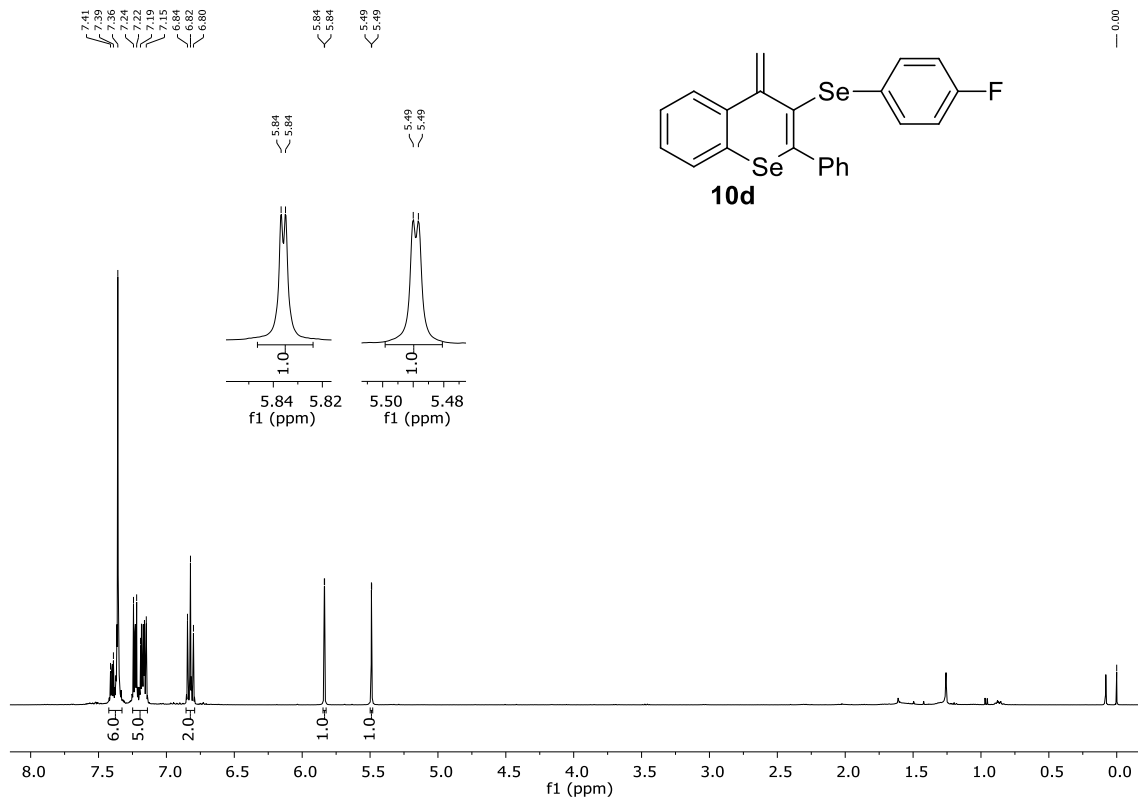
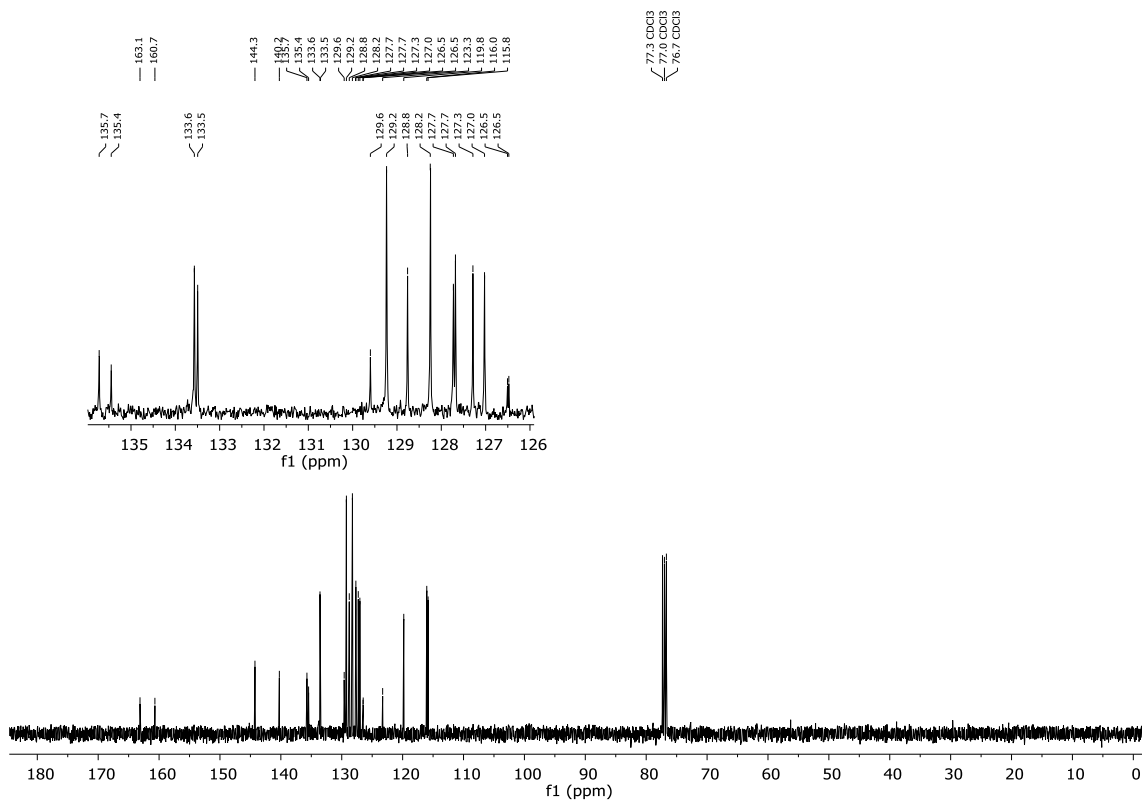
Figura 150 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 151 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



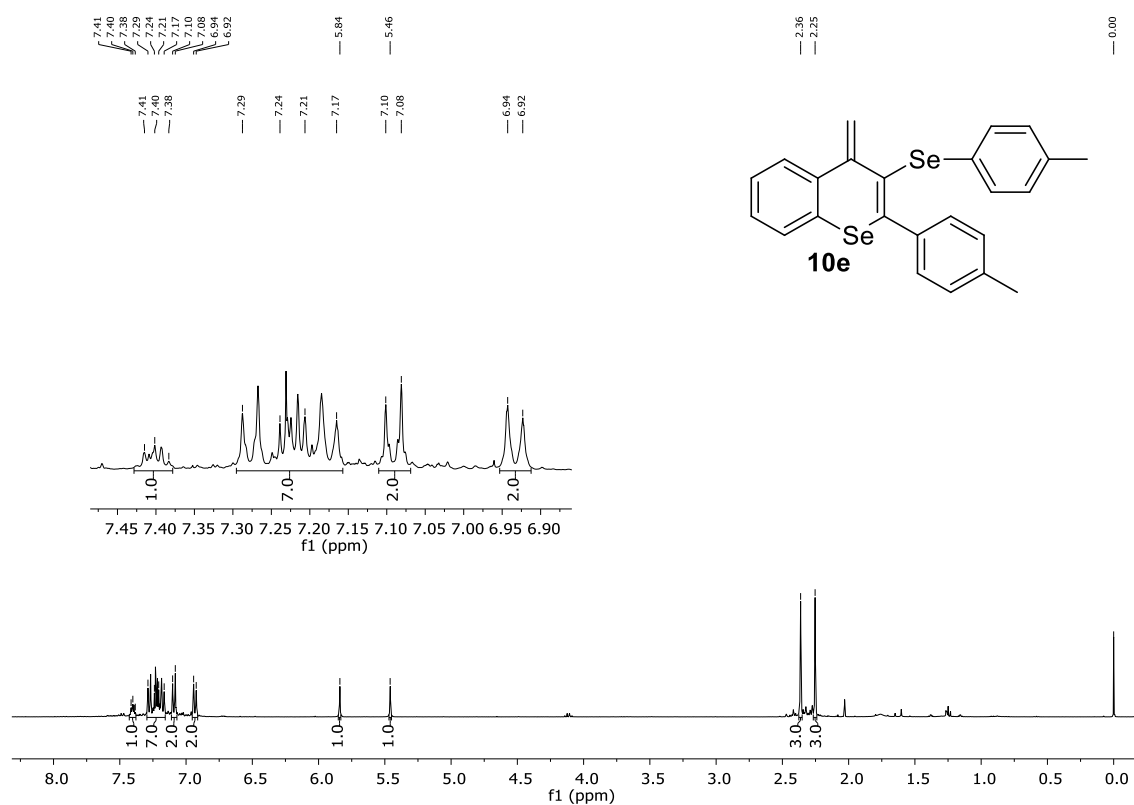
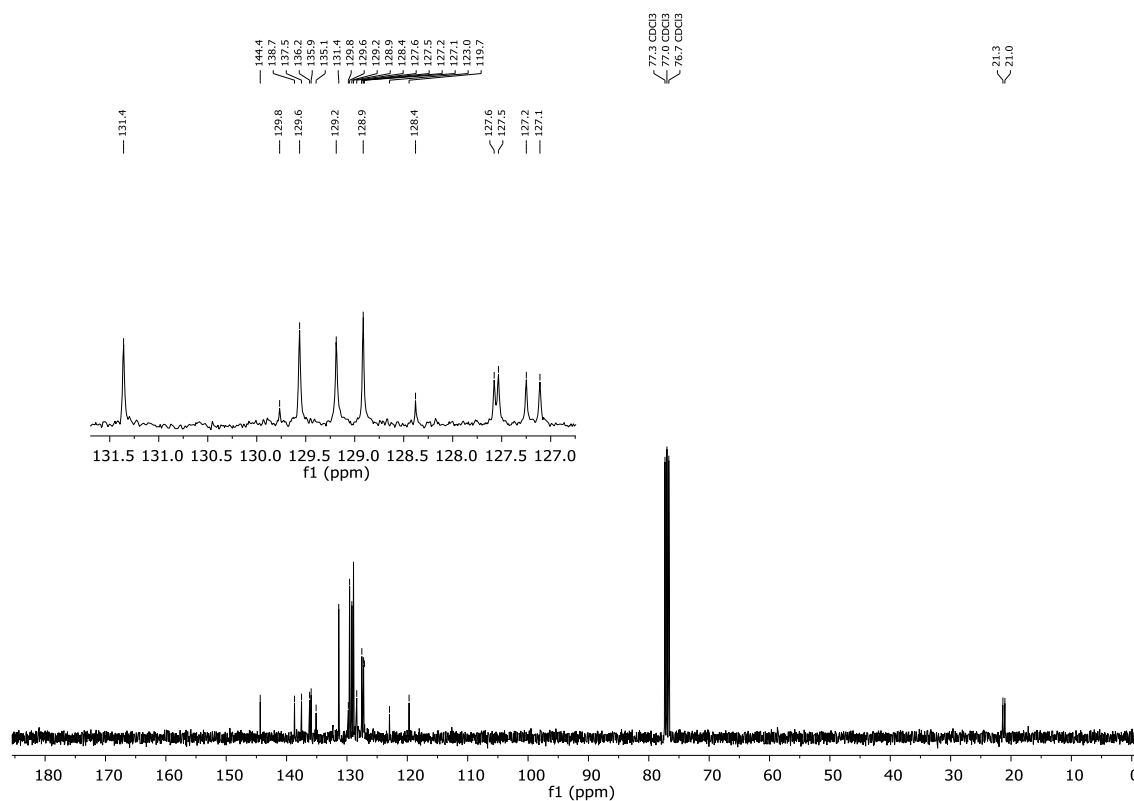
Figura 152 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 153 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

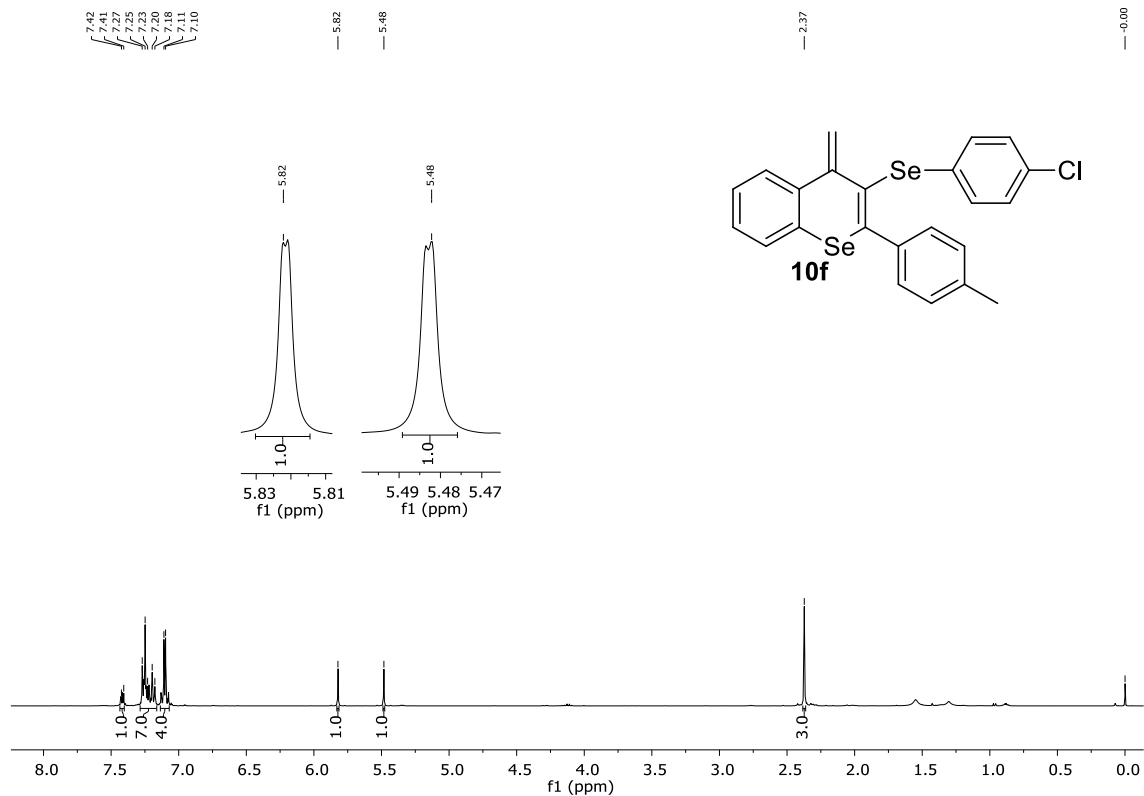
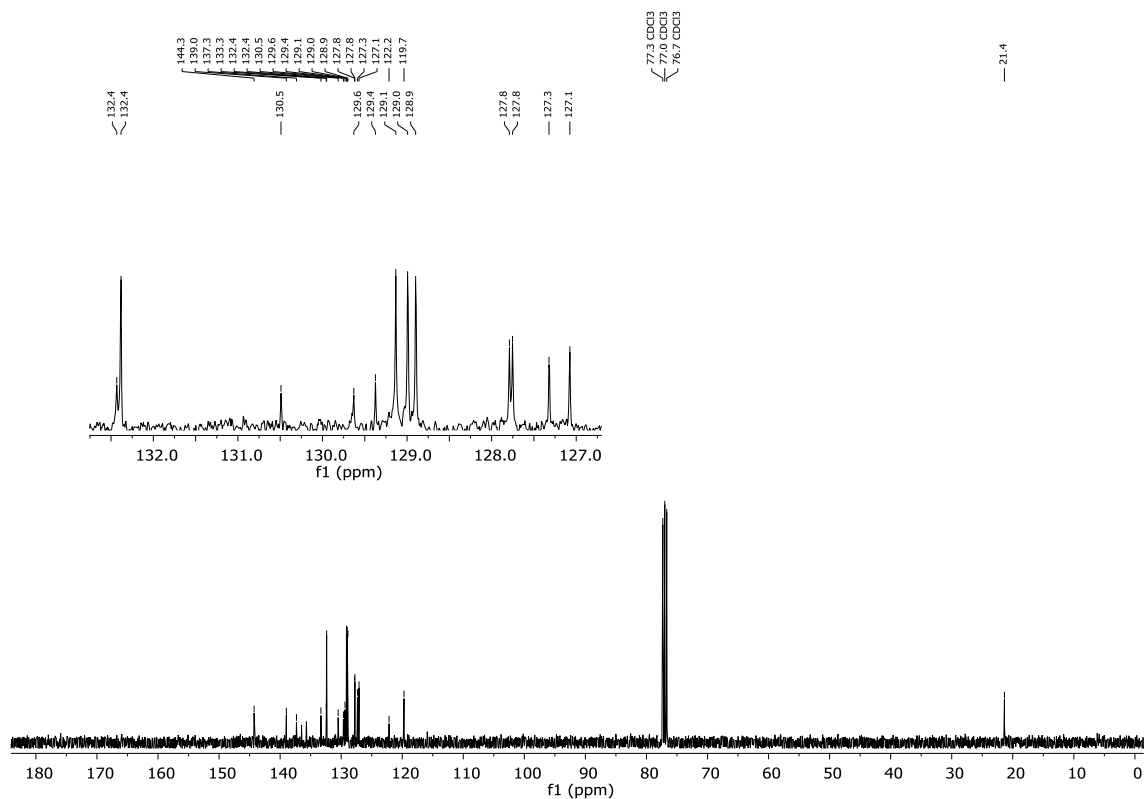
Figura 154 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 155 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

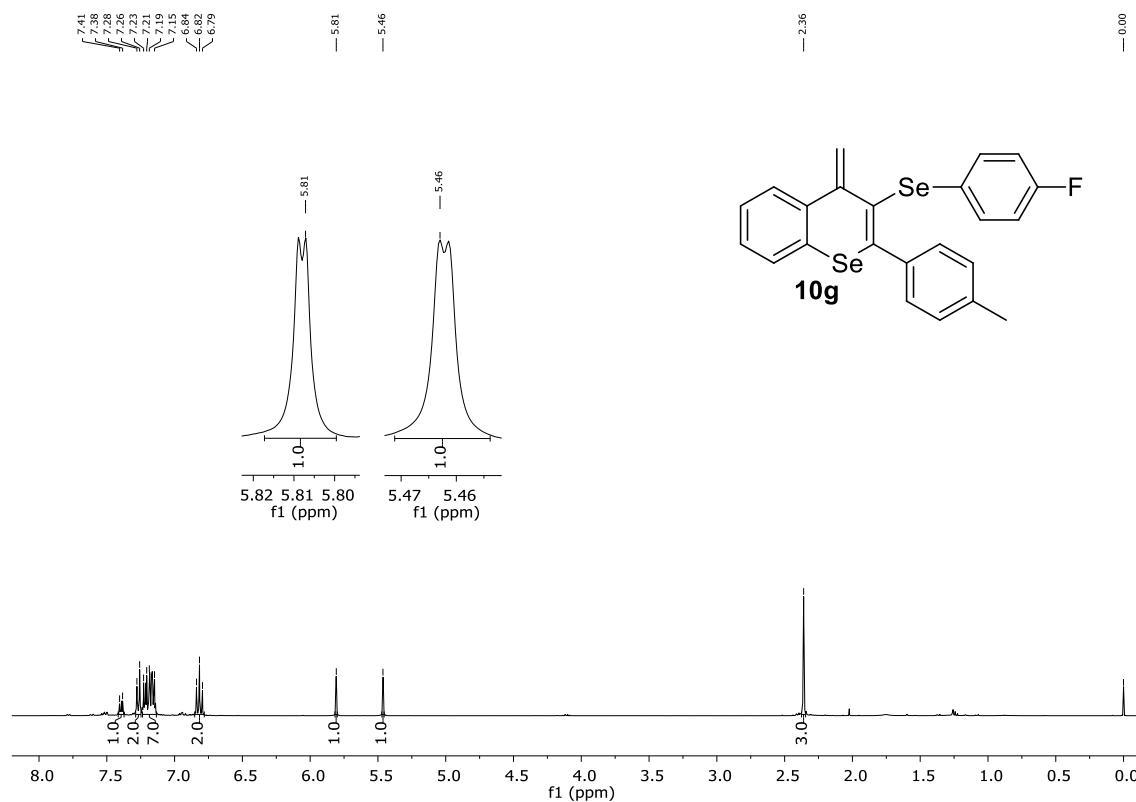
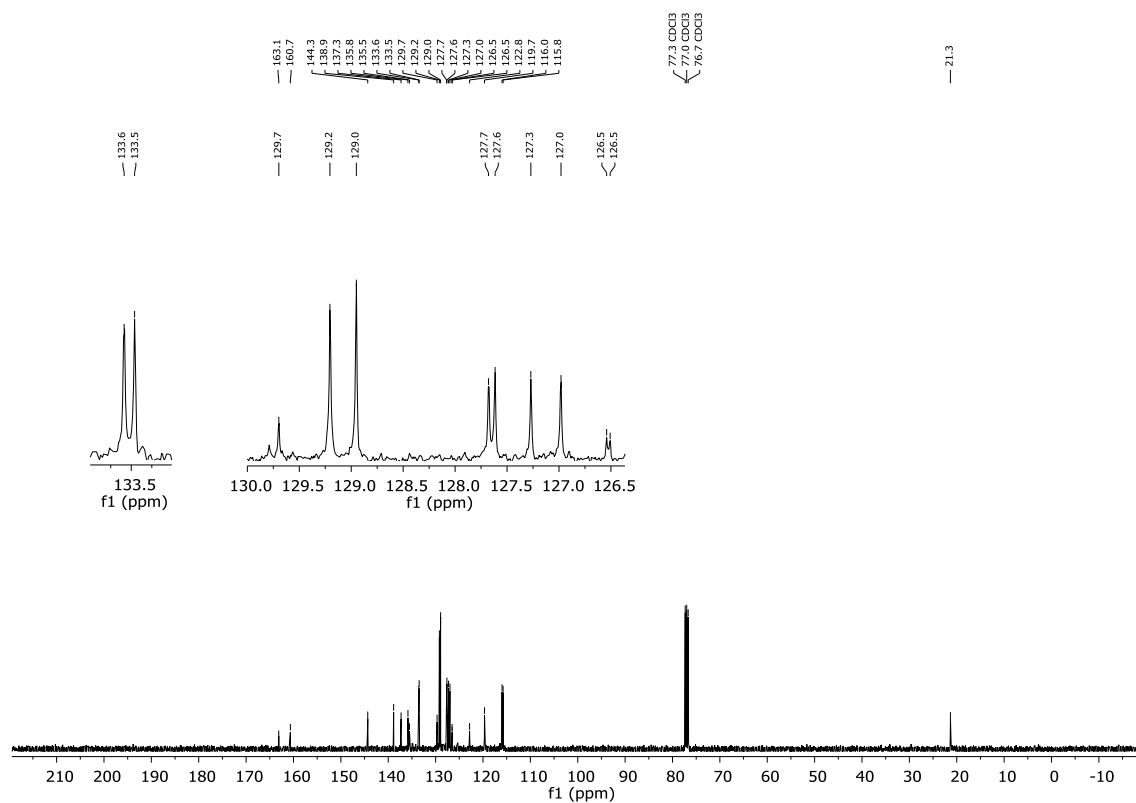
Figura 156 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 157 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 158 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **10g** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

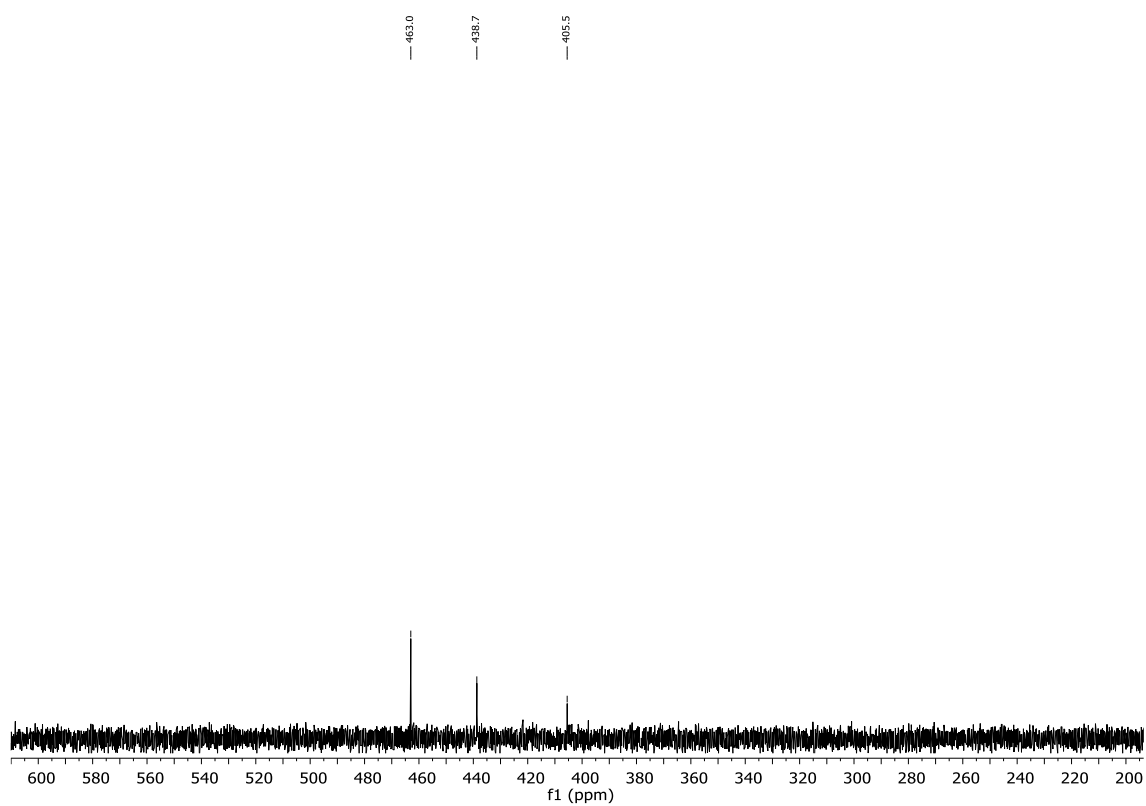


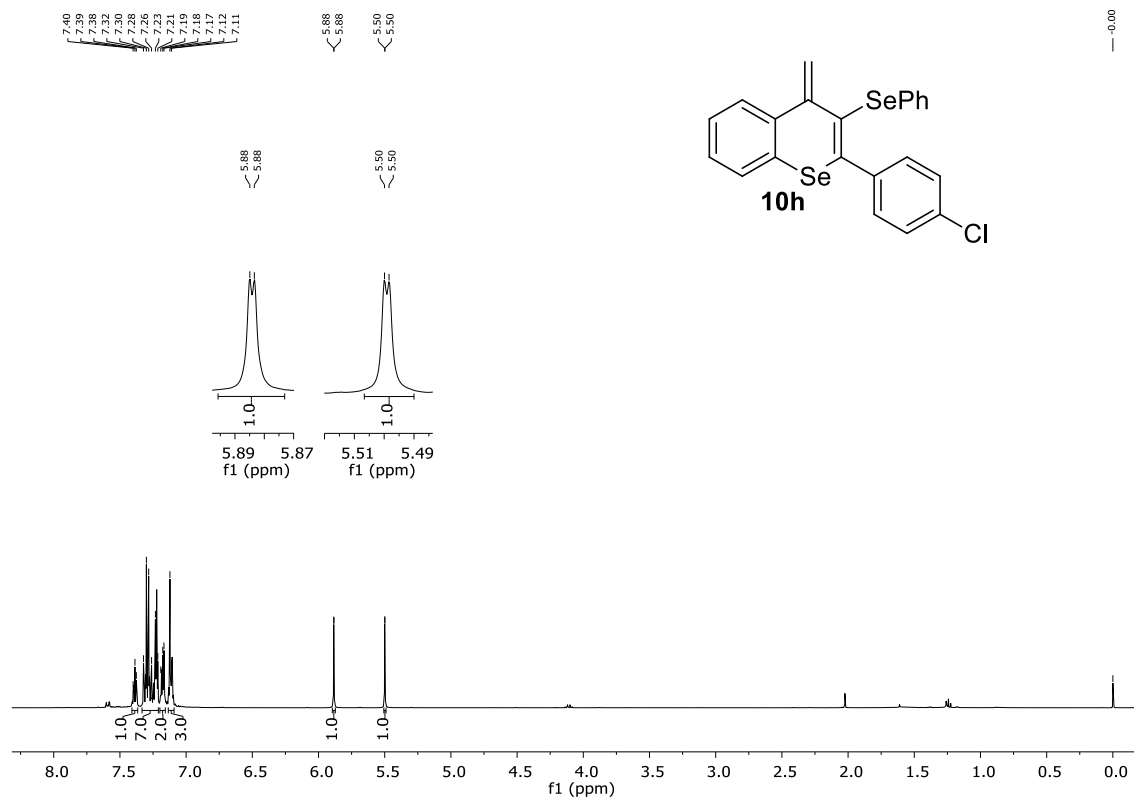
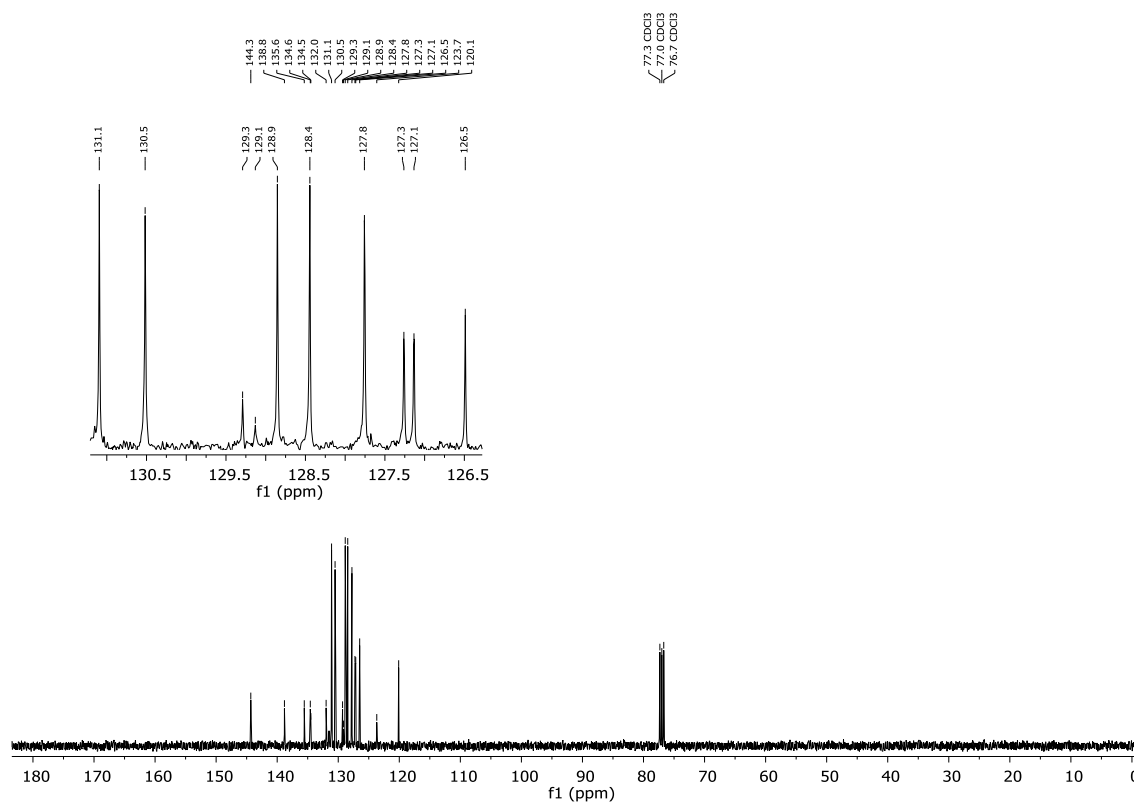
Figura 159 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 160 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 161 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **10h** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

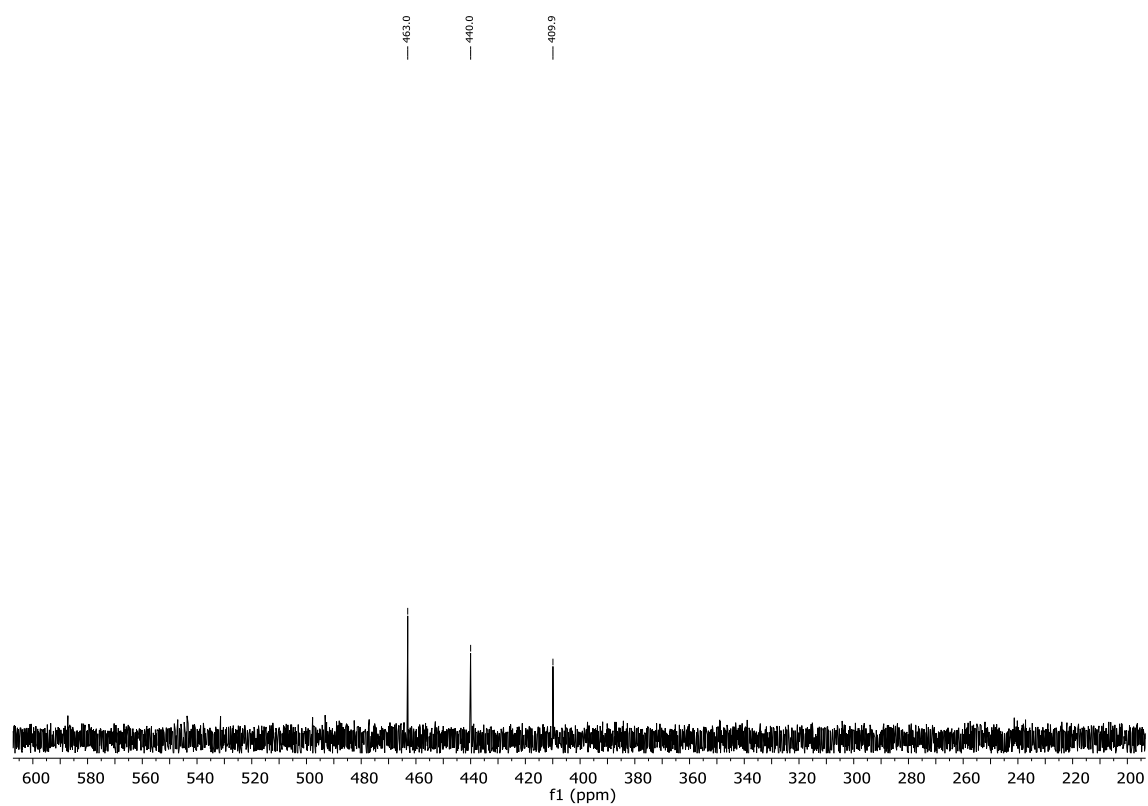


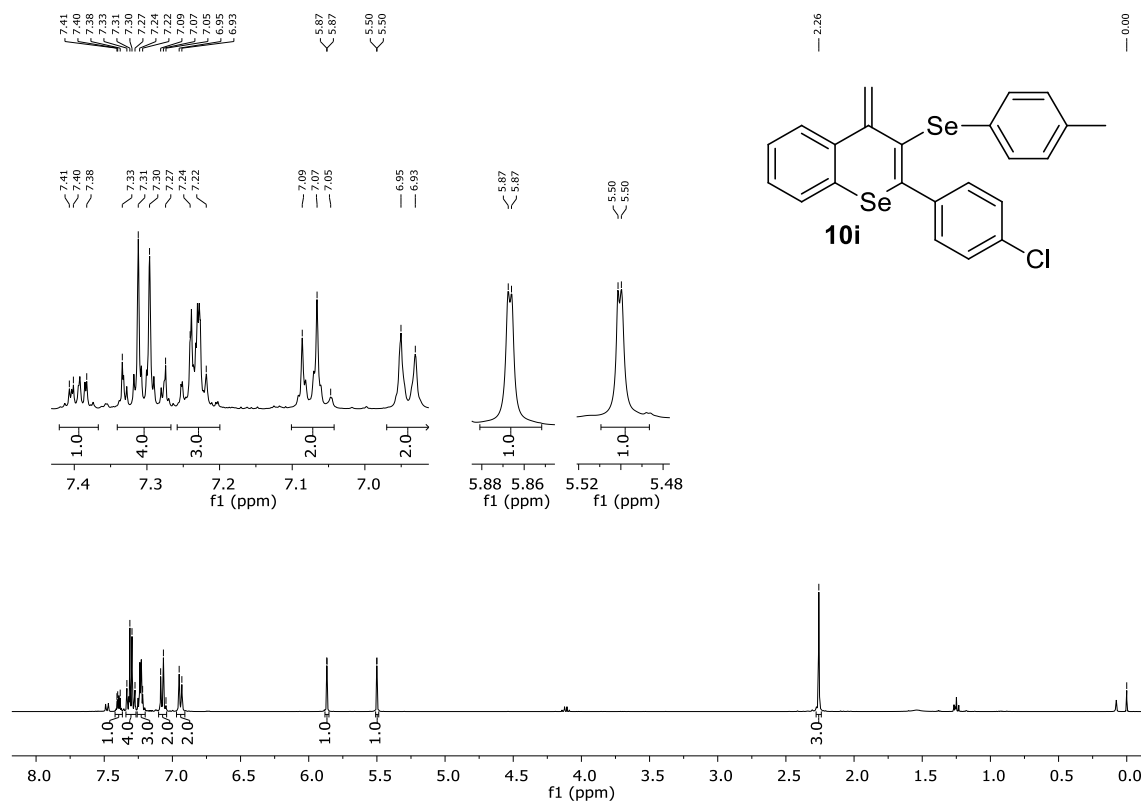
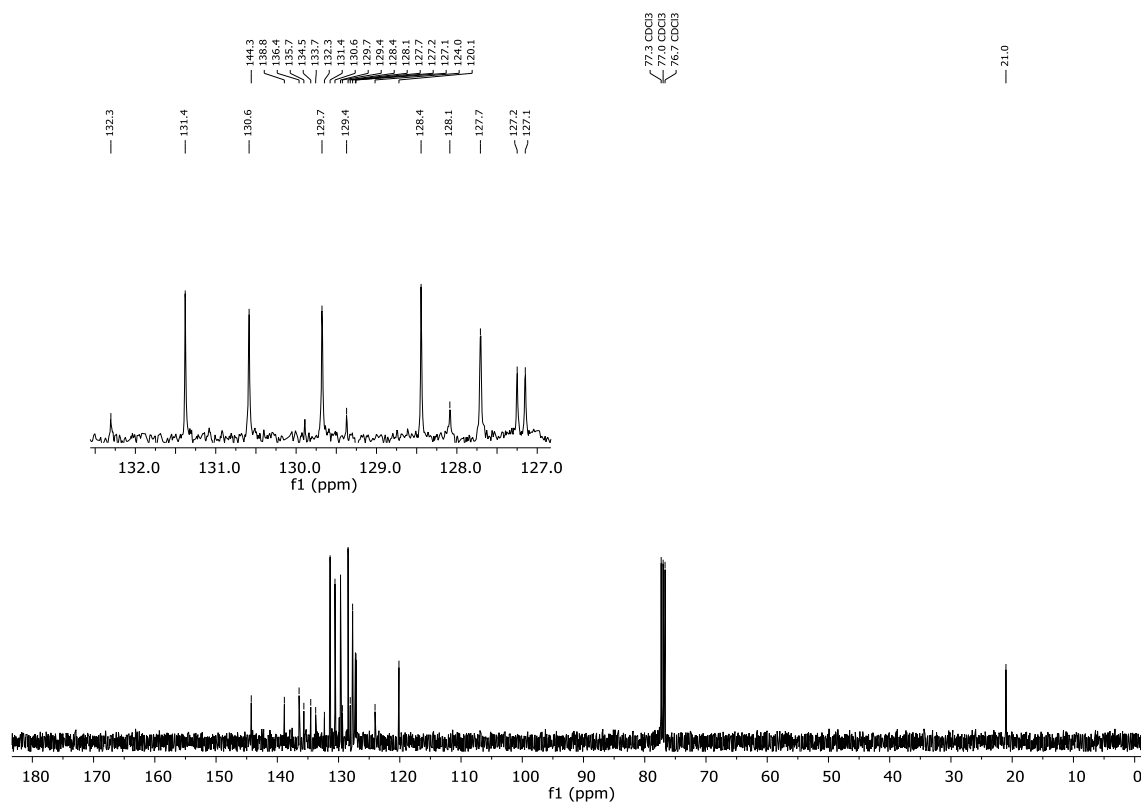
Figura 162 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 163 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

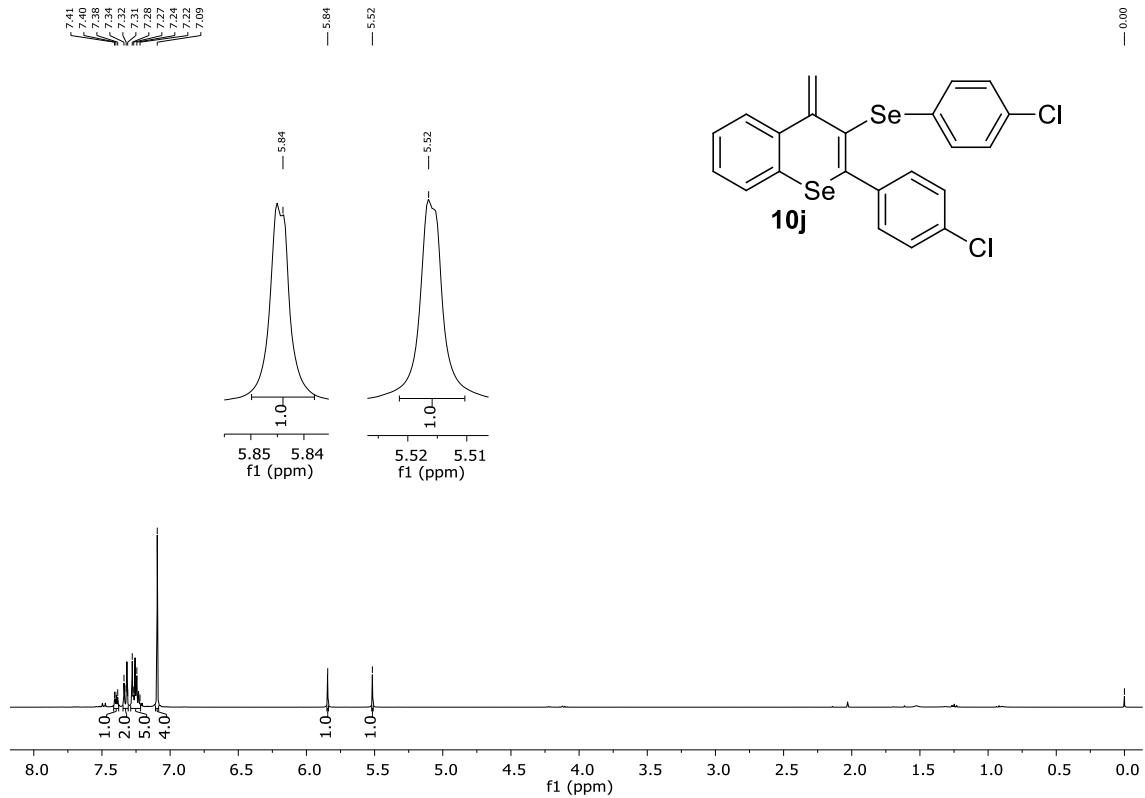
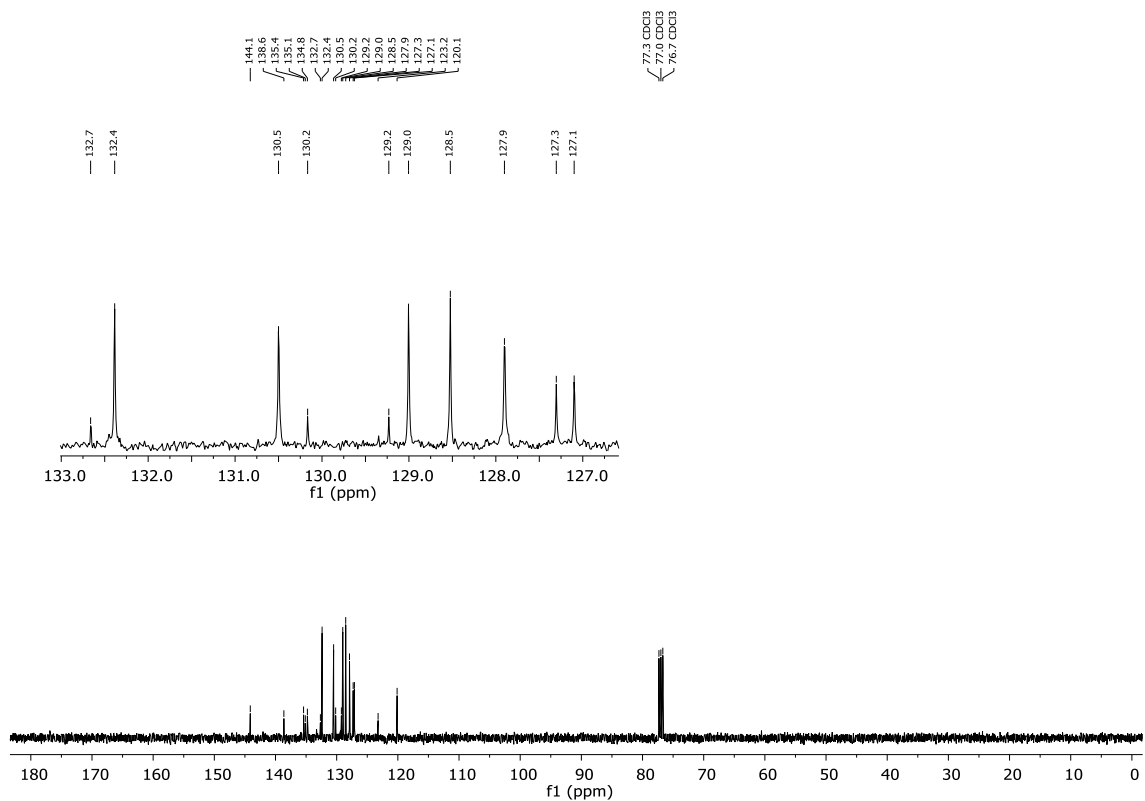
Figura 164 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 165 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Figura 166 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

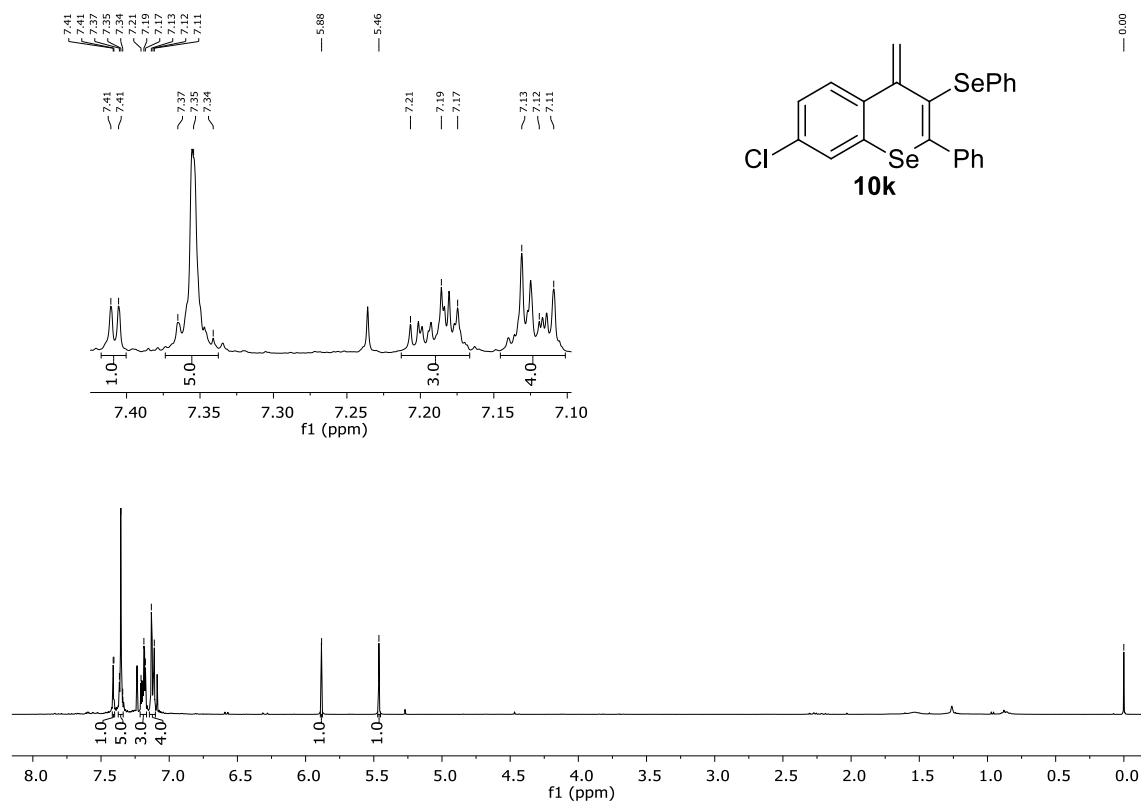


Figura 167 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

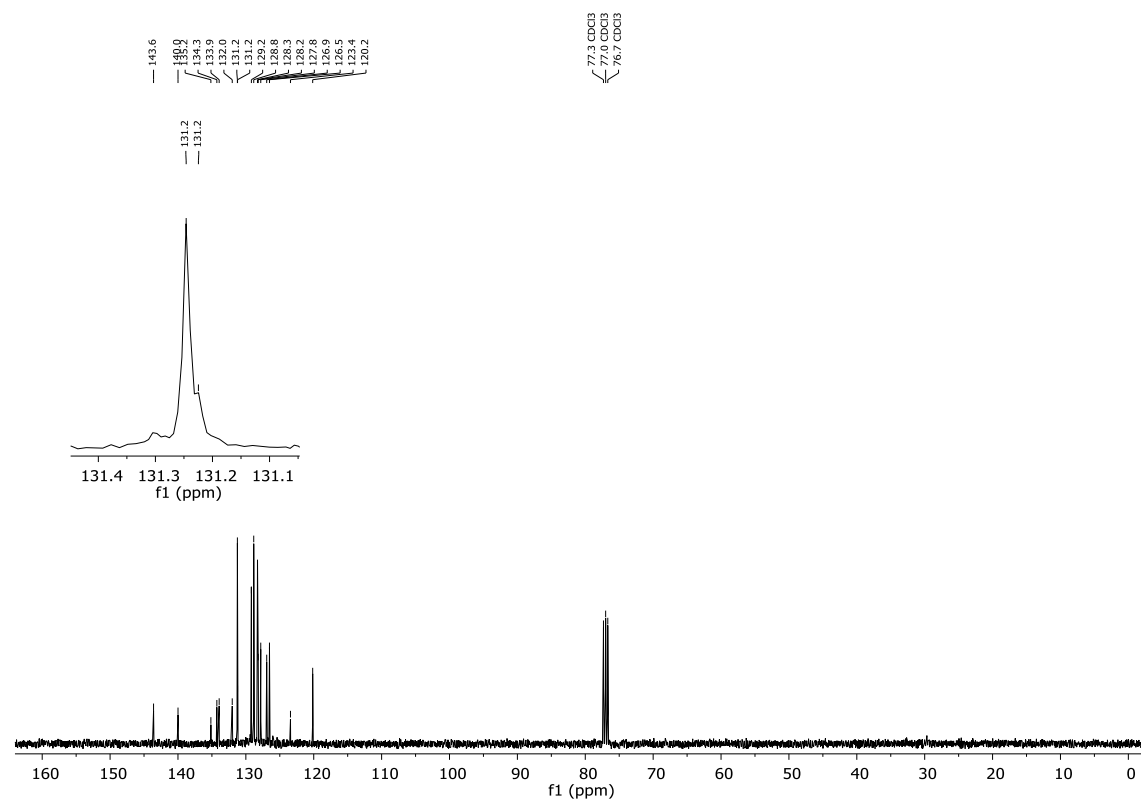


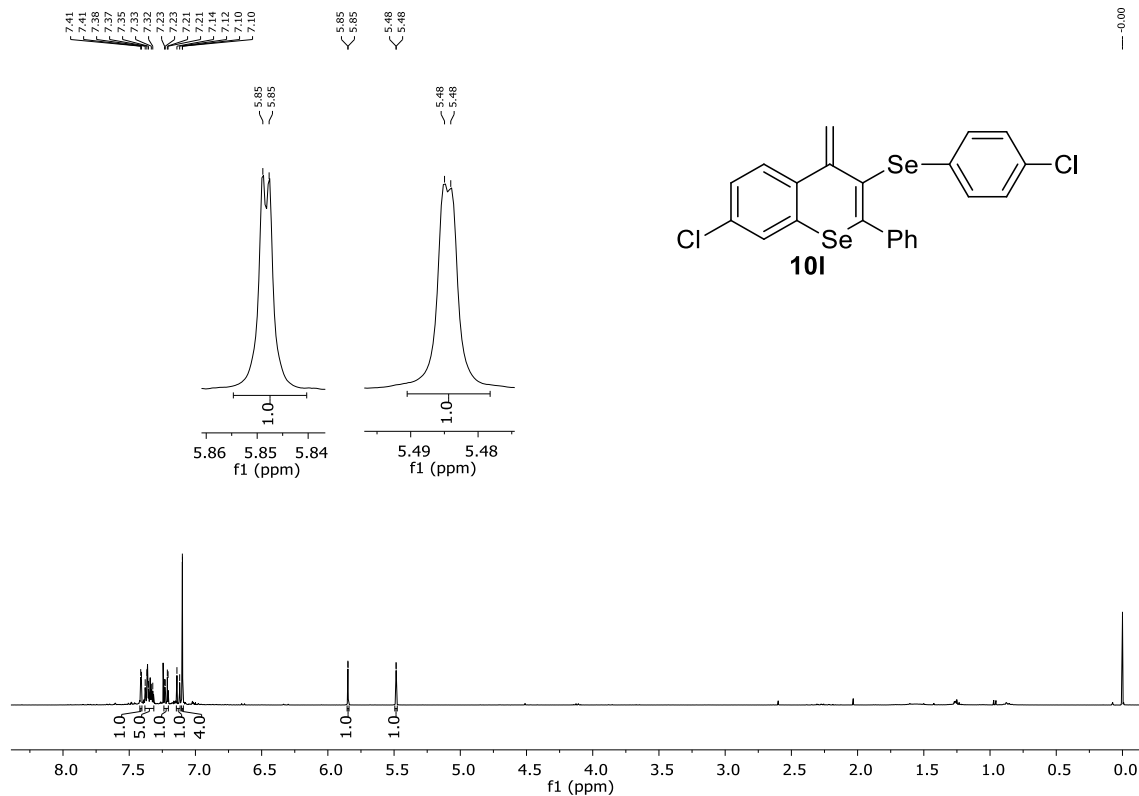
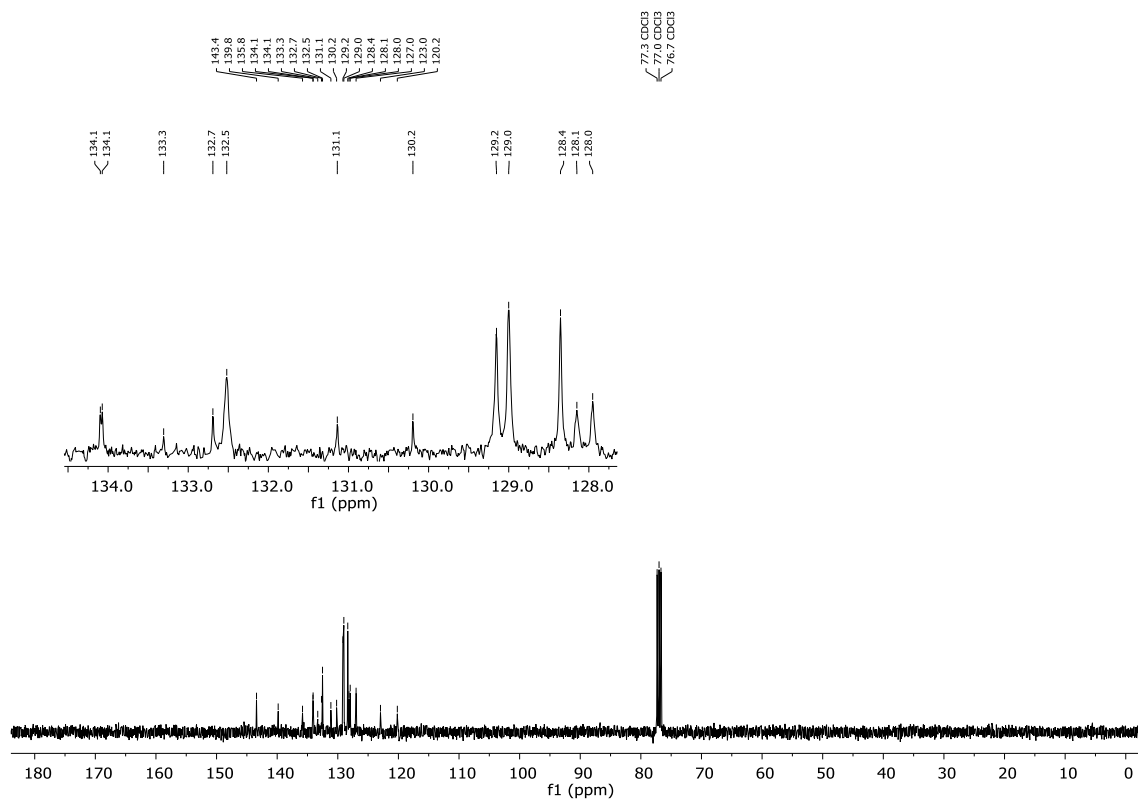
Figura 168 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10I** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 169 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10I** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Figura 172 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **10m** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

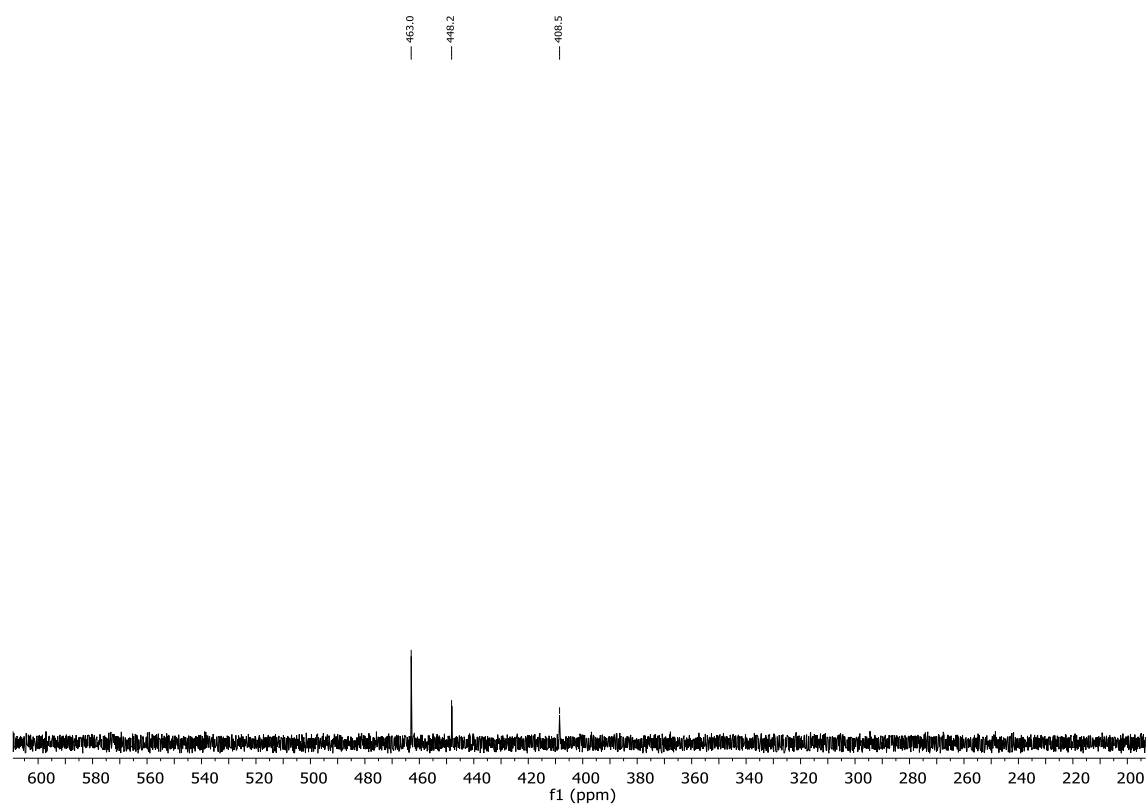


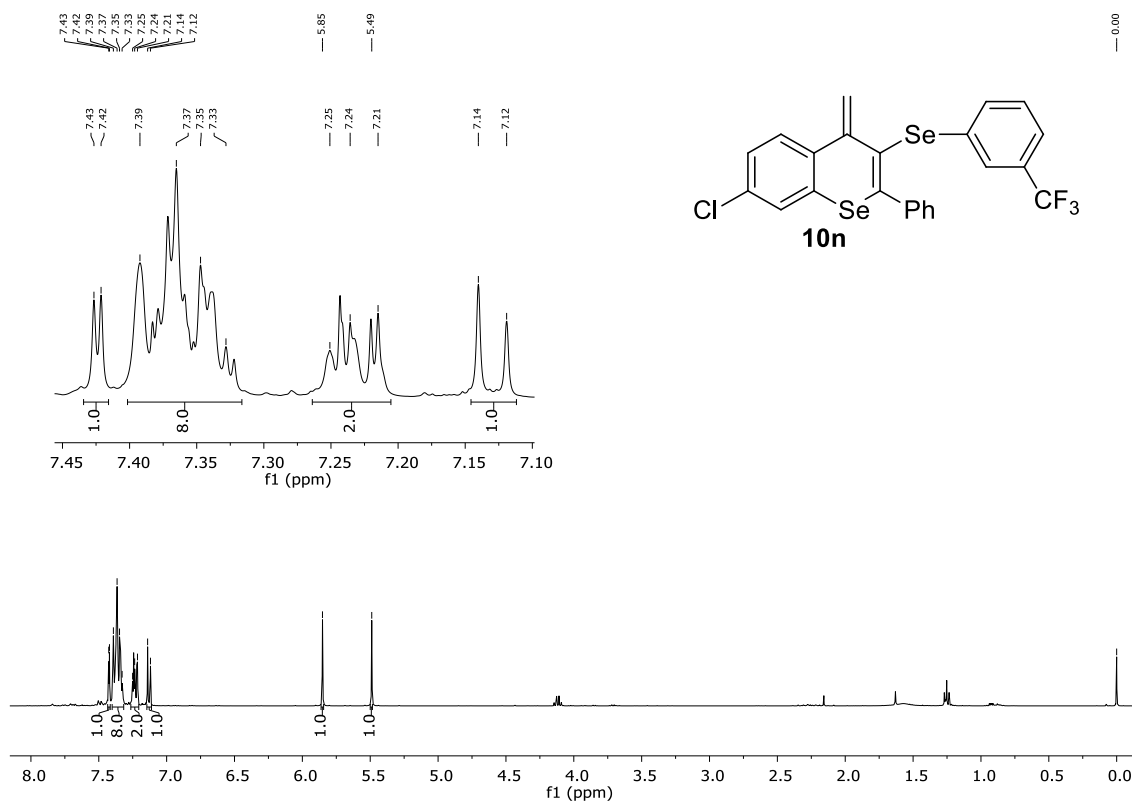
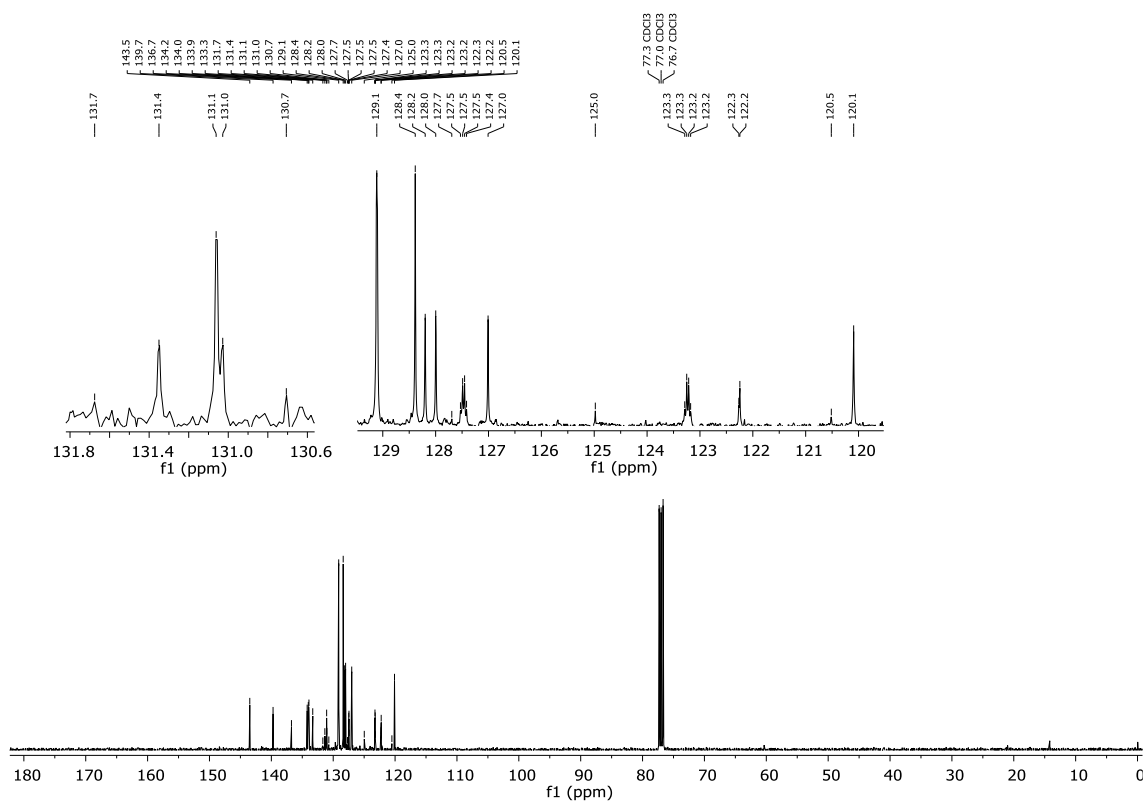
Figura 173 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 174 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

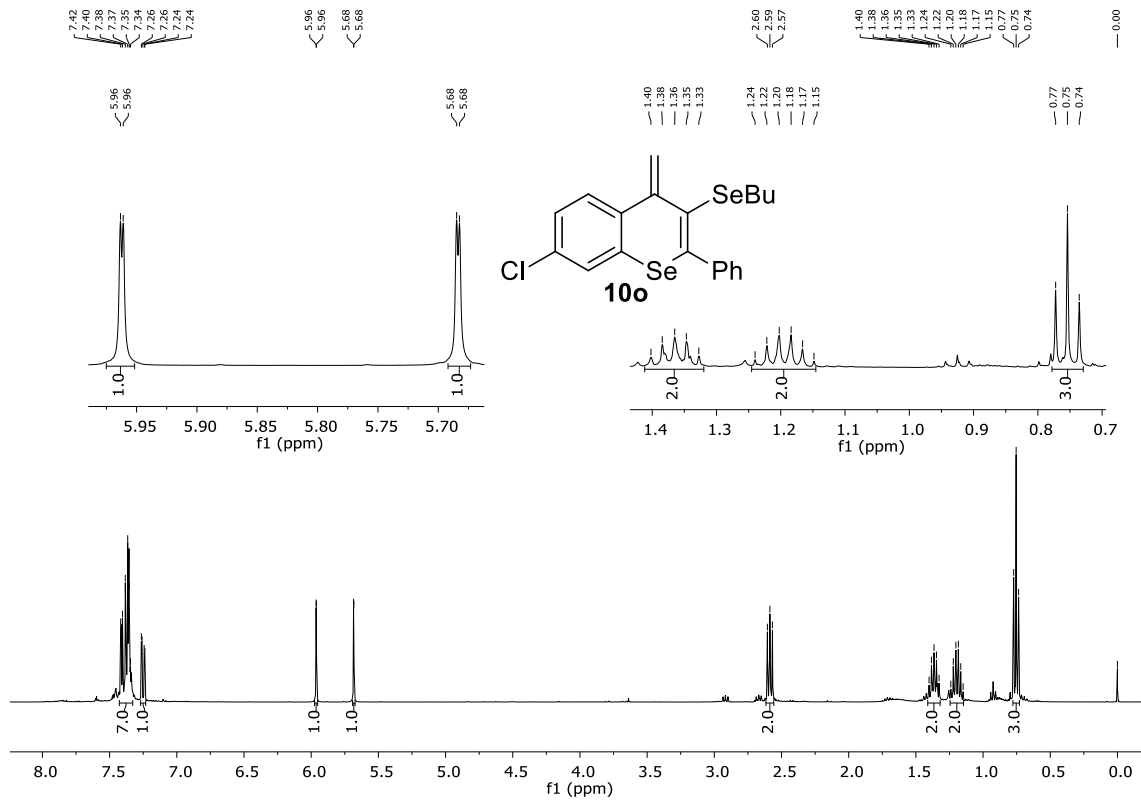
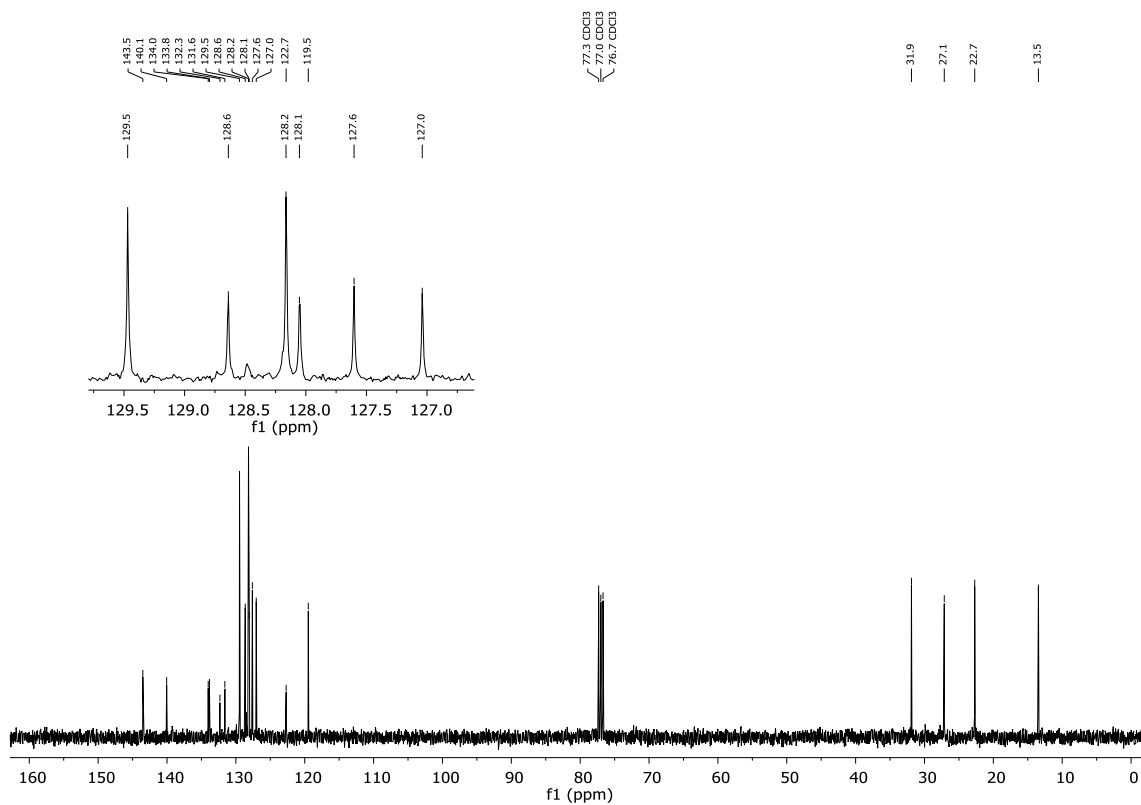
Figura 175 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 176 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

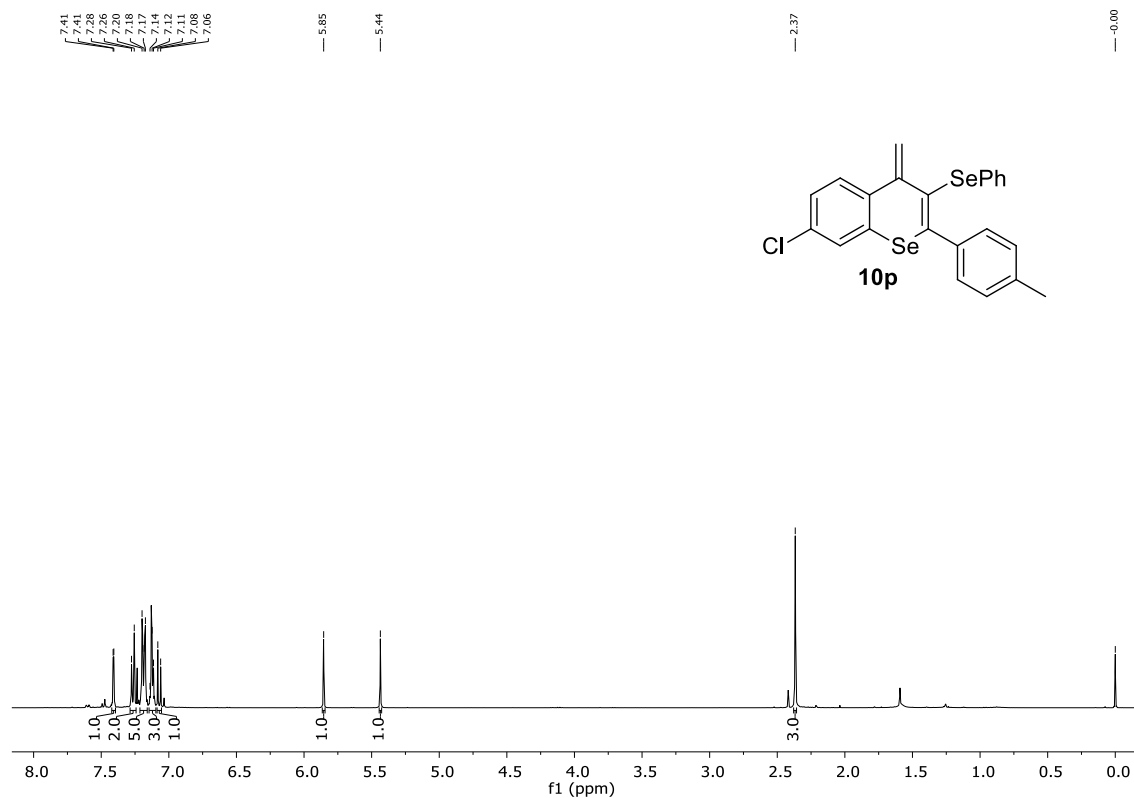
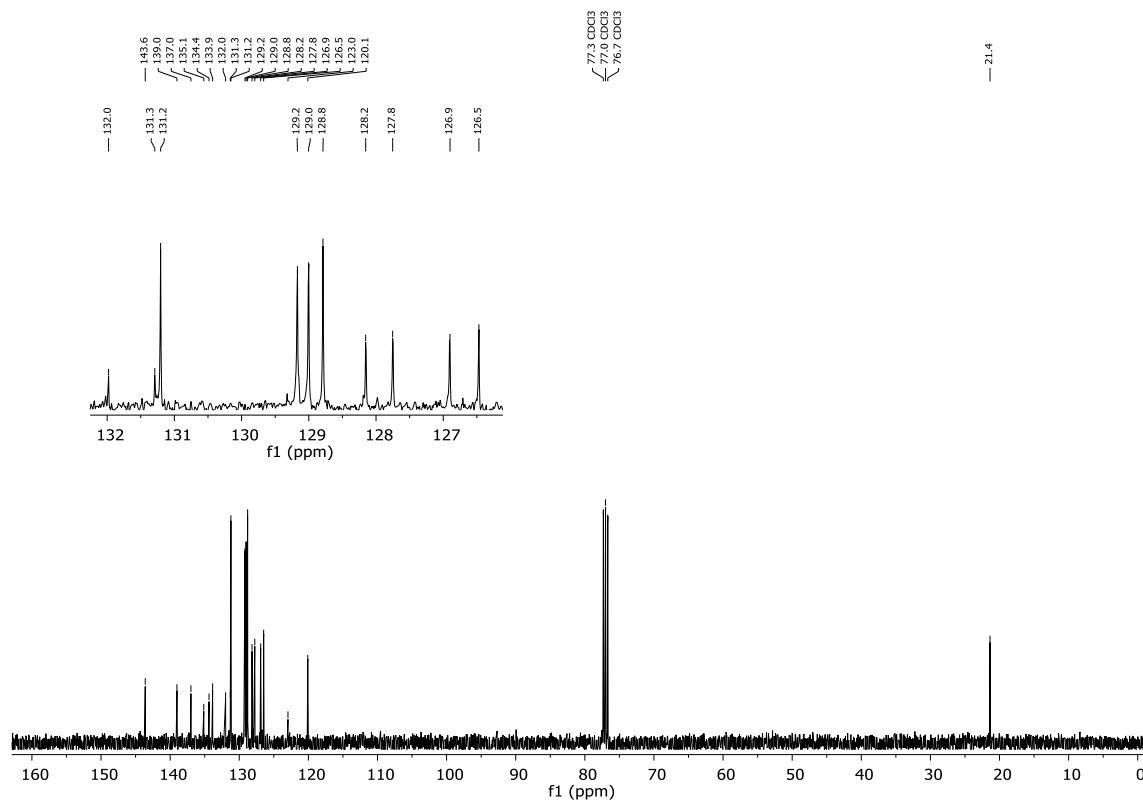
Figura 177 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 178 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

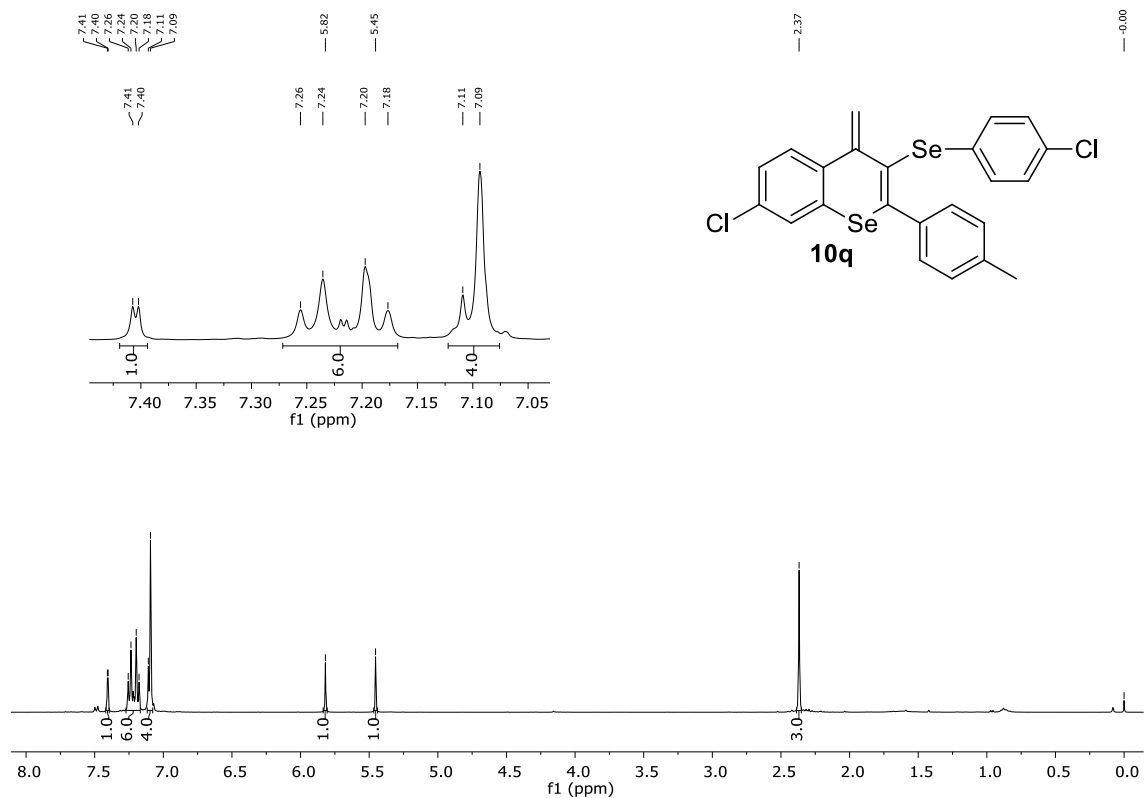
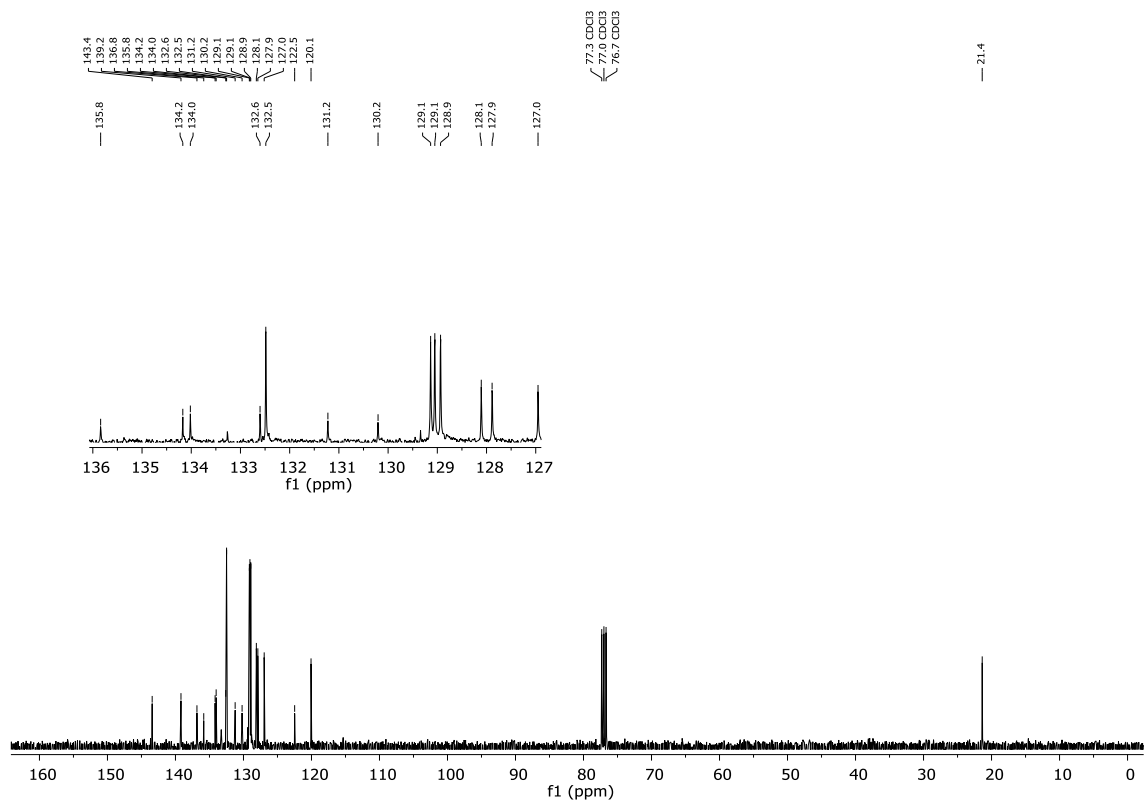
Figura 179 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 180 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



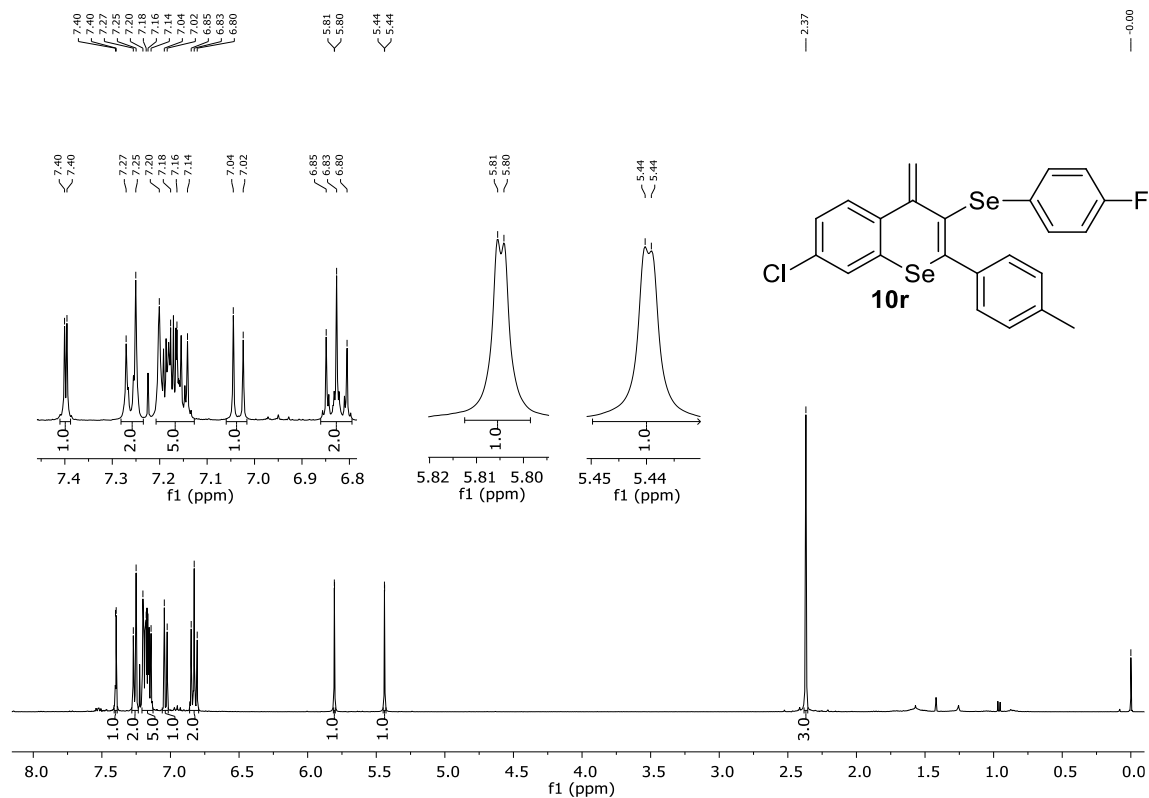
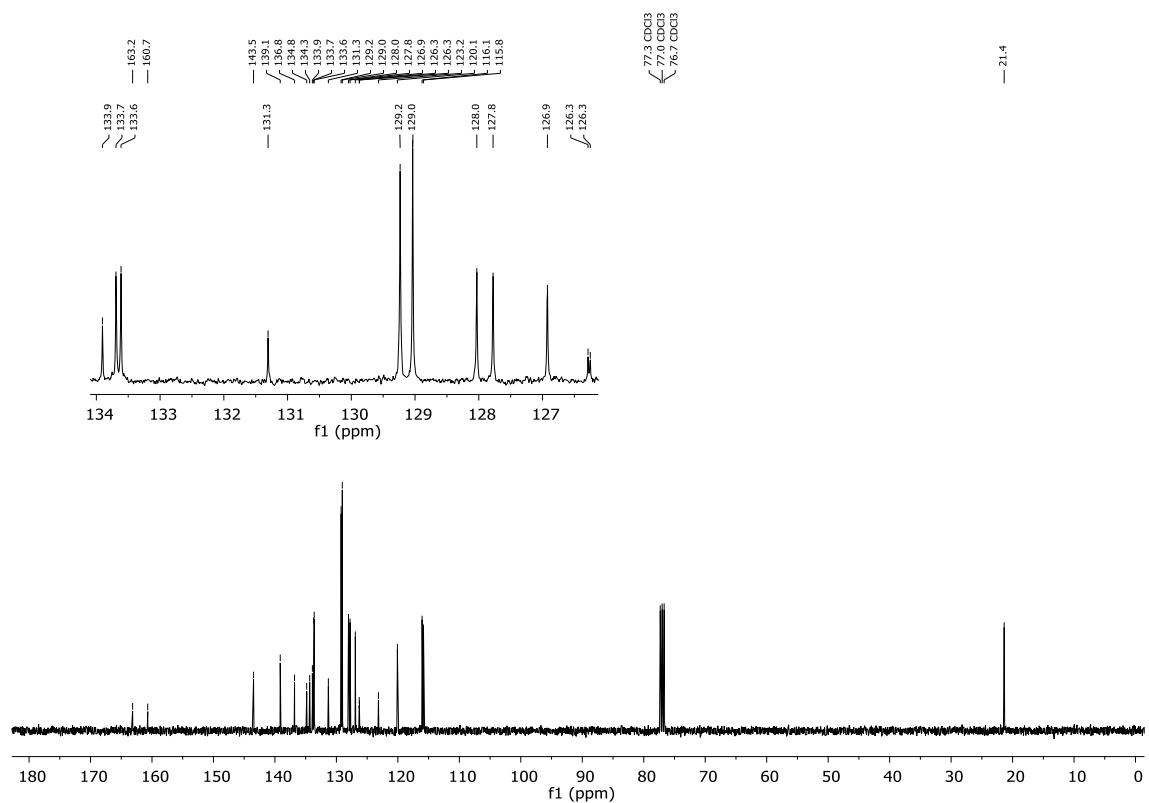
Figura 181 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 182 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

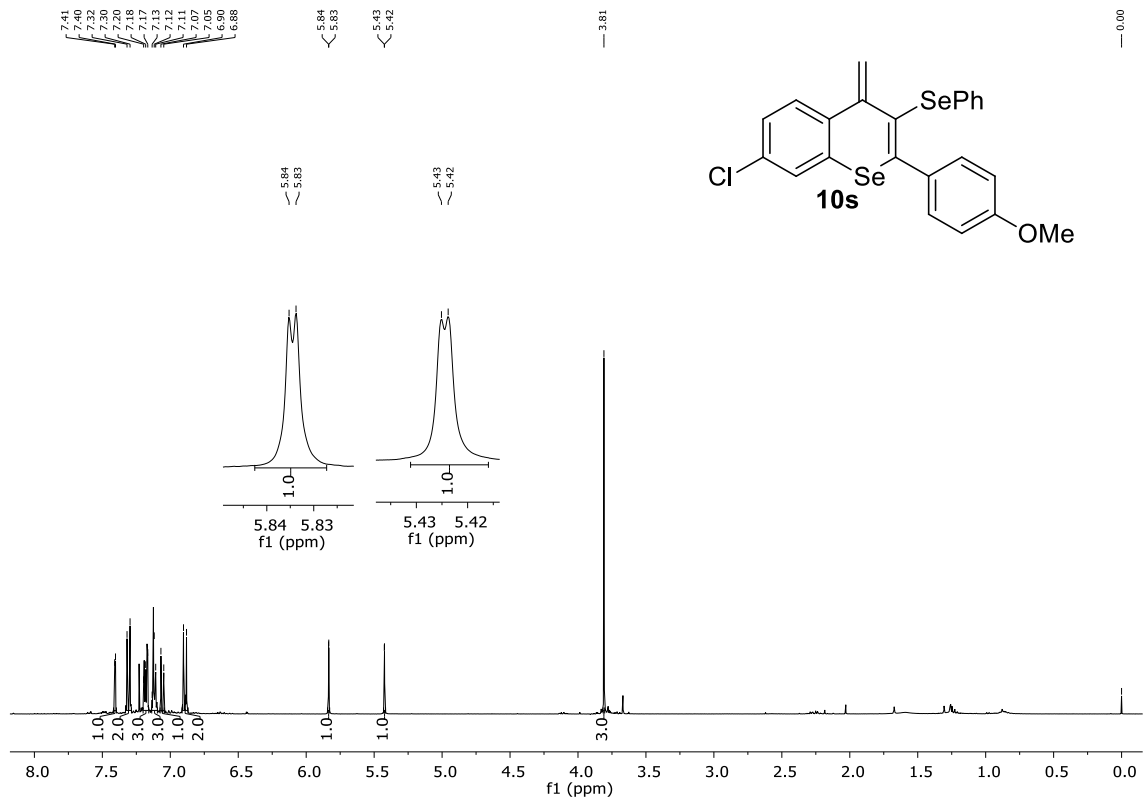
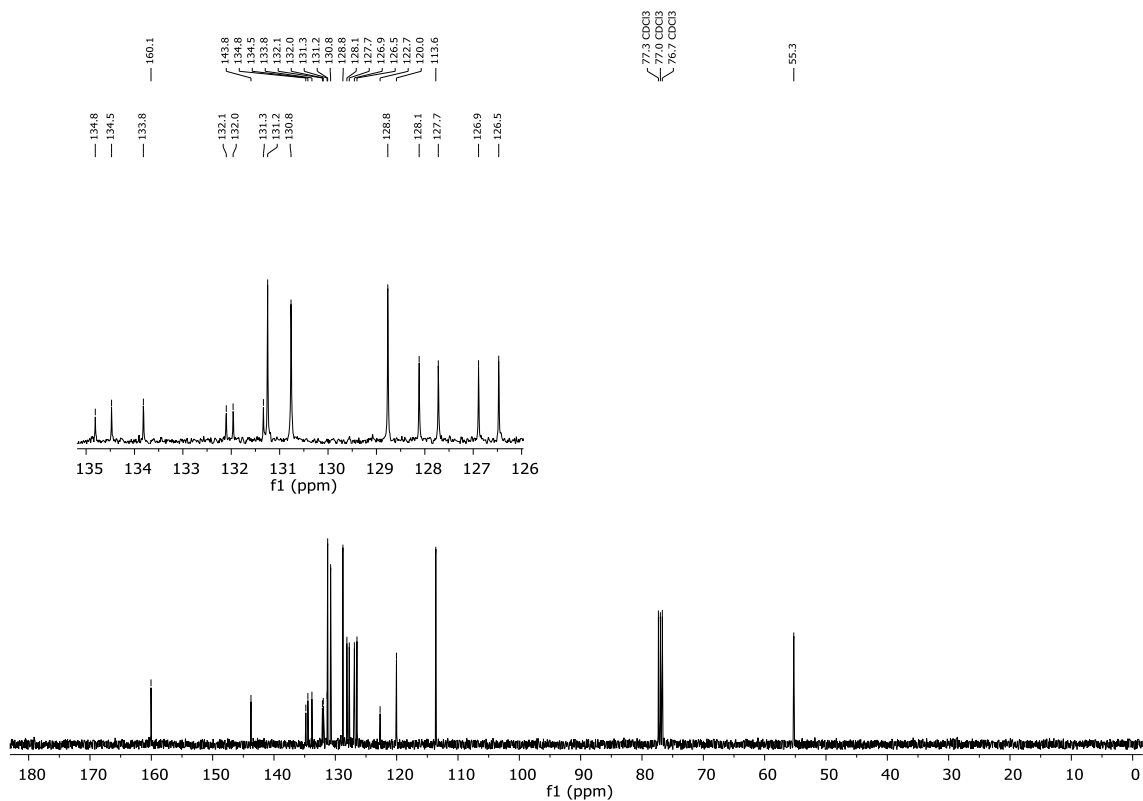
Figura 183 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10s** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 184 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 185 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **10s** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

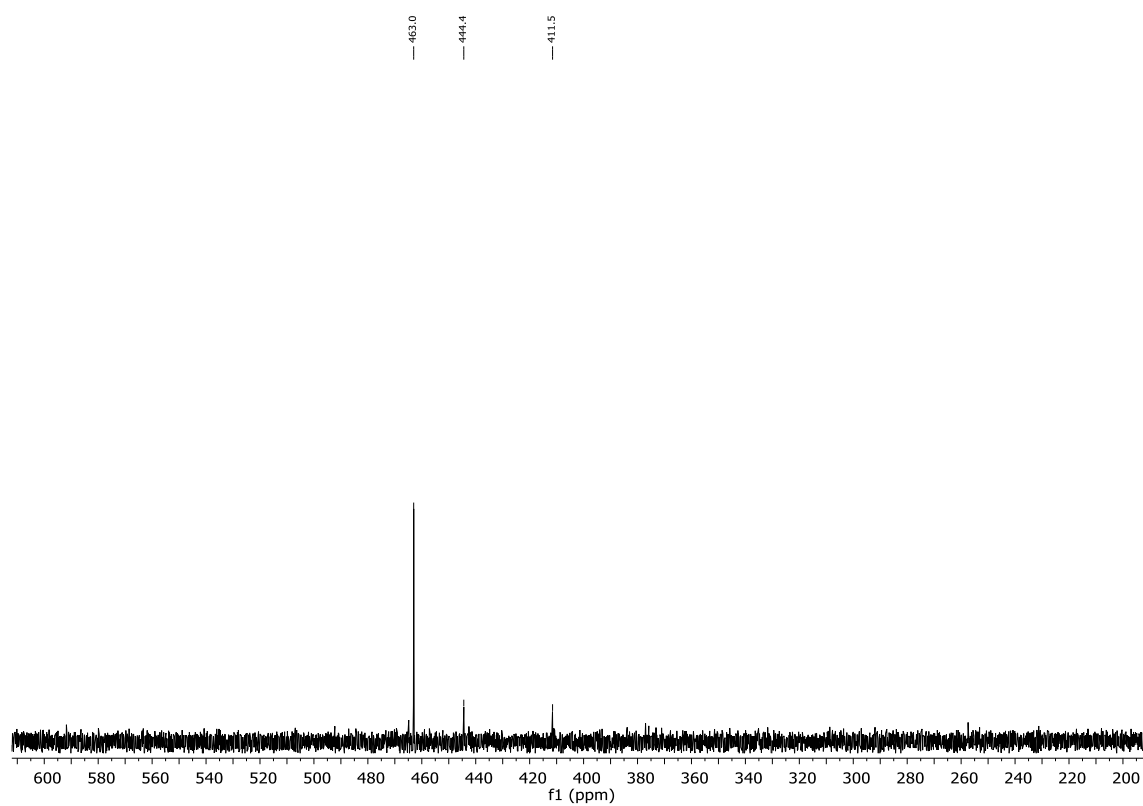


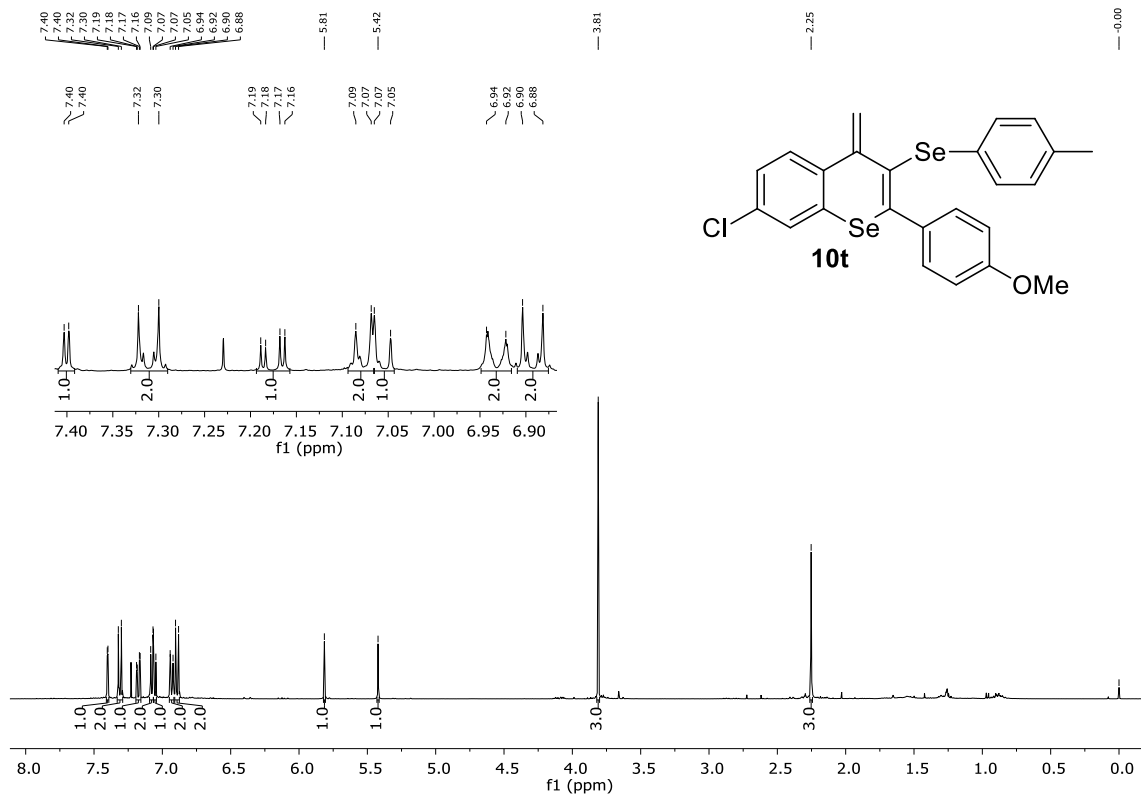
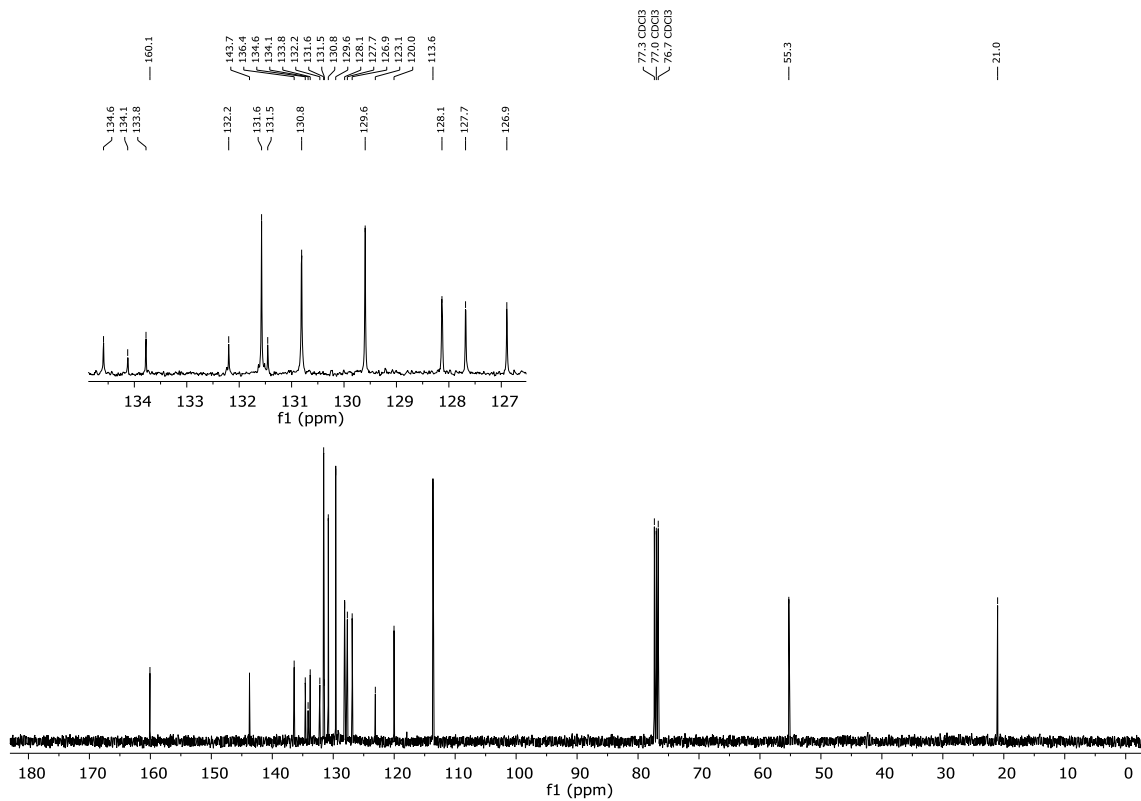
Figura 186 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 187 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10t** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

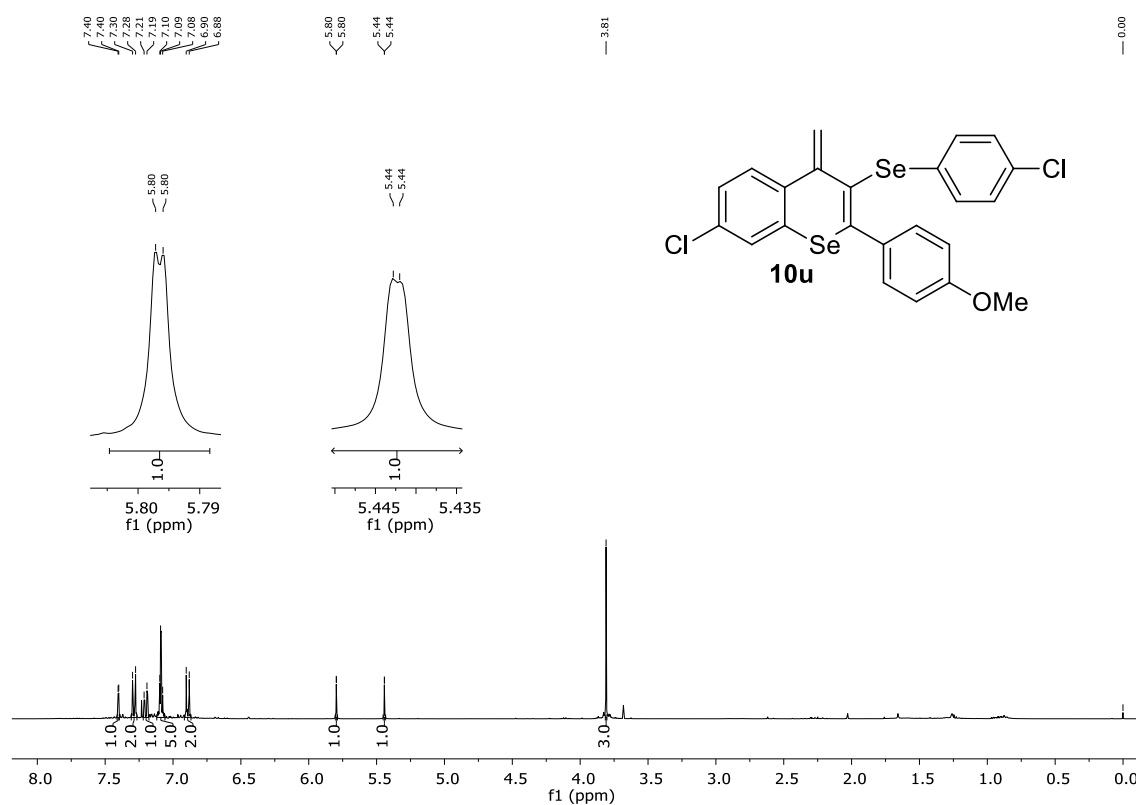
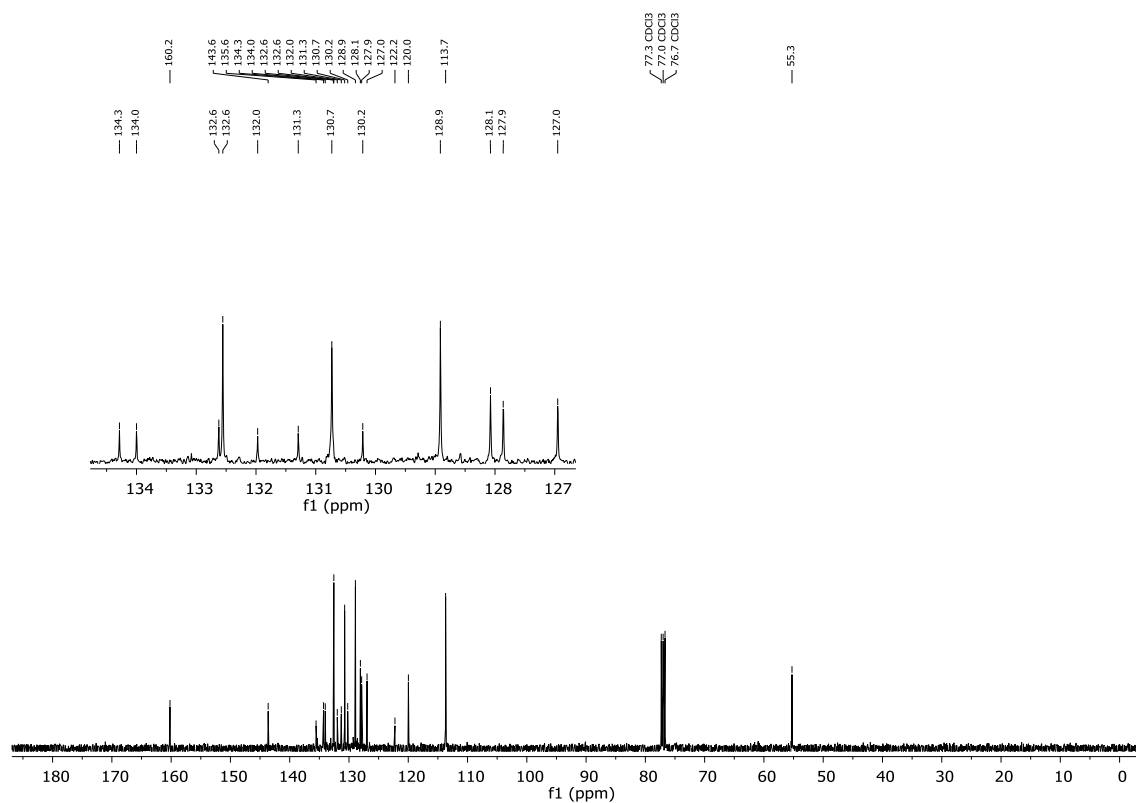
Figura 188 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10u** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 189 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10u** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

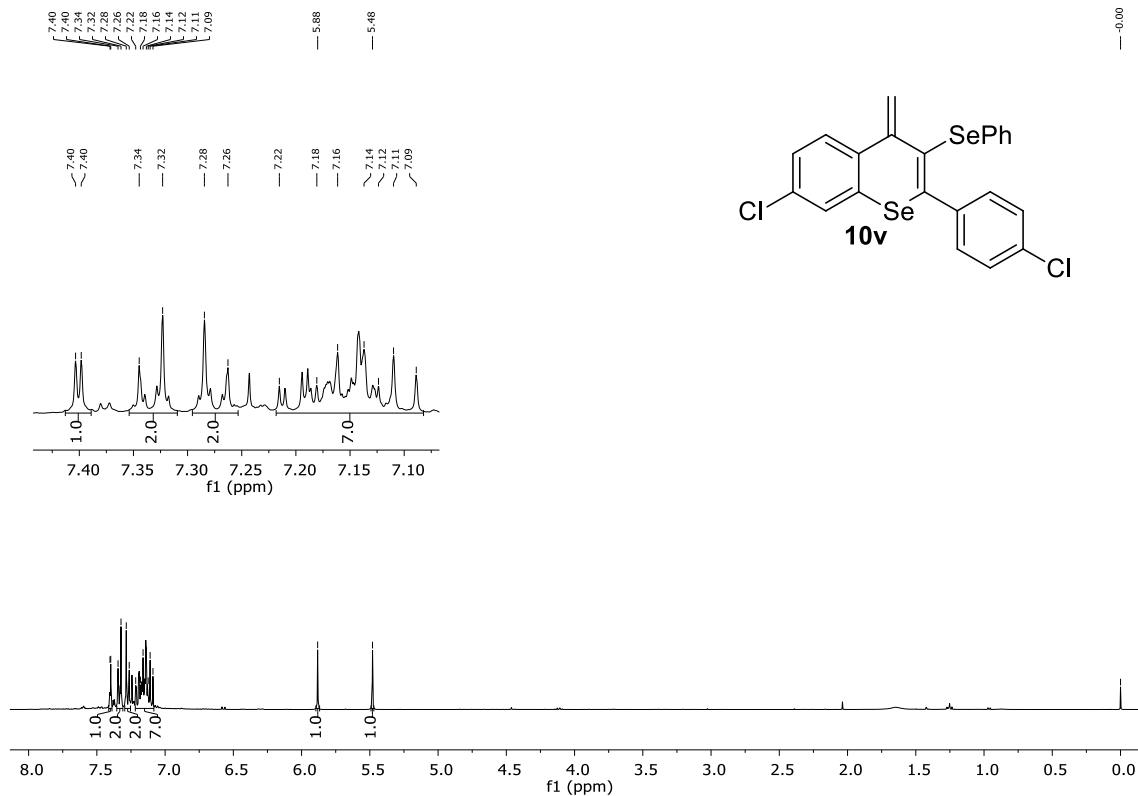
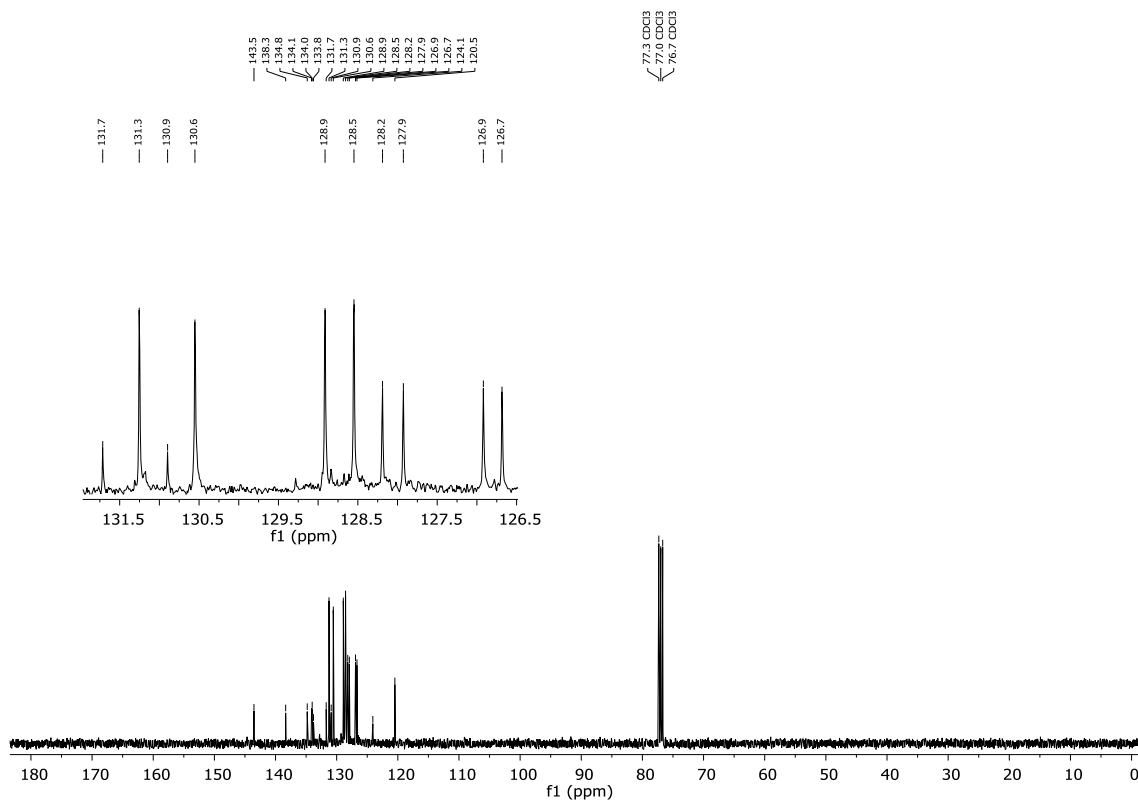
Figura 190 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10v** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 191 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10v** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

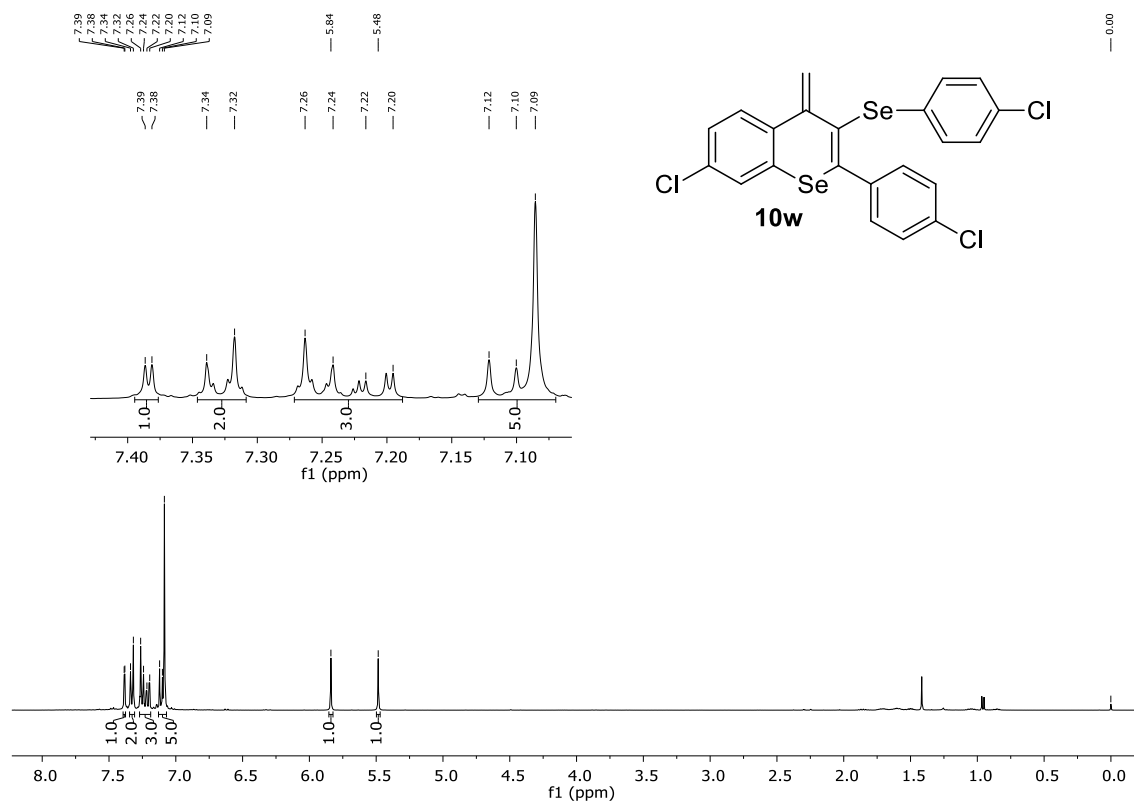
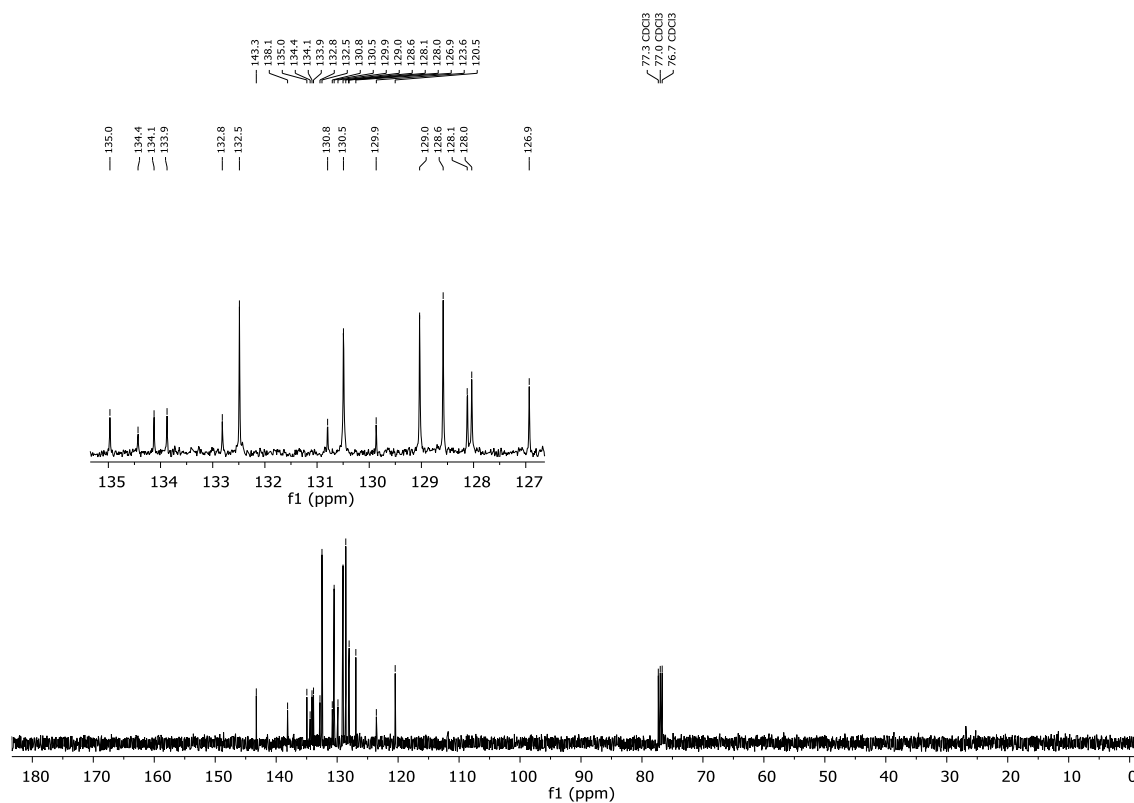
Figura 192 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10w** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 193 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10w** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

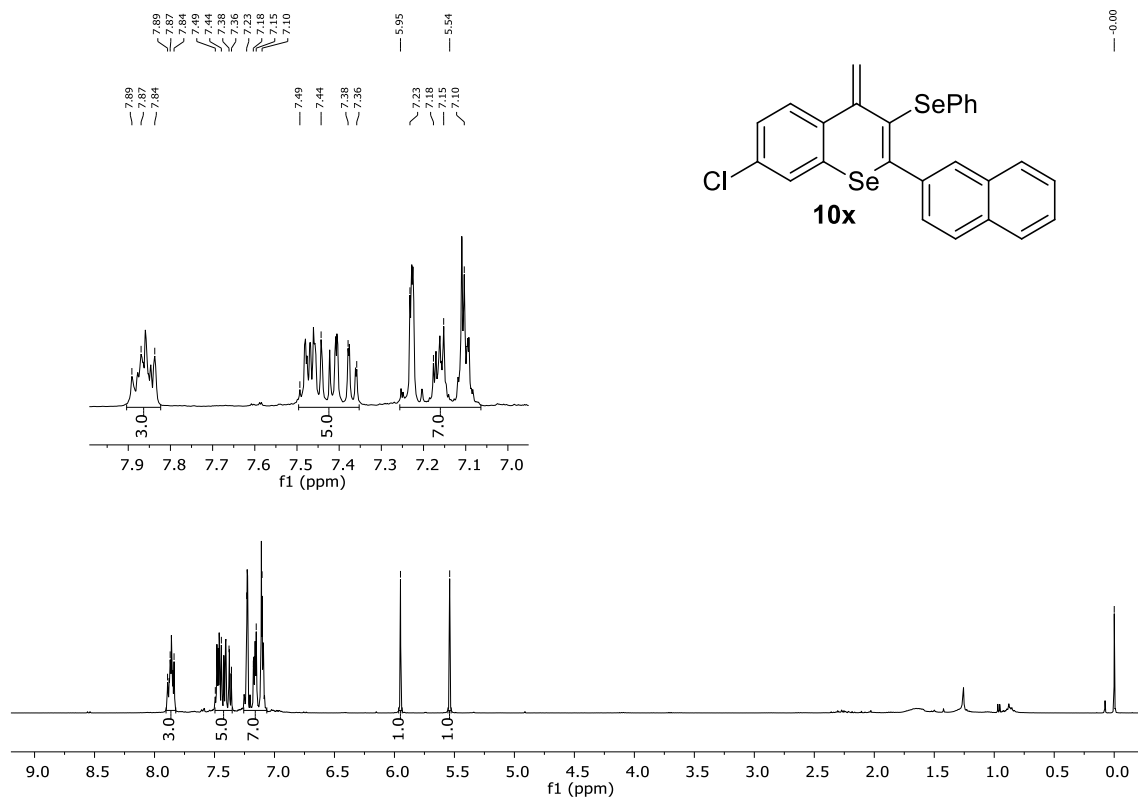
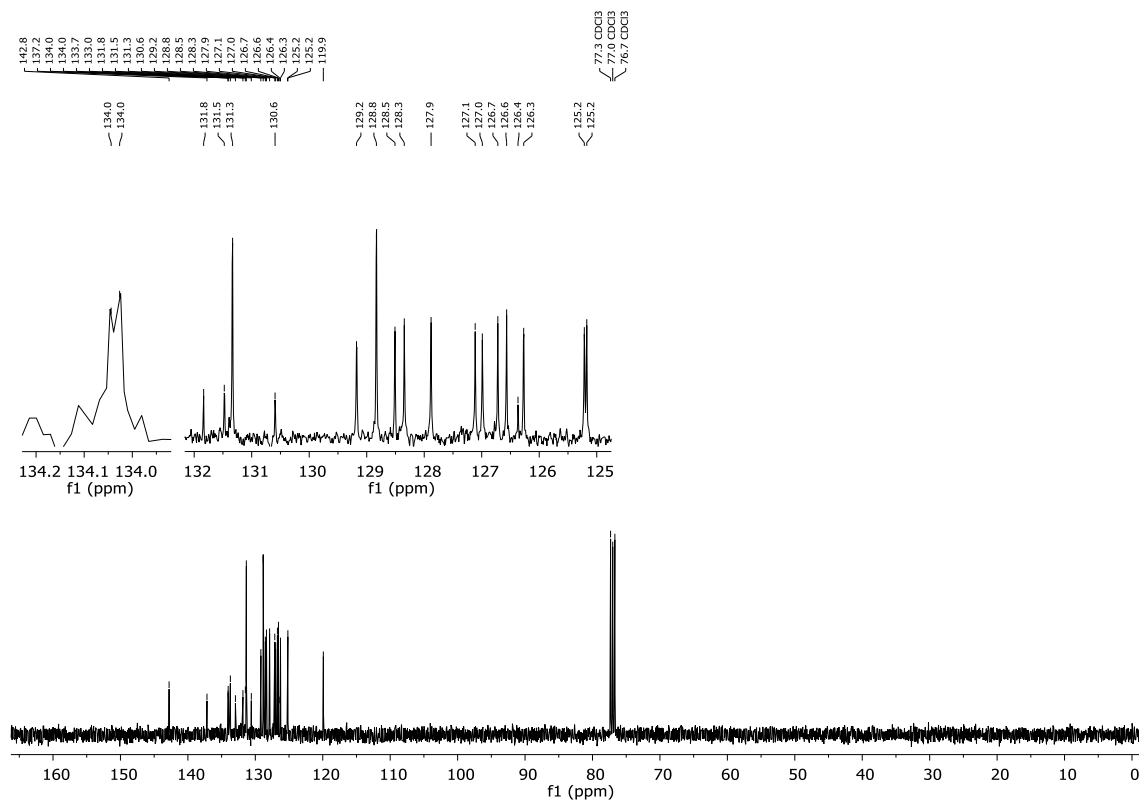
Figura 194 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10x** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 195 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10x** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



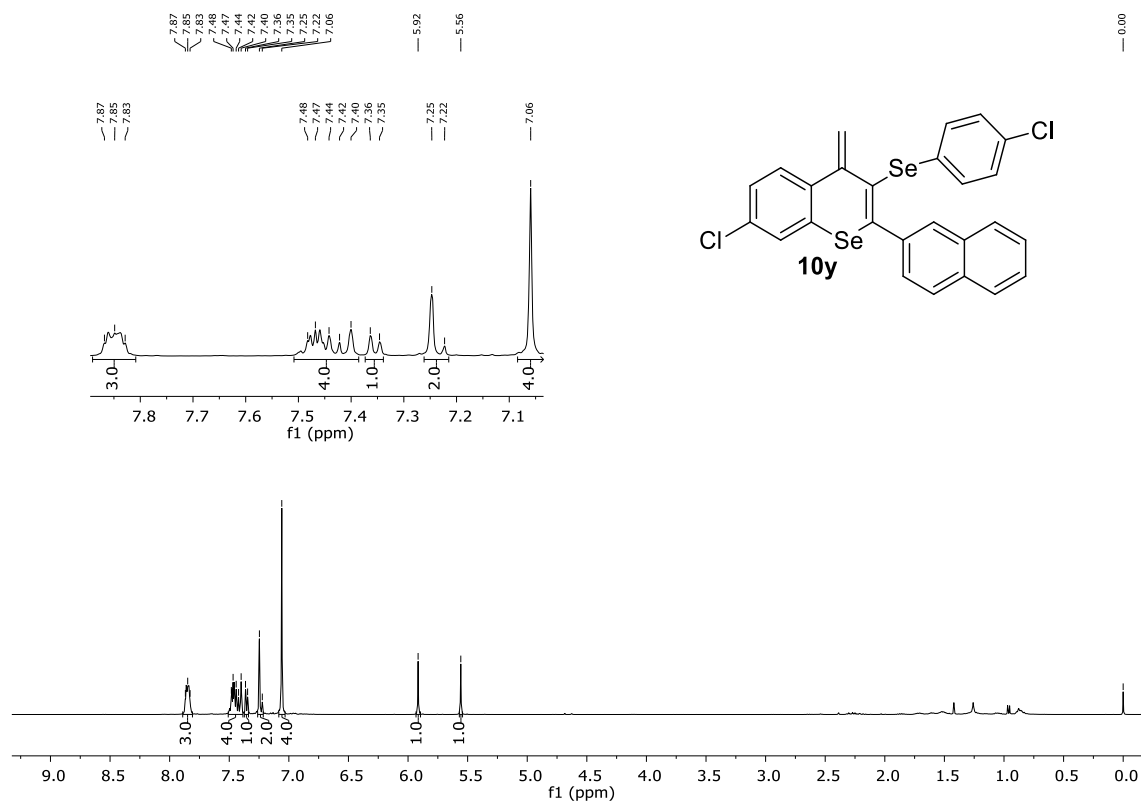
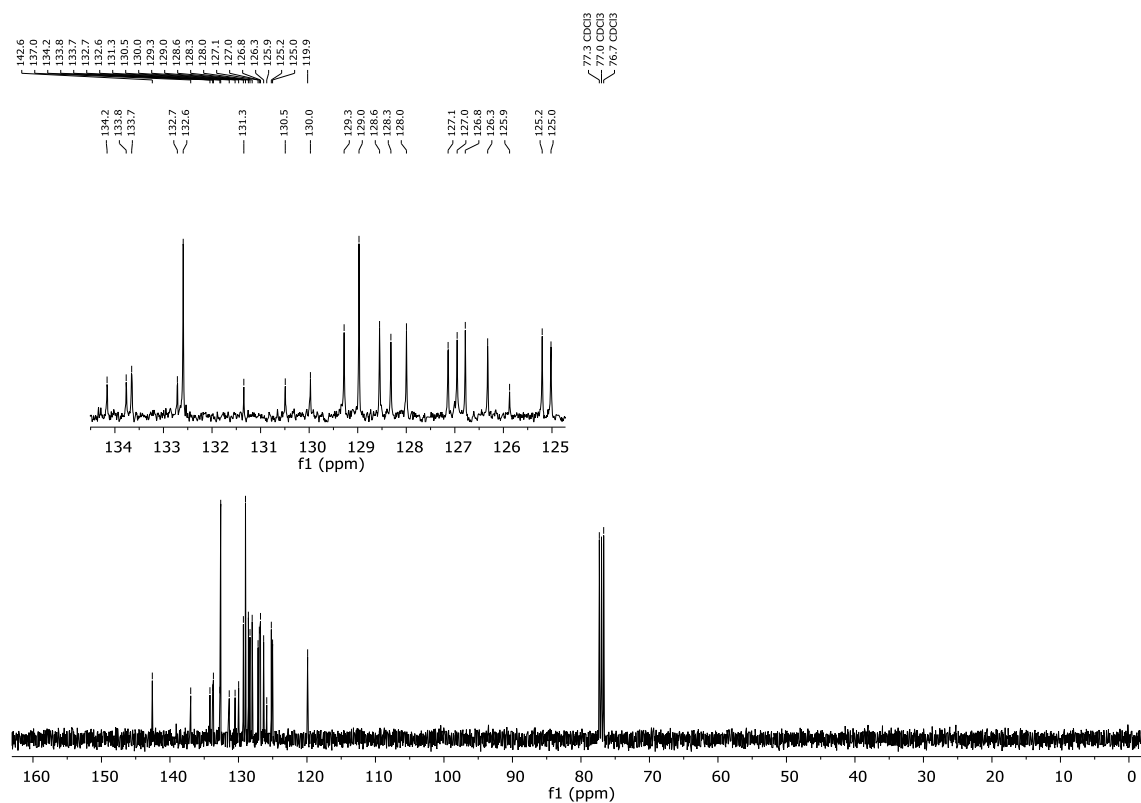
Figura 196 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10y** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 197 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10y** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

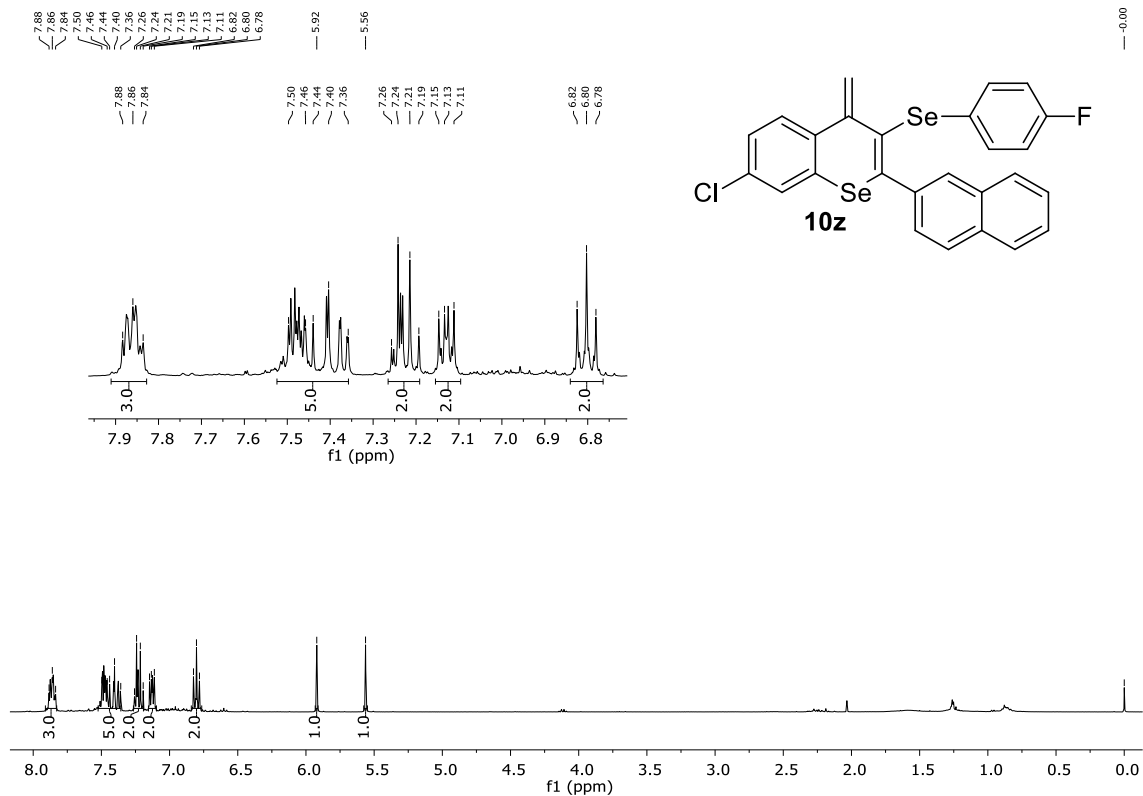
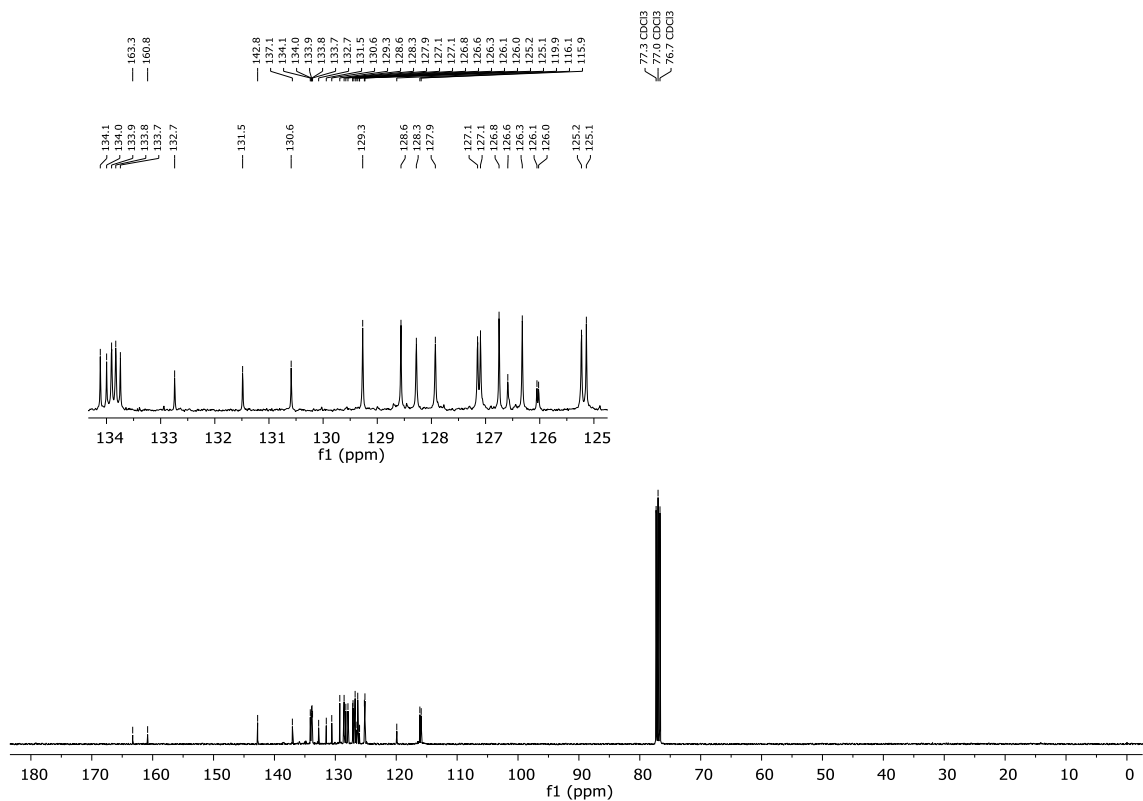
Figura 198 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10z** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 199 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10z** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

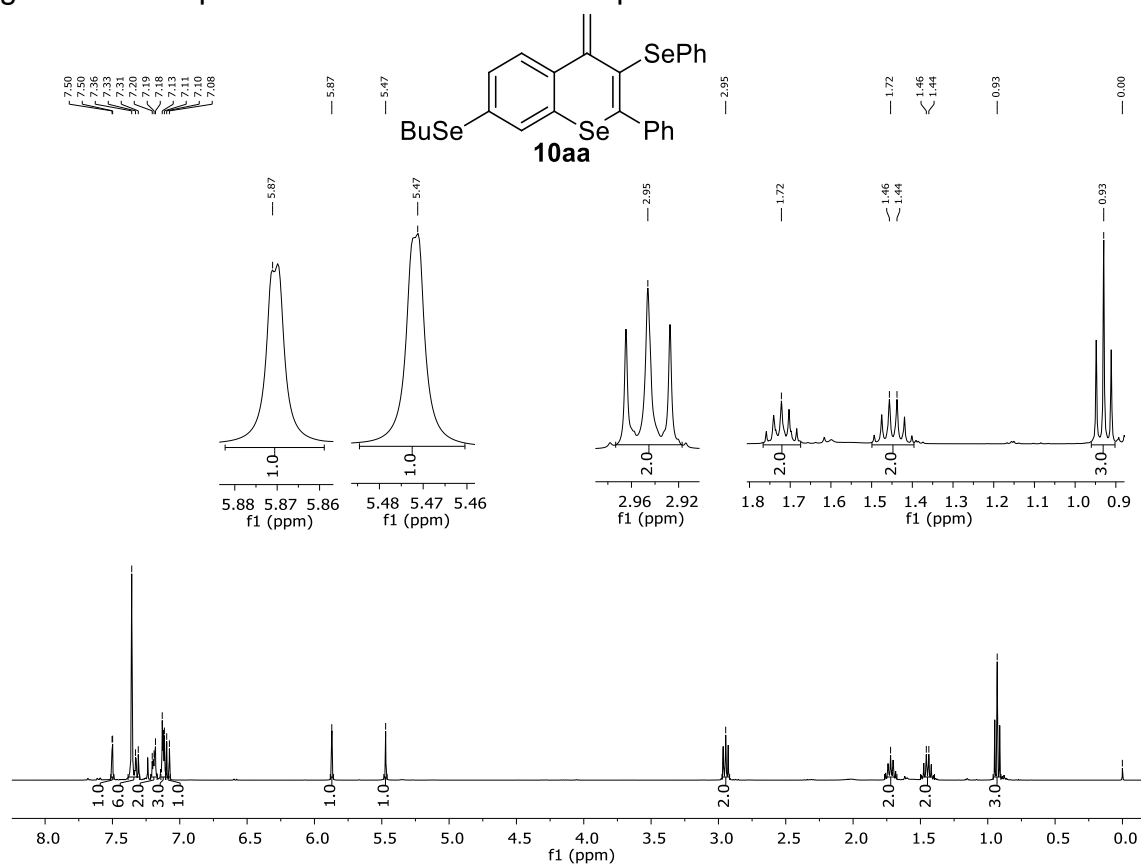
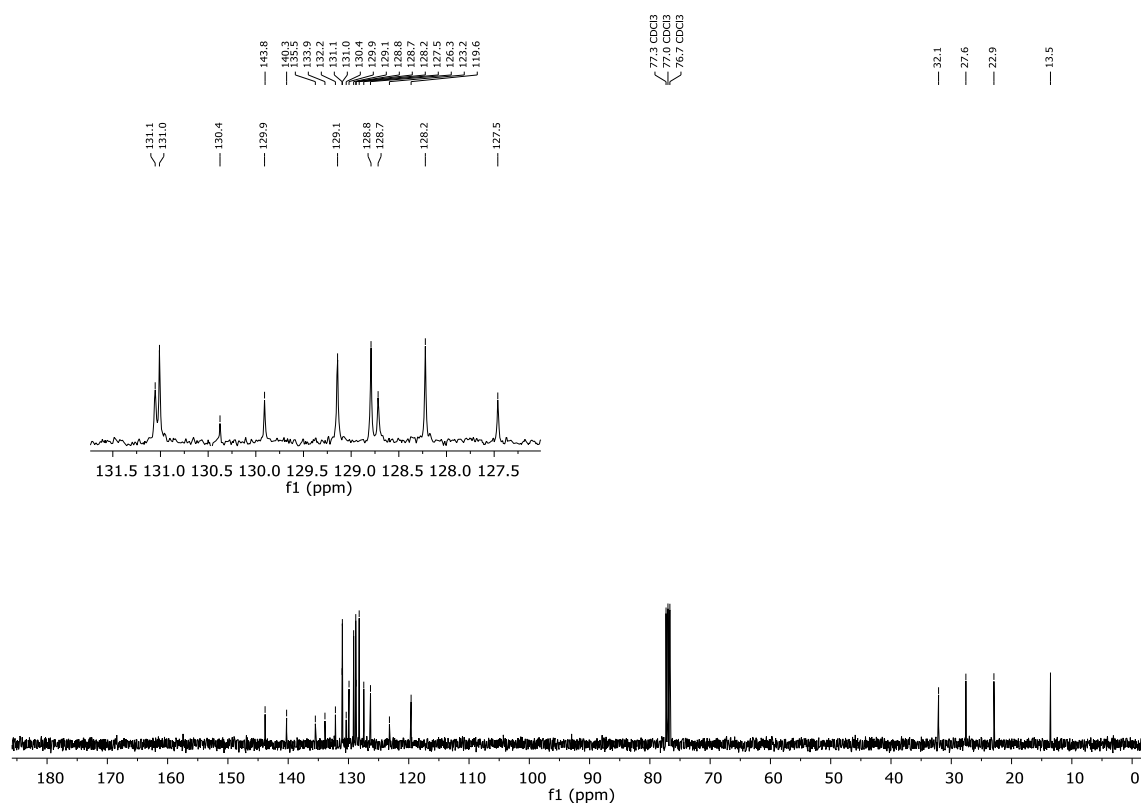
Figura 200 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 201 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 202 – Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **10aa** em  $\text{CDCl}_3$  com disseleneto de difenila como referência externa a 77 MHz.

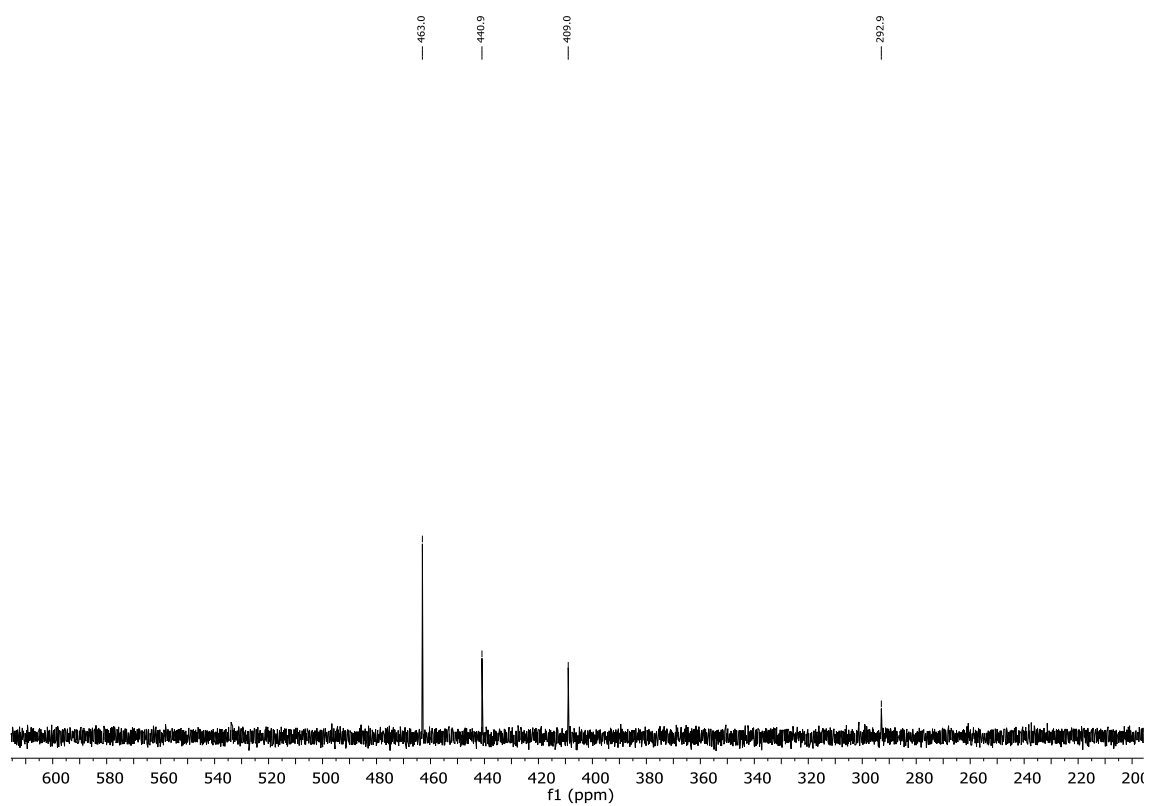


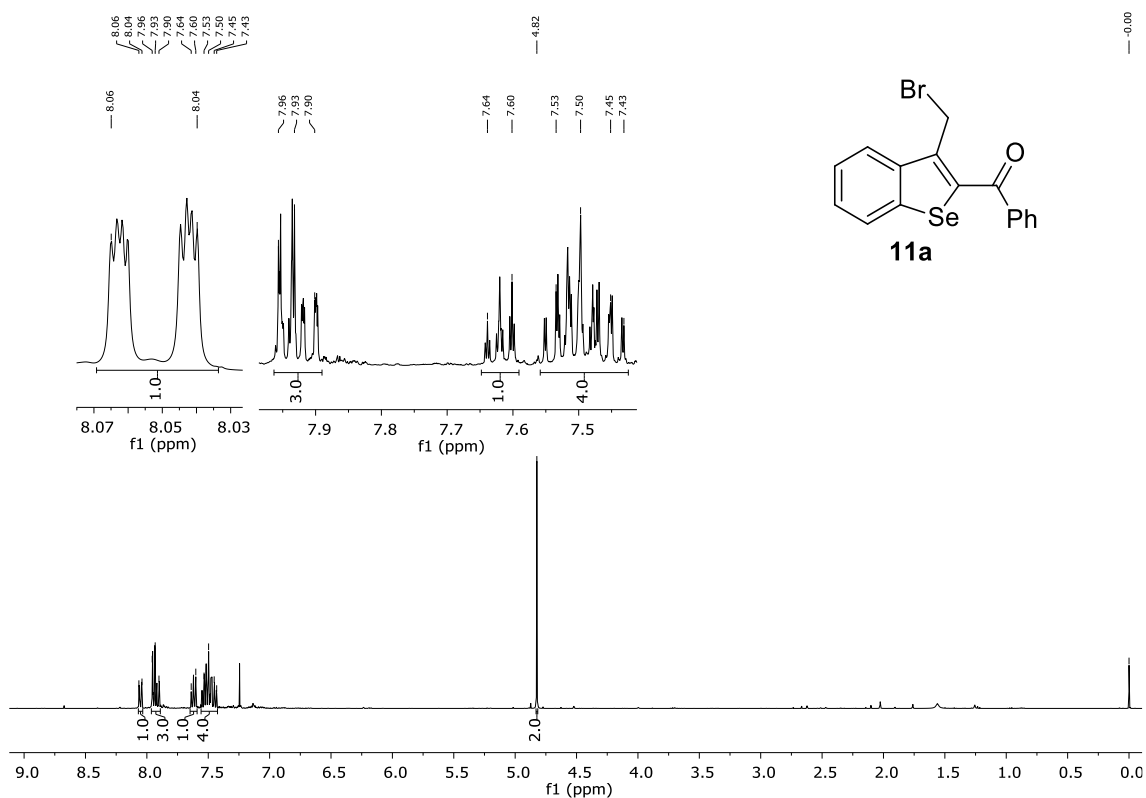
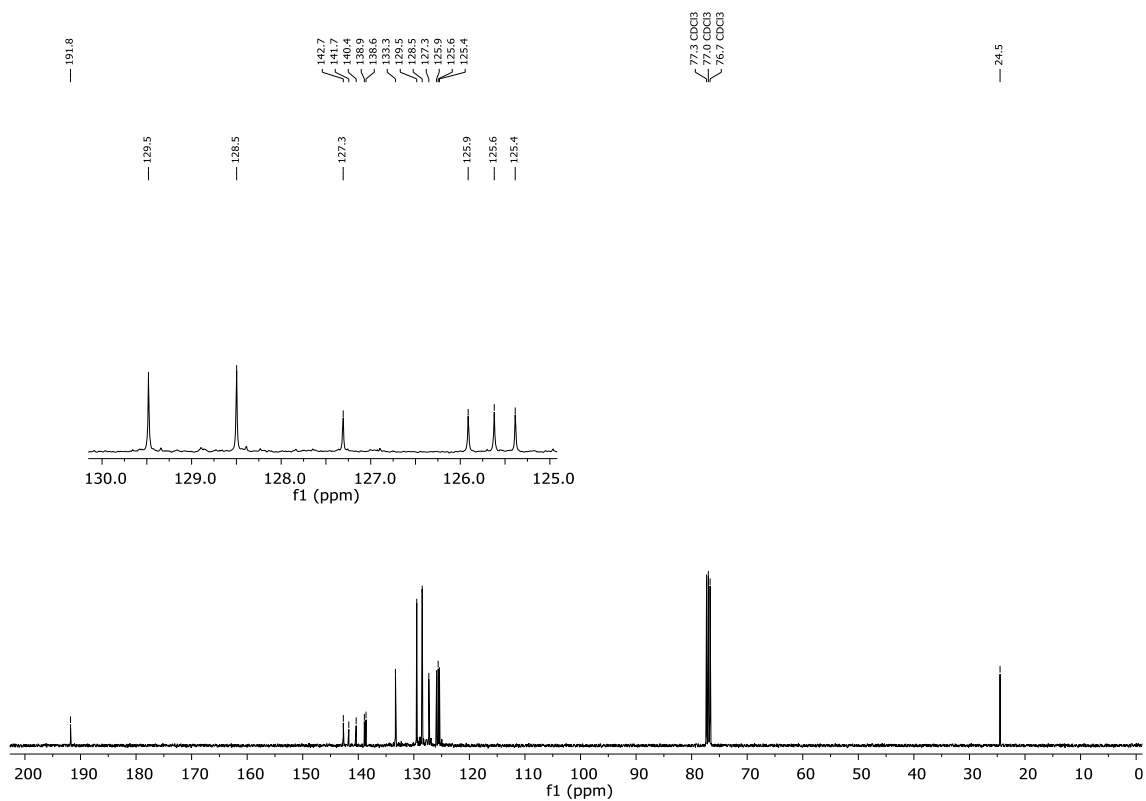
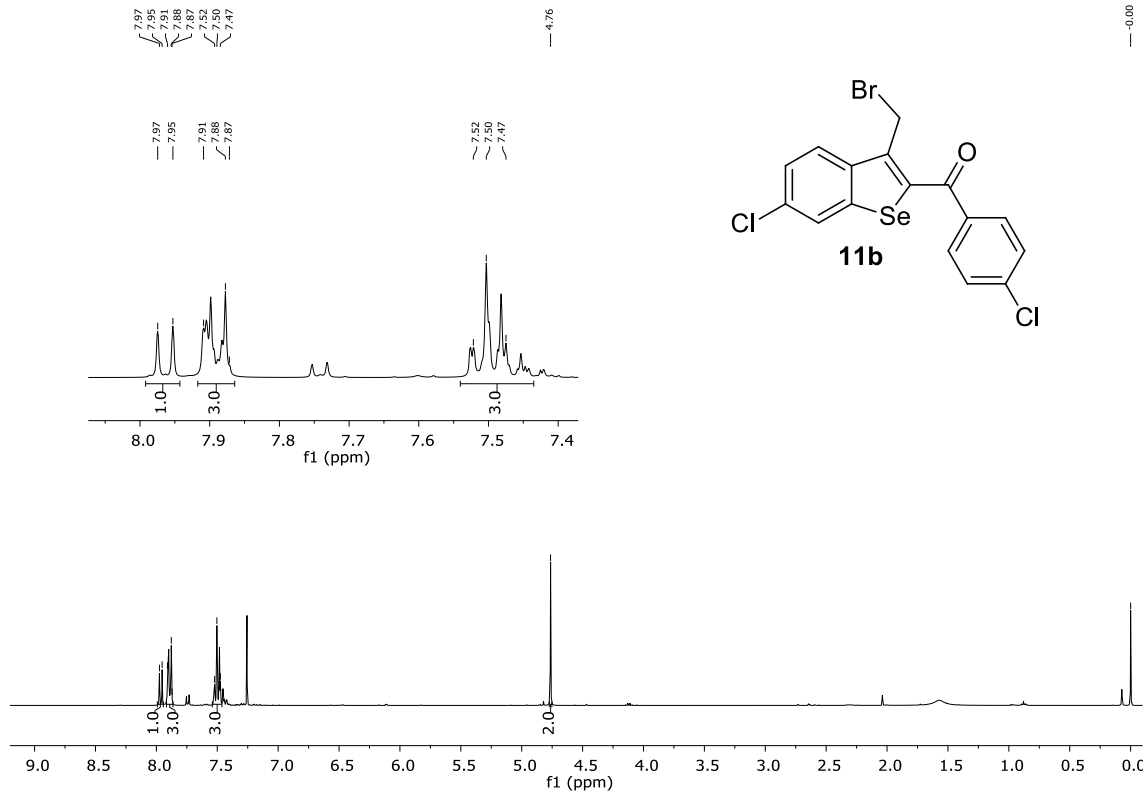
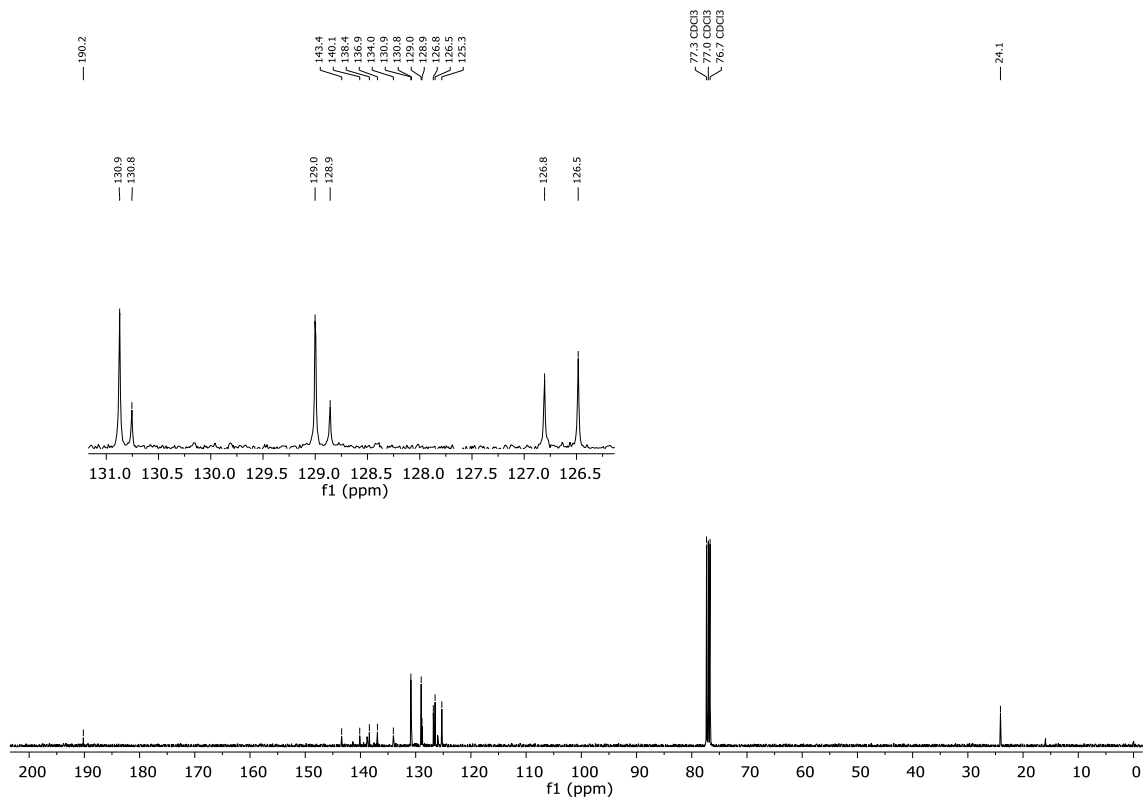
Figura 203 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 204 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 205 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 206 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELWAHAB MAHMOUD, A. B.; KIRSCH, G.; PEAGLE, E. Biologically active selenophenes and benzo[*b*]selenophenes. **Current Organic Synthesis**, v. 14, n. 8, 8 fev. 2018.
- AGGARWAL, T.; KUMAR, S.; VERMA, A. K. Iodine-mediated synthesis of heterocycles *via* electrophilic cyclization of alkynes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 32, p. 7639–7653, 10 ago. 2016.
- ANANIKOV, V. P. et al. Catalytic adaptive recognition of thiol (SH) and selenol (SeH) groups toward synthesis of functionalized vinyl monomers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 15, p. 6637–6649, 18 abr. 2012.
- ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of laboratory chemicals**. 6. ed. Reino Unido: Elsevier, 2009.
- BARANCELLI, D. A. et al. Copper(II)-mediated intramolecular cyclization of (*Z*)-chalcogenoenynes: synthesis of 3-halochalcogenophene derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 33, p. 6713–6718, 1 nov. 2011.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- BATES, C. G.; GUJADHUR, R. K.; VENKATARAMAN, D. A general method for the formation of aryl-sulfur bonds using copper(I) catalysts. **Organic Letters**, v. 4, n. 16, p. 2803–2806, 12 jul. 2002.
- BATISTA, J. M. et al. Natural chromenes and chromene derivatives as potential anti-trypanosomal agents. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 31, n. 3, p. 538–540, 3 mar. 2008.
- BILHERI, F. N. et al. Copper/palladium-catalyzed cyclization/cross-coupling cascade reaction of 2-*gem*-dibromovinyl aryl selenides: Synthesis of 2-substituted benzo[*b*]selenophenes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 359, n. 23, p. 4208–4216, 18 out. 2017.
- BRAGA, A. L. et al. Chiral diselenide ligands for the asymmetric copper-catalyzed conjugate addition of Grignard reagents to enones. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 41, p. 7329–7331, 7 out. 2002.
- CASOLA, K. K.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron-catalyzed cyclization of alkynols with diorganyl diselenides: synthesis of 2,5-dihydrofuran, 3,6-dihydro-2*H*-pyran, and 2,5-dihydro-1*H*-pyrrole organoselanyl derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 15, p. 7702–7712, 9 jul. 2015.
- CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. Recent advances in Sonogashira reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 10, p. 5084–5121, 20 set. 2011.
- CURTIS, R. F.; HASNAIN, S. N.; TAYLOR, J. A. Selenophens from diacetylenes.

**Chemical Communications (London)**, n. 7, p. 365a, 1 jan. 1968.

CZAJKOWSKA-SZCZYKOWSKA, D.; MORZYCKI, J. W.; WOJTKIELEWICZ, A. Pd-catalyzed steroid reactions. **Steroids**, v. 97, p. 13–44, 1 maio 2015.

DE ANDRADE, V. S. C.; DE MATTOS, M. C. S. N-halo reagents: modern synthetic approaches for heterocyclic synthesis. **Synthesis (Germany)**, v. 51, n. 9, p. 1841–1870, 27 mar. 2019.

DO CARMO PINHEIRO, R.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron(III) chloride/dialkyl diselenides-promoted cascade cyclization of ortho-diynyl benzyl chalcogenides. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 8, p. 1866–1873, 13 fev. 2019.

DREVKO, Y. B.; FEDOTOVA, O. V. Synthesis of the first representatives of benzannelated dihydroselenochromenes. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 42, n. 10, p. 1372–1373, 6 jun. 2006.

ELSHARBINI, M.; HAMAMA, W. S.; ZOOROB, H. H. Recent advances in the chemistry of selenium-containing heterocycles: Five-membered ring systems. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 312, p. 149–177, 1 abr. 2016.

ELSHARBINI, M.; HAMAMA, W. S.; ZOOROB, H. H. Recent advances in the chemistry of selenium-containing heterocycles: Six-membered ring systems. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 330, p. 110–126, 1 jan. 2017.

GABRIELE, B. et al. An iodocyclization approach to substituted 3-iodothiophenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 17, p. 7640–7645, 10 ago. 2012.

GAI, B. M. et al. Depression-related behavior and mechanical allodynia are blocked by 3-(4-fluorophenylselenyl)-2,5-diphenylselenophene in a mouse model of neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation. **Neuropharmacology**, v. 79, p. 580–589, 1 abr. 2014.

GAO, D.; HOLLINGER, J.; SEFEROS, D. S. Selenophene–thiophene block copolymer solar cells with thermostable nanostructures. **ACS Nano**, v. 6, n. 8, p. 7114–7121, 28 ago. 2012.

GAO, W. C. et al. Synthesis of 4-sulfenyl isoxazoles through  $\text{AlCl}_3$ -mediated electrophilic cyclization and sulfenylation of 2-alkyn-1-one O-methyloximes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 7, p. 4312–4317, 13 mar. 2019a.

GAO, X. et al. The regulation of  $\pi$ -bridge of indacenodithiophene-based donor- $\pi$ -acceptor conjugated polymers toward efficient polymer solar cells. **Dyes and Pigments**, v. 162, p. 43–51, 1 mar. 2019b.

GAY, B. M. et al. Antidepressant-like pharmacological profile of 3-(4-fluorophenylselenyl)-2,5-diphenylselenophene: Involvement of serotonergic system. **Neuropharmacology**, v. 59, n. 3, p. 172–179, 1 set. 2010.

GHOLAP, S. P.; JANGID, D.; FERNANDES, R. A. Metal-free Brønsted acid-



catalyzed rearrangement of  $\delta$ -hydroxyalkynones to 2,3-dihydro-4 *H*-pyran-4-ones: total synthesis of obolactone and a catechol pyran isolated from *Plectranthus sylvestris*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 6, p. 3537–3551, 15 mar. 2019.

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, 13 abr. 2011.

GRIMALDI, T. B. et al. (Biphenyl-2-alkyne) derivatives as common precursors for the synthesis of 9-iodo-10-organochalcogen-phenanthrenes and 9-organochalcogen-phenanthrenes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 44, p. 10415–10426, 8 nov. 2016.

GUPTA, A. et al. Novel 4-thiazolidinone derivatives as anti-infective agents: synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation. **Biochemistry Research International**, v. 2016, p. 1–8, 12 jan. 2016.

HWANG, Y.-J.; MURARI, N. M.; JENEKHE, S. A. New n-type polymer semiconductors based on naphthalene diimide and selenophene derivatives for organic field-effect transistors. **Polymer Chemistry**, v. 4, n. 11, p. 3187–3195, 7 maio 2013.

ITATANI, H.; BAILAR, J. C. Homogenous catalysis in the reactions of olefinic substances. V. Hydrogenation of soybean oil methyl ester with triphenylphosphine and triphenylarsine palladium catalysts. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 44, n. 2, p. 147–151, 1 fev. 1967.

JESUMOROTI, O. J. et al. Evaluation of novel *N*-(3-hydroxybenzoyl)-2-oxo-2 *H*-chromene-3-carbohydrazide derivatives as potential HIV-1 integrase inhibitors. **MedChemComm**, v. 10, n. 1, p. 80–88, 23 jan. 2019.

JUANG, S.-H. et al. D-501036, a novel selenophene-based triheterocycle derivative, exhibits potent *in vitro* and *in vivo* antitumoral activity which involves DNA damage and ataxia telangiectasia-mutated nuclear protein kinase activation. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 6, n. 1, p. 193–202, 1 jan. 2007.

KAZMIERCZAK, J. C. et al. Copper-iodide- and diorganyl-diselenide-promoted cyclization of 2-alkynylphenols: Alternative approach to 3-organoselanylbenzo[*b*]furans. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 43, p. 6382–6389, 28 set. 2017.

KESHARWANI, T. et al. Green synthesis of halogenated thiophenes, selenophenes and benzo[*b*]selenophenes using sodium halides as a source of electrophilic halogens. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 7, p. 638–641, 15 fev. 2017.

KESHARWANI, T.; WORLIKAR, S. A.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-disubstituted benzo[*b*]selenophenes *via* electrophilic cyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n.6, p. 2307–2312, 1 mar. 2006.

KITAMURA, T. et al. Synthesis of [1]benzothieno[3,2-*b*][1]benzothiophene derivatives via successive iodocyclization/photocyclization of alkynes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 7, p. 4191–4199, 5 abr. 2019.

KNAPPKE, C. E. I.; JACOBI VON WANGELIN, A. 35 years of palladium-catalyzed cross-coupling with Grignard reagents: how far have we come? **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 10, p. 4948–4962, 20 set. 2011.

KOTHANDARAMAN, P.; LAUW, S. J. L.; CHAN, P. W. H. Metal-free synthesis of 1*H*-indole-2-carbaldehydes by *N*-iodosuccinimide-mediated cyclization of 1-(2'-aniliny)prop-2-yn-1-ols in water. A formal synthesis of (*R*)-calindol. **Tetrahedron**, v. 69, n. 15, 2 set. 2013.

KRZYŻANOWSKI, A.; SALEEB, M.; ELOFSSON, M. Synthesis of indole-, benzo[*b*]thiophene-, and benzo[*b*]selenophene-based analogues of the resveratrol dimers viniferifuran and (±)-dehydroampelopsin B. **Organic Letters**, v. 20, n. 21, p. 6650–6654, 2 nov. 2018.

KURANDINA, D.; CHUENTRAGOOL, P.; GEVORGYAN, V. Transition-metal-catalyzed alkyl heck-type reactions. **Synthesis**, v. 51, n. 05, p. 985–1005, 7 mar. 2019.

LI, X. et al. Synthesis of multiple-substituted pyrroles via gold(I)-catalyzed hydroamination/cyclization cascade. **Organic Letters**, v. 17, n. 12, p. 2984–2987, 19 jun. 2015.

LIU, J.; MA, S. Iron-catalyzed aerobic oxidation of allylic alcohols: the issue of C=C bond isomerization. **Organic Letters**, v. 15, n. 20, p. 5150–5153, 18 out. 2013.

MALATESIA, L.; ANGOLETTA, M. Palladium(0) compounds. Part II. Compounds with triarylphosphines, triaryl phosphites, and triarylsarsines. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, n. 0, p. 1186, 1 jan. 1957.

MARTINI, F. et al. A multifunctional compound ebselen reverses memory impairment, apoptosis and oxidative stress in a mouse model of sporadic Alzheimer's disease. **Journal of Psychiatric Research**, v. 109, p. 107–117, 1 fev. 2019.

MARTINS, G. M. et al. A convenient and atom-economic one-pot selenium-chloride-mediated synthesis of 2-arylselenopheno[2,3-*b*]indoles and their antifungal activity. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 8, n. 3, p. 369–375, 1 mar. 2019.

MEINWALD, J. Natural products as molecular messengers. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 3, p. 305–309, 25 mar. 2011.

MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. **Tetrahedron Letters**, v. 20, n. 36, p. 3437–3440, 1 jan. 1979.

MOVASSAGH, B.; YOUSEFI, A.  $\alpha$ -Organylchalcogenation of aldehydes and ketones with diorganyl dichalcogenides promoted by  $K_3PO_4$ . **Monatshefte für Chemie** -

**Chemical Monthly**, v. 145, n. 7, p. 1173–1177, 8 jul. 2014.

MUGESH, G.; DU MONT, W.-W.; SIES, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 7, p. 2125–2180, 1 jul. 2001.

NAIK, H. R. P. et al. 2-Thieno/selenopyrano[2,3-*b*]quinolines: Microwave-induced one-pot synthesis, DNA binding, and photocleavage studies. **Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements**, v. 184, n. 10, p. 2583–2593, 21 set. 2009.

NAKAMURA, I.; YAMAMOTO, Y. Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Heterocyclic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, p. 2127–2198, 1 maio 2004.

NETO, J. S. S. et al. Iron-promoted tandem cyclization of 1,3-diynyl chalcogen derivatives with diorganyl dichalcogenides for the synthesis of benzo[*b*]furan-fused selenophenes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 358, n. 22, p. 3572–3585, 17 nov. 2016.

ONK, I. et al. Multipurpose selenophene containing conjugated polymers for optoelectronic applications. **Journal of Macromolecular Science, Part A**, v. 54, n. 3, p. 133–139, 4 mar. 2017.

PARNHAM, M. J.; SIES, H. The early research and development of ebselen. **Biochemical Pharmacology**, v. 86, n. 9, p. 1248–1253, 1 nov. 2013.

PERIN, G. et al. Synthesis of 4-organoselanyl-1*H*-pyrazoles: Oxone<sup>®</sup>-Mediated electrophilic cyclization of  $\alpha,\beta$ -alkynyl hydrazones by using diorganyl diselenides. **Synthesis**, v. 51, n. 11, p. 2293–2304, 13 mar. 2019.

PETERSEN, R. et al. Synthesis of hexahydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline compound libraries through a Pictet–Spengler cyclization/metal-catalyzed cross coupling/amidation sequence. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 11, p. 2646–2649, 1 jun. 2015.

PHAM, C.-D. et al. New cytotoxic 1,2,4-thiadiazole alkaloids from the Ascidian *Polycarpa aurata*. **Organic Letters**, v. 15, n. 9, p. 2230–2233, 3 maio 2013.

PISTOIA, R. P. et al. Synthesis of 2-acylselenophenes via iodine-promoted nucleophilic cyclization of [2-(butylselanyl)phenyl]-propynols. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 357, n. 16–17, p. 3655–3665, 16 nov. 2015.

PISTOIA, R. P. et al. Iodine-mediated regioselective 5-*endo*-dig electrophilic cyclization reaction of selenoenynes: synthesis of selenophene derivatives. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 4, n. 2, p. 277–282, 1 fev. 2017.

PROCHNOW, T. et al. Synthesis of 3-(organochalcogen) chalcogenazolo indoles via cascade cyclization of *N*-alkynylindoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 5, p. 2891–2900, 31 mar. 2019.

QIU, Y.-F. et al. Convenient and highly efficient routes to 2 *H*-chromene and 4-chromanone derivatives: iodine-promoted and *p*-toluenesulfonic acid catalyzed cascade cyclizations of propynols. **Chemistry - A European Journal**, v. 21, n. 8, p. 3480–3487, 16 fev. 2015.

RECCHI, A. M. S.; BACK, D. F.; ZENI, G. Sequential carbon-carbon/carbon-selenium bond formation mediated by iron(III) chloride and diorganyl diselenides: Synthesis and reactivity of 2-organoselenyl-naphthalenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 5, p. 2713–2723, 3 mar. 2017.

SAEED, A.; A. LARIK, F.; A. CHANNAR, P. Synthetic approaches to the multifunctional drug Ebselen and analogs: Past and present. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 312–324, 1 ago. 2016.

SCEPANIAK, J. J. et al. Tuning the reactivity of TEMPO by coordination to a lewis acid: Isolation and reactivity of  $MCl_3(\eta^1\text{-TEMPO})$  ( $M = Fe, Al$ ). **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 47, p. 19350–19353, 28 nov. 2012.

SCHEWE, T. Molecular actions of Ebselen—an antiinflammatory antioxidant. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 26, n. 6, p. 1153–1169, 1 out. 1995.

SCHNEIDER, C. C. et al. Efficient and highly selective method for the synthesis of 4-iodo-3-substituted 1*H*-isoselenochromenes and -isothiochromenes. **Synthesis**, v. 3, n. 3, p. 413–418, 2011.

SKHIRI, A. et al. Access to (hetero)arylated selenophenes via palladium-catalysed stille, negishi or suzuki couplings or C–H bond functionalization reaction. **ChemCatChem**, v. 9, n. 15, p. 2895–2913, 9 ago. 2017.

SONOGASHIRA, K. Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp<sup>2</sup>-carbon halides. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 653, n. 1, p. 46–49, 1 jul. 2002.

STEFANI, H. et al. Iron(III)-promoted synthesis of substituted 4 *H*-chalcogenochromenes and chemoselective functionalization. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, n. 13, p. 3163–3172, 29 abr. 2019.

STEIN, A. L. et al. Synthesis of Fused 4-Iodoselenophene[2,3-*b*]thiophenes by Electrophilic Cyclization of 3-Alkynylthiophenes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 4, p. 705–710, 1 fev. 2010.

STEIN, A. L. et al. Application of Copper(I) iodide/diorganoyl dichalcogenides to the synthesis of 4-organochalcogen isoquinolines by regioselective C–N and C–chalcogen bond formation. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, n. 34, p. 10602–10608, 20 ago. 2012.

STEIN, A. L. et al. FeCl<sub>3</sub>-diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-organochalcogen-3-alkynylthiophenes: Synthesis of chalcogenophene[2,3-

*b*]thiophenes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 18, p. 2972–2978, 17 abr. 2013.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. **Chemical Communications**, v. 51, n. 85, p. 15522–15525, 27 ago. 2015.

STEIN, A. L.; ROSÁRIO, A. R.; ZENI, G. Synthesis of 3-organoseleno-substituted quinolines through cyclization of 2-aminophenylprop-1-yn-3-ols promoted by iron(III) chloride with diorganyl diselenides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 25, p. 5640–5648, 30 jul. 2015.

SUZUKI, A. cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct c-c bonds (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 50, n. 30, p. 67220–6737, 13 jul. 2011.

SWAMY, N. K.; YAZICI, A.; PYNE, S. G. Copper-mediated cyclization–halogenation and cyclization–cyanation reactions of  $\beta$ -hydroxyalkynes and *o*-alkynylphenols and anilines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 10, p. 3412–3419, 21 maio 2010.

TAKIMIYA, K. et al. Facile synthesis, structure, and properties of benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]dichalcogenophenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 25, p. 10569–10571, 1 dez. 2005.

TAKIMIYA, K. et al. Organic semiconductors based on [1]benzothieno[3,2-*b*][1]benzothiophene substructure. **Accounts of Chemical Research**, v. 47, n. 5, p. 1493–1502, 20 maio 2014.

TAN, H. et al. Selenium Species: current status and potentials in cancer prevention and therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 1, p. 75, 25 dez. 2018.

TAVADYAN, L. et al. Antioxidant properties of selenophene, thiophene and their aminocarbonitrile derivatives. **Antioxidants**, v. 6, n. 2, p. 22, 24 mar. 2017.

TRUL, A. A. et al. Organosilicon dimer of BTBT as a perspective semiconductor material for toxic gas detection with monolayer organic field-effect transistors. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 6, n. 36, p. 9649–9659, 20 set. 2018.

VELASQUEZ, D. et al. Selective inhibition of MAO-A activity results in an antidepressant-like action of 2-benzoyl 4-iodoselenophene in mice. **Physiology and Behavior**, v. 170, p. 100–105, 1 mar. 2017.

WANG, T. et al. Cobalt-catalyzed carbon–sulfur/selenium bond formation: synthesis of benzo[*b*]thio/selenophene-fused imidazo[1,2-*a*]pyridines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 20, p. 3721–3725, 23 maio 2018.

WEI, W. et al. High mobility solution-processed C<sub>8</sub>-BTBT organic thin-film transistors via UV-ozone interface modification. **J. Mater. Chem. C**, v. 5, n. 40, p. 10652–10659,

19 out. 2017.

WEN, S.; LIU, W.; LIANG, Y. Convenient synthesis of polysubstituted 3-iodofurans through the tandem ring-opening/cyclization reaction of 1-alkynyl-2,3-epoxy alcohols. **Synthesis**, v. 2007, n. 21, p. 3295–3300, 16 nov. 2007.

WILLIAMS, D. B. G.; LAWTON, M. Drying of organic solvents: quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8351–8354, 17 dez. 2010.

WIRTH, T. **Organoselenium chemistry**: Modern developments in organic synthesis. Alemanha: Springer, 2000.

WOOD, S. et al. Natures of optical absorption transitions and excitation energy dependent photostability of diketopyrrolopyrrole (DPP)-based photovoltaic copolymers. **Energy & Environmental Science**, v. 8, n. 11, p. 3222–3232, 28 out. 2015.

XU, J. et al. Synthesis of 3-(arylsulfonyl)benzothiophenes and benzoselenophenes via TBHP-initiated radical cyclization of 2-alkynylthioanisoles or -selenoanisoles with sulfinic acids. **Organic Letters**, v. 19, n. 23, p. 6292–6295, 1 dez. 2017a.

XU, W. et al. Diseleno[2,3-*b*:3',2'-*d*]selenophene and diseleno[2,3-*b*:3',2'-*d*]thiophene: building blocks for the construction of [7]helicenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 20, p. 11192–11197, 20 out. 2017b.

XU, W. et al. Selenophene-based heteroacenes: synthesis, structures, and physicochemical behaviors. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 19., p. 12154–12163, 5 out. 2018.

YAMAMOTO, Y. Synthesis of heterocycles via transition-metal-catalyzed hydroarylation of alkynes. **Chem. Soc. Rev.**, v. 43, n. 5, p. 1575–1600, 10 fev. 2014.

YAN, W. et al. Naphthalene-diimide selenophene copolymers as efficient solution-processable electron-transporting material for perovskite solar cells. **Organic Electronics**, v. 67, p. 208–214, 23 jan. 2019.

YANG, L. et al. Uncommon aggregation-induced emission molecular materials with highly planar conformations. **Advanced Optical Materials**, v. 6, n. 9, p. 1–9, 28 fev. 2018.

YANG, Y.-N. et al. Enhancement of non-homologous end joining DNA repair capacity confers cancer cells resistance to the novel selenophene compound, D-501036. **Cancer Letters**, v. 309, n. 1, p. 110–118, 1 out. 2011.

YUE, D.; DELLA CÁ, N.; LAROCK, R. C. Syntheses of isochromenes and naphthalenes by electrophilic cyclization of acetylenic arenecarboxaldehydes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 9, p. 3381–3388, 6 abr. 2006.

YUE, D.; YAO, T.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-disubstituted benzo[*b*]furans by

the palladium-catalyzed coupling of *o*-iodoanisoles and terminal alkynes, followed by electrophilic cyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 25, p. 10292–10296, 11 nov. 2005.

ZHANG, X. et al. Synthesis of substituted quinolines by the electrophilic cyclization of *N*-(2-alkynyl)anilines. **Tetrahedron**, v. 66, n. 6, p. 1177–1187, 6 fev. 2010.





## APÊNDICE A

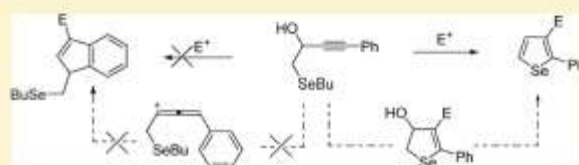
## Electrophilic Cyclization Involving Carbon–Selenium/Carbon–Halide Bond Formation: Synthesis of 3-Substituted Selenophenes

Kamila Kaiser Casola,<sup>†</sup> Matheus Rick Gomes,<sup>†</sup> Davi Fernando Back,<sup>‡</sup> and Gilson Zeni<sup>\*,†,‡</sup>

<sup>†</sup>Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos and <sup>‡</sup>Laboratório de Materiais Inorgânicos, CCNE, UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul 97105-900, Brazil

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** The butylselenyl propargyl alcohols reacted with iodine to afford 3-iodoselenophenes. The change of nucleophile position from propargyl to homopropargyl was crucial for the aromatization and formation of selenophene rings. The experiments revealed that bromine and *N*-bromosuccinimide were not able to cyclize the butylselenyl propargyl alcohols; however, when the bromine source was copper(II) bromide the corresponding 3-bromoselenophenes were obtained in good yields. In addition, the reaction of butylselenyl propargyl alcohols with diorganyl diselenides catalyzed by copper(I) iodide gave the 3-(organoselanyl)selenophenes. The reaction took place with aromatic rings substituted by either electron-donating or -withdrawing groups in the alkynes and propargyl positions. The steric effects of substituents were dominant in determining the yields, whereas electronic effects had only a minor influence. Furthermore, by monitoring the reaction by <sup>1</sup>H NMR, we were able to identify the key intermediate, which supported the elaboration of a proposed reaction mechanism. The 3-iodoselenophenes prepared allowed the synthesis of multifunctional selenophenes via application in metal-catalyzed coupling reactions, such as Sonogashira, Ullmann and Suzuki type reactions.

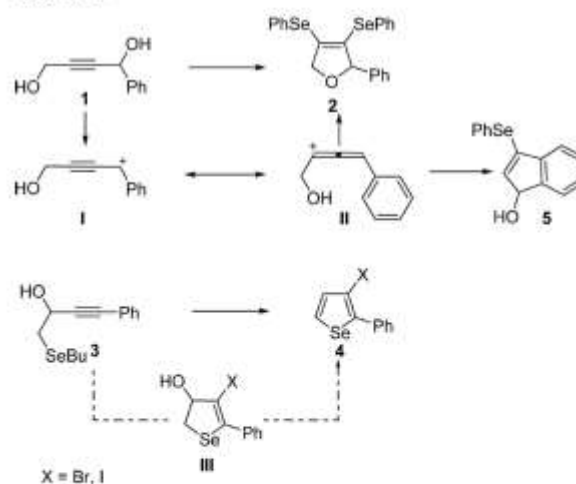


### ■ INTRODUCTION

Organoselenium compounds form a powerful class of reagents that have attracted attention because of their participation in several biological processes<sup>1</sup> and especially because they are essential nutrients for the human body.<sup>2</sup> A simple introduction of an organoselenium group into molecules with pharmacological potential can greatly increase their effects.<sup>3</sup> Consequently, during the past few years research efforts have been developed for the introduction of selenium moieties in organic substrates.<sup>4</sup> The traditional methods for the construction of carbon–selenium bonds include the addition of either nucleophilic,<sup>5</sup> electrophilic<sup>6</sup> or radical selenium reagents<sup>7</sup> into organic molecules. In the context of organoselenium compounds, selenophenes have been widely studied because of their intrinsic biological activity. Many selenophenes exhibit remarkable antitumor,<sup>8</sup> antibacterial,<sup>9</sup> antinociceptive,<sup>10</sup> anti-convulsant,<sup>11</sup> antidepressant,<sup>12</sup> antioxidant,<sup>13</sup> and antiapoptotic activities.<sup>14</sup> Substituted selenophenes have been also reported to have an anti-inflammatory activity in association with an analgesic effect.<sup>15</sup> They also represent versatile synthetic building blocks in advanced materials, such as film transistors,<sup>16</sup> solar cells<sup>17</sup> and semiconductors.<sup>18</sup> Moreover, they could be useful to energy storage applications.<sup>19</sup> Thus, several synthetic protocols have been developed to prepare selenophenes. The addition of either electrophilic or nucleophilic selenium reagents to acyclic substrates containing the  $\pi$ -system, followed by an intramolecular cyclization reaction, is one of the most efficient processes to the preparation of selenophenes.<sup>20</sup> Another successful way to obtain these heterocycles is the

intramolecular cyclization of previously prepared organochalcogenyl substrates.<sup>21</sup> In a previous study, we demonstrated that propargyl alcohol **1**, under electrophilic cyclization conditions, gave the 2,5-dihydrochalcogenophenes **2** instead of aromatic chalcogenophene derivatives **4** (Scheme 1).<sup>22</sup> In

**Scheme 1**



Received: May 3, 2018

Published: May 30, 2018

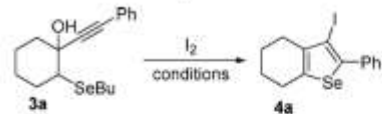


addition, the iodine cyclization of propargyl alcohol **1** is a well-known process for construction of indene derivatives **5** via Meyer–Schuster rearrangement.<sup>23</sup> We believe that the presence of phenyl and hydroxyl groups at the propargyl position was essential to provide the allene **II** intermediate, which guided the formation of 3,4-dihydro-selenophenes **2** with two electrophilic species in the ring or the formation of indenenes **5**, preventing the aromatization of the system. In principle, the change of the nucleophile source position to homopropargyl would lead to substrate **3**, which upon cyclization and dehydration of the intermediate **III** may furnish the chalcogenophene rings **4**. In order to test our hypothesis butylselenanyl propargyl alcohols **3** reacted with a halogen source to form the 3-haloselenophenes **4** (Scheme 1). The major advantage of this approach is that the selenophenes were obtained in a one step reaction, avoiding the use of oxidant to aromatization of the dihydro-selenophenes. Another feature of our methodology is the use of electrophilic cyclization reaction,<sup>24</sup> which is one of the most powerful procedures for the preparation of heterocycles with concomitant carbon–halogen bond formation, showing a great application in the organic synthesis.

## RESULTS AND DISCUSSION

In order to study the optimization of the reaction conditions, we first synthesized the starting materials from the corresponding carbonyl compounds. The synthesis proceeded via alkyne introduction through lithium acetylide addition to the carbonyl moiety of  $\alpha$ -bromo ketones. The introduction of a selenium alkyl group was carried out via a nucleophilic substitution using lithium butylselenolate, generated by the reaction of elemental selenium (1 equiv) with *n*-butyllithium (1 equiv), in tetrahydrofuran at  $-78$  °C for 30 min. Our first experiment in the cyclization process involved the addition of iodine (3 equiv) to the solution of butylselenanyl propargyl alcohol **3a** (0.25 mmol) in dichloromethane (5 mL) and sodium bicarbonate (2 equiv), under an argon atmosphere at room temperature. This condition resulted in the complete consumption of butylselenanyl propargyl alcohol **3a**; however, a lower yield of the cyclized product was obtained after 16 h at room temperature (Table 1, entry 1). Because the presence of water, released by dehydration, could be critical to the success of the reactions, we repeated the previous condition by adding 4 Å molecular sieves instead of base. After 16 h, the starting material **3a** was completely consumed, giving the product in 60% yield (Table 1, entry 2). The fact that the yield increased, established that the presence of water could harm the cyclization reaction. However, an even greater yield was observed when the reaction was carried out in the absence of both base and adsorbent, indicating that they affected the yield (Table 1, entry 3). We then investigated the influence of solvents in the yield of **4a** formation. It was found that iodine did not react with butylselenanyl propargyl alcohol **3a** in acetonitrile, resulting in the complete recovery of the starting material (Table 1, entry 4). Tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dichloroethane, nitromethane and ethanol were tested as alternative solvents, but the reaction yields were significantly lower than that of dichloromethane (Table 1, entries 5–9). The results described above pointed to dichloromethane as the appropriate solvent. Further screening revealed that the yield of **4a** was increased to 76% when the temperature was increased to 40 °C (Table 1, entry 10). To optimize the quantity of iodine, 1.5 and 1.0 equiv were tested and the use of 1.0 equiv gave results comparable to those obtained at 3.0 and 1.5 equiv (Table 1, entries 11 and 12).

**Table 1.** Effect of Different Reaction Parameters on the Preparation of 3-Iodoselenophene **4a**<sup>a</sup>

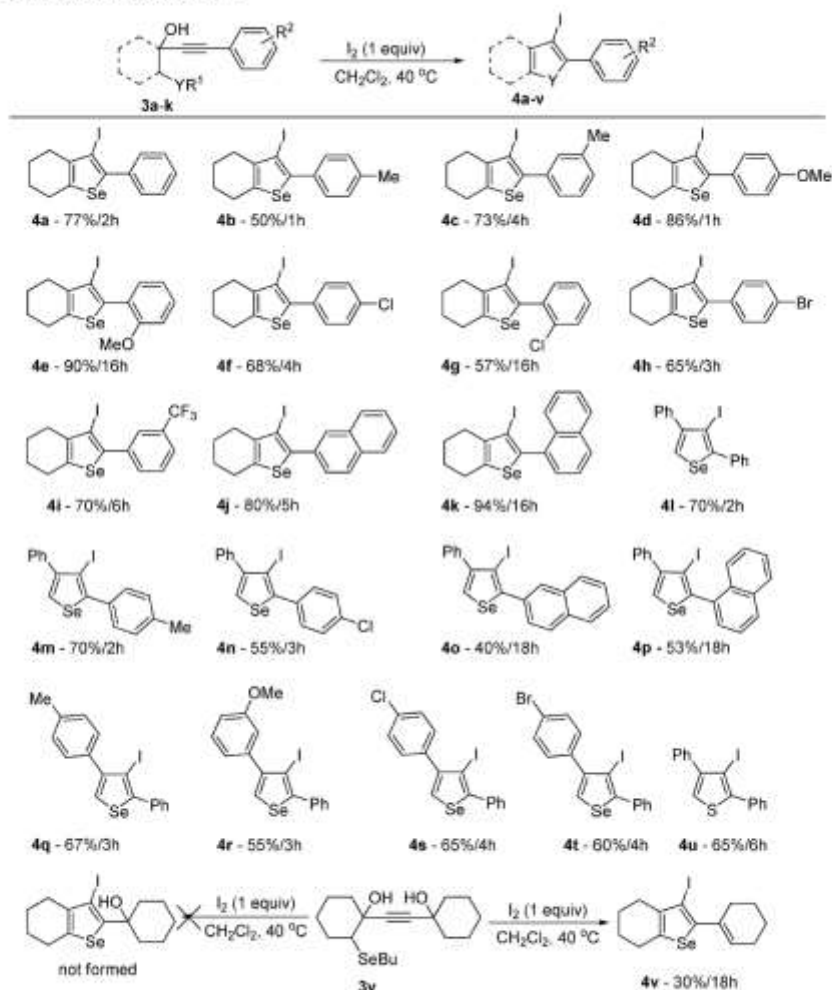


entry	I <sub>2</sub> (equiv)	solvent	temperature (°C)	time (h)	yield (%)
1	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	16	48 <sup>b</sup>
2	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	16	60 <sup>c</sup>
3	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	16	70
4	3	CH <sub>3</sub> CN	25	16	N.R.
5	3	THF	25	16	52
6	3	1,4-dioxane	25	16	45
7	3	DCE	25	16	40
8	3	CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	25	16	53
9	3	EtOH	25	16	60
10	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	16	76
11	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	16	78
12	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	16	77
13	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	16	82 <sup>d</sup>
14	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	16	63 <sup>d</sup>
15	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	3	78 <sup>d</sup>
16	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	2	77 <sup>d</sup>
17	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	1	67 <sup>d</sup>
18	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	2	70 <sup>d,e</sup>
19	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	2	59 <sup>d,f</sup>
20	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	3	34 <sup>g</sup>

<sup>a</sup>The reaction was performed by the addition of I<sub>2</sub> to a solution of **1a** (0.25 mmol) in an appropriate solvent (5 mL), under an argon atmosphere at room temperature. <sup>b</sup>NaHCO<sub>3</sub> (2 equiv) was used. <sup>c</sup>4 Å molecular sieves was used. <sup>d</sup>The reaction was carried out under air atmosphere in an open flask. <sup>e</sup>3 mL of solvent was used. <sup>f</sup>1 mL of solvent was used. <sup>g</sup>Bromine (1 equiv) was used as halogen source.

These results led us to conclude that 1.0 equiv of iodine was sufficient to obtain the selenophene **4a** in acceptable yield. Better yield was obtained when the reaction was carried out under air atmosphere, but it was not improved when combined with room temperature (Table 1, entries 13 and 14). The reaction times were determined via the reaction progress, which was monitored by gas chromatography and thin layer chromatography. The analysis of this parameter indicated some similarities in the yields when the reaction time was 2 and 3 h, but a slight decrease in the yield was observed with 1h (Table 1, entries 15–17). The influence of increasing the concentration on the lowering of yields was apparent by conducting the reaction with 2 and 3 mL of dichloromethane (Table 1, entries 18–19). Bromine was next examined as a source of the halogen to promote the cyclization. This modified condition did not give the corresponding 3-bromoselenophenes (Table 1, entry 20). Because of operational advantage, the comparative analyses of the reaction conditions described in entry 13 vs 16, led us to conclude that the best reaction condition for the preparation of 3-iodoselenophene **4a** was the addition of iodine (1 equiv) to a solution of butylselenanyl propargyl alcohol **3a** (0.25 mmol) in dichloromethane (5 mL) under air atmosphere at 40 °C for 2 h. The above conditions were applied to other butylselenanyl propargyl alcohols **3** to examine the influence of different functional groups in the outcome of reaction. These results are presented in Table 2.

At the beginning, we studied the effect of different substituents directly bonded to alkyne fixing a bulky group in

Table 2. Synthesis of 3-Iodoselenophenes 4<sup>a</sup>

<sup>a</sup>The reaction was performed by the addition of  $I_2$  to a solution of **3a** (0.25 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (5 mL), under air atmosphere in an open flask at  $40\text{ }^\circ\text{C}$  for the time indicated in the table.

the propargylic position of the butylselenanyl propargyl alcohols **3**. The experiments showed that electronic effects had a little influence on the reaction yields because both electron withdrawing and electron donating groups provided the corresponding selenophenes in similar yields (Table 2, **4a–k**). However, the results revealed that the steric effects of some substituents influenced in the reaction time and, consequently, in the reactivity of substrates. For example, butylselenanyl propargyl alcohols having an *ortho*-aryl or 2-naphthyl group in the alkyne gave the selenophenes in moderate to good yields but at longer reaction times (Table 2, **4e**, **4g** and **4k**). Regarding the substrates bearing a phenyl substituent at the propargyl position, we found a very similar behavior to the previous one, whereas the steric effect influenced on the reactivity of the substrates and on the reaction yields (Table 2, **4l–p**). By contrast, neither steric nor electronic effects of different groups, located in the propargylic position, significantly influenced on the reaction outcome (Table 2, **4q–t**). Further studies showed that the reaction of butylthio propargyl alcohol with iodine proceeded smoothly to give the desired 3-iodothiophene **4u** in 65% yield, under the optimized reaction

conditions (Table 2, **4u**). In the case of telluride derivatives, a limitation of this cyclization was observed, and the use of butyltelluro propargyl alcohol as a starting material failed to give the expected 3-iodotellurophene correspondent. When butylselenanyl propargyl alcohol **3v** was employed as substrate, the cyclohexenylselenophene **4v** was obtained instead of the corresponding selenophene (Table 2, **4v**). We believe that, in this case, iodine acts to both promote aromatization of the selenophene portion and form the double bond in cyclohexane, via a dehydration process.<sup>25</sup> The results of summarized in Table 2 indicate that the substrates having a bulky group directly bonded to alkyne gave the products, in some cases, in excellent yields, however with a longer reaction time, indicating a lower reactivity of these substrates. This could be explained by analyzing the structure of the iodonium ion intermediate **IV** (Figure 1); the existence of a bulky group at the C-2 position of iodonium probably difficult the selenium approach decreasing the reactivity.

There are a variety of ways to introduce a bromine at the 3-position of selenophenes.<sup>26</sup> However, there are a limited number of methodologies capable of promoting the cyclization



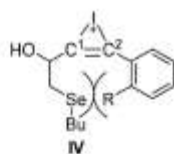


Figure 1.

and introducing the bromine atom into selenophene in a one pot condition. In order to expand the synthetic application of iodine cyclization methodology, we developed a systematic study to optimize the reaction conditions to prepare 3-bromoselenophenes using different bromine sources. As shown in Table 1 (entry 20), when bromine was used as a halogen source instead of iodine, the reaction with butylselenanyl propargyl alcohol **3a** was not satisfactory, giving the 3-bromoselenophene in 34% yield. To this end, we performed experiments using different temperatures, solvents, and bromine sources. Using the standardized conditions developed for the optimized preparation of **4a**, the butylselenanyl propargyl alcohol **3c** reacted with bromine in dichloromethane at 40 °C, providing the 3-bromoselenophene **6a** in 30% yield (Table 3,

**Table 3.** Effect of Different Reaction Parameters on the Preparation of 3-Bromoselenophene **6a**<sup>a</sup>

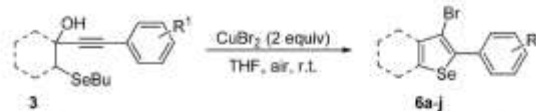
entry	bromine source (equiv)	solvent	temperature (°C)	yield (%)
1	Br <sub>2</sub> (1.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	30
2	NBS (2.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40	27
3	CuBr <sub>2</sub> (1.0)	THF	25	20
4	CuBr <sub>2</sub> (1.5)	THF	25	43
5	CuBr <sub>2</sub> (2.0)	THF	25	73

<sup>a</sup>The reaction was performed by the addition of bromine source to a solution of **1f** (0.25 mmol) in an appropriate solvent (5 mL), for 18 h under air atmosphere, at the temperature indicated in the table.

entry 1). Additional efforts to use bromine in this reaction such as changing temperature, solvents and the amount of bromine were unsuccessful to improve the yield of 3-bromoselenophene **6a**. The reaction of butylselenanyl propargyl alcohol **3c** with *N*-bromosuccinimide also furnished the 3-bromoselenophene **6a** in a low 27% yield (Table 3, entry 2). When CuBr<sub>2</sub> (1.0 equiv) was used as a bromine source and THF as solvent, the corresponding 3-bromoselenophene **6a** was obtained in 20% yield, accompanied by the starting material **3c** (Table 3, entry 3). However, increasing the amount of CuBr<sub>2</sub> to 2.0 equiv, a 73% yield of **6a** was obtained (Table 3, entries 4 and 5). These results suggest that Cu<sup>2+</sup> participates in the reaction both to activate the triple bond and as a bromine source. At this point, an increase in the temperature and the amount of CuBr<sub>2</sub> did not further improve the yield of **6a**. In order to investigate if the CuBr<sub>2</sub>/THF system, presented in Table 3, could be generalized, we next expanded these reaction conditions for other substituted butylselenanyl propargyl alcohols **3**. The results are summarized in Table 4.

As shown in Table 4, butylselenanyl propargyl alcohol having both electron rich and electron poor aromatic rings, directly bonded to alkyne, reacted with CuBr<sub>2</sub> to afford the

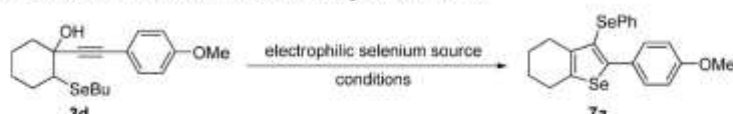
**Table 4.** Synthesis of 3-Bromoselenophenes<sup>a</sup>



entry	butylselenanyl propargyl alcohols <b>3</b>	3-bromo-selenophene <b>6</b>
1		 6a - 73%/4h
2		 6b - 50%/3h 80%/3h <sup>b</sup>
3		 6c - 66%/2h
4		 6d - 68%/5h
5		 6e - 57%/18h
6		 6f - 70%/5h
7		 6g - 80%/5h
8		 6h - 94%/15h
9		 6i - 50%/3h
10		 6j - 52%/6h

<sup>a</sup>Reactions were performed in the presence of **1** (0.25 mmol), CuBr<sub>2</sub> (2 equiv), using THF (3 mL) as solvent, at room temperature under aerobic conditions. <sup>b</sup>Reactions were performed at reflux temperature.

corresponding 3-bromoselenophenes **6a–j** in good yields (Table 4, entries 1–6). Similar to what was previously observed in the case of iodoseleophenes (Table 4, **4e** and **4g**), the butylselenanyl propargyl alcohol with *ortho*-substituted aryl and bulky naphthyl groups gave the products in moderate to excellent yields however, in a longer reaction time, suggesting that the spatial effect was more prominent than the electronic one (Table 4, entries 7–9). The cyclization of propargyl alcohol **3u**, which has a sulfide group as nucleophile, also

Table 5. Effect of Different Reaction Parameters on the Preparation of 7a<sup>4f</sup>


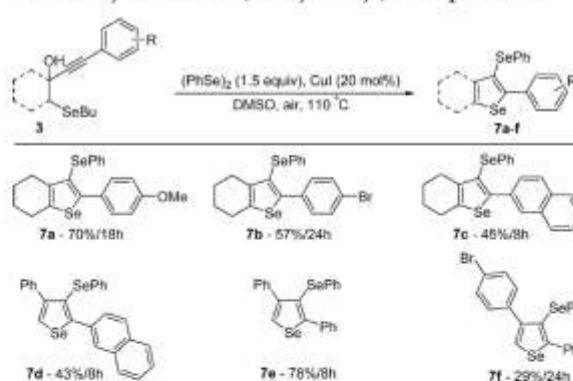
entry	catalyst	promoter	solvent	temperature (°C)	yield (%)
1	–	PhSeBr (2.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	trace
2	HCl(g)	(PhSe) <sub>2</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	25
3	FeCl <sub>3</sub> (1.5 equiv)	(PhSe) <sub>2</sub> (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	40
4	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (20 mol %)	(PhSe) <sub>2</sub> (1.5)	DCE	25	trace
5	CuI (20 mol %)	(PhSe) <sub>2</sub> (1.5)	DMSO	25	N.R.
6	CuI (20 mol %)	(PhSe) <sub>2</sub> (1.5)	DMSO	110	65
7	CuI (20 mol %)	(PhSe) <sub>2</sub> (1.0)	DMSO	110	62
8	CuI (20 mol %)	(PhSe) <sub>2</sub> (2.0)	DMSO	110	65

<sup>4f</sup>The reaction was performed in the presence of **3d** (0.25 mmol), catalyst, promoter and solvent (3 mL) under air atmosphere, for 18 h.

worked well giving the 3-bromothiophene **6j** in 62% yield (Table 4, entry 10).

After preparing 3-haloselenophenes, we turned our attention to the use of an electrophilic selenium source to promote the cyclization of butylselenanyl propargyl alcohol and to introduce an organoselenium moiety at the 3-position of selenophenes. Initial attempts to promote the cyclization of butylselenanyl propargyl alcohol by using a simple electrophilic selenium source, under conditions described in Table 1 (entry 16), were unsuccessful to afford the desired 3-(phenylselenanyl)-selenophene **7a** (Table 5, entry 1). Only a small amount of starting butylselenanyl propargyl alcohol **3d** was cyclized to give the product when hydrogen chloride gas was used as a promoter (Table 5, entry 2). As further applications of diorganyl diselenides, we described the use of iron(III)/diorganyl diselenides<sup>27</sup> and copper(I)/diorganyl diselenides<sup>28</sup> as cooperative partners to the cyclization of unsaturated substrates. In this case, diorganyl diselenides have a dual role by acting as cyclizing agents and to introduce an organoselenium group at the structure of the substrates. Generally, in our studies, the reaction with iron is carried out with catalytic or equimolar amount of iron(III) chloride, without the addition of any additives. Herein, neither catalytic nor equimolar amount of iron(III) chloride was able to promote the cyclization of butylselenanyl propargyl alcohol **3d** to deliver the selenophene **7a** in acceptable yields (Table 5, entries 3 and 4). Further experiments using iron(III) chloride and changing other reaction parameters, such as solvent, temperature and molar ratio of reagents, proved unsuccessful to increase the yields of desired selenophene **7a**. The use of copper(I) iodide as catalyst and changing the solvent to DMSO and temperature to 110 °C were very positive to improve the product yields (Table 5, entries 6–8). After these experiments, we concluded that the best reaction conditions to prepare the selenophene **7a**, starting from the butylselenanyl propargyl alcohol **3d**, was the use of copper(I) iodide (20 mol %) in DMSO (3 mL) at 110 °C for 18 h in the absence of inert atmosphere (Table 5, entry 6). Under these conditions, substituted butylselenanyl propargyl alcohols were transformed into their corresponding 3-(phenylselenanyl)selenophenes **7a–f** in moderate to good yields as shown in Table 6.

The results presented in Table 6 indicate that electronic and steric effects of substituents influenced the reaction yields because aryl groups bearing electron-donating directly bonded to the alkyne gave better yield than those of aromatic rings with

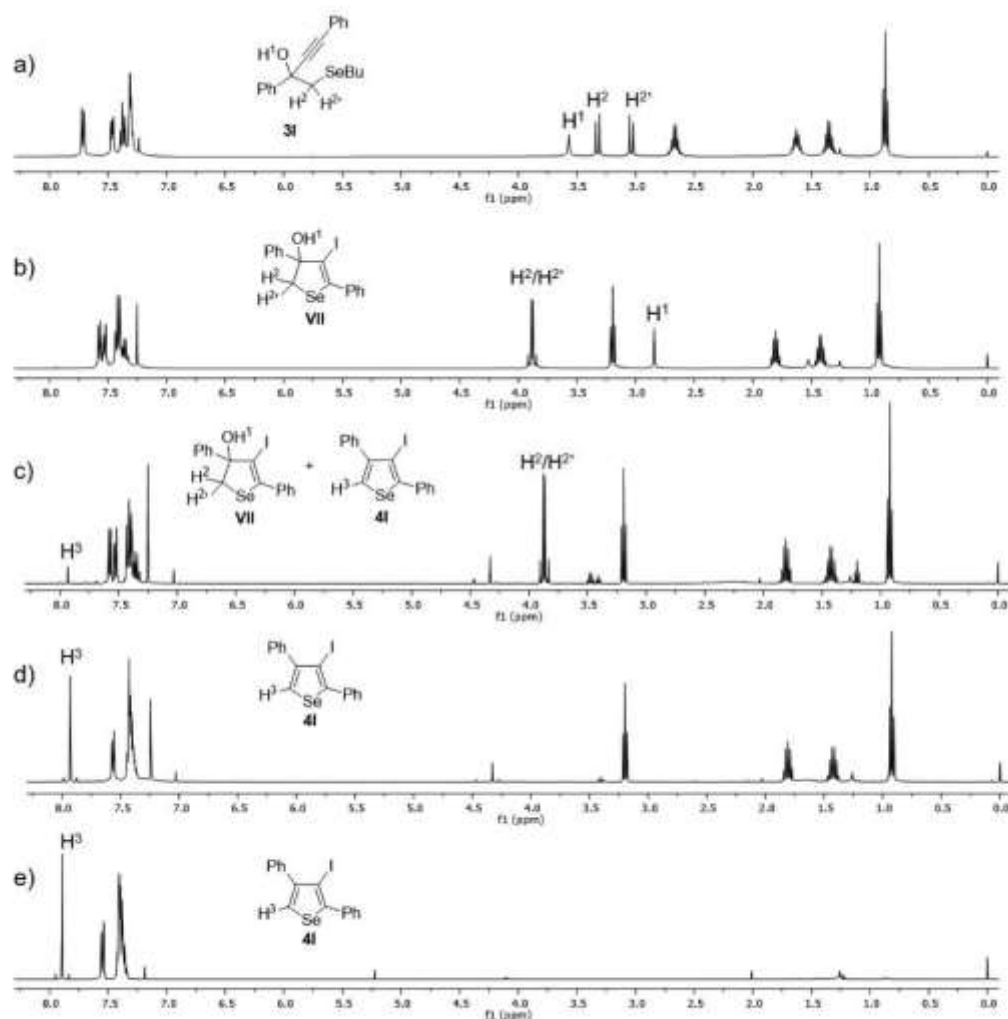
Table 6. Synthesis of 3-(Phenylselenanyl)selenophenes 7<sup>4f</sup>

<sup>4f</sup>Reactions were performed in the presence of **3** (0.25 mmol), PhSePh (1.5 equiv), CuI (20 mol %), using DMSO (3 mL) as solvent, at 110 °C, for the time indicated in the table, under aerobic conditions.

electron-withdrawing groups (Table 6, **7a** and **7b**). Probably, the presence of an electron-donating group in the aromatic ring increases the electron density of  $\pi$ -bonds, favoring the formation of copper  $\pi$ -complex intermediate. When the reaction was carried out with butylselenanyl propargyl alcohol, having a naphthyl group in the alkyne position, the selenophenes **7c** and **7d** were formed in moderate yields, presumably because of the steric effect around the triple bond (Table 6, **7c,d**). The presence of unsubstituted phenyl group in the structure of butylselenanyl propargyl alcohol was compatible with the reaction conditions giving the corresponding selenophene **7e** in good yields however, the presence of substituted aryl group at the propargyl position exerted negative effects in the yield (Table 6, **7f**).

In order to get deep insight into the reaction intermediates and the cyclization mechanism of selenophene formation, the <sup>1</sup>H NMR spectra of the reaction of butylselenanyl propargyl alcohol **3l** with iodine were recorded from time to time until to be completed (Figure 2). The <sup>1</sup>H NMR spectra of the butylselenanyl propargyl alcohol **3l** present the characteristic signals for two homopropargyl hydrogen atoms (3.15 and 3.26 ppm), the hydrogen on the hydroxyl group (3.6 ppm) and the typical signals of linear butyl chain directly bonded to the selenium atom (0.95, 1.26, 1.56, and 2.57 ppm) (Figure 2, a). After 1 h reacting with iodine, the <sup>1</sup>H NMR spectrum was





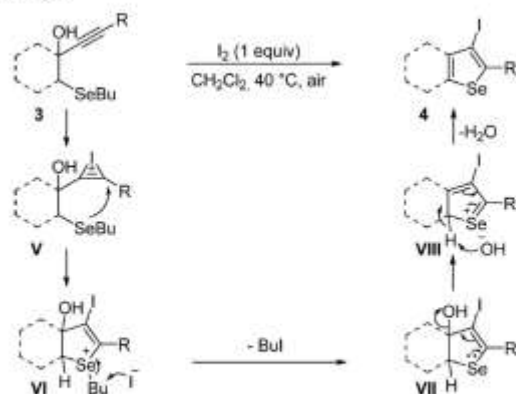
**Figure 2.**  $^1\text{H}$  NMR spectra in  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz): (a) 1-(butylselenanyl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol **3I**; (b) reaction of 1-(butylselenanyl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol **3I** with iodine, under the optimized reactions at 1 h; (c) reaction of [1-(butylselenanyl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol **3I** with iodine, under the optimized reactions at 3 h]; (d) reaction of 1-(butylselenanyl)-2,4-diphenylbut-3-yn-2-ol **3I** with iodine, under the optimized reactions at 8 h; (e) selenophene **4I** isolated and purified.

significantly different from the starting material. The most notable difference is the clear changing in the position of the hydrogen atom on the hydroxyl group, the methylene from homopropargyl position and the methylene directly bonded to the selenium atom (Figure 2, b). The presence of the methylene group at 3.9 ppm and the change in the position of methylene group bonded to the selenium atom strongly indicate that the butyl group is removed before the aromatization of the system. To check this hypothesis one aliquot of reaction was further analyzed by the gas chromatography–mass spectrometry, which showed the presence of butyl iodide and a product ion at  $m/z$  426, which we attributed to the intermediary **VII**. This experiment confirms that the butyl group bonded to the selenium atom is replaced before the dehydration/aromatization. After 3 h, we observed the disappearance of the hydrogen on hydroxyl group and the presence of a singlet in 7.9 ppm attributed to the hydrogens  $\text{H}_3$  of the selenophene ring (Figure 2, c). After 8 h, the NMR spectrum indicated the presence of butyl iodide and

the complete aromatization of the 2,3-dihydro-selenophene (Figure 2, d). On the basis of these results, it can be reasonably deduced that cyclization and the removal of butyl group from the selenium atom is a very fast process and once it has occurred the next step is the aromatization. Supported for the structural assignment of the key intermediate **VII**, the proposed reaction pathway for the cyclization reaction of butylselenanyl propargyl alcohol **3** with iodine is shown in Scheme 2. The nucleophilic antiattack of the selenium atom at the  $\text{C}_1$  of iodonium ion **V** produces the 2,3-dihydro-selenophene salt **VII**. The removal of the alkyl group, through  $\text{S}_{\text{N}}2$  displacement, promoted by iodide anion, gives the 2,3-dihydro-selenophene **VII**. Dehydration followed by aromatization gives the selenophenes **4**.

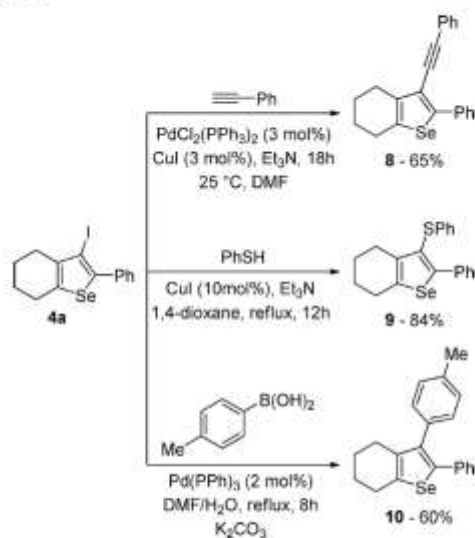
Despite the potential utility of haloselenophenes, the presence of a halogen group bonded to the carbon  $\text{sp}^2$ -hybridized makes these compounds very useful building blocks for the synthesis of multifunctional structures. To determine the synthetic potential of the 3-iodoselenophenes obtained, we

Scheme 2



investigated their application in the copper and palladium-catalyzed cross-coupling reactions. First, with the aim to introduce an alkyne at the 3-position of selenophenes, we examined the behavior of 3-iodoselenophene under the Sonogashira reaction conditions.<sup>29</sup> Thus, the reaction of 3-iodoselenophene **4a** with commercially available phenylacetylene at room temperature in the presence of  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (3 mol %),  $\text{CuI}$  (3 mol %),  $\text{Et}_3\text{N}$ , in DMF gave the corresponding 3-alkynylselenophene **8** in 65% yield (Scheme 3). Additional

Scheme 3



reaction of 3-iodoselenophene **4a** with benzenethiol in the presence of  $\text{CuI}$  (10 mol %),  $\text{Et}_3\text{N}$  and 1,4-dioxane under reflux gave the 3-thiophenylselenophene **9** via the Ullman-type cross-coupling conditions<sup>30</sup> (Scheme 3). After that, we moved on to explore the application of 3-iodoselenophenes in the Suzuki cross-coupling reaction.<sup>31</sup> The reaction of 3-iodoselenophene **4a** with *p*-tolylboronic acid using  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2 mol %) as catalyst,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  as base in a mixture of DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ , under reflux, afforded the 2-aryl-3-phenylselenophene **10** in 60% yield (Scheme 3).

## CONCLUSION

In summary, we described the preparation of three classes of selenophenes using butylselenanyl propargyl alcohols as substrate. When we reacted butylselenanyl propargyl alcohols with iodine, the reaction afforded 3-iodoselenophenes; the use of copper(II) bromide gave 3-bromoselenophenes and the reaction with diorganyl diselenides, catalyzed by copper(I) iodide, led to 3-(organoselenanyl)selenophenes. The experiments revealed that the reactivity of butylselenanyl propargyl alcohols was not influenced by the electronic effects; however, the presence of a bulky group at the aromatic ring bonded to the alkyne decreased the reactivity. The reaction was monitored by  $^1\text{H}$  NMR and gas chromatography–mass spectrometry. These studies strongly indicate that the butyl group is removed before aromatization, affording valuable insights into the mechanism of the cyclization reaction. We also showed that 3-iodoselenophenes prepared were very useful as substrates for the transition-metal catalyst reactions. The regiochemistry of the cyclization step and the structures of selenophenes prepared were unambiguously determined by the single-crystal X-ray diffraction. The CCDC 1837823, 1837821, 1837836, 1837820, and 1837822 contain the supplementary crystallographic data for the compounds **4a**, **4g**, **4s**, **6g** and **8**, respectively.

## EXPERIMENTAL SECTION

**Materials and Methods.** Proton nuclear magnetic resonance spectra ( $^1\text{H}$  NMR) were obtained on a NMR spectrometer at 400 MHz. Spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm, referenced to the solvent peak of  $\text{CDCl}_3$  or tetramethylsilane (TMS) as the external reference. Data are reported as follows: chemical shift ( $\delta$ ), multiplicity, coupling constant ( $J$ ) in Hertz and integrated intensity. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra ( $^{13}\text{C}$  NMR) were obtained on a 400 NMR spectrometer at 100 MHz. Spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  solutions. Chemical shifts are reported in ppm, referenced to the solvent peak of  $\text{CDCl}_3$ . Abbreviations to denote the multiplicity of a particular signal are s (singlet), d (doublet), t (triplet), quart (quartet), quint (quintet), sext (sextet), dd (double doublet) and m (multiplet). High resolution mass spectra were recorded on a mass spectrometer using electrospray ionization (ESI). Column chromatography was performed using Silica Gel (230–400 mesh). Thin layer chromatography (TLC) was performed using Gel GF254, 0.25 mm thickness. For visualization, TLC plates were either placed under ultraviolet light, or stained with iodine vapor, or acidic vanillin. Most reactions were monitored by TLC for disappearance of starting material. The following solvents were dried and purified by distillation from the reagents indicated: tetrahydrofuran from sodium with a benzophenone ketyl indicator. All other solvents were ACS or HPLC grade unless otherwise noted. Air- and moisture-sensitive reactions were conducted in flame-dried or oven-dried glassware equipped with tightly fitted rubber septa and under a positive atmosphere of dry nitrogen or argon. Reagents and solvents were handled using standard syringe techniques. The  $\text{FeCl}_3$  was used in 99.99% purity purchased from commercial suppliers.

**General Procedure for the Synthesis of 3-Iodoselenophene 4a–v.** To a Schlenk tube, under ambient atmosphere, containing butylselenanyl-alkynol derivatives **3** (0.25 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) were added  $\text{I}_2$  (1.0 equiv, 0.25 mmol, 0.0635 g) and the reaction mixture at 40 °C was stirred until complete consumption of the starting material. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate ( $3 \times 5$  mL) and the combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography over silica gel to provide 3-iodoselenophene **4**.

**3-Iodo-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]selenophene 4a.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a light yellow solid. Yield: 0.075 g (77%); mp 60.5–62.3 °C.  $^1\text{H}$



NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.55–7.43 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 3H), 2.90–2.81 (m, 2H), 2.58–2.51 (m, 2H), 1.86–1.81 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 142.5, 142.1, 139.1, 137.4, 129.7, 128.2, 127.9, 86.9, 31.1, 27.9, 24.0, 23.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 388 (39), 207 (20), 181 (100), 165 (50), 115 (25), 77 (15). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Se [M + H]<sup>+</sup>: 388.9305, found 388.9311.

**3-Iodo-2-(*p*-tolyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4b.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as an orange solid. Yield: 0.071 g (70%); mp 63.4–65.8 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.40 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.87–2.81 (m, 2H), 2.56–2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.85–1.80 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 142.2, 142.1, 139.0, 137.8, 134.4, 129.4, 129.0, 86.7, 31.1, 27.9, 24.0, 23.2, 21.3. <sup>77</sup>Se NMR (77 MHz, in CDCl<sub>3</sub> with diphenyl diselenide as external reference)  $\delta$  (ppm) 673.4. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 402 (62), 275 (8), 195 (100), 165 (41), 115 (21), 77 (7). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Se [M + H]<sup>+</sup>: 402.9462, found 402.9456.

**3-Iodo-2-(*m*-tolyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4c.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow oil. Yield: 0.073 g (73%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.32–7.24 (m, 3H), 7.17–7.12 (m, 1H), 2.88–2.83 (m, 2H), 2.57–2.52 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.87–1.81 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 142.3, 137.9, 130.3, 128.7, 128.1, 126.7, 86.7, 31.1, 27.9, 24.0, 23.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 402 (59), 207 (7), 195 (100), 179 (23), 165 (32), 77 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Se [M + H]<sup>+</sup>: 402.9462, found 402.9469.

**3-Iodo-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4d.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow oil. Yield: 0.090 g (86%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.43 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86–2.81 (m, 2H), 2.55–2.50 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 159.4, 142.0, 141.9, 138.9, 130.8, 129.8, 113.7, 86.7, 55.3, 31.1, 27.9, 24.1, 23.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 418 (100), 291 (13), 211 (92), 165 (24), 105 (11), 77 (6). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>IOSe [M + H]<sup>+</sup>: 418.9411, found 418.9420.

**3-Iodo-2-(2-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4e.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as an orange solid. Yield: 0.094 g (90%); mp 108.7–110.5 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.41–7.26 (m, 2H), 7.03–6.91 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.89–2.83 (m, 2H), 2.56–2.50 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 156.5, 142.6, 138.3, 138.2, 132.1, 129.8, 126.2, 120.2, 111.1, 89.9, 55.5, 30.8, 27.8, 23.9, 23.2. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 418 (100), 276 (36), 211 (93), 131 (43), 115 (44), 77 (18). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>IOSe [M + H]<sup>+</sup>: 418.9411, found 418.9419.

**2-(4-Chlorophenyl)-3-iodo-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4f.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a brown solid. Yield: 0.072 g (68%); mp 74.0–75.8 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 2.90–2.79 (m, 2H), 2.58–2.47 (m, 2H), 1.90–1.68 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 142.9, 140.6, 139.3, 135.8, 133.9, 130.9, 128.5, 87.4, 31.1, 27.9, 24.0, 23.2. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 422 (58), 394 (7), 215 (100), 165 (32), 125 (11), 79 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClISe [M + H]<sup>+</sup>: 422.8916, found 422.8923.

**2-(2-Chlorophenyl)-3-iodo-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4g.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow solid. Yield: 0.060 g (57%); mp 99.5–101.1 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.51–7.40 (m, 1H), 7.37–7.24 (m, 3H), 2.93–2.83 (m, 2H), 2.59–2.49 (m, 2H), 1.89–1.81 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 143.3, 139.0, 138.2, 136.7, 134.1, 132.5, 129.7, 126.4, 90.5, 30.7, 27.9, 23.9, 23.1. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 422 (61), 231 (11), 215 (100), 179 (39), 165 (25), 79 (9). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClISe [M + H]<sup>+</sup>: 422.8916, found 422.8944.

**2-(4-Bromophenyl)-3-iodo-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4h.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as an orange solid. Yield: 0.076 g (65%); mp 57.3–59.9 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.50 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 2.91–2.80 (m, 2H), 2.59–2.49 (m, 2H), 1.89–1.78 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 143.0, 140.6, 139.3, 136.3, 131.5, 131.2, 122.2, 87.4, 31.1, 27.9, 24.0, 23.2. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 468 ([M + 2], 64), 466 (78), 259 (100), 165 (68), 126 (27), 89 (24). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrISe [M + H]<sup>+</sup>: 466.8411, found 466.8416.

**3-Iodo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4i.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a dark yellow solid. Yield: 0.080 g (70%); mp 71.5–73.2 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.78 (s, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.59–2.50 (m, 2H), 1.89–1.80 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 143.5, 140.1, 139.5, 138.3, 132.9, 130.8 (quart,  $J$  = 32.5 Hz), 128.8, 128.0, 126.5 (quart,  $J$  = 3.8 Hz), 124.6 (quart,  $J$  = 3.8 Hz), 124.0 (quart,  $J$  = 27.2 Hz), 87.9, 31.1, 27.9, 24.0, 23.2. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 456 (61), 249 (100), 207 (10), 178 (21), 165 (23), 79 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>ISe [M + H]<sup>+</sup>: 456.9179, found 456.9188.

**3-Iodo-2-(naphthalen-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4j.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a brown solid. Yield: 0.088 g (80%); mp 70.5–73.0 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.96 (s, 1H), 7.85–7.79 (m, 3H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.50–7.43 (m, 2H), 2.88–2.81 (m, 2H), 2.59–2.52 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 142.7, 142.1, 139.2, 134.8, 133.1, 132.8, 128.7, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5, 126.4, 126.3, 87.1, 31.1, 27.9, 24.0, 23.3. <sup>77</sup>Se NMR (77 MHz, in CDCl<sub>3</sub> with diphenyl diselenide as external reference)  $\delta$  (ppm) 678.1. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 438 (99), 231 (100), 165 (21), 139 (6), 115 (19), 79 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ISe [M + H]<sup>+</sup>: 438.9462, found 438.9471.

**3-Iodo-2-(naphthalen-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4k.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a brown solid. Yield: 0.103 g (94%); mp 108.0–110.7 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.91–7.86 (m, 2H), 7.83–7.79 (m, 1H), 7.52–7.44 (m, 4H), 2.93–2.86 (m, 2H), 2.61–2.55 (m, 2H), 1.92–1.83 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 143.0, 140.3, 138.2, 135.3, 133.6, 131.7, 128.8, 128.7, 128.1, 126.4, 126.2, 126.0, 125.0, 90.7, 30.8, 27.9, 24.0, 23.2. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 438 (70), 311 (53), 230 (100), 202 (95), 195 (43), 79 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ISe [M + H]<sup>+</sup>: 438.9462, found 438.9477.

**3-Iodo-2,4-diphenylselenophene 2l.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a light yellow solid. Yield: 0.072 g (70%); mp 119.8–121.2 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.90 (s, 1H), 7.57–7.53 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 8H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 148.8, 147.7, 139.7, 137.6, 129.9, 129.8, 128.3, 127.9, 127.7, 127.3, 85.8. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 410 (44), 282 (34), 202 (100), 141 (15), 101 (41), 77 (8). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ISe [M + H]<sup>+</sup>: 410.9149, found 410.9155.

**3-Iodo-4-phenyl-2-(*p*-tolyl)selenophene 4m.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a light yellow solid. Yield: 0.070 g (70%); mp 113.0–115.2 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.88 (s, 1H), 7.46–7.36 (m, 7H), 7.23–7.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 148.8, 147.9, 139.8, 138.3, 134.7, 129.8, 129.7, 129.1, 127.9, 127.7, 127.0, 85.6, 21.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 424 (100), 282 (80), 202 (73), 189 (14), 115 (16), 89 (24). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ISe [M + H]<sup>+</sup>: 424.9305, found 424.9317.

**2-(4-Chlorophenyl)-3-iodo-4-phenylselenophene 4n.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow solid. Yield: 0.061 g (55%); mp 99.8–102.0 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.93 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.44–7.35 (m, 7H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm)



149.0, 146.2, 139.5, 136.1, 134.5, 131.2, 129.8, 128.6, 127.9, 127.8, 127.6, 86.4. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 444 (89), 282 (100), 202 (89), 141 (41), 126 (17), 75 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{11}ClISe$  [M + H]<sup>+</sup>: 444.8759, found 444.8765.

**3-Iodo-2-(naphthalen-2-yl)-4-phenylselenophene 4o.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow solid. Yield: 0.046 g (40%); mp 115.0–117.9 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.03 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92–7.83 (m, 3H), 7.69 (dd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.47–7.36 (m, 5H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 149.0, 147.7, 139.7, 135.0, 133.1, 133.0, 129.8, 129.1, 128.2, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 126.6, 126.5, 86.1. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 460 (89), 252 (100), 207 (92), 151 (20), 135 (20), 73 (54). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{20}H_{14}ISe$  [M + H]<sup>+</sup>: 460.9305, found 460.9311.

**3-Iodo-2-(naphthalen-1-yl)-4-phenylselenophene 4p.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a brown solid. Yield: 0.061 g (53%); mp 157.0–158.0 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.02 (s, 1H), 7.92–7.86 (m, 2H), 7.83–7.78 (m, 1H), 7.53–7.34 (m, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 147.9, 146.0, 139.3, 135.3, 133.6, 131.6, 129.8, 129.2, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 126.4, 126.3, 126.1, 125.0, 89.4. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 460 (43), 333 (42), 252 (100), 165 (19), 126 (60), 133 (19). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{20}H_{14}ISe$  [M + H]<sup>+</sup>: 460.9305, found 460.9316.

**3-Iodo-2-phenyl-4-(*p*-tolyl)selenophene 4q.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as an orange solid. Yield: 0.048 g (45%); mp 89.1–92.0 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.88 (s, 1H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.44–7.35 (m, 3H), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 148.7, 147.5, 137.6, 137.5, 136.7, 129.9, 129.6, 128.6, 128.3, 127.0, 86.1, 21.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 424 (100), 282 (78), 215 (59), 202 (70), 141 (14), 101 (19). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{14}ISe$  [M + H]<sup>+</sup>: 424.9305, found 424.9311.

**3-Iodo-4-(3-methoxyphenyl)-2-phenylselenophene 4r.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as an orange solid. Yield: 0.060 g (55%); mp 73.1–74.7 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.91 (s, 1H), 7.58–7.52 (m, 2H), 7.44–7.35 (m, 3H), 7.30 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.94–6.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 159.0, 148.5, 147.7, 140.8, 137.5, 129.9, 128.9, 128.4, 128.3, 127.4, 122.3, 115.3, 113.5, 85.7, 55.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 440 (100), 313 (12), 298 (25), 269 (19), 189 (45), 77 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{17}H_{14}IOSe$  [M + H]<sup>+</sup>: 440.9255, found 440.9260.

**4-(4-Chlorophenyl)-3-iodo-2-phenylselenophene 4s.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow solid. Yield: 0.072 g (65%); mp 99.6–101.3 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.91 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.45–7.34 (m, 7H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 148.0, 147.4, 137.9, 137.3, 133.8, 131.1, 129.8, 128.4, 128.4, 128.1, 127.8, 85.4. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 444 (93), 317 (19), 282 (100), 202 (87), 140 (40), 101 (32). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{11}ClISe$  [M + H]<sup>+</sup>: 444.8759, found 444.8765.

**4-(4-Bromophenyl)-3-iodo-2-phenylselenophene 4t.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow oil. Yield: 0.073 g (60%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.94 (s, 1H), 7.59–7.52 (m, 4H), 7.48–7.38 (m, 3H), 7.31 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 148.1, 147.5, 138.4, 137.3, 131.4, 131.1, 129.8, 128.5, 128.4, 127.8, 122.0, 85.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 482 ([M + 2], 39), 488 (52), 282 (100), 278 (18), 202 (69), 140 (40), 101 (30). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{11}BrISe$  [M + H]<sup>+</sup>: 488.8254, found 488.8259.

**3-Iodo-2,4-diphenylthiophene (4u).** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a white solid. Yield: 0.060 g (66%); mp 102.1–103.6 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.62–7.58 (m, 2H), 7.49–7.35 (m, 8H), 7.31 (s, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 146.7, 143.3, 137.7, 135.2, 129.9,

129.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 122.5, 83.8. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 362 (100), 234 (73), 202 (23), 189 (20), 117 (29), 89 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{16}H_{12}IS$  [M + H]<sup>+</sup>: 362.9704, found 362.9715.

**2-(Cyclohex-1-en-1-yl)-3-iodo-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 4v.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a dark brown oil. Yield: 0.029 g (30%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 6.02–5.91 (m, 1H), 2.84–2.75 (m, 2H), 2.53–2.44 (m, 2H), 2.37–2.30 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 2H), 1.84–1.71 (m, 6H), 1.69–1.62 (m, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 145.3, 140.1, 138.3, 134.6, 130.1, 85.0, 30.8, 30.6, 27.8, 25.5, 24.0, 23.3, 22.9, 21.8. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 392 (100), 265 (39), 195 (30), 185 (68), 141 (67), 79 (66). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{14}ISe$  [M + H]<sup>+</sup>: 392.9613, found 392.9621.

**General Procedure for the Synthesis of 3-Bromoselenophene 6a–j.** To a solution of the appropriate butylselenyl-alkynol 3 (0.25 mmol) in THF (3 mL) was added copper(II) bromide (2 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for the desired time, then the reaction was quenched with saturated aq. NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was then extracted with ethyl acetate (3 × 5 mL) and the combined organic layers were dried with anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum to yield the crude product 6, which was purified by flash chromatography on silica gel.

**3-Bromo-2-(*m*-tolyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 6a.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow oil. Yield: 0.062 g (70%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.41–7.35 (m, 2H), 7.28 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17–7.12 (m, 1H), 2.87–2.81 (m, 2H), 2.58–2.52 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 141.1, 138.6, 138.0, 136.9, 135.4, 130.0, 128.6, 128.2, 126.4, 110.3, 28.2, 27.8, 23.8, 22.6, 21.4. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 356 ([M + 2], 80), 354 (100), 275 (64), 192 (31), 151 (25), 77 (17). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{15}H_{16}BrSe$  [M + H]<sup>+</sup>: 354.9595, found 354.9602.

**3-Bromo-2-(*p*-tolyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 6b.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow oil. Yield: 0.053 g (60%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.46 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 0.6 Hz, 2H), 2.85–2.79 (m, 2H), 2.57–2.51 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.86–1.80 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 140.9, 138.4, 137.7, 136.9, 132.5, 129.1, 129.0, 110.1, 28.1, 27.7, 23.7, 22.5, 21.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 346 ([M + 2], 72), 354 (100), 275 (57), 164 (84), 115 (50), 77 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{15}H_{16}BrSe$  [M + H]<sup>+</sup>: 354.9595, found 354.9609.

**3-Bromo-2-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 6c.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a brown oil. Yield: 0.055 g (59%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.50 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86–2.79 (m, 2H), 2.58–2.50 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 159.2, 140.5, 138.2, 136.8, 130.5, 127.8, 113.7, 109.9, 55.3, 28.1, 27.7, 23.7, 22.5. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 372 ([M + 2], 79), 370 (100), 289 (22), 195 (19), 165 (46), 115 (17). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{15}H_{16}BrOSe$  [M + H]<sup>+</sup>: 370.9550, found 370.9561.

**3-Bromo-2-(4-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 6d.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a white solid. Yield: 0.068 g (73%); mp 94.8–96.5 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.50 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 2.86–2.81 (m, 2H), 2.57–2.52 (m, 2H), 1.88–1.82 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 141.7, 137.1, 136.8, 133.9, 133.7, 130.5, 128.5, 110.9, 28.1, 27.8, 23.7, 22.5. <sup>77</sup>Se NMR (77 MHz, in CDCl<sub>3</sub> with diphenyl diselenide as external reference)  $\delta$  (ppm) 635.3. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 376 ([M + 2], 92), 374 (100), 295 (64), 165 (23), 115 (9), 77 (8). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $C_{14}H_{13}ClBrSe$  [M + H]<sup>+</sup>: 374.9049, found 374.9056.

**3-Bromo-2-(2-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene 6e.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a light yellow solid. Yield: 0.037 g (40%);



mp 70.8–72.0 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.48–7.44 (m, 1H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.34–7.26 (m, 2H), 2.89–2.84 (m, 2H), 2.58–2.52 (m, 2H), 1.90–1.83 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 142.5, 135.8, 134.7, 134.5, 134.1, 132.5, 129.7, 129.6, 126.4, 113.8, 27.9, 27.8, 23.6, 22.4. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 376 ( $[\text{M} + 2]^+$ , 90), 374 (100), 348 (42), 295 (93), 165 (49), 77 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClBrSe}$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 374.9054, found 374.9059.

**3-Bromo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]selenophene 6f.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a white solid. Yield: 0.082 g (80%); mp 87.4–89.2 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.83 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.60–2.52 (m, 2H), 1.90–1.82 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 142.4, 137.2, 136.3, 132.5, 130.8 (q,  $J = 32.3$  Hz), 128.8, 126.1 (q,  $J = 3.7$  Hz) 124.3 (q,  $J = 3.7$  Hz), 123.9 (q,  $J = 272.5$  Hz), 111.4, 28.1, 27.8, 27.7, 23.7, 22.4.  $^{77}\text{Se}$  NMR (77 MHz, in  $\text{CDCl}_3$  with diphenyl diselenide as external reference)  $\delta$  (ppm) 638.2. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 410 ( $[\text{M} + 2]^+$ , 78), 408 (91), 328 (100), 248 (41), 165 (45), 115 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{Se}$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 408.9312, found 408.9319.

**3-Bromo-2-(naphthalen-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]selenophene 6g.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a light yellow solid. Yield: 0.066 g (68%); mp 90.8–92.3 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.05–8.02 (m, 1H), 7.88–7.80 (m, 3H), 7.73–7.68 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 2.90–2.82 (m, 2H), 2.63–2.53 (m, 2H), 1.90–1.83 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 141.6, 138.3, 137.1, 133.1, 132.9, 132.6, 128.3, 128.1, 127.9, 127.2, 126.4, 126.3, 110.7, 28.2, 27.8, 23.7, 22.5. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 392 ( $[\text{M} + 2]^+$ , 77), 390 (100), 230 (45), 165 (16), 101 (28), 77 (4). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrSe}$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 390.9601, found 390.9608.

**3-Bromo-2-(naphthalen-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]selenophene 6h.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a light yellow solid. Yield: 0.049 g (50%); mp 67.5–69.2 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.90–7.85 (m, 3H), 7.52–7.45 (m, 4H), 2.92–2.85 (m, 2H), 2.64–2.56 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 142.1, 136.1, 135.9, 133.5, 133.1, 131.7, 128.8, 128.7, 128.2, 126.4, 126.2, 126.0, 125.1, 113.7, 28.0, 27.8, 23.8, 22.5. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 392 ( $[\text{M} + 2]^+$ , 43), 390 (60), 230 (78), 202 (100), 165 (44), 101 (24). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrSe}$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 390.9601, found 390.9609.

**3-Bromo-2,4-diphenylselenophene 6i.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a light yellow solid. Yield: 0.045 g (50%); mp 73.0–75.8 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.86 (s, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.50–7.35 (m, 8H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 145.5, 143.8, 138.0, 135.5, 129.6, 129.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.1, 109.8. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 364 ( $[\text{M} + 2]^+$ , 40), 362 (50), 202 (100), 141 (12), 89 (15), 77 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrSe}$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 362.9282, found 362.9293.

**3-Bromo-2,4-diphenylthiophene 6j.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow solid. Yield: 0.049 g (62%); mp 116.1–117.8 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.68–7.63 (m, 2H), 7.54–7.49 (m, 2H), 7.46–7.34 (m, 6H), 7.26 (s, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 143.3, 139.2, 136.0, 133.5, 129.4, 129.3, 128.5, 128.3, 128.1, 127.8, 122.3, 108.9. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 316 ( $[\text{M} + 2]^+$ , 100), 314 (96), 234 (76), 189 (31), 117 (38), 89 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrS}$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 314.9843, found 314.9852.

**General Procedure for Synthesis of 3-(Phenylselanyl)-Selenophene 7a–f.** To a solution of DMSO (3 mL), CuI (20 mol %), under air atmosphere, was added diphenyl diselenide (1.5 equiv) and butylselanyl-alkynol **3** (0.25 mmol). The resulting solution was heated at 110 °C. After this the solution was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (10 mL), and washed with saturated aq  $\text{NaBH}_4$  (3  $\times$  5 mL). The organic phase was separated, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under vacuum. The residue was

purified by flash chromatography on silica gel to provide the products **7**.

**2-(4-Methoxyphenyl)-3-(phenylselanyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]selenophene 7a.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow oil. Yield: 0.078 g (70%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.18–7.06 (m, 5H), 6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.88–2.79 (m, 2H), 2.51–2.43 (m, 2H), 1.85–1.66 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 159.3, 150.6, 141.2, 140.3, 134.0, 130.8, 129.1, 129.0, 128.2, 125.4, 120.8, 113.4, 55.1, 28.2, 27.7, 23.8, 22.7. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 448 (100); 365 (20); 211 (94); 165 (72); 115 (21); 77 (31). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{OSe}_2$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 448.9923, found 448.9928.

**2-(4-Bromophenyl)-3-(phenylselanyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]selenophene 7b.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow oil. Yield: 0.070 g (57%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.20–7.08 (m, 5H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.51–2.46 (m, 2H), 1.87–1.79 (m, 2H), 1.78–1.71 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 149.0, 142.5, 140.7, 135.7, 133.6, 132.5, 131.2, 129.2, 128.5, 125.7, 122.1, 28.3, 27.8, 23.8, 22.7.  $^{77}\text{Se}$  NMR (77 MHz, in  $\text{CDCl}_3$  with diphenyl diselenide as external reference)  $\delta$  (ppm) 652.2, 284.2. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 496 (12); 281 (35); 207 (100); 165 (37); 115 (4); 77 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrSe}_2$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 496.8922, found 496.8928.

**2-(Naphthalen-2-yl)-3-(phenylselanyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]selenophene 7c.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a white solid. Yield: 0.052 g (45%); mp 117.8–119.9 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.89 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.81–7.74 (m, 3H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.21–7.08 (m, 5H), 2.94–2.87 (m, 2H), 2.56–2.49 (m, 2H), 1.89–1.72 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 150.6, 142.3, 140.7, 134.2, 134.0, 133.0, 132.8, 129.2, 128.8, 128.6, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 126.3, 126.2, 125.6, 121.9, 28.4, 27.9, 23.9, 22.8. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 468 (100); 387 (59); 265 (19); 189 (26); 115 (12); 77 (16). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Se}_2$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 468.9974, found 468.9979.

**2-(Naphthalen-2-yl)-4-phenyl-3-(phenylselanyl)selenophene 7d.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a white solid. Yield: 0.052 g (43%); mp 168.7–171.2 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.06 (s, 1H), 7.89–7.82 (m, 3H), 7.50–7.38 (m, 6H), 7.32–7.26 (m, 3H), 6.97–6.86 (m, 3H), 6.83–6.79 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 151.2, 148.4, 138.9, 134.3, 133.4, 132.6, 132.4, 131.0, 129.5, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.6, 127.2, 126.2, 126.1, 125.9, 125.9, 125.7, 124.8. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 488 (22); 333 (24); 252 (100); 207 (12); 151 (12); 77 (6). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Se}_2$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 490.9817, found 490.9823.

**2,4-Diphenyl-3-(phenylselanyl)selenophene 7e.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow solid. Yield: 0.085 g (78%); mp 98.0–100.1 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.92 (s, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 3H), 7.30–7.22 (m, 5H), 7.02–6.98 (m, 3H), 6.93–6.89 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 154.5, 149.6, 139.1, 136.8, 133.7, 129.9, 129.9, 129.4, 128.6, 128.1, 128.1, 127.6, 127.5, 127.1, 125.8, 122.2. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 438 (47); 360 (22); 282(43); 202 (100); 178 (17); 77 (8). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Se}_2$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 440.9661, found 440.9669.

**4-(4-Bromophenyl)-2-phenyl-3-(phenylselanyl)selenophene 7f.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a yellow solid. Yield: 0.037 g (29%); mp 83.5–86.0 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.91 (s, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.38–7.32 (m, 5H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.05–6.99 (m, 3H), 6.93–6.87 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) 154.7, 148.2, 137.9, 136.6, 133.5, 131.0, 130.64, 129.9, 129.8, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 125.9, 121.9, 121.4. MS (EI, 70 eV  $m/z$  (relative intensity)) 518 (53); 438 (19); 282 (91); 202 (100); 178 (26); 77 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrSe}_2$  [ $\text{M} + \text{H}]^+$ : 518.8766, found 518.8771.



**General Procedure the Sonogashira Coupling Reaction of Intermediate 4a with Ethynylbenzene.** To a two-necked round bottomed flask containing PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3 mol %) and Et<sub>3</sub>N (2 equiv) was added the 3-iodo-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene **4a** (0.25 mmol) in dry DMF (3 mL) and terminal alkyne (1.5 equiv). The resulting solution was stirred for 5 min at room temperature. After this time, CuI (3 mol %) was added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 18 h. After this time; the mixture was diluted with ethyl acetate 10 mL and washed with brine (2 × 10 mL). The organic phase was separated, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography to provide the product **8**.

**2-Phenyl-3-(phenylethynyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene **8**.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as an orange solid. Yield: 0.059 g (65%); mp 88.5–90.2 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 7.87–7.82 (m, 2H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 4H), 2.86–2.79 (m, 2H), 2.75–2.69 (m, 2H), 1.92–1.83 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm) 148.8, 139.6, 139.3, 136.3, 131.4, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.6, 123.8, 120.5, 92.6, 86.6, 27.5, 27.0, 23.8, 22.4. MS (EI, 70 eV *m/z* (relative intensity)) 362 (100), 281 (15), 252 (58), 165 (15), 113 (14), 77 (9). (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Se [M + H]<sup>+</sup>: 363.0652, found 363.0660.

**General Procedure for the Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Intermediate 4a with Benzenethiol.** To a Schlenk tube, under argon, containing a mixture of 3-iodo-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene **4a** (0.25 mmol) in dry dioxane (3 mL) was added the appropriate thiol (1.1 equiv). After this Et<sub>3</sub>N (2 equiv) was added dropwise, followed by CuI (10 mol %), and the reaction mixture was stirred at reflux temperature for 24 h. After this the solution was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (10 mL), and washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (3 × 5 mL). The organic phase was separated, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. The purification was carried out by flash chromatography on silica gel to provide the products **9**.

**Phenyl(2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophen-3-yl)sulfane **9**.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a brown solid. Yield: 0.078 g (84%); mp 85.0–86.7 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 7.53–7.44 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 3H), 7.21–7.14 (m, 2H), 7.08–6.98 (m, 3H), 2.89–2.80 (m, 2H), 2.47–2.37 (m, 2H), 1.85–1.67 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm) 151.6, 141.2, 140.1, 138.8, 135.9, 129.4, 128.8, 128.1, 127.8, 125.8, 124.7, 124.2, 27.8, 26.9, 23.8, 22.4. MS (EI, 70 eV *m/z* (relative intensity)) 370 (100), 261 (10), 180 (98), 165 (66), 115 (30), 77 (21). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>SSe [M + H]<sup>+</sup>: 371.0373, found 371.0380.

**General Procedure for the Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of 4a with 4-Methylphenylboronic Acid.** A solution of 3-iodo-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene **4a** (0.25 mmol) in DMF/H<sub>2</sub>O (5:1, 5 mL) was added to Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol %) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv). After this, the boronic acid (1.5 equiv) in DMF (0.5 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at reflux temperature for 8 h. After this the solution was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (10 mL), and washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (3 × 5 mL). The organic phase was separated, dried with MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under vacuum. The purification was carried out by flash chromatography on silica gel to provide the products **10**.

**2-Phenyl-3-(*p*-tolyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]selenophene **10**.** The product was isolated by column chromatography (hexane was eluent) as a light yellow solid. Yield: 0.053 g (60%); mp 107.2–109.5 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 7.16–7.01 (m, 9H), 2.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.35–2.27 (m, 5H), 1.91–1.81 (m, 2H), 1.77–1.69 (m, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm) 141.4, 140.3, 140.3, 138.1, 136.7, 136.2, 134.9, 129.9, 129.2, 128.9, 128.0, 126.4, 27.8, 27.7, 23.8, 22.6, 21.2. MS (EI, 70 eV *m/z* (relative intensity)) 352 (100), 309 (14), 243 (20), 165 (14), 115 (11), 77 (5). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Se [M + H]<sup>+</sup>: 353.0808, found 353.0812.

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.8b01136.

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra for all new compounds and X-ray results for compounds **4a**, **4q**, **4s**, **6g** and **8** (CCDC 1837823, 1837821, 1837836, 1837820, and 1837822) (PDF)

Crystal data for compound **4a** (CIF)

Crystal data for compound **4q** (CIF)

Crystal data for compound **4s** (CIF)

Crystal data for compound **6g** (CIF)

Crystal data for compound **8** (CIF)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail: gzeni@ufsm.br.

### ORCID

Gilson Zeni: 0000-0003-1290-6478

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to FAPERGS, CAPES and CNPq for financial support. CNPq and CAPES are also acknowledged for the fellowships (K.K.C. and G.Z.).

## ■ REFERENCES

- (a) Shaaban, S.; Sasse, F.; Burkholz, T.; Jacob, C. Sulfur, Selenium and Tellurium Pseudopeptides: Synthesis and Biological Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3610–3619. (b) Domínguez-Álvarez, E.; Plano, D.; Font, M.; Calvo, A.; Prior, C.; Jacob, C.; Palop, J. A.; Sanmartín, C. Synthesis and Antiproliferative Activity of Novel Selenoester Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 153–166. (c) Nomoto, A.; Ogawa, A. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2014; Vol. 4, pp 1–1522. (d) Nomoto, A.; Ogawa, A. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2012; Vol. 3, pp 1–1370. (e) Doering, M.; Diesel, B.; Grubke, M. C. H.; Viswanathan, U. M.; Manikov, D.; Chovanec, M.; Burkholz, T.; Slusarenko, A. J.; Kierner, A. K.; Jacob, C. Selenium- and Tellurium-Containing Redox Modulators with Distinct Activity Against Macrophages: Possible Implications for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10577–10585. (f) Ba, L. A.; Döring, M.; Jamier, V.; Jacob, C. Tellurium: an Element with Great Biological Potency and Potential. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4203–4216. (g) Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C. Selenium- and Tellurium-Containing Multifunctional Redox Agents as Biochemical Redox Modulators with Selective Cytotoxicity. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 10920–10928.
- Rayman, M. P. The Importance of Selenium to Human Health. *Lancet* **2000**, *356*, 233–241.
- Shabaan, S.; Ba, L. A.; Abbas, M.; Burkholz, T.; Denkert, A.; Gohr, A.; Wessjohann, L. A.; Sasse, F.; Weber, W.; Jacob, C. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Multifunctional Agents with Activity Against Cancer Cells. *Chem. Commun.* **2009**, 4702–4704.
- (a) Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chalcogenyl-indoles Employing DMSO/I<sub>2</sub> as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125–4130. (b) Nomoto, A.; Ogawa, A. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2012; Vol. 3, pp 623–688. (c) Senatore, M.; Lattanzi, A.; Santoro, S.; Santi, C.; Della Sala, G. A General Phosphoric Acid-Catalyzed Desymmetrization of



- Meso-Aziridines with Silylated Selenium Nucleophiles. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6205–6207. (d) Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B. Organoselenium Compounds as Catalysts in Nature and Laboratory. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2442–2462. (e) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277–1301. (f) Freundendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409–8411. (g) Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. Vinylic Substitutions Promoted by PhSeZnCl: Synthetic and Theoretical Investigations. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4921–4925. (h) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Del Verme, F.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. Synthesis of Enantioselectively Enriched  $\beta$ -Hydroxy Selenides by Catalytic Asymmetric Ring Opening of Meso-Epoxides with (Phenylseleno)silanes. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3337–3342.
- (5) (a) Nunes, V. L.; de Oliveira, I. C.; Barros, O. S. D. Organylzinc Chalcogenolate Promoted Michael-Type Addition of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *7*, 1525–1530. (b) Santi, C.; Santoro, S.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synlett* **2008**, *10*, 1471–1474. (c) Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. Preparation of the First Bench-Stable Phenyl Selenolate: an Interesting "On Water" Nucleophilic Reagent. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *32*, 5387–5390.
- (6) Santi, C.; Santoro, S. In *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wirth, T., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011; pp 1–51.
- (7) (a) Ogawa, A.; Ogawa, I.; Obayashi, R.; Umezaki, K.; Doi, M.; Hirao, T. Highly Selective Thioselective Addition of Vinylcyclopropanes with a (PhS)<sub>2</sub>–(PhSe)<sub>2</sub> Binary System and Its Application to Thiotellurization. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 86–92. (b) Ogawa, A.; Doi, M.; Ogawa, I.; Hirao, T. Highly Selective Three-Component Coupling of Ethyl Propiolate, Alkenes, and Diphenyl Diselenide under Visible-Light Irradiation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2027–2029.
- (8) Queiroz, M. J. R. P.; Calhêla, R. C.; Vale-Silva, L. A.; Pinto, E.; Nascimento, M. S. J. Synthesis of novel 3-(aryl)benzothieno[2,3-c]pyran-1-ones from Sonogashira Products and Intramolecular Cyclization: Antitumoral Activity Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1893–1899.
- (9) Wiles, J. A.; Phadke, A. S.; Bradbury, B. J.; Pucci, M. J.; Thanassi, J. A.; Deshpande, M. Selenophene-Containing Inhibitors of Type IIA Bacterial Topoisomerases. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3418–3425.
- (10) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolotto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. Antinociceptive and Anti-Allodynic Effects of 3-Alkynyl Selenophene on Different Models of Nociception in Mice. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419–425.
- (11) Wilhelm, E. A.; Gai, B. M.; Souza, A. C. G.; Bortolotto, C. F.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. Involvement of GABAergic and Glutamatergic Systems in the Anticonvulsant Activity of 3-Alkynyl Selenophene in 21-Day-Old Rats. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, *365*, 175–180.
- (12) Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Synthesis and Antidepressant-Like Activity of Selenophenes Obtained via Iron(III)–PhSeSePh-Mediated Cyclization of Z-Selenoenynes. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798–807.
- (13) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Acker, C. L.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. The Potential Antioxidant Activity of 2,3-Dihydroselephenone, a Prototype Drug of 4-Aryl-2,3-Dihydroselephenones. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1418–1425.
- (14) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. D-501036, A Novel Selenophene-Based Triheterocycle Derivative, Exhibits Potent *In Vitro* and *In Vivo* Antitumoral Activity Which Involves DNA Damage and Ataxia Telangiectasia–Mutated Nuclear Protein Kinase Activation. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193–202.
- (15) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolotto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. Anticonvulsant and Antioxidant Effects of 3-Alkynyl Selenophene in 21-Day-Old Rats on Pilocarpine Model of Seizures. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281–287.
- (16) Mohanakrishnan, A. K.; Kumar, N. S.; Amaladas, P. Synthesis and Characterization of 9,9-Dialkylfluorene Capped Benzo[c]-Thiophene/ Benzo[c]Selenophene Analogs as Potential OLEDs. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4792–4795.
- (17) Gao, D.; Hollinger, J.; Seferos, D. S. Selenophene–Thiophene Block Copolymer Solar Cells with Thermostable Nanostructures. *ACS Nano* **2012**, *6*, 7114–7121.
- (18) Hwang, Y.-J.; Murari, N. M.; Jenekhe, S. A. New n-Type Polymer Semiconductors Based on Naphthalene Diimide and Selenophene Derivatives for Organic Field-Effect Transistors. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 3187–3195.
- (19) Jahnke, A. A.; Djukic, B.; McCormick, T. M.; Domingo, E. B.; Hellmann, C.; Lee, Y.; Seferos, D. S. Poly(3-alkylthiophene)s are Solution-Processable Polyheterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 951–954.
- (20) (a) Maity, P.; Kundu, D.; Roy, R.; Ranu, B. C. A Direct Synthesis of Selenophenes by Cu-Catalyzed One-Pot Addition of a Selenium Moiety to (E,E)-1,3-Dienyl Bromides and Subsequent Nucleophilic Cyclization. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4122–4125. (b) Shibahara, F.; Sugiura, R.; Murai, T. Direct Thionation and Selenation of Amides Using Elemental Sulfur and Selenium and Hydrochlorosilanes in the Presence of Amines. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064–3067.
- (21) (a) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. Iodine-Induced Reaction Cascades for the Rapid Construction of Various Substituted Benzothiophenes. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377–4380. (b) Flynn, B. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. A Novel Palladium-Mediated Coupling Approach to 2,3-Disubstituted Benzo[b]thiophenes and Its Application to the Synthesis of Tubulin Binding Agents. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 651–654.
- (22) Casola, K. K.; Back, D. F.; Zeni, G. Iron-Catalyzed Cyclization of Alkynols with Diorganyl Diselenides: Synthesis of 2,5-Dihydrofuran, 3,6-Dihydro-2H-pyran, and 2,5-Dihydro-1H-pyrrole Organoselenyl Derivatives. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7702–7712.
- (23) (a) Zhou, C.; Chen, X.; Lu, P.; Wang, Y. Synthesis of 2,3-Diiodoindenes and Their Applications in Construction of 13H-Indeno[1,2-f]Phenanthrenes. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2844–2850. (b) Zhang, X.-S.; Jiao, J.-Y.; Zhang, X. H.; Hu, B.-L.; Zhang, X.-G. Synthesis of 2-Sulfonylindenes via One-Pot Tandem Meyer–Schuster Rearrangement and Radical Cyclization of Arylpropynols with Disulfides. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5710–5716.
- (24) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Larock, R. C. Recent Advances in the Synthesis of Iodoheterocycles via Iodocyclization of Functionalized Alkynes. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 341–358.
- (25) Reeve, W.; Reichel, D. M. Dehydration of 3,4-Dimethyl-3,4-Hexadiol to the Six Possible C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> Dienes and Proof of Structure of the Substituted Butadienes. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 68–72.
- (26) Xu, W.; Wu, L.; Fang, M.; Ma, Z.; Shan, Z.; Li, C.; Wang, H. Diseleno[2,3-B:3',2'-D]selenophene and Diseleno[2,3-B:3',2'-D] Thiophene: Building Blocks for the Construction of [7]Helicenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11192–11197.
- (27) Recchi, A. M. S.; Back, D. F.; Zeni, G. Sequential Carbon–Carbon/Carbon–Selenium Bond Formation Mediated by Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides: Synthesis and Reactivity of 2-Organoselenyl-Naphthalenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2713–2723.
- (28) Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Zeni, G. Copper-Catalyzed Carbon–Nitrogen/Carbon–Selenium Bonds Formation: Synthesis of 2-(Organochalcogenyl)-indolizines. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1901–1911.
- (29) (a) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]selenophenes via Electrophilic Cyclization. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307–2312. (b) Sonogashira, K. Development of Pd–Cu Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with sp<sup>2</sup>-Carbon Halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49.
- (30) Bhunia, S.; Pawar, G. G.; Kumar, S. V.; Jiang, Y.; Ma, D. Selected Copper-Based Reactions for C–N, C–O, C–S, and C–C Bond Formation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16136–16179.

- (31) (a) Biffis, A.; Centomo, P.; Dell Zeono, A.; Zecca, M. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249–2295.
- (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A. Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.