

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

RENAN PIOVESAN PISTOIA

**CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE (Z)-  
CALCOGENOENINOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE  
CALCOGENOFENOS E (Z)-CALCOGENETOS VINÍLICOS**

Santa Maria, RS, Brasil  
2019



**RENAN PIOVESAN PISTOIA**

**CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE (Z)-  
CALCOGENOENINOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE CALCOGENOFENOS E  
(Z)-CALCOGENETOS VINILICOS**

**RENAN PIOVESAN PISTOIA**

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS,  
2019

Pistoia, Renan Piovesan  
CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE (Z)  
CALCOGENOENINOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE CALCOGENOFENOS  
E (Z)-CALCOGENETOS VINÍLICOS / Renan Piovesan Pistoia.-  
2019.  
191 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Rogerio Zeni  
Coorientadora: Cristina Wayne Nogueira  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2019

1. Heterociclos 2. Calcogenofenos 3. Ciclização  
eletrofilica 4. (Z)-calcogenetos vinílicos. I. Zeni,  
Gilson Rogerio II. Nogueira , Cristina Wayne III. Título.

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

A comissão examinadora, abaixo assinada aprova a tese

**CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE (Z)-  
CALCOGENOENINOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE CALCOGENOFENOS E  
(Z)-CALCOGENETOS VINILICOS**

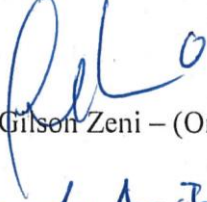
elaborada por


RENAN PIOVESAN PISTOIA

Como requisito parcial para a obtenção do grau de

DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

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

  
Prof. Dr. Bernardo Almeida Iglesias – (UFSM)

  
Prof. Dr. Marcelo de Godoi – (FURG)

  
Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues – (UFSM)

  
Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos (IFSul, Pelotas)

Santa Maria, 22 de fevereiro de 2019.



*Aos meus pais,  
que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la,  
que sempre se doaram por inteiro para que eu pudesse realizar os meus sonhos,  
por isso, dedico esse trabalho a você.*





*Ao Prof. Gilson Zeni (GZ),  
meus mais sinceros agradecimentos pela orientação  
durante estes 8.5 anos de caminhada desde a iniciação científica,  
pelas oportunidades, amizade e parceria, pela dedicação e exemplo. Fica aqui expresso a  
minha enorme gratidão pelos conhecimentos transmitidos ao longo desses anos  
como pesquisador e orientador.*



*À Prof<sup>a</sup>. Cristina Nogueira (CW), meus agradecimentos  
pelos conhecimentos transmitidos, colaboração, apoio,  
amizade e conselhos durante todos estes anos. Obrigado por tudo. Pelo exemplo de  
compromisso, paciência, generosidade, humildade, respeito, honestidade e  
RESILÊNCIA.*



## AGRADECIMENTOS

Aos antigos: *Daniela, Benhur, Ricardo Schumacher, Adriane, Alisson, Juliano. André, Anderson, Zé Neto, Rafaela, Tamíris, João.* Aos atuais: *Filipe, Kamila, Tales, Thaís, Roberto, Ana Maria, Adriano, Guilherme Leonel, Guilherme (Feijão), Matheus, Pedro, colegas, amigos e irmãos de laboratório, deixo aqui, meu muito obrigado pela amizade, paciência, parceria, conversa e apoio em todos os momentos. Conviver ao longo desses anos, foram momentos memoráveis de muito trabalho e também, muitas risadas, brincadeiras e cervejadas. É muito bom trabalhar com vocês!*

*Ao Juliano Alex Roehrs um agradecimento mais que especial pela parceria e ensinamentos desde a minha iniciação científica.*

*Aos meus irmãos (Rafael e Robson) e demais familiares, amigos que com certeza sempre me apoiaram nessa longa caminhada.*

*Aos colegas do laboratório da Prof. Cristina, pela amizade, companheirismo, cervejadas, colaborações e convivência diária como “vizinhos de porta”.*

*Aos amigos do Laboratório do Prof. Braga, Oscar e Luciano, antigos e novos, pela amizade e companheirismo. Aos Colegas e ex-colegas dos laboratórios dos professores Cláudio e João Batista, pela amizade e convivência.*

*Aos amigos do Lab RMN por todo o ensinamento e amizade.*

*Aos docentes do curso de Graduação e Pós-graduação em Química da UFSM pelos ensinamentos.*

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

*Aos professores: Bernardo Almeida Iglesias, Marcelo de Godoi, Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues e Patrick Teixeira Campos por participarem da banca de avaliação desta tese de doutorado.*

*Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.*



*“A imaginação é mais importante que a ciência, porque a ciência é limitada, ao passo que a imaginação abrange o mundo inteiro”.*

*(Albert Einstein)*





## RESUMO

### CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE (Z)-CALCOGENOENINOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE CALCOGENOFENOS E (Z)-CALCOGENETOS VINÍLICOS

Autor: Renan Piovesan Pistoia

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

No presente trabalho desenvolveu-se a síntese eficiente de uma série de heterociclos através da ciclização eletrofílica intramolecular de (Z)-calcogeneninos **1**, para a síntese de calcogenofenos **2**, mediada por espécies de I<sub>2</sub> e/ou RSeBr. Primeiramente, relatamos a síntese de uma série de (Z)-calcogeneninos **1**, via reação de hidroselenação, sendo estes, posteriormente ciclizados com I<sub>2</sub> e/ou RSeBr em diclorometano como solvente e à temperatura ambiente. A síntese desses produtos se deu de maneira eficiente em rendimentos que variaram de 28% a 87%. Os produtos sintetizados foram ainda submetidos a reações de acoplamento do tipo, sonogashira e suzuki, demonstrando a versatilidade dos calcogenofenos na síntese de produtos diferentes altamente funcionalizados em rendimentos de 48%-68% e 63%.

Subsequentemente, foi possível a síntese de diferentes (Z)-calcogenetos vinílicos quimio, estéreo e regioseletivos, a partir da reação de substituição nucleofílica promovida por Na<sub>2</sub>X na presença de haletos orgânicos e alquino terminal. Através deste protocolo foi possível sintetizar, de maneira satisfatória (34% a 80% de rendimento), uma série de (Z)-calcogenetos vinílicos utilizando condições de hidroselenação gerado *in-situ*. Afim de demonstrar a versatilidade dos produtos sintetizados além aumentar sua complexidade estrutural, utilizou-se os (Z)-selenetos vinílicos frente a reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki, Kumada e Negishi.

**Palavras-chaves:** heterociclos, calcogenofenos, eletrofílica, (Z)-calcogenetos vinílicos.



## ABSTRACT

### **ELECTROPHILIC CYCLIZATION INTRAMOLECULAR OF (Z)- CHALCOGENOENYNES: SYNTHESIS AND REACTIVITY OF CHALCOGENOPHENES AND (Z)-VINYL CHALCONIDES**

Author: Renan Piovesan Pistoia

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

In the present thesis, efficient methods were developed to the synthesis of a series of heterocycles by electrophilic cyclization of (Z)-chalcogenoenynes **1**, and chalcogenophenes **2**, mediated by species of I<sub>2</sub> and/or RSeBr. The first step of this thesis was the synthesis of a series (Z)-chalcogenoenynes **1**, via the hydroselenation reaction, and the subsequent cyclization with I<sub>2</sub> and/or RSeBr in dichloromethane as solvent and at room temperature. The reaction provided the products in high yields ranging from 28 to 87%. The synthesized products were subjected to coupling type reactions, such as Sonogashira and Suzuki, demonstrating the versatility of chalcogenophenes in the synthesis of different products highly functionalized in yields of 48-68% and 63%. Subsequently, it was possible to synthesize different chemo, stereo and regioselective (Z)-vinyl chalcogenides, from the nucleophilic substitution reaction promoted by Na<sub>2</sub>X in the presence of organic halides and terminal alkynes. Through this protocol, it was possible to synthesize, in a satisfactory way (34 to 80% yields), a series of (Z)-vinyl chalcogenides using *in situ* generated hydroselenation conditions. In order to demonstrate the versatility of the synthesized products in addition to increasing their complexity structure, (Z)-vinyl chalcogenides were used in cross-coupling reactions, such as Suzuki, Kumada and Negishi.

**Keywords:** heterocycles, chalcogenophenes, electrophilic, (Z)-Vinyl chalcogenides.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos das condições de ciclização para a síntese de 3-iodoselenofeno <b>2a</b> .....	57
Tabela 2 – Síntese de 3-iodoselenofenos <b>2</b> via reação de ciclização eletrofílica.....	60
Tabela 3 – Síntese de 3-organoselenofenos <b>65<sup>a</sup></b> .....	64
Tabela 4 – Estudo das condições de hidroselenação para a síntese de (Z)-benzil(stiril)selano <b>5</b> .....	71
Tabela 5 – Síntese de (Z)-Seleneto vinílico <b>5</b> via reação de hidroselenação. ....	73
Tabela 6 – Síntese de selenocromenona <b>72</b> . ....	75



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fármacos mundialmente consumidos .....	33
Figura 2 – Representação estrutural de Derivados de selenofenos. ....	36
Figura 3 – Síntese dos (Z)-seleneninos. ....	56
Figura 4 – Ortep da estrutura do composto <b>2c</b> . ....	80
Figura 5 – Ortep da estrutura do composto <b>2d</b> . ....	80
Figura 6 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2k</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	81
Figura 7 – Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2k</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	82
Figura 8 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2k</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	83
Figura 9 – Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2k</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz. ....	84
Figura 10 – Experimento DEPT 135 do composto <b>2k</b> . ....	85
Figura 11 – Experimento HMQC do composto <b>2k</b> . ....	86
Figura 12 – Expansão do experimento HMQC do composto <b>2k</b> .....	86
Figura 13 – Experimento HMBC do composto <b>2k</b> . ....	87
Figura 14 – Expansão do experimento HMBC do composto <b>2k</b> .....	87
Figura 15 – Expansão do experimento HMBC do composto <b>2k</b> .....	88
Figura 16 – Expansão do experimento HMBC do composto <b>2k</b> .....	89
Figura 17 – Expansão do experimento COSY do composto <b>2k</b> .....	90
Figura 18 – Expansão do HMQC do composto <b>2k</b> . ....	91
Figura 19 – Expansão do experimento HMBC do composto <b>2k</b> .....	92
Figura 20 – Expansão do experimento HMBC do composto <b>2k</b> .....	93
Figura 21 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	94
Figura 22 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	95
Figura 23 – Experimento HMQC do composto <b>5e</b> .....	96
Figura 24 – Experimento HMBC do composto <b>5e</b> .....	96
Figura 25 – Expansão do HMBC do composto <b>5e</b> .....	97
Figura 26 – Expansão HMQC do composto <b>5e</b> .....	98
Figura 27 – Expansão do HMBC do composto <b>5e</b> . ....	99
Figura 28 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	130
Figura 29 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	130
Figura 30 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	131
Figura 31 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	131

Figura 32 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	132
Figura 33 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	132
Figura 34 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	133
Figura 35 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	133
Figura 36 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	134
Figura 37 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.z.....	134
Figura 38 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	135
Figura 39 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	135
Figura 40 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	136
Figura 41 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	136
Figura 42 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.. ....	137
Figura 43– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	137
Figura 44– Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	138
Figura 45 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	138
Figura 46 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	139
Figura 47 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	139
Figura 48 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	140
Figura 49 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	140
Figura 50 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.. ....	141
Figura 51 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	141
Figura 52 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	142
Figura 53 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	142
Figura 54 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.. ....	143
Figura 55 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	143
Figura 56 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	144
Figura 57 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	144
Figura 58 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	145
Figura 59 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	145
Figura 60 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>65a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.. ....	146
Figura 61 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>65a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	146
Figura 62 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>65b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	147
Figura 63 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>65b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	147
Figura 64 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>65c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	148
Figura 65 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>65c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	148



Figura 66 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>65d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	149
Figura 67 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>65d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	149
Figura 68 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>66</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	150
Figura 69 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>66</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	150
Figura 70 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>67a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	151
Figura 71 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>67a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	151
Figura 72 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>67b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	152
Figura 73 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>67b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	152
Figura 74 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>68</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	153
Figura 75 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>68</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	153
Figura 76 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	154
Figura 77 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	154
Figura 78 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	155
Figura 79 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	155
Figura 80 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	156
Figura 81 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	156
Figura 82 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	157
Figura 83 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	157
Figura 84 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	158
Figura 85 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	158
Figura 86 – Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>5e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 77 MHz.....	159
Figura 87 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	160
Figura 88 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	160
Figura 89 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	161
Figura 90 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	161
Figura 91 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	162
Figura 92 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	162
Figura 93 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	163
Figura 94 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	163
Figura 95 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	164
Figura 96 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	164
Figura 97 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	165
Figura 98 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	165
Figura 99 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	166

Figura 100 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5l</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	166
Figura 101 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5o</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	167
Figura 102 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5o</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	167
Figura 103 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5p</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	168
Figura 104 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5p</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	168
Figura 105 – Espectro de RMN <sup>77</sup> Se do composto <b>5p</b> em CDCl <sub>3</sub> a 77 MHz .....	169
Figura 106 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5q</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	170
Figura 107 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5q</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	170
Figura 108 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5r</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	171
Figura 109 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5r</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	171
Figura 110 – Espectro de RMN <sup>77</sup> Se do composto <b>5s</b> em CDCl <sub>3</sub> a 77 MHz .....	172
Figura 111 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5s</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	172
Figura 112 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5t</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	173
Figura 113 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5t</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	173
Figura 114 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5u</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	174
Figura 115 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5u</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	174
Figura 116 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>5v</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	175
Figura 117 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>5v</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	175
Figura 118 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>72a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	176
Figura 119 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>72a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	176
Figura 120 – Espectro de RMN <sup>77</sup> Se do composto <b>72a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 77 MHz .....	177
Figura 121 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>72b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	178
Figura 122 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>72b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	178
Figura 123 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>72c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	179
Figura 124 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>72c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	179
Figura 125 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>72d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	180
Figura 126 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>72d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	180
Figura 127 – Espectro de RMN <sup>77</sup> Se do composto <b>72b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 77 MHz .....	181
Figura 128 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>72e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	182
Figura 129 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>72e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	182
Figura 130 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>72f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	183
Figura 131 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>72f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	183
Figura 132 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>73</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	184
Figura 133 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>73</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	184

Figura 134 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>75</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	185
Figura 135 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>75</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	185
Figura 136 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>74</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	186
Figura 137 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>74e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	186



## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**Ac** – Acetila

**Acac** – Acetilacetona

**Ar** – Arila

**Bu** – Butila

**CH<sub>3</sub>CN** – Acetonitrila

**CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>** – Nitrometano

**DCE** – Dicloroetano

**DCM** – Diclorometano

**DMF** – *N,N*-dimetilformamida

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**Et** – Etil

**Me** – Metil

**Ph** – Fenil

**RMN <sup>13</sup>C** – Ressonância magnética nuclear de carbono treze

**RMN <sup>1</sup>H** – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

**t.a.** – Temperatura ambiente

**TEA** – Trietanolamina

**THF** – Tetrahidrofurano

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



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	33
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	39
2.1 Reações de ciclização eletrofílica .....	39
2.2 Síntese e reatividade de calcogenofenos contendo átomo de selênio .....	40
2.3 Calcogenetos Vinílicos .....	47
2.4 Reações de hidroselenação .....	47
2.5 Síntese de selenetos vinílicos com alcinos .....	48
2.6 Síntese de calcogenocromenonas e calcogenofenos utilizando selenolato de sódio 52	
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	55
3.1 Preparação dos (Z)-seleneninos <b>1</b> .....	55
3.2 Otimização das condições de reação para a síntese dos 3-iodoselenofeno <b>2a</b> ....	56
3.3 Reação de ciclização eletrofílica de (Z)-seleneninos <b>1</b> promovida por I <sub>2</sub> para a síntese de 3-iodoselenofenos <b>2</b> .....	58
3.4 Mecanismo proposto para a reação de ciclização eletrofílica com I <sub>2</sub> .....	65
3.5 Aplicação do 3-iodoselenofeno <b>2a</b> em reações de acoplamento do tipo Sonogashira e Suzuki. ....	66
3.6 Síntese estéreo e regioseletiva de (Z)-calcogeneto vinílico promovida por Na <sub>2</sub> Se a partir de haletos orgânicos e alquinos.....	68
3.7 Otimização das condições de reação na síntese estéreo e regioseletiva de (Z)- calcogeneto vinílico via reação de hidroselenação. ....	69
3.8 Reação de hidroselenação na síntese estéreo e regioseletiva de (Z)-calcogenetos vinílicos <b>5</b> .....	72
3.9 Mecanismo proposto para a síntese estéreo e regioseletiva do (Z)-calcogeneto vinílico <b>5</b> .....	77
3.10 Aplicação do (Z)-seleneto vinílico <b>5e</b> em reações de acoplamento do tipo Suzuki Kumada e Negishi.....	78
3.11 Determinações estrutural dos compostos.....	81
3.12 Determinação estrutural através de ressonância magnética dos 3-iodoselenofeno	82
3.13 Determinação estrutural através de ressonância magnética dos (Z)-selenetos vinílicos 95	
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	103
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	104
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS .....	104

5.1.1	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	104
5.1.2	Espectrometria de massas .....	104
5.1.3	Solventes e reagentes .....	104
5.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	105
5.2.1	Procedimento geral para a preparação dos (Z)-seleneninos 1.....	105
5.2.2	Procedimento geral para a preparação dos 3-iodoselenofeno <b>2a</b> .....	106
5.2.3	Procedimento geral para a preparação de 3-organoselenoil-selenofenos	112
5.2.4	Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Sonogashira catalisada por paládio/cobre do composto <b>2a</b> com alcinos terminais.....	114
5.2.5	Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Suzuki catalisada por paládio do composto <b>2a</b> com o ácido borônico. ....	116
5.2.6	Procedimento geral para a preparação dos (Z)-calcogenetos vinílicos...	116
5.2.7	Procedimento geral para a preparação dos Selenocromones .....	123
5.2.8	Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado do tipo Kumadado composto <b>5e</b> com reagente de organo magnésio .....	125
5.2.9	Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado do tipo Negishi do composto <b>5e</b> com reagente de organo zinco .....	126
5.2.10	Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki catalisada por paládio do composto <b>5e</b> com o ácido borônico .....	126
6	ESPECTROS SELECIONADOS .....	129
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	187



## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Define-se como heterociclos compostos nos quais um ou mais átomos de carbono de um carbociclo são substituídos por um heteroátomo. De maneira geral, o heteroátomo mais encontrado é o nitrogênio, seguido pelo oxigênio e, posteriormente, enxofre. Entretanto, cabe salientar que outros átomos são passíveis de formar ligações covalentes estáveis, tais como fósforo, arsênio, silício, selênio, telúrio e boro permitindo a formação de diferentes estruturas heterocíclicas.<sup>1</sup>

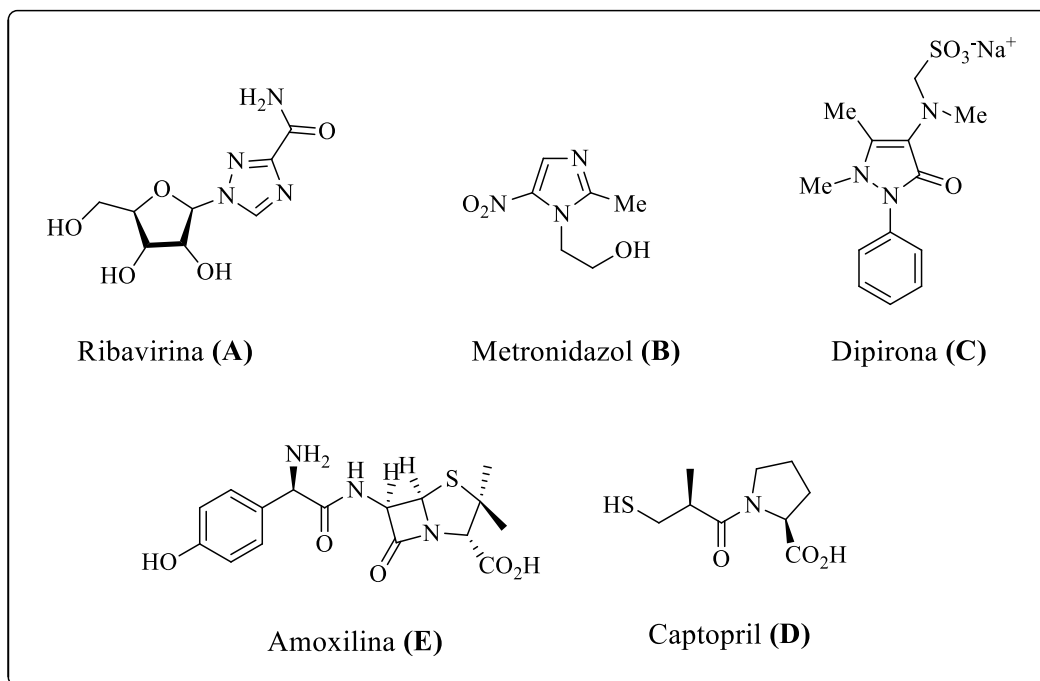
Dada a grande importância na área farmacêutica e medicinal, os compostos heterocíclicos vêm sendo intensamente estudados. Na Figura 1, encontram-se cinco exemplos de medicamentos que apresentam uma estrutura heterocíclica, além de possuírem atividade farmacológica, sendo eles: a ribavirina **A**,<sup>2</sup> metronidazol (**B**)<sup>2</sup> que possuem atividade antiviral, o fármaco dipirona (**C**)<sup>2</sup> que possui atividade anti-inflamatória e analgésica, a Amoxicilina (**D**) que é conhecida como um potente antibiótico e o Captopril (**E**) que é muito utilizado no tratamento de prevenção de hipertensão.<sup>2</sup>

Figura 1. Representação estrutural de fármacos mundialmente consumidos.

---

<sup>1</sup> Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *In Fundamentals of Heterocyclic Chemistry* Wiley/VCH, **2010**, Weinheim.

<sup>2</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.



Em paralelo à formação de compostos heterocíclicos, os compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção na área da síntese orgânica, frente a facilidade de preparação, bem como o alto desempenho na conversão destes em outros grupamentos funcionais,<sup>3</sup> permitindo, por exemplo, a formação de novas ligações carbono-carbono.<sup>4</sup>

Dentre uma gama de compostos contendo selênio em sua estrutura, encontra-se o selenofeno, sendo este um análogo ao furano e tiofeno. Os selenofenos destacam-se na área da química orgânica, bem como na síntese de novos materiais, frente as suas excelentes propriedades eletrônicas.<sup>5</sup> No entanto, cabe salientar que tais compostos despertam interesse devido à variadas ações farmacológicas já reportadas na literatura, pois estudos vêm

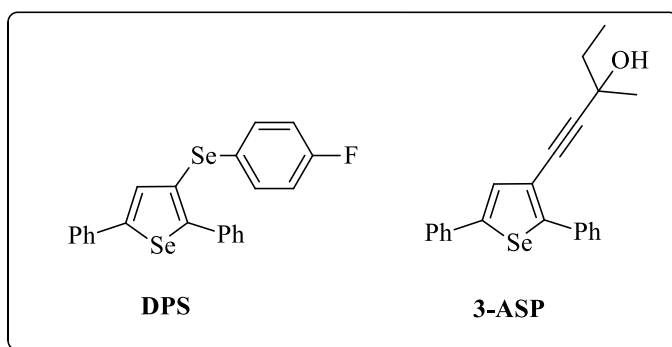
<sup>3</sup> (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry* 208; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**. (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, **1995**; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (d) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1979. (e) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2570. (f) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154. (g) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 30, 2643. (h) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 806. (i) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3250. (j) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 107, 1277.

<sup>4</sup> Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662.

<sup>5</sup>(a) Nakayama, J; Konishi, T. *Heterocycles* **1988**, 27, 1731. (b) Kuroda, M.; Nakayama, J.; Hoshino, M.; Furusho, N.; Kawata, T.; Ohba, S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3735. (c) Kim, Y. M.; Lim, E.; Kang, I. N.; Jung, B. J.; Lee, J.; Koo, B. W.; Do, L. M.; Shim, H. K. *Macromolecules* **2006**, 39, 4081.

demonstrando suas propriedades antimicrobianas, anti-apoptóticas e antitumorais.<sup>6</sup> Recentemente, relatou-se o perfil farmacológico do composto 3-(4-fluorofenilselenil)-2,5-difenilselenofeno (**DPS**) em camundongos (Figura 2).<sup>7</sup> Este derivado de selenofeno apresenta ação do tipo antidepressiva e efeito protetor contra depressão e alodínia mecânica induzidas por dor neuropática.<sup>7</sup> Além disso, estudos demonstraram o efeito protetor do composto 1-(2,5difenilselenofeno-3-il)-3-metilpent-1-in-3-ol (**3-ASP**) (Figura 2) contra as disfunções cognitivas causadas por convulsão hipertérmica e as ações hepatoprotetora, antialodínica, antinociceptiva, anticonvulsivante e antioxidante.<sup>8</sup>

Figura 2. Representação estrutural de derivados de selenofenos



Do ponto de vista sintético, os calcogênios caracterizam-se por agregar quimio, régeo e estereosseletividade aos processos sintéticos em que estão envolvidos.<sup>3</sup> Nesse âmbito, a

<sup>6</sup> (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K.S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, C. Y.; Hung, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K.C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chang, T. K. C.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193. (c) Abdel-Hafez, S. H. *Russian J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 396. (e) Juang, S. H.; Lung, C.C.; Hsu, P.C.; Hsu, K.S.; Li, Y.C.; Hong, P.C.; Shiah, H. S.; Kuo, C.C.; Huang, C.W.; Wang, Y.C.; Huang, L.; Chen, T.S.; Chen, S.F.; Fu, K.C.; Hsu, C.L.; Lin, M.J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193. (f) Rhoden, C. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *79*, 1301.

<sup>7</sup> (a) Gay, B. M.; Prigol, M.; Stein, A. L.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology* **2010**, *59*, 172. (b) Gai, B. M.; Bortolatto, C. F.; Brüning, C. A.; Zborowski, V. A.; Stein, A. L.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology* **2014**, *79*, 580. (c) Gai, B. M.; Bortolatto, C. F.; Heck, S. O.; Stein, A. L.; Duarte, M. M.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Psychopharmacology* **2014**, *231*, 2119. (d) Gai, B. M.; Sanna, M. D.; Stein, A. L.; Zeni, G.; Galeotti, N.; Nogueira, C. W. *Eur J Pharmacol.* **2014**, *4*, 44.

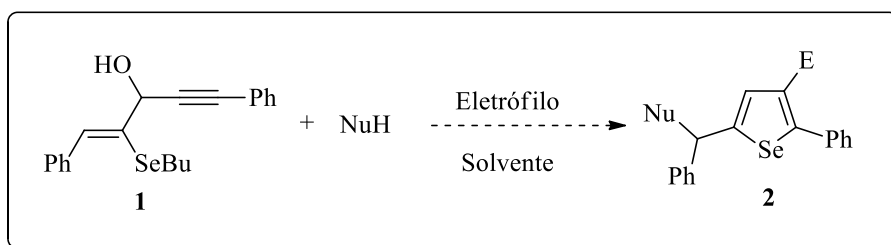
<sup>8</sup> (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Exp Mol Pathol.* **2009**, *87*, 20. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol Biochem Behav.* **2009**, *93*, 419. (c) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res Bull.* **2009**, *30*, 281. (d) Wilhelm, E. A.; Jesse, C.R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol Toxicol.* **2010**, *26*, 569. (e) Wilhelm, E. A.; Souza, A. C.; Gai, B. M.; Chagas, P. M.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2012**, *15*, 666. (f) Wilhelm, E. A.; Gai, B. M.; Souza, A. C.; Bortolatto, C. F.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. *Mol Cell Biochem.* **2012**, *365*, 175.

síntese estereosseletiva de alcenos, estes altamente funcionalizados, vêm despertando grande atenção na área da química orgânica dado o fato de que muitos compostos biologicamente ativos possuem ligações duplas carbono-carbono em sua estrutura.<sup>9</sup>

No decorrer dos últimos anos, houve um expressivo aumento no desenvolvimento de novas e eficientes metodologias para a síntese de calcogenetos vinílicos altamente funcionalizados.<sup>9</sup> Sendo assim, tais compostos destacam-se devido ao seu largo potencial em reações químio, régeo e estereosseletivas, estas exigidas na síntese de substratos e moléculas funcionais complexas.<sup>10</sup> Ademais, cabe salientar que compostos vinílicos contendo o átomo calcogênio incorporado a sua estrutura apresentam-se como importantes intermediários na síntese de moléculas bioativas,<sup>11</sup> dentre estes compostos, destacam-se os selenetos e teluretos vinílicos.

Inspirados pelo interesse do nosso grupo de pesquisa em compostos heterocíclis, objetivou-se a síntese de derivados de selenofenos, estes funcionalizados na posição 3 do anel heteroaromático **2**, via reação de ciclização eletrofílica de (*Z*)-selenoeninos **1** utilizando-se um nucleófilo externo (Esquema 1).

Esquema 1: Esquema geral para síntese de selenofenos.



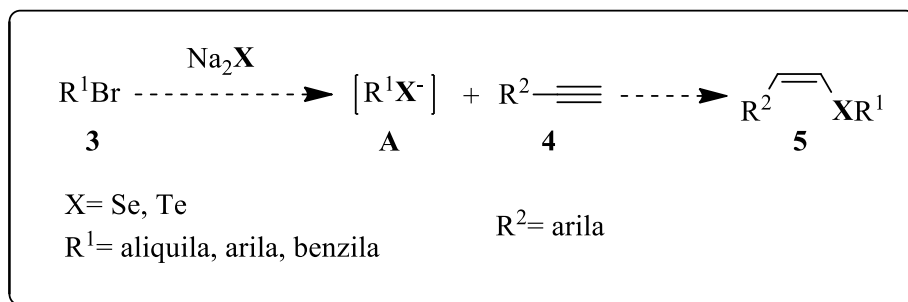
Além disto, buscou-se o desenvolvimento de uma síntese versátil, químio, régeo e estereosseletivas de (*Z*)-calcogeneto vinílico **5** via reação de hidroselenação. Para tal, foi utilizado um sistema que combina o uso de calcogeneto de sódio, haleto orgânico e alcino terminal, passando pelo intermediário **A** gerado *in situ*.

Esquema 2: Esquema geral para síntese de (*Z*)-calcogenetos vinílicos.

<sup>9</sup> Perin, E. J. Lenardão, R. G. Jacob R. B. Panatieri, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.

<sup>10</sup> Valentine, A. P.; Kabeshov, M. A.; Beletskaya, I.P.; Khrustalev, V. N.; Mikhail, M.Y. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1275. (b) Ananikov, V.P.; Orlov, V.O.; Zalesskiy, S.S.; Beletskaya, I.P.; Khrustalev, V.N.; Morokuma, K.; Musaev, D.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6637

<sup>11</sup> Grisson, J. W.; Guanawardena, U.; Klingborg, D.; Huang, D. *Tetrahedron* **1996**, *53*, 6453. (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113





## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Considerando os aspectos citados e a importância notável dos compostos heterocíclicos, inúmeras metodologias foram desenvolvidas e continuam sendo estudadas com intuito de aprimorar os métodos já existentes, e também desenvolver novos processos para obtenção destes compostos. Tendo-se em vista que o objetivo desse trabalho trata da síntese de calcogenofenos, calcogenocromenonas através da ciclização intramolecular e selenetos vinílicos via reação de hidroselenação, nesse capítulo serão abordadas e discutidas uma série de metodologias envolvendo a síntese desses compostos. A fim de situar melhor o leitor, primeiramente será feita uma revisão dos principais métodos para obtenção de derivados calcogenofenos, em especial selenofenos via ciclização eletrofílica. Em seguida, uma série de metodologias envolvendo a síntese de selenetos vinílicos também serão abordadas. Por fim, metodologias abordando a síntese de calcogenocromenonas e calcogenofenos através da ciclização intramolecular com a utilização de selenolato de sódio ( $\text{Na}_2\text{Se}$ ).

### 2.1 Reações de ciclização eletrofílica

As reações de ciclização eletrofílica envolvendo alquinos contendo um nucleófilo (átomos de O, N, S, Se, Te) próximo a ligação tripla e utilizando uma fonte eletrofílica, onde as mais utilizadas são de iodo ( $\text{I}_2$ ,  $\text{ICl}$ ,  $\text{NIS}$ ), bromo ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{NBS}$ ) e selênio ( $\text{PhSeCl}$ ,  $\text{PhSeBr}$ ) é uma das metodologias mais eficiente para a síntese de selenofenos altamente substituídos.

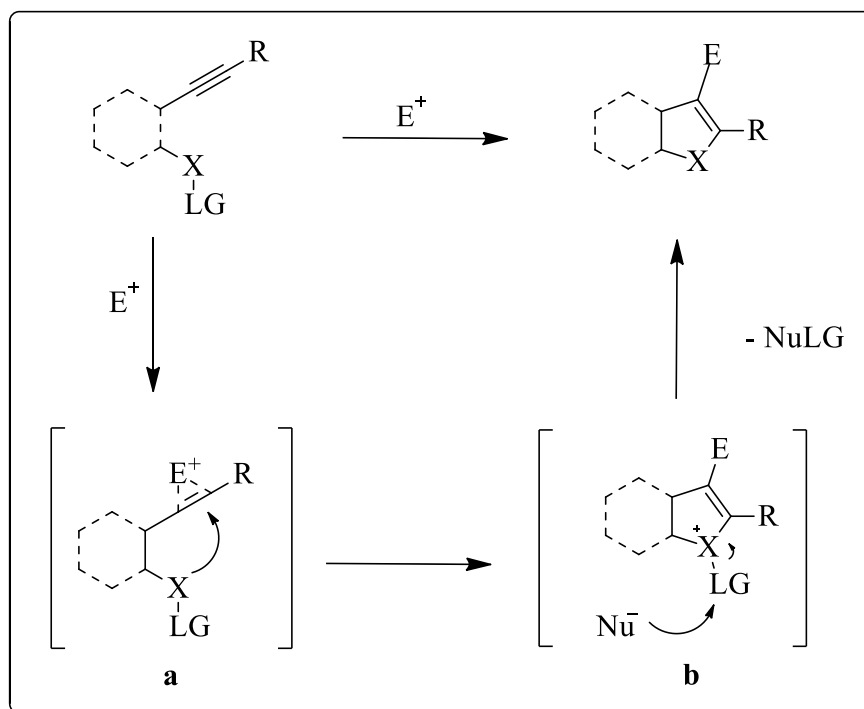
O mecanismo típico para essas reações envolve três etapas (Esquema 3).

1. interação da ligação tripla do alquino ao eletrófilo formando o intermediário **a**;
2. Um ataque nucleofílico *anti* a ligação tripla fornecendo o intermediário heterocíclico **b**;
3. O ânion remanescente derivado do eletrófilo reage nucleofílicamente com o grupamento LG ligado ao heteroátomo, levando a formação do produto desejado.<sup>12</sup>

---

<sup>12</sup> Godoi, B.; Shumacher, R. F. Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

Esquema 3



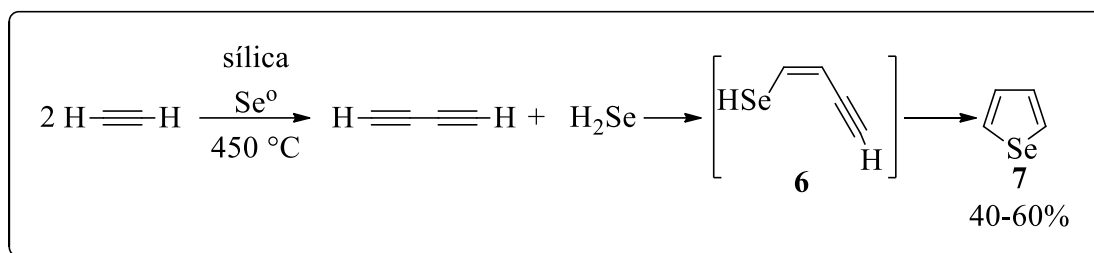
## 2.2 Síntese e reatividade de calcogenofenos contendo átomo de selênio

Gronowits e colaboradores desenvolveram uma das primeiras metodologias para a síntese de selenofenos.<sup>13</sup> O selenofeno **7** foi obtido em rendimentos de 40-60%, passando-se um fluxo de acetileno em um tubo de vidro contendo sílica gel e selênio elementar, sendo este sistema aquecido a 450 °C. Os autores acreditam que a sob temperaturas elevadas ocorra a formação e posterior reação entre H<sub>2</sub>Se o butadiíno, formando o intermediário selenoenínico **6**. A subsequente etapa de ciclização intramolecular forneceu como o selenofeno **7** (Esquema 4).

<sup>13</sup> Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Tregge, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1319.

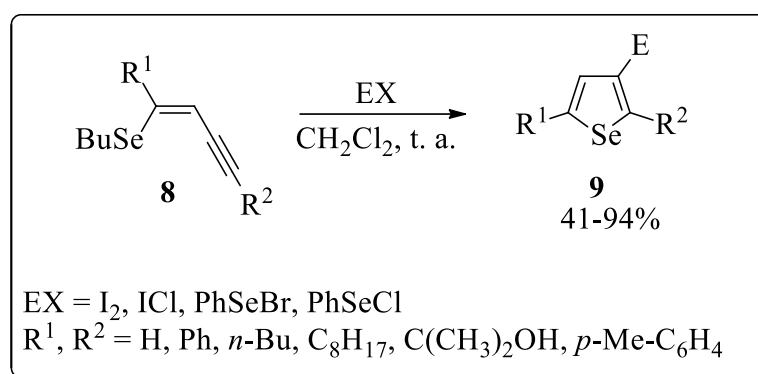


Esquema 4



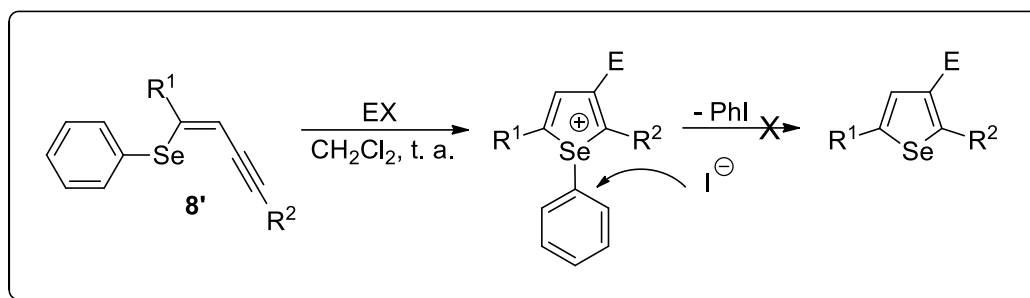
A preparação de 3-haloselenofenos **9** via reação de ciclização eletrofílica de (*Z*)-selenoeninos **8** foi descrita pelo nosso grupo de pesquisa.<sup>14</sup> A reação de ciclização eletrofílica de (*Z*)-selenoeninos **8** com diferentes fontes eletrofílicas, forneceu os correspondentes selenofenos **9** em rendimentos que variaram de 41-94%. A reação tolerou diferentes grupamentos funcionais ligados diretamente ao alcino, tais como arila, alquila e álcoois (Esquema 5). Uma interessante observação realizada nesse trabalho é a importância da presença de um C-sp<sup>3</sup> ligado ao átomo de selênio (butila nesse caso), uma vez que esse possibilita a ocorrência de uma reação de substituição nucleofílica (S<sub>N</sub>2) que leva à formação de um haloalcano e do produto desejado. No esquema 6 está a representação da reação realizada, na qual a formação do produto não foi efetiva devido à presença de um carbono sp<sup>2</sup> (fenila) ligado ao átomo de selênio.

Esquema 5



<sup>14</sup> Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.

Esquema 6



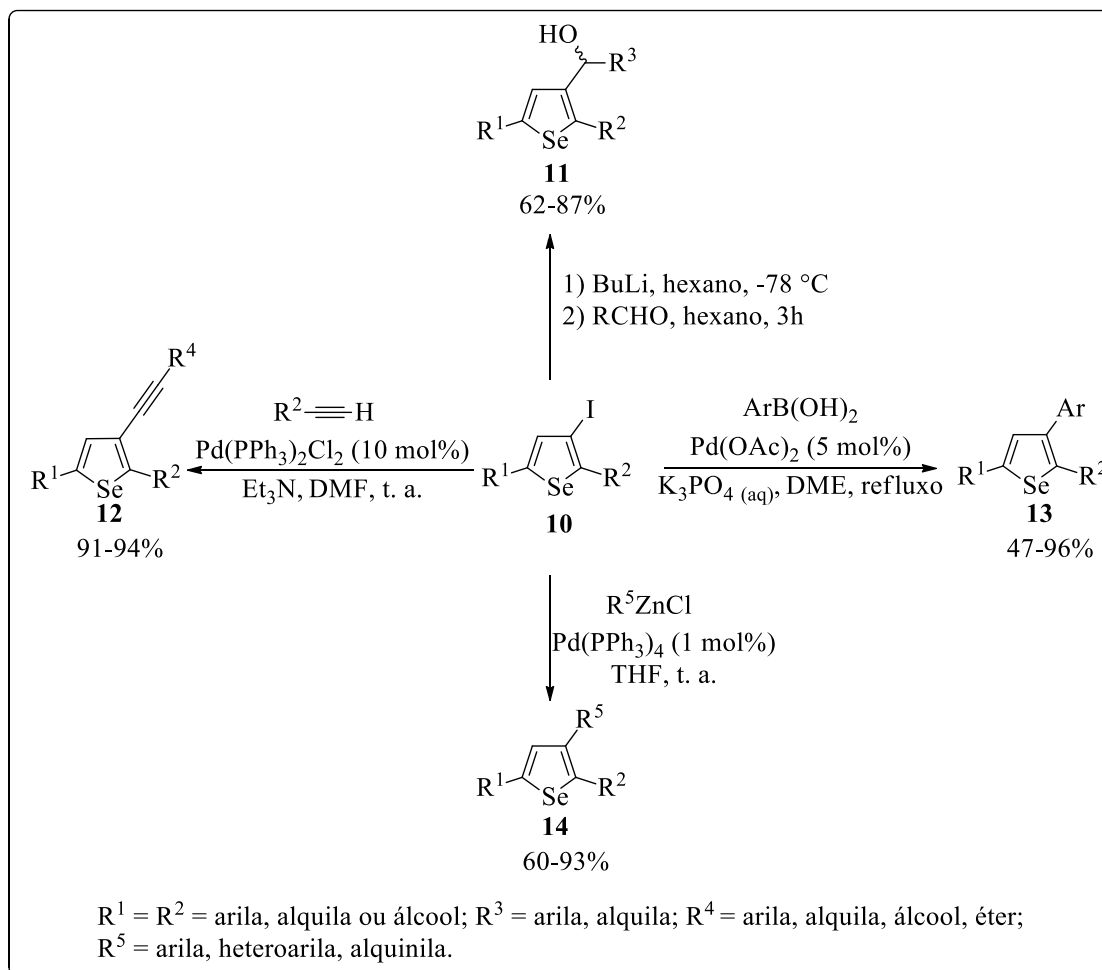
Os compostos 2-haloselenofenos também se mostraram úteis, na reação de de-halometalação deste composto, a qual gerou o intermediário 3-lítioselenofeno, o qual reagiu com diferentes aldeídos levando a formação de álcoois secundários **11** em rendimentos satisfatórios. Adicionalmente, reações do composto **10** com alquinos terminais, ácidos borônicos e compostos de organozinco sob catálise de sais de paládio possibilitaram respectivamente as reações de acoplamento do tipo Sonogashira **12**,<sup>15</sup> Suzuki **13**,<sup>16</sup> Negishi **14**,<sup>17</sup> que forneceram os produtos em bons rendimentos (Esquema 7).

<sup>15</sup> Alves, D.; Reis, J. S.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2, 377.

<sup>16</sup> Barancelli, D. A.; Alves, D.; Prediger, P.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 119.

<sup>17</sup> Schumacher, R. F.; Alves, D.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 538.

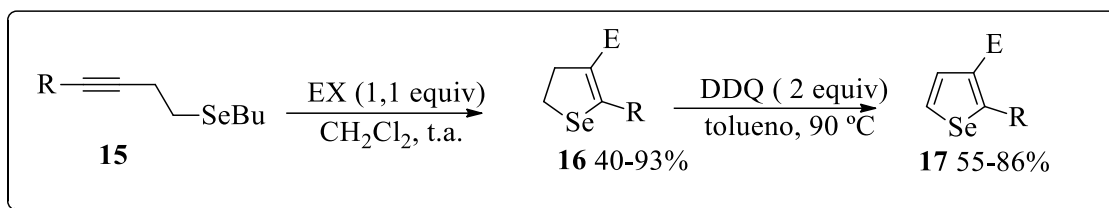
Esquema 7



Em 2010, nosso grupo de pesquisas descreveu a síntese de 2,3-dihidroselenofenos **16** e selenofenos **17**. Para isto, uma série de selenetos homopropargílicos **15** foram preparados e submetidos à reação com diferentes espécies eletrofílicas fornecendo os dihidroselenofenos **16** correspondentes em rendimentos que variaram de 40 a 93%. Ainda neste trabalho, os selenofenos **17** também foram obtidos pela oxidação dos dihidroselenofenos **16** com DDQ que forneceram os produtos **17** em bons rendimentos (Esquema 8).<sup>18</sup>

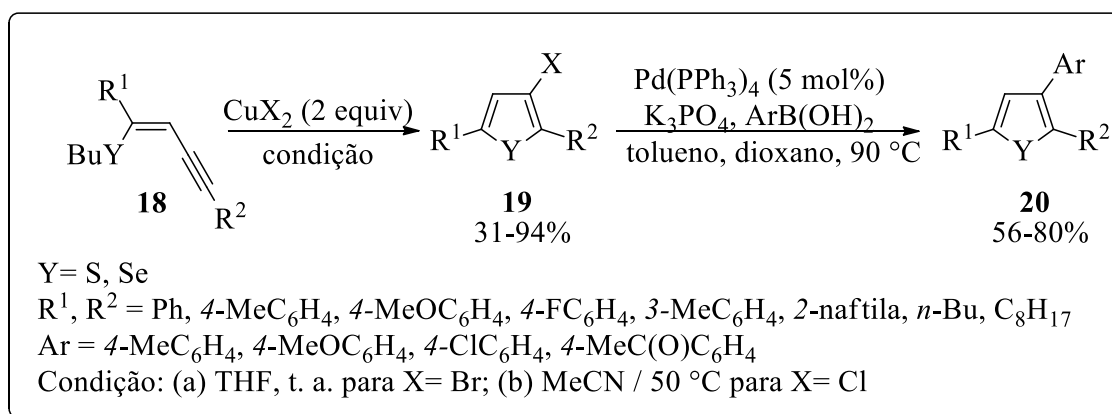
<sup>18</sup> Schumacher, R. F.; Rosário, A. L.; Souza, A. C.; Menezes P.H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1952

Esquema 8



Nosso grupo de pesquisa também realizou o estudo em 2011 da síntese de 3-halocalcogenofenos **19** pelo uso de haletos de cobre (II) (Esquema 9).<sup>19</sup> Duas metodologias foram propostas, dependentes da espécie de cobre utilizada. Os melhores rendimentos para a formação de 3-bromoselenofenos foram obtidos utilizando  $\text{CuBr}_2$  como eletrófilo, a temperatura ambiente e THF como solvente. Para a síntese de 3-cloroselenofenos foi realizada a reação com algumas alterações, utilizando MeCN como solvente a temperatura de 50 °C para a formação dos produtos **19** em rendimentos de 31-94%. E demonstrou-se a aplicação destes selenofenos em reações de acoplamento tipo Suzuki sintetizando os derivados 3-aryl-selenofeno **20**.

Esquema 9



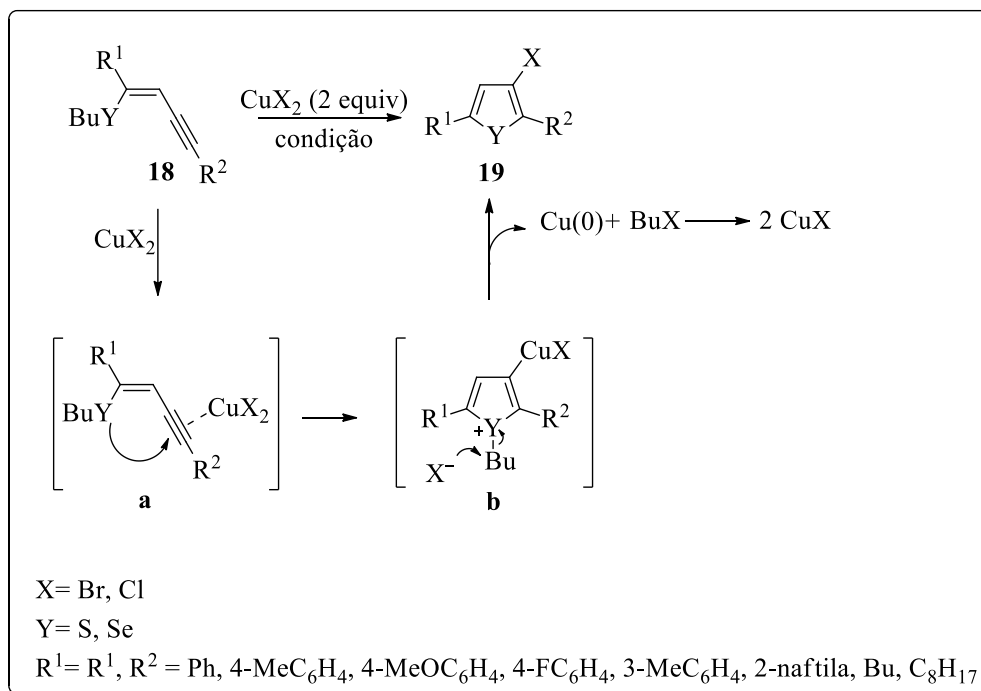
Uma proposta de mecanismo para este processo está demonstrada no Esquema 10. Segundo os autores, a reação ocorreria através de um processo de ciclização envolvendo;

1. Formação do intermediário **a**, pela coordenação do haleto de cobre com a ligação tripla;
2. Ataque *anti*, do átomo de selênio ou enxofre a tripla ligação do intermediário **a** gerando o sal **b**;

<sup>19</sup> Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713.

3. Eliminação redutiva do cobre para promover o 3-haloselenofenos **44** como a formação de Cu(0) e halobutano na reação.

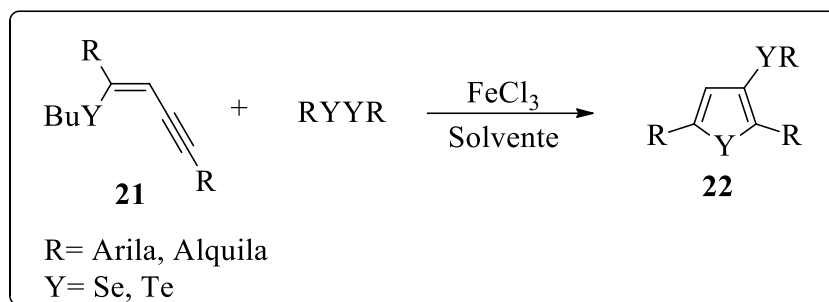
Esquema 10



Outro trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa, desenvolveu uma metodologia para a síntese de derivados de 3-organocalcogenofenos **22**, via reação de ciclização de (Z)-calcogenoeninos **21** mediada por FeCl<sub>3</sub> e dicalcogeneto de diorganoíla (Esquema 11).<sup>20</sup>

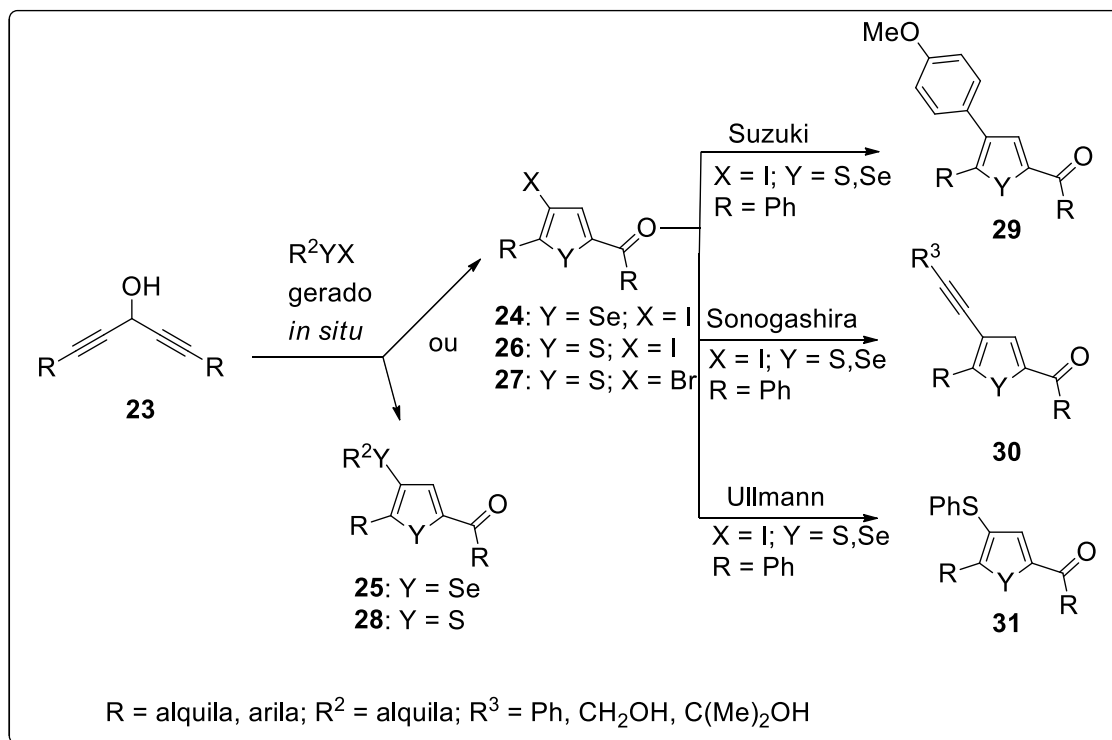
<sup>20</sup> Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Biblheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.

Esquema 11



Em 2015, Zeni e colaboradores,<sup>21</sup> desenvolveram uma metodologia para promover a síntese e reatividade de selenofenos e tiofenos a partir da reação de 1,4-dialquinóis **23** com espécies eletrofílicas de organocalcogênio. Estas espécies eletrofílicas, em um processo *tandem*, promovem a redução seguida de ciclização intramolecular dos 1,4-dialquinóis fornecendo 4-calcogeno-calcogenofenos ou 4-halo-calcogenofenos. Este, puderam ser submetidos a reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki **29**, Sonogashira **30** e Ullmann **31**. (Esquema 12).

Esquema 12



<sup>21</sup> Roehrs, A. J.; Pistoia, P. R.; Back, F. B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12470.

### 2.3 Calcogenetos Vinílicos

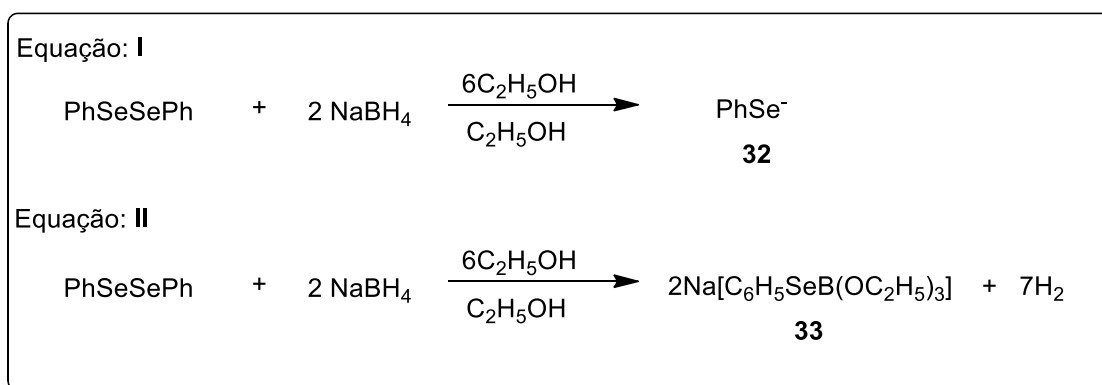
Os calcogenetos vinílicos tem sido extensivamente estudados e utilizados em síntese orgânica, principalmente por permitirem a formação de uma nova ligação carbono-carbono e, conseqüentemente, a obtenção de olefinas altamente substituídas. Existem vários métodos para a síntese de compostos vinílicos contendo um átomo de enxofre, selênio e telúrio.

Sendo assim, como este trabalho trata da síntese de selenetos vinílicos **5** a partir de alcinos **4** e síntese de calcogenocromenonas. Objetivou-se abordar, primeiramente, uma série de metodologias para a síntese de régeo e estereosseletivas de selenetos vinílico por reações de hidroselenação com alcinos. Posteriormente, a preparação de calcogenocromenonas e calcogenofenos por reação de selenolato de sódio.

### 2.4 Reações de hidroselenação

Sharpless e Lauer em 1973,<sup>22</sup> descreveram uma das primeiras metodologias para a formação do nucleófilo de selênio **32** ( $\text{PhSe}^-$ ). Este foi preparado por meio da redução do  $\text{PhSeSePh}$  e  $\text{NaBH}_4$  em etanol como solvente, gerando a espécie ( $\text{PhSe}^-$ ) **32** (Esquema 13, equação I). Miyashita e colaboradores,<sup>23</sup> realizaram estudos para mostrar a real estrutura de nucleófilo de selênio, demonstrando assim a formação do ânion selenolato ( $\text{PhSe}^-$ ) **32**. Por fim, isolou-se a espécie  $2\text{Na}[\text{C}_6\text{H}_5\text{SeB}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3]$  **33** como um sólido em 86% de rendimento. (Esquema 13, equação II).

Esquema 13



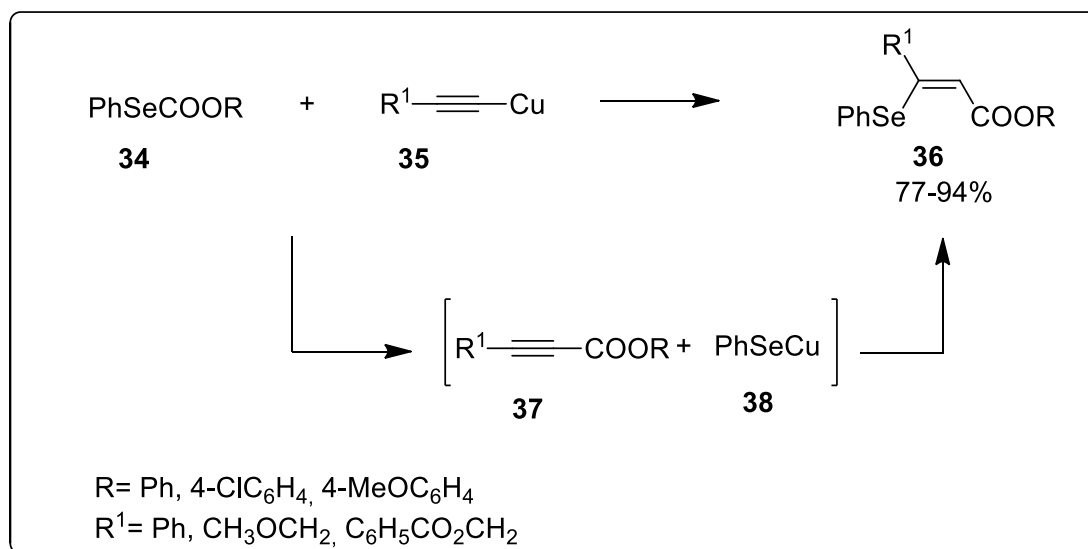
<sup>22</sup> Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.

<sup>23</sup> Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.

## 2.5 Síntese de selenetos vinílicos com alcinos

A preparação de (*Z*)- $\beta$ -Arielseleno-cetonas- $\alpha$ - $\beta$ -insaturados **36** via reação de selenocarbonilação de aril selenoesters **34** foi descrita por Meng, J.-B e colaboradores.<sup>24</sup> A reação de selenocarbonilação de aril selenoesters **34** utilizou-se alcinos terminais sob catálise com cobre (I), forneceu os correspondentes (*Z*)- $\beta$ -Arielseleno-cetonas- $\alpha$ - $\beta$ -insaturados **36** em rendimentos que variaram de 77-94%. A reação tolerou diferentes grupamentos funcionais ligados diretamente ao alcino, tais como como éter propargílico, alquila e arilacetilenos (Esquema 14). Essa síntese envolve, em uma primeira etapa, a qual, o carbono nucleofílico do alcino **35** reage com o selenoéster ocorrendo a formação do intermediário alquinil cetona **37** e obtenção do intermediário arielselenol **38**. Posteriormente, em meio ácido foi convertida a alquinil cetonas **37** e o arielselenol **38** em produtos como único isômero da reação, em estereoquímica (*Z*).

Esquema 14



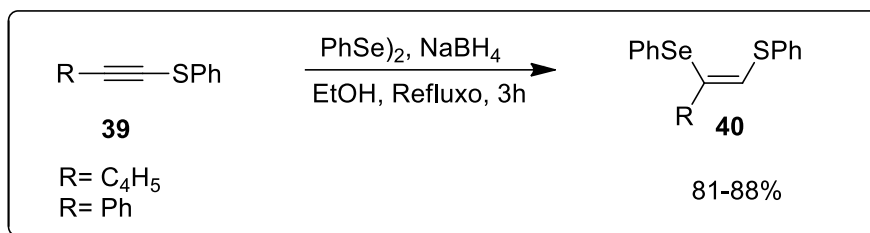
Dabdoub e colaboradores,<sup>25</sup> em 2001, desenvolveram uma metodologia estereosseletiva para a preparação dos (*Z*)-1-fenilseleno-2-feniltio-1-organileteres **40**. Atráves de uma reação de hidroselenação envolvendo, disselenetos de difenila, borohidreto de sódio e acetilenos **39** em etanol sob refluxo por 3h. O protocolo desenvolvido permitiu a formação dos produtos desejados em rendimentos de 81-88% (Esquema 15).

<sup>24</sup> Zhao, C.-Q.; Huang, X.; Meng, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1933.

<sup>25</sup> Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Pereira, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1595.

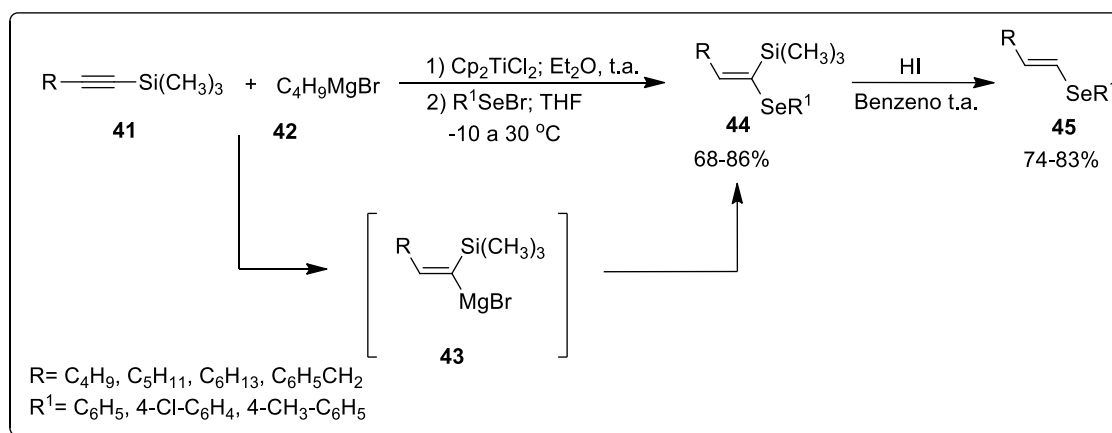


Esquema 15



Em 2002,<sup>26</sup> Zhao e colaboradores descreveram a síntese de (*E*)-selenetos vinílicos, utilizando reagente de Grignard. Realizou-se a reação entre o 1-trimetilsilil alcinos **41** e substrato de Grignard gerado *in-situ* para a formação do intermediário **43**. Posteriormente, reagiu-se o intermediário vinílico **43** com uma espécie eletrofílica de selênio para formar exclusivamente os (*E*)-selenetos-vinílicos **44** em rendimento de 68-86%. Por fim, realizou-se a reação de eliminação do grupamento de silício com HI, obtendo o (*E*)-selenetos-vinílicos **45** com rendimentos de variaram entre 79-83% (Esquema 16).

Esquema 16



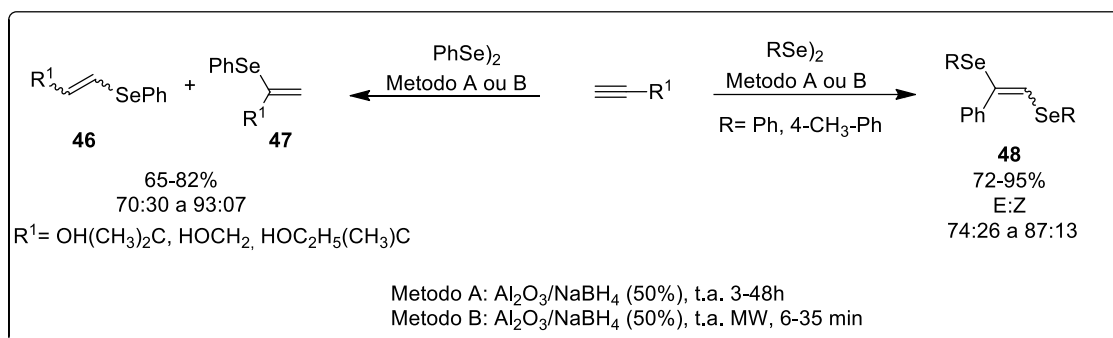
Em 2006,<sup>27</sup> Lenardão e colaboradores reportaram uma via sintética para obtenção dos selenetos vinílicos livre de solvente utilizando Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como suporte sólido. Para esta, metodologia utilizou-se alcinos terminais, dicalcogenetos de diorganoila e boro hidreto de sódio a temperatura ambiente. A metodologia descrita permitiu um acesso da mistura dos produtos de adição Markovnikov **47** e anti-Markovnikov **46** em rendimentos que variaram

<sup>26</sup> Zhao, H.; Cai, M. *Synthesis* **2002**, 7, 1347.

<sup>27</sup> Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 935.

entre 65-82%. Os autores, realizaram o emprego de micro-ondas com o intuito de reduzir do tempo reacional para 6-35 min, obtendo os produtos preferencialmente na configuração (*Z*). Por fim, quando utilizado fenilacetileno com alcinos obteve os selenetos vinílicos **48** em bons rendimentos em sua estereoquímica preferencialmente (*E*) (Esquema 17).

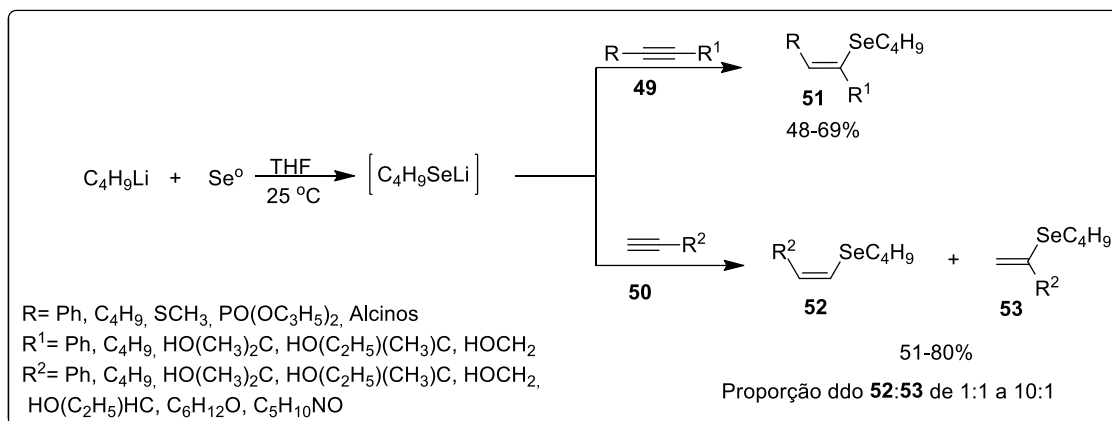
Esquema 17



Nosso grupo de pesquisa também desenvolveu algumas metodologias para a síntese de selenetos vinílicos via hidroselenação.<sup>28</sup> Em 2004, relatou-se a síntese reio-estereosseletiva de (*Z*)-selenetos vinílicos **51**, a partir de alcinos internos **49** em presença de butilselenolato de lítio, obteve-se a formação dos produtos com 48-69% de rendimento. Através deste método, uma série de (*Z*)-selenetos vinílicos **52** e geminal **53** altamente funcionalizados foram sintetizados em bons rendimentos e os resultados, numa proporção de 1:1 a 10:1, respectivamente (Esquema 18).

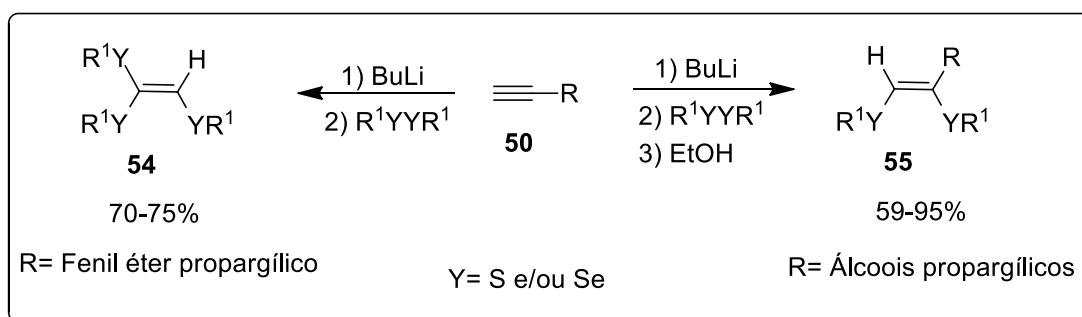
<sup>28</sup> Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135.

Esquema 18



Em 2005,<sup>29</sup> Zeni e colaboradores descreveram a síntese de uma série de sistemas vinílicos altamente funcionalizados com grupamentos organocalcogênio, de maneira estereosseletiva e em altos rendimentos. Os *Z*-bis-calcogenetos **55** vinílicos são obtidos pela reação de álcoois propargílicos e disselenetos ou dissulfetos de diorganoíla. Observou-se que para a preparação de tais compostos, faz-se necessária a presença do grupamento hidroxila dos álcoois propargílicos e a adição de etanol. Por essa metodologia também foi possível obter sistemas vinílicos funcionalizados com três grupamentos organocalcogênio, os tris-calcogenetos vinílicos **54**. Contrariamente aos bis-calcogenetos vinílicos, acetilenos não hidroxilados em reação com dissulfetos ou disselenetos de diorganoíla, na ausência de etanol, forneceram exclusivamente os tris-calcogenetos vinílicos **55** em bons rendimentos (Esquema 19).

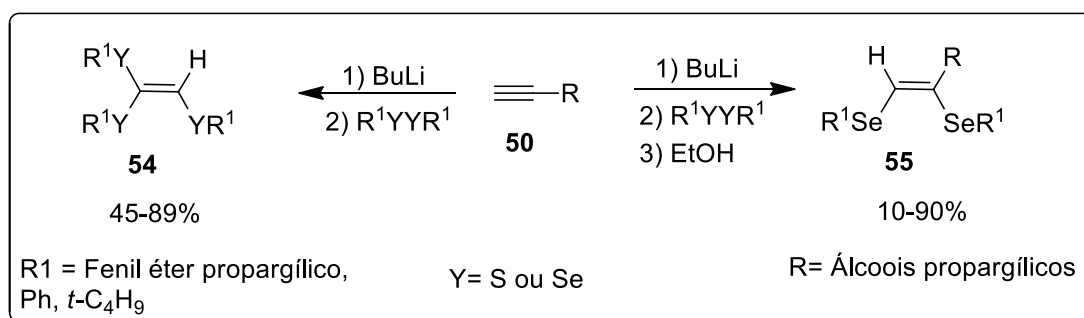
Esquema 19



<sup>29</sup> Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 5257.

Por essa metodologia,<sup>30</sup> em 2007 Zeni e colaboradores descreveram ainda a síntese de bis- e tris calcogenetos vinílicos altamente funcionalizados mistos, partindo-se de dicalcogenetos mistos (Esquema 20).

Esquema 20



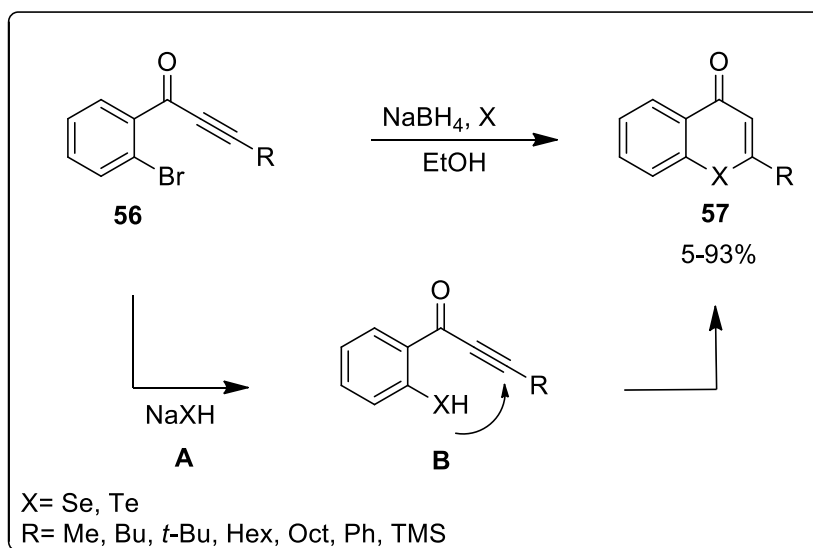
## 2.6 Síntese de calcogenocromenonas e calcogenofenos utilizando selenolato de sódio

Em 1998,<sup>31</sup> Haruki Sashida descreveu a síntese estereosseletiva de calcogenocromenonas, tendo como etapa chave a substituição nucleofílica aromática do nucleófilo de calcogênio **A** gerado *in-situ* no *o*-bromofenil etinil Cetonas **56** e posteriormente a adição de Michael intramolecular para a obtenção das calcogenocromenonas **57**. A metodologia descrita permitiu um acesso a telúrio e selenocromenonas em rendimentos que variaram entre 5-93% (Esquema 21).

<sup>30</sup> Schneider, C. C.; Godoi, B.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Organometallics* **2007**, 26, 4252.

<sup>31</sup> Sashida, H. *Synthesis* **1998**, 5, 745.

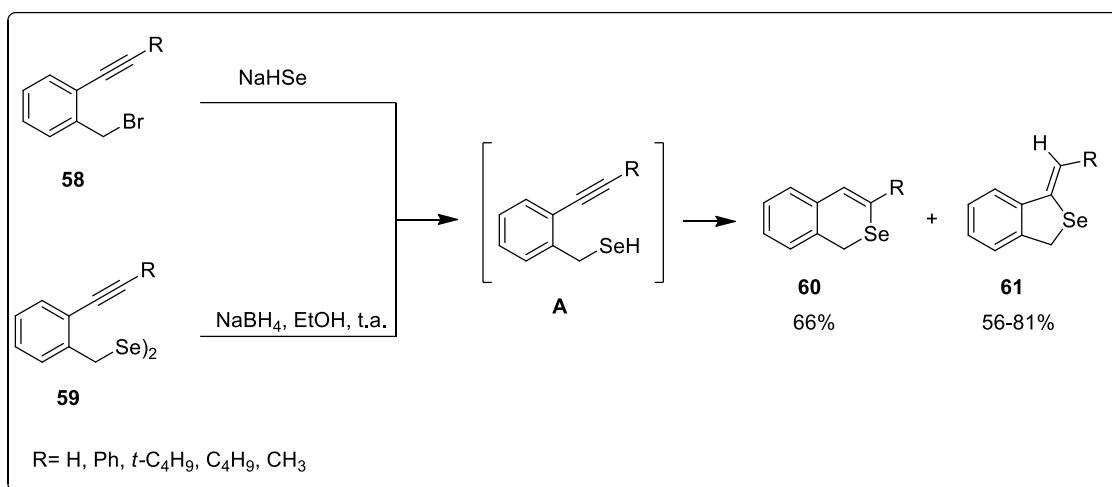
Esquema 21



Em 2002, Sashida e colaboradores<sup>32</sup> descreveram a síntese de 1H-isoselenocromenonas partindo-se dos brometos de o-alkinilbenzila **58** ou por clivagem do disseleneto **59**. Os brometos **58** reagiram com NaSeH, para levar a formação do selenol **A**, posteriormente realizando a ciclização intramolecular obtendo uma mistura dos produtos **60** e **61** em rendimentos de 66%, para as 1H-isoselenocromenonas e 56-81% para os 1,3-diidrobenzo[c]selenofenos **61**, sob uma proporção de 49:22 a 60:14 dos produtos *cis* e *trans*. As reações se procederam em condições relativamente brandas com a presença de substituinte alquinos terminais favoreceu exclusivamente o produto **60** em rendimento de 56%. Porém, na utilização de um grupamento fenila ligado ao alquino, obteve-se exclusivamente o produto **61** com rendimento de 61% (Esquema 22).

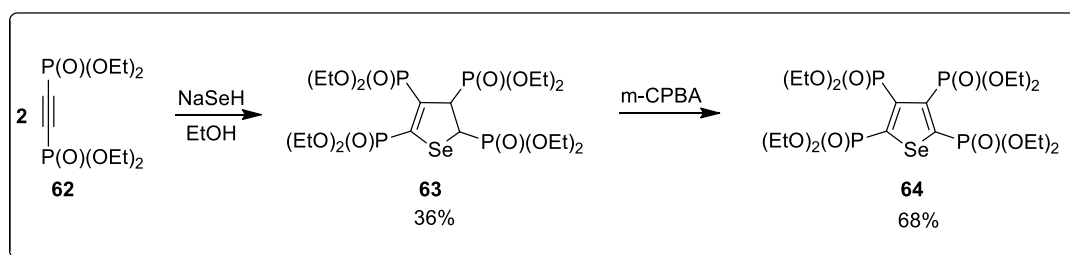
<sup>32</sup> Sashida, H.; Ohyanagi, K.; Minoura, M.; Akiba, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 606.

Esquema 22



Já em 2007,<sup>33</sup> foi descrita a síntese de selenofenos altamente funcionalizados com grupamentos organofosfonatos em suas moléculas. Reagindo-se selenolato de sódio com duas moléculas do bis-fosfonato de alquinila **62**, seguido de ciclização intramolecular, resultou no composto 2,3-dihidro-selenofeno **63** contendo quatro grupamentos fosfonato em 36% de rendimento. A oxidação do composto **63** com *m*-CPBA forneceu como produto o selenofeno **64** em bom rendimento. A formação do selenofeno **64** pôde ser explicada devido à oxidação do composto **63** ao seu correspondente selenóxido, seguido de desidratação (Esquema 23).

Esquema 23



<sup>33</sup> Sasaki, S.; Adachi, K.; Yoshifuji, M. *Org Lett.* **2007**, *9*, 1729

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Primeiramente, será discutida a síntese de derivados de (*Z*)-selenoeninos via reação de hidroselenação as com dicalcogenetos de diorganoíla na presença de NaBH<sub>4</sub> e etanol. Em seguida, serão apresentados e discutidos a síntese de 3-iodoselenofeno via reações de ciclização de o (*Z*)-selenoeninos, mediadas por iodo molecular.

A fim de demonstrar a utilidade e a versatilidade dos selenofeno sintetizadas, serão demonstradas as aplicações do 3-iodoselenofeno frente a reações de acoplamento do tipo Sonogashira e Suzuki.

Em um segundo momento, planejou-se a síntese de (*Z*)-selenetos vinílicos estéreo e regioseletivos, a partir da reação de substituição nucleofílica promovida por Na<sub>2</sub>Se na presença de haletos orgânicos e alquino terminal. Afim de demonstrar a versatilidade dos produtos sintetizados além aumentar sua complexidade estrutural, utilizou-se os (*Z*)-selenetos vinílicos frente a reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki, Kumada e Negishi.

#### 3.1 Preparação dos (*Z*)-seleneninos 1

Inicialmente, planejou-se a síntese dos calcogenoeninos<sup>28-34</sup> de estereoquímica *Z*, estes considerados substratos chave para a síntese dos 3-iodoselenofeno desejados. Para isto, reagiu-se o composto 1,4-dialquinois com o ânion butilselenolato, gerado *in situ* da reação entre disseleneto de dibutila com NaBH<sub>4</sub> em etanol, sob temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 3). Sob estas condições os (*Z*)-selenoeninos **1a-1c** como único estereoisômero, de 56% a 74 % de rendimento (Figura 3).

---

<sup>34</sup> (a) Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4271. (b) Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *41*, 1311.

Esquema 24. Síntese dos (Z)-seleneninos

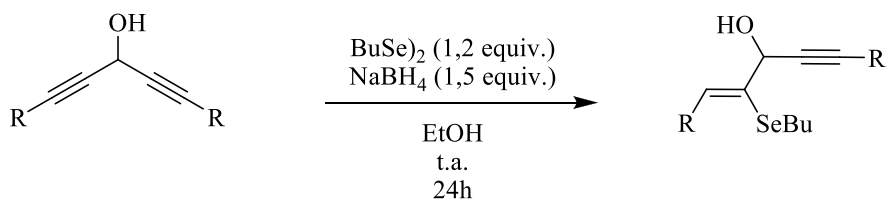
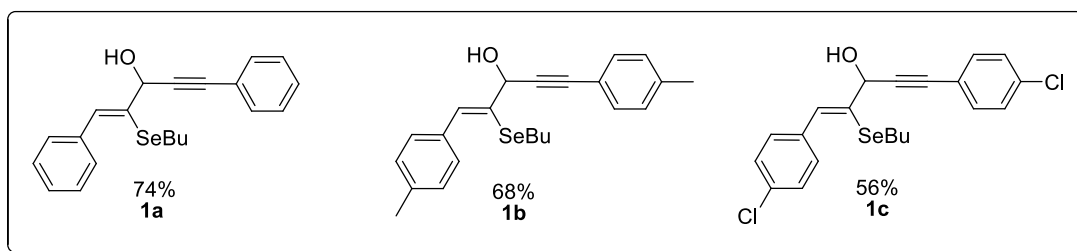


Figura 3.



### 3.2 Otimização das condições de reação para a síntese dos 3-iodoselenofeno **2a**

Uma vez de posse dos álcoois **1a-c**, iniciou-se o estudo para determinação da melhor condição de reação de ciclização para a síntese do 3-iodoselenofeno **2a**. Para isto, o (Z)-selenoenino **1a** foi escolhido como substratos padrão para estas reações. Com base em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa,<sup>4</sup> planejou-se o estudo de variação de alguns parâmetros, tais como, solvente, quantidade de iodo e temperatura com emprego de etanol como nucleófilo padrão. Com estes resultados encontrar-se uma condição ótima para a formação do produto **2a** e esses resultados encontram-se sumarizados na tabela 1.

Inicialmente, reagiu-se o composto **1a**, com 1,1 equivalente de  $\text{I}_2$ , etanol (3 equivalentes) em 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sob atmosfera aeróbica, à temperatura ambiente, na presença de peneira molecular 4Å. Utilizou-se, peneira para promover a remoção de água do meio reacional, o qual poderia competir com EtOH como nucleófilo. O produto desejado 3-iodoselenofeno **2a** foi obtido e isolado em 68% de rendimento (Tabela 1, linha 1).

Em seguida, foi avaliada a influência de diferentes quantidades de iodo molecular (Tabela 1, linha 2-4). Embora se tenha-se obtido um bom resultado utilizando 2,0 e 2,5 equivalentes (Tabela 1, linhas 3 e 4), escolheu-se 1,5 equivalentes de Iodo molecular devido a economia de átomos, uma vez que nesta condição o produto **2a** foi isolado em 80% de rendimento (Tabela 2, linha 2). Com a quantidade ideal de iodo estudada estabelecida, partiu-se para a investigação da reação na ausência de peneira molecular 4Å. A reação sem a

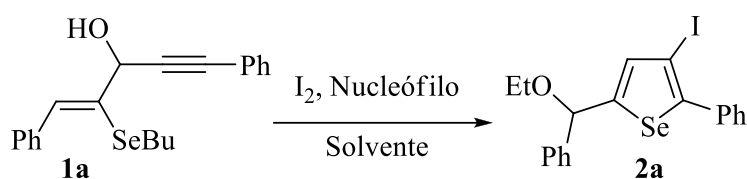


presença de peneira mostrou-se eficiente, e o produto **2a** foi formado com um rendimento de 80%, (Tabela 1 linha 5).

Com a finalidade de estudar o comportamento da reação frente a outros solventes, foram testados, dioxano, THF, DCE e EtOH os quais são usualmente empregados como solventes em reação de ciclização (Tabela 1 linha 6-9). Conforme demonstrado na Tabela 1, o rendimento de **2a** foi obtido em 85% quando foi utilizado EtOH como solvente e nucleófilo.

A análise dos resultados experimentais descritos na tabela 1, nos levou a concluir que a melhor condição de ciclização para a formação da 3-iodoselenofeno **2a** consiste no uso do Z-selenoenino **1a** (1 equiv), iodo molecular (1,5 equivalentes), álcool (3 equivalentes), utilizando DCM (3 mL) como solvente, à temperatura ambiente sob atmosfera de aeróbica. Os resultados discutidos anteriormente estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 Estudos das condições de ciclização para a síntese de 3-iodoselenofeno **2a**<sup>a</sup>.



#	I <sub>2</sub> (equiv.)	Solvente	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	1,1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	68
2	1,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80
3	2,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	82
4	2,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	91
5	1,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80 <sup>c</sup>
6	1,5	dioxano	72 <sup>c</sup>

7	1,5	THF	57 <sup>c</sup>
8	1,5	DCE	61 <sup>c</sup>
9	1,5	EtOH	85 <sup>d</sup>

a) As reações foram realizadas utilizando-se *Z*-selenenino **1a** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (1,5 equivalentes), etanol (3 equivalentes), peneira molecular 4Å (0,1 g) em 3 mL de solvente à temperatura ambiente sob atmosfera de aeróbica. b) Rendimento isolado após coluna cromatográfica. c) Reação conduzida na ausência de peneira molecular 4 Å. d) EtOH (3 mL) usado como solvente nucleófilo.

### 3.3 Reação de ciclização eletrofílica de (*Z*)-seleneninos **1** promovida por I<sub>2</sub> para a síntese de 3-iodoselenofenos **2**

Com a condição ideal de ciclização do substrato **1a** para a síntese de 3-iodoselenofeno **2a** em mãos, estendeu-se a mesma metodologia para reações utilizando outros nucleófilos (Tabela 2). Em uma análise dos resultados descritos na Tabela 2, é possível constatar que a reação de ciclização eletrofílica foi compatível com diversos nucleófilos e uma série de grupos funcionais.

Em um primeiro momento, estudou-se os efeitos eletrônicos e estéricos dos nucleófilos. Para isso, foram utilizados álcoois primários, secundários e terciários. O uso de etanol, butanol e metanol levou à formação dos respectivos produtos **2a-2c** em rendimentos de 72 a 80% (tabela 2, linha 1-3). A utilização do álcool *iso*-propanol levou a formação do produto **2d** em 72% (tabela 2, linha 4) e o com o uso do álcool *terc*-butanol como nucleófilo o produto **2e** foi formado com apenas 28% de rendimento (tabela 2, linha 5). Esta queda no rendimento pode ser explicada pelo efeito estérico e pela nucleofilicidade, uma vez que estes álcoois são volumosos e apresentam uma nucleofilicidade menor quando comparados com álcoois primários.

A reação foi realizada na presença de álcool benzílico como nucleófilo levou a formação do produto **2f** em excelente rendimento, o mesmo foi obtido com 87% (Tabela 2, linha 6). Pôde-se estender a metodologia para o uso de álcoois propargílicos e alílicos, tais como, o prop-2-in-1-ol, hex-5-in-1-ol, 3-fenilprop-2-in-1-ol e o 2-metilbut-3-en-2-ol os quais levaram a formação dos correspondentes 3-iodoselenofenos em rendimentos satisfatórios de 51 a 71% (Tabela 2, linha 7-10).

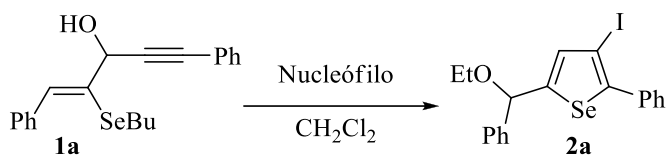
Após ter sido estudada a influência dos álcoois como nucleófilos, avaliou-se os possíveis efeitos eletrônicos de diferentes grupos funcionais presentes na estrutura do (*Z*)-selenoenino. Verificou-se, que substratos contendo grupos aromáticos com doadores de elétrons (*p*-Me), proporcionou a síntese do produto desejado **2k** com 65% de rendimento (Tabela 2, linha 11). Além disso, Observou-se também que sistemas aromáticos deficientes em elétrons levaram a um pequeno decréscimo no rendimento (Tabela 2, linha 12). Possivelmente a presença de anéis aromáticos deficientes de elétrons podem influenciar na formação do íon iodônio, desestabilizando o intermediário catiônico.

A funcionalização da molécula de colesterol com o átomo de selênio foi relatada por Braga e colaboradores e a molécula obtida apresentou interessante atividade farmacológica.<sup>35</sup> Acreditando na versatilidade dessa classe de compostos, testou-se a eficiência colesterol como nucleófilo em nossa reação. Neste caso, o 3-iodo-selenofeno **2m** foi obtido com 55% de rendimento (Tabela 2, linha 12). Acredita-se que, o decréscimo de rendimento pode ser devido à complexidade da molécula de colesterol e na difícil solubilidade em DCM.


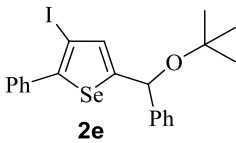
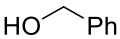
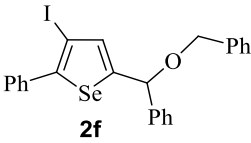
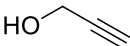
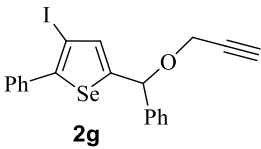
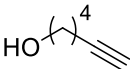
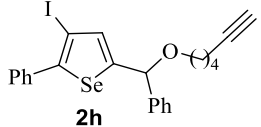
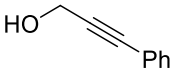
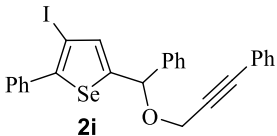
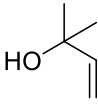
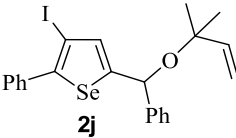
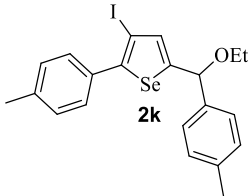
Em seguida, avaliaram-se a influência de nucleófilos nitrogenado na ciclização de (*Z*)-seleneninos **1**. Neste caso, a reação do (*Z*)-selenoenino **1a** com anilinas aromáticas, ricas e deficientes de elétrons levou a obtenção dos produtos **2o-2p** em bons rendimentos 80 e 77%, (Tabela 2, linha 15-16). Por fim, observou-se algumas limitações no método quando aminas alifáticas, fenóis, tióis e (*Z*)-seleneninos contendo cadeia alquílica foram utilizados como substratos (tabela 2, linha 17-20). Nestes casos, o material de partida foi consumido. Entretanto, não foi observada a formação dos produtos esperados, proporcionando uma mistura complexa de produtos.

---

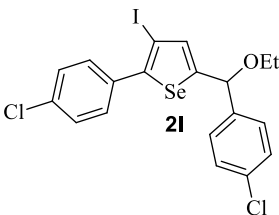
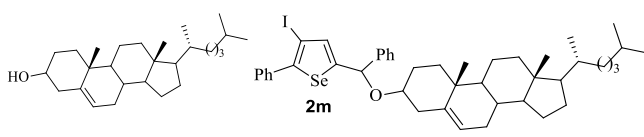
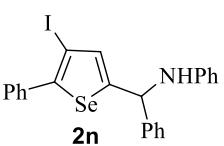
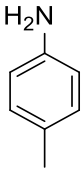
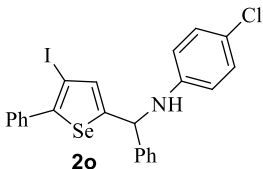
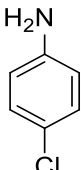
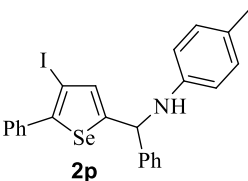
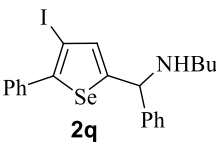
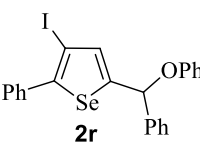
<sup>35</sup> Frizon, T. E.; Rafique, J.; Saba, S.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3470.

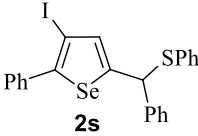
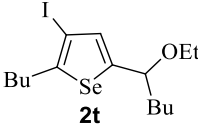
Tabela 2. Síntese de 3-iodoselenofenos **2** via reação de ciclização eletrofílica.<sup>a</sup>

#	(Z)-Seleneninos	Nucleófilo	3-Iodoselenofeno	Rend.% <sup>b</sup>
1	<b>1a</b>	EtOH		80 (85) <sup>c</sup> (0,5 h)
2	<b>1a</b>	BuOH		72 (78) <sup>d</sup> (0,5 h)
3	<b>1a</b>	MeOH		78 (78) <sup>e</sup> (0,5 h)
4	<b>1a</b>			72 (1,5 h)

5	<b>1a</b>		 <b>2e</b>	28 (1,5 h)
6	<b>1a</b>		 <b>2f</b>	87 (1,5 h)
7	<b>1a</b>		 <b>2g</b>	66 (2 h)
8	<b>1a</b>		 <b>2h</b>	70 (1,5 h)
9	<b>1a</b>		 <b>2i</b>	51 (1,5 h)
10	<b>1a</b>		 <b>2j</b>	68 (1,5 h)
11	<b>1b</b>	EtOH	 <b>2k</b>	65 (1 h)

---

12	<b>1c</b>	EtOH	 <b>2l</b>	56 (3 h)
13	<b>1a</b>	 <b>2m</b>	55 (24 h)	
14	<b>1a</b>	PhNH <sub>2</sub>	 <b>2n</b>	48 (1,5 h)
15	<b>1a</b>		 <b>2o</b>	80 (2 h)
16	<b>1a</b>		 <b>2p</b>	77 (1 h)
17	<b>1a</b>	BuNH <sub>2</sub>	 <b>2q</b>	N.R. <sup>f</sup>
18	<b>1a</b>	PhOH	 <b>2r</b>	N.R. <sup>f</sup>

19	<b>1a</b>	PhSH	 <b>2s</b>	N.R. <sup>f</sup>
20	<b>1a</b>	EtOH	 <b>2t</b>	N.R. <sup>f</sup>

a) As reações foram realizadas utilizando-se Z-seleneninos **1** (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (1,5 equivalentes), álcoois (3 equivalentes) em 3 mL de DCM à temperatura ambiente sob atmosfera de aeróbica. b) Rendimento isolado após coluna cromatográfica c) EtOH (3 mL) usado como solvente nucleófilo. d) BuOH (3 mL) usado como solvente nucleófilo. e) MeOH (3 mL) usado como solvente nucleófilo. f) N.R.=Não reagiu, o produto não foi obtido.

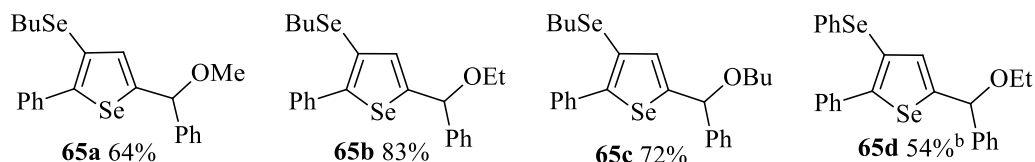
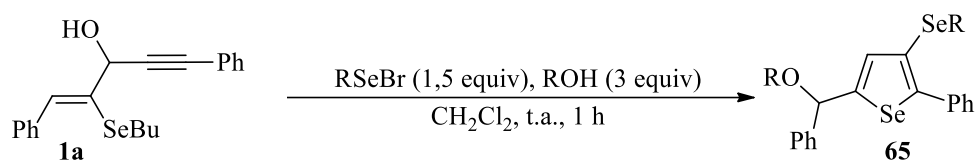
Estudos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa demonstraram que espécies eletrofílicas de selênio são eficientes em promover reações de ciclização de substratos insaturados.<sup>36</sup> As principais características desta metodologia são que esses reagentes têm papel duplo podendo atuar tanto como agentes ciclizantes quanto incorporar uma porção de organocalcogênio no produto final, proporcionando uma economia de átomos.<sup>14</sup>

Com base nestes estudos, pensamos em aplicar a espécie de selênio como agentes de ciclização. Preparou-se, *in situ* RSeBr com a adição de N-bromosuccinimida (NBS) em uma solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à um sistema contendo (RSe)<sub>2</sub>. Após 30 minutos, o nucleófilo apropriado (0,75 mmol) e o (Z)-seleneninos **1a** foram adicionados ao sistema.

Inicialmente fixamos BuSeBr como eletrófilo padrão. Foi possível a ciclização eletrofílica na presença de diferentes álcoois, tais como, metanol, etanol e butanol formaram os respectivos produtos **65a-c** em rendimento de 64 a 72% de rendimento (Tabela 3). A metodologia pode ser empregada com a utilização de PhSeBr, formando o produto **65d** em rendimento de 54% (Tabela 3).

Tabela 3 Síntese de 3-organoselenofenos **65**<sup>a</sup>

<sup>36</sup> (a) Sancineto, L.; Palomba, M.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *20*, 122; (b) Stein, A. L.; da Rocha, J. T.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J.Org. Chem.* **2010**, *4*, 705; (c) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.

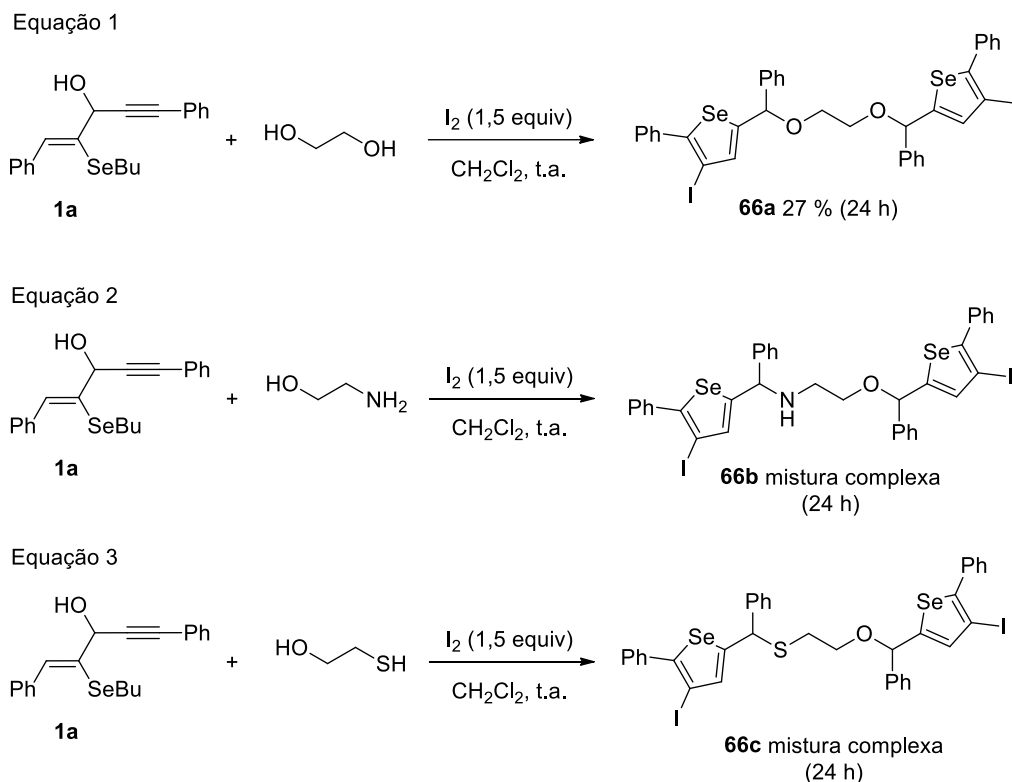


a) As reações foram realizadas utilizando-se **1a** (0,25 mmol),  $(BuSe)_2$  (1,5 equivalentes), NBS (1,5 equivalentes), álcoois (3 equivalentes) em 3 mL de DCM à temperatura ambiente sob atmosfera de aeróbica. b) Reação utilizando-se **1a** (0,25 mmol),  $(PhSe)_2$  (1,5 equivalentes), NBS (1,5 equivalentes), álcoois (3 equivalentes) em 3 mL de DCM à temperatura ambiente sob atmosfera de aeróbica.

A fim de estudar a competição intermolecular e sabendo-se que diois, amino álcoois e mercaptoetanol são compostos que possuem dois grupos nucleofílicos na estrutura, decidimos estudar a competição nucleofílica envolvendo estes grupos submeteu-se às condições de reação diferentes di-nucleofilos. Para isso, realizou-se os testes reacionais com etano-1,2-diol, 2-aminoetanol e 2-mercaptoetanol. Utilizando-se iodo molecular como fonte eletrofílica (Esquema 25).



## Esquema 25



Realizou-se subsequentemente as reações com (*Z*)-selenoenino (2 equivalentes) e di-nucleofilo (1 equivalentes) na presença de iodo como agente ciclizante. Na primeira equação, podemos observar que quando empregamos etano-1,2-diol, obteve-se a formação do bis-selenofeno **66a** de 27% de rendimento (equação 1). No entanto, quando utilizamos 2-aminoetanol e 2-mercapto etanol, a formação dos produtos não foi observada, demonstrando assim uma mistura complexa de produtos (equação 2 e 3).

### 3.4 Mecanismo proposto para a reação de ciclização eletrofílica com I<sub>2</sub>

De acordo com estudos descritos na literatura para moléculas análogas,<sup>13</sup> acredita-se que esta reação de ciclização eletrofílica de (*Z*)-selenoenino **1** segue as seguintes etapas de reação:

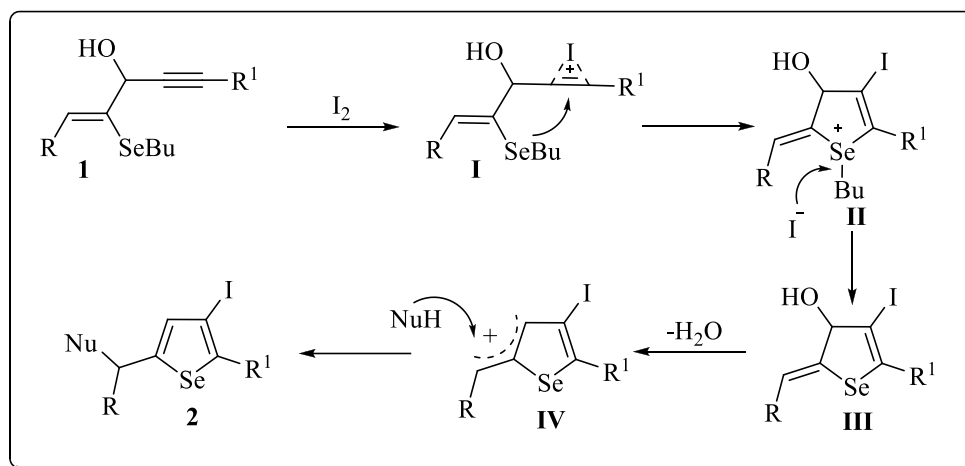
1 – Coordenação da molécula de I<sub>2</sub> à ligação tripla do (*Z*)-selenoenino **1**, formando o intermediário iodônio **I**;

2 – Ataque nucleofílico *anti* do átomo de calcogênio ao intermediário iodônio **I**, fornecendo o intermediário heterocíclico **II**;

3 – O ânion iodeto remanescente reage nucleofilicamente (S<sub>N</sub>2) com o grupamento butila ligado ao átomo de selênio, gerando o intermediário **III**;

- 4 – Eliminação de água, formando o intermediário carbocátionico **IV**;  
 5 – Ataque do nucleófilo externo ao carbocátion **IV**, gerando o produto **2**;

Esquema 26



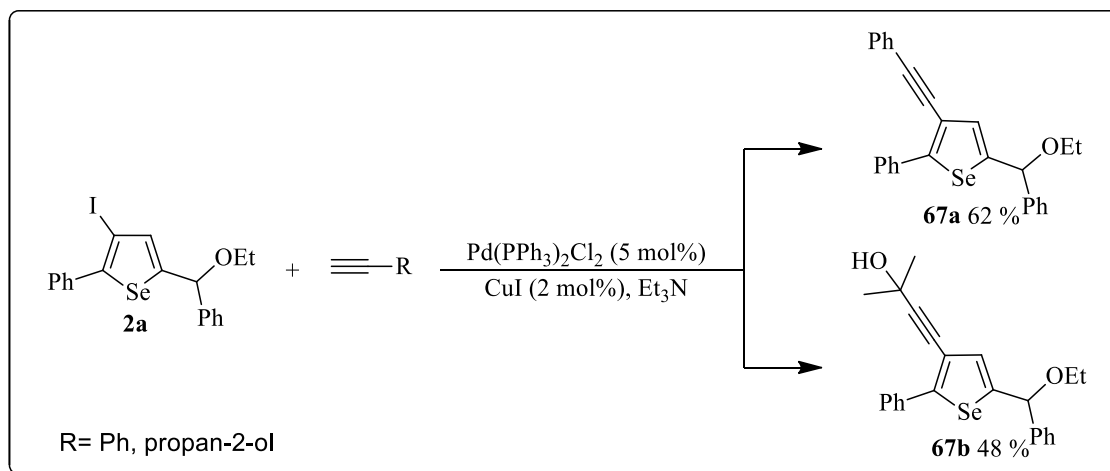
### 3.5 Aplicação do 3-iodoselenofeno **2a** em reações de acoplamento do tipo Sonogashira e Suzuki.

Os haloselenofenos têm demonstrado uma larga aplicabilidade em reações orgânicas, principalmente em reações de acoplamento para a formação de novas ligações carbono-carbono, carbono-nitrogênio e carbono-enxofre.<sup>11</sup>

A reação de acoplamento de Sonogashira é empregada para a formação de novas ligações  $Csp-Csp^2$ . O uso de alcinos terminais e a catálise por metais de transição, principalmente empregando o sistema cooperativo de Pd/Cu, caracterizam essa reação. Sabendo-se que haloselenofenos comportam-se como bons eletrófilos em reações de acoplamento, pensamos em estudar a reatividade do 3-iodo-selenofeno para a formação da ligação carbono-carbono.

Dessa forma, o 3-iodo-selenofeno **2a** foi escolhido como substrato padrão para a síntese de 3-alquínilselenofenos **6**. Com base em resultados da literatura,<sup>12</sup> a reação de acoplamento de Sonogashira foi realizada reagindo-se, o 3-iodo-selenofeno **6** (0,25 mmol) com alcinos terminais (3,0 equiv), na presença de  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (5 mol%) e CuI (2 mol%) como catalisador, em  $Et_3N$  como base e solvente (2 mL) a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Os produtos de acoplamento **67** foram obtidos em bons rendimentos de 62 e 48% (Esquema 27).

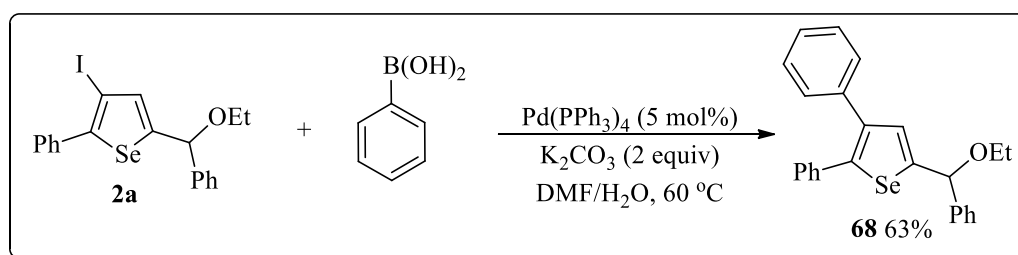
Esquema 27



Particularmente, as reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki, catalisadas por sais de paládio, constituem um efetivo método para a formação de novas ligações carbono-carbono através da reação entre haletos arílicos ou heteroarílicos com ácidos borônicos. Considerando, a alta reatividade dos selenofenos com halogênio na posição 3, previmos a utilização do 3-iodo-selenofeno como substrato para a formação de ligações carbono-carbono.

Assim, com base em condições descritas previamente na literatura,<sup>37</sup> reagiu-se o 3-Iodo-selenofeno **2a** (0,25 mmol) com o ácido-fenilborônico (3 equiv), na presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol%) como catalisador, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv) como base, em uma mistura de DMF (3 mL) e água (1 mL) como solvente à 60 °C por 3 horas (Esquema 28).

Esquema 28



<sup>37</sup> Stein, A. L.; da Rocha, J.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4, 705.

### 3.6 Síntese estereo e regioselectiva de (Z)-calcogeneto vinílico promovida por Na<sub>2</sub>Se a partir de haletos orgânicos e alquinos

Nos últimos anos, a química dos compostos organocalcogênicos vem se destacando devido às suas estereo e regioselectividade, informação esta que pode ser observada pelo crescente aumento no número de publicações<sup>9-38</sup> e livros,<sup>39</sup> onde encontram-se variadas metodologias para a síntese dessa classe de compostos. Dentre uma gama de protocolos reportados, cabe destaque à síntese de calcogenetos vinílicos frente sua versatilidade como precursor em importantes transformações posteriores que estes compostos podem oferecer. Ademais, as reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki, Kumada, e Negishi são alguns exemplos, uma vez que são muito úteis na química orgânica sintética, particularmente por ocorrerem com total retenção da configuração da dupla ligação e também por ser uma ferramenta versátil para formação de novas ligações carbono-carbono.<sup>40</sup>

Outro exemplo da versatilidade dos selenetos vinílicos, particularmente (Z)-selenoeninos, é o seu emprego na síntese de heterociclos contendo selênio, uma vez que esses compostos são bons precursores reacionais, apresentam boa estabilidade e fácil preparo.<sup>21</sup>

Em virtude de nosso contínuo interesse no desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a síntese de compostos contendo átomos de selênio em sua estrutura<sup>29-30</sup> e, em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a preparação de calcogenetos vinílicos estereo e regioselectivos via reação de substituição nucleofílica, esta promovida por Na<sub>2</sub>Se, na presença de haletos orgânicos e alquino terminal (Esquema 29).

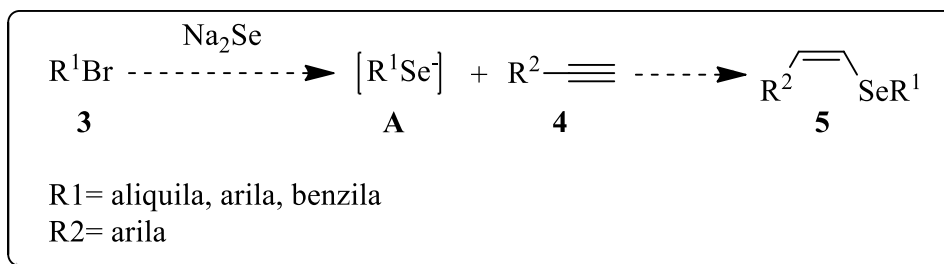
Esquema 29

---

<sup>38</sup> (a) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (b) Vieira, M. L.; Zinn, F. K.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 586. (c) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichim. Acta* **2000**, *33*, 66. (d) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.

<sup>39</sup> a) Petragani, N. *Tellurium in Organic Synthesis. Best Synthetic Methods*; Academic Press: London, UK, **1994**. (b) Petragani, N. *In Organotellurium Compounds in Organic Synthesis*; Mckillop, A. Ed. Pergamon Press: New York, **1994**; Vol. 11, Chapter 14. (c) P. H. Menezes, P. H.; Zeni, G. in *Vinyllic Selenides, in Patai's Chemistry of Functional Groups*; Ed.: Z. Rappoport, John Wiley & Sons: New York, **2012**, Vol. 3, Chapter 12.

<sup>40</sup> Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731.



### 3.7 Otimização das condições de reação na síntese estereo e regioseletiva de (Z)-calcogeneto vinílico via reação de hidroselenação.

Com o objetivo de otimizar as reações de síntese para a obtenção dos produtos **5**, desenvolvemos um estudo sistemático buscando estabelecer a melhor condição experimental para a formação dos compostos desejados. Para tanto, estudaram-se alguns parâmetros, tais como: solvente, temperatura, tempo reacional e quantidades de borohidreto de sódio, selênio elementar, brometo benzílico **3a** e fenilacetileno **4a**.

Tendo por base estudos prévios realizados em nosso laboratório<sup>42</sup> acerca do comportamento de dicalcogenetos de diorganoíla com NaBH<sub>4</sub>, e consequente formação de (Z)-selenoeninos, bem como estabelecidos os parâmetros a serem estudados, o primeiro teste reacional consistiu na reação de 2 equivalentes de seleneto de sódio, este preparado a partir de selênio elementar, borohidreto de sódio e etanol como solvente, reagiu-se por 40 minutos sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente. Após a formação do Na<sub>2</sub>Se adiciona-se 1 equivalente de brometo de benzila solubilizado em 3 mL de etanol a temperatura ambiente, deixando-se reagir por 1 hora, sob atmosfera inerte. Posteriormente, adiciona-se 1 equivalente de fenilacetileno, este também solubilizado em 1 mL etanol, a temperatura ambiente, deixando-se reagir por 12h a temperatura de refluxo, obtendo a formação do subproduto benzilseleneto **70**. Este resultado indica que, esta condição foi muito eficiente para promover a reação do seleneto de sódio com o brometo de benzílico **3a**, no entanto, foi ineficaz para a redução de alcino terminal (Tabela 4, linha 1).

Com o propósito de investigar a influência de uma mistura de solventes no comportamento da reação, testaram-se, na proporção de 3:1 os seguintes solventes: DMF e etanol e, ao final, observou-se que a utilização de somente DMF levaria a formação do selenolato de sódio obtendo-se a formação do (Z)-seleneto vinílico desejado **5a** e o subproduto seleneto bis-vinílico **69** em uma proporção 1:1 analisada por CGMS (Tabela 4, linha 2).

Posteriormente, testaram-se algumas variações de temperatura. Inicialmente adicionou-se o fenilacetileno, em etanol a 0°C, deixando-se reagir por doze horas a

temperatura de refluxo, obtendo a formação do produto desejado **5a** e benzilseleneto **4**. (Tabela 4, linha 3). Subsequentemente, utilizou-se 2 equivalentes de Na<sub>2</sub>Se, preparado a partir de selênio elementar e borohidreto de sódio em DMF, reagindo por 40 minutos sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente. Após a formação do Na<sub>2</sub>Se adicionou-se o brometo de benzila, solubilizado no solvente, gota a gota a 0°C e deixou-se reagindo por 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, adiciona-se o fenilacetileno em etanol a 0°C e deixou-se reagir por doze horas a temperatura de refluxo, obtendo a formação exclusiva do (*Z*)-seleneto vinílico **5a** desejado em 63% de rendimento (Tabela 4, linha 4).

Com o intuito de avaliar a quantidade ideal de Na<sub>2</sub>Se necessária para a obtenção do produto **5a**, utilizou-se 1.5 e 1.1 equivalentes de Na<sub>2</sub>Se. Em ambos os casos, obteve-se resultados insatisfatórios (Tabela 4, linhas 5-6), demonstrando que, dentre as quantidades utilizadas, o melhor rendimento foi observado quando utilizou-se a quantidade de 2 equivalentes de Na<sub>2</sub>Se.

Dando continuidade aos estudos para a obtenção de uma condição ideal para a formação do seleneto vinílico, avaliou-se a influência da temperatura final empregada no sistema de reação (Tabela 1, linhas 7-8). Observou-se ainda que a diminuição na temperatura levou a um decréscimo na formação do produto esperado **5a**, promovendo a obtenção dos subprodutos **69** e **70**, em uma proporção de 8:1:1 (Tabela 4, linhas 9).

Fazendo-se a análise dos resultados experimentais obtidos, considerou-se como condição ideal para a síntese do produto **5a** a utilização de 2 equivalentes de Na<sub>2</sub>Se, brometo de benzila em DMF adicionado a 0°C reagindo por 1 hora a temperatura ambiente. Após, adicionou-se fenilacetileno em etanol a 0°C e reagiu-se a temperatura de refluxo, sob atmosfera inerte. Nessa condição ainda foi possível determinar o tempo ideal (2.5 horas) para a formação do produto (Tabela 4, Entrada 9).

Tabela 4. Estudo das condições de hidroselenação para a síntese de (*Z*)-benzil(stiril)selano **5<sup>a</sup>**.
$$\text{Na}_2\text{Se} + \text{BnBr} \xrightarrow[\text{2. } T_1 (^{\circ}\text{C})/t_1(\text{h})]{\text{1. } 0.5 \text{ h}/0^{\circ}\text{C}} \text{DMF/EtOH (3:1)} \text{Ph} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{SeBn} + \text{Ph} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{Se} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{Ph} + \text{BnSeBn}$$

$\text{Ph} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---}$   
**4**

#	Na <sub>2</sub> Se (equiv)	T <sub>1</sub> (°C)/ t <sub>1</sub> (h)	<b>5a/69/70<sup>b</sup></b>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d,e</sup>	2.0	refluxo/12	0/0/100	
2 <sup>f</sup>	2.0	refluxo/12	1:1:0	
3	2.0	refluxo/12	3:0:1	
4 <sup>e</sup>	2.0	refluxo/12	100:0:0	63
5	1.5	refluxo/12	8.4:1:0.6	
6	1.1	refluxo/12	6:3:1	
7	2.0	50/12	8:1:1	
8	2.0	25/12	8:1:1	
9	2.0	refluxo/2.5	100:0:0	66

a) Reação realizada pela adição de seleneto de sódio uma solução de brometo de benzila 0.25 mmol em DMF/EtOH (3 mL), a 0 °C, sob uma atmosfera inerte. Após 30 min, foi adicionado fenilacetileno (1 equiv) a 0 °C e a reação prosseguiu à temperatura e ao tempo indicados na Tabela. b) Determinado por CGMS. c) Rendimento isolado após coluna cromatográfica. d) reação foi realizada em EtOH. e) seleneto de sódio adicionado a temperatura ambiente. f) DMF/EtOH foi usado como solvente.

### 3.8 Reação de hidroselenação na síntese estereo e regioseletiva de (Z)-calcogenetos vinílicos **5**.

Com a condição ideal de hidroselenação do substrato **4a** para a síntese do (Z)-seleneto vinílico estereo e regioseletivos **5a** em mãos, estendeu-se esta metodologia para a utilização de outros haletos orgânicos e alcinos terminais (Tabela 5). Em uma análise dos resultados descritos na Tabela 5, é possível constatar que a reação de hidroselenação foi compatível com diversos haletos orgânicos e uma série de alcinos terminais. Em um primeiro momento, estudou-se os efeitos eletrônicos dos haletos de benzila e para tal, foram utilizados 1-(bromometil)-4-metilbenzo, 1-(bromometil)-4-clorobenzo. Estes experimentos mostraram que a reação de hidroselenação não sofre influência considerável quanto a possíveis efeitos eletrônicos dos substituintes, uma vez que grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons levaram a formação dos correspondentes (Z)-selenetos vinílicos **5a-c** em bons rendimentos (Tabela 5, entradas 1-3).

Pôde-se estender a metodologia para o uso de diferentes haletos orgânicos, tornando possível a síntese de nove novos compostos derivados de haletos alquílicos, com rendimentos moderado a bons (Tabela 5, entradas 4-12). Entretanto, observou-se algumas limitações no método quando haletos secundários e terciários foram utilizados como substratos (Tabela 5, linha 13-14), levando a recuperação dos haletos de alquila. Estes resultados nos mostram que a reação demonstra sensibilidade aos efeitos estéricos para reação de formação do selenol **A**.

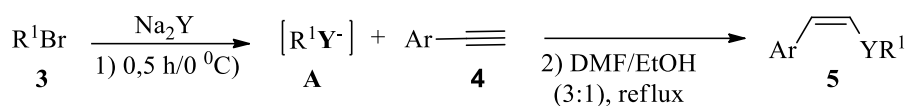
Após o estudo acerca da influência dos haletos orgânicos, avaliou-se os possíveis efeitos eletrônicos de diferentes grupos funcionais presentes na estrutura do alcino. Verificou-se, que substratos contendo grupos aromáticos com doadores de elétrons (4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), proporcionou a síntese do produto desejado **5o** com 64% de rendimento (Tabela 5, linha 15). Além disso, observou-se também que sistema com retiradores de densidade eletrônica no anel aromático levaram a um do (Z)-seleneto vinílico **5p** com 67% de rendimento (Tabela 5, linha 16). Observa-se ainda, que a metodologia se mostrou eficiente utilizando-se o prop-2-in-1-ol para a formação do produto desejado **5q** em rendimento de 50% (Tabela 5, linha 17).

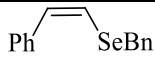
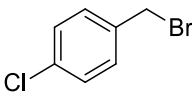
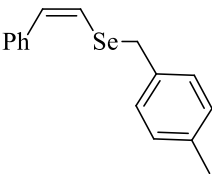
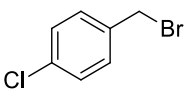
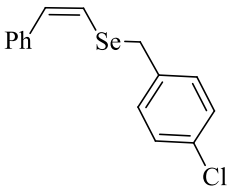
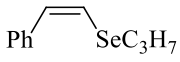
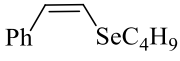
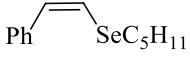
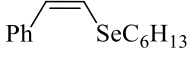
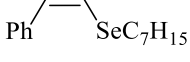
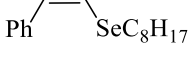
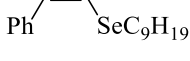
Em seguida, investigou-se a influência de haletos heteroaromático, tais como o 2-bromo-1*H*-pirrol e 2-cloro-1*H*-pirrol. Ao final do tempo reacional, observou-se que os rendimentos obtidos utilizando a metodologia desenvolvida não apresentaram uma diferença significativa, fornecendo os produtos **5r** em rendimentos de 31% e 41% (Tabela 5, linha 18).



Por fim, estudou-se a viabilidade da reação utilizando  $\text{Na}_2\text{Te}$  para a obtenção de (*Z*)-teluretos vinílicos **5t-5v** (Tabela 5, linha 19-21). Neste caso, utilizou-se alcinos neutros, doadores e retiradores de elétrons e, ao final do tempo reacional necessário, foi possível a obtenção dos produtos desejados em rendimentos moderados (Tabela 5, linha 19). A utilização de acetilenos contendo grupamentos retiradores (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) e doadores (4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) de elétrons ligado ao anel aromático resultou em um decréscimo de rendimento para a formação dos produtos **5u-5v** (Tabela 5, linha 19-21). A instabilidade das espécies orgânicas de telúrio como explicação para a queda de rendimento dos produtos **5u-5v**.

Tabela 5. Síntese de (*Z*)-Seleneto vinílico **5** via reação de hidroselenação<sup>a</sup>.



#	Alquil	Acetileno	Produto	$\text{Na}_2\text{Y}$	Rend. (%)
1	BnBr	Ph-C≡C		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5a</b> , 66%, 2.3 h
		<b>4a</b>			
2		<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5b</b> , 50%, 4 h
3		<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5c</b> , 50% 4 h
4	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> Br	<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5d</b> , 68%, 1.5 h
5	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br	<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5e</b> , 68%, 1.5 h
6	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> Br	<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5f</b> , 68%, 1.5h
7	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> Br	<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5g</b> , 80%, 4h
8	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> Br	<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5h</b> , 60%, 1.5h
9	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> Br	<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5i</b> , 61%, 1.5h
10	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> Br	<b>4a</b>		$\text{Na}_2\text{Se}$	<b>5j</b> , 68%, 4h

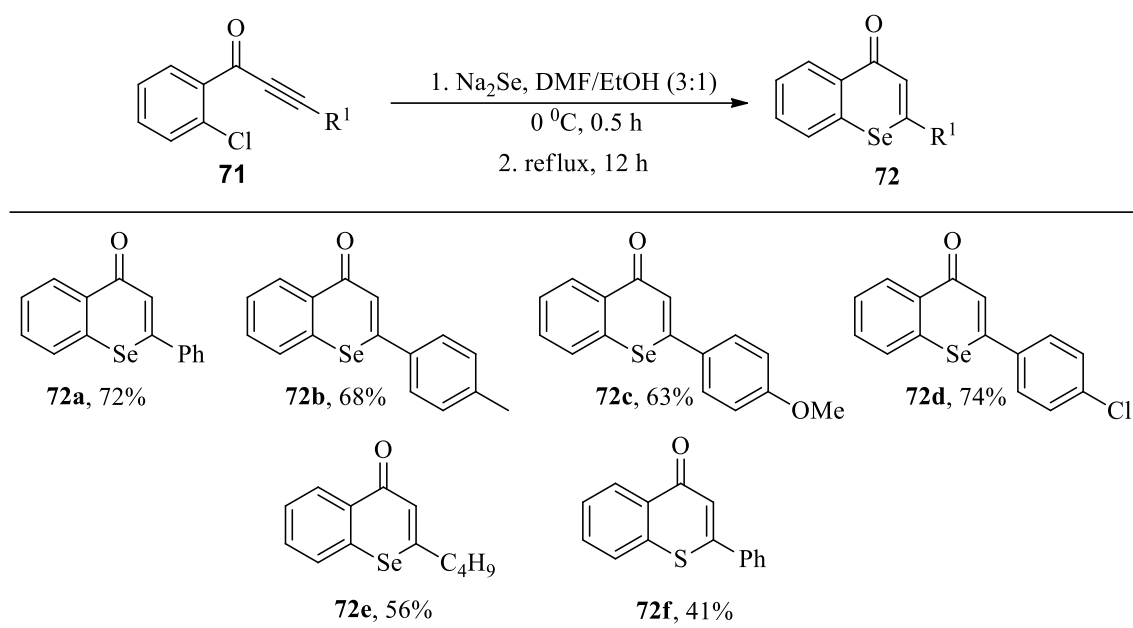
11	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> Br	4a		Na <sub>2</sub> Se	5k, 75%, 4h
12	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> Br	4a		Na <sub>2</sub> Se	5l, 78%, 4h
13	<i>i</i> -PrBr	4a		Na <sub>2</sub> Se	5m, N.R.
14	<i>t</i> -BuBr	4a		Na <sub>2</sub> Se	5n, N.R.
15	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br			Na <sub>2</sub> Se	5o, 64%, 4h
16	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br			Na <sub>2</sub> Se	5p, 67%, 4h
17	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br			Na <sub>2</sub> Se	5q, 50%, 4h
18	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br	4a		Na <sub>2</sub> Se	5r, Br= 31%, Cl= 41%
19	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br	4a		Na <sub>2</sub> Te	5t, 50%, 4h
20	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br			Na <sub>2</sub> Te	5u, 37%, 4h
21	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br			Na <sub>2</sub> Te	5v, 34%, 4h

a) Reação realizada pela adição de seleneto de sódio e uma solução de brometo de benzila 0.25 mmol em DMF/EtOH (3 mL), a 0 °C, sob uma atmosfera inerte. Após 30 min, foi adicionado fenilacetileno (1 equiv) a 0 °C e a reação prosseguiu à temperatura e ao tempo indicados na Tabela.

A fim de expandir o escopo da metodologia desenvolvida, objetivou-se a formação de outras classes de compostos tendo por base a utilização de diferentes 2-clorofenilina **71** substituídas na ligação tripla, permitindo a formação das selenocromenonas **72**, através de uma ciclização intramolecular do átomo de selênio orto a ligação tripla, levando a síntese de diversas selenocromenonas **72**, com rendimentos que variaram de 41 a 74% (Tabela 6).

Inicialmente, estudou-se a influência dos possíveis efeitos eletrônicos de diferentes grupos funcionais presentes na estrutura do 2-clorofenilina. A análise da Tabela 6 mostra que, em geral, a reação de substituição nucleofílica aromática, e posterior ciclização intramolecular, foi eficiente para uma variedade de substratos, desde grupos neutros, doadores de densidade eletrônica (metila e metoxila) e retiradores (*p*-Cl), os correspondentes compostos **72a-72d** foram obtidos em rendimentos satisfatório. Entretanto, a utilização de um grupamento alquílico, como a butila em R1, levou a um decréscimo na formação do produto **72e** em 56% de rendimento. No entanto, cabe destaque à expansão da metodologia, pois foi possível a utilização de átomos de enxofre, levando a obtenção do produto proveniente da ciclização com o tiolato de sódio **72f** em rendimento de 41%.

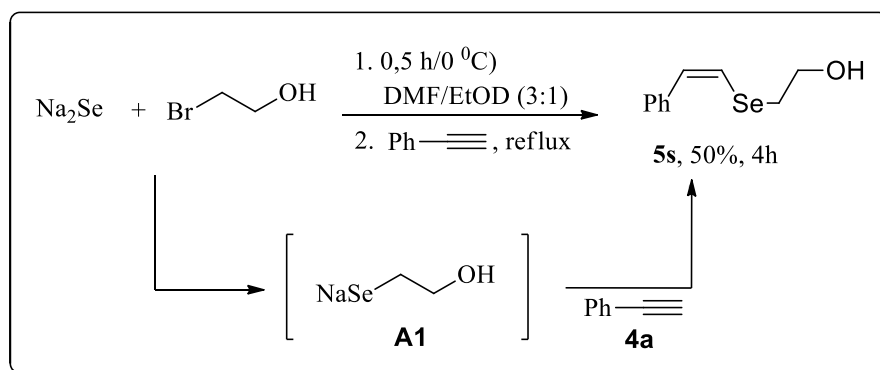
Todos os compostos obtidos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Adicionalmente foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução, cujos dados comprovam a atribuição da estrutura dos mesmos.

Tabela 6. Síntese de selenocromenona **72**.

a) Reação realizada pela adição de seleneto de sódio (2 equivalentes) e uma solução 2-clorofenilina **71** (0,25 mmol) em DMF / EtOH (3 mL), a  $0^\circ\text{C}$ , sob uma atmosfera inerte. Após 30 min, a reação prosseguiu em refluxo por 12 h.

A fim de investigar a competição nucleofílica intermolecular e, sabendo que o bromoetanol ao reagir com o  $\text{Na}_2\text{Se}$ , é capaz de formar um composto que possui dois grupos nucleofílicos na estrutura, submetemos este substrato às condições reacionais com o dinucleofilo formado *in-situ*, levando a formação do intermediário **A1**. Posteriormente, observou-se a adição exclusivamente do nucleófilo de selênio no alcino **4a** obtendo o produto **5s** em 50% de rendimento (Esquema 30).

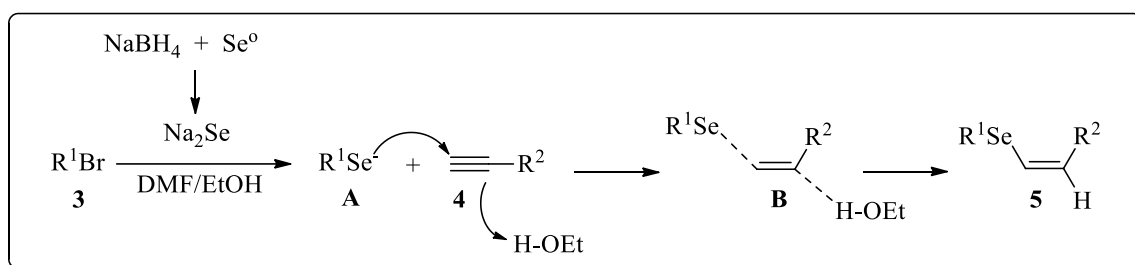
Esquema 30.



### 3.9 Mecanismo proposto para a síntese estéreo e regioseletiva do (Z)-calcogeneto vinílico **5**

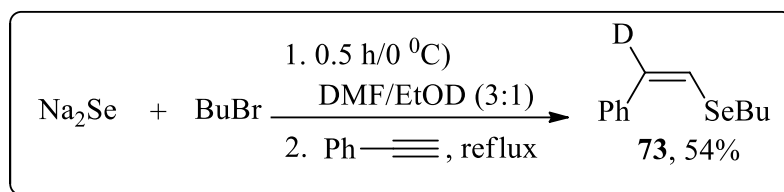
Acreditamos que a formação dos produtos ocorra via um dinucleófilo de seleneto de sódio, promovida por NaBH<sub>4</sub> e selênio elementar, seguido do ataque nucleofílico do átomo de calcogênio ao haleto orgânico **3**, gerando o nucleófilo **A**. Por fim, tem-se o ataque do ânion de selênio ao alcino terminal **4** e captura de próton, levando a formação (Z)-seleneto vinílico **5** (esquema 31).

Esquema 31



A fim de encontrar algum indício que comprove o mecanismo proposto para a reação de hidroselenação, a mesma foi conduzida em etanol deuterado. Neste sentido, foi realizada a reação entre 1-Bromobutano e fenilacetileno **4a**, utilizando-se as condições reacionais padrão previamente determinadas, entretanto, usando EtOD como solvente. O resultado obtido demonstra que, os (Z)-seleneto vinílico são formados os produtos do tipo anti-Markovnikov do selenolato a ligação tripla e captura simultânea do próton proveniente do solvente, pois foi possível a obtenção do produto de desejado **73** em estereoquímica (Z) em 54% de rendimento (Esquema 32).

Esquema 32



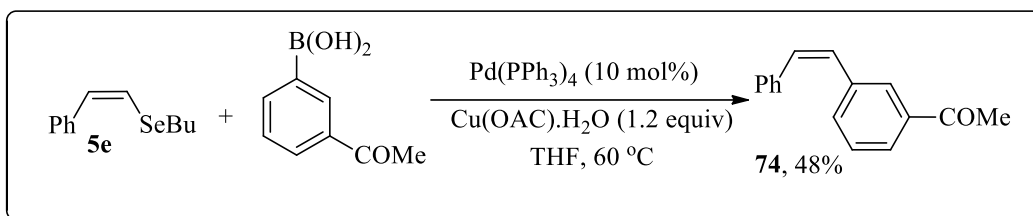
### 3.10 Aplicação do (Z)-seleneto vinílico **5e** em reações de acoplamento do tipo Suzuki Kumada e Negishi.

As reações de funcionalização de compostos heterocíclicos contendo organocalcogênios, através de reações de acoplamento cruzado tipo Suzuki, Kumada e Negishi, estas catalisadas por metais de transição, foram e continuam sendo estudadas e sendo alvo de grande interesse em síntese orgânica.<sup>41, 6</sup>

Estas reações apresentam-se como uma ferramenta para a formação de novas ligações C-C, as quais são importantes para a síntese de estruturas mais complexas, tais como produtos naturais, compostos biologicamente ativos ou com aplicação tecnológica.<sup>42</sup> Já é bem conhecido que compostos com uma ligação carbono-sp<sup>2</sup> são substratos que atuam como pseudo-haletos, isto é, apresentam-se como uma alternativa para a utilização de haletos, uma vez que se comportam como eletrófilos em reações catalisadas por paládio.<sup>8</sup>

Tendo isto em vista, submeteu-se o substrato **5e** a uma reação de acoplamento do tipo Suzuki com ácido (3-acetilfenil) borônico, onde a mesma forneceu o produto **74** em 48% de rendimento (Esquema 33).

Esquema 33

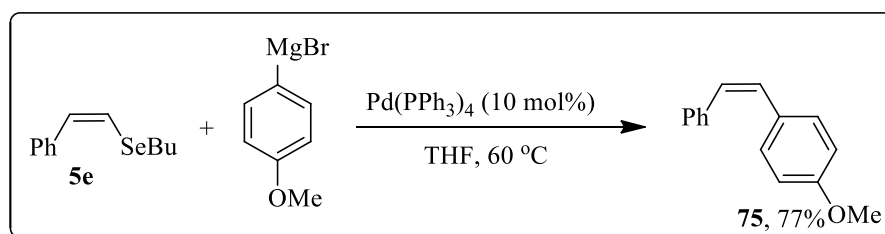


<sup>41</sup> a) Du, B.-Z.; Quan, Z.-J.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wang, X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1270. (b) Chen, J.; Tang, Z.; Qiu, R.; He, Y.; Wang, X.; Li, N.; Yi, H.; Au, C.-T.; Yin, S.-F.; Xu, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2162. (c) Back, T. J.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7908.

<sup>42</sup> a) Czajkowska-Szczykowska, D.; Morzycki, J. W.; Wojtkielewicz, A. *Steroids* **2015**, 97, 13. (b) Petersen, R.; Cohrt, A. E.; Petersen, M. A.; Wu, P.; Clausen, M. H.; Nielsen, T. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2646. (c) Gurram, V.; Garlapati, R.; Thulluri, C.; Madala, N.; Kasani, K. S.; Machiraju, P. K.; Doddapalla, R.; Addepally, U.; Gundla, R.; Patro, B.; Pottabathini, N. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 2227. (d) Hanif, M.; Chen, L.; Zhu, L.; Zhao, D.; Xiong, T.; Hou, H. *J. Appl. Polym. Sci.* **2015**, 26, 42147.

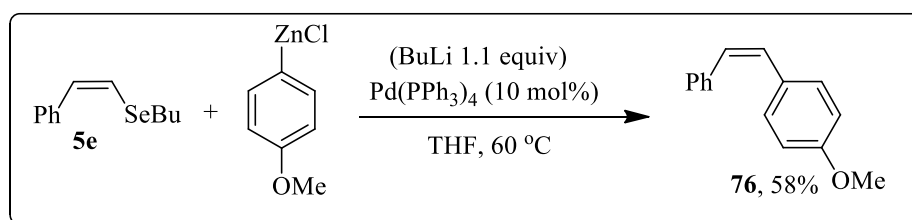
O (*Z*)-seleneto vinílico **5e** foi testado frente às condições da reação de acoplamento do tipo Kumada.<sup>43</sup> Para tal, reagiu-se o (*Z*)-seleneto vinílico **5e** (0,25 mmol) com 4-metoxifenil brometo de magnésio (1,1 equiv), na presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) como catalisador e THF como solvente (3 mL) à temperatura de 60 °C, levando a obtenção do produto de acoplamento **75** em 77 % de rendimento (Esquema 33).

Esquema 34



O (*Z*)-seleneto vinílico **5e** também foi testado frente às condições da reação de acoplamento do tipo Negishi.<sup>13</sup> Reagindo-se, o (*Z*)-seleneto vinílico **5e** (0,25 mmol) com 4-metoxifenil cloreto de zinco (1,1 equiv), na presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mol%) como catalisador, BuLi (1,1 equiv) como base e THF como solvente (3 mL) à temperatura de 60 °C, pôde-se obter o produto de acoplamento **8** em 58 % de rendimento (Esquema 35).

Esquema 35



<sup>43</sup> Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Zeni, G. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15522.





### 3.11 Determinações estrutural dos compostos

Os compostos desse trabalho, (*Z*)-seleneninos **1**, os 3-iodoselenofeno **2** e os 3-organoselenoil-selenofenos **65** tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

O composto 5-(etoxi(*p*-toluol)metil)-3-iodo-2-*p*-toluilselenofeno **2k** tiveram seus hidrogênios e carbonos atribuídos através de experimentos de ressonância magnética de uma dimensão como RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135. Além, de duas dimensões tais como experimentos  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence),  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) e  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (Correlation Spectroscopy).

Ainda, as estruturas dos compostos **2c** e **2d** puderam ser confirmadas por difração de raios-X (figuras 4 e 5).

Figura 4 – Ortep da estrutura do composto **2c**.

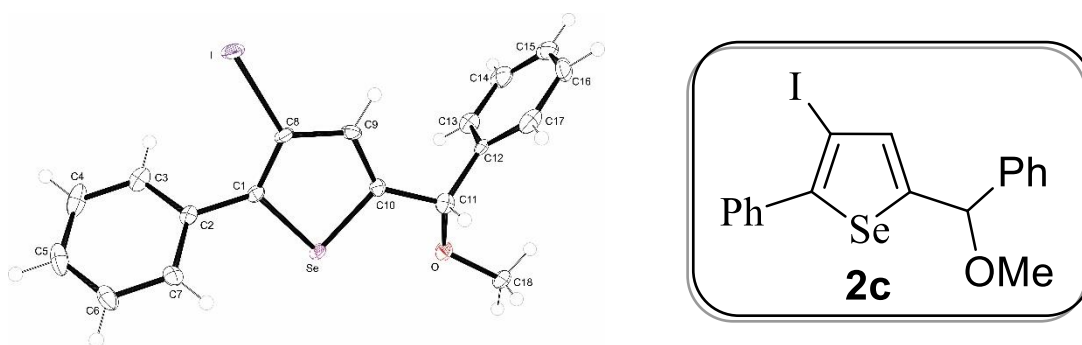
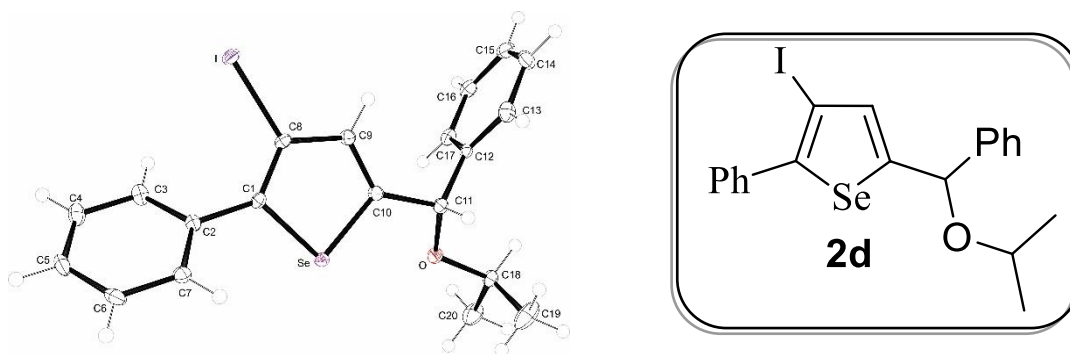


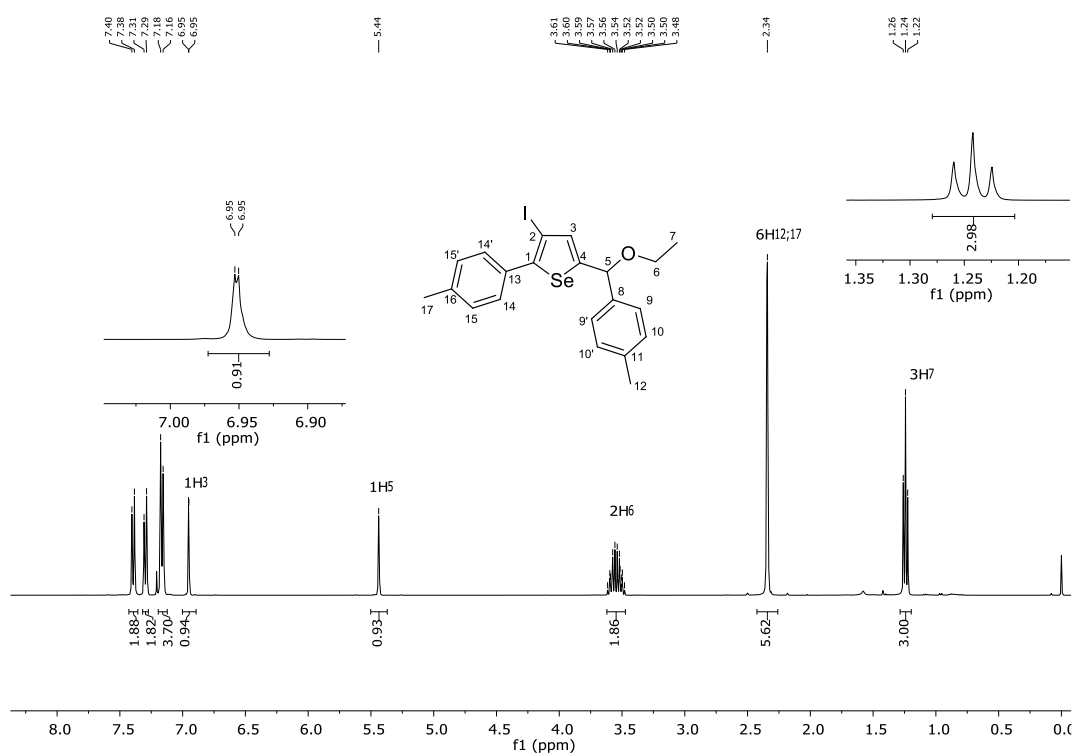
Figura 5 – Ortep da estrutura do composto **2d**.



### 3.12 Determinação estrutural através de ressonância magnética dos 3-iodoselenofeno

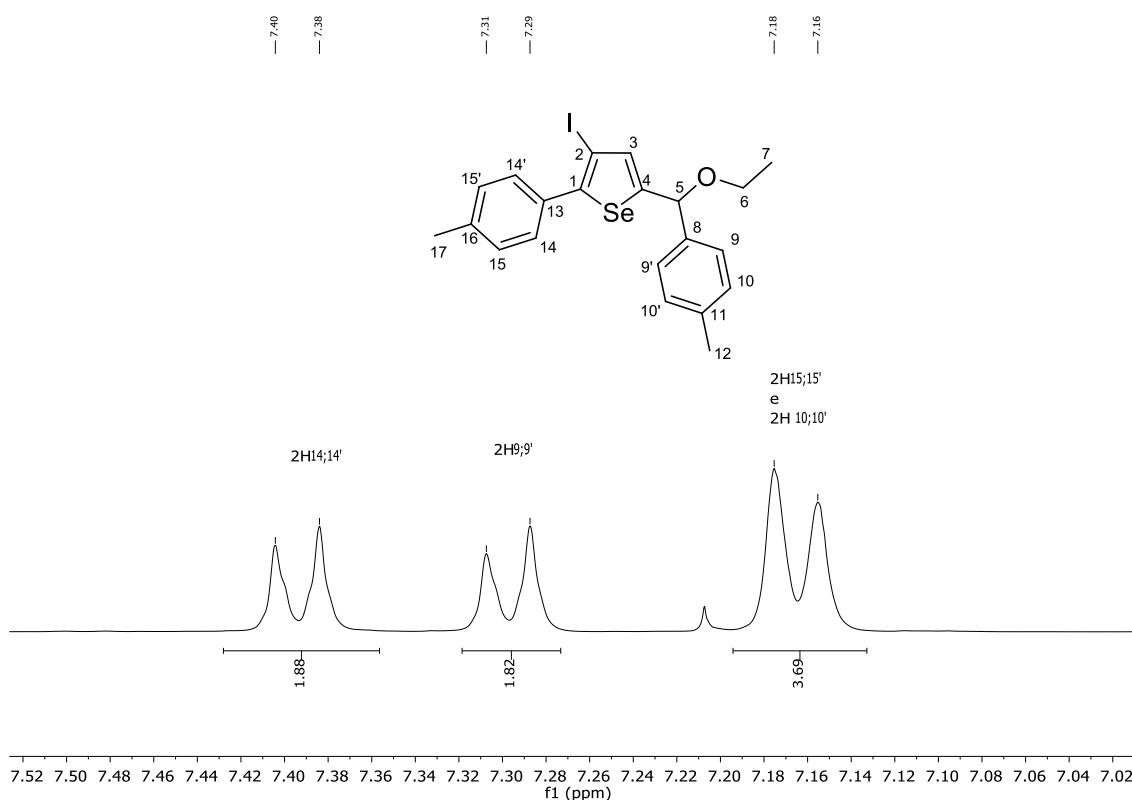
As Figuras 6 e 7 ilustram o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **2k**, realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Na Figura 6 podem-se notar os sinais correspondentes aos oito hidrogênios nas regiões dos aromáticos entre 7,39 e 7,16 ppm. Em destaque observa-se um duplete com constante de acoplamento  $J = 1,1$  Hz em 6,95 ppm, correspondente ao hidrogênio  $\text{H}^3$  do selenofeno. Em campo mais alto, mais especificamente em 5,44 ppm, observa-se o simpleto referente ao hidrogênio  $\text{H}^5$ , que está ligado no carbono quiral. Na região dos alquílicos encontram-se o multiplete, entre 3,61 e 3,48 ppm, referente aos hidrogênios  $\text{H}^6$  da etoxila. Ainda, observa-se um simpleto em 2,34 ppm, correspondente aos hidrogênios  $\text{H}^{12;17}$  das metilas ligadas aos anéis benzênicos da molécula (tem mais uma metila na molécula). Ainda, na região um pouco mais alta encontram-se um tripleto com constantes de acoplamento  $J = 7,0$  Hz e em deslocamentos de 1,24 ppm respectivamente. Esses dados nos possibilitam a atribuição dos hidrogênios de  $\text{H}^7$  com precisão.

Figura 6 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Na expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2k** (Figura 7) observa-se em 7,39 e 7,30 ppm dois dupletos com constante de acoplamento  $J = 8,1$  e  $8,1$  Hz, referentes aos hidrogênios  $\text{H}^{14;14'}$  e  $\text{H}^{9;9'}$  respectivamente. Por fim, os quatro hidrogênios  $\text{H}^{10;10'}$  e  $\text{H}^{15;15'}$  encontram-se na forma um duplete característicos de anel aromático *para* substituído, em 7,16 ppm, com constante de acoplamento  $J = 8,4$  Hz.

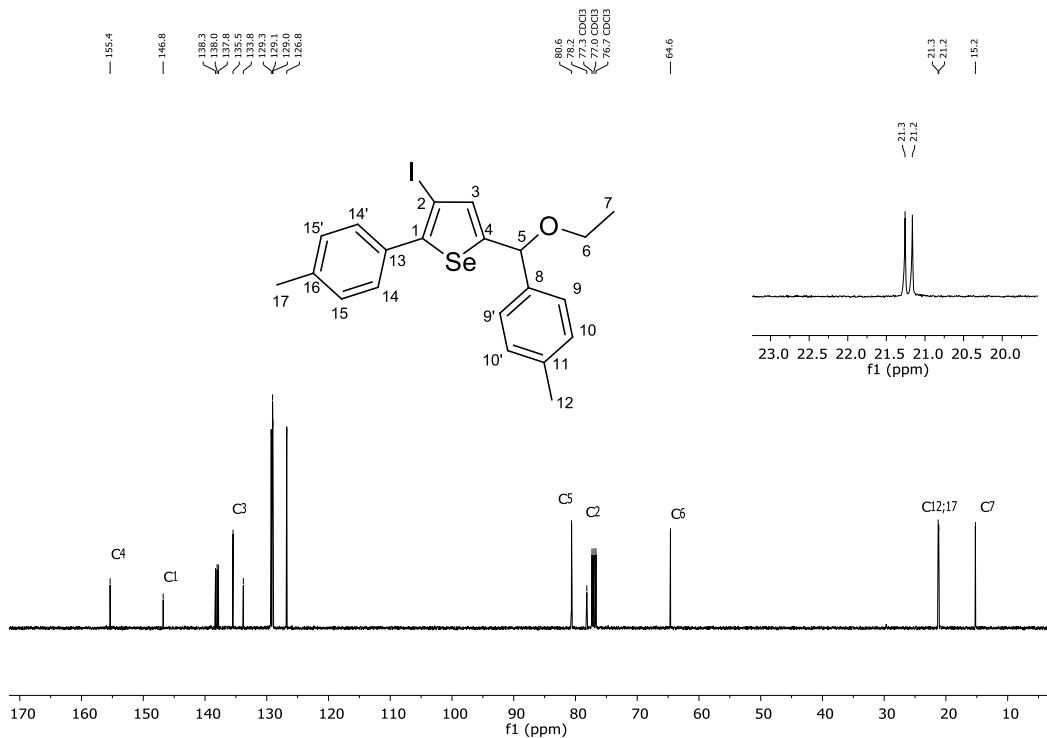
Figura 7 – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Nas Figuras 8 e 9 estão demonstrados os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **2k**. Neste experimento utilizou-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente, empregando-se uma frequência de 100 MHz. Os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 155,4 e 126,8 ppm, correspondem aos carbonos aromáticos, sendo os dois primeiros carbonos os  $\text{C}^4$  e  $\text{C}^1$ , ambos diretamente ligados ao selênio da unidade selenofeno da molécula. Em seguida, podemos observar o carbono referente ao  $\text{C}^3$ , do selenofeno. Em 80,6 ppm, observa-se o carbono mais blindado que pode ser seguramente atribuído a  $\text{C}^5$ , vizinho a um átomo de oxigênio. Mais blindado ainda, em 78,2 ppm está disposto o carbono quaternário aromático  $\text{C}^2$ , vizinho a um átomo de iodo do selenofeno. Por fim, de 64,6 a 15,4 ppm podemos observar os carbonos alquílicos da molécula sendo que nas frequências de 64,6 e 15,4 ppm estão

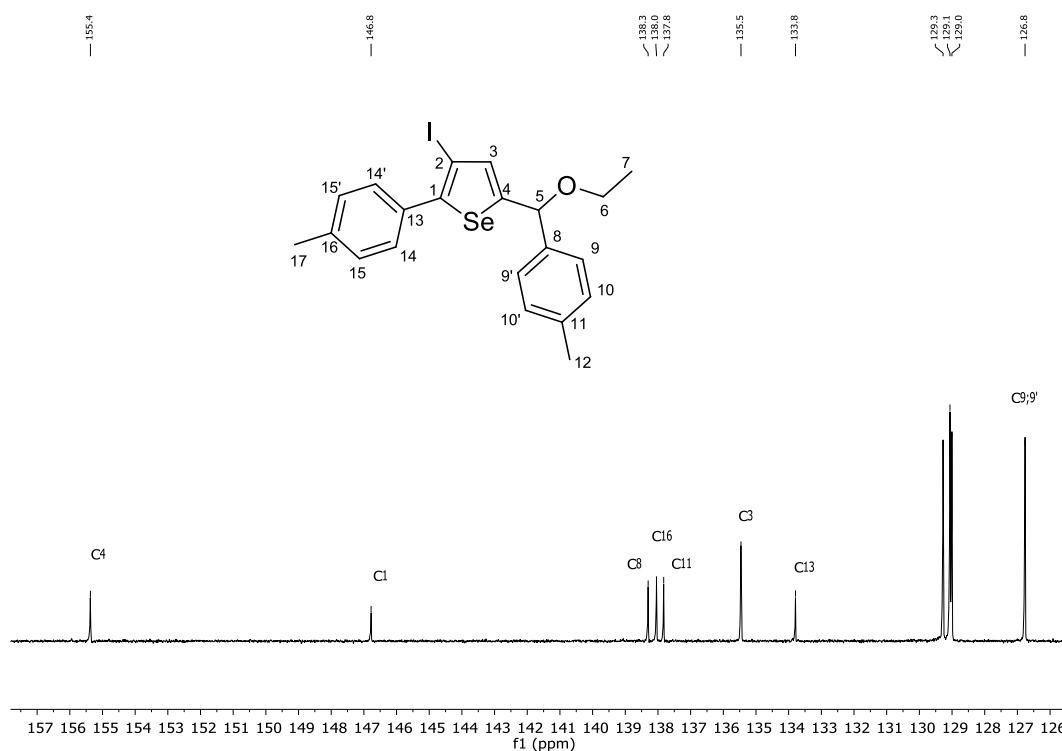
dispostos os sinais correspondentes aos carbonos da etila, C<sup>6</sup> e C<sup>7</sup>, respectivamente e ainda podemos ver em 21,3 e 21,2 ppm os sinais das metilas, C<sup>12</sup> e C<sup>17</sup>.

Figura 8 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2k** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



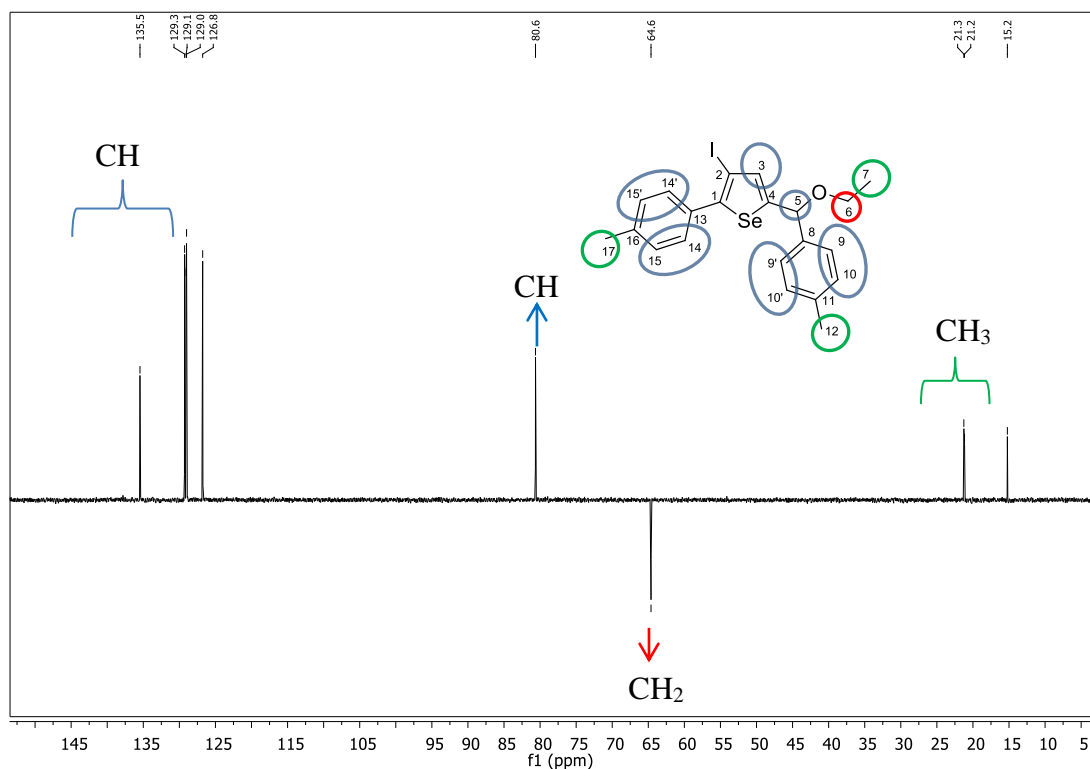
Na Figura 9 pode-se observar a expansão do espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2k**, onde se encontram ilustrados os carbonos aromáticos.

Figura 9 – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

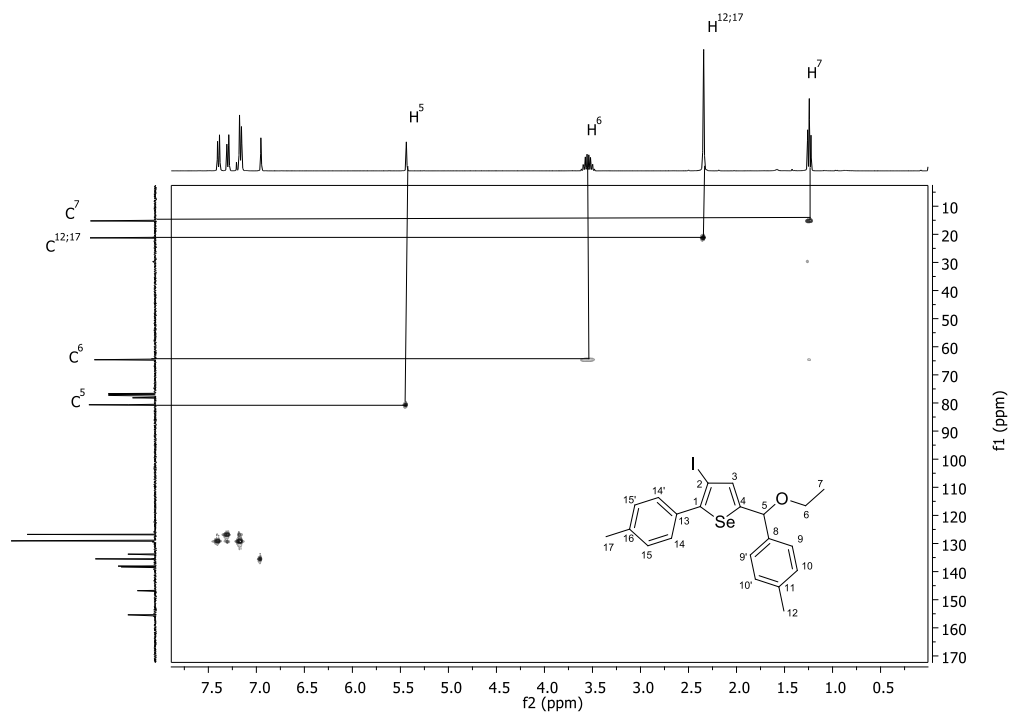
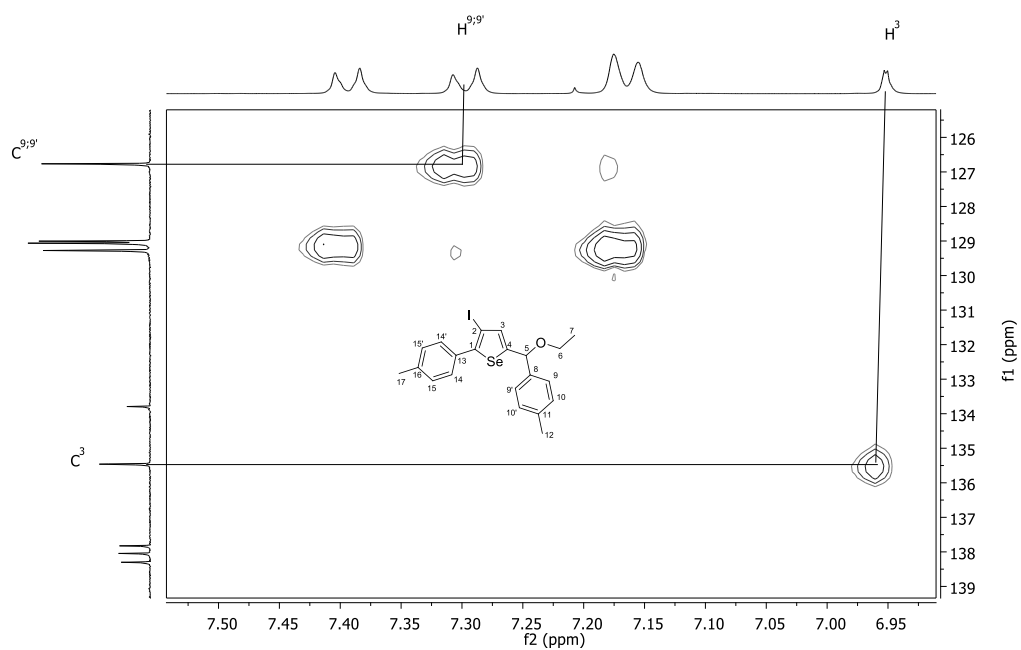


A estrutura do composto **2k** pôde ser elucidada com o auxílio dos experimentos DEPT 135 (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), que mostra os CH e os  $\text{CH}_3$  em fases opostas aos  $\text{CH}_2$ , experimento de correlação  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence), no qual obtém-se as correlações carbono-hidrogênio a uma ligação,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 e 3 ligações químicas e  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (Correlation Spectroscopy), experimento que mostra as conectividades vicinais dos prótons.

O primeiro experimento a ser analisado foi o DEPT 135 (Figura 10), onde os carbonos terciários e primários apresentam-se acima da linha base (positivos) e os carbonos secundários apresentam-se abaixo da linha base (negativos). Assim, também pôde-se identificar os carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN  $^{13}\text{C}$ , pois os mesmos não se apresentam neste experimento.

Figura 10 – Experimento DEPT 135 do composto **2k**.

Conhecendo-se através de seu deslocamento químico, os carbonos alquílicos C<sup>5</sup> e C<sup>6</sup> e além de serem confirmados pelo experimento DEPT 135, puderam-se determinar os hidrogênios H<sup>5</sup> e H<sup>6</sup> através do experimento de HMQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 11). Da mesma forma, conhecidos os hidrogênios H<sup>12;17</sup>, H<sup>7</sup> e H<sup>3</sup> pôde-se identificar C<sup>12;17</sup>, C<sup>7</sup> e C<sup>3</sup> respectivamente (Figuras 11 e 12).

Figura 11 – Experimento HMQC do composto **2k**.Figura 12 – Expansão do experimento HMQC do composto **2k**.

Partindo-se dos hidrogênios  $H^7$ , através do experimento de HMBC, que mostra a correlação entre carbonos e prótons separados por duas ou três ligações, pôde-se determinar o  $C^6$ , único acoplamento observado realizado por este hidrogênio (Figuras 13 e 14).

Figura 13 – Experimento HMBC do composto **2k**

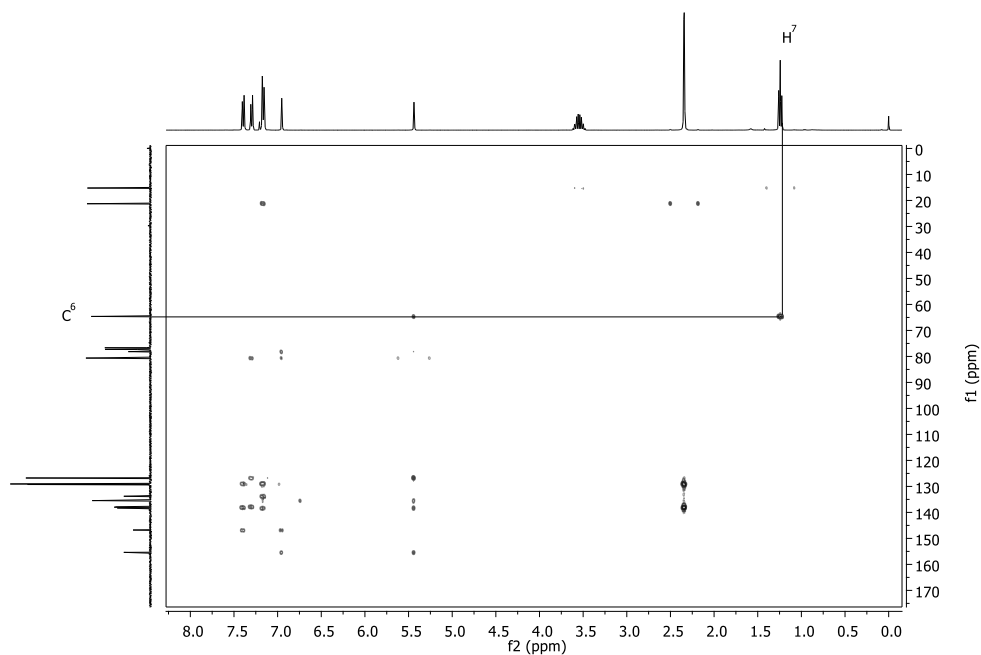
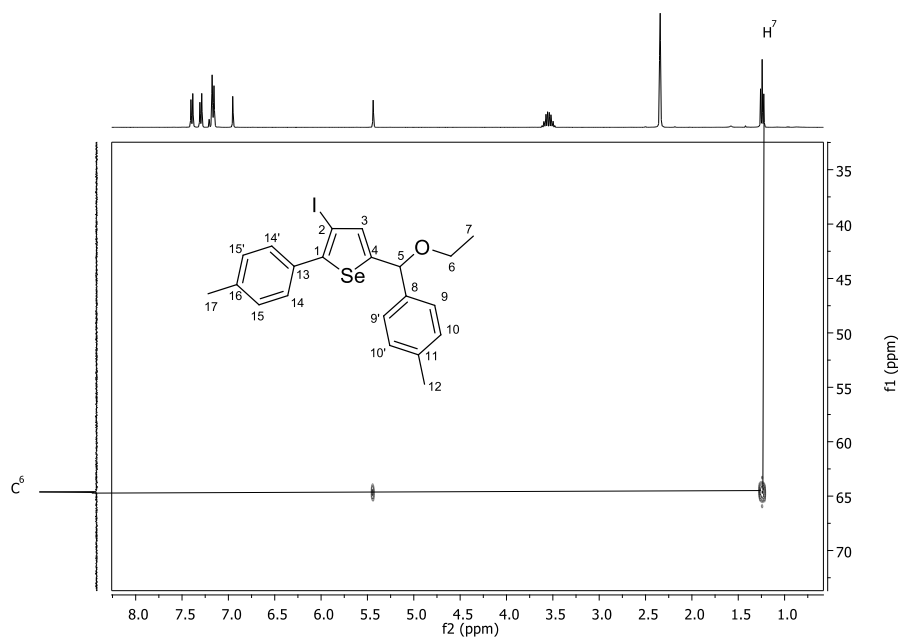


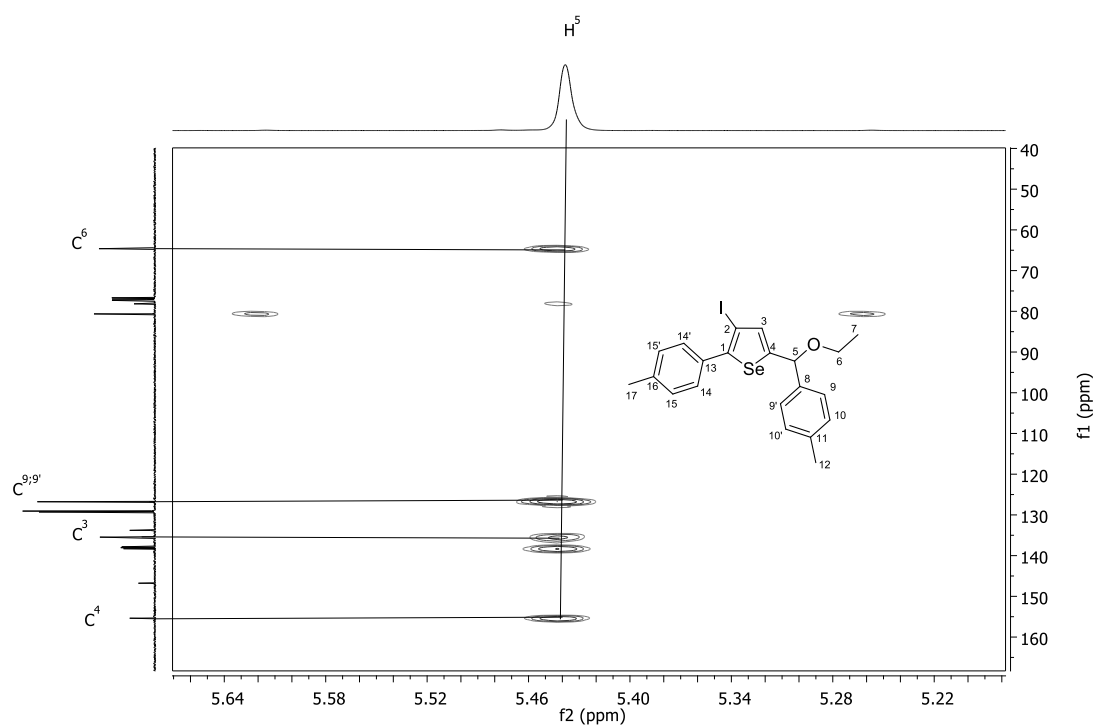
Figura 14 – Expansão do experimento HMBC do composto **2k**





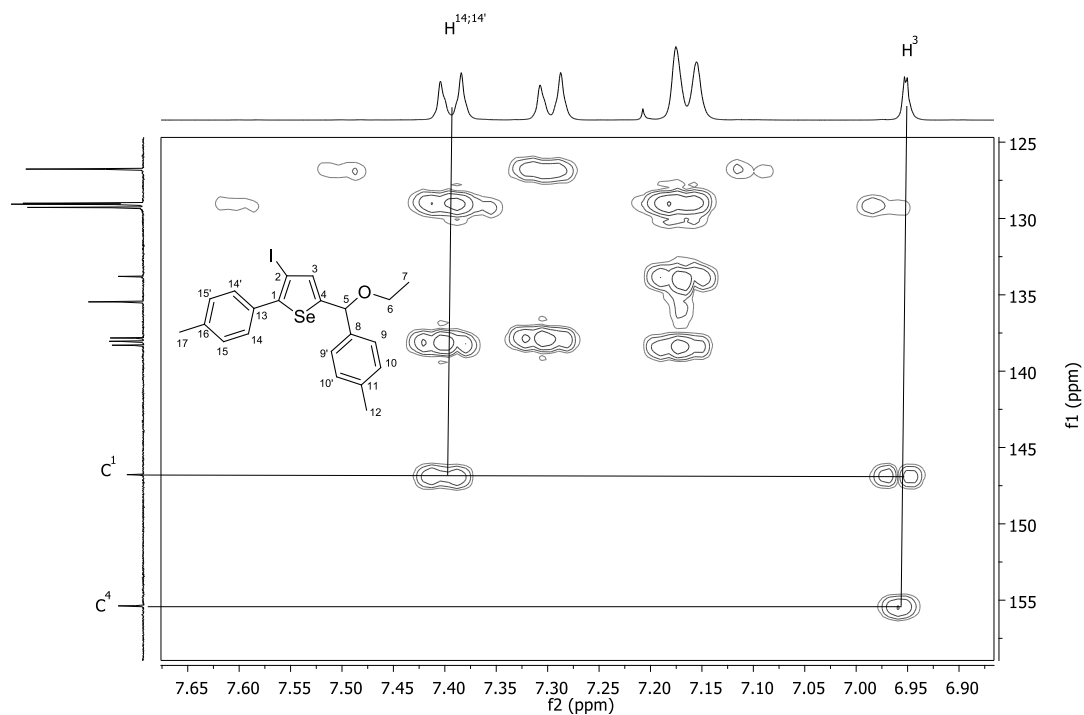
Além disso, elucidado o carbono C<sup>6</sup> pôde-se encontrar o hidrogênio H<sup>5</sup>, distinto com seu deslocamento em 5,44 ppm. Por meio do experimento de HMBC, através do hidrogênio H<sup>5</sup> pode-se determinar acoplamentos com cinco carbonos, sendo um deles secundários, três terciários e um quaternário. Com isso, podemos atribuir o carbono secundário como C<sup>6</sup> os terciários como C<sup>9;9'</sup> e C<sup>3</sup> e o quaternário como C<sup>4</sup> (Figura 15).

Figura 15 – Expansão do experimento HMBC do composto **2k**



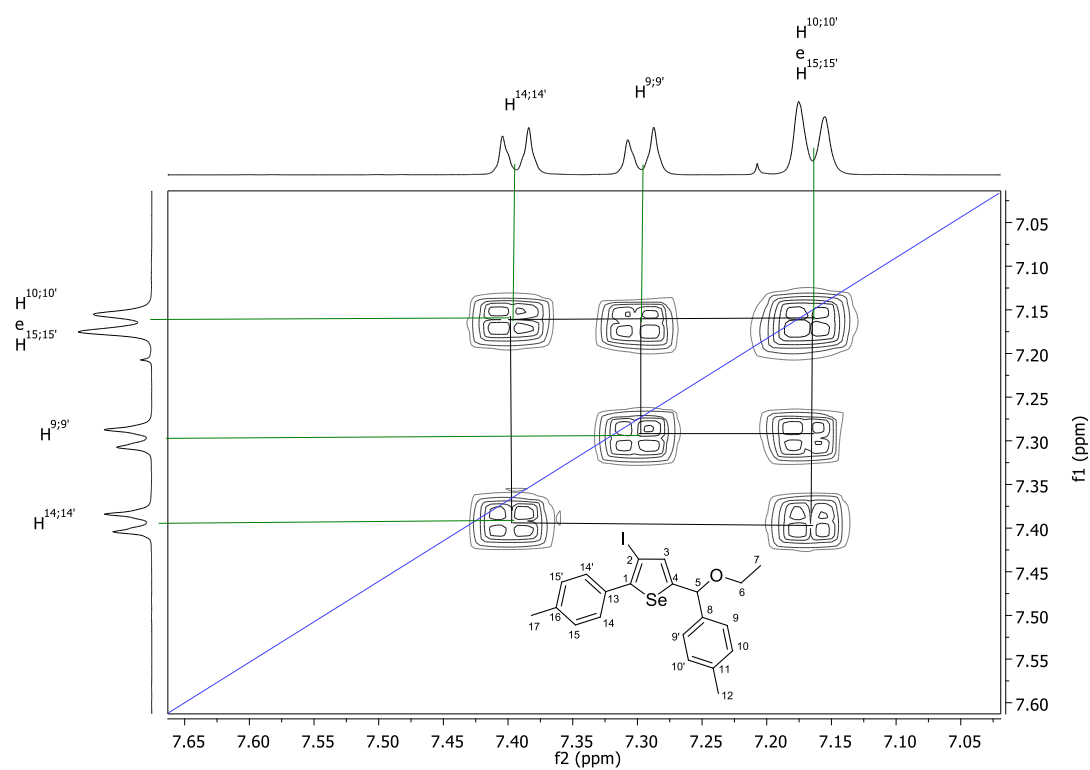
Conhecido  $H^3$ , com o auxílio do experimento HMBC, identificou-se os carbonos  $C^1$  e  $C^4$ . Assim, com a identificação do carbono  $C^1$ , pode-se atribuir a correlação com os hidrogênios  $H^{14;14'}$ , do anel aromáticos ligado diretamente ao selenofeno (Figura 16).

Figura 16 – Expansão do experimento HMBC do composto **2k**



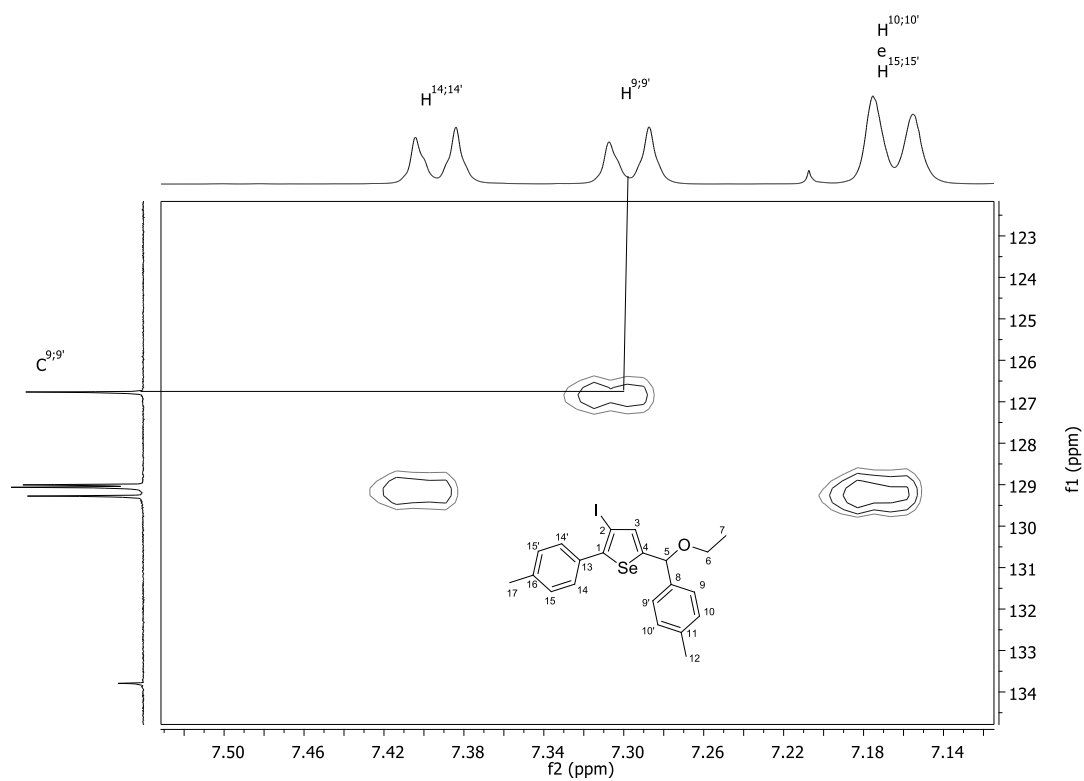
Utilizando-se do experimento COSY, onde é possível identificar os hidrogênios vizinhos, e partindo-se dos hidrogênios  $H^{14;14'}$ , conseguiu-se identificar os hidrogênios  $H^{15;15'}$  e  $H^{10;10'}$  respectivamente, uma vez que os mesmos estão dispostos em um duplete com integral atribuída a quatro hidrogênios. Atribuídos  $H^{10;10'}$ , podemos observar a correlação desses hidrogênios com os hidrogênios  $H^{9;9'}$  (Figura 17).

Figura 17 – Expansão do experimento COSY do composto **2k**.



Com o auxílio do experimento de HMQC puderam ser atribuídos também os carbonos  $C^{9;9'}$  com precisão (Figura 18). Entretanto, não foi possível atribuir precisamente os carbonos  $C^{14;14'}$ ,  $C^{10;10'}$  e  $C^{15;15'}$  que se encontram nas regiões entre 129,30 e 129,00 ppm. (Figura 18).

Figura 18 – Expansão do HMQC do composto **2k**



Já a análise do  $H^5$  no experimento de HMBC, fornece-nos a informação de onde se encontra o  $C^8$ . O mesmo experimento possibilitou ainda a identificação de  $C^{18}$  e  $C^{11}$ , já que os mesmos correlacionam-se com o  $H^{14;14'}$  e  $H^{9;9'}$ , já identificados anteriormente (Figura 19-20). Por fim, Conhecido  $C^8$ ,  $C^{16}$  e  $C^{11}$ , foi possível identificar o  $C^{13}$  por exclusão (Figura 19-20).

Figura 19 – Expansão do experimento HMBC do composto **2k**

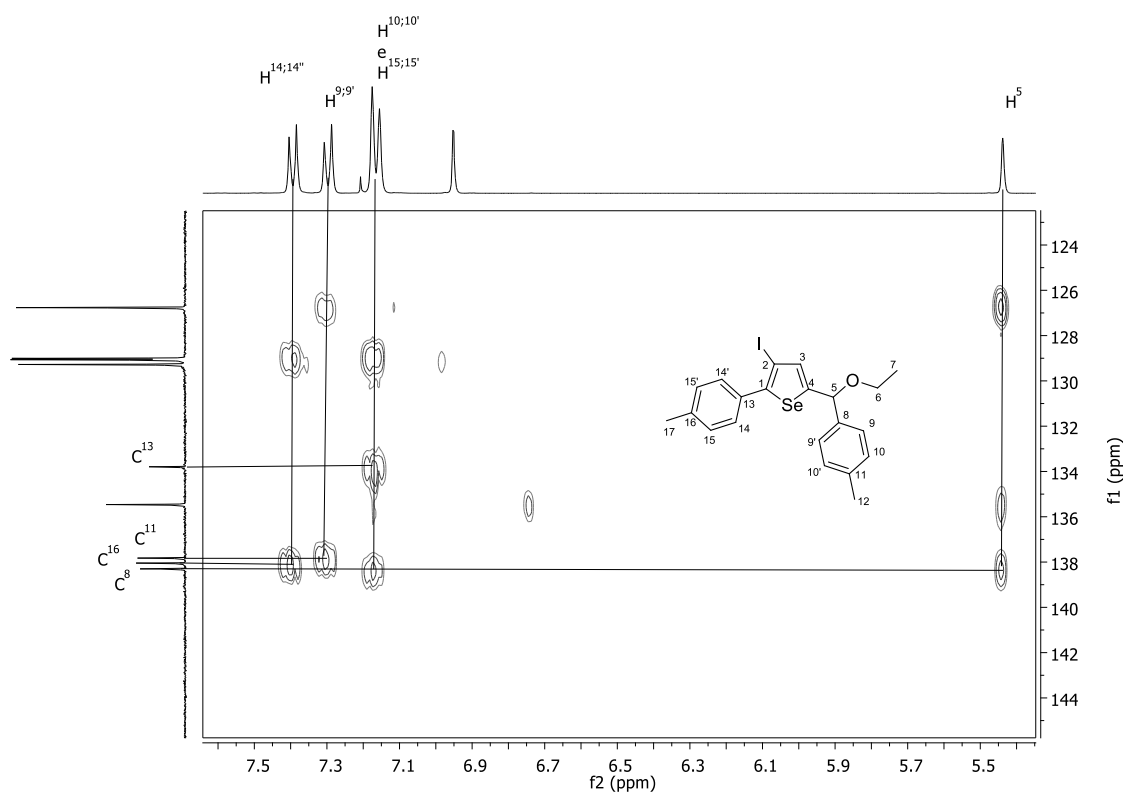
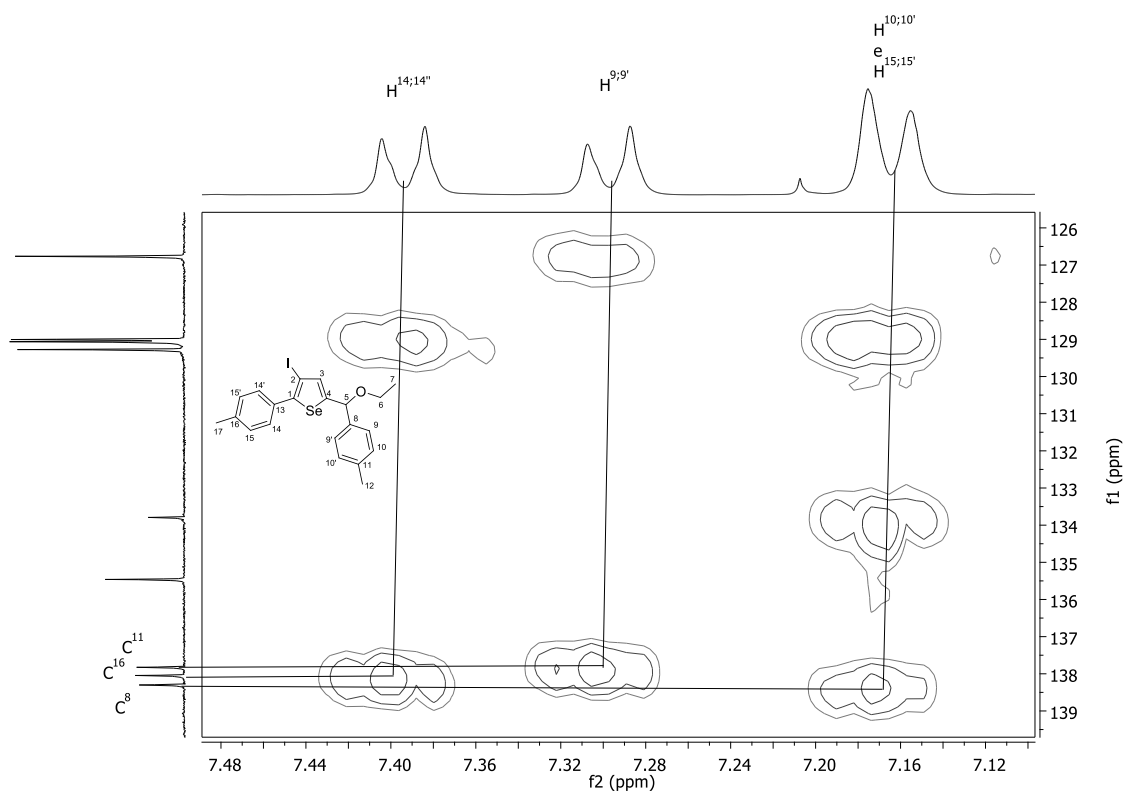


Figura 20 – Expansão do experimento HMBC do composto **2k**

### 3.13 Determinação estrutural através de ressonância magnética dos (Z)-selenetos vinílicos

A Figura 21 ilustra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **5e**, realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Na Figura 21 podem-se notar os sinais correspondentes aos dois hidrogênios cis nas regiões entre 6.89-6.85 e 6.61-6.57 ppm. Uma observação se faz pertinente no multipletto de 7,23 a 7,18 ppm, o que fornece a confirmação do hidrogênio referente ao  $\text{H}^{10}$ . Em destaque observa-se os dupletes com constante de acoplamento  $J = 11$  Hz, correspondente aos hidrogênios cis  $\text{H}^6$  e  $\text{H}^5$  do seleneto vinílico. Na região dos alquílicos encontram-se o triplete com constante de acoplamento 7,4 Hz, referente aos hidrogênios  $\text{H}^4$  da butila. Ainda, na região um pouco mais alta encontram-se os quinteto, sexteto e triplete com constantes de acoplamento  $J = 7,4$  Hz e em deslocamentos de 1,74, 1,44 e 0,93 ppms respectivamente. Esses dados nos possibilitam a atribuição dos hidrogênios de  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^2$  e  $\text{H}^1$  com precisão.

Figura 21 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

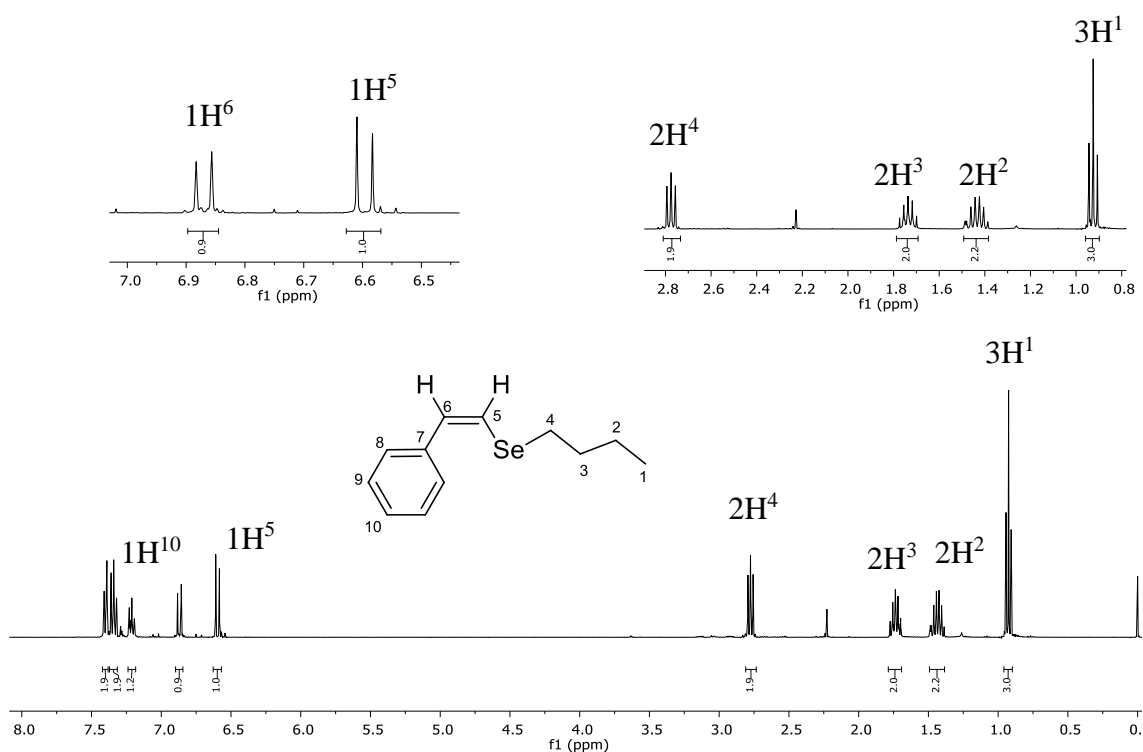
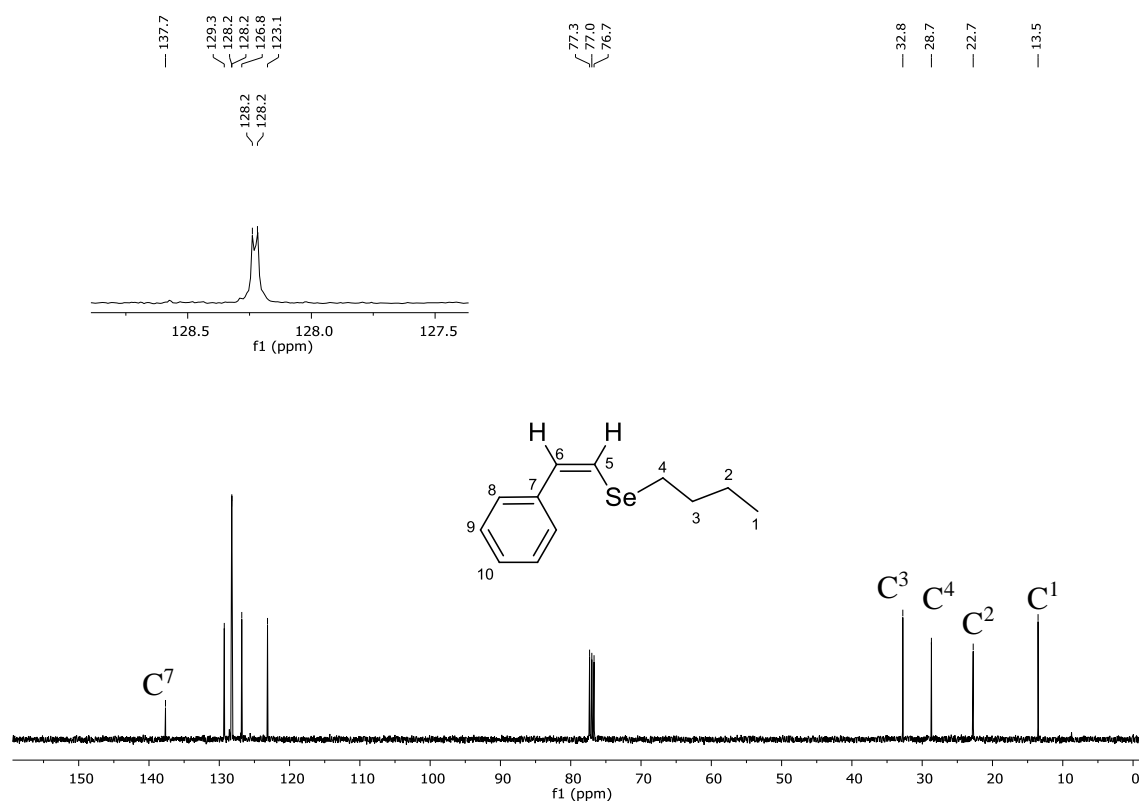
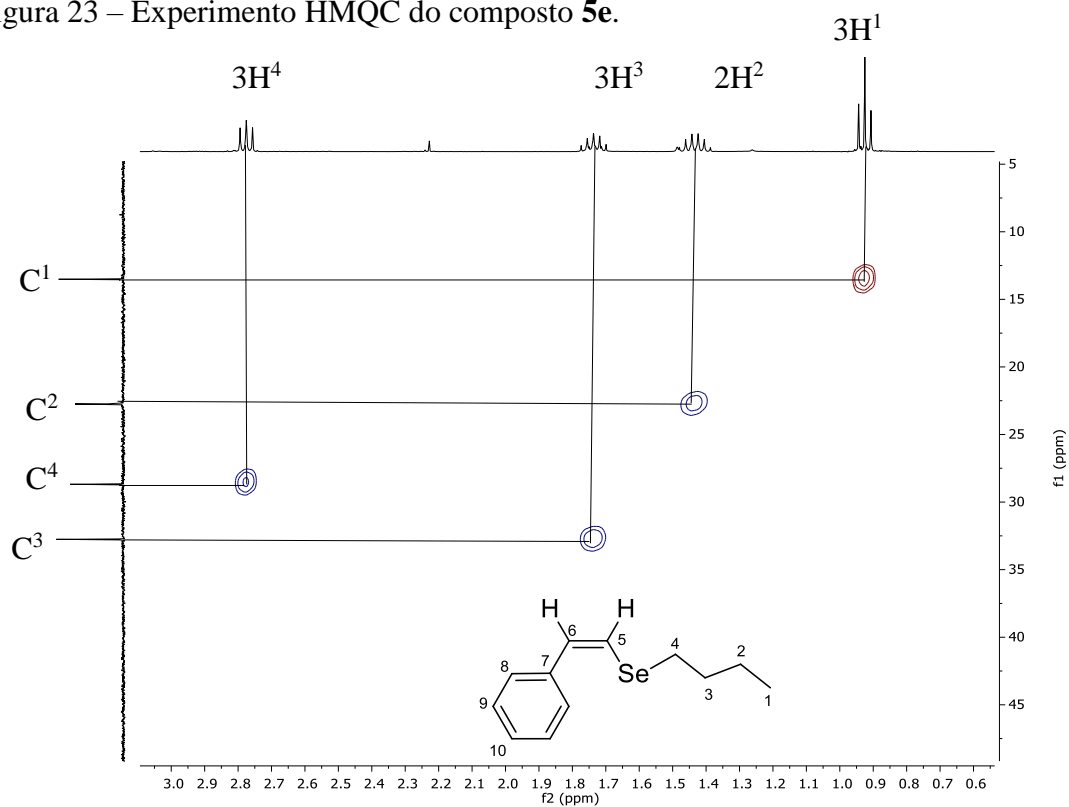


Figura 22 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

Na Figura 22 está demonstrado o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **5e**. Neste experimento utilizou-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente, empregando-se uma frequência de 100 MHz. Os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 137,7 e 123,1 ppm, correspondem aos carbonos aromáticos e vinílicos, sendo o primeiro carbono o C<sup>7</sup>, demonstra o carbono quaternário. Por fim, de 32,8 a 13,5 ppm podemos observar os carbonos alquílicos da molécula sendo que nas frequências de 32,8, 28,7, 22,7 e 13,5 ppm estão dispostos os sinais correspondentes aos carbonos da butila, C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>, C<sup>2</sup> e C<sup>1</sup>.



Figura 23 – Experimento HMQC do composto **5e**.



Através do experimento de HMQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 23). Da mesma forma, conhecidos os hidrogênios  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$  e  $\text{H}^4$ , pôde-se identificar  $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^3$  e  $\text{C}^4$  respectivamente.

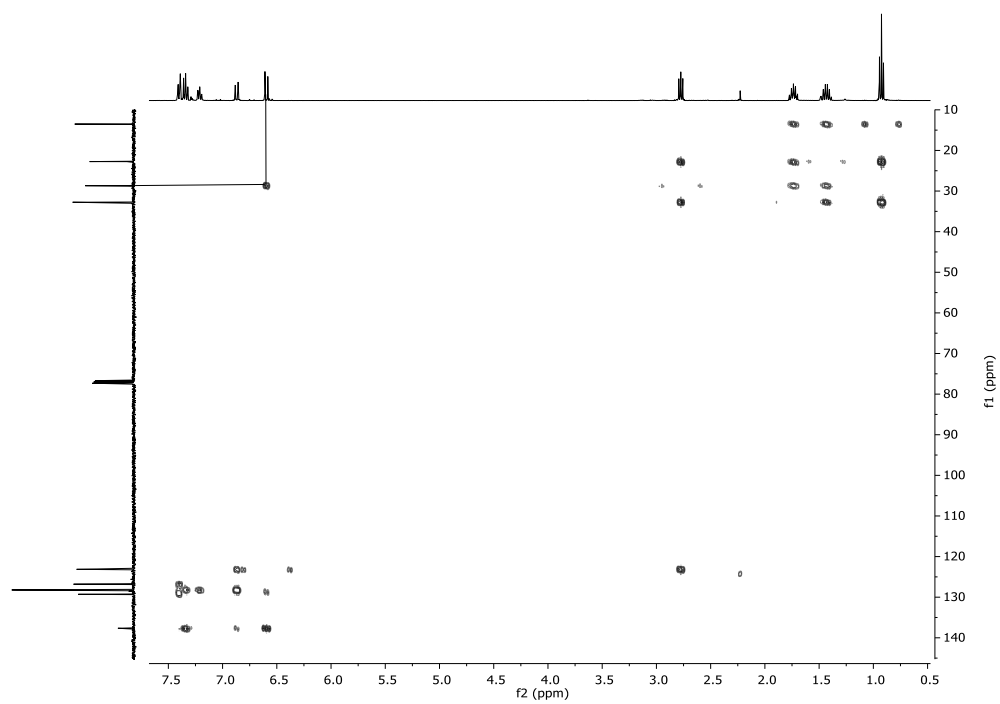
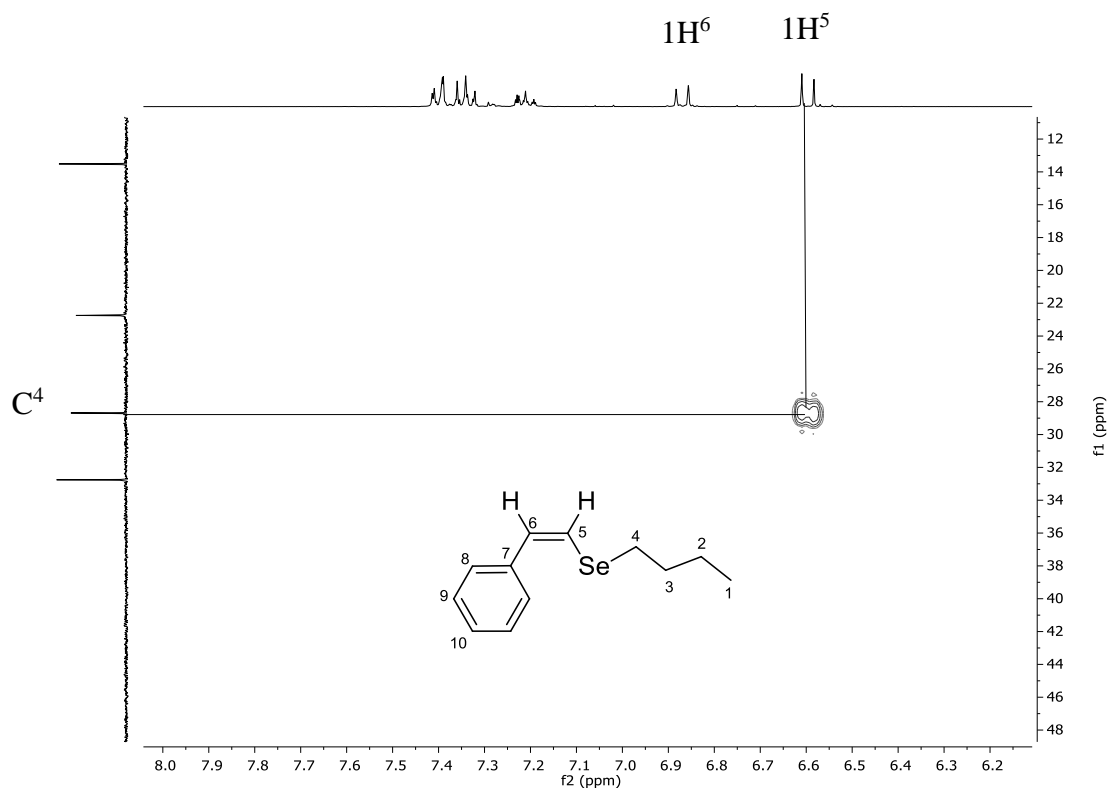
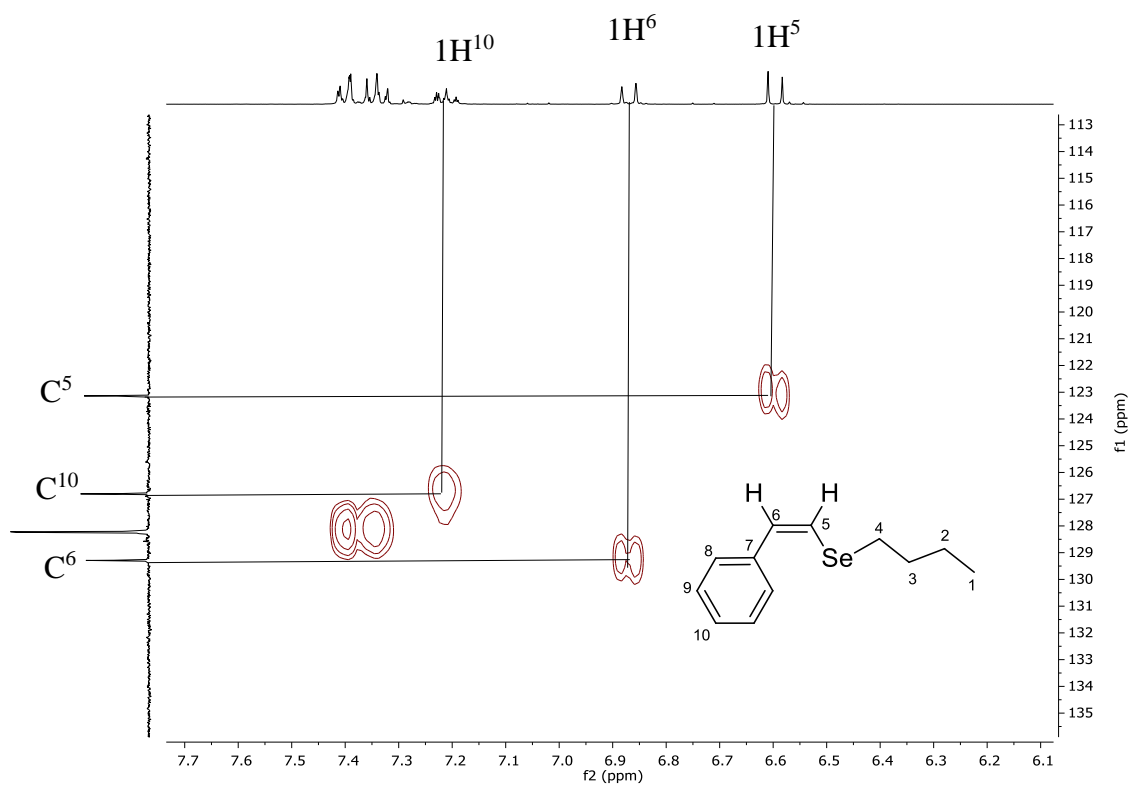
Figura 24— Experimento HMBC do composto **5e**.

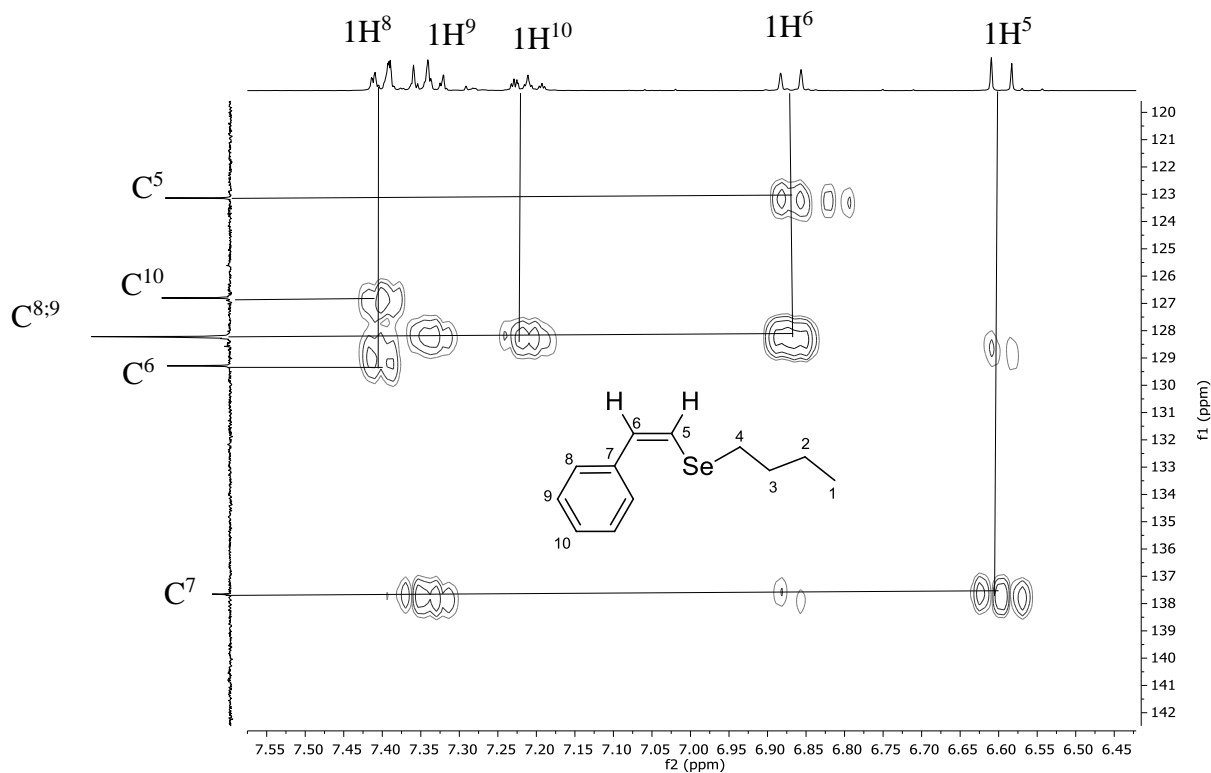
Figura 25 – Expansão do HMBC do composto **5e**.



Partindo-se do Carbono  $C^4$ , através do experimento de HMBC, que mostra a correlação entre carbonos e prótons separados por duas ou três ligações. Podemos observar o acoplamento de  $C^4$  com o hidrogênio vinílico. Com isso, podemos atribuir o hidrogênio vinílico como  $H^5$ . Ainda, a não correlação com mais nenhum carbono alquílico no experimento HMBC faz possível identificar o  $H^6$  vinílico o composto. (Figuras 24-25).

Figura 26 – Expansão HMQC do composto **5e**

Com o auxílio do experimento de HMQC puderam ser atribuídos os  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$  e  $\text{H}^{10}$  correlacionados aos carbonos vinílicos  $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^6$  e ao aromático  $\text{C}^{10}$  com precisão (Figura 26).

Figura 27 – Expansão do HMBC do composto **5e**

Já a análise do C<sup>10</sup> no experimento de HMBC, fornece-nos a informação de onde se encontra o H<sup>8</sup>. O mesmo experimento, confirmaram as atribuições do H<sup>6</sup>, correlacionados aos carbonos C<sup>5</sup>, C<sup>8</sup> e C<sup>9</sup> e as atribuições do H<sup>8</sup>, correlacionados aos carbonos C<sup>10</sup> e C<sup>6</sup>. Possibilitou ainda, a identificação de até três ligações do H<sup>5</sup> correlacionando com o C<sup>7</sup>. No entanto, não foi possível atribuir precisamente os carbonos C<sup>8</sup> e C<sup>9</sup> que se encontram na região de 128,2. Por tanto, Conhecido os H<sup>8</sup> e H<sup>10</sup>, foi possível identificar o H<sup>9</sup> por exclusão (Figura 27).



#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

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

Desenvolveu-se uma nova metodologia para a obtenção de 3-iodoselenofenos funcionalizados, provenientes de reações de ciclização eletrofílica, na presença de nucleófilo externos. Após uma variedade de estudos para a obtenção da melhor condição de reação, observou-se que a utilização de 1,5 equivalentes de iodo molecular, à temperatura ambiente, permitiu a obtenção dos correspondentes 3-iodoselenofenos em rendimentos satisfatórios. Uma variedade de (*Z*)-selenoeninos e nucleófilos puderam ser empregados como substratos.

O composto 3-iodoselenofeno **6a** foi submetido às condições de acoplamentos do tipo Suzuki e Sonogashira os respectivos 3-aryl-calcogenofenos, 3-alkinil-calcogenofenos foram obtidos em bons rendimentos.

Os dados apresentados no primeiro trabalho desta tese foram publicados na forma de um artigo, em 1 de fevereiro de 2016, intitulado *Iodine-mediated regioselective 5-endo-dig electrophilic cyclization reaction of selenoenynes: synthesis of selenophene derivatives*, na revista *Organic Chemistry Frontiers*.

Na segunda parte deste trabalho, onde desenvolveu-se uma metodologia eficiente que permite a preparação de uma série de calcogenetos vinílicos, de maneira estéreo e regioseletiva e com altos rendimentos. A natureza do solvente (DMF: EtOH), bem como a temperatura foram fatores primordiais para a formação dos produtos em bons rendimentos e tempos de reação relativamente curtos.

Os (*Z*)-calcogenetos vinílicos foram obtidos através da reação de hidroselenação com haletos orgânicos e alcinos terminais. Uma vasta gama de haletos orgânicos e alcinos terminais puderam ser empregados. Esta reação se mostrou tolerante a um número significativo de substituintes, uma vez que tanto para grupos benzílicos, neutros, doadores e retiradores de elétrons levaram aos correspondentes produtos em rendimentos satisfatórios. Além disso, a metodologia desenvolvida para a síntese dos (*Z*)-calcogenetos vinílicos mostrou-se eficiente para a síntese de diversas 1H-selenocromenonas.

Por fim, convém destacar que os compostos sintetizados apresentam estruturas bastante interessantes para avaliações farmacológicas e toxicológicas dos mesmos. Estudos nesse sentido já estão sendo realizados em nosso laboratório.

## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em espectrômetros que operam nas frequências de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria), respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) ou ao pico do  $\text{CDCl}_3$ . Os dados são apresentados colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dublete, t = triplete, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, dd = duplo dublete, tt = triplo triplete, dt = duplo triplete, td = triplo dublete 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 IE a 70 eV (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um LC-MS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil) em um ESI-FTMS- TOF (Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

#### 5.1.3 Solventes e reagentes

Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas seguindo os métodos descritos por Still<sup>44</sup> utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) e dicloro metano e hexano como eluentes. Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF<sub>254</sub> de 0.25 mm de espessura obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina.

Antes de serem utilizados os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais.<sup>45</sup> O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando-se benzofenona como indicador e

---

<sup>44</sup> Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

<sup>45</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1980.



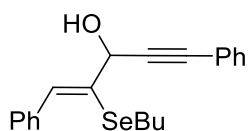
destilado imediatamente antes do uso. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Reações sensíveis ao ar e/ou à umidade foram realizadas sob atmosfera positiva de argônio. Os reagentes e solventes foram manipulados utilizando-se seringas.

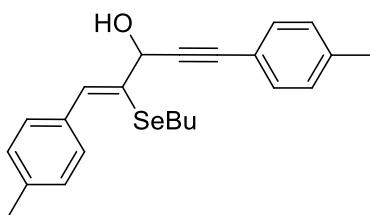
## 5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.2.1 Procedimento geral para a preparação dos (Z)-selenenios 1

Em um balão de 2 bocas, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (0,570g; 15 mmol) a uma solução do diseleneto de diorganoíla apropriado (0,888g, 12 mmol) em etanol (100 mL). Em seguida, adicionou-se 1,4-dialquinois (2,300g; 10 mmol). A reação foi mantida sob temperatura ambiente, por 24 horas. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os (Z)-selenenios obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano:acetato de etila (90:10%) como eluentes.



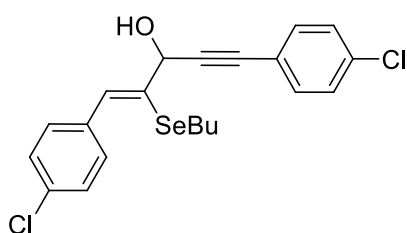
**(Z)-2-(butilselenil)-1,5-difenilpent-1-en-4-in-3-ol (1a).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90/10) como eluente. Rend.: 0,274 g (74%); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,71-7,66 (m, 2H); 7,53-7,47 (m, 2H); 7,42-7,29 (m, 7H); 5,30 (dd, J = 7,7 Hz, 0,9 Hz, 1H); 2,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 2,78-2,71 (m, 2H); 1,65-1,56 (m, 2H); 1,31 (qui, J = 7,3 Hz, 2H); 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 136,4; 134,2; 133,0; 131,7; 129,3; 128,6; 128,2; 128,0; 127,8; 122,4; 88,1; 86,6; 68,7; 32,3; 27,0; 22,8; 13,3. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 371 (8); 370 (37); 233 (71); 215 (81); 132 (85); 102 (100); 91 (44). HRMS (ESI-TOF) Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>OSe (M + H<sup>+</sup>): 371,0914; Encontrado: 371,0921.



**(Z)-2-(butilselrnil)-1,5-dip-toluilpent-1-en-4-in-3-ol (2a).**

Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma

solução de hexano/acetato de etila (90/10) como eluente. Rend.: 0,272 g (68%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,60 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 7,41-7,37 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,21-7,13 (m, 4H); 5,27 (dd,  $J = 7,7$  Hz, 0,8 Hz, 1H); 2,84 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 2,79-2,74 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,66-1,57 (m, 2H); 1,32 (qui,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,84 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  38,7; 137,7; 134,2; 133,5; 132,0; 131,6; 129,2; 129,0; 128,7; 119,4; 87,5; 86,7; 68,8; 32,3; 27,0; 22,8; 21,4; 21,2; 13,4. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 399 (4); 398(11); 261 (32); 218 (32); 146 (45); 115 (100); 91 (25). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{OSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 399,1227, Encontrado: 399,1235.

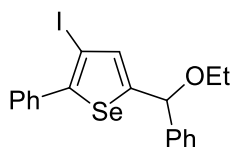


**(Z)-2-(butilselenil)-1,5-bis(4-clorofenil)pent-1-en-4-in-3-ol**

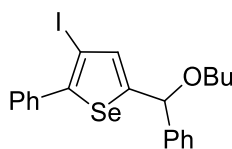
**(1c).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90/10) como eluente. Rend.: 0,249 g (56%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,42-7,26 (m, 7H); 5,26 (s, 1H); 2,80 (s, 1H); 2,74 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,62-1,58 (m, 2H); 1,37-1,26 (m, 2H); 0,84 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  134,8; 134,7; 133,7; 133,6; 133,0; 132,9; 130,5; 128,6; 128,3; 120,8; 88,9; 85,5; 68,6; 32,2; 27,2; 22,7; 13,3. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  intensidade relativa)): 439 (6); 438 (32); 268 (17); 205 (58); 135 (76); 102 (90); 91 (39). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{OSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 439,0135, Encontrado: 439,0143.

### 5.2.2 Procedimento geral para a preparação dos 3-iodoselenofeno 2a

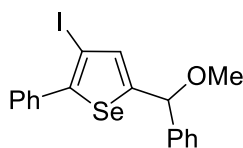
Em um tubo de Schlenck, sob atmosfera aberta, contendo (*Z*)-seleneninos **1** apropriado (0,25 mmol) me  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL), adicionou-se  $\text{I}_2$  (0,375 mmol) em uma única porção após adicionou-se o nucleófilo apropriado ( 0,75 mmol). O consumo do (*Z*)-seleneninos **1** foi acompanhado por CCD. A reação foi então tratada com solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) e extraída com EtOAc ( $3 \times 10$  mL). A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano:dicloro metano (70:30%) como eluentes.



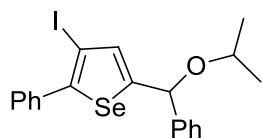
**5-(etóxi(fenil)metil)-3-iodo-2-fenilselenofeno (2a).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,093 g (80%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,56-7,28 (m, 10H); 6,98 (s, 1H); 5,48 (s, 1H); 3,62-3,51 (m, 2H); 1,25 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  155,5; 146,8. 141,3; 136,7; 135,7; 129,3; 128,6; 128,3; 128,2; 128,2; 126,8; 80,8. 78,5; 64,8. 15,3. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 468 (4), 467 (6); 422 (17); 253 (58); 212 (38); 102 (26); 77 (39). HRMS Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 468,9568. Encontrado: 468,9675.



**5-(butoxi(fenil)metil)-3-iodo-2-fenilselenofeno (2b).** Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,089 g (72%); mp 44,6-47,2°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,61 (dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 2H); 7,51-7,37 (m, 8H); 7,05 (s, 1H); 5,55 (s, 1H); 3,65-3,54 (m, 2H); 1,71 (qui,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 1,52 (sex,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 1,01 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  155,6; 146,6; 141,2; 136,6; 135,4; 129,1; 128,5; 128,2; 128,0; 126,8; 88,9; 78,4; 69,0; 31,8; 19,3; 13,8; 13,7. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 496 (11); 495 (13); 423 (32); 235 (37); 215 (44); 105 (92); 57 (38). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 496,9881. Encontrado: 496,9888.

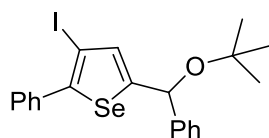


**3-iodo-5-(metoxi(fenil)metil)-2-fenilselenofeno (2c).** Isolado como um sólido amarelo purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,089 g (78%); mp 83,1-85,7°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,47-7,41 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 8H); 6,98 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 5,36 (s, 1H); 3,39 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  154,8; 146,9; 140,7; 136,6; 135,9; 129,2; 128,7; 128,4; 128,3; 128,2; 126,8; 82,7; 78,4; 57,0. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 455 (4); 454 (24); 422 (17); 247 (100); 215 (38); 115 (36); 77 (49). HRMS Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 454,9411. Encontrado: 454,9416. 423 (32); 235 (37); 215 (44); 105 (92); 57 (38). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 496,9881. Encontrado: 496,9888.



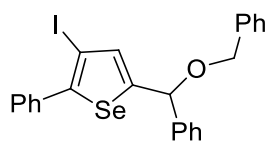
**3-iodo-5-(isopropoxi(fenil)metil)-2-fenilselenofeno (2d).**

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente as a white solid. Rend.: 0,087 g (72%); mp 87,7-89,6°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,51-7,28 (m, 10H); 6,95 (s, 1H); 5,59 (s, 1H); 3,75 (sep.  $J = 6,1$  Hz, 1H); 1,25 (d.  $J = 6,1$  Hz, 3H); 1,18 (d.  $J = 6,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  156,3; 146,6; 141,8; 136,7; 135,3; 129,2; 128,5; 128,2; 128,1; 128,0; 126,8; 78,4; 78,0; 69,8; 22,4; 22,0. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 482 (3); 481 (12); 422 (12); 233(48); 215 (27); 107 (17); 105 (100). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 482,9724. Encontrado: 482,9730.



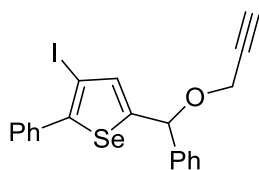
**5-(tert-butóxi(fenil)metil)-3-iodo-2-fenilselenofeno (2e).**

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,034 g (28%); mp 85,5-87,8°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,57-7,29 (m, 10H); 6,85 (d.  $J = 1,3$  Hz 1H); 5,75 (s, 1H); 1,29 (t.  $J = 6,9$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  158,8; 146,1; 143,9; 136,8; 134,3; 129,2; 128,4; 128,2; 128,0; 127,6; 126,6; 78,6; 75,8; 73,6; 28,6. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 496(3); 495 (15); 422 (16); 233 (40); 215 (24); 105(100); 57 (55). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 496,9881. Encontrado: 496,9885.



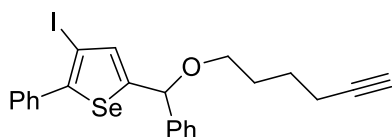
**5-(benziloxi(fenil)metil)-3-iodo-2-fenilselenofeno (2f).**

Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,115 g (87%); mp 76,5-76,9°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,61-7,55 (m, 4H); 7,51-7,36 (m, 11) 7,08 (d.  $J = 1,1$  Hz 1H); 5,66 (s, 1H); 4,69 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  155,1; 147,1; 140,8; 137,8; 136,7; 136,0; 129,3; 128,7; 128,7; 128,5; 128,4; 128,2; 127,8; 127,8; 127,1; 79,9; 78,5; 70,7. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 530 (8); 438 (15); 422 (18); 217 (37); 215 (34); 105 (100); 91 (73). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 530,9724. Encontrado: 530,9728.



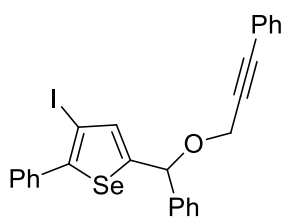
**3-iodo-2-phenyl-5-(fenil(prop-2-iniloxi)metil)selenofeno (2g).** Isolado

como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,078 g (66%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,50-7,41 (m, 6H); 7,38-7,31 (m, 4); 7,04 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,69 (m, 2H); 2,44 (t,  $J = 2,3$ , 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  153,7; 147,3; 139,8; 136,5; 136,4; 129,1; 128,6; 128,4; 128,2; 128,2; 127,1; 79,1; 78,8; 78,4; 75,1; 55,8. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 478(3); 477 (35); 371 (7); 215 (18); 165 (12); 126 (12); 105 (100). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 478,9411. Encontrado: 478,9416.



**5-((hex-5-iniloxi)(fenil)metil)-3-iodo-2-fenilselenofeno (2h).**

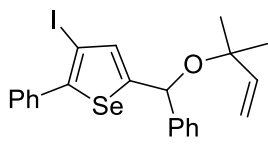
Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,091 g (70%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,53-7,48 (m, 2H); 7,42-7,30 (m, 8H); 6,95 (d,  $J = 1,2$  Hz; 1H); 5,46 (s, 1H); 3,60-3,45 (m, 2H); 2,21 (td,  $J = 6,9$ , 2,7 Hz, 2H); 1,93 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 1,79 - 1,60 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  155,4; 146,7; 141,0; 136,6; 135,5; 129,2; 128,6; 128,2; 128,1; 128,1; 126,8; 84,2; 81,0; 78,4; 68,6; 68,4; 28,7; 25,1; 18,1. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 520 (3); 519 (4); 422 (36); 313 (41); 215 (100); 115 (38); 105 (95). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{IOSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 520,9881. Encontrado: 520,9892.



**3-iodo-2-phenyl-5-(fenil(3-fenilprop-2-iniloxi)metil)selenofeno (2i).**

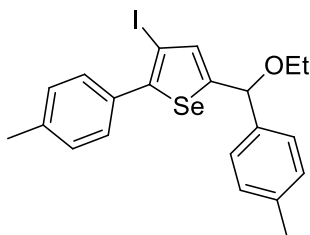
Isolado como um óleo preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,070 g (51%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,53-7,42 (m, 6H); 7,40-7,28 (m, 9H); 7,05 (s, 1H); 5,58 (s, 1H); 4,69 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  154,1; 147,4; 140,2; 136,6; 131,8; 129,3; 128,7; 128,5; 128,5; 128,3; 128,3; 128,2; 127,6; 127,2; 122,6; 87,1; 84,6; 79,1; 78,5; 56,8. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 554 (2); 553 (4), 438 (15); 217 (25); 115 (10); 105 (100);

77 (14). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $C_{26}H_{20}IOSe$  ( $M + H^+$ ): 554,9724. Encontrado: 554,9731.



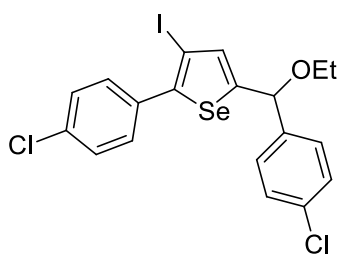
**3-iodo-5-((2-metilbut-3-en-2-iloxi)(fenil)metil)-2-fenilselenofeno (2j).**

Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) Rend.: 0,086 g (68%);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6,57-6,53 (m, 2H); 6,52-6,47 (m, 2H); 6,43-6,31 (m, 8H); 5,86 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 5,08 (s, 1H); 1,50 (s, 1H); 0,64 (s, 3H); 0,37 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  157,2; 146,8; 142,8; 135,3; 129,3; 129,2; 128,4; 128,3; 128,3; 128,1; 127,8; 126,9; 78,6; 76,2; 73,2; 72,4; 30,3; 29,7. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 508 (3); 507 (14); 422 (36); 311 (41); 215 (52); 115 (87); 105 (95). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $C_{22}H_{22}IOSe$  ( $M + H^+$ ): 508,9881. Encontrado: 508,9889.



**5-(etóxi(p-tolil)metil)-3-iodo-2-p-toluilselenofeno (2k).**

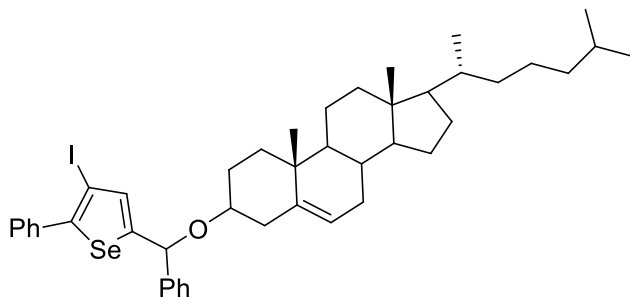
Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,081 g (65%);  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,39 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,30 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,16 (d,  $J = 8,4$  Hz, 4H); 6,95 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 5,44 (s, 1H); 3,63-3,47 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  155,3; 146,8; 138,3; 138,0; 137,8; 135,4; 133,8; 129,2; 129,0; 129,0; 126,7; 80,6; 78,1; 64,6; 21,2; 21,1; 15,2. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 496 (25); 495 (5); 417 (22); 313 (37); 233 (24); 128 (28); 107 (55). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $C_{21}H_{22}IOSe$  ( $M + H^+$ ): 496,9881. Encontrado: 496,9890.



**2-(4-chlorofenil)-5-((4-clorofenil)(etoxi)metil)-3-iodoselenofeno**

**(2l).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,075 g (56%);  $^1H$  RMN

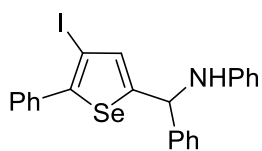
(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,47-7,27 (m, 8H); 6,96 (d.  $J = 1,1$  Hz, 1H); 5,45 (d.  $J = 1,1$  Hz, 1H); 3,65-3,46 (m, 2H); 1,26 (t.  $J = 7,0$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  155,4; 145,5; 139,7; 135,8; 135,0; 134,3; 134,0; 130,4; 128,8; 128,6; 128,1; 80,0; 78,9; 64,9; 15,1. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 536 (6); 535 (23); 491 (25); 329 (100); 301 (40); 202 (27); 113 (53). HRMS (ESI-TOF) Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>IOSe (M + H<sup>+</sup>): 536,8788. Encontrado: 536,8795.



**5-(((10R,13R)-10,13-dimetil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-**

**2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-**

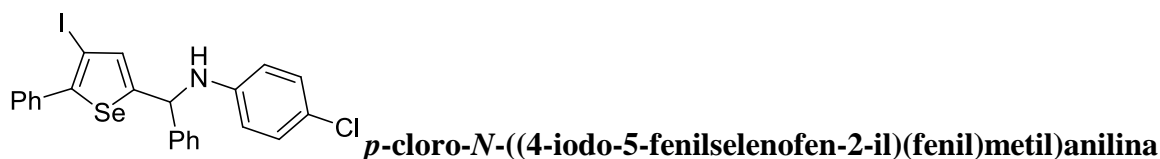
**iloxi)(fenil)metil)-3-iodo-2-fenilselenofeno (2m).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,111 g (55%); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,63-7,35 (m, 10H); 7,04 (d.  $J = 3,5$  Hz, 1H); 5,76 (s, 1H); 5,40 (m, 1H); 3,53-3,41 (m, 1H); 2,59-2,37 (m, 1H); 2,15-1,86 (m, 4H); 1,76-1,32 (m, 13H); 1,28-0,94 (m, 22H); 0,77 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  156,4; 146,7; 141,9; 140,7; 136,8; 135,4; 129,3; 128,6; 128,3; 128,1; 128,1; 126,9; 121,9; 78,5; 78,0; 77,6; 56,8; 56,3; 50,2; 42,4; 39,9; 39,6; 39,2; 37,2; 36,9; 36,3; 35,8; 34,7; 34,5; 32,0; 28,9; 28,5; 28,3; 28,0; 27,0; 25,4; 24,3; 23,9; 22,9; 22,6; 21,1; 19,4; 18,8; 11,9. HRMS (ESI-TOF) Calculado para C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>IOSe (M + H<sup>+</sup>): 809,2698. Encontrado: 809,2703.



**N-((4-iodo-5-fenilselenofen-2-il)(fenil)metil)anilina (2n).** Isolado como

um óleo preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,062 g (48%); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,51 (d.  $J = 6,3$  Hz, 2H); 7,45 (d.  $J = 7,4$  Hz, 2H); 7,40-7,31 (m, 6H); 7,16 (t.  $J = 7,9$  Hz, 2H); 7,09 (s, 1H); 6,75 (t.  $J = 7,4$  Hz, 1H); 6,65 (d.  $J = 7,8$  Hz, 2H); 5,70 (s, 1H); 4,39 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  156,5; 146,6; 142,0; 136,5; 135,9; 129,2; 129,2; 129,0; 129,0; 128,3; 128,3; 128,2; 128,1; 127,0; 118,6; 113,9; 78,8; 60,5. MS (EI, 70 eV;  $m/z$

(intensidade relativa): 515 (6); 422 (100); 420 (51); 295 (23); 207 (61); 115 (26); 77 (59). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $C_{23}H_{19}INSe$  ( $M + H^+$ ): 515,9727. Encontrado: 515,9735.



**(2o).** Isolado como um sólido verde, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,109 g (80%); mp 62,1-65,2 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,58-7,53 (m, 2H); 7,49-7,35 (m, 8H); 7,16-7,12 (m, 3H); 6,64-6,58 (m, 2H); 5,70 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H); 4,42 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  155,8; 146,8; 145,1; 141,6; 136,4; 136,2; 129,2; 129,1; 128,3; 128,3; 128,3; 127,0; 123,4; 115,1; 78,8; 60,6. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 549 (14); 546 (32); 340 (42); 281 (25); 207(100); 151(18); 111 (44). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $C_{23}H_{18}ClINSe$  ( $M + H^+$ ): 549,9338. Encontrado: 549,9346.



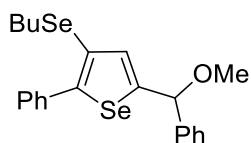
Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,101 g (77%); mp 62,1-65,2°C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,52-7,47 (m, 2H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,37-7,27 (m, 6H); 7,07 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 6,95 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 6,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 5,65 (s, 1H); 4,25 (s, 1H); 2,21 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  156,8; 146,5; 144,3; 142,2; 136,6; 135,8; 129,7; 129,2; 128,9; 128,3; 128,1; 128,0; 127,9; 127,0; 114,1; 78,7; 60,8; 20,3. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 529 (5); 420 (56); 337 (43); 295 (23); 208 (45); 111 (33); 77 (60). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $C_{24}H_{21}INSe$  ( $M + H^+$ ): 529,9884. Encontrado: 529,9890.

### 5.2.3 Procedimento geral para a preparação de 3-organoselenoil-selenofenos

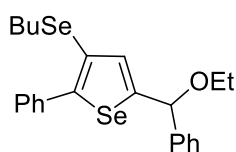
Em um tubo de Schlenck, sob atmosfera aberta, contendo diseleneto de diorganoíla apropriado (0,375 mmol) e  $CH_2Cl_2$  (3 mL), adicionou-se NBS (0,375 mmol) em uma única porção. Esta mistura foi mantida a temperatura ambiente por 30 minutos. Após este tempo, adicionou-se e o nucleófilo apropriado (0,75mmol) e o (*Z*)-seleneninos 1 (0,25 mmol). O consumo do material de partida foi acompanhado por CCD. Após o consumo do material de



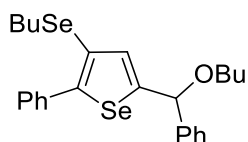
partida a reação foi então tratada com solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL) e extraída com EtOAc ( $3 \times 10$  mL). A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano:dicloro metano (70-30%) como eluentes.



**3-(butilselanil)-5-(metóxi(fenil)metil)-2-fenilselenofeno (65a).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,074 g (64 %);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,59-7,32 (m, 10H); 7,08 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 5,45 (s, 1H); 3,48 (s, 3H); 2,72 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,55 (qui,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,32 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,86 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  152,3; 147,9; 141,2; 136,5; 133,2; 129,4; 128,6; 128,2; 128,1; 127,7; 126,9; 120,7; 83,1; 57,0; 32,2; 28,3; 22,7; 13,4. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 465 (2); 418 (47); 373 (55); 215 (18); 202 (15); 115 (21); 105 (100). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{OSe}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 465,0236. Encontrado: 465,0240.

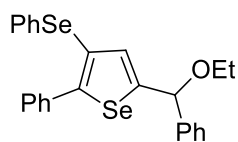


**3-(butilselanil)-5-(etóxi(fenil)metil)-2-fenilselenofeno (65b).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,099 g (83%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,50-7,26 (m, 10H); 7,00 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H); 5,49 (s, 1H); 3,68-3,46 (m, 2H); 2,66 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,49 (qui,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 1,30-1,19 (m, 5H); 0,78 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  152,9; 147,6; 141,6; 136,5; 132,8; 129,2; 128,4; 128,0; 127,88; 127,5; 126,7; 120,6; 81,1; 64,6; 32,1; 28,2; 22,6; 15,2; 13,3. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 479 (12); 478(44); 433 (23); 261 (100); 215 (27); 135 (15); 105 (28). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{OSe}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 479,0392. Encontrado: 479,0403.



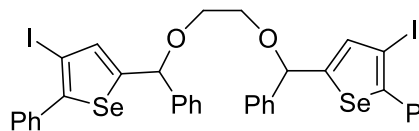
**5-(butóxi(fenil)metil)-3-(butilselanil)-2-fenilselenofeno (65c).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,091g (72%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,53-7,23 (m, 10H); 6,97 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 5,47 (s, 1H); 3,58-3,42 (m, 2H); 2,64

(t.  $J = 7,5$  Hz. 2H); 1,67-1,59 (m. 2H); 1,53-1,38 (m. 4H); 1,25 (sex.  $J = 7,3$  Hz. 2H); 0,91 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H); 0,78 (t.  $J = 7,3$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  153,1; 147,5; 141,6; 136,5; 132,7; 129,2; 128,4; 128,0; 127,8; 127,5; 126,8; 120,6; 81,3; 69,0; 32,1; 31,8; 28,2; 22,6; 19,3; 13,8; 13,3. MS (EI. 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 507 (2); 506 (20); 433 (16); 289 (32); 222 (100); 202 (15); 105 (35). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{OSe}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 507,0705. Encontrado: 507,0705.



**5-(etóxi(fenil)metil)-2-fenil-3-(fenilselanil)selenofeno (65d).** Isolado

como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,067 g (54%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 400 MHz):  $\delta$  7,47-7,13 (m. 15H); 6,92 (d.  $J = 1,1$  Hz. 1H); 5,45 (s. 1H); 3,63-3,47 (m. 2H); 1,24 (t.  $J = 7,0$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  153,6; 150,4; 141,6; 136,1; 133,9; 132,8; 130,7; 129,2; 129,0; 128,4; 128,1; 127,9; 126,7; 126,4; 120,1; 81,0; 64,6; 15,2. MS (EI. 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 499 (5); 498 (20); 453 (20); 261 (100); 233 (63); 233 (63); 216 (32); 105 (41). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{OSe}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 499,0079. Encontrado: 499,0085.



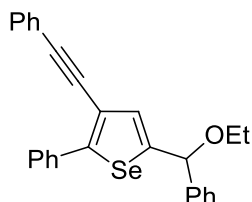
**1,2-bis((4-iodo-5-fenilselenofen-2-il)(fenil)metóxi)etano (66a).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se

uma solução de hexano/diclorometano (70/30) como eluente. Rend.: 0,061 g (27%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 400 MHz):  $\delta$  7,55-7,34 (m. 20H); 7,03 (m. 2H); 5,65 (s. 2H); 3,85-3,72 (m. 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  155,0; 146,9; 140,8; 136,6; 135,8; 129,2; 128,7; 128,3; 128,3; 128,1; 126,9; 81,4; 81,3; 78,4; 68,6; 68,5. HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{I}_2\text{O}_2\text{Se}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 906,8587. Encontrado: 906,8595.

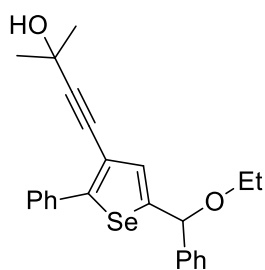
#### 5.2.4 Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Sonogashira catalisada por paládio/cobre do composto **2a** com alcinos terminais

Em tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, contendo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$  (0,009g; 5 mol%) em  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 mL), o 3-iodoselenofeno **2a** (0,25 mmol) e o alcino apropriado (0,75 mmol) foram adicionados. A mistura de reação resultante foi mantida sob agitação por 5 minutos a temperatura ambiente. Passado esse tempo, o  $\text{CuI}$  (0,001g; 2 mol%) foi adicionado

e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 12h. Após, a mistura de reação foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano:acetato de etila (99:1) como eluentes.



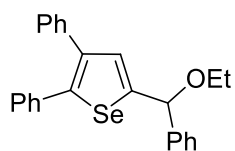
**5-(etóxi(fenil)metil)-2-fenil-3-(feniletinil)selenofeno (67a).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99/1) como eluente. Rend.: 0,068 g (62%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,84-7,77 (m, 2H); 7,49-7,23 (m, 13H); 7,08 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 5,49 (s, 1H); 3,68-3,52 (m, 2H); 1,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  152,6; 152,0; 141,4; 135,9; 131,4; 131,0; 128,6; 128,5; 128,3; 128,1; 128,1; 128,0; 126,9; 123,4; 118,9; 89,9; 87,1; 81,0; 64,8; 15,3. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 443 (28); 442 (100); 397 (98); 315 (62); 304 (27); 239 (26); 156 (22); 77 (50). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{OSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 443,0914. Encontrado: 443,0921.



**4-(5-(etóxi(fenil)metil)-2-fenilselenofen-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (67b).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90/10) como eluente. Rend.: 0,051 g (48%);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,78-7,75 (m, 2H); 7,48-7,29 (m, 8H); 7,00 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H); 5,50 (s, 1H); 3,68-3,55 (m, 2H); 1,57 (s, 6H); 1,30 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  152,6; 151,9; 141,4; 135,8; 130,8; 128,5; 128,3; 128,0; 128,0; 127,9; 126,8; 118,3; 94,2; 81,0; 79,7; 65,6; 64,7; 31,2; 15,2. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 425 (8); 424 (30); 406 (44); 361 (51); 319 (29); 239 (36); 152 (26); 105 (100). HRMS (ESI-TOF) Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Se}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 425,1020. Encontrado: 425,1027.

### 5.2.5 Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Suzuki catalisada por paládio do composto 2a com o ácido borônico.

Em tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio, contendo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,0013g, 0,01 mmol) adicionou-se o 4-iodo-calcogenofeno apropriado (0,25 mmol) e DMF (2,0 mL). A solução resultante foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se o ácido borônico ( 0,079g, 1,5 equiv) e a solução básica de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,069g; 2 equiv) em H<sub>2</sub>O (1 mL). A reação foi mantida a temperatura de 100 °C sob agitação por 3 horas. A reação foi diluída em acetato de etila (10 mL) e extraiu-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando hexano:acetato de etila (99/1) como eluentes.

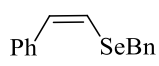


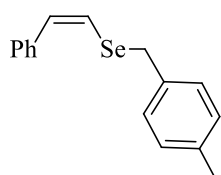
**5-(etóxi(fenil)metil)-2,3-difenilselenofeno (68).** Isolado como um óleo preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99/1) como eluente. Rend.: 0,066 g (63%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz. CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51-7,13 (m. 15H); 7,08 (d. *J* = 1,0 Hz. 1H); 5,54 (s. 1H); 3,71-3,50 (m. 2H); 1,28 (t. *J* = 7,0 Hz. 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>. 100 MHz): δ 152,6; 144,6; 141,9; 139,1; 137,8; 136,5; 130,8; 129,2; 129,2; 128,5; 128,3; 128,2; 127,9; 127,1; 126,8; 126,6; 81,4; 64,7; 15,3. MS (EI. 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 419 (13); 418 (52); 416 (28); 373 (60); 215 (18); 115 (20); 105 (100). HRMS (ESI-TOF) Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>OSe (M + H<sup>+</sup>): 419,0914. Encontrado: 419,0923.

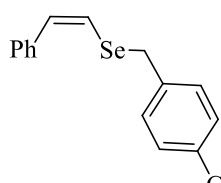
### 5.2.6 Procedimento geral para a preparação dos (Z)-calcogenetos vinílicos

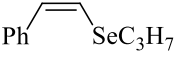
Em um tubo de schlenck, sob atmosfera de nitrogênio, contendo solução de Na<sub>2</sub>Se Na<sub>2</sub>Se (0.5 mmol), preparado a partir de Selênio elementar (0.5 mmol), NaBH<sub>4</sub> (0.75 mmol) em DMF (3 mL) a 70 °C por 0.5 h. Após a formação do Na<sub>2</sub>Se adiciona-se o haleto orgânico (0.25 mmol) em DMF ( 1 mL) gota a gota a 0°C e deixou-se reagindo por 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente adiciona-se o fenilacetileno (0.25 mmol) em etanol (p.a. 95%) (1 mL) a 0°C e deixou-se reagir por duas horas e meia a 90°C. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os (Z)-calcogenetos vinílicos

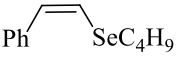
obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluentes.

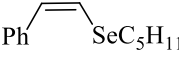
 **(Z)-benzil(stiril)seleno (5a)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,45g (66 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm); 7,39-7,19 (m, 10H); 6,86 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 6,62 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 4,00 (2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 138,16; 137,42; 129,59; 128,97; 128,65; 128,45; 128,25; 127,07; 126,95; 121,96; 31,53. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 274 (10); 183 (8); 102 (10); 91 (100); 65 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Se (M + H<sup>+</sup>): 275,0339. Encontrado: 275,0313.

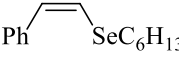
 **(Z)-(4-metilbenzil)(stiril)seleno (5b)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,036g (50 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,30-7,39 (d,  $J = 6,5$  Hz, 4H); 7,25-7,19 (m, 3H); 7,12 (m, 2H); 6,86 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 6,62 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 3,98 (s, 2H); 2,32 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,57; 136,82; 135,12; 129,57; 129,40; 128,91; 128,32; 128,28; 126,96; 122,16; 31,39; 21,14. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 288 (40); 182 (72); 115 (20); 102 (14); 88 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Se (M + H<sup>+</sup>): 289,0495. Encontrado: 289,0481.

 **(Z)-(4-clorobenzil)(stiril)seleno (5c)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,038g (50 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,33 (d,  $J = 4,4$  Hz, 4H); 7,27-7,14 (m, 5H); 6,87 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 6,55 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 3,94 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,37, 136,85; 132,88; 130,28; 130,15; 128,80; 128,63; 128,29; 127,11; 121,44; 30,67. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 308 (11); 184 (11); 125 (100); 102 (12); 89 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClSe (M + H<sup>+</sup>): 308,9949. Encontrado: 308,9938.

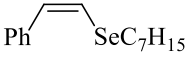

**(Z)-propil(stiril)seleno (5d)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,038g (68 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,45-7,31 (m, 4H); 7,26-7,20 (m, 1H); 6,88 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 6,61 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 2,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,79 (Sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm) 137,65; 129,30; 128,32; 128,28; 126,89; 123,24; 31,25; 24,06; 14,34. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 226 (73); 183 (100); 102 (78); 91 (46); 77 (50). HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>Se (M + H<sup>+</sup>): 227,0339. Encontrado: 227,0347.

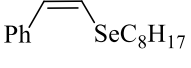

**(Z)-butil(stiril)seleno (5e)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,040g (66 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,43-7,30 (m, 4H); 7,26-7,17 (m, 1H); 6,88 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 6,60 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,73 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,43 (Sex, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm); 137,55; 129,16; 128,21; 128,18; 126,78; 123,16; 32,74; 28,72; 22,73; 13,55. <sup>77</sup>Se RMN (77 MHz em CDCl<sub>3</sub> como disseleneto de difenila como padrão interno): δ = 261. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 240 (96); 184 (100); 102 (65); 77 (42); 57 (23). HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>Se (M + H<sup>+</sup>): 241,0495. Encontrado: 241,0488.

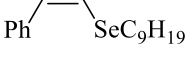

**(Z)-pentil(stiril)seleno (5f)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,043g (68 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,45-7,29 (m, 4H); 7,25-7,20 (m, 1H); 6,88 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 6,62 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 2,82-2,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,83-1,70 (m, 2H); 1,48-1,26 (m, 4H); 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ (ppm); 137,59; 129,21; 128,23; 128,21; 126,80; 123,17; 31,80; 30,39; 29,03; 22,18; 13,95. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 254 (80); 184 (100); 102 (52); 91 (34); 77 (35). HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>Se (M + H<sup>+</sup>): 255,0652. Encontrado: 255,0661.


**(Z)-hexil(stiril)seleno (5g)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,053g (80 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 7,46-7,28 (m, 4H); 7,25-7,20 (m, 1H); 6,88 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 6,61 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 2,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,75 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,45-1,35 (m, 2H); 1,35-1,19 (m, 4H); 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100

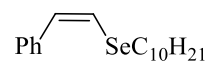
MHz):  $\delta$  (ppm); 137,66; 129,29; 128,31; 128,28; 126,88; 123,24; 31,36; 30,74; 29,41; 29,14; 22,58; 14,09. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 268 (64); 184 (100); 102 (50); 91 (37); 77 (34). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{14}H_{21}Se$  ( $M + H^+$ ): 269,0808. Encontrado: 269,0816.

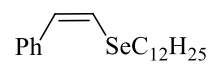
 **(Z)-heptil(stiril)seleno (5h)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,042g (60 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,45-7,29 (m. 4H); 7,26-7,19 (m. 1H); 6,88 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 6,61 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 2,78 (t.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 1,75 (quint.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 1,44-1,33 (m. 2H); 1,35-1,23 (m. 6H); 0,93-0,82 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm), 137,67; 129,29; 128,32; 128,29; 126,89; 123,26; 31,76; 30,79; 29,71; 29,15; 28,85; 22,66; 14,15. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 282 (74); 184 (100); 102 (40); 32 (34); 57 (75). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{15}H_{23}Se$  ( $M + H^+$ ): 283,0965. Encontrado: 283,0972.

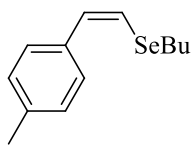
 **(Z)-octil(stiril)seleno (5i)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,045g (61 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,47-7,28 (m. 4H); 7,25-7,19 (m. 1H); 6,88 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 6,60 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 2,85-2,74 (m. 2H); 1,81-1,69 (m. 2H); 1,45-1,36 (s. 2H); 1,34-1,20 (m. 8H); 0,87 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,68; 129,29; 128,32; 128,30; 126,89; 123,27; 31,87; 30,80; 29,76; 29,76; 29,24; 29,16; 22,71; 14,18. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 296 (79); 184 (100); 102 (35); 77 (25); 57 (49). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{25}Se$  ( $M + H^+$ ): 297,1121. Encontrado: 297,1129.

 **(Z)-nonil(stiril)seleno (5j)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,052g (68 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,48-7,28 (m. 4H); 7,25-7,19 (m. 1H); 6,88 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 6,61 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 2,78 (t.  $J = 6,4$  Hz. 2H); 1,80-1,70 (m. 2H); 1,44-1,37 (m. 2H); 1,35-1,27 (m. 10H); 0,87 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,61; 129,24; 128,25; 128,23; 126,82; 123,19; 31,84; 30,72; 29,67; 29,45; 29,24; 29,11; 29,08; 22,65; 14,10. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 310 (67); 184 (100);

102 (35); 91 (99); 71 (29). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{17}H_{27}Se$  ( $M + H^+$ ): 311,1278. Encontrado: 311,1285.

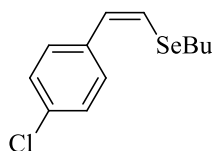
 **(Z)-decil(stiril)seleno (5k)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,061g (75 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,47-7,27 (m, 4H); 7,25-7,19 (m, 1H); 6,88 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 6,61 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 2,78 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,79-1,70 (m, 2H); 1,42 (s, 2H); 1,33-1,22 (m, 12H); 0,88 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,58; 129,19; 128,24; 128,20; 126,80; 123,19; 31,86; 30,71; 29,66; 29,53; 29,48; 29,29; 29,10; 29,08; 22,66; 14,12. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 324 (69); 184 (100); 116 (11); 91 (32); 57 (59). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{18}H_{29}Se$  ( $M + H^+$ ): 325,1434. Encontrado: 325,1442.

 **(Z)-dodecil(stiril)seleno (5l)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,068g (78 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,45-7,28 (m, 4H); 7,27-7,20 (m, 1H); 6,88 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 6,61 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 2,78 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,74 (quint,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,44-1,35 (s, 2H); 1,34-1,20 (m, 16H); 0,88 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,60; 129,22; 128,24; 128,22; 126,81; 123,19; 31,90; 30,71; 29,67; 29,63; 29,61; 29,58; 29,49; 29,34; 29,11; 29,09; 22,68; 14,12. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 352 (100); 184 (89); 228 (18); 104 (20); 69 (29). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{20}H_{33}Se$  ( $M + H^+$ ): 353,1747. Encontrado: 353,1758.

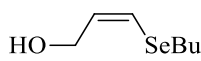


**(Z)-butil(4-metilstiril)seleno (5o)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,041g (64 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,39-7,29 (m, 2H); 7,23-7,16 (m, 2H); 6,88 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 6,57 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H); 2,87-2,75 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,84-1,71 (m, 2H); 1,55-1,40 (m, 2H); 0,97 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 136,61; 134,92; 129,31; 128,89; 128,22; 122,03; 32,88; 28,64; 22,83; 21,24; 13,51.  $^{77}Se$  RMN (77 MHz em  $CDCl_3$  como disseleneto de difenila como padrão interno):  $\delta = 264$ . MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 254 (100); 182 (100); 115 (88); 91 (24); 57 (18). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{13}H_{19}Se$  ( $M + H^+$ ): 255,0652. Encontrado: 255,0660

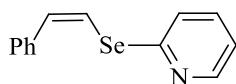




**(Z)-butil(4-clorostiril)seleno (5p).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,052g (67 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,39-7,32 (m. 4H); 6,85 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 6,67 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 2,87-2,79 (m. 2H); 1,83-1,71 (m. 2H); 1,54-1,46 (m. 2H); 0,97 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$  100 MHz):  $\delta$  (ppm); 136,21; 132,43; 129,52; 128,41; 128,08; 124,10; 32,82; 28,91; 22,74; 13,53. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 308 (12); 184 (12); 125 (100); 102 (12); 89 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 308,9949. Encontrado: 308,9938.



**(Z)-3-(butilselanil)prop-2-en-1-ol (5q).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetate de etila (95/5) como eluente. Rend.: 0,024g (50 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 6,44 (dt.  $J = 9,4, 1,3$  Hz. 1H); 6,14-6,03 (m. 1H); 4,21 (dd.  $J = 6,1, 1,3$  Hz. 2H); 2,80-2,60 (t.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 1,74-1,61 (m. 3H); 1,47-1,36 (m. 2H); 0,92 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 130,93; 123,23; 61,77; 32,87; 27,04; 22,72; 13,50. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 194 (25); 136 (56); 119 (18); 108 (21); 57 (100). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{OSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 195,0288. Encontrado: 195,0274

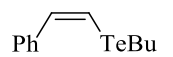


**(Z)-2-(stirilselanil)piridino (5r).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,027g (41 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,56-8,52 (m. 1H); 7,56-7,51 (m. 1H); 7,50 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 7,43-7,36 (m. 5H); 7,30-7,27 (m. 1H); 7,15-7,10 (m. 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 154,44; 149,92; 137,40; 136,73; 130,92; 128,42; 128,33; 127,38; 125,77; 121,27; 119,76. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 261 (58); 182 (100); 115 (78); 91 (24); 77 (18). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 262,0135. Encontrado: 262,0141.

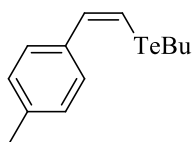


**(Z)-2-(stirilselanil)ethanol (5s).** Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetate de etila (95/5) como eluente. Rend.: 0,030g (54 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,43-7,34 (m. 3H); 7,31-7,22 (m. 2H); 6,93 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 6,57 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 3,88 (t.  $J =$

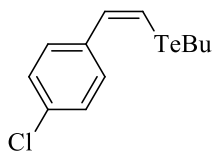
6,2 Hz. 2H); 2,97 (t.  $J = 6,2$  Hz. 2H); 1,76 (s. 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,26; 130,66; 128,34; 128,25; 127,19; 121,64; 61,70; 32,16, MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 229 (32); 183 (100); 102 (23); 77 (17); 45 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{OSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 229,0132. Encontrado: 229,0149.



**(Z)-butil(stiril)tellano (5t)**. Isolado como um óleo vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,036g (50 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,34 (m. 3H); 7,38-7,22 (m. 3H); 6,99 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 2,78-2,70 (m. 2H); 1,82 (quint.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 1,48-1,37 (m. 2H); 0,93 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 139,07; 136,90; 128,33; 127,60; 127,25; 105,25; 33,97; 24,94; 13,39; 8,92. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 290 (25); 208 (5); 117 (8); 104 (100); 57 (15). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Te}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 291,0392. Encontrado: 291,0381.



**(Z)-butil(4-metilstil)tellano (5u)**. Isolado como um vermelho amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,025g (34 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,39 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 7,24-7,16 (m. 4H); 6,95 (d.  $J = 10,6$  Hz. 1H); 2,76 (t.  $J = 7,5$  Hz. 2H); 2,37 (s. 3H); 1,84 (quint.  $J = 7,5$  Hz. 2H); 1,51-1,37 (m. 2H); 0,96 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,11; 136,84; 136,28; 129,04; 127,54; 104,02; 33,98; 24,96; 21,26; 13,42; 8,88. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 304 (25); 244 (6); 184 (8); 118 (100); 91 (115). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Te}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 305,0549. Encontrado: 305,0555.

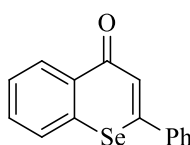


**(Z)-butil(4-clorostil)tellano (5v)**. Isolado como um óleo vermelho, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,03g (37 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,37-7,33 (m. 3H); 7,26-7,21 (m. 2H); 7,07 (d.  $J = 10,8$  Hz. 1H); 2,81-2,74 (t.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 1,90-1,79 (m. 2H); 1,49-1,38 (m. 2H); 0,96 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ . 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,52; 135,68; 132,87; 128,84; 128,52; 106,36; 33,94; 24,92; 13,39; 9,23. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade

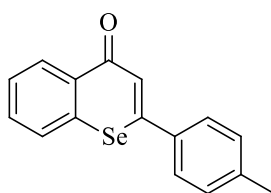
relativa)): 324 (6); 231 (5); 140 (25); 138 (100); 57 (26). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{12}H_{16}ClTe$  ( $M + H^+$ ): 325,0003. Encontrado: 325,0011.

### 5.2.7 Procedimento geral para a preparação dos Selenocromones

Em um tudo de schlenck, sob atmosfera de nitrogênio, contendo solução de  $Na_2Se$  ( $Na_2Se$  (0.5 mmol), preparado a partir de Selênio elementar (0.5 mmol),  $NaBH_4$  (0.75 mmol) em DMF (3 mL) a 70 °C por 0.5 h. Após a formação do  $Na_2Se$  adiciona-se o 1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (0.25 mmol) em etanol (p.a. 95%) (1 mL) e deixou-se reagir por 12 h a 70 °C. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução saturada de  $NH_4Cl$  (5x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$  e concentrada sob vácuo. Os (*Z*)-calcogenetos vinílicos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano:acetato de etila (99:1%) como eluentes.

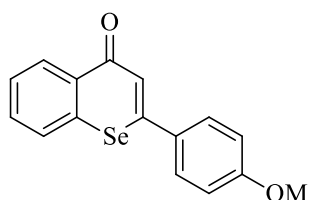


**2-fenil-4H-selenocromen-4-ono (72a)**. Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetate de etila (99/1) como eluente. Rend.: 0,051g (72 %); mp 150-152.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,65-8,57 (m, 1H); 7,72-7,64 (m, 1H); 7,66-7,59 (m, 2H); 7,58-7,43 (m, 5H); 7,36 (s, 1H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 182,74; 153,94; 138,15; 136,83; 131,78; 131,54; 130,63; 130,09; 129,27; 128,29; 128,15; 127,99; 125,90.  $^{77}Se$  RMN (77 MHz em  $CDCl_3$  como disseleneto de difenila como padrão interno):  $\delta = 391$ . MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 286 (67); 207 (23); 183 (100); 102 (13); 75 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{15}H_{11}OSe$  ( $M + H^+$ ): 286,9975. Encontrado: 286,9983.

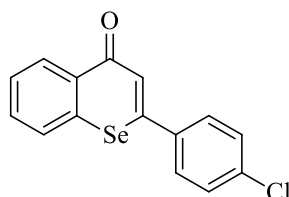


**2-(p-tolil)-4H-selenocromen-4-ono (72b)**. Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetate de etila (99/1) como eluente. Rend.: 0,051g (68 %); mp 140-142 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,63-8,56 (m, 1H); 7,71-7,63 (m, 1H); 7,55-7,48 (m, 4H); 7,37 (s, 1H); 7,29-7,25 (m, 2H); 2,40 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 182,72; 154,25; 141,18; 136,88; 135,24; 131,73; 131,47; 130,03; 129,96; 128,25; 127,73; 126,70; 124,92; 21,27. MS (EI, 70

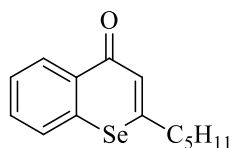
eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 301 (55); 272 (15); 207 (36); 183 (100); 115 (39). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{13}OSe$  ( $M + H^+$ ): 301,0132. Encontrado: 301,0150.



**2-(4-metoxifenil)-4H-selenocromen-4-ono (72c)**. Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetate de etila (99/1) como eluente. 0,050g (63 %); mp 118-120 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,66-8,58 (m. 1H); 7,74-7,66 (m. 1H); 7,66-7,57 (m. 2H); 7,59-7,48 (m. 2H); 7,35 (s. 1H); 7,06 -6,97 (m. 2H); 3,89 (s. 3H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 182,86; 161,76; 153,71; 136,73; 131,76; 131,46; 130,41; 130,01; 129,30; 128,26; 127,72; 124,32; 114,69; 55,46. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 316 (75); 288 (12); 207 (25); 183 (87); 132 (100). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{16}H_{13}O_2Se$  ( $M + H^+$ ): 317,0081. Encontrado: 317,0089.

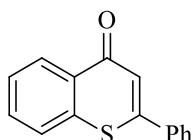


**2-(4-cloropenil)-4H-selenocromen-4-ono (72d)**. Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetate de etila (99/1) como eluente. Rend.: 0,059g (74 %); mp 128-130 °C.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,63-8,56 (m. 1H); 7,73-7,62 (m. 1H); 7,60-7,48 (m. 4H); 7,47-7,43 (m. 2H); 7,37-7,24 (m. 1H).  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 182,62; 152,29; 136,97; 136,64; 136,52; 132,98; 131,72; 130,19; 129,58; 128,29; 128,15; 127,99; 125,90.  $^{77}Se$  RMN (77 MHz em  $CDCl_3$  como disseleneto de difenila como padrão interno):  $\delta = 394$ . MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 320 (57); 285 (14); 207 (25); 183 (100); 132 (49). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $C_{15}H_{10}ClOSe$  ( $M + H^+$ ): 320,9585. Encontrado: 320,9591.

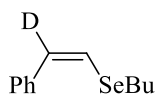


**2-butil-4H-selenocromen-4-ono (72e)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetate de etila (99/1) como eluente. Rend.: 0,037g (56 %).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm); 8,59-8,54

(m. 1H); 7,65-7,58 (m. 1H); 7,54-7,43 (m. 2H); 7,01 (t.  $J = 1,0$  Hz. 1H); 2,73 (t.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 1,78-1,66 (m. 2H); 1,43 (sex  $J = 7,4$  Hz. 2H); 0,96 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 182,64; 158,35; 136,66; 131,92; 131,36; 130,05; 128,37; 127,56; 126,18; 38,80; 32,20; 22,01; 13,76. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 266 (32); 207 (32); 184 (100); 102 (17); 57 (72). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{OSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 267,0288. Encontrado: 267,0295.



**2-fenil-4H-tiocromen-4-ono (72f)**. Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (99/1) como eluente. Rend.: 0,025g (41 %); mp 99-101 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,60-8,52 (m. 1H); 7,73-7,61 (m. 4H); 7,59-7,48 (m. 4H); 7,26 (s. 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 180,89; 153,08; 137,71; 136,58; 131,60; 130,91; 130,81; 129,28; 128,61; 127,78; 126,98; 126,49; 123,45. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 238 (32); 201 (100); 183 (18); 138 (17); 77 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{OS}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 239,0531. Encontrado: 239,0546.



**(Z)-butil(stiril)seleno (73)**. Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,033g (54 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,44-7,37 (m. 2H); 7,37-7,32 (m. 2H); 7,26-7,17 (m. 1H); 6,60 (s. 1H); 2,79 (t.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 1,75 (quint.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 1,44 (Sex.  $J = 7,4$  Hz. 2H); 0,93 (t.  $J = 7,4$  Hz. 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 137,63; 128,26; 126,83; 123,04; 32,80; 28,65; 22,77; 13,53. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 240 (45); 184 (100); 102 (13); 77 (42); 57 (23). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{DSe}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 242,0558. Encontrado: 252,0564.

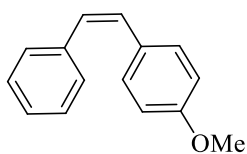
### 5.2.8 Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado do tipo Kumadado composto 5e com reagente de organo magnésio

Em tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio, contendo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,0013g, 0,01 mmol), (*Z*)-Seleneto vinílico (0,25 mmol) apropriado em THF (3 mL). Após adicionou-se o reagente organometálico de magnésio (2 equiv). A reação foi mantida a temperatura de 60 °C sob agitação por 2 horas. A reação foi diluída em acetato de etila (10 mL) e extraiu-se a fase

orgânica com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando hexano como eluentes.

### 5.2.9 Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado do tipo Negishi do composto 5e com reagente de organo zinco

Em tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio, contendo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,0013g, 0,01 mmol), (*Z*)-Seleneto vinílico apropriado em THF (3 mL). Após adicionou-se o reagente organometálico de zinco (2 equiv). A reação foi mantida a temperatura de 60 °C sob agitação por 3 horas. A reação foi diluída em acetato de etila (10 mL) e extraiu-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando hexano como eluentes.

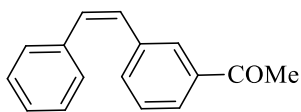


(*Z*)-1-metoxi-4-stirilbenzeno (75). Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente. Rend.: 0,041g (77 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm); 7,29-7,14 (m, 7H); 6,75 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 6,51 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2H); 3,77 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 158,66; 137,60; 130,12; 129,74; 129,65; 128,79; 128,74; 128,20; 126,87; 113,57; 55,15. MS (EI, 70 eV;  $m/z$  (intensidade relativa)): 211 (28); 176 (100); 138 (18); 102 (23); 77 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 211,1123. Encontrado: 211,1129.

### 5.2.10 Procedimento geral para a reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki catalisada por paládio do composto 5e com o ácido borônico

Em tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio, contendo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,0013g, 0,01 mmol) adicionou-se o (*Z*)-Seleneto vinílico apropriado (0,25 mmol) e DMF (2,0 mL). A solução resultante foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se o ácido borônico (0,079g, 1,5 equiv), o  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,2 equiv) e a solução básica de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,069g; 2 equiv) em  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL). A reação foi mantida a temperatura de 80 °C sob agitação por 3 horas. A reação foi diluída em acetato de etila (10 mL) e extraiu-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca

com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando hexano:acetato:etila (99/1) como eluentes.



**(Z)-1-(3-stirilfenil)ethanono (74)**. Isolado como um óleo amarelo,

purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano como eluente.

Rend.: 0,026g (48 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm); 7,85-7,79 (m, 2H); 7,47-7,42 (m, 1H); 7,37-7,22 (m, 6H); 6,78-6,59 (m, 2H); 2,45 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  (ppm); 197,94; 137,58; 137,15; 136,92; 133,49; 131,52; 129,20; 129,11; 128,75; 128,48; 128,38; 127,40; 126,71; 77,32; 26,42. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 222 (44); 207 (31); 178 (100); 152 (23); 88 (9). HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O (M + H<sup>+</sup>): 223,1123. Encontrado: 223,1130.





## **6 ESPECTROS SELECCIONADOS**

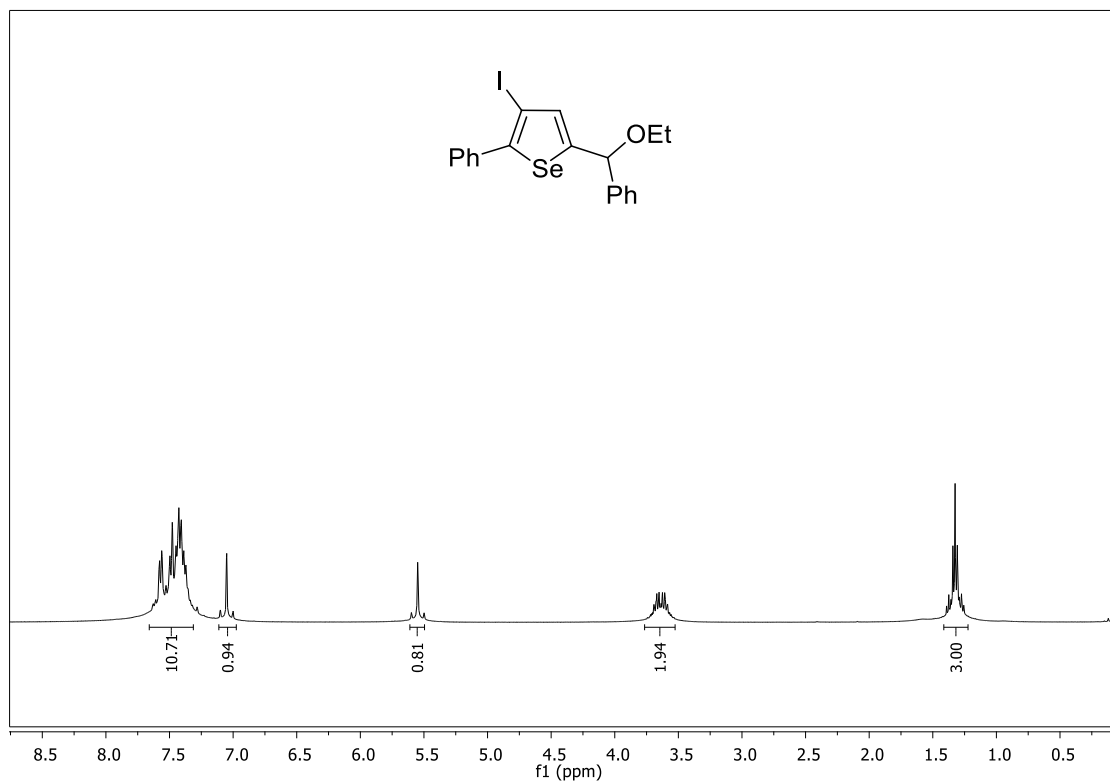
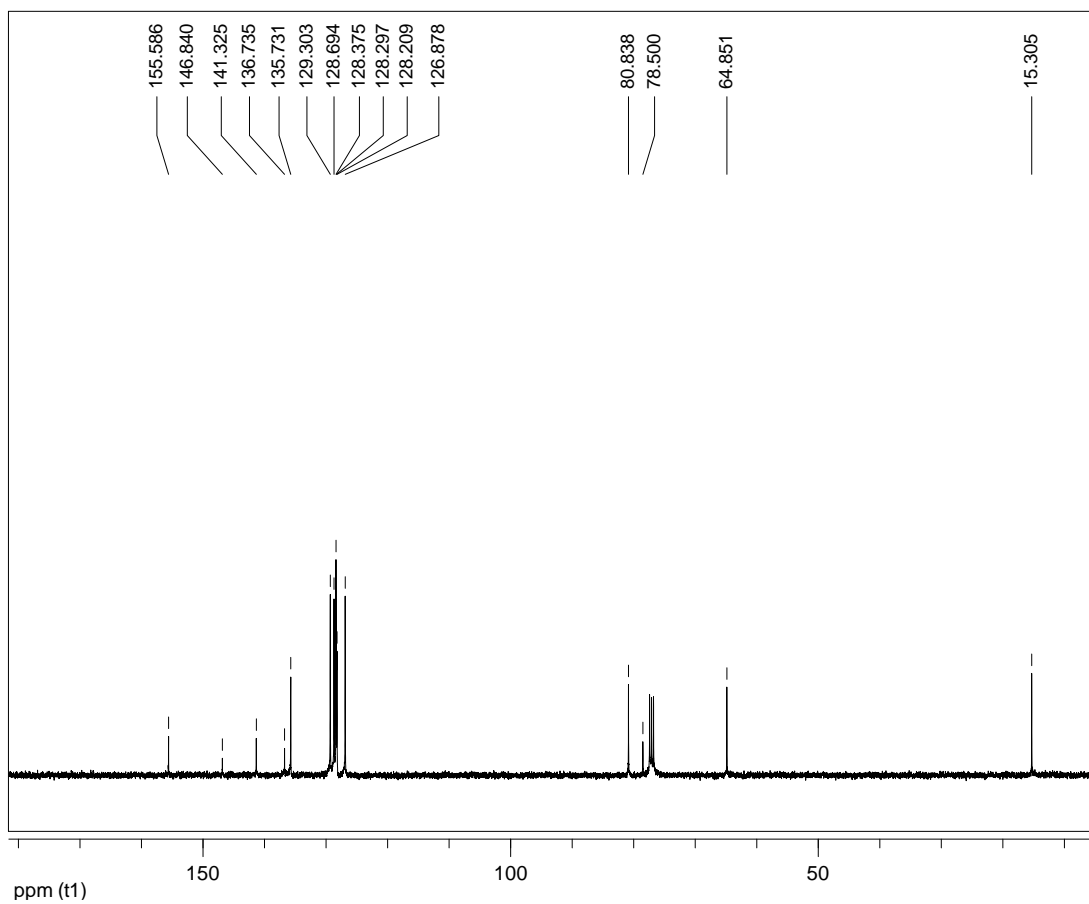
Figura 28– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 29– Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

Figura 30– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

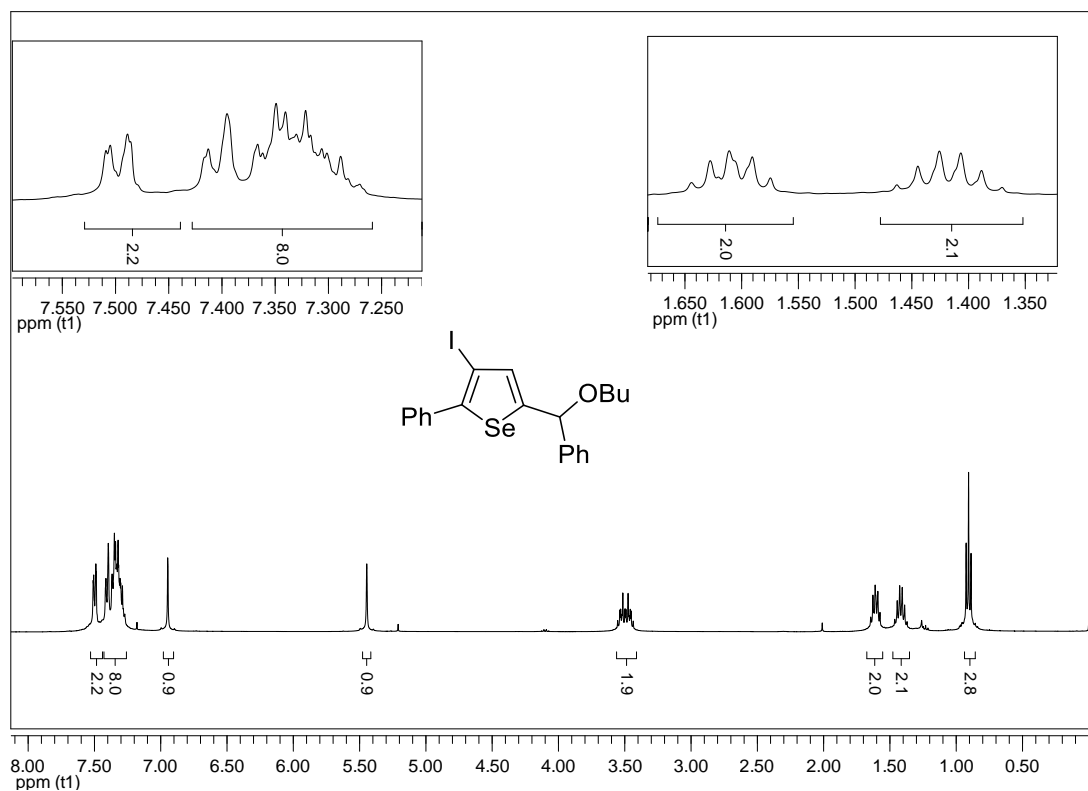


Figura 31 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

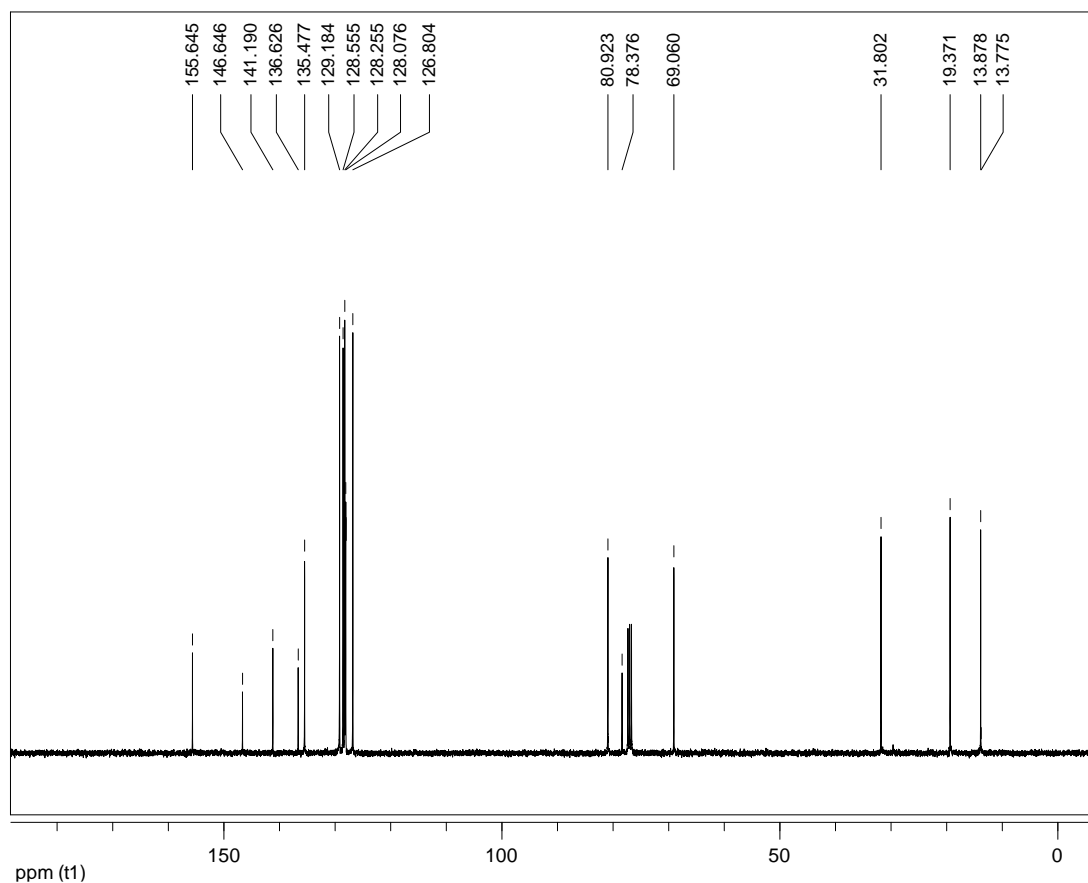


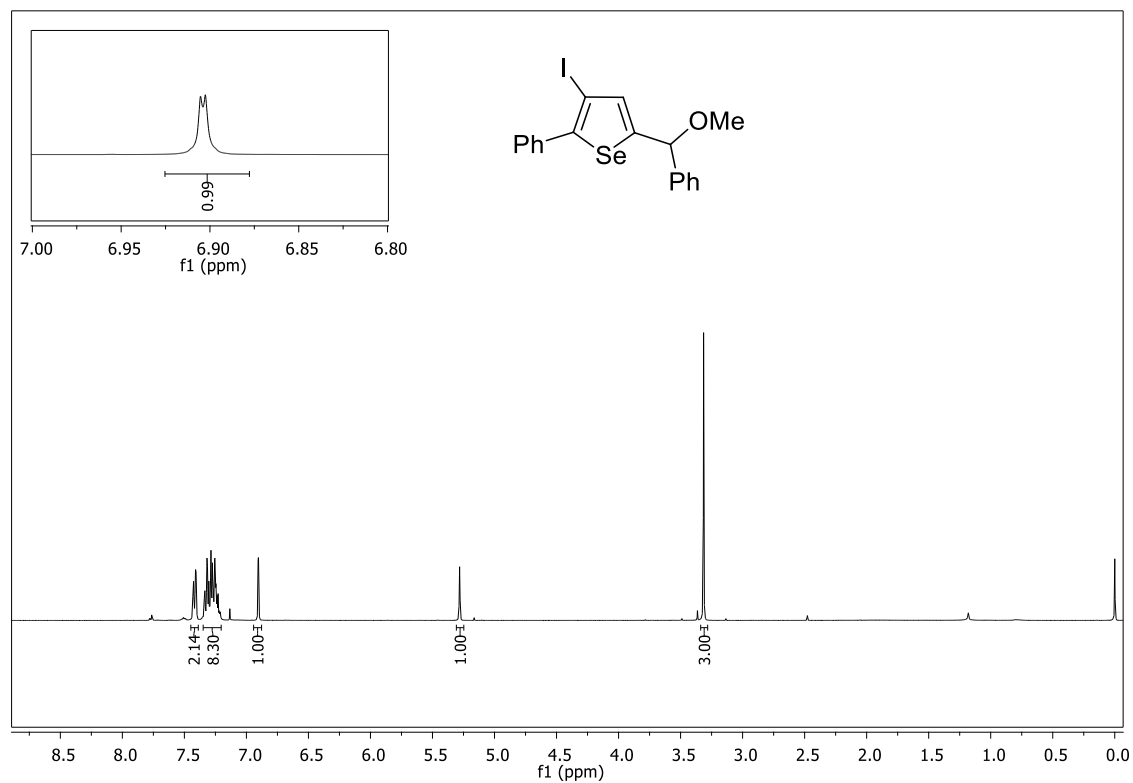
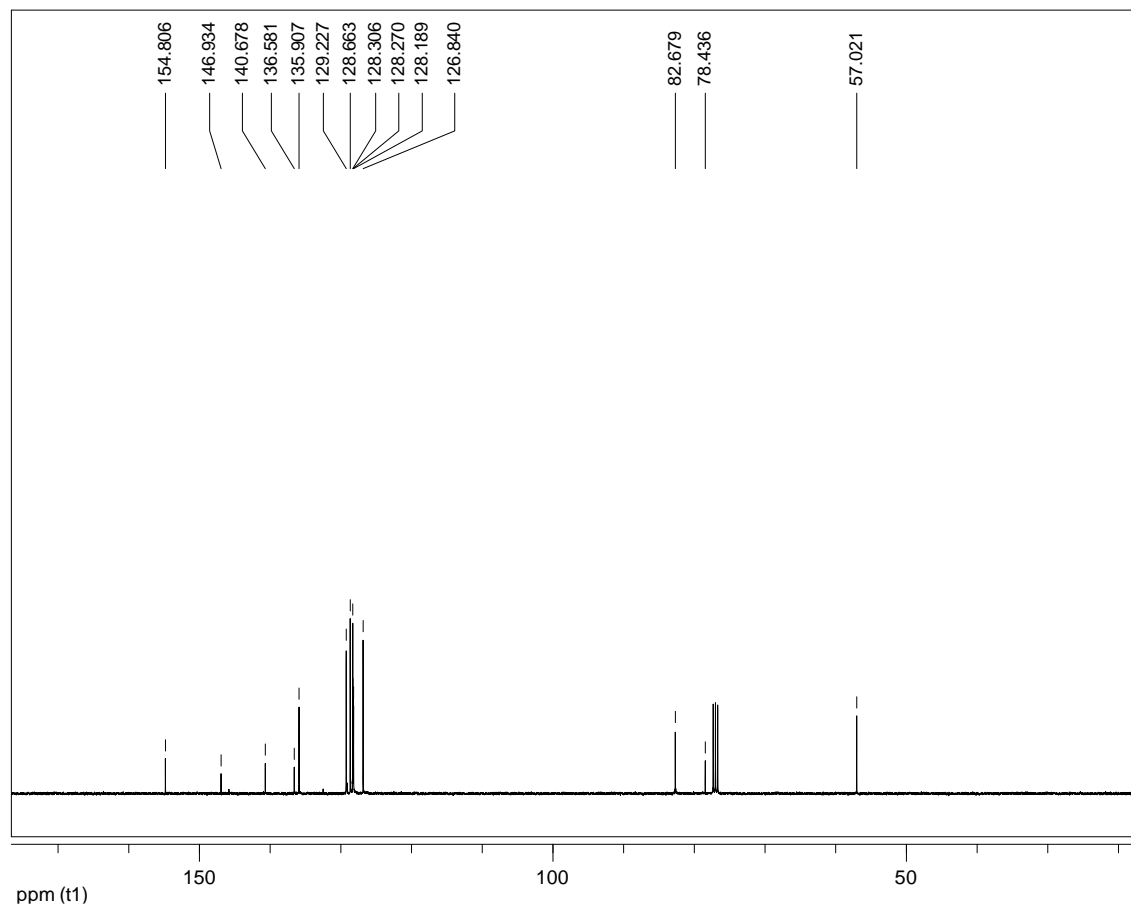
Figura 32– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 33 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 34– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

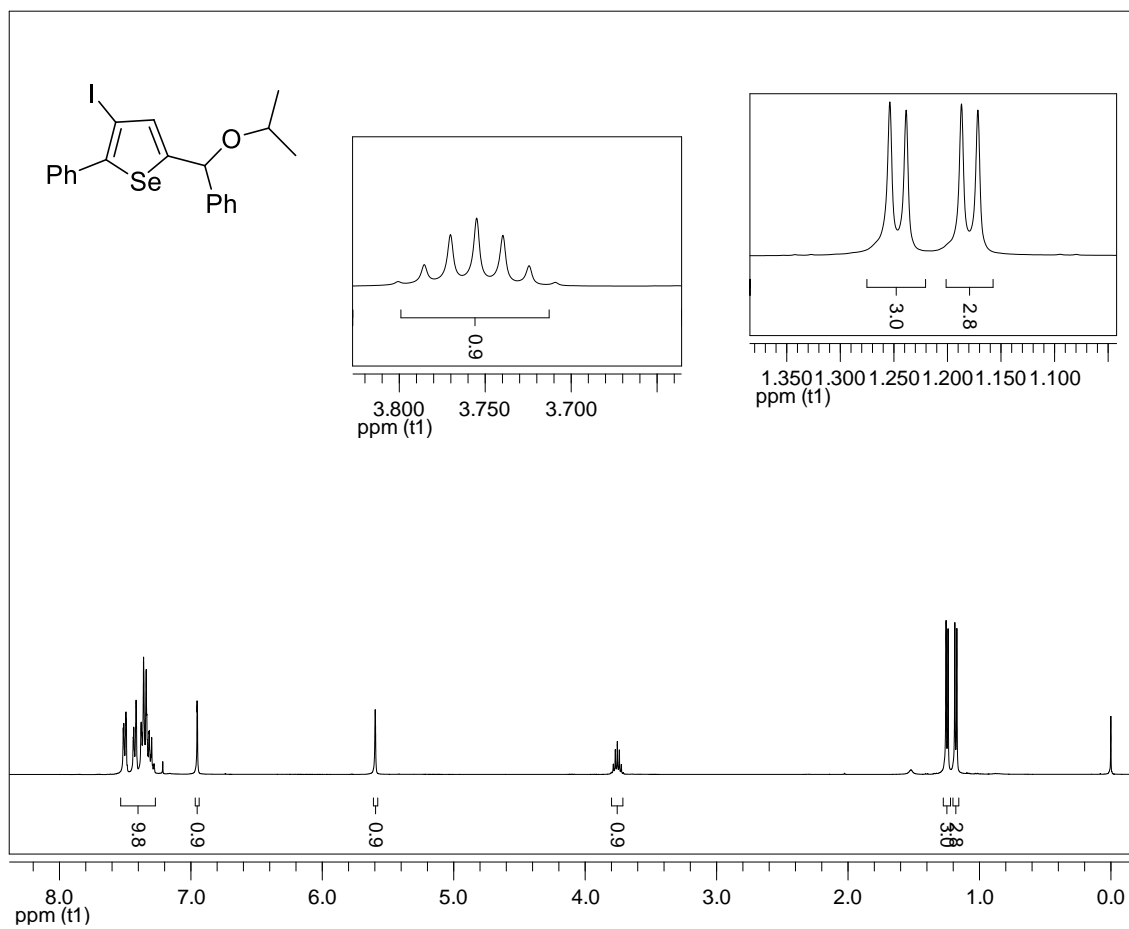


Figura 35– Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

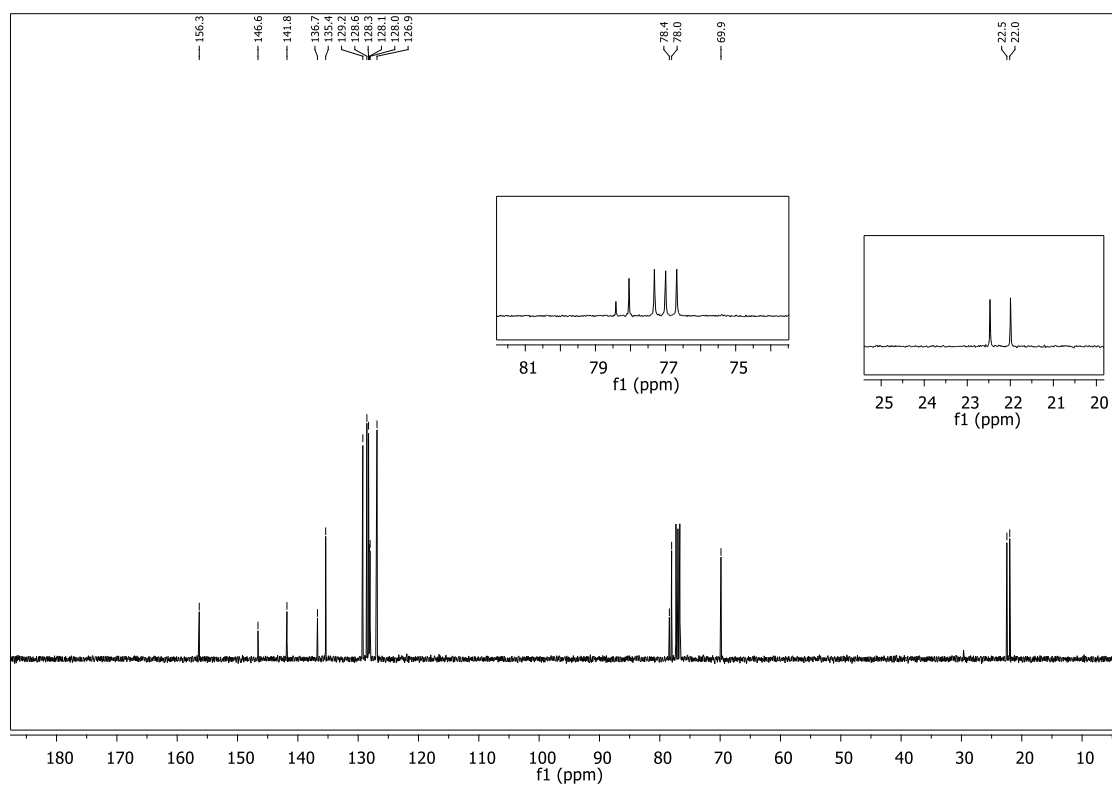
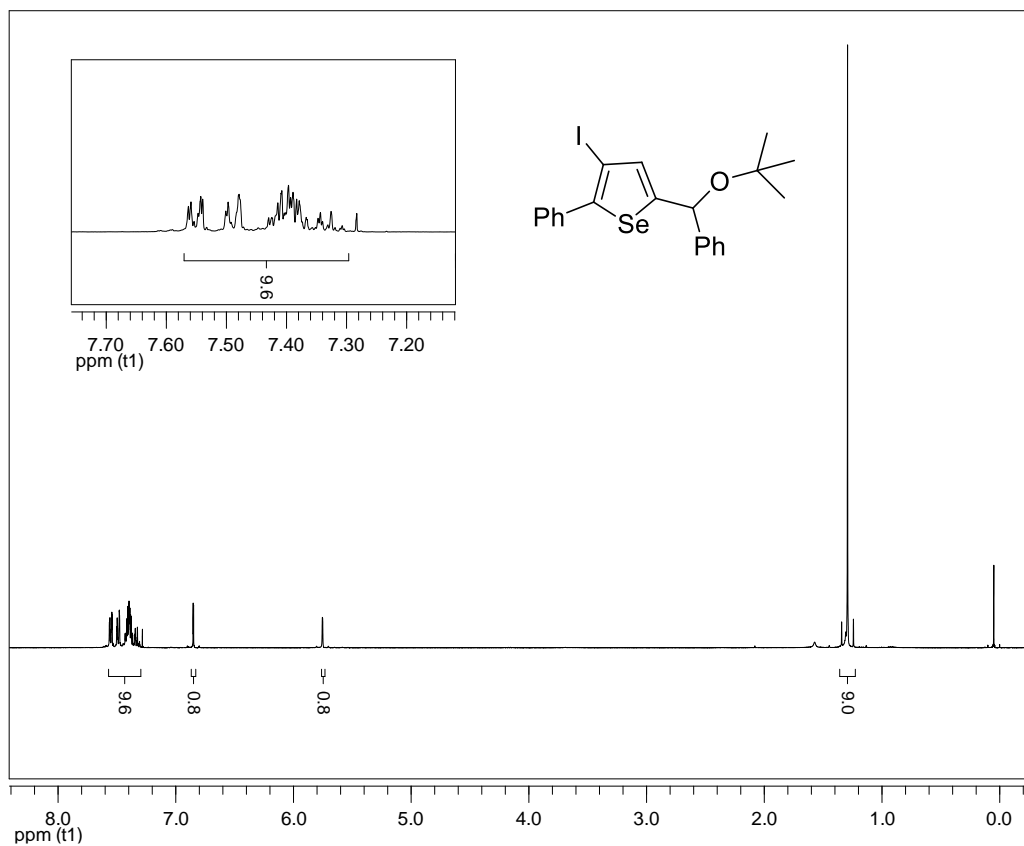
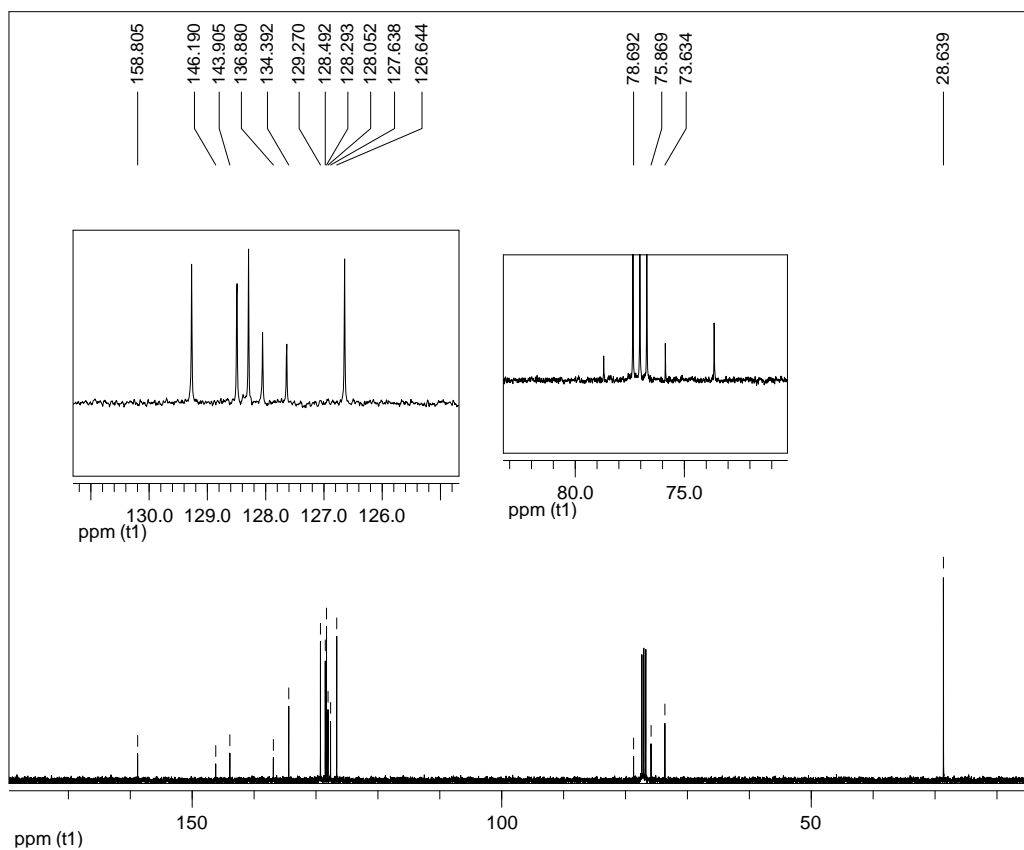


Figura 36– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 37 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.Figura 38– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

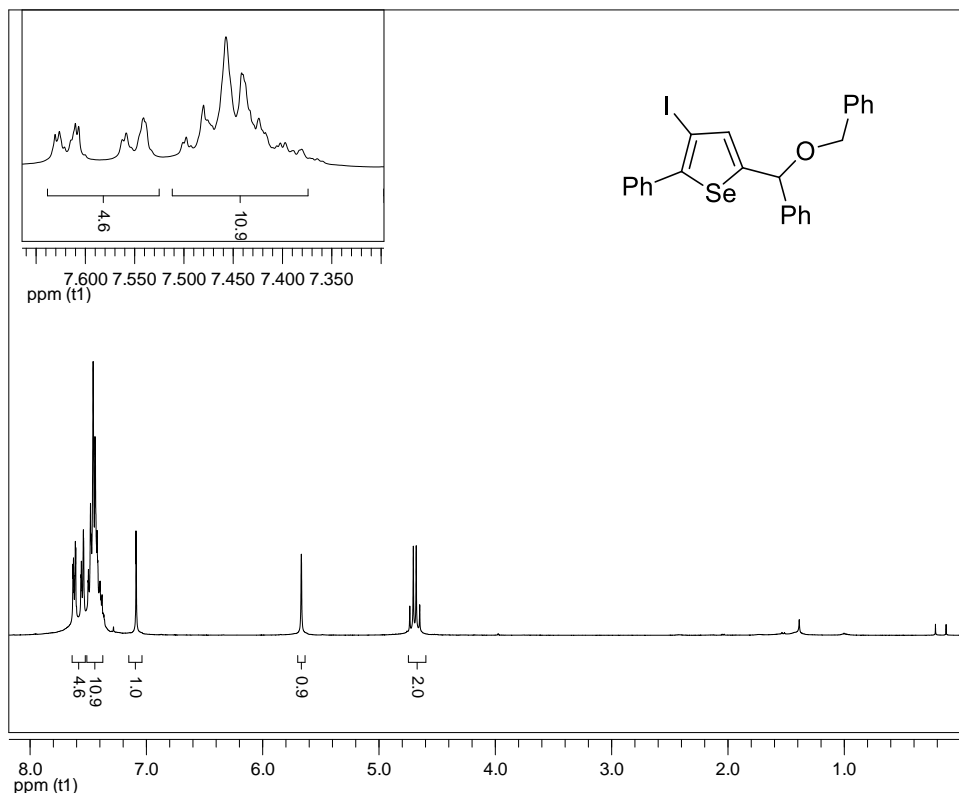


Figura 39 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

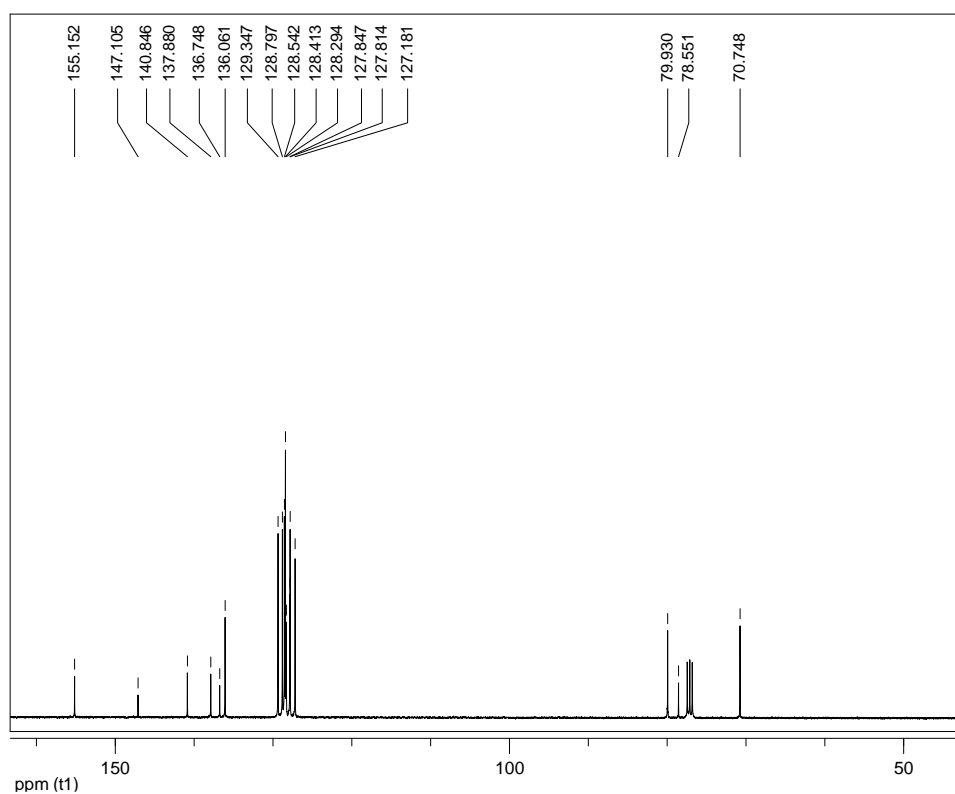


Figura 40– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

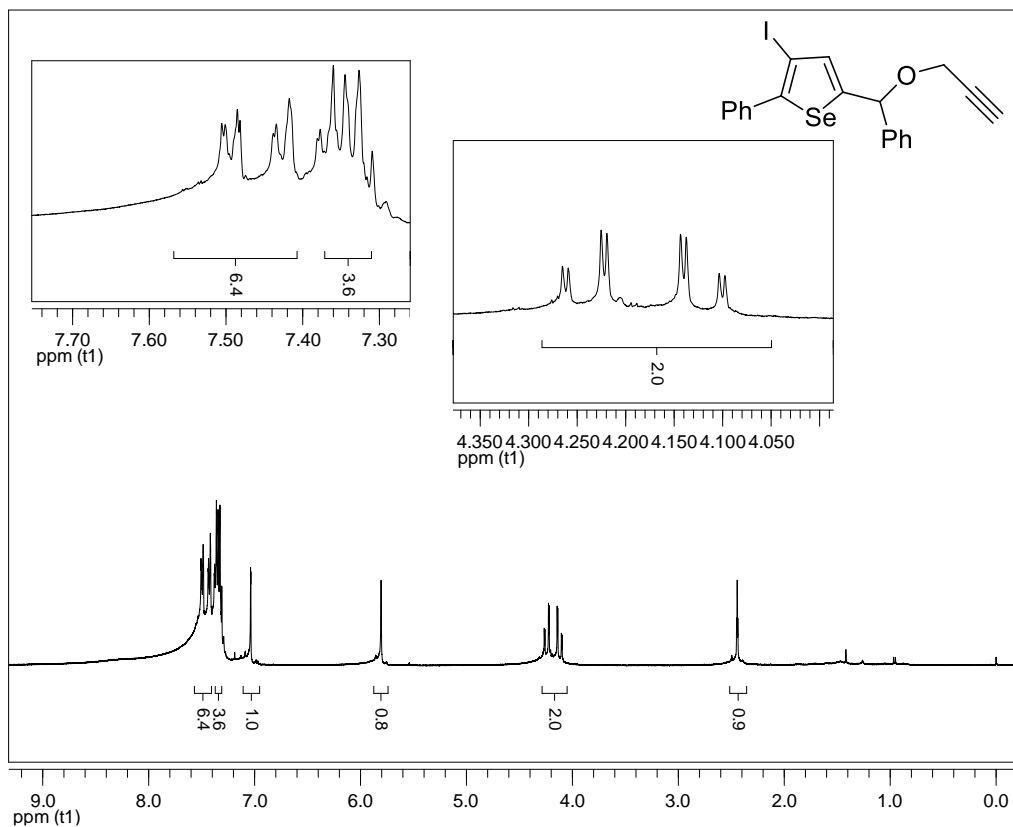


Figura 41 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

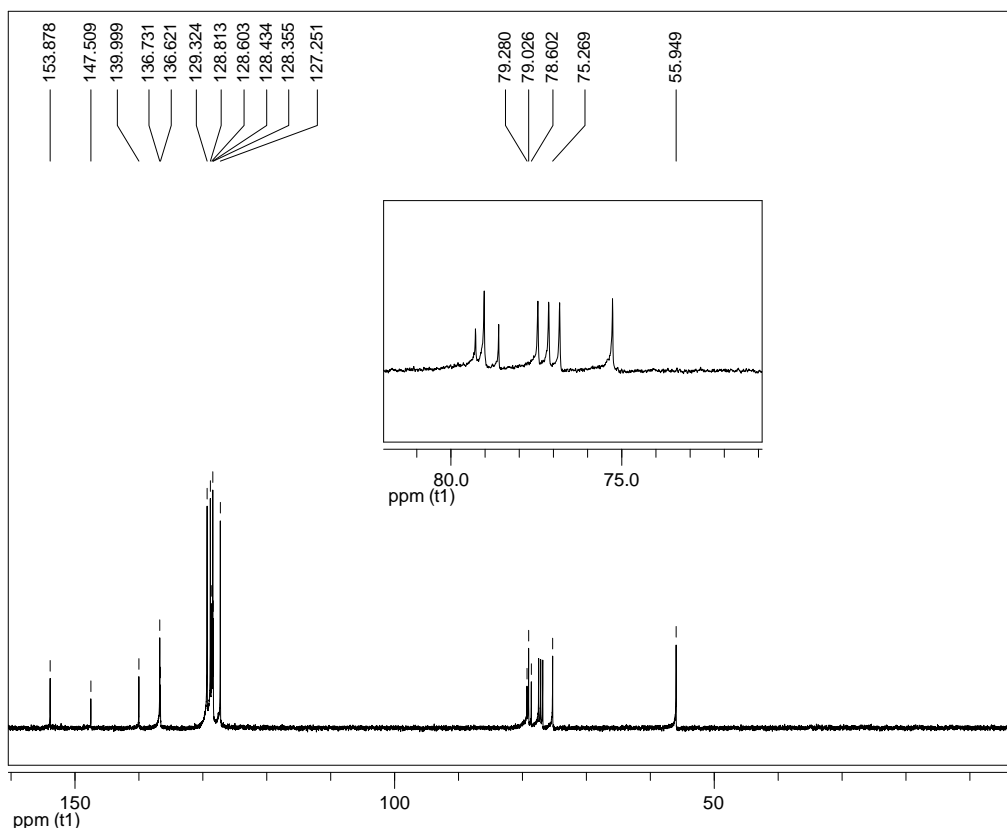




Figura 42 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

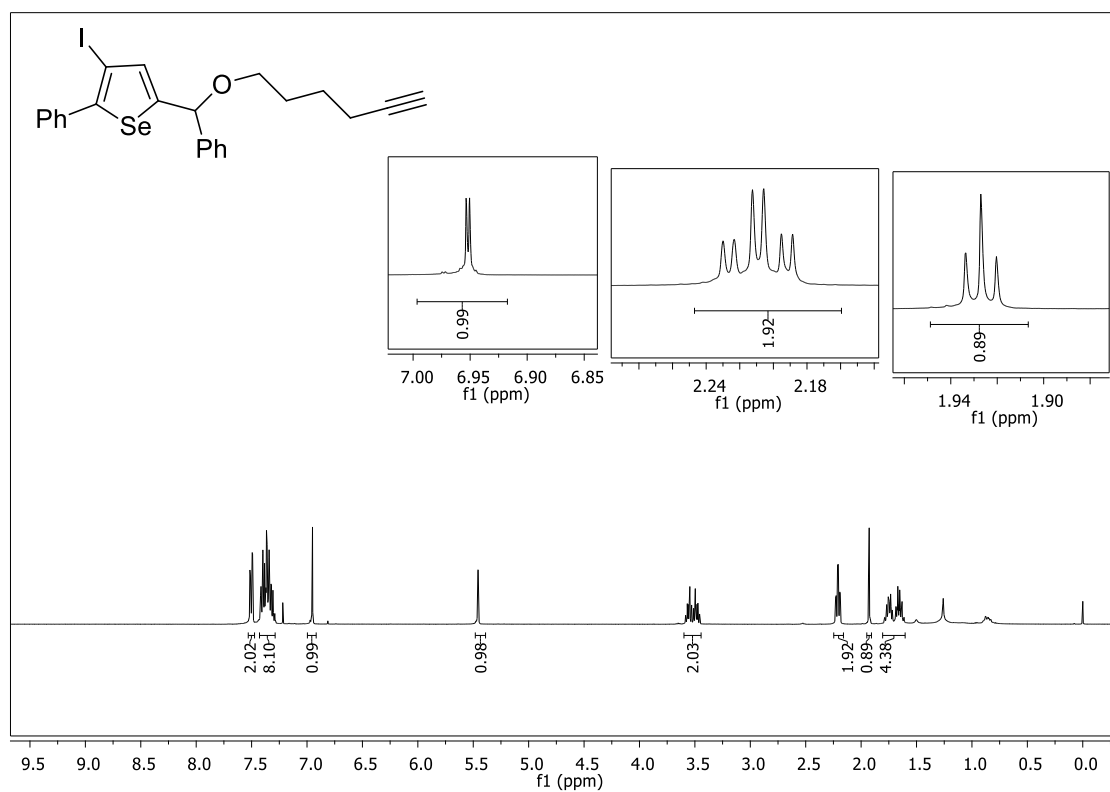


Figura 43 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

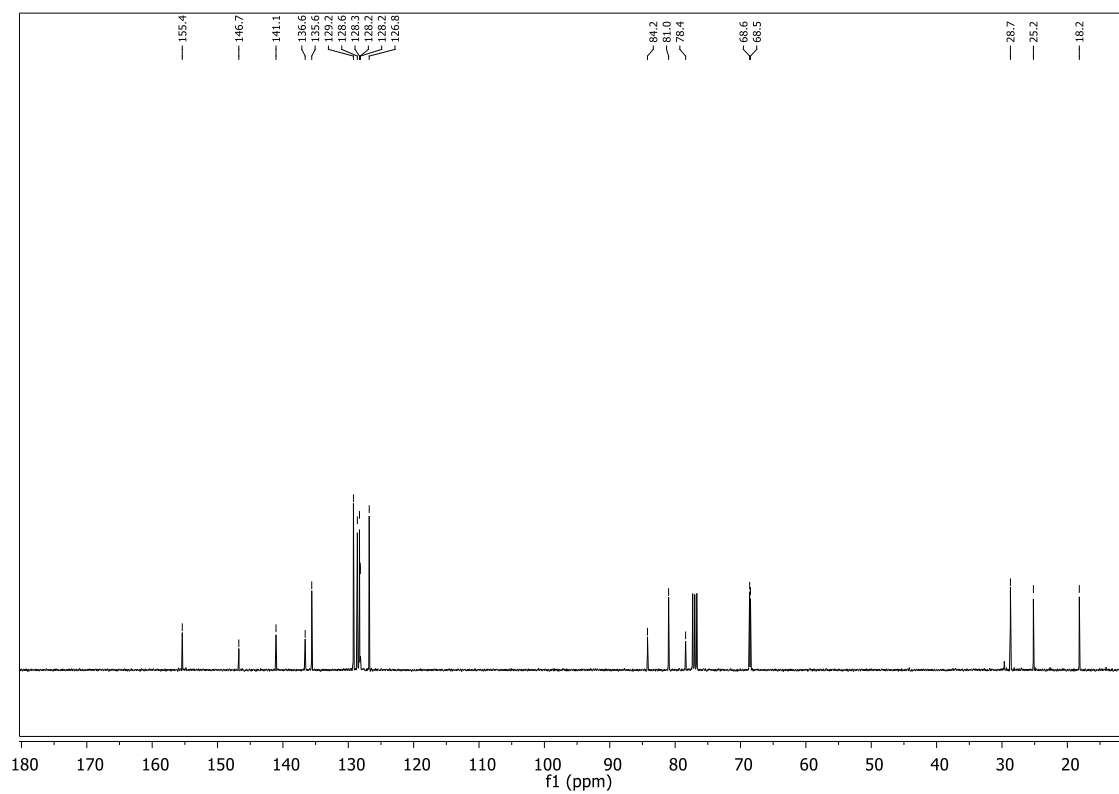


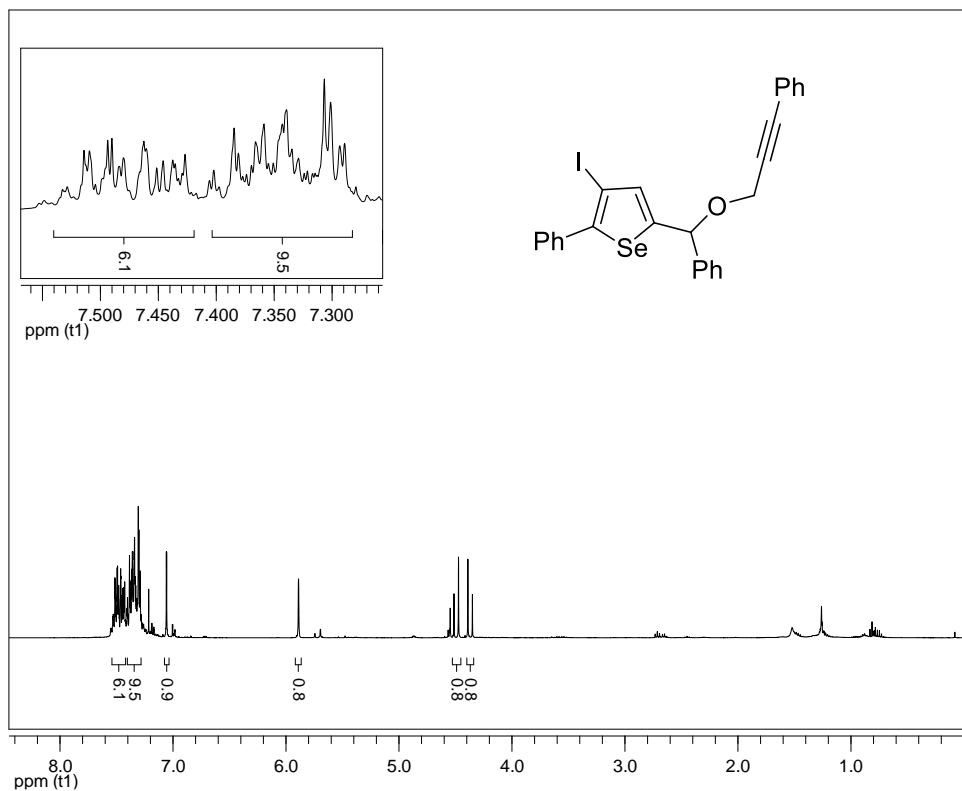
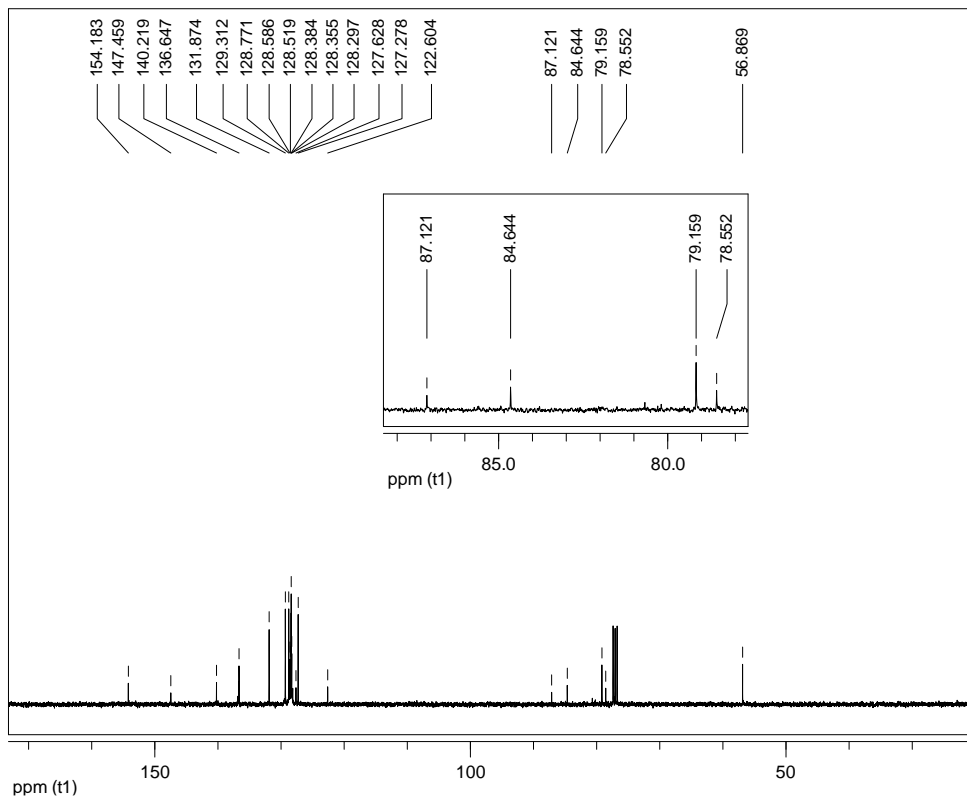
Figura 44– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 45 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 46 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

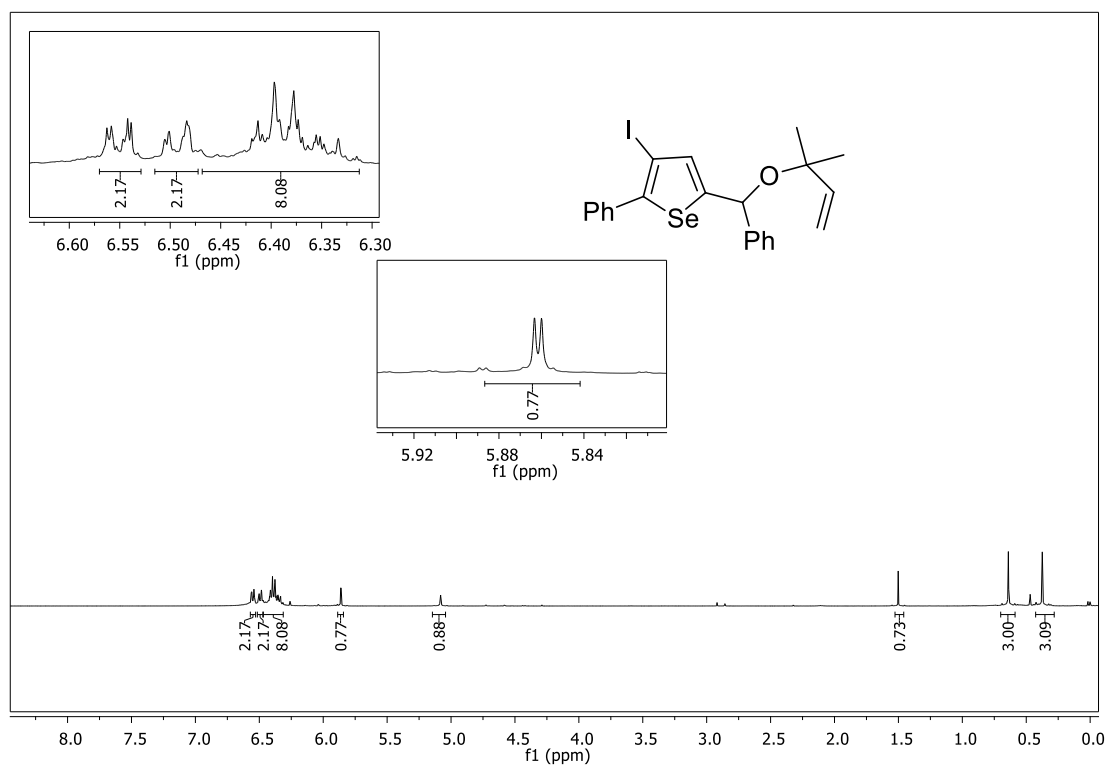


Figura 47 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

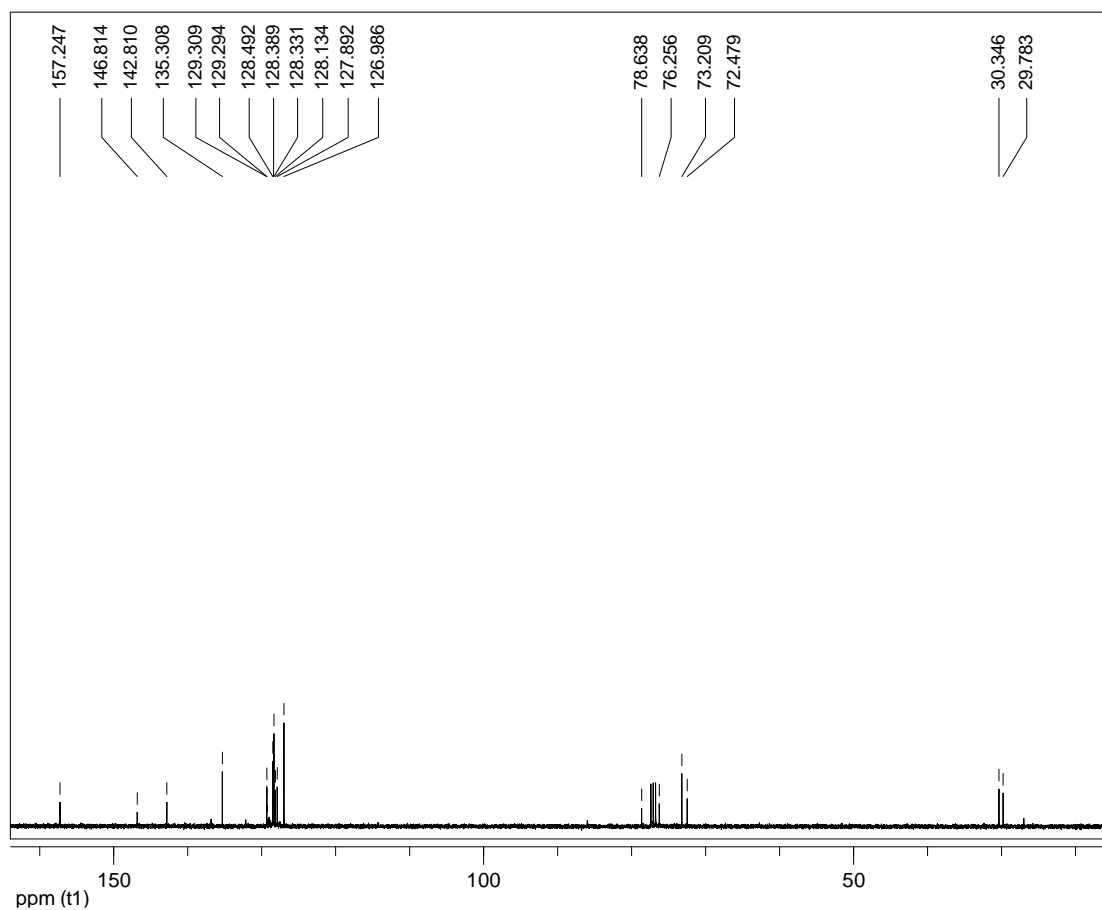


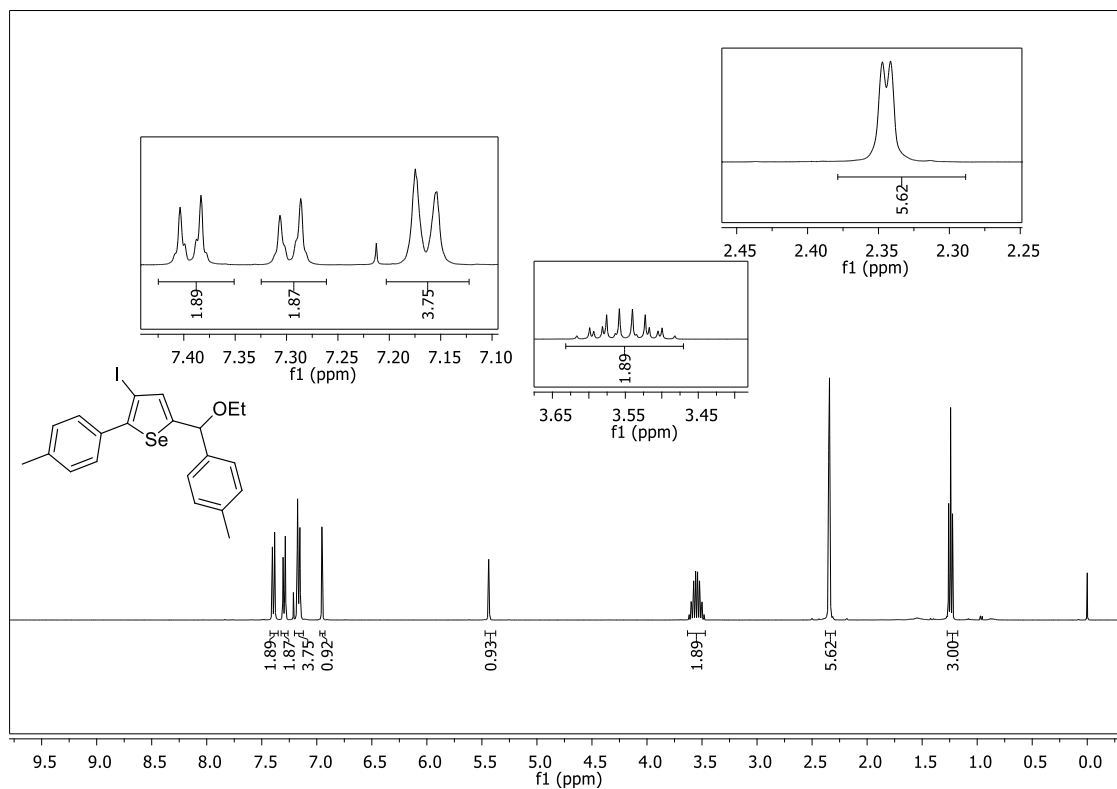
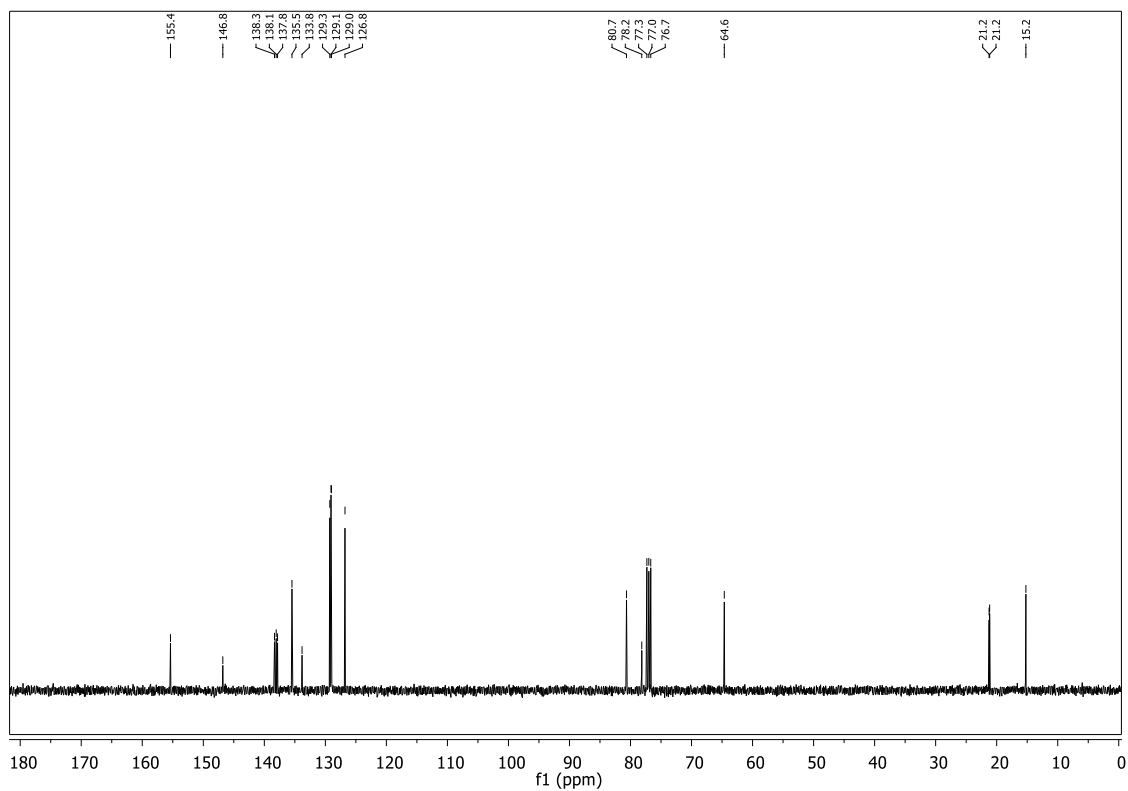
Figura 48 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 49 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

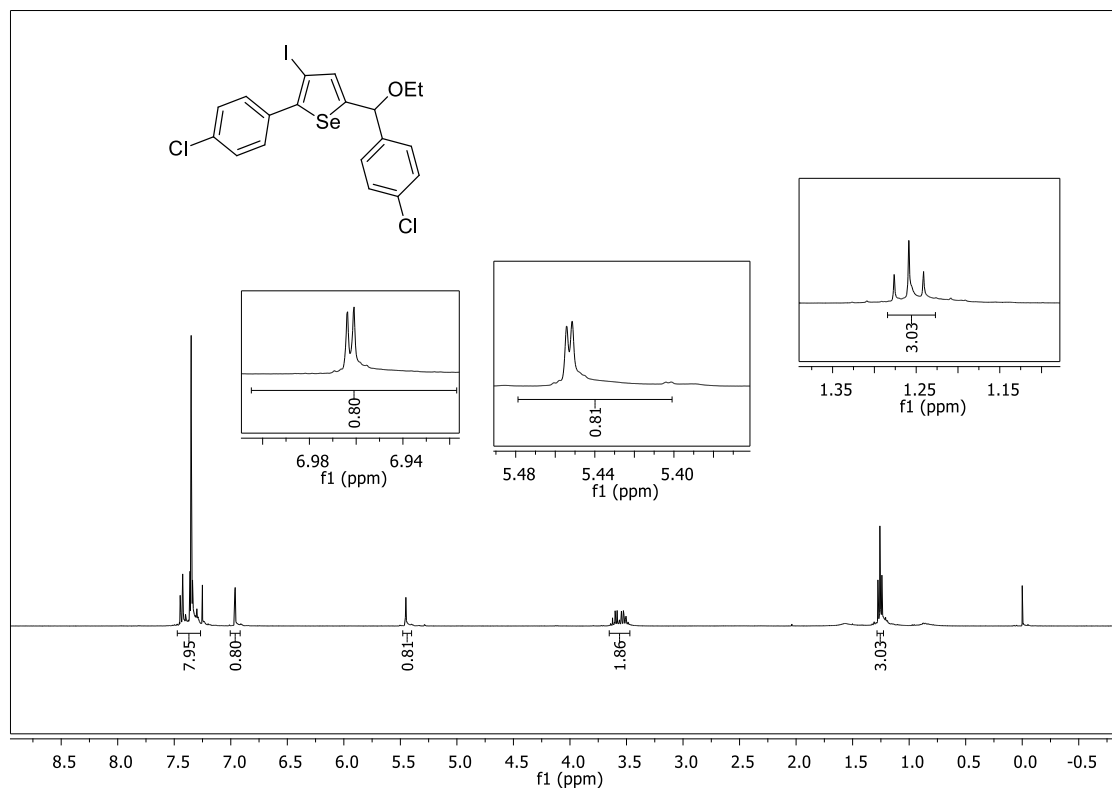
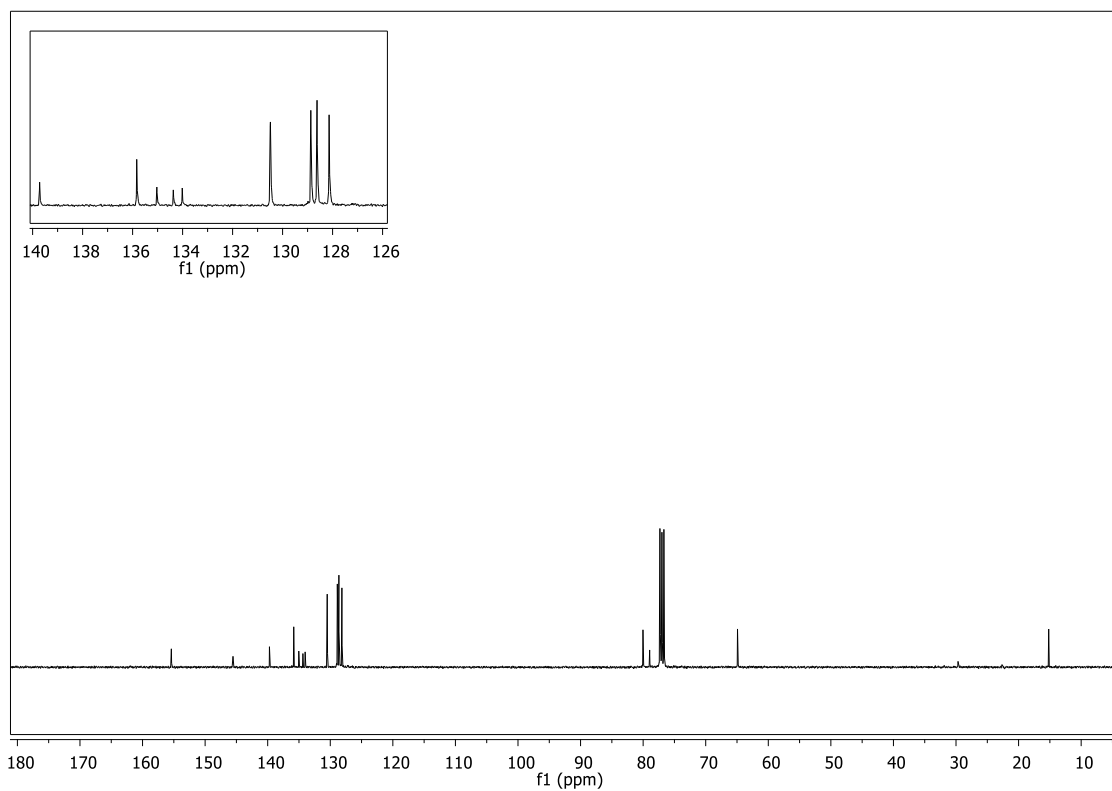
Figura 50 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **21** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 51 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 52 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

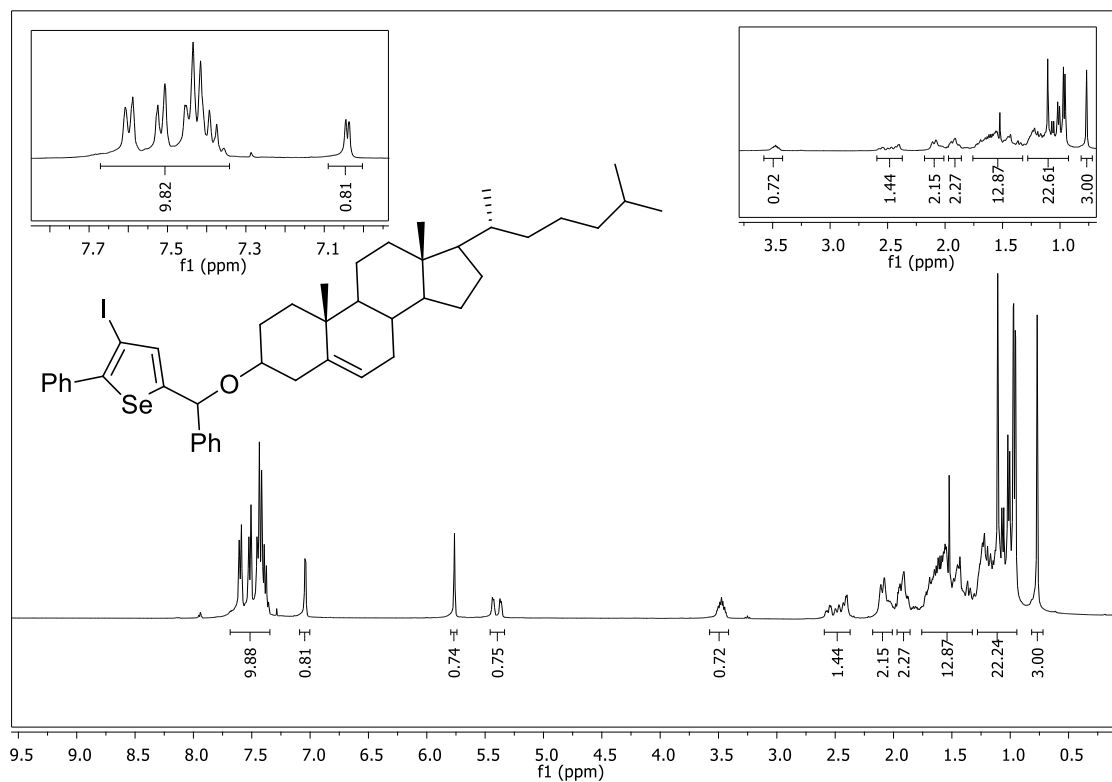


Figura 53 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

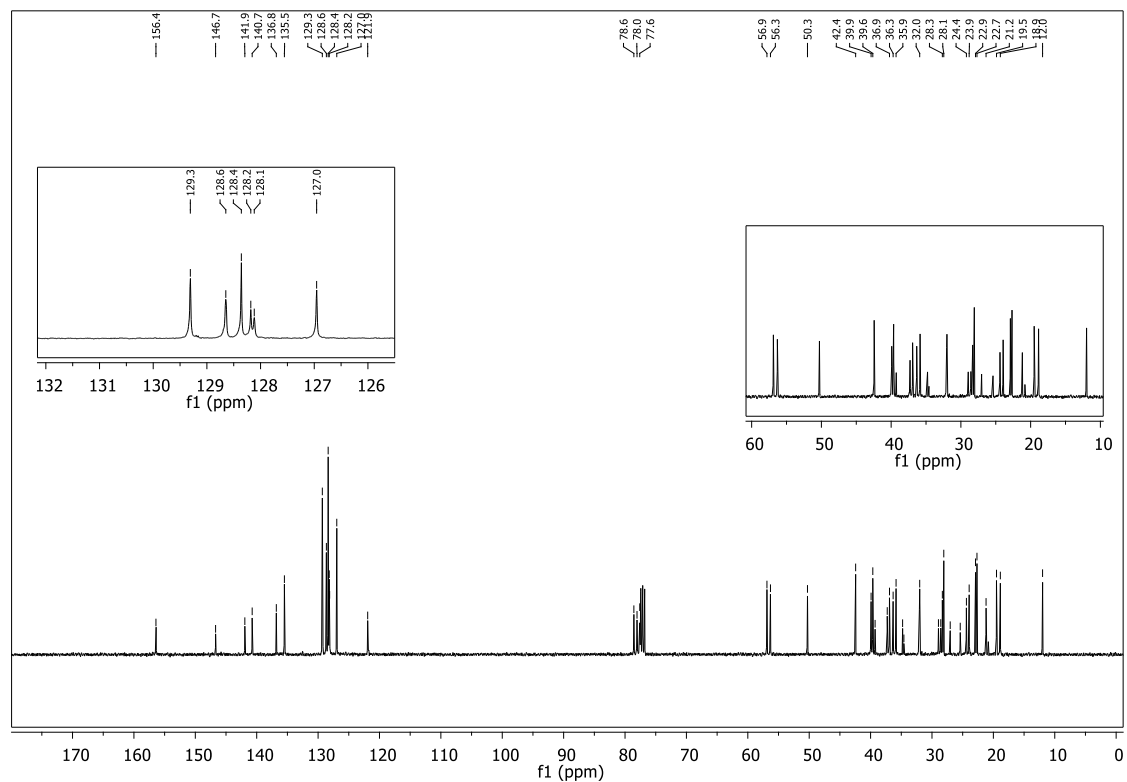


Figura 54 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

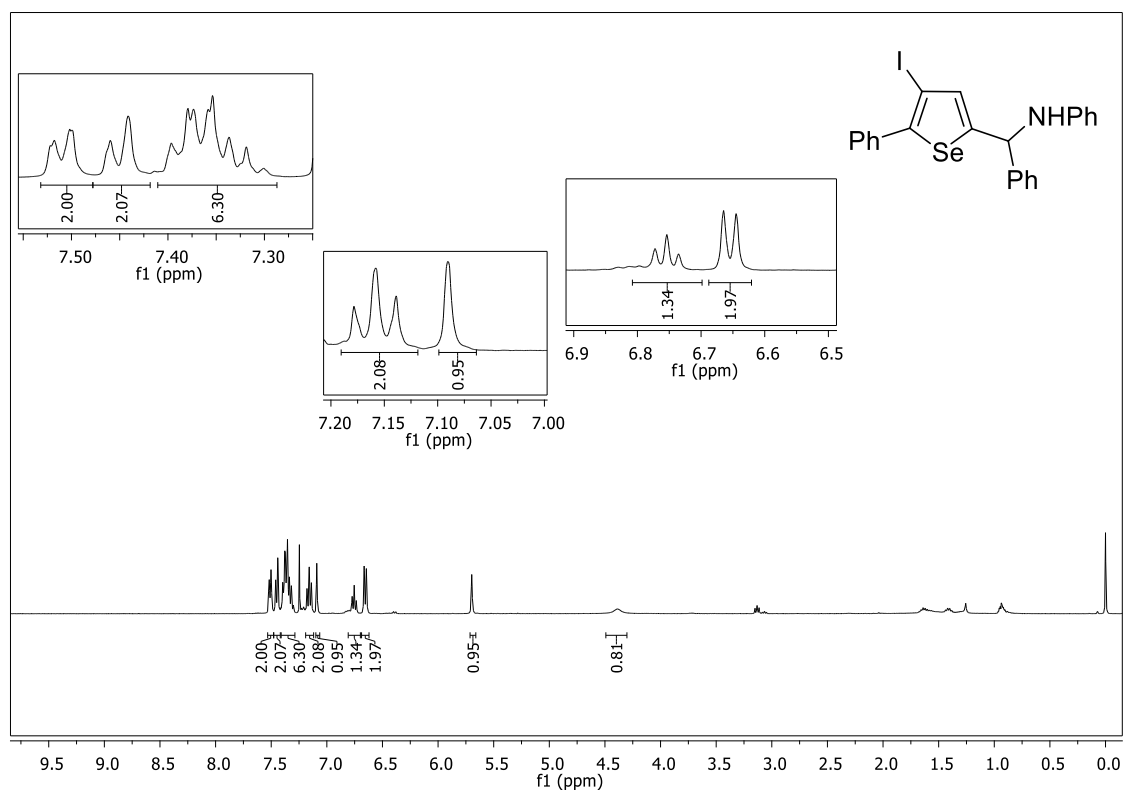


Figura 55 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

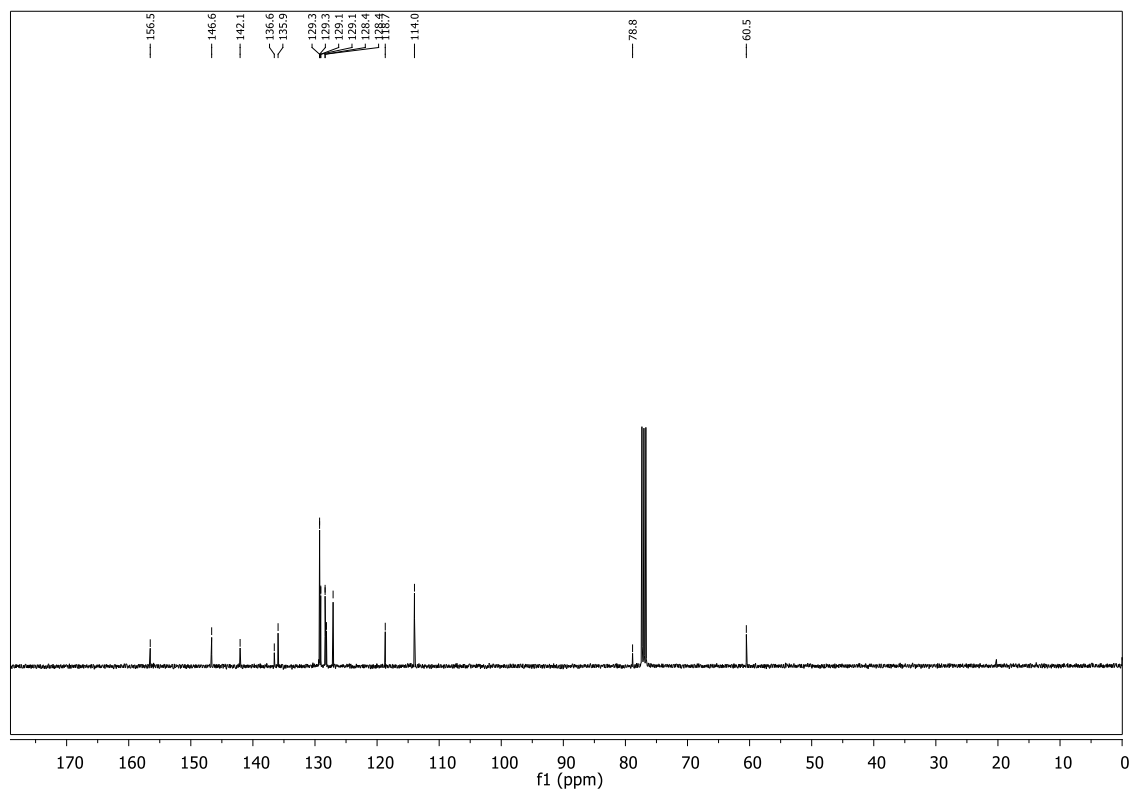


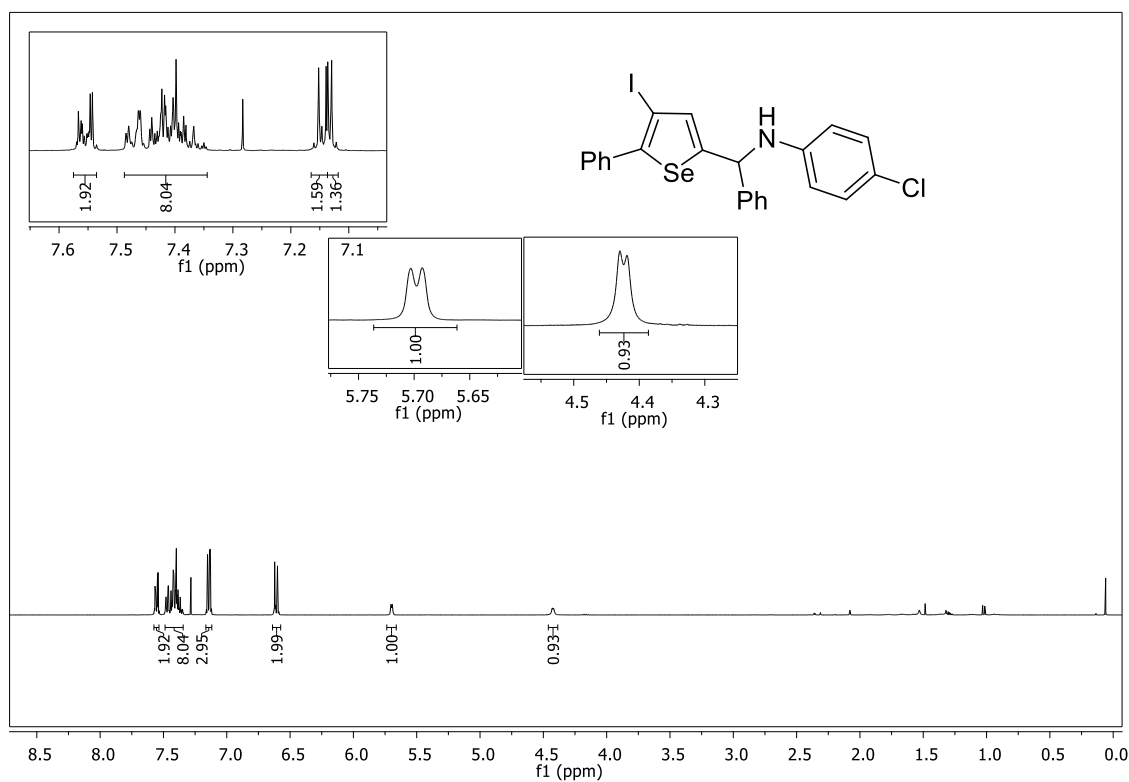
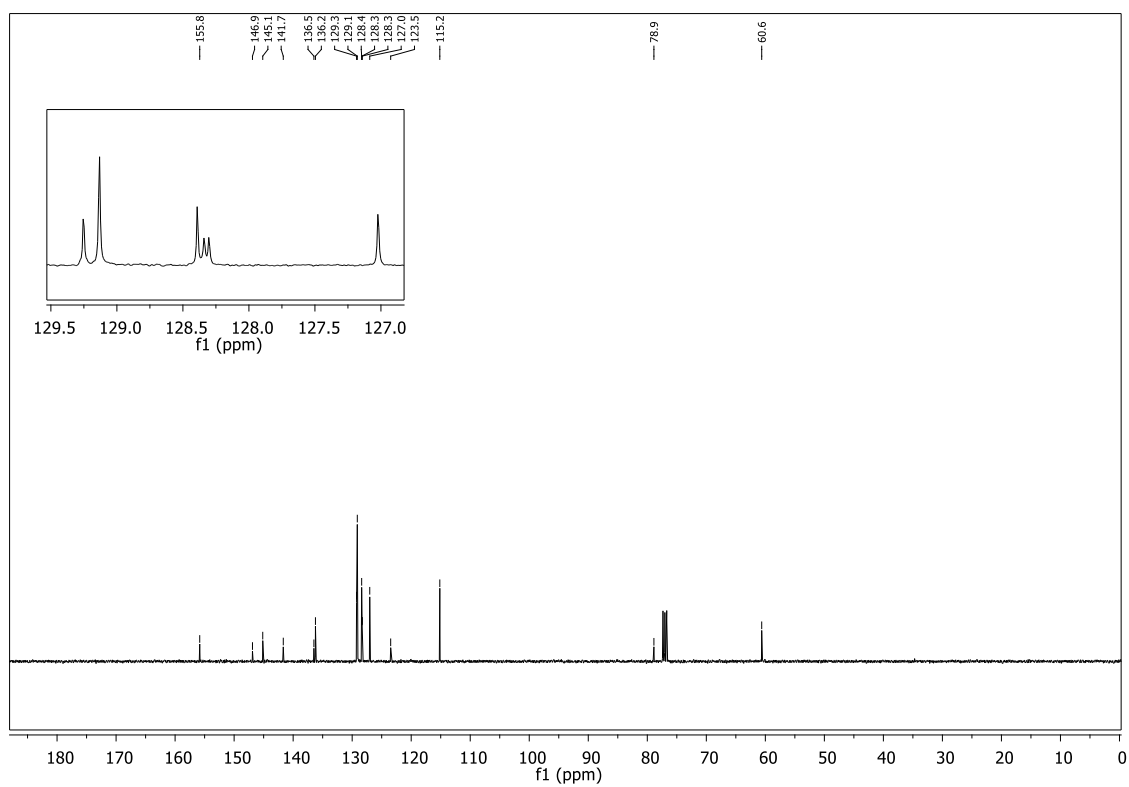
Figura 56 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 57 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



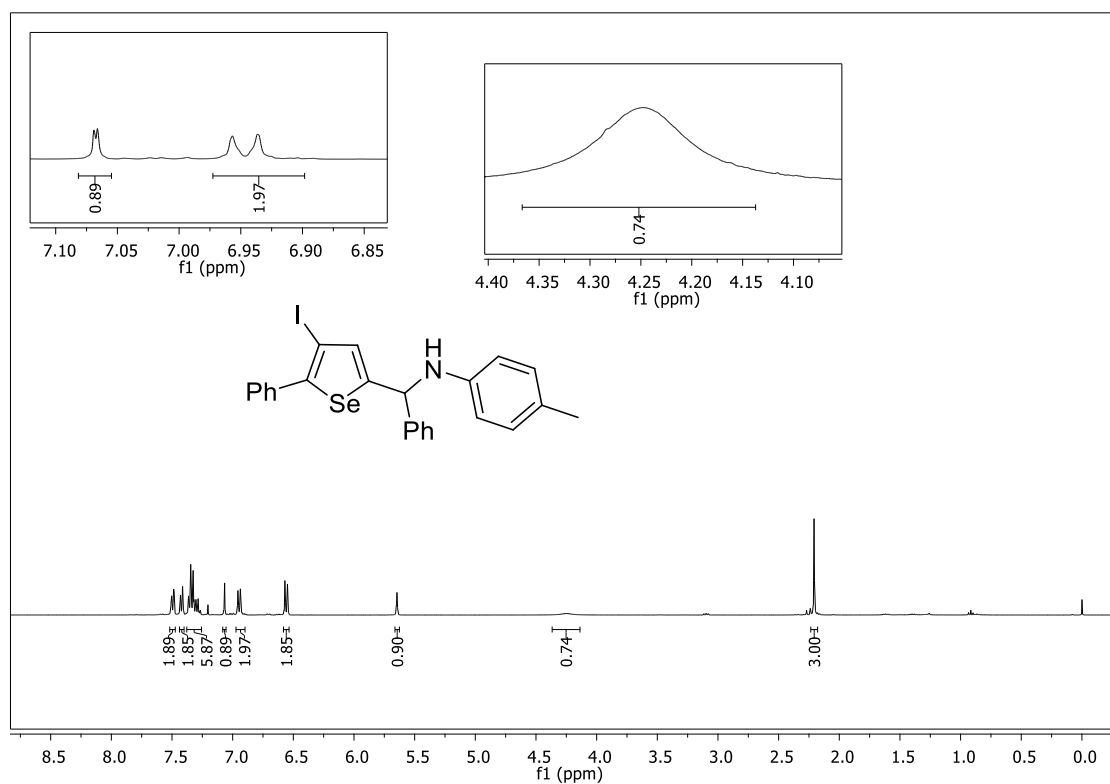
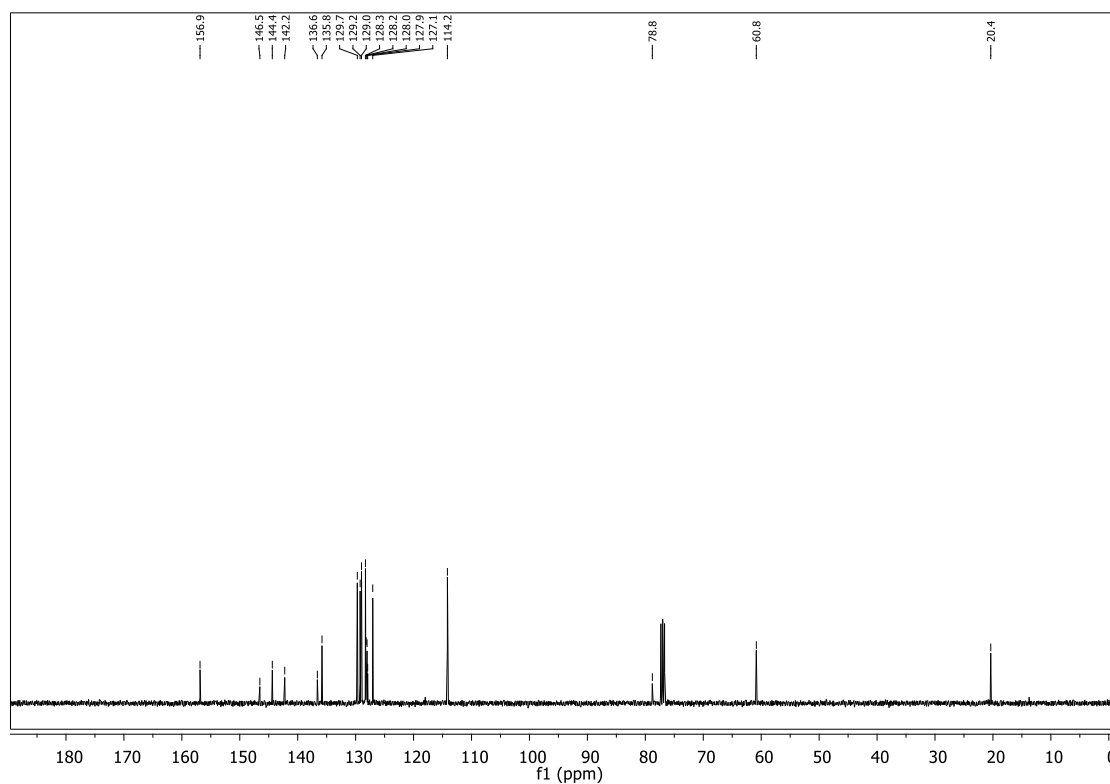
Figura 58 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 59 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

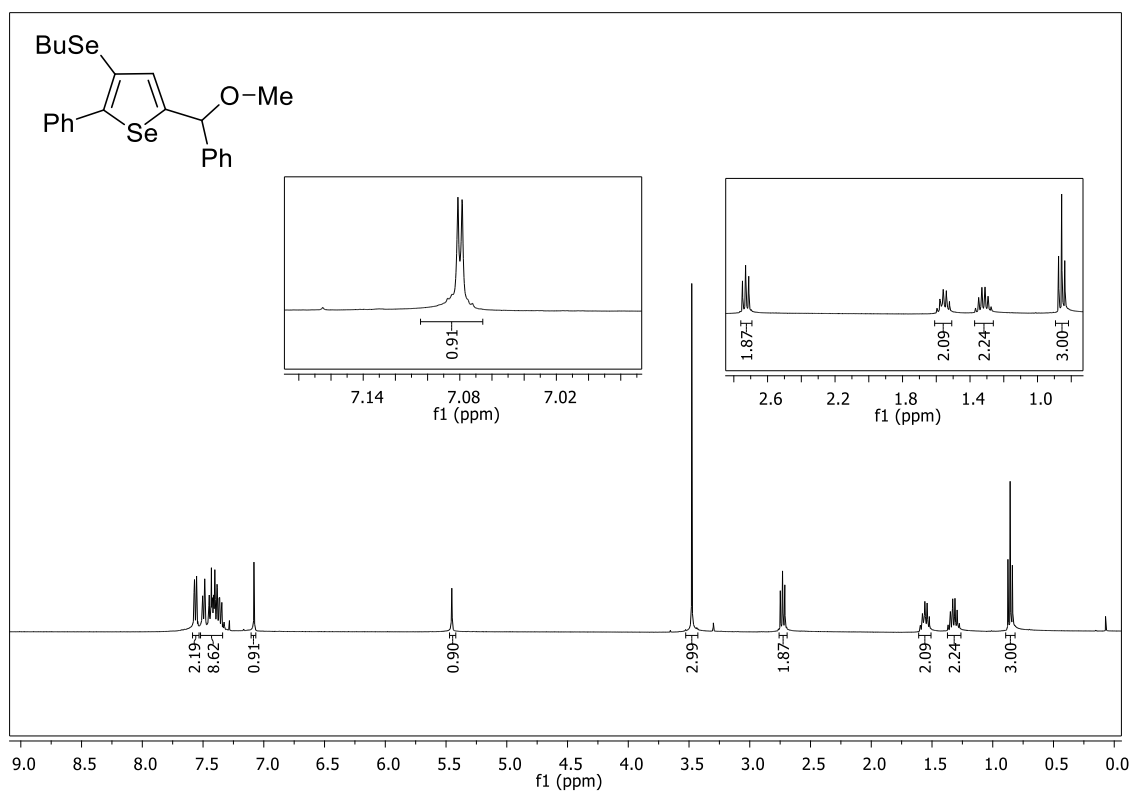
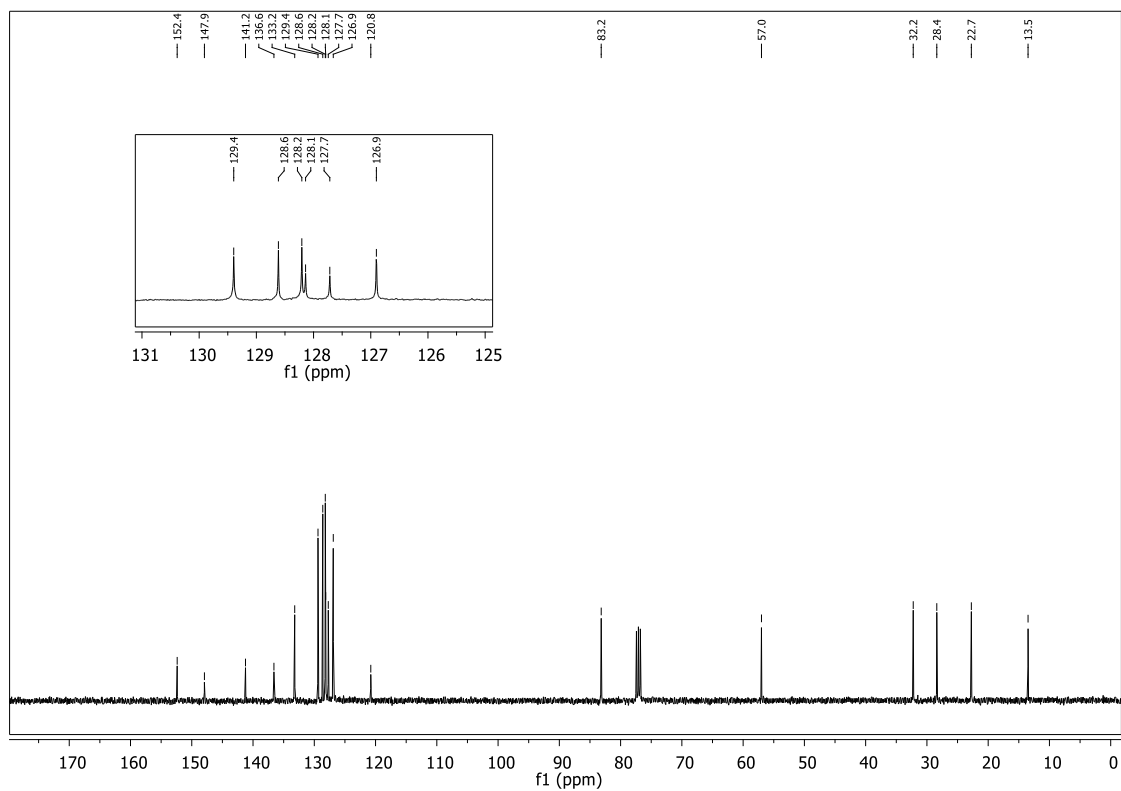
Figura 60 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **65a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 61 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **65a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 62 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **65b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

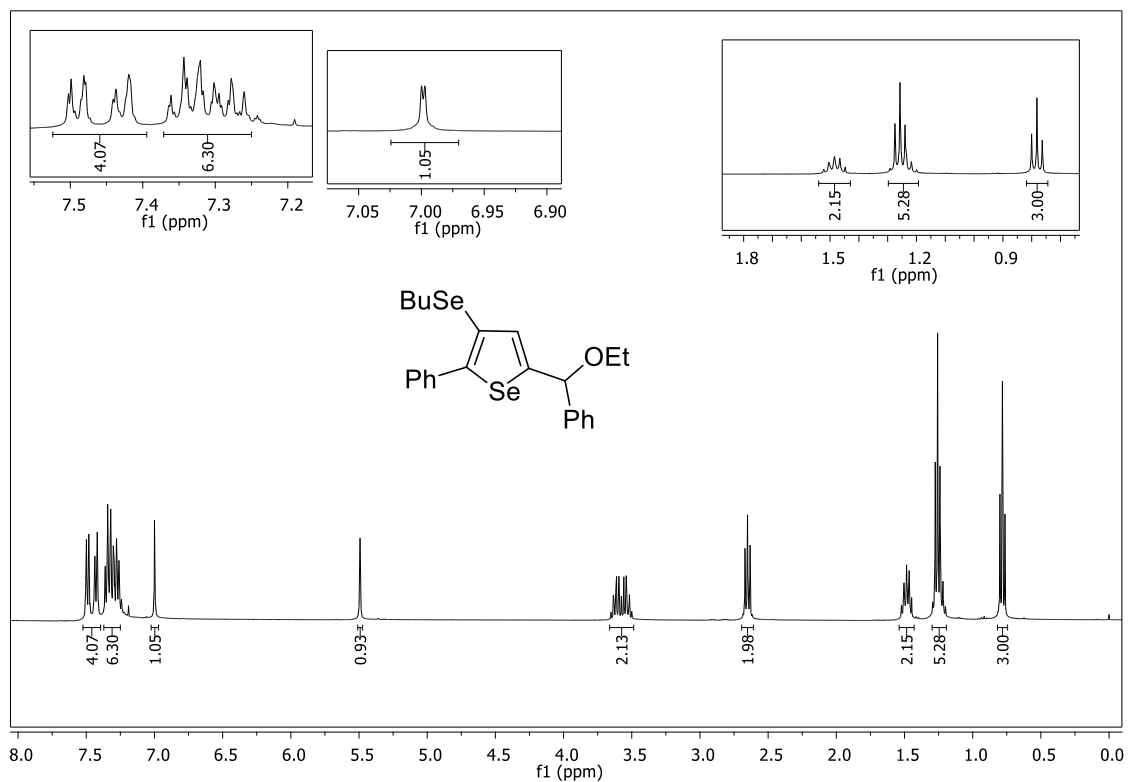


Figura 63 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **65b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

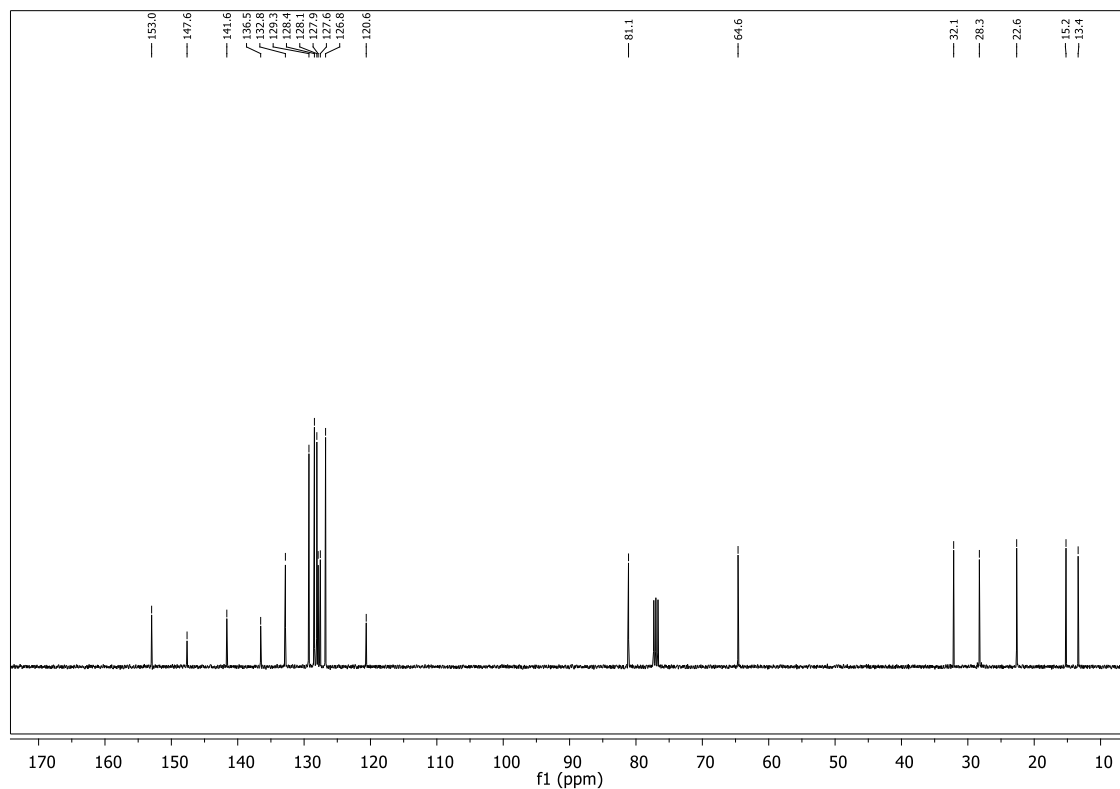


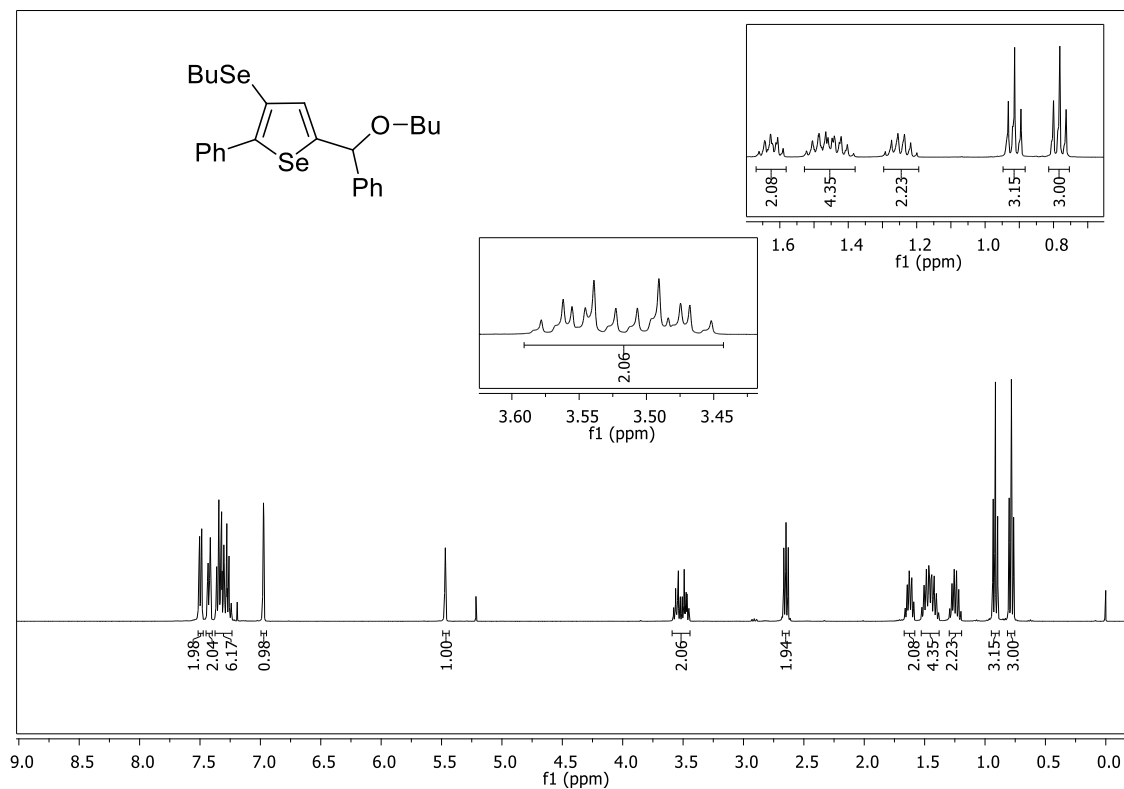
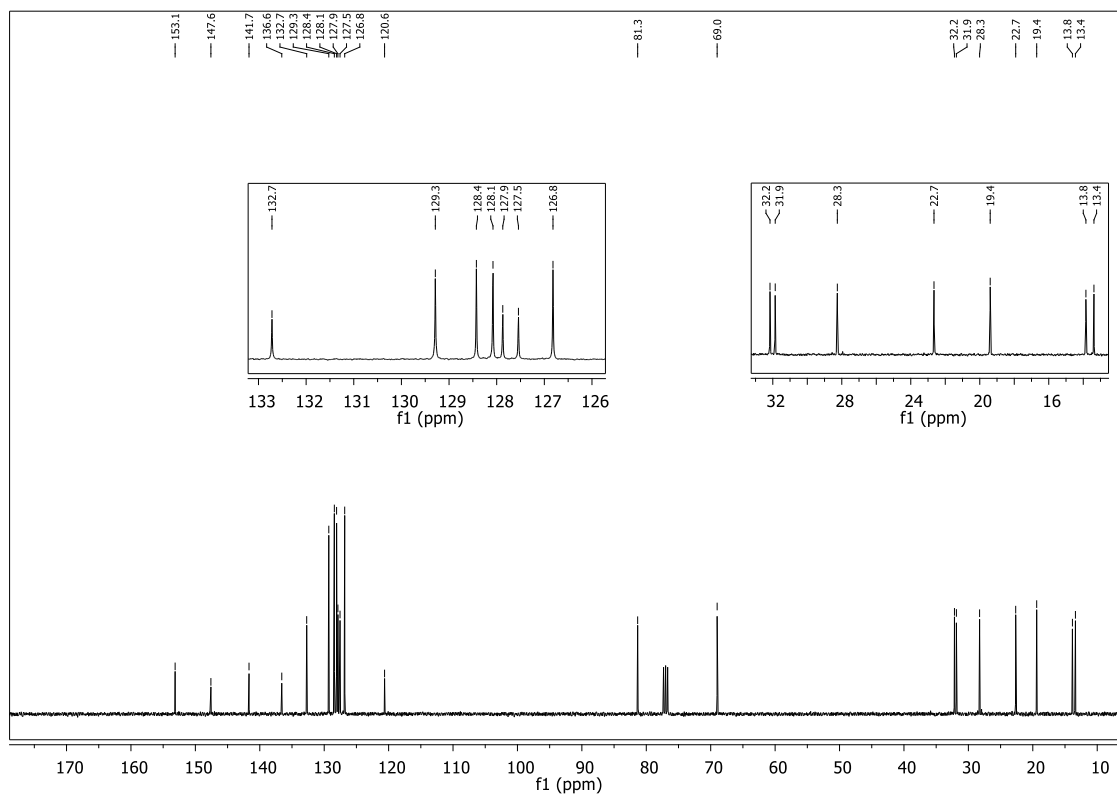
Figura 64 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **65c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 65 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **65c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

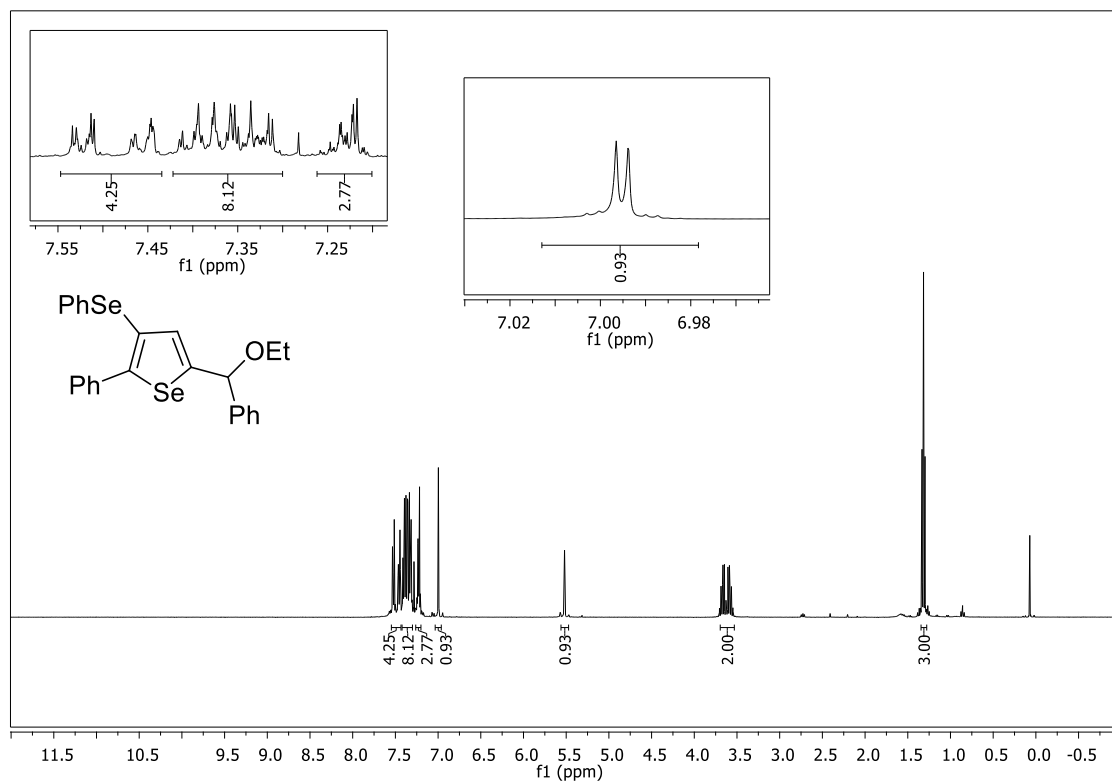
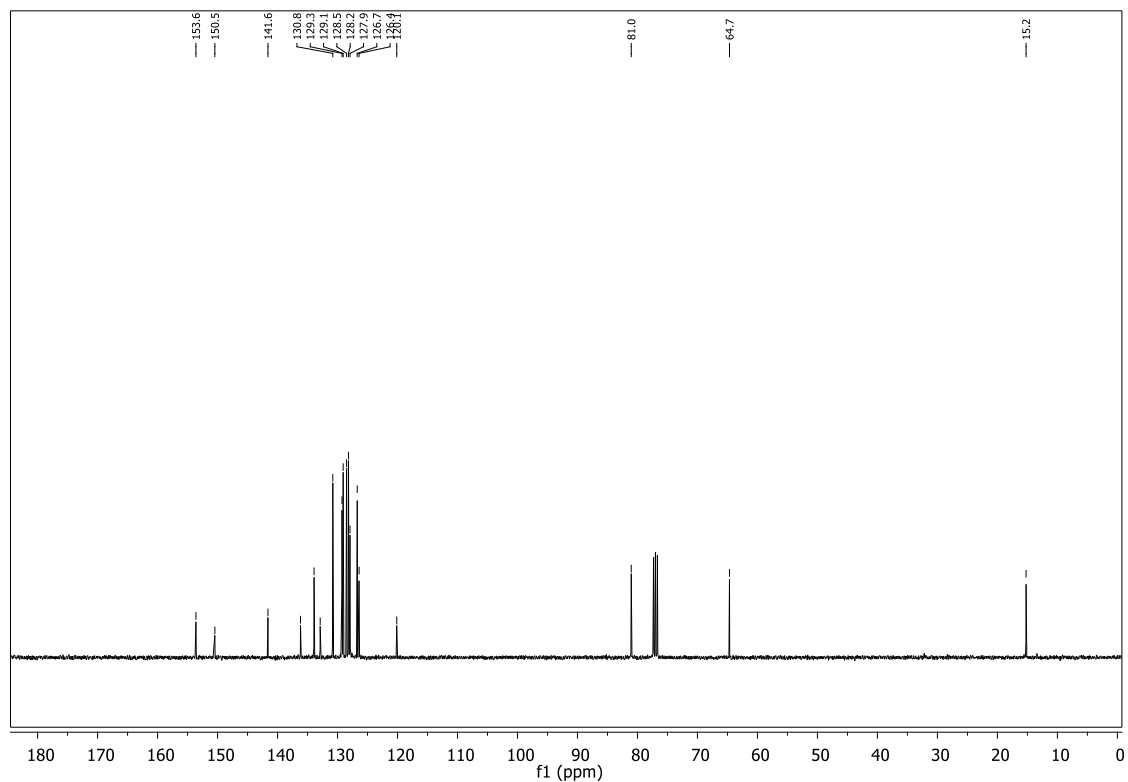
Figura 66– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **65d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 67 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **65d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

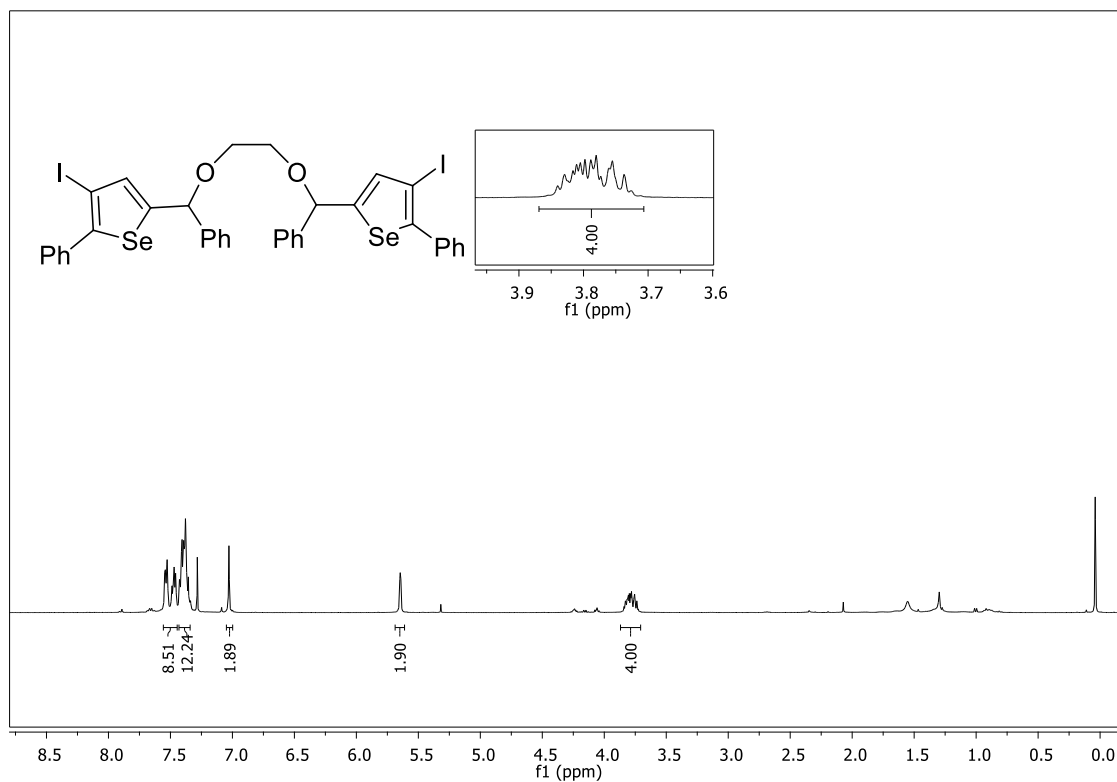
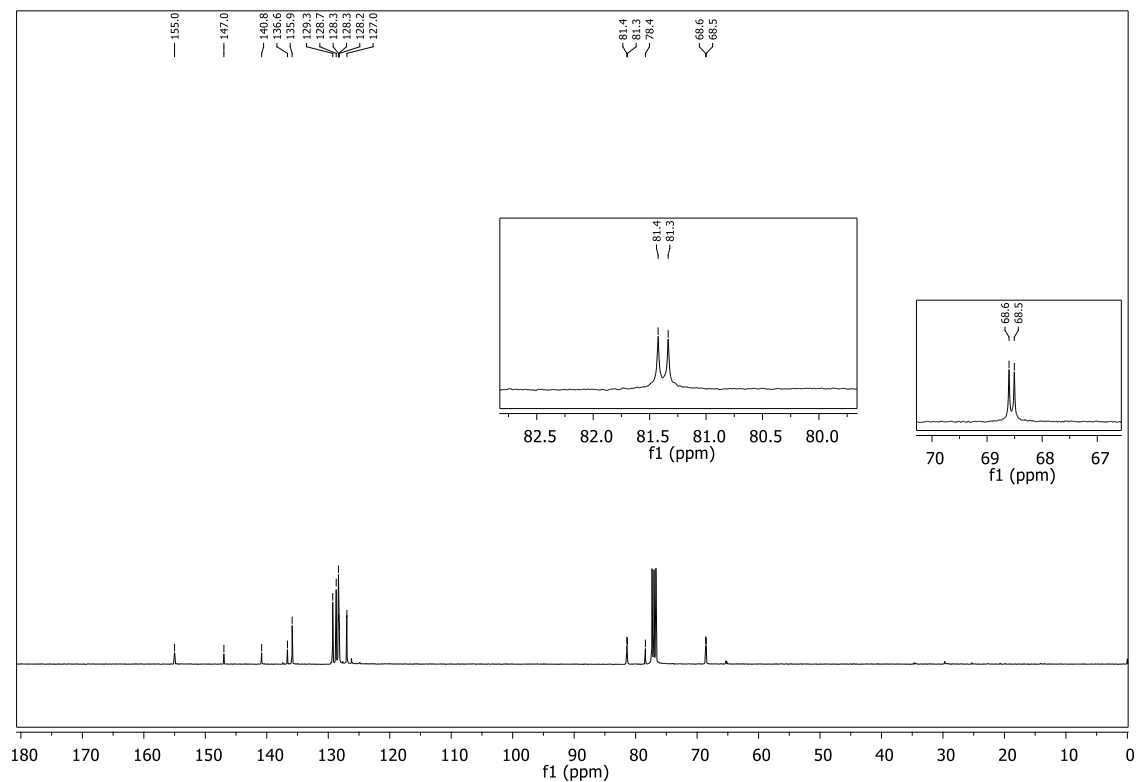
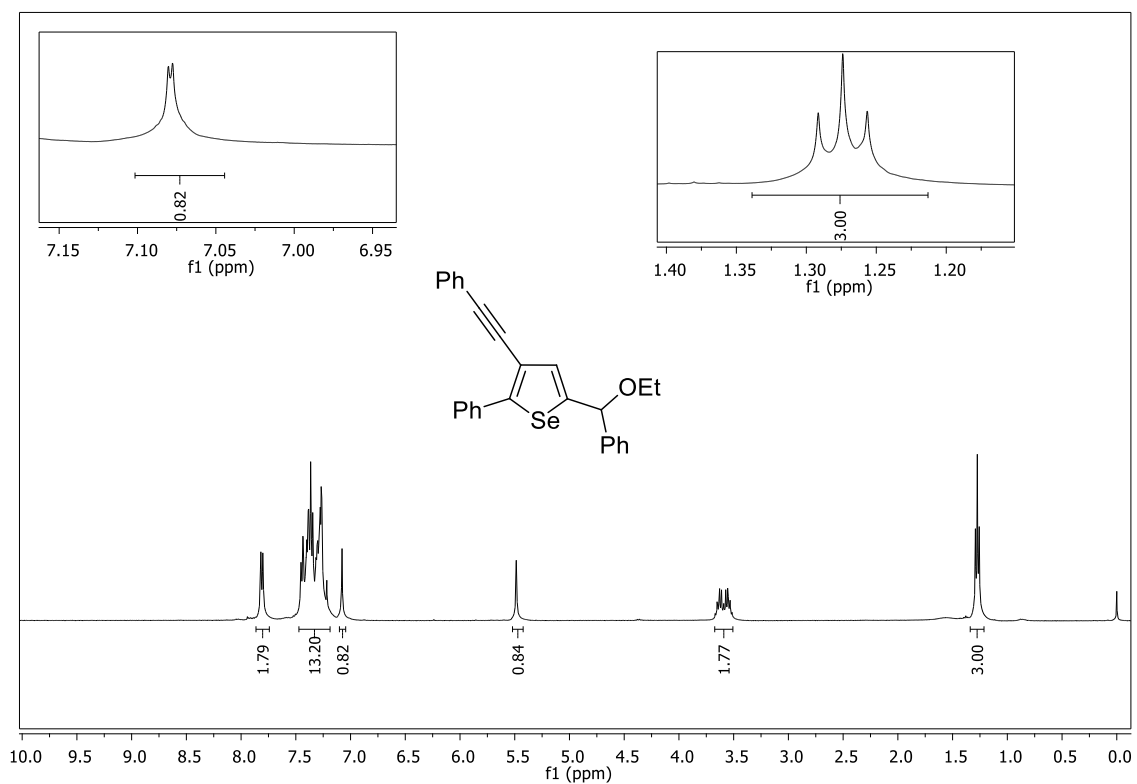
Figura 68– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **66** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 69 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **66** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 70– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **67a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



Figur

a 71 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **67a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

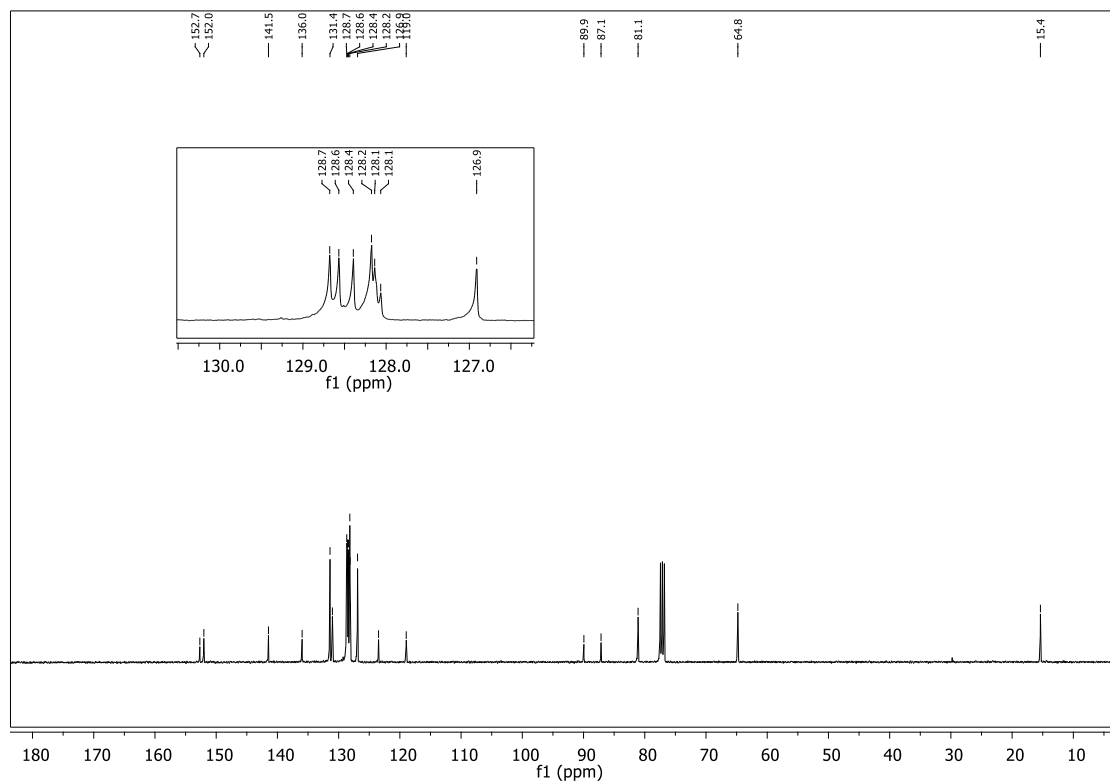


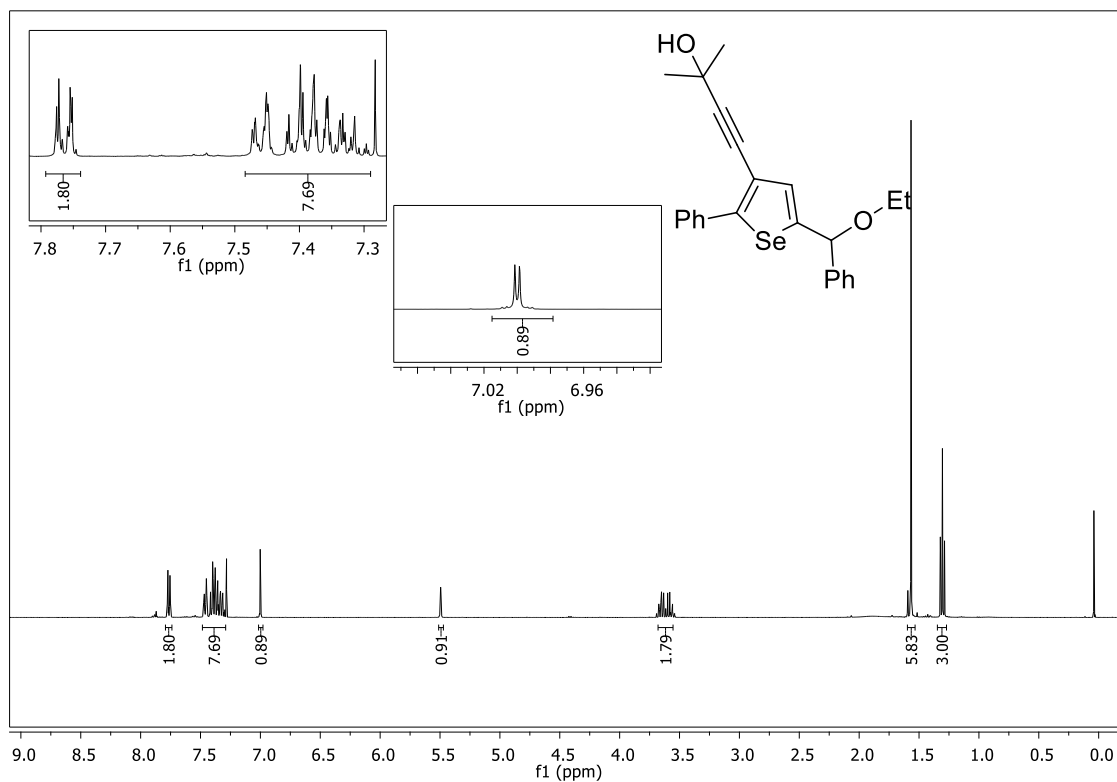
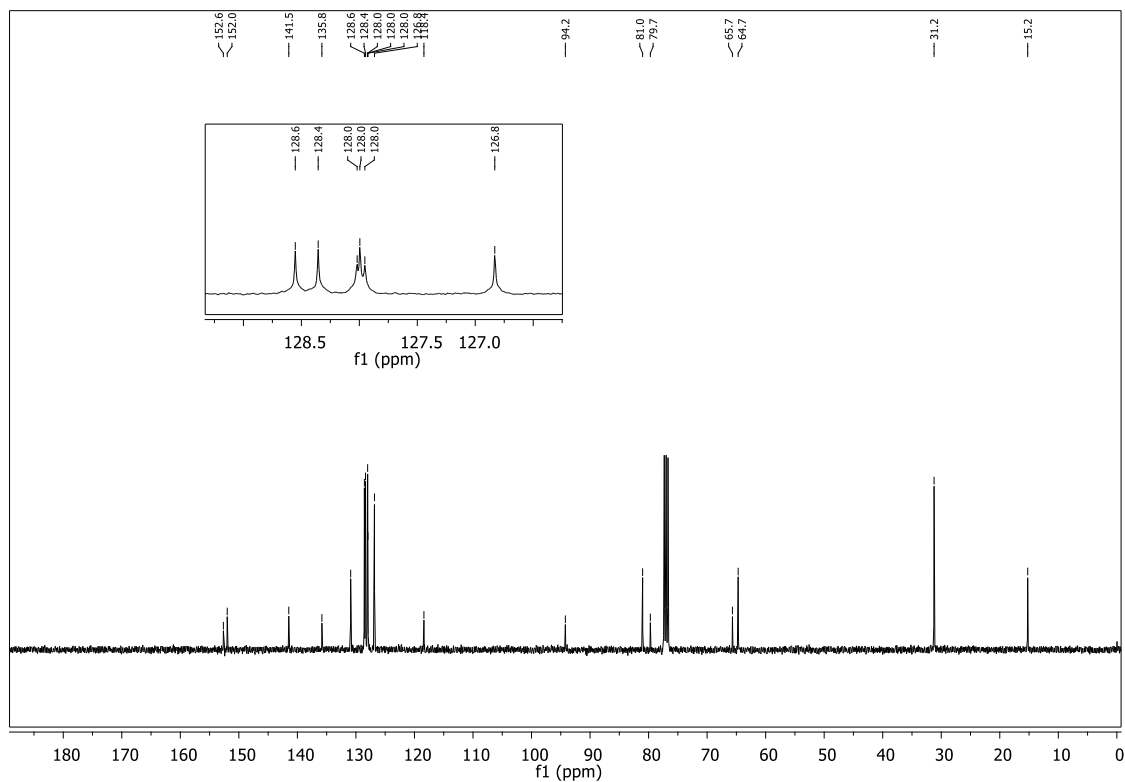
Figura 72 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **67b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 73 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **67b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



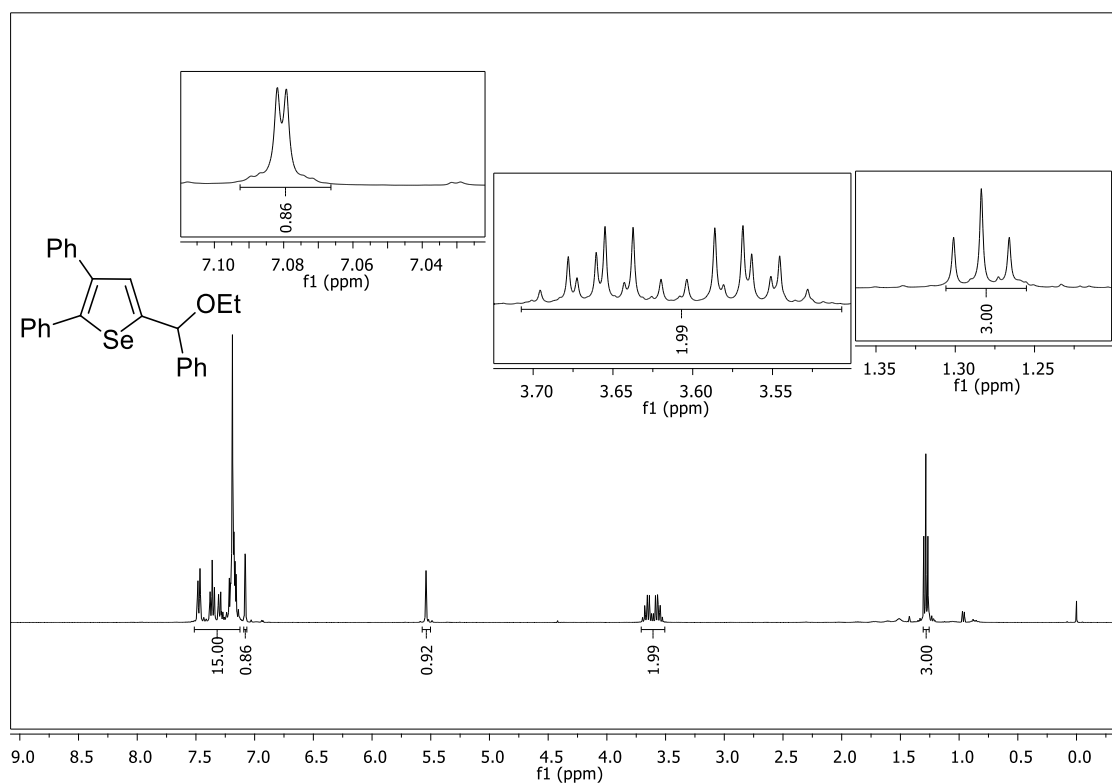
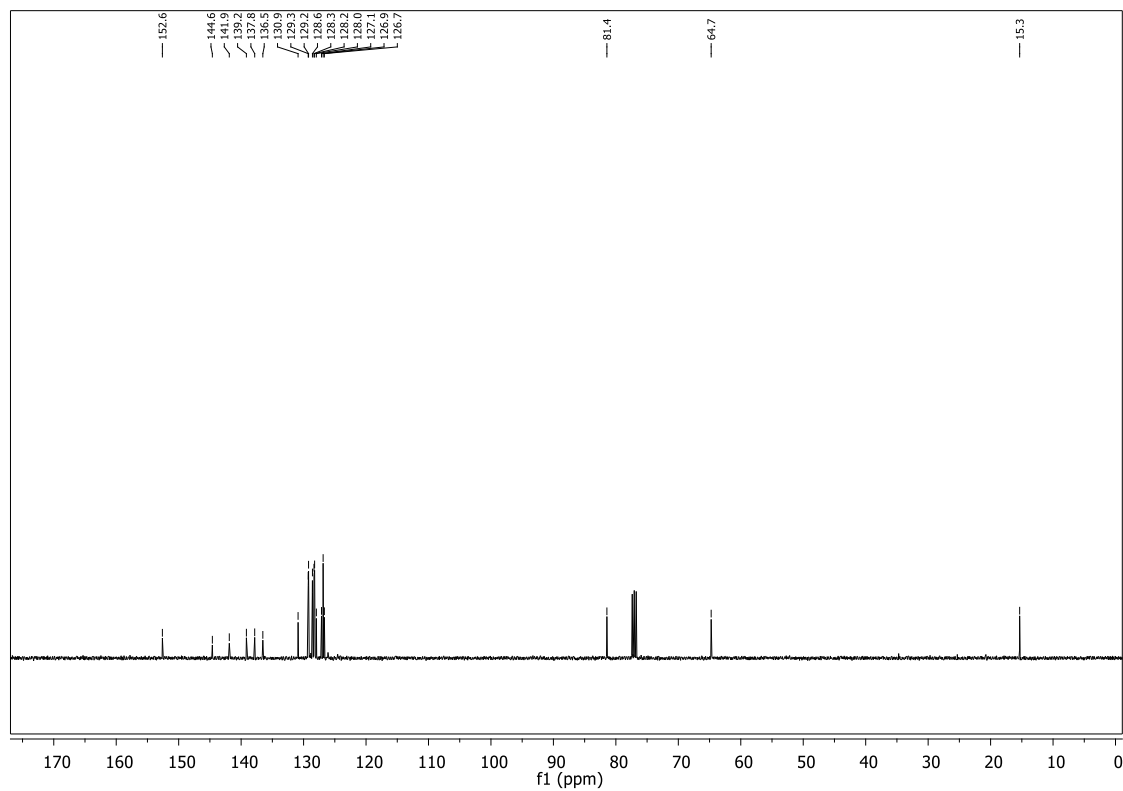
Figura 74 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 75 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

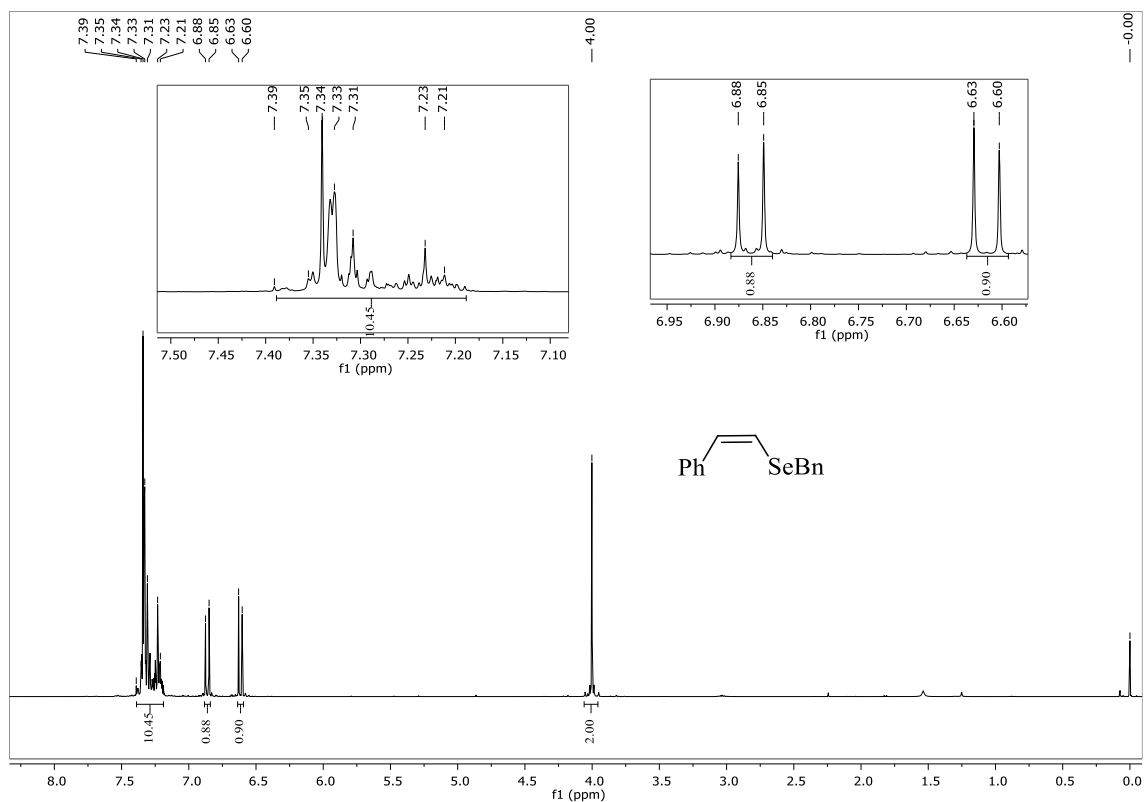
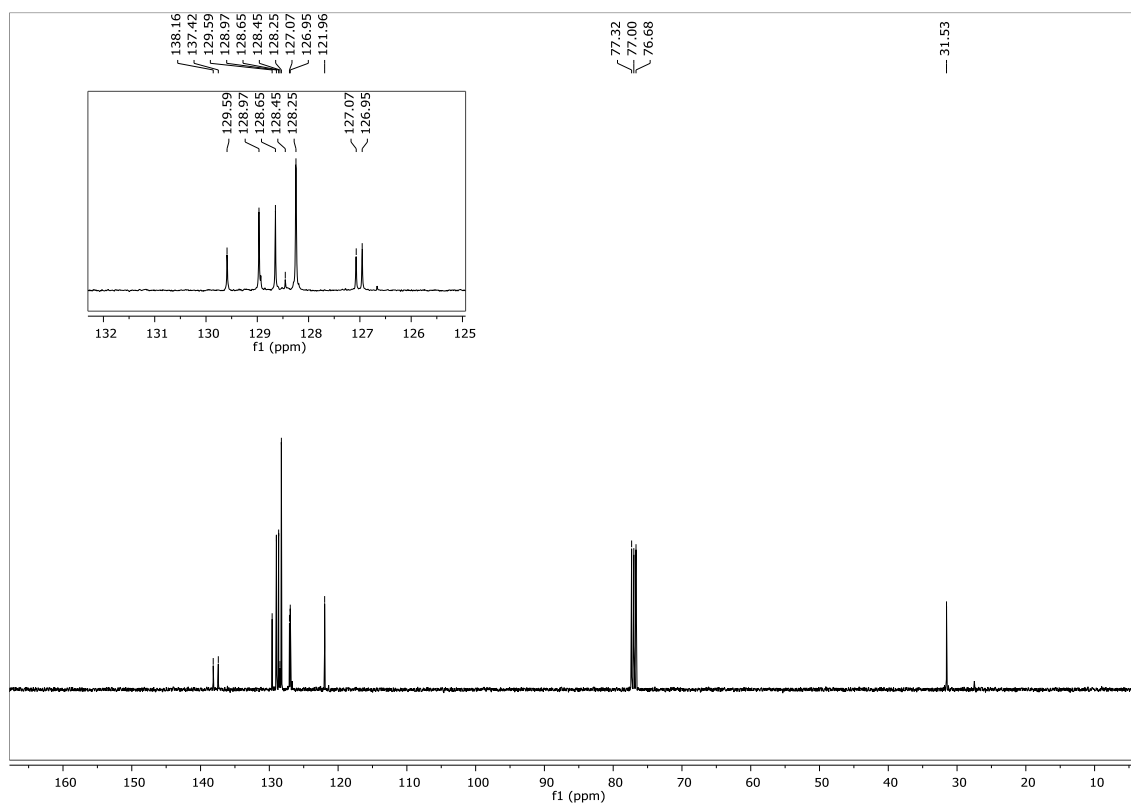
Figura 76 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 77 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 78 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

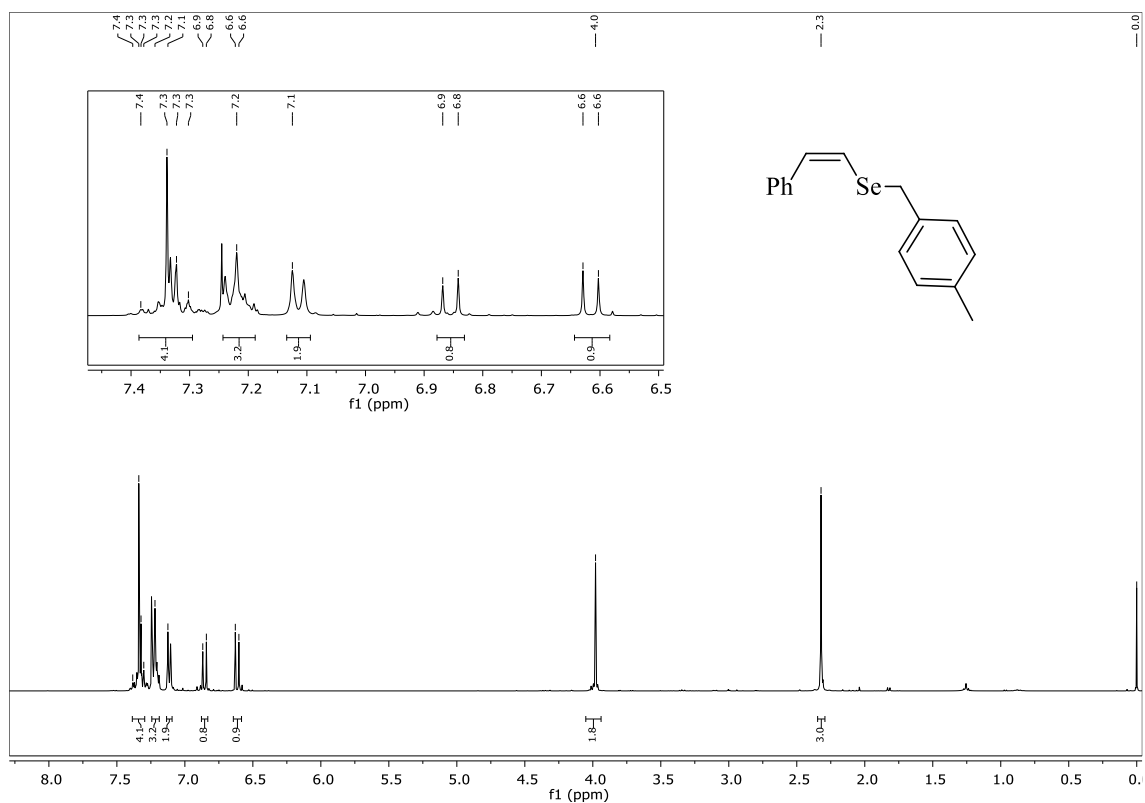


Figura 79 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

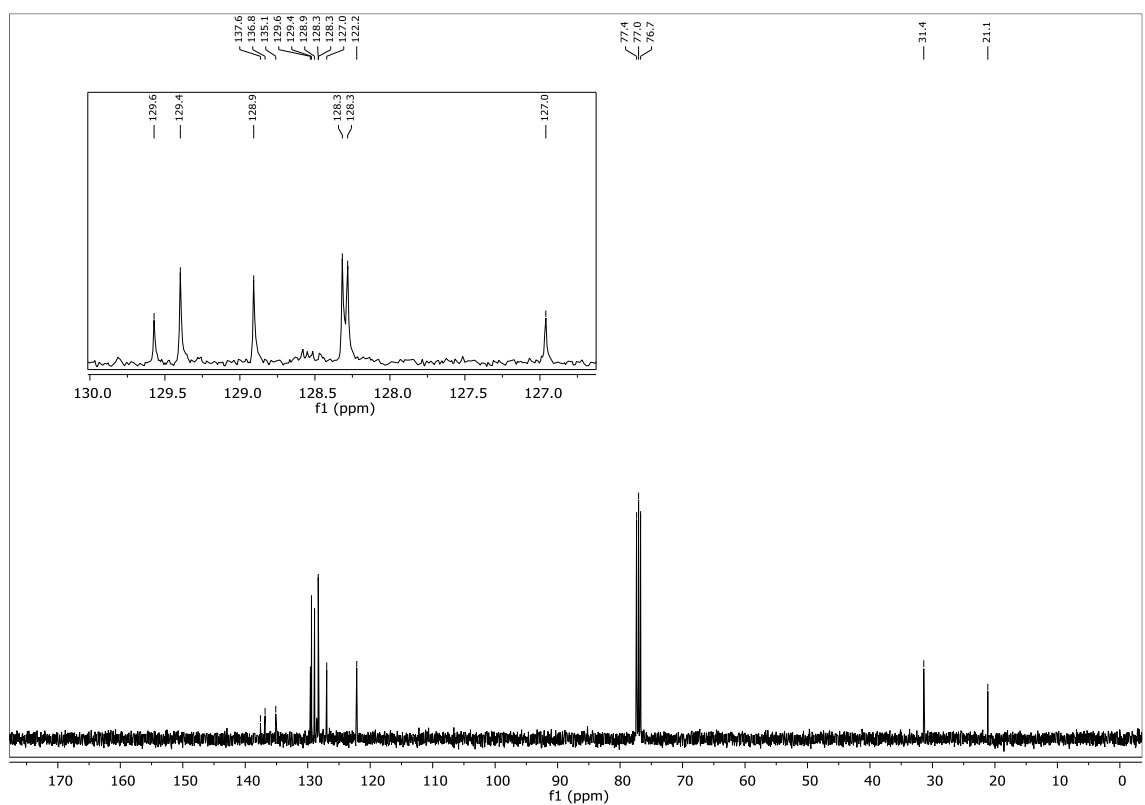
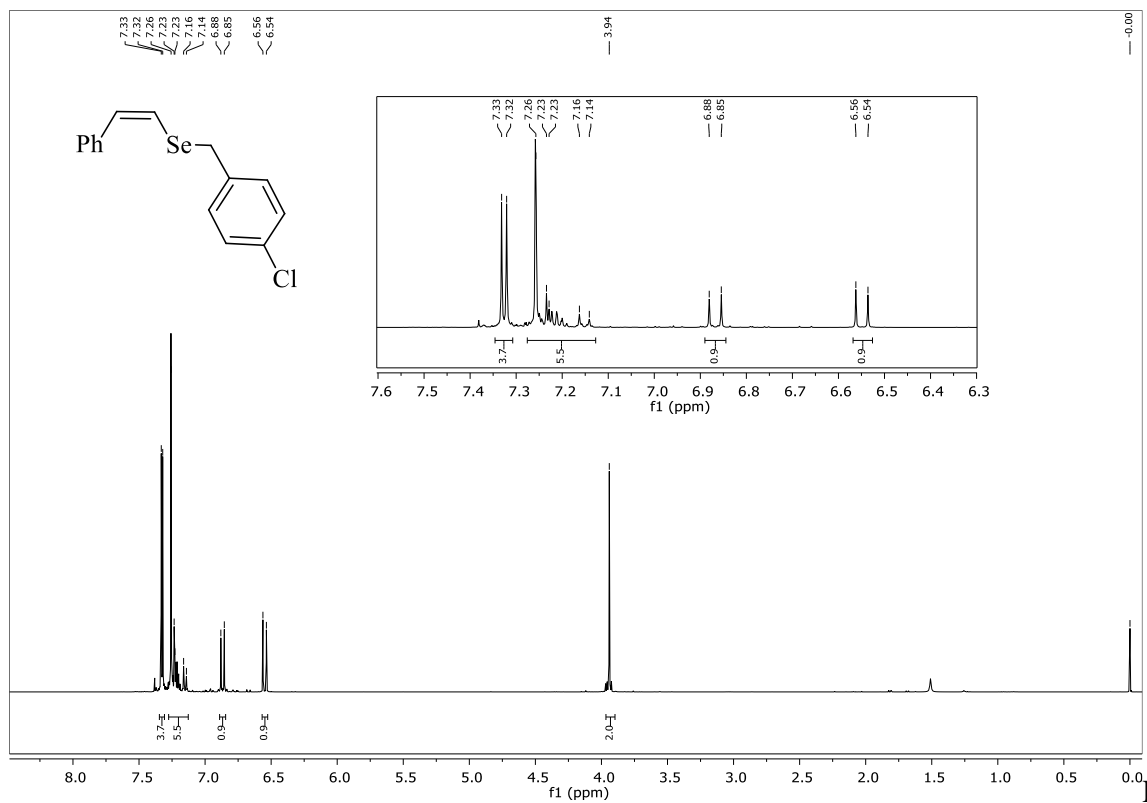


Figura 80 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Figur

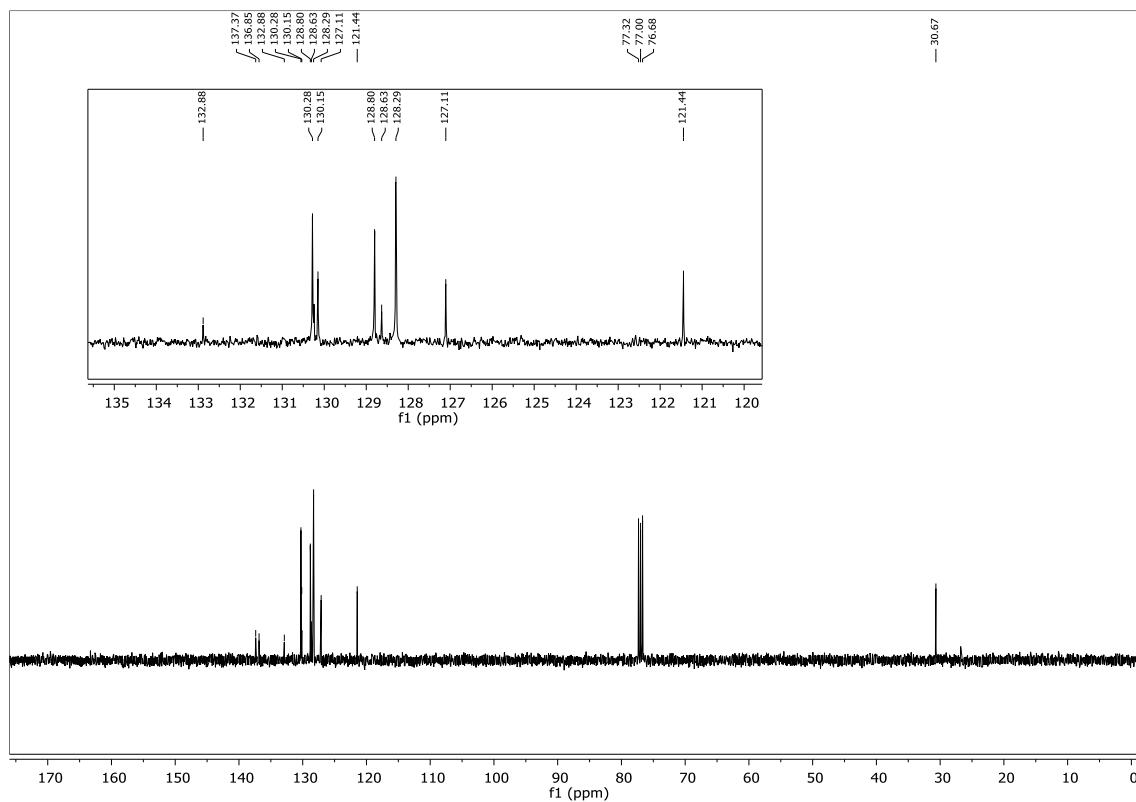
a 81 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 82 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

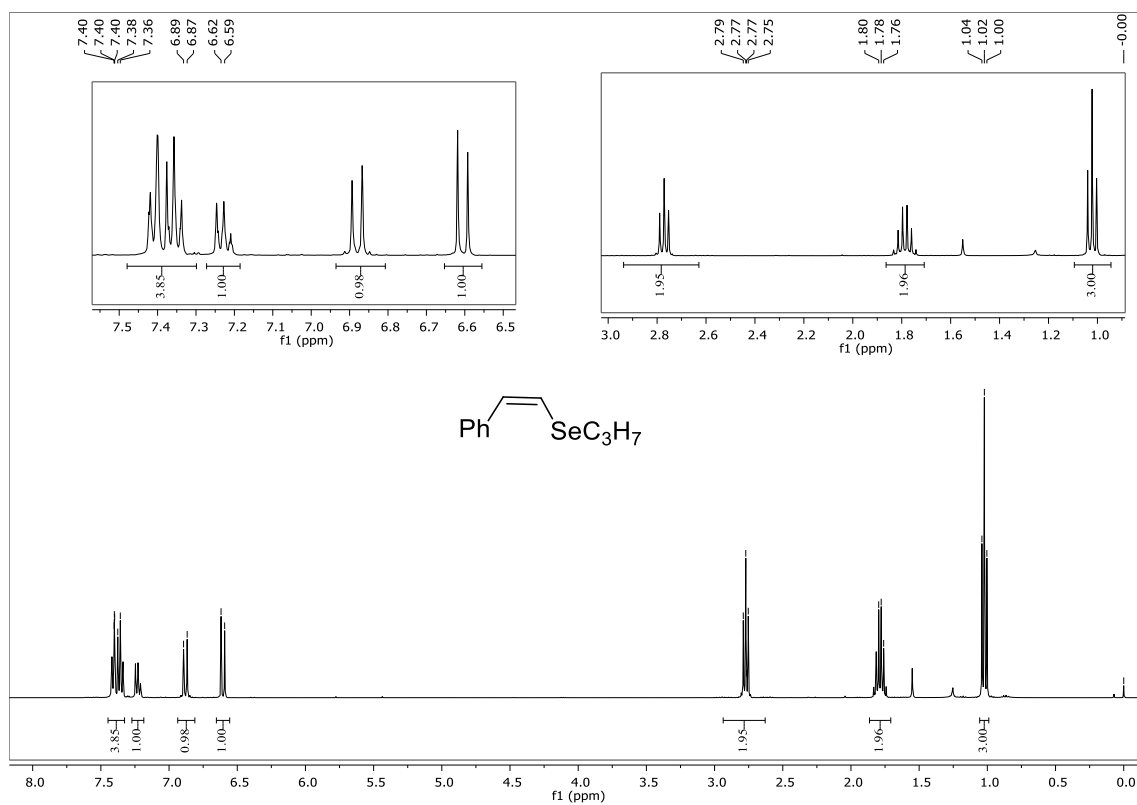


Figura 83 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

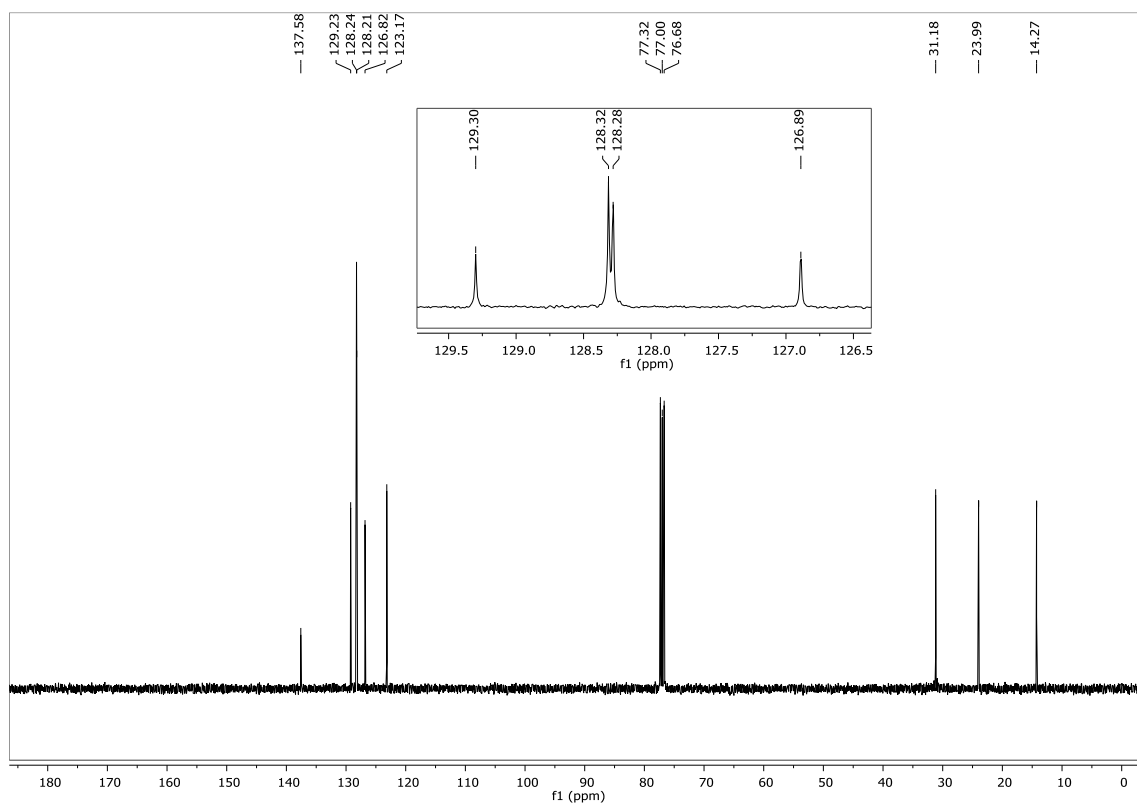


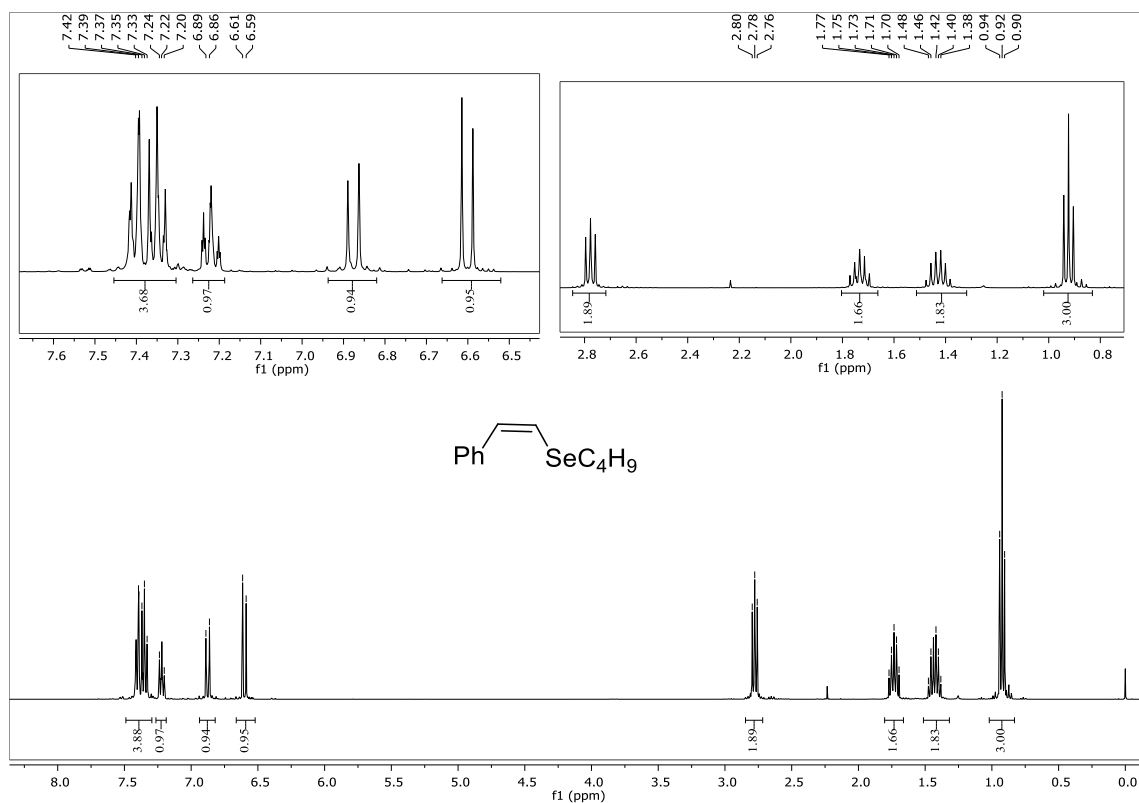
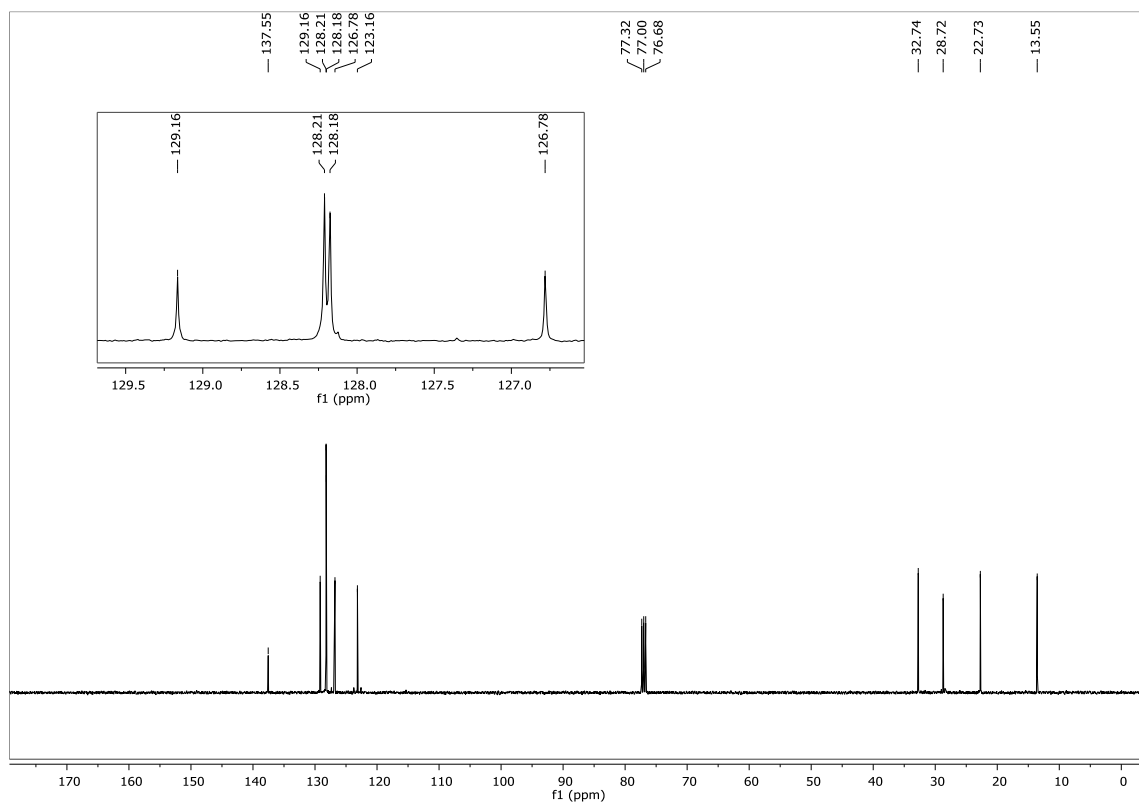
Figura 84 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 85 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 86 – Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **5e**  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz. Como disseleneto de difenila como padrão interno.

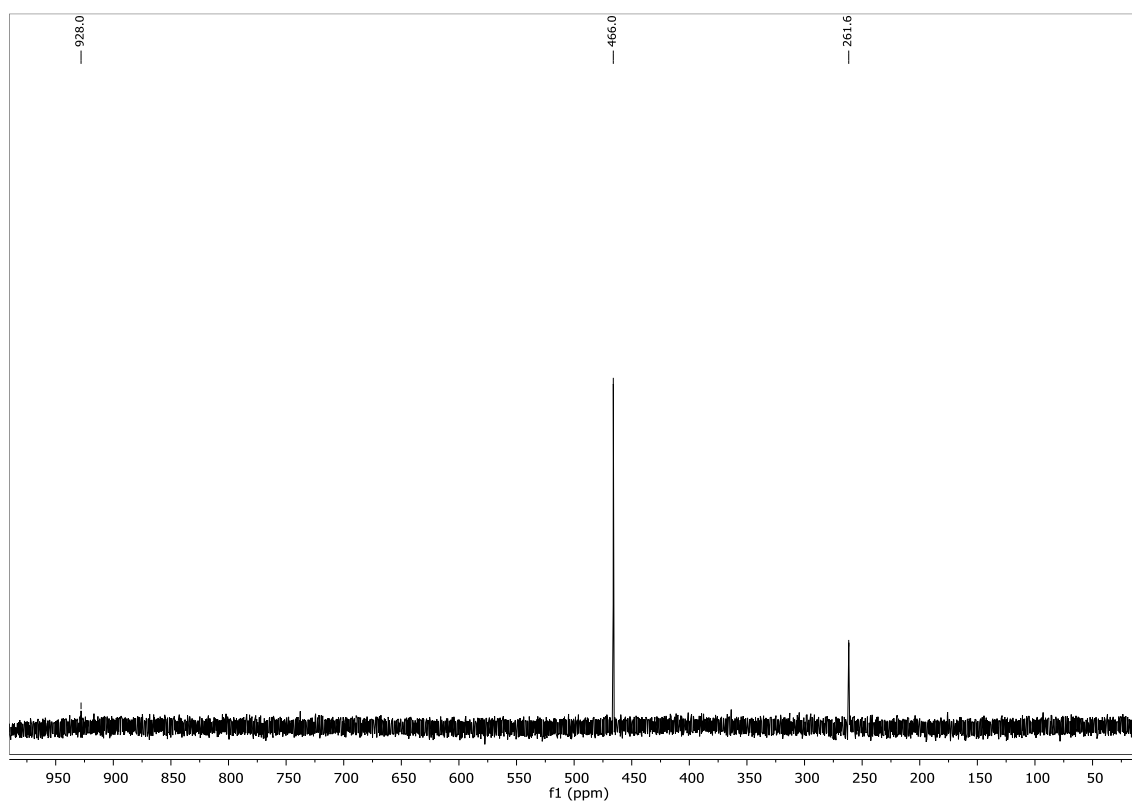


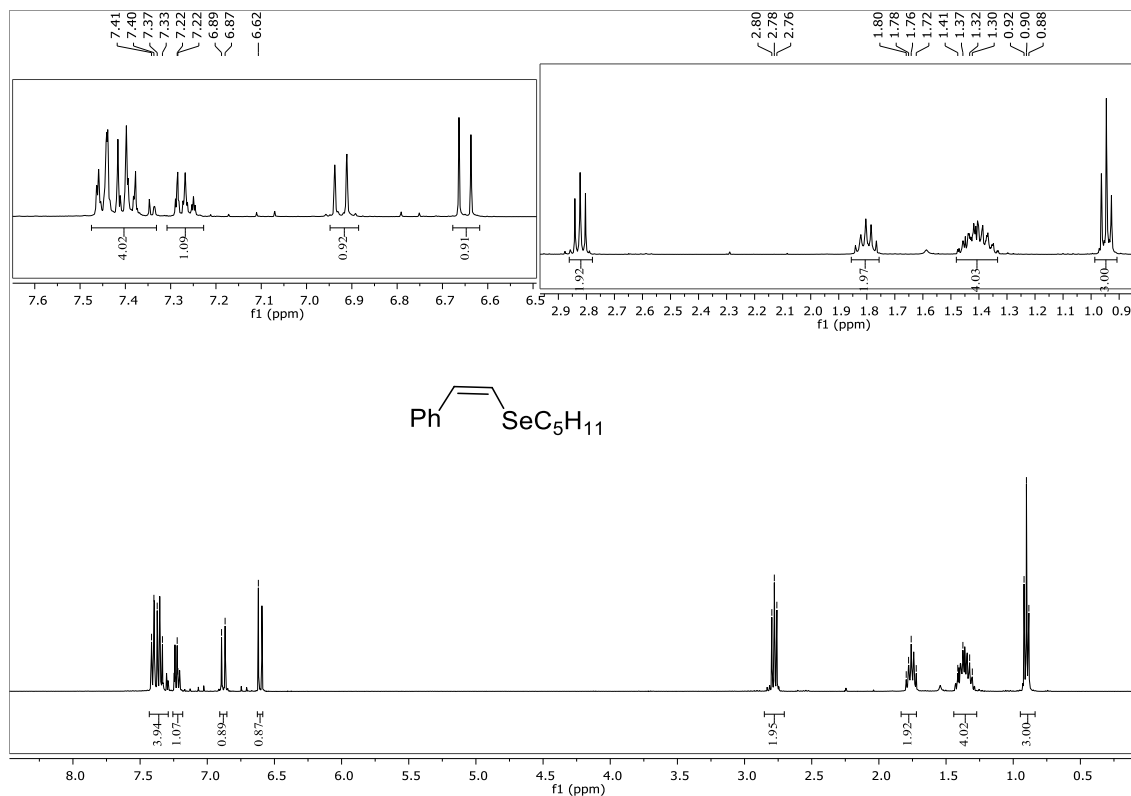
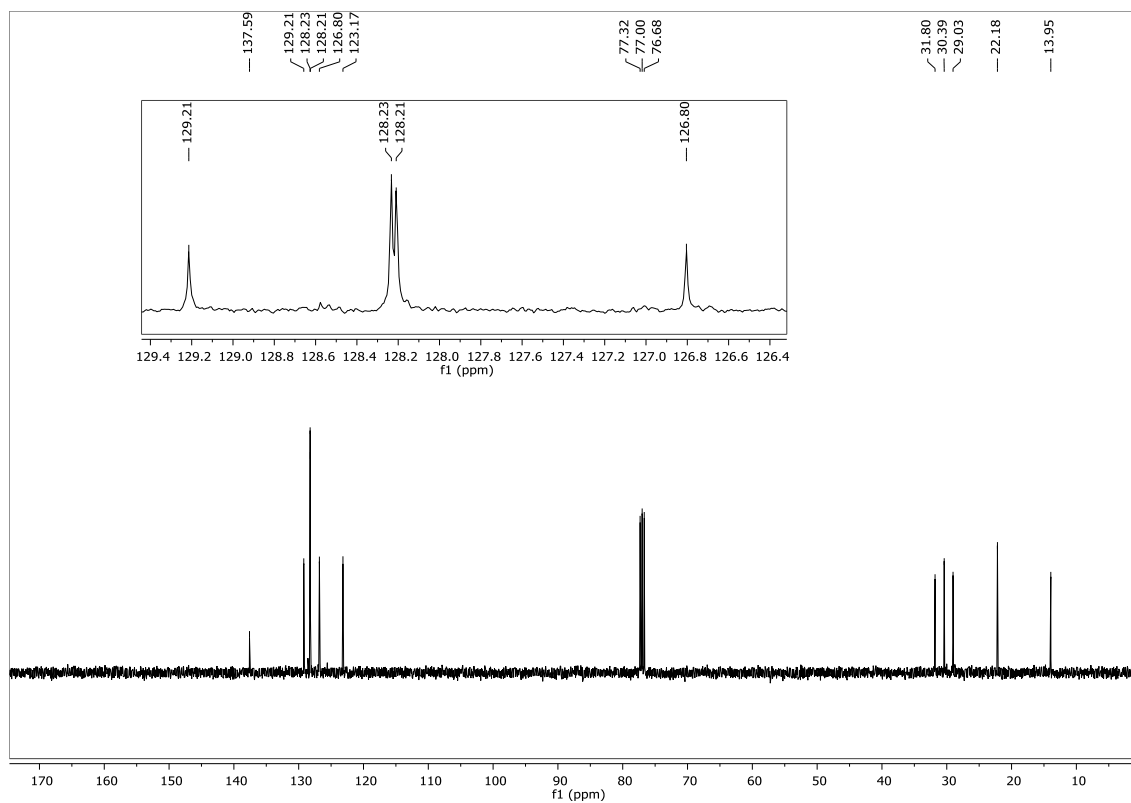
Figura 87 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 88 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Figura 89 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

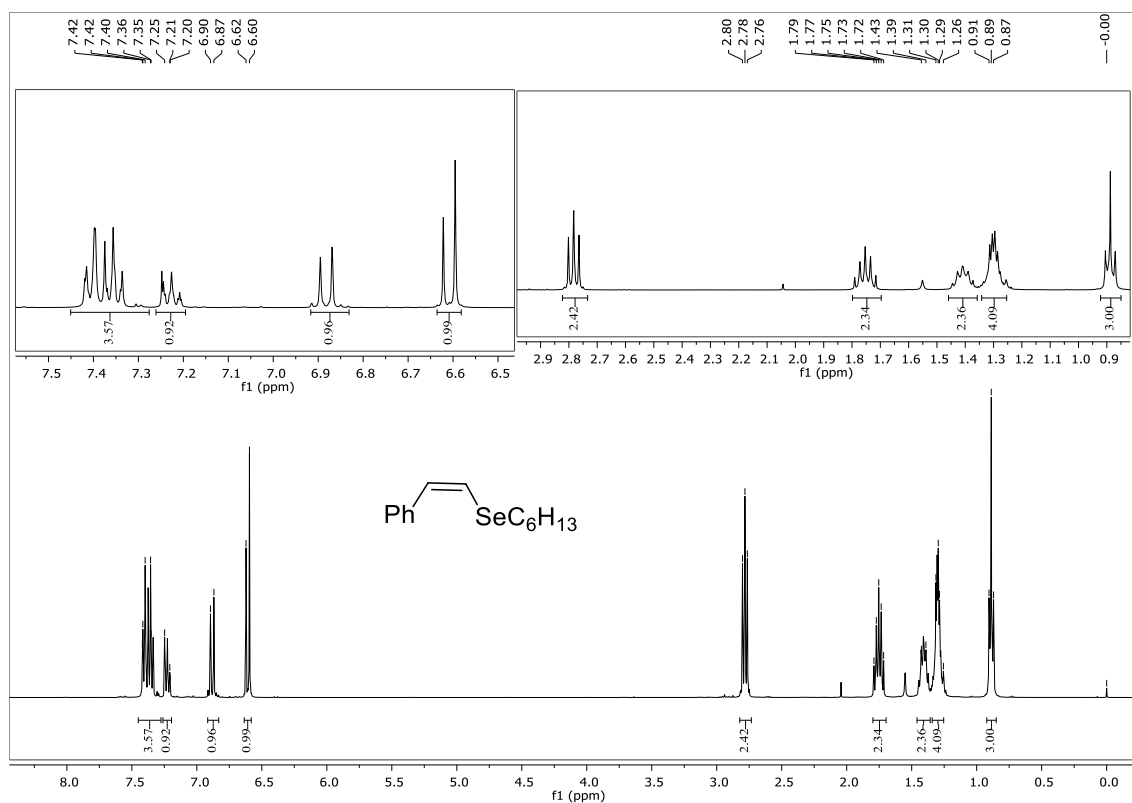


Figura 90 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

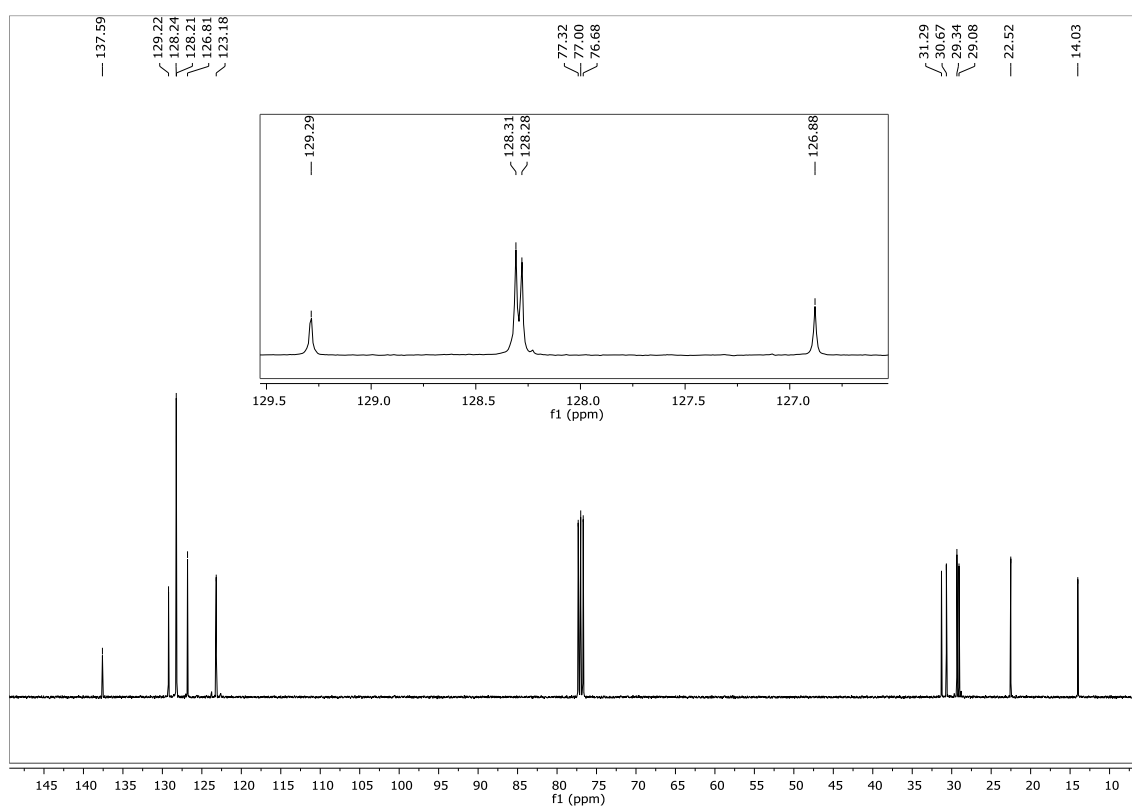


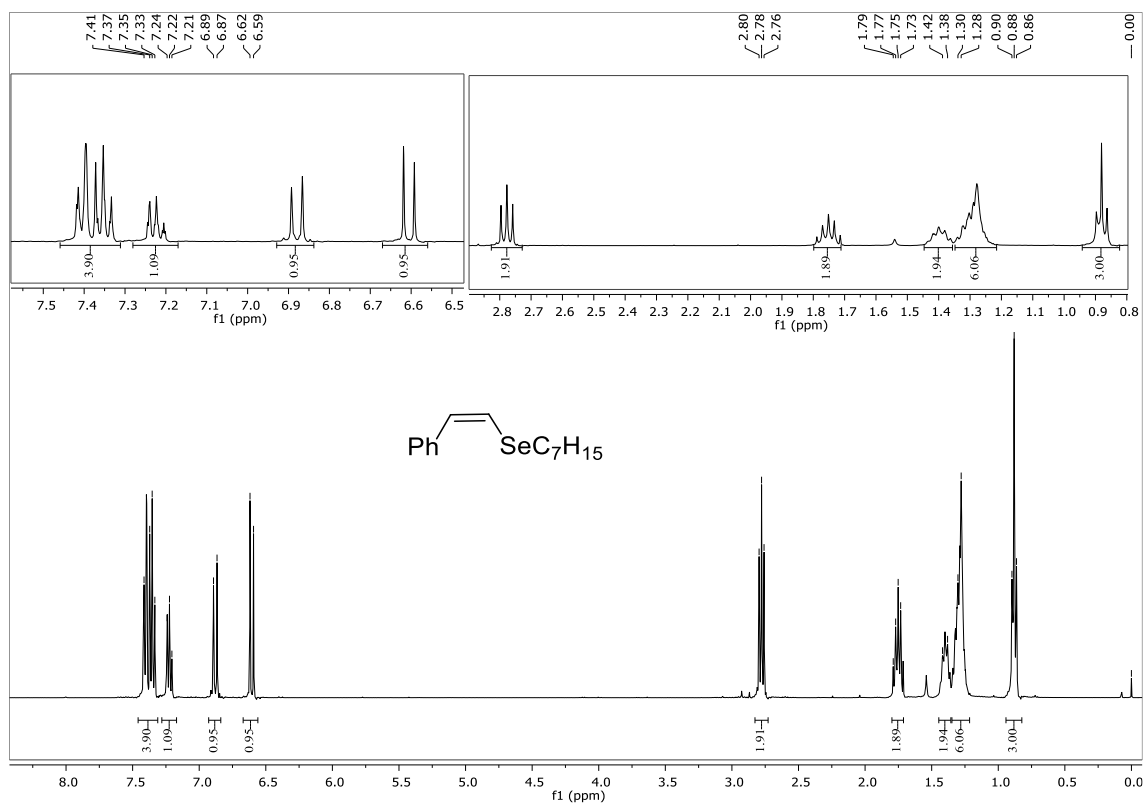
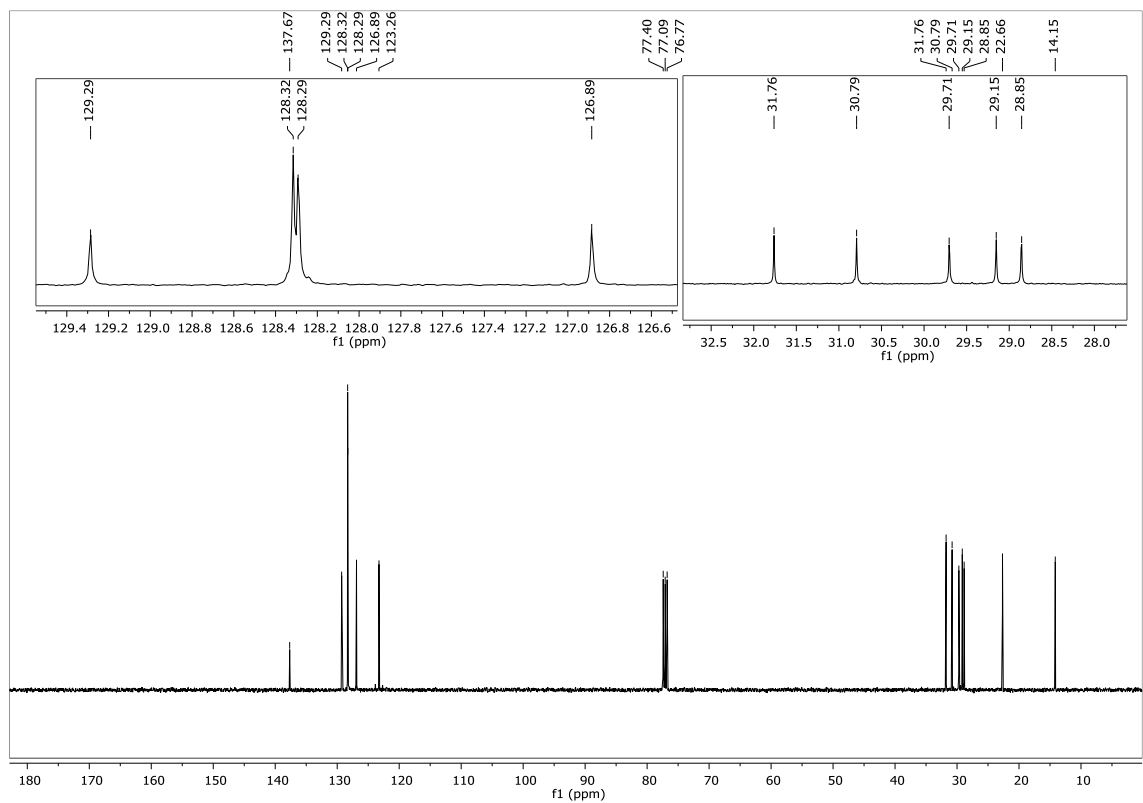
Figura 91 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 92 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 93 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

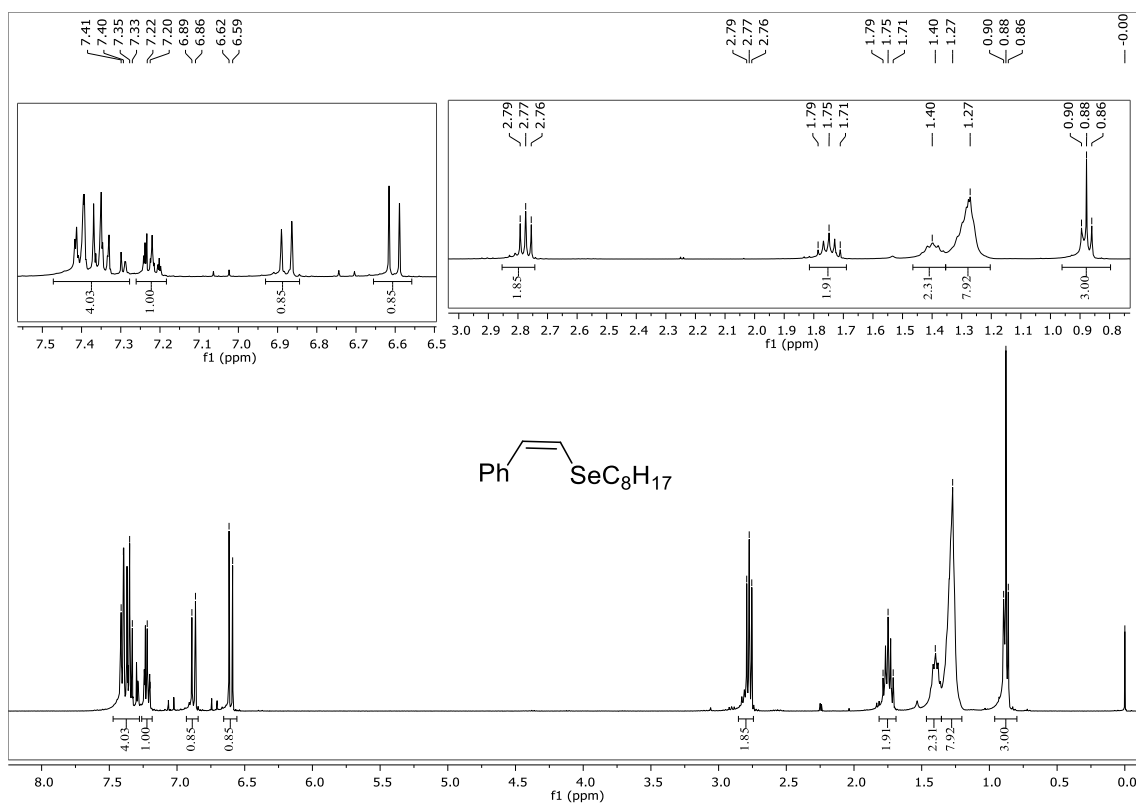


Figura 94 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

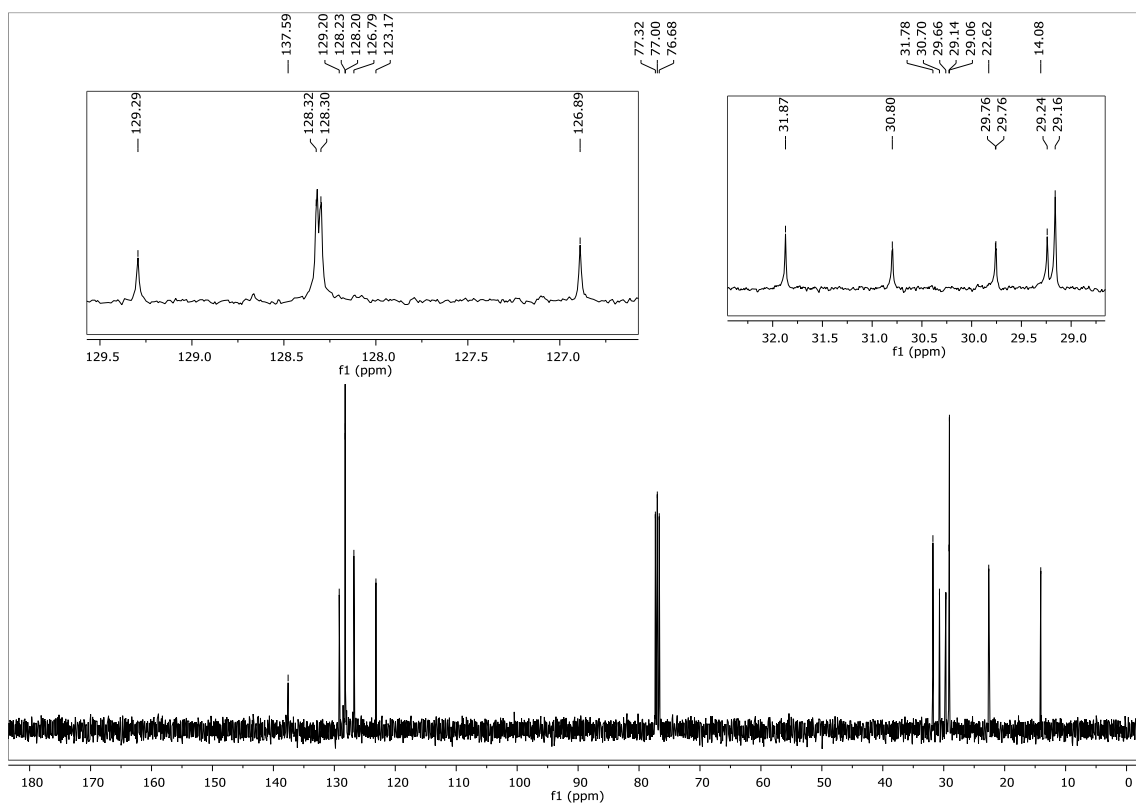


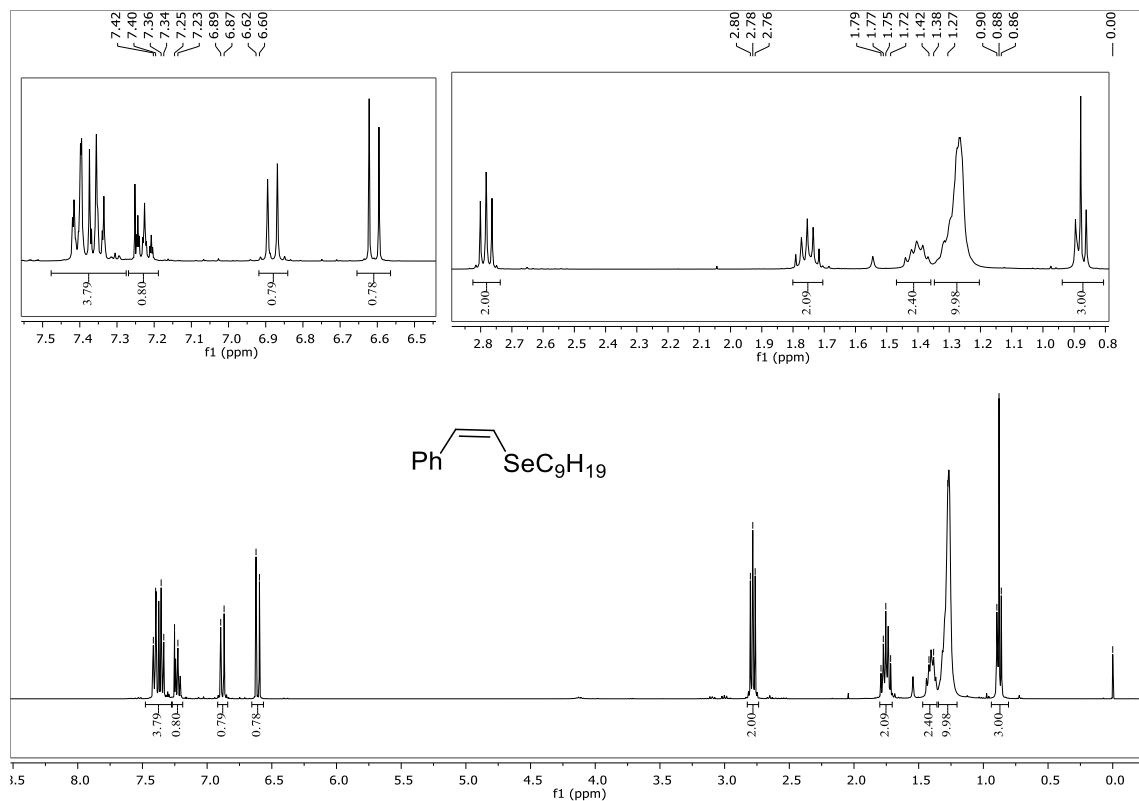
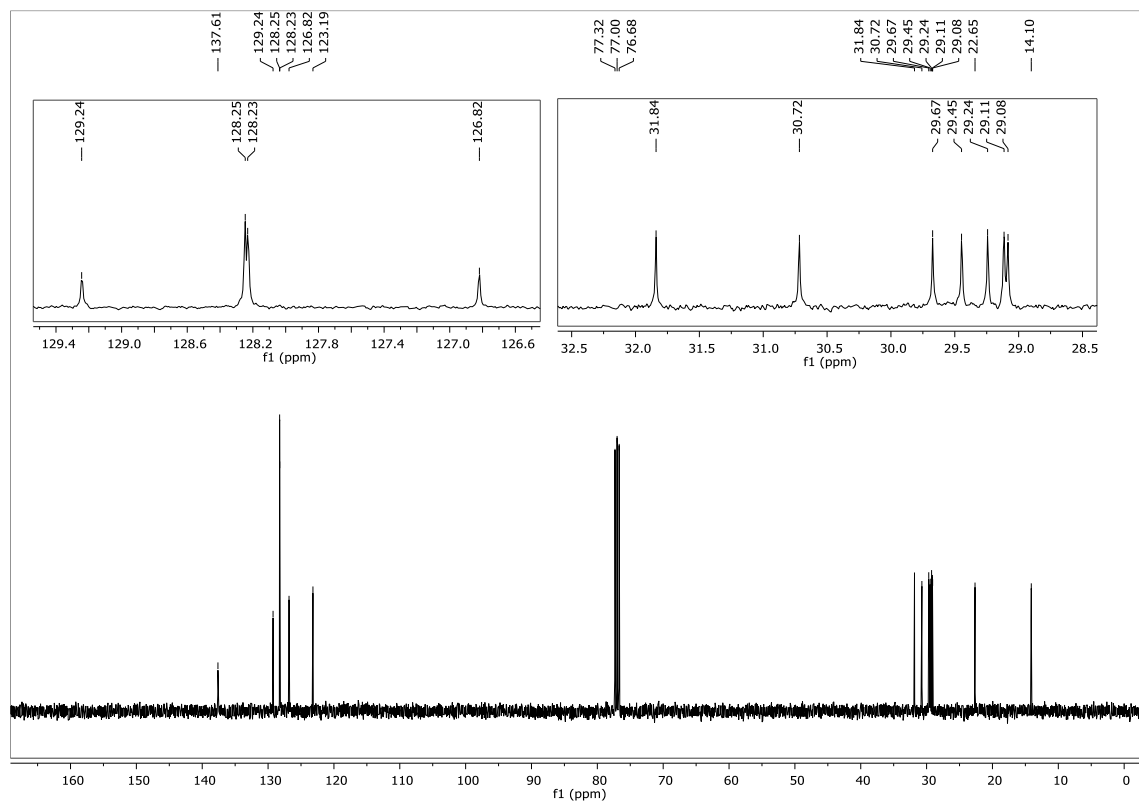
Figura 95 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 96 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 97 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

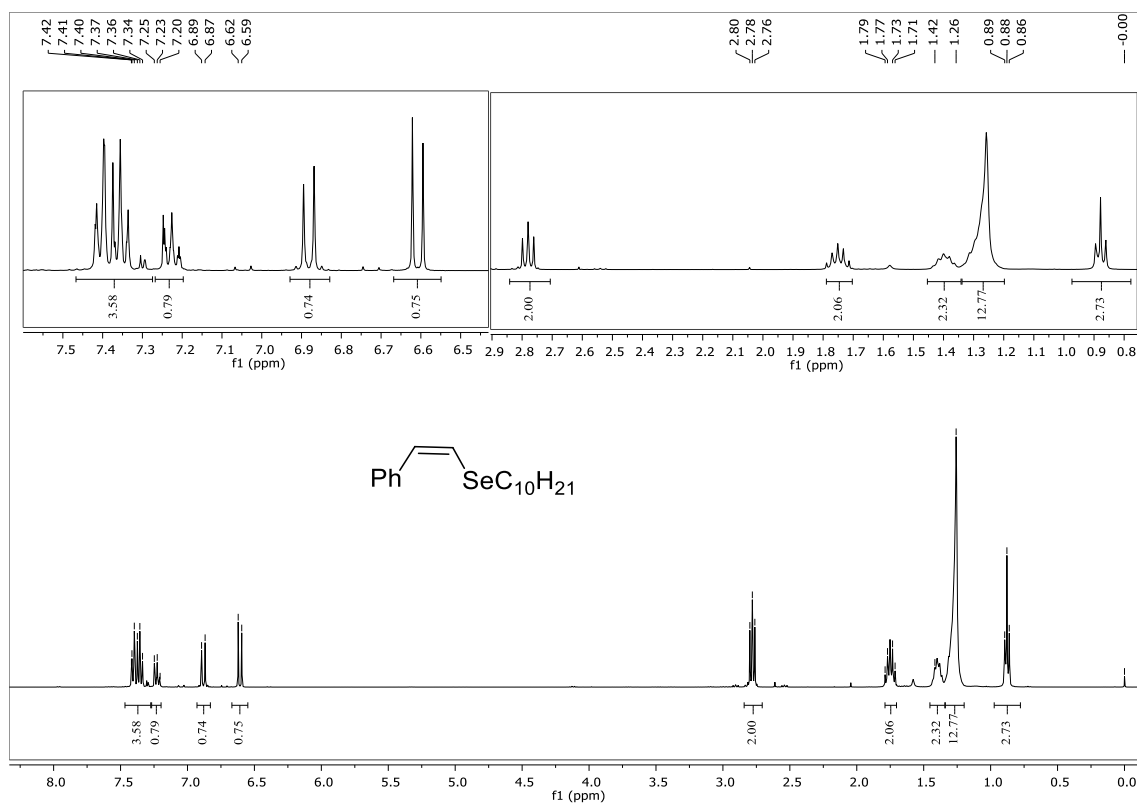


Figura 98 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

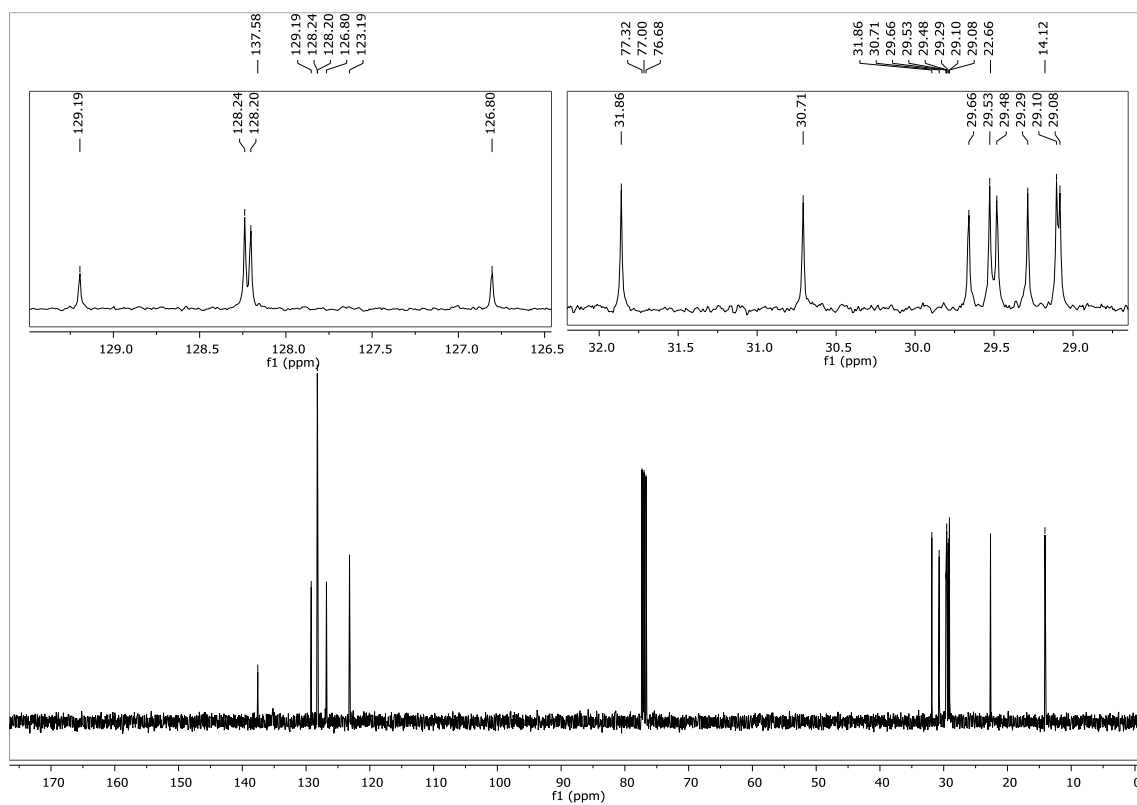


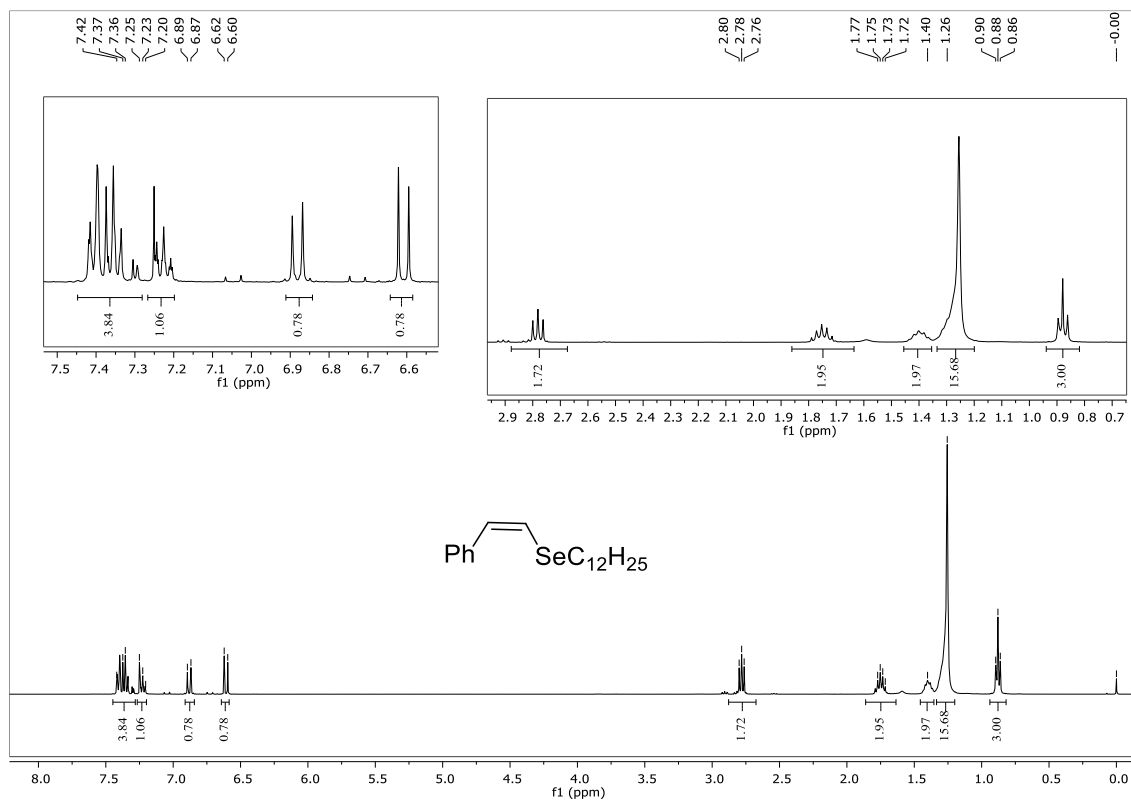
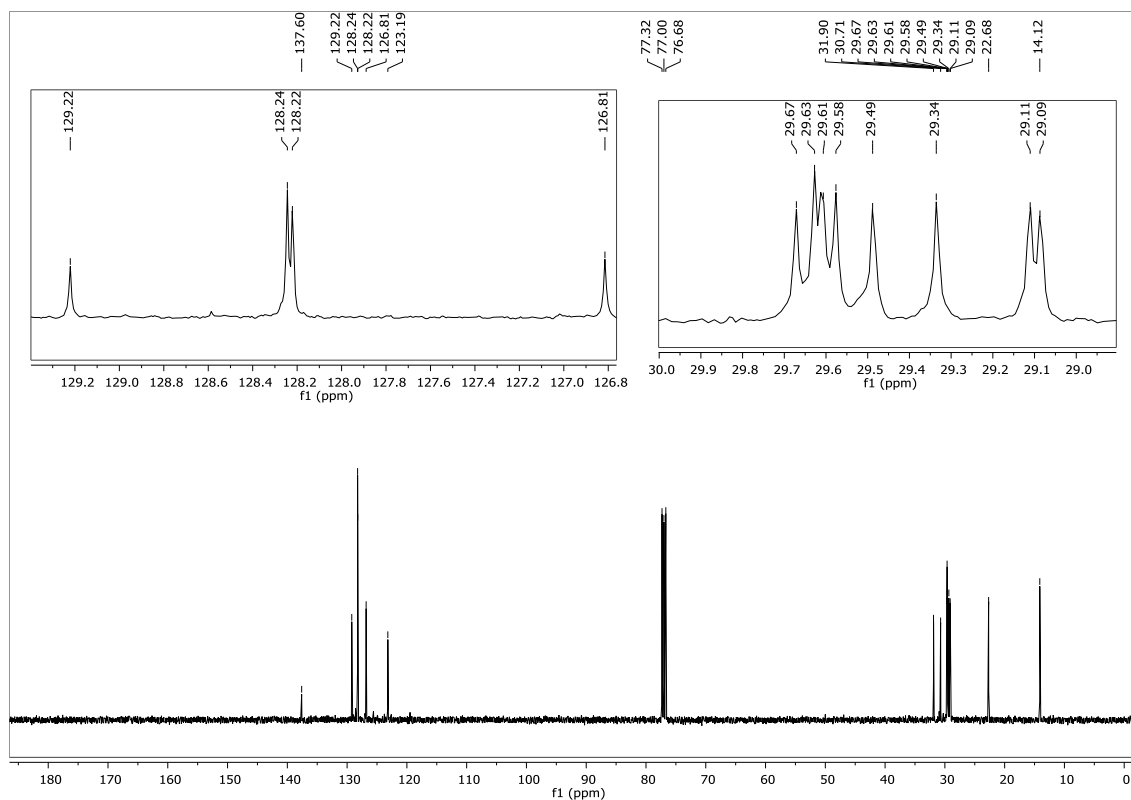
Figura 99 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5l** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 100 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5l** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 101 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

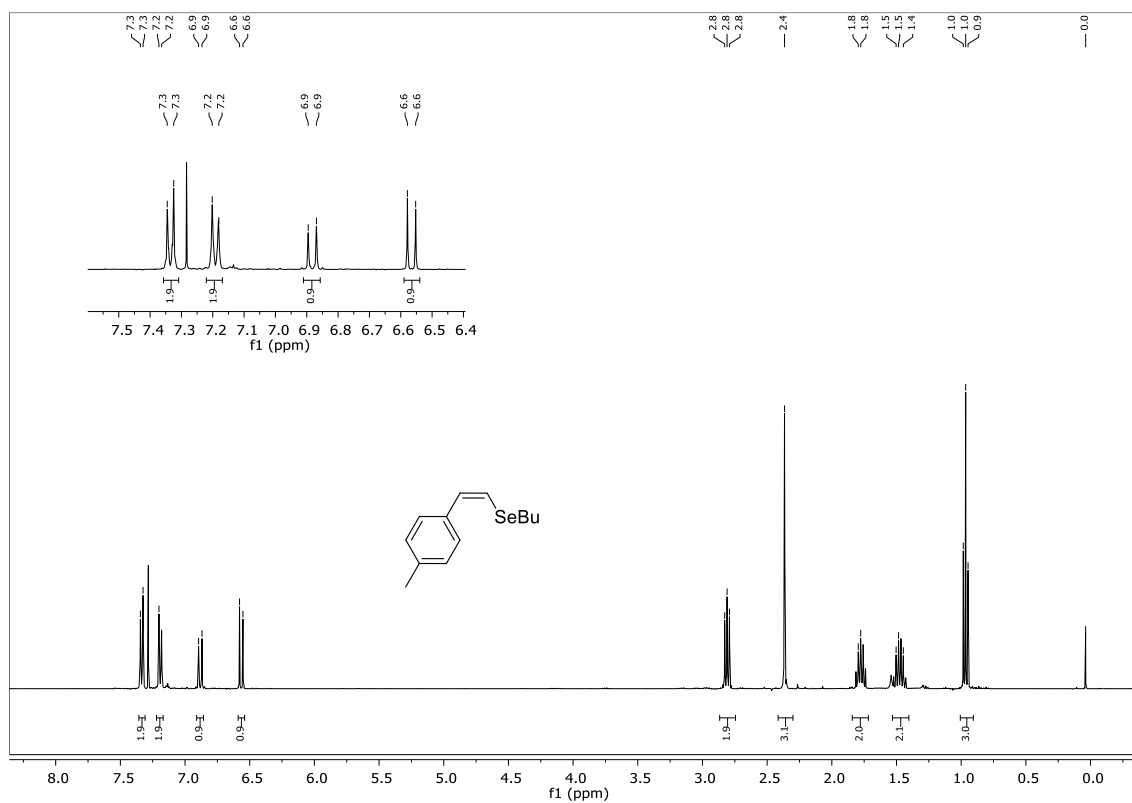


Figura 102 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

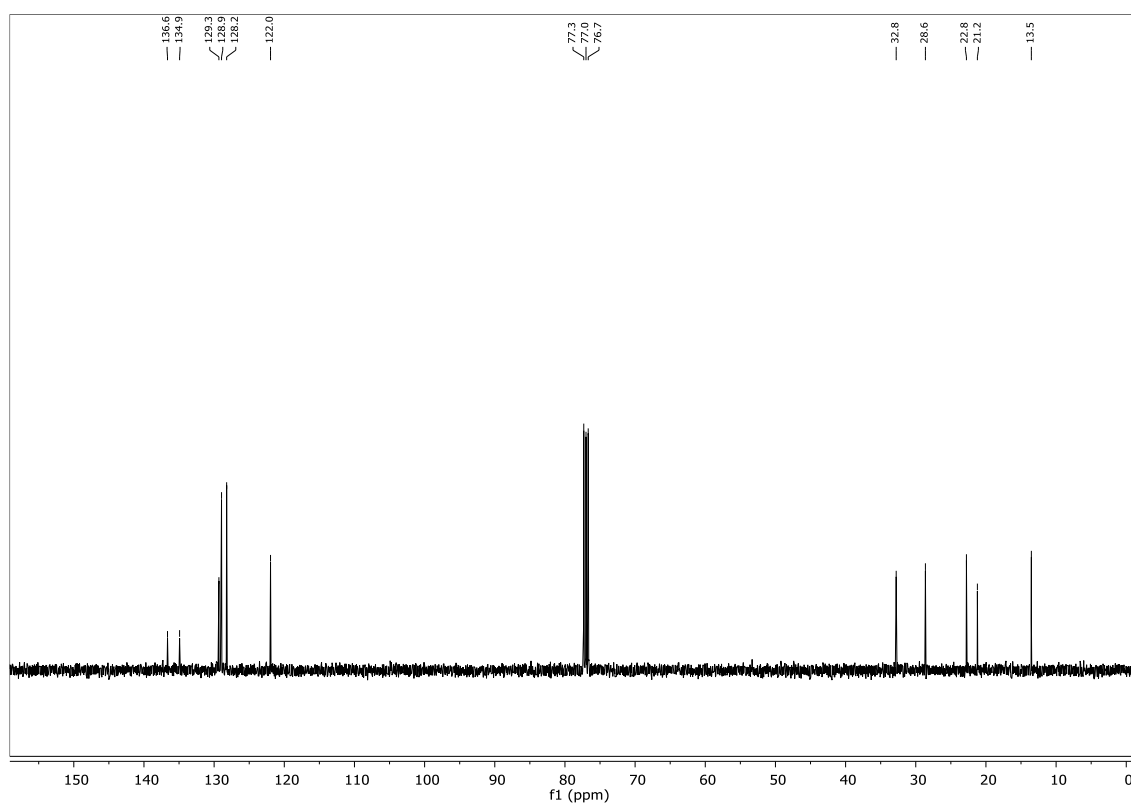


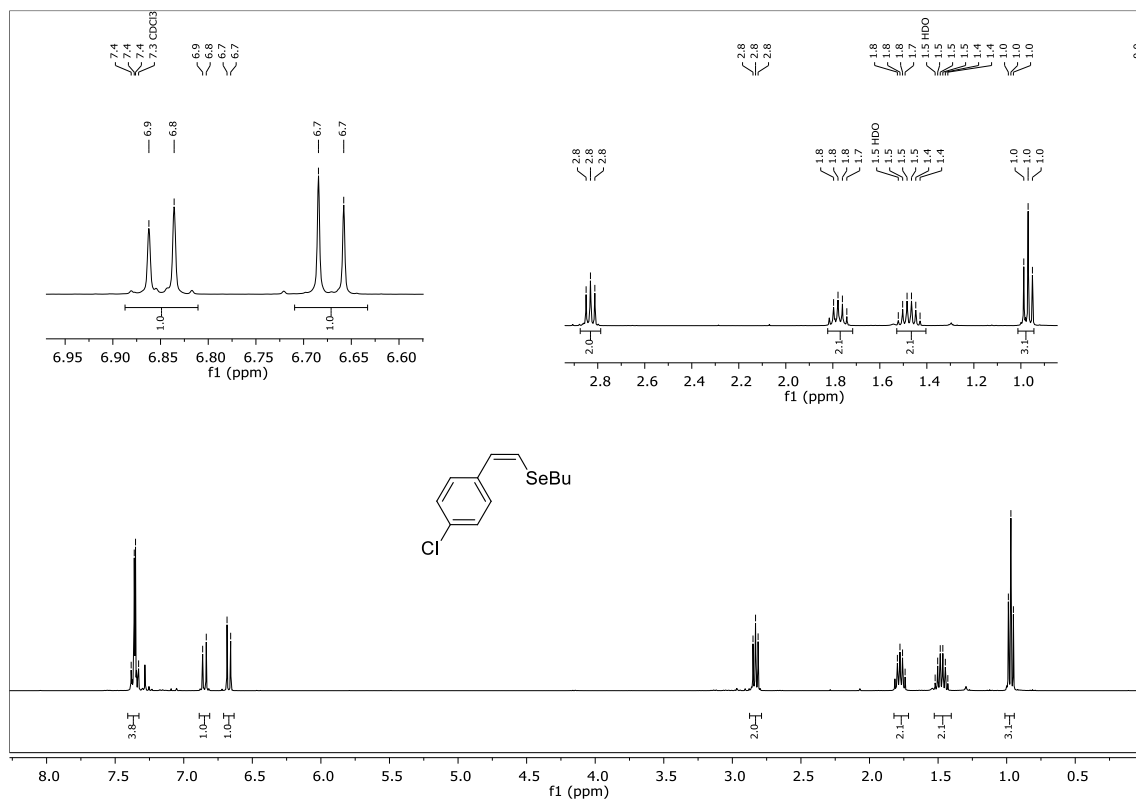
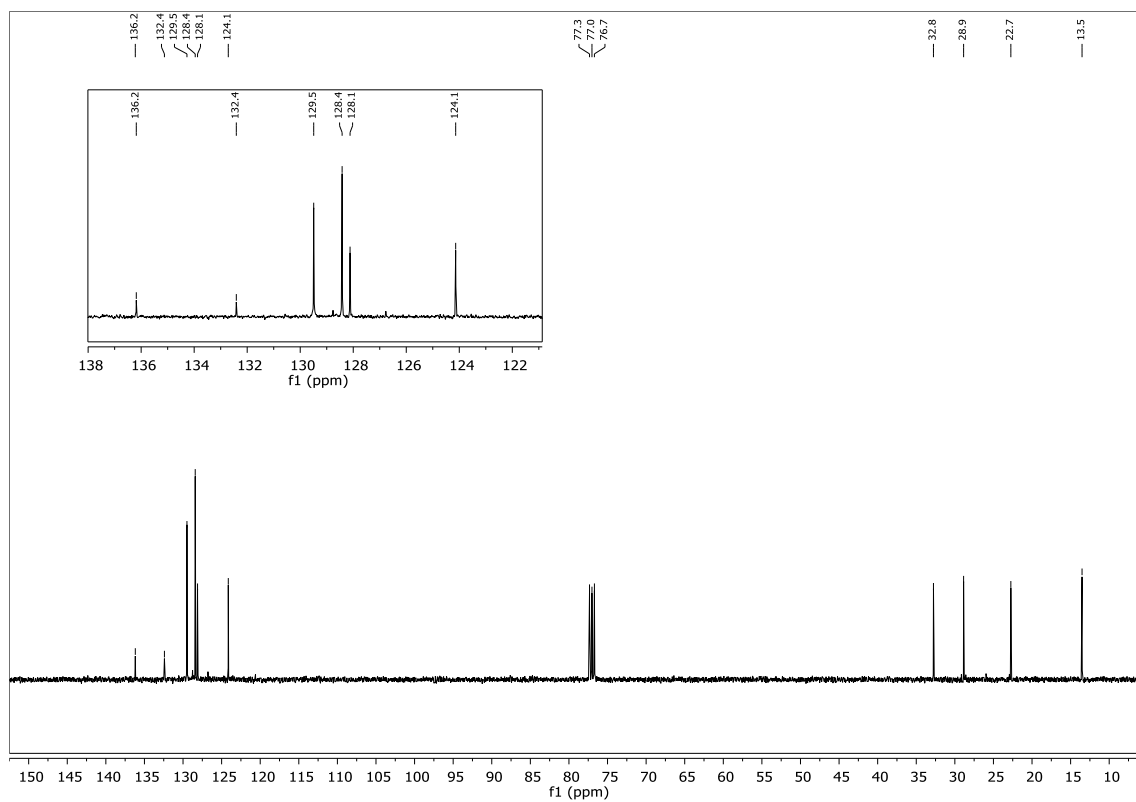
Figura 103 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 104 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Figura 105 – Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **5p**  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz. Como disseleneto de difenila como padrão interno.

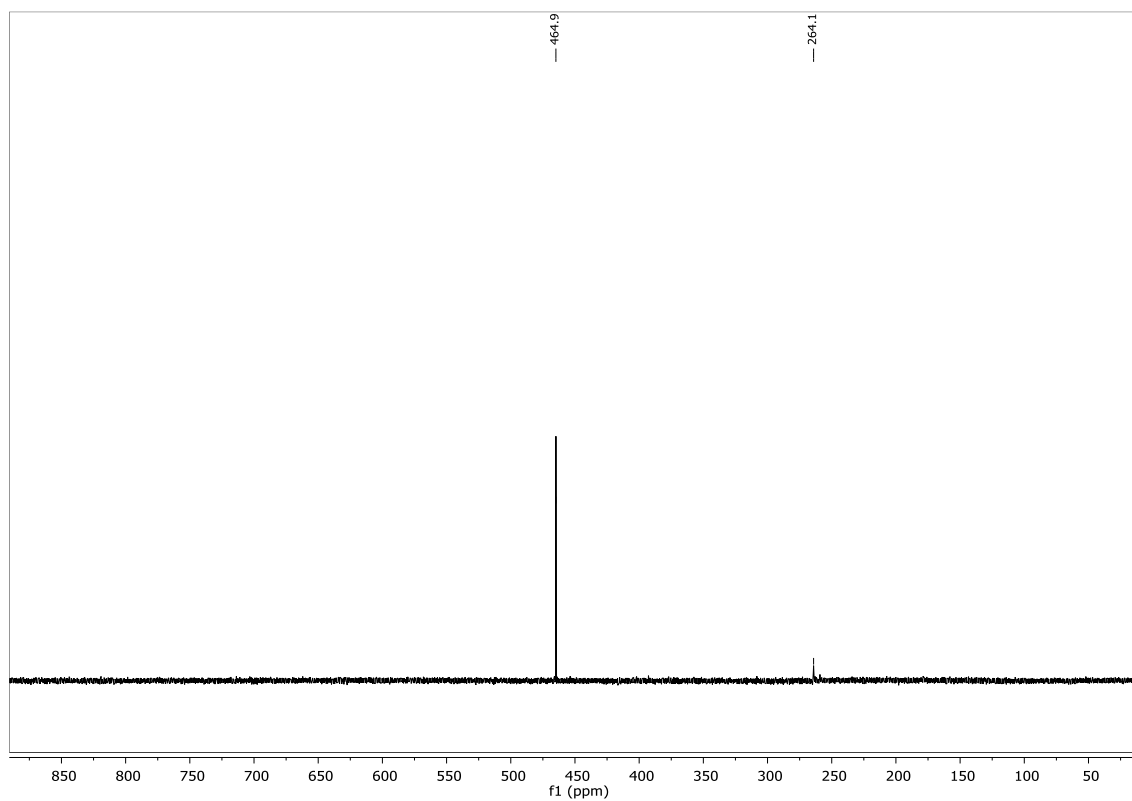


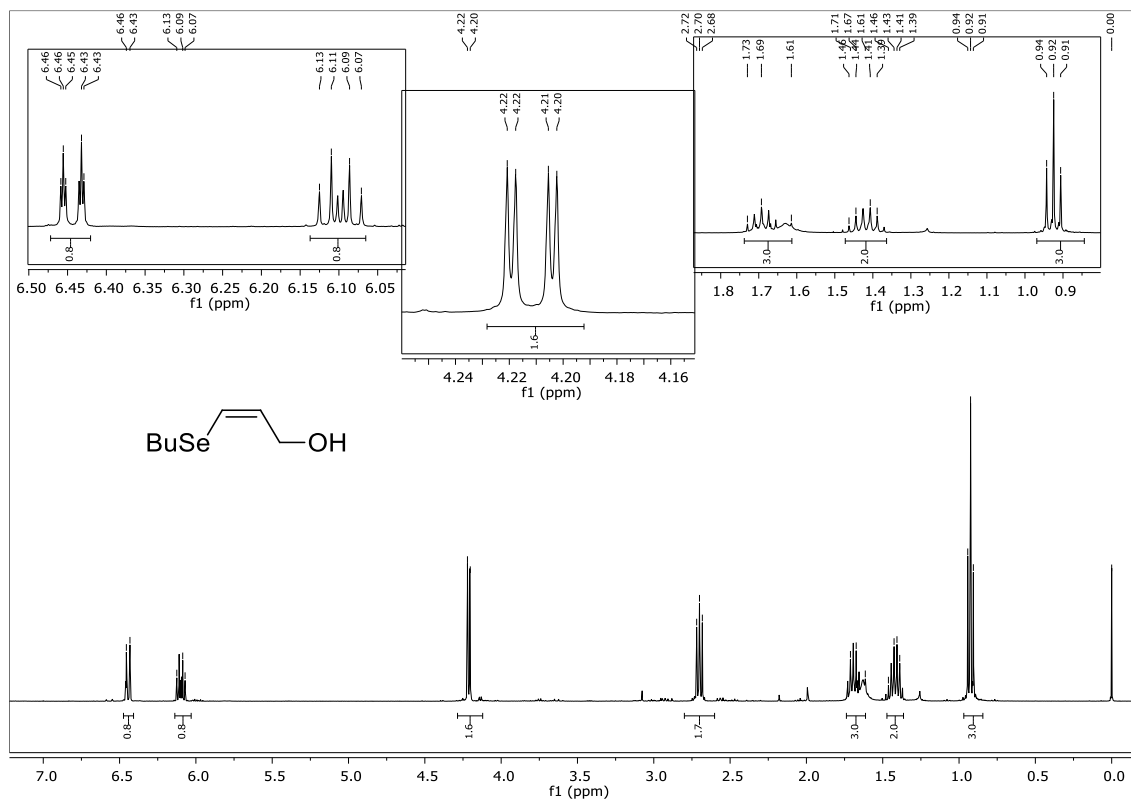
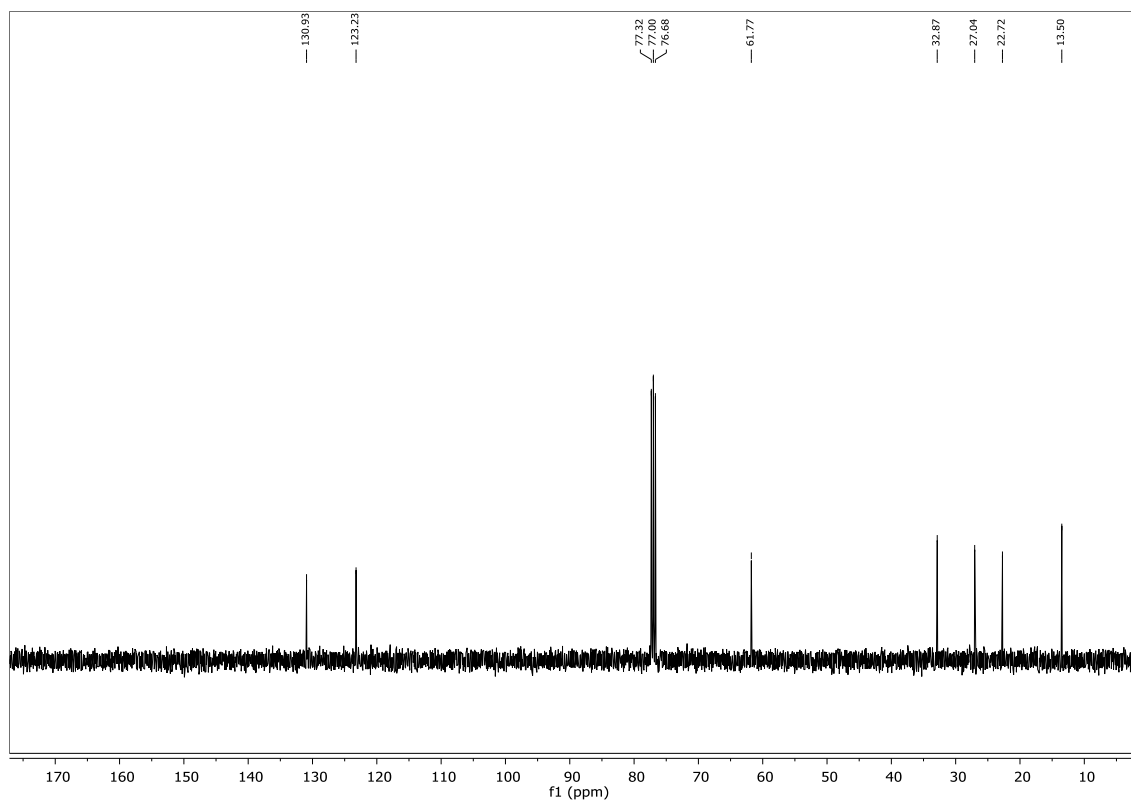
Figura 106 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 107 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 108 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

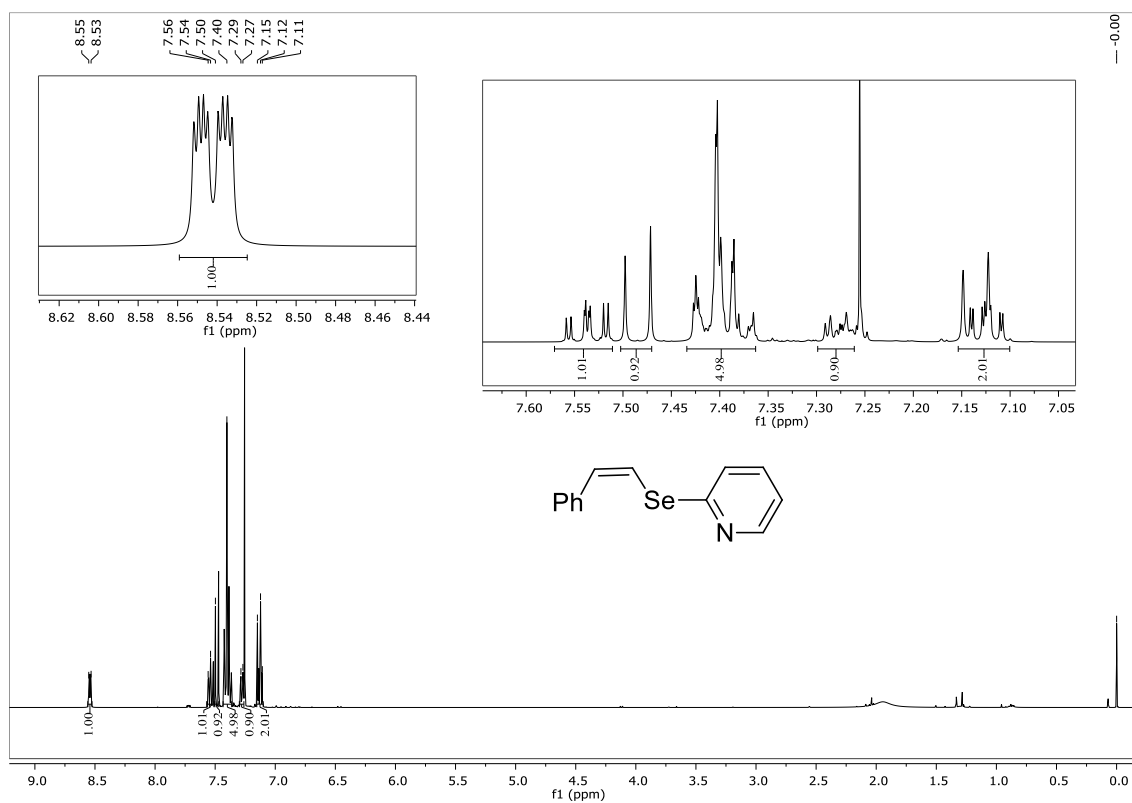


Figura 109 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

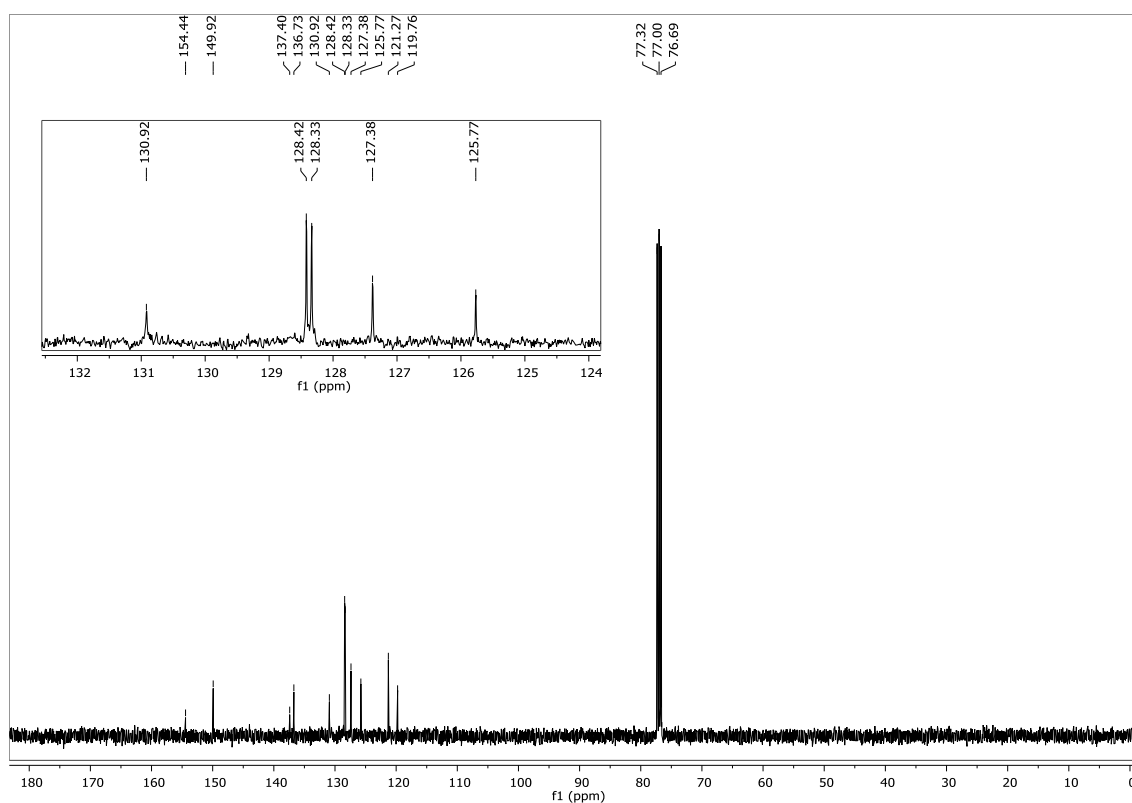


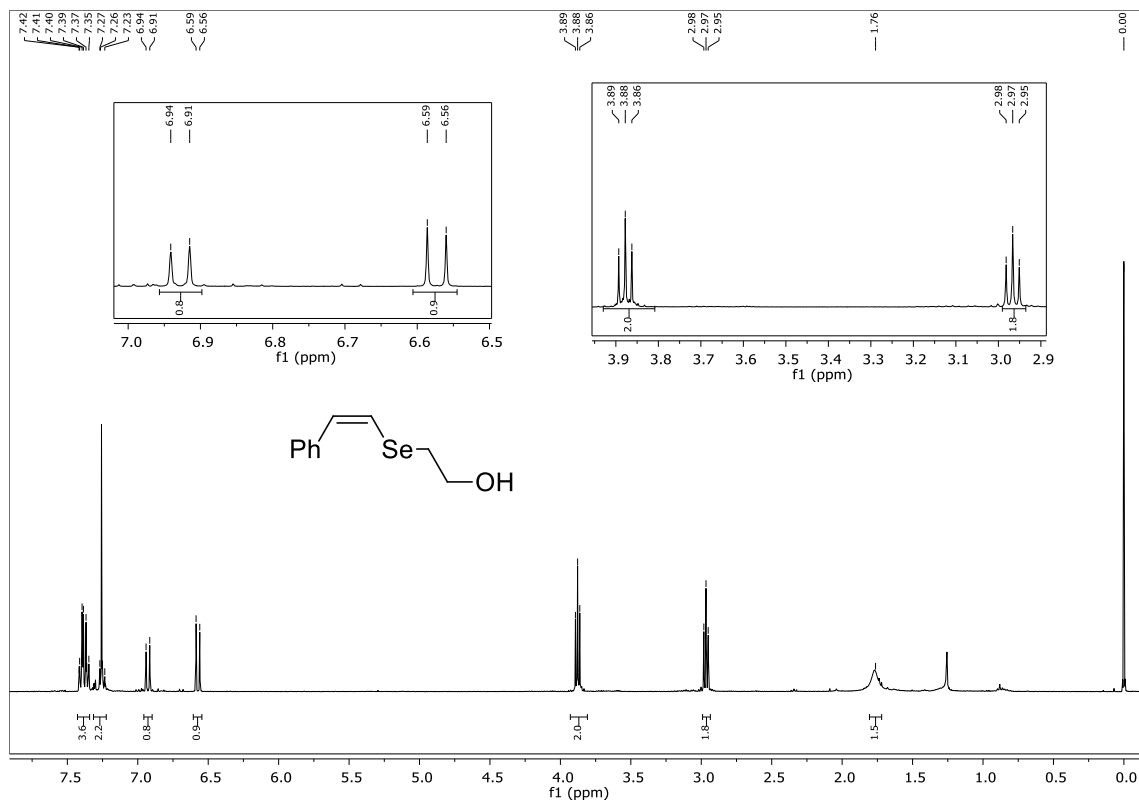
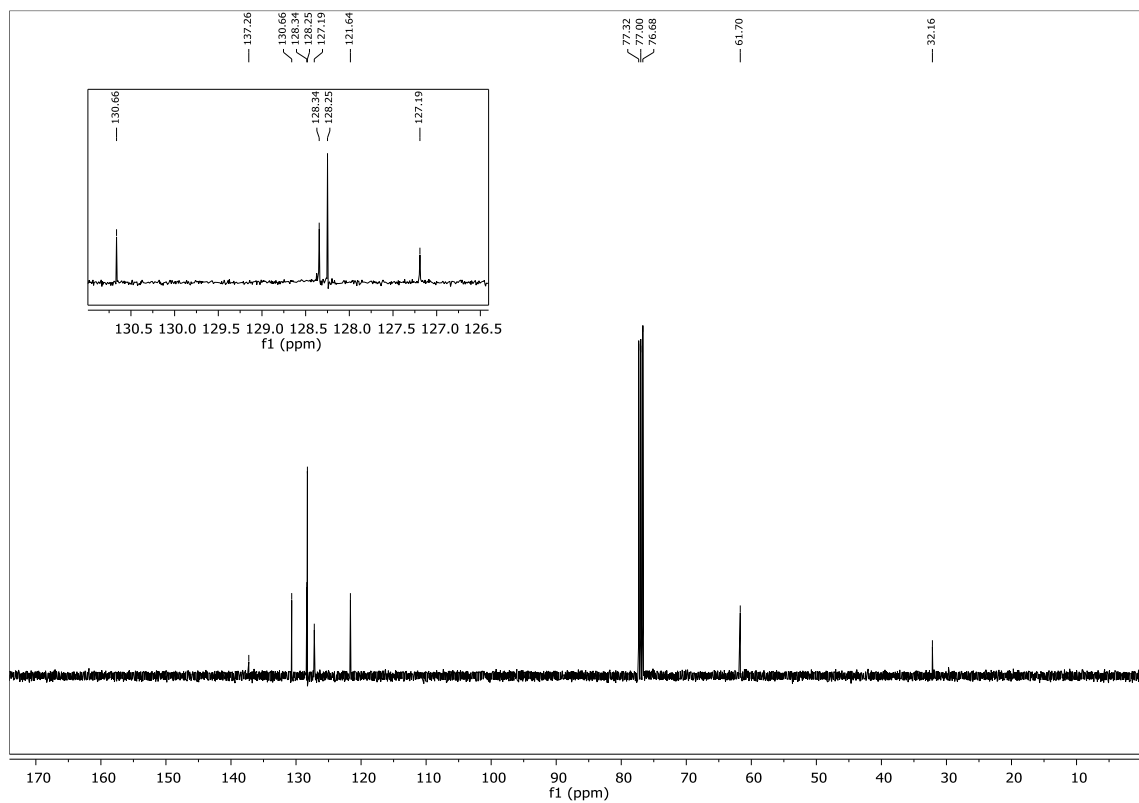
Figura 110 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5s** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 111 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

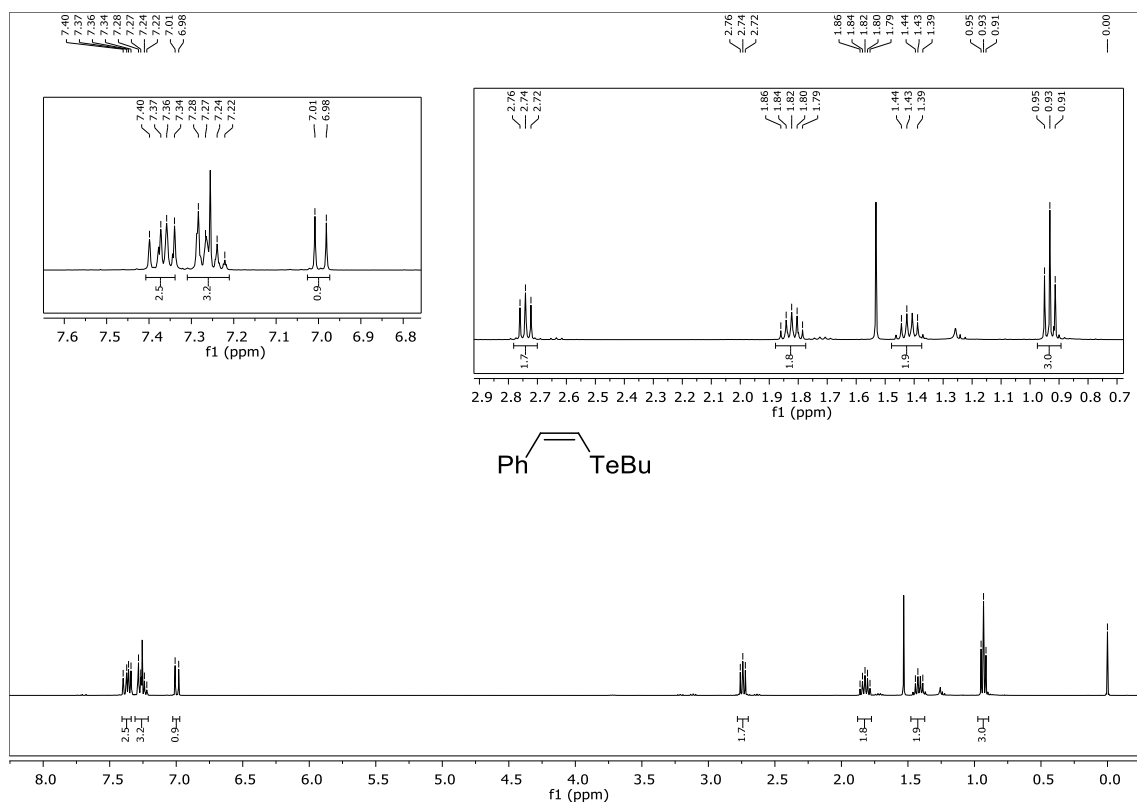
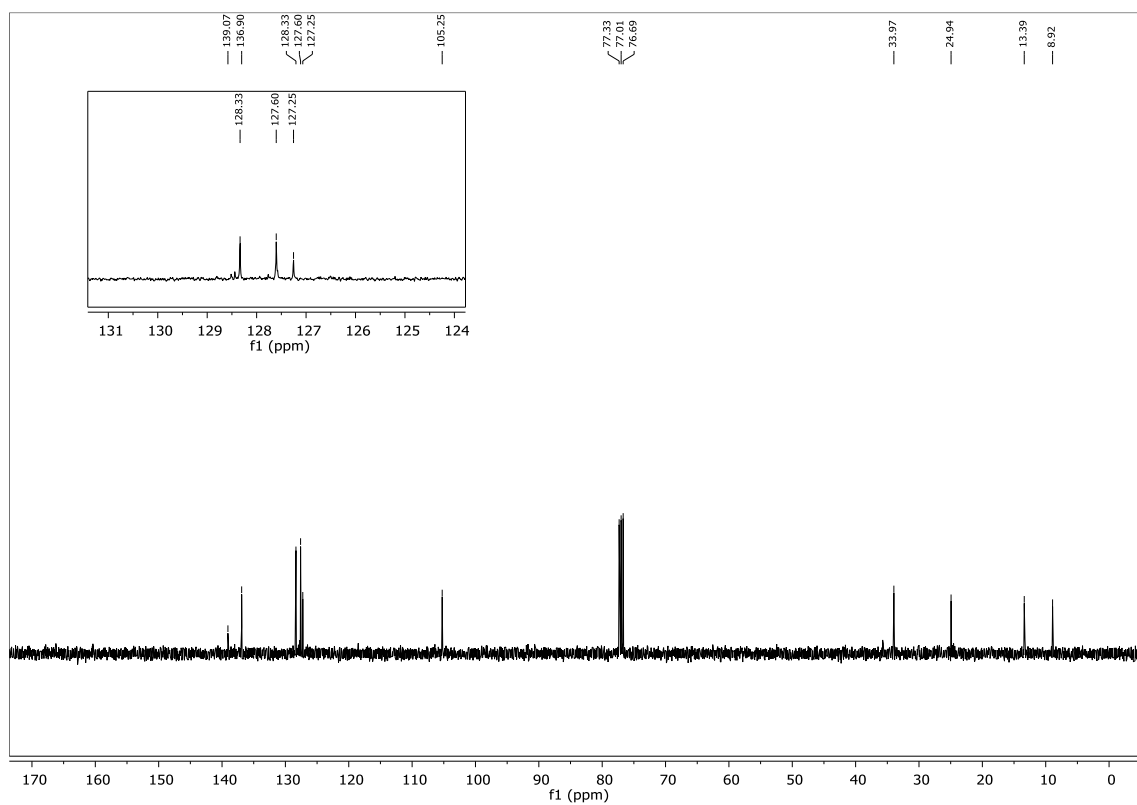
Figura 112 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 113 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5t** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

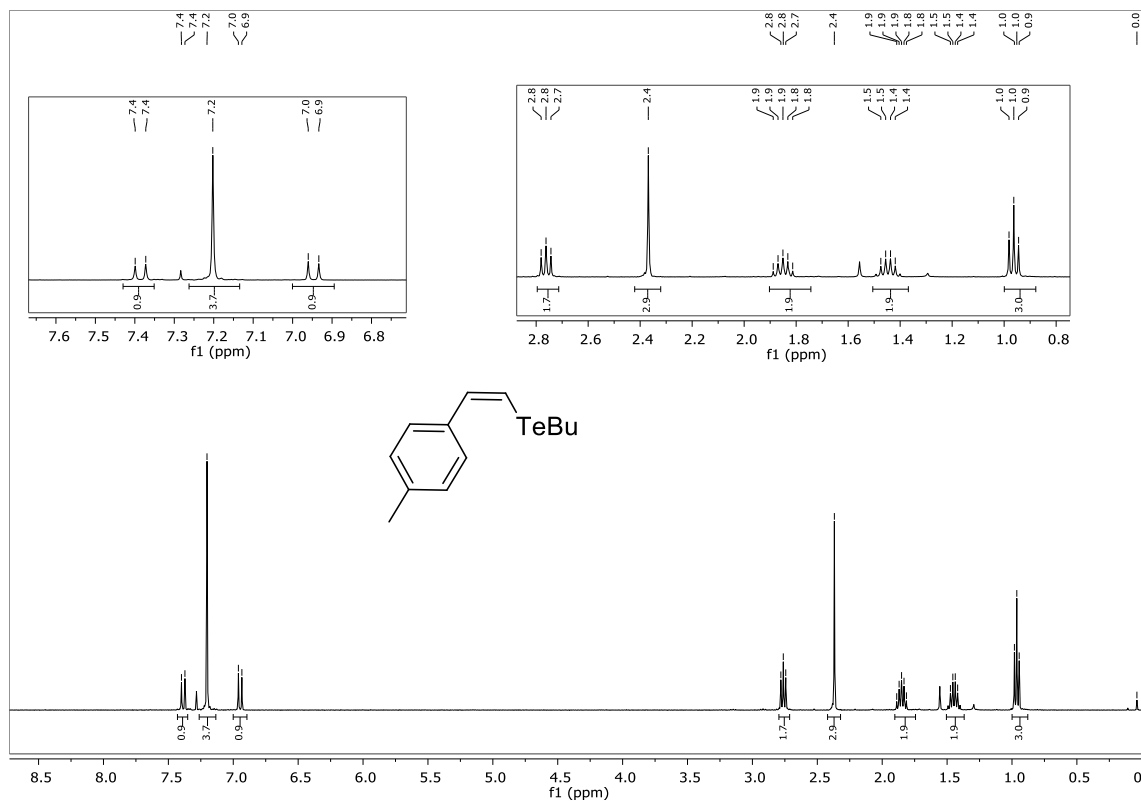
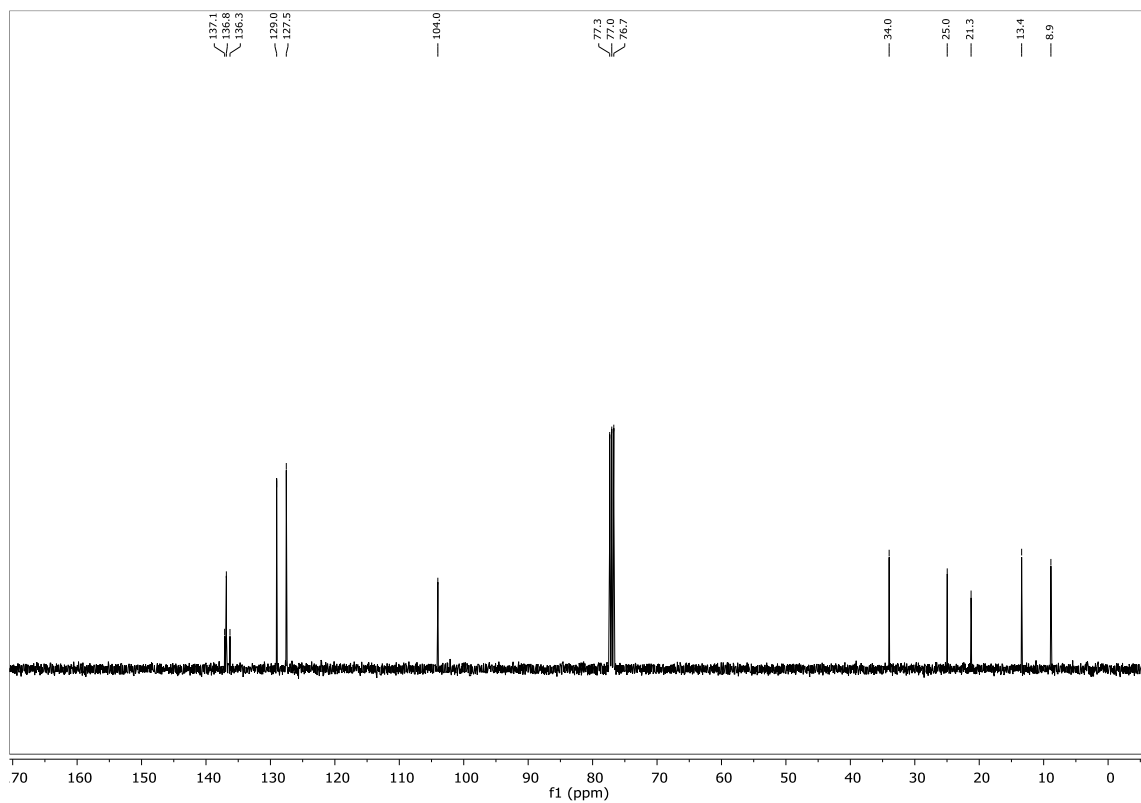
Figura 114 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5u** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 115 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5u** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

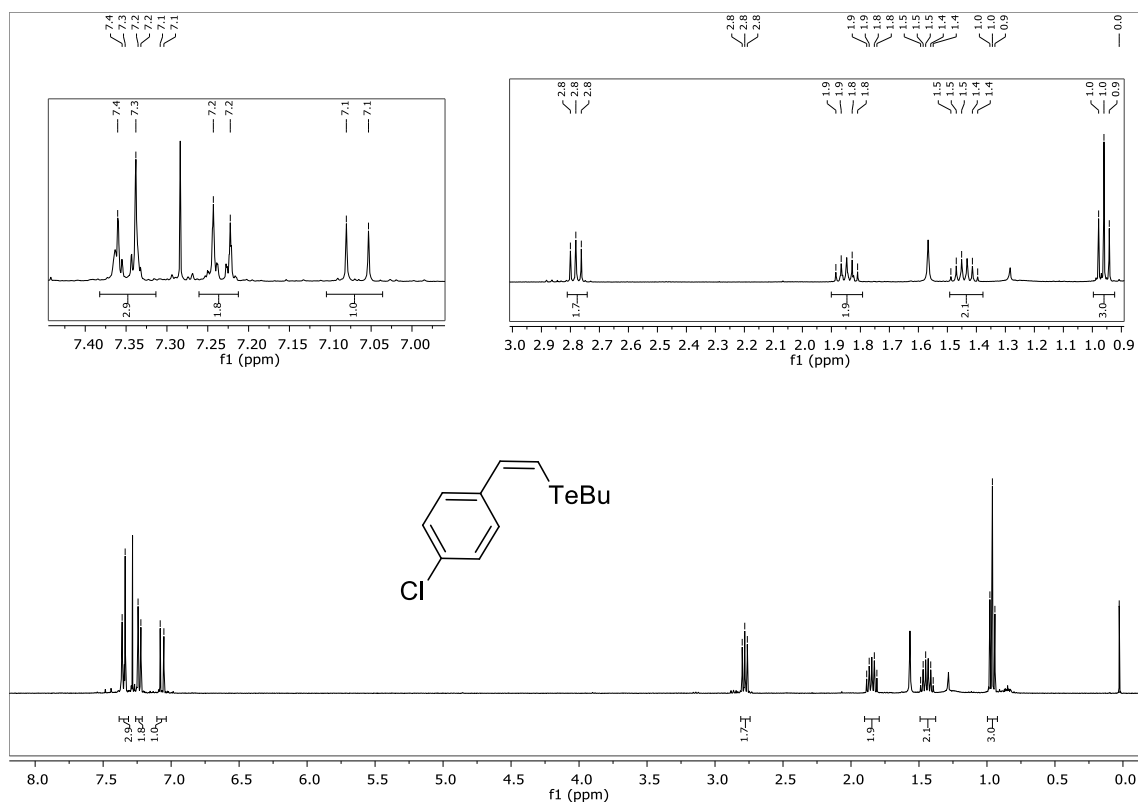
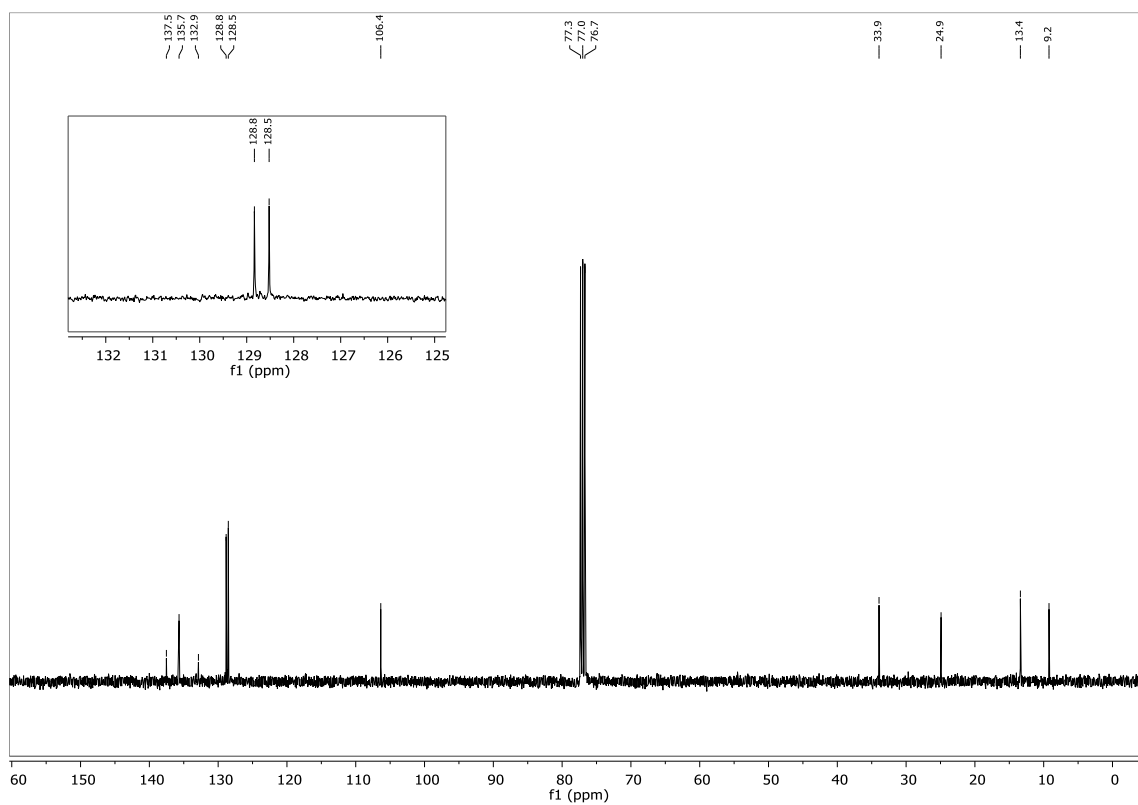
Figura 116 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5v** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHzFigura 117 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5v** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

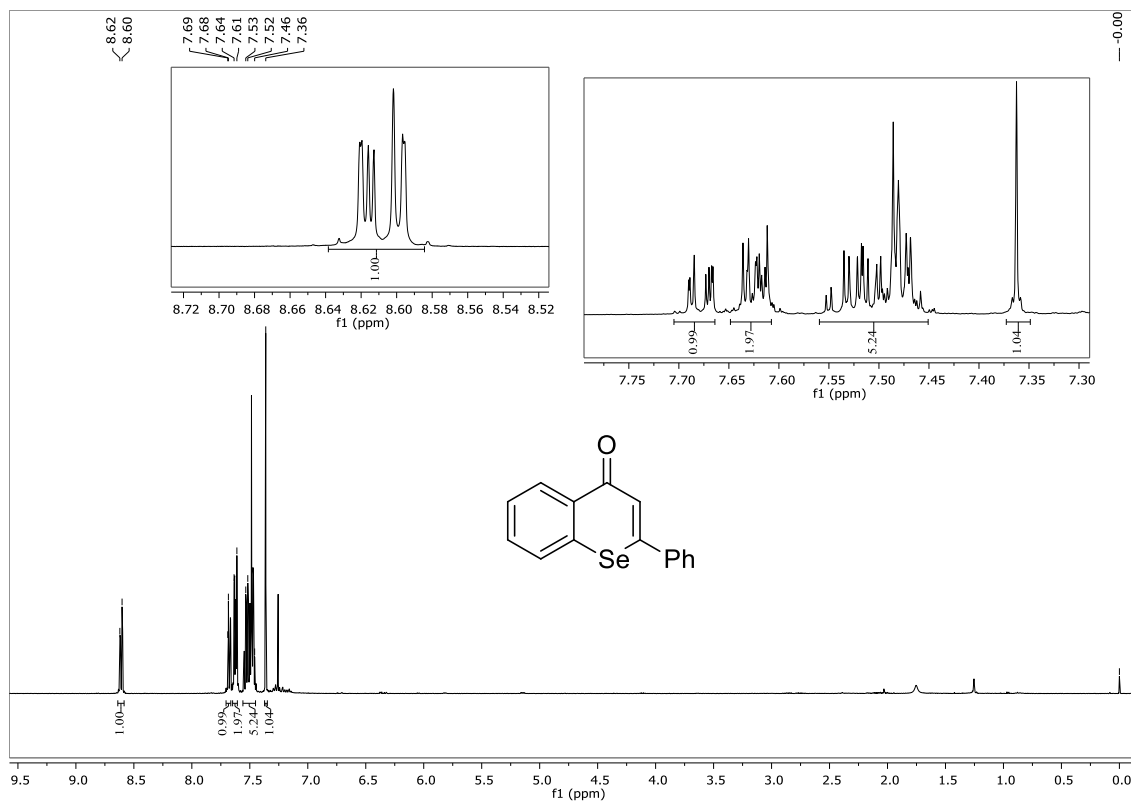
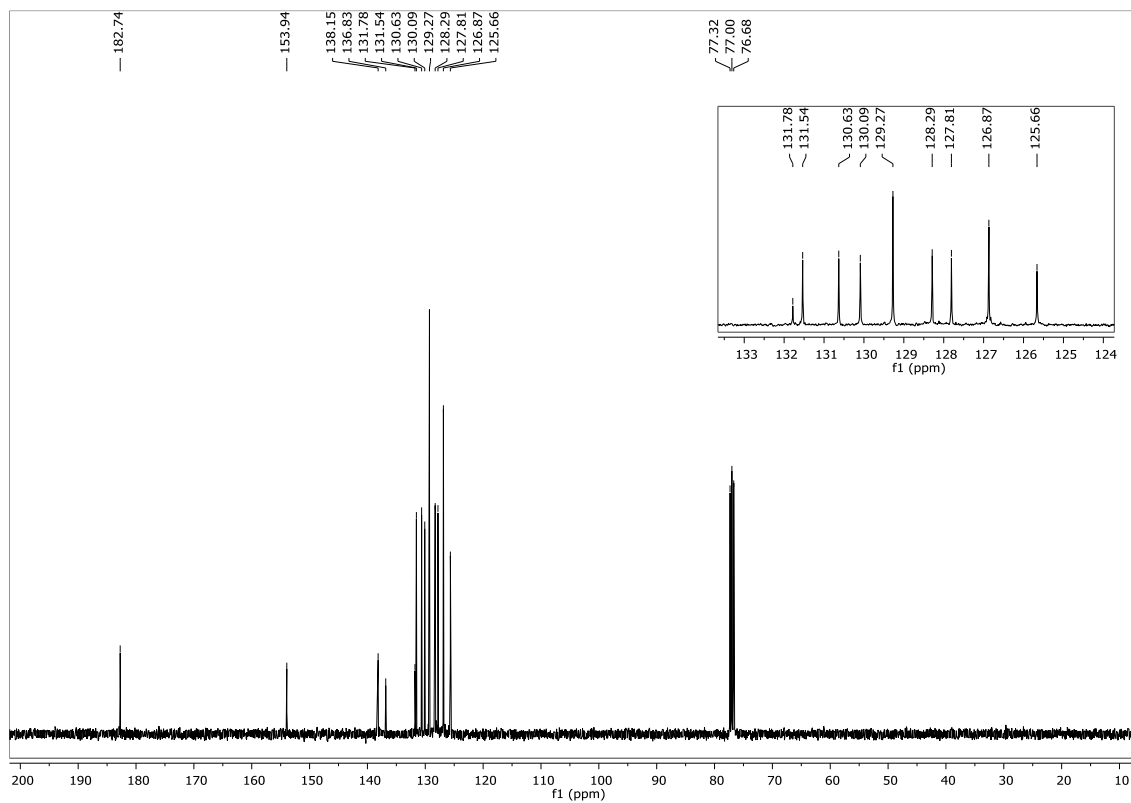
Figura 118 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **72a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 119 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **72a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



Figura 120 – Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **72a**  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz. Como disseleneto de difenila como padrão interno.

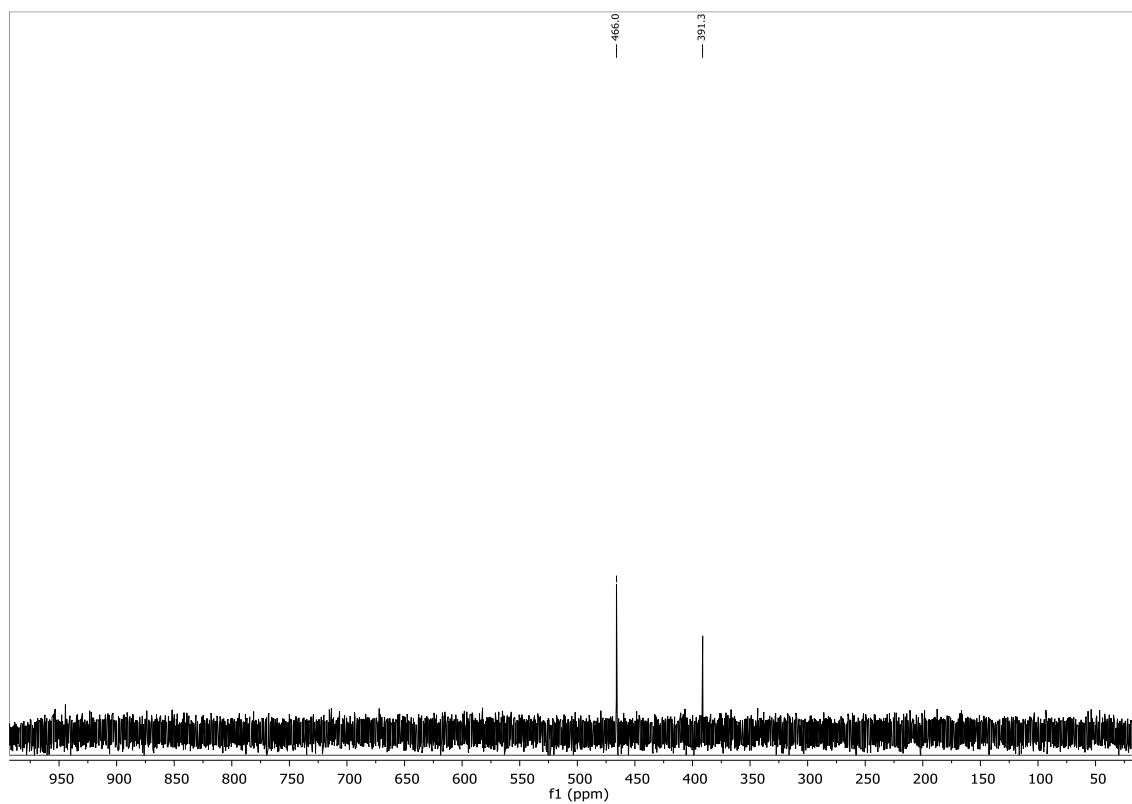


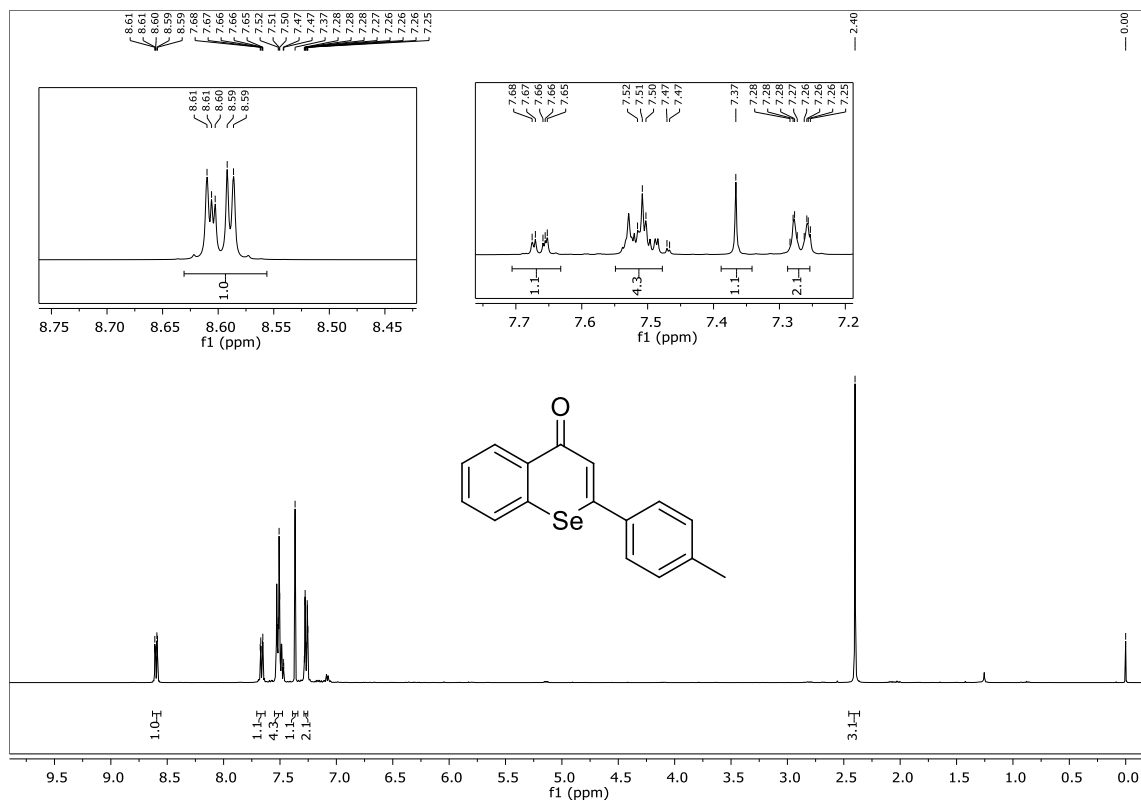
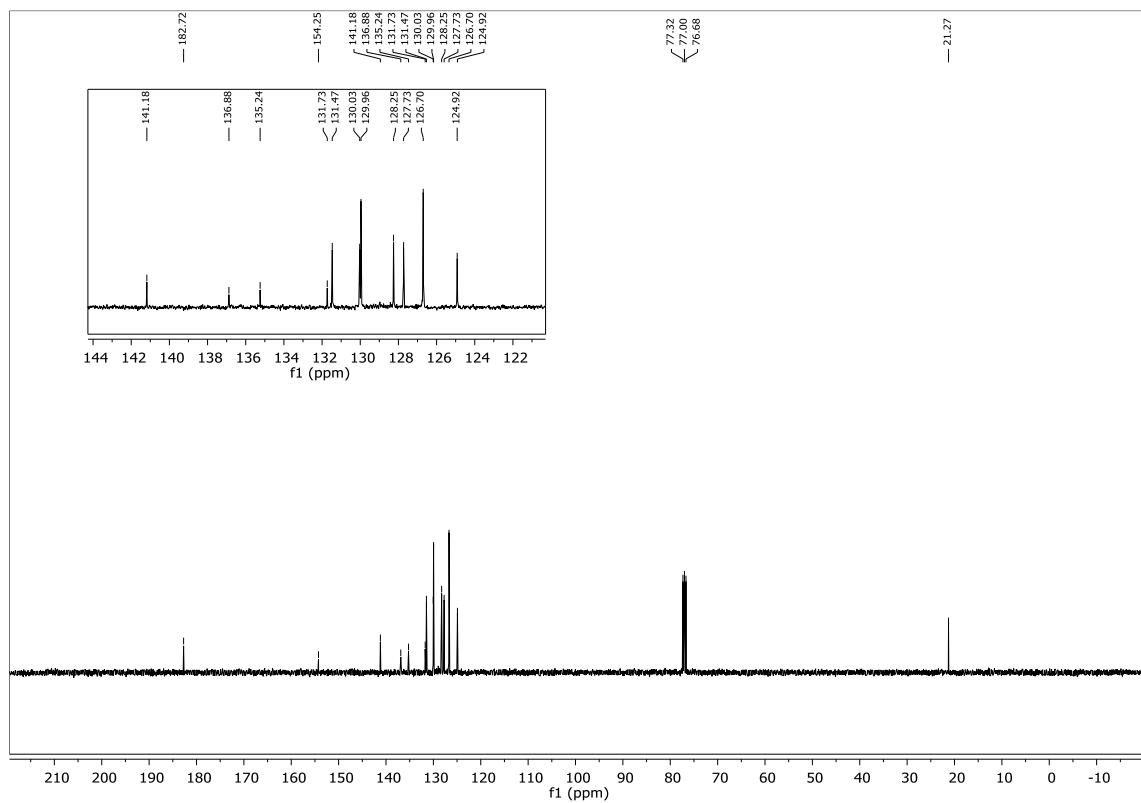
Figura 121 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **72b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 122 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **72b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 123 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **72c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

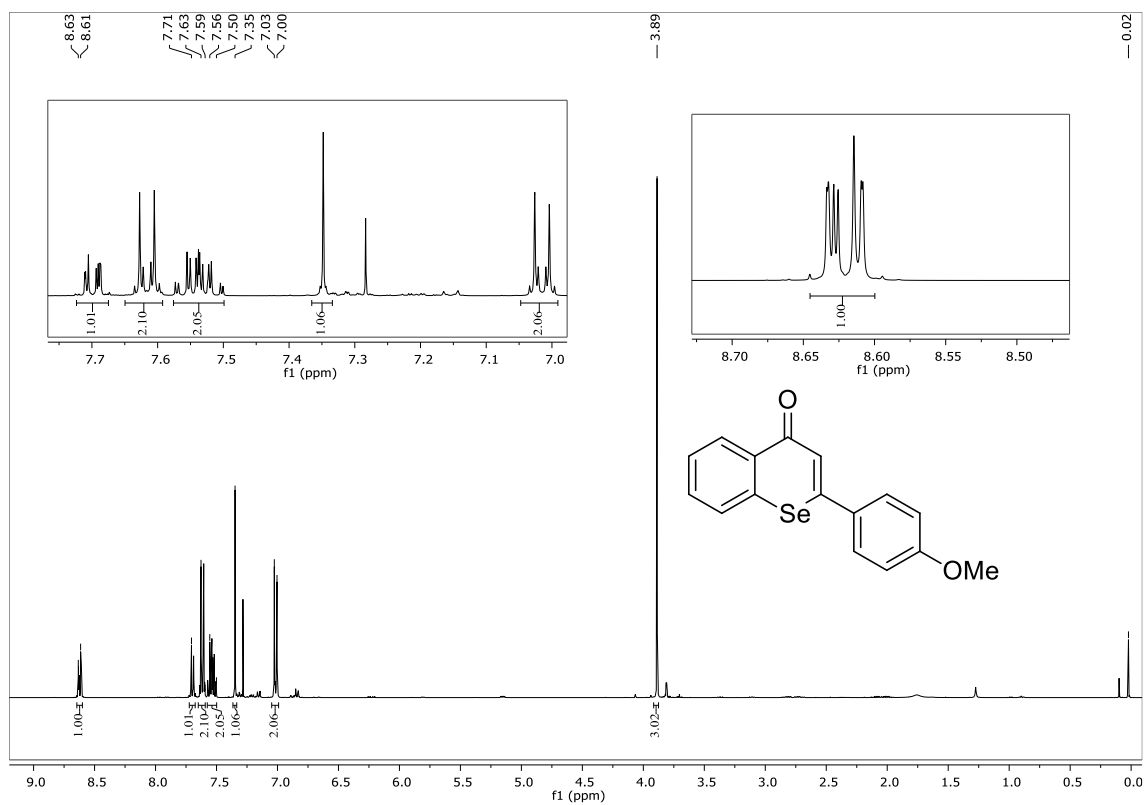


Figura 124 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **72c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

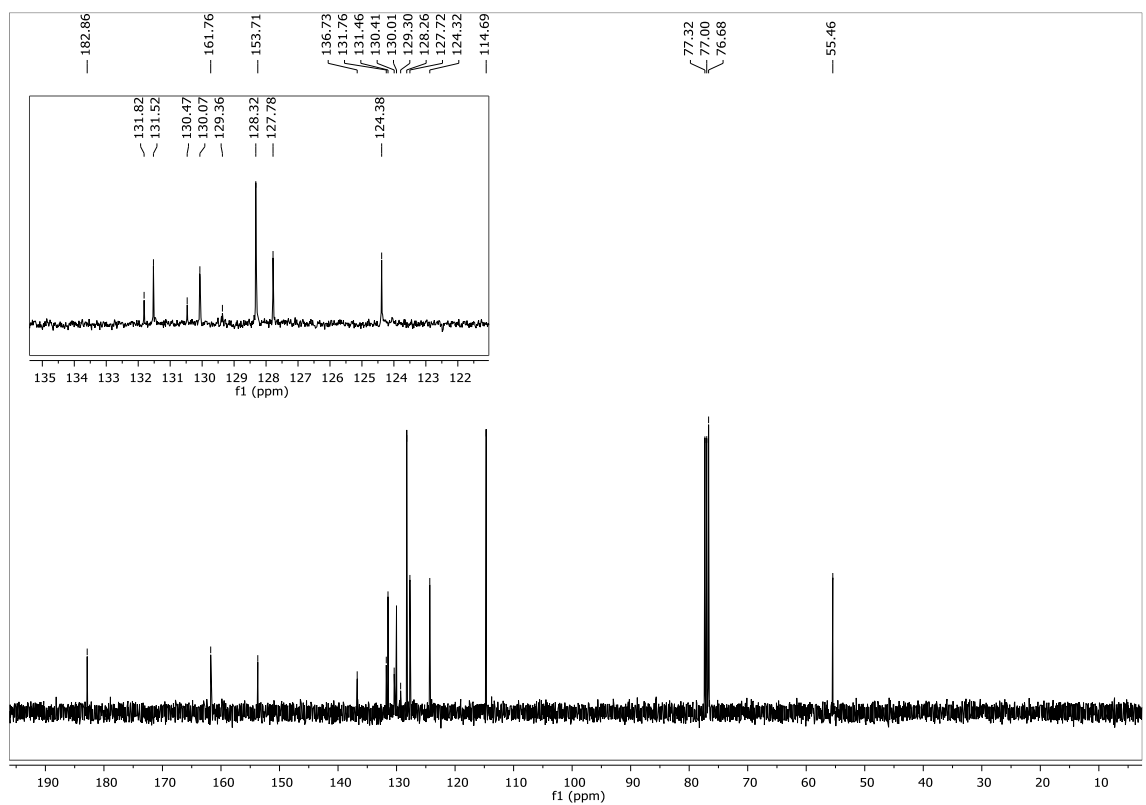


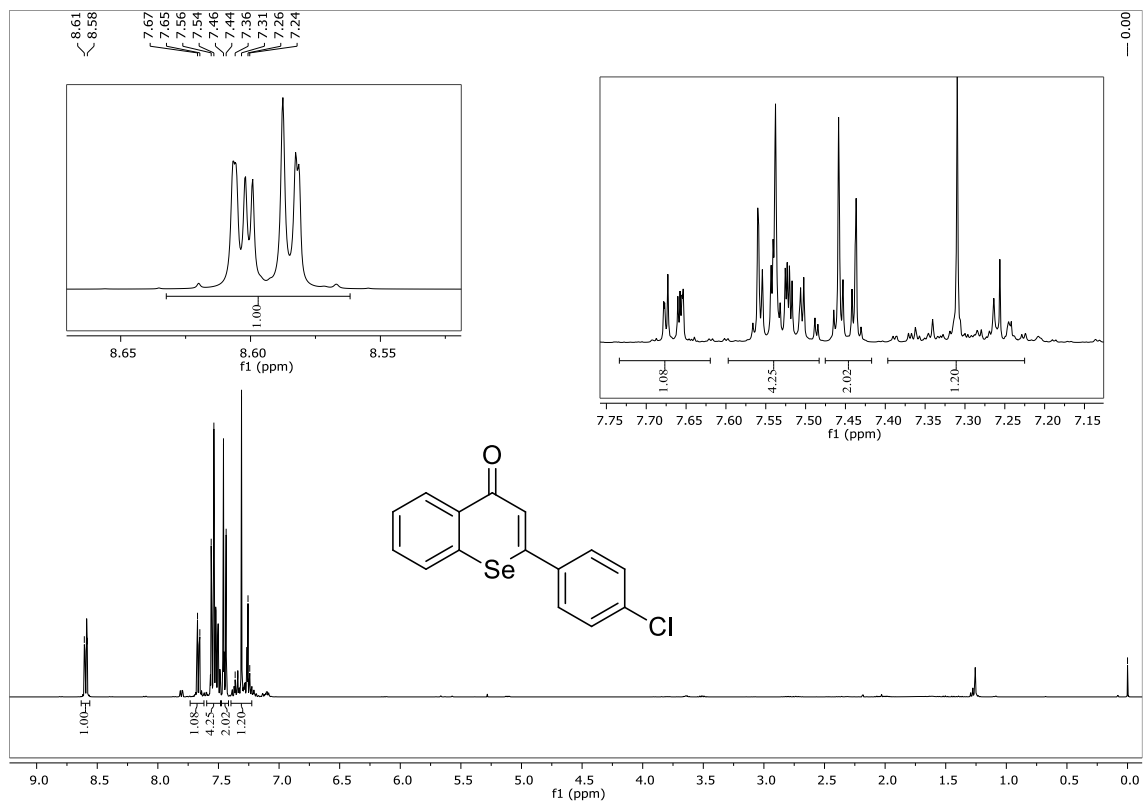
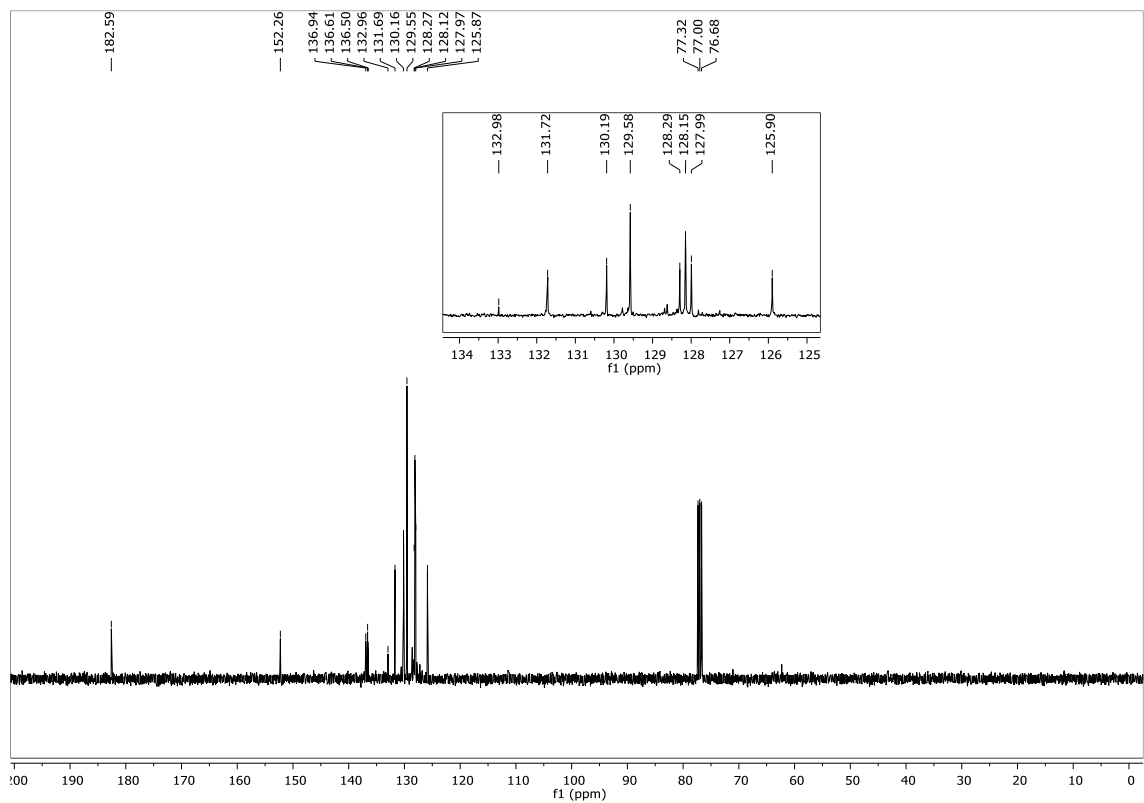
Figura 125 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **72d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 126 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **72d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 127 – Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **72b**  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz. Como disseleneto de difenila como padrão interno.

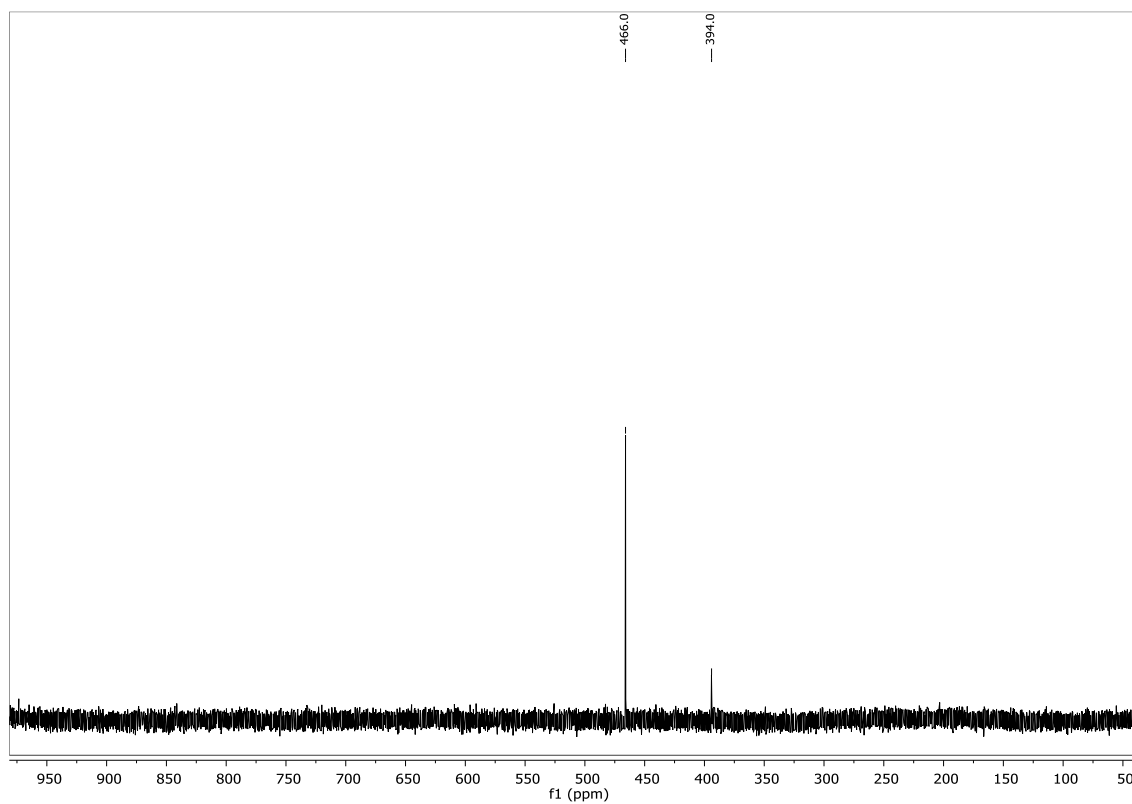


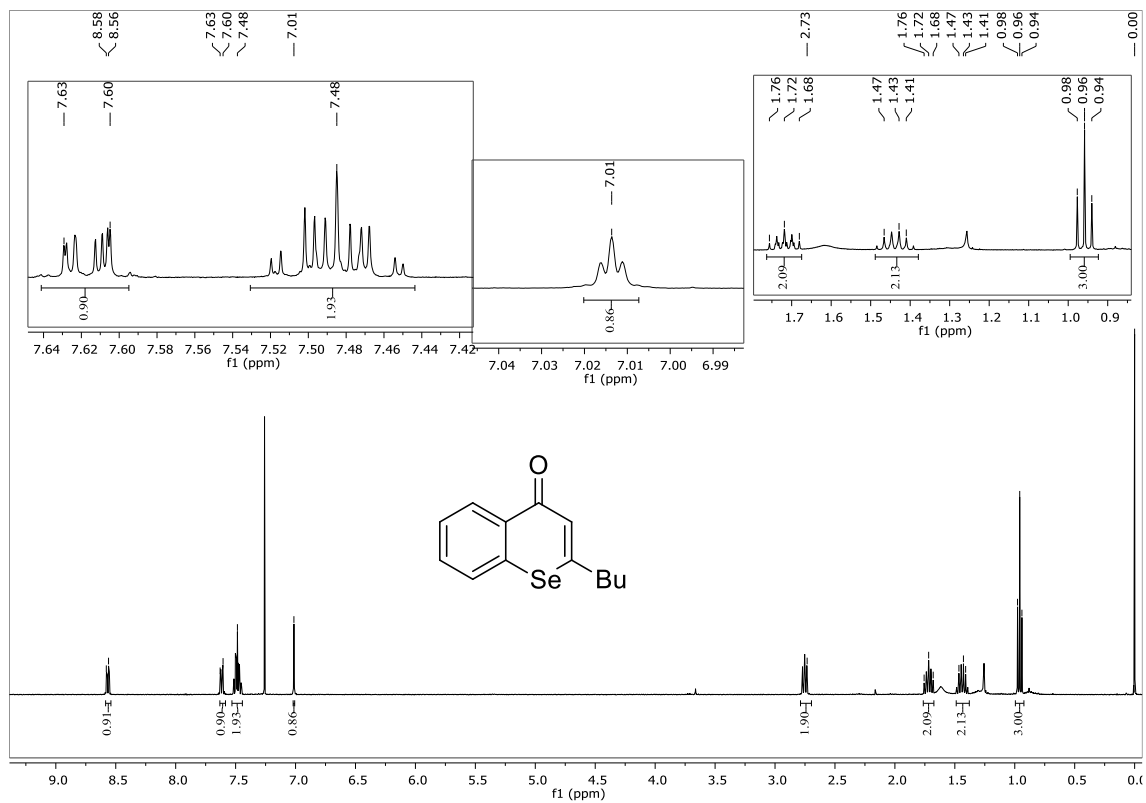
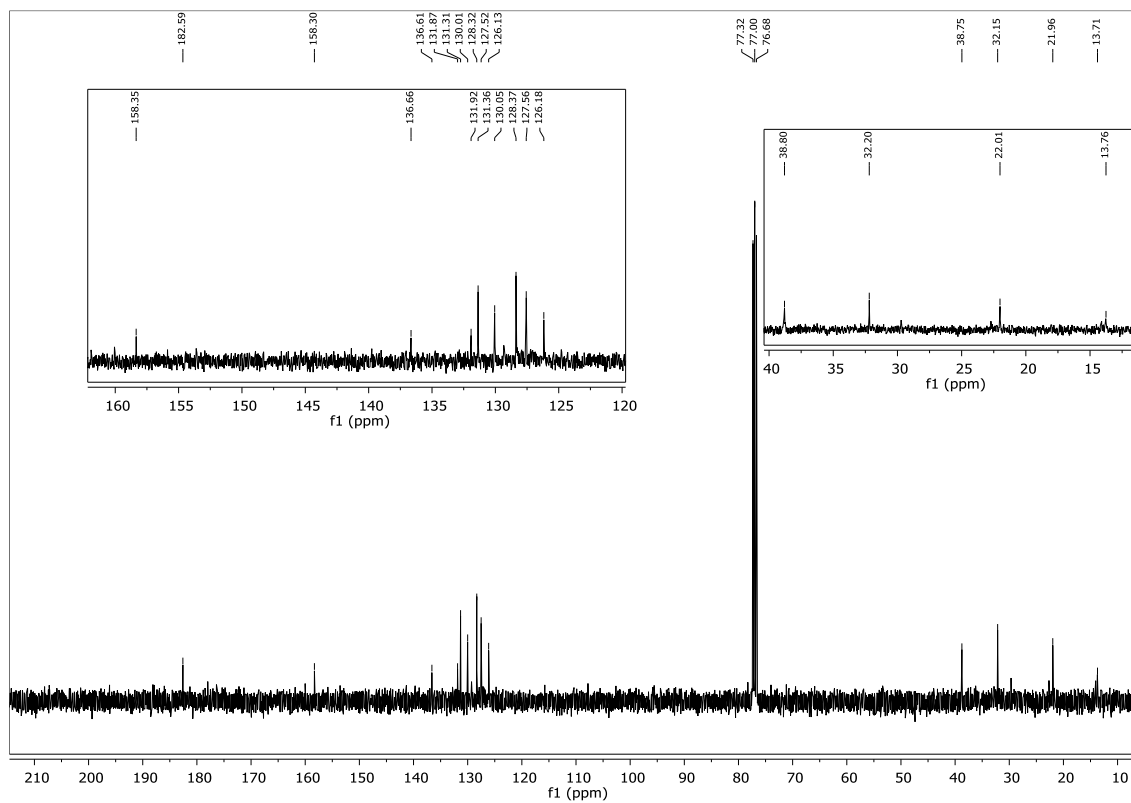
Figura 128 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **72e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 129 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **72e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 130 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **72f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

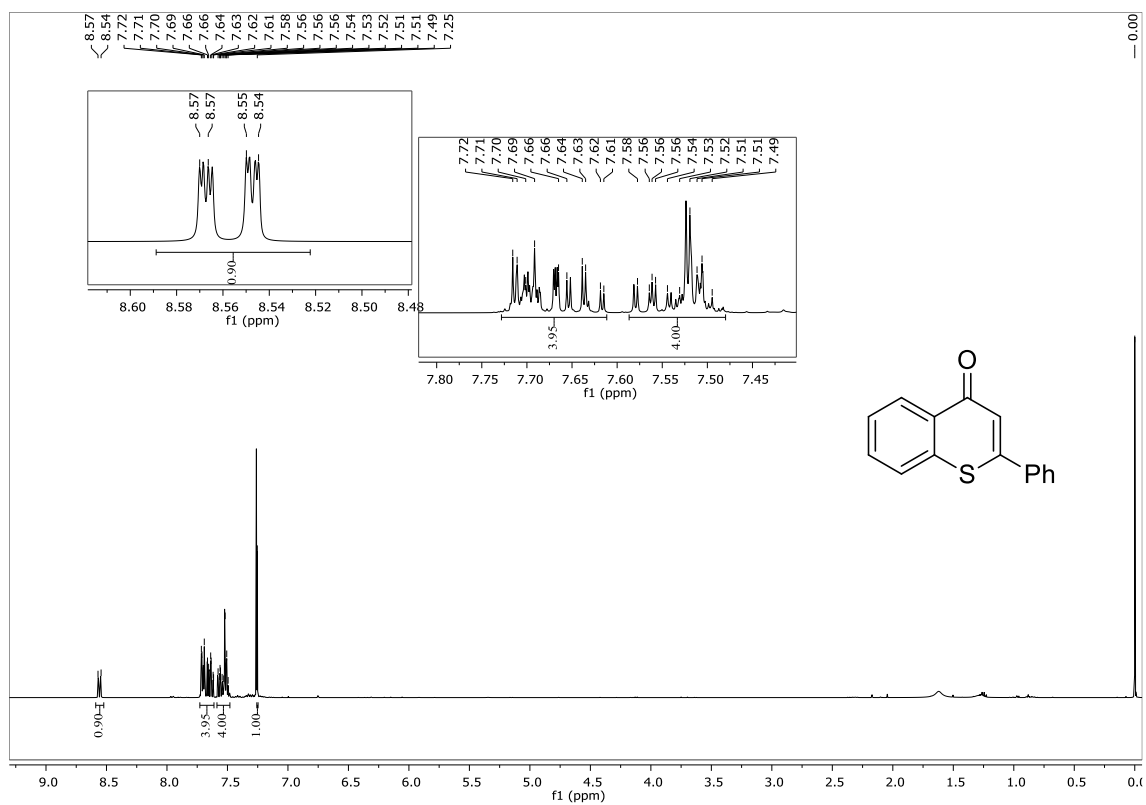


Figura 131 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **72f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

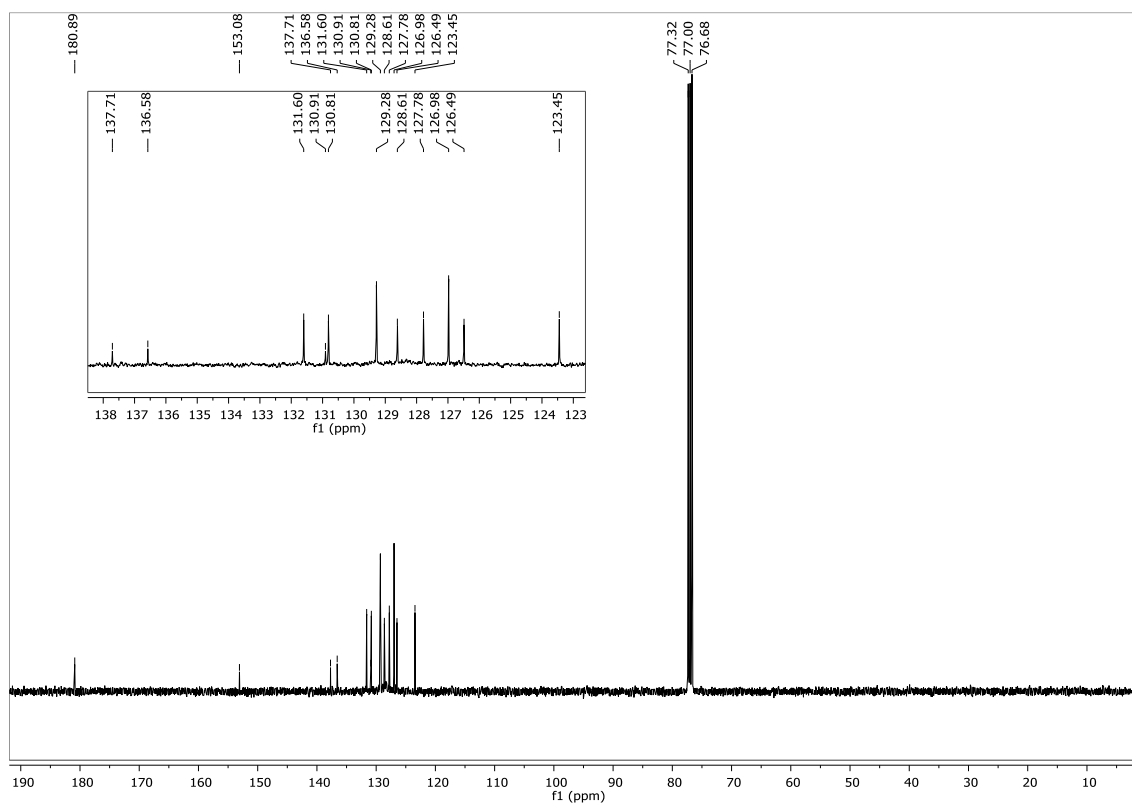


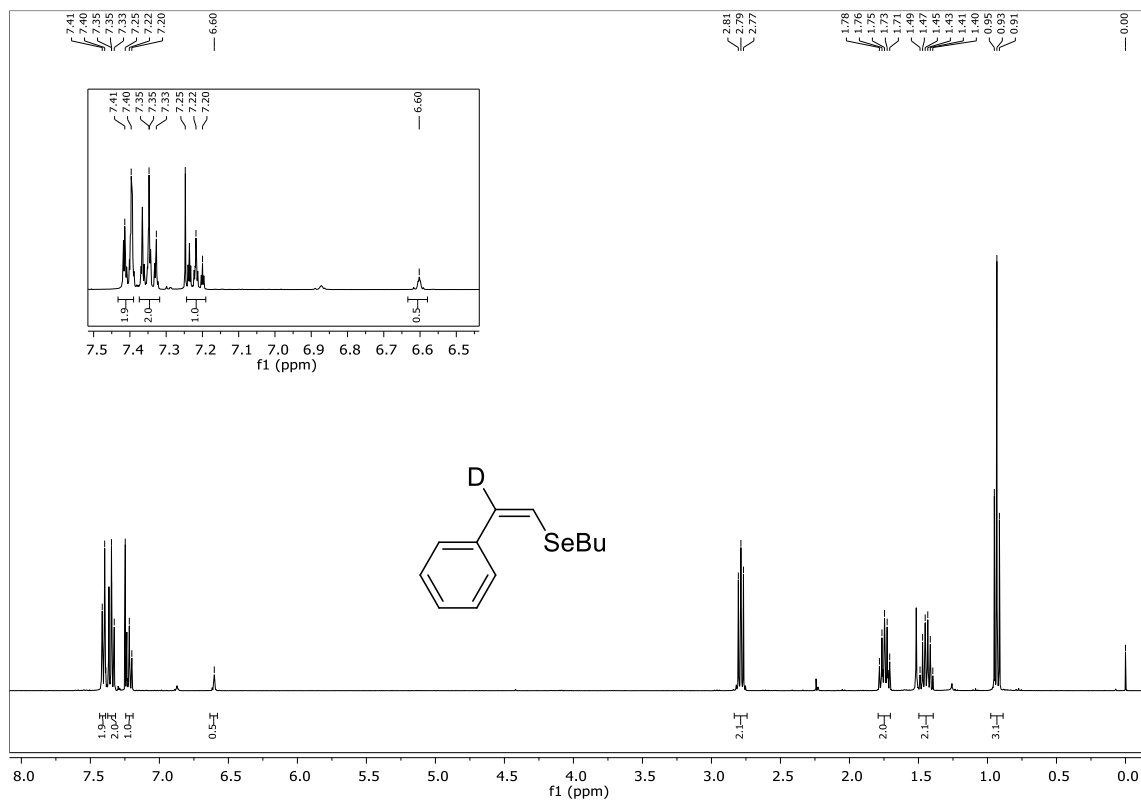
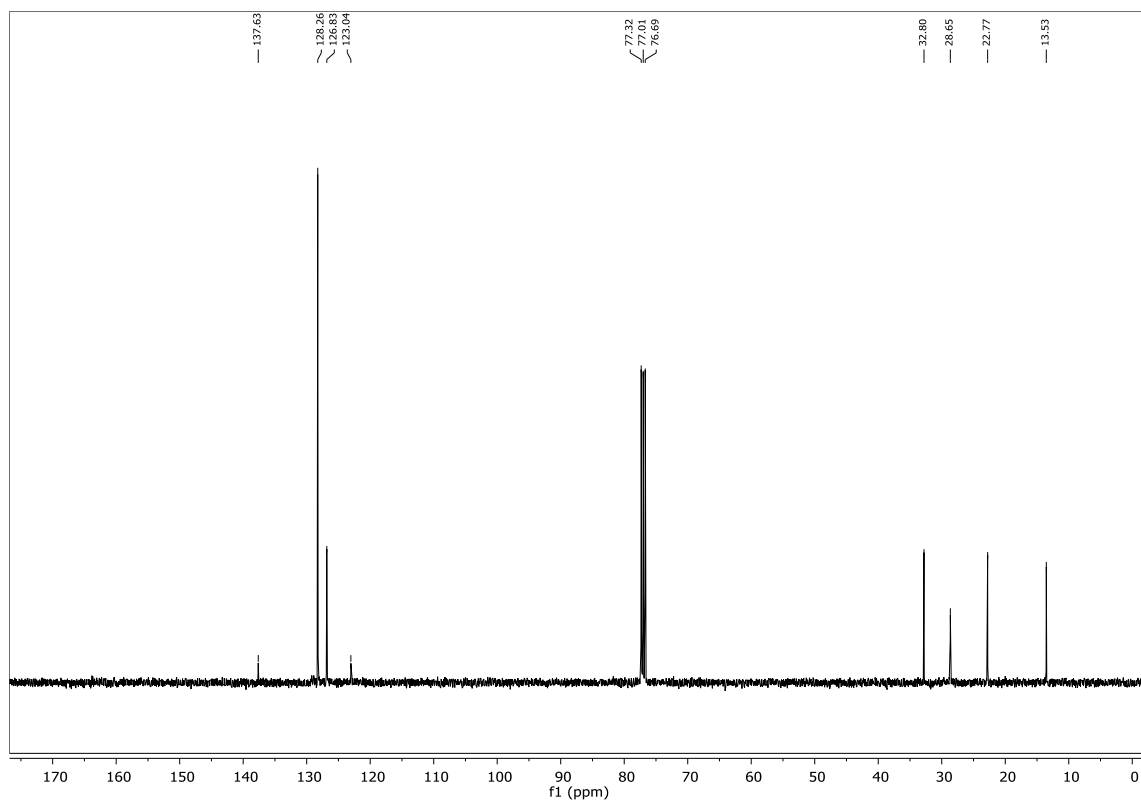
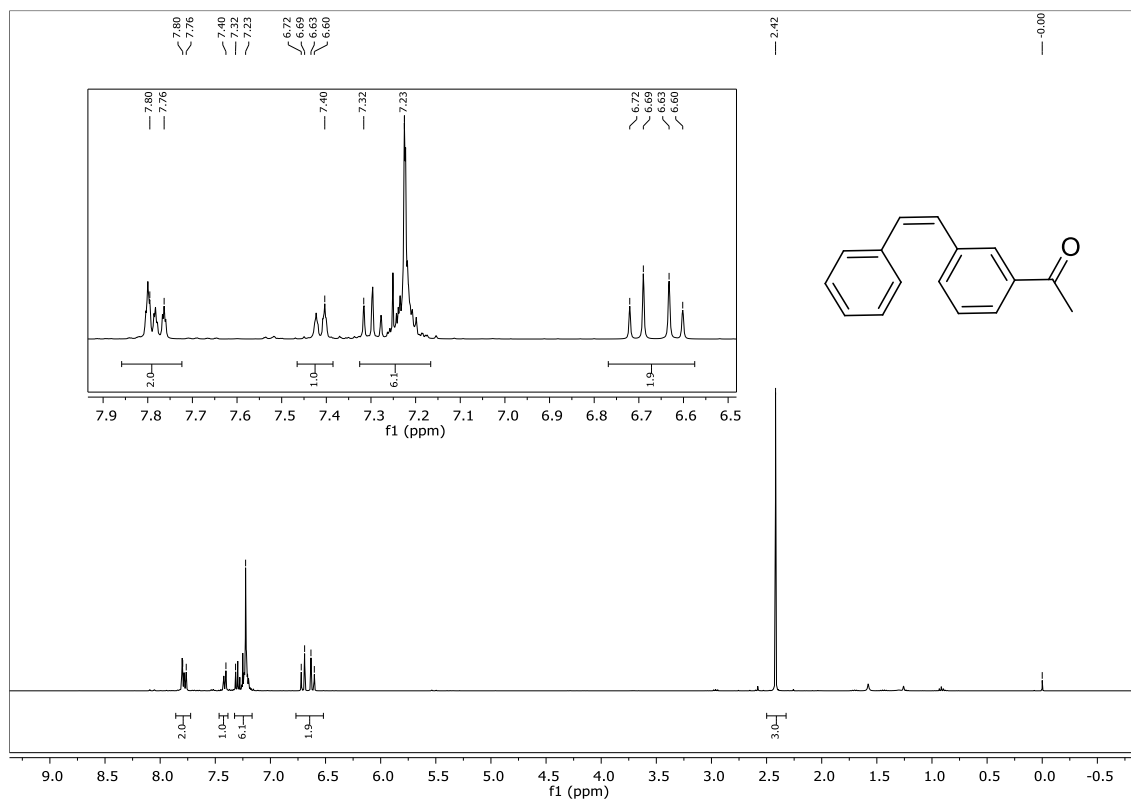
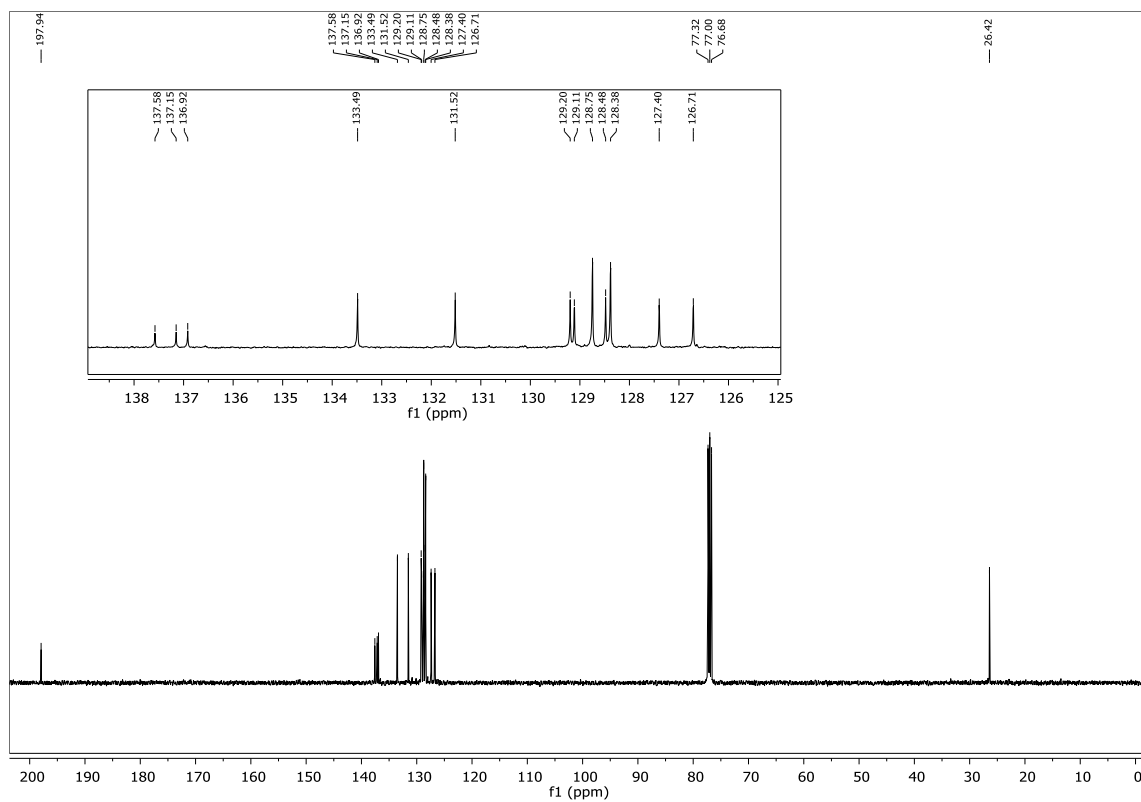
Figura 132 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **73** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 133 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **73** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.





Figura 136 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **74** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 137 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **74** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *In Fundamentals of Heterocyclic Chemistry* Wiley/VCH, **2010**, Weinheim.
2. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.
3. (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry* 208; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**. (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, **1995**; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (d) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1979. (E) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2570. (f) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154. (g) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 30, 2643. (h) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 806. (i) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3250. (j) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 107, 1277.
4. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662.
5. (a) Nakayama, J.; Konishi, T. *Heterocycles* **1988**, 27, 1731. (b) Kuroda, M.; Nakayama, J.; Hoshino, M.; Furusho, N.; Kawata, T.; Ohba, S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3735. (c) Kim, Y. M.; Lim, E.; Kang, I. N.; Jung, B. J.; Lee, J.; Koo, B. W.; Do, L. M.; Shim, H. K. *Macromolecules* **2006**, 39, 4081.
6. (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K.S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, C. Y.; Hung, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K.C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chang, T. K. C.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, 6, 193. (c) Abdel-Hafez, S. H. *Russian J. Org. Chem.* **2005**, 41, 396. (E) Juang, S. H.; Lung, C.C.; Hsu, P.C.; Hsu, K.S.; Li, Y.C.; Hong, P.C.; Shiah, H. S.; Kuo, C.C.; Huang, C.W.; Wang, Y.C.; Huang, L.; Chen, T.S.; Chen, S.F.; Fu, K.C.; Hsu, C.L.; Lin, M.J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.;

Chan, T. C. K.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193. (f) Rhoden, C. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *79*, 1301.

7. (a) Gay, B. M.; Prigol, M.; Stein, A. L.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology* **2010**, *59*, 172. (b) Gai, B. M.; Bortolatto, C. F.; Brüning, C. A.; Zborowski, V. A.; Stein, A. L.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology* **2014**, *79*, 580. (c) Gai, B. M.; Bortolatto, C. F.; Heck, S. O.; Stein, A. L.; Duarte, M. M.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Psychopharmacology* **2014**, *231*, 2119. (d) Gai, B. M.; Sanna, M. D.; Stein, A. L.; Zeni, G.; Galeotti, N.; Nogueira, C. W. *Eur J Pharmacol.* **2014**, *4*, 44.

8. (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Exp Mol Pathol.* **2009**, *87*, 20. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol Biochem Behav.* **2009**, *93*, 419. (c) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res Bull.* **2009**, *30*, 281. (d) Wilhelm, E. A.; Jesse, C.R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol Toxicol.* **2010**, *26*, 569. (E) Wilhelm, E. A.; Souza, A. C.; Gai, B. M.; Chagas, P. M.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2012**, *15*, 666. (f) Wilhelm, E. A.; Gai, B. M.; Souza, A. C.; Bortolatto, C. F.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. *Mol Cell Biochem.* **2012**, *365*, 175.

9. Perin, E. J. Lenardão, R. G. Jacob R. B. Panatieri, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.

10. Valentine, A. P., Kabeshov, M. A.; Beletskaya, I.P.; Khrustalev, V. N.; Mikhail, M.Y. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1275. (b) Ananikov, V.P.; Orlov, V.O.; Zalesskiy, S.S.; Beletskaya, I.P.; Khrustalev, V.N.; Morokuma, K.; Musaev, D.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6637

11. Grisson, J. W.; Guanawardena, U.; Klingborg, D.; Huang, D. *Tetrahedron* **1996**, *53*, 6453. (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113

12. Godoi, B.; Shumacher, R. F. Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

13. Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Tregge, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1319.

14 Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.

15. Alves, D.; Reis, J. S.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2, 377.
16. Barancelli, D. A.; Alves, D.; Prediger, P.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 119.
17. Schumacher, R. F.; Alves, D.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 538.
18. Schumacher, R. F.; Rosário, A. L.; Souza, A. C.; Menezes P.H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1952
19. Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713.
20. Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Biblheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 798.
21. Roehrs, A. J.; Pistoia, P. R.; Back, F. B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12470.
22. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.
23. Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469.
24. Zhao, C.-Q.; Huang, X.; Meng, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1933.
25. Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Pereira, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1595.
26. Zhao, H.; Cai, M. *Synthesis* **2002**, 7, 1347.
27. Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 935.
28. Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1135.
29. Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5257.

30. Schneider, C. C.; Godoi, B.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Organometallics* **2007**, *26*, 4252.
31. Sashida, H. *Synthesis* **1998**, *5*, 745.
32. Sashida, H.; Ohyanagi, K.; Minoura, M.; Akiba, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 606.
33. Sasaki, S.; Adachi, K.; Yoshifuji, M. *Org Lett.* **2007**, *9*, 1729
34. (a) Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4271. (b) Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *41*, 1311.
- 35 Frizon, T. E.; Rafique, J.; Saba, S.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3470.
- 36 (a) Sancineto, L.; Palomba, M.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *20*, 122; (b) Stein, A. L.; da Rocha, J. T.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *4*, 705; (c) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.
- 37 Stein, A. L.; da Rocha, J.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *4*, 705.
- 38 (a) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (b) Vieira, M. L.; Zinn, F. K.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 586. (c) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichim. Acta* **2000**, *33*, 66. (d) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.
39. a) Petragnani, N. *Tellurium in Organic Synthesis. Best Synthetic Methods*; Academic Press: London, UK, **1994**. (b) Petragnani, N. *In Organotellurium Compounds in Organic Synthesis*; Mckillop, A. Ed. Pergamon Press: New York, **1994**; Vol. 11, Chapter 14. (c) P. H. Menezes, P. H.; Zeni, G. in *Vinyllic Selenides, in Patai's Chemistry of Functional Groups*; Ed.: Z. Rappoport, John Wiley & Sons: New York, **2012**, Vol. 3, Chapter 12.
40. Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731.

41. a) Du, B.-Z.; Quan, Z.-J.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wanga X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1270. (b) Chen, J.; Tang, Z.; Qiu, R.; He, Y.; Wang, X.; Li, N.; Yi, H.; Au, C.-T.; Yin, S.-F.; Xu, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2162. (c) Back, T. J.; Bethell, R. J.; Parvez, M.; Wehrli, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7908.
42. a) Czajkowska-Szczykowska, D.; Morzycki, J. W.; Wojtkielewicz, A. *Steroids* **2015**, 97, 13. (b) Petersen, R.; Cohrt, A. E.; Petersen, M. A.; Wu, P.; Clausen, M. H.; Nielsen, T. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2646. (c) Gurram, V.; Garlapati, R.; Thulluri, C.; Madala, N.; Kasani, K. S.; Machiraju, P. K.; Doddapalla, R.; Addepally, U.; Gundla, R.; Patro, B.; Pottabathini, N. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 2227. (d) Hanif, M.; Chen, L.; Zhu, L.; Zhao, D.; Xiong, T.; Hou, H. *J. Appl. Polym. Sci.* **2015**, 26, 42147.
43. Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Zeni, G. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15522.
44. Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
45. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1980.