

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

Roberto do Carmo Pinheiro

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANO PROMOVIDA POR
t-BuOK**

Santa Maria, RS
2023

Roberto do Carmo Pinheiro

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANO PROMOVIDA POR
t-BuOK**

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Ciências**.

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS

2023

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Pinheiro, Roberto
SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[b]FURANO PROMOVIDA POR
t-BuOK / Roberto Pinheiro.- 2023.
229 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Zeni
Coorientador: Claudio Silveira
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2023

1. ciclização 2. reações em cascata 3. benzofuranos I.
Zeni, Gilson II. Silveira, Claudio III. Título.

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

Declaro, ROBERTO PINHEIRO, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Tese) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Roberto do Carmo Pinheiro

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[*b*]FURANO PROMOVIDA POR
t-BuOK**

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Doutor em Ciências**.

Aprovada em 20 de janeiro de 2023.

Prof. Dr. Gilson Zeni (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Prof. Dr. Cristiano R. B. Rhoden (UFN)
(Avaliador)

Prof. Dr. Pablo Machado (PUC-RS)
(Avaliador)

Prof. Dr. Filipe Vinicius Penteado Scaranaro (UFSM)
(Avaliador)

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher (UFSM)
(Avaliador)

Santa Maria, RS
2023

À minha família. Primeiramente ao meu pai Enio e meus três irmãos: Marlizi, Marcio e Eliana. Às tias Nete e Marlene, e a Dona Elsa. Eu dedico esta tese a vocês. A homenagem não poderia ser mais justa pelo que vocês representam em minha vida. Todo o apoio, a atenção, a cumplicidade, o carinho, o exemplo, o amor e o suporte dedicados em todos os momentos fazem com que essas palavras expressem apenas uma pequena parte do meu sentimento de amor e gratidão. Nossa história fez o que somos. Amo vocês!

Ao Prof. Gilson, o GZ, que sempre admirei e nunca deixou de estar presente em todos os momentos deste trabalho e dos anteriores a este. Muito obrigado por toda a ajuda, compreensão, paciência, amizade, incentivo, confiança e, especialmente, pela frase “tranquilo jovem, tudo dará certo”, repetida por ele inúmeras vezes no dia a dia do laboratório. Um exemplo de profissional e de pessoa, da qual nunca esquecerei a oportunidade a mim confiada.

À Prof.^a Cristina, a CW, um exemplo admirável de pessoa. Obrigado pela amizade e pela atenção comigo. Agradeço pelos grandes momentos em que ela se permite ser ouvida sobre qualquer assunto, uma inspiração na minha vida. Muito obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas e aos meus ex-colegas, especialmente a Ana, Rafa, Matheus, Kamila, Suri, Tami e Pedro: obrigado pelo apoio e pela amizade durante todos os momentos. Obrigado à Thaís por além de dividir o local de trabalho ser a melhor *flatmate* que eu poderia ter tido. Ao Tales, pela indicação ao grupo, confiança e, principalmente por acreditar na minha capacidade. À Rafaela, por me ensinar bem mais do que um PG ensinaria, pela amizade e carinho, um exemplo de pessoa. À Tami, por ser uma das pessoas mais agradáveis que já conheci. Vou ser sempre grato por ter conhecido pessoas como vocês.

Aos amigos que a Química juntou: Eveline, Ângela, Marina, Gilvana, Renne, Jeanine e Nathalia. Meu agradecimento por vocês tornarem tudo mais fácil, por me completarem durante o curso e por fazerem parte da minha vida. Espero estar sempre junto de vocês! Um agradecimento muito especial a Josi, que dividi todos os momentos desde que iniciei a graduação. Não consigo imaginar minha trajetória desde 2012 sem a presença de vocês. Obrigado por tornarem a química e a minha vida mais fáceis.

Aos colegas do Lab Cris, pela amizade, companheirismo e carinho, especialmente a Luiza pelo sorriso que melhora o dia de todos.

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

Aos Professores, por me inspirarem durante minha formação. Ao professor Hugo e a professora Mara, pela primeira oportunidade, pela paciência e confiança depositadas diariamente desde 2012. Muito obrigado pelo tempo de ajuda e atenção comigo e por terem mantido a amizade nos anos posteriores a minha saída do lab.

Aos amigos que tenho a sorte de ter ao longo da minha trajetória: Vitor, Eleonora, Xênia, Mari, Debora, Milleni e Daiane, Bruna e Denner. Aos que formam minha segunda família: Ana Pê, Marcos e Eve (de novo <3). Ao Thiago, agradeço pela amizade que transcende a distância e por ser o meu quarto irmão. Obrigado por me aceitarem. Sou grato pela amizade e pelos bons momentos que vivi com todos vocês.

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

RESUMO

SÍNTESE DE DERIVADOS DE BENZO[b]FURANO PROMOVIDA POR *t*-BuOK

AUTOR: Roberto do Carmo Pinheiro

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

Neste trabalho, relata-se o estudo desenvolvido para a síntese de derivados de benzo[*b*]furanos via reação de dupla ciclização intramolecular promovida por *tert*-BuOK. Primeiramente, derivados de 3-((butilselenil)metil)-2-(ariletinil)benzofuranos e de 3-metil-2-(feniletinil)benzofuranos foram sintetizados seletivamente através da reação de butil((2-((3-fenilprop-2-in-1-il)oxi)aril)etinil)selênio com *tert*-BuOK em diferentes solventes. Ainda, derivados de 4-iodo-3-fenil-1*H*-selenopirano[4,3-*b*]benzofuranos foram sintetizados através de posterior iodociclização. Na segunda metade do trabalho, derivados de 1-(ariletinil)-2-((2-(feniletinil)benzil)oxi)benzeno foram submetidos à dupla reação de carbociclização com *t*-BuOK, levando a síntese dos 6,7-difenil-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofuranos em bons rendimentos. Ambas metodologias elaboradas se deram seletivamente através de uma ciclização intramolecular 5-*exo*-dig para a formação dos benzo[*b*]furanos e, na segunda metade do trabalho, uma ciclização 7-*endo*-dig, fornecendo os benzo[*b*]furanos fundidos a um carbociclo de 7 membros em um procedimento *one-pot*.

Palavras-chave: heterociclos, base, ciclização, reações em cascata, benzofuranos.

ABSTRACT**SYNTHESIS OF BENZO[b]FURANE DERIVATIVES PROMOTED BY *t*-BuOK**

AUTHOR: Roberto do Carmo Pinheiro

ACADEMIC ADVISOR Prof. Dr. Gilson Zeni

In this work, we report the study developed for the preparation of benzo[*b*]furan derivatives via intramolecular double cyclization reaction promoted by *tert*-BuOK. First, 3-((butylselenanyl)methyl)-2-(phenylethynyl)benzofuran and 3-methyl-2-(phenylethynyl)benzofuran derivatives were selectively synthesized by reacting 1-(phenylethynyl)-2-((2-(phenylethynyl)benzyl)oxy)benzene with *t*-BuOK in different solvents. Furthermore, 4-iodo-3-phenyl-1*H*-selenopyrano[4,3-*b*]benzofuran derivatives were synthesized through further iodocyclization. In the second half of this work, 1-(phenylethynyl)-2-((2-(phenylethynyl)benzyl)oxy)benzene derivatives were subjected to a tandem carbocyclization reaction with *t*-BuOK, leading to the synthesis of 6,7-diphenyl-5*H*-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*b*]benzofurans in good yields. Both elaborated methodologies took place selectively through a 5-*exo*-dig intramolecular cyclization for the formation of benzo[*b*]furans and, in the second half of this work, a 7-*endo*-dig cyclization, providing the benzo[*b*]furans fused to a 7-membered carbocycle in a one-pot procedure.

Keywords: heterocycle, base, cyclization, tandem reactions, benzofurans.

“De perto, ninguém é normal”

Caetano Veloso

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Síntese dos aril selenoacetilenos 1a	42
Tabela 2 - Influência das condições reacionais na síntese dos produtos 2a e 3a	49
Tabela 3 - Síntese de 3-((butilselenil)metil)-2-(feniletinil)benzo[<i>b</i>]furanos 2 a partir de reação de ciclização promovida por base.	51
Tabela 4 - Síntese de 3-metil-2-(feniletinil)benzo[<i>b</i>]furano 3 a partir de reação de ciclização promovida por base ^a	54
Tabela 5 - Influência das condições reacionais na síntese dos produtos 4	59
Tabela 6 – Síntese de selenopirano[4,3- <i>b</i>]benzofuranos 4 a partir de reação de iodociclização ^a	61
Tabela 7 – Síntese dos o-alquinil propargil éteres 5	69
Tabela 8 - Otimização da condição reacional ideal para a formação dos benzo[<i>b</i>]furanos 6	77
Tabela 9 - Síntese dos Benzo[<i>b</i>]furanos fundidos 6a	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Compostos contendo núcleo heterocíclico que apresentam atividade farmacológica.	22
Figura 2 - Compostos orgânicos com atividade biológica contendo átomos de calcogênio.	23
Figura 3 - Estrutura geral de benzo[<i>b</i>]furanos e calcogenopiranos.	24
Figura 4 - Captura do BuI por CGMS	65
Figura 5 - Ortep da estrutura do composto 2e	90
Figura 6 - Ortep da estrutura do composto 4a	91
Figura 7 - Ortep da estrutura do composto 6a	91
Figura 8 - Espectro de RMN ¹ H do composto 4b em CDCl ₃ a 400 MHz expandido na região dos aromáticos	92
Figura 9 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 4b em CDCl ₃ a 100 MHz.	93
Figura 10 - Experimento DEPT 135 do composto 4b	94
Figura 11 - Experimento HMQC do composto 4b	95
Figura 12 - Expansão do HMQC do composto 4b na região dos alquílicos.	95
Figura 13 - Expansão do HMQC do composto 4b na região dos aromáticos	96
Figura 14 - Experimento de HMBC do composto 4b	97
Figura 15 - Expansão do experimento de HMBC do composto 4b na região do H ¹³ . ..	97
Figura 16 - Expansão do experimento de HMBC do composto 4b na região do H ²⁰ . ..	98
Figura 17 - Expansão do experimento de HMBC do composto 4b na região dos aromáticos.	99
Figura 18 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e { ¹ H}RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 1a em CDCl ₃	140
Figura 19 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e { ¹ H}RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 1b em CDCl ₃	141
Figura 20 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e { ¹ H}RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 1c em CDCl ₃	142
Figura 21 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e { ¹ H}RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 1d em CDCl ₃	143
Figura 22 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) e { ¹ H}RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 1e em CDCl ₃	144

Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1f em CDCl_3	145
Figura 24 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1g em CDCl_3	146
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1h em CDCl_3	147
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1b em CDCl_3	148
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1j em CDCl_3	149
Figura 28 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1l em CDCl_3	150
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1m em CDCl_3	151
Figura 30 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1k em CDCl_3	152
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2a em CDCl_3	153
Figura 32 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2b em CDCl_3	154
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2c em CDCl_3	155
Figura 34- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2d em CDCl_3	156
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2e em CDCl_3	157
Figura 36 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2f em CDCl_3	158
Figura 37 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2g em CDCl_3	159
Figura 38- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2i em CDCl_3	160
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2h em CDCl_3	161

Figura 40 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2j em CDCl_3	162
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2m em CDCl_3	163
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3a em CDCl_3	164
Figura 43 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3d em CDCl_3	165
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3c em CDCl_3	166
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3e em CDCl_3	167
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3f em CDCl_3	168
Figura 47 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3b em CDCl_3	169
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4a em CDCl_3	170
Figura 49 - Espectro de RMN ^{77}Se (77 MHz) e do composto 4a em CDCl_3	171
Figura 50 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4b em CDCl_3	172
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4c em CDCl_3	173
Figura 52 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4d em CDCl_3	174
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4e em CDCl_3	175
Figura 54 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4f em CDCl_3	176
Figura 55 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4g em CDCl_3	177
Figura 56- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4h em CDCl_3	178

Figura 57 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4i em CDCl_3	179
Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4' em CDCl_3	180
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5a em CDCl_3	181
Figura 60 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5b em CDCl_3	182
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5c em CDCl_3	183
Figura 62 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5d em CDCl_3	184
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5e em CDCl_3	185
Figura 64 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5f em CDCl_3	186
Figura 65 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5g em CDCl_3	187
Figura 66 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5h em CDCl_3	188
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5i em CDCl_3	189
Figura 68 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5j em CDCl_3	190
Figura 69 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5k em CDCl_3	191
Figura 70 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5l em CDCl_3	192
Figura 71 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5m em CDCl_3	193
Figura 72 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5n em CDCl_3	194
Figura 73 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5o em CDCl_3	195

Figura 74 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5p em CDCl_3	196
Figura 75 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5q em CDCl_3	197
Figura 76 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5r em CDCl_3	198
Figura 77 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5s em CDCl_3	199
Figura 78 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5t em CDCl_3	200
Figura 79 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5u em CDCl_3	201
Figura 80 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5w em CDCl_3	202
Figura 81 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5v em CDCl_3	203
Figura 82 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5x em CDCl_3	204
Figura 83 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5y em CDCl_3	205
Figura 84 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6a em CDCl_3	206
Figura 85 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6b em CDCl_3	207
Figura 86 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6c em CDCl_3	208
Figura 87 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2d em CDCl_3	209
Figura 88 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6e em CDCl_3	210
Figura 89 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6f em CDCl_3	211
Figura 90 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6g em CDCl_3	212

Figura 91 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6h em CDCl_3	213
Figura 92 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6i em CDCl_3	214
Figura 93 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6j em CDCl_3	215
Figura 94 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6k em CDCl_3	216
Figura 95 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6l em CDCl_3	217
Figura 96 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6m em CDCl_3	218
Figura 97 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6n em CDCl_3	219
Figura 98 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6o em CDCl_3	220
Figura 99 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6p em CDCl_3	221
Figura 100 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6q em CDCl_3	222
Figura 101 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6r em CDCl_3	223
Figura 102 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6t em CDCl_3	224
Figura 103 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6w em CDCl_3	225
Figura 104 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6v em CDCl_3	226
Figura 105 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6x em CDCl_3	227
Figura 106 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6y em CDCl_3	228

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C – Graus Celsius

Ar – Arila

Bn – Benzila

Bu – Butila

CCD – Cromatografia em camada delgada

DIPA – Diisopropilamina

DMAP - dimetilaminopiridina

DMF – N,N-dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

Et – Etil

Me – Metil

MeCN - Acetonitrila

NIS – N-iodosuccinimida

Ph – Fenil

Pr – Propil

RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

t.a. – Temperatura ambiente

TCCA – Ácido Tricloroisocianúrico

TEA – Trietilamina

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

THF – Tetrahidrofurano

THP – Tetrahidropiranyl

TMEDA - N,N,N',N'-Tetra metil etileno diamina

TMS – Tetrametilsilano

SUMÁRIO

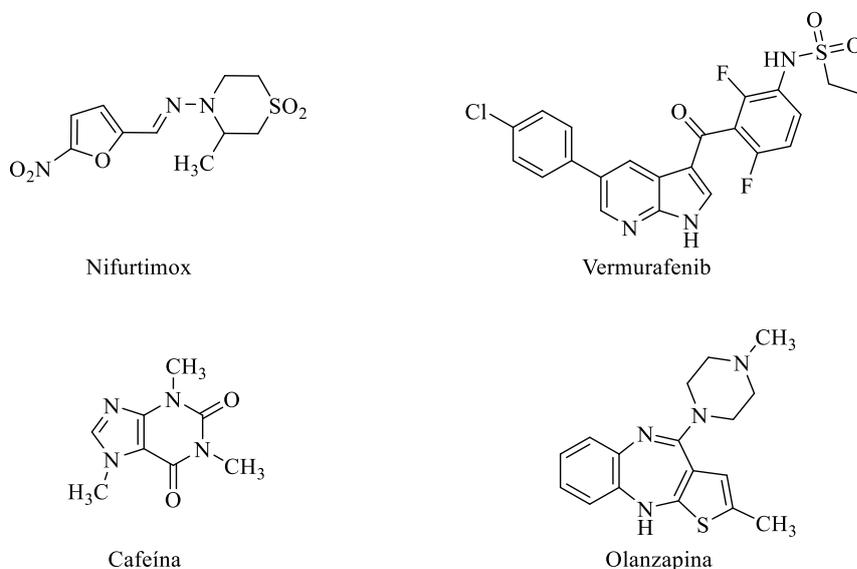
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	22
2. REVISÃO DA LITERATURA	26
2.2. SÍNTESE DE BENZO[<i>b</i>]FURANOS.....	26
2.2.1. Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos via metal de transição.....	26
2.2.2. Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos via agentes halogenados.	33
2.2.3. O uso de base como agente promotor em reações de ciclização para a síntese de benzo[<i>b</i>]furanos.	36
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	40
3.1. SÍNTESE DE BENZOFURANO SEGUIDO DE IODOCICLIZAÇÃO.....	40
3.1.1. Síntese dos materiais de partida 1	40
3.1.2. Otimização das condições reacionais na síntese dos alquinil benzo[<i>b</i>]furanos 2....	45
3.1.3. Reações de ciclização de aril selenoacetilenos 1 promovidas por base.....	50
3.1.4. Estudo de mecanismo para a formação dos produtos 2 e 3.	56
3.1.5. Otimização das condições reacionais na síntese dos selenopiranos fundidos com benzo[<i>b</i>]furano 4.....	58
3.1.6. Reações de iodociclização de benzo[<i>b</i>]furanos 2 promovidas por I ₂	60
3.1.7. Reações <i>One pot</i> para a formação dos selenopiranos 4 a partir dos substratos aril selenoacetilenos 1.....	62
3.1.8. Mecanismo reacional de iodociclização para formação dos produtos 4.	64
3.1.9. Reatividade do composto 4a.....	65
3.2. CICLIZAÇÃO 5-EXO-DIG/7-ENDO-DIG DE 2-ALQUINIL PROPARGIL ÉTERES CATALISADA POR BASE.....	67
3.2.1. Síntese dos materiais de partida 5.	67
3.2.2. Otimização das condições reacionais na reação de ciclização para síntese dos benzo[<i>b</i>]furanos fundidos ao anel de sete membros 6.....	75
3.2.3. Reações de ciclização catalisadas por base para síntese dos benzo[<i>b</i>]furanos fundidos 6.....	78
3.2.4. Estudos e proposta de mecanismo para a reação de formação dos benzo[<i>b</i>]furanos 6.	87
3.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS	90
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	100

5. PARTE EXPERIMENTAL.....	102
5.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	102
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):	102
5.1.2. Espectrometria de Massas:	102
5.1.3. Rota- evaporadores e Sistemas de Remoção de Solventes:	102
5.1.4. Solventes e Reagentes	102
5.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	103
5.2.1. Procedimento geral para os 3-((butilselenil)metil)-2-(feniletinil)benzofuranos 2a-2m:	103
5.2.2. Procedimento geral para os 3-metil-2-(feniletinil)benzofuranos 3a-3f:	103
5.2.3. Procedimento geral para os 4-Iodo-3-fenil-1 <i>H</i> -selenopirano[4,3- <i>b</i>]benzofuranos 4a-i.	104
5.2.4. Procedimento geral para o 3-fenil-4-(feniletinil)-1 <i>H</i> -selenopirano[4,3- <i>b</i>]benzofuranos 4'.	104
5.2.5. Procedimento geral para os derivados de 1-(feniletinil)-2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)benzeno 5a-5y.	104
5.2.6. Procedimento geral para os derivados do benzo[<i>b</i>]furanos fundidos ao anel de sete membros 6a-6y.	104
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
7. APÊNDICE: ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS.....	139

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Moléculas contendo núcleos heterocíclicos estão presentes em inúmeros compostos, sejam de ocorrência natural ou sintética. Muitas dessas estruturas possuem propriedades biológicas ou são blocos construtores de diversas moléculas (EL-SAYED, 2018). Alguns exemplos estão na Figura 1, o nifurtimox, disponível para o tratamento da doença de Chagas (HEREDIA-ROJAS *et al.*, 2019), o vermurafenib que desde 2011 é usado como recurso terapêutico contra melanoma (ANDRULIS *et al.*, 2013), a cafeína, estimulante presente na natureza (ZHANG *et al.*, 2020) e a olanzapina, antipsicótico administrado no combate à esquizofrenia (CITROME, 2009).

Figura 1 - Compostos contendo núcleo heterocíclico que apresentam atividade farmacológica.



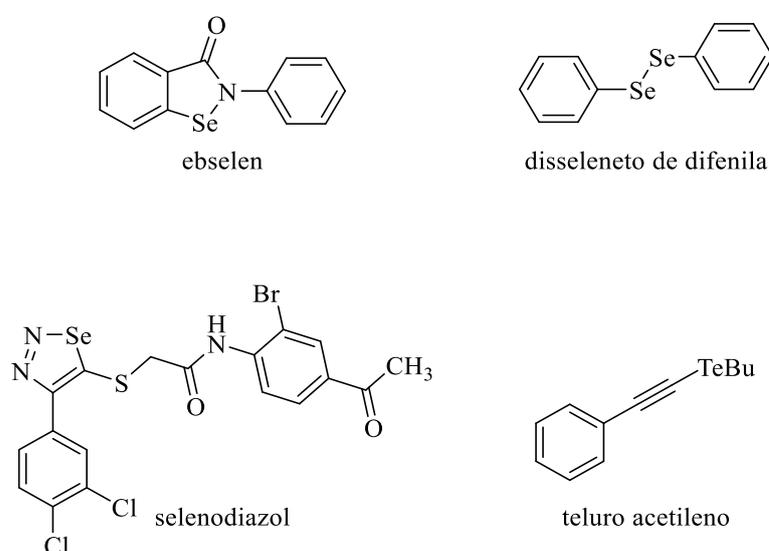
Embora os compostos mais estudados apresentem como heteroátomos mais recorrentes o nitrogênio e o oxigênio em suas formações estruturais (DAVIES, 1992), átomos como selênio e telúrio podem formar arranjos moleculares que resultam nos compostos conhecidos como organocalcogênios (TANINI; CAPPERUCCI, 2019).

Estes compostos podem ser obtidos sinteticamente através da formação de ligações covalentes entre os átomos de carbono com átomos do grupo dos calcogênios, resultando em arranjos moleculares que também podem oferecer atividades biológicas e farmacológicas relevantes (LENARDÃO *et al.*, 2018). Nesse contexto, um dos exemplos mais conhecidos é o ebselen, alvo de inúmeros estudos que apontaram, entre outras, atividades antioxidantes (MOUITHYS-MICKALAD MAREQUE *et al.*, 2004), anti-inflamatórias (BELVISI *et al.*,

2000), além ser alvo de interesse nos estudos contra o Covid-19 (SIES; PARNHAM, 2020) como um potencial terapêutico para infecções respiratórias (Figura 2).

Outras moléculas contendo esses elementos podem ser representadas pelo disseleneto de difenila, que além de ser amplamente empregado na síntese de organocalcogênios (GOULART *et al.*, 2019; PROCHNOW; BACK; ZENI, 2016; ZHANG *et al.*, 2019), apresenta atividades anti-inflamatórias e antinociceptivas (NOGUEIRA *et al.*, 2003). Outro exemplo é o selenodiazol, que apresentou resultados positivos em testes anti-HIV (TIEKINK, 2012; ZHAN *et al.*, 2009) e o teluro acetileno, cujo átomo de telúrio é essencial para a atividade ansiolítica deste composto (QUINTES *et al.*, 2013, 2015) (Figura 2).

Figura 2 - Compostos orgânicos com atividade biológica contendo átomos de calcogênio.

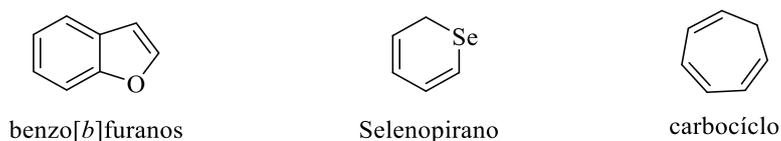


Diante disso, no decorrer dos anos nosso grupo tem desenvolvido múltiplas classes de compostos contendo átomos de calcogênio em sua estrutura, o que resultou em dezenas de novas moléculas - contendo selênio, telúrio, enxofre e oxigênio - que vieram a ser estudadas e obtidas através de diferentes protocolos de síntese (DO CARMO PINHEIRO; BACK; ZENI, 2019; GAI *et al.*, 2016a; GOULART *et al.*, 2019; LUTZ; BACK; ZENI, 2020; RECCHI *et al.*, 2020). Grande parte destas novas estruturas foram obtidas via acoplamentos cruzados catalisados por metais de transição, ou então reações de ciclização intramolecular promovidas por base ou agente eletrofílico, sempre visando o desenvolvimento de metodologias que apresentem particularidades como baixa toxicidade, baixo custo e desempenho satisfatório.

Além disso, essas metodologias nos permitiram a formação de inúmeros heterociclos como benzofurano, indol, cromeno, tiofeno, entre outros. Estes heterociclos têm sido avaliados tanto em relação aos seus protocolos sintéticos quanto às suas atividades biológicas, no entanto alguns núcleos como, por exemplo, o selenopirano já são menos explorados.

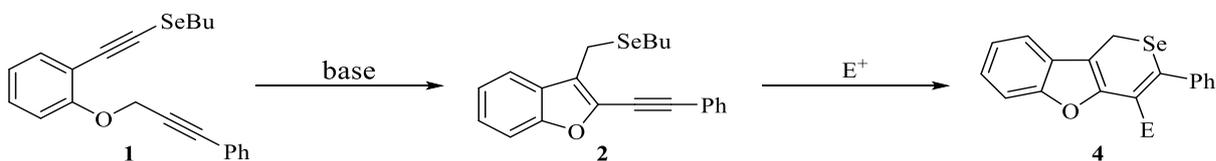
Nesse cenário, objetivou-se o desenvolvimento de novos protocolos sintéticos que resultem na síntese de benzo[*b*]furanos fundidos a outra unidade cíclica, que no caso deste trabalho se trata de selenopirano e um carbociclo de sete membros. Estas unidades cíclicas, que serão abordadas no decorrer deste trabalho, estão representadas na Figura 3.

Figura 3 - Estrutura geral de benzo[*b*]furano e selenopirano.



Desse modo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na realização deste trabalho, no qual busca-se a elaboração de um protocolo para síntese de alquinil benzo[*b*]furanos **2** mediada por base, a partir de aril selenoacetilenos **1** e com substituinte selênio em posição estratégica para uma segunda ciclização. Nesta segunda etapa, objetivou-se alcançar um novo anel de seis membros contendo um átomo de selênio, que pode resultar na formação de um selenopirano, o que leva ao produto final constituído por heterocíclos fundidos **4**, com funcionalização suscetível a posteriores reatividades (Esquema 1).

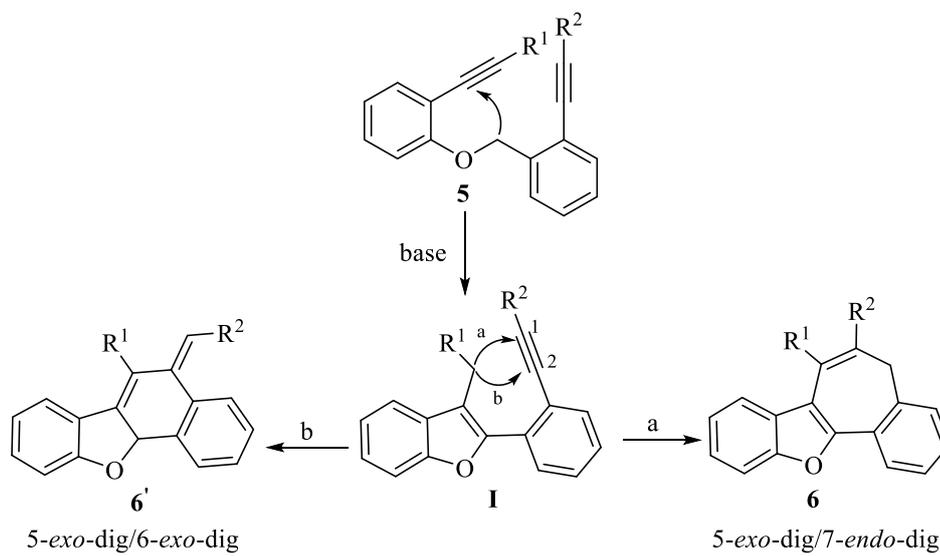
Esquema 1.



A segunda parte deste trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia para obtenção do núcleo benzo[*b*]furano fundido a um carbocíclico de 6 ou 7 membros (Esquema 2). Esta reação implicaria em uma dupla ciclização através de um protocolo eficiente que, na condição reacional, atendesse aos princípios da química verde tanto na escolha dos solventes quanto dos aditivos.

Também será apresentada, nesta etapa, os resultados obtidos na busca por aprimorar os o estudo da versatilidade do *tert*-butóxido de potássio - também utilizado na primeira parte deste trabalho - combinando a base com diferentes solventes, além da sua respectiva compatibilidade com reações intramoleculares de ciclização (Esquema 2).

Esquema 2.



2. REVISÃO DA LITERATURA

2.2. SÍNTESE DE BENZO[*b*]FURANOS

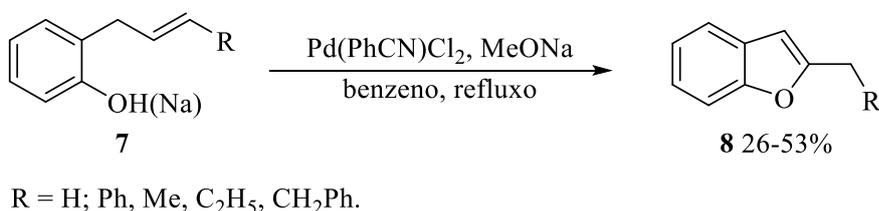
A síntese de heterocíclon em geral tem importância devido ao número de moléculas que podem ser alcançadas através dessas metodologias. Tais estruturas moleculares podem apresentar inúmeras atividades biológicas e farmacológicas, entre elas, estão as constituídas por núcleos de benzo[*b*]furano e seus derivados (KHANAM; SHAMSUZZAMAN, 2015).

2.2.1. Síntese de benzo[*b*]furanos via metal de transição.

Os primeiros estudos envolvendo a síntese de compostos contendo núcleos de benzo[*b*]furano em sua estrutura envolviam majoritariamente metais de transição em suas metodologias (KWIECIEN; SMIST; KOWALEWSKA, 2012).

Algumas destas metodologias que se pode destacar são as usando sais de paládio como agentes promotores destas reações. Em 1973, Hosokawa e colaboradores (DERLVATLVES *et al.*, 1973) desenvolveram a síntese de benzo[*b*]furanos usando o complexo de paládio Pd(PhCN)₂Cl₂ e obtiveram os benzofuranos **7** substituídos na posição 2 em rendimentos entre 26% e 53% (esquema 3).

Esquema 3.

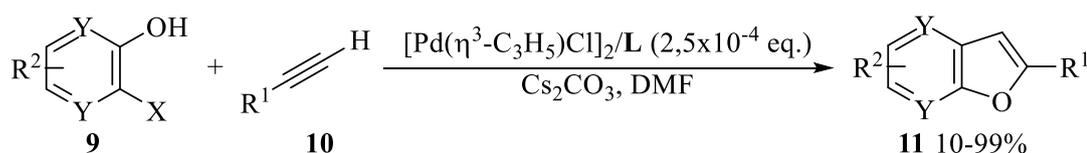


Esta reação, embora importante, não foi muito explorada devido às quantidades estequiométricas de sais de paládio utilizadas, as quais representam alto custo e, neste caso, geram os respectivos produtos em rendimentos pouco satisfatórios.

Mais recentemente, complexos de paládio foram utilizados na síntese de benzo[*b*]furanos partindo de halofenóis e acetilenos terminais, fornecendo os benzo[*b*]furanos após a reação prévia de acoplamento do acetileno com o haleto.

Um exemplo que ilustra bem este uso do paládio é o apresentado por Zhou e colaboradores em 2014 (Esquema 4), o qual usando quantidades catalíticas do complexo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ combinado com um ligante, alcançam a síntese *one-pot* de benzo[*b*]furanos a partir de 2-halofenóis e acetilenos terminais. Nesse trabalho, chega-se a benzo[*b*]furanos substituídos na posição 2 com vasto escopo de compostos e bons rendimentos (ZHOU *et al.*, 2014).

Esquema 4.

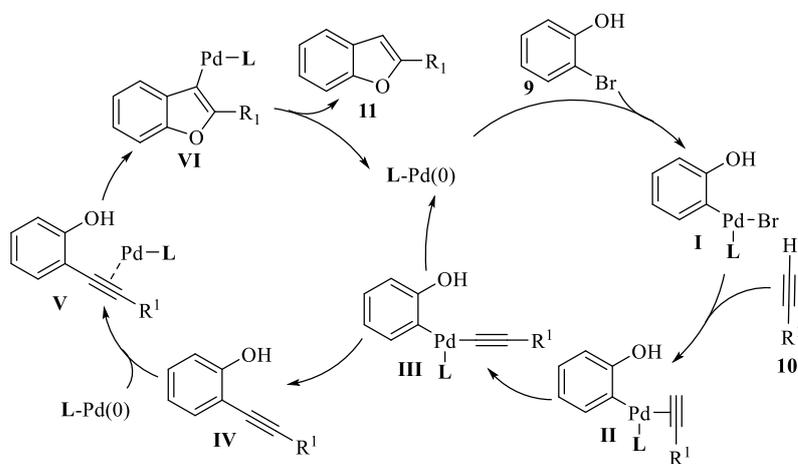


Y = CH, N; X = I, Br, Cl; R¹ = arila, alquila; R² = H, CN, CHO, Br, CH₃, OCH₃, F.

L = N,N,N',N'-tetra(difenilfosfinometil)piridino-2,6-diamina.

Com base nos resultados experimentais, os autores propuseram o mecanismo apresentado no esquema abaixo (Esquema 5), o qual se dá em duas etapas. Primeiramente, ocorre o acoplamento do tipo Sonogashira (WILSON *et al.*, 2016) do 2-halofenol com o acetileno e, em seguida a ciclização que resulta nos benzo[*b*]furanos substituídos na posição 2. O composto **IV**, produto de acoplamento e intermediário neste mecanismo, foi detectado pelos autores por espectrometria de massas (CGMS).

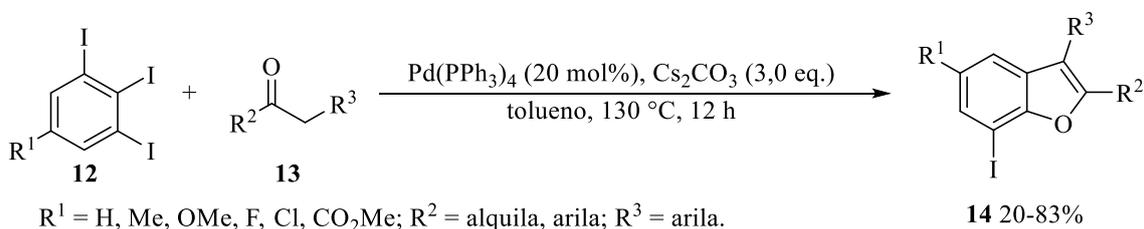
Esquema 5.



Este sistema, mostrou-se compatível e eficiente frente uma ampla variedade de grupos funcionais, gerando os produtos desejados em rendimentos satisfatórios.

Em 2021 foi relatada a síntese de benzo[*b*]furanos usando 20 mol% de Pd(0) através de uma α -arilação/*o*-arilação altamente regioseletiva e intramolecular de 1,2,3-triidobenzenos e benzilcetonas (AL-ZOUBI *et al.*, 2021) (Esquema 6).

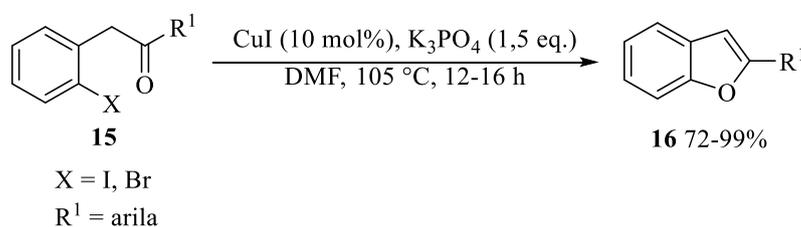
Esquema 6.



As condições otimizadas foram tolerantes para diferentes grupos funcionais, foram sintetizados dezoito benzo[*b*]furanos em rendimentos que variaram entre 20 e 83% de rendimento.

Metodologias para a síntese de benzo[*b*]furanos envolvendo sais de metais mais abundantes e, conseqüentemente, mais baratos também foram desenvolvidas. Em 2005, Chen e colaboradores desenvolveram uma metodologia onde ampla variedade de benzo[*b*]furanos foram alcançadas usando quantidades catalíticas de iodeto de cobre (CuI), partindo de *o*-iodo(bromo) cetonas (CHEN *et al.*, 2005). Esta metodologia mostrou-se compatível com diferentes grupos funcionais e resultou na formação dos produtos em rendimentos que chegaram até 99% (Esquema 7).

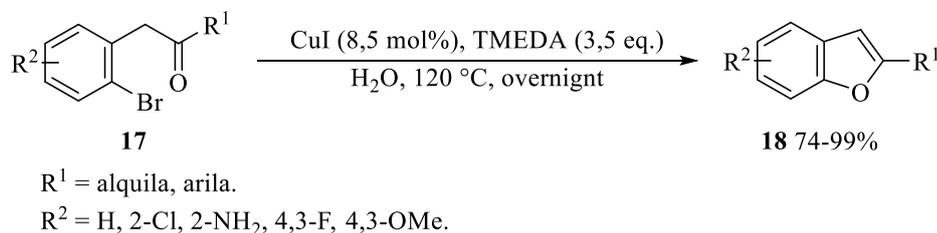
Esquema 7.



No ano seguinte, Carril e colaboradores também usaram CuI, porém com água como solvente e obtiveram os benzo[*b*]furanos sob um protocolo mais sustentável (CARRIL *et al.*, 2006). Neste trabalho, os autores utilizaram CuI e TMEDA (*N,N,N',N'*-Tetrametil etileno diamina) em água sob temperatura de 120 °C e obtiveram os produtos com rendimentos que variaram entre 74-99% (Esquema 8).

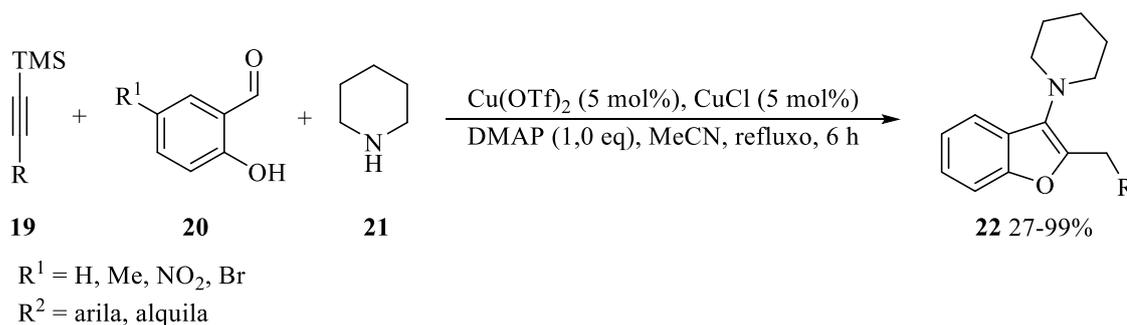
Os autores destacam o uso de água como solvente e seus benefícios em termos de toxicidade, segurança, custo e disponibilidade, atrativos que tornam a água um solvente desejável para o uso em química sintética.

Esquema 8.



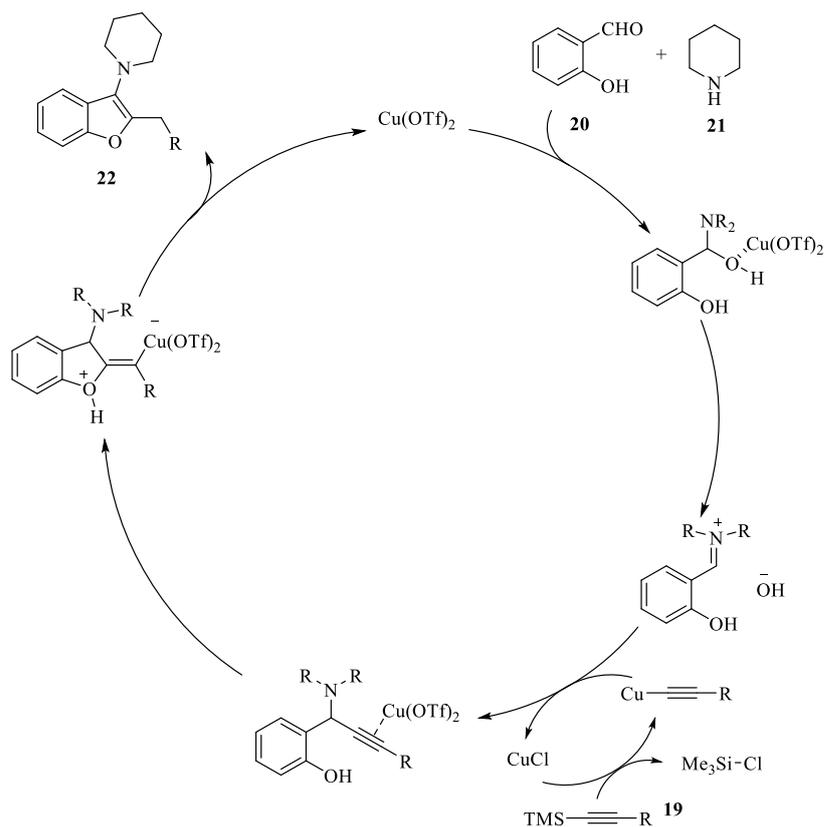
Mais tarde, o uso de cobre também se mostrou compatível em reações multicomponente. Sakai e colaboradores desenvolveram um protocolo onde combinaram o uso de 5 mol% de triflato de cobre(II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) e cloreto de cobre(I) (CuCl) na presença de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como promotores efetivos para a reação três componentes envolvendo alquinilsilano, 2-hidroxibenzaldeído e uma amina secundária (SAKAI; UCHIDA; KONAKAHARA, 2008) (Esquema 9).

Esquema 9.



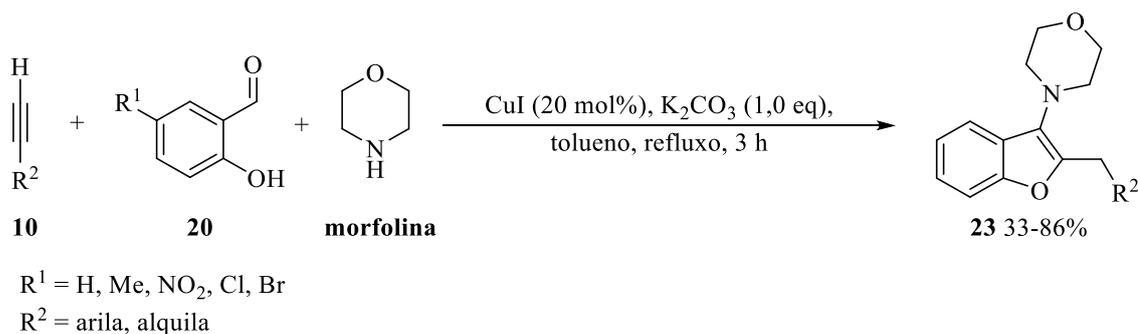
Neste caso, ocorre uma cooperação entre as espécies de $\text{Cu}(\text{I})$ e $\text{Cu}(\text{II})$ para a efetividade da catálise, como se ve no mecanismo demonstrado no esquema 10. No primeiro momento, o CuCl gera a espécie de cobre-acetileno a partir do alquinilsilano. Paralelamente, o $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ atua em dupla função: primeiramente se comporta como um ácido de Lewis para geração *in situ* do intermediário imina, formado na primeira etapa a partir do 2-hidroxibenzaldeído e da amina. Posteriormente, o $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ativa a tripla ligação possibilitando o ataque nucleofílico intramolecular do grupo hidroxila através da ligação tripla C-C ativada, gerando por fim os benzo[*b*]furanos via ciclização intramolecular do tipo 5-*exo*-dig.

Esquema 10.



Um ano depois, outro protocolo similar foi apresentado usando CuI como fonte de cobre e acetilenos terminais invés de alquinilsilanos (LI *et al.*, 2009). Os autores combinaram os acetilenos com 2-hidroxibenzaldeído e morfolina para promover a reação utilizaram 1,0 equivalente de K₂CO₃ como base e tolueno como solvente chegando nos benzo[*b*]furanos em rendimentos que chegaram até 86% (Esquema 11).

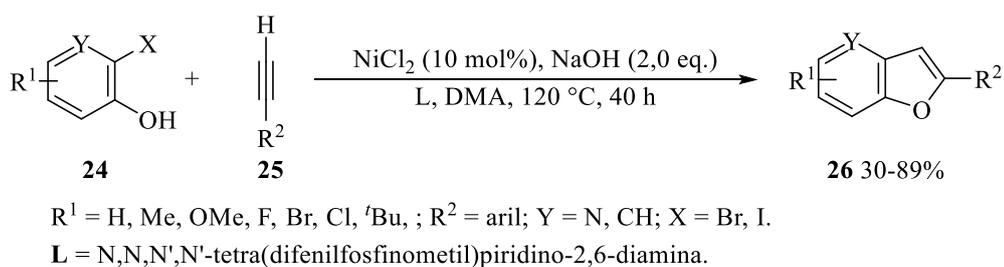
Esquema 11.



Em 2019, Zhou e colaboradores relataram a primeira síntese catalisada por NiCl₂ para a formação de benzo[*b*]furanos substituídos na posição 2, partindo de 2-halofenóis e alcinos

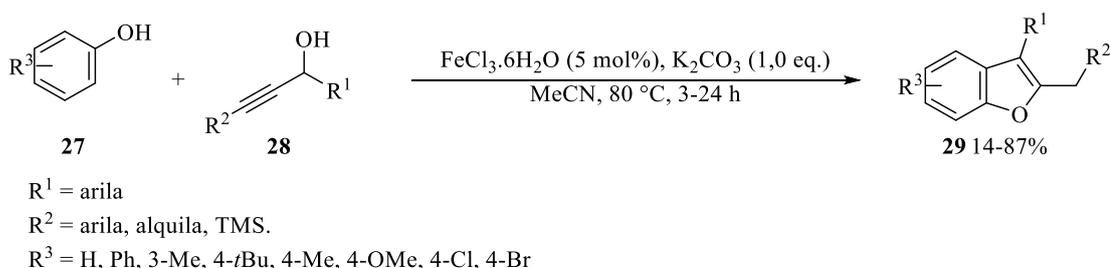
terminais. O principal avanço dessa metodologia, segundo os autores, foi a efetividade do protocolo em condições livres de sais de cobre e fosfina, revelando-se econômico e efetivo frente a um amplo escopo de substratos. Utilizou-se, neste protocolo, hidróxido de sódio e um ligante sob temperatura de 120 °C, durante 40 horas, em dimetilacetamida (DMA) como solvente. Além disso, o método ainda se revelou compatível com substratos heteroarílicos, resultando também na formação de benzo[*b*]furo-piridinas além dos benzo[*b*]furanos (ZHOU *et al.*, 2019) (Esquema 12).

Esquema 12.



Nos anos seguintes, metodologias usando metais de transição foram desenvolvidas lançando mão de metais menos nobres e que performam bem frente a protocolos sintéticos para obtenção de benzo[*b*]furanos. Em 2013, a síntese de destes heterociclos foi explorada partindo de fenóis e álcoois propargílicos (Esquema 13), onde quantidades catalíticas de cloreto férrico hexahidratado promoviam o acoplamento prévio entre os substratos e, em sequência, quantidades equivalentes de carbonato de potássio resultam na ciclização *one-pot* (YUAN; HAN, 2013).

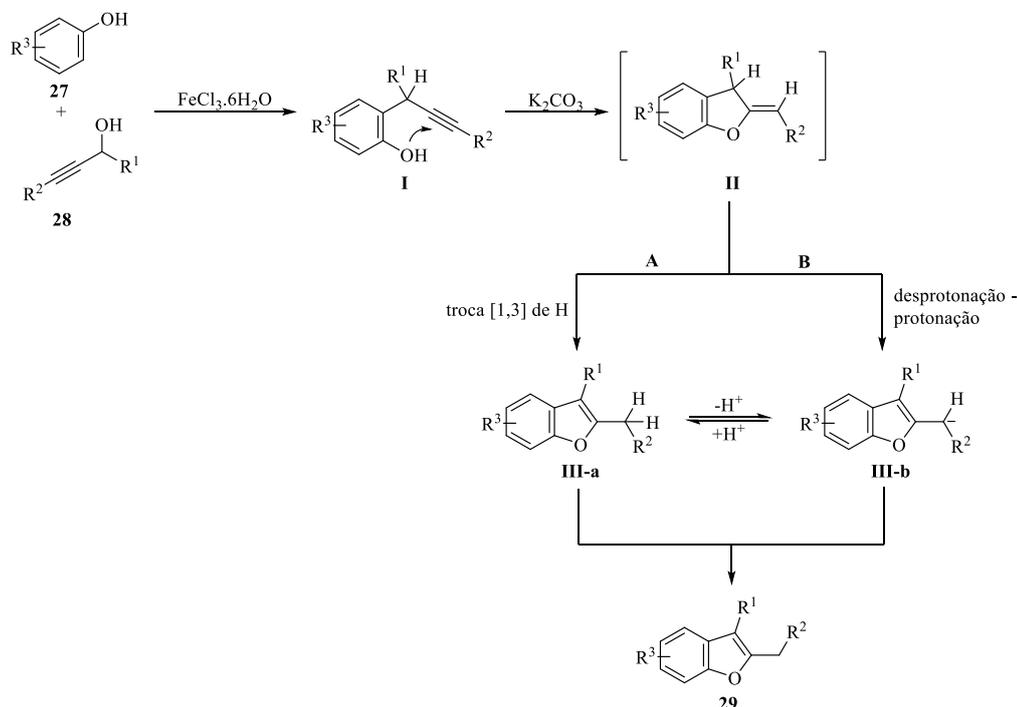
Esquema 13.



O mecanismo proposto neste trabalho descreve inicialmente a reação de Friedel-Crafts entre os substratos, catalisado pelo $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ gerando o intermediário **I**, que foi isolado pelos autores. A partir do intermediário **I**, a base atua no processo de ciclização do tipo 5-*exo*-dig, que leva ao intermediário **II**.

Deste ponto, os autores propõem que o produto pode ser gerado por duas vias diferentes. A primeira delas – mais favorável – está demonstrada no caminho **A**, onde se dá uma troca de hidrogênio do tipo [1,3]. A outra possibilidade – menos favorável – seria através de um mecanismo de desprotonação-protonação, como demonstrada no caminho **B** (Esquema 14).

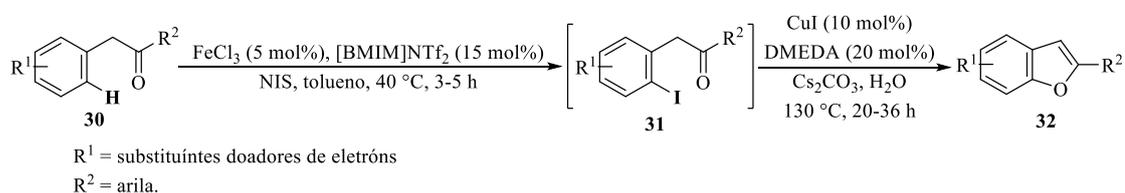
Esquema 14.



Este trabalho demonstrou que a formação de benzo[*b*]furanos pode ocorrer a partir de dois substratos e em dois passos reacionais *one-pot* onde os produtos são isolados em bons rendimentos e com uma ampla variedade de grupos funcionais.

Outro exemplo recente é o trabalho desenvolvido em 2020 por Henry e Sutherland onde os benzo[*b*]furanos foram obtidos a partir de aril ou alquilcetonas, usando a combinação de sais de ferro e de cobre como catalisadores e a partir da formação de uma nova ligação C-O. (HENRY; SUTHERLAND, 2020) (Esquema 15).

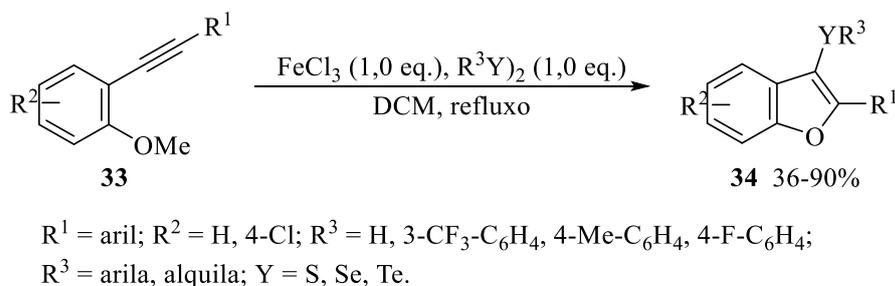
Esquema 15.



Embora existam métodos para a síntese de benzo[*b*]furanos através da formação de uma ligação C-O, estes dispõem previamente de um átomo de halogênio em *orto* à cetona na composição estrutural do material de partida (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011). A metodologia *one-pot* de Henry e Sutherland, mostra que Fe(NTf₂)₃ (triflimida de ferro(III)) formada *in situ* atua como um super ácido de Lewis para a ativação de *N*-halosuccinimidas e a subsequente halogenação regioselectiva de arenos. Isto possibilitou a formação de 24 benzofuranos em rendimentos que chegaram até 84%, usando sais de metais abundantes na natureza como catalisador.

Além disso, sal de ferro também foi utilizado por Zeni e colaboradores na síntese de benzo[*b*]furanos (ZENI *et al.*, 2010). Neste protocolo, cloreto férrico(III) (FeCl₃) combinado com dicalcogeneto de diorganoíla em diclorometano como solvente, resultou na formação de dezenove 3-calcogenobenzo[*b*]furanos em rendimentos que foram de 36 até 90% (Esquema 16).

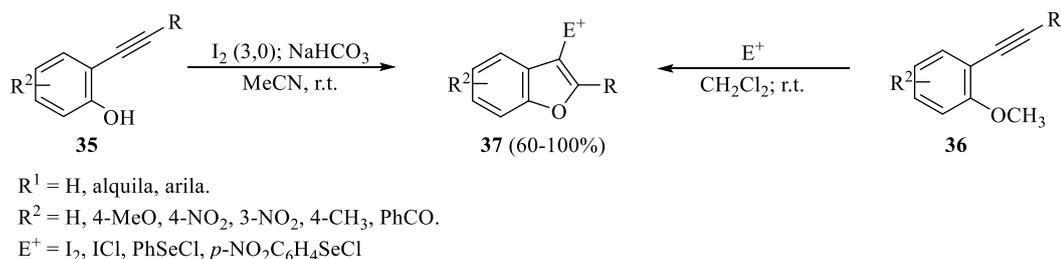
Esquema 16.



2.2.2. Síntese de benzo[*b*]furanos via agentes halogenados.

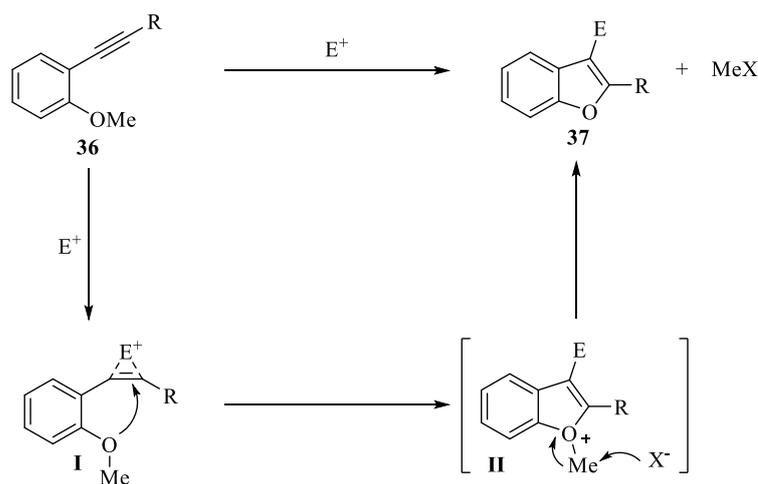
Inúmeras metodologias foram desenvolvidas ao longo dos anos para a síntese de benzo[*b*]furanos (HERAVI; ZADSIRJAN, 2015). Dentre as rotas mais comuns estão as que envolvem derivados de 2-alkinilfenol (ARCADI *et al.*, 1999) ou 2-alkinilanisol (YUE; YAO; LAROCK, 2005) via reação de ciclização eletrofílica, usando agentes halogenados como promotores (Esquema 17).

Esquema 17.



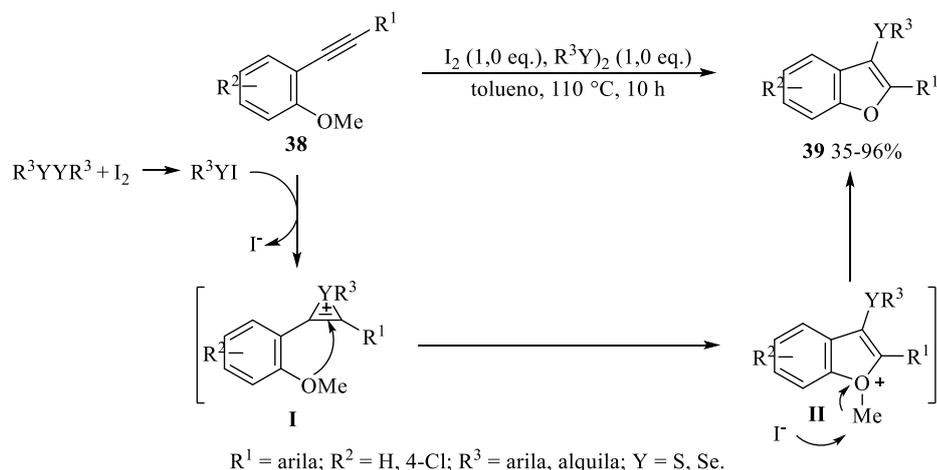
O mecanismo proposto por Larock (YUE; YAO; LAROCK, 2005) é bastante representativo no que se refere a síntese de benzo[*b*]furanos usando agentes halogenados em ciclização eletrofílica (Esquema 18). Nele, a ciclização ocorre através da ativação da tripla ligação C-C pelo eletrófilo (intermediário **I**), seguido do ataque intramolecular do oxigênio adjacente, levando ao intermediário **II**, o qual tem o grupo metila removido por S_N2 , devido a presença de um nucleófilo do meio reacional. Este nucleófilo é oriundo do reagente halogenado utilizado na reação – na maioria das vezes é um haleto, como I^- em caso de iodociclização via iodo molecular (I_2).

Esquema 18.



O uso de agente halogenado combinado com outros compostos orgânicos também foi desenvolvido nos anos seguintes. Em 2011 é relatado o uso de iodo molecular e dicalcogeneto de diorganoflú para ciclização eletrofílica de 2-alkinilanisóis (XU; ZHANG; ZHONG, 2011) (Esquema 19).

Esquema 19.

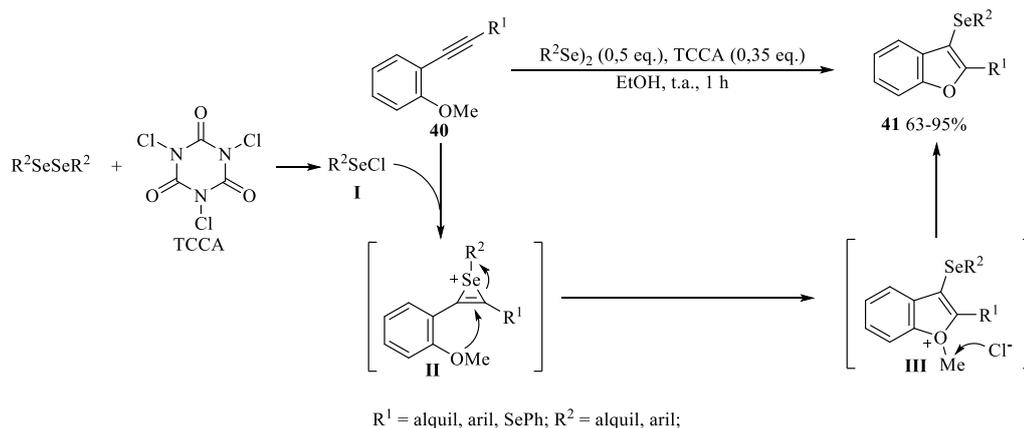


Neste trabalho, destaca-se a formação *in situ* de RYI, ou seja, a formação de uma espécie de calcogênio eletrofílico gerado pela reação do iodo molecular com o dicalcogeneto de diorganoíla.

Além disso, a metodologia descrita por Xu se revelou um protocolo conveniente para a síntese de benzo[*b*]furanos funcionalizados com calcogênio na posição 3. Os produtos foram alcançados com diferentes dissulfetos ou disselenetos e em rendimentos que variaram de moderados a bons.

Ainda no campo dos calcogênios, em 2022, Blodorn e colaboradores desenvolveram um protocolo de síntese de benzo[*b*]furanos usando disselenetos de diorganoíla e ácido tricloroisocianúrico (TCCA) em etanol e obtiveram os benzo[*b*]furanos em rendimentos que chegaram até 95% (BLÖDORN *et al.*, 2022) (Esquema 20).

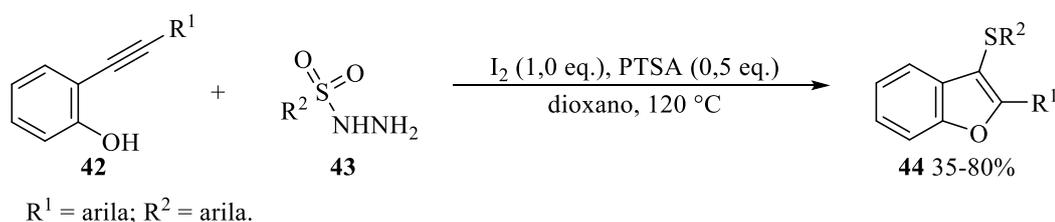
Esquema 20.



O avanço desta metodologia está principalmente relacionado a espécie de selênio eletrofílica gerado *in situ*, desta vez através da reação do disseleneto de diorganoíla e o TCCA, além da formação dos produtos desejados em condições brandas e livres de metal.

Por fim, em 2015, foi relatado o uso de iodo molecular combinado com sulfonil hidrazidas para a formação de uma espécie eletrofílica de enxofre seguida da ciclização de 2-alquinilfenóis (ZHAO *et al.*, 2015). Esta metodologia se revelou eficiente para a formação de 3-tiobenzo[*b*]furanos, pois apresentou os produtos em rendimentos que variaram de moderados a bons, usando uma fonte alternativa de calcogênio (Esquema 21).

Esquema 21.

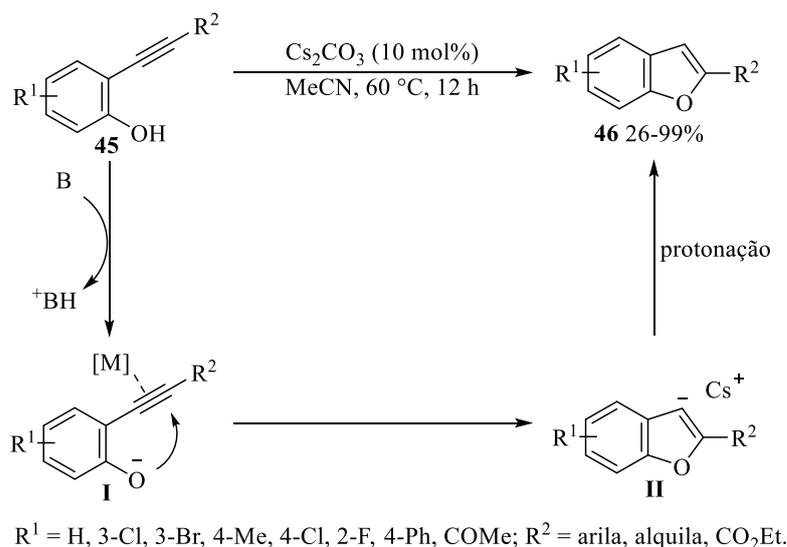


2.2.3. O uso de base como agente promotor em reações de ciclização para a síntese de benzo[*b*]furanos.

Com o passar dos anos, metodologias dispensando o uso de agentes halogenados e metais de transição começaram a ser desenvolvidas visando a obtenção de heterociclos e carbociclos sob condições que cada vez mais buscavam ser mais baratas e sustentáveis do ponto de vista ambiental.

Em 2018, Liu e colaboradores desenvolveram um protocolo sintético que utiliza de 2-alquinilfenóis e acetonitrila como solvente, alcançando os benzofuranos com rendimentos satisfatórios e (LIU *et al.*, 2018). Para promover a reação, foi utilizado carbonato de céscio em quantidades catalíticas e, nesse caso, os autores propõem que o Cs₂CO₃ atuou tanto como base quanto para a ativação da tripla ligação C-C através do contra íon (Cs⁺), dessa forma possibilitando a ciclização. (Esquema 22).

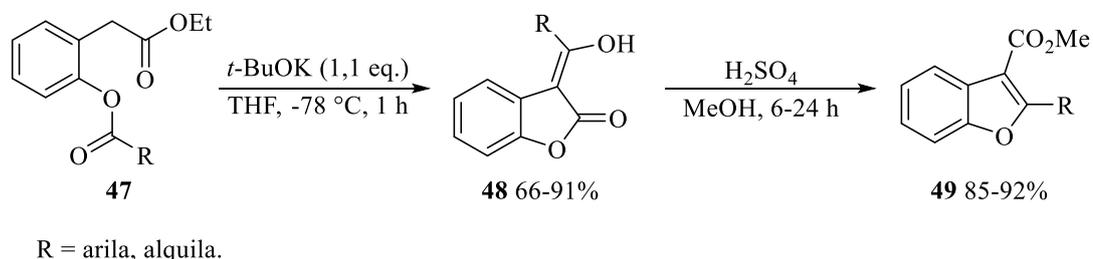
Esquema 22.



Alguns anos antes, o *tert*-butóxido de potássio havia sido empregado na síntese de derivados de benzo[*b*]furanos usando metanol como solvente (KANG *et al.*, 2015). Algumas vantagens destacadas pelos autores estão no baixo custo do protocolo e nas condições livre metais de transição, que na maioria dos compostos dispensa purificação por cromatografia.

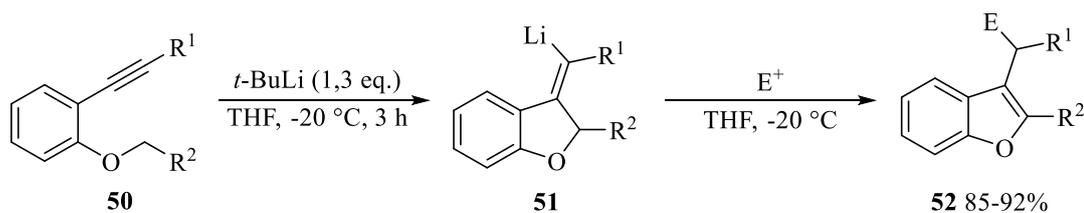
A desvantagem deste protocolo se deve principalmente a necessidade de isolar o éster obtido na primeira etapa, porém ambas as reações apresentavam bons rendimentos na formação dos produtos (Esquema 23).

Esquema 23.



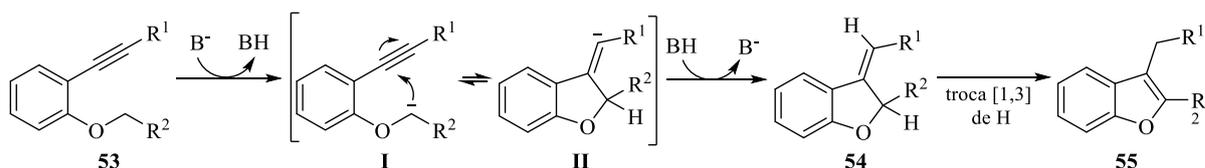
No mesmo ano, foi descrito o uso de *t*-BuLi em baixa temperatura para a síntese de benzo[*b*]furanos através da anti-litiação de benzil fenil éteres (VELASCO; FEBERERO; SANZ, 2015). O intermediário de lítio formado na primeira etapa da reação sofre rearranjo ao ser estabilizado pela posterior captura de um eletrófilo (Esquema 24).

Esquema 24.



Nesta linha, observou-se que o uso de algumas bases poderiam favorecer a formação de carbânions quando há hidrogênio ácido em posição estratégica, o que resultaria na formação de uma nova ligação Carbono-Carbono – Esquema 25 – em uma reação de ciclização, o que é menos explorado na síntese de benzo[*b*]furanos quando comparado às inúmeras metodologias já citadas onde há ciclização intramolecular de 2-alkinilfenóis ou 2-alkinilanisóis via formação de uma ligação Carbono-Oxigênio (GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011; KWIECIEN; SMIST; KOWALEWSKA, 2012).

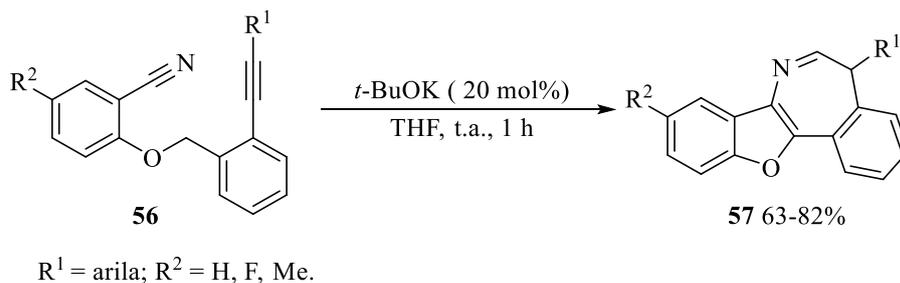
Esquema 25.



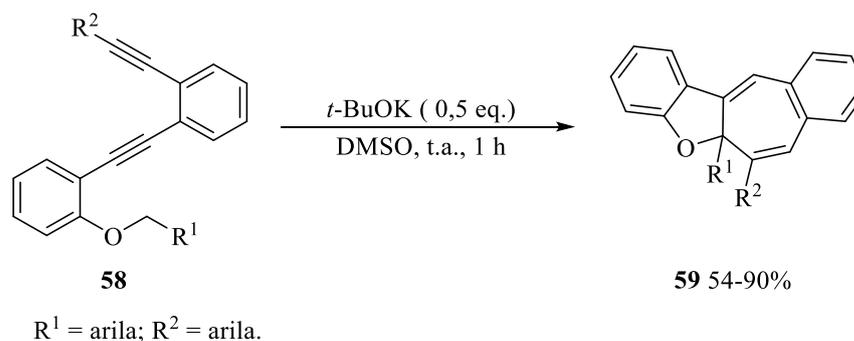
Além disso, o uso de base também possibilitou o desenvolvimento de protocolos de ciclização sequencial, fazendo uso, muitas vezes, de quantidades catalíticas de base, partindo de substratos simples e, em condições brandas, gerando produtos com ciclos fundidos em suas composições estruturais.

Nosso grupo tem desenvolvido novos protocolos sintéticos ao longo dos últimos anos, onde se tem relatado a efetividade do de *tert*-butóxido de potássio na síntese de heterocíclis – neste caso nos deteremos aos benzo[*b*]furanos – via formação de ligação C-C. Além disso, foi estabelecido, nestes protocolos, a possibilidade de obtenção de outros ciclos fundidos em reações de ciclização sequencial *one-pot*. Alguns exemplos nesse sentido são os trabalhos desenvolvidos por Gai e colaboradores em 2015 (GAI; BACK; ZENI, 2015) e em 2016 (GAI *et al.*, 2016) (Esquemas 25 e 26, respectivamente).

Esquema 25.

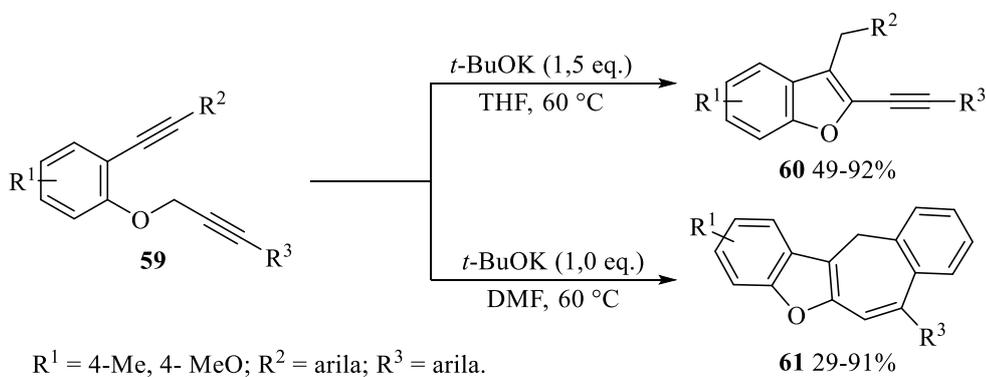


Esquema 26.



Por fim, em 2013 Grimaldi (GRIMALDI; BACK; ZENI, 2013) usou o *t*-BuOK e obteve diferentes produtos, apenas variando os solventes entre THF e DMF e ajustando as quantidades equivalentes de base (Esquema 27). Esta metodologia se revelou regioselectiva, pois foi possível obter os produtos em ambas as classes com rendimentos satisfatórios e livre de misturas.

Esquema 27.



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. SÍNTESE DE BENZOFURANO SEGUIDO DE IODOCICLIZAÇÃO.

Inicialmente, será apresentada a rota sintética elaborada para os materiais de partida **1** e discutida todas suas etapas. Em seguida, será descrito o estudo da melhor condição reacional para a primeira ciclização intramolecular mediada por base, levando aos benzo[*b*]furanos substituídos **2** e **3**. Na sequência, serão relatadas as estratégias para ciclização eletrofílica dos compostos **2** para a formação dos selenopiranos fundidos aos benzo[*b*]furanos **4**.

Nesse contexto, para ambas as ciclizações, serão trazidas discussões acerca da influência de diferentes substituintes, bem como eles podem afetar o rendimento das reações e a formação dos produtos. Do mesmo modo, ensaios referentes aos mecanismos destas reações também serão apresentados, assim como testes de reatividade e metodologias *one-pot* para formação do produto **4** diretamente do composto **1**.

3.1.1. Síntese dos materiais de partida 1

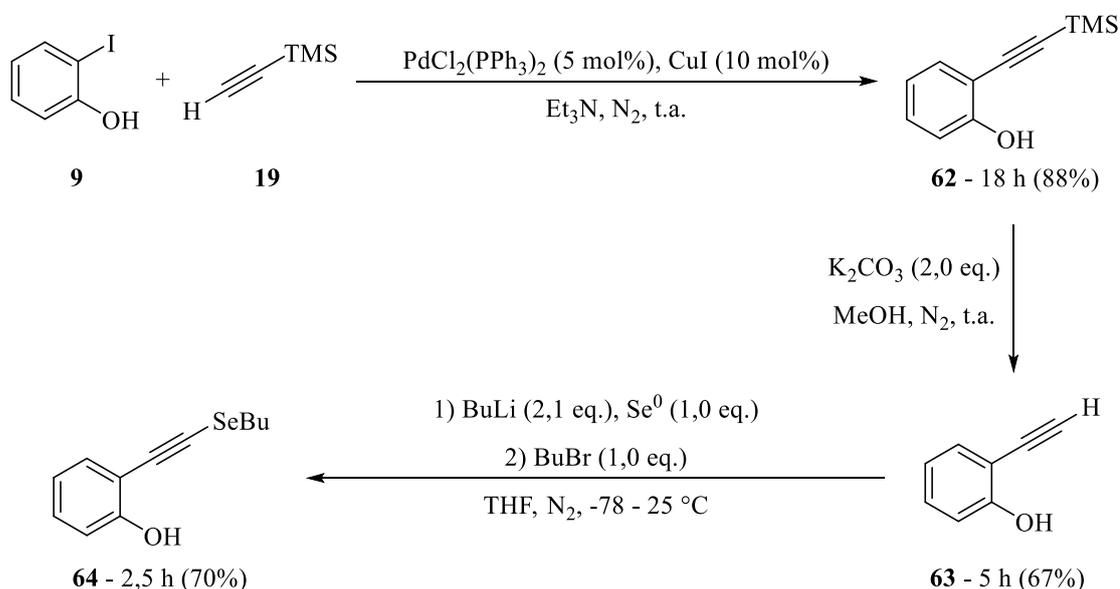
Os aril selenoacetilenos **1** utilizados nesse trabalho tiveram sua síntese desenvolvida através de diferentes metodologias, conforme demonstrado detalhadamente a seguir.

Primeiramente, como observado no Esquema 28, foram preparados os fenóis substituídos com trimetilsilil acetileno **19**, a partir do 2-iodofenol **9** que é adquirido comercialmente. Esses compostos foram obtidos através do acoplamento de Sonogashira (WILSON *et al.*, 2016), no qual partiu-se do iodofenol em trietilamina (TEA), frente ao acetileno e sob catálise de Pd(II) e Cu(I). O acoplamento foi alcançado à temperatura ambiente durante o período de 18 horas. Essa primeira etapa levou a obtenção dos produtos em excelente rendimento (88%). Na sequência, a desproteção do acetileno **19** se deu via retro Favorskii (XU; HU; CAI, 2008). Essa metodologia se baseia no uso de K₂CO₃ como base, reagindo em metanol como solvente durante 5 horas à temperatura ambiente e levou a formação dos acetilenos arílicos terminais **63** em rendimento satisfatório (67%).

Posteriormente, os seleno acetilenos **64** foram sintetizados partindo dos acetilenos **63** através da reação com *n*-butil-lítio (*n*-BuLi), selênio elementar e 1-bromobutano (KADIKOVA *et al.*, 2017). Esse procedimento se baseia na formação de um ânion de lítio no acetileno, a partir da adição do *n*-BuLi a -78 °C, sob atmosfera inerte, seguido da adição do selênio

elementar, o qual na temperatura de 0 °C leva ao ânion selenolato gerado *in situ*. Em seguida, um processo de substituição nucleofílica bimolecular (S_n2) (CLAYDEN, 2001) se dá a partir da adição do 1-bromobutano, que conduz à formação do produto **64** em bom rendimento (70%) à temperatura ambiente (Esquema 28).

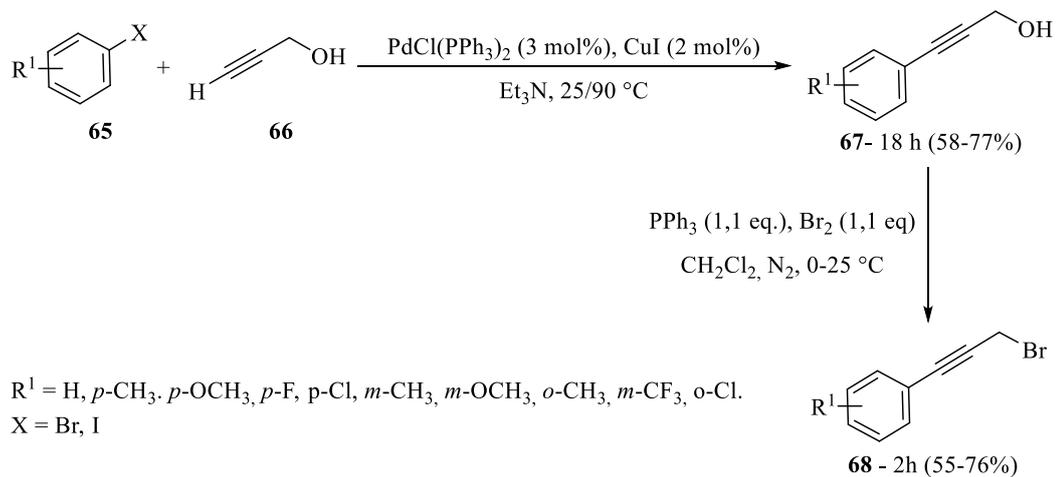
Esquema 28.



O fragmento propargílico do substrato **1** foi obtido a partir de brometos propargílicos **68** sintetizados através do acoplamento de álcool propargílico terminal **66** com haletos arílicos **65** por meio de reações de Sonogashira (WILSON *et al.*, 2016), onde a catálise de 3 mol% de Pd(II) combinada com 2 mol% de Cu(I) em Et₃N e atmosfera inerte, levou aos álcoois **67** em bons rendimentos (58-77%). Em seguida, estes álcoois propargílicos **67** são submetidos a bromação com trifetilfosfina (PPh₃) e bromo molecular (Br₂) em CH₂Cl₂, a 0-25 °C, sob atmosfera inerte, fornecendo os brometos propargílicos **68** em rendimentos que variaram de moderados a bons (55-76%) conforme está no Esquema 29 (DIMIRJIAN *et al.*, 2019).

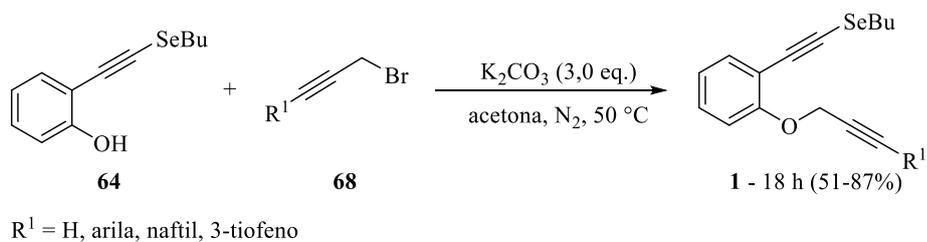
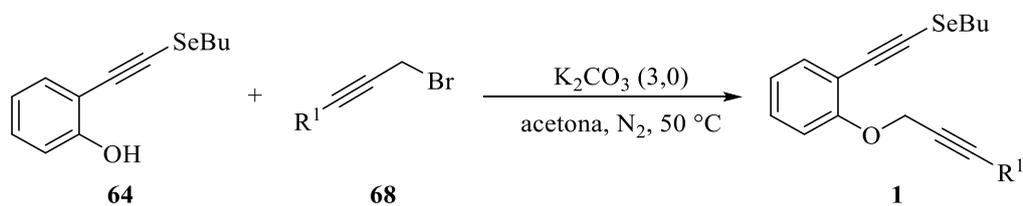
Por fim, os aril selenoacetilenos **1** são alcançados mediante reação de substituição nucleofílica entre o fenol **64** e os brometos propargílicos **68**, usando 3,0 equivalentes de K₂CO₃ como base, em acetona, atmosfera inerte e temperatura de 50 °C (XI; HAN; LU, 2012). Os substratos **1** foram obtidos em rendimentos que variaram entre moderados e ótimos, em tempo reacional padrão de 18 horas (Esquema 30).

Esquema 29.



A aplicação desta rota para síntese dos materiais de partida se mostrou apropriada para todos os compostos (**1a-1m**), apresentando apenas variações de rendimentos na última etapa reacional, como está demonstrado na Tabela 1.

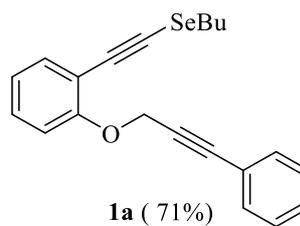
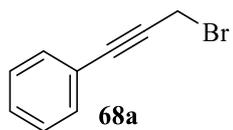
Esquema 30.

Tabela 1 - Síntese dos aril selenoacetilenos **1^a**.

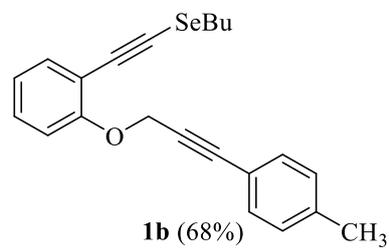
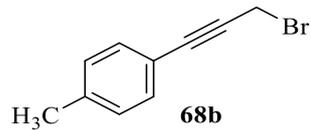
(Continua)

#	Brometo Propargílico V	Rendimento ^b
---	------------------------	-------------------------

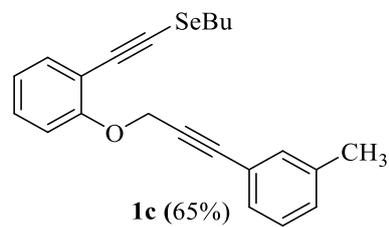
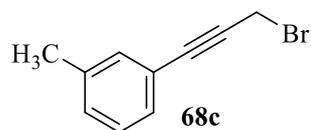
1



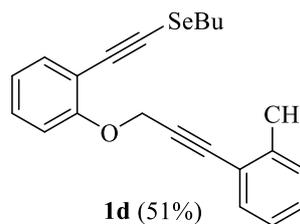
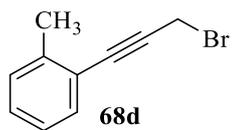
2



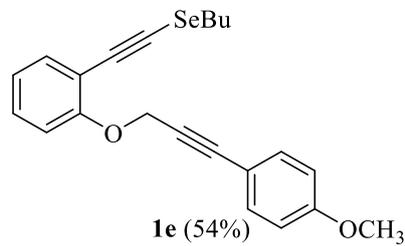
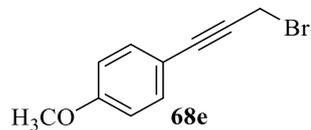
3



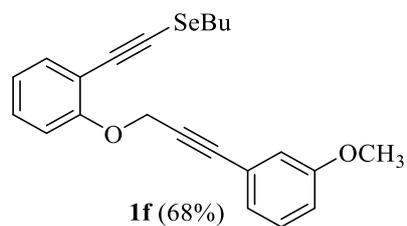
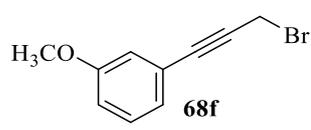
4



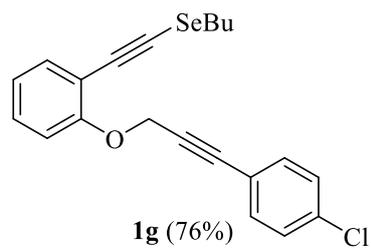
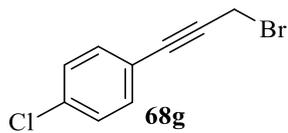
5



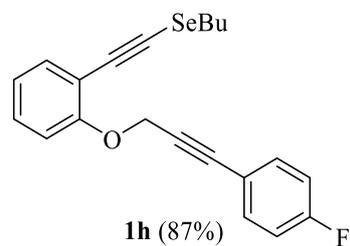
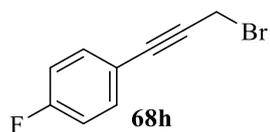
6



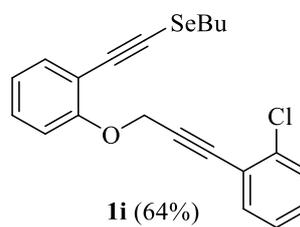
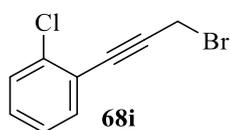
7



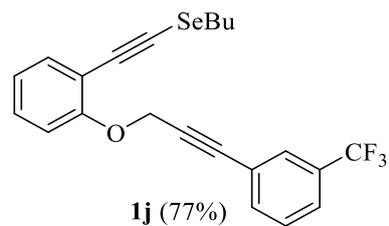
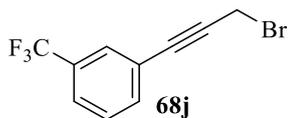
8



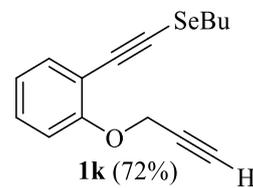
9



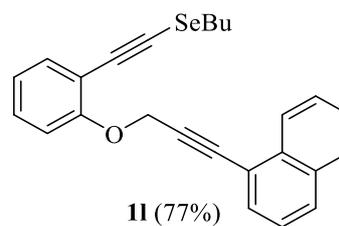
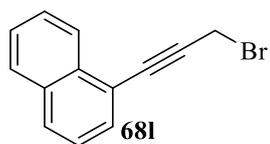
10



11



12



13



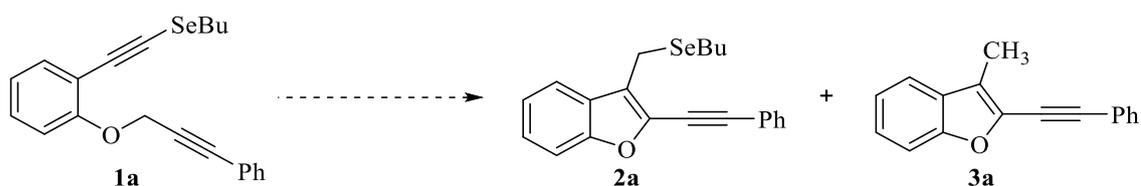
^aReação foi realizada por adição do brometo propargílico **68** (3,0 mmol) a uma solução contendo o fenol **64** (2,0 mmol) em acetona (10 mL) e K_2CO_3 (3,0 equivalentes) em atmosfera inerte. Manteve-se sob agitação por 18 horas a 50 °C.

^bRendimento do produto isolado.

3.1.2. Otimização das condições reacionais na síntese dos alquinil benzo[*b*]furanos **2**.

Nesta seção, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na formação de benzo[*b*]furanos **2** e **3** através das reações de ciclização de aril selenoacetilenos promovidas por base, conforme ilustrado no esquema 31.

Esquema 31.



Estudos prévios realizados em nosso grupo já apresentaram o uso de base como metodologia eficaz para reações de ciclização (GRIMALDI; BACK; ZENI, 2013; GAI *et al.*, 2016a). Por isso, a partir do uso dos materiais de partida **1** foi realizada uma primeira reação teste empregando o substrato **1a** com 2 equivalentes de *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) em tetraidrofurano (THF) seco como solvente. Essa reação, realizada em atmosfera inerte, foi elevada a temperatura de 65 °C e, em seguida, monitorou-se o consumo do substrato através do uso de cromatografia em camada delgada (CCD). Assim, após a primeira hora, pode-se observar a formação de um novo composto, mais apolar que o substrato, o qual foi posteriormente isolado com 51% de rendimento e identificado como o benzo[*b*]furano **2a** (Tabela 2, linha 1).

A partir deste resultado preliminar, iniciou-se um estudo sistemático de tempo reacional, temperatura e solvente, bem como o tipo e a quantidade de base equivalente adequadas para esta reação. Ainda, foi estudada a necessidade de base em excesso, reduzindo-a para quantidade

equivalente. Observou-se a formação do produto **2a** com aumento de rendimento, sendo o produto isolado em 71% (Tabela 2, linha 2).

No intuito de tornar a condição reacional ainda mais branda, este ensaio foi repetido a temperatura ambiente. Nessa condição, observou-se a formação do produto em 81%, um acréscimo significativo de rendimento, obtido mediante a simplificação da condição reacional (Tabela 2, linha 3). Para complementar o estudo das quantidades de base, realizou-se um teste onde empregou-se meio equivalente de *t*-BuOK. Nesta reação, o acompanhamento por CCD não identificou a formação do produto, tendo conservado o material de partida durante o período de 18 horas (Tabela 2, linha 4).

Estudou-se, também, outras espécies de base, bem como seus desempenhos frente a estes substratos. A avaliação consistiu no emprego de hidróxido de potássio (KOH), carbonato de potássio (K₂CO₃), hidreto de sódio (NaH), carbonato de cézio (Cs₂CO₃) e fosfato de potássio (K₃PO₄) nas condições já estudadas. Não se observou alteração no substrato com nenhuma dessas bases durante as primeiras horas, por esse motivo, aqueceu-se a reação após se passarem 6 horas em temperatura ambiente, na tentativa de promover alteração do substrato a 65 °C. De fato, após 18 horas totais de reação, apenas no experimento com NaH se observou traços do produto **2a** por espectrometria de massas, reconhecido, sobretudo, através do tempo de retenção em cromatografia gasosa identificado previamente tanto para o substrato **1a** quanto para o benzo[*b*]furano **2a**. Diante das demais bases não houve modificação no material de partida, sendo que em todos os casos o substrato foi recuperado e identificado posteriormente (Tabela 2, linhas 5-9).

Na sequência, foi definido um estudo de solventes com diferentes polaridades e características de afinidade com o substrato e a base. Para tal, o etanol foi escolhido para um primeiro teste, trata-se de um solvente mais amigável ao ambiente que o THF, embora não haja experiências bem-sucedidas no uso deste álcool com *t*-BuOK para este tipo de ciclização (DELL'ACQUA *et al.*, 2010; GRIMALDI; BACK; ZENI, 2013; NAGARAJU *et al.*, 2019). Ao adicioná-lo sobre o material de partida, o substrato se revelou insolúvel neste solvente. Dessa forma, após a insolubilidade ter se mantido na adição da base, aqueceu-se a temperatura de 78 °C no intuito de conduzir à solubilidade, estratégia que não foi bem-sucedida, uma vez que sólidos do substrato permaneciam em solução no decorrer da reação. Após 24 horas apenas o substrato foi isolado (Tabela 2, linha 10).

Por outro lado, quando a reação foi submetida a outro éter cíclico, o resultado foi positivo. O ensaio com 1,4-dioxano mostrou a formação do produto **2a** antes da primeira hora de reação e em rendimento de 78% (Tabela 2, linha 12).

No estudo com acetonitrila (MeCN), o material de partida foi consumido totalmente durante a primeira hora de reação, no entanto o que se observou foi a formação de um composto com propriedades diferentes do **2a** na CCD. Assim, a identificação do produto desta reação se deu primeiramente por espectrometria de massas, onde já se considerou a formação do benzo[*b*]furano sem a butila e o átomo de selênio. A possibilidade de formação de um benzo[*b*]furano substituído com uma metila na posição 3 foi confirmada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono (^1H e ^{13}C) e o produto **3a** foi quantificado em 65% (Tabela 2, linha 13).

Nosso laboratório já desenvolveu metodologias semelhantes em que a variação de solventes com base permitia a formação seletiva de diferentes produtos (GRIMALDI; BACK; ZENI, 2013). Neste trabalho anterior, um dos solventes que promoviam essa seletividade era a dimetilformamida (DMF). Contudo, a experiência do substrato **1a** com DMF não foi exitosa. Após 1 hora de reação, não se observou a presença de material de partida na mistura reacional, contudo também não era possível identificar a presença de nenhum dos dois produtos em CCD. Na análise por espectrometria de massas, pode-se observar apenas traços do produto **3a** entre outras misturas de massa inferior a qualquer um dos produtos ou substrato, o que configura que o material de partida se decompõe majoritariamente na primeira hora de reação (Tabela 2, linha 14).

No final do estudo de solventes, o dimetilsulfóxido (DMSO) se mostrou como o mais eficaz para a formação do produto 3-metil-2-(feniletinil)benzo[*b*]furano **3a**. Neste experimento, após a primeira hora de reação já não se detectou a presença do substrato por CCD, além disso, o produto foi isolado com 87% de rendimento (Tabela 2, linha 15).

Embora o produto **3a** tenha sido obtido com rendimento satisfatório apenas com a troca do solvente de THF para DMSO, variações de temperatura, bem como espécie e quantidade de base foram devidamente avaliadas.

A reação com 1 equivalente de base em DMSO foi realizada com aquecimento de 70 °C. Com o passar da primeira hora, como já era esperado, não havia mais traços de substrato no meio reacional, porém foi isolado o produto **3a** em 72%, inferior ao do teste em temperatura

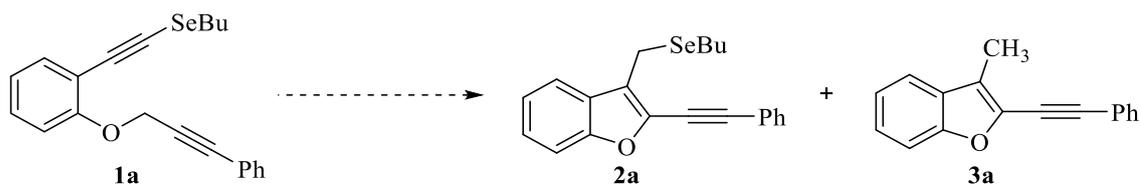
ambiente (Tabela 2, linha 16). A redução da base à quantidade catalítica de 20 mol% revelou a formação do produto em baixo rendimento, isolado em 25%, embora o substrato tenha sido consumido no tempo reacional de 1 hora (Tabela 2, linha 17).

No que se refere a avaliação das bases combinadas com DMSO, diferentemente dos estudos com THF, logo nas primeiras horas era possível notar transformações na reação em temperatura ambiente.

Por esse motivo, acompanhou-se as reações por CCD e apenas frente aos carbonatos o material de partida **1a** não sofreu nenhuma modificação (Tabela 2, linhas 19 e 21). Entretanto, com o hidróxido de potássio (KOH) houve o consumo do substrato antes da primeira hora – 40 minutos de reação. Nesse último caso, foi observada a formação exclusivamente dos benzo[*b*]furanos **2a** e **3a**, os quais foram separados e purificados em 40 e 44% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, linha 18).

Nas reações com hidreto de sódio (NaH) e fosfato de potássio (K₃PO₄) houve a formação de misturas. Com NaH, a reação foi observada por 2 horas, quando na análise de CCD não era mais possível visualizar a presença de substrato, no entanto, verificou-se a presença de impureza junto ao produto da reação **3a**, que pode ser purificado com 39% de rendimento (Tabela 2, linha 20). Já diante do K₃PO₄, o substrato permaneceu no meio reacional durante as primeiras horas, por isso deixou-se reagindo por 18 horas. Apesar do tempo reacional estendido, ainda havia substrato **1a** em grande quantidade, além de traços não quantificáveis de ambos os produtos junto de impurezas, dados identificados por CGMS (Tabela 2, linha 22).

Por via desta análise detalhada, considerou-se que a melhor condição para essa reação se dá partindo de 0,5 mmol de material de partida **1** com 1 equivalente de *t*-BuOK em temperatura ambiente, usando 3 mL de THF como solvente para a formação dos 3-((butilselenil)metil)-2-(feniletinil)benzo[*b*]furanos **2** ou 3 mL de DMSO para os 3-metil-2-(feniletinil)benzo[*b*]furanos **3**, ambos sob atmosfera inerte.

Tabela 2 - Influência das condições reacionais na síntese dos produtos **2a** e **3a**^a.

(Continua)

#	Solvente	Base (eq.)	Temperatura	Tempo	Produto ^c	
					2a	3a
1	THF	t-BuOK (2,0)	65 °C	1 h	51%	-
2	THF	t-BuOK (1,0)	65 °C	1 h	71%	-
3	THF	t-BuOK (1,0)	t.a.	1 h	81%	-
4	THF	t-BuOK (0,5)	t.a.	24 h	-	-
5	THF	KOH (1,0)	t.a. ^b	24 h	-	-
6	THF	K ₂ CO ₃ (1,0)	t.a. ^b	24 h	-	-
7	THF	NaH (1,0)	t.a. ^b	24 h	traços	-
8	THF	Cs ₂ CO ₃ (1,0)	t.a. ^b	24 h	-	-
9	THF	K ₃ PO ₄ (1,0)	t.a. ^b	24 h	-	-
10	EtOH	t-BuOK (1,0)	78 °C	24 h	-	-
11	CH ₂ Cl ₂	t-BuOK (1,0)	t.a.	1 h	-	-
12	1,4-Dioxano	t-BuOK (1,0)	t.a.	45 min	78%	-
13	CH ₃ CN	t-BuOK (1,0)	t.a.	1 h	-	65%
14	DMF	t-BuOK (1,0)	t.a.	1 h	-	traços
15	DMSO	t-BuOK (1,0)	t.a.	1 h	-	87%
16	DMSO	t-BuOK (1,0)	70 °C	1 h	-	72%
17	DMSO	t-BuOK (20 mol%)	t.a.	1 h	-	25%
18	DMSO	KOH (1,0)	t.a.	40 min	40%	44%
19	DMSO	K ₂ CO ₃ (1,0)	t.a.	24 h	-	-

20	DMSO	NaH (1,0)	t.a.	2 h	-	39%
21	DMSO	Cs ₂ CO ₃ (1,0)	t.a.	24 h	-	-
22	DMSO	K ₃ PO ₄ (1,0)	t.a.	24 h	traços	traços

^aReação realizada sob atmosfera inerte, através da adição do substrato **1a** (0,5 mmol) em 3 mL de solvente seguido da base.

^bA reação foi elevada a 65 °C após 6 horas a t.a.

^cRendimento do produto isolado.

3.1.3. Reações de ciclização de aril selenoacetilenos **1** promovidas por base.

À vista das condições reacionais estudadas e visando avaliar a abrangência e eficiência desta metodologia frente a outros aril selenoacetilenos **1**, foram selecionados diferentes substratos e submetidos às condições otimizadas, proporcionando observações referentes a efeitos eletrônicos e estéricos oferecidos por grupos arila com substituintes variados.

Primeiramente, serão discutidos os efeitos dos substituintes na formação dos 3-((butilselenil)metil)-2-(feniletinil)benzo[*b*]furanos **2**, cujos resultados podem ser encontrados na Tabela 3.

Partindo de substratos substituídos com grupamentos doadores em R¹, observou-se o aumento do rendimento com metila nas posições *orto* e *para* em relação à tripla ligação (Tabela 3, linhas 2 e 4), resultando na formação dos produtos em 90 e 87%, respectivamente. Já com a metila na posição *meta*, a formação do produto ocorreu com 72% de rendimento (Tabela 3, linha 3). No caso da variação para um substituinte fortemente doador, a reação se deu com aumento de rendimento tanto na posição *orto* quanto na posição *meta*. Foi o que se constatou no ensaio com metoxila, onde obteve-se a formação dos produtos com 91 e 96% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, linhas 5 e 6). Em todos os casos, tanto a metoxila, quanto a metila não influenciaram no tempo reacional, apenas no rendimento.

Quanto aos grupamentos retiradores de elétrons no R¹, o anel substituído com cloro nas posições *para* e *orto* resultou no aumento de rendimento comparado ao substrato não substituído, formando os produtos em 84 e 88% de rendimento, respectivamente. Contudo, o substituinte flúor na posição *para* do anel revelou uma queda sutil no rendimento da reação, sendo que se isolou o produto em 75% de rendimento e sem grandes variações de tempo reacional. A influência de grupamentos retiradores na posição *meta* foi avaliada com CF₃ como

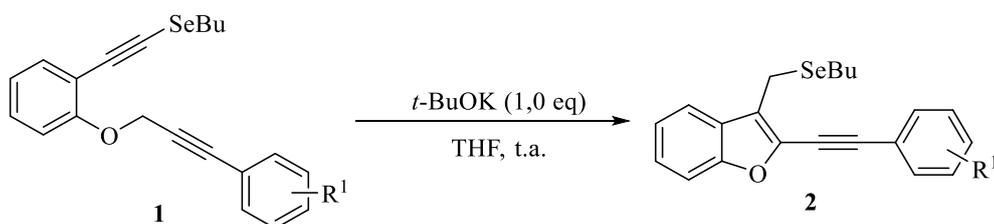
substituinte. Nesse caso, o produto foi isolado em 90% de rendimento após 1,5 hora (Tabela 3, linha 7-10).

Esses resultados não sugerem influência significativa de efeitos eletrônicos no rendimento destas reações, apenas efeito estérico. Este último foi melhor avaliado com o material de partida substituído com α -naftil, o qual após 24 horas de reação nenhum produto foi formado e apenas o substrato foi isolado (Tabela 3, linha 12).

A ausência do grupo arila ligado à ligação tripla demonstrou um resultado interessante. Apesar de ocorrer transformação e, conseqüentemente, o consumo do substrato em apenas 1,5 hora de reação, não se observou a formação do produto alvo – benzo[*b*]furano substituído por um acetileno terminal na posição 2 – e apenas pode-se identificar uma mistura complexa no cromatograma, resultante da decomposição do material de partida (Tabela 3, linha 11).

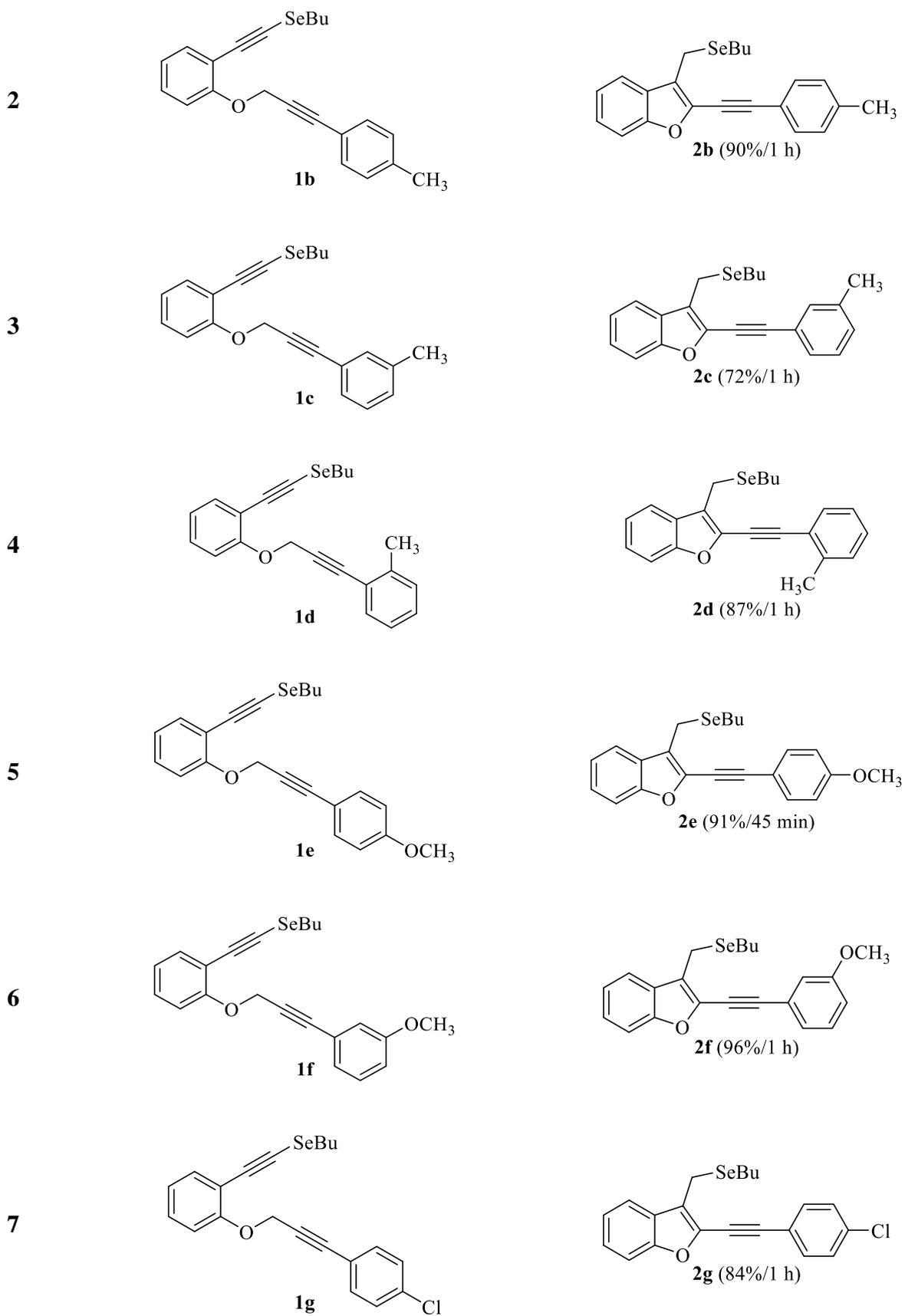
Além disso, o grupo arila também foi substituído por um heterociclo, para isso, usou-se o 3-tiofeno, o qual apresentou boa reatividade e bom rendimento frente a esta metodologia. O produto foi formado em 66% após tempo reacional de 1,5 hora (Tabela 3, linha 13).

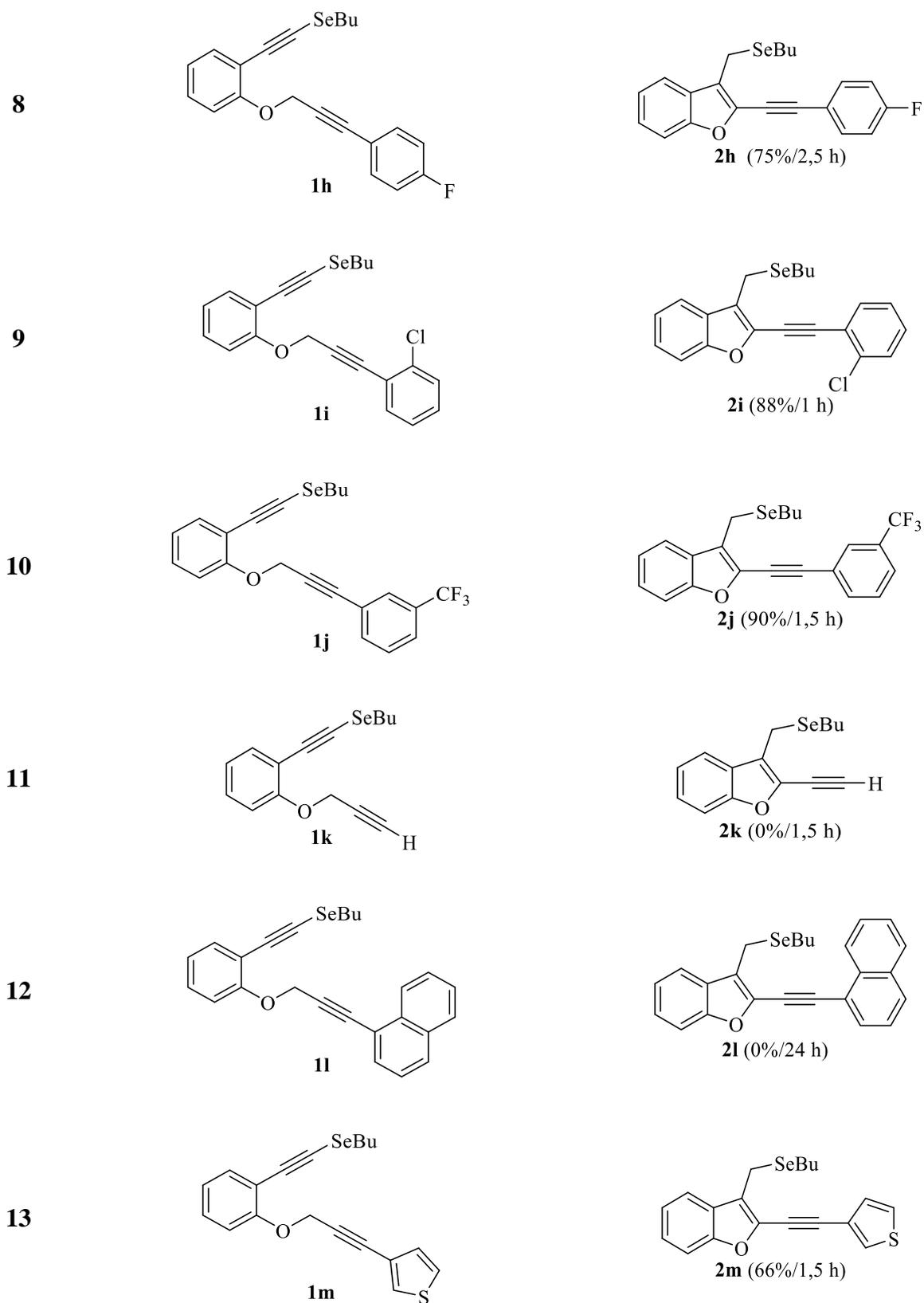
Tabela 3 - Síntese de 3-((butilselenil)metil)-2-(feniletinil)benzo[*b*]furanos **2** a partir de reação de ciclização promovida por base.



(Continua)

#	Substrato 1	Rendimento/Tempo ^b
1	 1a	 2a (81%/1 h)





^aReação realizada sob atmosfera inerte, através da adição do substrato **1** (0,5 mmol) em 3 mL de THF seguido de *t*-BuOK (1 eq) a t.a.

^bRendimento do produto isolado.

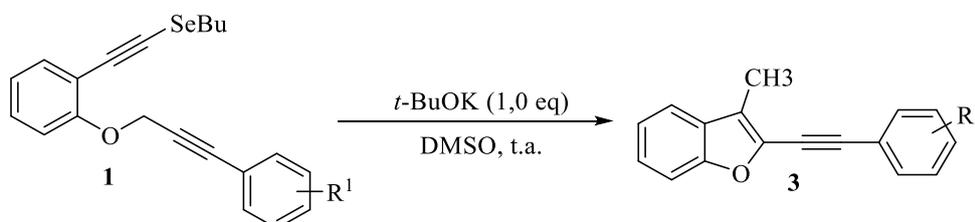
Algumas reações também foram realizadas para determinar a influência de diferentes grupos substituintes na formação dos 3-metil-2-(feniletinil)benzo[*b*]furanos **3**.

Neste estudo, pode-se notar um padrão de tempo reacional onde todos os substratos testados resultaram no seu consumo total ao completar uma hora de reação. O primeiro deles a ser avaliado foi o grupamento volumoso, onde o benzo[*b*]furano **3b** foi formado em 79% de rendimento (Tabela 4, linha 2).

Substituintes doadores de elétrons também se mostraram compatíveis com essa metodologia. O substrato **1f** substituído com metoxila – fortemente doador de elétrons – na posição *meta* a tripla ligação, bem como o substrato **1c**, com metila na mesma posição, resultaram na formação dos respectivos produtos em 74 e 80%, respectivamente (Tabela 4, linhas 3 e 4).

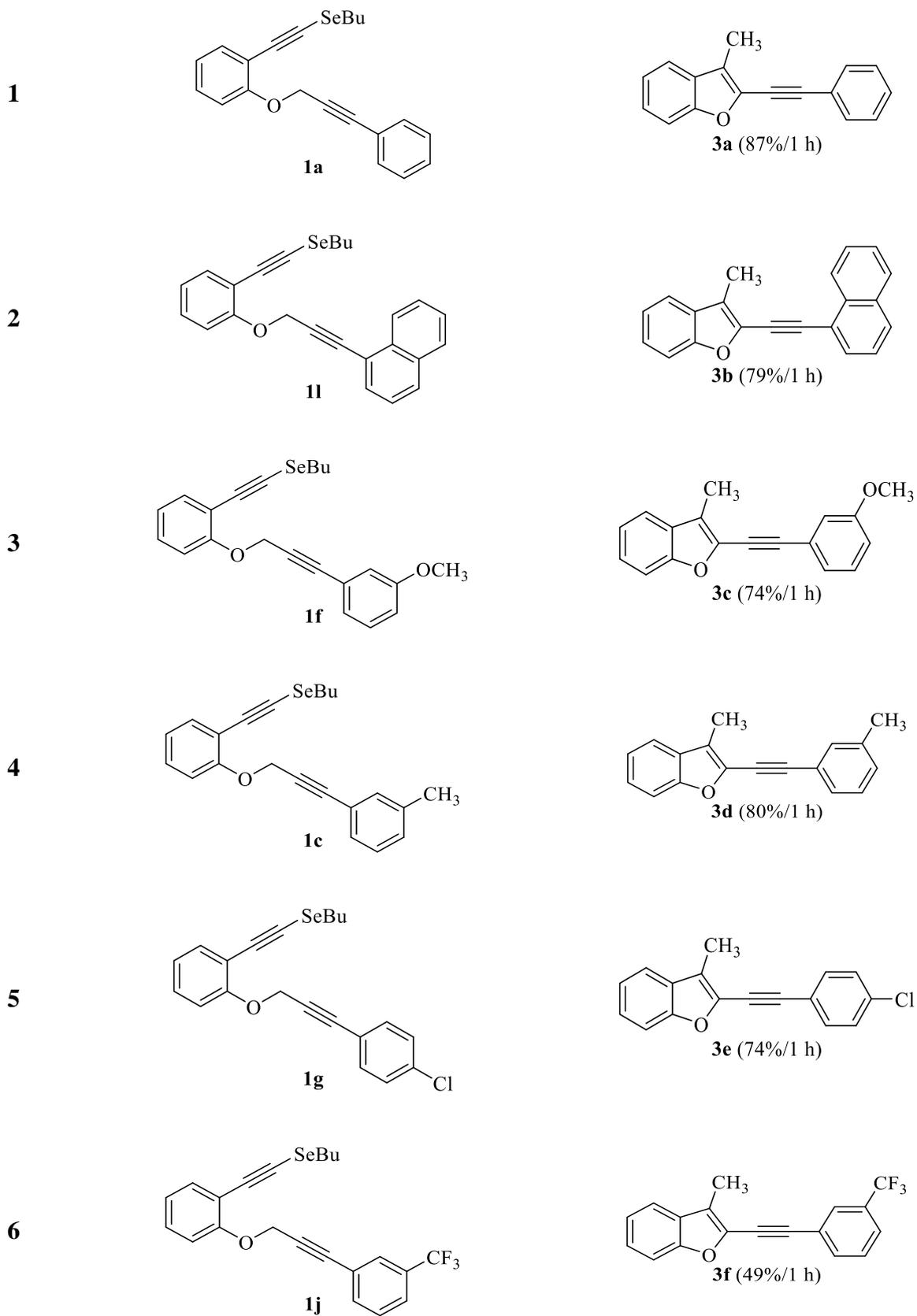
Também foram selecionados dois substratos substituídos com grupamentos retiradores em R¹, sendo que os materiais de partida com cloro na posição *para* e o CF₃ na *meta* demonstraram diferença de rendimento na formação de seus produtos de ciclização. Enquanto o substrato **1g** apresentou a formação do produto com 74% de rendimento, o benzo[*b*]furano substituído com CF₃ foi formado com 49%, bastante inferior aos demais produtos ciclizados em ambas as metodologias (Tabela 4, linhas 5 e 6).

Tabela 4 - Síntese de 3-metil-2-(ariletinil)benzo[*b*]furano **3** a partir de reação de ciclização promovida por base^a.



(Continua)

#	Substrato 1	Rendimento/Tempo ^b
---	--------------------	-------------------------------



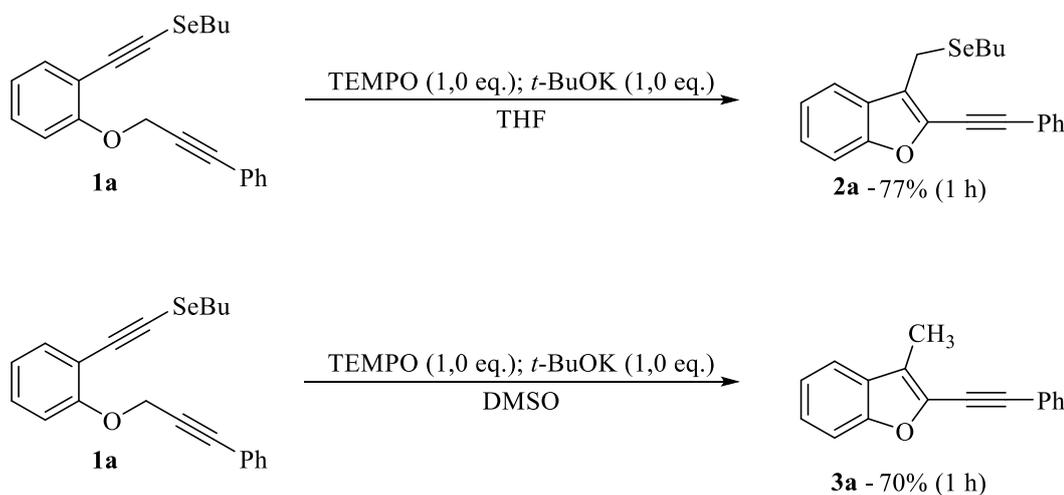
^aReação realizada sob atmosfera inerte, através da adição do substrato **1** (0,5 mmol) em 3 mL de DMSO seguido de *t*-BuOK (1 eq) a t.a.

Embora com rendimentos que apresentaram algumas variações significativas, os substratos submetidos a reação de ciclização nas condições que ofereceram os benzo[*b*]furanos **2** e **3** se mostraram compatíveis frente a metodologia. Todos os seis substratos formaram os produtos em tempo reacional padrão de 1 hora, aferido por CCD.

3.1.4. Estudo de mecanismo para a formação dos produtos **2** e **3**.

Em relação ao mecanismo reacional para a formação destes produtos, primeiramente descartou-se a formação dos compostos **2** e **3** por via radicalar (Esquema 32). Quando a condição para a formação dos produtos **2a** e **3a** foi acrescida de TEMPO - inibidor radicalar - as reações forneceram os produtos na primeira hora de reação com rendimentos de 77 e 70% de rendimento, respectivamente. Estes resultados indicam que a reação deve ocorrer via um mecanismo iônico.

Esquema 32.



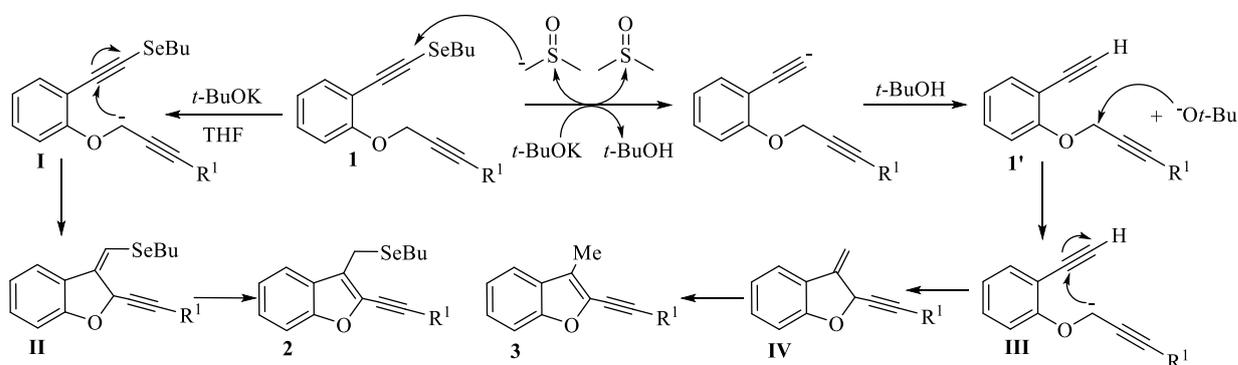
Diante desses resultados, propôs-se uma rota plausível para a formação desses benzo[*b*]furanos **2** e **3**, que foi detalhada no Esquema 33.

Na formação dos benzo[*b*]furanos **2**, acreditamos que a reação do substrato **1** com *t*-BuOK em THF conduz à formação do carbânion **I** por meio da remoção do hidrogênio propargílico. Este, por sua vez, ataca a ligação tripla, fornecendo o seleneto vinílico **II**, que sofre isomerização resultando na formação do produto **2**.

Já na reação de formação dos benzo[*b*]furanos **3**, acredita-se que ocorra uma reação prévia entre o DMSO e o *t*-BuOK para formar o ânion dimesil. Este ânion ataca a ligação C-Se

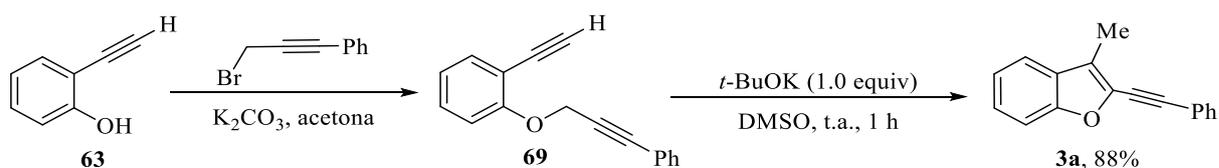
formando o alcino terminal **1'**. Desta etapa em diante, assemelha-se ao mecanismo proposto para a formação dos produtos **2**, onde a base forma o carbânion **III**, seguido da ciclização 5-*exo-dig*. O intermediário **IV** formado na etapa anterior sofre isomerização levando ao produto **3**.

Esquema 33.



Para confirmar o alcino terminal **1'** como intermediário chave na formação do produto **3**, preparamos este composto sob a condição padrão otimizada conforme descrito no Esquema 34. Neste ensaio, obteve-se o produto **3a** em 88% de rendimento.

Esquema 34.



O estudo de mecanismo indicou que tanto a formação do produto **2** quanto a do produto **3** envolveram uma ciclização 5-*exo-dig*, seguida de isomerização. No entanto, pode haver a possibilidade de formação de produtos via ciclização 6-*endo-dig*. Acreditamos que a maior estabilidade do ânion vinílico em comparação com o ânion alquílico, além da distância favorável entre o alcino e o carbono nucleofílico foram fatores cruciais para a regioseletividade da ciclização 5-*exo-dig* sobre a 6-*endo-dig*.

3.1.5. Otimização das condições reacionais na síntese dos selenopiranos fundidos com benzo[*b*]furano **4**.

Com o intuito de promover uma ciclização eletrofílica que conduzisse a formação de um novo heterociclo fundido ao benzo[*b*]furano, um estudo sistemático foi desenvolvido a fim de avaliar a melhor condição para formação dos selenopiranos **4**.

Testes iniciais combinando dicalcogeneto de diorganoíla com ácidos de Lewis como Cu e Fe, espécies eletrofílicas de selênio como PhSeBr e iodo molecular foram realizados, sendo a reação de iodociclização – com I₂ – a melhor sucedida.

Dessa forma, iniciou-se a otimização da iodociclização usando o benzo[*b*]furano **2a**, 1,5 equivalentes de iodo molecular, em THF, a temperatura ambiente que levou a formação do produto **4** em 70% de rendimento (Tabela 5, linha 1). Ao usar diclorometano, solvente muito empregado em ciclizações eletrofílicas desta natureza (ARCADI *et al.*, 1999; GODOI; SCHUMACHER; ZENI, 2011), notou-se um rendimento reacional menos efetivo, gerando os produtos em 52% de rendimento (Tabela 5, linha 2).

Estes dois solventes iniciais foram submetidos às suas respectivas temperaturas de refluxo para avaliar se o aquecimento favoreceria a formação do produto. A reação em THF na temperatura de 65 °C levou ao consumo do substrato em apenas 3 horas, porém não apresentou melhor desempenho, levando ao produto em 68% de rendimento (Tabela 5, linha 3). Já em diclorometano, a reação a 40 °C ainda apresentava material de partida nas primeiras horas, dessa forma deixou-se sob agitação durante 18 horas e observou-se um acréscimo de rendimento comparado ao desempenho deste solvente a temperatura ambiente, chegando em 66% no produto **4** (Tabela 5, linha 4).

Devido ao baixo desempenho destas reações sob condições de refluxo, diferentes solventes foram avaliados na temperatura ambiente. Em acetonitrila, o produto **4** foi gerado em 41% de rendimento, enquanto com DMSO não se obteve a formação do selenopirano desejado durante 18 horas de reação (Tabela 5, linhas 5 e 6). Em dioxano o produto foi isolado em 35% de rendimento, tendo permanecido quantidade significativa de material de partida após 18 horas de reação (Tabela 5, linha 7). Quando a reação foi feita em etanol, apenas o substrato **2a** foi recuperado (Tabela 5, linha 8).

Posteriormente, foram avaliadas as quantidades equivalentes de iodo molecular na reação. Diminuindo a proporção para 1,0 equivalente, resultou em um leve acréscimo de rendimento, onde o produto foi isolado em 73% (Tabela 5, linha 9). Quando se aumentou a quantidade de I₂ para 2,0 equivalentes, a reação não apresentou melhora de rendimento, repetindo o desempenho apresentado quando submetido a 1,5 equivalente (Tabela 5, linha 10).

Avaliou-se também se a adição de uma base favoreceria a iodociclização. Para isso, optou-se por adicionar 2,0 equivalentes de carbonato de potássio (K₂CO₃), combinados com 1,0 equivalente de I₂ em THF. Após agitação durante 18 horas, embora o material de partida tenha sido completamente consumido, o produto foi isolado em 46% de rendimento (Tabela 5, linha 11), demonstrando que o uso de base não potencializou a formação do produto.

Por fim, verificou-se a importância do uso da atmosfera inerte. Para isso, testou-se o substrato sob as condições já estudadas em atmosfera aberta, a qual apresentou a formação do produto **4** com 67% de rendimento (Tabela 5, linha 12), um pequeno decréscimo em relação aos testes realizados em atmosfera fechada.

Tabela 5 - Influência das condições reacionais na síntese dos produtos **4**.



(continua)

#	Solvente	I ₂ (eq.)	Temperatura	Tempo	Produto 4a ^a
1	THF	I ₂ (1,5)	t.a.	18 h	70%
2	CH ₂ Cl ₂	I ₂ (1,5)	t.a.	18 h	52%
3	THF	I ₂ (1,5)	65 °C	3 h	68%
4	CH ₂ Cl ₂	I ₂ (1,5)	40 °C	18 h	66%
5	CH ₃ CN	I ₂ (1,5)	t.a.	18 h	41%
6	DMSO	I ₂ (1,5)	t.a.	18 h	-
7	dioxano	I ₂ (1,5)	t.a.	18 h	35%
8	EtOH	I ₂ (1,5)	t.a.	18 h	-
9	THF	I₂ (1,0)	t.a.	18 h	73%

10	THF	I ₂ (2,0)	t.a.	18 h	70%
11	THF	I ₂ (1,0)	t.a.	18 h	46% ^b
12	THF	I ₂ (1,5)	t.a.	18 h	67% ^c

^aRendimento do produto isolado.

^bReação realizada com o uso de 2,0 equivalentes de K₂CO₃.

^cReação realizada sob atmosfera aberta.

À face destes resultados, considerou-se como condição ideal para a formação dos selenopiranos fundidos ao benzofurano **4** o ensaio que utilizou o substrato **2a** em THF como solvente, sob 1,0 equivalente de I₂ e a temperatura ambiente, onde a reação se concluiu no período de 18 horas, com 73% de rendimento (Tabela 5, linha 9).

3.1.6. Reações de iodociclização de benzo[*b*]furanos **2** promovidas por I₂.

Diante da condição reacional otimizada (Tabela 6, linha 1), buscou-se avaliar a influência de diferentes grupamentos substituintes e também o comportamento da reação frente a um substrato com heterocíclo na porção arílica.

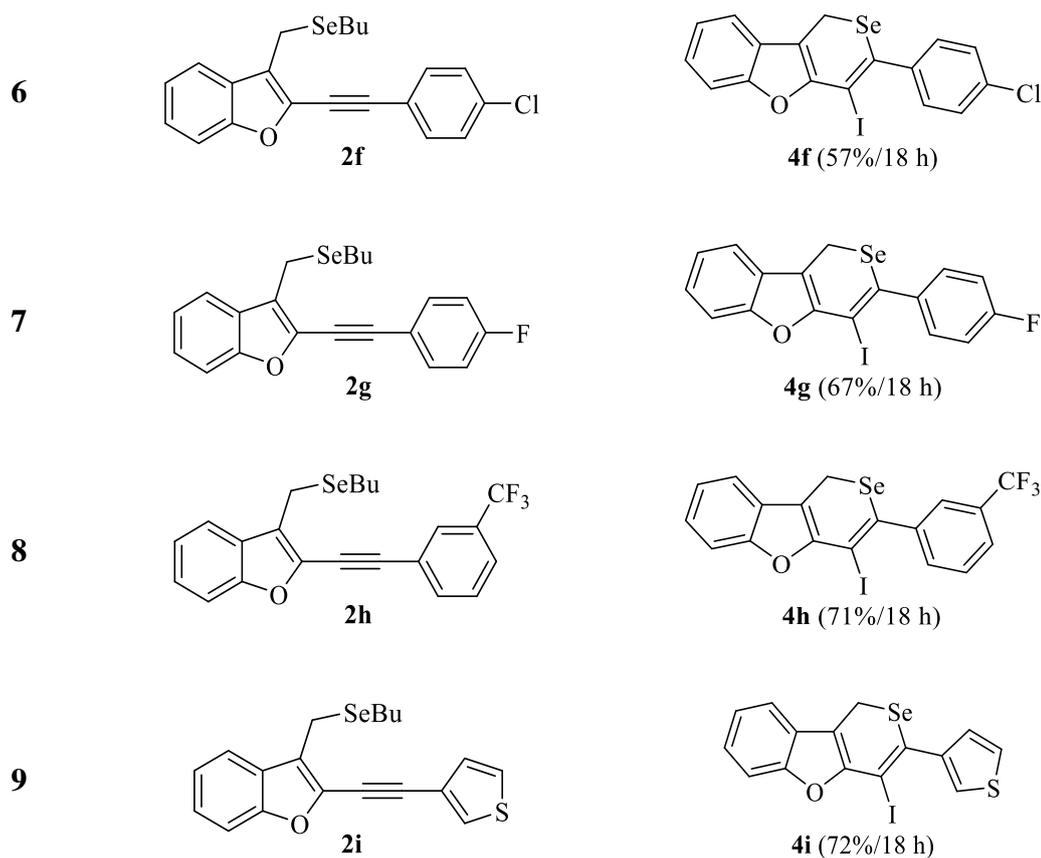
Grupamentos doadores e fortemente doadores de elétrons na posição *para* mantiveram rendimento semelhante, assim como seus respectivos tempos de reação também não se alteraram (Tabela 6, linhas 2 e 4). No entanto, o grupamento metil na posição *meta* do anel aromático apresentou uma ligeira melhora de rendimento formando o produto **4c** em 80% de rendimento (Tabela 6, linha 3). Na reação com metoxila na posição *meta*, o composto **4e** foi isolado com 66% de rendimento em 18 horas sob agitação (Tabela 6, linha 5).

Ao avaliar o efeito dos substituintes utilizando substratos com grupamentos retiradores de elétrons, observou-se, também, comportamento muito semelhante em termos de rendimento e tempo reacional. O produto substituído com cloro na posição *para*, foi isolado com rendimento inferior aos demais compostos selenopiranos **4**, após 18 horas de reação, sendo obtido com 57% de rendimento (Tabela 6, linha 6). Contudo, flúor na posição *para* formou o produto **4g** com 67% de rendimento (Tabela 6, linha 7). Por fim, a posição *meta* também foi avaliada com grupos substituintes retiradores. O produto **4h** com *m*-CF₃ foi isolado em 71% de rendimento (Tabela 6, linha 8).

Ainda, a presença de um heterociclo na composição arílica do selenopirano não se apresentou como um obstáculo para a formação do produto **4i**, que foi obtido com rendimento de 72% (Tabela 6, linha 9).

Tabela 6 – Síntese de selenopirano[4,3-*b*]benzofuranos **4** a partir de reação de iodociclização^a.

#	Benzo[<i>b</i>]furano 2	Rendimento/Tempo ^b
1	 2a	 4a (73%/18 h)
2	 2b	 4b (68%/18 h)
3	 2c	 4c (80%/18 h)
4	 2d	 4d (63%/18 h)
5	 2e	 4e (66%/18 h)



^aReação realizada em THF, 1,0 equivalente de I₂ a t. a., durante 18 horas.

^bRendimento dos produtos isolados.

3.1.7. Reações *One pot* para a formação dos selenopiranos **4** a partir dos substratos aril selenoacetilenos **1**.

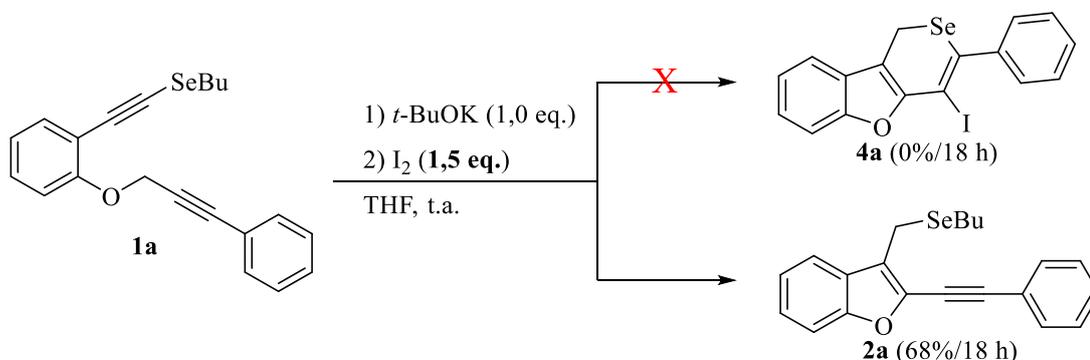
Durante o período de otimização para a formação das diversas classes de compostos que poderiam ser exploradas a partir dos aril selenoacetilenos **1**, foram também elaborados estudos que levavam aos selenopiranos **4**, sem a necessidade de isolar o intermediário benzo[*b*]furano **2**.

Como discutido nos itens anteriores, a formação dos produtos **4** se deu a partir de um estudo de otimização da condição reacional usando o composto **2a**, sendo que, na sequência, foi estendido para os demais benzo[*b*]furanos, dos quais os resultados não demonstraram grande alteração de rendimento conforme a natureza dos substituintes.

Além disso, o principal motivo dos selenopiranos **4** serem sintetizados a partir dos benzo[*b*]furanos **2** isolados se dá devido à queda de rendimento observada quando a reação foi

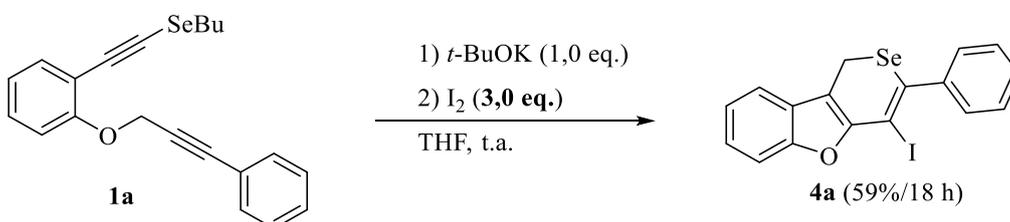
feita *one pot*. No primeiro experimento *one pot*, apenas adicionou-se 1,5 equivalentes de iodo molecular. Após se observar por CCD o consumo do substrato **1a** – que seria a formação do produto **2a**, também foi observado que não houve a subsequente etapa de iodociclicização, sendo isolado apenas o benzo[*b*]furano **2a** após 18 horas de agitação (Esquema 35).

Esquema 35.



Na sequência, constatou-se que ao adicionarmos o dobro da quantidade equivalente de iodo molecular, obtínhamos o selenopirano **4a** diretamente do primeiro substrato **1a**, porém em rendimento consideravelmente menor. Conforme observado no Esquema 36, após identificarmos a formação do intermediário **2a** por CCD, adicionou-se 3,0 equivalentes de iodo molecular e mais 1 mL de THF na mistura reacional. Nesse caso, após 18 horas, isolou-se o selenopirano **4a** em 59% de rendimento.

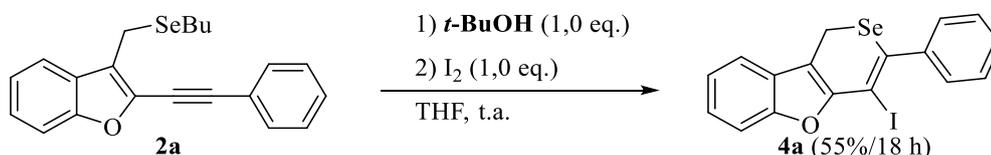
Esquema 36.



Observa-se, então, que a formação do produto **4a** se dá em rendimento menor comparado com os exemplos obtidos com o intermediário **2a** isolado. Avaliou-se então, se o álcool formado na primeira ciclização era o que reduzia o rendimento nas reações *one pot*. Para isso, colocou-se o substrato **2a** em THF, seguido da adição de 1,0 equivalente de *tert*-butanol (*t*-BuOH). Após, juntou-se 1,0 equivalente - a quantidade otimizada para a reação - de iodo molecular a reação e acompanhou-se por CCD. Constatou-se, neste experimento, que a formação do produto de iodociclicização não é impedida pela presença do álcool formado como

subproduto na primeira ciclização, pois obteve-se o produto em rendimento e tempo reacional relativamente semelhantes (Esquema 37).

Esquema 37.



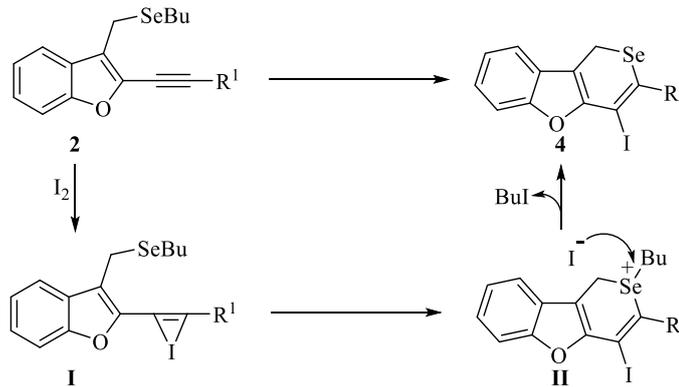
3.1.8. Mecanismo reacional de iodociclização para formação dos produtos 4.

Como já é conhecida, ciclização de alcinos promovida por eletrófilos pode ser definida pela ativação da ligação tripla C≡C que ocorre com adição da fonte eletrofílica, neste caso o iodo molecular. Espera-se que alcinos contendo anel aromático rico em elétrons apresentem melhor desempenho na formação dos produtos comparando com alcinos munidos de grupamentos retiradores de elétrons na fração arílica. No entanto, resultados do estudo da reatividade dos benzo[*b*]furanos **2** com I₂ indicaram que essas regras não foram totalmente seguidas.

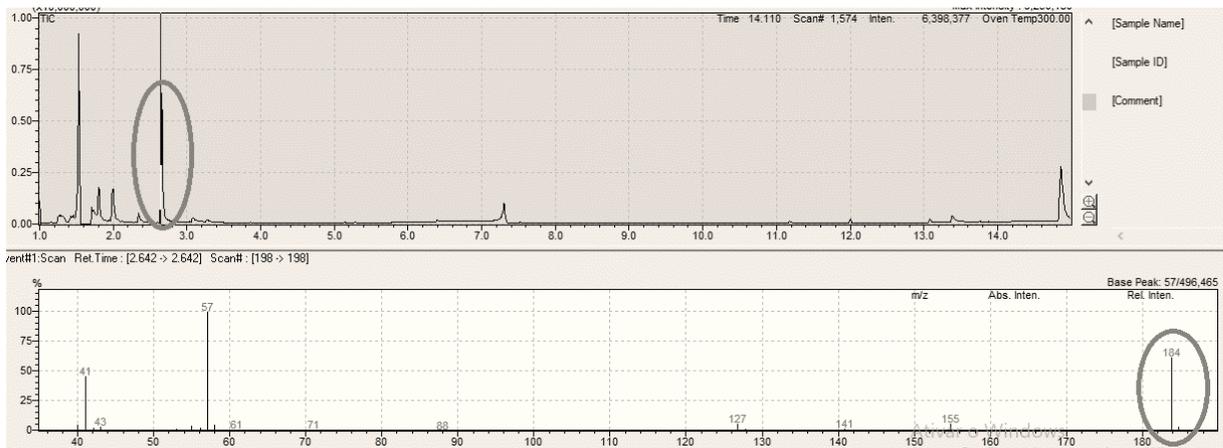
Entretanto, para esta ciclização, outros efeitos como os oriundos da natureza do nucleófilo e do intermediário catiônico, bem como o impedimento estérico de grupos funcionais também podem afetar os resultados.

Acreditamos, então, que a formação de selenopiranos fundidos com 4-iodo-benzo[*b*]furano **4**, envolve a ativação inicial da ligação tripla pelo iodo, levando ao intermediário **I**. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do selênio no alcino ativado, através da ciclização intramolecular 6-*endo*-dig. A remoção do grupo alquila ligado ao átomo de selênio no intermediário **II** leva à formação do produto **4** e do iodobutano como subproduto (Esquema 38).

Esquema 38.



O iodobutano (BuI) foi detectado por análise de espectrometria de massa por cromatografia gasosa durante a síntese do produto **4a** (Figura 4). Podemos observar a razão massa/carga do iodobutano (184 g/mol) na análise de uma alíquota do bruto da reação após o tempo reacional observado previamente para a formação do **4a**.

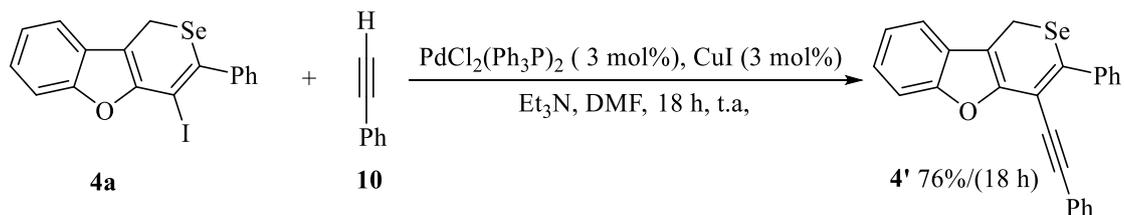
Figura 4 -Captura do BuI por CGMS

3.1.9. Reatividade do composto **4a**.

Neste capítulo, objetivou-se estudar a reatividade do produto **4a** frente a metodologias clássicas como as reações de Sonogashira, Suzuki e tipo-Ullmann.

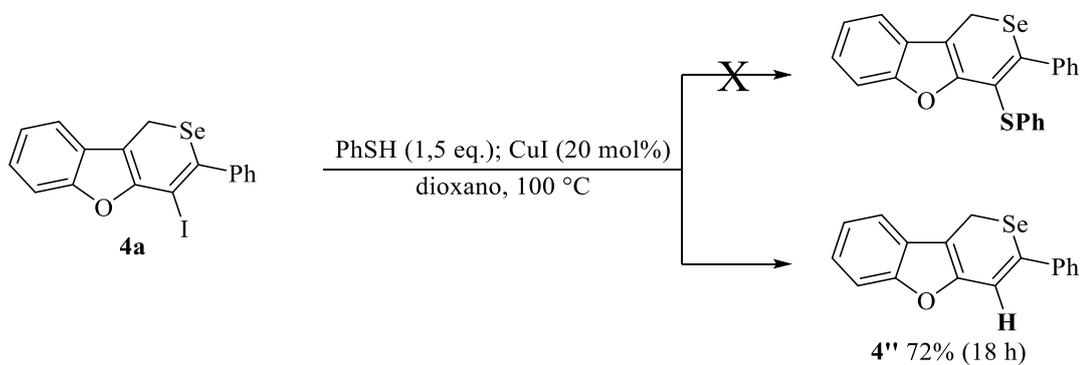
Quando o composto **4a** foi submetido à metodologia descrita por Sonogashira (SONOGASHIRA, 1975), observou-se a formação do composto **4'**, isolado com 76% de rendimento após 18 horas de reação (Esquema 39).

Esquema 39.



Já frente a metodologia tipo-Ullmann (FANTA, 1946) não se atingiu o resultado esperado. Aplicou-se a metodologia usando tiofenol sob catalise de cobre e não se obteve o produto de acoplamento, mas apenas a clivagem da ligação C-I, resultando no produto hidrogenado **4''** isolado em 72% (Esquema 40).

Esquema 40.



3.2. CICLIZAÇÃO 5-EXO-DIG/7-ENDO-DIG DE 2-ALQUINIL PROPARGIL ÉTERES CATALISADA POR BASE.

Nesta segunda parte, buscou-se empregar o *t*-BuOK em quantidades catalíticas para reações de ciclização. Para isso, os empenhos iniciais se deram na busca por um material de partida onde fosse viável o emprego de base catalítica, preferencialmente, para uma dupla ciclização. Assim deu-se início a síntese dos alquinil propargil éteres **5**.

3.2.1. Síntese dos materiais de partida **5**.

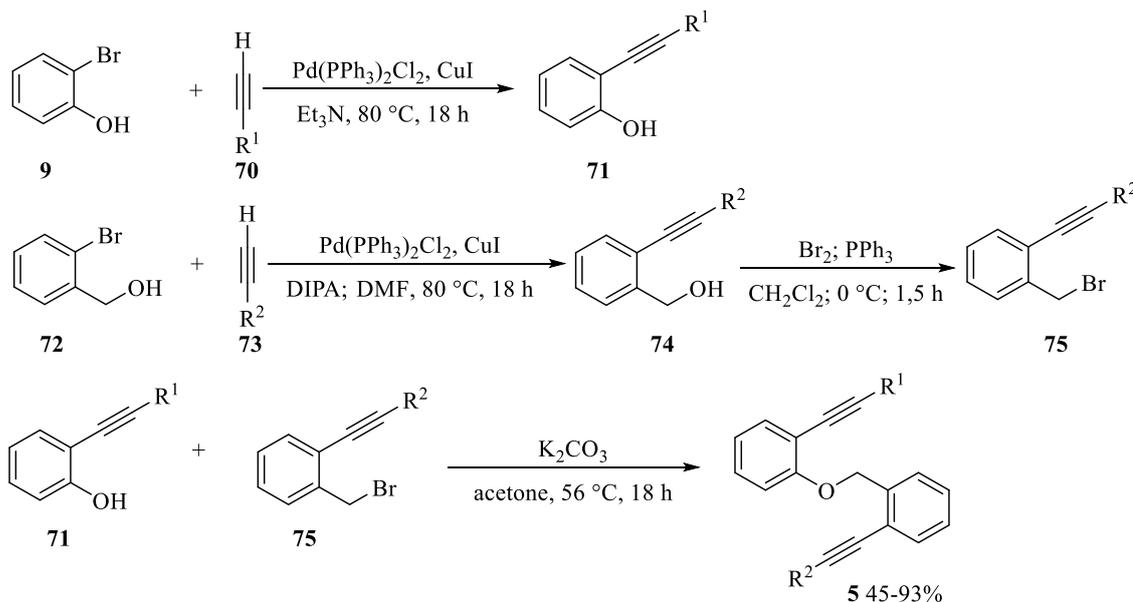
Para a preparação dos benzo[*b*]furanos fundidos a um anel de sete membros **6**, planejou-se, primeiramente, obter um material de partida contendo um átomo de oxigênio *orto* a um grupamento alquinil, bem como, um grupamento benzílico próximo a outro grupamento alquinílico.

Este objetivo pode ser facilmente alcançado conforme a proposta sintética descrita no Esquema 41, onde os *o*-alquinil fenóis **71** e os *o*-alquinil brometo de benzila **75** foram escolhidos como estruturas chave para a síntese dos substratos.

Os *o*-alquinil fenóis **71** são obtidos via reação de Sonogashira do 2-bromo(iodo)-fenol com diferentes acetilenos arílicos substituídos. A síntese dos *o*-alquinil brometo benzílico **75** partiu também de um acoplamento de Sonogashira usando diferentes acetilenos arílicos **70**, reagindo com álcool 2-bromo-benzílico **72**. Em seguida, o álcool benzílico **72** foi submetido a uma reação de bromação usando bromo molecular e trifenilfosfina para a obtenção dos brometos benzílicos *o*-alquinil substituídos **75**.

De posse dos substratos **71** e **75**, bastou-se uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) usando base em acetona, sob refluxo, para obtermos os materiais de partida **5**.

Esquema 41.

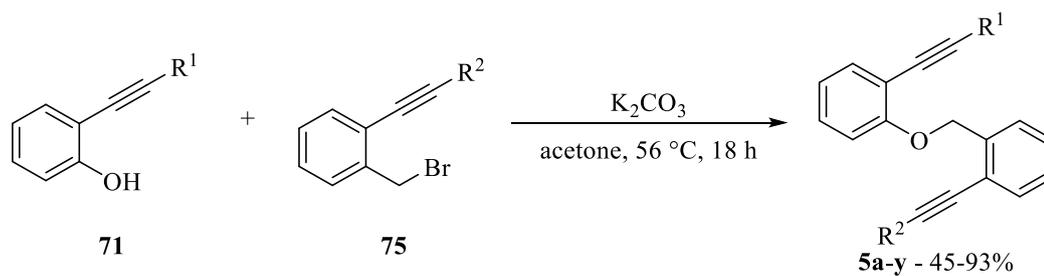


Preparou-se, inicialmente, os substratos com diferentes substituintes na porção arílica R^1 do fenol **71**. Tanto grupamentos doadores quanto retiradores de elétrons ou substituintes volumosos (β -naftil) não apresentaram diferenças significativas de rendimento, com a exceção do substrato **5f** que foi obtido com 45% (Tabela 7, linhas 1-9). O mesmo ocorreu com os substituintes no fragmento arílico do brometo benzílico **75**, onde também foi empregada a 3-quintolina como um substituinte heterocíclico no substrato (Tabela 7, linhas 10-18).

Também foi empregado um substituinte alquílico no fenol **71**, onde observou-se que a reação de substituição com o brometo benzílico **75** foi bem-sucedida, formando o produto **5s** com 92% (Tabela 7, linha 19).

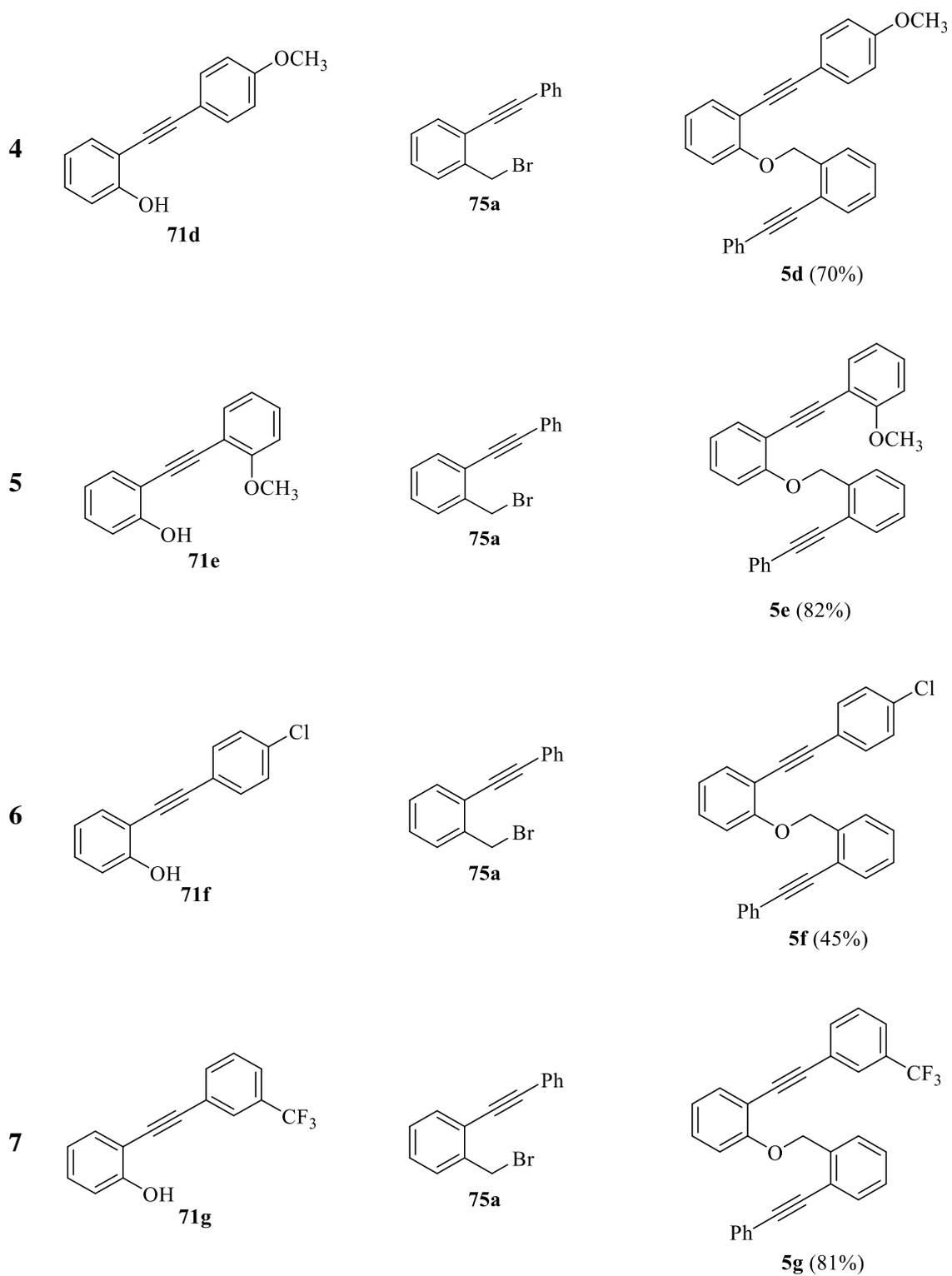
Ainda, materiais de partida que combinaram diferentes substituintes em R^1 e R^2 foram preparados sem apresentar limitações (Tabela 7, linhas 20-24).

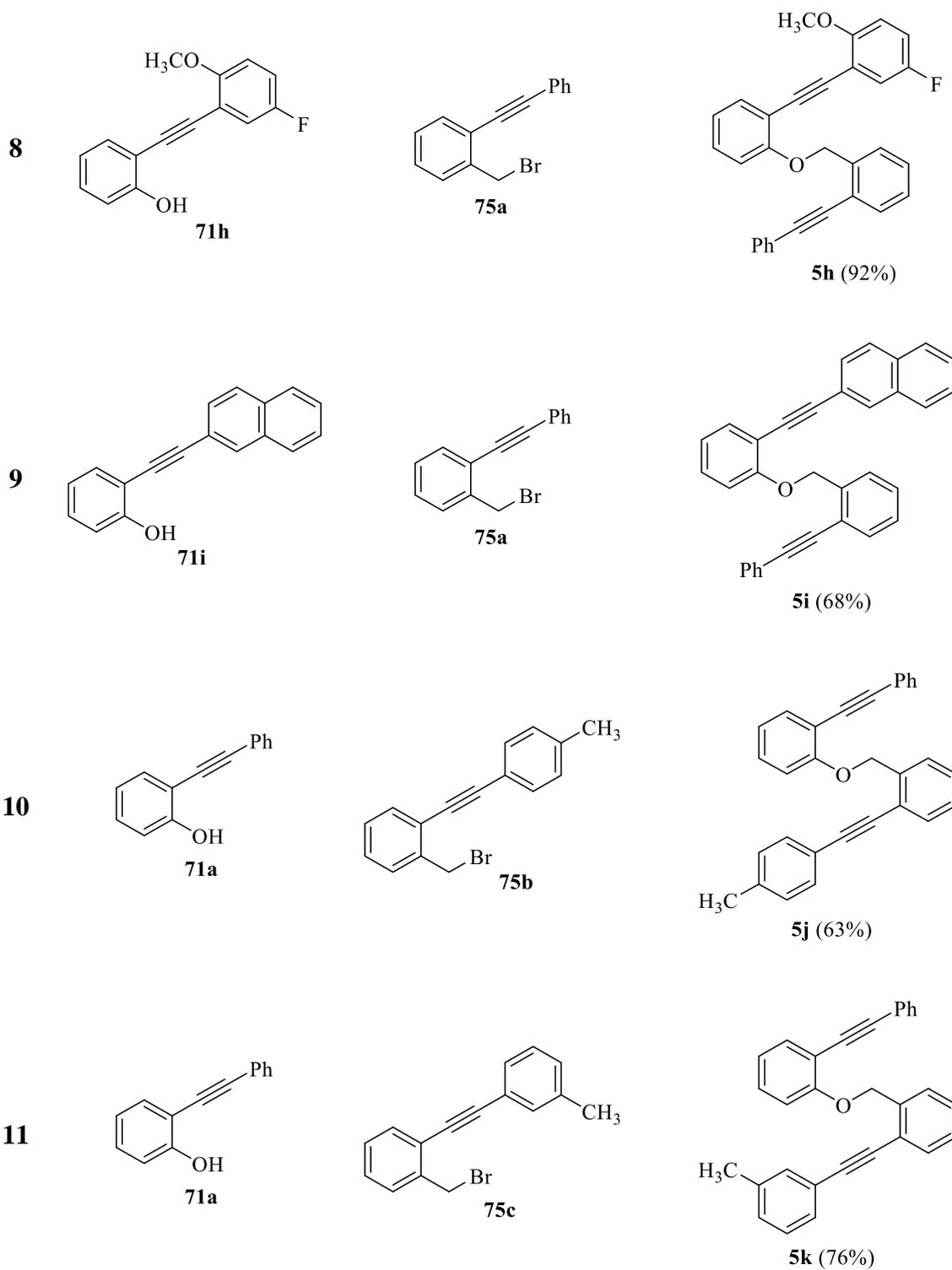
Por último, sintetizou-se o substrato **5y** com substituinte *p*-metil no fenol, cujo rendimento se deu em 51% (Tabela 7, linha 25).

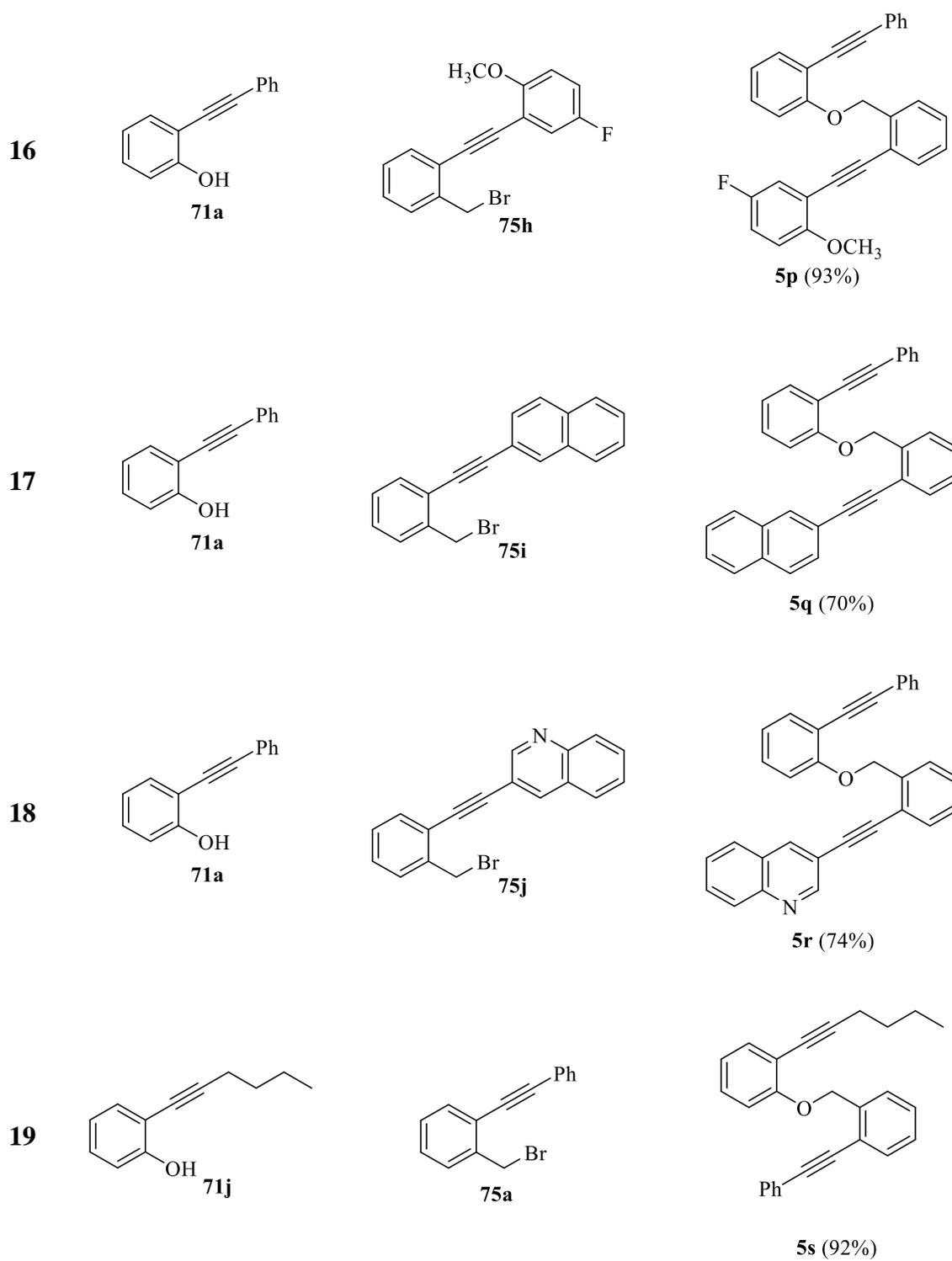
Tabela 7 – Síntese dos *o*-alquinil propargil éteres **5**.

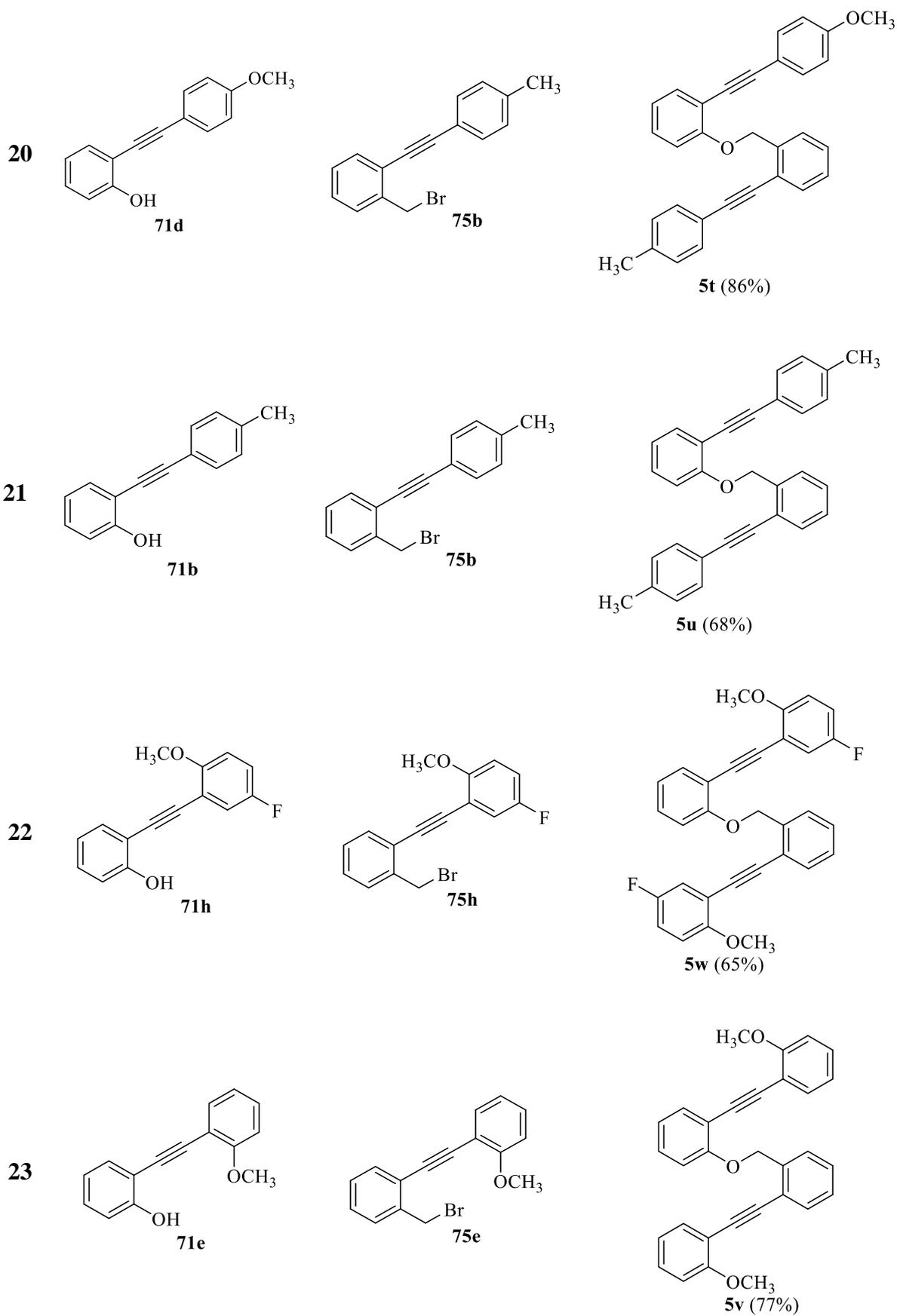
(continua)

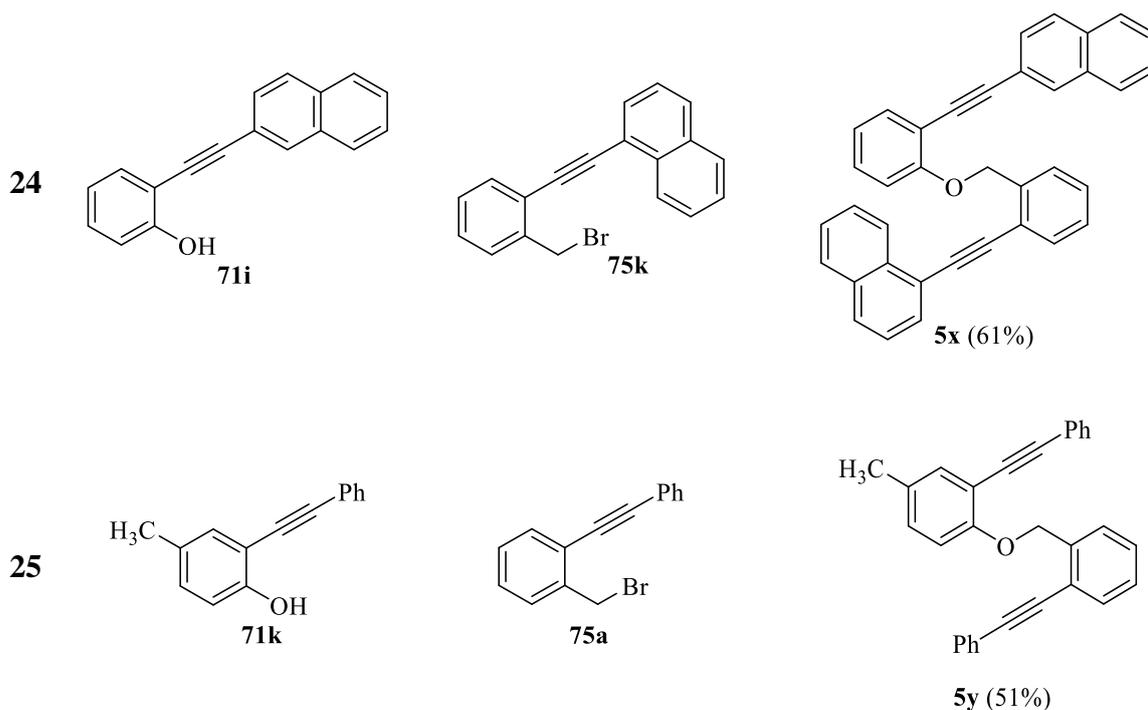
#	<i>o</i> -alquinil fenóis I	<i>o</i> -alquinil benzil brometo II	Rendimento ^b
1	 71a	 75a	 5a (86%)
2	 71b	 75a	 5b (61%)
3	 71c	 75a	 5c (76%)











^aReação realizada em acetona, 2 equivalentes de K_2CO_3 , sob refluxo, por 18 horas.

^bRendimento dos produtos isolados.

3.2.2. Otimização das condições reacionais na reação de ciclização para síntese dos benzo[*b*]furanos fundidos ao anel de sete membros 6.

De posse dos materiais de partida, o substrato **5a** foi submetido ao primeiro teste de ciclização com o objetivo de alcançar o produto **6a**. Primeiramente, escolheu-se a base *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) na quantidade de 1,2 equivalente e adicionou-se sobre o substrato em DMSO como solvente. O DMSO foi escolhido devido ao seu histórico de performances bem-sucedidas com *t*-BuOK em reações desta natureza.

Já neste primeiro ensaio, obteve-se o produto **6a** em 73% de rendimento logo na primeira meia hora de reação (Tabela 8, linha 1). Esse primeiro resultado encorajou-nos a diminuir a quantidade equivalente de *t*-BuOK para 0,5 equivalente, o que não resultou em mudanças significativas de rendimento, tendo consumido o substrato totalmente após 1 hora reação com o produto isolado em 71% de rendimento (Tabela 8, linha 2). Após a avaliação desses resultados positivos com quantidades equivalentes de base, em seguida reduziu-se para quantidades catalíticas de *t*-BuOK, mantendo o rendimento satisfatório. O teste com 20 mol% de base apresentou a formação do produto **6a** em 76% de rendimento após 1,5 hora de tempo

reacional (Tabela 8, linha 3). Nessa perspectiva, baixar ainda mais as quantidades de base seria o caminho natural, porém na escala reacional de 0.25 mmol usada para as reações de formação dos derivados dos produtos **6**, quantidades catalíticas ainda menores de base inviabilizariam a pesagem precisa de *t*-BuOK, pois trata-se de uma base higroscópica. Por esse motivo, a quantidade escolhida como mais adequada para a reação foi de 20 mol% dessa base.

Como comentado anteriormente, o uso de *t*-BuOK combinado com DMSO costuma ser eficiente para esta categoria de reações de ciclização. Por esse motivo, um estudo amplo de diferentes solventes foi desenvolvido para analisarmos sua aplicabilidade frente ao substrato e ao *t*-BuOK em quantidades catalíticas.

Ao submeter o composto **5a** em acetonitrila (MeCN), o substrato permaneceu sem reagir durante 24 horas de tempo reacional. Porém frente a *N,N*-dimetilformamida (DMF), solvente que apresenta propriedades semelhantes por também ser polar, aprótico e de constante dielétrica (ϵ) aproximada, a reação levou ao benzo[*b*]furano **6a** em 87% de rendimento (Tabela 8, linhas 4 e 5).

Com os éteres cíclicos THF e dioxano, não houve consumo do substrato durante as 24 horas de reação (Tabela 8, linhas 6 e 7).

A reação frente a água destilada como solvente não apresentou resultado positivo. Além da solubilidade do material de partida **5a** em H₂O ser bastante limitada, o *t*-BuOK na presença de água forma *tert*-butanol (*t*-BuOH) o que impossibilita a remoção do próton ácido do material de partida e a consequente formação do carbânion, etapa inicial no mecanismo destas reações de ciclização intramolecular (Tabela 8, linha 8).

A reação frente ao diclorometano também não obteve resultado positivo nas primeiras 24 horas, bem como o teste com um solvente prótico (*t*-BuOH). Em ambos os casos foi isolado apenas o material de partida no final do tempo reacional (tabela 8, linhas 9 e 10).

Por fim, o tolueno foi a opção escolhida como opção para avaliar o comportamento do substrato frente a um solvente apolar. Como esperado para essa reação, não houve consumo do material de partida (Tabela 8, linha 11).

Diante deste estudo de solventes, decidiu-se entre DMF – solvente que apresentou a formação do produto em maior rendimento – e o DMSO – solvente que melhor atende os

preceitos da química verde. Após avaliação, optou-se pelo DMSO como solvente mais adequado para esta reação (PRAT; HAYLER; WELLS, 2014).

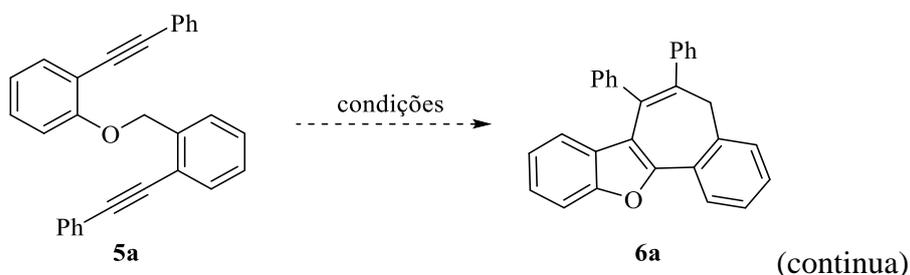
Bases diferentes do *t*-BuOK também foram empregadas na otimização da condição reacional, sendo que as testadas foram hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio e carbonato de céσιο, os quais não resultaram em nenhuma modificação no substrato (Tabela 8, linhas 12-15).

Além disso, a temperatura foi avaliada quando repetimos a condição reacional ideal adicionando um aquecimento de 90 °C. Nesse teste, o substrato foi consumido após 1,5 hora de reação, porém elevar a temperatura não surtiu efeito positivo no resultado, cujo produto **6a** foi isolado em 68% de rendimento, ligeiramente abaixo da reação em temperatura ambiente (Tabela 8, linha 16).

Por fim, subtraiu-se a atmosfera inerte e submeteu-se à condição reacional no solvente e na quantidade de base já estudados, porém em um tubo de ensaio aberto. O resultado em atmosfera aberta não apresentou melhora, o produto foi isolado em 73% de rendimento após 1,5 hora de reação (Tabela 8, linha 17).

Dessa forma, elegeu-se como condição apropriada para esta reação o substrato submetido a 20 mol% de *t*-BuOK em DMSO, sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C).

Tabela 8 - Otimização da condição reacional ideal para a formação dos benzo[*b*]furanos **6**.



#	Solvente	Base (equiv.)	Tempo	Rendimento ^a
1	DMSO	<i>t</i> -BuOK (1.2)	0,5 h	73%
2	DMSO	<i>t</i> -BuOK (0.5)	1,0 h	71%
3	DMSO	<i>t</i> -BuOK (0.2)	1,5 h	76%

4	MeCN	<i>t</i> -BuOK (0.2)	24 h	-
5	DMF	<i>t</i> -BuOK (0.2)	2,0 h	87%
6	THF	<i>t</i> -BuOK (0.2)	24 h	-
7	dioxane	<i>t</i> -BuOK (0.2)	24 h	-
8	H ₂ O	<i>t</i> -BuOK (0.2)	24 h	-
9	CH ₂ Cl ₂	<i>t</i> -BuOK (0.2)	24 h	-
10	<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -BuOK (0.2)	24 h	-
11	toluene	<i>t</i> -BuOK (0.2)	24 h	-
12	DMSO	NaOH (0.2)	24 h	-
13	DMSO	KOH (0.2)	24 h	-
14	DMSO	K ₂ CO ₃ (0.2)	24 h	-
15	DMSO	Cs ₂ CO ₃ (0.2)	24 h	-
16	DMSO	<i>t</i> -BuOK (0.2)	24 h	68% ^b
17	DMSO	<i>t</i> -BuOK (0.2)	1,5 h	73% ^c

^aRendimento do produto isolado após recristalização.

^bReação realizada com aquecimento de 90 °C.

^cReação realizada sob atmosfera aberta

3.2.3. Reações de ciclização catalisadas por base para síntese dos benzo[*b*]furanos fundidos 6.

Aqui, discutiremos a aplicação da condição reacional otimizada para ciclização dos alquinil propargil éteres **5** com a finalidade de investigar a influência dos substituintes e as possíveis limitações da metodologia.

De modo geral, as variações de substrato não impactaram os resultados já obtidos na otimização. Consequentemente os rendimentos, bem como o tempo reacional não demonstraram relação direta com as características de substituintes em ambas as porções arílicas dos materiais de partida **5**.

Contudo, uma análise mais aprofundada indica que grupamentos arílicos contendo substituintes doadores no R¹ levaram aos respectivos produtos em bons rendimentos, ao passo que a presença destes grupos na posição *orto* do anel aromático resultaram em um modesto decréscimo, o qual pode-se atribuir ao efeito estérico que substituintes nesta posição podem

acarretar. Observa-se a formação dos compostos **6b** e **6c** com metila em *para* e *meta*, em 72 e 68% de rendimento. Já ao compararmos a posição da metoxila em *para* com o resultado apresentado pela mesma na posição *orto*, observamos o decréscimo de 20% de rendimento, sendo o produto **6d** formado em 90% e o **6e** em 70% de rendimento (Tabela 9, linhas 2-5).

Similarmente, os resultados também indicaram que estas reações de ciclização não foram influenciadas por substituintes retiradores de elétrons nos grupamentos arílico R¹. Tanto substratos contendo *p*-Cl quanto contendo *m*-CF₃ demonstraram bons resultados frente a ciclização. Obteve-se os produtos em 77 e 80%, respectivamente, além de também apresentarem similaridade no tempo reacional (Tabela 9, linhas 6 e 7).

O substrato formado por um grupamento arílico R¹ substituído com metoxila em *orto* e flúor na posição *meta* ciclizou em 1 h de reação, com produto gerado em 82% de rendimento (Tabela 9, linha 8).

Um suave decréscimo de rendimento pode ser observado na reação envolvendo o substrato com grupamento volumoso em R¹. Nesse exemplo, obteve-se o produto **6i**, substituído com β-naftila, com rendimento de 63% (Tabela 9, linha 9).

Tais efeitos estéricos e/ou eletrônicos puderam ser avaliados também no fragmento R² do substrato, como examinado nos experimentos descritos na sequência.

Observou-se, primordialmente, que a natureza dos substituintes em R² não influencia nos resultados das respectivas reações de ciclização. De todo modo, grupamentos arílicos substituídos em *orto* revelaram uma pequena queda no rendimento quando comparado com o desempenho dos produtos substituídos nas outras posições do anel aromático. Pode-se observar que a presença da metila nas posições *para* e *meta* e a metoxila na posição *para* demonstraram rendimentos satisfatórios de 71, 88 e 88% respectivamente. Apenas com a metoxila em *orto* foi observado um decréscimo de rendimento mais significativo, formando o produto **6m** em 61% (Tabela 9, linhas 10-13).

Na presença de *p*-Cl e *m*-CF₃ no anel de R², obteve-se os produtos **6n** e **6o** com 76 e 63% de rendimento, respectivamente. Estes resultados não evidenciam efeitos eletrônicos consideráveis provenientes dos grupamentos retiradores (Tabela 9, linhas 14 e 15).

O substrato formado por um grupamento arílico substituído com metoxila em *orto* e flúor na posição *meta* em R² repetiu a boa performance já apresentada no fragmento R¹, com

produto isolado em 78% de rendimento no mesmo tempo de reação de 1 hora (Tabela 9, linha 16). Resultado semelhante foi observado quando submetido ao grupamento volumoso β -naftil, cujo produto **6q** foi isolado em 79% de rendimento também em 1 hora (Tabela 9, linha 17).

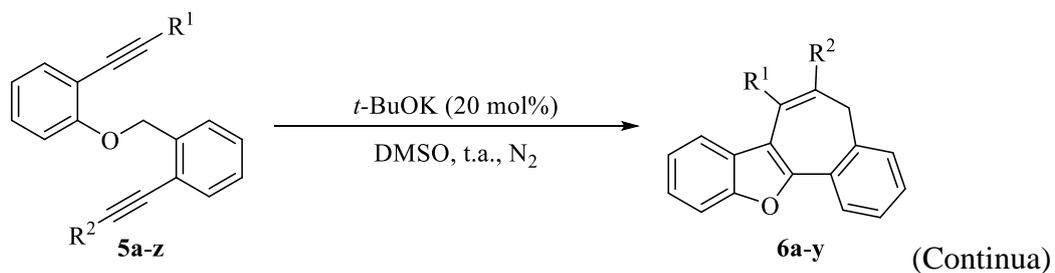
Avaliou-se também a presença de um heterocíclo em R^2 e foi observado um maior tempo reacional, porém o produto foi isolado em rendimento satisfatório. Aplicou-se o substrato **5r** substituído com 3-quinolina em R^2 , sendo que o consumo total desse material de partida só foi observado em CCD quando se passaram 4 horas de reação (Tabela 9, linha 18). Já na presença de um substituinte alquílico - com *n*-butila no lugar do grupo aromático - em R^1 não houve a formação do produto esperado. Atribuímos este resultado à ausência de ligação π adjacente a ligação tripla, o que pode alterar a reatividade da ligação $C\equiv C$ impedindo o primeiro ataque nucleofílico e consequentemente conservando o material de partida, o qual foi isolado após o tempo reacional de 24 horas (Tabela 9, linha 19).

Outras combinações de sistemas aromáticos com diferentes substituintes em R^1 e R^2 foram elaboradas apresentando desempenho semelhante às avaliações individuais (Tabela 9, linhas 20-24). Única exceção foi a reatividade do substrato **5u** com *p*-Me em ambos os grupamentos arila (R^1 e R^2), onde apontou-se incompatibilidade com a metodologia, conservando o substrato após passadas 24 horas de reação (Tabela 9, linha 21). Esta reação foi repetida mais de uma vez para assegurar este resultado, visto que o composto **5t** com a diferença de apenas uma metoxila no lugar da metila em R^1 levou a formação do respectivo benzo[*b*]furano **6t** em 84% na primeira hora de reação (Tabela 9, linha 20).

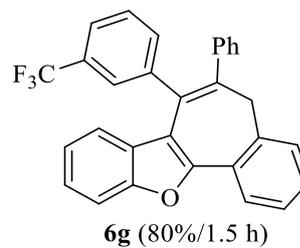
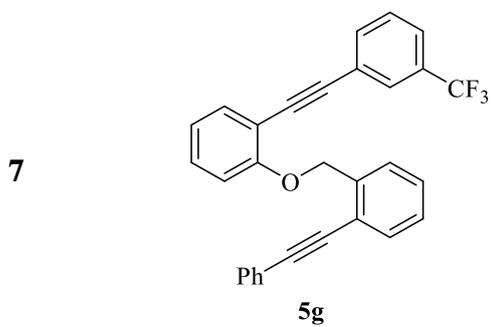
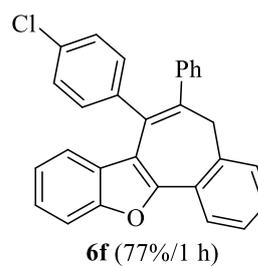
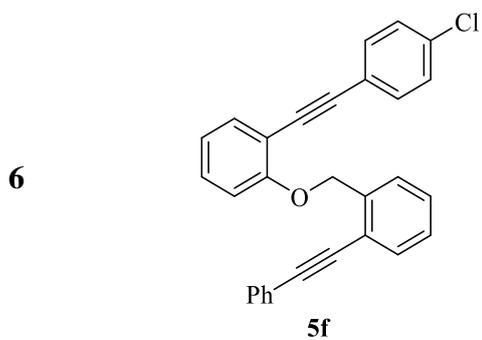
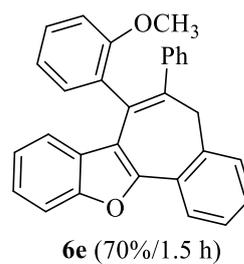
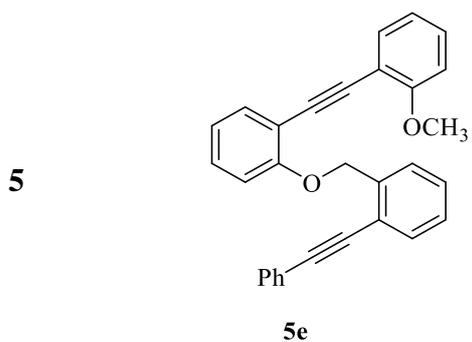
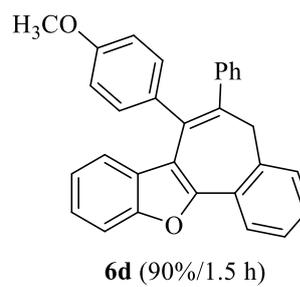
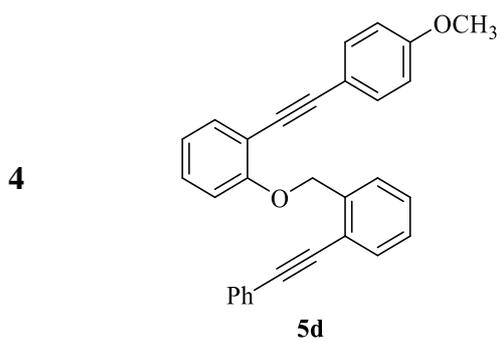
Ainda, substituintes em *orto* nas duas porções arílicas não apresentaram incompatibilidade com a metodologia (Tabela 9, linhas 22 e 23) bem como o substrato **5x** com β -naftila e α -naftila em R^1 e R^2 , respectivamente. O produto **6x** foi isolado em 72% de rendimento no tempo de 1,5 hora de reação (Tabela 9, linha 24).

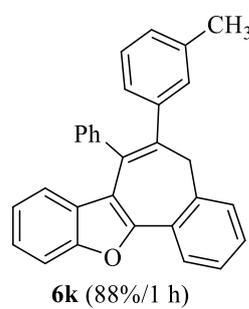
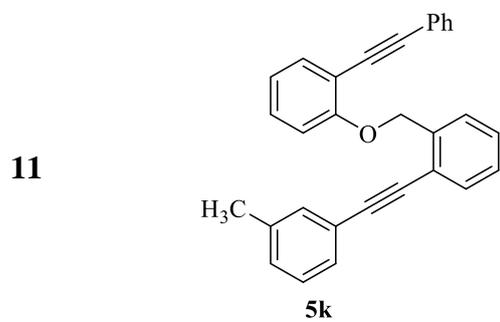
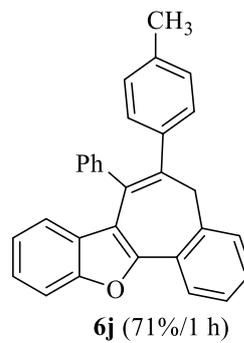
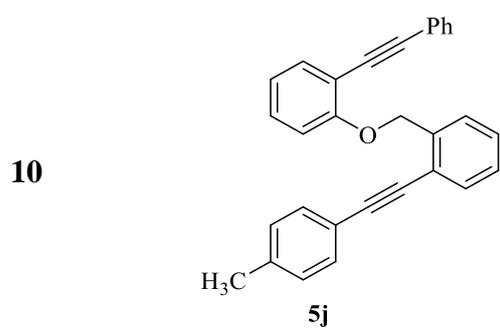
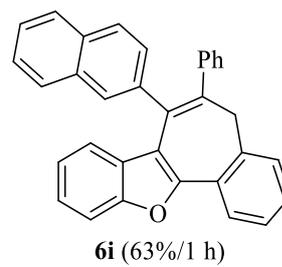
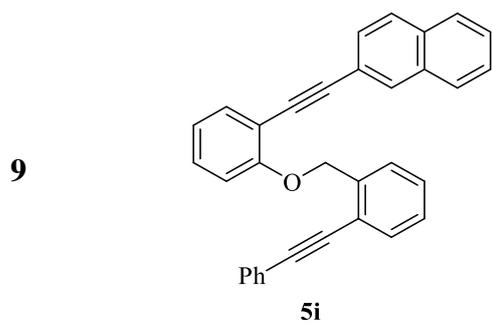
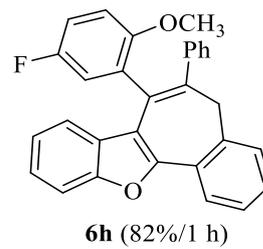
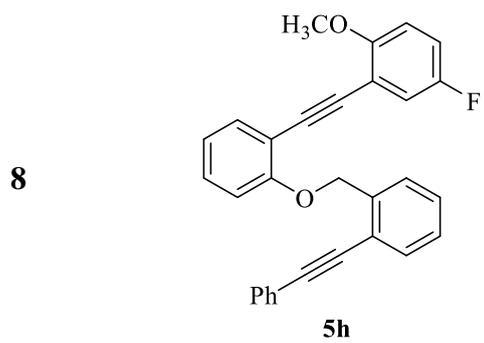
Por fim, investigou-se o desempenho de um substrato substituído no fragmento fenólico com uma metila *para* ao fenol. O substrato **5y** foi consumido em 1 hora de reação e o produto **6y** foi isolado com 90% de rendimento (Tabela 9, linha 25).

De forma geral, a condição reacional otimizada se revelou uma metodologia eficiente para múltiplos substratos. Isso evidencia que efeitos eletrônicos ou estéricos não impactam negativamente nos rendimentos e tempos reacionais, apresentando, salvo algumas exceções, pouca variação nos resultados frente aos 25 substratos estudados.

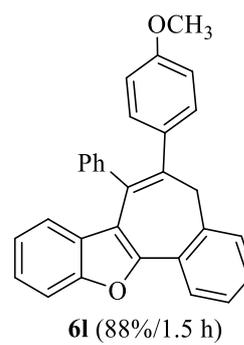
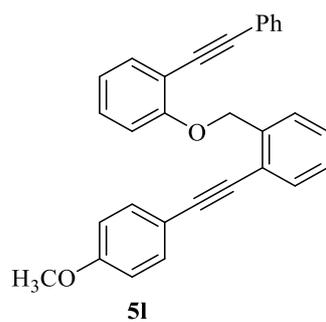
Tabela 9 - Síntese dos Benzo[*b*]furanos fundidos **6^a**.

#	Alquinil propargil éteres 5	Rendimento/Tempo ^b
1	<p style="text-align: center;">5a</p>	<p style="text-align: center;">6a (76%/1 h)</p>
2	<p style="text-align: center;">5b</p>	<p style="text-align: center;">6b (72%/1 h)</p>
3	<p style="text-align: center;">5c</p>	<p style="text-align: center;">6c (68%/1 h)</p>

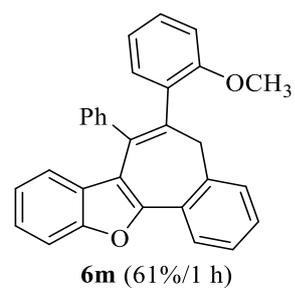
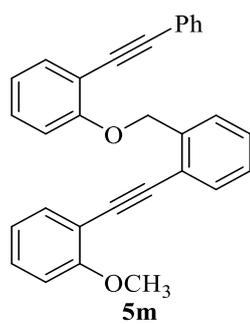




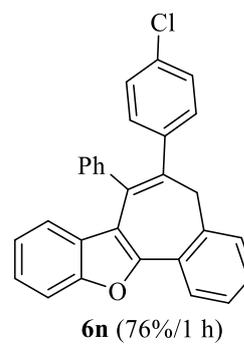
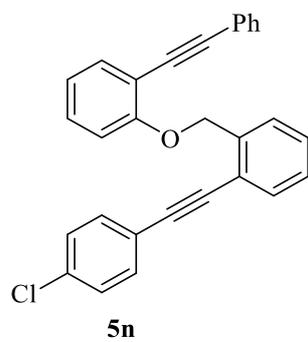
12



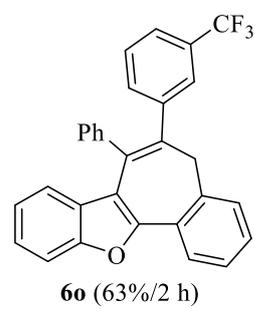
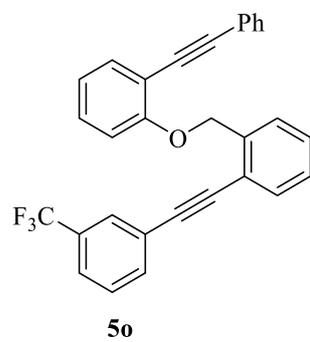
13



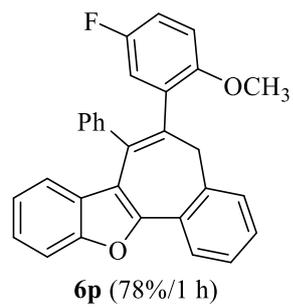
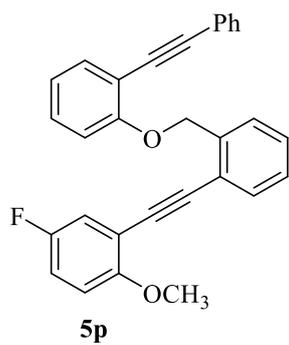
14



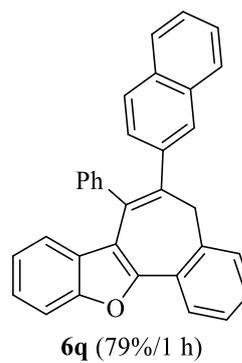
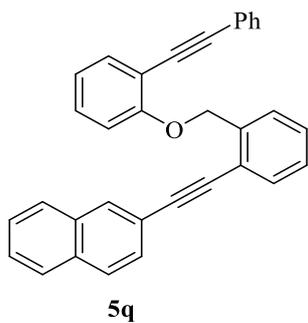
15



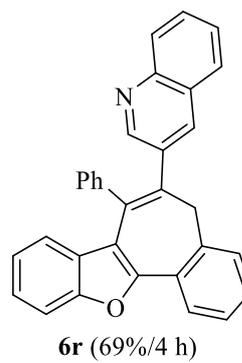
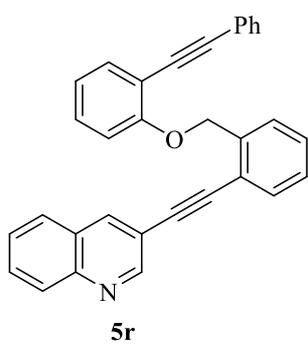
16



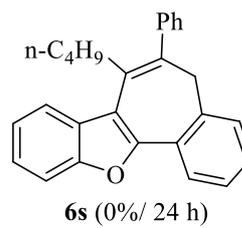
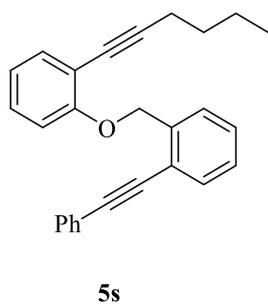
17

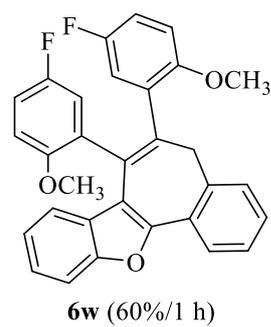
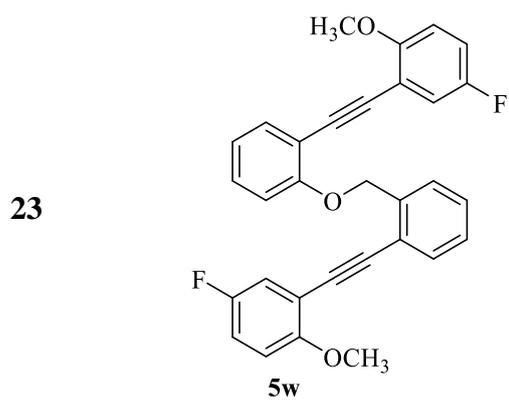
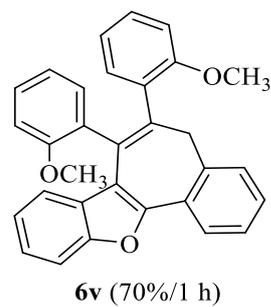
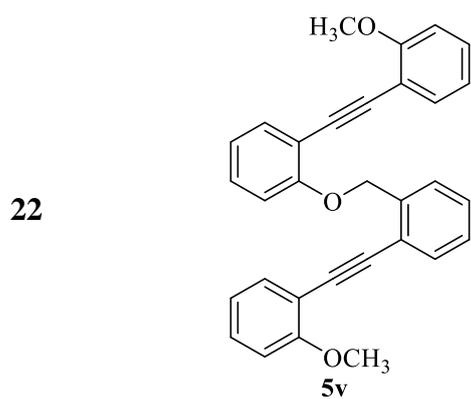
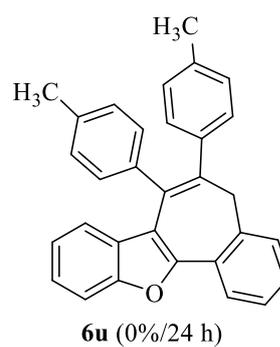
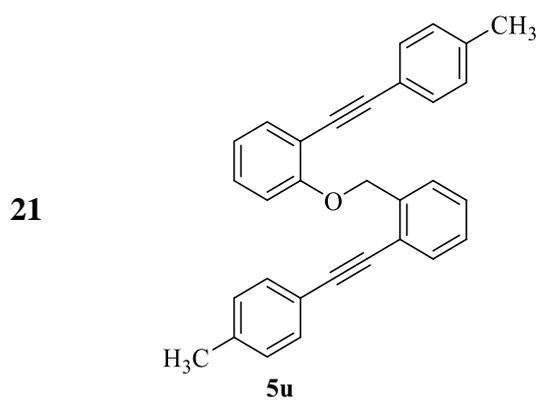
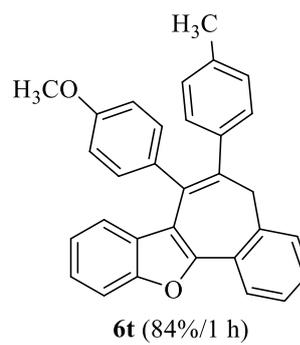
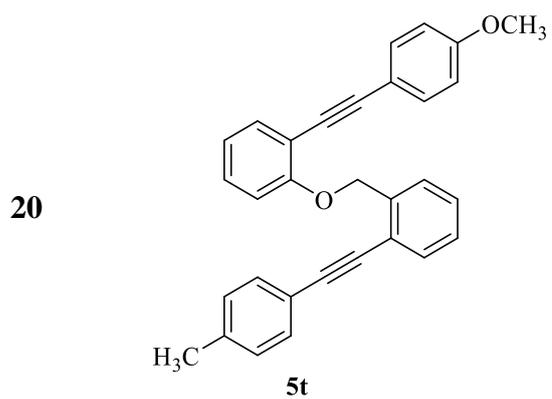


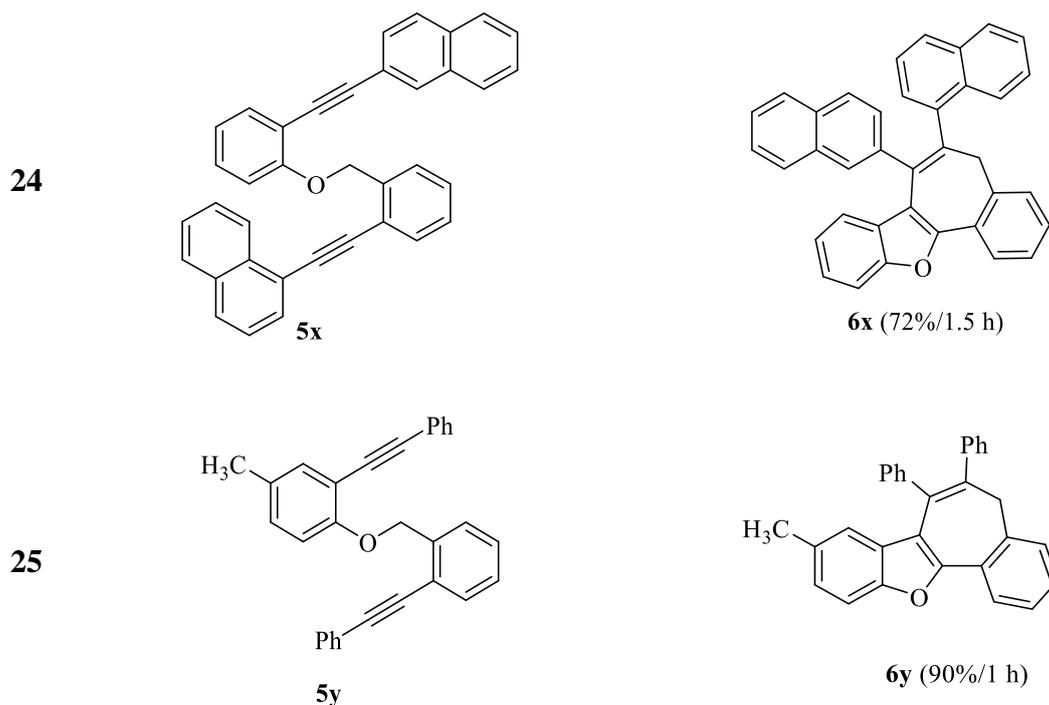
18



19







^aEm um tubo de ensaio, sob atmosfera inerte, adicionou-se o substrato (0,25 mmol) em 3 mL de DMSO, seguido do *t*-BuOK (20 mol%) e deixou-se reagir a t.a.

^bRendimento do produto isolado após cristalização.

3.2.4. Estudos e proposta de mecanismo para a reação de formação dos benzo[*b*]furanos 6.

Observando os resultados obtidos, podemos elencar pelo menos três fatores que são importantes para o bom andamento da reação. O primeiro fator refere-se ao estudo de otimização das condições de reação, que mostrou que a mistura *t*-BuOK/DMSO foi fundamental para a formação de produtos com bons rendimentos. Assim sendo, podemos sugerir que a interação do *t*-BuOK com o solvente forma o ânion dimesil *in situ*, que seria efetivamente a base responsável por promover a ciclização.

O segundo fator refere-se ao estudo do escopo da reação em que encontramos uma limitação na metodologia onde apenas éteres (2-*alquinilaril*)benzílicos contendo sistemas aromáticos diretamente ligados a ligação C≡C foram capazes de fornecer o produto, devido à ausência de ligações π próximas ao alcino.

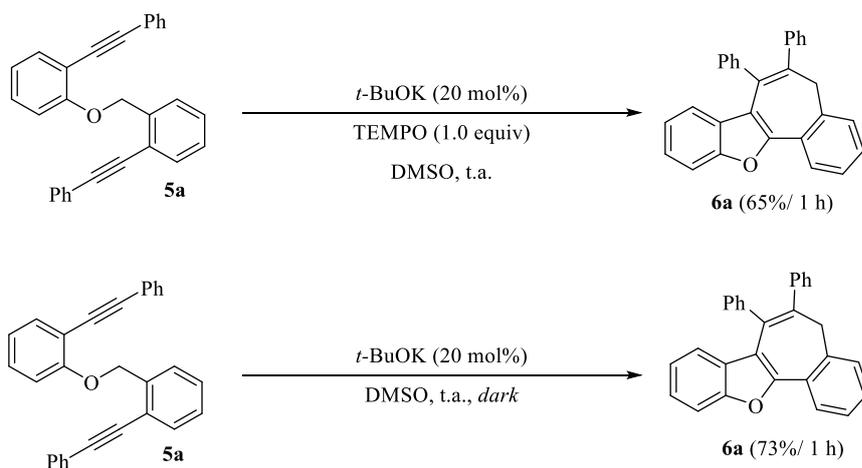
O terceiro fator diz respeito à quantidade catalítica de *tert*-butóxido de potássio usada na metodologia. Isso sugere que o equilíbrio *tert*-BuOK/*tert*-BuOH pode desempenhar um papel crucial na formação e estabilização dos intermediários aniônicos.

Ainda neste contexto, a reação de ciclização foi altamente seletiva conduzindo aos produtos via uma dupla ciclização 5 *exo*-dig e 7 *endo*-dig. A ciclização envolvendo a formação inicial de um anel de seis membros através do modo 6 *endo*-dig não foi observada como subproduto de nenhum dos substratos.

Além desses resultados, foram realizados experimentos adicionais para obter mais informações a respeito deste mecanismo de reação de ciclização. Para isso, submetemos o substrato **5a** nas as condições padrão de reação, porém frente a inibidor radicalar e na ausência de luz (Esquema 42).

Quando o substrato **5a** foi submetido às condições de ciclização na presença de TEMPO (1 equivalente) o produto **6a** foi obtido em 65%, enquanto a ciclização de **5a** realizada no escuro levou à formação de **6a** com rendimento de 73%. Esses resultados sustentam a hipótese de que a formação dos produtos se dá por uma via iônica de mecanismo.

Esquema 42.



Os resultados obtidos sugerem que a ciclização dos 2-quinil aril éteres **5** promovida por *t*-BuOK/DMSO deve envolver, primeiramente, a formação de um ânion benzílico **I** através da remoção do hidrogênio benzílico do substrato **5**, seguido do ataque do carbânion na ligação tripla do 2-quinilfenil, o que leva a formação do ânion vinílico **II**, que pode ser considerado intermediário chave para este mecanismo. Nesta etapa, apresenta-se a seletividade da ciclização 5 *exo*-dig sobre o caminho 6 *endo*-dig. É sabido que ambos os modos são

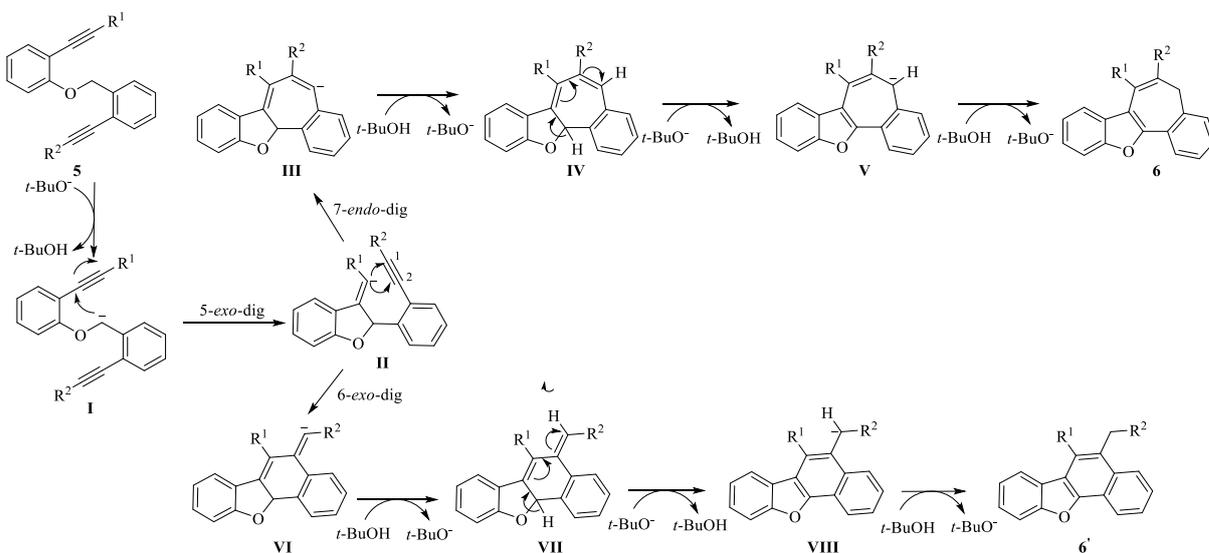
favorecidos neste tipo de ciclização e apenas uma pequena mudança estrutural pode determinar a seletividade da metodologia (Bordwell, 1988).

A partir do intermediário **II** o próximo caminho deve envolver o ataque nucleofílico do C1 do alcino, conduzindo ao ânion intermediário **III**, cujo ciclo de sete membros se dá via ciclização *7-endo-dig*.

Em seguida, uma sequência de desprotonação, rearranjo e protonação leva ao produto **6**. O *t*-BuO⁻ que remove o próton do carbono benzílico – intermediário **IV** – é seguido pelo rearranjo que resulta no intermediário **V**. Este, por sua vez, é estabilizado pelo próton do *t*-BuOH, formando o produto **6** e regenerando o *t*-BuO⁻ para o meio catalítico.

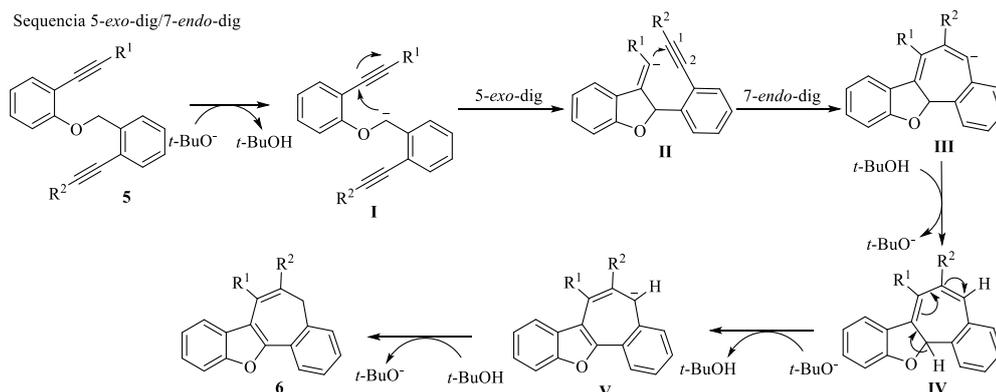
Na segunda possibilidade, a partir do intermediário **II** poderia ocorrer um ataque nucleofílico do carbânion ao C² da ligação tripa direcionando a formação do ânion vinílico **VI**. Essa competição entre os caminhos de ciclização *7-endo-dig* sobre o modo *6-exo-dig* nesta etapa resultaria em uma mistura do dibenzofurano **6'** com o benzo ciclohepta furano **6** (Esquema 43).

Esquema 43.



Analisando os resultados obtidos anteriormente e seguindo as regras de Baldwin (BALDWIN, 1976), acreditamos que o fato do caminho da ciclização nesta segunda etapa ser unicamente via *7-endo-dig* é diretamente influenciado pelos efeitos eletrônicos e estéricos dos seus intermediários, assim como pela estabilidade dos respectivos íons envolvidos. Sendo assim, o mecanismo proposto para a esta reação é o descrito no Esquema 44.

Esquema 44.



3.3. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS

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

Além disso, os compostos **2e**, **4a** e **6a** tiveram suas estruturas confirmadas por difração de raios-X (Figuras 5-7)

Figura 5 - Ortep da estrutura do composto **2e**.

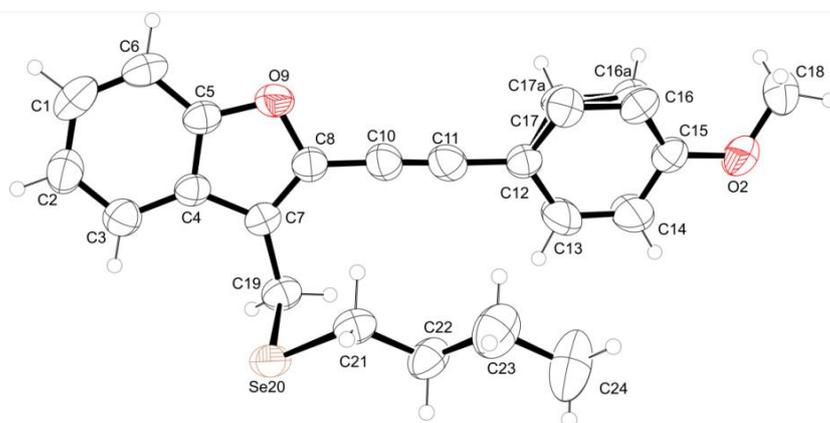


Figura 6 - Ortep da estrutura do composto **4a**.

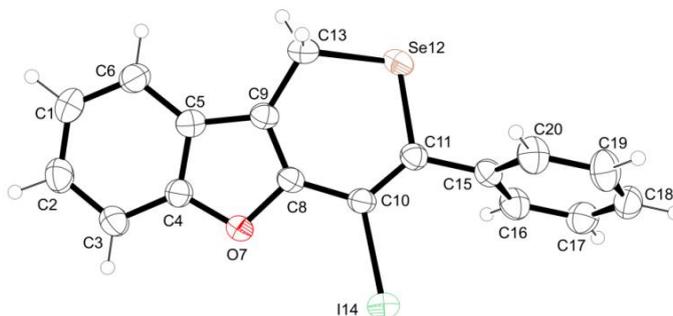
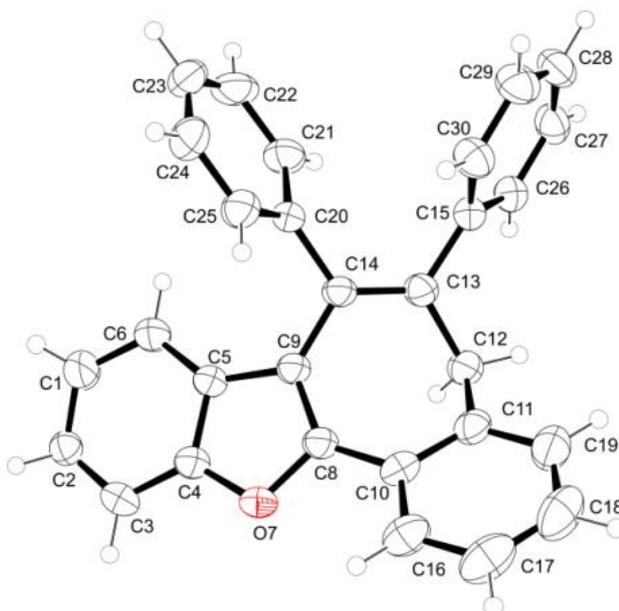


Figura 7 - Ortep da estrutura do composto **6a**.

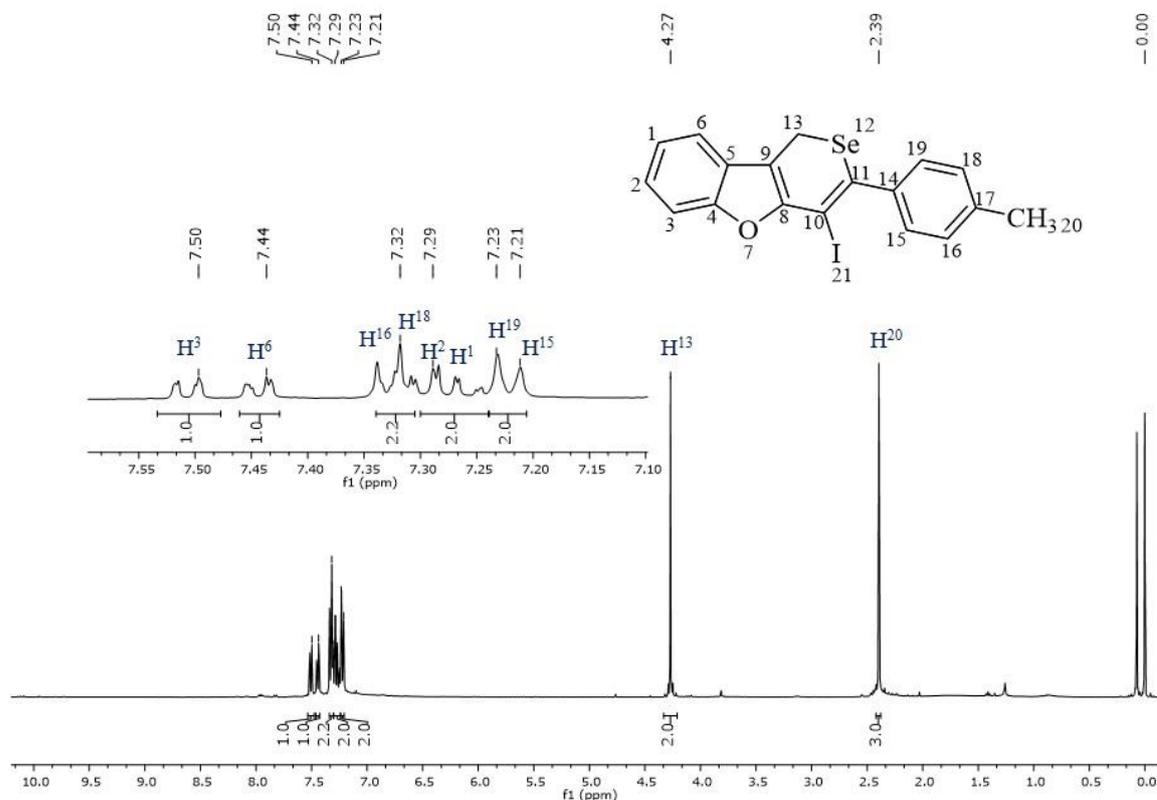


O composto 4-Iodo-3-(*p*-toluil)-1*H*-selenopirano[4,3-*b*]benzofurano (**4b**) teve seus hidrogênios e carbonos atribuídos através de experimentos de ressonância magnética de uma dimensão como RMN ^1H , RMN ^{13}C e DEPT 135 além de duas dimensões como experimentos $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) e $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence), discutidos a seguir.

Primeiramente, será ilustrado o espectro de RMN de ^1H para o composto **4b**, realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando CDCl_3 como solvente. Na Figura 8, podemos observar os sinais correspondentes aos oito hidrogênios aromáticos nas regiões entre 7,54 a 7,20 ppm, os quais se apresentam na forma de multipletos. Na região dos hidrogênios alquílicos

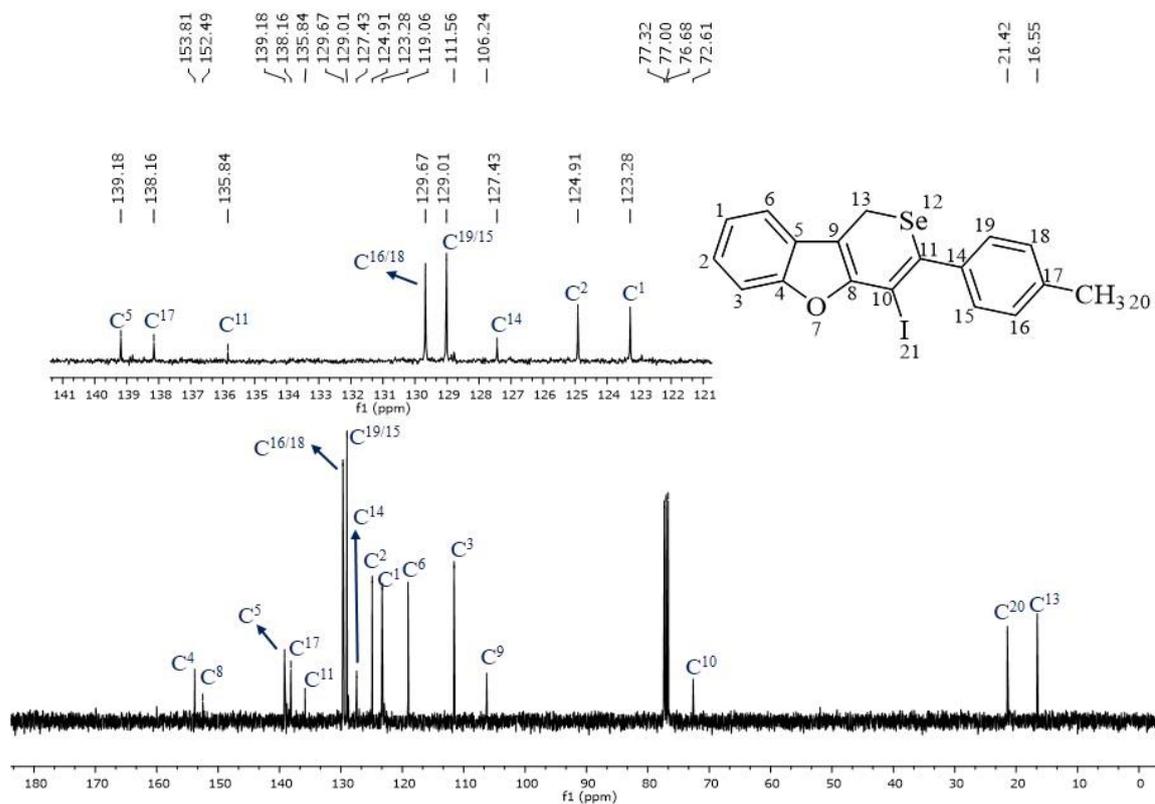
da molécula, observa-se o CH₂ (C¹³) em 4,27 ppm e em 2,39 ppm, podemos observar o singlete correspondente a metila (C²⁰).

Figura 8 - Espectro de RMN ¹H do composto **4b** em CDCl₃ a 400 MHz expandido na região dos aromáticos



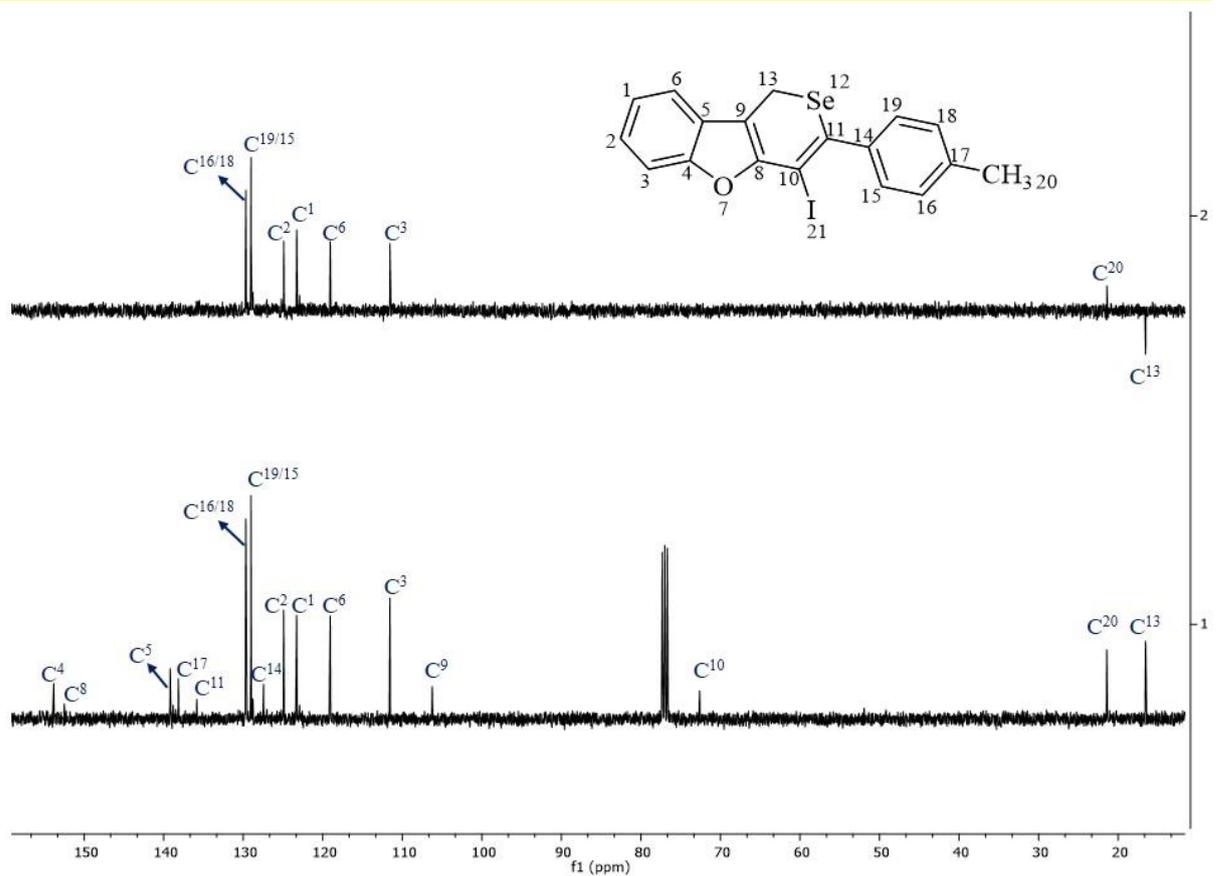
Na sequência está ilustrado o espectro de RMN de ¹³C para o composto **4b**. Neste experimento utilizou-se CDCl₃ como solvente, sob frequência de 100 MHz. Na região dos aromáticos, em campo baixo, temos em 153,8 ppm o pico referente ao carbono C⁴ seguido do pico 152,5 ppm, diretamente ligados ao oxigênio do furano. Na sequência, temos em 139,2 o C⁵, seguido do C¹⁷ em 138,2 ppm. Na região entre 136 e 123 ppms encontramos uma sequência de seis carbonos aromáticos: em 135,9; 129,7; 129,0; 127,4, 124, 9 e 123,3 ppms temos respectivamente C¹¹ e C^{16/18}, C^{19/15}, C¹⁴, C², C¹, respectivamente. Em seguida aparecem os demais: em 119,1; 111,6, 106,2 e 72,6 ppms, temos C⁶, C³, C⁹ e C¹⁰, respectivamente. Ainda, os carbonos alquílicos encontram-se como dois singletos em 24,4 e 16,6 ppm, o que correspondem aos carbonos da metila (C²⁰) e do selenopirano (C¹³), respectivamente (Figura 9).

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



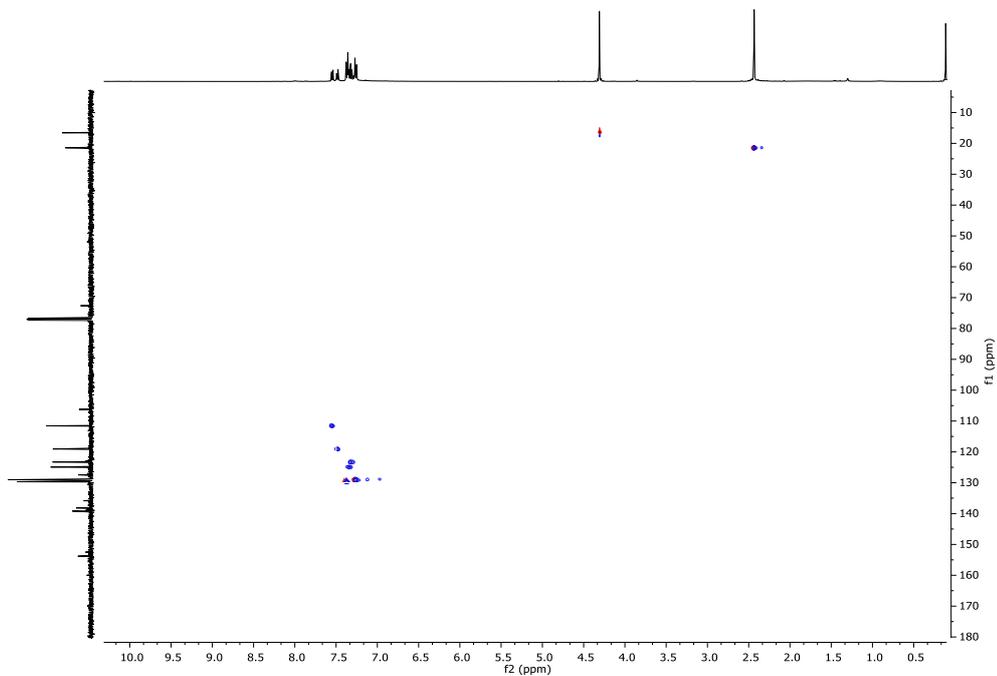
Ainda na determinação dos carbonos do composto **4b** foi analisado o DEPT 135 (Figura 10), onde os carbonos terciários e primários apresentam-se acima da linha base (positivos) e os carbonos secundários apresentam-se abaixo da linha base (negativos). Através do DEPT 135, também é possível identificar os carbonos quaternários por comparação ao RMN ^{13}C , pois os sinais dos carbonos quaternários não aparecem neste experimento.

Figura 10 - Experimento DEPT 135 do composto **4b**.



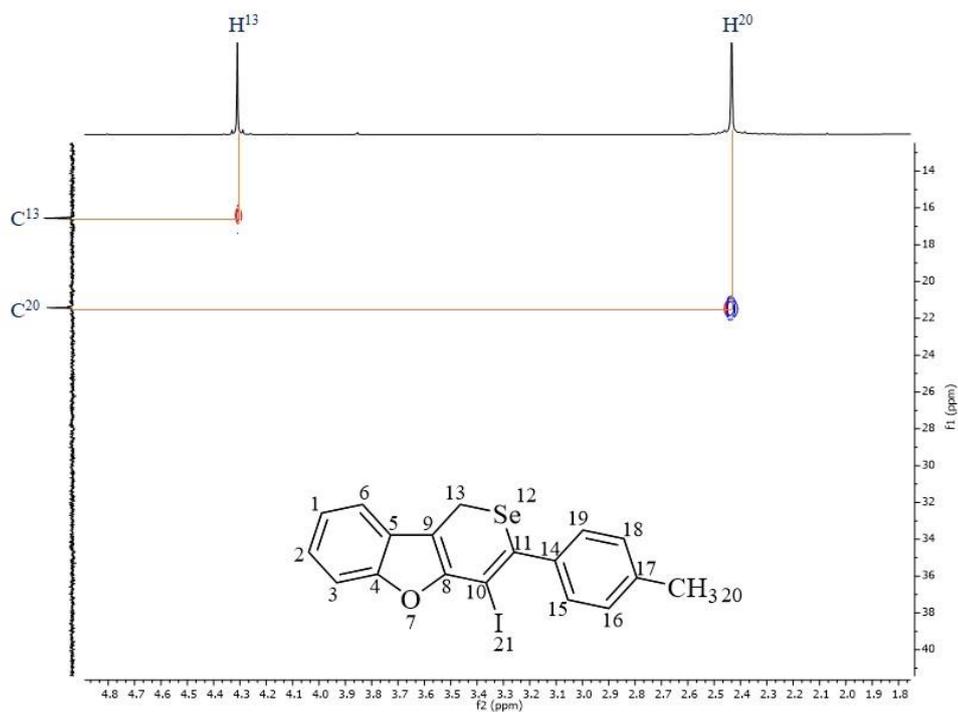
Através de seu deslocamento químico, os carbonos alquílicos e aromáticos além de serem confirmados pelo experimento DEPT 135, também tiveram determinados os seus hidrogênios correspondentes através do experimento de HMQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 11).

Figura 11 - Experimento HMQC do composto **4b**.



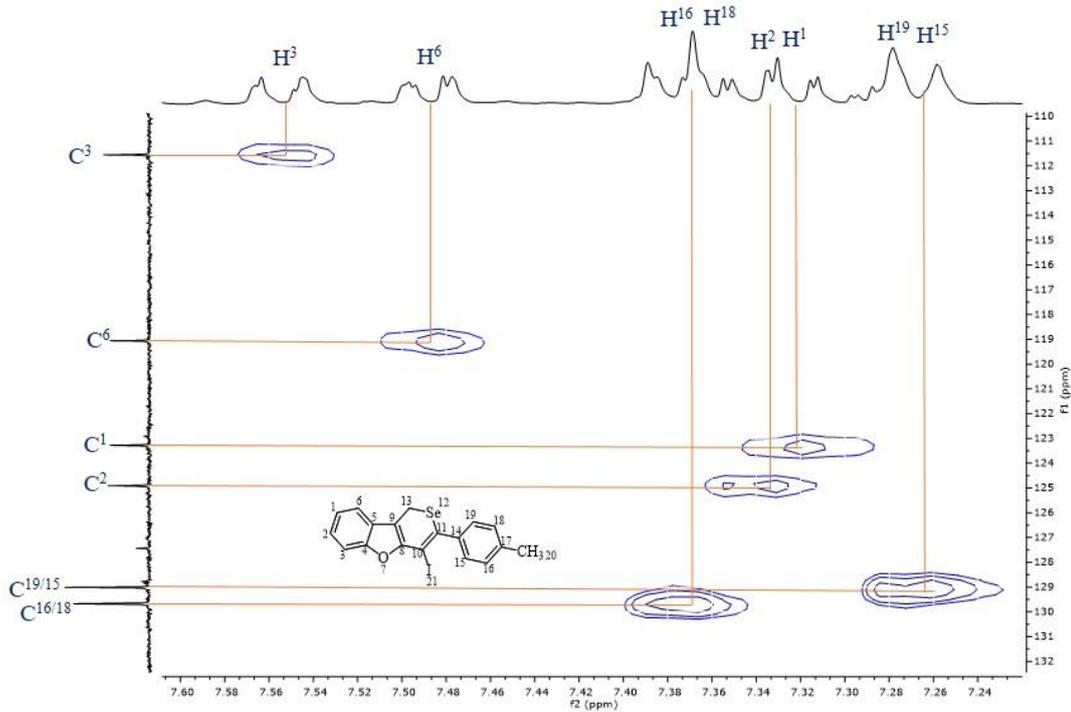
Primeiramente, podemos avaliar a correlação dos carbonos C^{13} e C^{20} com seus respectivos hidrogênios (Figura 12).

Figura 12 - Expansão do HMQC do composto **4b** na região dos alquílicos.



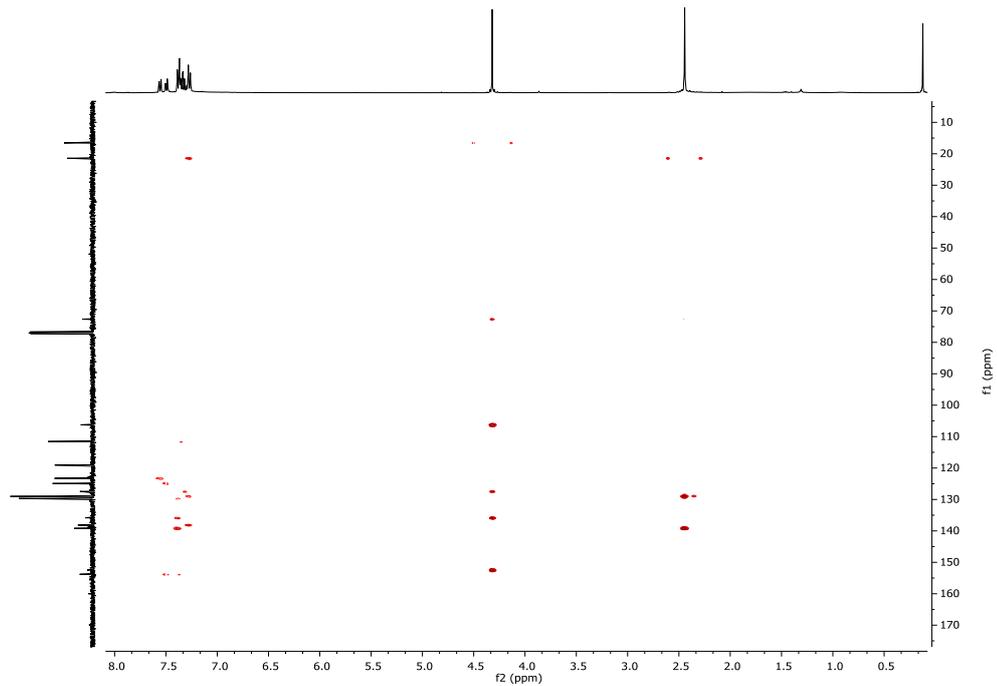
Em seguida, podemos observar a correlação dos hidrogênios da região dos aromáticos, com seus respectivos carbonos (Figura 13).

Figura 13 - Expansão do HMQC do composto **4b** na região dos aromáticos



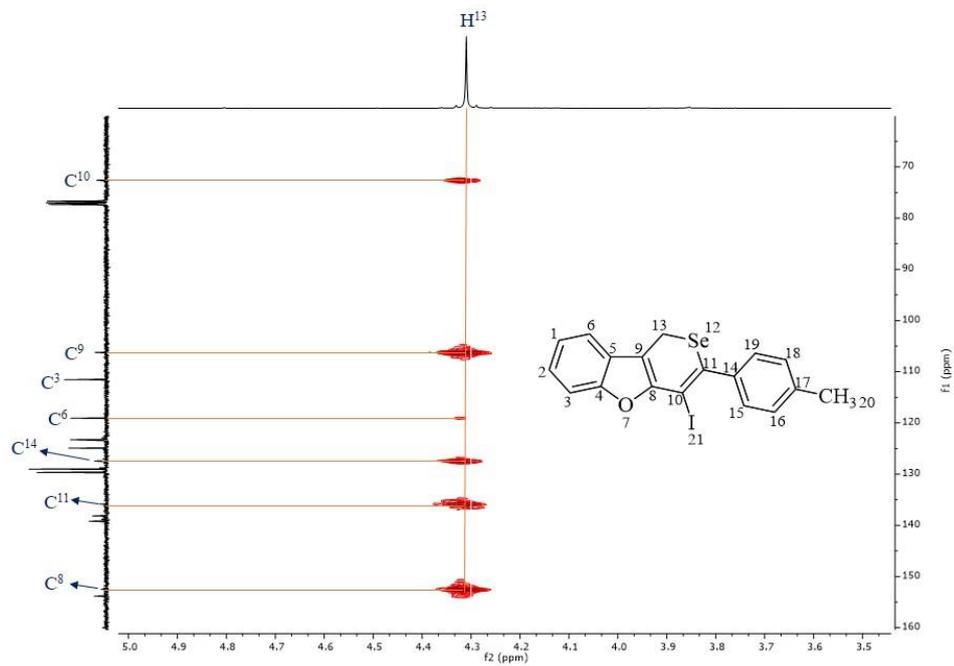
Realizou-se o experimento de HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) para possibilitar a elucidação dos carbonos quaternários, ou seja, carbonos os quais não possuem um padrão de ligação C-H. O HMBC nos permite observar acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 a 3 ligações (mais comum), porém, em algumas estruturas é possível observar o acoplamento de 4 até 5 ligações (Figura 14).

Figura 14 - Experimento de HMBC do composto **4b**.



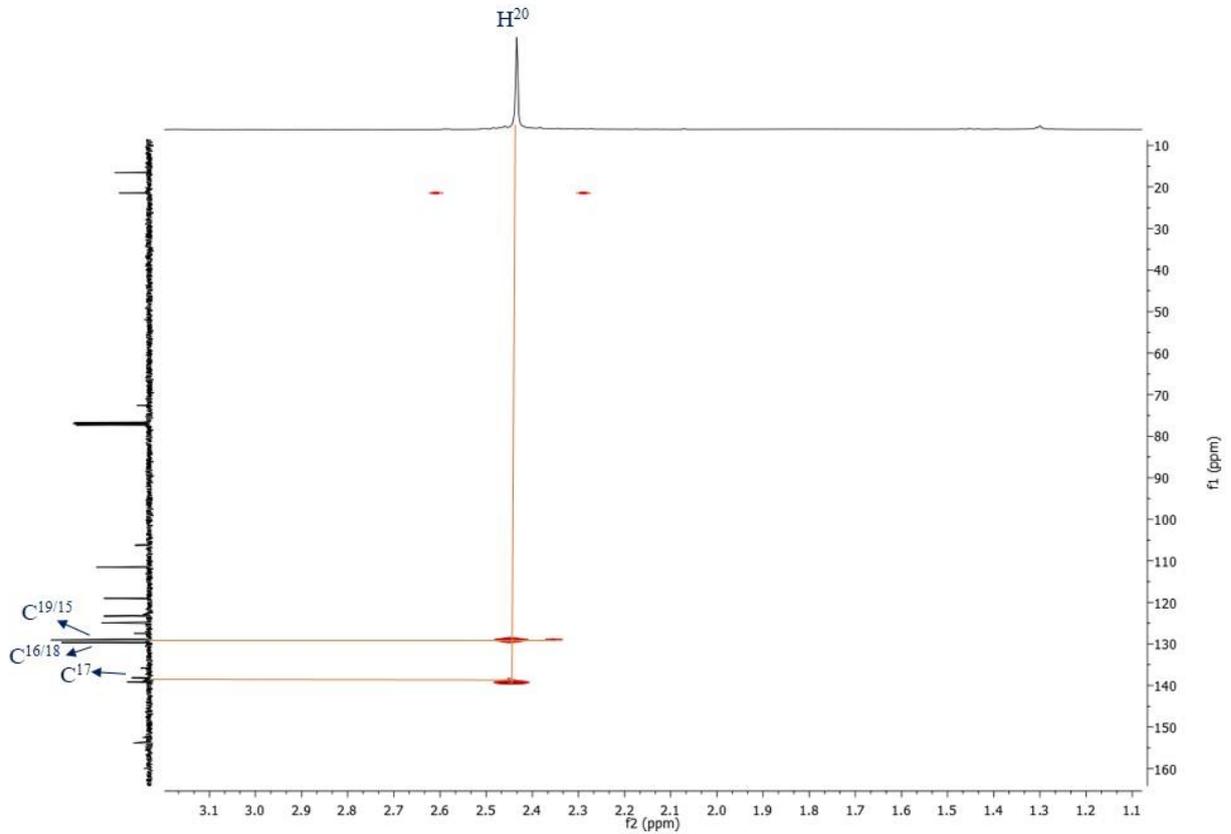
Partindo do H^{13} – o CH_2 do pirano – podemos observar na Figura 15 o acoplamento com os carbonos C^{10} , C^9 , C^6 , C^{14} , C^{11} e C^8 .

Figura 15 - Expansão do experimento de HMBC do composto **4b** na região do H^{13} .



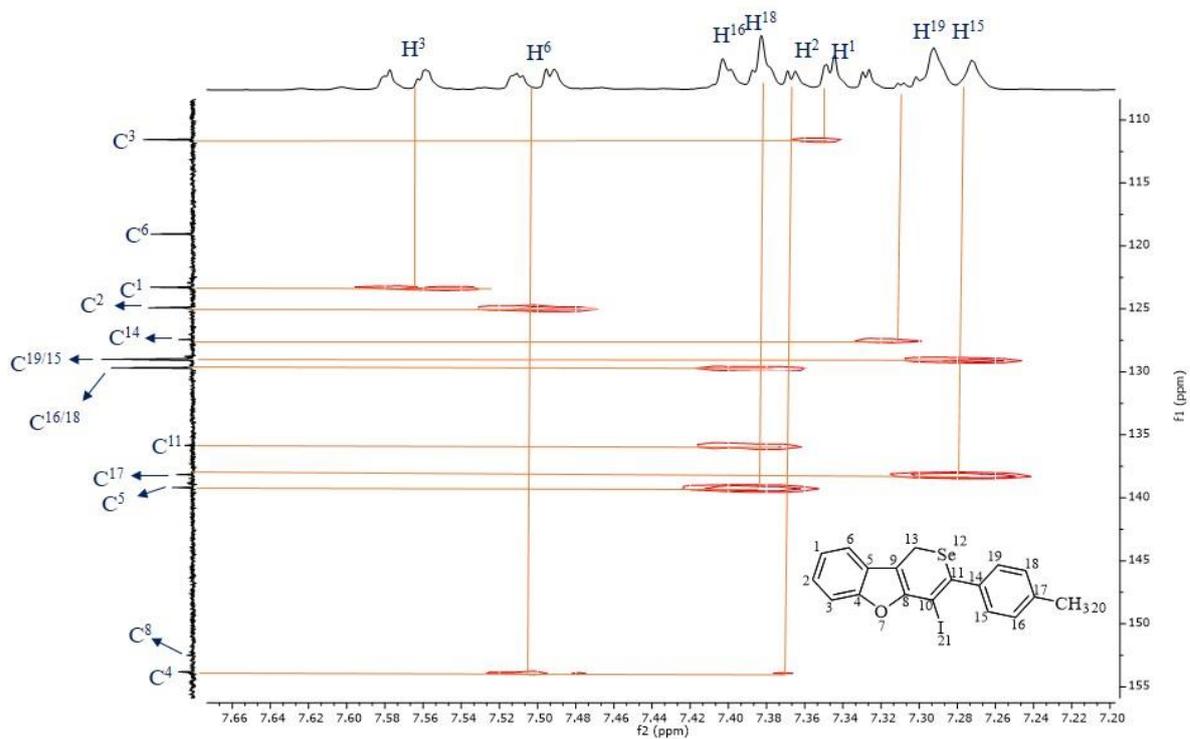
Além disso, também podemos observar o acoplamento da metila (H^{20}) com os carbonos $C^{19/15}$, $C^{16/18}$ e com o quaternário C^{17} (Figura 16).

Figura 16 - Expansão do experimento de HMBC do composto **4b** na região do H^{20} .



Expandindo a região dos hidrogênios aromáticos, podemos destacar o acoplamento do hidrogênio H^3 com o carbono C^1 e do hidrogênio H^6 com o carbono C^2 , do C^5 com o H^2 e com o H^1 , do C^{17} com o $H^{19/15}$, do C^{11} com o $H^{16/18}$ e do C^{14} com o $H^{19/15}$ (Figura 17).

Figura 17 - Expansão do experimento de HMBC do composto **4b** na região dos aromáticos.



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, desenvolvemos métodos eficientes para a preparação de derivados de benzo[*b*]furanos.

Na primeira metade deste trabalho, estabeleceu-se um estudo de solventes que determinou a regioseletividade na formação dos produtos, onde a base *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK) combinada com diferentes solventes conduz a formação de diferentes produtos, ambos em condições reacionais brandas e rendimentos satisfatórios.

Com a base combinada com THF como solvente, obteve-se onze 3-butilselenil-metileno benzo[*b*]furanos, frente a treze substratos. Já quando a combinada com DMSO, a base conduziu à formação de seis novos 2-alquinil benzo[*b*]furanos.

Além disso, os 3-butilselenil-metileno benzo[*b*]furanos desenvolvidos foram aplicados a uma nova ciclização usando iodo molecular, na qual pode-se obter um novo núcleo de selenopirano fundido ao benzo[*b*]furano e funcionalizado com um átomo de iodo em posição estratégica para reatividade. A presença de iodo foi permitiu a aplicação do protocolo de acoplamento de Sonogashira, que levou ao produto esperado.

Na segunda metade, desenvolveu-se uma outra metodologia eficiente e ainda mais branda, usando *t*-BuOK em quantidades catalíticas para a formação de derivados de benzo[*b*]furano fundidos a um anel de sete membros. Os resultados apresentaram a efetividade da combinação de *t*-BuOK catalítico com DMSO e do equilíbrio *t*-BuOK/*t*-BuOH para a formação do produto via dupla ciclização sequencial.

Essa metodologia permitiu a síntese de vinte e três benzo[*b*]furano fundidos ao anel de sete membros, com rendimento e tempo reacional satisfatórios. Neste caso, apenas dois dos vinte e cinco substratos preparados não levaram a formação do produto desejado.

Além disso, todos os materiais de partida usados em ambas as metodologias são inéditos e foram devidamente caracterizados. Também se realizaram estudos acerca dos mecanismos reacionais envolvidos nestes protocolos, que apresentaram tolerância diante de grupos funcionais variados.

Assim, desenvolveram-se metodologias de baixo custo e que buscaram o mínimo de agressão ao meio ambiente, sem deixarem de ser eficientes para uma ampla variedade de classes de compostos orgânicos derivados de benzo[*b*]furanos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):

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

5.1.2. Espectrometria de Massas:

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

5.1.3. Rota- evaporadores e Sistemas de Remoção de Solventes:

Para remoção dos solventes dos orgânicos, foram utilizados:

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

5.1.4. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF e 1,4-dioxano foram refluxados sobre sódio metálico, utilizando como

indicador a benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. O nitrometano foi destilado sob cloreto de cálcio e armazenado sob peneira molecular em geladeira. O Se⁰ (-100 mesh – ALDRICH) e Te⁰ (-200 mesh – ALDRICH), utilizados foram secos em estufa a 80 °C durante 12 horas.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV254 (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

5.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1. Procedimento geral para os 3-((butilselenil)metil)-2-(feniletinil)benzofuranos 2a-2m:

A uma solução contendo o substrato **1** (0,5 mmol) solubilizado em 3 mL de THF seco, em atmosfera inerte, adicionou-se o *t*-BuOK (1,0 equivalente) e agitou-se a mistura em temperatura ambiente até que o material de partida fosse totalmente consumido. A mistura resultante foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução de NH₄Cl saturada (10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etila como eluente e seco em bomba de vácuo. Rendimento: 66-96%.

5.2.2. Procedimento geral para os 3-metil-2-(feniletinil)benzofuranos 3a-3f:

A uma solução contendo o substrato **1** (0,5 mmol) solubilizado em 3 mL DMSO seco, em atmosfera inerte, adicionou-se o *t*-BuOK (1,0 equivalente) e agitou-se a mistura em temperatura ambiente até que o material de partida fosse totalmente consumido. A mistura resultante foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução de NH₄Cl saturada (10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etila como eluente e seco em bomba de vácuo. Rendimento: 49-87%.

5.2.3. Procedimento geral para os 4-Iodo-3-fenil-1*H*-selenopirano[4,3-*b*]benzofuranos 4a-i.

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera inerte, contendo o substrato **2** (0,25 mmol) e THF foi adicionado o I₂ (1,0 equivalente). A mistura reacional foi mantida sob agitação até o consumo do substrato. A mistura resultante foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução de Na₂S₂O₃ saturada (10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etila como eluente e seco em bomba de vácuo. Rendimento: 57-80%.

5.2.4. Procedimento geral para o 3-fenil-4-(feniletinil)-1*H*-selenopirano[4,3-*b*]benzofuranos 4'.

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera inerte, contendo o substrato **4a** (0,25 mmol) e Et₃N (3 mL) foi adicionado Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol% eq.), seguido pelo fenilacetileno (1,5 equivalente). Após 10 minutos, adicionou-se o CuI (3 mol% eq.). A mistura resultante foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução de NH₄Cl saturada (10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etila como eluente e seco em bomba de vácuo. Rendimento: 76%.

5.2.5. Procedimento geral para os derivados de 1-(feniletinil)-2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)benzeno 5a-5y.

Em um tubo de schlenk contendo 2-alquinil fenol (1 mmol) e 5 mL de acetona, adicionou-se K₂CO₃ (2,0 equivalentes) o 2-alquinil benzil brometo (1,0 equivalente). Em seguida, elevou-se a temperatura a 56 °C e deixou-se sob agitação por 18 horas. A mistura resultante foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução de NH₄Cl saturada (10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel com hexano/acetato de etila como eluente e seco em bomba de vácuo. Rendimento: 45-93%.

5.2.6. Procedimento geral para os derivados do benzo[*b*]furanos fundidos ao anel de sete membros 6a-6y.

A uma solução contendo o substrato **5** (0,25 mmol) solubilizado em 3 ml de DMSO seco, em atmosfera inerte, adicionou-se o *t*-BuOK (0,2 equivalente) e agitou-se a mistura em

temperatura ambiente até que o material de partida fosse totalmente consumido. A mistura resultante foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução de NH₄Cl saturada (10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por recristalização em hexano e seco em bomba de vácuo. Rendimento: 60-90%.

Butil((2-((3-Fenilprop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etinil)selênio (1a).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,521 g (71%). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 7,43-7,24 (m, 4H); 7,10 (dd, *J* = 8,4; 1,1 Hz, 1H); 6,94 (td, *J* = 7,5; 1,1 Hz, 1H); 4,98 (s, 2H); 2,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,94-1,82 (m, 2H); 1,53-1,41 (m, 2H); 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 158,2; 133,4; 131,7; 129,1; 128,6; 128,2; 122,3; 121,3; 113,8; 113,1; 95,3; 87,4; 83,8; 74,9; 57,4; 32,1; 29,5; 22,5; 13,5. MS (EI, 70 eV, *m/z* (intensidade relativa)): 366 (4); 312 (92); 231 (100); 202 (89); 89 (26). HRMS: calculado para C₂₁H₂₁OSe (ESI-TOF, M + H⁺) 369,0758; encontrado: 369,0765.

Butil((2-((3-(*p*-toluil)prop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etinil)selênio (1b).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,518 g (68%). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 7,38 (dd, *J* = 7,6; 1,6 Hz, 1H); 7,31-7,27 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 1H); 7,10-7,06 (m, 3H); 6,91 (td, *J* = 7,5; 0,7 Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,87 (quintt, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,47 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 158,5; 138,7; 133,4; 131,7; 129,0; 129,0; 121,4; 119,4; 114,3; 113,7; 95,6; 87,7; 83,3; 74,9; 57,8; 32,2; 29,5; 22,5; 21,4; 13,4. MS (EI, 70 eV, *m/z* (intensidade relativa)): 383 (14); 338 (100); 258 (69); 207 (39); 128 (20). HRMS: calculado para C₂₂H₂₃OSe (ESI-TOF, M + H⁺) 383,0914; encontrado: 383,0925.

Butil((2-((3-(*m*-toluil)prop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etinil)selênio (1c).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo vermelho. Rendimento: 0,495 g (65%). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 7,38 (ddd, *J* = 7,6; 1,7; 0,4 Hz, 1H); 7,26-7,19 (m, 3H); 7,16 (td, *J* = 7,4; 0,5 Hz, 1H); 7,12-7,06 (m, 2H); 6,92 (td, *J* = 7,5; 1,1 Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,87 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,47 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm)

158,4; 137,9; 133,3; 132,3; 129,5; 129,0; 128,8; 128,1; 122,2; 121,3; 114,1; 113,5; 95,5; 87,6; 83,5; 74,9; 57,6; 32,1; 29,5; 22,4; 21,2; 13,4. MS (EI, 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 382 (68); 338 (100); 258 (61); 229 (15); 215 (35). HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}OSe$ (ESI-TOF, $M + H^+$) 383,0914; encontrado: 383,0925.

Butil((2-((3-(*o*-toluil)prop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etinil)selênio (1d).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,389 g (51%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,41-7,35 (m, 2H); 7,27-7,21 (m, 1H); 7,20-7,14 (m, 2H); 7,13-7,07 (m, 2H); 6,92 (td, $J = 7,5; 1,1$ Hz, 1H); 5,02 (s, 2H); 2,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,91-1,82 (m, 2H); 1,47 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 158,3; 140,5; 133,4; 132,1; 129,4; 129,0; 128,6; 125,5; 122,1; 121,3; 114,1; 113,5; 95,4; 87,7; 86,5; 74,8; 57,5; 32,1; 29,5; 22,5; 20,6; 13,5. MS (EI, 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 383 (19); 339 (100); 335 (20); 258 (43); 215 (24). HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}OSe$ (ESI-TOF, $M + H^+$) 383,0914; encontrado: 383,0918.

Butil((2-((3-(4-metóxi-Fenil)prop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etinil)selênio (1e).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,429 g (54%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,40-7,36 (m, 1H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,27-7,21 (m, 1H); 7,08 (dd, $J = 8,3; 1,1$ Hz, 1H); 6,92 (td, $J = 7,5; 1,1$ Hz, 1H); 6,83-6,79 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,87 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,53-1,42 (m, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 160,0; 158,6; 133,4; 133,3; 129,0; 121,3; 114,6; 114,3; 114,0; 113,7; 95,6; 87,5; 82,6; 74,9; 57,8; 55,3; 32,2; 29,5; 22,5; 13,4. MS (EI, 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 398 (2); 261 (100); 189 (28); 95 (2); 55 (2). HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}O_2Se$ (ESI-TOF, $M + H^+$) 399,0863; encontrado: 399,0874.

Butil((2-((3-(3-metóxi-Fenil)prop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etinil)selênio (1f).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um óleo vermelho. Rendimento: 0,540 g (68%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,39 (dd, $J = 7,6; 1,7$ Hz, 1H); 7,28-7,23 (m, 1H); 7,22-7,16 (m, 1H); 7,08 (dd, $J = 8,4; 1,0$ Hz, 1H); 7,01 (dt, $J = 7,5; 1,1$ Hz, 1H); 6,96-6,91 (m, 2H); 6,89-6,84 (m, 1H); 4,97 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,87 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,47 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz,

3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 159,3; 158,3; 133,4; 129,3; 129,1; 124,3; 123,3; 121,3; 116,7; 115,2; 114,1; 113,4; 95,4; 87,4; 83,7; 74,9; 57,5; 55,2; 32,1; 29,5; 22,5; 13,5. MS (EI, 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 399 (20); 355 (100); 274 (34); 231 (22); 115 (7). HRMS: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $\text{M} + \text{H}^+$) 399,0863; encontrado: 399,0857.

Butil((2-((3-(4-cloro-Fenil)prop-2-in-1-il)óxi)Fenil)etinil)selênio (1g).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,611 g (76%). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,39 (ddd, $J = 7,6, 1,7, 0,4$ Hz, 1H); 7,34-7,30 (m, 2H); 7,27-7,22 (m, 3H); 7,07-7,04 (m, 1H); 6,93 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 2,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,91-1,82 (m, 2H); 1,47 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 158,3; 134,8; 133,4; 133,0; 129,0; 128,6; 121,5; 120,9; 114,2; 113,5; 95,4; 86,3; 85,0; 75,1; 57,5; 32,1; 29,5; 22,5; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 402 (64); 359 (100); 324 (39); 281 (27); 207 (69). HRMS: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClOSe}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 403,0368; encontrado: 403,0386.

Butil((2-((3-(4-fluoro-Fenil)prop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etinil)selênio (1h).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,699 g (87%). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,41-7,35 (m, 3H); 7,27-7,21 (m, 1H); 7,06 (dd, $J = 8,3; 1,0$ Hz, 1H); 7,00-6,89 (m, 3H); 4,95 (s, 2H); 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,87 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,53-1,42 (m, 3H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 162,77 (d, $J = 250,1$ Hz); 158,41; 133,72 (d, $J = 8,7$ Hz); 133,43; 129,02; 121,49; 118,54 (d, $J = 3,4$ Hz); 115,55 (d, $J = 22,0$ Hz); 114,38; 113,69; 95,48; 86,41; 83,77; 75,05; 57,63; 32,16; 29,49; 22,46; 13,42. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 386 (61); 343 (100); 233 (63); 207 (23); 131 (12). HRMS: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FOSe}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 387,0663; encontrado: 387,0644.

Butil((2-((3-(2-cloro-Fenil)prop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etinil)selênio (1i).

Isolado por coluna cromatográfica ((hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,514 g (64%). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,44-7,34 (m, 3H); 7,28-7,20 (m, 2H); 7,19-7,13 (m, 2H); 6,93 (td, $J = 7,5; 1,1$ Hz, 1H); 5,03 (s, 2H); 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,87 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,52-1,42 (m, 2H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 158,3; 136,2; 133,6; 133,4; 129,6; 129,2; 129,1; 126,3; 122,3;

121,4; 114,1; 113,7; 95,4; 89,1; 84,2; 74,9; 57,5; 32,1; 29,5; 22,4; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 403 (15); 359 (100); 324 (44); 243 (97); 107 (40). HRMS: calculado para $C_{21}H_{20}ClOSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 403,0368; encontrado: 403,0375.

Butil((2-((3-(3-(trifluorometil)Fenil)prop-2-in-1-il)oxi)Fenil)etnil)selênio (1j).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo laranja. Rendimento: 0,669 g (77%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,68-7,66 (m, 1H); 7,60-7,55 (m, 2H); 7,45-7,40 (m, 2H); 7,30-7,25 (m, 1H); 7,07 (dd, $J = 8,4; 1,0$ Hz, 1H); 6,95 (td, $J = 7,5; 1,1$ Hz, 1H); 4,99 (s, 2H); 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,92-1,83 (m, 2H); 1,47 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 158,1; 134,9; 133,5; 130,8 (quart, $J = 32,8$ Hz); 129,1; 128,8; 128,5 (quart, $J = 3,8$ Hz); 125,2 (quart, $J = 3,7$ Hz); 123,6 (quart, $J = 272,4$ Hz); 123,2; 121,5; 113,9; 113,0; 95,2; 85,8; 85,4; 75,0; 57,1; 32,1; 29,5; 22,4; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 436 (70); 393 (100); 312 (76); 215 (43); 115 (11). HRMS: calculado para $C_{22}H_{20}F_3OSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 437,0631; encontrado: 437,0643.

Butil((2-(prop-2-in-1-iloxi)Fenil)etnil)selênio (1k).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo laranja. Rendimento: 0,419 g (72%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,39 (dd, $J = 7,6; 1,8$ Hz, 1H); 7,28-7,21 (m, 1H); 7,00 (dd, $J = 8,4; 1,0$ Hz, 1H); 6,93 (td, $J = 7,5; 1,0$ Hz, 1H); 4,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H); 2,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,51 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); 1,87 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,48 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 157,8; 133,3; 129,0; 121,3; 113,7; 112,8; 95,1; 78,3; 75,8; 74,9; 56,3; 32,1; 29,4; 22,4; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 292 (31); 207 (95); 168 (100); 139 (50); 73 (19). HRMS: calculado para $C_{15}H_{17}OSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 293,0445; encontrado: 293,0450.

Butil((2-((3-(naft-1-il)prop-2-in-1-il)óxi)Fenil)etnil)selênio (1l).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,642 g (77%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 8,22-8,16 (m, 1H); 7,82-7,77 (m, 2H); 7,63 (dd, $J = 7,2; 1,2$ Hz, 1H); 7,52-7,44 (m, 2H); 7,42 (dd, $J = 7,6; 1,7$ Hz, 1H); 7,39-7,35 (m, 1H); 7,30-7,24 (m, 1H); 7,20-7,16 (m, 1H); 6,95 (td, $J = 7,5; 1,2$ Hz, 1H); 5,13 (s, 2H); 2,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,91-1,79 (m, 2H); 1,50-1,37 (m, 2H); 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 158,4; 133,5; 133,3; 133,1; 130,7; 129,1; 129,1; 128,2; 126,8; 126,4; 126,1; 125,0; 121,5; 120,0; 114,3; 113,8; 95,5; 88,8; 85,7; 75,0; 57,8; 32,1; 29,5; 22,4; 13,4. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 418 (14); 359 (35); 281 (100); 141 (25); 113 (16). HRMS: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{OSe}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 419,0914; encontrado 419,0410.

3-(3-(2-((Butilselenil)etnil)fenóxi)prop-1-in-1-il)tiofeno (1m).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,380 g (51%). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,42 (dd, $J = 3,0$; 1,2 Hz, 1H); 7,38 (ddd, $J = 7,6$; 1,7; 0,4 Hz, 1H); 7,25-7,21 (m, 2H); 7,08-7,04 (m, 2H); 6,92 (td, $J = 7,5$; 1,1 Hz, 1H); 4,95 (s, 2H); 2,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,91-1,83 (m, 2H); 1,47 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 158,4; 134,3; 133,4; 129,8; 129,4; 129,0; 125,3; 121,4; 114,2; 113,4; 95,4; 83,6; 82,6; 75,0; 57,6; 32,1; 29,5; 22,4; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 374 (64); 331 (100); 251 (42); 221 (41); 165 (11). HRMS: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{OSSe}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 375,0322; encontrado: 375,0320.

3-((Butilselenil)metil)-2-(Feniletinil)benzofurano (2a).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,149 g (81%). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,68-7,64 (m, 1H); 7,59-7,54 (m, 2H); 7,44 (dt, $J = 8,2$; 0,9 Hz, 1H); 7,40-7,32 (m, 4H); 7,30-7,25 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 2,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,71-1,62 (m, 2H); 1,38-1,27 (m, 2H); 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,7; 136,0; 131,4; 129,1; 128,5; 127,0; 125,9; 123,4; 122,9; 121,8; 120,3; 111,3; 98,2; 78,7; 32,6; 23,9; 23,1; 14,4; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 368 (3); 231 (100); 202 (25); 129 (4); 55 (3). HRMS: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{OSe}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 369,0758; encontrado: 369,0752.

3-((Butilselenil)metil)-2-(*p*-toluiletinil)benzofurano (2b).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,171 g (90%). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,65 (dd, $J = 7,5$; 1,2 Hz, 1H); 7,48-7,40 (m, 3H); 7,35-7,30 (m, 1H); 7,28-7,22 (m, 1H); 7,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 3,97 (s, 2H); 2,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,66 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,33 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,7; 139,5;

136,3; 131,4; 129,3; 127,2; 125,8; 123,1; 122,9; 120,3; 118,8; 111,2; 98,6; 78,2; 32,6; 24,0; 23,1; 21,5; 14,6; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 382 (2); 245 (100); 202 (15); 115 (3); 55 (2). HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}OSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 383,0914; encontrado: 383,0918.

3-((Butilselenil)metil)-2-(*m*-toluiletinil)benzofurano (2c).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,138 g (72%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,67-7,64 (m, 1H); 7,43 (dt, $J = 8,2; 1,0$ Hz, 1H); 7,40-7,31 (m, 3H); 7,29-7,23 (m, 2H); 7,21-7,17 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 2,61-2,54 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,72-1,60 (m, 2H); 1,34 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,8; 138,2; 136,2; 132,0; 130,0; 128,6; 128,4; 127,1; 125,9; 123,3; 122,9; 121,7; 120,3; 111,3; 98,5; 78,5; 32,7; 24,0; 23,1; 21,2; 14,5; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 382 (2); 245 (100); 215 (11); 189 (4); 94 (2). HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}OSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 383,0914; encontrado: 383,0934.

3-((Butilselenil)metil)-2-(*o*-toluiletinil)benzofurano (2d).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,167 g (87%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,68-7,65 (m, 1H); 7,55-7,52 (m, 1H); 7,44 (dt, $J = 8,3; 1,0$ Hz, 1H); 7,36-7,31 (m, 1H); 7,30-7,23 (m, 3H); 7,21-7,17 (m, 1H); 3,99 (s, 2H); 2,61-2,54 (m, 5H); 1,68-1,59 (m, 2H); 1,32 (sext, $J = 14,7; 7,3$ Hz, 2H); 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,8; 140,2; 136,3; 131,9; 129,6; 129,1; 127,2; 125,9; 125,7; 123,1; 122,9; 121,8; 120,3; 111,3; 97,4; 82,6; 32,6; 24,1; 23,1; 20,8; 14,7; 13,4. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 382 (5); 245 (100); 215 (22); 202 (30); 55 (2). HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}OSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 383,0914; encontrado: 383,0913.

3-((Butilselenil)metil)-2-((4-methoxi-Fenil)etinil)benzofurano (2e).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um sólido marrom. Rendimento: 0,181 g (91%); p. f.: 39-42 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,66-7,62 (m, 1H); 7,52-7,48 (m, 2H); 7,42 (dt, $J = 8,1; 0,9$ Hz, 1H); 7,34-7,29 (m, 1H); 7,27-7,23 (m, 1H); 6,92-6,86 (m, 2H); 3,96 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,70-1,61 (m, 2H); 1,34 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 160,4; 154,7; 136,5; 133,1; 127,3; 125,7; 122,9; 122,7; 120,3; 114,3; 114,0;

111,2; 98,4; 77,6; 55,3; 32,7; 24,0; 23,1; 14,6; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 398 (2); 261 (100); 218 (17); 189 (25); 88 (1). HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}O_2Se$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 399,0863; encontrado: 399,0850.

3-((Butilselenil)metil)-2-((3-methoxi-Fenil)etnil)benzofurano (2f).

Isolado por coluna (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,191 g (96%); p. f.: 38-41 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,66 (ddd, $J = 7,7; 1,4; 0,7$ Hz, 1H); 7,43 (dt, $J = 8,2; 1,0$ Hz, 1H); 7,37-7,31 (m, 1H); 7,30-7,24 (m, 2H); 7,18-7,14 (m, 1H); 7,10-7,07 (m, 1H); 6,94 (ddd, $J = 8,3; 2,6; 1,0$ Hz, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,72-1,61 (m, 2H); 1,40-1,28 (m, 2H); 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,5; 154,8; 136,0; 129,6; 127,1; 126,0; 124,1; 123,5; 123,0; 122,9; 120,4; 116,2; 115,8; 111,3; 98,2; 78,6; 55,3; 32,6; 24,0; 23,1; 14,5; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 398 (2); 261 (100); 218 (23); 189 (28); 88 (2). HRMS: calculado para $C_{22}H_{23}O_2Se$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 399,0863; encontrado: 399,0867.

3-((Butilselenil)metil)-2-((4-cloroFenil)etnil)benzofurano (2g).

Isolado por coluna (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,169 g (84%); p. f.: 45-48 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,66 (ddd, $J = 7,8; 1,4; 0,7$ Hz, 1H); 7,51-7,47 (m, 2H); 7,44 (dt, $J = 8,3; 0,9$ Hz, 1H); 7,38-7,33 (m, 3H); 7,30-7,24 (m, 1H); 3,96 (s, 2H); 2,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,70-1,61 (m, 2H); 1,39-1,28 (m, 2H); 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,8; 135,7; 135,3; 132,7; 132,6; 128,9; 127,0; 126,1; 123,9; 123,0; 120,4; 111,3; 97,1; 79,8; 32,6; 24,1; 23,1; 14,5; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 402 (3); 265 (100); 202 (29); 150 (3); 75 (3). HRMS: calculado para $C_{21}H_{20}ClOSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 403,0368; encontrado: 403,0378.

3-((Butilselenil)metil)-2-((4-fluoro-Fenil)etnil)benzofurano (2h).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,144 g (75%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,67-7,63 (m, 1H); 7,57-7,52 (m, 2H); 7,43 (dt, $J = 8,3; 0,9$ Hz, 1H); 7,36-7,31 (m, 1H); 7,29-7,23 (m, 1H); 7,10-7,03 (m, 2H); 3,96 (s, 2H); 2,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,70-1,61 (m, 2H); 1,34 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 163,1 (d, $J = 251,4$ Hz); 154,8; 135,9; 133,5 (d, $J = 8,7$ Hz); 127,1; 126,0; 123,6; 123,0; 120,4; 118,1 (d, $J = 3,6$ Hz);

115,9 (d, $J = 22,0$ Hz); 111,3; 97,2; 78,7; 32,6; 24,1; 23,1; 14,5; 13,4. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 386 (3); 249 (100); 220 (34); 200 (6); 110 (5). HRMS: calculado para $C_{21}H_{20}FOSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 387,0663; encontrado: 387,0668.

3-((Butilselenil)metil)-2-((2-cloro-Fenil)etnil)benzofurano (2i).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo laranja. Rendimento: 0,177 g (88%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,68 (ddd, $J = 7,8; 1,4; 0,7$ Hz, 1H); 7,61-7,57 (m, 1H); 7,47-7,44 (m, 2H); 7,39-7,34 (m, 1H); 7,33-7,25 (m, 3H); 4,02 (s, 2H); 2,60-2,56 (m, 2H); 1,68-1,60 (m, 2H); 1,36-1,26 (m, 2H); 0,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,9; 135,6; 133,0; 130,00; 129,4; 127,0; 126,6; 126,2; 124,6; 123,0; 123,0; 122,0; 120,5; 111,4; 95,0; 83,8; 32,6; 24,1; 23,1; 14,6; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 402 (3); 265 (100); 202 (36); 163 (6); 101 (7). HRMS: calculado para $C_{21}H_{20}ClOSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 403,0368; encontrado: 403,0376.

3-((Butilselenil)metil)-2-((3-(trifluorometil)Fenil)etnil)benzofurano (2j).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,196 g (90%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,82 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,75-7,61 (m, 3H); 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,46 (dt, $J = 8,3; 0,9$ Hz, 1H); 7,41-7,35 (m, 1H); 7,29 (td, $J = 7,5; 1,1$ Hz, 1H); 3,98 (s, 2H); 2,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,67 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,34 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,9; 135,3; 134,4; 131,2 (quart, $J = 32,7$ Hz); 128,1 (quart, $J = 3,8$ Hz); 129,1; 126,9; 126,3; 125,6 (quart, $J = 3,6$ Hz); 124,4; 123,5 (quart, $J = 272,3$ Hz); 123,1; 122,8; 120,5; 111,4; 96,5; 80,3; 32,6; 24,0; 23,1; 14,3; 13,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 436 (3); 299 (100); 251 (5); 202 (13); 201 (3). HRMS: calculado para $C_{22}H_{20}F_3OSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 437,0631; encontrado: 437,0636.

3-((Butilselenil)metil)-2-(tiofen-3-iletinil)benzofurano (2m).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,123 g (66%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,67-7,63 (m, 1H); 7,60 (dd, $J = 3,0; 1,2$ Hz, 1H); 7,43 (dt, $J = 8,2; 0,9$ Hz, 1H); 7,36-7,31 (m, 2H); 7,29-7,21 (m, 2H); 3,96 (s, 2H); 2,56 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,71-1,59 (m, 2H); 1,34 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,7; 136,0; 129,8; 129,6; 127,1; 125,9; 125,8; 123,3; 122,9; 121,0; 120,3; 111,3; 93,4; 78,4; 32,6; 24,0; 23,1; 14,5; 13,5. MS (EI; 70

eV, m/z (intensidade relativa)): 375 (19); 237 (100); 208 (20); 165 (16); 163 (14). HRMS: calculado para $C_{19}H_{19}OSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 375,0322; encontrado: 375,0322.

3-Metil-2-(Feniletinil)benzofurano (3a).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0,101 g (87%); p. f.: 40-43 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,60-7,55 (m, 2H); 7,50 (dt, $J = 7,6$; 0,9 Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,39-7,30 (m, 4H); 7,27-7,22 (m, 1H); 2,38 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,4; 135,8; 131,5; 128,9; 128,8; 128,4; 125,6; 122,7; 122,1; 121,3; 119,6; 111,1; 97,4; 79,1; 8,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 233 (18); 232 (100); 203 (21); 116 (11); 101 (16). HRMS: calculado para $C_{17}H_{13}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 233,0966; encontrado: 233,0972.

3-Metil-2-(naft-1-iletinil)benzofurano (3b).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0,151 g (79%); p. f.: 74-77 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 8,43 (dd, $J = 8,4$; 1,0 Hz, 1H); 7,86-7,78 (m, 3H); 7,63-7,57 (m, 1H); 7,55-7,48 (m, 2H); 7,47-7,41 (m, 2H); 7,36-7,30 (m, 1H); 7,25 (td, $J = 7,4$; 1,0 Hz, 1H); 2,45 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,6; 136,1; 133,2; 132,9; 130,6; 129,4; 128,9; 128,4; 127,1; 126,6; 126,0; 125,6; 125,2; 122,8; 121,4; 119,9; 119,7; 111,2; 95,8; 84,0; 9,0. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 282 (100); 252 (31); 226 (5); 141 (13); 113 (13). HRMS: calculado para $C_{21}H_{15}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 283,1123; encontrado: 283,1132.

2-((3-Metóxi-Fenil)etinil)-3-metilbenzofurano (3c).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0,097 g (74%); p. f.: 44-47 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,51-7,48 (m, 1H); 7,43 (dt, $J = 8,3$; 0,9 Hz, 1H); 7,36-7,30 (m, 1H); 7,28-7,22 (m, 2H); 7,17 (dt, $J = 7,6$; 1,2 Hz, 1H); 7,10 (dd, $J = 2,7$; 1,4 Hz, 1H); 6,92 (ddd, $J = 8,2$; 2,6; 1,1 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,38 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,4; 154,5; 135,8; 129,5; 128,8; 125,6; 124,1; 123,1; 122,8; 121,4; 119,6; 116,1; 115,6; 111,1; 97,4; 78,9; 55,3; 8,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 263 (19); 262 (100); 230 (6); 189 (21); 101 (5). HRMS: calculado para $C_{18}H_{15}O_2$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 263,1072; encontrado: 263,1064.

3-Metil-2-(*m*-toluiletinil)benzofurano (3d).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,098 g (80%); p. f.: 42-45 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,50-7,47 (m, 1H); 7,44-7,36 (m, 3H); 7,34-7,29 (m, 1H); 7,27-7,21 (m, 2H); 7,19-7,14 (m, 1H); 2,38-2,34 (m, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,4; 138,1; 136,0; 132,0; 129,8; 128,9; 128,6; 128,3; 125,5; 122,7; 122,0; 121,1; 119,6; 111,1; 97,7; 78,8; 21,2; 8,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 246 (100); 215 (11); 202 (32); 123 (11); 95 (7). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 247,1123; encontrado: 247,1137.

2-((4-Cloro-Fenil)etnil)-3-metilbenzofurano (3e).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,099 g (74%); p. f.: 55-58 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,52-7,46 (m, 3H); 7,42 (dt, $J = 8,2; 0,9$ Hz, 1H); 7,36-7,31 (m, 3H); 7,27-7,22 (m, 1H); 2,37 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,6; 135,6; 135,0; 132,7; 128,8; 128,8; 125,8; 122,8; 121,7; 120,7; 119,7; 111,2; 96,3; 80,1; 8,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 267 (30); 266 (100); 201 (18); 133 (15); 88 (19). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClO}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 267,0577; encontrado: 267,0586.

3-Metil-2-((3-(trifluorometil)Fenil)etnil)benzofurano (3f).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,074 g (49%). ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,82 (td, $J = 1,7; 0,8$ Hz, 1H); 7,74-7,69 (m, 1H); 7,62-7,57 (m, 1H); 7,53-7,40 (m, 3H); 7,38-7,32 (m, 1H); 7,28-7,23 (m, 1H); 2,39 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,7; 135,3; 134,4; 131,18 (quart, $J = 32,9$ Hz); 129,0; 128,7; 128,2 (quart, $J = 4,0$ Hz); 126,0; 125,3 (quart, $J = 3,8$ Hz); 123,7 ($J = 272,1$ Hz); 123,3; 122,9; 122,3; 119,8; 111,2; 95,8; 80,7; 8,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 300 (100); 251 (5); 203 (8); 150 (15); 102 (6). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 301,0840; encontrado: 301,0851.

4-Iodo-3-Fenil-1H-selenopirano[4,3-b]benzofurano (4a).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,079 g (73%); p. f.: 131-134 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,55-7,50 (m, 1H); 7,49-7,45 (m, 1H); 7,45-7,39 (m, 5H); 7,35-7,27 (m, 2H); 4,30 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 153,8; 152,4; 141,1; 135,6; 129,7; 129,1; 128,3; 127,4; 125,0; 123,3; 119,1; 111,6; 106,3; 73,7; 16,6. ^{77}Se NMR (CDCl_3 ; 77 MHz) δ (ppm) 362,9. MS (EI; 70

eV, m/z (intensidade relativa)): 437 (27); 230 (100); 206 (11); 129 (5); 101 (9). HRMS: calculado para $C_{17}H_{12}IOSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 438,9098; encontrado: 438,9108.

4-Iodo-3-(*p*-toluil)-1*H*-selenopirano[4,3-*b*]benzofurano (4b).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,077 g (68%); p. f.: 139-142 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,54-7,47 (m, 1H); 7,46-7,43 (m, 1H); 7,35-7,26 (m, 4H); 7,25-7,20 (m, 2H); 4,27 (s, 2H); 2,39 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 153,9; 152,6; 139,2; 138,3; 135,9; 129,7; 129,0; 127,5; 124,9; 123,3; 119,1; 111,6; 106,2; 72,6; 21,4; 16,6. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 451 (26); 327 (5); 280 (18); 245 (100); 163 (6). HRMS: calculado para $C_{18}H_{14}IOSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 452,9255; encontrado: 452,9260.

4-Iodo-3-(*m*-toluil)-1*H*-selenopirano[4,3-*b*]benzofurano (4c).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,090 g (80%); p. f.: 104-107 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,53-7,48 (m, 1H); 7,46-7,41 (m, 1H); 7,35-7,26 (m, 3H); 7,25-7,17 (m, 3H); 4,26 (s, 2H); 2,40 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 153,8; 152,4; 141,1; 138,0; 135,8; 130,2; 129,8; 128,2; 127,4; 126,7; 124,9; 123,3; 119,1; 111,6; 106,2; 72,8; 21,4; 16,6. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 452 (6); 447 (8); 245 (100); 214 (13); 189 (6). HRMS: calculado para $C_{18}H_{14}IOSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 452,9255; encontrado: 452,9261.

4-Iodo-3-(4-metóxi-Fenil)-1*H*-selenopirano[4,3-*b*]benzofurano (4d).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,073 g (63%); p. f.: 106-109 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,53-7,50 (m, 1H); 7,47-7,43 (m, 1H); 7,42-7,37 (m, 2H); 7,33-7,25 (m, 2H); 6,97-6,91 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,85 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 160,2; 153,8; 152,6; 135,7; 133,2; 131,4; 127,4; 124,9; 123,3; 119,0; 113,6; 111,5; 106,3; 72,3; 55,3; 16,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 467 (7); 354 (6); 207 (100); 190 (20); 96 (10). HRMS: calculado para $C_{18}H_{14}IO_2Se$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 468,9204; encontrado: 468,9216.

4-Iodo-3-(3-metóxiFenil)-1*H*-selenopirano[4,3-*b*]benzofurano (4e).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,077 g (66%); p. f.: 141-144 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz):

δ (ppm) 7,54-7,49 (m, 1H); 7,47-7,43 (m, 1H); 7,36-7,25 (m, 3H); 7,01 (ddd, $J = 7,6; 1,6; 1,0$ Hz, 1H); 6,98-6,91 (m, 2H); 4,28 (s, 2H); 3,85 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 159,3; 153,8; 152,3; 142,3; 135,4; 129,4; 127,4; 125,0; 123,3; 122,0; 119,1; 114,9; 114,9; 111,6; 106,3; 73,0; 55,4; 16,6. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 469 (7); 280 (7); 261 (100); 217 (33); 189 (34). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{IO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 468,9204; encontrado: 468,9212.

3-(4-CloroFenil)-4-iodo-1H-selenopirano[4,3-b]benzofurano (4f),

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,067 g (57%); p. f.: 182-184 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,54-7,50 (m, 1H); 7,48-7,44 (m, 1H); 7,41-7,35 (m, 4H); 7,34-7,26 (m, 2H); 4,29 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 153,9; 152,2; 139,5; 135,1; 134,0; 131,2; 128,7; 127,3; 125,2; 123,4; 119,2; 111,6; 106,5; 73,6; 16,7. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 473 (15); 344 (5); 265 (100); 207 (20); 99 (7). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClIOSe}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 472,8708; encontrado: 472,8719.

3-(4-Fluoro-Fenil)-4-iodo-1H-selenopirano[4,3-b]benzofurano (4g).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,076 g (67%); p. f.: 173-176 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,55-7,50 (m, 1H); 7,49-7,39 (m, 3H); 7,36-7,26 (m, 2H); 7,15-7,07 (m, 2H); 4,29 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 163,0 (d, $J = 249,5$ Hz); 153,9; 152,3; 137,1 (d, $J = 3,3$ Hz); 134,4; 131,8 (d, $J = 8,7$ Hz); 127,3; 125,1; 123,4; 119,2; 115,4 (d, $J = 22,0$ Hz); 111,6; 106,4; 73,5; 16,7. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 456 (26); 281 (28); 249 (100); 191 (13); 95 (8). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FIOSe}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 456,9004; encontrado: 456,9019.

4-Iodo-3-(3-(trifluorometil)Fenil)-1H-selenopirano[4,3-b]benzofurano (4h).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido vermelho. Rendimento: 0,089 g (71%); p. f.: 91-94 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,72 (dq, $J = 0,9$ Hz, 1H); 7,67-7,60 (m, 2H); 7,57-7,50 (m, 2H); 7,47 (ddd, $J = 7,4; 1,7; 0,7$ Hz, 1H); 7,37-7,27 (m, 2H); 4,31 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,0; 152,1; 141,9; 133,3; 133,1; 130,9 (quart, $J = 32,5$ Hz); 128,9; 127,2; 126,9 (quart, $J = 3,5$ Hz); 126,3 (quart, $J = 215,3$ Hz); 125,7 (quart, $J = 3,7$ Hz); 125,3; 123,5; 119,3; 111,7; 106,7; 74,4; 16,8. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 505 (28); 299 (100); 250 (8); 206

(10); 201 (17). HRMS: calculado para $C_{18}H_{11}F_3IOSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 506,8972; encontrado: 506,8986.

4-Iodo-3-(tiofen-3-il)-1H-selenopirano[4,3-b]benzofurano (4i).

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,079 g (72%); p. f.: 153-156 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,57 (dd, $J = 2,7; 1,6$ Hz, 1H); 7,53-7,50 (m, 1H); 7,47-7,44 (m, 1H); 7,37-7,33 (m, 2H); 7,32-7,25 (m, 2H); 4,24 (s, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,0; 152,7; 140,8; 130,0; 128,7; 127,7; 127,4; 125,2; 125,0; 123,3; 119,1; 111,6; 106,8; 72,0; 16,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 443 (33); 316 (5); 234 (100); 208 (23); 163 (12). HRMS: calculado para $C_{15}H_{10}IOSSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 444,8662; encontrado: 444,8666.

3-Fenil-4-(Feniletinil)-1H-selenopirano[4,3-b]benzofurano (4').

Isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,078 g (76%); p. f.: 89-92 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,82-7,77 (m, 2H); 7,52 (ddd, $J = 8,1; 1,3; 0,7$ Hz, 1H); 7,47-7,39 (m, 4H); 7,38-7,34 (m, 2H); 7,31-7,24 (m, 5H); 4,23 (s, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,6; 152,4; 142,7; 138,0; 131,4; 130,0; 129,3; 128,2; 128,1; 128,0; 127,0; 124,6; 123,5; 123,1; 118,7; 111,6; 108,5; 105,2; 93,6; 84,0; 16,0. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (11); 356 (7); 207 (100); 176 (8); 96 (10). HRMS: calculado para $C_{25}H_{17}OSe$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 413,0445; encontrado: 413,0459.

1-(feniletinil)-2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)benzeno (5a).

Composto obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 0,330 g (86%); p. f.: 95-98 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,80 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,56-7,46 (m, 6H); 7,35-7,23 (m, 9H); 7,00-6,89 (m, 2H); 5,44 (s, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,3; 138,8; 133,3; 131,9; 131,6; 131,5; 129,7; 128,6; 128,5; 128,4; 128,4; 128,2; 128,0; 127,4; 126,8; 123,8; 123,0; 120,9; 113,5; 112,8; 94,8; 93,8; 86,5; 86,0; 68,7. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 383 (19); 307 (37); 191 (100); 165 (60); 63 (3). HRMS: calculado para $C_{29}H_{21}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 385,1592; encontrado: 385,1608.

1-(feniletinil)-2-((2-(p-toluietnil)fenóxi)metil)benzeno (5b).

Composto obtido como um sólido laranja. Rendimento: 0,242 g (61%); p. f.: 73-76 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,59-7,48 (m, 4H); 7,43 (d, $J =$

8,3 Hz, 2H); 7,38-7,22 (m, 6H); 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,02-6,09 (m, 2H); 5,46 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 159,2; 138,9; 138,1; 133,2; 131,9; 131,6; 131,5; 129,5; 129,0; 128,6; 128,5; 128,4; 127,3; 126,9; 123,1; 121,0; 120,9; 120,7; 113,7; 112,9; 94,8; 94,0; 86,5; 85,3; 68,7; 21,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 398 (31); 307 (25); 191 (100); 189 (53); 165 (30). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 399,1749; encontrado: 399,1752.

1-(feniletinil)-2-((2-(m-toluletinil)fenóxi)metil)benzeno (5c).

Composto obtido como um sólido laranja. Rendimento: 0,294 g (76%); p. f.: 60-63 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,55 (dd, $J = 7,3$; 1,1 Hz, 1H); 7,53-7,47 (s, 3H); 7,37-7,18 (m, 9H); 7,14-7,09 (m, 1H); 6,99-6,91 (m, 2H); 5,45 (s, 2H); 2,33 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 159,2; 138,9; 137,9; 133,2; 132,2; 131,7; 131,5; 131,5; 129,6; 128,9; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 127,3; 126,9; 123,6; 123,0; 121,0; 120,9; 113,6; 112,8; 94,8; 94,0; 86,5; 85,6; 68,7; 21,2. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 398 (23); 321 (18); 191 (100); 178 (12); 165 (34). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 399,1749; encontrado: 399,1761.

1-((4-metóxi)fenil)etinil)-2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)benzeno (5d).

Composto obtido como um sólido vermelho. Rendimento: 0,291 g (70%); p. f.: 89-92 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,55 (dd, $J = 7,6$; 1,4 Hz, 1H); 7,53-7,47 (m, 4H); 7,46-7,45 (m, 1H); 7,37-7,21 (m, 6H); 7,01-6,89 (m, 2H); 6,87-6,82 (m, 2H); 5,45 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 159,5; 159,1; 138,9; 133,1; 133,00; 131,9; 131,5; 129,3; 128,6; 128,5; 128,4; 127,3; 126,8; 123,0; 121,0; 120,9; 115,9; 114,0; 113,8; 112,9; 94,8; 93,8; 86,5; 84,6; 68,7; 55,2. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (24); 304 (15); 191 (100); 189 (63); 135 (25). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 415,1698; encontrado: 415,1710.

1-metóxi-2-((2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)fenil)etinil)benzeno (5e).

Composto obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 0,340 g (82%); p. f.: 91-94 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,87 (dd, $J = 7,7$; 0,8 Hz, 1H); 7,57-7,53 (m, 2H); 7,53-7,48 (m, 3H); 7,37-7,31 (m, 4H); 7,30-7,22 (m, 3H); 7,00-6,87 (m, 4H); 5,47 (s, 2H); 3,85 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 160,0; 159,2; 139,0; 133,6; 133,5; 131,8; 131,6; 129,5; 129,5; 128,6; 128,5; 128,4; 127,2; 127,00; 123,1; 121,0; 120,9; 120,5; 113,9; 113,2;

113,0; 110,9; 94,8; 90,2; 90,0; 86,6; 68,8; 55,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (26); 305 (21); 191 (100); 165 (44); 152 (13). HRMS: calculado para $C_{30}H_{23}O_2$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 415,1698; encontrado: 415,1705.

1-((4-clorofenil)etil)-2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)benzeno (5f).

Composto obtido como um sólido laranja. Rendimento: 0,189 g (45%); p. f.: 91-94 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,75 (dd, $J = 7,6; 0,8$ Hz, 1H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,52-7,47 (m, 3H); 7,46-7,42 (m, 2H); 7,38-7,25 (m, 8H); 7,01-6,92 (m, 2H); 5,45 (s, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,3; 138,6; 134,0; 133,3; 132,7; 132,0; 131,5; 129,9; 128,6; 128,6; 128,5; 128,4; 127,5; 126,9; 123,0; 122,3; 121,1; 121,0; 113,1; 112,9; 94,8; 92,6; 87,0; 86,5; 68,8. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 417 (6); 341 (19); 225 (100); 189 (85); 139 (9). HRMS: calculado para $C_{29}H_{20}ClO$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 419,1203; encontrado: 419,1220.

1-(feniletinil)-2-((2-((3-(trifluorometil)fenil)etil)fenóxi)metil)benzeno (5g).

Composto obtido como um sólido rosa. Rendimento: 0,367 g (81%); p. f.: 101-104 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,80-7,74 (m, 2H); 7,66 (dt, $J = 7,7; 1,1$ Hz, 1H); 7,59-7,47 (m, 5H); 7,43 (tt, $J = 7,8; 0,8$ Hz, 1H); 7,39-7,26 (m, 6H); 7,03-6,94 (m, 2H); 5,45 (s, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,6; 138,7; 134,5; 133,4; 132,0; 131,6; 131,6; 130,2; 131,0 (quart, $J = 32,6$ Hz); 128,8; 128,6; 128,5; 128,5 (quart, $J = 3,7$ Hz); 128,4; 128,4; 127,6; 126,9; 124,5 (quart, $J = 3,8$ Hz); 123,8 (quart, $J = 272,4$ Hz); 121,2; 121,0; 112,9; 112,8; 94,8; 92,1; 87,7; 86,5; 68,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 452 (21); 307 (12); 191 (100); 189 (30); 165 (15). HRMS: calculado para $C_{30}H_{20}F_3O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 453,1466; encontrado: 453,1470.

4-fluoro-1-metóxi-2-((2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)fenil)etil)benzeno (5h).

Composto obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 0,398 g (92%); p. f.: 97-100 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,86-7,81 (m, 1H); 7,59-7,47 (m, 4H); 7,39-7,25 (m, 6H); 7,20 (dd, $J = 8,7; 3,1$ Hz, 1H); 7,02-6,92 (m, 3H); 6,80 (dd, $J = 9,1; 4,5$ Hz, 1H); 5,46 (s, 2H); 3,82 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,2; 156,5 (d, $J = 238,6$ Hz); 156,4; 156,3; 138,8; 133,5; 131,8; 131,5; 129,9; 128,6; 128,4 (d, $J = 8,8$ Hz); 127,4; 126,9; 123,0; 121,0; 120,9; 119,7 (d, $J = 24,3$ Hz); 115,8 (d, $J = 22,9$ Hz); 114,2 (d, $J = 9,6$ Hz); 113,3; 112,8; 111,9 (d, $J = 8,7$ Hz); 94,8; 90,9; 89,0; 86,5; 68,7; 56,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade

relativa)): 432 (17); 307 (15); 191 (100); 189 (42); 165 (29). HRMS: calculado para $C_{30}H_{22}FO_2$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 433,1604; encontrado: 433,1610.

2-((2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)fenil)etinil)naftaleno (5i).

Composto obtido como um sólido vermelho. Rendimento: 0,296 g (68%); p. f.: 106-109 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 8,04 (s, 1H); 7,88-7,83 (m, 1H); 7,82-7,75 (m, 3H); 7,61-7,54 (m, 3H); 7,54-7,44 (m, 4H); 7,41-7,22 (m, 6H); 7,03-6,93 (m, 2H); 5,48 (s, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,3; 138,9; 133,3; 133,1; 132,7; 131,9; 131,5; 131,3; 129,7; 128,6; 128,5; 128,5; 128,4; 127,9; 127,8; 127,7; 127,4; 126,9; 126,5; 126,5; 123,0; 121,1; 121,0; 121,0; 113,5; 112,8; 94,8; 94,2; 86,5; 86,4; 68,7. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 435 (9); 215 (42); 191 (100); 165 (56); 105 (8). HRMS: calculado para $C_{33}H_{23}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 435,1749; encontrado: 435,1763.

1-(feniletinil)-2-((2-(p-toluletinil)benzil)óxi)benzeno (5j).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,251 g (63%); p. f.: 99-102 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,82-7,77 (m, 1H); 7,59-7,49 (m, 4H); 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,37-7,22 (m, 6H); 7,17-7,13 (m, 2H); 7,00-6,92 (m, 2H); 5,45 (s, 2H); 2,36 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,2; 138,7; 138,7; 133,3; 131,8; 131,6; 131,4; 129,7; 129,2; 128,5; 128,3; 128,0; 127,3; 126,7; 123,8; 121,1; 120,9; 120,0; 113,4; 112,8; 95,0; 93,7; 86,0; 85,8; 68,7; 21,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 399 (34); 398 (100); 321 (26); 276 (7); 91 (5). HRMS: calculado para $C_{30}H_{23}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 399,1749; encontrado: 399,1758.

1-(feniletinil)-2-((2-(m-toluletinil)benzil)óxi)benzeno (5k).

Composto obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 0,302 g (76%); p. f.: 112-115 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,79 (dd, $J = 7,9$; 1,3 Hz, 1H); 7,57-7,49 (m, 4H); 7,37-7,29 (m, 6H); 7,29-7,19 (m, 3H); 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,00-6,92 (m, 2H); 5,45 (s, 2H); 2,33 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,3; 138,8; 138,1; 133,3; 132,1; 131,9; 131,6; 129,7; 129,4; 128,6; 128,5; 128,3; 128,3; 128,0; 127,4; 126,8; 123,8; 122,8; 121,1; 120,9; 113,4; 112,9; 95,0; 93,7; 86,1; 86,0; 68,7; 21,2. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 399 (11); 321 (27); 205 (100); 190 (46); 165 (26). HRMS: calculado para $C_{30}H_{23}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 399,1749; encontrado: 399,1755.

1-((4-metóxi)fenil)etinil)-2-((2-(feniletinil)fenóxi)metil)benzeno (5l).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,339 g (82%); p. f.: 109-112 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,81-7,76 (m, 1H); 7,57-7,49 (m, 4H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,35-7,23 (m, 6H); 7,00-6,91 (m, 2H); 6,88-6,83 (m, 2H); 5,44 (s, 2H); 3,80 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 159,9; 159,3; 138,6; 133,3; 133,0; 131,7; 131,6; 129,7; 128,3; 128,3; 128,0; 127,3; 126,8; 123,8; 121,3; 120,9; 115,2; 114,1; 113,5; 112,9; 94,9; 93,7; 86,0; 85,3; 68,8; 55,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (26); 222 (18); 221 (100); 178 (57); 165 (18). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 415,1698; encontrado: 415,1715.

1-metóxi-2-((2-((2-(feniletinil)fenóxi)metil)fenil)etnil)benzeno (5m).

Composto obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 0,219 g (53%); p. f.: 115-118 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,83 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,61-7,43 (m, 5H); 7,37-7,21 (m, 7H); 7,05 (dd, $J = 8,4; 1,1$ Hz, 1H); 6,99-6,86 (m, 3H); 5,52 (s, 2H); 3,87 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 160,1; 159,3; 139,1; 133,3; 133,2; 131,6; 131,5; 129,9; 129,6; 128,4; 128,3; 128,0; 127,2; 126,5; 123,8; 121,2; 120,8; 120,5; 113,4; 112,7; 112,5; 110,8; 93,7; 91,4; 90,7; 86,1; 68,6; 55,8. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (6); 221 (11); 206 (100); 178 (57); 91 (12). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 415,1698; encontrado: 415,1709.

1-((4-clorofenil)etnil)-2-((2-(feniletinil)fenóxi)metil)benzeno (5n).

Composto obtido como um sólido laranja. Rendimento: 0,284 g (68%); p. f.: 89-92 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,58-7,48 (m, 4H); 7,43-7,23 (m, 10H); 7,01-6,92 (m, 2H); 5,42 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 159,2; 138,8; 134,5; 133,3; 132,7; 131,9; 131,5; 129,7; 128,8; 128,7; 128,3; 128,1; 127,5; 127,0; 123,7; 121,5; 121,0; 120,7; 113,4; 112,8; 93,8; 93,5; 87,5; 85,9; 68,8. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 419 (17); 307 (26); 225 (100); 190 (66); 139 (11). HRMS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClO}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 419,1203; encontrado: 419,1214.

1-(feniletinil)-2-((2-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)benzil)óxi)benzeno (5o).

Composto obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 0,321 g (71%); p. f.: 87-90 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 7,81-7,76 (m, 1H); 7,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,62 (dd, $J = 7,8; 1,5$ Hz, 1H); 7,56 (ddd, $J = 6,1; 4,6; 1,3$ Hz, 2H); 7,54-7,46 (m, 3H); 7,46-7,35 (m, 2H); 7,34-7,23 (m, 5H); 7,02-6,92 (m, 2H); 5,43 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm)

159,3; 139,0; 134,6; 133,4; 132,1; 131,6; 130,9 (quart, $J = 32,7$ Hz); 129,7; 129,1; 128,9; 128,3 (quart, $J = 3,9$ Hz); 128,3; 128,1; 127,6; 127,3; 125,0 (quart, $J = 3,7$ Hz); 124,1; 123,8; 123,7 (quart, $J = 272,3$ Hz); 121,2; 120,6; 113,6; 113,0; 93,8; 93,0; 88,1; 85,9; 69,0. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 452 (30); 307 (30); 259 (100); 191 (11); 105 (15). HRMS: calculado para $C_{30}H_{20}F_3O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 453,1466; encontrado: 453,1475.

4-fluoro-1-metóxi-2-((2-((2-(feniletinil)fenóxi)metil)fenil)etinil)benzeno (5p).

Composto obtido como um sólido verde. Rendimento: 0,401 g (93%); p. f.: 97-100 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,87-7,80 (m, 1H); 7,60-7,50 (m, 4H); 7,40-7,24 (m, 6H); 7,17 (dd, $J = 8,5; 3,1$ Hz, 1H); 7,06-6,92 (m, 3H); 6,81 (dd, $J = 9,1; 4,4$ Hz, 1H); 5,50 (s, 2H); 3,84 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,2; 156,5 (d, $J = 2,2$ Hz); 156,4 (d, $J = 239,2$ Hz); 139,1; 133,2; 131,6; 131,6; 129,6; 128,8; 128,3; 128,1; 127,3; 126,6; 123,7; 120,8; 120,7; 119,3 (d, $J = 24,3$ Hz); 116,2 (d, $J = 22,9$ Hz); 113,4 (d, $J = 9,6$ Hz); 113,3; 112,6; 111,6 (d, $J = 8,5$ Hz); 93,7; 91,5; 90,2; 85,9; 68,5; 56,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 432 (39); 307 (25); 224 (100); 196 (58); 115 (35). HRMS: calculado para $C_{30}H_{22}FO_2$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 433,1604; encontrado: 433,1596.

2-((2-((2-(feniletinil)fenóxi)metil)fenil)etinil)naftaleno (5q).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,304 g (70%); p. f.: 117-120 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,99 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,84-7,74 (m, 4H); 7,63-7,45 (m, 7H); 7,39-7,24 (m, 6H); 7,07-6,92 (m, 2H); 5,50 (s, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,3; 138,9; 133,3; 133,0; 132,9; 132,0; 131,6; 131,4; 129,7; 128,7; 128,3; 128,3; 128,1; 128,0; 127,8; 127,8; 127,5; 127,0; 126,8; 126,6; 123,8; 121,1; 121,0; 120,3; 113,5; 113,0; 95,2; 93,8; 86,9; 86,0; 68,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 434 (22); 357 (14); 241 (100); 239 (64); 207 (11). HRMS: calculado para $C_{33}H_{23}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 435,1749; encontrado: 435,1754.

3-((2-((2-(feniletinil)fenóxi)metil)fenil)etinil)quintolina (5r).

Composto obtido como um sólido marrom. Rendimento: 0,322 g (74%); p. f.: 106-109 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 8,95 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 8,19 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,77-7,68 (m, 2H); 7,66-7,60 (m, 1H); 7,59-7,47 (m, 4H); 7,45-7,26 (m, 6H); 7,07-6,94 (m, 2H); 5,48 (s, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100

MHz): δ (ppm) 159,2; 151,8; 146,8; 139,0; 138,3; 133,3; 132,1; 131,5; 130,2; 129,7; 129,3; 129,1; 128,2; 128,2; 128,0; 127,6; 127,3; 127,3; 127,2; 123,7; 121,1; 120,6; 117,2; 113,5; 112,9; 93,8; 91,8; 89,8; 85,9; 68,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 435 (12); 358 (22); 207 (100); 165 (47); 73 (38). HRMS: calculado para $C_{32}H_{22}NO$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 436,1701; encontrado: 436,1711.

1-(hex-1-in-1-yl)-2-((2-(feniletinil)benzil)óxi)benzeno (5s).

Composto obtido como um óleo branco. Rendimento: 0,335 g (92%). 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,72 (dt, $J = 7,5$; 0,8 Hz, 1H); 7,54 (dd, $J = 7,6$; 1,4 Hz, 1H); 7,52-7,47 (m, 2H); 7,40-7,30 (m, 5H); 7,27 (td, $J = 7,6$; 1,5 Hz, 1H); 7,18 (ddd, $J = 8,2$; 7,4; 1,8 Hz, 1H); 6,94-6,84 (m, 2H); 5,40 (s, 2H); 2,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,64-1,55 (m, 2H); 1,48 (sextt, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,15; 138,94; 133,42; 131,82; 131,52; 128,72; 128,52; 128,43; 128,36; 127,27; 126,88; 123,07; 120,95; 120,82; 114,19; 112,76; 94,76; 94,71; 86,53; 76,68; 68,66; 30,92; 21,96; 19,42; 13,62. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 364 (16); 358 (27); 190 (100); 135 (11); 109 (8). HRMS: calculado para $C_{27}H_{25}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 365,1905; encontrado: 365,1911.

1-((4-metóxi)fenil)etinil)-2-((2-(p-toluietinil)benzil)óxi)benzeno (5t).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,368 g (86%); p. f.: 97-100 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,80 (d, $J = 7,8$; 1,3 Hz, 1H); 7,54 (dd, $J = 7,6$; 1,4 Hz, 1H); 7,52-7,46 (m, 3H); 7,44-7,37 (m, 2H); 7,35 (td, $J = 7,6$; 1,5 Hz, 1H); 7,31-7,21 (m, 2H); 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 6,99-6,91 (m, 2H); 6,89-6,84 (m, 2H); 5,45 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,36 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,5; 159,0; 138,8; 138,7; 133,1; 133,0; 131,8; 131,4; 129,3; 129,2; 128,4; 127,3; 126,7; 121,0; 120,9; 119,9; 115,9; 113,9; 113,7; 112,7; 95,0; 93,7; 85,8; 84,6; 68,6; 55,3; 21,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 428 (23); 337 (28); 205 (100); 189 (53); 135 (29). HRMS: calculado para $C_{31}H_{25}O_2$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 429,1855; encontrado: 429,1863.

1-(p-toluietinil)-2-((2-(p-toluietinil)benzil)óxi)benzeno (5u).

Composto obtido como um sólido verde. Rendimento: 0,280 g (68%); p. f.: 124-127 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 7,83-7,77 (m, 1H); 7,56-7,48 (m, 2H); 7,45-7,38 (m, 4H); 7,34 (td, $J = 7,6$; 1,5 Hz, 1H); 7,30-7,23 (m, 2H); 7,17-7,10 (m, 4H); 7,00-6,90 (m, 2H); 5,44 (s, 2H); 2,36 (s, 6H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 159,2; 138,8; 138,7; 138,1;

133,2; 131,8; 131,5; 131,4; 129,5; 129,2; 129,0; 128,4; 127,3; 126,8; 121,1; 120,9; 120,7; 120,0; 113,7; 112,9; 95,0; 93,9; 85,9; 85,3; 68,7; 21,5 (2C). MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 412 (16); 337 (25); 207 (100); 188 (30); 73 (27). HRMS: calculado para C₃₁H₂₅O (ESI-TOF; M + H⁺) 413,1905; encontrado: 413,1909.

4-fluoro-2-((2-((2-((5-fluoro-2-metóxilfenil)etnil)benzil)óxi)fenil)etnil)-1-metóxilbenzeno (5w).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,312 g (65%); p. f.: 111-114 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,59-7,51 (m, 2H); 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,32-7,14 (m, 4H); 7,07-6,92 (m, 4H); 6,86-6,77 (m, 2H); 5,50 (s, 2H); 3,84 (s, 6H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 159,2; 156,5 (d, *J* = 1,9 Hz); 156,4 (d, *J* = 239,0 Hz); 156,3 (d, *J* = 239,1 Hz) 156,3 (d, *J* = 2,1 Hz); 139,1; 133,4; 131,6; 129,8; 128,8; 127,3; 126,7; 120,8; 120,7; 119,7 (d, *J* = 24,2 Hz); 119,3 (d, *J* = 24,3 Hz); 116,2 (d, *J* = 23,1 Hz); 115,8 (d, *J* = 22,9 Hz); 114,1 (d, *J* = 9,6 Hz); 113,3 (d, *J* = 9,4 Hz); 113,1; 111,7 (d, *J* = 8,4 Hz); 111,5 (d, *J* = 8,5 Hz); 112,5; 91,5; 90,9; 90,2; 89,0; 68,4; 56,5; 56,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 480 (14); 355 (26); 224 (100); 196 (65); 128 (32). HRMS: calculado para C₃₁H₂₃F₂O₃ (ESI-TOF; M + H⁺) 481,1615; encontrado: 481,1621.

1-metóxi-2-((2-((2-((2-metóxilfenil)etnil)benzil)óxi)fenil)etnil)benzeno (5v).

Composto obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 0,349 g (77%); p. f.: 100-103 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,63-7,44 (m, 4H); 7,38-7,22 (m, 5H); 7,11-7,02 (m, 1H); 7,01-6,83 (m, 5H); 5,54 (s, 2H); 3,89 (s, 6H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 160,1; 159,9; 159,1; 139,2; 133,6; 133,4; 133,1; 131,3; 129,9; 129,5; 129,4; 128,5; 127,0; 126,5; 121,0; 120,7; 120,5; 120,4; 113,6; 113,0; 112,5; 112,3; 110,7; 110,6; 91,3; 90,7; 90,1; 90,0; 68,4; 55,9; 55,7. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 454 (21); 337 (30); 206 (100); 178 (49); 115 (30). HRMS: calculado para C₃₁H₂₅O₃ (ESI-TOF; M + H⁺) 455,1804; encontrado: 455,1810.

1-((2-((2-(naft-2-il)fenóxi)metil)fenil)etnil)naftaleno (5x).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,295 g (61%); p. f.: 109-112 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,47-8,39 (m, 1H); 8,04 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,87-7,72 (m, 6H); 7,70 (dd, *J* = 7,6; 1,4 Hz, 1H); 7,61-7,39 (m, 8H); 7,36 (td, *J* = 7,5; 1,4 Hz, 1H); 7,31-7,25 (m, 1H); 7,08-6,94 (m, 2H); 5,59 (s, 2H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃

100 MHz): δ (ppm) 159,3; 138,8; 133,3; 133,2; 133,1; 133,1; 132,7; 132,1; 131,3; 130,6; 129,8; 129,0; 128,8; 128,5; 128,4; 127,9; 127,8; 127,7; 127,5; 127,1; 126,9; 126,5; 126,5; 126,4; 126,1; 125,3; 121,2; 121,0; 121,0; 120,7; 113,4; 112,7; 94,3; 92,9; 91,4; 86,3; 68,9. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 484 (12); 257 (25); 208 (100); 165 (24); 101 (17). HRMS: calculado para C₃₇H₂₅O (ESI-TOF; M + H⁺) 485,1905; encontrado: 485,1915.

4-metil-2-(feniletinil)-1-((2-(feniletinil)benzil)óxi)benzeno (5y).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,203 g (51%); p. f.: 64-67 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 7,82-7,75 (m, 1H); 7,61-7,45 (m, 5H); 7,40-7,23 (m, 9H); 7,08-7,02 (m, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,43 (s, 2H); 2,27 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 157,3; 139,1; 133,7; 131,9; 131,6; 131,6; 130,3; 130,2; 128,6; 128,4; 128,4; 128,2; 128,0; 127,3; 126,9; 123,9; 123,1; 121,0; 113,3; 113,2; 94,7; 93,4; 86,6; 86,2; 69,1; 20,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 398 (14); 321 (18); 191 (100); 165 (37); 73 (15). HRMS: calculado para C₃₀H₂₃O (ESI-TOF; M + H⁺) 399,1749; encontrado: 399,1757.

6,7-difenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6a).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,073 g (76%); p. f.: 165-168 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,03 (dd, *J* = 7,5; 1,6 Hz, 1H); 7,58-7,52 (m, 1H); 7,44-7,35 (m, 2H); 7,25-7,20 (m, 1H); 7,17-7,05 (m, 9H); 7,03-6,98 (m, 2H); 6,95-6,88 (m, 1H); 6,37-6,31 (m, 1H); 3,69 (s, 2H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 154,5; 154,1; 141,9; 139,9; 136,6; 133,3; 131,3; 130,5; 130,3; 129,9; 128,7; 128,2; 127,9; 127,8; 127,7; 126,7; 126,4; 126,4; 125,5; 124,5; 122,3; 122,3; 119,6; 111,1; 42,2. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 384 (100); 307 (95); 276 (24); 168 (15); 138 (22). HRMS: calculado para C₂₉H₂₁O (ESI-TOF; M + H⁺) 385,1592; encontrado: 385,1602.

6-fenil-7-(*p*-toluil)-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6b).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,072 g (72%); p. f.: 49-52 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,05-7,99 (m, 1H); 7,55 (dt, *J* = 8,3; 0,9 Hz, 1H); 7,44-7,33 (m, 2H); 7,26-7,19 (m, 1H); 7,16-7,09 (m, 6H); 6,96-6,90 (m, 1H); 6,88 (s, 4H); 6,38 (dd, *J* = 7,9; 1,3 Hz, 1H); 3,67 (s, 2H); 2,25 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 154,4; 154,1; 142,1; 136,8; 136,7; 136,2; 133,0; 131,1; 130,3; 130,3; 129,8; 128,7; 128,5; 128,3; 127,9; 127,7; 126,3; 126,3; 125,5; 124,4; 122,4; 122,3; 119,8; 111,1; 42,2; 21,2. MS (EI;

70 eV, m/z (intensidade relativa)): 398 (33); 397 (100); 307 (27); 304 (27). HRMS: calculado para C₃₀H₂₃O (ESI-TOF; M + H⁺) 399,1749; encontrado: 399,1756.

6-fenil-7-(*m*-toluil)-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6c).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,068 g (68%); p. f.: 131-134 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,02 (dd, *J* = 7,6; 1,6 Hz, 1H); 7,55 (dt, *J* = 8,3; 0,9 Hz, 1H); 7,44-7,33 (m, 2H); 7,25-7,19 (m, 1H); 7,17-7,08 (m, 6H); 7,00-6,89 (m, 3H); 6,84-6,77 (m, 2H); 6,37 (dt, *J* = 7,9; 1,0 Hz, 1H); 3,68 (s, 2H); 2,10 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 154,3; 154,0; 141,9; 139,6; 137,1; 136,6; 133,1; 131,9; 130,5; 130,2; 129,8; 128,6; 128,4; 128,2; 127,9; 127,7; 127,5; 127,4; 126,3; 126,3; 125,4; 124,4; 122,3; 122,3; 119,7; 111,0; 42,1; 21,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 398 (13); 397 (100); 253 (14); 115 (19). HRMS: calculado para C₃₀H₂₃O (ESI-TOF; M + H⁺) 399,1749; encontrado: 399,1753.

7-(4-metóxfenil)-6-fenil-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6d).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,093 g (90%); p. f.: 155-158 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,02 (dd, *J* = 7,5; 1,6 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,45-7,33 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 1H); 7,16-7,08 (m, 6H); 6,98-6,88 (m, 3H); 6,66-6,59 (m, 2H); 6,42 (dt, *J* = 7,8; 1,0 Hz, 1H); 3,79-3,59 (m, 5H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 158,3; 154,5; 154,1; 142,1; 136,8; 132,7; 132,4; 132,3; 130,3; 129,9; 129,8; 128,7; 128,3; 127,9; 127,8; 126,3; 126,3; 125,5; 124,4; 122,4; 122,3; 119,9; 113,2; 111,1; 55,1; 42,2. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (100); 337 (30); 306 (11); 168 (17); 77 (10). HRMS: calculado para C₃₀H₂₃O₂ (ESI-TOF; M + H⁺) 415,1698; encontrado: 415,1705.

7-(2-metóxfenil)-6-fenil-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6e).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,073 g (70%); p. f.: 175-178 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,06-7,98 (m, 1H); 7,53 (dt, *J* = 8,3; 0,8 Hz, 1H); 7,45-7,34 (m, 2H); 7,25-7,06 (m, 8H); 6,97-6,88 (m, 2H); 6,76-6,65 (m, 2H); 6,46-6,38 (m, 1H); 3,72 (s, 2H); 3,31 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 157,4; 154,1; 153,9; 142,4; 136,4; 134,1; 132,8; 129,7; 129,5; 129,5; 129,3; 128,9; 128,6; 128,3; 128,0; 127,4; 126,3; 126,3; 125,4; 124,3; 122,3; 121,5; 120,3; 120,0; 111,1; 111,0; 55,2; 41,8. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (100); 320 (15); 307 (21); 305 (25); 77 (11). HRMS: calculado para C₃₀H₂₃O₂ (ESI-TOF; M + H⁺) 415,1698; encontrado: 415,1707.

7-(4-clorofenil)-6-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6f).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,080 g (77%); p. f.: 131-134 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,05-8,00 (m, 1H); 7,58 (dt, *J* = 8,3; 0,8 Hz, 1H); 7,42 (dtd, *J* = 19,0; 7,4; 1,5 Hz, 2H); 7,30-7,24 (m, 1H); 7,19-7,13 (m, 4H); 7,12-7,05 (m, 4H); 7,00-6,91 (m, 3H); 6,39 (dd, *J* = 8,0; 1,3 Hz, 1H); 3,68 (s, 2H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 154,7; 154,1; 141,5; 138,3; 136,5; 134,1; 132,6; 130,2; 130,0; 129,2; 128,6; 128,1; 128,0; 128,0; 128,0; 127,9; 126,7; 126,5; 125,5; 124,6; 122,5; 122,1; 119,1; 111,2; 42,3. MS (EI; 70 eV, *m/z* (intensidade relativa)): 418 (100); 343 (11); 307 (51); 169 (10); 138 (10). HRMS: calculado para C₂₉H₂₀ClO (ESI-TOF; M + H⁺) 419,1203; encontrado: 419,1197.

6-fenil-7-(3-(trifluorometil)fenil)-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6g).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,090 g (80%); p. f.: 111-114 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,07-8,02 (m, 1H); 7,57 (dt, *J* = 8,3; 0,9 Hz, 1H); 7,47-7,34 (m, 3H); 7,29-7,11 (m, 8H); 7,10-7,03 (m, 2H); 6,97-6,90 (m, 1H); 6,35-6,27 (m, 1H); 3,70 (s, 2H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 154,9; 154,2; 141,3; 140,6; 136,4; 135,0; 134,6; 130,3 (quart, *J* = 32,3 Hz); 130,2; 130,1; 129,1; 128,6; 128,3 (quart, *J* = 3,8 Hz); 128,2; 128,0; 128,0; 127,7; 126,9; 126,6; 125,7; 124,7; 123,4 (quart, *J* = 3,8 Hz); 122,7 (quart, *J* = 272,2 Hz); 122,5; 121,8; 118,7; 111,4; 42,3. MS (EI; 70 eV, *m/z* (intensidade relativa)): 452 (100); 375 (39); 276 (14); 153 (18); 77 (24). HRMS: calculado para C₃₀H₂₀F₃O (ESI-TOF; M + H⁺) 453,1466; encontrado: 453,1471.

7-(5-fluoro-2-metóxifenil)-6-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6h).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,089 g (82%); p. f.: 174-177 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,02 (dd, *J* = 7,6; 1,5 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,46-7,35 (m, 2H); 7,27-7,09 (m, 7H); 6,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,84 (td, *J* = 8,4; 3,1 Hz, 1H); 6,67 (dd, *J* = 8,9; 3,0 Hz, 1H); 6,59 (dd, *J* = 9,0; 4,4 Hz, 1H); 6,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,27 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 156,6 (d, *J* = 239,1 Hz); 154,0 (d, *J* = 1,8 Hz); 153,6; 141,9; 136,2; 134,8; 130,7 (d, *J* = 7,4 Hz); 129,8; 129,3; 128,8; 128,7; 127,9; 127,5; 126,6; 126,3; 126,3; 125,4; 125,3; 124,4; 122,4; 121,2; 119,3; 119,1 (d, *J* = 22,4 Hz); 114,6 (d, *J* = 22,8 Hz); 112,0 (d, *J* = 8,4 Hz); 111,0; 55,7; 41,8. MS (EI; 70 eV, *m/z* (intensidade relativa)): 434 (100); 357 (34); 307 (29); 207 (23); 163 (12). HRMS: calculado para C₃₀H₂₂FO₂ (ESI-TOF; M + H⁺) 433,1604; encontrado: 433,1609.

7-(naft-2-il)-6-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6i).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,068 g (63%); p. f.: 128-131 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,07 (dd, *J* = 7,5; 1,5 Hz, 1H); 7,75-7,69 (m, 1H); 7,59-7,31 (m, 8H); 7,24-7,04 (m, 8H); 6,84-6,76 (m, 1H); 6,27 (dd, *J* = 7,8; 1,1 Hz, 1H); 3,74 (s, 2H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 154,6; 154,1; 141,8; 137,3; 136,7; 134,0; 133,2; 132,2; 130,4; 130,3; 130,2; 130,0; 129,5; 128,7; 128,1; 128,1; 128,0; 127,9; 127,5; 127,2; 126,5; 126,4; 125,7; 125,7; 125,5; 124,4; 122,4; 122,3; 119,6; 111,1; 42,4. MS (EI; 70 eV, *m/z* (intensidade relativa)): 434 (100); 358 (10); 305 (15); 207 (27); 163 (12). HRMS: calculado para C₃₃H₂₃O (ESI-TOF; M + H⁺) 435,1749; encontrado: 435,1760.

7-fenil-6-(*p*-toluil)-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6j).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,071 g (71%); p. f.: 174-177 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,02 (dd, *J* = 7,5; 1,5 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,45-7,32 (m, 2H); 7,25-7,19 (m, 1H); 7,17-7,05 (m, 4H); 7,04-6,99 (m, 4H); 6,96-6,88 (m, 3H); 6,32 (dd, *J* = 8,3; 1,4 Hz, 1H); 3,67 (s, 2H); 2,25 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 154,4; 154,1; 140,1; 138,9; 136,7; 136,0; 133,3; 131,3; 130,2; 130,0; 129,8; 128,7; 128,5; 128,2; 128,0; 127,8; 126,6; 126,3; 125,4; 124,4; 122,3; 122,3; 119,8; 111,1; 42,3; 21,1. MS (EI; 70 eV, *m/z* (intensidade relativa)): 398 (100); 321 (29); 307 (25); 305 (32). HRMS: calculado para C₃₀H₂₃O (ESI-TOF; M + H⁺) 399,1749; encontrado: 399,1757.

7-fenil-6-(*m*-toluil)-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6k).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,088 g (88%); p. f.: 181-184 °C. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ (ppm) 8,02 (dd, *J* = 7,5; 1,6 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,45-7,35 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 1H); 7,17 (dd, *J* = 7,5; 1,4 Hz, 1H); 7,14-7,06 (m, 3H); 7,04-6,96 (m, 4H); 6,95-6,85 (m, 3H); 6,36-6,32 (m, 1H); 3,69 (s, 2H); 2,18 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (CDCl₃ 100 MHz): δ (ppm) 154,4; 154,1; 141,7; 140,0; 137,1; 136,6; 133,4; 131,2; 131,0; 130,2; 129,9; 128,6; 128,2; 128,0; 127,7; 127,7; 127,5; 127,5; 127,2; 126,6; 126,4; 125,4; 124,4; 122,3; 119,7; 111,1; 42,1; 21,3. MS (EI; 70 eV, *m/z* (intensidade relativa)): 398 (100); 307 (23); 252 (12); 115 (17); 77 (13). HRMS: calculado para C₃₀H₂₃O (ESI-TOF; M + H⁺) 399,1749; encontrado: 399,1753.

6-(4-metóxfenil)-7-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6l).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,091 g (88%); p. f.: 174-177 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,05-7,98 (m, 1H); 7,54 (dt, $J = 8,3$; 0,9 Hz, 1H); 7,45-7,33 (m, 2H); 7,25-7,19 (m, 1H); 7,18-7,07 (m, 4H); 7,07-6,99 (m, 4H); 6,94-6,87 (m, 1H); 6,68-6,63 (m, 2H); 6,36-6,30 (m, 1H); 3,80-3,56 (m, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 158,1; 154,3; 154,1; 140,2; 136,7; 134,2; 132,8; 131,6; 131,4; 129,8; 129,7; 128,7; 128,2; 127,9; 127,8; 126,6; 126,3; 125,5; 124,4; 122,3; 122,3; 119,8; 113,2; 111,1; 55,1; 42,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (100); 337 (25); 307 (15); 305 (19). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 415,1698; encontrado: 415,1706.

6-(2-metóxilfenil)-7-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6m).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,063 g (61%); p. f.: 161-164 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,02 (dd, $J = 7,5$; 1,6 Hz, 1H); 7,55 (dt, $J = 8,4$; 0,9 Hz, 1H); 7,45-7,34 (m, 2H); 7,26-7,19 (m, 1H); 7,16-6,97 (m, 7H); 6,95-6,86 (m, 2H); 6,58-6,45 (m, 2H); 6,38 (dt, $J = 8,0$; 1,0 Hz, 1H); 3,99-3,37 (m, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 156,0; 154,5; 154,1; 139,9; 137,4; 132,4; 131,8; 131,3; 131,0; 130,5; 129,7; 128,9; 128,2; 128,1; 128,1; 127,5; 126,6; 126,2; 125,5; 124,3; 122,3; 122,2; 119,9; 119,2; 111,0; 110,3; 55,4; 41,2. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 414 (100); 337 (20); 305 (30); 207 (11); 169 (10). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{O}_2$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 415,1698; encontrado: 415,1705.

6-(4-clorofenil)-7-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6n).

Composto obtido como um sólido laranja. Rendimento: 0,079 g (76%); p. f.: 226-229 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,07-7,99 (m, 1H); 7,55 (dt, $J = 8,2$; 0,9 Hz, 1H); 7,46-7,36 (m, 2H); 7,27-7,20 (m, 1H); 7,19-7,07 (m, 6H); 7,07-7,02 (m, 2H); 7,02-6,97 (m, 2H); 6,96-6,89 (m, 1H); 6,33 (dt, $J = 7,9$; 1,1 Hz, 1H); 3,65 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,6; 154,1; 140,3; 139,6; 136,4; 132,2; 131,7; 131,7; 131,2; 131,1; 130,0; 128,6; 128,1; 128,0; 128,0; 127,9; 127,0; 126,5; 125,6; 124,6; 122,4; 122,2; 119,5; 111,2; 42,1. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 419 (32); 418 (100); 340 (33); 275 (10); 77 (8). HRMS: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClO}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 419,1203; encontrado: 419,1210.

7-fenil-6-(3-(trifluorometil)fenil)-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6o).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,071 g (63%); p. f.: 158-161 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,67-6,88 (m, 15H); 6,36 (d,

$J = 8,0$ Hz, 1H); 3,70 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,7; 154,2; 142,5; 139,3; 136,3; 133,6; 132,0; 131,3; 131,2; 130,4; 130,1; 129,0 (quart, $J = 35,1$ Hz); 128,7; 128,2; 128,0; 128,0; 127,9; 127,2 (quart, $J = 3,8$ Hz); 126,6; 125,7; 124,7; 123,4 (quart, $J = 273,1$ Hz); 123,1 (quart, $J = 3,5$ Hz); 122,5; 122,2; 119,4; 111,2; 41,8. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 452 (100); 375 (46); 305 (24); 153 (50); 51 (8). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 453,1466; encontrado: 453,1470.

6-(5-fluoro-2-metóxfenil)-7-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]benzofurano (6p).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,084 g (78%); p. f.: 180-183 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,06 (dd, $J = 7,4$; 1,7 Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,51-7,40 (m, 2H); 7,31-7,23 (m, 1H); 7,20-7,09 (m, 4H); 7,03 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 6,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,89-6,80 (m, 2H); 6,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,06-3,36 (m, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 156,2 (d, $J = 238,6$ Hz); 154,6; 154,2 (d, $J = 2,1$ Hz); 154,1; 139,5; 137,1; 132,7 (d, $J = 7,9$ Hz); 131,7; 130,8; 130,4; 130,4; 129,9; 128,9; 128,1; 128,1; 127,7; 127,0; 126,4; 125,7; 124,4; 122,3 (d, $J = 8,1$ Hz); 119,0; 118,3 (d, $J = 22,8$ Hz); 114,0 (d, $J = 23,0$ Hz); 111,2; 111,1; 56,0; 41,0. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 433 (32); 432 (100); 355 (16); 305 (14); 231 (6). HRMS: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{FO}_2$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 433,1604; encontrado: 433,1615.

6-(naft-2-il)-7-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]benzofurano (6q).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,085 g (79%); p. f.: 208-211 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,76-7,62 (m, 3H); 7,56 (dd, $J = 11,1$; 8,4 Hz, 2H); 7,46-7,32 (m, 4H); 7,28-7,02 (m, 8H); 6,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 3,80 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,5; 154,1; 139,8; 139,4; 136,6; 133,2; 132,9; 132,0; 131,4; 130,9; 129,9; 129,2; 128,8; 128,6; 128,2; 128,0; 127,9; 127,9; 127,5; 127,0; 126,8; 126,4; 125,8; 125,7; 125,5; 124,5; 122,3; 122,3; 119,7; 111,1; 42,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 435 (38); 434 (100); 358 (9); 307 (23); 178 (6). HRMS: calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{O}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 435,1749; encontrado: 435,1758.

3-(7-fenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]benzofuran-6-il)quintoline (6r).

Composto obtido como um sólido amarelo. Rendimento: 0,075 g (69%); p. f.: 202-205 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 8,16-7,98 (m, 3H); 7,69-7,62 (m, 2H); 7,59 (dt, $J = 8,3$; 0,9 Hz, 1H); 7,53-7,42 (m, 2H); 7,41-7,35 (m, 1H); 7,31-7,22

(m, 1H); 7,18-7,02 (m, 6H); 6,99-6,91 (m, 1H); 6,35 (dt, $J = 7,9; 1,1$ Hz, 1H); 3,80 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 154,9; 154,1; 152,0; 145,5; 138,9; 137,0; 136,0; 135,0; 133,0; 131,4; 130,2; 129,6; 128,6; 128,5; 128,3; 128,3; 127,9; 127,8; 127,7; 127,7; 127,5; 126,9; 126,7; 125,7; 124,7; 122,5; 122,2; 119,3; 111,2; 41,8. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 436 (34); 435 (100); 307 (41); 207 (12); 130 (23). HRMS: calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{NO}$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 436,1701; encontrado: 436,1701.

7-(4-metóxfenil)-6-(*p*-toluil)-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6t).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,089 g (84%); p. f.: 97-100 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,01 (dd, $J = 7,6; 1,6$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,46-7,32 (m, 2H); 7,28-7,20 (m, 1H); 7,18-7,12 (m, 1H); 7,06-6,85 (m, 7H); 6,72-6,59 (m, 2H); 6,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 3,84-3,51 (m, 5H); 2,27 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 158,3; 154,4; 154,1; 139,1; 136,8; 135,9; 132,7; 132,5; 132,4; 130,2; 129,8; 129,5; 128,7; 128,5; 128,3; 127,9; 126,3; 125,4; 124,4; 122,5; 122,3; 120,0; 113,2; 111,1; 55,1; 42,2; 21,2. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 428 (9); 338 (100); 203 (33); 189 (50); 126 (6). HRMS: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_2$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 429,1855; encontrado: 429,1860.

6,7-bis(2-metóxfenil)-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6v).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,078 g (70%); p. f.: 152-155 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,02 (dd, $J = 7,6; 1,6$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,44-7,32 (m, 2H); 7,28-7,01 (m, 5H); 6,95-6,84 (m, 2H); 6,76-6,34 (m, 5H); 4,05-3,17 (m, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 157,6; 153,9; 137,1; 132,4; 132,2; 131,2; 129,4; 129,1; 128,3; 128,3; 128,2; 128,2; 127,9; 127,9; 126,1; 126,1; 125,3; 125,3; 124,1; 124,1; 122,1; 122,1; 120,1; 119,7; 119,4; 110,8; 110,7; 110,0; 55,3; 55,1; 40,7. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 445 (35); 444 (100); 337 (16); 305 (10); 73 (13). HRMS: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_3$ (ESI-TOF; $\text{M} + \text{H}^+$) 445,1804; encontrado: 445,1814.

6,7-bis(5-fluoro-2-metóxfenil)-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]benzofurano (6w).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,072 g (60%); p. f.: 155-158 °C. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): δ (ppm) 8,02 (dd, $J = 7,4; 1,7$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,46-7,35 (m, 2H); 7,22 (td, $J = 7,6; 1,3$ Hz, 1H); 7,14 (dd, $J = 7,2; 1,6$ Hz, 1H); 6,99-6,90 (m, 1H); 6,87-6,74 (m, 4H); 6,58 (dd, $J = 9,0; 4,5$ Hz, 1H); 6,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,34 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 3,92-3,16 (m, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): δ (ppm) 157,7 (d, $J = 239,8$

Hz); 157,7 (d, $J = 239,8$ Hz); 157,2 (d, $J = 2,9$ Hz); 154,8 (d, $J = 3,1$ Hz); 154,0; 153,8; 136,8; 132,3 (d, $J = 9,6$ Hz); 129,7; 129,0; 128,2; 128,2; 128,0; 126,4; 125,5; 124,4; 124,4; 122,4; 122,4; 121,2 (d, $J = 12,9$ Hz); 118,8; 118,4 (d, $J = 21,2$ Hz); 117,6 (d, $J = 16,9$ Hz); 114,7 (d, $J = 21,9$ Hz); 114,1 (d, $J = 22,4$ Hz); 111,9 (d, $J = 8,1$ Hz); 111,0; 110,9 (d, $J = 8,7$ Hz); 55,8; 55,7; 40,6. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 480 (12); 479 (100); 193 (11); 103 (15); 73 (33). HRMS: calculado para $C_{31}H_{23}F_2O_3$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 481,1615; encontrado: 481,1619.

6-(naft-1-il)-7-(naft-2-il)-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]benzofurano (6x).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,087 g (72%); p. f.: 249-252 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 8,25-8,00 (m, 2H); 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,64-7,42 (m, 7H); 7,41-7,19 (m, 6H); 7,09-6,95 (m, 3H); 6,82 (td, $J = 7,8; 2,4$ Hz, 2H); 6,41-6,32 (m, 1H); 3,86-3,66 (m, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,9; 154,1; 139,9; 137,1; 136,9; 134,2; 133,8; 132,9; 132,3; 132,2; 131,9; 130,0; 129,2; 128,8; 128,7; 128,4; 128,2; 128,1; 128,0; 127,9; 127,8; 127,4; 127,2; 127,0; 126,5; 126,4; 126,2; 125,7; 125,5; 125,5; 125,4; 124,5; 122,5; 122,3; 119,1; 111,2; 42,5. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 485 (35); 484 (100); 326 (14); 207 (26); 73 (8). HRMS: calculado para $C_{37}H_{25}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 485,1905; encontrado: 485,1912.

9-metil-6,7-difenil-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]benzofurano (6y).

Composto obtido como um sólido branco. Rendimento: 0,089 g (90%); p. f.: 156-159 °C. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ (ppm) 8,01 (dd, $J = 7,5; 1,6$ Hz, 1H); 7,46-7,32 (m, 3H); 7,16-7,02 (m, 10H); 7,02-6,98 (m, 2H); 6,08 (dt, $J = 1,7; 0,8$ Hz, 1H); 3,68 (s, 2H); 2,14 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$ 100 MHz): δ (ppm) 154,6; 152,5; 141,9; 139,8; 136,5; 133,0; 131,6; 131,3; 130,5; 130,3; 129,8; 128,8; 128,2; 127,9; 127,7; 127,7; 126,6; 126,4; 126,3; 125,7; 125,4; 122,2; 119,4; 110,6; 42,2; 21,3. MS (EI; 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 399 (32); 398 (100); 321 (47); 319 (12); 160 (7). HRMS: calculado para $C_{30}H_{23}O$ (ESI-TOF; $M + H^+$) 399,1749; encontrado: 399,1758.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-ZOUBI, Raed M. *et al.* Domino C–C/C–O bond formation: palladium-catalyzed regioselective synthesis of 7-iodobenzo[*b*]furans using 1,2,3-triiodobenzenes and benzylketones. **RSC Advances**, v. 11, p. 30069–30077, 2013.

ANDRULIS, Mindaugas *et al.* Targeting the BRAF V600E mutation in multiple myeloma. **Cancer Discovery**, v. 3, n. 8, p. 862–869, 2013.

ARCADI, Antonio *et al.* A New Approach to 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]furans from *o*-Alkynylphenols via 5-endo-dig- Iodocyclisation/Palladium-Catalysed Reactions, **Synlett**, V. 9 n. 9, p. 1432–1434, 1999.

BELVISI, MG *et al.* Anti-inflammatory properties of ebselen in a model of sephadex-induced lung inflammation. **European Respiratory Journal**, v. 15, n. 3, 579-581, 2000.

BLÖDORN, Gustavo B. *et al.* Trichloroisocyanuric Acid (TCCA): A Suitable Reagent for the Synthesis of Selanyl-benzo[*b*]chalcogenophenes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 40, 2022.

CARRIL, Mónica *et al.* On-water chemistry: Copper-catalyzed straightforward synthesis of benzo[*b*]furan derivatives in neat water. **Organic Letters**, v. 8, n. 7, p. 1467–1470, 2006.

CHEN, Cheng-yi; DORMER, Peter G. Synthesis of Benzo [b] furans via CuI-Catalyzed Ring Closure. **Synthesis**, v. 70, p. 6964–6967, 2005.

CITROME, L. Olanzapine pamoate: A stick in time? **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 1, p.140-150, 2009.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; **Organic Chemistry - Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren - Google Livros**. 1. ed. New York: Oxford University, v. 1, 2001.

DAVIES, David T. **Aromatic Heterocyclic Chemistry**. 1 ed ed. Oxford New York: Oxford University Press, 1992.

DELL'ACQUA, Monica *et al.* Selective base-promoted synthesis of

dihydroisobenzofurans by domino addition/annulation reactions of ortho-alkynylbenzaldehydes. **Synthesis**, v. 2010, n. 14, p. 2367–2378, 2010.

HOSOKAWA, Takahiro *et al.* One Step Synthesis of 2-Substituted Benzofuran Derivatives with Dichlorobis(benzonitrile)palladium. **Tetrahedron Letters**, n. 10, p. 739–740, 1973.

DIMIRJIAN, Christine A. *et al.* Synthesis of Spirobicyclic Pyrazoles by Intramolecular Dipolar Cycloadditions [1s, 5s] Sigmatropic Rearrangements. **Organic Letters**, v. 21, n. 18, p. 7209–7212, 2019.

DO CARMO PINHEIRO, R.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron(III) Chloride/Dialkyl Diselenides-Promoted Cascade Cyclization of ortho-Diynyl Benzyl Chalcogenides. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 8, p. 1866-1873, 2019.

EL-SAYED, Refat. Synthesis of an efficiency heterocyclic systems, surface properties and potential pharmacological interest. **Journal of Oleo Science**, v. 67, n. 8, p. 991–1003, 2018.

GAI, R. *et al.* The intramolecular 5-: Exo, 7- endo -dig transition metal-free cyclization sequence of (2-alkynylphenyl) benzyl ethers: Synthesis of seven-membered fused benzo [b] furans. **Green Chemistry**, v. 18, n. 24, 2016.

GAI, Rafaela; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Potassium tert-Butoxide-Catalyzed Synthesis of Benzofuroazepines via Cyclization of (2-Alkynylbenzyl)oxy Nitriles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 20, p. 10278–10287, 2015.

GAI, Rafaela M. *et al.* FeCl₃-Diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-alkynylanisoles to 3-chalcogen benzo[b]furans. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 16, p. 5701–5706, 2010.

GODOI, Benhur; SCHUMACHER, Ricardo F.; ZENI, Gilson. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 4, p. 2937–2980, 2011.

GOULART, Tales A. C. *et al.* Cyclization of Thiopropargyl Benzimidazoles by Combining Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 21, p. 14113–14126, 2019.

GRIMALDI, Tamiris B.; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Potassium tert-butoxide promoted annulation of 2-alkynylphenyl propargyl ethers: Selective synthesis of benzofuran and 12H-benzoannulene derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 21, p. 11017–11031, 2013.

HENRY, Martyn C.; SUTHERLAND, Andrew. Synthesis of Benzo[b]furans by Intramolecular C-O Bond Formation Using Iron and Copper Catalysis. **Organic Letters**, v. 22, n. 7, p. 2766–2770, 2020.

HERAVI, Majid M.; ZADSIRJAN, Vahideh. **Recent Advances in the Synthesis of Benzo[b]furans**. Elsevier Ltd, 2015. v. 117

HEREDIA-ROJAS, J. Antonio *et al.* In vitro trypanosoma cruzi growth inhibition by extremely low-frequency electromagnetic fields. **Acta Protozoologica**, v. 58, n. 2, p. 89–92, 2019.

KADIKOVA, Rita N. *et al.* Zirconium-Catalyzed Alkyne Carbo- and Cycloaluminum Reactions in Stereoselective Preparation of 1-Alkenyl Selenides. **Synthesis (Germany)**, v. 49, n. 19, p. 4523–4534, 2017.

KANG, Byungsoo *et al.* Transition Metal-free Synthesis of 2-Substituted Methyl Benzo [b] furan-3-carboxylates. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 16, p. 8254–8261, 2015.

KHANAM, Hena; SHAMSUZZAMAN. Bioactive Benzofuran derivatives: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, n. 1, p. 483–504, 2015.

KWIECIEN, Halina; SMIST, Malgorzata; KOWALEWSKA, Monika. Recent Development on the Synthesis of Benzo[b]- and Naphtho[b]furans: A Review. **Current Organic Synthesis**, v. 9, n. 4, p. 529–560, 2012.

LENARDÃO, Eder *et al.* Organoselenium Compounds as Reagents and Catalysts to Develop New Green Protocols. **New Frontiers in Organoselenium Compounds**. 2018. p. 1–97.

LI, Hongfeng *et al.* New domino approach for the synthesis of 2,3-disubstituted benzo[b]furans via copper-catalyzed multi-component coupling reactions followed by cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 20, p. 2353–2357, 2009.

LIU, Yong *et al.* Transition-metal-free base catalyzed intramolecular cyclization of 2-ynylphenols for efficient and facile synthesis of 2-substituted benzo[b]furans. **RSC Advances**, v. 8, n. 50, p. 28637–28641, 2018.

LUTZ, Guilherme; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Iron-Mediated Cyclization of 1,3-Diynyl Propargyl Aryl Ethers with Dibutyl Diselenide: Synthesis of Selenophene-Fused Chromenes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 362, n. 5, p. 1096–1105, 2020.

MOUITHYS-MICKALAD MAREQUE, Ange *et al.* In vitro evaluation of glutathione peroxidase (GPx)-like activity and antioxidant properties of some Ebselen analogues. **Redox Report**, v. 9, n. 2, p. 81–87, 2004.

NAGARAJU, Sakkani *et al.* Regioselectivity-Switchable Catalytic Annulations of Alkynyl α -Diketones and α -Cyanoketones. **Organic Letters**, v. 21, n. 24, p. 10075–10080, 2019.

NOGUEIRA, C. W. *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide. **Inflammation Research**, v. 52, n. 2, p. 56–63, 2003.

PRAT, Denis; HAYLER, John; WELLS, Andy. A survey of solvent selection guides. **Green Chemistry**, [*S. l.*], v. 16, n. 10, p. 4546–4551, 2014.

PROCHNOW, Thais; BACK, Davi F.; ZENI, Gilson. Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenide-Promoted Nucleophilic Closures of 1-Benzyl-2-alkynylbenzenes in the Preparation of 9-(Organoselanyl)-5H-benzo[7]annulenes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, [*S. l.*], v. 358, n. 7, p. 1119–1129, 2016.

QUINTES, Caroline B. *et al.* Phenylethynyl-butyltellurium inhibits the sulfhydryl enzyme Na⁺, K⁺-ATPase: An effect dependent on the tellurium atom. **Biological Trace Element Research**, v. 155, n. 2, p. 261–266, 2013.

QUINTES, Caroline B. *et al.* Involvement of the serotonergic system in the anxiolytic-like effect of 2-phenylethynyl butyltellurium in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 277, p. 221–227, 2015.

RECCHI, Ana Maria S. *et al.* Selenium-promoted electrophilic cyclization of arylpropiolamides: Synthesis of 3-organoselanyl spiro[4,5]trienones. **Organic and**

Biomolecular Chemistry, v. 18, n. 18, p. 3544–3551, 2020.

SAKAI, Norio; UCHIDA, Naoki; KONAKAHARA, Takeo. Facile and efficient synthesis of polyfunctionalized benzofurans: three-component coupling reactions from an alkynylsilane, an o-hydroxybenzaldehyde derivative, and a secondary amine by a Cu(I)-Cu(II) cooperative catalytic system. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 21, p. 3437–3440, 2008.

SIES, Helmut; PARNHAM, Michael J. Potential therapeutic use of ebselen for COVID-19 and other respiratory viral infections. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 156, p. 107–112, 2020.

TANINI, Damiano; CAPPERUCCI, Antonella. Ring opening reactions of heterocycles with selenium and tellurium nucleophiles. **New Journal of Chemistry**, v. 43, p. 11451–11468, 2019.

TIEKINK, Edward R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealised. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390–6395, 2012.

VELASCO, Rocío; FEBERERO, Claudia; SANZ, Roberto. α -Lithiated Aryl Benzyl Ethers: Inhibition of [1,2]-Wittig Rearrangement and Application to the Synthesis of Benzo[b]furan Derivatives. **Organic Letters**, v. 17, n. 18, p. 4416–4419, 2015.

WILSON, Kirsty L. *et al.* Scope and limitations of a DMF bio-alternative within Sonogashira cross-coupling and Cacchi-type annulation. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 12, p. 2005–2011, 2016.

XI, Guoqin; HAN, Xiuling; LU, Xiyan. Palladium(II)-catalyzed cyclization reaction of 2-(Alk-2'-ynyloxy) benzonitriles or 2-(Alk-2'-nylamino)benzonitriles: A facile way to 2H-chromene and 1,2-dihydroquintoline derivatives. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 354, n. 14–15, p. 2701–2705, 2012.

XU, Mei; ZHANG, Xiao Hong; ZHONG, Ping. Metal-free synthesis of 3-chalcogen benzo[b]furans via an iodine-mediated electrophilic cyclisation of 2-alkynylanisoles. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 50, p. 6800–6804, 2011.

XU, Ya Ping; HU, Rong Hua; CAI, Ming Zhong. A facile synthesis of terminal arylacetylenes via Sonogashira coupling reactions catalyzed by MCM-41-supported mercapto

palladium(0) complex. **Chinese Chemical Letters**, v. 19, n. 7, p. 783–787, 2008.

YUAN, Feng Quan; HAN, Fu She. Iron-catalyzed direct synthesis of densely substituted benzofurans and naphthopyrans from phenolic compounds and propargylic alcohols. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 355, n. 2–3, p. 537–547, 2013.

YUE, Dawei; YAO, Tuanli; LAROCK, Richard C. Synthesis of 2,3-disubstituted benzo[b]furans by the palladium-catalyzed coupling of o-iodoanisoles and terminal alkynes, followed by electrophilic cyclization. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 25, p. 10292–10296, 2005.

ZHAN, Peng *et al.* 1,2,3-Selenadiazole thioacetanilides: Synthesis and anti-HIV activity evaluation. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 17, p. 6374–6379, 2009.

ZHANG, Yazhen *et al.* Differential regulatory mechanisms of secondary metabolites revealed at different leaf positions in two related tea cultivars. **Scientia Horticulturae**, v. 272, p. 109579, 2020.

ZHANG, Yetong *et al.* Selenium-Catalyzed Oxidative C-H Amination of (E)-3-(Arylamino)-2-styrylquintazolin-4(3 H)-ones: A Metal-Free Synthesis of 1,2-Diarylpyrazolo[5,1-b]quintazolin-9(1 H)-ones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 5, p. 2798–2807, 2019.

ZHAO, Xia *et al.* Synthesis of 2-aryl and 3-aryl benzo[b]furan thioethers using aryl sulfonyl hydrazides as sulfenylation reagents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 5, p. 2918–2924, 2015.

ZHOU, Rong *et al.* One-pot synthesis of 2-substituted benzo[b]furans via Pd-tetraphosphine catalyzed coupling of 2-halophenols with alkynes. **Chemical Communications**, v. 50, n. 45, p. 6023–6026, 2014.

APÊNDICE: ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS.

Figura 18 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1a** em CDCl_3 .

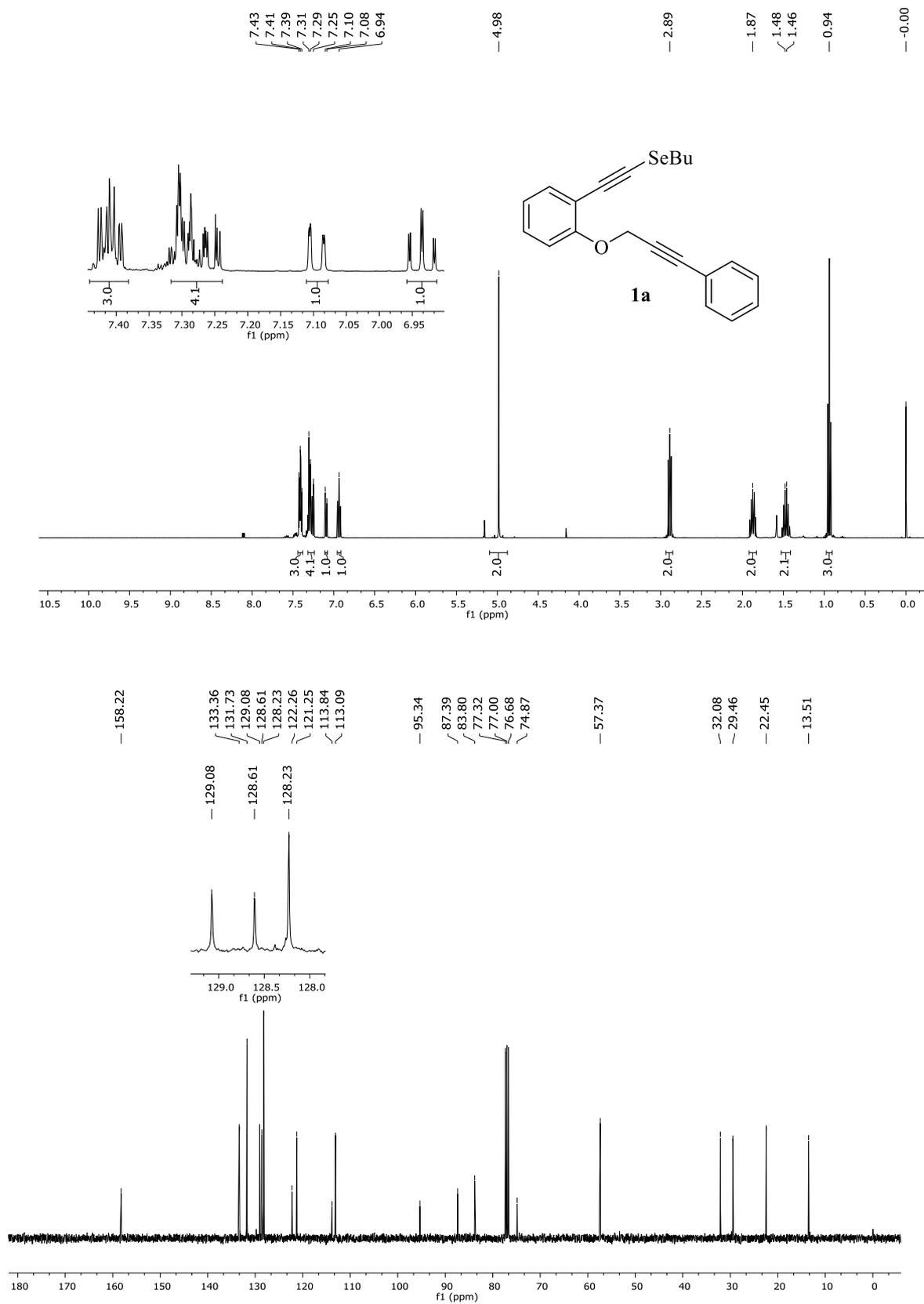


Figura 19 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1b** em CDCl_3 .

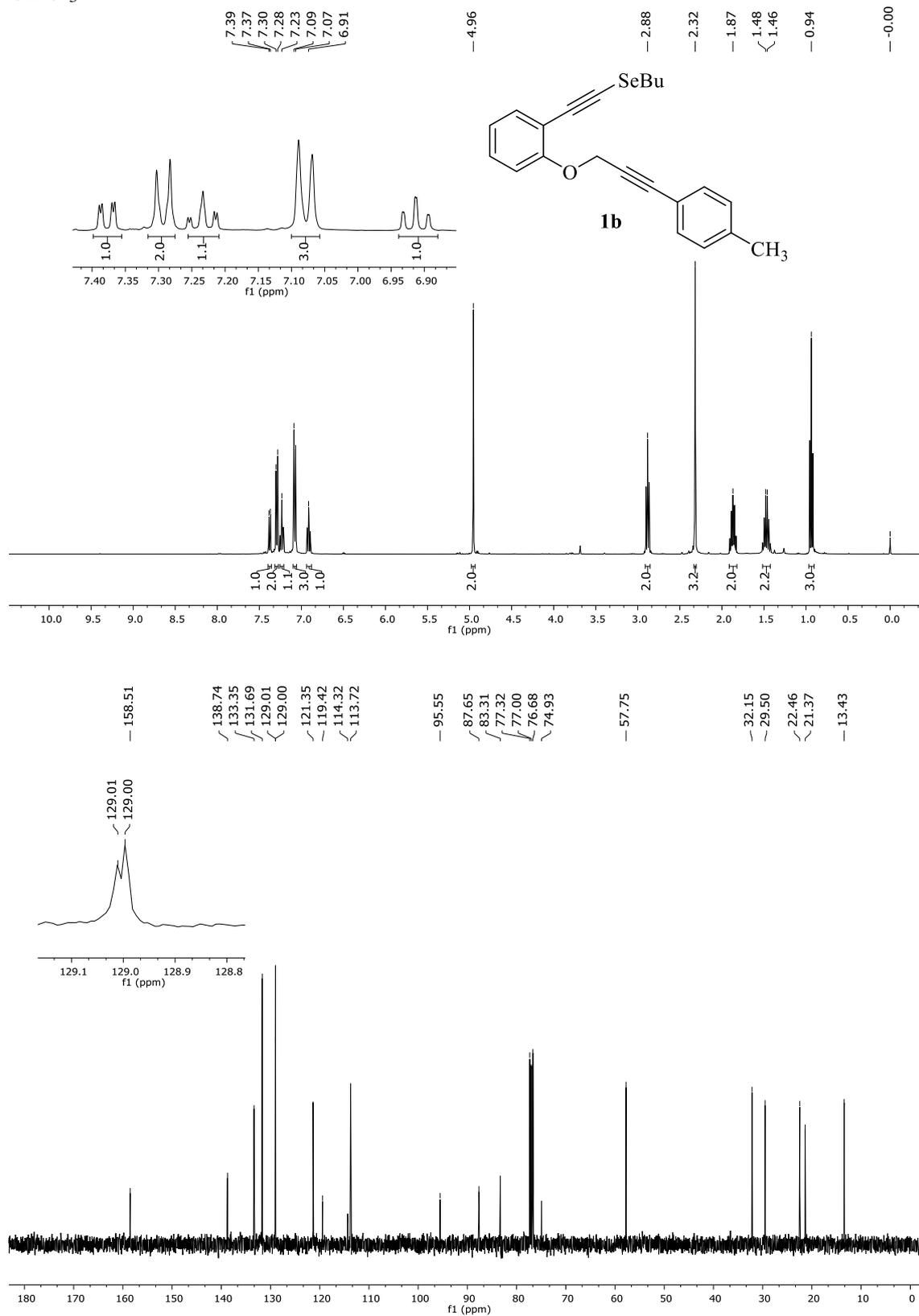


Figura 20 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1c** em CDCl_3 .

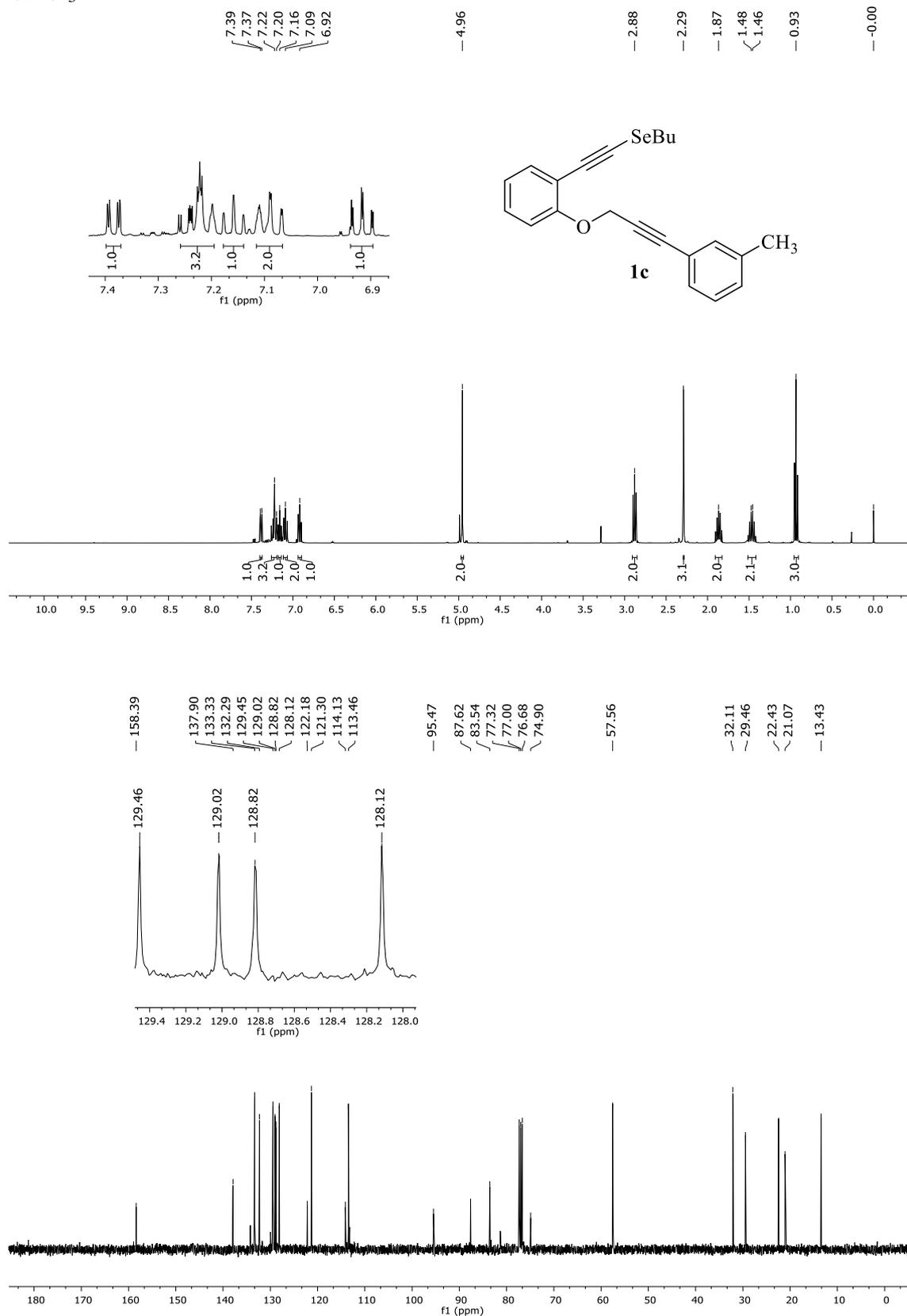


Figura 21 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1d** em CDCl_3 .

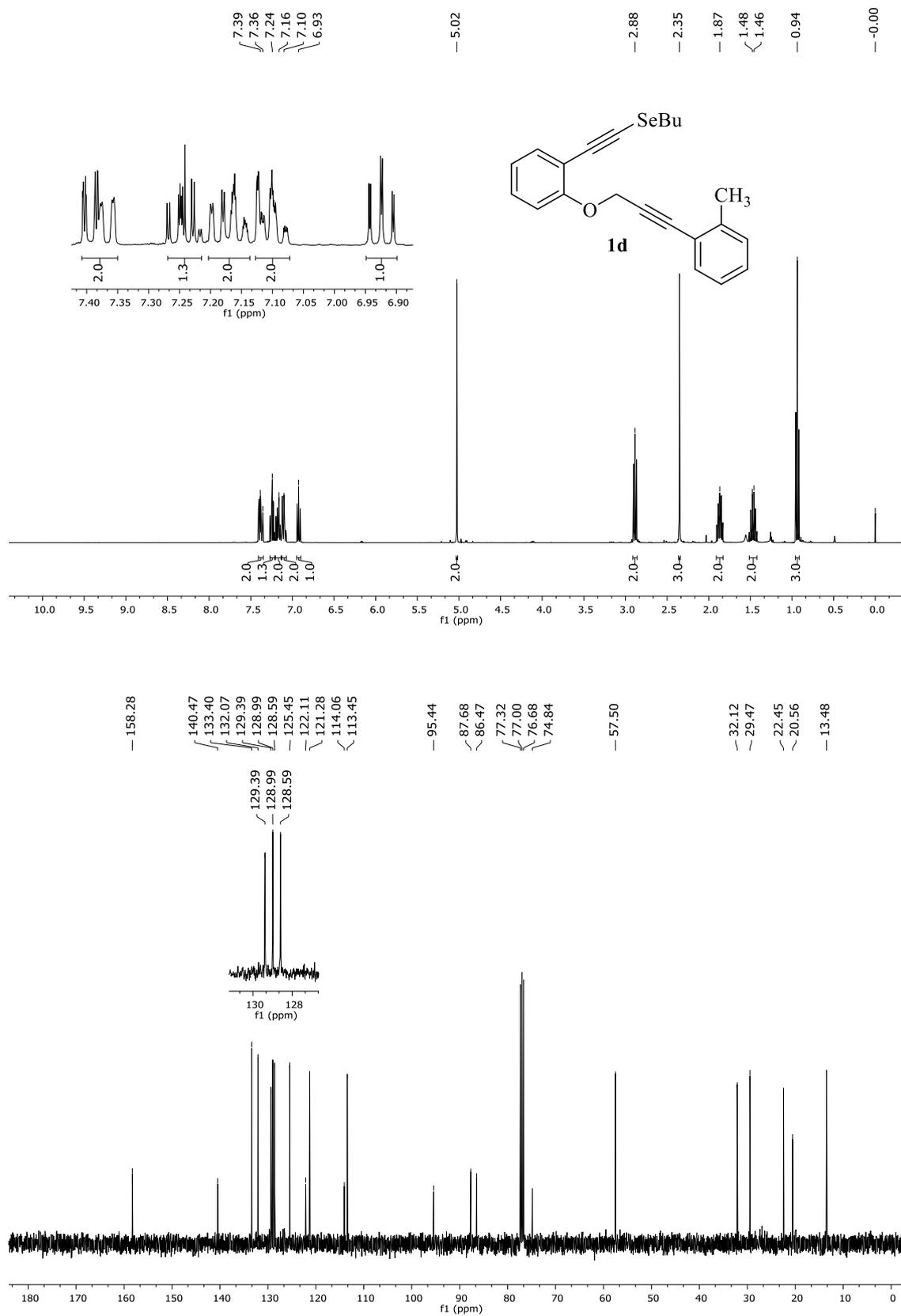


Figura 22 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1e** em CDCl_3 .

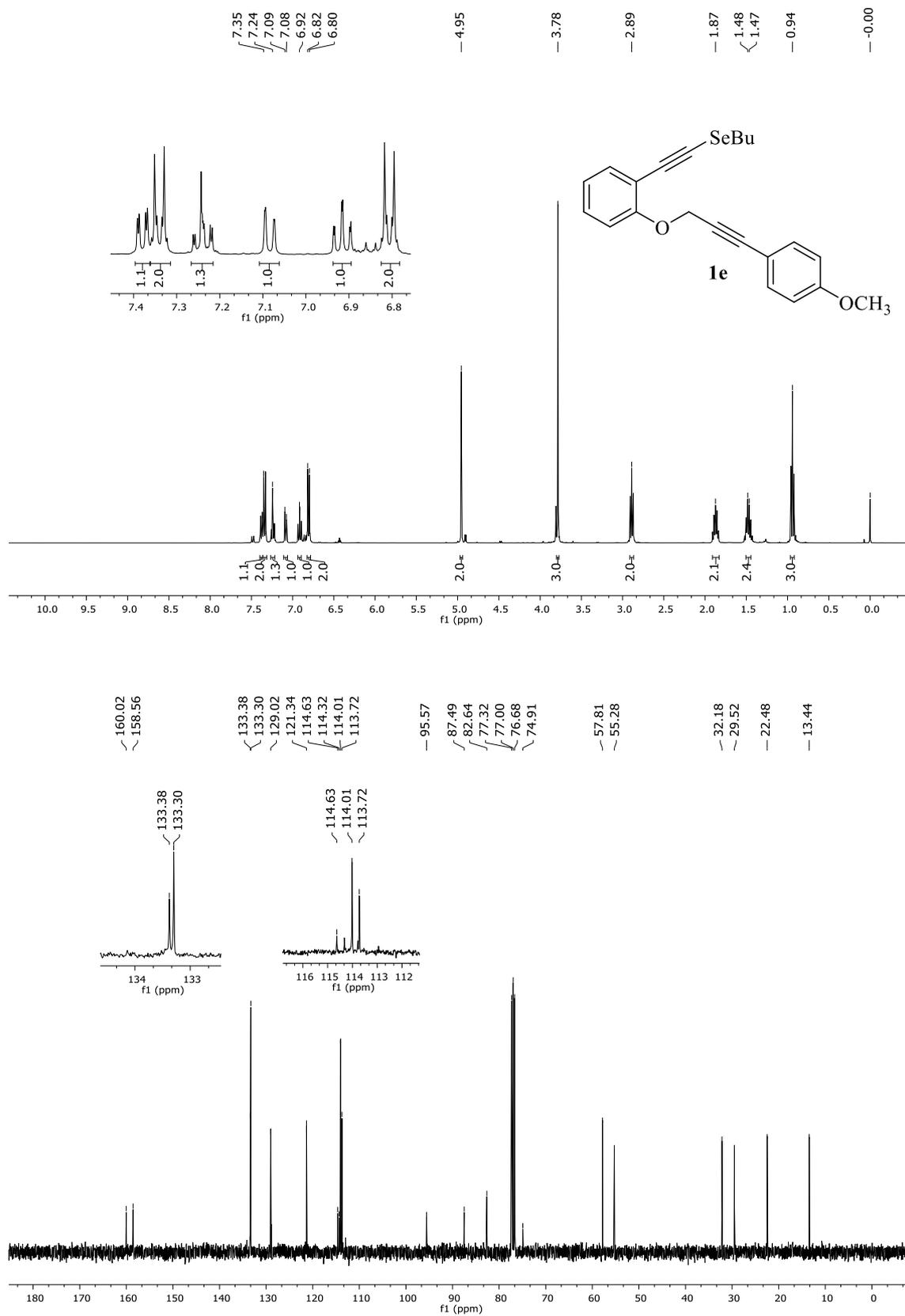


Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1f** em CDCl_3 .

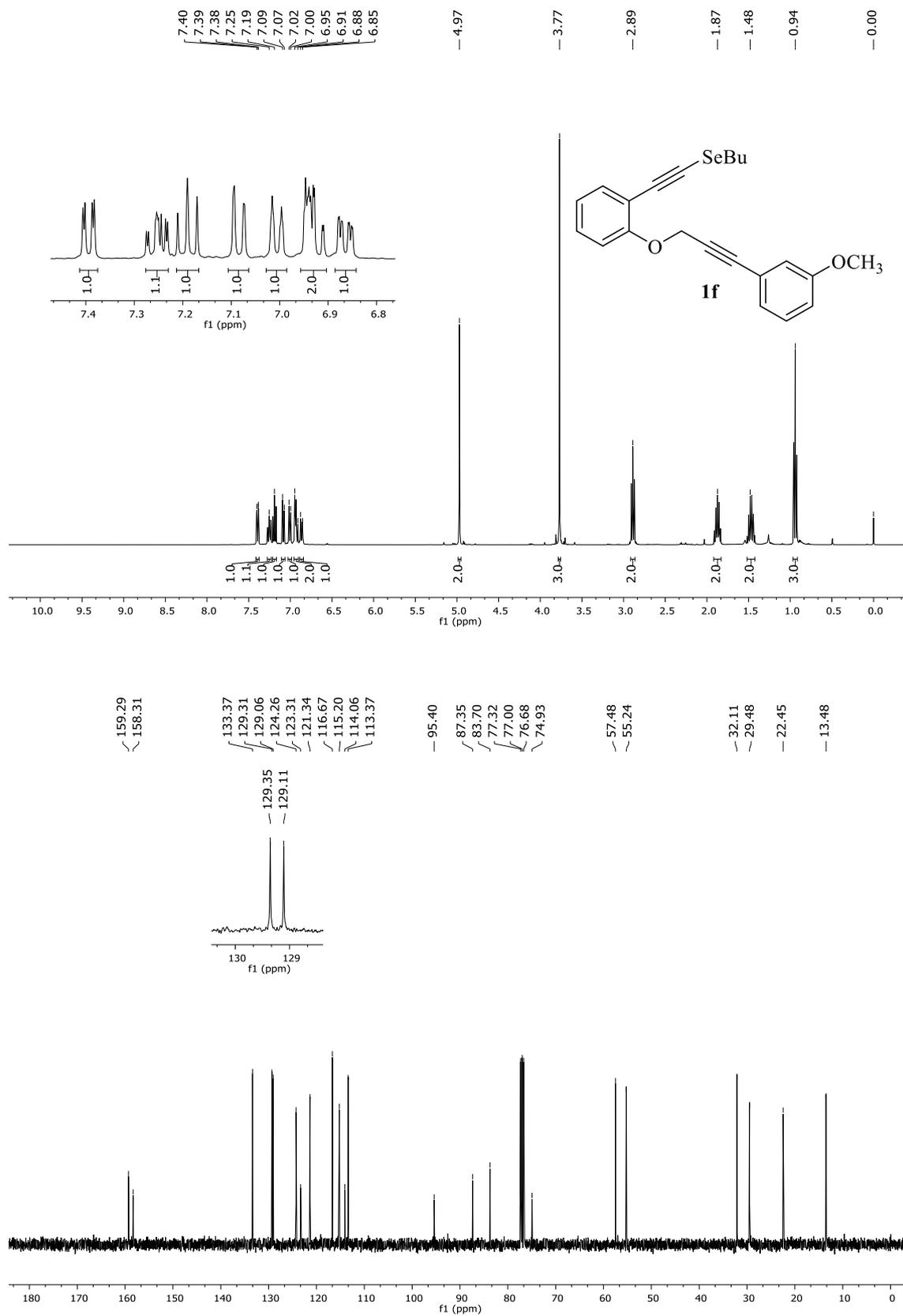


Figura 24 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **1g** em CDCl_3 .

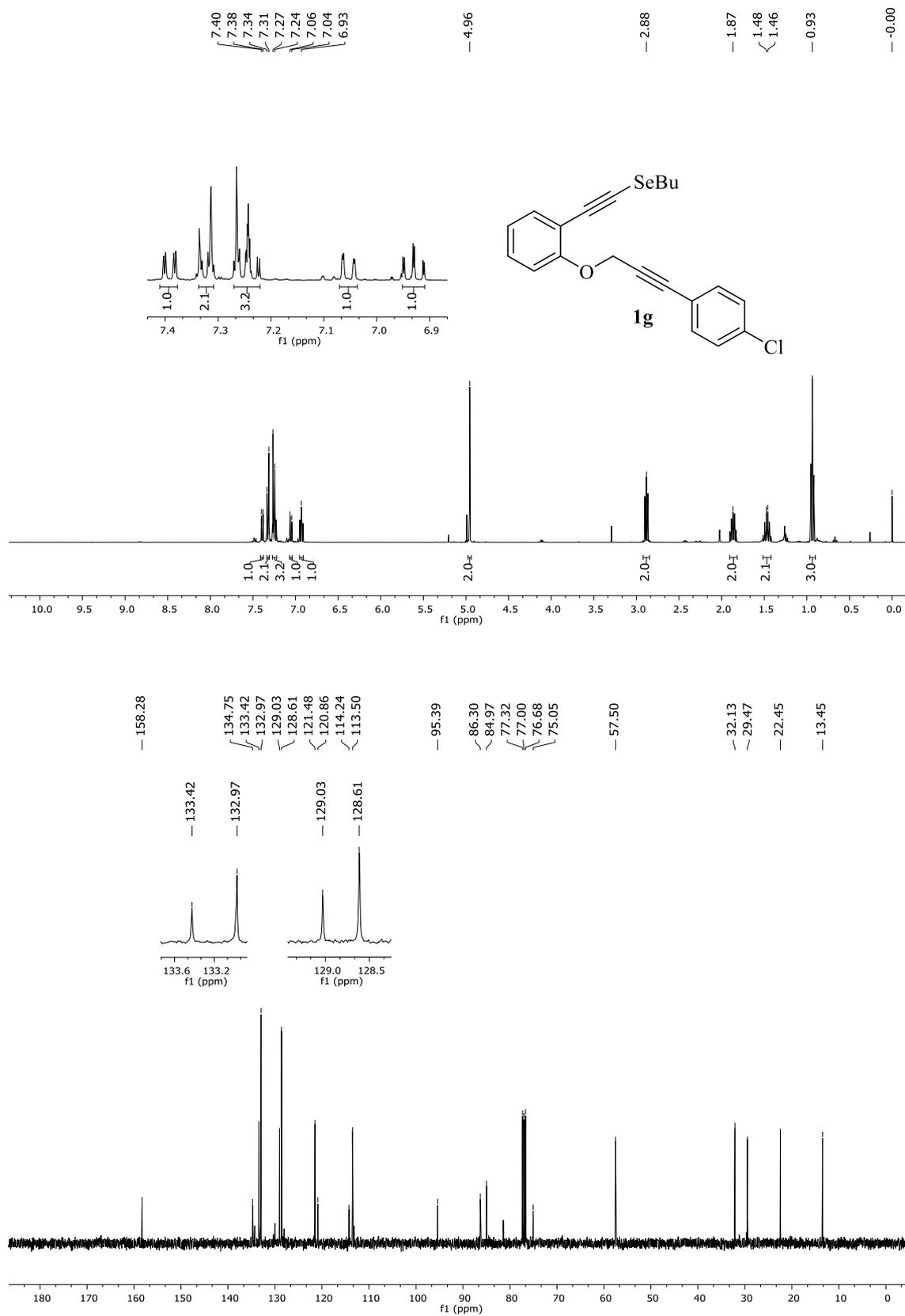


Figura 25 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1h** em CDCl_3 .

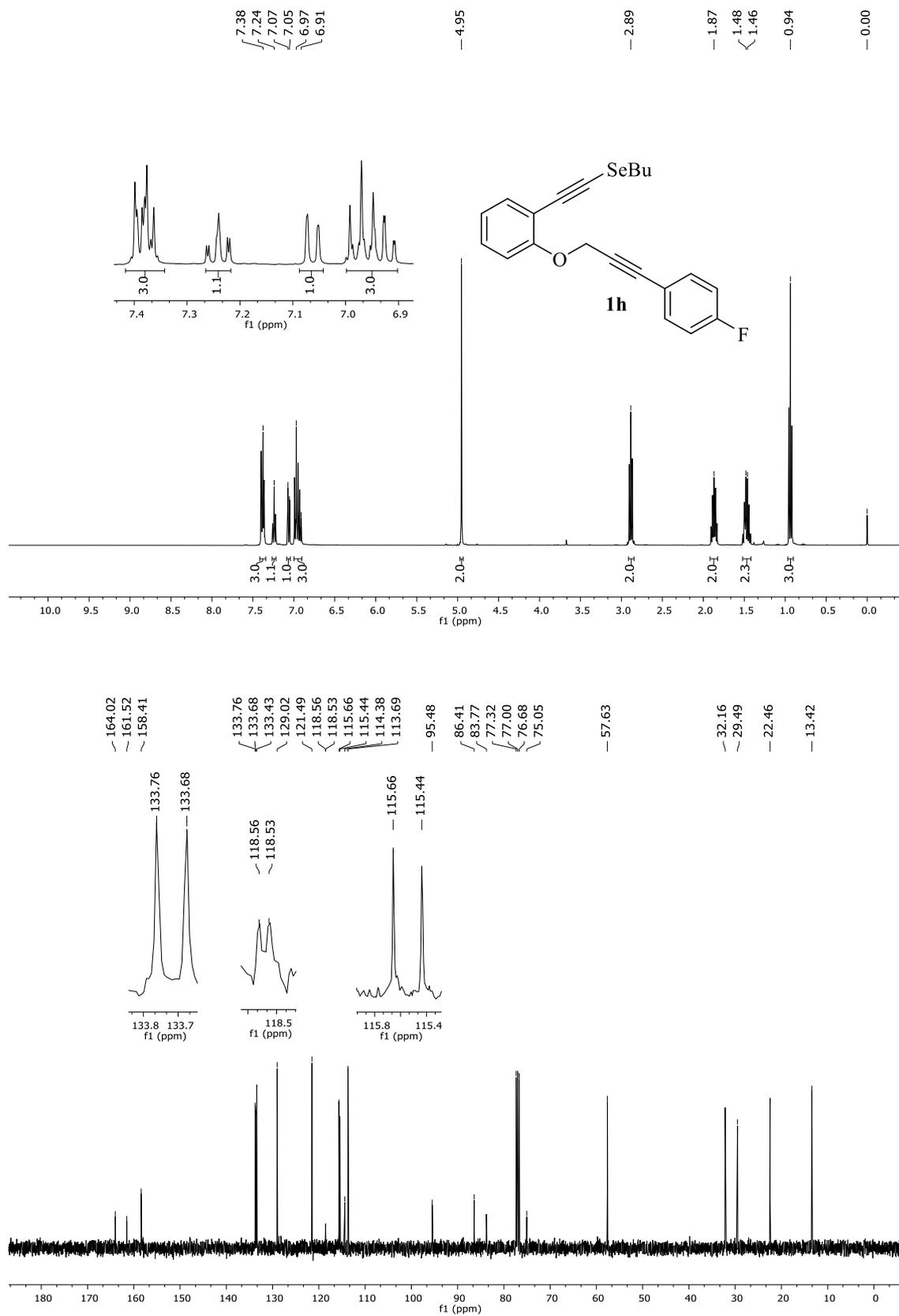


Figura 26 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **1b** em CDCl_3 .

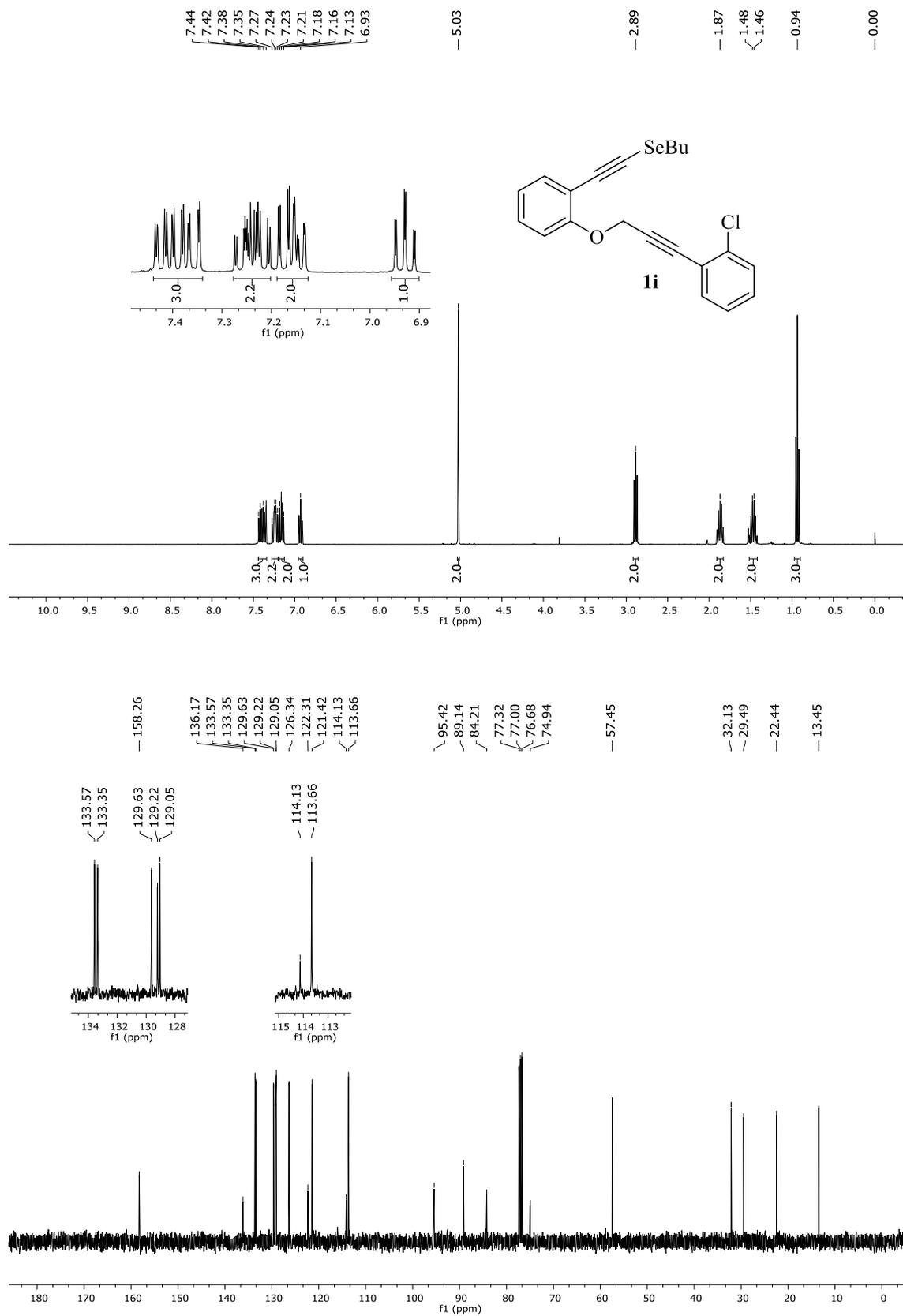


Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1j** em CDCl_3 .

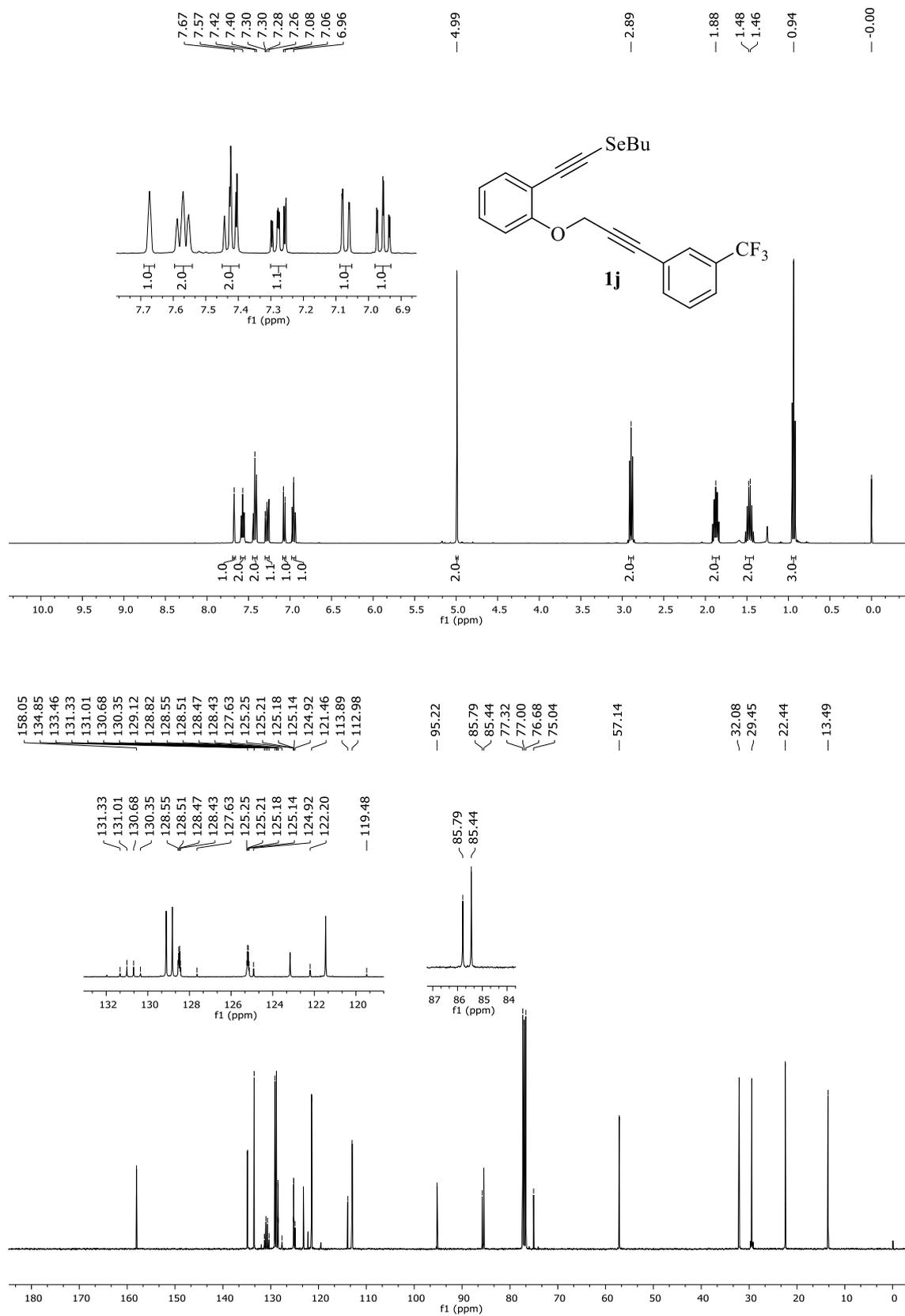


Figura 28 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **11** em CDCl_3 .

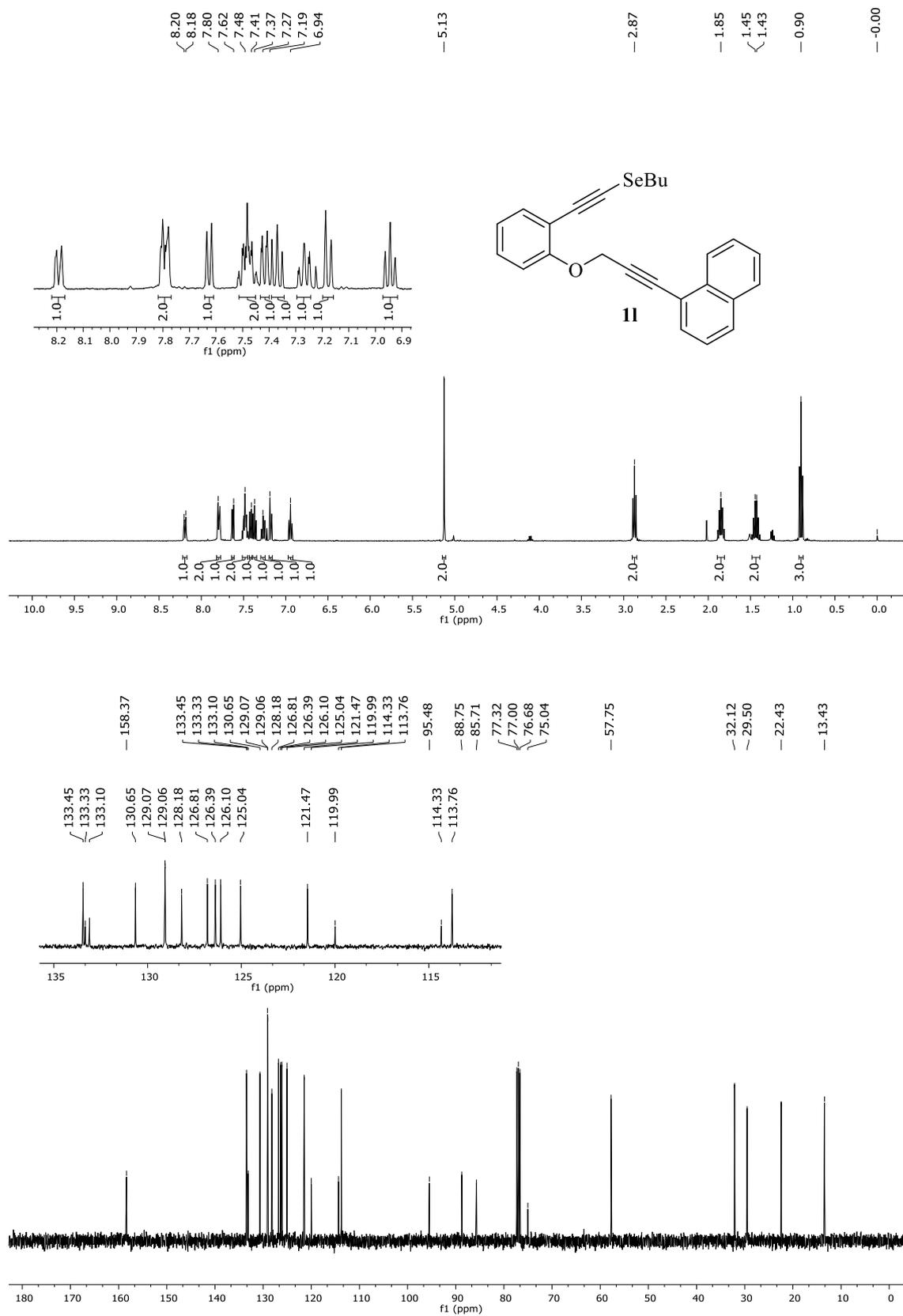


Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **1m** em CDCl_3 .

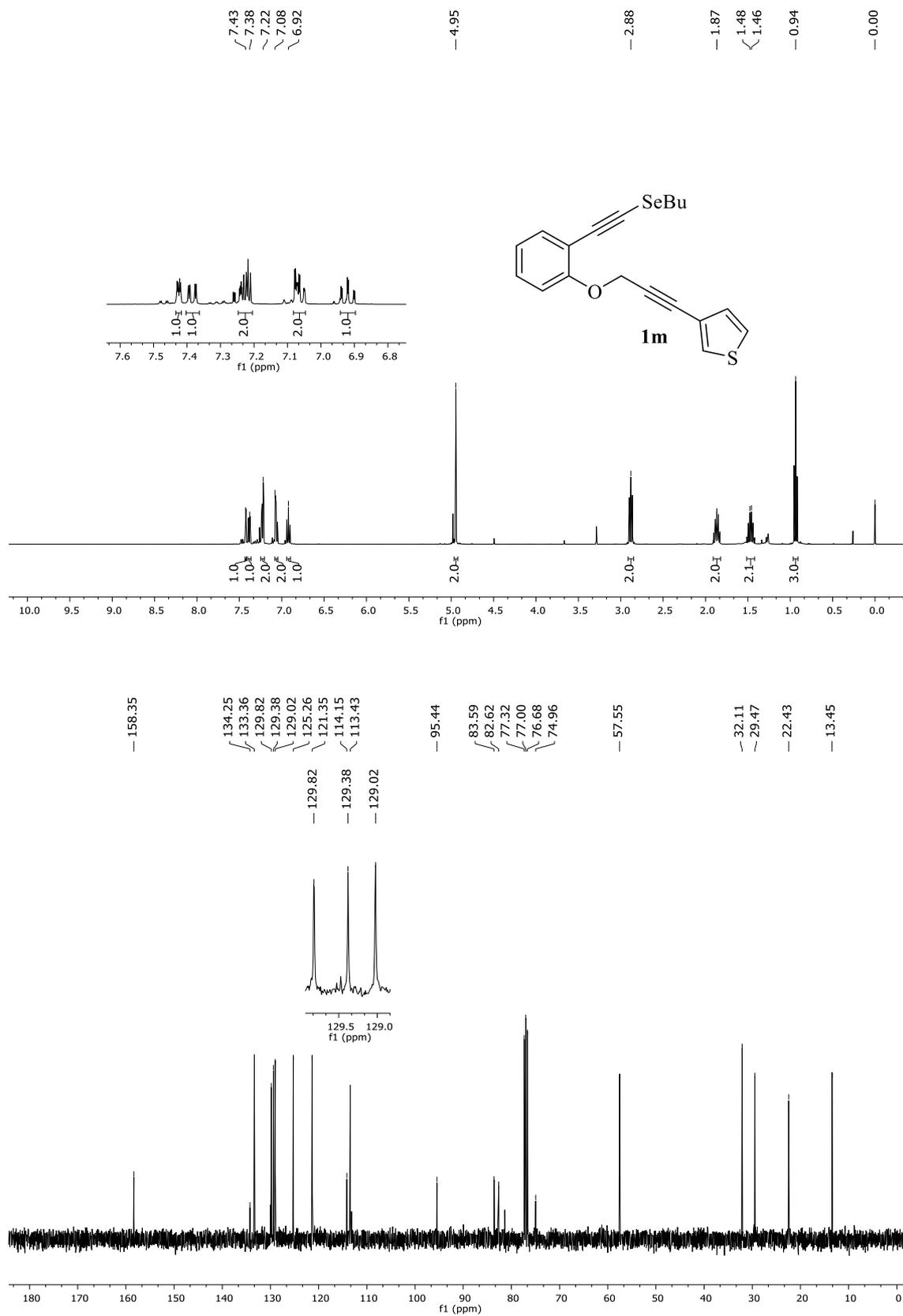


Figura 30 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN}^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **1k** em CDCl_3 .

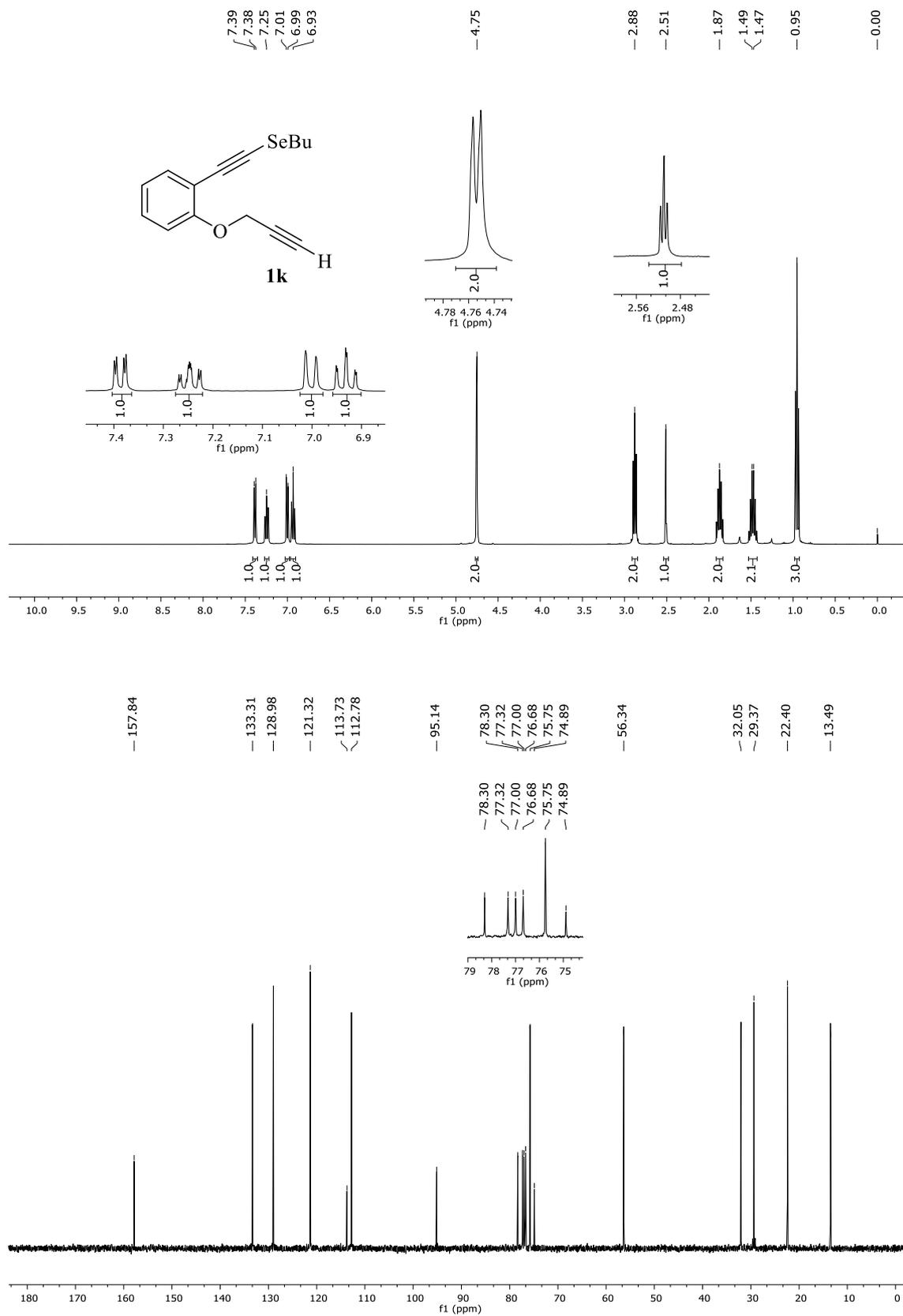


Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2a** em CDCl_3 .

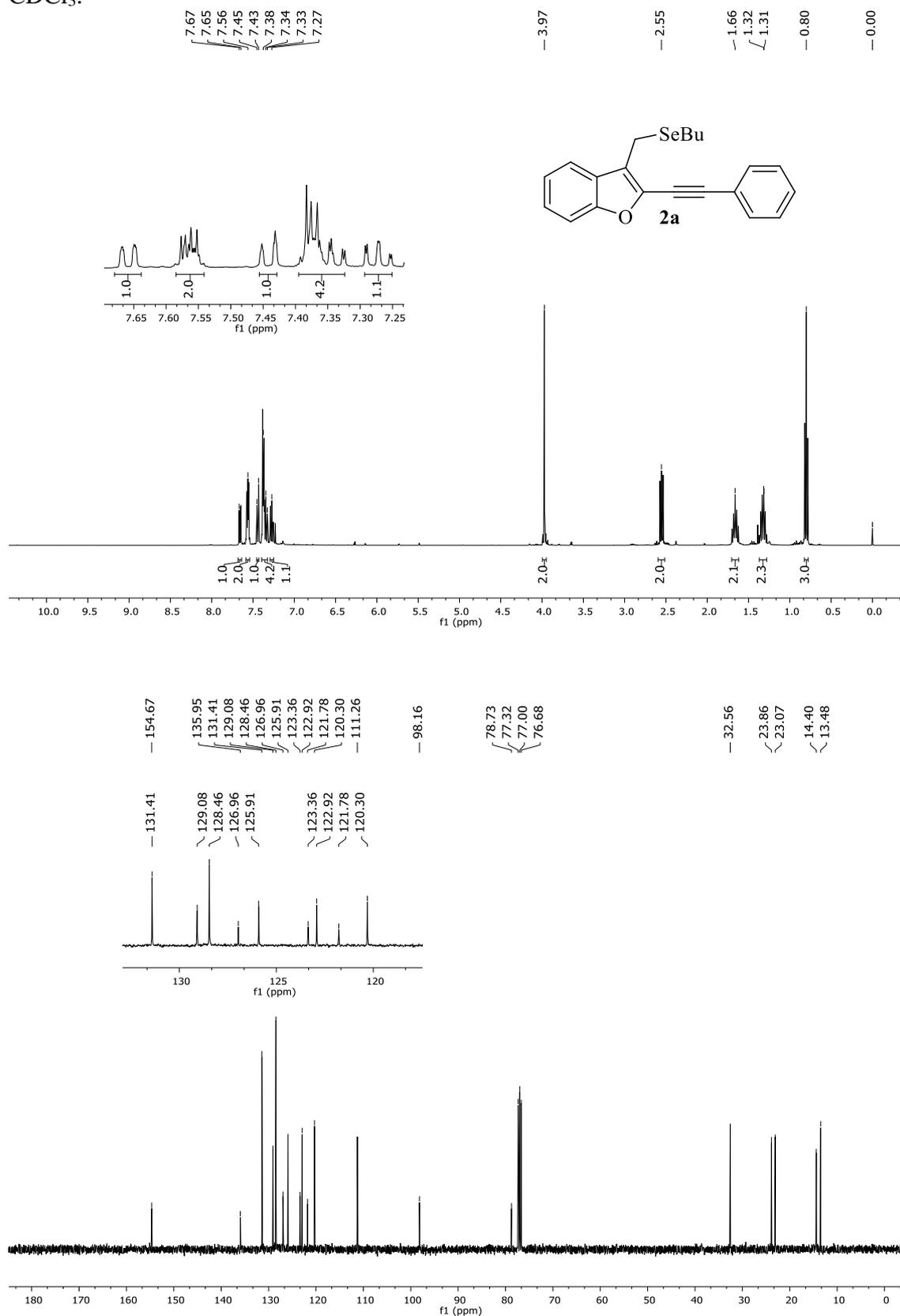


Figura 32 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2b** em CDCl_3 .

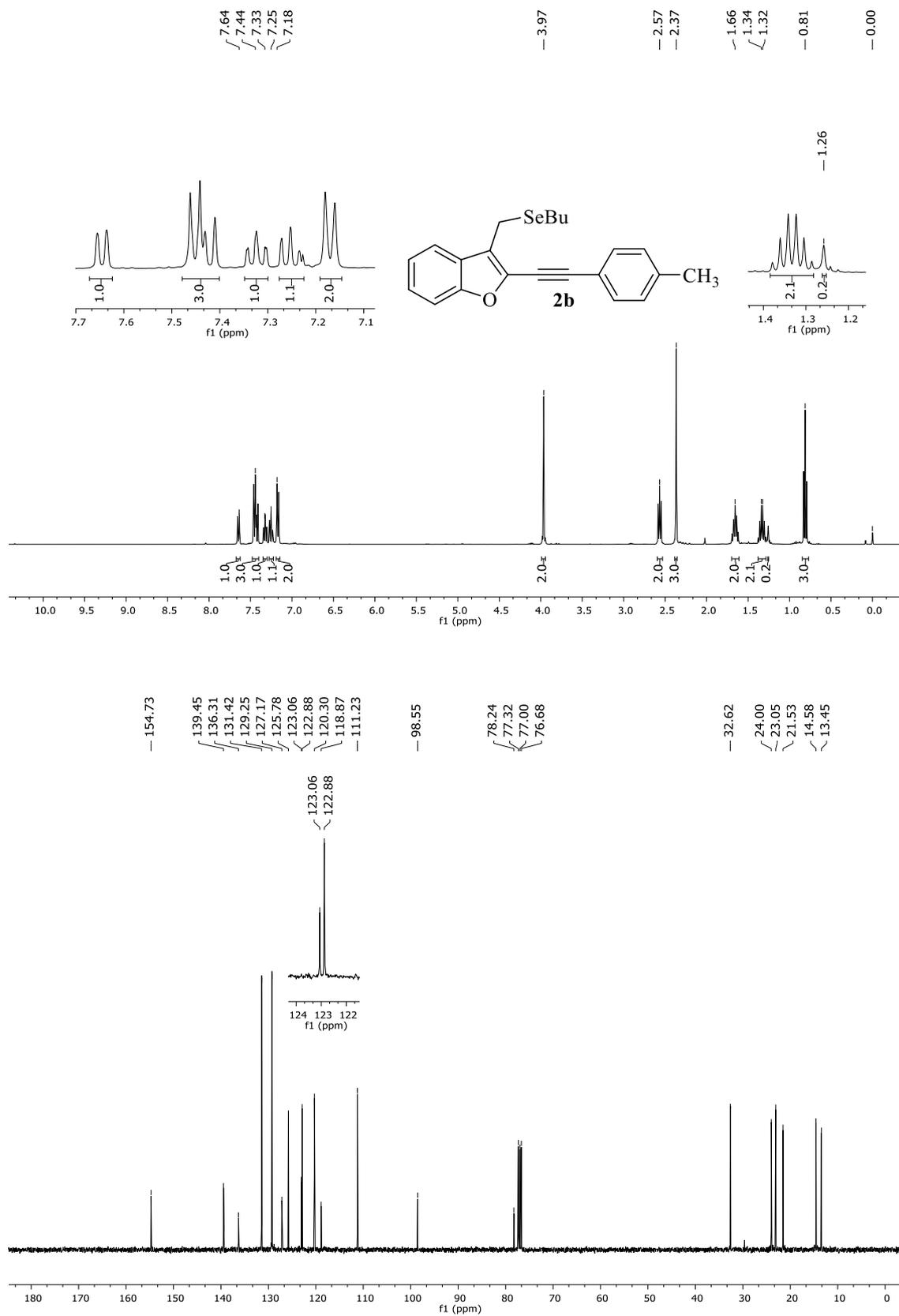


Figura 33 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2c** em CDCl_3 .

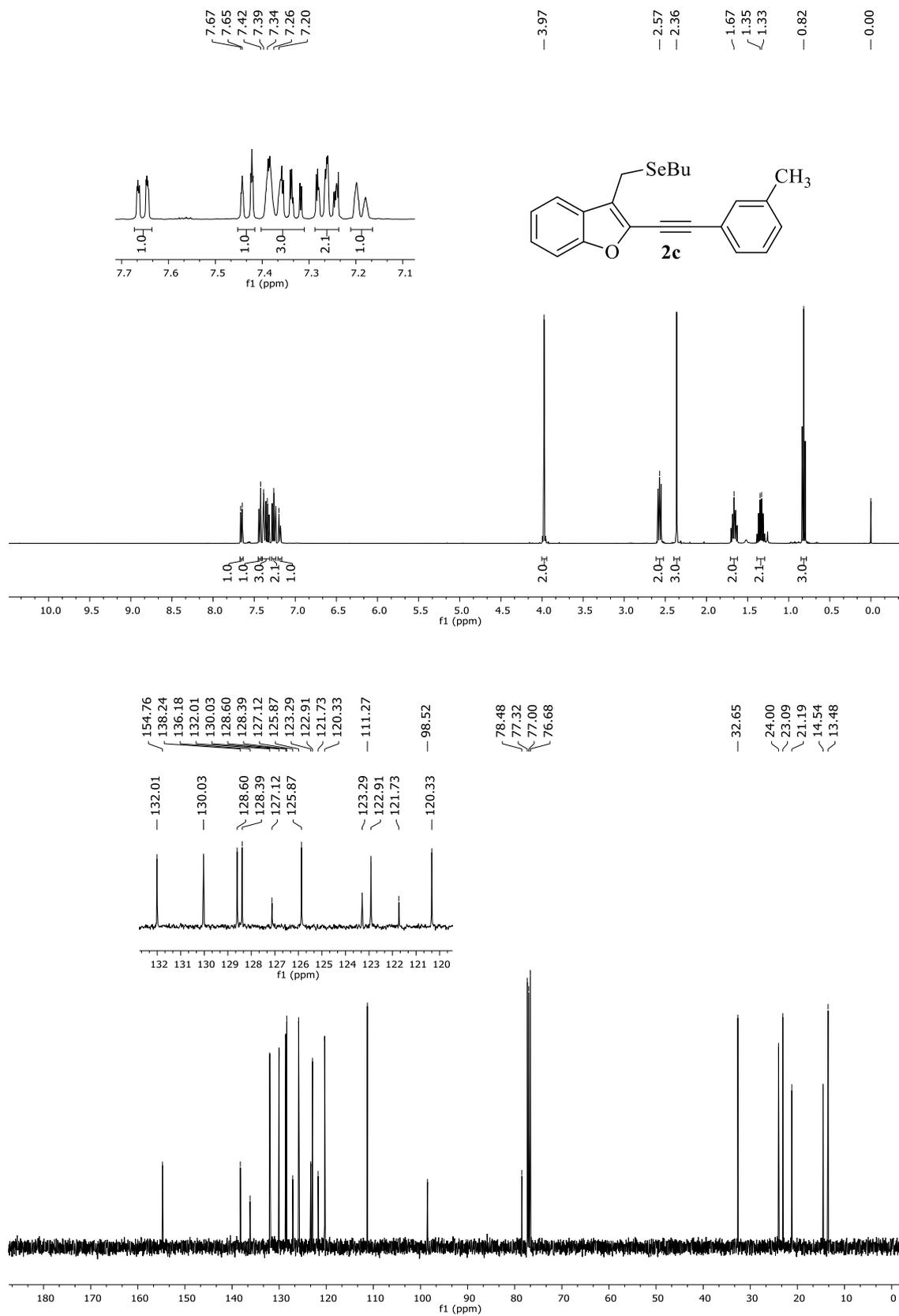


Figura 34- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2d** em CDCl_3 .

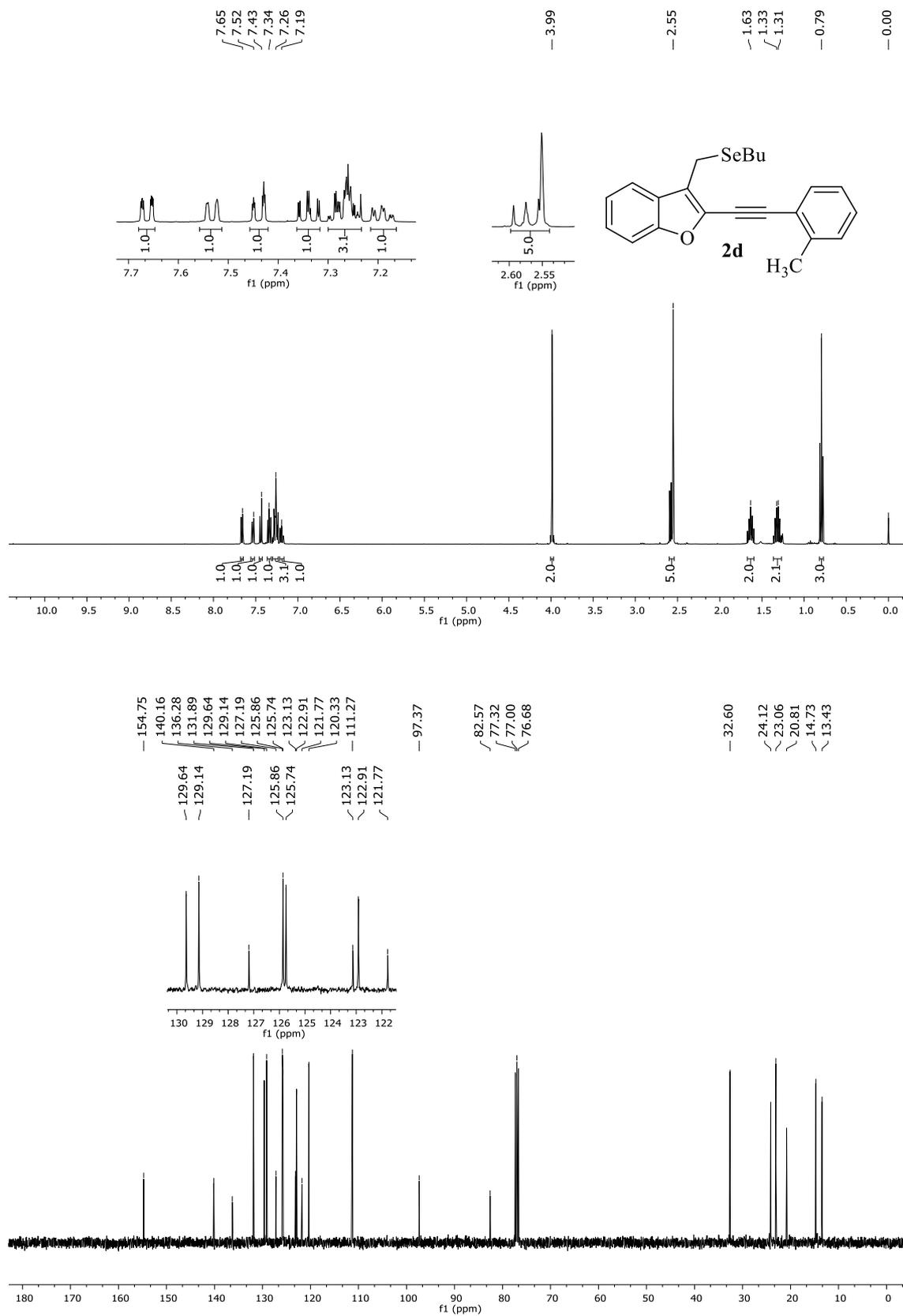


Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2e** em CDCl_3 .



Figura 36 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2f** em CDCl_3 .

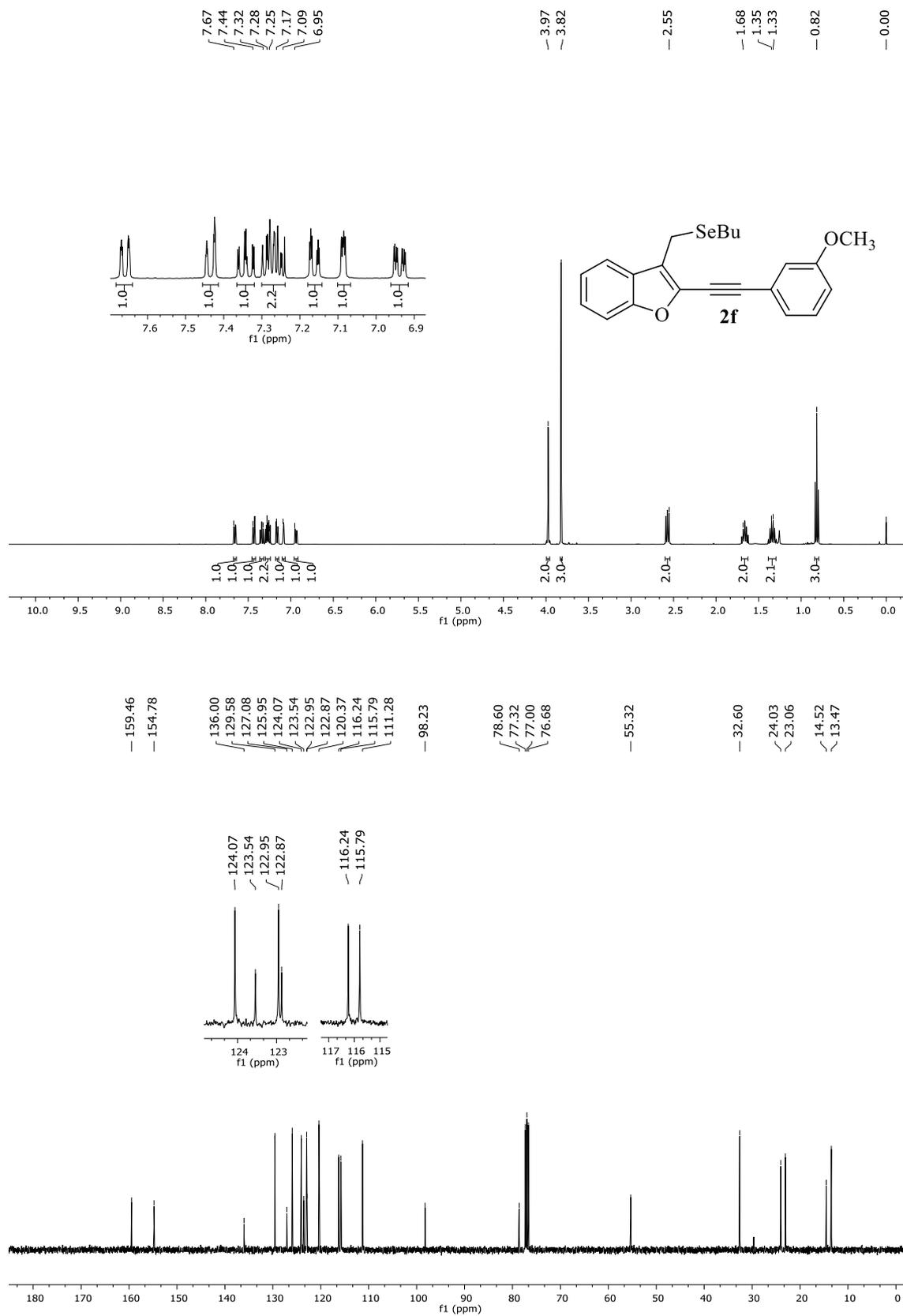


Figura 37 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2g** em CDCl_3 .

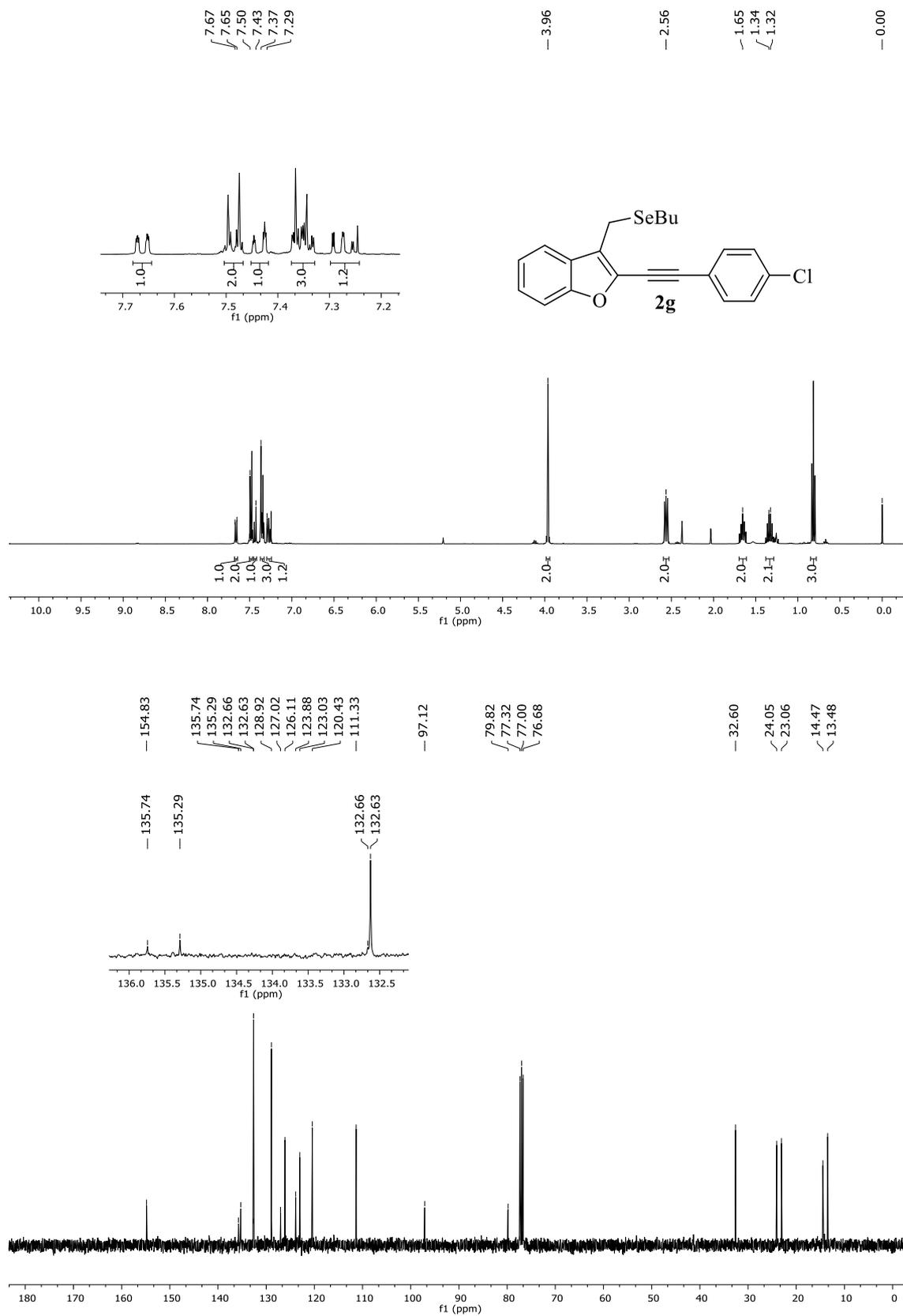


Figura 38- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2i** em CDCl_3 .

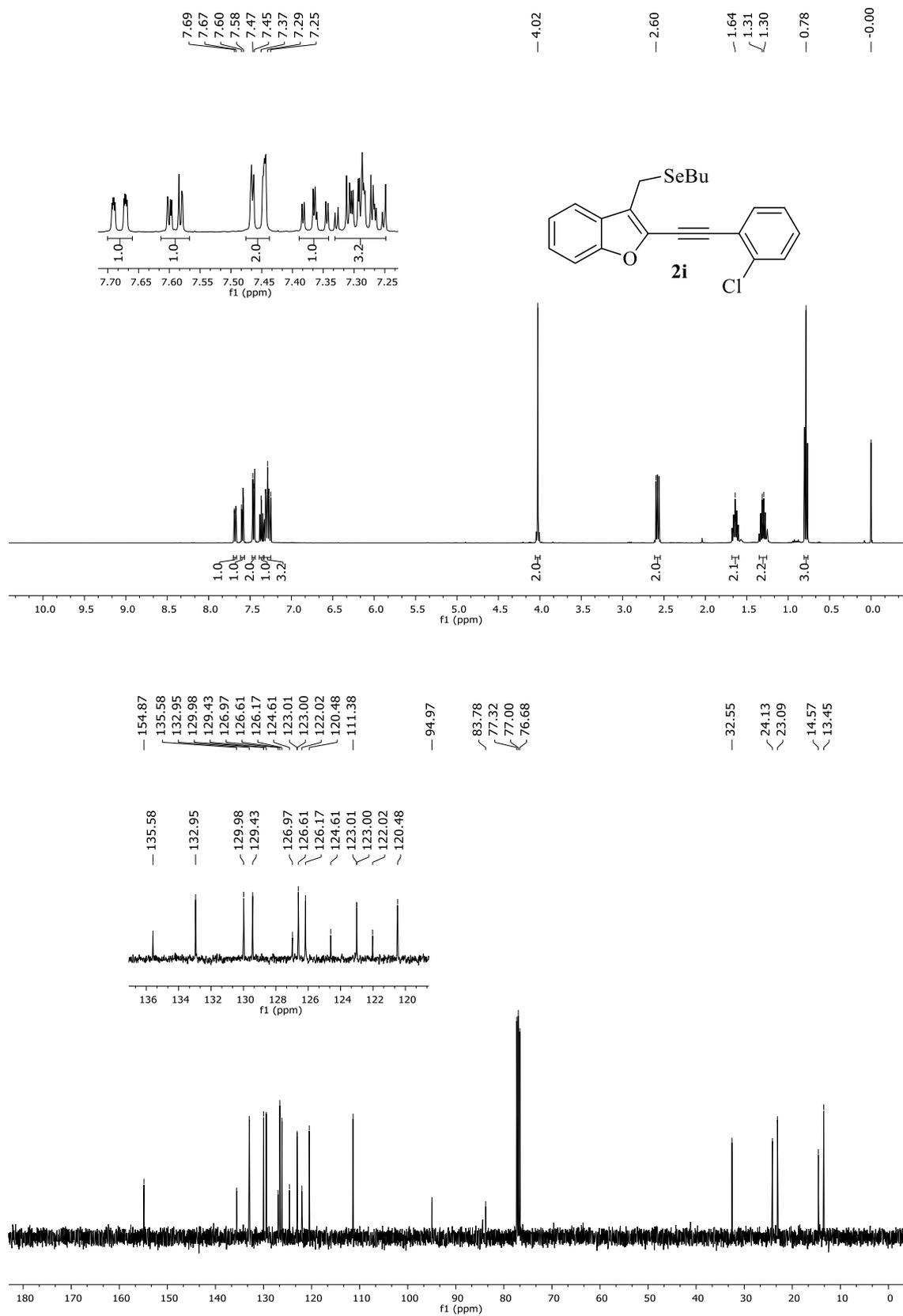


Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **2h** em CDCl_3 .

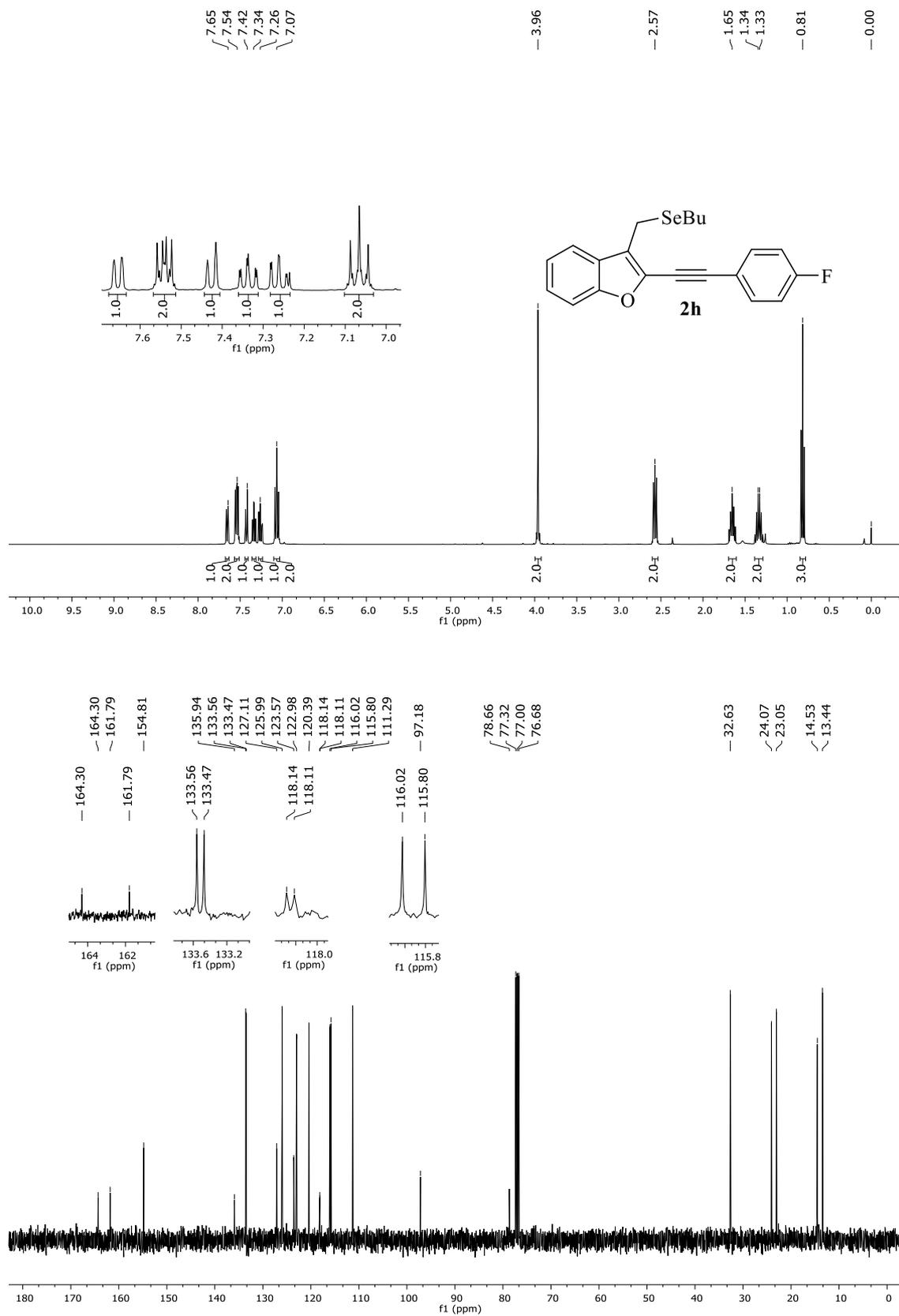


Figura 40 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **2j** em CDCl_3 .

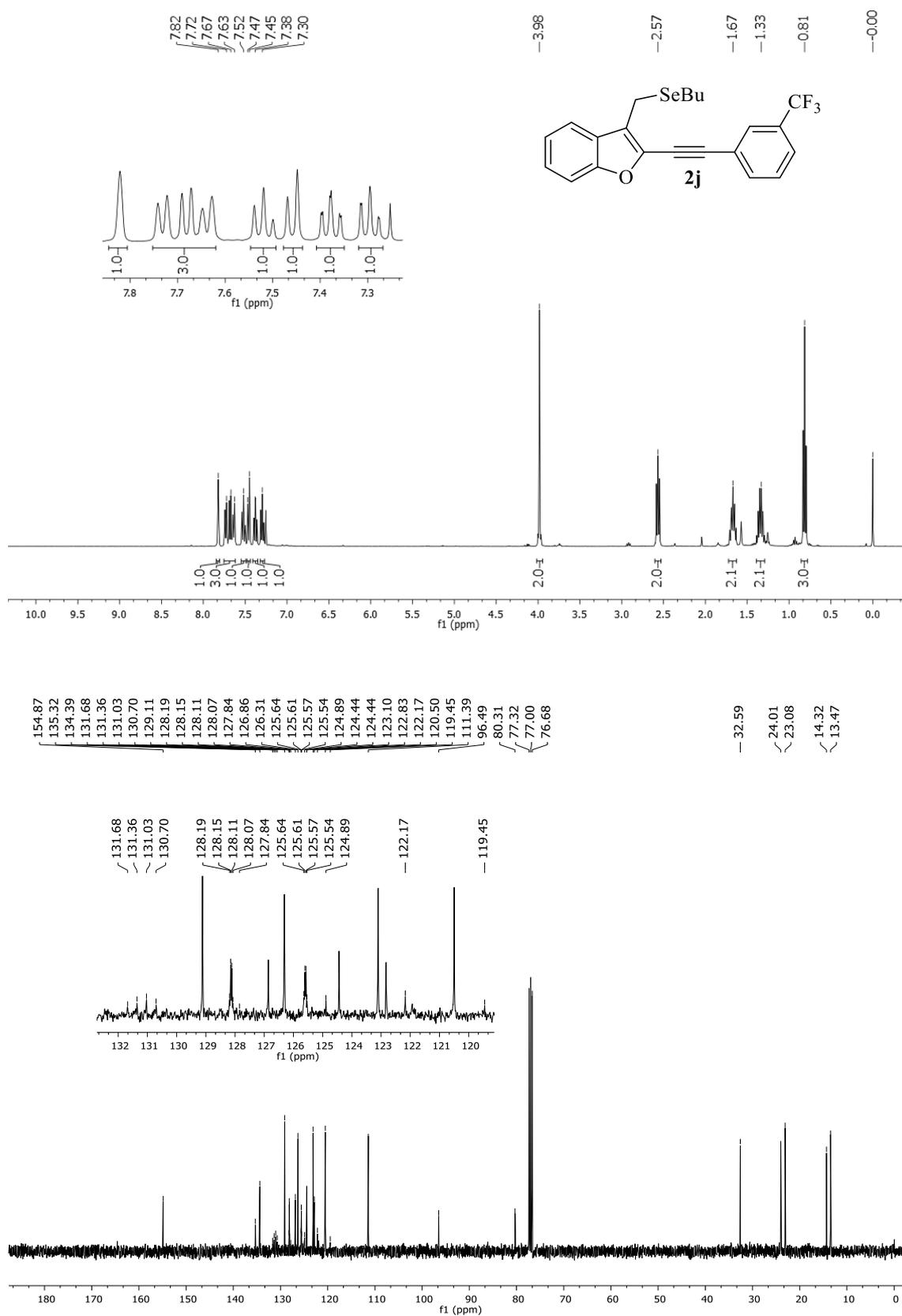


Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2m** em CDCl_3 .



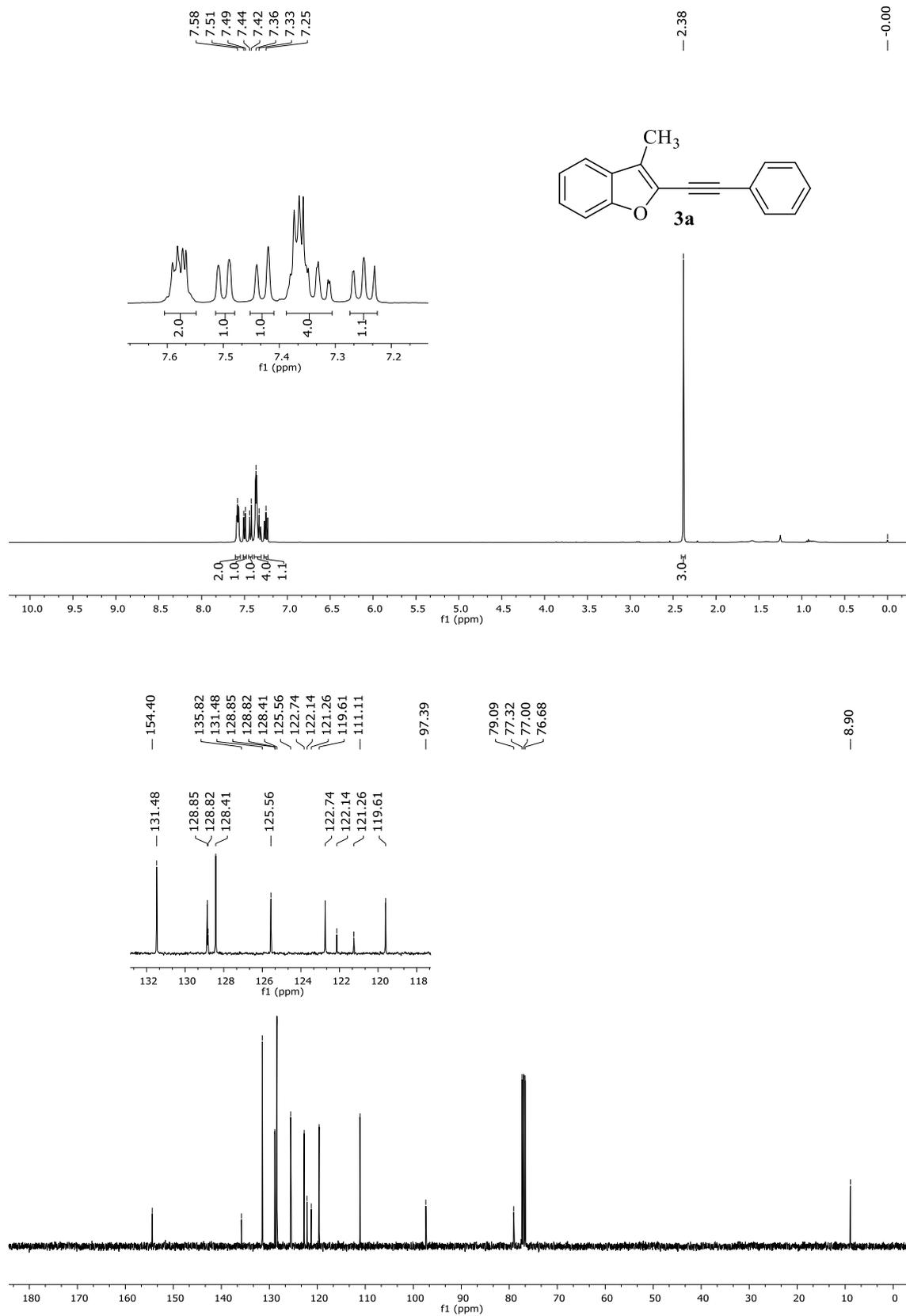
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3a** em CDCl_3 .

Figura 43 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3d** em CDCl_3 .

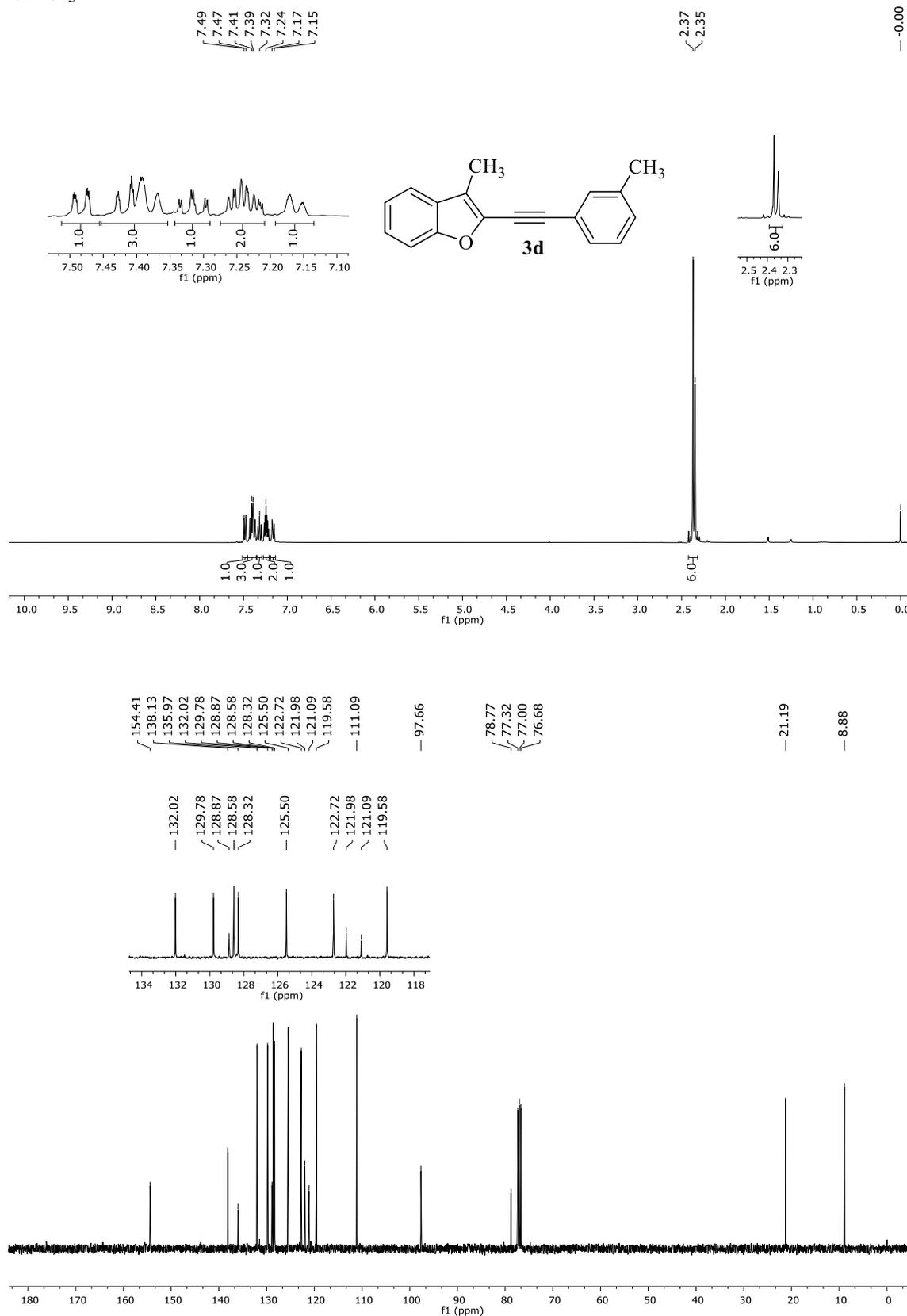


Figura 44 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3c** em CDCl_3 .

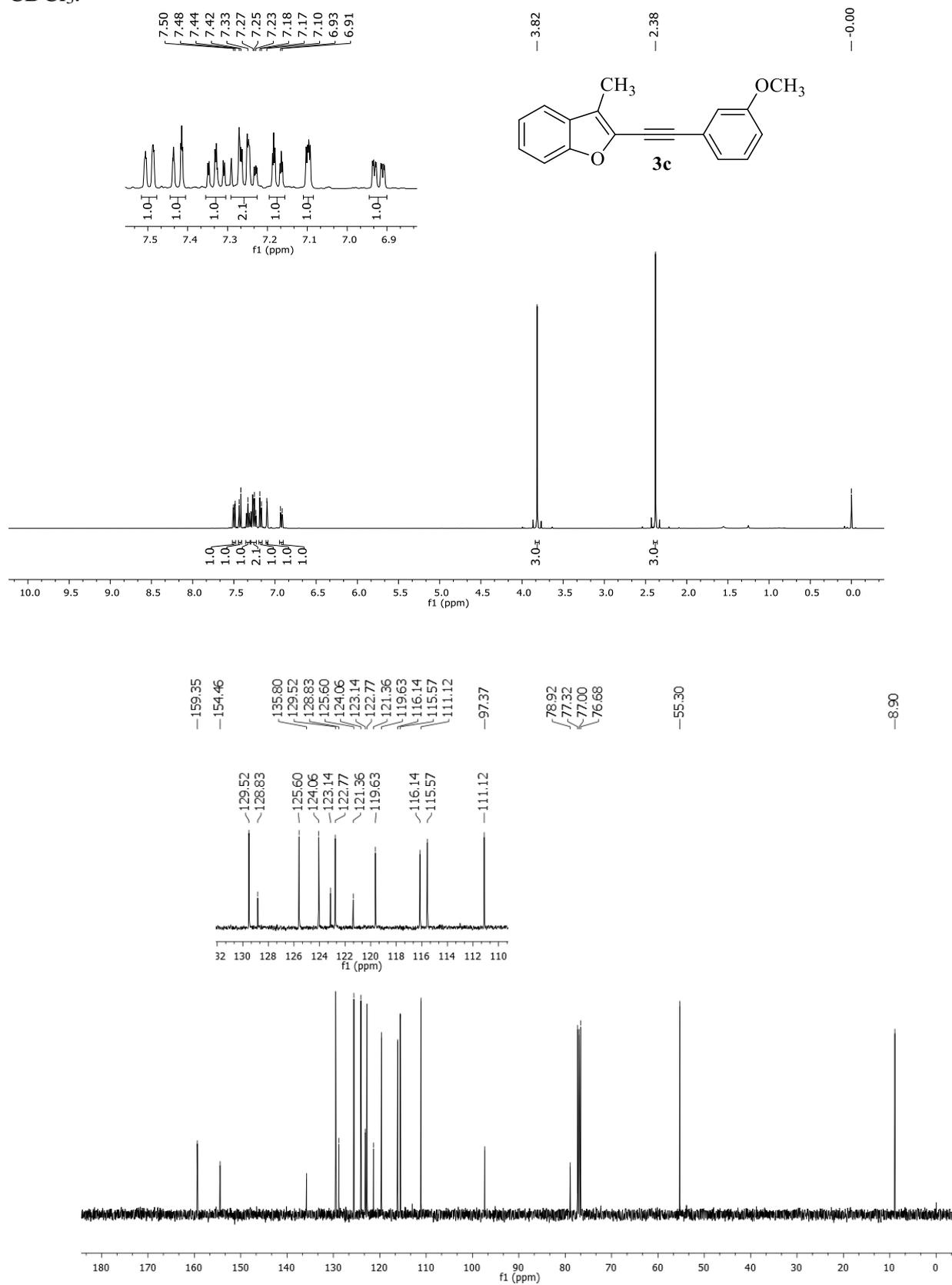


Figura 45 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3e** em CDCl_3 .

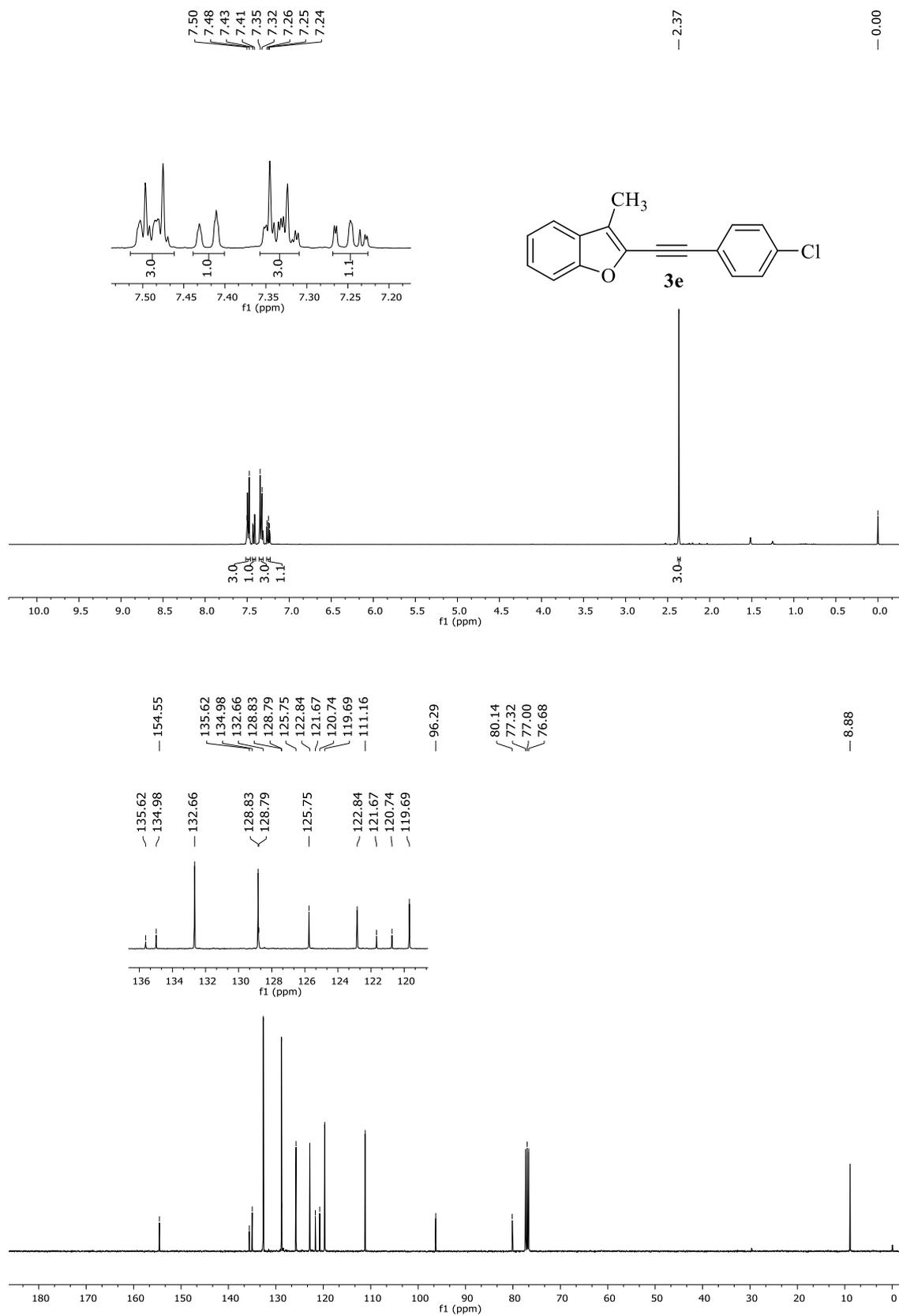


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3f** em CDCl_3 .

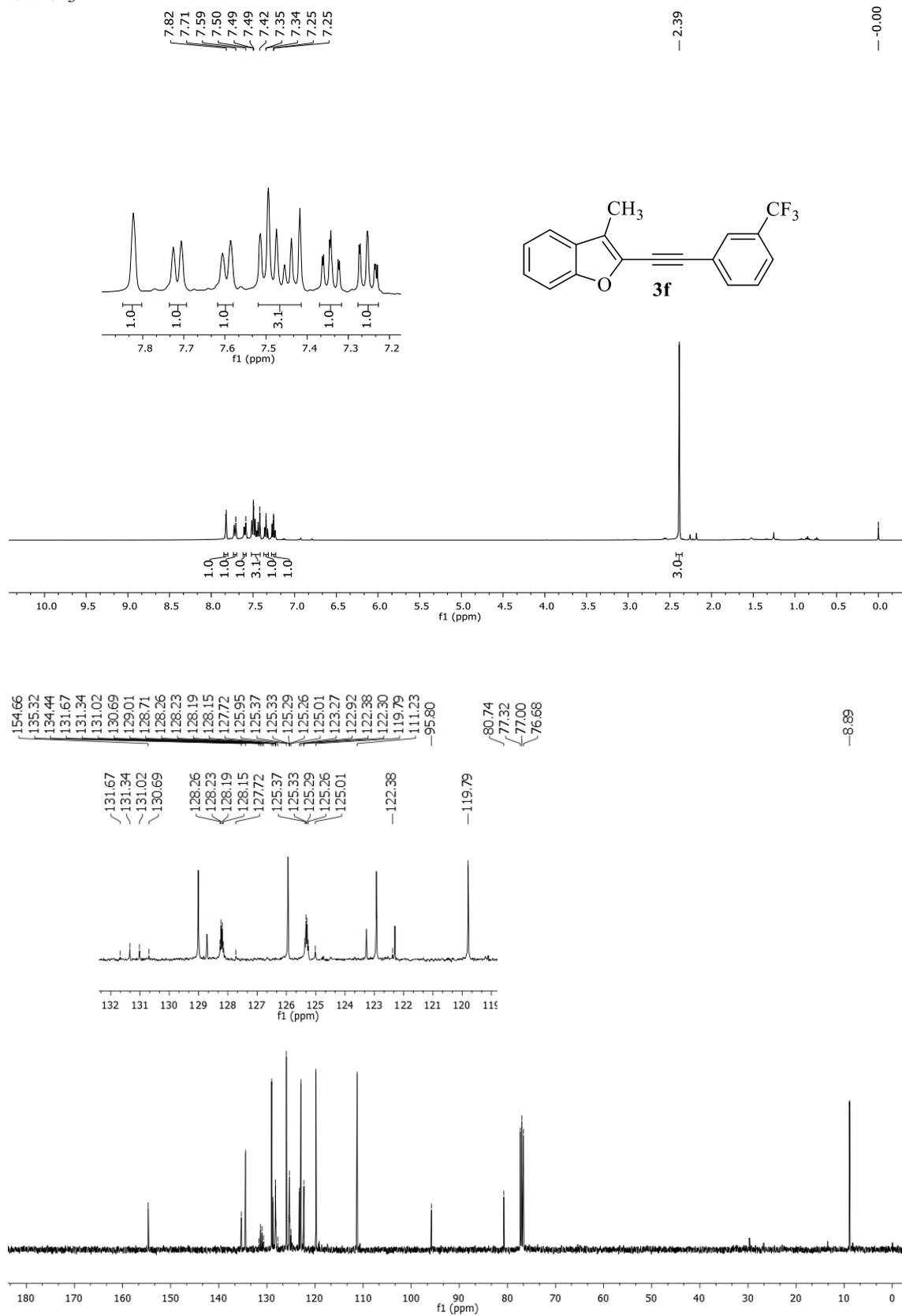


Figura 47 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **3b** em CDCl_3 .

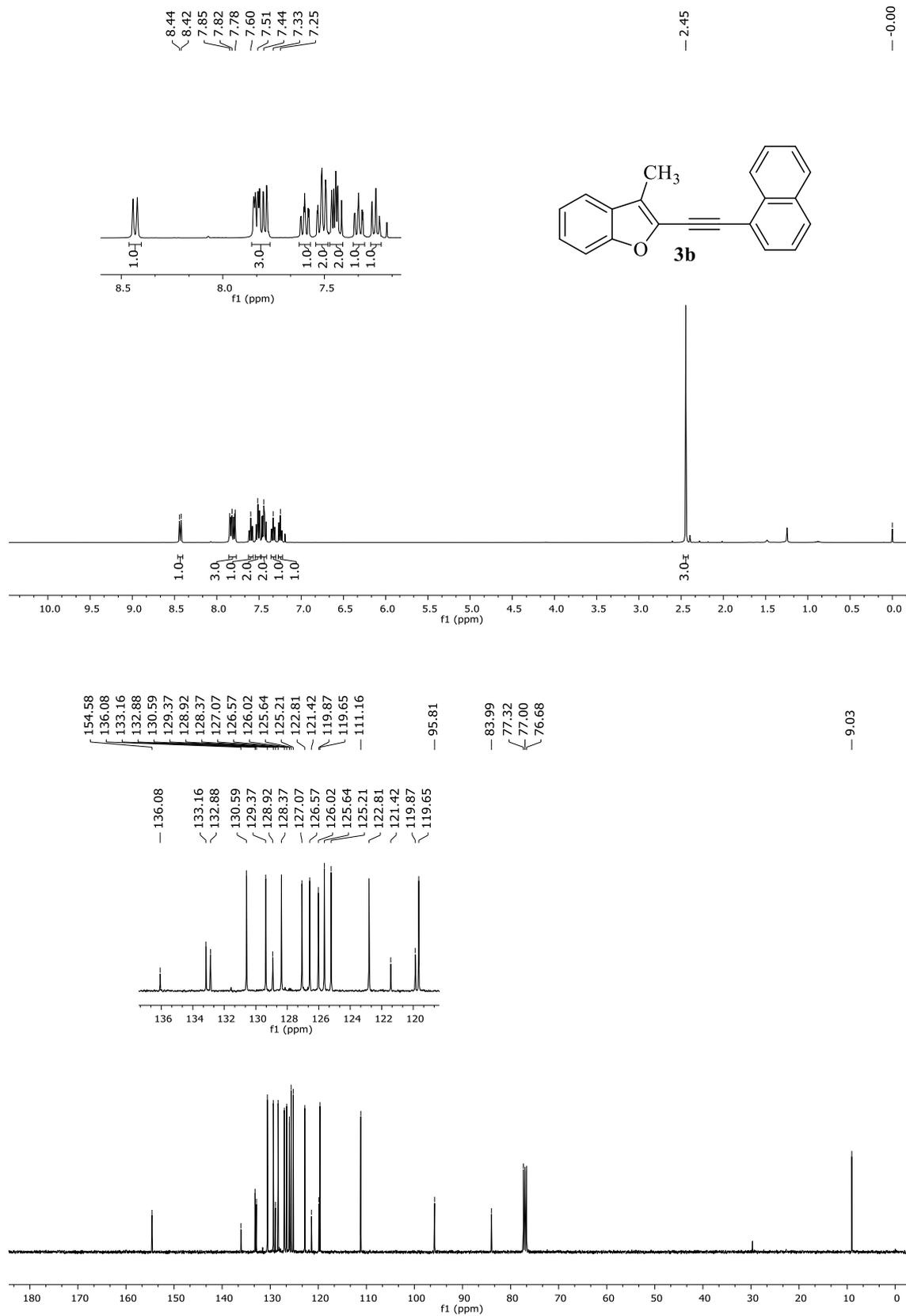


Figura 48 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .

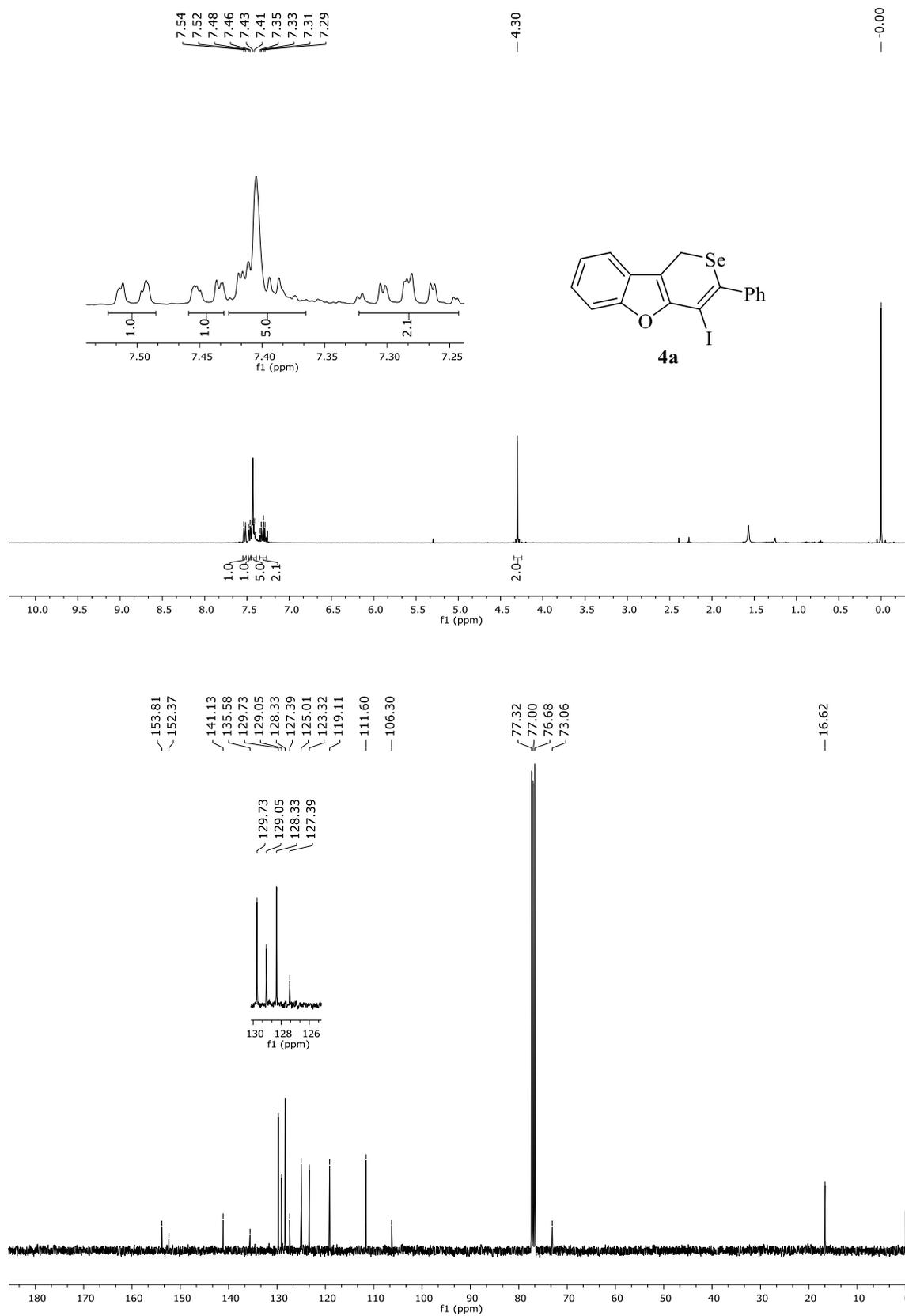


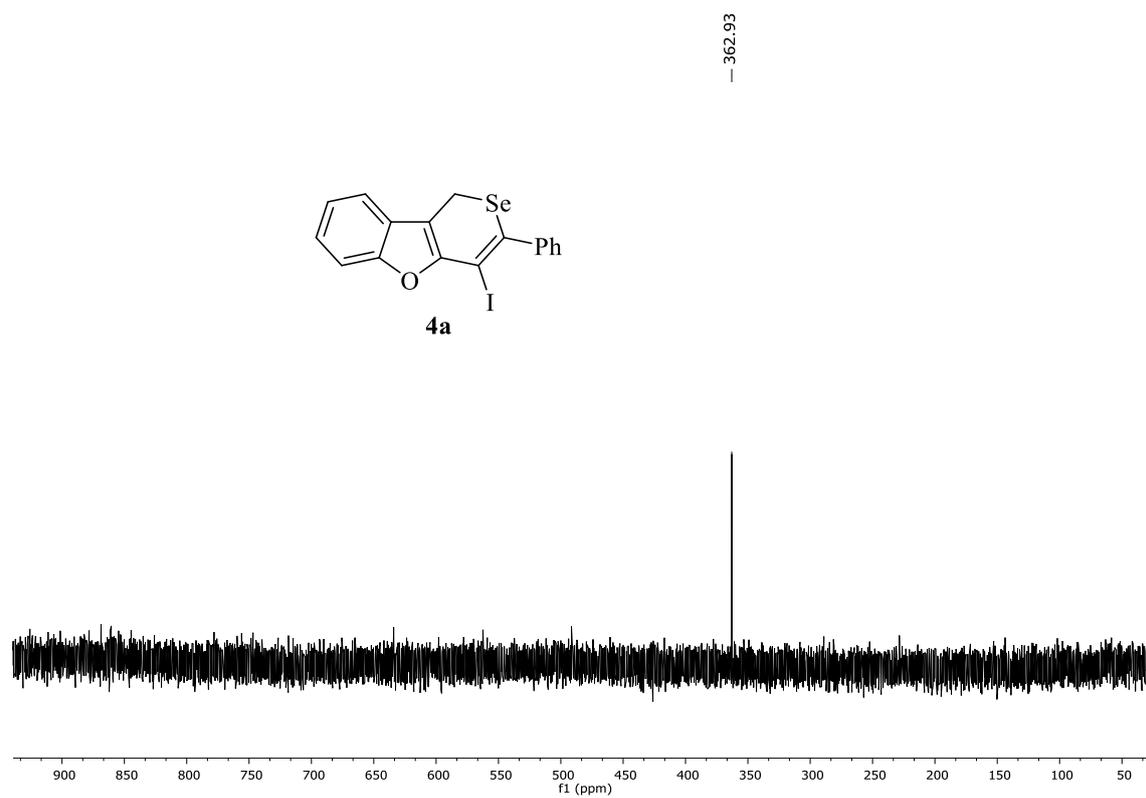
Figura 49 - Espectro de RMN ^{77}Se (77 MHz) e do composto **4a** em CDCl_3 .

Figura 50 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4b** em CDCl_3 .

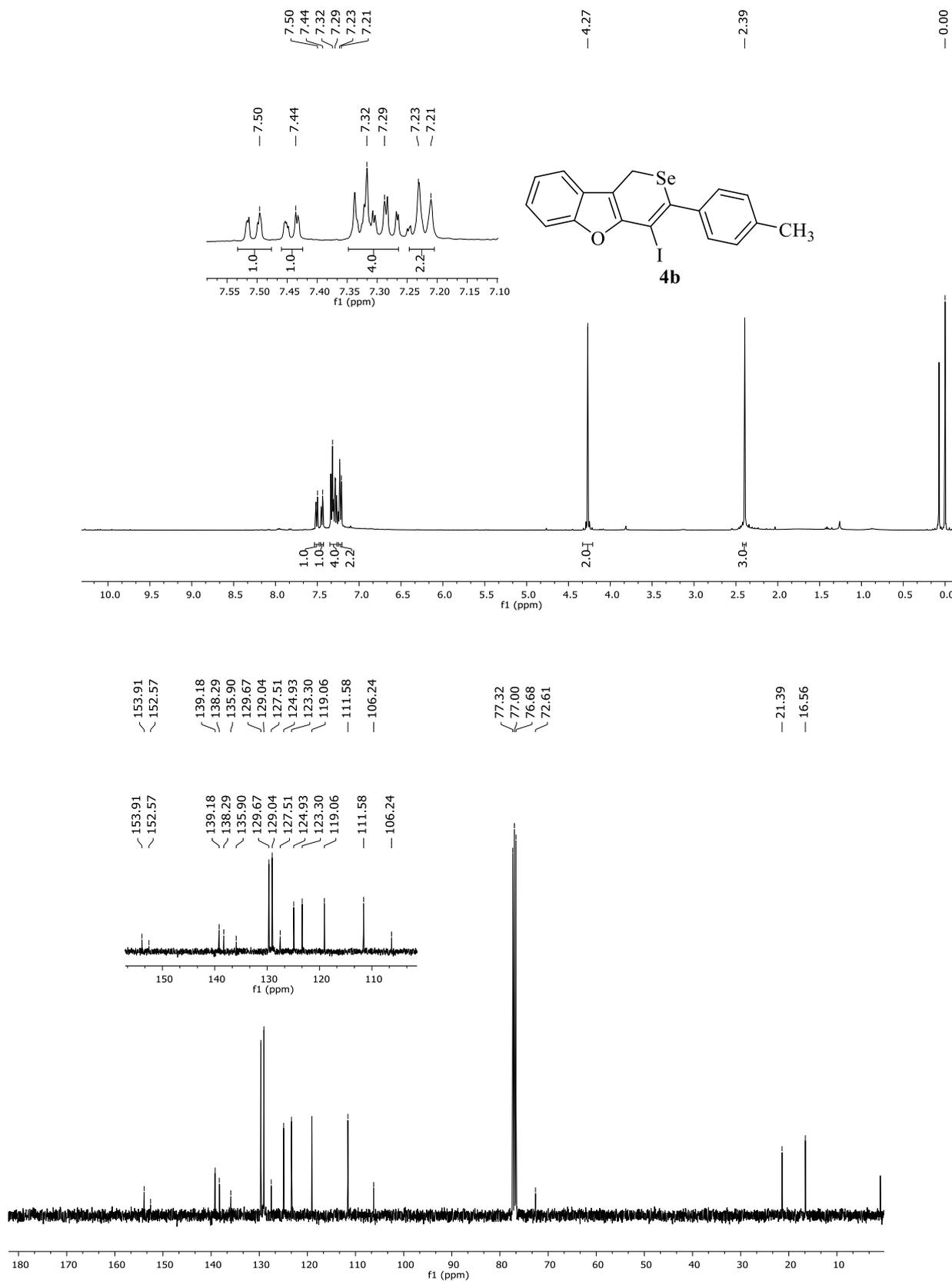


Figura 51 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4c** em CDCl_3 .

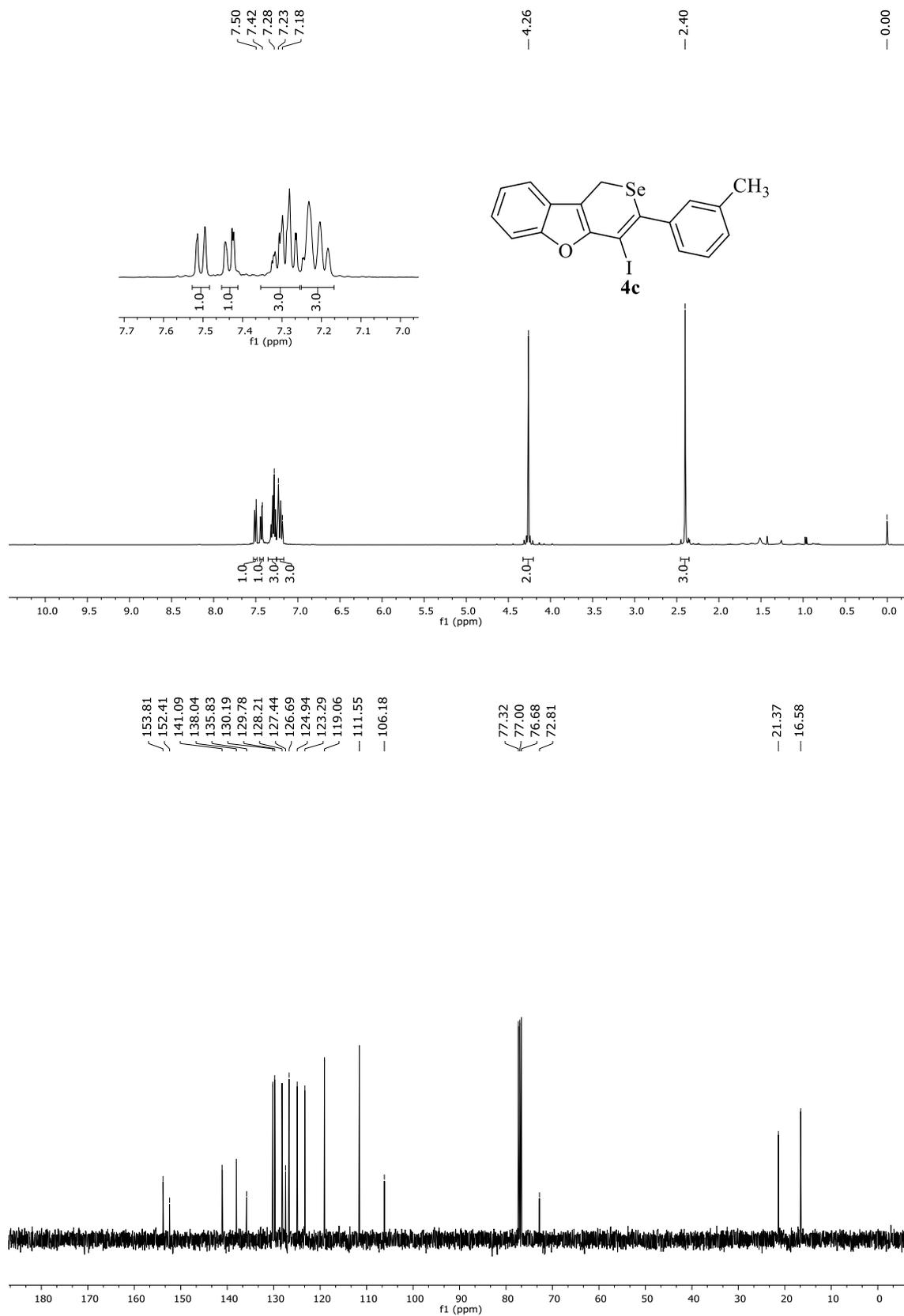


Figura 52 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4d** em CDCl_3 .

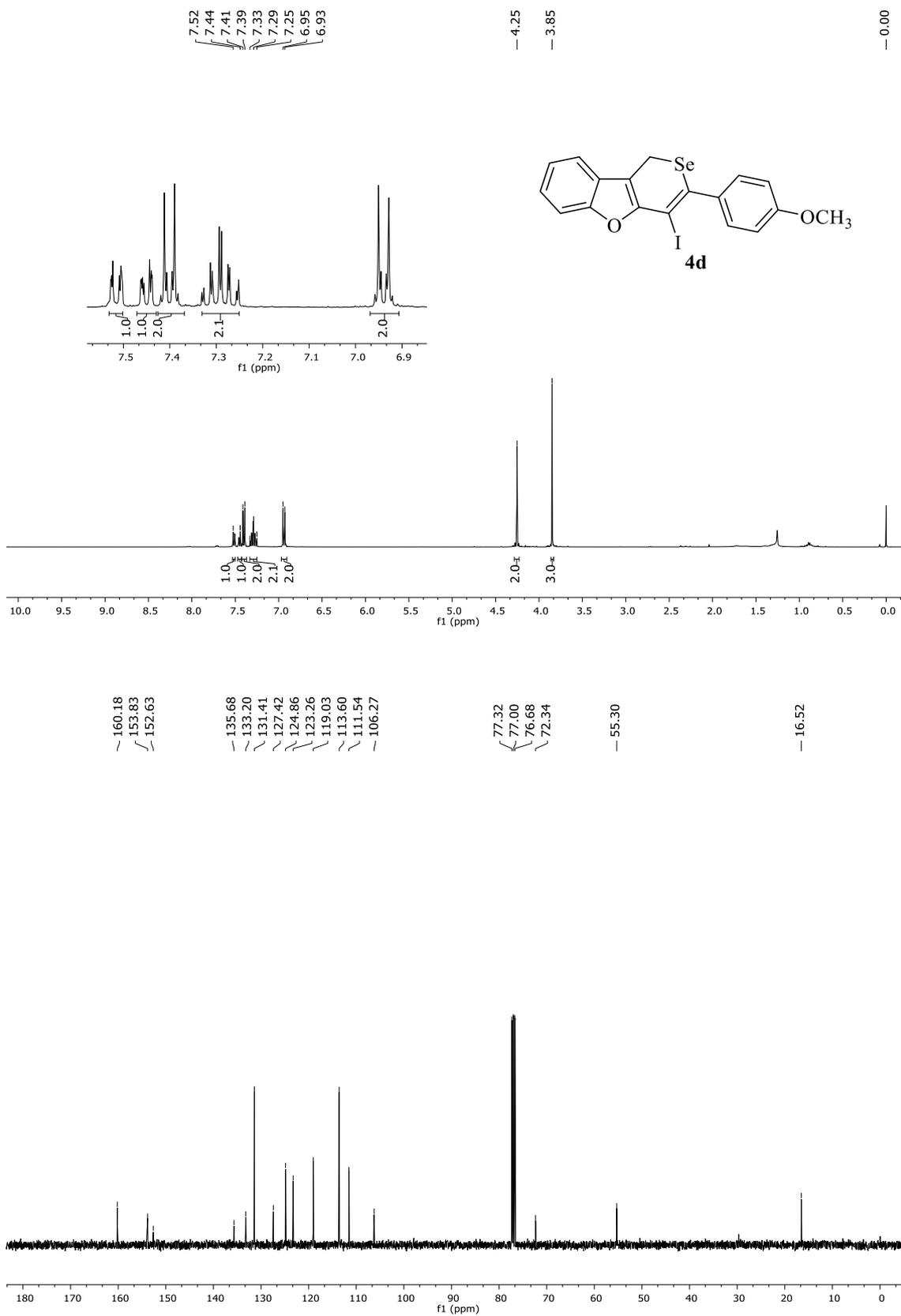


Figura 53 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4e** em CDCl_3 .

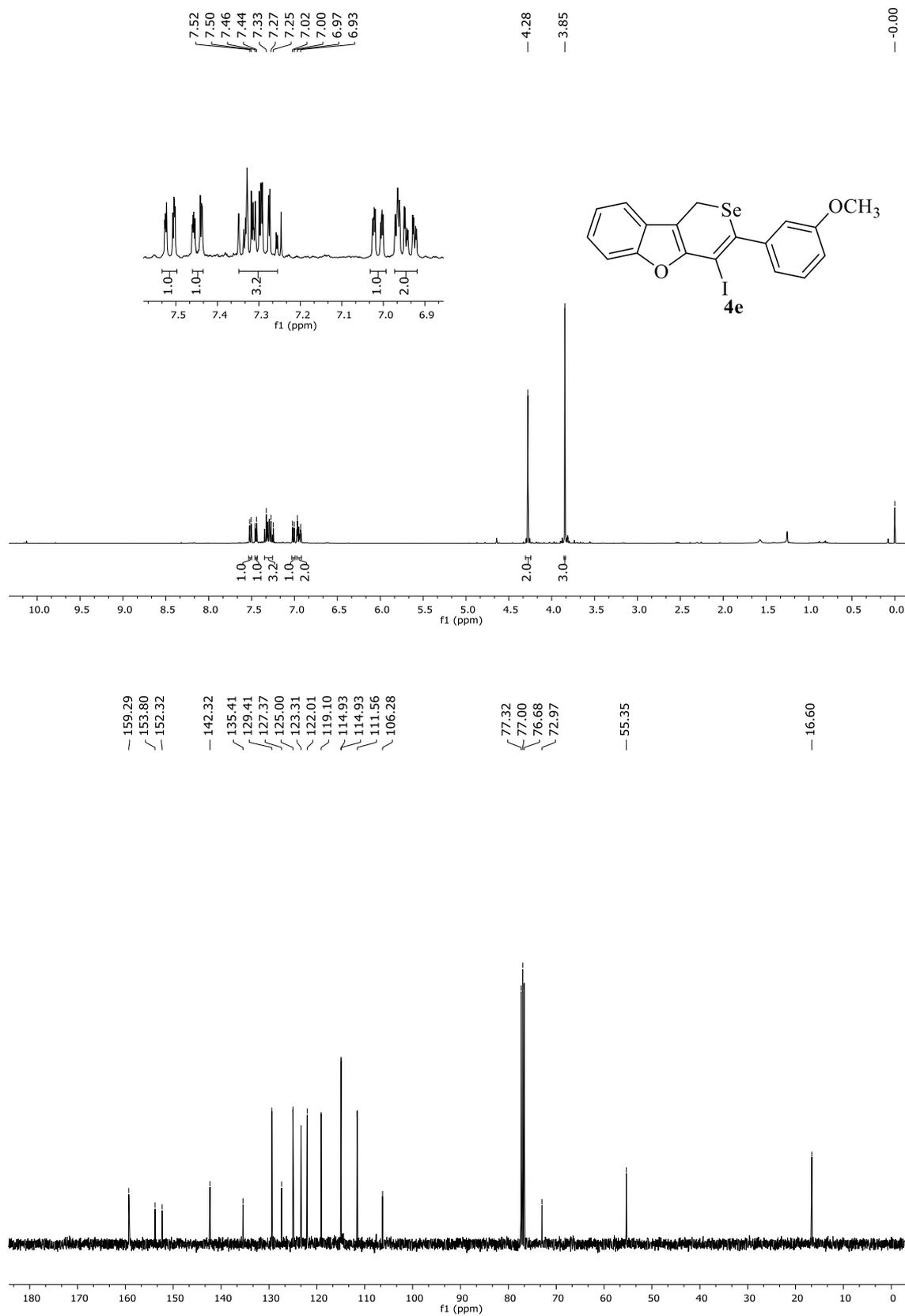


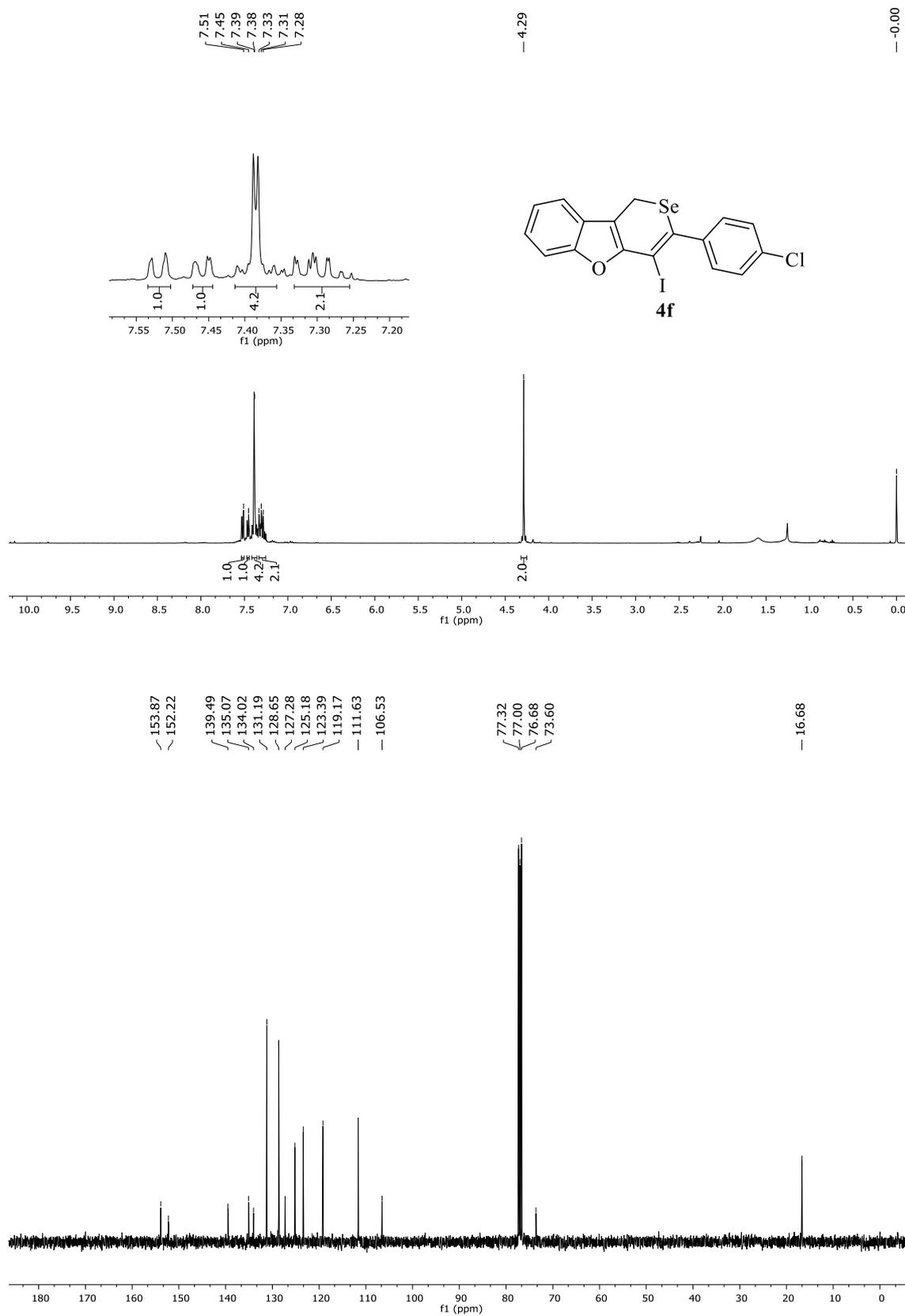
Figura 54 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4f** em CDCl_3 .

Figura 55 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4g** em CDCl_3 .

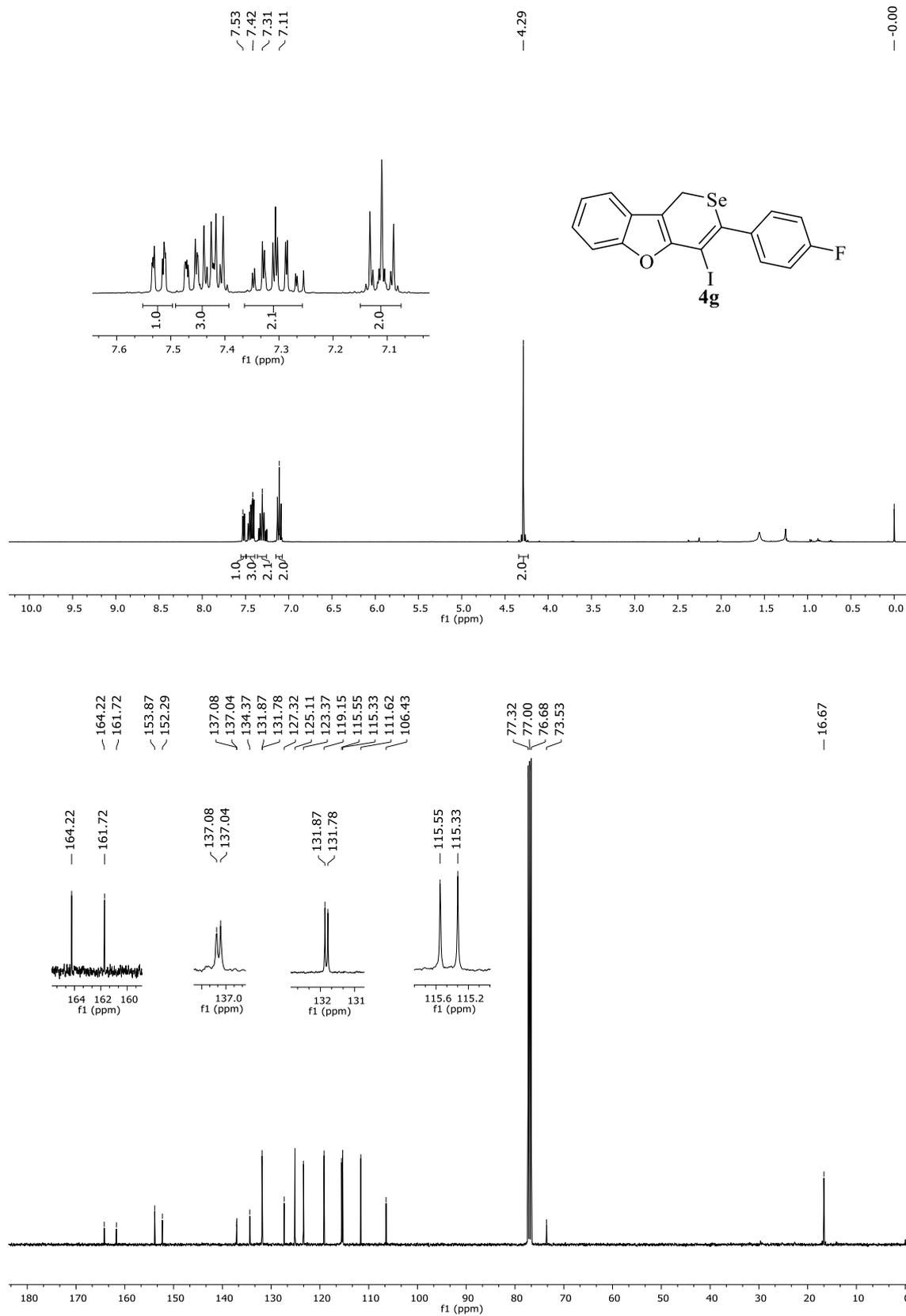


Figura 56- Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4h** em CDCl_3 .

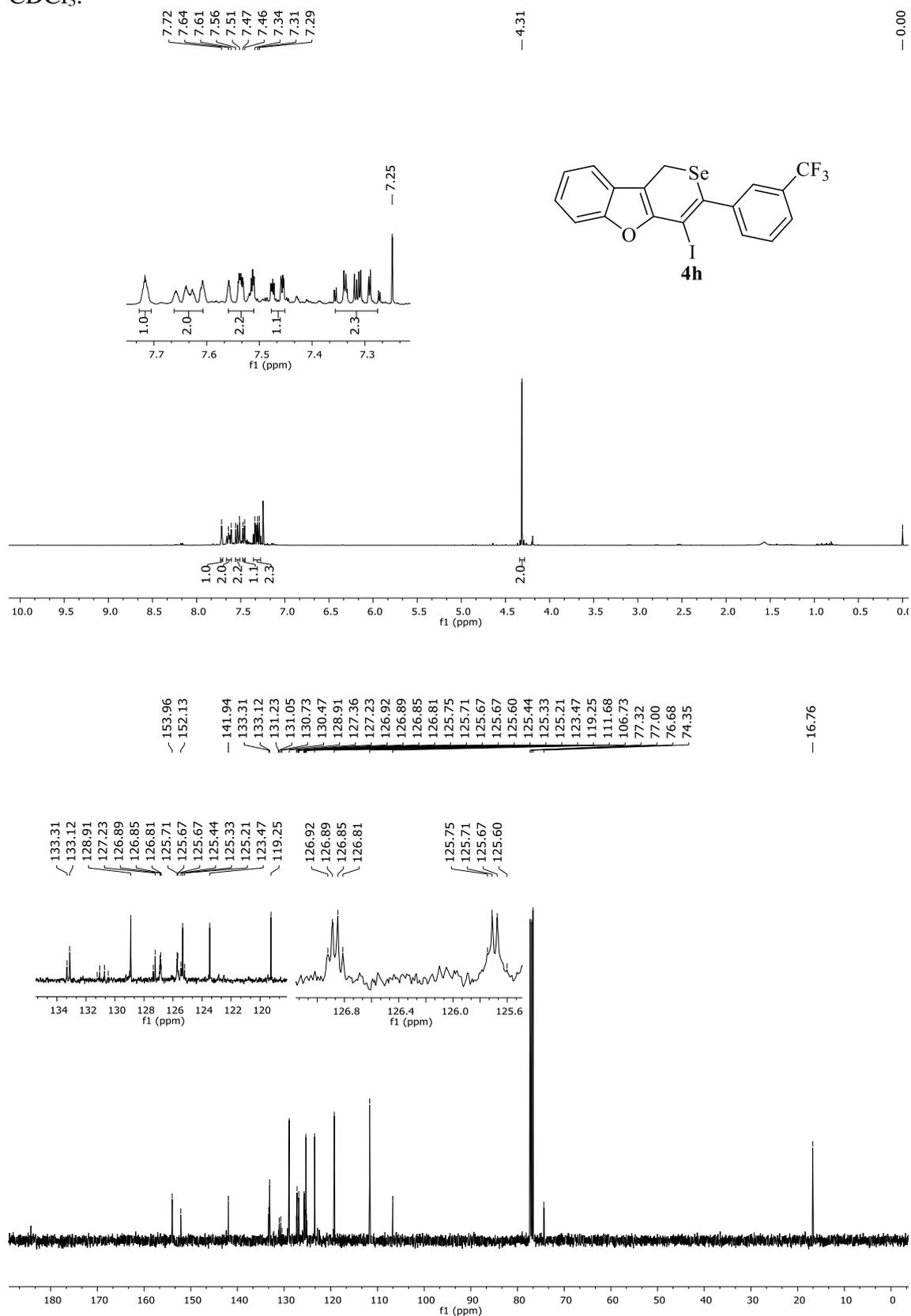


Figura 57 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **4i** em CDCl_3 .

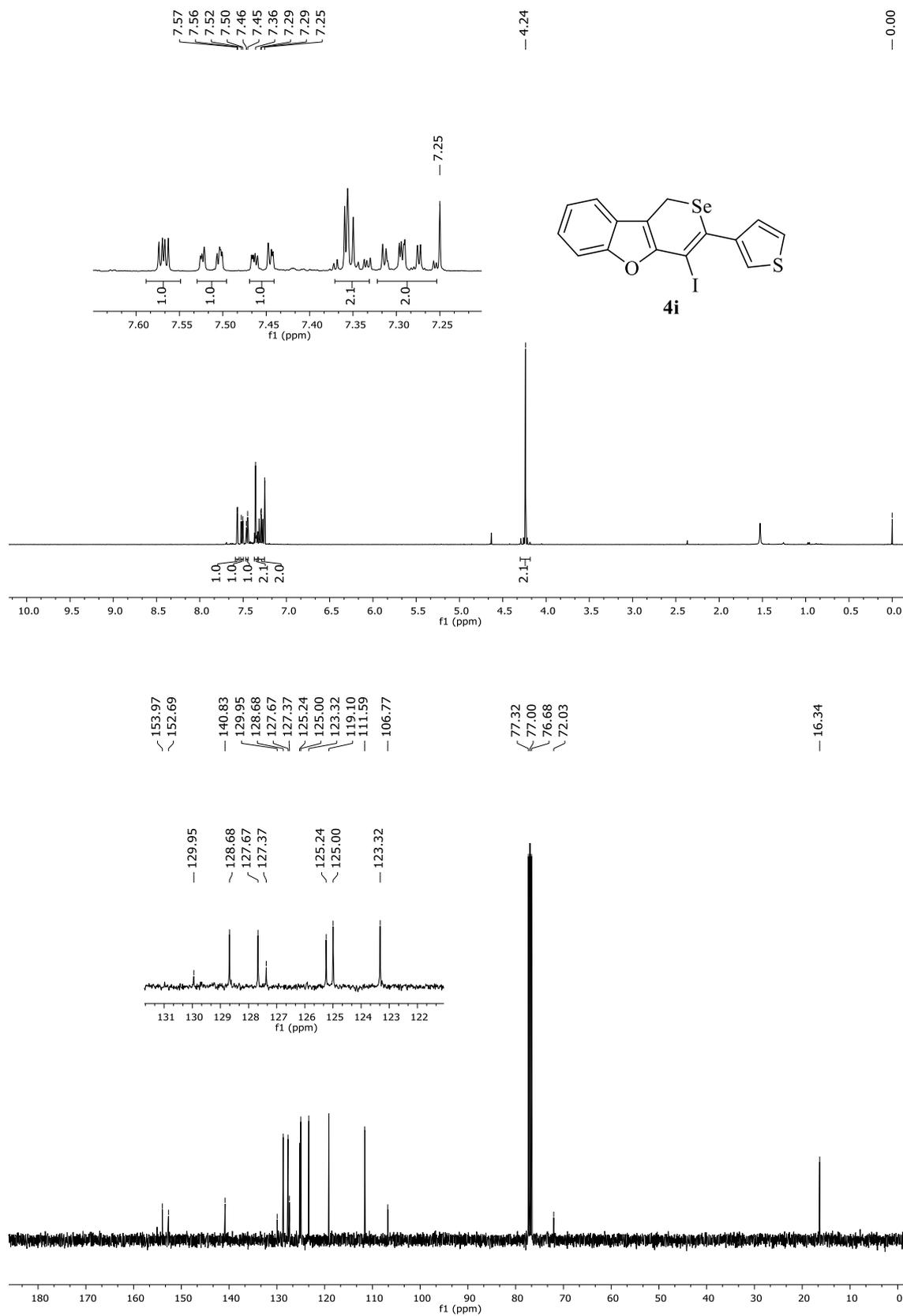


Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4'** em CDCl_3 .

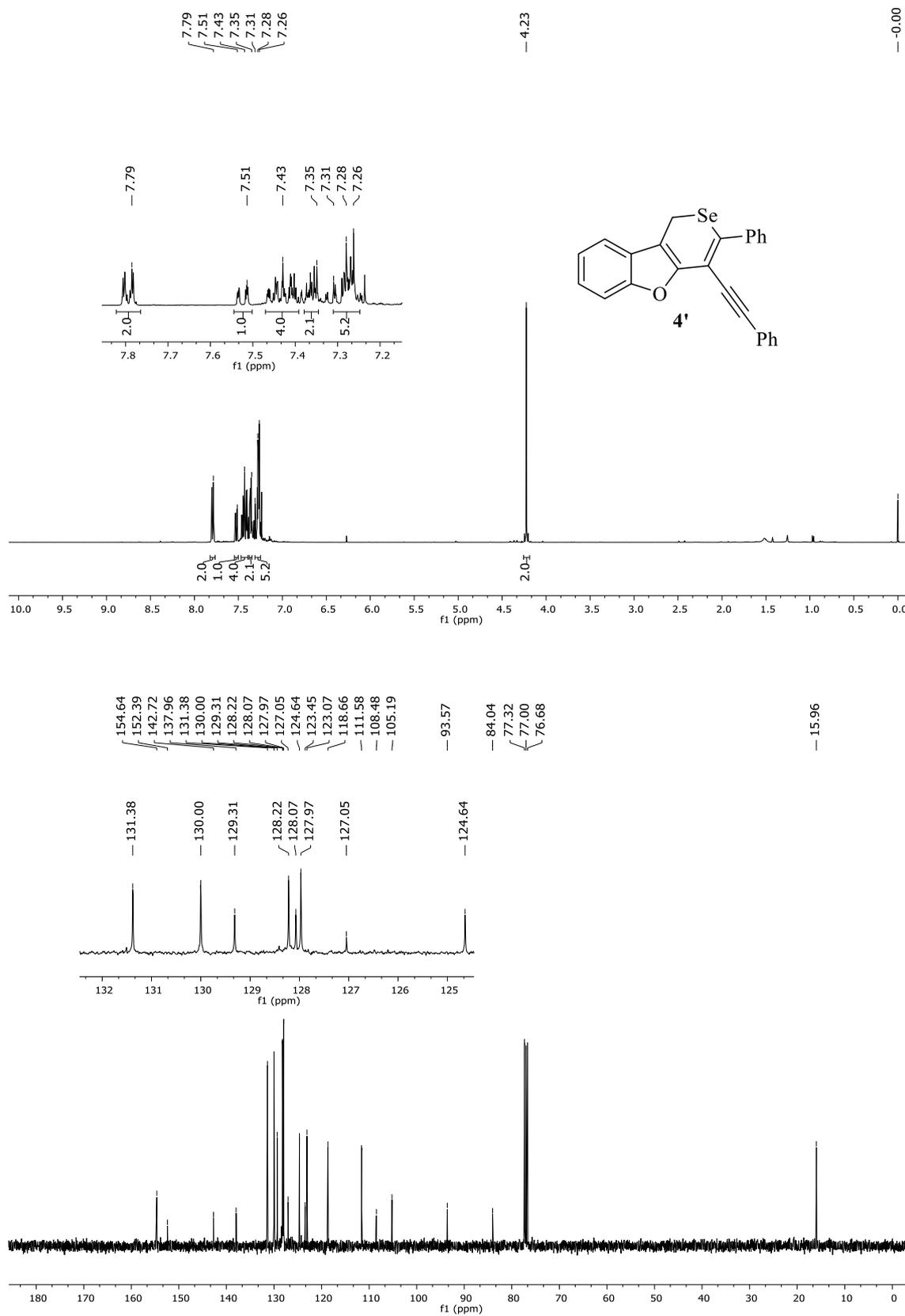


Figura 59 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5a** em CDCl_3 .

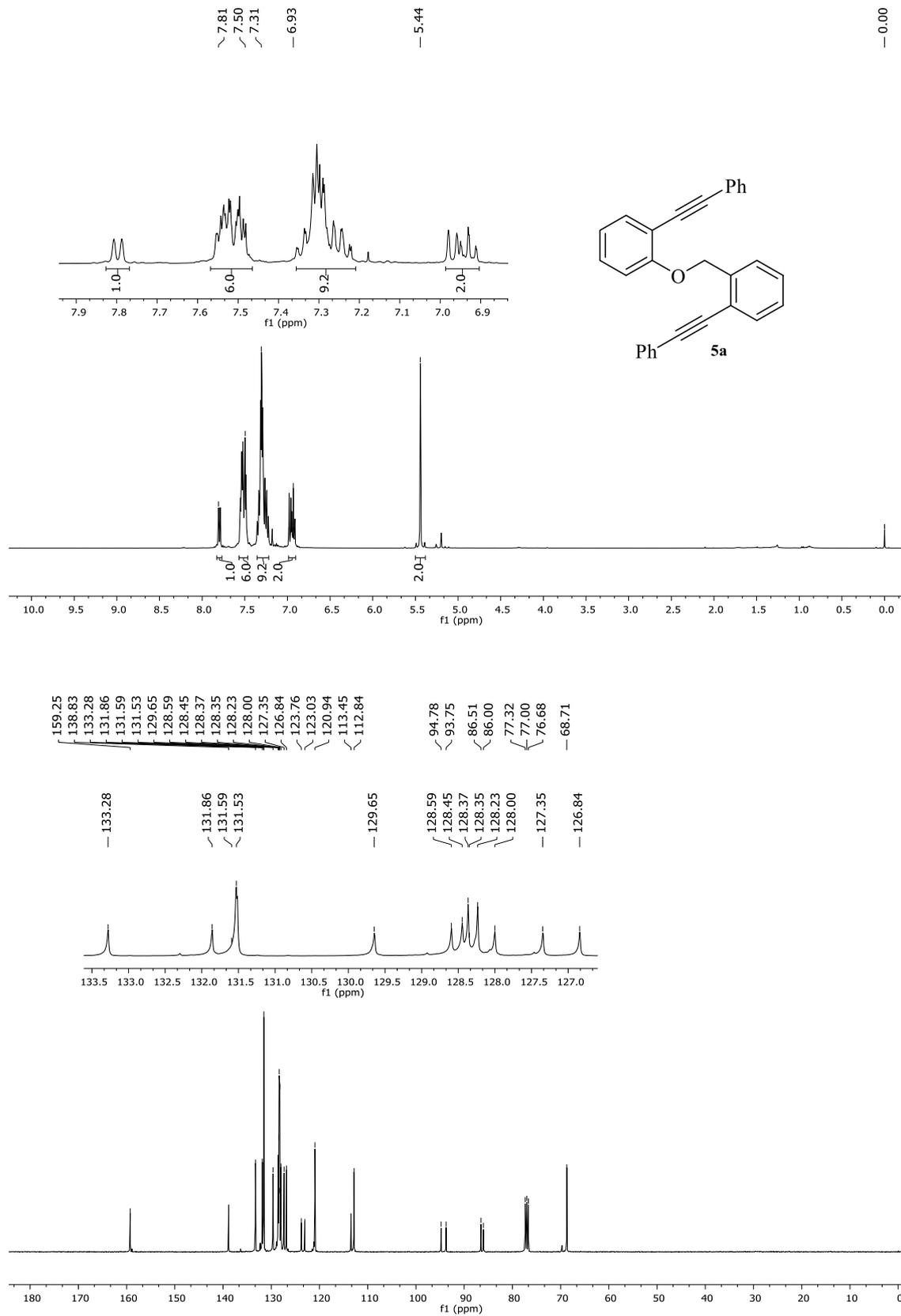


Figura 60 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5b** em CDCl_3 .

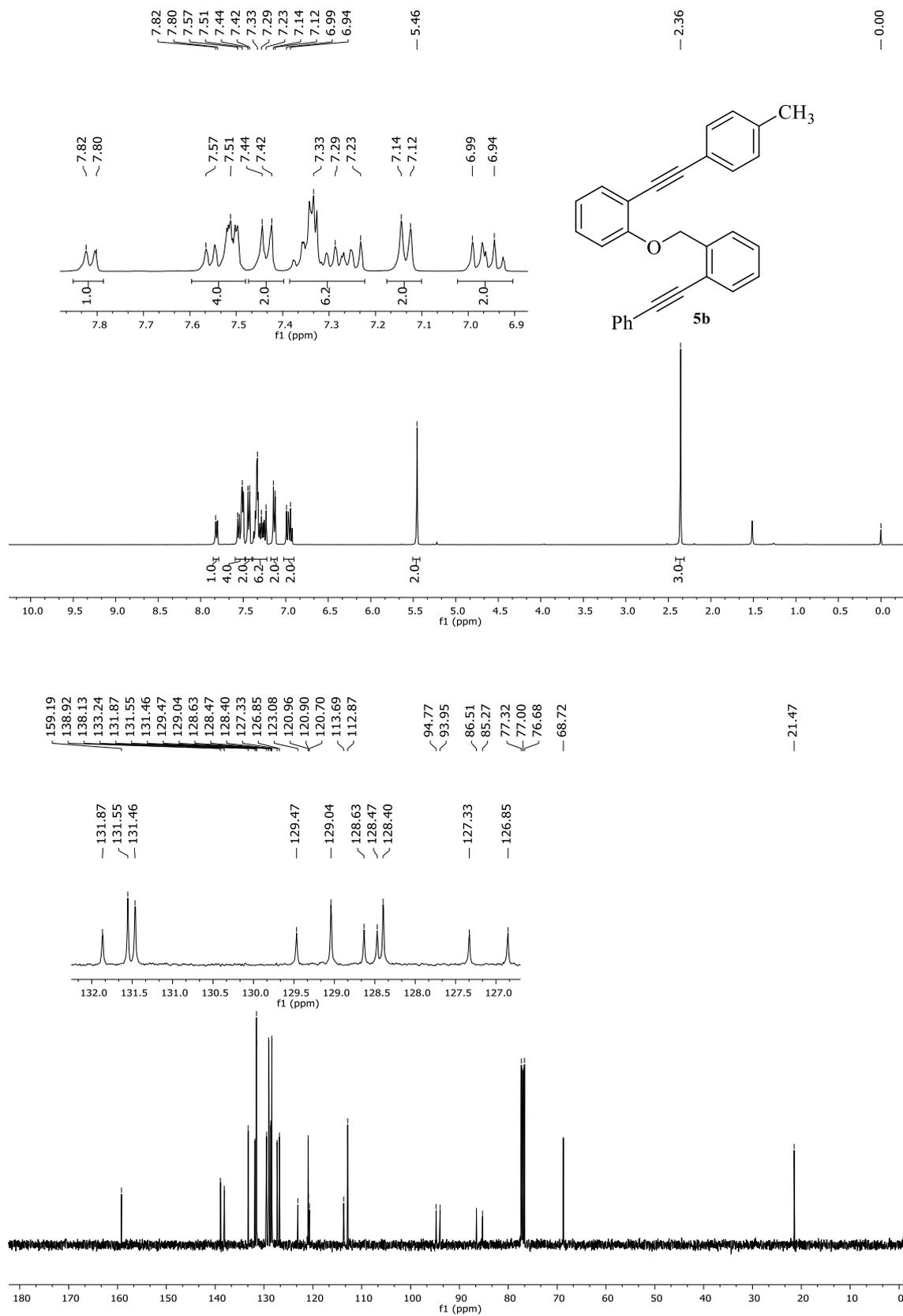


Figura 61 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5c** em CDCl_3 .

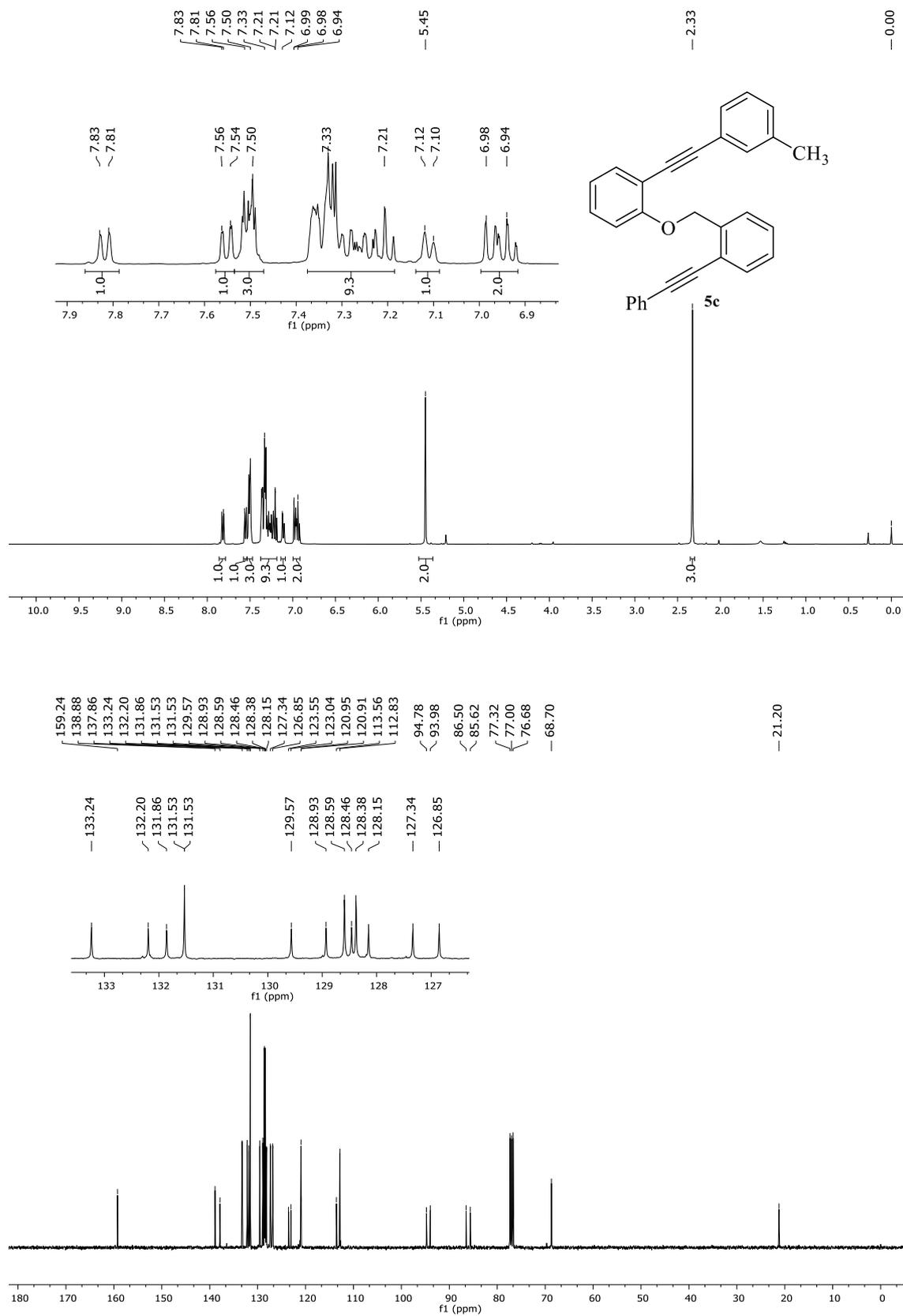


Figura 62 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5d** em CDCl_3 .

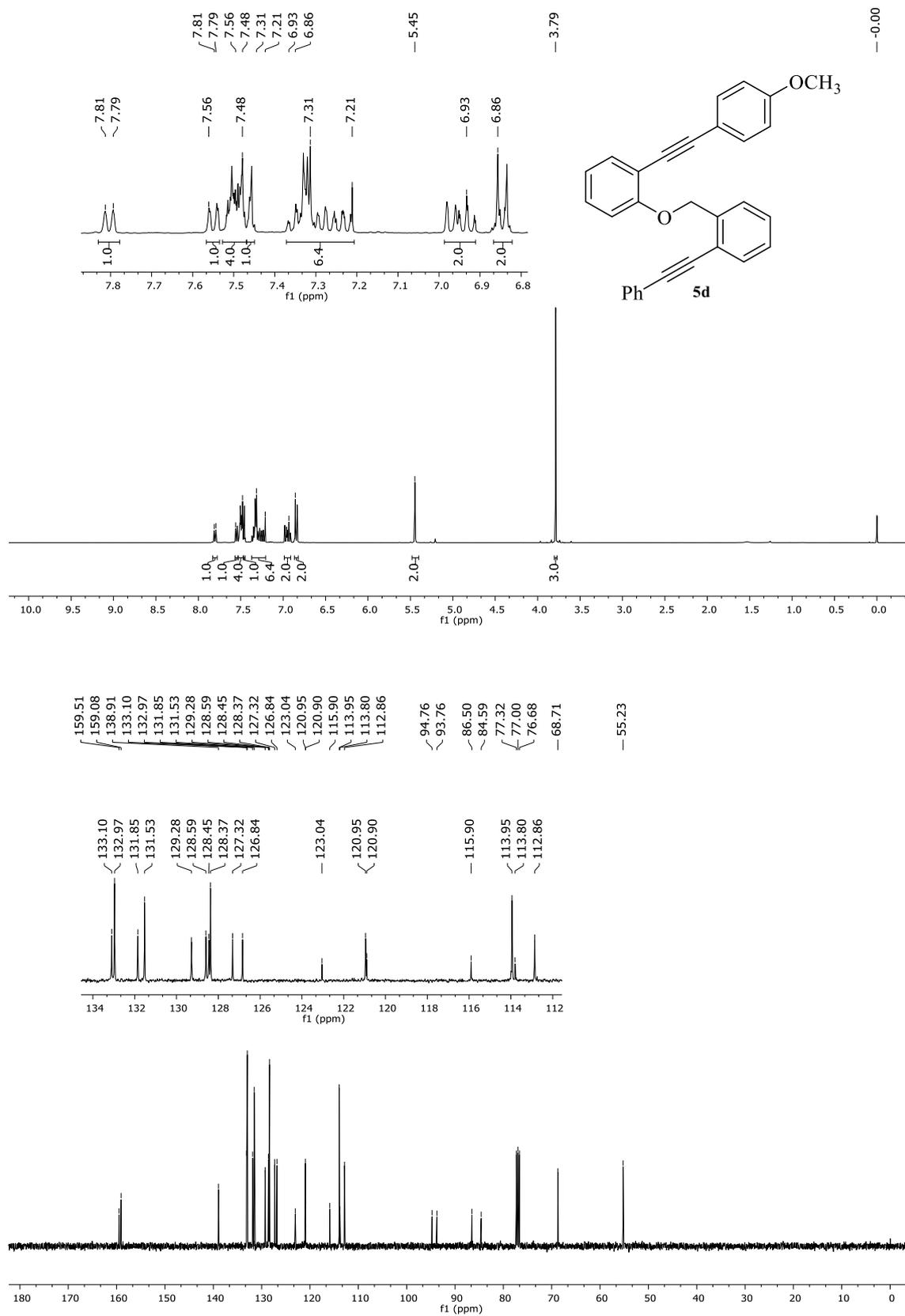


Figura 63 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5e** em CDCl_3 .

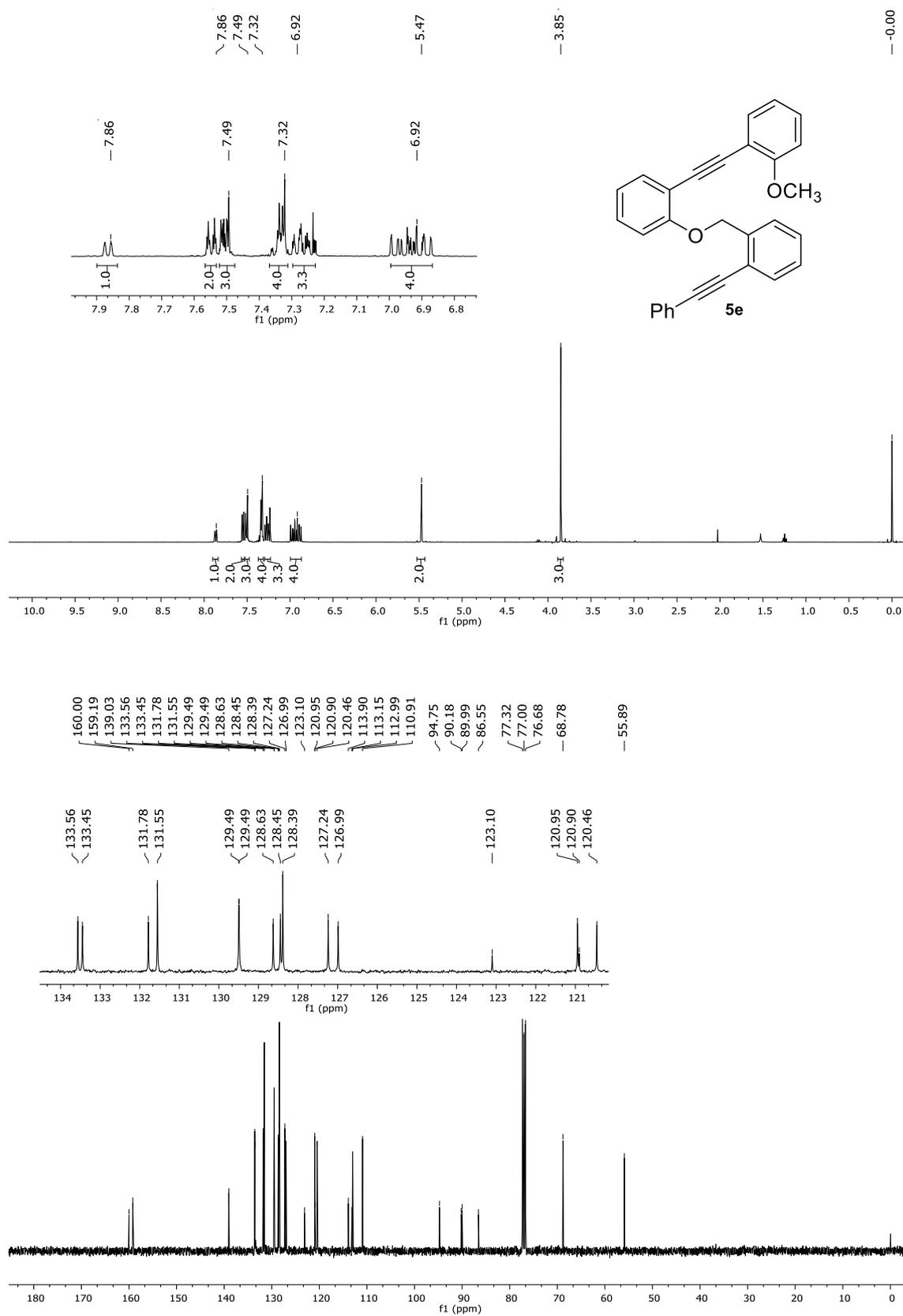


Figura 64 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5f** em CDCl_3 .

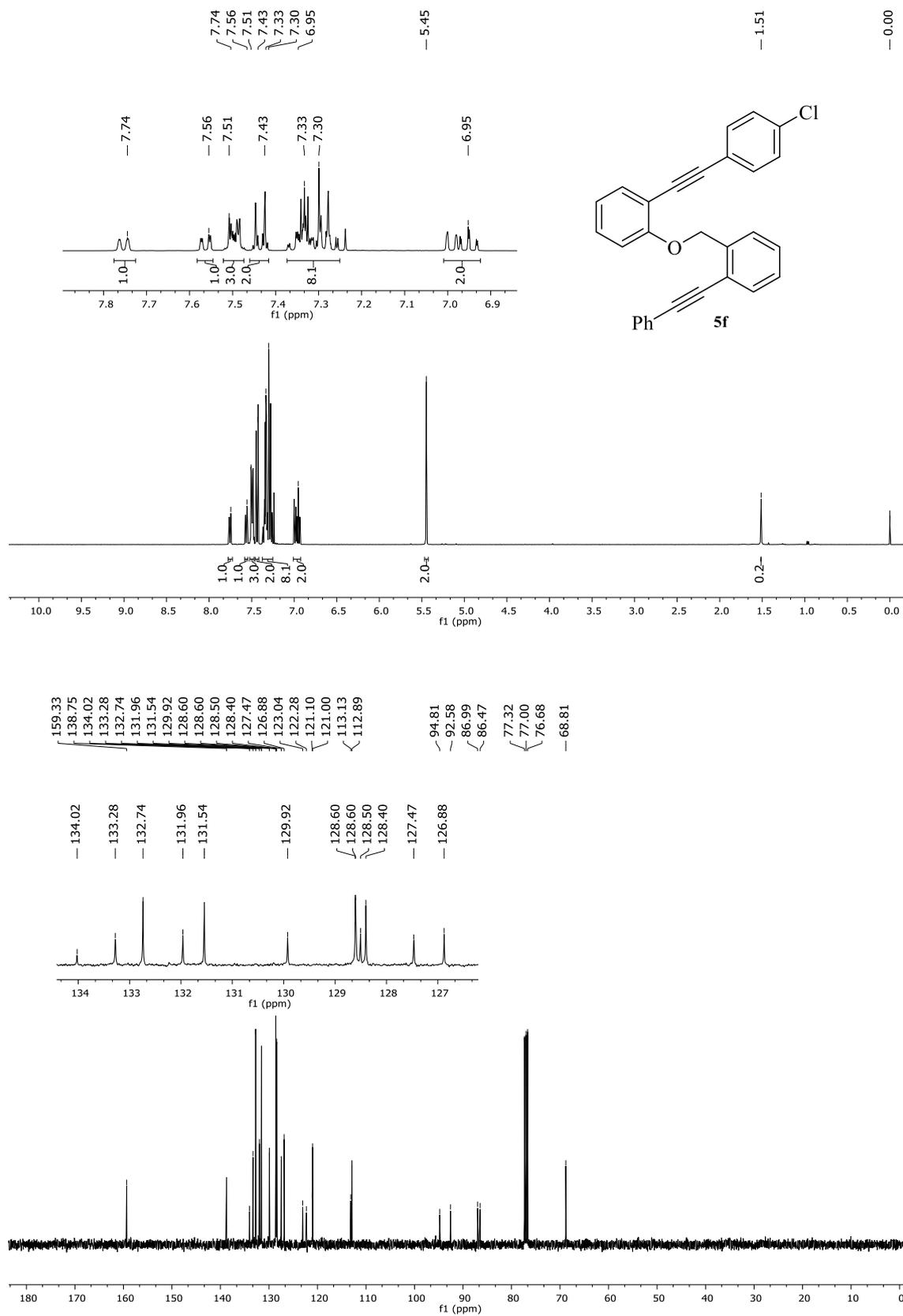


Figura 65 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5g** em CDCl_3 .

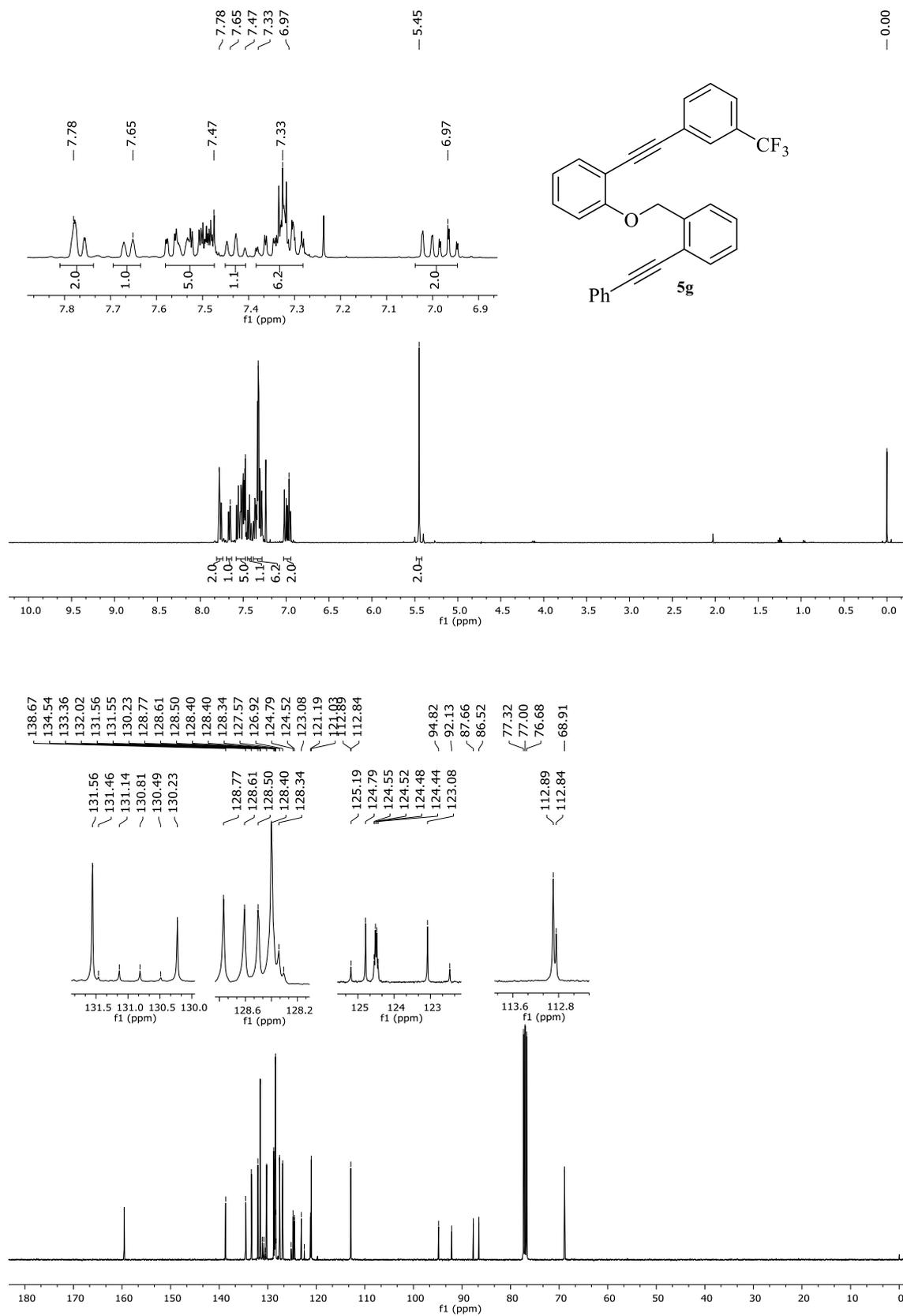


Figura 66 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5h** em CDCl_3 .

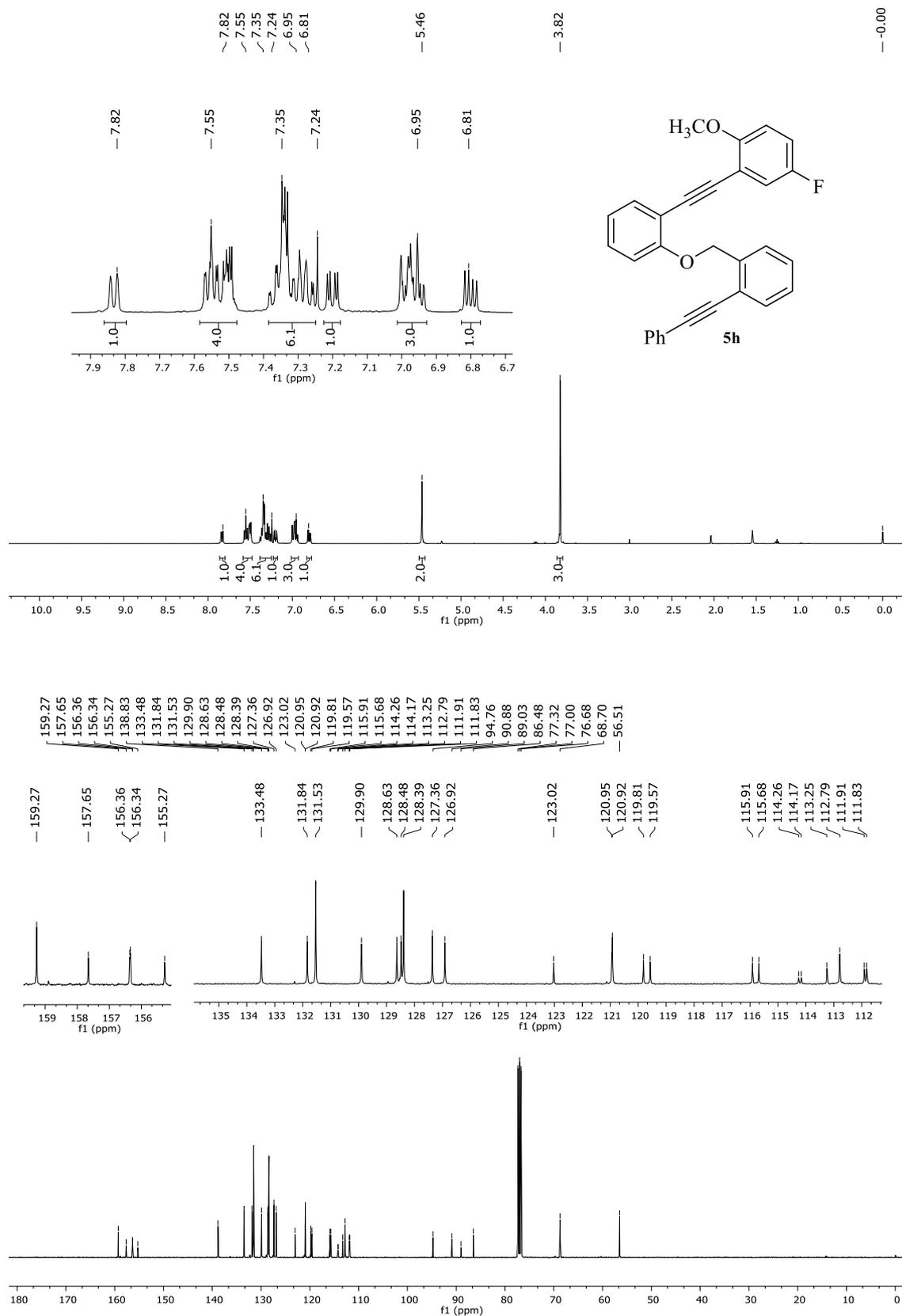


Figura 67 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5i** em CDCl_3 .

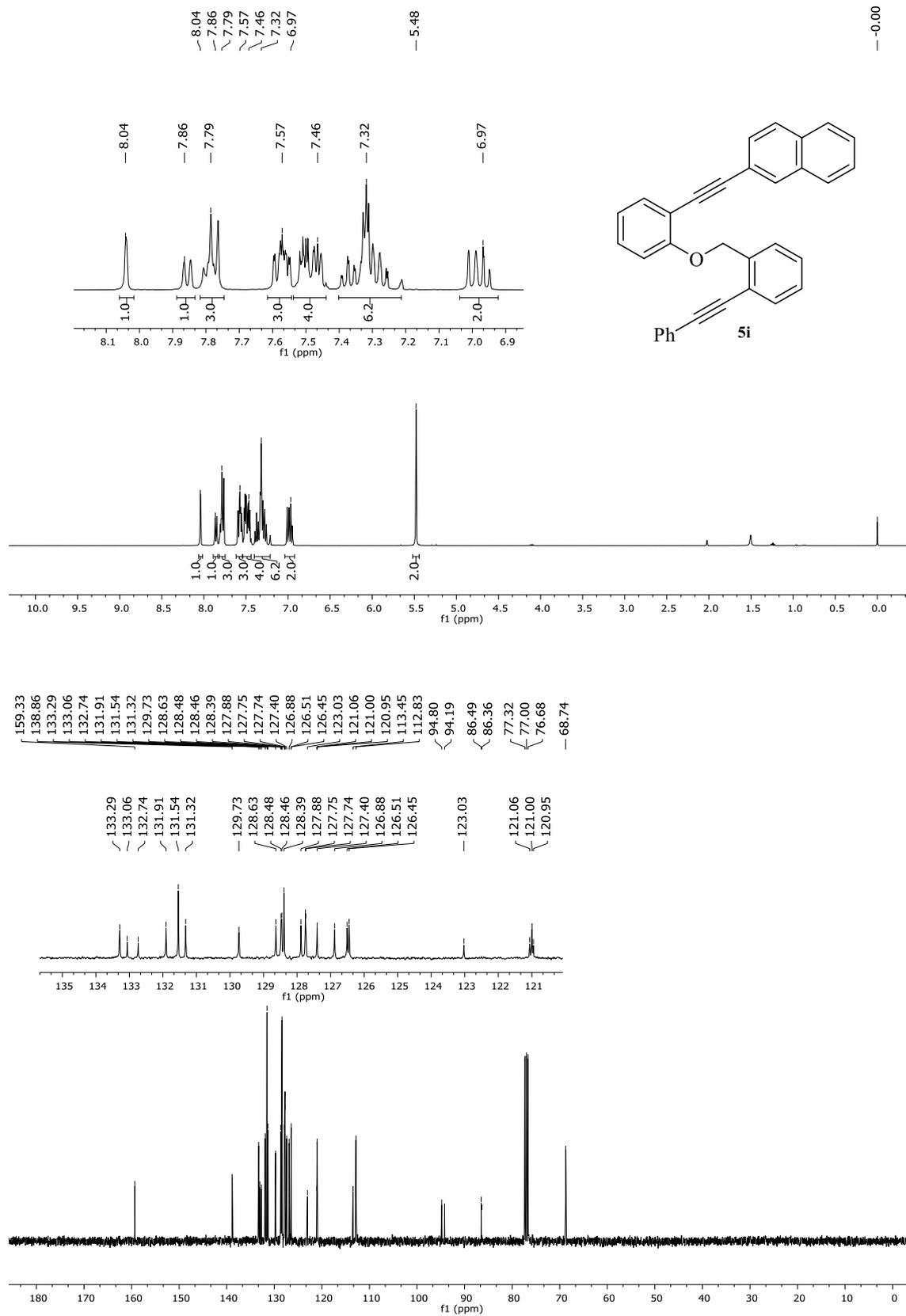


Figura 68 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **5j** em CDCl_3 .

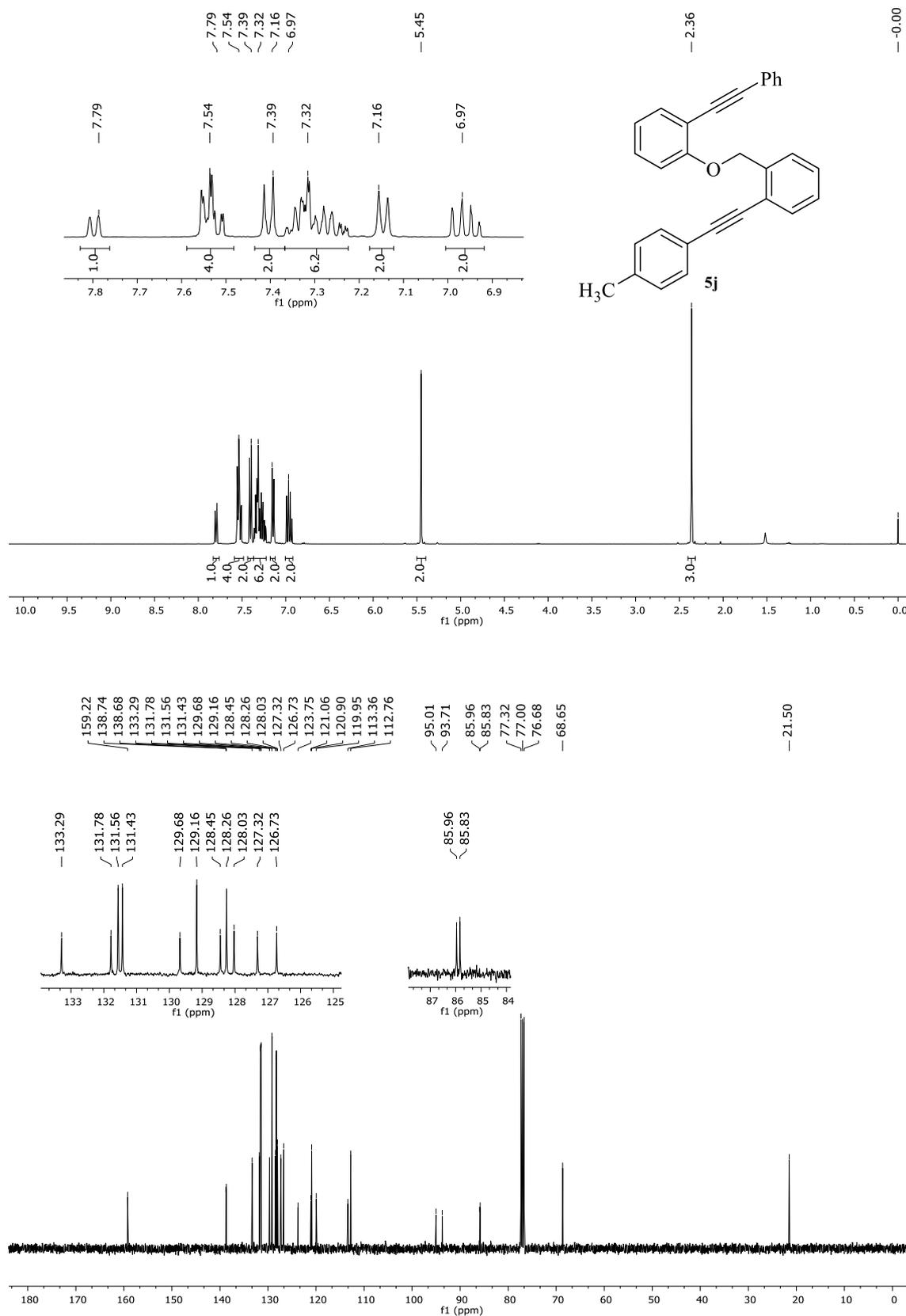


Figura 69 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5k** em CDCl_3 .

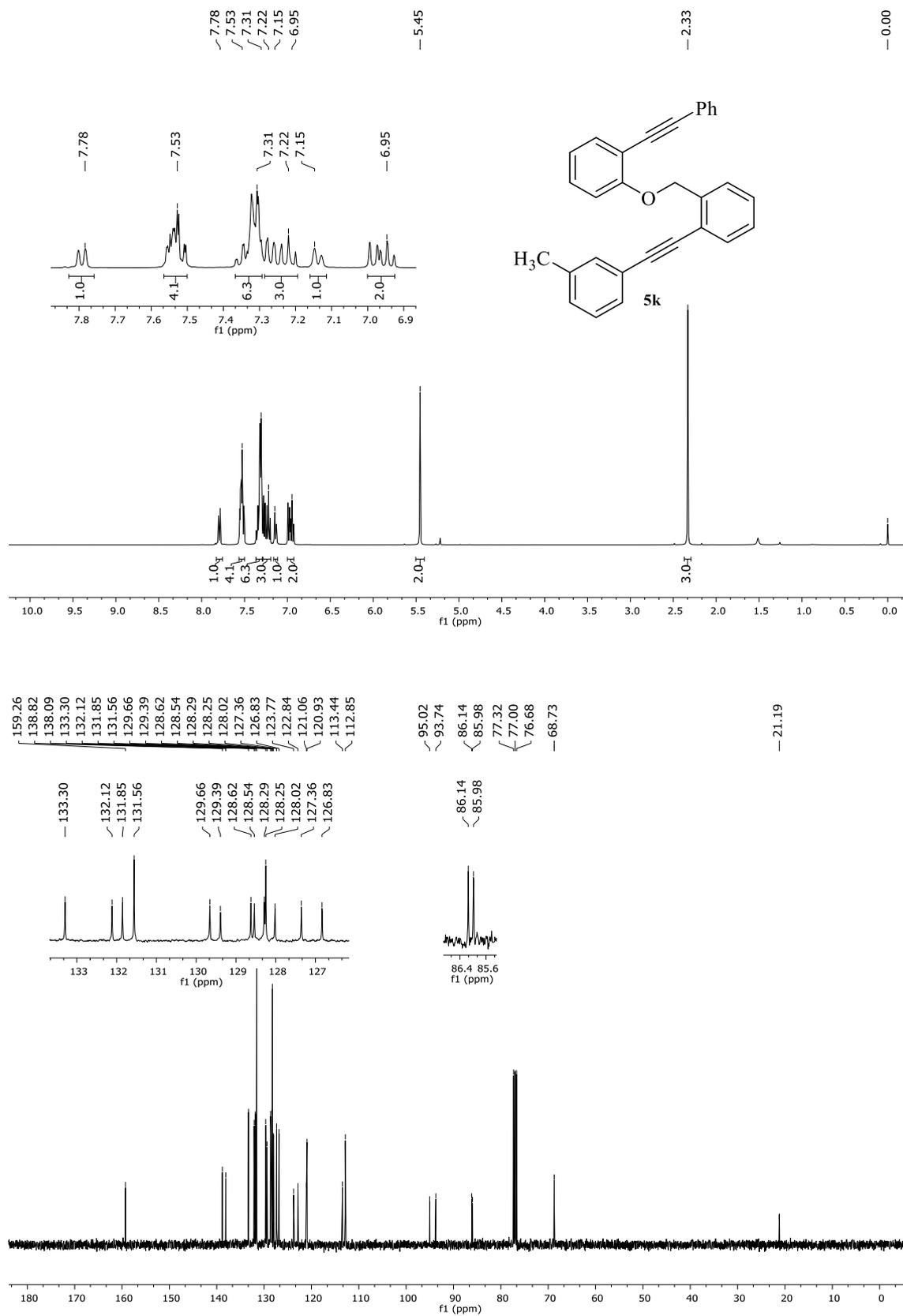


Figura 70 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **51** em CDCl_3 .

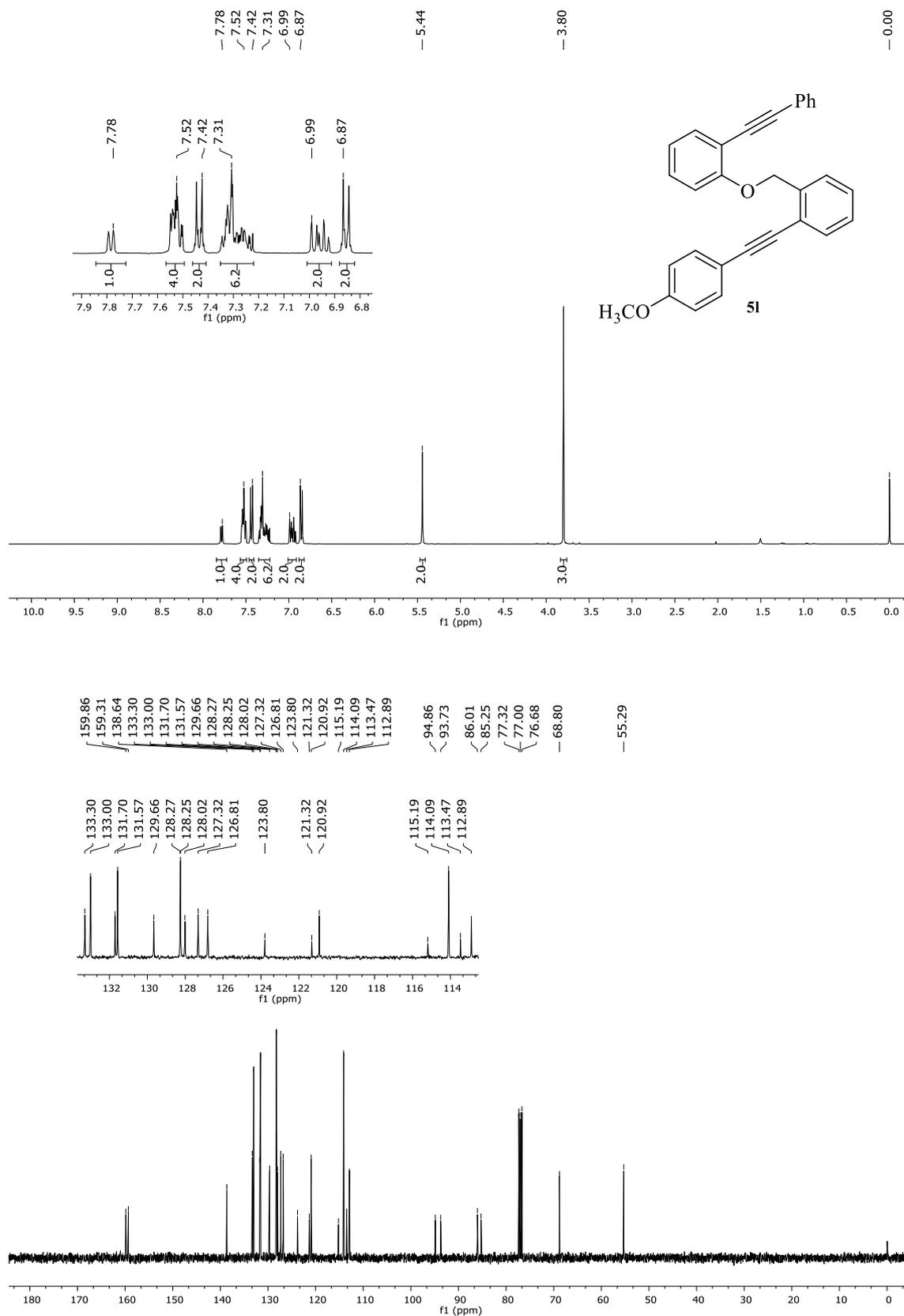


Figura 71 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **5m** em CDCl_3 .

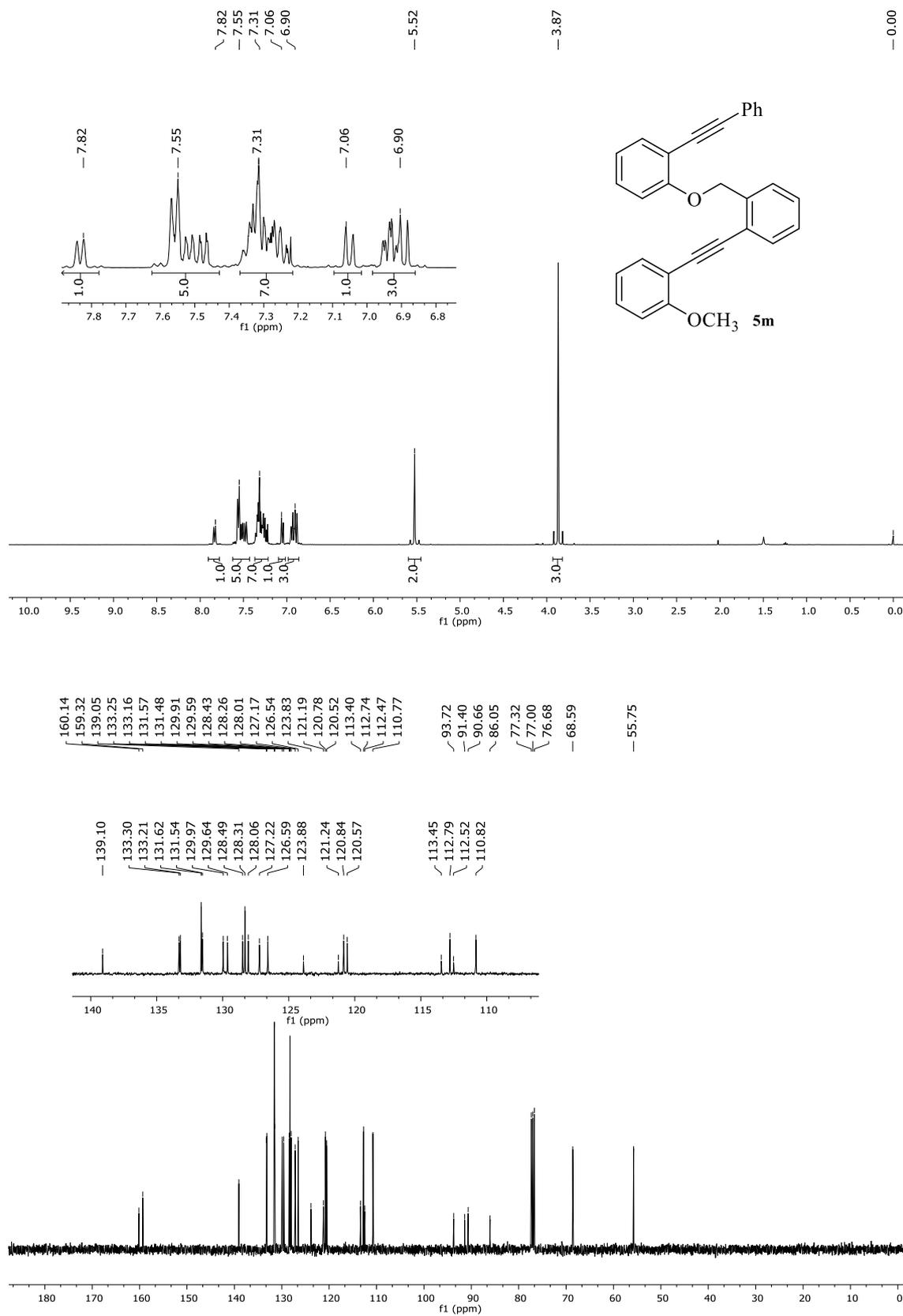


Figura 72 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **5n** em CDCl_3 .

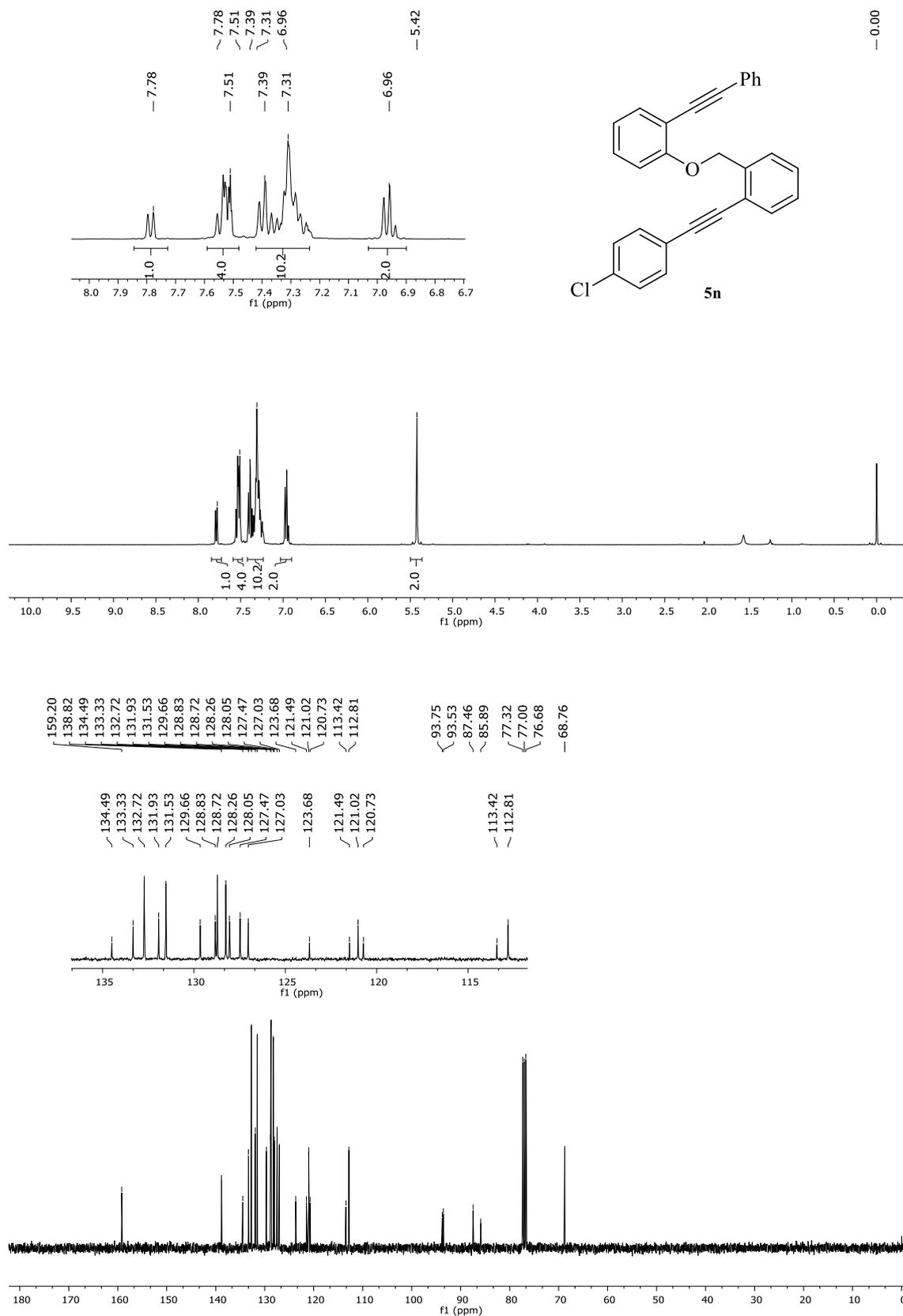


Figura 73 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **50** em CDCl_3 .

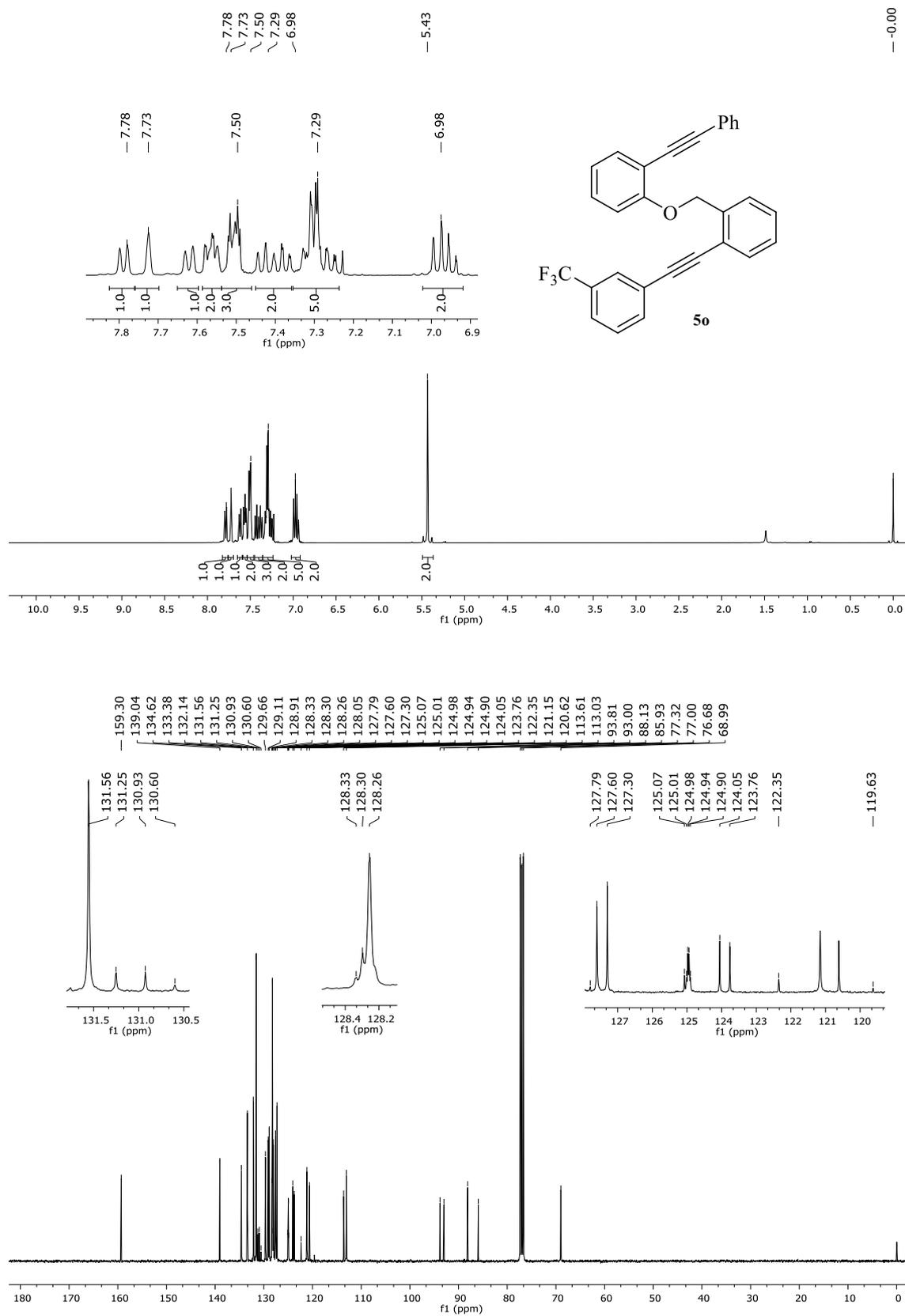


Figura 74 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **5p** em CDCl_3 .

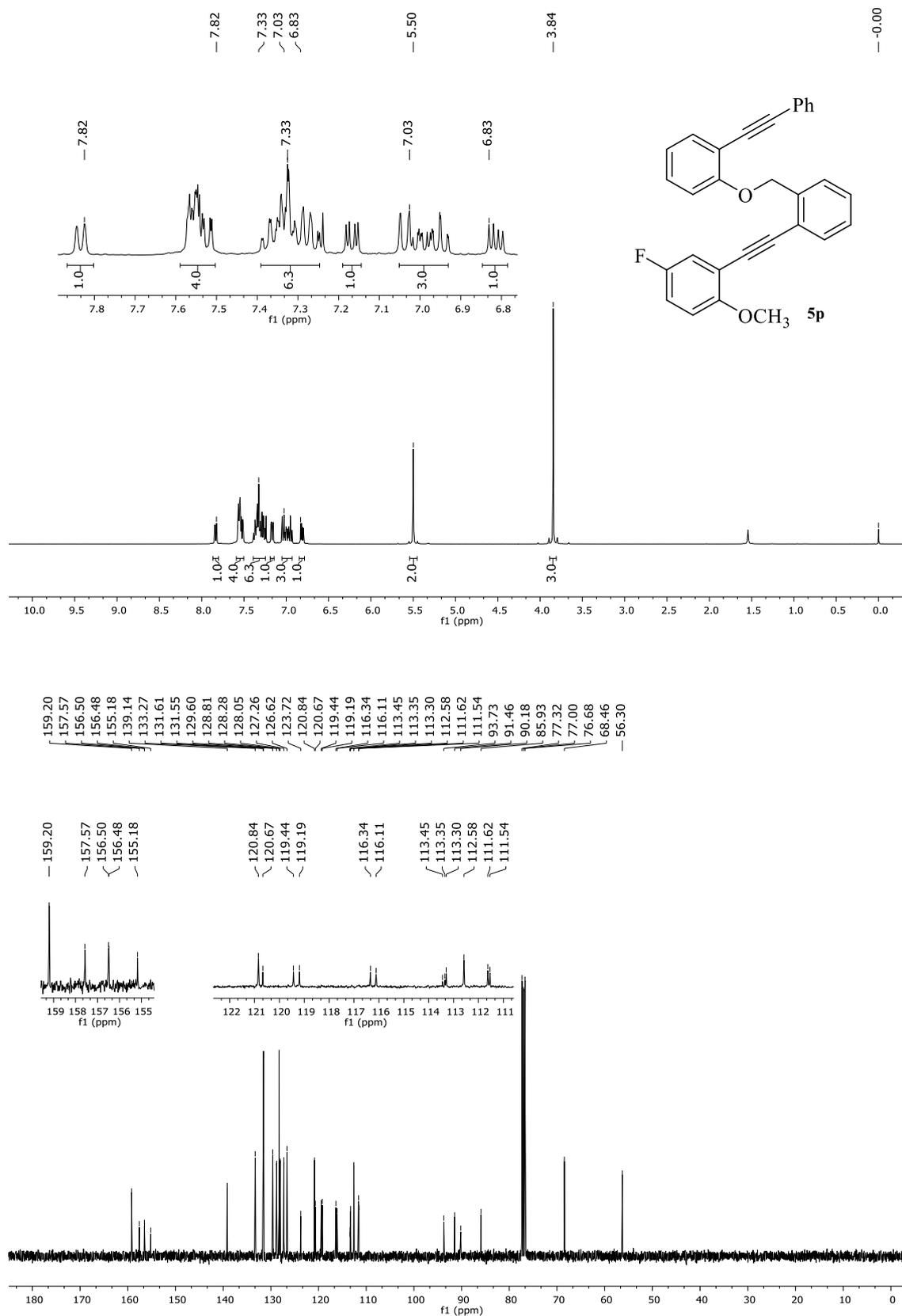


Figura 75 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5q** em CDCl_3 .

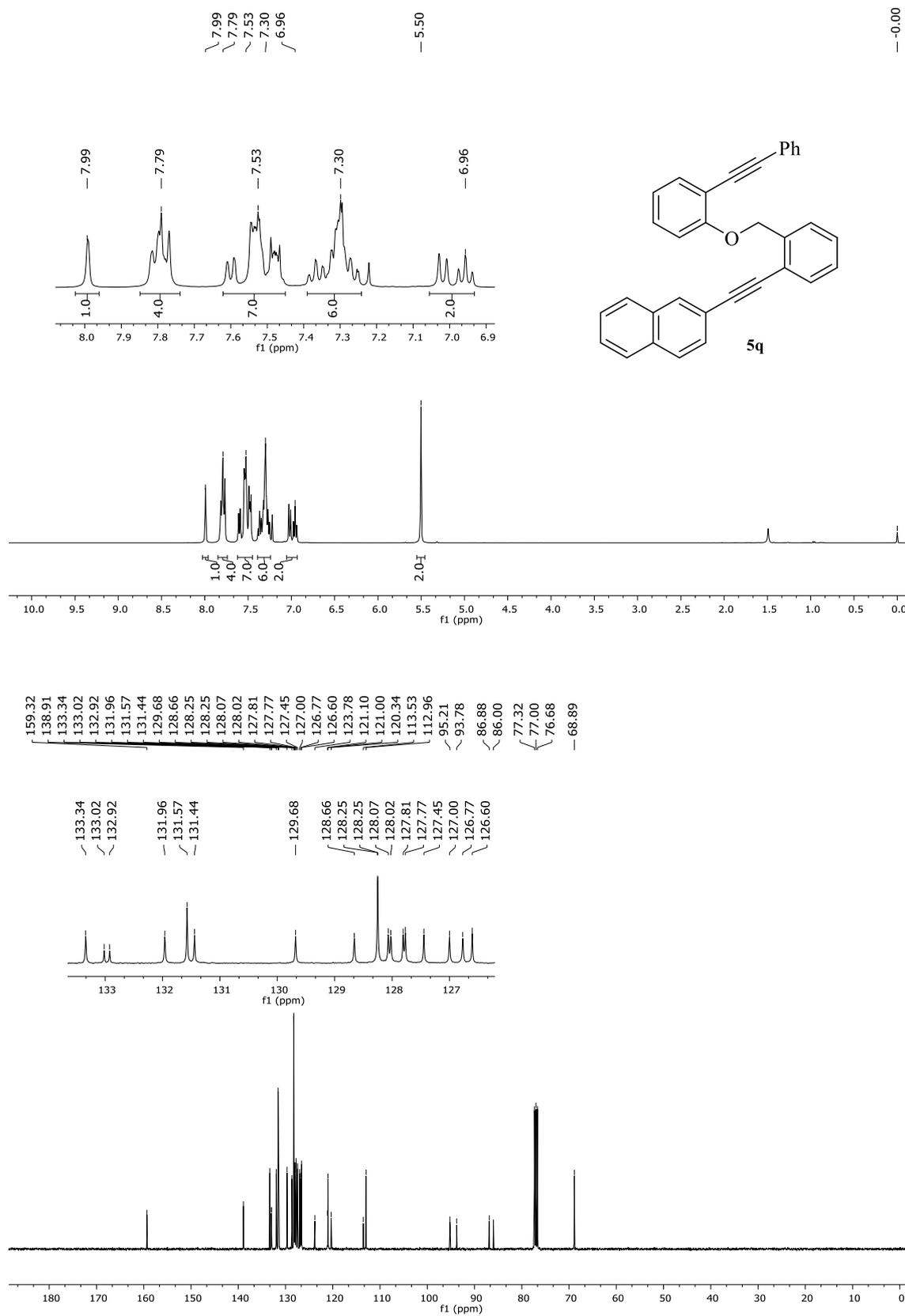


Figura 76 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5r** em CDCl_3 .

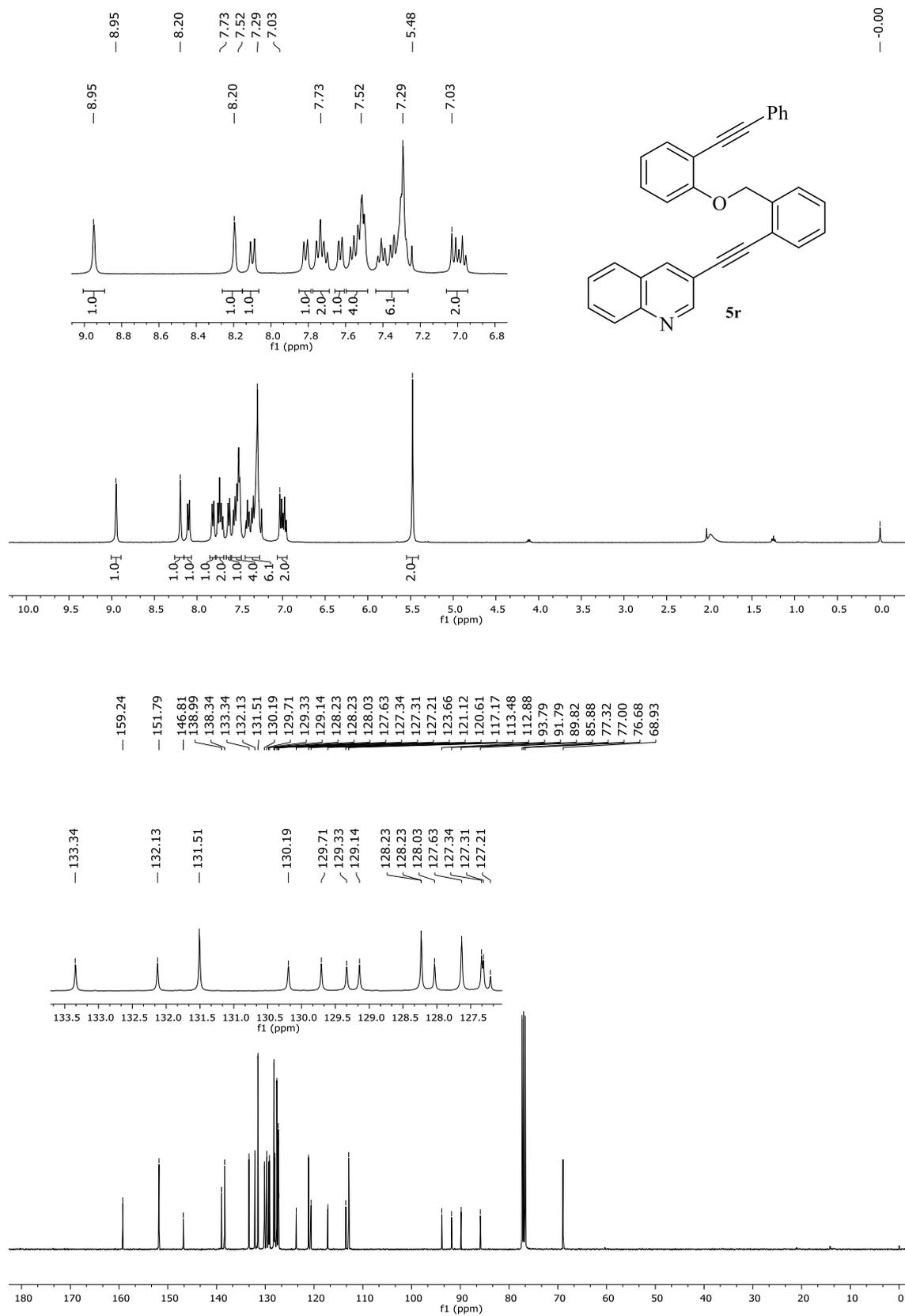


Figura 77 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5s** em CDCl_3 .

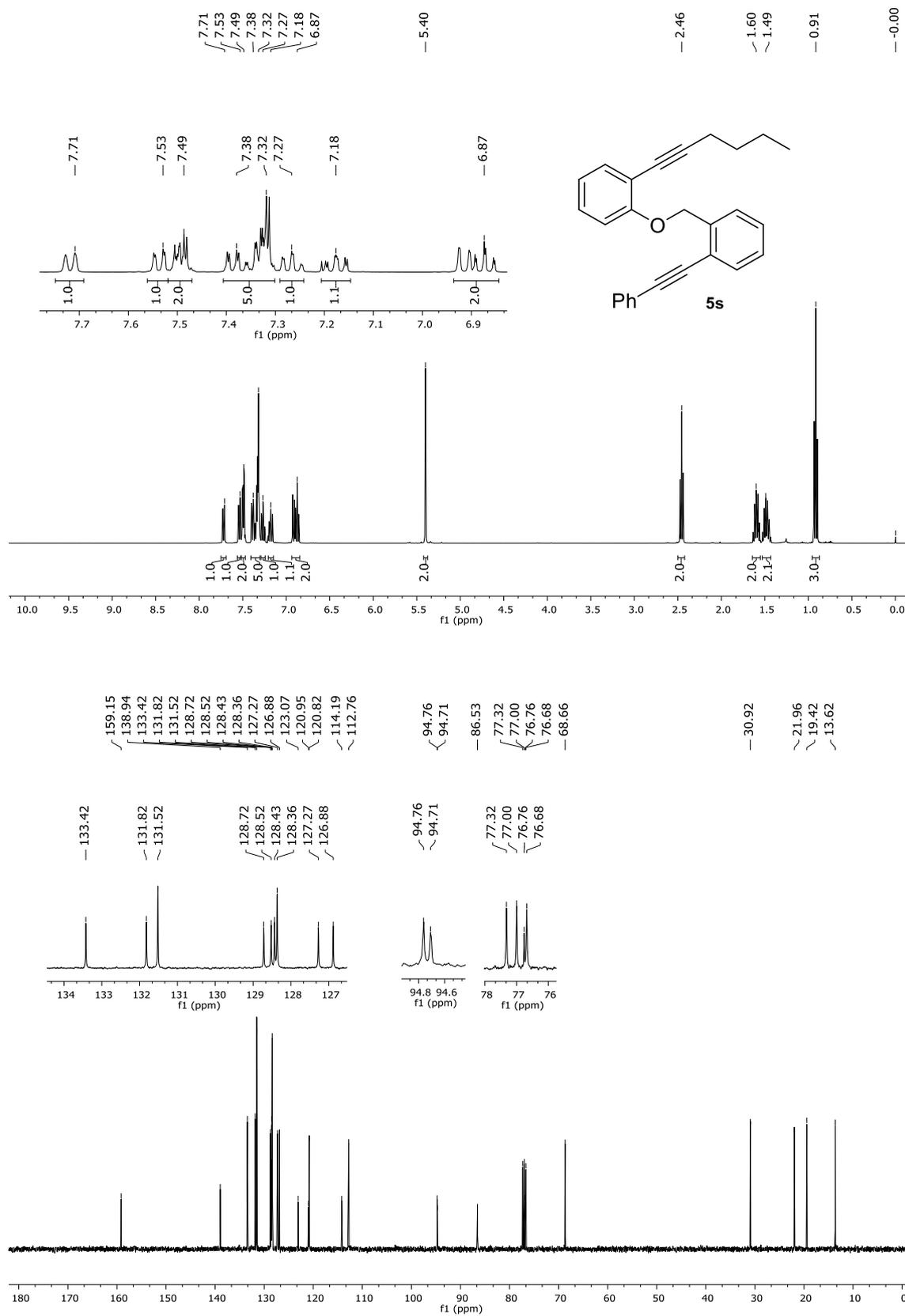


Figura 78 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5t** em CDCl_3 .

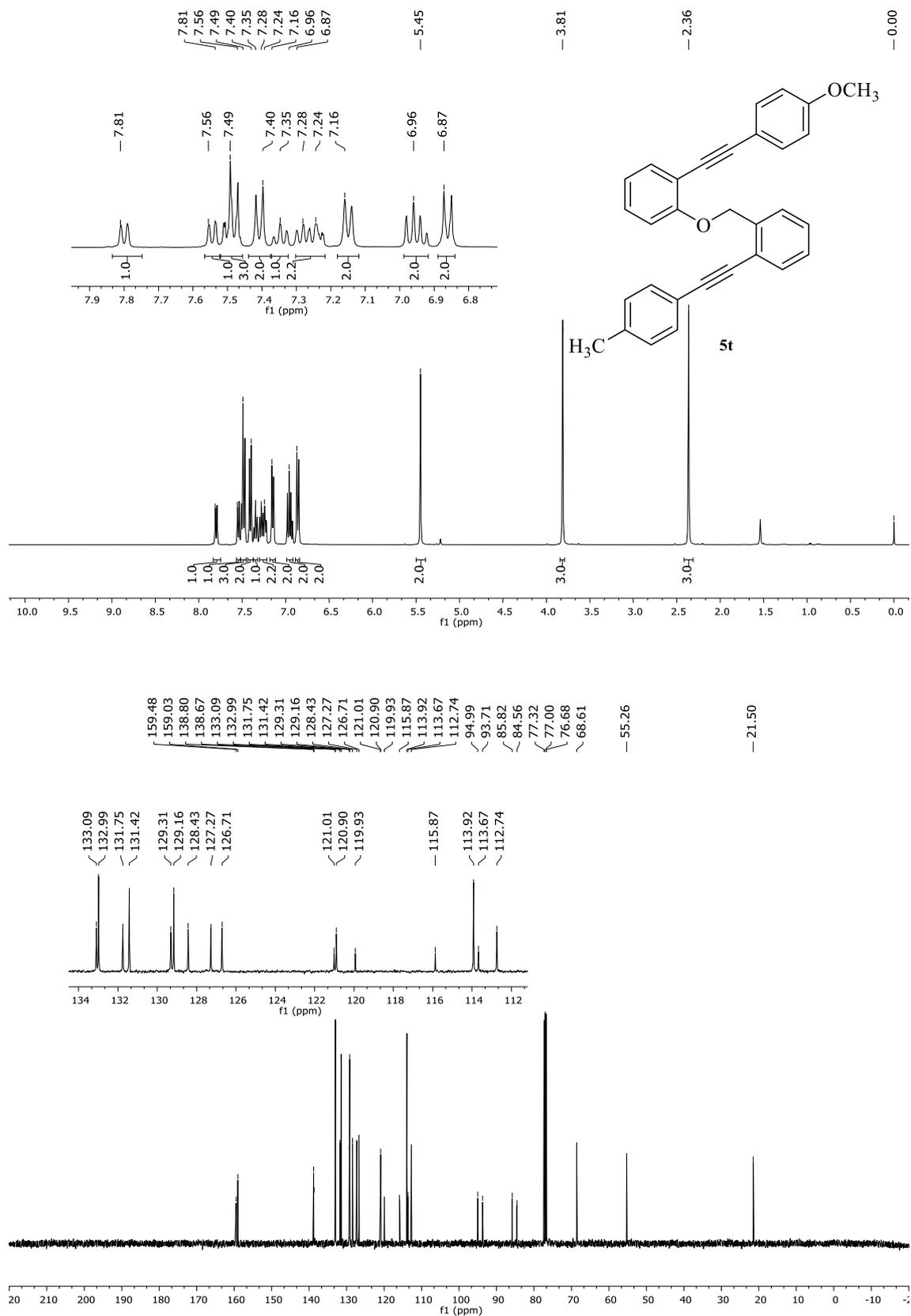


Figura 79 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5u** em CDCl_3 .

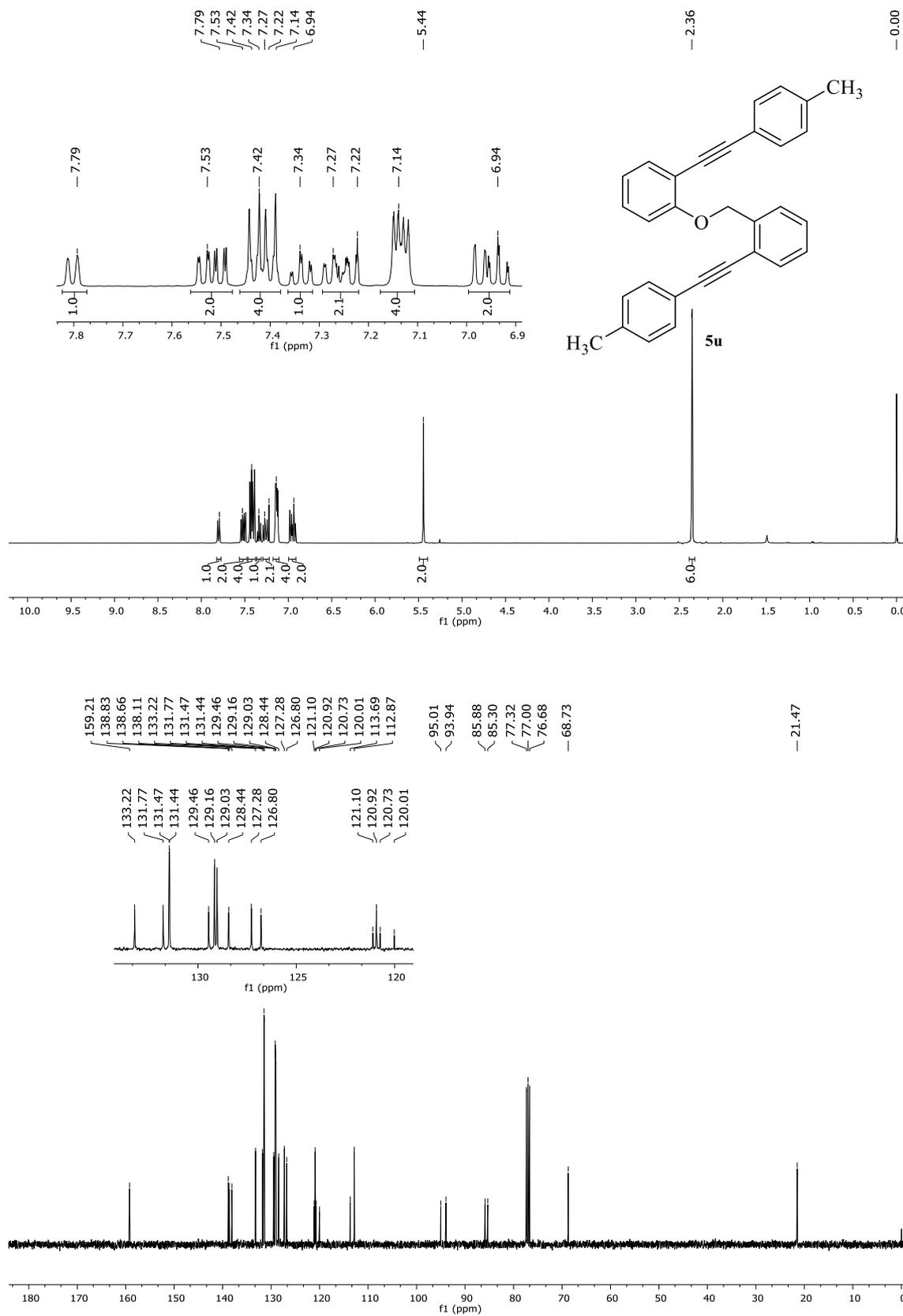


Figura 80 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5w** em CDCl_3 .

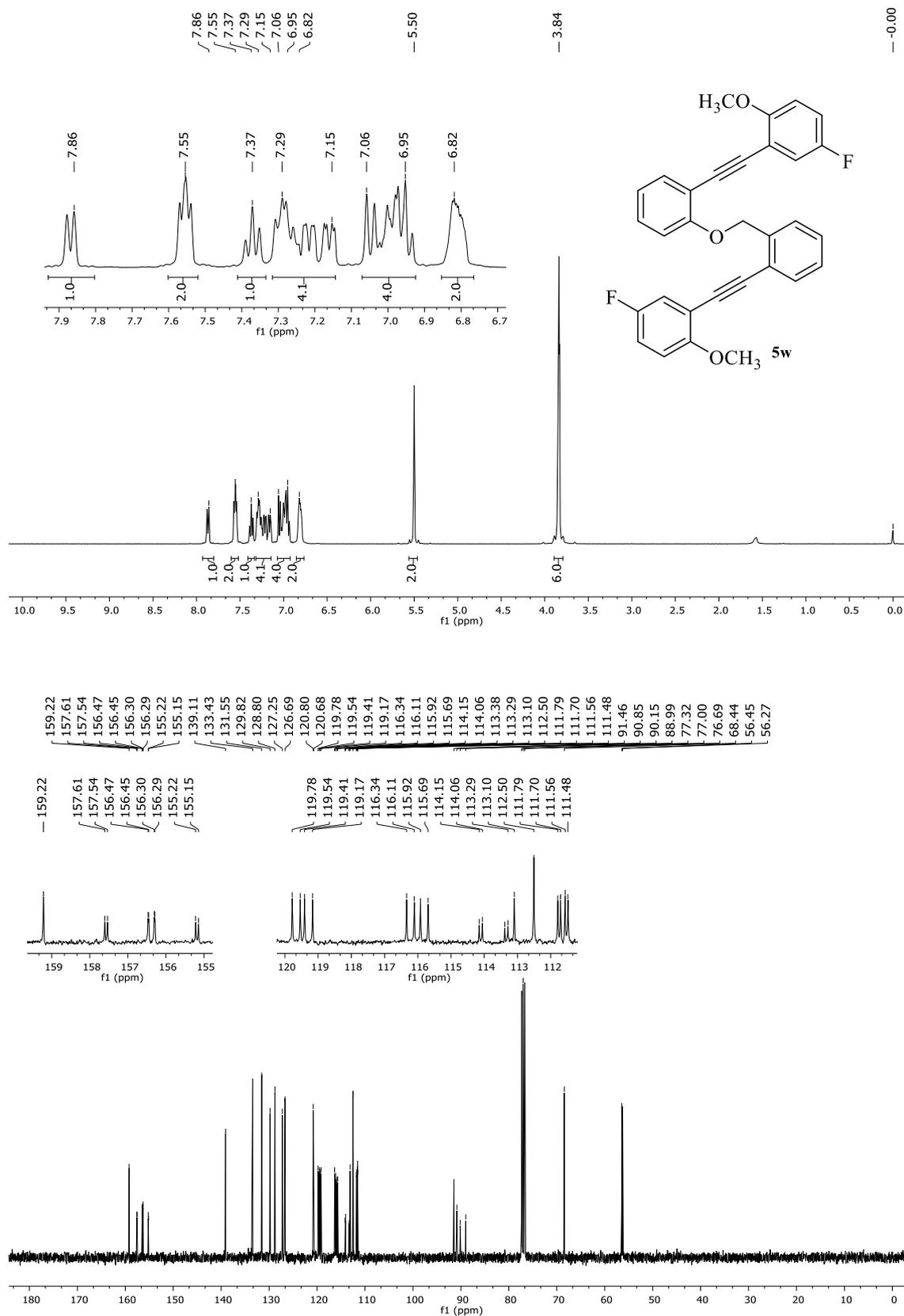


Figura 81 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **5v** em CDCl_3 .

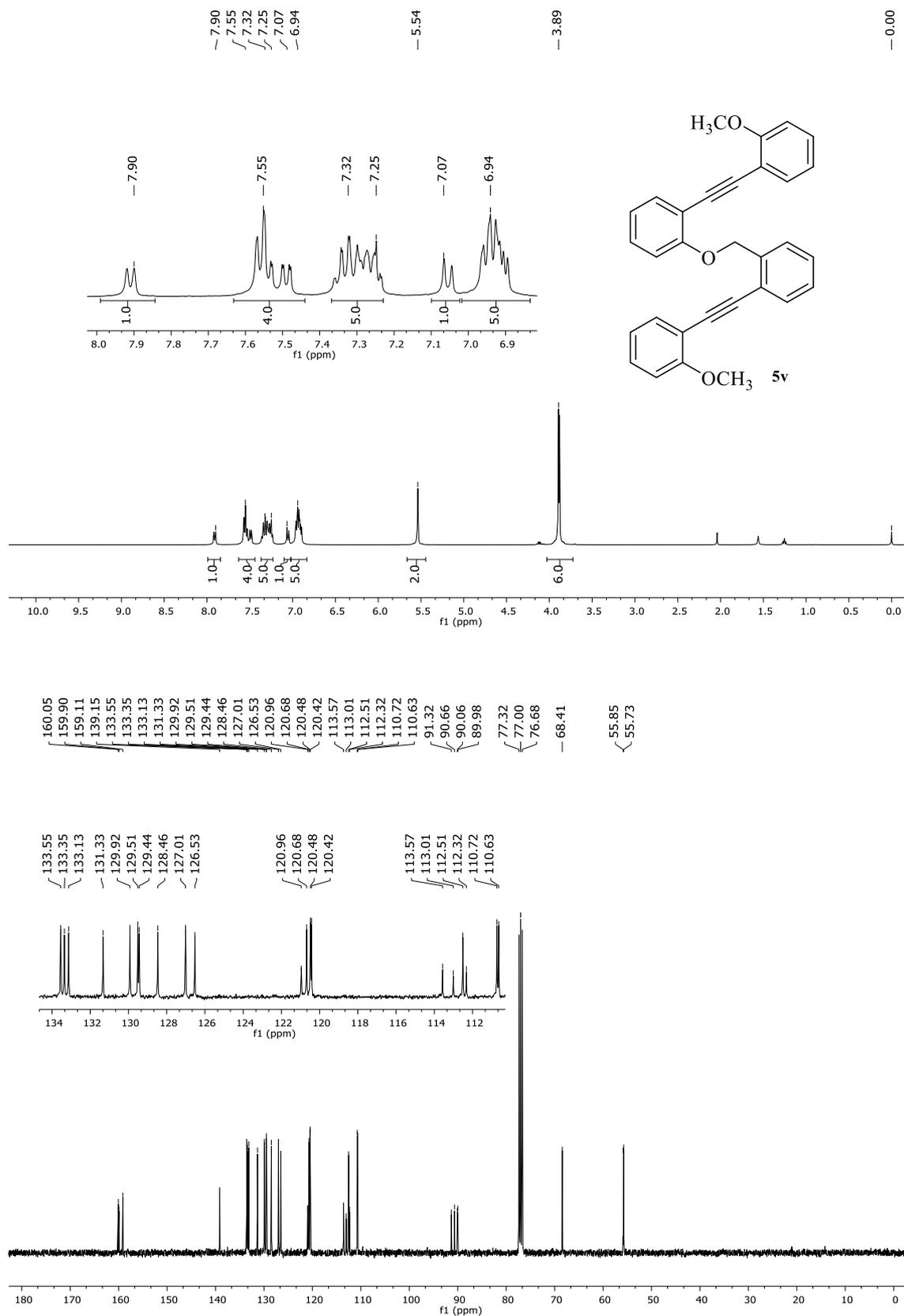


Figura 82 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5x** em CDCl_3 .

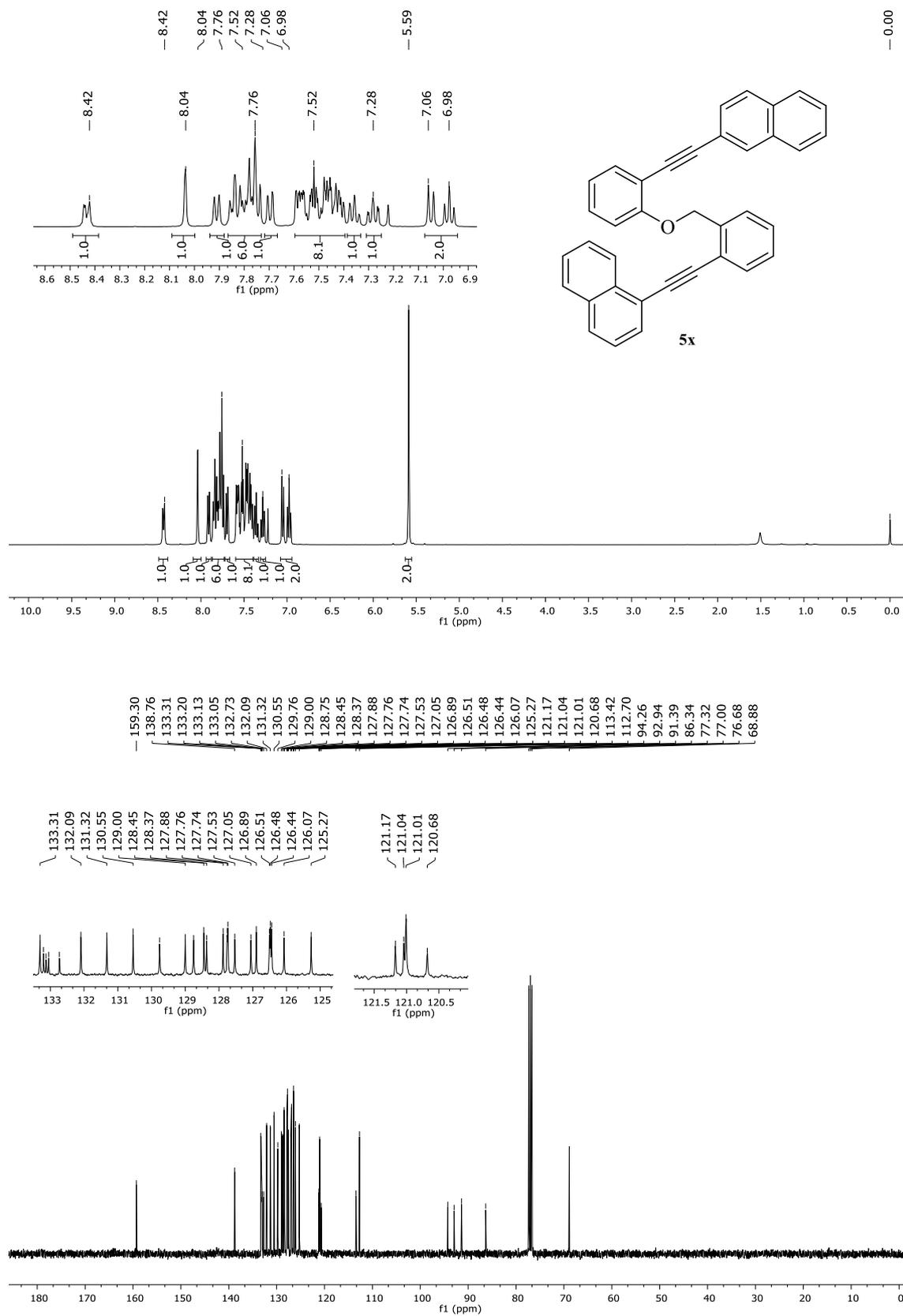


Figura 83 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **5y** em CDCl_3 .

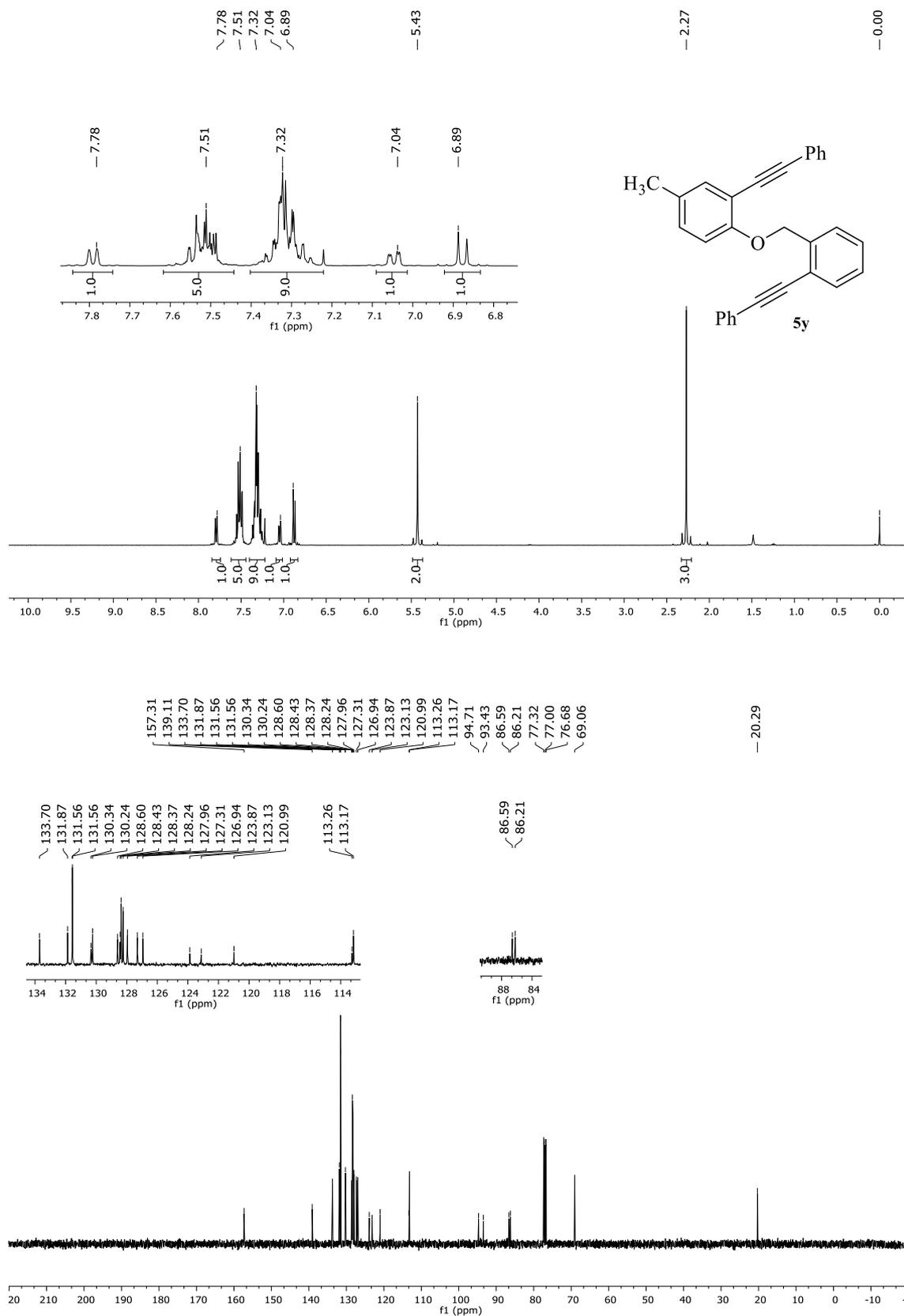


Figura 84 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6a** em CDCl_3 .

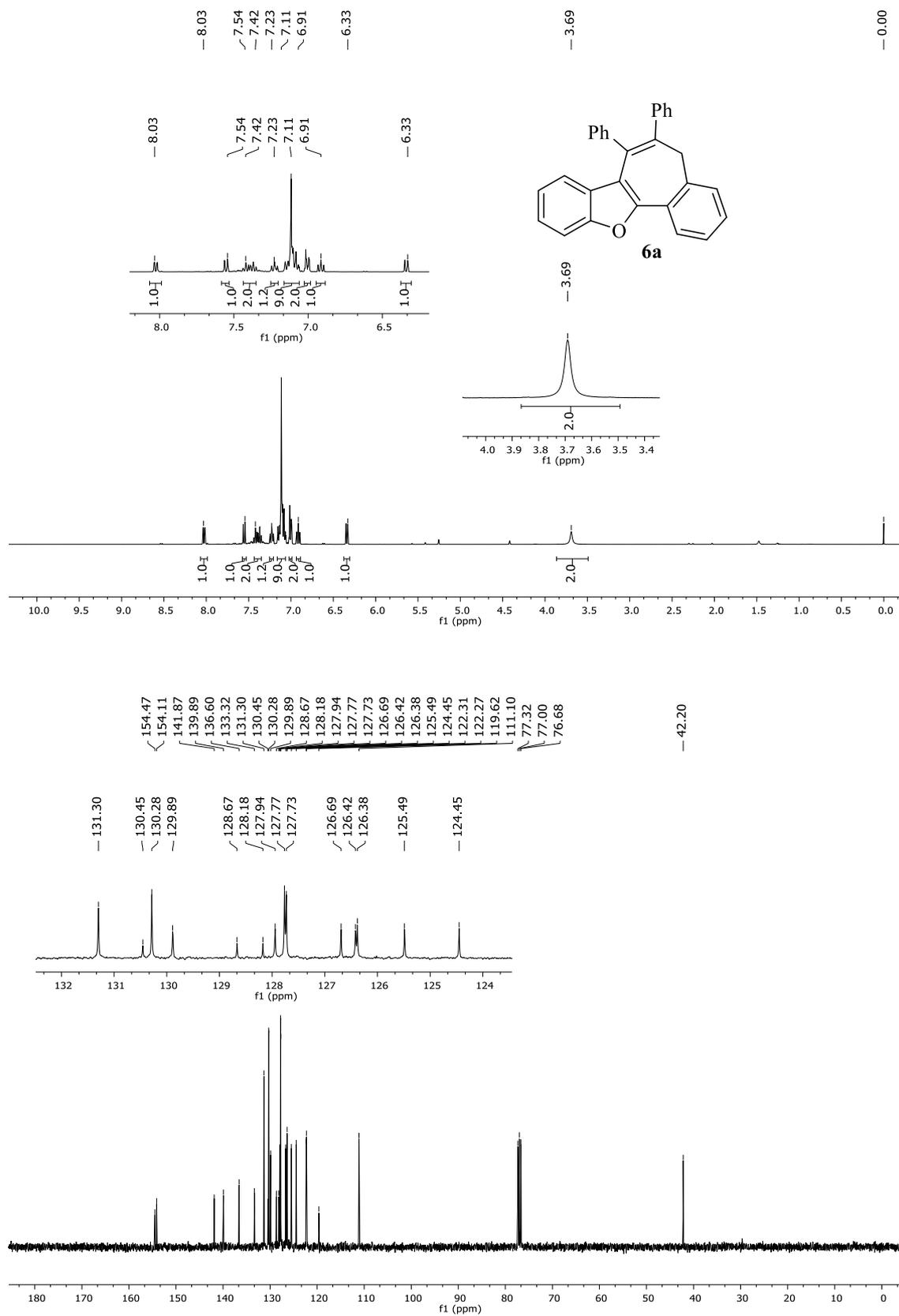


Figura 85 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **6b** em CDCl_3 .

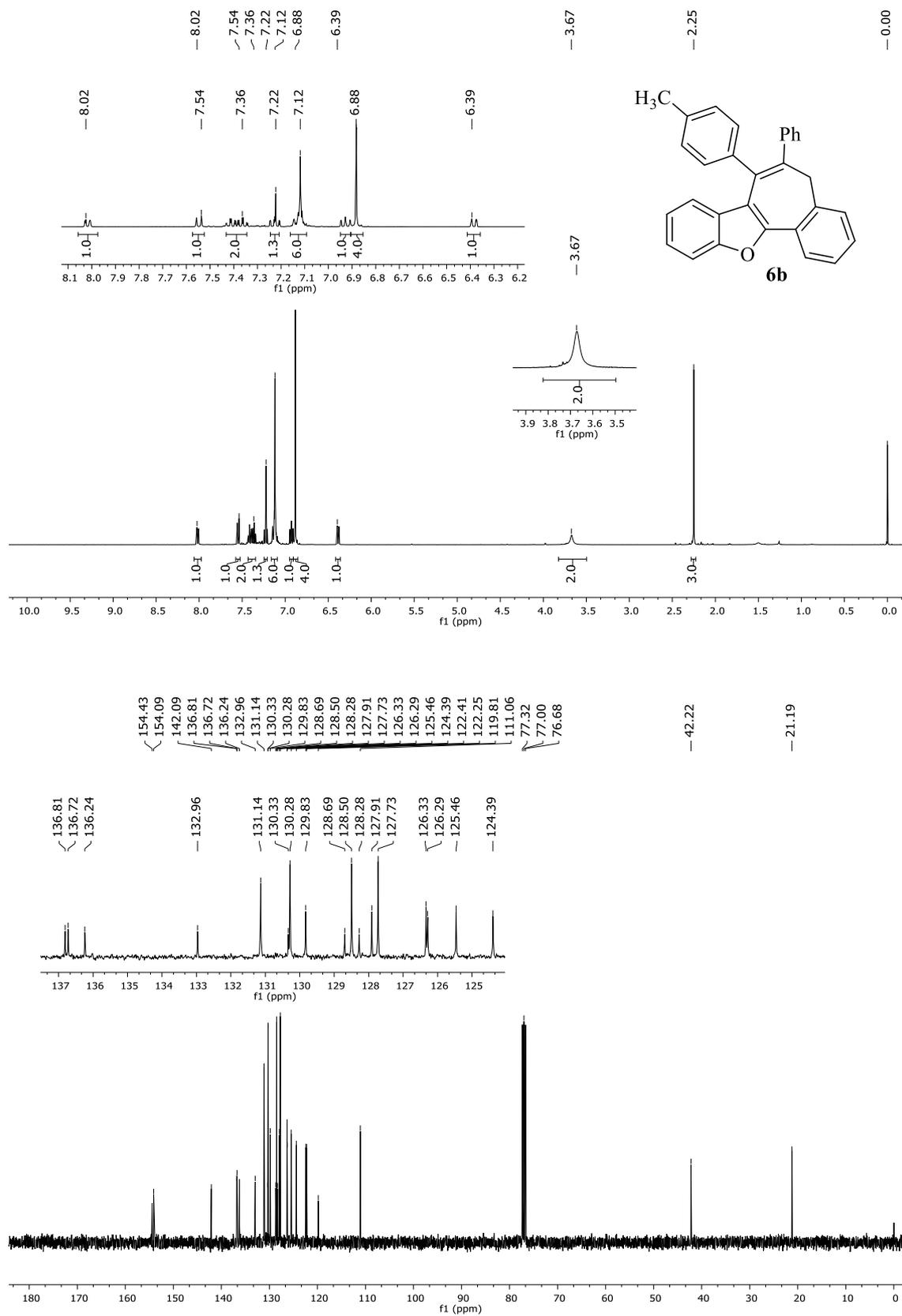


Figura 86 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6c** em CDCl_3 .

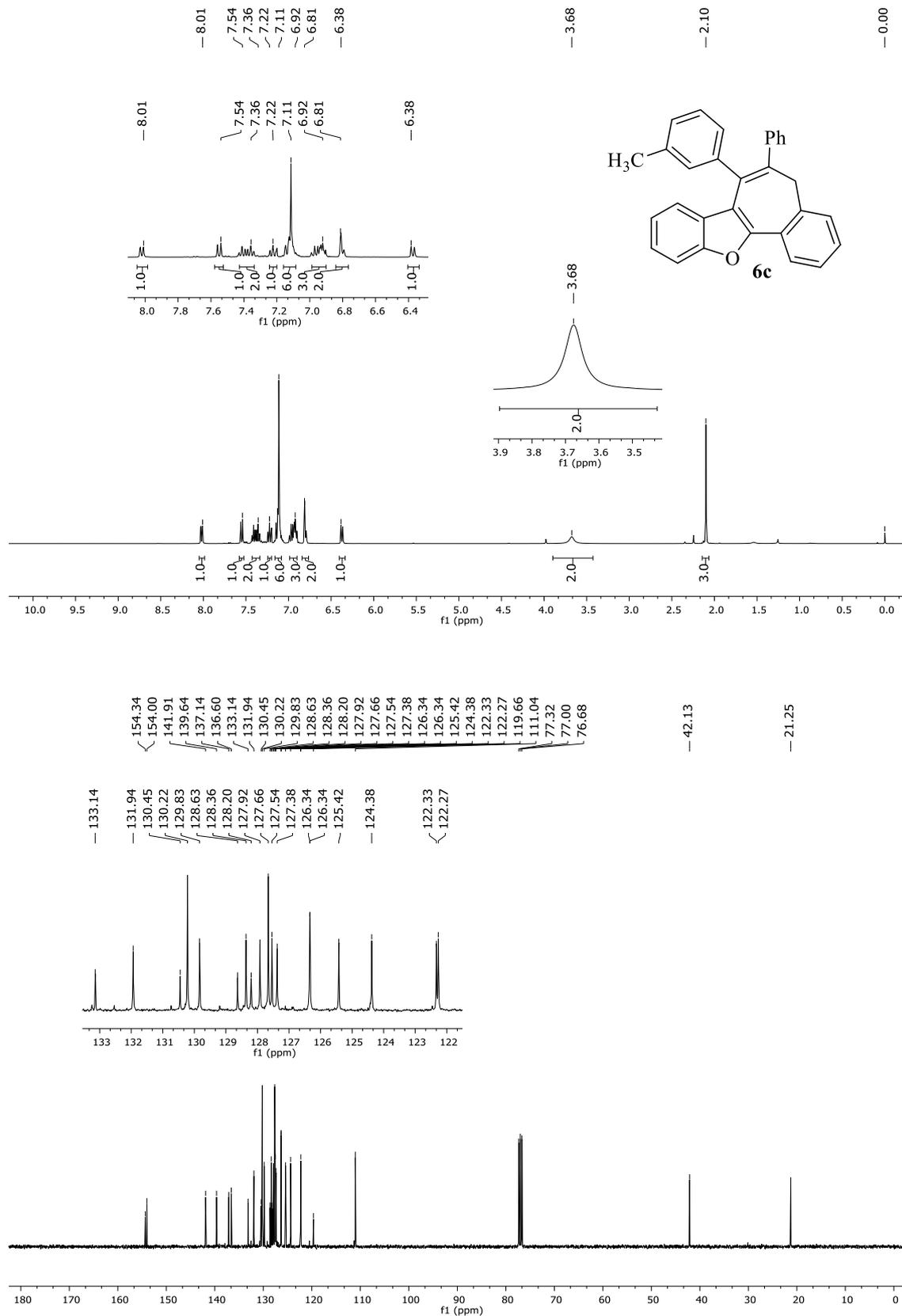


Figura 87 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2d** em CDCl_3 .

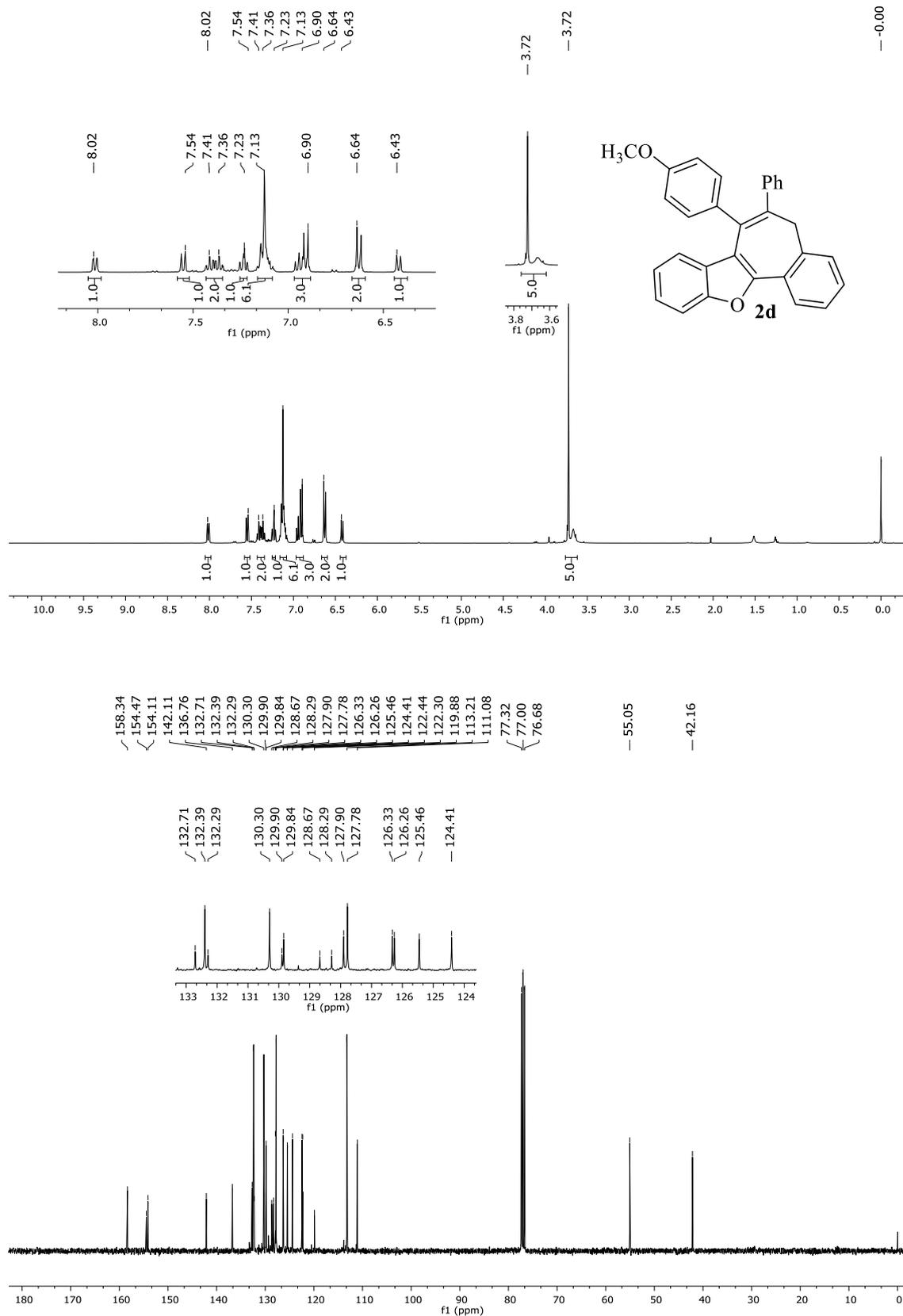


Figura 88 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6e** em CDCl_3 .

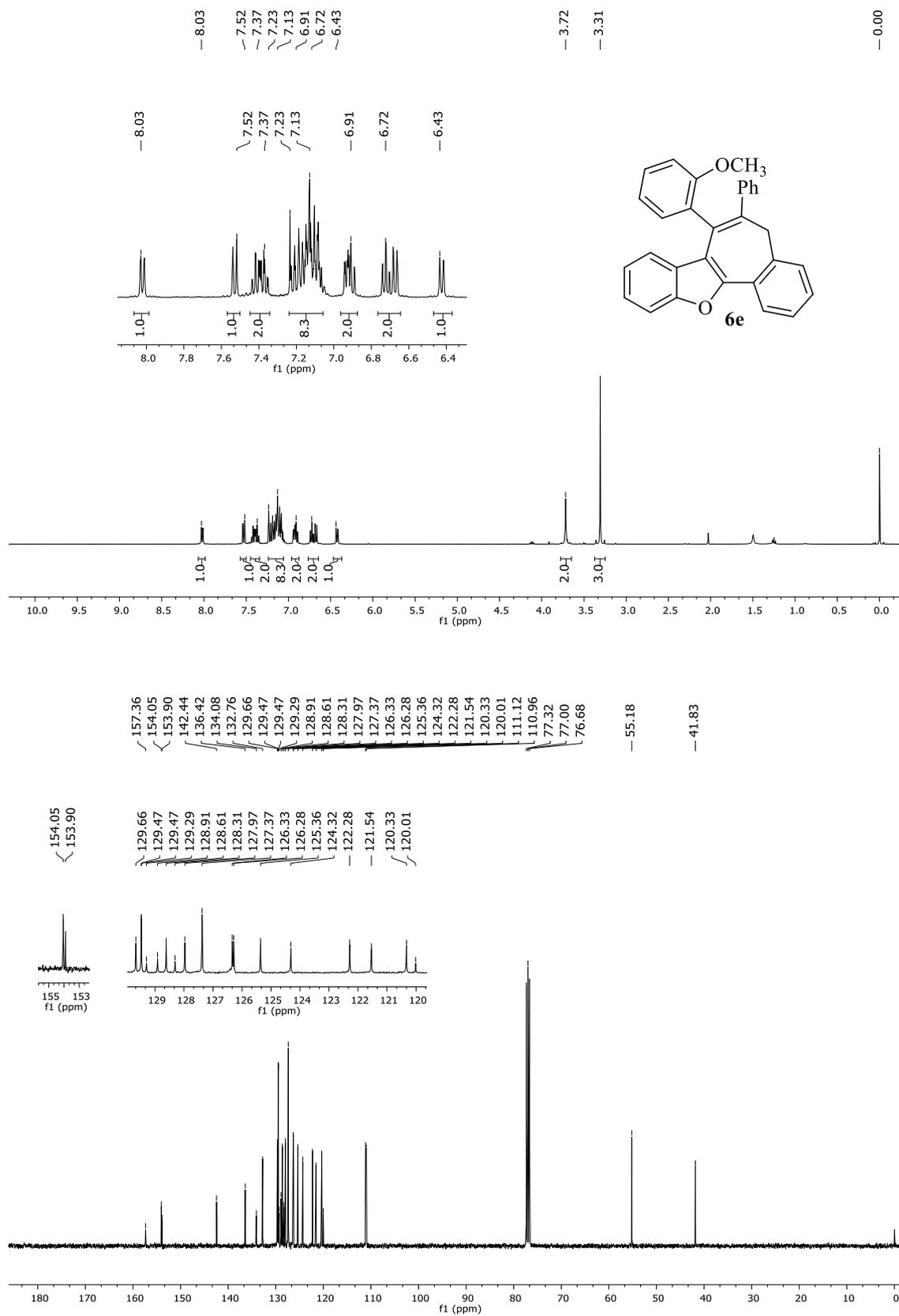


Figura 89 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6f** em CDCl_3 .

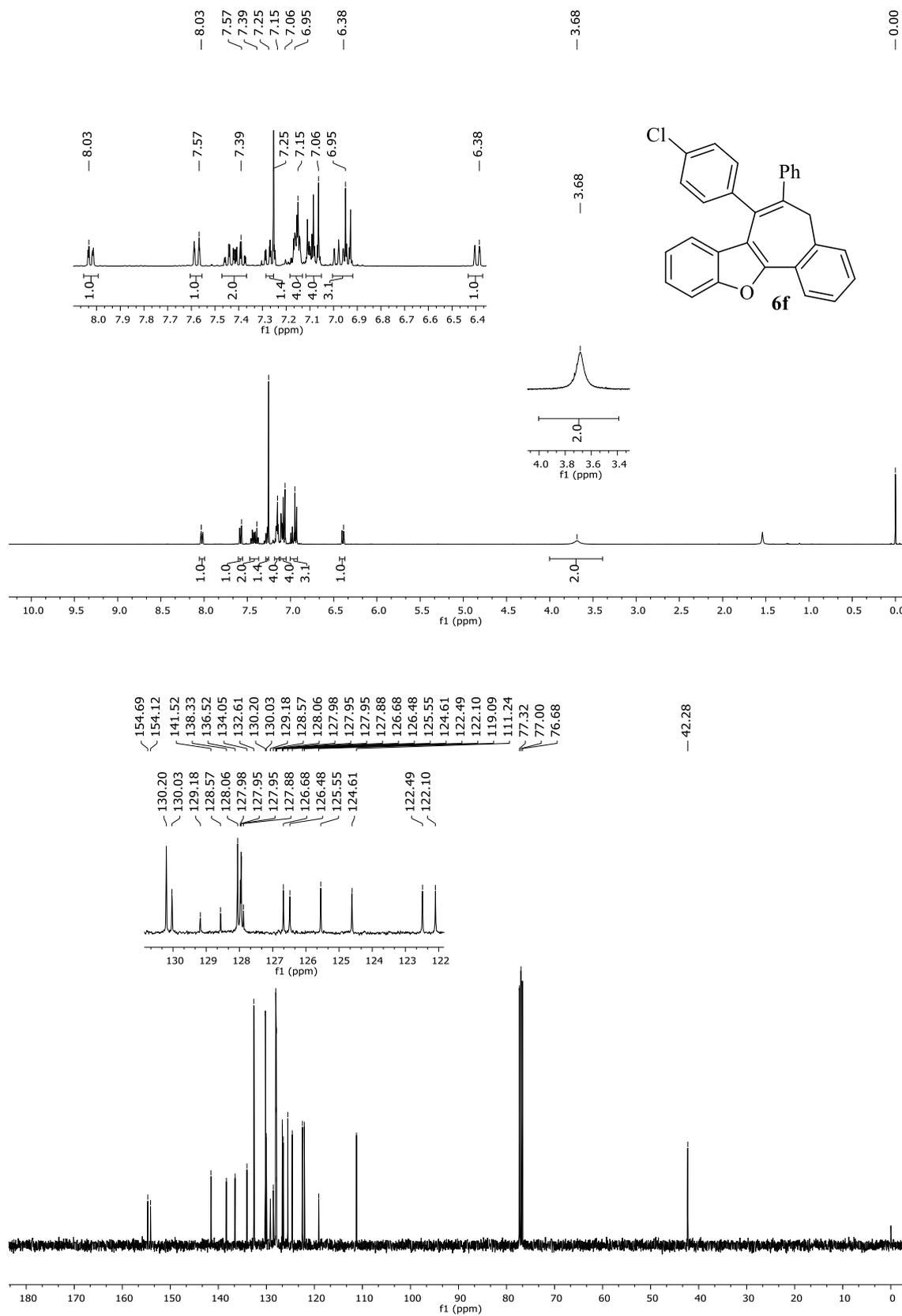


Figura 90 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **6g** em CDCl_3 .

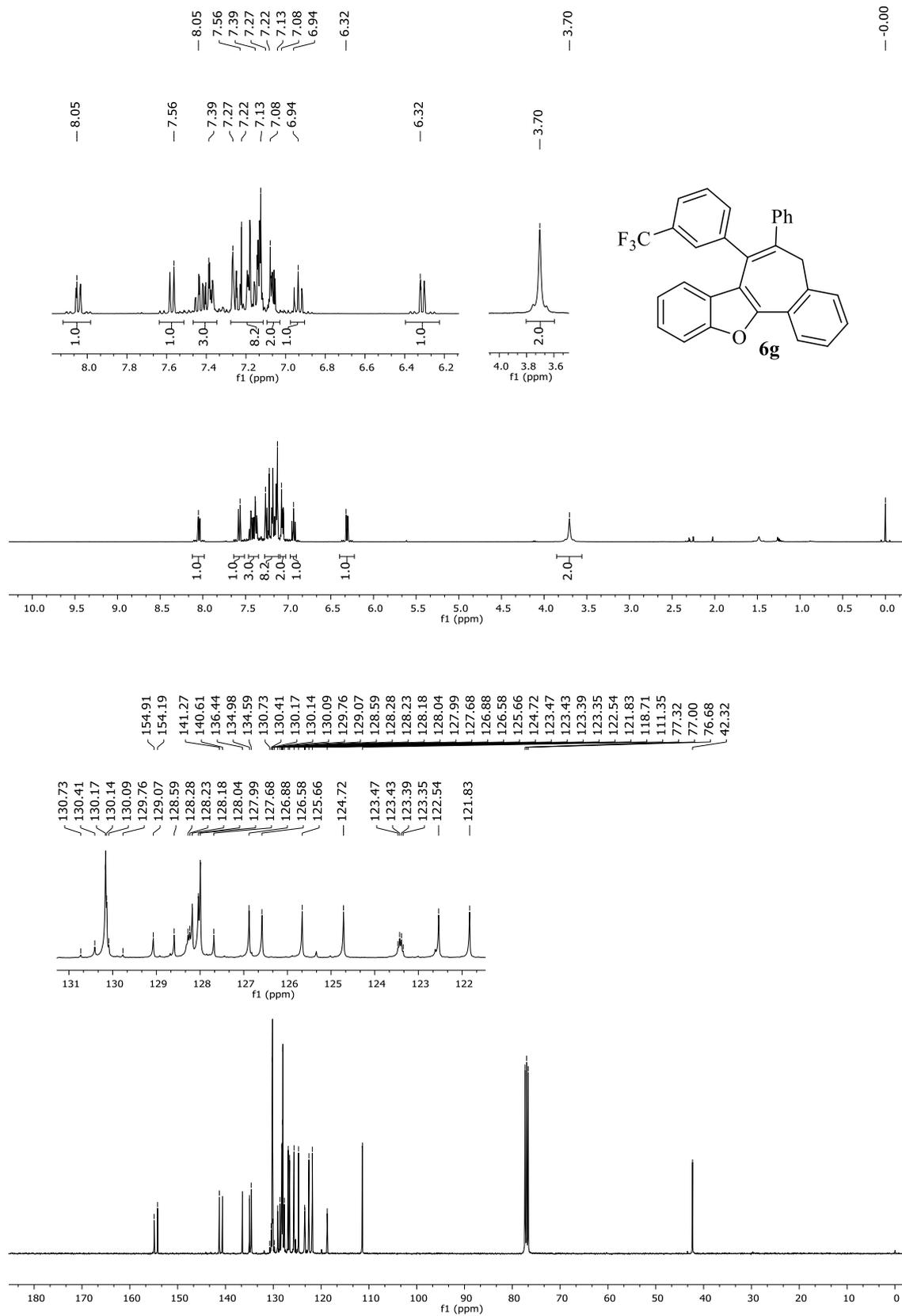


Figura 91 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6h** em CDCl_3 .

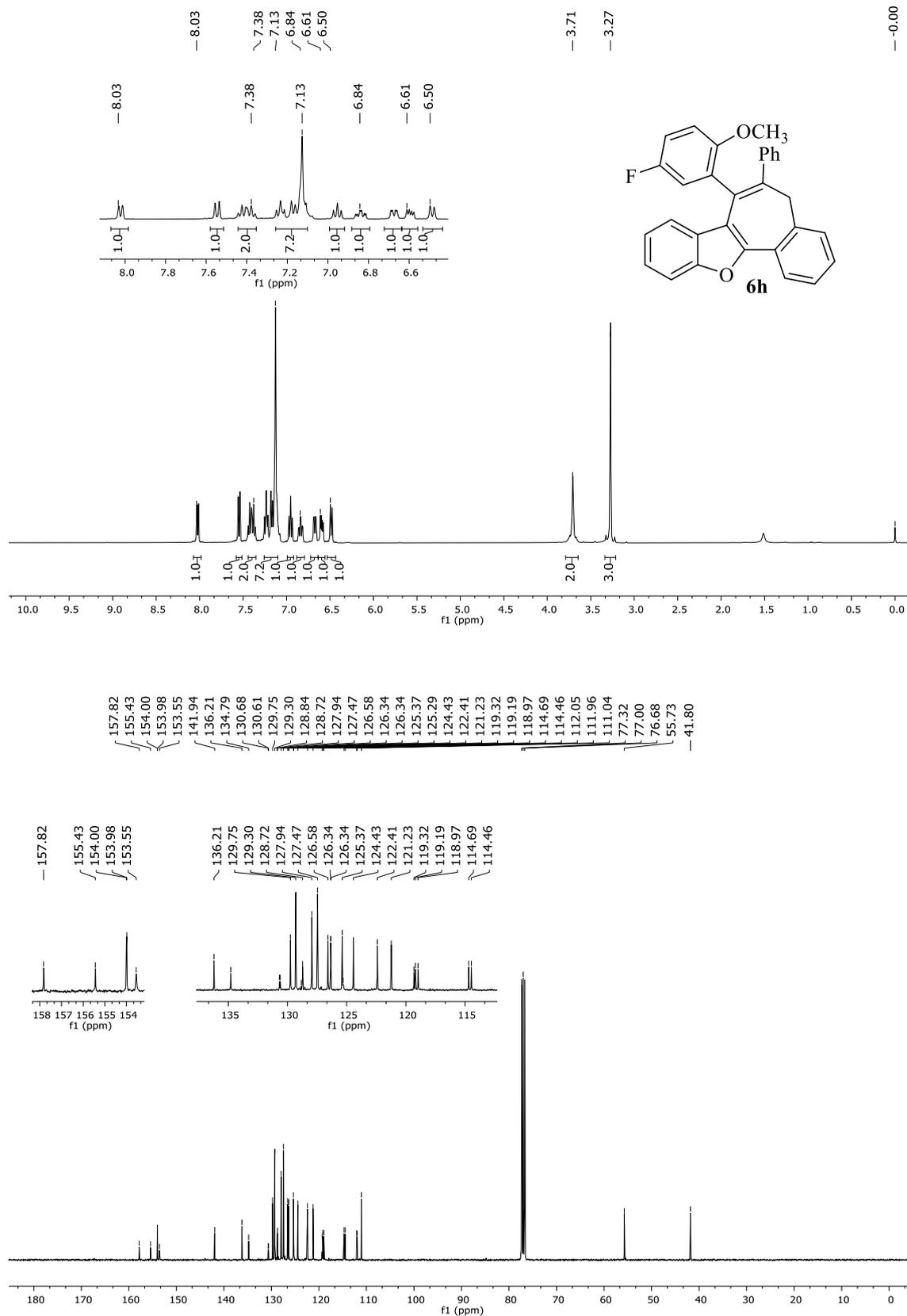


Figura 92 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6i** em CDCl_3 .

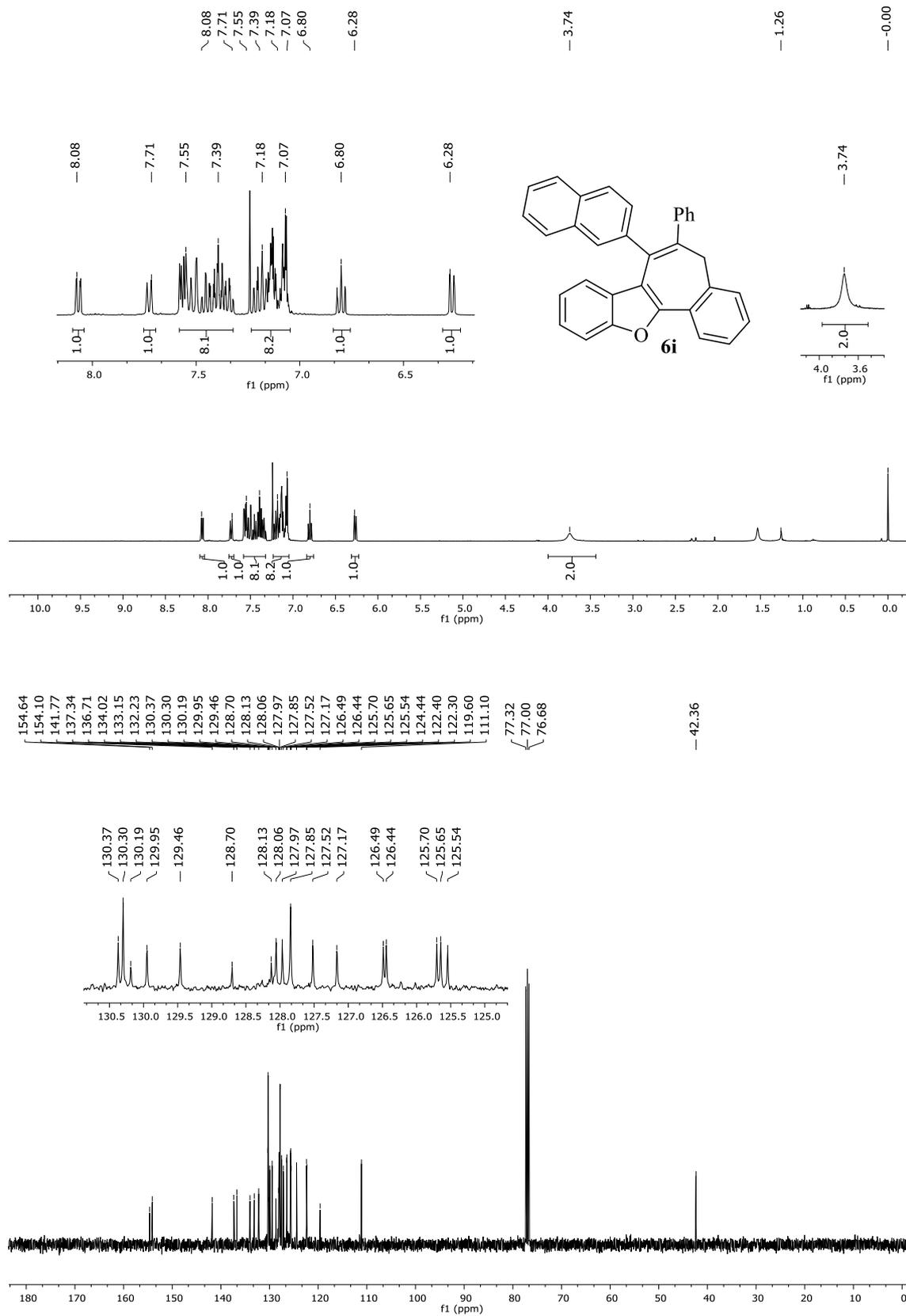


Figura 93 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6j** em CDCl_3 .

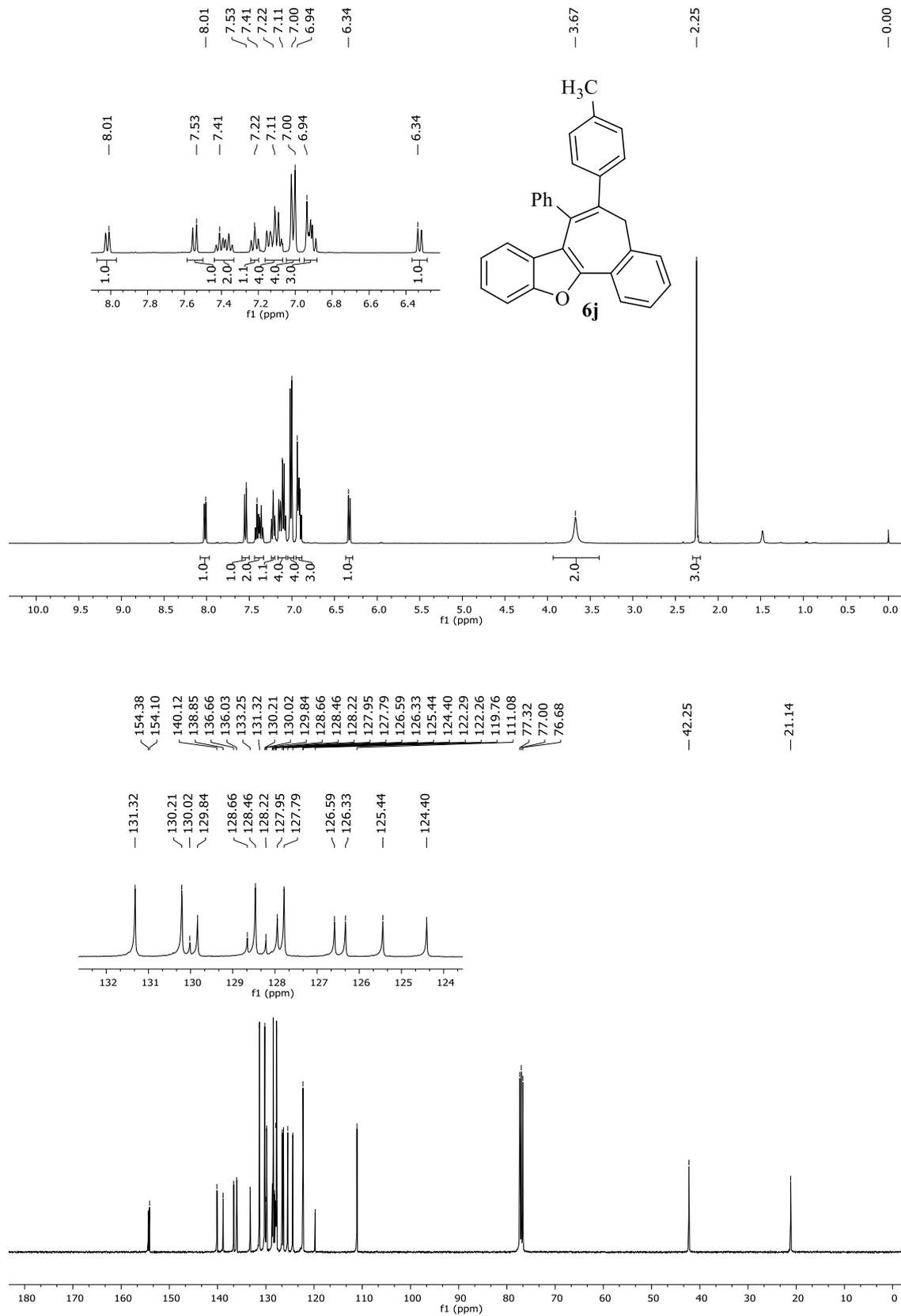


Figura 94 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **6k** em CDCl_3 .

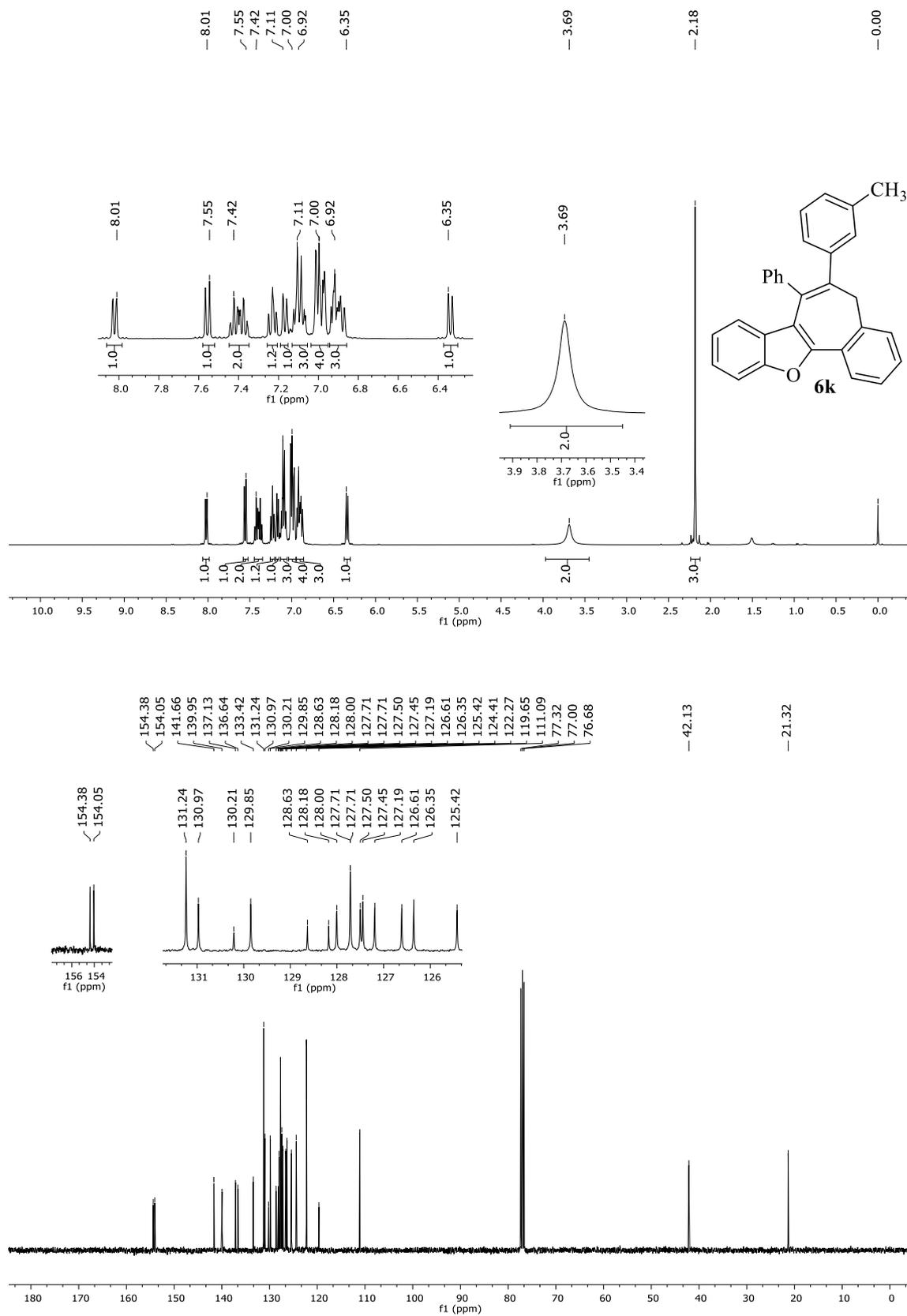


Figura 95 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6l** em CDCl_3 .

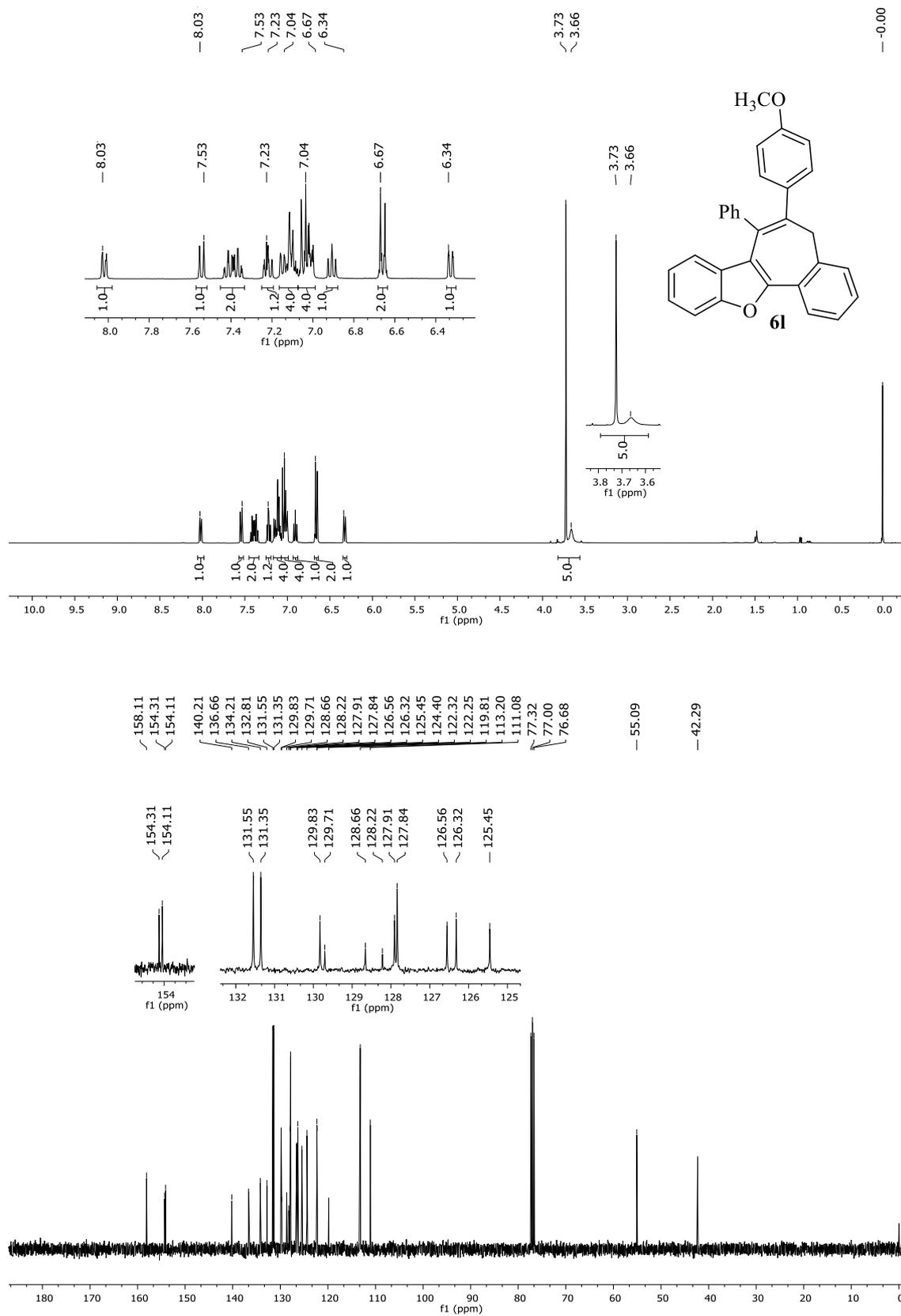


Figura 96 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6m** em CDCl_3 .

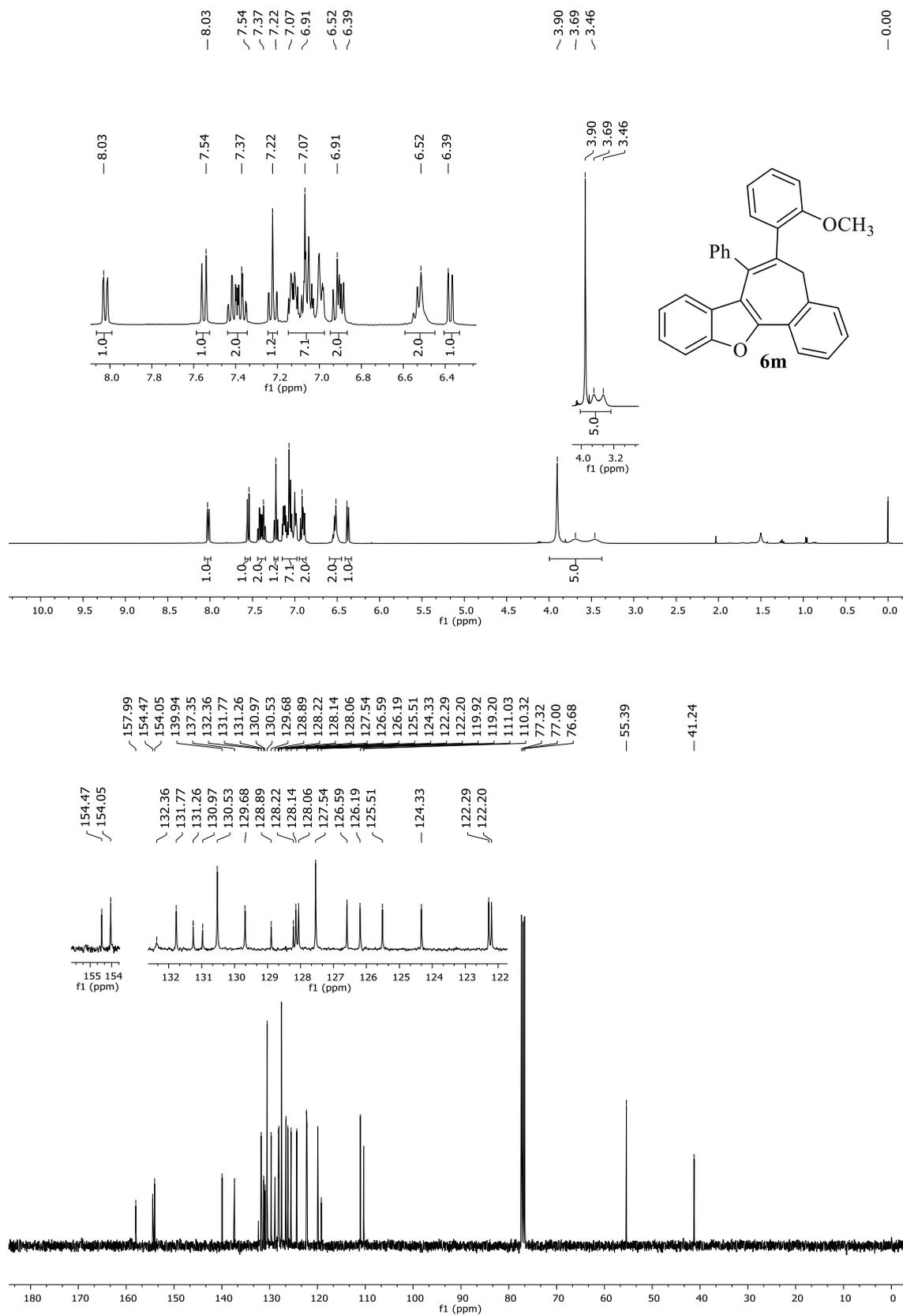


Figura 97 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6n** em CDCl_3 .

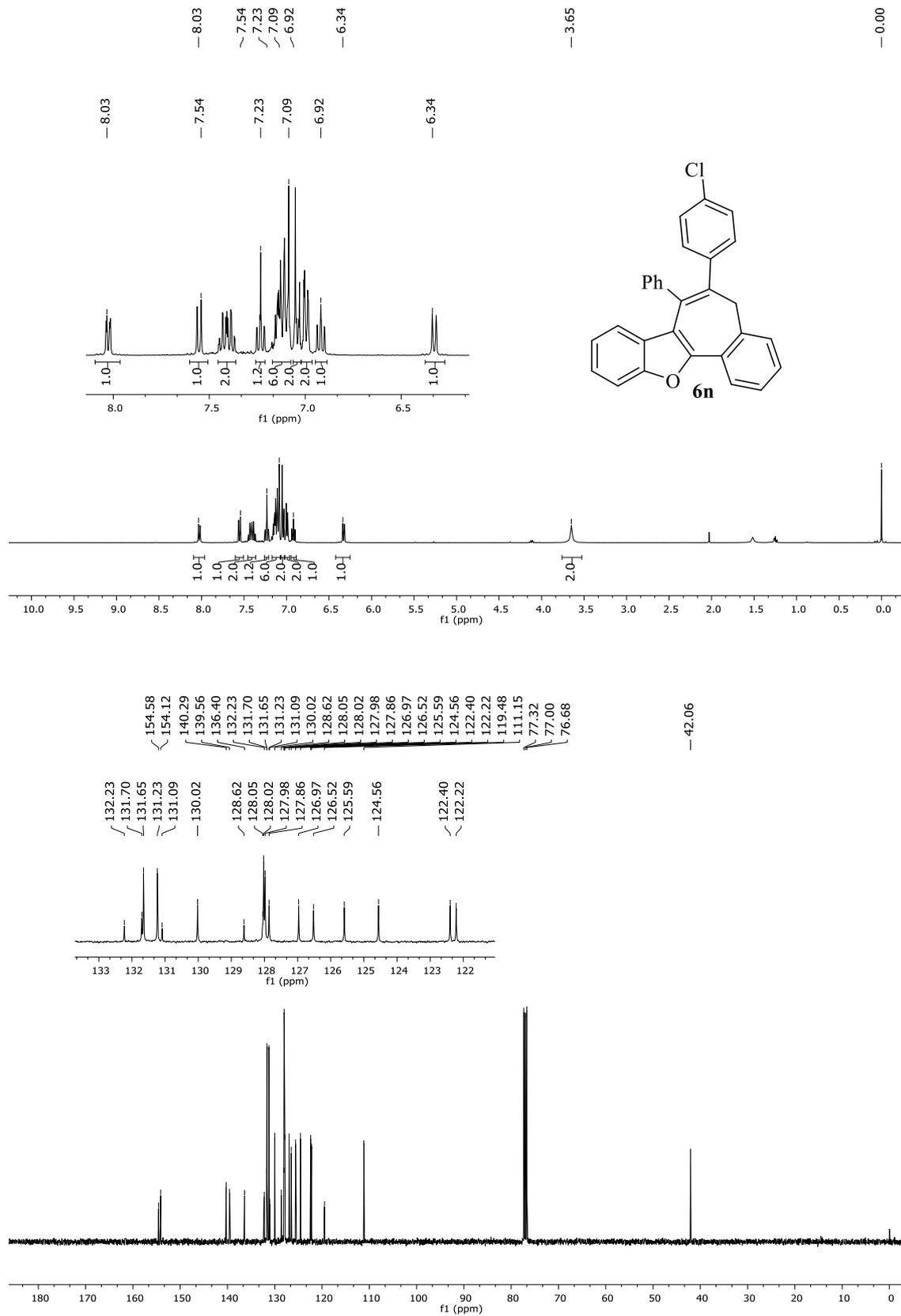


Figura 98 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **60** em CDCl_3 .

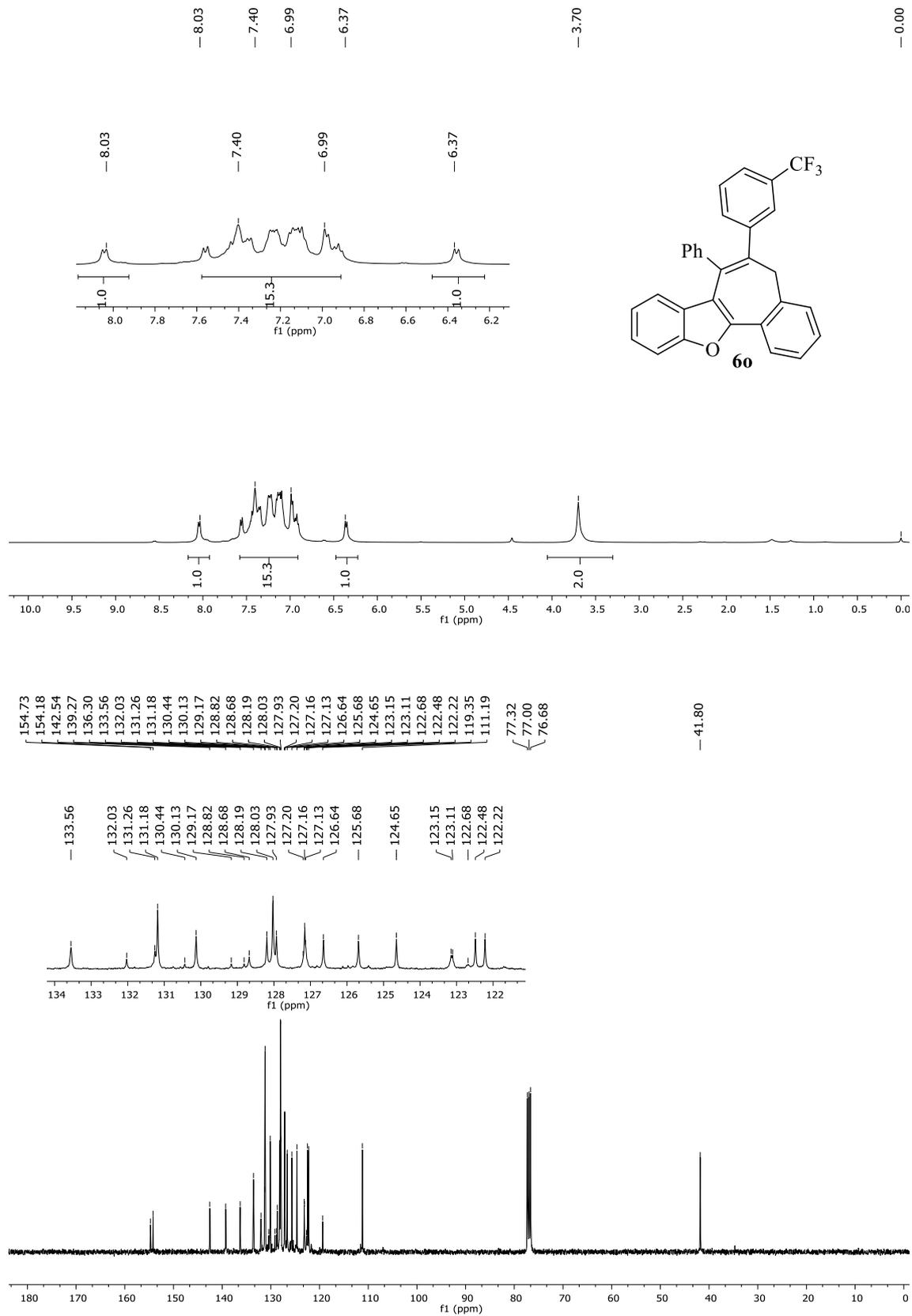


Figura 99 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **6p** em CDCl_3 .

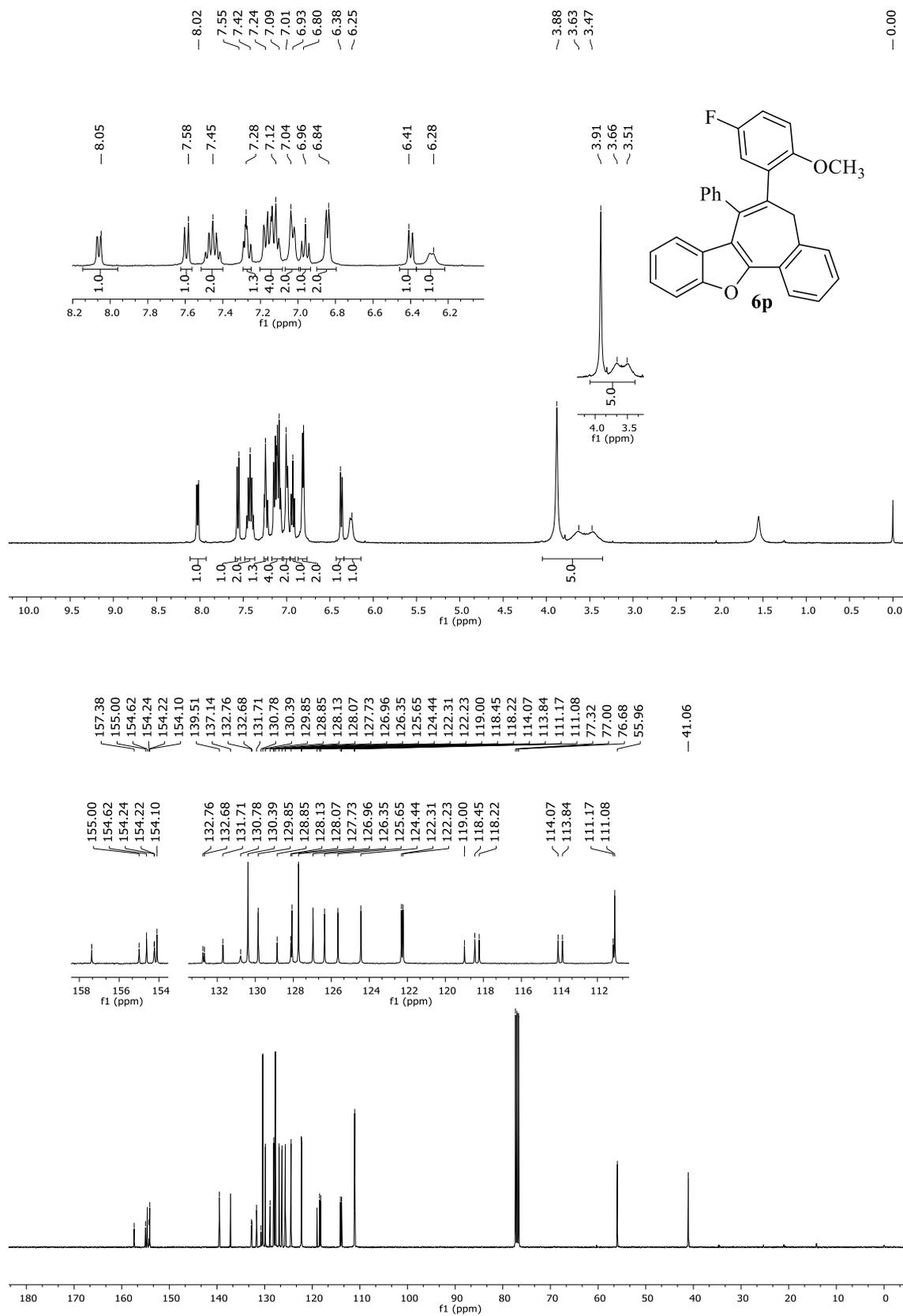


Figura 100 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6q** em CDCl_3 .

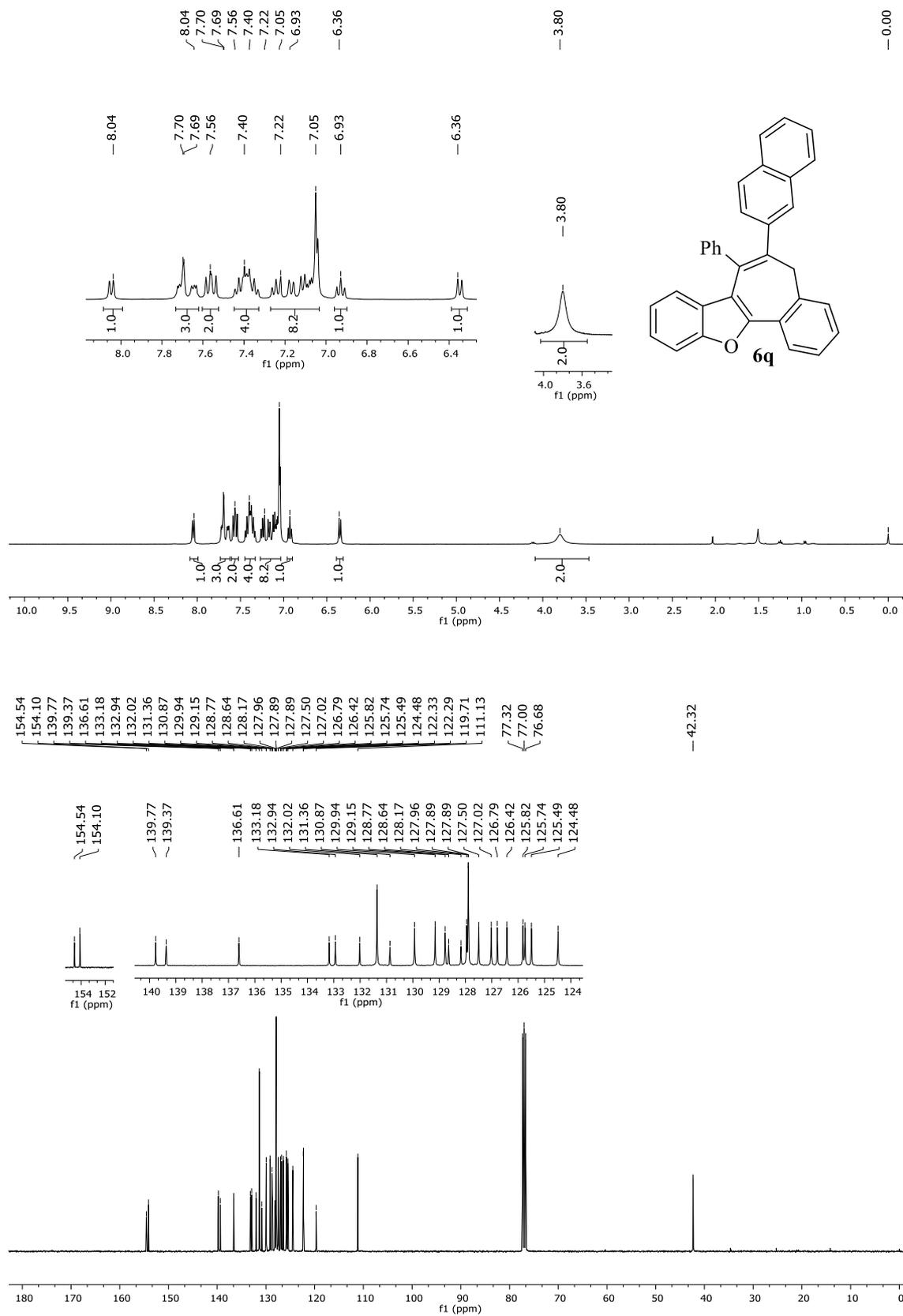


Figura 101 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **6r** em CDCl_3 .

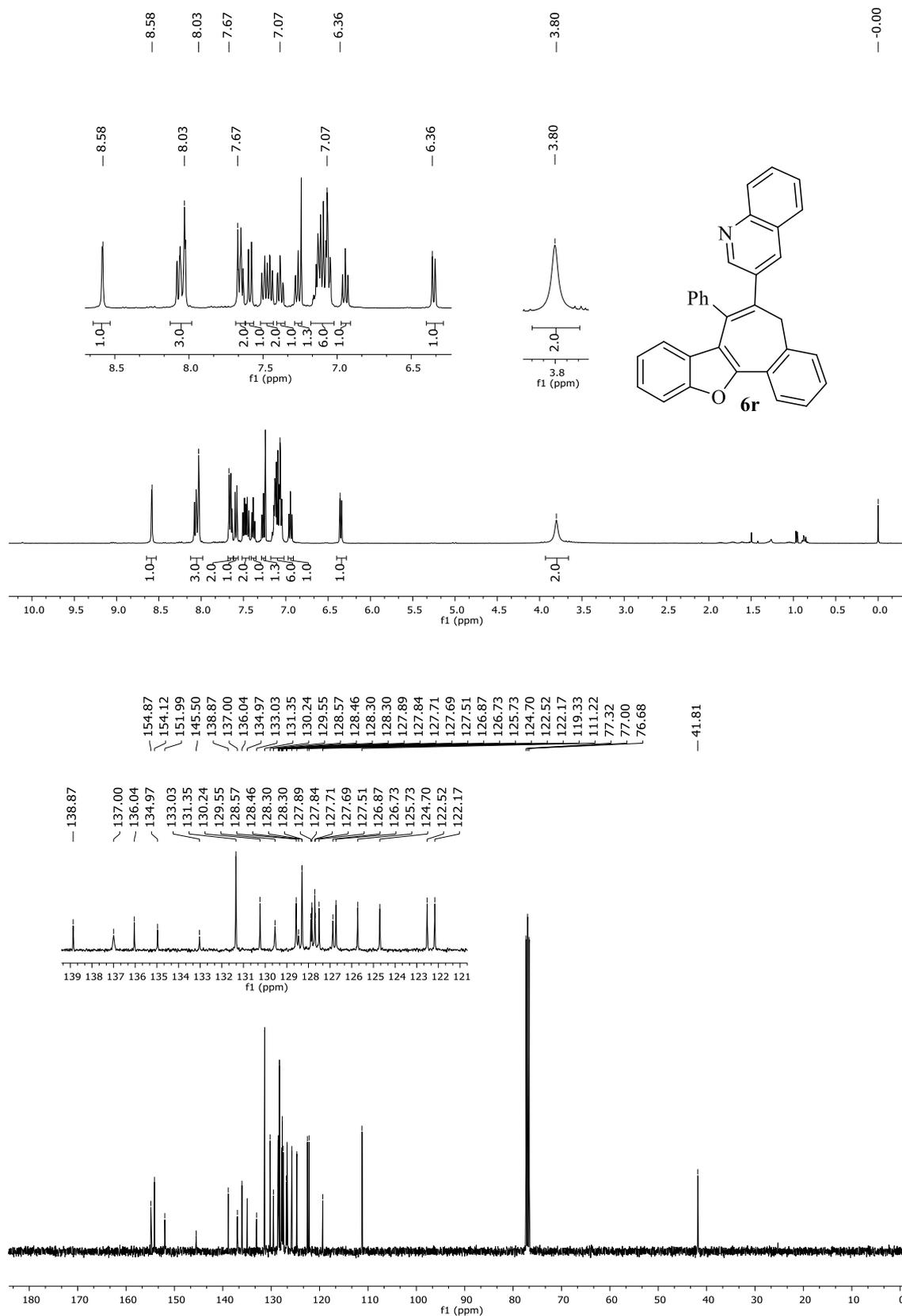


Figura 102 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6t** em CDCl_3 .

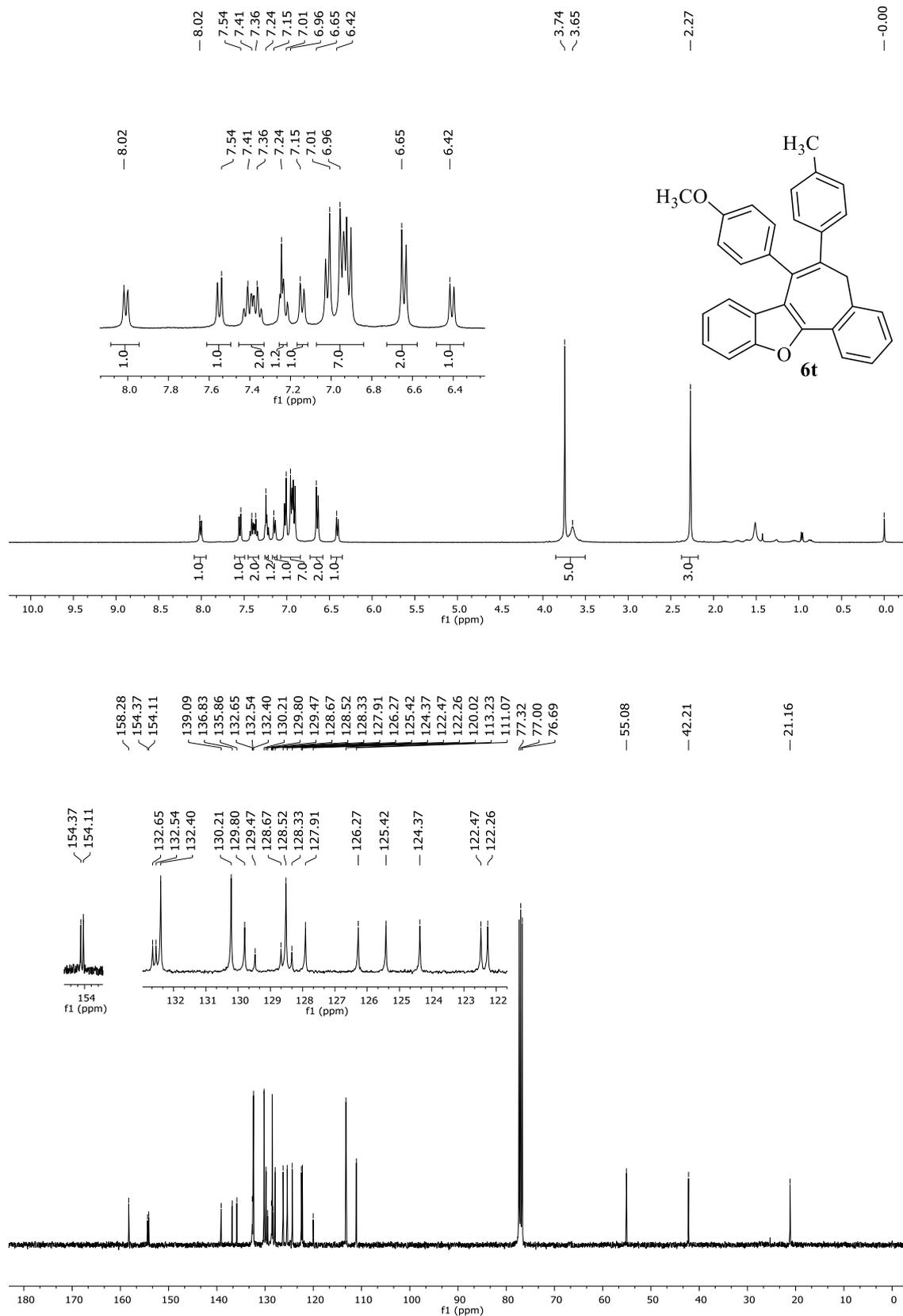


Figura 103 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6w** em CDCl_3 .

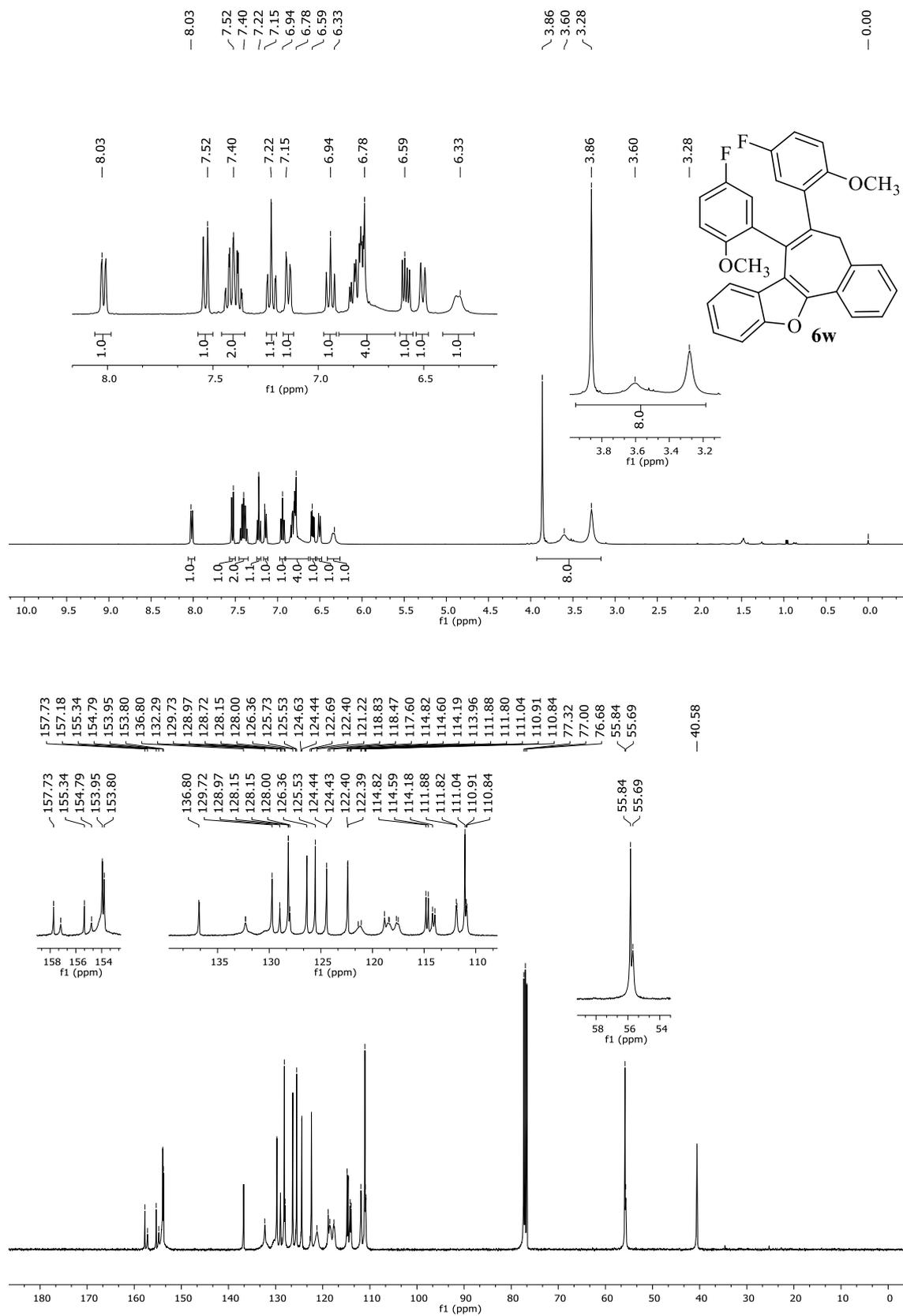


Figura 104 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6v** em CDCl_3 .

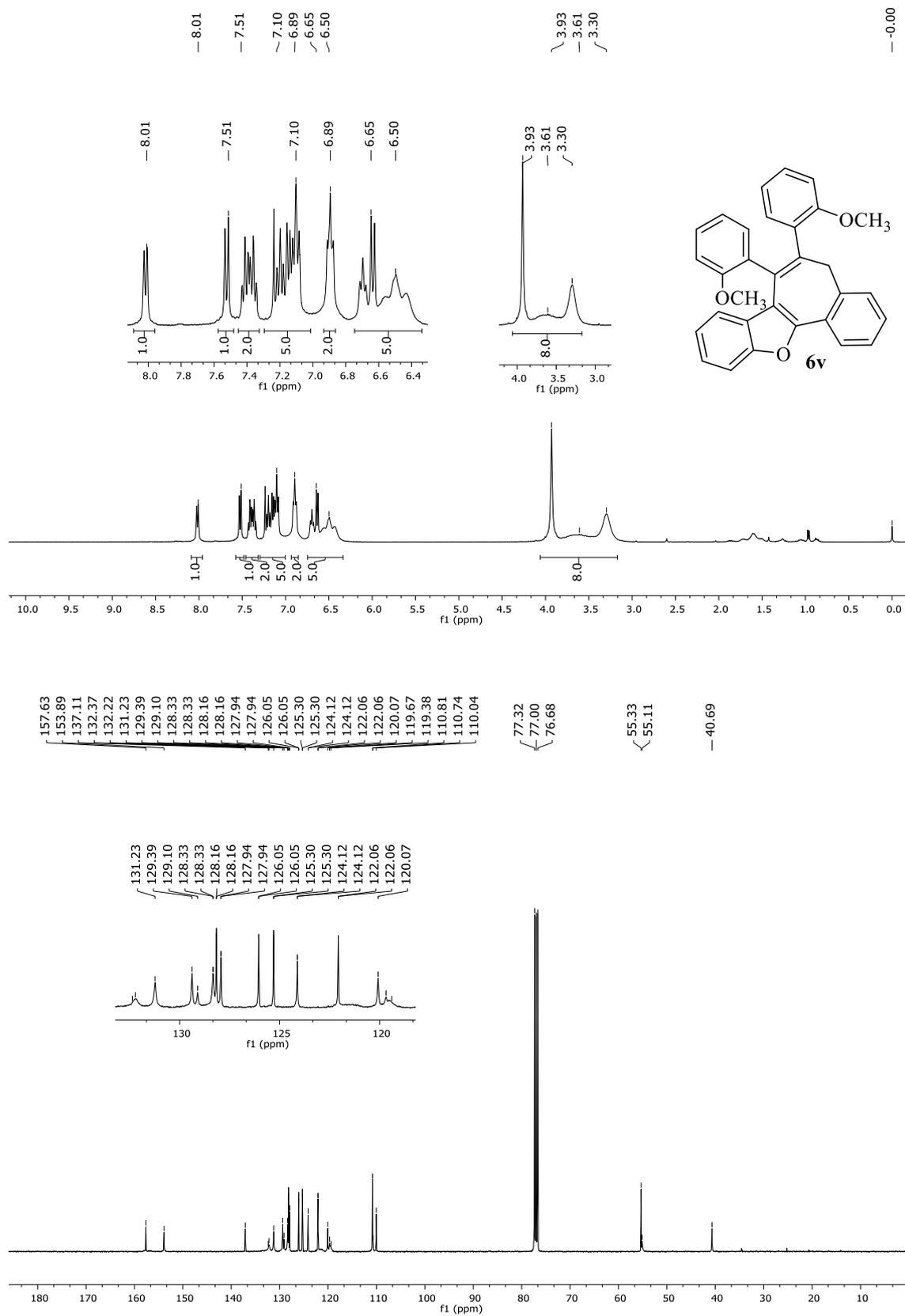


Figura 105 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}$ RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6x** em CDCl_3 .

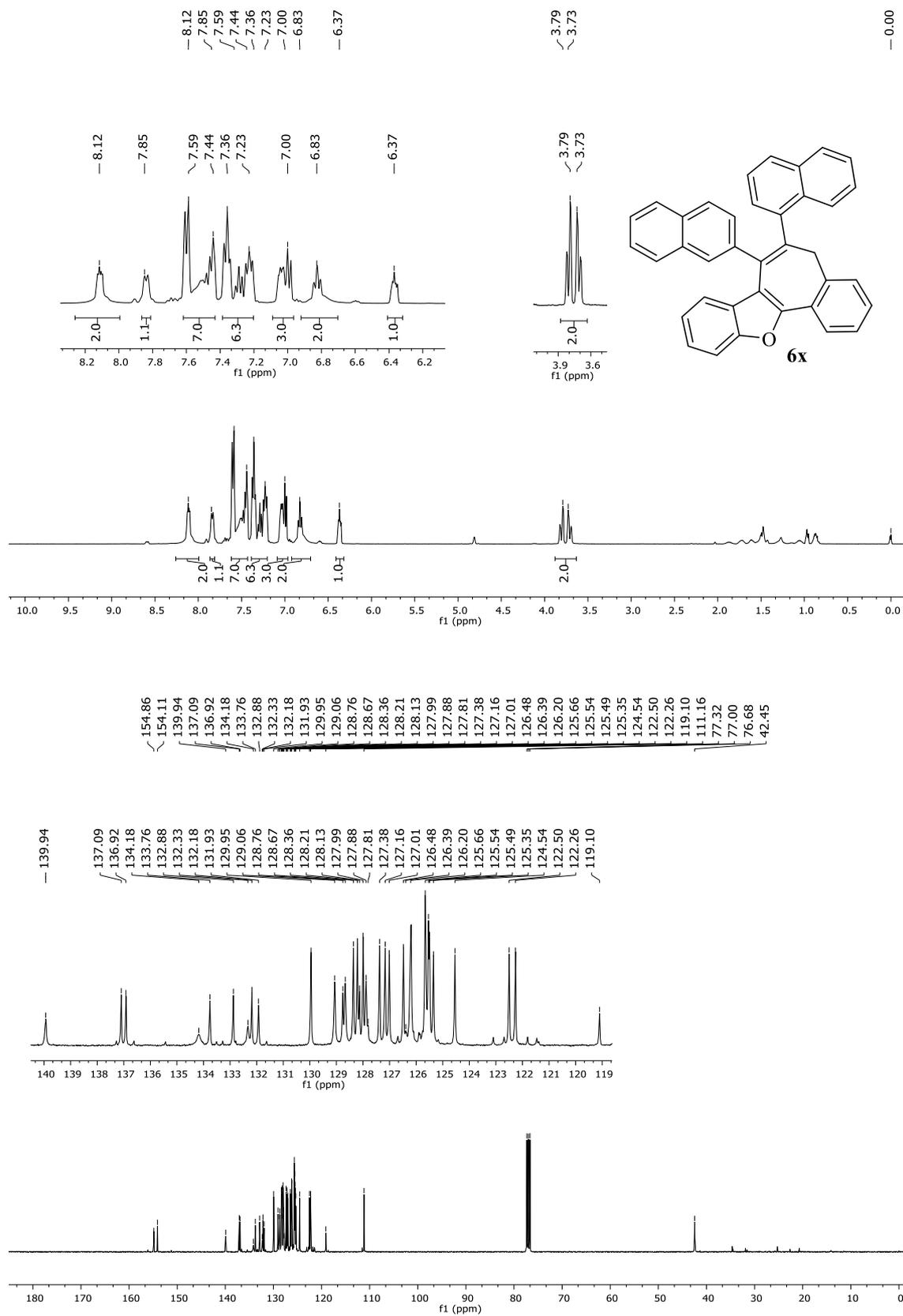


Figura 106 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e $\{^1\text{H}\}\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (100 MHz) do composto **6y** em CDCl_3 .

