

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

**Síntese Regiosseletiva de Isocromenonas e 4-
Organocalcogeno-isocromenonas via Reações de
Ciclização de Ésteres 2-alquinilarílicos mediadas por
 FeCl_3**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Adriane Sperança

**Santa Maria, RS - Brasil
2011**

**Síntese Regiosseletiva de Isocromenonas e 4-Organocalcogeno-
isocromenonas via Reações de Ciclização de Ésteres 2-
alquinilarílicos mediadas por FeCl₃**

Adriane Sperança

Dissertação 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. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS - Brasil

2011

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

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

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE ISOCROMENONAS E 4-
ORGANOCALCOGENO-ISOCROMENONAS VIA REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO DE ÉSTERES 2-ALQUINILARÍLICOS MEDIADAS POR
FeCl₃**

elaborada por
ADRIANE SPERANÇA

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
MESTRE EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Gilson Zeni – (Orientador – UFSM)

Prof. Dr. Elenilson Freitas Alves – (UNIPAMPA)

Prof. Dr. Rafael Carlos Guadagnin – (UNIFESP)

Santa Maria, 28 de fevereiro de 2011

“Eu aprendi
Que a melhor sala de aula do mundo,
Está aos pés
De uma pessoa mais velha.
E que, algumas vezes,
Tudo o que precisamos
É de uma mão para segurar
E um coração
Para nos entender.”

*Dedico esta dissertação a pessoa que sempre
acreditou em mim, até mesmo quando eu não
acreditava. A minha mãe Circe Maria, obrigada pela
vida, pelos ensinamentos, paciência e pelo amor
incondicional!
Te amo!!!*

“Não sei por que você se foi
Quantas saudades eu senti
E de tristezas vou viver
E aquele adeus, não pude dar...
Você marcou na minha vida
Viveu, morreu na minha história
Chego a ter medo do futuro
E da solidão, que em minha porta bate
E eu!
Gostava tanto de você
Gostava tanto de você...

Ao meu Pai Luiz. Saudades eternas!

*O que seríamos de nós sem irmãos?
Não poderíamos ser “os caçulas”, nem os mais
velhos, nem mesmo os “do meio”.
Jucimar, Flávio, Sonia e Silvane. Agradeço todos os
dias por fazerem parte da minha vida.
Irmãos, obrigada pelo companheirismo, obrigada
pelo apoio. Quero tê-los sempre ao meu lado...
Amo vocês!*

*Um agradecimento especial aos meus cunhados
Gilberto e José Luiz pelo carinho, apoio e conversas
incentivadoras.*

“O tempo que passamos juntos vai ficar pra sempre
Intimidades, brincadeiras, só a gente entende
Pra quem fala que namorar é perder tempo, eu digo...
Há muito tempo não cresci o que eu cresci contigo...”

*Ao meu namorado Benhur, agradeço pelos
ensinamentos e amor dedicados nesses anos de
companhia.
Agradeço a Deus por ter conhecido você.
Esta conquista também é sua!*

Ao Prof. Gilson, um agradecimento especial pela orientação e oportunidade em realizar e concluir este trabalho. Fica aqui expressa a minha admiração, respeito e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de bancada: *Diego, Flavia, Carol, Daniela, Ricardo, Benhur, André, Alisson, Juliano, Anderson, José Neto, Rafaela, Felipe, Tamiris, Renan e a todos os outros que de algum modo contribuíram para a minha formação não só profissional como pessoal, deixo o meu muito obrigado pelos ensinamentos, amizades, paciência, parceria, conversas.*

(...) "Nosso grande medo não é o de que sejamos incapazes. Nosso maior medo é que sejamos poderosos além da medida. É nossa luz, não nossa escuridão, que mais nos amedronta.

Nos perguntamos: "Quem sou eu para ser brilhante, atraente, talentoso e incrível?" Na verdade, quem é você para não ser tudo isso? Bancar o pequeno não ajuda o mundo.

Não há nada de brilhante em encolher-se para que as outras pessoas não se sintam inseguras em torno de você. E à medida que deixamos nossa própria luz brilhar, inconscientemente damos às outras pessoas permissão para fazer o mesmo" (...) (Nelson Mandela)

A Prof. Cristina, e amigos do seu laboratório, antigos e novos, pela amizade, companheirismo e saudáveis discussões no corredor.

Aos professores e funcionários do curso de Pós-graduação em Química pela colaboração e atenção prontamente dispensadas durante a realização deste trabalho.

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

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES pelos auxílios concedidos.

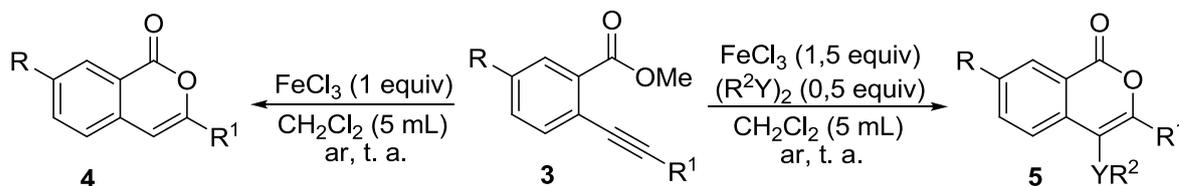
RESUMO

Título: **Síntese Regiosseletiva de Isocromenonas e 4-Organocalcogeno-isocromenonas via Reações de Ciclização de Ésteres 2-alquinilarílicos mediadas por FeCl₃**

Autor: Adriane Sperança

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

No presente trabalho, desenvolvemos um método eficiente para a síntese de isocromenonas **4** e 4-organocalcogeno-isocromenonas **5**, obtidas a partir de ésteres 2-alquinilarílicos **3**, via reações de ciclização intramolecular mediadas por FeCl₃.



Y = Se, S, Te; R = H, Me; R¹, R² = alquila, arila

Primeiramente, os ésteres 2-alquinilarílicos **3** foram submetidos a reações de ciclização intramolecular mediadas por FeCl₃, utilizando CH₂Cl₂ como solvente, a temperatura ambiente, sob ar atmosférico. Através desta, foi possível a obtenção das isocromenonas **4**, em rendimentos de moderados a bons. Em um segundo momento, estudou-se uma metodologia alternativa para a obtenção de 4-organocalcogeno-isocromenonas **5**, via reações de ciclização intramolecular de ésteres 2-alquinilarílicos **3** mediadas por FeCl₃ e dicalcogenetos de diorganoíla, a temperatura ambiente e sem necessidade de uma atmosfera inerte. Através deste protocolo, uma série de 4-organocalcogeno-isocromenonas **5** puderam ser sintetizadas em bons rendimentos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Santa Maria, Fevereiro de 2011.

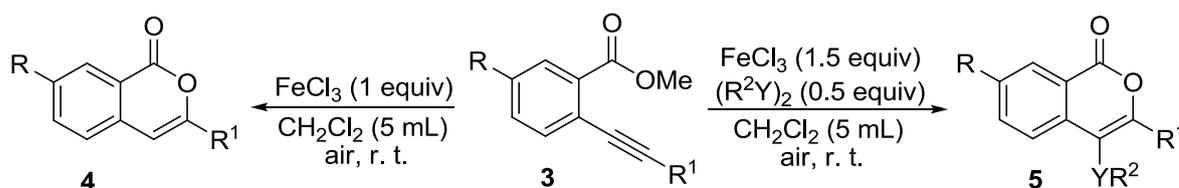
ABSTRACT

Title: **Regioselective Synthesis of Isochromenones and 4-Organochalcogen-isochromenones via FeCl₃-mediated Cyclization Reaction of 2-alkynylaryl Esters**

Author: Adriane Sperança

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

In this study, we developed an efficient method for the synthesis of isochromenones **4** and 4-organochalcogen-isochromenones **5**, from 2-alkynylaryl esters **3** via FeCl₃-mediated intramolecular cyclization reactions.



Y = Se, S, Te; R = H, Me; R¹, R² = alquila, arila

First, the 2-alkynylaryl esters **3** underwent to the cyclization reactions condition, using FeCl₃ as metal source and CH₂Cl₂ as solvent, at room temperature, under air. Through this methodology we were able to obtain the isochromenones **4** in moderate to good yields. In a second step, we studied an alternative approach for 4-organochalcogen-isochromenones **5**, by intramolecular cyclization reactions of 2-alkynylaryl esters **3**, using FeCl₃ diorganyl dichalcogenides, in absence of inert atmosphere, at room temperature. Under this protocol, a series of 4-organochalcogen-isochromenones **5** could be synthesized in good yields.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Santa Maria, february 2011.

ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i>	iv
<i>Resumo</i>	xi
<i>Abstract</i>	xii
<i>Lista de Tabelas</i>	xv
<i>Lista de Figuras</i>	xvi
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xix
<i>Introdução e Objetivos</i>	01
Capítulo 1: Revisão da Literatura	06
1.1. <i>Compostos Heterocíclicos</i>	06
1.2. <i>Heterociclos contendo Oxigênio e Sêlenio</i>	07
1.3. <i>Síntese de Isocumarinas via ciclização mediada por agentes eletrofílicos</i>	09
1.4. <i>Síntese de Isocumarinas via ciclização mediada por metais de transição</i>	12
1.5. <i>Ciclização promovida por tricloreto de ferro</i>	16
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	22
2.1. <i>Síntese de Ésteres 2-alquilarílicos a partir do ácido 2-iodo benzóico</i>	22
2.2. <i>Aplicação dos Ésteres 2-alquilarílicos em Reações de Ciclização Intramolecular Mediada por FeCl₃ para a Obtenção de Derivados de Isocromen-1-onas</i>	23
2.3. <i>Aplicação dos Ésteres 2-alquilarílicos em Reações de Ciclização Intramolecular Mediadas por FeCl₃ e Dicalcogenetos de Diorganoíla para a Obtenção de Derivados de 4-organocalcogeno-isocromen-1-onas</i>	27
Considerações Finais	40
Capítulo 3: Parte Experimental	41
3.1. <i>Materiais e Métodos</i>	41
3.1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	41
3.1.2. <i>Espectrometria de Massas</i>	41
3.1.3. <i>Análise Elementar</i>	41

3.1.4. Difração de raios-X	41
3.1.5. Rota-evaporadores	42
3.1.6. Solventes e Reagentes	42
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	43
3.2.1. <i>Procedimento geral para a preparação do PdCl₂(PPh₃)₂</i>	43
3.2.2. <i>Procedimento geral para a preparação de disselenetos</i>	43
3.2.3. <i>Procedimento geral para a preparação de ésteres</i>	44
3.2.4. <i>Procedimento geral para a preparação dos ésteres 2- alquinilarílicos 3</i>	44
3.2.5. <i>Procedimento geral para a preparação das isocromen-1-onas 4</i>	45
3.2.6. <i>Procedimento geral para a preparação das 4-calcogeno- isocromen-1-onas 5</i>	49
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Síntese de derivados de isocromenonas via ciclização promovida por FeCl ₃	24
Tabela 2 -	Efeito das condições de reação sob a reação de ciclização intramolecular do composto 3a	28
Tabela 3 -	Síntese de 4-organocalcogeno-isocromen-1-onas 5a-t	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura dos compostos Cappilarin 6 , Artemidin 7 , Oosponol 8 e Oospolactone 9	02
Figura 2 -	Fármacos contendo unidade heterocíclica	07
Figura 3 -	Heterociclos oxigenados que apresentam atividade biológica	08
Figura 4 -	Heterociclos contendo oxigênio e selênio que apresentam atividade biológica	09
Figura 5 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 5I em CDCl ₃ a 200MHz	35
Figura 6 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5I em CDCl ₃ a 100MHz ...	36
Figura 7 -	Projeção ORTEP para o composto 5a	38
Figura 8 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4a em CDCl ₃ a 200 MHz	58
Figura 9 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4a em CDCl ₃ a 100 MHz	58
Figura 10 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4b em CDCl ₃ a 200 MHz	59
Figura 11 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4b em CDCl ₃ a 100 MHz	59
Figura 12 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4c em CDCl ₃ a 200 MHz	60
Figura 13 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4c em CDCl ₃ a 100 MHz	60
Figura 14 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4d em CDCl ₃ a 200 MHz	61
Figura 15 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4d em CDCl ₃ a 100 MHz	61
Figura 16 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4e em CDCl ₃ a 200 MHz	62
Figura 17 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4e em CDCl ₃ a 100 MHz	62
Figura 18 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4f em CDCl ₃ a 200 MHz	63
Figura 19 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4f em CDCl ₃ a 100 MHz	63
Figura 20 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4g em CDCl ₃ a 200 MHz	64
Figura 21 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4g em CDCl ₃ a 100 MHz	64
Figura 22 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4h em CDCl ₃ a 200 MHz	65
Figura 23 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4h em CDCl ₃ a 100 MHz	65
Figura 24 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4i em CDCl ₃ a 200 MHz	66
Figura 25 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4i em CDCl ₃ a 100 MHz	66
Figura 26 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4j em CDCl ₃ a 200 MHz	67
Figura 27 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4j em CDCl ₃ a 100 MHz	67
Figura 28 -	Espectro de RMN ¹ H do composto 4k em CDCl ₃ a 200 MHz	68
Figura 29 -	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4k em CDCl ₃ a 100 MHz	68

Figura 30 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4l em CDCl_3 a 400 MHz	69
Figura 31 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4l em CDCl_3 a 100 MHz	69
Figura 32 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 200 MHz	70
Figura 33 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz	70
Figura 34 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 200 MHz	71
Figura 35 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 a 100 MHz	71
Figura 36 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5c em CDCl_3 a 400 MHz	72
Figura 37 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c em CDCl_3 a 100 MHz	72
Figura 38 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5d em CDCl_3 a 200 MHz	73
Figura 39 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d em CDCl_3 a 100 MHz	73
Figura 40 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5e em CDCl_3 a 400 MHz	74
Figura 41 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e em CDCl_3 a 100 MHz	74
Figura 42 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5f em CDCl_3 a 200 MHz	75
Figura 43 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5f em CDCl_3 a 100 MHz	75
Figura 44 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5g em CDCl_3 a 200 MHz	76
Figura 45 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5g em CDCl_3 a 100 MHz	76
Figura 46 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5h em CDCl_3 a 200 MHz	77
Figura 47 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5h em CDCl_3 a 100 MHz	77
Figura 48 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5i em CDCl_3 a 200 MHz	78
Figura 49 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5i em CDCl_3 a 100 MHz	78
Figura 50 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5j em CDCl_3 a 200 MHz	79
Figura 51 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5j em CDCl_3 a 100 MHz	79
Figura 52 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5k em CDCl_3 a 200 MHz	80
Figura 53 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5k em CDCl_3 a 100 MHz	80
Figura 54 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5l em CDCl_3 a 200 MHz	81
Figura 55 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5l em CDCl_3 a 100 MHz	81
Figura 56 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5m em CDCl_3 a 200 MHz	82
Figura 57 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5m em CDCl_3 a 50 MHz	82
Figura 58 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5n em CDCl_3 a 200 MHz	83
Figura 59 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5n em CDCl_3 a 100 MHz	83
Figura 60 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5o em CDCl_3 a 200 MHz	84
Figura 61 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5o em CDCl_3 a 100 MHz	84
Figura 62 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5p em CDCl_3 a 200 MHz	85

Figura 63 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5p em CDCl_3 a 100 MHz	85
Figura 64 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5q em CDCl_3 a 400 MHz	86
Figura 65 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5q em CDCl_3 a 100 MHz	86
Figura 66 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5r em CDCl_3 a 200 MHz	87
Figura 67 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5r em CDCl_3 a 100 MHz	87
Figura 68 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5s em CDCl_3 a 200 MHz	88
Figura 69 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5s em CDCl_3 a 100 MHz	88
Figura 70 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5t em CDCl_3 a 200 MHz	89
Figura 71 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5t em CDCl_3 a 100 MHz	89

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C - Graus Celsius

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t. a. - Temperatura Ambiente

equiv - Equivalentes

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

acac - Acetilacetato

THF - Tetrahidrofurano

Introdução e Objetivos

Muitos processos que sustentam a vida no planeta possuem a participação indispensável de compostos heterocíclicos, os quais estão distribuídos em um grande número de produtos naturais. A busca por uma melhor qualidade de vida é almejada por profissionais de diversas áreas. Neste contexto, a Química se faz presente, especialmente, quando combinada com a Biologia, Farmácia, Medicina, entre outras, dessa maneira, grandes avanços tem sido alcançados nas últimas décadas.

De maneira geral, a importância dos compostos heterocíclicos vem crescendo exponencialmente, devido a um grande número destes compostos apresentarem propriedades biológicas como, antidepressivas,¹ anti-hipertensivas² e hipoglicêmicas.³ Este fato vem reforçar a importância crescente destes compostos uma vez que a aplicação de alguns representantes destas categorias é de grande importância no combate a doenças que invariavelmente levam a morte de milhares de pessoas. Com base na importância crescente da área de síntese de heterocíclicos, um grande número de metodologias vem sendo desenvolvidas, e a preparação de novos compostos tem sido objeto de estudos intensos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.

Recentemente, vários métodos vêm sendo relatados para a síntese de compostos heterocíclicos contendo oxigênio, dentre estes, pode se destacar as reações de ciclização eletrofílica intramolecular⁴ e ciclizações catalisadas ou mediadas por metais de transição a partir de alquinos funcionalizados.⁵ Entre os compostos heterocíclicos, os oxigenados de seis membros, ou isocromenonas, são subunidades estruturais chave prevalentes em muitos produtos naturais com atividades biológicas interessantes. Exemplos disso, são os compostos Capillarin **6** e

¹ Shao, L.; Ma, J.; Wang, F.; Malcolm, S. C.; Hewitt, M. C.; Campbell, U. C.; Spicer, N. A.; Hardy, L. W.; Schreiber, R.; Spear, K. L.; Varney, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 520.

² Alam, O.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Verma, S. P.; Gilani, S. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5113.

³ Cristians, S.; Guerrero-Analco, J. A.; Pérez-Vasquez, A.; Palacios-Espinosa F.; Ciangherotti, C.; Bye, R.; Mata, R. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 408.

⁴ (a) Crone, B.; Kirsch, S.; Umland, K. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4661. (b) Zhang, Z.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7725. (c) Dai, L. Z.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3129. (d) Dai, L. Z.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6437. (e) Kirsch, S. F.; Crone, B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5435. (f) Tian, G. Q.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4917. (g) Dai, L. Z.; Qi, M. J.; Shi, Y. L.; Liu, X. G.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3191. (h) Kirsch, S. F.; Binder, J. T.; Liebert, C.; Menz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5878. (i) Suhre, M. H.; Reif, M.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925.

⁵ (a) Manabe, K.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5340. (b) Yu, Z.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8904. (c) Pavan, M. P.; Chakravarty, M.; Swamy, K. C. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5927. (d) Chakravarty, M.; Swamy, K. C. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9128.

Artemidin **7**, que demonstraram possuir atividade antifúngica⁶, Oosponol **8** e Oospolactone **9** além de antifúngica apresentam atividade antibiótica⁷ (Figura 1).

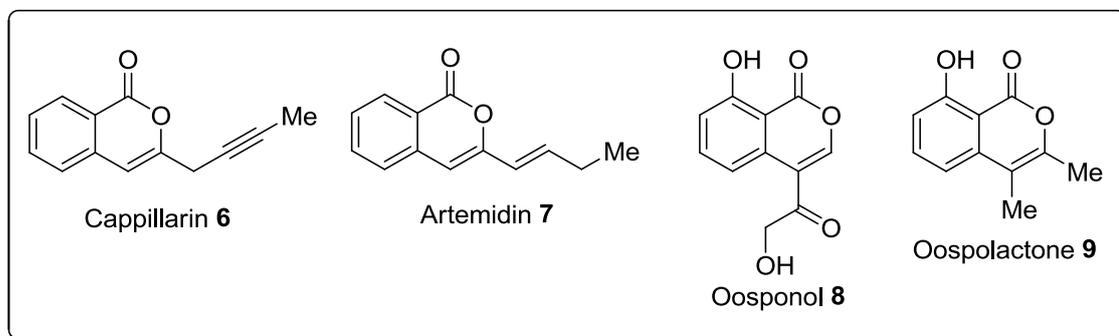


Figura 1

Dentre as inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparadas, compostos contendo átomos de calcogênio surgem como uma importante alternativa, estimulando testes bioquímicos ou farmacológicos. Adicionalmente, compostos orgânicos contendo o átomo de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua utilidade em um extraordinário número de reações,⁸ incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono⁹ bem como, por apresentarem propriedades toxicológicas e farmacológicas interessantes.¹⁰

Particularmente, nos últimos anos tem se observado um aumento significativo do interesse em novas metodologias que agreguem baixo custo, condições brandas

⁶ (a) Meepagala, K. M.; Sturtz, G.; Wedge, D. E. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6989. (b) Engelmeier, D.; Hadacek, F.; Hofer, O.; Lutz-Kutschera, G.; Nagl, M.; Wurz, G.; Greger, H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 19. (c) Whyte, A. C.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Malloch, D. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 765.

⁷ (a) Nozawa, K.; Yamada, M.; Tsuda, Y.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2689. (b) Sonnenbichler, J.; Kovacs, T. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *246*, 45.

⁸ (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry 208*; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (d) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *22*, 1979. (e) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570. (f) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154. (g) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2643. (h) Sevrin, M.; Dumont, W.; Hevesi, L. D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2647. (i) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511. (j) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 806. (k) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3250.

⁹ Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.

¹⁰ (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

e que sejam menos prejudiciais ao meio ambiente.¹¹ Em comparação com outros sais de metais de transição, espécies de ferro têm aparecido como uma alternativa versátil, uma vez que estas geralmente não são tóxicas, são de fácil acesso e, alternativas promissoras do ponto de vista ambiental.

Recentemente, sais de ferro têm-se demonstrado importantes e eficazes para a síntese de heterociclos funcionalizados.¹² Até a presente data, reações de ciclização de cetonas arílicas,¹³ carbociclização via reações de acoplamento oxidativo mediada por FeCl₃,¹⁴ ciclizações intramoleculares de Friedel-Crafts,¹⁵ síntese de derivados de benzoxazoles¹⁶ e síntese diasterosseletiva de piperidinas substituídas,¹⁷ são exemplos de metodologias que empregam com sucesso sais de ferro na construção de compostos heterocíclicos e carbocíclicos.

Neste contexto, reações de metais de transição com PhSeSePh são uma ferramenta emergente na química sintética de organocalcogênios.¹⁸ Além da quimio-regio- e estereoseletividade, o uso de uma ampla variedade de grupos funcionais e atividades biológicas interessantes,¹⁹ fazem com que essas reações ofereçam vantagens significativas na síntese de estruturas complexas como, por exemplo, na síntese de produtos naturais e fármacos. No entanto, o uso de FeCl₃/PhSeSePh em síntese orgânica tem sido pouco explorado.²⁰

¹¹ (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Fürstner, A.; Sherry, B. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500. (c) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624. (d) Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.

¹² (a) Cantagrel, G.; Carnavalet, B. C.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262. (b) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113. (c) Du, Y.; Chang, J.; Reiner, J.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2007.

¹³ Liang, Z.; Hou, W.; Du, Y.; Zhang, Y.; Pan, Y.; Mao, D.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4978.

¹⁴ Mukherjee, A.; Pati, K.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6311.

¹⁵ Wang, J.; Zhang, L.; Jing, Y.; Huang, W.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4978.

¹⁶ Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2665.

¹⁷ Sabine Laschat, S.; Frohlich, R.; Wibbeling, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2829.

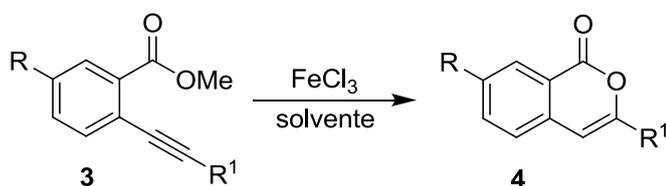
¹⁸ (a) Du, H.; Zhang, X.; Tang, R.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7844. (b) Wang, M.; Cheng, L.; Hong, B.; Wu, Z. *Organometallics* **2009**, *28*, 1506. (c) Cai, M.; Wang, Y.; Hao, W. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1180. (d) Knapton, D. J.; Meyer, T. Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 785. (e) Ananikov, V. P.; Kabeshov, M. A.; Beletskaya, I. P.; Khrustalev, V. N.; Antipin, M. Y. *Organometallics* **2005**, *24*, 1275. (f) Knapton, D. J.; Meyer, T. Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 687.

¹⁹ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

²⁰ (a) Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701. (b) Ren, K.; Wang, M.; Liu, P.; Wang, L. *Synthesis* **2010**, *7*, 1078. (c) Wang, L.; Ren, K.; Wang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1586.

Sendo assim, devido ao grande interesse de nosso grupo de pesquisa na síntese, reatividade,²¹ avaliação toxicológica e farmacológica de organocalcogênios,^{18c, 22} objetivou-se neste trabalho, o desenvolvimento de uma nova metodologia para a obtenção de derivados de isocromenonas substituídas na posição 3, assim como, um protocolo alternativo para a síntese de 4-organocalcogeno-isocromen-1-onas funcionalizadas.

Considerando esses aspectos, em uma primeira etapa, planejou-se desenvolver um processo de ciclização intramolecular de ésteres 2-alquinilarílicos **3**, promovida por FeCl₃, para a obtenção de isocromenonas funcionalizadas (Esquema 1).



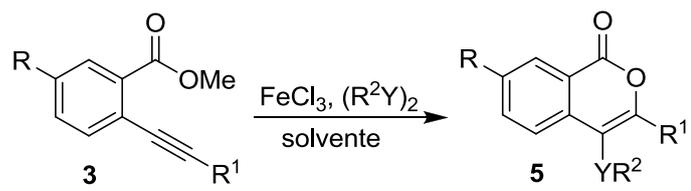
R = H, Me; R¹ = alquila, arila

Esquema 1

Em uma segunda etapa do trabalho, estudou-se uma metodologia para obtenção de 4-organocalcogeno-isocromen-1-onas funcionalizadas empregando um sistema combinado de FeCl₃ e dicalcogenetos de diorganoóila (Esquema 2).

²¹ (a) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921. (b) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8927. (c) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1387. (d) Zeni, G.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 685. (e) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (f) Panatieri, R. B.; Reis, J. S.; Borges, L. P.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2006**, 3161. (g) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786. (h) Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552. (i) Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.

²² (a) Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Pinto, L. G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Brain Res.* **2007**, *1175*, 54. (b) Luchese, C.; Brandão, R.; Oliveira, R.; Nogueira, C. W.; Santos, F. W. *Toxicology Lett.* **2007**, *173*, 181. (c) Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Brain Res.* **2007**, *1162*, 32. (d) Borges, V. C.; Dadalt, G.; Savegnago, L.; Moro, A. V.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicology in Vitro* **2007**, *21*, 387. (e) Luchese, C.; Stangherlin, E. C.; Ardaís, A. P.; Nogueira, C. W.; Santos, F. W. *Toxicology* **2007**, *230*, 189. (f) Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol* **2007**, *555*, 129. (g) Savegnago, L.; Borges, V. C.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2006**, *79*, 1546. (h) Stangherlin, E. C.; Favero, A. M.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Brain Res. Bull.* **2006**, *69*, 311.



Y = Se, S, Te; R = H, Me; R¹, R² = alquila, arila

Esquema 2

Revisão da Literatura

REVISÃO DE LITERATURA

1.1. COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

O interesse na síntese de heterociclos vem aumentando nos últimos anos devido à grande importância de seus derivados tanto em síntese orgânica quanto em química medicinal, com destaque para os fármacos e princípios ativos de plantas e organismos marinhos. A presença de moléculas heterocíclicas em um grande número de compostos orgânicos de interesse biológico, farmacológico, eletrônico, óptico e nas ciências de materiais, é suficientemente conhecida.²³

Vários compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como, inibidor do HIV (AZT **10**);²⁴ antitumoral (D-501036 **11**);²⁵ antifúngica (5-(3-buten-1-inil)-2,2'-bitienila **12**);²⁶ antiinflamatória e analgésica (dipirona **13**);²⁴ antiprotozoária (metronidazol **14**)²⁴ e antiviral (ribavirina **15**)²⁴ (Figura 2).

²³ (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996. (b) Undheim, K.; Benneche, T. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Gilchrist, T. L., Gribble, G. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1999; Vol. 11, p 21. (c) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, 2000. (d) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 2003.

²⁴ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

²⁵ (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochemical Pharmacology* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M. Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 9101.

²⁶ Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.

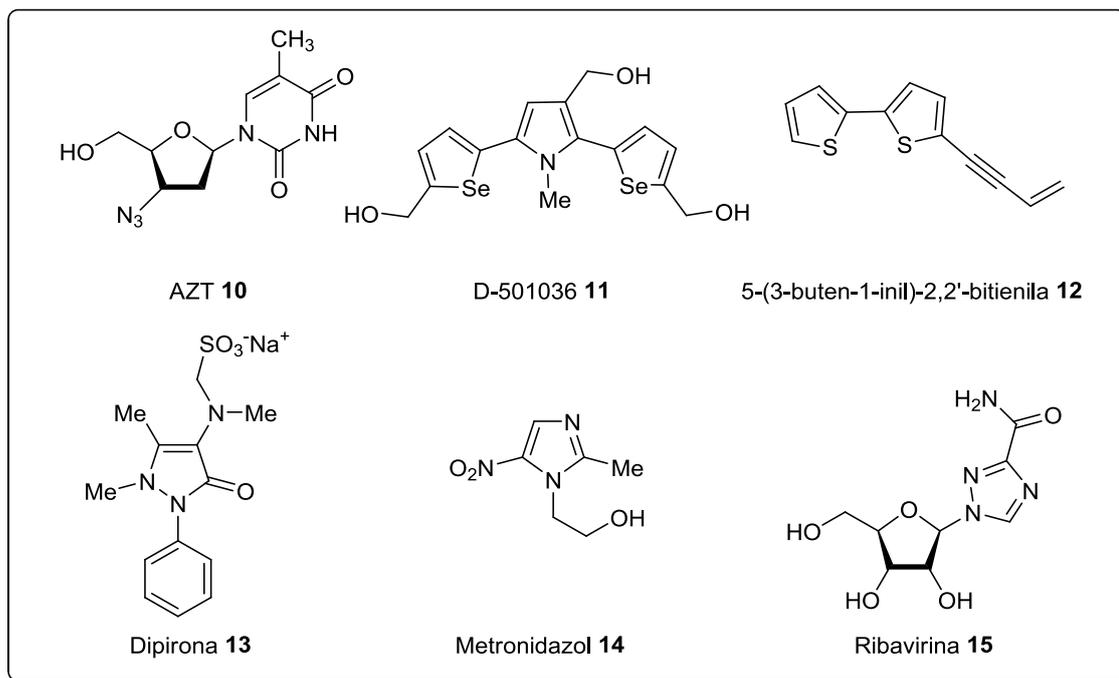


Figura 2. Fármacos contendo unidades heterocíclicas

No intuito de aprimorar os métodos já existentes, bem como, desenvolver novos e eficientes processos para a obtenção de compostos heterocíclicos que possam vir a apresentar propriedades biológicas relevantes, inúmeras metodologias vêm sendo estudadas. Dentre essas, reações de ciclização mediadas por metais de transição têm chamando bastante atenção, uma vez que se colocam como uma importante ferramenta para síntese de heterociclos de maior complexidade estrutural, sob condições relativamente brandas.²⁷ Neste sentido, compostos que apresentam um núcleo heterocíclico contendo um átomo de calcogênio (em particular oxigênio e selênio) em sua estrutura merecem destaque especial.

1.2. HETEROCICLOS CONTENDO OXIGÊNIO E SELÊNIO

Heterociclos funcionalizados contendo oxigênio apresentam-se como um grupo altamente atrativo dentre as inúmeras classes de heterociclos, despertando interesse dos químicos orgânicos sintéticos devido à sua presença em um grande

²⁷ (a) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075. (b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127.

número de estruturas de compostos biologicamente ativos, bem como em moléculas pertencentes a produtos naturais.²⁸

Inúmeros heterociclos contendo oxigênio destacam-se por exibir atividades farmacológicas diversificadas, tais como, inibidora do vírus HIV (Balanocarpol **16**);²⁹ antialérgica (Thunberginol B **17**);³⁰ antifúngica (Encecalin **18**);³¹ antitumoral (Obovaten **19**);³² inibidor enzimático (Nobiletin **20**)³³ (figura 3).

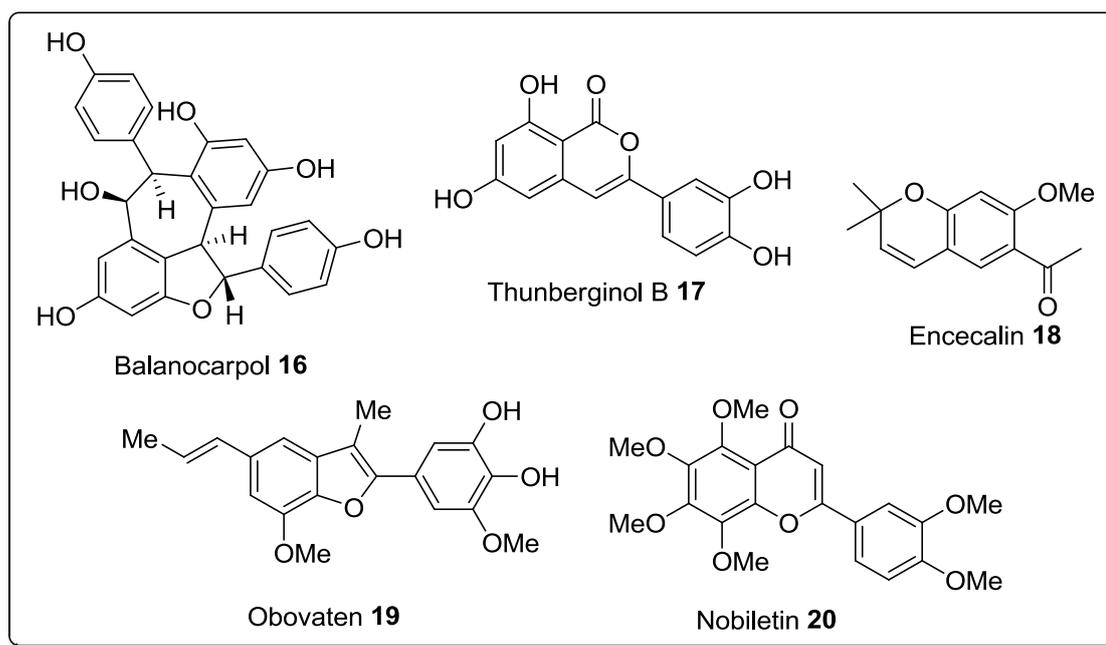


Figura 3. Heterociclos oxigenados que apresentam atividade biológica

Do mesmo modo, heterociclos contendo um átomo de calcogênio em sua estrutura surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos e farmacológicos. O interesse farmacológico por compostos contendo átomos de selênio tem aumentado nos últimos anos, devido a uma variedade destes, apresentarem atividade biológica, sendo promissores antioxidantes, imunomoduladores, citoprotetores, antitumorais, antiinflamatórios, anti-hipertensivos, anti-infecciosos.³⁴ Adicionalmente, 2,5-difenil-3-alquil-selenofeno **22** e o ebselen **23**

²⁸ Findlay, J. A.; Buthelezi, S.; Lavoie, R.; Peña-Rodrigues, L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1759.

²⁹ Dai, J. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 351.

³⁰ Kurume, A.; Kamata, Y.; Yamashita, M.; Wang, Q.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1264.

³¹ Herz, W.; Kulanthaivel, P. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 435.

³² Tsai, I.; Hsieh, C.; Duh, C. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1371.

³³ Minagawa, A.; Otani, Y.; Kubota, T.; Wada, N.; Furukawa, T.; Kumai, K.; Kameyama, K.; Ojada, Y.; Fujii, M.; Yano, M.; Sato, T.; Ito, A.; Kitajima, M. *Jpn. J. Cancer Res.* **2001**, *92*, 1322.

³⁴ Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.

são exemplos de moléculas que contêm em sua estrutura um átomo de selênio, sendo que diversas atividades biológicas já foram estudadas e descritas pelo nosso grupo de pesquisa (figura 4).^{35, 36}

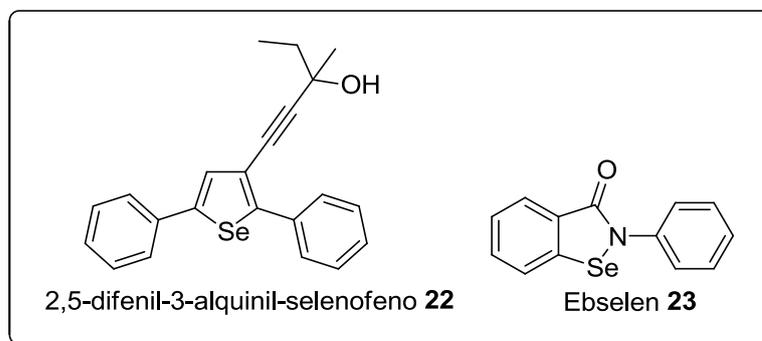


Figura 4. Heterociclos contendo oxigênio e selênio que apresentam atividade biológica

Devido a essas características, inúmeras metodologias para a síntese de heterociclos que contenham em sua estrutura átomos de calcogênio vêm sendo estudadas. Neste contexto, a classe de lactonas conhecida como isocumarinas vem sendo alvo de constantes estudos, uma vez que são encontradas na natureza em grande número (principalmente, em metabolismos secundários de plantas e microorganismos, em feromônios e venenos de alguns insetos),³⁷ apresentando uma grande diversidade estrutural, despertando assim o contínuo interesse em sua síntese, levando a uma quantidade substancial de materiais para posteriores estudos bioquímicos e farmacológicos.

1.3. SÍNTESE DE ISOCUMARINAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO MEDIADAS POR AGENTES ELETROFÍLICOS

A prevalência de isocumarinas em muitos produtos naturais que apresentam uma ampla gama de atividades biológicas tais como, antifúngica,³⁸ antimicrobiana,³⁹

³⁵ (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, 79, 281. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, 93, 419. (c) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, 26, 569.

³⁶ Ardais, A. P.; Santos, F. W.; Nogueira, C. W. *J. Appl. Toxicol.* **2008**, 28, 322.

³⁷ Barry, R. D. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 229.

³⁸ Simon, A.; Dunlop, R. W.; Ghisalberti, E. L.; Sivasithamparam, K. *Soil Biol. Biochem.* **1988**, 20, 263.

³⁹ Hussain, M. T.; Rama, N. H.; Malik, A. *Indian J. Chem., Sect. B* **2001**, 40, 372.

fitotóxicas,⁴⁰ citotóxicas,⁴¹ entre outras, estimula o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese desta classe de lactonas. Assim, inúmeras rotas sintéticas têm sido relatadas na literatura para a formação dessa classe de compostos.⁴² Dentre essas, reações de ciclização eletrofílica de compostos insaturados tornaram-se uma metodologia versátil para a síntese dessa unidade heterocíclica.

As metodologias mais utilizadas em reações de ciclização eletrofílica intramolecular de compostos alquinílicos contendo um grupamento nucleofílico (RO, R₂N, RS, RSe, RTe) ligado a um carbono *beta* em relação a ligação tripla C-C, envolve a utilização de uma fonte de iodo (I₂, ICl, NIS), bromo (Br₂, NBS) ou selênio (PhSeCl, PhSeBr), como agentes eletrofílicos.

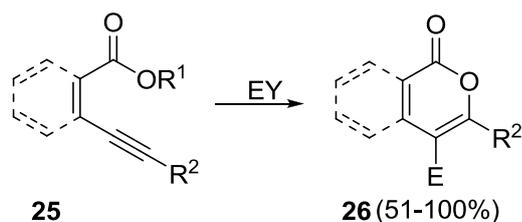
Um exemplo destas metodologias para a síntese de isocomarinas foi descrita por Larock e colaboradores⁴³ através da reação de *o*-(1-alquinil)benzoatos **25** via lactonização eletrofílica usando como fontes eletrofílicas ICl, I₂, PhSeCl, *p*-NO₂C₆H₄SCI (Esquema 3). Neste estudo fez-se uso de uma variedade de ésteres alquinílicos diferentemente funcionalizados e as isocumarinas **26** foram obtidas em altos rendimentos, observando-se em alguns casos a formação de uma mistura de anéis de 5 e 6 membros. A presença de um grupamento alquila diretamente ligado ao éster não influenciou na reação de ciclização, uma vez que, o éster *terc*-butílico foi ciclizado aproximadamente com o mesmo tempo de reação e rendimento que o éster metílico. Desta forma, os autores propuseram que estes produtos de ciclização foram obtidos através de um ataque nucleofílico do oxigênio carbonílico ao carbono da ligação tripla, ativada pela coordenação com o iodo, seguido por um ataque do tipo S_N2 do ânion remanescente aos grupos Me e Et (Esquema 4).

⁴⁰ Sato, H.; Konoma, K.; Sakamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 1675.

⁴¹ Whyte, A. C.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Mallock, D. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 765.

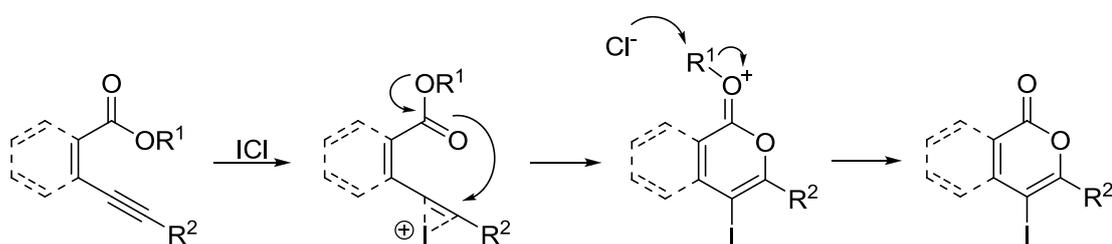
⁴² (a) Napolitano, E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 631. (b) Mali, R. S.; Babu, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2488.

⁴³ Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936.



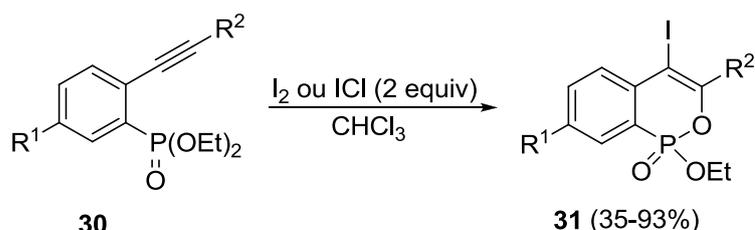
EY = ICl, I₂, *p*-NO₂C₆H₄SCI, PhSeCl, HI;
 R¹ = Me, Et, *t*-Bu; R² = H, *n*-C₄H₉, *n*-C₆H₁₃,
 (CH₂)₃OH, Si(*i*-Pr)₃, Ph, 1-*c*-hexenila

Esquema 3



Esquema 4

Em 2004, Ding e colaboradores⁴⁴ relataram a iodociclicização de *o*-(1-alkinil) fenilfosfonatos **30** com I₂ e ICl. Através desta metodologia, 4-iodofosforoisocumarinas **31** foram obtidas com alta regioseletividade, em rendimentos satisfatórios, sob condições relativamente brandas.



R¹ = H, Cl, MeO; R² = H, Ph, MeOCH₂, *n*-C₄H₉, Me₃Si, *c*-propila

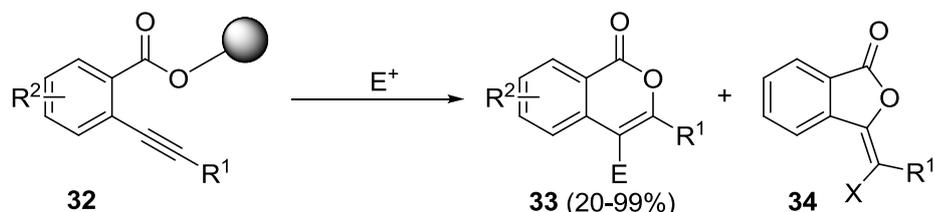
Esquema 5

Recentemente, a ciclização eletrofílica intramolecular de *o*-(1-alkinil)benzoatos **32**, em fase sólida, foi estudada por Lisowski e colaboradores,(Esquema 6).⁴⁵ A reação de *o*-(2-alkinil) benzoatos **32** com ICl (1,2 equiv) ou I₂ (3 equiv), utilizando como solvente CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 5

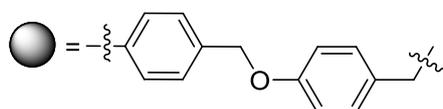
⁴⁴ Peng, A.; Ding, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1119.

⁴⁵ Peuchmaur, M.; Lisowski, V.; Gandreuil, C.; Maillard, L. T.; Martinez, J.; Hernandez, J. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4158.

horas, produziu as isocumarinas **33**, por preferencial processo de ciclização 6-*endo*-dig. Quando R¹ igual a arila, uma total seletividade foi observada em favor da formação do anel de 6 membros, enquanto que uma mistura de anéis de seis **33** e cinco **34** membros foi detectada quando R¹ igual a alquila.

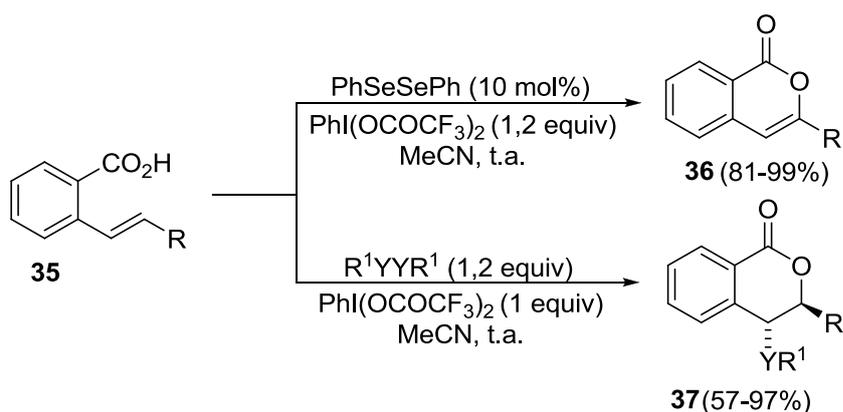


E, X = Cl, Br, I; R = *n*-Bu, Ph; R¹ = *n*-Pr, *c*-hexila, *p*-MeOC₆H₄, *o*-MeOC₆H₄, 3-tienila; R² = H, Me, MeO, NO₂, F, Cl



Esquema 6

Wirth e colaboradores⁴⁶ relataram, em 2010, a síntese eficiente de isocumarinas através da ciclização de ácidos estilbeno carboxílicos **35**, mediada por disselenetos e dissulfetos. Nesta reação, o emprego de uma espécie de iodo hipervalente ([*bis*(trifluoroacetoxi)iodo]benzeno) como oxidante para a formação de um eletrófilo de selênio, mostrou-se eficiente para a formação das isocumarinas **36** e dihidroisocumarinas **37** em bons rendimentos (Esquema 7).



Y = S, Se; R = 1-naftila, 2-naftila, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-PhC₆H₄, Ph; R¹ = Ph, Me

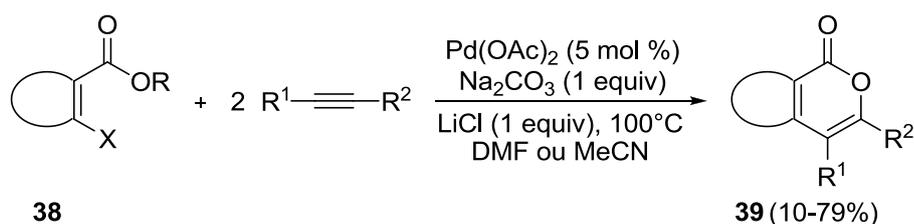
Esquema 7

⁴⁶ Shahzad, S. A.; Venin, C.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3465.

1.4. SÍNTESE DE ISOCUMARINAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO MEDIADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO

Ciclizações intramoleculares de sistemas π -alquinílicos catalisadas por sais de metais de transição, especialmente sais de paládio, são descritas como uma das principais metodologias para a síntese de compostos heterocíclicos.⁴⁷ Estes processos normalmente envolvem a complexação rápida e reversível da tripla ligação do alquino com um complexo de Pd (II). Os complexos π -alquinílicos resultantes são relativamente estáveis e suscetíveis a ataques nucleofílicos. Diferentes nucleófilos podem ser utilizados neste tipo de reação, destacando-se aqueles contendo átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Após o ataque nucleofílico ao sistema π -alquinílico, ocorre uma etapa de eliminação redutiva, acarretando na formação do composto ciclizado e também em uma espécie de Pd (0), onde esta retorna ao ciclo catalítico da reação.

Neste contexto, Larock e colaboradores⁴⁸ relataram a síntese de isocumarinas através do processo de anelação de alquinos internos empregando diferentes ésteres substituídos **38** nos quais grupamentos ligados à ligação tripla puderam ser variados e, a natureza do grupamento R ligado ao éster pouco influenciou nos rendimentos dos produtos. Por meio desta metodologia, pode-se obter os compostos desejados **39** em altos rendimentos (Esquema 8).



X = I, Br, TfO; R = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, neopentila; R^1 = Me, Ph, Et, $(Me)_3Si$, $C(CH_3)_2OH$; R^2 = Ph, $C(Me)_2OH$, $(Me)_3Si$, *t*-Bu, *c*-hexila, $(i-Pr)_3Si$

Esquema 8

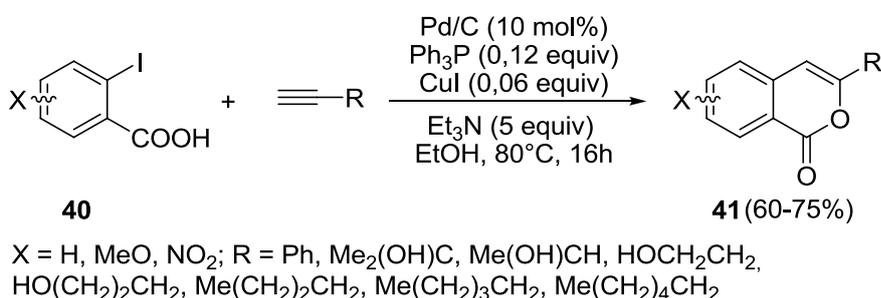
Em 2005, Pal e colaboradores⁴⁹ descreveram a síntese “one-pot” das isocumarinas **41** através da reação de acoplamento do ácido *o*-iodobenzóico **40** com

⁴⁷ (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.

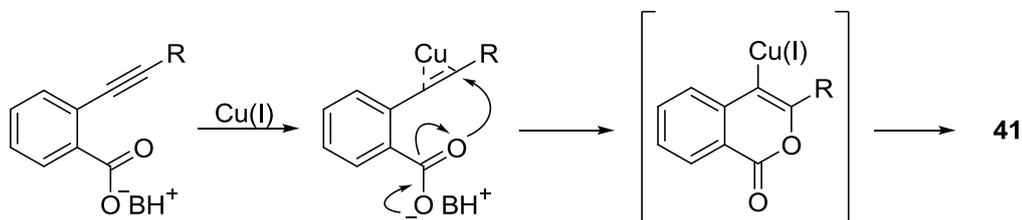
⁴⁸ Larock, R. C.; Doty, M. J.; Han, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8770.

⁴⁹ Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4778.

alquinos terminais, seguido de ciclização intramolecular, usando um sistema catalítico envolvendo Pd/C e CuI, Et₃N como base e utilizando PPh₃ como ligante (Esquema 9). Este sistema catalítico foi testado com uma variedade de solventes, onde estes foram essenciais para determinar a regioseletividade da reação, uma vez que tanto anéis de 5 e 6 membros poderiam ser formados. Quando etanol é usado como solvente, a ciclização 6-*endo*-dig é favorecida em relação a 5-*exo*-dig, possivelmente devido à maior estabilidade da espécie catiônica intermediária de seis membros, levando a formação do produto endocíclico (Esquema 10).



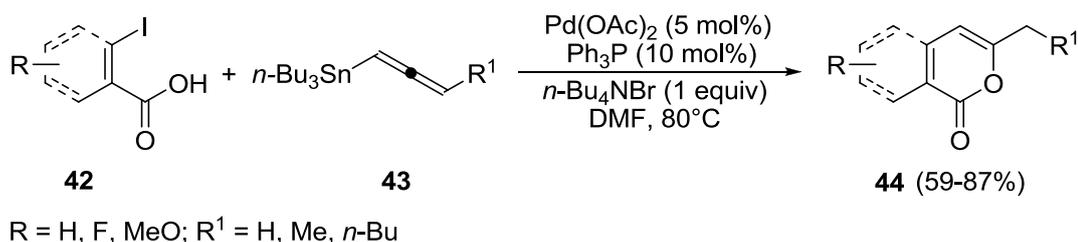
Esquema 9



Esquema 10

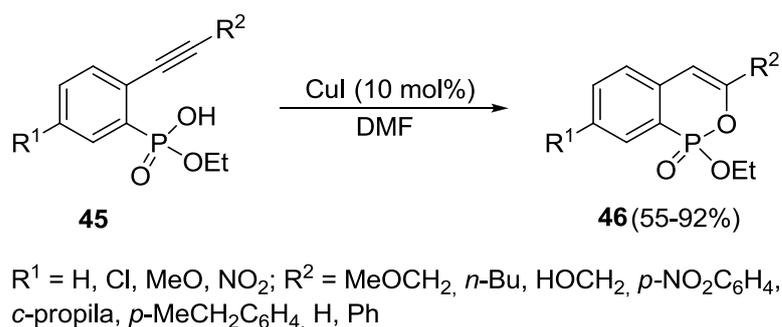
De modo similar, Abarbri e colaboradores⁵⁰ desenvolveram um método prático e regioseletivo para a preparação de isocumarinas através do acoplamento catalisado por sais de paládio de derivados do ácido 2-iodobenzoico **42** e alenil tributilestanho **43**, com subsequente ciclização intramolecular. A reação de anelação procedeu seletivamente sem nenhum traço de ácidos 2-alenilbenzoicos e sem qualquer vestígio da formação de anéis de 5 membros, dando assim um caráter regioseletivo para a reação de ciclização, onde apenas o processo de ciclização 6-*endo*-dig foi observado, fornecendo bons rendimentos para as isocumarinas **44** (Esquema 11).

⁵⁰ Cherry, K.; Parrain, J.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6669.



Esquema 11

Além de sais de paládio, outros sais de metais de transição também são empregados na síntese de derivados de isocumarinas. Ding e colaboradores⁵¹ descreveram um método de ciclização intramolecular de derivados de ácidos fosfinóicos **45** catalisado por CuI, para a formação das fosfoisocumarinas **46**. Esta síntese mostrou-se eficiente, levando aos produtos com alta regioseletividade e bons rendimentos (Esquema 12).

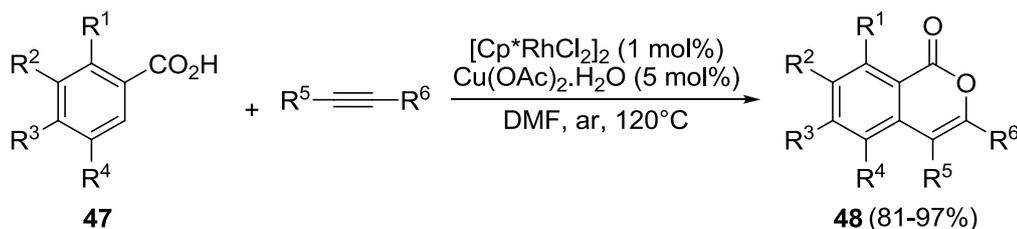


Esquema 12

Uma síntese altamente eficiente de uma variedade de isocumarinas **48** foi descrita por Miura e colaboradores,⁵² através do acoplamento seguido de ciclização de ácidos benzóicos **47** com alquinos internos usando um sistema catalítico misto de Rh/Cu. A reação ocorre em presença de ar, levando a formação dos produtos em excelentes rendimentos (Esquema 13).

⁵¹ Peng, A.; Ding, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15006.

⁵² Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407.



$\text{R}^1 = \text{H, Me}; \text{R}^2 = \text{H, Me, MeO}; \text{R}^3 = \text{H, Me, Cl}; \text{R}^4 = \text{H, Me}; \text{R}^5 = \text{Ph, Me, } n\text{-Bu, } n\text{-Pr, } n\text{-C}_7\text{H}_{15}; \text{R}^6 = \text{Ph, } n\text{-Pr, } n\text{-C}_7\text{H}_{15}$
 $\text{Cp}^* = h^5\text{-pentametilciclopentadienil}$

Esquema 13

1.5. CICLIZAÇÃO PROMOVIDA POR TRICLORETO DE FERRO (FeCl_3)

Durante os últimos anos tem aumentado expressivamente o desafio dos químicos no intuito de desenvolver metodologias sintéticas alternativas, as quais se aplicam baixo custo, condições brandas, e que sejam menos nocivas ao meio ambiente.⁵³ Neste contexto, os sais de ferro aparecem como uma ferramenta versátil, devido a seu baixo custo e por serem relativamente menos tóxicos.

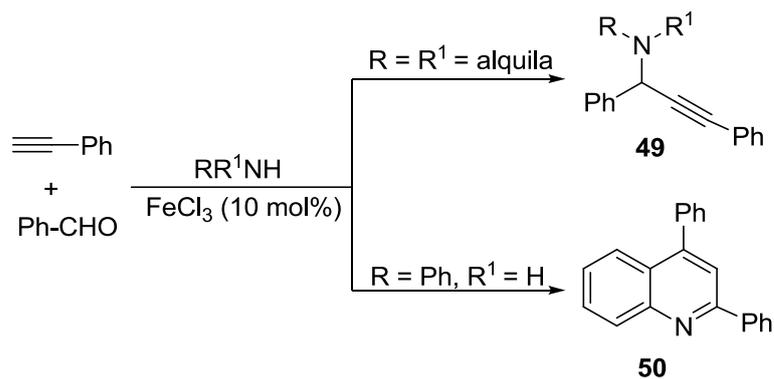
Considerando esses aspectos, atualmente, vem sendo descritos na literatura um grande número de transformações mediadas por sais de ferro, como por exemplo: a síntese de propargilaminas via acoplamento de aldeídos e alquinos com aminas secundárias catalisado por tricloreto de ferro.⁵⁴ Nesta reação observou-se que o uso de anilina no lugar da amina secundária levou a formação do derivado de quinolina **50** em 56% de rendimento, ao invés do produto esperado **49**, após 48h de reação sob atmosfera de argônio (Esquema 14).

A estrutura do produto ciclizado foi confirmada por análise cristalográfica de raios-X, e inspirados por esse resultado os autores passaram a investigar a reação detalhadamente. Quando a reação foi conduzida em tolueno a 110°C , sob ar atmosférico a quinolina substituída **50** foi sintetizada em 70% de rendimento após 24h de reação. Utilizando as mesmas condições uma série de quinolinas 2,4-dissubstituídas foram sintetizadas em bons rendimentos (Esquema 15).⁵⁵

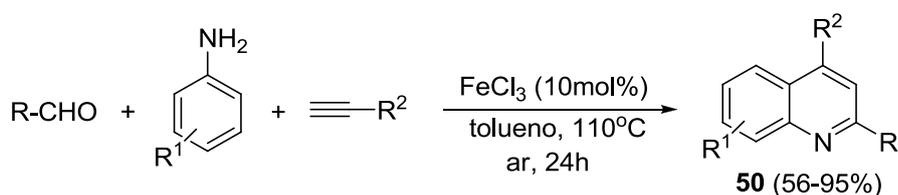
⁵³ (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Fürstner, A.; Sherry, B. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500.

⁵⁴ Li, P.; Zhang, Y.; Wang, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2045.

⁵⁵ Cao, K.; Zhang, F.; Tu, Y-Q.; Zhuo, X.; Fan, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332.



Esquema 14



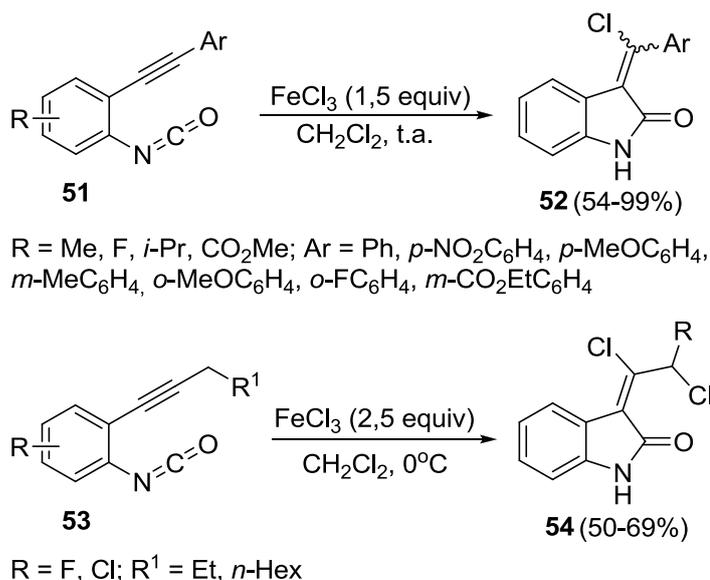
$R = \text{arila, heteroarila}; R^1 = \text{Me, MeO, Cl, Br}; R^2 = \text{arila, 1-c-hexenila, heteroarila}$

Esquema 15

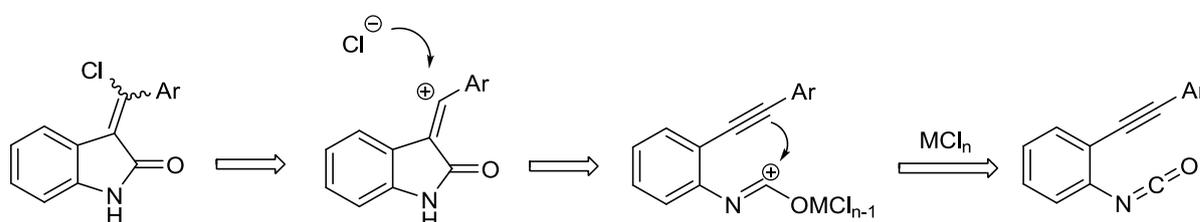
Tricloreto de ferro foi empregado por Cossy e Meyer para promover a ciclização catiônica de *o*-alquinilaril isocianatos **51** a 3-(arilclorometileno)oxindóis **52** os quais constituem uma importante classe de heterociclos (Esquema 16).⁵⁶ Em particular, 3-metilenooxindóis funcionalizados tem atraído considerável interesse sintético devido a sua ocorrência em substâncias biologicamente ativas.⁵⁷

⁵⁶ Cantagrel, G.; Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262.

⁵⁷ (a) Sarges, R.; Howard, H. R.; Koe, B. K.; Weissman, A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 437. (b) Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Tang, F.; Rice, A.; Schreck, R.; Waltz, K.; Shawver, L. K.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5120. (c) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Kunkel, M. W.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6922.



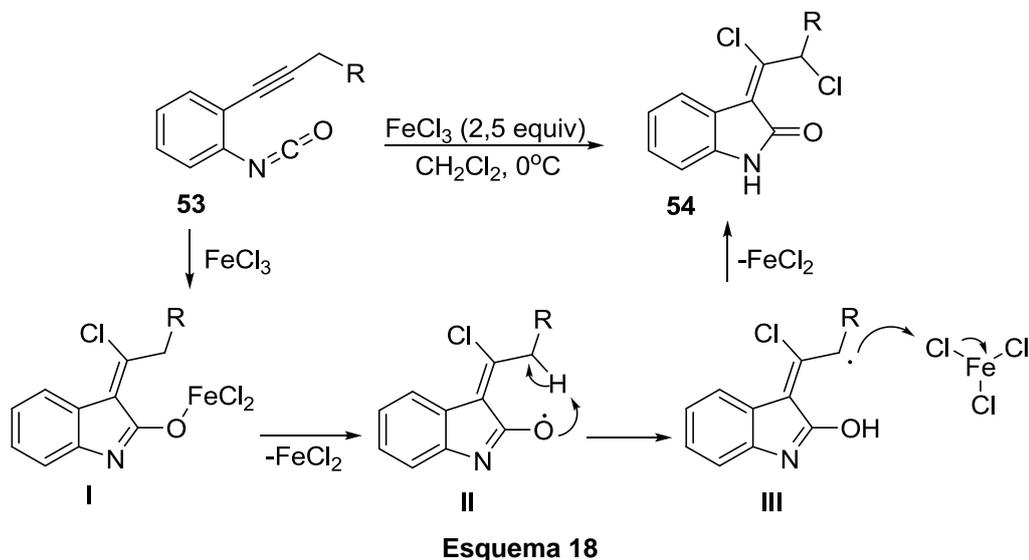
A análise retrosintética demonstra que a formação da ligação dupla exocíclica no produto 3-(arilclorometileno)oxindol **52** foi racionalizada pela adição do íon cloreto ao carbocátion vinílico resultante do ataque nucleofílico do alquino ao cátion imidoíla (Esquema 17).



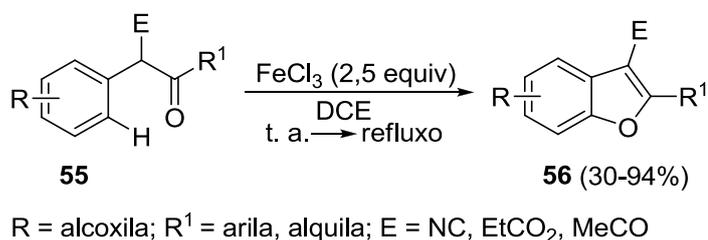
Esquema 17

Os produtos 3-(arilclorometileno)oxindol **52** foram isolados em bons a excelentes rendimentos, como misturas isoméricas. A reação tolerou vários substituintes como, por exemplo, ésteres, metil éteres, benzodioxóis e o grupamento nitro diretamente ligados à ligação tripla. A reatividade dos isocianatos em que um grupamento alquila esta diretamente ligado a ligação tripla também foi investigada frente à ciclização com FeCl_3 . Observou-se que nestes casos a reação requer maior quantidade de FeCl_3 (2,5 equiv) para o consumo completo do material de partida, uma vez que quando grupamentos arílicos são empregados a quantidade de FeCl_3 é de (1,5 equiv). A formação dos oxindóis **54** foi desenvolvida via ciclização catiônica estereosseletiva, com ataque do alquino ao cátion imidoíla e adição do íon cloreto de

forma *anti*, produzindo o correspondente 3-(cloroalquilideno)oxindol alcóxico de ferro I. A cisão homolítica da ligação Fe-O⁵⁸ geraria um oxi radical II, ábil para promover eficientemente a abstração-1,5 levando ao cátion alílico III. Finalmente a transferência do átomo de cloro do FeCl₃ formaria o correspondente oxindol 54 e FeCl₂ (Esquema 18).



Du e Zhao em 2009,⁵⁹ relataram a síntese de benzo[*b*]furanos funcionalizados na posição 3 através da formação oxidativa de uma ligação C-O de cetonas α -arílicas 55 mediada por FeCl₃. Através desta metodologia os derivados de benzo[*b*]furanos 56 foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 19).

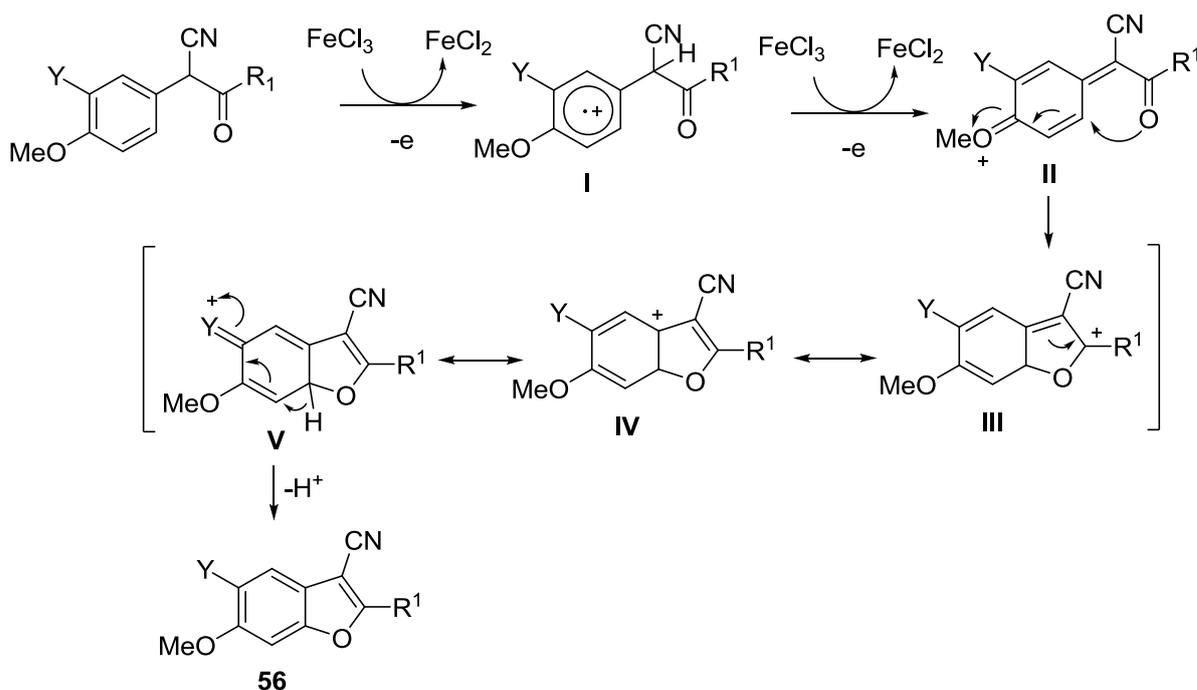


Os autores propuseram um mecanismo baseado na habilidade do tricloreto de ferro como agente oxidante, onde um elétron do anel aromático poderia ser abstraído levando a formação do cátion radical I, uma segunda transferência de

⁵⁸ (a) Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2073. (b) Blanco, L.; Mansouri, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3239.

⁵⁹ Liang, Z.; Hou, W.; Du, Y.; Zhang, Y.; Pan, Y.; Mao, D.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4978.

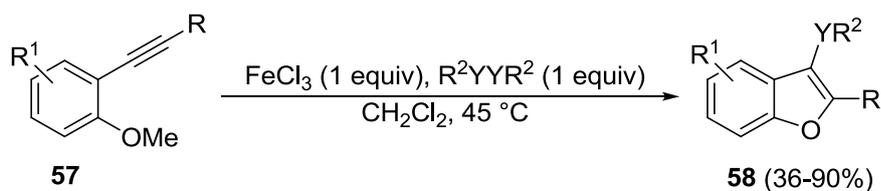
elétron poderia converter o intermediário **I** ao oxônio **II**. O processo de cicloadição conjugada ocorreria transformando **II** no carbocátion **III**, uma posterior tautomerização levaria a formação do intermediário mais estável **IV**. Finalmente, a rearomatização pela perda de um hidrogênio levaria a formação do produto desejado **56** (Esquema 20).



Y = MeO; R¹ = alquila, arila

Esquema 20

Recentemente, Zeni e colaboradores⁶⁰ descreveram a síntese de 3-calcogeno benzo[*b*]furanos **58** a partir de 2-alquinilanzóis **57** e dicalcogenetos de diorganoíla via reações de ciclização intramolecular mediadas por FeCl₃, sem a necessidade da adição de ligantes ou aditivos (Esquema 21).



Y = Se, S, Te; R = arila; R¹ = H, Me, F; R² = arila, alquila

Esquema 21

⁶⁰ Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.

Através desta reação, uma variedade de benzo[*b*]furanos funcionalizados **58** foram obtidos em bons rendimentos e, os resultados revelaram que a reação depende significativamente dos efeitos eletrônicos dos substituintes do anel aromático ligado ao átomo de selênio, na espécie de diaril disseleneto. Observou-se que a reação não foi sensível a natureza dos substituintes no anel aromático do anisol, uma vez que, tanto grupos doadores como retiradores de elétrons foram empregados levando aos correspondentes produtos em bons rendimentos.

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Será discutida a síntese de derivados de isocromenonas e 4-organocalcogeno-isocromen-1-onas via reações de ciclização intramolecular de ésteres 2-alquinilarílicos mediadas por sais de ferro.

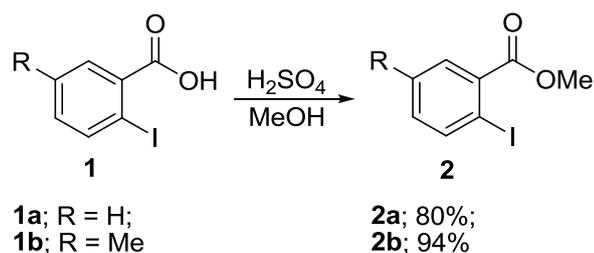
Nosso grupo de pesquisa vem acumulando um conhecimento considerável na síntese de heterociclos derivados de calcogênio,⁶¹ agregado a isso o fato de que os sais de ferro, até o momento, permanecem inexplorados em reações de ciclização com dicalcogenetos de diorganoíla, estudou-se a síntese de derivados de isocromenonas e 4-organocalcogeno-isocromenonas via reações de ciclização intramolecular de ésteres 2-alquinilarílicos mediadas por tricloreto de ferro e dicalcogenetos de diorganoílas.

2.1. SÍNTESE DE ÉSTERES 2-ALQUINILARÍLICOS A PARTIR DO ÁCIDO 2-ÍODO BENZÓICO

De acordo com nossos objetivos, inicialmente planejou-se a síntese dos ésteres 2-alquinilarílicos, estes considerados substratos chave para a síntese dos derivados de isocromenonas desejados. Reagindo-se o ácido 2-iodo benzóico **1a** e o ácido 2-iodo-5-metil benzóico **1b** com ácido sulfúrico em metanol, sob temperatura de refluxo por 5 horas, pode-se obter os ésteres correspondentes **2a** e **2b** em 80 e 94% de rendimento, respectivamente (Esquema 23).⁶²

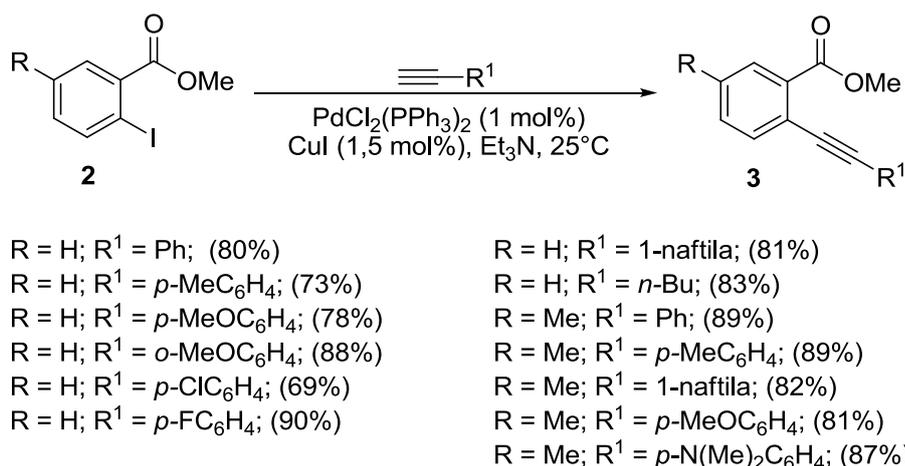
⁶¹ (a) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153. (b) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469. (c) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (d) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 914. (e) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726. (f) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1952.

⁶² Harrison, L. W.; Larock, R. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4218.



Esquema 23

A partir da síntese desses compostos, partimos para a síntese dos ésteres 2-alquinilarílicos **3**, onde os compostos **2a** e **2b** foram submetidos a reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio, do tipo Sonogashira, com alquinos terminais diferentemente funcionalizados, onde os correspondentes ésteres puderam ser obtidos em altos rendimentos (Esquema 24).⁶³



Esquema 24

2.2. APLICAÇÃO DOS ÉSTERES 2-ALQUINILARÍLICOS EM REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR MEDIADAS POR FeCl₃ PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE ISOCROMENONAS

A fim de estudar a reatividade dos ésteres 2-alquinilarílicos **3**, frente a reações de ciclização intramolecular mediadas por sais de ferro, o 2-feniletinilbenzoato de metila **3a** foi, primeiramente, submetido a reação de ciclização utilizando 1,5 equivalentes de FeCl₃ em 5 mL de CH₂Cl₂, a temperatura ambiente em presença de ar atmosférico. Sob essas condições, o produto 3-(feniletinil)-1*H*-isocromen-1-ona **4a**

⁶³ Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936.

foi isolado em 77% de rendimento. Movidos por este bom resultado, testou-se diferentes quantidades de FeCl₃, utilizando-se o mesmo solvente sob as mesmas condições, mantendo-se um tempo padrão de 12h para todas as reações.

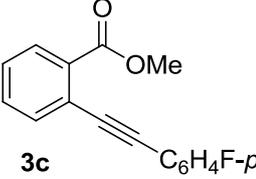
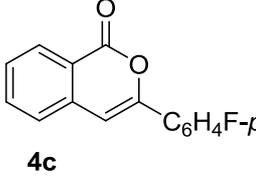
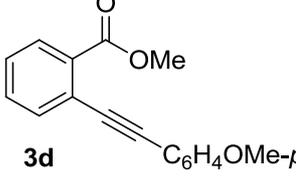
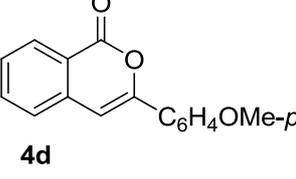
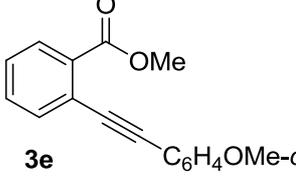
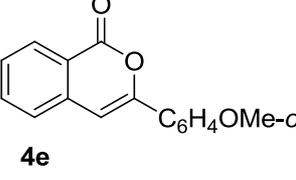
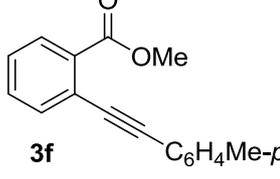
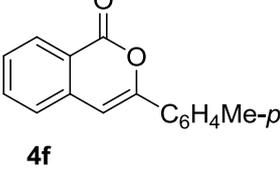
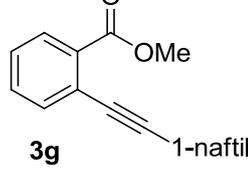
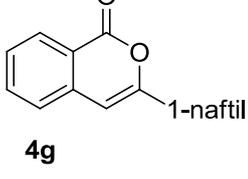
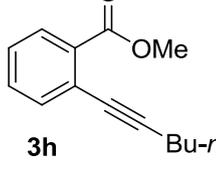
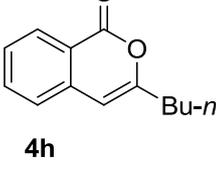
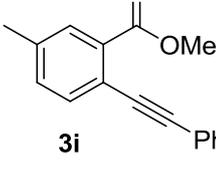
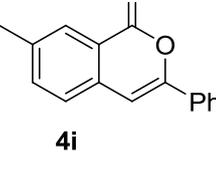
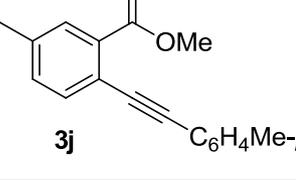
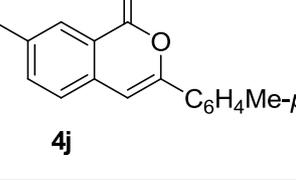
É importante ressaltar que a quantidade de ferro utilizada desempenha um papel importante na reação, uma vez que, a redução da quantidade de FeCl₃ de 1,5 para 1,0 equivalente levou a um melhor resultado em relação ao excesso de 1,5 equivalentes, gerando o produto **4a** em 84% de rendimento. Por outro lado, quando a reação foi submetida a um decréscimo para 0,5 equivalentes e para uma quantidade catalítica (20 mol%) de FeCl₃, o produto **4a** foi obtido em 66 e 9%, respectivamente.

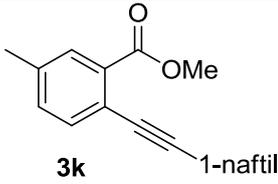
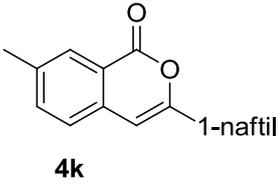
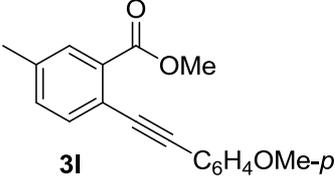
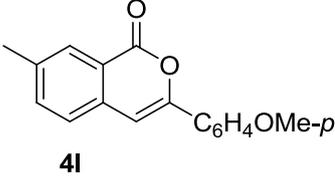
Assim, após determinada a melhor condição de ciclização e considerando-a satisfatória para a obtenção de 3-(feniletinil)-1*H*-isocromen-1-ona **4a**, explorou-se a generalidade do método aplicando-o sistematicamente a diferentes ésteres 2-alquinilarílicos **3**. Uma vasta gama de isocromenonas funcionalizadas pode ser obtida em bons rendimentos (Tabela 1).

Tabela 1: Síntese dos derivados de isocromenonas via ciclização promovida por FeCl₃.

Reaction scheme showing the cyclization of a 2-alkynyl aryl methyl ester (**3**) to a 3-alkyl-1*H*-isochromen-1-one (**4**) using FeCl₃ (1equiv) in CH₂Cl₂.

#	substrato	produto	rend. (%) ^a
1	<p>3a</p>	<p>4a</p>	84
2	<p>3b</p>	<p>4b</p>	63

3	 <p>3c</p>	 <p>4c</p>	60
4	 <p>3d</p>	 <p>4d</p>	80
5	 <p>3e</p>	 <p>4e</p>	84
6	 <p>3f</p>	 <p>4f</p>	79
7	 <p>3g</p>	 <p>4g</p>	68
8	 <p>3h</p>	 <p>4h</p>	48
9	 <p>3i</p>	 <p>4i</p>	65
10	 <p>3j</p>	 <p>4j</p>	81

11	 3k	 4k	83
12	 3l	 4l	54

^a Rendimentos isolados. As reações procederam usando-se **3** (0,25 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL) como solvente, a temperatura ambiente, em presença de ar atmosférico.

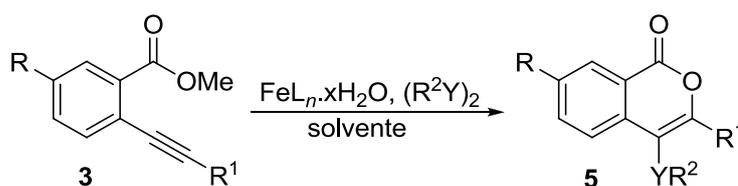
Analisando a tabela 1, observa-se que o processo de ciclização mostrou-se abrangente, com relação à funcionalidade dos ésteres 2-alquinilarílicos, onde uma grande variedade de substituintes ligados ao anel aromático proveniente do alquino terminal pode ser empregada. Grupamentos neutros, doadores e retiradores de elétrons foram testados, bem como um grupamento alquílico. Desta forma os produtos **4a-l** foram obtidos em rendimentos de moderados a bons, mostrando a eficiência deste protocolo para obtenção de isocromenonas funcionalizadas na posição 3.

Quando substratos contendo grupos retiradores de elétrons foram submetidos às condições de reação, esperava-se um rendimento maior do que quando aplicados grupos doadores de elétrons, pois se acreditava que estes grupamentos deixassem a ligação tripla mais eletrofílica facilitando o ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio carbonílico ao Csp (Tabela 1, entradas 2 e 3). Ao contrário do que se pensava, os substratos contendo grupos doadores de elétrons resultaram em rendimentos superiores aos grupos retiradores. Isso nos fez pensar que os grupamentos doadores de elétrons deixem a ligação tripla com caráter mais duro, aproximando esta do complexo de ferro (que também possui caráter duro), facilitando assim a interação de ambos, fazendo com que a reação se processe mais eficientemente (Tabela 1, entradas 4-6).

Todos os compostos obtidos tiveram suas estruturas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN H¹) e carbono-13 (RMN C¹³), bem como, espectrometria de massas de baixa e alta resolução e análise elementar.

2.3. APLICAÇÃO DOS ÉSTERES 2-ALQUINILARÍLICOS EM REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR MEDIADAS POR FeCl_3 E DICALGONENETOS DE DIORGANOÍLA PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE 4-ORGANOCALCOGENO-ISOCROMEN-1-ONAS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos primordialmente na área de síntese e reatividade de compostos de organocalcogênio. O foco dos trabalhos que vem sendo desenvolvidos está centrado, principalmente, no desenvolvimento de novos compostos contendo átomos de Selênio, Telúrio e Enxofre. De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de novos compostos contendo principalmente átomos de Selênio em sua estrutura e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a preparação de derivados de 4-organocalcogeno-isocromenonas funcionalizadas, empregando-se um sistema de reação que combina sais de ferro com dicalcogenetos de diorganoíla (Esquema 25).

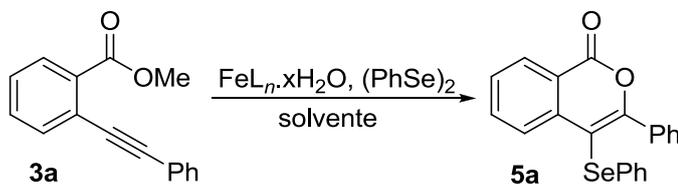


Y = Se, S, Te; R = H, Me; R¹, R² = alquila, arila

Esquema 25

A partir da síntese dos ésteres 2-alquinarílicos **3**, escolhemos o 2-feniletinilbenzoato de metila **3a** e o disseleneto de difenila como substratos para estudarmos as melhores condições para as reações de ciclização intramolecular mediadas por sais de ferro e dicalcogenetos de diorganoíla. Os resultados destes testes estão expressos na Tabela 2.

Tabela 2: Efeito das condições de reação sob a reação de ciclização intramolecular do composto **3a**.



#	[Fe] (equiv)	(PhSe) ₂ (equiv)	solvente	rend. (%) ^a
1	FeCl ₃ (1,5)	1,5	CH ₂ Cl ₂	63 ^{b,d}
2	FeCl ₃ (1,5)	0,5	CH ₂ Cl ₂	89 ^b
3	FeCl ₃ (1,5)	0,5	CH ₂ Cl ₂	98 ^c
4	FeCl ₃ (1,5)	0,5	CH ₂ Cl ₂	99
5	FeCl ₃ (1,0)	0,5	CH ₂ Cl ₂	73
6	FeCl ₃ (1,5)	0,5	DMF	0
7	FeCl ₃ (1,5)	0,5	Dioxano	0
8	FeCl ₃ (1,5)	0,5	CH ₃ CN	52
9	FeCl ₃ (0,2)	0,5	CH ₂ Cl ₂	28
10	FeCl ₃ (0,2)	1,0	CH ₂ Cl ₂	28
11	Fe(acac) ₃ (1,5)	0,5	CH ₂ Cl ₂	0
12	FeCl ₂ ·4H ₂ O (1,5)	0,5	CH ₂ Cl ₂	26
13	FeCl ₃ ·6H ₂ O (1,5)	0,5	CH ₂ Cl ₂	52
14	Fe ⁰ (1,5)	0,5	CH ₂ Cl ₂	0

^a As reações procederam usando-se **3a** (0,25 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL) como solvente, em presença de ar atmosférico, a temperatura ambiente, por 18 h. Rendimentos determinados por CG. ^b As reações procederam sob temperatura de refluxo em atmosfera de argônio. ^c A reação procedeu em atmosfera de argônio à temperatura ambiente. ^d Rendimento do produto isolado.

Em um primeiro teste de reação, utilizou-se 1,5 equivalentes de FeCl₃ e 1,5 equivalentes de disseleneto de difenila em 5 mL de CH₂Cl₂, sob atmosfera de argônio. Após 20 minutos de reação, adicionou-se o 2-feniletinilbenzoato de metila **3a**, e a reação prosseguiu sob temperatura de refluxo por 18 h (este tempo foi tomado como padrão para todas as reações). Após este tempo de reação, a 3-fenil-4-(fenilselenil)-1*H*-isocromen-1-ona **5a** foi isolada em 63% de rendimento (Tabela 2, entrada 1).

Baseados neste resultado promissor, uma série de testes foram realizados a fim de se estabelecer a melhor condição para a obtenção das 4-organocalcogeno-isocromenonas **5**. Foi estudado o efeito da temperatura e do solvente, além de se estabelecer a quantidade e a espécie de ferro a ser empregada, bem como a quantidade ideal de disseleneto de difenila.

A fim de estudarmos a influência da quantidade de disseleneto de difenila, diminuimos esta de 1,5 para 0,5 equivalentes e, o produto **5a** foi obtido em 89% de rendimento (Tabela 2, entrada 2). Este resultado nos deu um indicativo de que as duas partes da molécula de disseleneto de difenila estão sendo utilizadas para a formação do produto desejado. Esse resultado é muito importante no ponto de vista econômico e ambiental, uma vez que, mostra uma economia de átomos concordando com a filosofia da química verde.⁶⁴

Após este expressivo resultado, procedemos à reação a temperatura ambiente, onde o produto **5a** foi obtido em 98% de rendimento (Tabela 2, entrada 3). Quando a reação foi conduzida em presença de ar atmosférico a 3-fenil-4-(fenilselenil)-1*H*-isocromen-1-ona **5a** foi obtida em 99% de rendimento (Tabela 2, entrada 4). Esta condição demonstra o potencial de nossa metodologia, sendo esta um processo útil, seletivo e relativamente menos agressivo ao meio ambiente.

De acordo com este resultado preliminar, um estudo relativo à influência do solvente nesta reação de ciclização foi realizado. Diferentes solventes foram testados, como DMF, dioxano e CH₃CN sendo que, o uso destes, se mostrou pouco efetivo na formação do produto **5a** (Tabela 2, entradas 6, 7 e 8). Em seguida aos testes de solvente, a redução da quantidade de FeCl₃ de 1,5 para 1 e 0,2 equivalentes foi testada, levando a resultados pouco satisfatórios (Tabela 2, entradas 5 e 9). Para descartarmos a possibilidade de que a falta de disseleneto de difenila na reação (quando usamos quantidades catalíticas de FeCl₃) fosse responsável pelo baixo rendimento, aumentamos a quantidade do (PhSe)₂ para 1 equivalente (Tabela 2, entrada 10), onde não observamos melhora no rendimento da reação.

Alguns sais de ferro também foram testados como, por exemplo, Fe(acac)₃, FeCl₂.4H₂O, FeCl₃.6H₂O além de Fe⁰. Todas essas espécies de ferro resultaram em rendimentos baixos, sendo que quando Fe(acac)₃ e Fe⁰ foram empregados, não

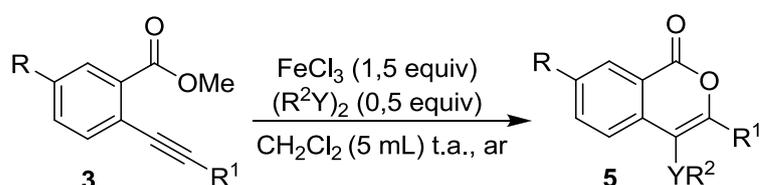
⁶⁴ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Batista, A. C. F.; Dabdoub, M. J.; Silveira, C. C; *Quim. Nova*, **2003**, 26, 123.

observou-se a formação do produto (Tabela 2, entradas 11-14). Estes resultados devem-se, provavelmente, devido ao Fe^0 estar organizado em um empacotamento denso, formando um retículo metálico, não possuindo orbitais d energeticamente disponíveis, dificultando assim a formação do composto **a**, pela interação entre o disseleneto de difenila e o Fe^0 . No caso do $\text{Fe}(\text{acac})_3$, este é um complexo de campo forte, onde há forte sobreposição dos orbitais formadores das ligações covalentes entre o ferro e o acetilacetonato, impossibilitando a troca de ligantes, dificultando dessa forma, a formação do composto **a** (ver esquema 27).

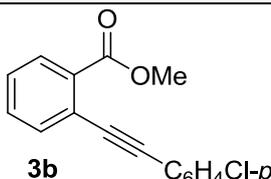
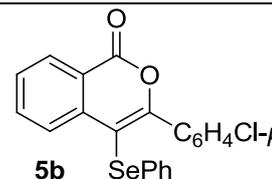
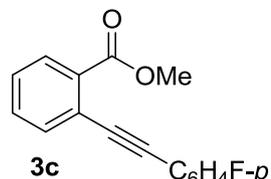
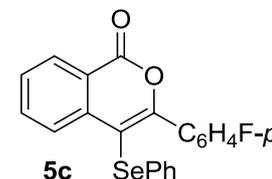
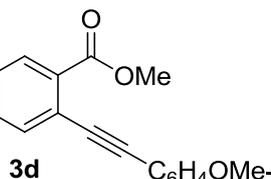
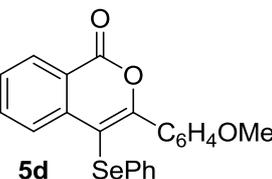
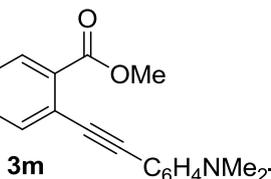
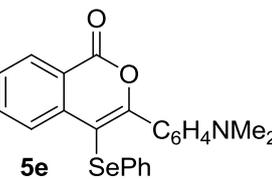
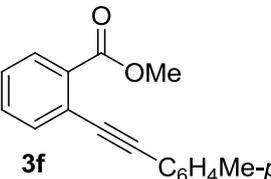
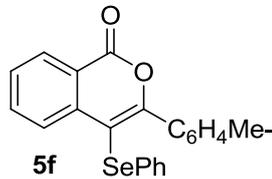
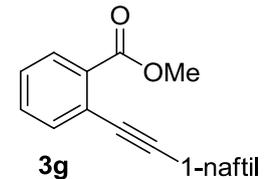
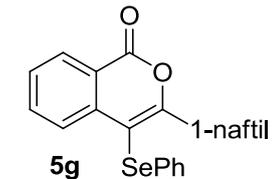
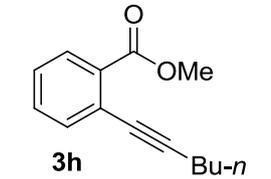
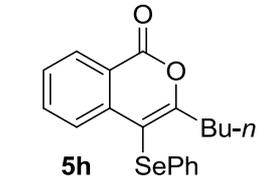
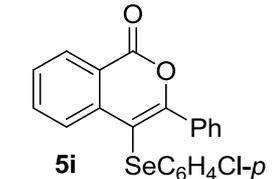
Após uma análise detalhada dos experimentos realizados até então, considerou-se como condição ideal para a reação de ciclização intramolecular o uso de 1,5 equivalentes de FeCl_3 e 0,5 equivalentes de disseleneto de difenila em 5 mL de CH_2Cl_2 , destacando-se que a reação foi realizada em condições brandas, uma vez que foi conduzida à temperatura ambiente sem a necessidade de uma atmosfera inerte. Após 20 minutos de reação foi adicionado 2-feniletinilbenzoato de metila **3a**, produzindo a 3-fenil-4-(fenilselenil)-1*H*-isocromen-1-ona **5a** em 99% de rendimento em 18h de reação.

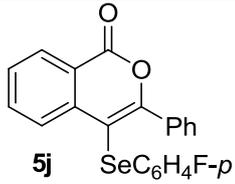
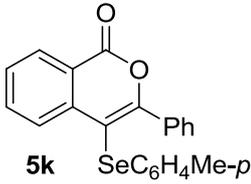
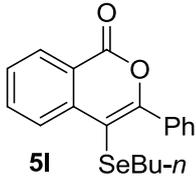
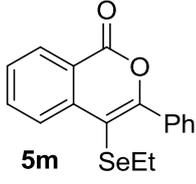
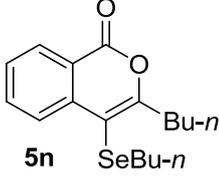
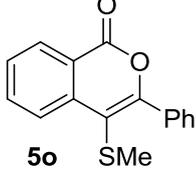
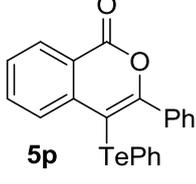
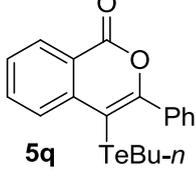
Tendo-se determinado a melhor condição para a formação do composto **5a** estendeu-se a mesma para diferentes ésteres 2-alquinilarílicos **3**, estudando-se ainda, o comportamento da reação frente a diferentes dicalcogenetos de diorganoíla. Estes resultados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Síntese de 4-organocalcogeno-isocromen-1-onas **5a-t**.^a



#	substrato	$(\text{R}^2\text{Y})_2$	produto	rend. (%) ^b
1	 3a	$(\text{PhSe})_2$	 5a	87(99) ^c

2	 <p>3b</p>	(PhSe) ₂	 <p>5b</p>	80
3	 <p>3c</p>	(PhSe) ₂	 <p>5c</p>	64
4	 <p>3d</p>	(PhSe) ₂	 <p>5d</p>	45
5	 <p>3m</p>	(PhSe) ₂	 <p>5e</p>	35
6	 <p>3f</p>	(PhSe) ₂	 <p>5f</p>	71
7	 <p>3g</p>	(PhSe) ₂	 <p>5g</p>	77
8	 <p>3h</p>	(PhSe) ₂	 <p>5h</p>	74
9	3a	(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ Se) ₂	 <p>5i</p>	80

10	3a	$(p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 <p>5j $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{F-}p$</p>	73
11	3a	$(p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 <p>5k $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{Me-}p$</p>	68
12	3a	$(n\text{-BuSe})_2$	 <p>5l $\text{SeBu-}n$</p>	76
13	3a	$(\text{EtSe})_2$	 <p>5m SeEt</p>	85
14	3h	$(n\text{-BuSe})_2$	 <p>5n $\text{SeBu-}n$</p>	67
15	3a	$(\text{MeS})_2$	 <p>5o SMe</p>	65
16	3a	$(\text{PhTe})_2$	 <p>5p TePh</p>	75 ^d
17	3a	$(n\text{-BuTe})_2$	 <p>5q $\text{TeBu-}n$</p>	35 ^d

18		(PhSe) ₂		75
19	3i	(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ Se) ₂		72
20	3i	(<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Se) ₂		74

^a As reações procederam utilizando-se **3** (0,25 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), a temperatura ambiente em presença de ar, por 18h. ^b Rendimentos dos produtos isolados. ^c Rendimento determinado por CG. ^d Reações realizadas usando 1 equivalente de ditelureto de diorganoíla.

A análise da Tabela 3 mostra que a reação é eficiente para uma variedade de grupos funcionais ligados ao anel aromático que está diretamente ligado a tripla ligação. Observou-se que a reação se mostrou sensível ao efeito eletrônico dos substituintes ligados ao anel aromático (tabela 3, entrada 1 a 8). Grupos retiradores de elétrons (Tabela 3, entradas 2 e 3) formaram as correspondentes 4-organocalcogeno-isocromen-1-onas em bons rendimentos, enquanto que grupamentos fortemente doadores de elétrons como MeO e Me₂N promoveram um significativo decréscimo no rendimento, provavelmente devido a esses grupos deixarem a tripla ligação menos eletrofílica (Tabela 3, entradas 4 e 5). Por outro lado, a reação de ciclização não se mostrou sensível aos efeitos dos substituintes no anel aromático do disseleneto de diorganoíla. Analisando os resultados obtidos pode-se perceber que tanto substituintes doadores, neutros e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático dos disselenetos de diorganoíla puderam ser empregados resultando nos produtos **5h-k** em bons rendimentos (Tabela 3, entradas 8 a 11). Adicionalmente, disselenetos de dialquila foram efetivos para a obtenção das isocromen-1-onas selenosubstituídas na posição 4 (Tabela 3, entradas 12 a 14).

Nossa metodologia também se mostrou eficiente empregando-se dissulfetos e diteluretos de diorganoíla resultando nas correspondentes 4-tio e 4-teluro isocromen-

1-onas em bons rendimentos (Tabela 3, entradas 15 a 17). Vale ressaltar que quando se utilizou 0,5 equivalentes de ditelureto de difenila o produto foi isolado em apenas 50% de rendimento e apenas traços do produto foram identificados utilizando-se ditelureto de dibutila. Devido a estes resultados, resolvemos aumentar a quantidade destes para 1 equivalente e uma melhora significativa nos rendimentos foi observada (Tabela 3, entradas 16 e 17). Isto pode nos indicar um comportamento diferenciado dos diteluretos em relação aos disselenetos.

Todos os compostos obtidos são estáveis quando armazenados sob refrigeração e suas estruturas foram confirmados através de experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C , conforme os dados contidos na Parte Experimental.

Como mencionado anteriormente à elucidação da estrutura dos compostos foi determinada através das análises dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, bem como, espectrometria de massas de baixa e alta resolução e análise elementar. A fim de exemplificar, serão discutidos a seguir os espectros de ^1H e ^{13}C do composto **5I**.

A figura 5 apresenta o espectro de RMN de H^1 , obtido na frequência de 200 MHz e utilizando CDCl_3 como solvente.

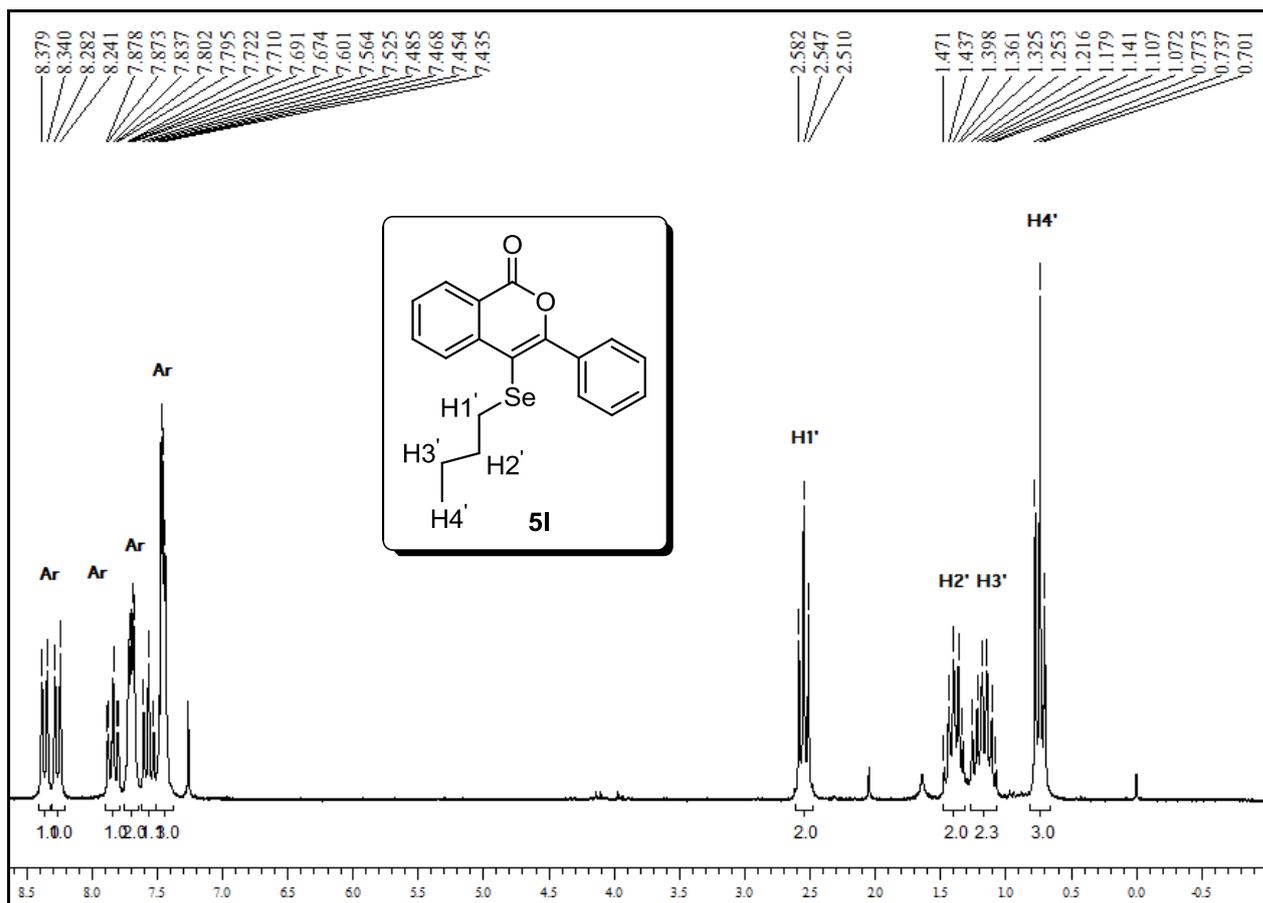


Figura 5. Espectro de RMN de ¹H do composto **5I** em CDCl₃ a 200 MHz.

Nas regiões de 8,24 a 8,38 ppm; 7,79 a 7,88 ppm; 7,67 a 7,72 ppm; 7,52 a 7,60 ppm e 7,43 a 7,48 ppm, encontram-se sinais na forma de multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos. Esses apresentam valor relativo às integrais somadas de 9H.

Em campo mais alto observa-se um tripleto em 2,55 ppm, com integração para 2H, relativo aos hidrogênios do CH₂ ligado ao selênio, do grupo butila, com constante de acoplamento no valor de $J^1 = 7,2$ Hz. Observa-se, também, um quinteto em 1,40 ppm com constante de acoplamento no valor de $J^2 = 7,2$ Hz e, um sexteto em 1,16 ppm com constante de acoplamento no valor de $J^3 = 7,2$ Hz referente aos dois CH₂ intermediários. Em 0,74, observa-se um tripleto com constante de acoplamento igual a 7,2 Hz, e com integração para 3H referente ao CH₃ da butila.

No espectro de C¹³ (Figura 6) obtido na frequência de 100 MHz e utilizando CDCl₃ como solvente, podemos observar os sinais de carbono esperados para este composto.

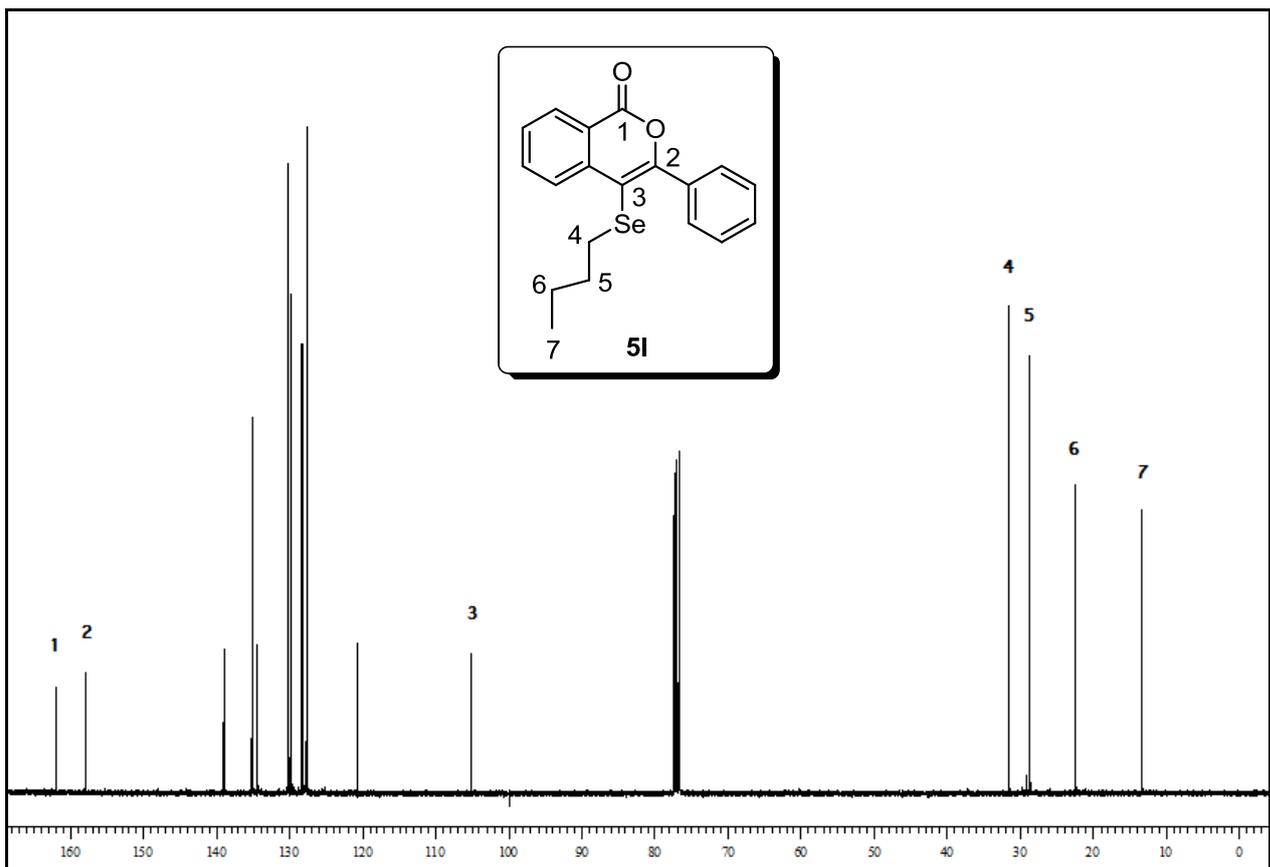


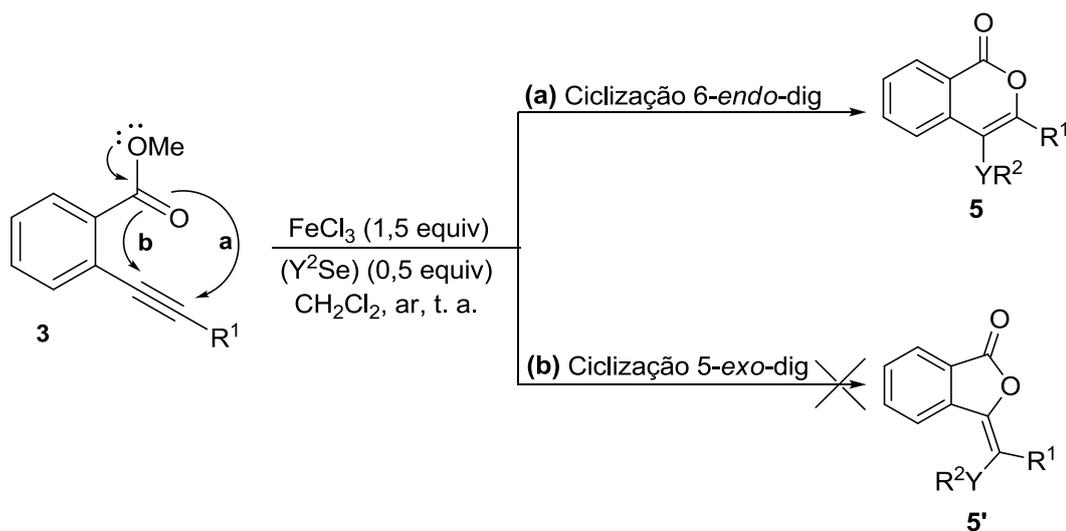
Figura 6. Espectro de RMN de ¹³C do composto 5I em CDCl₃ a 100 MHz.

Em 161,8 ppm é observado o sinal referente ao carbono carbonílico da molécula.

Logo a seguir, em 157,9 e em 105 ppm aparecem os carbonos vinílicos. Na região compreendida entre 138,9 e 120,7 ppm encontram-se os sinais referentes aos 10 carbonos dos dois anéis aromáticos do composto.

Os sinais dos carbonos da cadeia alquílica, por serem menos desblindados, aparecem em 31,50 ppm, 28,7 ppm, 22,4 ppm e 13,3 ppm, respectivamente.

Cabe ressaltar que para esta metodologia, tanto anéis de 5 como de 6 membros poderiam ser formados, através de uma competição entre os processos de ciclização 5-*exo-dig* e 6-*endo-dig* respectivamente (Esquema 26). É importante salientar que durante todas as análises, detectou-se apenas a presença de um único produto, para todas as reações.



Esquema 26

A fim de sanar qualquer dúvida quanto à regioseletividade da nossa metodologia, o composto **5a** foi escolhido como padrão, sendo submetido à análise de difração de raios-X, onde se pode evidenciar a formação unicamente do anel de 6 membros (Figura 5).

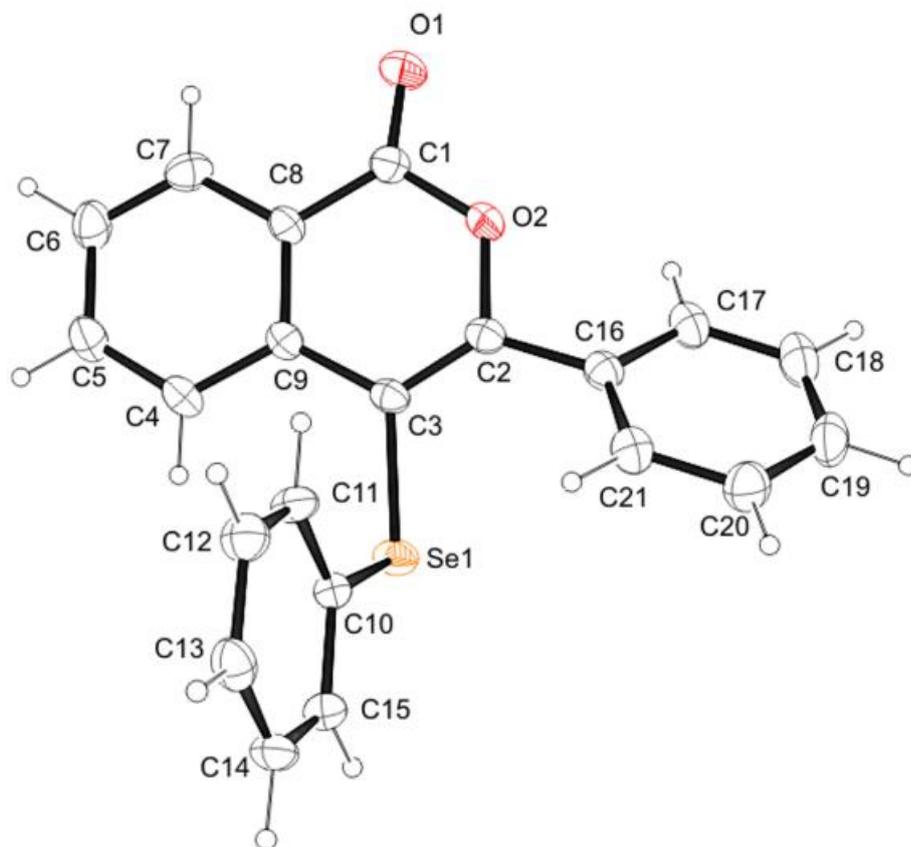


Figura 7. Projeção ORTEP para o composto **5a**.

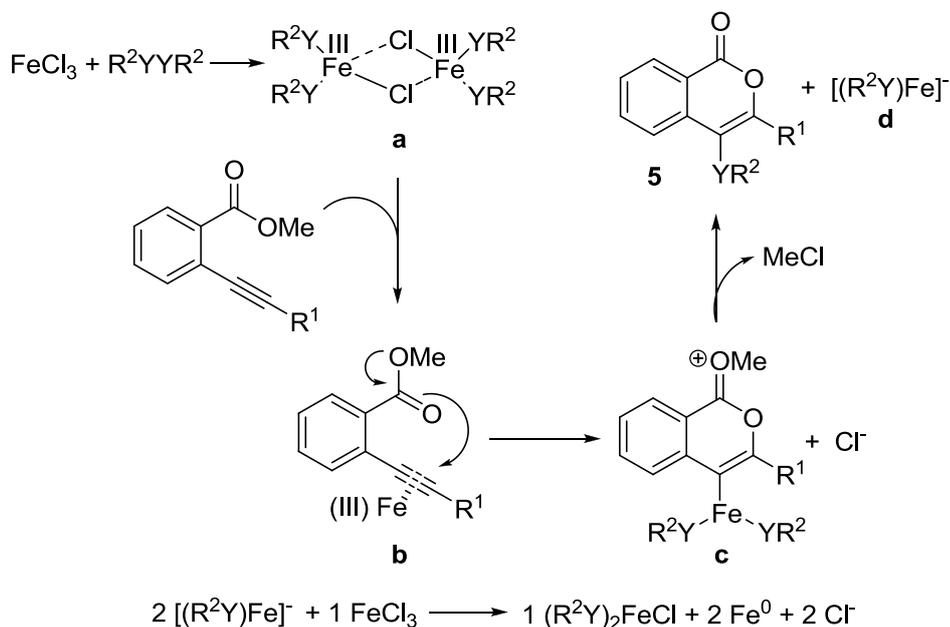
Considerando o nosso conhecimento em reações entre dicalcogenetos de diorganoíla com FeCl_3 ⁶⁵, aliado aos poucos relatos na literatura a respeito do seu comportamento⁶⁵, acredita-se que esta reação de ciclização segue as seguintes etapas de reação:

1 – Formação de um complexo de Fe (III) tetracoordenado quadrado planar **a**, pela interação entre o dicalcogeneto orgânico com o FeCl_3 ;

2 – Coordenação do centro metálico do complexo organo-Fe(III) **a** à ligação tripla, levando a formação do intermediário **b**;

3 – Ataque *anti* do átomo de oxigênio carbonílico ao Csp da ligação tripla ativada, fornecendo o intermediário cíclico **c**;

4 – Uma reação de acoplamento fornece o produto **5** com possível eliminação de MeCl e formação de um complexo aniônico de Fe(I) **d**, o que poderia explicar a incorporação das duas unidades do dicalcogeneto de diorganoíla à estrutura final do produto.



Esquema 27

Utilizando esta condição padrão, foi possível a obtenção dos derivados de 4-organocalcogeno-isocromenonas em bons rendimentos, assim, explorou-se a

⁶⁵ (a) Wang, M.; Ren, K.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1586. (b) Taher, D.; Pritzkow, H.; Walfort, B.; Lang, H. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 793.

generalidade do método aplicando-o sistematicamente a vários ésteres 2-alquilarílicos e diferentes dicalcogenetos de diorganoíla. Como observado na Tabela 3, uma grande quantidade de substituintes foram testados e, em geral, os rendimentos dos produtos ciclizados podem ser considerados satisfatórios. Esta metodologia mostrou-se simples, eficiente e relativamente pouco agressiva ao meio ambiente, fazendo uso de condições suaves para obtenção dos produtos, uma vez que as reações foram conduzidas a temperatura ambiente e sem a necessidade de uma atmosfera inerte.

Considerações Finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações pertinentes frente ao estudo realizado.

Desenvolveu-se uma metodologia para obtenção de isocromenonas **4** substituídas na posição 3, a partir de ésteres 2-alquinilarílicos **3**, via reações de ciclização intramolecular mediadas por FeCl_3 . Através deste protocolo, uma série de isocromenonas **4**, contendo diferentes substituintes puderam ser preparadas em rendimentos satisfatórios. Para isso, a natureza do solvente (CH_2Cl_2), bem como dos grupamentos ligados diretamente a ligação tripla, foram fatores primordiais para a formação dos produtos desejados em bons rendimentos.

Em um segundo momento, desenvolveu-se uma metodologia para obtenção de derivados de 4-calcogeno-isocromen-1-onas **5** via reações de ciclização mediadas por FeCl_3 e dicalcogenetos de diorganoíla a partir de ésteres 2-alquinilarílicos **3**. Através deste protocolo, uma série de 4-calcogeno-isocromen-1-onas **5** puderam ser sintetizadas via reações de ciclização intramolecular. Uma variedade de dicalcogenetos de diorganoíla derivados de Se, S, e Te, bem como, uma série de substituintes (doadores, neutros e retiradores de elétrons) ligados ao anel aromático diretamente ligado a ligação tripla foram empregados com sucesso, fornecendo os respectivos produtos **5** em rendimentos de moderados a bons.

É importante destacar que o desenvolvimento desta metodologia mediada por sais de Ferro e dicalcogenetos de diorganoíla se procedeu eficientemente, fazendo o uso de condições suaves para a obtenção dos produtos, uma vez que, o desenvolvimento de metodologias alternativas tem atraído considerável atenção, principalmente no que tange a aplicação de protocolos de baixo custo e condições brandas.

Parte Experimental

PARTE EXPERIMENTAL

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-NMR, que operam nas frequências 200 MHz / 400 MHz e 50 MHz / 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de prótons) em CDCl_3 , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu GCMS- da UFSM.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu LC-MS-IT-TOF da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife, Brasil. Os valores calculados foram baseados no isótopo de ^{80}Se .

3.1.3. Análise Elementar

Estas análises foram obtidas a partir de um aparelho CE Instrumentos EA 1110 da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife, Brasil.

3.1.4. Difração de raio-X

A coleta dos dados de difração de raios X de 1-5 e A-B foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD (Charge Coupled Device Detector),

utilizando a radiação de Mo K(alfa) (0,71073 Å) com um monocromador de grafite, pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. As estruturas foram solucionadas empregando-se métodos diretos, através do programa SHELXS-97. Os refinamentos foram realizados com o pacote de programas SHELXL-97 através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F², com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópicos para todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente na forma de grupos vinculados geometricamente aos respectivos átomos não hidrogenóides. A representação gráfica da estrutura cristalina foi executada através do programa ORTEP.⁶⁶

3.1.5. Rota – evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, 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.

3.1.6. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁶⁷ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Diclorometano e acetonitrila foram destilados sobre pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. A trietilamina foi destilada sob KOH; o DMF foi destilado sob auto vácuo utilizando KOH como agente secante e armazenado sob peneira molecular.

⁶⁶ Farrujia, L. J., ORTEP-3, Program for Ellipsoid Representation of Crystal Structures, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.

⁶⁷ Perrin, D.; Armarego, W. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, **1980**.

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, sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1. Preparação do PdCl₂(PPh₃)₂⁶⁸

A uma suspensão de PdCl₂ (0,301 g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198 g; 3,4 mmol). A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a reação e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da reação. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), aqueceu-se a 60°C e adicionou-se PPh₃ (1,78 g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a agitação por mais 2-3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, lavou-se o sólido com éter etílico (2x 10 mL) e secou-se em bomba de alto vácuo. Rendimento: 1,15 g (97%).

3.2.2. Procedimento geral para a preparação de disselenetos⁶⁹

Em um balão equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob argônio, contendo magnésio elementar (50 mmol; 1,2 g) flambou-se o sistema. Alguns cristais de iodo e THF (30 mL) foram adicionados ao balão. Em seguida, iniciou-se lentamente a adição do haleto desejado (50 mmol) diluído em THF. Após todo o magnésio ser consumido, adicionou-se selênio elementar (50 mmol; 6,7 g), em pequenas porções utilizando-se um funil de adição de sólidos. A reação foi colocada em refluxo por 1 h e depois a temperatura ambiente por 8 h. O balão foi envolto em um banho de gelo e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura reacional sob oxidação ao ar por 4 h.

⁶⁸ Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A*. **1970**, 6, 119.

⁶⁹ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434.

Extraiu-se 5 vezes com acetato, secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização em etanol. Rend.: 65-80%.

3.2.3. Procedimento geral para a preparação dos ésteres⁶²

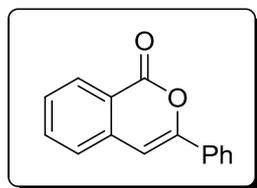
Em um balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo sob agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o ácido 2-iodobenzóico (12 mmol) em metanol (16 mL). Em seguida, adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (1,6 mL). A reação foi mantida sob refluxo, por 5 horas. Após este tempo, a reação foi neutralizada com solução aquosa de NaHCO_3 e extraída com acetato de etila (50 mL). A solução orgânica foi lavada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x 20 mL) e água destilada (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os ésteres obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se clorofórmio como eluente.

3.2.4. Procedimento geral para a preparação dos ésteres 2-alquinilarílicos⁶³

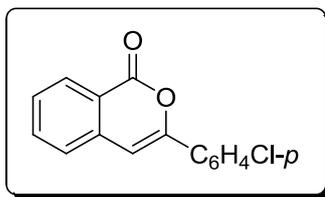
Em um balão de duas bocas, em atmosfera de argônio, sob agitação magnética, adicionou-se o 2-iodobenzoato de metila **2** apropriado (1 mmol) em Et_3N (5 mL) e, em seguida fez-se a adição do $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,007 g; 1 mol%) deixando-se reagir esta mistura por 5 minutos. Após esse tempo, adicionou-se o CuI (0,00285 g; 1,5 mol%) mantendo-se sob agitação por mais 20 minutos. Então, o alquino terminal apropriado (1,5 equiv), dissolvido em Et_3N (1 mL), foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente, pelo tempo requerido. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os ésteres 2-alquinilarílicos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano: acetato de etila (90:10) como eluente.

3.2.5. Procedimento geral para a preparação das isocromen-1-onas 4

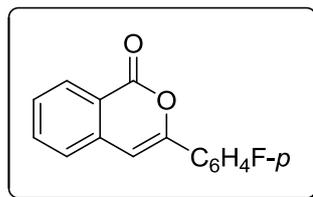
Em um tubo de Schlenck, sobre ar atmosférico, contendo CH₂Cl₂ (4 mL), foi adicionado o FeCl₃ (0,041g; 1 equiv) e o éster 2-alkinilarílico apropriado **3** (0,25 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (1 mL). Esta mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 12h. Após esse tempo, a reação foi diluída com CH₂Cl₂ (20 mL) e lavada com solução saturada de NH₄Cl (3x10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. As isocromen-1-onas **4** foram purificadas por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano: acetato de etila (95:5) como eluente.



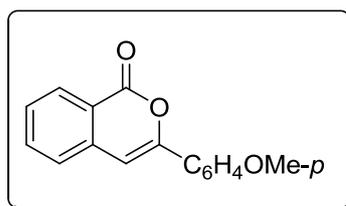
3-fenil-1H-isocromen-1-ona (4a): Rend: 0,046 g (84%). NMR ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 8,32-8,27 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H); 7,75-7,67 (m, 1H); 7,52-7,41 (m, 5H); 6,95 (s, 1H). NMR ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 162,2; 153,6; 137,5; 134,8; 131,9; 129,9; 129,6; 128,7; 128,0; 125,9; 125,2; 120,5; 101,7. MS (intensidade relativa) *m/z*: 222 (100), 194 (88), 165 (73), 105 (23), 89 (20), 77 (30). Anal. (%) Calculado para C₁₅H₁₀O₂: C 81,07; H 4,54. Encontrado: C 81,25; H 4,59.



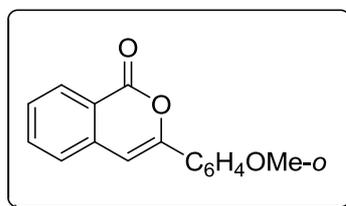
3-(4-clorofenil)-1H-isocromen-1-ona (4b): Rend: 0,040 g (63%). NMR ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 8,31-8,27 (m, 1H); 7,84-7,68 (m, 3H); 7,55-7,39 (m, 4H); 6,93 (s, 1H). NMR ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 162,1; 152,5; 137,2; 135,9; 134,9; 130,4; 129,7; 129,1; 128,3; 126,4; 126,0; 120,5; 102,0. MS (intensidade relativa) *m/z*: 256 (100), 230 (26), 228 (81), 193 (64), 165 (52), 139 (24), 111 (25), 89 (22), 82 (25). Anal. (%) Calculado para C₁₅H₉ClO₂: C 70,19; H 3,53. Encontrado: C 70,35; H 3,60.



3-(4-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (4c): Rend: 0,036 g (60%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,32-8,29 (m, 1H); 7,91-7,84 (m, 2H); 7,77-7,69 (m, 1H); 7,54-7,47 (m, 2H); 7,21-7,10 (m, 2H); 6,89 (s, 1H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 163,5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251,0$ Hz); 162,1; 152,8; 137,5; 134,9; 129,7; 128,3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz); 128,2; 127,3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,0$ Hz); 125,9; 120,5; 115,9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,9$ Hz); 101,5. MS (intensidade relativa) m/z : 240 (95), 212 (96), 183 (100), 123 (26), 106 (10), 95 (32), 75 (10), 63 (10). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FO}_2$: C 75,00; H 3,78. Encontrado: C 75,25; H 3,82.

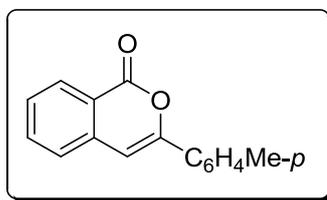


3-(4-metoxifenil)-1H-isocromen-1-ona (4d): Rend: 0,050 g (80%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,32-8,27 (m, 1H); 7,87-7,79 (m, 2H); 7,74-7,66 (m, 1H); 7,50-7,42 (m, 2H); 7,01-6,94 (m, 2H); 6,84 (s, 1H); 3,87 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,5; 153,7; 137,9; 134,8; 129,6; 127,6; 126,8; 125,6; 124,6; 120,2; 114,2; 100,2; 55,4. MS (intensidade relativa) m/z : 252 (100), 224 (96), 181 (82), 152 (51), 135 (9), 89 (25), 77 (21). HRMS: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 252,0786. Encontrado: 252,0809.

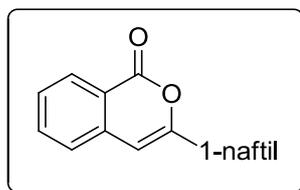


3-(2-metoxifenil)-1H-isocromen-1-ona (4e): Rend: 0,053 g (84%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,31-8,27 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H); 7,74-7,66 (m, 1H); 7,51-7,34 (m, 4H); 7,11-6,98 (m, 2H); 3,96 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,5; 157,2; 150,5; 138,0; 134,6; 130,7; 129,3; 128,8; 127,9; 126,2; 120,8; 120,6; 111,4; 106,9;

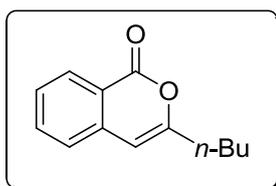
55,6. MS (intensidade relativa) m/z : 252 (100), 224 (49), 181 (49), 152 (35), 118 (18), 89 (24), 77 (22). HRMS: Calculado para $C_{16}H_{12}O_3$: 252,0786. Encontrado: 252,0799.



3-*p*-toluil-1*H*-isocromen-1-ona (4f): Rend: 0,047 g (79%). NMR 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,31-8,26 (m, 1H); 7,78-7,65 (m, 3H); 7,50-7,43 (m, 2H); 7,27-7,23 (m, 2H); 6,89 (s, 1H); 2,39 (s, 3H). NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 162,3; 153,8; 140,2; 137,7; 134,7; 129,6; 129,5; 129,2; 127,8; 125,8; 125,1; 120,4; 101,0; 21,3. MS (intensidade relativa) m/z : 236 (100), 208 (96), 193 (38), 178 (16), 165 (44), 119 (14), 91 (27), 89 (30). Anal. (%) Calculada para $C_{16}H_{12}O_2$: C 81,34; H 5,12. Encontrado: C 81,59; H 5,19.

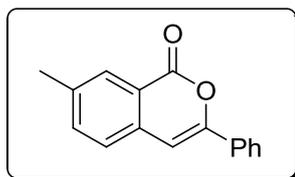


3-(naftalen-1-il)-1*H*-isocromen-1-ona (4g): Rend: 0,046 g (68%). NMR 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,40-8,36 (m, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H); 7,97-7,89 (m, 2H); 7,81-7,73 (m, 2H); 7,60-7,50 (m, 5H); 6,82 (s, 1H). NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 162,6; 154,7; 137,4; 134,9; 133,7; 130,8; 130,7; 130,5; 129,7; 128,6; 128,4; 127,7; 127,1; 126,3; 125,8; 125,1; 125,0; 120,5; 107,1. MS (intensidade relativa) m/z : 272 (100), 244 (96), 215 (63), 127 (34), 107 (22), 89 (12). Anal. (%) Calculado para $C_{19}H_{12}O_2$: C 83,81; H 4,44. Encontrado: C 84,01; H 4,50.

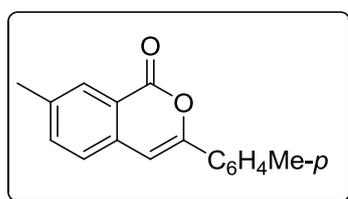


3-butil-1*H*-isocromen-1-ona (4h): Rend: 0,024 g (48%). NMR 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,27-8,23 (m, 1H); 7,71-7,63 (m, 1H); 7,48-7,27 (m, 2H); 6,26 (s, 1H); 2,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 1,70 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,6$ Hz, 2H); 0,95 (t, $J = 7,3$

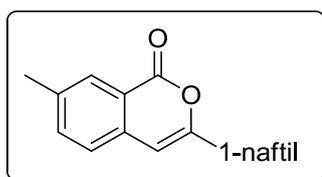
Hz, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 163,0; 158,3; 137,7; 134,6; 129,4; 127,4; 124,7; 120,1; 102,8; 33,2; 28,9; 22,1; 13,7. MS (intensidade relativa) m/z : 202 (28), 160 (33), 131 (21), 118 (100), 89 (28), 63 (7). HRMS: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 225,0891 [M+Na]. Encontrado: 224,1009 [M+Na-1].



7-metil-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (4i): Rend: 0,038 g (65%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,10 (s, 1H); 7,88-7,84 (m, 2H); 7,55-7,37 (m, 5H); 6,93 (s, 1H); 2,46 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,5; 152,8; 138,5; 136,1; 135,0; 132,1; 129,7; 129,3; 128,7; 125,8; 125,1; 120,4; 101,7; 21,3. MS (intensidade relativa) m/z : 236 (100), 208 (82), 193 (26), 178 (18), 165 (39), 105 (24), 77 (39). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C 81,34; H 5,12. Encontrado: C 81,50; H 5,18.

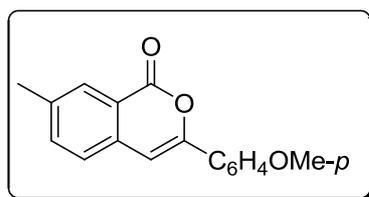


7-metil-3-p-toluil-1H-isocromen-1-ona (4j): Rend: 0,050 g (81%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,07 (s, 1H); 7,77-7,69 (m, 2H); 7,53-7,46 (m, 1H); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,26-7,20 (m, 2H); 6,85 (s, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,38 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165,5; 152,9; 139,9; 138,1; 136,0; 135,2; 129,4; 129,3; 129,2; 125,7; 124,9; 120,2; 100,9; 21,3; 21,2. MS (intensidade relativa) m/z : 250 (99), 222 (100), 207 (46), 179 (32), 119 (14), 91 (25). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C 81,58; H 5,64. Encontrado: C 81,75; H 5,70.



7-metil-3-(naftalen-1-il)-1H-isocromen-1-ona (4k): Rend: 0,059 g (83%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,25-8,16 (m, 2H); 7,93-7,86 (m, 2H); 7,71 (dd, $J = 7,2$ Hz, $J =$

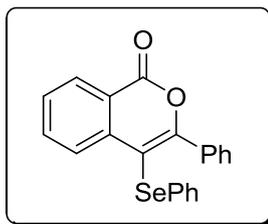
1,2 Hz, 1H); 7,57-7,46 (m, 4H); 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,75 (s, 1H); 2,48 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,7; 153,7; 138,7; 136,1; 134,9; 133,7; 130,8; 130,6; 130,3; 129,3; 128,5; 127,7; 126,9; 126,1; 125,7; 125,1; 124,9; 120,3; 106,9; 21,4. MS (intensidade relativa) m/z : 286 (100), 258 (99), 243 (27), 215 (37), 127 (35), 114 (14), 77 (12). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C 83,90; H 4,93. Encontrado: C 84,17; H 5,01.



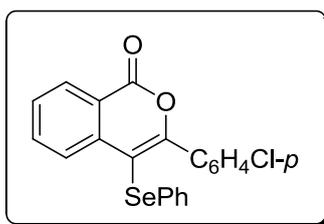
3-(4-metoxifenil)-7-metil-1H-isocromen-1-ona (4I): Rend: 0,036 g (54%). NMR ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,00 (s, 1H); 7,80-7,77 (m, 2H); 7,51-7,47 (m, 1H); 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,96-6,94 (m, 2H); 6,78 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,45 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,6; 160,8; 152,8; 137,8; 136,1; 135,4; 129,2; 126,6; 125,6; 124,6; 119,9; 114,2; 100,1; 55,3; 21,3. MS (intensidade relativa) m/z : 266 (100), 238 (92), 223 (40), 195 (60), 152 (28), 135 (10), 119 (11), 103 (9), 77 (23). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C 76,68; H 5,30. Encontrado: C 76,81; H 5,38.

3.2.6. Procedimento geral para a preparação das 4-Calcogeno-isocromen-1-onas 5

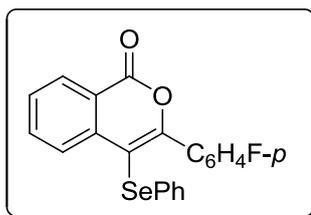
Em um tubo de Schlenck, em ar atmosférico, sob agitação magnética, contendo CH_2Cl_2 (4 mL), adicionou-se o FeCl_3 (0,061 g; 1,5 equiv) e, o dicalcogeneto de diorganoíla apropriado (0,5 equiv). Deixou-se reagir essa mistura por 20 minutos. Após esse tempo, adicionou-se o éster 2-alquinilarílico adequado **3** (0,25 mmol), dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL). A reação foi mantida por 18 h a temperatura ambiente. Então, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (20 mL), e lavada com uma solução saturada de NH_4Cl (3x10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os derivados de 4-calcogeno-isocromen-1-onas foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano: acetato de etila (95:5) como eluente.



3-fenil-4-(fenilselenil)-1H-isocromen-1-ona (5a): Rend: 0,082 g (87%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,36 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,06-8,02 (m, 1H); 7,74-7,62 (m, 3H); 7,57-7,48 (m, 1H); 7,45-7,34 (m, 3H); 7,24-7,14 (m, 5H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,7; 159,6; 138,4; 135,3; 133,9; 131,8; 130,0; 129,7; 129,6; 129,4; 128,8; 128,7; 128,2; 127,8; 126,4; 120,8; 104,7. MS (intensidade relativa) m/z : 378 ($[\text{M}+1]$ 24), 270 (11), 207 (13), 193 (17), 165 (31), 105 (100), 77 (19). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$: C 66,85; H 3,74. Encontrado: C 66,92; H 3,82.

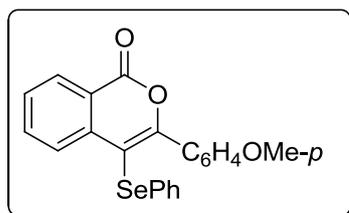


3-(4-clorofenil-4-fenilselenil)-1H-isocromen-1-ona (5b): Rend: 0,082 g (80%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,34 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,06-8,02 (m, 1H); 7,74-7,66 (m, 1H); 7,64-7,49 (m, 3H); 7,38-7,32 (m, 2H); 7,17-7,13 (m, 5H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,3; 158,2; 141,2; 138,2; 135,4; 132,3; 131,5; 130,9; 129,7; 129,5; 128,8; 128,7; 128,2; 128,0; 126,5; 120,5; 105,9. MS (intensidade relativa) m/z : 412 ($[\text{M}+1]$ 30), 304 (20), 273 (13), 193 (11), 139 (100), 111 (13). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{Se}$: C 61,26; H 3,18. Encontrado: C 61,26; H 3,22.

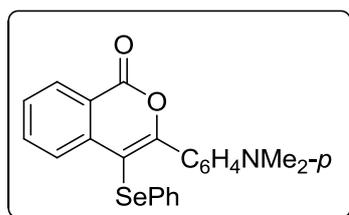


3-(4-fluorofenil-4-fenilselenil)-1H-isocromen-1-ona (5c): Rend: 0,063 g (64%). NMR ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,35 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,10-8,00 (m, 1H); 7,75-7,62 (m, 3H); 7,57-7,49 (m, 1H); 7,18-7,03 (m, 7H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100

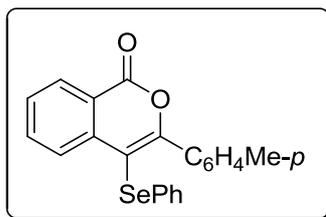
MHz): δ 163,6 (d, $^1J_{CF} = 251,0$ Hz); 161,4; 158,5; 138,4; 135,4; 131,8 (d, $^3J_{CF} = 8,7$ Hz); 131,6; 130,1 (d, $^4J_{CF} = 3,6$ Hz); 129,7; 129,5; 128,8; 128,7; 128,2; 126,5; 120,8; 114,9 (d, $^2J_{CF} = 21,9$ Hz); 104,9. MS (intensidade relativa) m/z : 396 ([M+1] 28), 288 (23), 211 (10), 183 (18), 165 (16), 123 (100), 95 (14). Anal. (%) Calculado para $C_{21}H_{13}FO_2Se$: C 63,81; H 3,31. Encontrado: C 63,98; H 3,39.



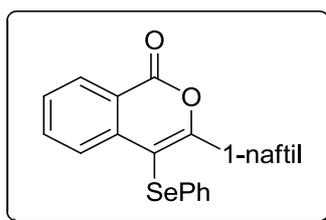
3-(4-metoxifenil-4-fenilselenil)-1H-isocromen-1-ona (5d): Rend: 0,046 g (45%). NMR 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,34 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,04-8,00 (m, 1H); 7,73-7,61 (m, 3H); 7,55-7,47 (m, 1H); 7,22-7,14 (m, 5H); 6,94-6,87 (m, 2H); 3,84 (s, 3H). NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 161,0; 159,5; 138,7; 135,3; 132,0; 131,3; 129,6; 129,4; 128,6; 128,4; 128,1; 126,4; 126,3; 120,6; 113,1; 103,7; 55,3. MS (intensidade relativa) m/z : 408 (M+1] 32), 300 (89), 223 (17), 152 (16), 135 (100), 107 (10), 77 (15). Anal. (%) Calculado para $C_{22}H_{16}O_3Se$: C 64,87; H 3,96. Encontrado: C 64,95; H 3,91.



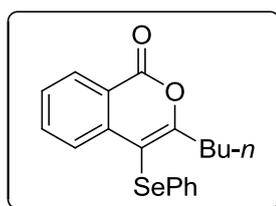
3-(4-(dimetilamino)fenil-4-fenilselenil)-1H-isocromen-1-ona (5e): Rend: 0,037 g (35%). NMR 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,32-8,30 (m, 1H); 7,99-7,97 (m, 1H); 7,65-7,61 (m, 3H); 7,46-7,42 (m, 1H); 7,24-7,11 (m, 5H); 6,66-6,64 (m, 2H); 2,99 (s, 6H). NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 162,1; 160,3; 151,4; 139,3; 135,1; 132,4; 131,1; 129,5; 129,4; 128,5; 127,9; 127,7; 126,1; 121,0; 120,5; 110,6; 101,9; 40,0. MS (intensidade relativa) m/z : 421([M+1] 54), 341 (51), 313 (85), 281 (36), 236 (67), 207 (70), 148 (100), 73 (43). Anal. (%) Calculado para $C_{23}H_{19}NO_2Se$: C 65,72; H 4,56; N 3,33. Encontrado: C 65,89; H 4,61; N 3,38.



4-(fenilselenil)-3-*p*-toluil-1*H*-isocromen-1-ona (5f): Rend: 0,069 g (71%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,34 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,05-7,99 (m, 1H); 7,79-7,64 (m, 1H); 7,59-7,46 (m, 3H); 7,28-7,14 (m, 7H); 2,39 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,7; 159,7; 140,4; 138,5; 135,2; 131,9; 131,1; 129,6; 129,5; 129,4; 128,7; 128,5; 128,4; 128,1; 126,3; 120,7; 104,2; 21,4. MS (Intensidade relativa) m/z : 392 ($[\text{M}+1]$ 25), 284 (32), 207 (9), 165 (10), 119 (100), 91 (20). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se}$: C 67,52; H 4,12. Encontrado: C 67,68; H 4,19.

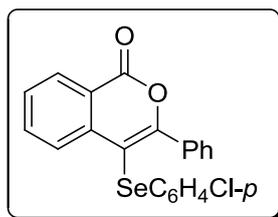


3-(naftalen-1-il)-4-(fenilselenil)-1*H*-isocromen-1-ona (5g): Rend: 0,082 g (77%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,41 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,08-8,03 (m, 1H); 7,95-7,85 (m, 2H); 7,77-7,69 (m, 2H); 7,60-7,39 (m, 6H); 7,14-7,06 (m, 4H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,7; 158,8; 138,0; 135,4; 134,8; 133,2; 131,8; 131,3; 130,3; 129,8; 129,6; 129,2; 128,9; 128,4; 128,0; 126,9; 126,5; 126,2; 124,8; 124,6; 121,1; 108,1. MS (intensidade relativa) m/z : 428 ($[\text{M}+1]$ 20), 341 (38), 320 (26), 281 (52), 253 (38), 207 (100), 147 (23), 127 (28), 73 (70). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se}$: C 70,26; H 3,77. Encontrado: C 70,39; H 3,82.

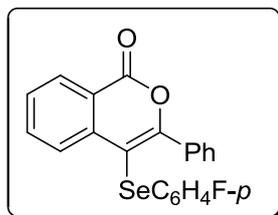


3-butil-4-(fenilselenil)-1*H*-isocromen-1-ona (5h): Rend: 0,066 g (74%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,28 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 7,97-7,91 (m, 1H); 7,70-7,61 (m, 1H); 7,50-7,42 (m, 1H); 7,25-7,15 (m, 5H); 3,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,68

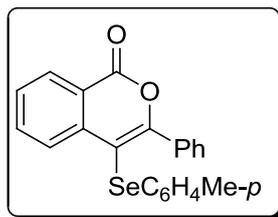
(quint, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,6$ Hz, 2H); 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 163,8; 162,0; 138,3; 135,2; 131,3; 129,5; 129,4; 128,7; 127,9; 127,3; 126,4; 120,4; 104,1; 34,4; 30,1; 22,3; 13,7. MS (intensidade relativa) m/z : 358 ($[\text{M}+1]$ 59), 274 (51), 193 (39), 165 (100), 131 (54), 91 (47), 85 (52), 57 (91). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$: C 63,87; H 5,08. Encontrado: C 63,65; H 5,02.



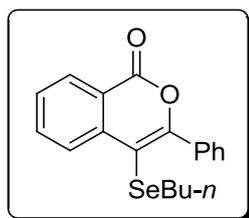
4-(4-clorofenilselenil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (5i): Rend: 0,082 g (80%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,36 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,02-7,97 (m, 1H); 7,76-7,50 (m, 4H); 7,46-7,35 (m, 3H); 7,18-7,07 (m, 4H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,5; 159,7; 138,0; 135,4; 133,8; 132,6; 130,2; 130,1; 129,9; 129,8; 129,6; 129,5; 128,8; 127,9; 127,8; 120,8; 104,5. MS (intensidade relativa) m/z : 412 ($[\text{M}+1]$ 8), 304 (4), 193 (6), 165 (14), 105 (100), 77 (22). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{Se}$: C 61,26; H 3,18. Encontrado: C 61,42; H 3,22.



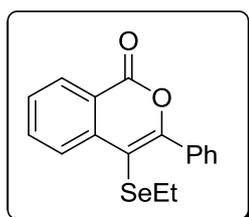
4-(4-fluorofenilselenil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (5j): Rend: 0,072 g (73%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,35 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,07-8,03 (m, 1H); 7,77-7,50 (m, 4H); 7,47-7,36 (m, 3H); 7,21-7,10 (m, 1H); 6,96-6,82 (m, 2H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246,6$ Hz); 161,5; 159,5; 138,2; 135,3; 133,9; 131,2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,0$ Hz); 130,1; 128,7; 128,0; 127,8; 125,9; 125,2; 120,8; 116,6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21,9$ Hz); 105,4; 101,7. MS (intensidade relativa) m/z : 396 ($[\text{M}+1]$ 12), 288 (8), 193 (7), 165 (16), 105 (100), 77 (23). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FO}_2\text{Se}$: C 63,81; H 3,31. Encontrado: C 63,67; H 3,27.



3-fenil-4-(*p*-toluilselenil)-1*H*-isocromen-1-ona (5k): Rend: 0,066 g (68%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,37 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 7,95-7,91 (m, 1H); 7,73-7,62 (m, 3H); 7,57-7,36 (m, 4H); 7,17-6,92 (m, 4H); 2,35 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,7; 159,6; 138,4; 136,4; 135,4; 133,9; 130,3; 130,1; 129,6; 129,5; 128,7; 128,2; 127,7; 127,0; 126,1; 120,8; 103,9; 21,2. MS (intensidade relativa) m/z : 392 ($[\text{M}+1]$ 24), 284 (5), 222 (9), 193 (13), 165 (27), 105 (100), 77 (30). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se}$: C 67,52; H 4,12. Encontrado: C 67,60; H 4,20.

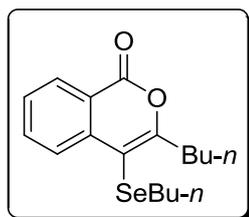


4-(butilselenil)-3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona (5l): Rend: 0,067 g (76%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,38-8,34 (m, 1H); 8,28-8,24 (m, 1H); 7,88-7,79 (m, 1H); 7,72-7,67 (m, 2H); 7,60-7,52 (m, 1H); 7,48-7,43 (m, 3H); 2,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,40 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,16 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,8; 157,9; 138,9; 135,1; 134,3; 130,1; 129,8; 129,7; 128,4; 128,1; 127,6; 120,7; 105,0; 31,5; 28,7; 22,4; 13,3. MS (intensidade relativa) m/z : 358 ($[\text{M}+1]$ 38), 302 (18), 245 (14), 193 (100), 165 (59), 105 (75), 77 (64). HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$: 358,0472. Encontrado: 358,0491.

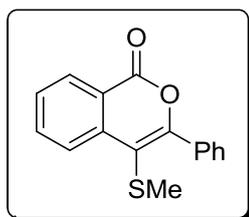


4-(etilselenil)-3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona (5m): Rend: 0,070 g (85%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,35 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,26-8,22 (m, 1H); 7,86-7,78 (m, 1H); 7,71-7,64 (m, 2H); 7,59-7,51 (m, 1H); 7,48-7,43 (m, 3H); 2,56 (quart, J

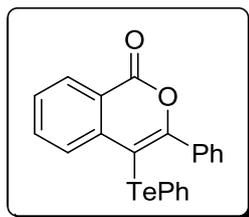
= 7,4 Hz, 2H); 1,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 161,8; 157,9; 138,8; 135,1; 134,2; 130,0; 129,7; 129,6; 128,4; 128,0; 127,6; 120,5; 104,7; 22,3; 14,9. MS (intensidade relativa) m/z : 330 ($[\text{M}+1]$ 47), 301 (10), 273 (10), 245 (12), 193 (100), 165 (30), 105 (14), 77 (25). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$: C 62,01; H 4,29. Encontrado: C 62,30; H 4,42.



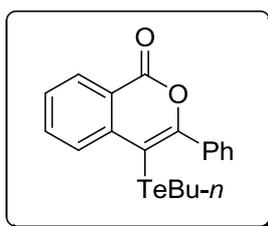
3-butyl-4-(butilselenil)-1H-isocromen-1-ona (5n): Rend: 0,056 g (67%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,28 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H); 8,14-8,09 (m, 1H); 7,81-7,72 (m, 1H); 7,52-7,44 (m, 1H); 3,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,68 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,79-1,25 (m, 8 H); 0,99-0,84 (m, 6H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,3; 162,2; 138,8; 134,9; 129,5; 127,6; 127,3; 120,3; 104,1; 34,2; 32,1; 30,2; 28,3; 22,8; 22,3; 13,8; 13,4. MS (intensidade relativa) m/z : 338 ($[\text{M}+1]$ 100), 282 (37), 240 (19), 202 (25), 197 (67), 159 (60), 85 (71), 57 (49). HRMS: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Se}$: 361,0682 $[\text{M}+\text{Na}]$. Encontrado: 361,0705.



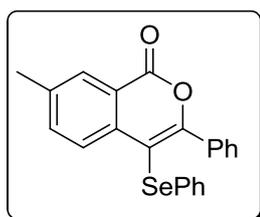
4-(metiltio)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (5o): Rend: 0,043 g (65%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,37 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H); 8,28-8,21 (m, 1H); 7,92-7,74 (m, 3H); 7,62-7,55 (m, 1H); 7,51-7,46 (m, 3H); 2,17 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 161,5; 158,0; 138,0; 135,2; 133,1; 130,0; 129,9; 129,7; 128,4; 127,8; 125,5; 120,9; 110,9; 18,9. MS (intensidade relativa) m/z : 268 (100), 225 (69), 197 (95), 165 (33), 120 (38), 105 (44), 77 (81). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: C 71,62; H 4,51. Encontrado: C 71,85; H 4,59.



3-fenil-4-(feniltelurenil)-1H-isocromen-1-ona (5p): Rend: 0,080 g (75%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,38-8,29 (m, 1H); 8,14-8,06 (m, 1H); 7,74-7,66 (m, 1H); 7,57-7,34 (m, 8H); 7,21-7,07 (m, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,1; 161,4; 139,7; 136,3; 135,4; 135,0; 132,7; 130,0; 129,8; 129,7; 129,6; 128,7; 127,7; 127,5; 120,5; 115,5; 93,7. MS (intensidade relativa) m/z : 428 ([M+2] 19), 298 (22), 270 (14), 193 (37), 165 (90), 105 (100), 77 (66). HRMS: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Te}$: 448,9823 [M+Na]. Encontrado: 447,9901 [M+Na-1].

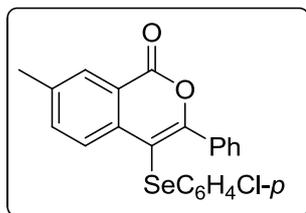


4-(butiltelurenil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (5q): Rend: 0,035 g (35%). NMR ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,35-8,33 (m, 1H); 8,18-8,16 (m, 1H); 7,82-7,78 (m, 1H); 7,60-7,58 (m, 2H); 7,56-7,52 (m, 1H); 7,46-7,41 (m, 3H); 2,58 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,50 (quint, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,18 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,3; 159,7; 140,3; 136,4; 135,3; 132,7; 130,1; 129,8; 129,7; 128,5; 127,6; 120,3; 90,3; 33,0; 24,6; 13,2; 9,8. MS (intensidade relativa) m/z : 406 (23), 222 (59), 193 (100), 165 (52), 105 (13), 77 (20), 57 (5). HRMS: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Te}$: 431,0266. [M+Na]. Encontrado: 431,0295.

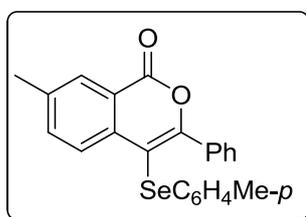


7-metil-3-fenil-4-(fenilselenil)-1H-isocromen-1-one (5r): Rend: 0,073 g (75%). NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,16-8,13 (m, 1H); 7,94-7,90 (m, 1H); 7,68-7,63 (m, 2H); 7,53-7,34 (m, 4H); 7,21-7,16 (m, 5H); 2,47 (s, 3H). NMR ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 161,9; 158,6; 139,1; 136,6; 135,9; 134,0; 131,9; 129,9; 126,3; 125,0; 120,6; 104,6; 21,1. MS (intensidade relativa) m/z : 392 ([M+1] 8), 341 (10), 284 (17), 253 (10), 207 (45), 178 (25), 105 (100), 77 (18). Anal. (%) Calculado para $C_{22}H_{16}O_2Se$: C 67,52; H 4,12. Encontrado: C 67,65; H 4,20.



4-(4-clorofenilselenil)-7-metil-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (5s): Rend: 0,076 g (72%). NMR 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,18-8,15 (m, 1H); 7,90-7,84 (m, 1H); 7,65-7,59 (m, 2H); 7,55-7,50 (m, 1H); 7,47-7,34 (m, 3H); 7,17-7,06 (m, 4H); 2,48 (s, 3H). NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 161,5; 159,0; 139,2; 136,5; 135,8; 134,0; 132,7; 130,4; 130,1; 130,0; 129,7; 129,6; 129,5; 127,9; 127,8; 120,1; 104,7; 21,1. MS (intensidade relativa) m/z : 426 ([M+1] 8), 318 (5), 207 (7), 178 (14), 105 (100), 77 (20). HRMS: Calculado para $C_{22}H_{15}ClO_2Se$: 429,0369 [M+Na]. Encontrado: 428,0633 [M+Na-1].



7-metil-3-fenil-4-(p-toluiselenil)-1H-isocromen-1-ona (5t): Rend: 0,075 g (74%). NMR 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,17-8,13 (m, 1H); 7,84-7,78 (m, 1H); 7,66-7,62 (m, 2H); 7,51-7,31 (m, 4H); 7,16-6,88 (m, 4H); 2,47 (s, 3H); 2,34 (s, 3H). NMR ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 161,7; 158,7; 139,1; 136,5; 136,1; 134,2; 132,7; 130,2; 129,9; 129,6; 129,4; 128,2; 127,7; 126,9; 126,2; 120,8; 104,2; 21,2; 21,1. MS (intensidade relativa) m/z : 406 ([M+1] 24), 301 (6), 236 (13), 207 (16), 178 (27), 105 (100), 77 (30). Anal. (%) Calculado para $C_{23}H_{18}O_2Se$: C 68,15; H 4,48. Encontrado: C 68,33; H 4,52.

Espectros Seleccionados

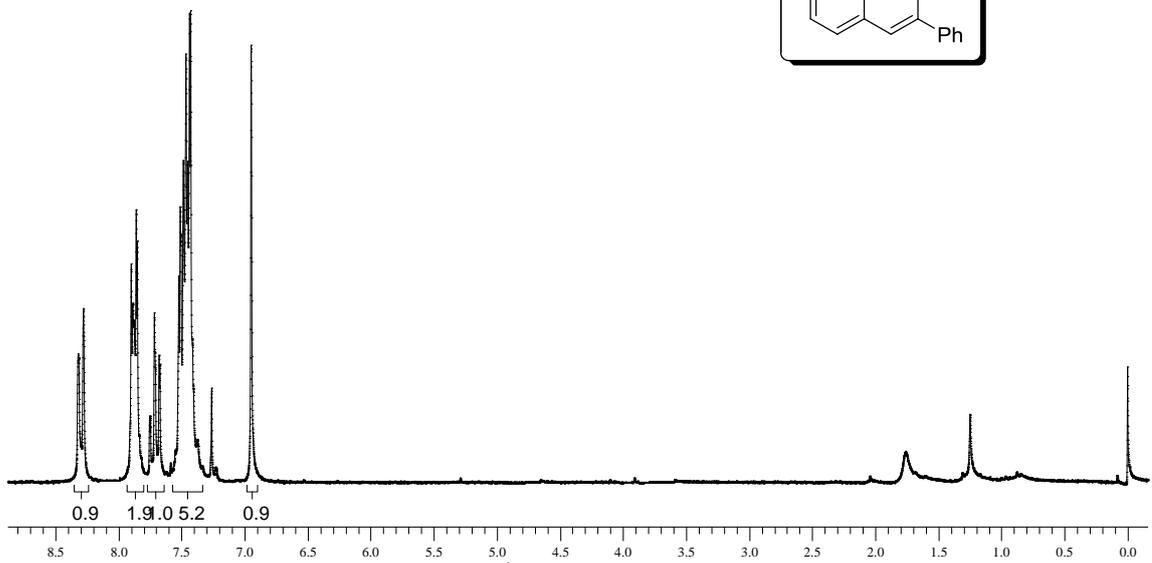
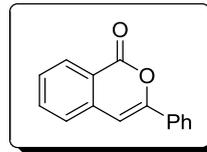


Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 200 MHz

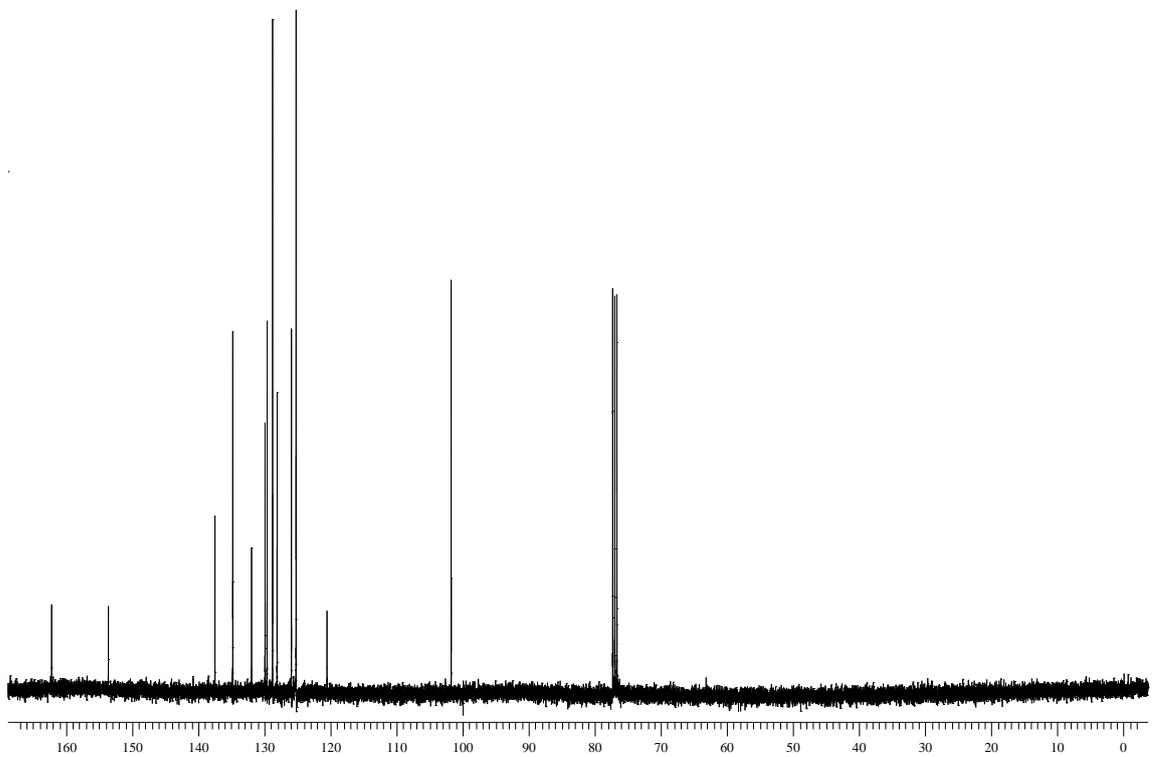


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 100 MHz

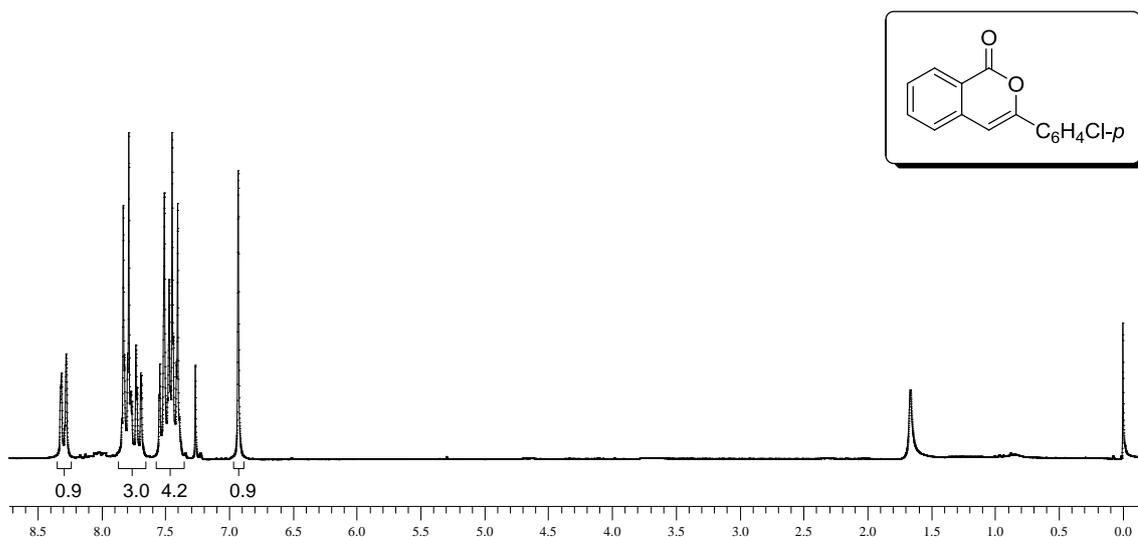


Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 200 MHz

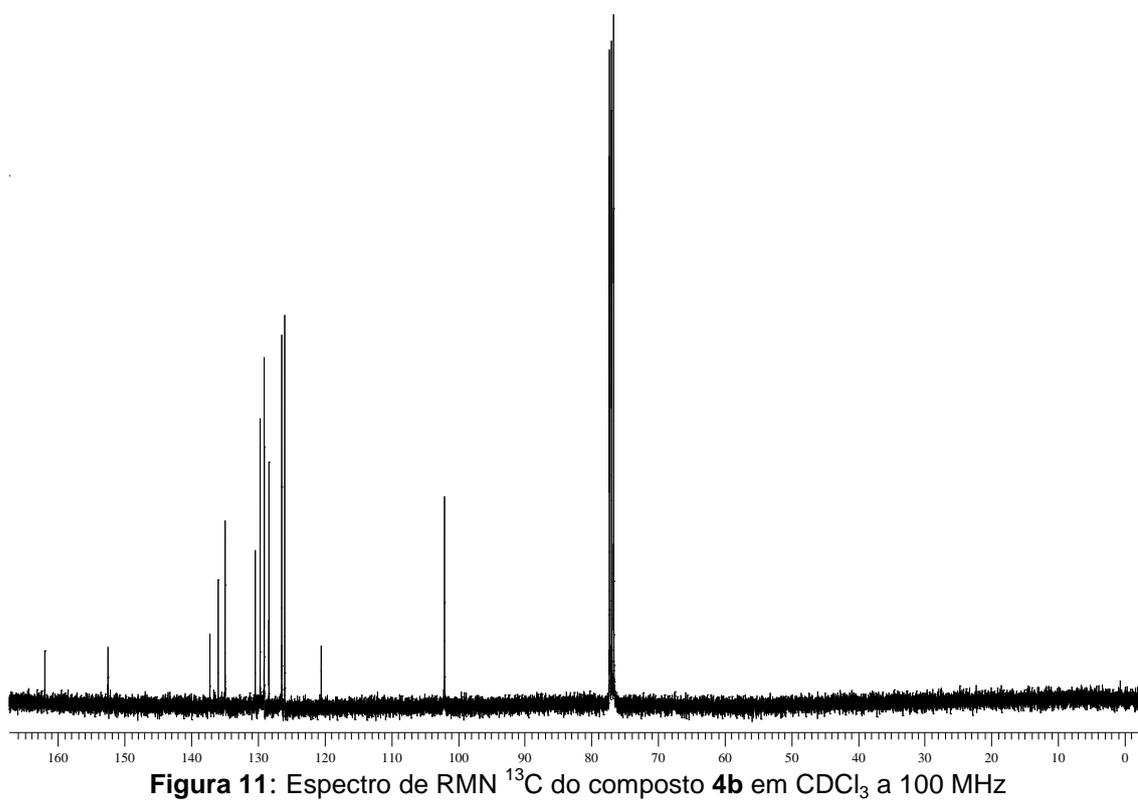


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 100 MHz

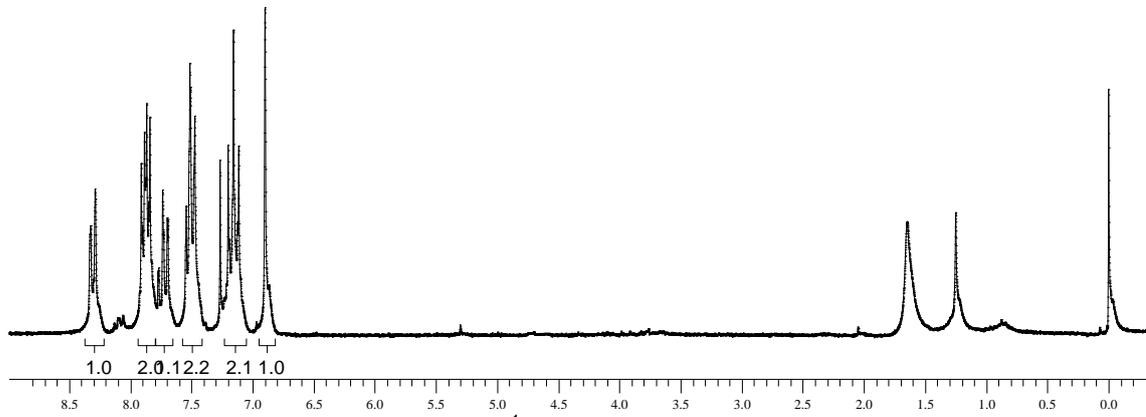
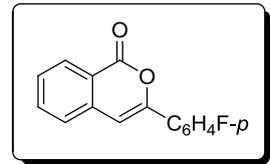


Figura 12: Espectro de RMN ^1H do composto **4c** em CDCl_3 a 200 MHz

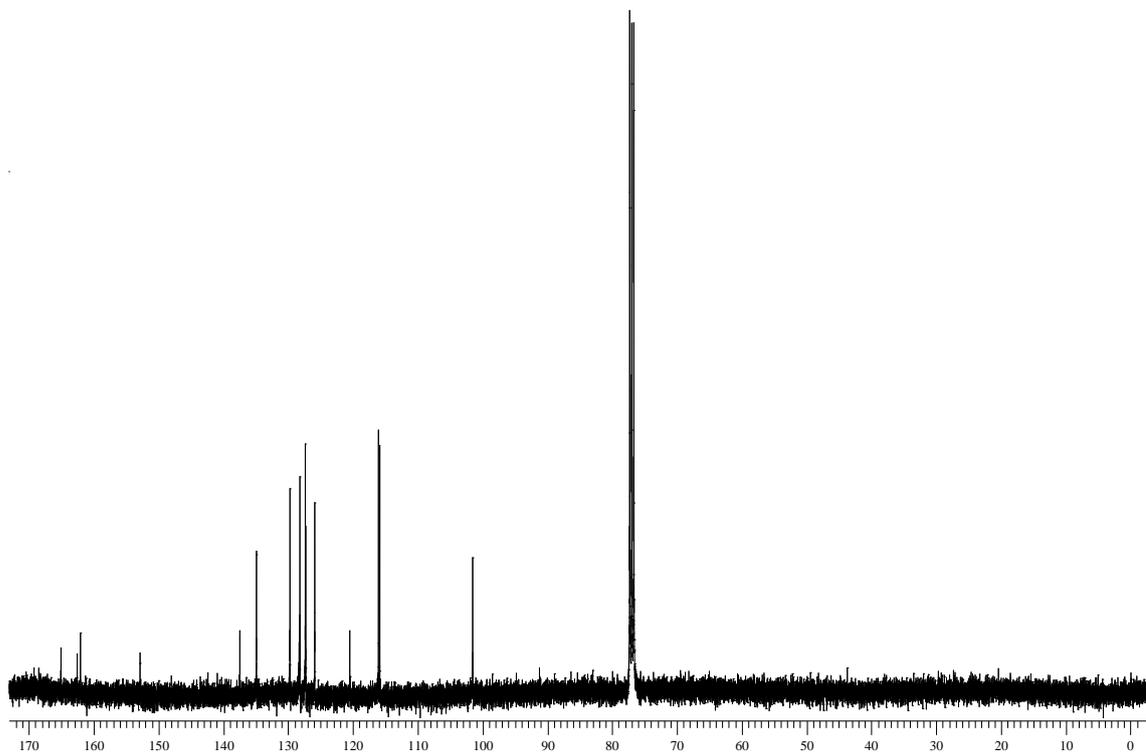


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 a 100 MHz

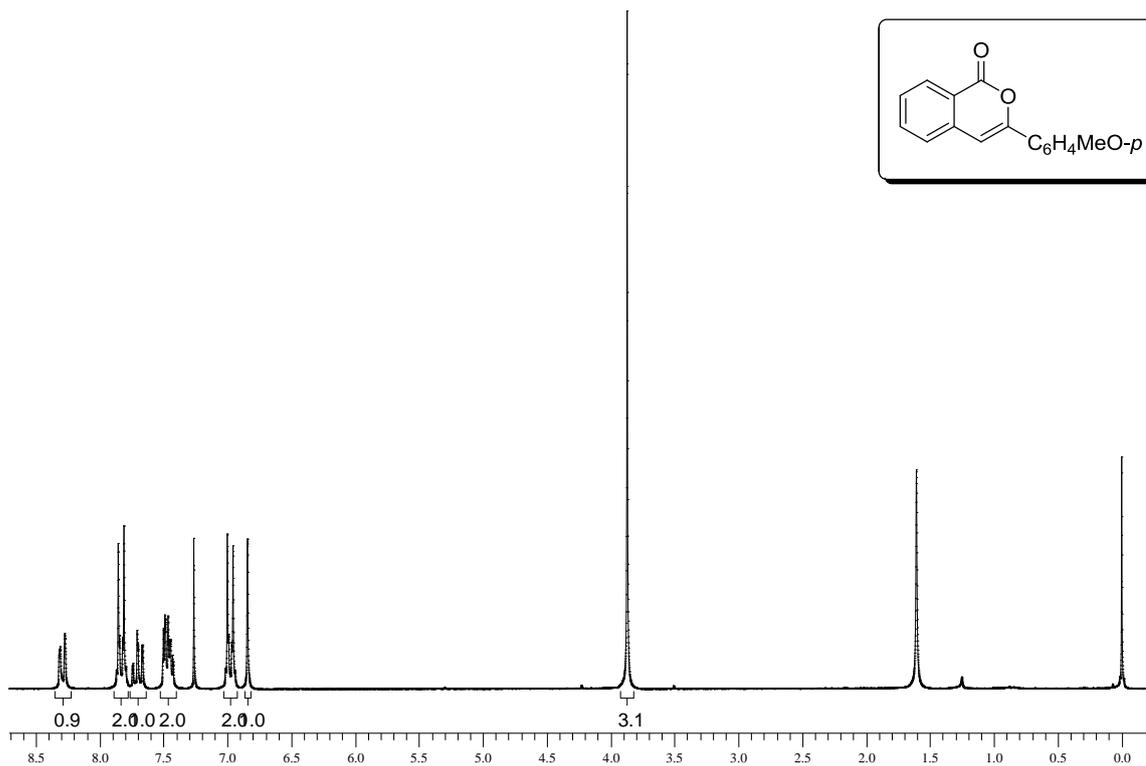


Figura 14: Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em CDCl_3 a 200 MHz

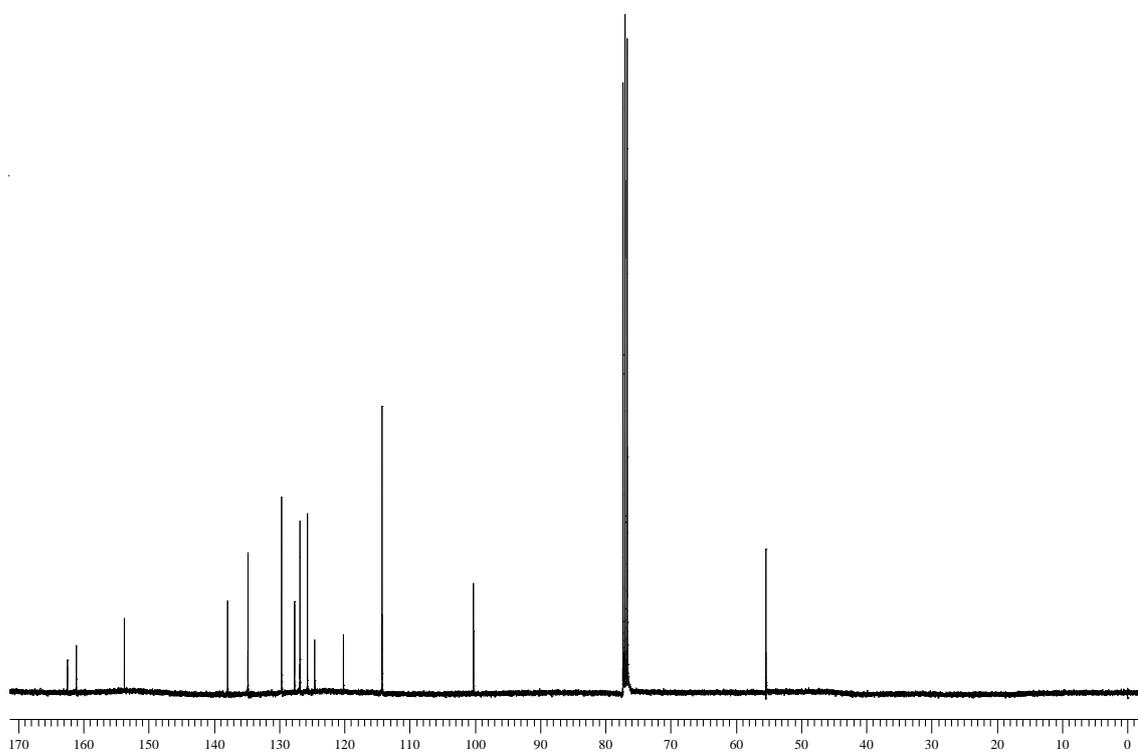


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em CDCl_3 a 100 MHz

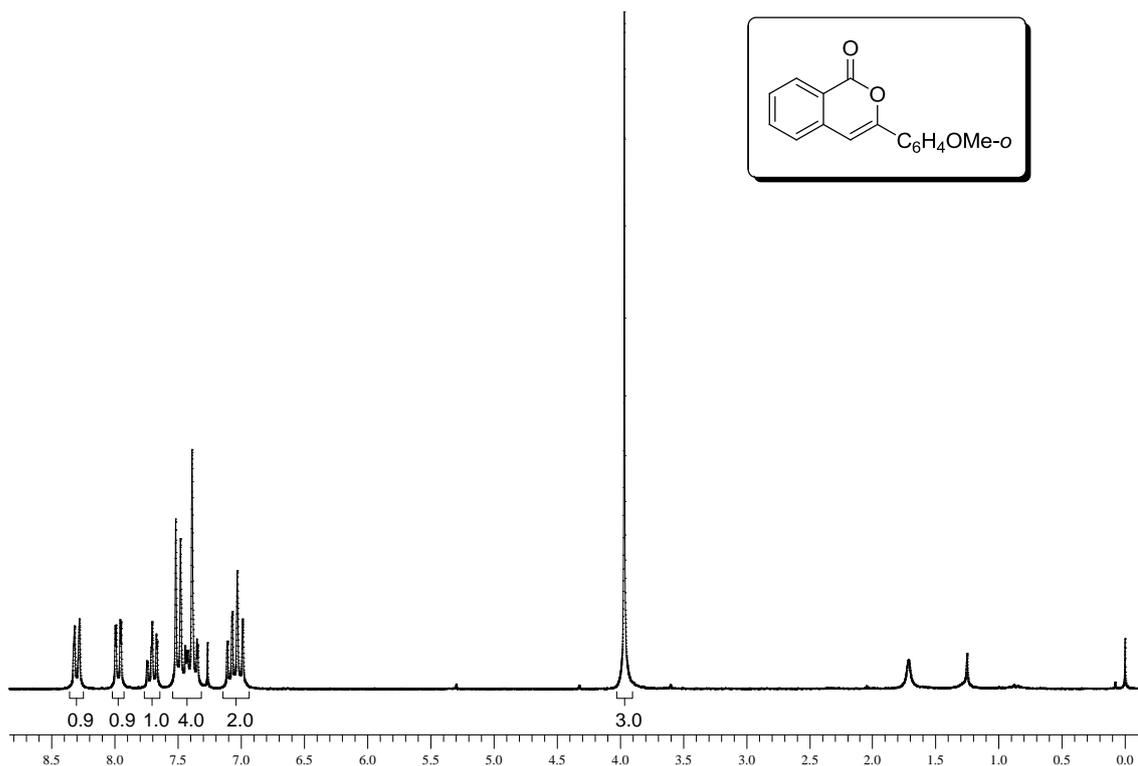


Figura 16: Espectro de RMN ^1H do composto **4e** em CDCl_3 a 200 MHz

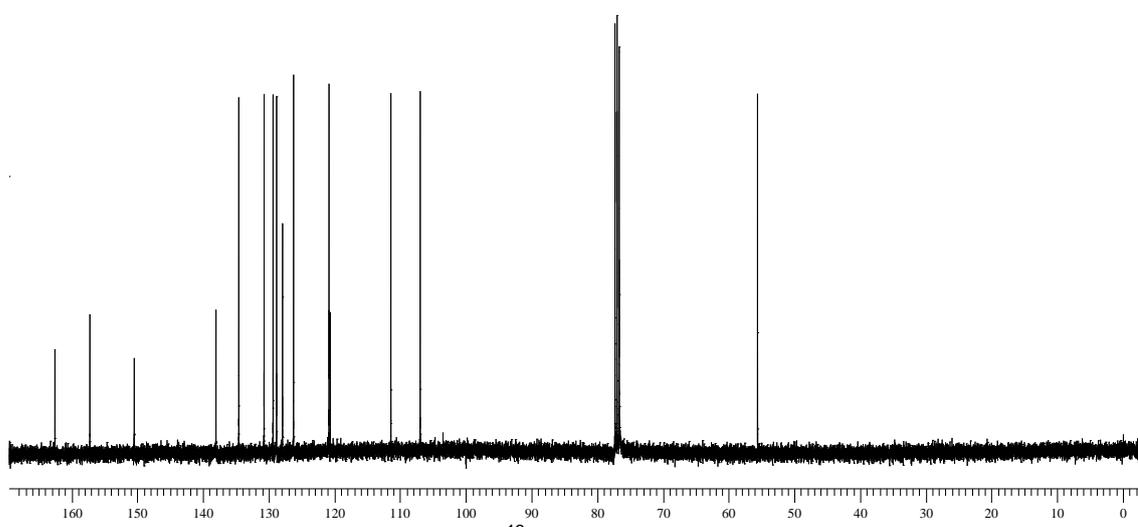


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em CDCl_3 a 100 MHz

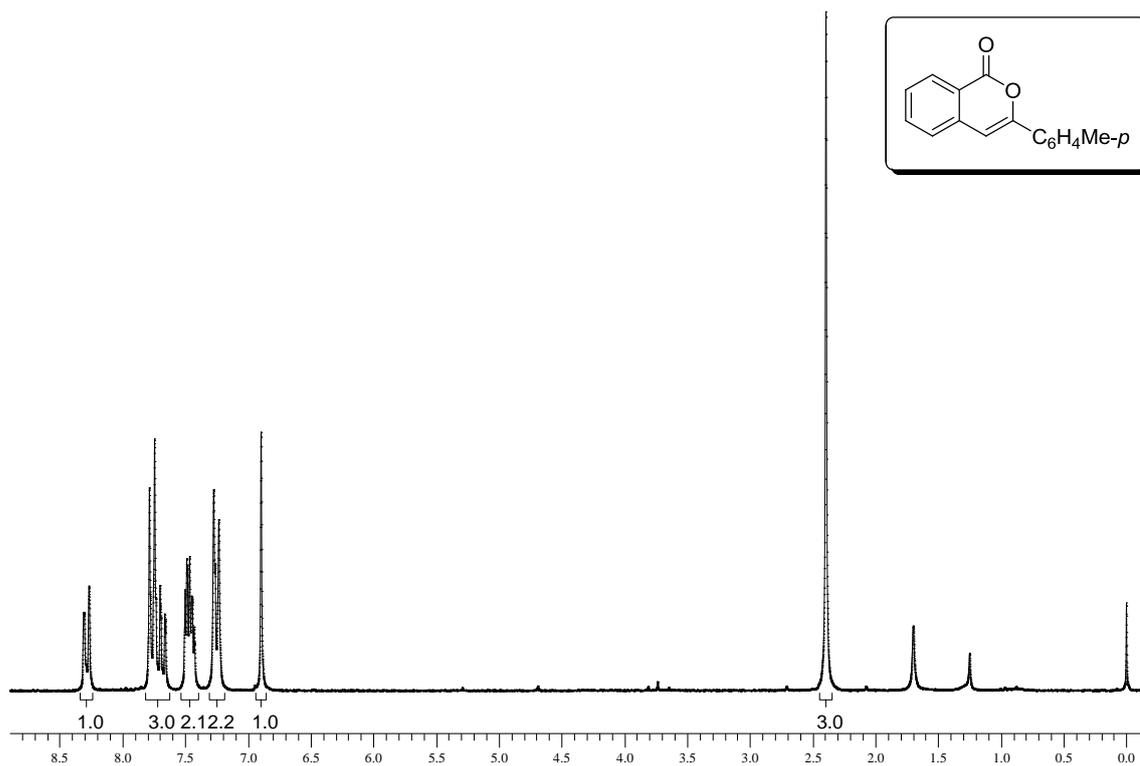


Figura 18: Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em CDCl_3 a 200 MHz

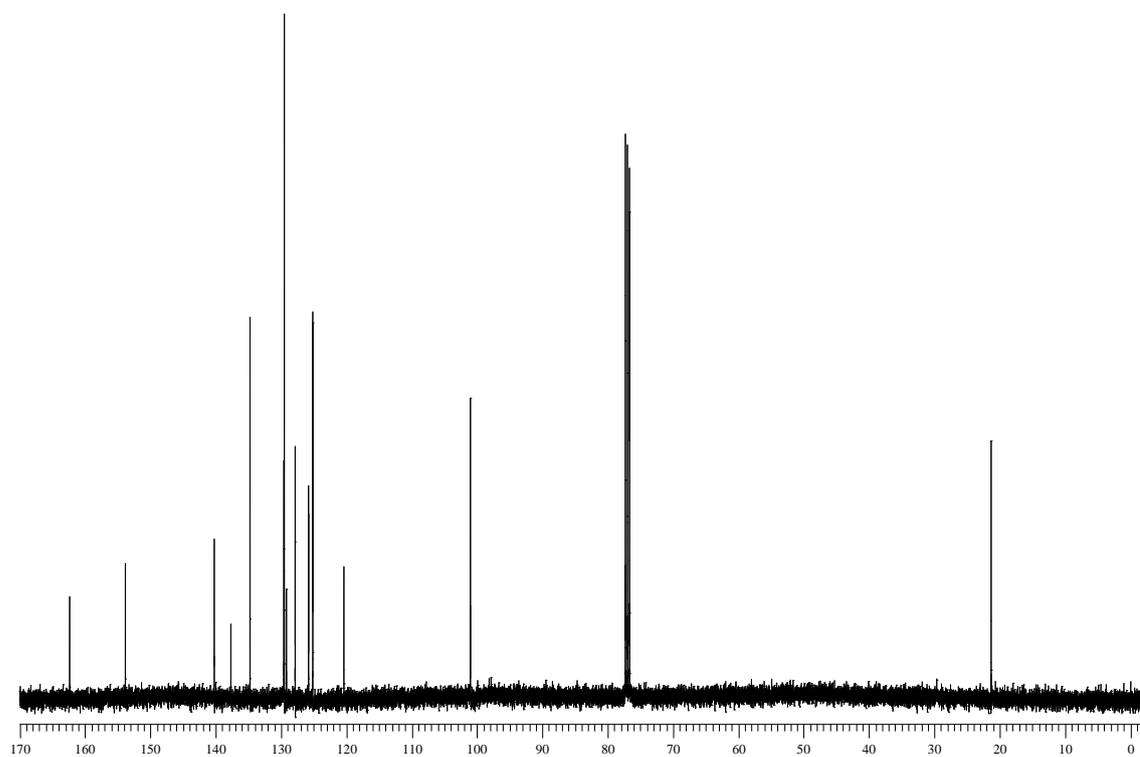


Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** em CDCl_3 a 100 MHz

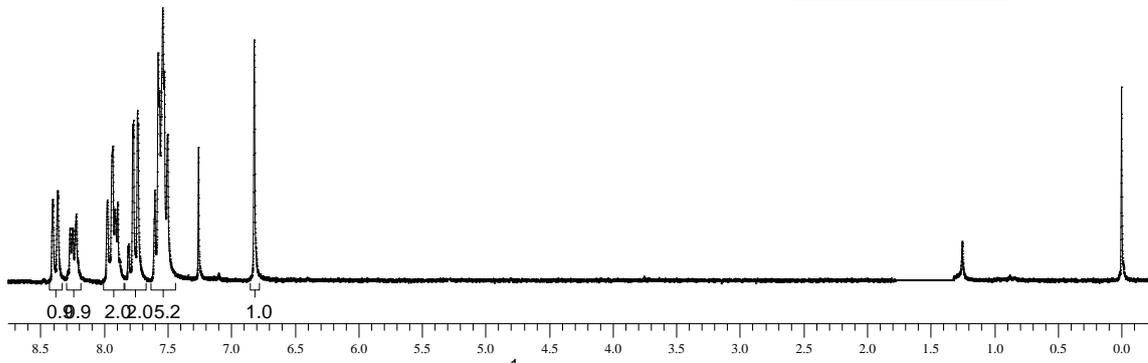
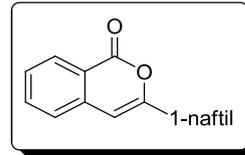


Figura 20: Espectro de RMN ¹H do composto 4g em CDCl₃ a 200 MHz

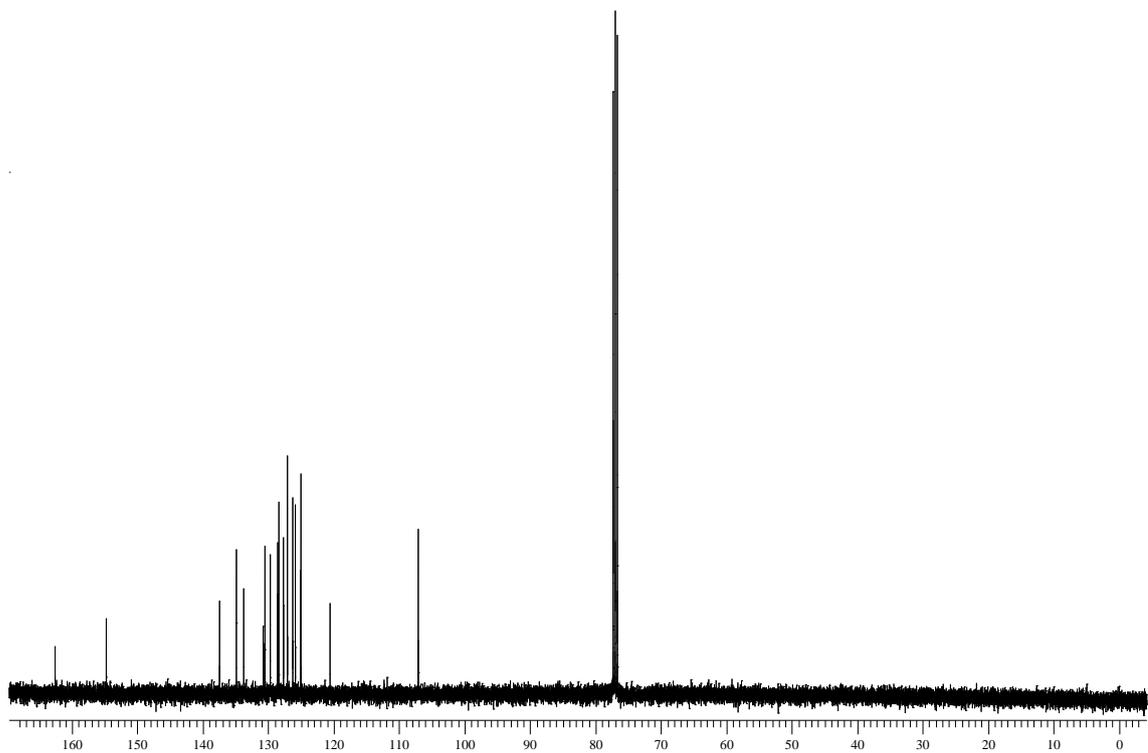


Figura 21: Espectro de RMN ¹³C do composto 4g em CDCl₃ a 100 MHz

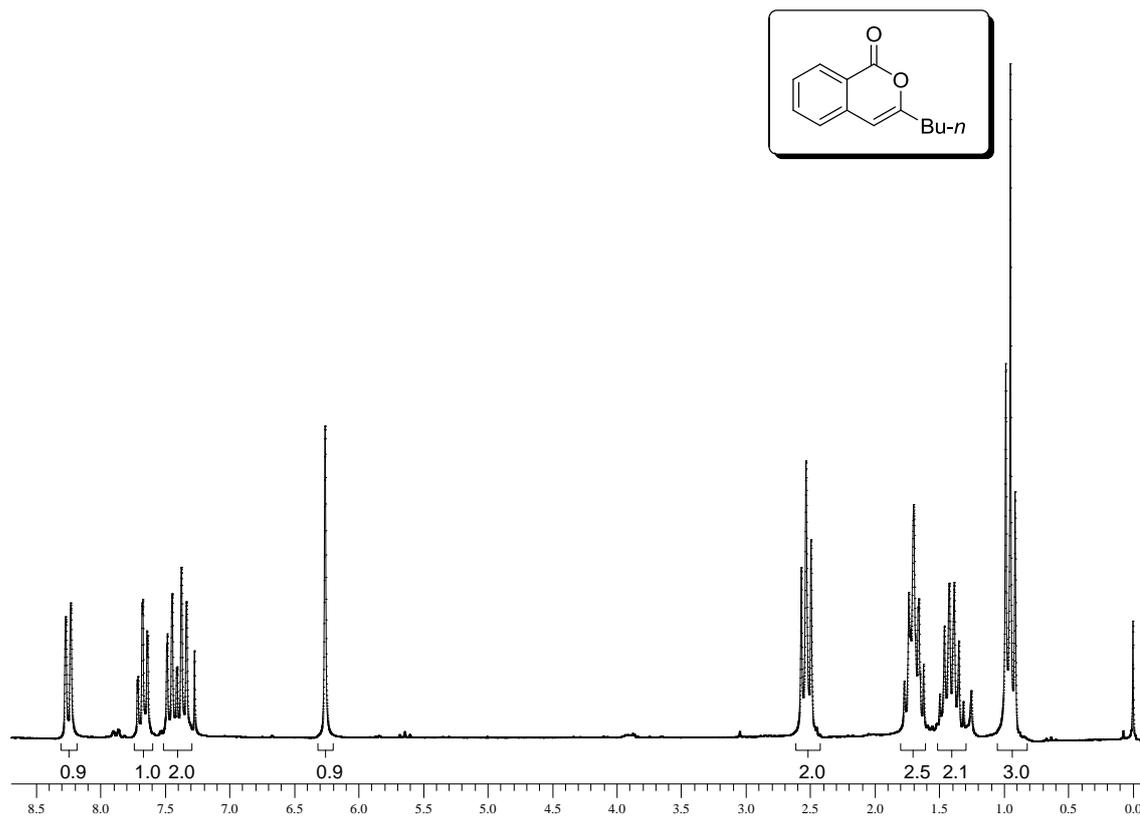


Figura 22: Espectro de RMN ^1H do composto 4h em CDCl_3 a 200 MHz

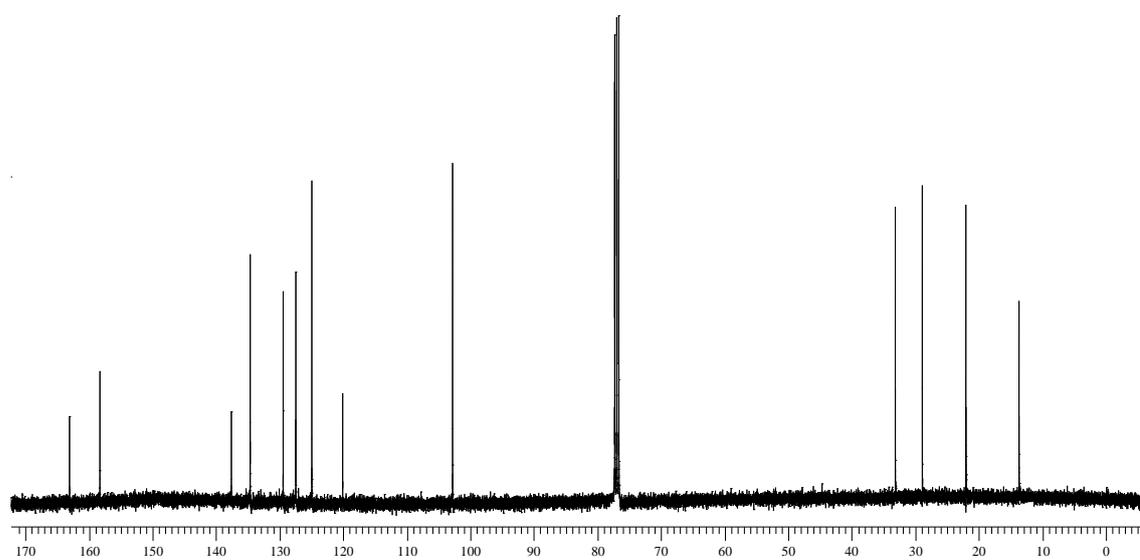


Figura 23: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4h em CDCl_3 a 100 MHz

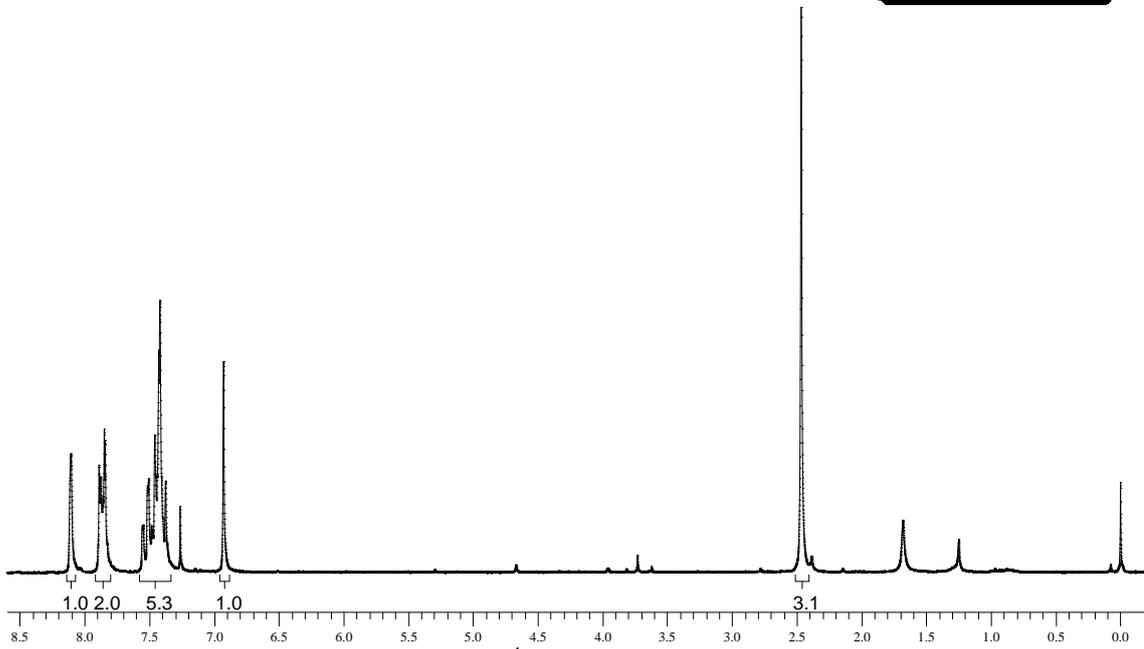
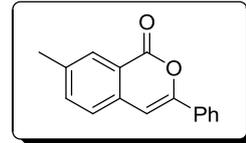


Figura 24: Espectro de RMN ^1H do composto **4i** em CDCl_3 a 200 MHz

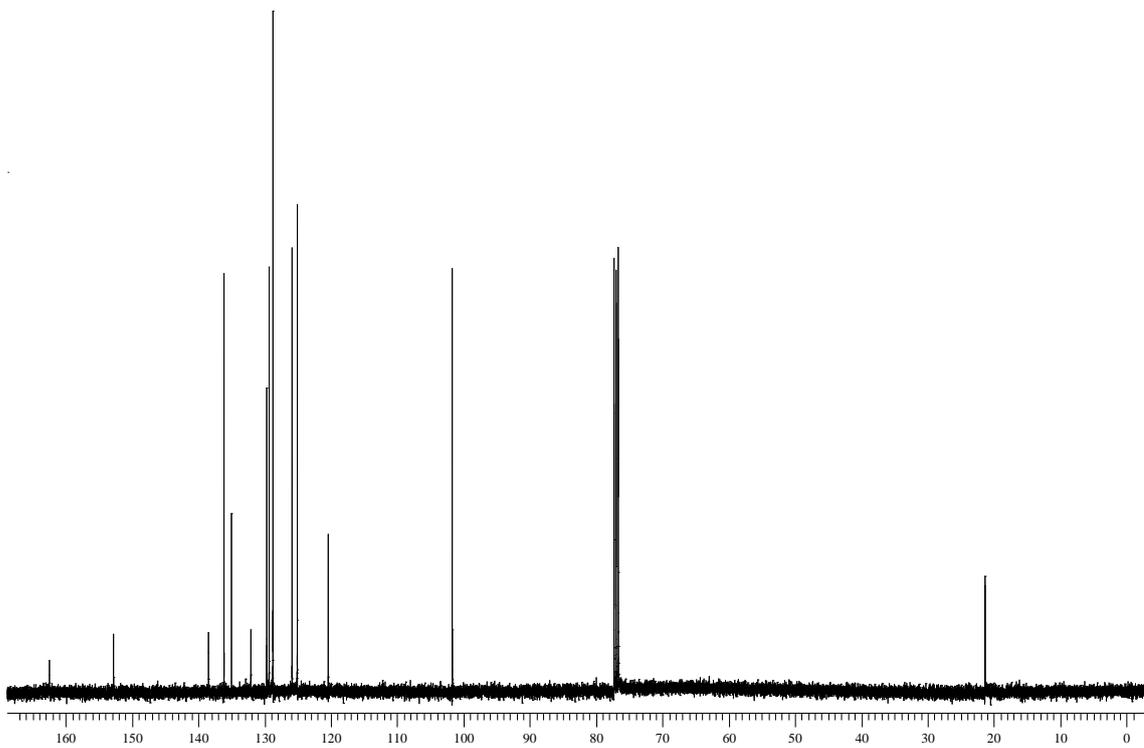


Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4i** em CDCl_3 a 100 MHz

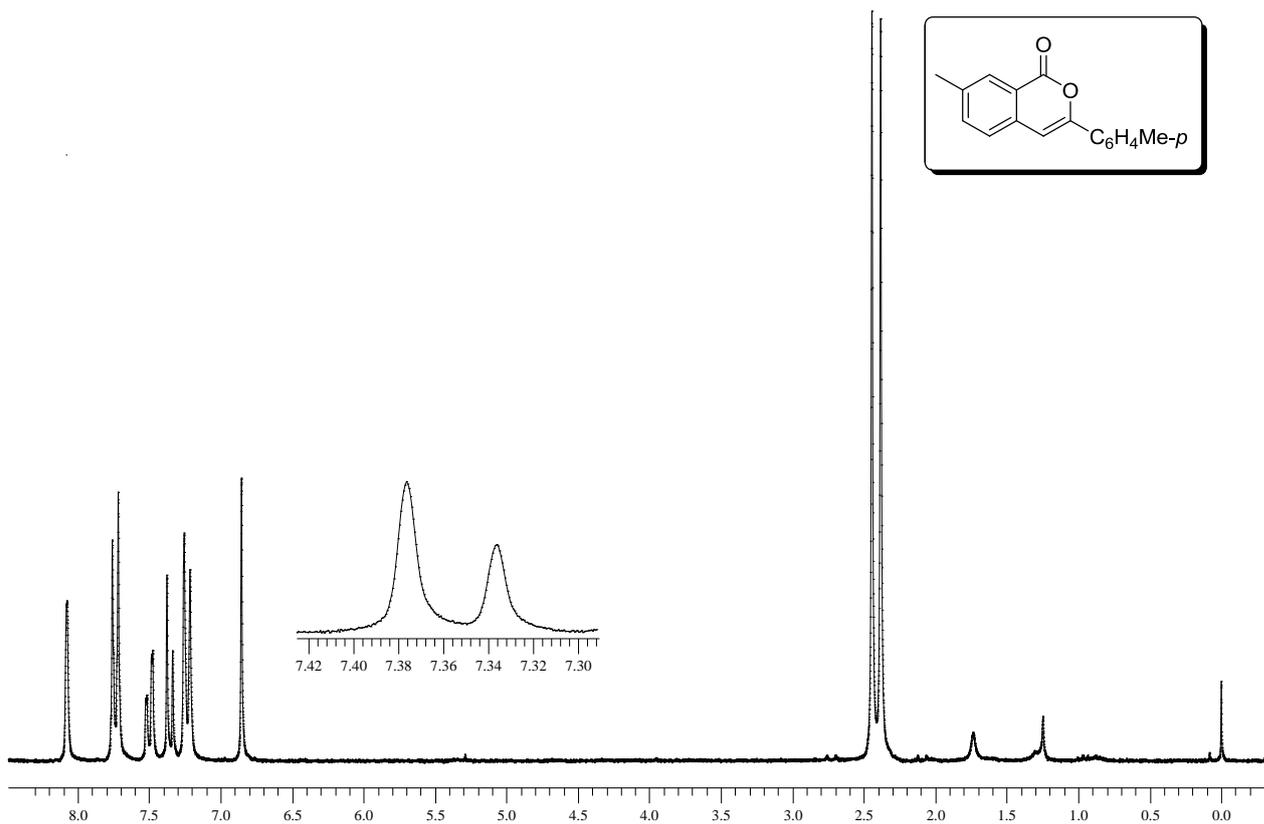


Figura 26: Espectro de RMN ^1H do composto 4j em CDCl_3 a 200 MHz

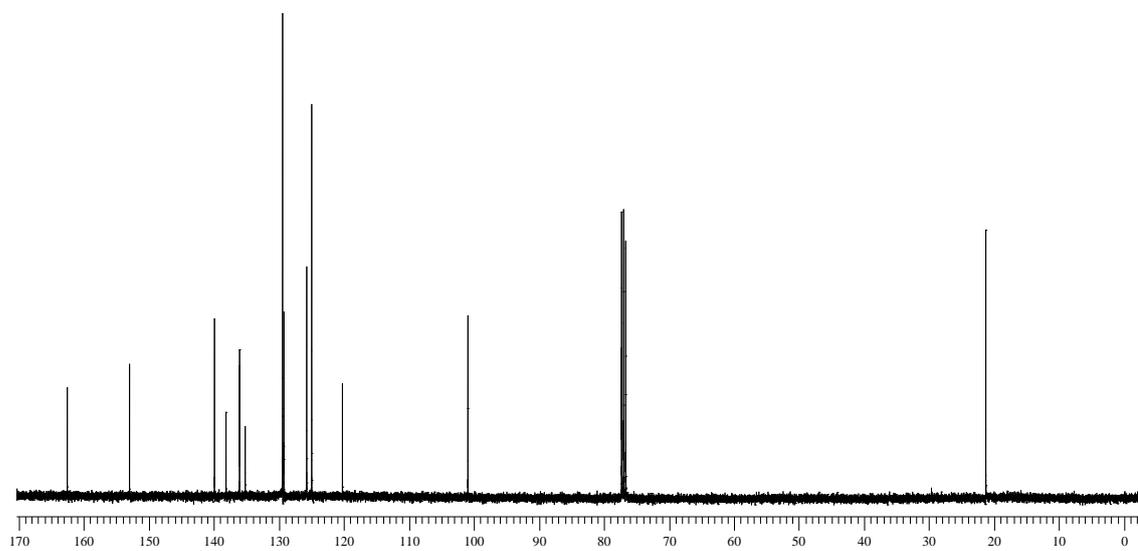


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4j em CDCl_3 a 100 MHz

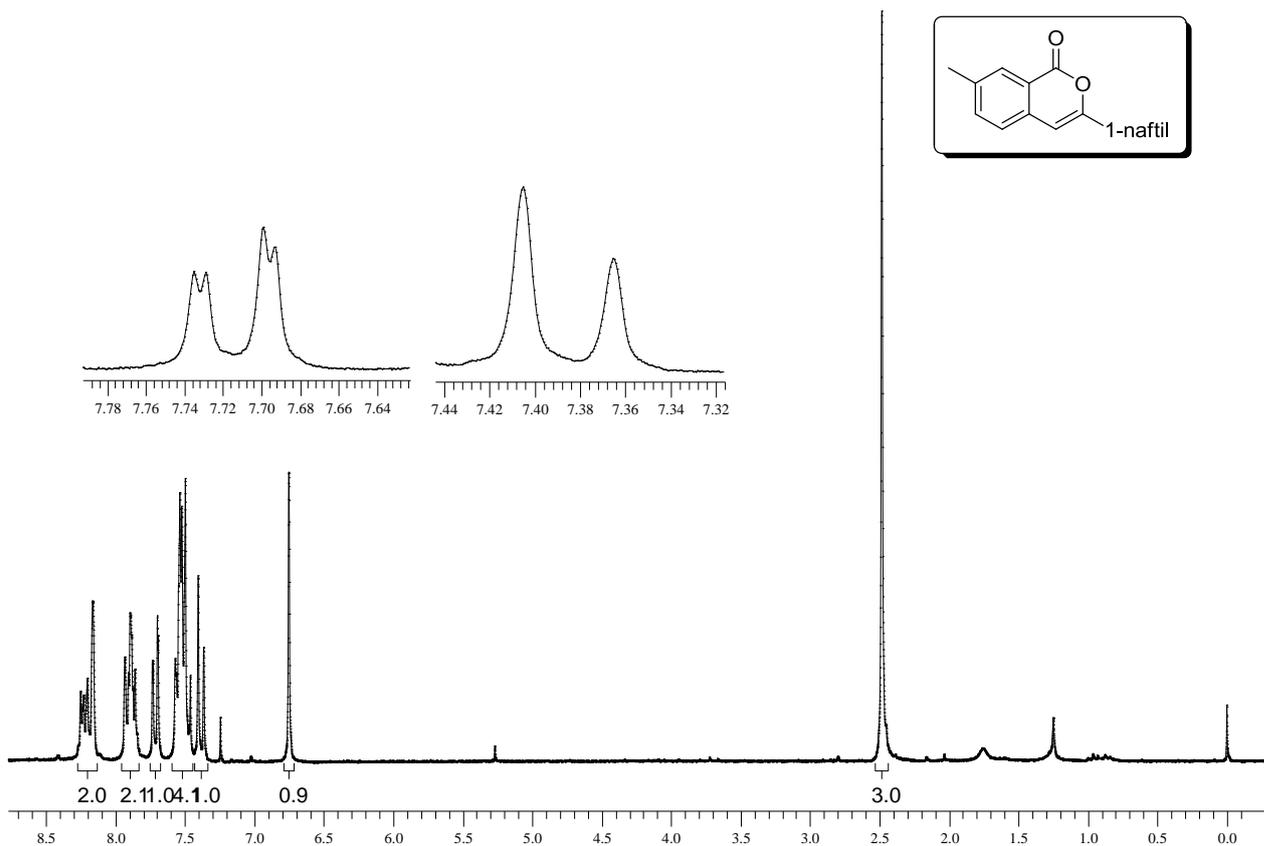


Figura 28: Espectro de RMN ^1H do composto **4k** em CDCl_3 a 200 MHz

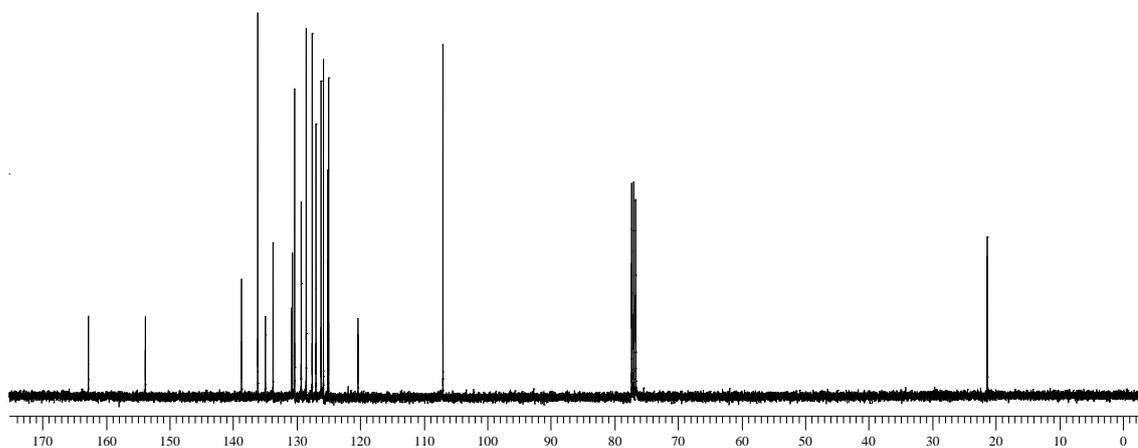


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4k** em CDCl_3 a 100 MHz

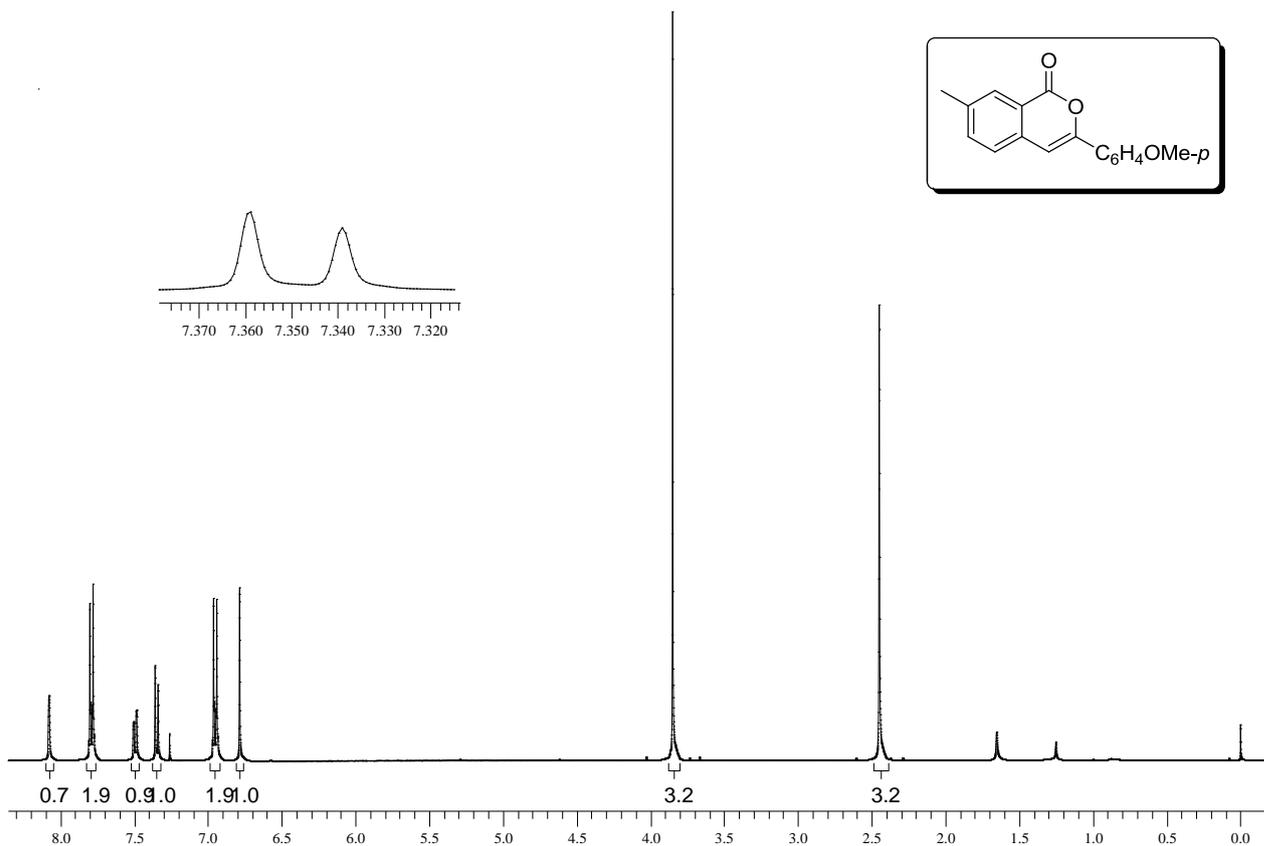


Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto **4I** em CDCl_3 a 400 MHz

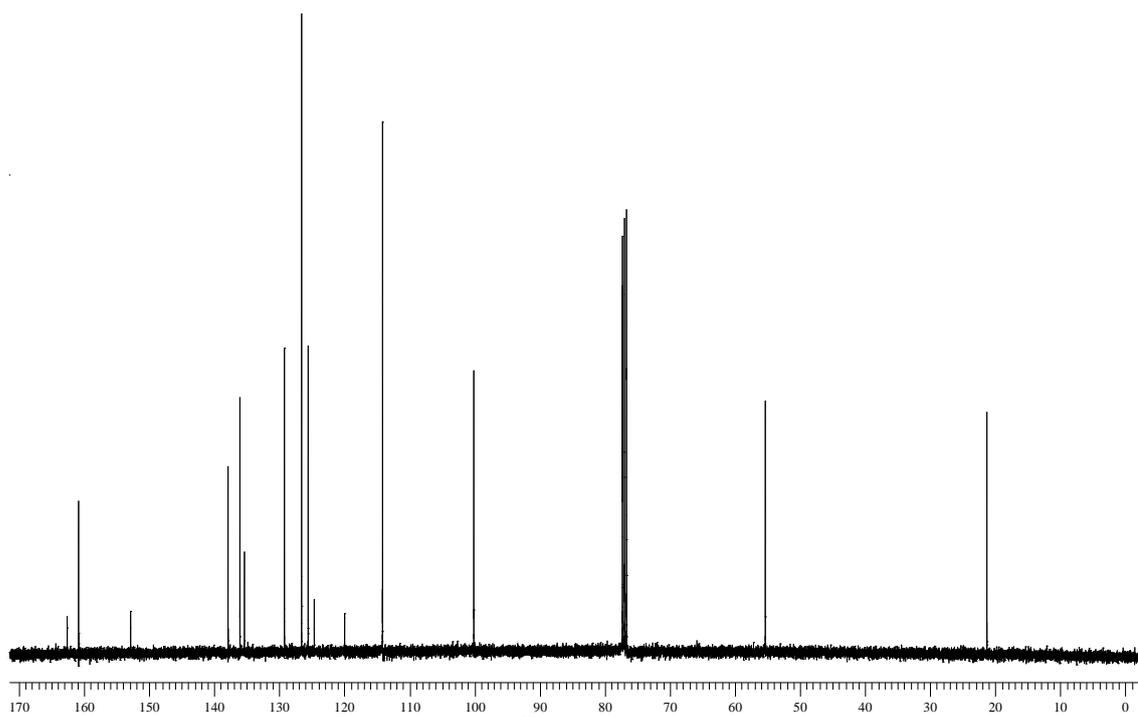
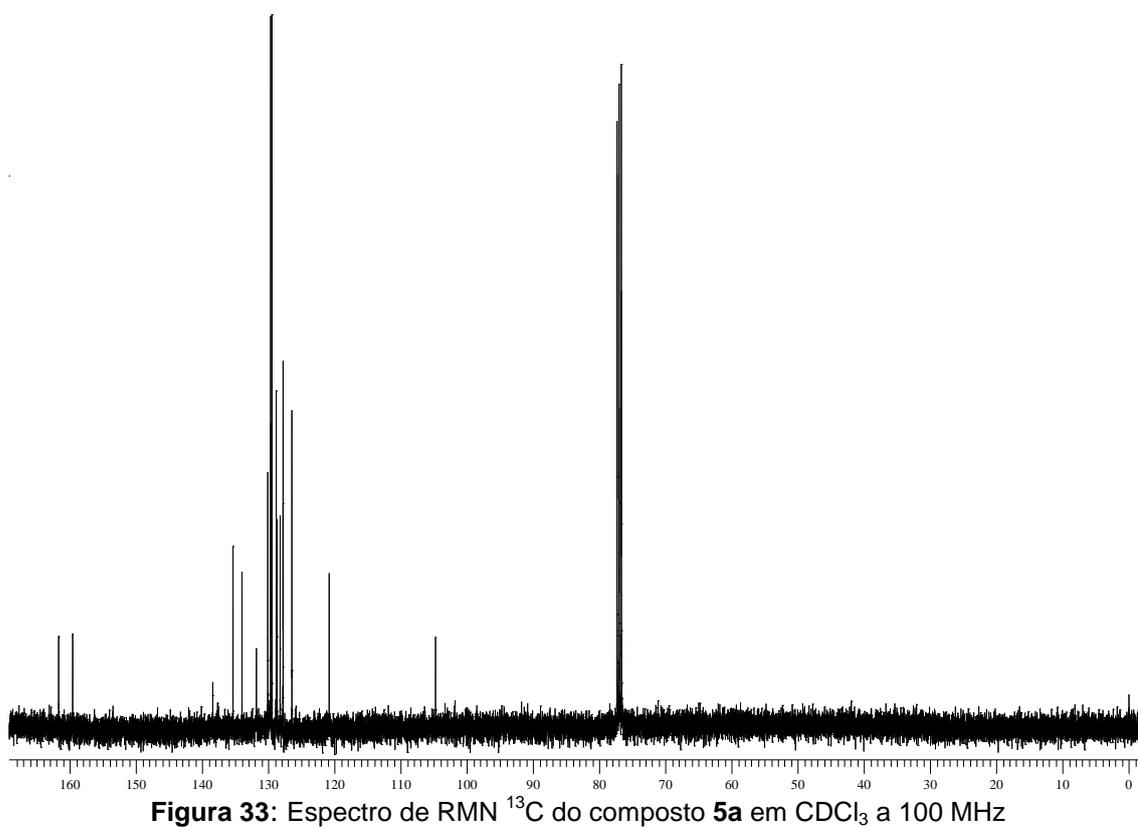
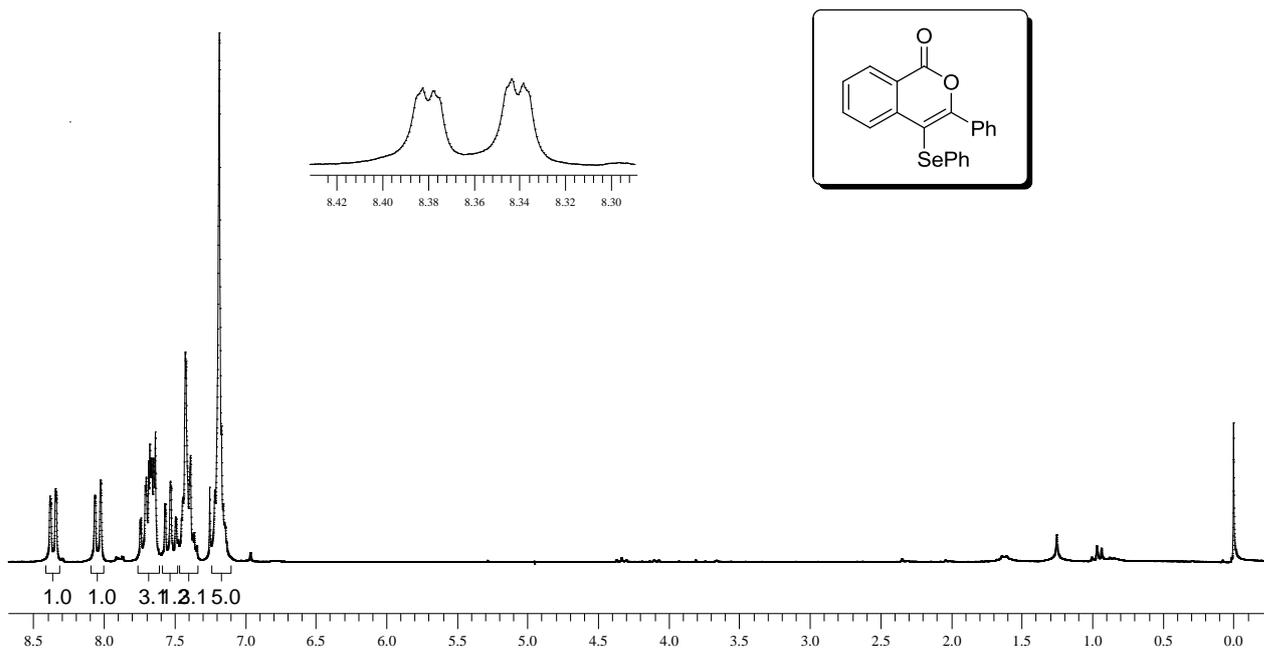


Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4I** em CDCl_3 a 100 MHz



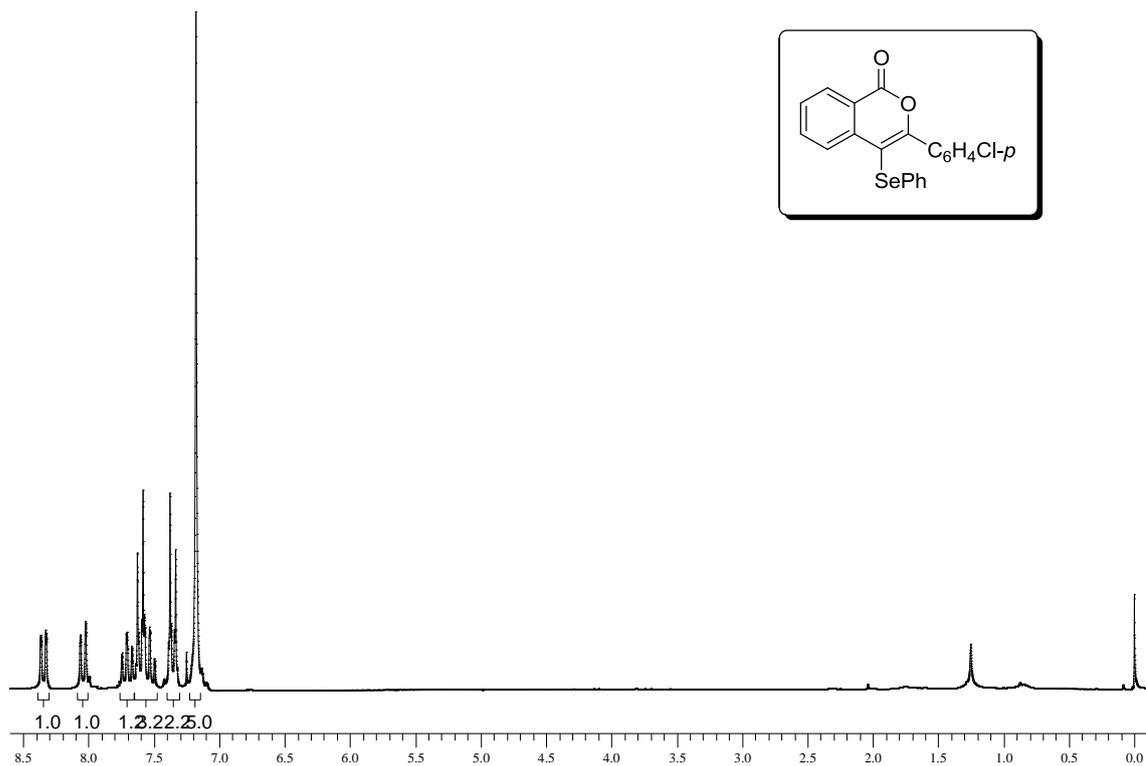


Figura 34: Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 200 MHz

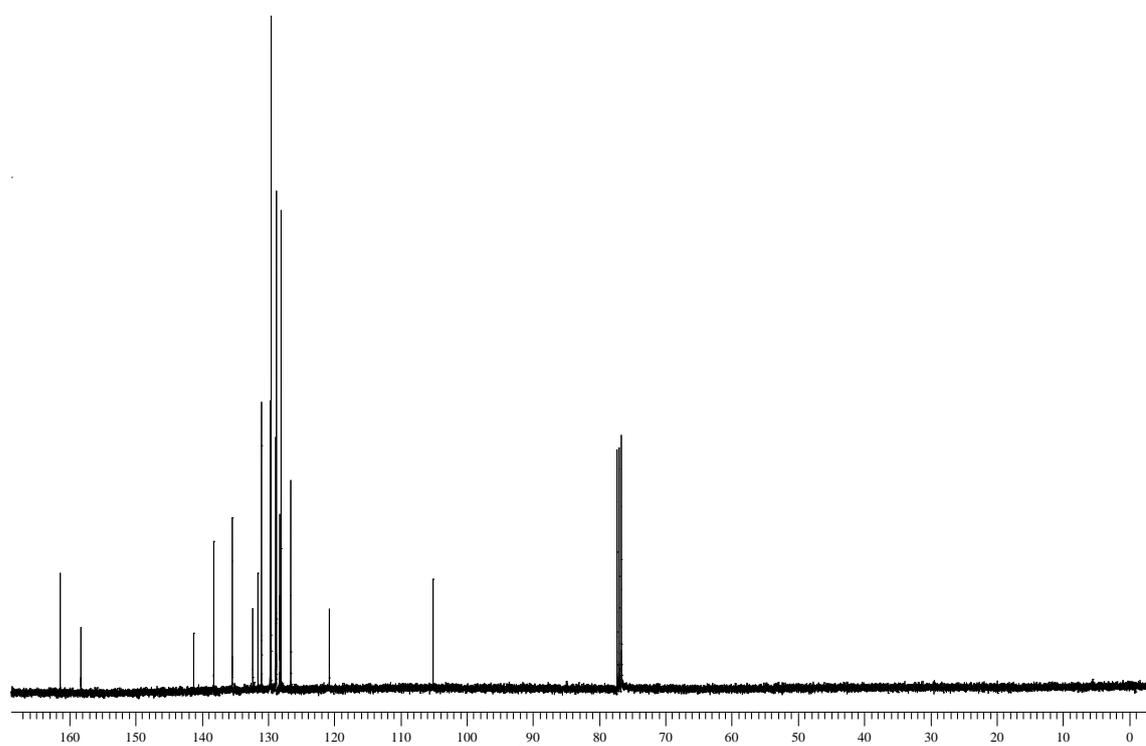


Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz

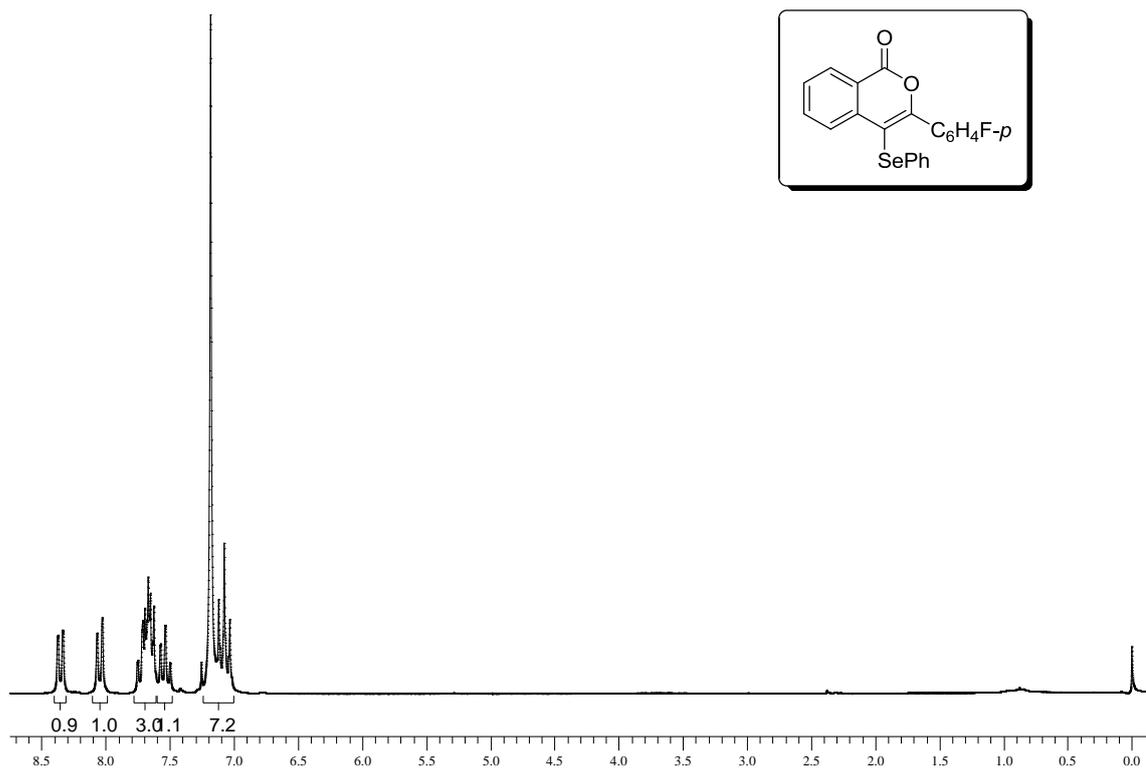


Figura 36: Espectro de RMN ^1H do composto 5c em CDCl_3 a 400 MHz

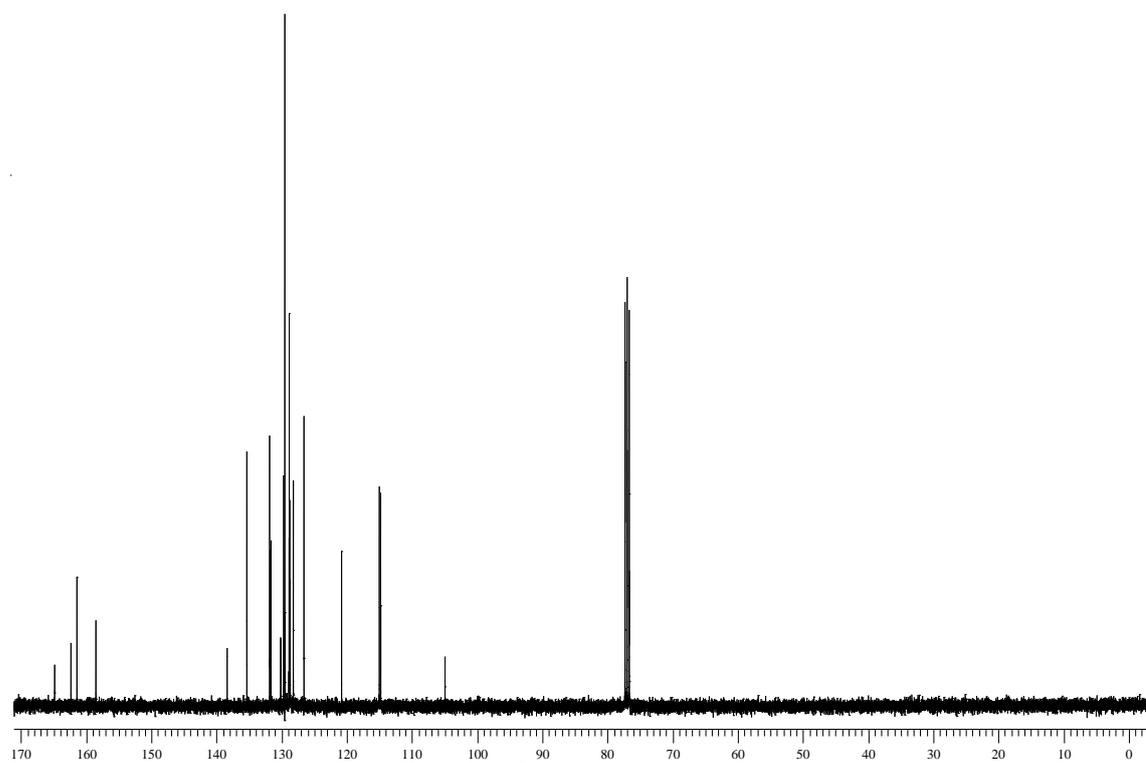
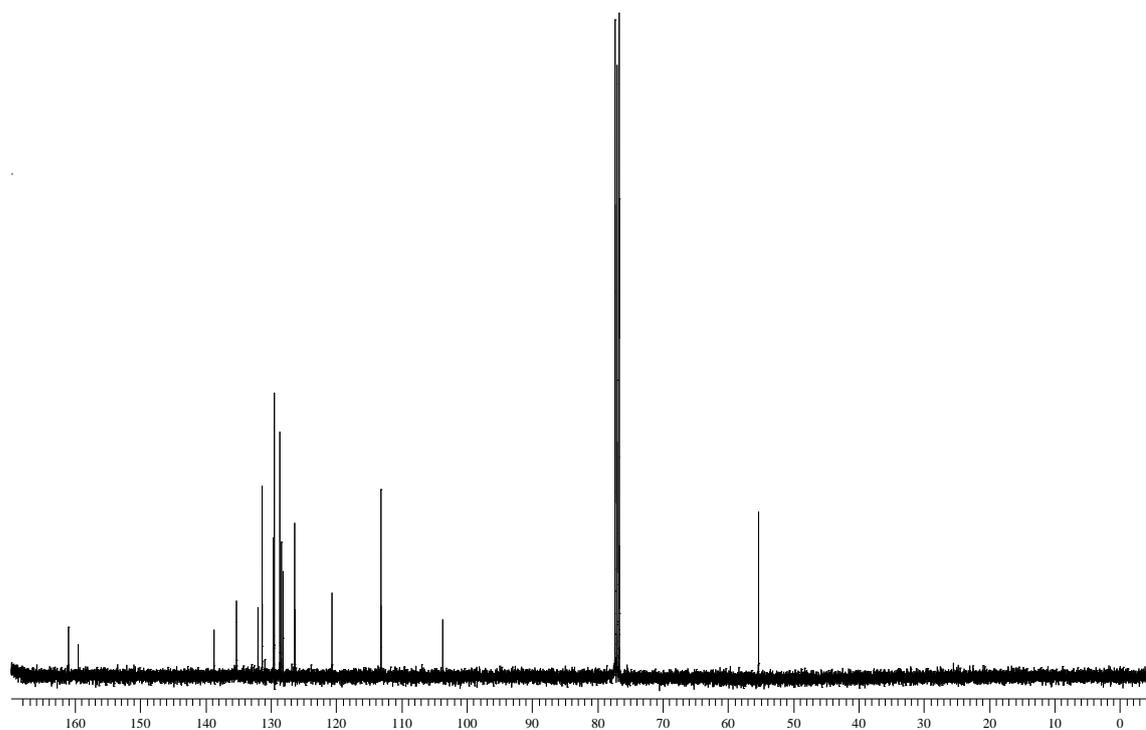
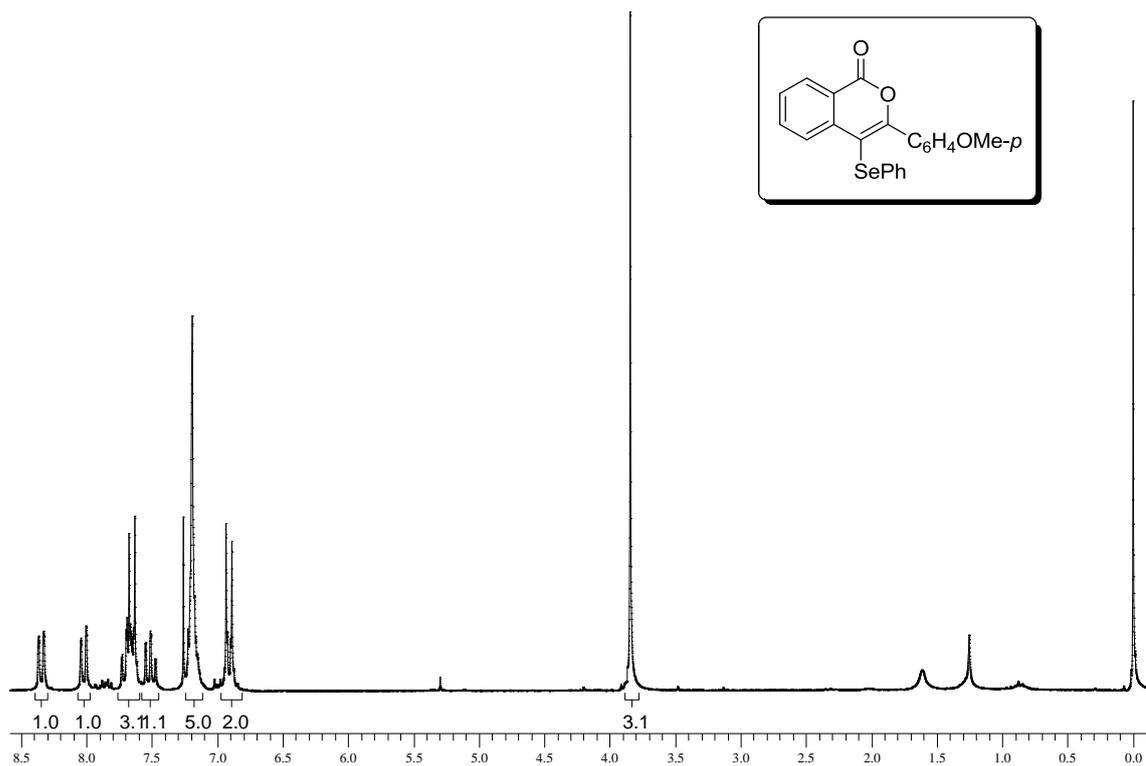


Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c em CDCl_3 a 100 MHz



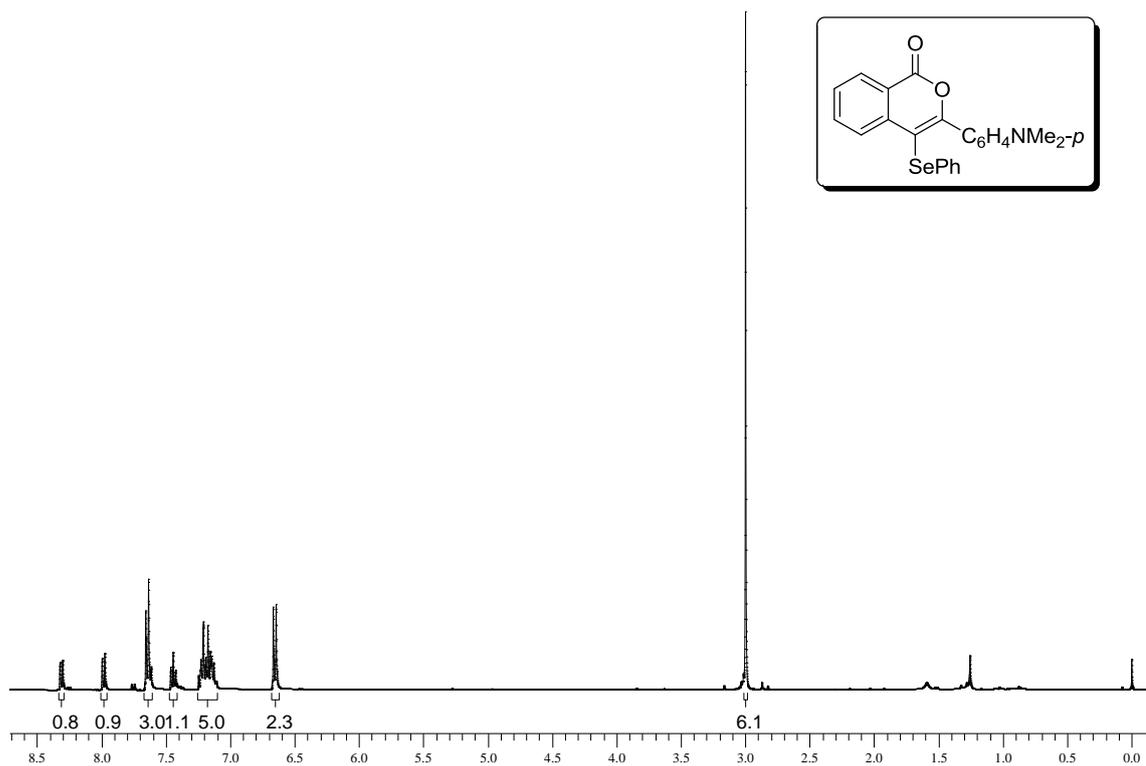


Figura 40: Espectro de RMN ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 400 MHz

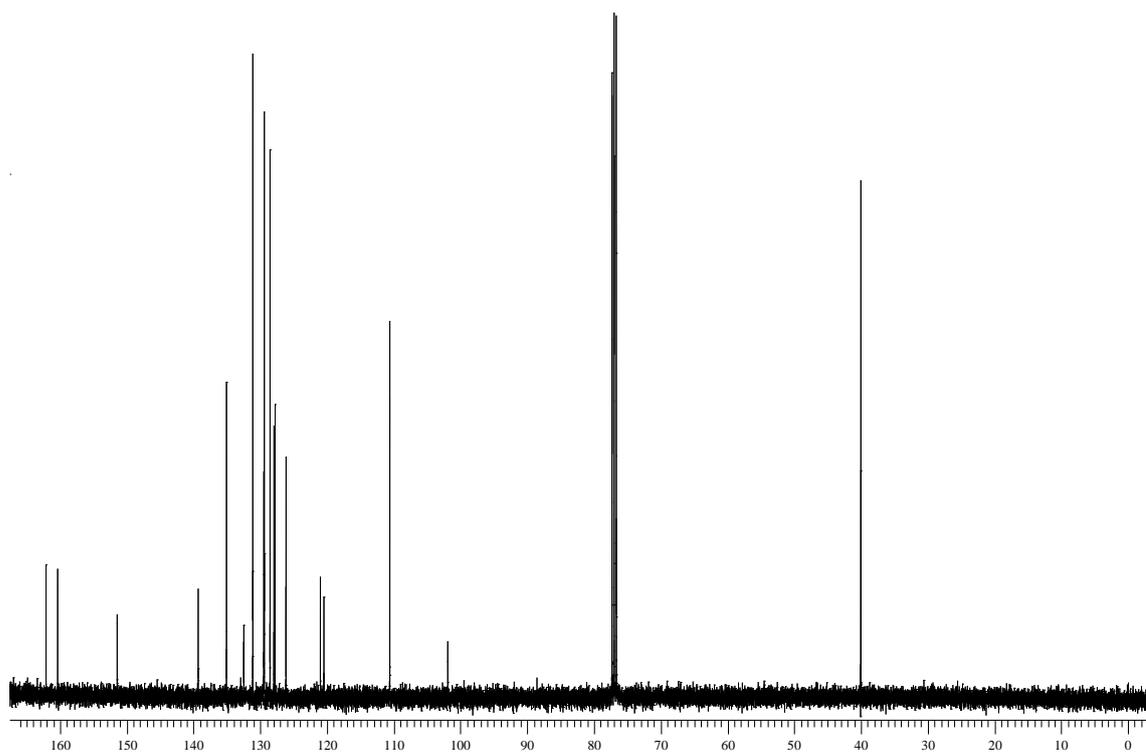


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz

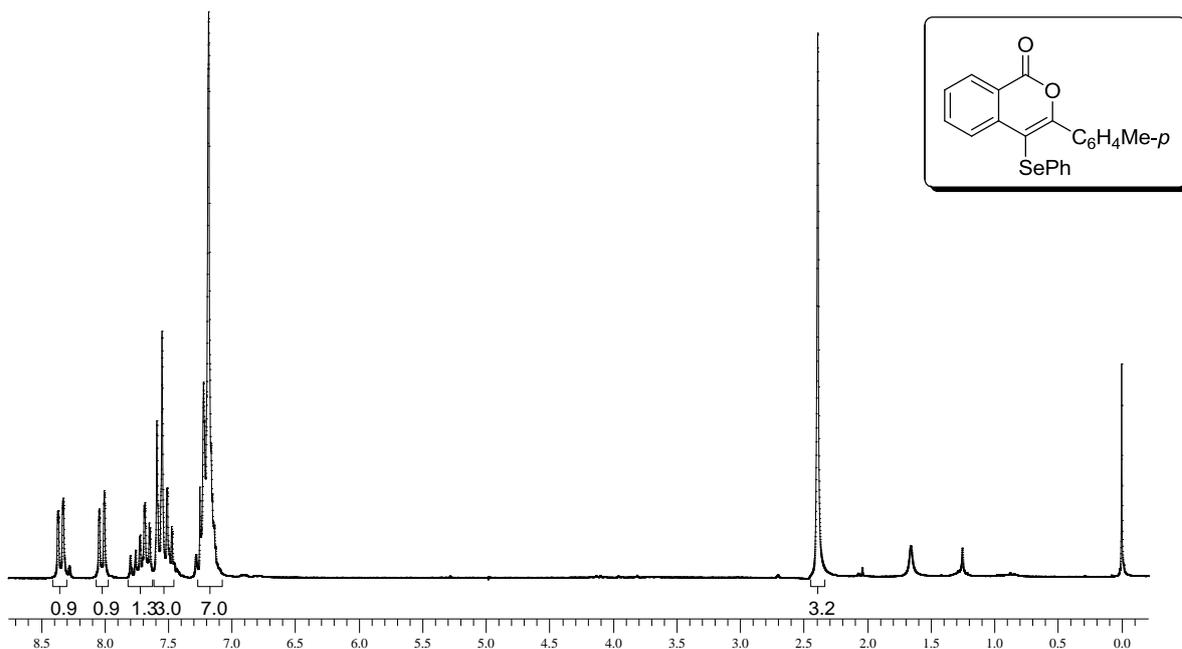


Figura 42: Espectro de RMN ^1H do composto 5f em CDCl_3 a 200 MHz

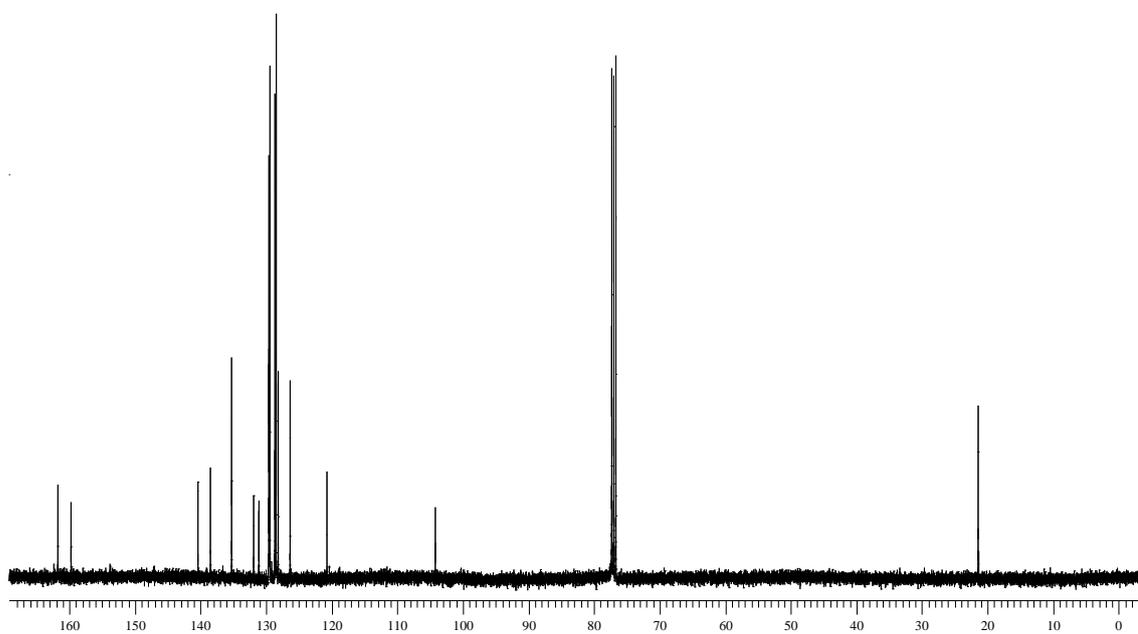


Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5f em CDCl_3 a 100 MHz

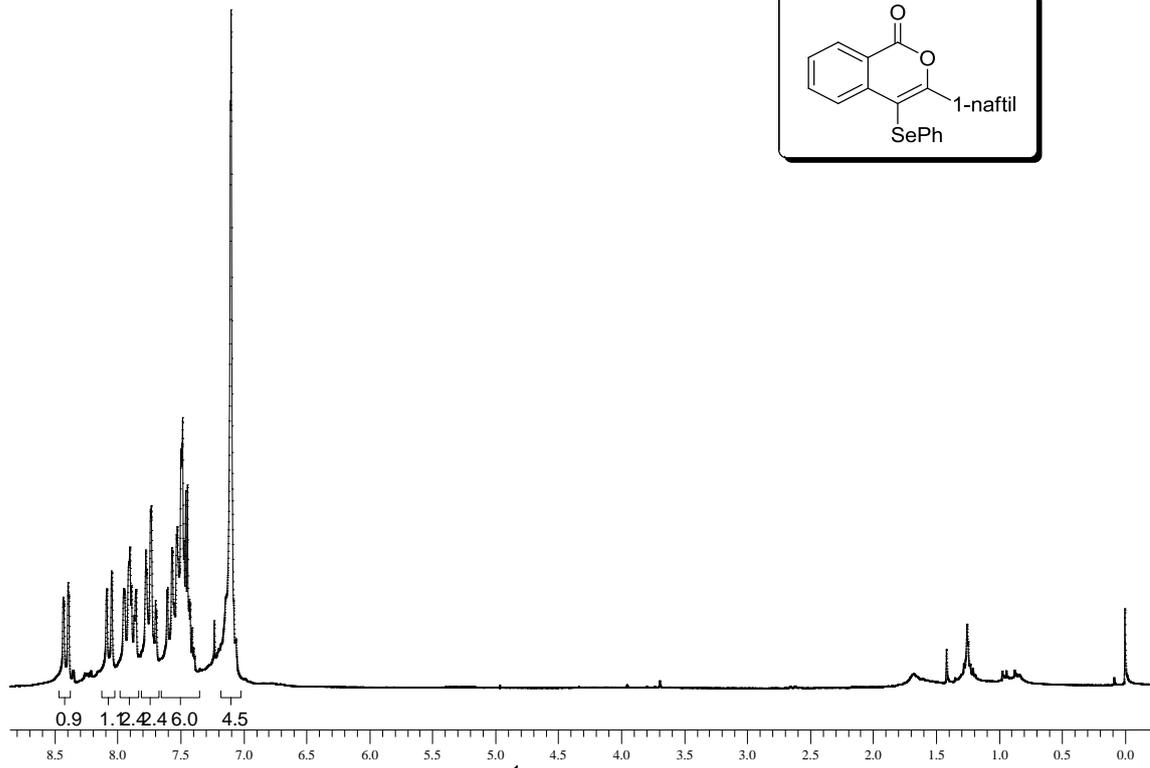
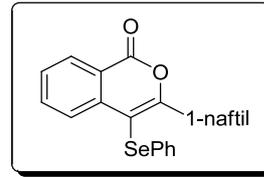


Figura 44: Espectro de RMN ^1H do composto **5g** em CDCl_3 a 200 MHz

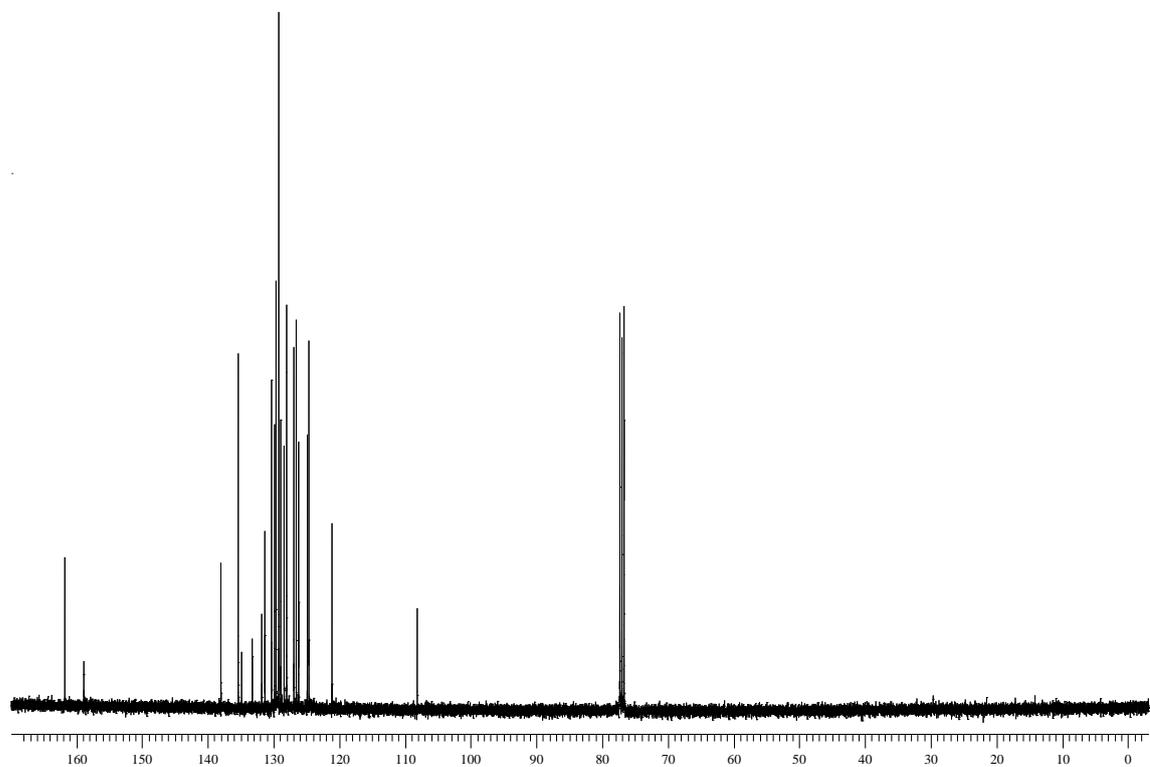
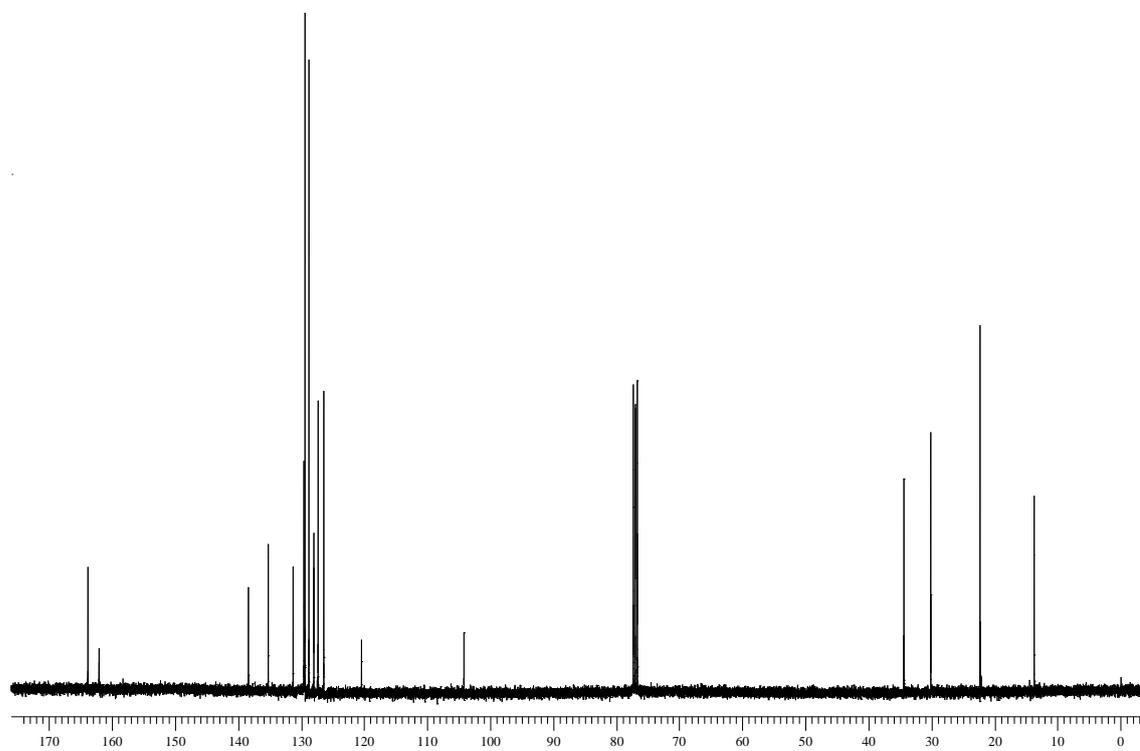
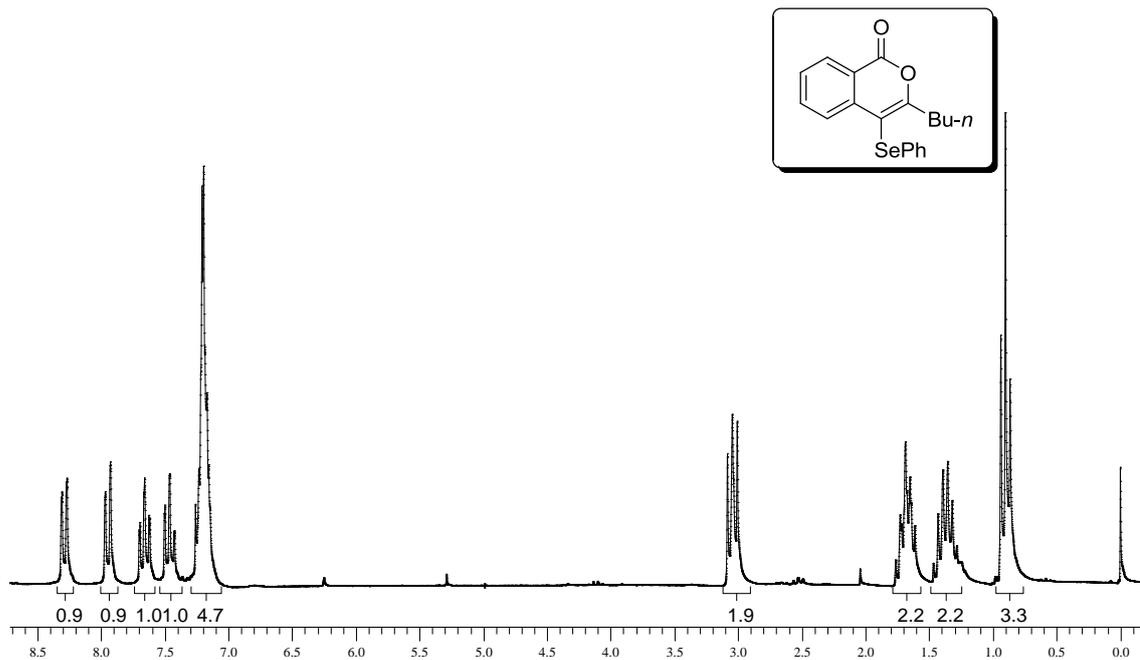
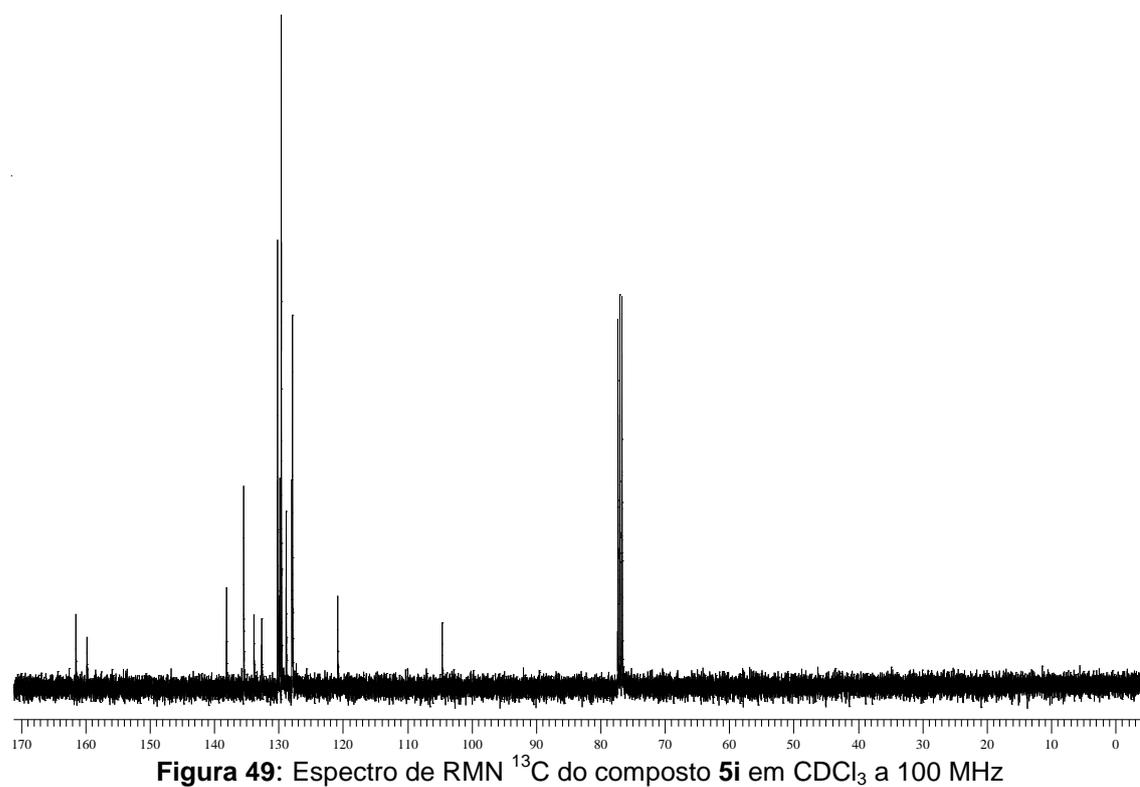
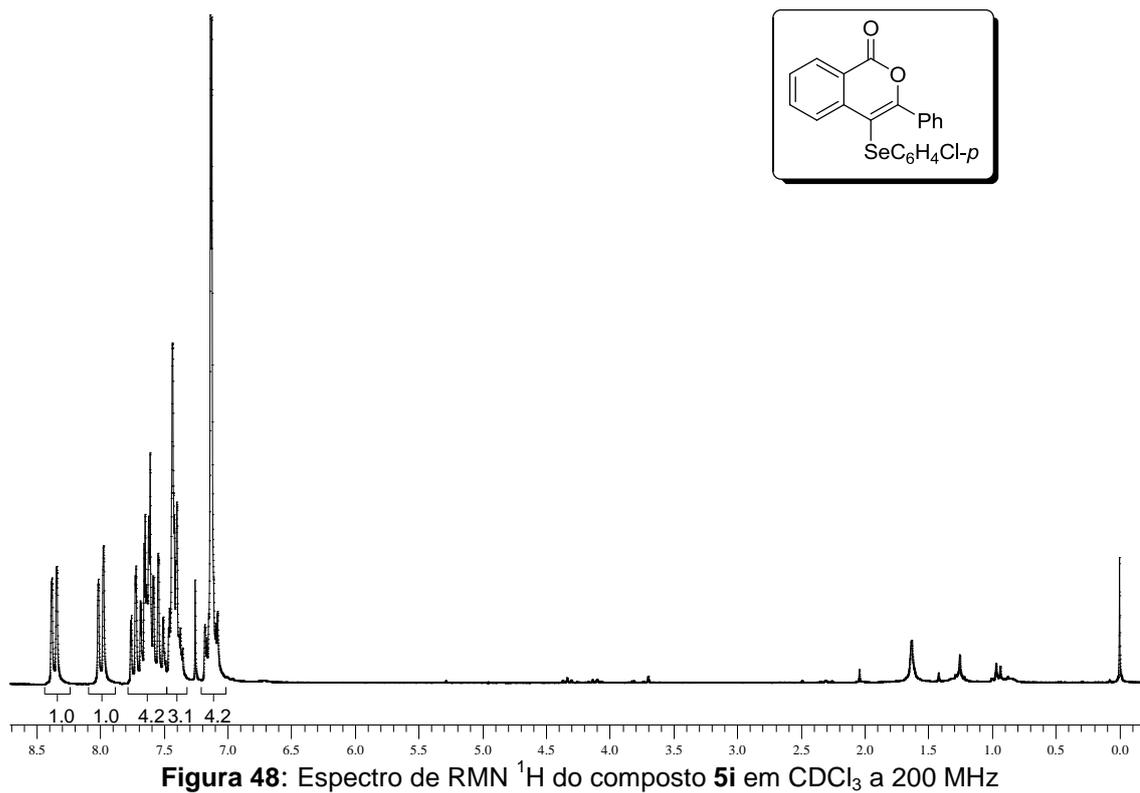


Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5g** em CDCl_3 a 100 MHz





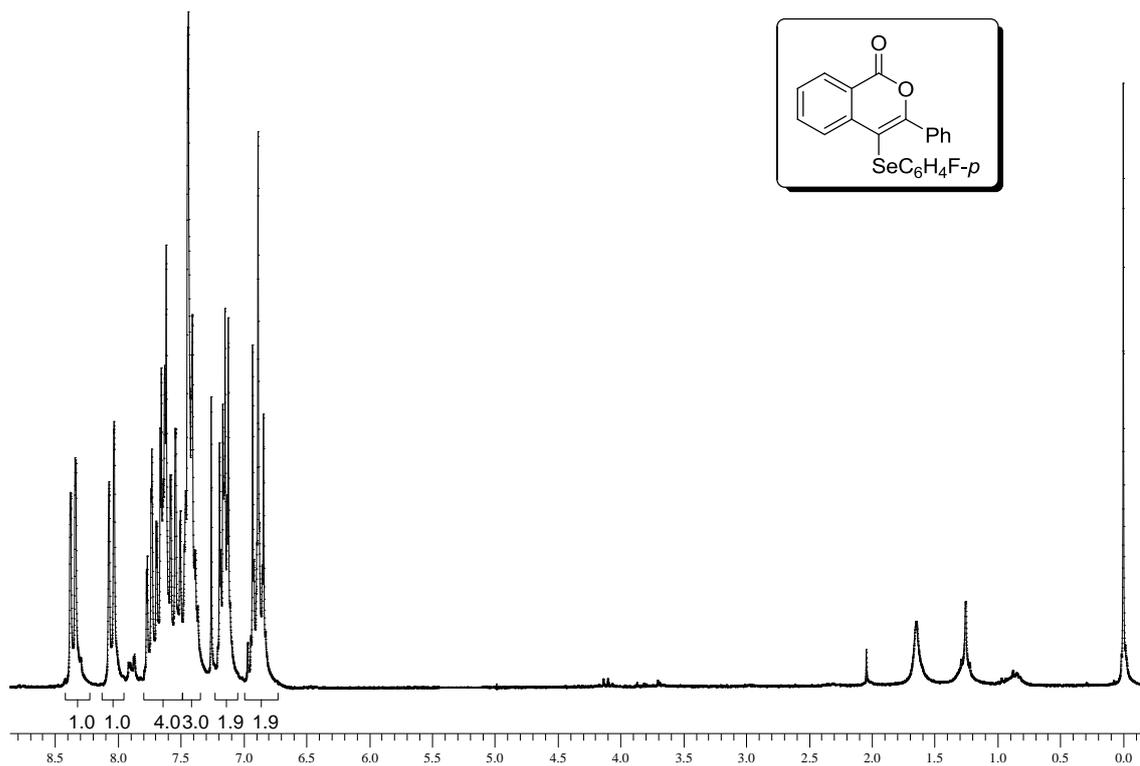


Figura 50: Espectro de RMN ¹H do composto 5j em CDCl₃ a 200 MHz

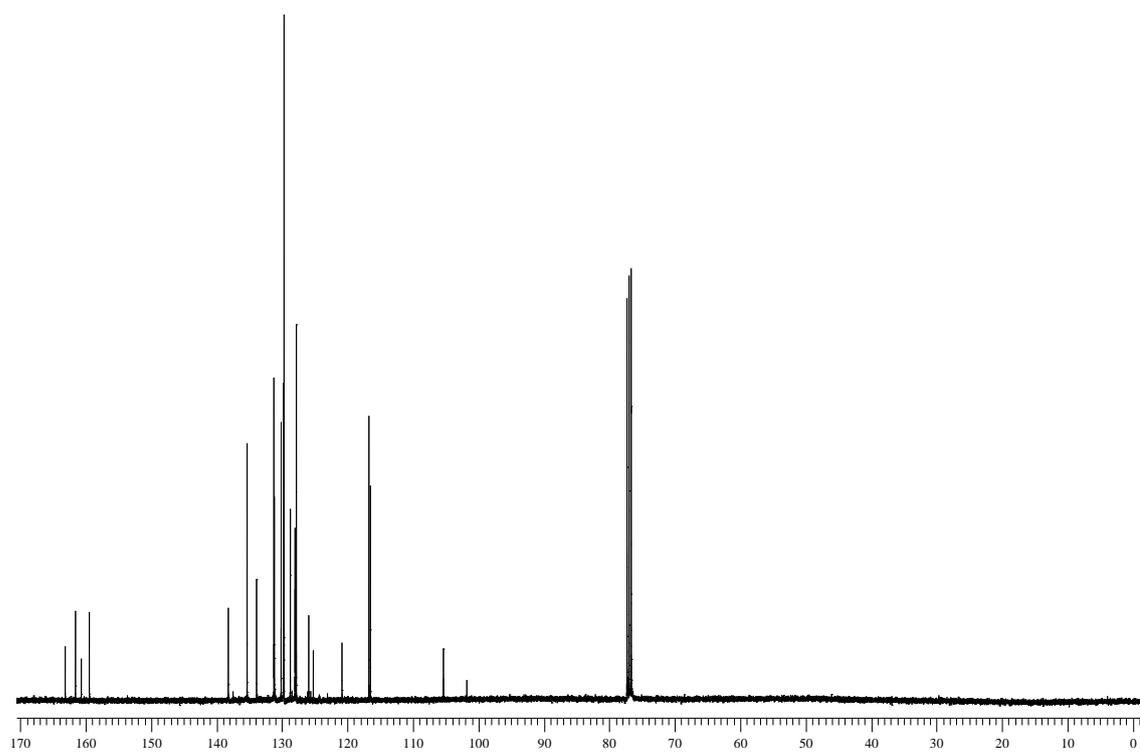


Figura 51: Espectro de RMN ¹³C do composto 5j em CDCl₃ a 100 MHz

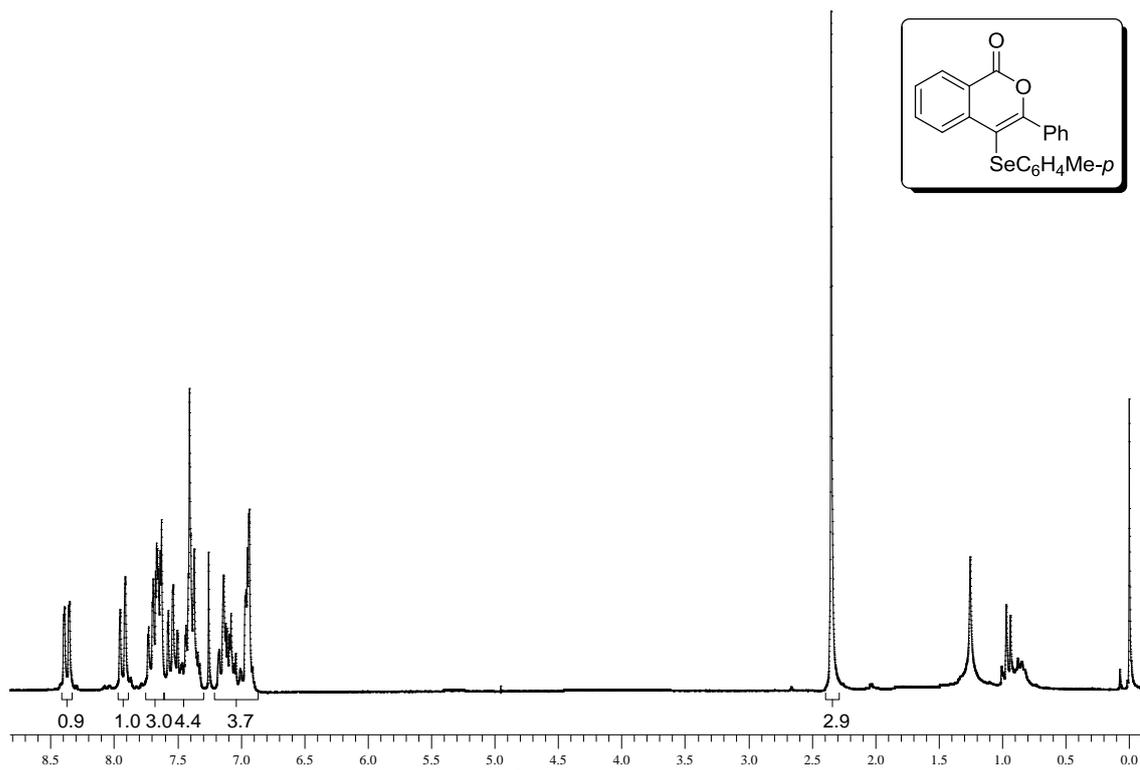


Figura 52: Espectro de RMN ^1H do composto **5k** em CDCl_3 a 200 MHz

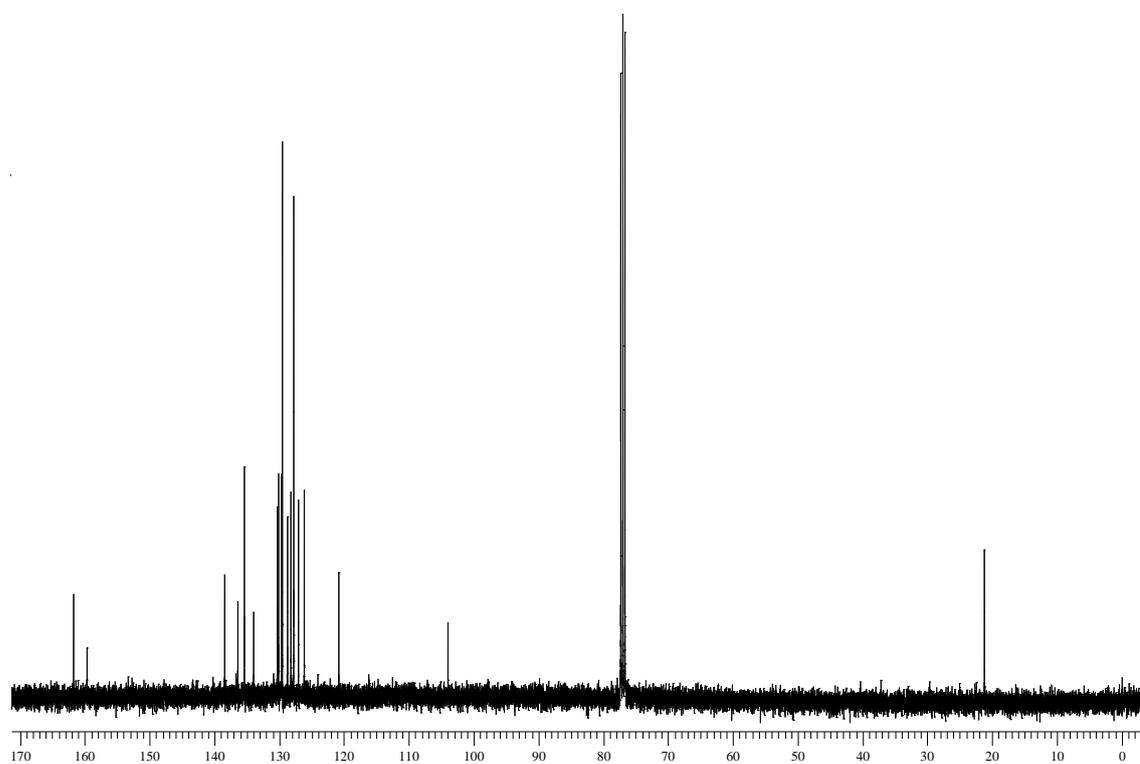
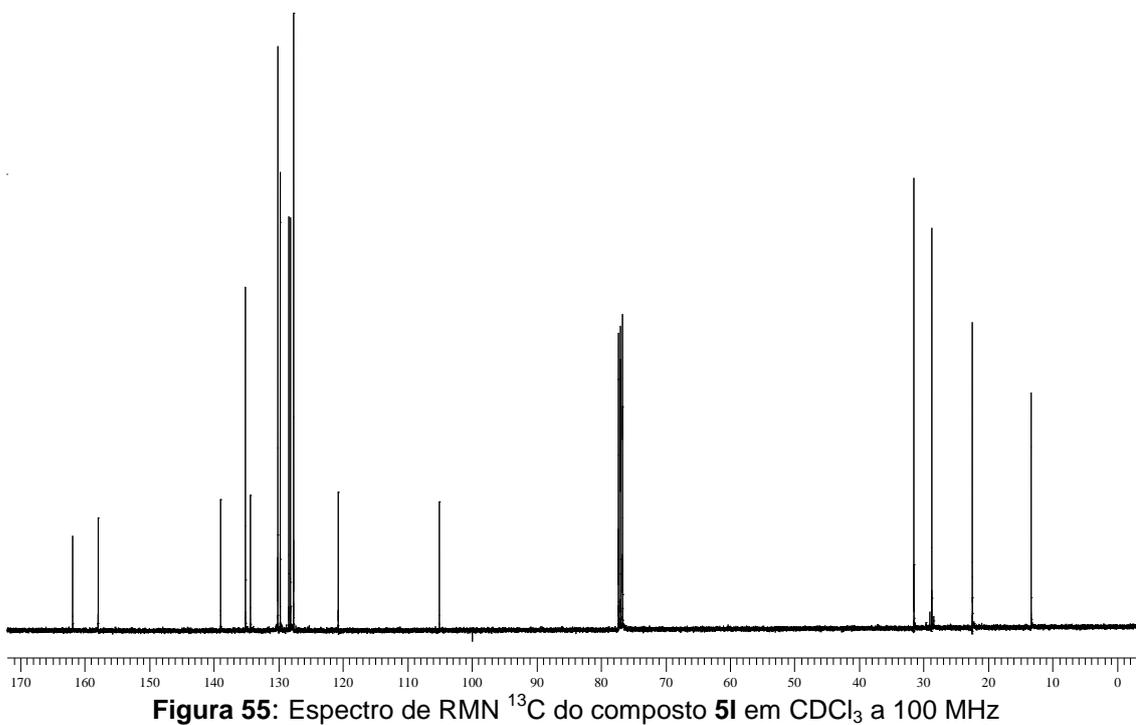
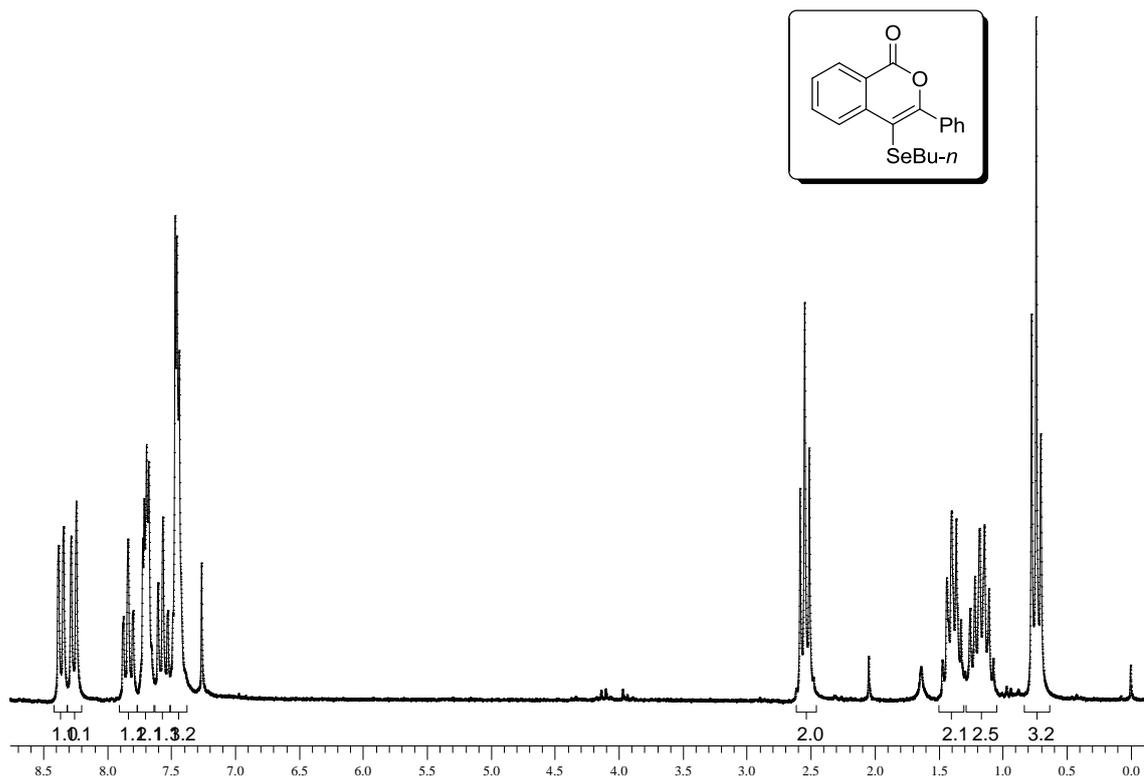
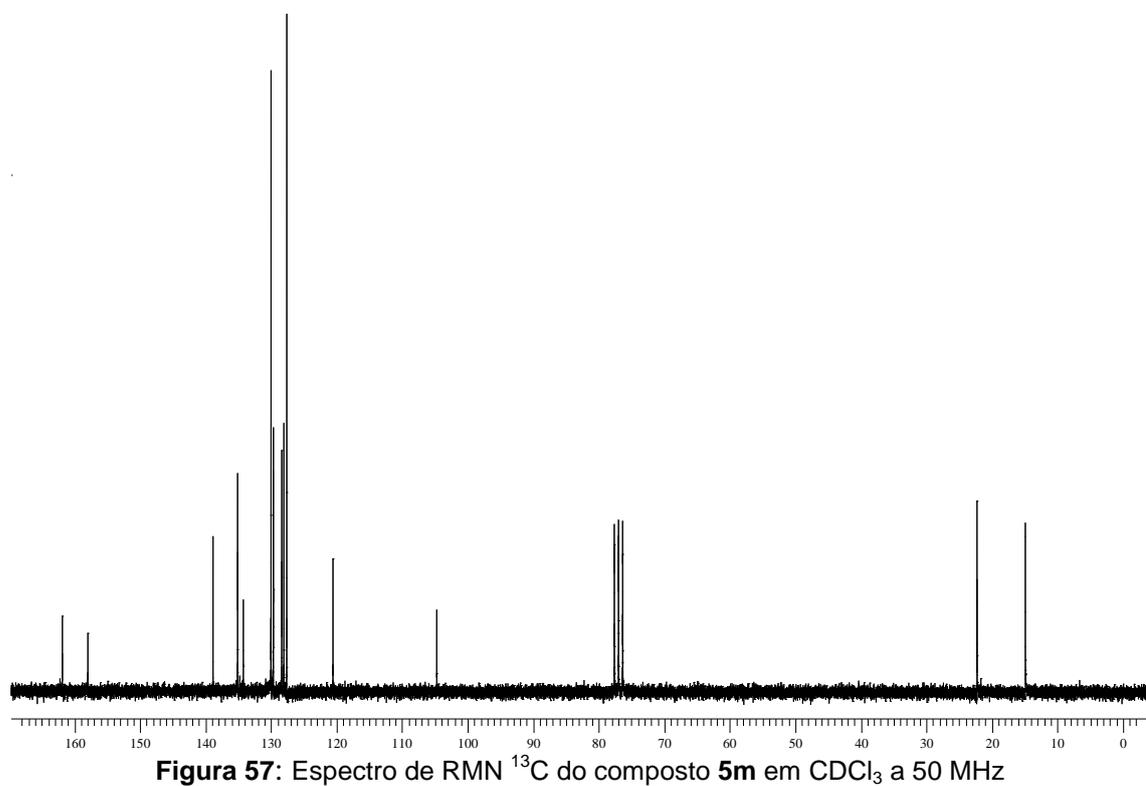
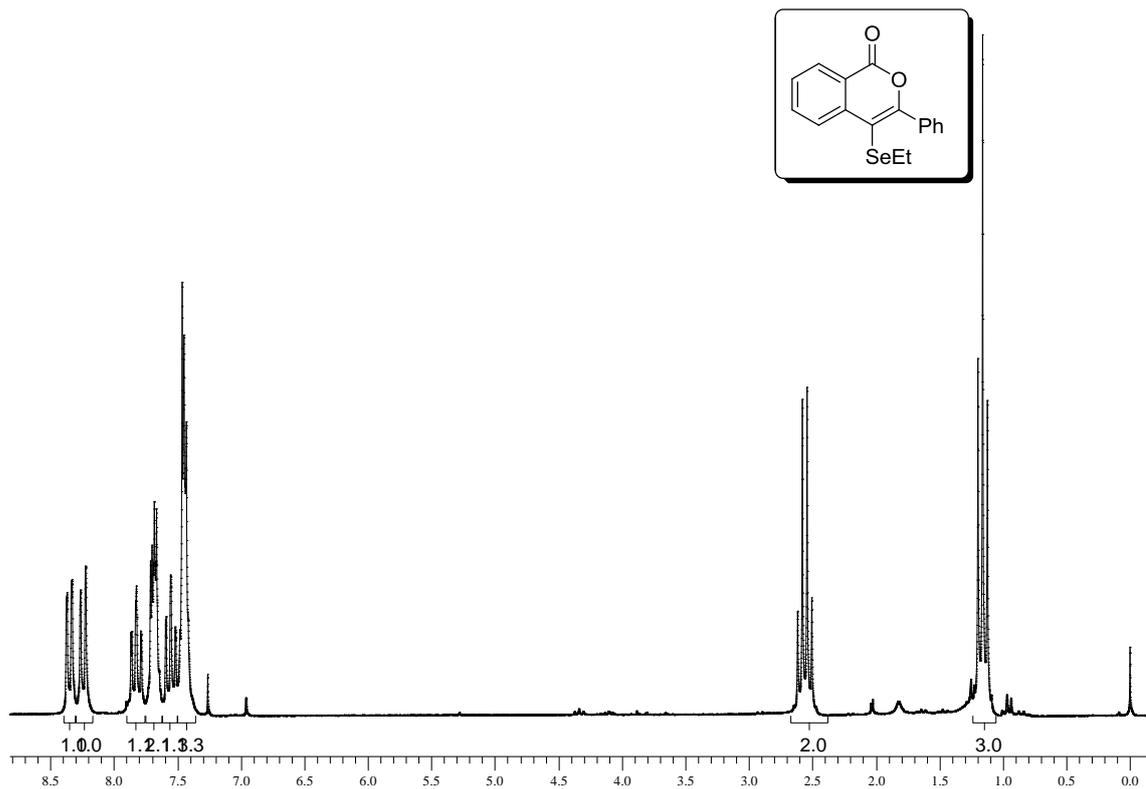


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5k** em CDCl_3 a 100 MHz





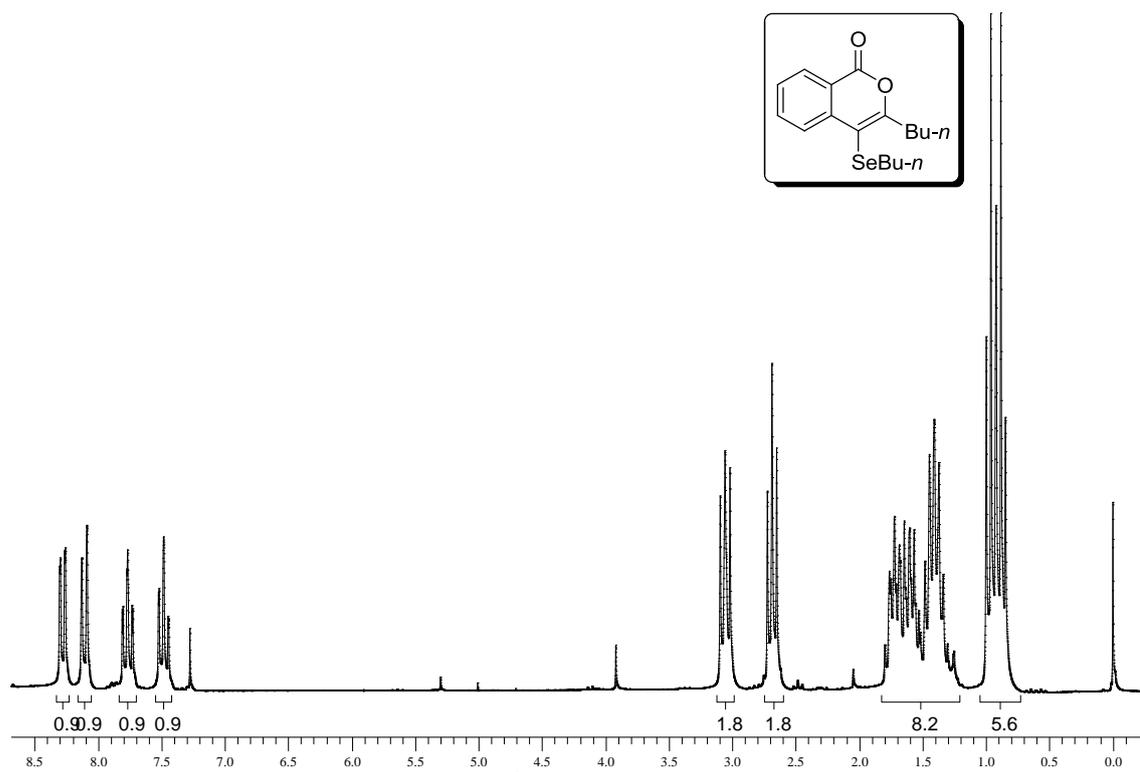


Figura 58: Espectro de RMN ^1H do composto **5n** em CDCl_3 a 200 MHz

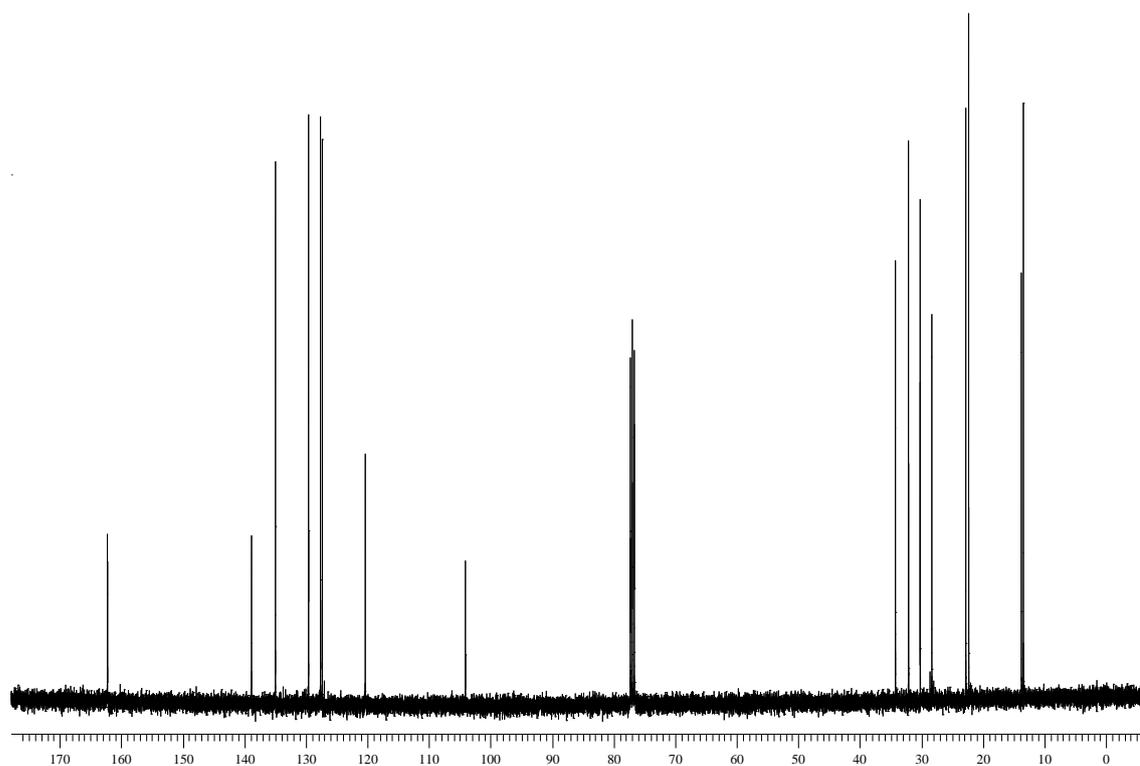
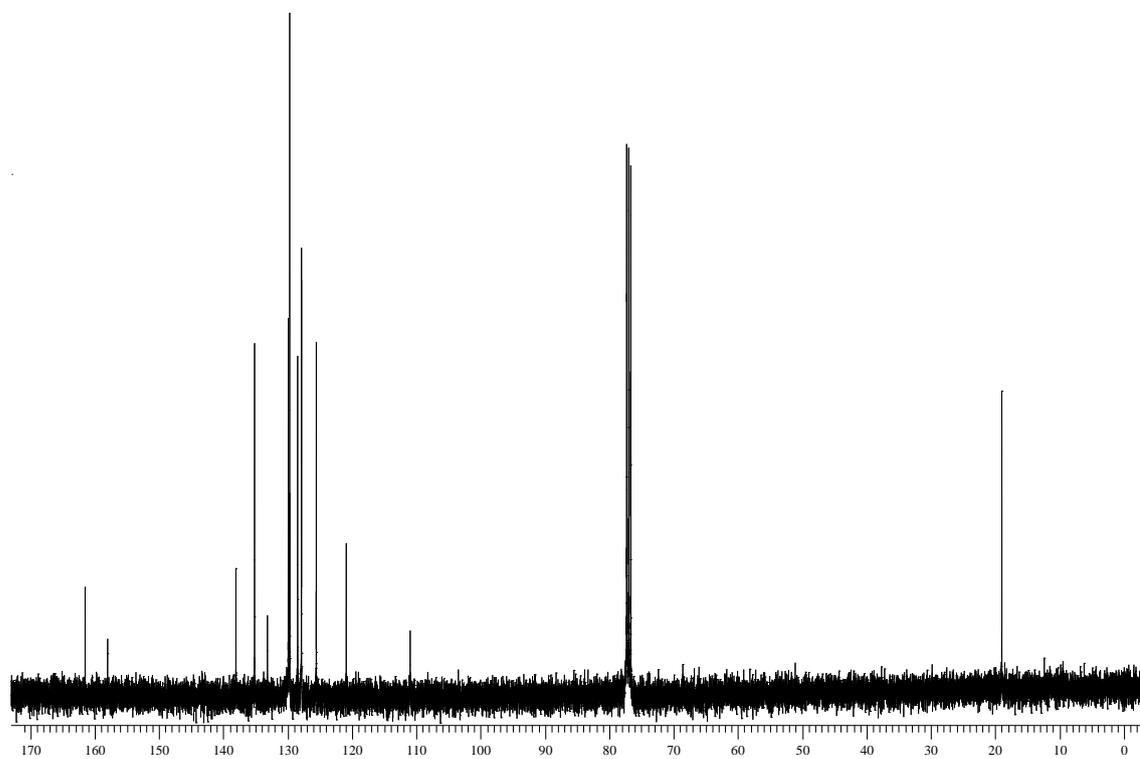
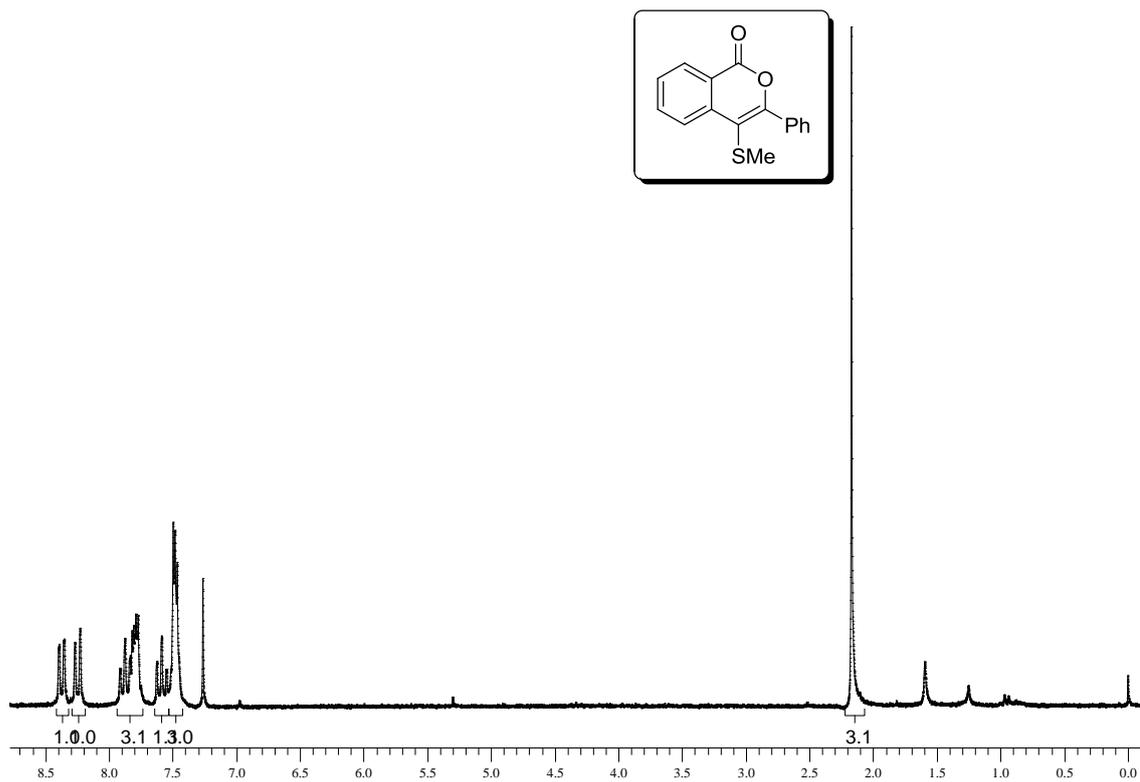


Figura 59: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5n** em CDCl_3 a 100 MHz



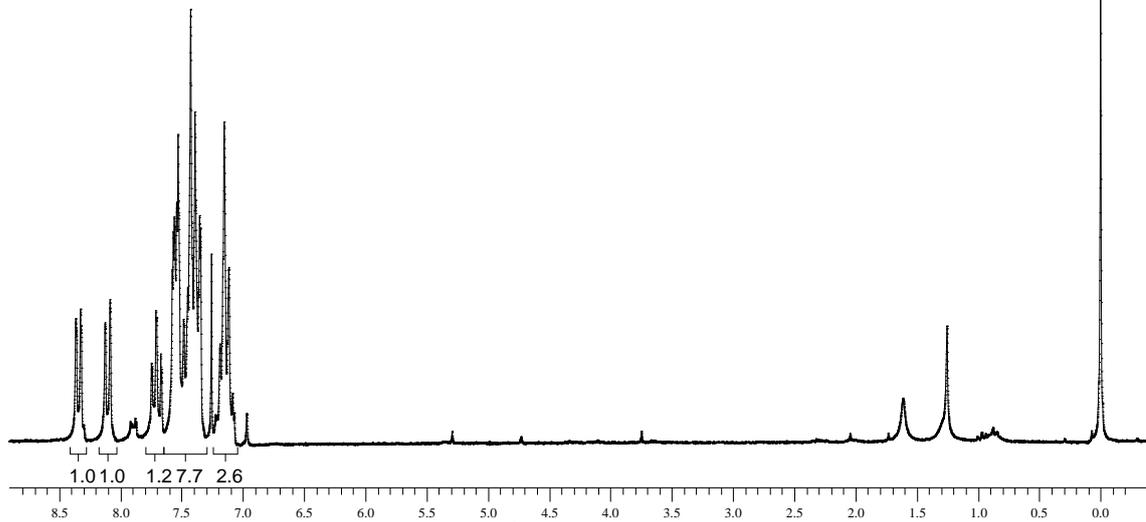
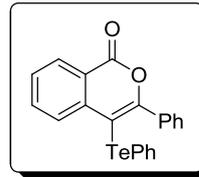


Figura 62: Espectro de RMN ^1H do composto **5p** em CDCl_3 a 200 MHz

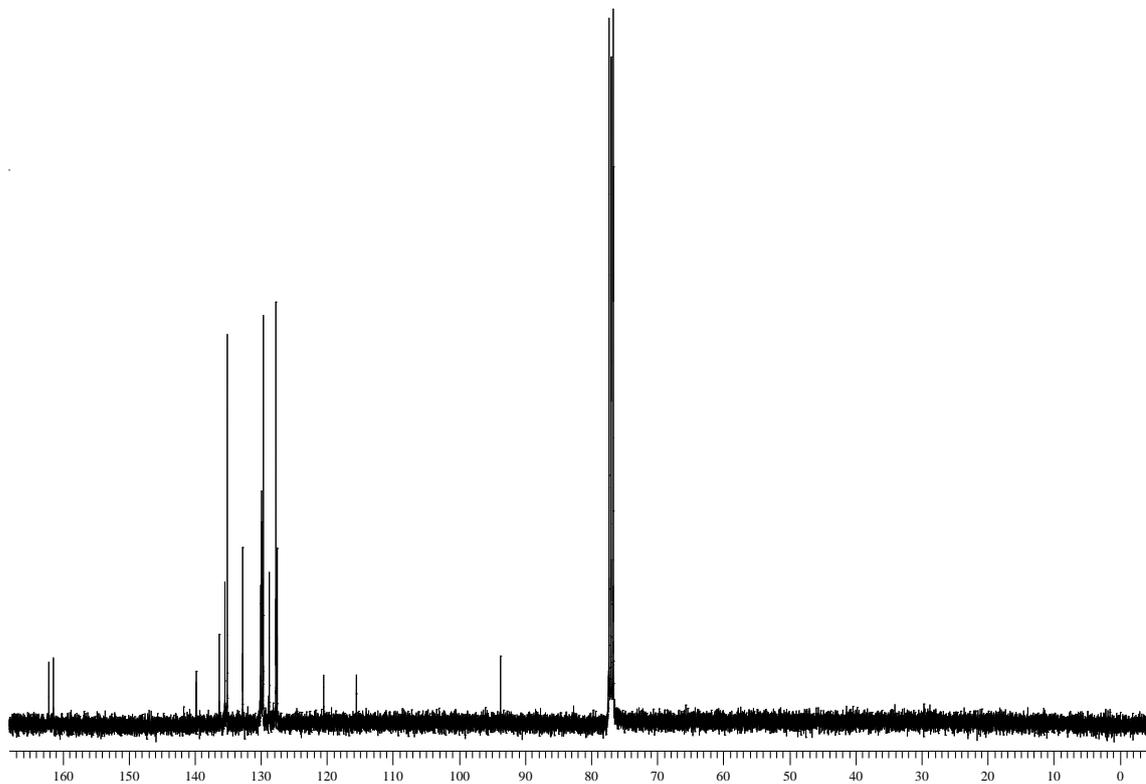


Figura 63: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5p** em CDCl_3 a 100 MHz

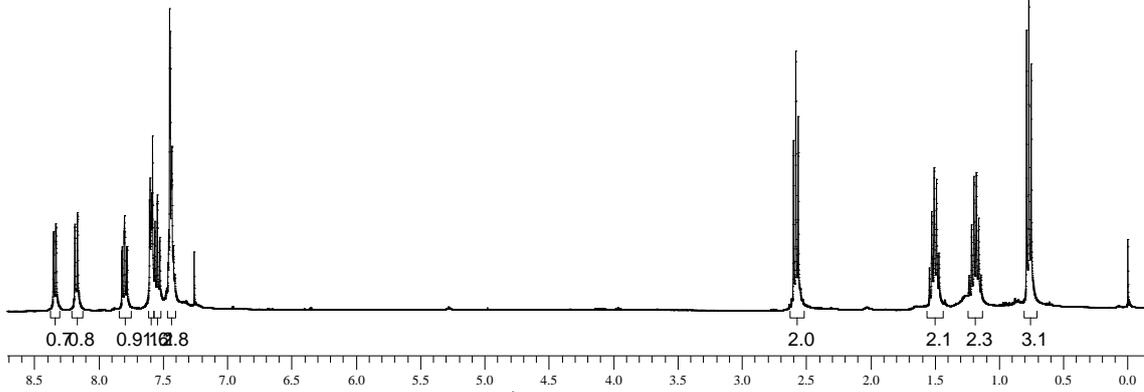
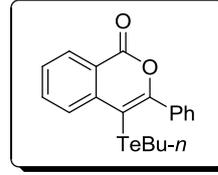


Figura 64: Espectro de RMN ¹H do composto 5q em CDCl₃ a 400 MHz

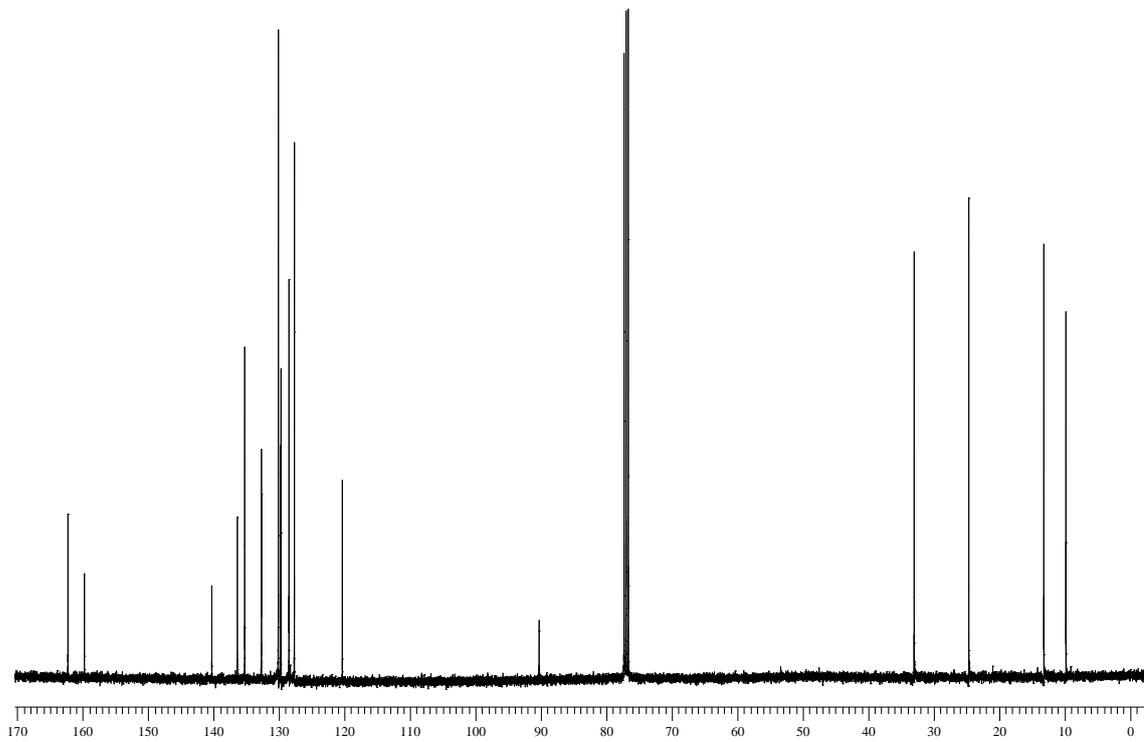


Figura 65: Espectro de RMN ¹³C do composto 5q em CDCl₃ a 100 MHz

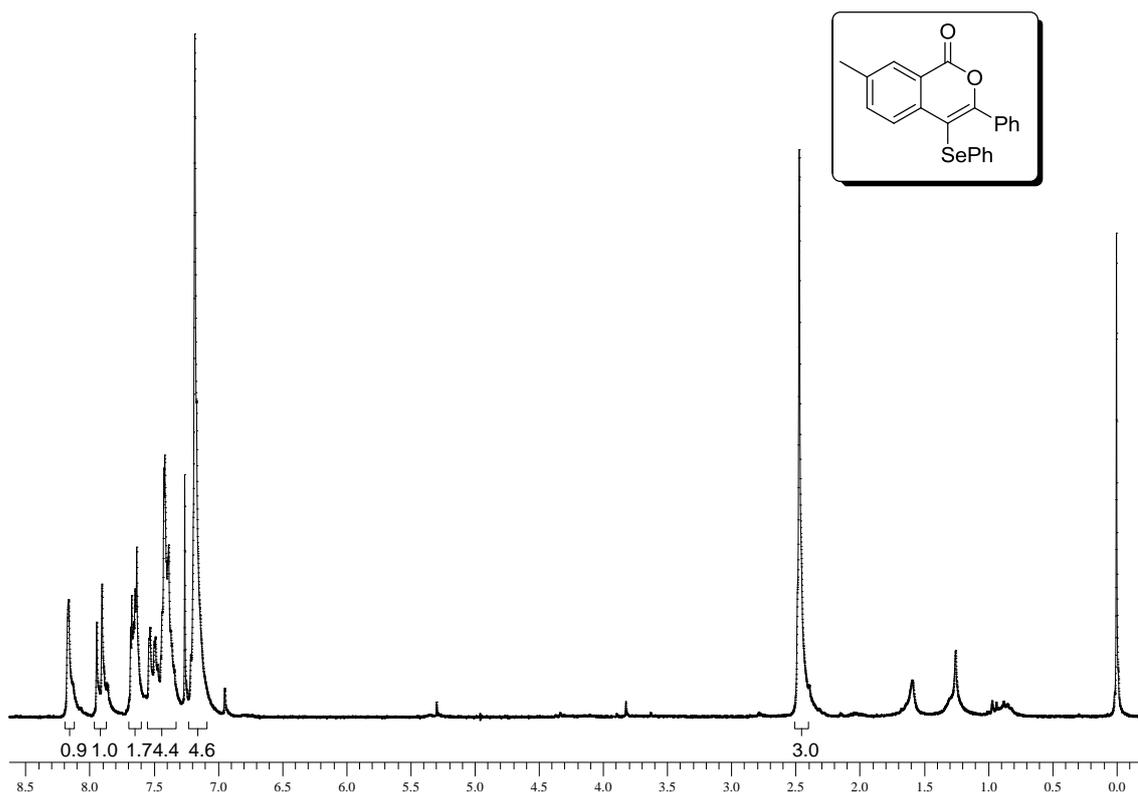


Figura 66: Espectro de RMN ^1H do composto **5r** em CDCl_3 a 200 MHz

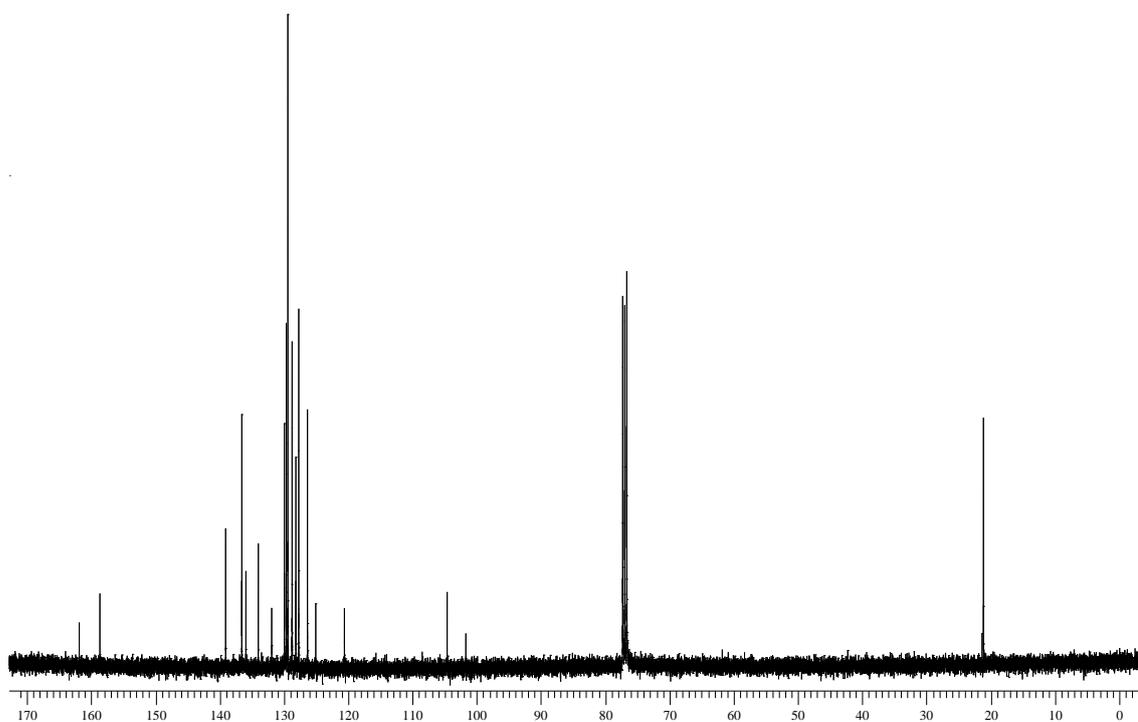


Figura 67: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5r** em CDCl_3 a 100 MHz

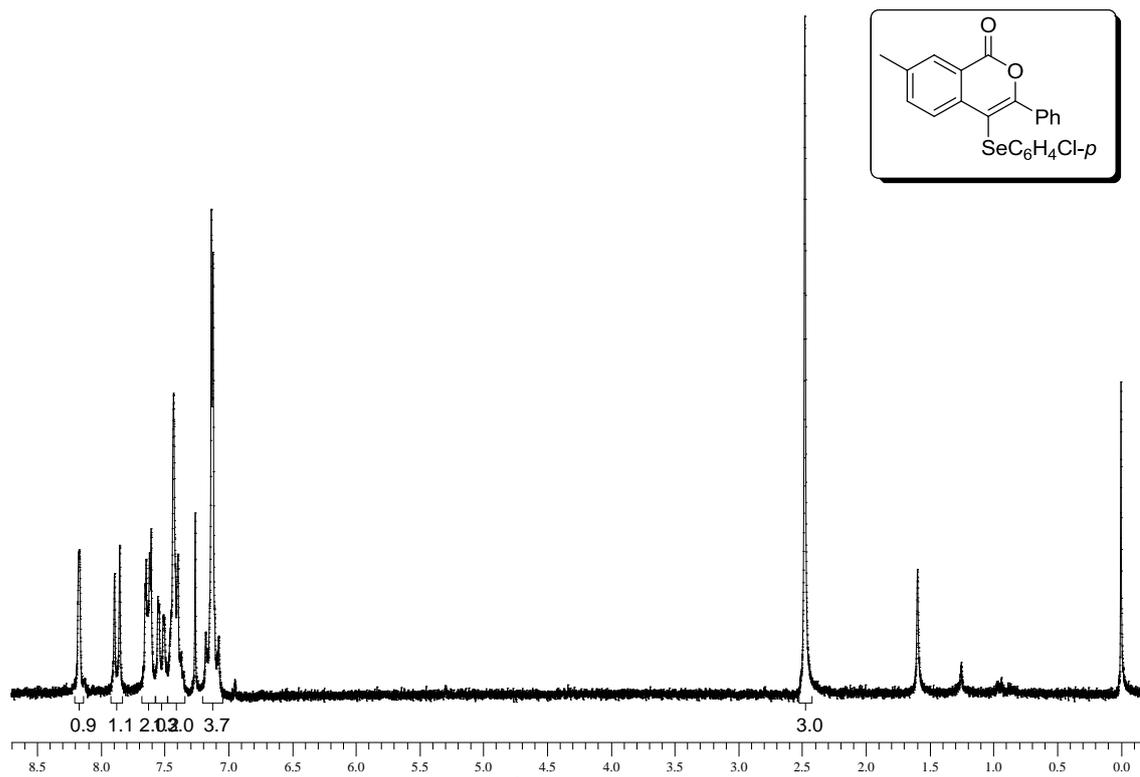


Figura 68: Espectro de RMN ^1H do composto **5s** em CDCl_3 a 200 MHz

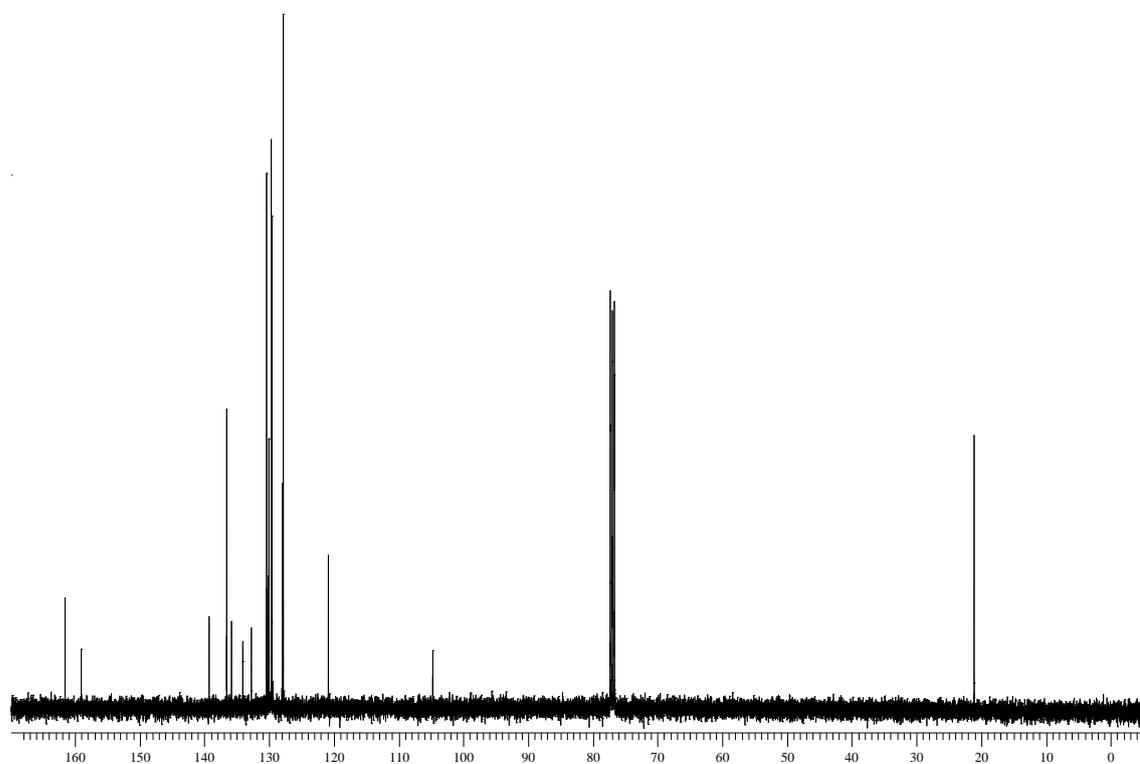


Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5s** em CDCl_3 a 100 MHz

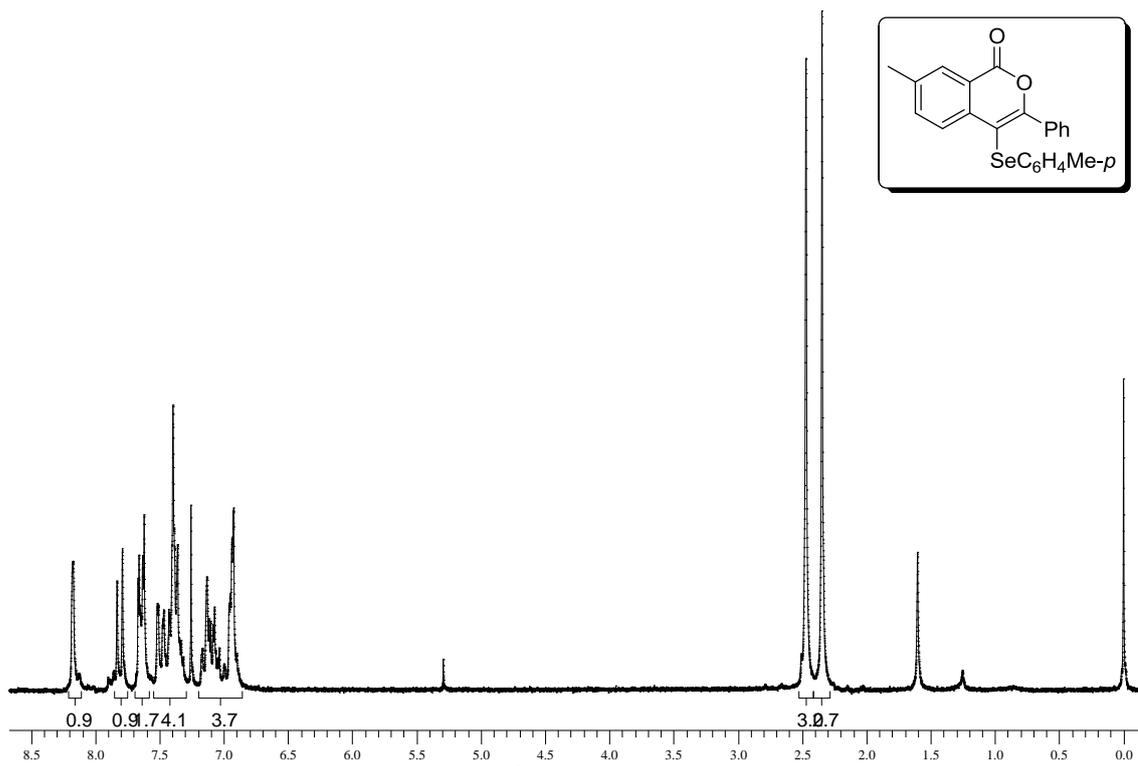


Figura 70: Espectro de RMN ^1H do composto **5t** em CDCl_3 a 200 MHz

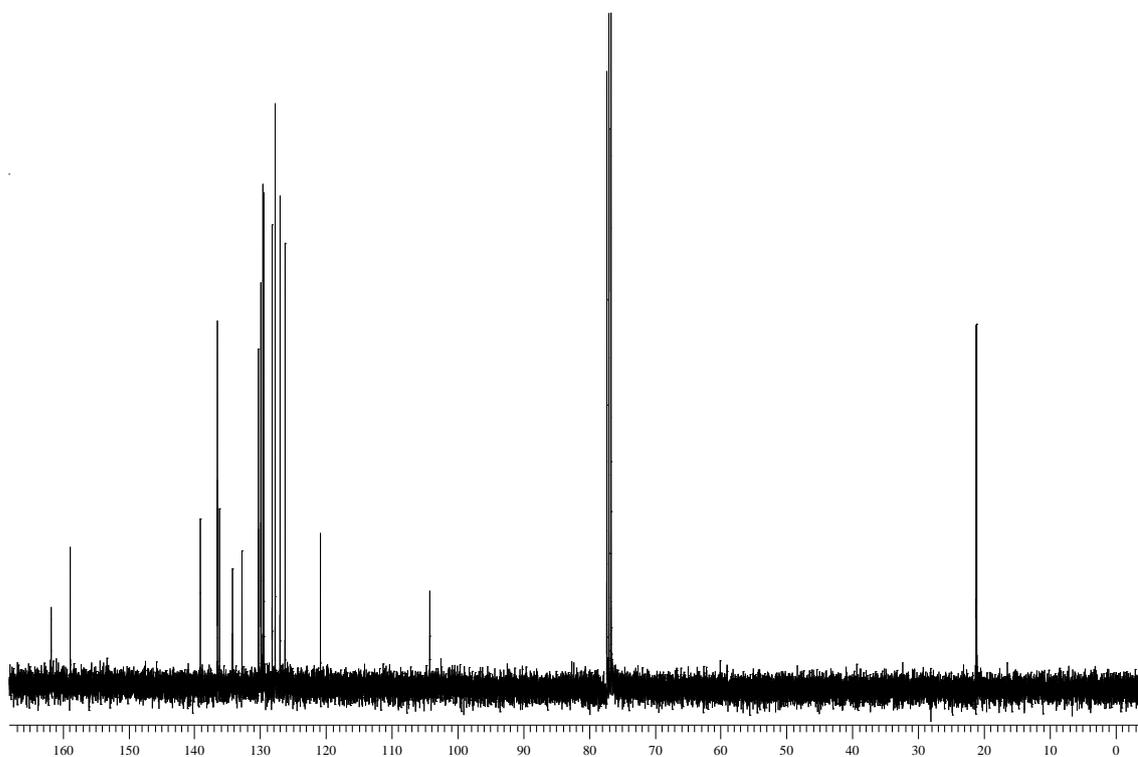


Figura 71: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5t** em CDCl_3 a 100 MHz