

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

**CICLIZAÇÃO DE ALQUINOIS COM
DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA
CATALISADA POR $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: SÍNTESE DE
DERIVADOS DE DIORGANOCALCOGENO 2,5-
DIIDROFURANOS, 3,6-DIIDRO-2*H*-PIRANOS E 2,5-
DIIDRO-1*H*-PIRROIS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Kamila Kayser Casola

Santa Maria, RS, Brasil

2015

**CICLIZAÇÃO DE ALQUINOIS COM DICALCOGENETOS
DE DIORGANOÍLA CATALISADA POR $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:
SÍNTESE DE DERIVADOS DE DIORGANOCALCOGENO 2,5-
DIIDROFURANOS, 3,6-DIIDRO-2*H*-PIRANOS E 2,5-DIIDRO-
1*H*-PIRROIS**

Kamila Kayser Casola

Dissertação apresentada no 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 **Mestre em Química**

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS, Brasil

2015

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química

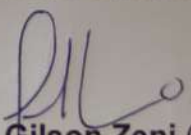
A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação
de Mestrado

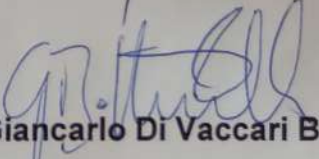
CICLIZAÇÃO DE ALQUINOIS COM DICALCOGENETOS DE
DIORGANOÍLA CATALISADA POR $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:
SÍNTESE DE DERIVADOS DE DIORGANOCALCOGENO
2,5-DIIDROFURANOS, 3,6-DIIDRO-2H-PIRANOS E 2,5-DIIDRO-
1H-PIRROIS

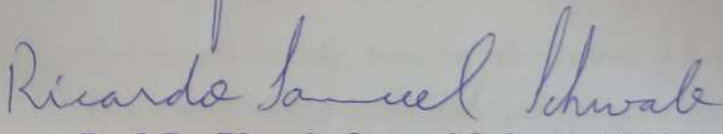
elaborada por
Kamila Kayser Casola

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química

Comissão Examinadora


Prof. Dr. Gilson Zeni (Orientador)


Prof. Dr. Giancarlo Di Vaccari Botteselle (Unioeste)


Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

Santa Maria, 24 de julho de 2015

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 aprendi a admirar e respeitar, que por piores que fossem os momentos, nunca deixou de estar presente auxiliando. Muito obrigada por toda ajuda, compreensão, paciência, amizade, incentivo e fundamentalmente por acreditar em minha capacidade.

À Cris, pela amizade e pelo carinho que sempre teve comigo. Tu és um exemplo de mulher forte e guerreira, te admiro muito. Muito obrigada por tudo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus antigos colegas e aos meus colegas atuais: Benhur, Schumaquinho, Adri, Katherine, Tami, Rafa, Thaís, Jéssica, Lara, Maneco, Juliano, Cirilo, Ander, Zé, Alegrete, Suricato, Tales, Ramiro, Roberto, Adriano e Feijão. Muito obrigada pela amizade, pelo carinho, pela ajuda e pelo apoio em todos os momentos. Obrigada também pelas risadas, brincadeiras, cantorias, conversas e cervejadas que tornaram meus dias ainda mais alegres.

Ao Cirilo meu agradecimento mais que especial pelos valiosos ensinamentos a mim transmitidos na iniciação científica.

Aos colegas do Lab Cris pela amizade, companheirismo e carinho.

Aos colegas do laboratório do Prof. Oscar e Prof. Luciano pela amizade e companheirismo.

Às minhas amigas Juh, Ane e Mi. Que sempre estiveram presentes em todos momentos da minha vida. Não sei o que faria sem vocês.

Aos que se tornaram muito especiais nesses últimos anos: Ara, Lê, Emilyn, Passa, Luci, Oni, Obama, Duka, Joy, Massa, Zé, Vini, Andri, Thiane, Kellen e Bárbara. Muito obrigada pela amizade e por todos momentos juntos.

Aos amigos da ZO, que são pura magia: Josi, Gui (*in memoriam*), Henks, Pablito, Junior, Bine, Bruno, Mila, Val, Anderson, Diuly, Guiga, Jéssica e Jonas. Obrigada a todos pelos momentos já vividos e por sempre estarem dispostos a tudo.

À minha dinda Elisete que sempre fez tudo e mais um pouco por mim.

Aos funcionários, Ademir e Valéria pela amizade e trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.

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

}

*“Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o que você
faz com aquilo que você sabe.”*

(Aldous Huxley)

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

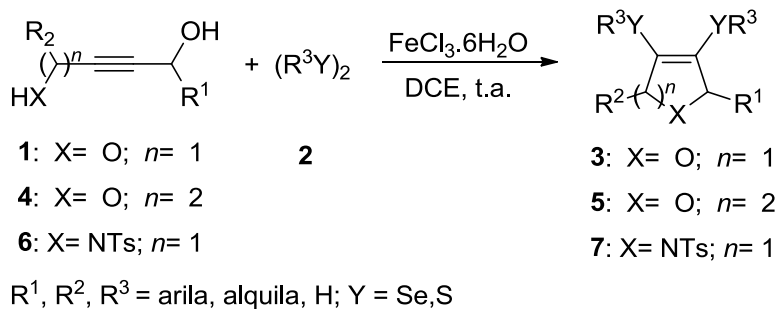
CICLIZAÇÃO DE ALQUINOIS COM DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA CATALISADA POR $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: SÍNTESE DE DERIVADOS DE DIORGANOCALCOGENO 2,5-DIIDROFURANOS, 3,6-DIIDRO-2H-PIRANOS E 2,5-DIIDRO-1H-PIRROIS

Autora: Kamila Kayser Casola

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Local e Data: Santa Maria, 24 de junho de 2015.

No presente trabalho, desenvolveu-se a síntese de 2,5-diidrofuranos **3**, através da reação de ciclização de diferentes 2-butino-1,4-dióis **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** sob catálise de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. O protocolo desenvolvido também pôde ser aplicado para a ciclização dos 2-pentino-1,5-dióis **4** e uma série de 3,6-diidro-2H-piranos **5** foi sintetizada. Além disso, a ciclização do 4-amino-butinol **6** levou a uma variedade de 1-tosil-2,5-diidro-1H-pirrois **7**.



Palavras-chave: Ciclização. Ferro. Dicalcogenetos de diorganoíla. Diidrofurano.

ABSTRACT

Master's Dissertation
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

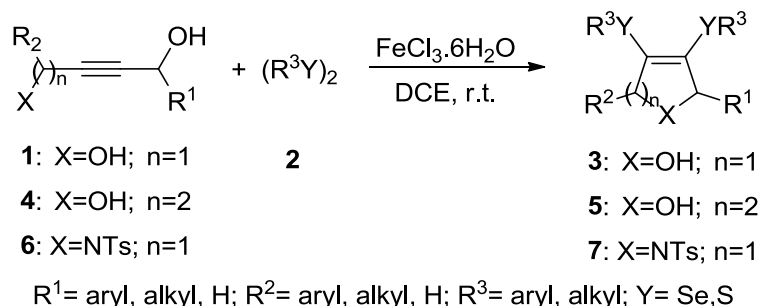
IRON-CATALYZED CYCLIZATION OF ALKYNOLS WITH DIORGANYL DICHALCOGENIDES: SYNTHESIS OF 2,5-DIHYDROFURAN, 3,6- DIHYDRO-2*H*-PYRAN AND 2,5-DIHYDRO-1*H*-PYRROLE DIORGANOCHALCOGENIDE DERIVATIVES

Author: Kamila Kayser Casola

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

Place and Date of the Defense: Santa Maria, July 24, 2015

In this work, a series of 3,4-bis(organochalcogenide)-2,5-dihydrofurans **3** were prepared by cyclization reaction starting from 1,4-butyne-diols **1** and diorganyl dichalcogenides **2**, promoted by catalysis $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. The same optimized reaction conditions were also extended to pentyne-1,5-diol **4** and 4-amino-butynol **6** to the preparation of 3,6-dihydro-2*H*-pyrans **5** and 2,5-dihydro-1*H*-pyrrole **7**, respectively.



Keywords: Cyclization. Iron. Diorganyl dichalcogenides. Dihydrofuran.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições de reação	25
Tabela 2. Síntese de 2,5-diidrofuranos 3 a partir de reações de ciclização de 2-butino-1,4-dióis 1 mediadas por (RY) ₂ 2 e catalisadas por FeCl ₃ .6H ₂ O	28
Tabela 3. Síntese de 3,6-diidro-2 <i>H</i> -piranos 5 através de reações de ciclização de 2-pentino-1,5-dióis 4 mediadas por (RY) ₂ 2 e catalisadas por FeCl ₃ .6H ₂ O	34
Tabela 4. Síntese de 1-tosil-2,5-diidro-1 <i>H</i> -pirrois 7 através de reações de ciclização de hidroxi-butinil-sulfonamidas 6 mediadas por (RY) ₂ 2 e catalisadas FeCl ₃ .6H ₂ O ..	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de compostos contendo núcleos heterocíclicos com atividade farmacológica.....	2
Figura 2. Estrutura do diidrofurano, diidro-1 <i>H</i> -pirrol e diidro-2 <i>H</i> -pirano.....	2
Figura 3. Derivados de furanos, pirrois e piranos biologicamente ativos.....	3
Figura 4. Espectro de RMN ¹ H do composto 3a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	40
Figura 5. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3a em CDCl ₃ a 100 MHz.....	41
Figura 6. Espectro de RMN ¹ H do composto 5a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	42
Figura 7. Espectro de RMN ¹³ C do composto 5a em CDCl ₃ a 100 MHz.....	43
Figura 8. Espectro de RMN ¹ H do composto 7a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	44
Figura 9. Espectro de RMN ¹³ C do composto 7a em CDCl ₃ a 100 MHz.....	45
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H do composto 60 em CDCl ₃ a 400 MHz.....	46
Figura 11. Espectro de RMN ¹³ C do composto 60 em CDCl ₃ a 100 MHz.....	47
Figura 12. Espectro de HMQC do composto 60	48
Figura 13. Espectro de HMBC do composto 60	48
Figura 14. Raio-X do composto 3w	39
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H do composto 3a em CDCl ₃ a 400 MHz.....	69
Figura 16. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3a em CDCl ₃ a 100 MHz.....	69
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H do composto 3b em CDCl ₃ a 400 MHz.....	70
Figura 18. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3b em CDCl ₃ a 100 MHz.....	70
Figura 19. Espectro de RMN ¹ H do composto 3c em CDCl ₃ a 400 MHz.....	71
Figura 20. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3c em CDCl ₃ a 100 MHz.....	71
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H do composto 3d em CDCl ₃ a 400 MHz.....	72
Figura 22. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3d em CDCl ₃ a 100 MHz.....	72
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H do composto 3e em CDCl ₃ a 400 MHz.....	73
Figura 24. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3e em CDCl ₃ a 100 MHz.....	73
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H do composto 3f em CDCl ₃ a 400 MHz.....	74
Figura 26. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3f em CDCl ₃ a 100 MHz.....	74
Figura 27. Espectro de RMN ¹ H do composto 3g em CDCl ₃ a 400 MHz.....	75
Figura 28. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3g em CDCl ₃ a 100 MHz.....	75
Figura 29. Espectro de RMN ¹ H do composto 3h em CDCl ₃ a 400 MHz.....	76
Figura 30. Espectro de RMN ¹³ C do composto 3h em CDCl ₃ a 100 MHz.....	76
Figura 31. Espectro de RMN ¹ H do composto 3i em CDCl ₃ a 400 MHz.....	77

Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 100 MHz	77
Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 400 MHz.....	78
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz	78
Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz.....	79
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz	79
Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 400 MHz.....	80
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 100 MHz	80
Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 400 MHz	81
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3 a 100 MHz	81
Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto 3n em CDCl_3 a 400 MHz	82
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3n em CDCl_3 a 100 MHz	82
Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto 3o em CDCl_3 a 400 MHz	83
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3o em CDCl_3 a 100 MHz	83
Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto 3p em CDCl_3 a 400 MHz	84
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3p em CDCl_3 a 100 MHz	84
Figura 47. Espectro de RMN ^1H do composto 3q em CDCl_3 a 400 MHz	85
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3q em CDCl_3 a 100 MHz	85
Figura 49. Espectro de RMN ^1H do composto 3r em CDCl_3 a 400 MHz	86
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3r em CDCl_3 a 100 MHz.....	86
Figura 51. Espectro de RMN ^1H do composto 3s em CDCl_3 a 400 MHz.....	87
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3s em CDCl_3 a 100 MHz	87
Figura 53. Espectro de RMN ^1H do composto 3t em CDCl_3 a 400 MHz	88
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3t em CDCl_3 a 100 MHz	88
Figura 55. Espectro de RMN ^1H do composto 3u em CDCl_3 a 400 MHz	89
Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3u em CDCl_3 a 100 MHz	89
Figura 57. Espectro de RMN ^1H do composto 3v em CDCl_3 a 400 MHz.....	90
Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3v em CDCl_3 a 100 MHz	90
Figura 59. Espectro de RMN ^1H do composto 3w em CDCl_3 a 400 MHz.....	91
Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3w em CDCl_3 a 100 MHz	91
Figura 61. Espectro de RMN ^1H do composto 3x em CDCl_3 a 400 MHz.....	92
Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3x em CDCl_3 a 100 MHz	92
Figura 63. Espectro de RMN ^1H do composto 3y em CDCl_3 a 400 MHz.....	93
Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3y em CDCl_3 a 100 MHz	93

Figura 65. Espectro de RMN ^1H do composto 3z em CDCl_3 a 400 MHz	94
Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3z em CDCl_3 a 100 MHz	94
Figura 67. Espectro de RMN ^1H do composto 3aa em CDCl_3 a 400 MHz	95
Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3aa em CDCl_3 a 100 MHz.....	95
Figura 69. Espectro de RMN ^1H do composto 3ab em CDCl_3 a 400 MHz.....	96
Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ab em CDCl_3 a 100 MHz.....	96
Figura 71. Espectro de RMN ^1H do composto 3ac em CDCl_3 a 400 MHz	97
Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ac em CDCl_3 a 100 MHz.....	97
Figura 73. Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz	98
Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz.....	98
Figura 75. Espectro de RMN ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 400 MHz	99
Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 a 100 MHz.....	99
Figura 77. Espectro de RMN ^1H do composto 5c em CDCl_3 a 400 MHz	100
Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c em CDCl_3 a 100 MHz.....	100
Figura 79. Espectro de RMN ^1H do composto 5d em CDCl_3 a 400 MHz	101
Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d em CDCl_3 a 100 MHz.....	101
Figura 81. Espectro de RMN ^1H do composto 7a em CDCl_3 a 400 MHz	102
Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a em CDCl_3 a 100 MHz.....	102
Figura 83. Espectro de RMN ^1H do composto 7b em CDCl_3 a 400 MHz	103
Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7b em CDCl_3 a 100 MHz.....	103
Figura 85. Espectro de RMN ^1H do composto 7c em CDCl_3 a 400 MHz	104
Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7c em CDCl_3 a 100 MHz.....	104
Figura 87. Espectro de RMN ^1H do composto 7d em CDCl_3 a 400 MHz	105
Figura 88. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7d em CDCl_3 a 100 MHz.....	105
Figura 89. Espectro de RMN ^1H do composto 7e em CDCl_3 a 400 MHz	106
Figura 90. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7e em CDCl_3 a 100 MHz.....	106
Figura 91. Espectro de RMN ^1H do composto 60 em CDCl_3 a 400 MHz	107
Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C do composto 60 em CDCl_3 a 100 MHz.....	107

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac – Acetila

Acac – Acetilacetona

Ar – Arila

BPO – Peróxido de benzoíla

Bu – Butila

DCE – Dicloroetano

DCM – Diclorometato

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

Et – Etila

Me – Metila

Ms – Mesitila

Ph – Fenila

RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

t.a. – Temperatura ambiente

TBPB – Peróxi *terc*-butil benzoato

TEA – Trietanolamina

TEMPO – 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-*N*-oxil

THF – Tetrahidrofurano

TMS – Tetrametilsilano

Ts – Tosila

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 Síntese de Derivados de Diidrofuranos	7
2.1.1 Síntese de Diidrofuranos via Ciclização Intramolecular.....	7
2.1.2 Síntese de Diidrofuanos via Reações Intermoleculares	13
2.2 Síntese de Derivados de Heterociclos através da Ciclização Intramolecular envolvendo Dicalcogenetos de Diorganoíla e Metais de Transição	15
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	23
3.1 Preparação dos Alquinois	23
3.2 Otimização das condições de reação para a síntese do 2,5-diidrofurano 3a24	
3.3 Reações de Ciclização de 2-butino-1,4-dióis Promovidas por Dicalcogenetos de Diorganoíla e catalisadas FeCl₃.6H₂O para a Síntese de 2,5-diidrofuranos	27
3.4 Reações de Ciclização de Derivados de Álcoois Alquínílicos Promovidas por Dicalcogenetos de Diorganoíla e Catalisadas FeCl₃.6H₂O	34
3.5 Determinação Estrutural dos Compostos	39
3.6 Estudo e Proposta de Mecanismo para a Reação de Ciclização de 2,5-diidrofuranos	49
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
5. PARTE EXPERIMENTAL	55
5.1 Materiais e Métodos	55
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	55
5.1.2 Espectrometria de Massas	55
5.1.3 Rota-evaporadores e Sistemas de Remoção de Solventes	56
5.1.4 Solventes e Reagentes	56
5.2 Procedimentos Experimentais	57
5.2.1 Procedimento geral para a preparação dos álcoois propargílicos 1a-1l , 4a e 6a 57	
5.2.2 Procedimento geral para a ciclização dos alquinois 3 , 5 e 7 com dicalcogenetos de diorganoíla 2 promovidas por FeCl ₃ .6H ₂ O.....	57
5.2.3 Procedimento para a reação de acoplamento do tipo Kumada do diidro-2H-pirano 5d para a formação do composto 59	58
5.2.4 Procedimento para a preparação do Fe(acac) ₃	58

5.2.5 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh ₃) ₄	59
5.2.6 Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de diorganoíla	59
5.2.7 Procedimento geral para a preparação dos dissulfetos de diorganoíla	60
6. ESPECTROS SELECIONADOS	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A síntese de compostos contendo núcleos heterocíclicos cada vez mais vem sendo foco de estudo da química orgânica sintética. Este interesse deve-se ao fato de que estas estruturas são importantes blocos construtores para a síntese de diversos compostos¹ e estão presentes em inúmeros compostos de ocorrência natural e/ou de moléculas que possuem importantes propriedades eletrônicas,² biológicas³ e farmacológicas.⁴ Por exemplo, o fármaco amiodarona **A**,⁵ que é utilizado no tratamento de arritmia cardíaca, o citalopram **B**,⁶ que possui atividade anti-depressiva, a cafeína **C**,⁷ encontrada na natureza com atividade estimulante e o indiplon **D**,⁸ um fármaco hipnótico usado no tratamento da insônia (Figura 1), apresentam núcleos heterocíclicos em sua estrutura.

¹ Pettigrew, J. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1427.

² (a) Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Peter Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141. (b) Horii, D.; Atobe, M.; Fuchigami, T.; Marken, F. *Electrochem. Commun.* **2005**, *7*, 35.

³ (a) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001. (b) da Silva Filho, A. A.; Albuquerque, S.; Silva, M. L.; Eberlin, M. N.; Tomazela, D. M.; Bastos, J. K. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 42.

⁴ (a) Pour, M.; Spulák, M.; Balsánek, V.; Kunes, J.; Kubanová, P.; Buchta, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2843. (b) Lu, X.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1851.

⁵ Singh, B. N.; Williams, V. E. M. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, *39*, 657.

⁶ Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Salanti, G.; Geddes, J. R.; Higgins, J. P.; Churchill, R.; Watanabe, N.; Nakagawa, A.; Omori, I. M.; McGuire, H.; Tansella, M.; Barbui, C. *Lancet* **2009**, *373*, 746.

⁷ Nehlig, A.; Daval, J. L.; Debry, G. *Brain Res. Rev.* **1992**, *17*, 139.

⁸ Petroski, R. E.; Pomeroy, J. E.; Das, R.; Bowman, H.; Yang, W.; Chen, A. P.; Foster, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 369.

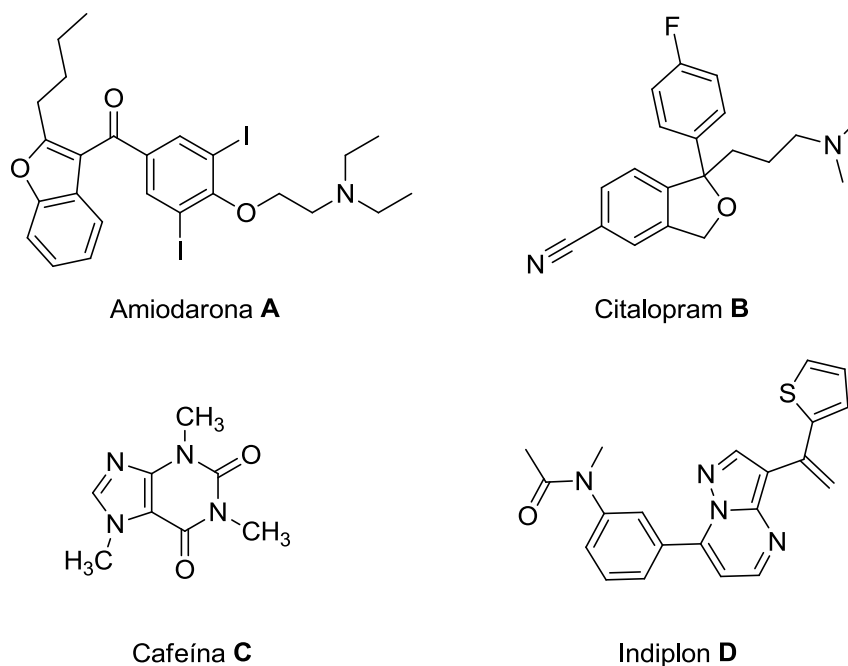


Figura 1. Exemplos de compostos contendo núcleos heterocíclicos com atividade farmacológica.

Dentre os heterociclos, de maneira geral, ciclos de cinco e seis membros contendo heteroátomos de oxigênio ou de nitrogênio são os de maior interesse⁹ por estarem presentes na estrutura de diversos compostos de interesse biológico.¹⁰ Por exemplo, os diidrofuranos, os diidro-1*H*-pirrois e os diidro-2*H*-piranos (Figura 2), são intermediários para a síntese de moléculas biologicamente ativas.¹¹

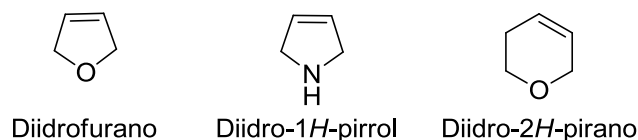


Figura 2. Estrutura do diidrofurano, diidro-1*H*-pirrol e diidro-2*H*-pirano.

⁹ (a) Cicch, S.; Cordero, F. M.; Giomi, D. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, 22, 308. (b) Biehl, E. R. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, 22, 109.

¹⁰ Apers, S.; Paper, D.; Burgermeister, J.; Baronikova, S.; Van Dyck, S.; Lemiere, G.; Vlietinck, A.; Pieters, L. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 718.

¹¹ Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2407.

Compostos contendo esses núcleos também apresentam importante atividade farmacológica. O antifúngico (+)-ambruticin **E**,¹² a nicotina **F**¹³ e a estavudina **G**,¹⁴ utilizada no tratamento do HIV possuem estes núcleos heterociclos em sua estrutura (Figura 3).

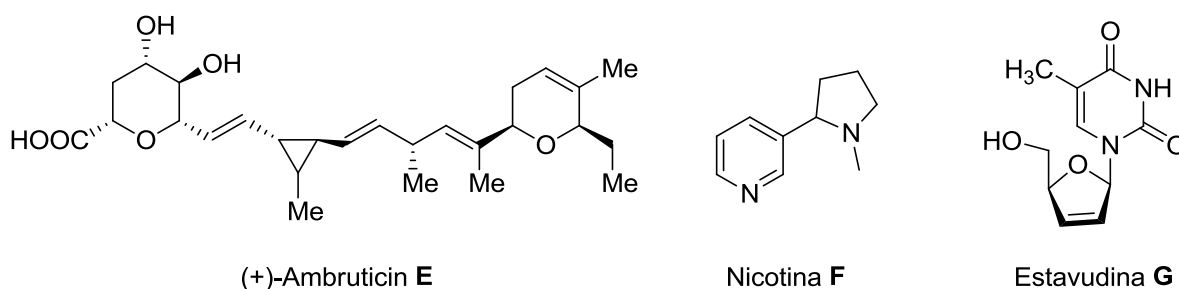


Figura 3. Derivados de furanos, pirrois e piranos biologicamente ativos.

Assim, a presença dessas unidades na estrutura de compostos de origem natural e em compostos que apresentam propriedades farmacológicas vêm estimulando muitos grupos de pesquisa no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, no melhoramento das metodologias já descritas e à síntese de novas moléculas contendo estes núcleos.

Pode-se encontrar na literatura diversas metodologias para a síntese de diidrofuranos, tais como a ciclização eletrofílica,¹⁵ epoxidação/ciclização,¹⁶ ciclização oxidativa,¹⁷ cicloadição,¹⁸ entre outras. A maioria dos substratos utilizados nestas contém uma ligação insaturada (ligação dupla ou ligação tripla) próxima a um heteroátomo. São comumente utilizados nestas reações metais de transição, tais

¹² Ringel, S. M.; Greenough, R. C.; Roemer, S.; Connor, D.; Gutt, A. L.; Blair, B.; Kanter, G.; Von, S. J. *Antibiot.* **1977**, *30*, 371.

¹³ Felpin, F. X.; Girard, S.; Vo-Thanh, G.; Robins, R. J.; Villieras, J.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305.

¹⁴ Masenyetse, L. J.; Manda, S. O.; Mwambi, H. G. *AIDS Res. Ther.* **2015**, *12*, 6.

¹⁵ Yang, F.; Jin, T.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10147.

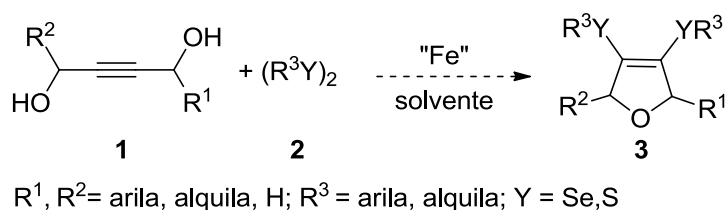
¹⁶ Antonioletti, R.; Righi, G.; Oliveri, L.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10127.

¹⁷ Yilmaz, M.; Uzunalioglu, N.; Pekel, A. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8860.

¹⁸ (a) Palframan, M. J.; Pattenden, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7223. (b) Grandbois, M. L.; Betsch, K. J.; Buchanan, W. D.; Duffy-Matzner, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6446.

como paládio,¹⁹ cobre,²⁰ ferro,²¹ ouro,²² manganês,²³ entre outros, além de iodo¹⁵ e base.²⁴ Apesar da vasta quantidade de metodologias assistentes para a síntese de diidrofuranos, há poucos relatos para obtenção destes heterociclos contendo selênio em sua estrutura.²⁵

Sendo assim, devido ao grande interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese, reatividade e avaliação farmacológica de organocalcogênicos, planejou-se o desenvolvimento de uma nova metodologia para obtenção de derivados de diidrofuranos polissubstituídos **3** via reação de ciclização do substrato **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2**, mediadas por um catalisador de ferro (Esquema 1).



Esquema 1

Visando explorar a eficiência da metodologia desenvolvida, os substratos **4** e **6** foram submetidos a ciclização para a obtenção dos diidro-2*H*-piranos **5** e dos diidropiróis **7**, respectivamente (Esquema 2).

¹⁹ (a) Kaur, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *49*, 86. (b) Lin, S.; Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Leijonmarck, H.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13930. (c) Ma, S.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6387.

²⁰ (a) Guo, S.; Lu, L.; Gong, J.; Zhu, Z.; Xu, F.; Wei, Z.; Cai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4426. (b) Fan, W.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3531.

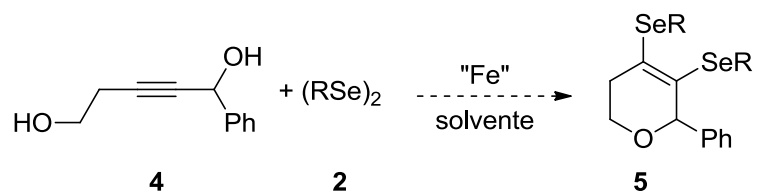
²¹ Guo, L.-N.; Wang, S.; Duan, X.-H.; Zhou, S.-L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4803.

²² Li, C.-W.; Lin, G.-Y.; Liu, R.-S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5803.

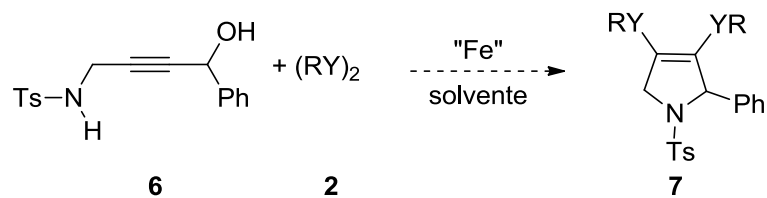
²³ Dengiz, C.; Caliskan, R.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 550.

²⁴ (a) Mandha, S. R.; Alla, M.; Nanubolu, J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4412. (b) Qian, J.; Cao, W.; Zhang, H.; Chen, J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 207. (c) Chen, G.; Cao, W.; Chen, J.; Chen, R. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3793.

²⁵ Hwang, T. S.; Kim, W. J.; Lim, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4015.



R = arila, alquila



R = arila, alquila; Y = Se,S

Esquema 2

2. REVISÃO DA LITERATURA

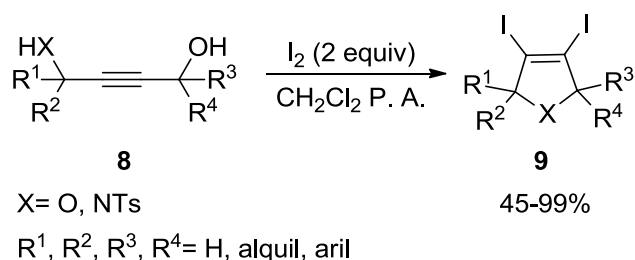
Considerando os aspectos e a grande importância que os compostos heterocíclicos apresentam, inúmeras metodologias foram desenvolvidas e continuam sendo estudadas com objetivo de aprimorar os métodos já existentes e desenvolver novos processos para a obtenção destes compostos. Tendo em vista que o objetivo do presente trabalho é a síntese de diidrofuranos e derivados, serão abordados e discutidos uma série de metodologias que envolvem a síntese desses compostos. Em seguida, serão apresentadas algumas metodologias envolvendo a combinação de metais de transição com dicalcogenetos de diorganoíla para a síntese de heterociclos.

2.1 Síntese de Derivados de Diidrofuranos

2.1.1 Síntese de Diidrofuranos via Ciclização Intramolecular

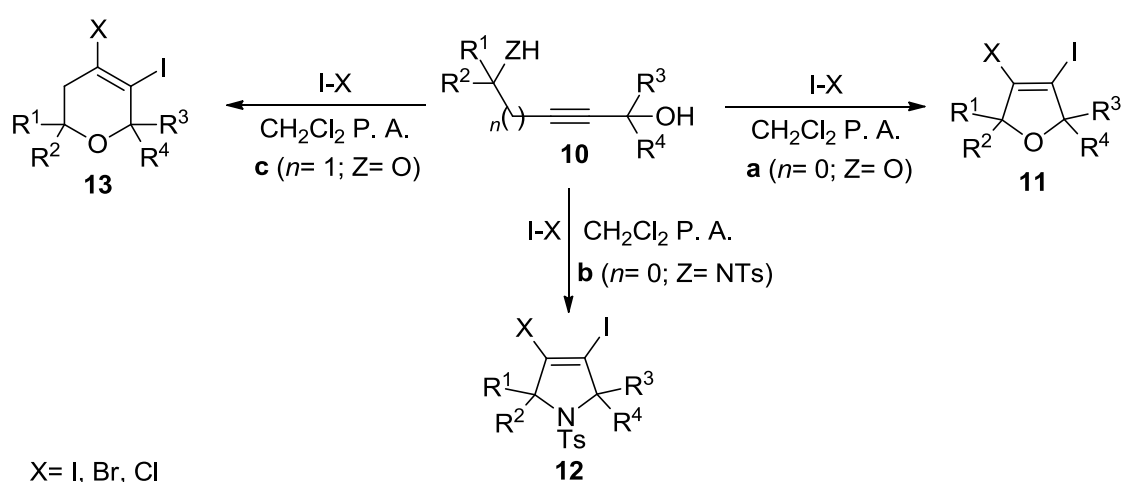
Uma das metodologias para a síntese dos 3,4-diiodoheterociclos **9** foi desenvolvida, em 2010, por Ji e colaboradores.²⁶ Nesse trabalho eles descreveram a ciclização do alquinol **8**, utilizando 2 equivalentes de I₂ em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, os rendimentos variaram de 45-99% (Esquema 3).

²⁶ Ji, K.-G.; Zhu, H.-T.; Yang, F.; Shu, X.-Z.; Zhao, S.-C.; Liu, X.-Y.; Shaukat, A.; Liang, Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6151.



Esquema 3

O mesmo grupo de pesquisa,²⁷ no mesmo ano, descreveu a síntese de diidrofuranos 3,4-di-halogenados **11** via uma ciclização eletrofílica de 1,4-butino-diol **10a**, utilizando dois equivalentes de diferentes espécies eletrofílica (I₂, IBr, ICl) em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente (Esquema 4). Outro substrato utilizado neste trabalho foi o 4-aminobut-2-in-1-ol **10b** que, sob as mesmas condições reacionais, levou a formação dos diidropiróis **12**. A metodologia ainda pode ser estendida para a síntese de diidropiranos **13**, a partir do 2-pentino-1,5-diol **10c**. Esta metodologia permitiu a incorporação de halogênios nos diidrofuranos, tornando possível uma futura funcionalização destes compostos. O uso de grupos arila, vinila e alquila nos substituintes R¹, R², R³ e R⁴, levou os produtos a rendimentos de 20 a 99%.

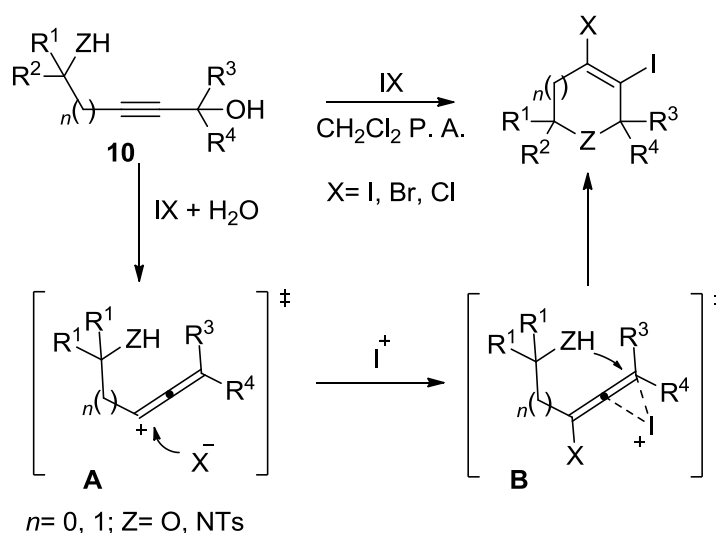


Esquema 4

²⁷ Ji, K.-G.; Zhu, H.-T.; Yang, F.; Shaikat, A.; Xia, X.-F.; Yang, Y.-F.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5670.

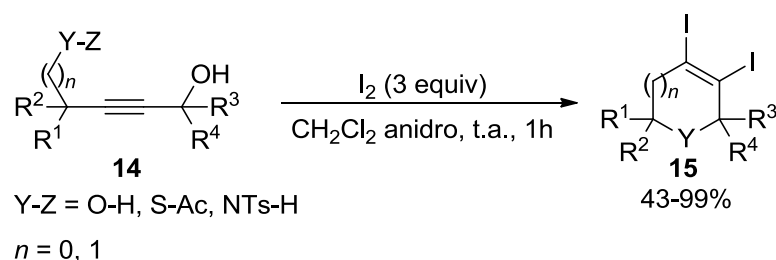
A proposta do mecanismo para essas reações envolvem basicamente as seguintes etapas (Esquema 5):

- 1 - A espécie eletrofílica leva à formação do aleno catiônico **A**.
- 2 - Ocorre o ataque nucleofílico na espécie **A**, que em seguida se coordena com a espécie de iodo formando o íon iodônio, levando ao intermediário **B**.
- 3 - Por fim, ocorre um ataque intramolecular do heteroátomo no aleno ativado, levando a formação do produto.



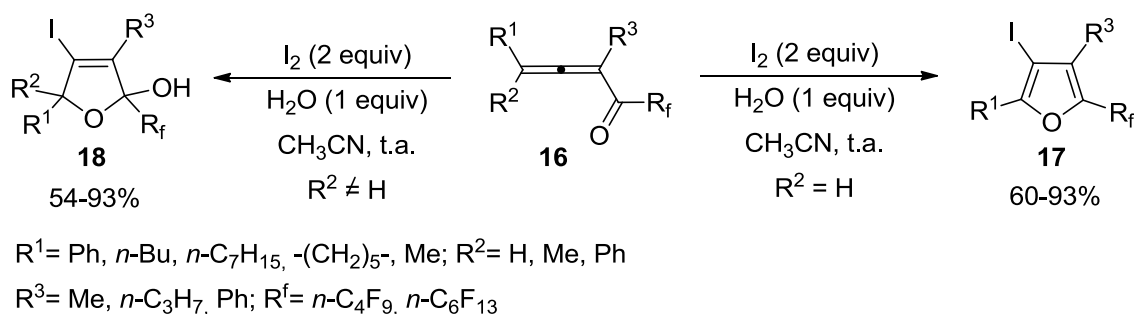
Esquema 5

Yamamoto e colaboradores,¹⁵ em 2011, relataram a iodociclicização de álcoois propargílicos **14** substituídos com grupamentos -OH, -NTs ou -SAc. Neste trabalho é utilizado 3 equivalentes de iodo molecular em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente para a obtenção dos diiodoheterociclos **15** de cinco e seis membros contendo O, N ou S em sua estrutura (Esquema 6). Os rendimentos dos produtos obtidos variaram entre 43 e 99%.



Esquema 6

Chen e colaboradores,²⁸ através da iodociclicização da 1,2-aleno perfluoro cetona **16**, relataram a síntese dos furanos **17** e dos diidrofuranos **18**. A reação ocorre na presença 2 equivalentes de iodo, 1 equivalente de água em nitrometano à temperatura ambiente (Esquema 7). Cabe ressaltar que a reação é limitada, uma vez que necessita do grupamento perfluoro alquil ligados a carbonila para que ocorra a ciclização eletrofílica.

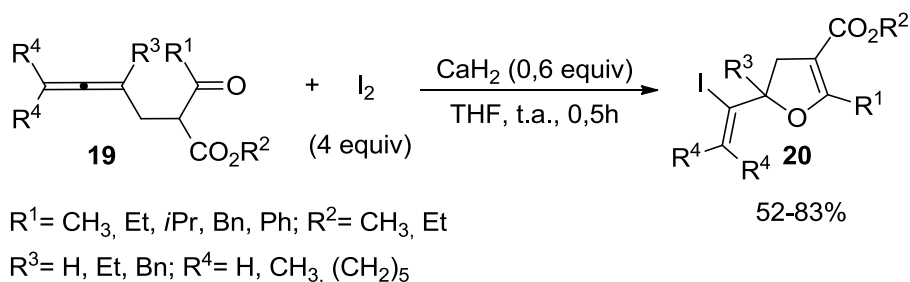


Esquema 7

Ainda nesse âmbito, em 2012, Wan e colaboradores²⁹ relataram a síntese do diidrofurano **20** a partir do aleno **19**. Utilizou-se 4 equivalentes de iodo molecular e 0,6 equivalentes de hidreto de cálcio em THF à temperatura ambiente para a obtenção dos produtos (Esquema 8). Uma desvantagem desta reação é a grande quantidade de iodo utilizado.

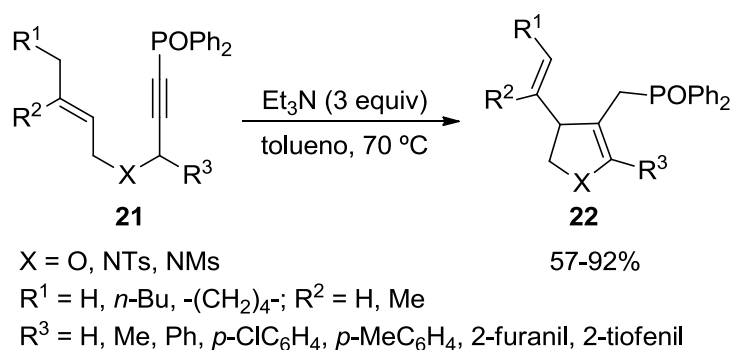
²⁸Chen, G.; He, G.; Xue, C.; Fu, C.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 196.

²⁹Wan, B.; Jiang, X.; Jia, G.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4373.



Esquema 8

Neste ano, Xing e colaboradores³⁰ propuseram a síntese do composto **22**. Para tal, eles utilizaram 3 equivalentes de Et₃N em tolueno, à temperatura de 70 °C. Eles obtiveram rendimentos que variaram entre 57 a 92%, sendo possível a síntese de diidrofuranos e diidropirrois (Esquema 9)

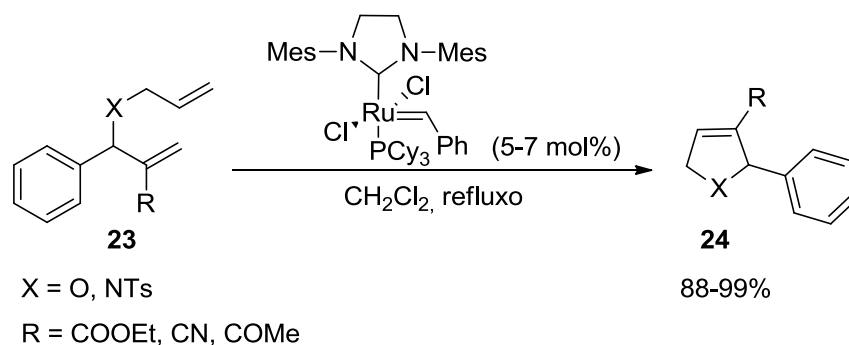


Esquema 9

Em 2004, Kim e colaboradores³¹ desenvolveram a partir dos adutos de Baylis–Hillman **23**, sob o uso de um catalisador de Grubbs de 2^a geração em CH₂Cl₂, a síntese de 2,5-diidrofuranos e 2,5-diidropirrois **24**. Foram utilizados no substituinte R somente grupamentos retiradores de elétrons, tendo rendimentos que variaram entre a faixa de 88 a 99% (Esquema 10).

³⁰ Xing, G.; Chen, S.; Lu, C.; Zhou, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1138.

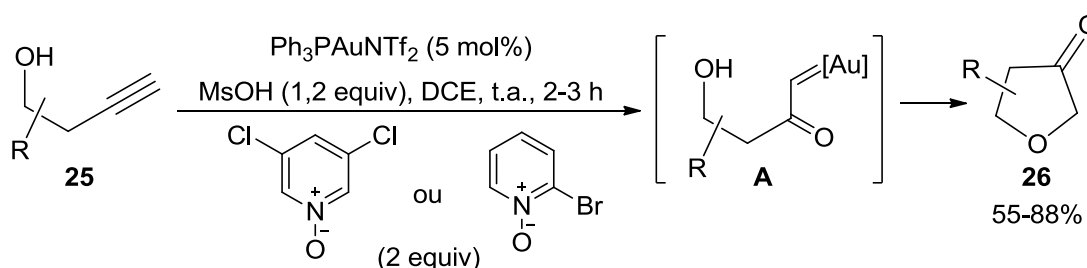
³¹ Kim, J. M.; Lee, K. Y.; Lee, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2805.



Esquema 10

A formação do diidrofuranos **24** se dá via reação de metátase de olefina, onde é necessária a utilização do catalisador de Grubs. A desvantagem dessa metodologia é a não economia de átomos, pois ocorre a perda de um eteno para ocorrer a formação produto. Outra desvantagem é o alto custo dos catalisadores de Grubs.

A síntese dos diidrofuran-3(2*H*)-ona **26** foi relatada em 2010 por Ye e colaboradores.³² Os autores utilizaram os álcoois propargílicos **25** como materiais de partida, 5 mol% de Ph₃PAuNTf₂ como catalisador, 1,2 equivalentes de ácido metilsufônico, 2 equivalentes de *N*-óxido de piridina como oxidante em DCE à temperatura ambiente. Os produtos **26** sintetizados por esta metodologia foram obtidos em rendimentos entre 55-88%. No substituinte R puderam ser empregados grupamentos arílicos e alquílicos (Esquema 11).

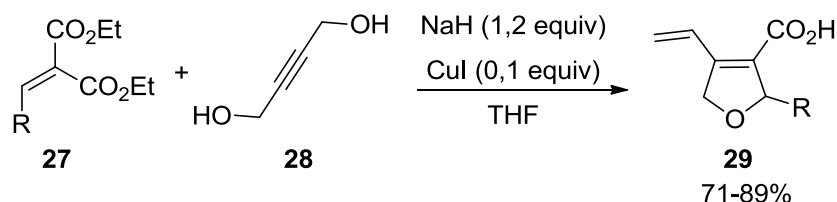


Esquema 11

³² Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.

2.1.2 Síntese de Diidrofuranos via Reações Intermoleculares

Para a síntese dos diidrofuranos substituídos **29**, Wang e colaboradores³³ desenvolveram uma metodologia utilizando o malonato **27** e o 1,4-butinodiol **28**, na presença de 1,2 equivalentes de hidreto de sódio, 0,1 equivalentes de CuI em THF à temperatura ambiente. A metodologia se mostrou tolerante a somente grupamentos arílicos, fornecendo rendimentos que variaram entre 71 a 89% (Esquema 12).

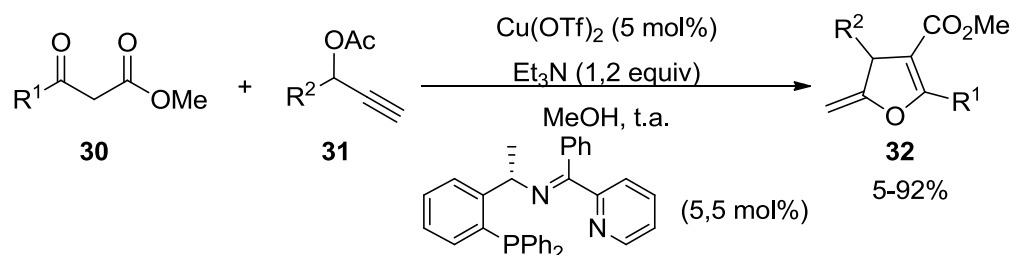


Esquema 12

Em 2014, Zhu e colaboradores³⁴ propuseram a síntese dos diidrofuranos tetrasubstituídos **32**, através da catálise por sal de cobre, utilizando como ligante 5,5 mol% de uma espécie de fosfina e 1,2 equivalentes de Et₃N em metanol à temperatura ambiente. Nesta reação ocorre uma cicloadição [3 + 2] dos β-cetoésteres **30** e éster propargílicos **31**. Rendimentos que variaram entre 5 a 92% puderam ser obtidos quando utilizados grupamentos arílicos e alquílicos nos substituintes R¹ e R² (Esquema 13).

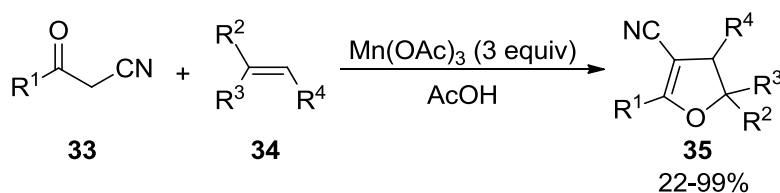
³³ Wang, T.; Liu, J.; Lv, Z.; Zhong, H.; Chen, H.; Niu, C.; Li, K. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3476.

³⁴ Zhu, F.-L.; Wang, Y.-H.; Zhang, D.-Y.; Xu, J.; Hu, X.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10223.



Esquema 13

Yilmaz e colaboradores³⁵ descreveram a síntese dos diidrofuranos **35** a partir de nitrilas **33** e alcenos **34**, utilizando 3 equivalentes de Mn(OAc)_3 em ácido acético. Os rendimentos variaram entre 22-99% utilizando grupamentos alquílicos e arílicos nos substituintes R^1 , R^2 , R^3 e R^4 (Esquema 14).

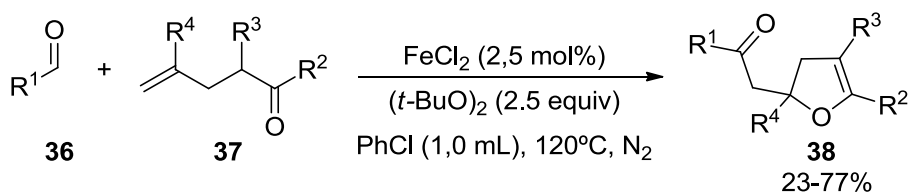


Esquema 14

Recentemente, Li e colaboradores³⁶ utilizaram benzaldeídos **36** e alcenos terminais **37** como precursores dos diidrofuranos **38** pelo processo de acilação/oxidação. O uso de FeCl_2 e $(t\text{-BuO})_2$ em clorobenzeno à $120\text{ }^\circ\text{C}$ sob atmosfera de N_2 forneceu os produtos **38** em rendimentos que variaram entre 23-77% (Esquema 15). Foi tolerado grupamentos como aril, alquil e éster nos substituintes R^1 , R^2 , R^3 e R^4 .

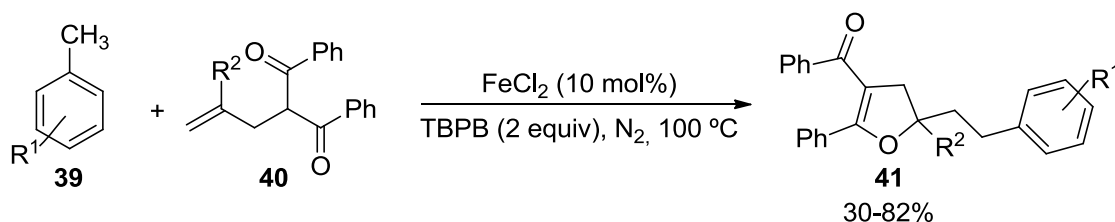
³⁵ Yilmaz, M.; Burgaz, E. V.; Yakut, M.; Biçer, E. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 1101.

³⁶ Lv, L.; Lu, S.; Guo, Q.; Shen, B.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 698.



Esquema 15

Guo e colaboradores,³⁷ em 2015, propuseram a síntese dos diidrofuranos **41** através de uma ciclização tandem de olefinas dicarbonílicas **40** com compostos benzílicos **39**. A reação ocorre na presença de quantidade catalítica de FeCl_2 , 2 equivalentes de peróxi *tert*-butil benzoato como espécie oxidante sob atmosfera de nitrogênio à 100°C , levando a formação dos produtos em rendimentos de 30 a 82% (Esquema 16).



$\text{R}^1 = \text{Ph}, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-MeC}_6\text{H}_4, p\text{-FC}_6\text{H}_4, p\text{-BrC}_6\text{H}_4, m\text{-MeC}_6\text{H}_4, o\text{-ClC}_6\text{H}_4, o\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{naftil}$.
 $\text{R}^2 = \text{Ph}, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-MeC}_6\text{H}_4, p\text{-FC}_6\text{H}_4, m\text{-OMeC}_6\text{H}_4, m\text{-ClC}_6\text{H}_4, m\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{CO}_2\text{Me}$.

Esquema 16

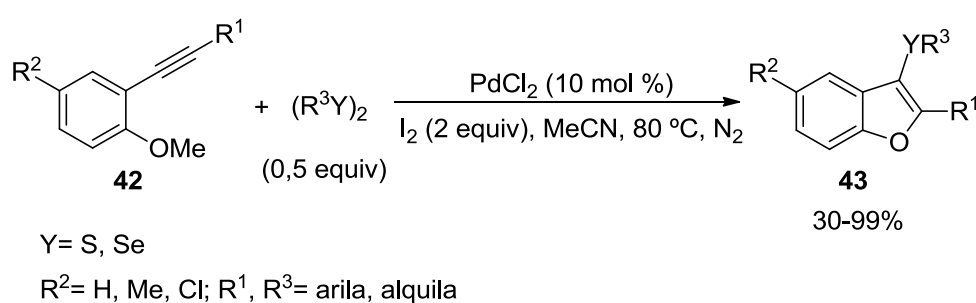
2.2 Síntese de Derivados Heterocíclicos através da Ciclização Intramolecular envolvendo Dicalcogenetos de Diorganoíla e Metais de Transição

O uso de metais de transição, juntamente com uma espécie de dicalcogeneto orgânico, surge como uma metodologia alternativa para a síntese de compostos heterociclos. Além da formação do anel heterocíclico, os produtos obtidos

³⁷ Guo, L.-N.; Wang, S.; Duan, X.-H.; Zhou, S.-L. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4803.

apresentam a incorporação da espécie orgânica de calcogênio em sua estrutura, o que permite posteriores funcionalizações do anel heterociclo formado.

Em 2009, Du e colaboradores³⁸ relataram a síntese dos benzo[*b*]furanos **43** a partir de 2-alquinil-anisóis **42**, utilizando 0,5 equivalentes da espécie de dicalcogenetos de diorganoíla e iodo molecular, através de uma catálise de PdCl₂ em acetonitrila, à uma temperatura de 80 °C. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 30 e 99% (Esquema 17).



Esquema 17

Um processo de adição/ciclização catalisado por paládio foi relatado no mesmo ano, por Guo e colaboradores,³⁹ utilizando-se 0,5 equivalentes de dissulfetos de diorganoíla e os substratos 2-(alquinil) benzenaminas **44**. A reação quando realizada em quantidades catalíticas de PdCl₂ (10 mol%), em DMSO sob atmosfera aberta, a 80 °C, resultou na formação dos 3-sulfenilindoís **45** de 52 a 95% de rendimento (Esquema 18). Cabe ressaltar que, através dessa metodologia, as duas porções R³S foram transferidas para a molécula heterocíclica final.

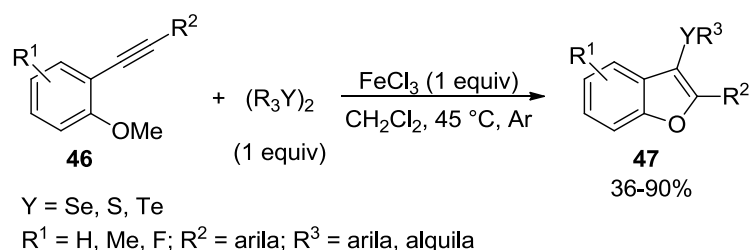
³⁸ Du, H-A.; Zhang, X-G.; Tang, R-Y.; Li, J-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7844.

³⁹ Guo, Y.; Tang, R.; Li, J.; Zhong, P.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2615.



Esquema 18

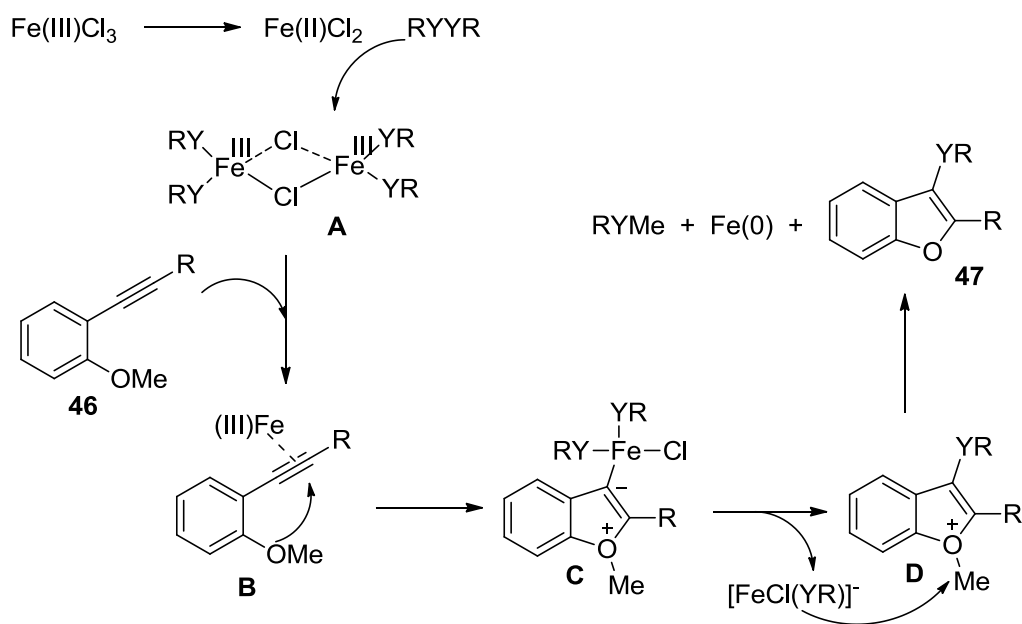
No ano de 2010, Gay e colaboradores⁴⁰ relatou a síntese de 3-calcogeno benzo[*b*]furanos **47**, a partir de 2-alkinilanisóis **46** na presença de 1 equivalente de dicalcogeneto de diorganoíla, via reação de ciclização intramolecular mediada por FeCl₃. Foram obtidos rendimentos entre 36 e 90% (Esquema 19).



Esquema 19

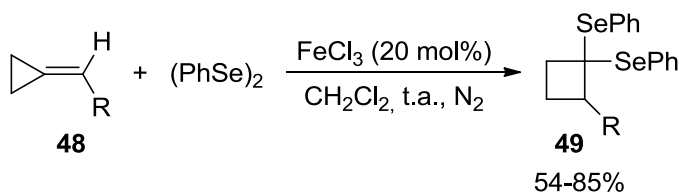
Para esta reação propõe-se que o Fe(III) se reduz a Fe(II), formando o complexo **A** juntamente com o PhSeSePh. O alcino **46** se coordena com a espécie organo-Fe (III), favorecendo o ataque do átomo de oxigênio à tripla ligação ativada, formando o intermediário **C**. Uma reação de acoplamento leva ao intermediário **D** e a liberação do complexo aniônico [FeCl(SePh)]⁻. A remoção do grupamento metila ligado ao oxigênio pelo ânion selenolato leva a formação do produto **47** (Esquema 20).

⁴⁰ Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.



Esquema 20

Em 2011, Yu e colaboradores⁴¹ relataram uma metodologia para a síntese dos diselenofenil-ciclobutanos **49** através do uso de FeCl₃ em quantidades catalíticas, 0,85 equivalentes de dicalcogeneto de diorganoíla, em diclorometano à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Assim os ciclobutanos foram obtidos em rendimentos que variaram de 54 a 85% (Esquema 21).



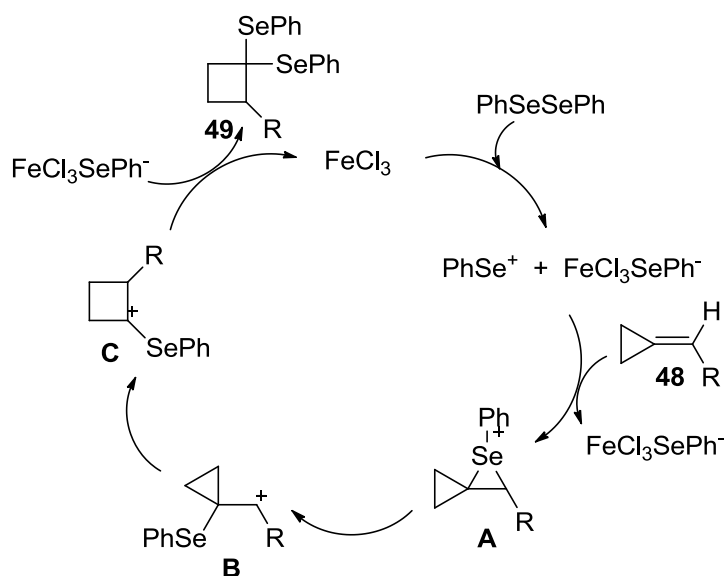
R= Ph, *p*-BrC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-MeC₆H₄, *p*-*t*BuC₆H₄, *m*-ClC₆H₄, C₇H₁₅, C₉H₁₉.

Esquema 21

Os autores acreditam que para a formação dos ciclobutanos, inicialmente ocorra a clivagem da ligação Se-Se pelo sal de ferro, gerando duas espécies de

⁴¹ Yu, L.; Ren, L.; Yi, R.; Wu, Y.; Chen, T.; Guo, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 2228.

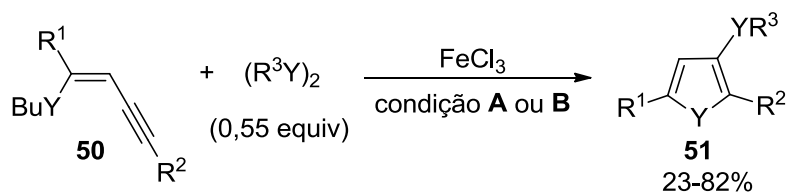
PhSe. A espécie eletrofílica de Se é atacada pela ligação dupla do alceno **48** gerando o íon selenônio **A**. Após clivagem da ligação C-Se do selenônio formado, é gerado o carbocátion **B**, que sofre um ataque nucleofílico de um dos carbonos do ciclo-propano gerando o intermediário carbocátion mais estável **C**. A espécie nucleofílica de selênio ataca este carbocátion, levando à formação do ciclobutano **49** e a regeneração da espécie de ferro (Esquema 22).



Esquema 22

A síntese dos derivados de 3-organocalcogeno-calcogenofenos **51** via reação de ciclização dos Z-calcogenoeninos **50** mediadas por dicalcogeneto de diorganoíla e FeCl_3 foi descrita, em 2012, por Gai e colaboradores.⁴² Através desta metodologia, uma variedade de calcogenofenos pôde ser sintetizada em rendimentos de 23 a 82% (Esquema 23). Ademais, alguns derivados de selenofenos obtidos mostraram significativa atividade antidepressiva em experimentos realizados em camundongos.

⁴² Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.



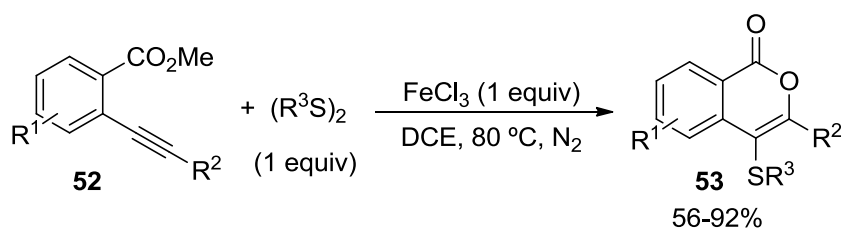
Y = Se, Te; R^1 = H, alquila; R^2, R^3 = arila, alquila

Condição **A** = $FeCl_3$ (1 equiv), CH_2Cl_2 , refluxo, 2h, Ar

Condição **B** = $FeCl_3$ (0,2 equiv), DMSO, 110 °C, 12h, atm aberta

Esquema 23

Ainda em 2012, derivados de isocumarinas **53** foram sintetizados por Li e colaboradores,⁴³ a partir dos α -alquinil-benzoatos **52** e diferentes dissulfetos de diorganoíla. As reações foram conduzidas em presença de 1 equivalente de $FeCl_3$, 1 equivalente do dissulfeto apropriado e DCE como solvente, à temperatura de 80°C em atmosfera inerte. Uma série de isocumarinas foram obtidas em rendimentos entre 56 e 92% (Esquema 24).



R^1 = H, F, Cl; R^2 = H, 1-c-hexila, arila; R^3 = alquila, arila.

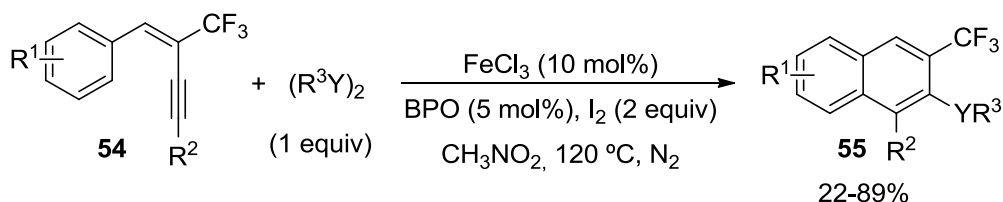
Esquema 24

Zhang e colaboradores,⁴⁴ em 2014, através de uma catálise de $FeCl_3$, na presença de iodo molecular e peróxido de benzoíla como aditivos, relataram a síntese de naftalenos polissubstituídos **55**. Para obterem os produtos, utilizaram como material de partida os eninos **54** e 1 equivalente de dicalcogenetos de diorganoíla. Os produtos obtidos variaram entre 22 e 89% de rendimento (Esquema

⁴³ Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1552.

⁴⁴ Yang, Z.-J.; Hu, B.-L.; Deng, C.-L.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1962.

25). Nota-se que nesta metodologia há a necessidade de temperatura elevada e presença de aditivos para que ocorra a ciclização, onde somente uma porção de RY é incorporada na estrutura final.



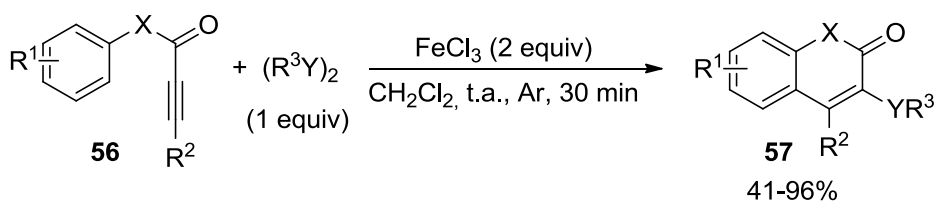
Y= S, Se

R¹= H, *p*-Me, *p*-*t*Bu, *p*-Ph, *o*-Cl, 2,3-Ph, 3,4-Ph; R²= Ph, *p*-MeC₆H₄, *m*-MeC₆H₄

R³= Me, Et, Ph, *p*-MeC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-FC₆H₄, *o*-FC₆H₄, *m*-NO₂C₆H₄

Esquema 25

Recentemente, Mantovani e colaboradores⁴⁵ relatou a ciclização 6-*endo*-dig dos arilpropiolatos e arilpropilaminas **56** com 1 equivalente de dicalcogenetos de diorganoíla. Para promover esta reação, utilizou-se 2 equivalentes de FeCl₃ em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente. Os produtos **57** foram obtidos após somente 30 minutos de reação e isolados em rendimentos de 41 a 96% (Esquema 26).



X= O, NMe; Y= Se, Te

R¹= H, *p*-Me, *p*-OMe, *p*-Cl, *o*-Me, *o*-*t*Bu

R²= Ph, Bu, *p*-MeC₆H₄, *p*-FC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *m*-CF₃C₆H₄

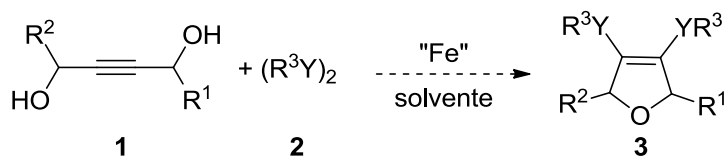
Esquema 26

⁴⁵ Mantovani, A. C.; Goulart, T. A. C; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10526.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem acumulado um considerável conhecimento sobre reações de ciclização envolvendo dicalcogenetos de diorganoíla para a síntese de compostos heterocíclicos mediadas por sais de ferro.^{39,44,46} Metodologias empregando quantidades equivalentes de ferro já são bem exploradas,^{42,47} porém não há muitos relatos de reações de ciclização empregando quantidades catalíticas de ferro.^{40,41,43}

Nesse contexto, propôs-se nesse trabalho a síntese dos 2,5-diidrofuranos **3** via um processo de ciclização dos 2-butino-1,4-dióis **1** promovida por dicalcogenetos de diorganoíla **2**, e catalisada por ferro (Esquema 27).



Esquema 27

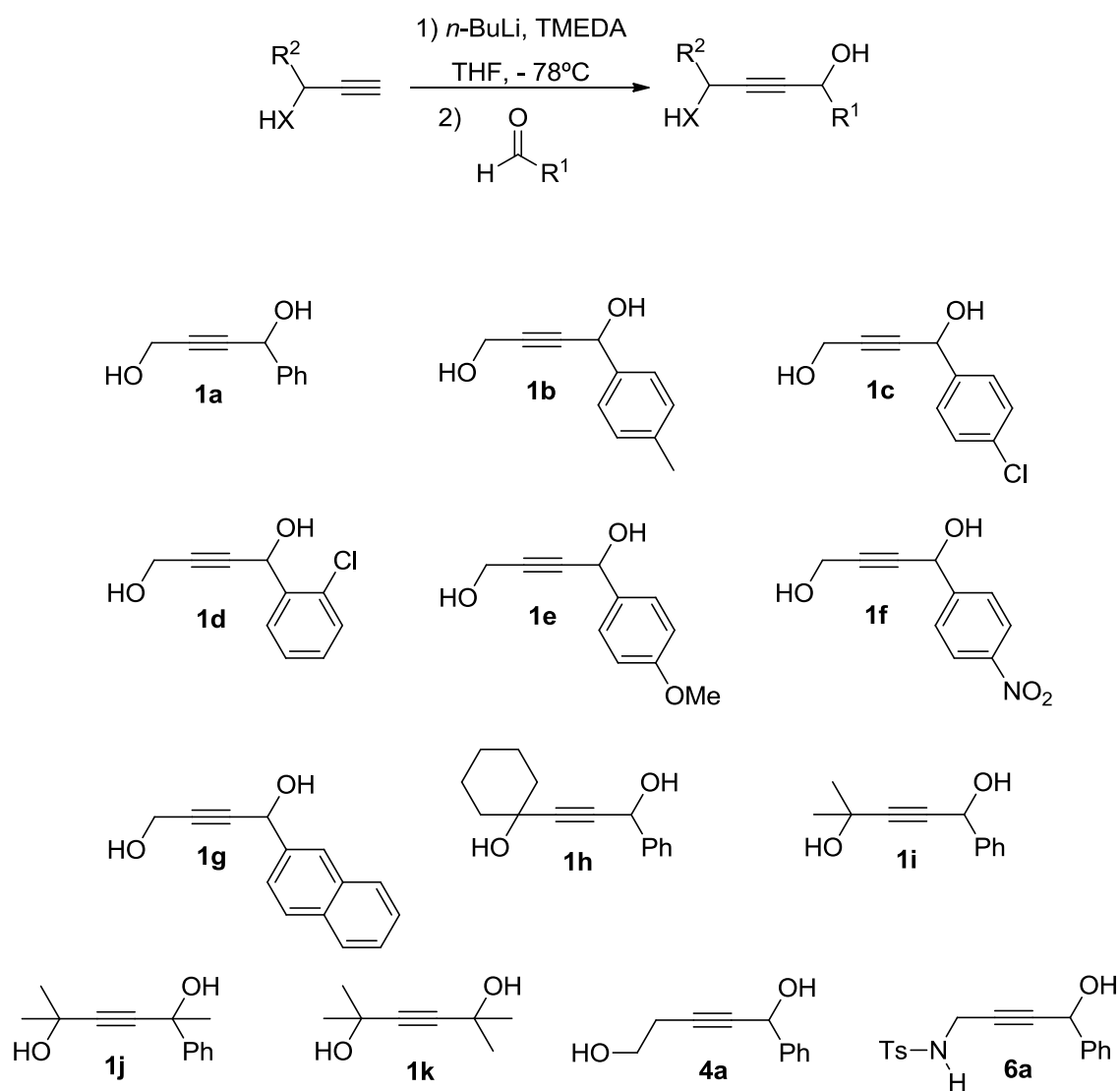
3.1 Preparação dos Alquinois

Inicialmente realizou-se a síntese dos álcoois alquinílicos através da reação dos álcoois propargílicos com 2 equivalentes de BuLi e posterior reação com aldeídos e cetonas (Esquema 28).⁴⁸

⁴⁶ (a) Neto, J. S. S.; Back, D. F.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1583. (b) Bilheri, F.N.; Stein, A. L.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1221. (c) Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1630.

⁴⁷ (a) Sperança, A.; Godoi, B.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Synlett* **2013**, 24, 1125. (b) Shazad, S. A.; Vivant, C.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1367. (c) Du, H.-A.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7848.

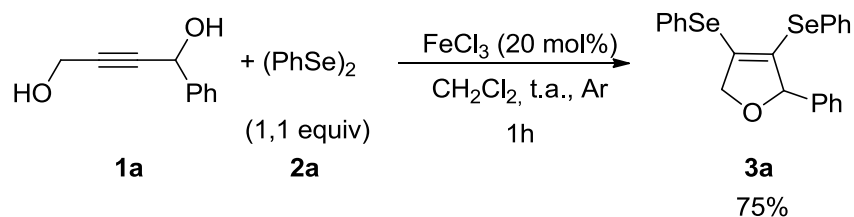
⁴⁸ Yoshida, M.; Fujita, M.; Ishii, T.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4874.



Esquema 28

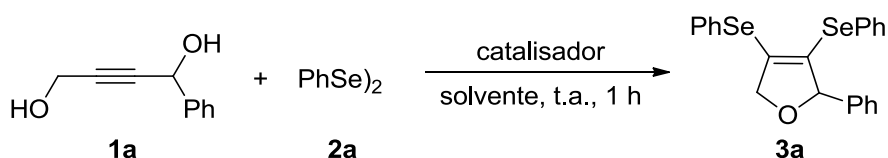
3.2 Otimização das condições reacionais para a síntese do 2,5-diidrofurano 3a

Em posse dos materiais de partida, realizou-se uma reação empregando 0,25 mmol do composto **1a**, 20 mol% de FeCl_3 , 1,1 equivalentes do disseleneto de difenila **2a** e diclorometano como solvente em atmosfera inerte à temperatura ambiente. Após 1 hora de reação, observou-se total consumo do substrato **1a** e a formação do produto desejado **3a** em 75% de rendimento (Esquema 29).



Esquema 29

Após este resultado preliminar, partiu-se para o estudo de otimização das condições para a reação de ciclização empregando o composto **1a** e o $(\text{PhSe})_2$ **2a** como substratos (Tabela 1).

Tabela 1. Otimização das condições de reação^a

(Continua)

#	Catalisador	Solvente	Rendimento (%) ^b
1	FeCl_3	CH_2Cl_2	75
2	FeCl_3	DCE	76
3	FeCl_3	CHCl_3	65
4	FeCl_3	CH_3CN	55
5	FeCl_3	Tolueno	30
6	FeCl_3	DMF	- ^c
7	FeCl_3	DMSO	- ^c
8	FeCl_3	EtOH	- ^c
9	FeCl_3	Dioxano	- ^c
10	FeCl_3	THF	- ^c
11	Fe^0	CH_2Cl_2	- ^c
12	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	CH_2Cl_2	- ^c
13	Fe_2O_3	CH_2Cl_2	- ^c
14	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	CH_2Cl_2	- ^c

Tabela 1. Otimização das condições de reação^a

			(Conclusão)
15	Ferroceno	CH ₂ Cl ₂	- ^c
16	FeCl ₂ .4H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	69
17	FeCl ₃ .6H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	75
18	BF ₃ .OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	78
19	HCl _(g)	CH ₂ Cl ₂	Traços
20	HCl _(l)	CH ₂ Cl ₂	Traços
21	TsOH	CH ₂ Cl ₂	Traços
22	PdCl ₂	CH ₂ Cl ₂	Traços
23	CuBr ₂	CH ₂ Cl ₂	- ^c
24^d	FeCl ₃ .6H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	75
25^d	FeCl₃.6H₂O	DCE	90
26^d	FeCl ₃ .6H ₂ O	CHCl ₃	40
27^{d,e}	FeCl ₃ .6H ₂ O	DCE	76
28^{d,f}	FeCl ₃ .6H ₂ O	DCE	85

^a As reações foram realizadas utilizando-se 0,25 mmol de **1a**, 1,1 equivalentes de disseleneto de difenila **2a**, 20 mol% de catalisador e 2,5 mL de solvente sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente por 1 hora.

^b Rendimento do produto isolado por coluna cromatográfica.

^c Não foi observada a formação do produto mesmo após 24 horas de reação.

^d Reação realizada em atmosfera aberta.

^e Utilizou-se 10 mol% de FeCl₃.6H₂O.

^f Utilizou-se 1,5 equivalentes de disseleneto de difenila **2a**.

Inicialmente avaliou-se o efeito do solvente na reação de ciclização. A utilização de DCE, CHCl₃, CH₃CN e tolueno levaram ao total consumo do material de partida em 1 hora de reação, formando o produto **3a** em 76, 65 e 55% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, Linhas 2-5). Porém, quando DMF, DMSO, EtOH, 1,4-dioxano e THF foram empregados, o produto **3a** não foi obtido em 24 horas de reação (Tabela 1, Linhas 6-10).

Após a determinação do melhor solvente da reação, passou-se a estudar a influencia do tipo de catalisador. Não foi observado a formação do produto quando Fe⁰, Fe(acac)₃, Fe₂O₃ e o ferroceno foram empregados (Tabela 1, Linhas 11-15). No entanto, quando FeCl₂.4H₂O, FeCl₃.6H₂O e BF₃.OEt₂ foram empregados o produto **3a** pode ser obtido em 69, 75 e 78% de rendimento, respectivamente (Tabela 1,

Linhas 16-18). O uso de $\text{HCl}_{(g)}$, $\text{HCl}_{(l)}$, TsOH e PdCl_2 levou a formação de apenas traços do produto **3a** (Tabela 1, Linhas 19-22), e o uso de CuBr_2 não levou ao produto desejado (Tabela 1, Linha 23). O $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ foi escolhido como catalisador, apesar de o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e o FeCl_3 terem mostrado rendimentos semelhantes, isto devido ao seu mais fácil manuseio e menor custo.

A reação foi conduzida sob atmosfera aberta em CH_2Cl_2 levando a obtenção do produto em 75% de rendimento (Tabela 1, Linha 24). Além do CH_2Cl_2 , foram testados o DCE e o CHCl_3 em atmosfera aberta, os quais levaram a formação do produto em 90 e 40% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, Linhas 25-26).

Avaliou-se então a quantidade necessária do sal de ferro. Submeteu-se a reação do álcool **1a** juntamente com o disseleneto de difenila **2a**, em DCE como solvente, utilizando 10 mol% de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Nesta reação observou-se em 1 hora o total consumo do material de partida, levando a formação de **3a** em um menor rendimento de 76% (Tabela 1, Linha 27). Não houve melhora no rendimento da reação quando uma quantidade superior de disseleneto de difenila **2a** (1,5 equivalentes) foi utilizada (Tabela 1, Linha 28).

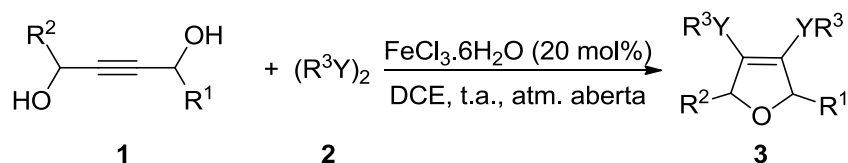
Em todas as reações foi possível observar formação do 3,4-bis(selenofenil)furano como subproduto.

Após análise dos experimentos realizados, considerou-se como condição ideal para a síntese do diidrofurano **3a** a utilização de 20 mol% de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1,1 equivalentes de **2a** e 2,5 ml de DCE à temperatura ambiente por 1 hora em atmosfera aberta.

3.3 Reações de Ciclização de 2-butino-1,4-dióis Promovidas por Dicalcogenetos de Diorganoíla e Catalisadas $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ para a Síntese de 2,5-diidrofuranos

Diferentes álcoois alquínílicos **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** foram aplicados a metodologia desenvolvida a fim de demonstrar sua eficácia. Estes resultados podem ser encontrados na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese de 2,5-diidrofuranos **3** a partir de reações de ciclização de 2-butino-1,4-dióis **1** mediadas por $(R^3Y)_2$ **2** e catalisadas por $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ^a



(Continua)

#	Substrato	$(R^3Y)_2$	Produto	Rend. ^b (tempo)
1		$(PhSe)_2$ 2a		90% (1h)
2	1a	$(p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2b		82% (2h)
3	1a	$(p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2c		23% (18h)
4	1a	$(p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2d		81% (1h)
5	1a	$(m\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2e		68% (1,5h)
6	1a	$(MesSe)_2$ 2f		52% (1h)
7	1a	$(BuSe)_2$ 2g		62% (1h)

Tabela 2. Síntese de 2,5-diidrofuranos **a** a partir de reações de ciclização de 2-butino-1,4-dióis **1** mediadas por $(RY)_2$ **2** e catalisadas por $FeCl_3 \cdot 6H_2O^a$

(Continuação)

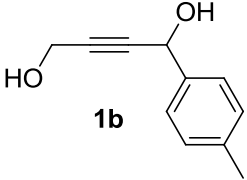
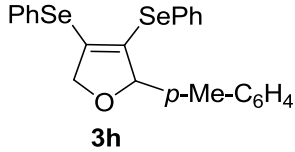
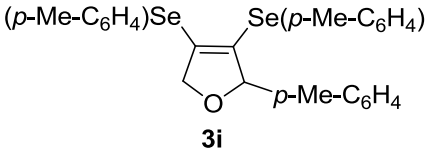
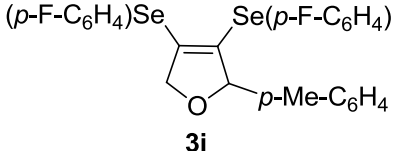
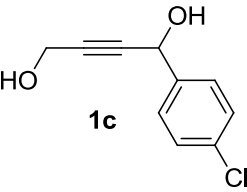
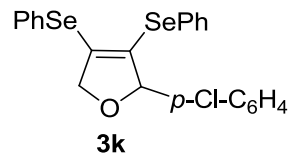
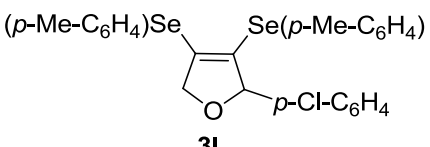
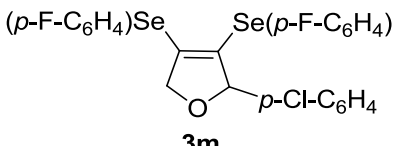
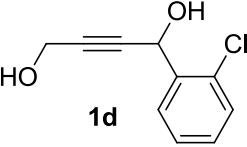
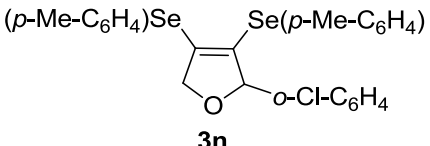
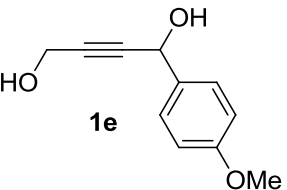
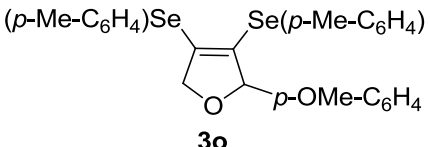
8		2a		92% (1h)
9	1b	2b		95% (1h)
10	1b	2d		75% (0,5h)
11		2a		76% (1,5h)
12	1c	2b		87% (1,5h)
13	1c	2d		84% (1h)
14		2b		50% (24h)
15		2b		88% (1h)

Tabela 2. Síntese de 2,5-diidrofuranos **3** a partir de reações de ciclização de 2-butino-1,4-dióis **1** mediadas por $(RY)_2$ **2** e catalisadas por $FeCl_3 \cdot 6H_2O^a$

(Continuação)

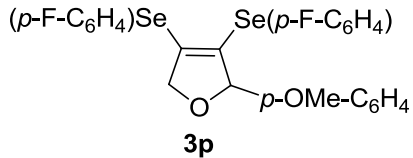
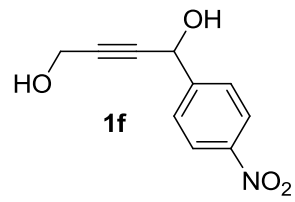
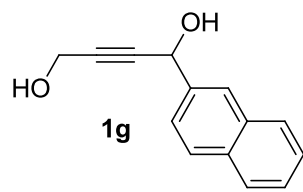
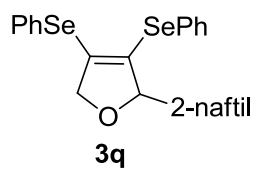
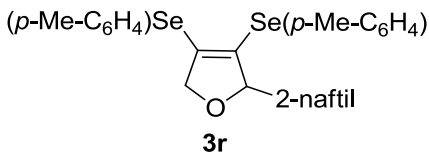
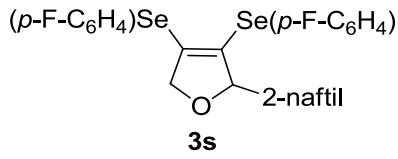
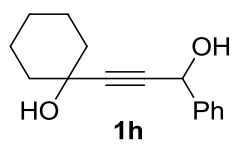
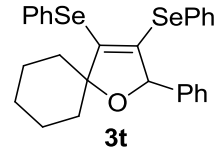
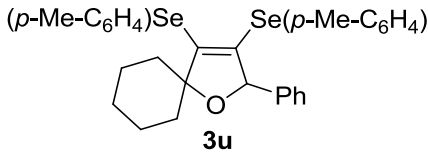
16	1e	2d	 3p	36% (1,5h)
17		2a	-	- ^c
18	1f	2b	-	- ^c
19	1f	2d	-	- ^c
20		2a	 3q	94% (2h)
21	1g	2b	 3r	86% (2h)
22	1g	2d	 3s	72% (2h)
23		2a	 3t	91% (4h)
24	1h	2b	 3u	75% (1h)

Tabela 2. Síntese de 2,5-diidrofuranos **3** a partir de reações de ciclização de 2-butino-1,4-dióis **1** mediadas por $(RY)_2$ **2** e catalisadas por $FeCl_3 \cdot 6H_2O^a$

(Continuação)

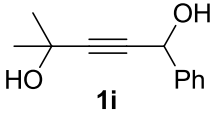
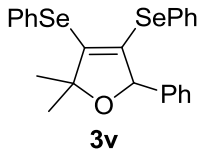
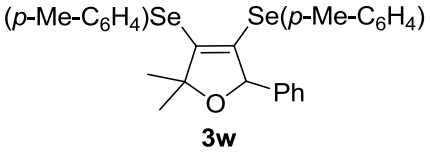
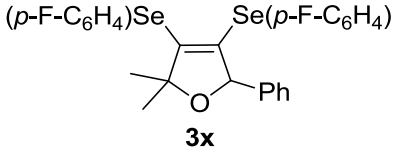
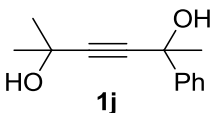
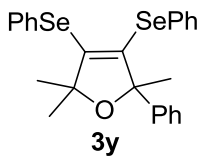
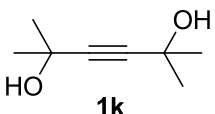
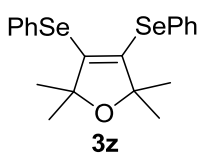
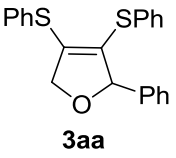
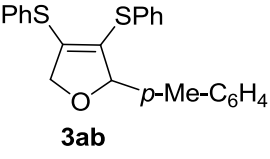
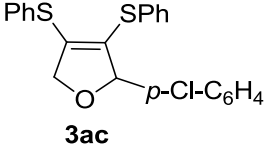
25		2a		97% (18h)
26	1i	2b		65% (5h)
27	1i	2d		75% (5,5h)
28		2a		70% (3h)
29		2a		15% (24h)
30	1a	$(PhS)_2$ 2h		65% (24h)
31	1a	$(EtS)_2$ 2i	-	- ^c
32	1a	$(MeS)_2$ 2j	-	- ^c
33	1b	2h		64% (18h)

Tabela 2. Síntese de 2,5-diidrofuranos **3** a partir de reações de ciclização de 2-butino-1,4-dióis **1** mediadas por (RY)₂ **2** e catalisadas por FeCl₃.6H₂O^a

					(Conclusão)
34	1c	2h			55% (20h)
35	1a	(PhTe) ₂ 2k	-		- ^c
36	1a	(BuTe) ₂ 2l	-		- ^c

^a Reações realizadas utilizando-se 0,25 mmol de **1**, 1,1 equivalentes de **2a**, 20 mol% de FeCl₃.6H₂O, 2,5 mL de DCE à temperatura ambiente sob condições aeróbicas.

^b Rendimento do produto isolado em coluna cromatográfica.

^c O produto não foi obtido.

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que a reação do 1-fenil-2-butino-1,4-diol **1a** com diferentes disselenetos de diorganoíla, tanto contendo grupamentos doadores de elétrons, como o *p*-Me e *p*-OMe, quanto retiradores de elétrons, como *p*-F e *m*-CF₃, no anel aromático puderam ser utilizados (Tabela 2, Linhas 2-5). Na reação do substrato **1a** com o disseleneto de mesitila **2f** pode-se observar um decréscimo no rendimento da reação, possivelmente atribuído ao impedimento estérico das duas metilas em *orto* no anel aromático (Tabela 2, Linha 6). Além disso, pôde ser empregado para a reação um dicalcogeneto de diorganoíla de cadeia alquílica, o disseleneto de dibutila, obtendo-se um rendimento de 62% (Tabela 2, Linha 7).

A generalidade das reações para a formação de diidrofuranos pode ser estendida a outros álcoois alquílicos. Bons rendimentos foram obtidos quando utilizados materiais de partida contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático (Tabela 2, Linhas 8-15). O menor rendimento observado na reação com o substrato **1d**, pode ser consequência do impedimento estérico do grupamento cloro na posição *orto* do anel aromático (Tabela 2, Linha 14). Utilizando o substrato **1e** e o disseleneto **2d**, foi obtido um rendimento inferior de 36% (Tabela 2, Linha 16). Quando na estrutura do substrato **1** estava presente o

grupamento retirador de elétrons $-\text{NO}_2$, não foi possível observar a formação dos produtos desejados (Tabela 2, Linhas 17-19). Ainda, na presença de um grupamento naftila, foi possível obter bons rendimentos (Tabela 2, Linhas 20-22).

Álcoois alquínílicos substituídos com grupamentos alquílicos também puderam ser utilizados levando aos produtos correspondentes em rendimentos de 65-97% (Tabela 2, Linhas 23-27). Comparando-se a reação entre os substratos **1j** e **1k** observa-se uma discrepância nos rendimentos. Enquanto o produto **3y** foi obtido em 70% de rendimento, o **3z** foi obtido em 15% (Tabela 2, Linhas 28-29). Este fato pode ser atribuído ao impedimento estérico causado pelo grupamento metila, quando comparado ao grupamento fenila. O anel apresenta uma face desimpedida, o que leva ao ataque do heteroátomo mais facilmente, já no caso da metila não há essa possibilidade uma vez que há o impedimento causado pelo hidrogênios.

Dissulfetos de diorganoíla também foram submetidos à condição de reação e estes mostraram-se menos reativos quando comparados aos disselenetos de diorganoíla. O dissulfeto aromático **2h** forneceu o produto em rendimento satisfatório de 65% (Tabela 2, Linha 30). No entanto, quando se utilizou dissulfetos alquílicos **2i** e **2j** não foi observada a formação dos produtos esperados (Tabela 2, Linhas 31-32).

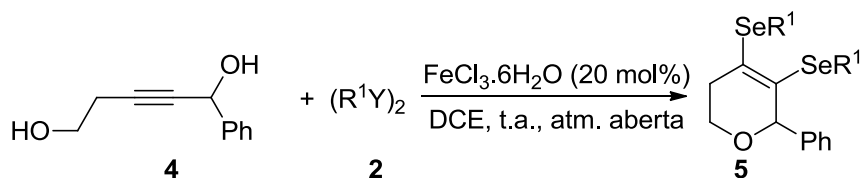
Acredita-se que a maior reatividade dos disselenetos de diorganoíla comparados aos dissulfetos de diorganoíla seja devido à ligação S-S ser mais forte do que a ligação Se-Se. Por ser mais fraca, a ligação Se-Se é facilmente rompida, levando mais eficientemente à formação de um complexo entre o $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e o dicalcogeneto, espécie ativa no ciclo catalítico. Utilizando os substratos **1b** e **1c** com dissulfeto de difenila também foi possível chegar aos produtos de ciclização em rendimentos moderados de 64 e 55%, respectivamente (Tabela 2, Linhas 33-34).

Com o objetivo de estudar o comportamento de diteluretos de diorganoíla frente à reação de ciclização, utilizou-se do substrato padrão **1a** e diferentes diteluretos: ditelureto de difenila **2k** e o ditelureto de dibutila **2l** (Tabela 2, Linhas 35-36). Nesses casos, não foi possível observar a formação dos produtos esperados e pode-se recuperar os materiais de partida. Acredita-se que ocorra a formação do produto de coordenação entre o sal de ferro e o ditelureto, porém essa espécie seria muito estável.⁴⁰

3.4 Reações de Ciclização de Derivados de Álcoois Alquinílicos Promovidas por Dicalcogenetos de Diorganoíla e Catalisadas $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

A metodologia de ciclização de 2-butino-1,4-dióis **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** catalisadas por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, desenvolvida neste trabalho, para síntese de 2,5-diidrofuranos **3**, pode ser de grande utilidade do ponto de vista sintético, uma vez que pode ser estendida para a obtenção de mais duas classes de compostos, os 3,6-diidro-2*H*-piranos **5**, apresentados na Tabela 3, e os 1-tosil-2,5-diidro-1*H*-pirrois **7**, na Tabela 4. Estas classes de compostos e seus derivados são de grande interesse por serem precursores de moléculas mais complexas⁴⁹ e por apresentarem atividade farmacológica.⁵⁰

Tabela 3. Síntese de 3,6-diidro-2*H*-piranos **5** através de reações de ciclização de 2-pentino-1,5-dióis **4** mediadas por $(\text{R}^1\text{Y})_2$ **2** e catalisadas por $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ^a



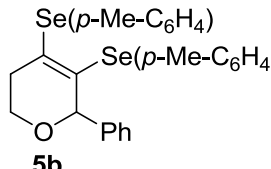
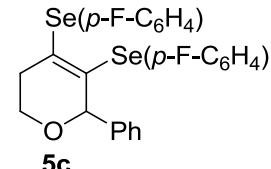
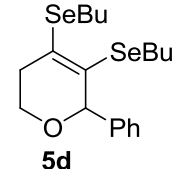
(Continua)

#	Substrato	$(\text{R}^1\text{Y})_2$	Produto	Rend. ^b (tempo)
1	 4a	$(\text{PhSe})_2$ 2a	 5a	74% (18h)

⁴⁹ (a) Takanashi, N.; Tamura, K.; Suzuki, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 327. (b) Hayashi, Y.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1778.

⁵⁰ (a) Saha, S.; Li, W.; Gerratana, B.; Rokita, S. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 449. (b) Matsuda, Y.; Koyama, T.; Kato, M.; Kawaguchi, T.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2134. (c) Li, Z.-P.; Li, J.; Qu, Di.; Hou, Z.; Yang, X.-H.; Zhang, Z.-D.; Wang, Y.-K.; Luo, X.-X.; Li, M.-K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2014**, 67, 573. (d) Dhand, V.; Draper, J. A.; Moore, J.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1914.

Tabela 3. Síntese de 3,6-diidro-2*H*-piranos a partir de reações de ciclização de 2-pentino-1,5-dióis mediadas por FeCl₃.6H₂O^a

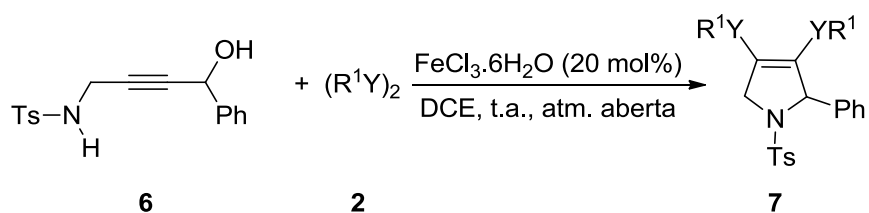
				(Conclusão)
2	4^a	(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2b		74% (15h)
3	4^a	(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2d		48% (12h)
4	4^a	(BuSe) ₂ 2g		61% (3h)
5	4^a	(PhS) ₂ 2h	-	- ^c

^a Reações realizadas utilizando-se 0,25 mmol de **4**, 1,1 equivalentes de **2**, 20 mol% de FeCl₃.6H₂O, 2,5 mL de DCE, à temperatura ambiente sob condições aeróbicas.

^b Rendimento do produto isolado em coluna cromatográfica.

^c Uma mistura complexa e inseparável foi obtida.

Como apresentado na Tabela 3, podemos observar que a ciclização dos 2-pentino-1,5-dióis **4** na presença de diferentes disselenetos de diorganoíla, fornece os diidro-2*H*-piranos **5** em rendimento moderados e bons de 48-74% (Tabela 3, Linhas 1-4). Quando utilizou-se o dissulfeto de difenila **2h** obteve-se uma mistura complexa não identificada e inseparável. (Tabela 3, Linha 5).

Tabela 4. Síntese de 1-tosil-2,5-diidro-1*H*-pirrois **7** através de reações de ciclização de 4-aminobut-2-in-1-ol **6** mediadas por (R¹Y)₂ **2** e catalisadas por FeCl₃·6H₂O^a

(Continua)

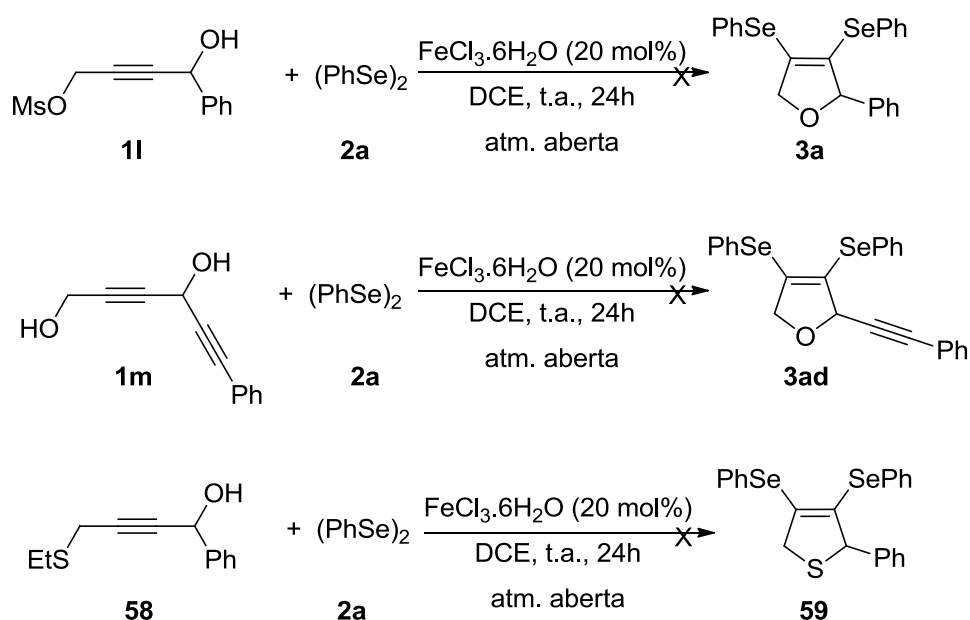
#	Substrato	(R ¹ Y) ₂	Produto	Rend. ^b (tempo)
1		(PhSe) ₂ 2a		85% (10h)
2	6a	(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2b		82% (15h)
3	6a	(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2d		60% (15h)
4	6a	(BuSe) ₂ 2g		46% (18h)
5	6a	(PhS) ₂ 2h		35% (24h)

^a Reações realizadas utilizando-se 0,25 mmol de **6**, 1,1 equivalentes de **2**, 20 mol% de FeCl₃·6H₂O, 2,5 mL de DCE à temperatura ambiente sob condições aeróbicas.

^b Rendimento do produto isolado em coluna cromatográfica.

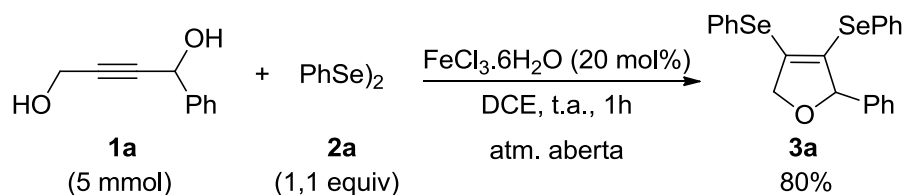
Os substratos contendo o grupamento sulfonamina **6** também puderam ser submetidos à condição de ciclização desenvolvida. Quando utilizados disselenetos arílicos foram obtidos os diidro-1*H*-pirrois **7a**, **7b** e **7c** em 85, 82% e 60% de rendimento, respectivamente (Tabela 4, Linhas 1-3). O disseleneto alquílico **2g** forneceu o produto **7d** em rendimento moderado de 46% (Tabela 4, Linha 4). Com a utilização do dissulfeto de difenila **2h** foi possível obter o diidro-1*H*-pirrol **7e** em 35% de rendimento (Tabela 4, Linha 5).

A metodologia desenvolvida foi estendida a outros substratos (Esquema 30). Observou-se que a reação com o substrato **1l**, contendo um oxigênio protegido com o grupamento mesitila, sob a condição reacional não levou à formação o produto **3a**. Quando o substrato **1m** e o disseleneto de difenila **2a** foram empregados na condição ideal, não foi possível obter o produto desejado **3ad**. Por fim, utilizando substrato **58**, contendo o átomo de enxofre em sua estrutura, foi posto nas condições reacionais, não ocorreu a formação do produto **59**. A reação do substrato **58** poderia levar também a formação do produto **3a**, proveniente da ciclização do átomo de oxigênio, porém este também não foi observado.



Esquema 30

Sendo de grande interesse das indústrias farmacêuticas uma metodologia eficiente, com poucas etapas reacionais, que apresente economia de átomos e capaz de reproduzir bons resultados em grandes escalas, a reação foi feita partindo de 5 mmol do substrato **1a**, levando a 80% de rendimento do produto desejado **3a** (Esquema 31).



Esquema 31

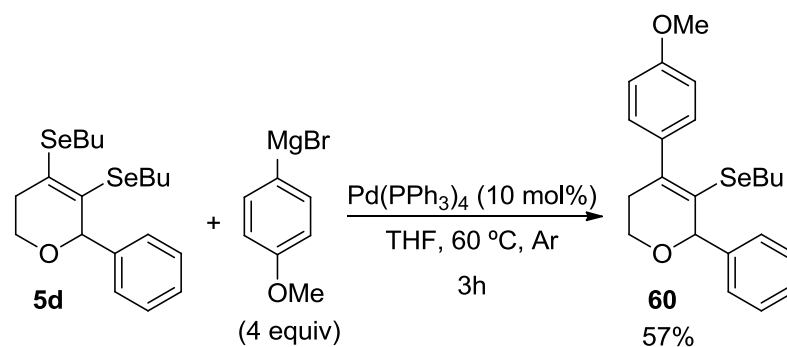
Reações de funcionalização, através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, de compostos heterocíclicos contendo um átomo de organocalcogênio em sua estrutura foram estudadas e continuam tendo grande interesse em síntese orgânica.⁵¹ Estas reações são uma importante ferramenta para a formação de novas ligações C-C, as quais são importantes para a síntese de estruturas mais complexas, como produtos naturais, compostos biologicamente ativos ou com aplicação tecnológica.⁵² Tendo isto em vista, explorou-se a funcionalização do 3,6-diidro-2H-pirano **5d** através de uma reação de acoplamento do tipo Kumada⁵³ Utilizando 10 mol% de Pd(PPh₃)₄, 4 equivalentes da espécie de Grignard em THF à 60 °C, obteve-se o produto **60** em 57% de rendimento (Esquema 32). A quantidade utilizada em excesso do reagente de

⁵¹ (a) Du, B.-Z.; Quan, Z.-J.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wanga X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1270. (b) Chen, J.; Tang, Z.; Qiu, R.; He, Y.; Wang, X.; Li, N.; Yi, H.; Au, C.-T.; Yin, S.-F.; Xu, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2162. (c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. (d) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731. (e) Back, T. J.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7908.

⁵² (a) Czajkowska-Szczykowska, D.; Morzycki, J. W.; Wojtkielewicz, A. *Steroids* **2015**, 97, 13. (b) Petersen, R.; Cohrt, A. E.; Petersen, M. A.; Wu, P.; Clausen, M. H.; Nielsen, T. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2646. (c) Gurram, V.; Garlapati, R.; Thulluri, C.; Madala, N.; Kasani, K. S.; Machiraju, P. K.; Doddapalla, R.; Addepally, U.; Gundla, R.; Patro, B.; Pottabathini, N. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 2227. (d) Hanif, M.; Chen, L.; Zhu, L.; Zhao, D.; Xiong, T.; Hou, H. *J. Appl. Polym. Sci.* **2015**, 26, 42147.

⁵³ (a) Zhang, M.-M.; Gong, J.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6769. (b) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1417.

Grignard pode ser explicada pela ocorrência da reação em paralelo de homoacoplamento, reação esta que leva a formação de dímero.



Esquema 32

3.5 Determinação Estrutural dos Compostos

Os 2,5-diidrofuranos **3**, os 3,6-diidro-2*H*-piranos **5**, os 1-tosil-2,5-diidro-1*H*-piróis **7** e o composto **60** tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas de baixa resolução (EM), espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e a estrutura do composto **3w** pode ser confirmada por difração de raios-X (Figura 4).

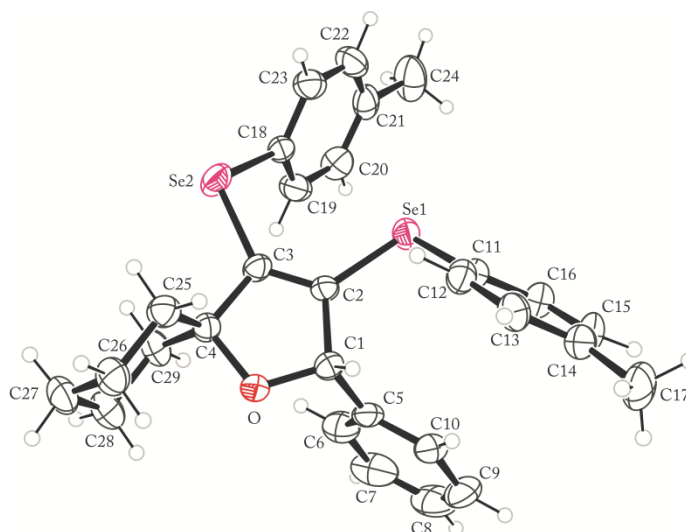


Figura 4. Ortep da estrutura do composto **3w**

A seguir serão discutidos, a título representativo os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C dos compostos **3a**, **5a**, **7a** e **60**.

No espectro de RMN ^1H do composto **3a** (Figura 5), pode-se observar entre as regiões de 7,59 a 7,56 ppm e 7,31 a 7,08 ppm multipletos referentes aos hidrogênios do anel aromáticos. Esses apresentam um valor relativo de 15 hidrogênios. Em campo mais alto (5,59 ppm), observa-se um duplete de dupletos com as constantes de acoplamento de 5,3 Hz e 3,0 Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono 1 vizinho ao átomo de oxigênio. Em 4,69 ppm encontra-se um duplete de dupletos referente a um hidrogênio diasterotópico ligado ao carbono 2 do CH_2 vizinho ao átomo de oxigênio, com as constantes de acoplamento de 12,8 Hz e 5,3 Hz. Por fim, em 4,60 ppm, tem-se o outro hidrogênio ligado ao carbono 2 do CH_2 vizinho ao átomo de oxigênio, tendo as constantes de acoplamento com valores de 12,8 Hz e 3,0 Hz.

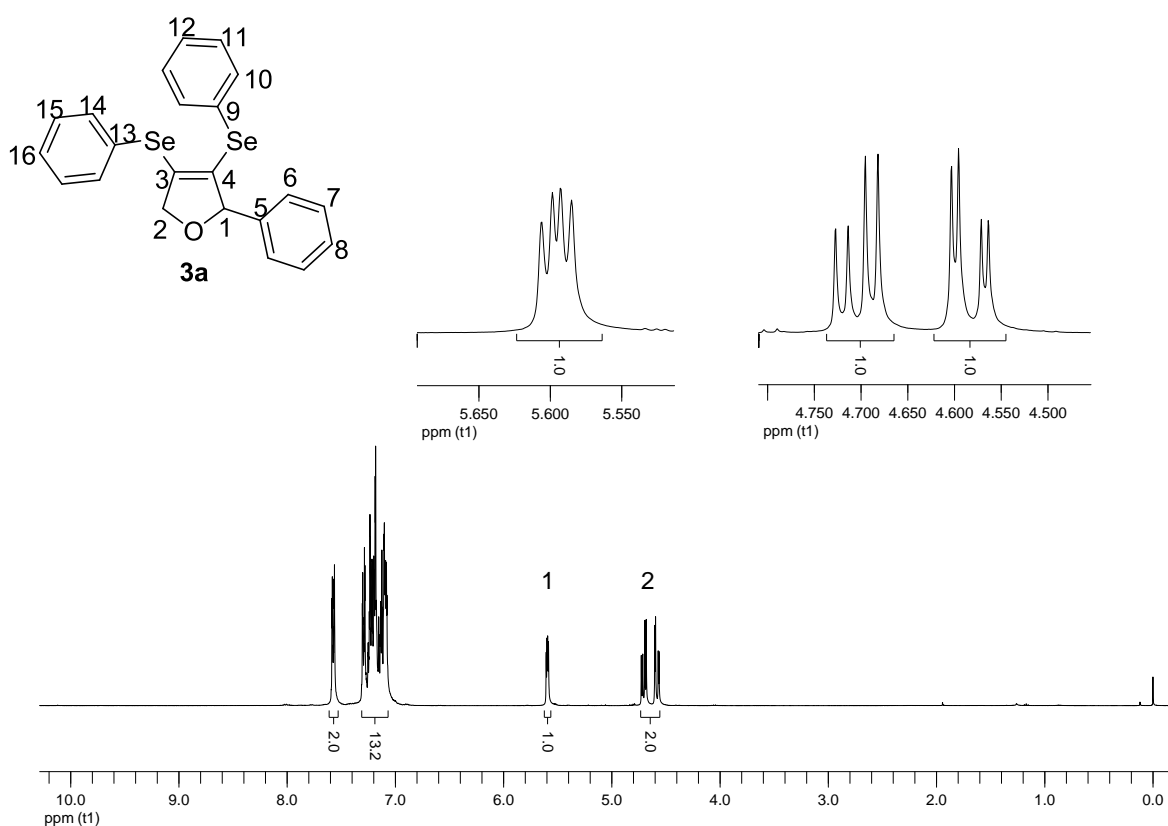


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** (Figura 6) os sinais observados em campo baixo, na região entre 140,0 e 126,3 ppm, correspondem aos carbonos do anel aromáticos e aos dois carbonos vinílicos existentes na estrutura do composto. Nas regiões de 91,8 e 78,9 ppm estão dispostos os sinais correspondentes aos carbonos 1 e 2 diretamente ligados ao átomo de oxigênio, respectivamente.

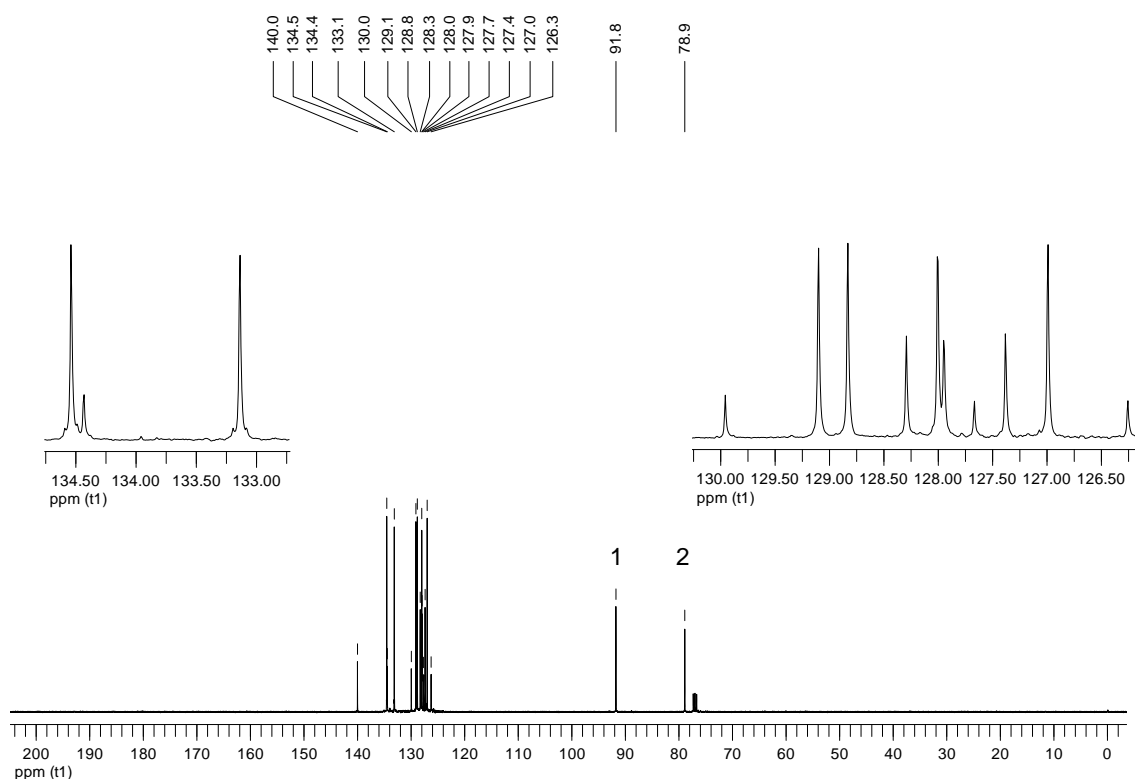


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz

A Figura 7 representa o espectro de RMN ^1H do composto **5a**. Pode-se observar os primeiros sinais de multipletos na região entre 7,67 e 7,17 ppm, que representam um valor relativo às integrais somadas dos quinze hidrogênios do anel aromáticos. Em campo mais alto, observa-se um multipletos na região de 5,11 a 5,10 ppm, correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono 1 do CH vizinho ao oxigênio. Na região entre 3,83 e 3,62 ppm, observa-se a presença de dois multipletos, com integração para 1 hidrogênio cada, referentes aos hidrogênios ligados ao carbono 2 do CH_2 vizinho ao oxigênio. Finalmente, entre 2,33 e 2,30 ppm, observa-se um multipletos com integral de 2 hidrogênios, referentes ao CH_2 3 em posição β ao átomo de oxigênio.

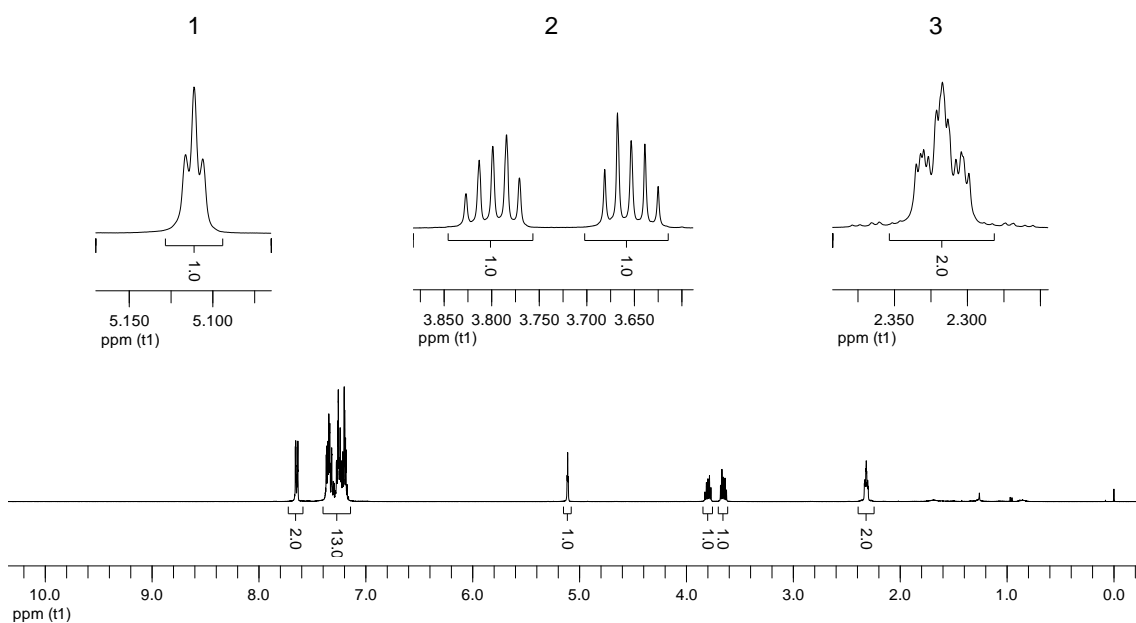
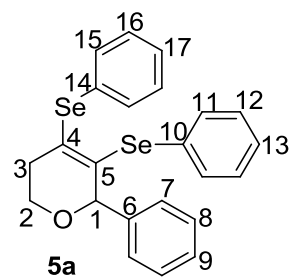


Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

Na Figura 8 está demonstrado o espectro de RMN ^{13}C para o composto **5a**. Pode-se notar que na região de 139,5 a 127,1 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromáticos e aos vinílicos. Em campo mais alto, 81,4 e 61,6 ppm, observa-se os carbonos 1 e 2 na posição α ao oxigênio, respectivamente. E, por fim, em 33,7 ppm nota-se o carbono 3 referente ao CH_2 β ao átomo de oxigênio.

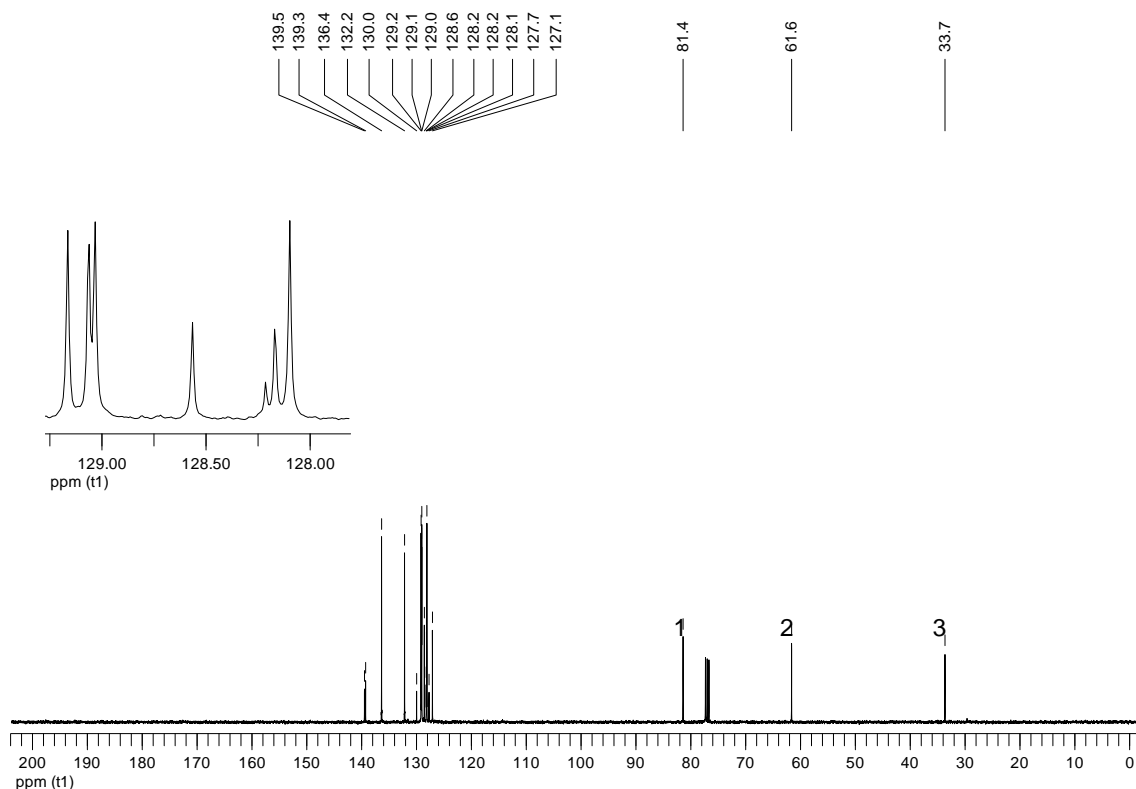


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

O espectro de RMN ^1H do composto **7a** (Figura 9) na região entre 7,50 e 6,96 ppm, os sinais correspondentes aos dezenove hidrogênios do anel aromáticos dispostos em três multipletos, relativos a 2H, 15H e 2H, respectivamente. Em campo mais alto, pode-se observar um duplete de dupletos em 5,33 ppm com constantes de acoplamento de 4,8 Hz e 1,5 Hz, que corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono 1 do CH vizinho ao nitrogênio. Outros dois duplete de dupletos aparecem em 4,25 e 4,17 ppm, com constantes de acoplamentos de 14,9 Hz e 1,5 Hz para o primeiro e 14,9 Hz e 4,8 Hz para o segundo. Esses sinais são referentes aos hidrogênios ligados ao carbono 2 do CH_2 vizinho ao nitrogênio. E por fim, na região dos alquílicos encontra-se um simpleto em 2,38 ppm, relativo aos hidrogênios ligados ao carbono 21 da metila ligada ao anel aromático da tosila.

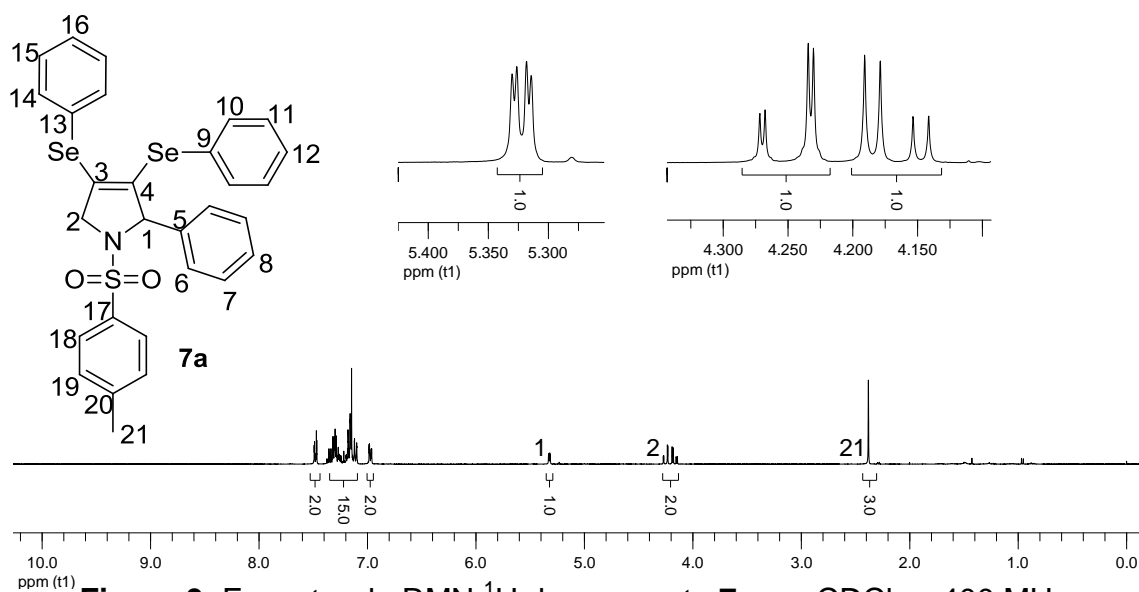


Figura 9. Espectro de RMN ^1H do composto **7a** em CDCl_3 a 400 MHz

No espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** (Figura 10), os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 143,1 e 126,6 ppm, pertencem aos carbonos do anel aromáticos e aos vinílicos. Em seguida, em campo mais alto, 74,4 e 59,6 ppm., pode-se observar os sinais referentes aos carbonos na posição α ao nitrogênio, respectivamente. Em 21,4 ppm está disposto o sinal correspondente ao carbono da metila.

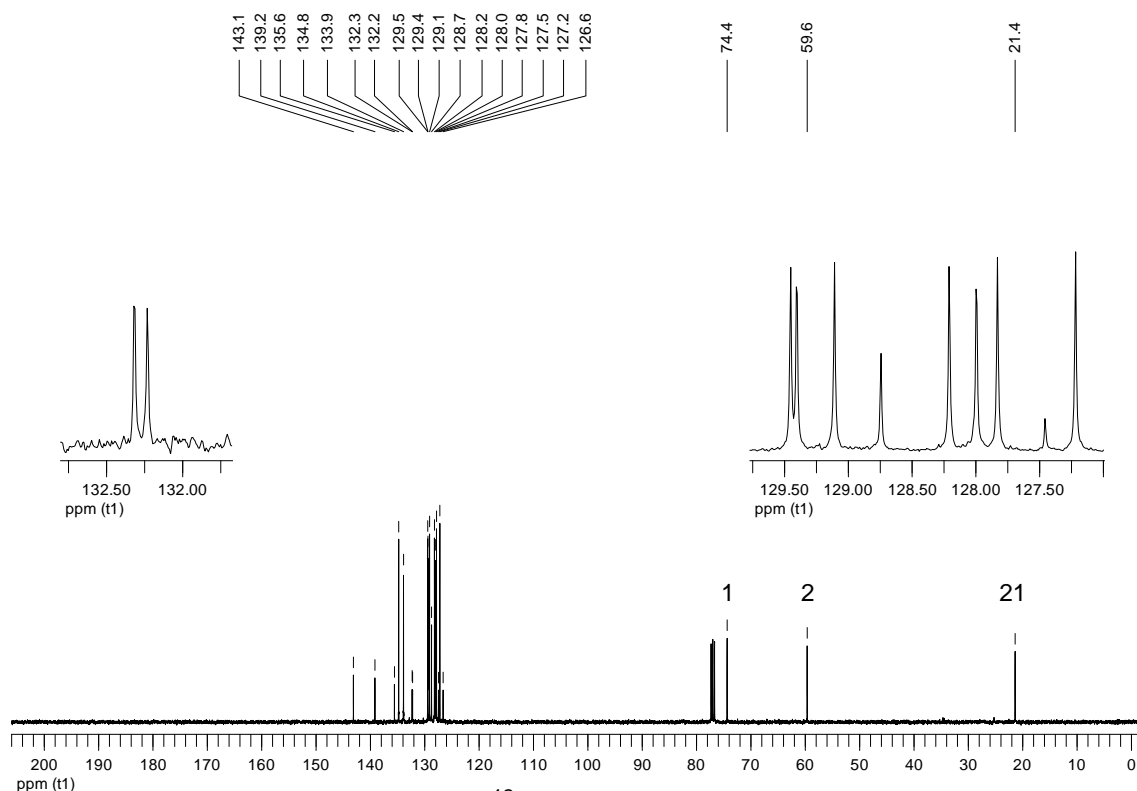


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** em CDCl_3 a 100 MHz

No espectro de RMN ^1H do composto **60** (Figura 11), pode ser observado, em um deslocamento químico entre 7,49 a 7,46 e 7,41 a 7,30 ppm multipletos referentes aos hidrogênios do anel aromáticos que não puderam ser atribuídos de maneira confiável. Os hidrogênios do anel aromáticos 15 e 15' podem ser observados como um multipletto integrado relativamente para dois hidrogênios em um deslocamento químico entre 6,91 e 6,88 ppm. Entre 5,24 a 5,23 ppm está localizado um multipletto relativo a um átomo de hidrogênio, o qual corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono 9, vizinho ao átomo de oxigênio. Nos deslocamentos químicos de 4,03 à 3,96 e 3,87 à 3,80 ppm, encontram-se dois multipletos relativos aos hidrogênios diastereotópicos ligados ao carbono 8, sendo o multipletto de campo mais alto sobreposto pelo sinal dos três hidrogênios ligados ao carbono 18 do grupamento metoxila. Os hidrogênios ligados ao carbono 7 são observados como um multipletto relativos a dois hidrogênios entre 2,69 à 2,55 ppm. Os hidrogênios alquílicos ligados ao carbono 4 correspondem ao multipletto na região de 2,17 à 2,02 ppm com integral relativa para dois hidrogênios. Em 1,33 ppm encontra-se um quinteto com constante de acoplamento de 7,3 Hz relativo para dois hidrogênios referentes aos hidrogênios ligados ao carbono 3. Na região 1,19 à 1,07 ppm aparece um multipletto integrado

relativamente para 2 hidrogênios correspondentes aos hidrogênios ligados ao carbono 2. Finalmente, em 0,74 ppm, encontra-se um tripleto relativo a 3 hidrogênios, com constante de acoplamento de 7,3 Hz, sendo referente ao hidrogênio alquílico ligado ao carbono 1.

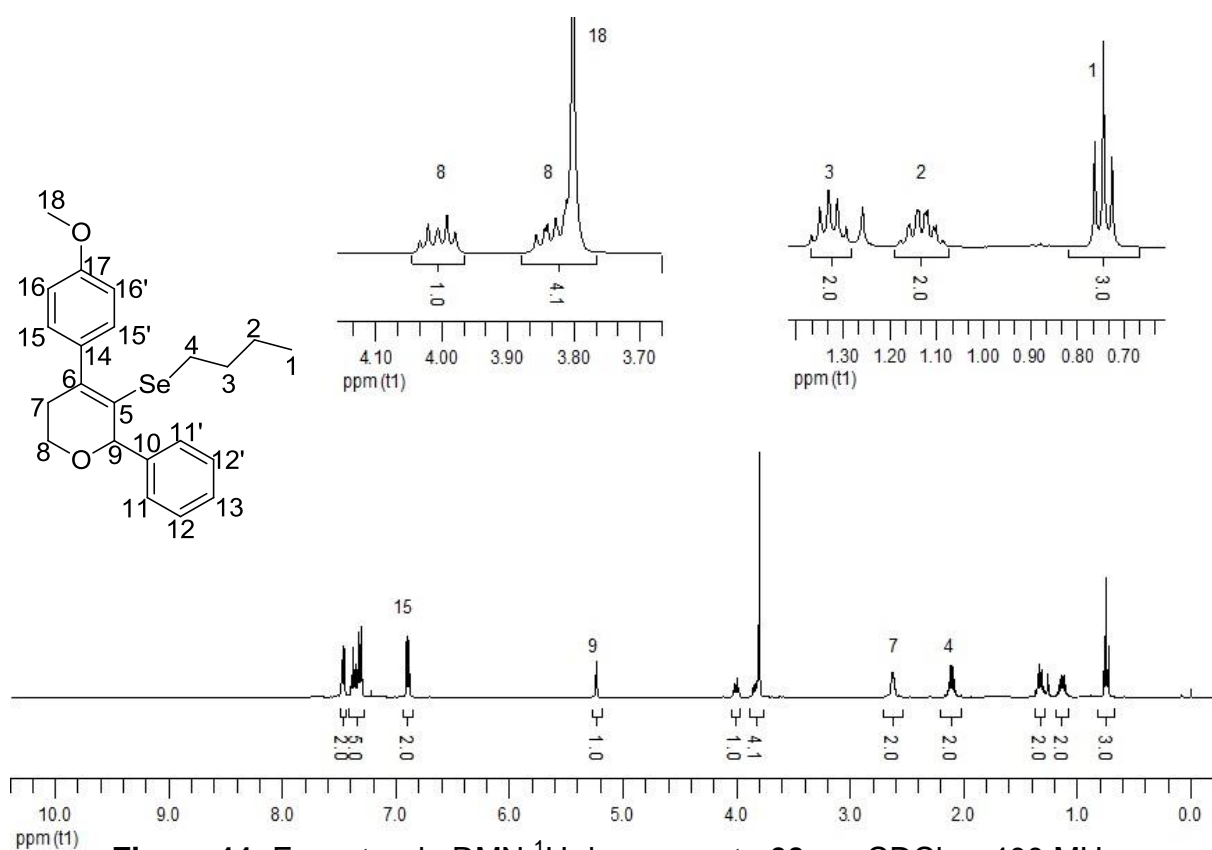


Figura 11. Espectro de RMN ^1H do composto **60** em CDCl_3 a 400 MHz

No espectro de RMN ^{13}C do composto **60** (Figura 12), por sua vez, pode observar 17 sinais relativos aos 22 carbonos da molécula. Os carbonos quaternários 17, 6 e 10 são observados em 158,7, 140,1 e 139,8 ppm, respectivamente. Na região entre 134,5 e 128,1 ppm, encontram-se sinais referentes aos carbonos aromáticos que não puderam ser atribuídos. O carbono vinílico 5 e o carbono do anel aromático 15 podem ser observados nos deslocamentos químicos de 125,4 e 113,4, respectivamente. Os carbonos 9 e 18 podem ser observados com deslocamento químico de 61,9 e 55,1 ppm, respectivamente. Em 33,6 ppm, está localizado o carbono 7, referente ao grupamento metoxila. Por fim, os sinais dos

carbonos 4, 3, 2 e 1, referentes a butila ligada ao átomo de selênio, podem ser vistos em deslocamentos químicos de 31,7; 26,0; 22,6 e 13,4 ppm, respectivamente.

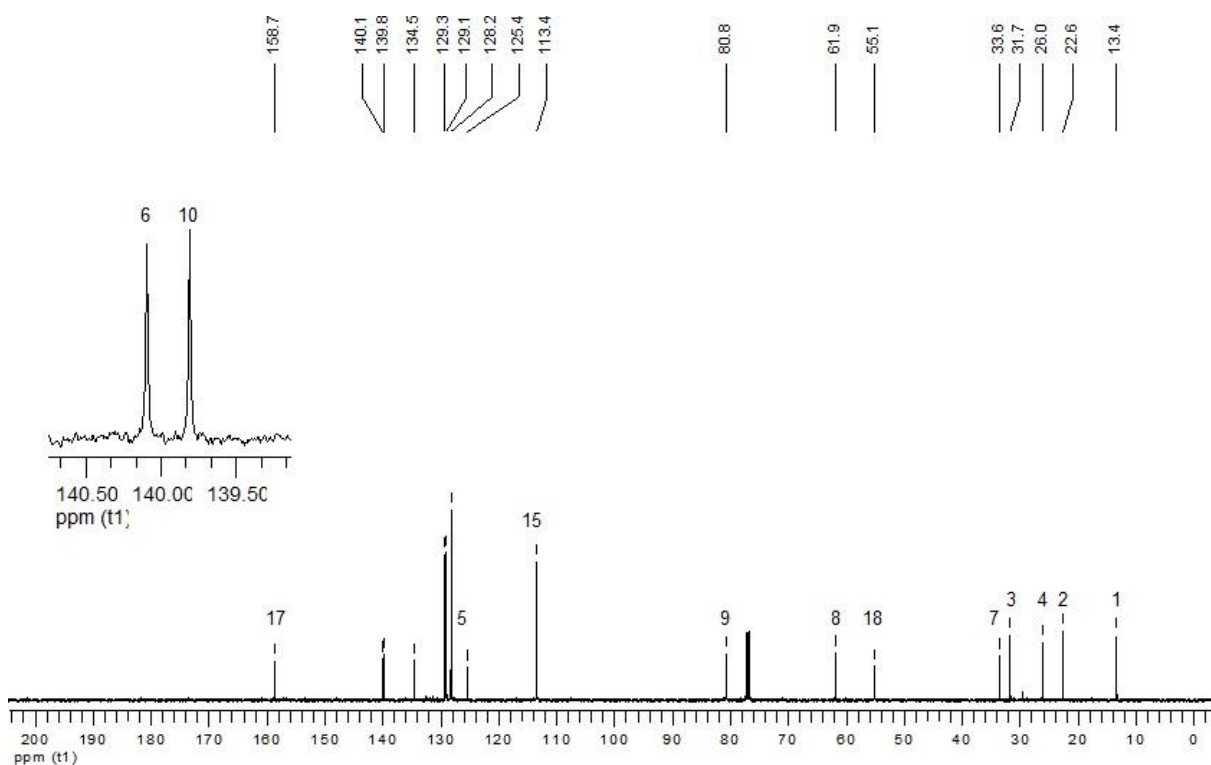


Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do composto **60** em CDCl_3 a 100 MHz

A estrutura do composto **60** pôde ser esclarecida com o auxílio dos experimentos de correlação ^1H - ^{13}C HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) (Figura 13), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono da mesma ligação química, e ^1H - ^{13}C HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) (Figura 14), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 e 3 ligações químicas.

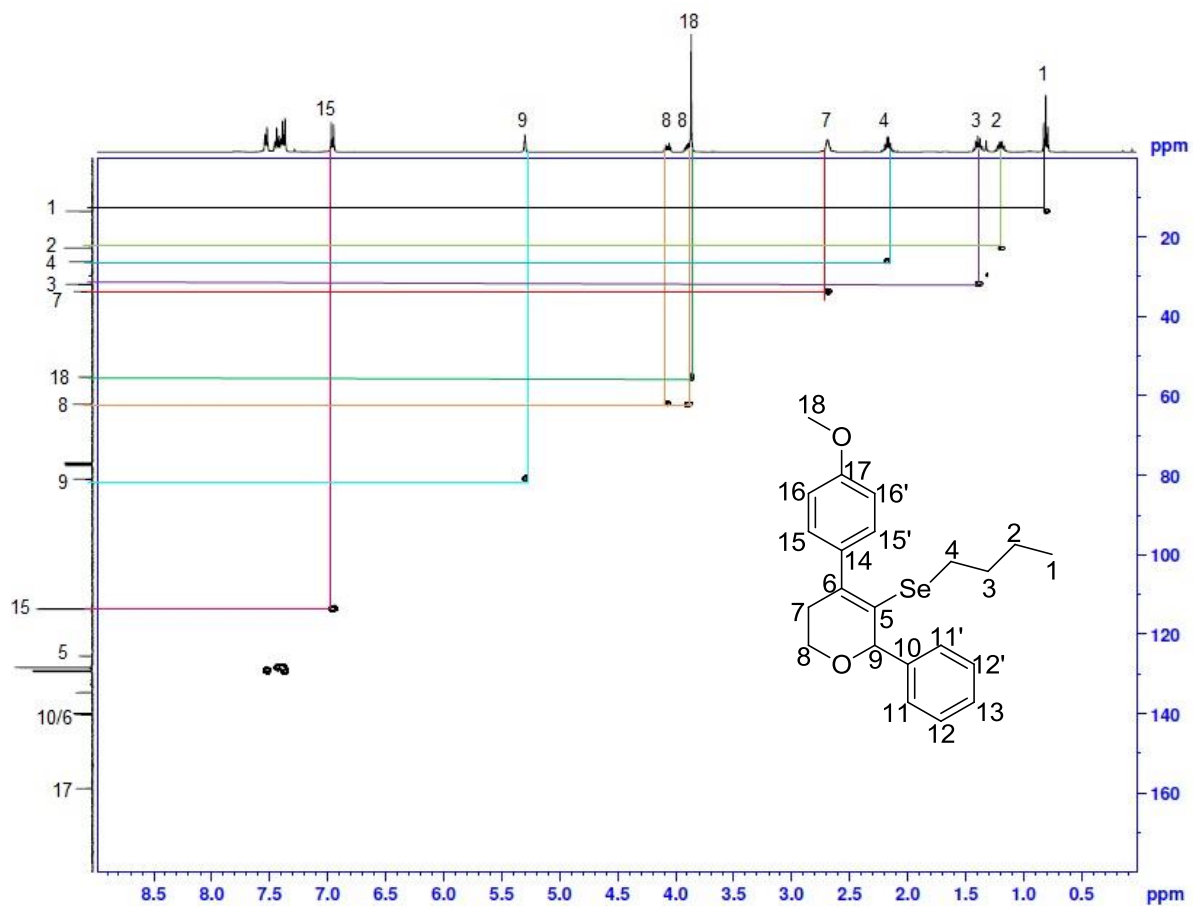


Figura 13. Espectro de HMQC do composto 60

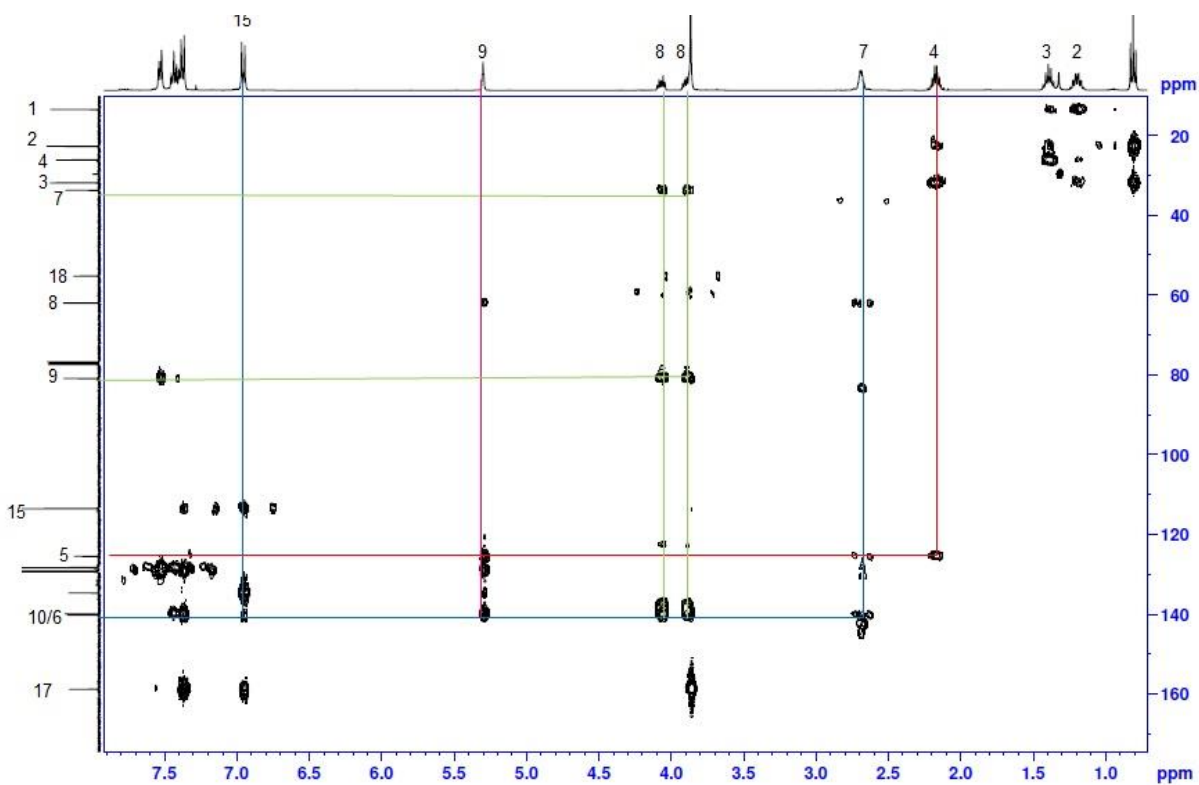
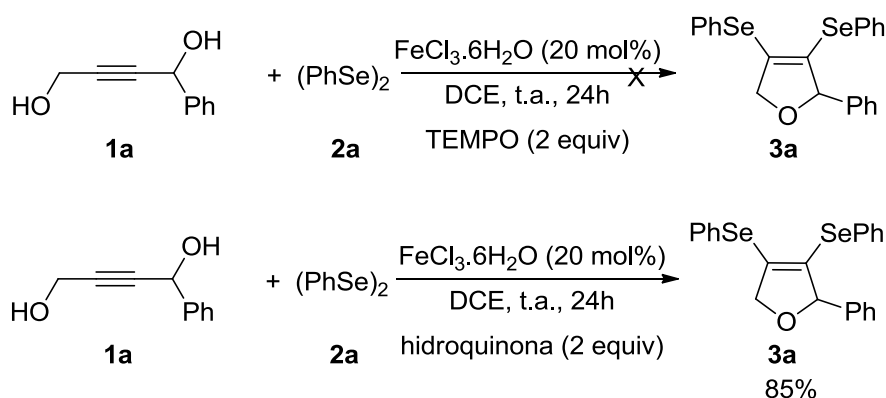


Figura 14. Espectro de HMBC do composto 60

3.6 Estudo e Proposta de Mecanismo para a Reação de Ciclização de 2,5-diidrofuranos

Com o intuito de compreender o mecanismo do processo de ciclização do substrato **1a**, foram realizadas reações na condição ótima na presença de dois diferentes inibidores radiculares, o *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO) e a hidroquinona (Esquema 33).

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 a oxidação do álcool.⁵⁴ Já na presença da hidroquinona foi possível obter o produto **3a** com um rendimento de 85%, indicando que a formação do produto não ocorre via um mecanismo radicalar.

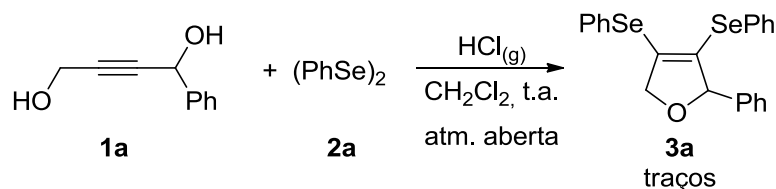


Esquema 33

Para elucidar melhor o mecanismo, realizou-se a reação na presença de HCl gasoso e na ausência da espécie de ferro, pois acreditou-se que o HCl poderia ser gerado *in situ* a partir do $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e este ser o responsável por promover a ciclização. Também há relatos na literatura onde ciclização semelhante é promovida

⁵⁴ (a) Liu, J.; Ma, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10161. (b) Liu, J.; Ma, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5150. (c) Scepaniak, J. J.; Wright, A. M.; Lewis, R. A.; Wu, G.; Hayton, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19350. (d) Miao, C. X.; Wang, J. Q.; Yu, B.; Cheng, W. G.; Sun, J.; Chanfreau, S.; He, L. N.; Zhang, S. *J. Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2697. (e) Yin, W.; Chu, C.; Lu, Q.; Tao, J.; Liang, X.; Liu, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 113. (f) Wang, N.; Liu, R.; Chen, J.; Liang, X. *Chem. Commun.* **2005**, 5322.

na presença de um ácido de Bronsted.⁵⁵ Assim, quando o substrato **1a** foi submetido a reação na presença de HCl gasoso e na ausência de FeCl₃.6H₂O, foi possível observar apenas traços do produto **3a** (Esquema 34).

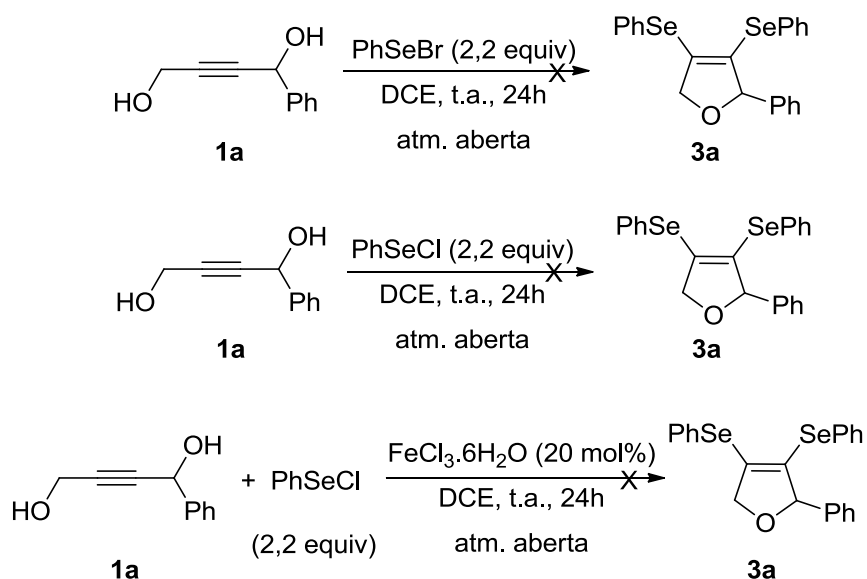


Esquema 34

A fim de determinar se o produto **3a** é formado através do mecanismo de ciclização eletrofílica direta, onde a combinação de FeCl₃.H₂O e disseleneto de difenila poderia levar a formação *in situ* da espécie eletrofílica responsável pela ciclização, o PhSeCl. A reação utilizando o substrato **1a** com PhSeBr ou PhSeCl,⁵⁶ na ausência de FeCl₃.H₂O. O material de partida pôde ser recuperado e não houve a formação do produto. Realizou-se também a reação com PhSeCl na presença de FeCl₃.H₂O. Nestas condições, não foi possível observar a formação do produto, somente a recuperação do material de partida. Analisando-se os resultados obtidos nestas reações, pode-se concluir que não há formação de PhSeCl no meio reacional. (Esquema 35).

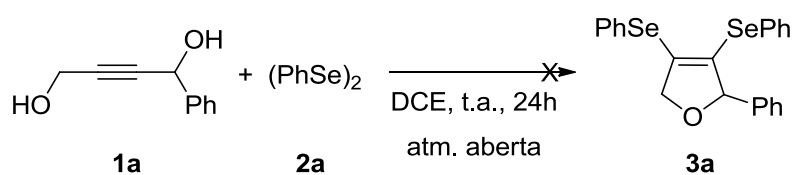
⁵⁵ Qiu, Y.-F.; Ye, Y.-Y.; Song, X.-R.; Zhu, X.-Y.; Yang, F.; Song, B.; Wang, J.; Hua, H.-L.; He, Y.-T.; Han, Y.-P.; Liu, X.-Y.; Liang Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3480.

⁵⁶ Parr, W. J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 3002.



Esquema 35

O disseleneto de difenila juntamente com o $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ é essencial para a ciclização do substrato **1a**. Quando se realizou a reação sem a presença do $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, o material de partida pode ser recuperado, não sendo possível observar a formação do produto (Esquema 36). Acredita-se que ocorra a formação de um complexo entre o disseleneto de difenila e o $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, o qual seria responsável pela formação do produto esperado.



Esquema 36

Com base nesses resultados, um mecanismo plausível para a reação foi proposto no Esquema 37. Acredita-se que a reação de ciclização segue as seguintes etapas reacionais:

1ª Etapa: Formação do complexo **I** de selenolato de ferro a partir da reação da espécie de ferro com o dicalcogenetos de diorganoíla;⁵⁷

2ª Etapa: Coordenação do complexo formado com o substrato **1**, levando à formação do intermediário **A**;

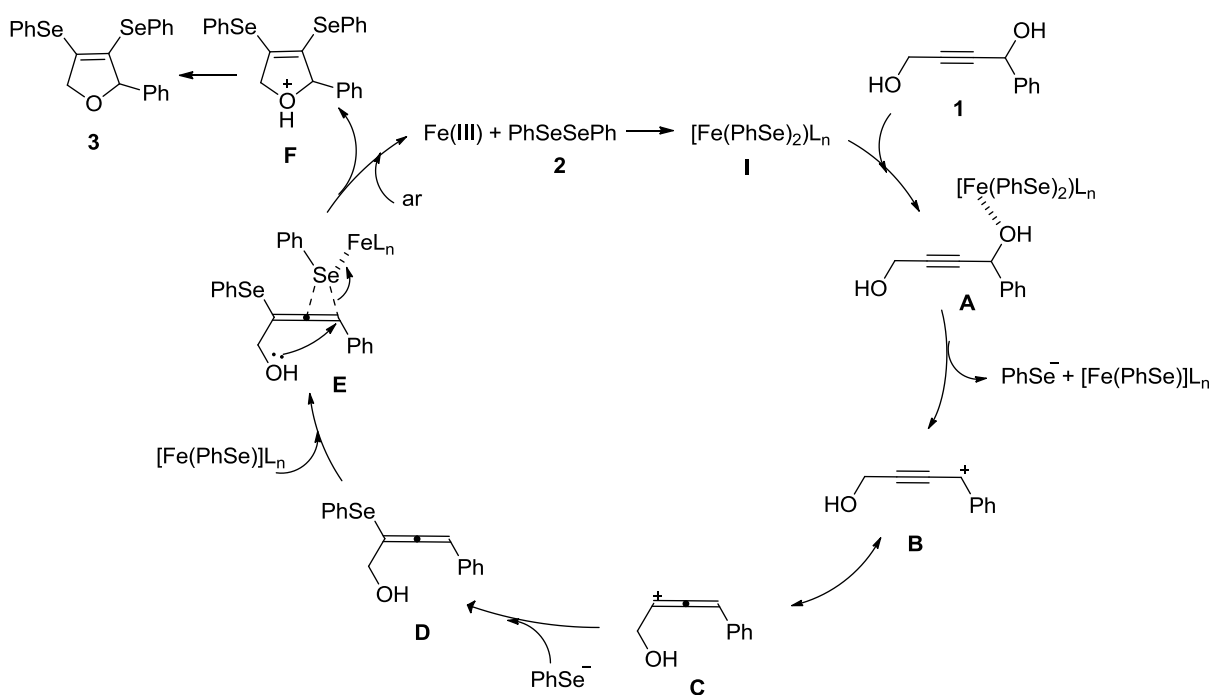
3ª Etapa: Perda de um ânion hidroxila ocorrendo à formação do carbocátion **B**, que está em ressonância com **C**;

4ª Etapa: Ataque da espécie nucleofílica de selênio formada no meio ao carbocátion aleno **C**, formando o intermediário **D**;

5ª Etapa: Coordenação do complexo de ferro ao intermediário **D**, formando o intermediário **E**;

6ª Etapa: Ciclização intramolecular através do ataque do par de elétrons do oxigênio levando à espécie **F** e a regeneração do catalisador de ferro;

7ª Etapa: Desprotonação do intermediário **F** levando ao produto desejado **3**.



Esquema 37

⁵⁷ Eichhofer, A.; Buth, G.; Dolci, F.; Fink, K.; Mole, R. A.; Wood, P. T. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7022.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

Desenvolveu-se uma metodologia que permite a preparação de uma série de 2,5-diidrofuranos através de uma reação de ciclização de álcoois propargílicos promovida por um sistema que utiliza dicalcogenetos de diorganoíla e quantidades catalíticas de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. A metodologia desenvolvida ainda pode ser estendida para a síntese de mais duas classes de compostos, os 3,6-diidro-2*H*-piranos e os 1-tosil-2,5-diidro-1*H*-pirrois. Em todas as classes sintetizadas pode-se chegar a rendimentos satisfatórios dos produtos, que variaram de 15-97%.

Além disso, a metodologia desenvolvida mostra-se vantajosa uma vez que utiliza condições brandas, como atmosfera aberta, temperatura ambiente e $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em quantidades catalíticas. O catalisador utilizado é de baixo custo, fácil manuseio e baixa toxicidade para o meio ambiente. Outra vantagem desta metodologia é a incorporação de ambas as porções dos dicalcogenetos de diorganoíla na estrutura do produto, havendo economia de átomos.

Foi possível realizar a reação em grande escala com ótimo rendimento, mostrando assim a eficiência do método desenvolvido. Uma reação de acoplamento cruzado do tipo Kumada pôde ser aplicada em um dos diidropiranos sintetizados, levando ao produto de acoplamento desejado em bom rendimento.

Por fim, convém ressaltar que os compostos sintetizados apresentam estruturas atraentes para avaliações farmacológicas e toxicológicas. Estudos para isso já estão sendo realizados em nosso laboratório.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais E Métodos

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam nas frequências de 400 MHz e 100 MHz, (Departamento de Química – UFSM); respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C); colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, dd = duplo duplete, e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) 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 Rota- evaporadores e Sistemas de Remoção de Solventes

Para remoção dos solventes dos orgânicos, foram utilizados:

- Rota- evaporador Heidolph VV 60;
- Rota- evaporador Heidolph 4011 - Digital;
- Rota- evaporador Fisatom – Modelo 558;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Boc Edwards modelo RV8 Rotary Vane.

5.1.4 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁵⁸ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF e 1,4-dioxano foram refluxados sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. O nitrometano foi destilado sob cloreto de cálcio e armazenado sob peneira molecular em geladeira.

O Se⁰ (-100 mesh – ALDRICH) e Te⁰ (-200 mesh – ALDRICH), utilizados foram secos em estufa a 80 °C durante 12 horas.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV254 (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

⁵⁸ (a) Williams, D. B. G.; Lawton, M. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 8351. (b) Perrin, D. D.; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, **1997**.

5.2 Procedimentos Experimentais

5.2.1 Procedimento geral para a preparação dos álcoois propargílicos **1a-1l**, **4a** e **6a**²⁹

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, adicionou-se o acetileno apropriado (15 mmol), TMEDA (30 mmol) e o THF (60 mL). Então, com a temperatura de -78°C, adicionou-se o *n*-BuLi (30 mmol) lentamente. Deixou-se reagir a -78°C por 1 hora. Após, adicionou-se o aldeído apropriado (15 mmol), a -78°C. A mistura resultante foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com solução concentrada de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel e uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila como eluentes.

5.2.2 Procedimento geral para a ciclização dos alquinois **3**, **5** e **7** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** promovidas por FeCl₃.6H₂O

Em um tubo de Schlenk, munido de barra magnética para agitação, sob atmosfera aberta à temperatura ambiente, adicionou-se o dicalcogeneto de diorganoíla (0,275 mmol), o FeCl₃.6H₂O (0,013 g, 0,05 mmol) e DCE (2,5 mL). Após 15 minutos, adicionou-se o álcool propargílico apropriado (0,25 mmol). A mistura foi mantida à temperatura ambiente até o consumo total do material de partida. Após este tempo a reação foi diluída em diclorometano e lavada com solução saturada de NH₄Cl. Separou-se a fase orgânica, secou-a com MgSO₄ e evaporou-se o solvente sob vácuo. Os diidrofuranos correspondentes foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila (99:1) como eluentes. Rend.: 15- 95%.

5.2.3 Procedimento para a reação de acoplamento do tipo Kumada do diidro-2*H*-pirano **5d** para a formação do composto **60**

Em um tubo de Schlenk, munido de barra magnética para agitação, sob atmosfera inerte, foi adicionado o diidro-2*H*-pirano **5d** (0,25 mmol), o Pd(PPh₃)₄ (0,028 g; 0,025 mmol) e THF (2 mL). Em seguida foi adicionada a espécie de Grignard (1 mL de uma solução 1M; 1 mmol). A mistura foi aquecida por 3 horas à temperatura de 60 °C. Após este tempo a reação foi diluída em acetato de etila e lavada com solução saturada de NH₄Cl. Separou-se a fase orgânica, secou-a com MgSO₄ e evaporou-se o solvente sob vácuo. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se uma mistura apropriada de hexano e acetato de etila (99:2) como eluentes. Rend.: 57%.

5.2.4 Procedimento para a preparação do Fe(acac)₃⁵⁹

Em um erlenmeyer de 100 mL, equipado com agitação magnética e chapa de aquecimento, foi adicionado FeCl₃ (4,0 g; 24,7 mmol) em 6 mL de água em aquecimento brando. Em seguida, foi adicionada uma solução de NH₄OH (9 mL) sob forte agitação. A mistura foi aquecida por um período de 20 minutos a 35 °C. Em seguida, o material sólido foi filtrado à vácuo e lavado com água. O sólido foi adicionado em um erlemmeyer de 100 mL, equipado com agitação magnética e chapa de aquecimento. Em seguida, foi adicionado 2,4-pentanodiona (12 mL; 120 mmol). A mistura foi aquecida a 35 °C por um período de 35 minutos. Em seguida, o composto formado foi recristalizado com etanol. Um precipitado cristalino de coloração vermelha foi obtido.

⁵⁹ Chaudhuri, M. K.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **1983**, 839.

5.2.5 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh₃)₄⁶⁰

A uma suspensão de PdCl₂ (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 PPh₃ (1,63g; 6,2 mmol) foi adicionada. Depois de 2-3 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e adicionou-se N₂H₄.H₂O (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.

5.2.6 Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de diorganoíla⁶¹

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 arila ou alquila apropriado (50 mmol) diluído em THF, à 25 °C. Após todo o magnésio ser consumido, adicionou-se, em temperatura ambiente, o calcogênio 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. Extraiu-se 5 vezes com acetato de etila, secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob

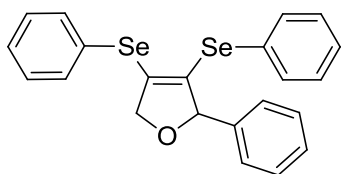
⁶⁰ Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.

⁶¹ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434.

pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização usando-se etanol como solvente.

5.2.7 Procedimento geral para a preparação dos dissulfetos de diorganoíla⁶²

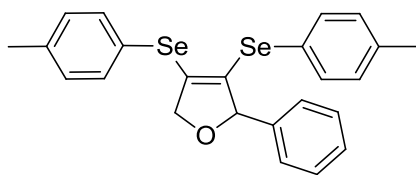
Em um balão de três bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se o tiol apropriado (10 mmol), uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15% (2,8 mL) e resfriou-se a solução a 0°C. A esta solução, adicionou-se, lentamente, iodo (5mmol; 1,27 g) dissolvido em uma solução aquosa de iodeto de potássio 40% (3,3 mL). Após o término da adição da solução de iodo, agitou-se a mistura por 2h à temperatura ambiente. Após esse tempo extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL), e a fase orgânica foi lavada com solução de NaOH 5%. Secou-se a fase orgânica sob MgSO₄ e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização em hexano.



2-fenil-3,4-bis(selenofenil)-2,5-diidrofurano (3a). Isolado

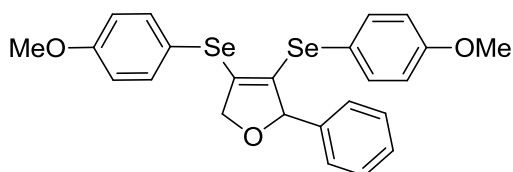
como um sólido amarelo. Rend.: 0,103 g (90%); p.f. 46,5–49,0 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,59–7,56 (m, 2H); 7,31–7,08 (m, 13H); 5,59 (dd, *J* = 5,3 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 4,69 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H); 4,60 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 140,0; 134,5; 134,4; 133,1; 130,0; 129,1; 128,8; 128,3; 128,0; 127,9; 127,7; 127,4; 127,0; 126,3; 91,8; 78,9. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 458 (8); 301 (6); 207(9); 191 (14); 144 (100); 115 (72); 77 (31); 51 (12). HRMS: calculado para C₂₂H₁₉OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 458,9766; encontrado: 458,9769.

⁶² Vogel, A. I. "Química Orgânica" Vol. II, Ao livro Técnico S/A, Rio de Janeiro, 1971, p. 532.



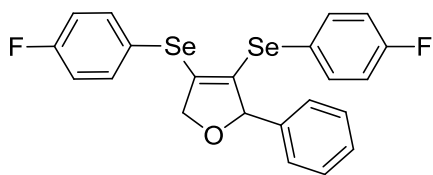
2-fenil-3,4-bis(*p*-selenotoluil)-2,5-diidrofurano (3b).

Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,094 g (82%); p.f. 83,0–85,7 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,58–7,47 (m, 2H); 7,25–7,20 (m, 5H); 7,12–7,08 (m, 4H); 7,02–6,96 (m, 2H); 5,55 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 4,67 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,55 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 2,34 (s, 3H); 2,30 (s, 3H). RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 140,3; 138,6; 137,6; 135,0; 134,3; 133,6; 130,0; 129,8; 129,4; 128,1; 128,0; 127,2; 124,0; 122,6; 92,0; 79,1; 21,1; 21,0. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 484 (11); 382 (7); 234 (5); 144 (100); 129 (29); 115 (27); 91 (33); 77 (22). HRMS: calculado para C₂₄H₂₃OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 487,0079; encontrado 487,0083.



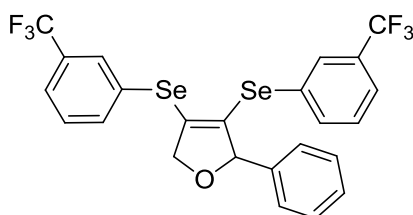
2-fenil-3,4-bis(4-metoxiselenofenil)-2,5-diidrofurano (3c).

Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,023 g (23%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,57 (dd, *J* = 6,7 Hz, *J* = 2,2 Hz, 2H); 7,26–7,23 (m, 5H); 7,10–7,07 (m, 2H); 6,85 (dd, *J* = 6,7 Hz, *J* = 2,2 Hz, 2H); 6,71 (dd, *J* = 6,7 Hz, *J* = 2,2 Hz, 2H); 5,50 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 4,63 (dd, *J* = 12,6 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,50 (dd, *J* = 12,6 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,78 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 160,3; 159,7; 140,3; 137,0; 136,0; 133,7; 129,0; 128,2; 128,1; 127,3; 117,6; 116,4; 114,9; 114,7; 92,2; 79,1; 55,3; 55,2. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 516 (21); 374 (6); 251 (24); 185 (51); 145 (100); 115 (76); 77 (45); 63 (27). HRMS: calculado para C₂₄H₂₃O₃Se₂ [ESI, (M + H)⁺] 518,9978; encontrado 518,9983.



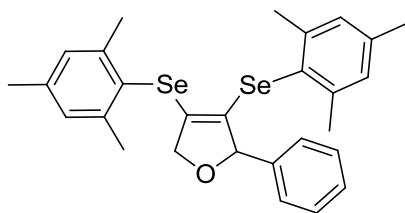
2-fenil-3,4-bis(4-fluorselenofenil)-2,5-diidrofurano

(3d). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,100 g (81%); p.f. 65,0–67,5 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,65–7,58 (m, 2H); 7,29–7,23 (m, 5H); 7,09–6,82 (m, 6H); 5,53 (dd, $J = 5,3$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H); 4,65 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H); 4,55 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 116,2 (d, $J = 248,4$ Hz); 162,9 (d, $J = 248,4$ Hz); 139,9; 137,1 (d, $J = 8,1$ Hz); 136,0 (d, $J = 8,1$ Hz); 134,0; 129,8; 128,3; 128,2; 127,2; 122,0 (d, $J = 3,1$ Hz); 120,8 (d, $J = 3,1$ Hz); 116,6 (d, $J = 21,8$ Hz); 116,2 (d, $J = 21,8$ Hz); 92,2; 79,0. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 492 (9); 319 (5); 209 (7); 174 (7); 144 (100); 133 (43); 115 (22); 77 (12). HRMS: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{OSe}_2$ [ESI, (M + H) $^+$] 494,9578; encontrado 494,9582.



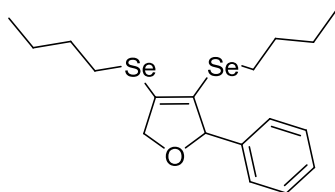
2-fenil-3,4-bis((3-trifluormetil)selenofenil)-2,5-

diidrofurano (3e). Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,101 g (68%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,87 (s, 1H); 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,51–7,41 (m, 4H); 7,29–7,19 (m, 4H); 7,09–7,04 (m, 2H); 5,60 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 3,4$ Hz, 1H); 4,73 (dd, $J = 12,9$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,63 (dd, $J = 12,9$ Hz, $J = 3,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 139,4; 137,4; 136,8; 134,1; 132,1; 131,9 (quart, $J = 32,7$ Hz); 131,4 (quart, $J = 32,7$ Hz); 130,8 (quart, $J = 3,7$ Hz); 130,2 (quart, $J = 3,7$ Hz); 129,8; 129,3; 128,5; 128,4; 127,7; 127,1; 125,4 (quart, $J = 3,7$ Hz); 124,6 (quart, $J = 3,7$ Hz); 123,6 (quart, $J = 272,8$ Hz); 92,2; 79,1. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 594 (13); 369 (16); 262 (10); 183 (27); 144 (100); 115 (23); 105 (14); 77 (8). HRMS: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{OSe}_2$ [ESI, (M + H) $^+$] 594,9514; encontrado 594,9520.

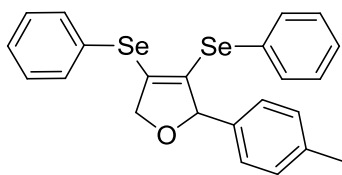


2-fenil-3,4-bis(selenomesitil)-2,5-diidrofurano (3f).

Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,069 g (52%); p.f. 151,9–153,8 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,25–7,18 (m, 3H); 6,94–6,82 (m, 6H); 5,17 (dd, $J = 5,0$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H); 4,42 (dd, $J = 12,1$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,26 (dd, $J = 12,1$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H); 2,54 (s, 6H); 2,27–2,26 (m, 6H); 2,16 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 143,2; 143,1; 140,2; 139,0; 138,5; 128,7; 128,4; 128,2; 128,1; 127,8; 127,4; 124,5; 124,5; 92,2; 79,0; 24,5; 23,9; 20,9; 20,8. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 542 (15); 341 (10); 281 (14); 199 (23); 144 (35); 119 (100); 91 (28); 77 (20). HRMS: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{OSe}_2$ [ESI, $(\text{M} + \text{H})^+$] 543,0705; encontrado 543,0709.

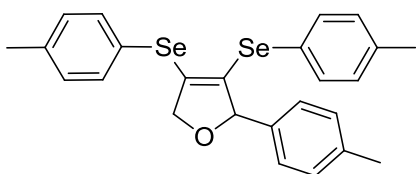


2-fenil-3,4-bis(selenobutil)-2,5-diidrofurano (3g). Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,064 g (62%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,37–7,28 (m, 5H); 5,66 (dd, $J = 5,3$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H); 4,94 (dd, $J = 12,2$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 1H); 4,83 (dd, $J = 12,2$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H); 2,84–2,79 (m, 2H); 2,45–2,32 (m, 2H); 1,71 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,50–1,40 (m, 4H); 1,25 (sex, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 140,6; 132,5; 128,4; 128,3; 127,7; 127,3; 92,5; 78,6; 33,1; 32,6; 25,5; 24,2; 22,8; 22,6; 13,5; 13,4. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 416 (8); 281 (8); 195 (4); 144 (100); 115 (46); 93 (3); 77 (12); 57 (17). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{OSe}_2$ [ESI, $(\text{M} + \text{H})^+$] 419,0392; encontrado 419,0399.



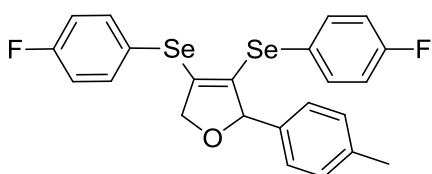
2-(*p*-toluil)-3,4-bis(selenofenil)-2,5-diidrofurano (3h).

Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,108 g (92%); p.f. 74,5–77,0 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,63–7,60 (m, 2H); 7,35–7,15 (m, 8H); 7,06 (d, *J* = 8,1; 2H); 6,99 (d, *J* = 8,1; 2H); 5,55 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 4,68 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,56 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 137,8; 137,1; 134,7; 134,4; 133,3; 130,3; 129,2; 128,9; 128,9; 128,4; 127,9; 127,5; 127,1; 126,5; 91,8; 78,9; 21,2. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 472 (7); 205 (8); 158 (100); 129 (28); 115 (64); 77 (39); 65 (9); 51 (25). HRMS: calculado para C₂₃H₂₁OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 472,9923; encontrado 472,9929.



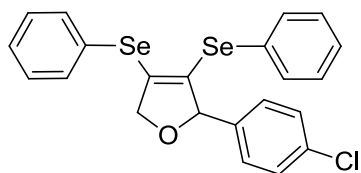
2-(*p*-toluil)-3,4-bis(*p*-selenotoluil)-2,5-diidrofurano

(3i). Isolado como um sólido laranja. Rend.: 0,118 g (95%); p.f. 104,5–105,9 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,01–6,97 (m, 4H); 5,25 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 4,66 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,54 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,30 (s, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 138,6; 137,8; 137,6; 137,3; 135,0; 134,4; 133,6; 130,0; 129,8; 129,7; 128,9; 127,1; 124,1; 122,7; 91,9; 78,9; 21,2; 21,1; 21,0. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 500 (7); 328 (5); 219 (8); 171 (14); 158 (100); 119 (31); 91 (94); 65 (25). HRMS: calculado para C₂₅H₂₅OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 501,0236; encontrado 501,0240.



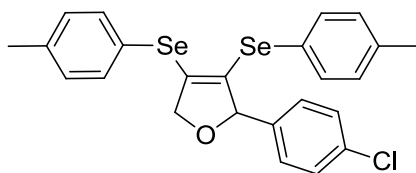
2-(*p*-toluil)-3,4-bis(4-fluorselenofenil)-2,5-diidrofurano (3j). Isolado como um sólido marrom. Rend.: 0,095 g (75%); p.f.

52,8–55,1 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,62–7,57 (m, 2H); 7,29–7,24 (m, 2H); 7,05–6,94 (m, 6H); 6,89–6,82 (m, 2H); 5,48 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 3,1$ Hz, 1H); 4,63 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,52 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 3,1$ Hz, 1H); 2,30 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 163,1 (d, $J = 249,5$ Hz); 162,6 (d, $J = 249,5$ Hz); 138,1; 137,0 (d, $J = 8,1$ Hz); 136,9; 136,0 (d, $J = 8,1$ Hz); 133,8; 130,1; 129,0; 127,2; 122,1 (d, $J = 3,3$ Hz); 120,9 (d, $J = 3,3$ Hz); 116,6 (d, $J = 21,8$ Hz); 116,1 (d, $J = 21,8$ Hz); 92,0; 78,8; 21,1. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 508 (10); 333 (10); 212 (8); 158 (100); 133 (42); 119 (20); 91 (11); 77 (2); 65 (2). HRMS: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{OSe}_2$ [ESI, $(\text{M} + \text{H})^+$] 508,9734; encontrado 508,9737.



2-(4-clorofenil)-3,4-bis(selenofenil)-2,5-diidrofurano

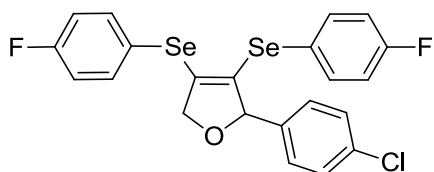
(3k). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,093 g (76%); p.f. 70,4–71,8 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,65–7,61 (m, 2H); 7,37–7,29 (m, 5H); 7,27–7,15 (m, 5H); 7,02–6,98 (m, 2H); 5,54 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H); 4,68 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,58 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 138,8; 135,1; 134,9; 134,0; 133,5; 129,5; 129,4; 129,1; 128,7; 128,6; 128,4; 127,7; 127,6; 126,3; 91,3; 79,2. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 492 (12); 335 (9); 225 (8); 178 (100); 157 (21); 139 (29); 115 (96); 77 (33). HRMS: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClOSe}_2$ [ESI, $(\text{M} + \text{H})^+$] 492,9377; encontrado 492,9379.



2-(4-clorofenil)-3,4-bis(p-selenotoluidil)-2,5-

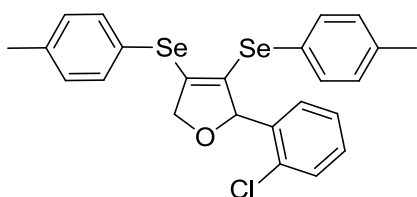
diidrofurano (3l). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,113 g (87%); p.f. 131,9–133,2 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,21–7,14 (m, 4H); 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,00–6,97 (m, 4H); 5,10 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J = 3,1$ Hz, 1H); 4,63 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,53 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 3,1$

Hz, 1H); 2,34 (s, 3H); 2,30 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 138,9; 138,8; 137,8; 135,1; 135,0; 133,8; 133,7; 130,1; 129,8; 128,7; 128,5; 128,2; 123,8; 122,5; 91,4; 79,1; 21,1; 21,0. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 520 (15); 207 (18); 178 (79); 149 (28); 129 (53); 91 (100); 77 (7); 65 (24). HRMS: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClOSe}_2$ [ESI, $(\text{M} + \text{H})^+$] 520,9690; encontrado 520,9693.



2-(4-clorofenil)-3,4-bis(4-fluorselenofenil)-2,5-

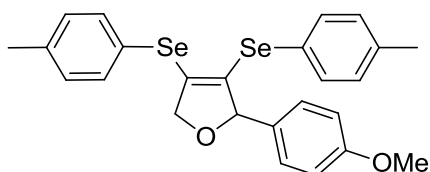
diidrofurano (3m). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,111 g (84%); p.f. 38,9–41,7 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,63–7,60 (m, 2H); 7,27–7,19 (m, 4H); 7,06–6,98 (m, 4H); 6,91–6,86 (m, 2H); 5,50 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H); 4,62 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,53 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 163,3 (d, $J = 249,9$ Hz); 162,7 (d, $J = 248,7$ Hz); 138,5; 137,3 (d, $J = 8,2$ Hz); 136,0 (d, $J = 8,1$ Hz); 134,7; 134,1; 129,0; 128,6; 128,4; 121,9 (d, $J = 3,5$ Hz); 120,6 (d, $J = 3,6$ Hz); 116,7 (d, $J = 21,8$ Hz); 116,3 (d, $J = 21,5$ Hz); 91,4; 79,0. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 528 (16); 353 (11); 213 (9); 178 (100); 139 (23); 133 (61); 115 (13); 83 (6). HRMS: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{OSe}_2$ [ESI, $(\text{M} + \text{H})^+$] 528,9188; encontrado 528,9190.



2-(2-clorofenil)-3,4-bis(p-selenotoluidil)-2,5-

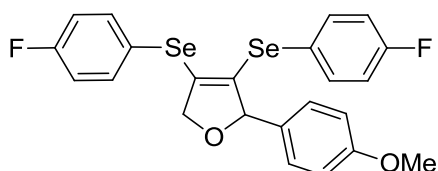
diidrofurano (3n). Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,061 g (50%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,54–7,51 (m, 2H); 7,24–7,11 (m, 8H); 6,97–6,94 (m, 2H); 6,07 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H); 4,62 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,54 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 138,8; 137,9; 137,1; 135,1; 134,9; 134,1; 134,0; 130,1; 129,8; 129,6; 129,4; 129,3; 128,3; 126,8; 123,6; 122,6; 88,4; 79,1; 21,2; 21,1. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 520 (14); 313 (17); 281 (20); 207 (100); 178 (97); 149 (22);

115 (25); 91 (60). HRMS: calculado para $C_{24}H_{22}ClOSe_2$ [ESI, (M + H)⁺] 520,9690; encontrado 520,9692.



2-(4-metoxifenil)-3,4-bis(p-selenotoluil)-2,5-

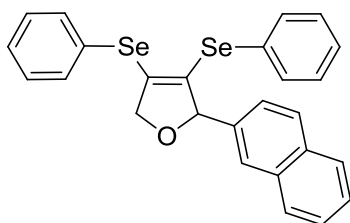
diidrofurano (3o). Isolado como um sólido amarelo escuro. Rend.: 0,113 g (88%); p.f. 86,6–88,9 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,25–7,20 (m, 2H); 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,02–6,97 (m, 4H); 6,77 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 2H); 5,51 (dd, *J* = 5,3 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H); 4,63 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H); 4,54 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,30 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 159,6; 138,6; 137,6; 135,0; 133,9; 133,8; 132,5; 130,1; 130,0; 129,7; 128,5; 124,1; 122,8; 113,6; 91,7; 78,8; 55,2; 21,1; 21,0. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 516 (11); 345 (16); 174 (100); 159 (10); 135 (30); 115 (7); 91 (17); 77 (6). HRMS: calculado para $C_{25}H_{25}O_2Se_2$ [ESI, (M + H)⁺] 517,0185; encontrado 517,0187.



2-(4-metoxifenil)-3,4-bis((4-fluorselenofenil)-2,5-

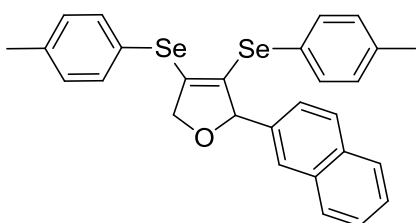
diidrofurano (3p). Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,047 g (36%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,63–7,58 (m, 2H); 7,30–7,25 (m, 2H); 7,05–6,96 (m, 4H); 6,87 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,49 (dd, *J* = 5,3 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H); 4,61 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H); 4,50 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 163,1 (d, *J* = 248,5 Hz); 162,7 (d, *J* = 248,5 Hz); 159,7; 137,0 (d, *J* = 8,0 Hz); 136,1 (d, *J* = 8,0 Hz); 133,4; 132,0; 130,0; 128,6; 122,0 (d, *J* = 3,5 Hz); 120,9 (d, *J* = 3,5 Hz); 116,6; (d, *J* = 21,8 Hz); 116,1 (d, *J* = 21,8 Hz); 113,7; 91,8; 78,7; 55,2. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 524 (9); 349 (19); 281 (8); 213 (21); 174 (100); 133 (96); 96 (9); 77 (10).

HRMS: calculado para $C_{23}H_{19}F_2O_2Se_2$ [ESI, (M + H)⁺] 524,9684; encontrado 524,9688.



2-(2-naftil)-3,4-bis(selenofenil)-2,5-diidrofurano (3q).

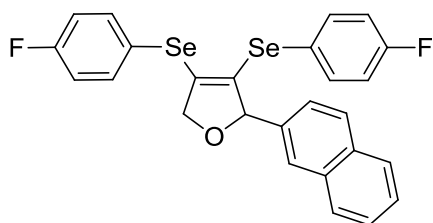
Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,118 g (94%); p.f. 90,9–92,1 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7;78–7,63 (m, 5H); 7,44–7,40 (m, 3H); 7,35–7,25 (m, 6H); 7,19–7,15 (m, 1H); 7,11–7,07 (m, 2H); 5,75 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H); 4,78 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,65 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 137,4; 134,7; 134,2; 133,5; 133,3; 133,0; 130,2; 129,3; 128,9; 128,5; 128,2; 128,0; 127,7; 127,6; 127,5; 126,6; 126,4; 125,9; 125,8; 124,6; 92,2; 79,3. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 508 (9); 351 (12); 281 (17); 207 (88); 194 (100); 165 (56); 115 (75); 77 (14). HRMS: calculado para $C_{26}H_{21}OSe_2$ [ESI, (M + H)⁺] 508,9923; encontrado 508,9925.



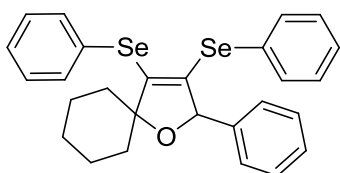
2-(2-naftil)-3,4-bis(*p*-selenotoluil)-2,5-diidrofurano

(3r). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,114 g (86%); p.f. 125,6–127,0 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7;78–7,66 (m, 3H); 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,44–7,39 (m, 3H); 7,24 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,20–7,11 (m, 4H); 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,52 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H); 4,75 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,61 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H); 2,34 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 138,7; 137,7; 137,6; 135,0; 133,9; 133,3; 133,0; 130,1; 129,7; 129,6; 128,1; 128,0; 127,6; 126,7; 125,9; 125,8; 124,7; 123,7; 122,7; 92,3; 79,3; 21,2; 21,0. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 536 (9); 365 (8); 194

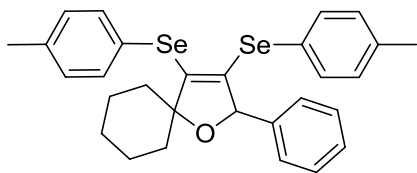
(100); 165 (56); 129 (51); 115 (13); 91 (44); 77 (5). HRMS: calculado para $C_{28}H_{25}OSe_2$ [ESI, (M + H)⁺] 537,0236; encontrado 537,0237.



2-(2-naftil)-3,4-bis((4-fluorselenofenil))-2,5-diidrofurano (3s). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,098 g (72%); p.f. 99,8–102,1 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,79–7,62 (m, 5H); 7,47–7,41 (m, 3H); 7,22–7,18 (m, 3H); 7,03 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,73 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,69 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H); 4,72 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,60 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 163,2 (d, *J* = 248,4 Hz); 162,7 (d, *J* = 248,4 Hz); 137,2; 137,1 (d, *J* = 8,1 Hz); 136,2 (d, *J* = 8,1 Hz); 133,8; 133,4; 133,0; 129,9; 128,3; 128,0; 127,6; 126,7; 126,1; 126,0; 124,6; 121,8 (d, *J* = 3,5 Hz); 120,9 (d, *J* = 3,5 Hz); 116,6 (d, *J* = 21,6 Hz); 116,0 (d, *J* = 21,6 Hz); 92,4; 79,2. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 544 (9); 369 (11); 281 (18); 194 (100); 165 (59); 133 (96); 115 (12); 96 (20). HRMS: calculado para $C_{26}H_{19}F_2OSe_2$ [ESI, (M + H)⁺] 544,9734; encontrado 544,9738.

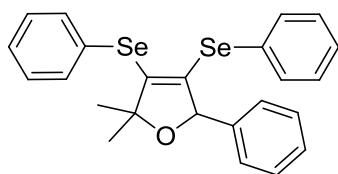


2-fenil-3,4-bis(selenofenil)-1-oxaespиро[4,5]dec-3-eno (3t). Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,119 g (91%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,57–7,52 (m, 2H); 7,29–7,13 (m, 9H); 7,10–7,04 (m, 2H); 6,98–6,93 (m, 2H); 5,53 (s, 1H); 1,87–1,77 (m, 1H); 1,70–1,47 (m, 8H); 1,17–1,0 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 141,3; 140,3; 136,8; 134,9; 131,7; 130,3; 129,1; 128,8; 128,0; 127,9; 127,8; 127,7; 127,1; 126,7; 92,9; 88,2; 36,9; 35,5; 24,9; 22,3; 21,9. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 526 (29); 369 (36); 289 (19); 212 (100); 191 (62); 115 (37); 91 (24); 77 (32). HRMS: calculado para $C_{27}H_{27}OSe_2$ [ESI, (M + H)⁺] 527,0392; encontrado 527,0397.



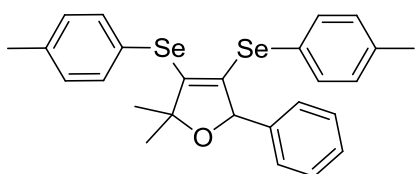
2-fenil-3,4-bis(*p*-selenotoluil)-1-oxaspiro[4,5]dec-

3-eno (3u). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,104 g (75%); p.f. 115,4–117,1 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,22–7,14 (m, 3H); 7,06 (dd, *J* = 12,=1 Hz, *J* = 8,0 Hz, 4H); 6,96–6,94 (m, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,49 (s, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,86–1,77 (m, 1H); 1,68–1,50 (m, 8H); 1,13–1,03 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 141,2; 140,4; 138,0; 137,0; 136,3; 135,2; 131,9; 130,0; 129,5; 128,0; 127,9; 127,8; 126,5; 122,8; 93,0; 88,1; 36,9; 35,5; 24,9; 22,3; 21,9; 21,1; 21,0. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 554 (3); 340 (5); 281 (20); 207 (100); 165 (7); 133 (16); 115 (10); 91 (16). HRMS: calculado para C₂₉H₃₁OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 555,0705; encontrado 555,0710.



5-fenil-3,4-bis(selenofenil)-2,2-dimetil-2,5-diidrofurano

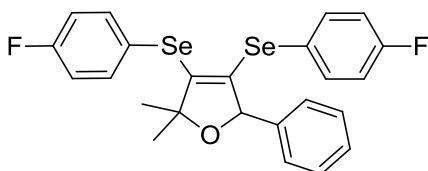
(3v). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,118 g (97%); p.f. 63,9–65,9 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,64–7,58 (m, 2H); 7,31–7,25 (m, 3H); 7,21–7,14 (m, 6H); 7,10–7,06 (m, 2H); 6,97–6,93 (m, 2H); 5,51 (s, 1H); 1,40 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 140,0; 139,7; 136,3; 135,1; 132,4; 129,6; 129,2; 128,8; 128,1; 128,0 (2C); 127,9; 127,4; 126,3; 92,1; 88,2; 28,8; 27,7. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 486 (9); 329 (12); 207 (24); 172 (100); 128 (49); 105 (37); 77 (42); 51 (10). HRMS: calculado para C₂₄H₂₃OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 487,0079; encontrado 487,0088.



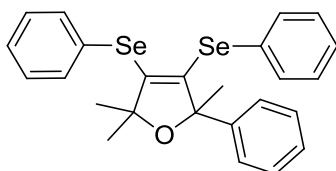
5-fenil-3,4-bis(*p*-selenotoluil) 2,2-dimetil-2,5-

diidrofurano (3w). Isolado como um sólido laranja. Rend.: 0,083 g (65%); p.f.

67,8–69,5 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,22–7,15 (m, 3H); 7,11–7,05 (m, 4H); 6,97–6,94 (m, 2H); 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,46 (s, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 139,9; 139,6; 138,1; 137,5; 136,2; 135,3; 132,8; 130,0; 129,5; 128,0; 127,9 (2C); 125,8; 122,6; 92,1; 88,2; 28,8; 27,8; 21,1 (2C). MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 514 (11); 499 (10); 328 (48); 248 (47); 172 (100); 128 (25); 91 (38); 77 (13). HRMS: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{OSe}_2$ [ESI, (M + H) $^+$] 515,0392; encontrado 515,0401.

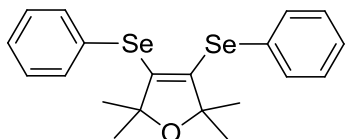


5-fenil-3,4-bis((4-fluorosenofenil)-2,2-dimetil-2,5-diidrofurano (3x). Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,098 g (75%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,63–7,59 (m, 2H); 7,23–7,16 (m, 3H); 7,10 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz, 2H); 7,02 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,96–6,92 (m, 2H); 6,75 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); 5,43 (s, 1H); 1,38 (s, 3H); 1,32 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 162,9 (d, $J = 249,3$ Hz); 162,7 (d, $J = 249,3$ Hz); 139,6; 139,5; 137,5 (d, $J = 8,1$ Hz); 136,2; 135,0 (d, $J = 8,1$ Hz); 128,2; 128,1; 127,9; 124,0 (d, $J = 3,7$ Hz); 120,6 (d, $J = 3,7$ Hz); 116,5 (d, $J = 22,0$ Hz); 115,9 (d, $J = 22,0$ Hz); 92,0; 88,3; 28,8; 27,7. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 522 (15); 332 (83); 252 (50); 209 (31); 186 (13); 172 (100); 115 (23); 77 (21). HRMS: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{OSe}_2$ [ESI, (M + H) $^+$] 522,9891; encontrado 522,9899.



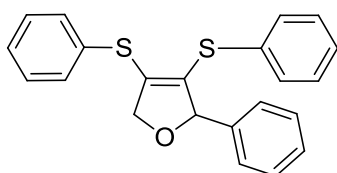
5-fenil-3,4-bis(selenofenil)-2,2,5-trimetil-2,5-diidrofurano (3y). Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,087 g (70%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,49–7,42 (m, 4H); 7,27–7,05 (m, 11H); 1,75 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 144,1; 142,0 140,8; 133,5; 132,7; 129,2; 129,1; 128,9; 128,8; 127,9; 127,7; 127,2; 127,1; 126,2; 91,5; 90,6; 29,8; 28,6;

27,8. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 500 (11); 481 (29); 328 (93); 248 (55); 186 (66); 143 (79); 128 (100); 77 (64). HRMS: calculado para $C_{25}H_{25}OSe_2$ [ESI, $(M + H)^+$] 501,0236; encontrado 501,0241.



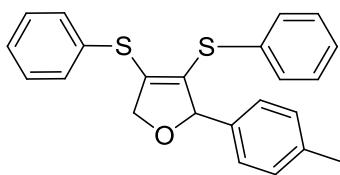
2,2,5,5-tetrametil-3,4-bis(selenofenil)-2,5-diidrofurano

(3z). Isolado como um óleo amarelo escuro. Rend.: 0,012 g (15%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,49–7,46 (m, 3H); 7,26–7,20 (m, 7H); 1,28 (s, 12H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 141,9; 133,0; 129,5; 129,1; 127,5; 89,4; 29,4. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 421 (15); 281 (29); 207 (100); 191 (59); 157 (22); 105 (62); 91 (23); 77 (31). HRMS: calculado para $C_{20}H_{23}OSe_2$ [ESI, $(M + H)^+$] 439,0079; encontrado 439,0073.



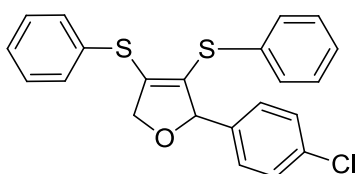
2-fenil-3,4-bis(tiofenil)-2,5-diidrofurano (3aa). Isolado

como um óleo laranja. Rend.: 0,058 g (65%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,53–7,48 (m, 2H); 7,37–7,31 (m, 3H); 7,27–7,20 (m, 8H); 7,12–7,07 (m, 2H) 5,63 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H); 4,74 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,63 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 140,0; 136,0; 132,6; 132,2; 131,4; 131,1; 129,2; 128,8; 128,3; 128,2; 127,2; 127,1; 90,2; 77,2. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 362 (39); 253 (54); 207 (51); 147 (85); 144 (100); 115 (80); 77 (53); 51 (16). HRMS: calculado para $C_{22}H_{19}OS_2$ [ESI, $(M + H)^+$] 363,0877; encontrado 363,0885.



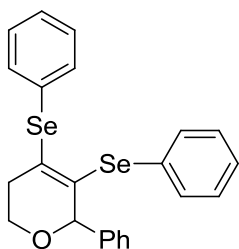
2-(*p*-toluil)-3,4-bis(tiofenil)-2,5-diidrofurano (3ab). Isolado

como um óleo laranja. Rend.: 0,060 g (64%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,52–7,47 (m, 2H); 7,37–7,31 (m, 3H); 7,25–7,20 (m, 5H); 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,61 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H); 4,73 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,62 (dd, $J = 12,7$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H); 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 138,0; 137,0; 135,9; 132,6; 132,3; 131,6; 131,1; 131,0; 129,2; 129,0; 128,9; 128,3; 127,2; 127,0; 90,0; 77,1; 21,2. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 376 (78); 267 (67); 207 (37); 158 (100); 129 (38); 115 (18); 91 (29); 77 (64). HRMS: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{OS}_2$ [ESI, (M + H) $^+$] 337,1034; encontrado 337,1039.



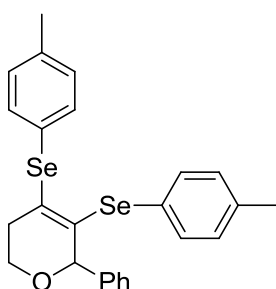
2-(4-clorofenil)-3,4-bis(tiofenil)-2,5-diidrofurano (3ac).

Isolado como um sólido laranja. Rend.: 0,050 g (55%); p.f. 60,5–62,3 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,52–7,49 (m, 2H); 7,37–7,32 (m, 3H); 7,25–7,21 (m, 7H); 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 5,59 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H); 4,71 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,62 (dd, $J = 12,8$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 138,6; 136,7; 134,1; 132,8; 132,1; 131,2; 130,9; 130,6; 129,3; 129,0; 128,8; 128,6; 128,5; 127,4; 89,5; 77,2. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 396 (55); 287 (54); 221 (22); 147 (90); 115 (34); 103 (100); 77 (38); 65 (16). HRMS: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClOS}_2$ [ESI, (M + H) $^+$] 397,0488; encontrado 397,0481.



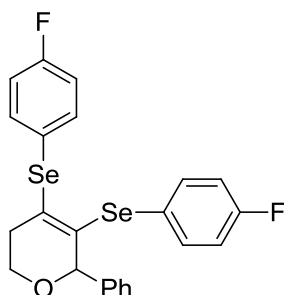
6-fenil-4,5-bis(selenofenil)-3,6-diidro-2H-pirano (5a). Isolado

como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,088 g (74%); p.f. 109,4–110,8 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,67–7,63 (m, 2H); 7,38–7,17 (m, 13H); 5,11–5,10 (m, 1H); 3,83–3,77 (m, 1H); 3,68–3,62 (m, 1H); 2,33–2,30 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 139,5; 139,3; 136,4; 132,2; 130,0; 129,2; 129,1; 129,0; 128,6; 128,3; 128,2; 128,1; 127,7; 127,1; 81,4; 61,6; 33,7. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 472 (8); 315 (22); 235 (48); 128 (100); 115 (19); 91 (11); 77 (38); 51 (11). HRMS: calculado para C₂₃H₂₁OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 472,9923; encontrado 472,9925.



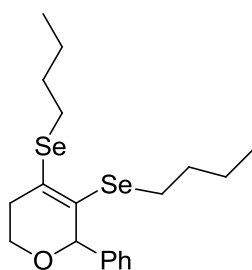
6-fenil-4,5-bis(*p*-selenotoluil)-3,6-diidro-2H-pirano (5b).

Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,092 g (74%); p.f. 110,9–113,0 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,29–7,20 (m, 7H); 7,15–7,12 (m, 2H); 7,02–6,99 (m, 2H); 5,08–5,07 (m, 1H); 3,80–3,73 (m, 1H); 3,66–3,59 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,30–2,26 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 139,4; 139,1; 128,7; 137,1; 136,5; 132,6; 130,0; 129,9; 129,1; 128,0; 127,3; 126,2; 124,6; 81,2; 61,5; 33,5; 21,2; 21,1. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 500 (7); 329 (12); 281 (33); 207 (100); 128 (38); 105 (33); 91 (46); 77 (18). HRMS: calculado para C₂₅H₂₅OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 501,0236; encontrado 501,0241.



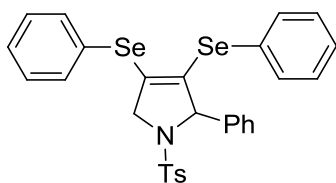
6-fenil-4,5-bis(4-fluorosefenil)-3,6-diidro-2H-pirano (5c).

Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,060 g (48%); p.f. 99,7–101,3 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,65–7,61 (m, 2H); 7,32–7,19 (m, 7H); 7,04 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,88 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); 5,07–5,03 (m, 1H); 3,83–3,77 (m, 1H); 3,67–3,61 (m, 1H); 2,27–2,24 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 163,3 (d, *J* = 249,6 Hz); 162,5 (d, *J* = 249,6 Hz); 138,9; 138,5 (d, *J* = 8,0 Hz); 134,9 (d, *J* = 8,0 Hz); 129,0; 128,3; 128,1 (2C); 124,1 (d, *J* = 3,3 Hz); 122,8 (d, *J* = 3,3 Hz); 116,5 (d, *J* = 21,4 Hz); 116,2 (d, *J* = 21,4 Hz); 81,3; 61,6; 33,6. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 506 (13); 333 (34); 253 (90); 175 (23); 146 (100); 128 (61); 105 (48); 77 (36). HRMS: calculado para C₂₃H₁₉F₂OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 508,9734; encontrado 508,9729.



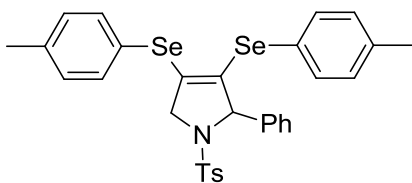
6-fenil-4,5-bis(selenobutil)-3,6-diidro-2H-pirano (5d).

Isolado como um óleo amarelo escuro. Rend.: 0,065 g (61%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,38–7,27 (m, 5H); 5,17–5,16 (m, 1H); 3,97–3,92 (m, 1H); 3,78–3,72 (m, 1H); 2,83–2,39 (m, 6H); 1,71 (quint, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,55–1,42 (m, 4H); 1,28 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 139,7; 136,0; 129,0; 128,2; 128,1; 126,4; 82,3; 61,9; 32,8; 32,6; 32,2; 27,1; 24,3; 23,1; 22,8; 13,6; 13,5. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 432 (35); 295 (100); 239 (34); 207 (32); 158 (48); 128 (93); 105 (54); 77 (28). HRMS: calculado para C₁₉H₂₉OSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 433,0549; encontrado 433,0553.



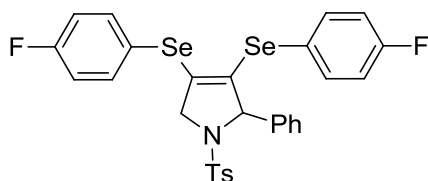
2-fenil-3,4-bis(selenofenil)-1-tosil-2,5-diidro-1H-pirrol

(7a). Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,129 g (85%); p.f. 121,1–123,2 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,50–7,47 (m, 2H); 7,38–7,09 (m, 15H); 7,00–6,96 (m, 2H); 5,33 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H); 4,25 (dd, *J* = 14,9 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H); 4,17 (dd, *J* = 14,9 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H); 2,38 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 143,1; 139,2; 135,6; 134,8; 133,9; 132,3; 132,2; 129,5; 129,4 (2C); 129,1; 128,7; 128,2; 128,0; 127,8; 127,5; 127,2; 126,6; 74,4; 59,6; 21,4. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 611 (10); 453 (8); 297 (48); 219 (30); 142 (86); 115 (100); 91 (67); 77 (17). HRMS: calculado para C₂₉H₂₆NO₂SSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 612,0015; encontrado 612,0020.



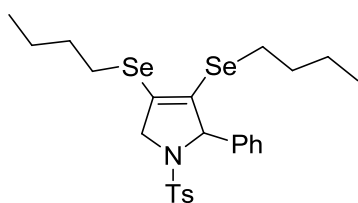
2-fenil-3,4-bis(*p*-selenotoluil)-1-tosil-2,5-diidro-1H-pirrol (7b).

Isolado como um sólido branco. Rend.: 0,130 g (82%); p.f. 94,4–96,5 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,24–7,10 (m, 7H); 7,05–6,97 (m, 6H); 5,27–5,26 (m, 1H); 4,22–4,10 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,35 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 143,1; 139,2; 139,0; 138,1; 135,2; 135,0; 134,1; 132,1; 131,2; 130,3; 129,9; 129,4; 128,2; 128,0; 127,8; 127,2; 123,5; 122,6; 74,3; 59,5; 21,5; 21,2; 21,1. MS (EI, 70 eV. *m/z* (intensidade relativa)): 639 (11); 483 (4); 312 (44); 233 (36); 142 (91); 91 (100); 77 (8); 65 (18). HRMS: calculado para C₃₁H₃₀NO₂SSe₂ [ESI, (M + H)⁺] 640,0328; encontrado 640,0330.



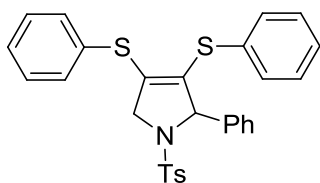
2-fenil-3,4-bis((4-fluoroselefenil)-1-tosil-2,5-

diidro-1H-pirrol (7c). Isolado como um sólido amarelo. Rend.: 0,097 g (60%); p.f. 120,5–122,8 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,52–7,47 (m, 2H); 7,28–7,10 (m, 9H); 7,03 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,97–6,94 (m, 2H); 6,87 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,26 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H); 4,19 (dd, $J = 14,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H); 4,12 (dd, $J = 14,8$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H); 2,40 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 163,3 (d, $J = 250,2$ Hz); 162,9 (d, $J = 250,2$ Hz); 143,3; 138,7; 137,1 (d, $J = 8,1$ Hz); 136,4 (d, $J = 8,1$ Hz); 135,3; 131,9; 131,7; 129,4; 128,3; 128,2; 127,8; 127,1; 121,6 (d, $J = 3,3$ Hz); 120,9 (d, $J = 3,3$ Hz); 116,8 (d, $J = 21,7$ Hz); 116,3 (d, $J = 21,7$ Hz); 74,3; 59,4; 21,4. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 645 (8); 491 (9); 316 (58); 297 (40); 207 (71); 142 (100); 115 (53); 91 (90). HRMS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SSe}_2$ [ESI, (M + H) $^+$] 647,9826; encontrado 647,9831.



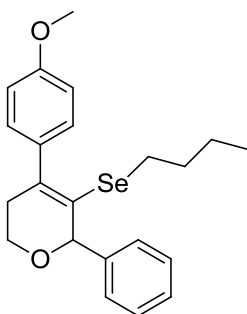
2-fenil-4-(selenobutil)-3-(selenobutil)-1-tosil-2,5-diidro-

1H-pirrol (7d). Isolado como um sólido amarelo claro. Rend.: 0,065 g (46%); p.f. 56,2–58,1 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,27–7,14 (m, 7H); 5,45 (dd, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 4,50 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 4,36 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1H); 2,82–2,71 (m, 2H); 2,44–2,27 (m, 5H); 1,62 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,47–1,17 (m, 6H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 143,2; 139,4; 135,6; 131,0; 129,4; 129,0; 128,3; 128,1; 127,9; 127,1; 74,7; 59,0; 32,8; 32,4; 25,8; 24,8; 22,7; 22,6; 21,4; 13,5; 13,3. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 571 (20); 413 (11); 297 (49); 222 (21); 142 (100); 115 (37); 91 (69); 77 (4). HRMS: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{SSe}_2$ [ESI, (M + H) $^+$] 572,0641; encontrado 572,0637.



2-fenil-3,4-bis(tiofenil)-1-tosil-2,5-diidro-1H-pirrol (7e).

Isolado como um sólido laranja. Rend.: 0,045 g (35%); p.f. 105,1–107,8 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,39–7,17 (m, 15H); 7,03–6,95 (m, 4H); 5,34 (dd, $J = 4,7$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H); 4,28 (dd, $J = 15,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H); 4,18 (dd, $J = 15,0$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 1H); 2,44 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 143,4; 139,0; 135,3; 133,8; 133,3; 132,7; 131,8; 131,5; 130,9; 126,5; 129,4; 129,0; 128,6; 128,3; 128,2; 127,8; 127,7; 127,3; 72,2; 57,5; 21,5. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 512 (32); 359 (35); 250 (100); 207 (66); 147 (78); 115 (24); 91 (74); 77 (16). HRMS: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Se}$ [ESI, (M + H) $^+$] 516,1126; encontrado 516,1120.



6-fenil-5-(selenobutil)-4-(4-metoxifenil)-3,6-diidro-2H-pirano (60). Isolado como um óleo amarelo. Rend.: 0,057 g (57%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,49–7,46 (m, 2H); 7,41–7,30 (m, 5H); 6,91–9,88 (m, 2H); 5,24–5,23 (m, 1H); 4,03–3,96 (m, 1H); 3,87–3,80 (m, 4H); 2,69–2,55 (m, 2H); 2,17–2,02 (m, 2H); 1,33 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,19–1,07 (m, 2H); 0,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 158,7; 140,1; 139,8; 134,5; 129,3; 129,1; 128,2; 125,4; 113,4; 80,8; 61,9; 55,1; 33,6; 31,7; 26,0; 22,6; 13,4. MS (EI, 70 eV. m/z (intensidade relativa)): 402 (7); 265 (89); 207 (100); 133 (33); 115 (26); 105 (55); 96 (25); 77 (25). HRMS: calculado para $_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Se}$ [ESI, (M + H) $^+$] 403,1176; encontrado 403,1181.

6. ESPECTROS SELECIONADOS

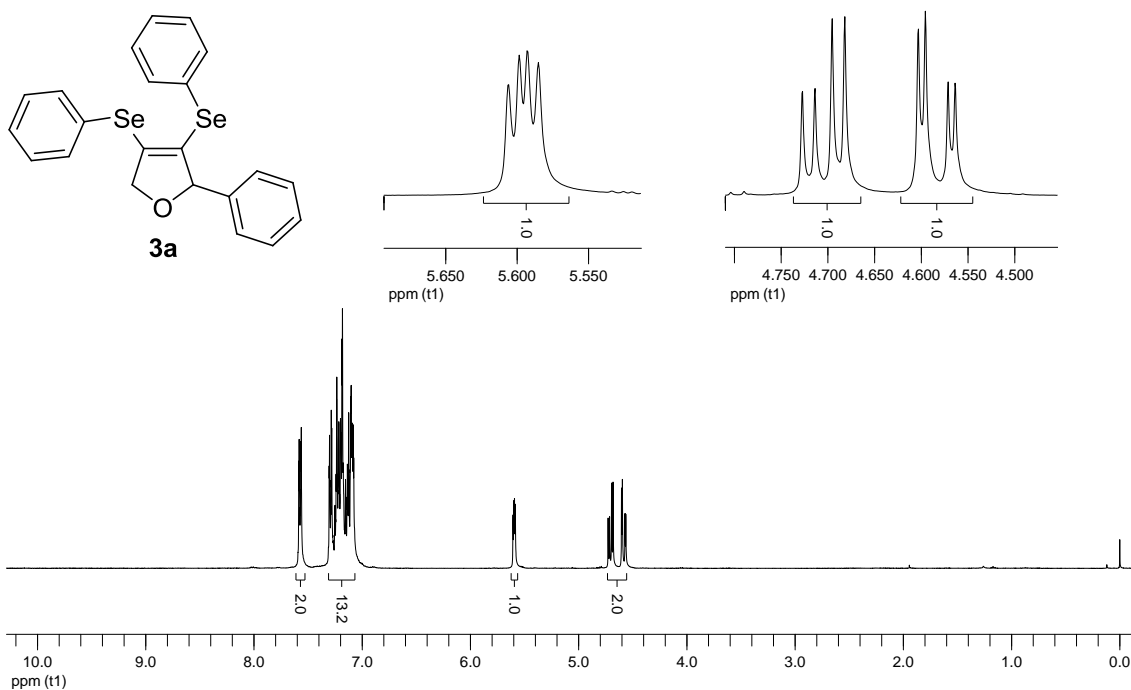


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl₃ a 400 MHz

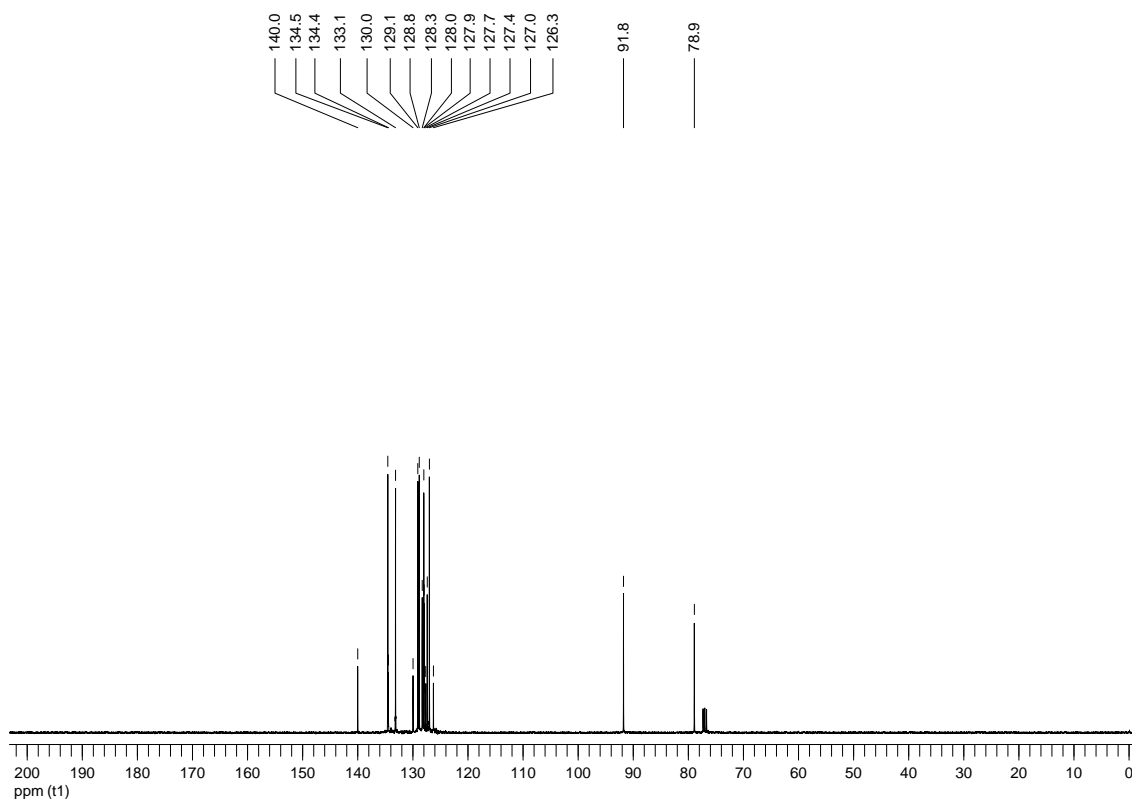


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl₃ a 100 MHz

Espectros Seleccionados

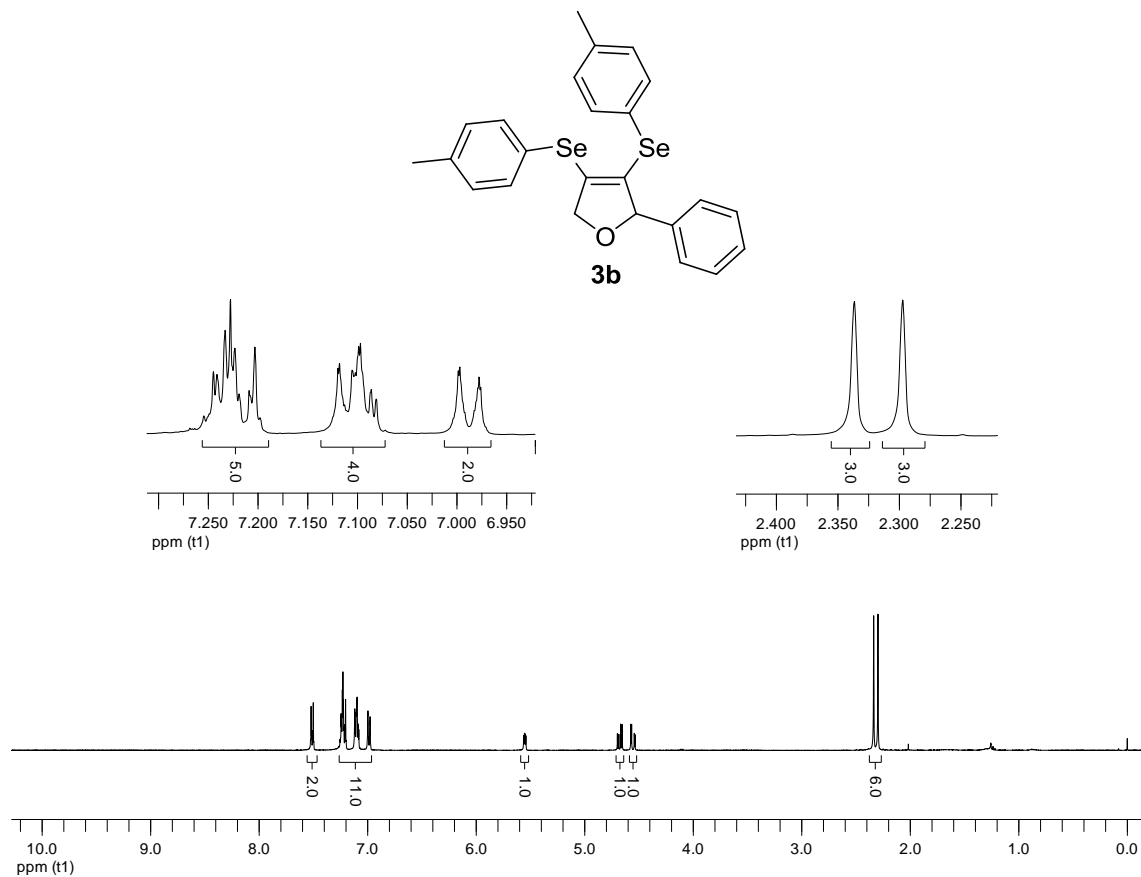


Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHz

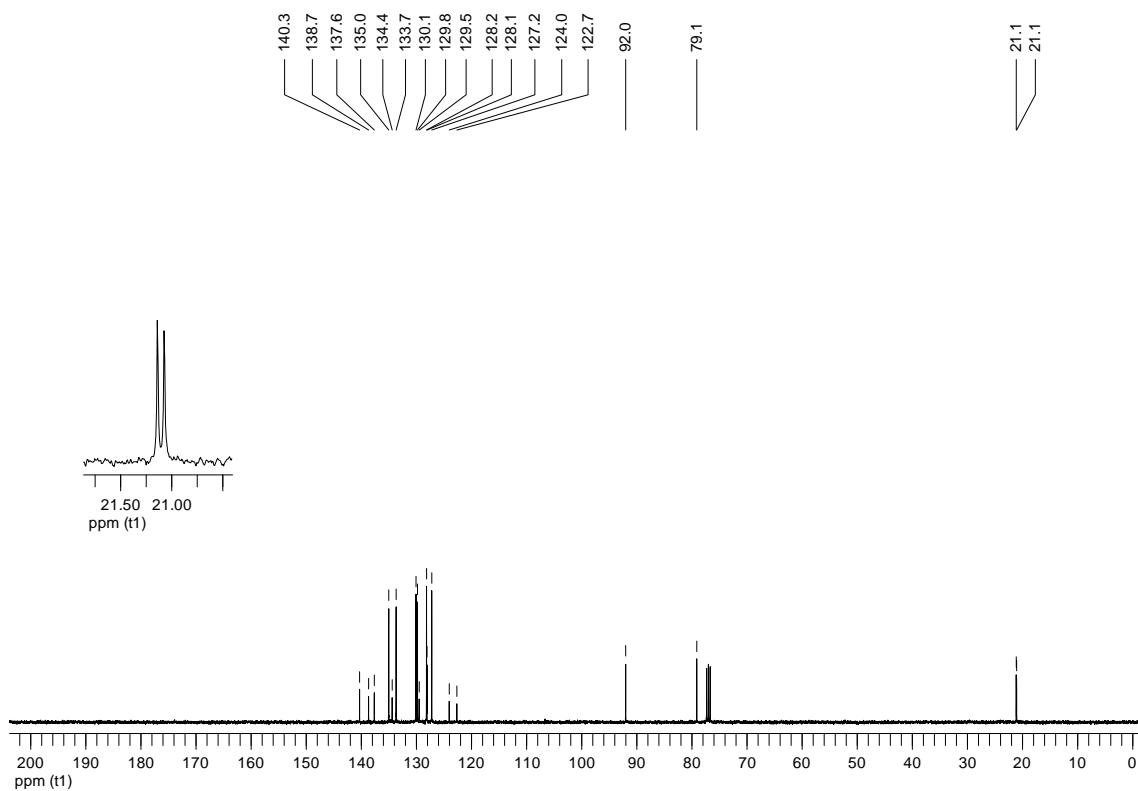


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 100 MHz

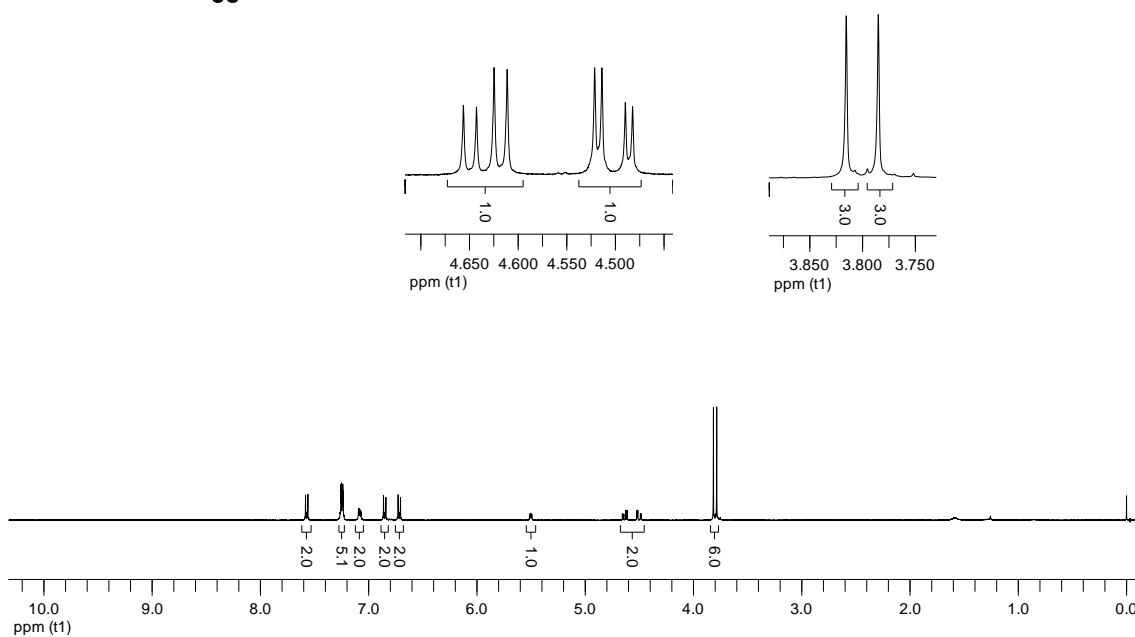
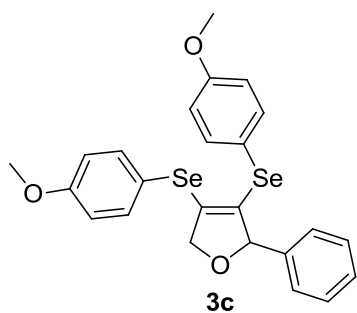


Figura 9. Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 Hz

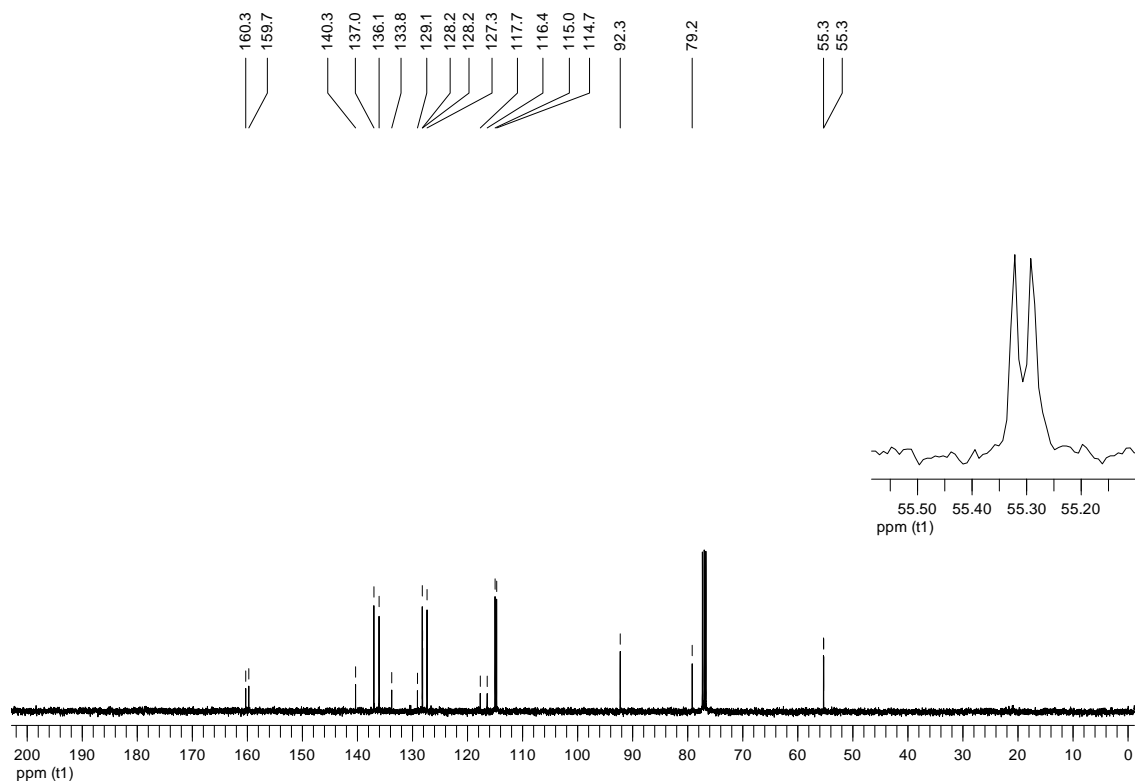


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectros Seleccionados

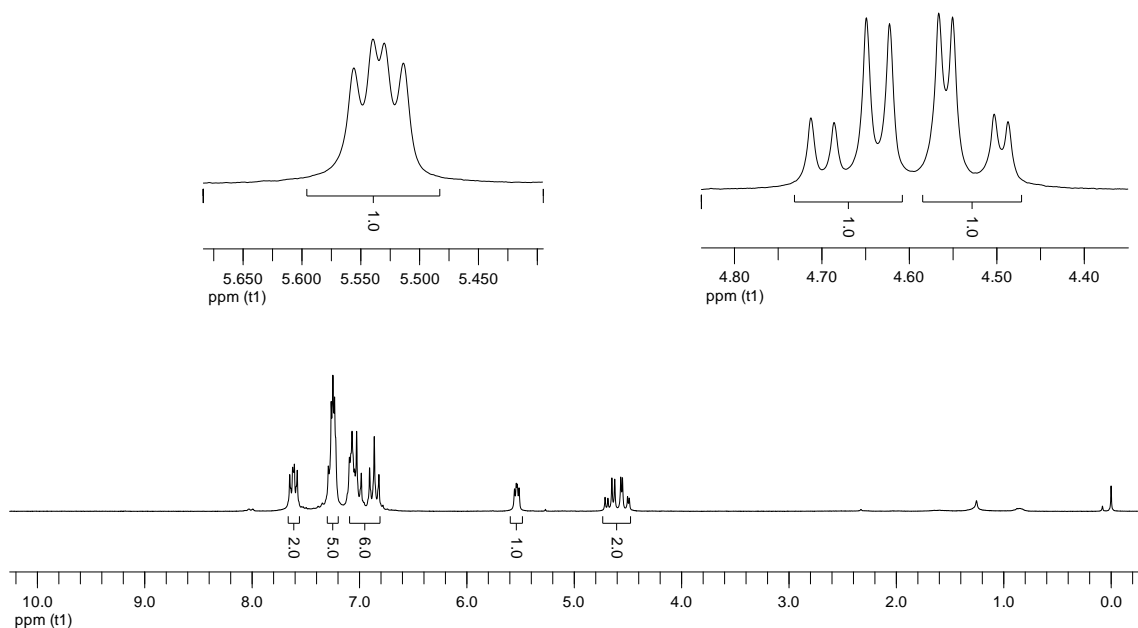
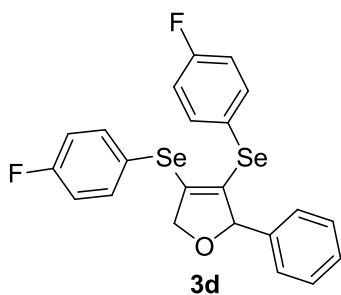


Figura 11. Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHz

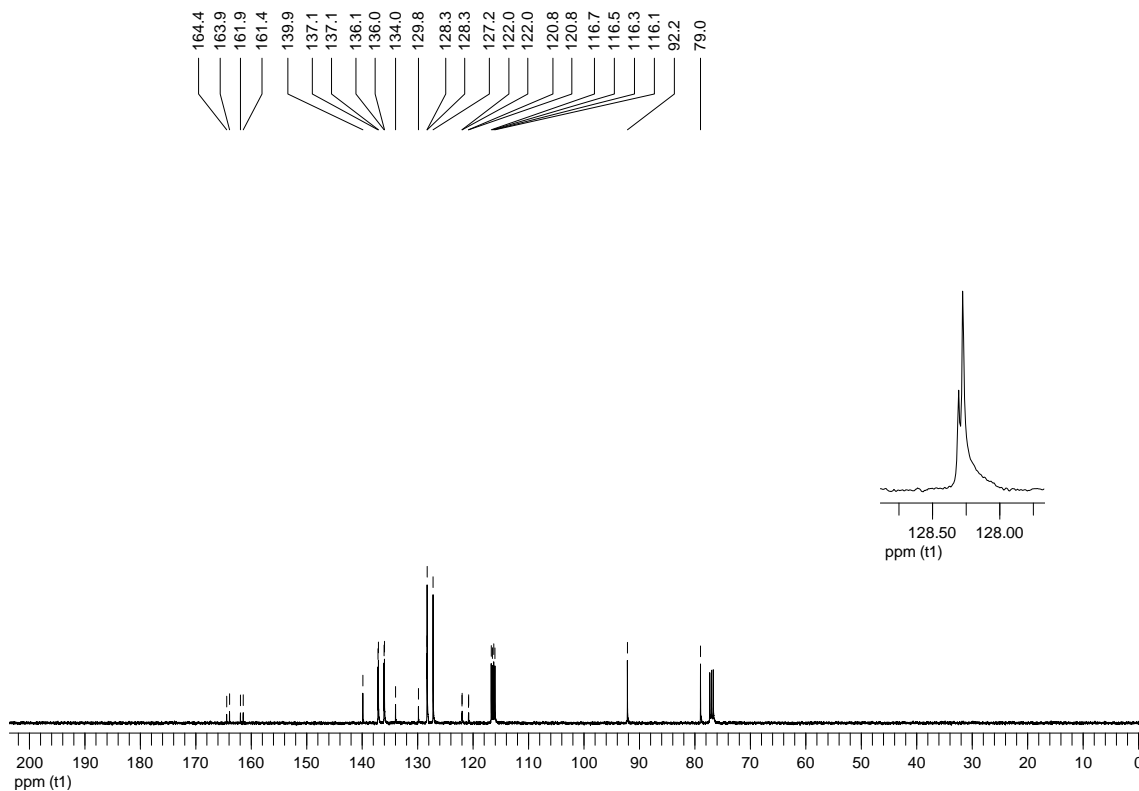


Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz

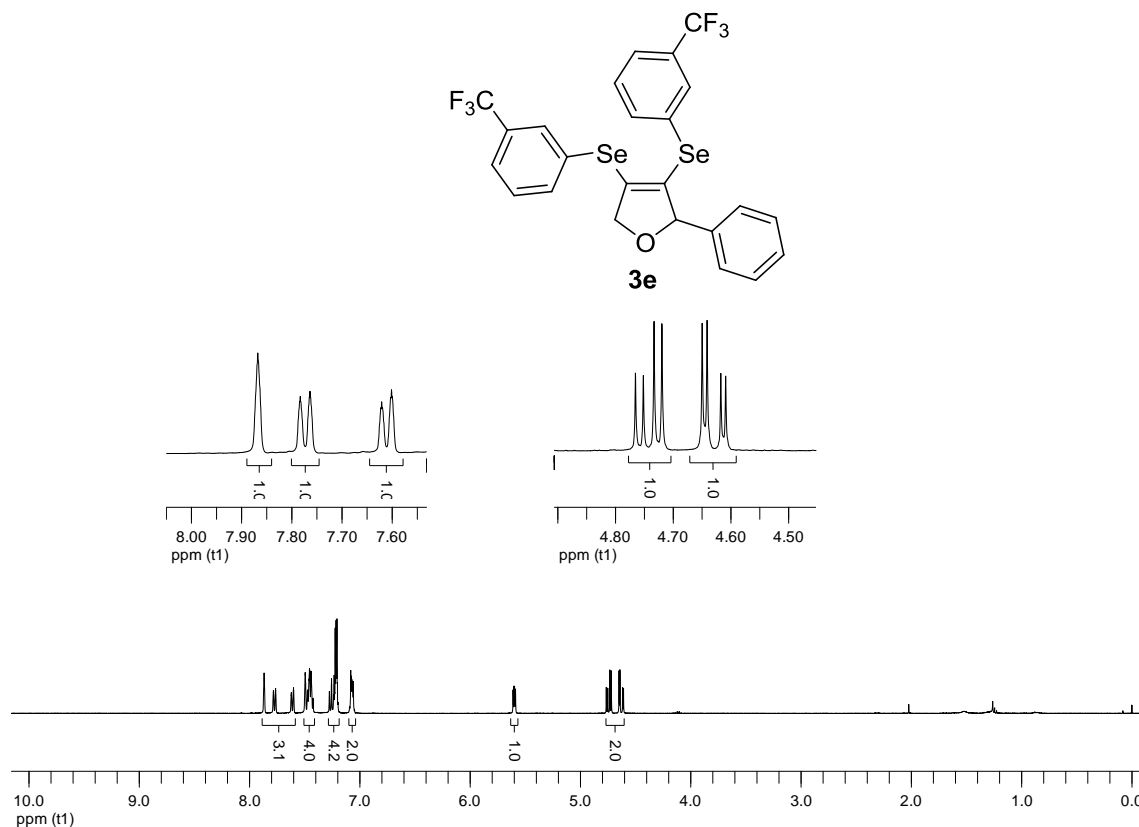


Figura 13. Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHz

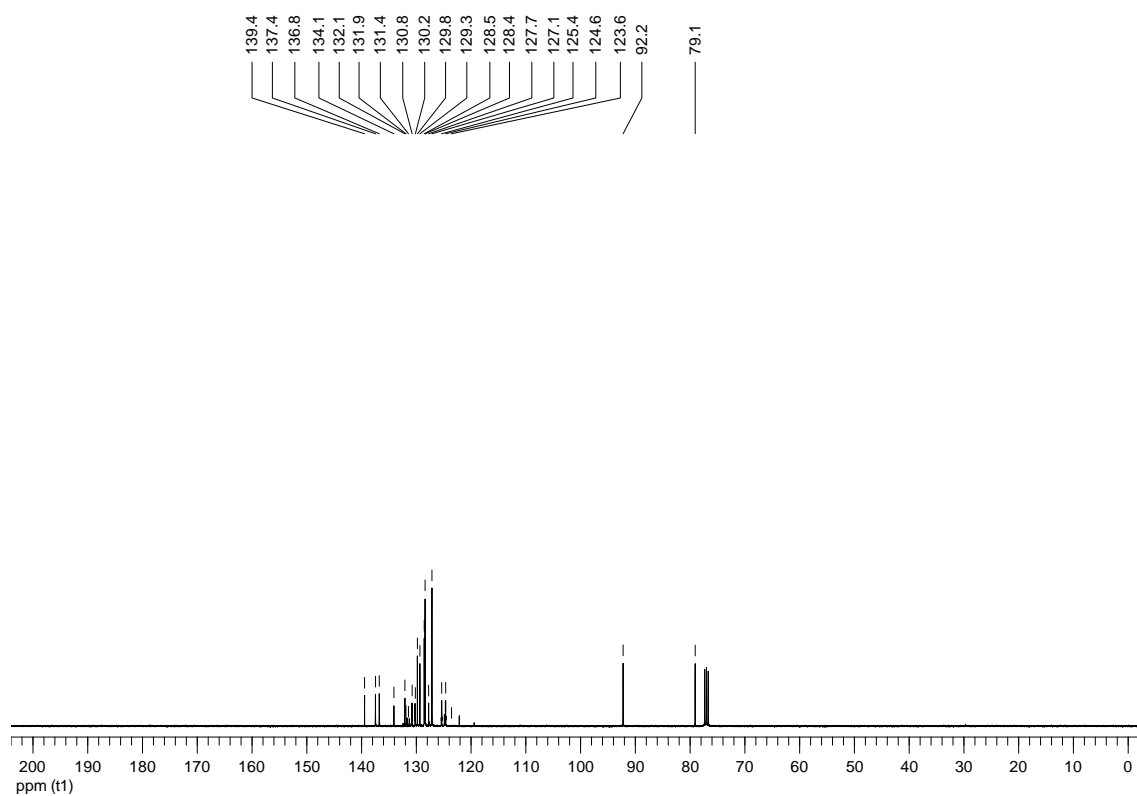


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz

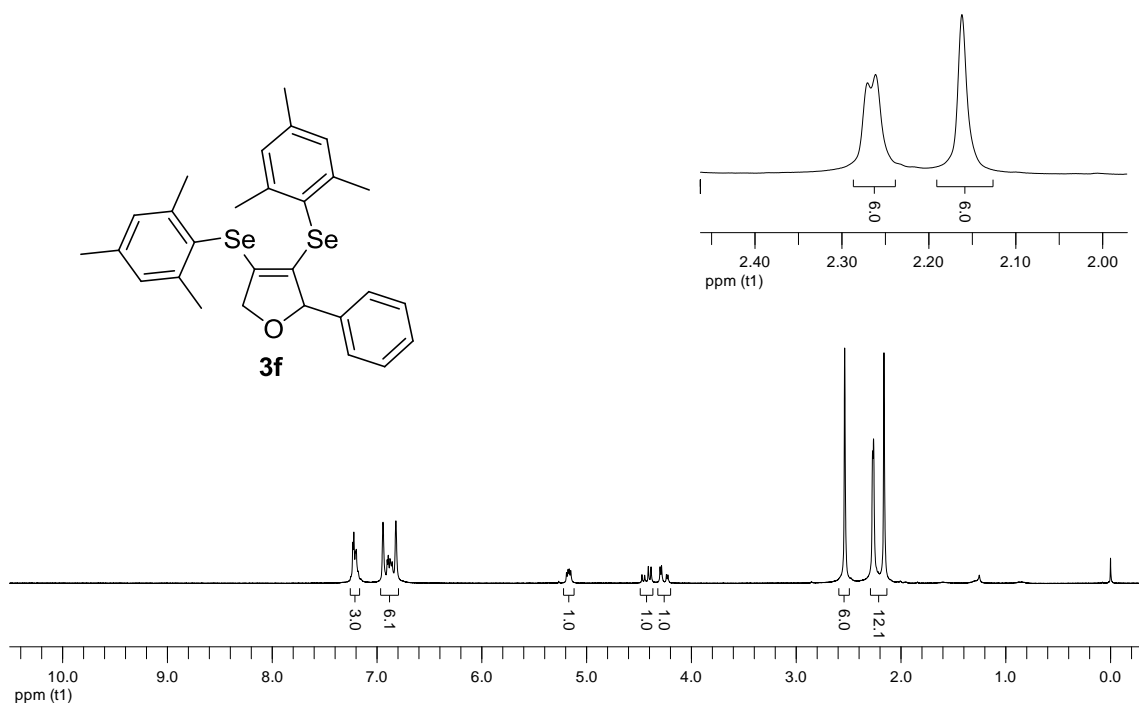


Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHz

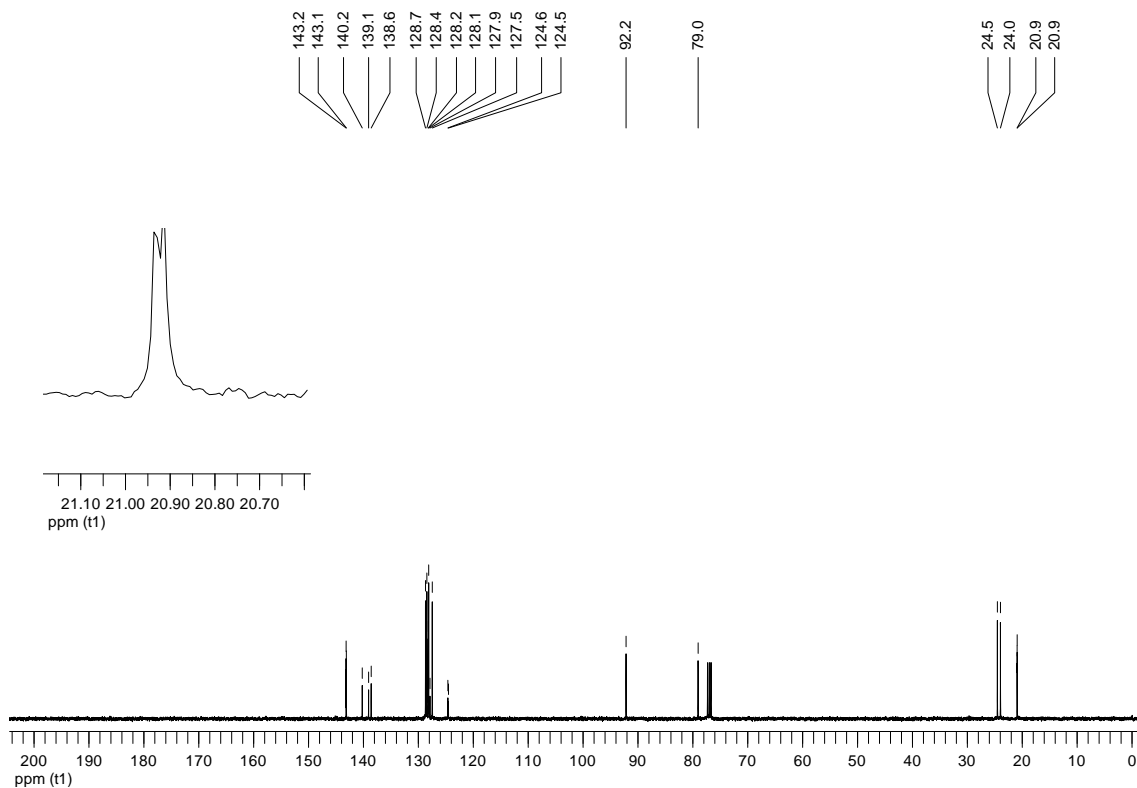


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 100 MHz

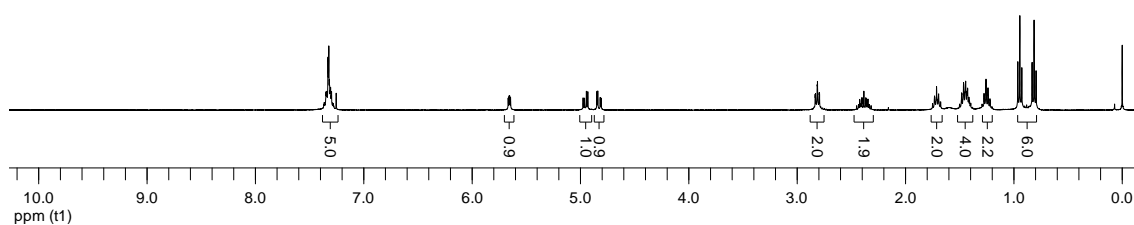
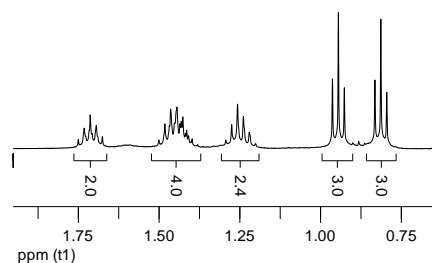
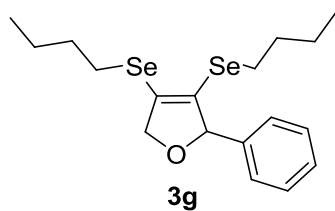


Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHz

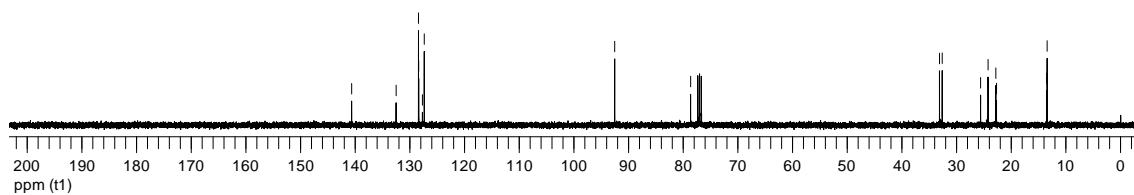
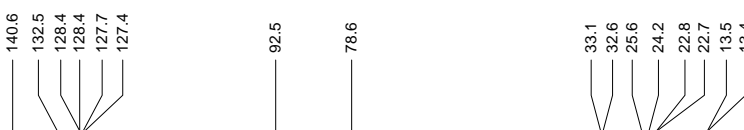


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz

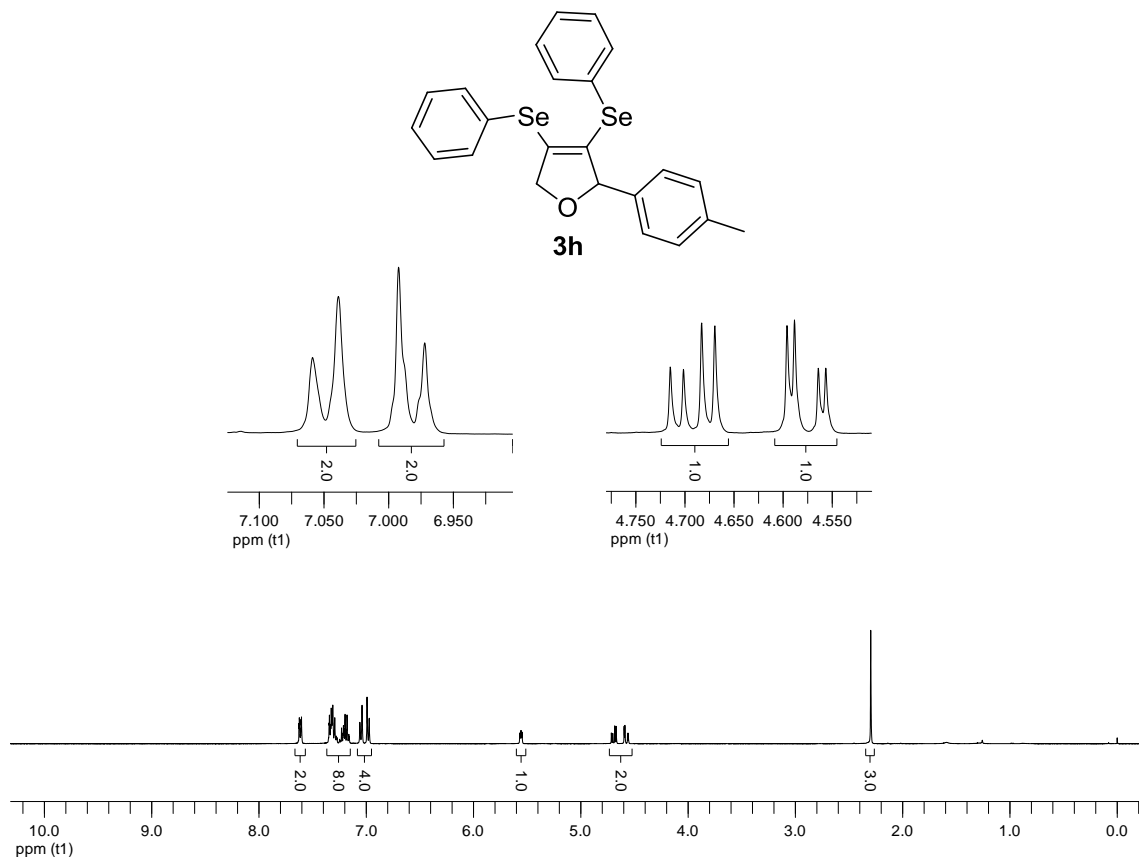


Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 400 MHz

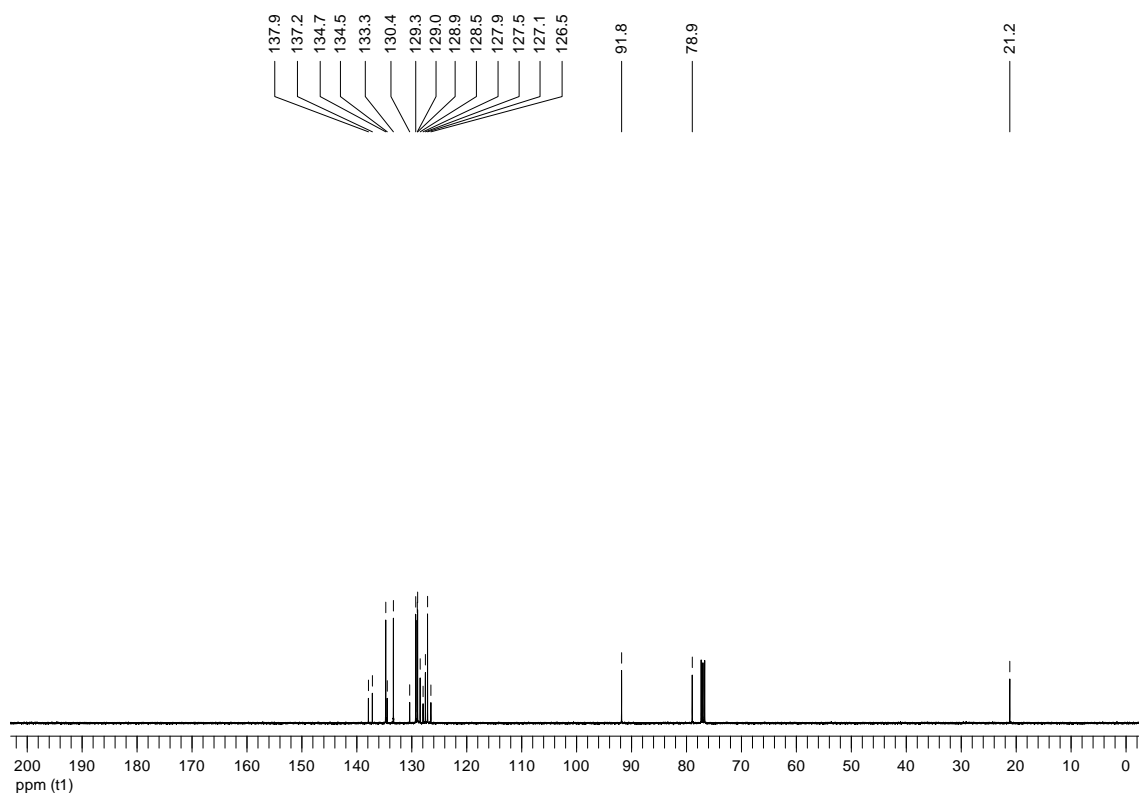


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz

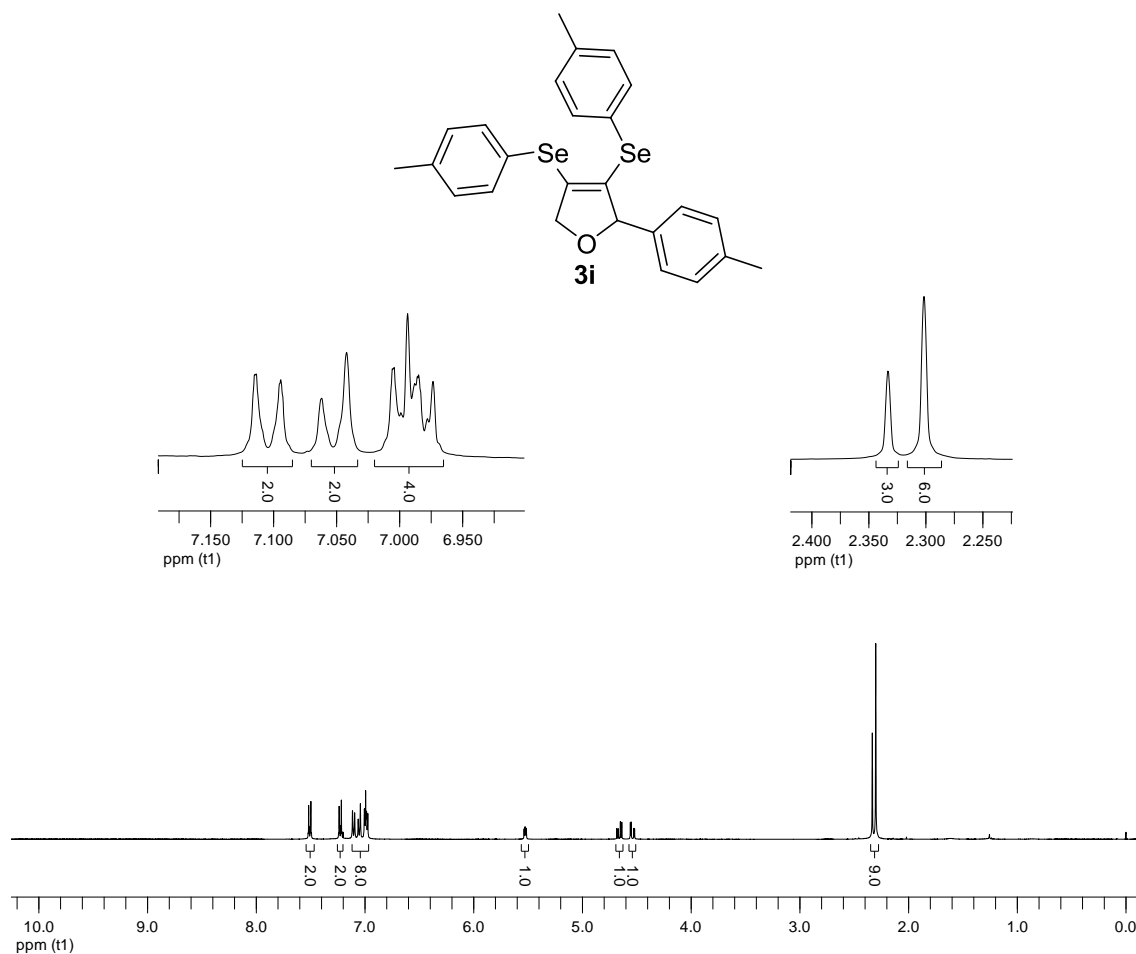


Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHz

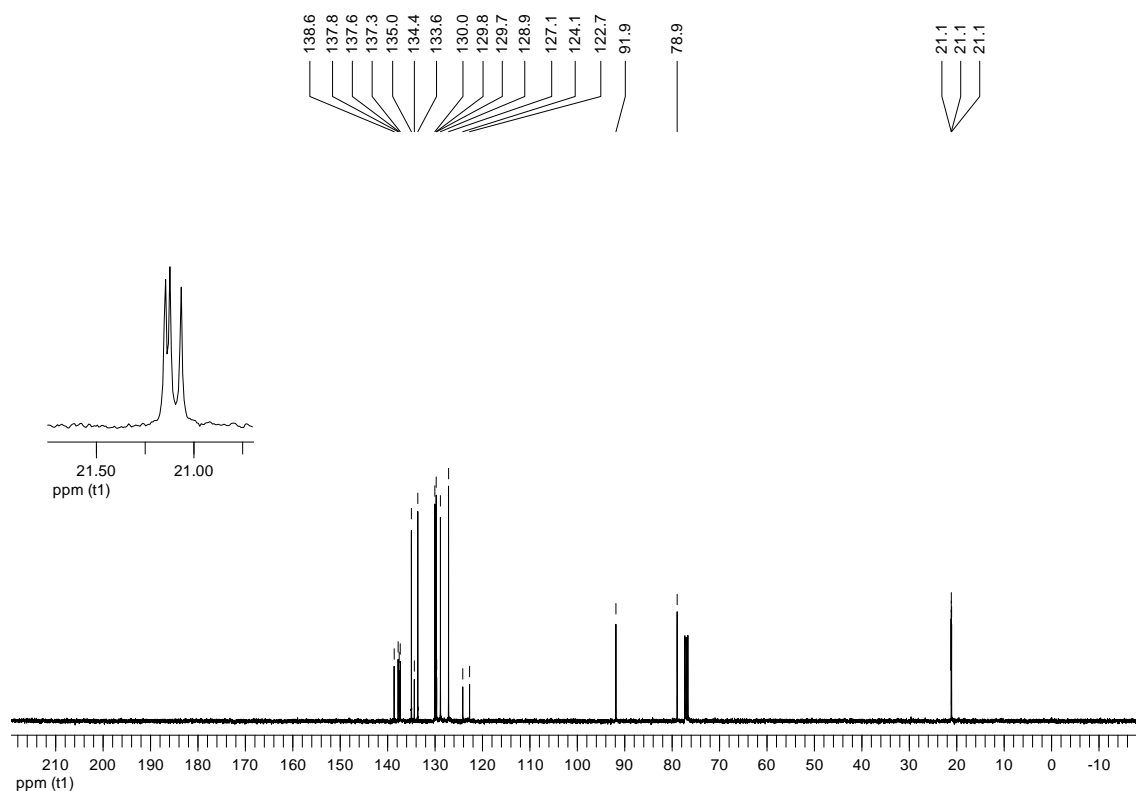


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectros Seleccionados

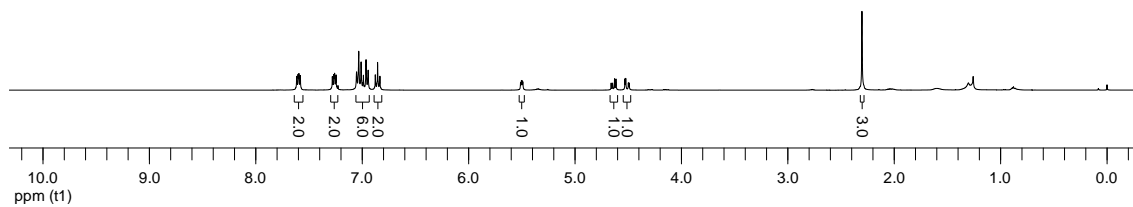
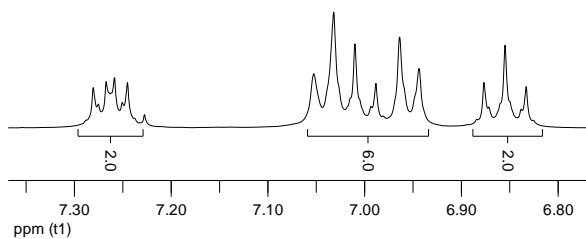
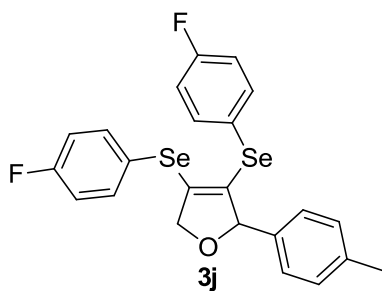


Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 400 MHz

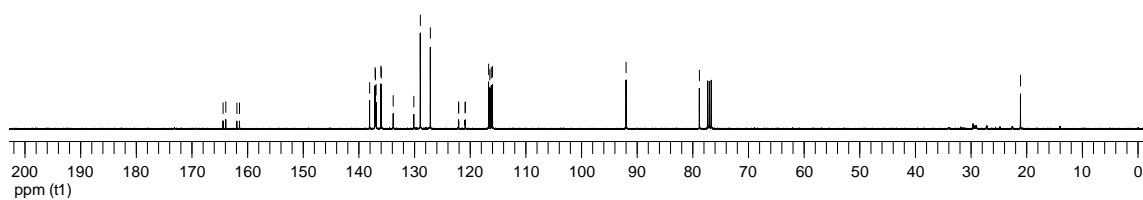
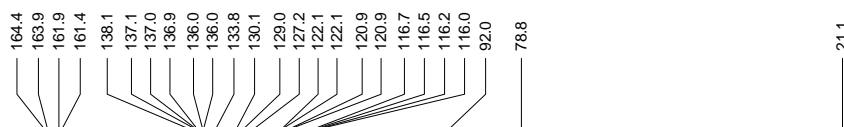


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 100 MHz

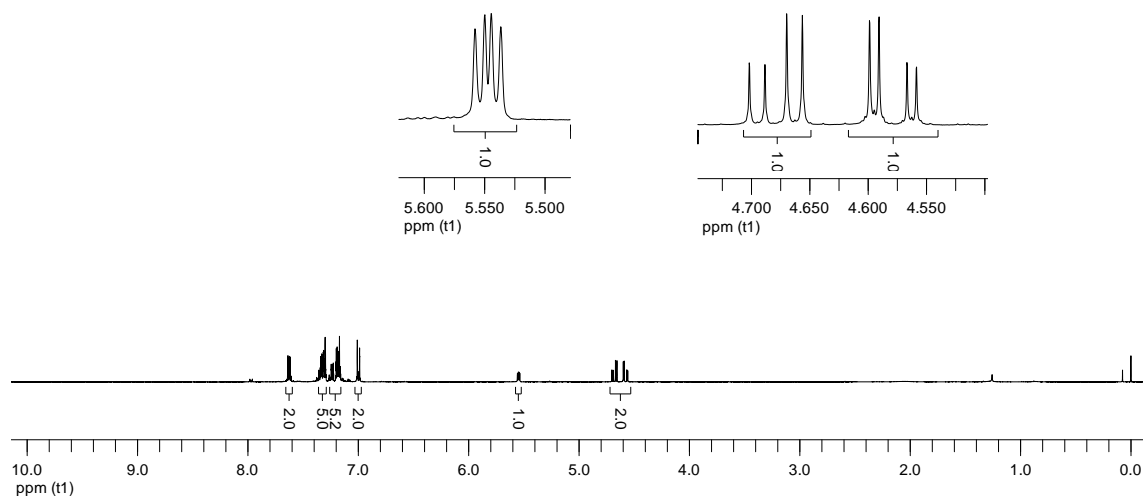
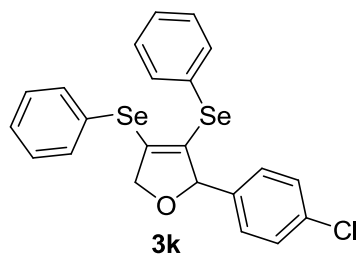


Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHz

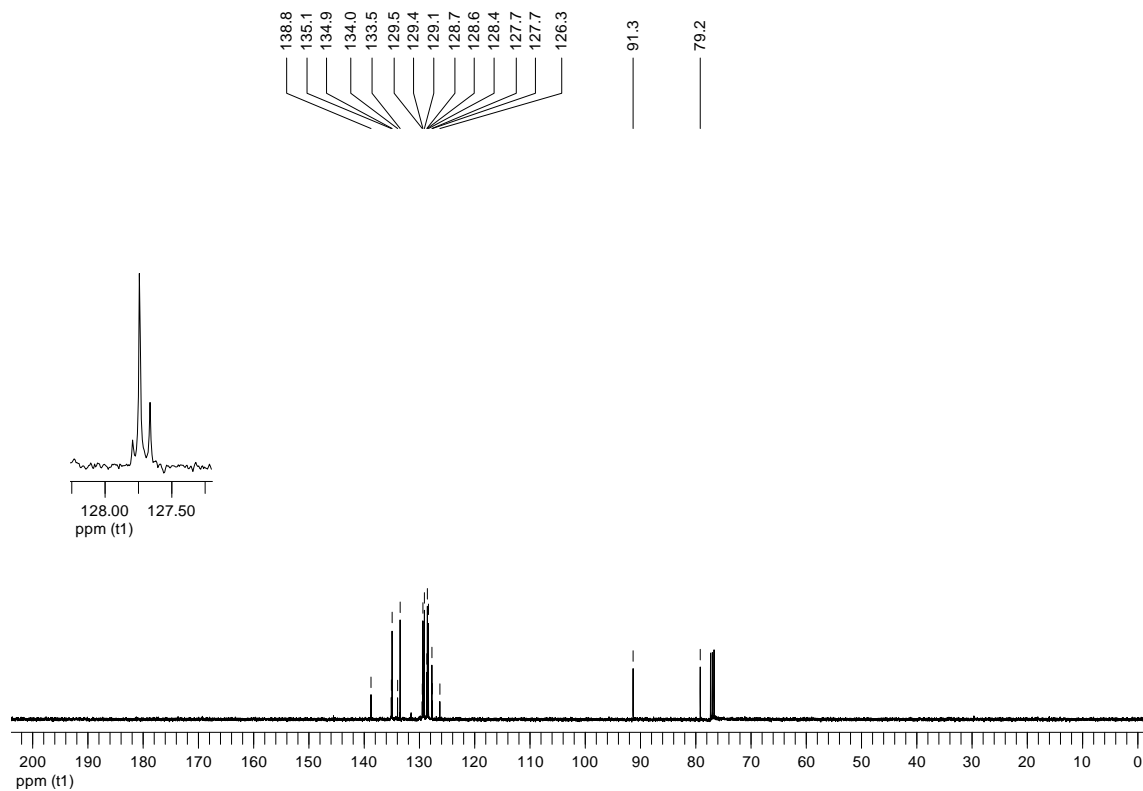


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectros Seleccionados

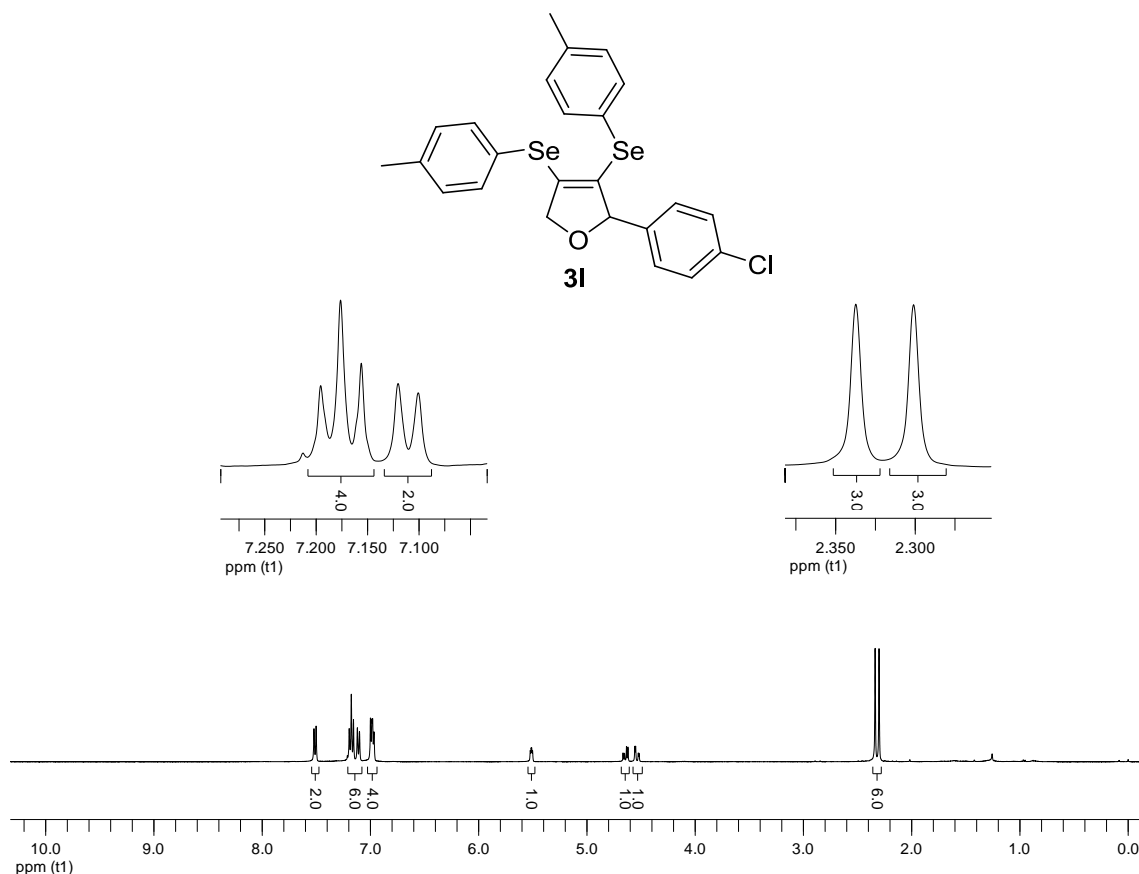


Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto **3I** em CDCl_3 a 400 MHz

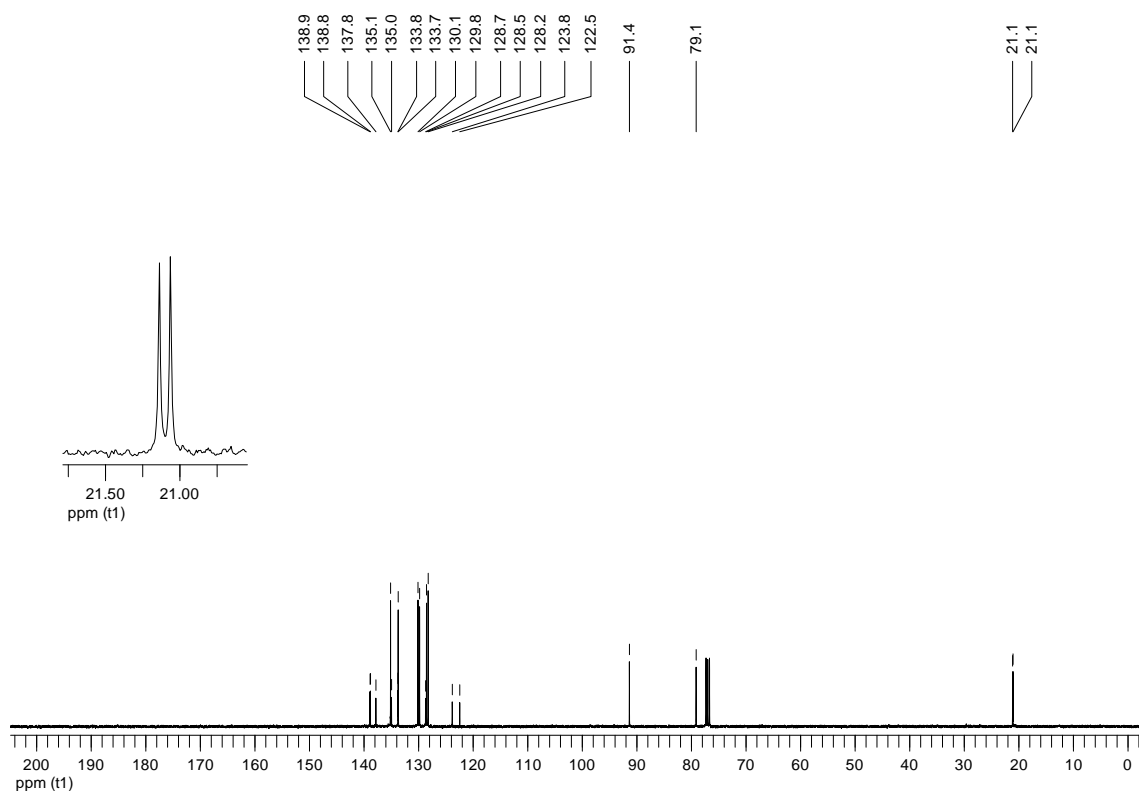


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** em CDCl_3 a 100 MHz

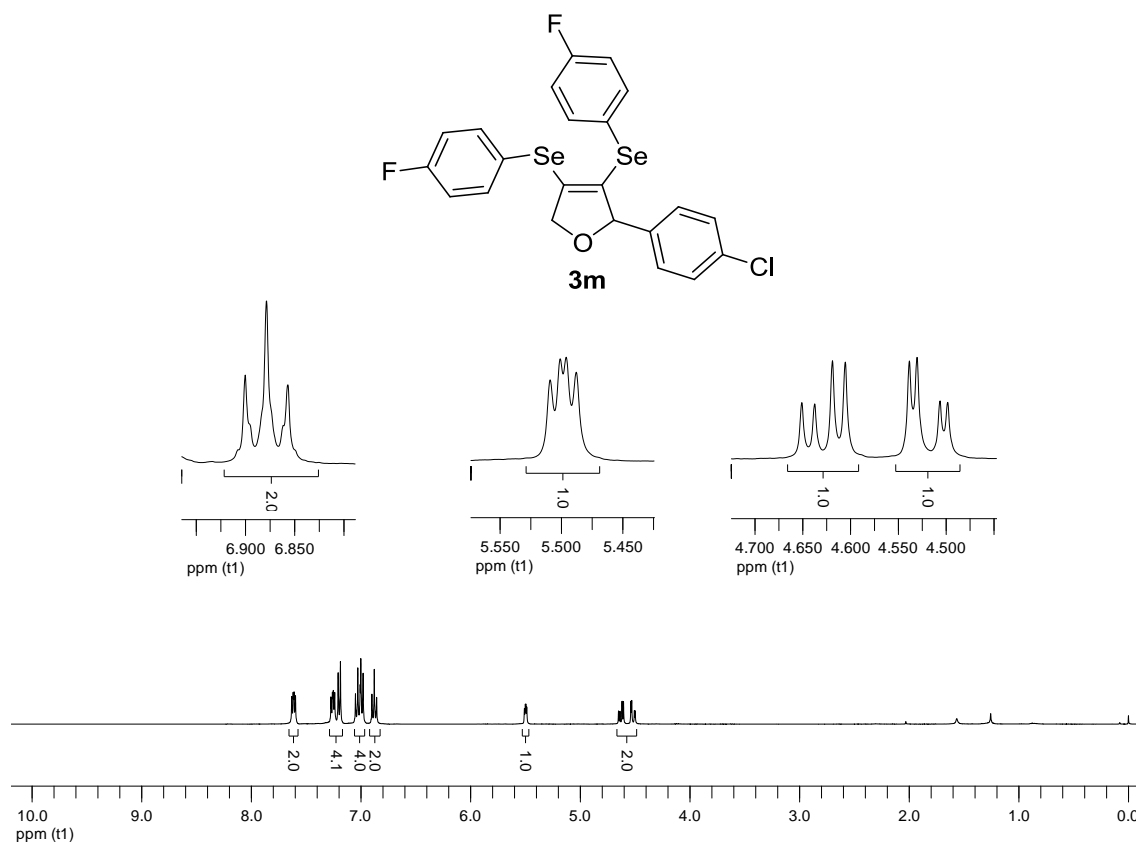


Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em CDCl₃ a 400 MHz

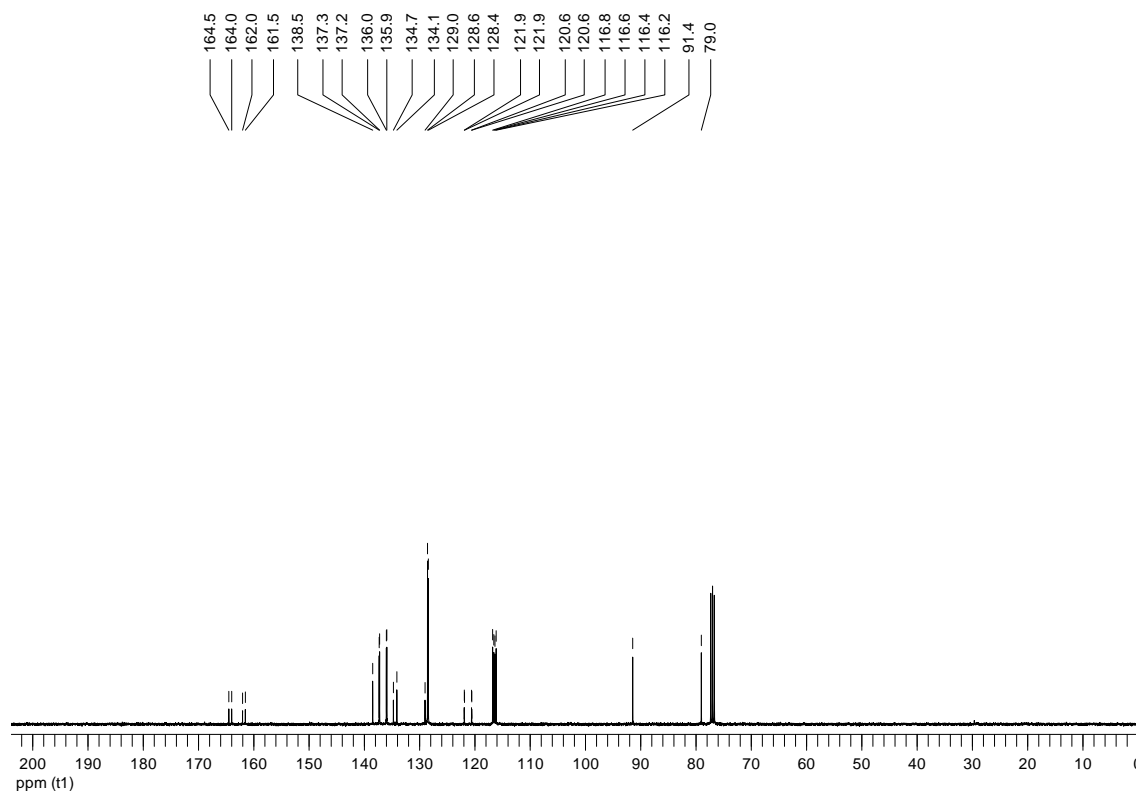


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl₃ a 100 MHz

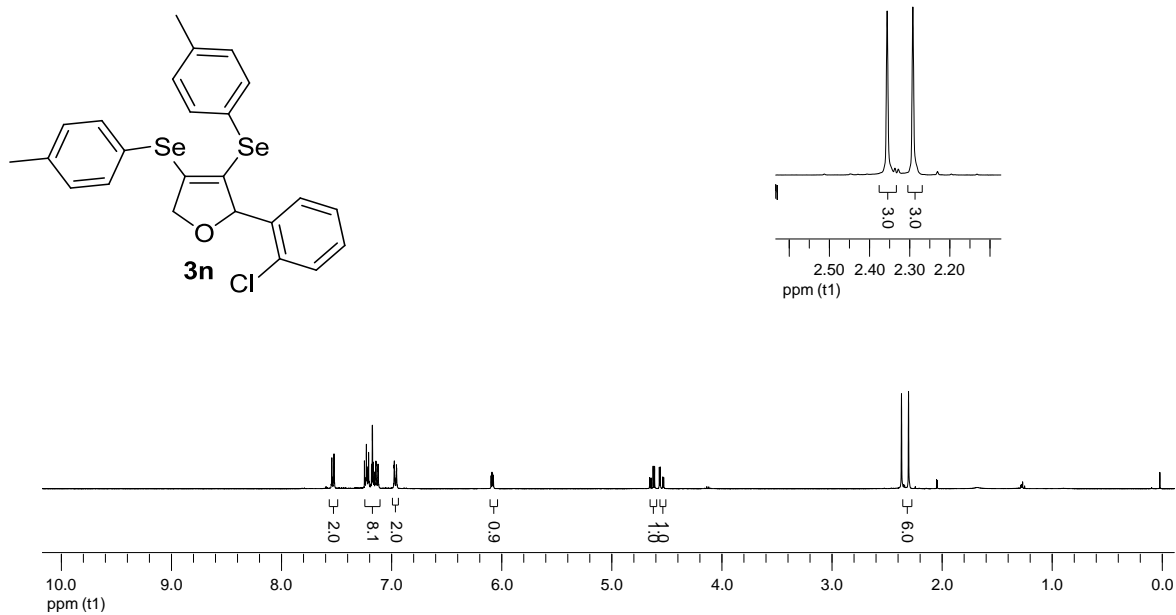


Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em CDCl_3 a 400 MHz

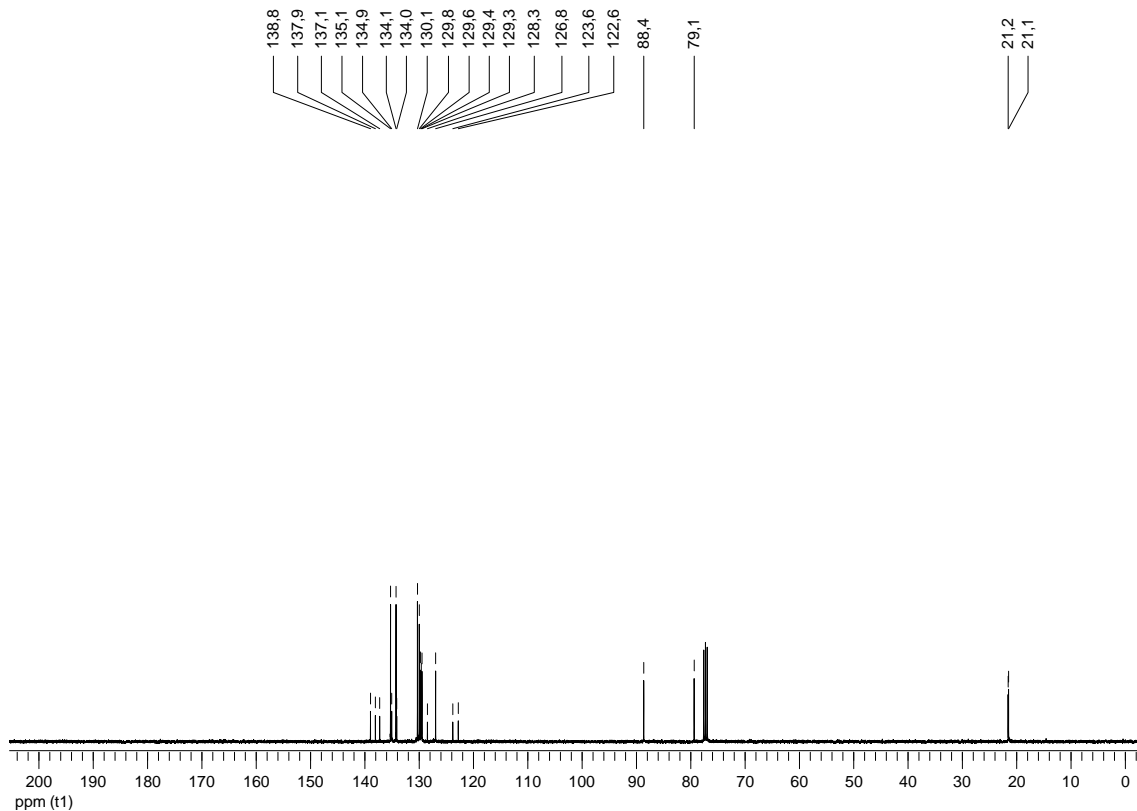


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em CDCl_3 a 100 MHz

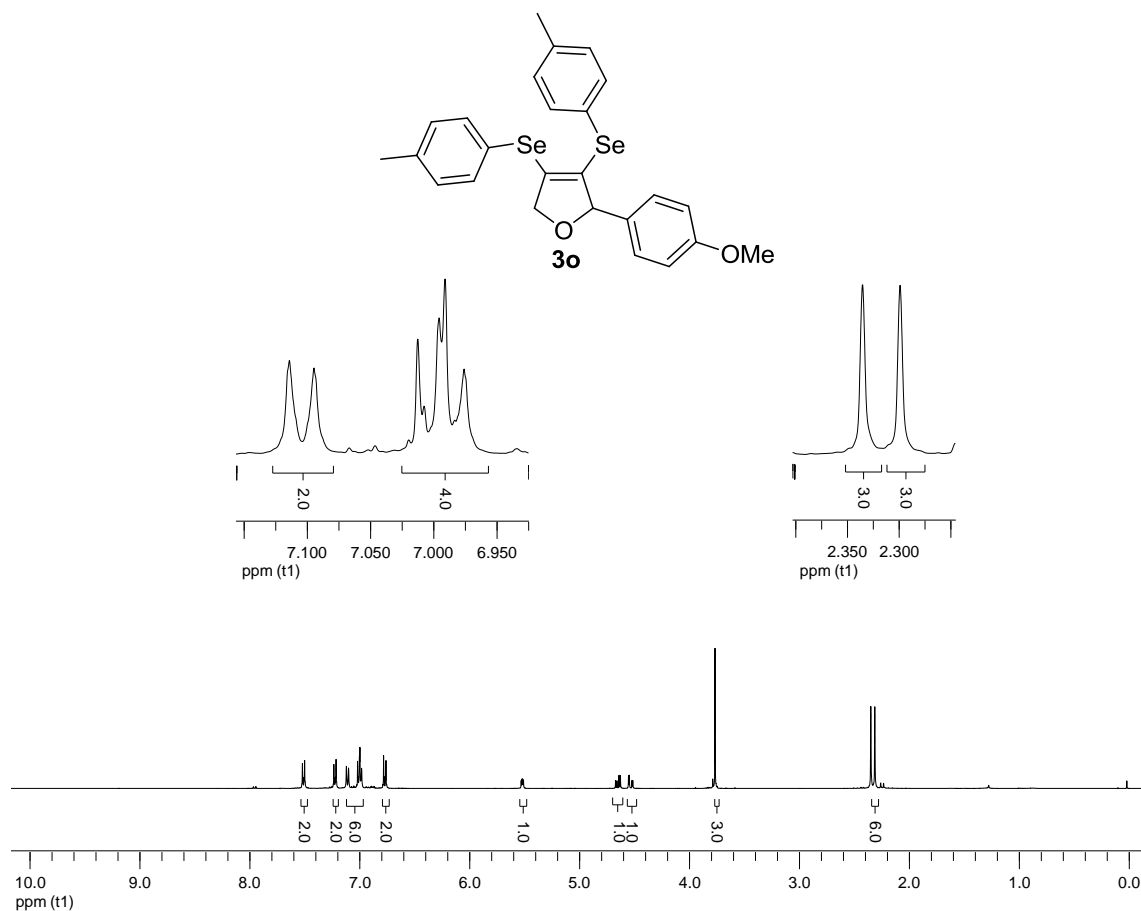


Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto **3o** em CDCl_3 a 400 MHz

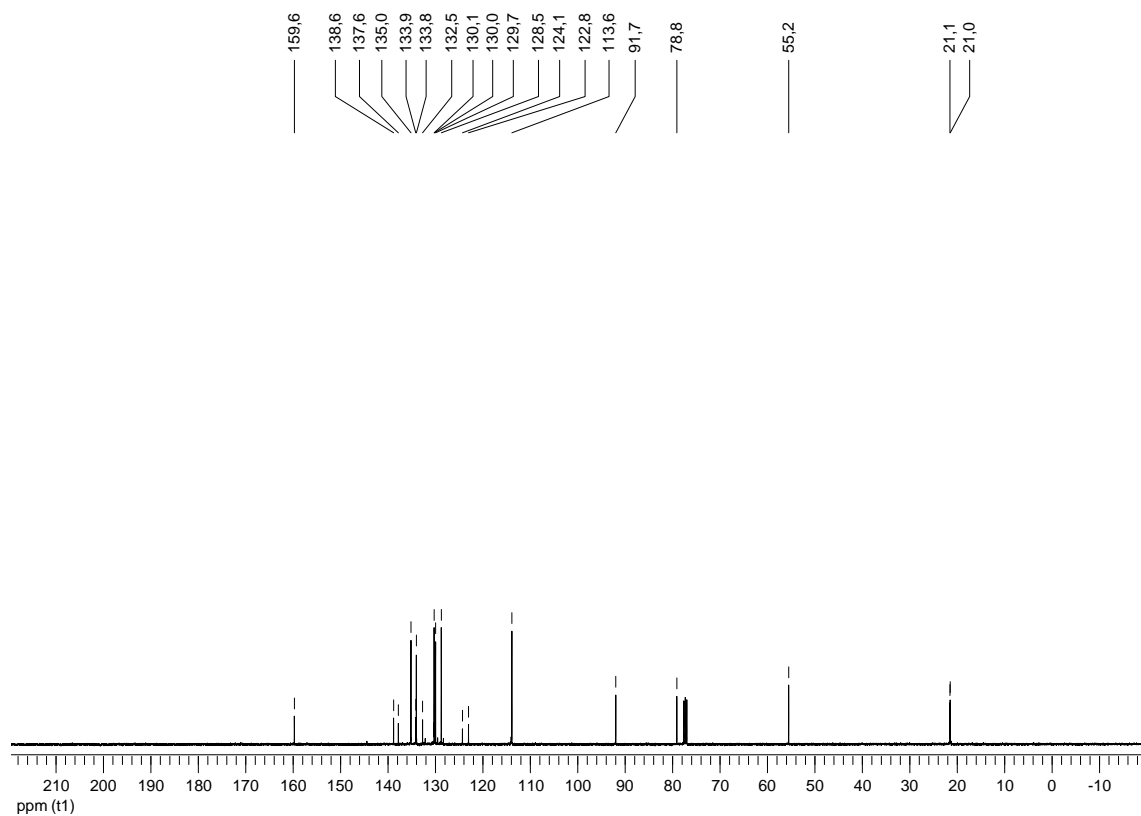


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3o** em CDCl_3 a 100 MHz

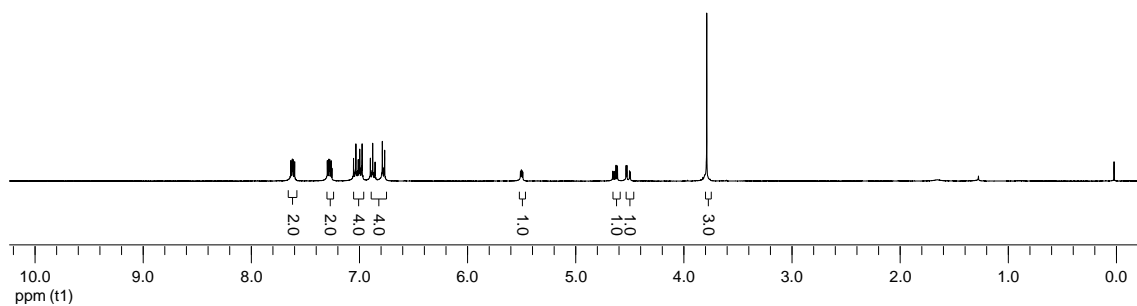
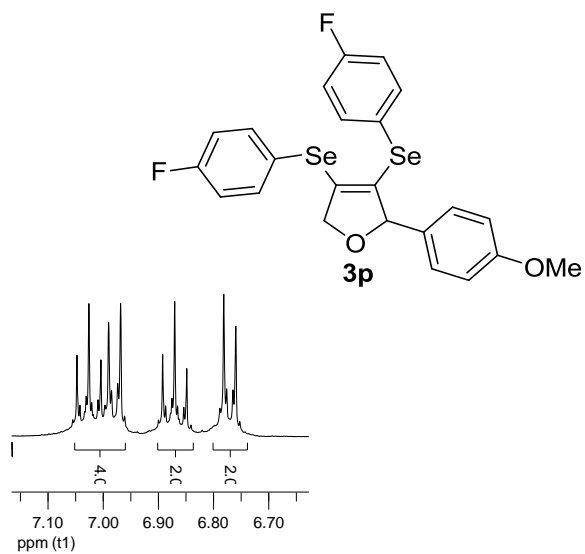


Figura 35. Espectro de RMN ¹H do composto **3p** em CDCl₃ a 400 MHz

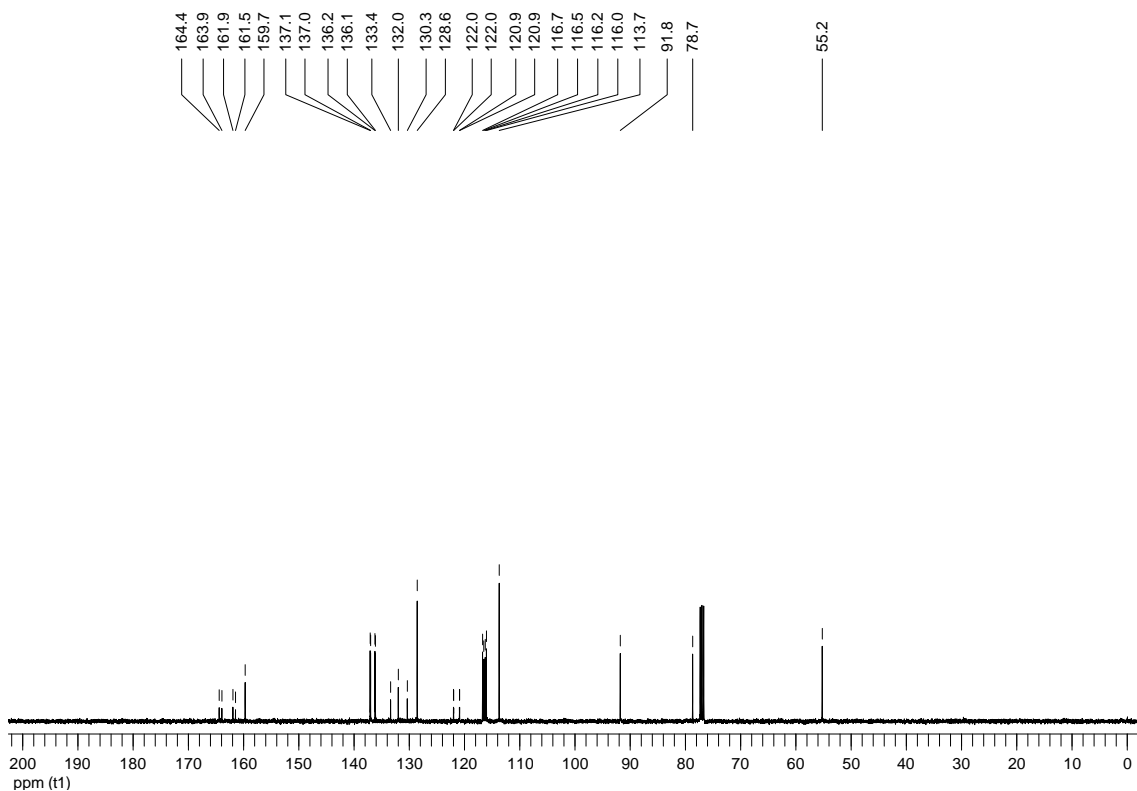


Figura 36. Espectro de RMN ¹³C do composto **3p** em CDCl₃ a 100 MHz

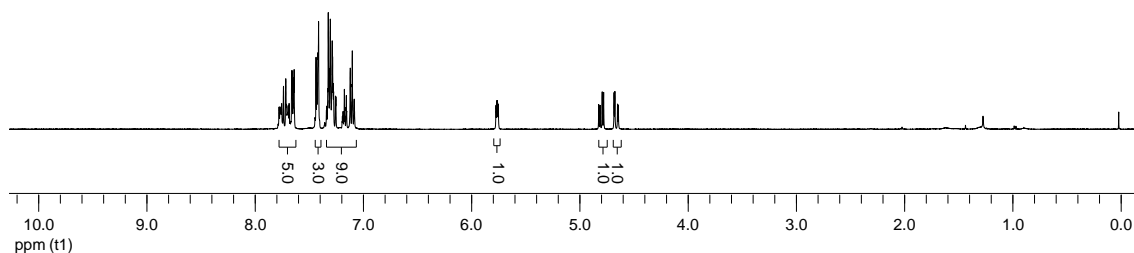
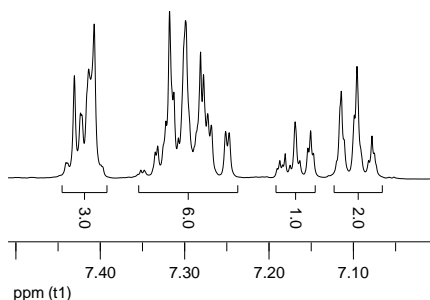
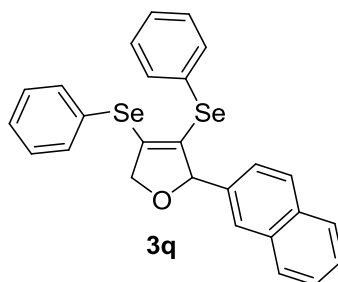


Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto **3q** em CDCl_3 a 400 MHz

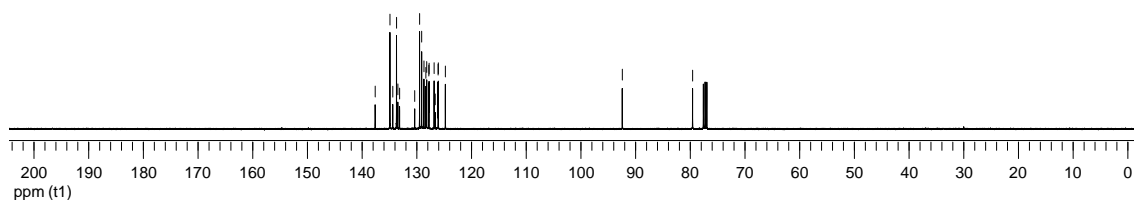
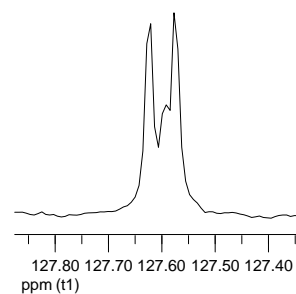
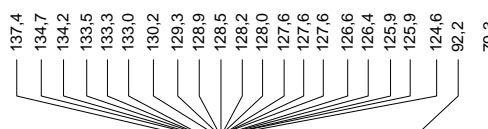


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectros Seleccionados

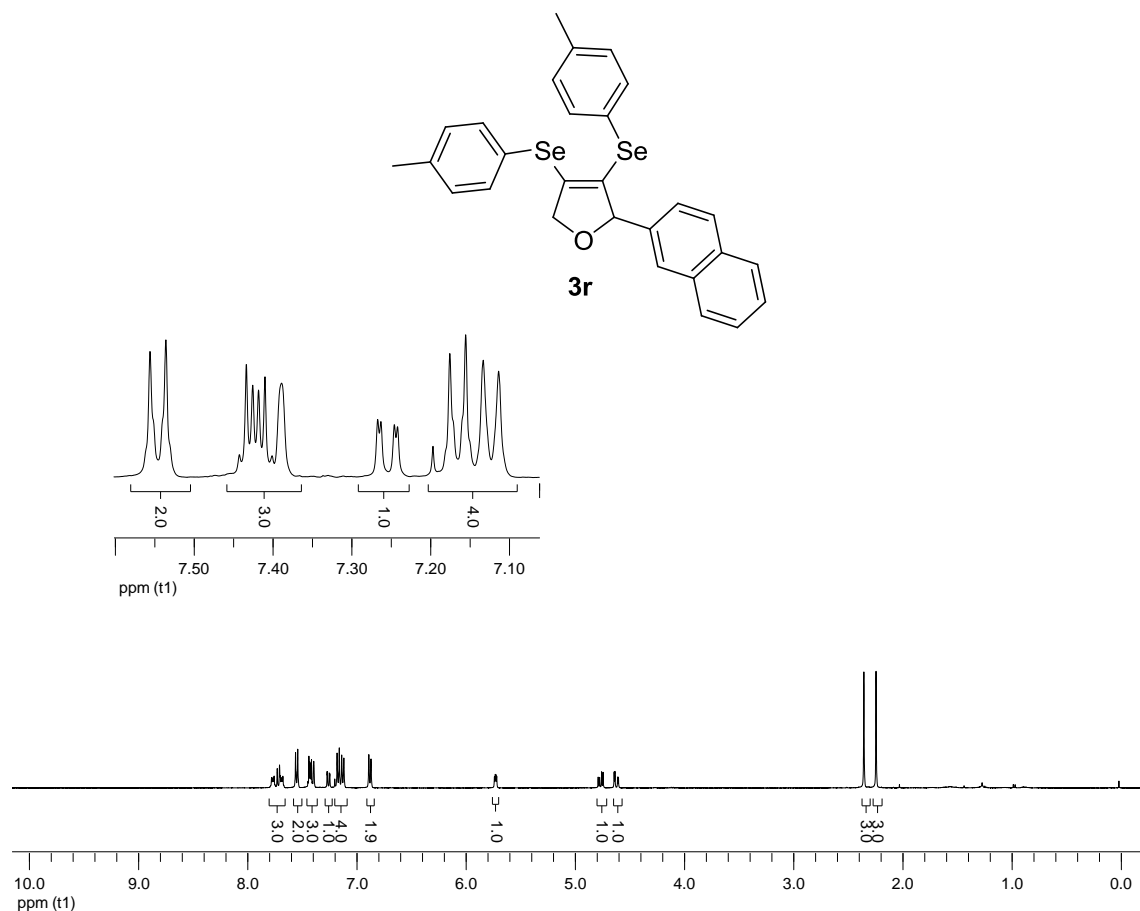


Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto **3r** em CDCl_3 a 400 MHz

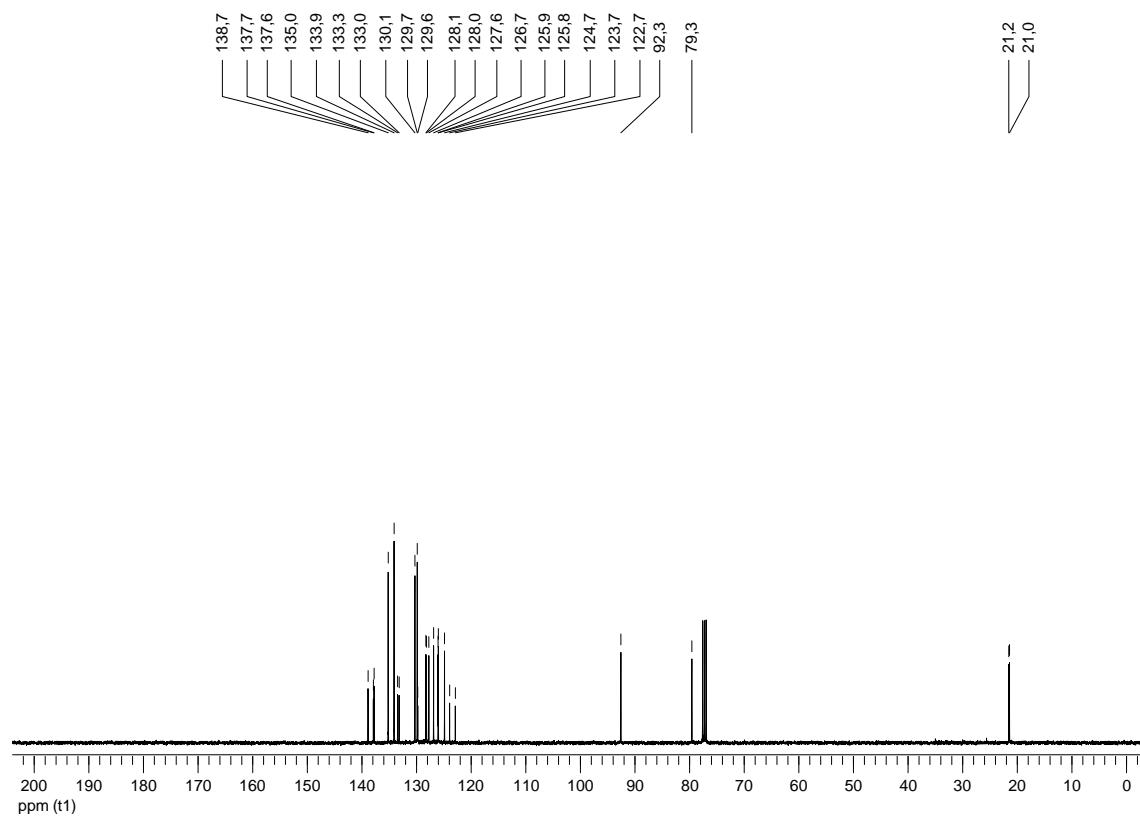


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3r** em CDCl_3 a 100 MHz

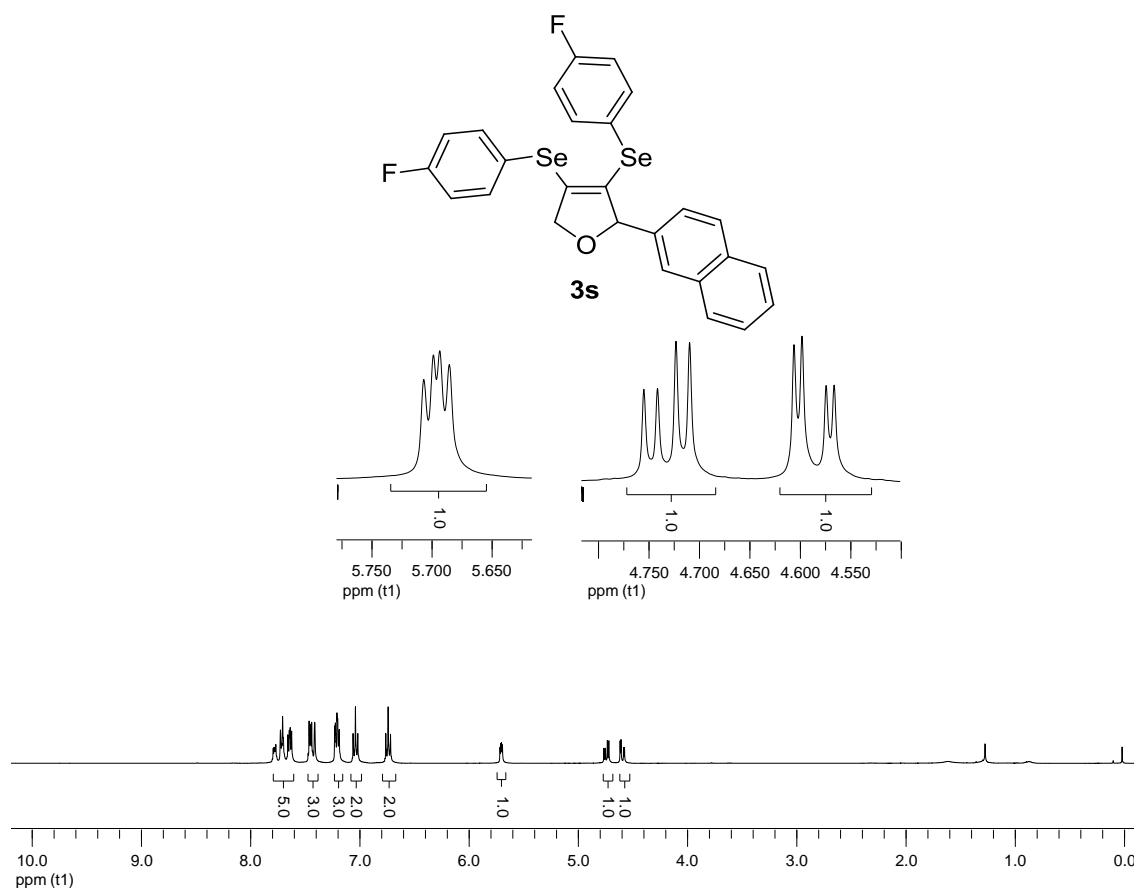


Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto **3s** em CDCl_3 a 400 MHz

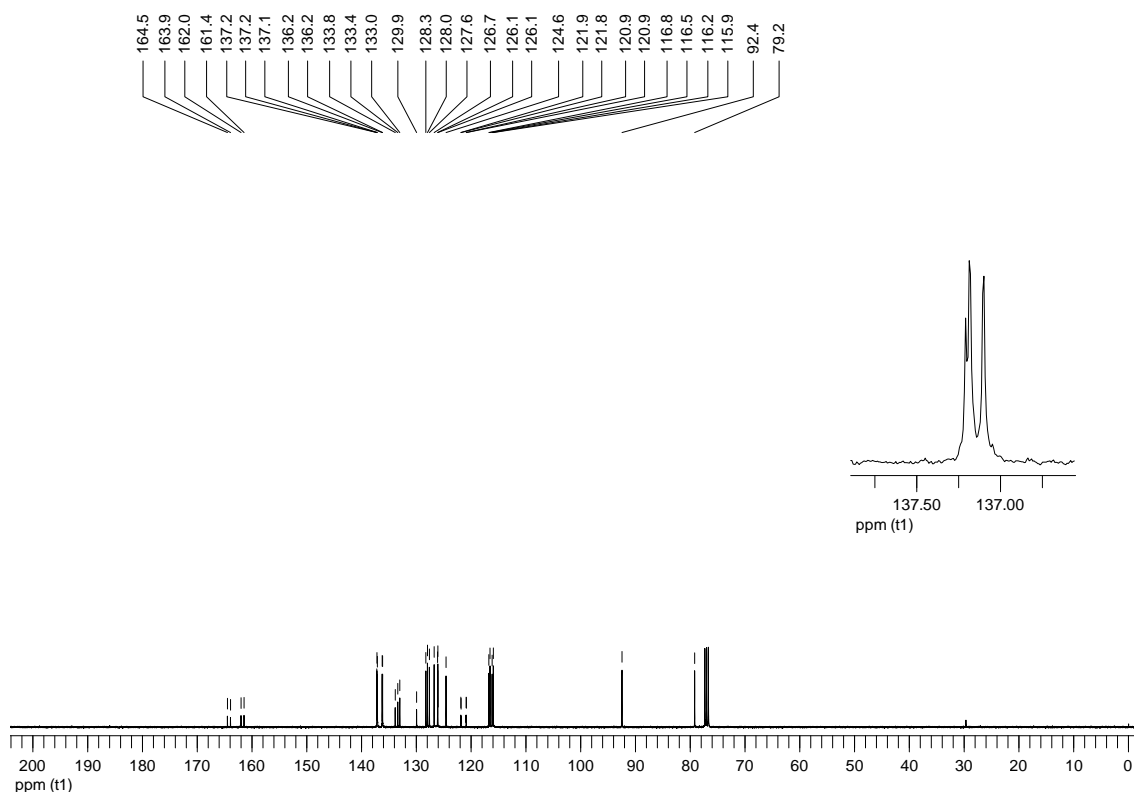


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3s** em CDCl_3 a 100 MHz

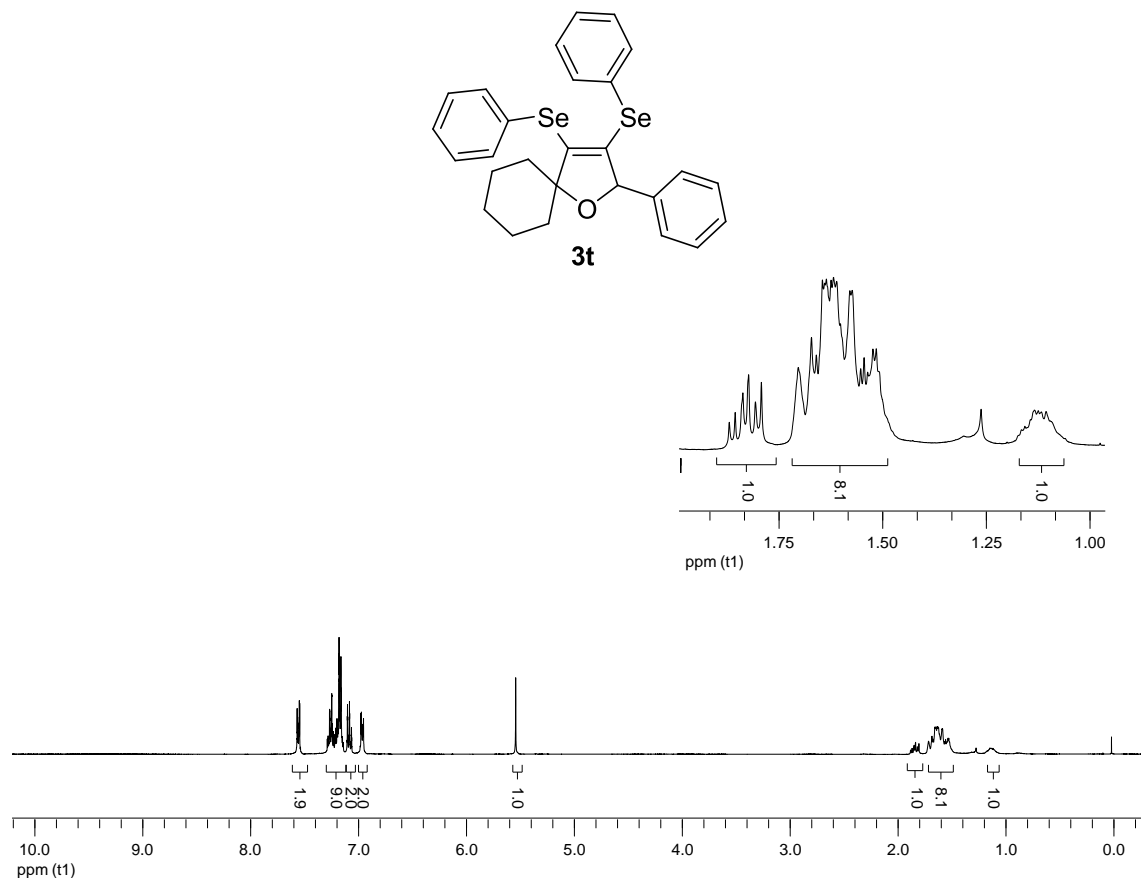


Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto **3t** em CDCl_3 a 400 MHz

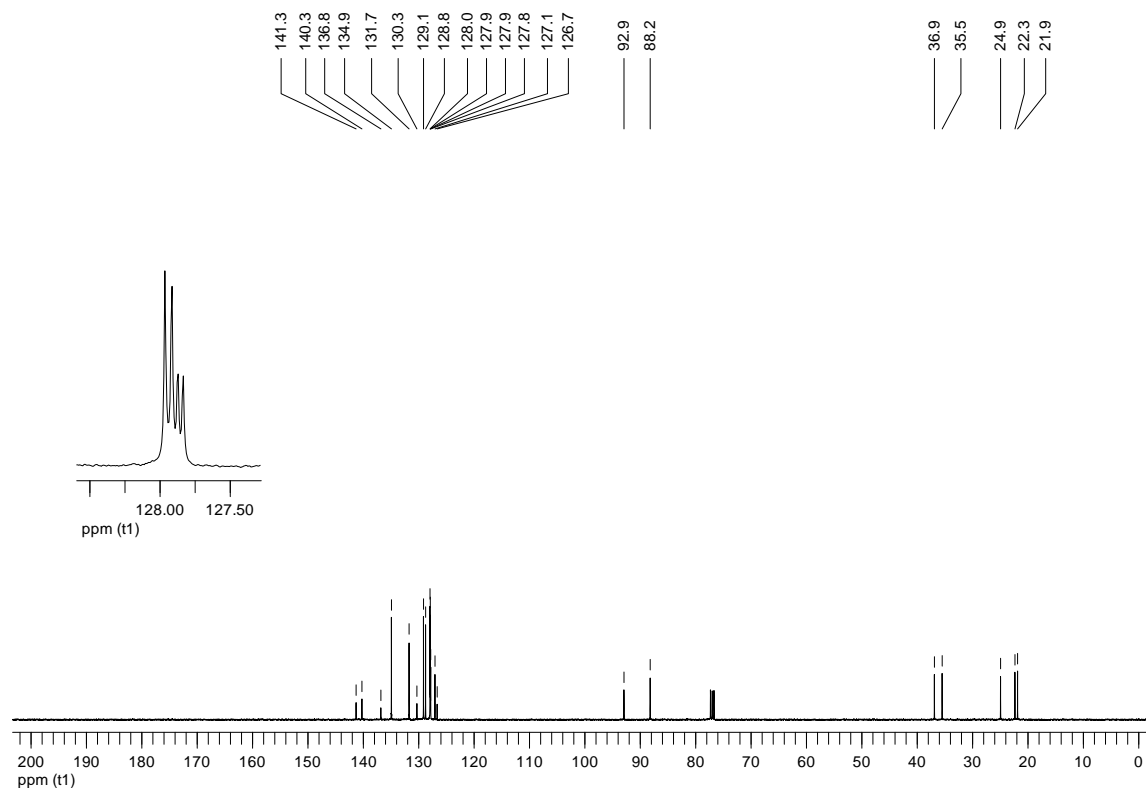


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3t** em CDCl_3 a 100 MHz

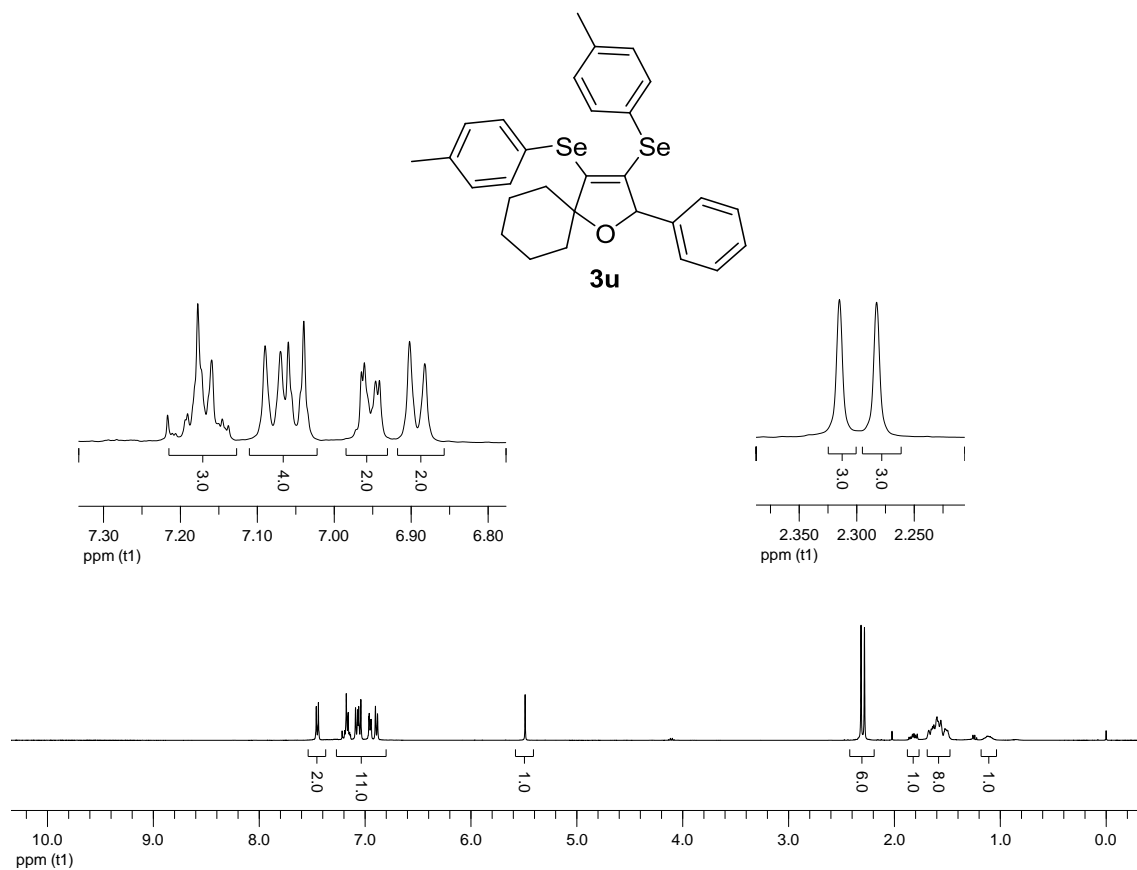


Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto **3u** em CDCl_3 a 400 MHz

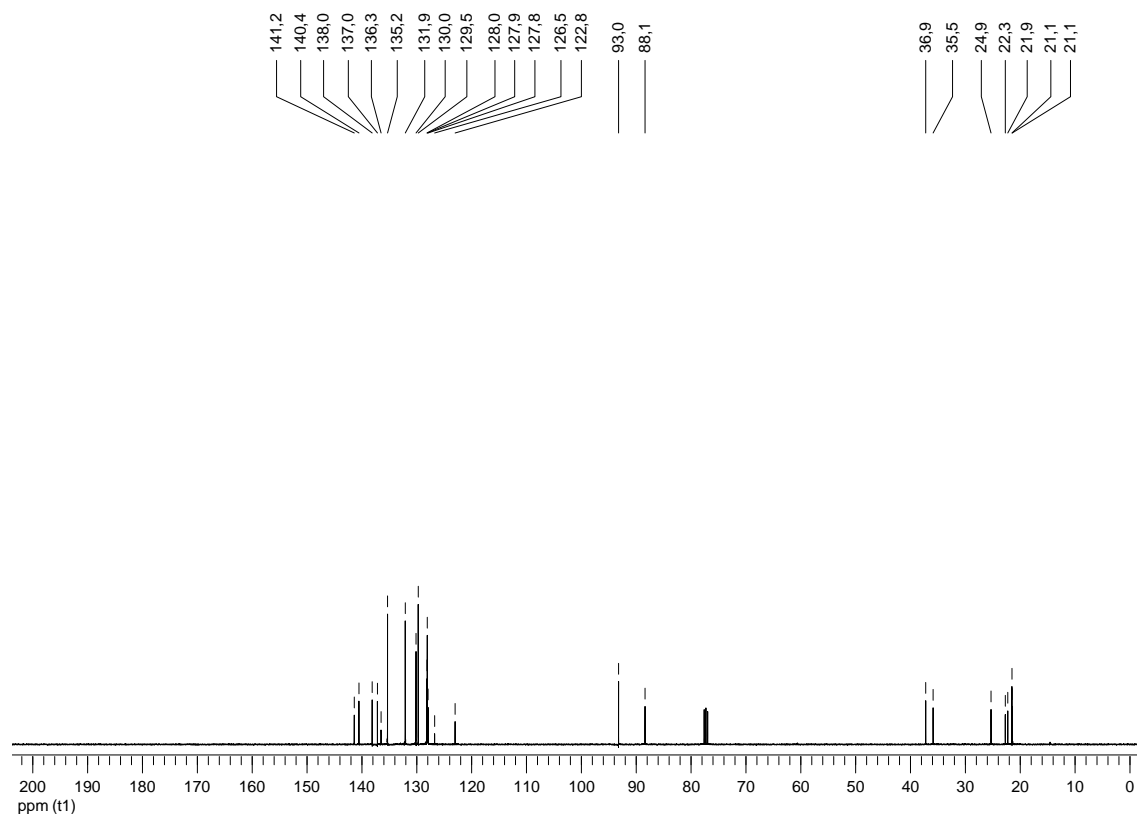


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3u** em CDCl_3 a 100 MHz

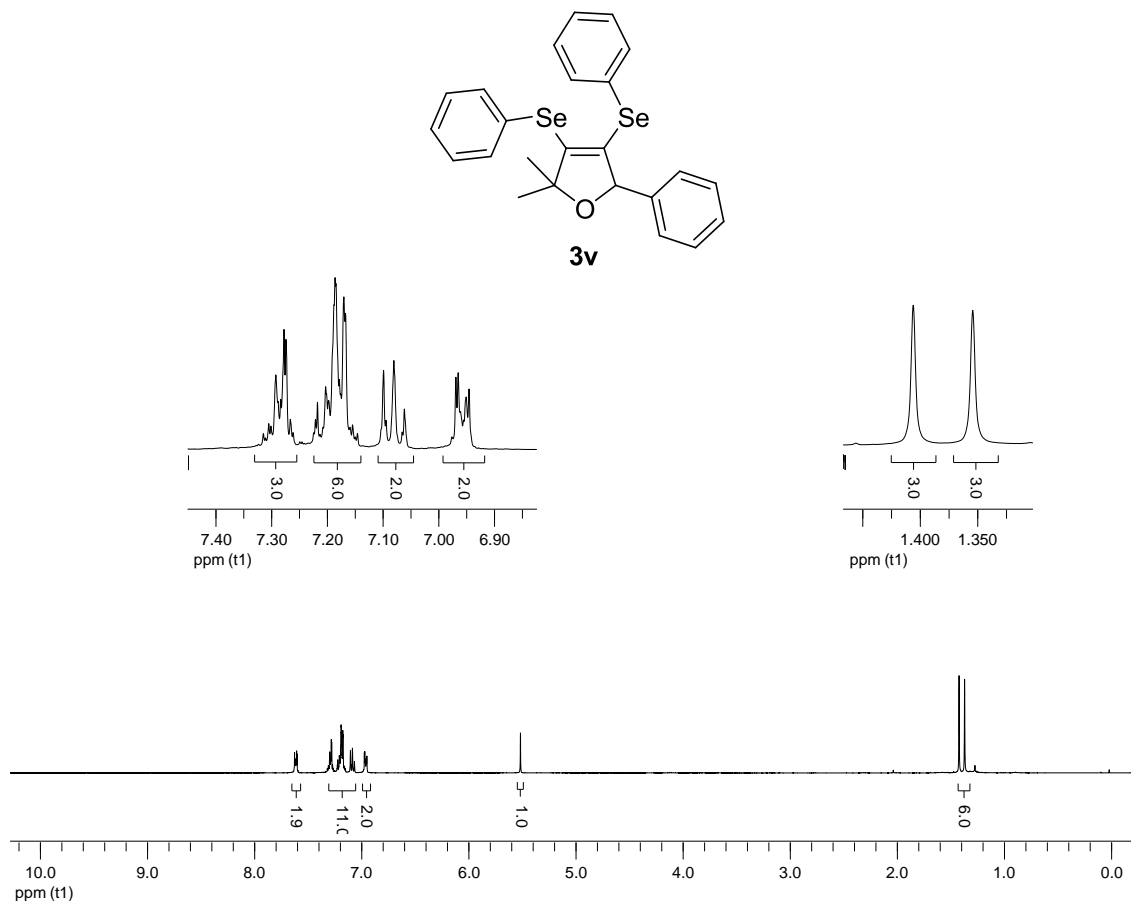


Figura 47. Espectro de RMN ^1H do composto **3v** em CDCl_3 a 400 MHz

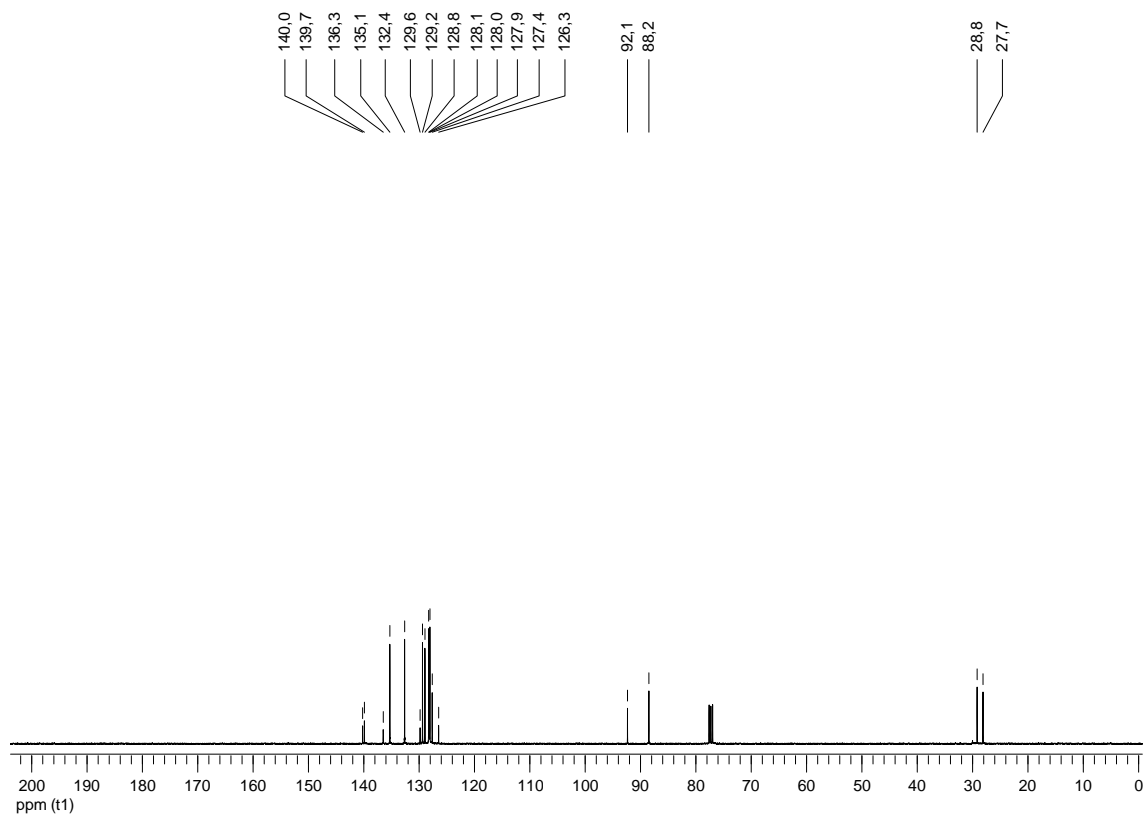


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3v** em CDCl_3 a 100 MHz

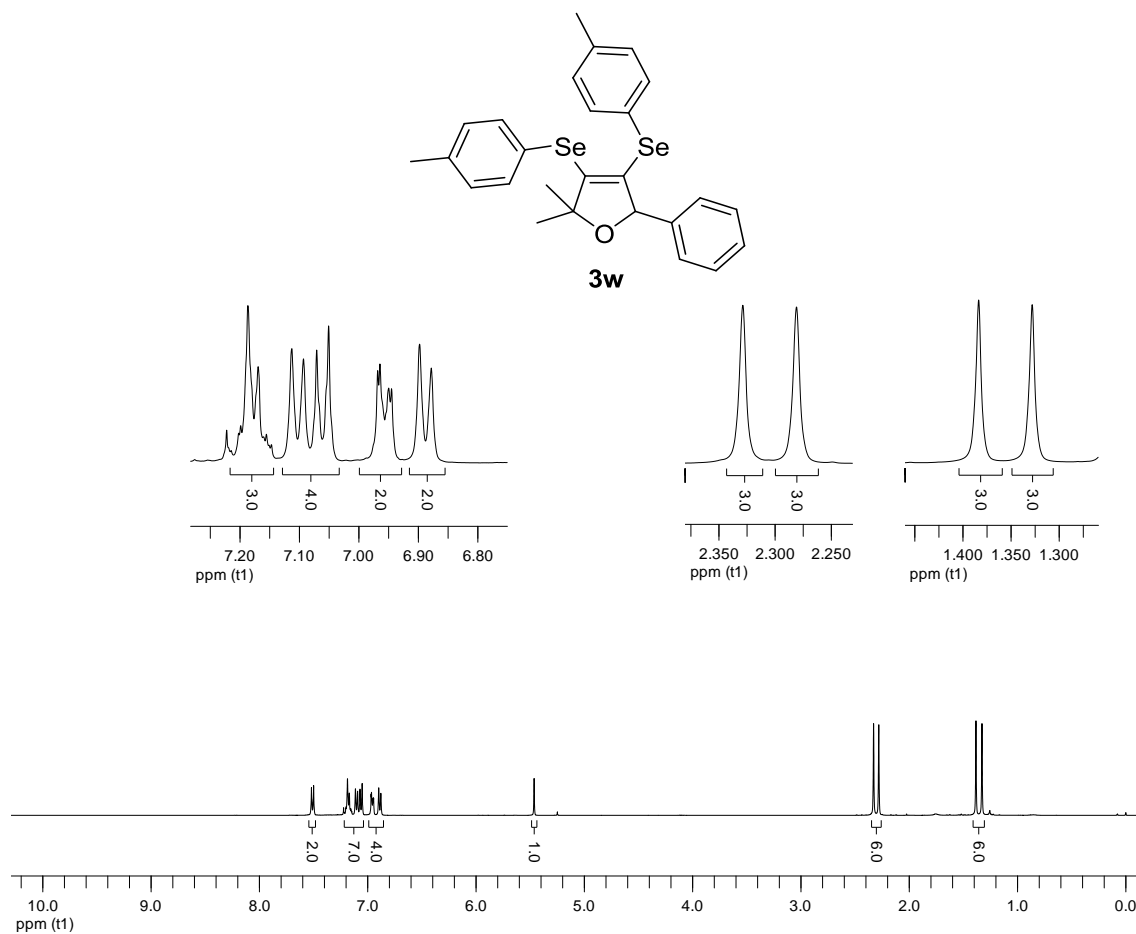


Figura 49. Espectro de RMN ^1H do composto **3w** em CDCl_3 a 400 MHz

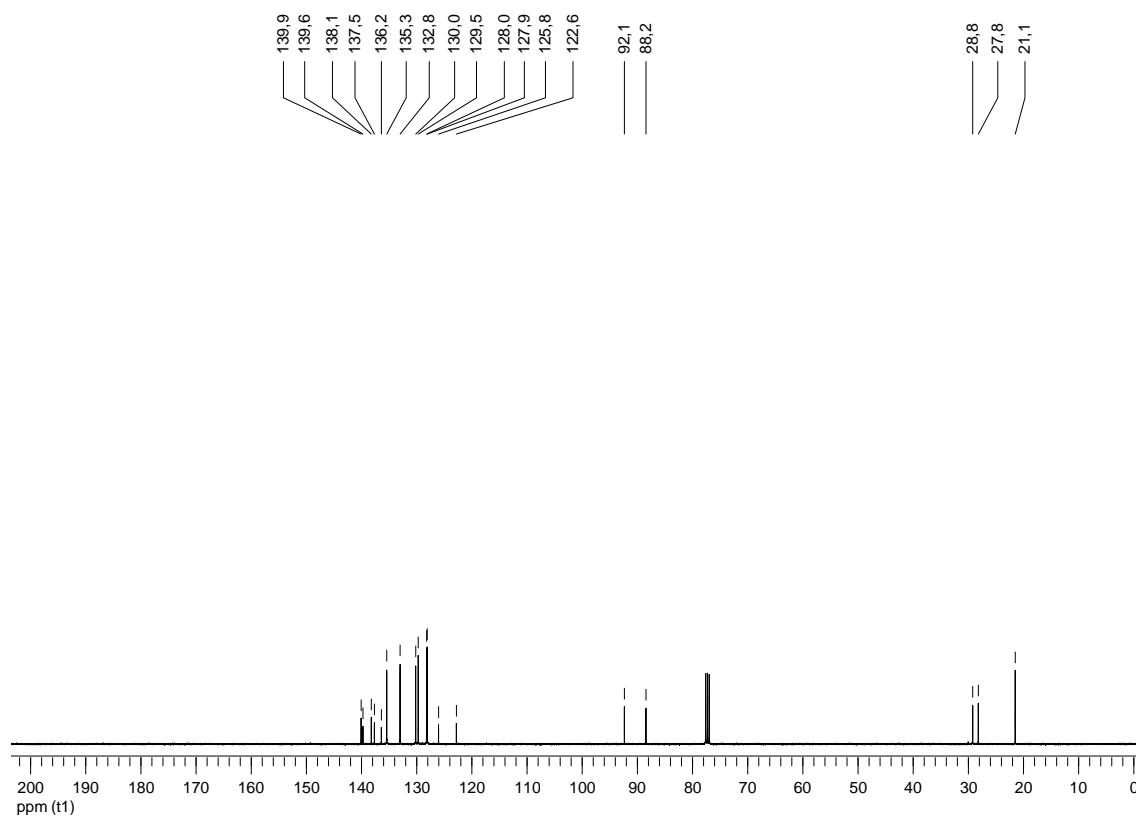


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3w** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectros Seleccionados

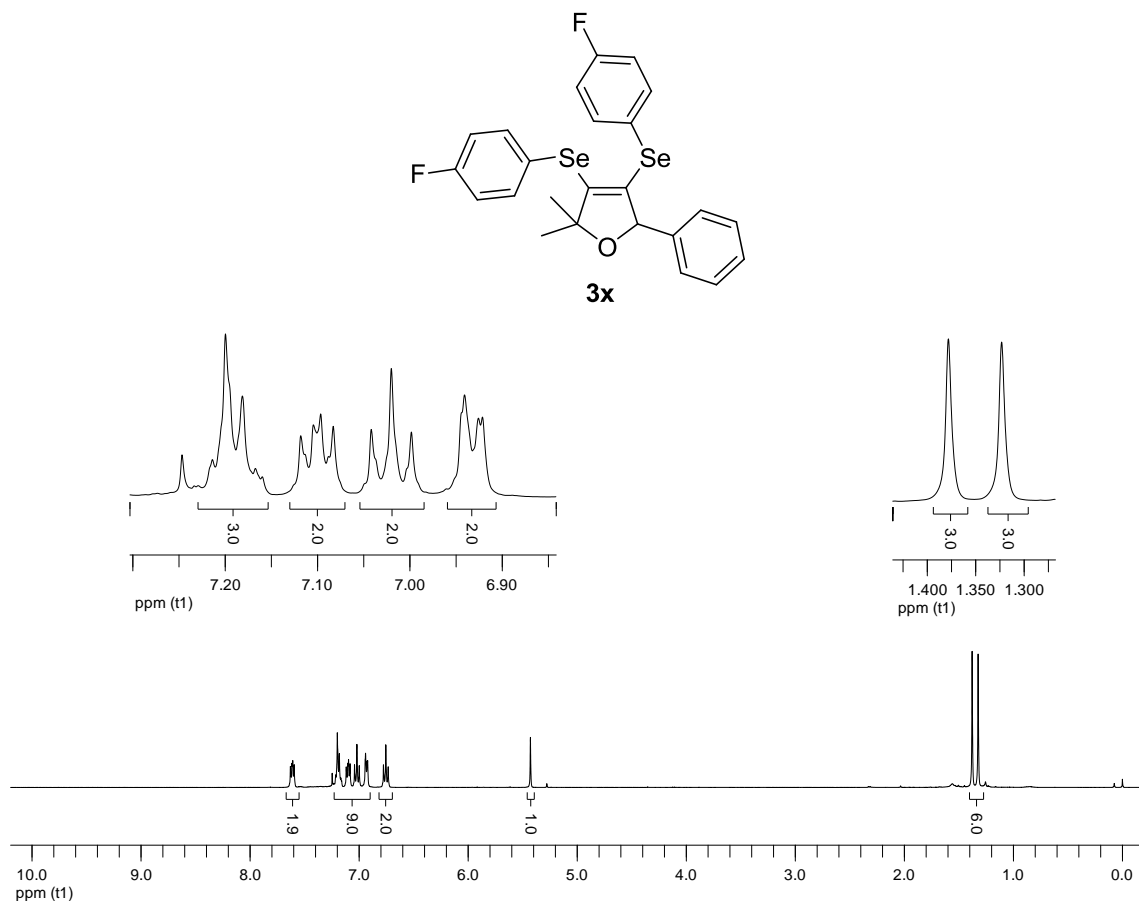


Figura 51. Espectro de RMN ^1H do composto **3x** em CDCl_3 a 400 MHz

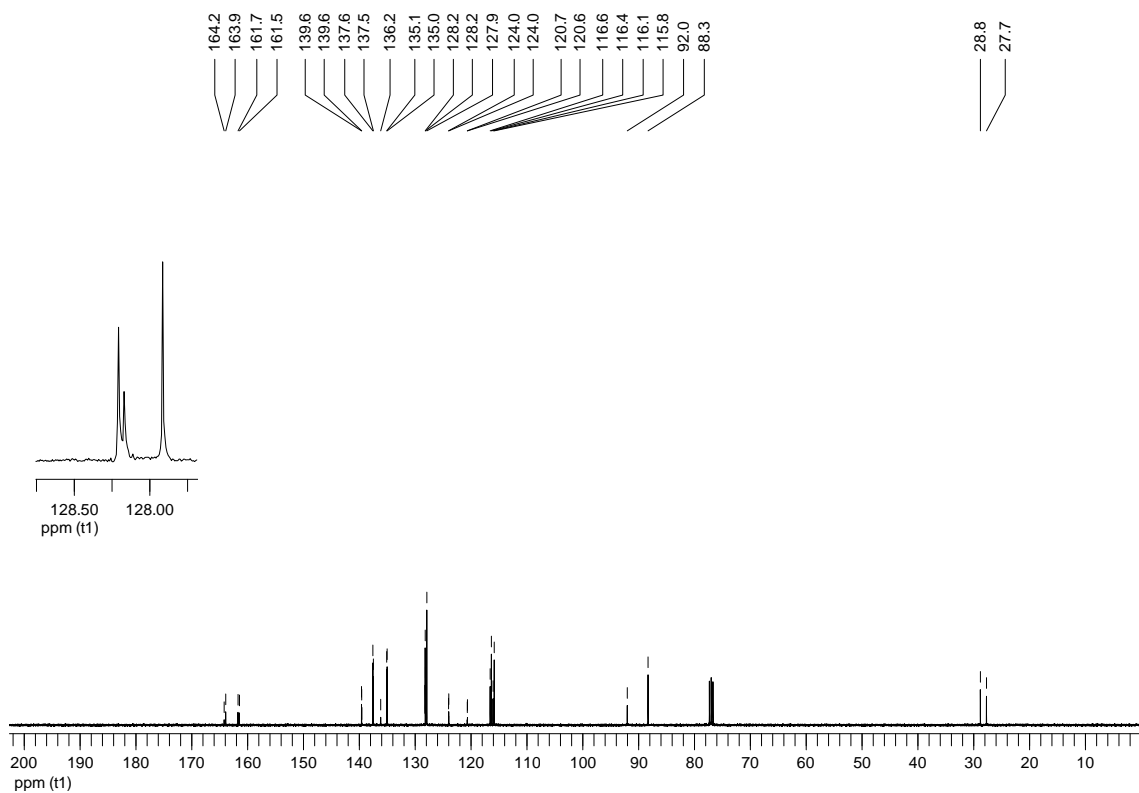


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3x** em CDCl_3 a 100 MHz

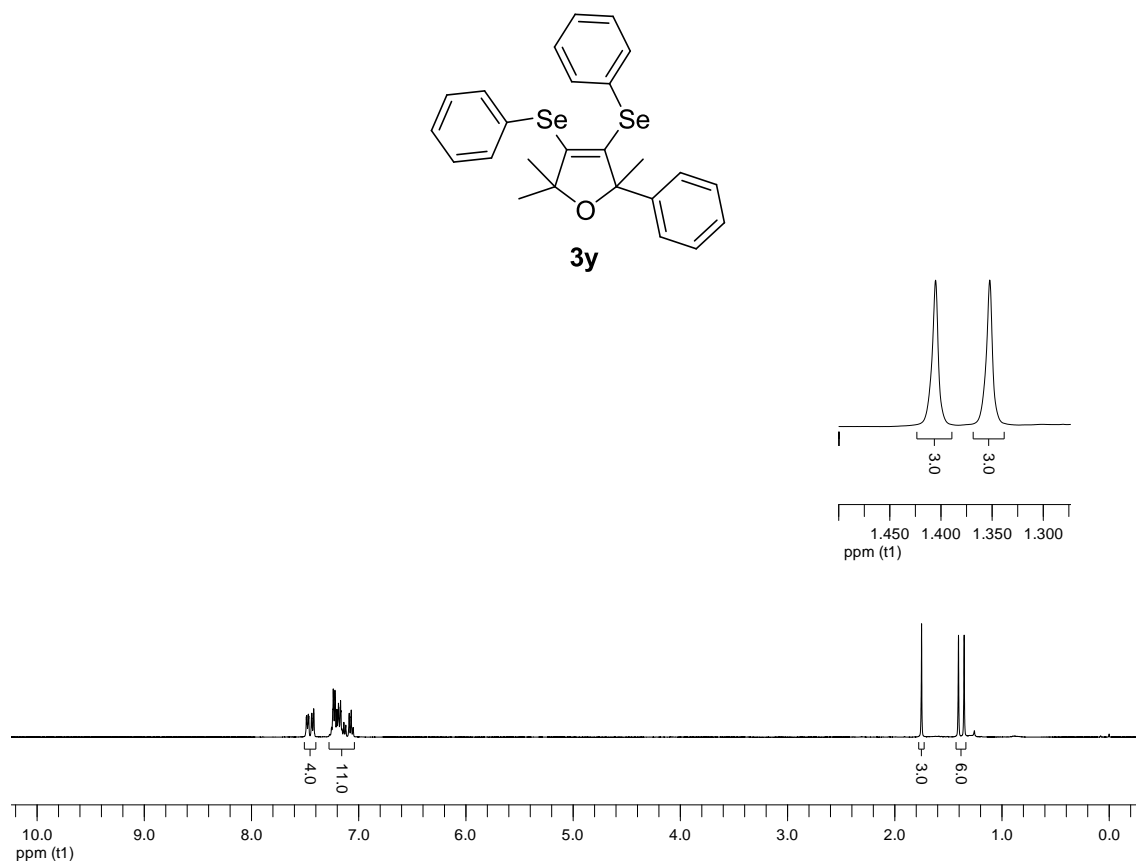


Figura 53. Espectro de RMN ^1H do composto **3y** em CDCl_3 a 400 MHz

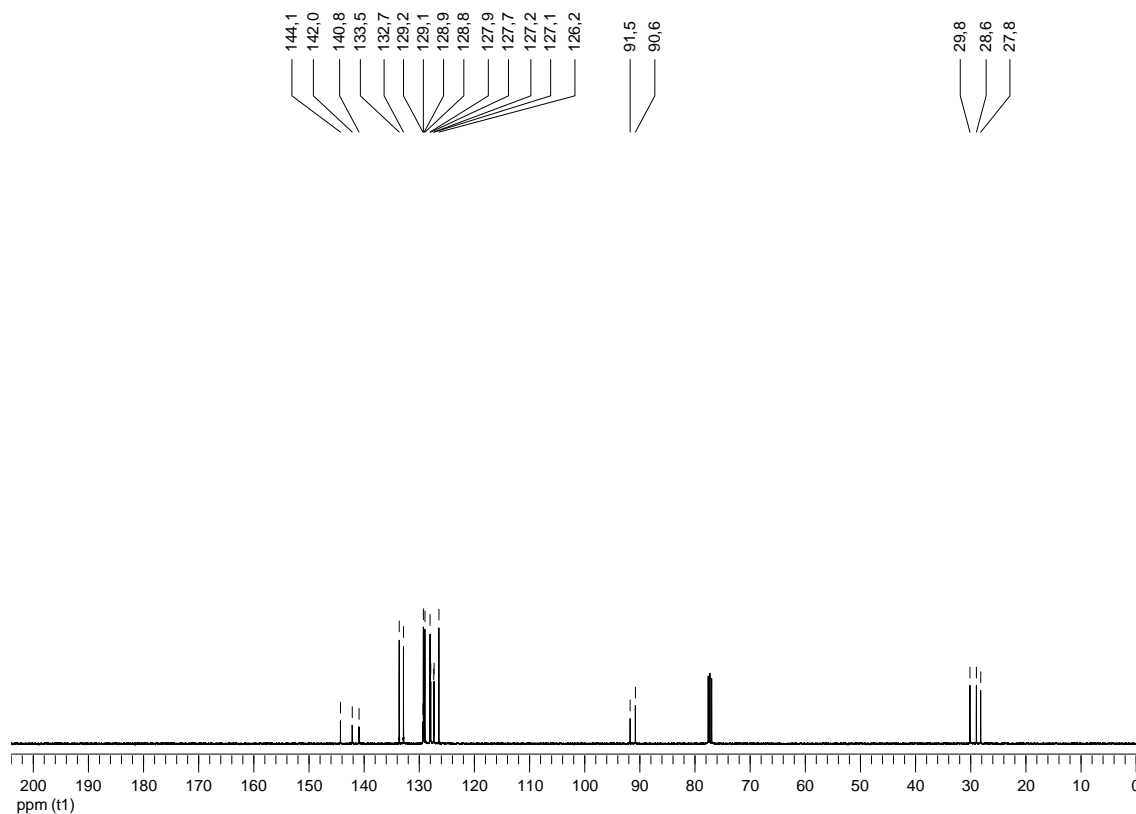


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3y** em CDCl_3 a 100 MHz

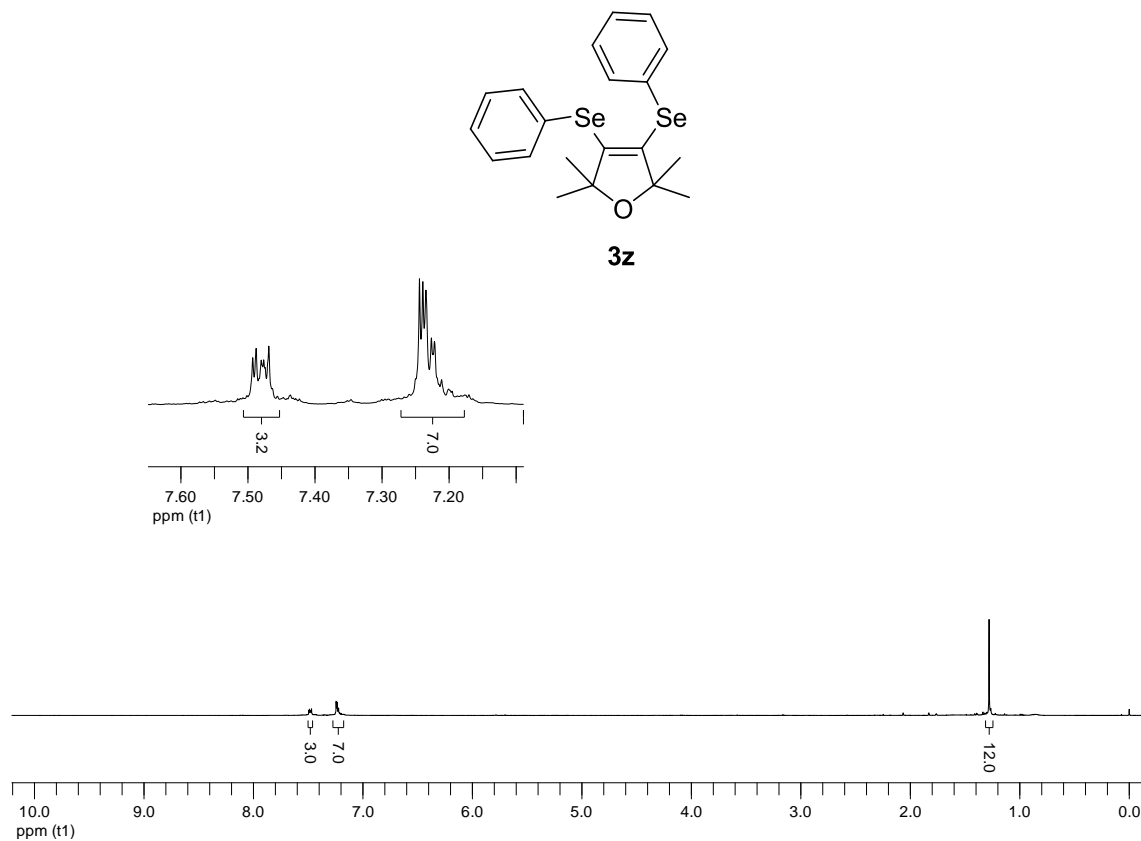


Figura 55. Espectro de RMN ^1H do composto **3z** em CDCl_3 a 400 MHz

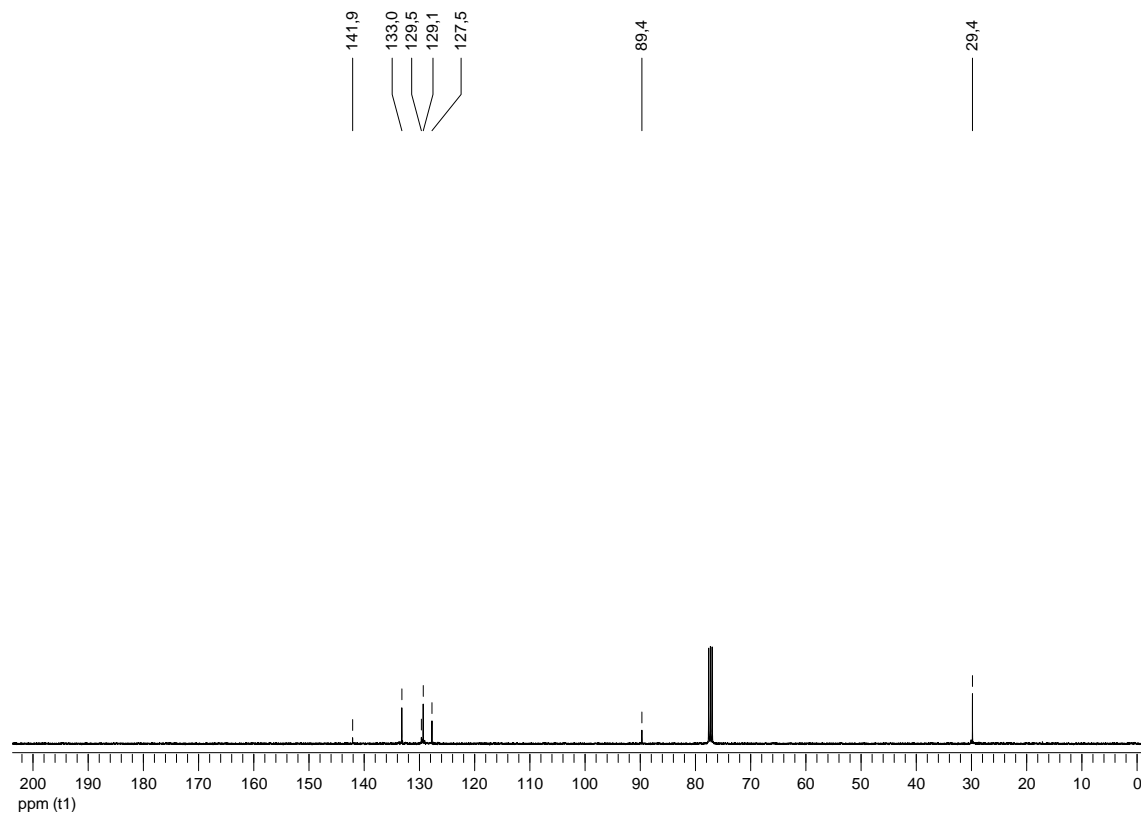


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3z** em CDCl_3 a 100 MHz

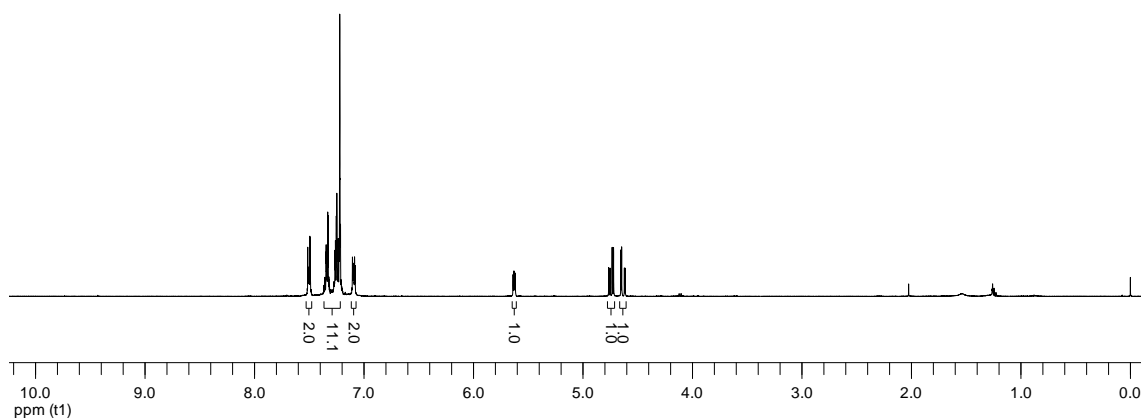
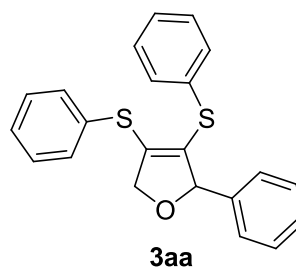
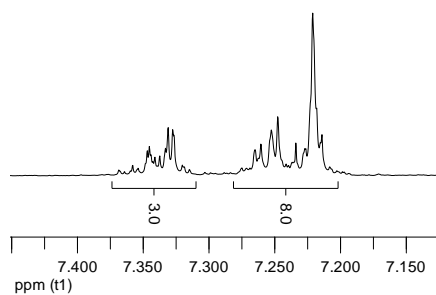


Figura 57. Espectro de RMN ^1H do composto **3aa** em CDCl_3 a 400 MHz

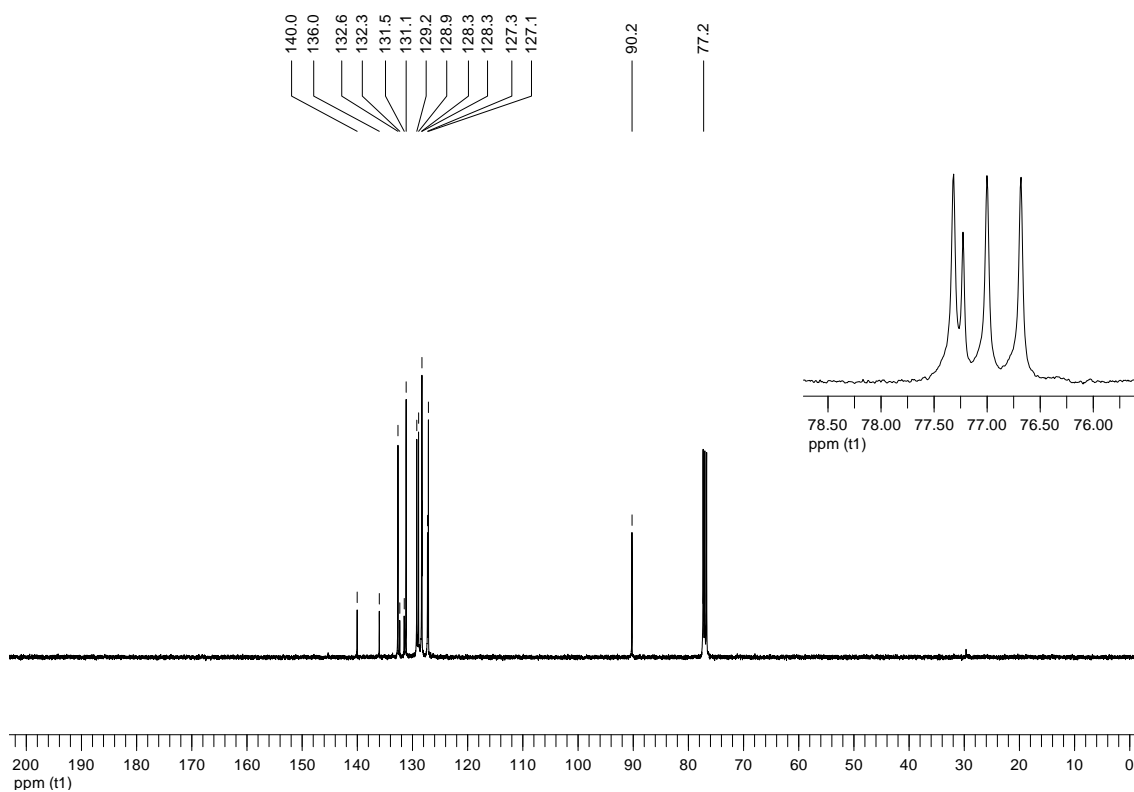


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3aa** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectros Seleccionados

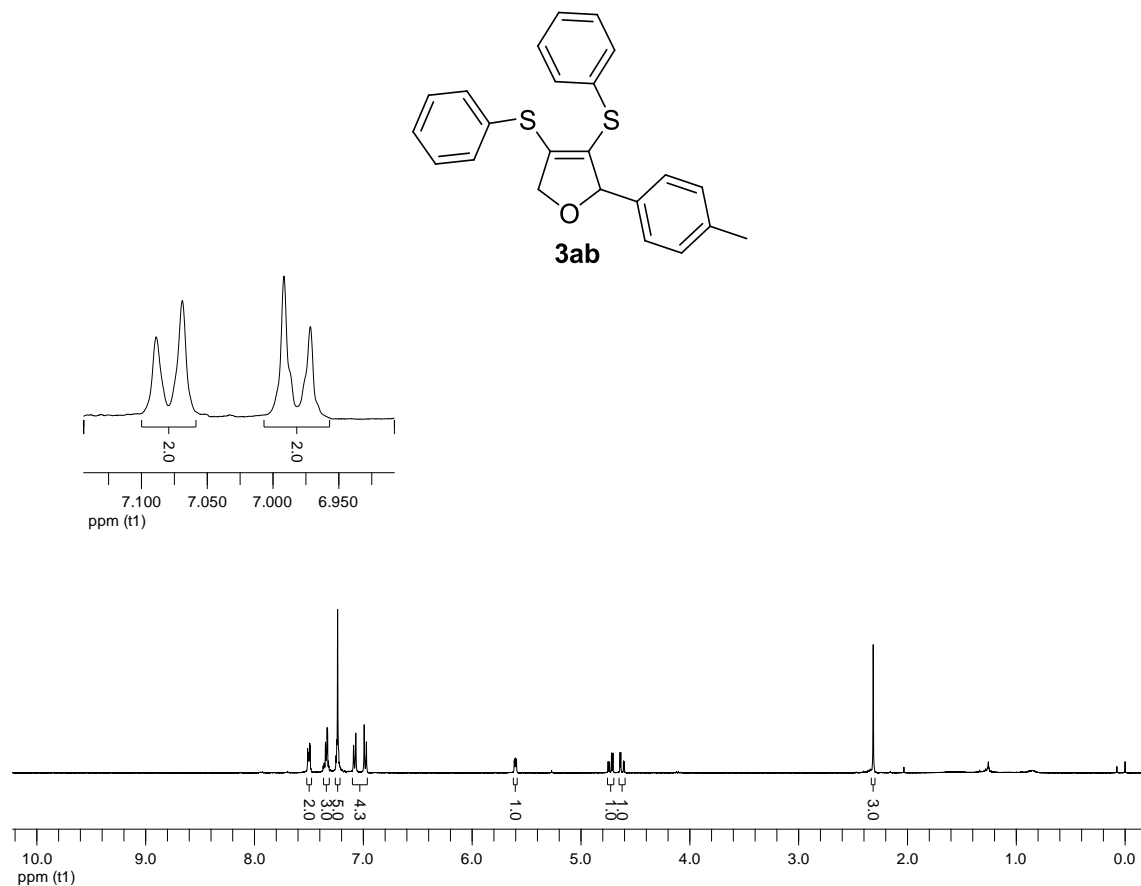


Figura 59. Espectro de RMN ^1H do composto **3ab** em CDCl_3 a 400 MHz

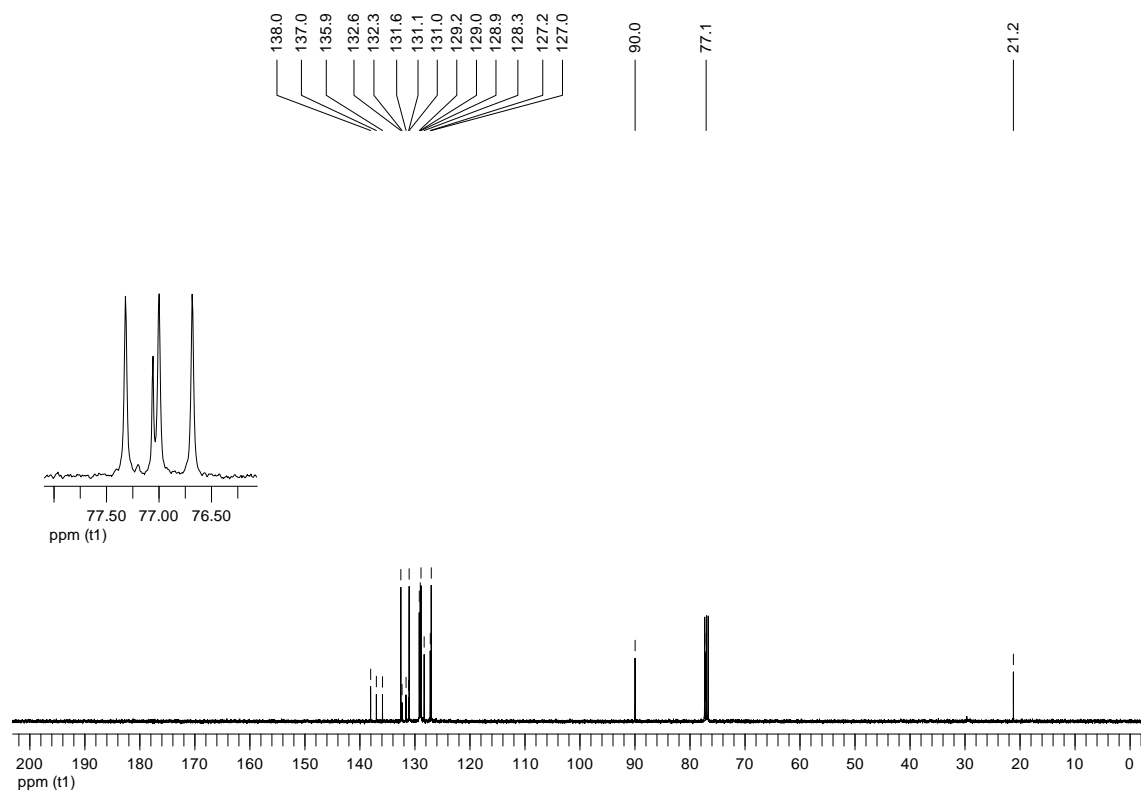


Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ab** em CDCl_3 a 100 MHz

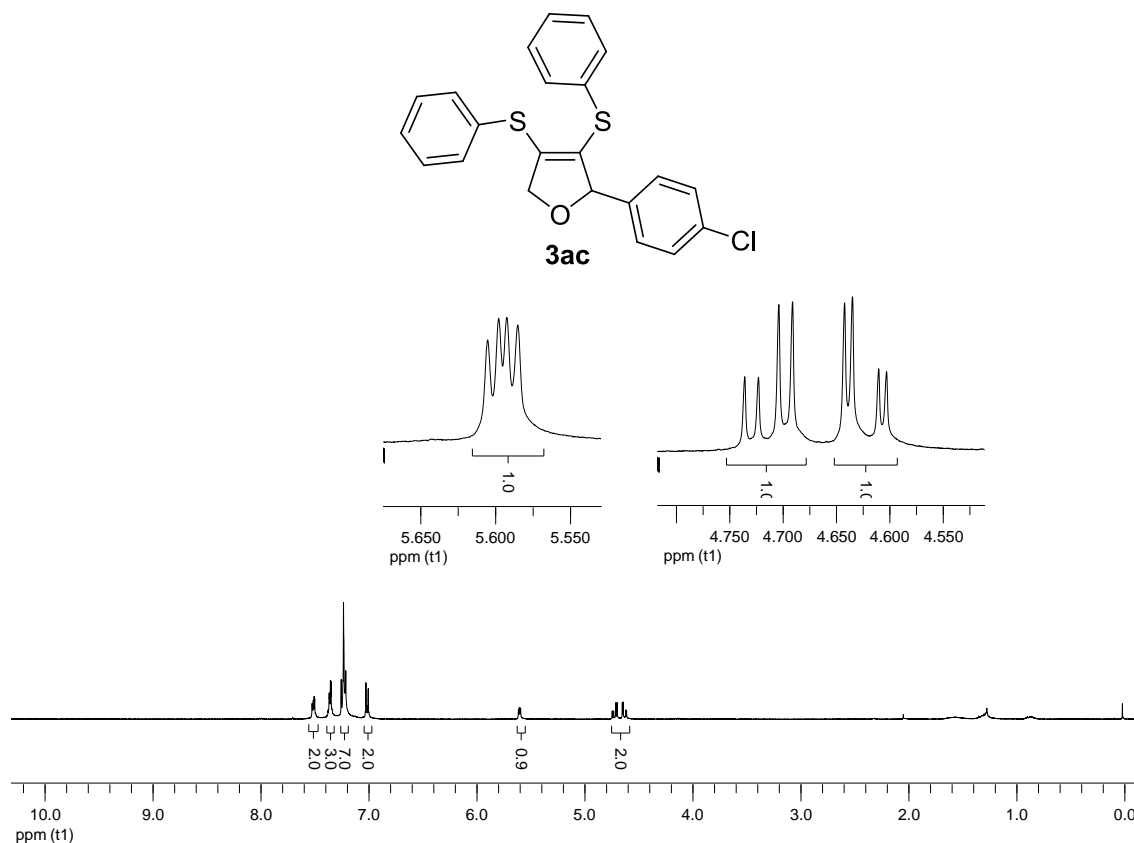


Figura 61. Espectro de RMN ^1H do composto **3ac** em CDCl_3 a 400 MHz

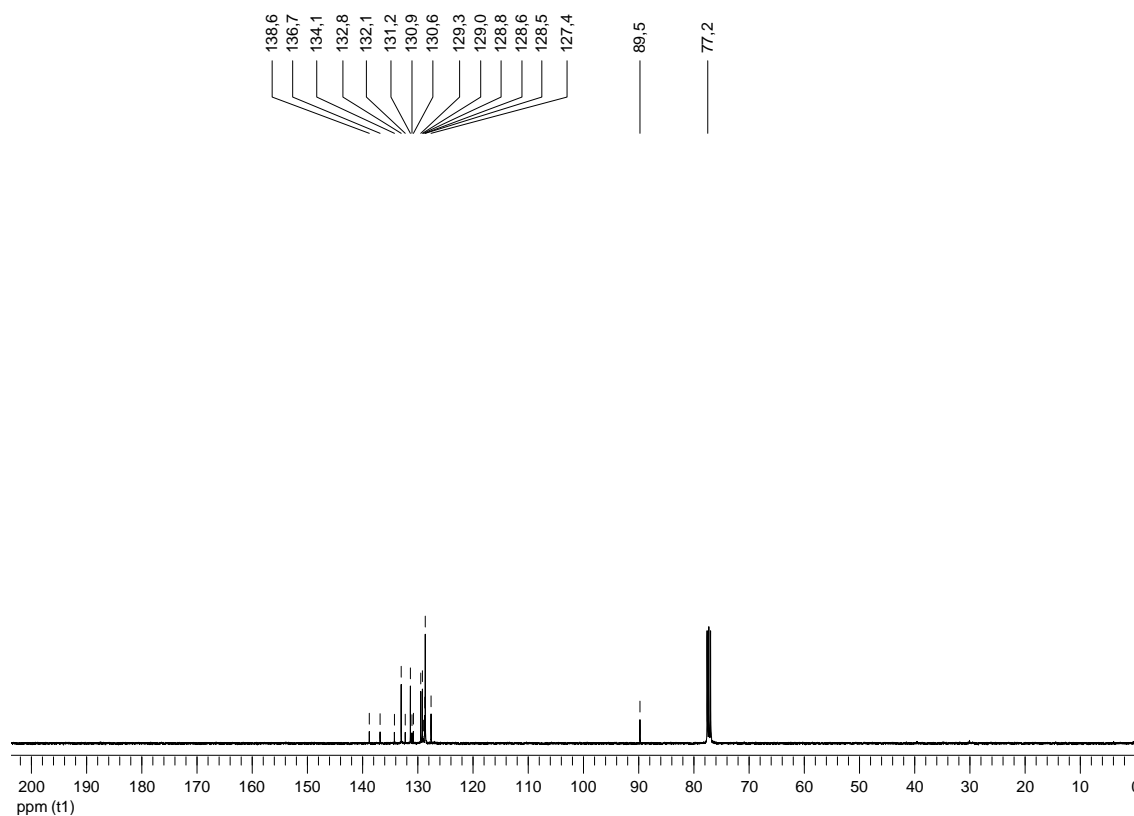


Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ac** em CDCl_3 a 100 MHz

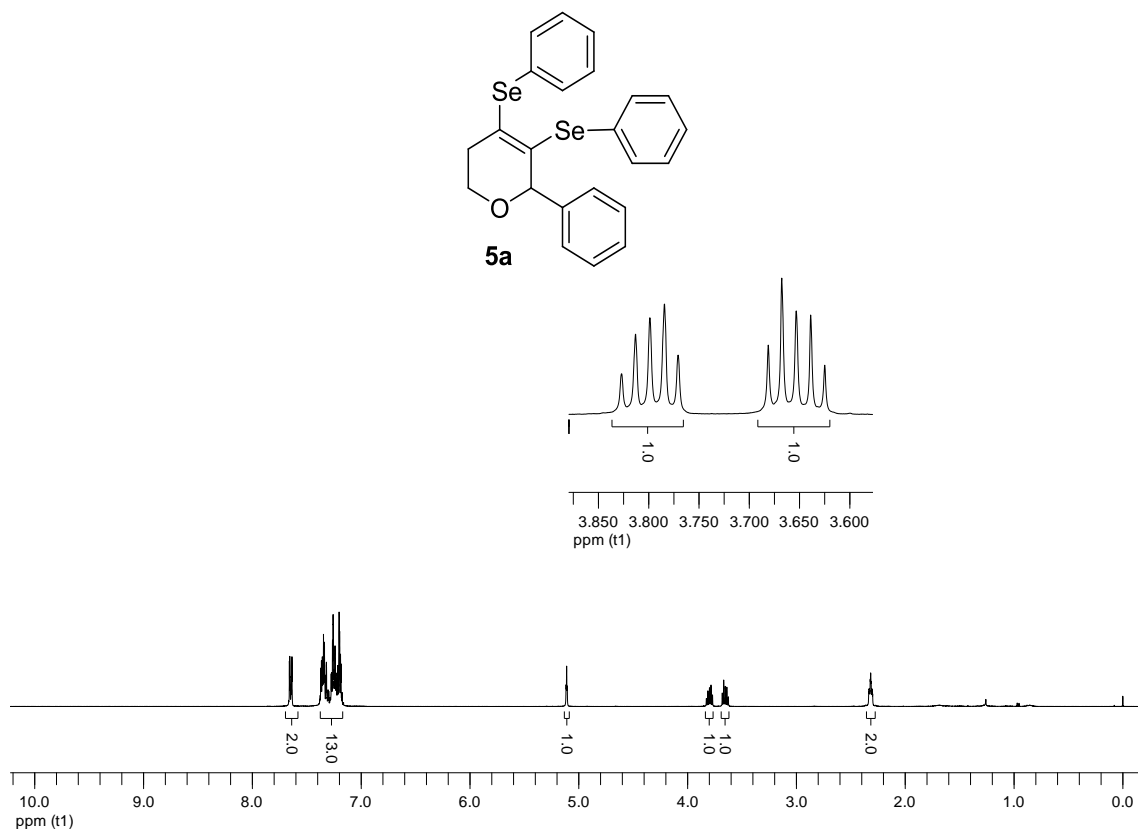


Figura 63. Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

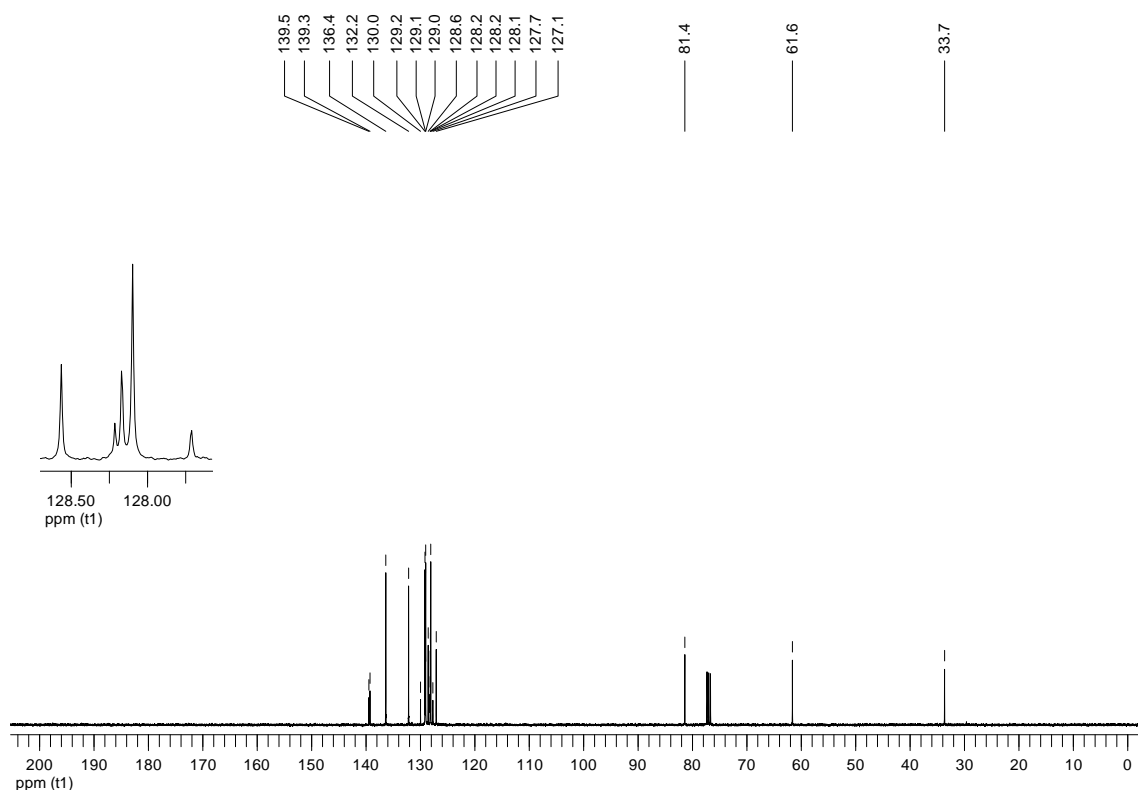


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

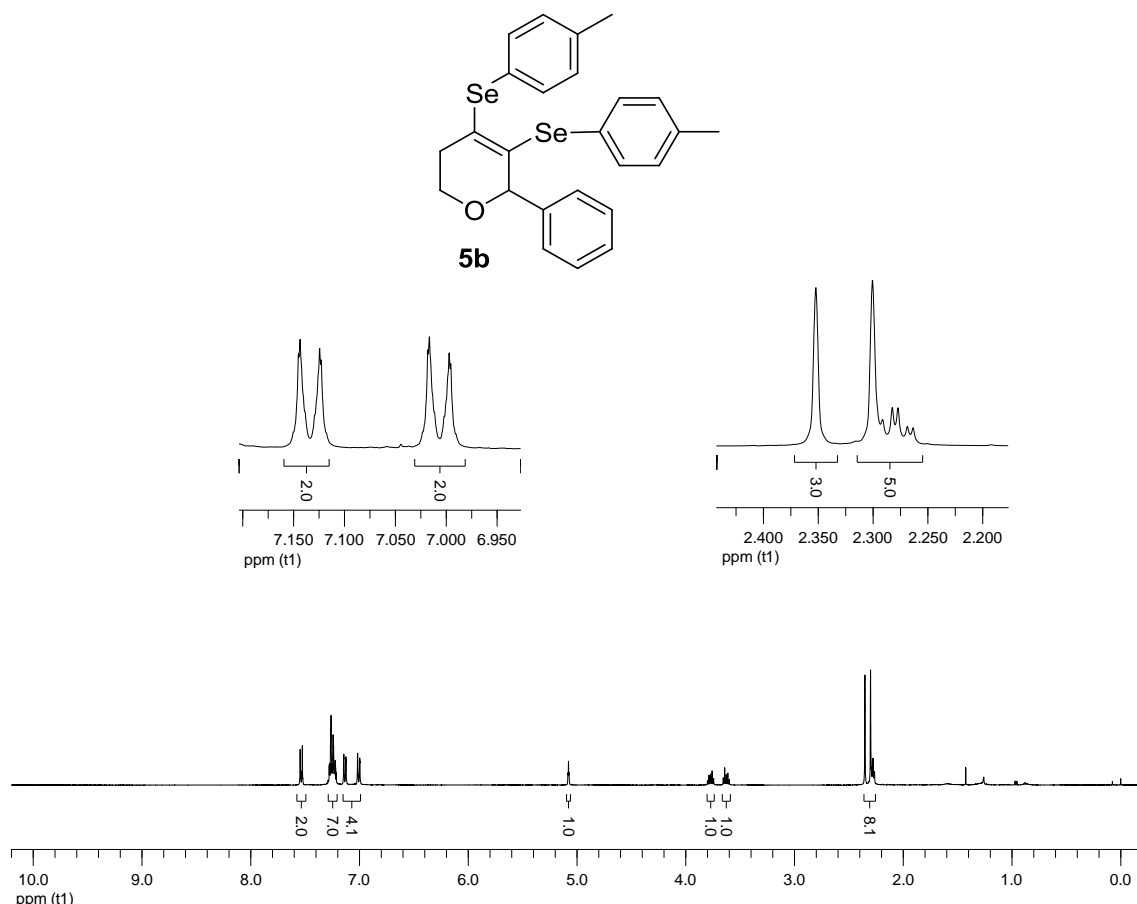


Figura 65. Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz

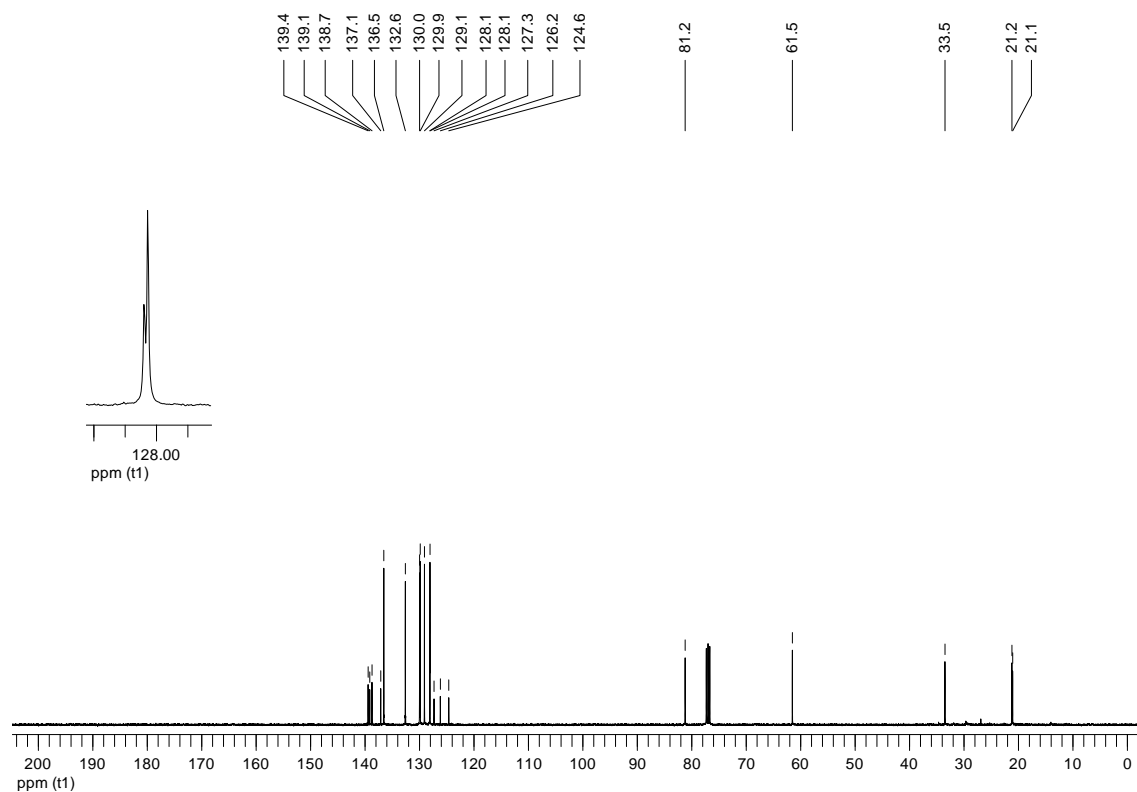


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectros Seleccionados

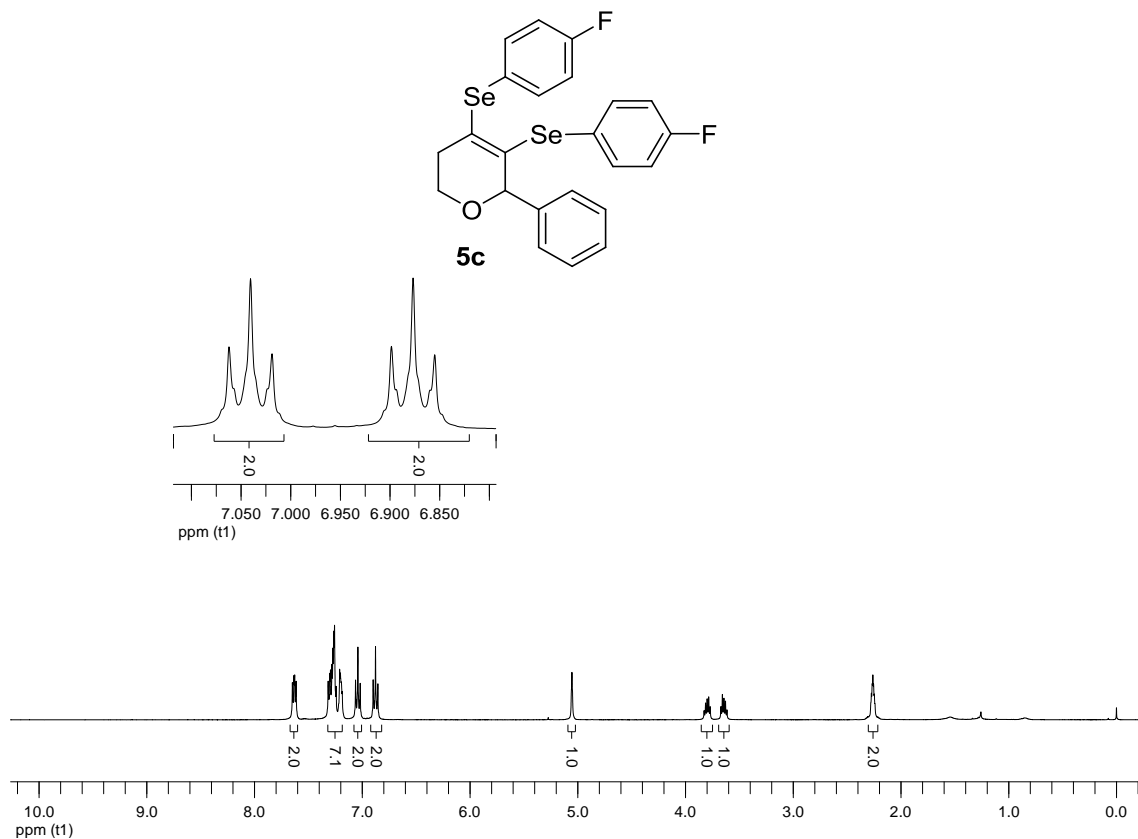


Figura 67. Espectro de RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 400 MHz

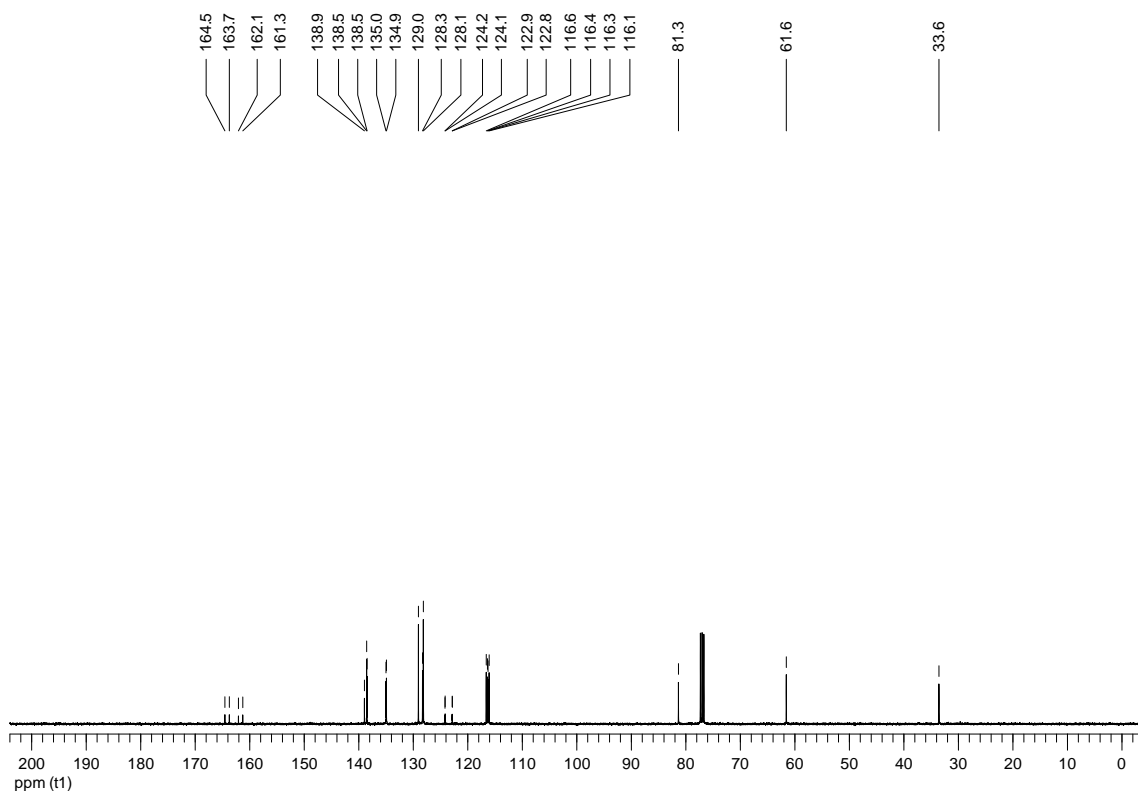


Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 100 MHz

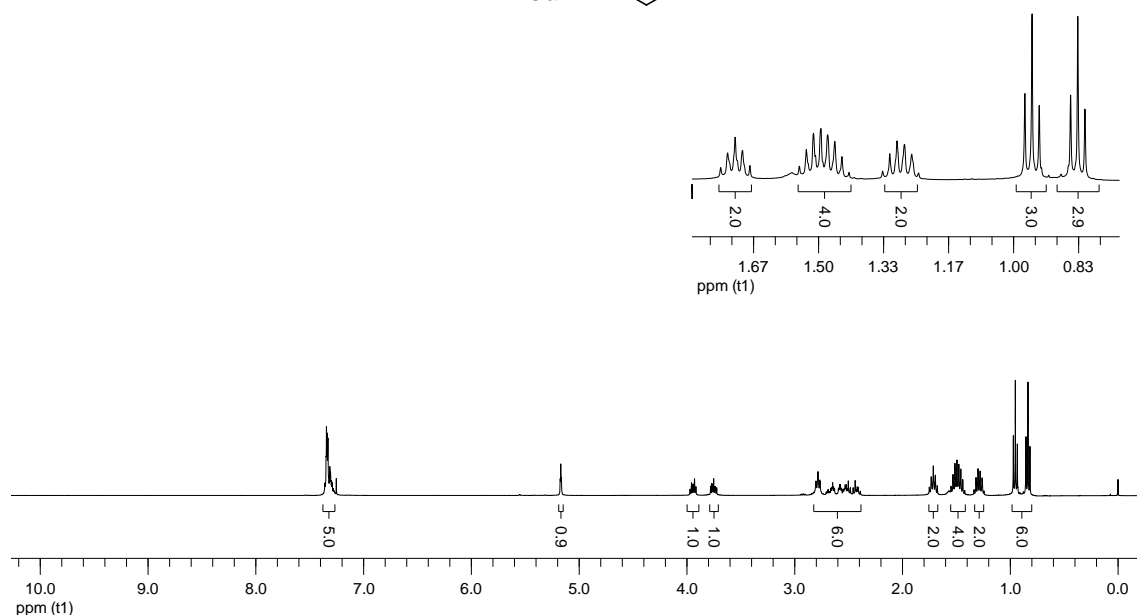
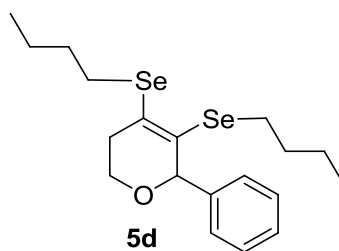


Figura 69. Espectro de RMN ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 400 MHz

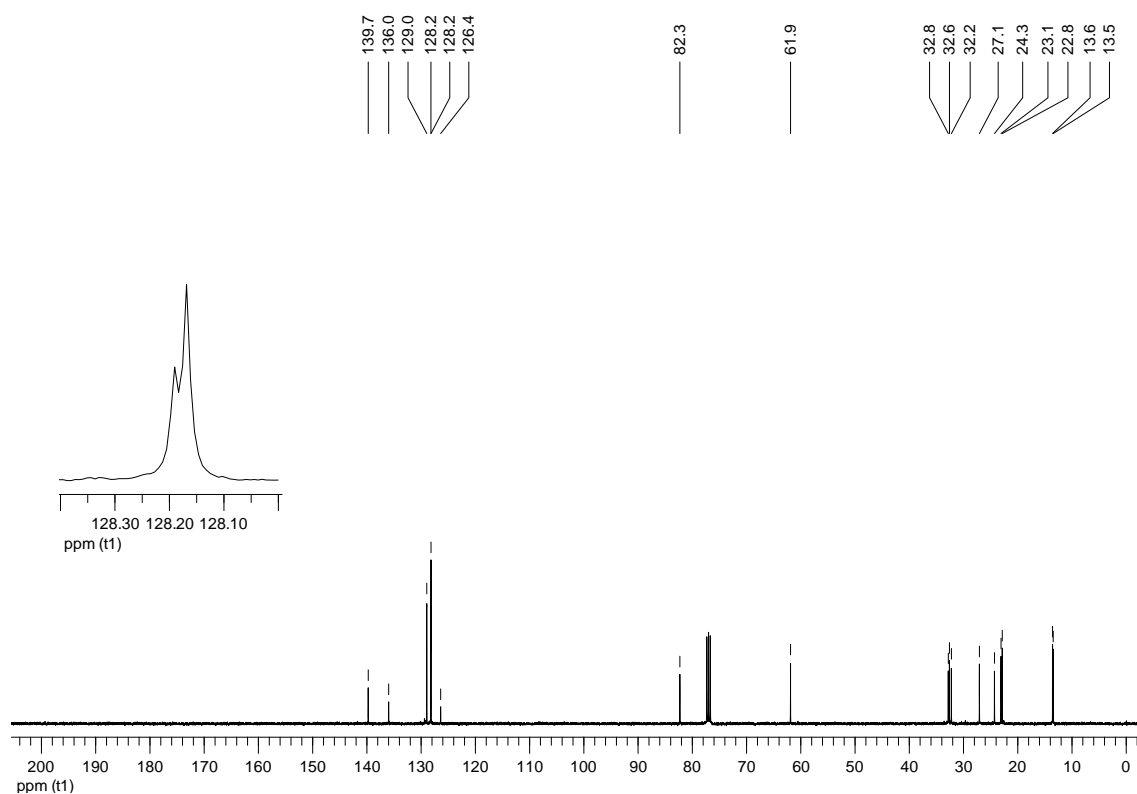


Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz

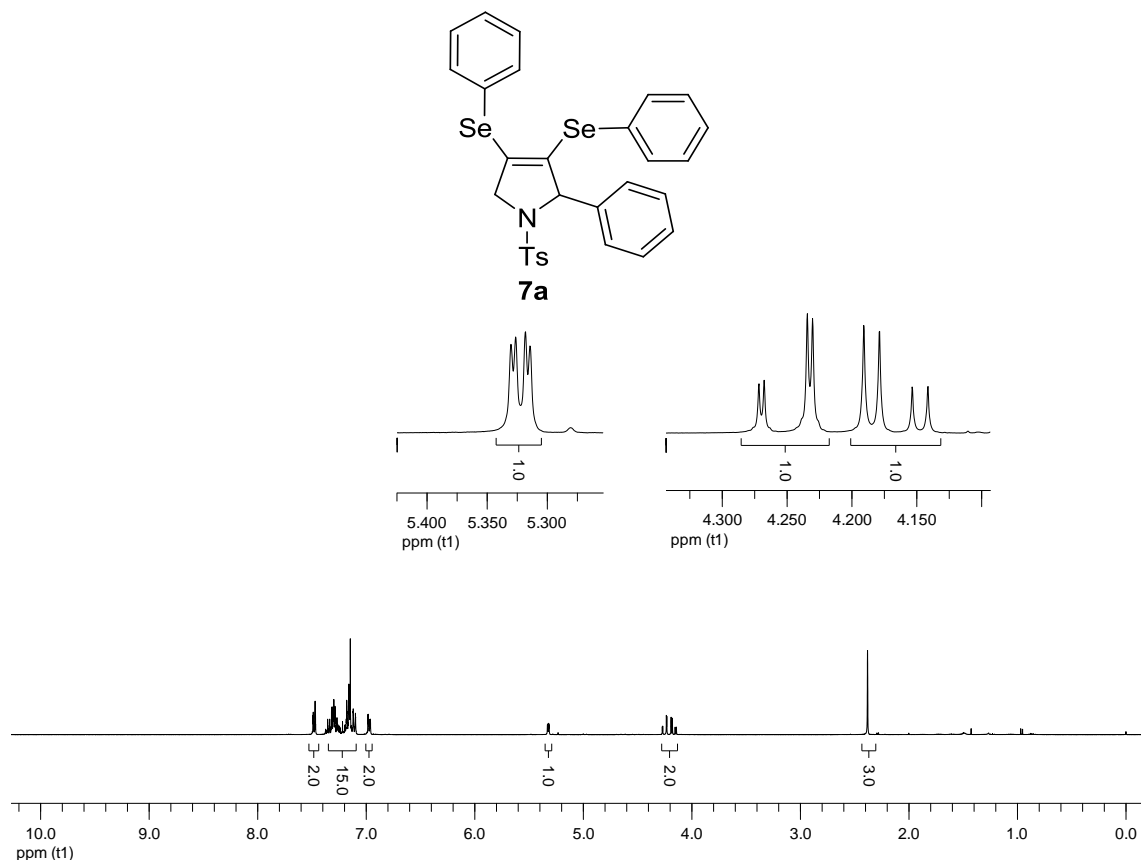


Figura 71. Espectro de RMN ^1H do composto **7a** em CDCl_3 a 400 MHz

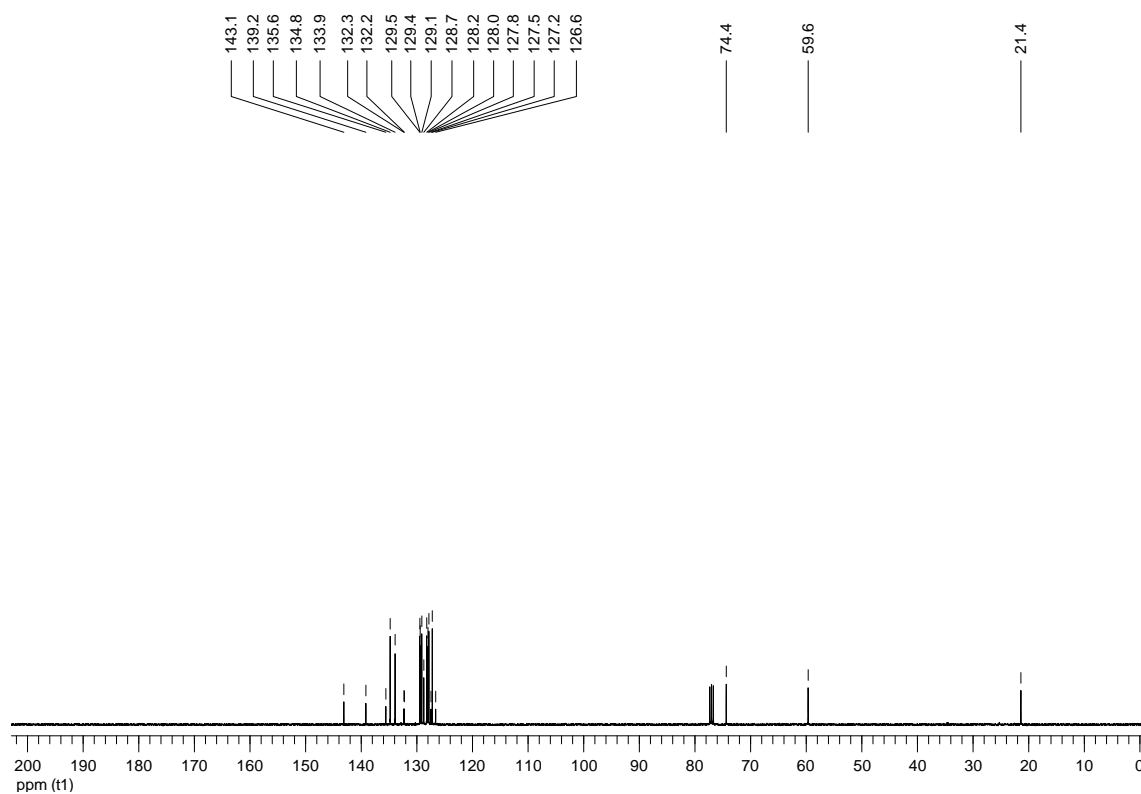


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** em CDCl_3 a 100 MHz

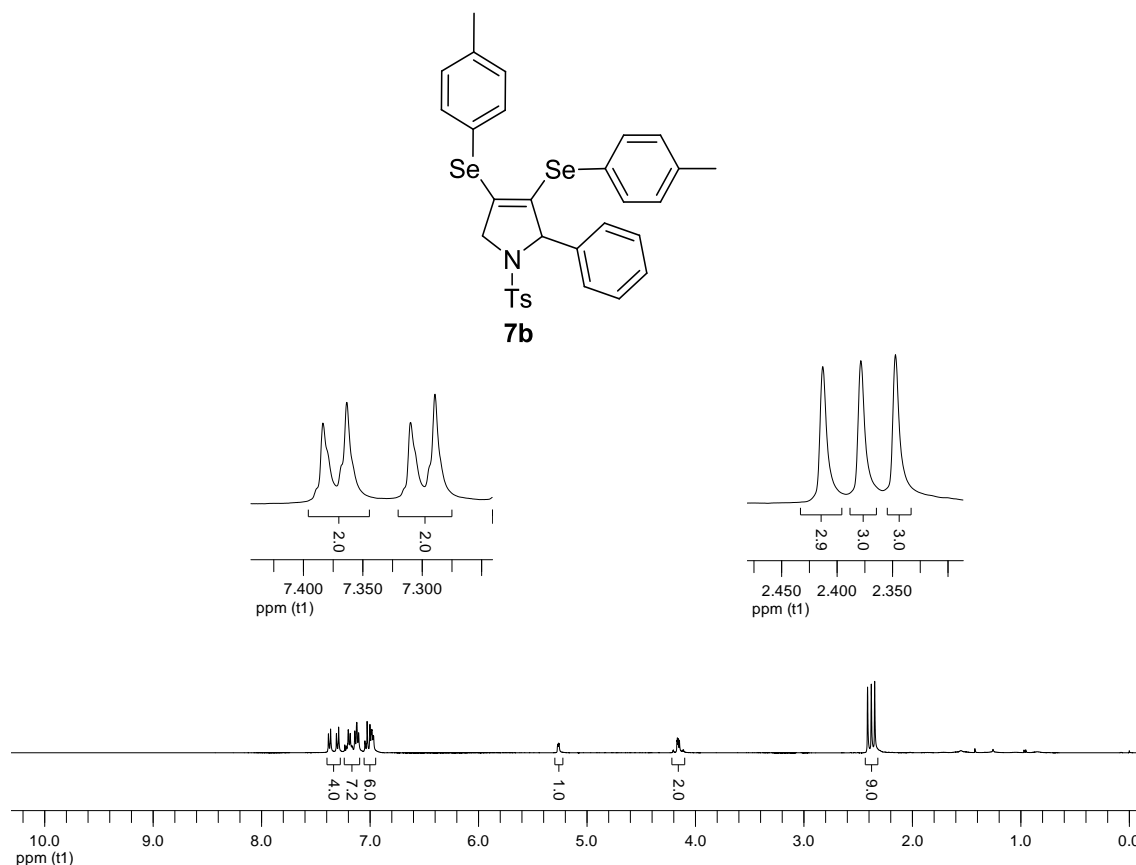


Figura 73. Espectro de RMN ^1H do composto **7b** em CDCl_3 a 400 MHz

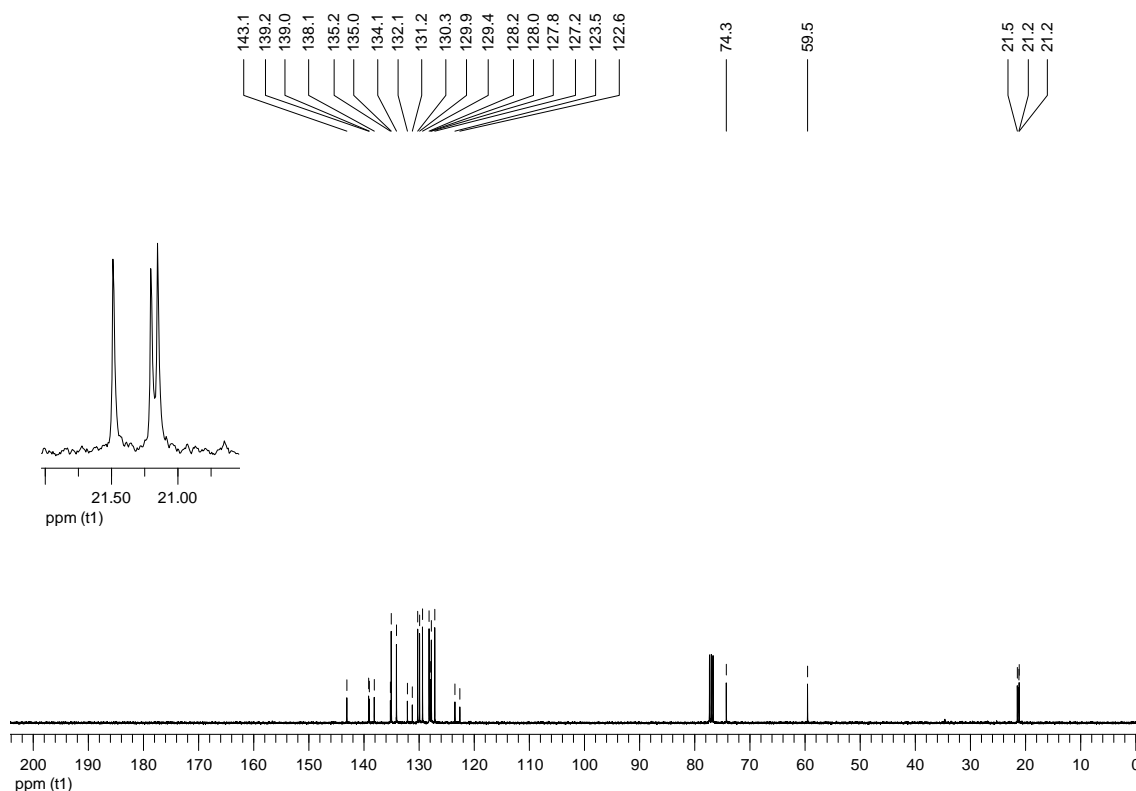


Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 100 MHz

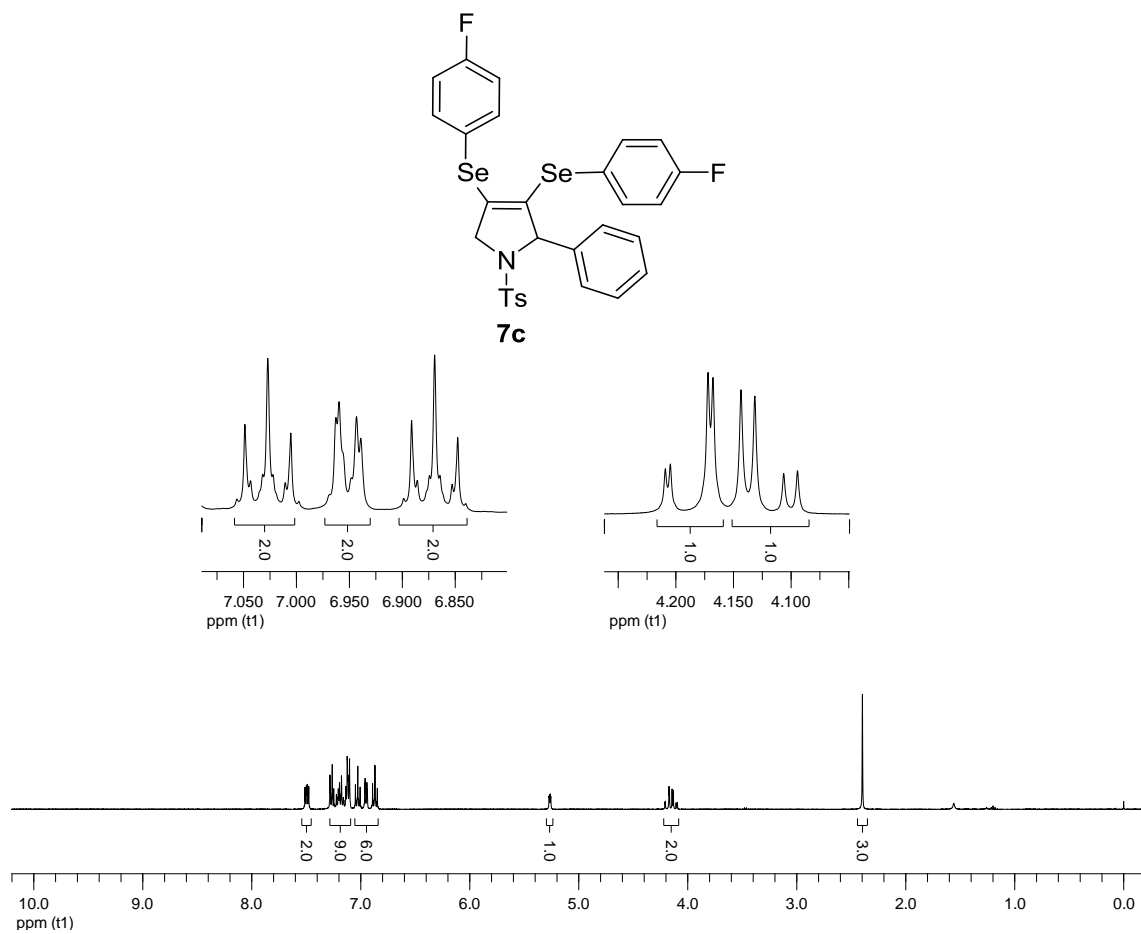


Figura 75. Espectro de RMN ^1H do composto **7c** em CDCl_3 a 400 MHz

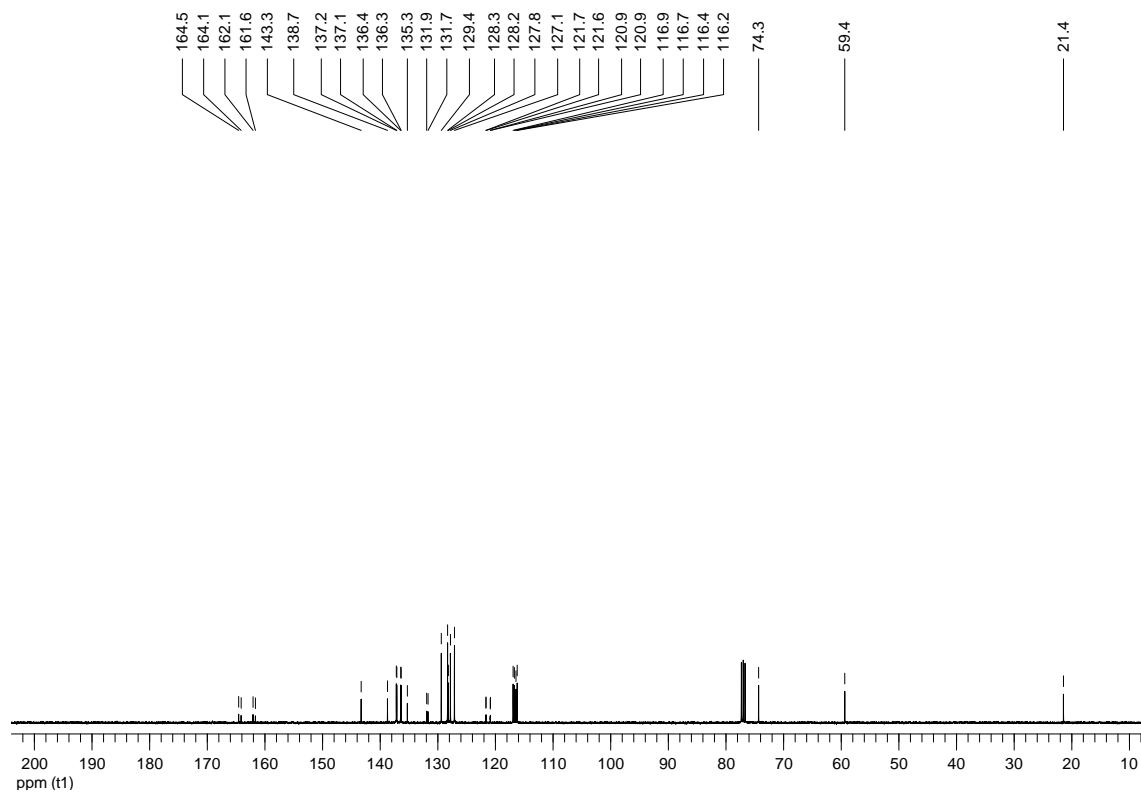


Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** em CDCl_3 a 100 MHz

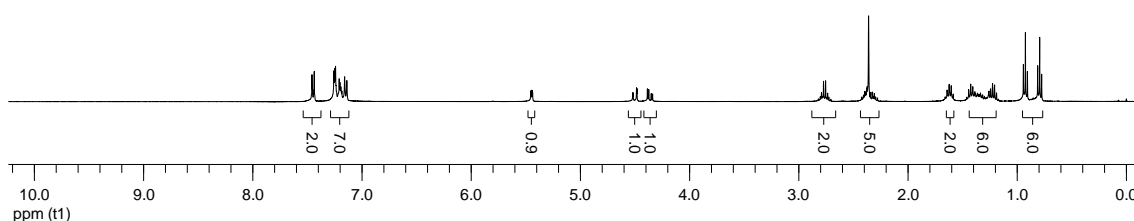
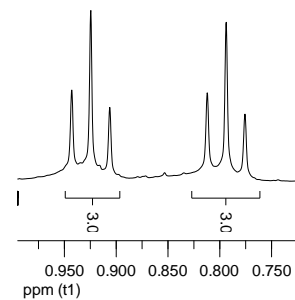
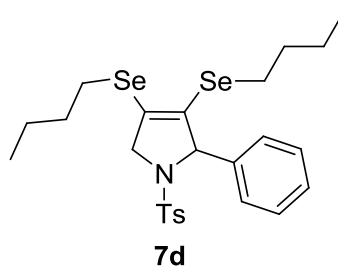


Figura 77. Espectro de RMN ^1H do composto **7d** em CDCl_3 a 400 MHz

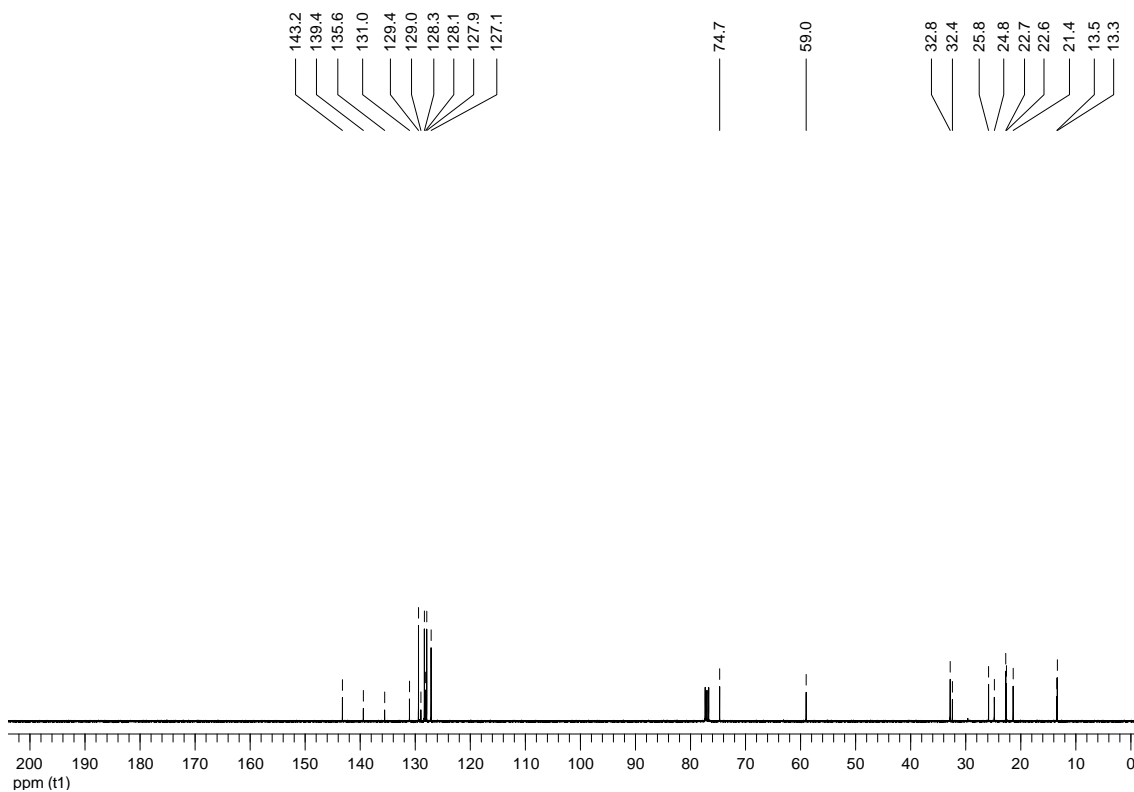


Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em CDCl_3 a 100 MHz

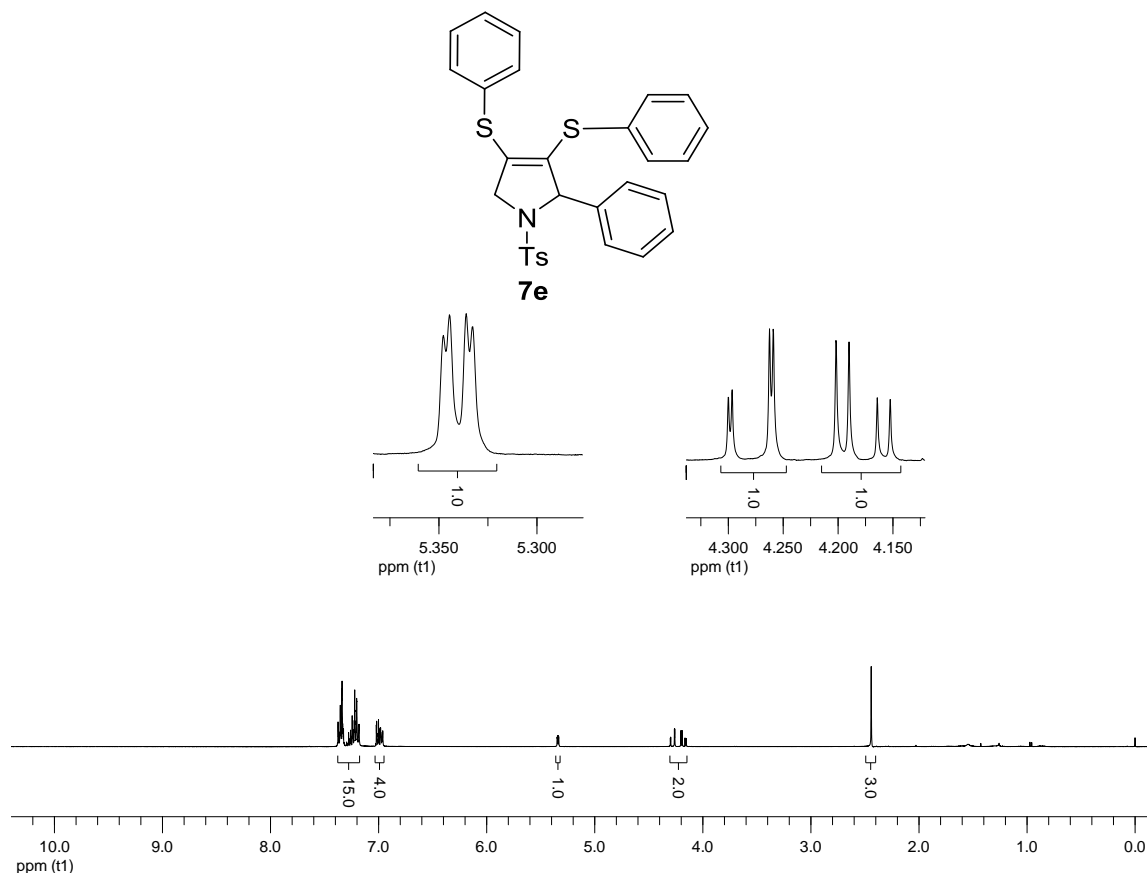


Figura 79. Espectro de RMN ^1H do composto **7e** em CDCl₃ a 400 MHz

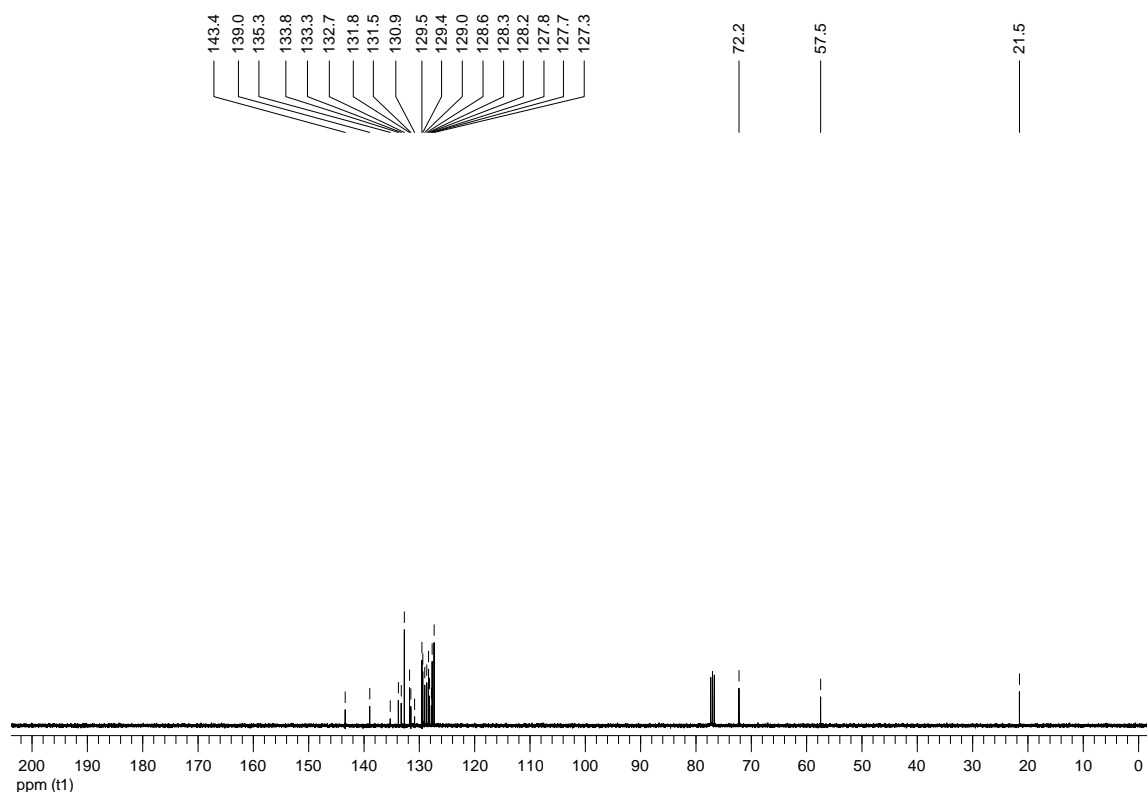


Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em CDCl₃ a 100 MHz

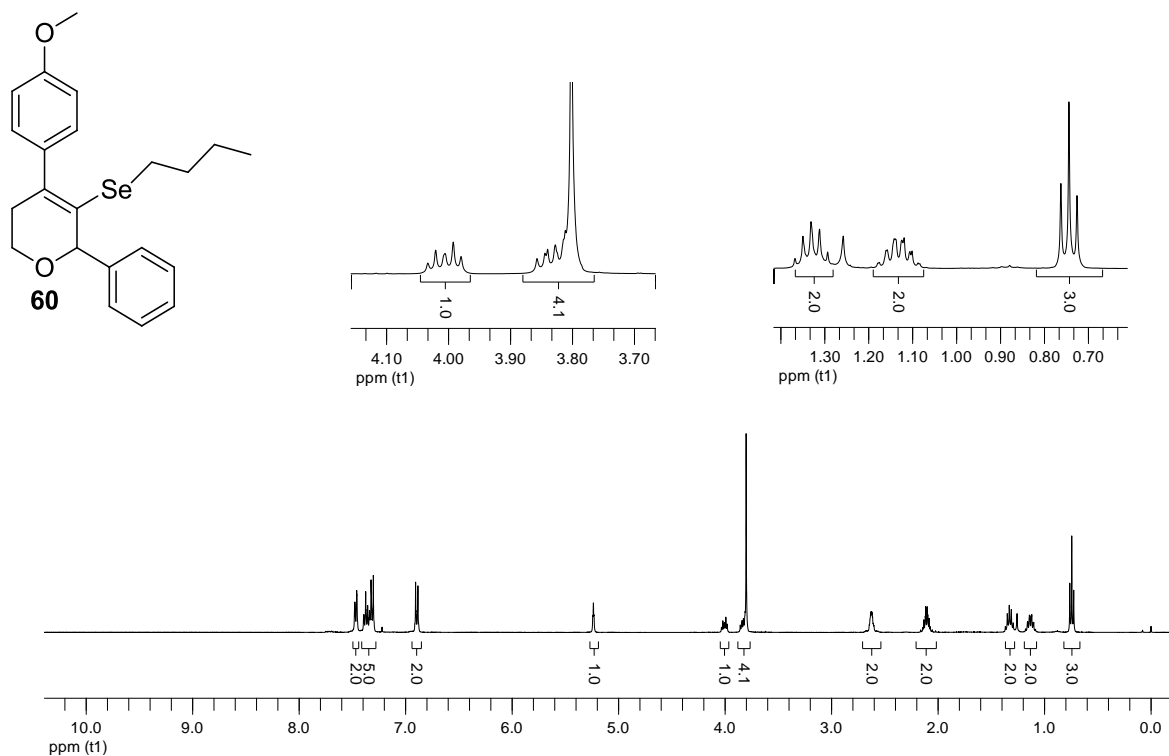


Figura 81. Espectro de RMN ^1H do composto **60** em CDCl_3 a 400 MHz

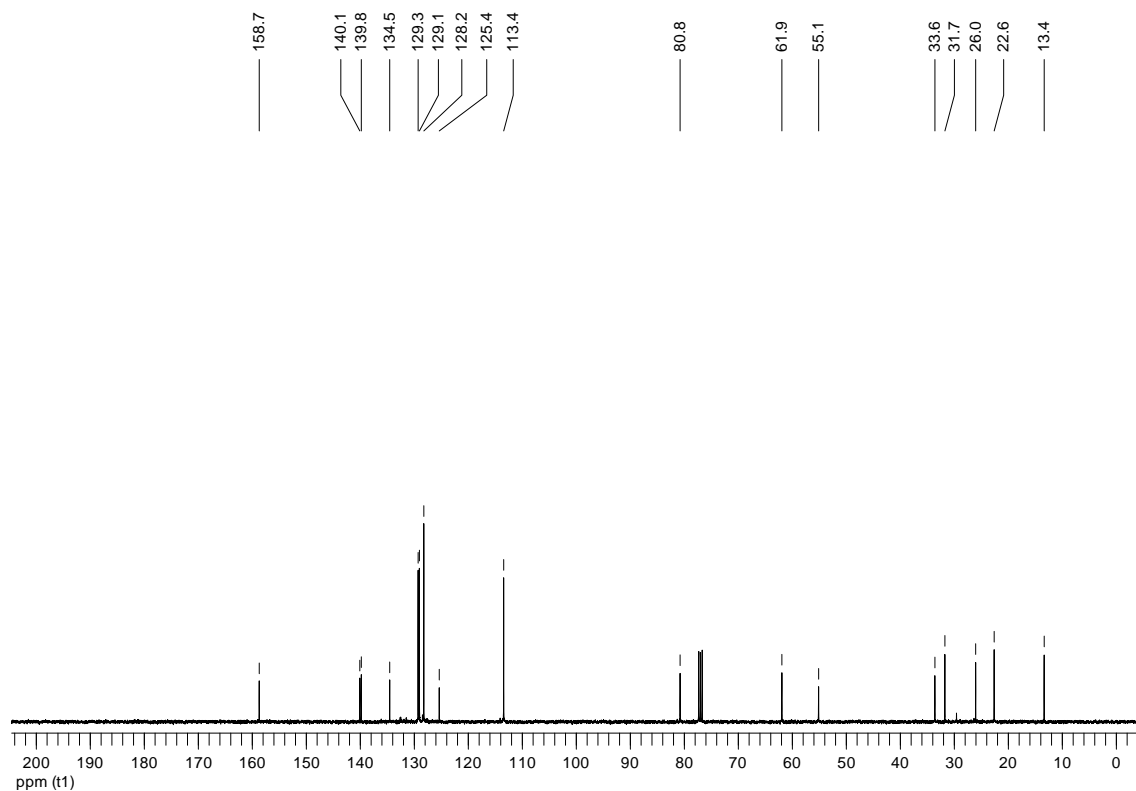


Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C do composto **60** em CDCl_3 a 100 MHz

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pettigrew, J. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1427.
2. (a) Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Peter Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141. (b) Horii, D.; Atobe, M.; Fuchigami, T.; Marken, F. *Electrochem. Commun.* **2005**, *7*, 35.
3. (a) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001. (b) da Silva Filho, A. A.; Albuquerque, S.; Silva, M. L.; Eberlin, M. N.; Tomazela, D. M.; Bastos, J. K. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 42.
4. (a) Pour, M.; Spulák, M.; Balsánek, V.; Kunes, J.; Kubanová, P.; Buchta, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2843. (b) Lu, X.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1851.
5. Singh, B. N.; Williams, V. E. M. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, *39*, 657.
6. Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Salanti, G.; Geddes, J. R.; Higgins, J. P.; Churchill, R.; Watanabe, N.; Nakagawa, A.; Omori, I. M.; McGuire, H.; Tansella, M.; Barbui, C. *Lancet* **2009**, *373*, 746.
7. Nehlig, A.; Daval, J. L.; Debry, G. *Brain Res. Rev.* **1992**, *17*, 139.
8. Petroski, R. E.; Pomeroy, J. E.; Das, R.; Bowman, H.; Yang, W.; Chen, A. P.; Foster, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 369.
9. (a) Cicch, S.; Cordero, F. M.; Giomi, D. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, *22*, 308. (b) Biehl, E. R. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, *22*, 109.
10. Apers, S.; Paper, D.; Burgermeister, J.; Baronikova, S.; Van Dyck, S.; Lemiere, G.; Vlietinck, A.; Pieters, L. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 718.

11. Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407.
12. Ringel, S. M.; Greenough, R. C.; Roemer, S.; Connor, D.; Gutt, A. L.; Blair, B.; Kanter, G.; Von, S. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 371.
13. Felpin, F. X.; Girard, S.; Vo-Thanh, G.; Robins, R. J.; Villieras, J.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305.
14. Masenyetse, L. J.; Manda, S. O.; Mwambi, H. G. *AIDS Res. Ther.* **2015**, *12*, 6.
15. Yang, F.; Jin, T.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10147.
16. Antonioletti, R.; Righi, G.; Oliveri, L.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10127.
17. Yilmaz, M.; Uzunalioglu, N.; Pekel, A. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8860.
18. (a) Palframan, M. J.; Pattenden, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7223. (b) Grandbois, M. L.; Betsch, K. J.; Buchanan, W. D.; Duffy-Matzner, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6446.
19. (a) Kaur, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *49*, 86. (b) Lin, S.; Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Leijonmarck, H.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13930. (c) Ma, S.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6387.
20. Guo, S.; Lu, L.; Gong, J.; Zhu, Z.; Xu, F.; Wei, Z.; Cai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4426.
21. Guo, L.-N.; Wang, S.; Duan, X.-H.; Zhou, S.-L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4803.
22. Li, C.-W.; Lin, G.-Y.; Liu, R.-S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5803.
23. Dengiz, C.; Caliskan, R.; Balci, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 550.

24. (a) Mandha, S. R.; Alla, M.; Nanubolu, J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4412.
(b) Qian, J.; Cao, W.; Zhang, H.; Chen, J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 207.
(c) Chen, G.; Cao, W.; Chen, J.; Chen, R. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3793.
25. Hwang, T. S.; Kim, W. J.; Lim, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4015.
26. Ji, K.-G.; Zhu, H.-T.; Yang, F.; Shu, X.-Z.; Zhao, S.-C.; Liu, X.-Y.; Shaukat, A.; Liang, Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6151.
27. Ji, K.-G.; Zhu, H.-T.; Yang, F.; Shaukat, A.; Xia, X.-F.; Yang, Y.-F.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5670.
28. Kang, S. H.; Lee, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1955.
29. Wan, B.; Jiang, X.; Jia, G.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4373.
30. Xing, G.; Chen, S.; Lu, C.; Zhou, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1138.
31. Kim, J. M.; Lee, K. Y.; Lee, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2805.
32. Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.
33. Wang, T.; Liu, J.; Lv, Z.; Zhong, H.; Chen, H.; Niu, C.; Li, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3476.
34. Zhu, F.-L.; Wang, Y.-H.; Zhang, D.-Y.; Xu, J.; Hu, X.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10223.
35. Yilmaz, M.; Burgaz, E. V.; Yakut, M.; Biçer, E. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 1101.
36. Lv, L.; Lu, S.; Guo, Q.; Shen, B.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 698.
37. Guo, L.-N.; Wang, S.; Duan, X.-H.; Zhou, S.-L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4803.

38. Du, H-A.; Zhang, X-G.; Tang, R-Y.; Li, J-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7844.
39. Guo, Y.; Tang, R.; Li, J.; Zhong, P.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2615.
40. Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.
41. Yu, L.; Ren, L.; Yi, R.; Wu, Y.; Chen, T.; Guo, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2228.
42. Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.
43. Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1552.
44. Yang, Z.-J.; Hu, B.-L.; Deng, C.-L.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1962.
45. Mantovani, A. C.; Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10526.
46. (a) Neto, J. S. S.; Back, D. F.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1583. (b) Bilheri, F.N.; Stein, A. L.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1221. (c) Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630.
47. (a) Sperança, A.; Godoi, B.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Synlett* **2013**, *24*, 1125. (b) Shazad, S. A.; Vivant, C.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1367. (c) Du, H.-A.; Zhang, X.-G.; Tang, R-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7848.
48. Yoshida, M.; Fujita, M.; Ishii, T.; Ihara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4874.

49. (a) Takanashi, N.; Tamura, K.; Suzuki, T.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 327. (b) Hayashi, Y.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1778.
50. (a) Saha, S.; Li, W.; Gerratana, B.; Rokita, S. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 449. (b) Matsuda, Y.; Koyama, T.; Kato, M.; Kawaguchi, T.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2134. (c) Li, Z.-P.; Li, J.; Qu, Di.; Hou, Z.; Yang, X.-H.; Zhang, Z.-D.; Wang, Y.-K.; Luo, X.-X.; Li, M.-K. *J. Pharm. Pharmacol.* **2014**, *67*, 573. (d) Dhand, V.; Draper, J. A.; Moore, J.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1914.
51. (a) Du, B.-Z.; Quan, Z.-J.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wanga X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1270. (b) Chen, J.; Tang, Z.; Qiu, R.; He, Y.; Wang, X.; Li, N.; Yi, H.; Au, C.-T.; Yin, S.-F.; Xu, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2162. (c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (d) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731. (e) Back, T. J.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7908.
52. (a) Czajkowska-Szczykowska, D.; Morzycki, J. W.; Wojtkielewicz, A. *Steroids* **2015**, *97*, 13. (b) Petersen, R.; Cohrt, A. E.; Petersen, M. A.; Wu, P.; Clausen, M. H.; Nielsen, T. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2646. (c) Gurram, V.; Garlapati, R.; Thulluri, C.; Madala, N.; Kasani, K. S.; Machiraju, P. K.; Doddapalla, R.; Addepally, U.; Gundla, R.; Patro, B.; Pottabathini, N. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 2227. (d) Hanif, M.; Chen, L.; Zhu, L.; Zhao, D.; Xiong, T.; Hou, H. *J. Appl. Polym. Sci.* **2015**, *26*, 42147.
53. (a) Zhang, M.-M.; Gong, J.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6769. (b) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Ver.* **2011**, *111*, 1417.
54. (a) Liu, J.; Ma, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10161. (b) Liu, J.; Ma, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5150. (c) Scepaniak, J. J.; Wright, A. M.; Lewis, R. A.; Wu, G.; Hayton, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19350. (d) Miao, C. X.; Wang, J. Q.; Yu, B.; Cheng, W. G.; Sun, J.; Chanfreau, S.; He, L. N.; Zhang, S. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2697. (e) Yin, W.; Chu, C.; Lu, Q.; Tao, J.; Liang, X.; Liu, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 113. (f) Wang, N.; Liu, R.; Chen, J.; Liang, X. *Chem. Commun.* **2005**, 5322.

55. Qiu, Y.-F.; Ye, Y.-Y.; Song, X.-R.; Zhu, X.-Y.; Yang, F.; Song, B.; Wang, J.; Hua, H.-L.; He, Y.-T.; Han, Y.-P.; Liu, X.-Y.; Liang Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3480.
56. Parr, W. J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 3002.
57. Eichhofer, A.; Buth, G.; Dolci, F.; Fink, K.; Mole, R. A.; Wood, P. T. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7022.
58. (a) Williams, D. B. G.; Lawton, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351. (b) Perrin, D. D.; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, **1997**.
59. Chaudhuri, M. K.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **1983**, 839.
60. Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, *6*, 119.
61. Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
62. Vogel, A. I. "Química Orgânica" Vol. II, Ao livro Técnico S/A, Rio de Janeiro, **1971**, p. 532.