

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

Tales Antonio Camargo Goulart

**FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-NITROGÊNIO E CARBONO-
CALCOGÊNIO CATALISADAS POR IODETO DE COBRE: SÍNTESE
DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)-INDOLIZINAS**

Santa Maria, RS

2018

Tales Antonio Camargo Goulart

FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-NITROGÊNIO E CARBONO-CALCOGÊNIO CATALISADAS POR SAIS DE COBRE: SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)-INDOLIZINAS

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

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS

2018

Goulart, Tales Antonio Camargo
FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-NITROGÊNIO E
CARBONOCALCOGÊNIO CATALISADAS POR IODETO DE COBRE:
SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)-INDOLIZINAS / Tales
Antonio Camargo Goulart.- 2018.
118 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Zeni
Coorientadora: Cristina Wayne Nogueira
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2018

1. Síntese de indolizinas 2. ciclização eletrofílica 3.
Dicalcogenetos de diorganoíla I. Zeni, Gilson II.
Nogueira, Cristina Wayne III. Título.

Tales Antonio Camargo Goulart

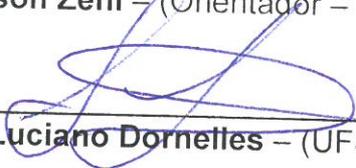
FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-NITROGÊNIO E CARBONO-CALCOGÊNIO CATALISADAS POR IODETO DE COBRE: SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)-INDOLIZINAS

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

Comissão Examinadora



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



Prof. Dr. Luciano Dornelles – (UFSM)



Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos – (IFSul)

Santa Maria, RS
2018

Aos meus pais, agradeço por toda educação, conselhos e ensinamentos ao longo desta jornada acadêmica. Aqui expresso meus mais sinceros sentimentos de gratidão, carinho e amor. É com imenso prazer e alegria que dedico esse trabalho a vocês.

A minha mãe, aqui deixo um agradecimento em especial por toda sua dedicação, comprometimento e amor, que apesar de todas as dificuldades ao longo da vida, jamais mediu esforços aos filhos. Dedico este trabalho principalmente a você, obrigado por tudo.

Ao professor GZ, meus sinceros agradecimentos pela orientação e apoio desde a iniciação científica. Muito obrigado pela amizade, conselhos, incentivo e pela compreensão que sempre teve comigo. Deixo aqui expresso meu respeito e minha admiração, um exemplo de pessoa e profissional.

*À Profa. Cristina, meus agradecimentos pelos conhecimentos transmitidos, pelo apoio, pela amizade. Um exemplo admirável
Obrigado por tudo.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus antigos colegas: Tamiris, Rafaela, André, Juliano, Alisson, Anderson, Zé Neto, Lara, Jéssica, Ramiro aos atuais: Kamila, Filipe, Renan, Ana, Guilherme, Adriano, Thaís, Guilherme, Leonel, Roberto, Matheus, Luiz Eduardo, João. Muito obrigado pela amizade, pelo carinho, pela ajuda e pelo apoio em todos os momentos. Obrigado também pelas risadas, brincadeiras e cantorias que tornaram meus dias ainda mais alegres.

- ao ANDERSON, um MUITO OBRIGADO mais que especial pelos valiosos ensinamentos, pela paciência, risadas e parceria durante a iniciação científica e até os dias de hoje.

- aos amigos e colegas de curso, Mateus Schmidt, Cristian, Darcy, Raiara, Nati, Ana: meus sinceros agradecimentos por todo apoio, ensinamentos, risadas e companheirismo ao longo da graduação e nos dias de hoje.

- ao meu tio Jairo e tia Marcia juntamente com as primas Jarline e Talita: muito obrigado pelo incentivo e apoio para que eu realizasse mais essa conquista.

- a Carmen Zacarias, não existe palavras para descrever e agradecer tudo o que fizeste por mim ao longo desta jornada acadêmica, obrigado pelos conselhos e incentivo para que o dia de hoje fosse possível.

- a minha prima Bruna Goulart, obrigado por toda ajuda no início e durante minha graduação, como você sabe, nada disso seria possível sem sua ajuda, muito obrigado por tudo.

Enfim, obrigado a todos àqueles que fazem parte da minha vida.

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

Algo só é impossível até que alguém duvide e acabe por provar o contrário.

(Albert Einstein)

RESUMO

FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-NITROGÊNIO E CARBONO-CALCOGÊNIO CATALISADAS POR IODETO DE COBRE: SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)-INDOLIZINAS

AUTOR: Tales Antonio Camargo Goulart

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

A ciclização de piridinas propargílicas catalisada por iodeto de cobre com dicalcogenetos de diorganoíla foi aplicada a síntese de 2-(organocalcogenil)-indolizinas. Um estudo sistemático do sistema de ciclização revelou que a ação mútua entre o iodeto de cobre e dicalcogeneto de diorganoíla é essencial para obtenção das 2-(organocalcogenil)-indolizinas em bons rendimentos, evitando a formação das indolizinas hidrogenadas. As condições reacionais padrões com a utilização da piridina propargílica (0,25 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla (0,375 mmol), iodeto de cobre (20 mol%), carbonato de sódio (0,50 mmol) em DMF (3 mL) foram compatíveis com muitos substituintes no substrato, tais como metila, cloro, flúor, metoxila e trifluormetila. Este protocolo foi eficiente com diversos disselenetos e diteluretos de diorganoíla, mas ineficaz com dissulfetos de diorganoíla. Através desta metodologia, obtiveram-se 27 novas moléculas inéditas com rendimentos que variaram de 21 a 84%. Além disso, as 2-(organocalcogenil)-indolizinas obtidas foram facilmente transformadas em produtos mais complexos usando reações em condições de acoplamento cruzado do tipo Suzuki catalisada por sais de paládio com ácidos borônicos. Condição a qual forneceu 3 novos exemplos das 2-aryl-indolizinas com rendimentos de 38 a 73%.

Palavras-chave: Cobre. Heterociclos. Indolizinas. Selenetos. Selênio. Telúrio.

ABSTRACT

COPPER IODIDE-CATALYZED CARBON-NITROGEN CARBON-CHALCOGEN BONDS FORMATION: SYNTHESIS OF 2-(ORGANOCHALCOGENYL)-INDOLIZINES

AUTHOR: Tales Antonio Camargo Goulart
ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

The copper-catalyzed cyclization of propargylpyridines with diorganyl dichalcogenides was applied to the synthesis of 2-(organochalcogenyl)-indolizines. A systematic study of the cyclization system revealed that the mutual action between copper(I) iodide and diorganyl dichalcogenides is essential for the formation of 2-(organochalcogenyl)-indolizines in good yields avoiding the formation of hydrogenated indolizine. The standard reactional conditions with the use of propargylpyridines (0.25 mmol), diorganyl dichalcogenides (0.375 mmol), copper (I) iodide (20 mol%), sodium carbonate (0.50 mmol) in DMF (3 mL) were compatible with many replacements in the substrate, such as methyl, chlorine, fluoride, methoxyl and trifluoromethyl. This protocol was efficient with diorganyl diselenides and ditellurides but ineffective with diorganyl disulfides. Through this methodology, 27 new molecules were obtained with yields ranging from 21 to 84%. In addition, the 2-(organochalcogenyl)-indolizines obtained were easily transformed into more complex products using reactions in cross-coupling conditions of the Suzuki type catalyzed by palladium salts with bronc acids. Condition which provided 3 new examples of the 2-aryl-indolizinas with yields of 38 to 73%.

Keywords: Copper. Heterocycles. Indolizines. Selenides. Selenium. Tellurium.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização da condição reacional para formação da 2-(fenilselenil)-indolizina 3a	42
Tabela 2 - Síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas 3	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de compostos heterocíclicos contendo um átomo de nitrogênio e com atividade farmacológica.....	19
Figura 2. Indolizinas contendo atividades farmacológicas.....	20
Figura 3. Moléculas contendo um átomo de calcogênio e que apresentam atividade biológica.....	21
Figura 4 – Ortep da estrutura do composto 3a	59
Figura 5 - Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz.....	60
Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz.....	61
Figura 7 – Experimento DEPT 135 do composto 3k	62
Figura 8 – Experimento Cosy ampliado do composto 3k	63
Figura 9 – Expansão do experimento HMQC do composto 3k	64
Figura 10 – Expansão 2 HMQC do composto 3k	65
Figura 11 – Experimento de HMBC do composto 3k	66
Figura 12 – Expansão 1 do HMBC do composto 3k	67
Figura 13 – Expansão 2 do HMBC do composto 3k	68
Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k com carbonos definidos.....	69
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 400 MHz.....	89
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 100 MHz.....	89
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 400 MHz.....	90
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 100 MHz.....	90
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 400 MHz.....	91
Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz.....	91
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 400 MHz.....	92
Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 100 MHz.....	92
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 400 MHz.....	93
Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 100 MHz.....	93
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 400 MHz.....	94
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 100 MHz.....	94
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 400 MHz.....	95
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 100 MHz.....	95
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 400 MHz.....	96
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 100 MHz.....	96
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 400 MHz.....	97
Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz.....	97
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz.....	98
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz.....	98
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 400 MHz.....	99
Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 100 MHz.....	99
Figura 37 - Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 400 MHz.....	100
Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3 a 100 MHz.....	100
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H do composto 3n em CDCl_3 a 400 MHz.....	101

Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3n em CDCl_3 a 100 MHz.....	101
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H do composto 3p em CDCl_3 a 400 MHz.....	102
Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3p em CDCl_3 a 100 MHz.....	102
Figura 43 - Espectro de RMN ^1H do composto 3q em CDCl_3 a 400 MHz.....	103
Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3q em CDCl_3 a 100 MHz.....	103
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do composto 3r em CDCl_3 a 400 MHz.....	104
Figura 46 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3r em CDCl_3 a 100 MHz.....	104
Figura 47 - Espectro de RMN ^1H do composto 3s em CDCl_3 a 400 MHz.....	105
Figura 48 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3s em CDCl_3 a 100 MHz.....	105
Figura 49 - Espectro de RMN ^1H do composto 3t em CDCl_3 a 400 MHz.....	106
Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3t em CDCl_3 a 100 MHz.....	106
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do composto 3u em CDCl_3 a 400 MHz.....	107
Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3u em CDCl_3 a 100 MHz.....	107
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H do composto 3v em CDCl_3 a 400 MHz.....	108
Figura 54 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3v em CDCl_3 a 100 MHz.....	108
Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do composto 3w em CDCl_3 a 400 MHz.....	109
Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3w em CDCl_3 a 100 MHz.....	109
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do composto 3y em CDCl_3 a 400 MHz.....	110
Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3y em CDCl_3 a 100 MHz.....	110
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H do composto 3z em CDCl_3 a 400 MHz.....	111
Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3z em CDCl_3 a 100 MHz.....	111
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto 3aa em CDCl_3 a 400 MHz.....	112
Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3aa em CDCl_3 a 100 MHz.....	112
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto 3ab em CDCl_3 a 400 MHz.....	113
Figura 64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ab em CDCl_3 a 100 MHz.....	113
Figura 65 - Espectro de RMN ^1H do composto 3ac em CDCl_3 a 400 MHz.....	114
Figura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ac em CDCl_3 a 100 MHz.....	114
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H do composto 3ad em CDCl_3 a 400 MHz.....	115
Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3ad em CDCl_3 a 100 MHz.....	115
Figura 69 - Espectro de RMN ^1H do composto 8a em CDCl_3 a 400 MHz.....	116
Figura 70 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8a em CDCl_3 a 100 MHz.....	116
Figura 71 - Espectro de RMN ^1H do composto 8b em CDCl_3 a 400 MHz.....	117
Figura 72 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8b em CDCl_3 a 100 MHz.....	117
Figura 73 - Espectro de RMN ^1H do composto 8c em CDCl_3 a 400 MHz.....	118
Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8c em CDCl_3 a 100 MHz.....	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Acetila
BQ	Benzoquinona
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etila
Me	Metila
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Ph	Fenila
Piv	Pivalato
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
TBAI	Iodeto de tetrabutilamônio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilano
TBS	Tetrabutilsilano
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

SUMÁRIO

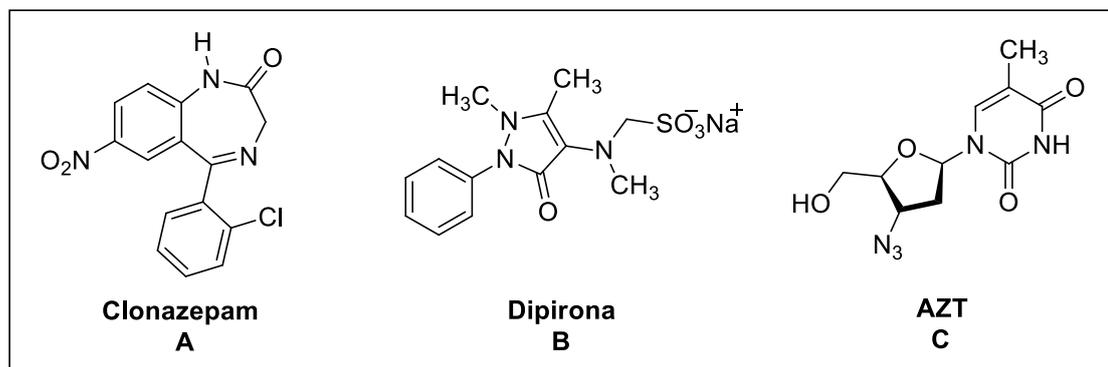
1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1	SÍNTESE DE DERIVADOS DE INDOLIZINAS VIA REAÇÕES DE CICLOISOMERIZAÇÃO DE PIRIDINAS PROPARGÍLICAS	23
2.2	SÍNTESE DE INDOLIZINAS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE PIRIDINAS PROPARGÍLICAS CATALISADAS POR SAIS DE PALÁDIO	27
2.3	SÍNTESE DE DERIVADOS DE INDOLIZINAS ATRAVÉS DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES	30
2.4	SÍNTESE DE INDÓIS, ISOQUINOLINAS, SELENOFENOS E TELUROFENOS A PARTIR DE DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA CATALISADA POR IODETO DE COBRE	34
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	38
3.1	SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)-INDOLIZINAS 3 VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE PIRIDINAS PROPARGÍLICAS 1 COM DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA 2 MEDIADAS POR SAIS DE COBRE	39
3.2	APLICAÇÃO DAS 2-(TELUROBUTIL)-INDOLIZINAS EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO DO TIPO SUZUKI.....	57
3.3	DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS.....	59
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
5	PARTE EXPERIMENTAL	71
5.1	MATERIAIS E MÉTODOS	71
5.1.1	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	71
5.1.2	Espectrometria de massas	71
5.1.3	Fusiômetro	71
5.1.4	Análise de difração de raios-X	72
5.1.5	Solventes e reagentes	72
5.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	73
5.2.1	Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh₃)₂Cl₂	73
5.2.2	Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh₃)₄	73
5.2.3	Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de diorganoíla	74
5.2.4	Procedimento geral para a preparação de disseleneto e ditelureto de dibutila 74	
5.2.5	Procedimento geral para preparação das piridinas propargílicas 1	75
5.2.6	Procedimento geral para reações de ciclização de piridinas propargílicas 1 com dicalcogenetos de diorganoíla 2, catalisadas por CuI	75

5.2.7	Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado das 2-(telurobutil)-indolizinas 3ab e 3ac com ácidos borônicos	76
6	ESPECTROS SELECIONADOS.....	89

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Núcleos heterocíclicos estão presentes na estrutura de muitos compostos orgânicos de ocorrência natural e/ou de moléculas que possuem importantes propriedades biológicas e farmacológicas. Dentre as diferentes classes heterocíclicas conhecidas, os núcleos contendo um átomo de nitrogênio em sua estrutura são relevantes, e podem apresentar diversas atividades farmacológicas. Como exemplo, podem ser citados fármacos como o clonazepam (**A**), que apresenta ação anticonvulsivante, a dipirona (**B**), um fármaco amplamente utilizado que possui ação analgésica e anti-inflamatória, e o AZT (**C**), uma droga antirretroviral utilizada no tratamento do HIV (Figura 1).¹

Figura 1. Exemplos de compostos heterocíclicos contendo um átomo de nitrogênio e com atividade farmacológica.



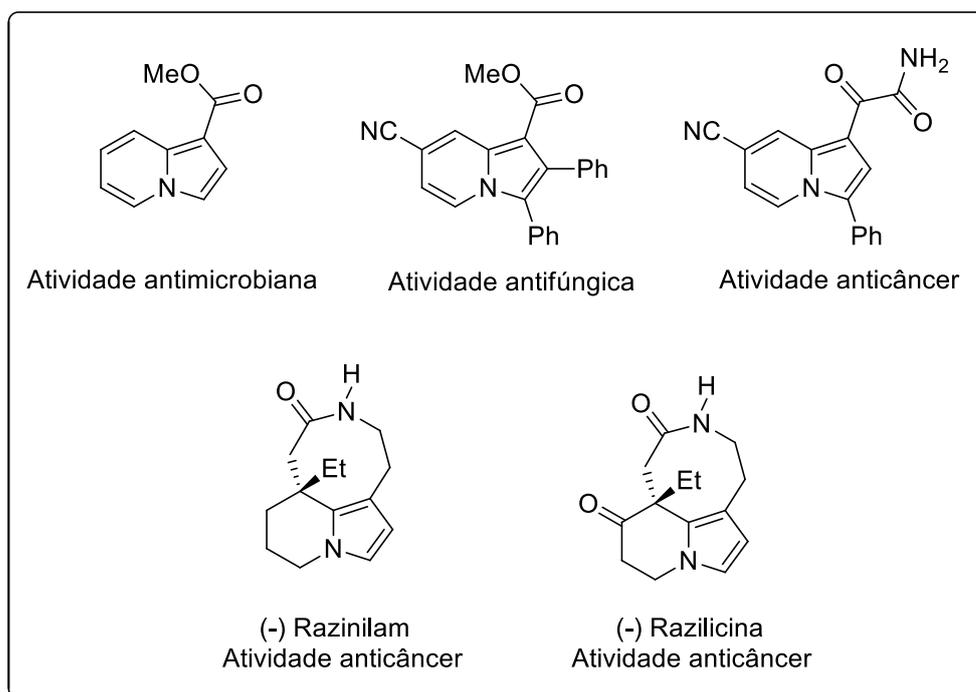
As indolizinas e tetrahidroindolizinas, classes de heterociclos contendo um átomo de nitrogênio em sua estrutura, têm recebido a atenção de diversos grupos de pesquisa de diferentes áreas de concentração, em parte devido ao seu grande potencial biológico. Estima-se que estes dois grupos de heterociclos, juntamente com as quinolizidinas, estão presentes em 25 a 30% dos alcaloides conhecidos.²

¹ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.

² (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25,139. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 191.

Algumas atividades farmacológicas, tais como atividade anticancerígena,³ anti-inflamatória,⁴ antifúngica⁵ e antimicrobiana⁶ têm sido atribuídas aos derivados de indolizinas. É possível detectar algumas dessas atividades nos alcaloides de ocorrência natural, como nos alcaloides (-)-razilicina e (-)-razilinam, ambos apresentando atividade anticancerígena (Figura 2).⁷

Figura 2. Indolizinas contendo atividades farmacológicas.



Por outro lado, compostos contendo um átomo de calcogênio em sua estrutura, como os átomos de selênio, telúrio ou enxofre, são importantes intermediários químicos em síntese orgânica e podem ser utilizados para obtenção de moléculas mais complexas.⁸ Além do mais, diversas atividades farmacológicas já

³ James, D. A.; Koya, K.; Li, H.; Liang, G. Q.; Xia, Z. Q.; Ying, W. W.; Wu, Y. M.; Sun, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1784.

⁴ Das, A. K.; Som, S. *Orient. J. Chem.* **2006**, *2*, 415.

⁵ Sharma, P.; Kumar, A.; Sharma, S.; Rane, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 937.

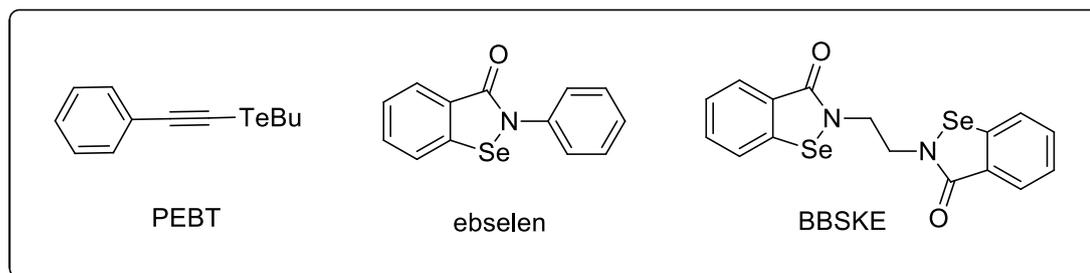
⁶ Lingala, S.; Nerella, R.; Cherukupally, R.; Das, A. K. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *6*, 128.

⁷ (a) Michael, J. P. *Alkaloids* **2001**, *55*, 91. (b) Sugimoto, K.; Toyoshima, K.; Nonaka, S.; Kotaki, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168.

⁸ (a) Nomoto, A.; Ogawa, A. em: *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.

foram atribuídas para estes compostos. Como exemplo, tem-se o PEBT,⁹ que possui propriedade ansiolítica, o BBSKE,¹⁰ um composto antitumoral e o ebselen¹¹ que possui atividade anti-inflamatória e antioxidante (Figura 3).

Figura 3. Moléculas contendo um átomo de calcogênio e que apresentam atividade biológica.



Dessa forma, considerando a importância sintética e farmacológica das classes de substâncias previamente destacadas, metodologias envolvendo a utilização de metais de transição tem sido as mais utilizadas para a obtenção de diversos carbociclos e heterociclos.¹² Reações de ciclização envolvendo paládio como catalisador estão entre as rotas sintéticas mais eficientes para obtenção destes compostos.¹³ Entretanto, metodologias de ciclização envolvendo sistemas mais baratos e eficientes, como a utilização de sais de cobre, surgem como uma alternativa atraente e valiosa para obtenção de carbociclos e heterociclos.

No entanto, as metodologias clássicas de ciclização envolvendo sais de cobre apresentam algumas limitações, como a utilização de elevadas temperaturas, ligantes complexos e quantidades estequiométricas dos reagentes de cobre, além de diversas etapas reacionais.¹⁴ Apesar dos grandes avanços nos últimos anos, metodologias baratas e condições brandas, com a ausência de ligantes ou sem a

⁹ 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.

¹⁰ Shi, C.; Yu, L.; Yang, F.; Yan, J.; Zengb, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, 209, 578.

¹¹ Schewe, T. *Gem. Pharmac.* **1995**, 26, 1153.

¹² (a) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3084. (b) Worlikar, S. S.; Larock, R. C. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 3214. (c) Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9132.

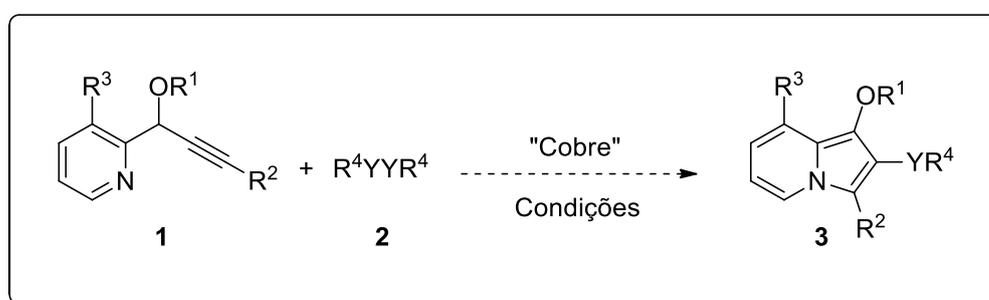
¹³ (a) For a special issue, see *Chem. Rev.* 2004, 104, Issue 5. (b) Xu, D.; Dai, L.; Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Zhou, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 2260. (c) Della Ca', N.; Motti, Motti.; Catellani, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2513.

¹⁴ Martin, P.; Steiner, E.; Streith, J.; Winkler, T.; Bellus, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 41, 4057.

necessidade de quantidades estequiométricas de sais de cobre, permanecem como desafios na química orgânica.

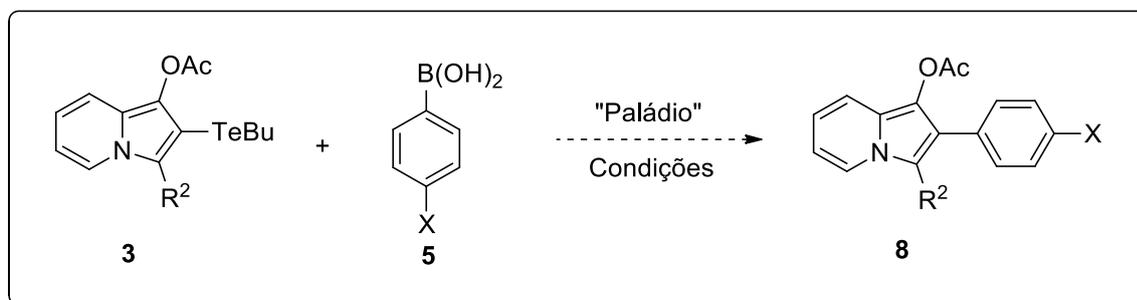
Devido à importância e aplicabilidade das indolizinas frente aos diversos ramos da química sintética e medicinal, e devido à ausência de metodologias para a introdução de um átomo de calcogênio em sua estrutura, objetivou-se neste trabalho a síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3** via reações de ciclização eletrofílica de piridinas propargílicas **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2**, catalisada por sais de cobre (Esquema 3).

Esquema 3



Ainda, a fim de aumentar a diversidade das indolizinas, uma vez obtida, planejou-se utilizar as 2-(telurobutil)-indolizinas **3** frente a reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki catalisadas por sais de paládio e utilizando-se ácidos arilborônicos **5** (Esquema 4).

Esquema 4



2 REVISÃO DA LITERATURA

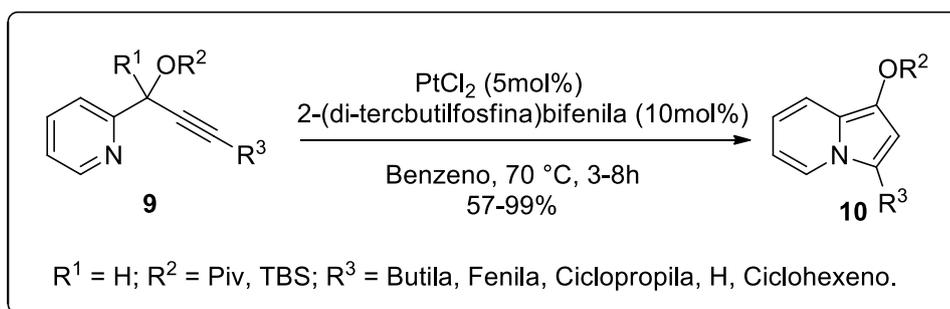
Considerando os aspectos mencionados e a importância dos compostos heterocíclicos contendo um átomo de nitrogênio em sua estrutura, diversas metodologias e rotas sintéticas já foram e vem sendo desenvolvidas e estudadas para a obtenção destas classes de compostos. Sendo assim, como este trabalho trata da síntese de 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3** a partir de piridinas propargílicas **1**, objetivou-se abordar, primeiramente, uma série de metodologias para a síntese de indolizinas a partir de substratos alquinílicos. Em seguida, serão abordadas algumas metodologias para a síntese de diferentes heterociclos a partir de dicalcogenetos de diorganofla, catalisadas por metais de transição.

2.1 SÍNTESE DE DERIVADOS DE INDOLIZINAS VIA REAÇÕES DE CICLOISOMERIZAÇÃO DE PIRIDINAS PROPARGÍLICAS

Apesar do grande avanço para a síntese de indolizinas nos últimos anos, um protocolo eficiente para a síntese desses heterociclos contendo um átomo de calcogênio em sua estrutura ainda é desconhecido, e a maior parte das metodologias existentes até o momento leva à formação das indolizinas hidrogenadas na posição 2.

Smith e colaboradores,¹⁵ em 2007, desenvolveram uma rota sintética para a síntese das indolizinas **10** a partir das piridinas propargílicas **9**, via reações de ciclização utilizando PtCl_2 como catalisador e 2-(di-tercbutilfosfina)bifenila como ligante (Esquema 5).

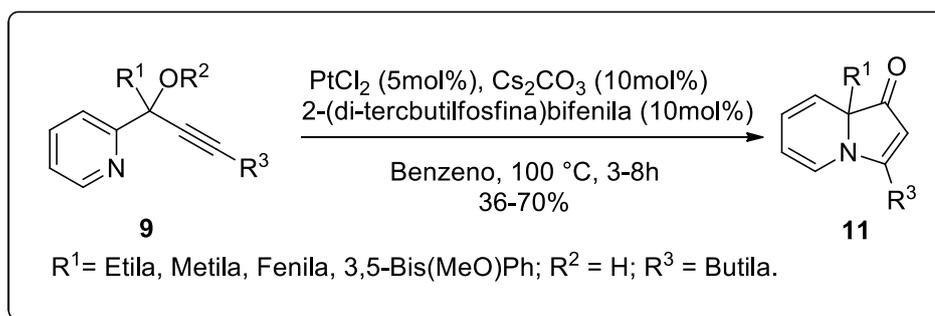
Esquema 5



¹⁵ Smith, C. R.; Bunnelle, E. M.; Rhodes, A. J.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1169.

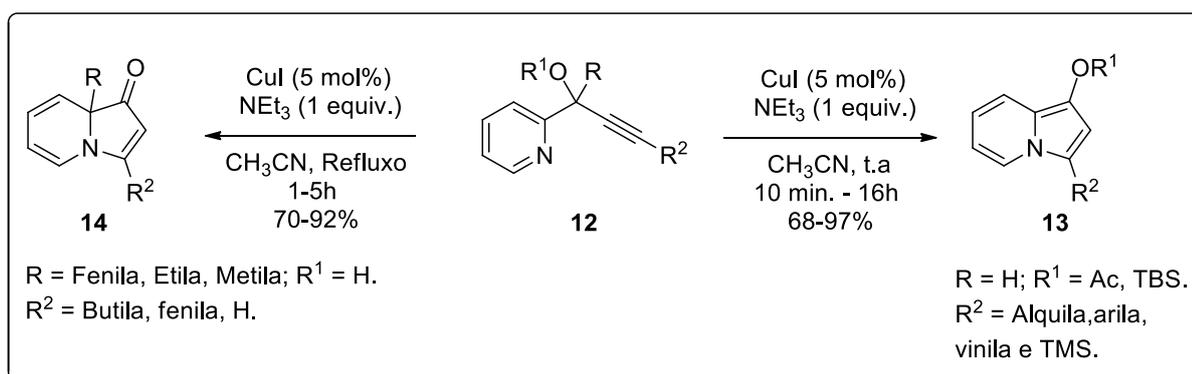
Neste trabalho também foi possível a obtenção de uma segunda classe de compostos. Os autores, através da utilização de Cs_2CO_3 como aditivo, obtiveram as indolizinas **11** em rendimentos de 36 a 70% (Esquema 6).

Esquema 6



Yan e colaboradores,¹⁶ também em 2007, desenvolveram um protocolo de síntese para as indolizinas **13** e as indolizinas **14** através de reações de cicloisomerização de piridinas propargílicas **12**, catalisadas por sais de cobre. A metodologia desenvolvida se mostrou eficiente e versátil, permitindo a obtenção dos produtos em bons rendimentos (Esquema 7).

Esquema 7



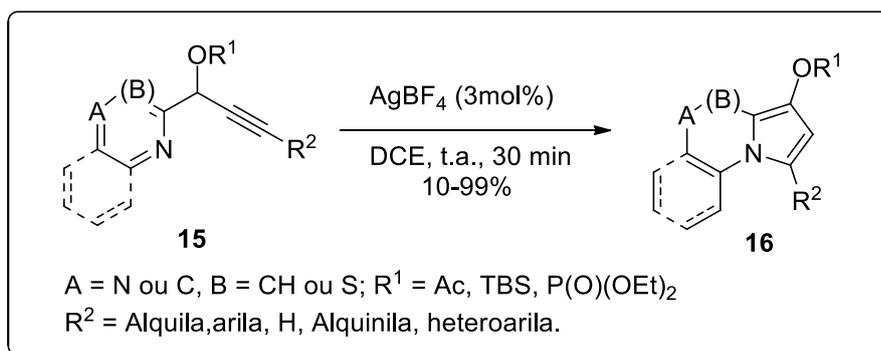
Seregin e colaboradores,¹⁷ utilizando quantidades catalíticas de AgBF_4 e sem a necessidade de ligante ou base, reportaram uma metodologia eficiente para a

¹⁶ Yan, B.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Chen, J.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7783.

¹⁷ Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3433.

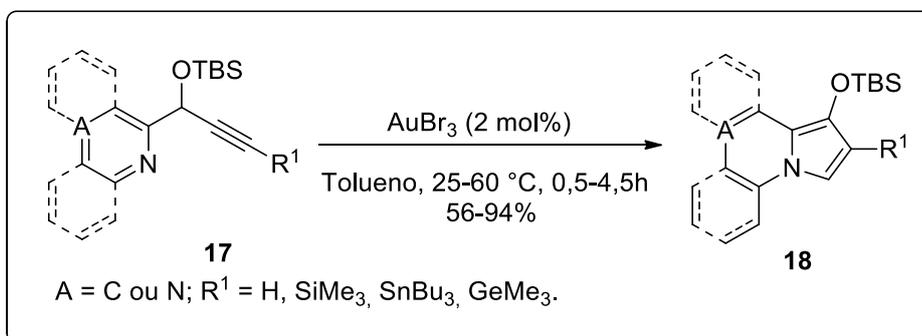
obtenção dos derivados de indolizinas **16**. O protocolo relatado demonstrou-se altamente tolerante a diferentes substituintes, tais como alquila, arila, alquinila e heteroarila ligados diretamente ao alcino (Esquema 8).

Esquema 8



O mesmo grupo de pesquisa,¹⁸ utilizando as piridinas propargílicas **17** funcionalizadas com um átomo de silício, germânio ou estanho, relatou a síntese dos derivados de indolizinas **18** através de uma migração-1,2 do grupamento R¹ catalisada por sais de ouro (Esquema 9). Esta metodologia permitiu um acesso a diversos derivados de indolizinas fundidas a outros heterociclos, como pirazinas, isoquinolinas, tiazóis e quinoxilinas, todos em bons rendimentos.

Esquema 9

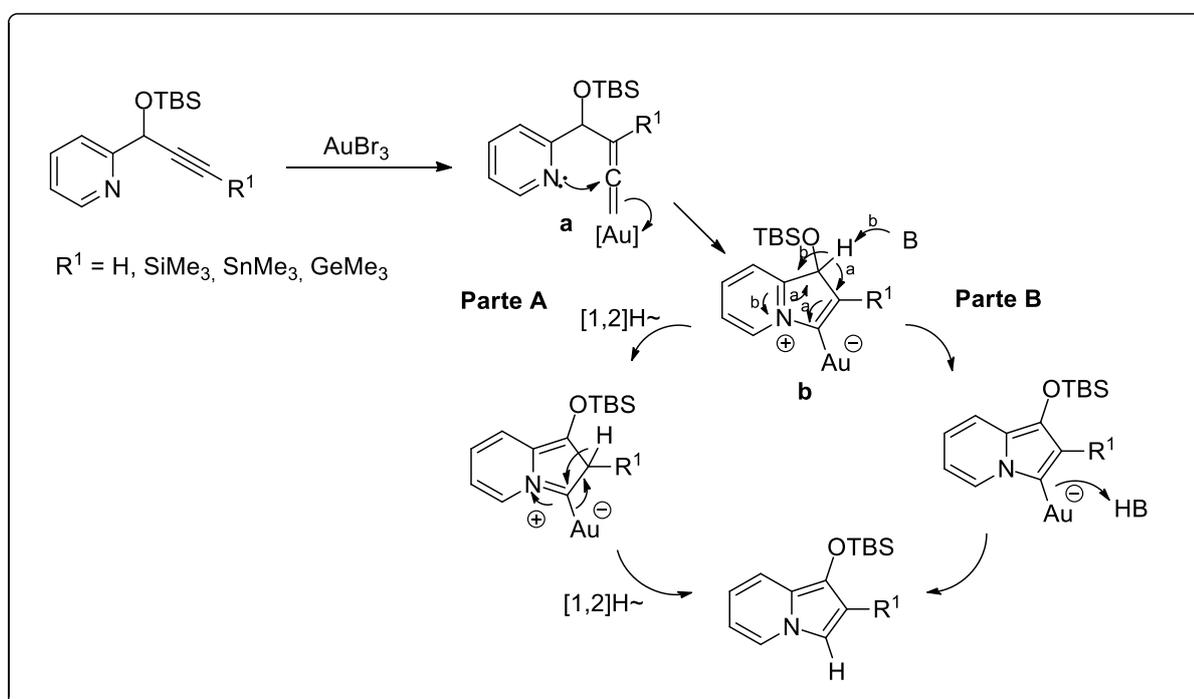


De acordo com o mecanismo proposto pelos autores, o alcino funcionalizado com um átomo de silício, estanho ou germânio **17**, sofre uma isomerização com

¹⁸ Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050.

simultânea migração do grupamento R^1 , levando a formação do intermediário **a**. Este, por sua vez, sofre um ataque nucleofílico dos pares de elétrons do átomo de nitrogênio, formando o intermediário **b**, o qual pode levar a formação do produto via dois caminhos reacionais diferentes (Esquema 10). No caminho **A**, a partir do intermediário **b**, ocorre uma migração 1,2 do átomo de hidrogênio levando a formação do produto desejado, ao passo que no caminho **B** o produto é fornecido após uma desprotonação com uma subsequente protonação.

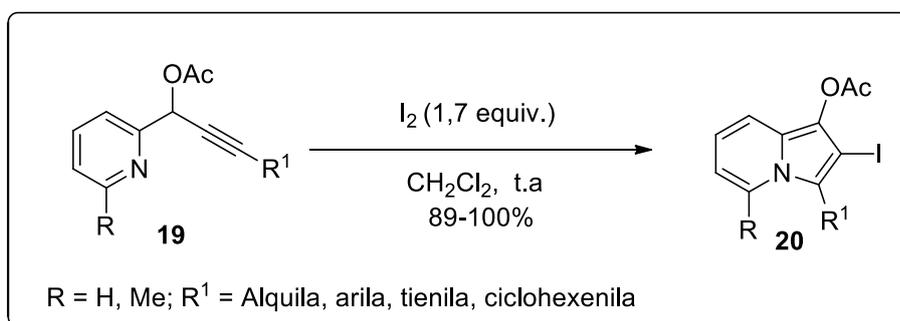
Esquema 10



Em 2007, Kim e colaboradores¹⁹ reportaram uma via sintética para obtenção das 2-iodo-indolizinas **20** através de uma reação de iodociclicação 5-*endo*-dig promovida por iodo molecular. A metodologia descrita permitiu um acesso aos heterociclos em excelentes rendimentos (Esquema 11).

¹⁹ Kim, I.; Choi, J.; Won, H. K.; Lee, G. H. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 6863.

Esquema 11

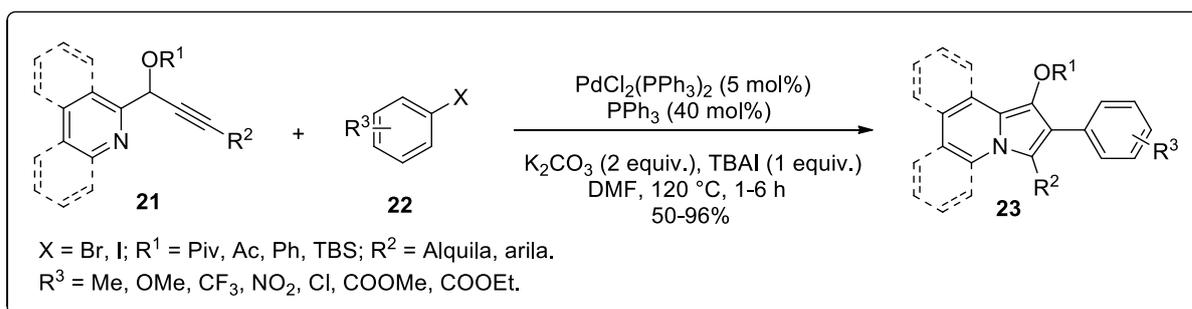


Os autores também descrevem que foi possível a expansão desta metodologia para obtenção de novos derivados de indolizinas através de reações de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, Suzuki e Heck, partindo-se dos heterociclos **20**. Entretanto, ao expandir a reação de ciclização utilizando outras espécies eletrofílicas como $PhSeCl$, Br_2 e NBS , a reação não se procedeu.

2.2 SÍNTESE DE INDOLIZINAS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE PIRIDINAS PROPARGÍLICAS CATALISADAS POR SAIS DE PALÁDIO

Em 2010, Chernyark e seu grupo de pesquisa²⁰ relataram um protocolo experimental para a síntese dos 2-aryl-indolizinas **23** partindo-se dos iodetos arílicos **22**, sob catálise de sais de paládio. A metodologia reportada demonstrou-se tolerante a diversos grupos funcionais, levando aos produtos em bons rendimentos (Esquema 12).

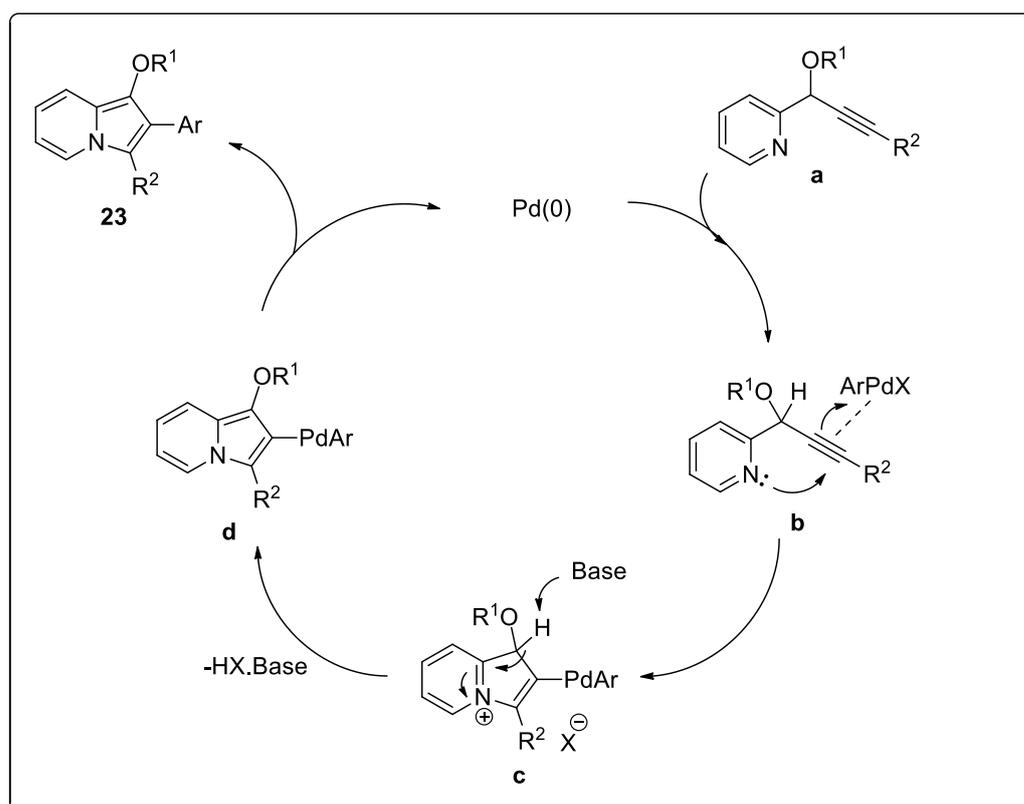
Esquema 12



²⁰ Chernyark, D.; Skontos, C.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3242.

A proposta de mecanismo envolvido no processo consiste, inicialmente, na formação de uma espécie de Pd(0) gerado *in situ*, a qual reage com o haleto de arila **22** formando a espécie ArPdX, que na presença da piridina propargílica **a** leva a formação do intermediário **b**. Este intermediário formado sofre um ataque nucleofílico dos pares de elétrons do nitrogênio, formando o intermediário **c**, que após uma desprotonação seguida de uma eliminação redutiva leva a formação do produto **23**. Em seguida, a espécie ativa de paládio é regenerada no meio reacional e entra novamente no ciclo catalítico (Esquema 13).

Esquema 13

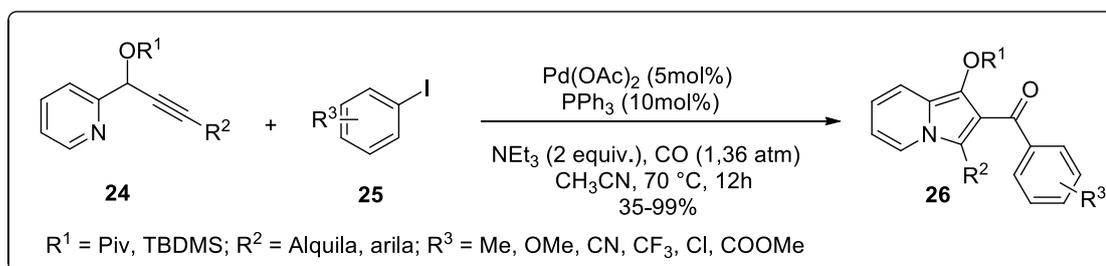


O mesmo grupo de pesquisa,²¹ em 2012, relatou a ciclização carbonílica e arilação em cascata de piridinas propargílicas **24** catalisada por Pd(OAc)₂. Utilizando-se um sistema sob atmosfera de monóxido de carbono na presença de iodetos arílicos **25**, os autores obtiveram as 2-ácil-indolizinas **26** em bons

²¹ Li, Z.; Chernyak, D.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6056.

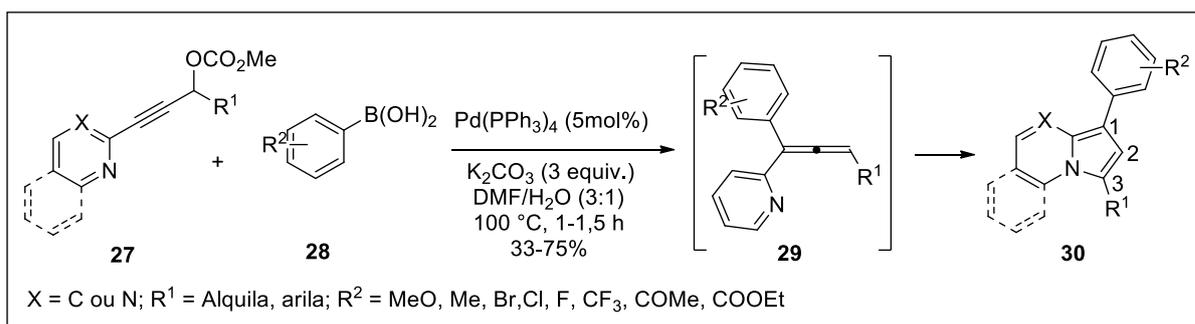
rendimentos (Esquema 14). O protocolo desenvolvido demonstrou-se tolerante a diversos grupos funcionais presentes nos iodetos arílicos **25**.

Esquema 14



Zhang e colaboradores,²² em 2015, reportaram a síntese das indolizinas funcionalizadas **30** via reações de acoplamento cruzado e cicloisomerização dos substratos alquínílicos **27**, catalisadas por sais de paládio na presença de ácidos arilborônicos **28**. A metodologia, que passa pelo intermediário aleno **29**, permitiu um acesso aos derivados de indolizinas substituídas **30** em rendimentos de moderados a bons (Esquema 15).

Esquema 15



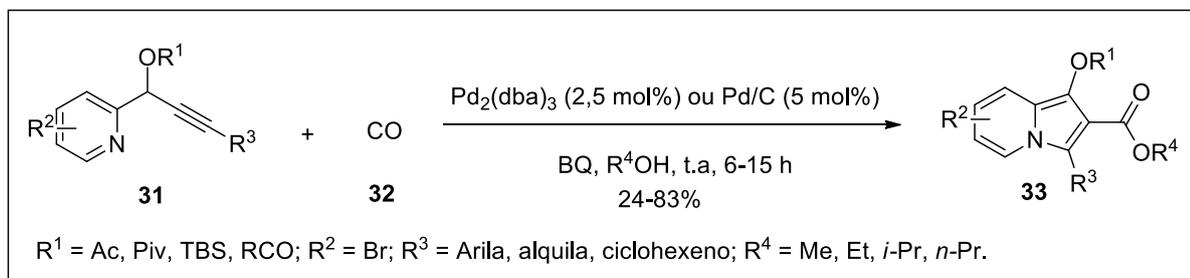
Xu e Alper,²³ em 2015, desenvolveram uma importante metodologia para a síntese dos 2-carboxilato-indolizinas **33**, a partir das piridinas propargílicas **31** na presença de álcoois em atmosfera de monóxido de carbono. No entanto, a

²² Zhang, L.; Li, X.; Liu, Y.; Zhang, D. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6633.

²³ Xu, T.; Alper, H. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4526.

metodologia reportada se mostrou extremamente sensível à espécie de catalisador de paládio utilizada, Pd/C ou Pd₂(dba)₃ (Esquema 16).

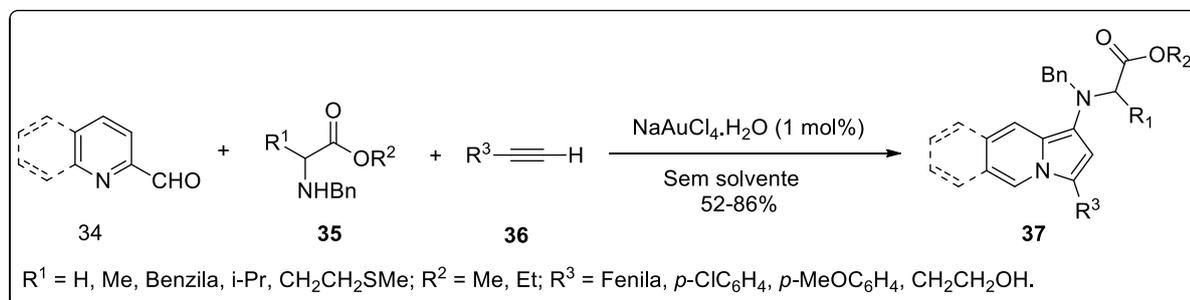
Esquema 16



2.3 SÍNTESE DE DERIVADOS DE INDOLIZINAS ATRAVÉS DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Yan e colaboradores,²⁴ no ano de 2007, relataram a síntese das amino-indolizinas **37** através de uma reação multicomponente livre de solvente catalisada por NaAuCl₄, a partir dos aldeídos **34**, aminas **35** e alcinos terminais **36**. A obtenção dos produtos também foi possível utilizando-se água como solvente. Esse protocolo permitiu a utilização de uma série de aminas alquílicas e derivados de aminoácidos para levar aos produtos desejados em bons rendimentos (Esquema 17).

Esquema 17

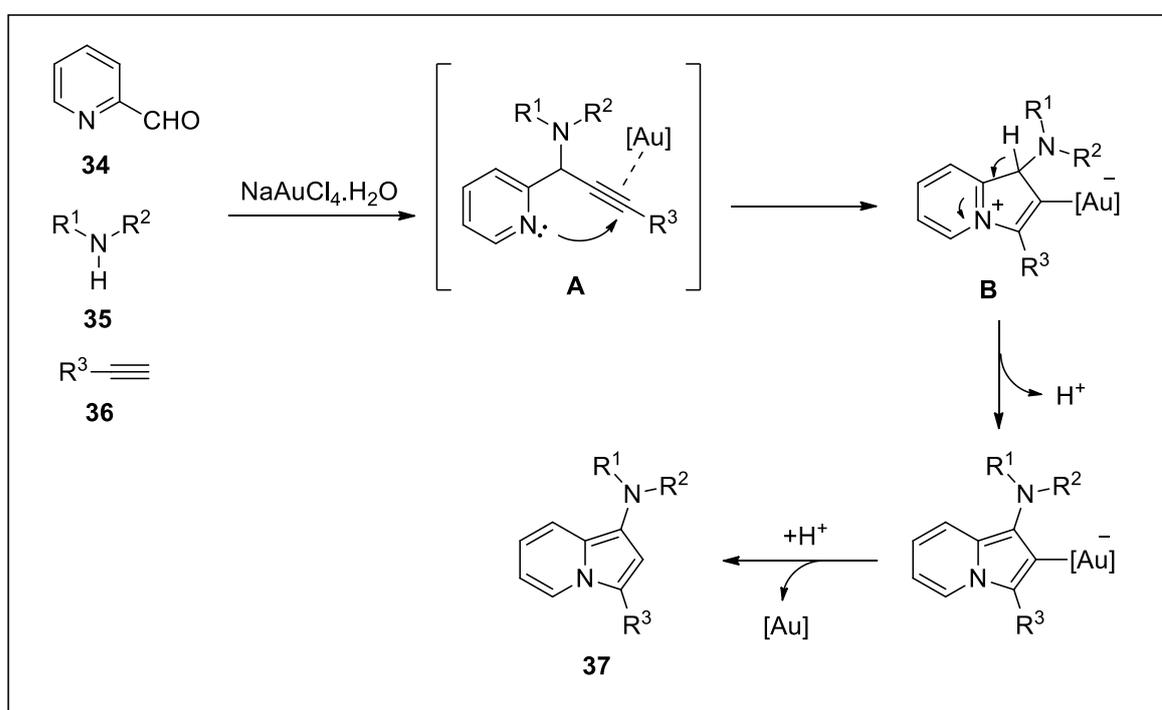


Segundo os autores, o mecanismo passa por uma reação de acoplamento de três componentes entre a 2-carboxaldeído-piridina **34**, a amina **35** e o alcino **36**

²⁴ Yan, B.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4323.

catalisada por $\text{NaAuCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, levando a formação das amins propargílicas **A** como intermediário, por meio de uma reação de Manich-Grignard.²⁵ Em um passo subsequente, ocorre a coordenação do catalisador de ouro na ligação tripla do alcino, seguido de um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio formando o intermediário **B**, que após uma desprotonação seguida de demetalação leva a formação dos produtos **37** (Esquema 18).

Esquema 18

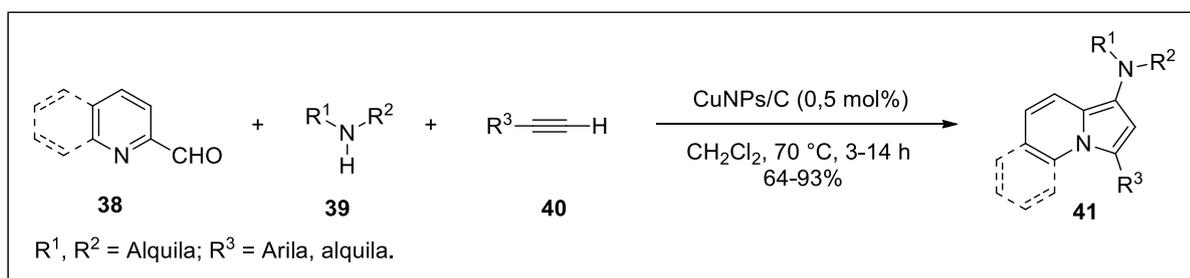


Albaladejo e colaboradores,²⁶ em 2013, desenvolveram uma metodologia sintética para a preparação dos derivados de amino-indolizinas **41** através de uma reação multicomponente envolvendo aldeídos **38**, amins **39** e acetilenos terminais **40**, via catálise de sais de cobre nanoparticulados (Esquema 19). O protocolo desenvolvido permitiu a utilização de amins cíclicas e alifáticas, formando os produtos desejados em rendimentos de 64 a 93%.

²⁵ Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584.

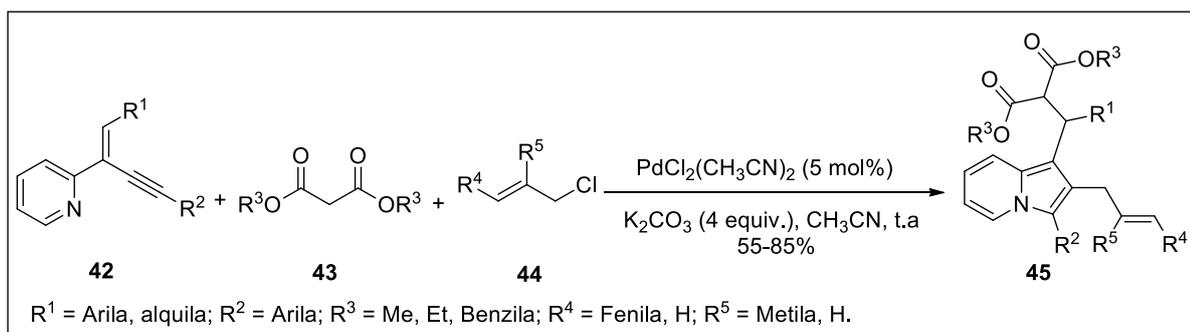
²⁶ Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; Yus, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5242.

Esquema 19



No ano de 2015, Liu e colaboradores²⁷ relataram a síntese de indolizinas 1,2,3-trissubstituídas densamente funcionalizadas **45** a partir de uma reação multicomponente em cascata. Os autores utilizaram as 2-(2-eninos)piridinas **42**, os malonatos **43** e derivados de alila **44** como eletrófilo, catálise de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5 mol%) e obtiveram as indolizinas trissubstituídas **45** em rendimentos que variaram de 55 a 85% (Esquema 20). Cabe ressaltar que também foi possível a obtenção de outros derivados de indolizinas utilizando indóis como fonte nucleofílica.

Esquema 20

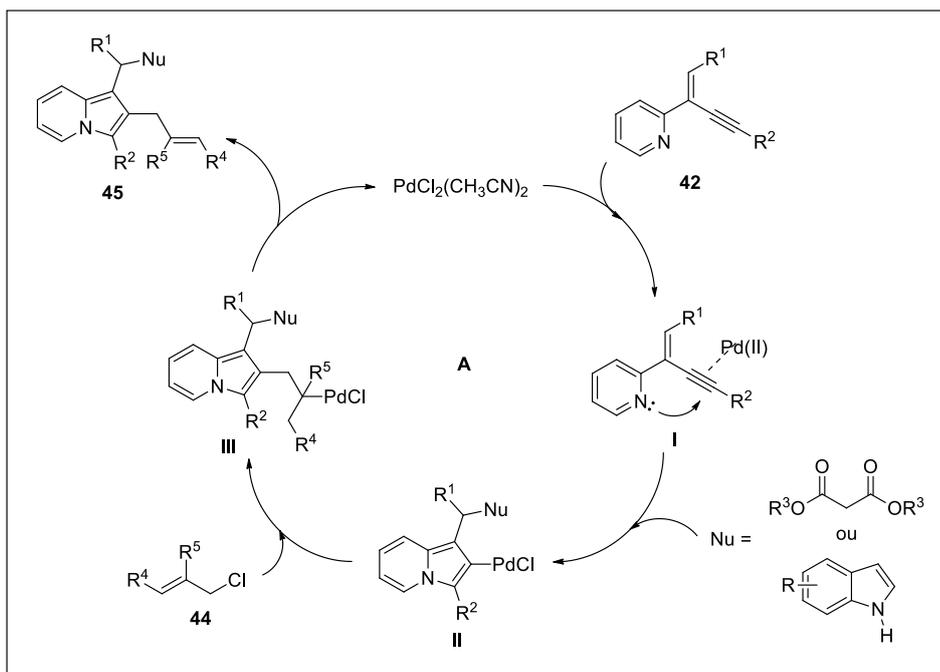


Segundo os autores, o mecanismo pode ocorrer através de dois caminhos diferentes. No ciclo catalítico **A**, o substrato **42** é ativado pela espécie de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, o que facilita o ataque nucleofílico da piridina ao alcino, levando a formação do intermediário **I**. Em um segundo momento, ocorre o ataque do nucleófilo ao alceno gerando o intermediário indolizínil-paládio **II**, que reage com o cloreto de alila **44** por meio de uma adição oxidativa formando o intermediário **III**.

²⁷ Liu, R.-R.; Lu, C.-J.; Zhang, M.-D.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7057.

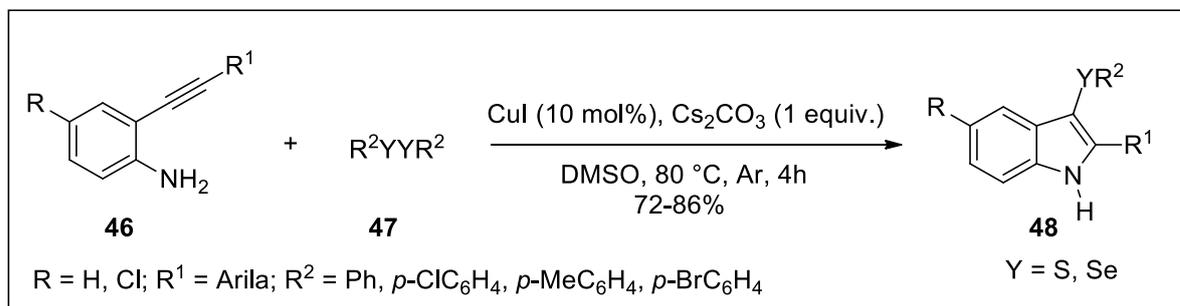
Após, ocorre uma eliminação de hidreto levando a formação do produto **45** e posterior regeneração da espécie ativa de Pd⁺² que entra novamente no ciclo catalítico (Esquema 21).

Esquema 21



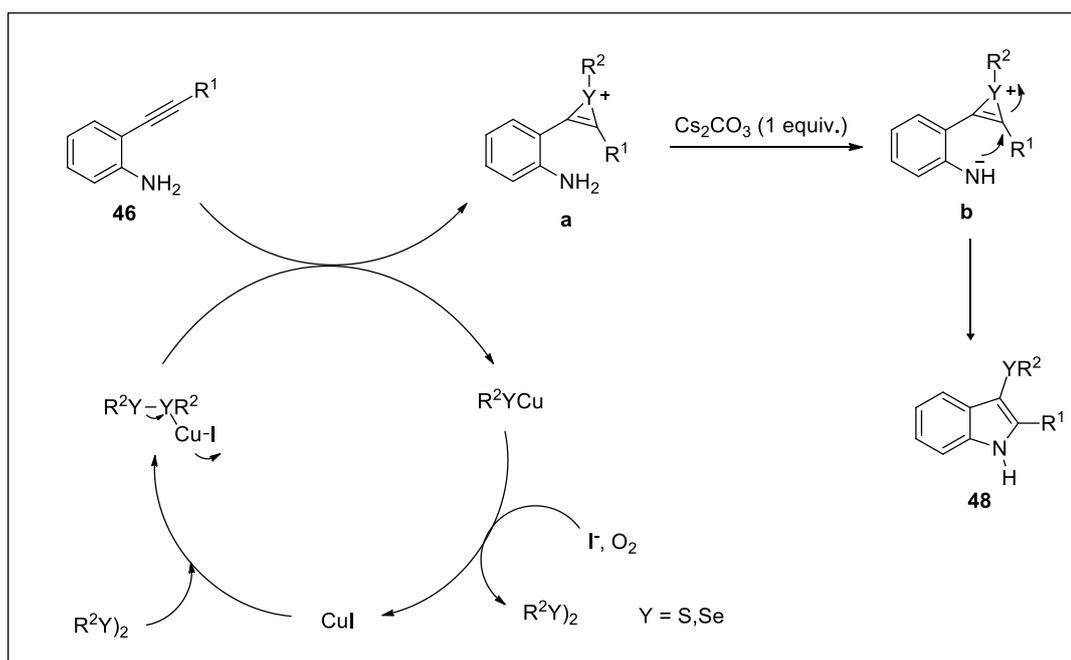
Entretanto, os autores não descartaram a possibilidade de um segundo caminho reacional para a formação das indolizinas **45**, onde a espécie PdCl₂(CH₃CN)₂, na presença do nucleófilo e da base, é reduzida a paládio zero, ciclo **B** (Esquema 22). Posteriormente, ocorre a adição oxidativa do paládio gerado *in situ* ao cloreto de alila **44** formando uma espécie π-alilpaládio **IV**. Após, o alcino é ativado pela espécie de π-alilpaládio favorecendo o ataque nucleofílico do nitrogênio ao C(sp) para à formação do intermediário **V**, que, seguido de uma adição do nucleófilo e isomerização subsequente, gera a espécie indoliziniil-paládio **VI**. Por fim, através de uma eliminação redutiva, ocorre a formação do produto **45** e regeneração do catalizador de paládio, que entra novamente no ciclo catalítico (Esquema 22).

Esquema 23



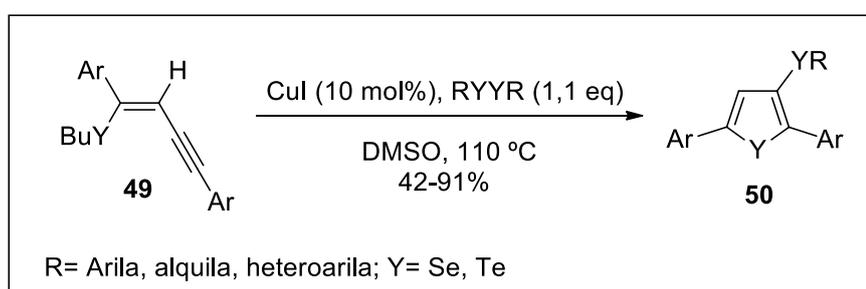
Após uma série de experimentos e estudos, os autores apresentaram uma proposta de mecanismo para a formação dos 3-(organocalcogenil)-indóis **48**. Inicialmente, o dicalcogeneto de diorganole **47** na presença do catalisador de cobre sofre uma clivagem heterolítica devido a polarização da ligação $\text{R}^2\text{Y-YR}^2$ ($\text{Y} = \text{Se, S}$), levando à formação de uma espécie eletrofílica (R^2Y^+) e de uma espécie nucleofílica R^2YCu . Esta última, na presença de ar atmosférico, é reoxidada ao dicalcogeneto correspondente. A espécie eletrofílica R^2Y^+ reage com a 2-alkinilanilina **46** gerando um intermediário catiônico **a**, que seguido de uma desprotonação gera o intermediário **b**, e um posterior ataque nucleofílico intramolecular do átomo de nitrogênio leva à formação dos indóis **48** (Esquema 24).

Esquema 24



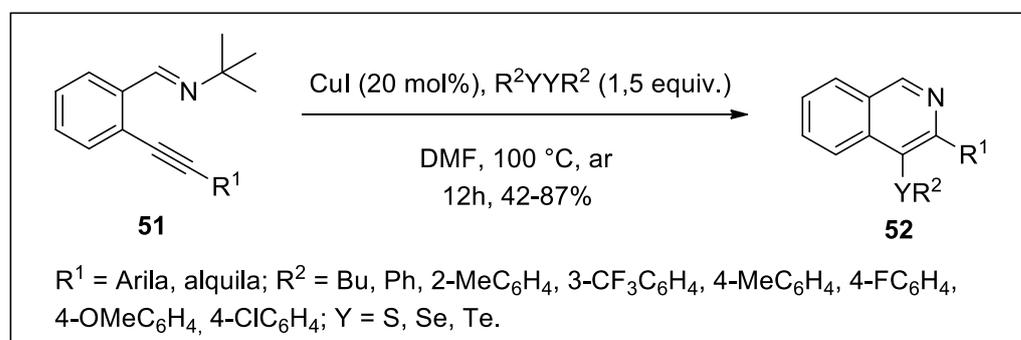
Em 2008, Stein e colaboradores desenvolveram um método sintético para preparar selenofenos e telurofenos **50** a partir dos teluroeninos e selenoeninos **49** com estereoquímica *Z*.²⁹ Ao utilizar 1,1 equivalentes de dicalcogenetos de diorganoíla na presença de CuI (10 mol%) como catalisador, em DMSO, a 110 °C sob ar atmosférico, foi possível a obtenção dos produtos desejados em rendimentos de 42 a 91% (Esquema 25).

Esquema 25



Posteriormente, em 2012, o mesmo grupo de pesquisa relatou a síntese das 4-(organocalcogenil)-isoquinolinas **52** através de reações de ciclização intramolecular de (*orto*-alquinil)benzenoiminas **51** promovidas por sais de cobre.³⁰ Ao utilizar 1,5 equivalentes de dicalcogenetos de diorganoíla, em DMF, sob ar atmosférico a 100 °C, foi possível chegar aos produtos desejados em rendimentos de 42 a 87% (Esquema 26).

Esquema 26

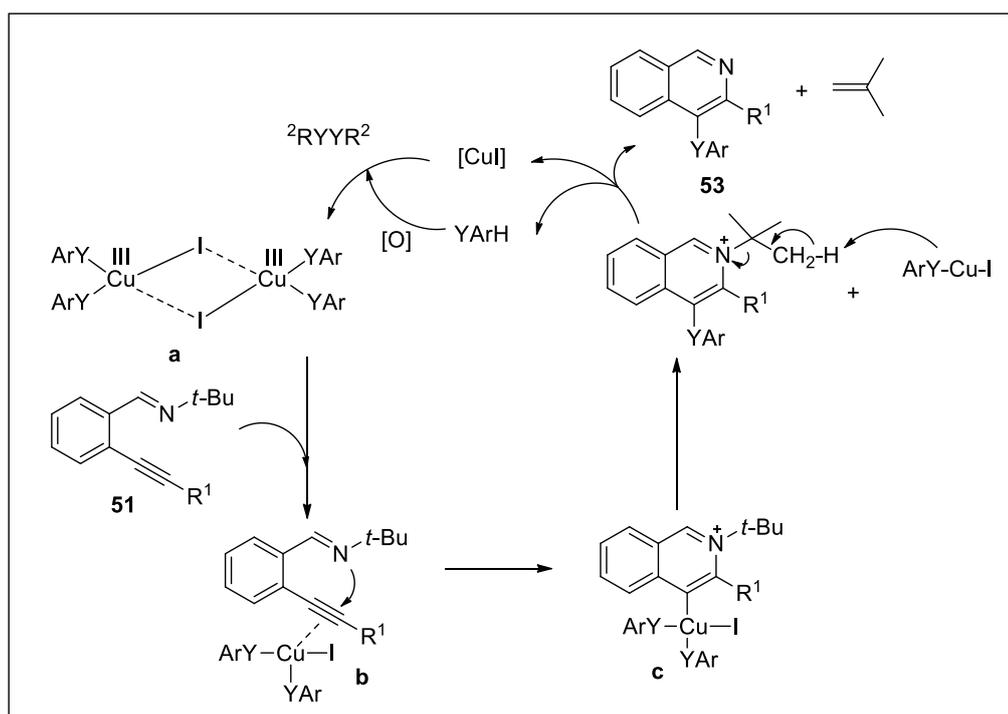


²⁹ Stein, A. L.; Alves, D.; Da Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983.

³⁰ Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Da Rocha, J. B. T.; Back, D. F.; Zeni, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10602.

Segundo os autores, o mecanismo envolvido na formação das 4-(fenilselenil)-isoquinolinas **52** consiste inicialmente da coordenação da espécie de cobre ao dicalcogeneto de diorganoila levando à formação do complexo de Cu^{3+} tetracoordenado **a** (Esquema 27). O complexo formado coordena-se com o alcino **51**, que após um ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio gera a espécie intermediária **c**. Uma posterior eliminação redutiva regenera a espécie de Cu^+ , liberando uma espécie nucleofílica de dicalcogeneto ArY^- para atuar como base e levar a formação dos produtos desejados **52**. A espécie ArYH formada é reoxidada ao dicalcogeneto correspondente na presença de ar atmosférico e pode novamente ser incorporada ao produto.

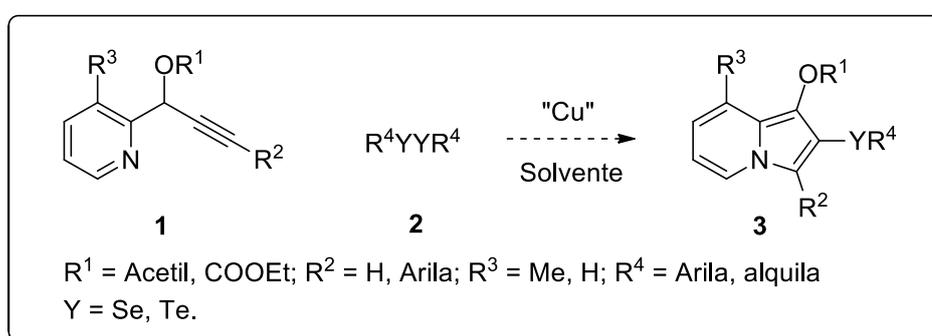
Esquema 27



3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização da síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3** via reações de ciclização intramolecular de piridinas propargílicas **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** mediadas por sais de cobre (Esquema 28).

Esquema 28

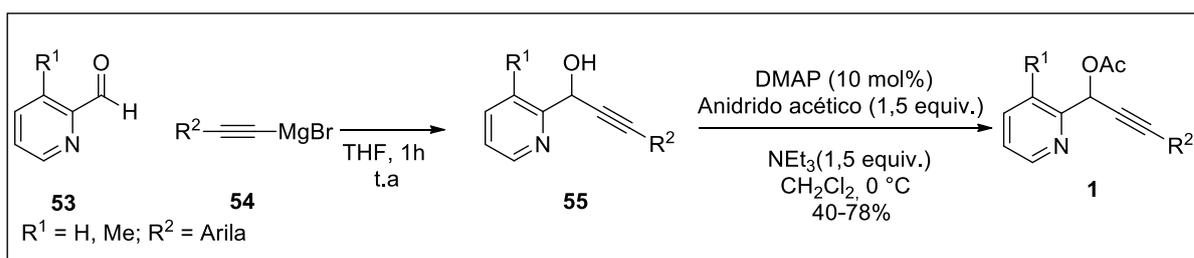


Inicialmente será discutido os estudos realizados para identificar a melhor condição reacional para a síntese das indolizinas **3**. Logo depois, estudar-se-á a influência dos grupos R² ligados à piridina propargílica **1** e os grupos R⁴ ligados à estrutura dos dicalcogenetos de diorganoíla **2**. Em seguida, com o intuito de demonstrar a versatilidade das indolizinas sintetizadas, apresentar-se-á as aplicações destas em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki catalisadas por sais de paládio. Por fim, será abordado alguns estudos realizados para a elucidação do mecanismo da reação e a proposta considerada, bem como as técnicas utilizadas para confirmação e elucidação da estrutura dos compostos **3**.

3.1 SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)-INDOLIZINAS **3** VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE PIRIDINAS PROPARGÍLICAS **1** COM DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA **2** MEDIADAS POR SAIS DE COBRE

Piridinas propargílicas **1**, utilizadas como materiais de partida para este trabalho, foram obtidas a partir da reação de 2-carboxaldeidopirina **53** com brometo de (ariletinil)magnésio **54**, em THF, a temperatura ambiente por 1 hora de reação, a qual forneceu o álcool **55**. O álcool **55** sem purificação adicional, foi protegido através da reação com anidrido acético, em DMAP (10 mol%), trietilamina, em CH₂Cl₂ como solvente, a 0°C durante 30 minutos. Através dessa metodologia foi possível a obtenção das piridinas propargílicas **1** em rendimentos de 40 a 78% (Esquema 29).¹⁶

Esquema 29



De posse dos materiais de partida **1**, iniciou-se uma série de estudos para a escolha da melhor condição reacional. Em um primeiro experimento, em um sistema sob atmosfera aeróbica adicionou-se o disseleneto de difenila **2a** (1,5 equiv.), Cul (20 mol%) e DMF (1,5 mL). Manteve-se a reação sob agitação durante 15 minutos a temperatura ambiente, e então adicionou-se a piridina propargílica **1a** (solubilizada em 1,5 mL de DMF). Após 4 horas de reação, obteve-se o produto desejado **3a** juntamente com a indolizina hidrogenada **4a**, em rendimentos de 15 e 41%, respectivamente (Tabela 1, linha 1).

Em seguida, utilizou-se o mesmo protocolo para a reação, porém na presença de 1 equivalente de disseleneto de difenila **2a** a 100°C. No entanto obtiveram-se apenas traços do produto **3a**, após 1,5 hora de reação (Tabela 1, linha 2). Ao aumentar a quantidade de disseleneto de difenila **2a** para 1,5 equivalentes e

utilizando DMSO como solvente observou-se um acréscimo no rendimento do produto **3a** para 55%, juntamente com o subproduto **4a** em 14% (Tabela 1, linha 3).

A partir deste resultado, adotou-se o DMSO como solvente padrão para os testes seguintes e estudou-se a influência de outros parâmetros reacionais. Quando a reação foi realizada sob a atmosfera inerte (argônio), os produtos **3a** e **4a** foram obtidos juntamente com uma mistura complexa de subprodutos, sugerindo assim que além de não ser necessária a utilização de uma atmosfera inerte para esta reação, esta ainda mostrou-se prejudicial ao resultado desejado (Tabela 1, linha 4).

Posteriormente estudou-se a influência de diferentes bases no processo de ciclização e, observou-se que ao serem utilizados 2 equivalentes das bases inorgânicas NaHCO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 e K_3PO_4 obteve-se um aumento no rendimento e na seletividade da indolizina desejada **3a** (Tabela 1, linhas 5-9). Entretanto, ao utilizar-se uma base mais forte como *t*-BuOK, observou-se uma mistura complexa de produtos sem a formação de **3a** e **4a** (Tabela 1, linha 10). Ao empregar-se a base orgânica NEt_3 , a indolizina hidrogenada **4a** foi obtida como produto principal da reação, em um rendimento de 59% (Tabela 1, linha 11).

Após o estudo das bases, concluiu-se que o Na_2CO_3 é a melhor base para este processo, fornecendo o produto desejado **3a** em um rendimento de 73% e apenas traços da indolizina hidrogenada **4a**. Esse resultado sugere que a presença da base é crucial para o processo de ciclização e sua função está atribuída à desprotonação do sal **III** formado no processo de ciclização (Esquema 33).

Em seguida, estudou-se a influência de diferentes solventes no processo de ciclização. Ao utilizar-se DMF e DMA, obteve-se o produto desejado **3a** em rendimentos semelhantes ao uso de DMSO, entretanto, um tempo reacional maior foi necessário para total consumo do material de partida **1a** (Tabela 1, linhas 12 e 13). Solventes fracamente polares como DCM, THF, dioxano e tolueno foram ineficientes no curso da ciclização, não gerando os produtos de ciclização ou levando somente a traços destes (Tabela 1, linhas 14-16). O uso de diclorometano levou apenas à indolizina hidrogenada **4a** em um rendimento de 86% (Tabela 1, linha 17). Sendo assim, adotou-se DMSO como melhor solvente, pois este formou o produto desejado **3a** em um maior rendimento e em um menor tempo de reação, e com apenas traços do subproduto indesejado **4a** (Tabela 1, linha 7).

Após a identificação do melhor solvente, examinou-se a influência das quantidades do disseleneto de difenila **2a**. Os resultados obtidos demonstraram que

ao serem diminuídas as quantidades do disseleneto de 1,5 para 1 e 0,75 equivalentes houve um decréscimo no rendimento, além de ser necessário um maior tempo reacional para o total consumo do material de partida **1a** (Tabela 1, linhas 18 e 19).

Estabelecida a estequiometria do dicalcogeneto **2**, estudou-se a quantidade de base necessária para o processo de ciclização. Observou-se que, ao diminuir a quantidade da base para 1,5 e 1 equivalente, obteve-se o produto em 69 e 67% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 20 e 21). Resultado o qual comprova a necessidade de um excesso de base para a desprotonação do sal intermediário **III** formado no processo de ciclização (Esquema 32).

Com o intuito de examinar a influência da espécie de cobre, diferentes sais de cobre (I) e cobre (II) foram utilizados na reação de ciclização, e a indolizina desejada **3a** foi obtida com rendimentos inferiores à utilização de Cul (Tabela 1, Linhas 22-26).

A temperatura da reação demonstrou-se ser um fator crucial para o processo, uma vez que se observou uma alteração na atividade catalítica da espécie de cobre de acordo com a temperatura utilizada. Ao elevar-se a temperatura para 60 °C, a indolizina desejada **3a** foi obtida em um rendimento semelhante ao obtido quando a reação procedeu-se a temperatura ambiente, no entanto, necessitando de um tempo de reação menor (Tabela 1, linha 27). A partir deste resultado, decidiu-se realizar a reação sob as mesmas condições, porém empregando-se DMF como solvente, pois este já havia se demonstrado como um solvente compatível com este processo de ciclização. Como resultado, houve um acréscimo no rendimento da indolizina **3a** para 81%, após somente duas horas de reação (Tabela 1, linha 28). Comparando-se com a reação realizada a temperatura ambiente em DMF, obteve-se um rendimento semelhante, porém foi necessário um menor tempo de reação (Tabela 1, linhas 12 e 28). Sendo assim, decidiu-se prosseguir a reação utilizando DMF como solvente para o processo de ciclização.

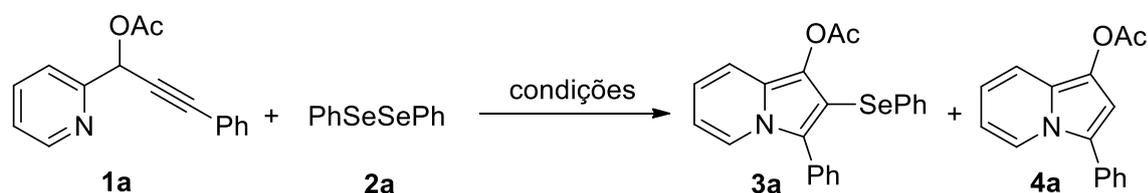
Determinado o melhor solvente, estudou-se o aumento da temperatura da reação para 80 °C, entretanto nesta condição observou-se um decréscimo no rendimento de **3a** para 76%, juntamente com a obtenção do subproduto **4a** em 11% de rendimento (Tabela 1, linha 29).

Posteriormente, com o intuito de tornar o processo de ciclização mais atraente, reduziu-se a quantidade do catalisador de Cul para 10 mol%. Satisfatoriamente, o produto **3a** pôde ser obtido em um rendimento de 75%, porém

como este rendimento foi inferior comparando-se com a utilização de CuI em 20 mol%, seguiu-se com a maior quantidade do sal de cobre (Tabela 1, linha 30).

Após os estudos dos parâmetros reacionais, concluiu-se que a melhor condição para a obtenção da 2-(fenilselenil)-indolizina **3a** é utilizando-se 0,25 mmol da piridina propargílica **1a**, 2 equivalentes da base (Na₂CO₃), 1,5 equivalentes de disseleneto de difenila **2a** e 20 mol% do sal de cobre, em 3 mL de DMF. Adicionando-se primeiramente o disseleneto, o sal de cobre e o solvente, mantendo-se a agitação por 15 minutos, para em seguida adicionar o substrato **1a** e o Na₂CO₃. Assim, após 2 horas de reação sob agitação magnética constante, em atmosfera aeróbica, a 60 °C, o produto **3a** foi obtido em 81% de rendimento (Tabela 1, linha 28). É importante ressaltar que em todas as reações onde obteve-se uma mistura dos produtos **3a** e **4a**, estes puderam ser isolados por cromatografia em coluna. Quanto ao tempo reacional envolvido no processo de ciclização, é importante destacar que todas as reações foram monitoradas e acompanhadas por CCD.

Tabela 1 - Otimização da condição reacional para formação da 2-(fenilselenil)-indolizina **3a**.



(continua)

#	Sal de cobre	Base (equiv.)	Solvente	tempo (h)	Rend 3a (%) ^b	Rend 4a (%) ^b
1	CuI	-	DMF	4	15	41
2 ^{c,d}	CuI	-	DMF	1,5	<5	<5
3	CuI	-	DMSO	3	55	14
4 ^e	CuI	-	DMSO	12	19	41
5	CuI	NaHCO ₃ (2)	DMSO	1,5	60	20
6	CuI	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	8	44	4
7	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	7	73	<5

Tabela 1 - Otimização da condição reacional para formação da 2-(fenilselenil)-indolizina **3a**.

(continuação)

#	Sal de cobre	Base (equiv.)	Solvente	tempo (h)	Rend 3a (%) ^b	Rend 4a (%) ^b
8	CuI	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	18	45	3
9	CuI	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	4	17	10
10	CuI	<i>t</i> -BuOK (2)	DMSO	1	-	-
11	CuI	NEt ₃ (2)	DMSO	1,5	23	59
12	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMF	18	76	6
13	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMA	18	68	9
14	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	Tolueno	18	-	<5
15	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	Dioxano	24	-	<5
16	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	THF	24	<5	<5
17	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	6	-	86
18 ^c	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	12	61	<5
19 ^f	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	12	52	10
20	CuI	Na ₂ CO ₃ (1,5)	DMSO	8	69	10
21	CuI	Na ₂ CO ₃ (1)	DMSO	8	67	<5
22	CuCl	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	24	59	-
23	CuCN	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	6	53	-
24	CuBr	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	24	22	-
25	CuCl ₂	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	12	57	-
26	CuBr ₂	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	12	61	13

Tabela 1 - Otimização da condição reacional para formação da 2-(fenilselenil)-indolizina **3a**.

(conclusão)

#	Sal de cobre	Base (equiv.)	Solvente	tempo (h)	Rend 3a (%) ^b	Rend 4a (%) ^b
27 ^g	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMSO	2	67	<5
28 ^g	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMF	2	81	6
29 ^h	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMF	1	76	11
30 ^{g,i}	CuI	Na ₂ CO ₃ (2)	DMF	2	75	6

(a) - A reação foi realizada por adição de disseleneto de difenila (1,5 equiv.) a uma solução de CuI (20 mol%) em solvente (3 mL), sob atmosfera aeróbica a temperatura ambiente. Após 15 minutos sob esta temperatura, adicionou-se a propargilpiridina **1a** (0,25 mmol) e a mistura reacional foi agitada até total consumo do material de partida conforme demonstrado na coluna 5. (b) - Rendimentos isolados por purificação em coluna cromatográfica em sílica gel. (c) - 1 equivalente de disseleneto foi utilizado. (d) - Reação realizada a 100 °C. (e) - Reação realizada sob atmosfera de argônio. (f) - Foram utilizados 0,75 equivalentes de disseleneto. (g) - Reação realizada a 60 °C. (h) - Reação realizada a 80 °C. (i) - Foram utilizados 10 mol% de CuI.

Com as condições ideais otimizadas, estudou-se a atuação de diversas piridinas propargílicas **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** aplicando as condições padrões para o processo de ciclização (Tabela 2).

Inicialmente, manteve-se a piridina propargílica **1a** e estudou-se a variação dos dicalcogenetos de diorganoíla **2** na síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3** (Tabela 2, linhas 1-7). Ao utilizar grupos doadores de elétrons nos dicalcogenetos de diorganoíla **2b** e **2d**, como o grupo metila e metoxila na posição *para*, observou-se a formação dos produtos desejados **3b** e **3d** em rendimentos satisfatórios de 72 e 71%, respectivamente (Tabela 2, linhas 2 e 4). No entanto, ao utilizar o disseleneto **2c** contendo um grupo *o*-Me em sua estrutura obteve-se um decréscimo no rendimento. Esse fato poderia ser explicado pelo impedimento estérico proporcionado pelo grupo metila na posição *orto*. Além do mais, um tempo reacional maior foi necessário para total consumo do material de partida (Tabela 2, linha 3).

Em seguida, testou-se a ação dos grupos retiradores de elétrons no disseleneto de diorganoíla sobre o processo de ciclização. As reações realizadas na presença dos disselenetos **2e** e **2f**, contendo um grupo *p*-Cl e um grupo *m*-CF₃ no anel aromático formaram os produtos desejados **3e** e **3f** em rendimentos de 84 e

53%, respectivamente (Tabela 2, linhas 5 e 6). O rendimento inferior obtido para o grupo CF_3 indica a forte influência de grupos retiradores na posição *meta* do disseleneto **2f**.

Posteriormente estudou-se as espécies de disselenetos alquílicos no processo de ciclização. Quando o disseleneto de dibutila **2g** foi utilizado como fonte de organoselênio para a reação, apenas a indolizina hidrogenada **4a** foi formada (Tabela 2, linha 7). Resultado o qual foi comprovado por análise de CG-MS, onde a reação em bruto foi analisada e observou-se total consumo do material de partida **1a** com formação do produto **4a** juntamente com o disseleneto de dibutila **2g**, sem a formação do produto desejado **3g**.

Após avaliar os efeitos dos substituintes no átomo de selênio no dicalcogeneto de diorganoíla, estudou-se a presença de diferentes grupos no anel aromático ligado diretamente na ligação tripla das piridinas propargílicas **1b-1e** em diferentes combinações com dicalcogenetos de diorganoíla **2** (Tabela 2, linhas 8-15).

Ao examinar o efeito dos grupos doadores diretamente ligados a ligação tripla da piridina propargílica, observou-se que grupos como metila e metoxila foram compatíveis com este processo de ciclização e forneceram os produtos **3h - 3k** em bons rendimentos (Tabela 2, linhas 8-11). Embora o produto **3j** contendo um grupo doador de elétrons no anel aromático do substrato **1b** tenha sido obtido em um baixo rendimento de 32%, esse resultado pode ser atribuído muito mais à influência do disseleneto **2e** utilizado do que pela estrutura da piridina propargílica **1b** (Tabela 2, linha 10). Quanto a presença de grupos retiradores de elétrons, resultados inferiores foram obtidos ao utilizar um grupo *p*-Cl ligado diretamente a ligação tripla da piridina propargílica **1** (Tabela 2, linhas 12-14).

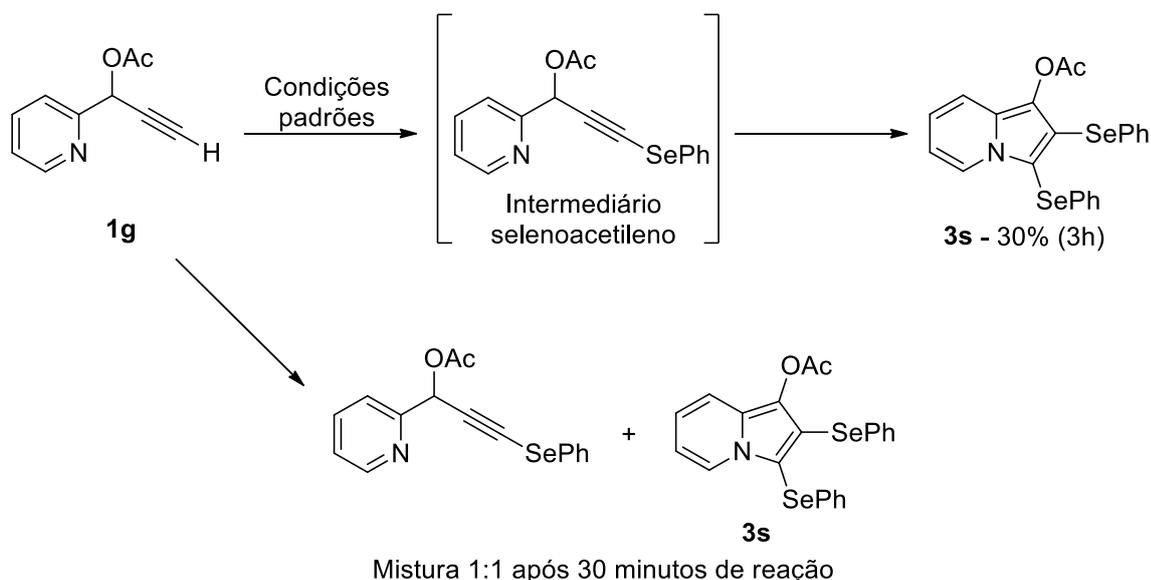
O efeito de grupos mais volumosos ligados diretamente à ligação tripla do substrato alquílico também foi avaliado. Quando o composto **1e** contendo um grupo volumoso como o 2-naftila foi utilizado no processo de ciclização, apenas a formação da indolizina hidrogenada **4a** foi observada (Tabela 2, linha 15). Esse resultado sugere o forte impedimento estérico exercido pelo grupo 2-naftil na reação de ciclização, assim dificultando a formação do intermediário **III** (Esquema 33) e, conseqüentemente não levando a formação do produto desejado.

Em seguida, verificou-se a influência de grupos ligados diretamente ao anel piridínico, e ao utilizar o substrato **1f** os produtos desejados puderam ser obtidos em combinações com diferentes disselenetos de diorganoíla **2** (Tabela 2, linhas 16-18).

O baixo rendimento para o produto **3q** pode ser atribuído a sua decomposição na etapa de purificação ou durante o curso da reação, resultado o qual foi observado por placa cromatográfica (Tabela 2, linha 17).

Ao realizar a reação na presença da piridina propargílica terminal **1g** com disseleneto de difenila **2a**, o produto com incorporação de dois grupos fenilselênio **3s** foi obtido em 30% de rendimento (Tabela 2, linha 19). Sua formação poderia ser explicada devido a formação de um intermediário selenoacetileno que por sua vez pode sofrer a reação de ciclização nas condições descritas. Para testar esta hipótese, a reação foi realizada em condições idênticas, porém isolada em um tempo reacional de 30 minutos. A mistura bruta da reação foi analisada por CG-MS e observou-se a formação de uma mistura 1:1 do intermediário selenoacetileno e indolizina **3s** com total consumo do material de partida **1g** (Esquema 30).

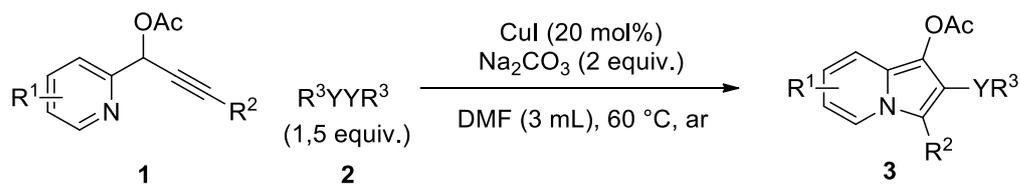
Esquema 30



Com o intuito de avaliar o efeito do grupo acetila na reação de ciclização, a piridina propargílica **1h** foi sintetizada e, seus respectivos produtos em combinações com diferentes dicalcogenetos de diorganoíla **2** puderam ser obtidos em rendimentos de 62 a 73% sem a presença de qualquer subproduto adicional (Tabela 2, linhas 20-23).

Após os estudos dos substratos **1** e dos disselenetos de diorganoíla **2** na reação de ciclização, decidimos ampliar o protocolo relatado utilizando-se dissulfetos

e diteluretos de diorganoíla como fonte de organocalcogênio. No entanto, a reação da piridina propargílica **1a** com dissulfeto de difenila **2h** não forneceu o produto desejado **3x** nas condições de ciclização otimizadas (Tabela 2, linha 24). Este resultado negativo pode ser atribuído a forte ligação enxofre-enxofre no dissulfeto, o que dificulta a sua clivagem pelo sal de cobre impossibilitando assim a formação do produto. Ao empregar diteruleretos arílicos **2i** e **2j** e alquílicos **2k** no processo de ciclização, os produtos desejados foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (Tabela 2, linhas 25-30).

Tabela 2 - Síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3**.

(continua)

#	Substrato	$(R^3Y)_2$	Produto	Rend. (%) ^b
1		$(PhSe)_2$ 2a		81(2h)
2	1a	$(p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2b		72 (2h)
3	1a	$(o\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2c		50 (18h)
4	1a	$(p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2d		71 (1,5h)
5	1a	$(p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2e		84 (2,5h)

Tabela 2 - Síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3**.

(continuação)

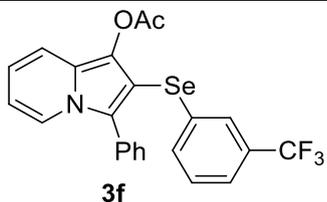
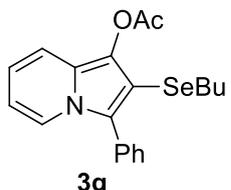
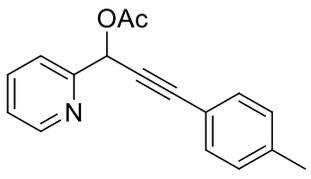
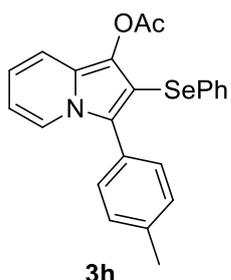
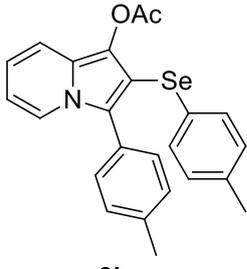
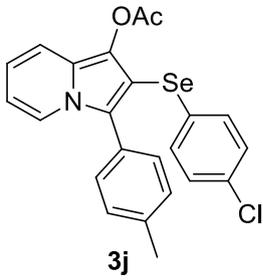
#	Substrato	(R ³ Y) ₂	Produto	Rend. (%) ^b
6	1a	(<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3f	53 (4h)
7	1a	(BuSe) ₂ 2g	 3g	0 (2h)
8	 1b	(PhSe) ₂ 2a	 3h	69 (2h)
9	1b	(<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2b	 3i	81 (2h)
10	1b	(<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2e	 3j	32 (4h)

Tabela 2 - Síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3**.

(continuação)

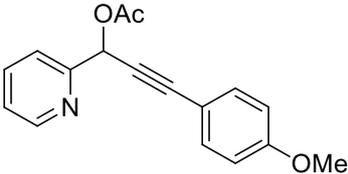
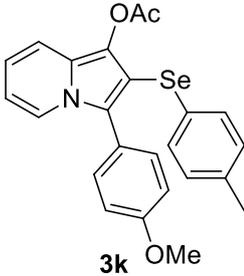
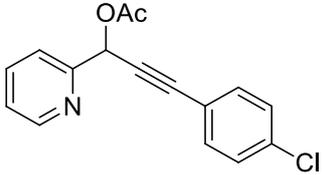
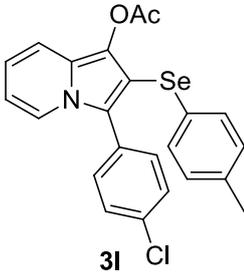
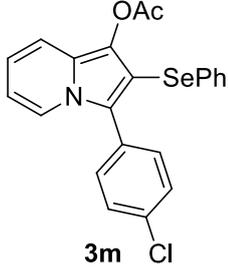
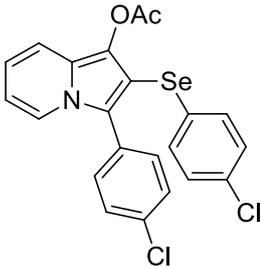
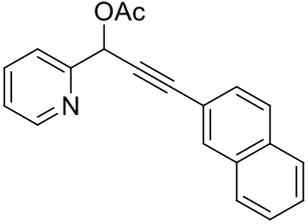
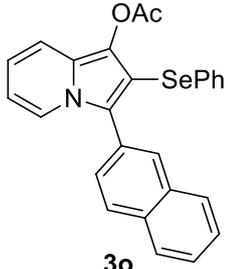
#	Substrato	(R ³ Y) ₂	Produto	Rend. (%) ^b
11	 1c	(p-Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2b	 3k	75 (2h)
12	 1d	(p-Me-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2b	 3l	63 (2h)
13	1d	(PhSe) ₂ 2a	 3m	64 (3h)
14	1d	(p-Cl-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2e	 3n	54 (7h)
15	 1e	(PhSe) ₂ 2a	 3o	0 (2h)

Tabela 2 - Síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3**.

(continuação)

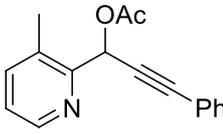
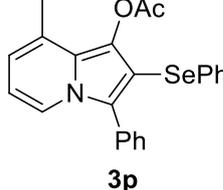
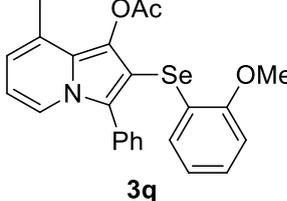
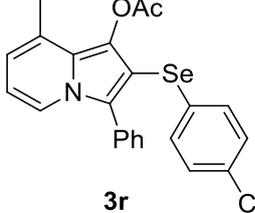
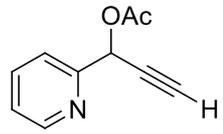
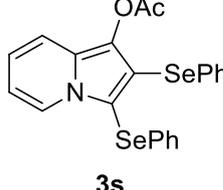
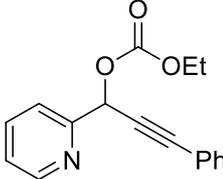
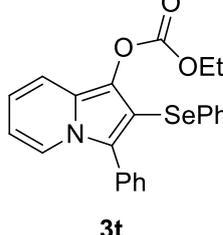
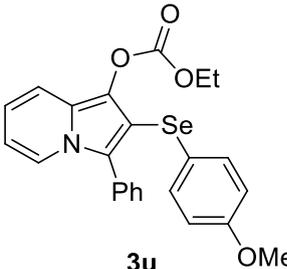
#	Substrato	(R ³ Y) ₂	Produto	Rend. (%) ^b
16	 1f	(PhSe) ₂ 2a	 3p	80 (2h)
17	1f	(<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2c	 3q	21 (1h)
18	1f	(<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2e	 3r	72 (2h)
19	 1g	(PhSe) ₂ 2a	 3s	30 (3h)
20	 1h	(PhSe) ₂ 2a	 3t	73 (2h)
21	1h	(<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2d	 3u	62 (2h)

Tabela 2 - Síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3**.

(continuação)

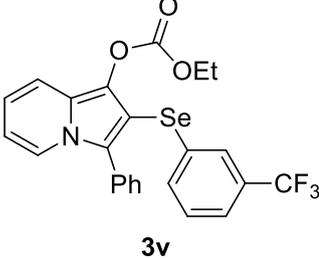
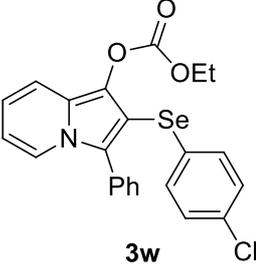
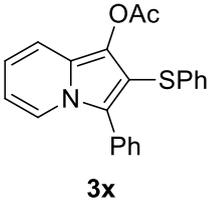
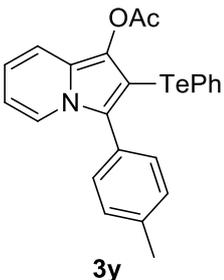
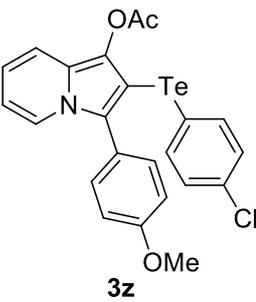
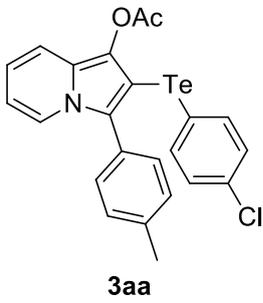
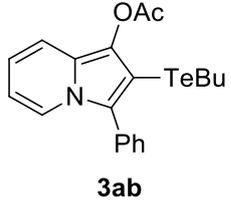
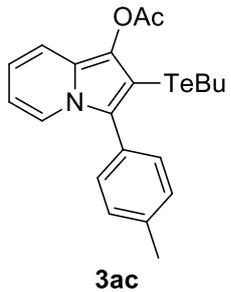
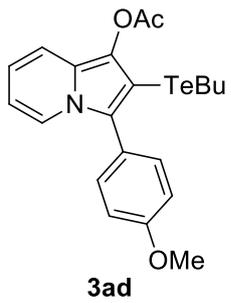
#	Substrato	(R ³ Y) ₂	Produto	Rend. (%) ^b
22	1h	(<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ Se) ₂ 2f	 3v	60 (6h)
23	1h	(<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ Se) ₂ 2e	 3w	70 (3,5h)
24	1a	(PhS) ₂ 2h	 3x	0 (1h)
25	1b	(PhTe) ₂ 2i	 3y	74 (1h)
26	1c	(<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ Te) ₂ 2j	 3z	70 (1,25h)

Tabela 2 - Síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3**.

				(conclusão)
#	Substrato	(R ³ Y) ₂	Produto	Rend. (%) ^b
27	1b	(<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ Te) ₂ 2j	 3aa	65 (1h)
28	1a	(BuTe) ₂ 2k	 3ab	53 (1,5h)
29	1b	(BuTe) ₂ 2k	 3ac	47 (1h)
30	1c	(BuTe) ₂ 2k	 3ad	70 (2h)

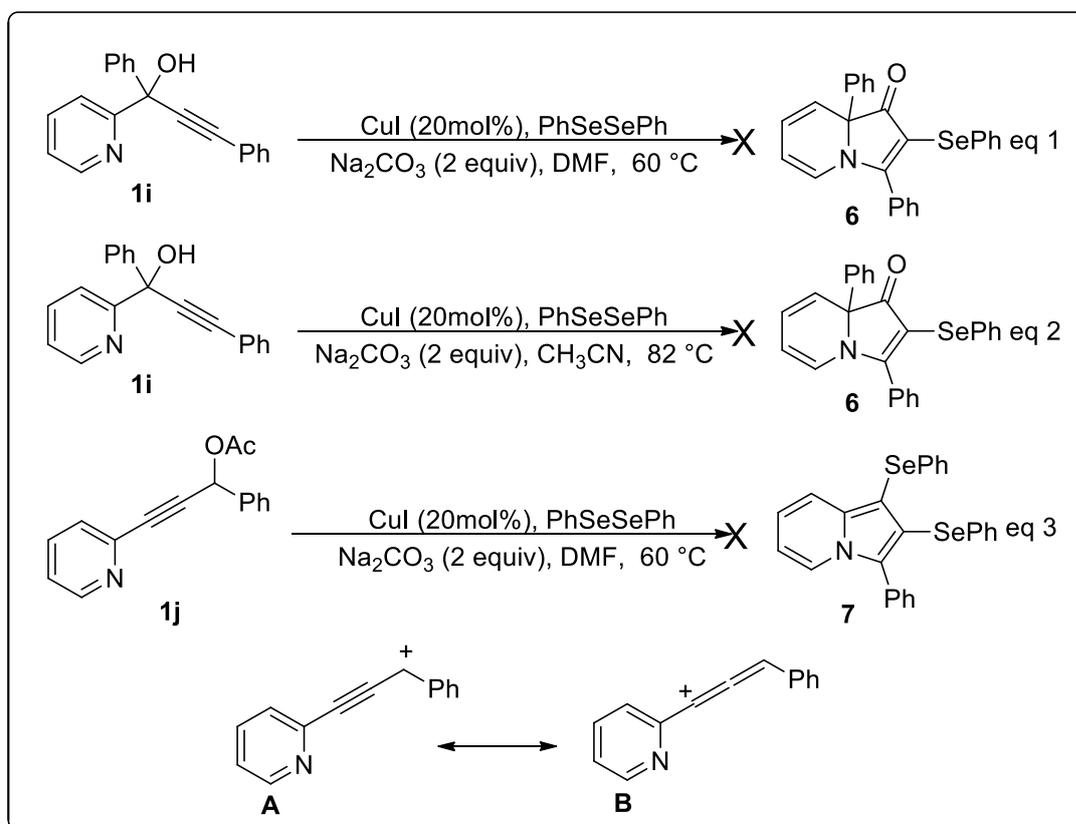
(a) A reação foi realizada com adição do dicalcogeneto de diorganoíla (1,5 equiv.) a uma solução de CuI (20 mmol%) em DMF (3 mL), sob atmosfera de ar num balão aberto à temperatura ambiente. Após 15 min a esta temperatura, adicionou-se a piridina propargílica **1a** (0,25 mmol) e a base Na₂CO₃ (2 equiv.). A mistura reacional foi agitada a 60 ° C durante o tempo indicado. (b) Rendimento isolado após cromatografia em coluna

Em seguida, estendeu-se o protocolo de ciclização para outros substratos alquínílicos **1i** e **1j** (Esquema 31). Recentemente, foi relatado a ciclização de piridinas propargílicas terciárias **1i** catalisada por platina e/ou sais de cobre levando a migração do grupo alquínico ou arílico ligado diretamente ao carbono terciário do

álcool formando as indolizinas **6**. Entretanto, ao utilizar o substrato **1i** sobre as condições reacionais descritas nesse trabalho, a indolizina **6** não foi obtida e apenas os materiais de partida foram recuperados juntamente com uma mistura de subprodutos não identificados, mesmo alterando as condições reacionais (Esquema 31, equações 1 e 2).

Após examinar a reação de ciclização na presença da piridina propargílica terciária **1i**, estudou-se a influência da 2-alquinilpiridina **1j** nas condições reacionais otimizadas. Quando o substrato **1j** foi empregado, esperava-se obter o produto **7** via formação de um intermediário catiônico **A** que está em equilíbrio com o intermediário **B** via rearranjo de Meyere-Schuster.³¹ No entanto ao realizar a reação sob as condições padrão anteriormente descritas, apenas o material de partida **1j** foi recuperado (Esquema 31, equação 3).

Esquema 31



³¹ Zhou, C.; Chen, X.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2844.

Por fim, realizou-se uma série de experimentos a fim de propor um mecanismo adequado para este protocolo de ciclização. Em um primeiro momento, realizou-se a reação sob as condições padrões otimizadas, porém na ausência do disseleneto de difenila **2a** e após 1 hora de reação obteve-se a indolizina **4a** em 54% de rendimento (Esquema 32, equação 1). Acredita-se que a formação da indolizina **4a** possa ser explicada através da coordenação do Cul à ligação tripla do substrato favorecendo o ataque nucleofílico do nitrogênio a ligação tripla e seguido de desprotonação levando a formação da indolizina hidrogenada **4a**.

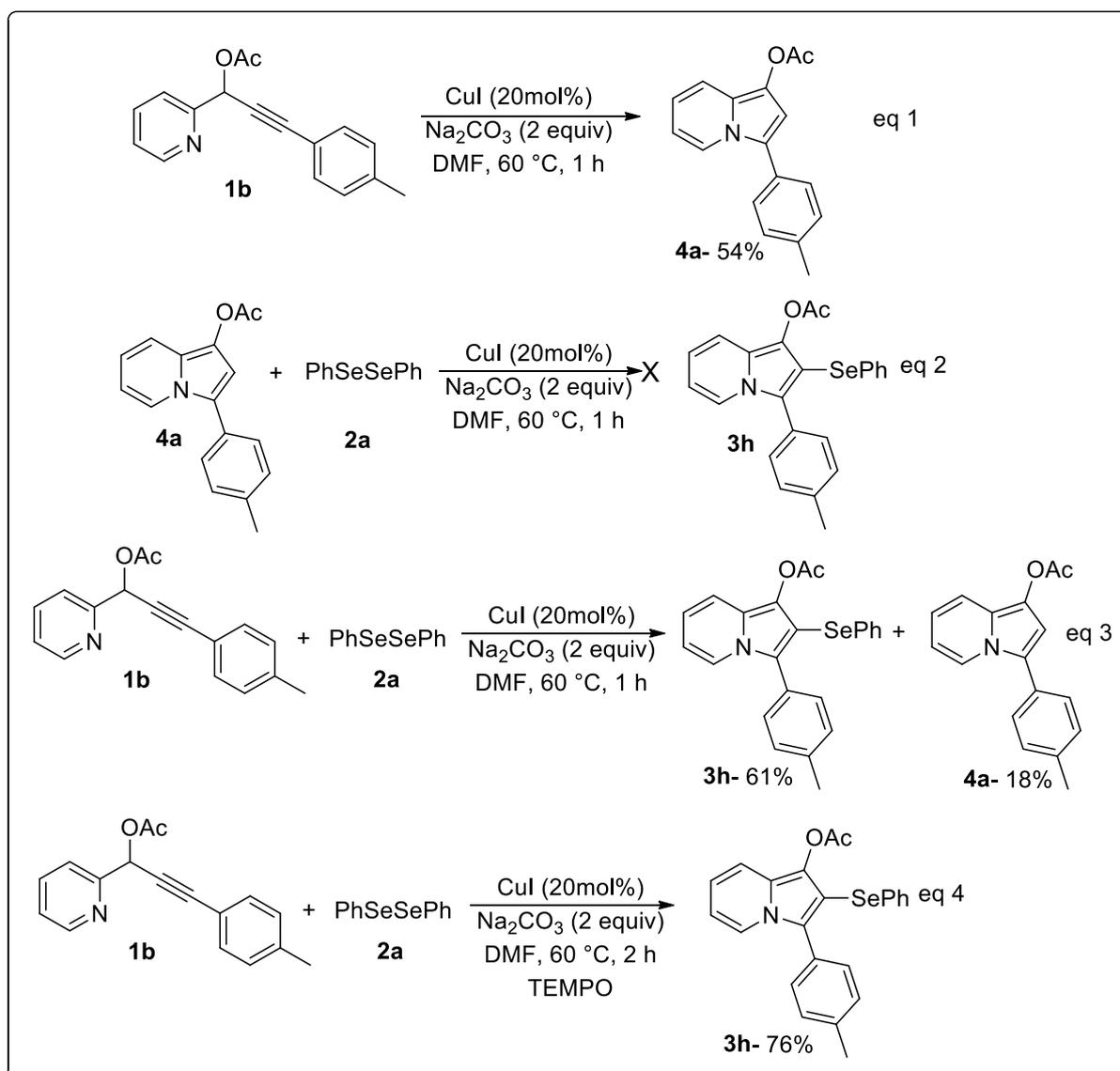
A partir deste resultado, suspeitou-se que a indolizina hidrogenada **4a** poderia ser um intermediário da reação e sofrer uma reação posterior de ativação carbonohidrogênio na presença de Cul e Na₂CO₃ como base. Entretanto, ao realizar a reação a partir da indolizina **4a**, o produto **3h** não foi detectado (Esquema 32, equação 2). Esse resultado prova que a indolizina **4a** não atua como um intermediário e que o processo não envolve uma reação de ativação carbonohidrogênio sob a catálise de cobre.

Posteriormente, estudou-se a ordem de adição dos reagentes e um experimento com a adição sequencial da piridina propargílica **1b**, Cul, disseleneto de difenila **2a** e base foi realizado e obteve-se uma mistura dos produtos **3h** e **4a** em rendimentos de 61 e 18%, respectivamente (Esquema 32, equação 3). O resultado obtido, comprova que é necessário uma mistura prévia do dicalcogeneto de diorganoíla **2** e Cul em DMF durante 15 minutos, assim diminuindo a formação do produto hidrogenado **4a**.

Os experimentos realizados nas equações 1 e 2 (Esquema 32) comprovam que somente uma espécie eletrofílica de selênio não é capaz de fornecer o produto desejado. Além do mais, os experimentos realizados demonstraram que a interação mútua entre o dicalcogeneto de diorganoíla **2** e iodeto de cobre (I) é crucial para o processo de ciclização, formando os produtos desejados em bons rendimentos.

A possibilidade de um mecanismo radicalar não foi descartada. Sendo assim, realizou-se a reação, com base nas condições padrões otimizadas, utilizando-se TEMPO como um inibidor radicalar. Através desta condição, obteve-se o produto **3h** em um rendimento de 76%, o que comprova que o processo de ciclização não passa por um mecanismo via radical (Esquema 32, equação 4).

Esquema 32



Com base nos estudos realizados e descritos acima, e que reações de acoplamento cruzado catalisadas por sais de cobre (I) são facilmente conduzidas a complexos intermediários de cobre (III),³² e estes complexos podem ser estabilizados por átomos de calcogênio,³³ o seguinte mecanismo foi proposto:

³² Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.

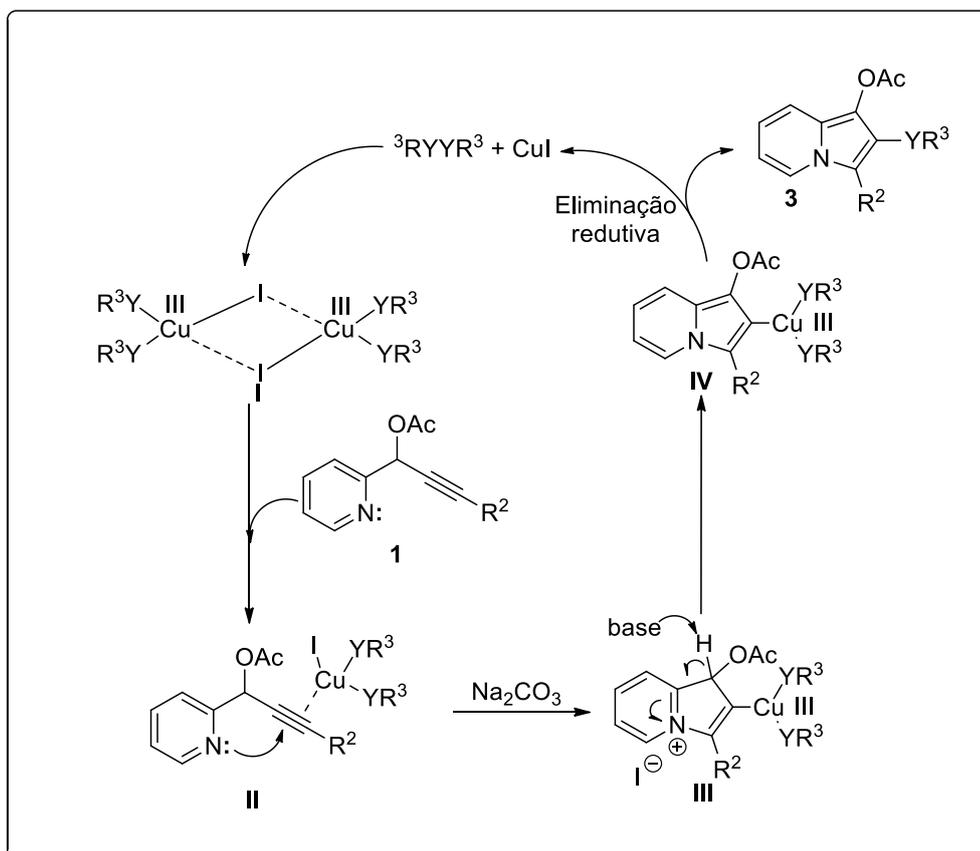
³³ (a) Cabral, B. N.; Zawatski, L. E.; Abram, U.; Lang, E. S. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2015**, *641*, 739. (b) Batchelor, R. J.; Einstein, F. W. B.; Gay, I. D.; Gu, J.-H.; Pinto, B. M.; Zhou, X.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3706.

1ª Etapa: A espécie de selenolato I coordena-se ao substrato alquínico 1 para gerar o intermediário II, o que ativa a ligação tripla e favorece o ataque nucleofílico dos pares de elétrons do átomo de nitrogênio.

2ª Etapa: Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio levando a formação do sal intermediário III, que na presença da base sofre uma desprotonação levando a formação do intermediário IV.

3ª Etapa: Por fim, o intermediário IV sofre uma eliminação redutiva conduzindo a formação dos produtos 3 com a inserção de um átomo de calcogênio na posição 2 da indolizina (Esquema 33).

Esquema 33



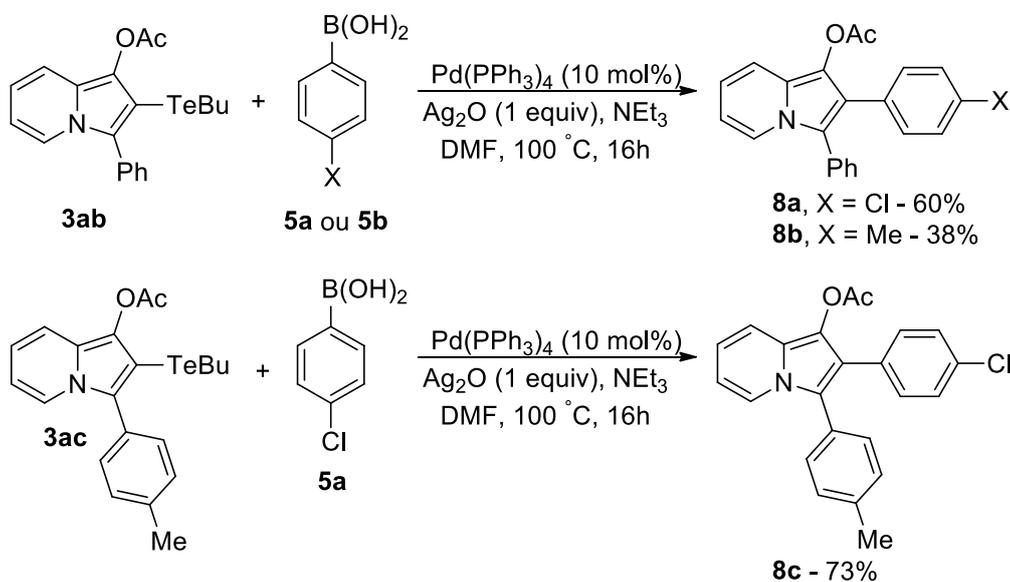
3.2 APLICAÇÃO DAS 2-(TELUROBUTIL)-INDOLIZINAS EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO DO TIPO SUZUKI

Os compostos derivados de organocalcogênio contendo uma ligação C(sp^2)-Se são considerados materiais de partida úteis em diversas transformações devido a

sua elevada estereo e regioseletividade em diferentes tipos de reações.³⁴ A aplicação de compostos insaturados de organotelúrio em reações de acoplamento cruzado também foi relatado.³⁵ Neste caso, os reagentes de organotelúrio possuem comportamento análogo aos triflatos e haletos em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki,³⁶ Stille,³⁷ Heck³⁸ e Sonogashira.³⁹

Considerando a importância dessas reações para a síntese de novas moléculas, buscou-se explorar a reação das indolizinas **3ab** e **3ac** sintetizadas sob condições clássicas de acoplamento do tipo Suzuki. Quando a indolizina **3ab** foi empregada nessas condições utilizando diferentes ácidos arilborônicos **5**, obteve-se os produtos **8a** e **8b** em rendimentos de 60 e 38%, respectivamente (Esquema 34). Utilizando a indolizina **3ac** contendo um grupo toluila na posição 3 também foi possível a obtenção do produto desejado **8c** em um rendimento de 73%.

Esquema 34



³⁴ N. Petragnani, *Tellurium in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**.

³⁵ Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731.

³⁶ Kang, S.-K.; Hong, Y.-T.; Kim, D.-H.; Lee, S.-H. *J. Chem. Res.* **2001**, 283.

³⁷ Kang, S.-K.; Lee, S.-W.; Ryu, H.-C. *Chem. Commun.* **1999**, 2117.

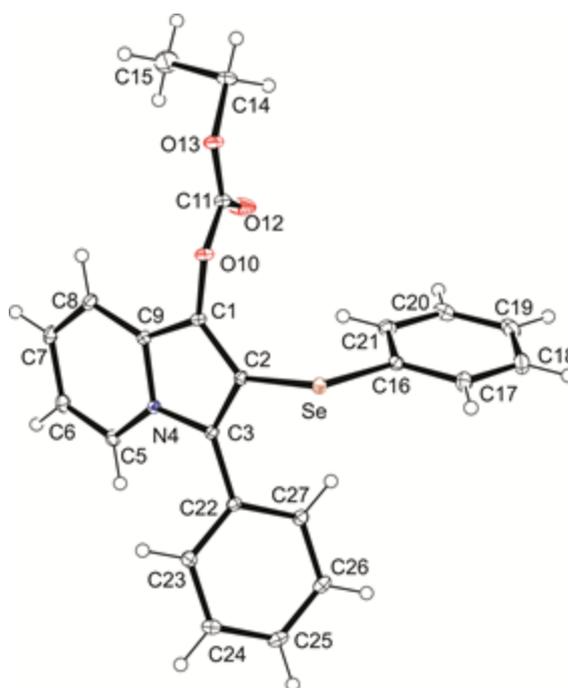
³⁸ Nishibayashi, Y.; Cho, C. S.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *507*, 197.

³⁹ Kawaguchi, S.-I.; Sristava, P.; Engman, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4120.

3.3 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS

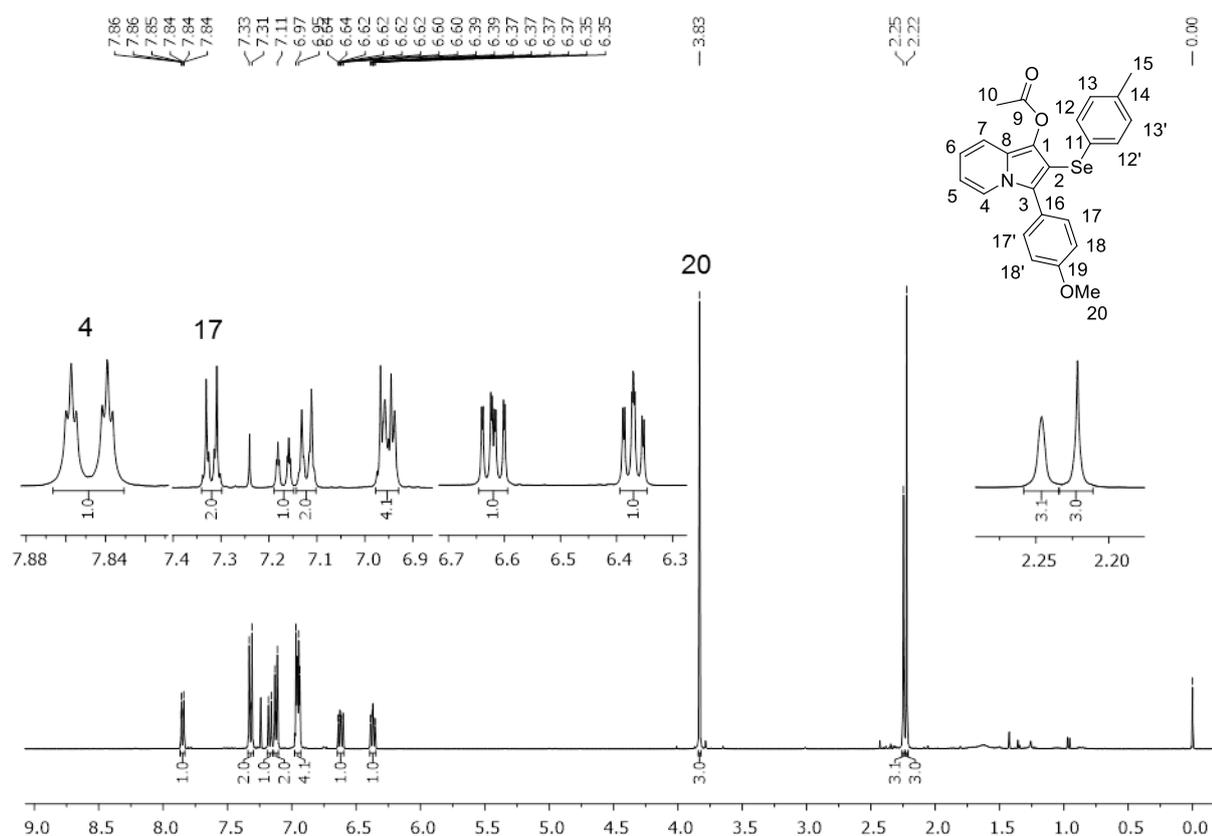
Os compostos 2-(organocalcogenil)-indolizinas tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas de baixa resolução (EM), espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e difração de Raios-X. Quanto ao experimento de Raios-x, é importante ressaltar que 11 compostos dos 27 exemplos sintetizados tiveram sua estrutura elucidada e confirmada, indicando a posição exata de cada átomo na estrutura das indolizinas **3**, sendo a estrutura do composto **3t** demonstrado a seguir (Figura 4).

Figura 4 – Ortep da estrutura do composto **3t**.



Para a confirmação da estrutura dos produtos sintetizados, adotou-se a 3-(4-metoxifenil)-2-(*p*-toluilselenil)indolizina-1-acetato **3k** (Figura 5) como substrato padrão para discussão dos estudos de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , Dept-135, Cosy (Correlation Spectroscopy), HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation).

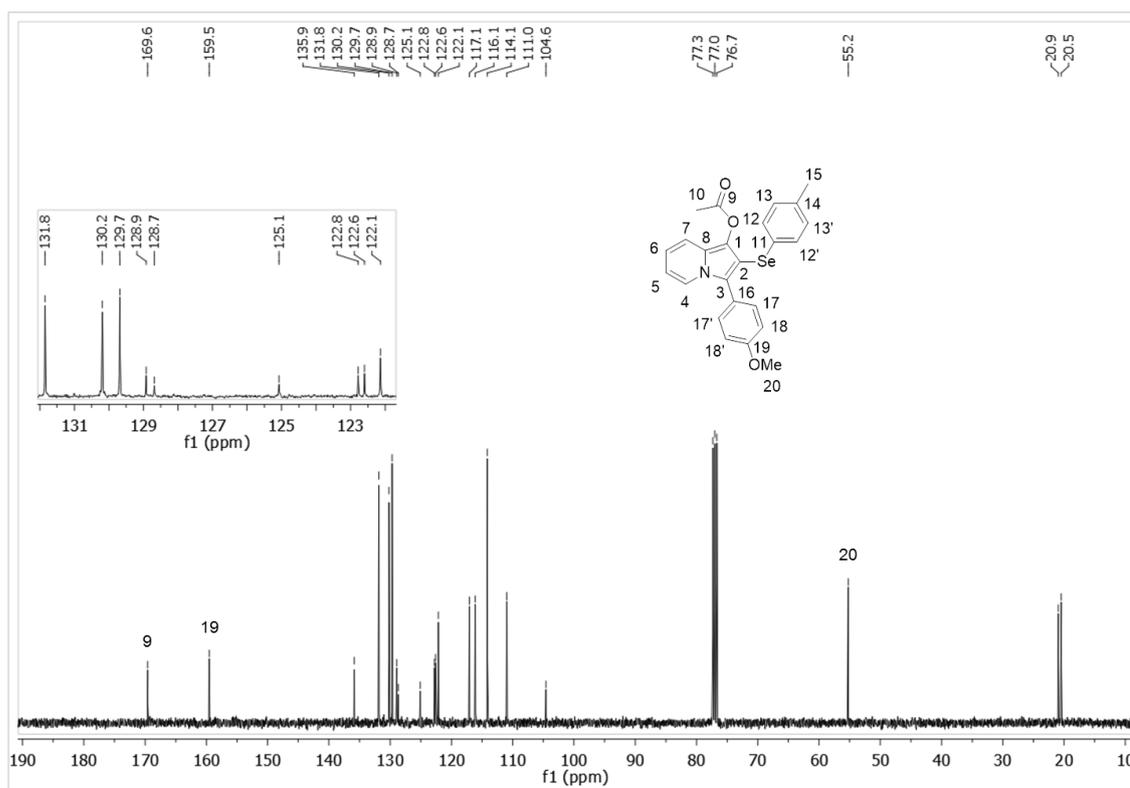
Figura 5 - Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHz.



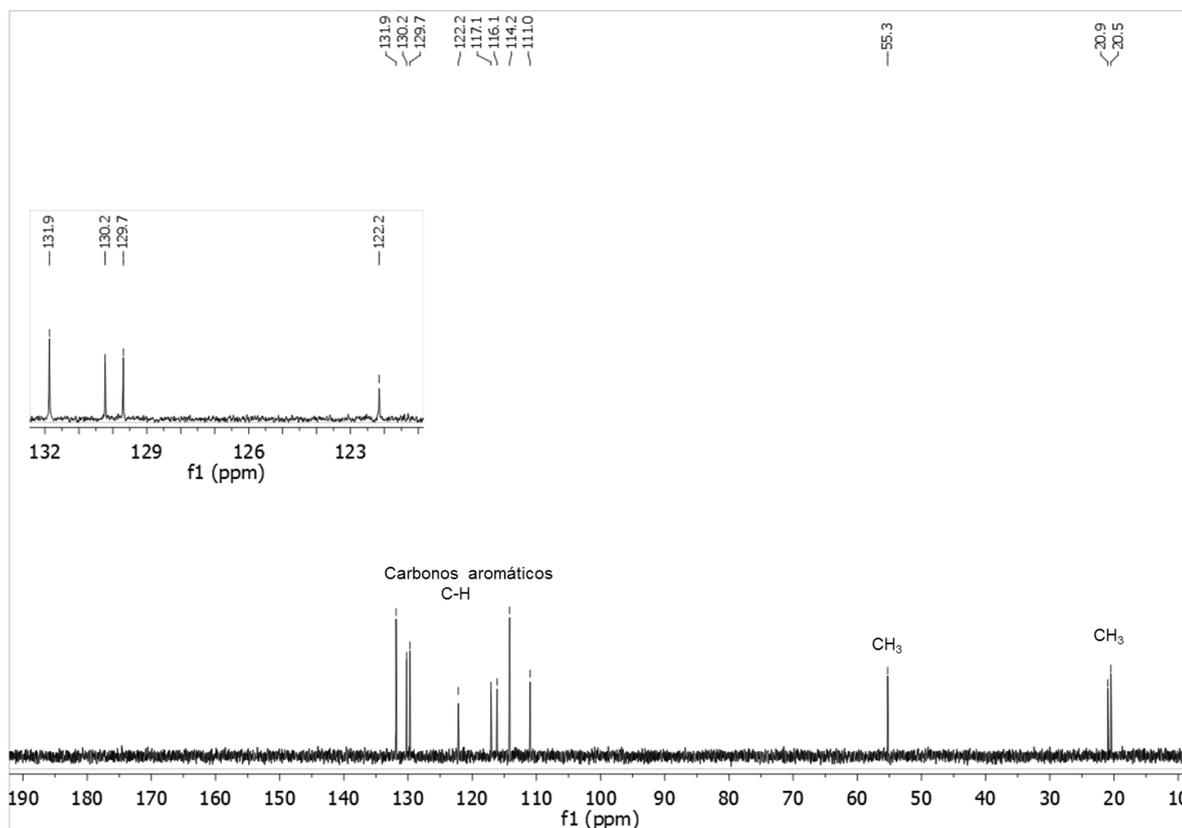
Na figura demonstrada acima referente ao espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do composto **3k**, pode-se observar alguns sinais característicos do núcleo principal da indolizina. Em uma região de campo mais baixo, em 7,85 ppm, observou-se um duplete de tripleto referente ao Hidrogênio 4 com constantes de acoplamento $J = 7,3$ Hz e $J = 1,0$ Hz, respectivamente. Também foi possível elucidar outros sinais característicos referente aos hidrogênios 17 e 17' no anel aromático *para* substituído, o qual aparece como um duplete na região de 7,32 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** (Figura 6), os primeiros sinais observados em campo baixo, correspondem aos carbonos mais desblindados, o carbono 9 em 169,6 ppm e o carbono 19 em 159,5 ppm. A região entre 135,9 e 104,6 ppm, corresponde ao restante dos sinais aromáticos. Os sinais referente aos grupos alquílicos foram observados na região de 55,2 a 20,5 ppm, sendo a região de campo mais alto referente ao carbono 20 do grupo metila ligado ao oxigênio.

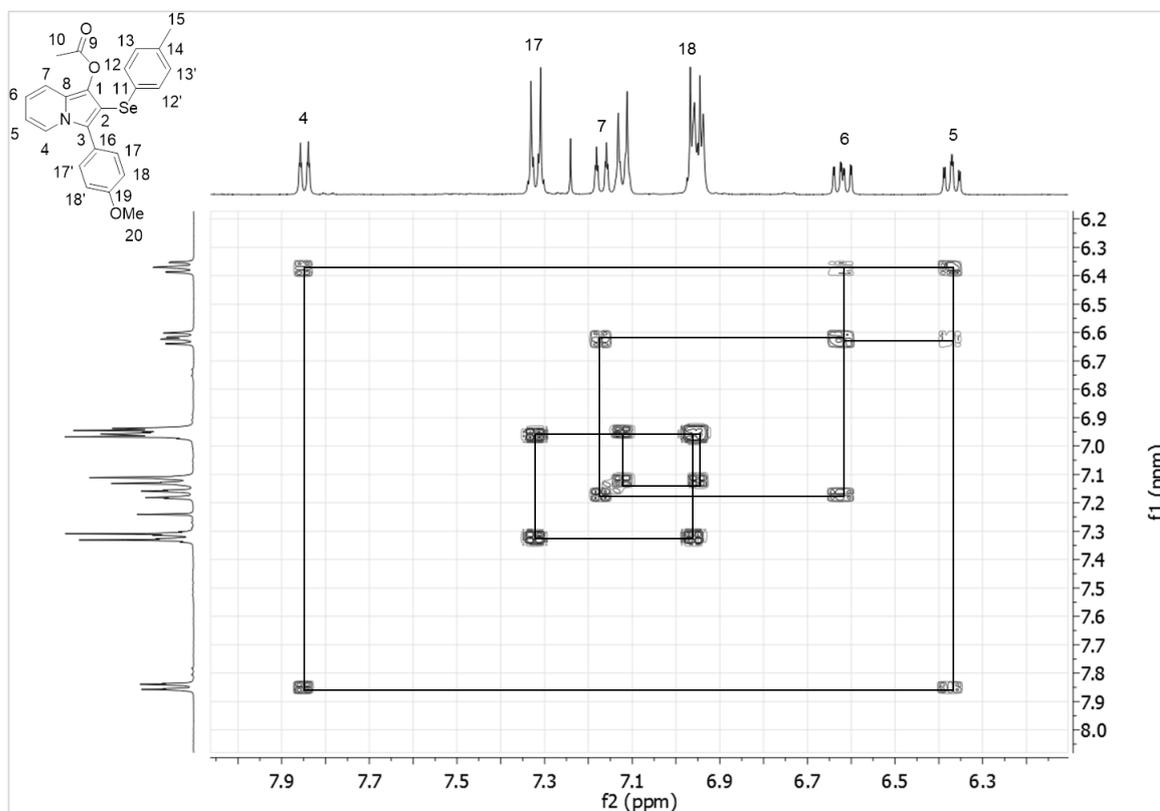
Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 100 MHz



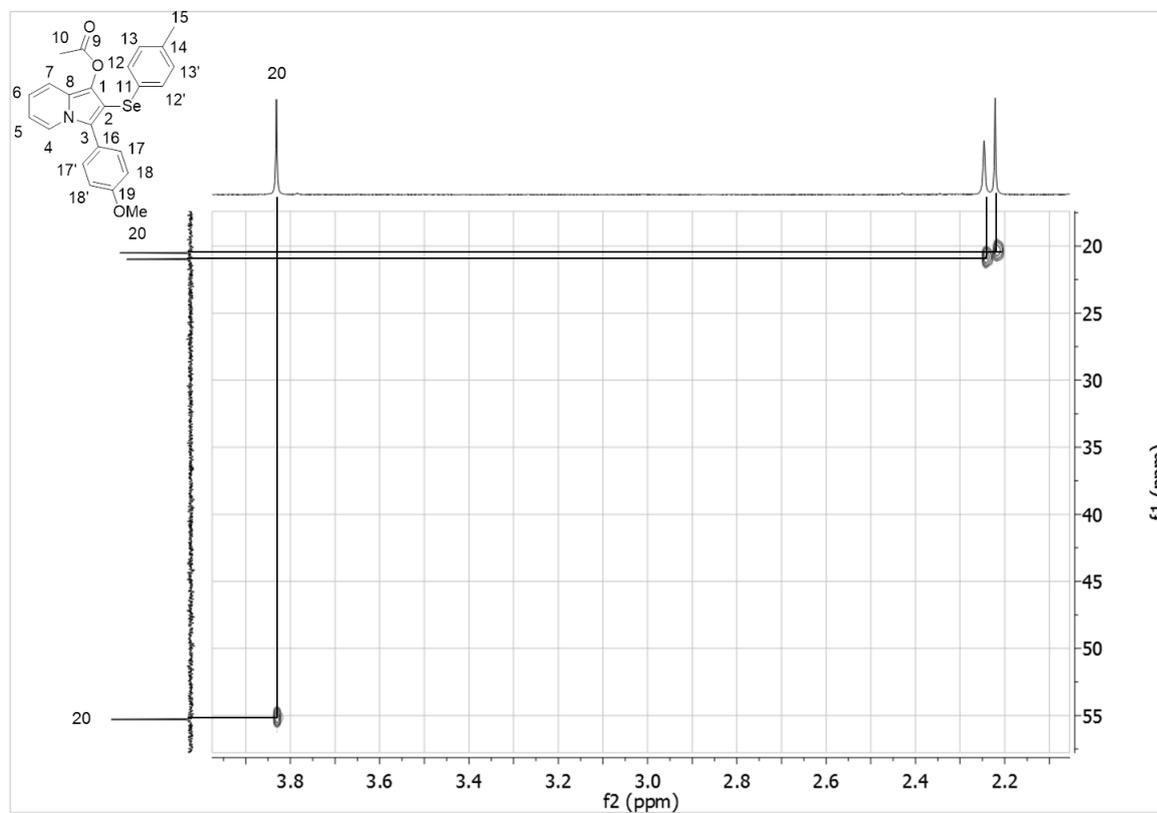
Em seguida, através do experimento de Dept-135, no qual os carbonos terciários e primários apresentam-se acima da linha base, enquanto os secundários apresentam-se abaixo, foi possível identificar e confirmar os carbonos alquílicos 20, 10 e 15. Além disso, após comparar com o espectro de RMN de ^{13}C foi possível identificar os 9 carbonos quaternários referentes a indolizina sintetizada **3k** (Figura 7).

Figura 7 – Experimento DEPT 135 do composto **3k**.

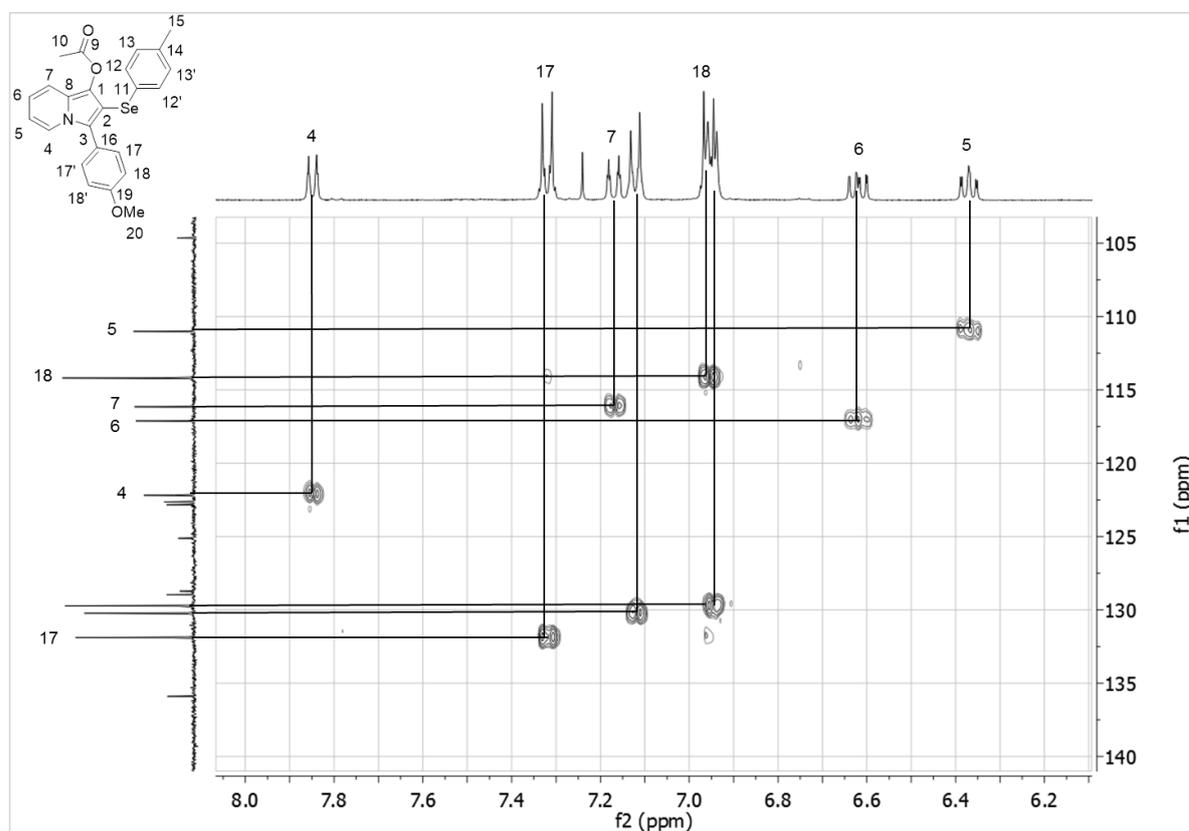
Em um segundo momento, também realizou-se o experimento Cosy (Correlation Spectroscopy), o qual possibilita a identificação e elucidação dos hidrogênios vizinhos através do acoplamento entre os mesmos. Com esse experimento foi possível determinar e confirmar os hidrogênios 5, 6 e 7 através do hidrogênio 4 já elucidado e confirmado por RMN de ¹H (Figura 8). Os hidrogênios 17 e 17' determinados por RMN de ¹H possibilitaram a identificação dos hidrogênios 18 e 18', o qual aparecem na forma de multipletto próximo a 7 ppm, que como era de se esperar estariam em um campo mais alto comparado aos hidrogênio 17 e 17'.

Figura 8 – Experimento Cosy ampliado do composto **3k**.

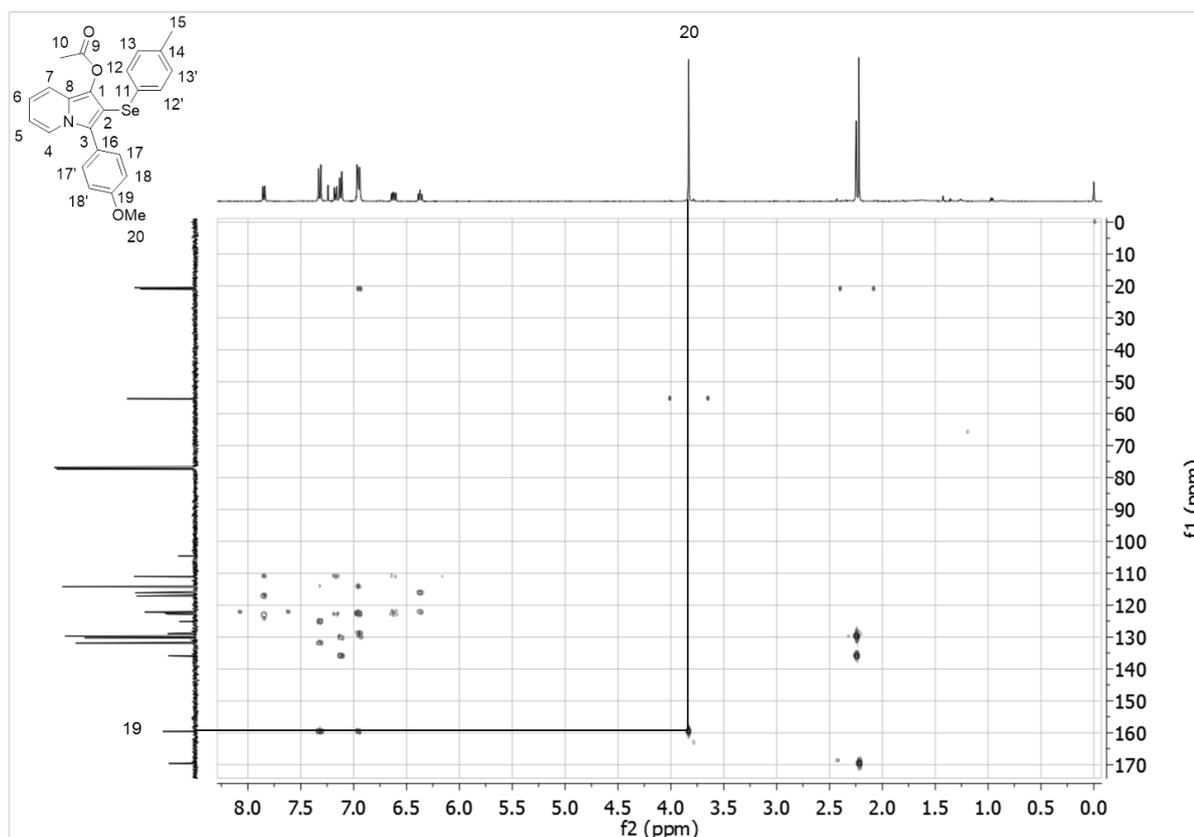
Através da expansão do experimento de HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation), o qual se obtém a correlação carbono-hidrogênio a uma ligação, foi possível atribuir o carbono 20 e também observar os acoplamentos dos carbonos 10 e 15 com seus respectivos hidrogênios (Figura 9).

Figura 9 – Expansão do experimento HMQC do composto **3k**.

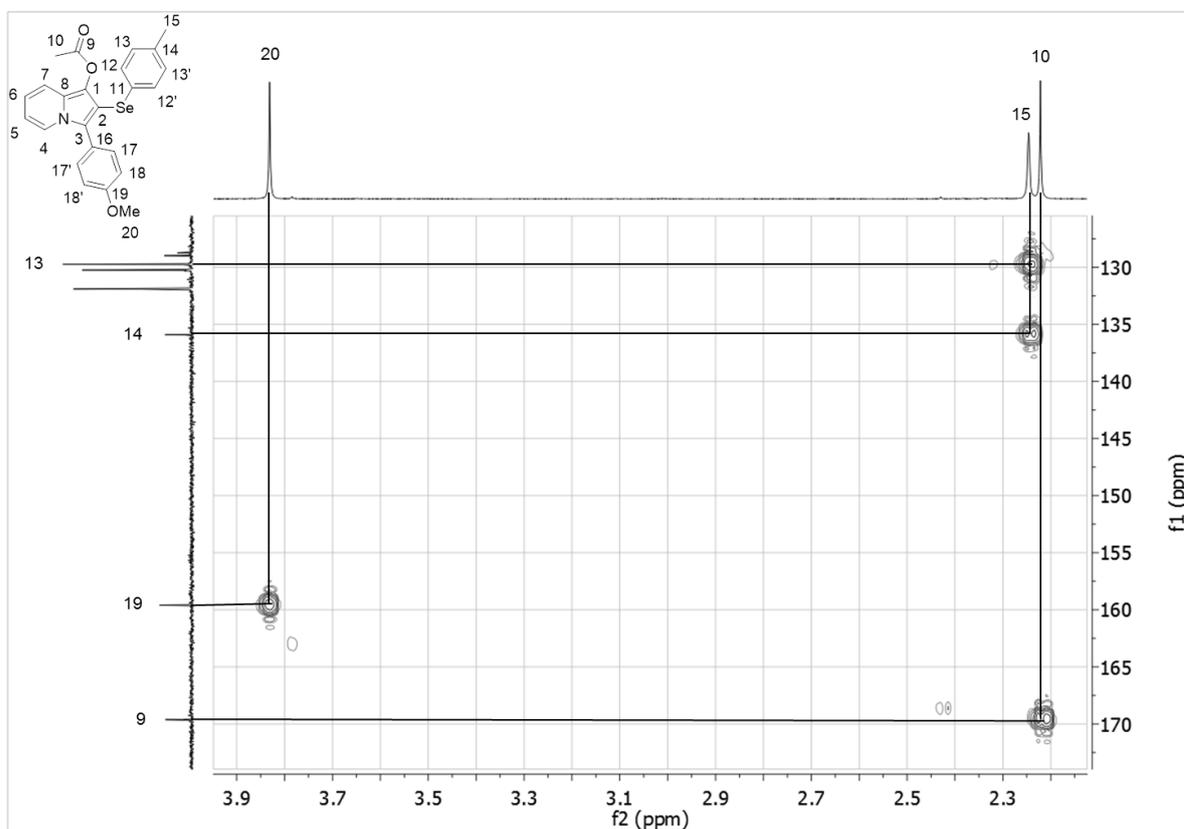
Em seguida, através do mesmo experimento de HMQC foram atribuídos os carbonos 4, 5, 6 e 7 referente ao núcleo principal do heterociclo da indolizina e também os carbonos 17, 17', 18 e 18' referente ao grupo aromático contendo o grupo metoxila (Figura 10).

Figura 10 – Expansão 2 HMQC do composto **3k**.

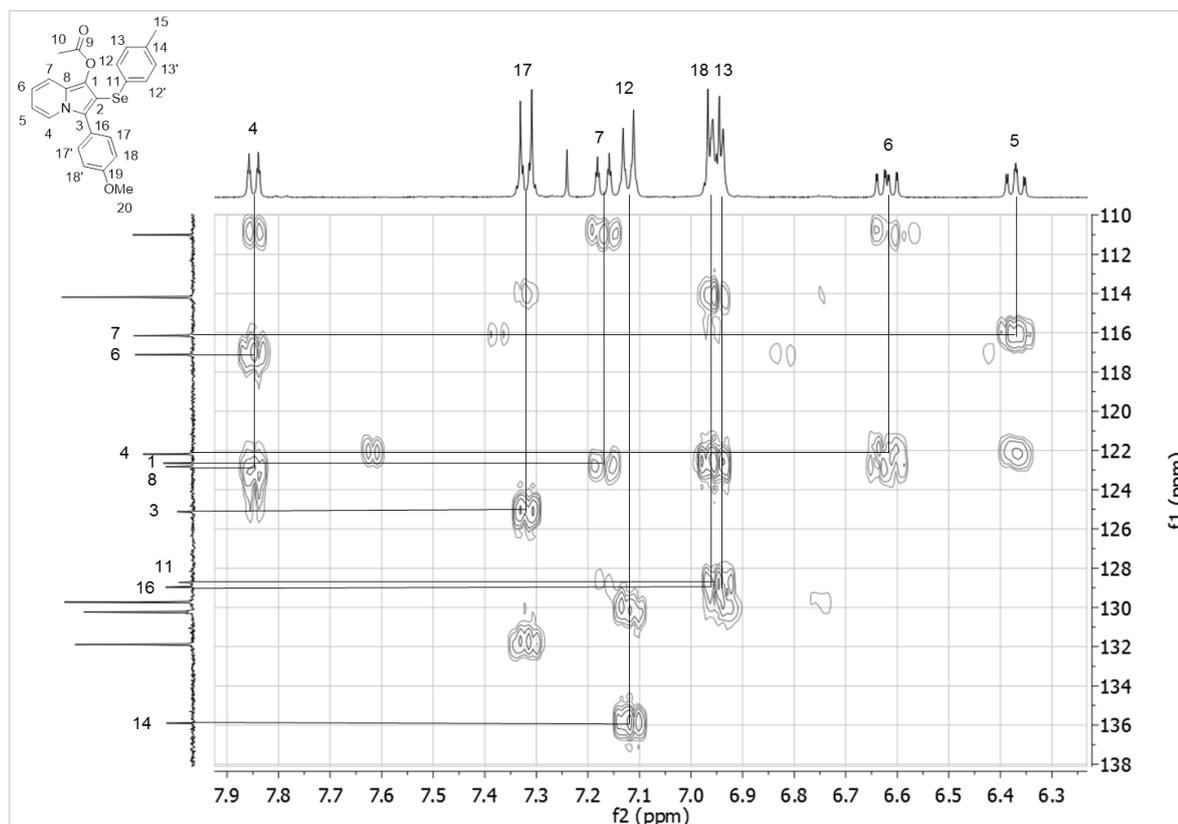
Por fim, realizou-se o experimento de HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 a 3 ligações químicas. Através deste experimento foi possível a identificação do carbono 19, o qual possui um acoplamento a três ligações com o hidrogênio 20 do grupo metoxila (Figura 11).

Figura 11 – Experimento de HMBC do composto **3k**.

O hidrogênio 10 referente ao grupo acetila foi facilmente elucidado e diferenciado do hidrogênio 15 através do acoplamento à duas ligações com o carbono carbonílico 9 (Figura 12). Sendo assim, esse resultado obtido possibilitou a elucidação do hidrogênio 15 o qual possui um acoplamento a duas ligações com o carbono quaternário 14, e um acoplamento a três ligações com o carbono 13.

Figura 12 – Expansão 1 do HMBC do composto **3k**.

Com a determinação do carbono 13 pelo experimento de HMBC e reutilizando o experimento de HMQC, o qual mostra a correlação carbono-hidrogênio a uma ligação, foi possível a elucidação e determinação dos sinais dos hidrogênios 12 e 13 no espectro de RMN de ^1H . A partir disso, com todos os sinais de hidrogênio determinados tornou-se mais fácil a atribuição ao restante dos carbonos através da expansão do espectro de HMBC na região dos aromáticos (Figura 13).

Figura 13 – Expansão 2 do HMBC do composto **3k**.

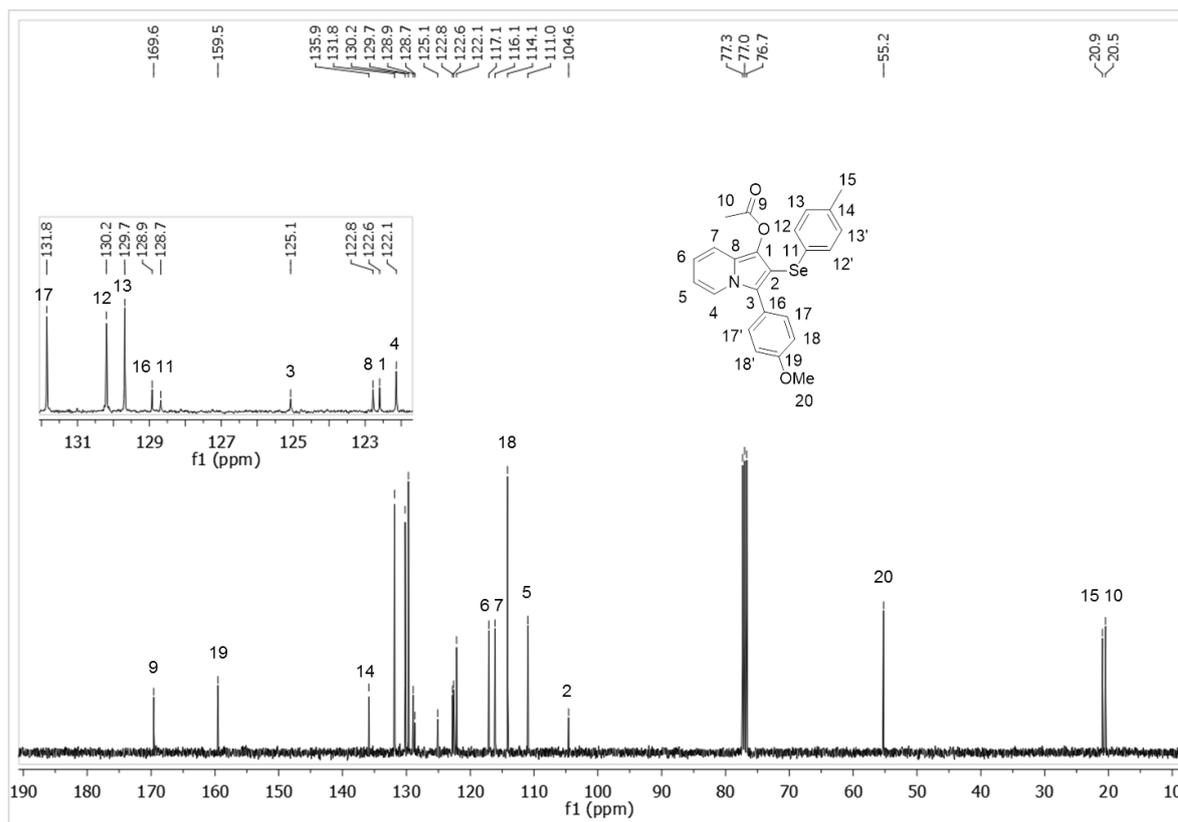
Conforme demonstrado na Figura 13, no experimento de HMBC, a partir do hidrogênio 4 foi possível atribuir os carbonos 8 e 6 devido ao acoplamento Carbono-hidrogênio a três ligações. Apesar do hidrogênio 4 acoplar com os carbonos quaternário 8 e 3, o carbono 3 pode ser facilmente diferenciado devido ao acoplamento carbono-hidrogênio a três ligações com o hidrogênio 17.

O carbono quaternário 1 pode ser identificado através do acoplamento carbono-hidrogênio a três ligações com o hidrogênio 7. O carbono 2, que assim como os carbonos 1, 3 e 8 faz parte do núcleo principal da indolizina pode ser elucidado devido a não possuir acoplamento algum com qualquer hidrogênio, seu sinal pode ser observado em 104,6 ppm (ver figura 6). Além do mais, o carbono 2 possui um forte efeito de blindagem do átomo de nitrogênio e selênio.

Ainda utilizando o HMBC em paralelo com os resultados obtidos nos demais experimentos, foi possível atribuir também os carbonos quaternários 11, 14 e 16 através do acoplamento à três ligações de seus núcleos com os átomos de hidrogênio 13, 12 e 18, respectivamente.

Através dos experimentos Cosy, DEPT 135, HMQC e HMBC foi possível então atribuir e elucidar todos os sinais referente aos átomos de carbono, conforme demonstrado na Figura 14.

Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** com carbonos definidos.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos iniciais e analisando-se os resultados obtidos ao longo da realização do presente trabalho, tornam-se convenientes algumas considerações. Foi desenvolvida uma metodologia para a síntese das 2-(organocalcogenil)-indolizinas **3** através da ciclização de piridinas propargílicas **1** promovida por dicalcogenetos de diorganoíla **2** e sais de cobre sob condições suaves.

O novo protocolo relatado possibilitou a obtenção de 27 novas moléculas inéditas derivadas de indolizinas em rendimentos que variaram de 21 a 84%. A metodologia demonstrou-se compatível com uma série de diteluretos e disselenetos de diorganoíla, entretanto não foi compatível com dissulfetos de diorganoíla, onde uma mistura complexa de produtos foi obtida sob as condições reacionais otimizadas.

O que diz respeito a efeitos eletrônicos e estéricos no processo de ciclização, a maior influência foi observada com a utilização de disselenetos de diorganoíla contendo grupos retiradores de elétrons na posição *meta*, onde o produto desejado foi obtido em rendimentos menores e em um tempo reacional maior. A metodologia também demonstrou ser sensível ao efeito estérico, quando disselenetos contendo grupos metila e metoxila na posição *orto* do anel aromático foram utilizados, rendimentos inferiores foram obtidos. Dicalcogenetos alquílicos também foram empregados na reação, entretanto, grupos alquílicos no disseleneto não foram compatíveis com esta metodologia, ao contrário, diteluretos alquílicos foram facilmente empregados formando os produtos desejados em bons rendimentos.

Além disso, foi possível a obtenção de uma nova classe de produtos a partir das 2-(telurobutil)-indolizinas através de reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki catalisada por sais de paládio na presença de ácidos arilborônicos, indicando a versatilidade do protocolo relatado.

Cabe ressaltar ainda, que novas metodologias sintéticas para a obtenção de compostos nitrogenados inéditos contendo um átomo de calcogênio em sua estrutura, já estão sendo desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa a partir de reações de adição e ciclização eletrofílica promovidas por sais de ferro.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros que operam na frequência de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria, Brasil), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em CDCl_3 . Os dados são apresentados entre parênteses: a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, dd = duplo duplete, tt = triplo tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) 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, Brasil). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um LC-MS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil) ou em um ESI-FTMS (Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

5.1.3 Fusiômetro

O ponto de fusão dos compostos sintetizados foram obtidos a partir de um fusiômetro – aparelho localizado no departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

5.1.4 Análise de difração de raios-X

Os dados foram coletados de um único cristal do composto **2a**, tendo sido utilizados difratômetro de raios-X e radiação monochromatized-grafite Mo-K α . A estrutura foi identificada por métodos diretos, usando SHELXS.⁴⁰ Nas análises subsequentes, produziram-se as posições dos átomos diferentes de hidrogênio, tendo sido utilizado Fourier-diferença de mapa. Para o refinamento, foram realizadas com o pacote de SHELX.1 O refinamento foi feito por completo com matriz de mínimos quadrados em F2, com parâmetros de deslocamento anisotrópico para todos os átomos diferentes de hidrogênio. Os átomos de hidrogênio foram incluídos na estrutura em posições calculadas - Fourier. O desenho da estrutura foi feito usando ORTEP3 do Windows.

5.1.5 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁴¹ O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando a benzofenona como indicador, tendo sido destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e o benzeno foram refluxados e destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados, respectivamente, em presença de peneira molecular e sob sódio metálico. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

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

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada com uso de placas de sílica-gel GF254 com 0,25 mm de espessura, obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas, utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh - MERCK) e uma mistura de solventes, quando necessário, de acetato de etila e hexano como eluentes.

⁴⁰ Sheldrick, G. M. *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 110.

⁴¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento geral para a preparação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ⁴²

Em um becker contendo uma suspensão de PdCl_2 (0,3 g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198 g; 3,4 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até a evaporação total da água. Resfriou-se a mistura, adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL) e aqueceu-se até 60 °C. Quando essa temperatura foi atingida, adicionou-se PPh_3 (1,781 g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e a agitação foi mantida por mais 2-3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de auto vácuo.

5.2.2 Procedimento geral para a preparação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ⁴³

A uma suspensão de PdCl_2 (0,2g; 1,13 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,128g; 2,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a mistura e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), e aqueceu-se até 60 °C. Quando atingido esta temperatura, a PPh_3 (1,63g; 6,2 mmol) foi adicionada. Depois de 2-3 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e adicionou-se $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,15 mL), lentamente, e a agitação foi mantida por mais 3-5 minutos. Formou-se um sólido amarelo esverdeado. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de vácuo.

⁴² Hartely, F. R. *Organometal.Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.

⁴³ Coulson, R. D. *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121.

5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de diorganoíla⁴⁴

Flambou-se um balão de 2 bocas, equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob argônio, contendo magnésio elementar (50 mmol; 1,2 g). Alguns cristais de iodo e THF (30 mL) foram adicionados ao balão. Em seguida, iniciou-se a adição do haleto orgânico desejado (50 mmol) diluído em THF (20 mL), à 25 °C, de maneira lenta. Após todo o magnésio ser consumido, adicionou-se, à temperatura ambiente, o calcogênio na sua forma elementar (50 mmol) em pequenas porções, utilizando-se um funil de adição de sólidos. O balão foi deixado reagindo sob agitação, à temperatura ambiente, por 8 horas. Após esse tempo, o balão foi envolto por banho de gelo e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura agitando ao ar por 4 horas. Após esse tempo extraiu-se a mistura 3 vezes com acetato de etila, secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização, usando-se etanol como solvente. Os disselenetos de diorganoíla líquidos foram utilizados sem purificação.

5.2.4 Procedimento geral para a preparação de disseleneto e ditelureto de dibutila⁴⁵

Em uma suspensão do calcogênio elementar requerido (50 mmol) [previamente seco em estufa à 85 °C] e THF (50 mL), foi adicionado lentamente a 0 °C n-BuLi (1.1 eq). A mistura foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. Após este período, foi adicionado lentamente uma solução saturada de NH₄Cl (25 mL) e a mistura foi agitada por 2 horas em contato com o ar. Passado esse tempo, dilui-se com acetato de etila (30 mL) e a fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água (3 x 20 mL) e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado. Rend.: 90%.

⁴⁴ Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.

⁴⁵ Engman, L.; Cava, M. P. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 163.

5.2.5 Procedimento geral para preparação das piridinas propargílicas **1**

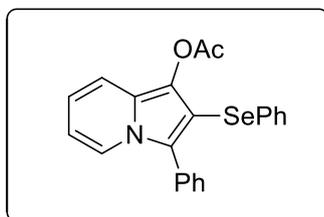
Em uma solução de brometo de butilmagnésio (10 mmol) em THF (20 mL), adicionou-se lentamente uma solução de fenilacetileno (10 mmol) em THF (5 mL) a temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Esta solução foi resfriada à -78 °C, então foi adicionado uma solução de 2-piridinacarboxaldeído **53** em THF (5 mL). A mistura reacional foi agitada a mesma temperatura durante 1 hora e após elevou-se a temperatura para t.a e a agitação foi mantida por mais 30 minutos. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e NH₄Cl, seca sobre MgSO₄ e concentrada em rota evaporativo sobre pressão reduzida para obter-se o álcool propargílico **55** que foi usado diretamente sem purificação adicional. A uma solução do álcool propargílico bruto em DCM a 0 °C adicionou-se o DMAP (1 mmol), anidrido acético (20 mmol) e NEt₃ (30 mmol). Manteve-se agitação por 30 minutos e adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ para ajustar o pH da fase aquosa entre 9 e 10, a reação foi extraída com acetato de etila 3 vezes, seca com MgSO₄ e concentrada em rota evaporativo sobre pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente para obter-se a propargilpiridina **1** em 78% de rendimento.

5.2.6 Procedimento geral para reações de ciclização de piridinas propargílicas **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2**, catalisadas por CuI

A uma solução de DMF (1,5 mL), CuI (20 mol%), sob atmosfera de ar, foi adicionado o apropriado dicalcogeneto de diorganoíla **2** (1,5 equiv). A solução resultante foi agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente. Após, a apropriada piridina propargílica **1** (0,25 mmol) em DMF (1,5 mL) e Na₂CO₃ (0,5 mmol) foram adicionados a solução resultante. Elevou-se a temperatura para 60 °C e manteve-se agitação até total consumo dos materiais de partida conforme indicado na Tabela 2. A mistura reacional foi filtrada em sílica gel, concentrada em vácuo e purificada em coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

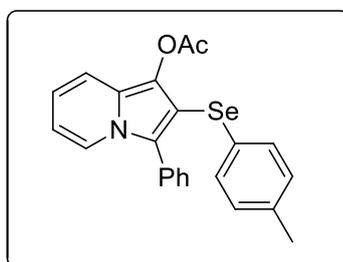
5.2.7 Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado das 2-(telurobutil)-indolizinas **3ab** e **3ac** com ácidos borônicos

Em uma solução de 2-(telurobutil)-indolizina **3ab** ou **3ac** (0,25 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), o ácido borônico apropriado **5** (1,5 equiv), Ag₂O (2 eq) em DMF, foi adicionado 2 equivalentes de Et₃N. A solução resultante foi aquecida a 100 °C e agitada por 16 horas, resfriado a temperatura ambiente, diluído com acetato de etila (10 mL) e lavado com NH₄Cl (3 x 10 mL). Após, secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna, usando-se hexano/acetato de etila como eluente.



Acetato de 3-fenil-2-(selenofenil)indolizina (3a): Isolado como um sólido verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,082 g (81%); P.f. 119-121 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,90 (dt, *J* =

7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 5H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,66-6,62 (m, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 2,20 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,4; 132,6; 130,4; 130,2; 129,8; 128,8; 128,6; 128,2; 126,0; 125,2; 123,1; 122,1; 117,4; 116,1; 111,1; 104,4; 20,4. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 407 (11); 365 (35); 287 (21); 106 (49); 78 (100). HRMS calculado para C₂₂H₁₈NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺) 408,0503. Encontrado 408,0509.

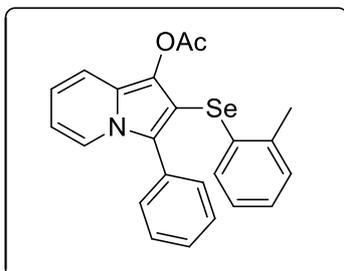


Acetato de 3-fenil-2-(*p*-toluiliselenil)indolizina (3b):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,076 g (72%); P.f. 156-158 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ

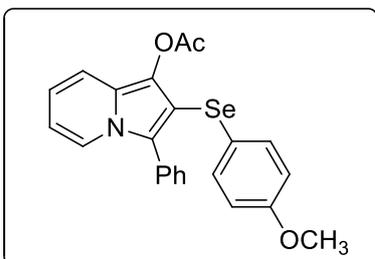
7,89 (dt, *J* = 7,3, 1,0 Hz, 1H); 7,42-7,34 (m, 5H); 7,18 (dt, *J* = 9,1 Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,13-7,11 (m, 2H); 6,95-6,92 (m, 2H); 6,65-6,60 (m, 1H); 6,39-6,35 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,22 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,5; 135,9; 130,5; 130,3; 129,7; 128,9; 128,7; 128,6; 128,2; 125,1; 123,1; 122,1; 117,3; 116,2; 111,1; 104,9; 20,9; 20,4. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 421 (12); 379 (31); 287 (38);

207 (32); 106 (49); 78 (100). HRMS calculado para $C_{23}H_{20}NO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 422,0659. Encontrado 422,0681.



Acetato de 3-fenil-2-(o-toluil-selenil)indolizina (3c):

Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,052 g (50%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,92 (dt, $J = 7,3$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,41-7,33 (m, 5H); 7,20 (dt, $J = 9,1$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,07-6,99 (m, 3H); 6,95-6,91 (m, 1H); 6,68-6,64 (m, 1H); 6,42-6,38 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,19 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 169,5; 137,0; 133,4; 130,4; 130,3; 130,0; 129,7; 129,1; 128,6; 128,2; 126,5; 126,0; 125,3; 123,2; 122,1; 117,4; 116,2; 111,2; 103,9; 21,5; 20,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 421 (04); 379 (13); 207 (79); 106 (36); 91 (26); 78 (100). HRMS calculado para $C_{23}H_{20}NO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 422,0659. Encontrado 422,0665.



Acetato de 2-(4-metoxiselenofenil)-3-fenilindolizina

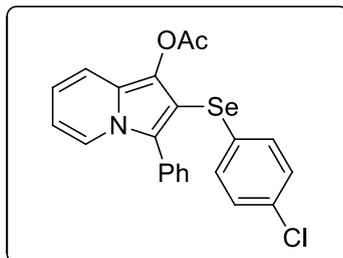
(3d): Isolado como um sólido amarelo, purificado por

cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de

hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.:

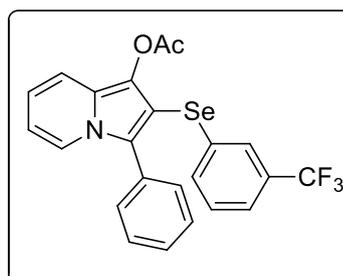
0,077 g (71%); P.f. 134-136 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400

MHz): δ (ppm) 7,87 (dt, $J = 7,3$ Hz, 1,1 Hz, 1H); 7,45-7,36 (m, 5H); 7,19-7,15 (m, 3H); 6,69-6,66 (m, 2H); 6,64-6,60 (m, 1H); 6,38-6,34 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,26 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 169,5; 158,7; 132,8; 130,6; 130,4; 128,6; 128,2; 124,8; 123,0; 122,4; 122,0; 117,3; 116,1; 114,6; 111,0; 105,7; 55,2; 20,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 437 (12); 395 (16); 287 (59); 207 (17); 106 (48); 78 (100). HRMS calculado para $C_{23}H_{20}NO_3Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 438,0608. Encontrado 438,0613.



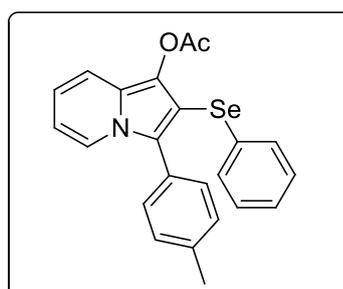
Acetato de 2-(4-cloroselenofenil)-3-fenilindolizina (3e):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,092 g (84%); P.f. 184-186 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,42-7,36 (m, 5H); 7,21-7,18 (m, 1H); 7,12-7,06 (m, 4H); 6,68-6,64 (m, 1H); 6,42-6,38 (m, 1H); 2,25 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,5; 132,1; 131,1; 131,0; 130,5; 130,1; 129,0; 128,7; 128,4; 125,3; 123,1; 122,1; 117,6; 116,2; 111,4; 104,1; 20,4. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 441 (07); 397 (12); 287 (26); 207 (11); 106 (47); 78 (100). HRMS calculado para C₂₂H₁₇ClNO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺) 442,0113. Encontrado 442,0118.



Acetato de 3-fenil-2-((3-trifluormetil)selenofenil)indolizina (3f):

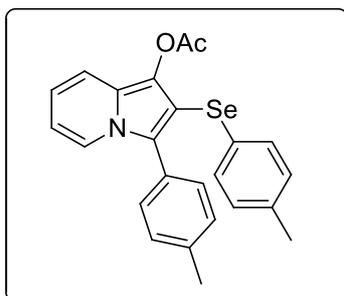
Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,062 g (53%); P.f. 76-78 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,89 (dt, *J* = 7,3 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,42-7,32 (m, 7H); 7,24-7,19 (m, 2H); 6,69-6,65 (m, 1H); 6,43-6,39 (m, 1H); 2,25 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,4; 133,9; 133,3; 131,0 (q, *J* = 32,3 Hz); 130,5; 130,1; 129,2; 128,8; 128,7; 128,5; 126,6 (q, *J* = 3,7 Hz); 125,3; 123,4 (q, *J* = 272,9 Hz); 123,2; 122,9 (q, *J* = 3,7 Hz); 122,2; 117,6; 116,2; 111,5; 103,7; 20,4. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 475 (13); 433 (53); 287 (15); 208 (12); 106 (55); 78 (100). HRMS calculado para C₂₃H₁₇F₃NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺) 476,0377. Encontrado 476,0380.



Acetato de 2-(selenofenil)-3-(*p*-toluil)indolizina (3h):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,068 g (65%); P.f. 137-139 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ

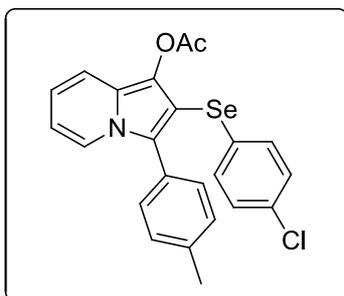
(ppm) 7,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,30-7,28 (m, 2H); 7,23-7,11 (m, 8H); 6,63 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 6,38 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,20 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169,5; 138,2; 132,9; 130,3; 129,8; 129,4; 128,9; 127,3; 125,9; 125,4; 123,0; 122,2; 117,2; 116,2; 111,1; 104,2; 21,3; 20,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 421 (10); 379 (32); 301 (14); 222 (08); 106 (47); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 422,0659. Encontrado 422,0677.



Acetato de 3-(*p*-toluil)-2-(*p*-toluil-selenil)indolizina (3i):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,088 g (81%); P.f. 159-161 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,88 (dt, $J = 7,3$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,30-7,28 (m, 2H);

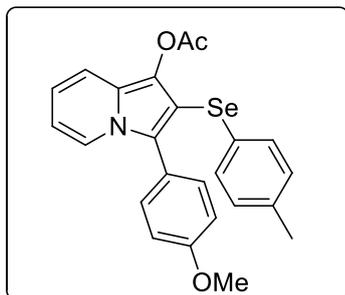
7,23-7,21 (m, 2H); 7,18-7,11 (m, 3H); 6,95-6,93 (m, 2H); 6,63-6,59 (m, 1H); 6,37-6,33 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,20 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169,5; 138,1; 135,8; 130,3; 130,2; 129,6; 129,3; 128,9; 128,8; 127,3; 125,2; 122,9; 122,1; 117,1; 116,1; 110,9; 104,6; 21,3; 20,9; 20,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 435 (13); 393 (36); 301 (37); 207 (28); 106 (54); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 436,0816. Encontrado 436,0821.



Acetato de 2-(4-cloroselenofenil)-3-(*p*-toluil)indolizina (3j):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,036 g (32%); P.f. 197-199 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,27-7,17 (m, 5H); 7,13-

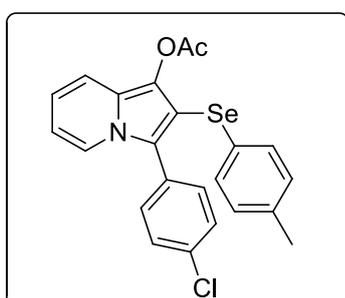
7,07 (m, 4H); 6,66-6,62 (m, 1H); 6,41-6,37 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); 2,24 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169,5; 138,4; 132,1; 131,2; 131,1; 130,4; 129,5; 129,0; 128,8; 127,2; 125,5; 123,1; 122,3; 117,4; 116,2; 111,2; 103,9; 21,3; 20,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 455 (02); 413 (11); 301 (11); 281 (24); 207 (100); 106 (29); 78 (52). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 456,0270. Encontrado 456,0273.



Acetato de 3-(4-metoxifenil)-2-(*p*-toluilsenil)indolizina

(3k): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,084 g (75%); P.f. 145-147 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,85 (dt, *J* = 7,3 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,34-7,30 (m, 2H);

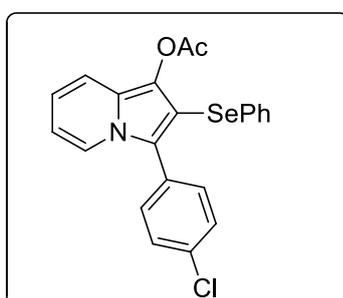
7,18-7,15 (m, 1H); 7,13-7,11 (m, 2H); 6,96-6,94 (m, 4H); 6,64-6,60 (m, 1H); 6,39-6,35 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,22 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,6; 159,5; 135,9; 131,8; 130,2; 129,7; 128,9; 128,7; 125,1; 122,8; 122,6; 122,1; 117,1; 116,1; 114,1; 111,0; 104,6; 55,2; 20,9; 20,5. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 451 (17); 409 (41); 317 (42); 207 (22); 106 (62); 78 (100). HRMS calculado para C₂₄H₂₂NO₃Se (ESI-TOF, [M + H]⁺) 452,0765. Encontrado 452,0775.



Acetato de 3-(4-clorofenil)-2-(*p*-toluilselenil)indolizina

(3l): Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,071 g (63%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,40-7,32 (m, 4H); 7,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H);

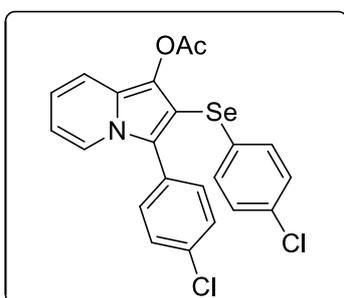
7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,68-6,64 (m, 1H); 6,43-6,39 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,24 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,5; 136,1; 134,1; 131,8; 130,3; 129,8; 129,0; 128,9; 128,8; 128,6; 123,7; 123,3; 121,9; 117,6; 116,3; 111,5; 105,2; 20,9; 20,5. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 455 (06); 413 (19); 321 (26); 207 (13); 106 (51); 78 (100). HRMS calculado para C₂₃H₁₉ClNO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺) 456,0270. Encontrado 456,0277.



Acetato de 3-(4-clorofenil)-2-(selenofenil)indolizina

(3m): Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.:

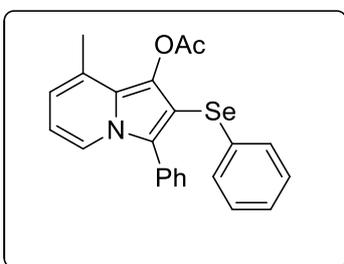
0,070 g (64%); P.f. 117-119 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,84 (dt, *J* = 7,2 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,39-7,36 (m, 2H); 7,34-7,31 (m, 2H); 7,21-7,18 (m, 3H); 7,13-7,10 (m, 3H); 6,68-6,64 (m, 1H); 6,43-6,39 (m, 1H); 2,22 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,4; 134,3; 132,5; 131,8; 130,1; 129,2; 129,0; 128,8; 126,2; 123,9; 123,4; 121,9; 117,6; 116,3; 111,5; 105,0; 20,38. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 441 (07); 399 (28); 397 (14); 321 (20); 106 (55); 78 (100). HRMS calculado para C₂₂H₁₇ClNO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺) 442,0113. Encontrado 442,0120.



Acetato de 3-(4-clorofenil)-2-(4-cloroselenofenil)indolizina (3n):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,064 g (54%); P.f. 169-171 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,84 (d, *J* = 7,3

Hz, 1H); 7,40-7,37 (m, 2H); 7,32-7,29 (m, 2H); 7,24-7,20 (m, 1H); 7,12-7,07 (m, 4H); 6,70-6,65 (m, 1H); 6,45-6,41 (m, 1H); 2,26 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,4; 134,4; 133,3; 132,3; 131,7; 131,1; 130,8; 129,3; 129,0; 128,6; 123,9; 123,4; 121,9; 117,8; 116,3; 111,7; 104,5; 20,4. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 477 ([M+2], 4); 475 (06); 433 (26); 321 (30); 207 (32); 106 (57); 78 (100). HRMS calculado para C₂₂H₁₆Cl₂NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺) 475,9723. Encontrado 475,9738.

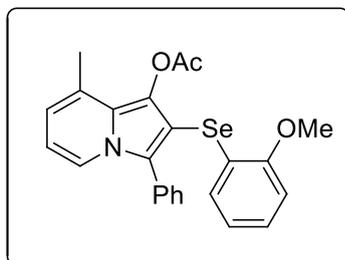


Acetato de 8-metil-3-fenil-2-(selenofenil)indolizina (3p):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,084 g (80%); P.f. 125-127 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ

(ppm) 7,75 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,39-7,32 (m, 5H); 7,23-7,18 (m, 2H); 7,14-7,10 (m, 3H); 6,38-6,36 (m, 1H); 6,30-6,26 (m, 1H); 2,43 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 170,6; 132,1; 130,6; 130,5; 130,0; 129,9; 128,8; 128,5; 128,2; 127,2; 125,9; 125,7; 123,2; 120,3; 117,5; 111,1; 104,7; 20,6; 18,0. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 421 (06); 379 (23); 301 (18); 207 (13); 120 (25); 92

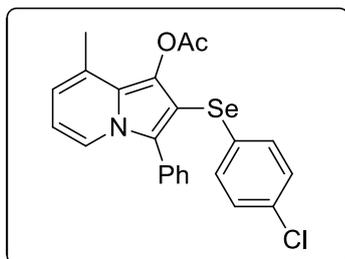
(100). HRMS calculado para $C_{23}H_{20}NO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 422,0659. Encontrado 422,0663.



Acetato de 2-(2-metoxiselenofenil)-8-metil-3-fenilindolizina (3q):

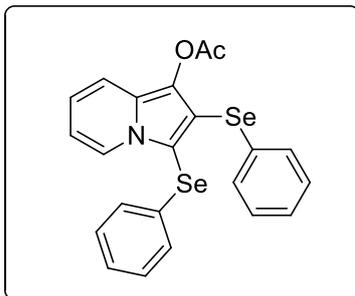
Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,024 g (21%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ

(ppm) 7,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,41-7,29 (m, 5H); 7,09-7,04 (m, 1H); 6,83-6,81 (m, 1H); 6,76-6,71 (m, 2H); 6,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); 6,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 170,6; 155,9; 130,6; 130,4; 130,4; 128,6; 128,5; 128,1; 127,3; 126,4; 126,3; 123,4; 122,8; 121,5; 120,3; 117,5; 111,0; 109,9; 102,4; 55,7; 20,7; 18,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 451 (06); 409 (16); 301 (34); 120 (25); 92 (100); 65 (16). HRMS calculado para $C_{24}H_{22}NO_3Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 452,0765. Encontrado 452,0772.



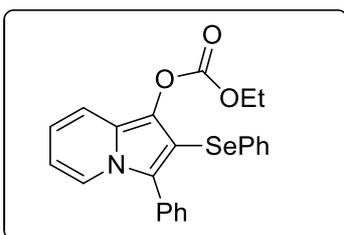
Acetato de 2-(4-cloroselenofenil)-8-metil-3-fenilindolizina (3r):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,082 g (72%); P.f. 159-161 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,39-7,34 (m, 5H); 7,12-7,06 (m, 4H); 6,40-6,38 (m, 1H); 6,31-6,28 (m, 1H); 2,43 (s, 3H); 2,28 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 170,6; 131,9; 131,2; 130,9; 130,5; 130,3; 129,8; 128,9; 128,8; 128,6; 128,3; 127,3; 125,7; 123,2; 120,2; 117,7; 111,2; 104,3; 20,6; 18,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 457 ($[M+2]$, 3); 455 (06); 413 (21); 301 (23); 120 (26); 92 (100). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}ClNO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 456,0270. Encontrado 456,0275.



Acetato de 2,3-bis(selenofenil)indolizina (3s): Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,036 g (30%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,22 (dt, $J = 7,2$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,35-7,32 (m, 2H); 7,20 (dt, $J = 9,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H); 7,14-7,01 (m, 8H); 6,79-

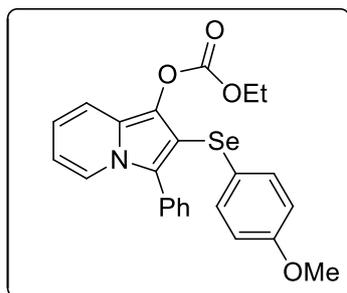
6,74 (m, 1H); 6,55-6,52 (m, 1H); 2,17 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169,2; 31,4; 131,1; 129,3; 129,1; 128,9; 126,5; 125,1; 119,1; 116,2; 115,9; 111,9; 109,0; 20,3. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 487 (04); 445 (09); 288 (14); 208 (23); 106 (49); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Se}_2$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 487,9668. Encontrado 487,9674.



Carbonato de etil 3-fenil-2-(selenofenil)indolizina (3t):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,080 g (73%); P.f. 87-89 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ

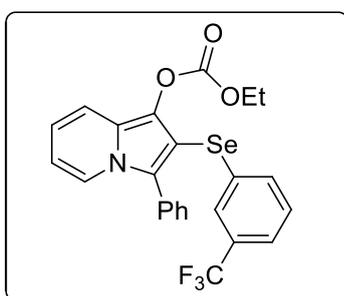
(ppm) 7,89 (dt, $J = 7,3$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,40-7,33 (m, 5H); 7,30-7,27 (m, 1H); 7,24-7,21 (m, 2H); 7,13-7,08 (m, 3H); 6,68-6,64 (m, 1H); 6,40-6,36 (m, 1H); 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,8; 132,6; 130,5; 130,1; 130,1; 129,4; 128,8; 128,6; 128,2; 126,0; 125,1; 122,9; 122,0; 117,6; 115,9; 111,3; 104,3; 65,0; 14,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 437 (10); 364 (37); 287 (07); 207 (15); 106 (56); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 438,0608. Encontrado 438,0612.



Carbonato de etil 2-(4-metoxiselenofenil)-3-fenilindolizina (3u):

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,072 g (62%); P.f. 104-106 °C. RMN ^1H (CDCl_3 ,

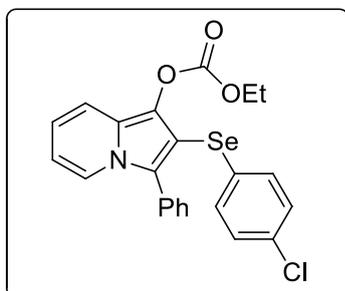
400 MHz): δ (ppm) 7,85 (dt, $J = 7,3$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,44-7,36 (m, 5H); 7,27-7,20 (m, 3H); 6,67-6,61 (m, 3H); 6,38-6,34 (m, 1H); 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H); 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 158,8; 153,9; 133,3; 130,7; 130,4; 129,3; 128,6; 128,2; 124,7; 122,8; 122,2; 122,0; 117,4; 115,9; 114,6; 111,1; 105,9; 65,0; 55,2; 14,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 467 (14); 394 (35); 286 (14); 186 (19); 106 (78); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 468,0714. Encontrado 468,0723.



Carbonato de etil 3-fenil-2-((3-trifluormetil)selenofenil)indolizina (3v):

Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,076 g (60%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,47-

7,32 (m, 9H); 7,23-7,17 (m, 1H); 6,70-6,67 (m, 1H); 6,44-6,40 (m, 1H); 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,9; 133,7; 133,6; 131,0 (q, $J = 32,3$ Hz); 130,5; 130,0; 129,3; 129,1; 128,7; 128,5; 126,7 (q, $J = 3,8$ Hz); 125,2; 123,7 (q, $J = 272,8$ Hz); 123,1; 122,9 (q, $J = 3,8$ Hz); 122,1; 117,8; 116,1; 111,5; 103,7; 65,1; 14,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 505 (08); 432 (39); 207 (09); 106 (68); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 506,0482. Encontrado 506,0489.

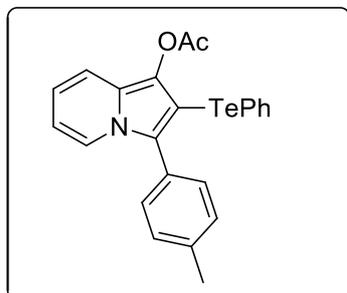


Carbonato de etil 2-(4-cloroselenofenil)-3-fenilindolizina (3w):

Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,082 g (70%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,44-7,36 (m, 5H); 7,29 (d,

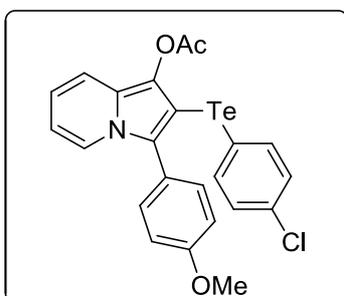
$J = 9,1$ Hz, 1H); 7,15-7,13 (m, 2H); 7,08-7,06 (m, 2H); 6,70-6,66 (m, 1H); 6,43-6,39 (m, 1H); 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 153,9; 132,2; 131,6; 130,9; 130,5; 130,1; 129,3; 128,9; 128,7; 128,4; 125,1; 123,1; 122,1; 117,7; 116,0; 111,4; 104,2; 65,1; 14,1. MS (EI, 70 eV; m/z

(intensidade relativa): 471 (09); 398 (34); 287 (08); 106 (62); 78 (100). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}ClNO_3Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 472,0219. Encontrado 472,0223.



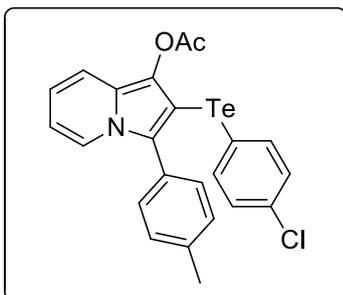
Acetato de 2-(telurofenil)-3-(p-toluil)indolizina (3y):

Isolado como um sólido verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,087 g (74%); P.f. 139-141 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,83 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,26-7,11 (m, 6H); 7,08-7,04 (m, 2H); 6,60-6,56 (m, 1H); 6,34-6,30 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,24 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 169,7; 138,1; 135,9; 131,3; 130,7; 129,3; 129,0; 128,5; 127,7; 126,9; 123,1; 122,4; 116,9; 116,2; 115,7; 110,9; 90,0; 21,3; 20,6. MS (EI, 70 eV, m/z (intensidade relativa)): 471 (14); 429 (21); 351 (35); 346 (21); 106 (71); 78 (100). HRMS calculado para $C_{23}H_{20}NO_2Te$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 472,0556. Encontrado 472,0570.



Acetato de 2-(4-clorotelurofenil)-3-(4-metoxifenil)indolizina (3z):

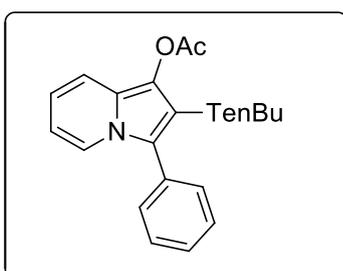
Isolado como um sólido verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,091 g (70%); P.f. 159-161 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,31-7,19 (m, 5H); 7,04-6,93 (m, 4H); 6,63-6,59 (m, 1H); 6,36-6,33 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 2,29 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ (ppm) 169,8; 159,7; 137,1; 133,4; 132,1; 131,1; 129,2; 127,6; 123,5; 123,0; 122,4; 117,0; 116,1; 114,1; 113,4; 111,1; 90,0; 55,3; 20,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 521 (07); 479 (09); 367 (23); 159 (23); 106 (73); 78 (100). HRMS: calculado para $C_{23}H_{19}ClNO_3Te$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$) 522,0116. Encontrado 522,0121.



Acetato de 2-(4-clorotelurofenil)-3-(*p*-toluil)indolizina

(3aa): Isolado como um sólido verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,082 g (65%); P.f. 185-187 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 7,31-7,29 (m, 2H); 7,24-

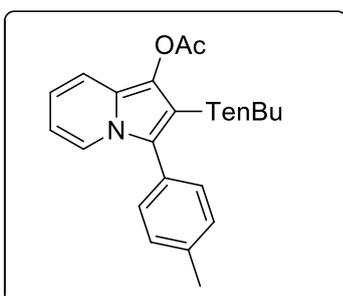
7,17 (m, 5H); 7,04-7,02 (m, 2H); 6,63-6,59 (m, 1H); 6,37-6,28 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,29 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169,8; 138,3; 137,0; 133,4; 131,2; 130,7; 129,4; 129,2; 128,3; 127,8; 123,1; 122,4; 117,1; 116,2; 113,4; 111,1; 89,9; 21,3; 20,7. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 505 (06); 463 (08); 351 (22); 207 (13); 106 (64); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 506,0167. Encontrado 506,0171.



Acetato de 2-(telurobutil)-3-fenilindolizina (3ab):

Isolado como um óleo verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,058 g (53%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,83 (dt, $J = 7,3$ Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,54-7,37 (m, 5H); 7,17 (dt, $J = 9,1$ Hz, 1,2 Hz, 1H);

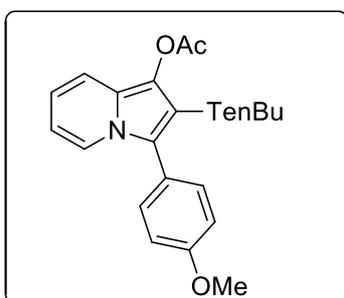
6,61-6,57 (m, 1H); 6,32-6,29 (m, 1H); 2,51 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,49 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,20 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169,8; 131,8; 131,0; 128,9; 128,6; 128,2; 127,1; 122,9; 122,1; 116,9; 115,8; 110,9; 110,7; 106,6; 87,2; 33,5; 24,7; 20,9; 20,8; 8,20. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 437 (09); 395 (19); 337 (14); 208 (45); 106 (60); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 438,0713. Encontrado 438,0729.



Acetato de 2-(telurobutil)-3-(*p*-toluil)indolizina (3ac):

Isolado como um óleo verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,053 g (47%). RMN

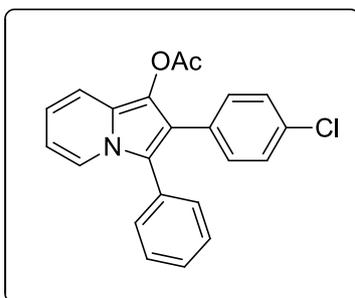
^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 6,60-6,56 (m, 1H); 6,32-6,29 (m, 1H); 2,53 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,43 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 1,51 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,21 (m, 2H); 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169,9; 138,1; 131,7; 130,9; 129,4; 128,8; 127,3; 122,8; 122,2; 116,7; 115,8; 110,6; 87,0; 33,6; 24,7; 21,4; 20,9; 13,2; 8,3. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 451 (05); 409 (10); 281 (41); 222 (28); 207 (100); 78 (62). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 452,0869. Encontrado 452,0864.



Acetato de 2-(telurobutil)-3-(4-metoxifenil)indolizina

(3ad): Isolado como um óleo verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente. Rend.: 0,081 g (70%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J = 9,1$ Hz,

1H); 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,60-6,56 (m, 1H); 6,33-6,29 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 2,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,51 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,22 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 170,0; 159,4; 132,2; 131,4; 129,6; 127,0; 123,9; 122,6; 122,1; 116,6; 115,7; 114,3; 114,0; 110,6; 87,0; 55,2; 33,5; 24,7; 20,9; 13,3; 8,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 467 (08); 425 (16); 367 (11); 238 (48); 106 (65); 78 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$) 468,0818. Encontrado 468,0823.

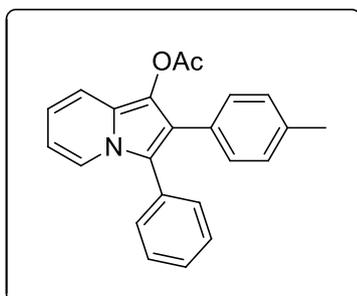


Acetato de 2-(4-clorofenil)-3-fenilindolizina (8a):

Isolado como um óleo verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,041 g (60%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,92 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,40-7,30 (m, 5H); 7,24-7,14 (m, 5H);

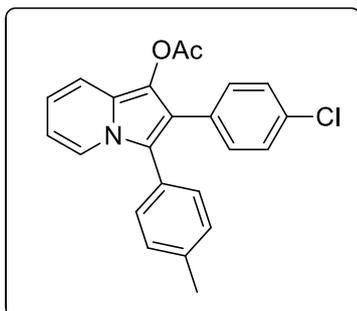
6,68-6,65 (m, 1H); 6,40 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 2,27 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169,8; 132,5; 131,4; 131,0; 130,7; 130,5; 129,0; 128,4; 127,9; 124,4; 123,0; 121,7; 119,5; 118,9; 117,4; 116,0; 111,0; 20,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade

relativa)): 363 ([M+2], 6); 361 (17); 319 (100); 284 (10); 176 (11); 101 (49); 78 (86). HRMS calculado para C₂₂H₁₇ClNO₂ (ESI-TOF, [M + H]⁺) 362,0948. Encontrado 362,0955.



Acetato de 3-fenil-2-(*p*-toluil)indolizina (8b): Isolado como um óleo verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,033 g (38%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,92 (dt, *J* = 7,2 Hz, 1,0 Hz, 1H); 7,38-7,30 (m, 5H); 7,19 (dt, *J* = 9,1 Hz, 1,2 Hz, 1H);

7,12-7,10 (m, 2H); 7,05-7,01 (m, 2H); 6,66-6,61 (m, 1H); 6,38-6,35 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,26 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,9; 136,1; 130,9; 130,8; 129,7; 129,7; 128,9; 128,8; 127,6; 124,6; 122,9; 121,7; 120,1; 119,4; 117,1; 115,9; 110,6; 21,1; 20,6. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 341 (21); 299 (100); 270 (08); 106 (33); 78 (62). HRMS calculado para C₂₃H₂₀NO₂ (ESI-TOF, [M + H]⁺) 342,1494. Encontrado 342,1502.



Acetato de 2-(4-clorofenil)-3-(*p*-toluil)indolizina (8c): Isolado como um óleo verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rend.: 0,030 g (73%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,27-7,14 (m, 9H); 6,69-6,61 (m, 1H);

6,39 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,28 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169,7; 137,8; 132,4; 131,5; 131,0; 130,6; 129,7; 129,6; 128,4; 128,2; 127,4; 124,3; 122,9; 121,8; 121,6; 119,5; 118,7; 117,2; 116,3; 116,2; 115,9; 110,8; 21,2; 20,5. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 377 ([M+2], 6); 375 (17); 333 (100); 298 (08); 106 (43); 78 (80). HRMS calculado para C₂₃H₁₉ClNO₂ (ESI-TOF, [M + H]⁺) 376,1104. Encontrado 376,1099.

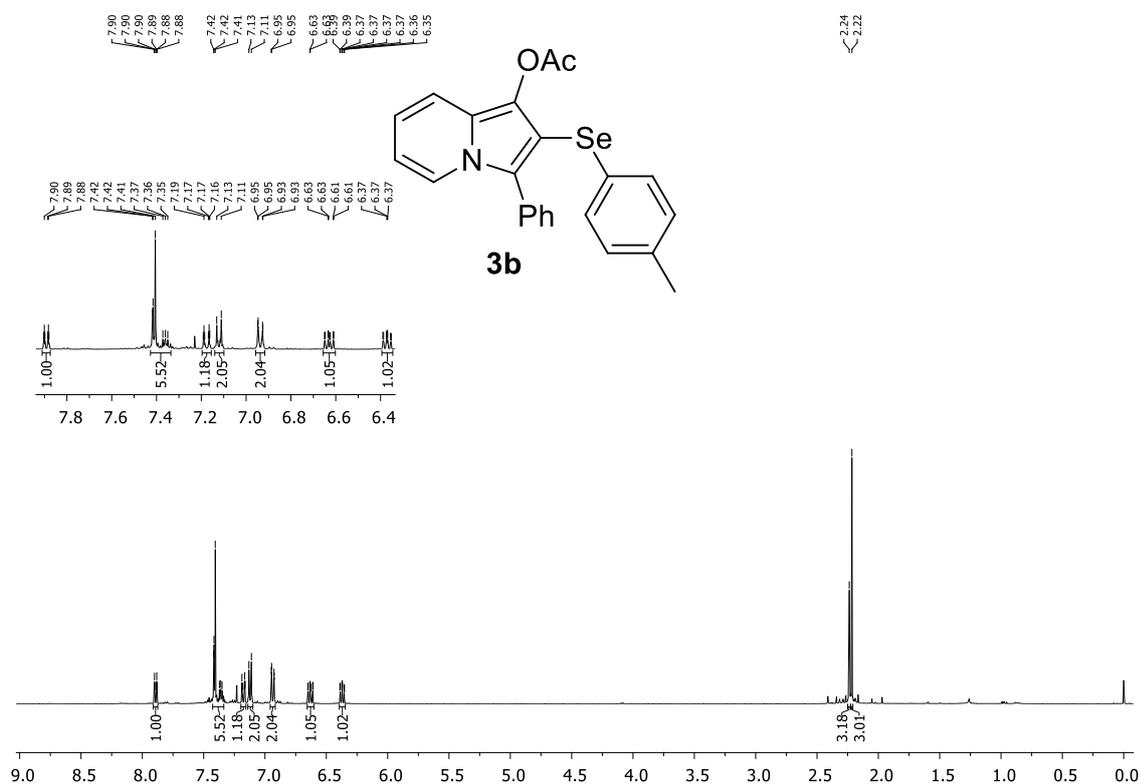
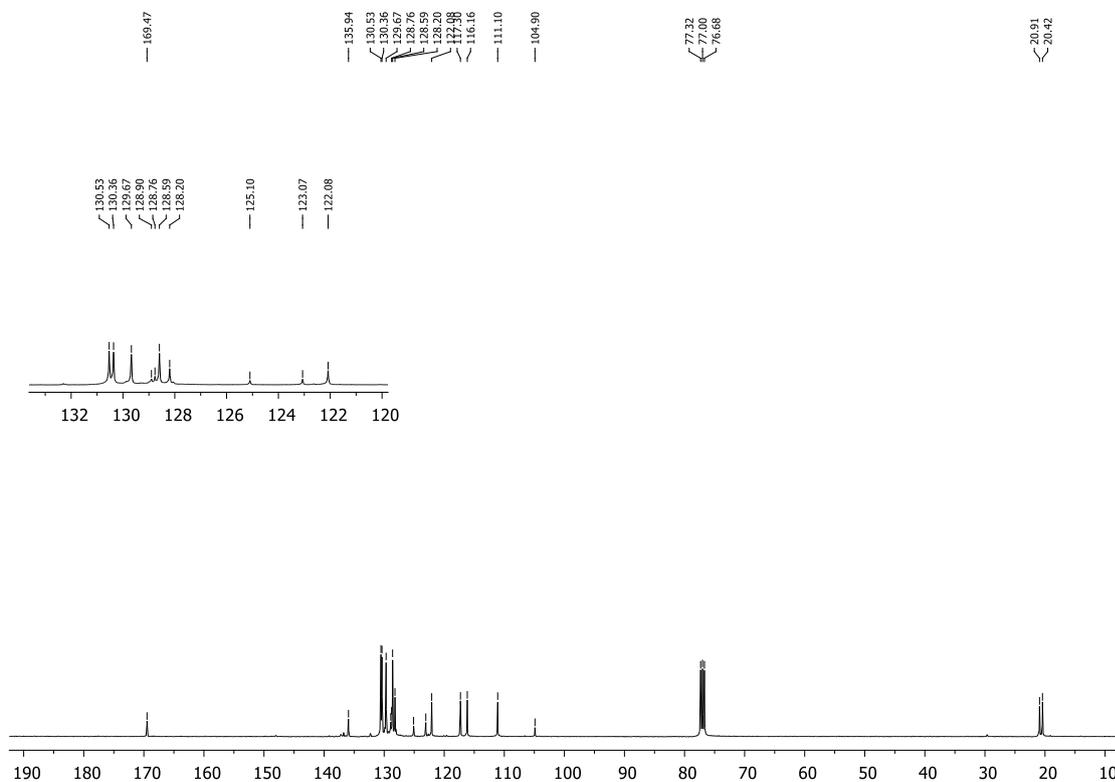
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 18 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 100 MHz

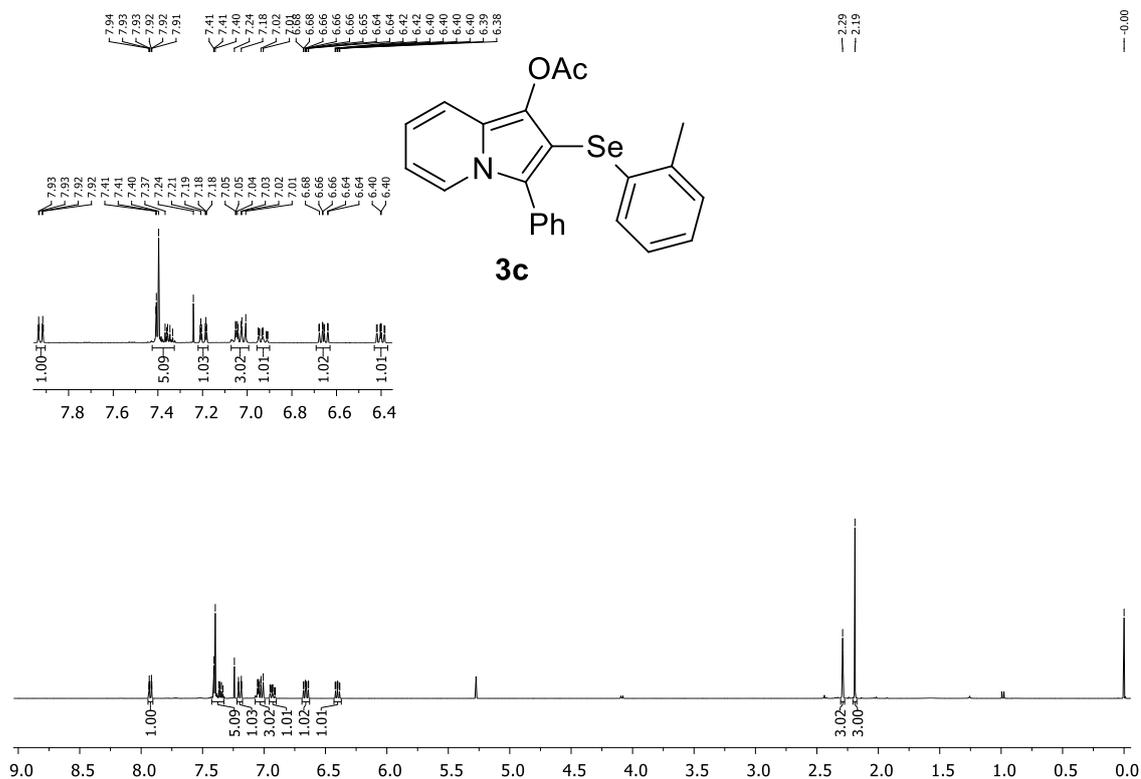
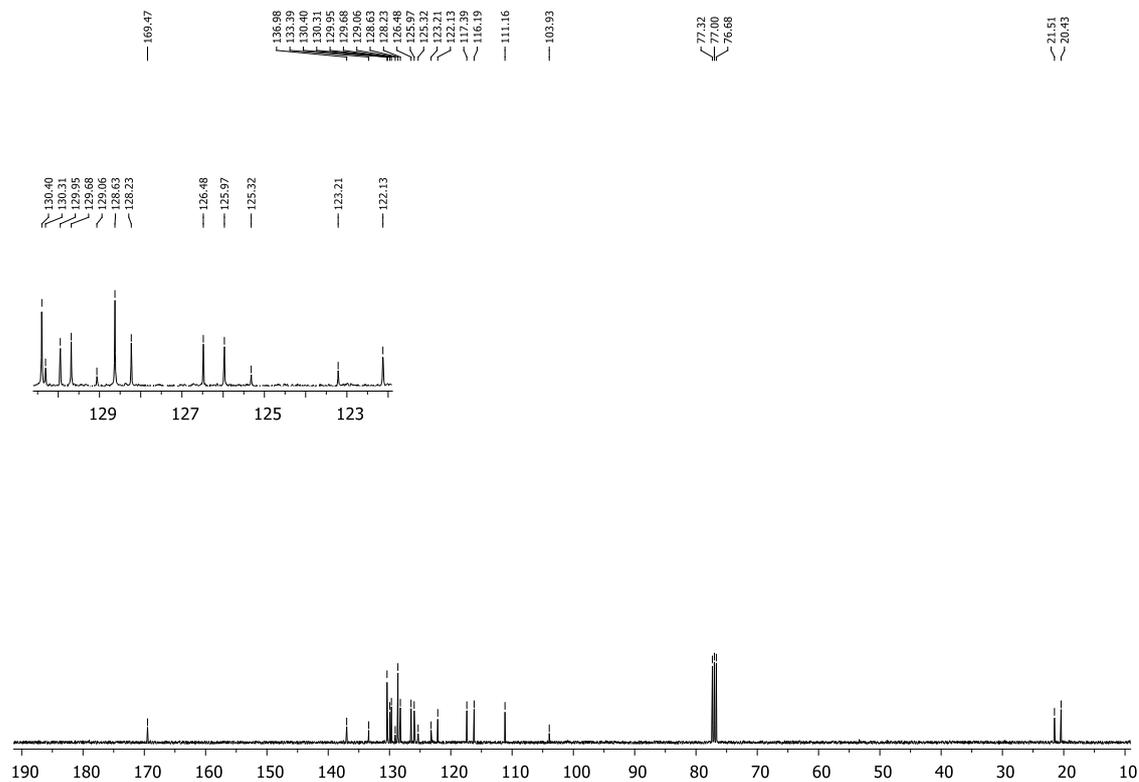
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz

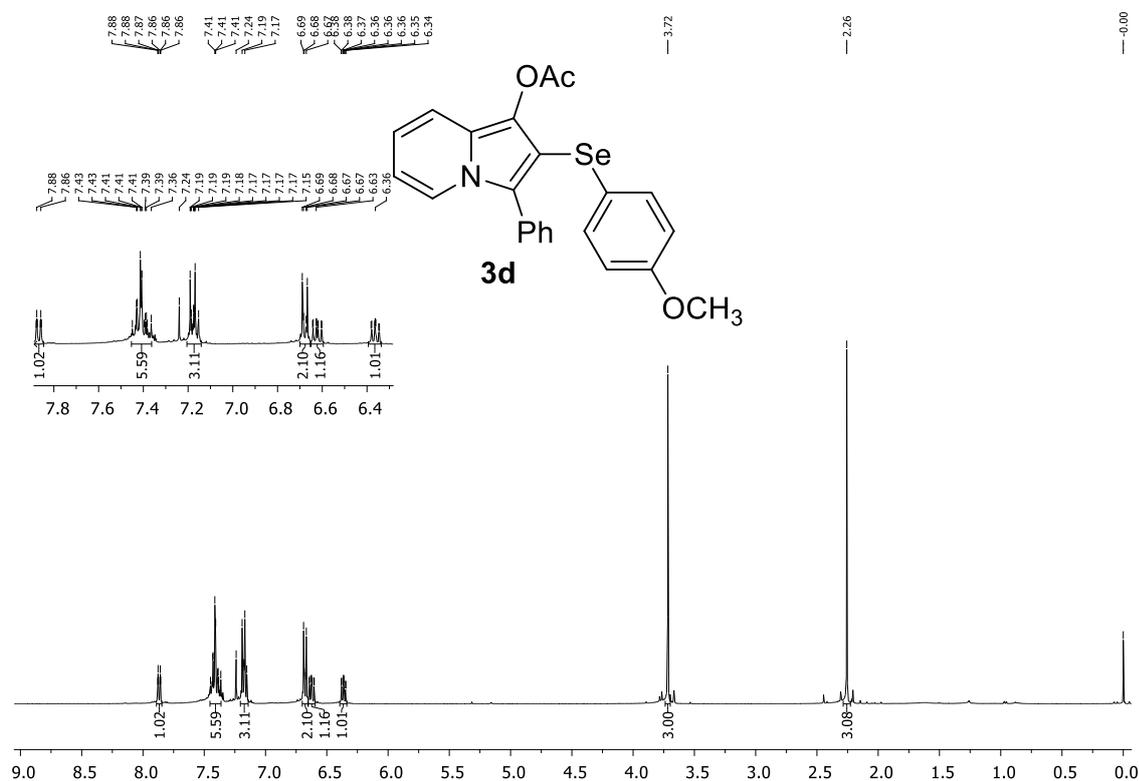
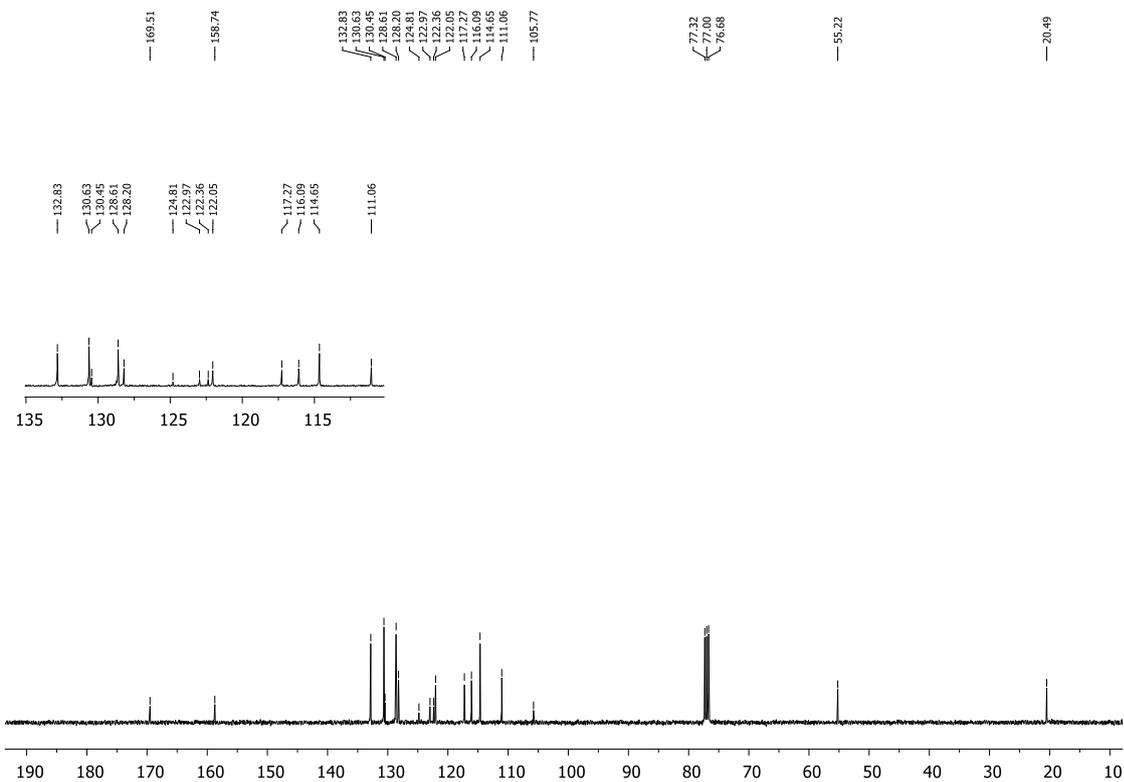
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz

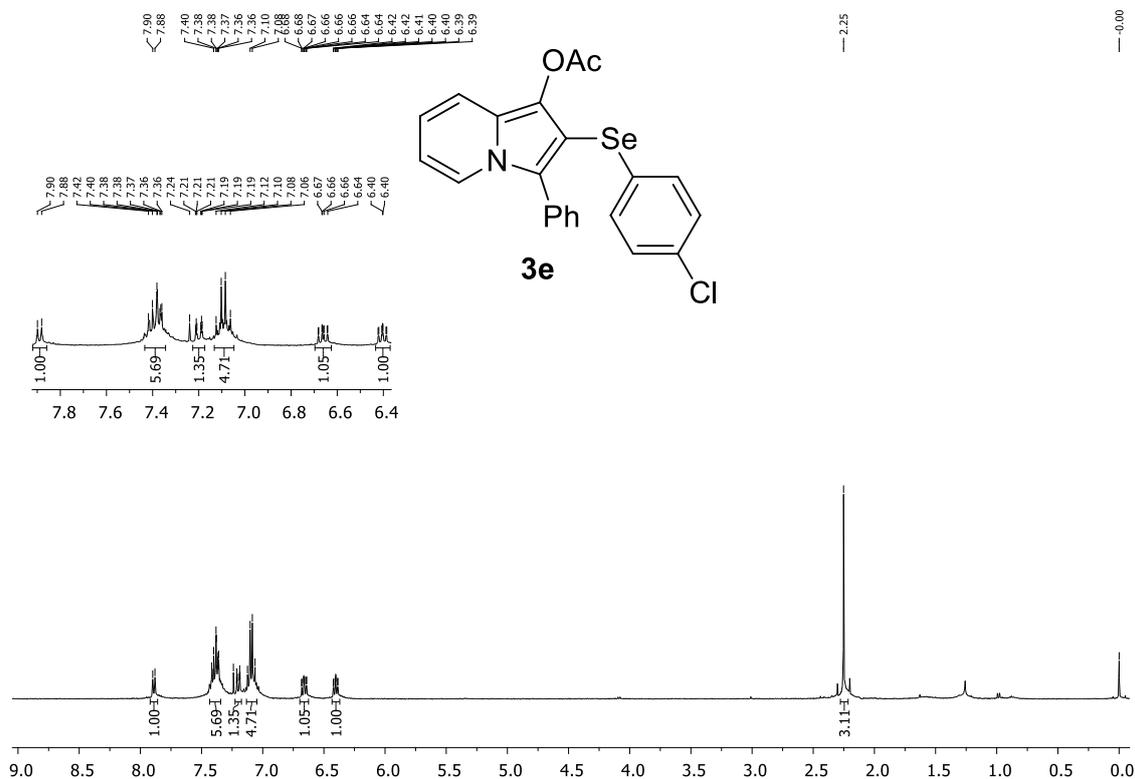
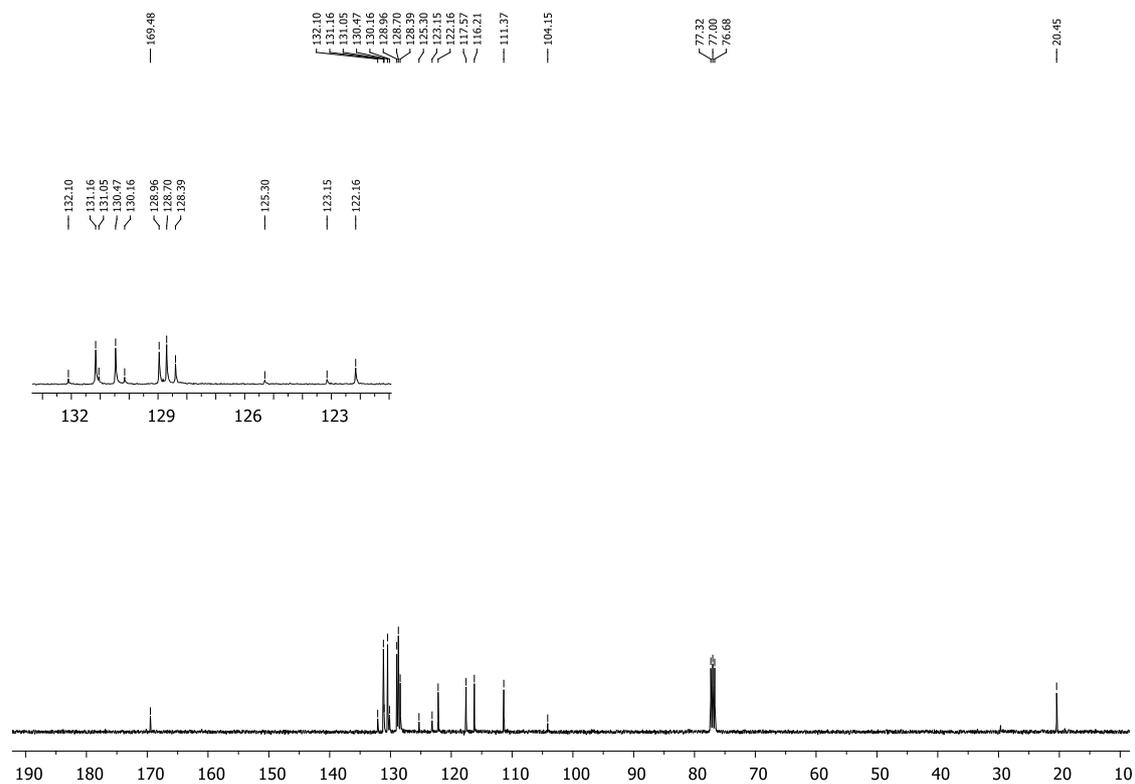
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz

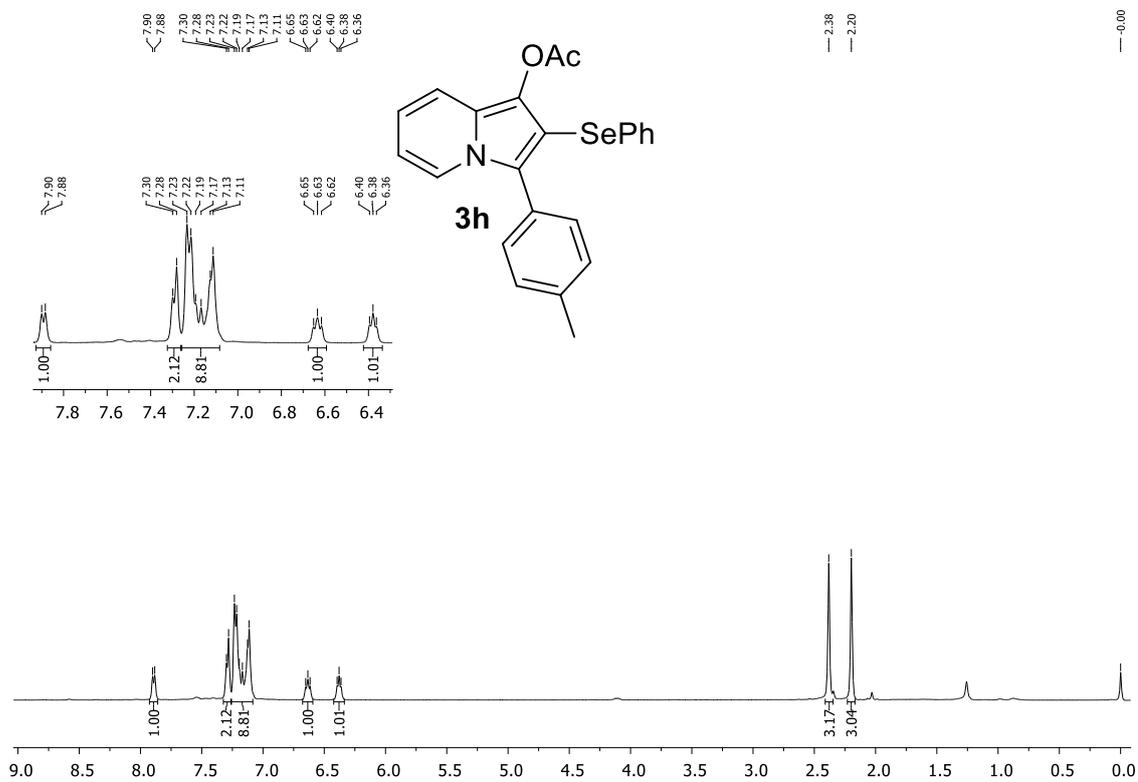
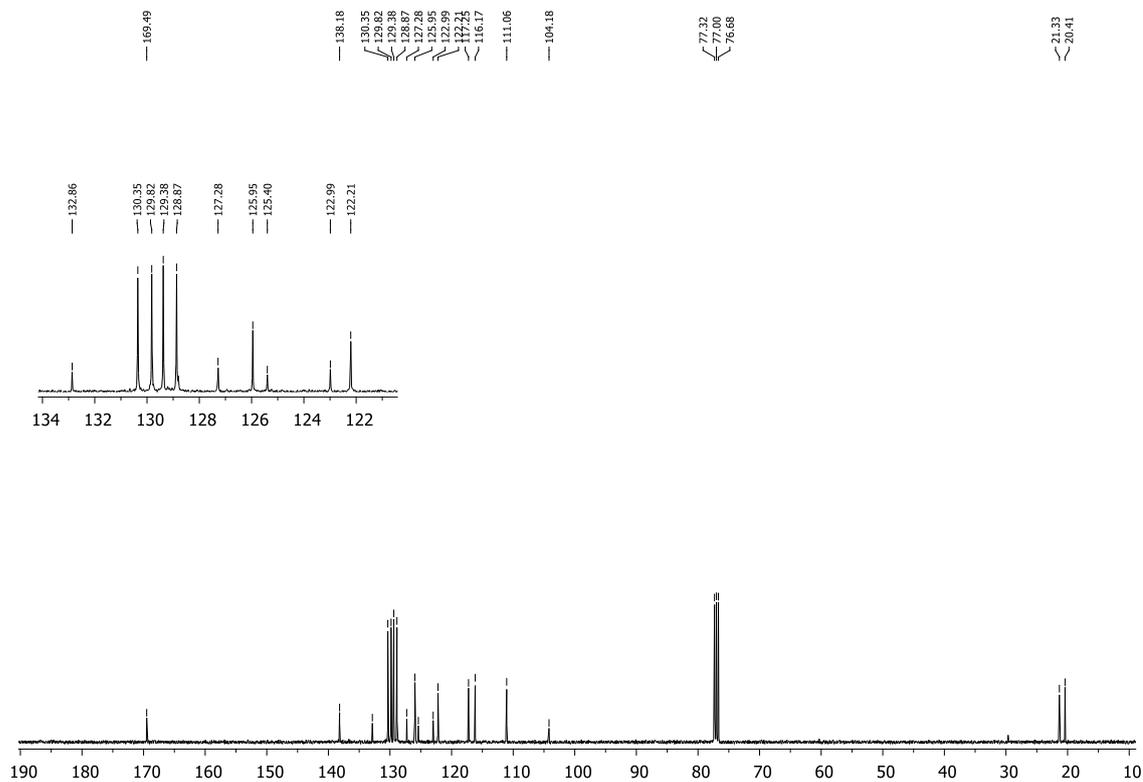
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 28 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz

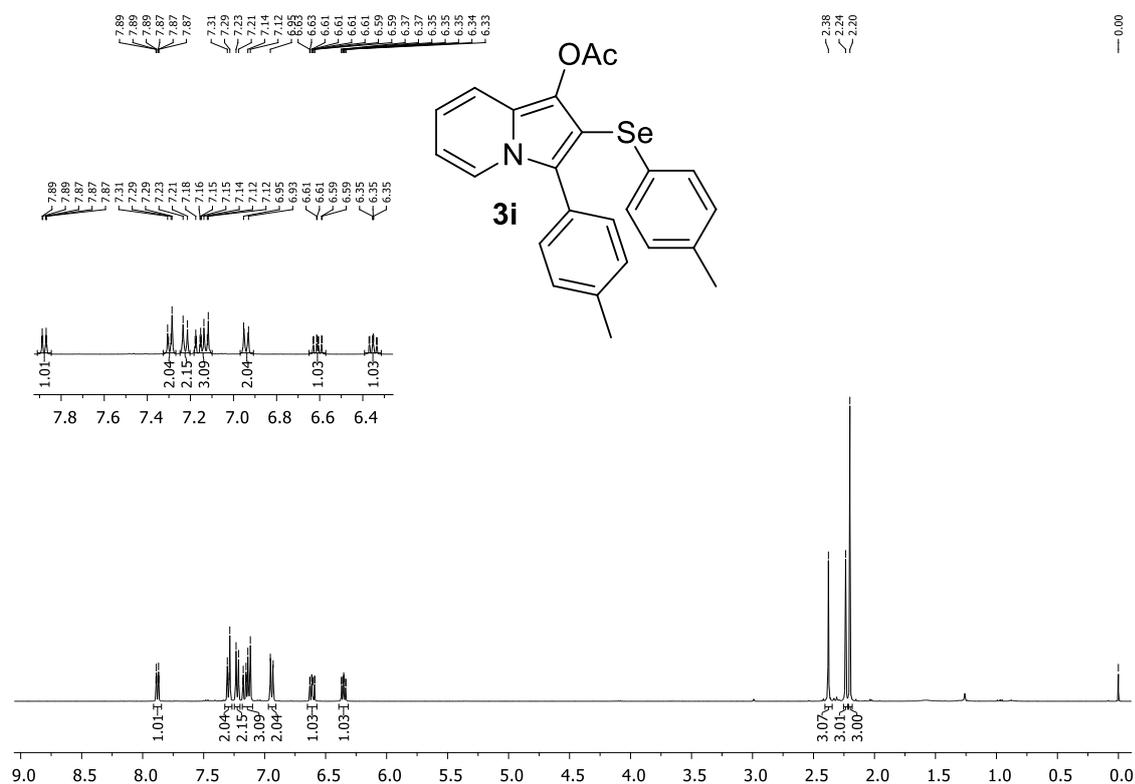
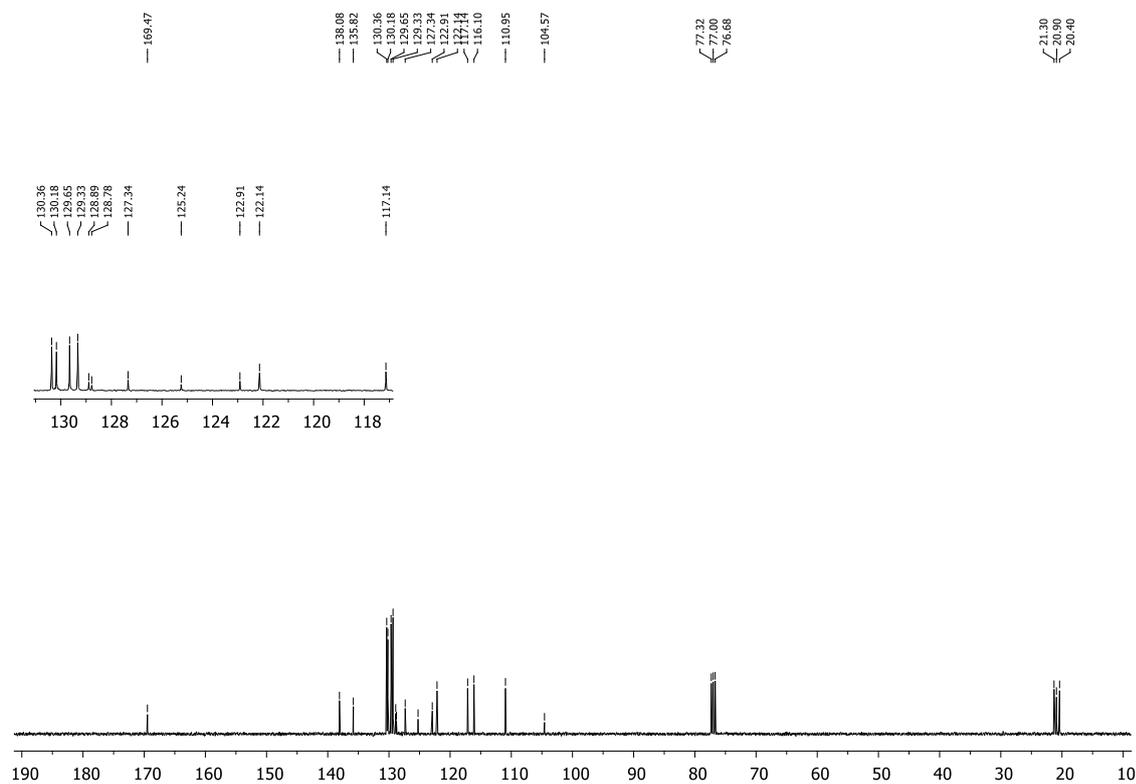
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz

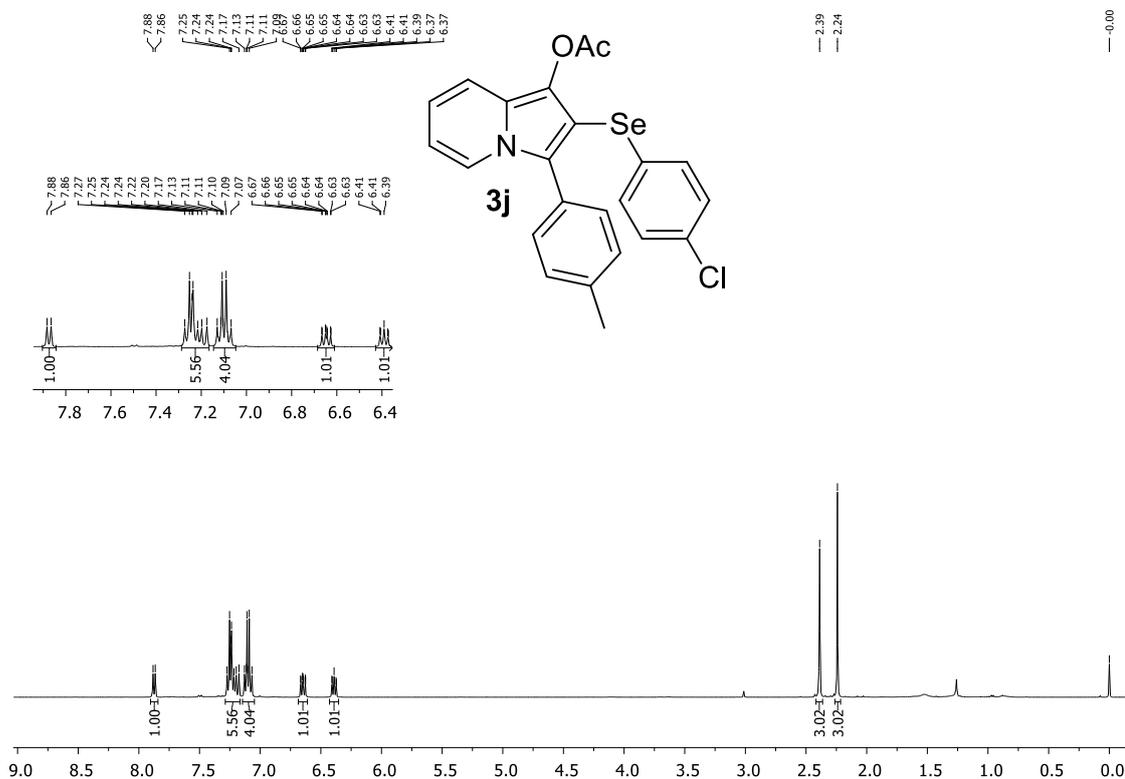
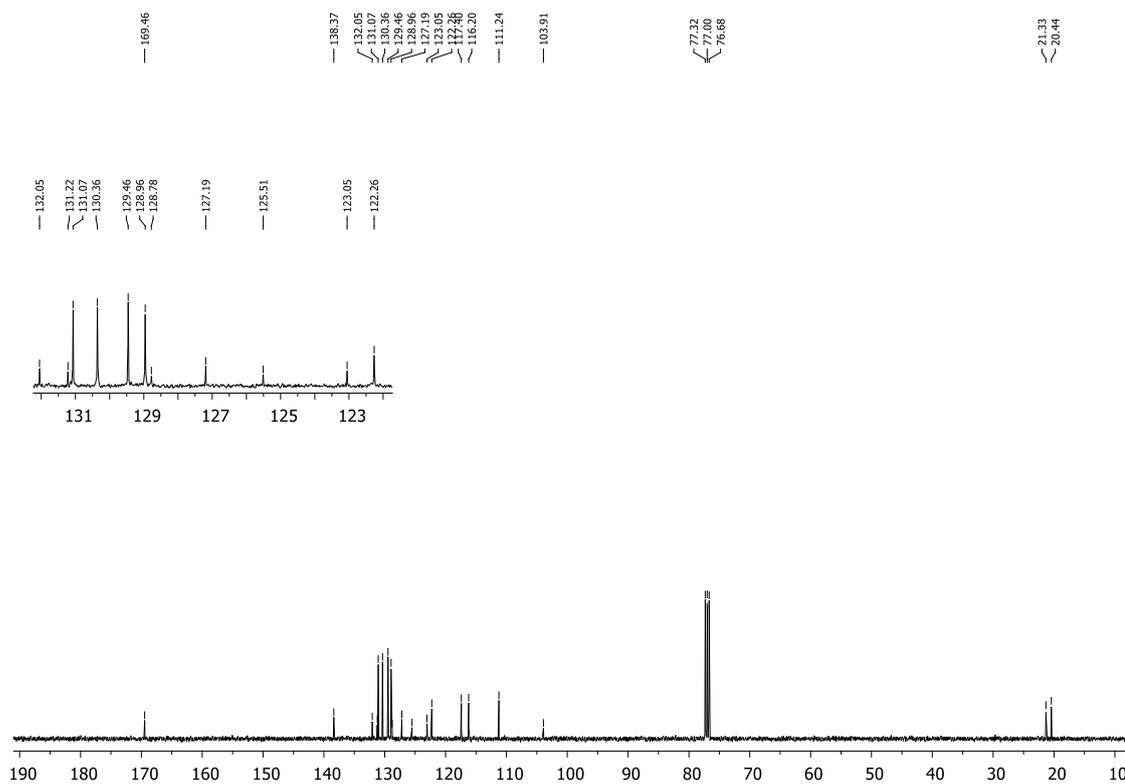
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 32 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 100 MHz

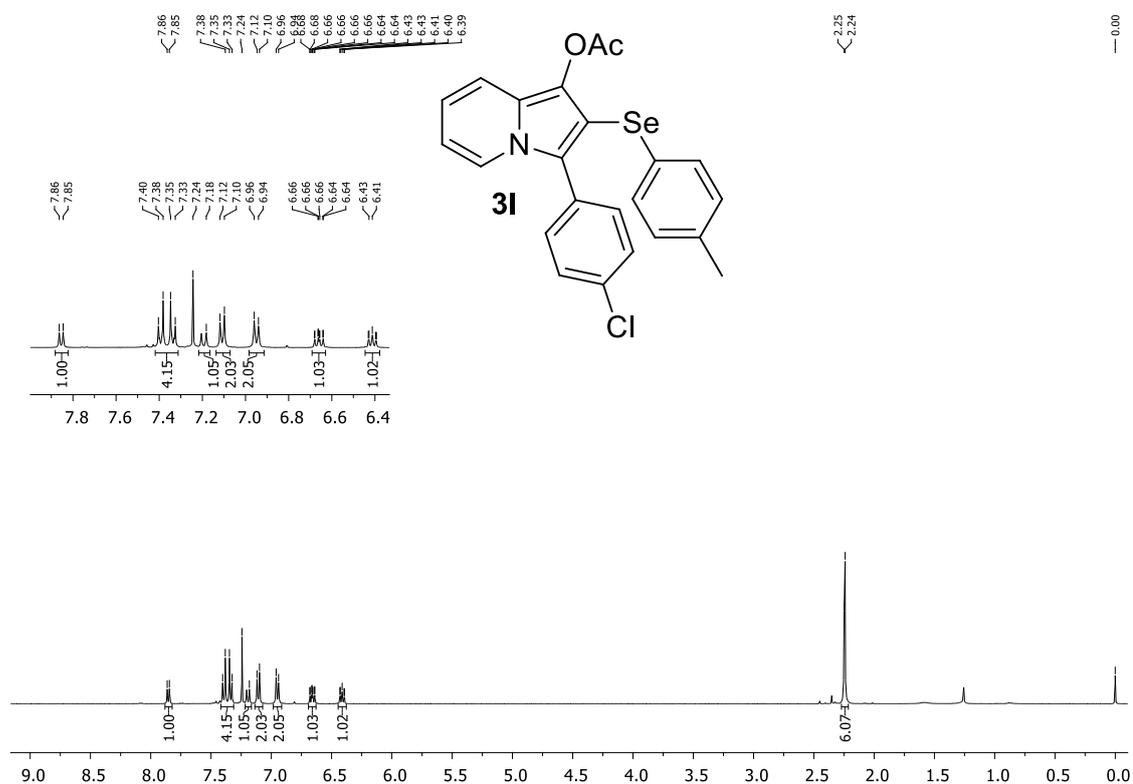
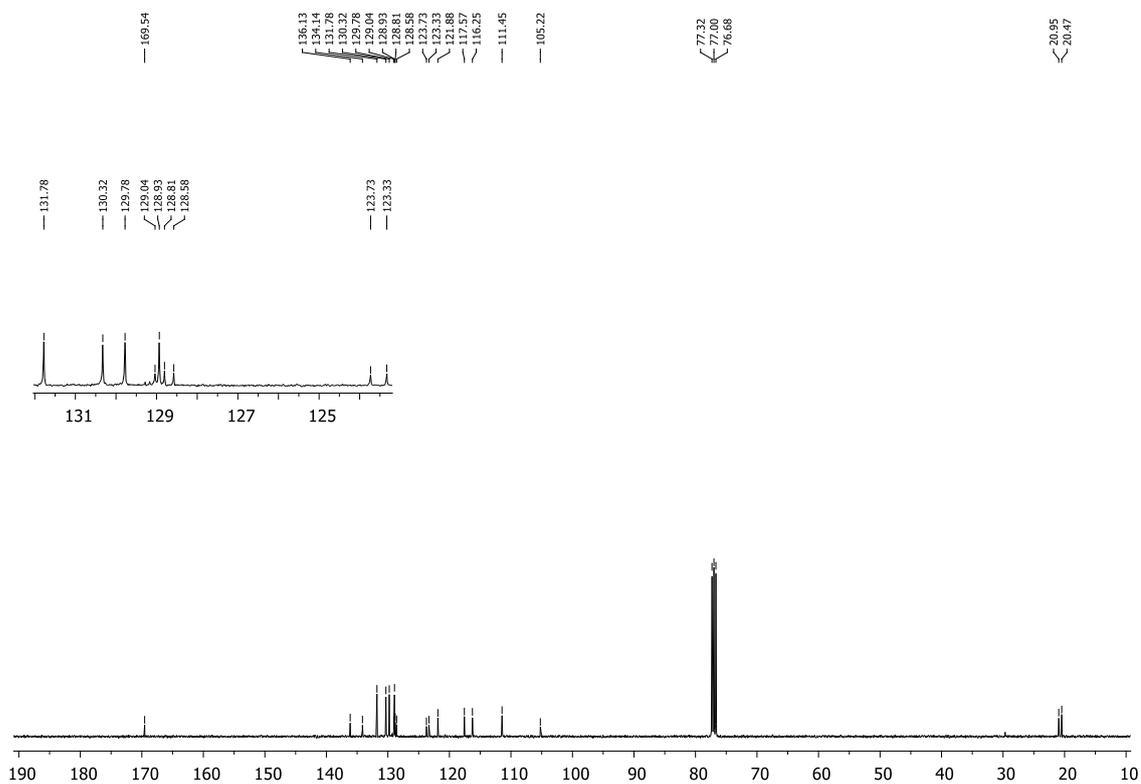
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto **3I** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** em CDCl_3 a 100 MHz

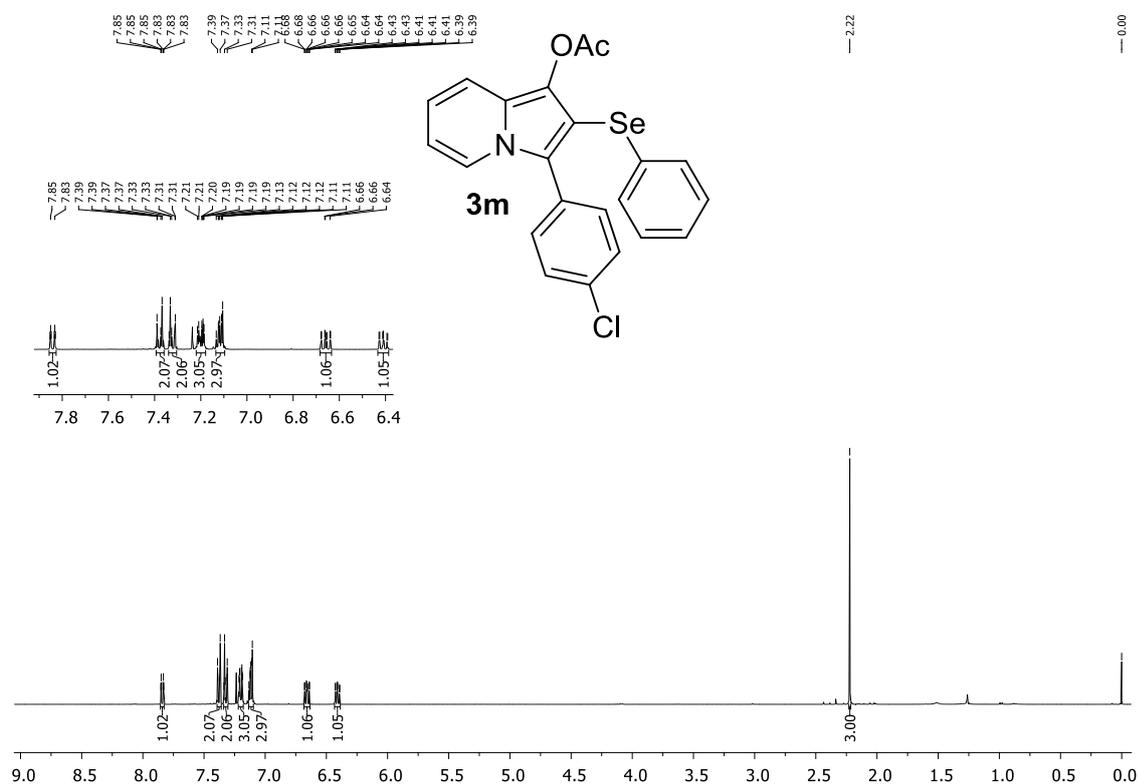
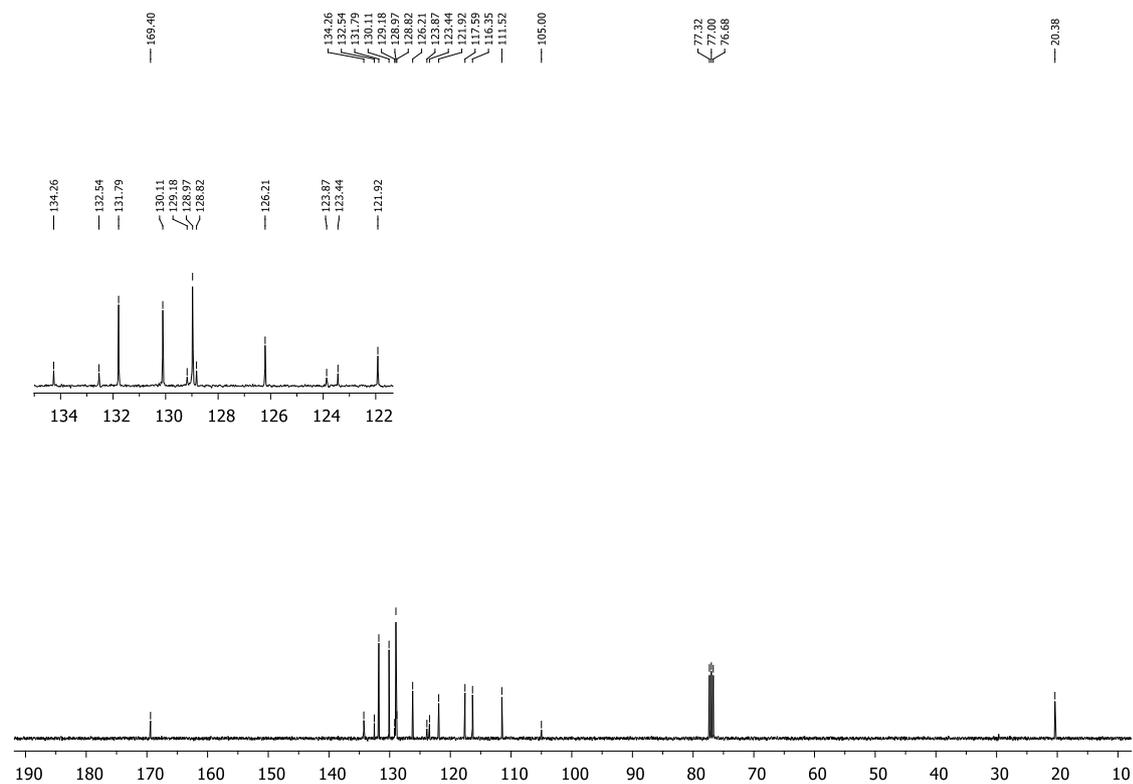
Figura 37 - Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 38 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl_3 a 100 MHz

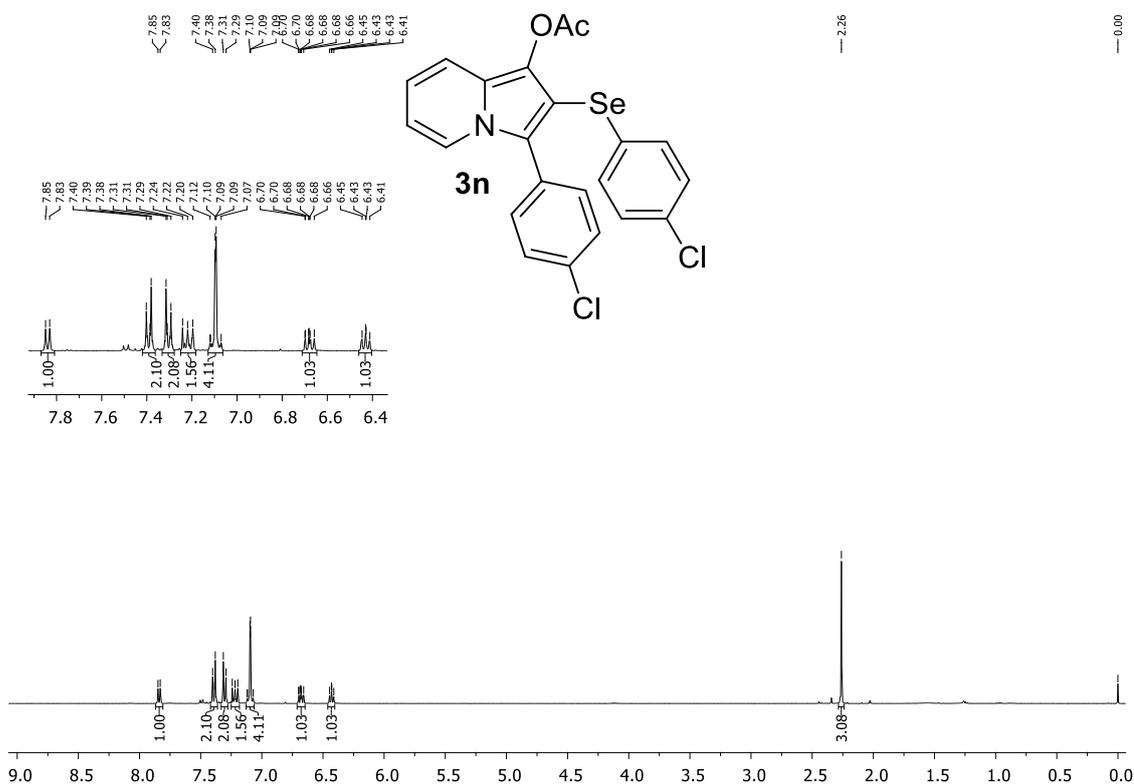
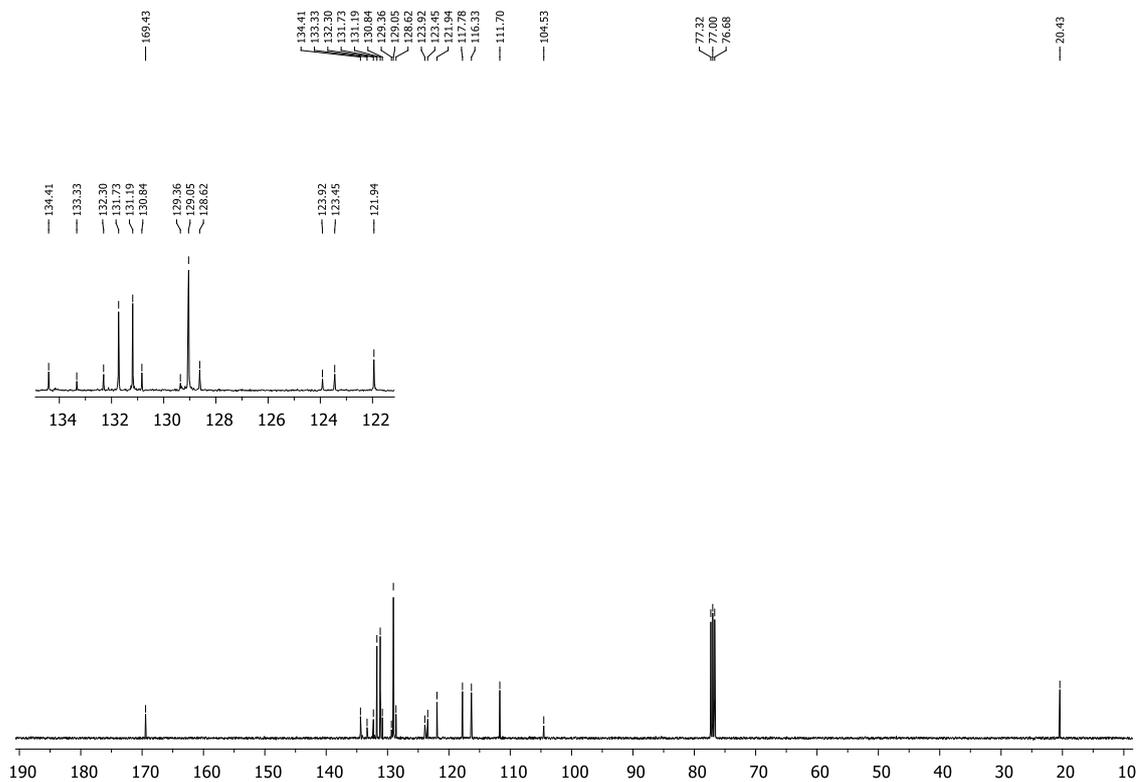
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 40 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em CDCl_3 a 100 MHz

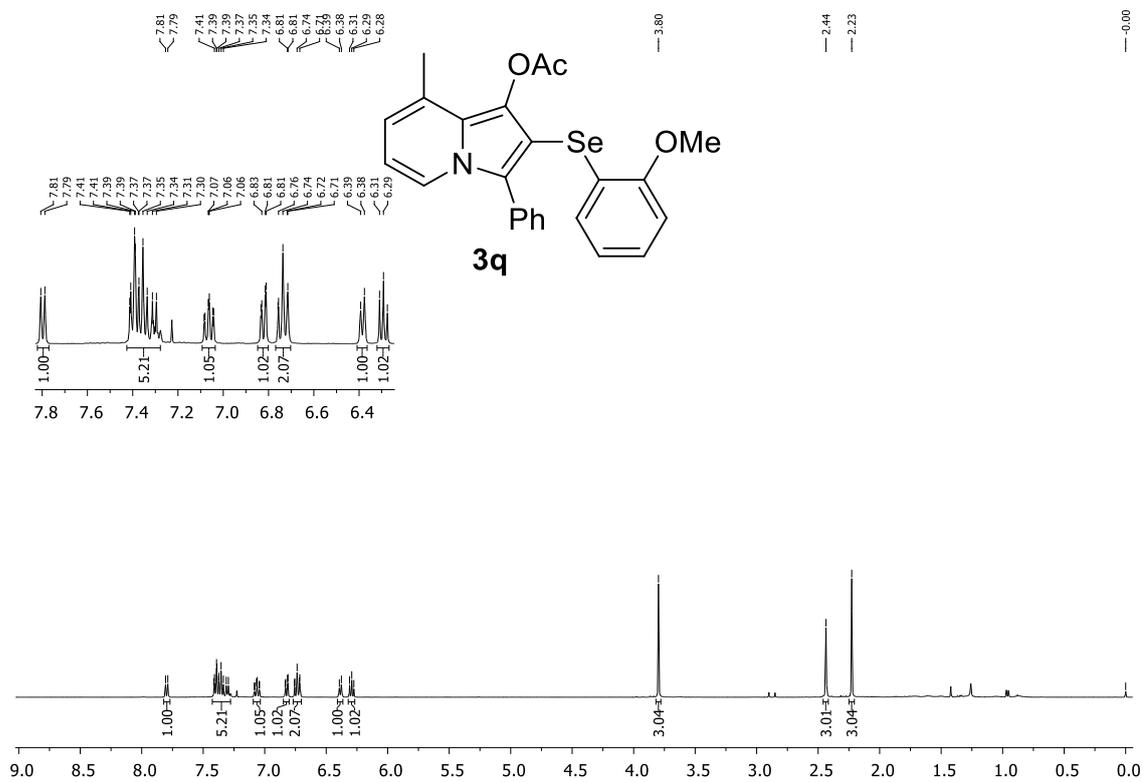
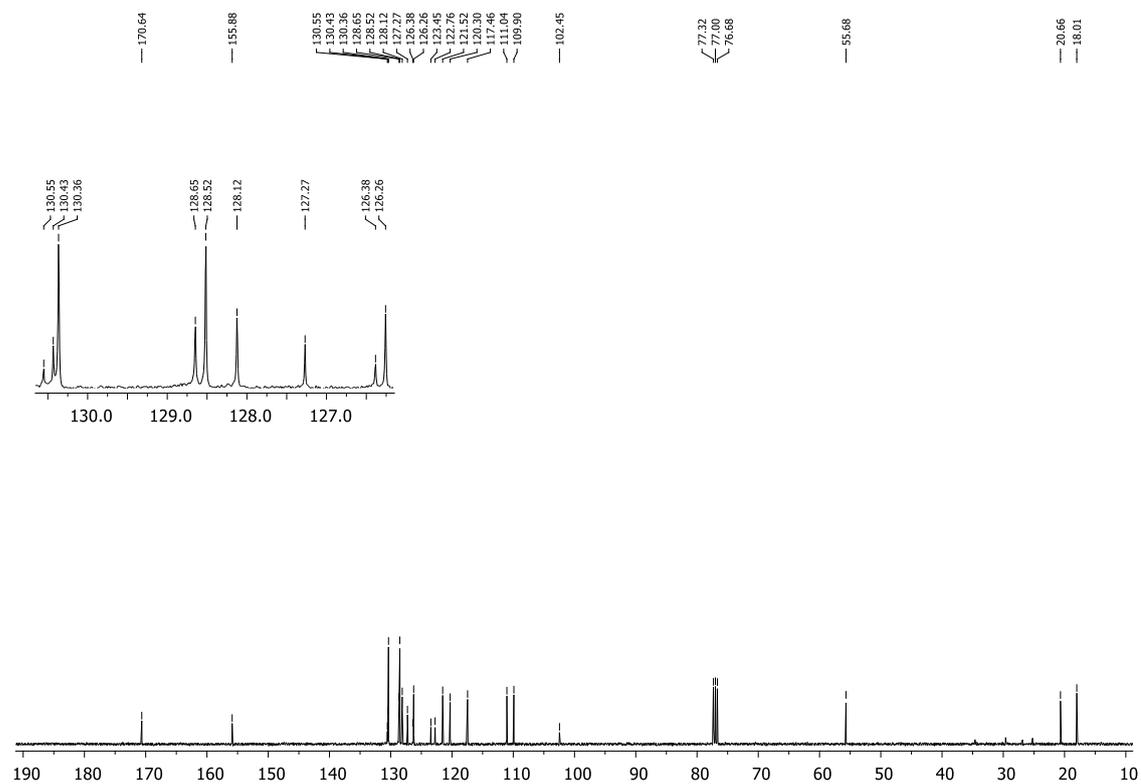
Figura 43 - Espectro de RMN ^1H do composto **3q** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 44 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q** em CDCl_3 a 100 MHz

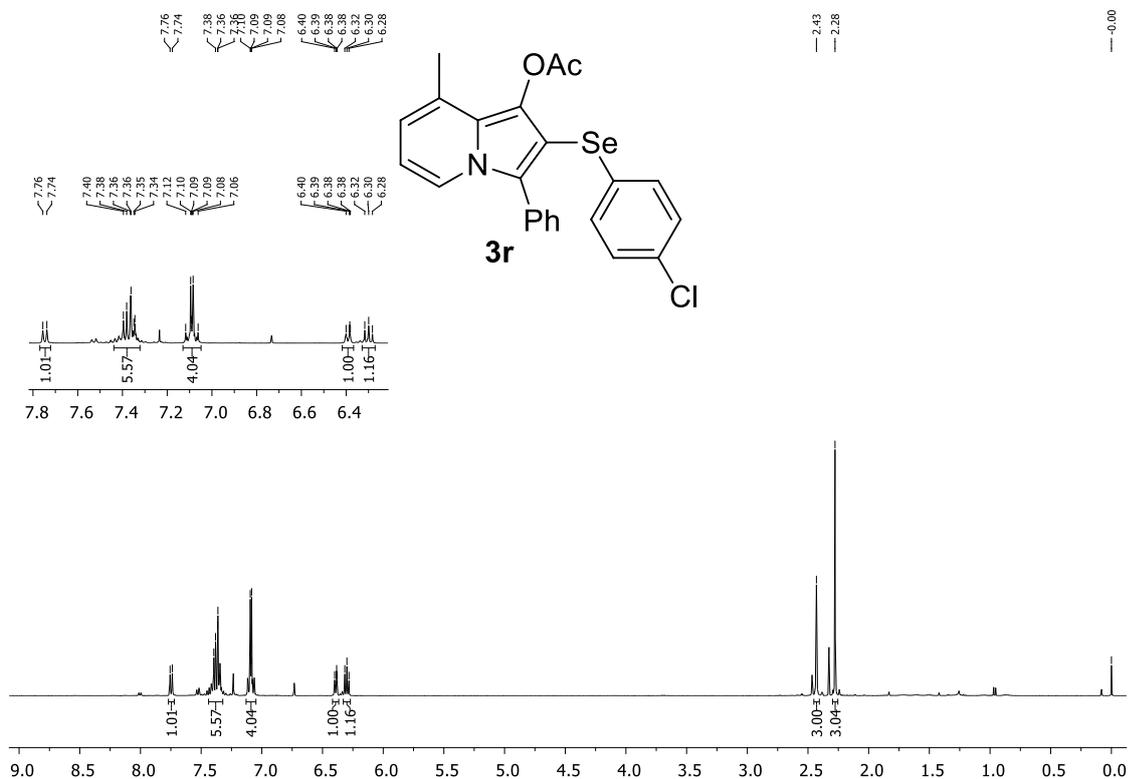
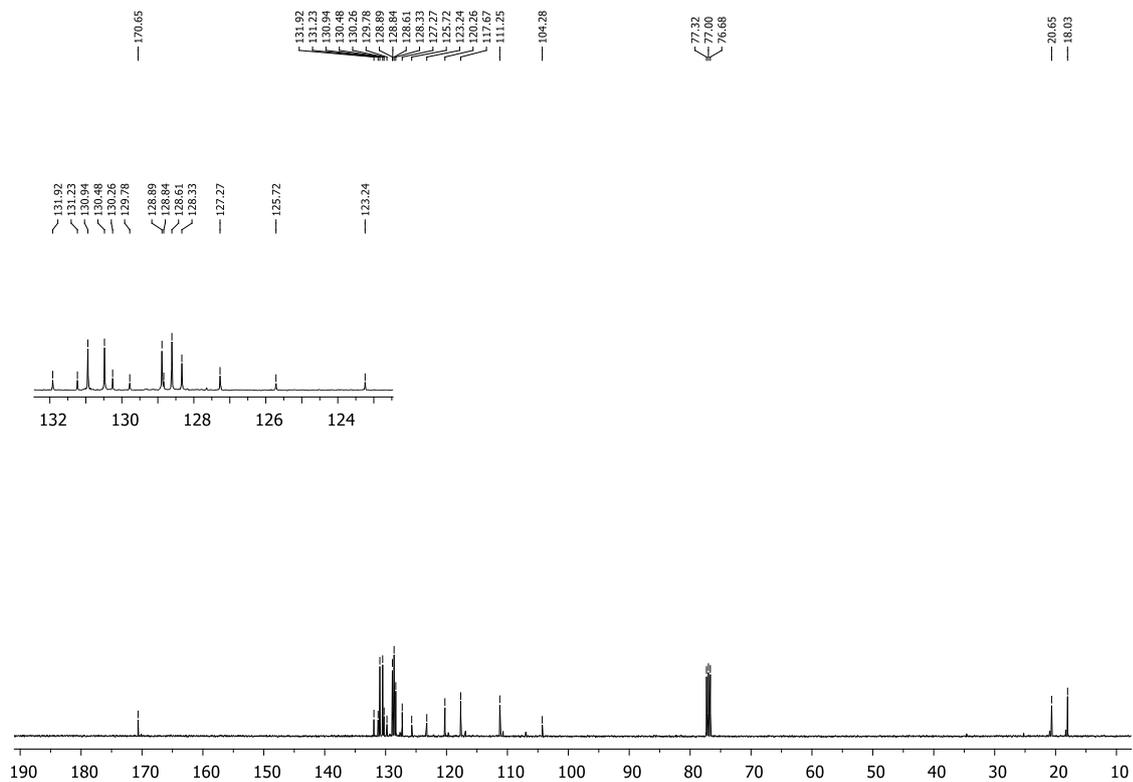
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do composto **3r** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 46 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3r** em CDCl_3 a 100 MHz

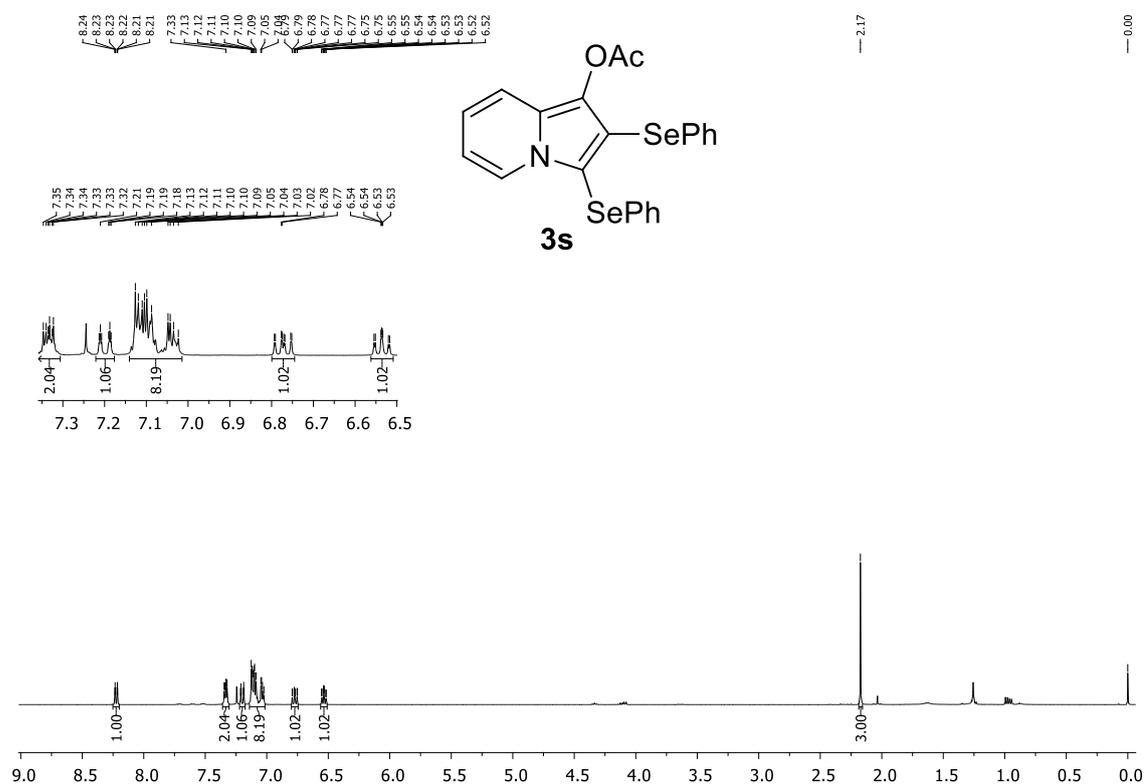
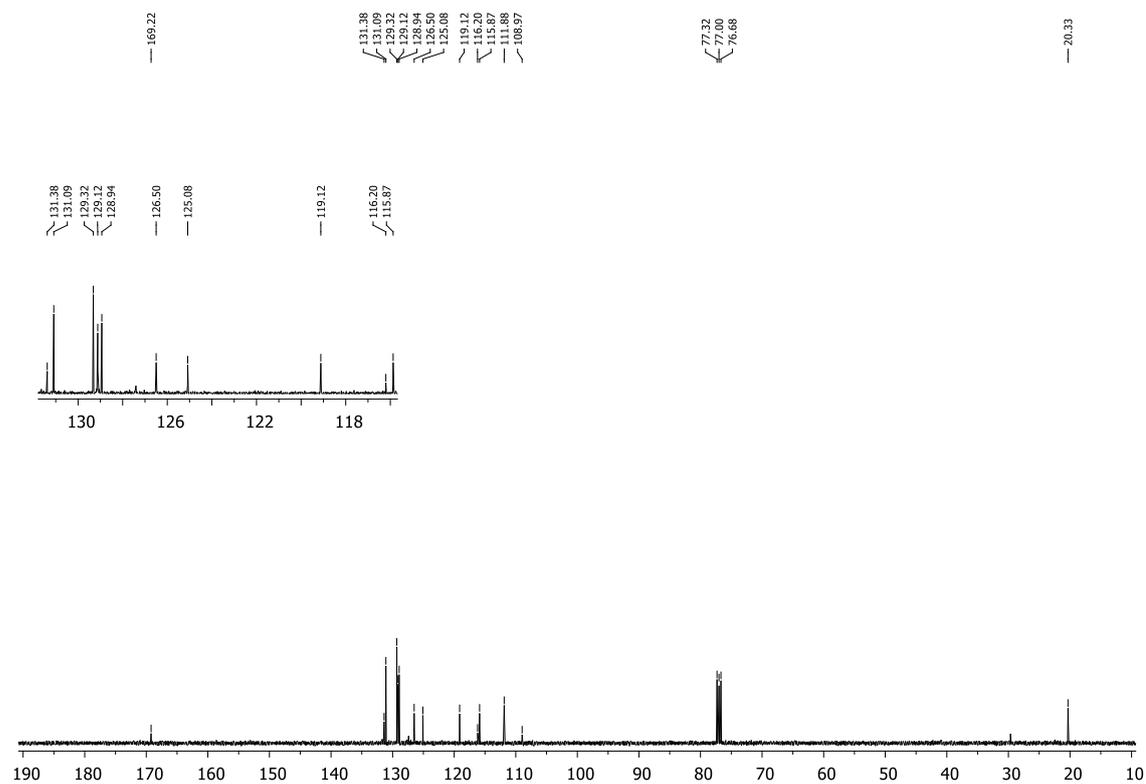
Figura 47 - Espectro de RMN ^1H do composto **3s** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 48 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3s** em CDCl_3 a 100 MHz

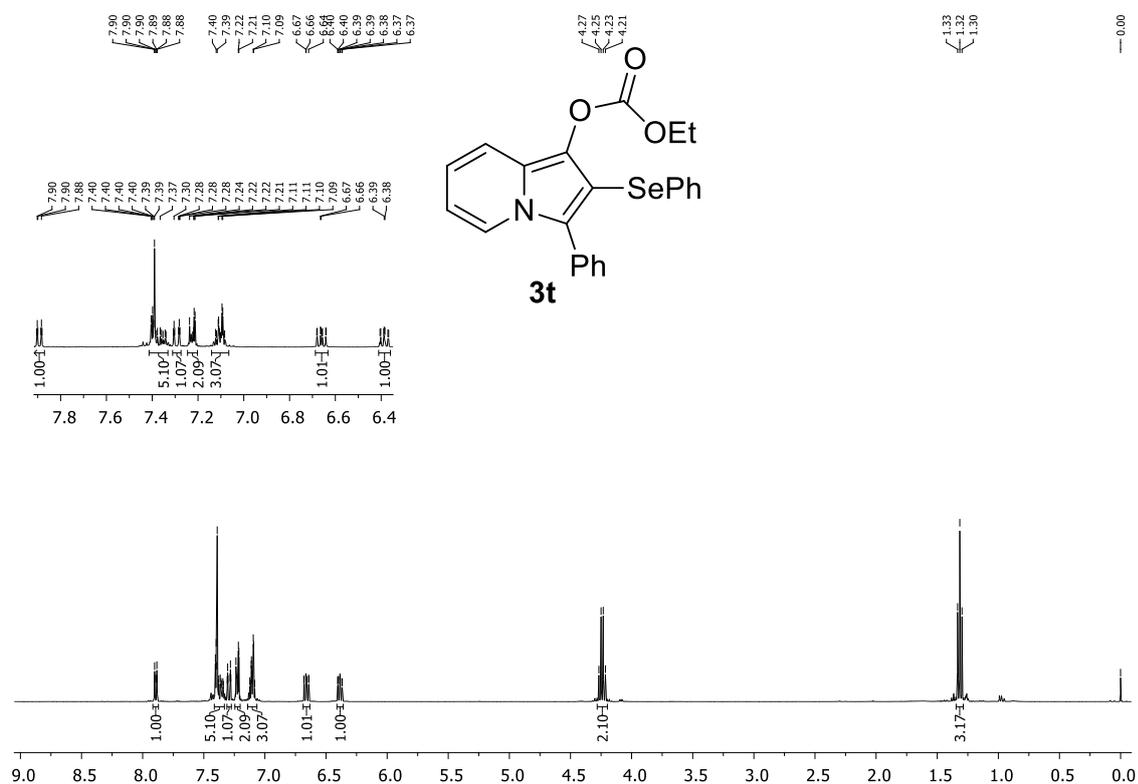
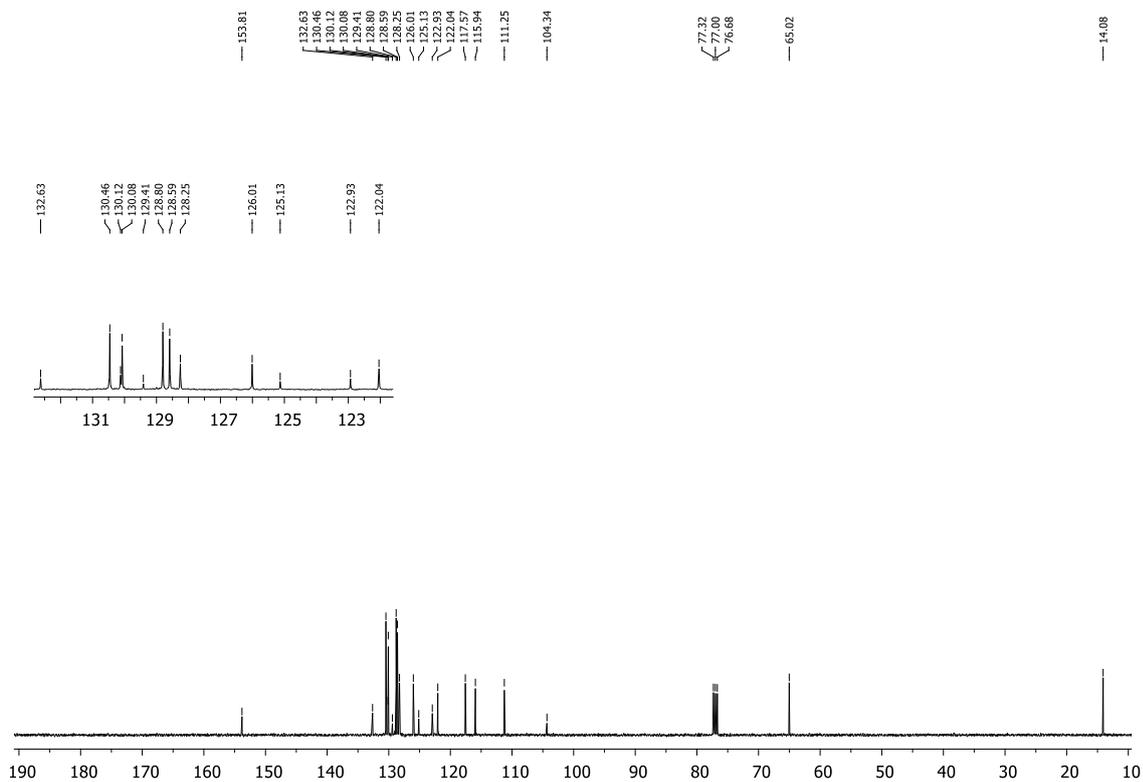
Figura 49 - Espectro de RMN ^1H do composto **3t** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 50 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3t** em CDCl_3 a 100 MHz

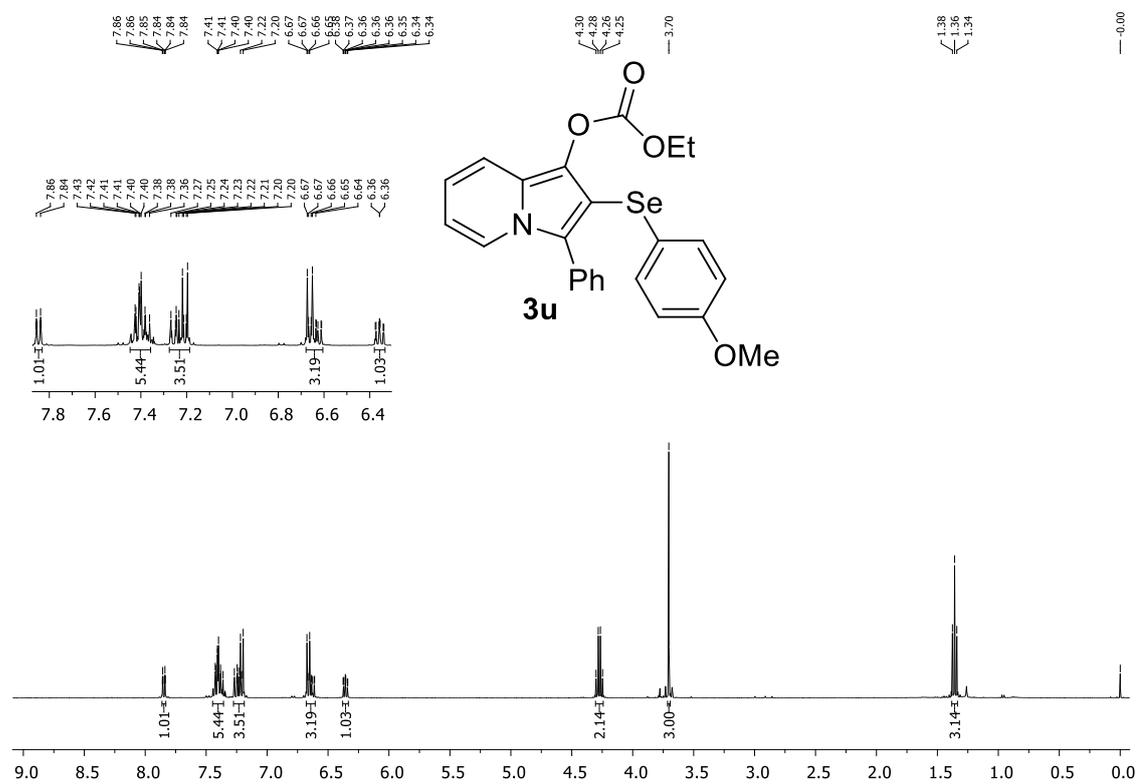
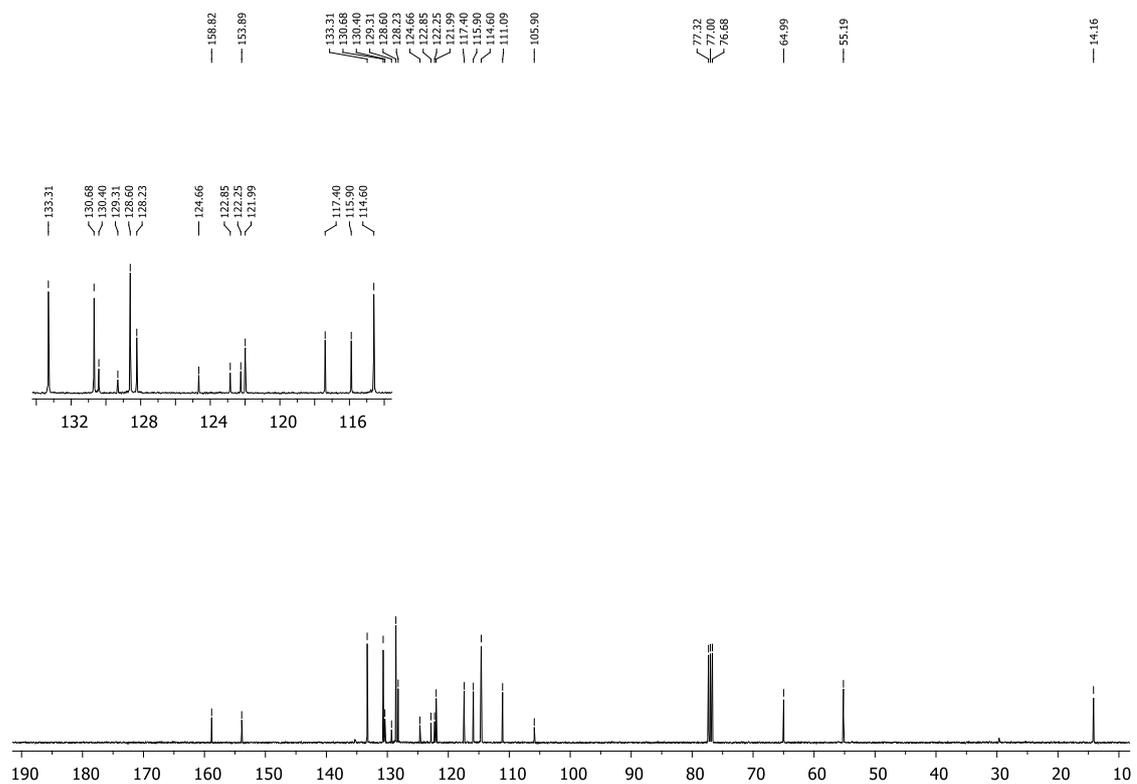
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do composto **3u** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 52 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3u** em CDCl_3 a 100 MHz

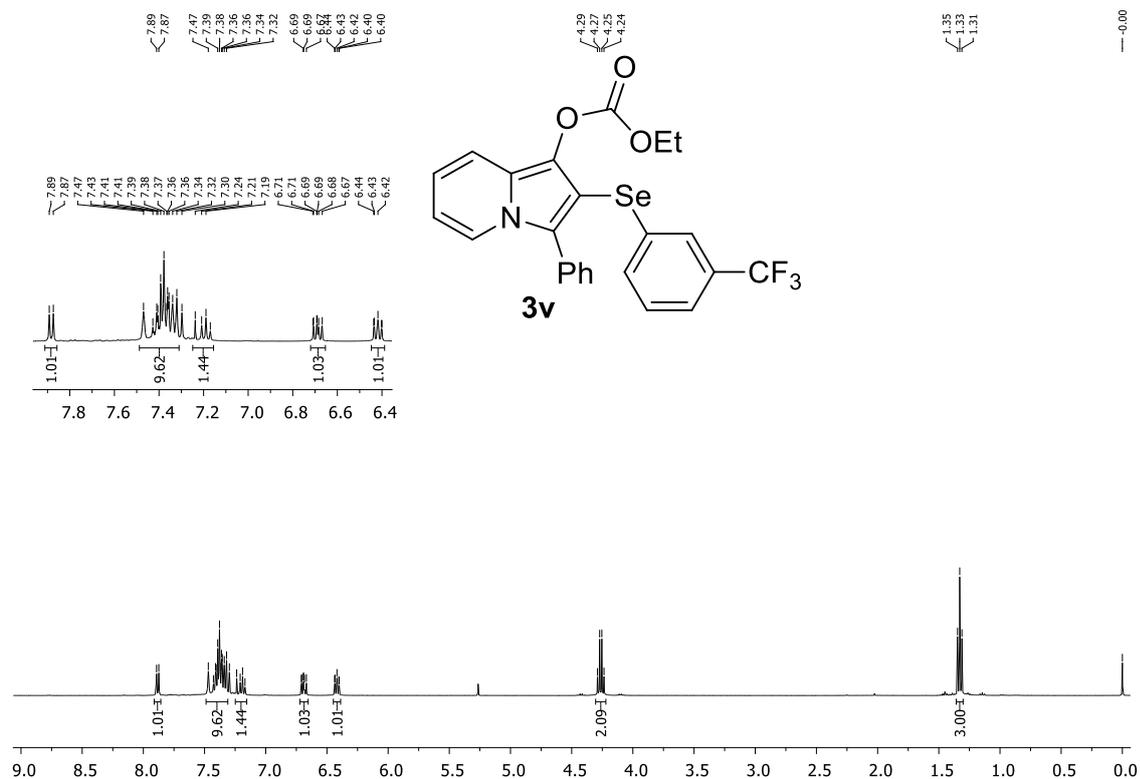
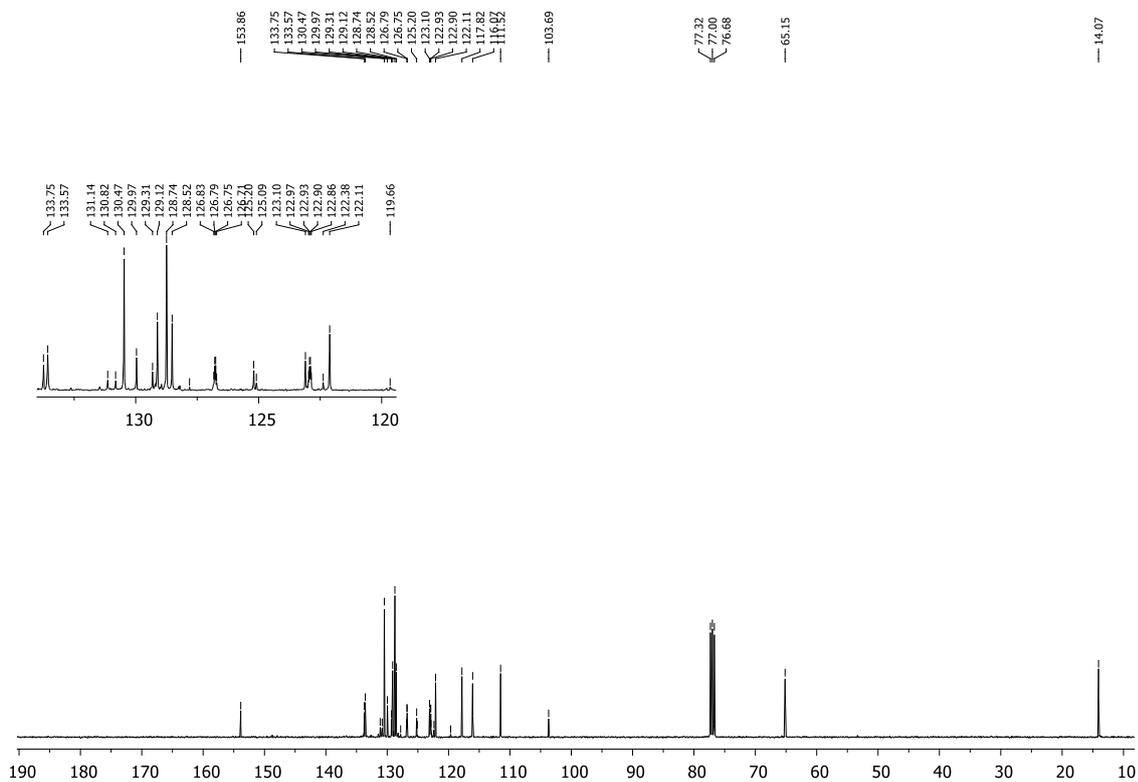
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H do composto **3v** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 54 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3v** em CDCl_3 a 100 MHz

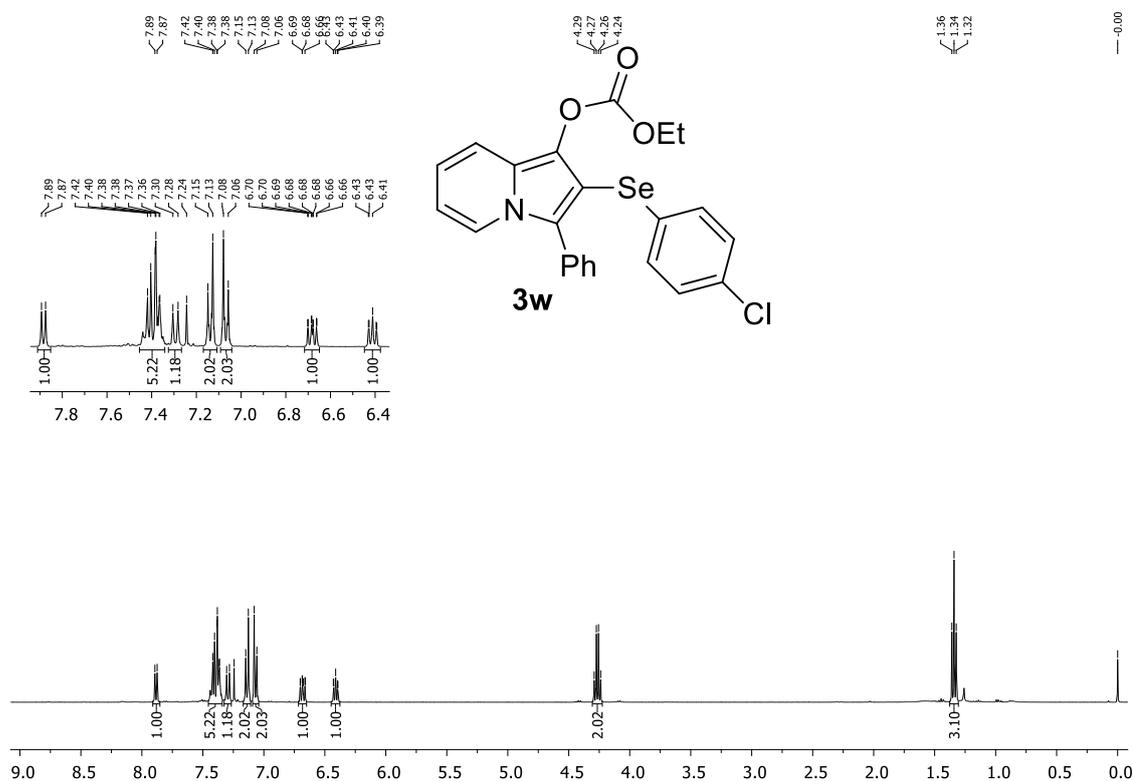
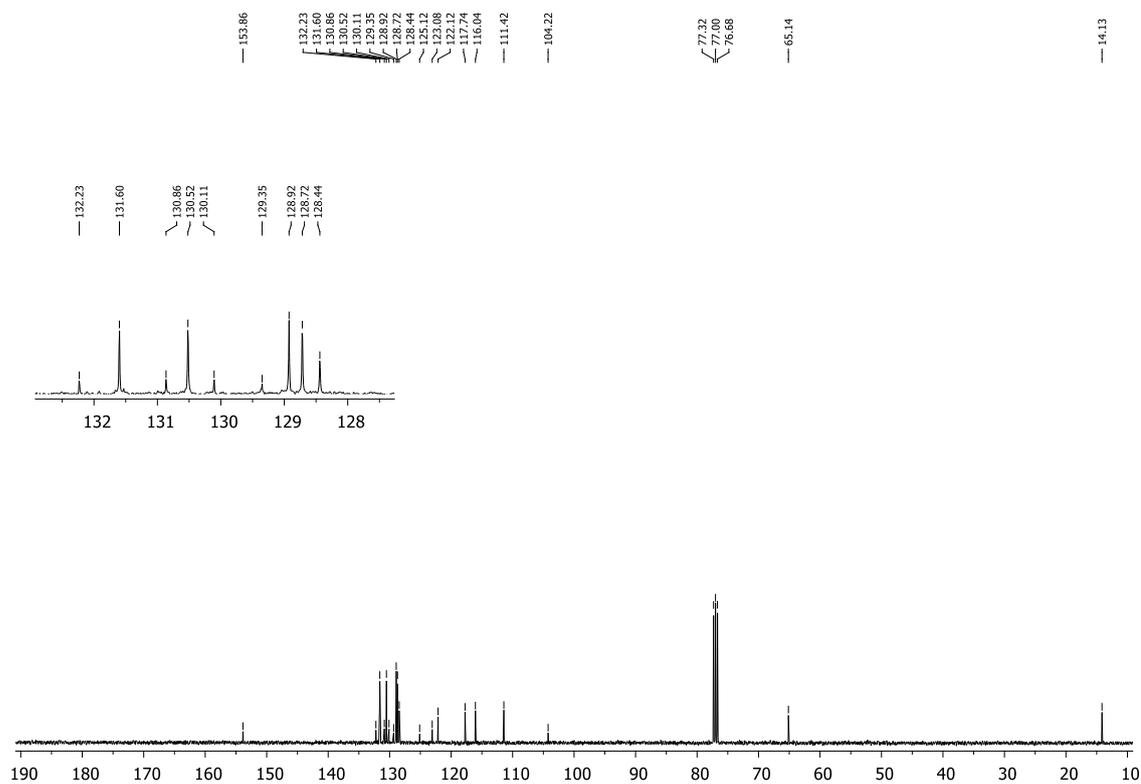
Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do composto **3w** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 56 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3w** em CDCl_3 a 100 MHz

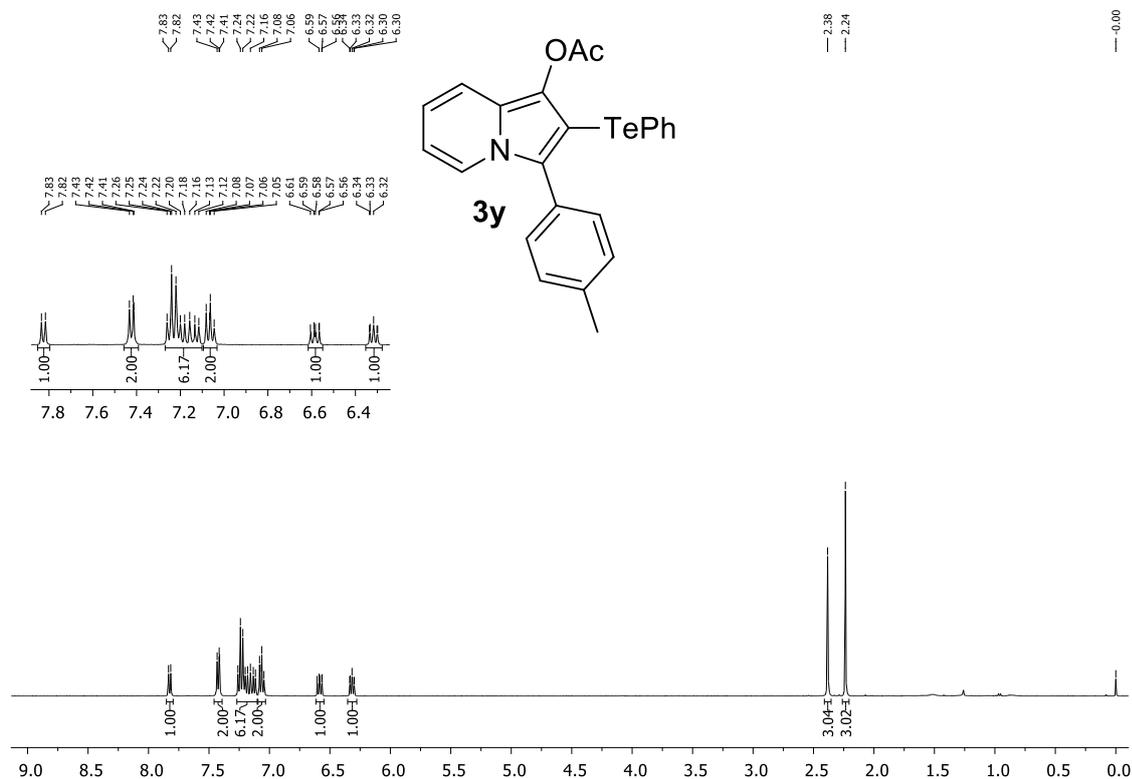
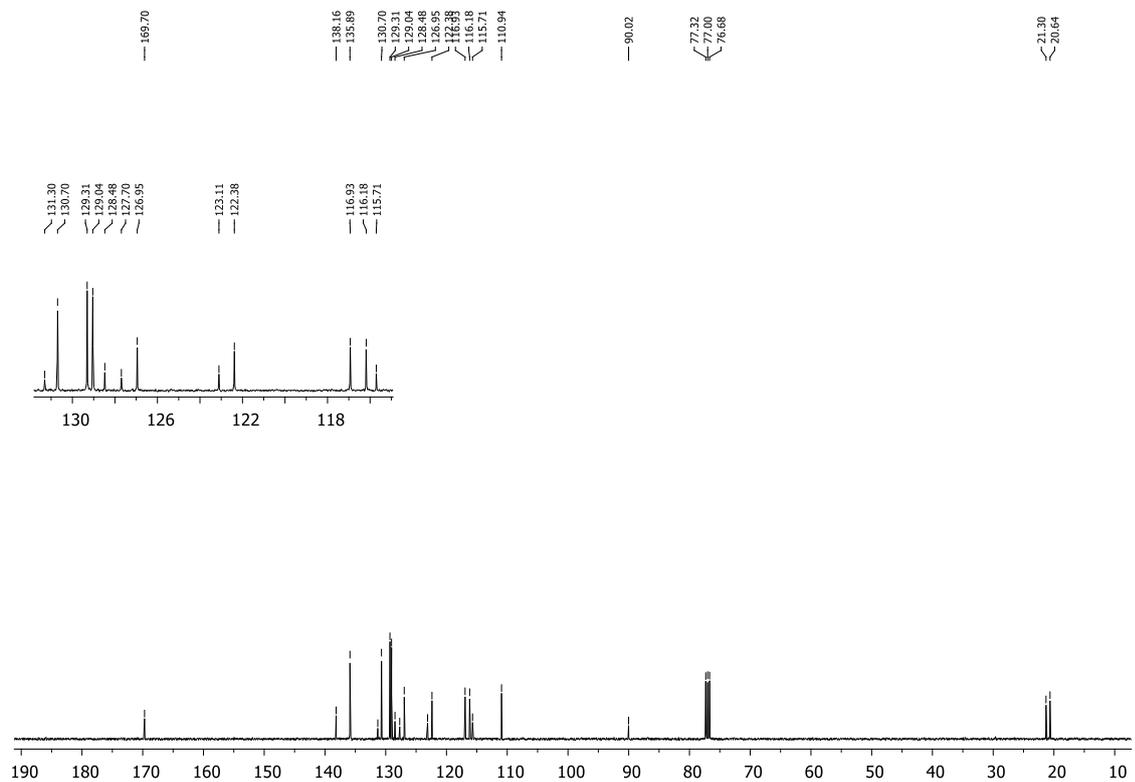
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do composto **3y** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3y** em CDCl_3 a 100 MHz

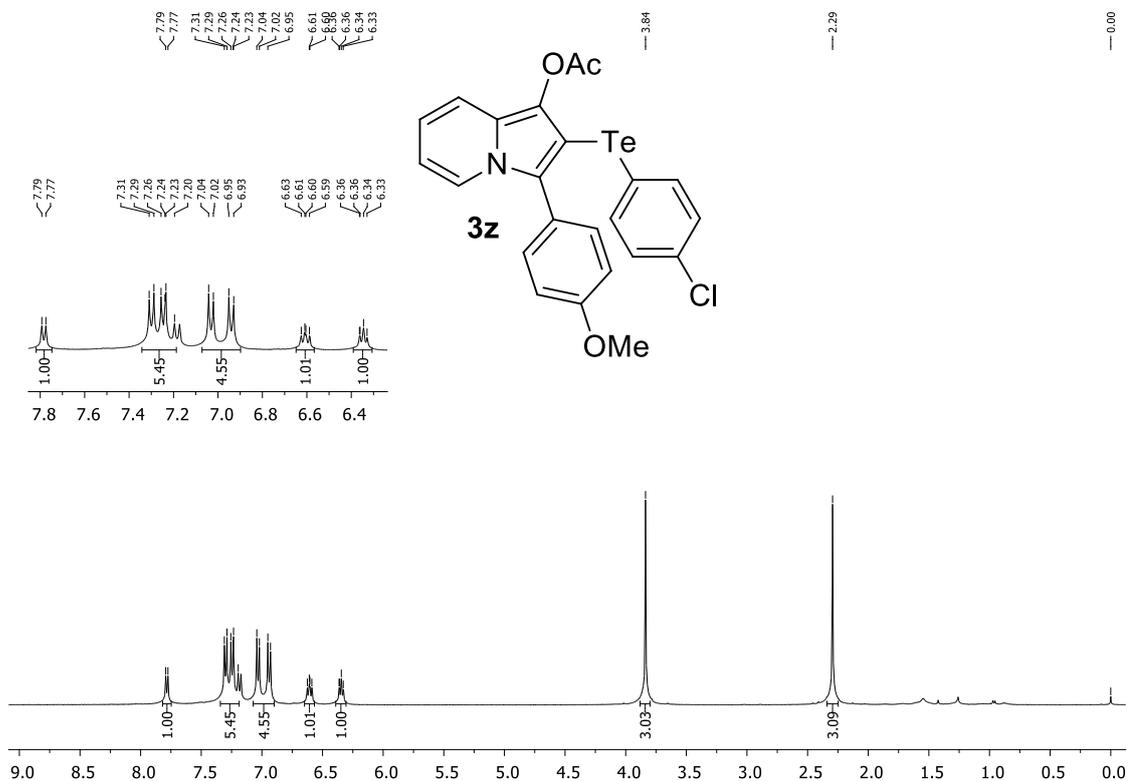
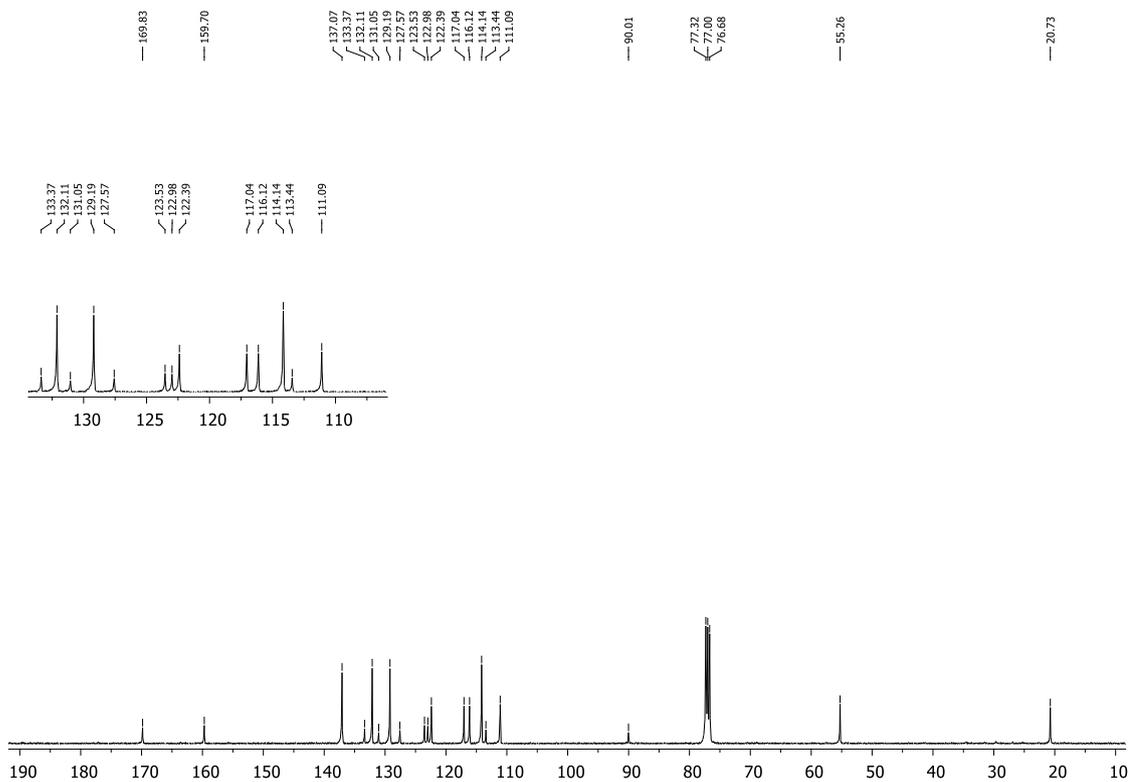
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H do composto **3z** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3z** em CDCl_3 a 100 MHz

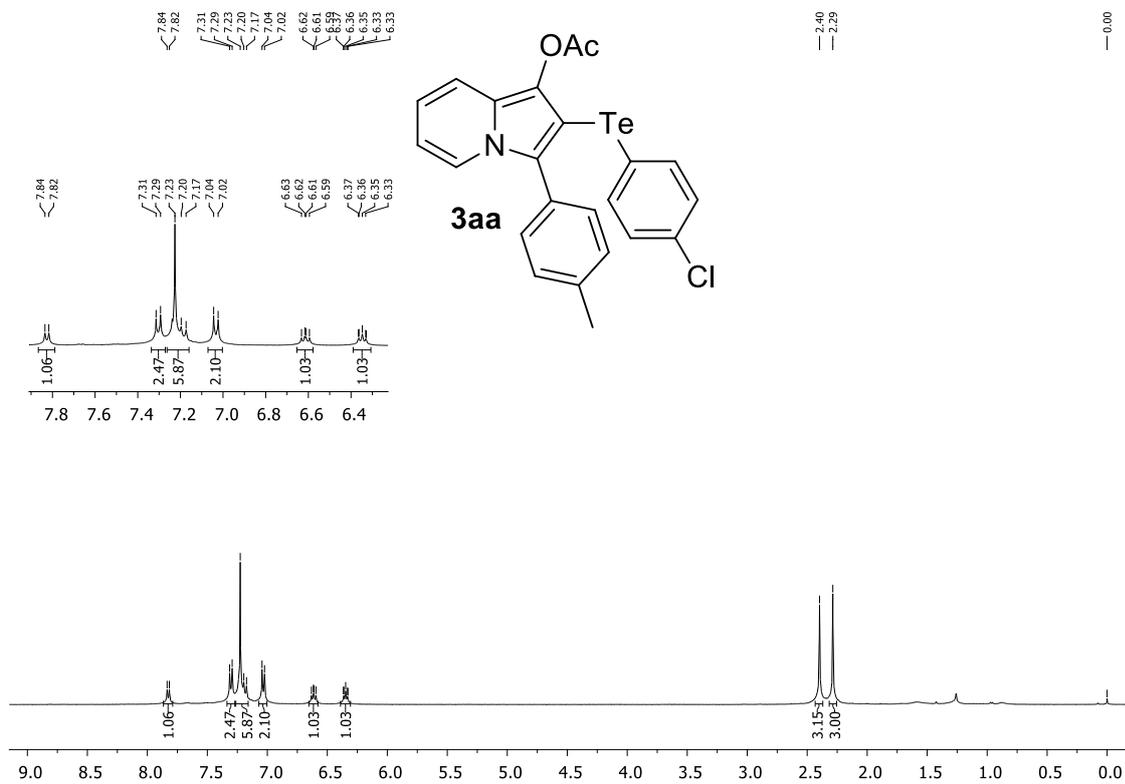
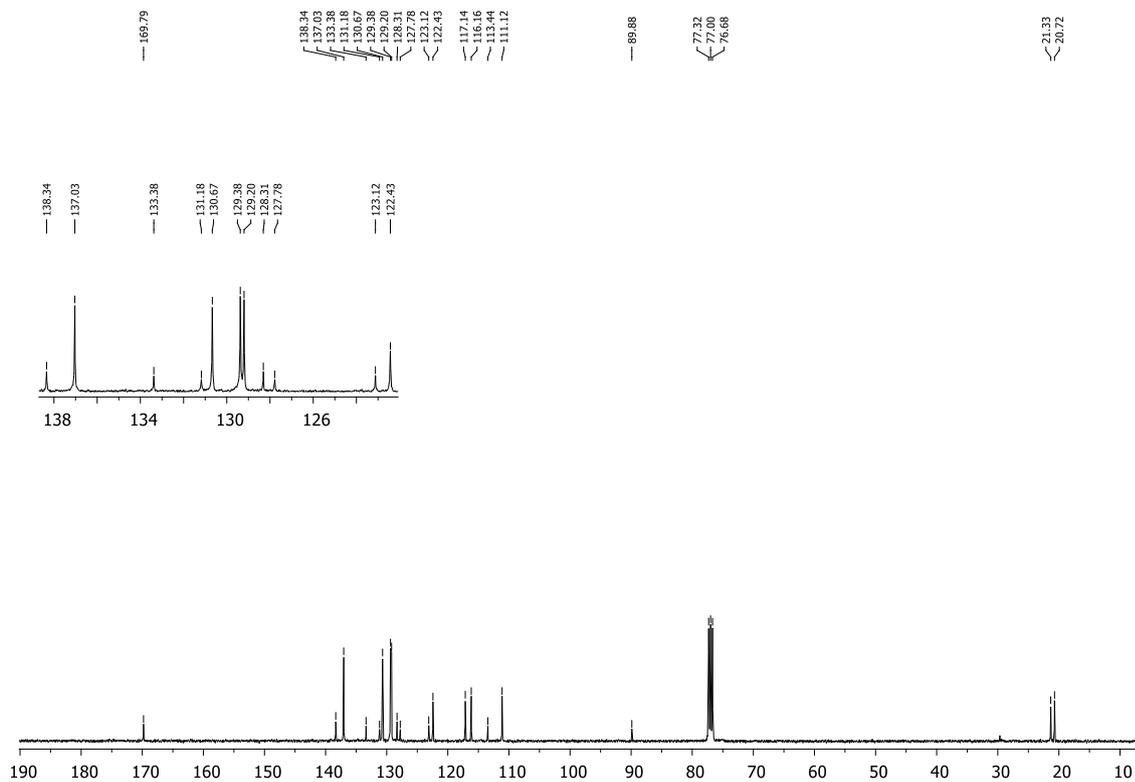
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto **3aa** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3aa** em CDCl_3 a 100 MHz

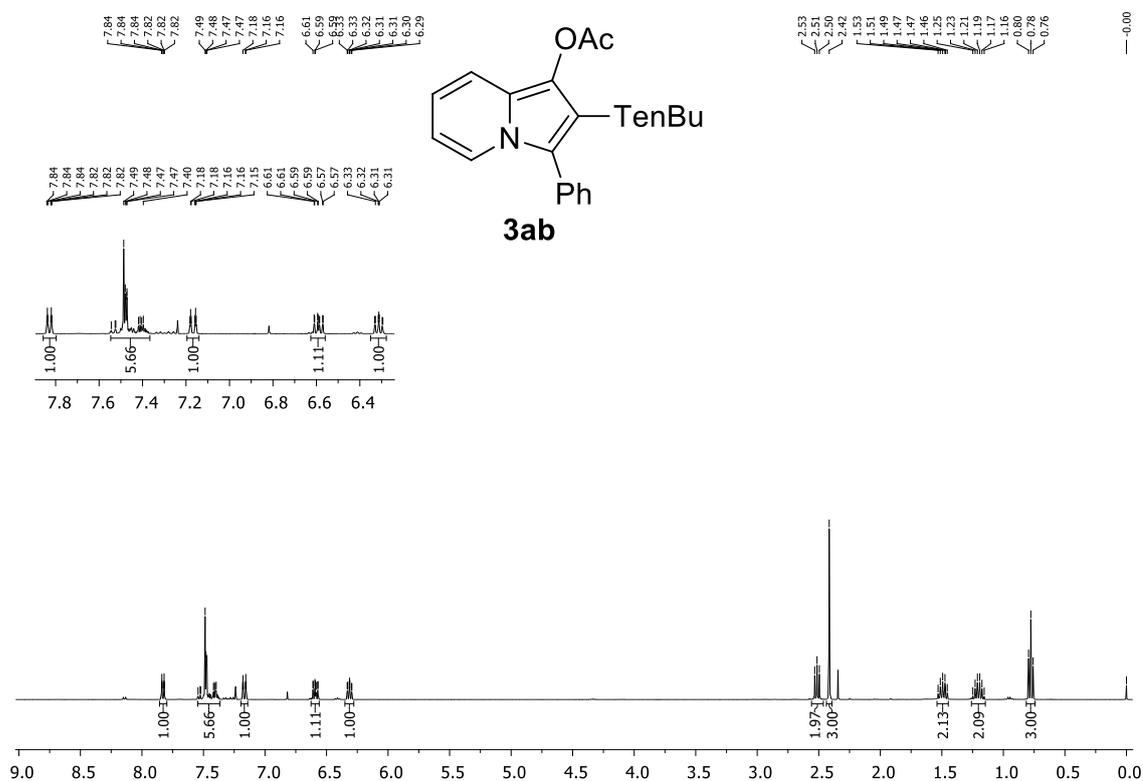
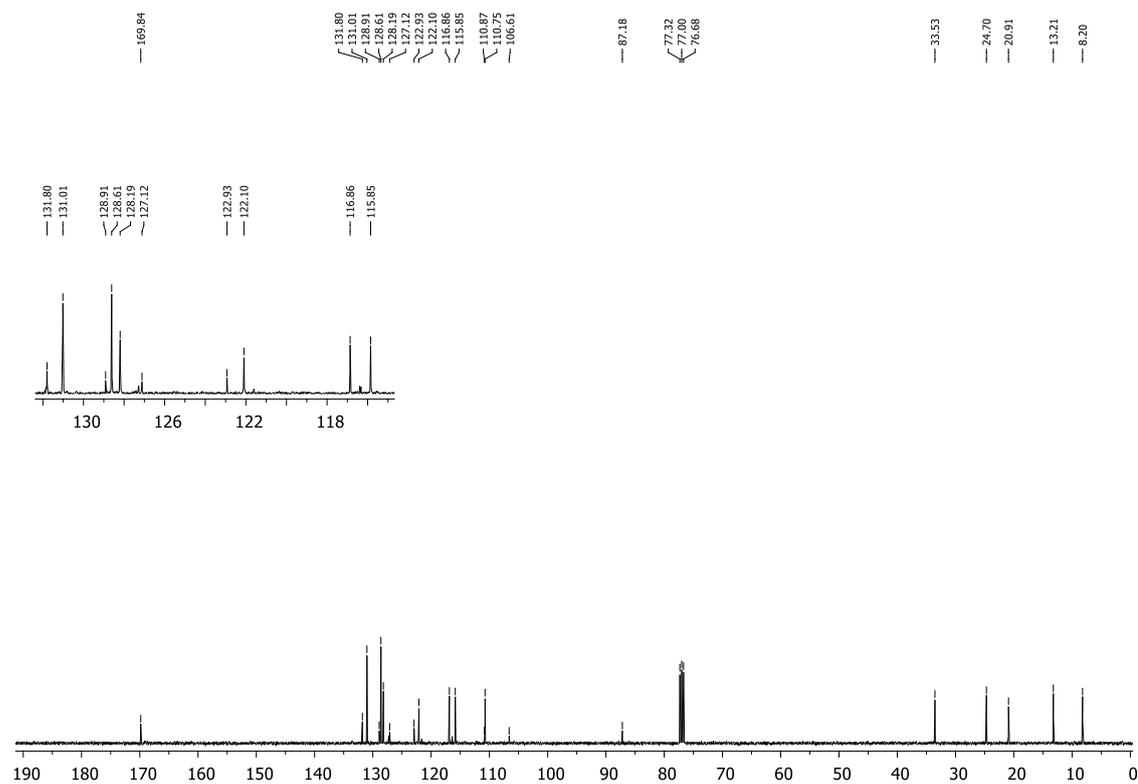
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto **3ab** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ab** em CDCl_3 a 100 MHz

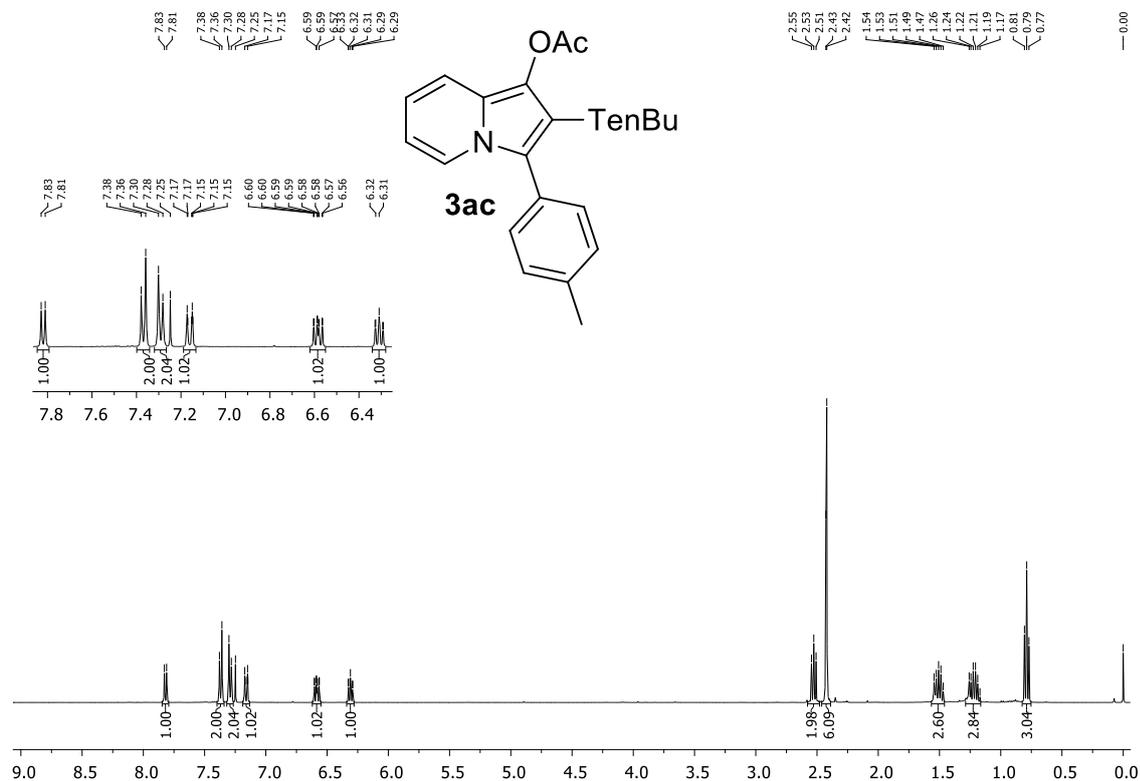
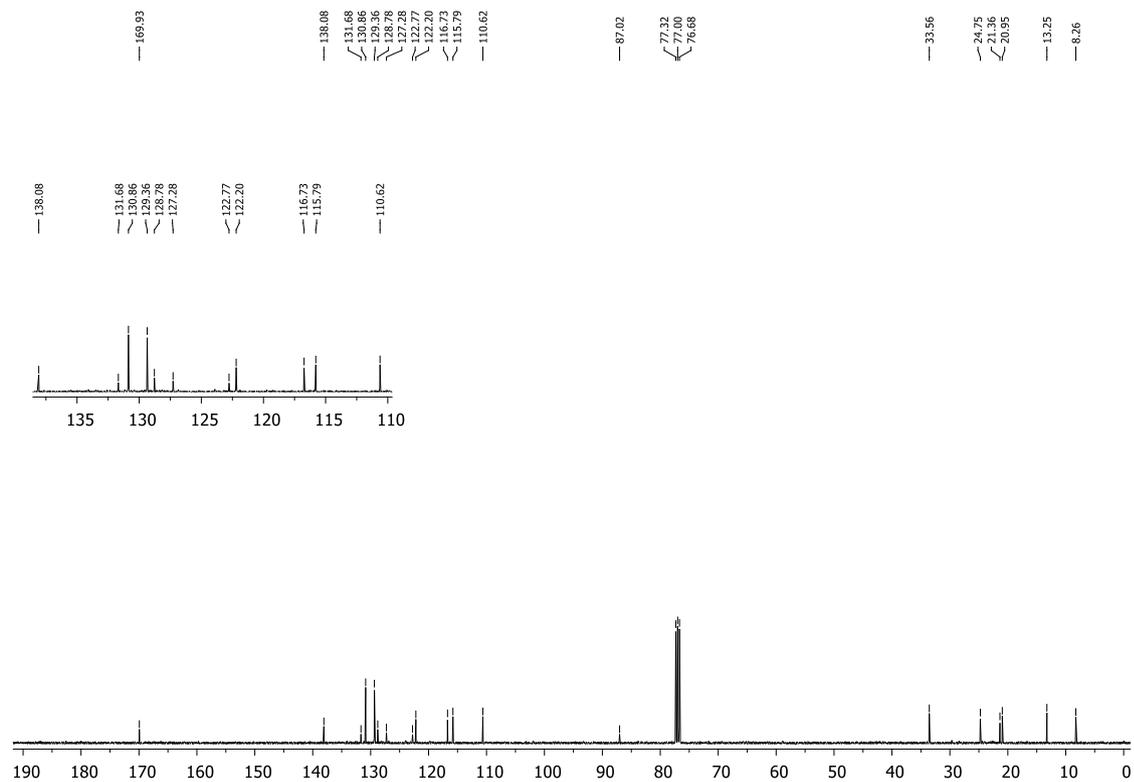
Figura 65 - Espectro de RMN ^1H do composto **3ac** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ac** em CDCl_3 a 100 MHz

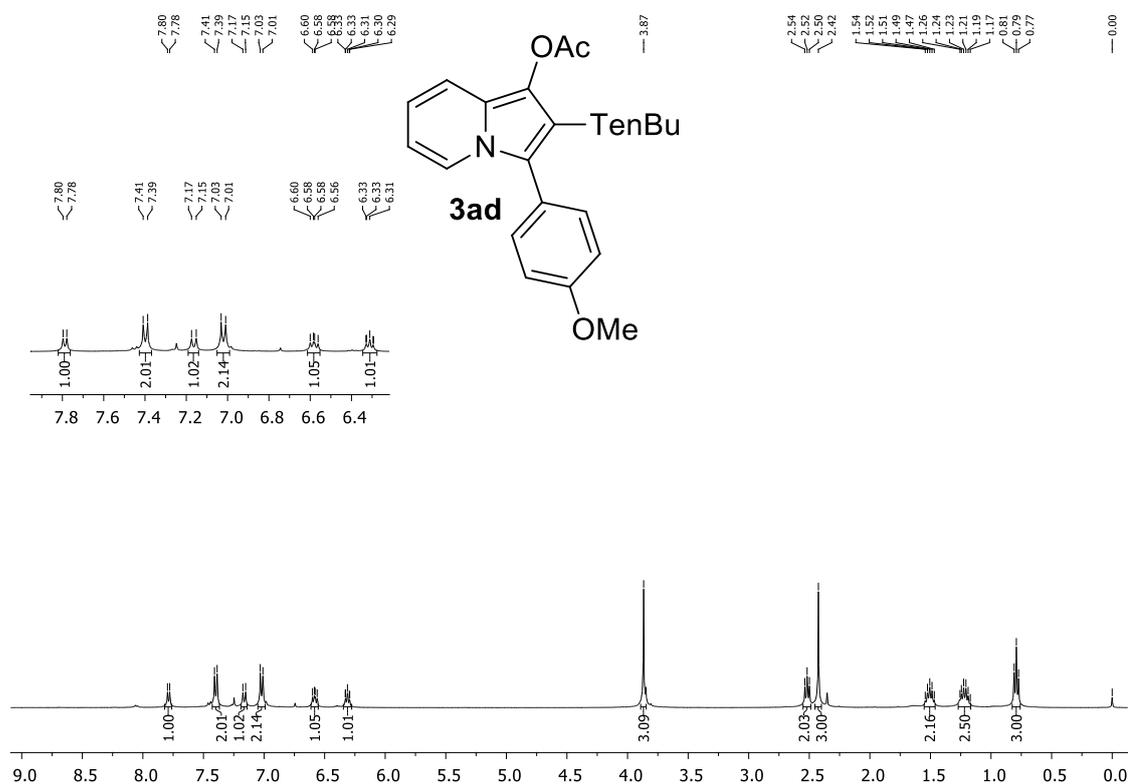
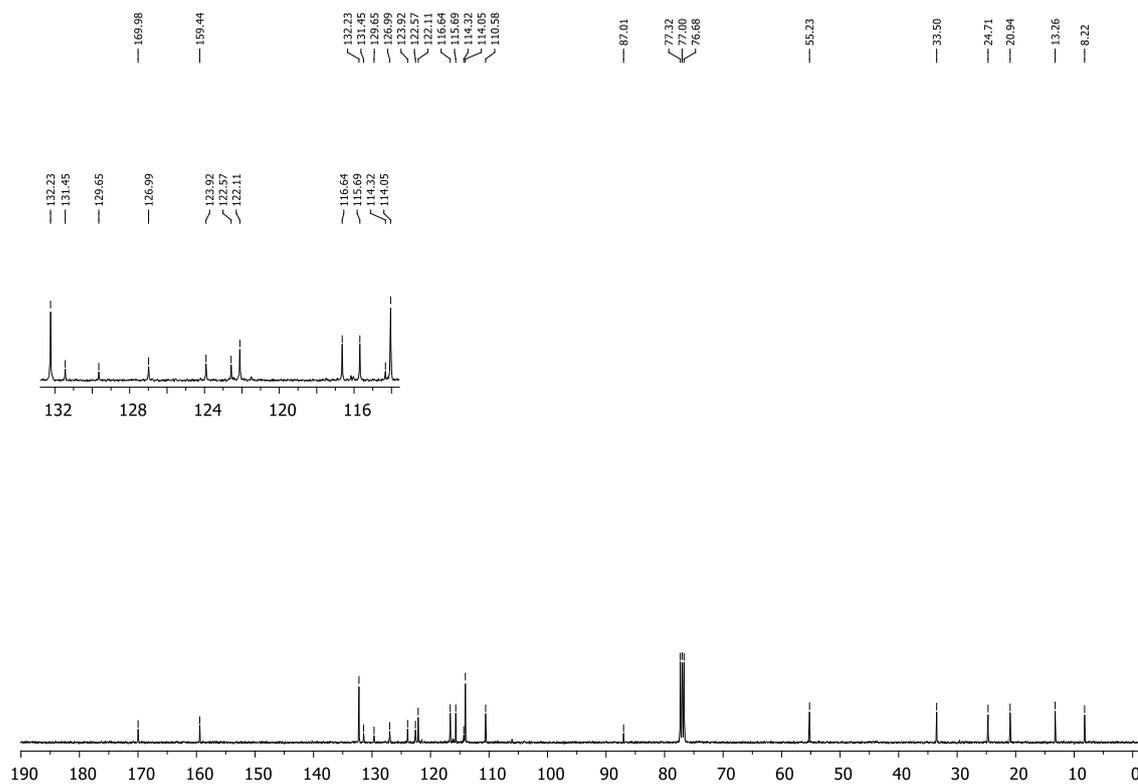
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H do composto **3ad** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 68 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3ad** em CDCl_3 a 100 MHz

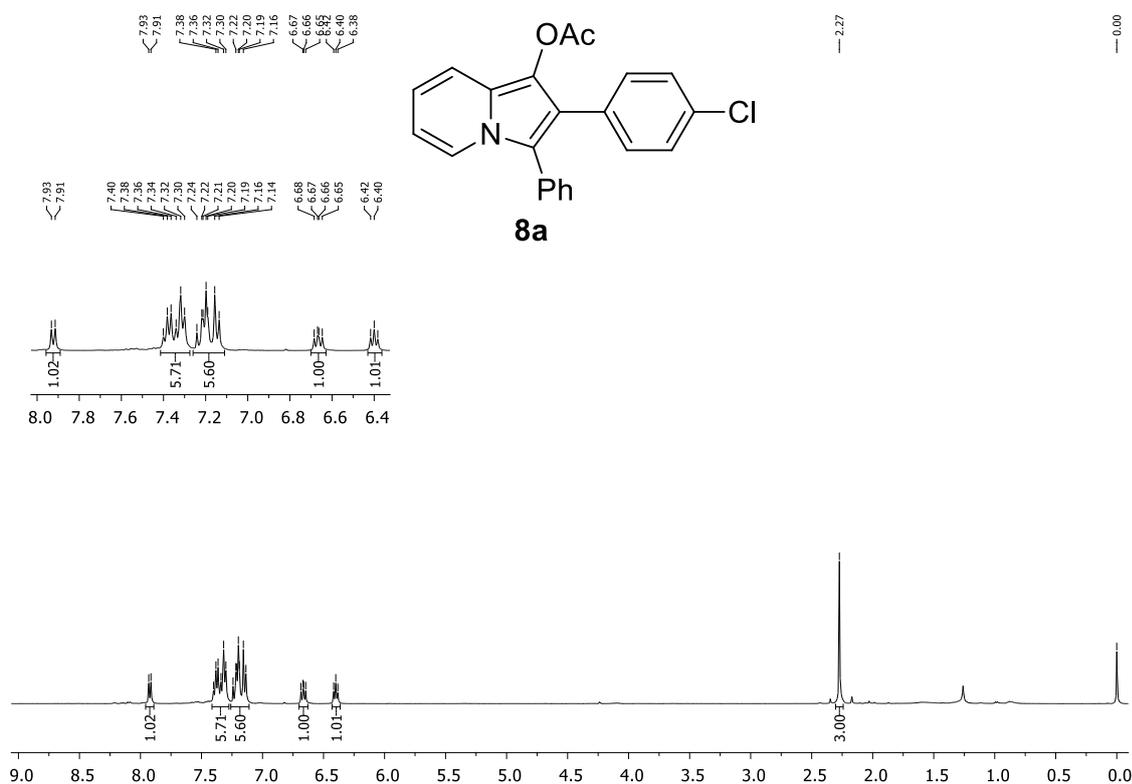
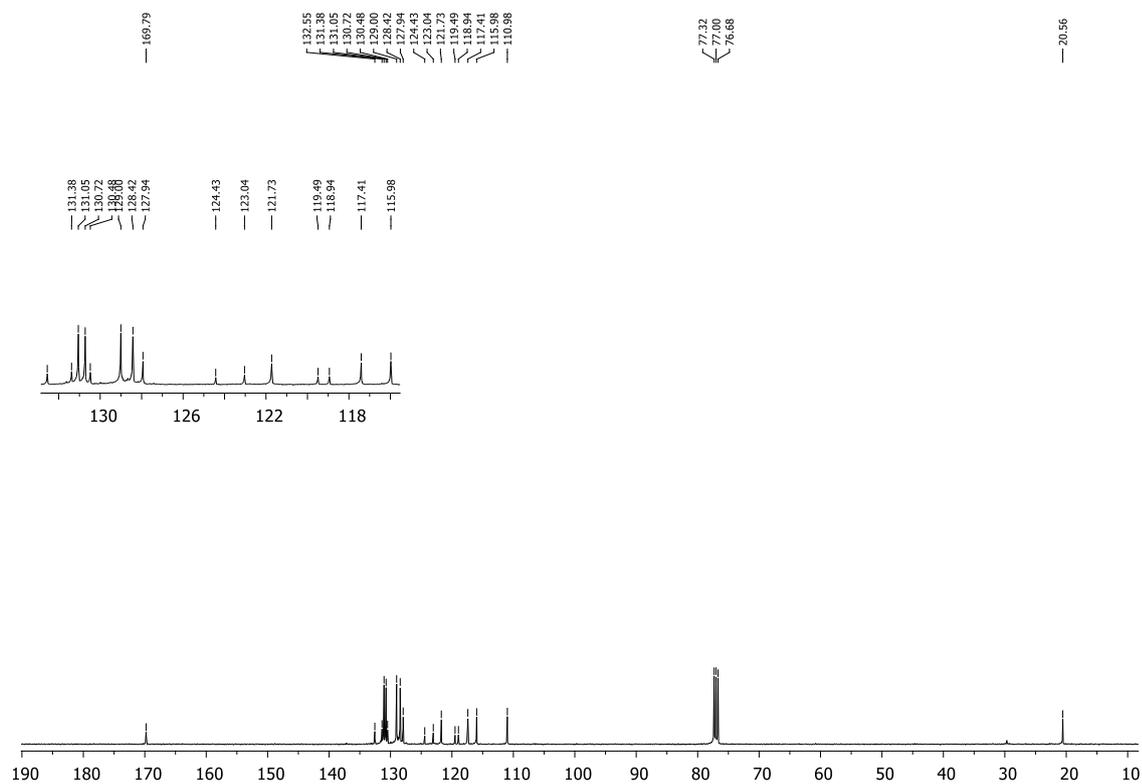
Figura 69 - Espectro de RMN ^1H do composto **8a** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 70 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** em CDCl_3 a 100 MHz

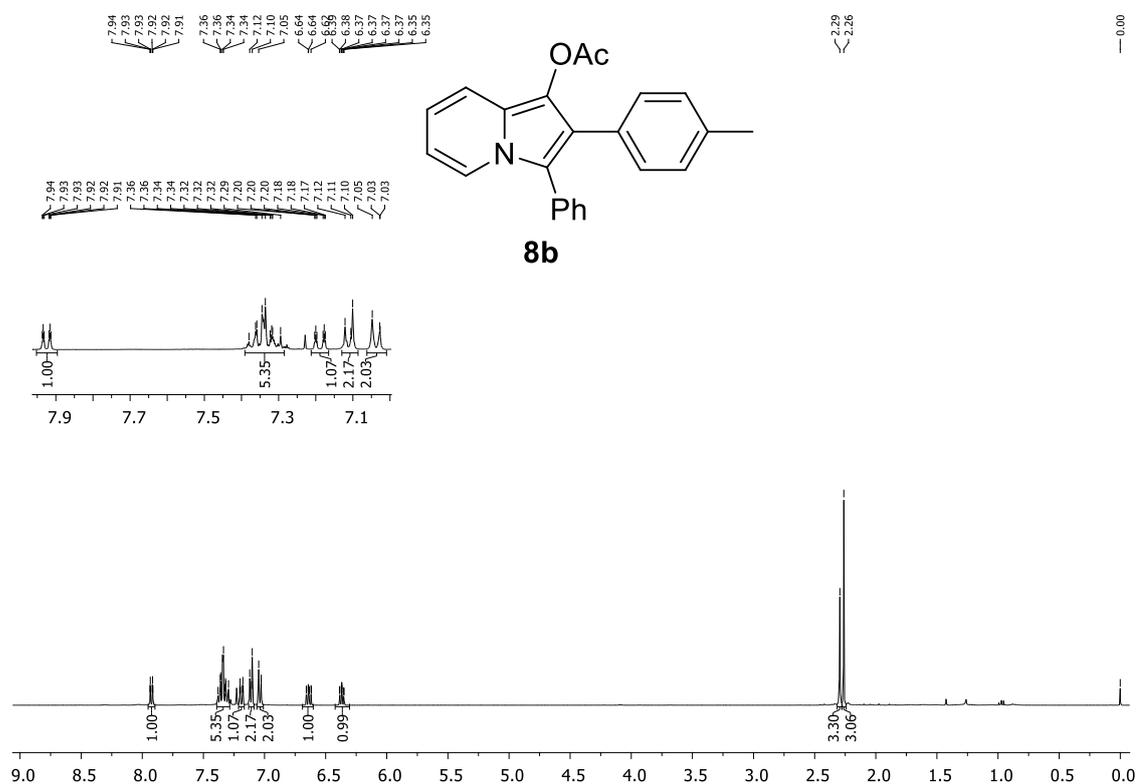
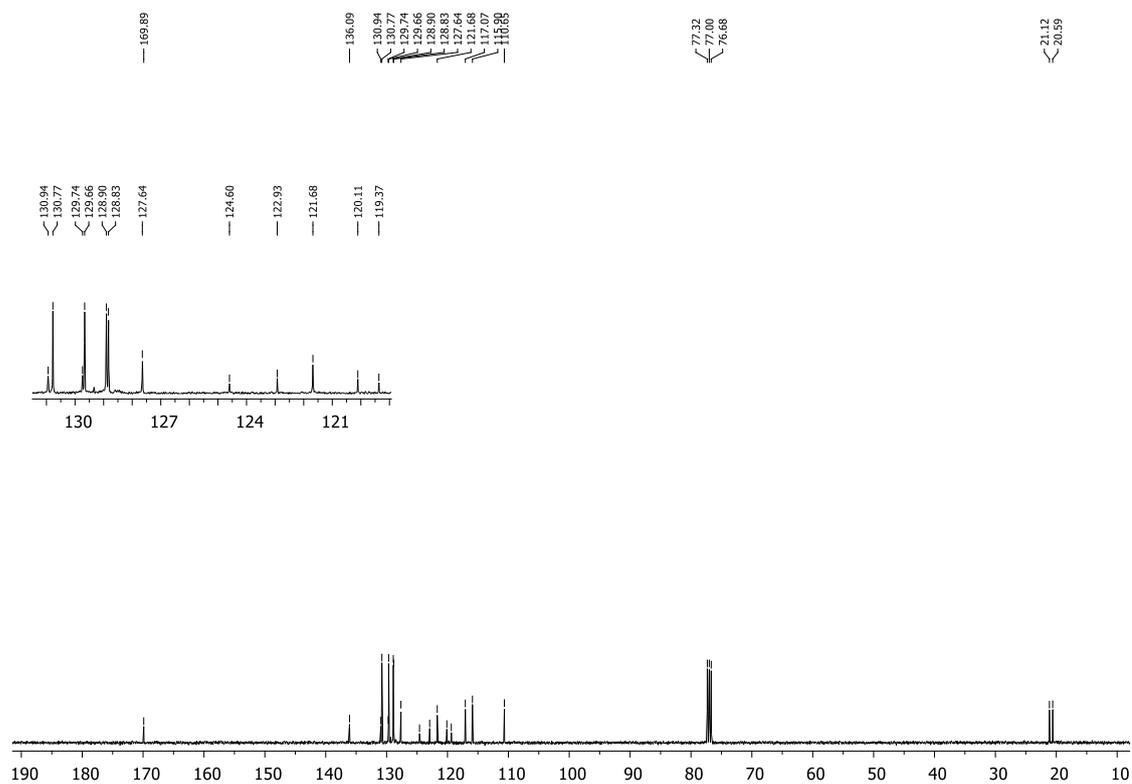
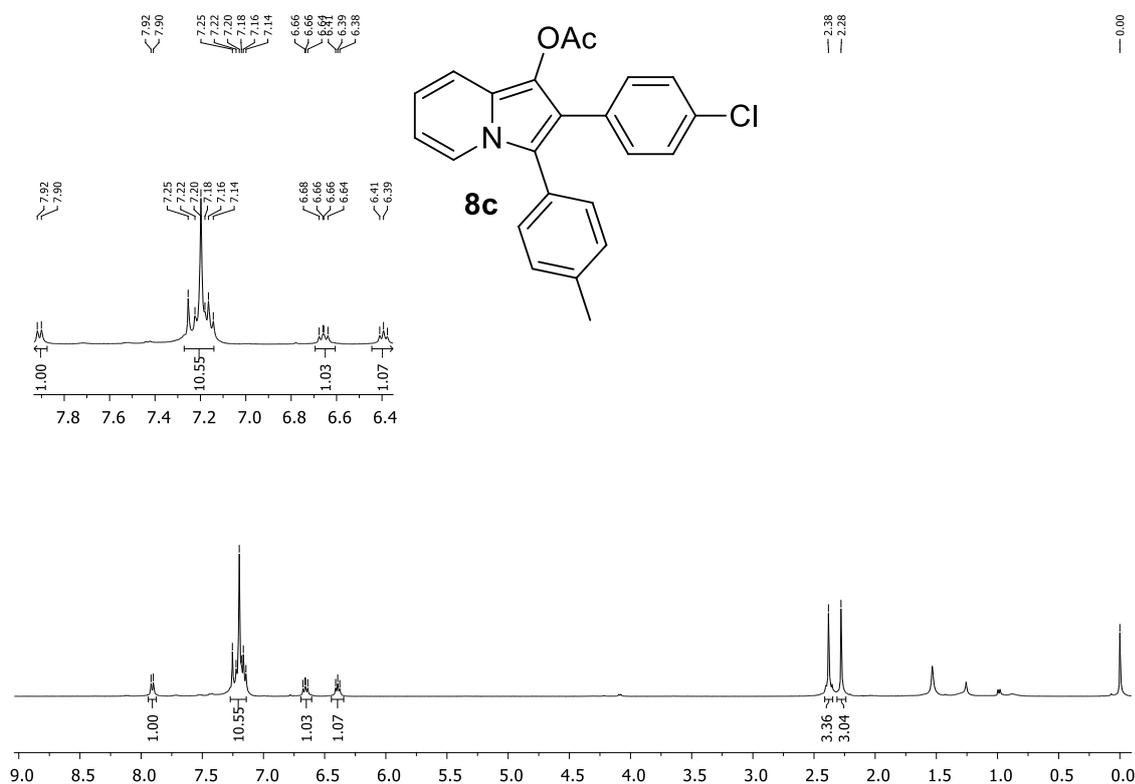
Figura 71 - Espectro de RMN ^1H do composto **8b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 72 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 73 - Espectro de RMN ^1H do composto **8c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 74 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **8c** em CDCl_3 a 100 MHz