

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

Adriano Maroneze

**SÍNTESE DE 1*H*-ISOCALCOGÊNOCROMENOS VIA Na₂Se A PARTIR
DE DERIVADOS DE ENINOS**

Santa Maria, RS
2020

Adriano Maroneze

SÍNTESE DE 1H-ISOCALCOGÊNOCROMENOS VIA Na₂Se A PARTIR DE DERIVADOS DE ENINOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química**.

ORIENTADOR: Prof. Gilson Rogério Zeni

Santa Maria, RS
2020

Maroneze, Adriano
SÍNTESE DE 1H-ISOCALCOGÊNOCROMENOS VIA Na₂Se A PARTIR
DE DERIVADOS DE ENINOS / Adriano Maroneze.- 2020.
82 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Zeni
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2020

1. Selênio 2. Organocalcogênios 3. Selenocromenos 4.
Química Orgânica I. Zeni, Gilson II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

ADRIANO MARONEZE, para os devidos fins e sob as penas da lei, pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (ação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente feitas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi usado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau ou diploma, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração resultará na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

©2020

Todos os direitos autorais reservados a Adriano Maroneze. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Endereço: Rua Agrimensor João Alves dos Santos, n. 55

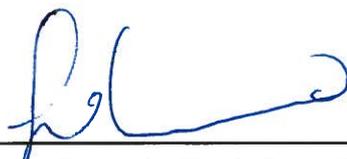
Fone (0xx) 55 999464919; End. Eletr.: adrianomaroneze@windowslive.com

Adriano Maroneze

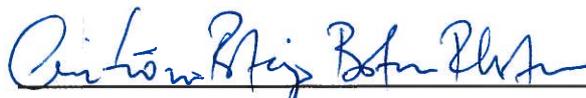
SÍNTESE DE 1H-ISOCALCOGÊNOCROMENOS VIA Na₂Se A PARTIR DE DERIVADOS DE ENINOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química**.

Aprovado em 21 de fevereiro de 2020:



Gilson Rogério Zeni, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Cristiano Rodrigo Bohn Rhoden, Dr. (UFN)



Documento assinado digitalmente

Tiago Elias Allievi Frizon
Data: 04/08/2020 21:24:52-0300
CPF: 040.713.309-70

Tiago Elias Allievi Frizon, Dr. (UFSC)

Santa Maria, RS
2020

DEDICATÓRIA

À minha família. Sem ordem de agradecimentos, pois todos tenho o mesmo carinho, a minha mãe Rosa, meu pai Valmir, ao Rafael meu irmão e parceiro pra tudo, seja pra aprontar ou ganhar dinheiro em "lixos", sendo que me deu uma baita ajuda nesse trabalho e aos meus avós Mario e Maria, onde não tenho palavras à vocês. Eu dedico esta dissertação a vocês. A homenagem não poderia ser mais justa pelo que vocês representam em minha vida. Todo o apoio, a atenção, a cumplicidade, o carinho, o exemplo, o amor e o suporte dedicados em todos os momentos fazem com que essas palavras expressem apenas uma pequena parte do meu sentimento de amor e gratidão.

Amo vocês!

Ao Prof. Gilson, o GZ, que sempre admirei e nunca deixou de estar presente em todos os momentos deste trabalho. Muito obrigado por toda a ajuda, compreensão, paciência, amizade, incentivo, confiança especialmente. Um exemplo de profissional e de pessoa, da qual nunca esquecerei a oportunidade a mim confiada.

À Prof. Cristina, a CW, um exemplo admirável de pessoa, a pessoa mais doce, pura e linda que conheci. Te admiro. Como se não bastasse ser tudo isso. Um anjo. E afirmo, anjo, porque eu sei que é um anjo, na forma mais real possível. Obrigado pela amizade, pela atenção comigo e conselhos. Agradeço pelos grandes momentos em que ela se permite ser ouvida sobre qualquer assunto, uma inspiração na minha vida. Muito obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas Feijão, Ana (parceira de academia), Roberto, Leonel, Matheus, Pedro, Tales, Eduardo e aos meus ex-colegas Suricato, Rafaela, Ander, Maneco, Zé, Alegre e Kamila: obrigado pelo apoio e pela amizade durante todos os momentos. Obrigado à Thaís por além de dividir o local de trabalho ser a minha mãe científica, por toda a ajuda e dedicação comigo e claro toda paciência, nunca me deixou abandonado no laboratório, tirando uma vez que me abandonou pra tomar um cafezinho, brincadeira à parte, só tenho a agradecer a ti.

Aos amigos que a Química juntou: Frederico parceiro de aloparrar nas ruas, sendo que foi um dos poucos que disse que ia acabar os espectros a tempo, Bruno, Leandro, Nathanzinho, Galo e ao Panqueca. Meu agradecimento por vocês tornarem tudo mais fácil. Espero estar sempre junto de vocês! A Josi, vulga "Kiridinha" dividi todos os momentos desde que iniciei a graduação. Não há palavras pra agradecer tudo que já fez por mim, até hoje lembro de quase me buscar em casa pra apresentar o trabalho de conclusão do curso e por ter pego minha mão e me levado até a sala do GZ e bater na porta dele e sair, não consigo imaginar minha trajetória desde 2012 sem a presença de você, sem palavras.

Aos colegas do Lab Cris, pela amizade, companheirismo e carinho. Em especial as duas celebridades, Sabrina minha futura sócia em negócios de família e a Nati. A Flávia, ex aluna da CW, porém nunca perdemos o contato, onde ela me atura até hoje e a Vava por sempre incentivar e mandar futuros editais de concursos.

As amigas dos corredores, Vanessa e Muriel, onde sempre que as encontrava era uma hora conversando e sempre me ouvindo e apoiando, se nesta dissertação faltou algum experimento, a culpa é de vocês, não tinha como não ficar 1 hora conversando com vocês, mas valeu a pena.

Ao Ademir pela sempre pronta disposição em ajudar a mim e aos meus colegas.

À CAPES pelo financiamento dessa pesquisa.

Aos Professores, por me inspirarem durante minha formação. A todos técnicos e funcionários da UFSM.

A todos colegas e amigos do RMN e ao professor Ricardo, enfim todos os amigos (as) de todos os laboratórios, não tem como citar nome de todos, pois gosto da maioria do pessoal da química.

A minha afilhada Ana Clara, sem deixar de agradecer ao meu Nhonhô (Pedro) e ao Gonzalo, essas pessoinhas ou seja esses minis terroristas que alegram os dias.

Aos professores: Edgardo Medeiros, Bernardo Almeida, Davi Back, Cláudio Silveira, Oscar Endrigo e Luciano onde sempre que precisei estavam a disposição.

Ao Cristiano Bohn e ao Tiago Frizon por ter aceito ser banca.

Enfim, agradeço a todos que fazem parte da minha vida. Muito obrigado!

*Fica tranquilo jovem, no final tudo dará
certo!*

(Gilson Zeni)

RESUMO

SÍNTESE DE 1*H*-ISOCALCOGÊNOCROMENOS VIA Na₂Se A PARTIR DE DERIVADOS DE ENINOS

AUTOR: Adriano Maroneze
ORIENTADOR: Gilson Rogério Zeni

No presente trabalho desenvolveu-se a síntese 1*H*-isocalcogenocromenos a partir da adição nucleofílica de Na₂Se a diínos. Os parâmetros reacionais foram estudados e os resultados indicaram que a reação dos eninos (0,25 mmol) com Selênio elementar (2,0 equiv) e NaBH₄ (3 equiv), sob 75 °C em uma mistura de solventes DMF e EtOH, foi a melhor condição reacional, fornecendo os produtos em 52-81% de rendimento. Afim de demonstrar a versatilidade dos produtos sintetizados submeteu-se os mesmos a reações com diferentes ácidos borônicos em presença de SeO₂ e frente a compostos organolítio.

Palavras-chave: selênio. isocromenos. heterociclos. organolítio. isômeros.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 1*H*-ISOCALCOGÊNOCROMENOS via Na₂Se FROM ENYNE DERIVATIVES

AUTHOR: Adriano Maroneze
ADVISOR: Gilson Rogério Zeni

In the present work, we developed the synthesis of 1*H*-isocalcogenochromene via a nucleophilic addition of Na₂Se to enynes. The reaction parameters were studied and the results indicated that the reaction of enynes (0.25 mmol) with elemental selenium (2.0 equiv) and NaBH₄ (3 equiv), under 75 °C, using DMF and EtOH as the solvent, was the best reaction condition, providing the products in 52-81% yield. In order to demonstrate the versatility of the synthesized products, they were subjected to reactions with different boronic acids in the presence of SeO₂ and against organolithium compounds.

Keywords: selenium. isochromene. heterocycles. organolithium. isomers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Exemplos de compostos que contêm atividades biológicas.	12
Figura 1.2 – Estruturas cíclicas com átomos de calcogênio.	13
Figura 1.3 – Compostos com atividades farmacológicas formados por Selênio.	13
Figura 1.4 – Estrutura geral de isoquinolinas, isocalcogenocromenos e calcogenofe- nos.	13
Figura 3.1 – Estudo do espectro de RMN ^1H do composto 2o em CDCl_3 a 400 MHz. .	38
Figura 3.2 – Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 2o em CDCl_3 a 400 MHz.	39
Figura 3.3 – Estudo do espectro de RMN ^{13}C do composto 2o em CDCl_3 a 100 MHz.	40
Figura 3.4 – Espectro COSY 2o	41
Figura 3.5 – Expansão experimento HMQC do composto 2o	42
Figura 3.6 – Experimento HMQC do composto 2o	42
Figura 6.1 – Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 400 MHz.	55
Figura 6.2 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 a 100 MHz.	55
Figura 6.3 – Espectro de RMN ^1H do composto 2a' em CDCl_3 a 400 MHz.	56
Figura 6.4 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a' em CDCl_3 a 100 MHz.	56
Figura 6.5 – Espectro de RMN ^1H do composto 2b em CDCl_3 a 400 MHz.	57
Figura 6.6 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 a 100 MHz.	57
Figura 6.7 – Espectro de RMN ^1H do composto 2c em CDCl_3 a 400 MHz.	58
Figura 6.8 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 a 100 MHz.	58
Figura 6.9 – Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3 a 400 MHz.	59
Figura 6.10 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d em CDCl_3 a 100 MHz.	59
Figura 6.11 – Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3 a 400 MHz.	60
Figura 6.12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e em CDCl_3 a 100 MHz.	60
Figura 6.13 – Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3 a 400 MHz.	61
Figura 6.14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f em CDCl_3 a 100 MHz.	61
Figura 6.15 – Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3 a 400 MHz.	62
Figura 6.16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3 a 100 MHz.	62
Figura 6.17 – Espectro de RMN ^1H do composto 2h em CDCl_3 a 400 MHz.	63
Figura 6.18 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em CDCl_3 a 100 MHz.	63
Figura 6.19 – Espectro de RMN ^1H do composto 2i em CDCl_3 a 400 MHz.	64
Figura 6.20 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i em CDCl_3 a 100 MHz.	64
Figura 6.21 – Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 400 MHz.	65
Figura 6.22 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j em CDCl_3 a 100 MHz.	65
Figura 6.23 – Espectro de RMN ^1H do composto 2k em CDCl_3 a 400 MHz.	66
Figura 6.24 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2k em CDCl_3 a 100 MHz.	66
Figura 6.25 – Espectro de RMN ^1H do composto 2l em CDCl_3 a 400 MHz.	67
Figura 6.26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l em CDCl_3 a 100 MHz.	67
Figura 6.27 – Espectro de RMN ^1H do composto 2m em CDCl_3 a 400 MHz.	68
Figura 6.28 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2m em CDCl_3 a 100 MHz.	68
Figura 6.29 – Espectro de RMN ^1H do composto 2n em CDCl_3 a 400 MHz.	69
Figura 6.30 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2n em CDCl_3 a 100 MHz.	69
Figura 6.31 – Espectro de Se do composto 2n em CDCl_3 a 400 MHz.	70
Figura 6.32 – Espectro de RMN ^1H do composto 2o em CDCl_3 a 400 MHz.	70
Figura 6.33 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2o em CDCl_3 a 100 MHz.	71
Figura 6.34 – Espectro de Se do composto 2o em CDCl_3 a 400 MHz.	71

Figura 6.35 – Espectro de RMN ^1H do composto 2p em CDCl_3 a 400 MHz.	72
Figura 6.36 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2p em CDCl_3 a 100 MHz.	72
Figura 6.37 – Espectro de RMN ^1H do composto 2t em CDCl_3 a 400 MHz.	73
Figura 6.38 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2t em CDCl_3 a 100 MHz.	73
Figura 6.39 – Espectro de RMN ^1H do composto 2w em CDCl_3 a 400 MHz.	74
Figura 6.40 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2w em CDCl_3 a 100 MHz.	74
Figura 6.41 – Espectro de RMN ^1H do composto 2x em CDCl_3 a 400 MHz.	75
Figura 6.42 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2x em CDCl_3 a 100 MHz.	75
Figura 6.43 – Espectro de RMN ^1H do composto 2z em CDCl_3 a 400 MHz.	76
Figura 6.44 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2z em CDCl_3 a 100 MHz.	76
Figura 6.45 – Espectro de RMN ^1H do composto 2ac em CDCl_3 a 400 MHz.	77
Figura 6.46 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2ac em CDCl_3 a 100 MHz.	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CH_3CN	Acetonitrila
<i>DMF</i>	N,N-dimetilformamida
<i>Me</i>	Metil
<i>Ph</i>	Fenil
RMN^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
<i>THF</i>	Tetrahidrofurano
<i>t.a.</i>	Temperatura ambiente
<i>TEMPO</i>	2,2,6,6-tetrametilpiperidina- <i>N</i> -oxil
<i>TMS</i>	Tetrametilsilano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS	15
2.1.1	Síntese de compostos heterocíclicos	15
2.1.2	Síntese de compostos heterocíclicos contendo Selênio, Enxofre e Telúrio .	20
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	23
3.1	SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA 1	23
3.2	OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO NA SÍNTESE DOS 1 <i>H</i> -ISOCALCOGÊNOCROMENOS.....	25
3.3	REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DOS ENINOS 1, MEDIADAS POR SELENETO DE SÓDIO	27
3.4	ESTUDOS MECANÍSTICOS E PROPOSTA DE MECANISMO PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO 1 <i>H</i> -ISOCALCOGENOCROMENO 2	35
3.5	DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS.....	37
3.6	DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO (Z)-1-BENZILIDENO-6-FLUOR-1 <i>H</i> -ISOSELENOCROMENO (20).....	37
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	43
5	PARTE EXPERIMENTAL	44
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS	44
5.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):	44
5.1.2	Espectrometria de Massas:	44
5.1.3	Rota-evaporadores e Sistemas de Remoção de Solventes:	44
5.1.4	Solventes e Reagentes	45
5.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	45
5.2.1	Procedimento geral para 4-(2-bromofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (IV):	45
5.2.2	Procedimento geral para preparação de alcinos terminais (V):	45
5.2.3	Procedimento geral para os eninos 1:	46
5.2.4	Procedimento geral para 1<i>H</i>-isocalcogenocromenos 2a-2t:	46
5.2.5	Procedimento geral para reatividade dos 1<i>H</i>-isocalcogenocromenos 2v-2y:	46
6	ESPECTROS SELECIONADOS	54
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

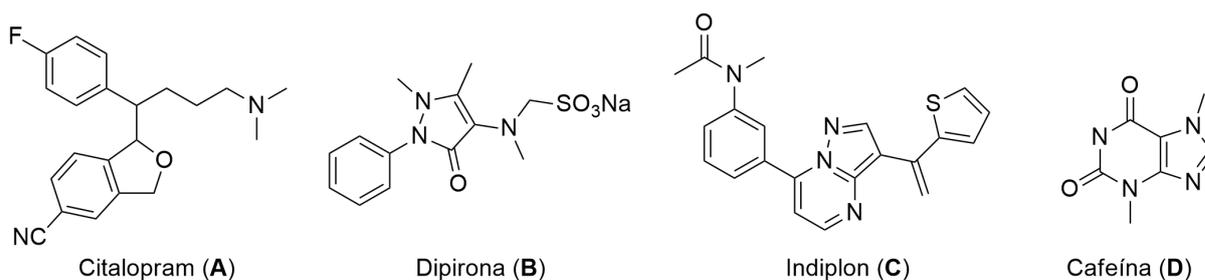
1 INTRODUÇÃO

Química orgânica é a área da química que se dedica ao estudo das estruturas, propriedades, composições, reações e preparação de compostos nas (das) quais os átomos de carbonos são os principais elementos. Entretanto, a química orgânica não se restringe apenas ao estudo dos hidrocarbonetos. Sua área de estudo também abrange compostos que possuem uma quantidade de átomos de outros elementos diferentes de carbono e hidrogênio. Tais átomos podem ser de Nitrogênio, Oxigênio, Enxofre, Selênio, entre outros. Atualmente, a química orgânica é aplicada em diversas áreas da indústria, tais como a farmacêutica, petroquímica, alimentícia, cosméticos.

O principal objetivo da química orgânica é criar novas moléculas e/ou buscar novas rotas de sintetizar compostos já conhecidos, assim como explorar as propriedades destes compostos. Inicialmente a química orgânica se concentrava exclusivamente ao estudo de produtos naturais, porém sua área de estudo tem-se estendido a produtos sintetizados, como por exemplo, os polímeros. A maioria dos compostos orgânicos naturais apresenta pelo menos uma unidade heterocíclica em sua estrutura (MISHRA; MA; BAUERLE, 2009).

Compostos heterocíclicos são definidos como aqueles que apresentam um elemento diferente do carbono (heteroátomo) no anel. Os heteroátomos mais encontrados na natureza são: oxigênio, enxofre e o nitrogênio. Estes compostos têm despertado enorme interesse na síntese orgânica por serem importantes blocos construtores de uma enorme quantidade de moléculas (MENEZES; GALLARDO; ZUCCO, 2010). Ademais, os compostos heterocíclicos, em geral, possuem propriedades biológicas e farmacológicas importantes (FILHO; ALBUQUERQUE; SILVA, 2004). A Figura 1.1 apresenta a estrutura de alguns compostos heterocíclicos que apresentam propriedades farmacológicas, como: o citalopram (**A**), antidepressivo (CIPRIANI et al., 2009); a dipirona (**B**), que apresenta atividade analgésica e anti-inflamatória (BARREIRO; FRAGA, 2014); o indiplon (**C**), utilizado no combate à insônia (PETROSKI et al., 2006); cafeína (**D**), estimulante encontrado na natureza (NEHLIG; DAVAL; DEBRY, 1992).

Figura 1.1 – Exemplos de compostos que contêm atividades biológicas.



Dentre as inúmeras classes de compostos heterocíclicos que têm sido preparados, os compostos continentes de Enxofre, Selênio e Telúrio surgem como uma importante

alternativa que estimulam testes bioquímicos ou farmacológicos (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004), e possibilitam a síntese de novos arranjos moleculares conhecidos como organocalcogênios (CLAYDEN et al., 2000) (Figura 1.2). Já são conhecidos e estudados heterociclos de Selênio que apresentam interessantes efeitos farmacológicos (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Na Figura 1.3, temos o Ebselen (**A**) conhecido por apresentar atividade antioxidante, anti-inflamatória, entre outras (SIES, 1994). O D-501036 (**B**), outro derivado de selenofeno, apresenta atividade anti-tumoral e atua diretamente na apoptose de células cancerígenas de humanos (JUANG et al., 2007). Além do mais, do ponto de vista sintético, os calcogênios caracterizam-se por agregar quimio-, régio- e estereosseletividade aos processos sintéticos em que estão envolvidos (WIRTH, 2000).

Figura 1.2 – Estruturas cíclicas com átomos de calcogênio.

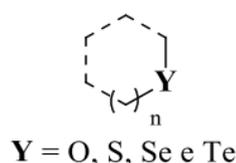
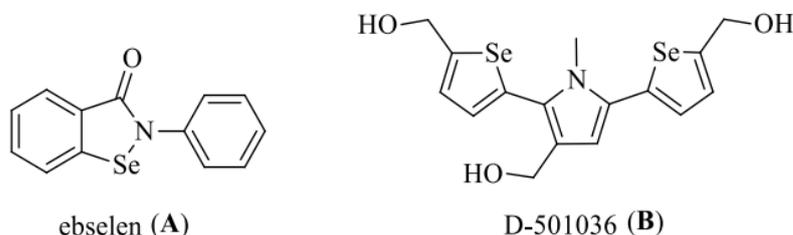
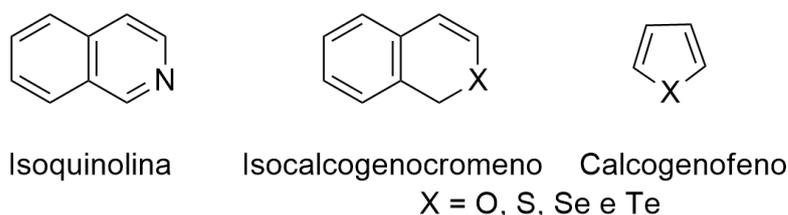


Figura 1.3 – Compostos com atividades farmacológicas formados por Selênio.



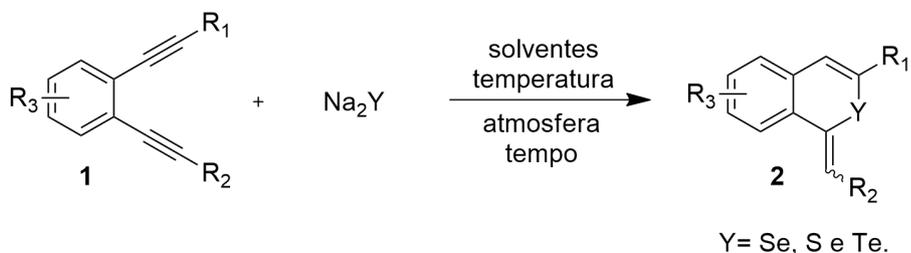
Nesse contexto, furanos, tiofenos, selenofenos, telurofenos, isocromenos e isoquinolinas (Figura 1.4) têm sido amplamente estudados e têm tido seus efeitos biológicos descritos (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Similarmente, os núcleos isocalcogenocromenos, com um átomo de oxigênio em seu núcleo, já foram amplamente estudados, porém os heterociclos que contêm átomos de Enxofre, Selênio e Telúrio necessitam ainda ser investigados.

Figura 1.4 – Estrutura geral de isoquinolinas, isocalcogenocromenos e calcogenofenos.



Dada à importância dos compostos orgânicos de calcogênios, muitas metodologias podem ser encontradas na literatura acerca de metais de transição com espécies orgânicas de calcogênio para formação de ligações do tipo C-S, C-Se e C-Te (BELETSKAYA; ANANIKOV, 2011). Além do mais, a combinação entre metais de transição e espécies orgânicas de calcogênio também foram explorada em reações de ciclização com uma adicional inserção de uma espécie de organocalcogênio na estrutura heterocíclica formada (STEIN et al., 2008). Tendo em vista a inegável importância biológica e sintética de compostos heterocíclicos, bem como a versatilidade dos grupamentos derivados de organocalcogênio, objetivou-se nesse trabalho, a síntese de 1*H*-isocalcogenocromenos **2** através de uma dupla adição nucleofílica de selenolatos em sistemas enínicos **1** via reação em cascata (Esquema 1).

Esquema 1



Com a finalidade de aumentar a complexidade estrutural das 1*H*-isocalcogenocromenos obtidos, os compostos obtidos **2** podem ser submetidos em reações de acoplamento com ácidos borônicos e reações frente um reagente de organolítio.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Em consideração aos aspectos citados e a importância notável dos compostos heterocíclicos, inúmeras metodologias foram desenvolvidas e continuam a ser estudadas com intuito de aprimorar os métodos já existentes, bem como desenvolver novos processos para obtenção desses compostos, ou mesmo novas classes de compostos. Haja vista que o objetivo desse trabalho trata da síntese de 1*H*-isocalcogenocromenos, neste capítulo serão abordados e discutidos uma série de metodologias que envolvem a síntese desses compostos. A fim de situar melhor o leitor, primeiramente será feita uma revisão dos principais métodos para obtenção de derivados isocromenos. Por fim, será discutida neste capítulo uma série de metodologias de sínteses de heterociclos que envolvem calcogênetos, tais como (Na₂Se, Na₂S e Na₂Te) uma vez que a utilização desses reagentes como é responsável pelo processo de ciclização.

2.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

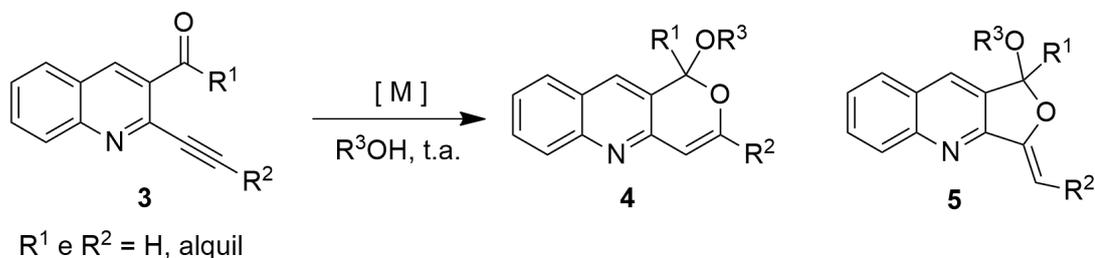
A grande importância dos compostos heterocíclicos, tanto em síntese orgânica quanto por suas propriedades biológicas, fez com que o interesse na síntese destas substâncias aumentasse constantemente no decorrer dos últimos anos. Um grande número de compostos orgânicos de interesse biológico, farmacológico e na ciência de materiais, possui em sua estrutura pelo menos um núcleo heterocíclico. Os compostos heterocíclicos apresentam uma nomenclatura bastante complexa, devido a diversidade de características inerentes às suas estruturas. A nomenclatura recomendada por Hantzsch-Widman estabelece hierarquias de prioridades: tais como, tipo de heteroátomos, tamanho do anel, tipos de moléculas: monocíclica com um único tipo de heteroátomo, monocíclicas com dois tipos de heteroátomos, bicíclicas com dois anéis, moléculas policíclicas, entre outras peculiaridades estruturais (EICHER; HAUPTMANN; SPEICHER, 2013).

2.1.1 Síntese de compostos heterocíclicos

Em 2007, Belmont e colaboradores empregaram uma comparação entre a catálise de ouro e prata na ciclização de alquinil-2-carbonil-quinolinas **3** seguida de funcionalização na presença de álcoois, os quais atuaram como solvente e como nucleófilo na reação, sem a presença de base (Esquema 2). Porém a metodologia não apresentou regioselectividade frente a alguns substratos, casos em que os produtos de ciclização 5-*exo*-dig **5** foram obtidos, mas a maioria dos casos formou-se os produtos **4** com rendimentos moderados a

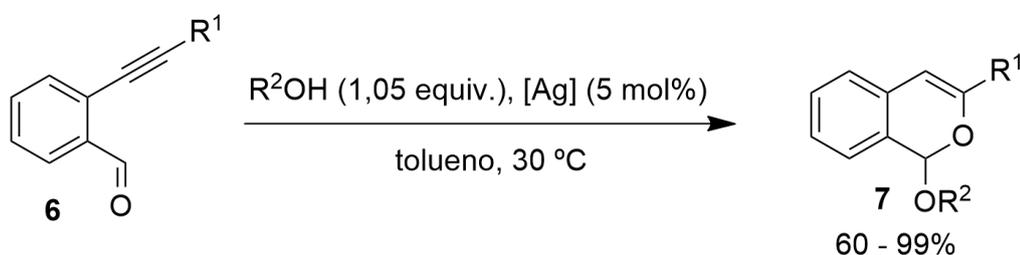
bons. Neste trabalho diversos catalisadores de prata (I) foi extensivamente estudada (11 espécies diferentes de prata) em uma ampla gama de derivados de quinolinas (GODET et al., 2007).

Esquema 2



A síntese regioseletiva de isocromenos via catálise de um complexo de prata (I) em quantidades catalíticas foi desenvolvida no ano de 2014, por Abbiati e colaboradores (DELLACQUA et al., 2014). A ciclização 6-*endo*-dig de derivados de *o*-alquinilbenzaldeídos **6**, seguida da funcionalização com 1,05 equivalentes de álcool, levou à formação de vinte isocromenos **7** com rendimentos bons a excelentes, sob condições reacionais brandas (Esquema 3).

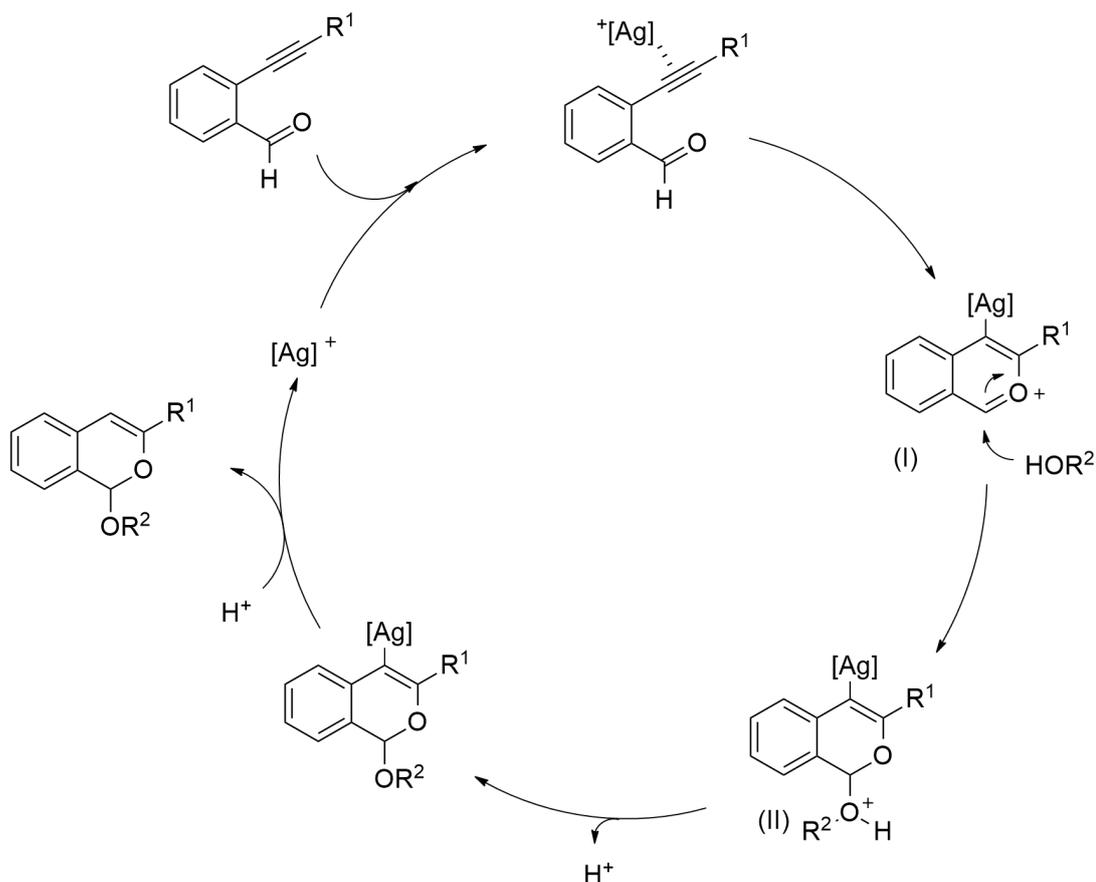
Esquema 3



R¹ = 4-Me-Ph, 4-MeO-Ph, 3-CF₃, *n*-Pr
R² = Me, *i*-Pr, Cy

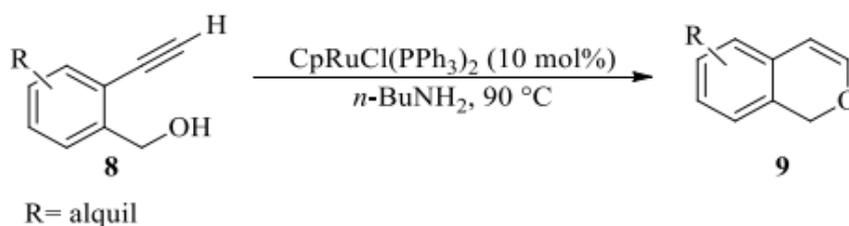
Os autores estudaram o mecanismo de reação e propuseram duas rotas. O mais aceito para explicar é a coordenação do catalisador de ouro com a tripla ligação para formação de um isocromenílio intermediário (I) (complexo de metal) estabilizado por ressonância, resultante do ataque nucleofílico direto do oxigênio do aldeído à ligação tripla ativada por metal (Esquema 4). Então, o álcool pode atacar o intermediário isocromenílico ativado (I) para fornecer o intermediário (II). Uma rápida proto-desmetalção leva ao isocromeno e regenera o catalisador para o ciclo catalítico.

Esquema 4



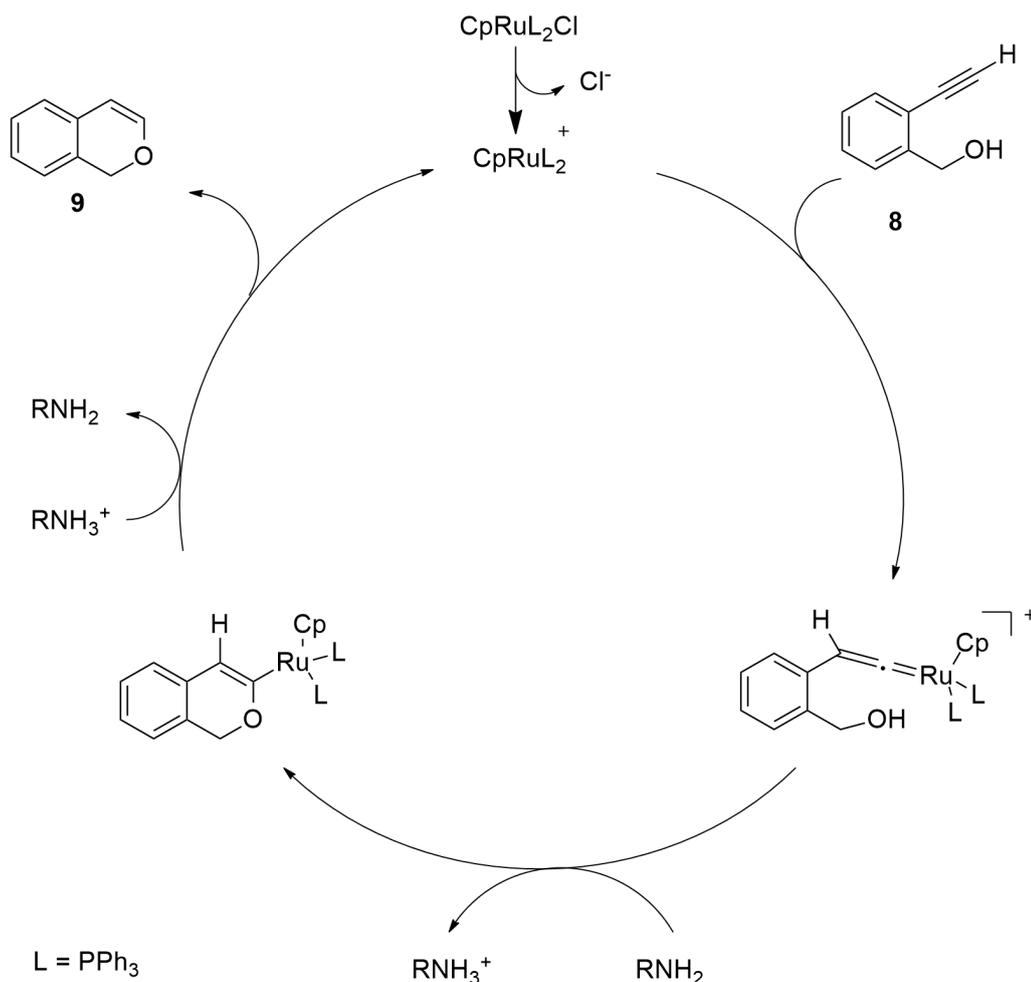
Belmont e Abbiati empregaram álcoois como nucleófilos em suas metodologias. Em ambos os casos, a reação ocorreu na ausência de base, via π -ativação do alcino por meio da coordenação do metal de transição com a ligação tripa. Em 2009, Saá e colaboradores são os pioneiros a sintetizar isocromenos a partir de álcoois benzílicos orto substituídos com alquinos terminais (VARELA-FERNÁNDEZ et al., 2009). A ciclização catalisada por um complexo de rutênio possibilitou a obtenção dos produtos de forma regioseletiva, em rendimentos entre 55 e 86%. Nesse caso a presença de uma amina/amônio (par ácido-base) é crucial para o processo catalítico do ciclo. A síntese de isocromenos a partir da cicloisomerização de álcoois homo e bis-homopropargílicos aromáticos pela formação de ligações C-O aumenta significativamente o escopo dos intermediários metálicos de vinilideno nos processos catalíticos (Esquema 5).

Esquema 5



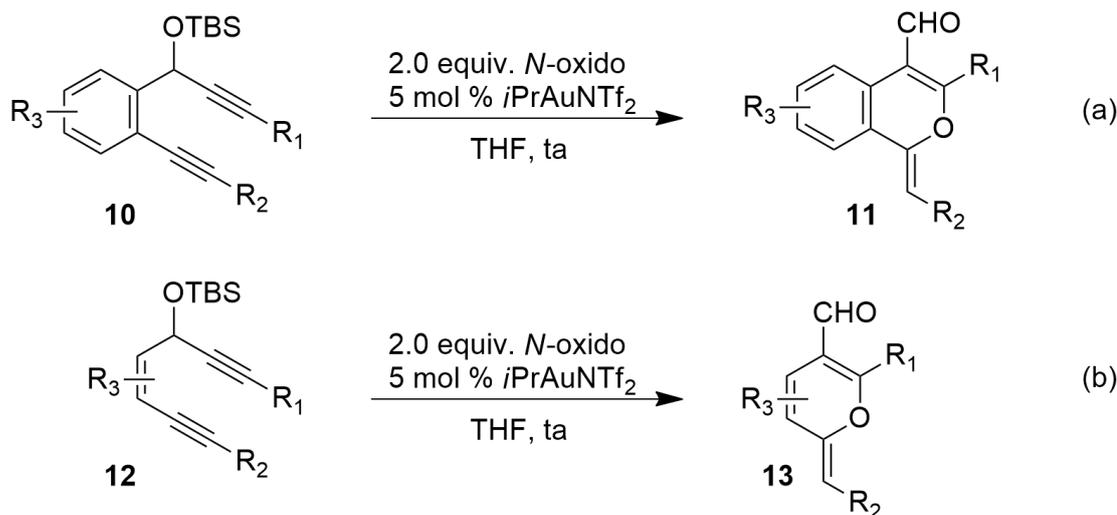
Conforme mostrado no Esquema 6, a reação inicia-se pela dissociação do complexo de rutênio e segue com a adição ao alcino **8**, formando o vinilideno **I**. O ataque do álcool benzílico ao vinilideno **I** seguido da remoção do próton pela amina fornece o intermediário **II**, após protólise pelo sal de amônio formado no meio reacional forma-se o isocromeno **9** e regenera-se o catalisador.

Esquema 6



No ano de 2018, Liu e colaboradores desenvolveram a síntese de *1H*-isocromenos **11** funcionalizados e *2H*-piranos **13** (Esquema 7), a reação ocorre via catalise de ouro, por uma oxidação regioseletiva, seguida de uma migração 1,2 de um grupo enilil e uma adição nucleofílica (ZHAO et al., 2018). O autor comenta que é difícil introduzir um grupo funcional na posição C-4 dos *1H*-isocromenos usando esses métodos.

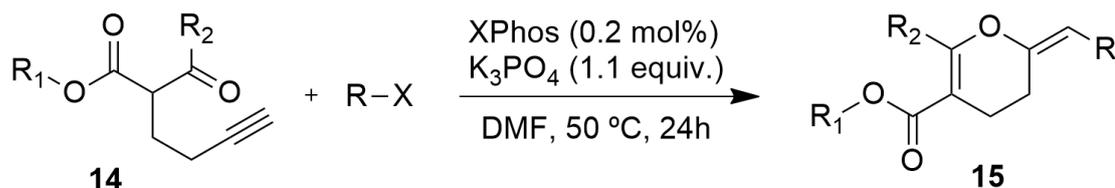
Esquema 7



$\text{R}_1 = \text{H, Ph, Naftil}; \text{R}_2 = \text{H, Ph, Etil, tiofeno}; \text{R}_3 = \text{OMe, F}$

Chaladaj relata no ano de 2018 o acoplamento tandem de oxociclação 6-exo-dig catalisada por paládio de δ -acetilênico β -cetoésteres com brometos e cloretos de arila para formação dos di-hidropiranos substituídos **15** mostrado no esquema 8 (KOŁODZIEJCZYK; DOMANSKI; CHAŁADAJ, 2018). A ciclização catalisada por Pd (0) possibilitou a obtenção dos produtos com tolerância excepcional de funcionalizações, incluindo NHR, formil, cetona enolizável, grupos OH e NH₂ livres, bem como uma variedade de porções N-heterocíclicas, essas com grande potencial biológico.

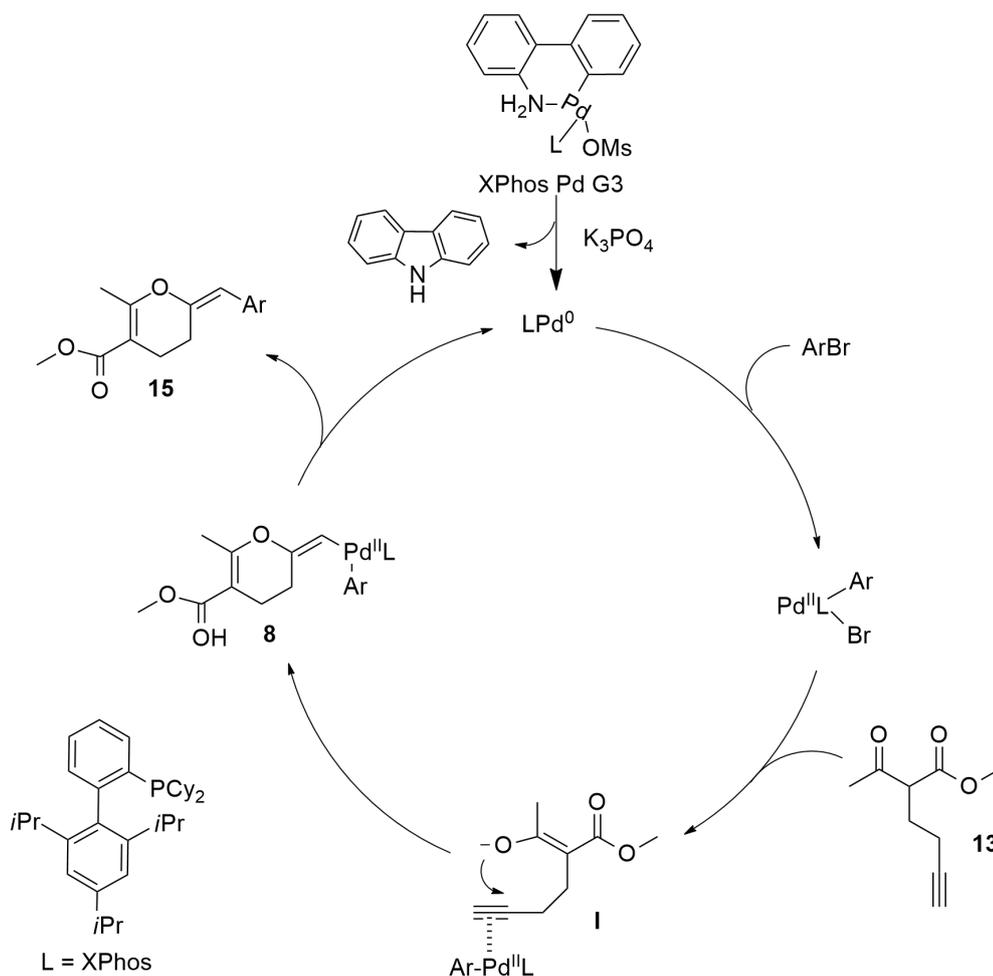
Esquema 8



$\text{R} = \text{aril, heteroaril, vinil}; \text{X} = \text{Br, Cl}; \text{R}_1 \text{ e } \text{R}_2 = \text{Metil, Etil, } t\text{-butil}$

No Esquema 9 mostra um mecanismo proposto por Chaladaj, consiste na adição oxidativa do brometo de arila a uma espécie de Pd (0), inicialmente formada por ativação do pré-catalisador do tipo Buchwald, que gera a eliminação redutiva do carbazol para formar um complexo de Pd (II), que mediante coordenação com o alcino **14** forma o intermediário **I**, desencadeia a adição nucleofílica na tripla ligação C-C no modo 6-exo-dig, resultando a formação do (E)-vinilpaládio **II**, que sofre eliminação redutiva para formar o produto **15** e regenerar as espécies Pd (0).

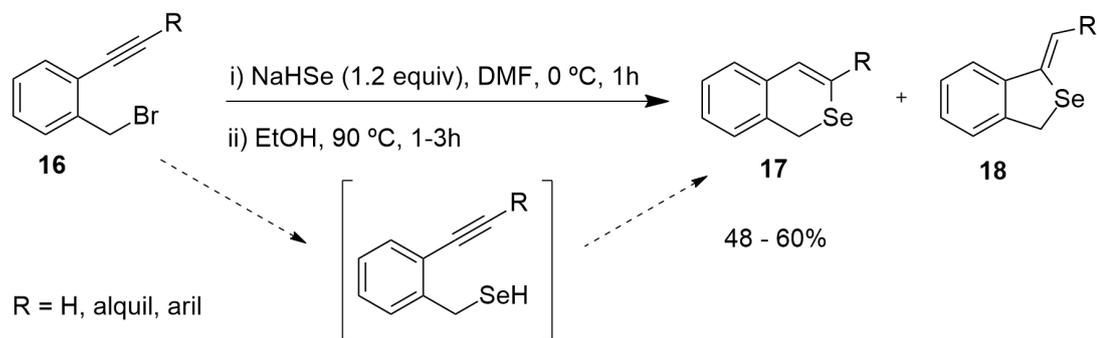
Esquema 9



2.1.2 Síntese de compostos heterocíclicos contendo Selênio, Enxofre e Telúrio

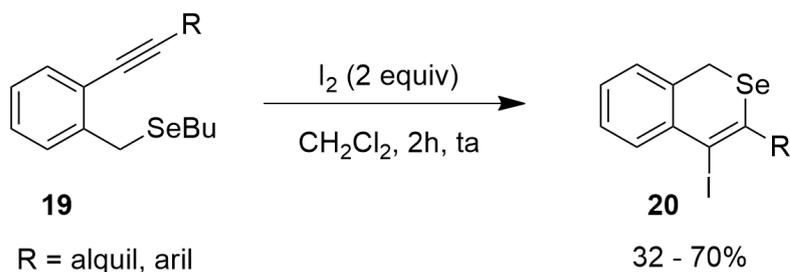
A síntese de compostos heterocíclicos que contem Selênio, Enxofre e Telúrio, diferentemente da síntese de isocromenos, a síntese de heterociclos de seis membros contendo Selênio como heteroátomo ainda é pouco estudada. Um pioneiro a relatar a síntese desta classe de compostos foi Akiba e colaboradores em 2002 (SASHIDA et al., 2002). O protocolo desenvolveu a síntese de isosselenocromenos via ciclização intramolecular de *o*-etinilbenzil selenóis - obtidos pela reação dos brometos de 2-bromobenzil com seleneto de hidrogênio e sódio (NaHSe), este previamente preparado a partir de selênio elementar e NaBH₄ em DMF - seguida da adição de etanol e aquecimento. Embora a formação do produto majoritário tenha se dado por ciclização 6-*endo*-dig em rendimentos que variaram de 48 a 60%, a reação não demonstrou seletividade e originou também a formação do produto de cinco membros em proporções que variaram de acordo com cada substrato (Esquema 10).

Esquema 10



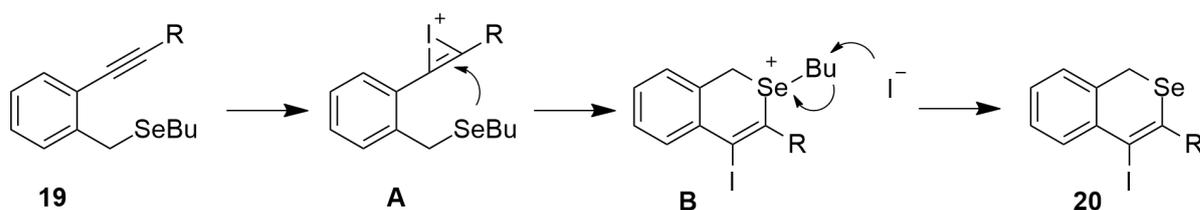
Mais tarde, em 2011, Zeni e colaboradores realizaram a síntese de isosselenocromenos por meio de iodociclicação de derivados de *O*-alquinil-benzilsselenetos em dicloro metano e obtiveram um único produto com o anel de seis membros em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 11) (SCHNEIDER et al., 2011).

Esquema 11



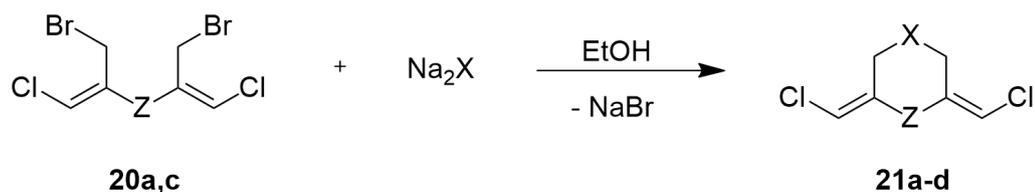
Inicialmente, acreditava-se que esta ciclicação também forneceria uma mistura de dois isômeros. Seriam eles: o isosselenocromeno **20** e um produto oriundo da ciclicação 5-*exo*-dig. No entanto, diferentemente do que era pensado, a reação apresentou alta seletividade e somente o produto de ciclicação 6-*endo*-dig foi obtido. A reação ocorre com a coordenação do iodo com a ligação tripla - formando o iodônio **A** - seguida do ataque nucleofílico do selênio à tripla ligação ativada, gerando o intermediário **B**. Por fim, o grupo alquil do intermediário **B** é facilmente removido via S_N2 pelo ânion iodeto e o produto 4-iodoisosselenocromeno **20** (Esquema 12) é obtido.

Esquema 12



No ano de 2012, Amosova e colaboradores desenvolveram a síntese de diferentes heterociclos (MARTYNOV; LARINA; AMOSOVA, 2012). Realizou-se uma substituição nucleofílica quimiosseletiva de átomos de bromo de ambos grupos BrCH_2 nos **20a,c** com sulfetos de sódio ou seleneto de sódio em etanol. A reação prosseguiu a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2-6h até a formação dos novos produtos de bis(clorometilideno) derivados de 1,4-ditiano, 1,4-tiaselenano e 1,4-diselenano **21a-d** (Esquema 13).

Esquema 13

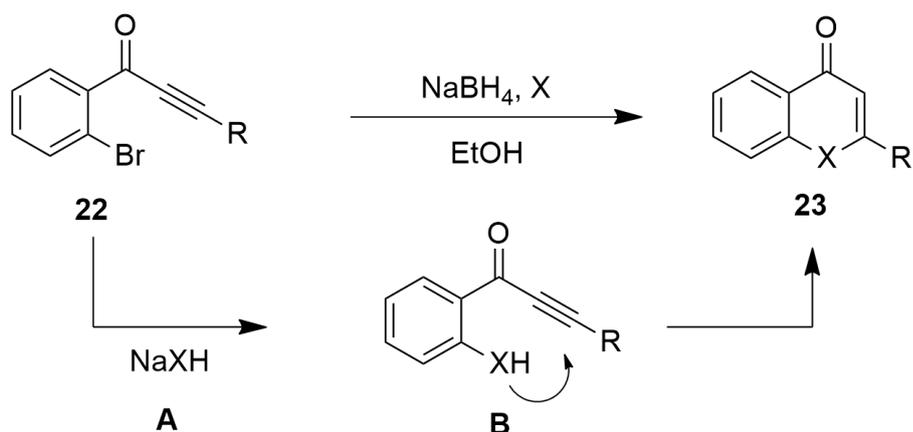


20: Z = S (**a**), Se (**c**);

21: Z = X (**a**); Z = Se, X = S (**b**); Z = S, X = Se (**c**); Z = X = Se (**d**)

Em 1998, Haruki Sashida descreveu a síntese estereosseletiva de calcogenocromenos, que tinha como etapa chave a substituição nucleofílica aromática do nucleófilo de calcogênio **A** gerado *in-situ* no *o*-bromofenil etinil cetonas **22**, levando a obtenção do intermediário **B**. Posteriormente a adição de Michael intramolecular para a obtenção dos calcogenocromenonas **23** (SASHIDA, 1998). A metodologia descrita permitiu também a síntese de teluriocromenos e selenocromenos em rendimentos que variam entre 9-93% (Esquema 14).

Esquema 14



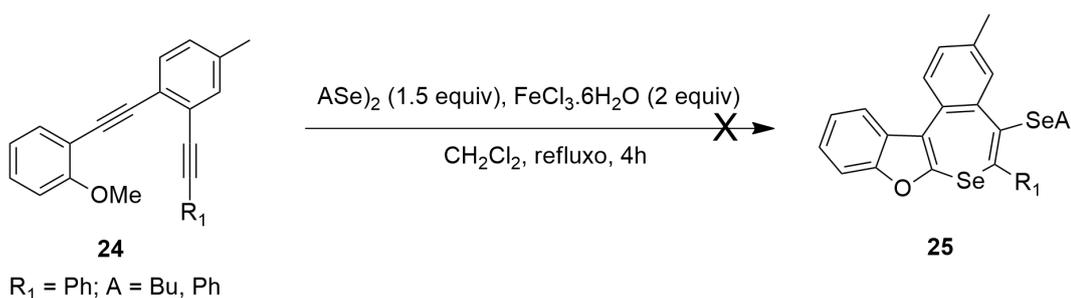
X = Se, Te

R = Me, Bu, *t*-Bu, Hex, Oct, Ph, TMS

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A síntese de selênio-heterociclos contendo cinco membros é muito explorada na literatura, por outro lado, existem poucos relatos tratando da síntese destes compostos contendo seis ou mais membros. Neste contexto, propôs-se inicialmente a síntese dos selênio-heterociclos de sete membros **25** via um processo de ciclização em cascata envolvendo arildiino **24**, disselenetos de diorganoíla e sais de ferro (Esquema 15). Entretanto, todas as tentativas de ciclização testadas utilizando diversas condições não levaram a formação do produto desejado. Uma alternativa para contornar estes resultados inesperados seria a utilização de espécies nucleofílicas de selênio como por exemplo Na_2Se . A seguir serão expostos e discutidos os resultados da preparação dos materiais de partidas utilizados para síntese, a otimização das condições reacionais e o estudo da aplicação da melhor condição a diferentes substratos.

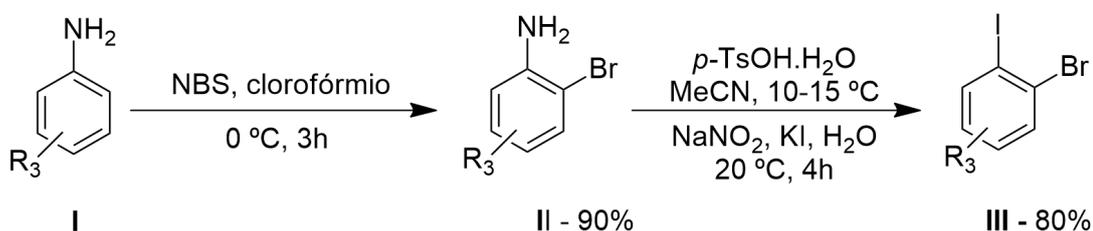
Esquema 15



3.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA 1

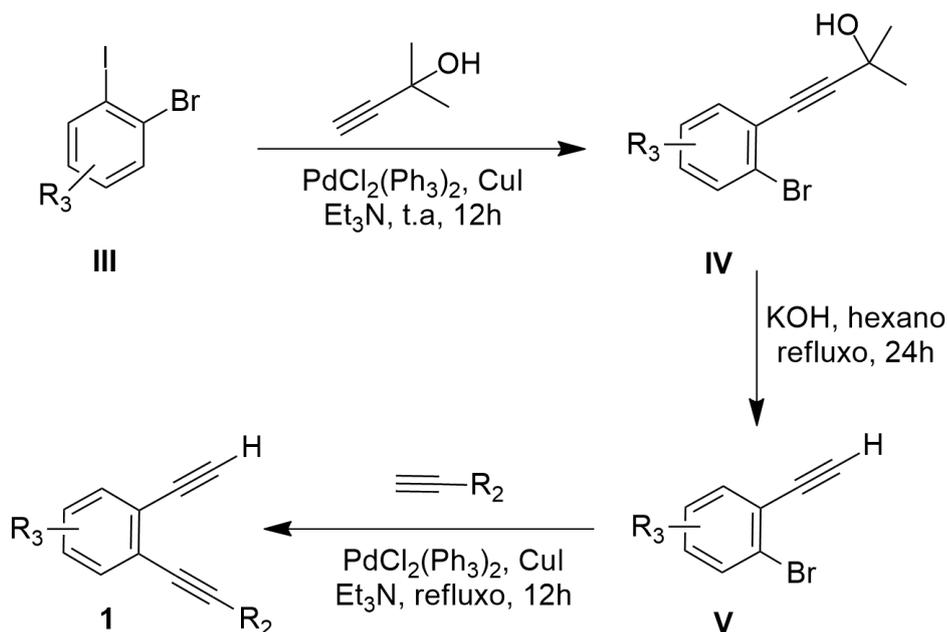
Inicialmente, os brometos de 2-bromoanilina **II** foram preparados a partir das anilinas substituídas **I** por um processo de substituição eletrofílica aromática com NBS, clorofórmio como solvente, temperatura de 0 °C e por um tempo de 3 horas (LEE; ZHOU; OZEROV, 2013); o emprego desta condição reacional forneceu os produtos **II** em rendimentos acima de 90%. Na sequência, os compostos **II** foram empregados como substratos para a síntese dos 1-bromo-2-iodobenzenos **III**, de acordo com a metodologia adequada. As estratégias para a preparação dos 1-bromo-2-iodobenzenos **III**, envolveram a reação do substrato **II** com o ácido *p*-toluenossulfônico à temperatura de 10-15 °C em acetonitrila. Gerou-se uma solução de nitrito de sódio, iodeto de potássio em água e adicionou-se lentamente para formação do sal de diazônio (CHANG et al., 2007) Logo depois a solução foi submetida a 20 °C por 4 hora de reação, após ajustou o pH 9-10 e extraiu-se gerando o produto **III** (Esquema 16).

Esquema 16



Em seguida, os substratos en\u00ednicos **1** foram sintetizados. Partiu-se dos 1-bromo-2-iodobenzenos **III**, em tr\u00eas etapas reacionais. Primeiramente, os alquinos **IV** foram preparados atrav\u00e9s do acoplamento cl\u00e1ssico do tipo Sonogashira (SONOGASHIRA; TOHDA; HAHARA, 1975) e estes, por posterior rea\u00e7\u00e3o de retro-Favorskii (WUTS; GREENE, 2006), forneceram os alquinos terminais **V**. Novamente, foi empregado o acoplamento do tipo Sonogashira no composto **V** frente a triplas terminais conduziu \u00e0 forma\u00e7\u00e3o dos substratos en\u00ednicos **1** (Esquema 17).

Esquema 17



Essa metodologia mostrou-se eficiente em todos os casos e os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons na \u00faltima etapa reacional.

3.2 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO NA SÍNTESE DOS 1*H*-ISOCALCOGÊNIOCROMENOS

Em um estudo sistemático para determinar a melhor condição experimental para a obtenção dos produtos 1*H*-isocalcogenocromenos **2**. Para isto, selecionou-se como substratos padrão o composto **1a** e avaliou-se a influência dos parâmetros reacionais - solvente, tempo reacional, atmosfera e temperatura - bem como das quantidades equivalentes de Se⁰ e NaBH₄. O primeiro ensaio teve como base os estudos prévios realizados em nosso grupo, os qual reporta a efetividade do comportamento de selênio frente a boro hidreto de sódio (PISTOIA et al., 2019).

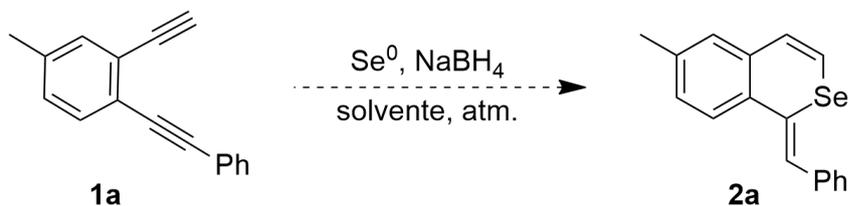
Assim, adicionamos o Se⁰ (2 equivalentes) a uma solução de DMF (2 mL); logo adicionou-se NaBH₄ (3 equivalentes) a temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. Após 1h de reação, o substrato **1a** (0,25 mmol) foi adicionado em álcool etílico tratado e aqueceu a 75 °C por 24h, monitorou-se o comportamento por cromatografia em camada delgada (CCD). Nesta condição, o material de partida **1a** não foi consumido, por isso, ele foi deixado por mais 24h para reagir e novamente foi realizada uma nova cromatografia delgada (CCD), que formou o produto em 45% de rendimento. Satisfeitos com o resultado acima, repetimos a reação descrita, porém não abrimos o sistema para realizar a (CCD) e após 48 horas ela foi extraída. Logo concluímos que a reação ao contato do ar atmosférico faz com que diminua o rendimento. A atmosfera inerte mostrou-se essencial para a condição, e formou o produto **2a** em 51% (Tabela 3.1, linha 1). Quando se utilizou álcool etílico P.A. absoluto, nas mesmas condições, o resultado foi mais promissor e assim, 72% do produto (Tabela 3.1, linha 2). Em sequência, um estudo de temperaturas foi realizado. Quando utilizada a temperatura ambiente, o produto não se formou, todo material de partida **1a** sobrou. Nesta temperatura, foram necessárias 96h para formação do produto em 56%. Quando a reação foi submetida a 90 °C obtemos em 57% o produto **2a** (Tabela 3.1, linha 3-5).

Em seguida foi testada a quantidades de solventes, o seguinte estudo mostrou que com a ausência de etanol na reação não há formação do produto. Ademais, observou-se que quando aumentadas ou diminuídas as quantidades de DMF e álcool etílico não houve melhoras no rendimento (Tabela 1, linhas 6-10). Observou que o etanol P.A. aumentou o rendimento significativamente. Com o intuito de aumentar o rendimento, adicionou-se 1 mL de H₂O, porém não formou o produto **2a**, e não foi possível recuperar o material de partida **1a** (Tabela 1, linhas 11).

Dando continuidade aos estudos para obtenção da melhor condição de ciclização após o estudo dos solventes, houve decréscimo de rendimento quando as quantidades de Se⁰ e NaBH₄ foram alteradas. À medida que a quantidade de Se⁰ foi reduzida de 2 para 1,5 equivalentes, a formação do produto se deu em 67%. Quando se diminuiu a quantidade de 3 equivalentes de NaBH₄ para 1,4 equivalentes, obteve-se o produto em 68%. Percebemos que a reação em ambos casos quando foi aumentado a

equivalências Se^0 e NaBH_4 resultou no decréscimo dos rendimentos (Tabela 1, linhas 12-17). Estudamos o efeito de outro sal sem ser gerado *in-situ* (Li et al., 2019). De qualquer maneira, não houve a formação do produto **2a**.

Tabela 3.1 – Influência das condições de reação na síntese do produto **2a** ^a.



	Se^0 (eq.)	NaBH_4 (eq.)	DMF (mL)	EtOH (mL)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	2	3	2	3	48	75	51 ^b
2	2	3	2	3	48	75	72 ^c
3	2	3	2	3	48	25	0
4	2	3	2	3	96	25	56
5	2	3	2	3	48	90	57
6	2	3	-	3	24	75	48
7	2	3	-	3	48	75	61
8	2	3	3	-	48	75	0
9	2	3	1	5	48	75	traços
10	2	3	5	1	48	75	70
11	2	3	2	2	48	75	- ^d
12	2	6	2	3	16	75	39
13	2	6	2	3	48	75	57
14	2	2,4	2	3	48	75	68
15	1,5	3	2	3	48	75	67
16	2,5	3	2	3	48	75	58
17	-	-	2	3	48	75	0 ^e
18	2	3	2	3	52	75	69
19	2	3	2	3	40	75	64
20	2	3	2	3	48	75	54 ^f

^a Reação foi realizada por adição de NaBH_4 a uma solução de Se^0 em DMF, a temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. Após 1h, adicionou-se o substrato **1a** (0,25 mmol) em EtOH P.A. e reagiu-se a 75 °C. ^b EtOH tratado. ^c Estrutura determinada por raio X. ^d Adicionou-se $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. ^e Adicionou-se H_2O (1 mL). ^f Adicionou-se o EtOH após 5 min adicionou o substrato **1a**.

Diante dos resultados, quando variaram as quantidades de solventes selênio e boro hidreto de sódio, foi estudado o tempo reacional, tendo em vista que com tempos inferiores ou superiores a 48h a rentabilidade das reações passa a reduzir os rendimentos (Tabela 3.1, linha 18 e 19). O último ensaio que adicionamos 3 mL de etanol e deixou 5 minutos de reação; após adicionamos o material de partida **1a**, formando o produto em

apenas 54% (Tabela 3.1, linha 20). A análise dos resultados experimentais descritos na tabela 3.1, nos levou a concluir que a melhor condição de ciclização para a formação do 1*H*-isocalcogenocromenos **2** consiste no uso do substrato **1a** (0,25 mmol), Se^o (2 equivalentes), NaBH₄ (3 equivalentes), utilizando como solventes DMF (2 mL) e etanol P.A, a 75 °C por 48h sob atmosfera inerte.

3.3 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DOS ENINOS **1**, MEDIADAS POR SELENETO DE SÓDIO

Diante das condições otimizadas e com o intuito de avaliar a abrangência e eficiência desta metodologia, estenderam-se essas condições para outros substratos **1** previamente preparados. Os resultados encontram-se na Tabela 3.2. Conforme mostrado na Tabela 3.2, aparentemente os substratos com grupo aril sem substituintes (R₂), substituído com hidrogênio (R₁) e substituído com uma metila (R₃) no C-6 demonstraram rendimentos semelhantes em relação ao produto **2a**, porém o produto **2b** demonstrou mistura de isômeros E e Z, e não foi possível separar os isômeros (Tabela 3.2, linha 1 e 2). Quando o (R₂) foi substituído com grupo aril com grupo doador (*o*-Me, *m*-Me e *p*-Me) levaram a formação do produto em moderados a bons rendimentos (Tabela 3.2, linhas 3-5). No entanto, quando se utilizou um grupamento doador de elétrons forte (*o*-OMe, *m*-OMe e *p*-OMe) seus produtos foram formados com 64, 78 e 74% de rendimento (Tabela 3.2, linhas 6-8). Por outro lado, retiradores de elétrons (*o*-Cl e *p*-Cl) levaram a formação dos respectivos produtos em bons rendimentos (Tabela 3.2, entradas 9-10). Esses resultados nos mostram que a reação parece ser sensível aos efeitos eletrônicos e estéricos.

Quando o substrato **1k**, substituído com grupamento tiofeno como um substituinte heterocíclico, obtivemos o produto em 68% de rendimento em 50 horas de reação (Tabela 3.2, linha 11). Além disso, escolhemos um grupamento volumoso (β -naftil) que levou a formação do produto **2i** em 80% (Tabela 3.2, linha 12). A metodologia empregada frente a um grupo alquila foi introduzido como substituinte (R₂); ela reagiu sob as condições mais elevadas para a formação, mas apenas 52% do produto **2m** foram obtidos (Tabela 3.2, linha 13). No entanto, quando substituímos (R₃) no C-7 do anel aromático com grupamentos retiradores de elétrons (F, Cl e CF₃) houve a formação dos respectivos produtos em bons rendimentos (Tabela 3.2, linha 14-16). Substituído por um grupo doador de elétrons forte (OMe) formou o produto **2q**, porém não foi possível purificar para obtenção do produto puro. Com os substituintes (NO₂ e Br), não se formaram os respectivos produtos (Tabela 3.2, linhas 17-19). Por fim, estudou-se a viabilidade da reação com a utilização de Na₂S e Na₂Te para a obtenção dos produtos **2t-2u** (Tabela 3.2, linhas 20-21). Todos os compostos obtidos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como, espectrometria de massas de alta

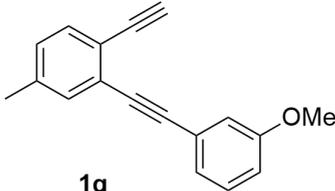
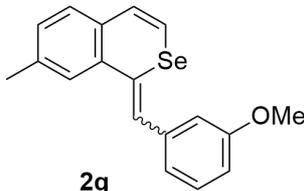
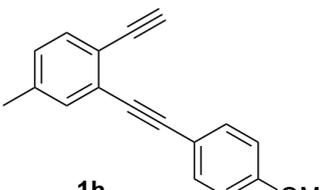
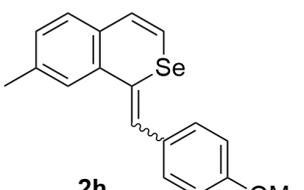
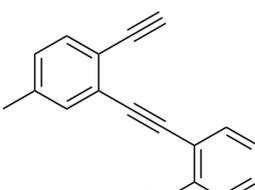
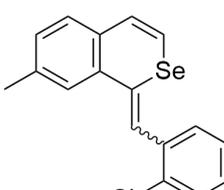
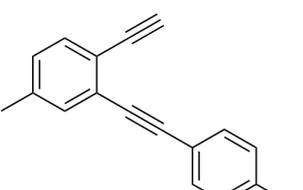
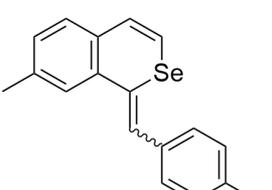
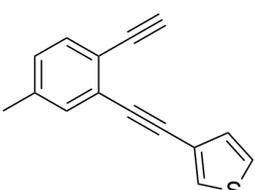
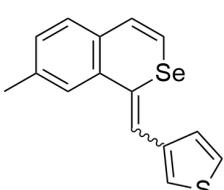
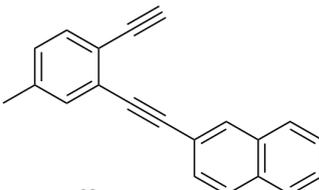
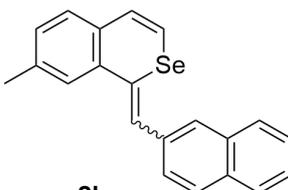
resolução ou análise elementar.

Tabela 3.2 – Síntese dos 1*H*-isocalcogênocromenos **2**.

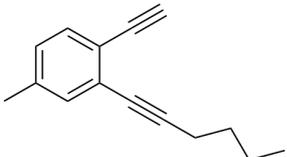
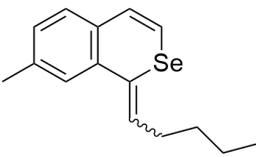
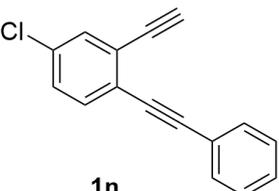
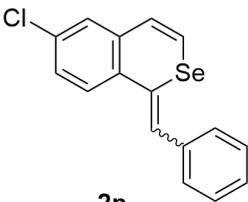
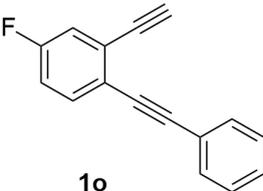
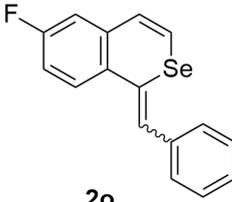
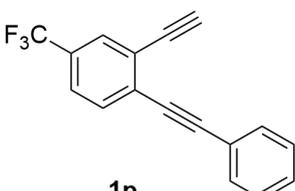
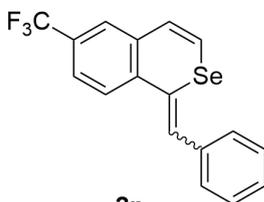
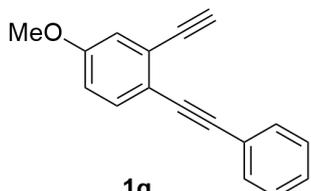
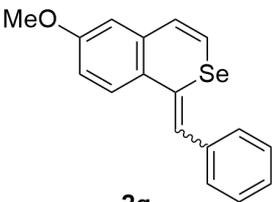
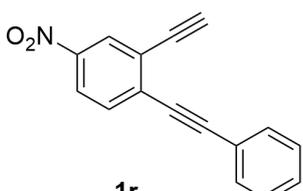
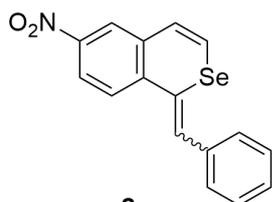
Y = Se⁰, S₈, Te⁰

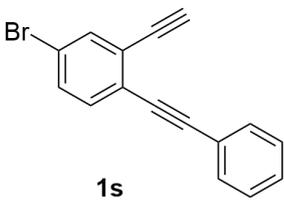
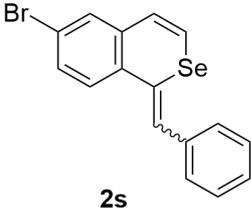
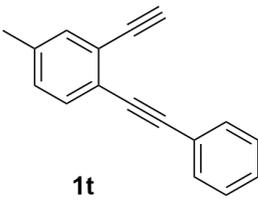
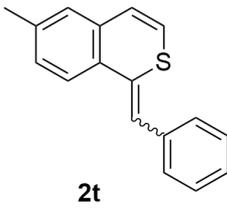
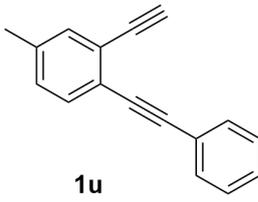
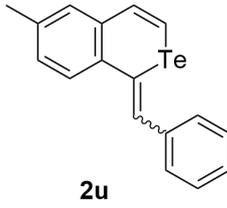
#	Substrato 1	Produto 2	Rend. (%), Horas
1			72%, 48h ^b
2			70%, 48h E/Z (0.4:1)
3			58%, 48h E/Z (0,8:1)
4			85%, 48h
5			72%, 48h E/Z (0.8:1)
6			64%, 48h E/Z (0.5:1)

(continuação)

#	Substrato 1	Produto 2	Rend. (%), Horas
7	 1g	 2g	78%, 48h E/Z (0.7:1)
8	 1h	 2h	74%, 48h E/Z (0.5:1)
9	 1i	 2i	74%, 48h E/Z (0.8:1)
10	 1j	 2j	80%, 48h E/Z (0.6:1)
11	 1k	 2k	68%, 50h ^c E/Z (1:0,7)
12	 1l	 2l	80%, 48h E/Z (0.5:1)

(continuação)

#	Substrato 1	Produto 2	Rend. (%), Horas
13	 1m	 2m	52%, 52h ^c
14	 1n	 2n	79%, 50h
15	 1o	 2o	80%, 50h ^d
16	 1p	 2p	81%, 50h ^b
17	 1q	 2q	52%, 48h
18	 1r	 2r	-

			(conclusão)
#	Substrato 1	Produto 2	Rend. (%), Horas
19			-
20			63%, 48h
21			-

^a Reação foi realizada por adição de NaBH₄ (3 equiv.) a uma solução de Se⁰ (2 equiv.) em DMF (2 mL), a 50 °C, sob atmosfera inerte. Após 1h, adicionou-se o substrato **1** (0,25 mmol) em EtOH P.A. (3 mL) e reagiu-se a 75 °C. ^b Reação em larga escala, substrato **1** (6 mmol). ^c Utilizou-se (3,5 equiv.) NaBH₄ e (2,5 equiv.) Se⁰ a 90 °C. ^d Produto comprovado por raio X.

Com intuito de explorar a versatilidade do 1-benzilideno-6-metil-1*H*-isoselenocromeno **2a**, realizamos um acoplamento selênio-hidrogênio no produto **2a**, na qual se usou dióxido de selênio como fonte de Selênio. Essa metodologia já havia sido aplicado em anilinas por Zhou e colaboradores no ano de 2019 (REN et al., 2019). As reações foram realizadas da seguinte forma: 1-benzilideno-6-metil-1*H*-isoselenocromeno (0,25 mmol), ácido arilborônico (1,2 equiv.), SeO₂ (1,2 equiv.) e DMSO (0,5 mL), KI (1,0 equiv.) a 80 °C, 12h (Tabela 3.3). Inicialmente, estudou-se a reação frente a ácido arilborônico não substituído, levando a formação do produto, não foi possível obter toda a conversão do substrato **2a** ao produto **2t**, nem obter os espectros de RMN devido a se degradar rapidamente o produto em coluna cromatográfica (Tabela 3.3, linha 1). Quando o (R₁) do ácido arilborônico foi substituído com grupo doador (*p*-Me) e também por um grupo doador de elétrons forte (*p*-OMe) levaram a formação dos produtos em bons rendimentos (Tabela 3.3, linhas 2-3). No entanto, quando utilizou-se o ácido tifenoborônico-2-il, não observamos a formação do produto (Tabela 3.3, linha 4).

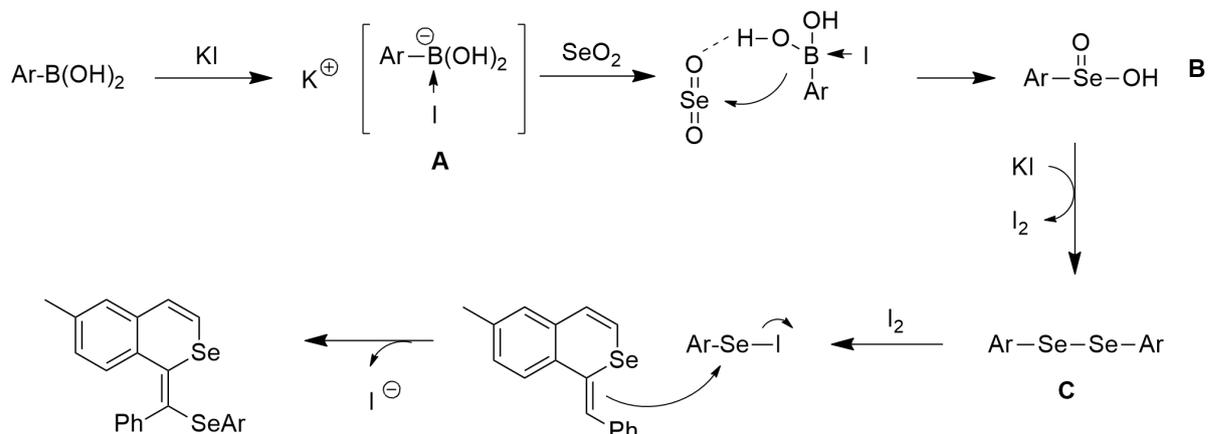
Tabela 3.3 – Reatividade dos 1*H*-isosselêniocromenos **2a** frente SeO₂.

#	Substrato 2a	Ácido Borônico	Produto	Rend. (%) ^b
1				62%
2				72% ^c
3				75%
4				-

^a As reações foram realizadas da seguinte forma: substrato **2a** (0,25 mmol), ácido borônico (1,2 equiv.), SeO₂ (1,2 equiv.) e DMSO (0,5 mL), KI (1,0 equiv.) a 80 °C, 12h. ^b Rendimento do produto isolado por coluna cromatográfica. ^c Estrutura determinada por raio X.

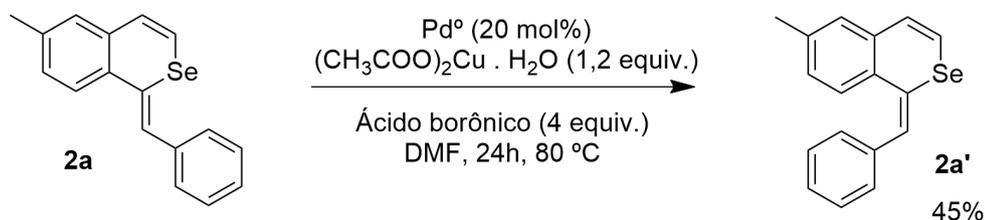
Um mecanismo de reação plausível é sugerido no Esquema 18. Inicialmente, o ácido arilborônico e KI interagem para formar o complexo **A**, então a função aril nucleofílica do ácido arilborônico reage com SeO₂ para dar o intermediário **B** do ácido benzenosselenínico, o intermediário **B** é reduzido por KI para dar o disseleneto **C**. O disseleneto **C** reage com I₂ gerado a partir da oxidação de KI para dar ArSe-I, que reage com o 1*H*-isosseleniocromeno **2a** para dar o produto produto, liberando o ânion iodeto para reciclagem.

Esquema 18 Proposta de mecanismo.



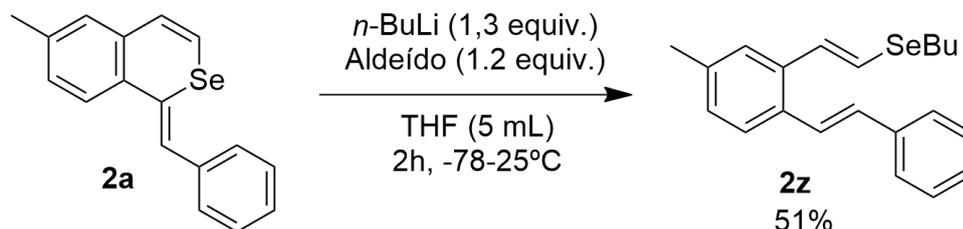
A fim de expandir a versabilidade 1*H*-isoseleniocromeno **2a**, foi testado o acoplamento cruzado do tipo Suzuki sob as condições já estudadas em nosso grupo para diversos compostos. Quando o substrato **2a** foi empregado nessas condições com a utilização do ácido *p*-toluilborônico, não se obteve o produto esperado. Observou-se apenas a conversão do isômero Z à E em 45% de rendimento do produto **2a'**. A razão do baixo rendimento pode ser explicado pela formação do subproduto seleneto formado a partir do ácido borônico no meio reacional (Esquema 19).

Esquema 19

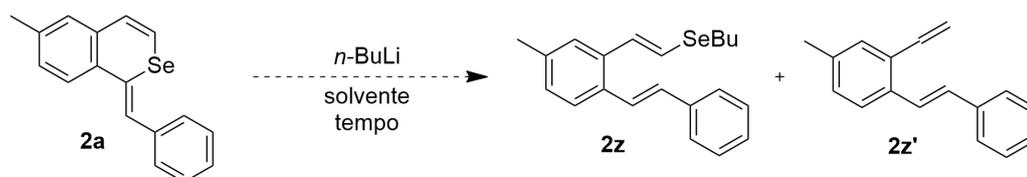


Por fim, realizou-se uma série de experimentos envolvendo reações com *n*-butillítio afim de obter uma nova classe de compostos. O objetivo inicial foi realizar a metalação do substrato **2a**, seguido pela captura de diferentes eletrófilos. O primeiro ensaio foi realizado da seguinte forma: adicionamos o composto **2a** (0,3 mol) a uma solução de THF (5 mL) a -78 °C adicionou-se lentamente o *n*-BuLi (1,3 equiv.), sob atmosfera inerte. Após 10 minutos de reação, o *p*-tolualdeído (1,2 equiv.) foi adicionado e reagiu a 25 °C por 2h. Não foi possível observar o produto com a captura do eletrófilo, mas conseguimos identificar que ocorreu a abertura do anel formando produto butil((*E*)-5-metil-2-((*E*)-estiril)estiril)selano **2z** em 51% de rendimento (Esquema 20).

Esquema 20



Satisfeitos com o produto formado, estudamos a melhor condição reacional para formação do composto **2z** como mostrado na Tabela 3.4 frente *n*-BuLi. No primeiro momento realizou-se a reação sem utilizar o aldeído por 2h, onde não formou o produto desejado, mesmo assim o material de partida **2a** foi recuperado. Quando deixado para reagir por 24h, obtivemos o produto **2z**, porém não conseguimos fazer toda conversão do substrato **2a** em produto (Tabela 3.4, linhas 1-2). A fim de obter o produto **2z** puro, foi aumentado a quantidade em equivalentes de *n*-BuLi, e conseguimos converter todo material de partida em produto quando diminuimos a quantidade de solvente em 12h de reação, obtendo em 56% de rendimento, com aumento o tempo reacional obtivemos um melhor rendimento (Tabela 3.4, linhas 3-5). Ao variar a temperatura a 60 °C formou o produto em 65% de rendimento com misturas de isômeros (Tabela 3.4, linha 6). Aumentando as quantidades de *n*-BuLi com tempos reacionais menores, obtiveram-se misturas de produtos (Tabela 3.4, linhas 7-8).

Tabela 3.4 – Influência das condições de reação na síntese do produto **2z**.

	<i>n</i> -BuLi (equiv.)	DMF (mL)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	1,3	5	2	25	0
2	1,3	5	24	25	- ^b
3	1,5	5	24	25	- ^b
4	1,5	3	12	25	56%
5	1,5	3	24	25	62%
6	1,5	3	16	60	65% ^c
7	1,7	3	16	25	- ^b
8	2	3	2	25	52% ^d
9	2,5	3	3	0	72%
10	3	3	3	25	0%

^a Reação foi pela adição do composto **2a** (0,25 mol) a uma solução de THF a -78 °C e adicionou-se lentamente o *n*-BuLi, sob atmosfera inerte. ^b Mistura não separável por coluna cromatográfica do substrato **2a** e **2z**. ^c Mistura dos isômeros (E + Z). ^d Mistura não separável por coluna cromatográfica dos produtos **2z** e **2z'**.

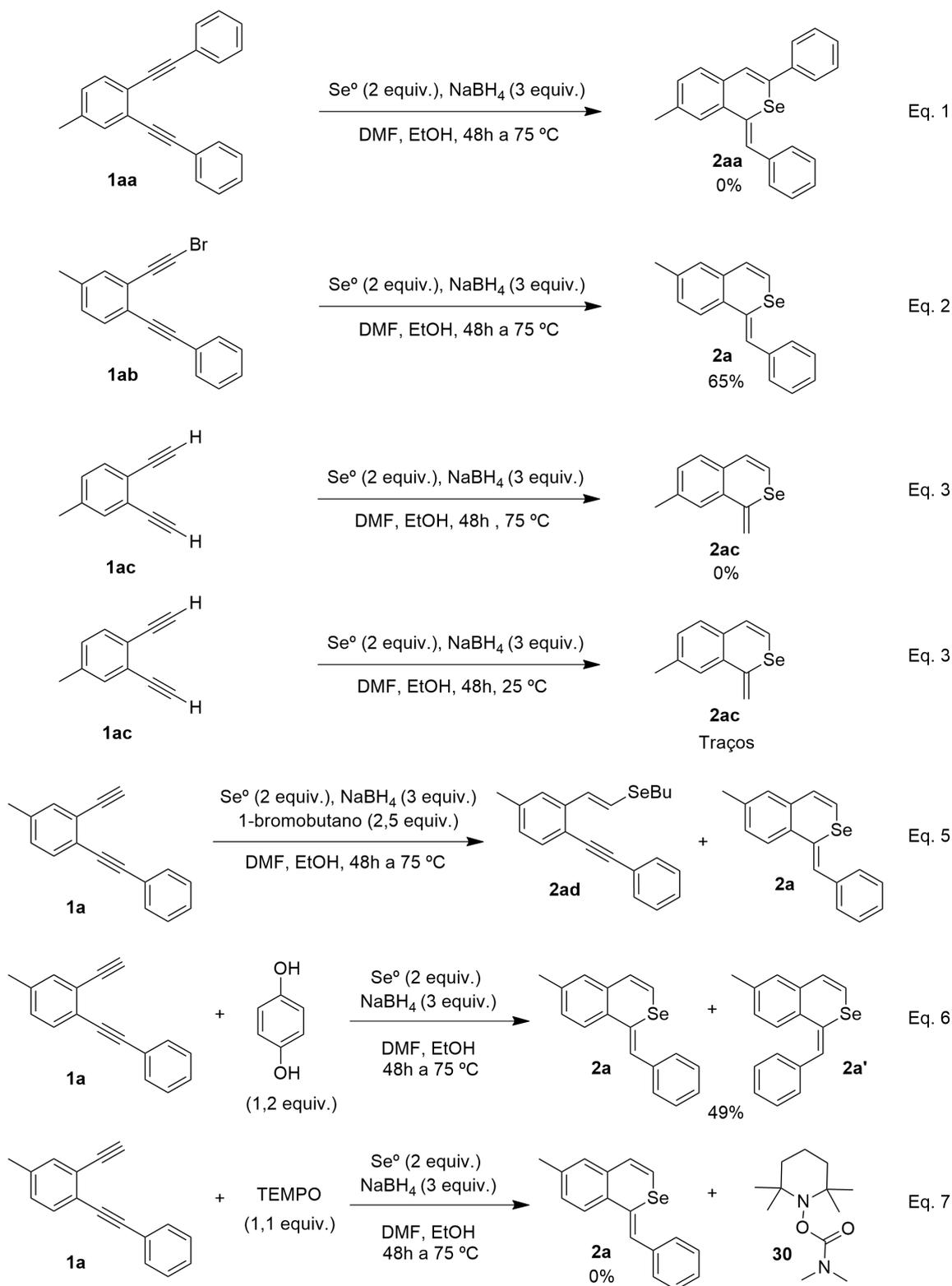
Diante desses resultados já apresentados, acreditamos que a temperatura de reação poderia ser a maior influência à formação do produto desejado assim como as quantidades de organobutilítio. Realizamos a reação sem que a temperatura passasse de 0 °C, e a formação do produto **2z** se deu em 72% (Tabela 3.5, linha 9). Com base nestes ensaios, consideramos que a mistura reacional de 0,3 mmol do substrato **2a** e de 3 mL de THF, a qual reagiu previamente por 10 minutos, seguida da adição de 2,5 equivalentes de *n*-BuLi a -75 °C, que reagiu por 3 horas a temperatura de 0 °C, mostrou-se a melhor condição reacional para esta síntese do composto **2z**.

3.4 ESTUDOS MECANÍSTICOS E PROPOSTA DE MECANISMO PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO 1H-ISOCALCOGENOCROMENO 2

Com o intuito de compreender a natureza do mecanismo do processo de ciclização do substrato **1a**, alguns experimentos adicionais foram realizados. Para investigar o comportamento da espécie eletrofílica dos substratos eninos, realizamos a reação do substrato **1**, substituído (R_1) e (R_2) com grupamento aril. Não houve a formação do produto desejado, e todo material de partida foi recuperado. Ao substituir (R_1) por um haleto (Br) obtivemos 65% de rendimento do produto **2a**. Observou-se que o haleto não ficou incorporado na estrutura (Esquema 21, equações 1 e 2). Em sequência, avaliou-se a efetividade do substrato **1** com duas triplas terminais, onde se testou a 75 e 25 °C, obtendo apenas traços do produto a 0 °C, e o substrato **1ac** foi recuperado (Esquema 21, equações 3 e 4). Nós também investigamos em qual das triplas ocorre o primeiro ataque eletrofílico utilizando 1-bromobutano.

Nesse experimento observamos que o primeiro ataque eletrofílico ocorre na tripla terminal (Esquema 21, equação 5). Além disso, reações promovidas pelo Na_2Se podem gerar um sistema que atue seguindo um mecanismo radicalar. Assim, submetemos o substrato **1a** à condição de reação padrão na presença de um inibidor de radical (hidroquinona) e um removedor de radical (TEMPO). A reação com hidroquinona levou aos produtos **2a** e **2a'** sobrando o material de partida **1a**, com um rendimento total de 63%, retiramos a proporção dos compostos obtidos pelo CG-MS, sendo os rendimentos dos produtos em 49% e do material de partida 14%, enquanto TEMPO levou a decomposição do material de partida, onde formou o produto **26**. Estes resultados sugerem que a possibilidade de um mecanismo radicalar possa ser excluída, pois induzem que a formação do produto se dê de maneira iônica (Esquema 21, equações 6 e 7).

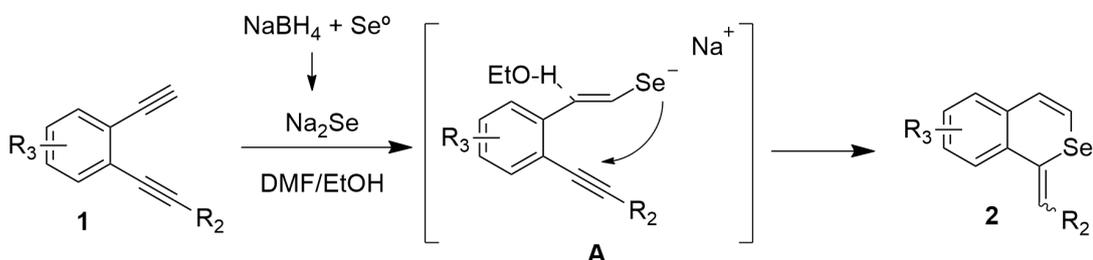
Esquema 21



Considerando os resultados experimentais, que o primeiro ataque eletrofílico se dá na tripla terminal e não se passa por um mecanismo radicalar, elaboramos uma proposta de mecanismo mostrada no Esquema 22. Acreditamos que a formação dos produtos ocorra via um dinucleófilo de seleneto de sódio, promovida por NaBH_4 e Selênio elementar, seguido de uma adição eletrofílica na tripla terminal do composto **1**, gerando o inter-

mediário **A**, que novamente sofre uma adição eletrofílica no carbono mais interno da tripla ligação, levando ao produto **2**, sendo um mecanismo concertado (Esquema 22).

Esquema 22



3.5 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS

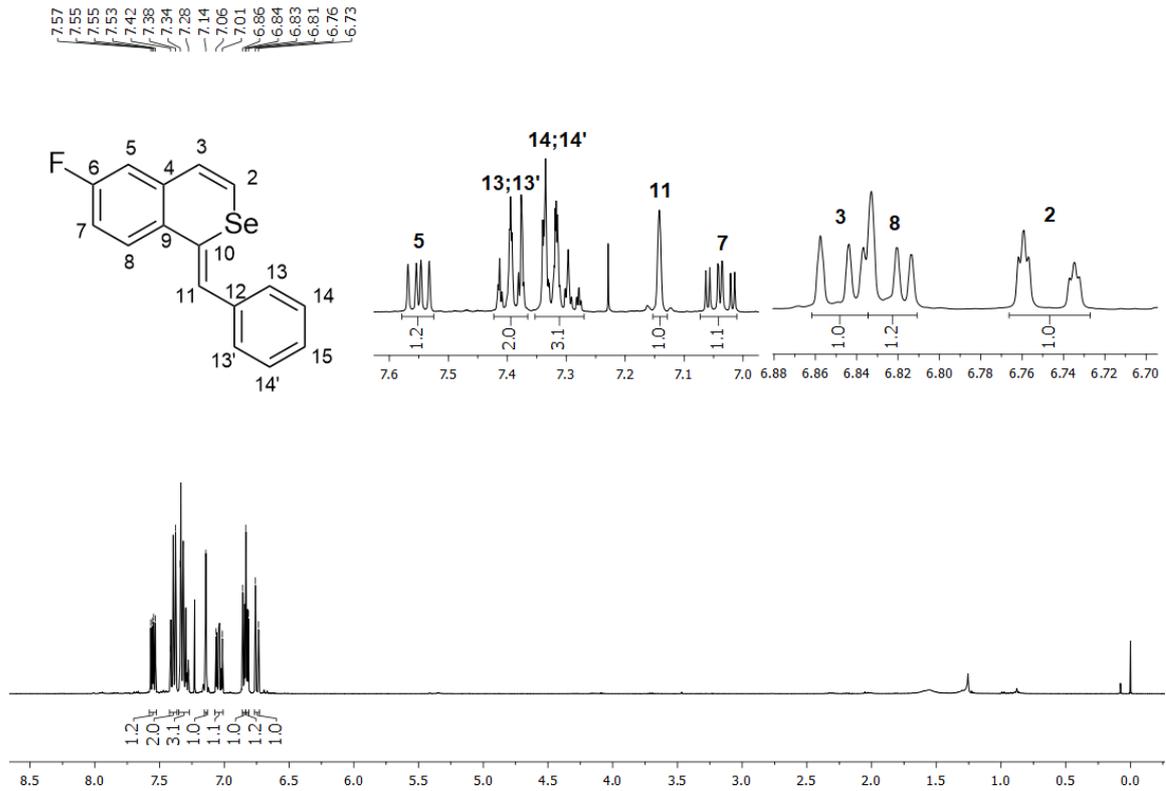
Os compostos dessa dissertação tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

O composto (*Z*)-1-benzilideno-6-fluor-1*H*-isosenocromeno (**2o**) teve seus hidrogênios e carbonos atribuídos através de experimentos de ressonância magnética de uma dimensão como RMN ^1H , RMN ^{13}C e DEPT 135 além de duas dimensões tais como como experimentos ^1H - ^{13}C HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence), ^1H - ^{13}C HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) e ^1H - ^1H COSY (Correlation Spectroscopy), e os mesmos serão discutidos no subcapítulo próximo. Ainda, as estruturas dos compostos **2a**, **2o** e **2v** puderam ser confirmadas por difração de raios-X. O composto **2a** pode ser analisado na Figura 3.5.1, o composto **2o** na Figura 3.5.2 e o composto **2v** na Figura 3.5.3.

3.6 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO (*Z*)-1-BENZILIDENO-6-FLUOR-1*H*-ISOSELENOCROMENO (**2O**)

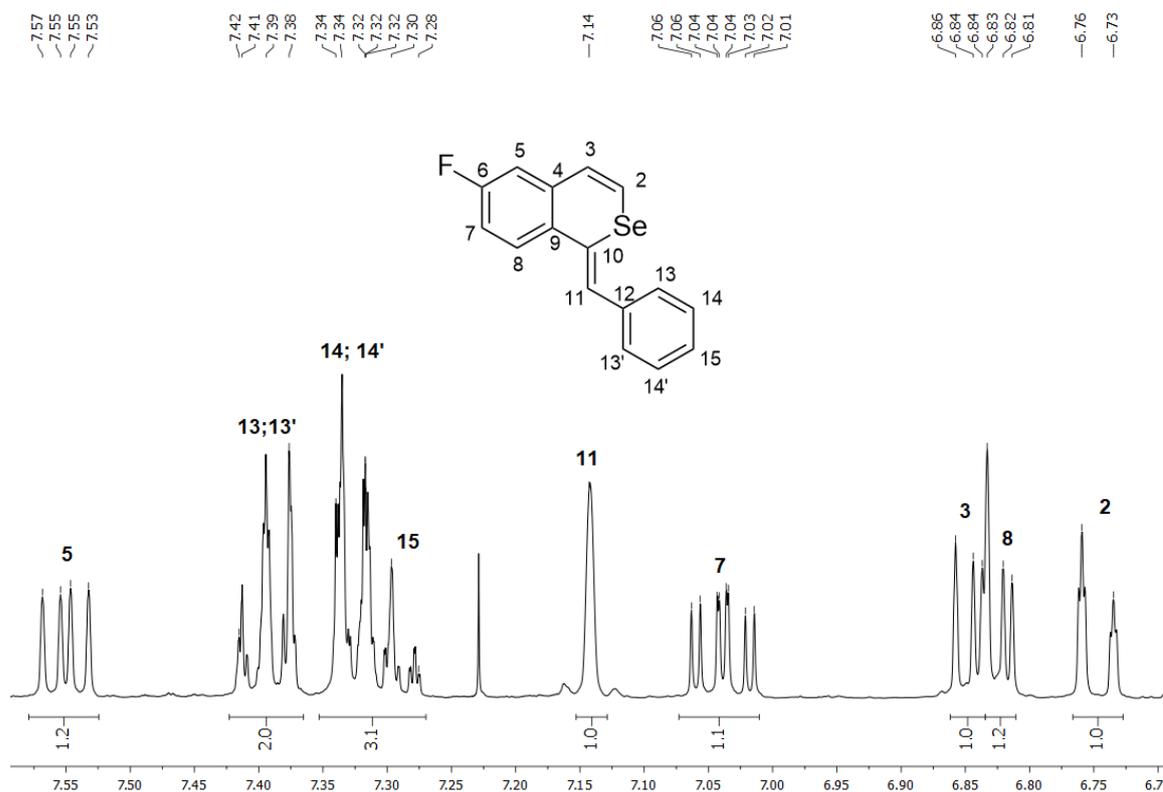
Na sequência, será ilustrado o espectro de RMN de ^1H para o composto **2o**, realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando CDCl_3 como solvente. Na Figura 3.1, junto com a expansão na Figura 3.2, pode-se notar os sinais correspondentes aos hidrogênios, podemos observar um singleto em 7,14 ppm, correspondente ao hidrogênio H-11, o multipletto entre 7,32 e 7,28 ppm que corresponde ao H-15, um multipletto entre 7,34 e 7,32 ppm correspondente ao H-14 e H-14', um multipletto entre 7,42 e 7,38 ppm que corresponde ao H-13 e H-13'.

Figura 3.1 – Estudo do espectro de RMN ^1H do composto **2o** em CDCl_3 a 400 MHz.



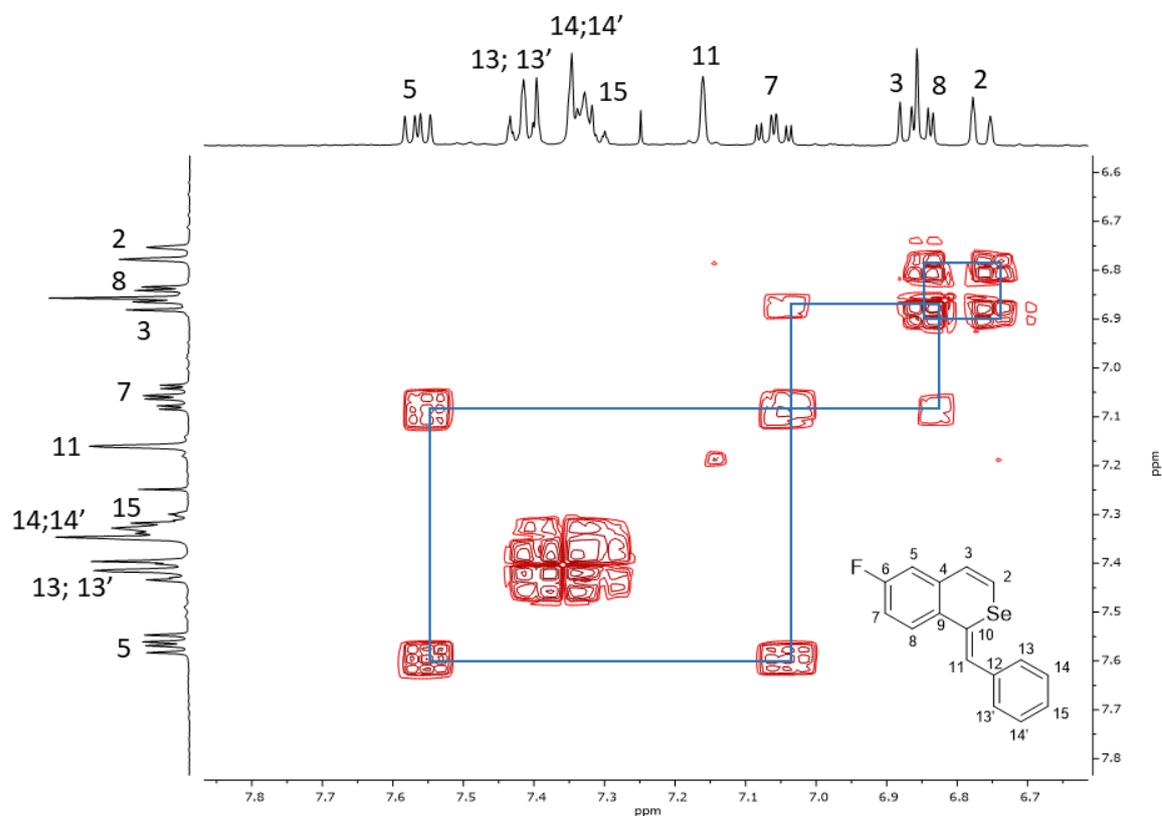
Sabemos que o átomo de fluor desblinda podemos identificar o H-5, tendo como um duplo dubleto com constantes de acoplamento $J = 8,7$ e $5,6$ Hz entre 7,57 e 7,53 ppm, logo o átomo de Selênio blinda identificamos o H-2, um dubleto com constantes de acoplamento $J = 9,8$ Hz em 6,76 e 6,73 ppm, foi possível observar um multiplete entre 7,06 e 7,01 correspondente ao H-7 (Figura 3.2).

Figura 3.2 – Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **2o** em CDCl_3 a 400 MHz.



Na sequência estão demonstrados os espectros de RMN de ^{13}C para o composto **2o**. Neste experimento utilizou-se CDCl_3 como solvente, empregando-se uma frequência de 100 MHz. Na região dos aromáticos, em campo baixo, temos em 164,08, 161,61, 135,26 e 135,20 ppm os picos referentes ao carbono C-6 diretamente ligado ao flúor. Em 128,76 ppm temos o C-13; 13', no pico 128,13 ppm corresponde ao C-14; 14' (Figuras 3.3). Foi realizado o experimento DEPT 135 (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), que mostra os CH e os CH_3 em fases opostas aos CH_2 , comprovando que nossa estrutura não possui CH_2 .

Figura 3.4 – Espectro COSY 2o.



Determinamos alguns carbonos através do experimento de HMQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figuras 3.5). Podemos observar em 115,15, 115,63, 137,63 e 130,06 ppms os respectivos carbonos, C-8, C-7, C-5 e C-11, expandindo o experimento HMQC identificamos o C-15 em 127,51 ppm. (Figura 3.6)

Figura 3.5 – Expansão experimento HMQC do composto **2o**.

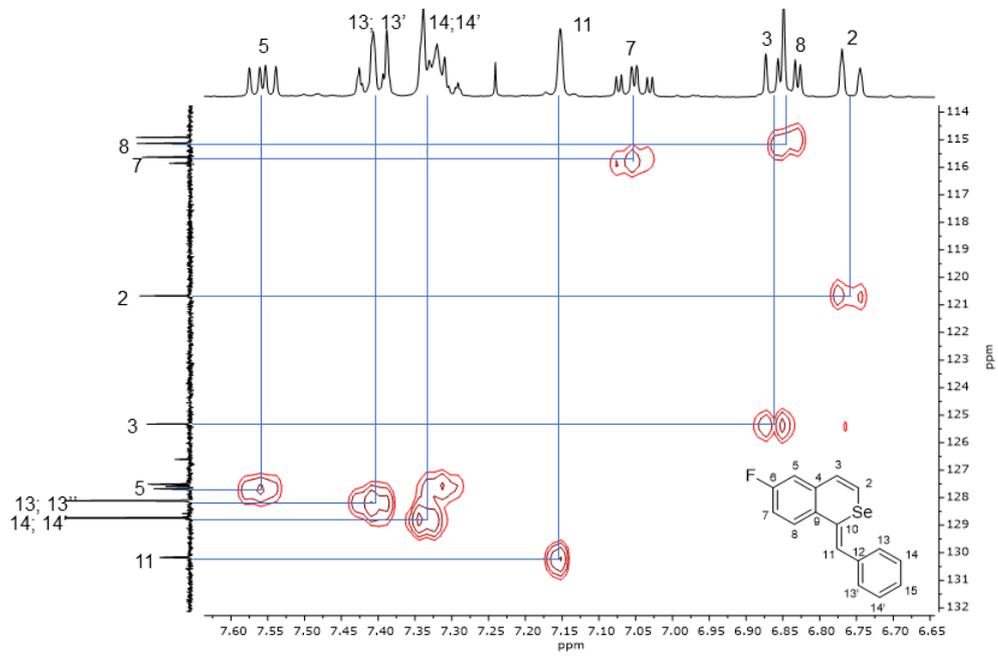
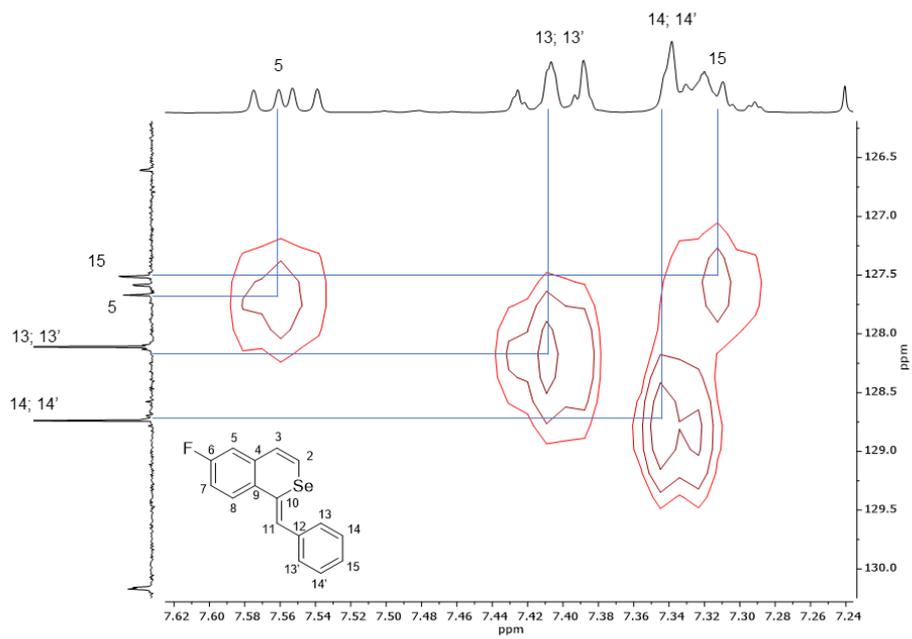


Figura 3.6 – Experimento HMQC do composto **2o**.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Podemos fazer algumas considerações observando os resultados obtidos e os objetivos propostos. Desenvolvemos uma metodologia eficiente para a síntese de 1*H*-isocalcogenocromenos **2** por meio da ciclização eletrofílica dos eninos **1**, com a utilização de um sistema que combina Se⁰ e NaBH₄ para promover um processo ciclização. Esse protocolo se mostrou regioseletivo frente alguns produtos, levando à formação dos heterocíclis desejados via ciclização 6-*exo*-dig. Com o uso do acoplamento frente dióxido de selênio conseguimos incorporar dois átomos de Selênio da estrutura. Na avaliação da versatilidade do protocolo para diferentes substratos, a reação demonstrou-se tolerante a diferentes substituintes no anel aromático, uma vez que tanto grupos neutros, quanto doadores e retiradores de elétrons levaram aos correspondentes produtos em rendimentos que variaram de médios a bons.

Conseguimos a sínteses dos produtos mais volumosos, com tiofeno e grupo alílico de cadeia aberta frente a esta metodologia. Além disso, as metodologias desenvolvidas mostram-se vantajosas, uma vez que o uso de Selênio elementar é relativamente barato. Além de ter fácil manuseio apresenta baixa toxicidade para o meio ambiente. Ademais, os compostos sintetizados durante a realização desse trabalho têm por características serem sólidos ou óleos, sem odores desagradáveis e relativamente estáveis e podem ser armazenados por um intervalo de tempo maior que um ano.

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) vem 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 = duplete de duplete, tt = tripleto de tripleto 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 LCMS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco Recife, Brasil) ou em um ESIFTMS (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. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. O DMF foi destilado e armazenado sob peneira molecular. O Se^o (-100 mesh ALDRICH) e Te^o (-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.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento geral para 4-(2-bromofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (IV):

A um balão de fundo redondo de duas bocas, sob atmosfera de N₂, contendo PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) e Et₃N (25 mL) foram adicionados os 1-bromo-2-iodobenzenos (10,0 mmol) e 2-metilbut-3-in-2-ol (15,0 mmol). A solução resultante foi agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo, foi adicionado CuI (1 mol%) e a mistura reacional foi deixada a agitar a 25 °C durante 12 horas. Após este tempo, a mistura à temperatura ambiente foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (2x20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com NH₄Cl e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia utilizando hexano: acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 62-88%.

5.2.2 Procedimento geral para preparação de alcinos terminais (V):

A uma solução de 4-(2-bromofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (8,0 mmol) em hexano (50 mL), adicionou-se KOH (3,0 equiv). A mistura foi agitada sob refluxo durante 24h. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com NH₄Cl saturado (aq) (20 mL) e água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia usando hexano como o eluente. Rendimento: 65-87%.

5.2.3 Procedimento geral para os eninos 1:

A um balão de fundo redondo de duas bocas, sob atmosfera de N₂, contendo PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) e Et₃N (25 mL) foram adicionados o 1-etinil-2-(feniletinil)benzeno (10,0 mmol) e 2-metilbut-3-in-2-ol (15,0 mmol). A solução resultante foi agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo, foi adicionado CuI (1 mol%) e a mistura reacional foi deixada a agitar a 25 °C durante 12 horas. Após este tempo, a mistura à temperatura ambiente foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (2x20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia utilizando hexano: acetato de etila (99:1) como eluente. Rendimento: 50-88%.

5.2.4 Procedimento geral para 1*H*-isocalcogenocromenos 2a-2t:

Em um tubo de Schlenk, sob uma atmosfera de N₂, contendo DMF (2 mL), adicionou-se Se^o (2 equiv.) e NaBH₄ (3 equiv.). A solução resultante foi agitada a 50 °C durante 50 minutos. Após este período, adicionou-se o substrato **1** (0,25 mmol) a temperatura de 25 °C e agitou-se a mistura reacional durante o tempo indicado a temperatura de 75 °C.

A mistura foi dissolvida em acetato de etila (10 mL), lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), seca com MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, com hexano como o eluente para proporcionar o produto **2**. Rendimentos 52-81%.

5.2.5 Procedimento geral para reatividade dos 1*H*-isocalcogenocromenos 2v-2y:

Em um tubo de Schlenk, sob uma atmosfera de ar, contendo DMSO (0,5 mL), adicionou-se os substratos 1*H*isoselenocromeno (0,25 mmol), se adicionou o ácido borônico (1,2 equiv.), SeO₂ (1,2 equiv.) e por último o KI (1,0 equiv.). A solução resultante foi agitada a 80 °C durante 12 horas.

A mistura foi dissolvida em acetato de etila (10 mL), lavada com uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL), seca com MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, com hexano como o eluente para proporcionar o produto **2v-2y**. Rendimentos 62-73%.

1-benzilideno-6-metil-1*H*-isoselenocromeno (2a').

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,034 g (45%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,51-7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,39-7,33 (m, 4H); 7,28-7,27 (m, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,16-7,14 (m, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,87-6,84 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H); 6,66-6,63 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H); 2,35 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 138,45; 137,34; 133,17; 129,87; 129,73; 129,37; 128,77; 128,08; 127,91; 127,21; 126,11; 125,37; 118,40; 20,90. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 299,0339; encontrado: 299,0335.

1-benzilideno-6-metil-1*H*-isoselenocromeno (2a).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,053 g (72%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,51-7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,39-7,33 (m, 4H); 7,28-7,27 (m, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,16-7,14 (m, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,87-6,84 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H); 6,66-6,63 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H); 2,35 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 138,45; 137,34; 133,17; 129,87; 129,73; 129,37; 128,77; 128,08; 127,91; 127,21; 126,11; 125,37; 118,40; 20,90. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 299,0339; encontrado: 299,0339.

1-benzilideno-7-metil-*H*-isoselenocromeno (2b).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,052 g (70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,59-7,56 (m, 2H); 7,44-7,38 (m, 4H); 7,32-7,28 (m, 2H); 6,73-6,71 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H); 6,53-6,50 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 2,33 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142,09; 136,43; 136,27; 134,57; 133,63; 128,98; 128,08; 127,70; 127,60; 125,79; 125,74; 125,52; 125,41; 116,56; 21,19. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 299,0339; encontrado: 299,0339.

7-metil-1-(2-metilbenzilideno)-1*H*-isoselenocromeno (2c).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,045 g (58%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,54-7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,23-7,12 (m, 9H); 7,06-7,04 (m, 1H); 6,96 (s, 1H); 6,88-6,83 (m, 2H); 6,64-6,62 (d, $J = 6,64$ Hz, 1H); 6,59-6,56 (d, $J = 6,59$ Hz, 1H); 2,39 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,28 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138,65; 138,46; 136,62; 136,53; 133,38; 131,03; 130,10; 129,92; 129,67; 129,41; 129,38; 129,01; 128,70; 128,53; 128,46; 127,92; 127,89; 127,83; 127,22; 125,89; 125,72; 125,40; 125,22; 21,48; 20,93; 19,94; 19,92. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 313,0495; encontrado: 313,0490.

7-metil-1-(3-metilbenzilideno)-1*H*-isoselenocromeno (2d).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0,091 g (85%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,47 (s, 2H); 7,43-7,41 (m, 4H); 7,32-7,28 (m, 4H); 7,15-7,13 (d, $J = 7,4$ Hz 2H); 2,44 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149,76; 138,54; 136,25; 128,80; 128,36; 126,77; 126,05; 123,15; 21,41. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 313,0495; encontrado: 313,0493.

7-metil-1-(4-metilbenzilideno)-1*H*-isoselenocromeno (2e).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,056 g (72%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,50-7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,26-7,11 (m, 12H); 7,04-7,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,94-6,85 (m, 3H); 6,66-6,58 (m, 2H); 2,38 (s, 2H); 2,36-2,36 (s, 5H); 2,35 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138,63; 138,29; 137,1; 134,46; 133,04; 130,70; 129,79; 129,66; 129,49; 129,25; 128,96; 128,76; 128,74; 128,69; 126,83; 126,09; 125,93; 125,41; 118,49; 117,28; 21,45; 21,30; 20,91. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 313,0495; encontrado: 313,0489.

1-(2-metoxibenzilideno)-7-metil-1*H*-isoselenocromeno (2f).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,052 g (64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,53-7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,30-7,27 (m, 4H); 7,16-7,10 (m, 2H); 7,04-6,97 (m, 2H); 6,94 (s, 1H); 6,90-6,84 (m, 3H); 6,66-6,63 (d, $J = 9,9$, 1,1 Hz, 1H); 6,60-6,58 (d, $J = 9,8$, 1,2 Hz, 1H); 3,82 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,37 (s, 1H); 2,35 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159,38; 138,72; 138,62; 138,52; 133,14; 129,89; 129,75; 129,45; 129,34; 129,08; 128,62; 126,05; 125,89; 125,38; 121,45; 121,38; 118,49; 117,28; 114,00; 113,94; 113,30; 113,22; 55,28; 21,46; 20,94. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{OSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329,0445; encontrado: 329,0439.

1-(3-metoxibenzilideno)-7-metil-1*H*-isoselenocromeno (2g).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,061 g (78%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,52 (d, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,43-7,28 (m, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,18-7,04 (m, 5H); 6,96-6,84 (m, 5H); 6,69-6,66 (dd, $J = 9,7$, 1,2 Hz, 1H); 6,63-6,63 (dd, $J = 9,8$, 1,1 Hz,

1H); 3,83 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 2,36 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159,38; 138,72; 138,62; 138,52; 133,14; 129,89; 129,75; 129,45; 129,34; 129,08; 128,62; 126,05; 125,89; 125,38; 121,45; 121,38; 118,49; 117,28; 114,00; 113,94; 113,30; 113,22; 55,28; 21,46; 20,94. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{OSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329,0445; encontrado: 329,0490.

1-(4-metoxibenzilideno)-7-metil-1*H*-isoselenocromeno (2h).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,060 g (74%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,47-7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,30-7,26 (m, 3H); 7,16-7,08 (m, 3H); 7,02-7,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,92-6,88 (m, 4H), 6,85 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,64-6,62 (dd, $J = 9,8, 1,2$ Hz, 1H); 6,59-6,56 (dd, $J = 9,8, 1,1$ Hz, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,36 (s, 2H); 2,34 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158,70; 138,58; 138,12; 132,95; 132,06; 130,61; 130,18; 130,10; 130,05; 130,00; 129,74; 129,63; 129,58; 129,30; 129,19; 129,11; 128,60; 126,12; 125,96; 125,90; 125,82; 125,67; 125,37; 118,38; 117,17; 113,45; 55,22; 21,41; 20,87. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{OSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329,0445; encontrado: 329,0435.

1-(2-clorobenzilideno)-7-metil-1*H*-isoselenocromeno (2i).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,061 g (74%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,56-7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,43-7,38 (m, 4H); 7,31-7,22 (s, 6H); 7,19-7,13 (m, 2H); 7,07-7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,91-6,86 (t, 2H); 6,66-6,63 (dd, $J = 9,8, 1,2$ Hz, 1H); 6,60-6,58 (dd, $J = 9,7, 1,2$ Hz, 1H); 2,39 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138,85; 138,80; 135,54; 133,75; 131,22; 130,98; 130,41; 130,00; 129,85; 129,81; 129,71; 129,71; 129,56; 129,48; 128,78; 128,69; 126,16; 126,01; 125,97; 125,83; 125,37; 125,27; 118,11; 116,90; 21,48; 20,94. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 332,9949; encontrado: 332,9953.

1-(4-clorobenzilideno)-7-metil-1*H*-isoselenocromeno (2j).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,066 g (80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,51-7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,38-7,35 (m, 4H); 7,30-7,27 (m, 4H); 7,20-7,15 (m, 3H); 7,13 (s, 1H); 7,08-7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,94-6,91 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 6,89 (s, 1H); 6,69-6,67 (dd, $J = 9,7, 1,2$ Hz); 6,64-6,61 (dd, $J = 9,7, 1,1$ Hz); 2,40 (s, 2H); 2,37 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138,70; 135,58; 132,92; 132,71; 130,57;

130,02; 130,02; 129,96; 129,96; 129,91; 129,91; 129,81; 129,81; 129,58; 129,36; 129,36; 128,96; 128,70; 128,21; 127,52; 126,20; 126,05; 125,85; 125,34; 118,04; 116,83; 21,50; 20,98. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{17}H_{13}ClSe$ $[M + H]^+$: 332,9949; encontrado: 332,9941.

3-((7-metil-1*H*-isoselenocromen-1-ilideno)metil)tiofeno (2k).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,051 g (68%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,52-7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,37-7,35 (m, 1H); 7,31-7,29 (m, 2H); 7,22-7,10 (m, 7H); 7,05-7,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,91-6,85 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H); 6,74-6,71 (dd, $J = 9,8, 1,2$ Hz, 1H); 6,69-6,66 (dd, $J = 9,7, 1,1$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,34 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 138,74; 138,44; 138,40; 138,28; 132,91; 131,42; 130,58; 129,99; 129,79; 129,46; 129,25; 129,10; 129,08; 128,95; 127,05; 126,94; 126,05; 125,90; 125,42; 124,92; 124,80; 123,45; 123,24; 122,71; 122,00; 118,19; 116,99; 21,47; 20,90. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{12}SSe$ $[M + H]^+$: 304,9903; encontrado: 304,9908.

7-metil-1-(naftalen-2-ilmetileno)-1*H*-isoselenocromeno (2l).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,059 g (68%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,99-7,96 (m, 2H); 7,86-7,79 (m, 4H); 7,67-7,62 (m, 3H); 7,55 (s, 1H); 7,50-7,41 (m, 7H); 7,18-7,05 (m, 2H); 6,97 (s, 1H); 6,87-6,82 (m, 2H); 6,60-6,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 6,54-6,52 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 2,40 (s, 2H); 2,37 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 138,70; 138,60; 134,61; 134,57; 133,65; 133,40; 131,41; 131,05; 130,63; 130,43; 129,99; 129,72; 129,55; 129,47; 128,97; 128,50; 128,34; 128,28; 126,51; 126,41; 126,34; 126,11; 126,01; 125,85; 125,78; 125,74; 125,70; 125,25; 125,00; 124,71; 124,69; 119,05; 117,82; 21,49; 20,96. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{21}H_{16}Se$ $[M + H]^+$: 349,0495; encontrado:.

7-metil-1-pentilideno-1*H*-isoselenocromeno (2m).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,036 g (52%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,66-7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,55 (s, 2H); 7,29-7,25 (m, 2H); 2,77-2,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 2,48 (s, 3H); 1,72-1,64 (quin, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,44-1,34 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,96-0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 139,47; 134,47; 132,21; 131,96; 128,05; 127,48; 127,22; 127,07; 126,58; 126,03; 35,74; 33,53; 22,38; 21,58; 13,93. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{18}Se$ $[M + H]^+$: 279,0652; encontrado:.

1-benzilideno-6-cloro-1*H*-isoselenocromeno (1n).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,062 g (79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,51-7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,41-7,38 (m, 2H); 7,34-7,28 (m, 4H); 7,17 (s, 1H); 7,12-7,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 6,84-6,82 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 6,75-6,72 (dd, $J = 9,8, 1,2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136,79; 134,77; 134,37; 130,52; 130,39; 128,79; 128,67; 128,65; 128,14; 127,60; 127,01; 126,51; 125,08; 120,69. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 318,9795; encontrado: 318,9795.

1-benzilideno-6-fluor-1*H*-isoselenocromeno (1o).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,748 g (80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,63-7,59 (m, 1H); 7,48-7,44 (m, 2H); 7,40-7,34 (m, 3H); 7,20 (s, 1H); 7,12-7,07 (m, 1H); 6,92-6,87 (m, 2H); 6,82-6,79 (dt, $J = 9,8, 0,9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164,14; 161,67; 136,96; 135,35; 135,27; 130,12; 128,83; 128,19; 127,70; 127,61; 127,57; 126,74; 125,38; 125,36; 120,75; 115,91; 115,70; 115,22; 115,00. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 303,0049; encontrado: 303,0088.

1-benzilideno-6-(trifluormetil)-1*H*-isoselenocromeno (1p).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,061 g (81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,68-7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,59-7,56 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H); 7,43-7,39 (m, 3H); 7,36-7,33 (m, 3H); 7,25 (s, 1H); 6,96-6,93 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 6,81-6,78 (dd, $J = 9,8, 1,2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136,55; 133,77; 132,34; 130,65; 130,32; 128,91; 128,19; 127,90; 126,22; 125,91; 125,90; 125,87; 125,84; 125,37; 125,27; 125,21; 125,18; 122,56; 121,11. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 353,0056; encontrado: 303,0061.

1-benzilideno-6-metil-1*H*-isotiocromeno (2t).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,040 g (63%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,63-7,61 (m, 1H); 7,57-7,55 (m, 2H); 7,43-7,41 (m, 2H); 7,39-7,37 (m, 1H); 7,35-7,32 (m, 3H); 7,27 (s, 1H); 7,08-7,05 (m, 1H); 2,32 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 143,65; 140,08; 134,36; 133,02; 132,95; 131,68; 128,96; 128,50; 128,39; 128,01; 127,55; 125,67;

125,44; 124,04; 123,17; 122,39; 21,18. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para C₁₇H₁₄S [M + H]⁺: 251,0894; encontrado:.

(Z)-6-metil-1-(fenil(p-tolilselanil)metileno)-1H-isoselenocromeno (2w).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,084 g (72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,28-7,25 (m, 2H); 7,22-7,18 (m, 2H); 7,08-7,04 (m, 3H); 7,01-6,93 (m, 5H); 6,85-6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,68-6,66 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,24 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 140,95; 137,79; 136,94; 135,62; 135,48; 134,17; 132,50; 130,96; 130,20; 129,69; 129,35; 128,96; 128,53; 127,98; 127,72; 126,87; 126,31; 123,03; 20,98; 20,92. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para C₂₄H₂₀Se₂ [M + H]⁺: 468,9974; encontrado: 468,9968.

(Z)-1-(((4-metoxifenil)selanil)(fenil)metileno)-6-metil-1H-isoselenocromeno (2y).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,090 g (75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,90-8,89 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 8,33-8,30 (dd, J = 6,1, 0,5 Hz, 1H); 7,99-7,97 (m, 1H); 7,72-7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,64-7,61 (m, 1H); 7,58-7,47 (m, 4H); 7,17-7,14 (m, 1H); 6,80-6,78 (m, 3H); 6,75-6,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,66 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160,13; 145,92; 142,36; 140,41; 135,50; 135,38; 134,61; 133,48; 132,03; 129,92; 128,95; 128,47; 127,00; 123,66; 122,00; 114,83; 114,77; 77,32, 55,29; 23,02. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para C₂₄H₂₀OSe₂ [M + H]⁺: 484,9923; encontrado: 484,9930.

butil((E)-5-metil-2-((E)-estiril)estiril)selano (2z).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,063g (72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,51-7,47 (m, 3H); 7,34-7,28 (m, 3H); 7,24-7,22 (m, 2H); 7,08-7,05 (d, J = 10,2 Hz, 2H); 6,97-6,93 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 6,70-6,67 (d, J = 10,3 Hz, 1H); 2,72 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,71 (quin, J = 15,0, 7,4 Hz, 2H); 1,69-1,36 (sex, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H); 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 137,83; 137,03; 136,05; 132,90; 129,62; 128,74; 128,57; 128,36; 128,19; 127,39; 126,52; 126,50; 125,81; 124,80; 32,84; 27,57; 22,79; 21,23; 13,52. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para C₂₁H₂₄Se [M + H]⁺: 353,0056; encontrado:.

7-metil-1-metileno-1H-isoselenocromeno (2ac).

O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um

óleo amarelo. Rendimento: Traços. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,80-7,72 (m, 3H); 7,61 (s, 1H); 7,45-7,39 (m, 2H); 7,32-7,29 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H); 2,51 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 128,08; 127,67; 127,57; 126,81; 125,83; 124,92; 29,68. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 353,0056; encontrado:.

6 ESPECTROS SELECCIONADOS

Figura 6.1 – Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 400 MHz.

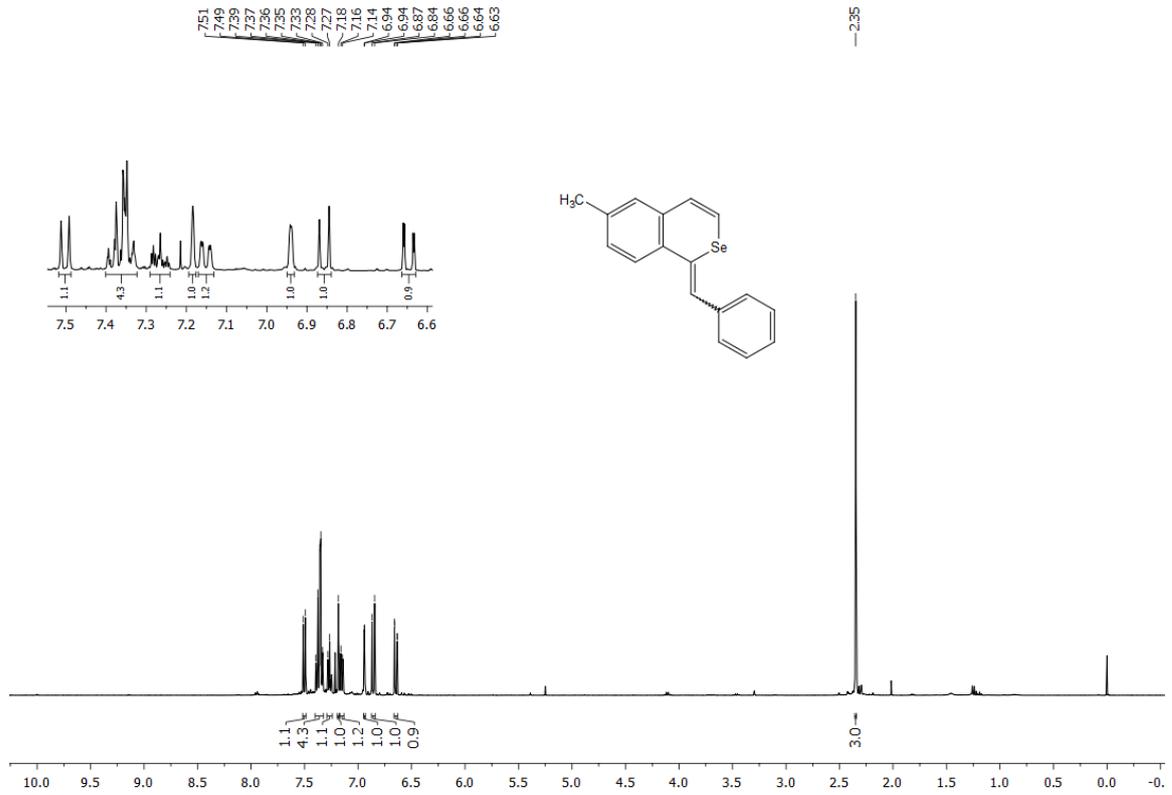


Figura 6.2 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz.

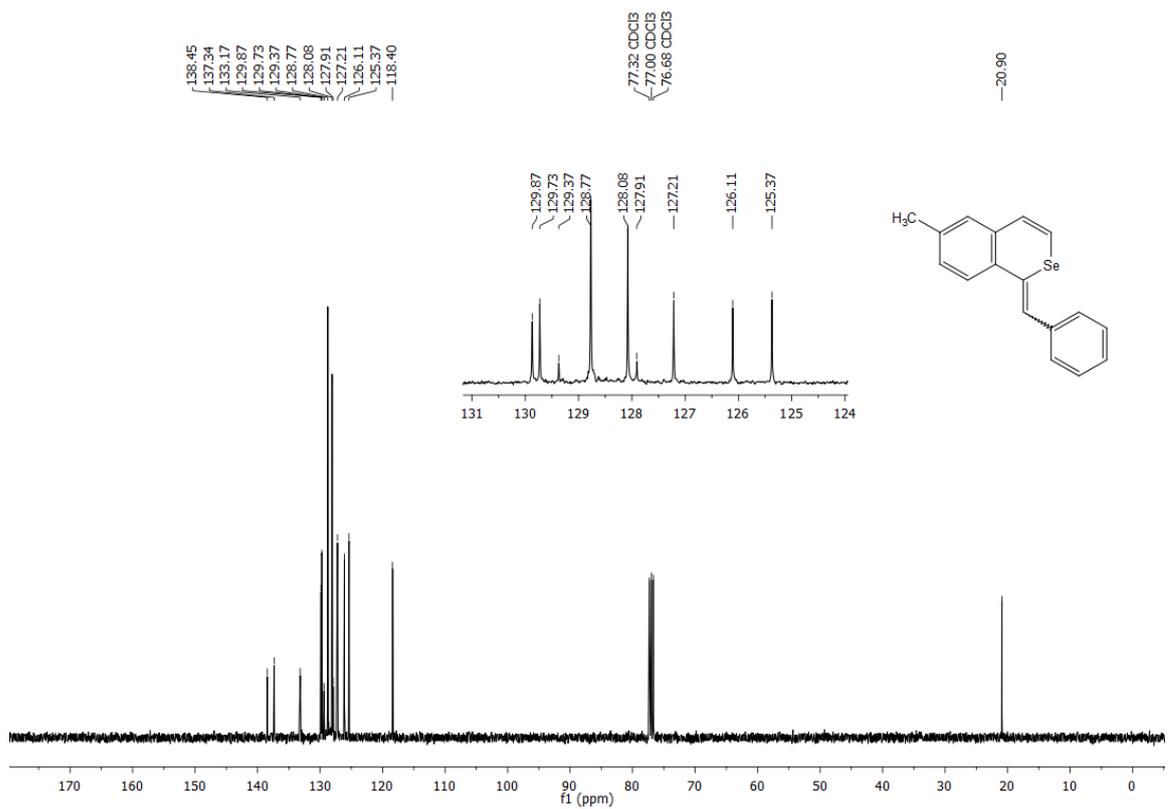


Figura 6.3 – Espectro de RMN ^1H do composto **2a'** em CDCl_3 a 400 MHz.

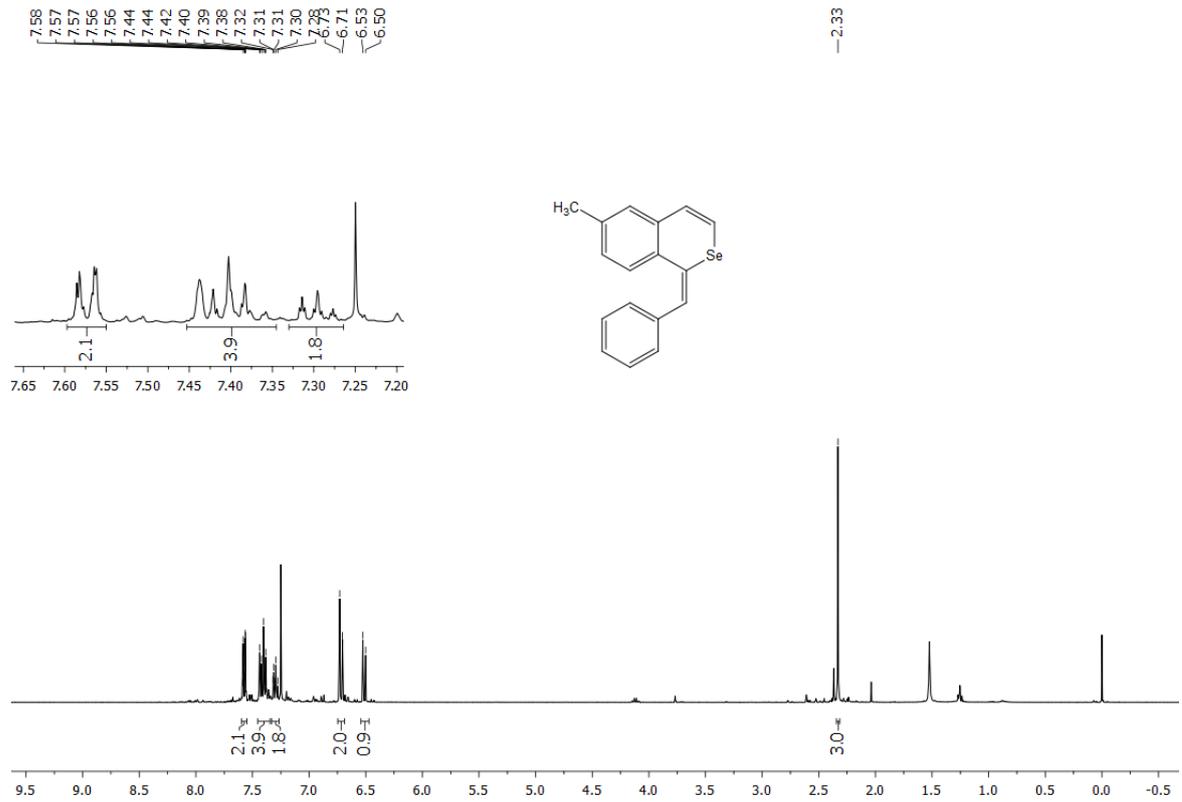


Figura 6.4 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a'** em CDCl_3 a 100 MHz.

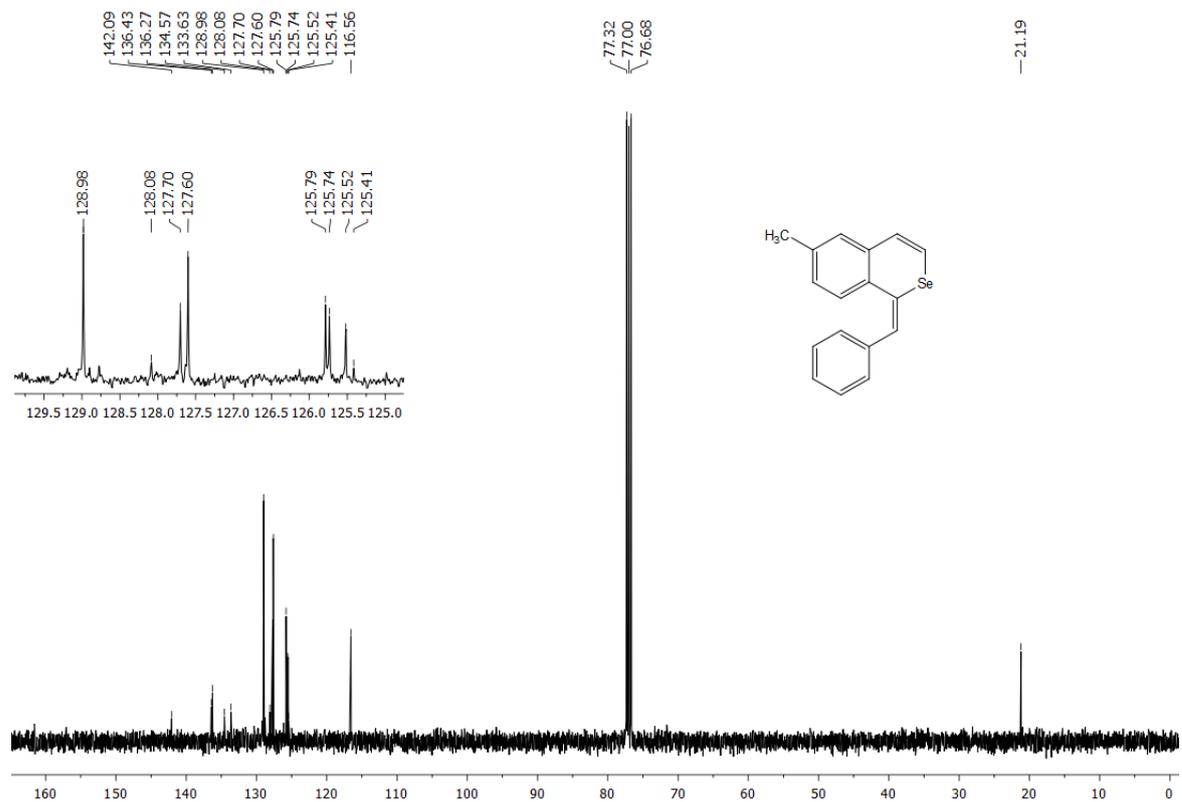


Figura 6.5 – Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 a 400 MHz.

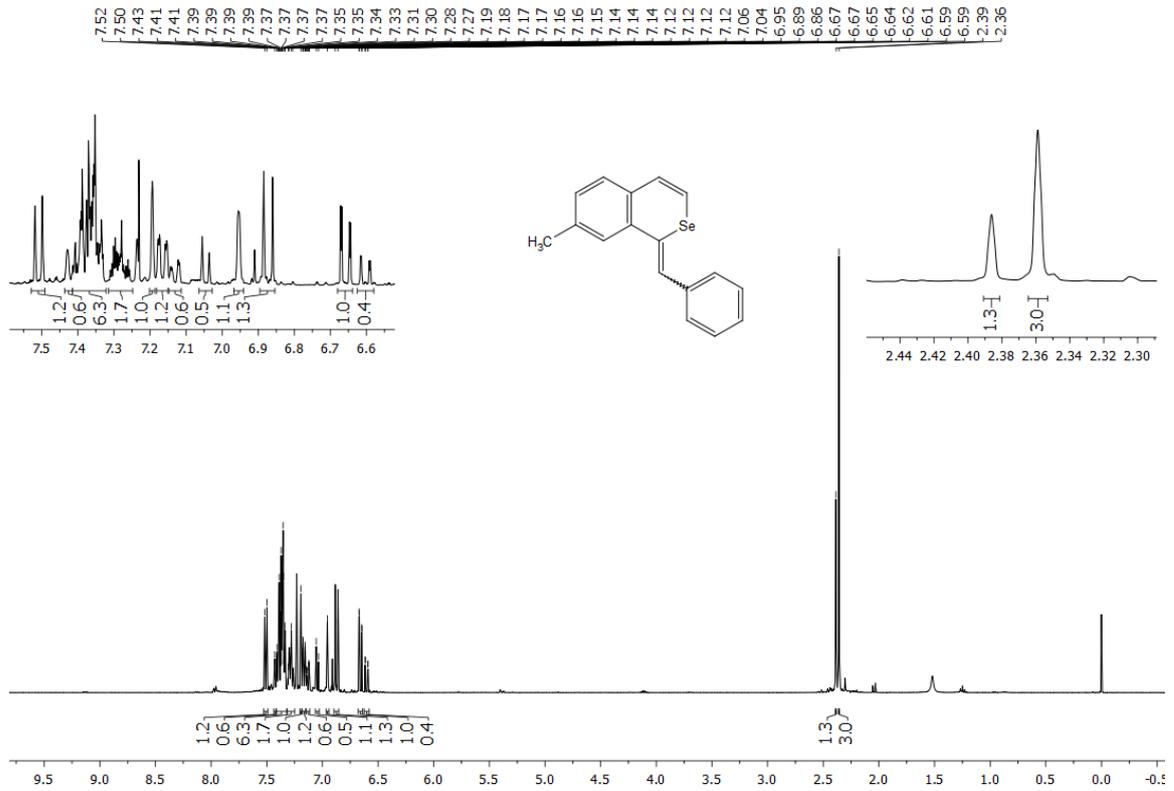


Figura 6.6 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 a 100 MHz.

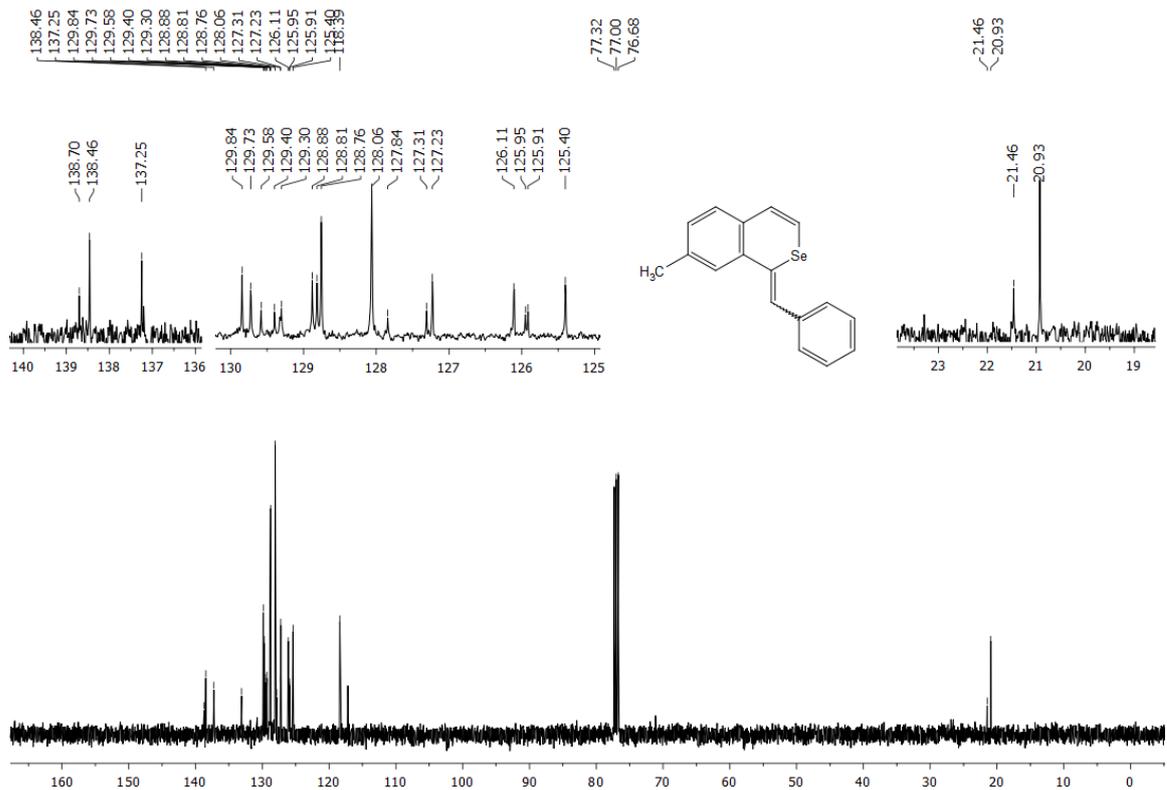


Figura 6.7 – Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 400 MHz.

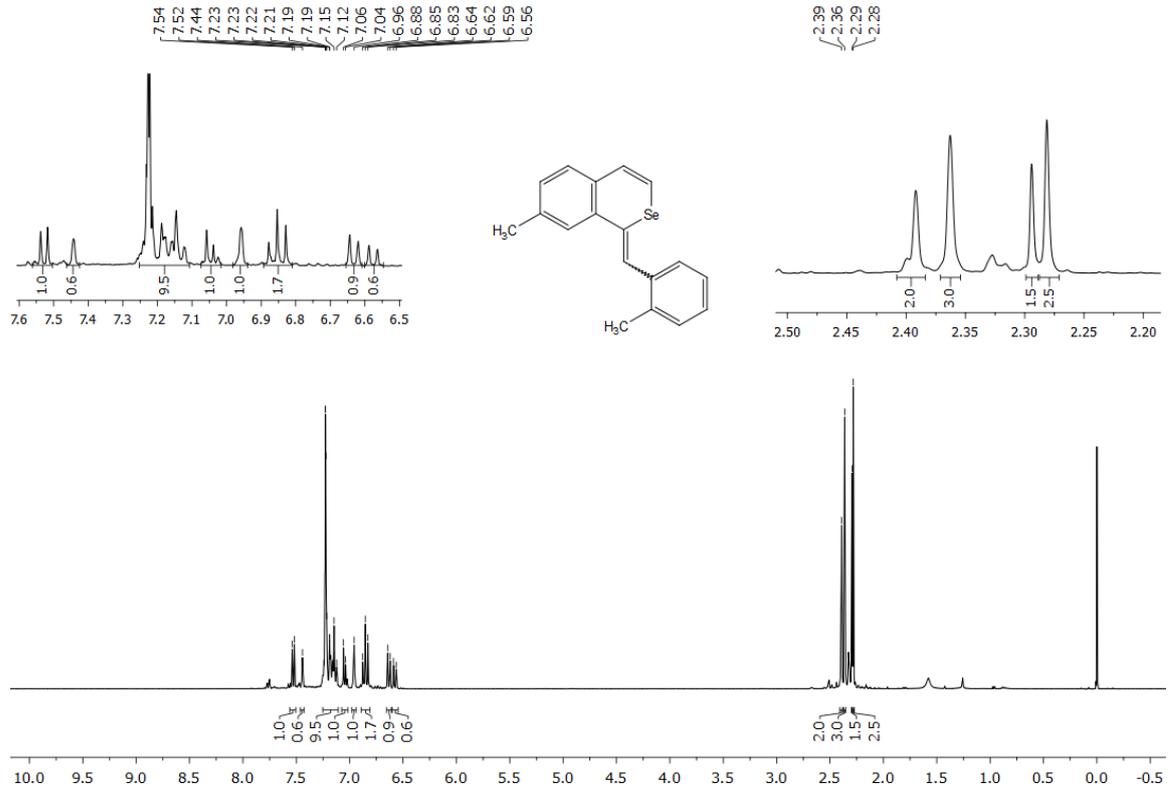


Figura 6.8 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 a 100 MHz.

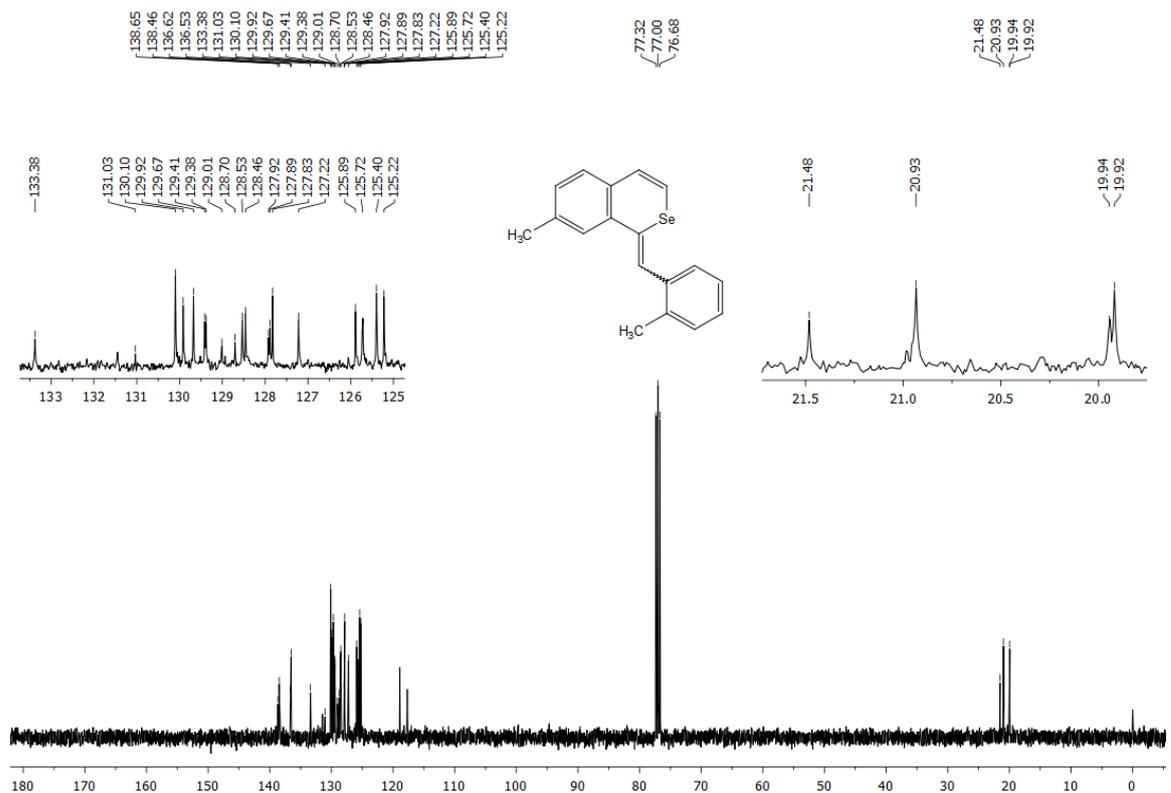


Figura 6.9 – Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 400 MHz.

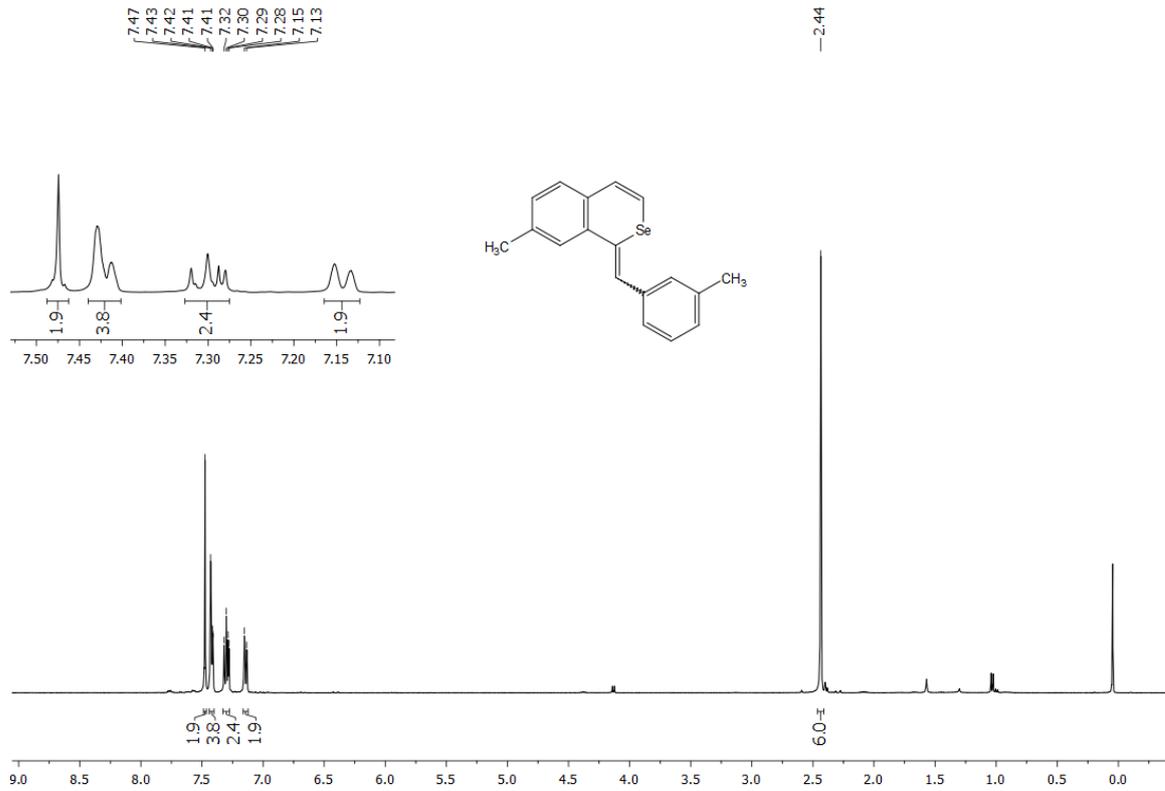


Figura 6.10 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 100 MHz.

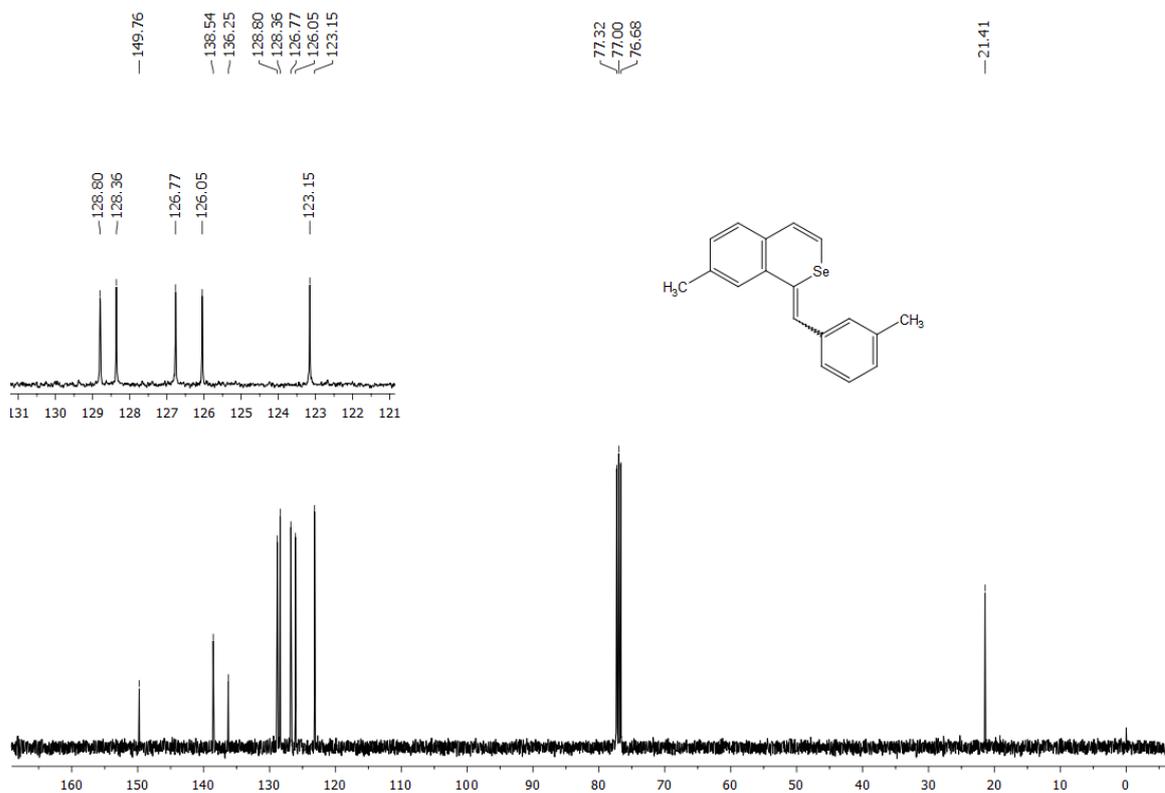


Figura 6.11 – Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl_3 a 400 MHz.

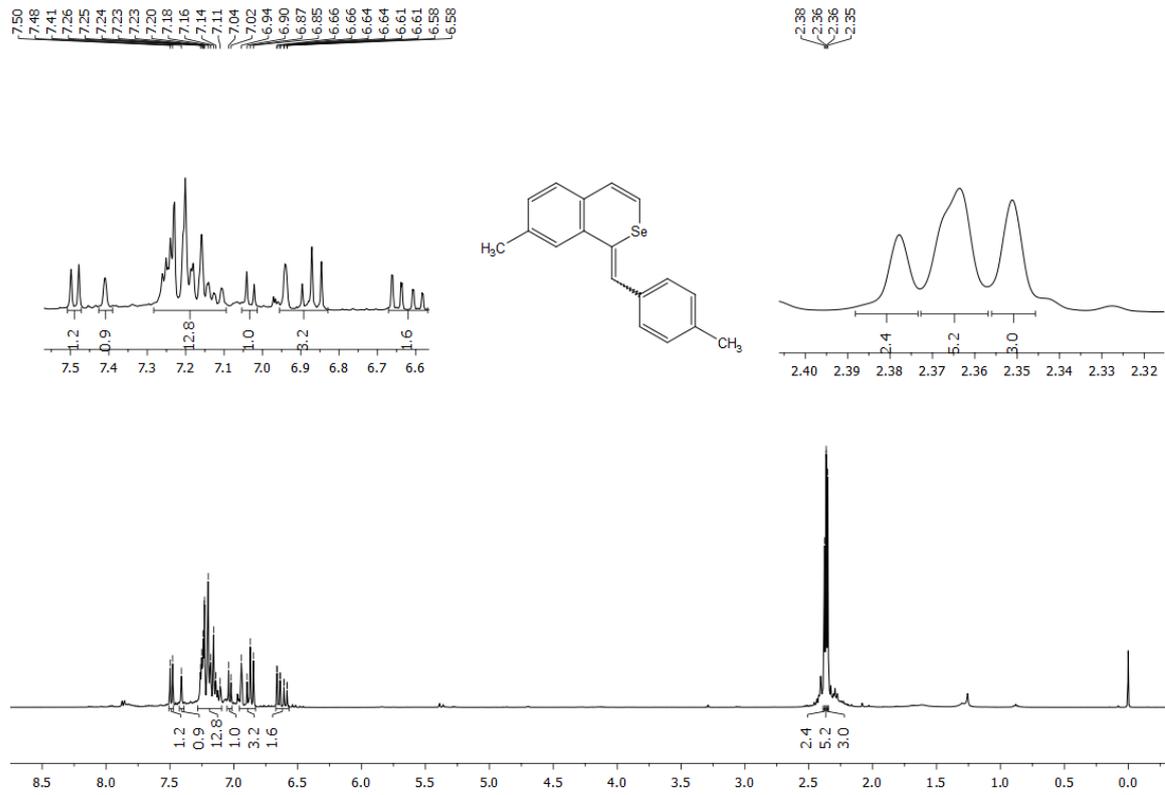


Figura 6.12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 a 100 MHz.

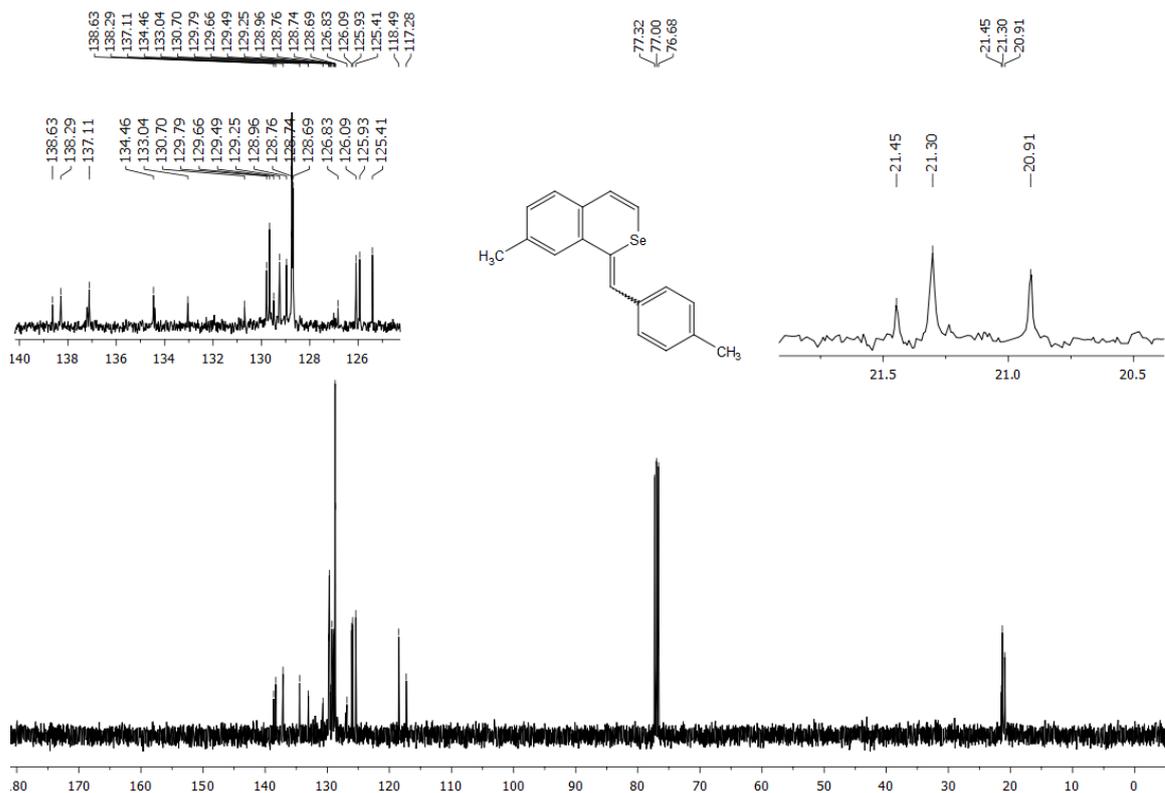


Figura 6.13 – Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 a 400 MHz.

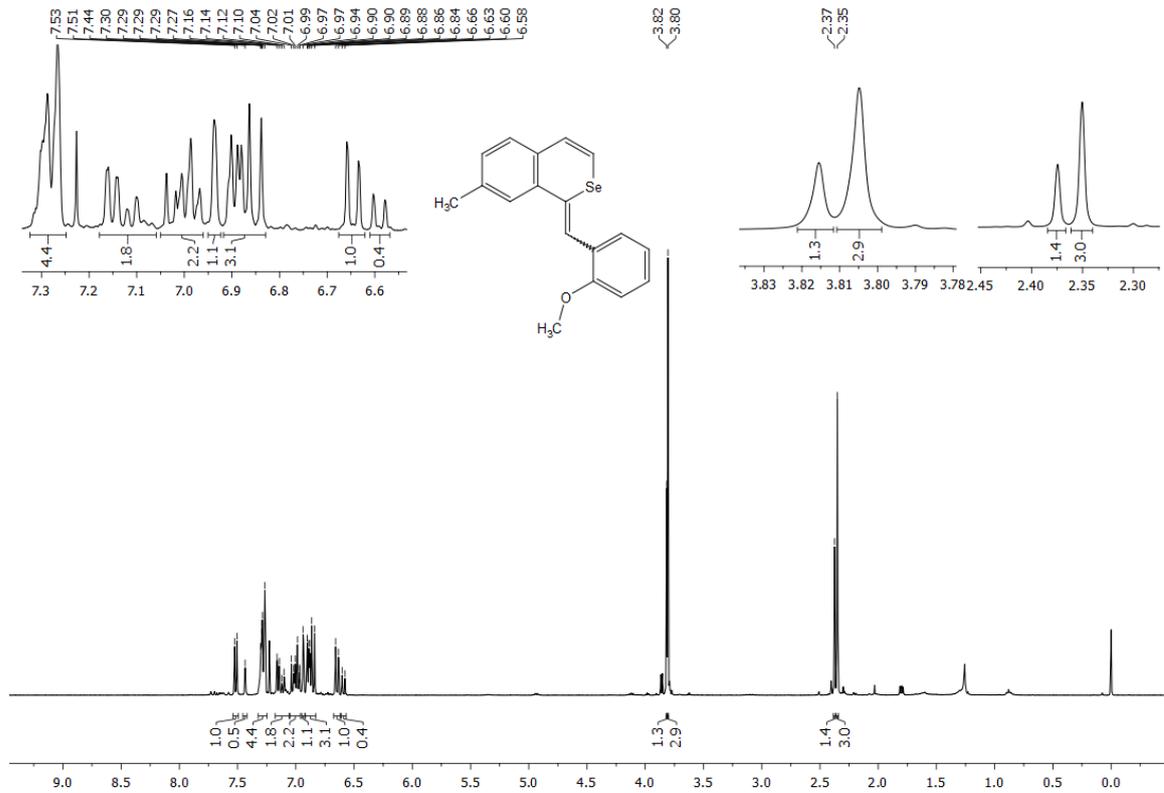


Figura 6.14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em CDCl_3 a 100 MHz.

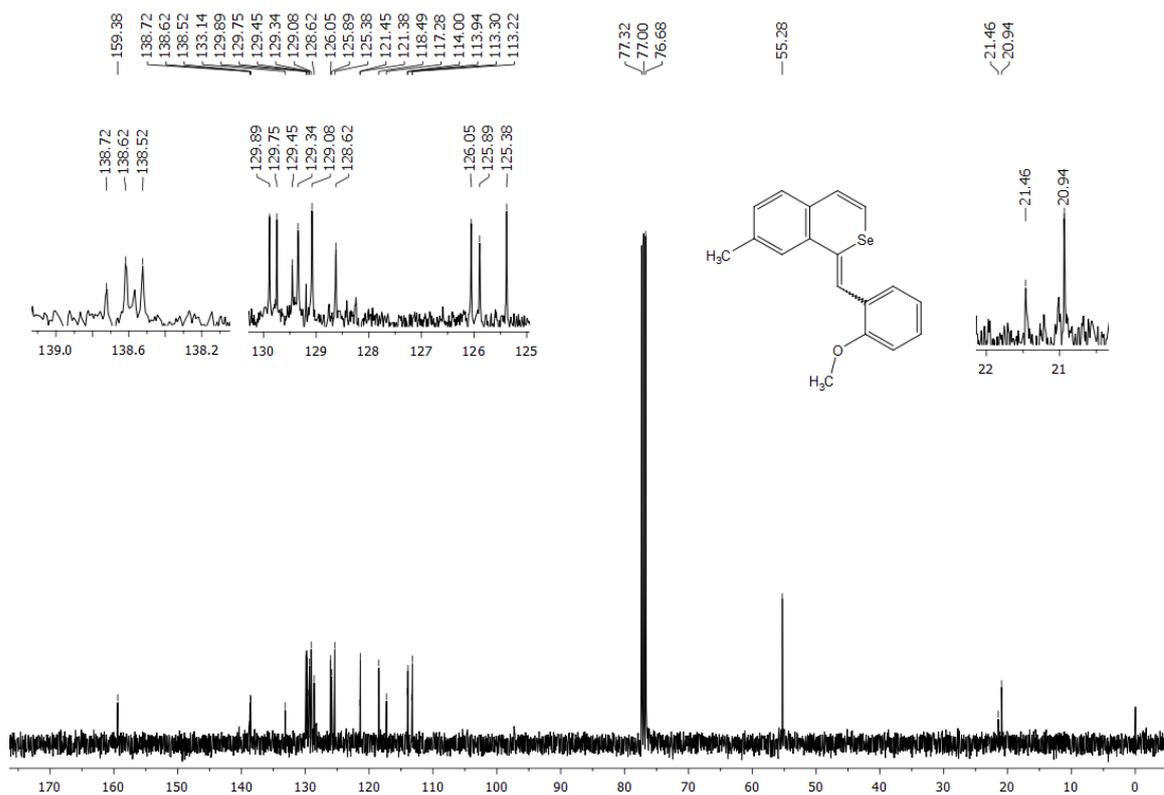


Figura 6.15 – Espectro de RMN ^1H do composto **2g** em CDCl_3 a 400 MHz.

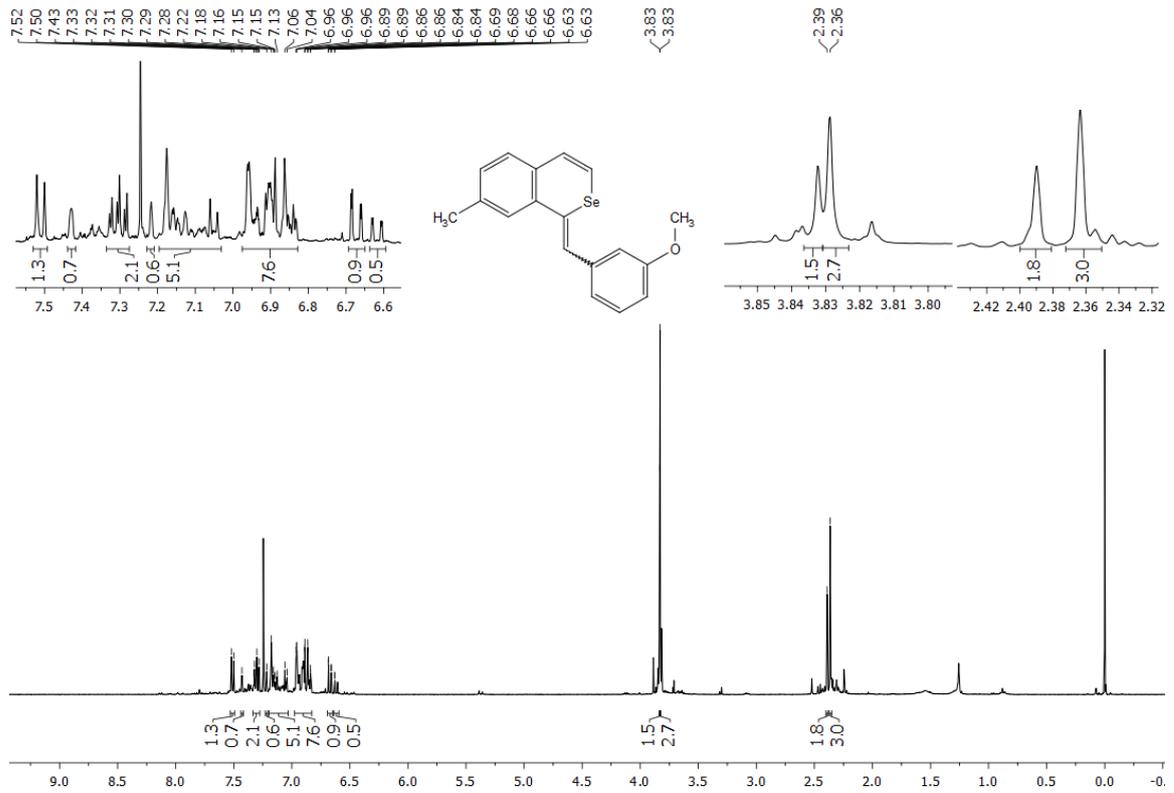


Figura 6.16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 a 100 MHz.

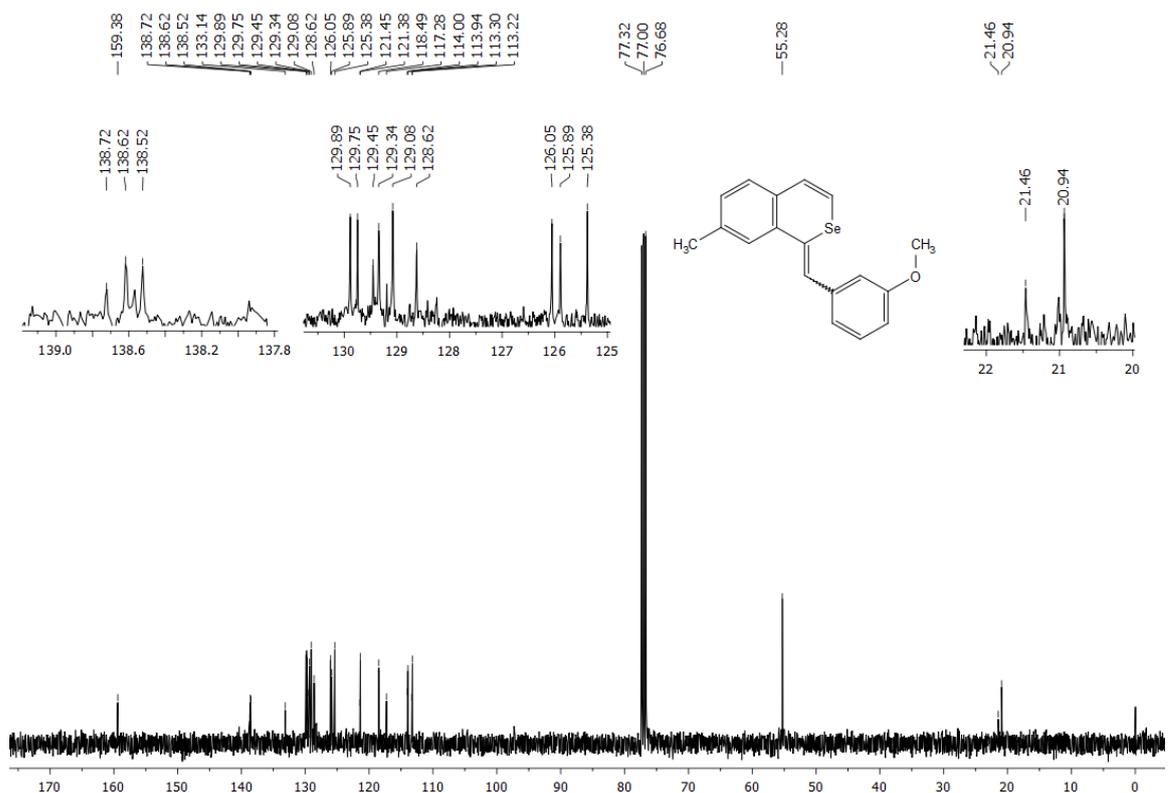


Figura 6.17 – Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 a 400 MHz.

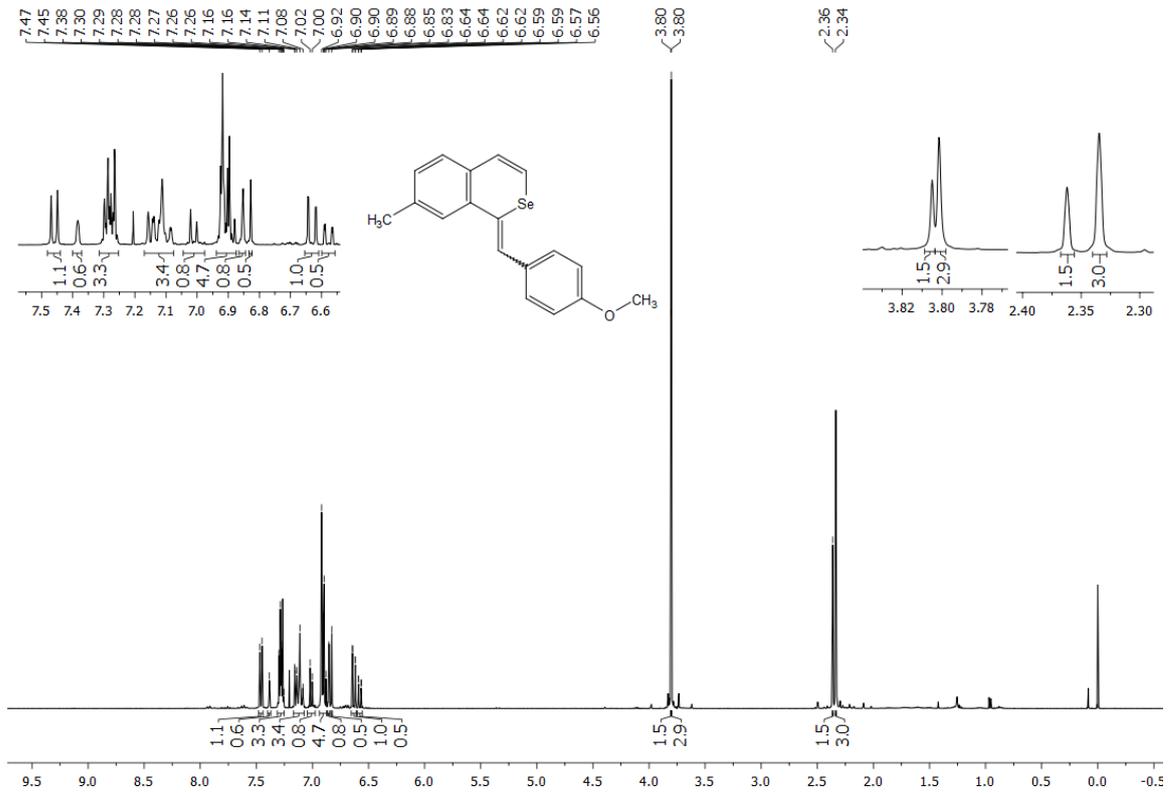


Figura 6.18 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 a 100 MHz.

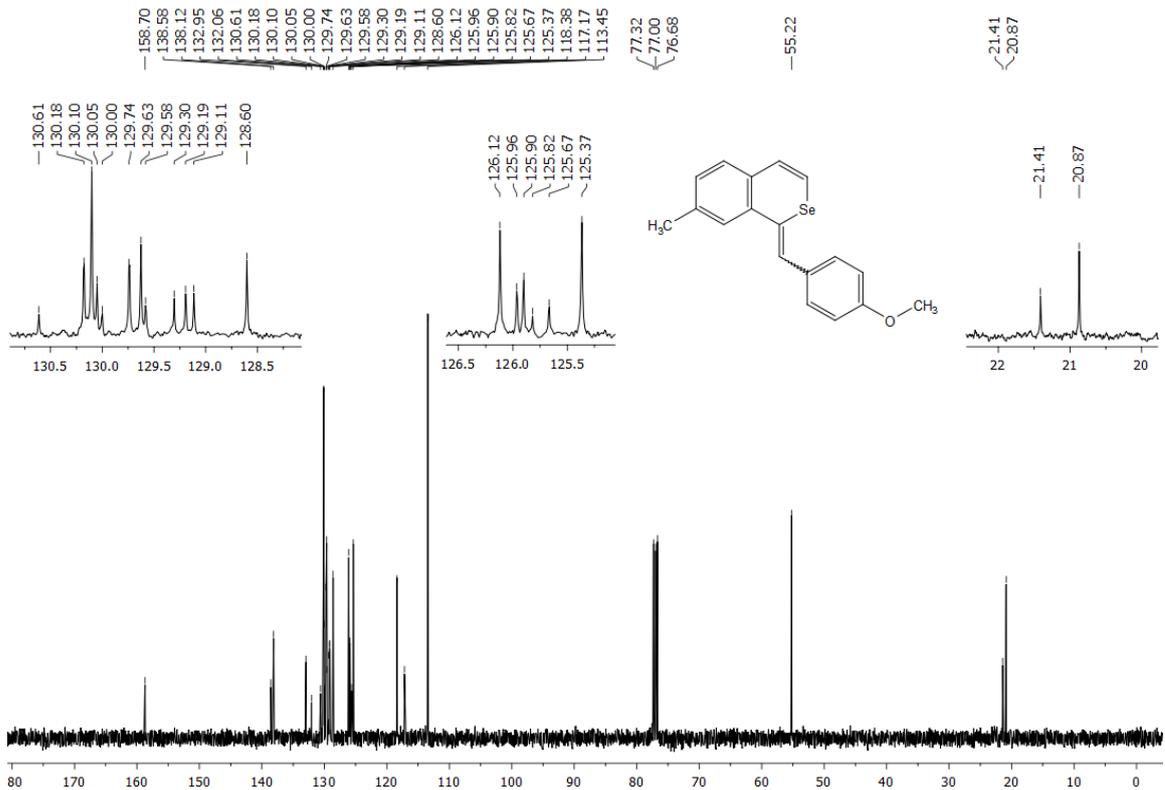


Figura 6.19 – Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 a 400 MHz.

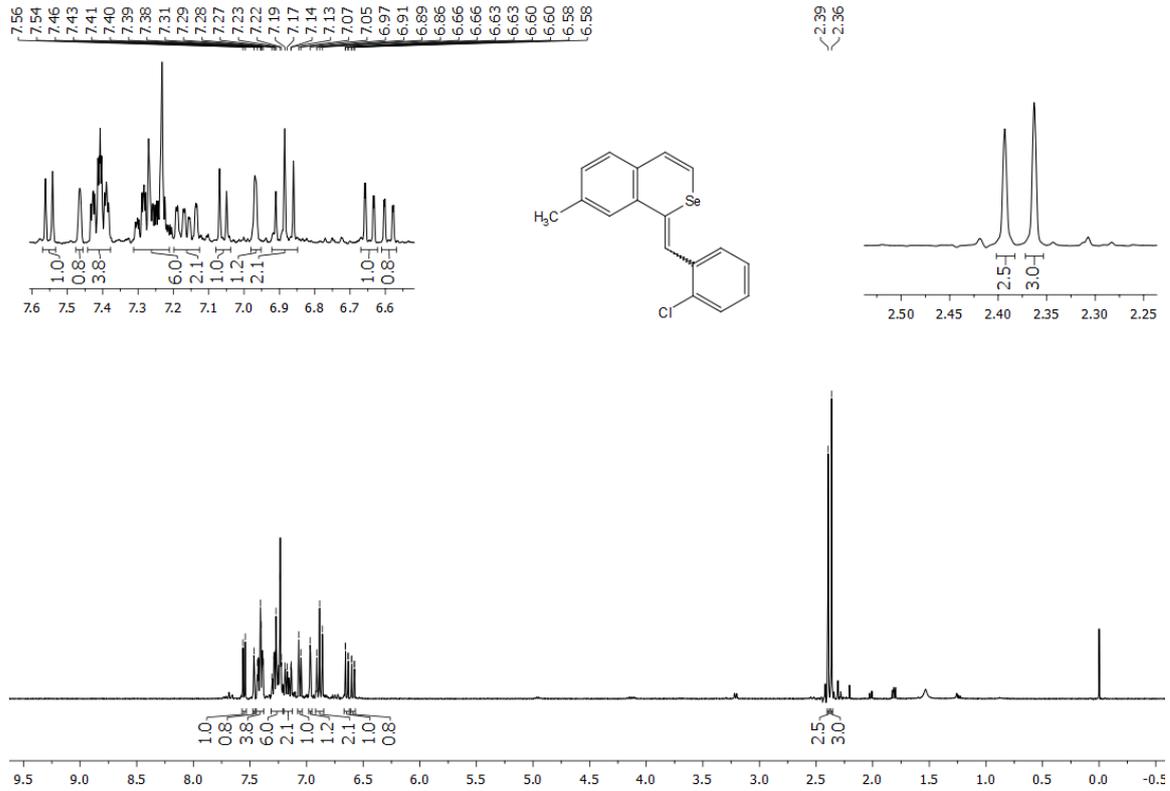


Figura 6.20 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** em CDCl_3 a 100 MHz.

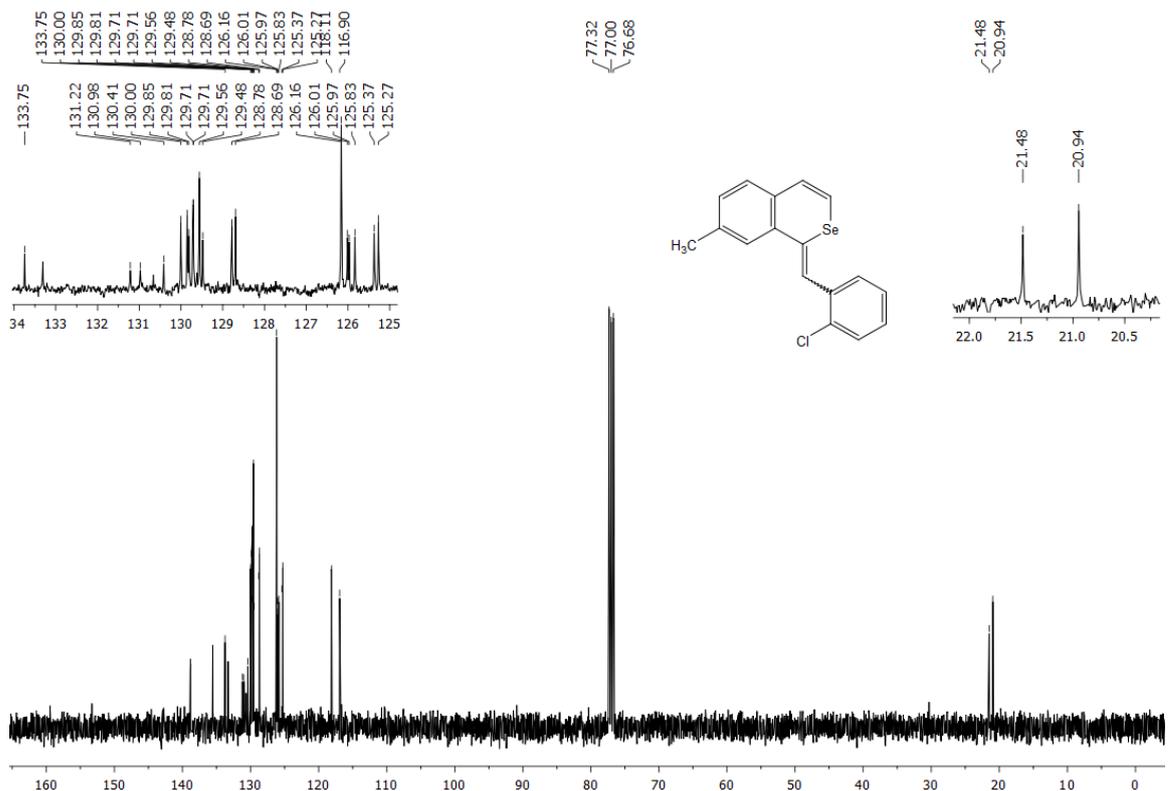


Figura 6.21 – Espectro de RMN ^1H do composto **2j** em CDCl_3 a 400 MHz.

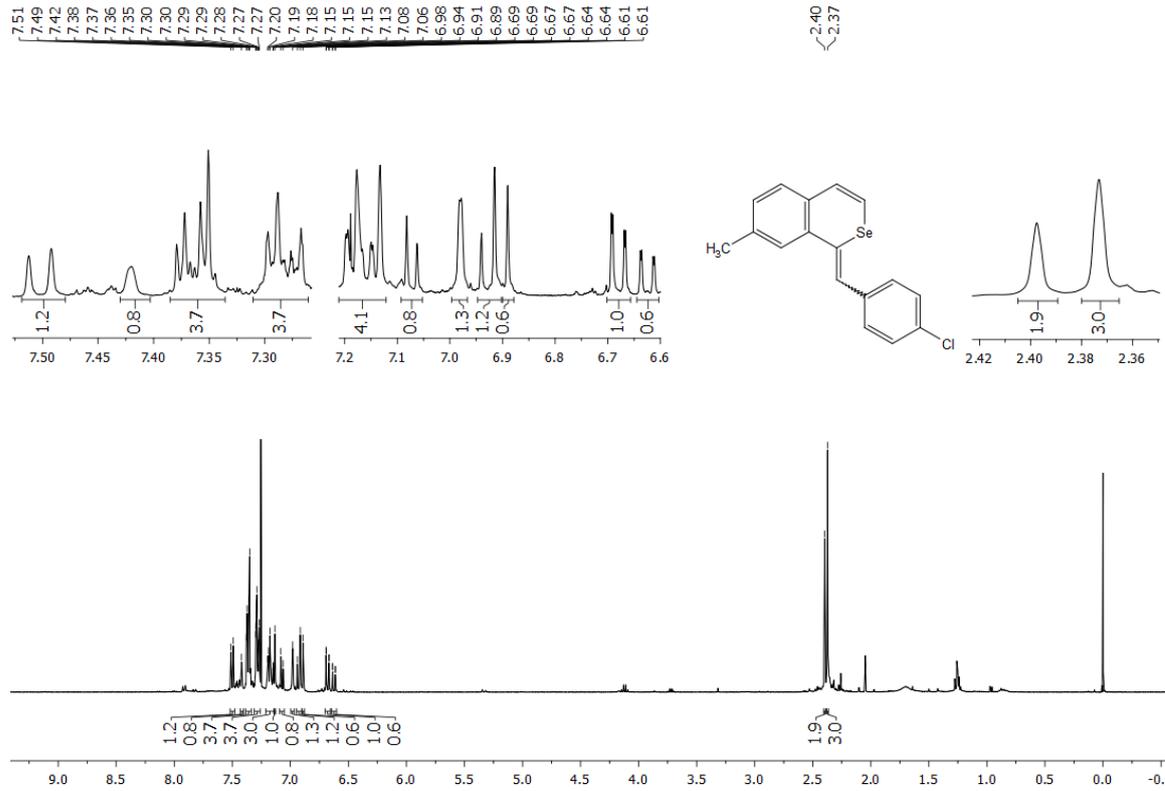


Figura 6.22 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** em CDCl_3 a 100 MHz.

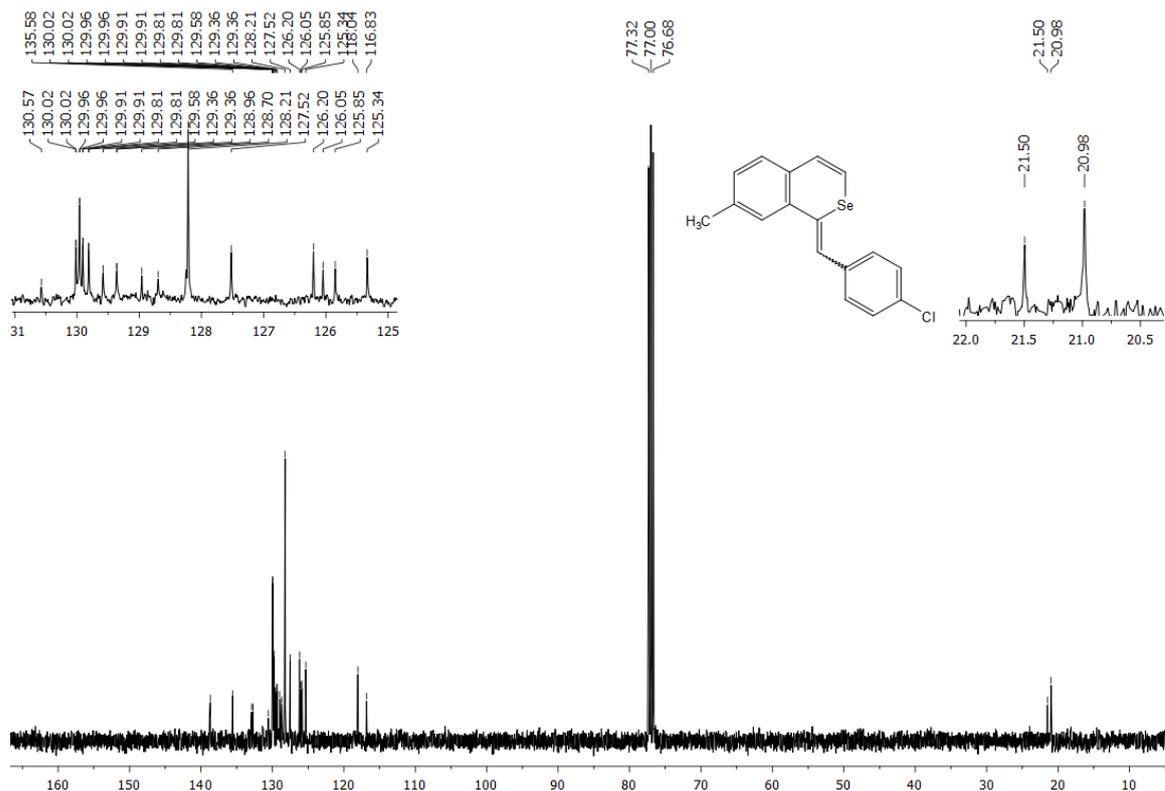


Figura 6.23 – Espectro de RMN ^1H do composto **2k** em CDCl_3 a 400 MHz.

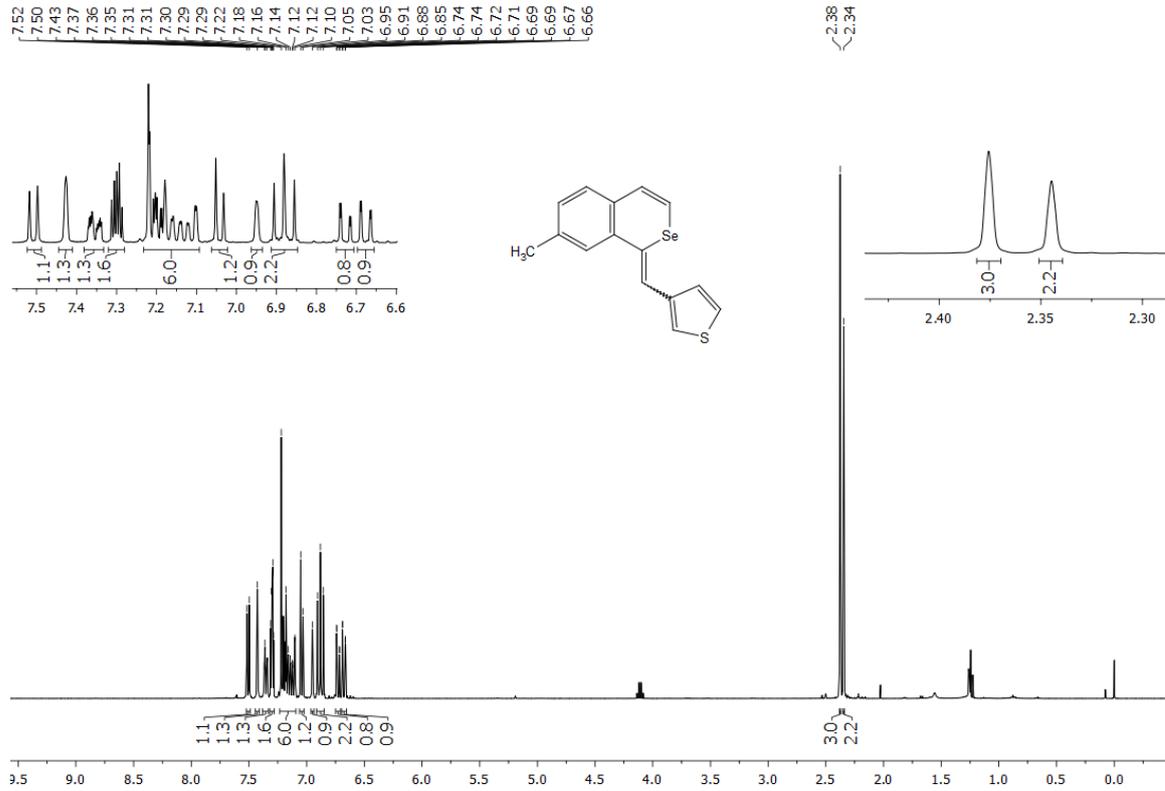


Figura 6.24 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** em CDCl_3 a 100 MHz.

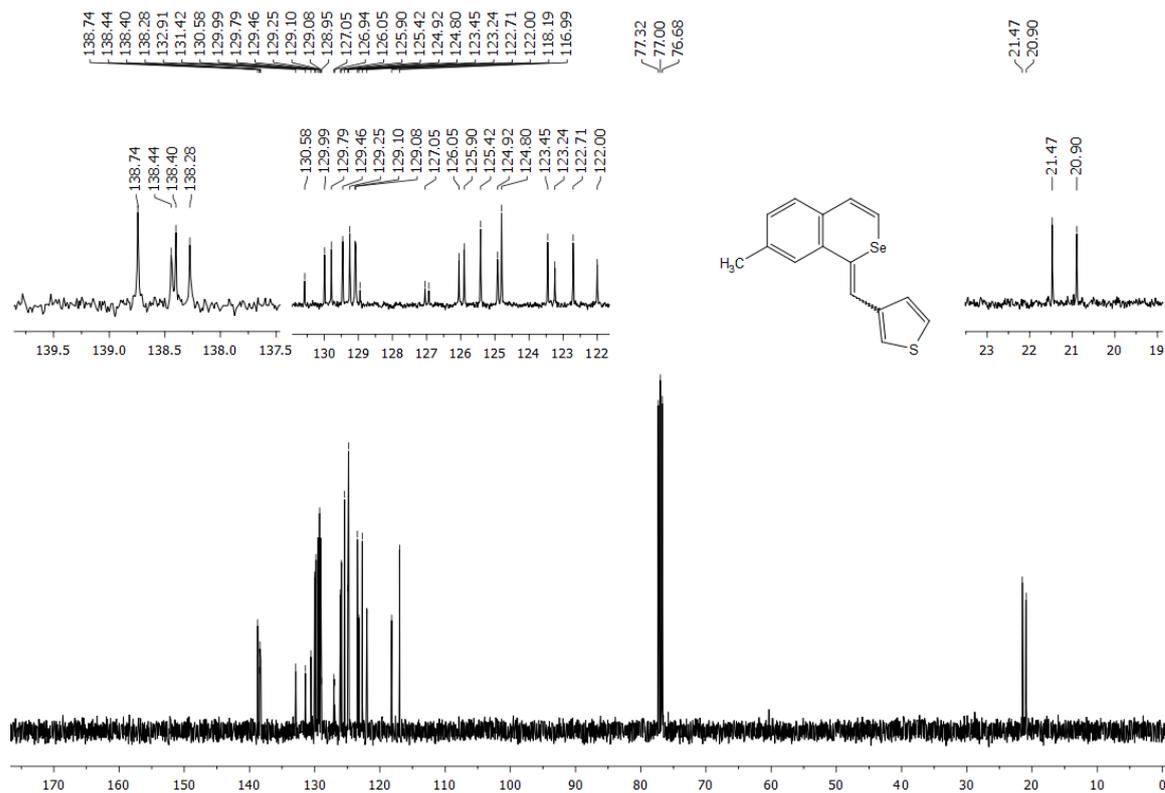


Figura 6.25 – Espectro de RMN ^1H do composto **21** em CDCl_3 a 400 MHz.

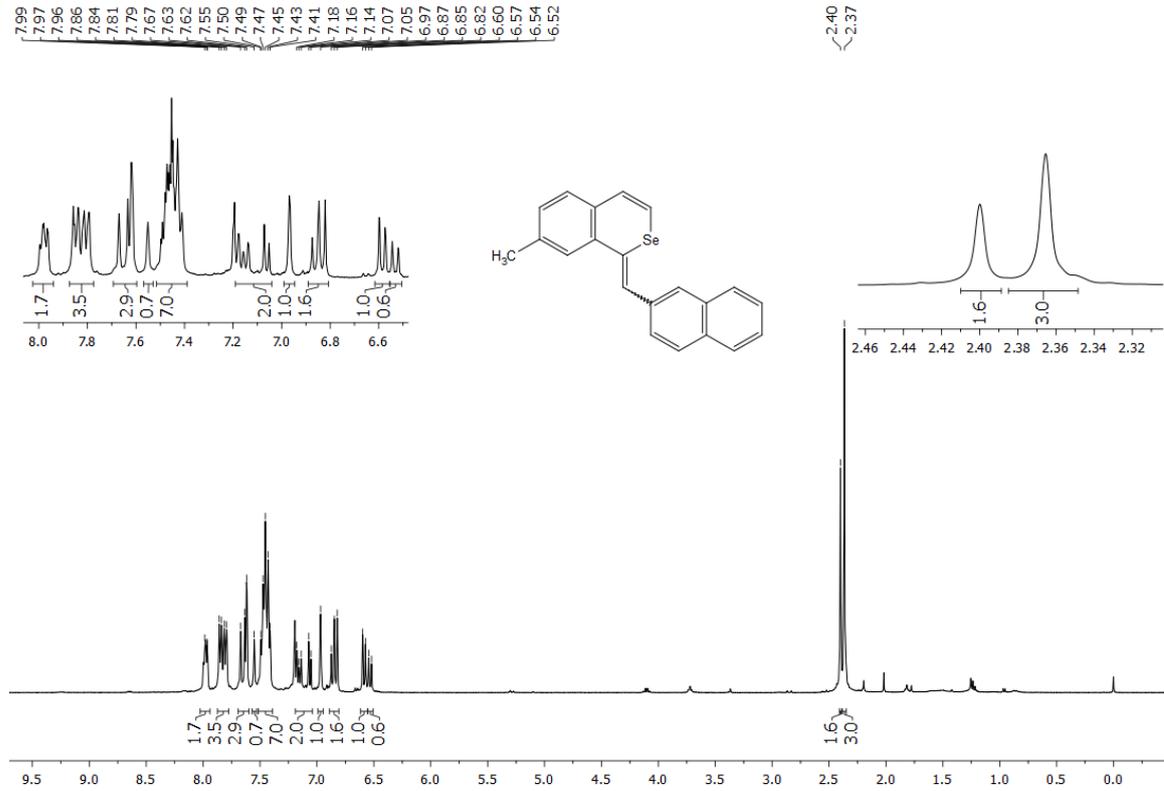


Figura 6.26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **21** em CDCl_3 a 100 MHz.

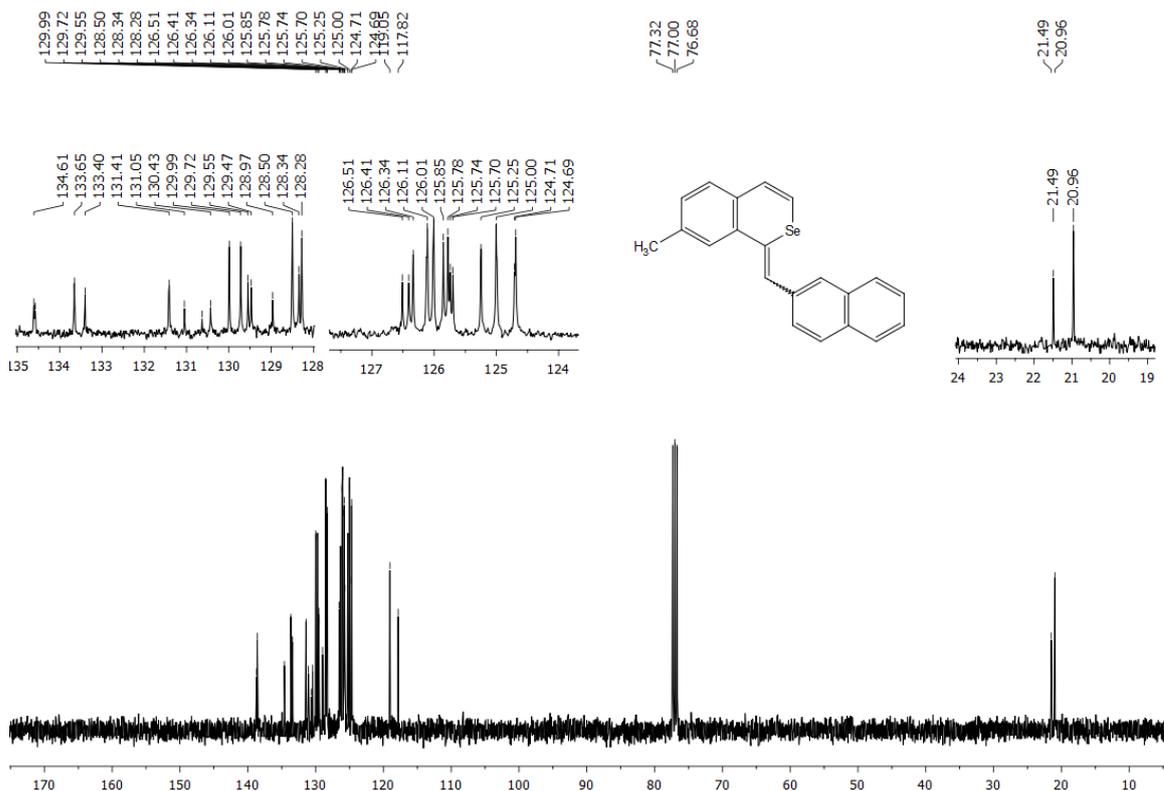


Figura 6.27 – Espectro de RMN ^1H do composto **2m** em CDCl_3 a 400 MHz.

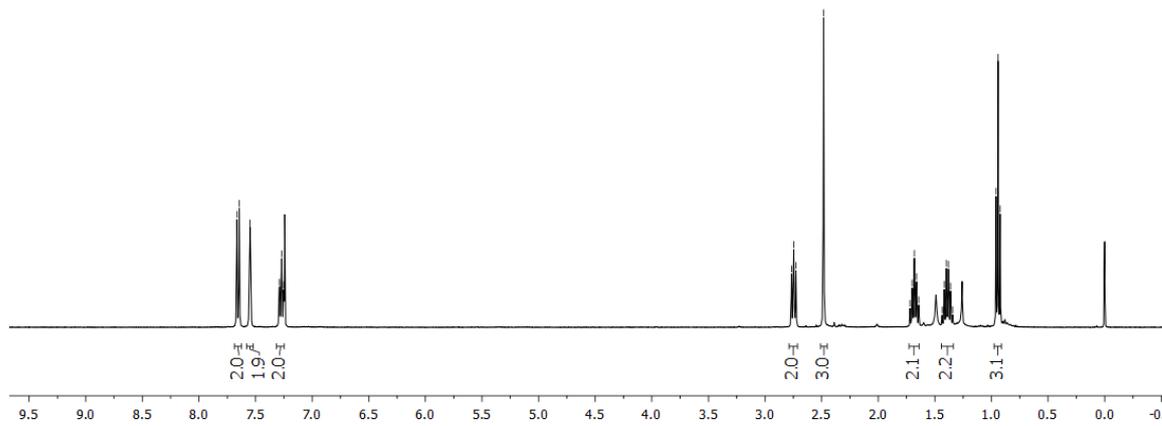
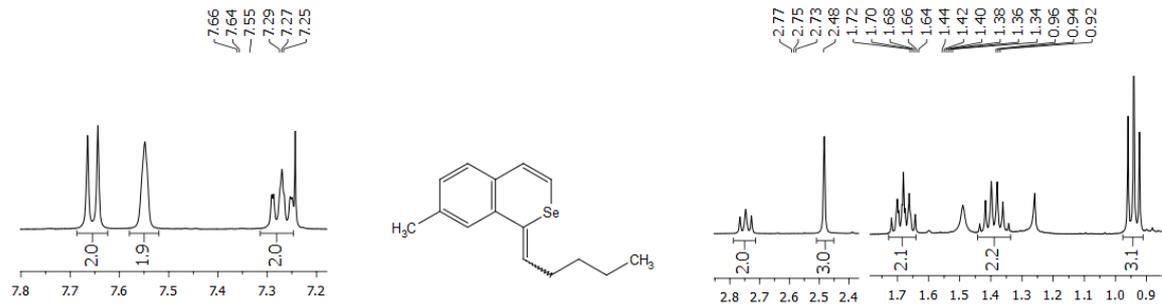


Figura 6.28 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2m** em CDCl_3 a 100 MHz.

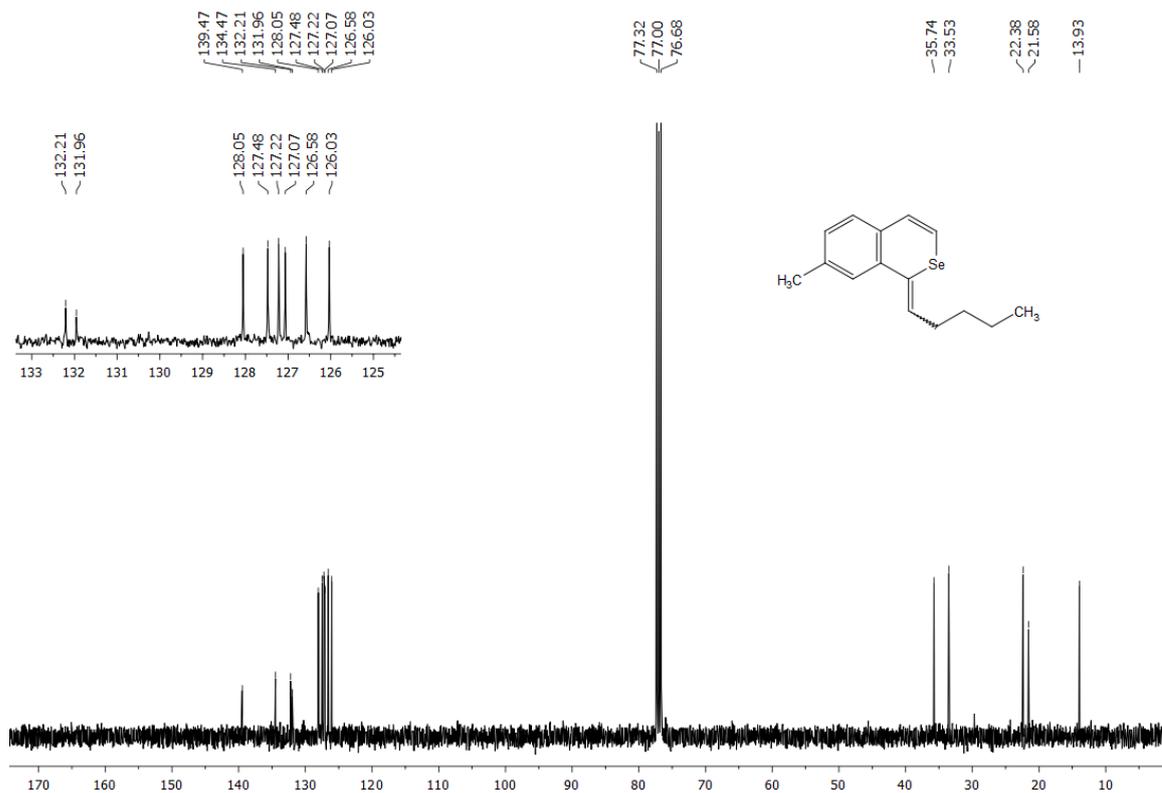


Figura 6.29 – Espectro de RMN ^1H do composto **2n** em CDCl_3 a 400 MHz.

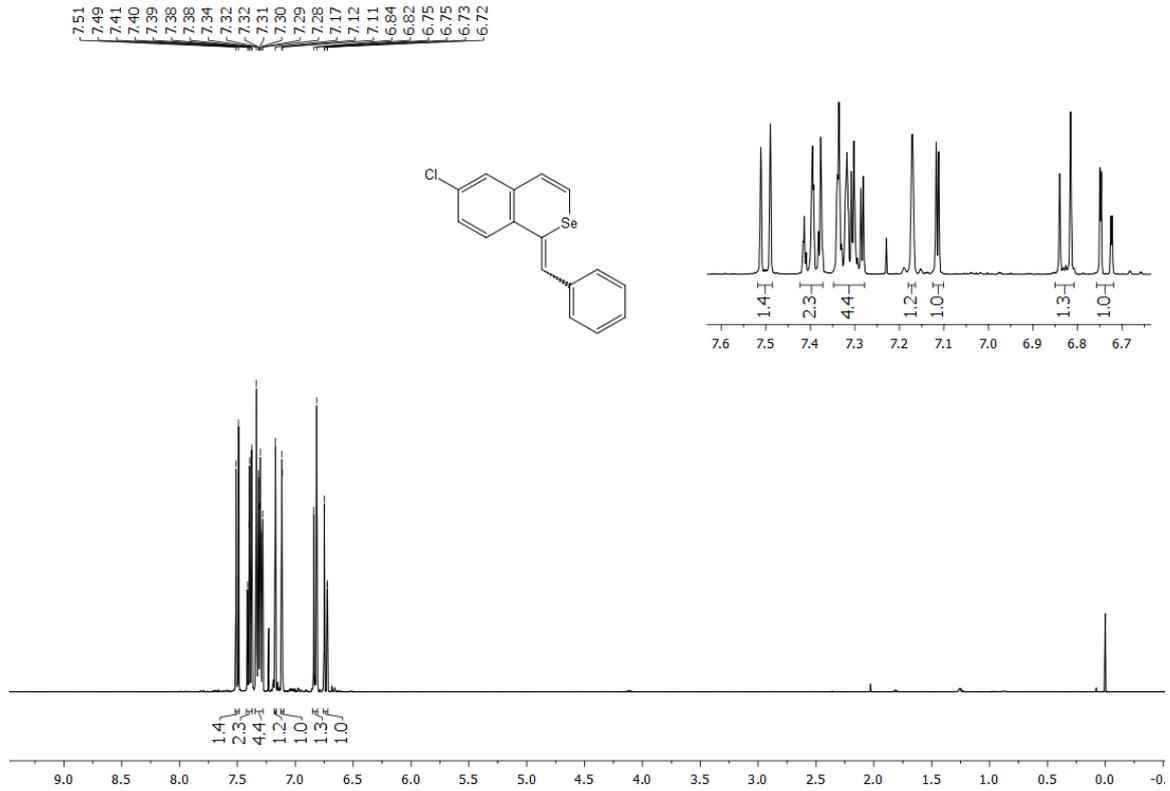


Figura 6.30 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2n** em CDCl_3 a 100 MHz.

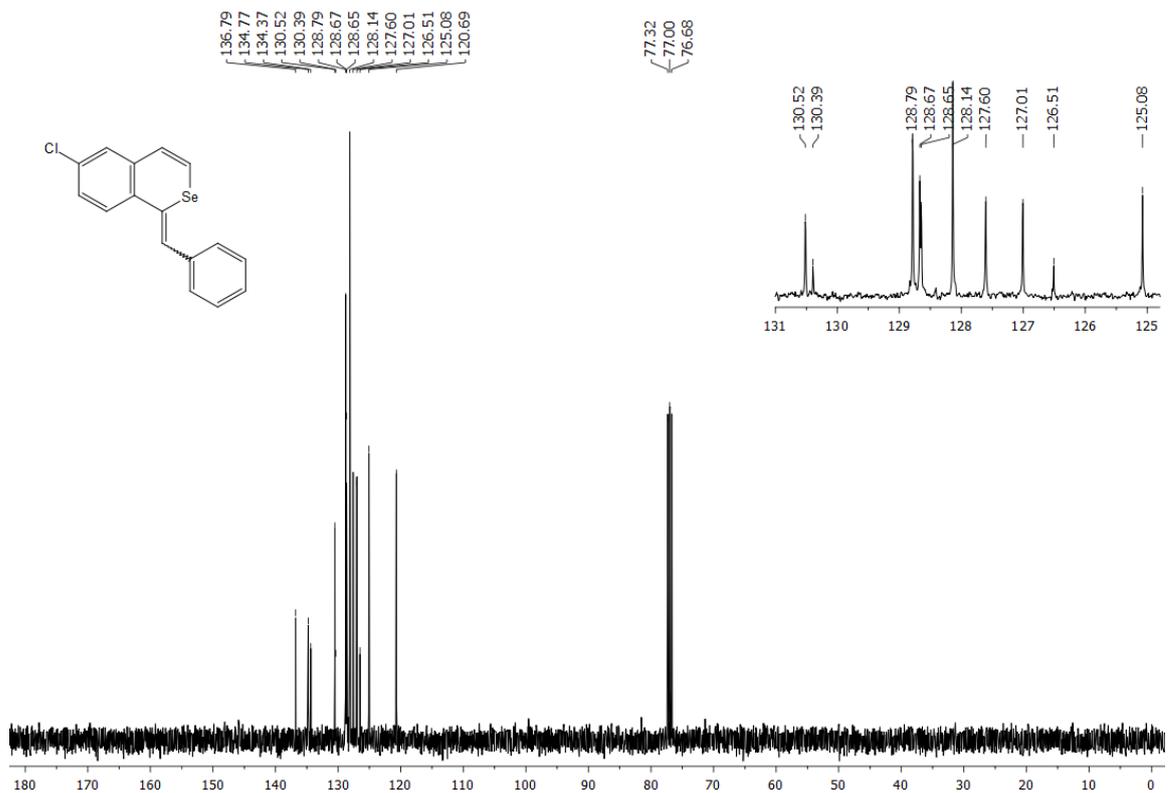


Figura 6.31 – Espectro de Se do composto **2n** em CDCl_3 a 400 MHz.

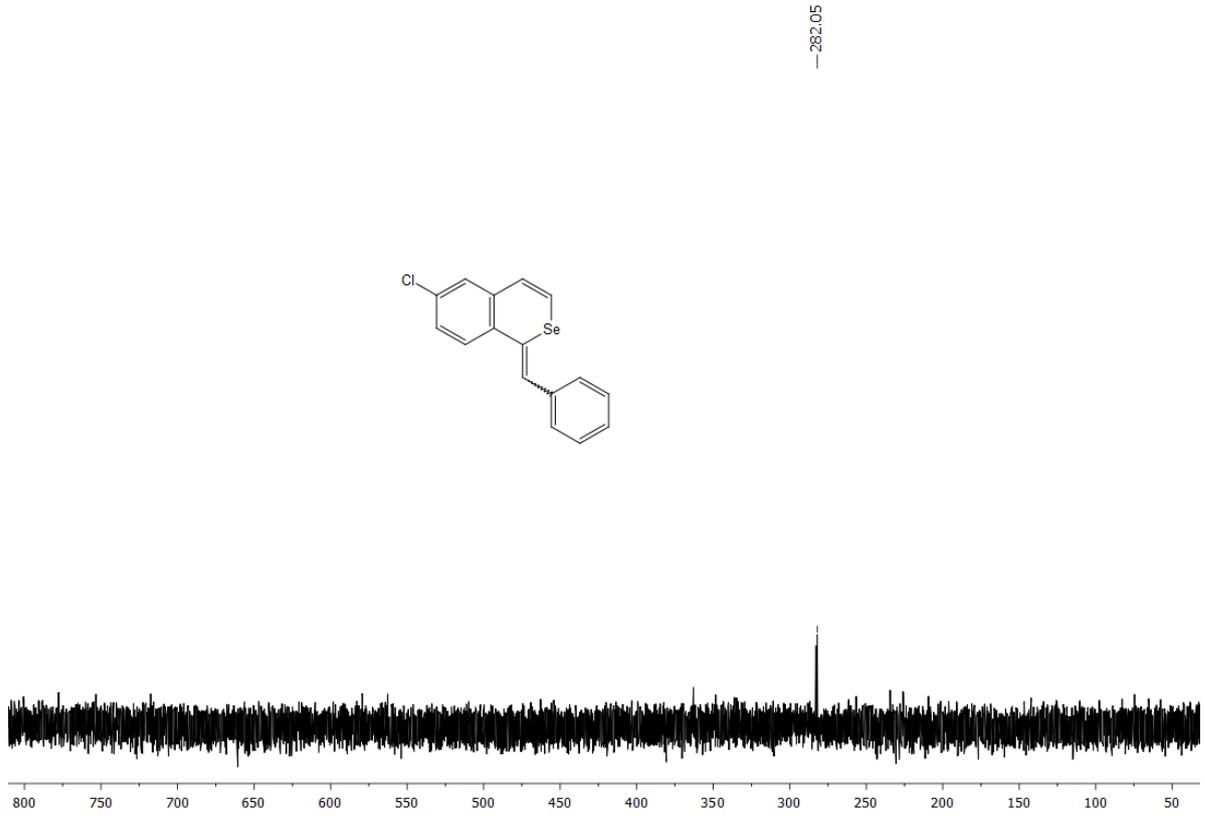


Figura 6.32 – Espectro de RMN ^1H do composto **2o** em CDCl_3 a 400 MHz.

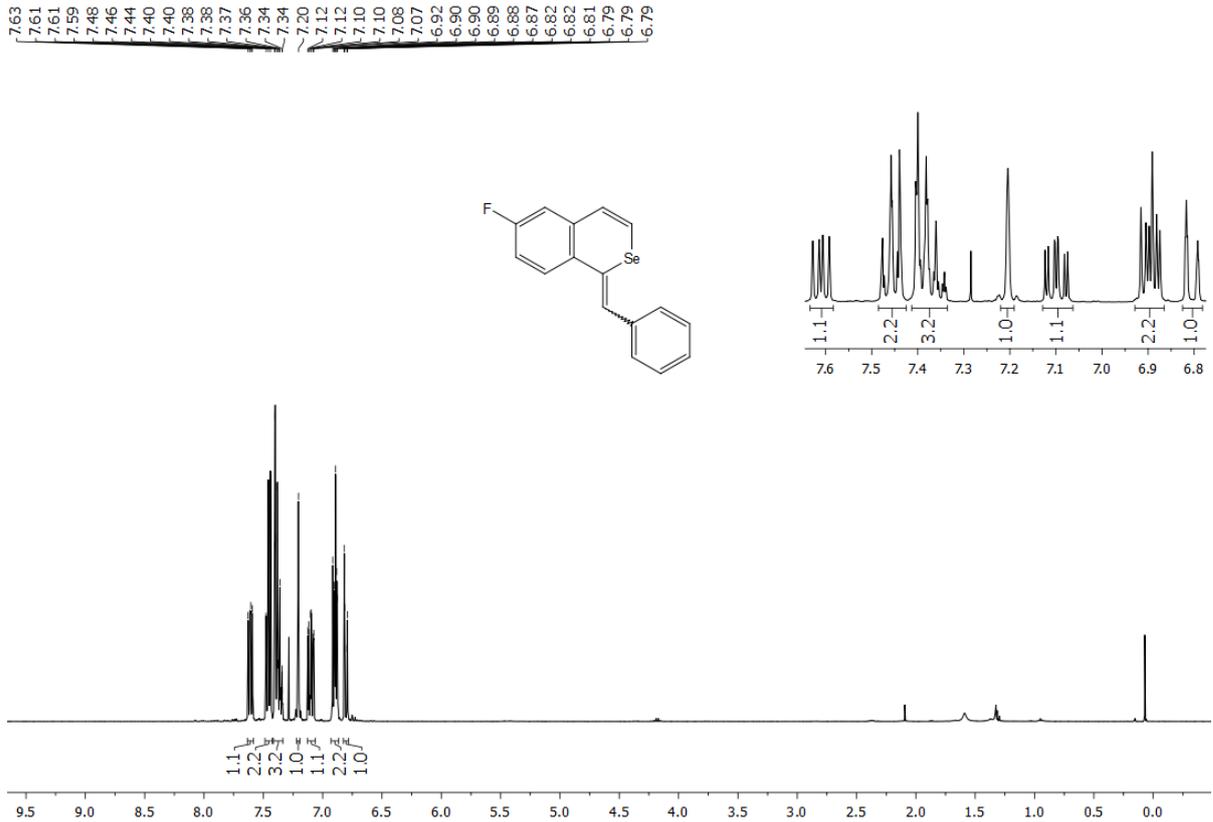


Figura 6.33 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2o** em CDCl_3 a 100 MHz.

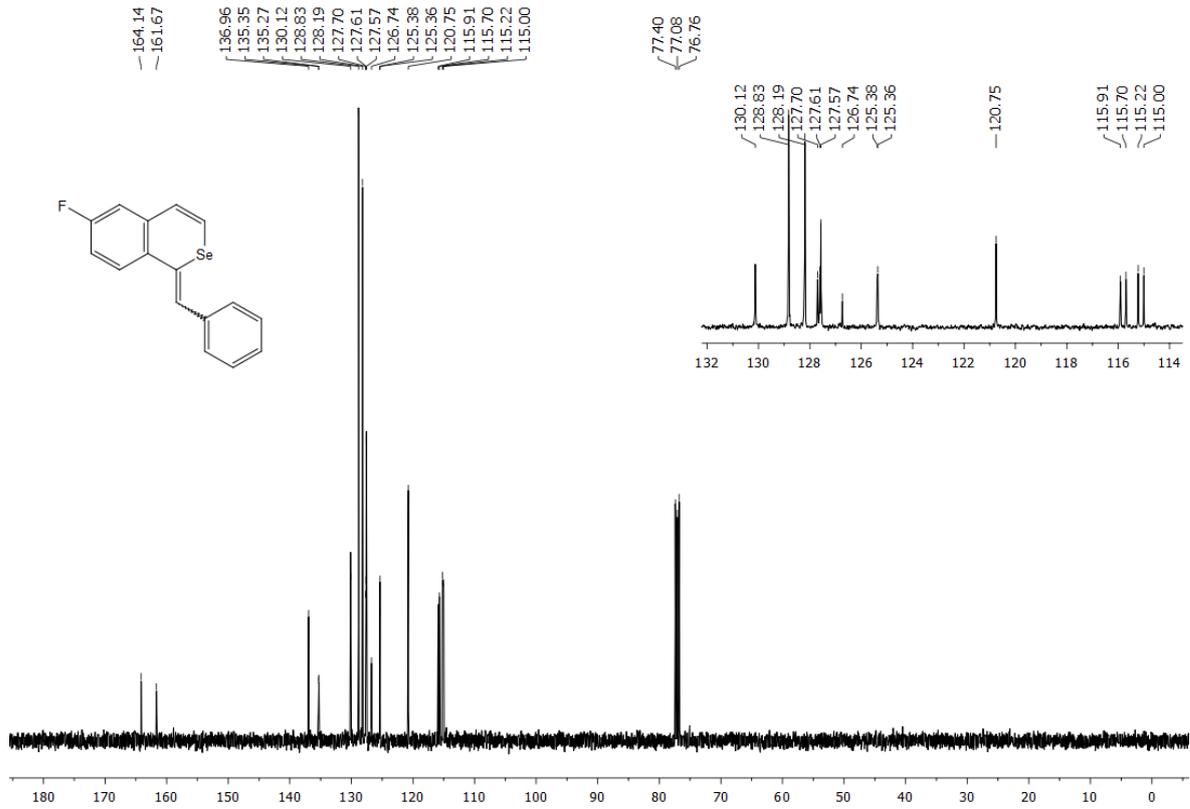


Figura 6.34 – Espectro de Se do composto **2o** em CDCl_3 a 400 MHz.

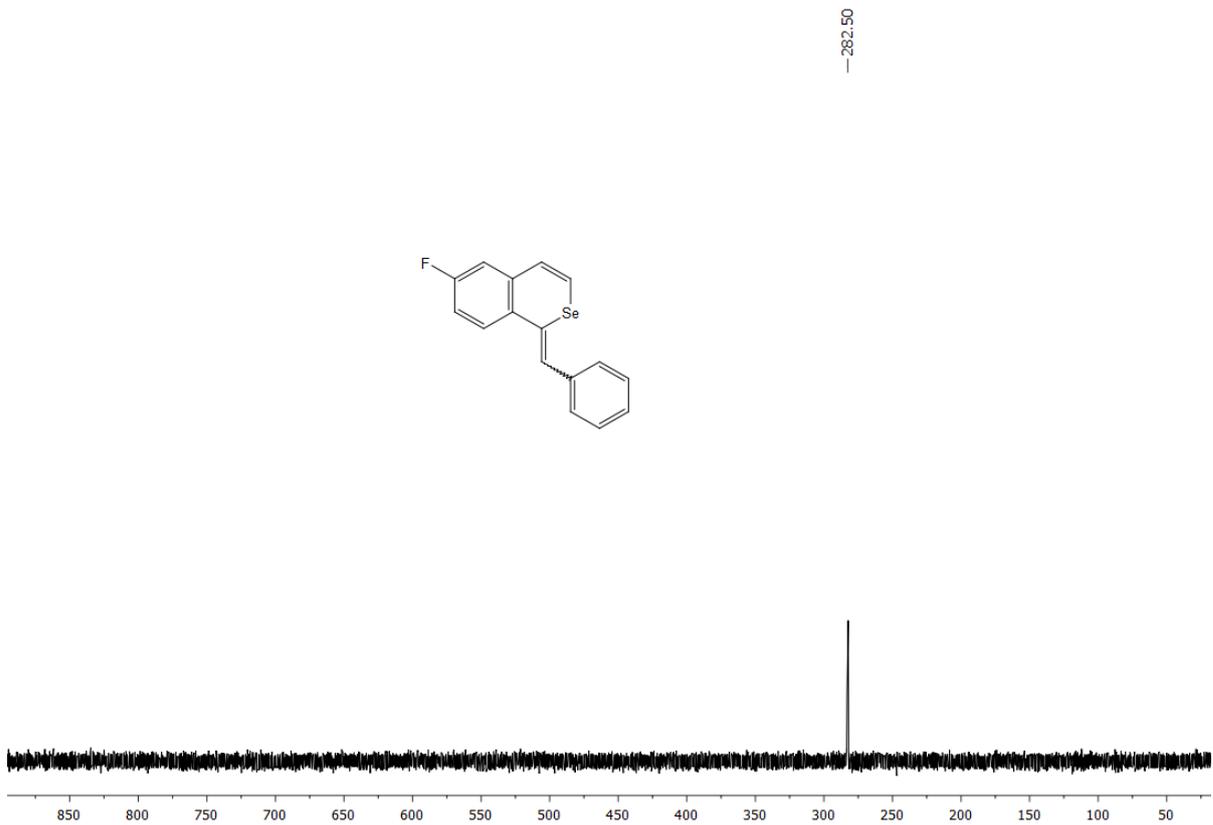


Figura 6.35 – Espectro de RMN ^1H do composto **2p** em CDCl_3 a 400 MHz.

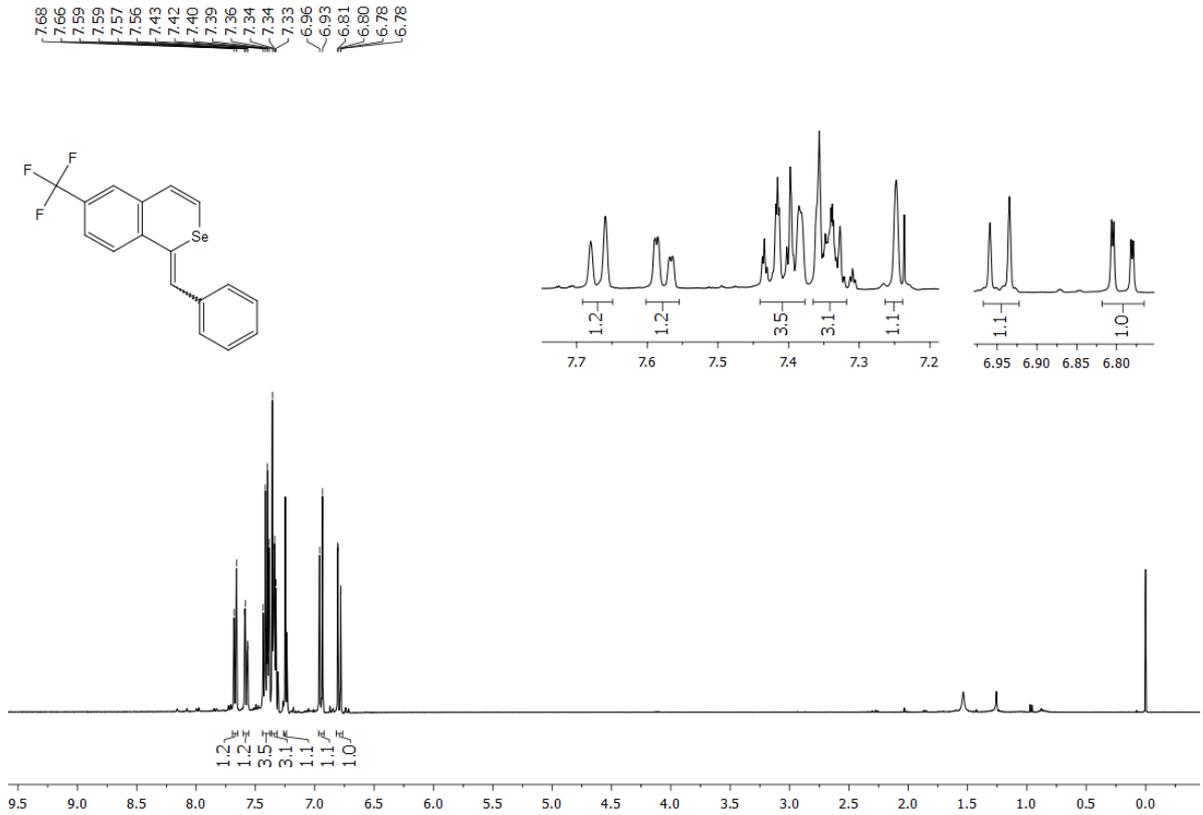


Figura 6.36 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2p** em CDCl_3 a 100 MHz.

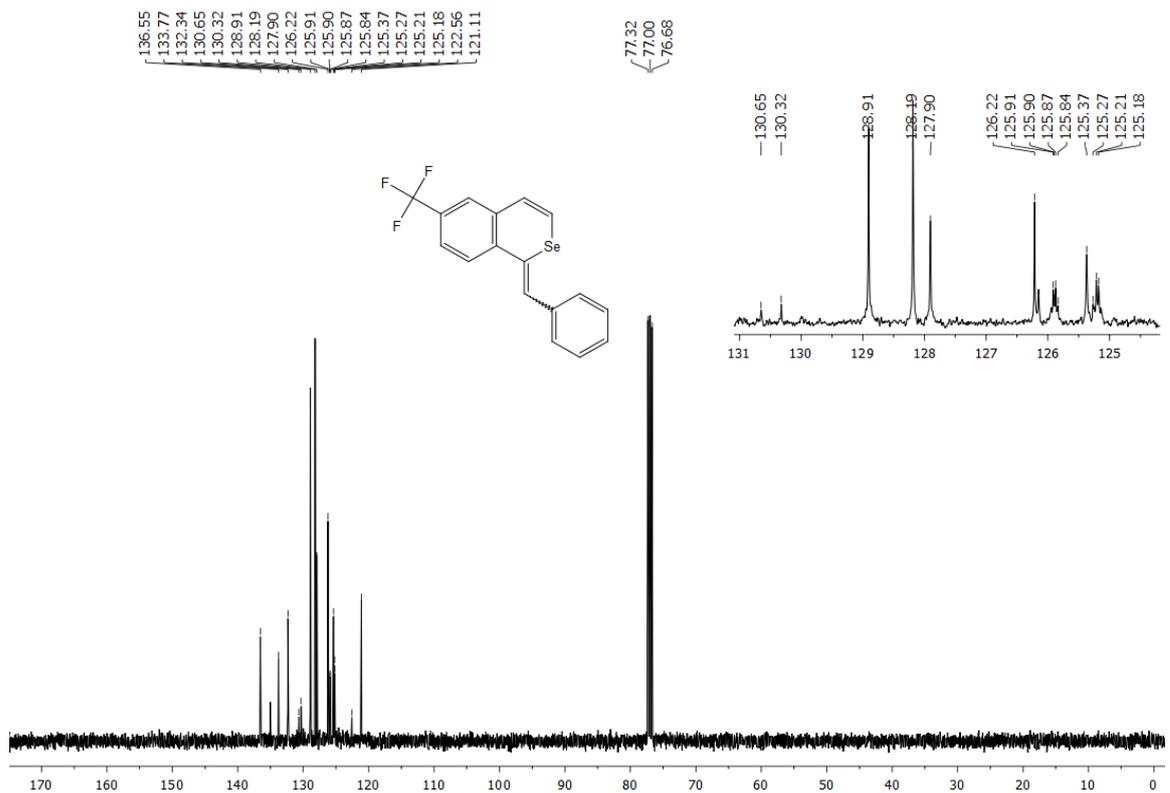


Figura 6.37 – Espectro de RMN ^1H do composto **2t** em CDCl_3 a 400 MHz.

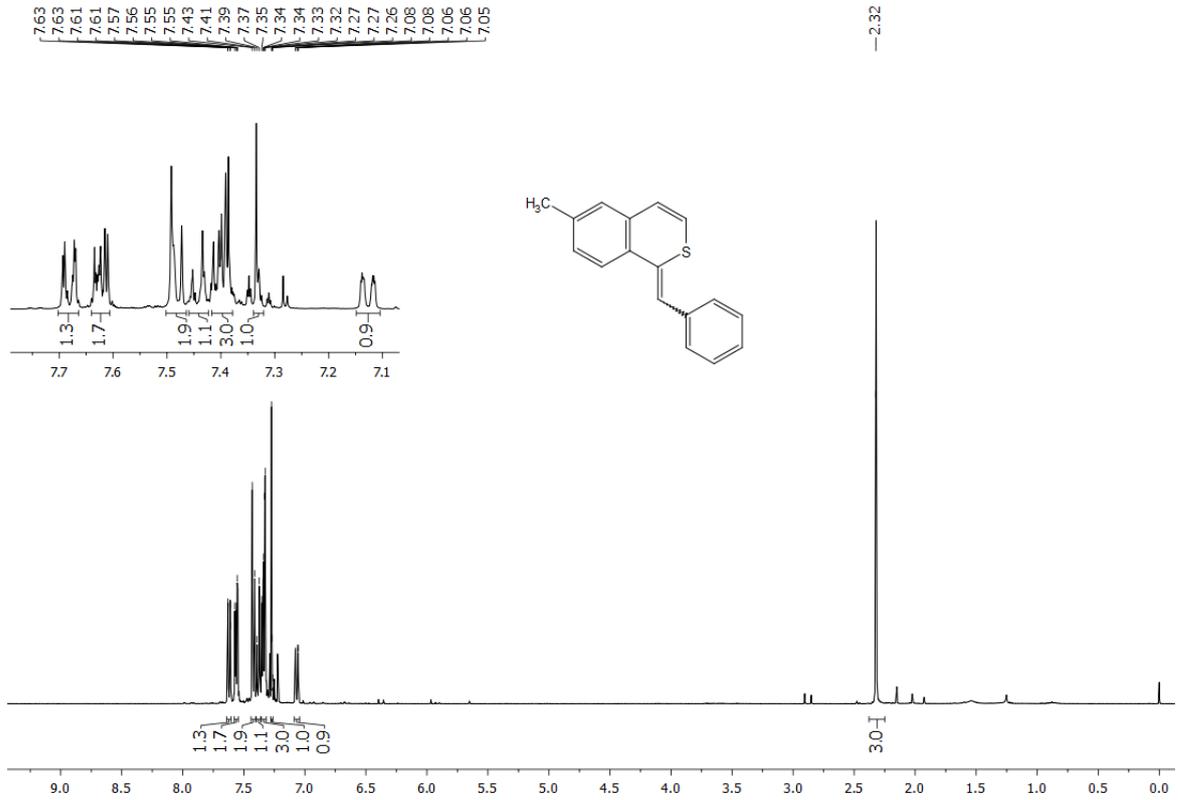


Figura 6.38 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2t** em CDCl_3 a 100 MHz.

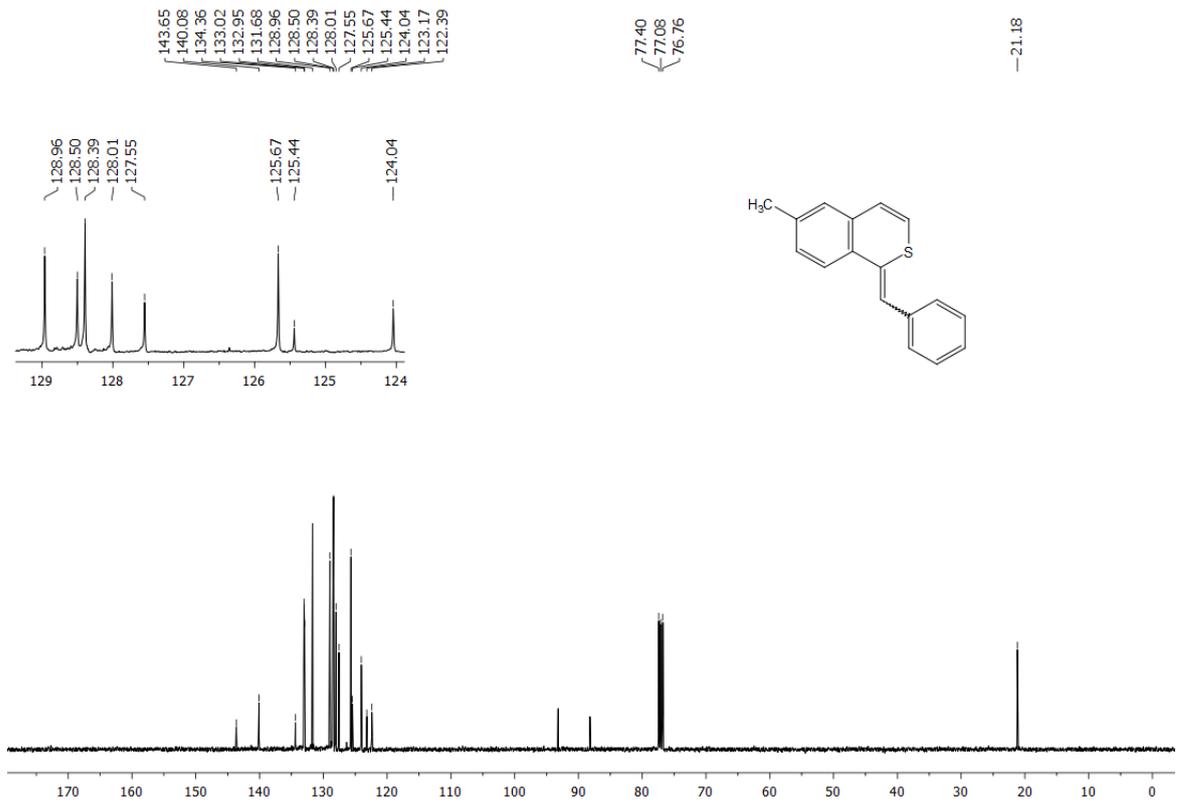


Figura 6.39 – Espectro de RMN ^1H do composto **2w** em CDCl_3 a 400 MHz.

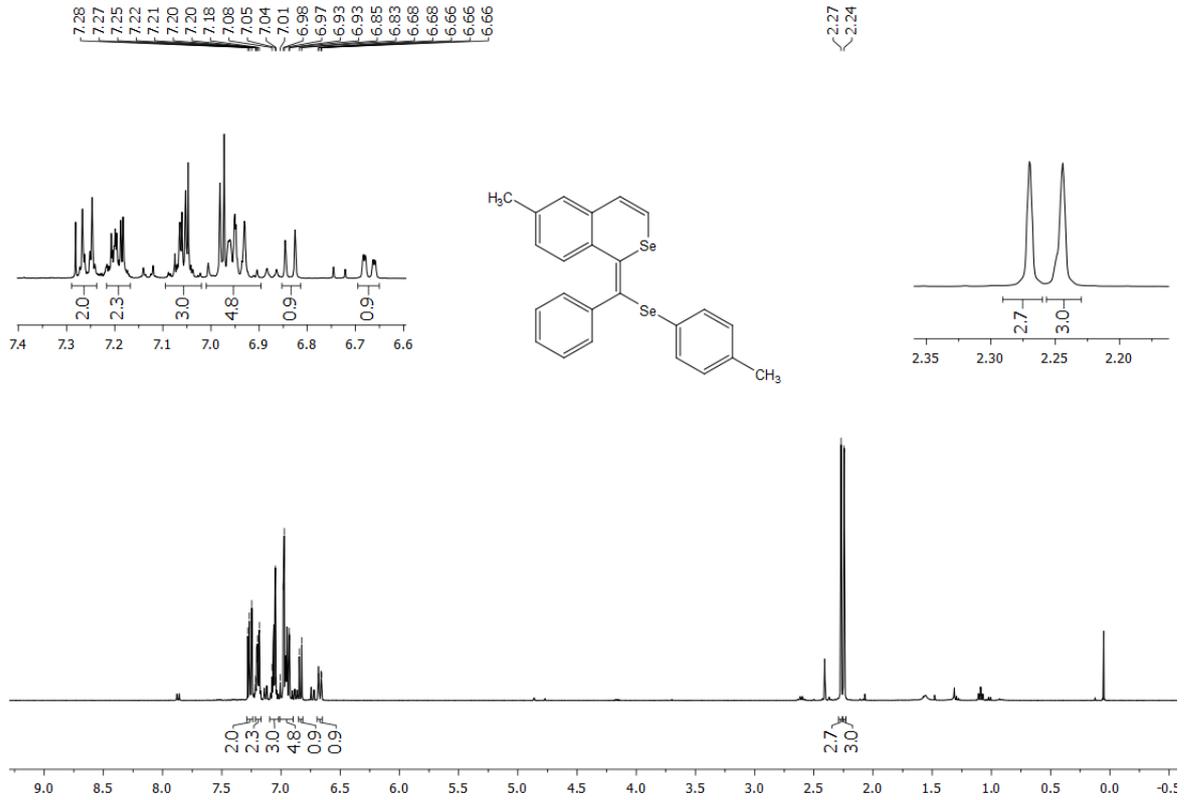


Figura 6.40 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2w** em CDCl_3 a 100 MHz.

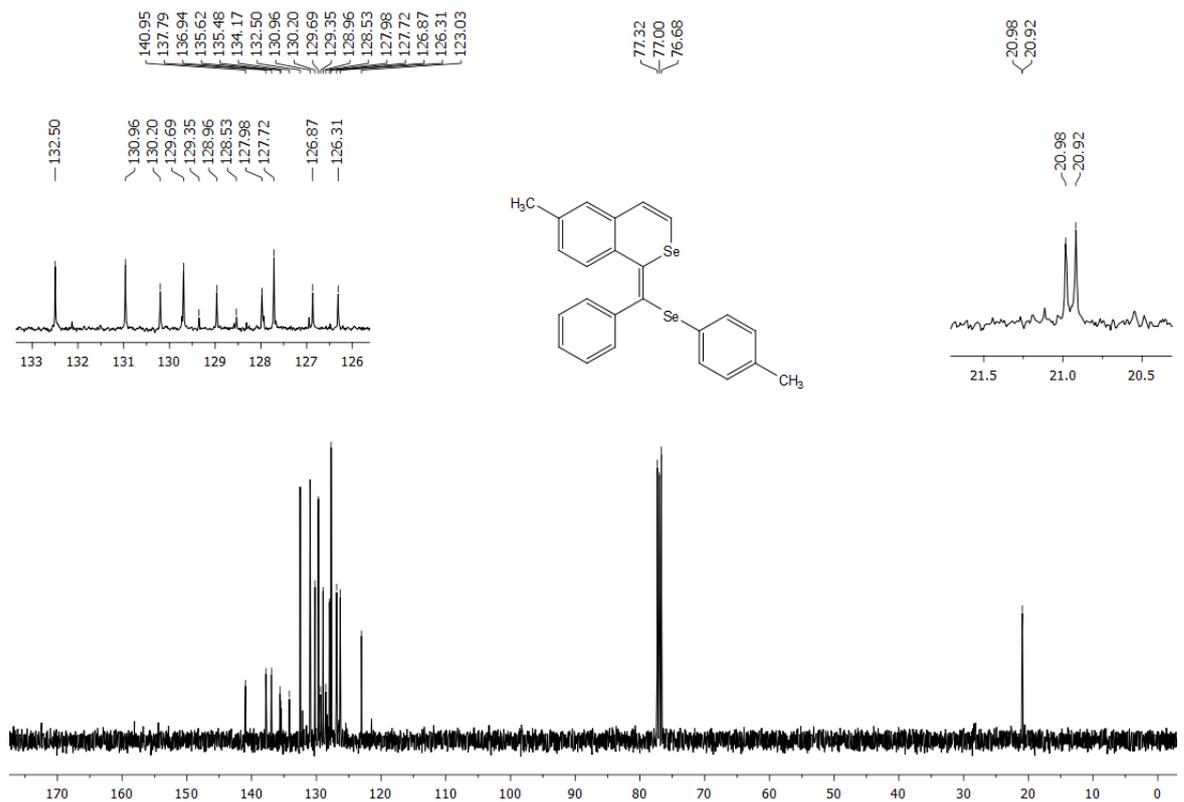


Figura 6.41 – Espectro de RMN ^1H do composto **2x** em CDCl_3 a 400 MHz.

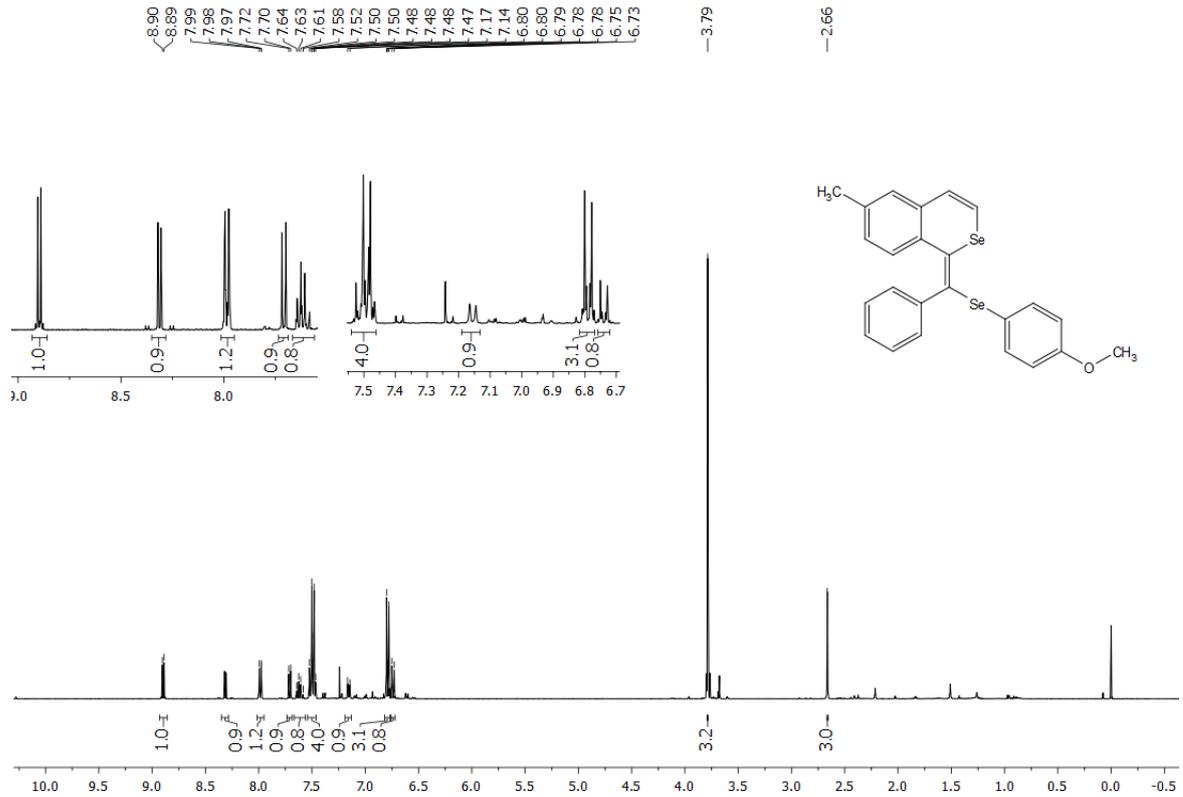


Figura 6.42 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2x** em CDCl_3 a 100 MHz.

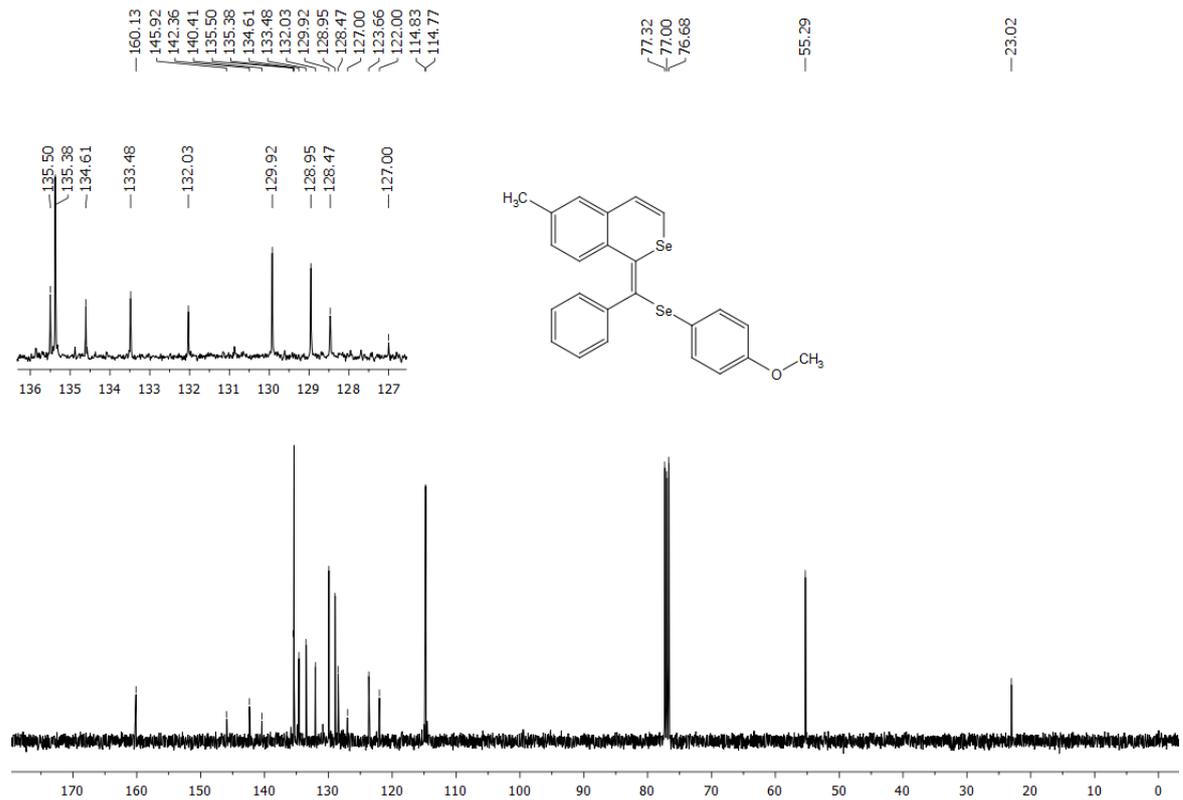


Figura 6.43 – Espectro de RMN ^1H do composto **2z** em CDCl_3 a 400 MHz.

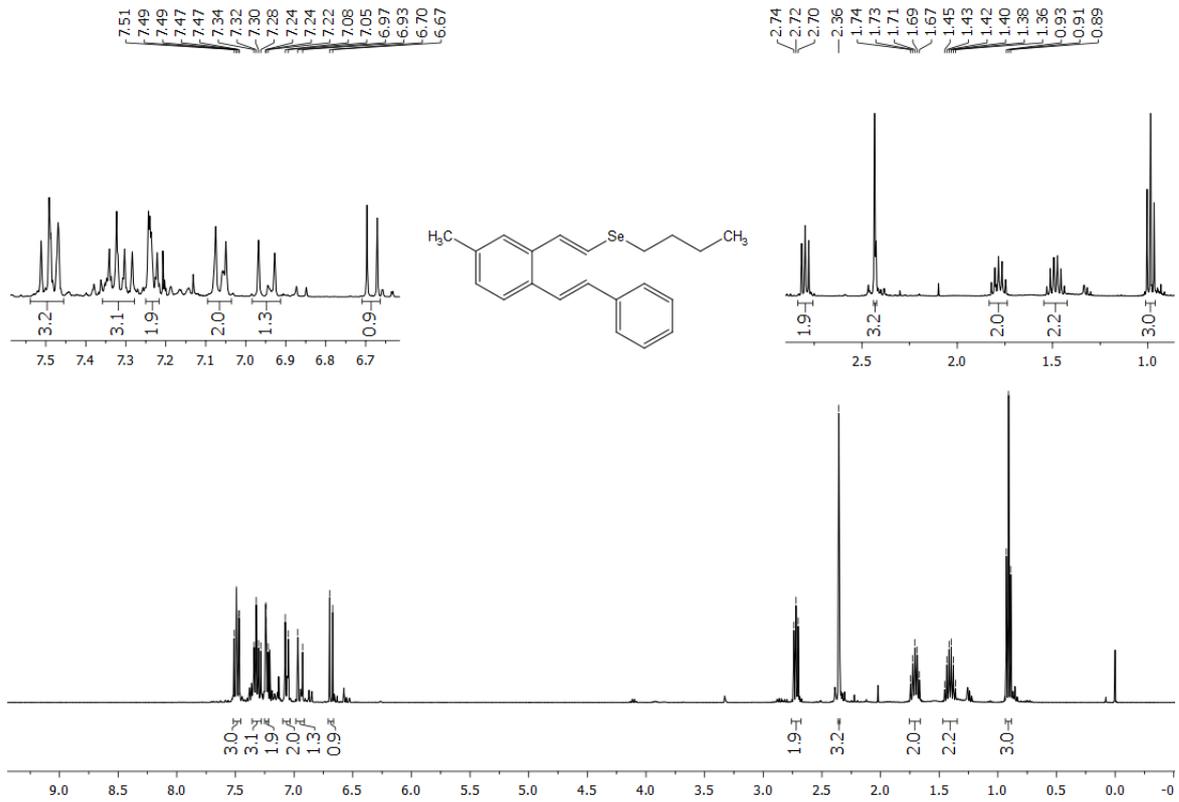


Figura 6.44 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2z** em CDCl_3 a 100 MHz.

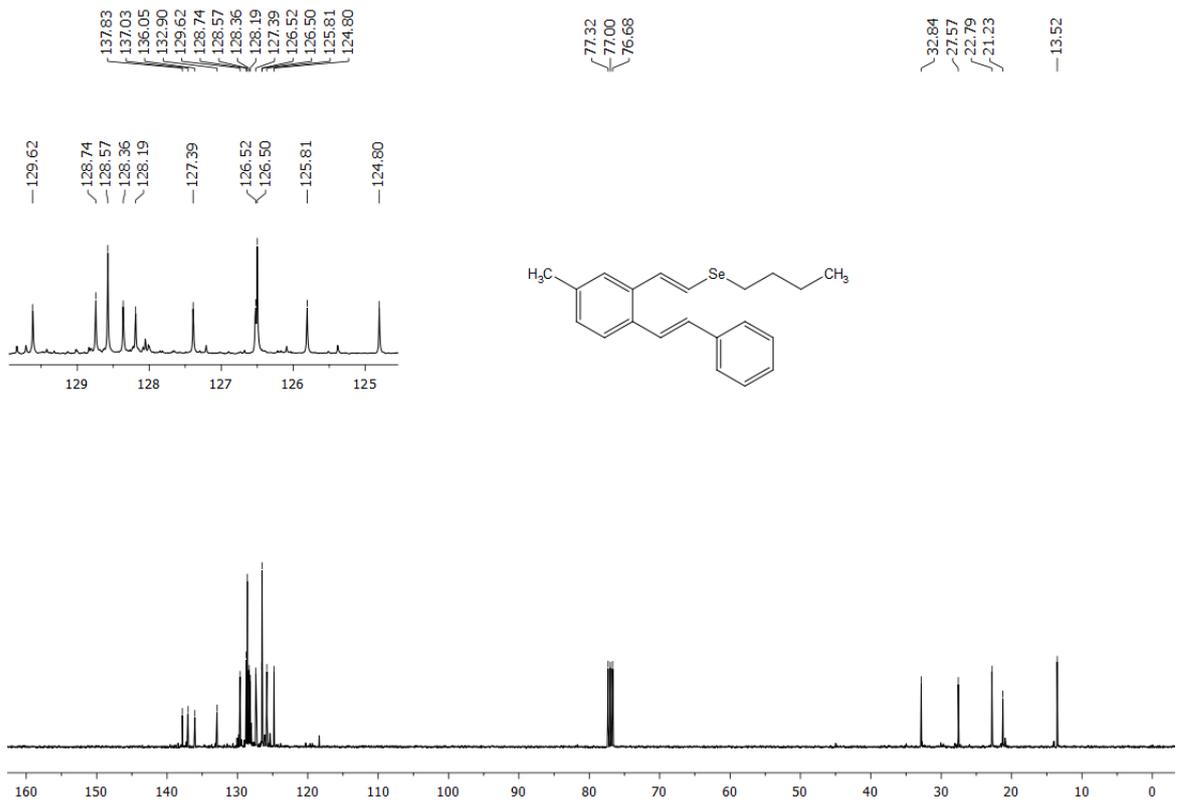


Figura 6.45 – Espectro de RMN ^1H do composto **2ac** em CDCl_3 a 400 MHz.

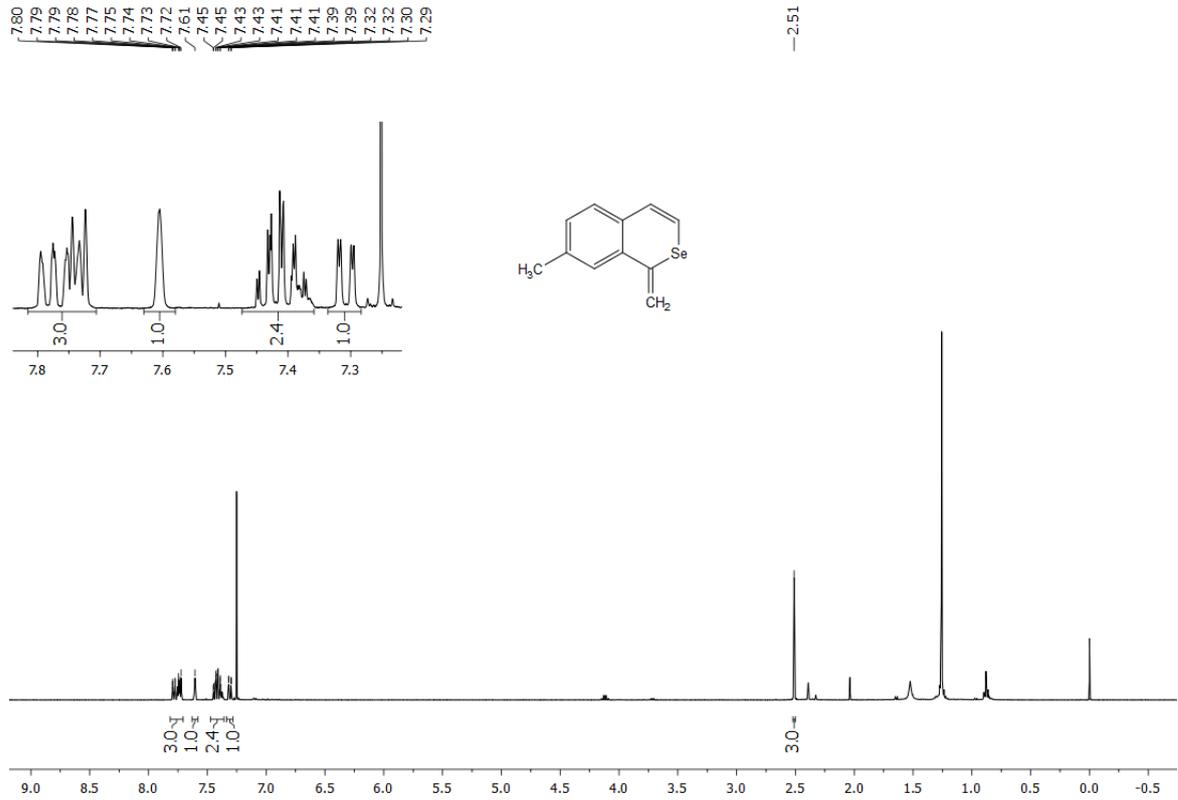
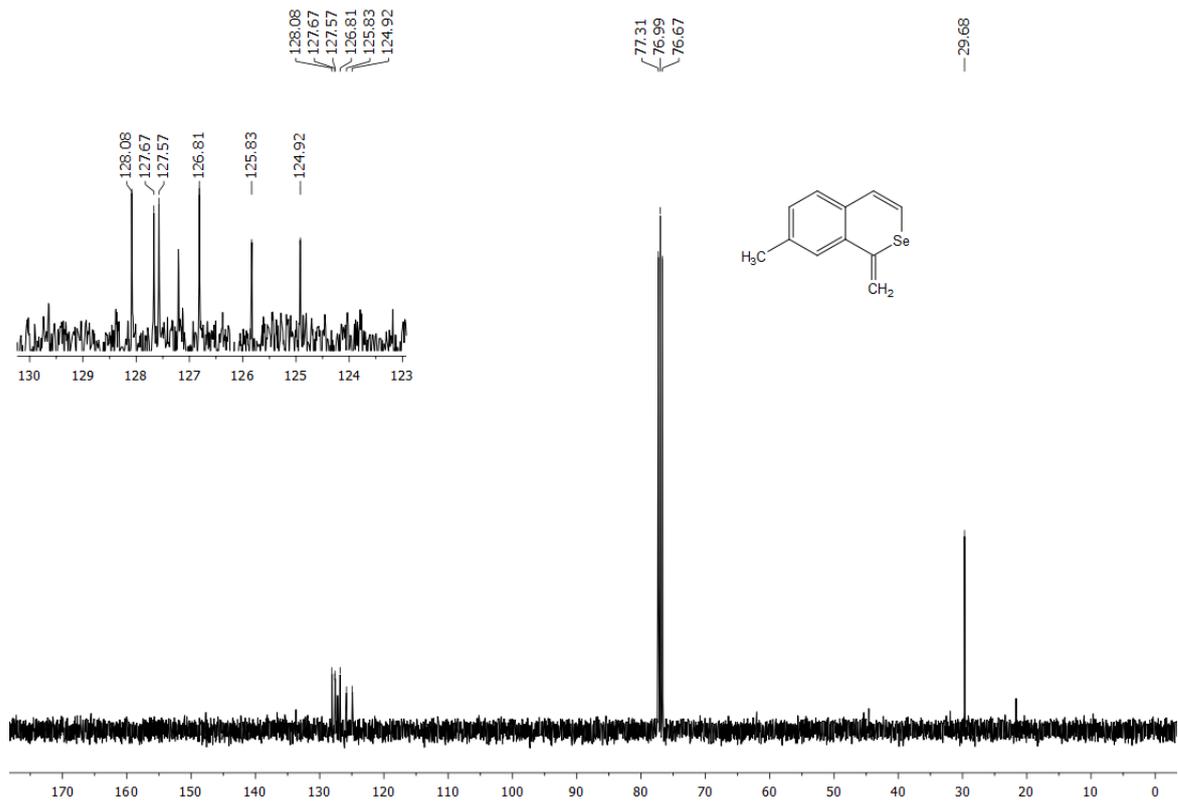


Figura 6.46 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2ac** em CDCl_3 a 100 MHz.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal:- As bases moleculares da ação dos fármacos.** [S.l.]: Artmed Editora, 2014.

BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. Transition-metal-catalyzed C–S, C–Se, and C–Te bond formation via cross-coupling and atom-economic addition reactions. **Chemical reviews**, ACS Publications, v. 111, n. 3, p. 1596–1636, 2011.

CHANG, H.-K. et al. PtCl₂-catalyzed hydrative cyclization of trialkyne functionalities to form bicyclic spiro ketones. **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley Online Library, v. 46, n. 25, p. 4744–4747, 2007.

CIPRIANI, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple treatments meta-analysis. **The Lancet**, Elsevier, v. 373, n. 9665, p. 746–758, 2009. ISSN 0140-6736.

CLAYDEN, J. et al. Reactions of enolates with aldehydes and ketones: the aldol reaction. **Organic Chemistry**, Oxford University Press New York, p. 691–694, 2000.

DELLACQUA, M. et al. Mild regioselective synthesis of 1-alkoxy-isochromenes catalyzed by well-defined [silver (I)(pyridine-containing ligand)] complexes. **The Journal of organic chemistry**, ACS Publications, v. 79, n. 8, p. 3494–3505, 2014.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S.; SPEICHER, A. **The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications.** [S.l.]: John Wiley & Sons, 2013.

FILHO, A. da S.; ALBUQUERQUE, S.; SILVA, M. A.; eberlin, mn; tomazela, dm; bastos, jk. **J. Nat. Prod.**, v. 67, n. 4, 2004.

GODET, T. et al. Silver versus gold catalysis in tandem reactions of carbonyl functions onto alkynes: A versatile access to furoquinoline and pyranoquinoline cores. **Chemistry–A European Journal**, Wiley Online Library, v. 13, n. 19, p. 5632–5641, 2007.

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

KOŁODZIEJCZYK, A.; DOMANSKI, S.; CHAŁADAJ, W. Tandem palladium-catalyzed 6-exo-dig oxocyclization coupling of δ -acetylenic β -ketoesters with aryl bromides and chlorides: Route to substituted dihydropyrans. **The Journal of organic chemistry**, ACS Publications, v. 83, n. 20, p. 12887–12896, 2018.

LEE, C.-I.; ZHOU, J.; OZEROV, O. V. Catalytic dehydrogenative borylation of terminal alkynes by a σ -allyl pincer complex of iridium. **Journal of the American Chemical Society**, ACS Publications, v. 135, n. 9, p. 3560–3566, 2013.

LI, J.-H. et al. Trisulfur radical anion (S₃⁻) involved sulfur insertion reaction of 1, 3-enynes: Sulfide sources control chemoselective synthesis of 2, 3, 5-trisubstituted thiophenes and 3-thienyl disulfides. **Chemical Communications**, Royal Society of Chemistry, 2019.

MARTYNOV, A. V.; LARINA, L. I.; AMOSOVA, S. V. Novel bis [(E)-1-(halomethyl)-2-chlorovinyl] chalcogenides as starting materials for the efficient synthesis of bis (chloromethylidene)-1, 4-dichalcogenanes. **Tetrahedron Letters**, Elsevier, v. 53, n. 10, p. 1218–1221, 2012.

MENEZES, F. G.; GALLARDO, H.; ZUCCO, C. Recent synthetic applications of trichloro (bromo) methyl containing organic compounds. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 33, n. 10, p. 2233–2244, 2010.

MISHRA, A.; MA, C.-Q.; BAUERLE, P. Functional oligothiophenes: molecular design for multidimensional nanoarchitectures and their applications. **Chemical reviews**, ACS Publications, v. 109, n. 3, p. 1141–1276, 2009.

NEHLIG, A.; DAVAL, J.-L.; DEBRY, G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. **Brain Research Reviews**, Elsevier, v. 17, n. 2, p. 139–170, 1992.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, ACS Publications, v. 104, n. 12, p. 6255–6286, 2004.

PETROSKI, R. E. et al. Indiplon is a high-affinity positive allosteric modulator with selectivity for $\alpha 1$ subunit-containing gabaa receptors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, ASPET, v. 317, n. 1, p. 369–377, 2006.

PISTOIA, R. P. et al. **Ciclização eletrofílica intramolecular de (z)-calcogenoeninos: síntese e reatividade de calcogenofenos e (z)-calcogenetos vinílicos**. 2019. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Santa Maria, 2019.

REN, Y. et al. Using seo 2 as a selenium source to make rse-substituted aniline and imidazo [1, 2-a] pyridine derivatives. **Organic Chemistry Frontiers**, Royal Society of Chemistry, 2019.

SASHIDA, H. An alternative facile preparation of telluro-and selenochromones from o-bromophenyl ethynyl ketones. **Synthesis**, © Georg Thieme Verlag, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Germany. All rights , v. 1998, n. 05, p. 745–748, 1998.

SASHIDA, H. et al. Studies on tellurium-containing heterocycles. part 18. 1 preparation and structure of 2-benzotelluropyrylium salts and 2-benzoselenopyrylium salts. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, Royal Society of Chemistry, n. 5, p. 606–612, 2002.

SCHNEIDER, C. C. et al. Efficient and highly selective method for the synthesis of 4-iodo-3-substituted 1h-isoselenochromenes and-isothiochromenes. **Synthesis**, © Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, v. 2011, n. 03, p. 413–418, 2011.

SIES, H. [47] ebselen: A glutathione peroxidase mimic. In: **Methods in enzymology**. [S.l.]: Elsevier, 1994. v. 234, p. 476–482.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron letters**, Pergamon, v. 16, n. 50, p. 4467–4470, 1975.

STEIN, A. L. et al. Copper iodide-catalyzed cyclization of (z)-chalcogenoenynes. **Organic letters**, ACS Publications, v. 10, n. 21, p. 4983–4986, 2008.

VARELA-FERNÁNDEZ, A. et al. Cycloisomerization of aromatic homo-and bis-homopropargylic alcohols via catalytic ru vinylidenes: formation of benzofurans and isochromenes. **Organic letters**, ACS Publications, v. 11, n. 22, p. 5350–5353, 2009.

WIRTH, T. Organoselenium chemistry in stereoselective reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley Online Library, v. 39, n. 21, p. 3740–3749, 2000.

WUTS, P. G.; GREENE, T. W. **Greene's protective groups in organic synthesis**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2006.

ZHAO, J. et al. Gold-catalyzed oxidative cyclizations of {o-(Alkynyl) phenyl propargyl} silyl ether derivatives involving 1, 2-enynyl migration: Synthesis of functionalized 1 h-isochromenes and 2 h-pyrans. **Organic letters**, ACS Publications, v. 20, n. 17, p. 5461–5465, 2018.