

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Guilherme Lutz da Silva

**SÍNTESE DE 1-(SELENOBUTIL)-2-FENIL-4H-
SELENOFENO[2,3-c]CROMENOS VIA REAÇÃO DE
CICLIZAÇÃO MEDIADA POR SAIS DE FERRO**

Santa Maria, RS, Brasil

2017

Guilherme Lutz da Silva

**Síntese de 1-(selenobutil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-
c]cromenos via reação de ciclização mediada por sais de
ferro**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Química Bacharelado da
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),
como requisito parcial para a obtenção do
grau de **Bacharel em Química**

Professor orientador: Gilson Rogério Zeni

Santa Maria, RS, Brasil

2017

Guilherme Lutz da Silva

**Síntese de 1-(selenobutil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-
c]cromenos via reação de ciclização mediada por sais de
ferro**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Química Bacharelado da
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),
como requisito parcial para a obtenção do
grau de **Bacharel em Química**

Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni

Prof. Dr. Ademir Farias Morel

Santa Maria, RS, Brasil

2017

Agradecimentos

Meus sinceros, agradecimentos ao professor Gilson Zeni pela orientação nestes anos em que estive em seu laboratório, sendo anos de repletos ensinamentos, conversas e confraternizações. Muito obrigado pela oportunidade, paciência e consideração por mim.

Agradeço a Cristina Nogueira por sua gratidão, conselhos e seus ensinamentos nessa minha trajetória até aqui, você é uma pessoa muito guerreira.

A Tamiris Grimaldi, minha PG querida, que me auxiliou e ensinou muito, neste início de carreira. Não só uma colega, mas sim uma amiga. Te adoro Tami

Aos meus amigos e pessoas que conheci nessa etapa de minha vida: Rafaela, Zé Neto, Anderson, Alisson, Filipe, Renan, Kamila, Thaís, Ana, Tales, Roberto, Adriano, Guilherme, Matheus, Luiz Eduardo, João e ao pessoal do laboratório da CW agradeço pela companhia, amizade, festas, alegrias e tristezas que passamos nesse tempo em que pude conhecer vocês.

Principalmente agradeço aos meus pais e família, que me ajudaram a se instalar em Santa Maria, para que pudesse traçar essa minha jornada que está começando e que sabemos que ainda há muito pela frente. Muito obrigado pela força, amo vocês.

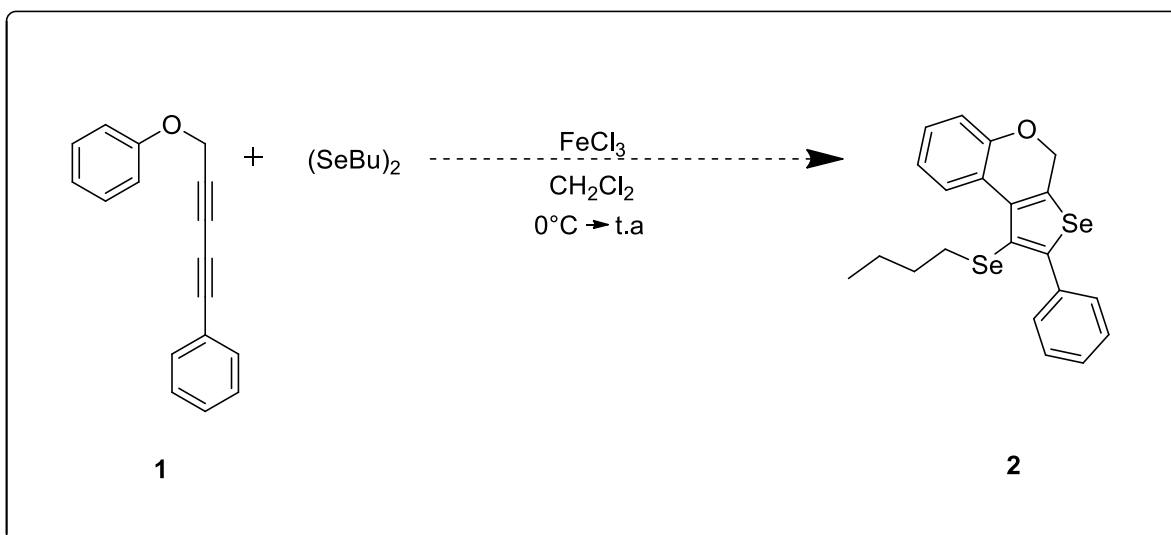
Resumo

Síntese de 1-(selenobutil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-*c*]cromenos via reação de ciclização mediada por sais de ferro

Autor: Guilherme Lutz da Silva

Orientador: Prof. Gilson Zeni

Este trabalho relata o estudo desenvolvido para a preparação de 1-(selenobutil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-*c*]cromenos substituídos via ciclização em cascata intramolecular de éteres arilpropargílicos. Primeiramente realizou-se o estudo para a obtenção da melhor condição reacional, submetendo os substratos **1** a ciclização intramolecular mediadas por FeCl₃ e disseleneto de dibutila (BuSeSeBu), o que permitiu à síntese dos selenofeno[2,3-*c*]cromenos **2**. A metodologia mostrou-se efetiva para uma variedade de substratos, sendo capaz de fornecer sete novos produtos em rendimentos bons a moderados, sob condições brandas de reação.



Palavras-chave: Selenofeno[2,3-*c*]cromenos, Ciclização Intramolecular, Cloreto Férrico, Disselenetos de Diorganoíla.

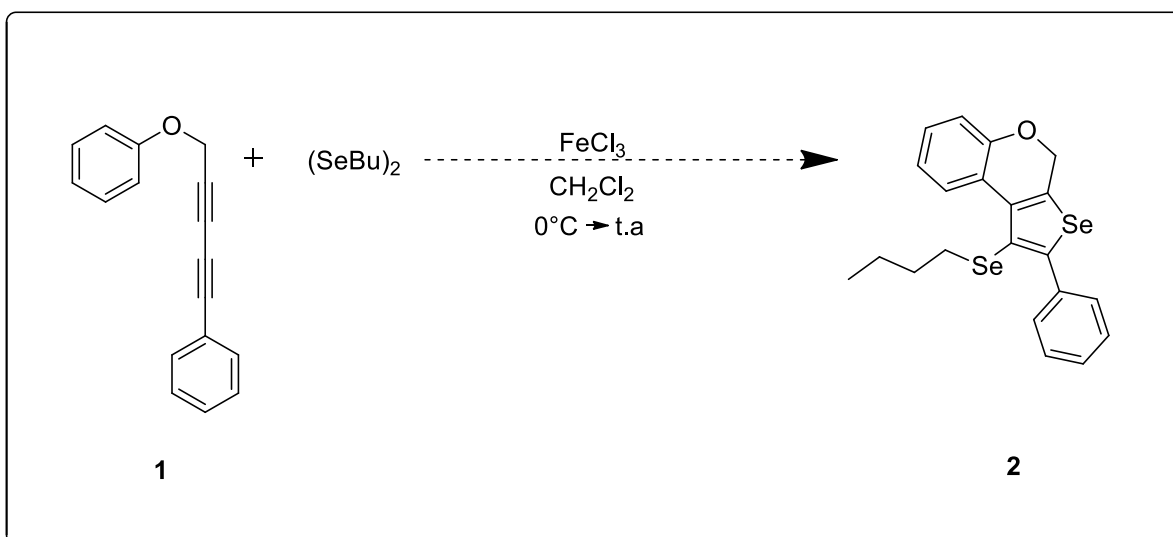
Abstract

Synthesis of 1-(butylselanyl)-2-phenyl-4H-selenopheno[2,3-c]chromene via iron-salt-mediated cyclization reaction

Author: Guilherme Lutz da Silva

Advisor: Prof. Gilson Zeni

This paper reports the study developed for the preparation of 1-(butylselanyl)-2-phenyl-4H-selenopheno[2,3-c]chromenes substituted by cyclization in intramolecular cascade of arylpropargyl ethers. Firstly, the study was carried out to obtain the best reaction condition, subjecting substrates **1** to the intramolecular cyclization mediated by FeCl_3 and dibutyl diselenide (BuSeSeBu), which allowed the synthesis of selenopheno [2,3-c] chromenes **2**. A methodology proved to be effective for a variety of substrates, being able to provide seven new products in good to moderate yield under mild reaction conditions.



Key-word: Selenophen [2,3-c] chromenes, Intramolecular cyclization, Iron Chloride, Diorganyl Diselenides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de compostos contendo núcleos heterocíclicos com atividade farmacológica.....	10
Figura 2. Compostos contendo selênio e telúrio com atividade biológica.....	11
Figura 3. Compostos heterocíclicos fundidos	11
Figura 4. Fármacos que possuem heterocíclos	13
Figura 5. Espectro de RMN de H ¹ do composto 2a em CDCl ₃ a 400 MHz.	45
Figura 6. Espectro de RMN de C ¹³ do composto 2a em CDCl ₃ a 100 MHz....	45
Figura 7. Espectro de RMN de H ¹ do composto 2b em CDCl ₃ a 400 MHz.	46
Figura 8. Espectro de RMN de C ¹³ do composto 2b em CDCl ₃ a 100 MHz....	46
Figura 9. Espectro de RMN de H ¹ do composto 2c em CDCl ₃ a 400 MHz.	47
Figura 10. Espectro de RMN de C ¹³ do composto 2c em CDCl ₃ a 100 MHz..	47
Figura 11. Espectro de RMN de H ¹ do composto 2d em CDCl ₃ a 400 MHz. ...	48
Figura 12. Espectro de RMN de C ¹³ do composto 2d em CDCl ₃ a 100 MHz..	48
Figura 13. Espectro de RMN de H ¹ do composto 2e em CDCl ₃ a 400 MHz. ...	49
Figura 14. Espectro de RMN de C ¹³ do composto 2e em CDCl ₃ a 100 MHz..	49
Figura 15. Espectro de RMN de H ¹ do composto 2f em CDCl ₃ a 400 MHz. ...	50
Figura 16. Espectro de RMN de C ¹³ do composto 2f em CDCl ₃ a 100 MHz...	50
Figura 17. Espectro de RMN de H ¹ do composto 2g em CDCl ₃ a 400 MHz. ...	51
Figura 18. Espectro de RMN de C ¹³ do composto 2g em CDCl ₃ a 100 MHz..	51

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac - Acetila

Acac - Acetilacetona

Ar - Arila

Bu - Butila

DCE - Dicloroetano

DCM - Diclorometato

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

Et - Etil

Me - Metil

Ph - Fenil

RMN ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

t.a. - Temperatura ambiente

THF - Tetrahydrofurano

IPy₂BF₄ - Bis(piridina)iodonio tetrafluoroborato

ICI - Cloreto de iodo

PBr₃ – Tribrometo de fósforo

Sumário

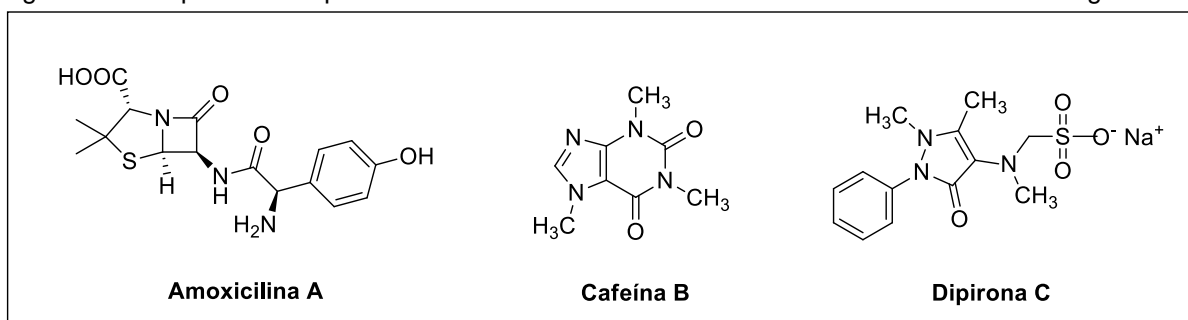
1. Introdução e objetivos	10
2. Revisão da Literatura	13
2.1 Compostos Heterocíclicos	13
2.2. Síntese de cromenos via reações de ciclização	14
2.3. Sínteses de aril fundidos a calcogenofenos	17
2.4. Síntese de compostos heterocíclicos via reação de ciclização de substratos alquílicos promovidos por tricloretoférrico	20
3. Apresentação e discussão dos resultados	24
3.1 Preparação do material de partida	24
3.1.1 Síntese de 3-bromoprop-2-in-1-ol	24
3.1.2 Síntese de 5-fenilpenta-2,4-diin-1-ol	25
3.1.3 Síntese do (5-bromopenta-1,3-diin-1-il)benzeno	26
3.1.4 Síntese de (5-fenoxipenta-1,3-diin-1-il)benzeno	26
3.2 Otimização das condições de reação da síntese de 1-(selenobutil)-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromenos	28
3.3 Reações de ciclização éteres arilpropargílicos e disseleneto de dibutila mediadas por FeCl ₃	31
3.4 Determinação dos compostos	34
3.5 Proposta de mecanismo de reação para a formação 1-(Selenobutil)-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromenos	34
4. Considerações finais e perspectivas	36
5. Parte experimental	38
6. Espectros selecionados	45
7. Referências	52

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Anéis heterocíclicos são compostos em que um ou mais átomos de carbono de um carbociclo são substituídos por um heteroátomo. Sendo que os mais abundantes possuem átomos de nitrogênio seguidos pelo oxigênio e enxofre. Contudo, outros átomos são capazes de formar ligações covalentes estáveis com o carbono para formar diversas estruturas heterocíclicas. Podendo-se assim citar elementos como o fósforo, arsênio, silício, telúrio, selênio, boro e germânio como átomos pertencentes a estes compostos.¹

A partir da síntese e funcionalização de heterocíclicos muitos estudos sobre a atividade biológica² e farmacológica³ destes compostos foram desenvolvidos. Dentre os 100 fármacos mais consumidos mundialmente, cerca de 71% deles apresentam estruturas heterocíclicas.¹ Além do mais, há um grande interesse na ciência dos materiais para a produção destes compostos, devido as suas propriedades eletrônicas.⁴ Na figura 1, encontramos três exemplos de compostos heterocíclicos, que possuem potencial farmacológico: a Amoxicilina (**A**),⁵ como um potente agente antibiótico, a Cafeína (**B**),³ encontrada na natureza com atividade estimulante e a Dipirona (**C**),⁶ com ação analgésica e antitérmica.

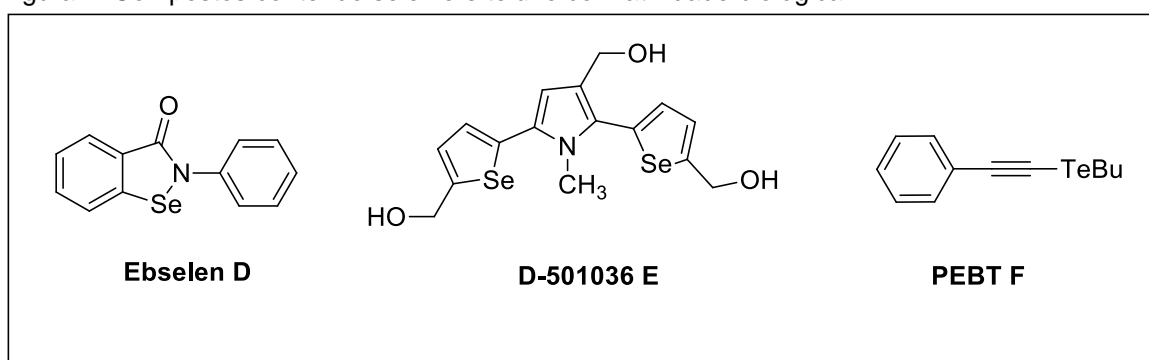
Figura 1. Exemplos de compostos contendo núcleos heterocíclicos com atividade farmacológica



Uma classe de compostos muito interessante, são os heterocíclicos contendo um anel oxigenado de seis membros, onde estas estruturas são deliberadamente encontradas em produtos naturais. Um exemplo que se enquadra neste contexto são os cromenos, nas quais estão presentes em diversas espécies de plantas como metabólitos secundários bioativos⁷ e uma variedade de compostos que possuem atividade farmacológica bastante importante, como atividade anti-HIV⁸ e propriedades antidiabéticas.⁹

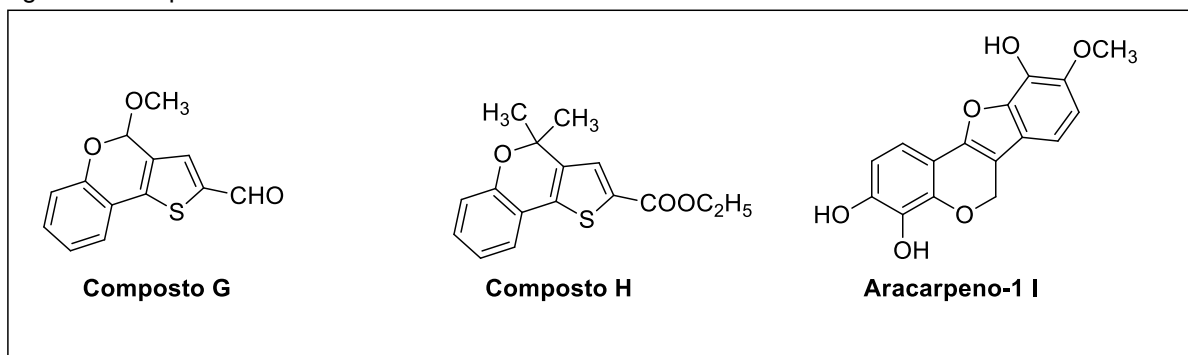
Mas também, existem diversos compostos contendo selênio, telúrio e enxofre em suas estruturas, os quais tem aplicação na formação de novas moléculas. Surgindo assim, uma classe de compostos que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos.¹⁰ Como exemplo, a figura 2 demonstra alguns compostos como o Ebselen (**D**) que apresenta atividade antioxidante e anti-inflamatório¹¹, o D-501036 **E**, que apresenta atividade antitumoral, atuando diretamente no apoptose de células cancerígenas de humanos, sendo uma molécula derivada do selenofeno¹² e o PEBT (**F**) que atua como um ansiolítico.¹³

Figura 2. Compostos contendo selênio e telúrio com atividade biológica



Com base na importância de compostos heterocíclicos, tanto na atividade farmacológica quanto na ciência de materiais, há um grande interesse na produção de compostos heterocíclicos fundidos, com dois ou mais anéis acoplados.¹ Podendo-se assim citar alguns exemplos de compostos contendo cromenos fundidos com anéis de tiofenos ou furanos (Figura 3), onde estes demonstraram atividade antiulcera (composto G)¹⁴, anti-inflamatório (composto H)¹⁵ e são encontrados como metabólitos nas folhas da *Arachis hypogaea* que agem como defesa contra microrganismos patogênicos.¹⁶

Figura 3. Compostos heterocíclicos fundidos

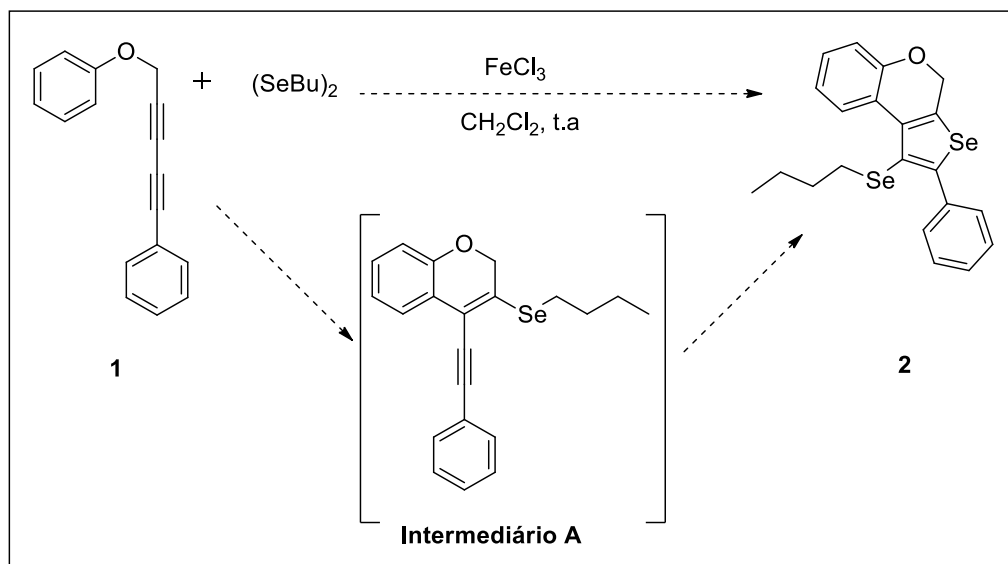


Devido à importância destes compostos a área de síntese orgânica vêm desenvolvendo um grande número de reações de ciclização. A preparação de novos compostos contendo átomos de calcogênios tem sido objeto de estudos intensos de vários grupos de pesquisas. Principalmente pelo fato de que no ponto de vista sintético, os calcogênios caracterizam-se por agregar quimiosseletividade, regioseletividade e esteroseletividade em todos os desenvolvimentos sintéticos que estão sendo correlacionados.¹⁷

Além disso, o interesse na comunidade científica pelo desenvolvimento de heterocíclicos com baixo custo de produção e condições brandas, que não afetem o meio ambiente tão agressivamente, é de grande relevância para uma metodologia sintética com alta eficiência.¹⁸ Logo, sais de ferro surgiram como uma alternativa, por apresentar baixa toxicidade, baixo custo financeiro e por serem eficientes para produzir um número considerável de produtos tanto em quantidades catalíticas quanto estequiométricas.

Logo, há um grande interesse em nosso grupo de pesquisa avaliar a síntese, reatividade, avaliação farmacológica e toxicológica de organocalcogênios. Sendo assim objetivou-se nesse trabalho a síntese de 1-(selenobutil)-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromenos (**2**) via ciclização cascata intramolecular, utilizando éteres arilpropargílicos (**1**). Para esta síntese será utilizado um sistema que combina o uso de dicalcogeneto de diorganoíla alquílica e FeCl_3 , passando por um intermediário (**A**) (Esquema 1).

Esquema 1.

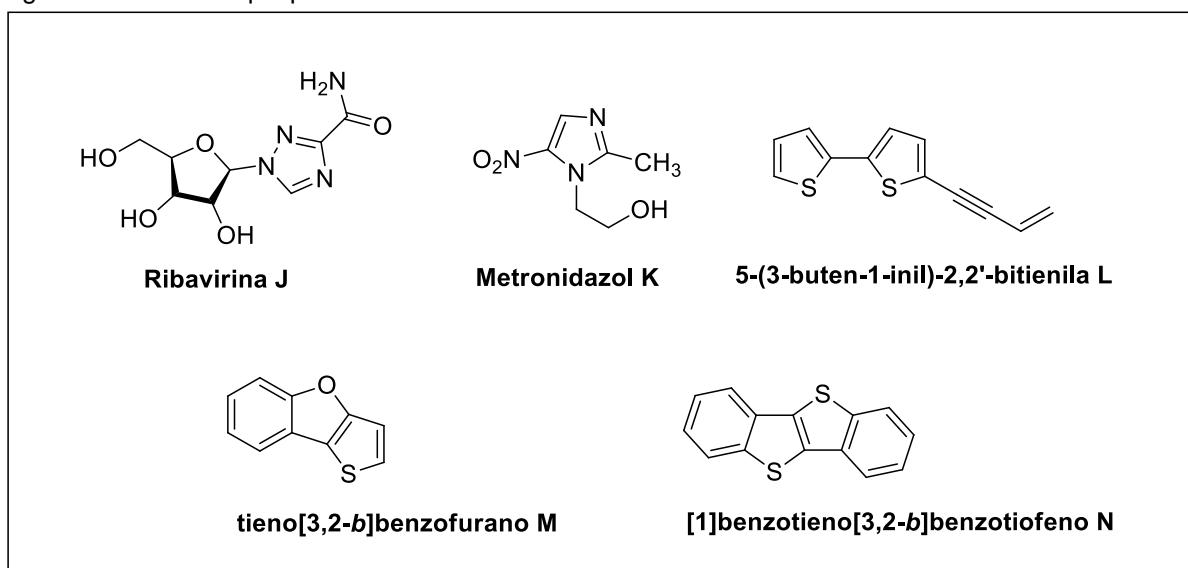


2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Compostos Heterocíclicos

Os compostos heterocíclicos demonstram grande importância, tanto na síntese orgânica como em suas propriedades biológicas e físicas. Isso fez com que o interesse nestas substâncias aumentasse constantemente no decorrer dos anos. Assim vários fármacos, produtos com atividade biológica e compostos com aplicabilidade na ciência de materiais demonstram ter entre um ou mais núcleos heterocíclicos em sua estrutura.²⁰ Como exemplo podemos citar alguns fármacos que são consumidos atualmente, os quais apresentam um núcleo heterocíclico em sua estrutura, proporcionando propriedades farmacológicas diferenciadas, tais como a ribavirina **J**⁶ e o metronidazol (**K**)⁶ que possuem atividade antiviral e o 5-(3-buten-1-inil)-2,2'-bitienila **L**²¹ que possui atividade antifúngica. Além do mais, podemos citar compostos heterocíclicos com aplicabilidade na ciência de materiais, como o tieno[3,2-*b*]benzofurano (**M**)²² que é conhecido por suas propriedades de luminescência e o [1]benzotieno[3,2-*b*]benzotiofeno (**N**)²² que é um transmissor orgânico do tipo OFTs.

Figura 4. Fármacos que possuem heterociclos



Compostos que contém um ou mais átomos de calcogênios (em particular o oxigênio e o selênio) em sua estrutura merecem destaque, pois surgem como moléculas promissoras na área da biologia, o que vem estimulando novos estudos

bioquímicos e farmacológicos. O interesse pelas propriedades farmacológicas de compostos heterocíclicos contendo selênio tem aumentado constantemente, devido a estes compostos conterem atividades biológicas muito interessantes, como promissoras substâncias antioxidantes, imunomoduladores, citoprotetores, antitumorais, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos e anti-infecciosos.²³

Tendo em vista a produção e síntese destes heterocíclicos, podemos destacar as reações de ciclização utilizando os sais de ferro, onde estes estão demonstrando-se uma ferramenta muito importante na área de síntese orgânica.²⁴ O ferro é o metal de transição mais abundante no planeta terra, e possui um baixo custo de compra, comparado com outros metais, e ainda tem uma propriedade muito importante, em que este possibilita a introdução de um grupamento calcogênios em moléculas, o que torna um substratos mais interessantes para a farmacologia e ciência de materiais.²⁰

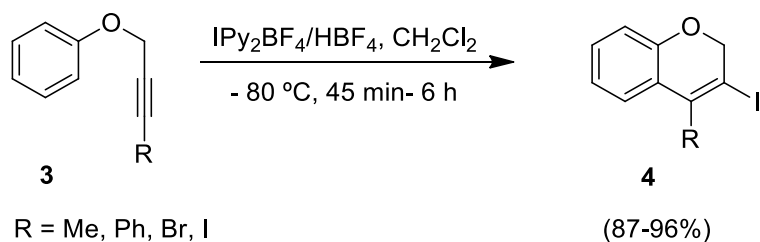
Dada a importância destes heterocíclicos, serão abordados nesse capítulo algumas metodologias de sínteses referentes a ciclizações para a promoção de cromenos, calcogenofenos fundidos e por fim ciclizações e compostos alquílicos promovidas por sais de ferro.

2.2. Síntese de cromenos via reações de ciclização

Os benzopiranos, mais conhecidos como cromenos, são núcleos heterocíclicos chaves para uma variedade de compostos com atividade biológica, aos quais são utilizados também como fármacos. Muitos derivados de cromenos são úteis em tratamentos de doenças de pele e infecções microbianas e antifúngicas.²⁵ Assim em virtude destas propriedades, a síntese de cromenos tem recebido atenção considerável na literatura. Dentre diversas metodologias, reações de ciclização eletrofílica de compostos alquílicos, torna-se uma ferramenta flexível para a síntese destas unidades heterocíclicas.

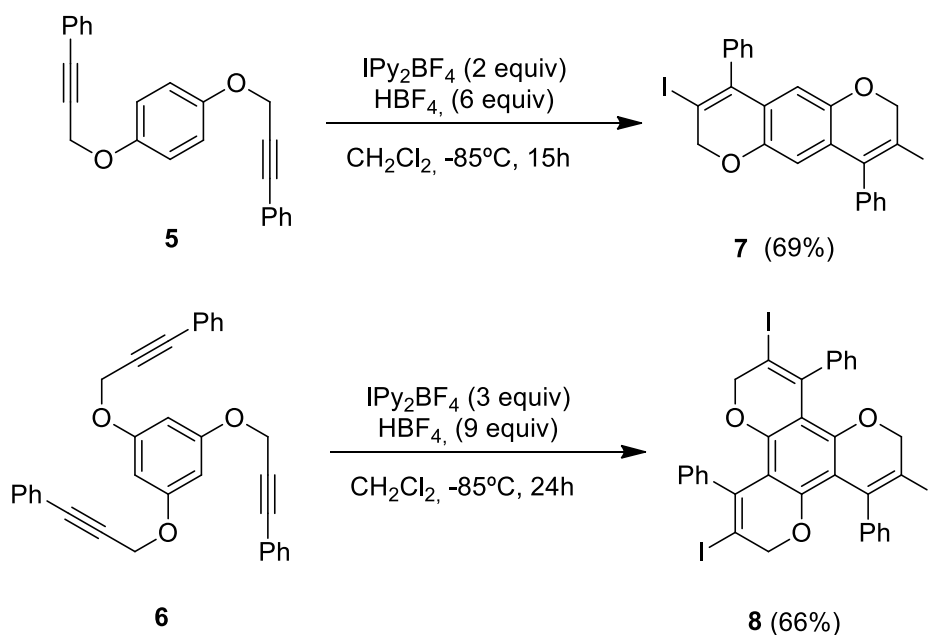
As reações de ciclização eletrofílica de alquinos contendo grupamentos arílicos em suas proximidades é uma alternativa muito interessante para a síntese de heterociclos. Utilizando essa metodologia Barluenga e colaboradores desenvolveram e estudaram a produção de cromenos diferentemente substituídos **4**, utilizando éteres propargílicos **3** como substrato em um ciclização eletrofílica (Esquema 2). Para esta síntese foi utilizado IPy_2BF_4 como fonte eletrofílica para geração de diversos cromenos.²⁶

Esquema 2.



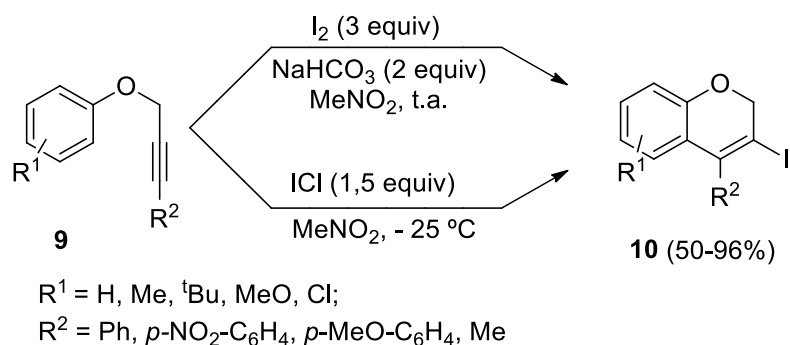
A versatilidade desta metodologia pode ser comprovada, quando os substratos **5** e **6** que possuem dois e três grupos propargílicos, foram submetidas as mesmas condições, apenas alterando a equivalência dos reagentes. Assim proporcionando uma dupla e tripla ciclização formando os componentes **7** e **8**, com três e quatro anéis fundidos, respectivamente (Esquema 3).

Esquema 3.



Outra síntese efetiva utilizando éteres arilpropargílicos **9** para uma reação de ciclização mediada por reagentes eletrofílicos foi proposta por Larock e colaboradores em 2007, onde a partir de I_2 e ICl provou-se chegar a 2H-cromenos 3,4 substituídos **10** em excelentes rendimentos (Esquema 4).²⁷

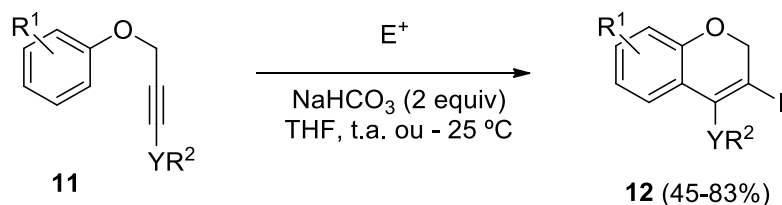
Esquema 4.



Esta metodologia mostrou-se eficiente para uma série de substituintes, incluindo metoxila, hidroxila, aldeído e grupo nitro. Pode-se também realizar a síntese para substituintes doadores de elétrons em um anel aromático e ligados diretamente a ligação tripla, com bons rendimentos. Mas para grupamentos retiradores de elétrons, como o NO_2 , houve um decréscimo no rendimento. Grupos doadores de elétrons presentes no anel aromático ligado ao pirano, como Me, ^tBu e o MeO, levaram aos 2H-cromenos em rendimentos superiores quando utilizado o I_2 como fonte eletrofílica, em relação ao ICl.

Em 2009, nosso grupo de pesquisa relatou a ciclização eletrofílica intramolecular de éteres organocalcogênio arilpropargílicos **11** empregando I_2 e ICl como fonte eletrofílica para a formação de 3-iodo-4-organocalcogeno-2H-cromenos **12**, contendo diferentes substituintes tanto no anel benzênico do núcleo cromênio como ligado ao átomo de calcogênio, em rendimentos que variam entre moderados a bons (Esquema 5).²⁸

Esquema 5.



Os resultados demonstraram que a eficiência de ciclização foi significativamente influenciada pelos efeitos estéreos do anel aromático, uma vez que a reação de ciclização ocorreu com rendimentos baixos com anéis aromáticos

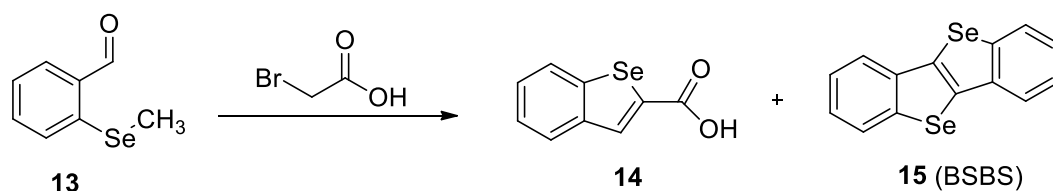
possuindo um substituinte na posição *orto* do que aqueles que não possuíam o substituinte. A reatividade de 3-iodo-4-chalcogen-2H-benzopiranos também foi estudada.

2.3. Sínteses de aril fundidos a calcogenofenos

A síntese de compostos aromáticos fundidos a calcogenofenos (em especial o selenofeno) têm atraído grande atenção pela sua versatilidade em formar estruturas complexas de compostos orgânicos e sua aplicabilidade na ciência de materiais. Estes compostos podem ser utilizados em compostos orgânicos emissores de luz (OLEDs) e células fotovoltaica, devido suas propriedades eletrônicas.²⁹

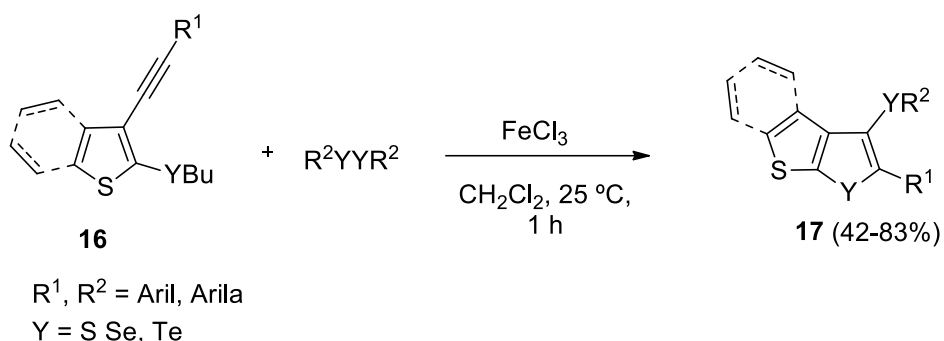
Um primeiro relato de arilselenofenos fundidos foi feito em 1972, quando Faller e Mantovani, realizaram a síntese de Benzoselenofeno-Benzoselenofeno (BSBS) **15**, sendo isolado com um produto secundário da reação entre o *o*-metilselenobenzaldeído **13** e ácido bromo-acético para a formação de benzoselenofeno **14**.³⁰

Esquema 6.



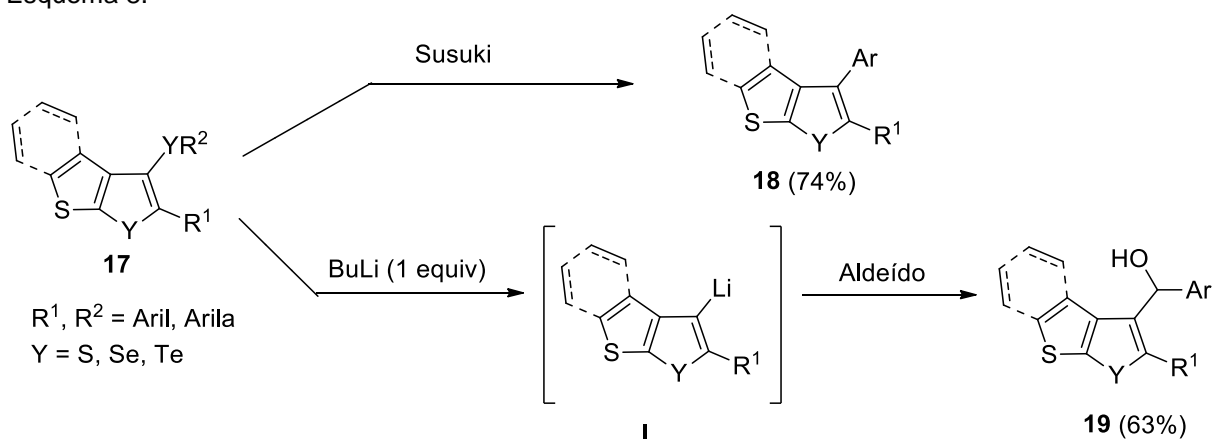
A síntese de calcogenofenos fundidos funcionalizados com grupamentos arila e alquila foi descrito por Zeni e colaboradores. Onde reagiu-se 2-alkilcalcogenoíla-3-alkiniltiofenos **16** com FeCl_3 e dicalcogenetos de diorganoíla via ciclização intramolecular resultando em calcogenofenos[2,3-*b*]tiofenos **17**, em rendimento moderados a bons (Esquema 7).³¹

Esquema 7.



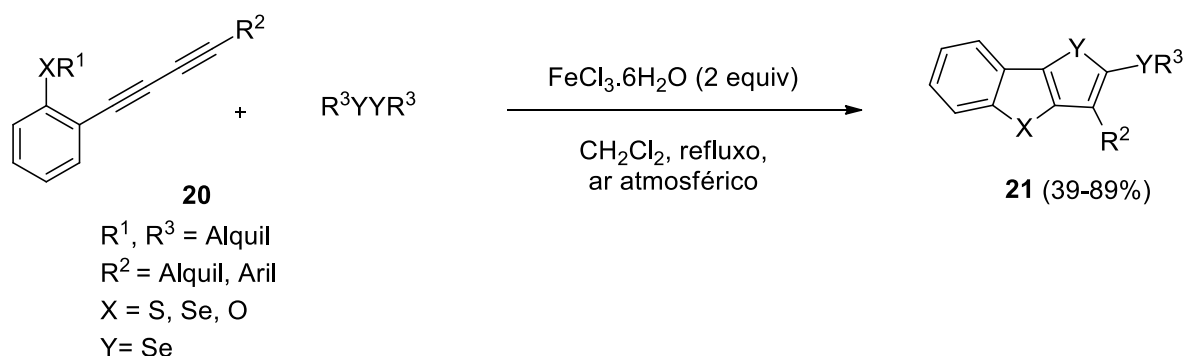
Demonstrou-se também a reatividade e funcionalização destes calcogenofenos[2,3-*b*]tiofenos **17**, frente a reações de acoplamento, como o de Susuki catalisada por paládio gerando o composto **18** em 74% de rendimento, e a troca selênio-lítio, onde gera-se a espécie organolítio **I** e reage com o 4-clorobenzaldeído obtendo-se o produto **19**, em rendimento 63%.

Esquema 8.



Outro trabalho relatado pelo nosso grupo de pesquisa foi a ciclização eletrofílica em cascada de substratos *o*-calcogenoil-diínicos **20**, utilizando um sistema que combina $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e disselenetos de diorganoíla para a formação de benzo[*b*]selenofeno[2,3-*d*]calcogenofenos **21**, em rendimentos moderados a bons (Esquema 9).³²

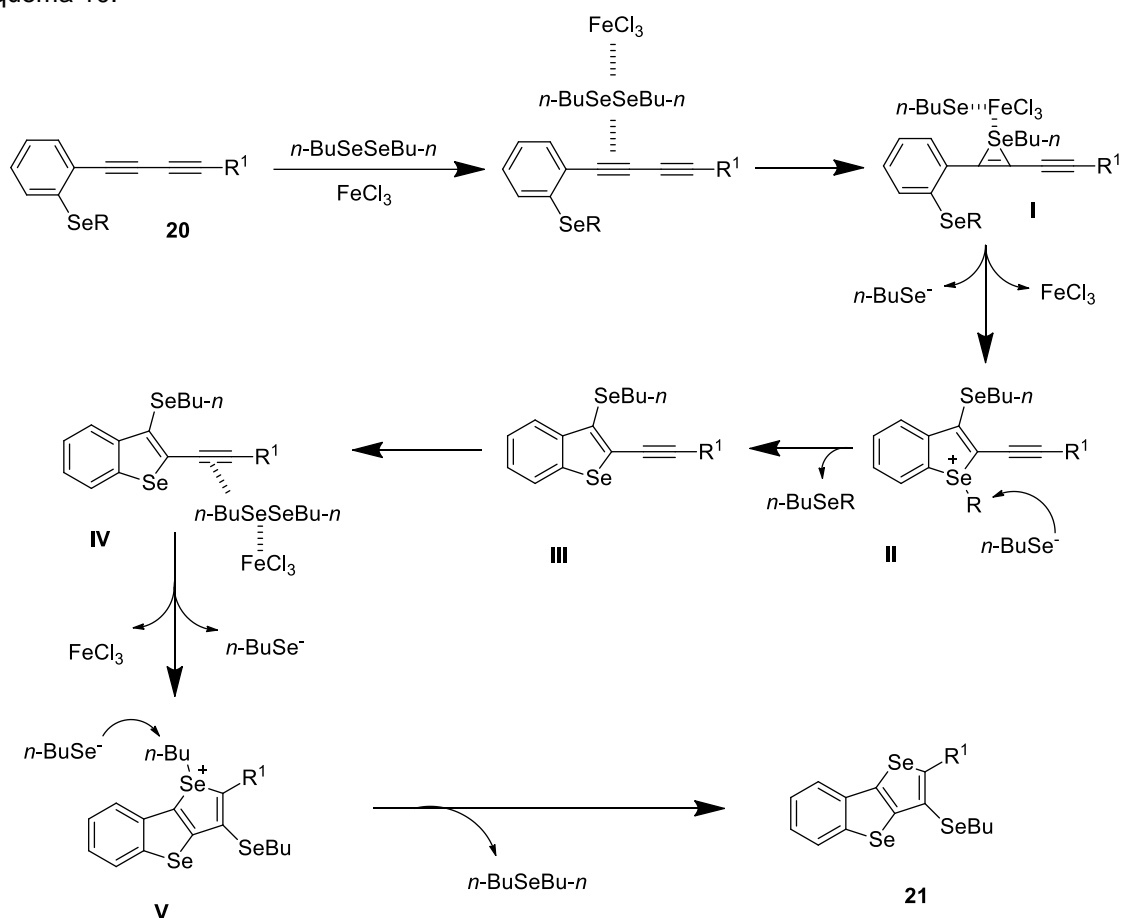
Esquema 9.



Cabe também ressaltar que neste trabalho pode-se utilizar uma série de disselenetos e diínos e a reação mostrou tolerante a um grande número de substituintes. Observou-se que grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons levaram aos correspondentes produtos em rendimentos satisfatórios.

A rota sintética para este referente trabalho foi estudada e então proposto um mecanismo reacional. Como demonstrado no Esquema 10, primeiramente há a interação entre o substrato **20**, disseleneto de dibutila e o cloreto férrico, formando uma espécie de coordenação entre o ferro-disseleneto e o grupamento alcino, gerando a espécie **I**. Logo os pares de elétrons do selênio atacam a tripla ligação em que está complexado a espécie de ferro-disseleneto, levando a formação da espécie **II**. O butilselenoato remanescente no meio é responsável pela remoção do grupo R do intermediário **III**. Logo há uma nova interação da espécie de ferro-disseleneto com a tripla ligação, formando a espécie **IV**. Por fim, ocorre o ataque dos pares de elétrons do selênio, promovendo uma nova ciclização, onde o butilselenoato remanescente remove o grupamento butila ligado ao selênio, formando o composto **21**.

Esquema 10.



2.4. Síntese de compostos heterocíclicos via reação de ciclização de substratos alquílicos promovidos por tricloretoférrico

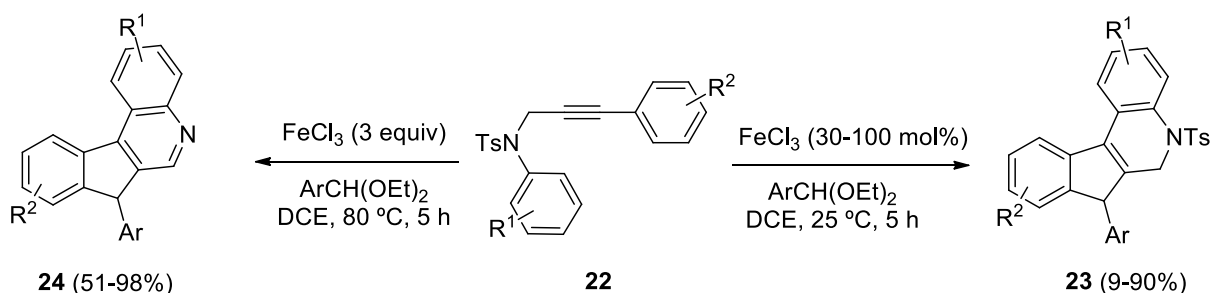
A síntese orgânica visa sempre a necessidade de desenvolvimento tecnológico como uma alternativa para obtenção de compostos orgânicos, sendo assim há sempre a necessidade de utilizar condições mais favoráveis as reações, como condições que tenham um impacto ambiental menos nocivo, apresentar baixo custo e utilizar atributos mais brandos, sendo assim um desafio para os químicos orgânicos.

Logo, podemos destacar uma ferramenta promissora para sínteses de heterociclos, a utilização dos reagentes de ferro, onde estes apresentam custos reduzidos, baixa toxicidade, além da abundância natural comparado aos outros metais de transição. Desta forma, há um crescente número de relatos na literatura de reações de ciclização mediados por sais de ferro.²⁵

Metodologias envolvendo ciclização de heterociclos mediadas por cloreto férrico, a partir de substratos alquínílicos, vêm demonstrando-se uma ferramenta

versátil para a síntese de diversos compostos.³³ Um exemplo da aplicabilidade do cloreto férrico pode ser citado por Yu e colaboradores,³⁴ em 2014, onde os mesmos relataram a carboarilação seguida de uma ciclização intermolecular de anilinas propargílicas **22** com acetais mediadas por FeCl₃ ou FeBr₃, onde as duas espécies de ferro levam a rendimentos semelhantes, para a formação de derivados de quinolinas com rendimentos bons a excelentes. Para este trabalho a otimização do sistema foi essencial, pois a quantidade de ferro e temperatura são determinantes para a seletividade dos produtos formados. A utilização de quantidades catalíticas de FeCl₃ (30 mol%), levou a formação dos derivados de 5-tosil-6,7-di-hidro-5*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **23**. Mas quando utilizado 3 equivalente de FeCl₃, ocorreu a destosilação da amina e aromatização do composto, levando a formação dos derivados de 7*h*-indeno[2,1-*c*]quinolina **24** (Esquema 11).

Esquema 11.



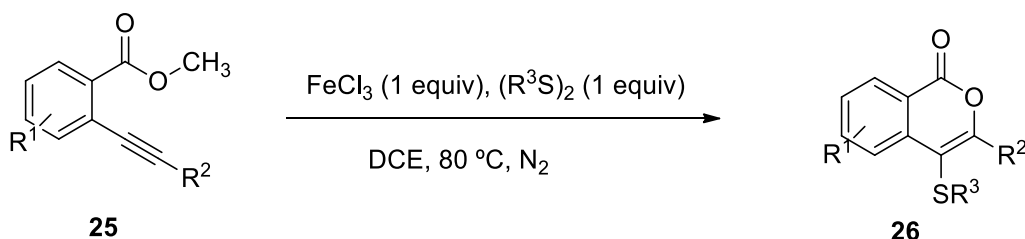
R¹ = H, 4-Me, 4-OEt, 4-Cl, 4-F, 3,5-Cl, 3,5-Me

R² = Ph, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 3,5-Me

Ar = H, 4-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 2-naftil

Zhou e colaboradores,³⁵ em 2012, relataram uma metodologia para síntese de derivados de isocumarinas **26** (Esquema 12), mediadas por FeCl₃ e diferentes dissulfetos de diorganoíla. A reação procedeu-se na presença de FeCl₃, utilizando-se *o*-alquil-benzoatos **25** como substratos e algumas espécies de dissulfetos de diorganoíla. O solvente escolhido foi o DCE à temperatura de 80 °C, sob uma atmosfera de N₂. Pode-se verificar a formação das isocumarinas em bons rendimentos.

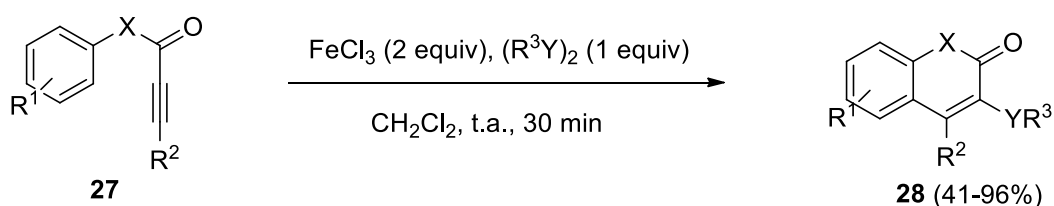
Esquema 12.



$R^1 = H, F, Cl$; $R^2 = H, 1\text{-c-hexila, arila}$; $R^3 = \text{alquila, arila}$

Em 2014, nosso grupo de pesquisa relatou a ciclização 6-*endo-dig* de arilpropiolatos e arilpropiaminas **27**,³⁶ mediadas com 2 equivalentes de $FeCl_3$ e 1 equivalente de dicalcogenetos de diorganoíla em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Os produtos **28** foram obtidos em rendimento que variaram de 41 a 96% (Esquema 13).

Esquema 13.



$X = O, NMe$; $Y = Se, Te$

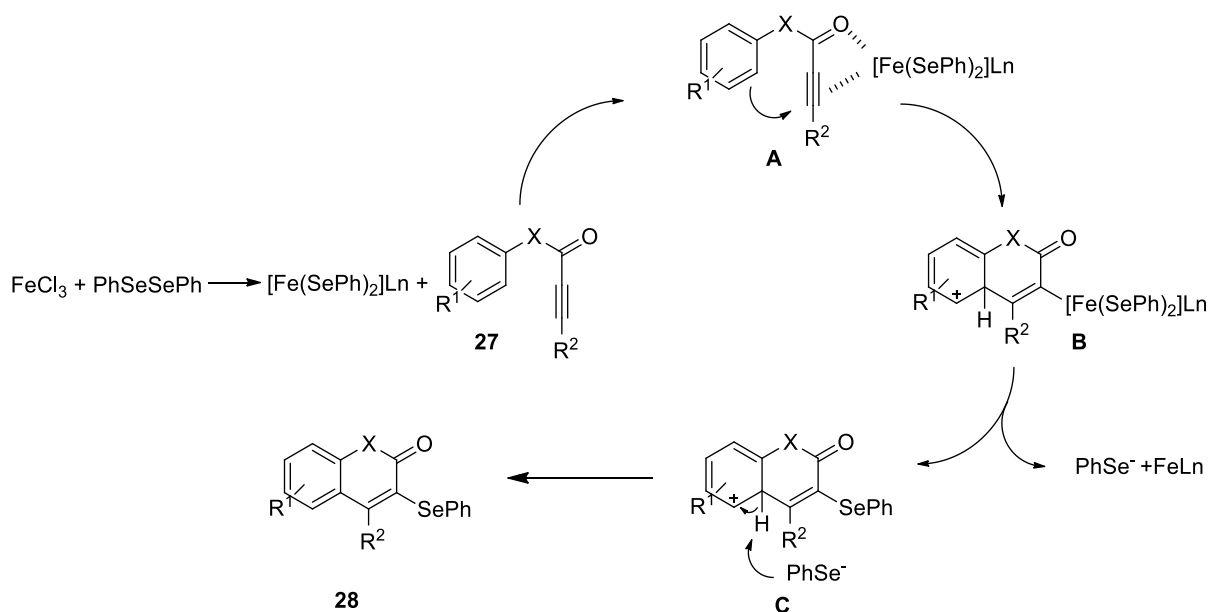
$R^1 = H, 4\text{-Me, 4-OMe, 4-Cl, 2-Me, 2-}tBu$

$R^2 = Ph, Bu, 4MeC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4ClC_6H_4, 3-CF_3C_6H_4$

$R^3 = \text{alquila, arila}$

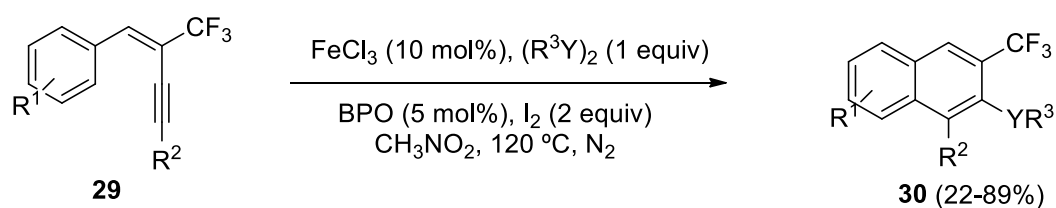
Os autores propuseram o mecanismo de reação para esta metodologia (Esquema 14), onde propõe-se que o $Fe(III)$ se reduza a $Fe(II)$, formando o complexo juntamente ao $PhSeSePh$. O alcino **27** coordena-se com a espécie organo- Fe , levando ao intermediário **A**, favorecendo o ataque dos pares de elétrons do anel benzílico à ligação tripla C-C ativada, para a formação do intermediário **B**. Uma eliminação redutiva leva ao intermediário **C**. Por fim há a quebra da ligação C-H, removendo o hidrogênio, promovido pelo anión selenoato, restaurando o sistema aromático, assim formando os compostos **28**.

Esquema 14.



Zhang e colaboradores propuseram a síntese de naftalenos polissubstituídos **30**,³⁷ através de uma catálise de FeCl_3 , na presença de I_2 e peróxido de benzoíla com aditivos. Logo para obterem os produtos, necessitou-se do substrato enino **29** e 1 equivalente de dicalcogenetos de diorganoíla. Sendo que os produtos obtidos variaram entre 22 e 89% de rendimento (Esquema 15). Para esta metodologia há a necessidade de temperatura elevada e presença de aditivos para que ocorra a ciclização, onde apenas uma porção do calcogeneto orgânico é incorporado a estrutura final.

Esquema 15.



Y = Se, Te

$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-Ph}, 2\text{-Cl}, 2,3\text{-Ph}, 4\text{-tBu}, 3,4\text{-Ph}$

$\text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$

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

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nosso grupo de pesquisa nos últimos anos vem pesquisando sínteses e reatividades de compostos organocalcogênicos. Em grande parte, os trabalhos desenvolvidos estão focados em reações de ciclização mediadas por agentes eletrofílicos contendo átomos de calcogênio combinados com sais de ferro.²⁵

Dentre outras metodologias citadas em nosso grupo, estão as reações do tipo cascata, atuando como uma grande ferramenta para a síntese de múltiplos ciclos fundidos, pois a obtenção da molécula alvo pode ser obtida em apenas um passo reacional, sem a necessidade de isolamento de intermediários, podendo então, ser de grande economia de tempo e reagentes.

Para este trabalho, planejou-se a síntese de 1-(selenobutil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-*c*]cromenos a partir de reações de ciclização entre éteres arilpropargílicos e dicalcogeneto de diorganoíla mediadas por FeCl₃.

Neste capítulo será demonstrado todas as etapas para a produção dos éteres diínicos arilpropargílicos e por fim demonstraremos a tabela de otimização e de exemplos obtidos a partir dessa metodologia.

3.1 Preparação do material de partida

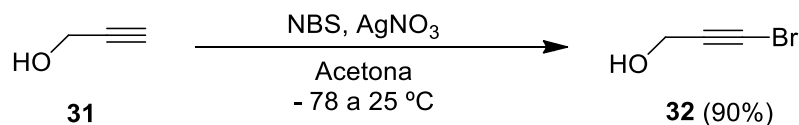
Para a preparação do material de partida necessitou-se de quatro passos reacionais para promover os éteres arilpropargílicos.

3.1.1 Síntese de 3-bromoprop-2-in-1-ol

Primeiramente necessitou-se da bromação de álcoois propargílicos para respectivas reações de acoplamentos citadas por Cadiot-Chodkiewicz.

Para a realização da síntese de 3-bromoprop-2-in-1-ol,³⁸ necessitou-se da utilização de N-Bromosuccinimida (NBS) e álcool propargílicos mediadas por AgNO₃ (Esquema 16). Um fator determinante para esta reação é a adição do NBS a temperaturas baixas, em média de -78 °C, podendo-se chegar essa temperatura em um banho de gelo seco e acetona.

Esquema 16.

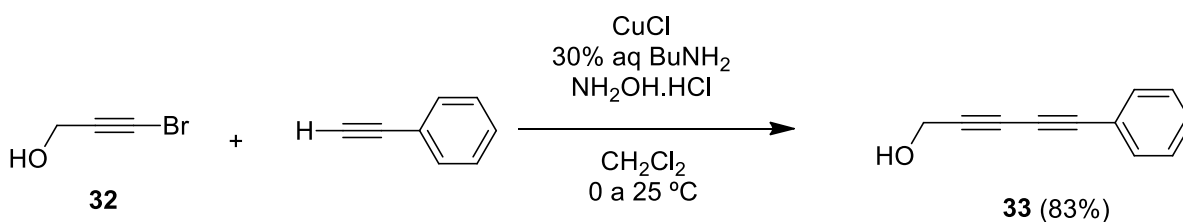


O brometo foi obtido na forma de um óleo com leve coloração amarela, com rendimento de 90%, muito parecido como o descrito na literatura.

3.1.2 Síntese de 5-fenilpenta-2,4-diin-1-ol

O segundo passo reacional foi proposto por Joseph P. Marino e Hanh Nho Nguyen,³⁹ realizando um acoplamento cruzado Cadiot-Chodkiewicz catalisado por sais de cobre (I) (Esquema 17).

Esquema 17.

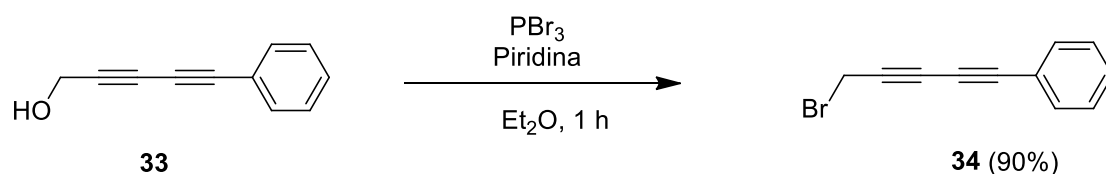


Para a realização desta síntese há alguns fatores importantes para que haja um bom rendimento ao término do processo. Primeiramente adiciona-se a solução aquosa de butilamina e o cloreto de cobre (I) em um balão sobre atmosfera inerte de argônio, e deixa-se borbulhando argônio sobre a solução reacional por 30 minutos, para remover o oxigênio. Segundo passo é garantir que o sal de cobre não se oxide a cobre (II) que deixa a mistura reacional com coloração azulada, logo há a necessidade de adição de um agente redutor, o clorohidrato de hidroxilamina, que mantém o cobre no estado de oxidação I, fazendo com que a mistura reacional se torne incolor. Por último, há a necessidade de resfriar a mistura reacional a 0 °C para a adição do 3-bromoprop-2-in-1ol **32**, para que não ocorra um acoplamento entre o próprio fenilacetileno e o próprio brometo, formando dímeros simétricos. A reação procedeu-se muito bem formando o produto **33** com rendimento parecido com a literatura, em média de 83% e o produto é um óleo escuro de tonalidade vermelha escura.

3.1.3 Síntese do (5-bromopenta-1,3-diin-1-il)benzeno

O terceiro passo reacional é a bromação do 5-fenilpenta-2,4-diin-1-ol, utilizando uma metodologia clássica para a formação de haletos de alquila a partir da reação de álcoois com PBr_3 (Esquema 18). Esta metodologia é muito utilizada para álcoois primário e secundários e diferentemente das reações com HBr , a reação com PBr_3 , não envolve a formação de carbocátion e normalmente ocorre sem rearranjo. Por estas razões, esta metodologia é preferida para a transformação de um álcool em brometos de alquila correspondentes.⁴⁰

Esquema 18.

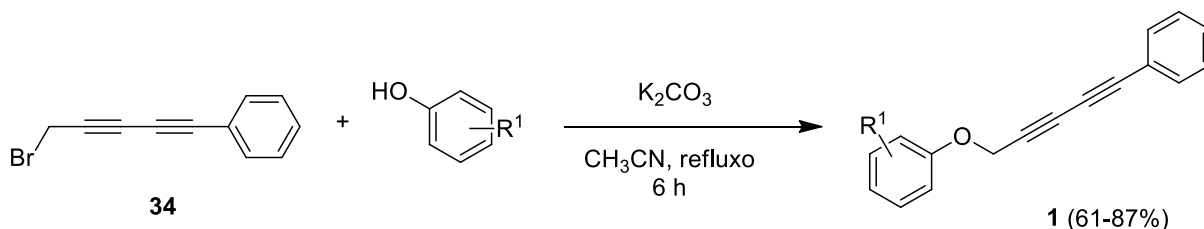


Esta reação procedeu-se muito bem, necessitando uma quantidade mínima de PBr_3 , e gerando o produto **34** em rendimentos altos de 90%.

3.1.4 Síntese de (5-fenoxipenta-1,3-diin-1-il)benzeno

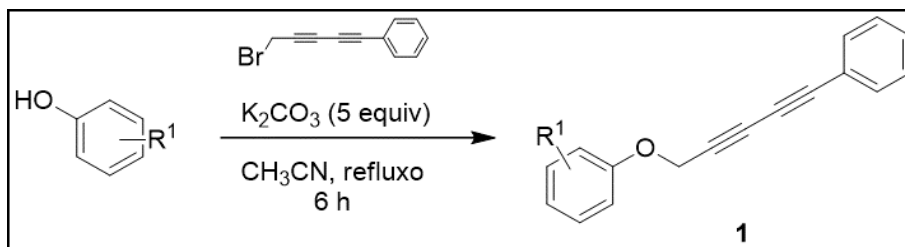
Como último passo reacional para a produção dos materiais de partida, utilizou-se fenóis substituídos e brometo propargílico **34**, K_2CO_3 como base e CH_3CN como solvente, para formação de (5-fenoxipenta-1,3-diin-1-il)benzeno **1**. Esta reação necessitou de refluxo por 4 a 6 horas para formação dos produtos com bons rendimentos (Esquema 19).⁴¹

Esquema 19.

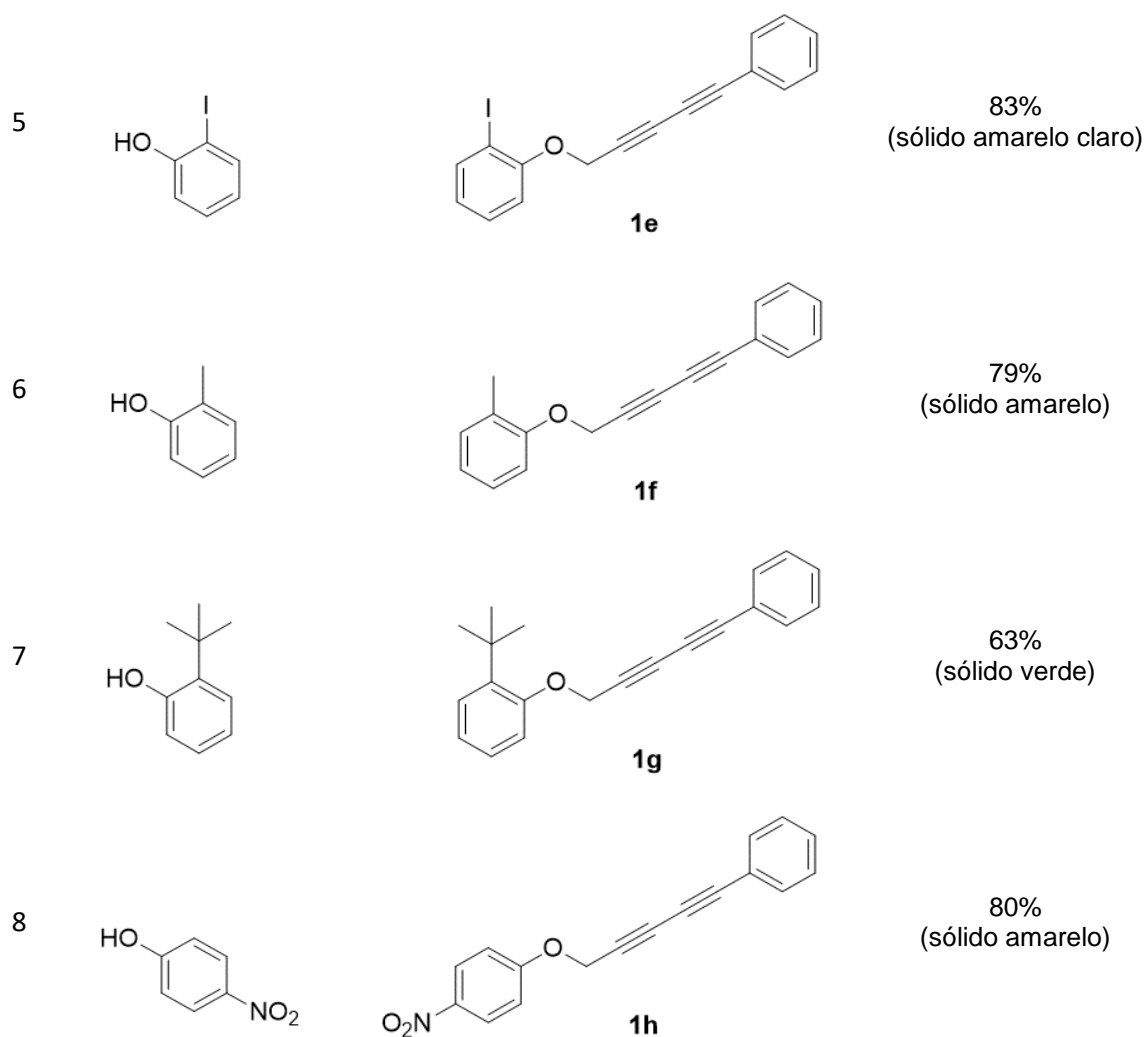


Foram produzidos oito materiais de partida em bons rendimentos (Tabela 1), sendo que todos são sólidos. Estes substratos foram purificados por coluna cromatográfica e identificados por CG-MS.

Tabela 1. Materiais de partida



#	Fenóis	Produtos	Rendimento/Estado. Físico
1		 1a	61% (sólido amarelo)
2		 1b	87% (sólido alaranjado)
3		 1c	72% (sólido amarelo claro)
4		 1d	80% (sólido alaranjado)



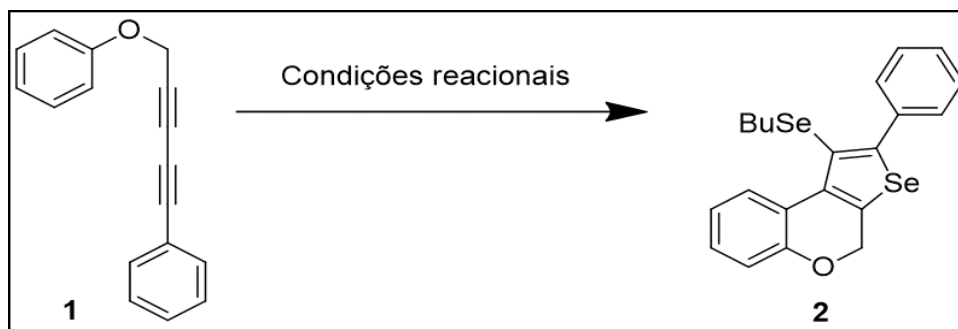
A síntese dos materiais de partida, demonstrados na tabela 1, demonstrou-se eficiente para uma série de substituintes R¹, com grupamentos retiradores e doadores de elétrons *para* e *orto* substituídos, levando aos produtos **1 a-h** em rendimentos que variam de 61 a 87%.

3.2 Otimização das condições de reação da síntese de 1-(selenobutil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-*c*]cromenos

Inicialmente, necessitamos determinar a melhor condição experimental para a obtenção dos compostos desejados. Escolheu-se o *p*-metil-éter arilpropargil **1b** e disseleneto de dibutila como substratos representativos, FeCl₃ e dicloroetano como solvente. A partir destes reagentes, fizemos uma avaliação da influência dos parâmetros de reação tais como: escolha do metal de transição, quantidade dos

reagentes, escolha do solvente, atmosfera, tempo e temperatura de reação. Os resultados obtidos estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2. Tabela de otimização para a produção de 1-(selenobutil)-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromenos



nº	Solvente	Tempo	(<i>n</i> -BuSe) ₂ (equiv)	aditivo (equiv)	Rendi.
1	DCE	21 h	1,1 eq	FeCl ₃ .6H ₂ O (2,5)	54%
2	DCE	20 h	1,1 eq	CuI (2,5)	NR
3	DCE	24 h	1,1 eq	FeSO ₄ .7H ₂ O (2,5)	NR
4	DCE	25 h	1,1 eq	Fe ⁰ (2,5)	NR
5	DCE	20 h	1,1 eq	Fe(acac) ₃ (2,5)	NR
6	DCE	5 min	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	74%
7	DCE	5 min	1,1 eq	FeCl ₃ (2)	70%
8	DCE	5 min	1,1 eq	FeCl ₃ (1,5)	64%
9	DCE	5 min	1,6 eq	FeCl ₃ (2,5)	56%
10	DCE	5 min	2 eq	FeCl ₃ (2,5)	53%
11	CH ₂ Cl ₂	10 min	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	78%
12	Dioxano	24 h	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	37%
13	Tolueno	3,40 h	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	49%
14	CH ₃ CN	7 h	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	30%
15	CH ₃ NO ₂	30 min	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	37%
16 ^c	DCE	30 min	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	56%

17^d	CH ₂ Cl ₂	10 min	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	70%
18^e	CH ₂ Cl ₂	10 min	1,1 eq	FeCl ₃ (2,5)	60%
19	CH ₂ Cl ₂	24 Horas	1,1 eq		NR

^a A reação foi realizada na presença de **1b** (0,25 mmol), catalizador, solvente (4mL), com a adição gota-a-gota de **1b** sobre a temperatura de 0 °C diluído em 2 mL de solvente sob condições aeróbicas. ^b Rendimento isolado por coluna cromatográfica. ^c Reação realizada em atmosfera de argônio. ^d Reação realizada a -70 °C. ^e Adição do material de partida **1b** a temperatura ambiente de 25 °C

O primeiro teste de reação foi baseado em trabalhos prévios sobre o comportamento de dicalcogenetos de diorganoíla na presença de sais de ferro.³³ Assim primeiramente utilizou-se 0,25 mmol do substrato **1b**, 2.5 equivalentes de FeCl₃.6H₂O, 1.1 equivalentes de disseleneto de diorganoíla e dicloroetano como solvente sobre atmosfera ambiente. Após 21 horas observou-se o consumo do material de partida **1b**, por cromatografia em camada delgada (CCD) e a formação do produto **2b** em 54% de rendimento com uma pequena formação do produto hidrogenado na posição 1 do produto. Variou-se as espécies dos sais metálicos no sistema de reação (Tabela 2, entradas 2 a 6) verificando que apenas o FeCl₃ anidro foi efetivo, ocorrendo o aumento do rendimento reacional para 74% (Tabela 2, entrada 6). Obtendo-se a espécie de sal de ferro ideal, partiu-se para a determinação de equivalência para o FeCl₃, logo diminuiu-se a quantidade para 2 e 1,5 equivalentes, ocorrendo a diminuição dos rendimentos reacionais (Tabela2, entradas 7 e 8). A determinação da equivalência do disseleneto de dibutila foi estudada (Tabela 2, entradas 6, 9 e 10). Deste estudo determinou-se que 1.1 equivalentes é a quantidade ideal do reagente.

Fixamos o sal metálico e as equivalências dos reagentes ideais para a ciclização do substrato **1b**, como sendo 1.1 equivalente de disseleneto de dibutila e 2.5 equivalentes de FeCl₃. Assim pode-se avaliar o solvente adequado para a ciclização (Tabela2, entrada 11 a 15). Verificou-se que o diclorometano (Tabela 2, entrada 11) aumentou o rendimento reacional para 78%, fixando assim este solvente como ideal.

Observou-se o efeito da temperatura e atmosfera da reação (Tabela2, entrada 16 e 17), colocando o meio reacional sobre atmosfera inerte, em argônio, onde ocorreu

a diminuição do rendimento. Também se diminuiu a temperatura do meio reacional para $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, evidenciando um pequeno decréscimo no rendimento.

Testou-se também a adição do material de partida **1b** direto ao meio reacional (Tabela 2, entrada 18), sem ser de maneira padrão, onde adicionamos o substrato diluído em diclorometano gota-a-gota sobre o meio reacional, promovendo então o decréscimo do rendimento reacional.

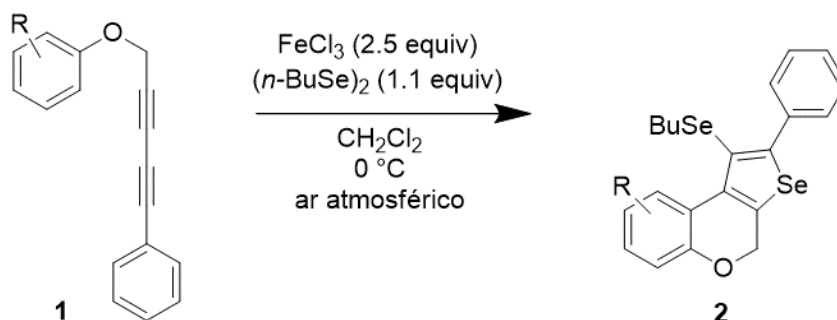
Por fim, comprovamos a necessidade da utilização do FeCl_3 para a metodologia, assim na entrada 19, se retirou o sal metálico e prosseguiu-se a reação sem a utilização do mesmo, evidenciando então a não formação do produto.

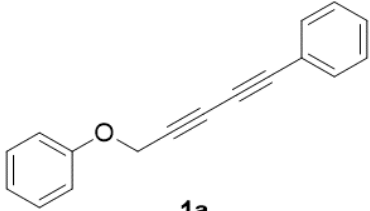
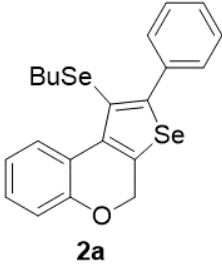
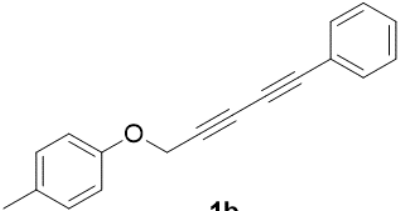
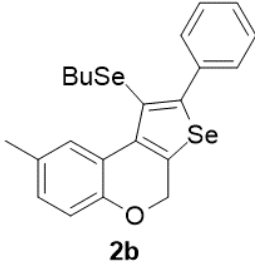
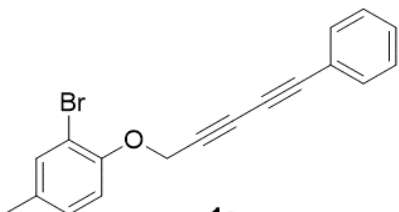
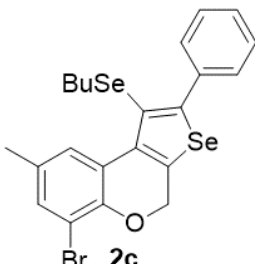
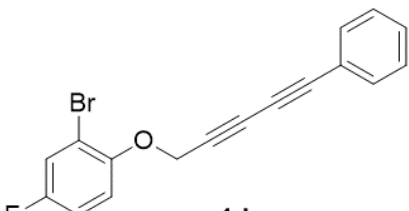
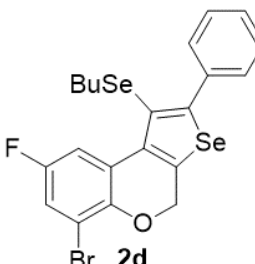
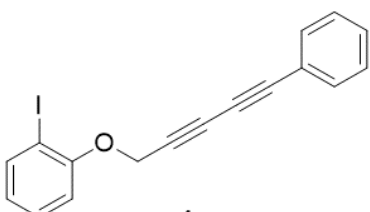
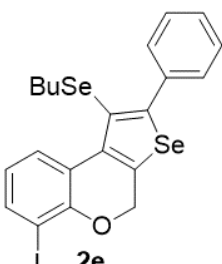
Fazendo-se a análise dos resultados experimentais obtidos, considerou-se a condição ideal para a síntese de **2b** a entrada 11 da Tabela 2, onde necessitou-se de 2.5 equivalentes de FeCl_3 , 1.1 equivalentes de disseleneto de dibutila, 4 mL de CH_2Cl_2 com adição do substrato **1b** diluído gota-a-gota sobre o meio reacional resfriado a temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e atmosfera ambiente.

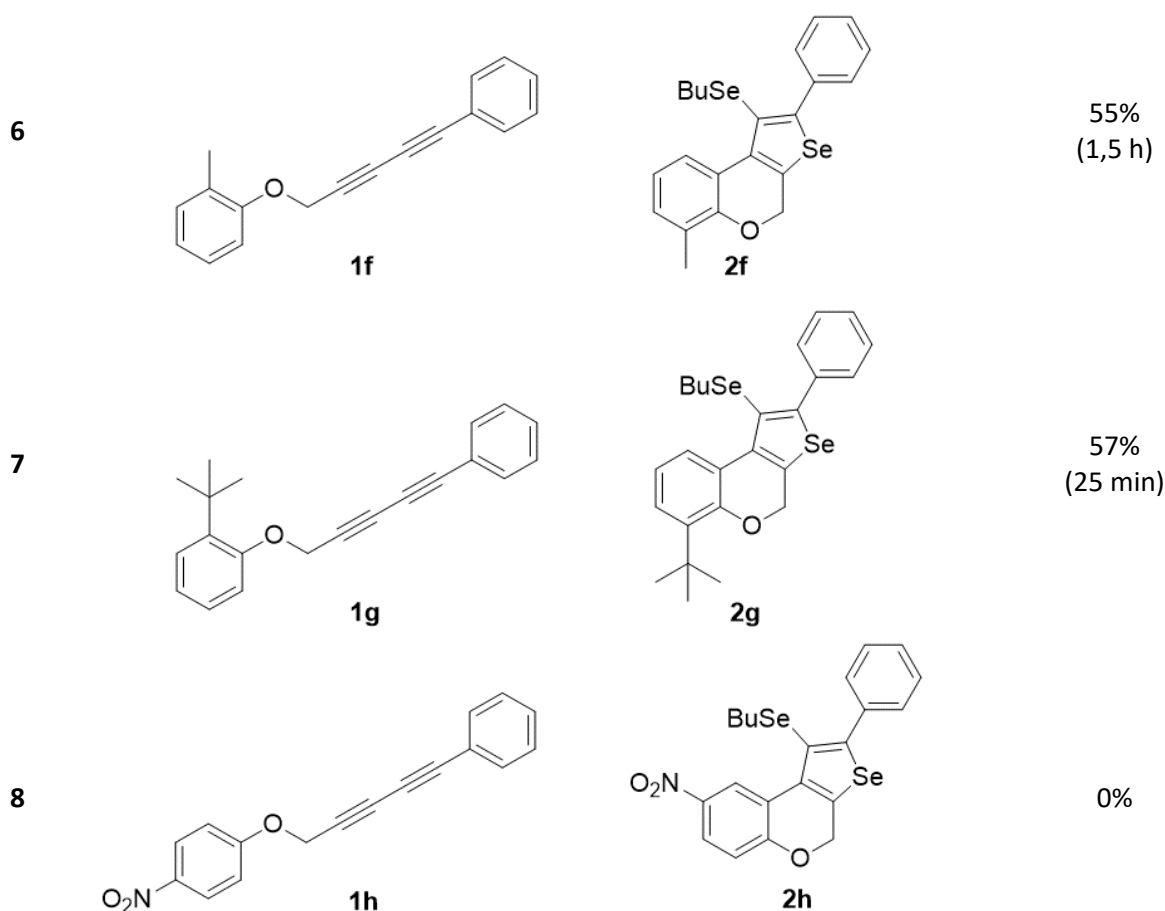
3.3 Reações de ciclização de éteres arilpropargílicos e disseleneto de dibutila mediadas por FeCl_3

A partir das condições reacionais otimizadas necessitou-se abranger a eficiência desta metodologia, assim submeteu-se a metodologia para outros substratos de éteres arilpropargílicos **1**. Os resultados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Síntese de 1-(butilselenil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-*c*]cromenos **2** a partir de reações de ciclização de éteres arilpropargílicos **1** mediadas por disseleneto de dibutila e FeCl_3 .^a



n°	Substrato	Produto	Rend.(%)/Tempo
1	 1a	 2a	80% (25 min)
2	 1b	 2b	78% (10 min)
3	 1c	 2c	72% (35min)
4	 1d	 2d	68% (45min)
5	 1e	 2e	72% (35 min)



^a Reações realizadas utilizando-se 0,25 mmol de **1**, 2,5 equivalentes de FeCl₃, 1,1 equivalentes de (*n*-BuSe)₂, 4 mL de CH₂Cl₂ à temperatura de 0 °C em condições aeróbicas. ^b Rendimento do produto isolado por coluna cromatográfica.

A metodologia estendeu-se para uma série de oito produtos, utilizando o substrato **1** com diferentes substituintes no anel aromático. Foi possível a utilização de grupamentos *para* substituídos doadores de elétrons para a formação dos compostos **2a** e **2b** com rendimentos de 80 e 78 % respectivamente (Tabela 3, entradas 1 a 2). Pode-se também, obter produtos disubstituídos na posição *para* e *orto* ao anel aromático, logo utilizando um bromo como substituinte em *orto* e um grupamento *para* doador **2c** (Tabela 3, entrada 3) ou um *para* retirador de elétrons **2d** (Tabela 3, entrada 4) chegou-se aos produtos com rendimentos moderados de 72 e 68% respectivamente, ocorrendo um decréscimo no rendimento quando utilizamos o substituinte em *orto*.

Estudou-se também a versatilidade da metodologia para grupamentos *orto* substituídos, onde o iodo nesta posição, proporcionou o produto **2e** com 72% de

rendimento (Tabela 3, entrada 5). Já para grupamentos doadores de elétrons nesta posição, ocorreu um decréscimo no rendimento reacional, logo para estes exemplos utilizou-se grupos metila e *t*-Butil para a produção dos produtos **2f** e **2g** proporcionando 55 e 57% de rendimento.

Por fim, notou-se que para o grupo nitro para substituído, não ocorreu a formação do produto **2h**, havendo apenas a decomposição do material de partida **1h**.

3.4 Determinação dos compostos

Os compostos dos 1-(butilselenil)-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromenos **2** e os substratos de éteres arilpropargílicos **1** foram identificados por RMN ¹H , ¹³C e espectrometria de massas de baixa resolução (EM).

3.5 Proposta de mecanismo de reação para a formação 1-(selenobutil)-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromenos

Para o melhor entendimento do processo de formação dos 1-(selenobutil)-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromenos, pôde-se propor um esquema do mecanismo (Esquema 19).

O mecanismo foi proposto apenas com referências na literatura, pois não se pode realizar testes para a validação do método devido à falta de tempo para término do trabalho.

Logo acredita-se que a reação de ciclização segue as seguintes etapas reacionais:

1ª Etapa: Com a mistura do disseleneto de diorganoíla mais a espécie de ferro leva a formação do composto **I**;

2ª Etapa: Há a coordenação do composto **I** com o substrato **1**, levando a formação do intermediário **A**;

3ª Etapa: Ocorre o ataque dos pares de elétrons da dupla ligação do anel à tripla ligação em que esta complexada com a espécie de ferro, levando a formação do intermediário **B**;

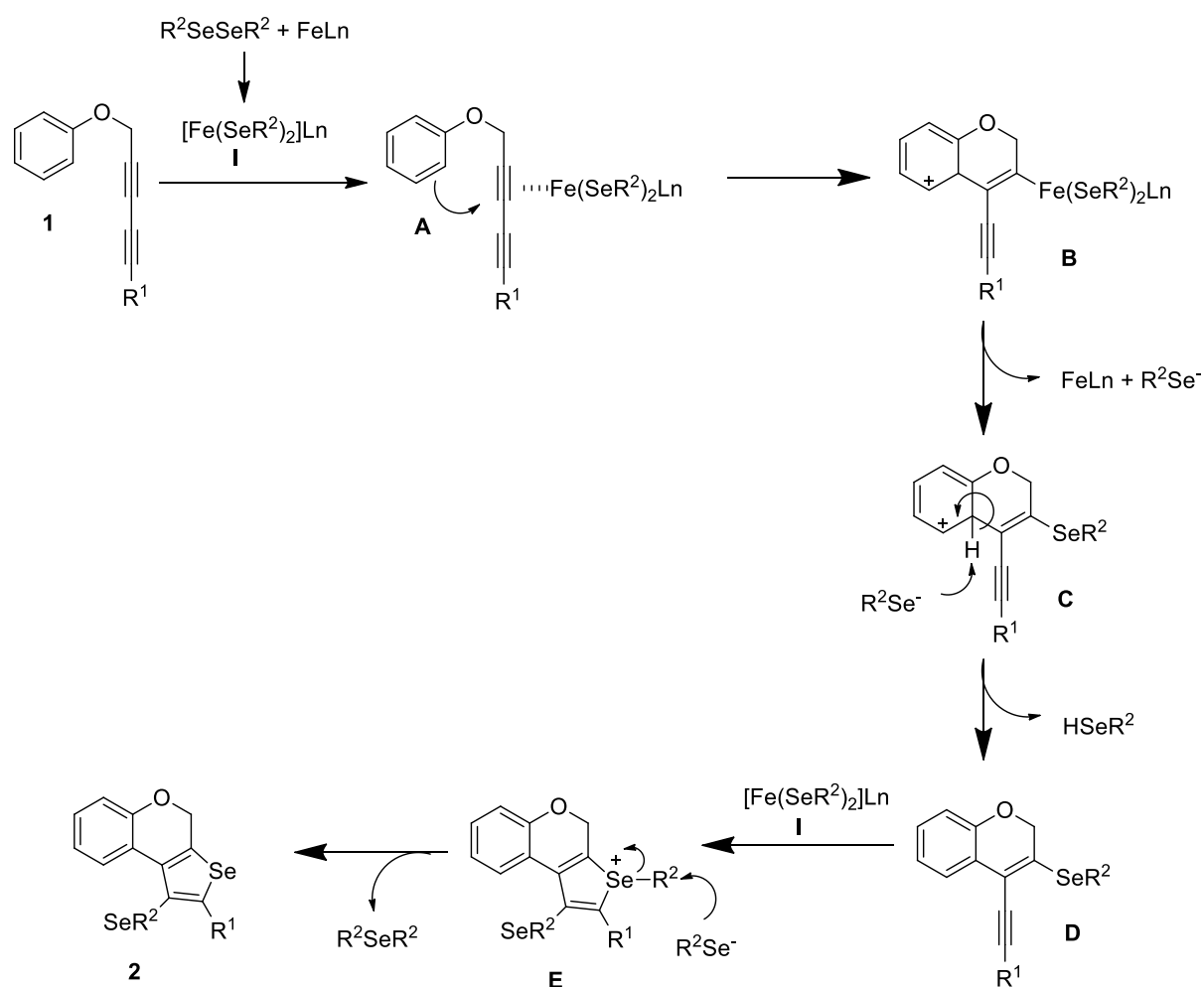
4ª Etapa: Há a descomplexação da espécie de ferro e a eliminação de um organilselenoato levando a formação do intermediário **C**;

5ª Etapa: O organilselenoato remanescente é responsável pela desprotonação e rearomatização do meio, formando o intermediário **D**;

6ª Etapa: Uma nova ciclização promovida pelo composto **I** levaria a formação do intermediário **E**;

7ª Etapa: Por fim, o organilselenoato remanescente é responsável pela remoção do grupamento R^2 , levando a formação do produto esperado **2**.

Esquema 19. Proposta de mecanismo



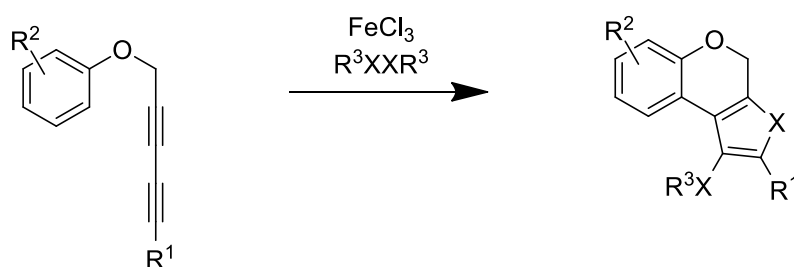
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Considerando os resultados obtidos, desenvolveu-se uma metodologia eficiente para a síntese dos 1-(selenobutil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-*c*]cromenos, através da ciclização eletrofílica em cascata dos éteres arilpropargílicos **1**, utilizando um sistema que combina disseleneto de dibutila e cloreto férrico. A metodologia promoveu a formação de oito produtos, dentre estes, diferentes compostos variando os substituintes no anel dos cromenos com rendimentos moderados, sendo que apenas um dos substratos não se mostrou eficiente para a ciclização.

O desenvolvimento desta metodologia se mostrou vantajosa, pois utiliza condições brandas, com baixas temperaturas e atmosfera aberta, além de utilizar sais de ferro, onde estes são abundantes, relativamente baratos e de baixa toxicidade para o meio ambiente.

O trabalho apresentado necessita de conclusões, pois há diversos estudos necessários para a finalização. Primeiramente se necessita estudar validação da metodologia para diferentes substratos, pois nesse trabalho variamos apenas alguns substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel dos cromenos, sendo que apenas nas posições *orto* e *para*, logo há o interesse em variar alguns substituintes R^2 no anel dos cromenos e também avaliar o efeito para substituintes para R^1 do substrato **1** (Esquema 20).

Esquema 20. Variabilidade em substituintes R^1 e R^2 .

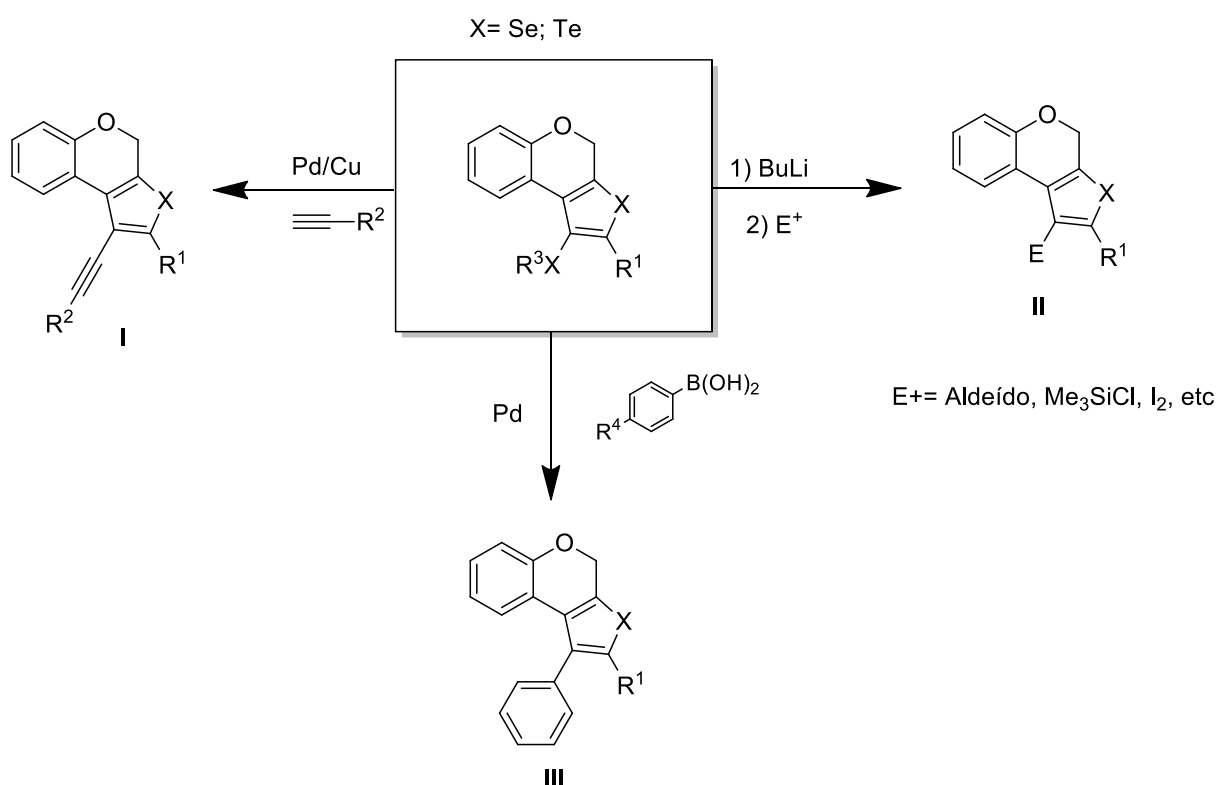


Outro estudo necessário é estender a metodologia para diferentes dicalcogenetos de diorganoíla, sendo que pudesse estudar a reatividade do substrato para diteluretos e dissulfetos de diorganoíla, pois estes já foram preparados, estudados e avaliados em nosso grupo de pesquisa frente a reações de ciclização eletrofílica em cascata,³³ logo ter-se-ia um produto com diferentes calcogênios em sua estrutura.

Há também a necessidade de estudos mais aprofundados para a validação da proposta de mecanismo, promovendo a reação com inibidores radiculares para a verificação de intermediários radicais no processo ou também com a utilização de HCl na reação sem a utilização de FeCl₃, assim visualizando a formação espécies de BuSeCl agindo então como promotor da ciclização eletrofílica.

As reatividades para os produtos formados seriam de grande importância para a funcionalidade e versatilidade destes compostos. Pode-se citar algumas reatividades já feitas em nosso grupo de pesquisa frente a substituintes organocalcogenil, como reações de Sonogashira I, captura de eletrófilos II ou reações de Susuki III como demonstrados no esquema abaixo (Esquema 21).

Esquema 21. Reatividades possíveis



Por fim cabe ressaltar que os compostos sintetizados apresentam estruturas atraentes para avaliações farmacológicas e toxicológicas.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

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

5.1.2 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos em um espectrômetro utilizando EI a 70 eV (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria).

5.1.3 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁴² Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

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.

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

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Procedimento para a preparação de disseleneto de dibutila

Em uma suspensão do calcogênio elementar requerido (50 mmol) [previamente seco em estufa à 85 °C] e THF (50 mL), adiciona-se lentamente a -78°C o *n*-BuLi (1.1 eq). A mistura é agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. Após este período, adiciona-se o etanol e após alguns minutos adiciona-se lentamente uma solução saturada de NH₄Cl (25 mL) e dilui-se com acetato de etila (30 mL). Agita-se a mistura por 24 horas em contato com o ar atmosférico. Passado esse tempo é separado a fase orgânica e lava-se sucessivamente com água (3 x 20 mL) e solução saturada de NaCl. A fase orgânica é seca com MgSO₄ e o solvente evaporado.⁴³

5.2.2 Procedimento experimental para a produção do 3-bromoprop-2-in-1-ol (32)

Em um balão reacional de 250 mL sobre atmosfera de argônio, adiciona-se 50 mL de acetona e álcool propargílico (50 mmol), logo resfria-se o sistema para a temperatura de -70 °C e adiciona-se o NBS (1.1 equivalente) e AgNO₃ (10 mols%). A mistura é agitada durante uma hora a temperatura ambiente. Após esse período, filtra-se a reação e evapora-se o solvente sobre pressão reduzida. Por fim, separa-se o produto final em uma coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.

5.2.3 Procedimento experimental para a produção do 5-fenilpenta-2,4-diin-1-ol (33)

Em um balão reacional sobre atmosfera inerte de argônio, adiciona-se 30 mL de uma solução aquosa de BuNH₂ (33% v/v) e deixa-se borbulhando argônio sobre a solução por 30 min. Adiciona-se CuCl (5 mols%), a mistura reacional pode ficar azul, para isso necessita-se da adição de uma ponta de espátula de cloridrato de hidroxilamina, assim a solução fica incolor novamente. Logo adiciona-se o

fenilacetileno dissolvido em 7,5 mL de CH_2Cl_2 e resfria-se o sistema a $0\text{ }^\circ\text{C}$, para adicionar o 3-bromoprop-2-in-1-ol (1,1 equivalente) dissolvido em 7,5 mL de CH_2Cl_2 . Se a mistura reacional esverdear, deve-se adicionar mais uma ponta de espátula de cloridrato e hidroxilamina. Após 6 horas extrai-se com acetato de etila e NH_4Cl (3 x 20 mL). A fase orgânica é seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada. O produto obtido é purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila, gerando o produto **35** em 83% de rendimento.

5.1.4 Procedimento experimental para a produção do (5-bromopenta-1,3-diin-1-il)benzeno (34)

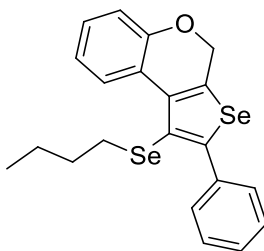
Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sobre atmosfera de argônio, adiciona-se o 5-fenilpenta-2,4-diin-1-ol, 4mL de éter etílico e a piridina (20 mols%). Adiciona-se PBr_3 (33 mols%) gota-a-gota (se necessário utilizar um funil de adição de líquidos) e por fim põe-se o sistema sob refluxo durante uma hora. Após esse período extrai-se com acetato de etila e NH_4Cl (3 x 20 mL). A fase orgânica é seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada. O produto obtido é purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluente. O produto **36** é produzido em rendimentos altos de 90% tendo como propriedade física um óleo vermelho-escuro.

5.2.5 Procedimento experimental para a produção do (5-fenoxipenta-1,3-diin-1-il)benzeno (1)

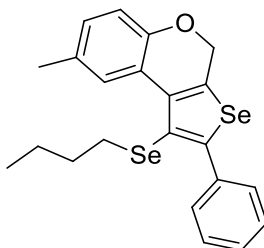
Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sobre atmosfera inerte de argônio, adiciona-se o fenol, CH_3CN (3 equivalentes em mL), (5-bromopenta-1,3-diin-1-il)benzeno (1,25 equivalentes) e K_2CO_3 (5 equivalentes). Deixa-se reagir sobre refluxo e agitação magnética por 4 horas. Após esse período extrai-se com acetato de etila e NH_4Cl (3 x 20 mL). A fase orgânica é seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada. O produto obtido é purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano como eluente. O produto **2** é gerado em rendimentos altos de 61-87%.

5.2.6 Procedimento experimental para a produção dos 1-(butilselenil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-*c*]cromenos (2)

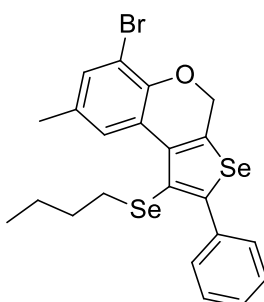
Em um tubo reacional sobre atmosfera ambiente e agitação magnética, adiciona-se 2 mL de CH₂Cl₂, disseleneto de dibutila (1,1 equivalente) e o FeCl₃ (2,5 equivalentes), deixando-se reagir por 15 minutos. Após resfria-se o sistema em banho de gelo e adiciona-se gota-a-gota o substrato **2** diluído em 2 mL de CH₂Cl₂. Ao fim da adição acompanha-se o consumo do material de partida por CCD e extrai-se com acetato de etila e NH₄Cl (3 x 20 mL). A fase orgânica é seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto obtido é purificado por coluna cromatográfica de sílica gel flash, utilizando hexano como eluente.



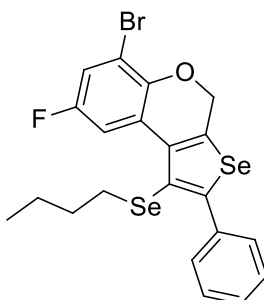
1-(selenobutil)-2-fenil-4*H*-selenofeno[2,3-*c*]cromeno (2a), Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano destilado como eluente. Rendimento: massa 0,089g (80%); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,83 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,54 - 7,35 (m, 5H); 7,26 - 7,17 (m, 1H); 7,12-6,99 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 2,42 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,33 - 1,23 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,14 - 1,02 (sex, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN C¹³ (CDCl₃, 100 MHz,) δ 153,5; 150,6; 136,5; 136,0; 134,8; 130,3; 128,2; 128,0; 126,1; 124,0; 123,4; 121,7; 118,7; 116,8; 77,3; 77,0; 76,6; 66,6; 31,3; 29,4; 22,4; 13,3. MS (EI, 70 eV); *m/z* (intensidade relativa): 446 (14,63); 311 (52,78); 231 (100); 202 (62,05).



1-(selenobutil)-8-metil-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromeno (2b), Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano destilado como eluente. Rendimento: massa 0,090g (78%), RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,65 (s, 1H); 7,96 - 7,17 (m, 5H); 7,09 - 6,73 (m, 2H); 5,17 (s, 2H); 2,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,31 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,11 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN C^{13} ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 151,3; 150,5; 136,6; 136,2; 134,9; 130,9; 130,3; 128,6; 128,0; 124,4; 123,2; 118,8; 116,5; 77,3; 77,0; 76,6; 66,6; 31,4; 29,4; 22,4; 21,0; 13,3. MS (EI, 70 eV); m/z (intensidade relativa): 462 (21,83); 325 (72,25); 246 (21,83); 245 (100); 207 (23,48).

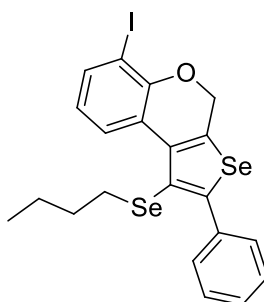


6-bromo-1-(selenobutil)-8-metil-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromeno (2c), Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano destilado como eluente. Rendimento: massa 0,097g (72%), RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H); 7,51 - 7,35 (m, 5H); 7,25 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 2,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,27 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,09 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN C^{13} ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 151,0; 148,1; 136,6; 136,4; 134,4; 132,0; 130,2; 128,1; 128,1; 124,4; 123,7; 118,6; 110,5; 77,3; 77,0; 76,6; 67,1; 31,3; 29,5; 22,4; 20,7; 13,3. MS (EI, 70 eV); m/z (intensidade relativa): 540 (16,14); 405 (75,5); 403 (100); 401 (50,43); 325 (79,25); 323 (84,15); 215 (93,37).

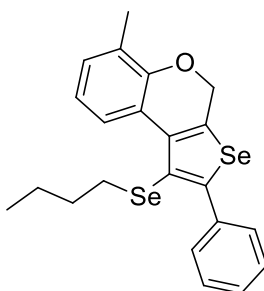


6-bromo-1-(selenobutil)-8-fluor-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromeno (2d),

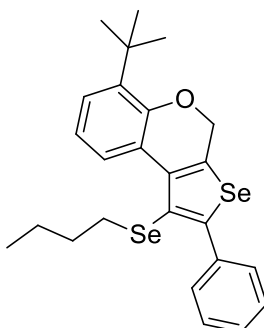
Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano destilado como eluente. Rendimento: massa 0,092g (68%), RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,73 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H); 7,45 (dd, $J = 22,3$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 5H); 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 5,28 (s, 2H); 2,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,26 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,10 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN C^{13} ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ 158,1; 155,7; 151,9; 146,8; 137,8; 136,2; 133,5; 130,3; 128,4; 128,2; 118,5; 118,2; 110,2; 109,9; 77,3; 77,0; 76,7; 67,2; 31,4; 29,8; 22,4; 13,4. MS (EI, 70 eV); m/z (intensidade relativa): 546 (29,58); 544 (45); 542 (36); 488 (19); 409 (70,78); 407 (98,65); 329 (88,81); 327 (100); 220 (66,68).



1-(selenobutil)-6-iodo-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromeno (2e), Isolado um sólido amarelo purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano destilado como eluente. Rendimento: massa 0,103 g (72%). RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz,) δ 8,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 7,44 (dd, $J = 31,8$ Hz, $J = 7,0$ Hz, 5H); 6,83 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 5,28 (s, 2H); 2,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,26 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,06 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN C^{13} ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 152,7; 151,2; 137,8; 136,4; 136,3; 134,4; 130,2; 128,1; 128,0; 124,1; 124,0; 123,3; 118,5; 84,9; 77,3; 77,0; 76,6; 67,2; 31,3; 29,5; 22,3; 13,3. MS (EI, 70 eV); m/z (intensidade relativa): 572 (5,00); 437 (73,46); 435 (18,96); 357 (70,14); 202 (100).



1-(selenobutil)-6-metil-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromeno (2f). Isolado um óleo amarelo purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano destilado como eluente. Rendimento: massa 0,063 g (55%). RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,60 - 7,39 (m, 5H); 7,13 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 5,28 (s, 2H); 2,46 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,33 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,12 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN C^{13} ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 151,6; 150,4; 136,7; 135,8; 135,3; 130,3; 129,9; 128,9; 128,0; 126,1; 123,0; 121,8; 120,9; 119,0; 77,3; 77,0; 76,6; 66,4; 31,4; 29,4; 22,4; 16,3; 16,2; 13,3. MS (EI, 70 eV); m/z (intensidade relativa): 462 (23,16); 325 (81,53); 323 (41,25); 245 (100); 207 (64,36); 202 (23,27).



6-(*t*-Butil)-1-(selenobutil)-2-fenil-4H-selenofeno[2,3-c]cromeno (2e), Isolado um óleo amarelo purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano destilado como eluente. Rendimento: massa 0,072 g (57%). RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,60 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 7,59 - 7,32 (m, 5H); 7,24 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 7,02 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 5,12 (s, 2H); 2,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,27 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,07 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN C^{13} ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 152,1; 150,1; 138,5; 136,8; 135,8; 135,7; 130,3; 128,9; 128,0; 125,7; 124,4; 122,5; 121,0; 119,1; 77,3; 77,0; 76,6; 65,7; 34,7; 31,4; 29,9; 29,3; 22,4; 13,3. MS (EI, 70 eV); m/z (intensidade relativa): 504 (17,16); 367 (100); 365 (48,56); 287 (27,48); 231 (11,67); 57 (26,17).

6. ESPECTROS SELECCIONADOS

Figura 5. Espectro de RMN de H^1 do composto 2a em $CDCl_3$ a 400 MHz.

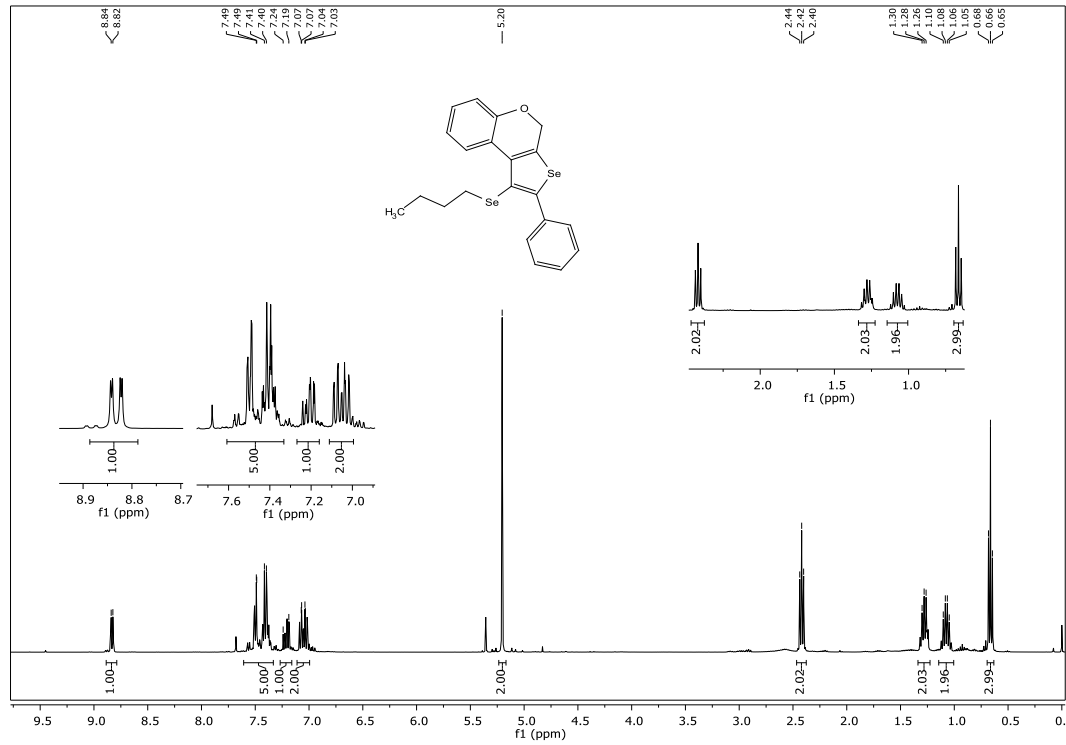


Figura 6. Espectro de RMN de C^{13} do composto 2a em $CDCl_3$ a 100 MHz.

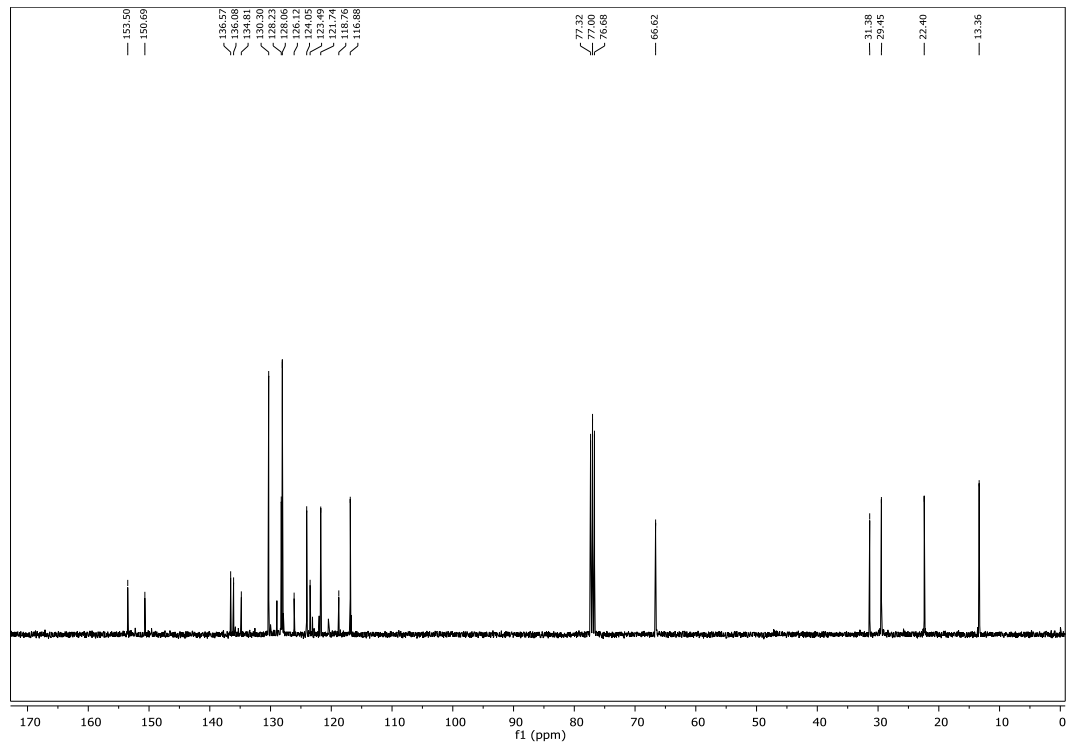


Figura 7. Espectro de RMN de H¹ do composto **2b** em CDCl₃ a 400 MHz.

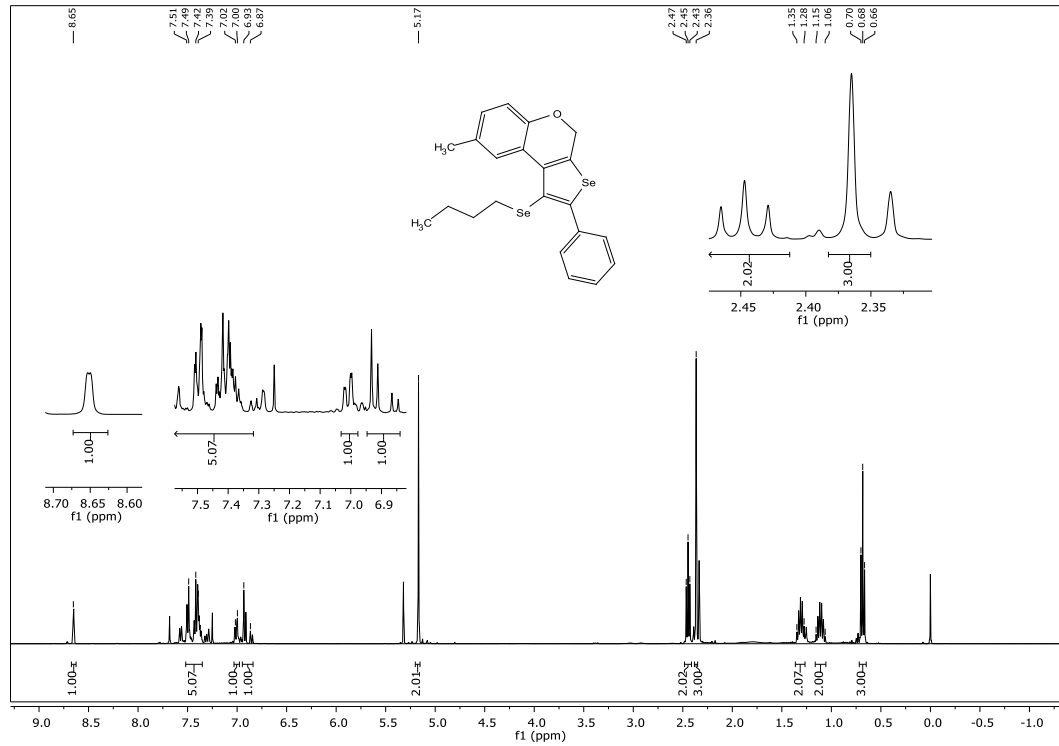


Figura 8. Espectro de RMN de C¹³ do composto **2b** em CDCl₃ a 100 MHz.

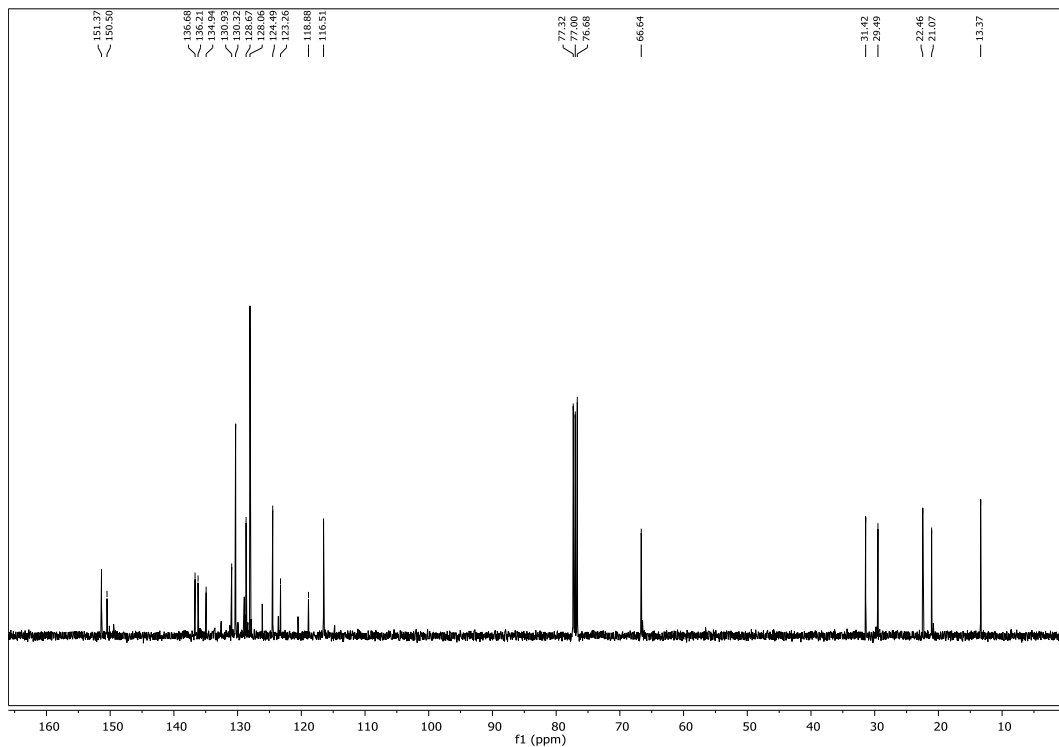


Figura 9. Espectro de RMN de H¹ do composto **2c** em CDCl₃ a 400 MHz.

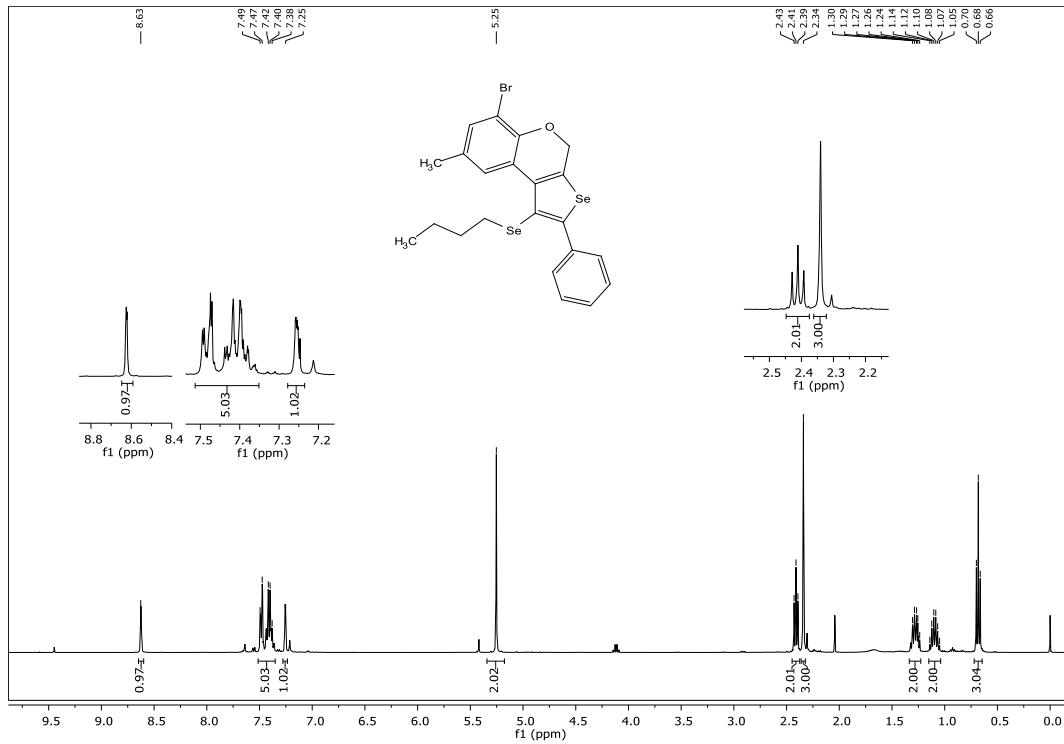


Figura 10. Espectro de RMN de C¹³ do composto **2c** em CDCl₃ a 100 MHz.

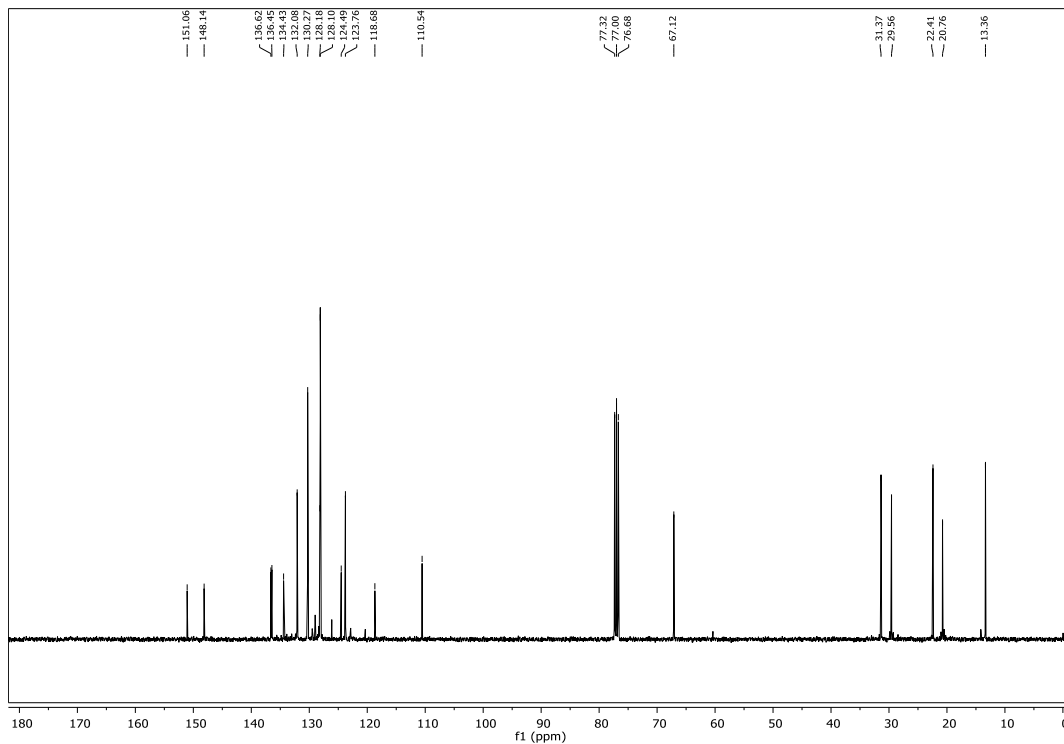


Figura 11. Espectro de RMN de H¹ do composto **2d** em CDCl₃ a 400 MHz.

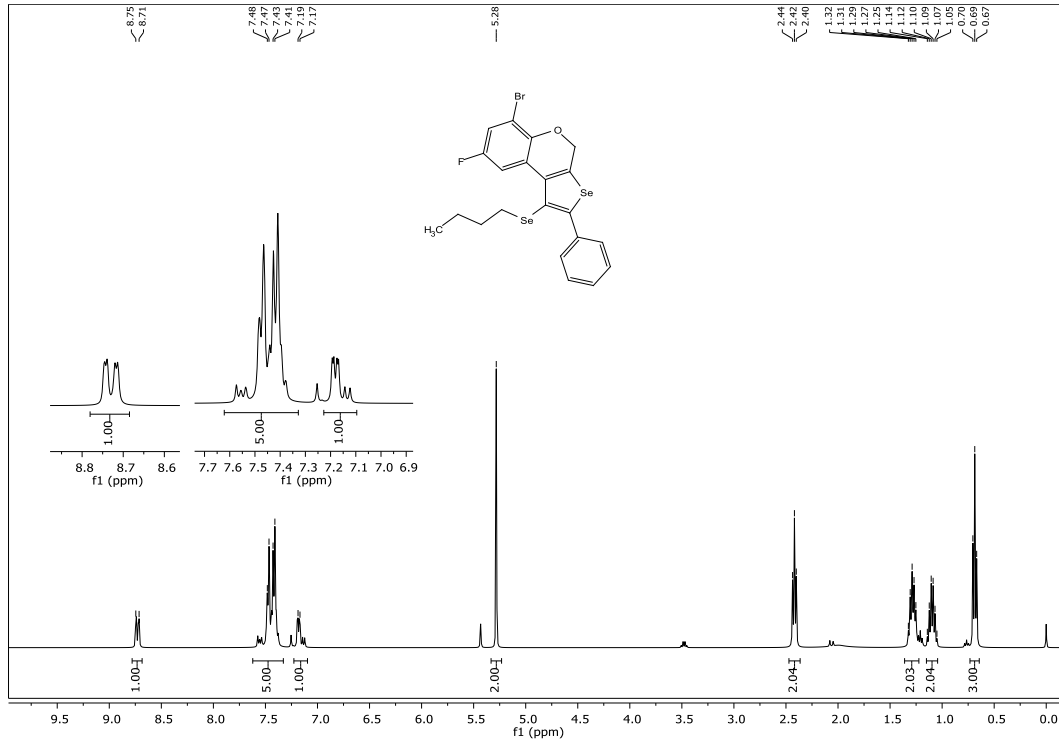


Figura 12. Espectro de RMN de C¹³ do composto **2d** em CDCl₃ a 100 MHz.

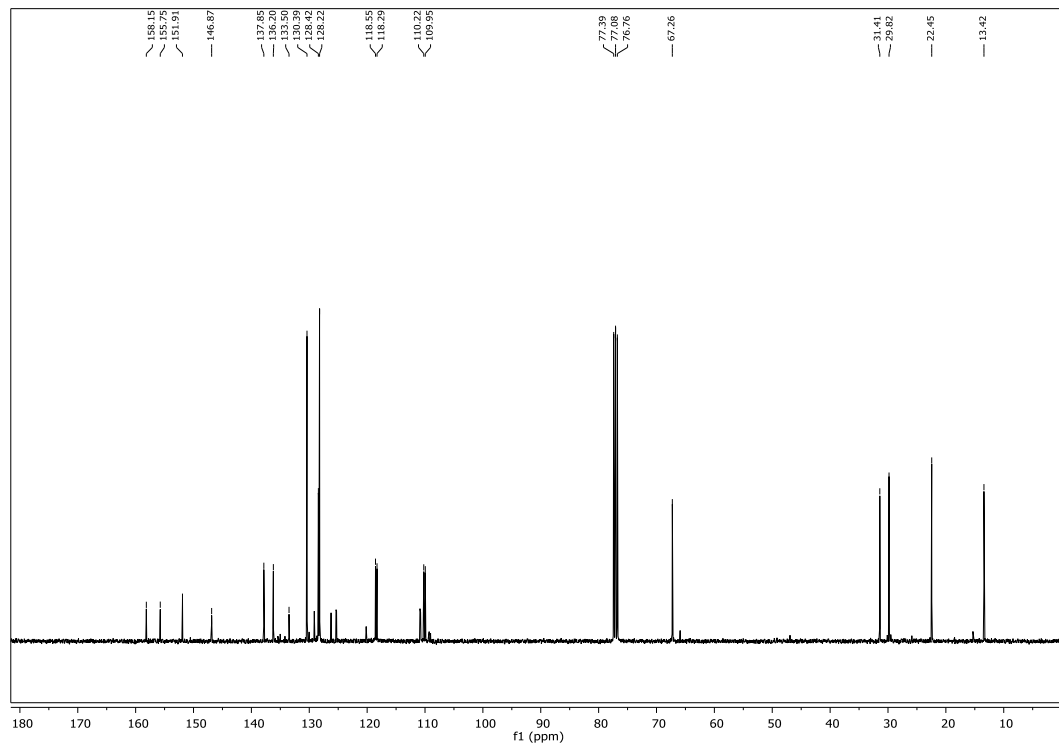


Figura 13. Espectro de RMN de H¹ do composto **2e** em CDCl₃ a 400 MHz.

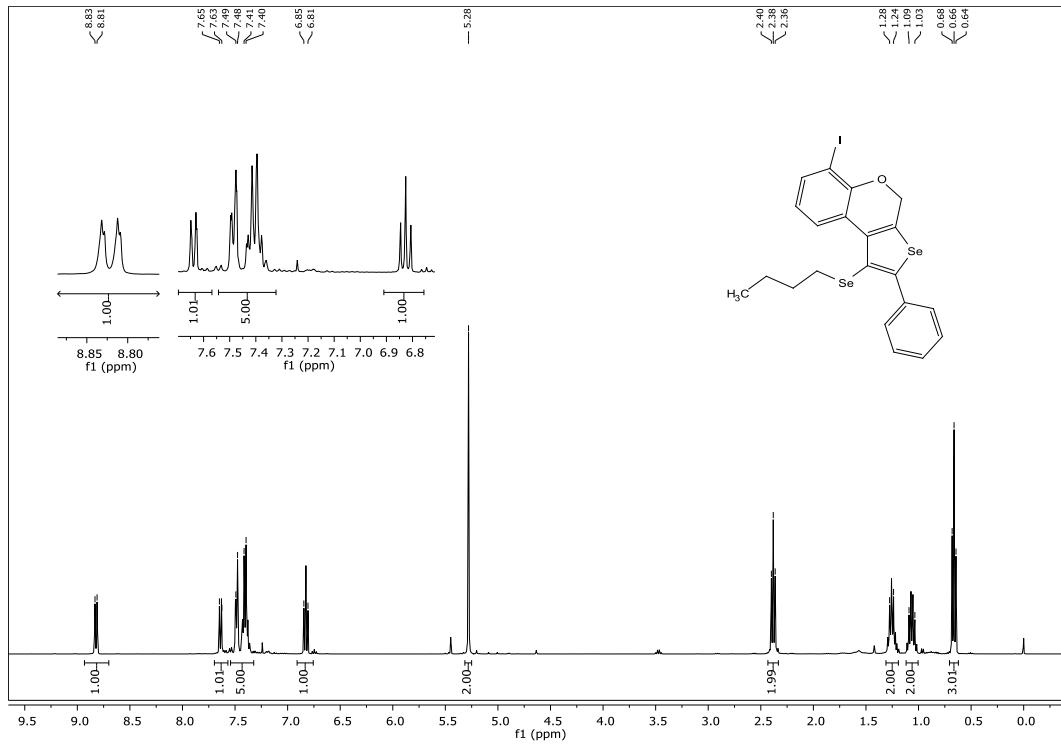


Figura 14. Espectro de RMN de C¹³ do composto **2e** em CDCl₃ a 100 MHz.

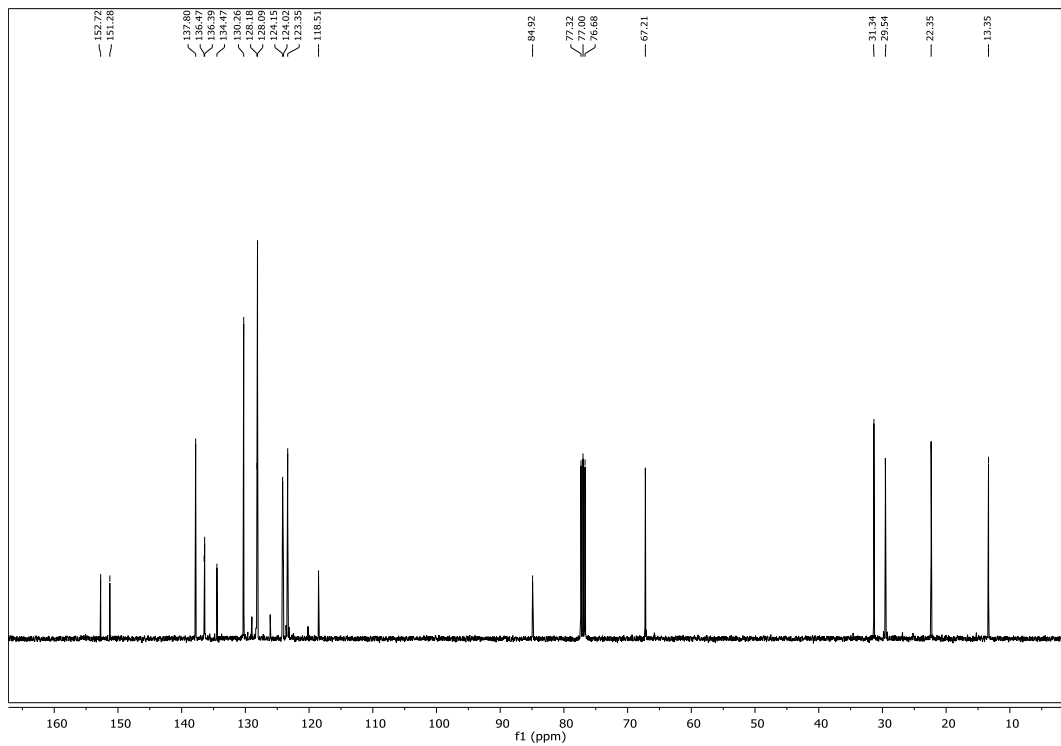


Figura 15. Espectro de RMN de H¹ do composto **2f** em CDCl₃ a 400 MHz.

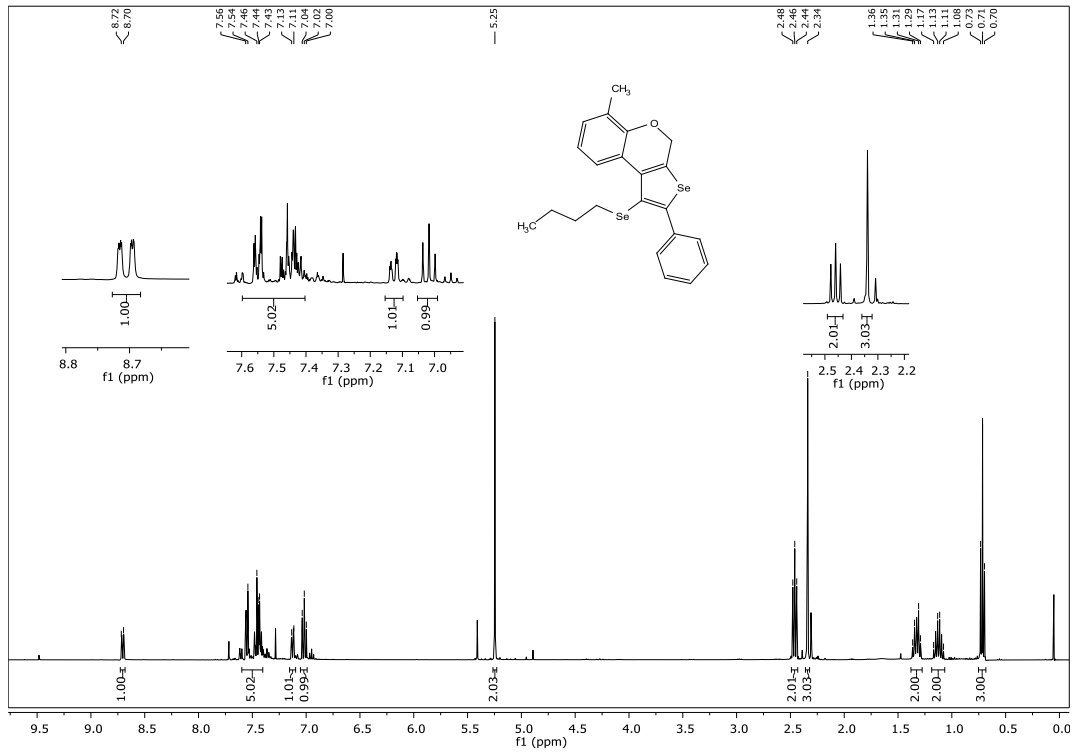


Figura 16. Espectro de RMN de C¹³ do composto **2f** em CDCl₃ a 100 MHz.

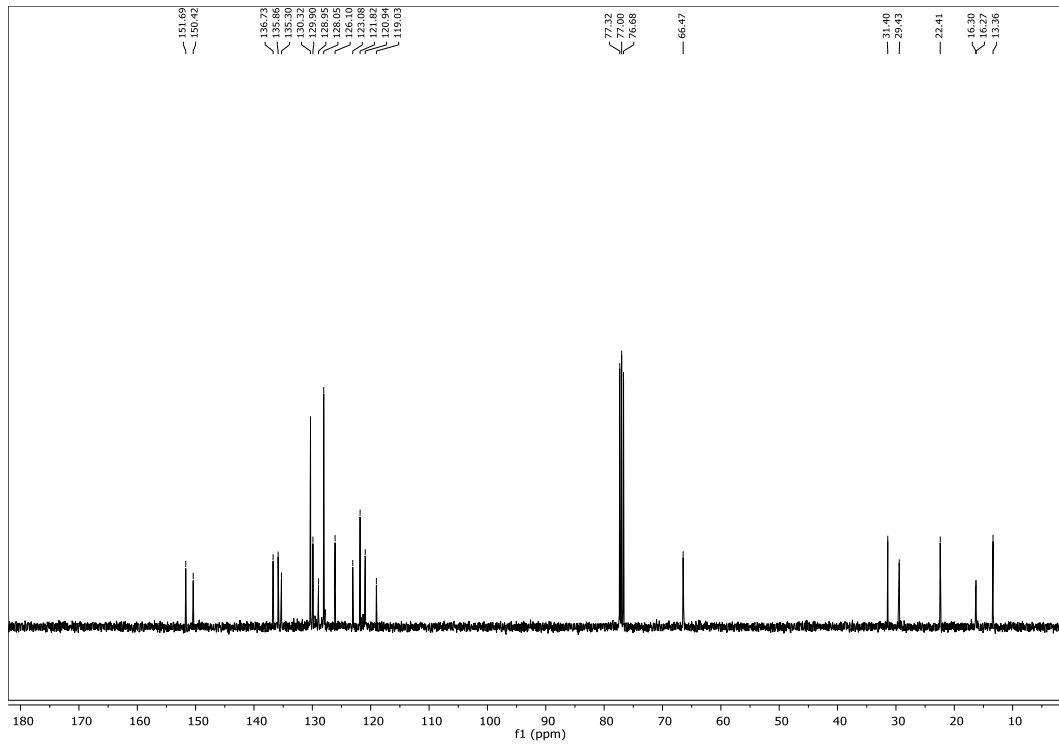


Figura 17. Espectro de RMN de H¹ do composto **2g** em CDCl₃ a 400 MHz.

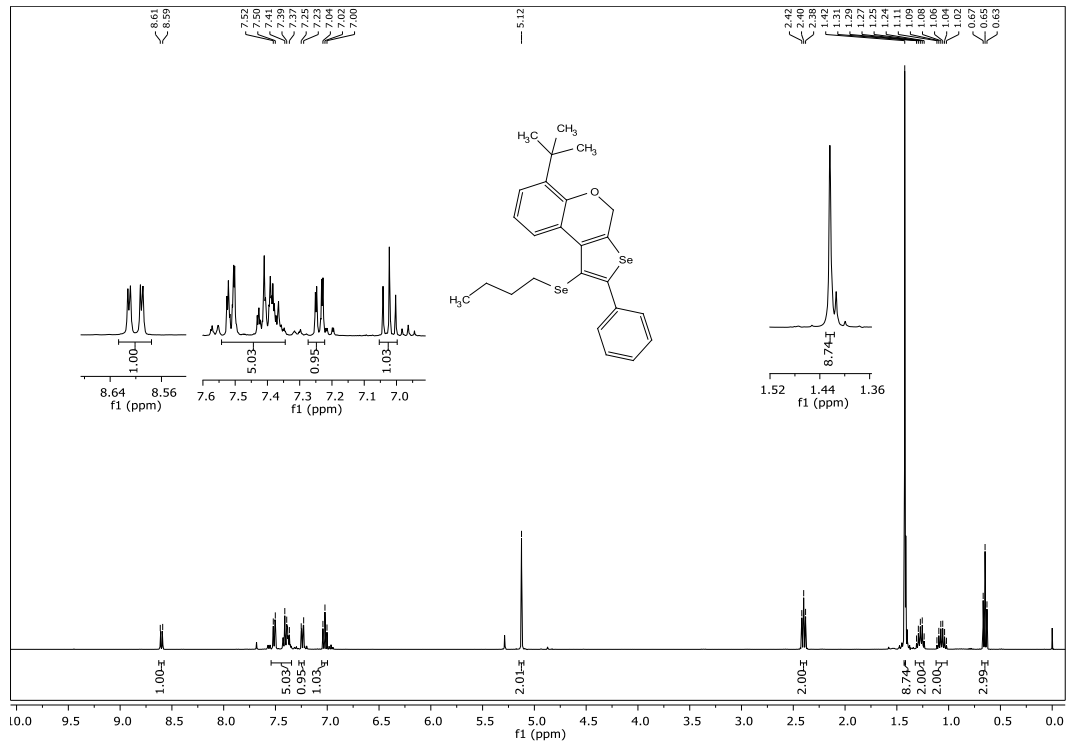
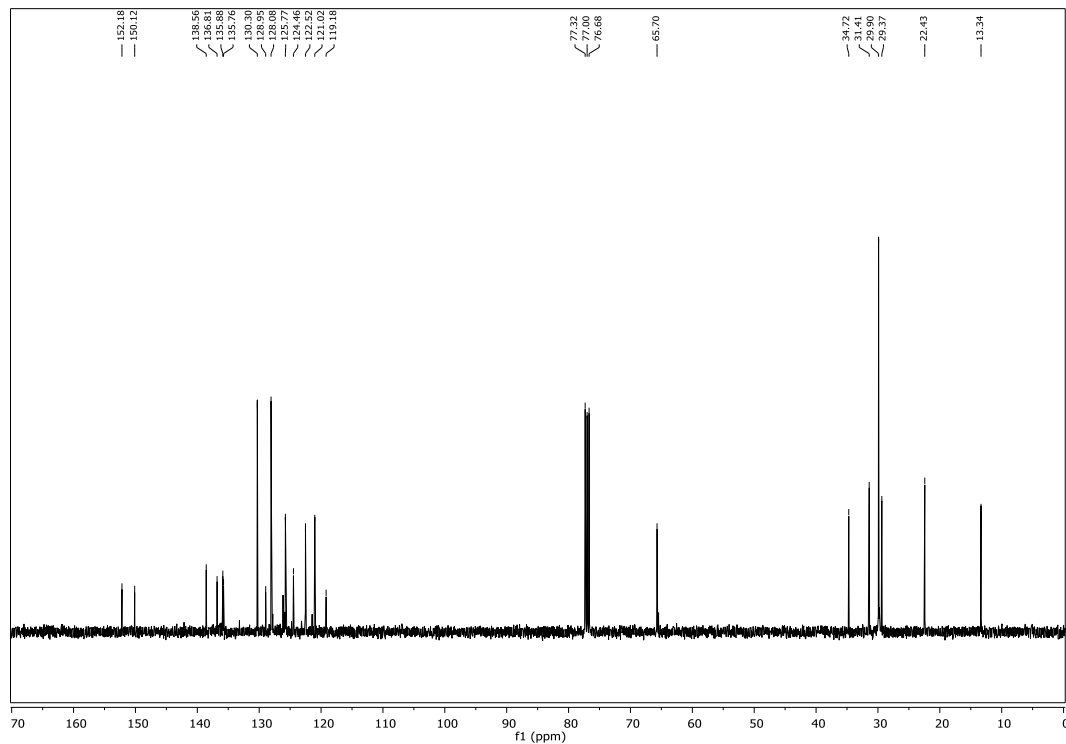


Figura 18. Espectro de RMN de C¹³ do composto **2g** em CDCl₃ a 100 MHz.



7. REFERÊNCIAS

- ¹ Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *In Fundamentals of Heterocyclic Chemistry* Wiley/VCH, **2010**, Weinheim.
- ² Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Salanti, G.; Geddes, J. R.; Higgins, J. P.; Churchill, R.; Watanabe, N.; Nakagawa, A.; Omori, I. M.; McGuire, H.; Tansella, M.; Barbui, C. *Lancet* **2009**, 373, 746.
- ³ Nehlig, A.; Daval, J. L.; Debry, G. *Brain Res. Rev.* **1992**, 17, 139.
- ⁴ Petroski, R. E.; Pomeroy, J. E.; Das, R.; Bowman, H.; Yang, W.; Chen, A. P.; Foster, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 317, 369.
- ⁵ Brook, I., Gober A. E. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **2009**, 135, 458
- ⁶ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.
- ⁷ Lago, J. H. G.; Romoff, P.; Fávero, O. A.; Soares, M. G.; Baraldi, P. T.; Corrêa, A. G.; Souza, F. O. *Quim. Nova* **2008**, 31, 727.
- ⁸ Zhendong, J.; Ying, K. *Total synthesis of daurichromenic acid. PCT Int Appl. WO* 2004058738, 2004.
- ⁹ Korec, R.; Sensch, K. H.; Zoukas, T. *Arzneim. Forsch.* **2000**, 50, 122.
- ¹⁰ (a) Nomoto, A.; Ogawa, A. in: *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds* (Ed.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Chichester, UK, **2012**, vol. 3, p. 623-688. (b) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
- ¹¹ Schewe, T. *Gem Phnrmoc.* **1995**, 26,1153.
- ¹² (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochemical Pharmacology* **2007**, 73, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M. Chang, J. Y. *Molecular Câncer Therapeutics* **2007**, 6, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clinical Cancer Research* **2005**, 11, 9101.
- ¹³ Quines, C. B.; Da Rocha, J. T.; Sampaio, T. B.; A. P.; Neto, J. S. S.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2015**, 277, 221.
- ¹⁴ Bogza Y. P.; Katsiel, A. L.; Sharypova, A. N.; Tolstikova, T. G.; Fisyuk, A.S.: *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* **2015**, 50,1712.

- ¹⁵ Hegab, M. I.; Abdulla, M. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, 339, 41-47.
- ¹⁶ Sobolev, V. S.; Neff, S. A.; Gloer, J. B.; Khan, S. I.; Tabanca, N.; De Lucca, A. J.; Wedge, D. E. *Phytochemistry*. **2010**, 71, 2099-2107.
- ¹⁷ (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry* 208; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986.
- ¹⁸ (a) Furstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8773. (b) Furstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 624. (c) Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6217.
- ¹⁹ (a) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L.; *Org. Lett.* **2009**, 11, 2113. (b) Ji, W. H.; Pan, Y. M.; Zhao, S. Y.; Zzhan, Z. P. *Syntlett.* **2008**, 3046. (c) Terrasson, V.; Michaux, J.; Gaucher, A.; Wehbe, J.; Marque, S.; Prim, D.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5332. (d) Du, Y.; Chang, j; Reiner, J.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2007. (e) Laschat, S.; Frohlich, R.; Wibbeling, B; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2829 (f) Wang, J.; Zhang, L.; Jing, Y.; Huang, W.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4978. (g) Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2665; (h) Mukherjee, A.; Pati, K.; Liu, R. S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6311.
- ²⁰ (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds Pergamon: Oxford, 1996. (b) Undhein, K.; Benneche, T. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Gillchirst, T. L., Gible, G. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1999; Vol.11p. 21. (c) Joule, J. A.; Wills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, 2000. (d) Katritzki, A. R.; Pozhaskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 2003.
- ²¹ Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J.C. *Phytochemistry* **1975**, 14, 2295.
- ²² (a) Murphy, R. R.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1066. (b) Takimiya, K; Shinamura, S.; Osaka, I.; Miyazaki, E. *Adv. Mater.* **2011**, 23, 4347. (c) Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2208. (d) Mei, J.; Diao, Y.; Appleton, A. L.; Fang, L.; Bao, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6724.
- ²³ Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125.
- ²⁴ Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2937.
- ²⁵ (a) Bonadies, F.; Di Fabio, R.; Bonini, C. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1647. (b) Morandim, A. A.; Bergamo, D. C. B.; Kato, M. J.; Cavalheiro, A.J.; Bolzani, V. S.; Furlan, M. *Phytochem. Anal.* **2005**, 16, 282.
- ²⁶ Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008

- ²⁷ Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347.
- ²⁸ Godoi, B.; Speranc, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Journal of Organic Chemistry.* **2009**, *74(9)*, 3469-3477.
- ²⁹ (a) Wu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1489. (b) Klauk, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2643.
- ³⁰ Faller, P.; Mantovani, F. *Bull. Soc. Chim. France.* **1972**, 1643.
- ³¹ Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Alisson, R. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2972
- ³² Neto, J. S. S.; Iglesias, B. A.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3572-3585.
- ³³ Correa, A.; Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108.
- ³⁴ Yang, Q.; Xu, T.; Yu Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6310.
- ³⁵ Li, Z.; Hong J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1552.
- ³⁶ Mantovani, A. C.; Goulart, T. A. C; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10526.
- ³⁷ Yang, Z.-J.; Hu, B.-L.; Deng, C.-L.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1962
- ³⁸ Rajdip Karmakar; Sang Young Yun; Jiajia Chen; Yuanzhi Xia; Daesung Lee. *Angew. Chem.* **2015**, *54*, 6582-6586.
- ³⁹ Joseph, P. Marino; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (19), 6841-6844.
- ⁴⁰ Solomons, T.W. Graham; Craing, B. Fryhle; *Química Orgânica, 9 Ed; LTC, 2009*, Rio de Janeiro.
- ⁴¹ Schmidt, R. G.; Bayburt, E. K; Latshaw, S. P.; Koenig, J. R.; Daanen, J. F.; Heath A. McDonald; Bianchi, B. R.; Zhong, C.; Joshi, S.; Honore, P.; Marsh, K. C.; Lee C.; Faltynek, C. R.; Gomtsya, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1338-1341
- ⁴² Perrin, D. D.; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, **1997**.
- ⁴³ Engman, L.; Cava, M. P. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 163.