

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

Roberto do Carmo Pinheiro

**CICLIZAÇÃO CASCATA DE *o*-DIINIL BENZIL  
CALCOGENETOS PROMOVIDA POR  
DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E  
FeCl<sub>3</sub>**

Santa Maria, RS

2019



**Roberto do Carmo Pinheiro**

**CICLIZAÇÃO CASCATA DE *o*-DIINIL BENZIL CALCOGENETOS PROMOVIDA  
POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E FeCl<sub>3</sub>**

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

Orientador: Prof. Dr. Gilson Rogerio Zeni

Santa Maria, RS  
2018

Pinheiro, Roberto  
CICLIZAÇÃO CASCATA DE o-DIINIL BENZIL CALCOGENETOS  
PROMOVIDA POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E FeCl<sub>3</sub> /  
Roberto Pinheiro.- 2019.  
152 p.; 30 cm

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

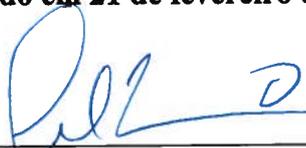
1. Reações de ciclização 2. Catálise de ferro 3.  
Ciclização cascata I. Zeni, Gilson II. Nogueira, Cristina  
III. Título.

Roberto do Carmo Pinheiro

**CICLIZAÇÃO CASCATA DE *o*-DIINIL BENZIL CALCOGENETOS  
PROMOVIDA POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E FeCl<sub>3</sub>**

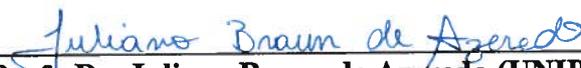
Dissertação, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Química**.

**Aprovado em 21 de fevereiro de 2019**



---

**Prof. Dr. Gilson Rogerio Zeni (UFSM)**  
(presidente/orientador)



---

**Prof. Dr. Juliano Braun de Azeredo (UNIPAMPA)**



---

**Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs (IFSul)**

Santa Maria, RS  
2019

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



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



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



## AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas Renan, Filipe, Ana, Guilherme, Leonel, Adriano, Matheus e Pedro e aos meus ex-colegas João, Maneco, Zé e Luigi: obrigado pelo apoio e pela amizade durante todos os momentos. Obrigado à Thaís por além de dividir o local de trabalho ser a melhor *flatmate* que eu poderia ter. Ao Tales, pela indicação, confiança e por acreditar na minha capacidade. À Kamila por toda a ajuda e dedicação com os colegas. À Rafaela, por me ensinar bem mais do que um PG ensinaria, pela amizade e carinho, um exemplo de pessoa. À Tami, por ser uma das pessoas mais agradáveis que já conheci. Vou ser sempre grato por ter conhecido pessoas como vocês.

Aos amigos que a Química juntou: Eveline, Ângela, Greyce, Dani, Bárbara, Marina, Gilvana, Renne, Jeanine e Nathalia. Meu agradecimento por vocês tornarem tudo mais fácil, por me completarem durante o curso e por fazerem parte da minha vida. Espero estar sempre junto de vocês! Ao Frederico e a Josi, amigos que dividi todos os momentos desde que iniciei a graduação. Não consigo imaginar minha trajetória desde 2012 sem a presença de vocês. Obrigado por tornarem a química e a minha vida mais fáceis e, Josi, agradeço-te por ter você como parte da minha família!

Aos colegas do Lab Cris, pela amizade, companheirismo e carinho.

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

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

Aos amigos que tenho a sorte de ter ao longo da minha trajetória: Vitor, Eleonora, Xênia, Laura e toda família Bagnara, Tati, Mari, Vini, Marcos, Morgana, Ana Pê, Debora, Milleni e Daiane. Obrigado por me aceitarem. Sou grato pela amizade e pelos bons momentos que vivi com vocês. Ao Thiago, por ser o meu quarto irmão. Agradeço pela amizade que, atualmente, transcende a distância.

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



*“Não critique aquilo que não entendes, pois os tempos estão mudando.”*

(Bob Dylan)



## RESUMO

### CICLIZAÇÃO CASCATA DE *o*-DIINIL BENZYL CALCOGENETOS PROMOVIDA POR DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E FeCl<sub>3</sub>

AUTOR: Roberto do Carmo Pinheiro

ORIENTADOR: Gilson Rogério Zeni

O tratamento de calcogenetos de *orto*-diinil benzil com uma mistura de cloreto de ferro(III) e disselenetos de diorganoíla levou a formação de derivados de isocalcogenocromenos fundidos com isocalcogenofenos funcionalizados. Os parâmetros reacionais foram estudados e os resultados indicaram que a reação de calcogenetos *orto*-diinil benzílicos (0,25 mmol) com cloreto de ferro(III) (2,0 equiv) e disseleneto de diorganoíla (2 equiv), sob refluxo de dicloroetano, foi a melhor condição reacional, fornecendo os produtos em 40-83% de rendimento. Os resultados vão ao encontro da ideia de que uma mistura de sais de ferro e disselenetos de diorganoíla tem uma ação dupla, promovendo a ciclização e introduzindo uma nova funcionalização na posição 3 dos isocalcogenocromenos. A metodologia foi altamente regioseletiva, gerando o produto através da ciclização 6-*endo*-dig seguida por uma segunda ciclização 5-*endo*-dig.

**Palavras-chave:** reações em cascata; ferro; disselenetos; isocromenos, selenetos; heterociclos.



## ABSTRACT

# CASCADE CYCLIZATION OF *ortho*-DIYNYL BENZYL CHALCOGENIDES PROMOTED BY IRON(III) CHLORIDE/DIALKYL DISELENIDES

AUTHOR: Roberto do Carmo Pinheiro

ACADEMIC ADVISOR: Gilson Rogério Zeni

The treatment of *ortho*-diynyl benzyl chalcogenides with a mixture of iron(III) chloride and diorganyl diselenides led to functionalized chalcogen isochromene-fused chalcogenophene derivatives. The reaction parameters were studied and the results indicated that the reaction of *ortho*-diynyl benzyl chalcogenides (0.25 mmol) with iron(III) chloride (2.0 equiv) and diorganyl diselenide (2 equiv) under reflux of dichloroethane was the best condition to give the products in 40-83% yields. The results support the idea that a mixture of iron salts and diorganyl diselenides has a dual action, promoting the cyclization and introducing a new functionalization at the 3-position of isochalcogenochromenes. The methodology was highly regioselective, giving the product via 6-*endo*-dig mode followed by a second cyclization via 5-*endo*-dig mode.

**Keywords:** cascade reactions; iron; diselenides; isochromenes, selenides; heterocycles



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Influência das condições de reação na síntese do produto <b>2a</b> .....	54
Tabela 2. Síntese de calcogenofeno[3,2- <i>c</i> ]isocalcogenocromenos <b>2</b> a partir de reações de ciclização de calcogenetos de <i>o</i> -dienilbenzilo <b>1</b> mediadas por BuSeSeBu e catalisadas por FeCl <sub>3</sub> .....	55



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de compostos contendo núcleos heterocíclicos e que apresentam atividade farmacológica .....	27
Figura 2 - Estruturas cíclicas com átomos de calcogênio.....	28
Figura 3 - Compostos com atividades farmacológicas formados por selênio ou telúrio.....	28
Figura 4 - Estrutura geral de isocalcogenocromenos e calcogenofenos.....	29
Figura 5 - Ortep da estrutura do composto <b>2g</b> .....	64
Figura 6 - Ortep da estrutura do composto <b>2u</b> .....	65
Figura 7 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2q</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz expandido na região dos alquílicos. ....	66
Figura 8 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>2q</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz expandido na região dos aromáticos. ....	67
Figura 9 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2q</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	68
Figura 10 - Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>2q</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz. ....	68
Figura 11 - Experimento DEPT 135 do composto <b>2q</b> .....	69
Figura 12 - Experimento HMQC do composto <b>2q</b> .....	70
Figura 13 - Expansão do HMQC do composto <b>2q</b> na região dos aromáticos. ....	71
Figura 14 - Experimento COSY do composto <b>2q</b> . ....	72
Figura 15 - Expansão do HMBC do composto <b>2q</b> . ....	73
Figura 16 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>1a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	100
Figura 17 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>1a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	100
Figura 18 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>1b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	101
Figura 19 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>1b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	101
Figura 20 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>1c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	102
Figura 21 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>1c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz. ....	102
Figura 22 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>1d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	103
Figura 23 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>1d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	103
Figura 24 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>1e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	104
Figura 25 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>1e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz. ....	104
Figura 26 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>1f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	105
Figura 27 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>1f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	105
Figura 28 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>1g</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	106
Figura 29 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>1g</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz.....	106

Figura 30 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	107
Figura 31 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	107
Figura 32 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	108
Figura 33 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	108
Figura 34 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	109
Figura 35 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	109
Figura 36 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	110
Figura 37 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	110
Figura 38 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	111
Figura 39 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	111
Figura 40 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	112
Figura 41 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	112
Figura 42 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	113
Figura 43 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	113
Figura 44 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	114
Figura 45 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	114
Figura 46 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	115
Figura 47 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	115
Figura 48 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	116
Figura 49- Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	116
Figura 50 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	117
Figura 51 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	117
Figura 52 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	118
Figura 53 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	118
Figura 54 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	119
Figura 55 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	119
Figura 56 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	120
Figura 57 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	120
Figura 58 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	121
Figura 59 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	121
Figura 60 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1w</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	122
Figura 61 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1w</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	
Figura 62 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>1x</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	123
Figura 63 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>1x</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	123

Figura 64 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	124
Figura 65 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	124
Figura 66 - Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 77 MHz. ....	125
Figura 67 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	126
Figura 68 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	126
Figura 69 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	127
Figura 70 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	127
Figura 71 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	128
Figura 72 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	128
Figura 73 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	129
Figura 74 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	129
Figura 75 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	130
Figura 76 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	130
Figura 77 - Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 77 MHz. ....	131
Figura 78 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	132
Figura 79 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	132
Figura 80 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	133
Figura 81 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	133
Figura 82 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	134
Figura 83 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	134
Figura 84 - Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 77 MHz. ....	135
Figura 85 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	136
Figura 86 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	136
Figura 87 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	137
Figura 88 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	137
Figura 89 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	138
Figura 90 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	138
Figura 91 - Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 77 MHz. ....	139
Figura 92 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	140
Figura 93 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	140
Figura 94 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	
Figura 95 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	141
Figura 96 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	142

Figura 97 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	142
Figura 98 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	143
Figura 99 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	143
Figura 100 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	144
Figura 101 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	144
Figura 102 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	145
Figura 103 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz. ....	145
Figura 104 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	146
Figura 105 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	146
Figura 106 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2x</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	147
Figura 107 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2x</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	147
Figura 108 - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2y</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	148
Figura 109 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2y</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	148

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**Ac** – Acetila

**Acac** – Acetilacetato

**Ar** – Arila

**Bu** – Butila

**DCE** – Dicloroetano

**DCM** – Diclorometano

**DMF** – *N,N*-dimetilformamida

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**Et** – Etila

**Me** – Metila

**Ph** – Fenila

**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** – Trietilamina

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

**THF** – Tetrahydrofurano

**TMS** – Tetrametilsilano

**Ts** – Tosila



## SUMÁRIO

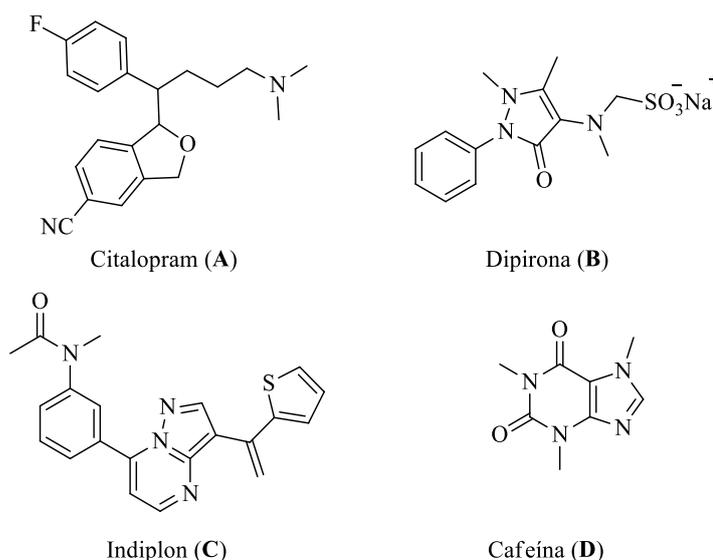
<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	27
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	31
2.1 SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS .....	31
2.2 SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE SUBSTRATOS ALQUINÍLICOS PROMOVIDAS POR COMPOSTOS DE Fe(III)..	40
<b>3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	47
3.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA 1 .....	48
3.2 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO NA SÍNTESE DOS CALCOGENOFENO[3,2- <i>c</i> ]ISOCALCOGENOCROMENOS 2 .....	51
3.3 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE <i>o</i> -DIINIL-BENZILCALCOGENETOS 1 E DISSELENETOS DE DIBUTILA, MEDIADAS POR FeCl <sub>3</sub> .....	55
3.4 ESTUDOS MECANÍSTICOS E PROPOSTA DE MECANISMO PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DE CALCOGENOFENO[3,2- <i>c</i> ]ISOCALCOGENOCROMENO 2 .....	61
3.5 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS .....	64
3.6 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL ATRAVÉS DE RESSOÂNCIA MAGNÉTICA DO 3-(BUTILSELENIL)-2-(4-METÓXIFENIL)-5 <i>H</i> -SELENOFENO[3,2- <i>C</i> ]ISOCROMENO (2q).....	65
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b> .....	75
<b>5 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	77
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS .....	77
<b>5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):</b> .....	77
<b>5.1.2 Espectrometria de Massas:</b> .....	77
<b>5.1.3 Rota-evaporadores e Sistemas de Remoção de Solventes:</b> .....	77
<b>5.1.4 Solventes e Reagentes</b> .....	78
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	78
<b>5.2.1 Procedimento geral para (2-bromobenzil)(butil)selênio (III-a):</b> .....	78
<b>5.2.2 Procedimento geral para 1-bromo-2-(metóximetil)benzeno (III-b):</b> .....	78

<b>5.2.3 Procedimento geral para (2-bromobenzil)(etil)sulfeto (III-c):</b> .....	79
<b>5.2.4 Procedimento geral para a preparação de 4-(2-(benzilcalcogeneto)fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol via Sonogashira (IV):</b> .....	79
<b>5.2.5 Procedimento geral para preparação de alcinos terminais (V):</b> .....	80
<b>5.2.6 Procedimento geral para <i>o</i>-diinil-benzilcalcogenetos (1):</b> .....	80
<b>5.2.7 Procedimento geral para calcogenofeno[3,2-<i>c</i>]isocalcogenocromenos 2a-2y:..</b>	80
<b>Espectros selecionados</b> .....	99
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	149

## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A maioria dos compostos de ocorrência natural possui uma unidade heterocíclica em sua estrutura.<sup>1</sup> Estes compostos têm despertado interesse na área de síntese orgânica por, entre outras coisas, serem importantes blocos construtores para uma diversidade de moléculas<sup>2</sup> que possuem propriedades biológicas<sup>3</sup>, farmacológicas<sup>4</sup> e/ou eletrônicas<sup>5</sup>. Alguns exemplos são as estruturas da Figura 1: o citalopram (**A**)<sup>6</sup>, usado como antidepressivo, a dipirona (**B**)<sup>7</sup>, que apresenta atividade analgésica e anti-inflamatória, o indiplon (**C**)<sup>8</sup>, usado no combate à insônia, além da cafeína (**D**)<sup>9</sup>, estimulante encontrado na natureza.

Figura 1 - Exemplos de compostos contendo núcleos heterocíclicos e que apresentam atividade farmacológica



<sup>1</sup> Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141.

<sup>2</sup> (a) Pettigrew, J. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1427. (b) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. Oxford, **2000**.

<sup>3</sup> (a) Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001. (b) da Silva Filho, A. A.; Albuquerque, S.; Silva, M. L.; Eberlin, M. N.; Tomazela, D. M.; Bastos, J. K. *J. Nat. Prod.* **2004**, *47*, 62.

<sup>4</sup> (a) Pour, M.; Spulák, M.; Balsánek, V.; Kunes, J.; Kubanová, P.; Buchta, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2843. (b) Lu, X.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1851.

<sup>5</sup> Singh, B. N.; Williams, V. E. M. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, *39*, 657.

<sup>6</sup> Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Salanti, G.; Geddes, J. R.; Higgins, J. P.; Churchill, R.; Watanabe, N.; Nakagawa, A.; Omori, I. M.; McGuire, H.; Tansella, M.; Barbui, C. *Lancet* **2009**, *373*, 746.

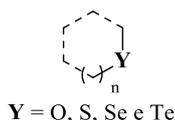
<sup>7</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.

<sup>8</sup> Petroski, R. E.; Pomeroy, J. E.; Das, R.; Bowman, H.; Yang, W.; Chen, A. P.; Foster, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 369.

<sup>9</sup> Nehlig, A.; Daval, J. L.; Debry, G. *Brain Res. Rev.* **1992**, *17*, 139.

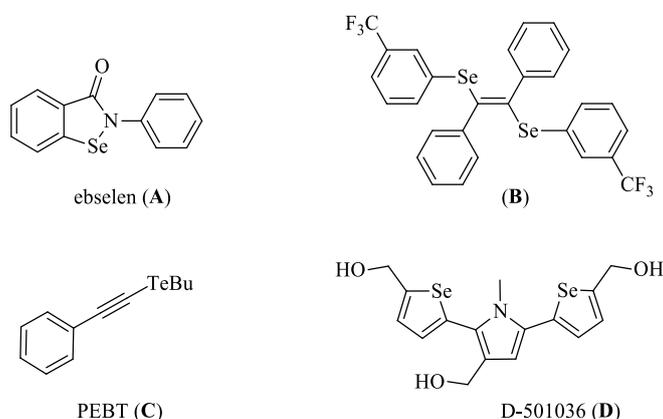
Os heteroátomos mais recorrentes em heterociclos encontrados na natureza são oxigênio, nitrogênio e enxofre. No entanto, átomos de selênio e telúrio também podem formar ligações covalentes com átomos de carbono, possibilitando a síntese de novos arranjos moleculares conhecidos como organocalcogênicos (Figura 2).<sup>10</sup>

Figura 2 - Estruturas cíclicas com átomos de calcogênio



Estes compostos também apresentam atividades farmacológicas e biológicas expressivas.<sup>11</sup> Um exemplo é o ebselen<sup>12</sup> (Figura 3, estrutura **A**), cujas atividades anti-inflamatórias e antioxidantes têm sido objeto de estudo ao longo dos anos. Além deste, outros organocalcogênicos apresentam atividades eminentes, tais como o **(B)**, que possui ação antinociceptiva<sup>13</sup>, o PEBT **(C)**<sup>14</sup>, com atividade ansiolítica e o D-501036 **(D)**<sup>15</sup>, que apresenta atividade antitumoral (Figura 3).

Figura 3 – Compostos com atividades farmacológicas formados por selênio ou telúrio



<sup>10</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry Oxford*, **2000**.

<sup>11</sup> Nomoto, A.; Ogawa, A. in: *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds* (Ed.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Chichester, UK, **2012**, vol. 3, p. 623.

<sup>12</sup> (a) Jiang, J.-H.; Zhou, H.; Li, H.-J.; Wang, Y.-C.; Tian, M.; Huang, Y.-L.; Deng, P. *J. of Theoretical and Computational Chemistry* **2015**, *14*, 1550053. (b) Schewe, T. *Gem. Pharmac.* **1995**, *26*, 1153.

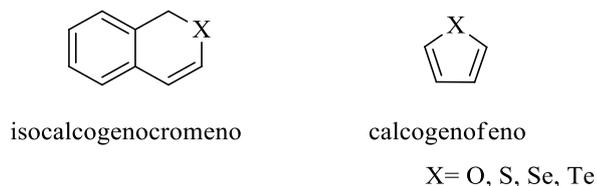
<sup>13</sup> Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.

<sup>14</sup> Quines, C. B.; Da Rocha, J. T.; Sampaio, T. B.; A. P.; Neto, J. S. S.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2015**, *277*, 221.

<sup>15</sup> 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.-H.; 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**, *1*, 193.

Nesse contexto, enquanto furanos, tiofenos, selenofenos, telurofenos e isocromenos (Figura 4) já tenham sido amplamente estudados e tenham efeitos biológicos descritos, os núcleos isocalcogenocromenos fundidos à calcogenofenos ainda não foram investigados.<sup>16</sup>

Figura 4 - Estrutura geral de isocalcogenocromenos e calcogenofenos.



A catálise com metais de transição é um dos mais comuns e eficientes métodos para síntese de heterociclos.<sup>17</sup> Isto posto, o uso de sais de ferro tem se mostrado compatível com diferentes metodologias sintéticas<sup>18</sup> e vem promovendo inúmeras mudanças estruturais, incluindo a formação de novas ligações covalentes, seja carbono-heteroátomo ou carbono-carbono<sup>19</sup>.

Nosso grupo de pesquisa vem investindo no desenvolvimento de diferentes protocolos sintéticos para a obtenção de núcleos heterocíclicos promovidos via sais de ferro por considerar essa metodologia vantajosa devido à baixa toxicidade e ao baixo custo, além da performance satisfatória da combinação destes sais com dicalcogenetos de diorganoíla.<sup>20</sup> Além disso, reações sequenciais do tipo cascata são uma ferramenta alternativa para formação de heterociclos fundidos em uma única etapa reacional, possibilitando a obtenção do produto alvo sem o isolamento de intermediários. Este protocolo revela-se vantajoso haja vista a economia de

<sup>16</sup> (a) Tao, X.-Z.; Dai, J.-J.; Zhou, J.; Xu, J.; Xu, H.-J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6932. (b) Das, T.; Fröhlich, R.; Pramanik, A. *Synlett* **2006**, *2*, 207.

<sup>17</sup> (a) Dooley, J. D.; Lam, H. W. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4050. (b) Mancuso, R.; Maner, A.; Ziccarelli, I.; Pomelli, C.; Chiappe, C.; Ca', N. D.; Veltri, L.; Gabriele, B. *Molecules* **2016**, *21*, 897. (c) Muller, T. J.; Aubert, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2423.

<sup>18</sup> (a) Majumdar, K C.; De, N.; Ghosh, T.; Roy, B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4827. (b) Grupe, S.; Wangelin, A. J. von. *Chem Cat Chem* **2013**, *5*, 706. (c) Welther, A.; Wangelin, A. J. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 326.

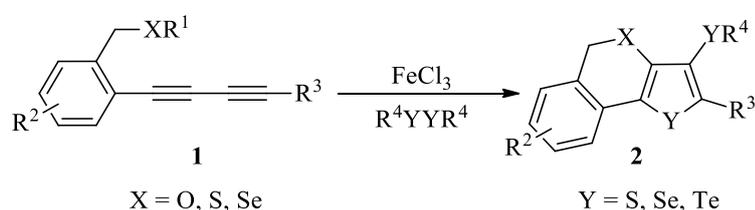
<sup>19</sup> (a) Bonnamour, J.; Piedrafita, M.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1577. (b) Correa, A.; Mancheñoa, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108. (c) Sarhanw, A. A. O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730.

<sup>20</sup> (a) Prochnow, T.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1119. (b) Yang, Z.-J.; Hu, B.-L.; Deng, C.-L.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1962. (c) Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2739. (d) Yu, L.; Ren, L.; Yi, R.; Wu, Y.; Chen, T.; Guo, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2228.

reagentes e de tempo reacional e também a diminuição da formação de subprodutos e de resíduos<sup>21</sup>.

Diante de poucos relatos na literatura para a síntese de isocalcogenocromenos fundidos a outros núcleos heterocíclicos, objetivou-se nesse trabalho o desenvolvimento de um novo protocolo tipo cascata para a síntese calcogenofeno[3,2-*c*]isocalcogenocromenos **2** a partir da dupla ciclização intramolecular de derivados de *o*-diinil-benzilcalcogenetos **1** promovida por dicalcogenetos de diorganoíla combinados com sais de ferro (Esquema 1).

Esquema 1.



<sup>21</sup> (a) Sun, J.; Zheng, G.; Fu, Y.; Wang, L.; Li, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5597. (b) Wilkins, L. C.; Günther, B. A. R.; Walther, M.; Lawson, J. R.; Wirth, T.; Melen, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11292. (c) Neto, J. S. S.; I, B. A.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3572.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Inúmeras metodologias para a síntese de compostos heterocíclicos já foram estudadas e continuam sendo aprimoradas. Considerando que o objetivo deste trabalho é a síntese de isocalcogenocromenos fundidos a um anel de calcogenofeno, abordaremos neste capítulo e discutiremos metodologias que envolvem a síntese destes compostos, incluindo isocalcogenocromenos, calcogenofenos e compostos cíclicos com anéis fundidos. Em seguida, a discussão terá foco em metodologias envolvendo reações de ciclização para síntese de heterociclos promovidas por FeCl<sub>3</sub>.

### 2.1 SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Heterociclos, especialmente os que possuem algum átomo de calcogênio em sua constituição, merecem atenção, pois são unidades presentes em uma vasta quantidade de compostos biologicamente ativos.<sup>22</sup> A exemplo dos isocromenos, uma das estratégias mais estudadas para a síntese se trata da ciclização de derivados de *o*-alquinil acetofenonas e *o*-alquinil benzaldeídos por meio da catálise com metais de transição frente a nucleófilos selecionados.

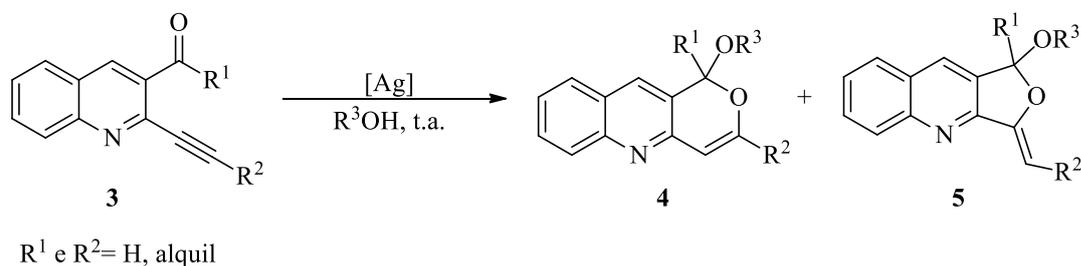
Em 2007, Belmont e colaboradores<sup>23</sup> empregaram a catálise de prata na ciclização de alquinil-2-carbonil-quinolinas **3** seguida de funcionalização na presença de álcoois - os quais atuaram como solvente e como nucleófilo na reação (Esquema 2). Essa metodologia não apresentou regioselectividade frente a alguns substratos, casos em que os produtos de ciclização *5-exo-dig* **5** foram obtidos. Porém, na maioria dos casos, os produtos **4** foram formados em rendimentos satisfatórios.

---

<sup>22</sup> Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

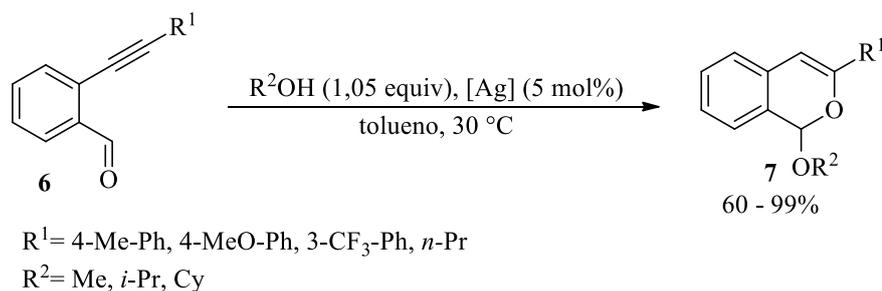
<sup>23</sup> Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632.

Esquema 2.



Em 2014, Abbiati<sup>24</sup> e colaboradores desenvolveram um protocolo regioseletivo para a síntese de isocromenos via catálise de um complexo de prata(I) (5 mol%). A ciclização *6-endo-dig* de derivados de *o*-alquinilbenzaldeídos **6**, seguida da funcionalização com 1,05 equivalentes de álcool, levou à formação de doze isocromenos **7** com rendimentos satisfatórios, sob condições reacionais brandas (Esquema 3).

Esquema 3.

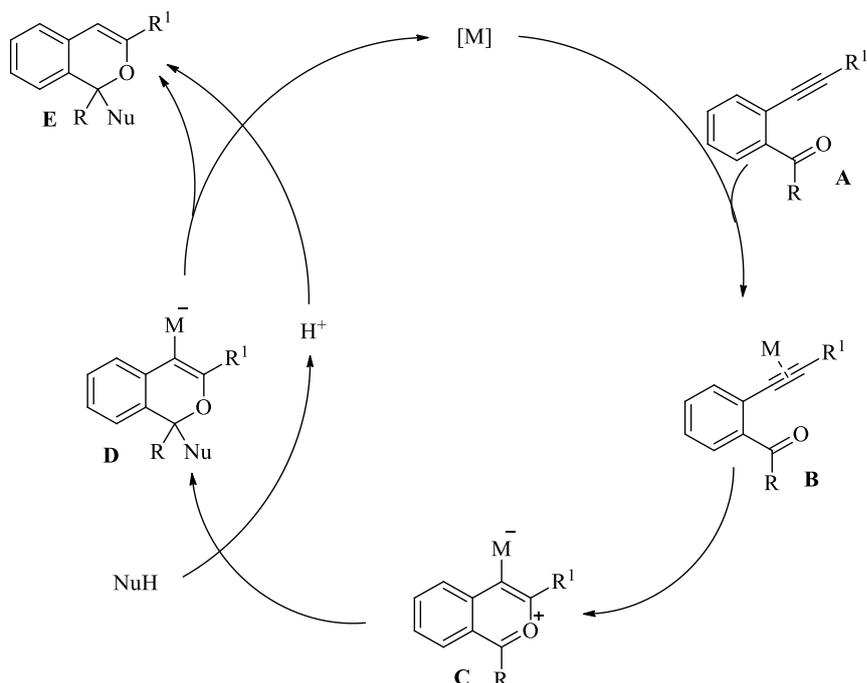


Tanto Belmont quanto Abbiati empregaram álcoois como nucleófilos em suas metodologias (Esquema 4). Em ambos os casos, a reação ocorreu na ausência de base, via  $\pi$ -ativação do alcino **A** por meio da coordenação do metal de transição com a ligação tripla do intermediário **B**. Na sequência, a ciclização *6-endo-dig* da porção da carbonila conduziu ao intermediário **C**. Esta espécie, por sua vez, sofreu adição nucleofílica para formar **D**, o qual levou ao produto **E** e regenerou o catalisador ao meio reacional.<sup>25</sup>

<sup>24</sup> Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3494.

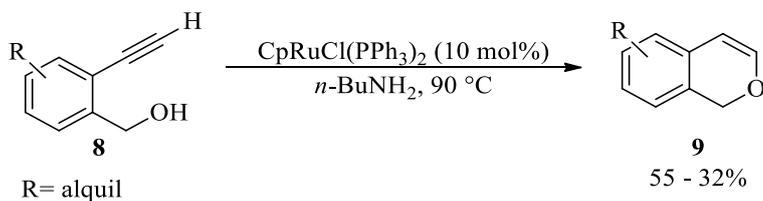
<sup>25</sup> Tomas-Mendivil, E.; Heinrich, C. F.; Ortuno, J.-C.; Starck, J.; Michelet, V. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 380.

Esquema 4.



A síntese de isocromenos a partir de álcoois benzílicos *orto* substituídos com alquinos terminais foi realizada por Saá e colaboradores em 2009.<sup>26</sup> A ciclização catalisada por um complexo de rutênio possibilitou a obtenção dos produtos de forma regioseletiva, em rendimentos entre 55 e 86%. Nesse caso, o uso de base mostrou-se indispensável para a eficácia da metodologia (Esquema 5).

Esquema 5.

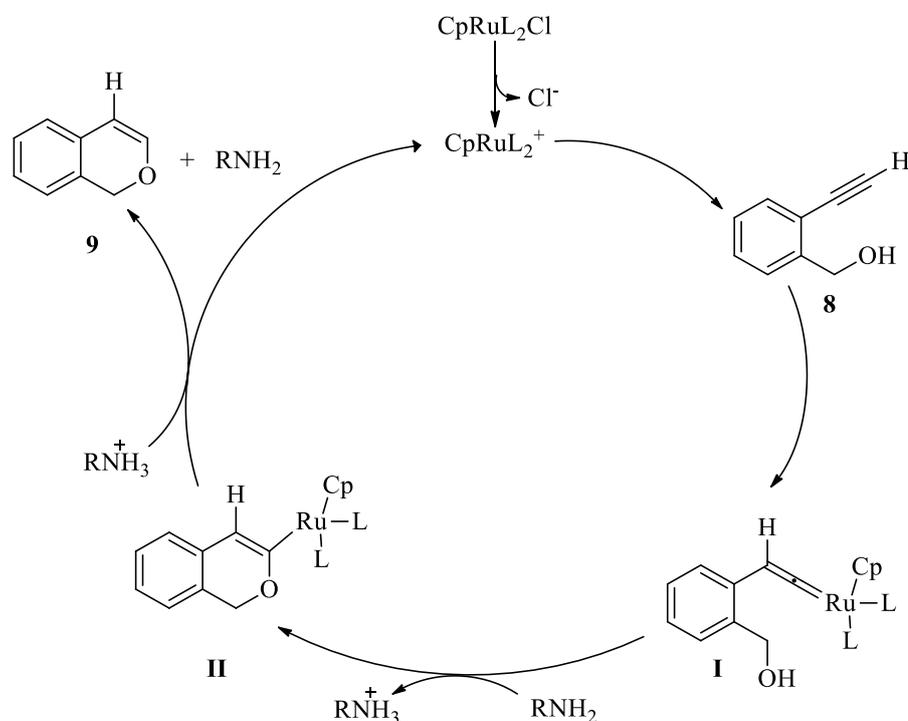


Conforme mostrado no Esquema 6, a reação inicia-se pela dissociação do complexo de rutênio e segue com a adição ao alcino **8**, formando o vinilideno **I**. O ataque do álcool benzílico ao vinilideno **I** seguido da remoção do próton pela amina fornece o intermediário **II**,

<sup>26</sup> Varela-Fernández, A.; González-Rodríguez, C.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350.

após protólise pelo sal de amônio - formado no meio reacional – forma-se o isocromeno **9** e regenera-se o catalisador.

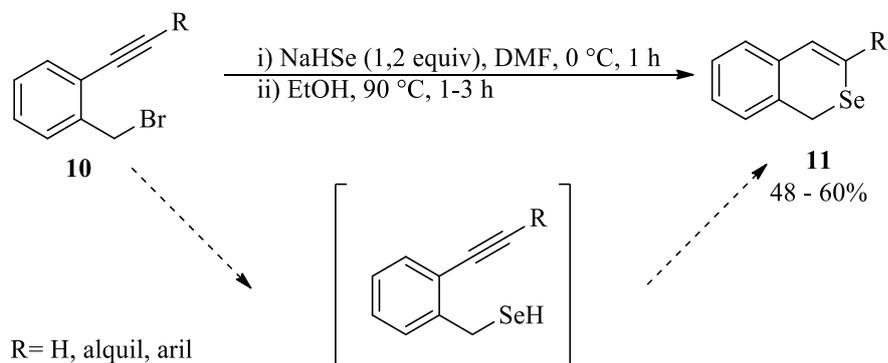
Esquema 6



Diferentemente da síntese de isocromenos, que é amplamente estudada, a síntese de heterociclos de seis membros contendo selênio como heteroátomo ainda é limitada. Um trabalho relatando a síntese desta classe de compostos foi publicado em 2002 por Akiba<sup>27</sup> e colaboradores. O protocolo desenvolveu a síntese de isosselenocromenos via ciclização intramolecular de *o*-etinilbenzil selenóis - obtidos pela reação dos brometos de 2-bromobenzil com seleneto de hidrogênio e sódio ( $\text{NaHSe}$ ), este previamente preparado a partir de selênio elementar e  $\text{NaBH}_4$  em DMF - seguida da adição de etanol. Os isosselenocromenos foram obtidos diretamente através de aquecimento. Embora a formação do produto majoritário tenha se dado por ciclização 6-*endo*-dig em rendimentos que variaram de 48 a 60%, a reação não demonstrou seletividade e, paralelamente, houve formação do produto de 5 membros em proporções que variaram de acordo com o substrato (Esquema 7).

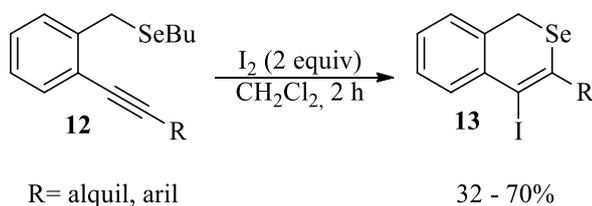
<sup>27</sup> Sashida, H.; Ohyanagi, K.; Minoura, M.; Akiba, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 606.

Esquema 7.



Mais tarde, em 2011, nosso grupo<sup>28</sup> realizou a síntese de isosselenocromenos por meio de iodociclização de derivados de *o*-alquinil-benzilsselenetos em DCM, obtendo o anel de seis membros como único produto em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 8).

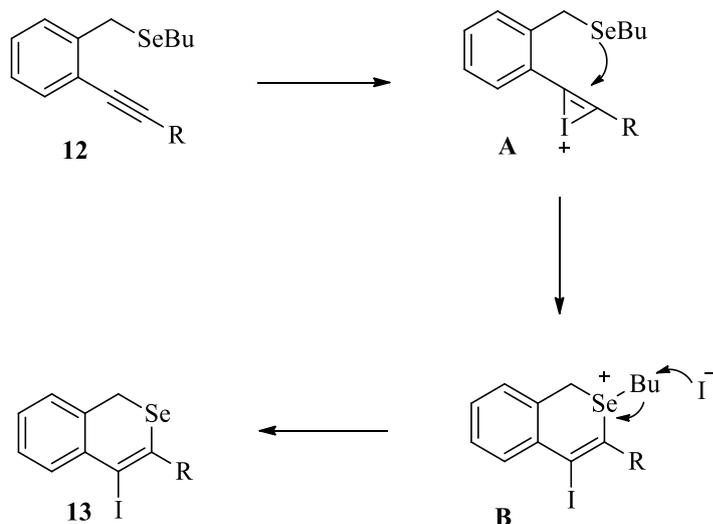
Esquema 8.



Inicialmente, acreditava-se que esta ciclização também forneceria uma mistura de dois isômeros, sendo estes o isosselenocromeno **13** e o produto oriundo da ciclização *5-exo-dig*. No entanto, diferentemente do que era pensado, a reação apresentou alta seletividade e somente o produto de ciclização *6-endo-dig* foi obtido. A reação ocorre com a coordenação do iodo com a ligação tripla - formando o iodônio **A** - seguida do ataque nucleofílico do selênio à tripla ligação ativada, gerando o intermediário **B**. Por fim, o grupo alquil do intermediário **B** é facilmente removido via  $S_N2$  pelo ânion iodeto e o produto 4-iodoisosselenocromeno **13** (Esquema 9) é obtido.

<sup>28</sup> Schneider, C. C.; Bortolatto, C.; Back, D. F.; Menezes P. H.; Zeni, G. *Synthesis* **2011**, 3, 413.

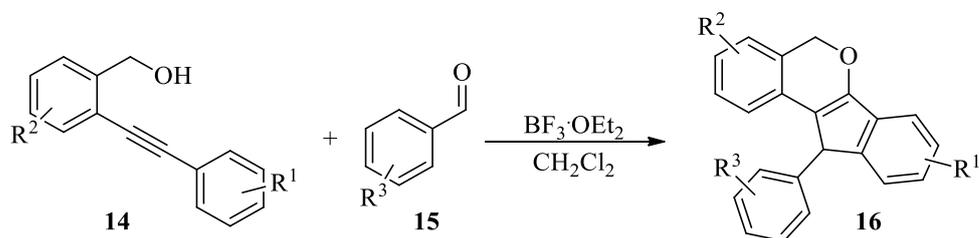
Esquema 9.



Mesmo diante de vários protocolos para síntese de isocalcogenocromenos, metodologias envolvendo a formação de isocromenos fundidos a outras unidades heterocíclicas ainda são escassas.

É possível, por outro lado, encontrar relatos da síntese de isocromenos fundidos a carbociclos, como o que foi desenvolvido, em 2016, por Borah e colaboradores. Os autores desenvolveram a síntese dos isocromenos fundidos a núcleos de indeno **16** através da ciclização sequencial mediada por ácido de Lewis e usando derivados de 2-alquinil-benzil álcoois **14** e benzaldeídos **15** como substratos<sup>29</sup> (Esquema 10).

Esquema 10.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{NO}_2, \text{Me}$

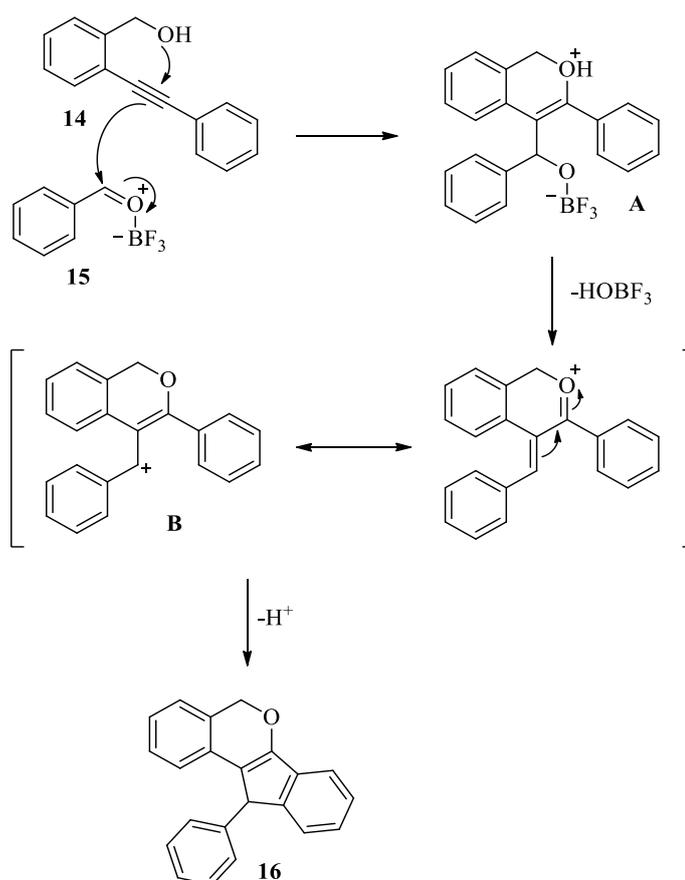
$\text{R}^2 = \text{H}, \text{NO}_2$

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CN}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CF}_3, \text{NO}_2, \text{Me}, \text{NMe}_2, \text{OMe}$

<sup>29</sup> Saikia, A. K.; Ghosh, P.; Deka, M. J.; Borah, M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 106656.

Segundo o mecanismo proposto pelos autores, o ácido de Lewis ativa o aldeído para o ataque nucleofílico da tripla ligação do substrato **14** e isto, por sua vez, favorece o ataque do álcool benzílico à tripla ativada, o que leva a formação do intermediário **A**. A posterior eliminação de  $\text{HOBF}_3$  resulta na formação do carbocátion **B** o qual, através de uma reação de Friedel-Crafts, fornece o produto **16** (Esquema 11).

Esquema 11.

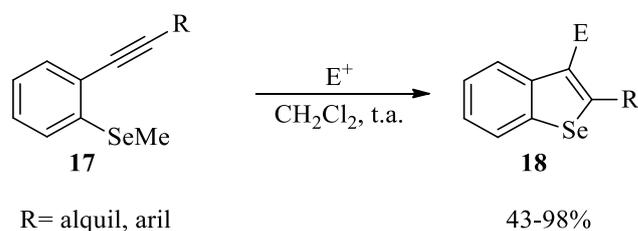


Protocolos sintéticos para obtenção de heterociclos contendo uma unidade de selenofeno compondo sua estrutura são encontrados com mais facilidade na literatura, sendo a ciclização eletrofílica uma das vias mais estudadas.

Em 2006, Larock<sup>30</sup> e colaboradores desenvolveram a síntese de derivados de benzo[*b*]selenofeno **18** através da ciclização eletrofílica de derivados de 2-alquinil-(metilseleno)arenos **17** com  $\text{Br}_2$ , NBS,  $\text{I}_2$ ,  $\text{ICl}$ ,  $\text{PhSeCl}$ ,  $\text{PhSeBr}$ , e  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  como fontes eletrofílicas (Esquema 12).

<sup>30</sup> Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.

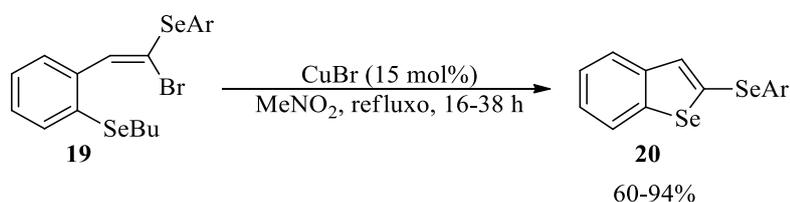
Esquema 12.



Embora, neste caso, não se trate de um substrato benzílico, o mecanismo proposto pelo autor se assemelha ao da iodociclicização apresentada no Esquema 9, porém com fontes eletrofílicas variadas como Br<sub>2</sub>, NBS, ICl, I<sub>2</sub> e PhSeCl.

Mais recentemente, em 2019, Perin e colaboradores desenvolveram a síntese de benzo[*b*]selenofenos - entre outros calcogenofenos - via ciclicização intramolecular de selenetos vinílicos catalisada por sais Cu(I) (Esquema 13).<sup>31</sup>

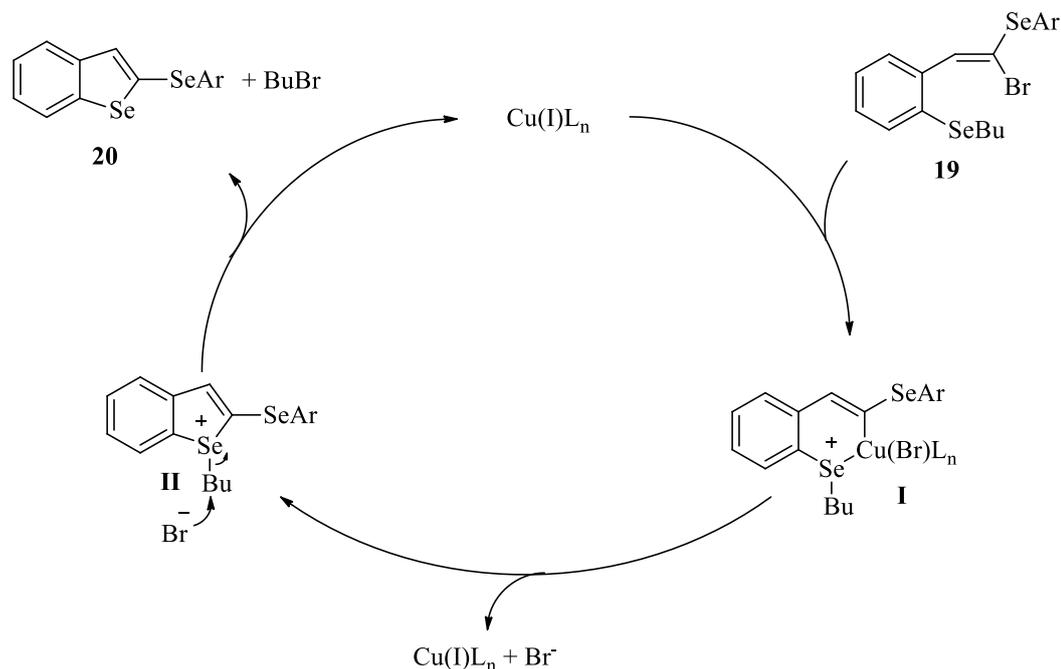
Esquema 13.



Conforme mostrado no Esquema 14, a partir da adição oxidativa do Cu(I) ao isômero *Z* do substrato **19** o selenênio **I** é formado. Após, o acoplamento do tipo Ullmann forma o intermediário **II** e libera o catalisador ao ciclo catalítico. Por fim, o brometo ataca a butila via S<sub>N</sub>2, liberando o produto **20**.

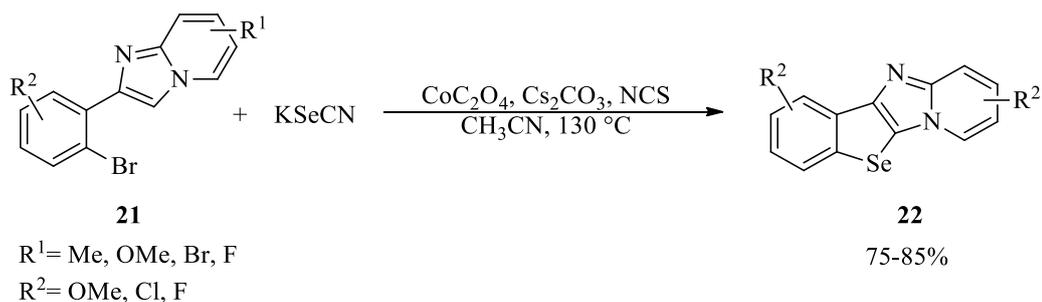
<sup>31</sup> Stach, G.; Peglow, T. J.; Roehrs, J. A.; Penteadó, F.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Synthesis*, **2019**, *51*, 578.

Esquema 14.



Além disso, a síntese de arilcalcogenofenos fundidos a outros heterociclos também tem sido reportada com destaque na literatura. Em 2018, por exemplo, Xu e colaboradores desenvolveram a síntese de benzo[*b*]selenofenos fundidos a imidazo[1,2-*a*]piridinas **22** via catálise de cobalto e usando selenocianato como fonte de selênio (Esquema 15).<sup>32</sup>

Esquema 15

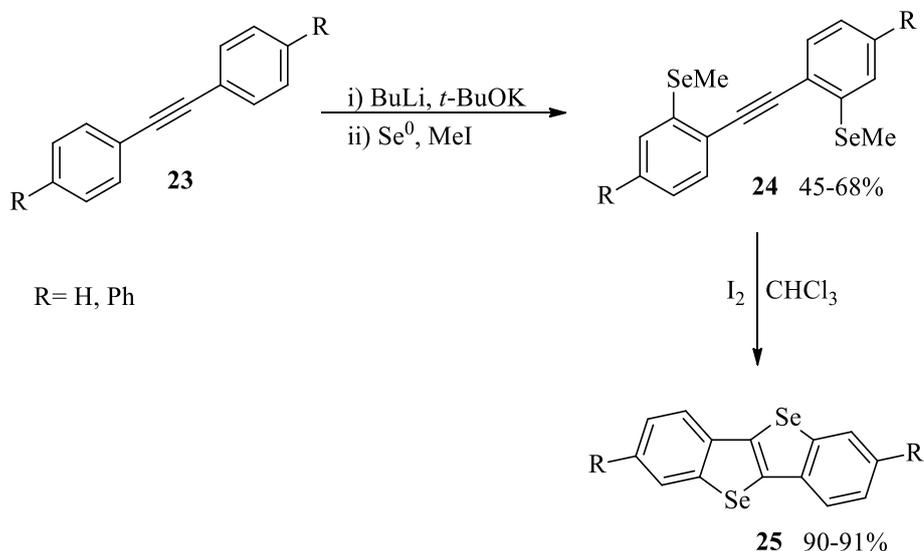


No ano de 2006, Takimiya e colaboradores relataram a síntese *one pot* dos selenofenos fundidos **25** a partir de alquinos dissustituídos **23** na presença de uma superbase, passando pelo intermediário **24**. Ainda convém ressaltar que os compostos foram sintetizados em

<sup>32</sup> Wang, T.; Chen, J.; Wang, J.; Xu, S.; Lin, A.; Yao, H.; Jiang, S.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3721.

rendimentos satisfatórios e demonstraram resultados positivos quando testados como semicondutores orgânicos (Esquema 16).<sup>33</sup>

Esquema 16.



## 2.2 SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE SUBSTRATOS ALQUINÍLICOS PROMOVIDAS POR COMPOSTOS DE Fe(III).

A utilização de condições reacionais brandas, minimamente nocivas ao meio ambiente e de baixo custo são alguns dos maiores desafios em síntese orgânica. Neste contexto, reagentes de ferro se mostram interessantes por serem, na sua maioria, de baixa toxicidade e pelo ferro ser um metal abundante na natureza, se comparado a outros metais de transição. Por esta razão, um grande número de compostos heterocíclicos vem sendo obtido a partir de substratos alquinílicos através de metodologias que fazem uso de sais de ferro.

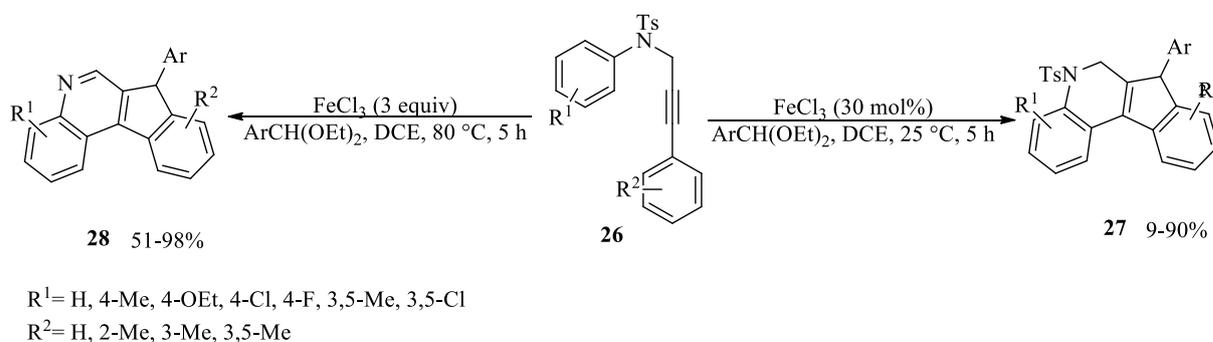
Em 2014, Yu e colaboradores desenvolveram a carboarilação seguida de uma ciclização intramolecular de anilinas propargílicas **26** com acetais<sup>34</sup>. Frente a quantidades catalíticas de FeCl<sub>3</sub> obtiveram-se os derivados da 5-tosil-6,7-di-hidro-5*H*-indeno[2,1-*c*]-quinolina **27**. Na presença de 3 equivalentes de FeCl<sub>3</sub> ocorreu a detosilação da amina seguida da aromatização,

<sup>33</sup> Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Ebata, H.; Toyoshima, Y.; Otsubo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3044.

<sup>34</sup> Yang, Q.; Xu, T.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6310.

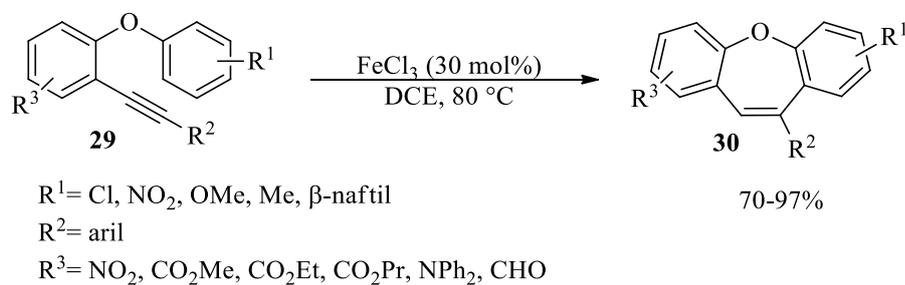
levando ao produto 7-*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **28** (Esquema 17). Assim como a quantidade de ferro, a temperatura também foi determinante para a seletividade dos produtos formados.

Esquema 17.



Em 2018, Purohit e colaboradores<sup>35</sup> descreveram a ciclização de *o*-fenóxi diarilacetilenos via hidroarilação catalisada por FeCl<sub>3</sub>, produzindo uma serie de anéis de sete membros com atividades biológicas promissoras (Esquema 18).

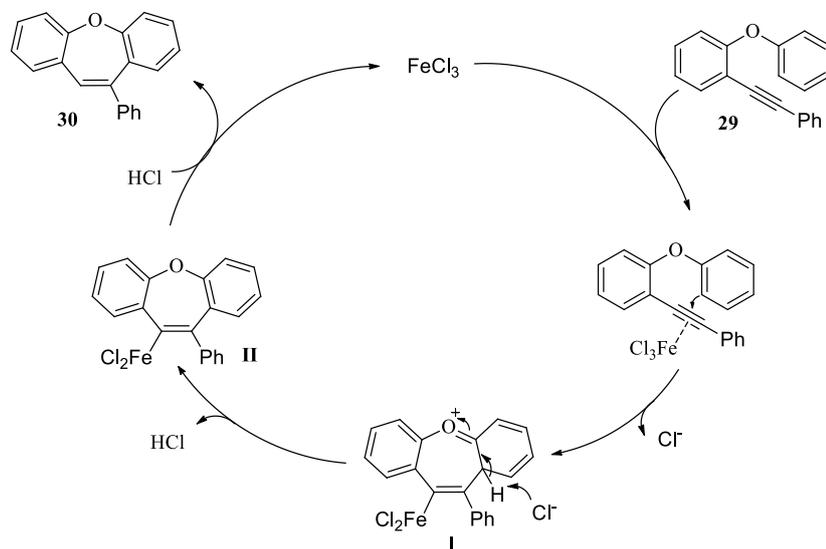
Esquema 18.



Os autores propuseram que, após a coordenação do ferro à ligação tripla, ocorre o ataque do grupo aril, formando o intermediário catiônico **I** com o ferro ligado à porção vinílica. Uma sequência de desprotonação e rearranjo conduz ao intermediário **II**, o qual é protonado pelo HCl gerado *in situ* formando o produto **30** e regenerando o catalisador ao meio reacional (Esquema19).

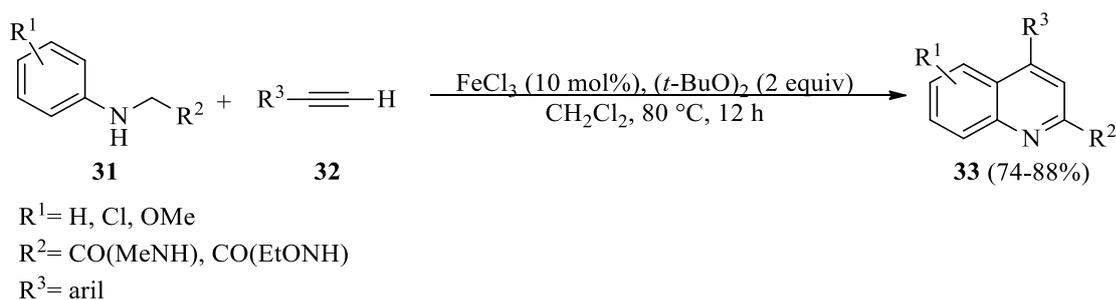
<sup>35</sup> Panda, N.; Mattan, I.; Ojha, S.; Purohit, C. S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7861.

Esquema 19.



Cloreto de ferro(III) também foi empregado por Hu e colaboradores<sup>36</sup>, em 2012, no acoplamento de *N*-arilglicina **31** com alquinos terminais **32**, o qual levou a uma série de quinolinas funcionalizadas **33**. A reação se deu por meio de acoplamento cruzado dehidrogenativo catalisado pelo FeCl<sub>3</sub>. Os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios (Esquema 20).

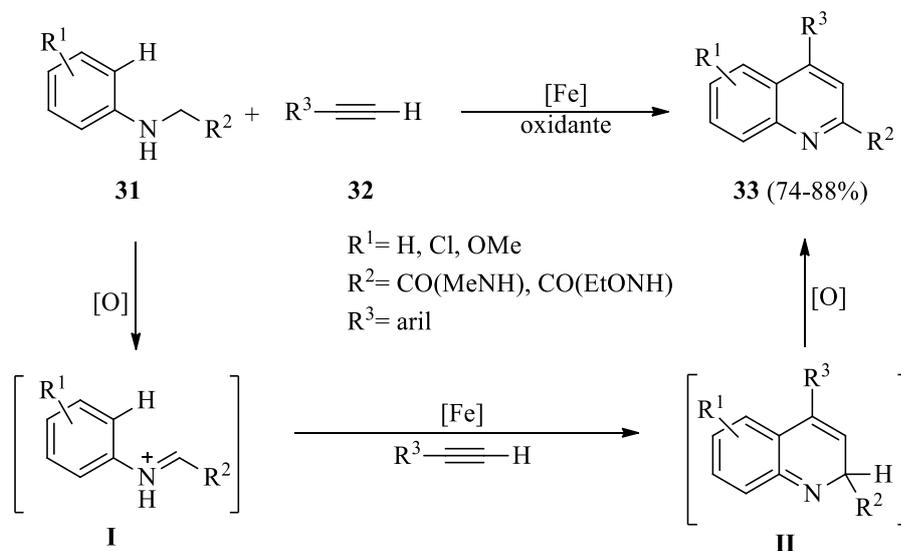
Esquema 20.



Dois processos oxidativos foram sugeridos pelos autores. Primeiramente ocorre a formação do intermediário imínio **I**, seguido de uma reação de acoplamento cruzado dehidrogenativo na presença de um alquino. Em seguida, a aromatização oxidativa do intermediário dehidroquinolona **II** conduz à formação dos produtos (Esquema 21).

<sup>36</sup> Liu, P.; Wang, Z.; Lin, J.; Hu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 1583.

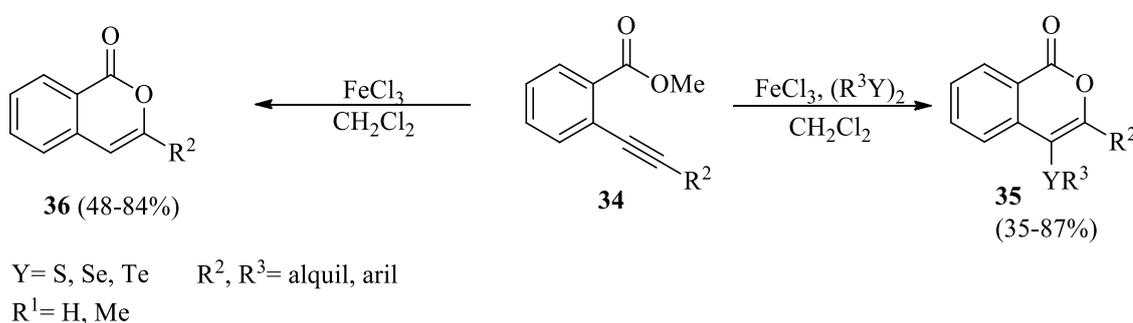
Esquema 21.



Nosso grupo tem desenvolvido, ao longo dos anos, metodologias que combinam sais de ferro(III) com dicalcogenetos de diorganoíla.

A exemplo disto, em 2011, derivados de isocromenonas **35** foram sintetizados com bons rendimentos via ciclização intramolecular de alquinil ésteres **34** promovida por  $\text{FeCl}_3$  combinado com dicalcogenetos de diorganoíla. Alternativamente, a reação também foi realizada na ausência de dicalcogenetos de diorganoíla, condição essa que forneceu as isocromenonas **36** sem a funcionalização na estrutura (Esquema 22).<sup>37</sup>

Esquema 22.

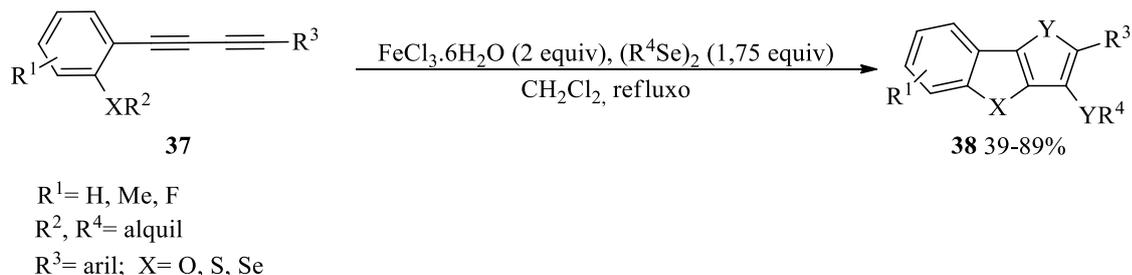


Esta abordagem provou ser altamente regioseletiva, pois os possíveis produtos de cinco membros não foram observados em nenhum ensaio.

<sup>37</sup> Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789.

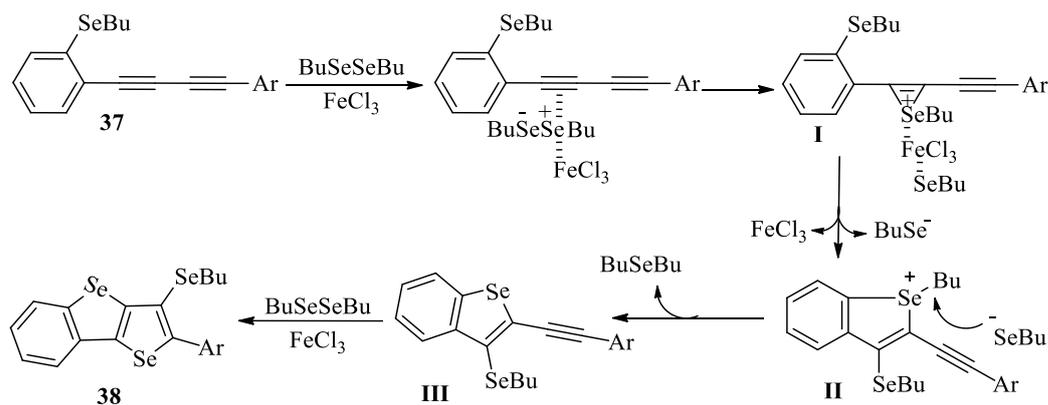
Recentemente, nosso grupo realizou a ciclização do tipo cascata de *o*-diinil-*o*-arilcalcogenetos **37** mediante o uso de dicalcogenetos alquílicos combinados com  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Obteve-se com este trabalho duas unidades de calcogenofenos fundidos **38** em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 23).<sup>38</sup>

Esquema 23.



Conforme mostrado no Esquema 24, a reação ocorre através da adição da porção eletrofílica do disseleneto à tripla ligação do substrato **37**, formando o intermediário **I**, que é atacado pelo átomo de selênio - o qual atua como nucleófilo - conduzindo ao intermediário catiônico **II**. Em seguida, ocorre a remoção da butila pela espécie de selênio negativo que encontra-se no meio reacional, levando à primeira unidade de selenofeno **III**. A partir desse intermediário, seguindo o mesmo caminho reacional, chega-se aos produtos da segunda ciclização **38**.

Esquema 24.



Esta metodologia mostrou-se tolerante a substratos substituídos com uma variedade de grupos funcionais. No entanto, esta limitou-se ao uso de disselenetos de dialquila, sendo

<sup>38</sup> Neto, J. S. S.; I, B. A.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3572.

incompatível com o uso de dissulfetos e diteluretos de dialquila. Ainda, este protocolo serviu de inspiração para o desenvolvimento de outros projetos relacionados à síntese de heterociclos fundidos através de ciclizações do tipo cascata de compostos diinílicos no nosso grupo de pesquisa, incluindo o presente trabalho.

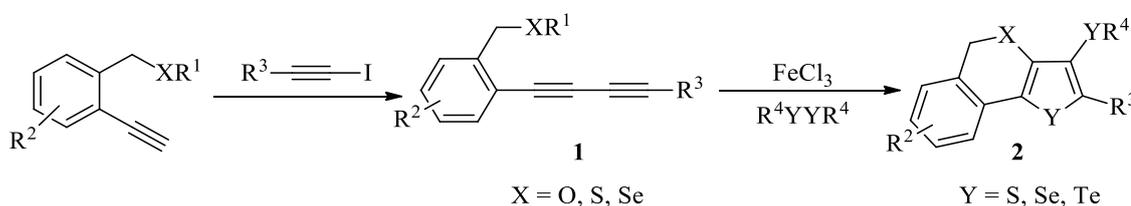


### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Ao longo dos anos, em nosso grupo, várias classes de compostos contendo selênio e telúrio foram estudadas e obtidas seguindo diferentes protocolos de síntese, como exemplo o acoplamento cruzado catalisado por metais de transição<sup>39</sup> e as reações de ciclização intramolecular promovidas por agente eletrofílico contendo átomo de calcogênio e sais de ferro. Além disso, outras classes de heterociclos, tais como benzofuranos, benzotiofenos, indóis, cromenos, isocromenos, entre outros, também foram sintetizadas através da ciclização de alquinos promovida por metais de transição.<sup>40</sup>

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho de síntese de *o*-diinil-benzilcalcogenetos **1** e posterior reação de ciclização intramolecular do tipo cascata com dicalcogenetos de diorganoíla e FeCl<sub>3</sub> para formar os calcogenofeno[3,2-*c*]isocalcogenocromenos **2** (Esquema 25).

Esquema 25.



Inicialmente, será apresentada a rota sintética dos materiais de partida, os *o*-diinil-benzilcalcogenetos **1**. Após, será relatado o estudo realizado para encontrar a condição reacional ideal para a formação dos isocalcogenocromenos fundidos a calcogenofenos **2**. Na sequência, será discutida a influência de diferentes substituintes nos substratos e, por fim, serão apresentados estudos referentes ao mecanismo de reação.

<sup>39</sup> (a) Zeni, G.; Alves, D.; Pena, J. M.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Org. Biom. Chem.* **2004**, *2*, 803. (b) Zeni, G.; Menezes, P. H.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2001**, 1473. (c) Braga, A. L.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C.; Moro, A. V.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8563. (d) Zeni, G.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2002**, 975. (e) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921.

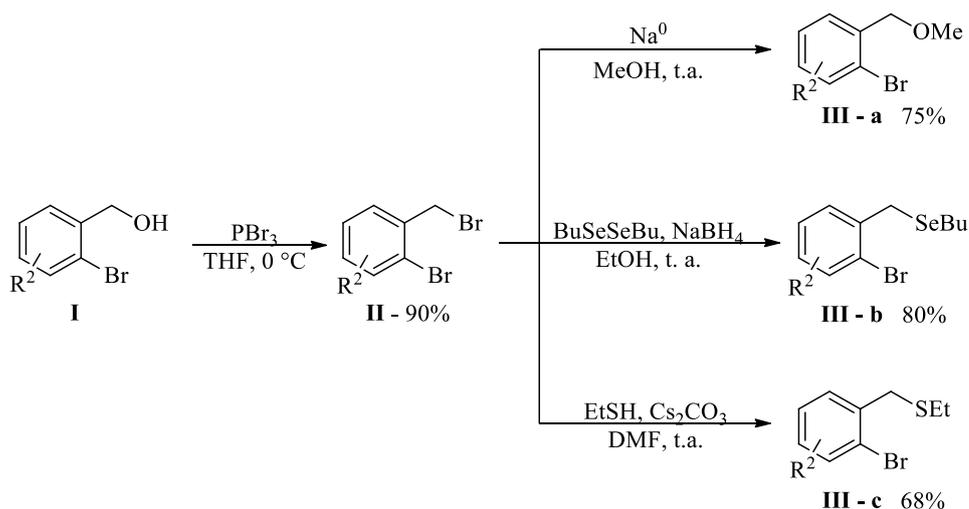
<sup>40</sup> (a) Bilheri, F. N.; Stein, A. L.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1221. (b) Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630. (c) Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.

## 3.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA 1

Os *o*-diinil-benzilcalcogenetos utilizados neste trabalho foram sintetizados seguindo diferentes metodologias, conforme as rotas apresentadas no Esquema 26.

Inicialmente, os brometos de 2-bromobenzil **II** foram preparados a partir dos 2-bromobenzil álcoois **I** por um processo de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ )<sup>41</sup> com  $PBr_3$ , THF como solvente, temperatura de 0°C e por um tempo de 30 minutos<sup>41</sup>; o emprego desta condição reacional forneceu os produtos **II** em rendimentos acima de 90%. Na sequência, os compostos **II** foram empregados como substratos para a síntese dos calcogenetos **III**, de acordo com a metodologia adequada para cada caso. As estratégias para a preparação dos calcogenetos de 2-bromobenzil **III** envolveram a reação do substrato **II** com diferentes espécies nucleofílicas de calcogênio. Para a formação dos compostos **III-a**, gerou-se o ânion metóxi *in situ* através da combinação de metanol com sódio metálico;<sup>42</sup> na preparação dos substratos **III-b**, o selenolato foi obtido *in situ* por meio da clivagem e redução de disseleneto de dibutila com borohidreto de sódio;<sup>43</sup> o ânion tiolato utilizado para a preparação dos **III-c**, foi obtido através da reação de etanotiol com três equivalentes de carbonato de céσιο (Esquema 26).<sup>44</sup>

Esquema 26.



<sup>41</sup> Shu, C.; Wang, Y.-H.; Zhou, B.; Li, X.-L.; Ping, Y. F.; Lu, X.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9567.

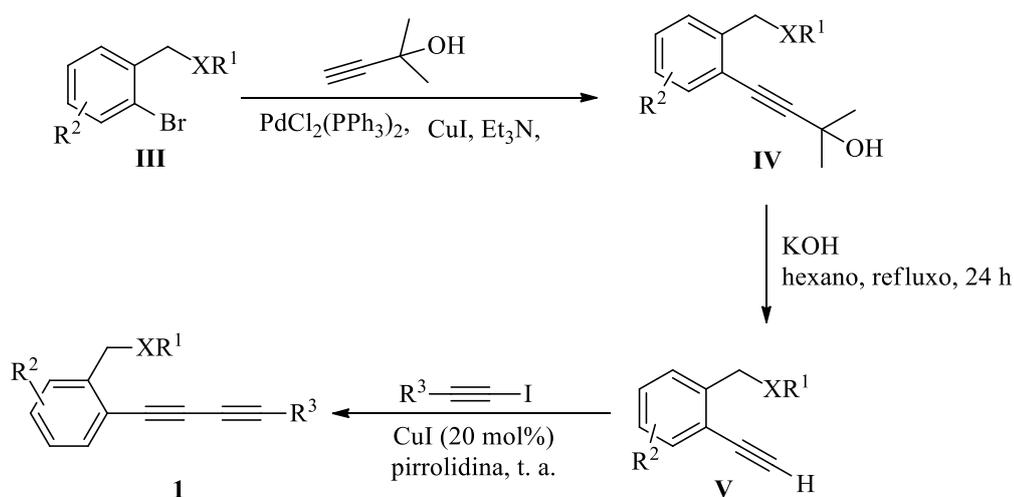
<sup>42</sup> Reich, H. J.; Goldenberg, W. S.; Sanders, A. W.; Jantzi, K. L.; Tzschucke, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3509.

<sup>43</sup> Schneider, C. C.; Bortolatto, C.; Back, D. F.; Menezes P. H.; Zeni, G. *Synthesis* **2011**, *3*, 413.

<sup>44</sup> Marinzi, C.; Bark, S. J.; Offer, J.; Dawson, P. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2323.

Em seguida, os calcogenetos de *o*-diinilbenzila **1** foram sintetizados partindo-se dos calcogenetos de 2-bromobenzila **III**, em três etapas reacionais. Primeiramente, os alquinos **IV** foram preparados através do acoplamento clássico do tipo Sonogashira<sup>45</sup> e estes, por posterior reação de retro-Favorskii<sup>46</sup>, forneceram os alquinos terminais **V**. Por fim, o acoplamento de Chodkiewicz<sup>47</sup> dos compostos **V** frente a iodoacetilenos conduziu à formação dos calcogenetos de *o*-diinilbenzilo **1** (Esquema 27).

Esquema 27.

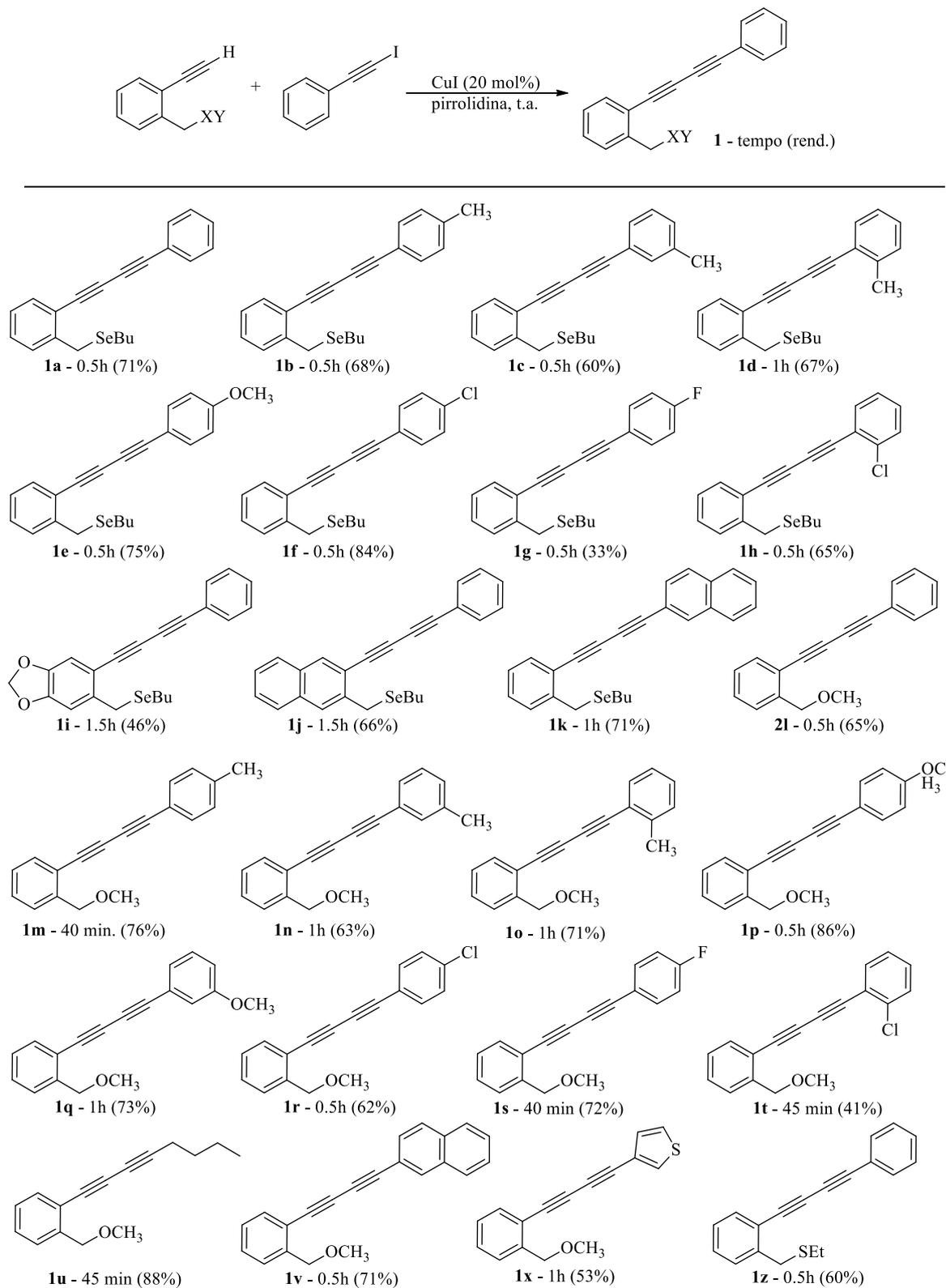


Essa metodologia mostrou-se eficiente em todos os casos, sendo que os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons na última etapa reacional, como demonstrado no Esquema 28.

<sup>45</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

<sup>46</sup> Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Vol. 4, (Ed.: Hoboken), John Wiley & Sons, New Jersey, **2007**.

<sup>47</sup> Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *16*, 2763.

Esquema 28. Síntese dos calcogenetos de *o*-dienilbenzilo **1**<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reação realizada sob atmosfera inerte, por adição do acetileno terminal (3 mmol) e iodoacetileno (1 equiv), seguido da adição de CuI (20 mol%) a 0 °C, reagindo a t.a..

### 3.2 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO NA SÍNTESE DOS CALCOGENOFENO[3,2-*c*]ISOCALCOGENOCROMENOS **2**

O desafio deste trabalho não se resumiu em promover a dupla ciclização nos benzilcalcogenetos de *o*-diinila **1**; outro desafio encontrado foi funcionalizar a posição 3 do anel do calcogenofeno em uma única etapa reacional. Para isto, foi preciso um reagente com dupla função: agente de ciclização e introdutor de funcionalização na posição três do anel calcogenofeno.

O uso de disselenetos de diorganoíla permite a incorporação de dois átomos de calcogênio no produto final. Isso só é possível porque uma porção da molécula reage como nucleófilo enquanto a outra porção se comporta como uma espécie eletrofílica. Essa particularidade nos fez acreditar que a aplicação de uma mistura de dicalcogenetos de diorganoíla com sais de ferro pudesse ser uma ferramenta pertinente para a preparação de isocalcogenocromenos fundidos com calcogenofenos **2** a partir dos substratos **1**.

Com este objetivo em mente, desenvolveu-se um estudo sistemático para determinar a melhor condição experimental para a obtenção dos produtos calcogenofeno[3,2-*c*]isocalcogenocromenos **2**. Para isto, selecionou-se como substratos padrão o composto **1a** e o disseleneto de dibutila (BuSeSeBu) e avaliou-se a influência dos parâmetros reacionais - solvente, tempo reacional, atmosfera e temperatura - bem como das quantidades equivalentes de dicalcogenetos de diorganoíla e de sais de ferro.

O primeiro ensaio teve como base os estudos prévios realizados ao longo dos anos em nosso grupo, os quais reportam a efetividade do comportamento de dicalcogenetos de diorganoíla frente a compostos de ferro(III). Assim, adicionamos o BuSeSeBu (2 equivalentes) a uma solução de FeCl<sub>3</sub> (2 equivalentes) em 3 mL de dicloroetano (DCE) a temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. Após 10 minutos de reação, o substrato **1a**, (0,25 mmol) foi adicionado e monitorou-se o comportamento por cromatografia em camada delgada (CCD). Nesta condição, todo material de partida **1** foi consumido em 30 minutos, formando o produto em 55% de rendimento (Tabela 1, linha 1).

Em sequência, um estudo de solventes com diferentes polaridades e características de afinidade com os substratos foi realizado. Para isso, foram escolhidos além do DCE, tolueno,

1,4-dioxano, diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) e nitrometano ( $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ). Quando estudamos o tolueno, observou-se uma dificuldade de solubilidade do disseleneto de dibutila e o  $\text{FeCl}_3$  com o solvente, apesar disso, após 1 hora de reação foi obtido o produto **2a**, porém em baixo rendimento (Tabela 1, linha 2). Mesmo usando estes diferentes solventes em temperatura de refluxo, em geral, não foram obtidos rendimentos satisfatórios, em contrapartida o DCE em temperatura de refluxo resultou no aumento de 55 para 61% de rendimento (Tabela 1, linhas 3-7). É importante destacar que além do controle de tempo reacional, a formação de impurezas pode ser detectada por CCD.

A adição do substrato **1a** à solução de  $\text{FeCl}_3/\text{BuSeSeBu}$  previamente preparada exibiu uma mudança de cor do amarelo para preto com liberação de gás, provavelmente  $\text{HCl}$ . Para investigar se este comportamento exotérmico da reação durante a adição do substrato resultava na decomposição parcial do material de partida antes da formação do produto, realizamos o experimento na ausência do disseleneto de dibutila (Tabela 1, linha 8). Esta condição reacional mostrou as mesmas características relatadas nas condições anteriores, além disso a análise por CCD indicou que todo o material de partida havia sido consumido em 30 minutos de reação gerando diversos pontos na placa de CCD, o que poderia indicar decomposição do substrato.

Partindo destas observações, repetimos a reação descrita na linha 7 baixando a temperatura à  $0^\circ\text{C}$  para a adição do substrato **1a**, sendo elevada à temperatura de refluxo, após 5 minutos. Nessas condições, em 30 minutos o calcogenofeno[3,2-*c*]isocalcogenocromenos **2** foi obtido em 73% de rendimento (Tabela 1, linha 9).

Em sequência, monitoramos o progresso da reação para observar o tempo reacional e avaliamos a atmosfera da reação. Observamos melhora de rendimento de 73 para 77% em 1 hora de reação (Tabela 1, entrada 10), embora quando realizou-se em tempo superior não apresentou mudanças relevantes (Tabela 1, linha 11). Desse ponto, foi pertinente verificar se a reação se comportaria de forma semelhante em atmosfera de ar, porém o que se observou foi um decréscimo de rendimento de reação para 58% (Tabela 1, linha 12).

Também houve decréscimo de rendimento quando as quantidades de  $\text{FeCl}_3$  e  $\text{BuSeSeBu}$  foram alteradas. À medida que a quantidade de disseleneto de dibutila foi reduzida de 2 para 1,5 equivalentes, a formação do produto se deu em 48% (Tabela 1, linha 13). Quando se diminuiu a quantidade de 2 equivalentes de  $\text{FeCl}_3$  para 1,5 equivalentes, obteve-se o produto

em 62% (Tabela 1, linha 14). A reação frente a quantidades equivalentes e catalíticas do sal de ferro resultou apenas em traços do produto (Tabela 1, linhas 15 e 16).

Diante destes resultados, acreditamos que as grandes quantidades de  $\text{FeCl}_3$  nesta reação se revelem necessárias devido à forte afinidade com átomos de calcogênio, bem como com a tripla ligação carbono-carbono<sup>48</sup>. O ferro é necessário para complexar com estes grupos e para promover a ciclização, além de incorporar o selenobutil (-SeBu), ligado ao selenofeno no produto final.

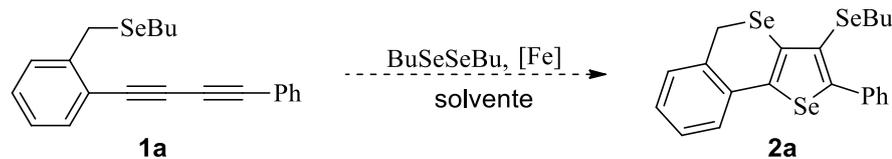
Estudamos então, o efeito de outros sais de ferro combinados com este protocolo sintético. De qualquer maneira, não houve melhora de rendimento em nenhuma das reações. Quando empregamos o  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , a reação se sucedeu bem, embora com rendimento inferior. As moléculas de água ligadas ao Fe(III) possuem menor labilidade comparada com íons cloreto ( $\text{Cl}^-$ ), em se tratar de um processo cinético e o tempo de consumo do material de partida não ter variado, associamos a presença de  $\text{H}_2\text{O}$  no meio reacional como um fator para a redução do rendimento de reação. Cabe ressaltar que a reação em atmosfera aberta já havia revelado uma queda de rendimento.

Quando empregamos  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , complexo de Fe(III) formado por ligante bidentado (ânion acetilacetato), a reação não funcionou, pois carece de alta energia para romper a ligação ferro-oxigênio do metal com o ligante quelato, termodinamicamente mais estável (Tabela 1, linha 18). Além disso, a necessidade da formação do complexo de ferro reativo justifica o teste com ferro metálico ( $\text{Fe}^0$ ) não apresentar nenhuma reatividade (Tabela 1, linha 19). Para finalizar, o ferroceno também não apresentou nenhuma reatividade (Tabela 1, linha 20). Podemos justificar este resultado baseado na teoria de Pearson<sup>49</sup>, pois as espécies de Fe(II) possuem afinidade com o átomo de selênio, ácido e base moles, respectivamente. Logo, o selênio se ligando facilmente ao íon Fe(II) impossibilita a formação do complexo de ferro reativo. Com base nestes ensaios, consideramos que a mistura reacional de 2 equivalentes de  $\text{FeCl}_3$  e de 2 equivalentes de BuSeSeBu, a qual reagiu previamente por 10 minutos, seguida da adição a 0 °C de 0,25 mmol do substrato **1a**, que reagiu por 1 hora a temperatura de refluxo, mostrou-se a melhor condição reacional para esta síntese dos compostos **2**.

---

<sup>48</sup> Herrero, M. T.; Sarralde J. D.; SanMartin, R.; Bravo, L.; Dominguez, E. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3054.

<sup>49</sup> Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. SOC.* **1983**, 105, 7512.

Tabela 1. Influência das condições de reação na síntese do produto **2a**.

#	Aditivo (equiv.)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	FeCl <sub>3</sub> (2)	DCE	t.a.	0,5	55
2	FeCl <sub>3</sub> (2)	Tolueno	t.a.	1	32
3	FeCl <sub>3</sub> (2)	Tolueno	refluxo	2	53
4	FeCl <sub>3</sub> (2)	1,4-Dioxano	refluxo	18	0
5	FeCl <sub>3</sub> (2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	refluxo	18	43
6	FeCl <sub>3</sub> (2)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	refluxo	2	0
7	FeCl <sub>3</sub> (2)	DCE	refluxo	18	68
8	FeCl <sub>3</sub> (2)	DCE	t.a.	0,5	- <sup>b</sup>
9	FeCl <sub>3</sub> (2)	DCE	refluxo	0,5	73 <sup>c</sup>
10	<b>FeCl<sub>3</sub> (2)</b>	<b>DCE</b>	<b>refluxo</b>	<b>1</b>	<b>77<sup>c</sup></b>
11	FeCl <sub>3</sub> (2)	DCE	refluxo	3	75 <sup>c</sup>
12	FeCl <sub>3</sub> (2)	DCE	refluxo	2	58 <sup>c,d</sup>
13	FeCl <sub>3</sub> (2)	DCE	refluxo	1	48 <sup>c,e</sup>
14	FeCl <sub>3</sub> (1,5)	DCE	refluxo	1	62 <sup>c</sup>
15	FeCl <sub>3</sub> (1)	DCE	refluxo	1	traços <sup>c</sup>
16	FeCl <sub>3</sub> (20 mol%)	DCE	refluxo	1	traços <sup>c</sup>
17	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O (2)	DCE	refluxo	1	55 <sup>c</sup>
18	Fe(acac) <sub>3</sub> (2)	DCE	refluxo	18	0 <sup>c</sup>
19	Fe <sup>0</sup> (2)	DCE	refluxo	18	0 <sup>c</sup>
20	Ferroceno (2)	DCE	refluxo	18	0 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reação foi realizada por adição de BuSeSeBu a uma solução de FeCl<sub>3</sub> em DCE (3 mL), a temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. Após 10 min, adicionou-se o substrato 1 (0,25 mmol) a 0 °C e reagiu-se sob refluxo.

<sup>b</sup> Reação realizada sem BuSeSeBu Substrato foi adicionado a 0°C.

<sup>c</sup> Substrato foi adicionado a 0°C.

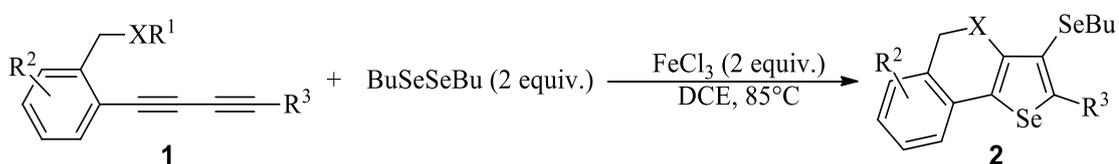
<sup>d</sup> Reação realizada em atmosfera aberta.

<sup>e</sup> Reação realizada com 1,5 equivalentes de BuSeSeBu.

### 3.3 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE *O*-DIINIL-BENZILCALCOGENETOS **1** E DISSELENETOS DE DIBUTILA, MEDIADAS POR FeCl<sub>3</sub>

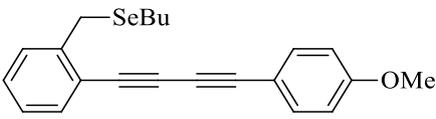
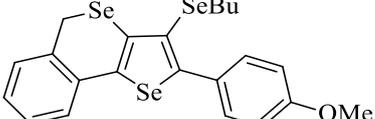
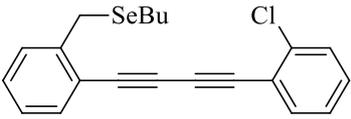
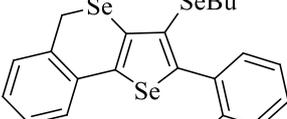
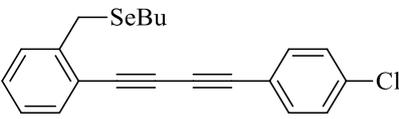
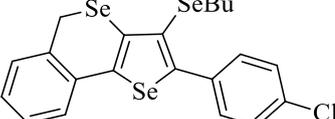
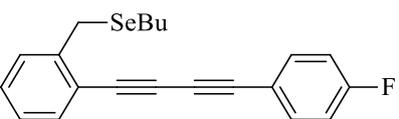
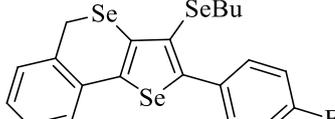
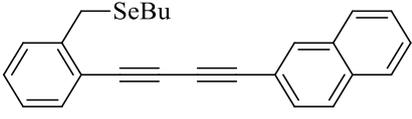
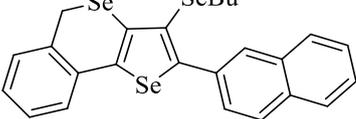
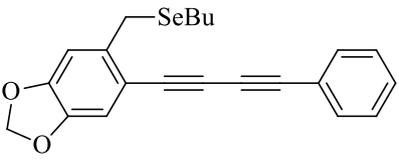
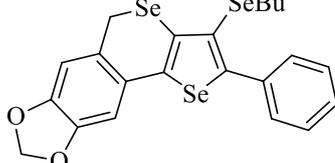
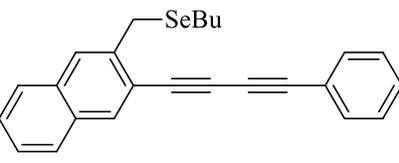
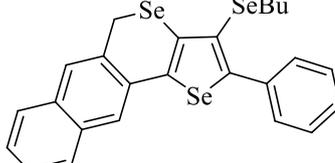
Diante das condições otimizadas e no intuito de avaliar a abrangência e eficiência desta metodologia, estendeu-se essas condições para outros *o*-diinil-benzilcalcogenetos **1** previamente preparados. Os resultados encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese de calcogenofeno[3,2-*c*]isocalcogenocromenos **2** a partir de reações de ciclização de calcogenetos de *o*-dienilbenzilo **1** mediadas por BuSeSeBu e promovidas por FeCl<sub>3</sub><sup>a</sup>.

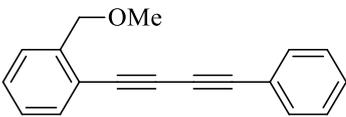
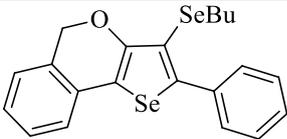
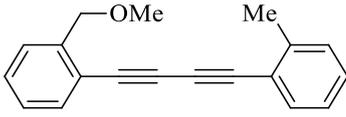
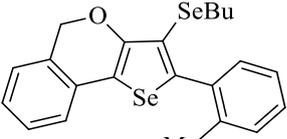
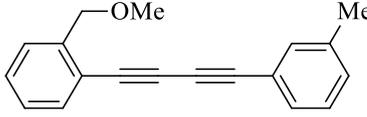
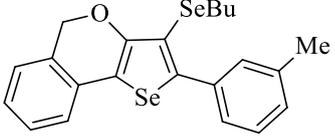
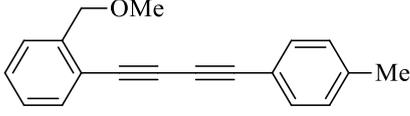
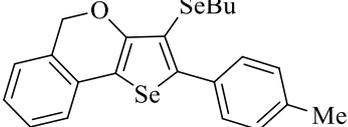
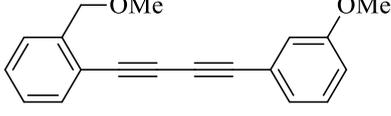
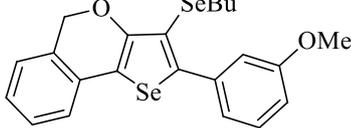
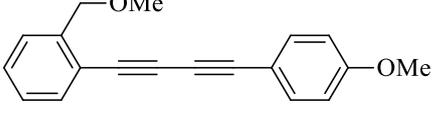
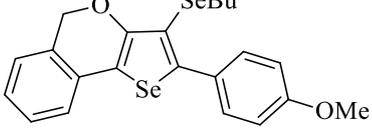
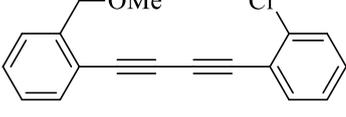
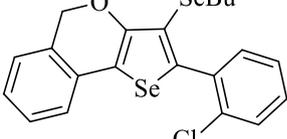


(continua)

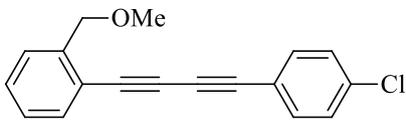
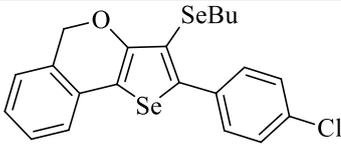
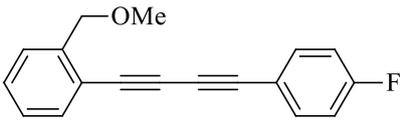
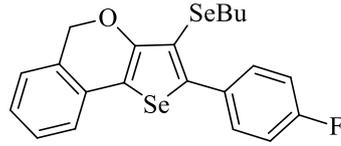
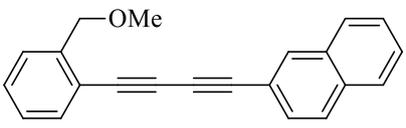
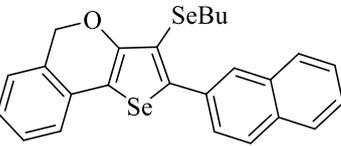
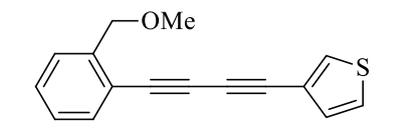
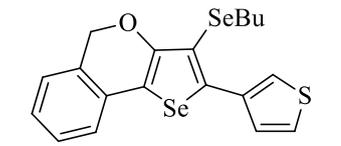
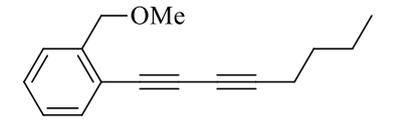
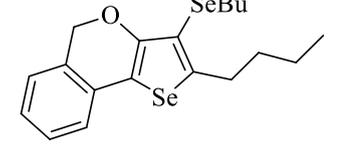
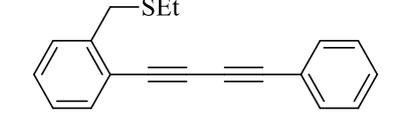
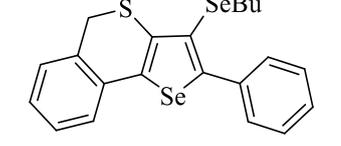
#	Substrato <b>1</b>	Rendimento/Tempo <sup>b</sup>
<b>1</b>	 <b>1a</b>	 <b>2a</b> (77%, 1 h)
<b>2</b>	 <b>1b</b>	 <b>2b</b> (48%/1,5 h)
<b>3</b>	 <b>1c</b>	 <b>2c</b> (56%/4 h)
<b>4</b>	 <b>1d</b>	 <b>2d</b> (55%/45 min.)

#	Substrato 1	Rendimento/Tempo <sup>b</sup>
5	 <b>1e</b>	 <b>2e (54%/2 h)</b>
6	 <b>1f</b>	 <b>2f (40%/8 h)</b>
7	 <b>1g</b>	 <b>2g (65%/1 h)</b>
8	 <b>1h</b>	 <b>2h (62%/0,5 h)</b>
9	 <b>1i</b>	 <b>2i (0%/3 h)</b>
10	 <b>1j</b>	 <b>2j (0%/24 h)</b>
11	 <b>1k</b>	 <b>2k (0%/24 h)</b>

(continuação)

#	Substrato 1	Rendimento/Tempo <sup>b</sup>
12	 <b>1l</b>	 <b>2l</b> (83%/12 h)
13	 <b>1m</b>	 <b>2m</b> (63%/2 h)
14	 <b>1n</b>	 <b>2n</b> (58%/1 h)
15	 <b>1o</b>	 <b>2o</b> (60%/18 h)
16	 <b>1p</b>	 <b>2p</b> (72%/18 h)
17	 <b>1q</b>	 <b>2q</b> (66%/2 h)
18	 <b>1r</b>	 <b>2r</b> (41%/24 h)

(conclusão)

#	Substrato 1	Rendimento/Tempo <sup>b</sup>
19	 1s	 2s (70%/1,5 h)
20	 1t	 2t (80%/7 h)
21	 1u	 2u (69%/18 h)
22	 1v	 2v (62%/8 h)
23	 1w	 2w (0%/3 h)
24	 1x	 2x (0%/1 h)

<sup>a</sup> Reação realizada por adição de BuSeSeBu (2 equiv) a uma solução de FeCl<sub>3</sub> (2 equiv) em DCE (3 mL), à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte. Após 15 min, adicionou-se o substrato 2 (0,25 mmol) a 0 °C deixou-se reagir sob refluxo.

<sup>b</sup> Rendimento do produto isolado por coluna cromatográfica.

Conforme mostrado na Tabela 2, aparentemente os substratos com grupo aril não substituído (R<sup>3</sup>) demonstraram rendimentos superiores em relação aos produtos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons. Como podemos observar, com substituintes

metil nas posições *orto*, *meta* e *para* houve redução no rendimento da reação, formando o produto em 48, 56 e 55%, respectivamente (Tabela 2, linhas 2-4). Já um grupamento fortemente doador na posição *para* resultou na formação do produto em 54% (Tabela 2, linha 5). Por outro lado, grupamentos retiradores na posição *para* demonstraram uma leve melhora de rendimento, ao passo que substratos com cloro na posição *orto* tenha formado o produto com apenas 40% de rendimento, cloro e flúor na posição *para* tiveram seus produtos formados com 65 e 62% de rendimento (Tabela 2, linhas 6-8). A metodologia empregada frente a um grupamento volumoso ( $\beta$ -naftil) levou a decomposição total do material de partida após 3 horas de reação (Tabela 2, linha 9).

Tendo em vista que esperávamos que os alquinos ricos em elétrons fossem mais reativos frente a porção eletrofílica do calcogeneto, esses resultados nos impediram de relacionar os substituintes dos substratos, bem como seus efeitos eletrônicos com o rendimento da reação.

Em relação aos substratos com grupos substituintes no anel benzílico encontramos limitações nesta metodologia, não sendo possível obter os produtos puros com os grupos naftil e dioxolo. Em ambos os casos formou-se uma mistura complexa de produtos, os quais não puderam ser separados por coluna cromatográfica (Tabela 2, linhas 10 e 11).

Em sequência, avaliou-se a efetividade do benzil metil éter como nucleófilo para formação de isocromenos. Assim como nos exemplos anteriores, os substituintes no anel aromático ( $R^3$ ) influenciaram na formação dos produtos, embora na formação dos isocromenos fundidos ao selenofeno tenham apresentado um decréscimo menor no rendimento das reações comparados com os isosselenocromenos (Tabela 2, linhas 12-21).

Os substituintes metil tiveram comportamento semelhante nas posições *orto*, *meta* e *para*, apresentando 63, 58 e 60% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, linhas 13-15). Já com o metoxil na posição *meta* obtivemos o produto com 72% de rendimento, sendo 66% na posição *para* (Tabela 2, linhas 16 e 17). O substituinte cloro na posição *orto* reproduziu o resultado semelhante ao da ciclização dos isosselenocromenos, gerando o produto em 41% de rendimento (Tabela 2, linha 18). É pertinente destacar que as reações com cloro na posição *orto* foram testadas com quantidades superiores de  $FeCl_3$ , não resultando na melhoria de rendimento em nenhum dos casos. Além disso, a formação dos produtos com substituintes cloro e com flúor na posição *para* deu-se com 70 e 80% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, linhas 19 e 20).

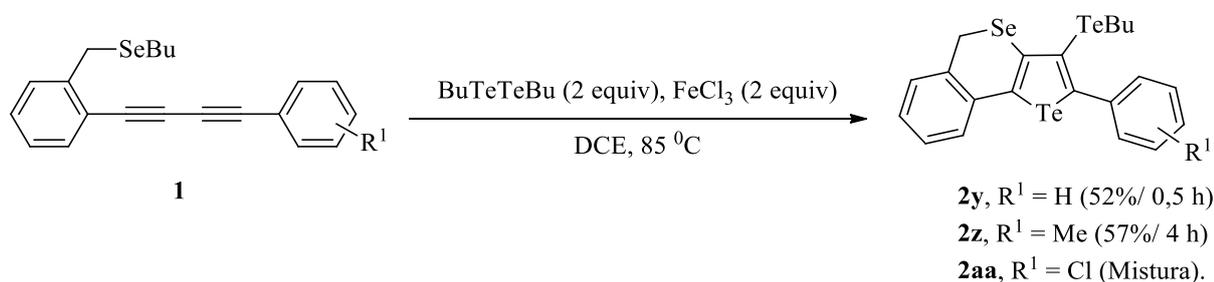
O substrato **1u**, substituído com grupamento naftil, dessa vez reagiu formando o produto em 69% de rendimento em 18 horas de reação (Tabela 2, linha 21). Além disso, escolhemos o tiofeno como um substituinte heterocíclico e obtivemos o produto em 62% de rendimento (Tabela 2, linha 22).

Quando um grupo alquila foi introduzido como substituinte ( $R^3$ ), não observamos a formação do produto mesmo sob quantidades superiores de  $FeCl_3$  (Tabela 2, linha 23). Neste caso, a reatividade da tripla ligação é limitada pela ausência de ligações pi ( $\pi$ ) ligadas ao alcino, desfavorecendo a reação pela ausência do efeito de conjugação.

Posteriormente, investigamos o substrato benzil etil tioeter como fonte nucleofílica, porém, não foi possível isolar o produto puro, mesmo após ajustes na condição padrão (Tabela 2, linha 24).

Com o intuito de expandir a metodologia, objetivou-se a formação de isocalcogenocromenos fundidos a tiofenos e telurofenos. Primeiramente, os substratos **1a** e **1l** foram testados frente a dissulfetos de dietila, porém em ambos os casos houve apenas a decomposição do material de partida. Já empregando ditelureto de dibutila invés de disseleneto, as condições reacionais foram eficientes para a formação do produto não substituído **2y** em 52% de rendimento, bem como substituído com metil na posição *para*, formando o produto **2z** em 57% de rendimento. Ainda assim, não foi possível obter o produto puro substituído com cloro na posição *para* **2aa** (Esquema 29).

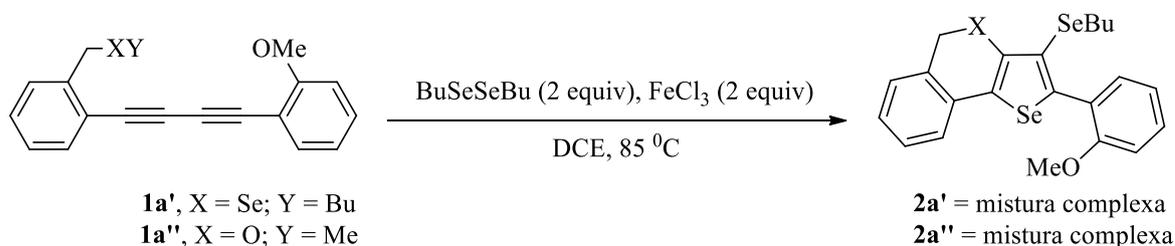
Esquema 29.



Substituintes metoxil na posição *orto*, também foram testados com o objetivo de observar a competição entre as porções nucleofílicas dos substratos, porém tanto no ensaio para

os isosselenocromenos quanto para os isocromenos, o resultado foi apenas a formação de mistura (Esquema 30).

Esquema 30.



### 3.4 ESTUDOS MECANÍSTICOS E PROPOSTA DE MECANISMO PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DE CALCOGENOFENO[3,2-*c*]ISOCALCOGENOCROMENO 2

Com o intuito de compreender a natureza do mecanismo do processo de ciclização cascata do substrato **1a**, alguns experimentos adicionais foram realizados.

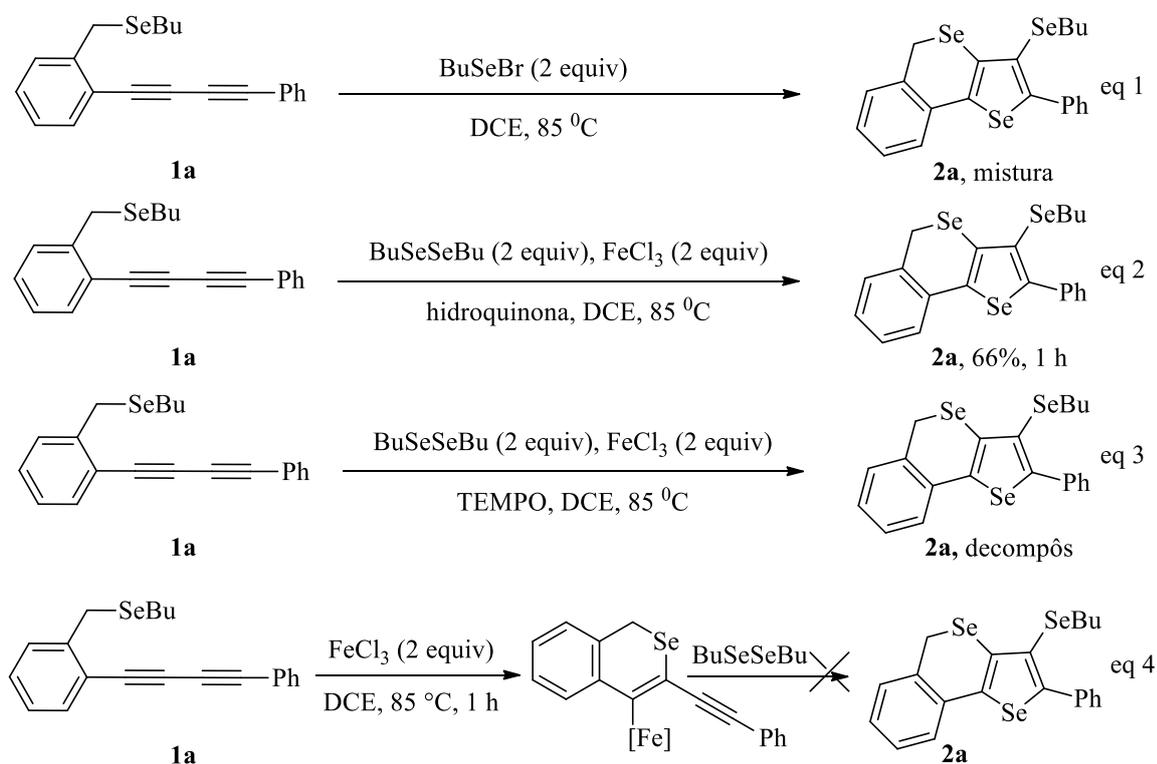
Para investigar o comportamento de uma espécie eletrofílica de selênio, realizamos a reação do substrato **1a** com BuSeBr sob condições otimizadas, na ausência de sal de ferro. Esta reação resultou na formação de traços do produto **2a** junto de uma mistura complexa de produtos não identificados. Isso pode indicar que o complexo formado pela interação do Fe(III) com dicalcogenetos é determinante para que ocorra o ataque da porção benzílica na tripla ativada. (Esquema 31, equação 1).

Além disso, reações promovidas pelo cloreto de ferro(III) podem gerar um sistema que atue seguindo um mecanismo radicalar<sup>50</sup>. Assim, submetemos o substrato **1a** à condição de reação padrão na presença de um inibidor de radical (hidroquinona) e um removedor de radical (TEMPO). A reação com hidroquinona levou ao produto **2a** com um rendimento de 66%, enquanto TEMPO levou a decomposição do material de partida. Estes resultados sugerem que a possibilidade de um mecanismo radicalar possa ser excluída, pois induzem que a formação do produto se dê de maneira iônica (Esquema 31, equações 2 e 3).

<sup>50</sup> Gualandi A.; Mengozzi, L.; Cozzi, P. G. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1160.

Nós também investigamos se a funcionalização do selênio poderia estar ocorrendo após uma etapa prévia de ciclização promovida pelo  $\text{FeCl}_3$ , através de um intermediado  $\text{Csp}^2\text{-Fe}$ . Como resultado, o produto **2a** não foi obtido quando reagimos uma solução de  $\text{FeCl}_3$  com **1a** e adicionamos o disseleneto de dibutila apenas depois de decorrida 1 hora de reação. A possível formação do produto foi monitorada por CCD depois da adição do disseleneto de dibutila ao meio reacional (Esquema 31, equação 4).

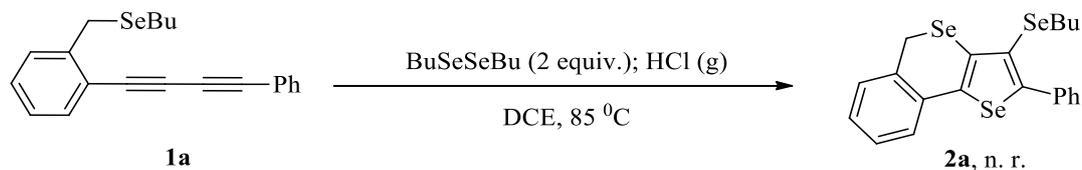
Esquema 31. Experimentos para proposta de mecanismo.



Existem relatos na literatura onde reações de ciclização são promovidas na presença de um ácido de Bronsted<sup>51</sup>. Com o objetivo de avaliar se a provável formação de  $\text{HCl}$  *in situ*, oriunda do sal de ferro no meio reacional estaria atuando no mecanismo da reação, realizamos um ensaio onde o substrato **1a** foi submetido a presença de  $\text{HCl}$  gasoso, porém o processo de ciclização não se mostrou eficiente e apenas o material de partida foi recuperado. Esse teste evidenciou que o ácido clorídrico gerado no meio reacional não atua como promotor do processo de ciclização (Esquema 32).

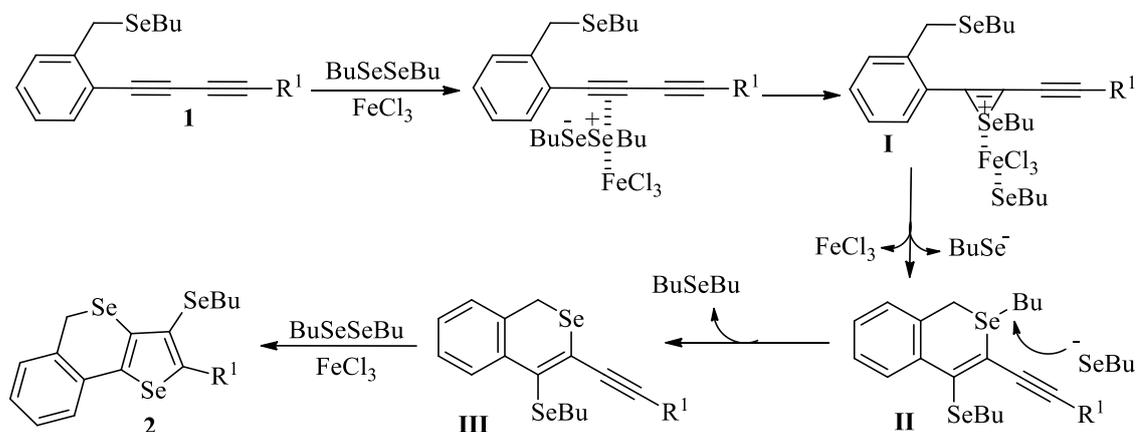
<sup>51</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

Esquema 32.



Considerando além destes resultados experimentais, que os sais de ferro reagem com disselenetos de diorganofla via clivagem heterogênea da ligação selênio-selênio formando uma porção positiva e outra negativa, elaboramos uma proposta de mecanismo mostrada no Esquema 33. A adição da porção eletrofílica do disseleneto de dibutila à ligação tripla carbono-carbono gera o cátion cíclico (selenônio) de três membros **I**, que é em seguida atacado pelo átomo de selênio da porção benzílica formando o isoselenocromeno intermediário **II** e uma espécie aniônica de selênio alquílico ( $\text{BuSe}^-$ ). A eliminação do grupo butil ligado ao átomo de selênio ocorre via  $\text{S}_{\text{N}}2$ , gerando, assim, o 4-(butilselenil)isoselenocromeno **III**. Este intermediário reage com o  $\text{FeCl}_3$  e com o disseleneto de dibutila, repetindo o mesmo processo para a formação do selenofeno (segunda etapa) levando ao produto **2** (Esquema 33).

Esquema 33. Proposta de mecanismo reacional.



### 3.5 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS

Os compostos dessa dissertação 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 3-(Butilselenil)-2-(4-metóxfenil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromeno (**2q**) teve 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 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), e os mesmos serão discutidos no subcapítulo próximo.

Ainda, as estruturas dos compostos **2g** e **2u** puderam ser confirmadas por difração de raios-X. O composto **2g** pode ser analisado na Figura 5 e o composto **2u** na Figura 6.

Figura 5 - Ortep da estrutura do composto **2g**

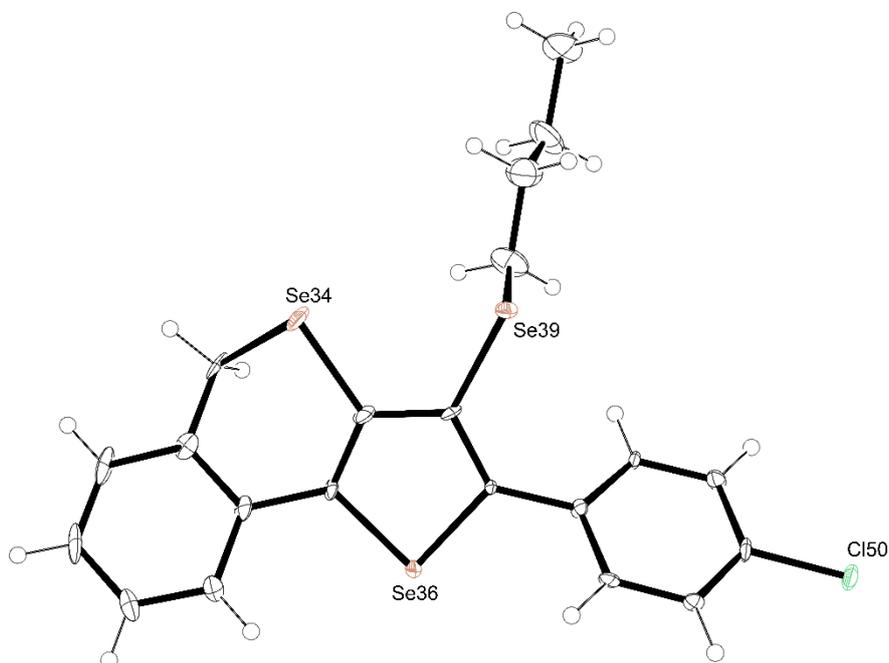
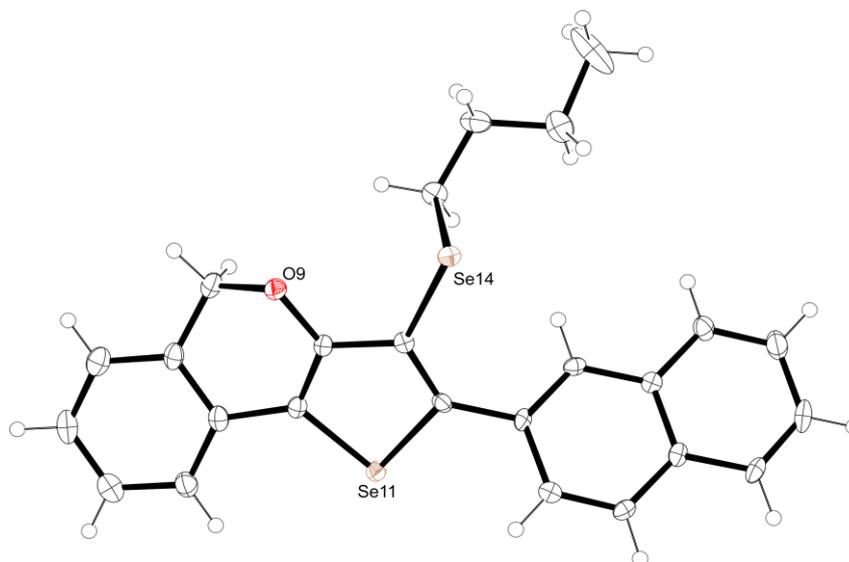


Figura 6 - Ortep da estrutura do composto **2u**

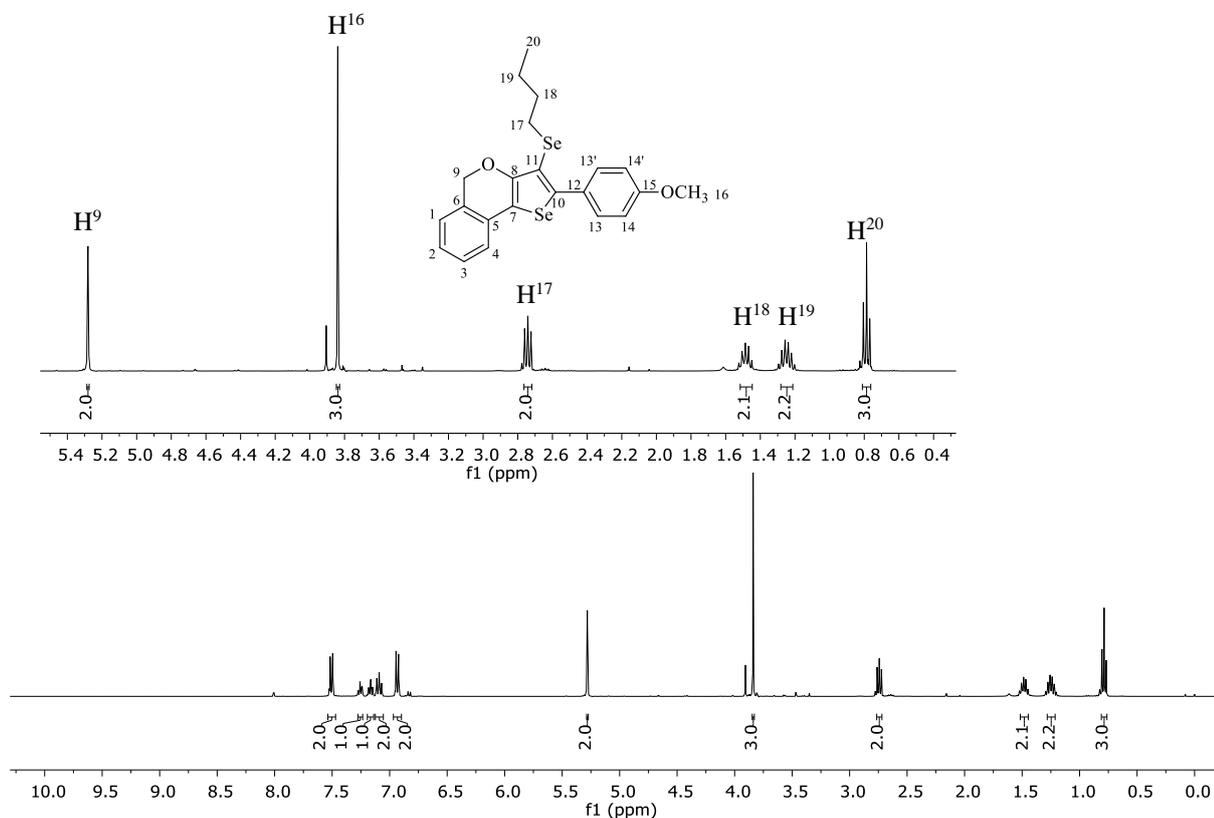


### 3.6 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL ATRAVÉS DE RESSOÂNCIA MAGNÉTICA DO 3-(BUTILSELENIL)-2-(4-METÓXIFENIL)-5*H*-SELENOFENO[3,2-*C*]ISOCROMENO (**2q**)

Na sequência, será ilustrado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **2q**, realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Na Figura 6, pode-se notar os sinais correspondentes aos oito hidrogênios aromáticos nas regiões entre 7,54 a 7,47 ppm, 7,28 a 7,23 ppm, um tripleto de duplete em 7,17 ppm com constantes de acoplamento  $J = 7,4$  e 1,2 Hz e os demais hidrogênios aromáticos estão entre 7,12 e 7,06 ppm e entre 6,96 e 6,92 ppm. Na região de 5,28 a 0,7 ppm, podemos observar os sinais que correspondem aos 14 hidrogênios alquílicos da molécula.

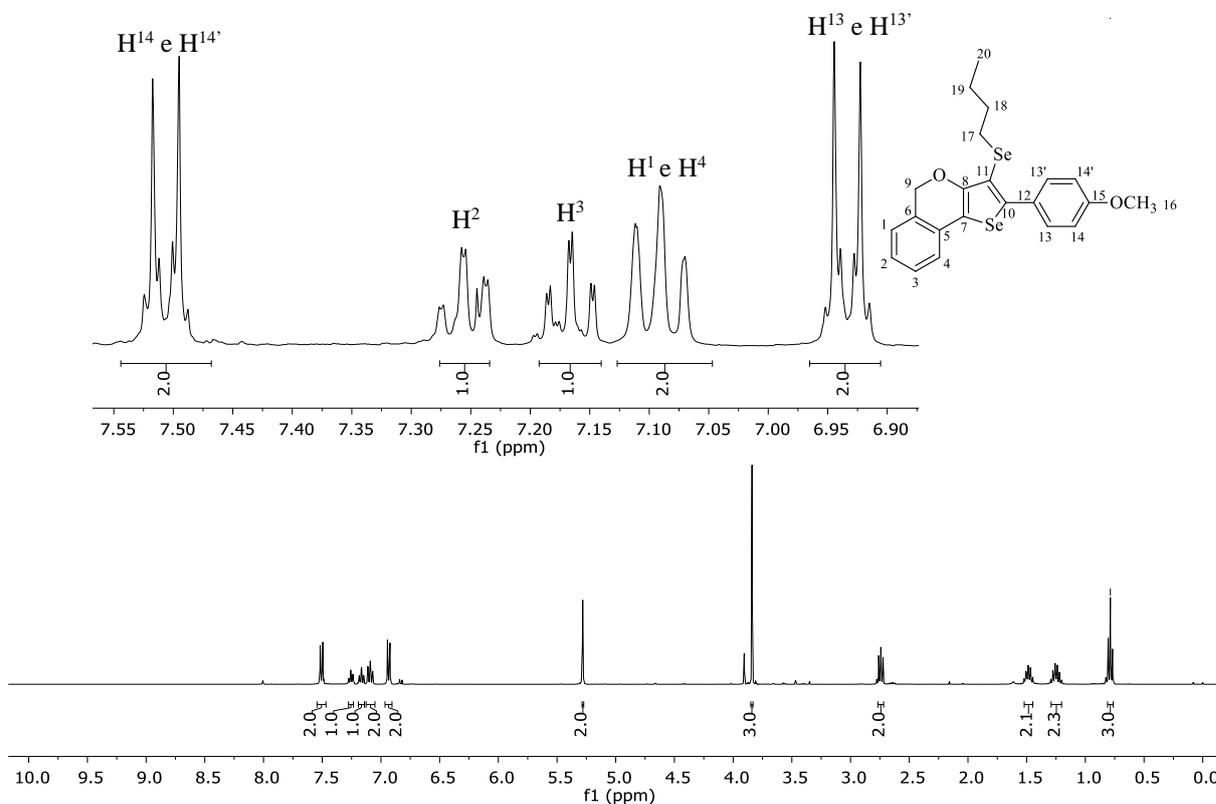
Em destaque observa-se um simpleto em 5,28 ppm correspondente aos hidrogênios  $\text{H}^9$ , outro simpleto em 3,84 ppm o qual corresponde aos  $\text{H}^{16}$  da metoxila. Referente a porção da butila, temos um tripleto com constante de acoplamento  $J = 7,4$  Hz em 2,74 ppm, correspondente aos hidrogênios  $\text{H}^{17}$ , um multiplete entre 1,54 e 1,44 referente aos hidrogênios  $\text{H}^{18}$ , outro multiplete entre 1,30 e 1,19 referente aos hidrogênios  $\text{H}^{19}$  e um tripleto com constante de acoplamento  $J = 7,4$  Hz em deslocamento de 0,79 ppm, referente aos hidrogênios  $\text{H}^{20}$  (Figura 7).

Figura 7 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz expandido na região dos alquílicos.



Na expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2q** (Figura 8) na região dos aromáticos, podemos observar o multipletto entre 7,54 e 7,47 ppm, correspondente aos hidrogênios  $\text{H}^{14}$  e  $\text{H}^{14'}$ , o multipletto entre 7,28 e 7,23 ppm, correspondente ao hidrogênio  $\text{H}^2$ , um tripleto de dupletto com constantes de acoplamento  $J = 7,4$  e  $1,2$  Hz em 7,17 ppm correspondente ao hidrogênio  $\text{H}^3$ , um multipletto entre 7,12 e 7,06 que corresponde aos hidrogênios  $\text{H}^1$  e  $\text{H}^4$ , além dos hidrogênios  $\text{H}^{13}$  e  $\text{H}^{13'}$  correspondentes ao multipletto entre 6,96 e 6,92 ppm.

Figura 8 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz expandido na região dos aromáticos.



Na sequência estão demonstrados os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **2q**. Neste experimento utilizou-se  $\text{CDCl}_3$  como solvente, empregando-se uma frequência de 100 MHz. Na região dos aromáticos, em campo baixo, temos em 159,6 ppm o pico referente ao carbono  $\text{C}^{15}$  diretamente ligado a metoxila, seguido do pico 155,4 ppm referente ao carbono  $\text{C}^8$  do tiofeno. Em 146,6 temos o carbono  $\text{C}^{12}$ . Na região entre 131 e 113 ppms encontramos os demais carbonos aromáticos, em 130,7; 130,5; 128,30; 128,7, 127, 6; 126,6; 124,3; 122,1; 117,8 e 113,6 ppms temos os carbonos  $\text{C}^{14}$  e  $\text{C}^{14'}$ ,  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^{10}$ ,  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^{11}$ ,  $\text{C}^{13}$  e  $\text{C}^{13'}$ , respectivamente. Ainda, os carbonos alquílicos encontram-se na região entre 71 e 13 ppm, em 70,1 ppm temos o carbono  $\text{C}^9$  do isocromeno, seguido do carbono  $\text{C}^{16}$  da metoxila em 55,3 ppm, seguido dos carbonos  $\text{C}^{18}$ ,  $\text{C}^{17}$ ,  $\text{C}^{19}$  e  $\text{C}^{20}$  respectivamente nos deslocamentos 32,0; 27,8; 22,6 e 13,5 ppms, os quais correspondem a porção da butila (Figuras 9 e 10).

Figura 9 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

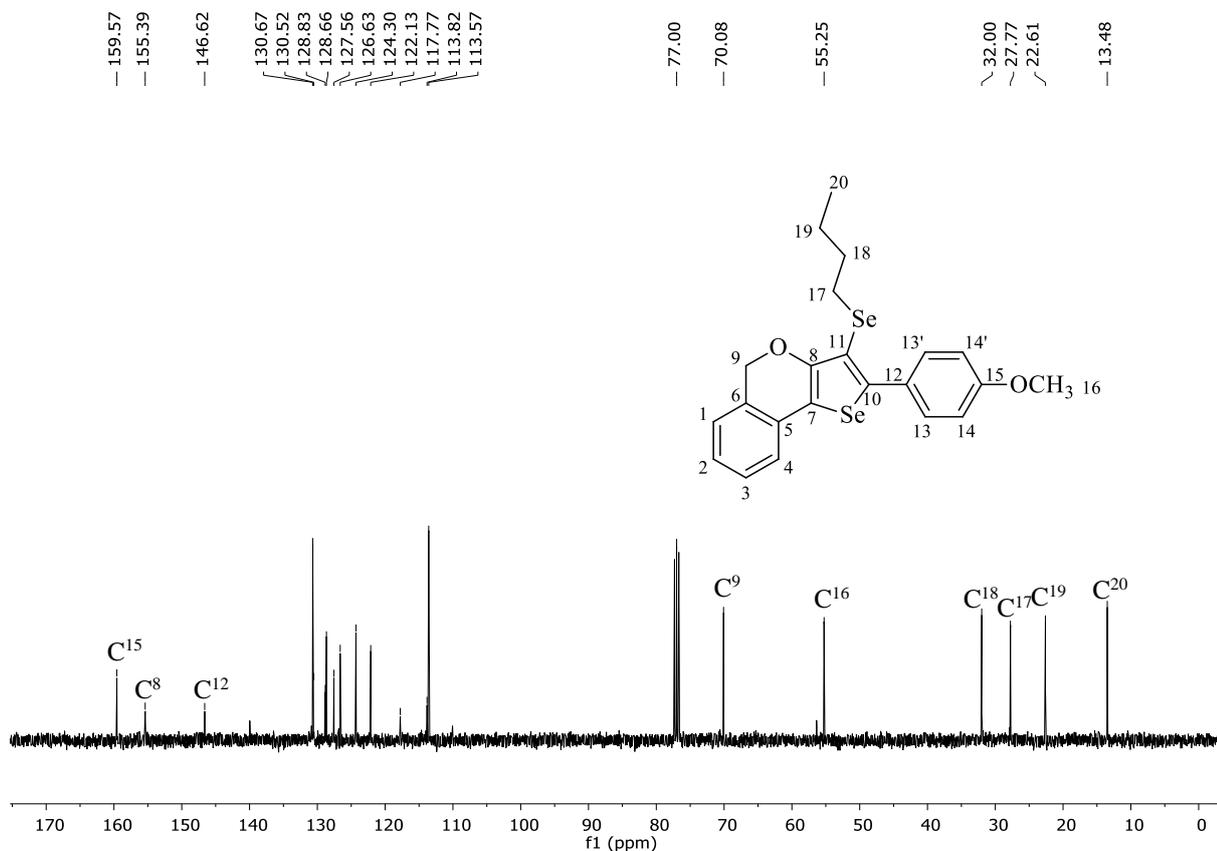
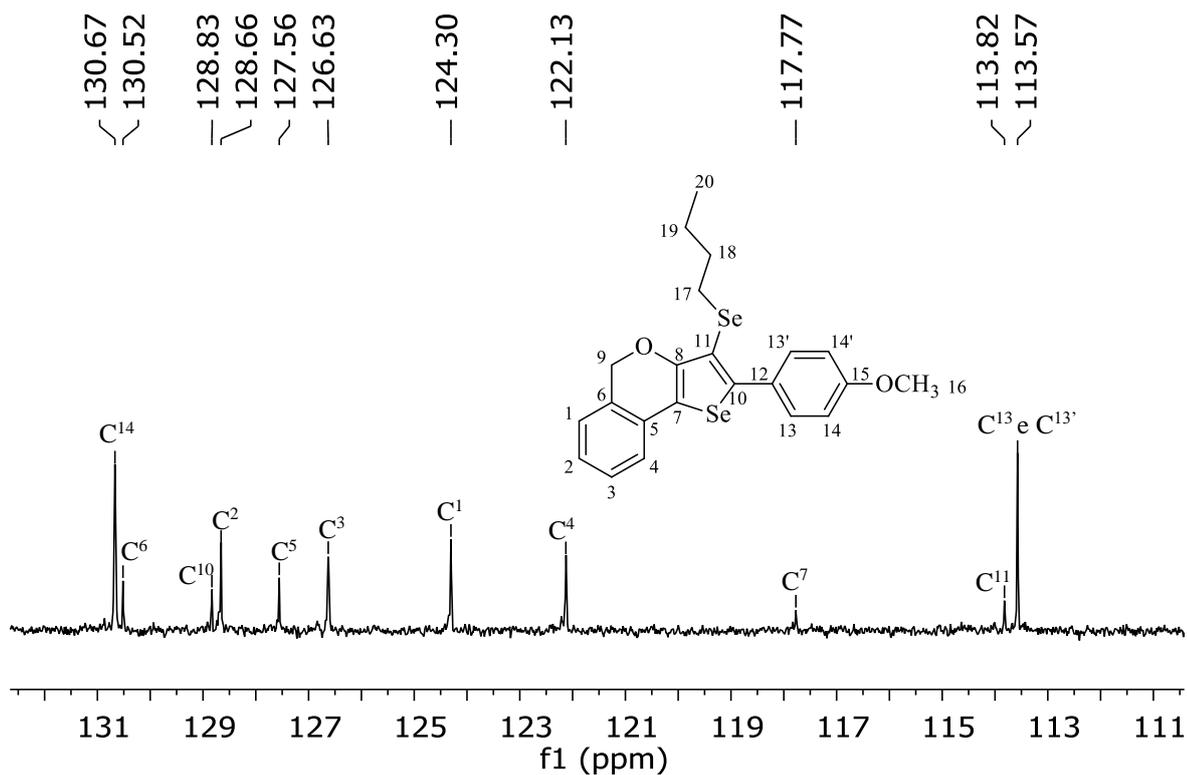


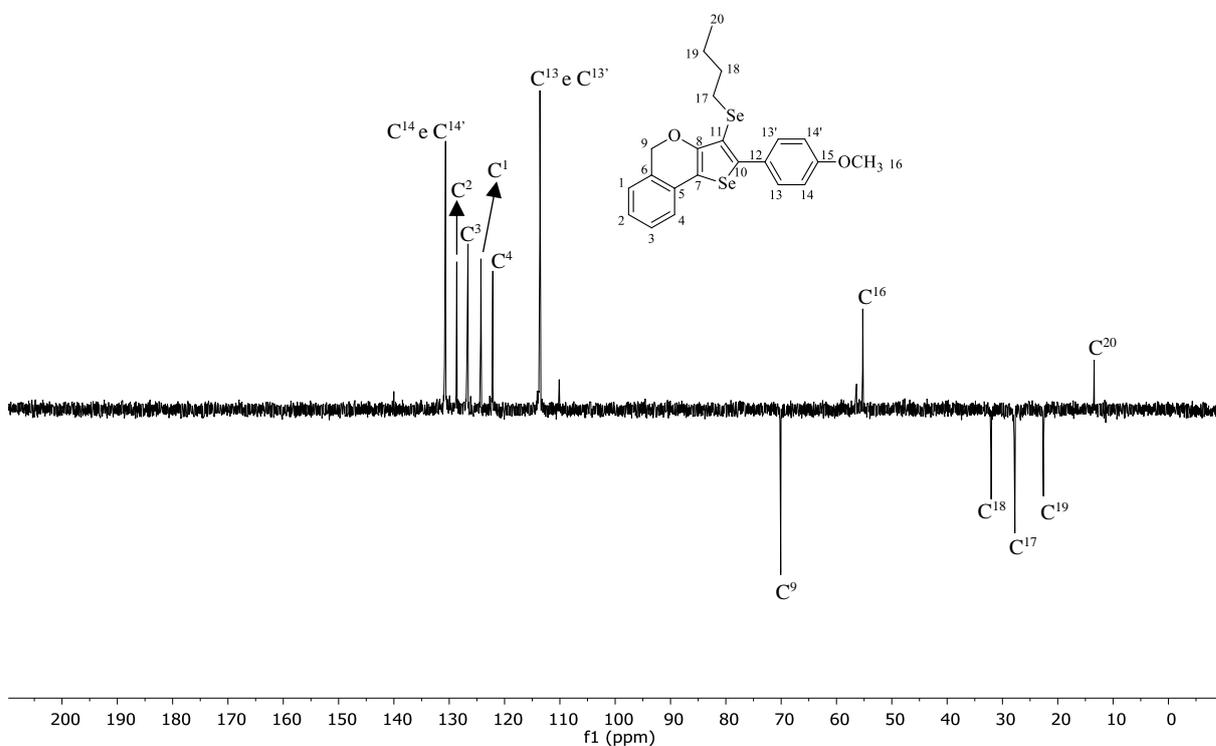
Figura 10 - Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



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

O primeiro experimento a ser analisado foi o DEPT 135 (Figura 11), 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, foi possível identificar os carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN <sup>13</sup>C, pois os sinais dos carbonos quaternários não aparecem neste experimento.

Figura 11 - Experimento DEPT 135 do composto **2q**.



Através de seu deslocamento químico, os carbonos alquílicos e aromáticos além de serem confirmados pelo experimento DEPT 135, também tiveram determinados os seus hidrogênios correspondentes através do experimento de HMQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figuras 12 e 13).

Figura 12 - Experimento HMQC do composto **2q**.

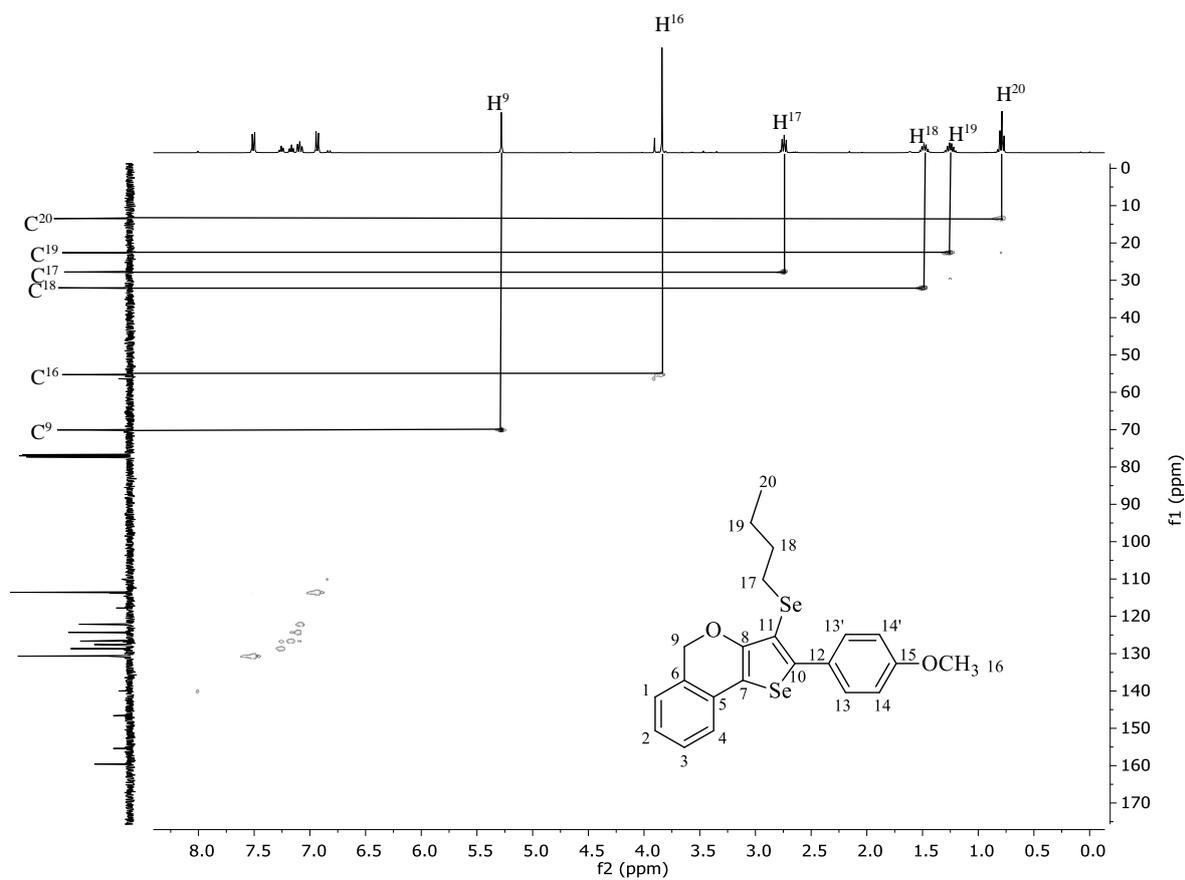
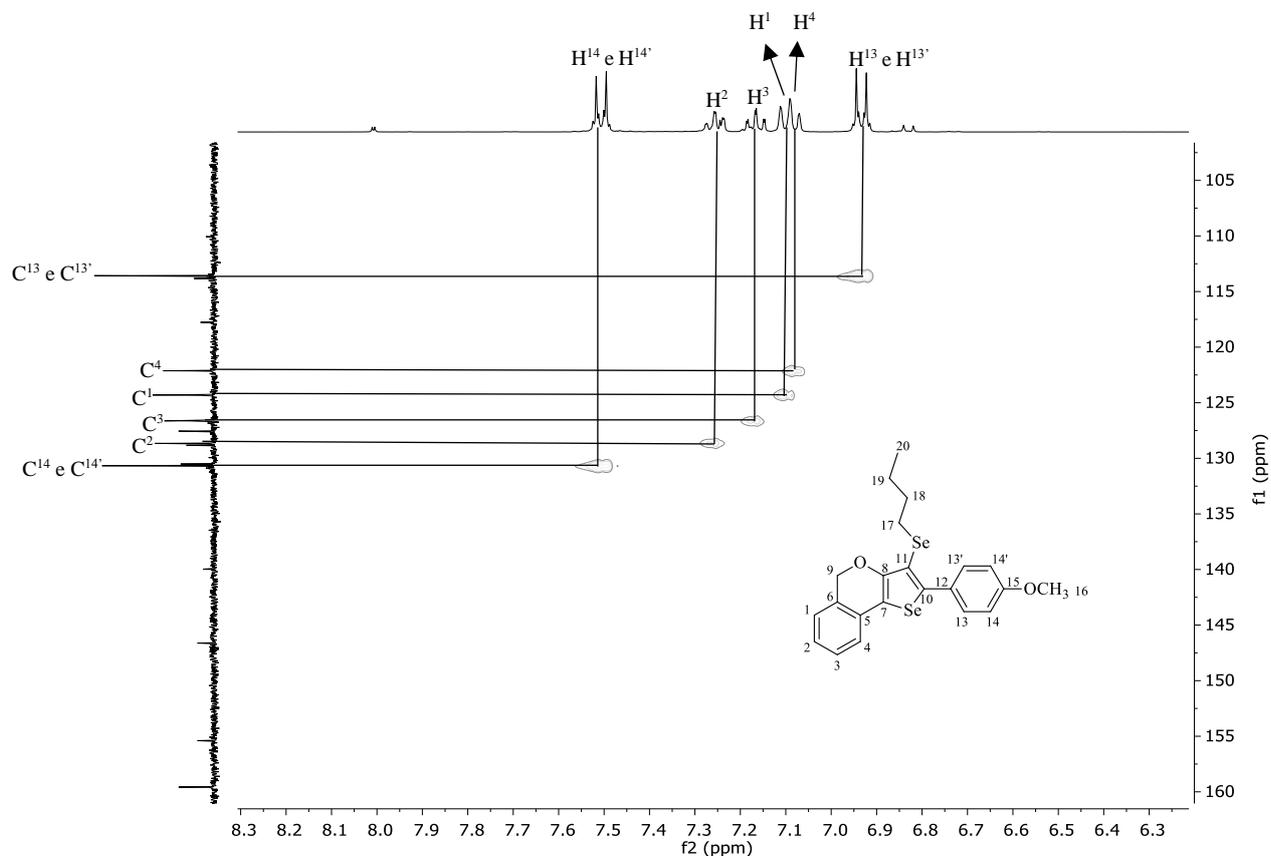
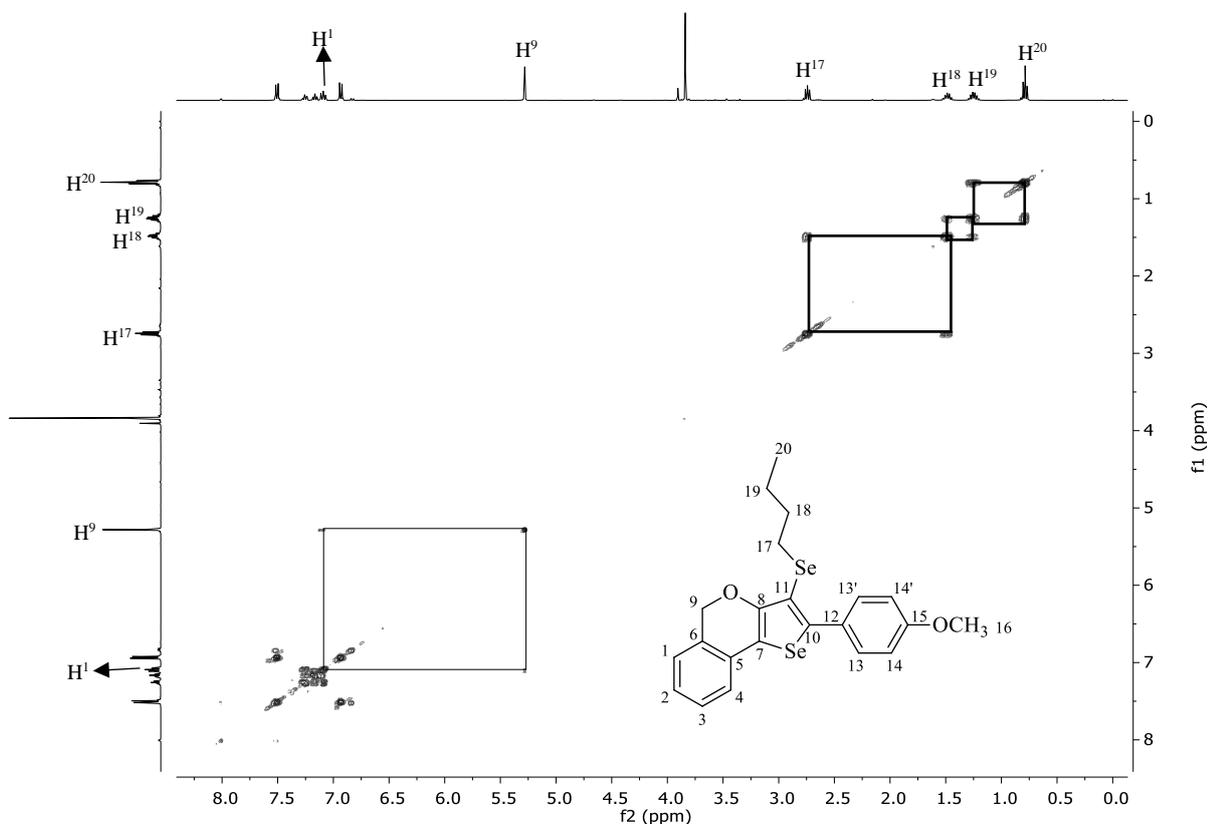


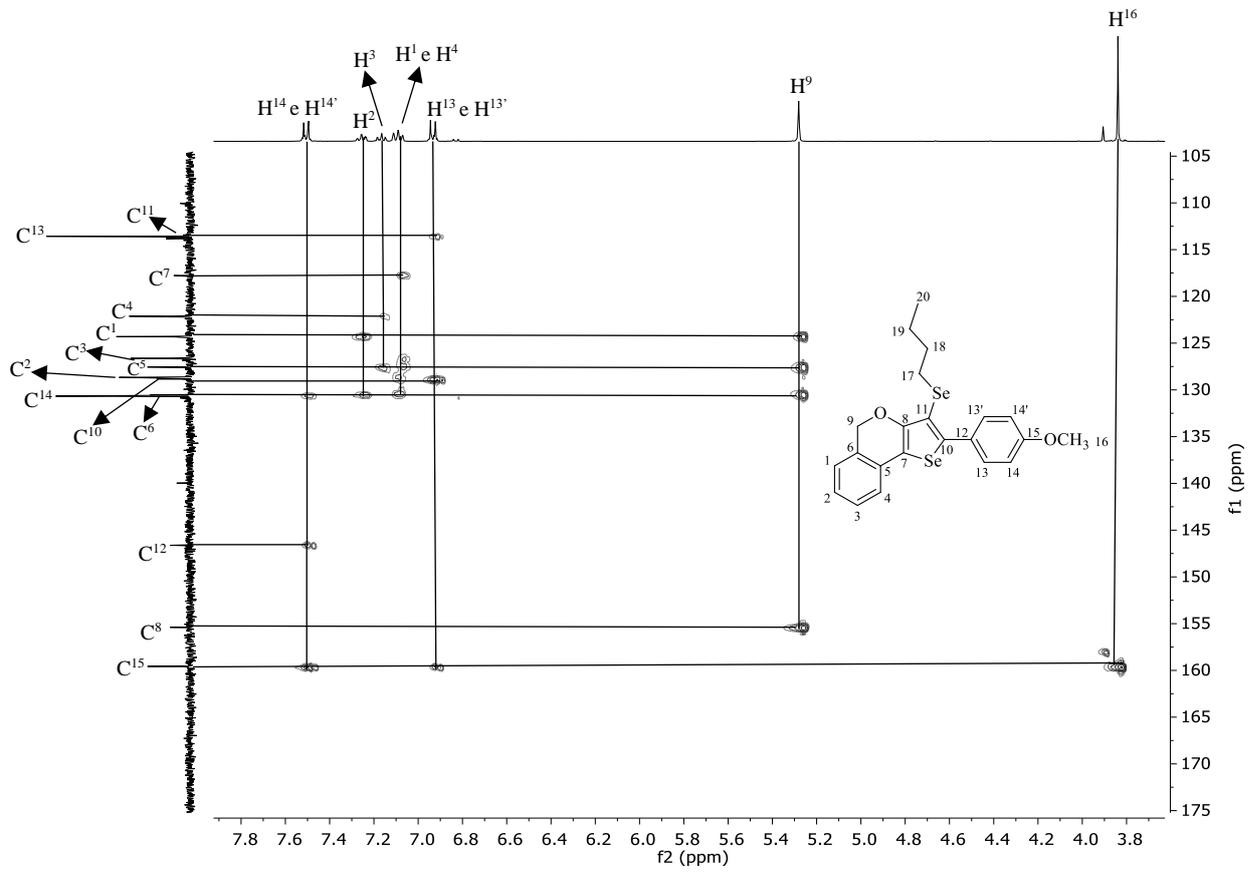
Figura 13 - Expansão do HMQC do composto **2q** na região dos aromáticos.



Utilizando-se do experimento COSY, identificamos os hidrogênios vizinhos na porção da butila, além de podermos observar o acoplamento do hidrogenio  $H^1$ , na região dos aromáticos, com o  $CH_2$  do isocromeno, hidrogênios  $H^9$  (Figura 14).

Figura 14 - Experimento COSY do composto **2q**.

Partindo-se dos hidrogênios H<sup>9</sup>, através do experimento de HMBC, que mostra a correlação entre carbonos e prótons separados por duas ou três ligações, podemos observar o acoplamento dele com quatro carbonos, sendo eles os carbonos C<sup>1</sup> e C<sup>6</sup>, além dos quaternários C<sup>5</sup> e C<sup>8</sup>. Também pode-se ver os hidrogênios H<sup>13</sup> acoplando com o carbono C<sup>11</sup> e C<sup>10</sup>, isto auxiliou na atribuição correta dos sinais dos hidrogênios H<sup>13</sup> e H<sup>14</sup>. Nota-se logo abaixo o acoplamento do hidrogênio H<sup>4</sup> com o carbono C<sup>7</sup>. Ademais, observamos o acoplamento dos hidrogênios H<sup>16</sup>, H<sup>13</sup> e H<sup>14</sup> com o carbono C<sup>15</sup> e o acoplamento dos hidrogênios H<sup>14</sup> com o carbono C<sup>12</sup>. O hidrogênio H<sup>2</sup> acopla com os carbonos C<sup>1</sup>, secundário e com o C<sup>6</sup>, quaternário, além disso podemos observar que o hidrogênio H<sup>3</sup> acopla com os carbonos C<sup>4</sup> e C<sup>5</sup> (Figura 15).

Figura 15 - Expansão do HMBC do composto **2q**.



#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Podemos fazer algumas considerações observando os resultados obtidos e os objetivos propostos. Desenvolvemos uma metodologia eficiente para a síntese de calcogenofeno[3,2-*c*]isocalcogenocromenos **2** através da ciclização eletrofílica cascata dos *o*-diinil benzilcalcogenetos **1**, utilizando um sistema que combina FeCl<sub>3</sub> e disselenetos de diorganoíla para promover um processo de dupla ciclização. Este protocolo mostrou-se altamente regioseletivo, levando à formação dos heterocíclis desejados via ciclização 6-*endo*-dig, seguido por 5-*endo*-dig com a incorporação de dois átomos de selênio no produto final.

Na avaliação da versatilidade do protocolo para diferentes substratos, a reação demonstrou-se tolerante a diferentes substituintes no anel aromático, uma vez que tanto grupos neutros, quanto doadores e retiradores de elétrons levaram aos correspondentes produtos em rendimentos que variaram de médios a bons, embora os produtos sem substituinte tenham tido uma melhor performance frente a esta metodologia.

Além disso, as metodologias desenvolvidas mostram-se vantajosas, uma vez que o uso de sais de ferro, um metal abundante e relativamente barato, além de ter fácil manuseio apresenta baixa toxicidade para o meio ambiente. Além disso, os compostos sintetizados durante a realização desse trabalho têm por características serem sólidos ou óleos, sem odor desagradável e relativamente estáveis, podendo ser armazenados por um intervalo de tempo acima de 4 meses.

Convém também ressaltar que os compostos sintetizados apresentam estruturas atraentes para avaliações farmacológicas e toxicológicas, sendo que estes estudos já estão sendo realizados em nosso laboratório.



## 5 PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam nas frequências de 400 MHz e 100 MHz, (Departamento de Química – UFSM); respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) vem relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ) e  $\text{CDCl}_3$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ); colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, dd = duplete de duplete, tt = tripleto de tripleto e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### 5.1.2 Espectrometria de Massas:

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

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

Para remoção dos solventes dos orgânicos, foram utilizados:

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

#### 5.1.4 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. O THF e 1,4-dioxano foram refluxados sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. O nitrometano foi destilado sob cloreto de cálcio e armazenado sob peneira molecular em geladeira. O Se<sup>0</sup> (-100 mesh – ALDRICH) e Te<sup>0</sup> (-200 mesh – ALDRICH), utilizados foram secos em estufa a 80 °C durante 12 horas.

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

## 5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 5.2.1 Procedimento geral para (2-bromobenzil)(butil)selênio (III-a):

A um balão de fundo redondo e duas bocas, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionado brometo de 2-bromobenzilo (2,50 g, 10,0 mmol) em THF (5 mL), em temperatura ambiente a uma solução previamente preparada de BuSeSeBu (1,36 g, 5,0 mmol), etanol (25 mL) e boro-hidreto de sódio (0,76 g, 20 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi extraída em 30 mL de água e com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia utilizando hexano como eluente, gerando (2-bromobenzil)(butil)selênio. Rendimento: 88%.

### 5.2.2 Procedimento geral para 1-bromo-2-(metóximetil)benzeno (III-b):

A um balão de fundo redondo e duas bocas, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionado brometo de 2-bromobenzilo (2,50 g, 10,0 mmol) em THF (5 mL), em temperatura ambiente a uma solução previamente preparada de sódio metálico (0,25 g, 11,0 mmol), lentamente adicionado

ao metanol (25 mL). Reagiu-se por 3 horas. A reação foi isolada em 30 mL de água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (1:99) como eluente, gerando 1-bromo-2-(metóximetil)benzeno. Rendimento: 75%.

### **5.2.3 Procedimento geral para (2-bromobenzil)(etil)sulfeto (III-c):**

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, foi adicionado brometo de 2-bromobenzilo (2,50 g, 10,0 mmol) em THF (5 mL), em temperatura ambiente a uma solução previamente preparada de etanotiol (1.24 g, 20.0 mmol) e carbonato de cézio (9.75 g, 30 mmol) em DMF (25 mL). Deixou-se reagir por 4 horas. A reação foi extraída em 30 mL de água com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentradas sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia flash utilizando hexano como eluente, gerando (2-bromobenzil)(etil)sulfeto. Rendimento: 85%.

### **5.2.4 Procedimento geral para a preparação de 4-(2-(benzilcalcogeneto)fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol via Sonogashira (IV):**

A um balão de fundo redondo de duas bocas, sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , contendo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (2 mol%) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (25 mL) foram adicionados os 2-bromobenzilchalogenetos (10,0 mmol) e 2-metilbut-3-in-2-ol (15,0 mmol). A solução resultante foi agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo, foi adicionado  $\text{CuI}$  (1 mol%) e a mistura reacional foi deixada a agitar a 90 °C durante 18 horas. Após este tempo, a mistura à temperatura ambiente foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de  $\text{NaCl}$  (2x20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia utilizando hexano: acetato de etil (97: 3) como eluente. Rendimento: 62-88%.

### 5.2.5 Procedimento geral para preparação de alcinos terminais (V):

A uma solução de 4- (2-(benzilcineogenetos)fenil)-2-metilbut-3-in-2-ol (8,0 mmol) em hexano (50 mL), adicionou-se KOH (3,0 equiv). A mistura foi agitada sob refluxo durante 24 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com NH<sub>4</sub>Cl saturado (aq) (20 mL) e água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia usando hexano como o eluente. Rendimento: 65-77%.

### 5.2.6 Procedimento geral para *o*-diinil-benzilcalcogenetos (1):

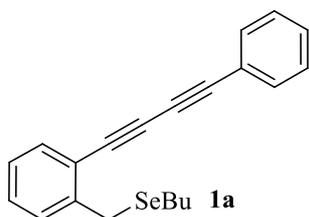
A uma solução de iodoacetileno (3,0 mmol) e acetileno terminal (1,0 equivalente) em pirrolidina (5 ml), sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se CuI (20 mol%) a 0 ° C e depois agitou-se a mistura à temperatura ambiente até que o material de partida fosse totalmente consumido. A mistura resultante foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com NH<sub>4</sub>Cl saturado (aq) (20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel usando hexano como eluente. Rendimento: 33-95%.

### 5.2.7 Procedimento geral para calcogenofeno[3,2-*c*]isocalcogenocromenos 2a-2y:

Em um tubo de Schlenk, sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>, contendo DCE (3 mL), adicionou-se FeCl<sub>3</sub> anidro (0,5 mmol) e dicalcogenetos de diorganila (0,5 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. Após este período, adicionou-se o substrato **1** (0,25 mmol) a 0 ° C e agitou-se a mistura reacional durante o tempo indicado à temperatura de refluxo.

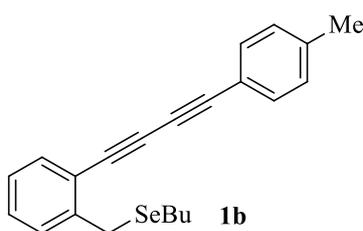
A mistura foi dissolvida em acetato de etila (10 mL), lavada com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 20 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, com hexano como o eluente para proporcionar o produto **2**. Rendimentos 40-83%.

### Butil(2-(fenilbuta-1,3-diinil)benzil)selênio (1a).



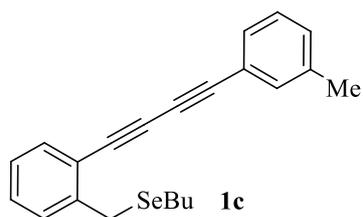
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,748 g (71%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,55-7,47 (m, 3H); 7,38-7,23 (m, 5H); 7,20-7,16 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 2,59 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,66 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,40 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,7; 133,4; 132,4; 129,3; 129,3; 129,2; 128,4; 126,5; 121,7; 121,0; 82,6; 79,8; 78,4; 73,9; 32,6; 25,0; 24,1; 23,1; 13,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 353 (4); 296 (18); 294 (9); 215 (100); 213 (33). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 353,0808; encontrado: 353,0816.

### Butil(2-(4-toluilbuta-1,3-diinil)benzil)selênio (1b).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rendimento: 0,745 g (68%); p. f.: 34-37 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,50-7,46 (m, 1H); 7,43-7,40 (m, 2H); 7,33-7,24 (m, 2H); 7,18-7,11 (m, 3H); 3,97 (s, 2H); 2,59 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,66 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,39 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,89 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,7; 139,6; 133,4; 132,4; 129,3; 129,2; 129,2; 126,5; 121,3; 118,7; 83,0; 79,5; 78,70; 73,4; 32,7; 25,1; 24,2; 23,1; 21,6; 13,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 366 (5); 310 (21); 229 (100); 226 (25); 202 (9). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 367,0965; encontrado: 367,0972.

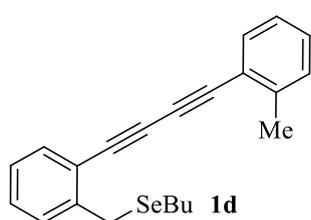
### Butil(2-(3-toluilbuta-1,3-diinil)benzil)selênio (1c).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,657 g (60%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,49 (m, 1H); 7,37-7,25 (m, 4H); 7,24-7,12 (m, 3H); 3,97 (s, 2H); 2,59 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,66 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,38 (sex,  $J = 7,3$  Hz,

2H); 0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,7; 138,1; 133,4; 132,9; 130,1; 129,5; 129,3; 129,2; 128,3; 126,5; 121,6; 121,1; 82,9; 79,6; 78,6; 73,6; 32,6; 25,1; 24,2; 23,1; 21,1; 13,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 366 (6); 310 (23); 229 (100); 226 (24); 202 (9). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 367,0965; encontrado: 367,0972.

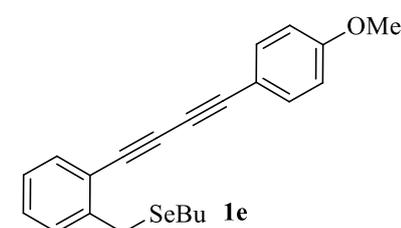
### Butil(2-(2-toluilbuta-1,3-diinil)benzil)selênio (1d).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,733 g (67%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,52-7,47 (m, 2H); 7,34-7,11 (m, 6H); 3,98 (s, 2H); 2,60 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,48 (s, 3H); 1,66 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,38 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,89 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,7; 141,6; 133,3; 132,9; 129,6; 129,3; 129,2; 129,1; 126,5; 125,6; 121,6; 121,2; 81,7; 80,4; 78,6; 77,4; 32,6; 25,1; 24,2; 23,1; 20,6; 13,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 366 (14); 310 (41); 230 (21); 228 (100); 202 (19). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 367,0965; encontrado: 367,0972.

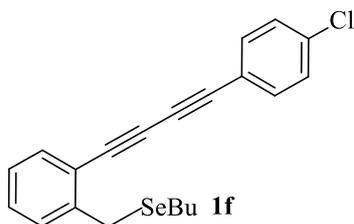
### Butil(2-((4-metóxi)fenil)buta-1,3-diinil)benzil)selênio (1e).



O produto foi isolado em coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (98:2) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,971 g (75%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,50-7,45 (m, 3H); 7,33-7,24 (m, 2H); 7,18-7,14 (m, 1H); 6,89-6,83 (m, 2H); 3,97 (s, 2H); 3,81 (s, 3H);

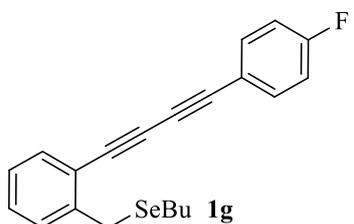
2,59 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,66 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,38 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,90 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160,4; 143,6; 134,0; 133,3; 129,2; 129,1; 126,5; 121,3; 114,2; 113,7; 82,9; 79,3; 78,8; 72,8; 55,3; 32,6; 25,1; 24,2; 23,1; 13,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 383 (9); 326 (24); 245 (100); 230 (32); 202 (72). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{OSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 383,0914; encontrado: 383,0919.

**Butil(2-((4-clorofenil)buta-1,3-diinil)benzil)selênio (1f).**



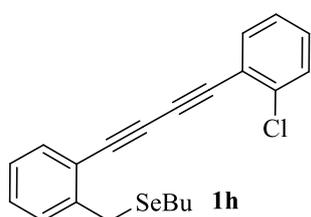
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,971 g (84%); p. f.: 35-38 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,53-7,40 (m, 3H); 7,34-7,26 (m, 4H); 7,22-7,14 (m, 1H); 3,96 (s, 2H); 2,58 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,65 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,38 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,89 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,7; 135,3; 133,6; 133,4; 129,4; 129,2; 128,8; 126,6; 120,7; 120,2; 81,3; 80,3; 78,2; 74,9; 32,6; 24,9; 24,1; 23,1; 13,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (relative intensity)): 386 (4); 330 (22); 249 (100); 213 (58); 187 (9). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 387,0419; encontrado: 387,0425.

**Butil(2-((4-fluorofenil)buta-1,3-diinil)benzil)selênio (1g).**



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0,365 g (33%); p. f.: 44-47 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,54-7,47 (m, 3H); 7,34-7,25 (m, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,06-7,00 (m, 2H); 3,97 (s, 2H); 2,59 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,66 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,39 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,89 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 163,1 (d,  $J = 251,6$  Hz); 143,8; 134,5 (d,  $J = 8,7$  Hz); 133,4; 129,3; 129,3; 126,6; 121,0; 118,0 (d,  $J = 3,7$  Hz); 115,9 (d,  $J = 22,1$  Hz); 81,5; 79,9; 78,4; 73,8; 32,7; 25,1; 24,2; 23,1; 13,6. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 371,0714; encontrado: 371,0719.

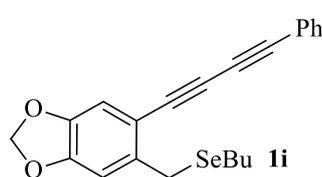
**Butil(2-((2-clorofenil)buta-1,3-diinil)benzil)selênio (1h).**



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,751 g (65%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,57-7,53 (m, 1H); 7,52-7,49 (m, 1H); 7,42-7,39 (m, 1H); 7,35-7,26 (m, 3H); 7,25-

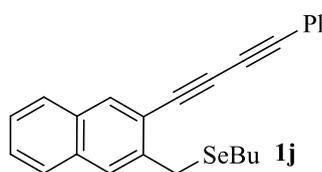
7,15 (m, 2H); 3,98 (s, 2H); 2,60 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,66 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,39 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,89 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,9; 136,9; 134,2; 133,5; 130,1; 129,5; 129,4; 129,3; 126,6; 126,5; 122,0; 120,8; 81,4; 79,0; 78,7; 78,2; 32,6; 25,0; 24,3; 23,1; 13,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 386 (5); 330 (31); 249 (100); 213 (80); 187 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 387,0419; encontrado: 387,0425.

### 5-((Butilselenil)metil)-6-(fenilbuta-1,3-diinil)benzo[*d*][1,3]dioxolo (1i).



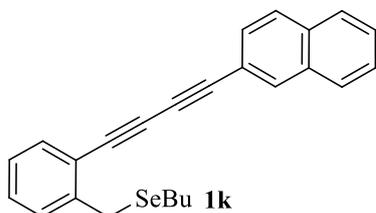
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (97:3) como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0,545 g (46%); p. f.: 69-72 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,53-7,49 (m, 2H); 7,37-7,28 (m, 3H); 6,88 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 5,95 (s, 2H); 3,92 (s, 2H); 2,60 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,68 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,41 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148,9; 146,2; 139,5; 132,4; 129,1; 128,4; 121,9; 113,8; 111,9; 109,5; 101,6; 82,3; 80,1; 77,1; 74,1; 32,7; 25,1; 24,1; 23,1; 13,6. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 397,0707; encontrado: 397,0718.

### Butil((3-(fenilbuta-1,3-diinil)naft-2-il)metil)selênio (1j).



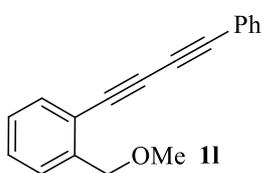
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0,798 g (66%); p. f.: 49-52 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,36-8,32 (m, 1H); 7,80-7,74 (m, 2H); 7,59-7,53 (m, 3H); 7,50-7,44 (m, 2H); 7,39-7,31 (m, 3H); 4,19 (s, 2H); 2,60 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,68 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,37 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,87 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,5; 134,1; 132,4; 131,8; 129,5; 129,2; 128,4; 128,2; 127,4; 127,3; 126,3; 126,2; 121,9; 117,6; 83,7; 83,3; 78,2; 74,1; 32,8; 25,7; 24,1; 23,2; 13,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 402 (5); 265 (100); 263 (58); 261 (11); 132 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 403,0965; encontrado: 403,0958.

### Butil(2-(naft-2-ilbuta-1,3-diinil)benzil)selênio (1k).



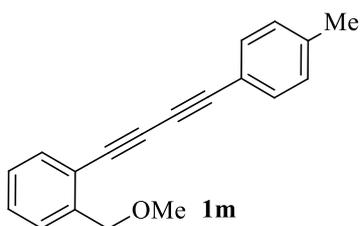
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido cinza. Rendimento: 0,858 g (71%); p. f.: 38-41 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,08-8,05 (m, 1H); 7,83-7,77 (m, 3H); 7,56-7,48 (m, 4H); 7,34-7,27 (m, 2H); 7,22-7,16 (m, 1H); 3,98 (s, 2H); 2,60 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,67 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,40 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,91 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 143,7; 133,4; 133,1; 132,9; 132,7; 129,3; 129,2; 128,3; 128,1; 127,8; 127,7; 127,2; 126,7; 126,5; 120,9; 118,9; 83,0; 79,9; 78,5; 74,2; 32,6; 25,0; 24,1; 23,1; 13,7. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 402 (5); 281 (31); 206 (100); 191 (26); 73 (31). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 403,0965; encontrado: 403,0977.

### 1-(Metóximetil)-2-(fenilbuta-1,3-diinil)benzeno (1l).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,479 g (65%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,57-7,50 (m, 3H); 7,49-7,45 (m, 1H); 7,41-7,30 (m, 4H); 7,28-7,22 (m, 1H); 4,66 (s, 2H); 3,46 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,5; 133,1; 132,4; 129,3; 129,2; 128,4; 127,4; 127,3; 121,6; 120,2; 82,4; 79,1; 78,0; 73,8; 72,4; 58,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 247 (9); 231 (97); 202 (100); 150 (7); 101 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 247,1123; encontrado: 247,1130.

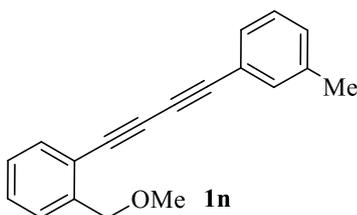
### 1-(Metóximetil)-2-(4-metilbuta-1,3-diinil)benzeno (1m).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,595 g (76%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,51 (dd,  $J = 7,7$ ; 1,3 Hz, 1H); 7,48-7,44 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,36 (td,  $J = 7,6$ ; 1,3 Hz, 1H); 7,27-7,21 (m, 1H); 7,15-7,10 (m, 2H); 4,65 (s, 2H); 3,46 (s, 3H); 2,35 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,5;

139,6; 133,0; 132,3; 129,2; 129,2; 127,3; 127,3; 120,3; 118,5; 82,8; 78,8; 78,2; 73,2; 72,4; 58,5; 21,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 261 (11); 245 (100); 215 (40); 202 (92); 101 (13). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{19}H_{17}O$   $[M + H]^+$ : 261,1279; encontrado: 261,1282.

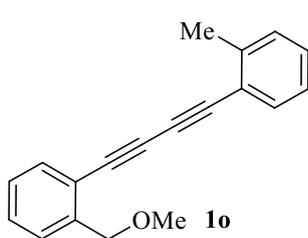
### 1-(Metóximetil)-2-(3-metilbuta-1,3-diinil)benzeno (1n).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,493 g (63%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,54-7,45 (m, 2H); 7,39-7,30 (m, 3H); 7,26-7,14 (m, 3H); 4,65 (s, 2H); 3,46 (s, 3H); 2,32 (s, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ ,

100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,7; 138,2; 133,1; 132,9; 130,2; 129,6; 129,3; 128,3; 127,4; 127,3; 121,6; 120,4; 82,8; 79,0; 78,2; 73,5; 72,4; 58,5; 21,1. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 261 (13); 245 (100); 215 (38); 202 (89); 113 (7). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{19}H_{17}O$   $[M + H]^+$ : 261,1279; encontrado: 261,1284.

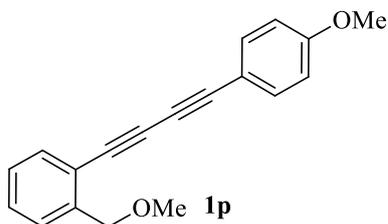
### 1-(Metóximetil)-2-(2-metilbuta-1,3-diinil)benzeno (1o).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo amarelo. Reandimento: 0,555 g (71%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,54-7,46 (m, 3H); 7,36 (td,  $J = 7,6; 1,4$  Hz, 1H); 7,28-7,19 (m, 3H); 7,17-7,12 (m, 1H); 4,66 (s, 2H); 3,47 (s, 3H); 2,49 (s, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ ,

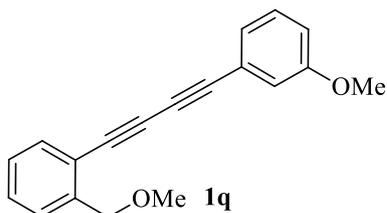
100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,6; 141,6; 133,06; 132,9; 129,6; 129,3; 129,2; 127,4; 127,3; 125,6; 121,5; 120,4; 81,6; 79,7; 78,2; 77,3; 72,5; 58,5; 20,7. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 261 (17); 226 (70); 202 (100); 115 (21); 101 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{19}H_{17}O$   $[M + H]^+$ : 261,1279; encontrado: 261,1287.

**1-(Metóximetil)-2-((4-metóxfenil)buta-1,3-diinil)benzeno (1p).**



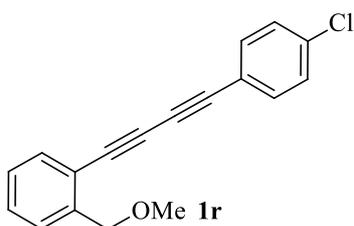
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (97:3) como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,712 g (86%); p. f.: 55-58 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,55-7,44 (m, 4H); 7,39-7,33 (m, 1H); 7,27-7,21 (m, 1H); 6,88-6,82 (m, 2H); 4,66 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 160,3; 141,4; 134,0; 133,0; 129,1; 127,3; 127,3; 120,3; 114,1; 113,5; 82,7; 78,5; 78,3; 72,6; 72,4; 58,5; 55,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 277 (11); 261 (100); 218 (448); 189 (43); 135 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 277,1229; encontrado: 277,1238.

**1-(Metóximetil)-2-((3-metóxfenil)buta-1,3-diinil)benzeno (1q).**



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (97:3) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,606 g (73%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,55-7,50 (m, 1H); 7,50-7,45 (m, 1H); 7,37 (td,  $J = 7,6; 1,4$  Hz, 1H); 7,28-7,22 (m, 2H); 7,15-7,12 (m, 1H); 7,07-7,03 (m, 1H); 6,96-6,90 (m, 1H); 4,66 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159,3; 141,6; 133,1; 129,5; 129,4; 127,4; 127,3; 125,0; 122,6; 120,2; 117,0; 116,1; 82,4; 79,1; 78,0; 73,6; 72,4; 58,6; 55,3. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 277 (16); 261 (100); 218 (42); 202 (44); 101 (6). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 277,1229; encontrado: 277,1235.

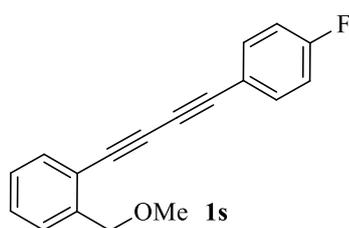
**1-((4-Clorofenil)buta-1,3-diinil)-2-(metóximetil)benzeno (1r).**



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido branco. Rendimento: 0,522 g (62%); p. f.: 65-68°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,55-7,51 (m, 1H); 7,49-7,43 (m, 3H); 7,41-7,36 (m, 1H); 7,33-7,29 (m, 2H); 7,28-7,23 (m, 1H); 4,66 (s, 2H); 3,47

(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,6; 135,4; 133,6; 133,1; 129,5; 128,8; 127,5; 127,4; 120,2; 120,0; 81,2; 79,7; 77,8; 74,8; 72,4; 58,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 282 (11); 264 (77); 213 (30); 202 (100); 100 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 281,0733; encontrado: 281,0741.

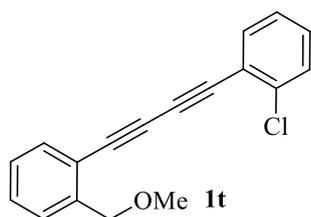
### 1-((4-Fluorofenil)buta-1,3-diinil)-2-(metóximetil)benzeno (1s).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido laranja. Rendimento: 0,572 g (72%); p. f.: 45-48 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,54-7,45 (m, 4H); 7,40-7,34 (m, 1H); 7,27-7,21 (m, 1H); 7,05-6,99 (m, 2H); 4,65 (s, 2H); 3,46 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$

{ $^1\text{H}$ } NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 161,8 (d,  $J = 249,5$  Hz); 141,6; 134,5 (d,  $J = 8,2$  Hz); 133,1; 129,4; 127,5; 127,3; 120,2; 117,9 (d,  $J = 3,7$  Hz); 115,8 (d,  $J = 22,7$  Hz); 81,4; 79,2; 77,9; 73,6; 72,4; 58,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 265 (9); 250 (17); 249 (100); 220 (90); 103 (5). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 265,1029; encontrado: 265,1034.

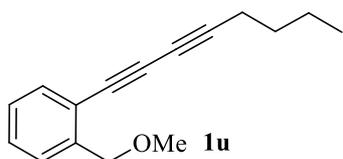
### 1-Cloro-2-((2-(metóximetil)fenil)buta-1,3-diinil)benzeno (1t).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,346 g (41%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,57-7,52 (m, 2H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,42-7,35 (m, 2H); 7,31-7,19 (m, 3H); 4,66 (s, 2H); 3,47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm)

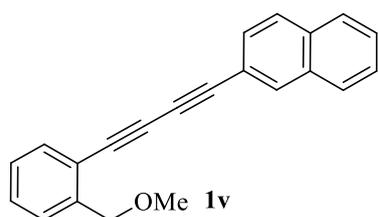
141,7; 136,9; 134,2; 133,2; 130,1; 129,5; 129,4; 127,5; 127,3; 126,5; 121,9; 120,0; 80,7; 78,9; 78,6; 77,8; 72,4; 58,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 282 (15); 265 (95); 230 (47); 202 (100); 107 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 281,0733; encontrado: 281,0739.

### 1-((2-(Metóximetil)fenil)buta-1,3-diinil)benzeno (1u).



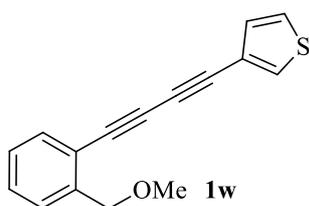
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um óleo vermelho. Rendimento: 0,599 g (88%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,49-7,42 (m, 2H); 7,33 (td,  $J = 7,6$ ; 1,4 Hz, 1H); 7,21 (td,  $J = 7,5$ ; 1,4 Hz, 1H); 4,62 (s, 2H); 3,44 (s, 3H); 2,37 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,56 (quin,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,45 (sex,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 0,93 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,4; 133,0; 128,9; 127,2; 127,2; 120,5; 85,7; 78,6; 72,4; 72,2; 64,9; 58,5; 30,2; 21,9; 19,3; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (relative intensity)): 227 (7); 183 (48); 165 (79); 152 (100); 115 (54). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 227,1436; encontrado: 227,1443.

### 2-((2-(Metóximetil)fenil)buta-1,3-diinil)naftaleno (1v).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido laranja. Rendimento: 0,632 g (71%); p. f.: 47-50 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,07 (s, 1H); 7,83-7,75 (m, 3H); 7,56-7,46 (m, 5H); 7,40-7,34 (m, 1H); 7,28-7,22 (m, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,48 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,6; 133,1; 133,0; 132,7; 129,3; 129,3; 128,3; 128,1; 127,8; 127,7; 127,4; 127,3; 127,2; 126,7; 120,2; 118,8; 83,0; 79,3; 78,2; 74,1; 72,4; 58,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 297 (16); 281 (100); 252 (81); 132 (17); 126 (35). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 297,1279; encontrado: 297,1283.

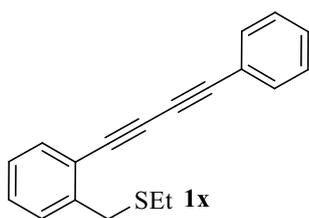
### 3-((2-(Metóximetil)fenil)buta-1,3-diinil)tiofeno (1w).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como óleo amarelo. Rendimento: 0,402 g (53%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,60 (dd,  $J = 3,0$ ; 1,3 Hz; 1H), 7,52 (dd,  $J = 7,7$ ; 1,3 Hz, 1H); 7,48-7,45 (m, 1H); 7,37 (td,  $J = 7,6$ ; 1,3 Hz, 1H); 7,30-7,22 (m, 2H); 7,18 (dd,  $J = 5,0$ ; 1,3 Hz, 1H); 4,65 (s, 2H); 3,46 (s,

3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 141,6; 133,1; 131,3; 130,1; 129,3; 127,4; 127,3; 125,6; 120,8; 120,2; 79,0; 78,1; 77,7; 73,5; 72,4; 58,6. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 253 (7); 237 (100); 165 (72); 150 (11); 111 (12). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{OS}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 253,0687; encontrado: 253,0695.

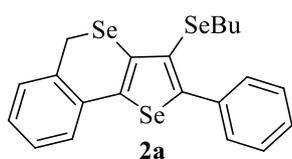
### Etil(2-(fenilbuta-1,3-diinil)benzil)sulfeto (1x).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo branco. Rendimento: 0,498 g (60%); p. f.: 48-51 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,55-7,49 (m, 3H); 7,41-7,37 (m, 1H); 7,36-7,29 (m, 4H); 7,20 (td,  $J = 7,4$ ; 1,3 Hz, 1H); 3,92 (s, 2H); 2,50 (quart,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 142,4; 133,3; 132,4; 129,3; 129,3; 129,2; 128,4; 126,81; 121,8; 121,5; 82,6; 79,7; 78,3; 73,9; 34,2; 25,6; 14,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 277 (7); 248 (44); 215 (100); 213 (32); 189 (11). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 277,1051; encontrado: 277,1058.

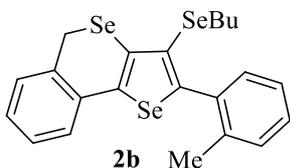
### 3-(Butilselenil)-2-fenil-5H-selenofeno[3,2-c]isosenocromeno (2a).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,098 g (77%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,65-7,59 (m, 2H); 7,43-7,28 (m, 4H); 7,25-7,19 (m, 3H); 3,97 (s, 2H); 2,65 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,44 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,19 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,75 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

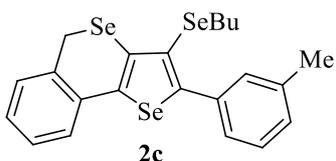
$^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150,0; 137,3; 136,0; 135,4; 134,2; 132,4; 130,1; 129,6; 128,2; 128,2; 127,9; 127,7; 127,4; 123,3; 31,9; 29,6; 25,7; 22,5; 13,4.  $^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 77 MHz)  $\delta$  (ppm) 672,5; 225,3; 204,8. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 513 (11); 373 (33); 295 (80); 215 (100); 207 (56). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Se}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 512,9139; encontrado: 512,9145.

### 3-(Butilselenil)-2-(2-toluil)-5H-selenofeno[3,2-c]isosenocromeno (2b).



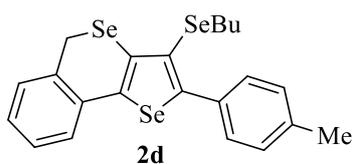
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,063 g (48%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,33-7,27 (m, 4H); 7,25-7,18 (m, 4H); 3,99 (s, 2H); 2,60 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,46 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,22 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,78 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 149,3; 137,9; 137,2; 135,6; 134,2; 133,7; 130,8; 130,1; 130,0; 128,6; 128,1; 127,9; 127,7; 127,5; 125,3; 125,2; 32,2; 29,0; 25,6; 22,6; 20,6; 13,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 527 (16); 521 (64); 308 (83); 228 (100); 115 (23). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Se}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 526,9295; encontrado: 526,9291.

### 3-(Butilselenil)-2-(3-toluil)-5H-selenofeno[3,2-c]isosenocromeno (2c).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,074 g (56%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,45-7,41 (m, 2H); 7,32-7,26 (m, 2H); 7,26-7,16 (m, 4H); 3,98 (s, 2H); 2,67 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,44 (quin,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,21 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150,3; 137,9; 137,2; 135,9; 135,3; 134,3; 130,3; 130,1; 129,0; 128,1; 128,1; 127,9; 127,7; 127,5; 126,7; 123,2; 40,0; 29,6; 25,7; 22,6; 21,4; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 527 (11); 386 (46); 310 (100); 229 (79); 202 (16). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Se}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 526,9295; encontrado: 526,9288.

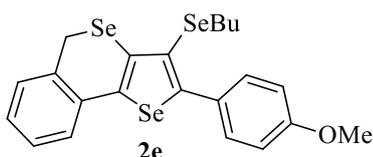
### 3-(Butilselenil)-2-(4-toluil)-5H-selenofeno[3,2-c]isosenocromeno (2d).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como sólido amarelo. Rendimento: 0,072 g (55%); 75-78 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,54-7,50 (m, 2H); 7,31-7,26 (m, 1H); 7,25-7,19 (m, 5H); 3,97 (s, 2H); 2,66 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,45 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,22 (sex,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 0,75 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 150,3; 138,2; 137,0; 135,3; 134,2;

133,1; 130,0; 129,4; 128,9; 128,1; 127,9; 127,6; 127,4; 122,9; 31,9; 29,6; 25,7; 22,6; 21,3; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 527 (12); 522 (48); 388 (49); 310 (100); 229 (69). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{22}H_{23}Se_3$   $[M + H]^+$ : 526,9295; encontrado: 526,9289.

### 3-(Butilselenil)-2-(4-metóxfenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isoselenocromeno (2e).

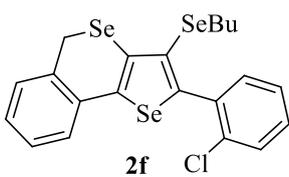


O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,073 g (54%).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,57 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,31-7,26 (m, 1H); 7,26-7,19 (m, 3H); 6,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H);

3,97 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,66 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,45 (quin,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,23 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159,6; 150,1; 136,6; 135,3; 134,2; 130,8; 130,0; 128,5; 128,0; 127,9; 127,6; 127,4; 122,6; 113,6; 55,3; 32,0; 29,5; 25,7; 22,6; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 543 (15); 329 (36); 213 (44); 207 (100); 73 (24). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{22}H_{23}OSe_3$   $[M + H]^+$ : 542,9245; encontrado: 542,9251.

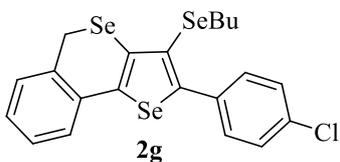
### 3-(Butilselenil)-2-(2-clorofenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isoselenocromeno (2f).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo verde. Rendimento: 0,055 g (40%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,49-7,44 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 1H); 7,36-7,26 (m, 3H); 7,26-7,19 (m, 3H); 3,98 (s, 2H); 2,66

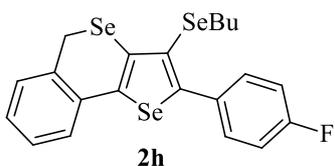
(t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,47 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,21 (sex,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 0,78 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 146,1; 138,8; 135,2; 134,2; 134,1; 133,6; 132,6; 130,1; 129,7; 129,7; 128,3; 127,9; 127,7; 127,5; 126,7; 126,3; 32,2; 29,1; 25,6; 22,6; 13,4.  $^{77}Se$  NMR ( $CDCl_3$ , 77 MHz)  $\delta$  (ppm) 687,4; 224,8; 214,0. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 547 (17); 410 (22); 330 (95); 213 (100); 187 (23). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{20}ClSe_3$   $[M + H]^+$ : 546,8749; encontrado: 546,8755.

### 3-(Butilselenil)-2-(4-clorofenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isosenocromeno (2g).



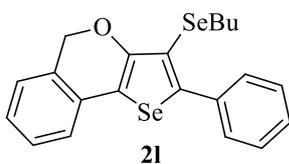
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como sólido amarelo. Rendimento: 0,089 g (65%); p. f.: 94-97 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,58-7,55 (m, 2H); 7,39-7,36 (m, 2H); 7,33-7,22 (m, 4H); 3,98 (s, 2H); 2,66 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,44 (quin,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,27-1,16 (m, 2H); 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148,4; 137,6; 135,5; 134,5; 134,2; 134,0; 130,8; 130,1; 128,4; 128,3; 127,9; 127,7; 127,5; 123,8; 31,9; 29,7; 25,7; 22,5; 13,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 547 (5); 346 (19); 265 (100); 207 (11); 132 (10). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClSe}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 546,8749; encontrado: 546,8755.

### 3-(Butilselenil)-2-(4-fluorofenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isosenocromeno (2h).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,082 g (62%); p. f.: 54-57 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,62-7,56 (m, 2H); 7,32-7,19 (m, 4H); 7,13-7,07 (m, 2H); 3,98 (s, 2H); 2,65 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,44 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,26-1,16 (m, 2H); 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 162,7 (d,  $J = 248,7$  Hz); 148,8; 137,4; 135,4; 134,1; 132,1 (d,  $J = 3,6$  Hz); 131,4 (d,  $J = 8,1$  Hz); 130,2; 128,3; 128,0; 127,7; 127,5; 123,7; 115,2 (d,  $J = 21,5$  Hz); 32,0; 29,6; 25,7; 22,5; 13,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 531 (7); 392 (29); 314 (75); 233 (100); 207 (22). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FSe}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 530,9045; encontrado: 530,9056.

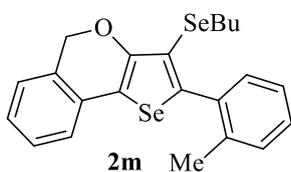
### 3-(Butilselenil)-2-fenil-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2l).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) com eluente) como um óleo laranja. Rendimento: 0,093 g (83%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,63-7,55 (m, 2H); 7,46-7,34 (m, 3H); 7,32-7,22 (m, 1H); 7,18 (td,  $J = 7,5$ ; 1,2 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H); 5,30 (s, 2H); 2,75 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,53-1,44 (m, 2H); 1,23 (sex,  $J = 7,4$  Hz,

2H); 0,78 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 155,4; 146,5; 136,4; 130,5; 129,5; 128,7; 128,2; 128,2; 127,7; 126,8; 124,4; 122,3; 118,6; 114,6; 70,1; 32,0; 27,8; 22,6; 13,5.  $^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 77 MHz)  $\delta$  (ppm) 530,2; 187,7; MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 450 (31); 390 (43); 382 (66); 202 (100); 102 (51). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{OSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 448,9923; encontrado: 448,9932.

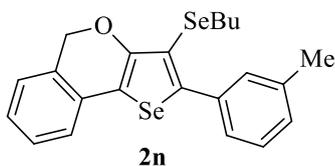
### 3-(Butilselenil)-2-(2-toluil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2m).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,072 g (63%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,32-7,19 (m, 5H); 7,19-7,14 (m, 1H); 7,12-7,05 (m, 2H); 5,29 (s, 2H); 2,69 (t,  $J = 7,3$

Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,49 (quin, 7,3 Hz, 2H); 1,30-1,20 (m, 2H); 0,80 (t, 7,3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 154,7; 145,7; 137,2; 136,0; 130,6; 130,6; 130,0; 128,7; 128,6; 127,6; 126,7; 125,2; 124,3; 122,2; 118,7; 116,6; 70,1; 32,3; 27,1; 22,6; 20,4; 13,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 464 (15); 297 (38); 215 (100); 202 (29); 102 (56). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{OSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 463,0079; encontrado: 463,0082.

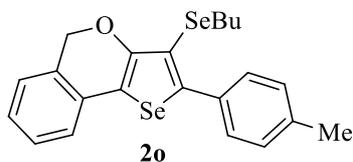
### 3-(Butilselenil)-2-(3-toluil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2n).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila 99:1 como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,068 g (58%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,41-7,33 (m, 2H); 7,33-7,21 (m, 2H); 7,21-7,12 (m, 2H); 7,14-7,05 (m, 2H);

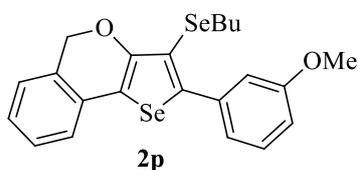
5,28 (s, 2H); 2,75 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,50 (quin,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,25 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,79 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 155,5; 146,7; 137,9; 136,4; 130,6; 130,1; 129,0; 128,7; 128,1; 127,7; 126,8; 126,6; 124,3; 122,3; 118,4; 114,6; 70,1; 32,1; 27,8; 22,6; 21,4; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 464 (34); 460 (100); 297 (62); 215 (51); 182 (39). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{OSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 463,0079; encontrado: 463,0088.

### 3-(Butilselenil)-2-(4-toluil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2o).



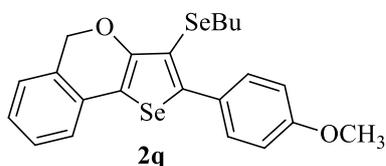
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,069 g (60%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,48-7,42 (m, 2H); 7,29-7,15 (m, 4H); 7,12-7,08 (m, 2H); 5,29 (s, 2H); 2,75 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 1,47 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,26 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,79 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 155,4; 146,8; 138,2; 133,5; 130,5; 129,3; 128,9; 128,7; 127,6; 126,7; 124,3; 122,2; 118,2; 114,2; 70,1; 32,0; 27,8; 22,7; 21,3; 13,5.  $^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 77 MHz)  $\delta$  (ppm) 528,0; 187,1. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 464 (34); 462 (100); 297 (66); 202 (40); 102 (53). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{OSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 463,0079; encontrado: 463,0095.

### 3-(Butilselenil)-2-(3-metóxiifenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2p).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (97:3) como eluente) como um óleo vermelho. Rendimento: 0,086 g (72%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,35-7,24 (m, 2H); 7,19-7,15 (m, 3H); 7,14-7,06 (m, 2H); 6,93-6,88 (m, 1H); 5,28 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,57-1,45 (m, 2H); 1,33-1,18 (m, 2H); 0,79 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159,3; 155,5; 146,1; 137,7; 130,5; 129,2; 128,7; 127,7; 126,8; 124,3; 122,3; 121,9; 118,6; 114,8; 114,8; 114,0; 70,1; 55,3; 32,2; 27,8; 22,7; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 479 (24); 478 (100); 313 (61); 189 (44); 102 (50). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 479,0028; encontrado: 479,0021.

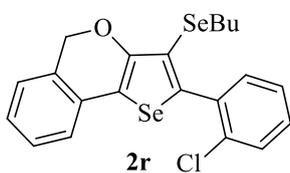
### 3-(Butilselenil)-2-(4-metóxiifenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2q).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (97:3) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,079 g (66%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,54-7,47 (m, 2H); 7,28-7,23 (m, 1H); 7,17 (td,

$J = 7,4$ ; 1,2 Hz, 1H); 7,12-7,06 (m, 2H); 6,96-6,90 (m, 2H); 5,28 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,74 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,54-1,44 (m, 2H); 1,30-1,19 (m, 2H); 0,79 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 159,6; 155,4; 146,6; 140,0; 130,7; 130,5; 128,7; 127,6; 126,6; 124,3; 122,1; 117,8; 113,82; 113,6; 70,1; 55,3; 32,0; 27,8; 22,6; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 480 (33); 478 (100); 312 (52); 262 (13); 132 (17). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Se}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 479,0028; encontrado: 479,0034.

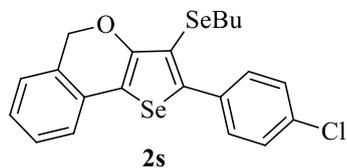
### 3-(Butilselenil)-2-(2-clorofenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2r).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,049 g (41%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,50-7,45 (m, 1H); 7,40-7,23 (m, 4H); 7,19 (td,  $J = 7,4$ ; 1,3 Hz, 1H); 7,14-7,07 (m, 2H);

5,31 (s, 2H); 2,73 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,49 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,25 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,80 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 154,6; 142,6; 135,3; 134,2; 132,3; 130,4; 129,8; 129,6; 128,7; 127,6; 127,0; 126,3; 124,4; 122,3; 119,7; 118,0; 70,1; 32,2; 27,3; 22,6; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 483 (16); 236 (34); 208 (100); 202 (70); 73 (24). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClOSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 482,9533; encontrado: 482,9528.

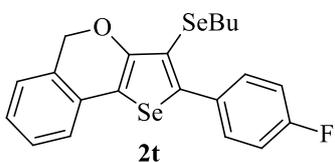
### 3-(Butilselenil)-2-(4-clorofenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2s).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido marrom. Rendimento: 0,084 g (70%); p. f.: 92-95 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,58-7,54 (m, 2H); 7,39-7,35 (m, 2H); 7,31-7,27

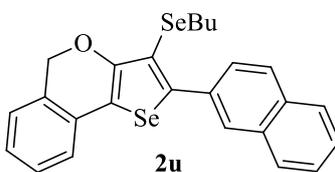
(m, 1H); 7,25-7,21 (m, 3H); 3,97 (s, 2H); 2,66 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,49-1,40 (m, 2H); 1,22 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148,4; 137,6; 135,6; 134,5; 134,3; 134,1; 130,9; 130,2; 128,4; 128,3; 127,9; 127,7; 127,5; 123,9; 32,0; 29,7; 25,7; 22,5; 13,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 484 (6); 402 (46); 202 (100); 189 (13); 101 (8). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClOSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 482,9533; encontrado: 482,9540.

### 3-(Butilselenil)-2-(4-fluorofenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2t).



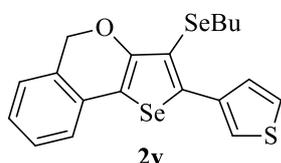
O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo amarelo. Rendimento: 0,093 g (80%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,57-7,49 (m, 2H); 7,29-7,24 (m, 1H); 7,18 (td,  $J = 7,4$ ; 1,3 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 4H); 5,29 (s, 2H); 2,74 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,48 (quin,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,25 (sex,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 0,79 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 162,6 (d,  $J = 248,7$  Hz); 155,4; 145,2; 132,45 (d,  $J = 3,2$  Hz); 131,2 (d,  $J = 8,1$  Hz); 130,4; 128,7; 127,6; 126,9; 124,4; 122,3; 118,6; 115,2 (d,  $J = 21,5$  Hz); 114,9; 70,1; 32,0; 27,9; 22,6; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (relative intensity)): 468 (32); 466 (100); 301 (55); 220 (57); 102 (57). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FOSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 466,9829; encontrado: 466,9835.

### 3-(Butilselenil)-2-(2-naftil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2u).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um sólido amarelo. Rendimento: 0,085 g (69%); p. f.: 68-71 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,02 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,90-7,81 (m, 3H); 7,73 (dd,  $J = 8,4$ ; 1,9 Hz, 1H); 7,51-7,47 (m, 2H); 7,26 (td,  $J = 7,5$ ; 1,4 Hz, 1H); 7,17 (td,  $J = 7,4$ ; 1,3 Hz, 1H); 7,12-7,08 (m, 2H); 5,30 (s, 2H); 2,76 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,50 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,24 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,75 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 155,6; 146,3; 133,9; 133,0; 132,9; 130,5; 128,7; 128,5; 128,2; 127,7; 127,7; 127,3; 127,3; 126,8; 126,4; 126,4; 124,3; 122,3; 118,9; 115,0; 70,1; 32,1; 27,9; 22,6; 13,4. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 499 (8); 332 (53); 252 (48); 207 (100); 133 (14). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{OSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 499,0079; encontrado: 499,0085.

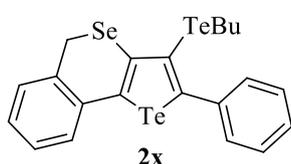
### 3-(Butilselenil)-2-(3-tiofenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromeno (2v).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano/acetato de etila (99:1) como eluente) como um óleo marrom. Rendimento: 0,070 g (62%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,71-7,68 (m, 1H); 7,44

(dd,  $J = 5,0; 1,3$  Hz, 1H); 7,34-7,31 (m, 1H); 7,27-7,22 (m, 1H); 7,16 (td,  $J = 7,5; 1,3$  Hz, 1H); 7,11-7,04 (m, 2H); 5,27 (s, 2H); 2,79 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,54 (quin,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,36-1,24 (m, 2H); 0,81 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 155,6; 140,7; 136,9; 130,5; 128,7; 128,5; 127,7; 126,8; 125,3; 124,3; 123,8; 122,2; 117,3; 114,4; 70,1; 32,2; 28,0; 22,7; 13,5. MS (EI, 70 eV.  $m/z$  (intensidade relativa)): 456 (37); 454 (100); 208 (76); 182 (47); 102 (76). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{OSSe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 454,9487; encontrado: 454,9479.

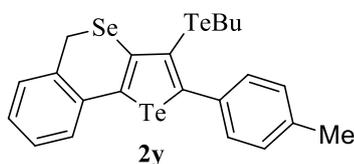
### 3-(Butilteluril)-2-fenil-5H-telurofeno[3,2-c]isosenocromeno (2x).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido marrom. Rendimento: 0,080 g (52%); p. f.: 74-77 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,52-7,48 (m, 2H); 7,37-7,32 (m, 3H); 7,24-7,21 (m, 2H); 7,20-7,14 (m, 1H); 7,12-7,09

(m, 1H); 3,96 (s, 2H); 2,62 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,57-1,48 (m, 2H); 1,22-1,13 (m, 2H); 0,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 148,9; 144,9; 141,8; 138,3; 131,3; 131,2; 130,3; 129,3; 128,5; 128,3; 128,2; 128,0; 127,8; 127,1; 33,3; 27,9; 24,8; 13,3; 11,0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{SeTe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 612,8933; encontrado: 612,8941.

### 3-(Butilteluril)-2-(4-toluil)-5H-telurofeno[3,2-c]isosenocromeno (2y).



O produto foi isolado por coluna cromatográfica (hexano como eluente) como um sólido vermelho. Rendimento: 0,089 g (57%); p. f.: 95-98 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,38 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H); 7,24-7,11 (m, 5H); 7,09-7,05 (m, 1H); 3,94 (s,

2H); 2,63 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,54 (quin,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,20 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,78 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) 149,4; 145,0; 139,0; 138,4; 137,8; 135,5; 131,3; 130,3; 129,1; 128,9; 128,2; 127,9; 127,1; 117,2; 33,4; 27,9; 24,8; 21,3; 13,3; 11,0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{SeTe}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 626,9089; encontrado: 626,9083.

## **Espectros seleccionados**

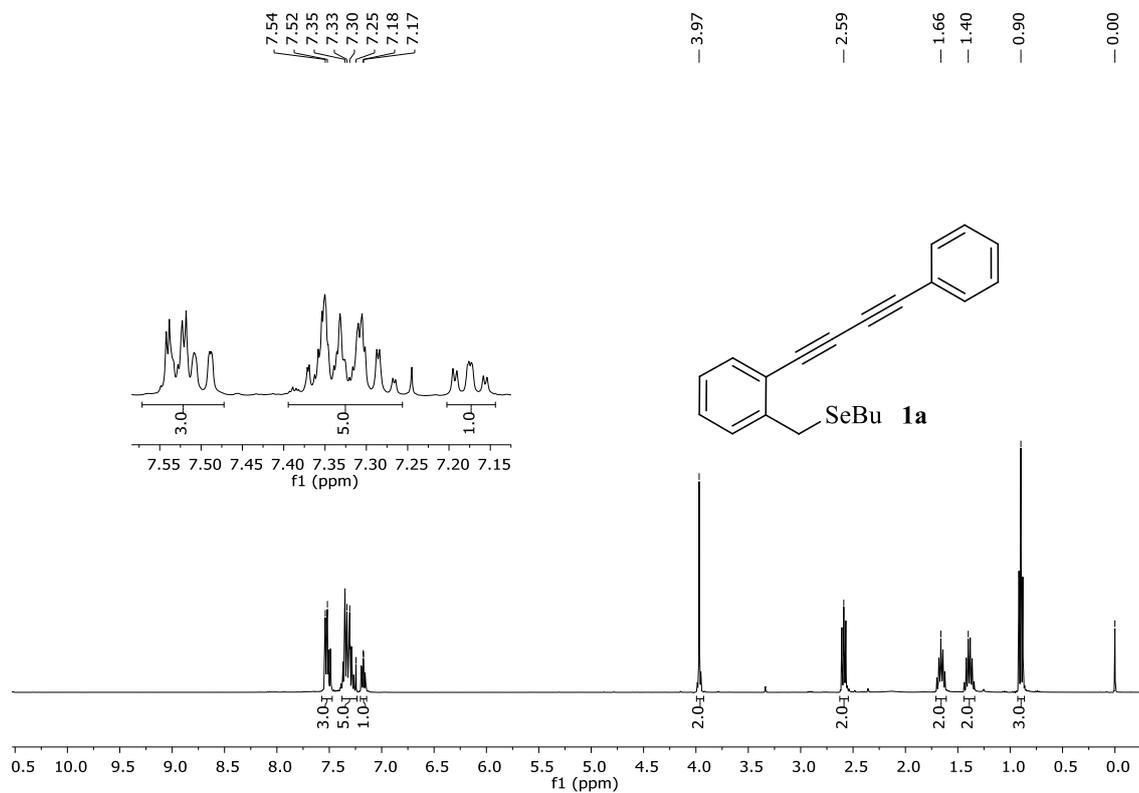
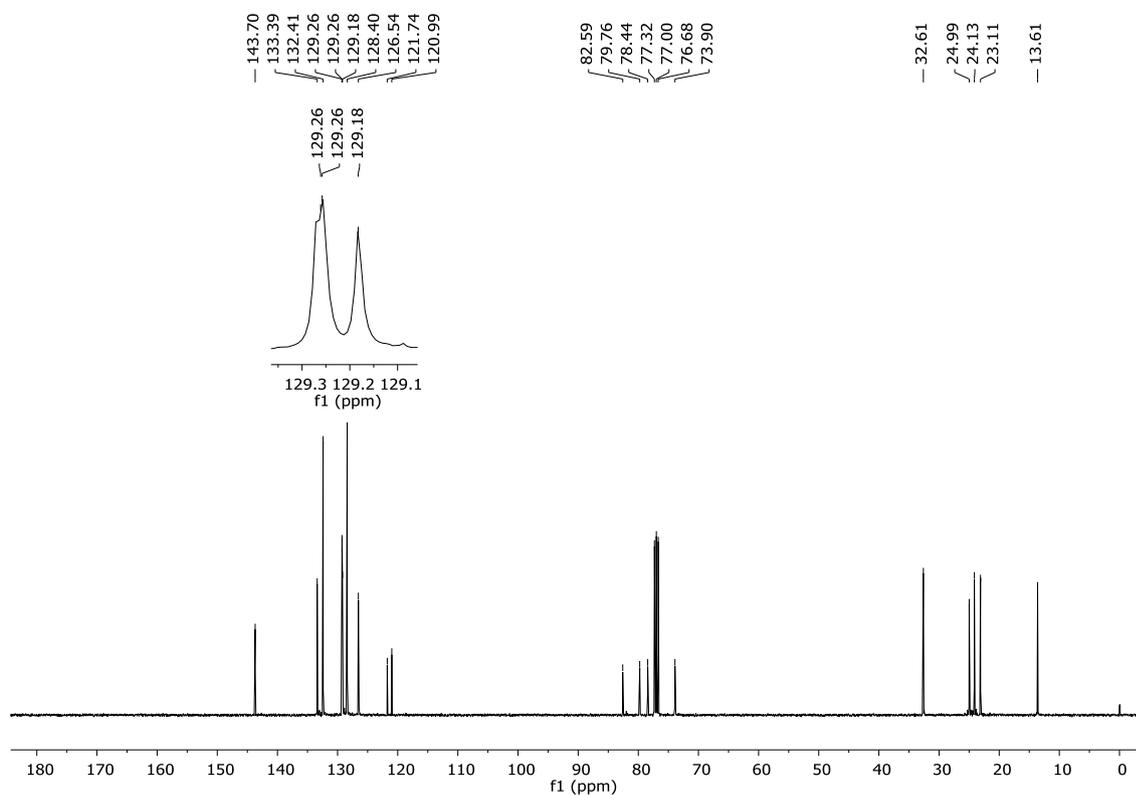
Figura 16 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 17 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 18 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

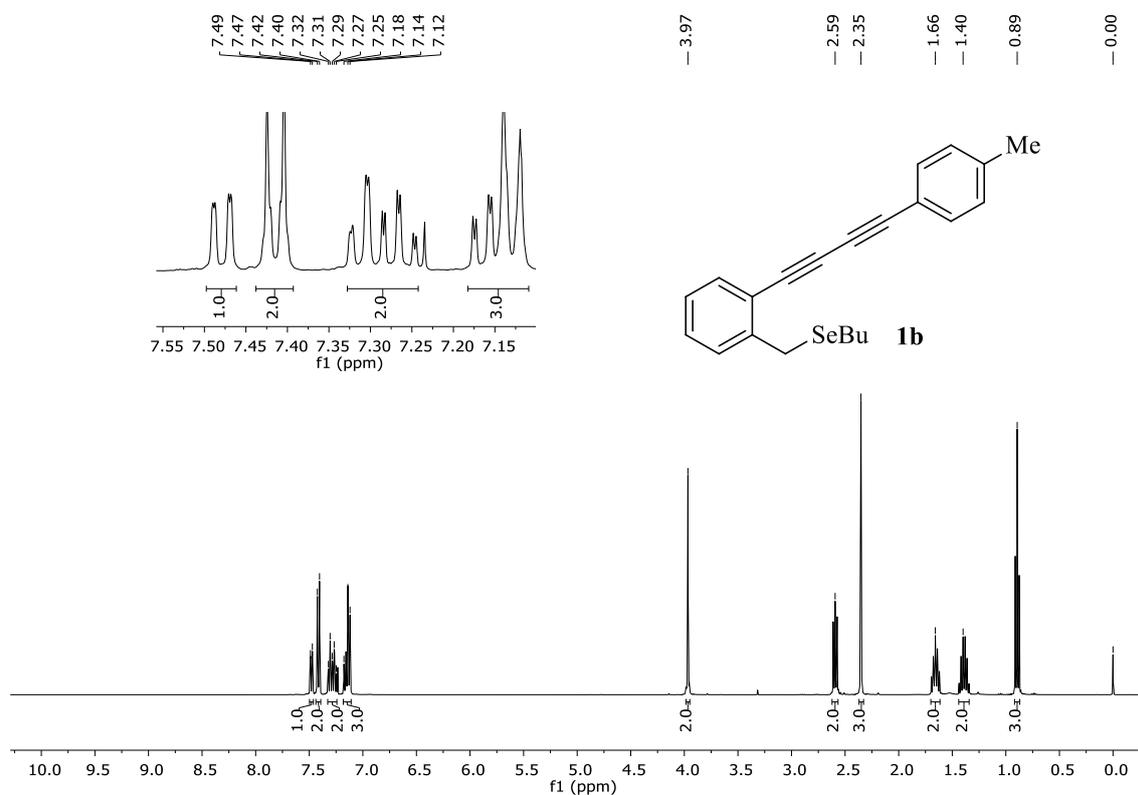


Figura 19 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

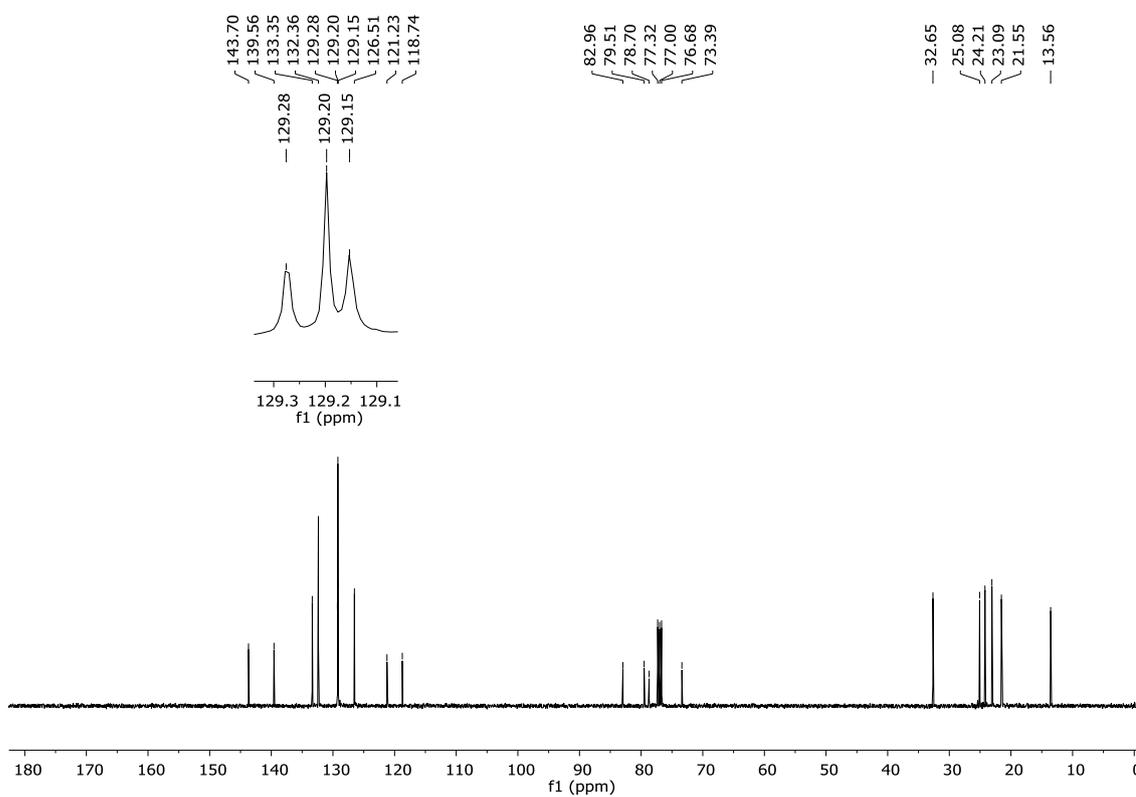


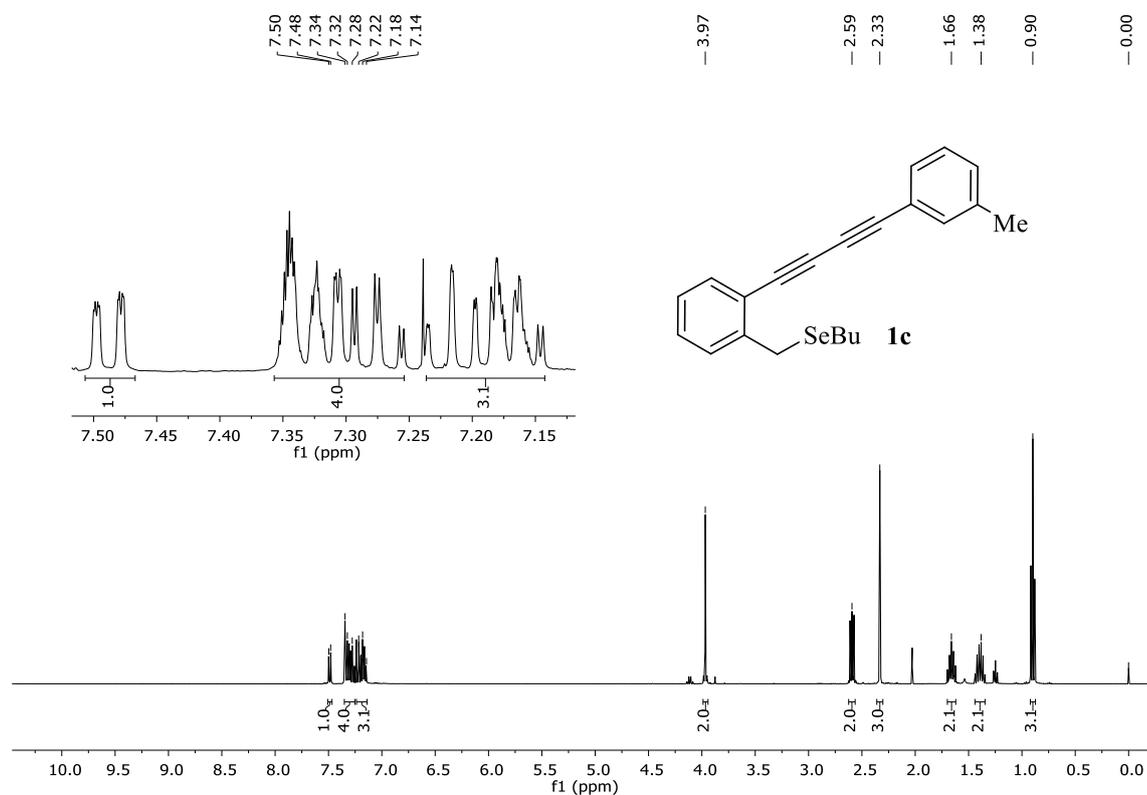
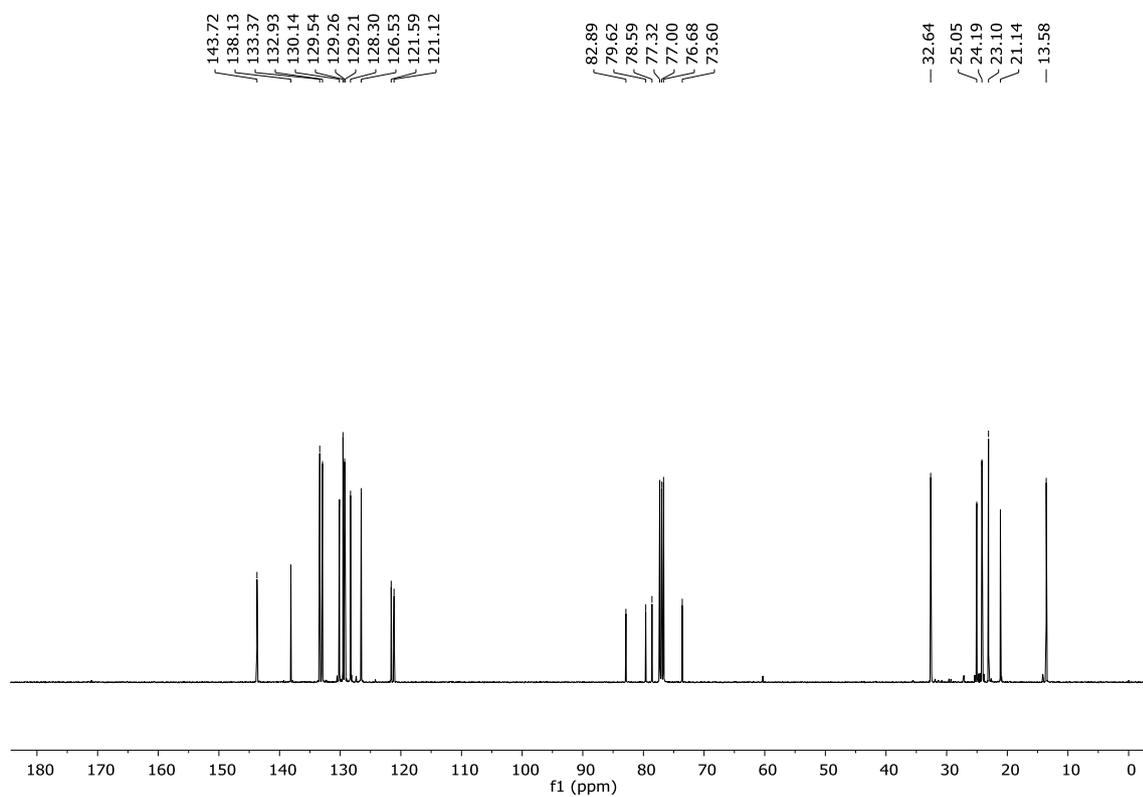
Figura 20 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 21 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

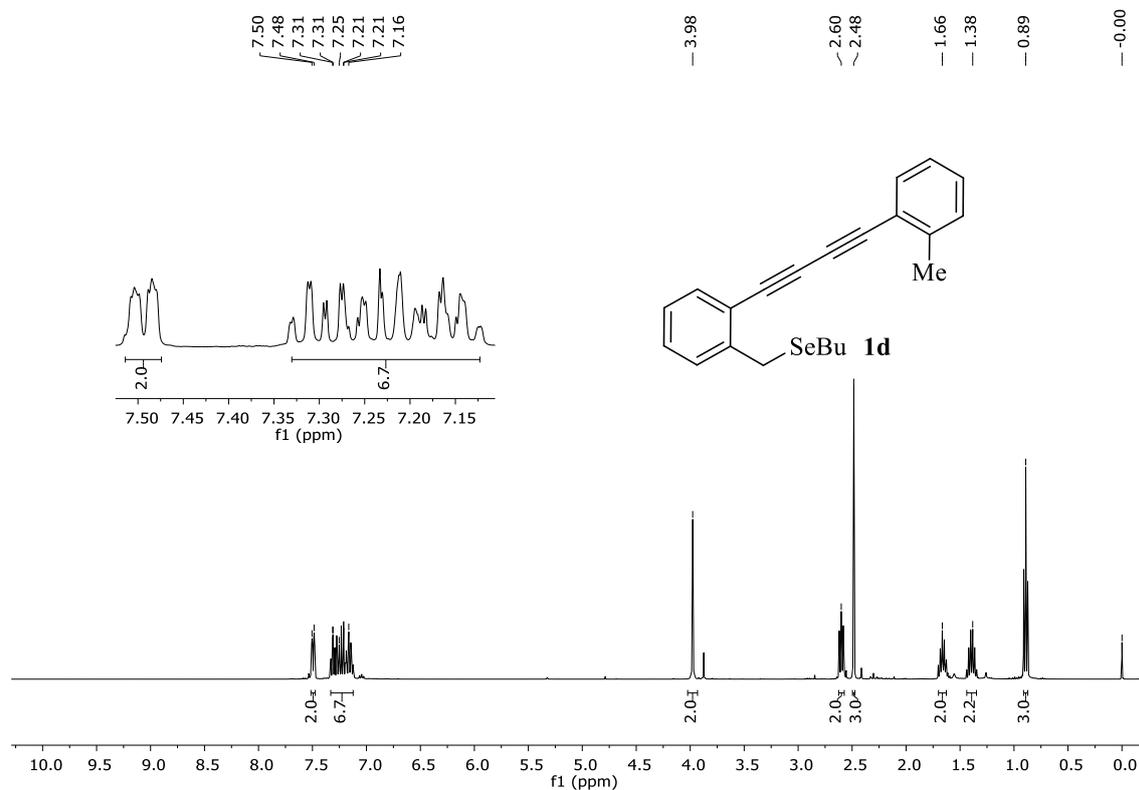
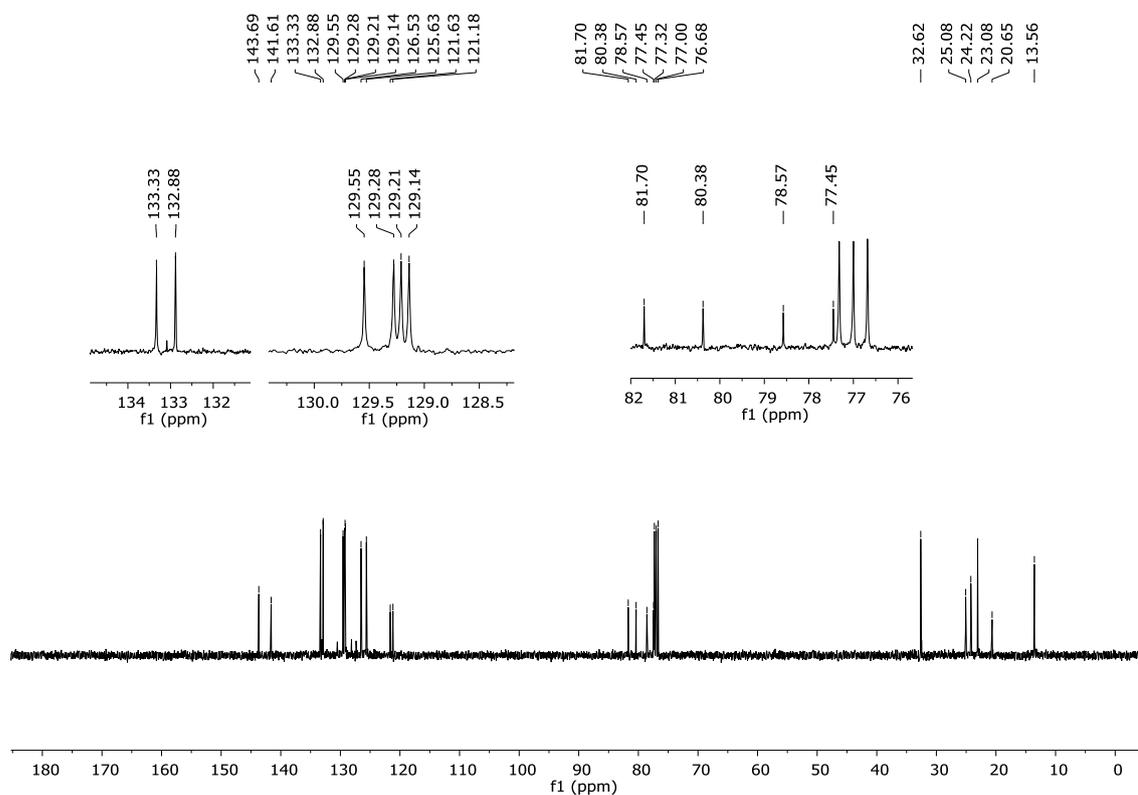
Figura 22 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 23 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

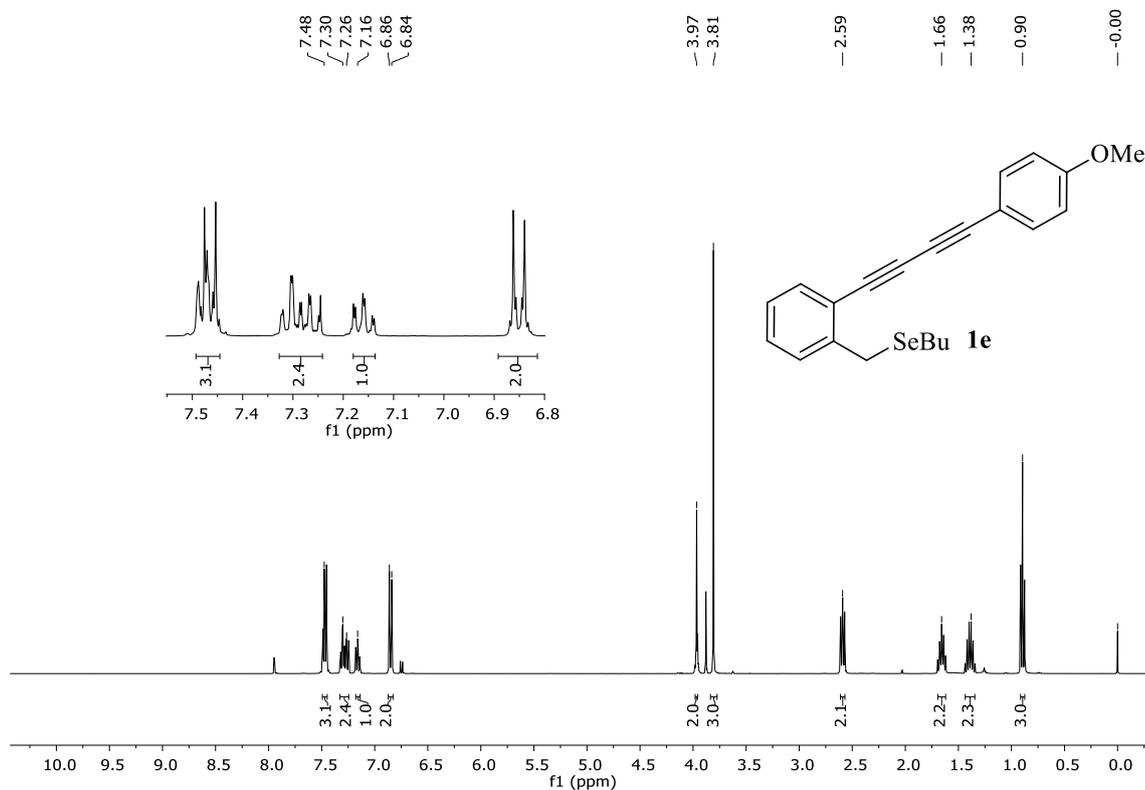
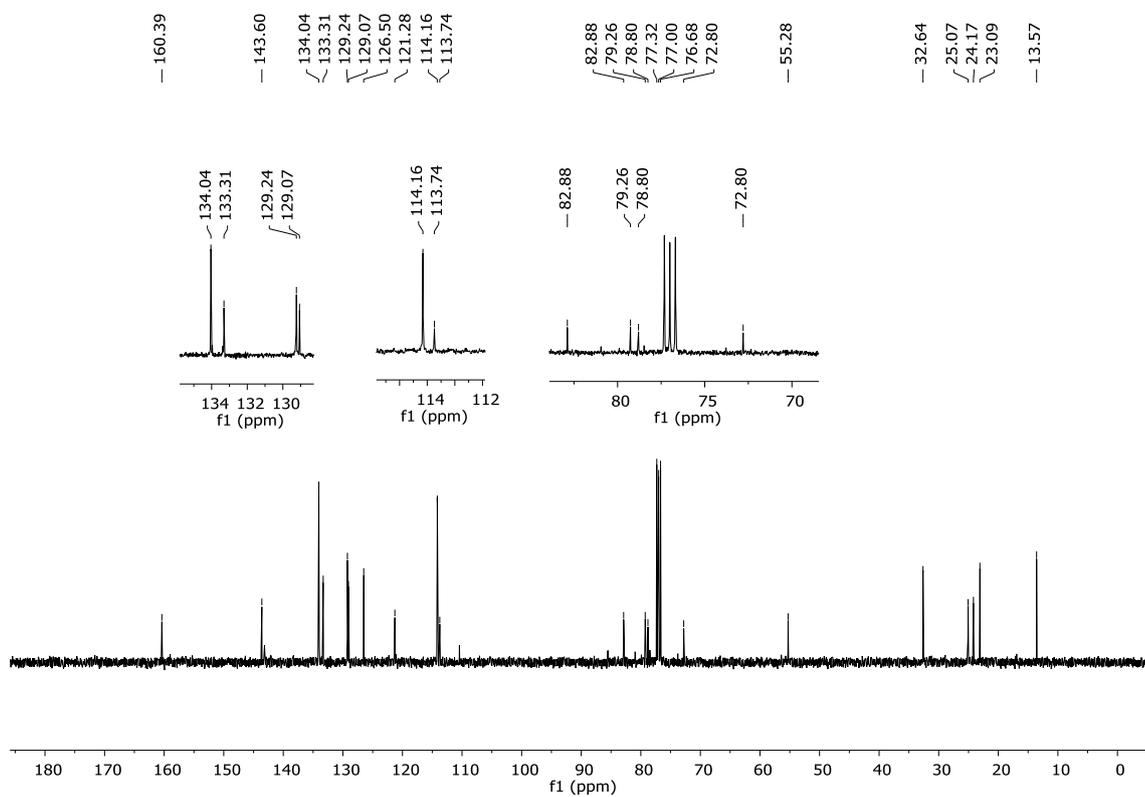
Figura 24 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 25 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 26 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

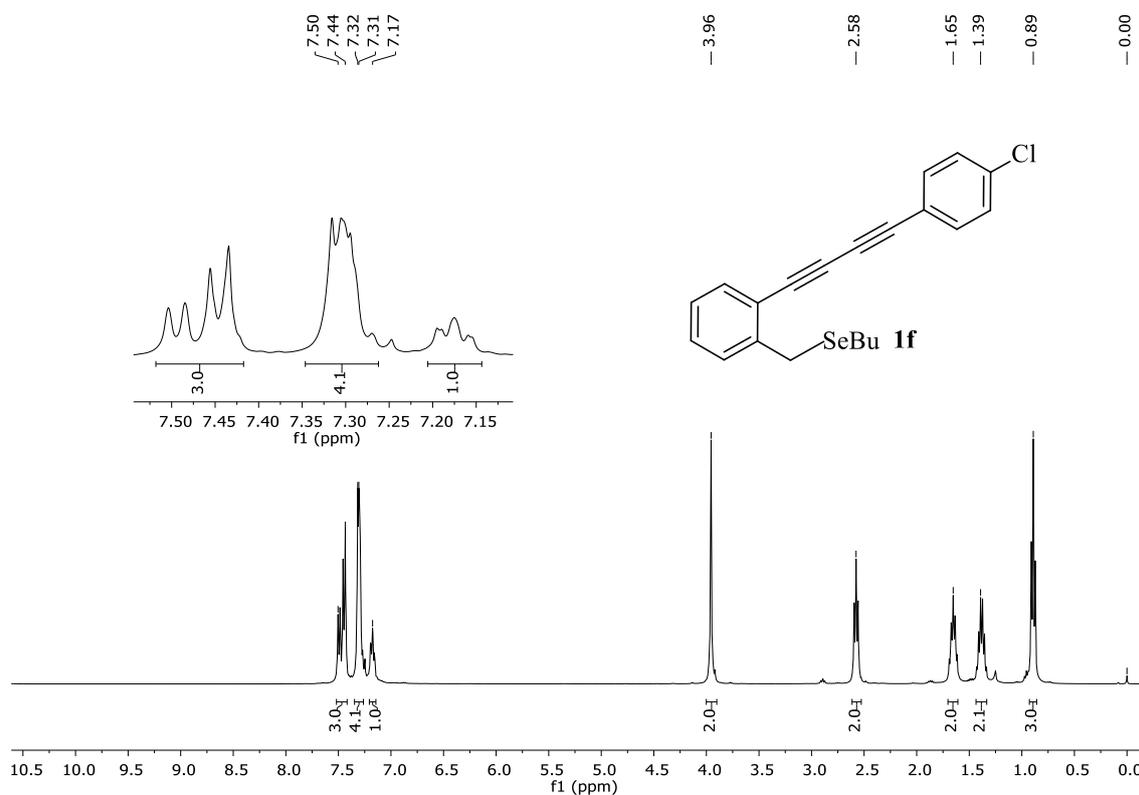


Figura 27 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

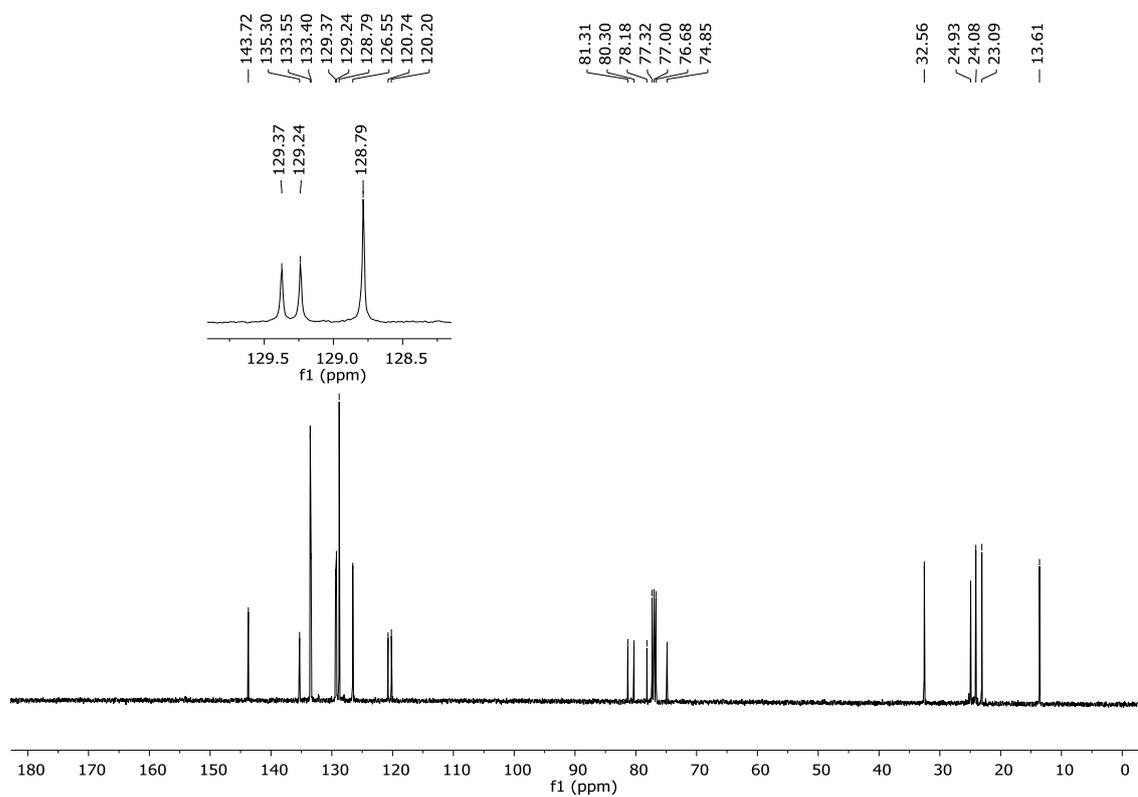


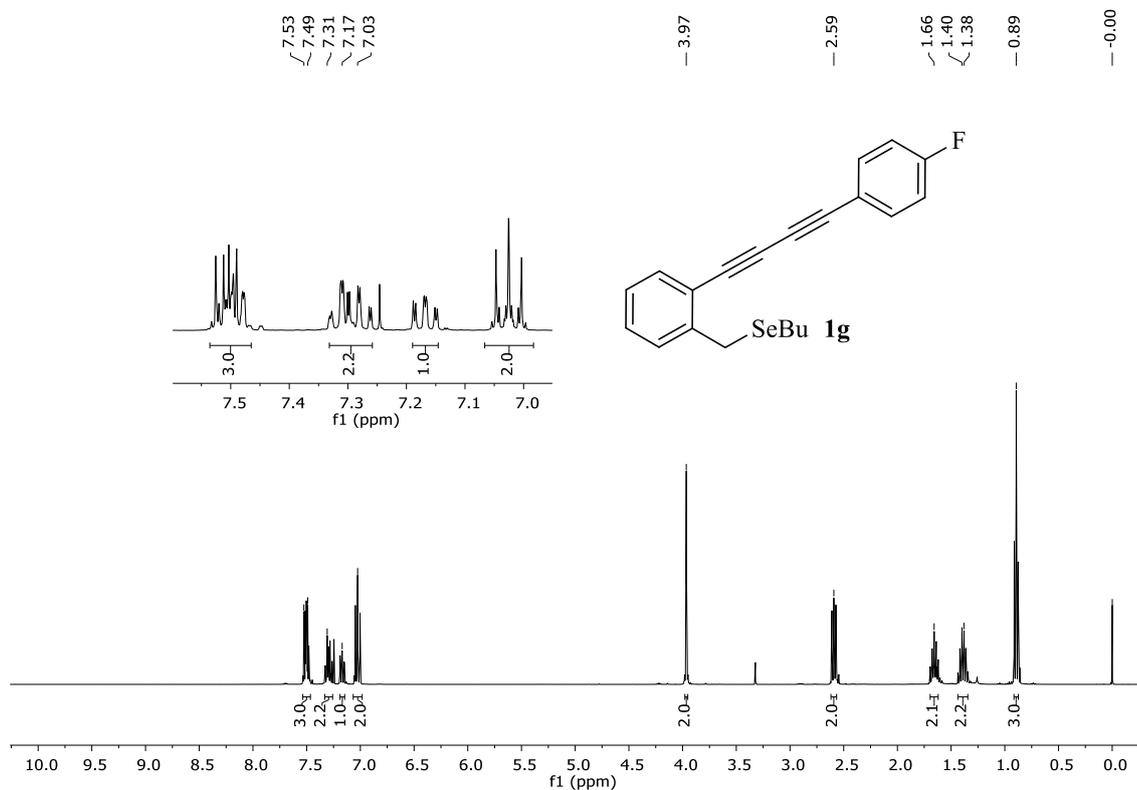
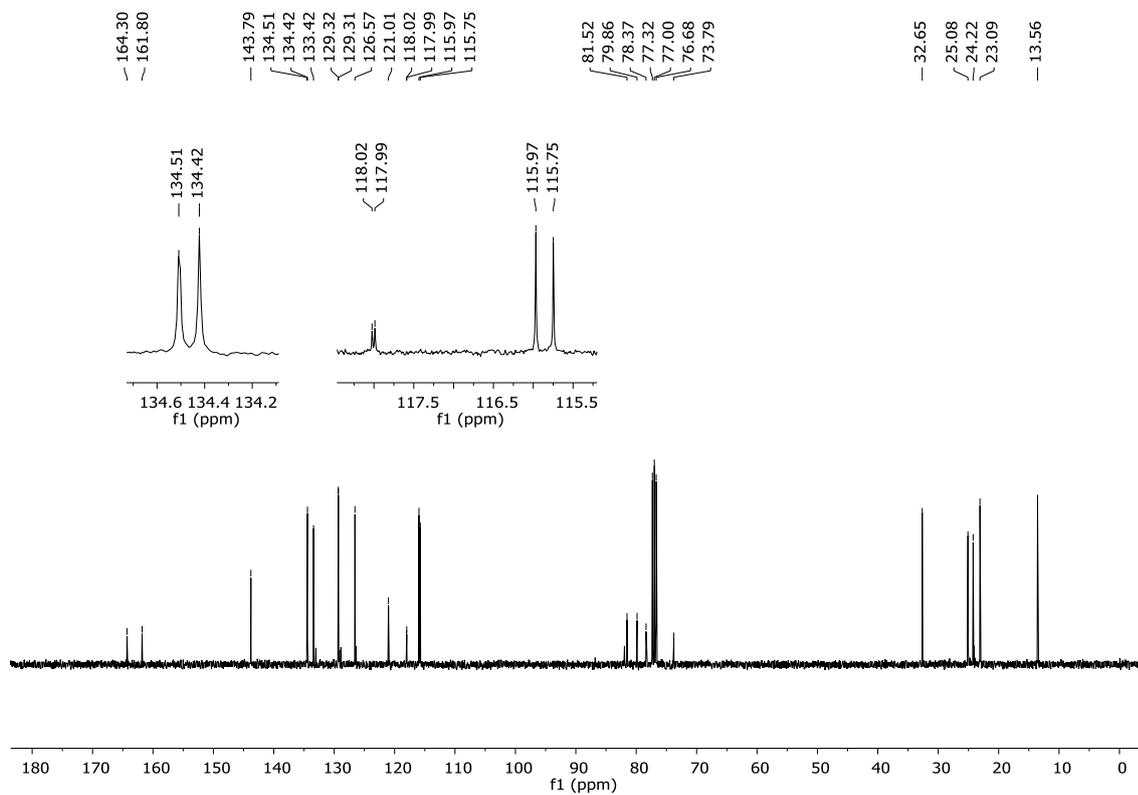
Figura 28 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 29 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

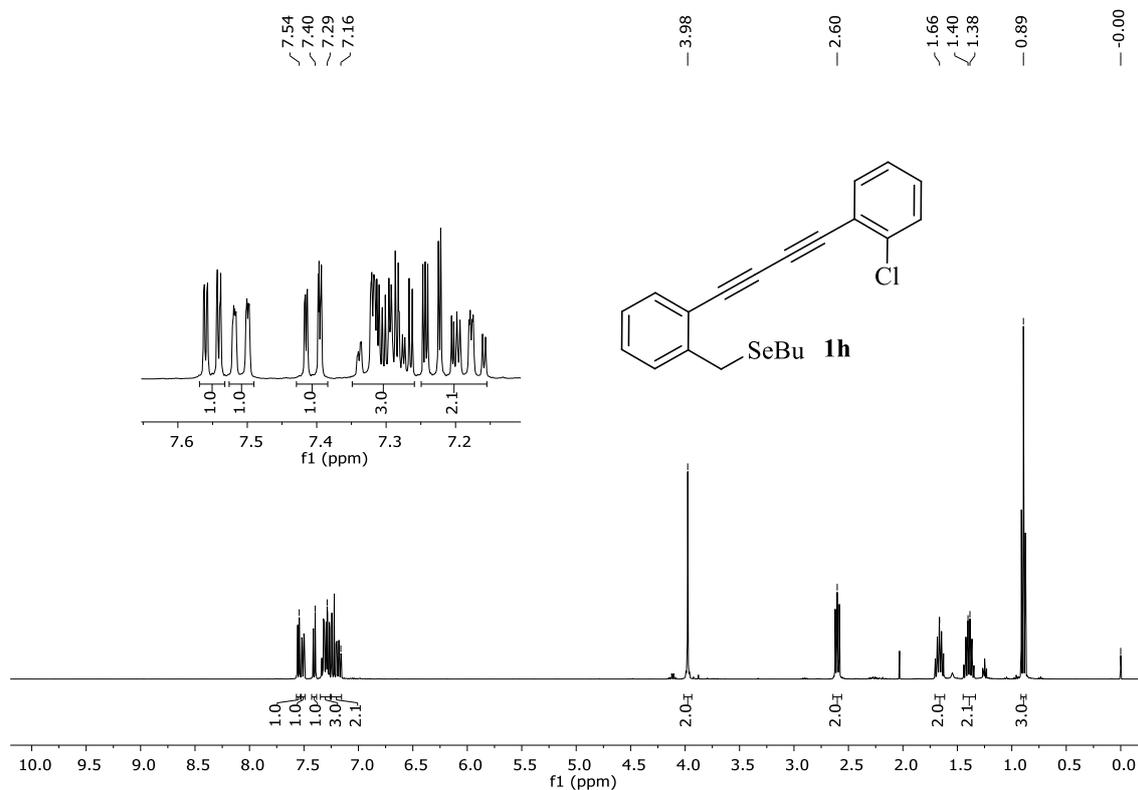
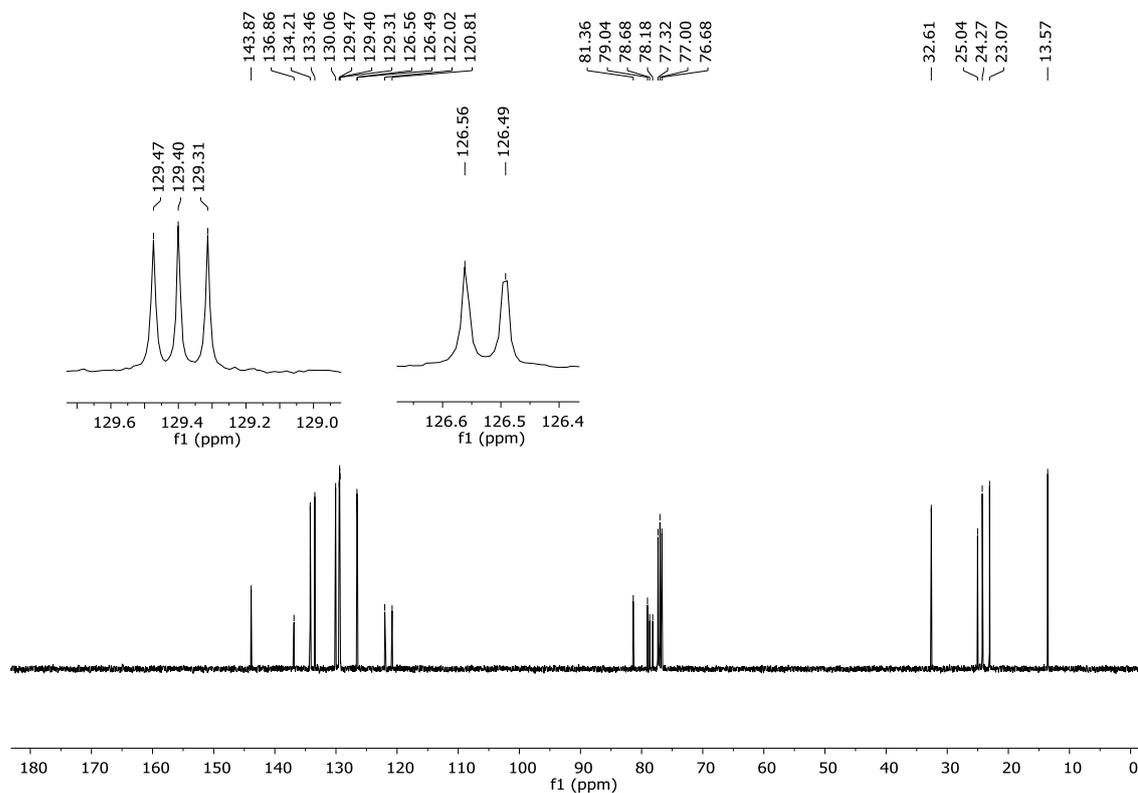
Figura 30 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 31 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

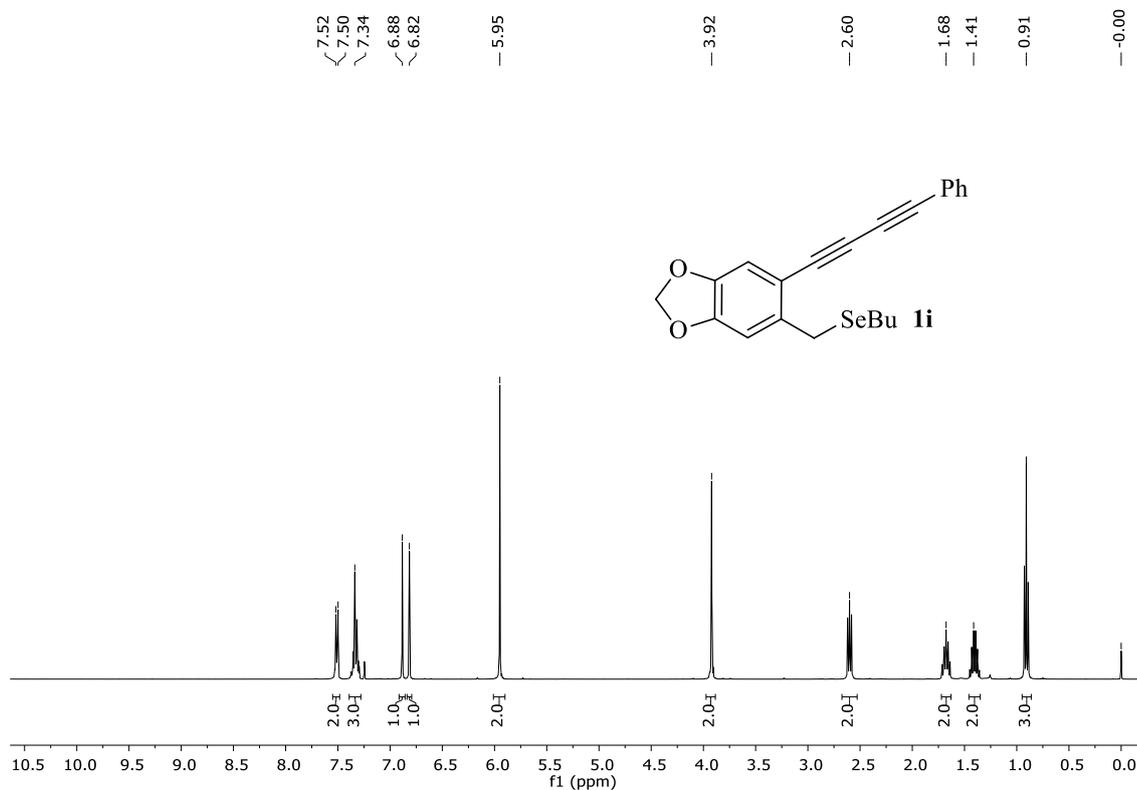
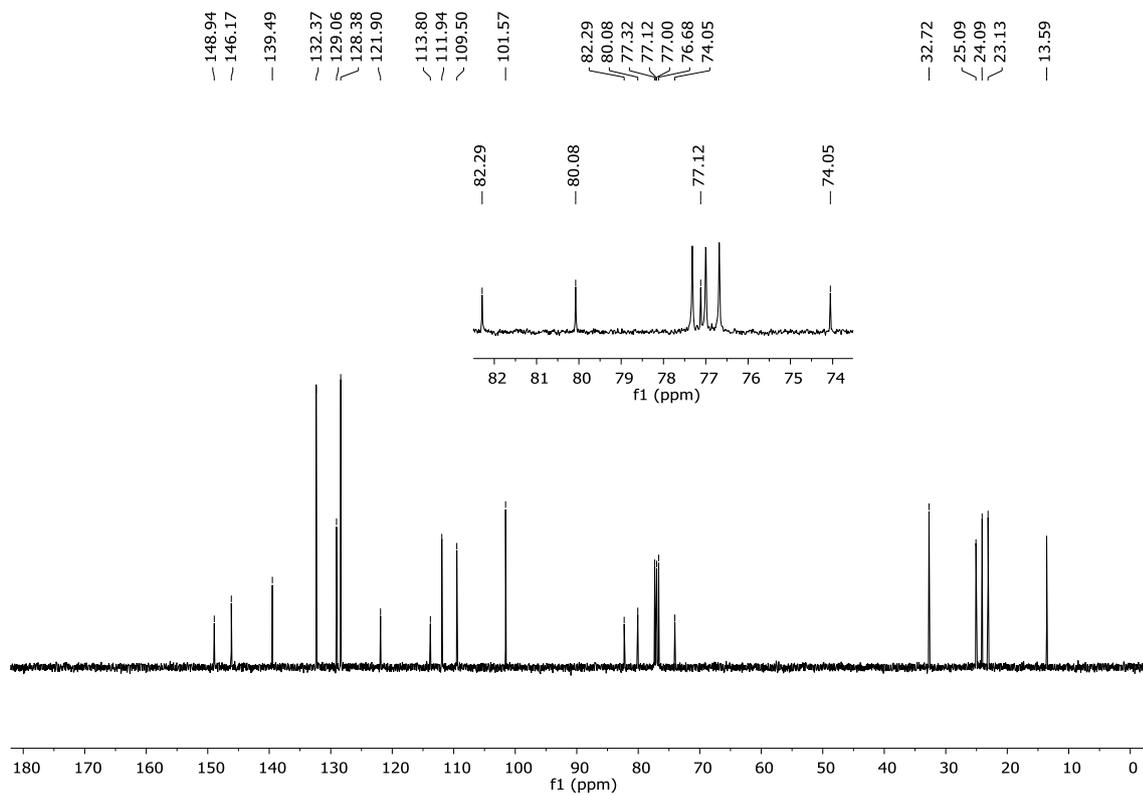
Figura 32 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 33 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

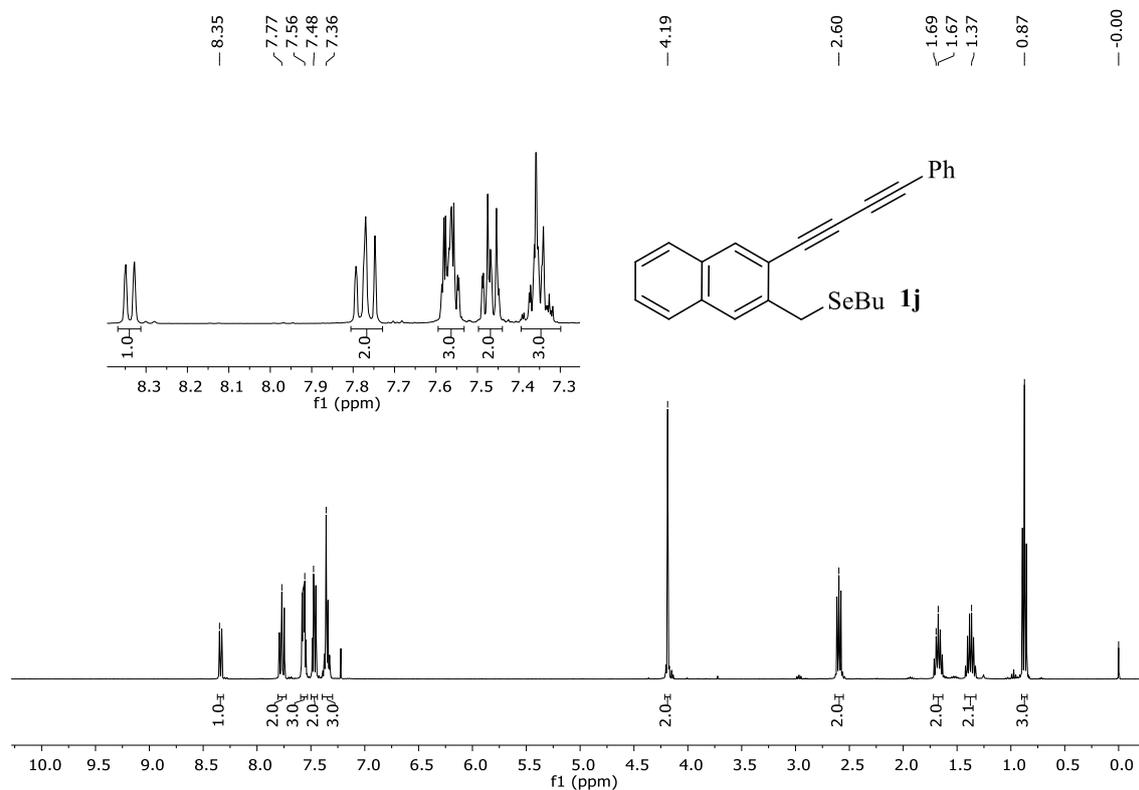
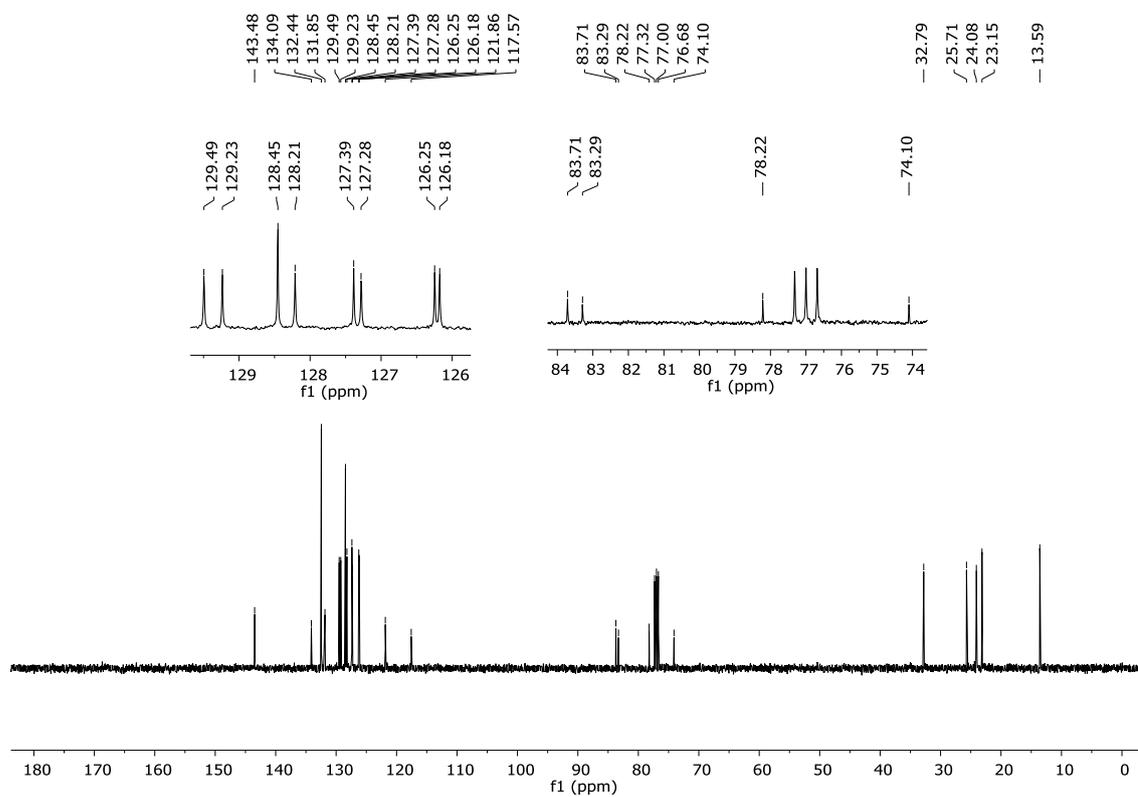
Figura 34 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 35 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

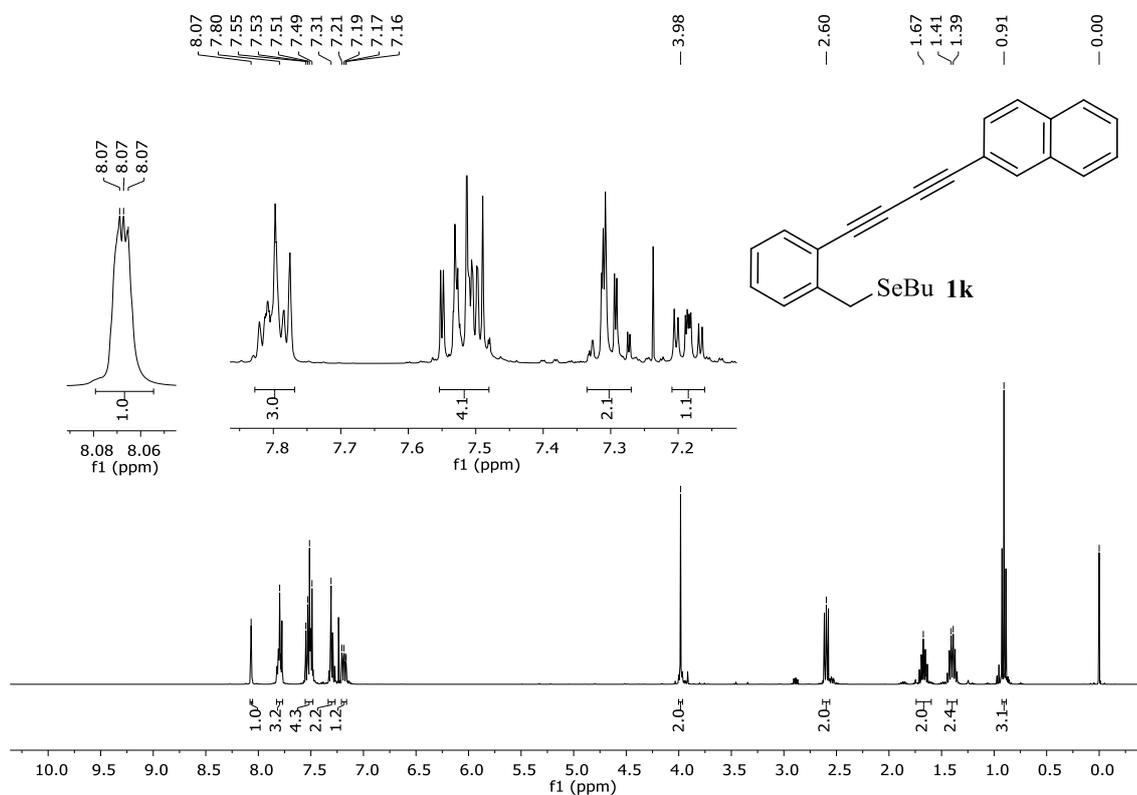
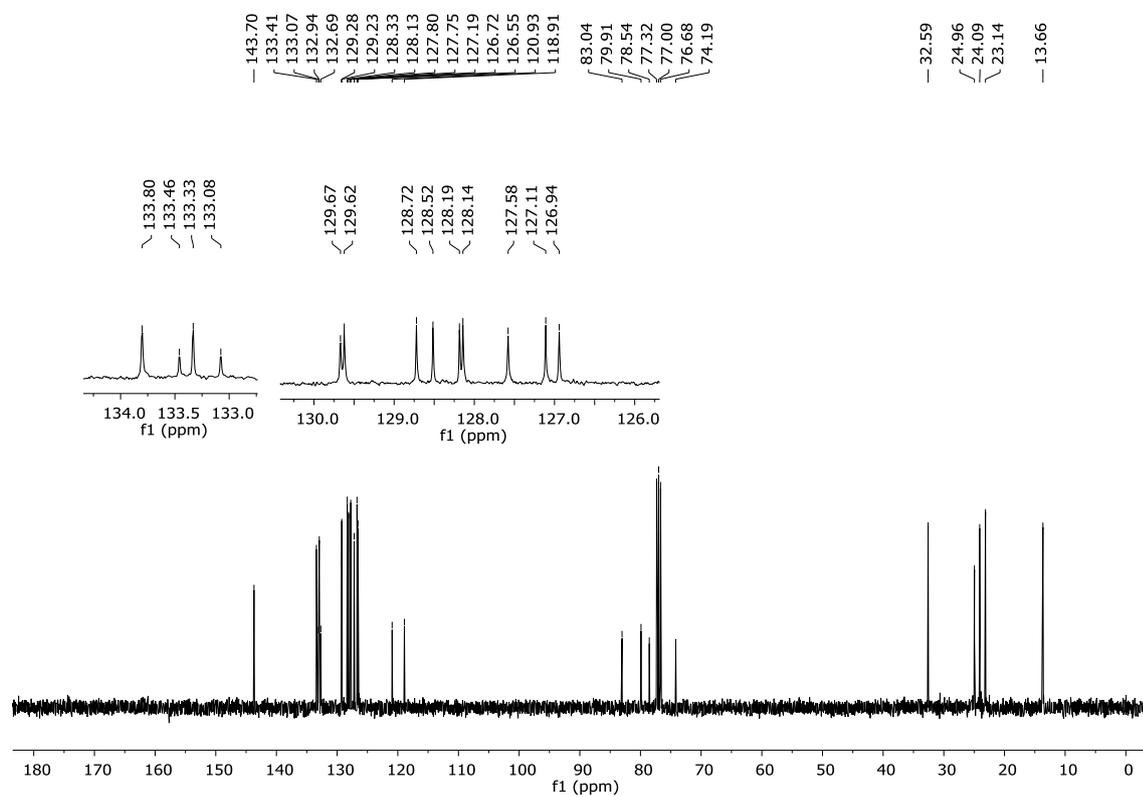
Figura 36 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 37 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

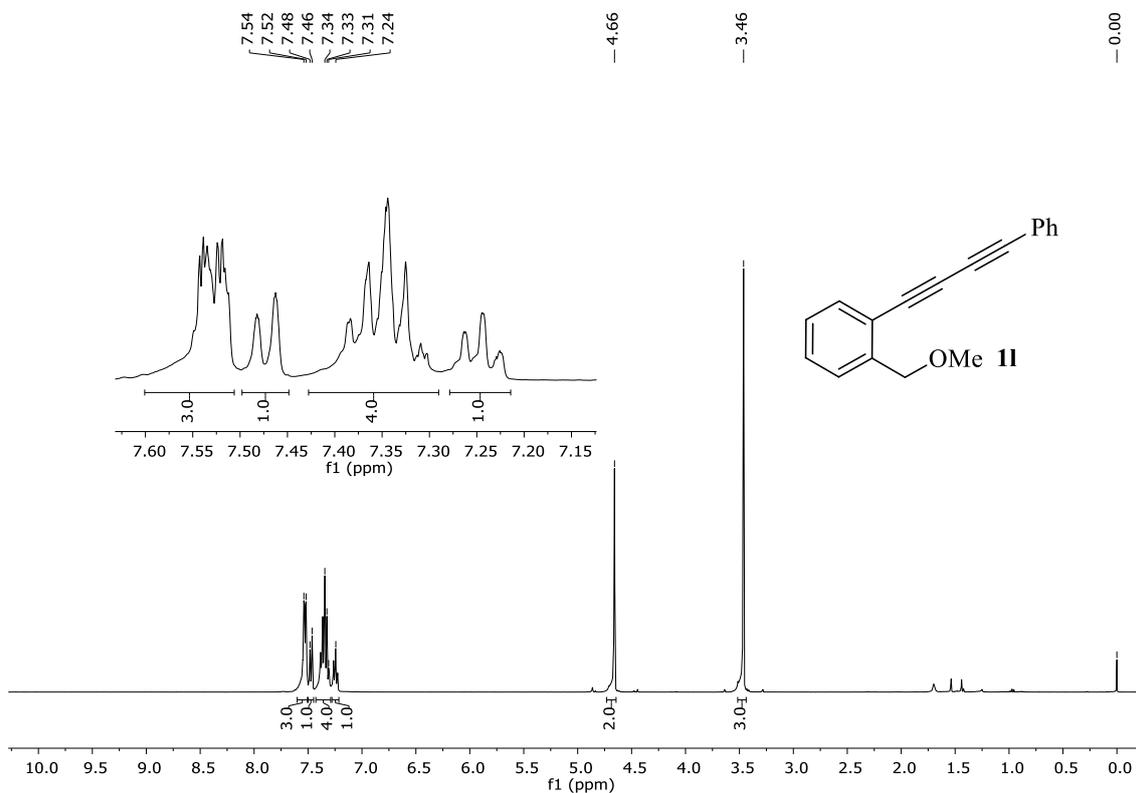
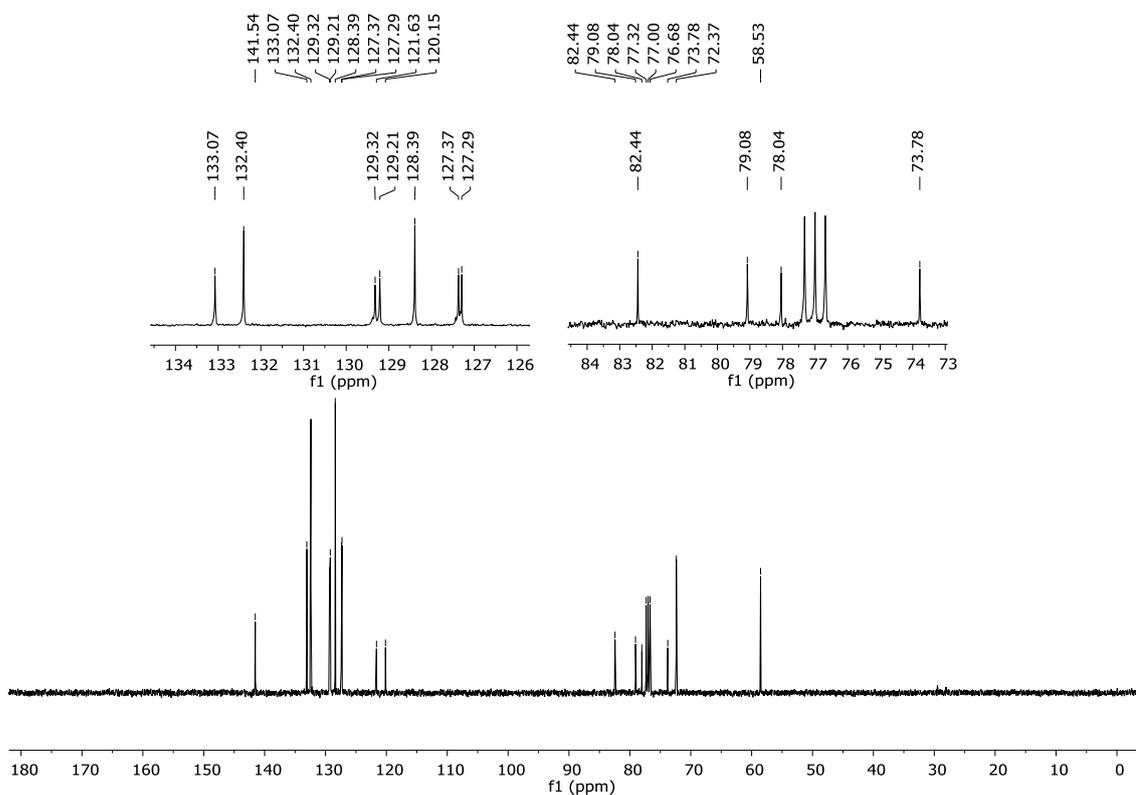
Figura 38 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 39 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

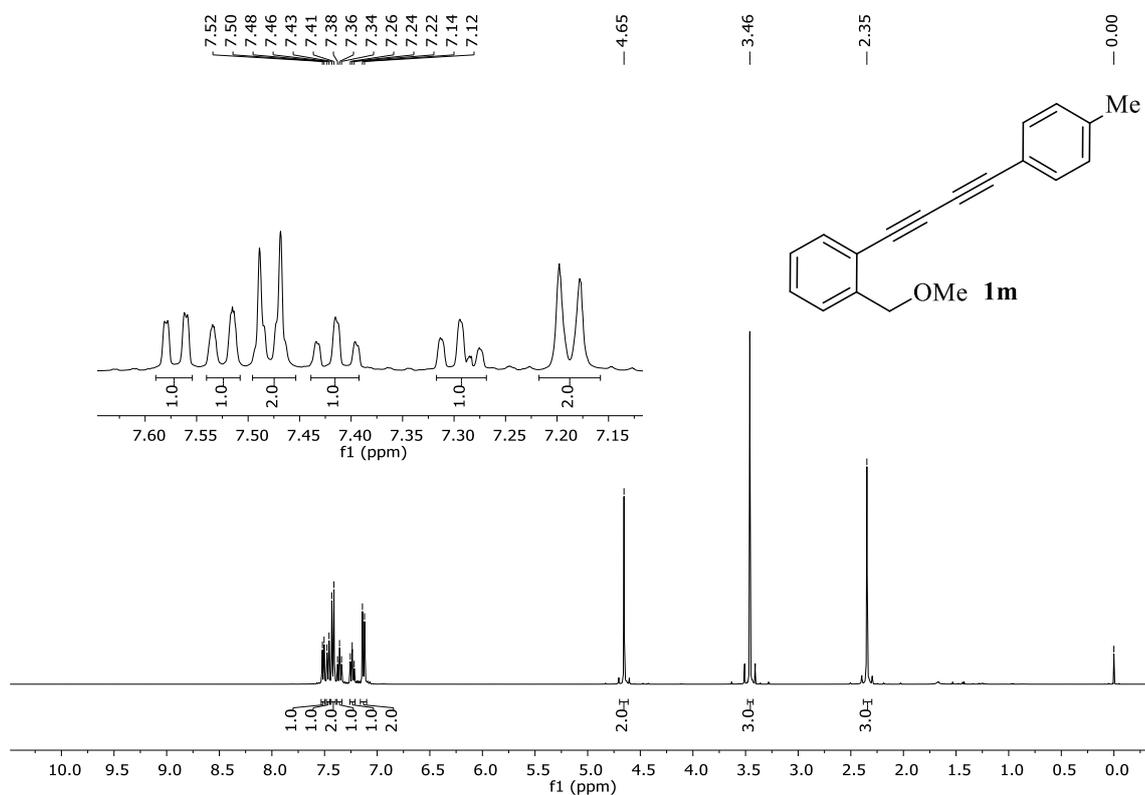
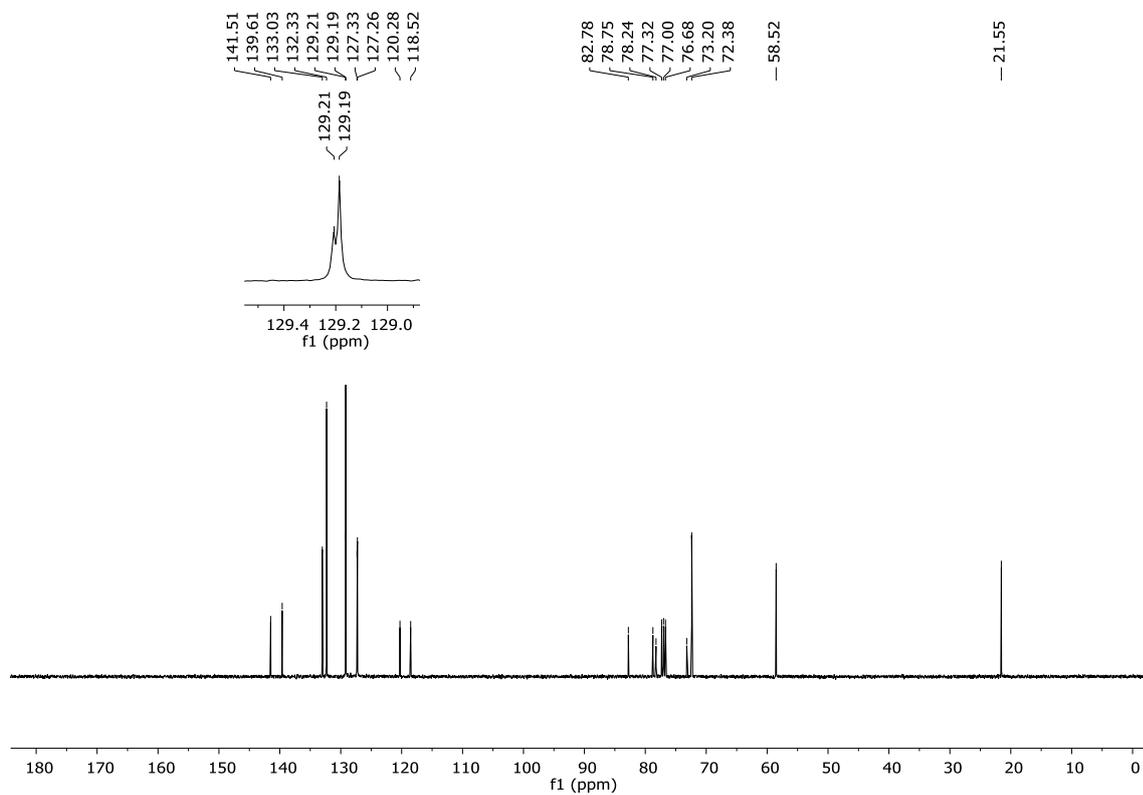
Figura 40 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 41 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

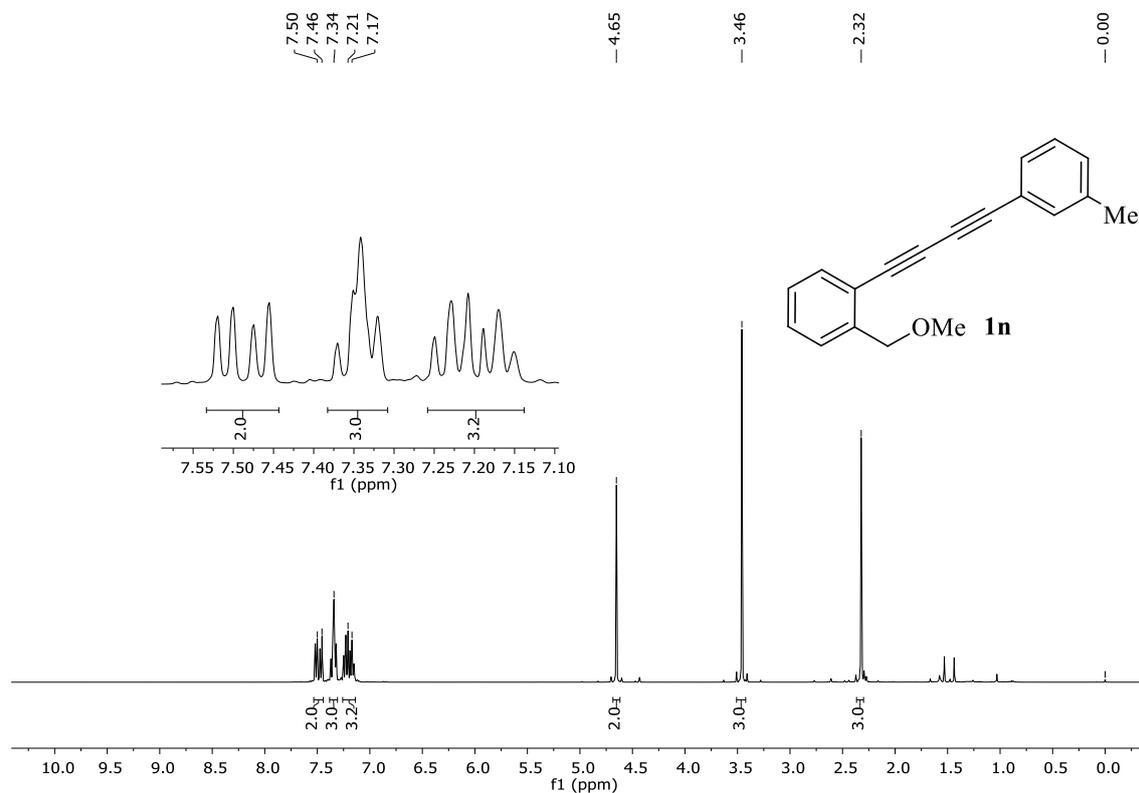
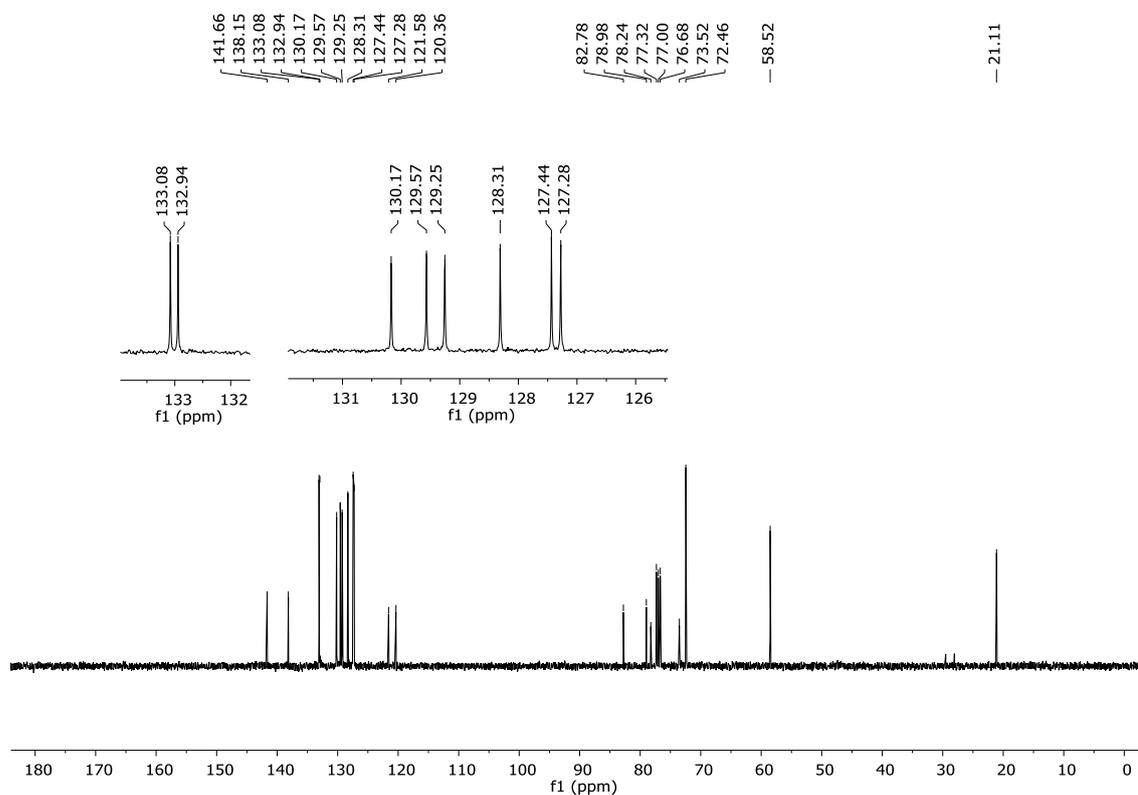
Figura 42 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 43 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

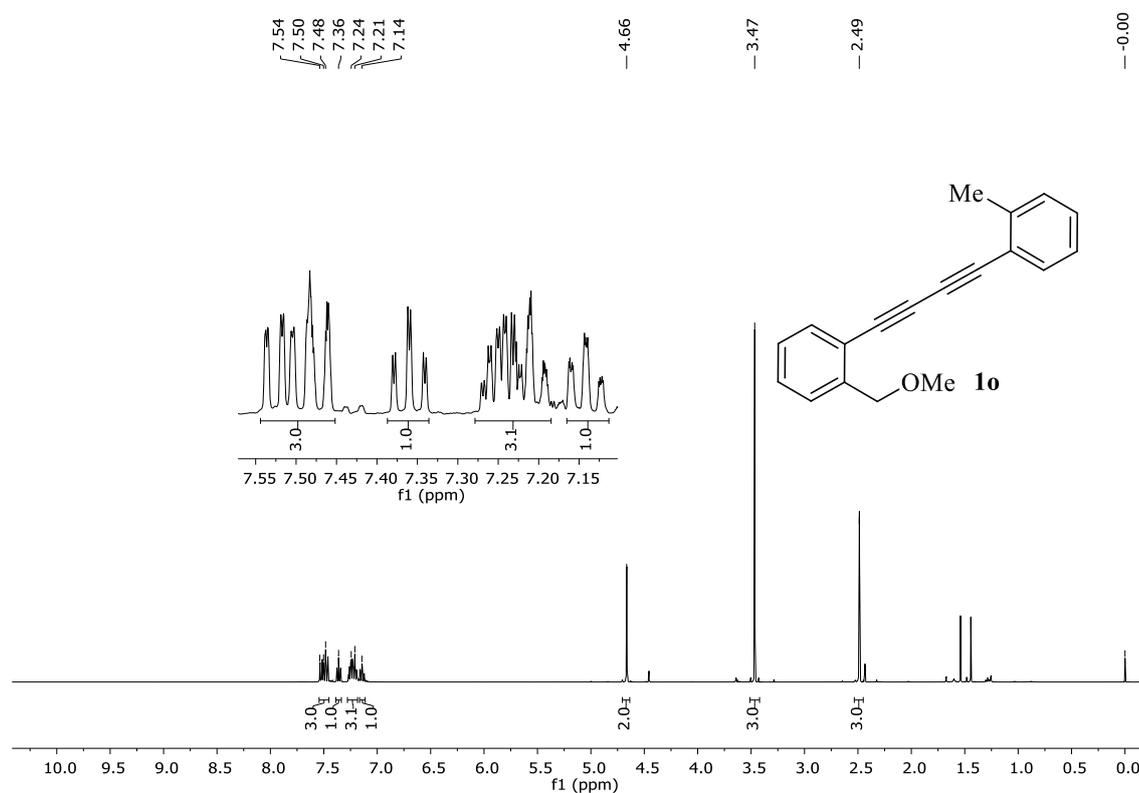
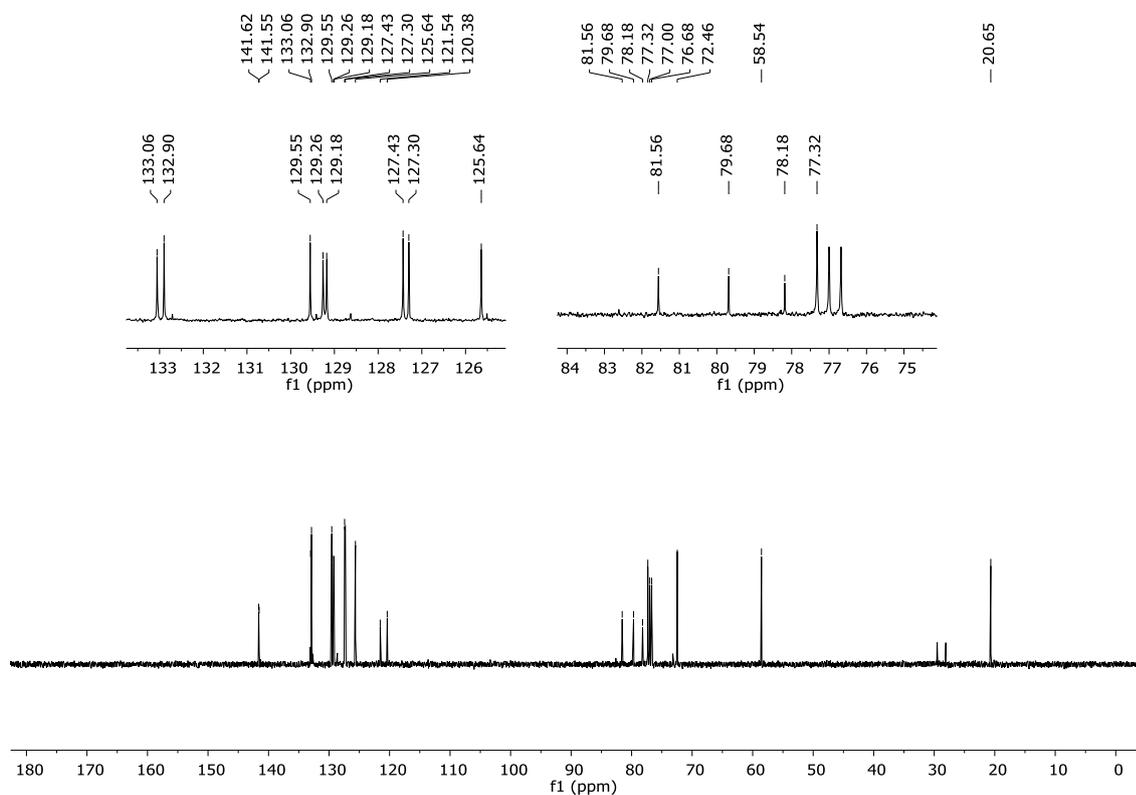
Figura 44 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 45 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

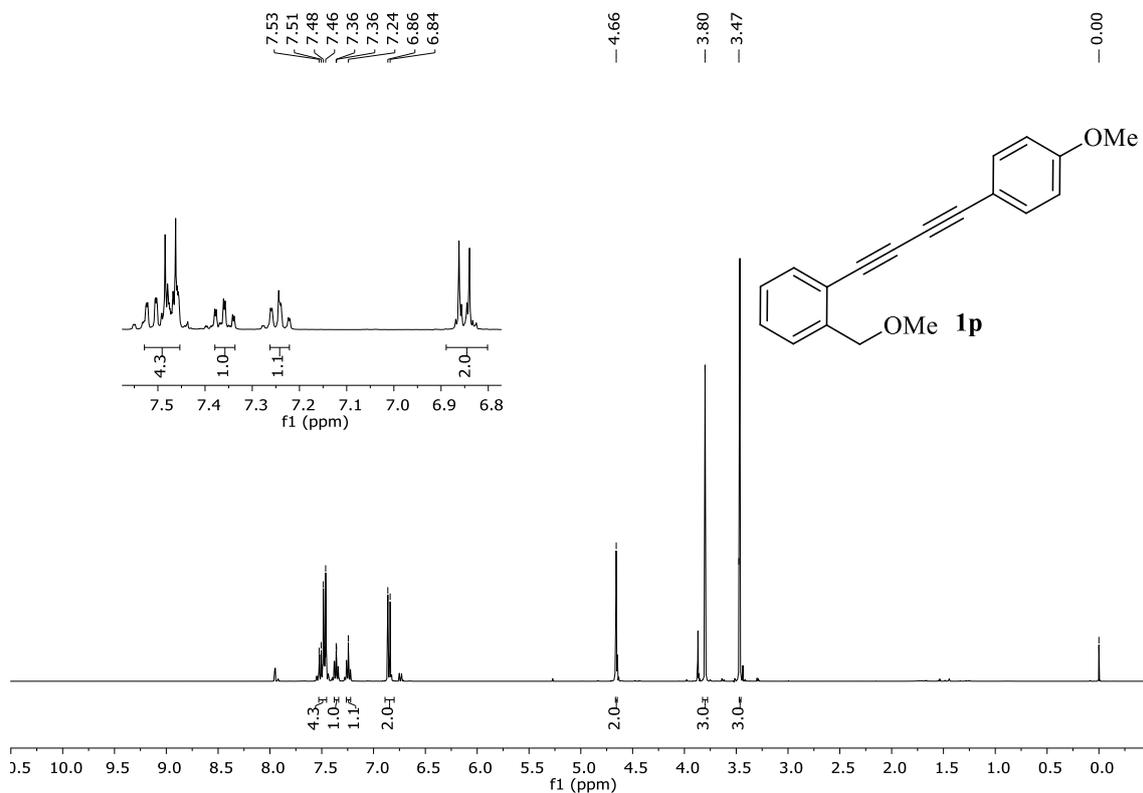
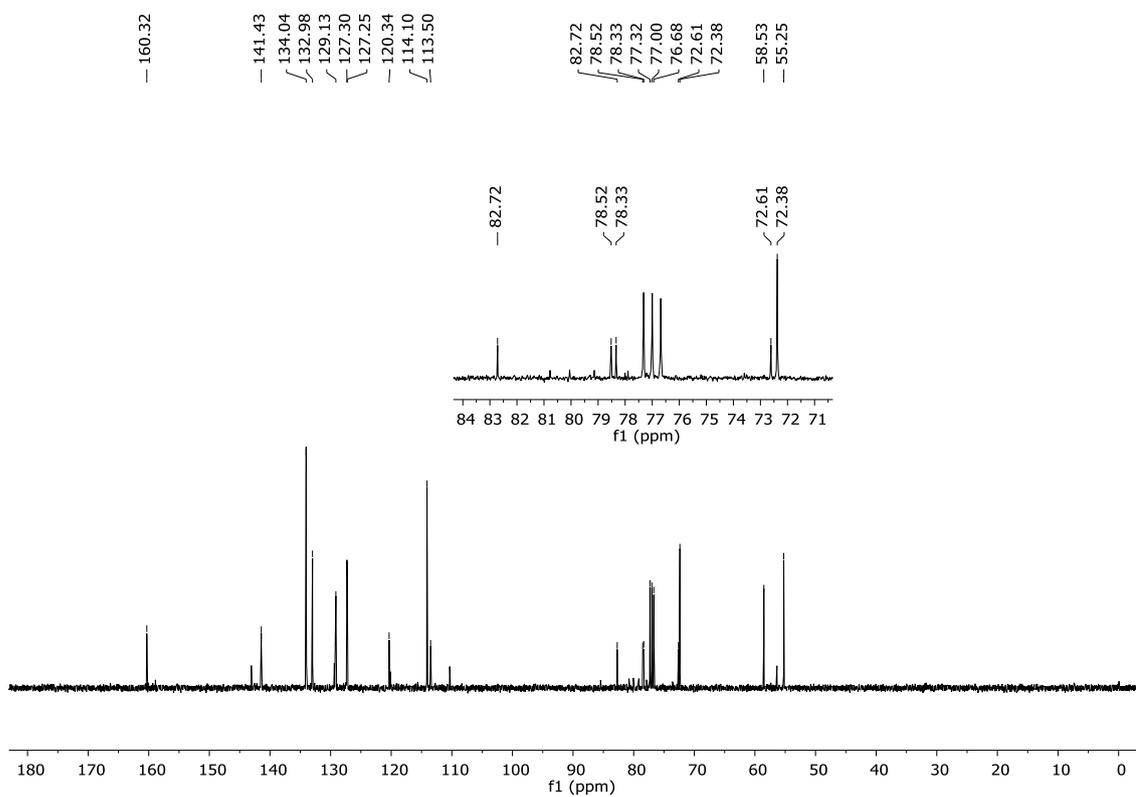
Figura 46 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 47 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

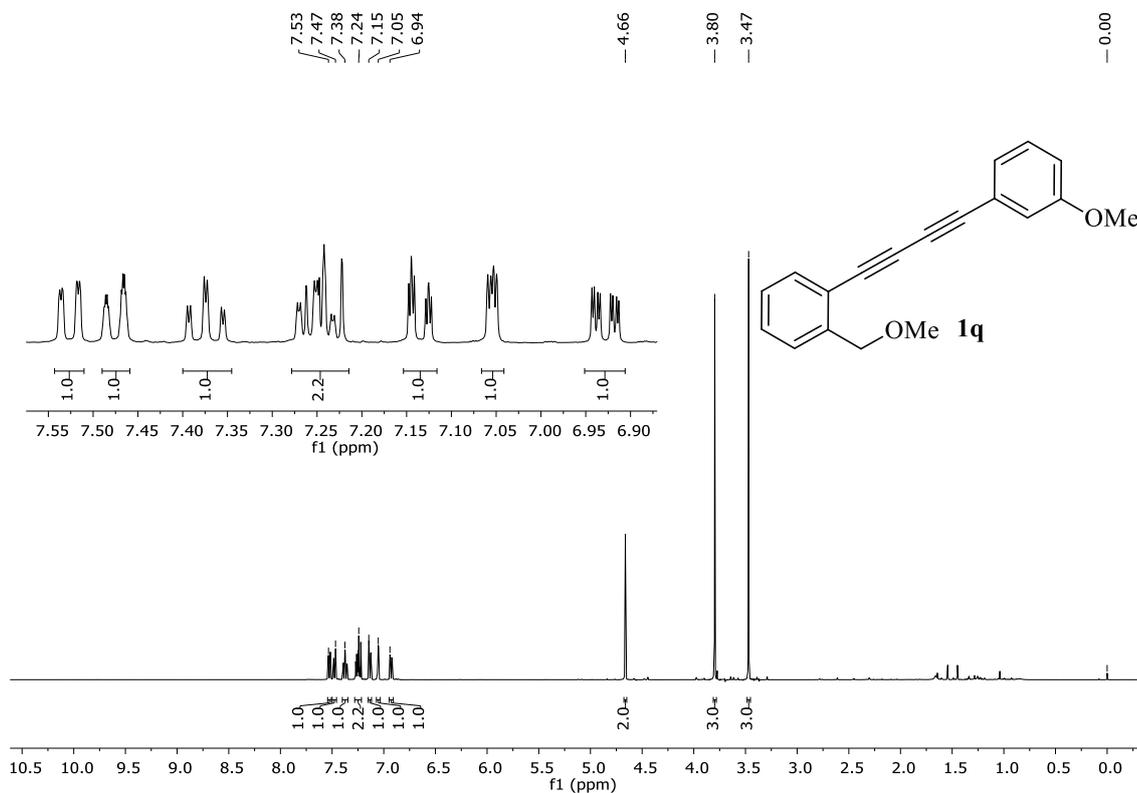
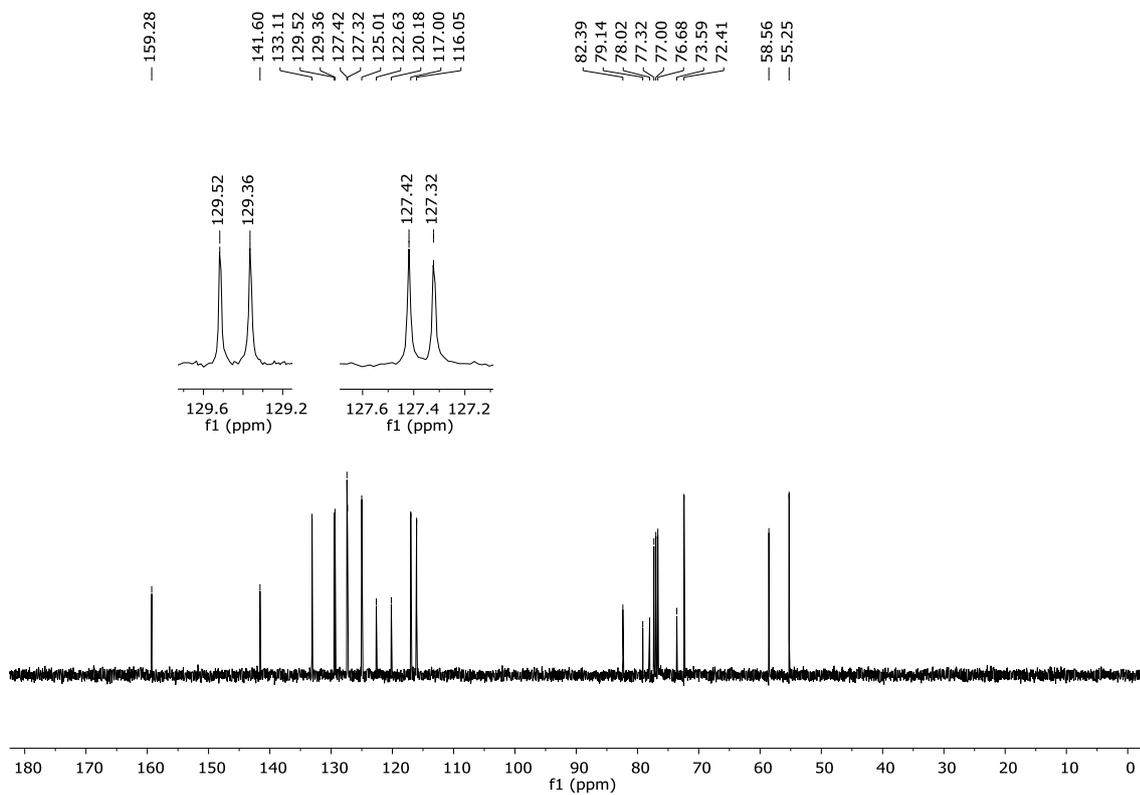
Figura 48 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 49- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 50 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

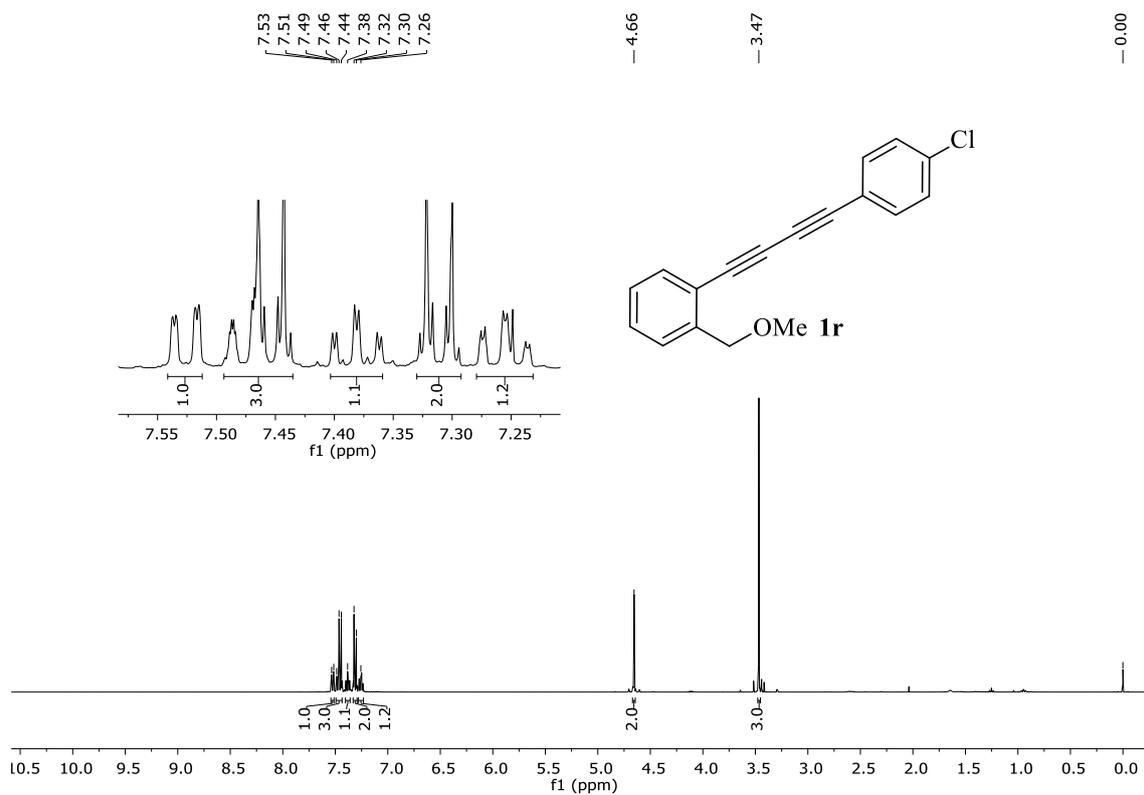


Figura 51 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

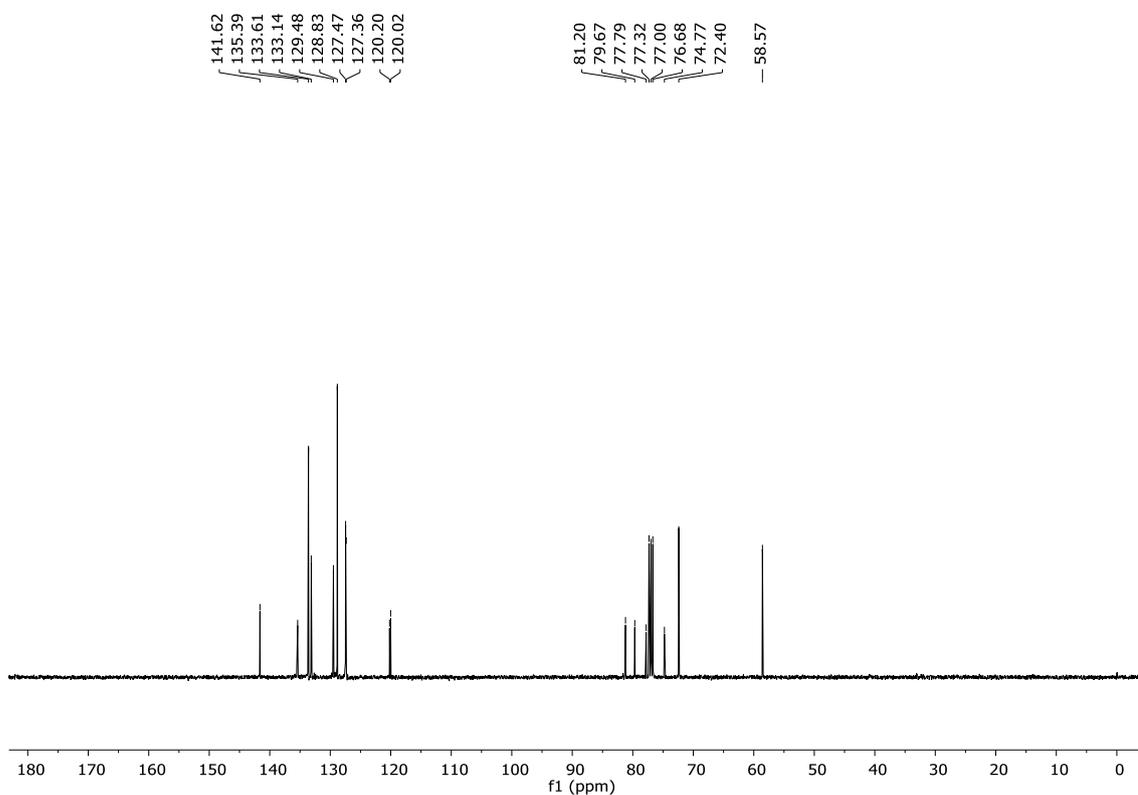


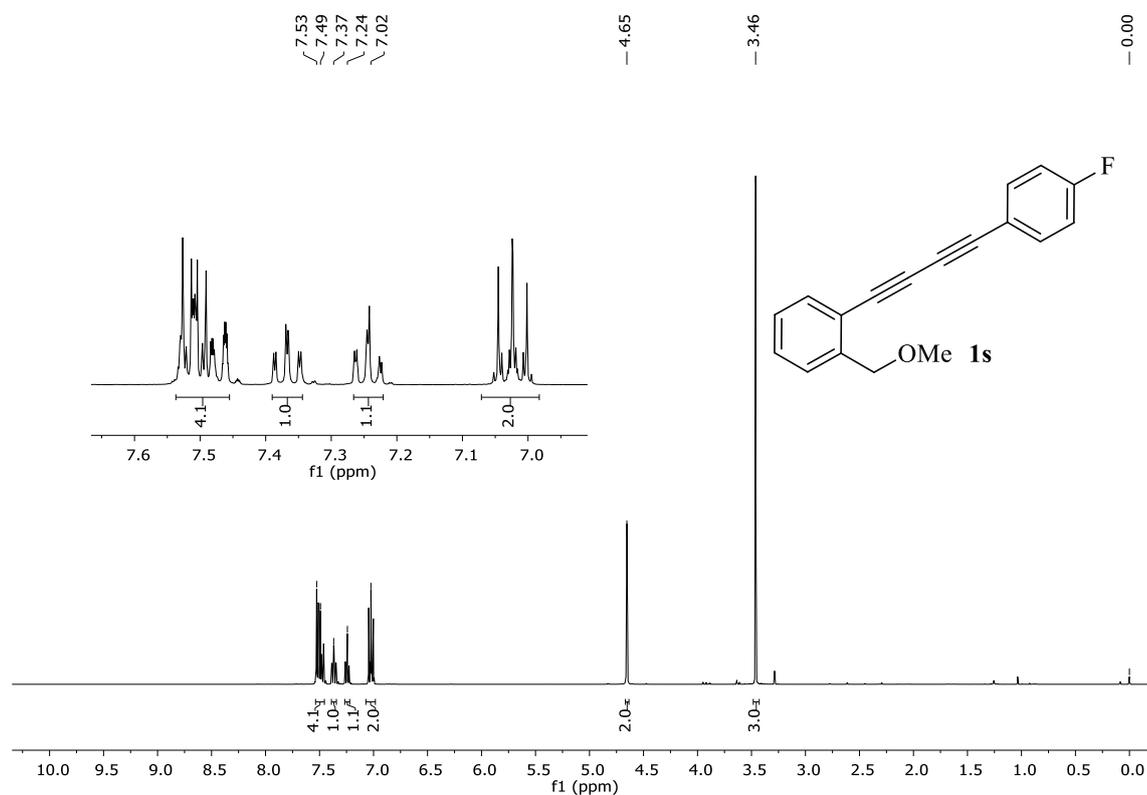
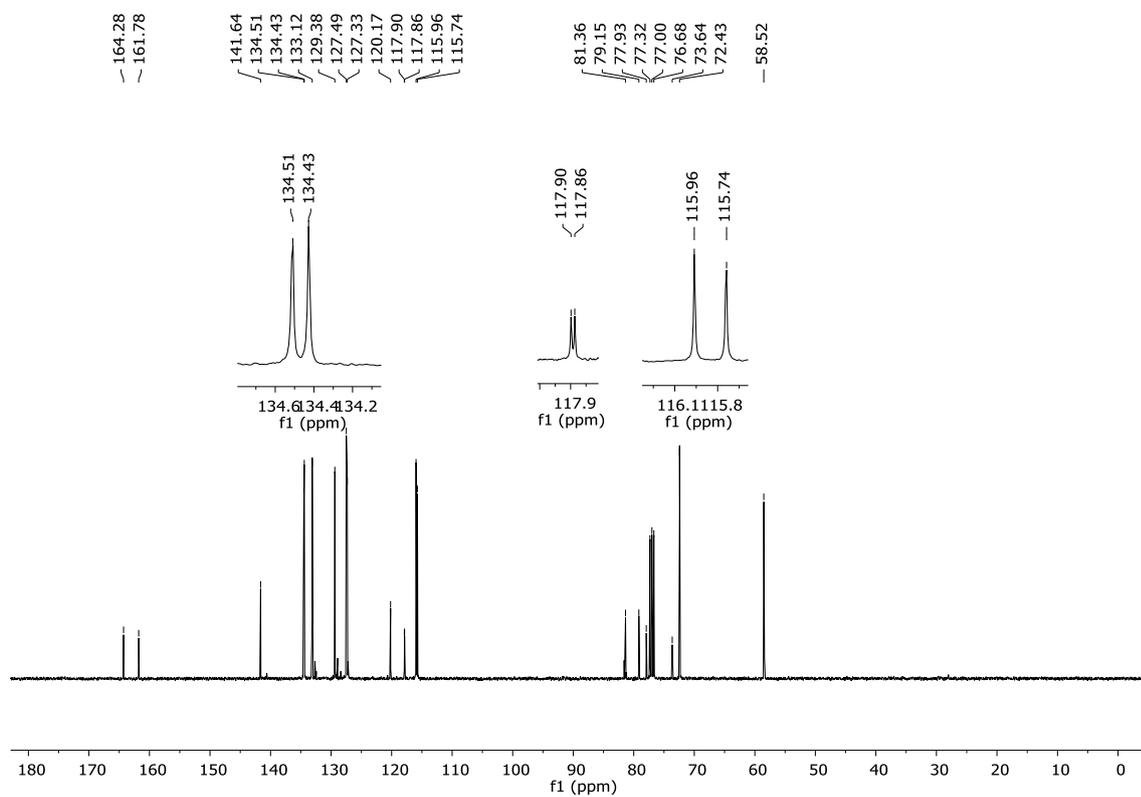
Figura 52 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1s** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 53 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

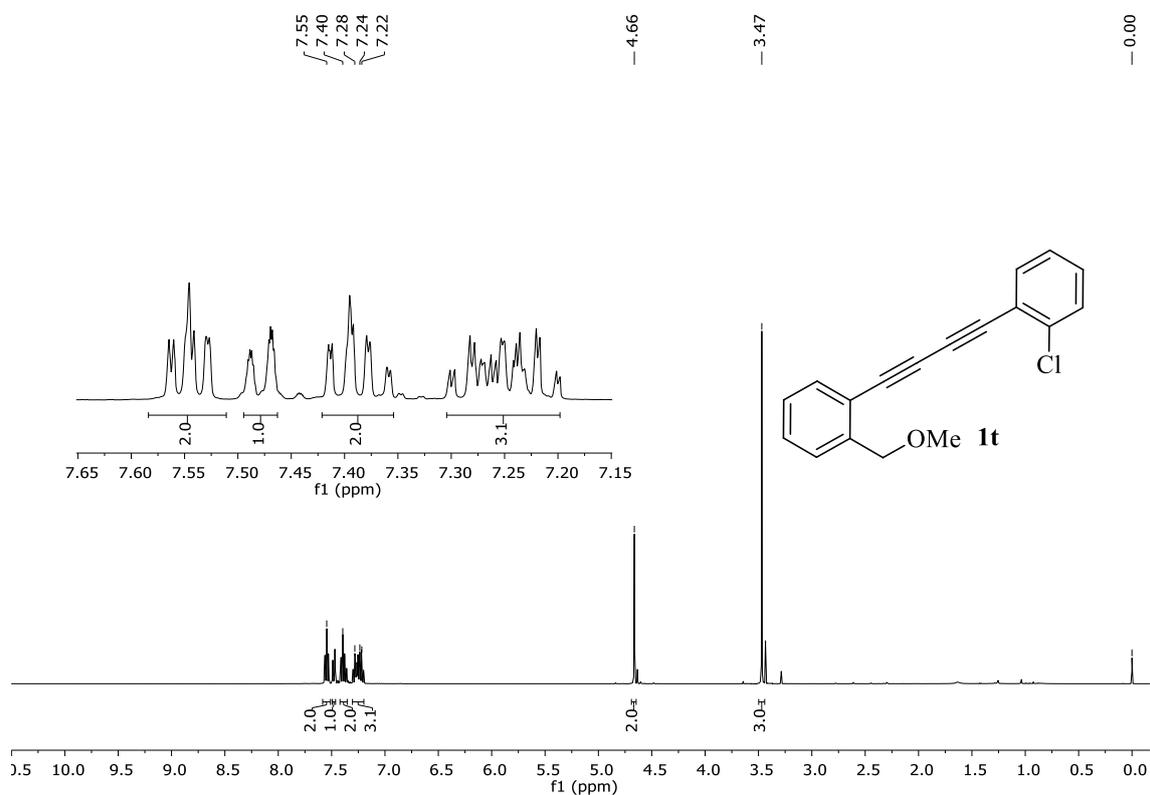
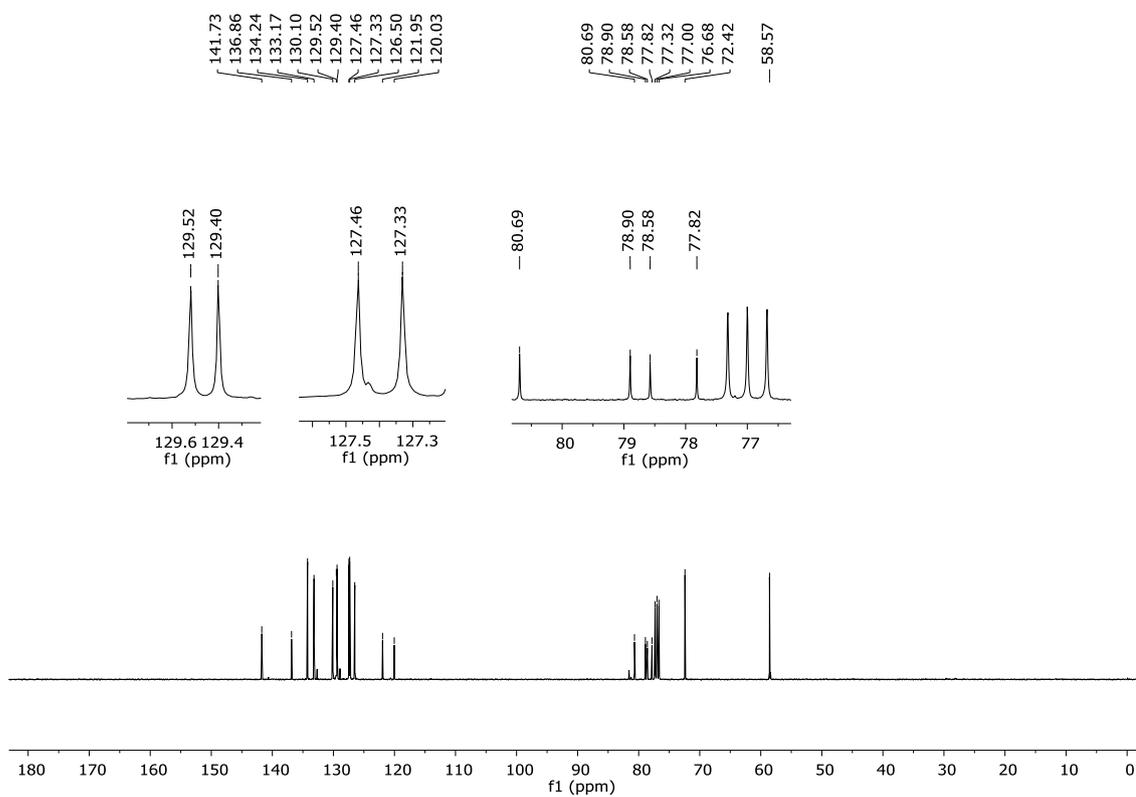
Figura 54 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 55 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1t** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

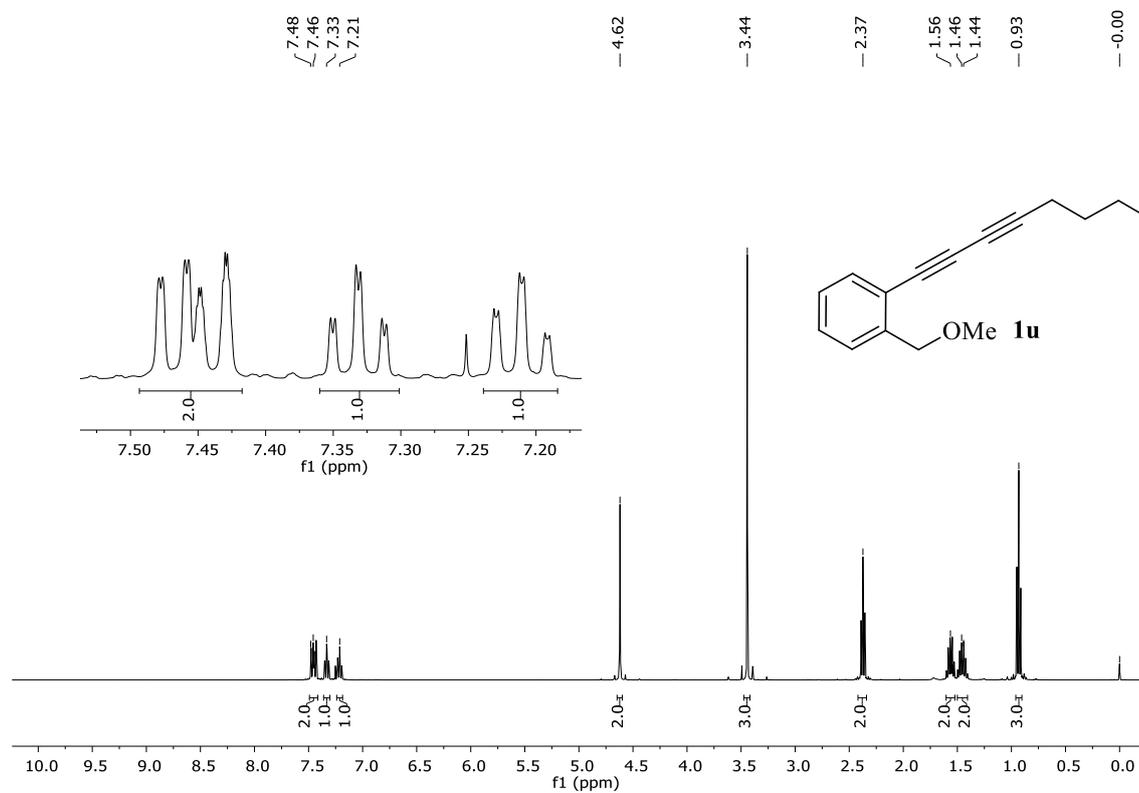
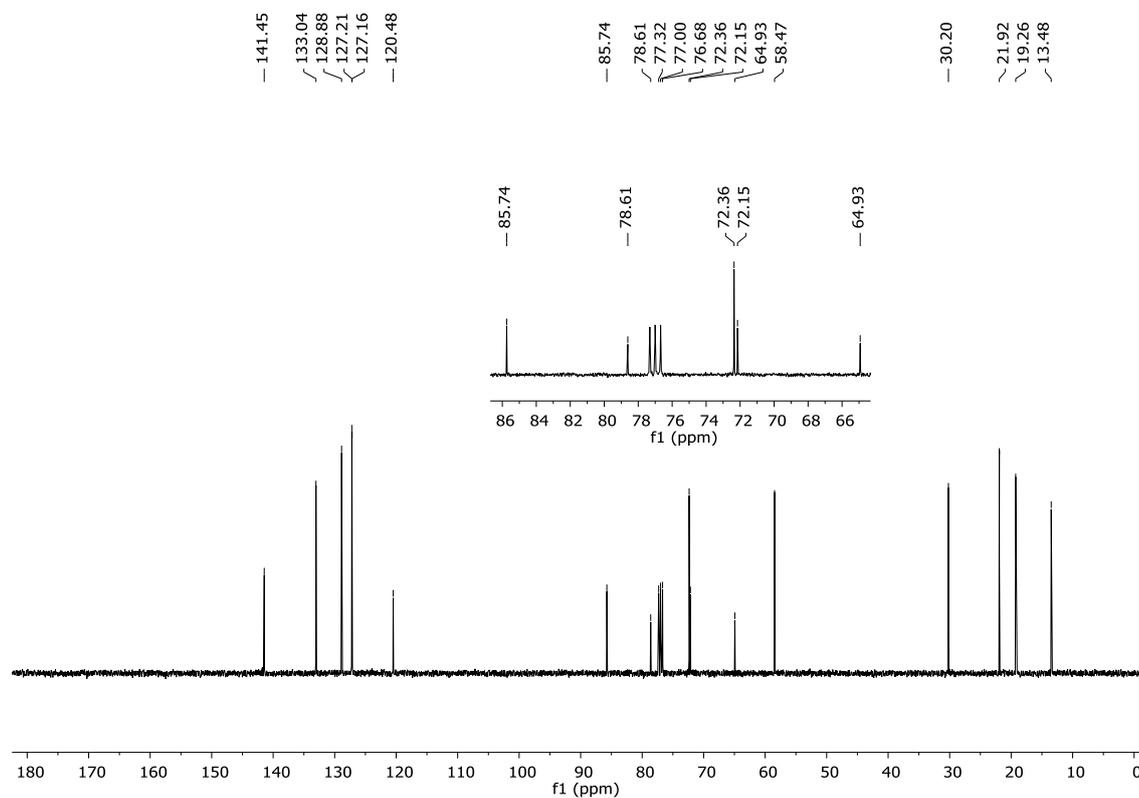
Figura 56 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1u** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 57 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1u** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

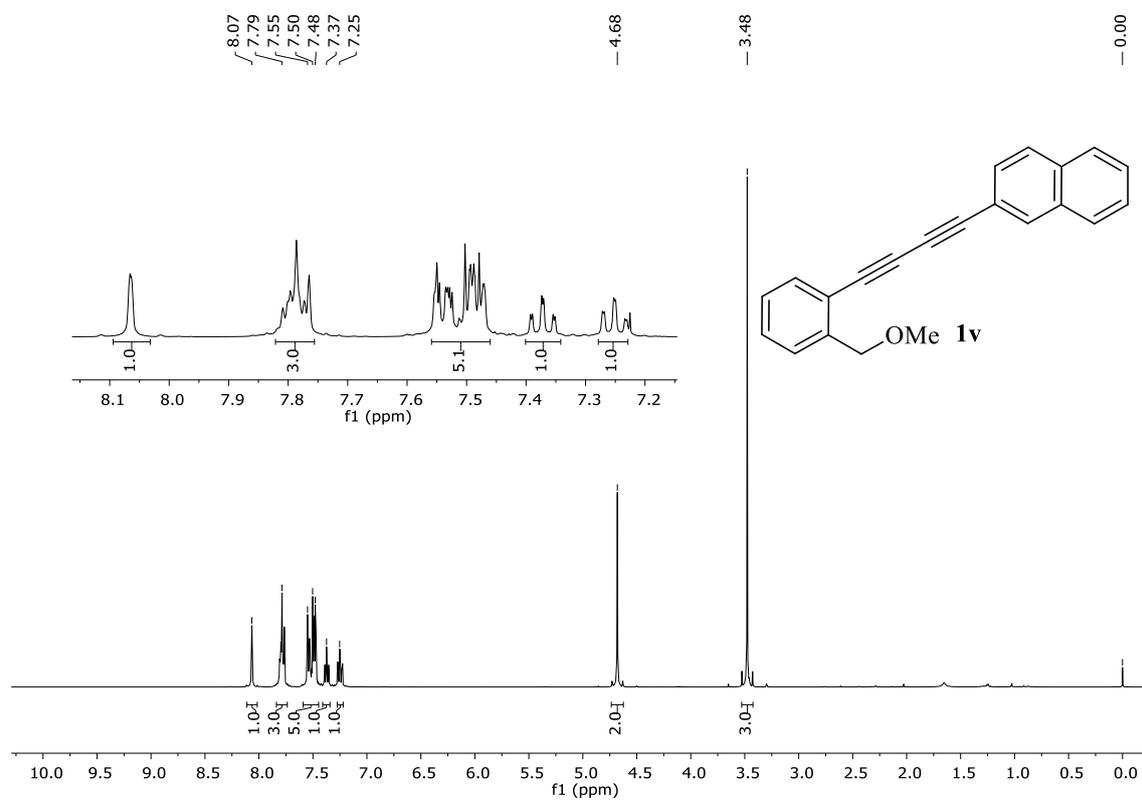
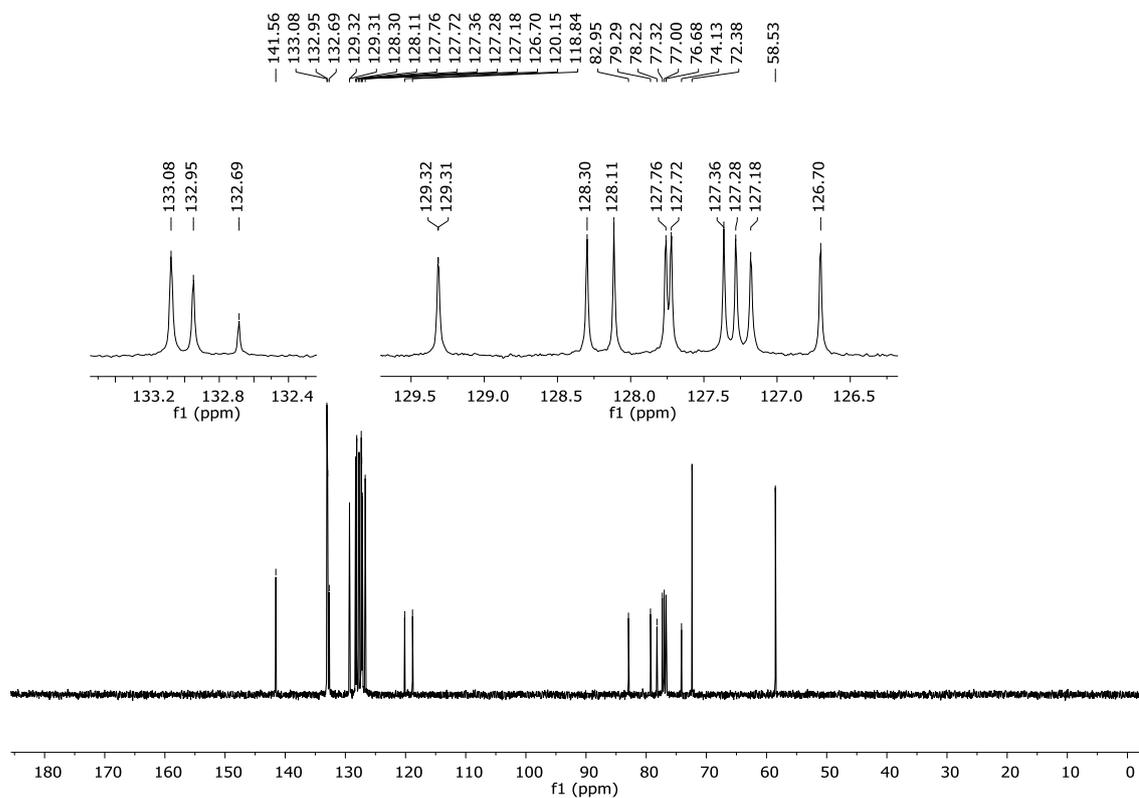
Figura 58 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1v** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 59 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1v** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 60 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1w** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

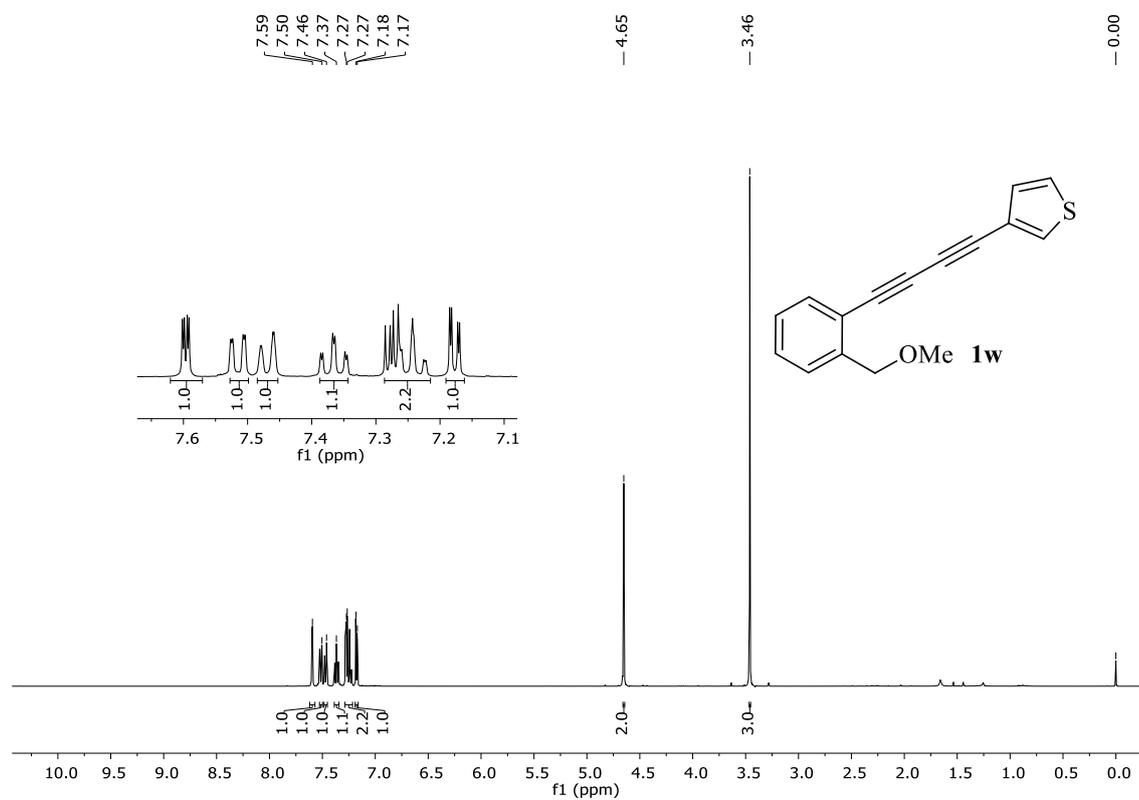


Figura 61 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1w** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

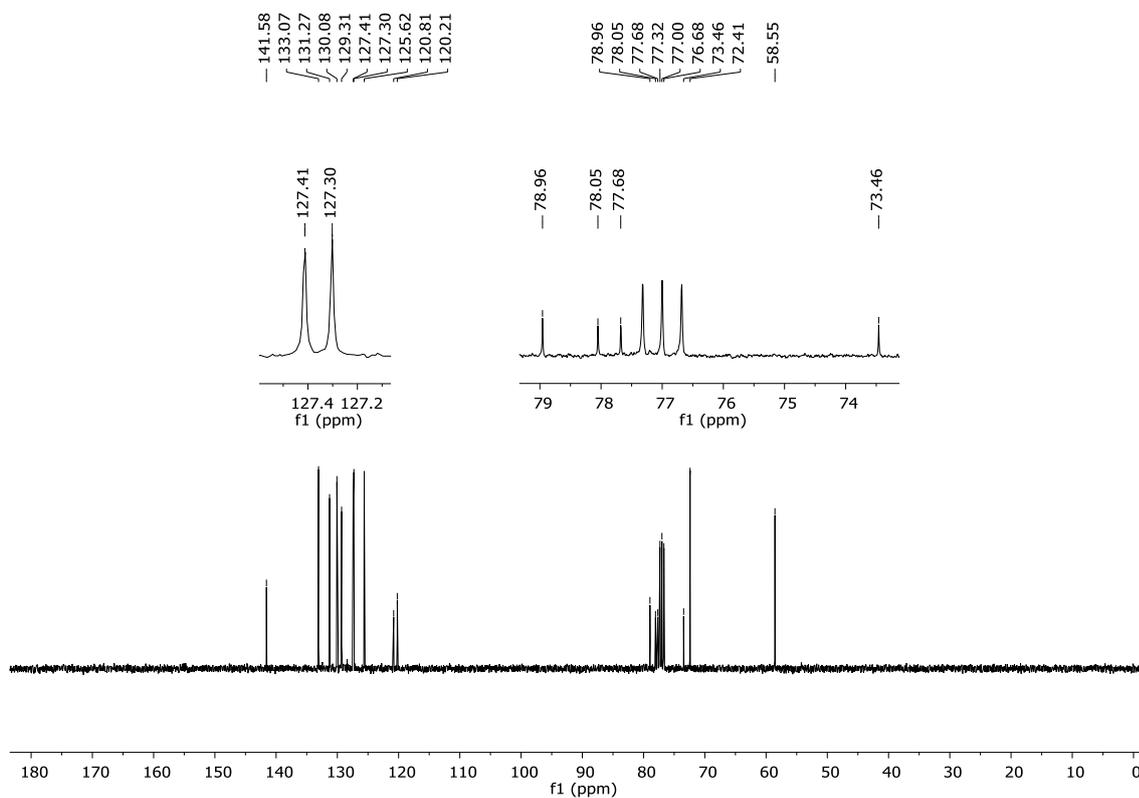


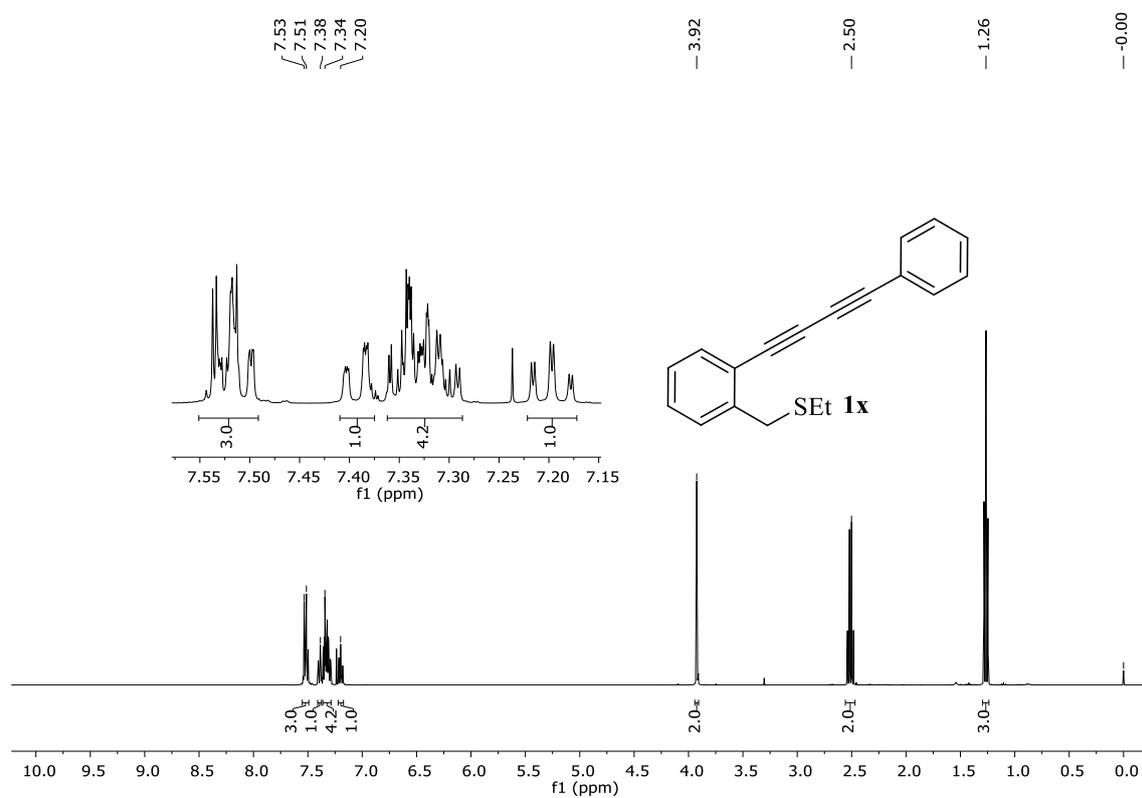
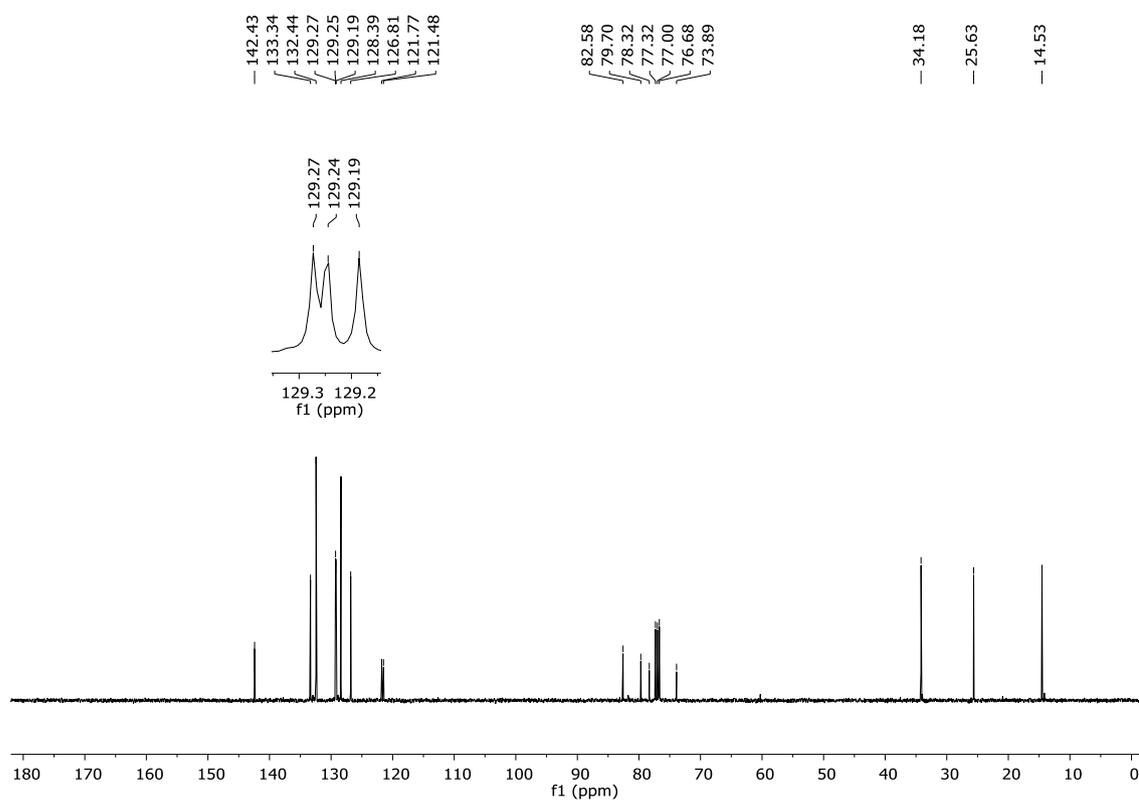
Figura 62 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **1x** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 63 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1x** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

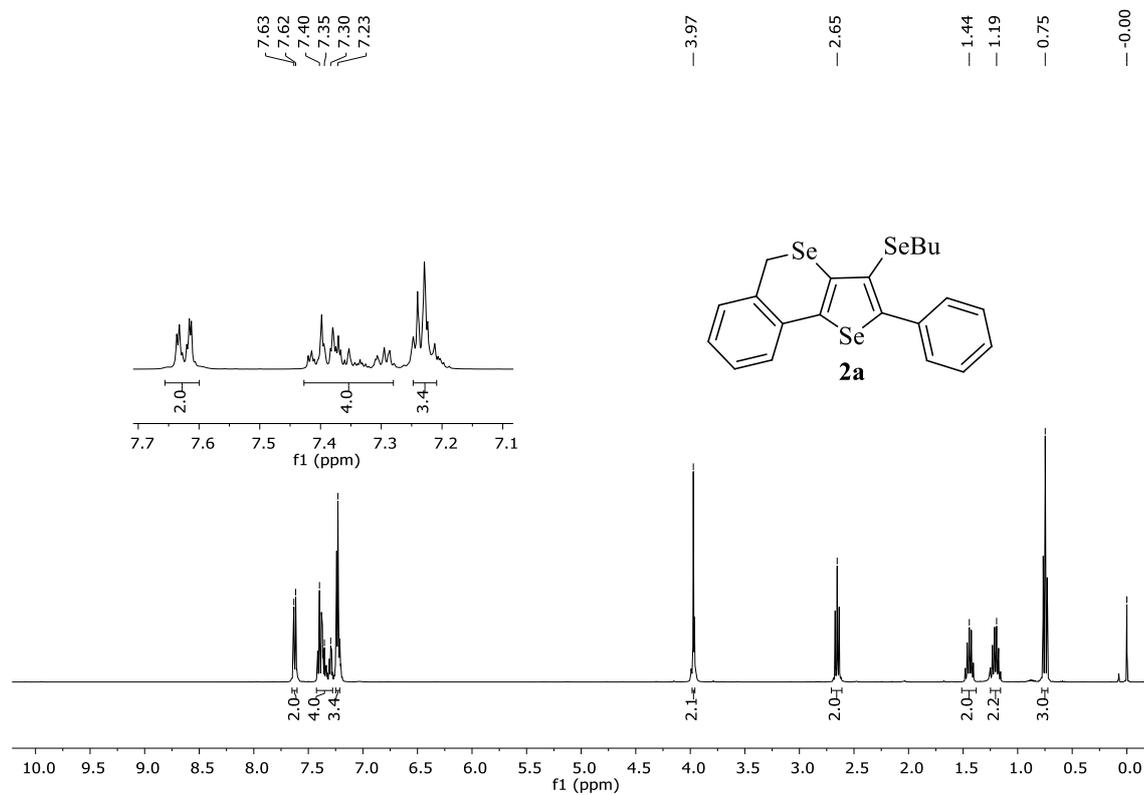
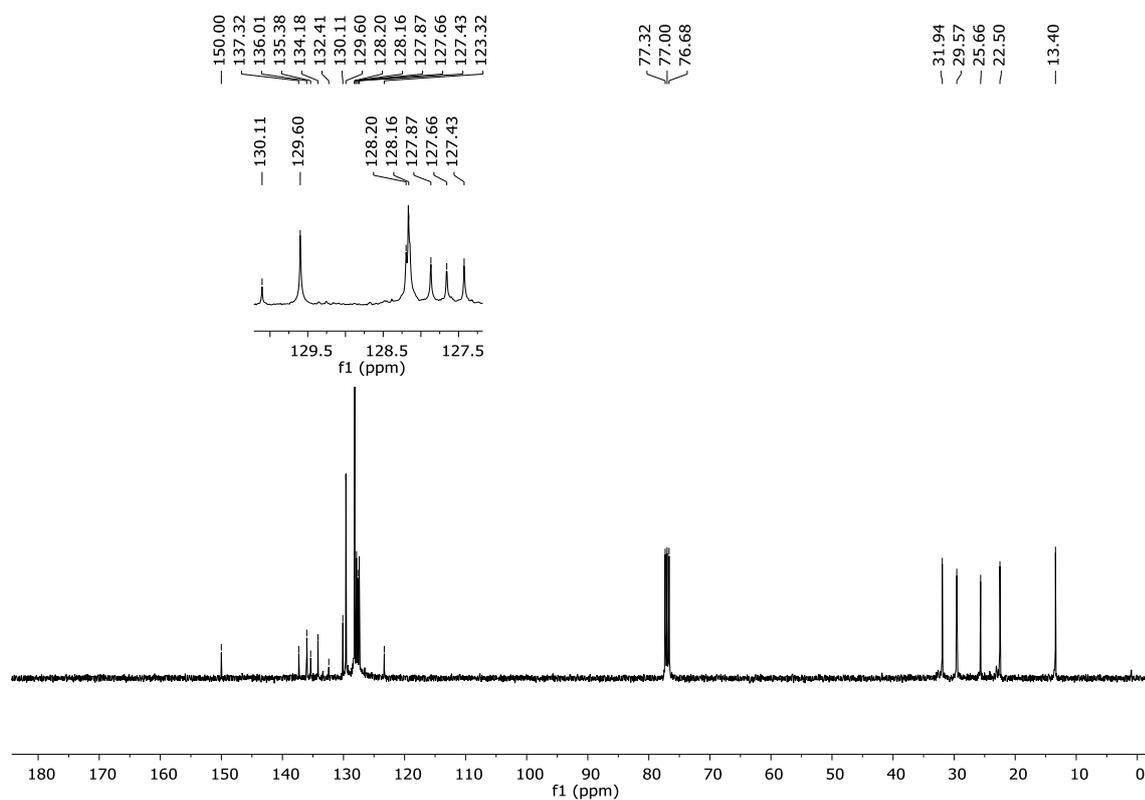
Figura 64 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 65 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

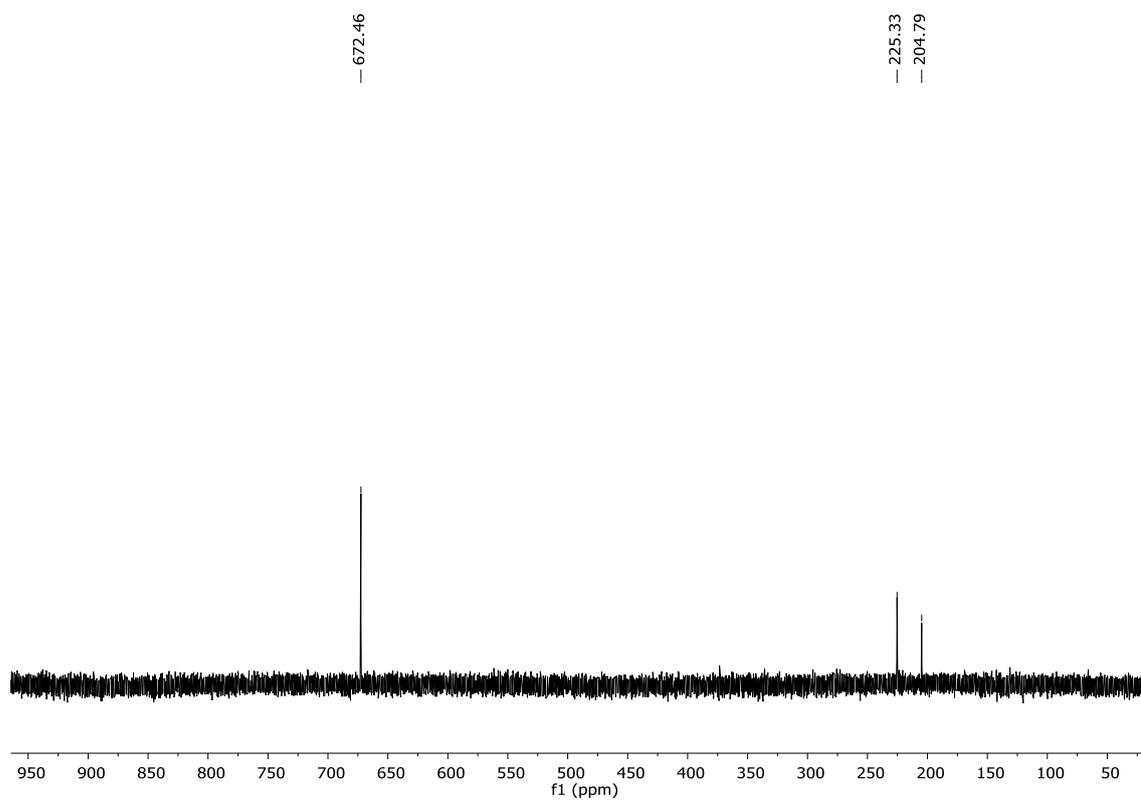
Figura 66 - Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz.

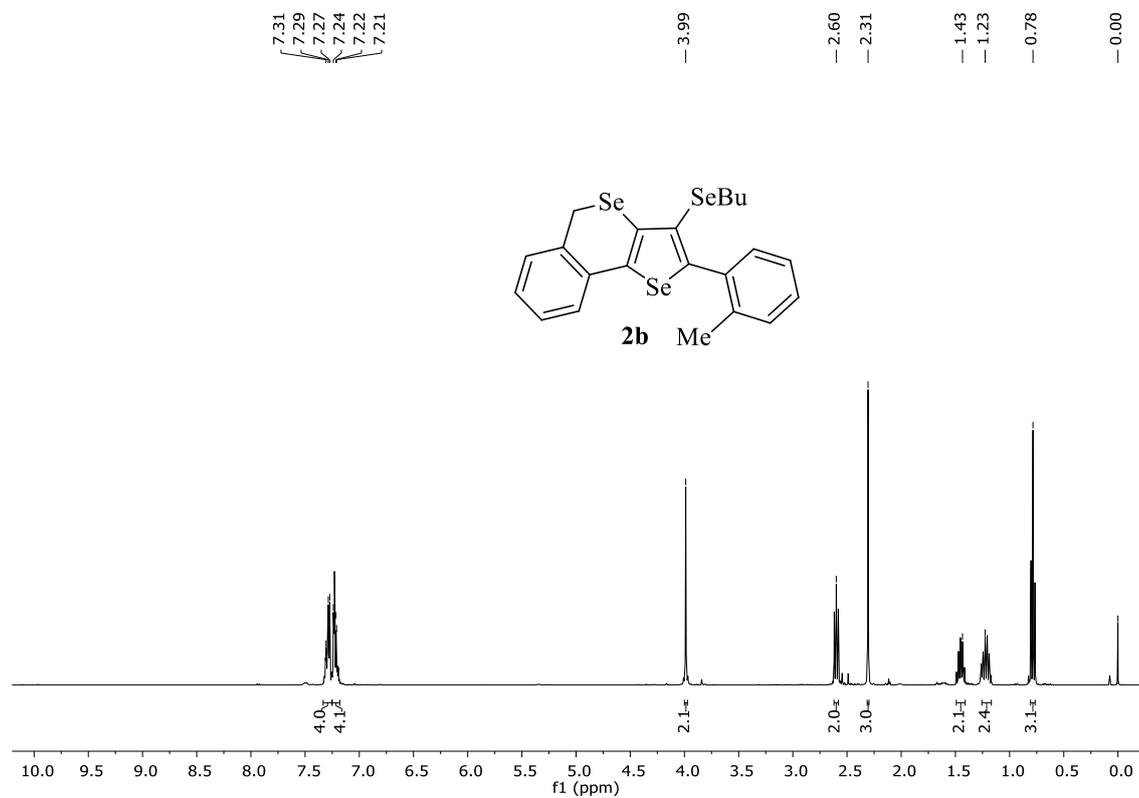
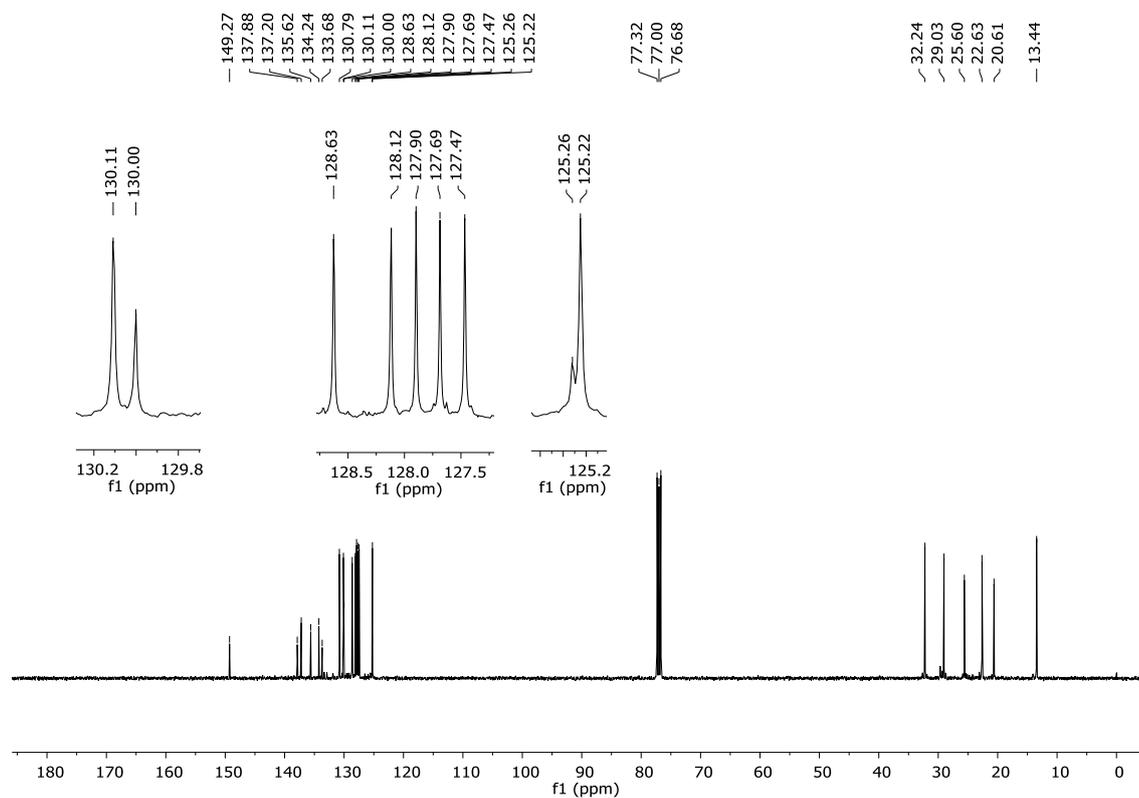
Figura 67 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 68 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 69 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

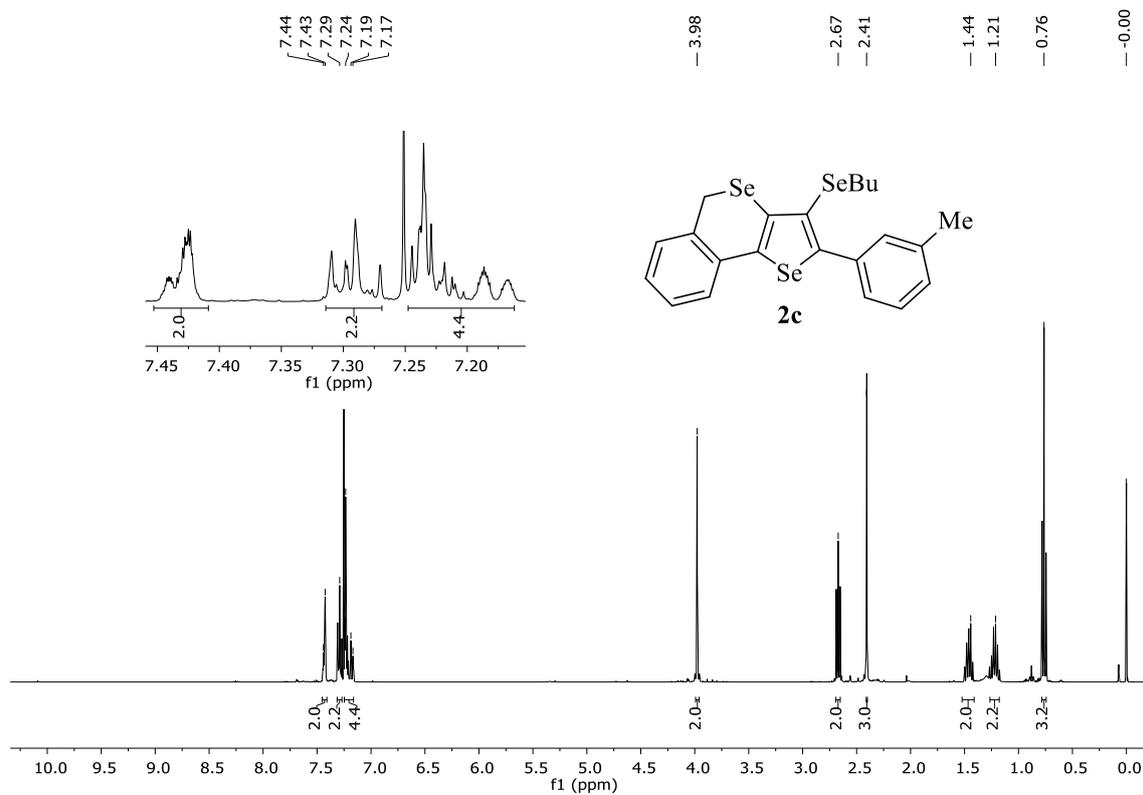


Figura 70 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

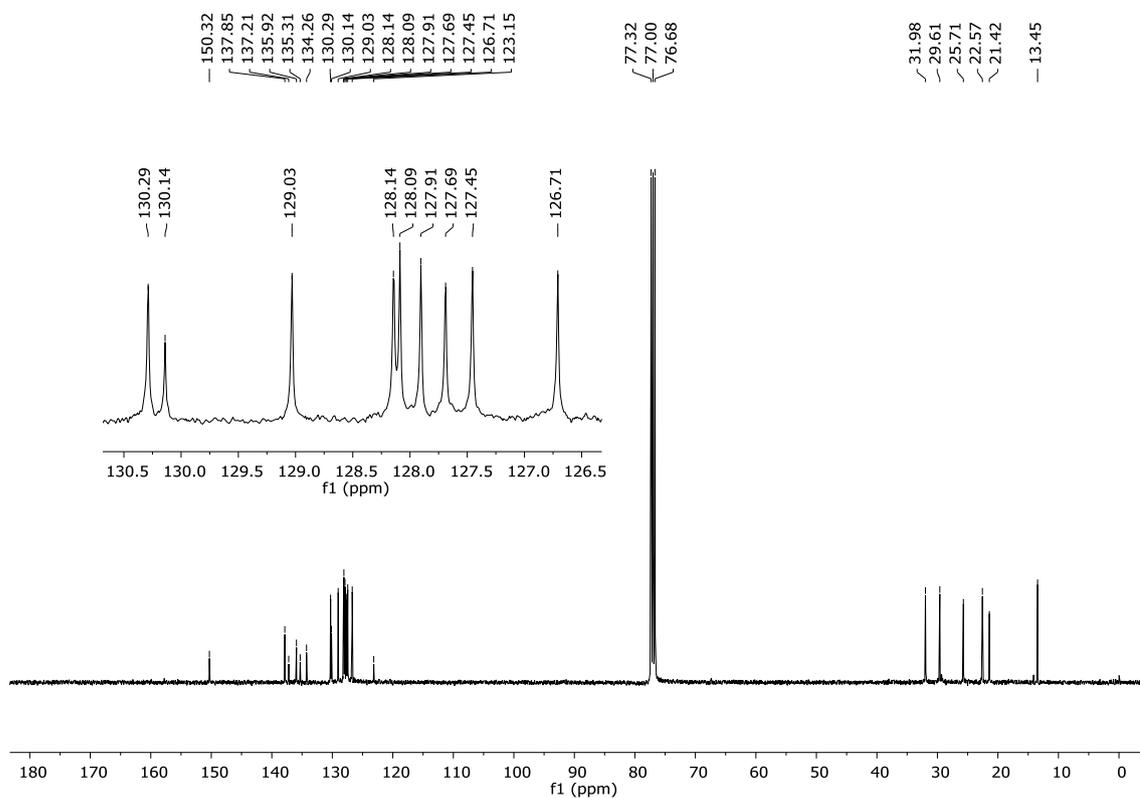


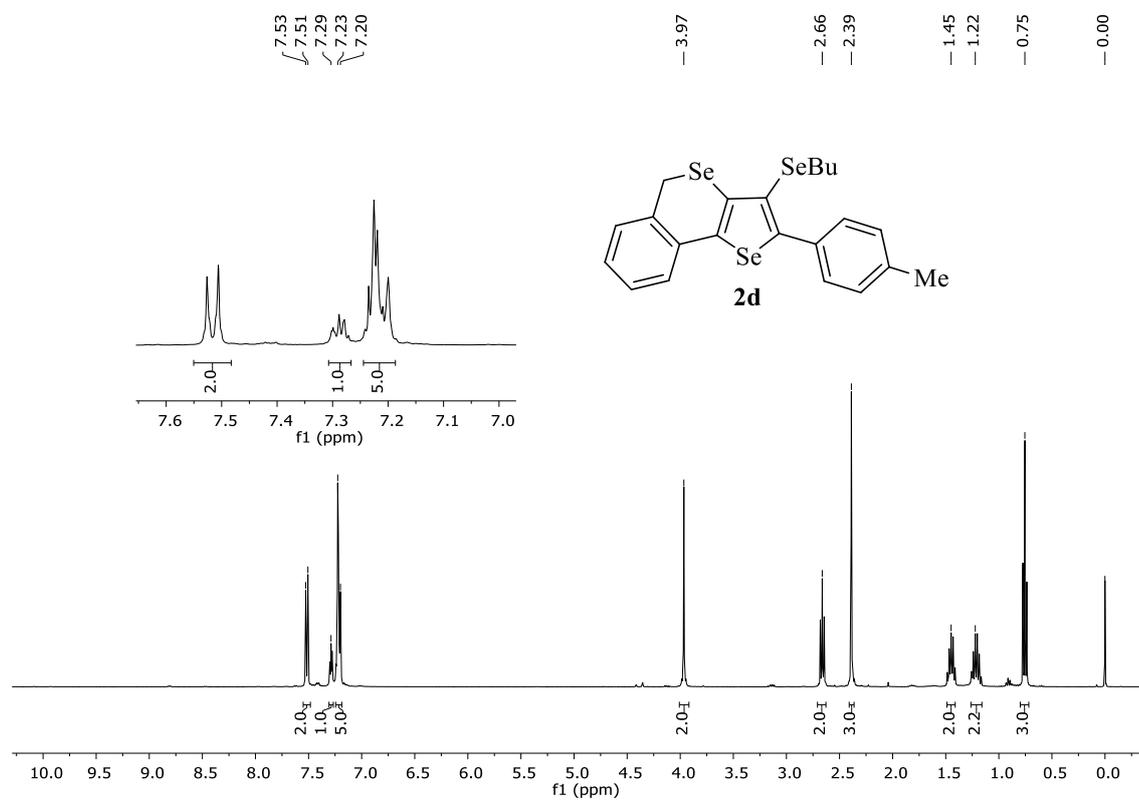
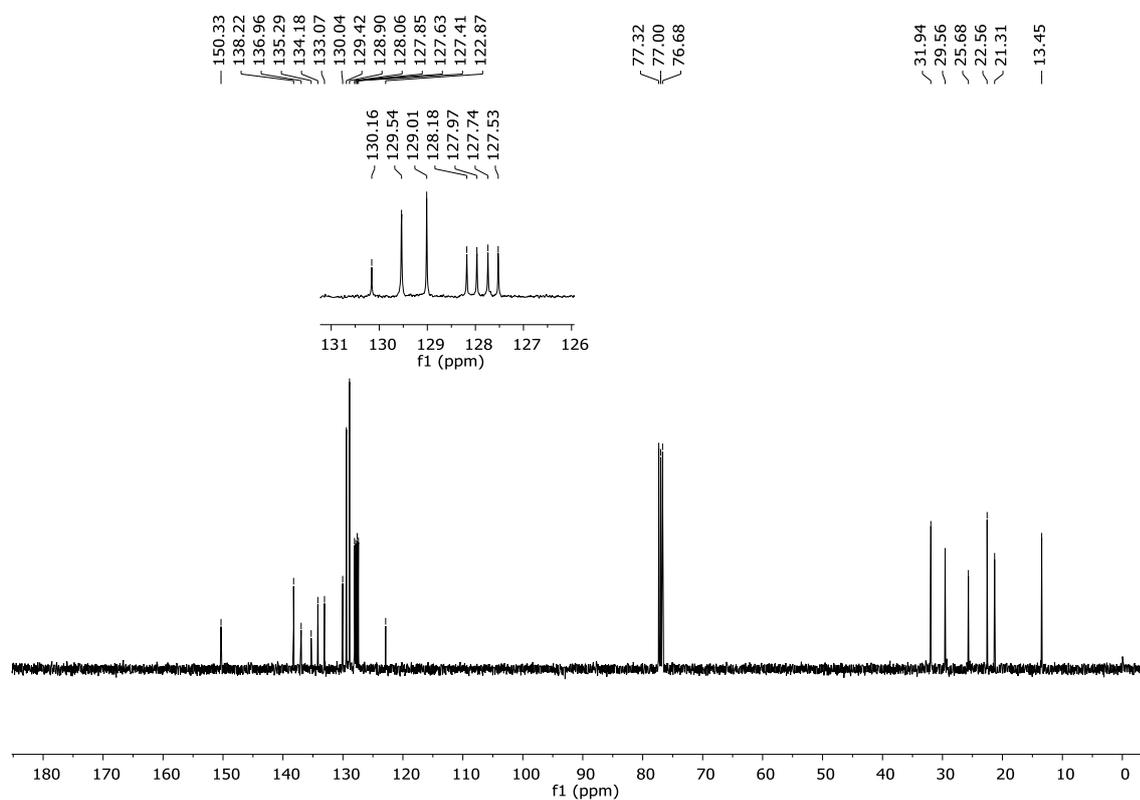
Figura 71 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 72 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

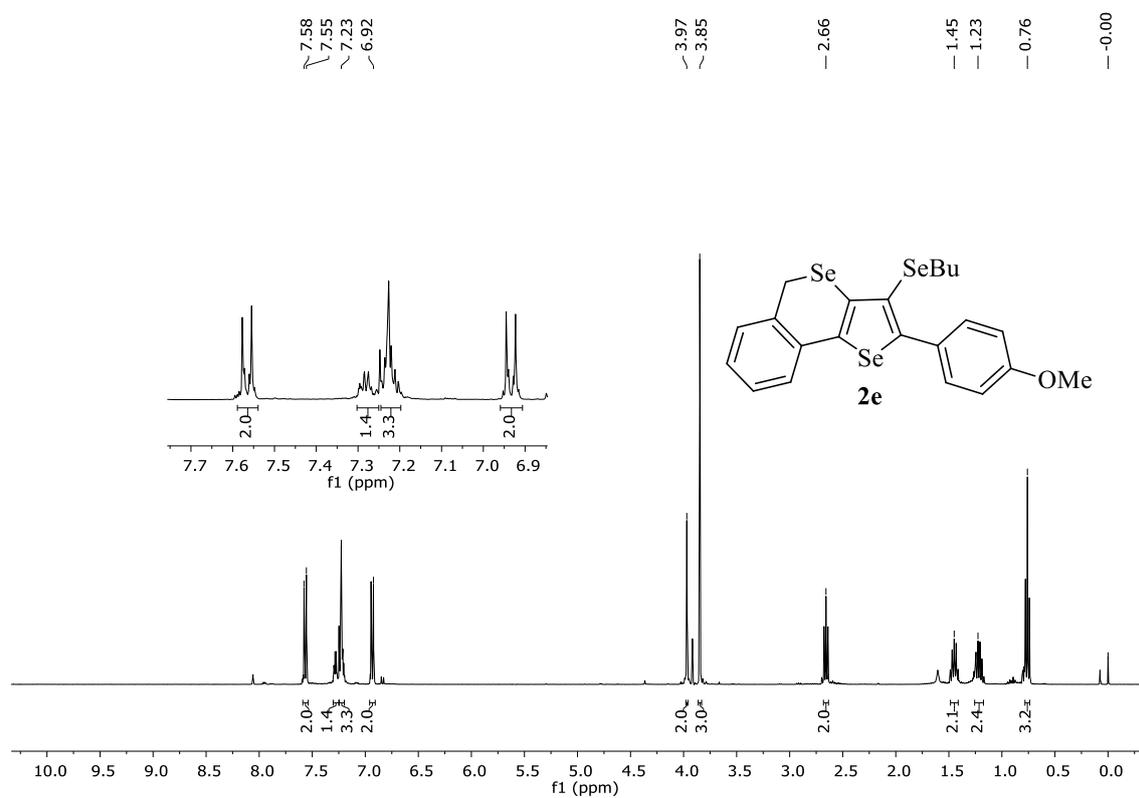
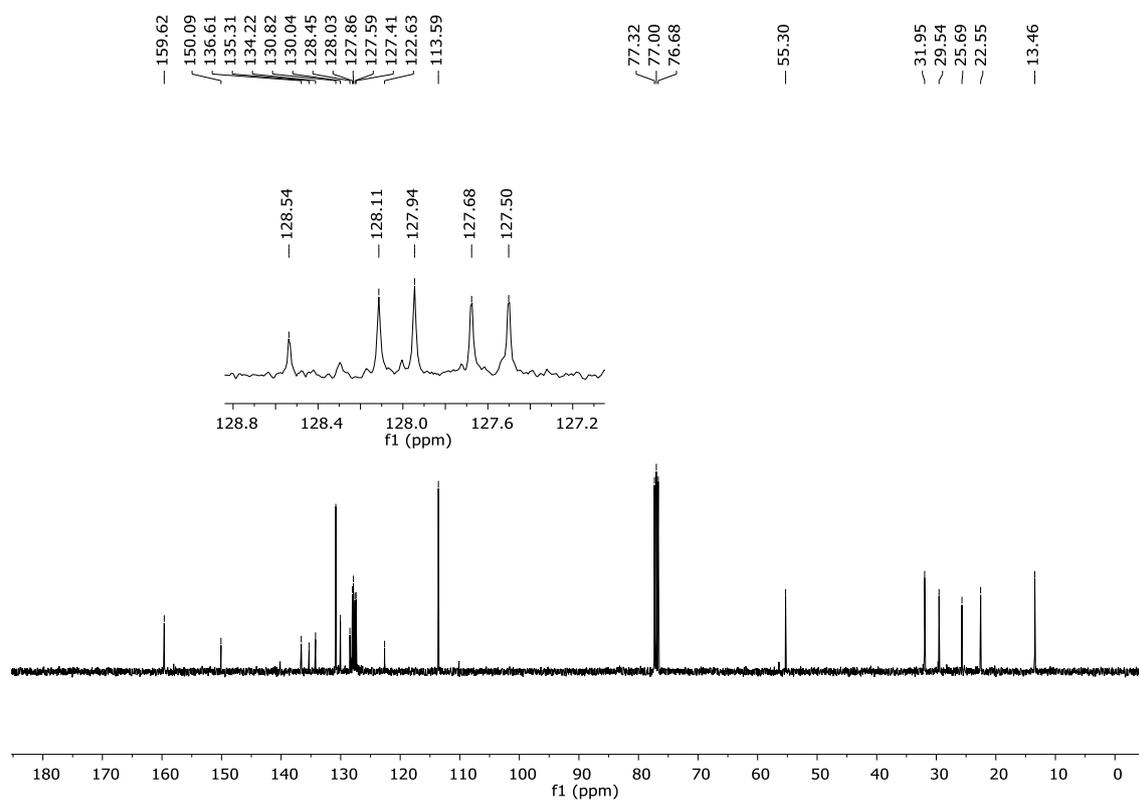
Figura 73 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 74 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

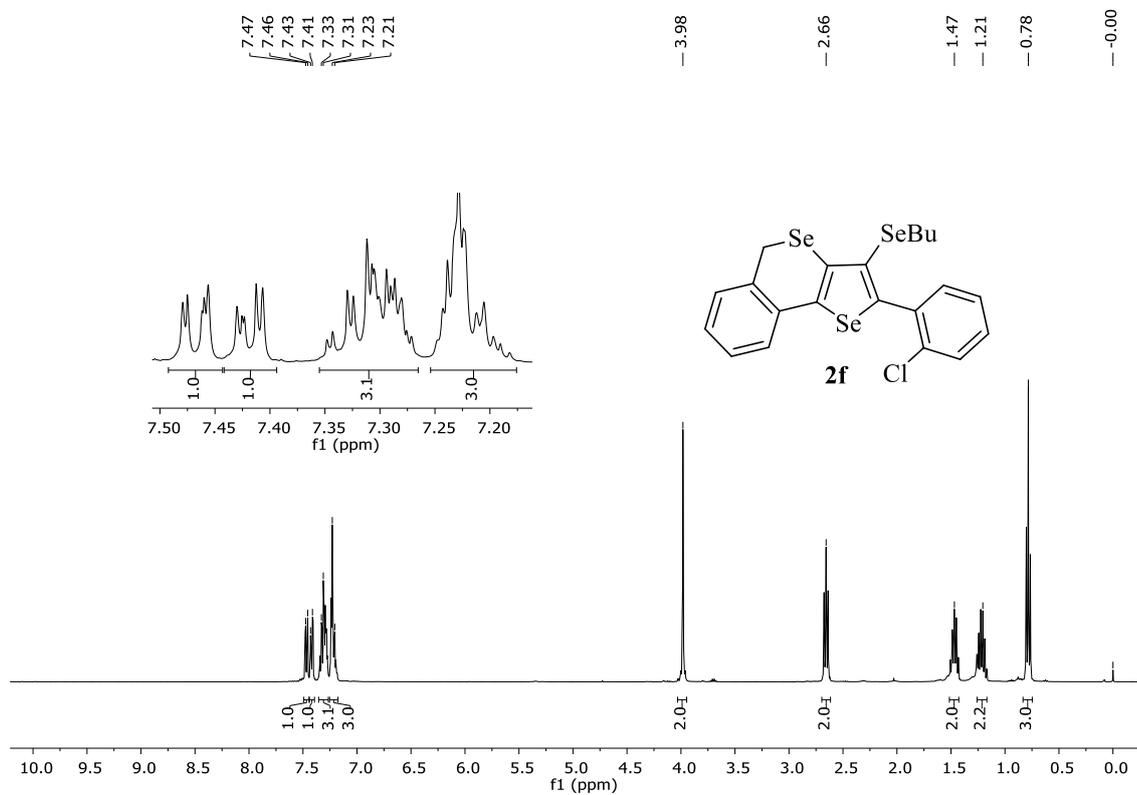
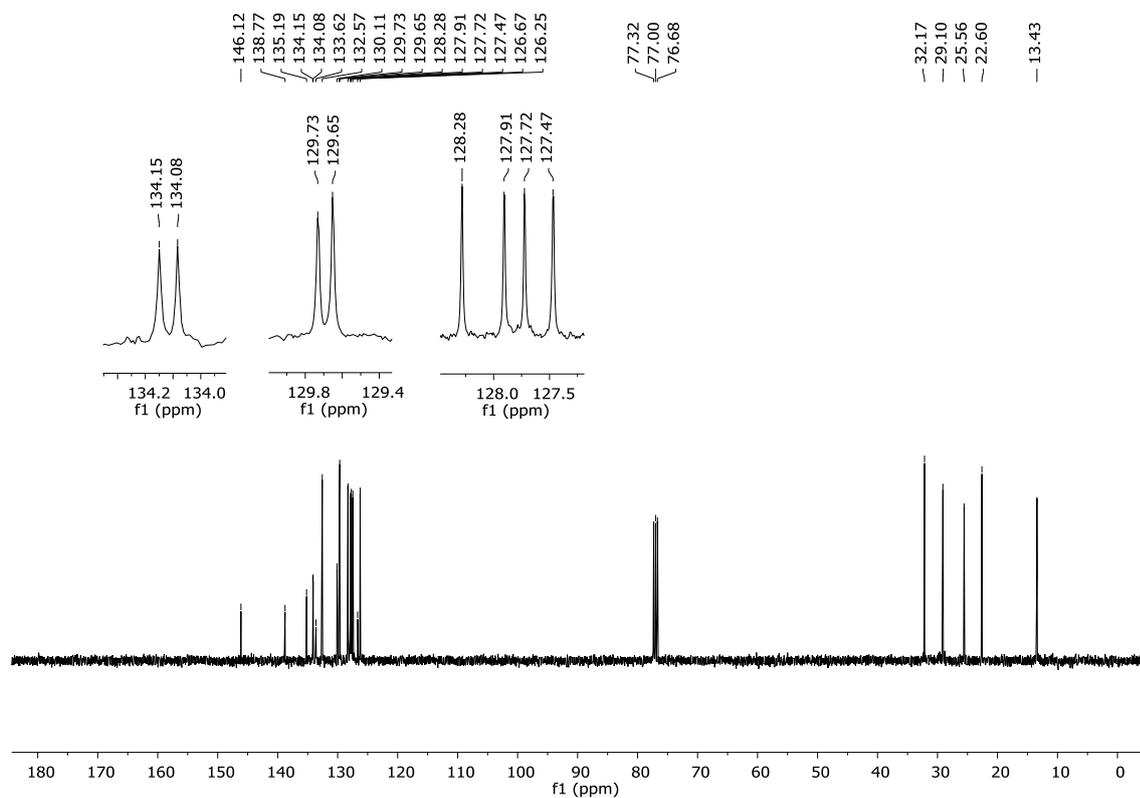
Figura 75 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 76 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

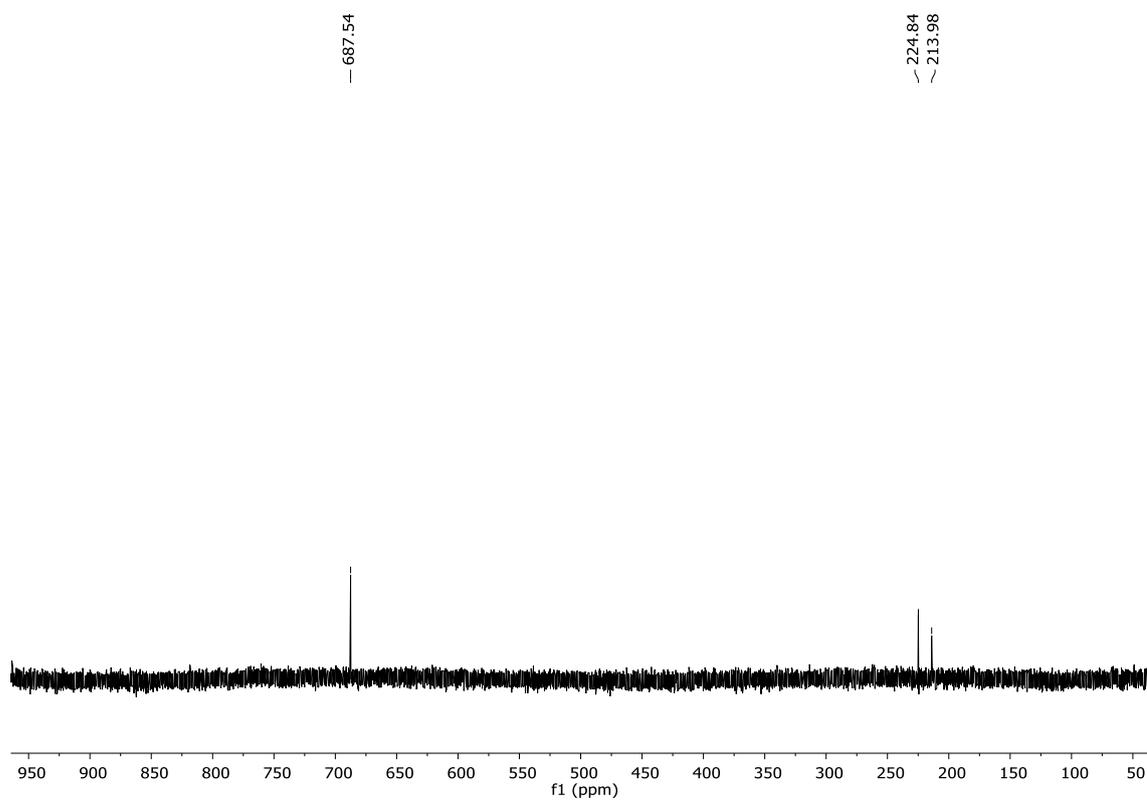
Figura 77 - Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz.

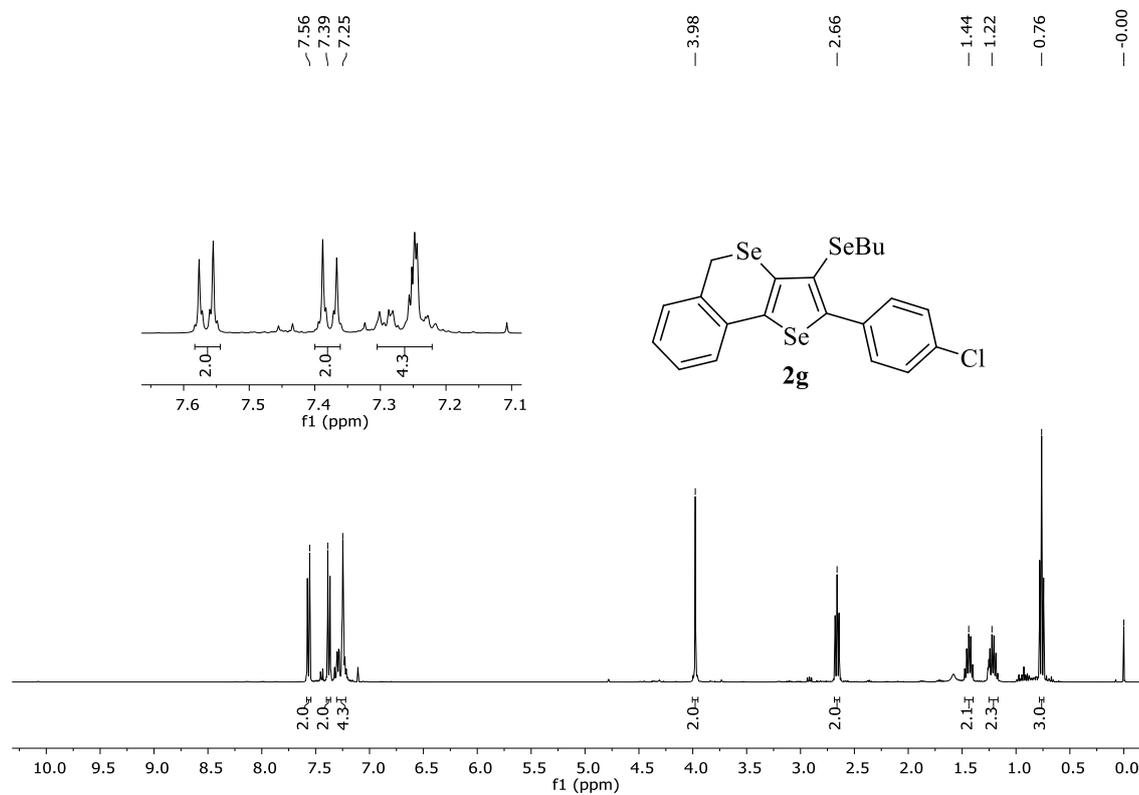
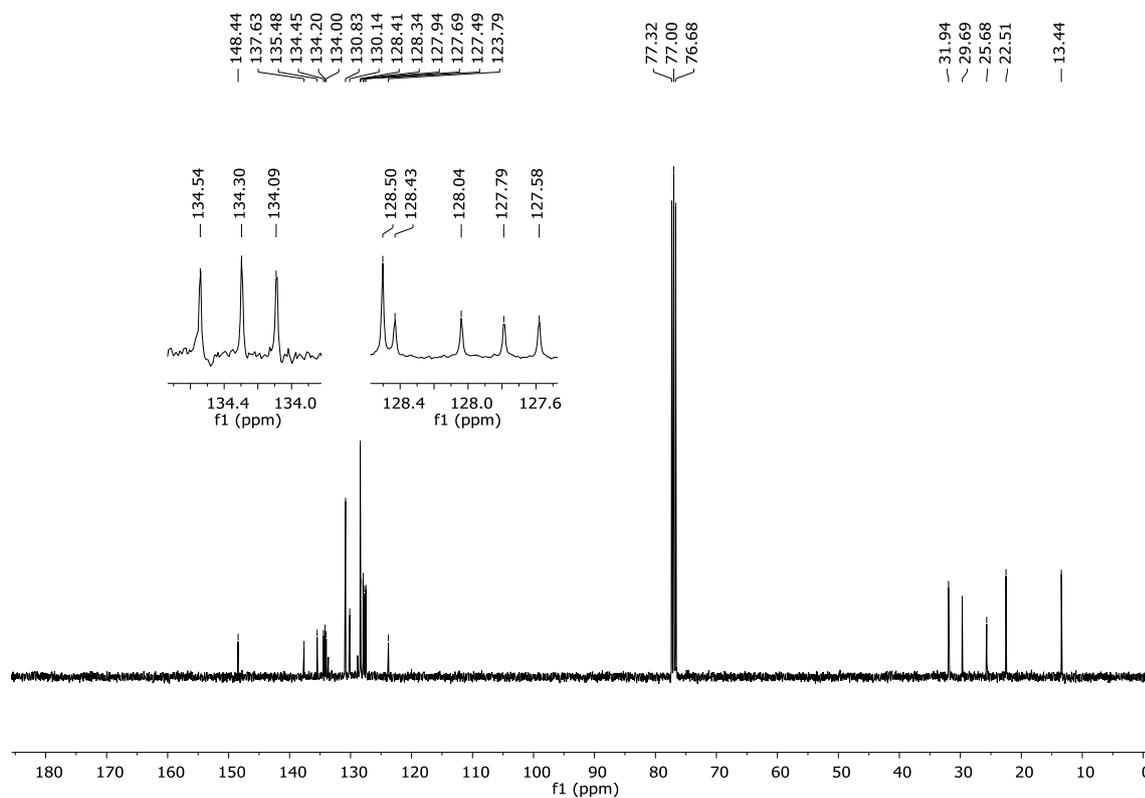
Figura 78 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 79 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

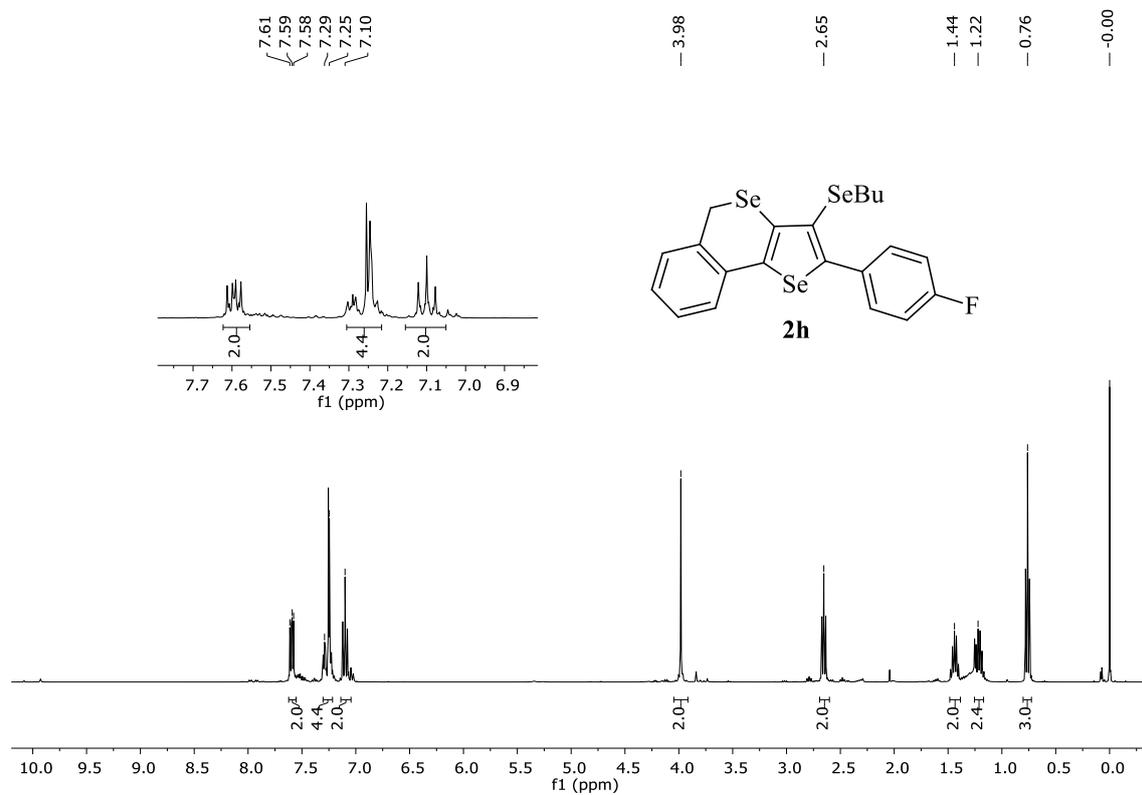
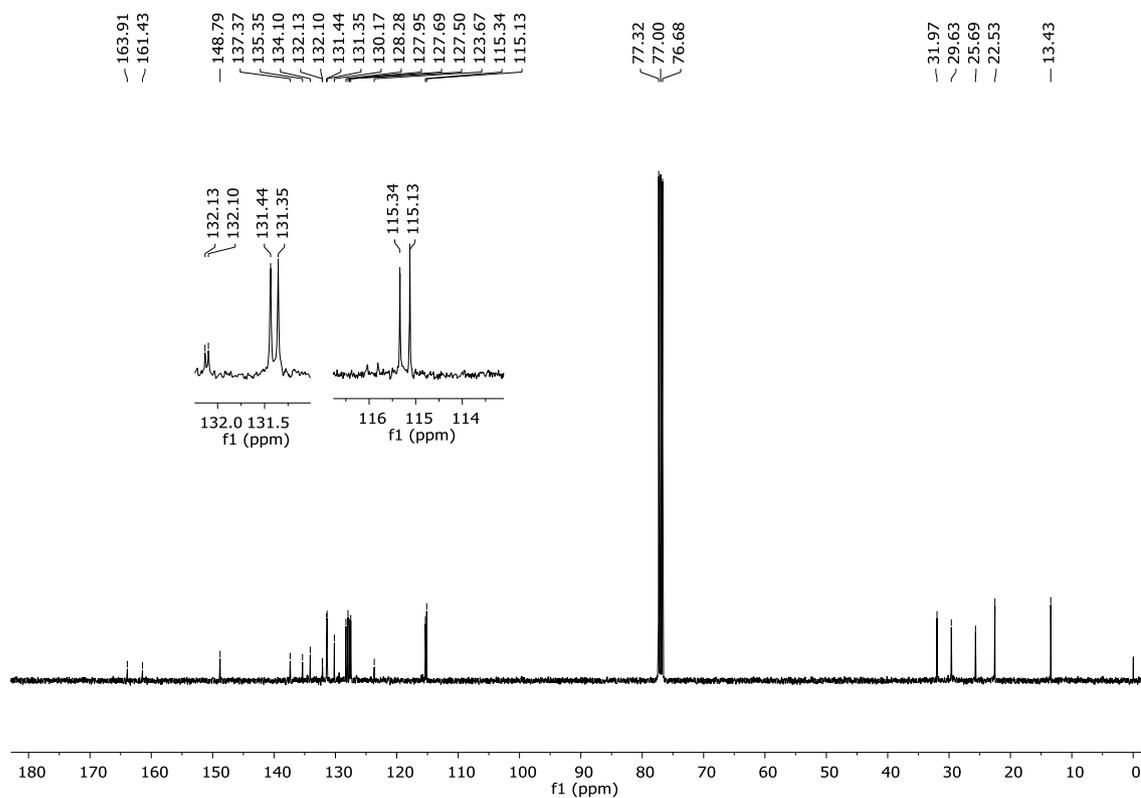
Figura 80 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 81 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

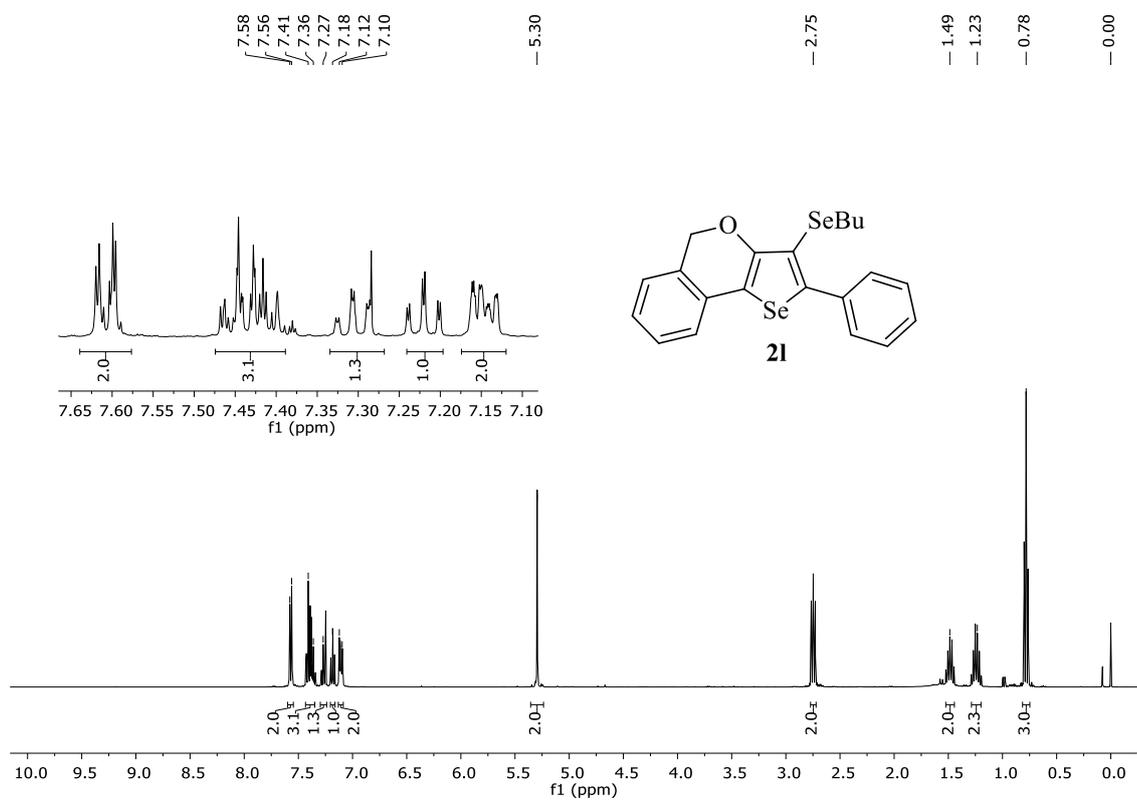
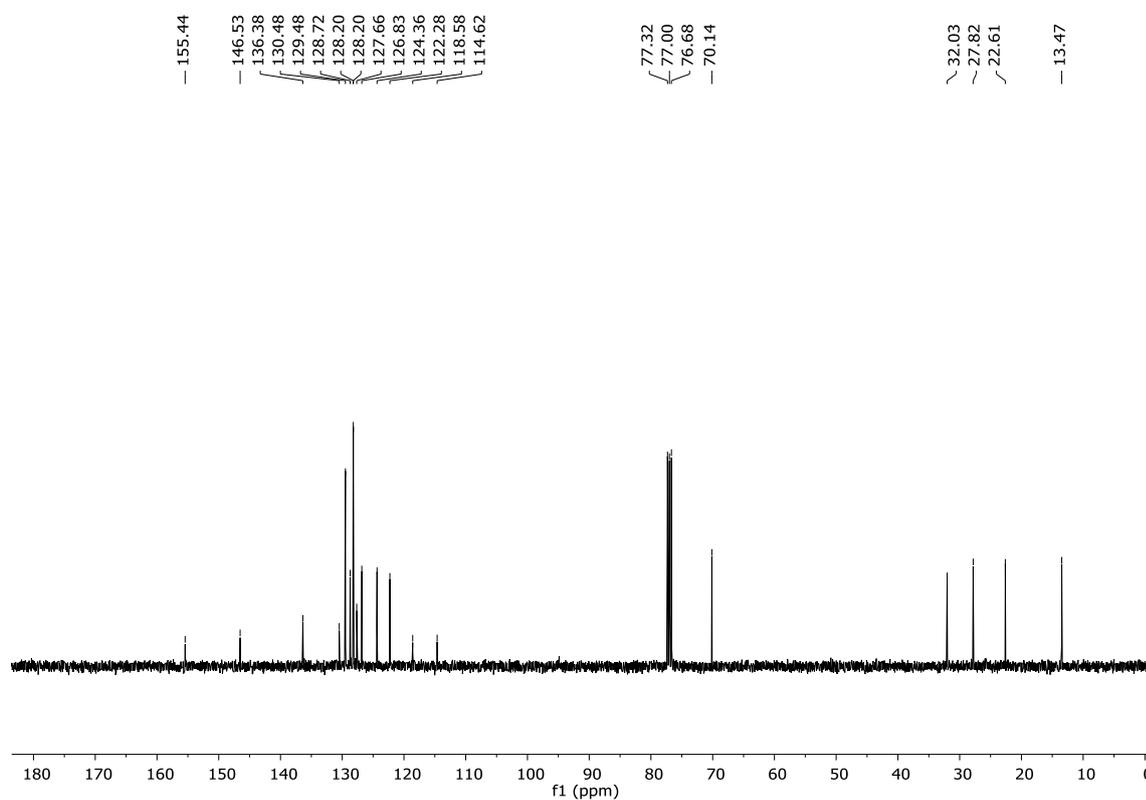
Figura 82 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **21** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 83 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

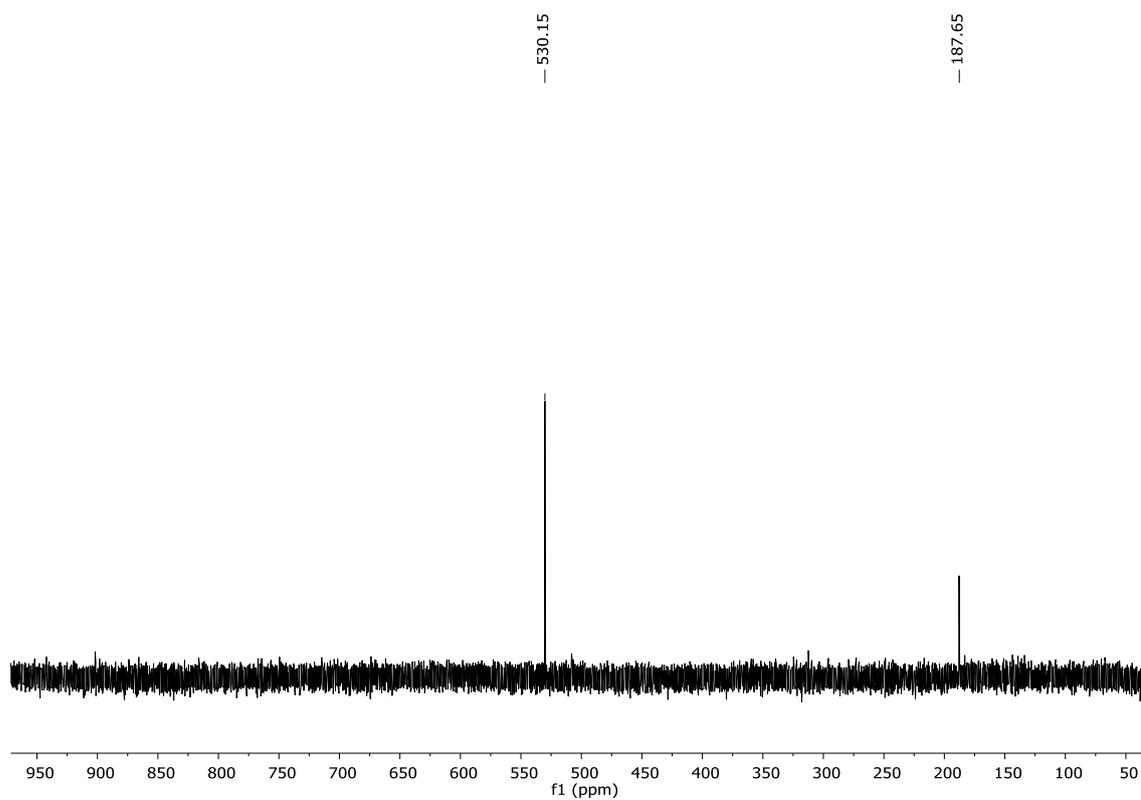
Figura 84 - Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **21** em  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz.

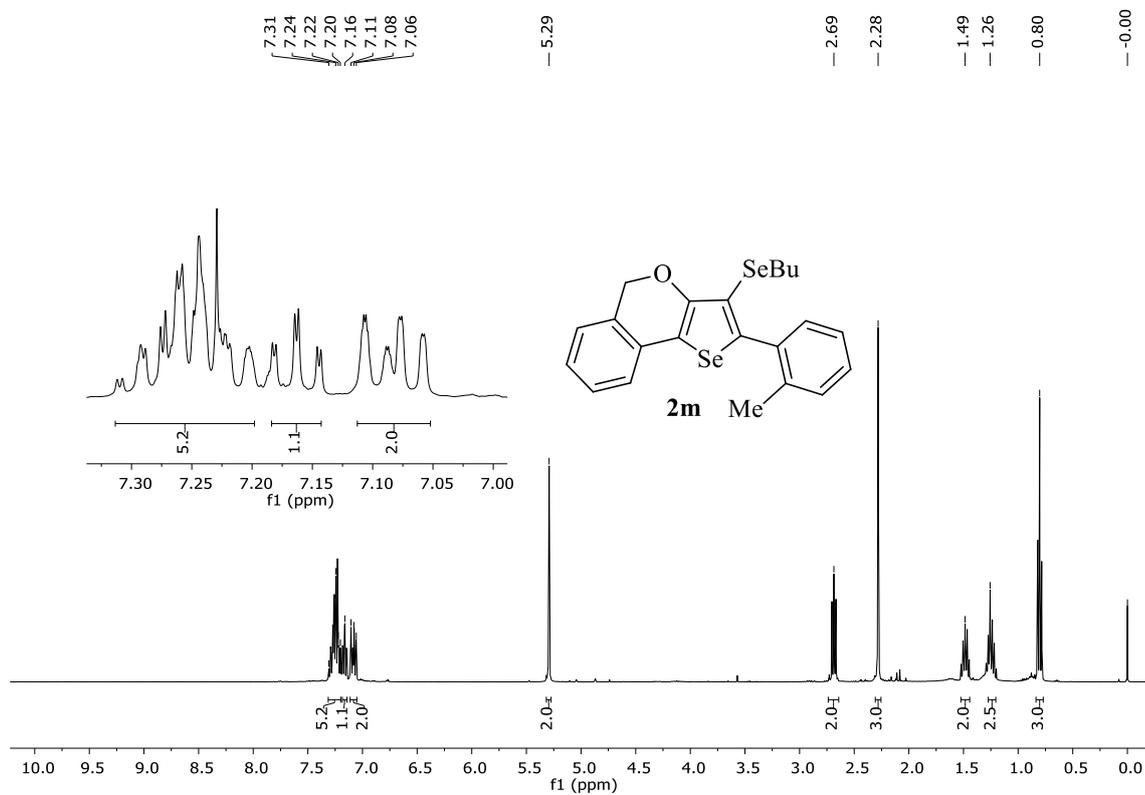
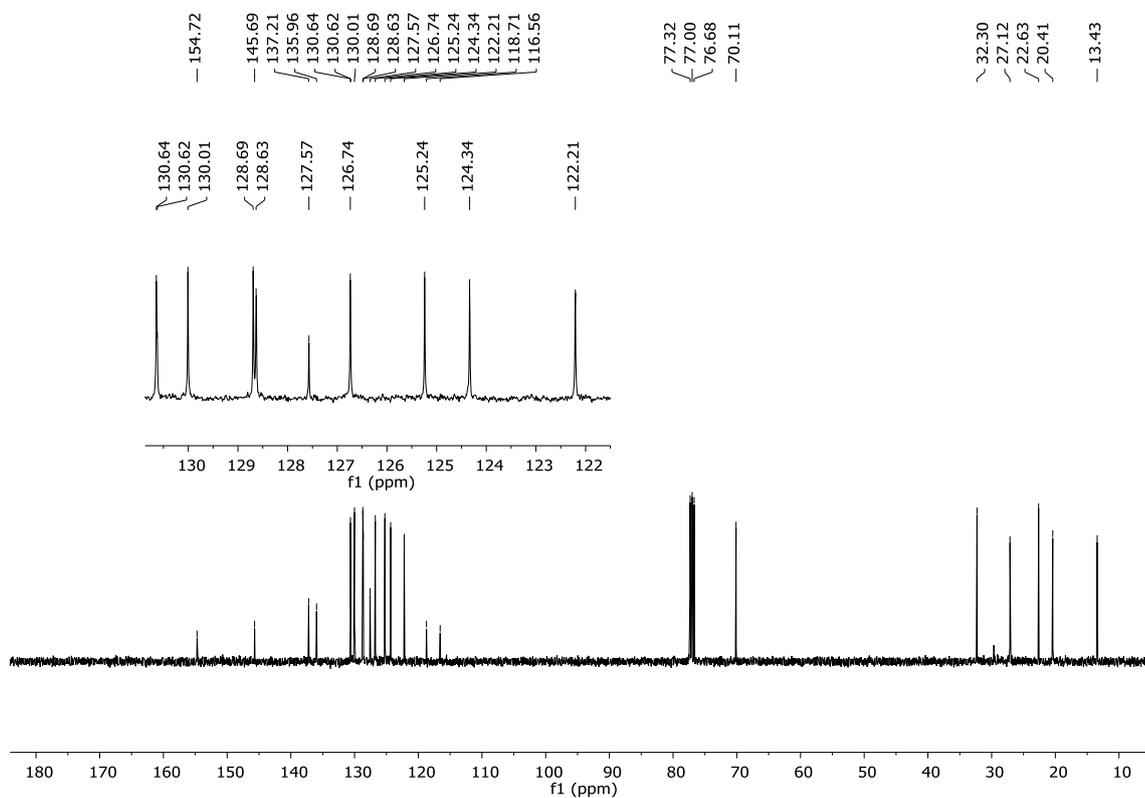
Figura 85 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 86 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

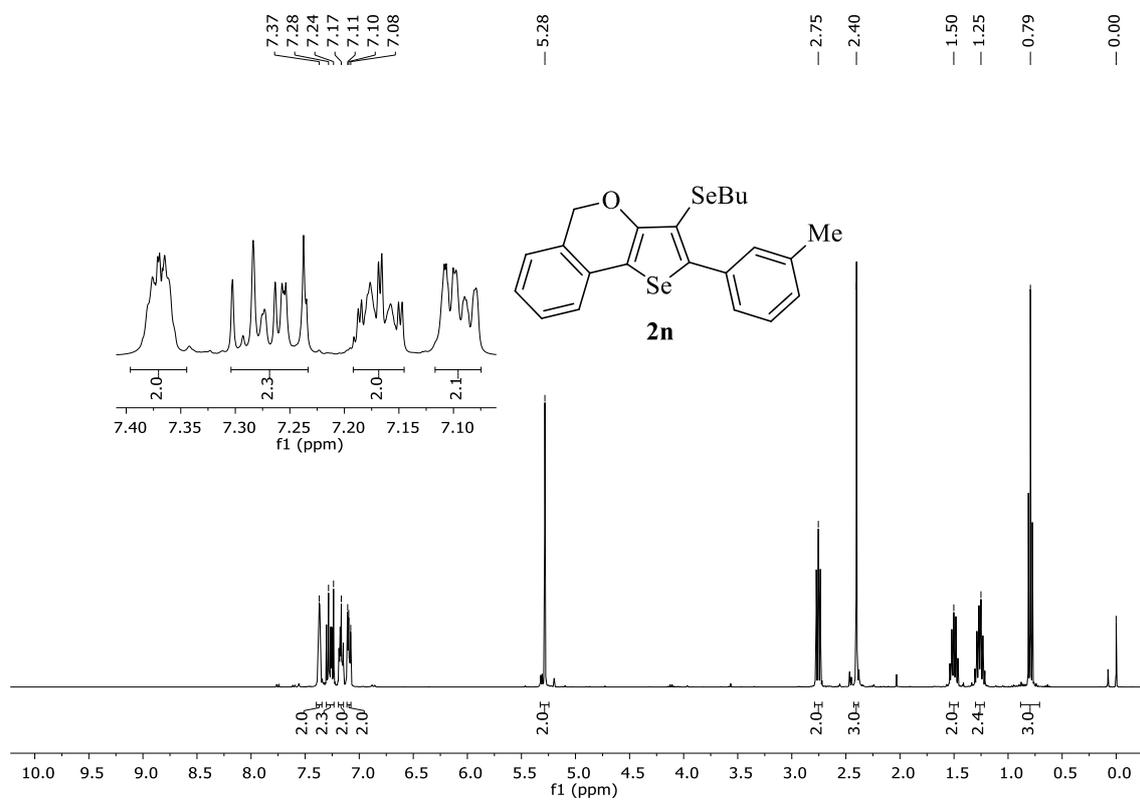
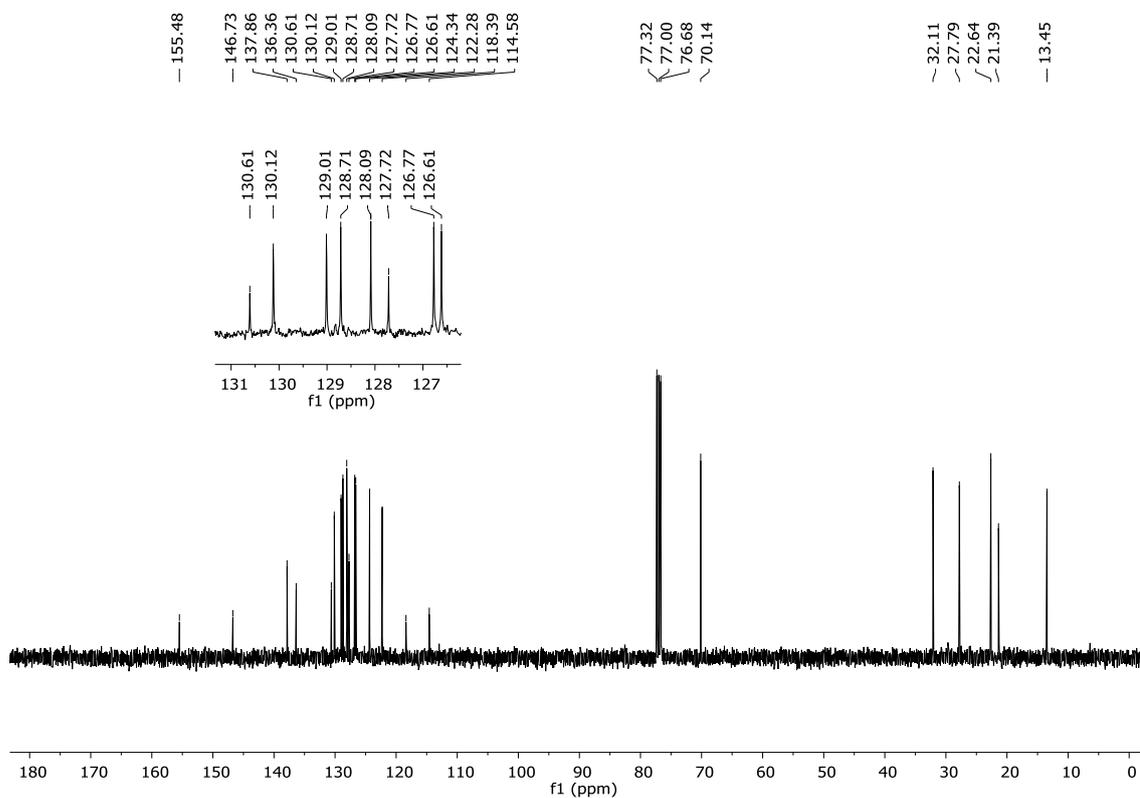
Figura 87 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 88 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

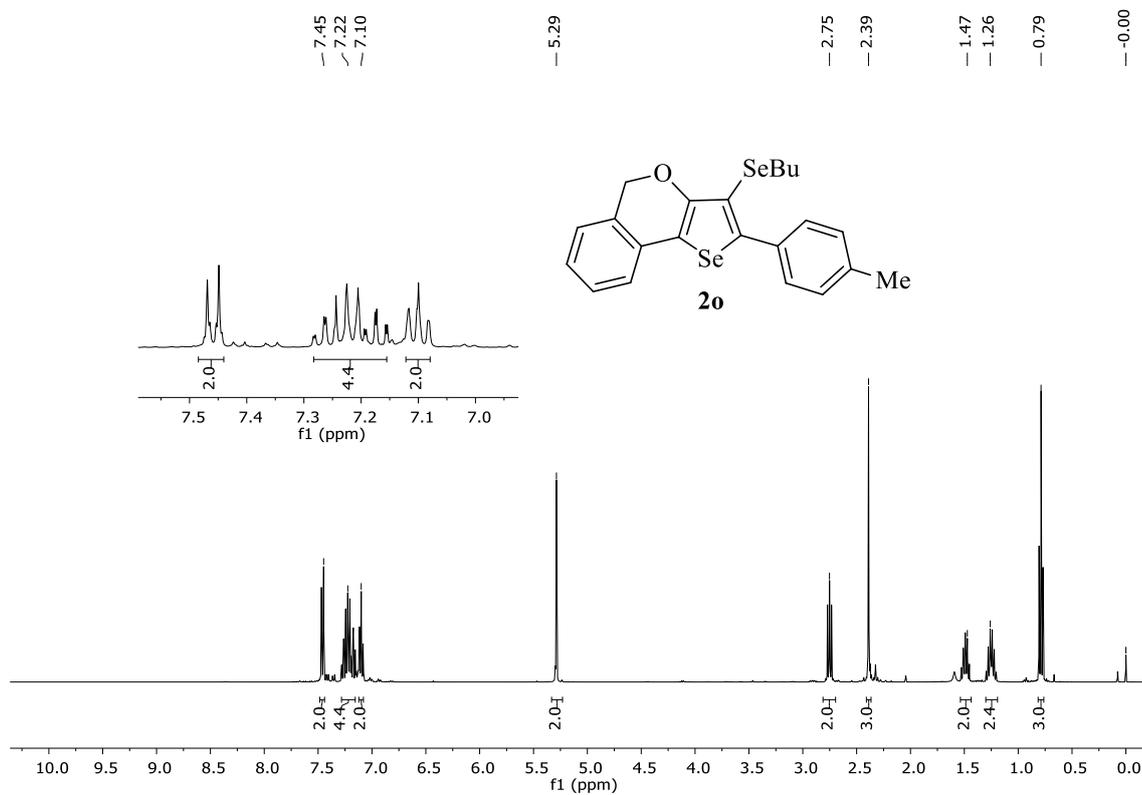
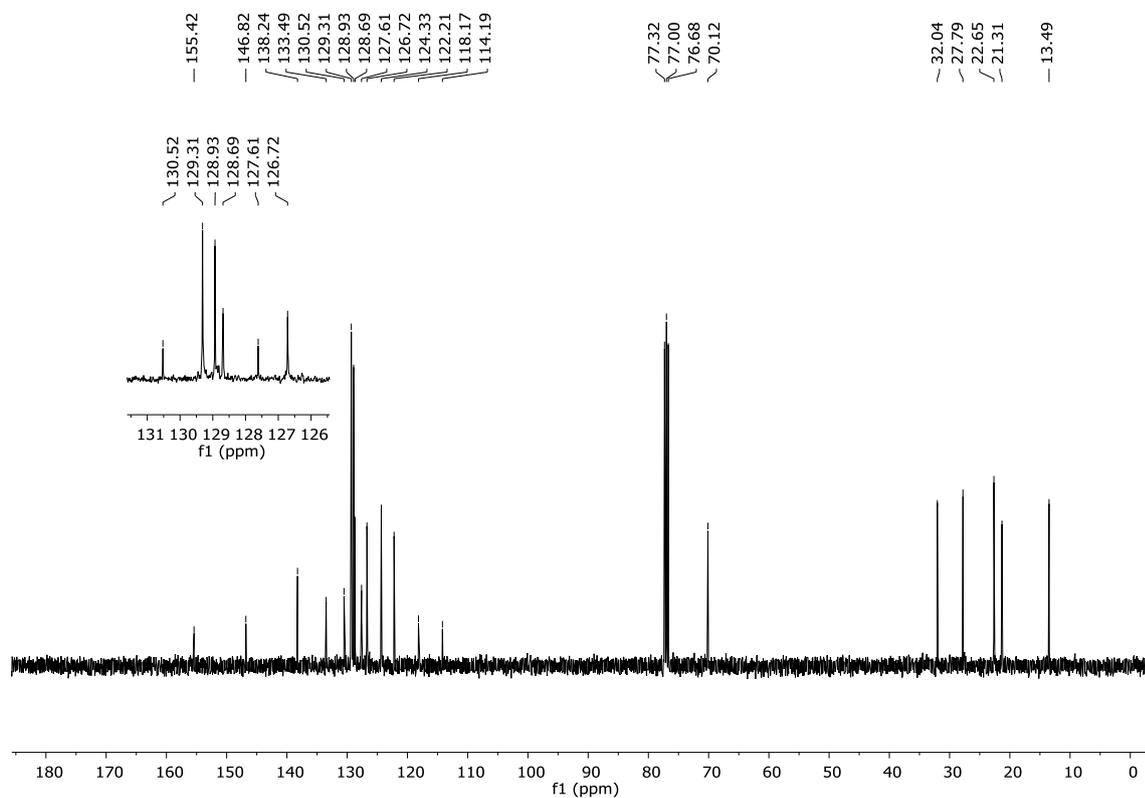
Figura 89 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 90 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

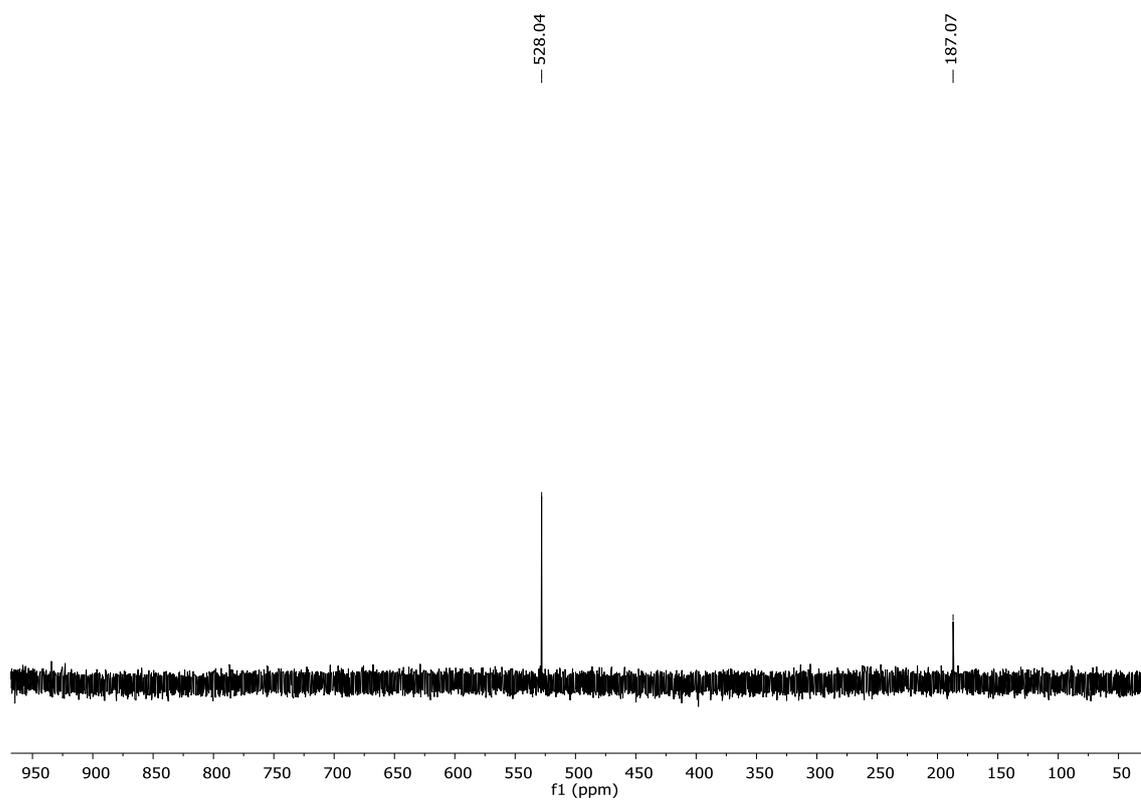
Figura 91 - Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 77 MHz.

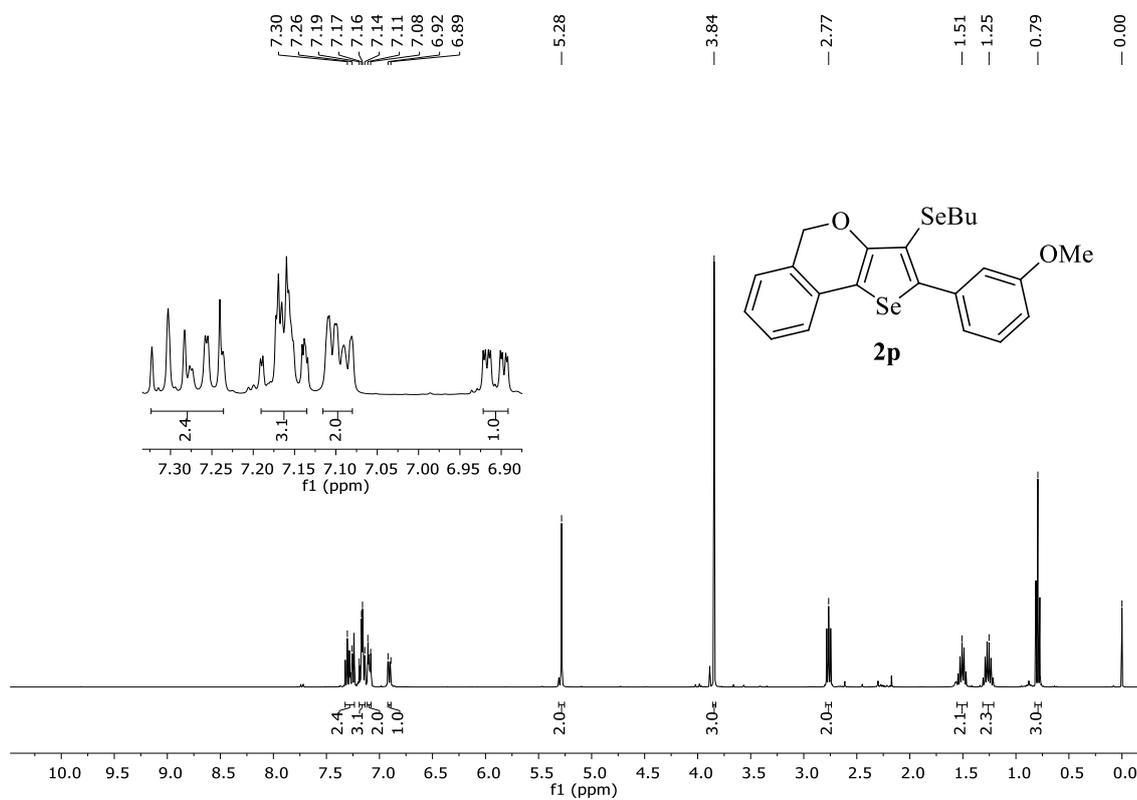
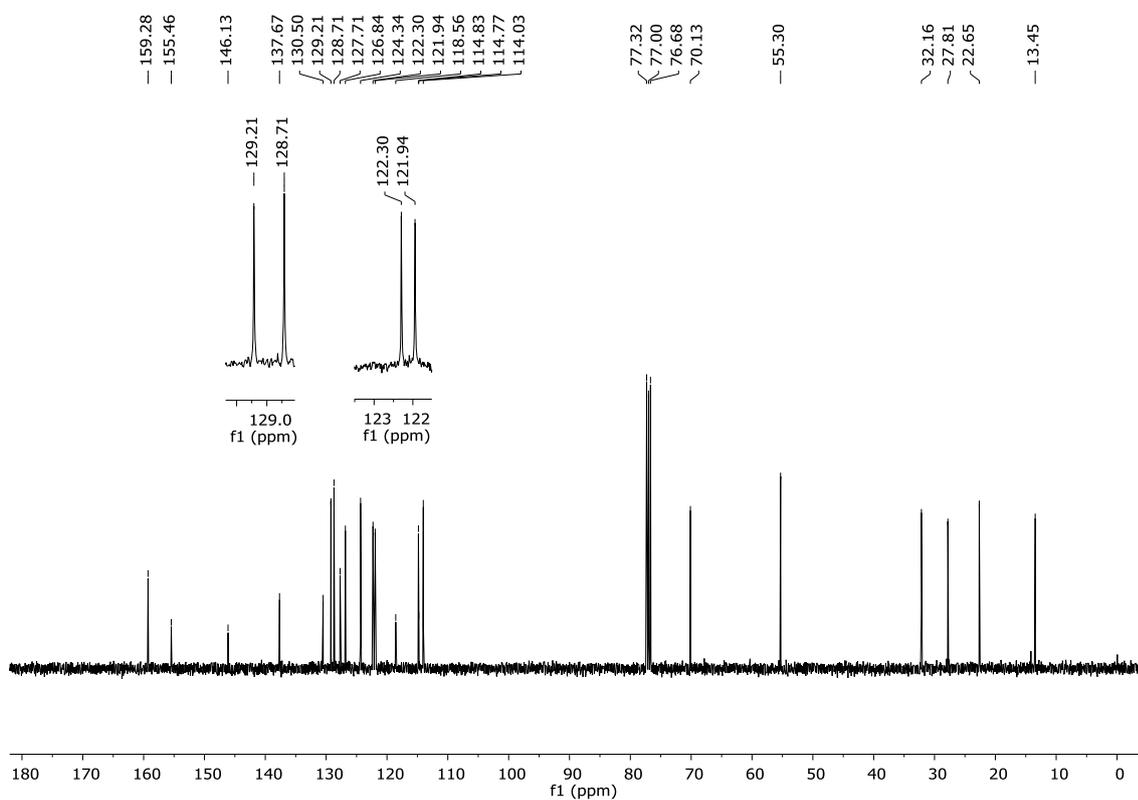
Figura 92 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 93 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

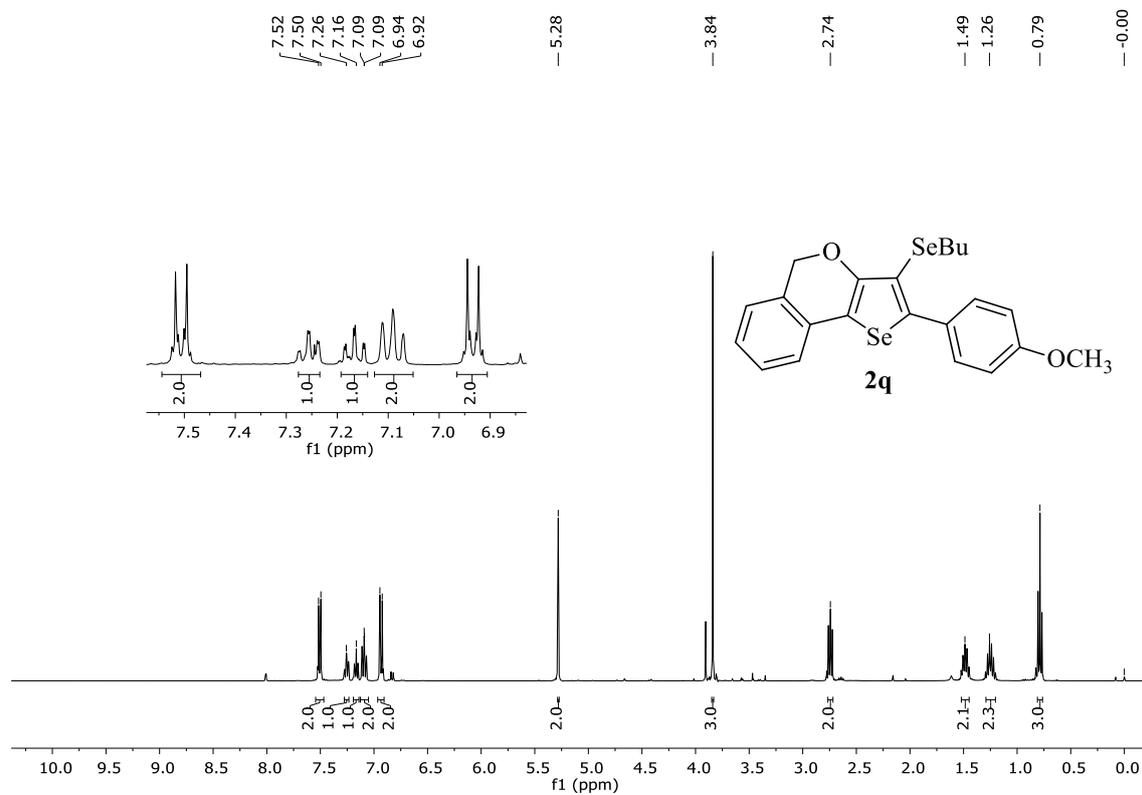
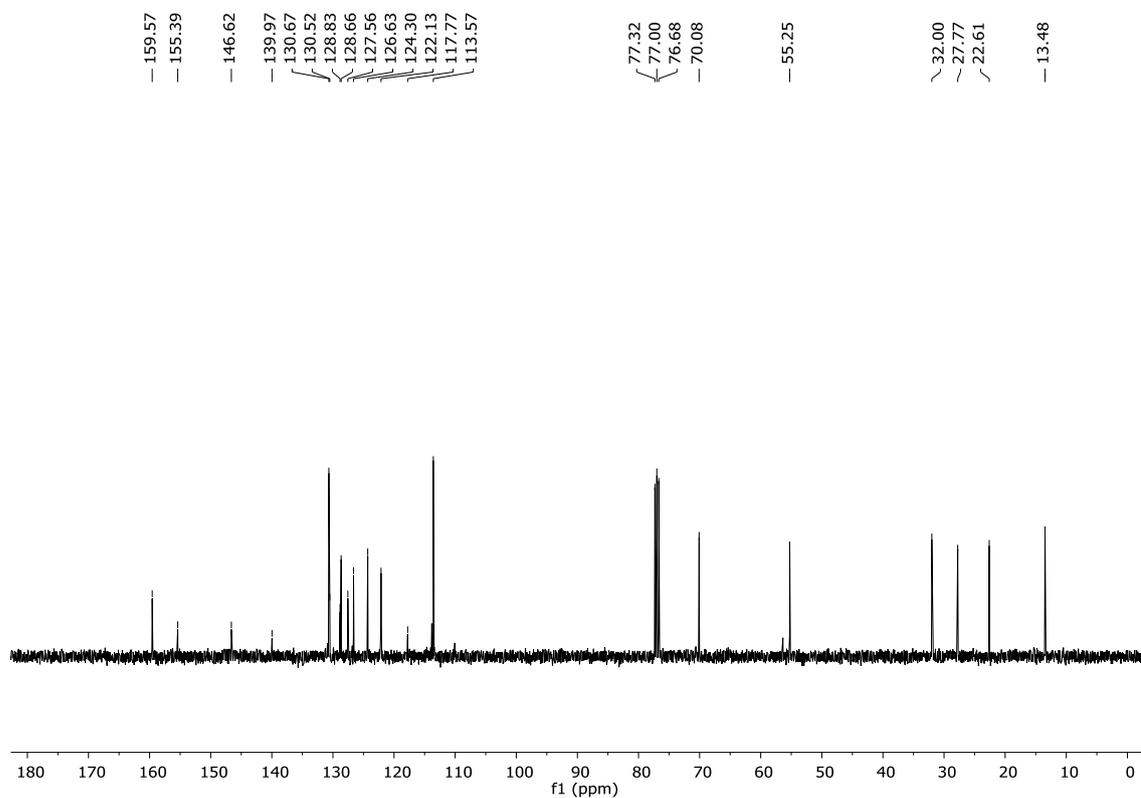
Figura 94 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 95 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

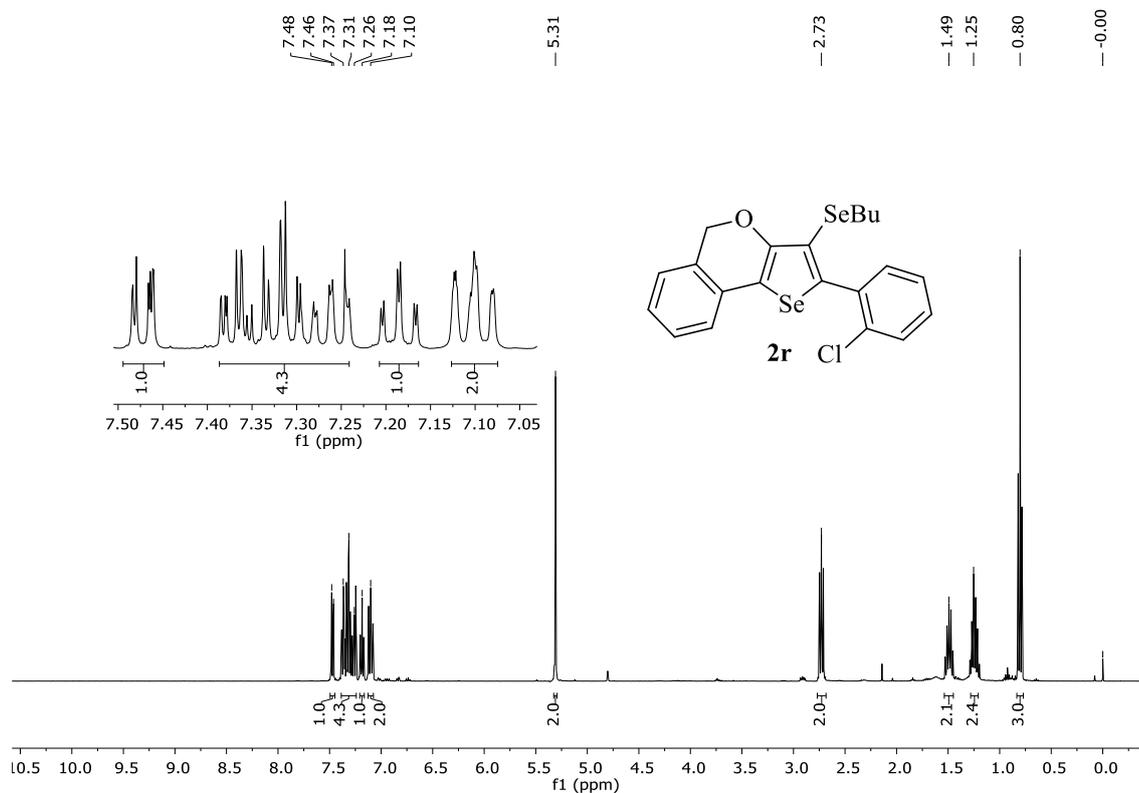
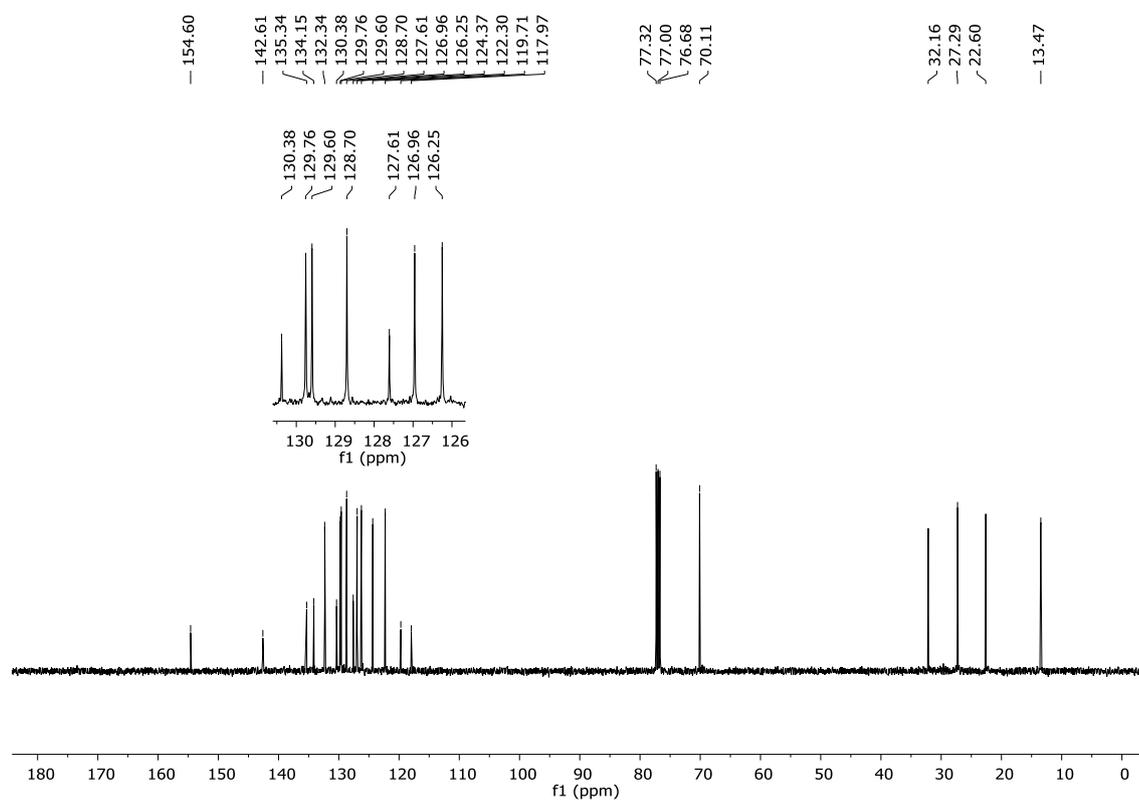
Figura 96 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 97 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

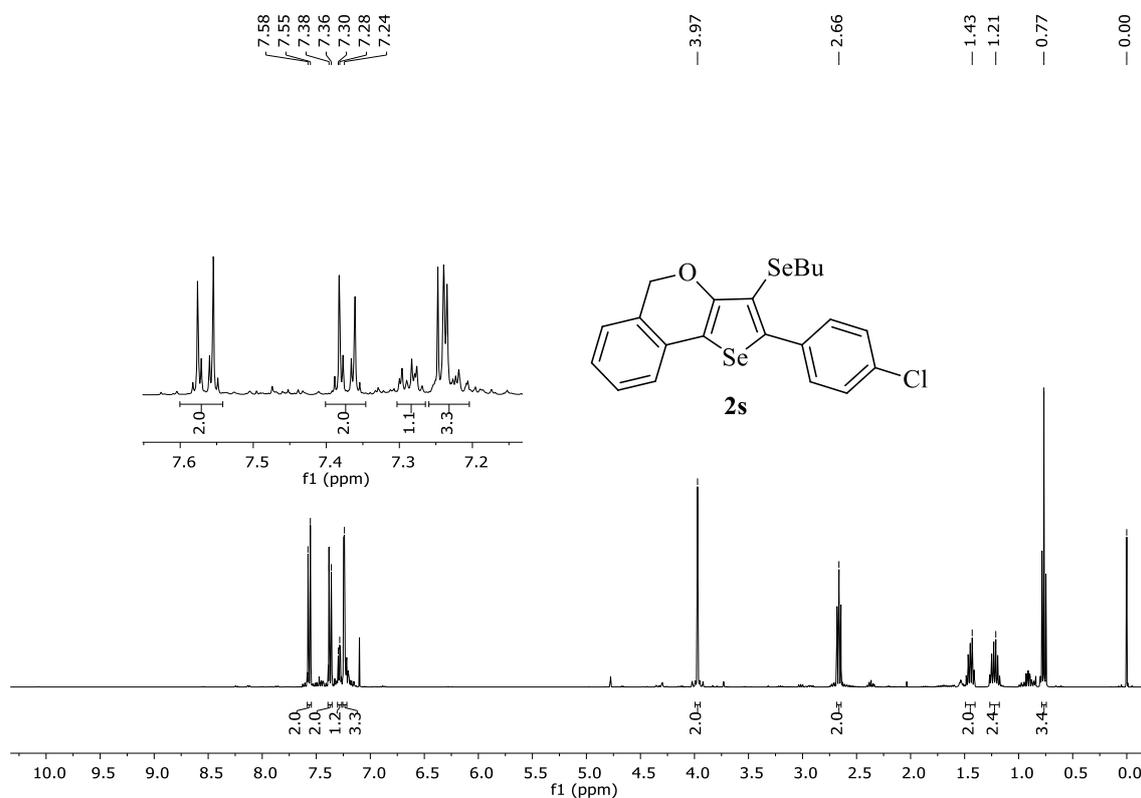
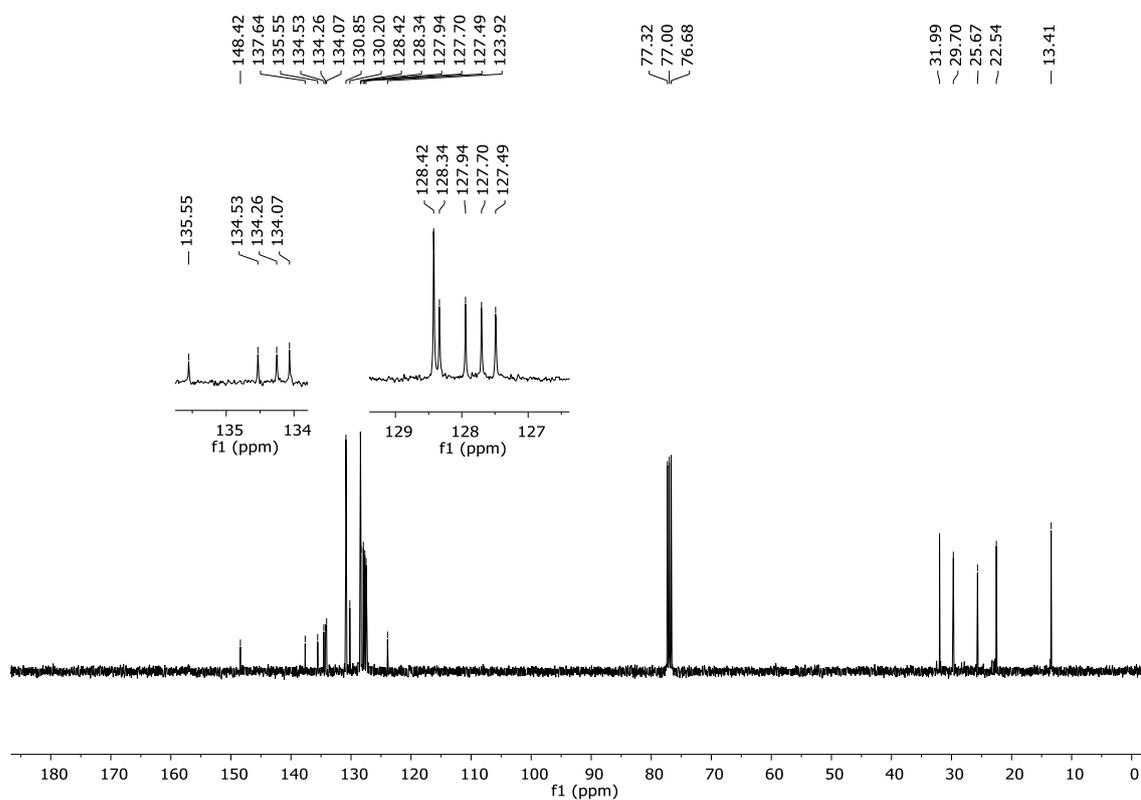
Figura 98 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2s** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 99 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

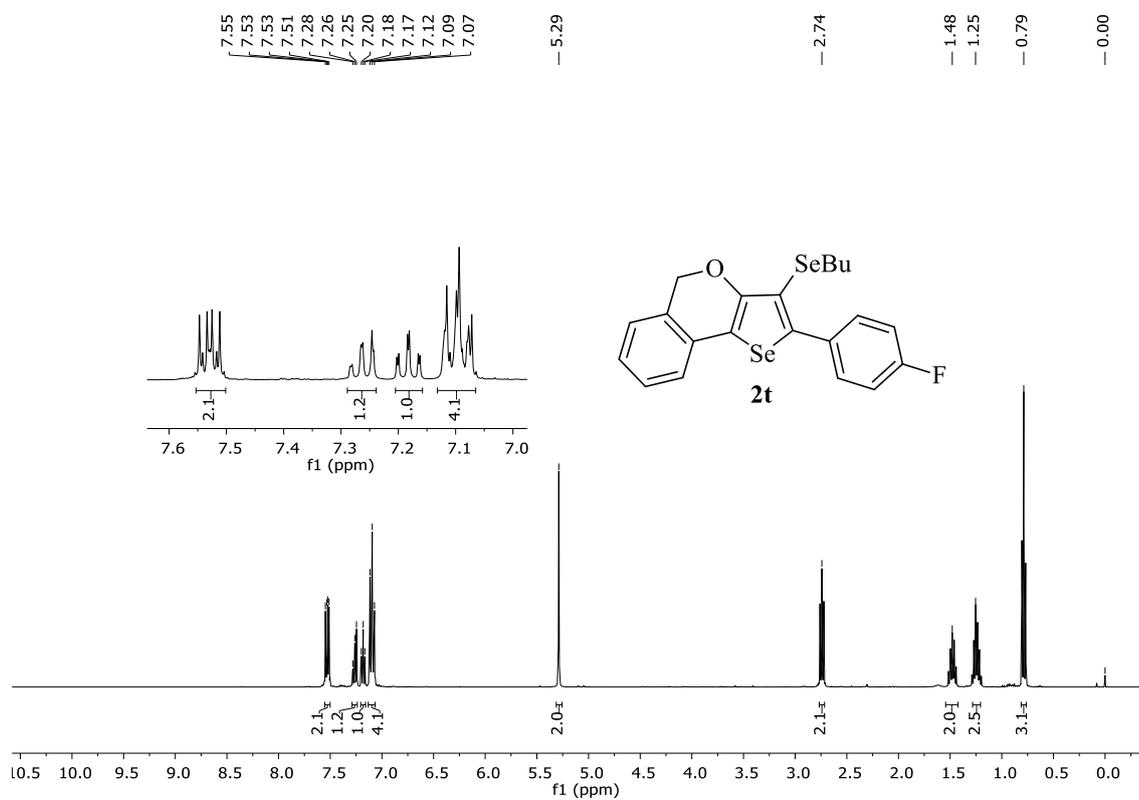
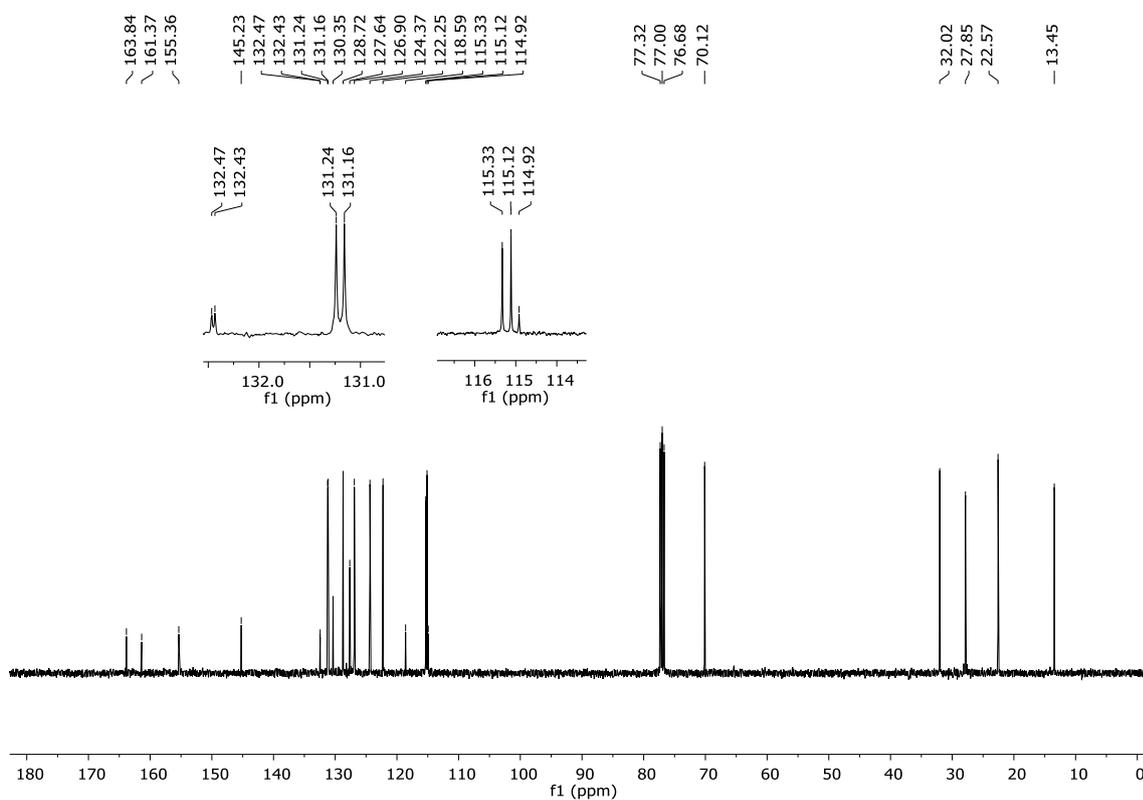
Figura 100 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2t** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 101 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2t** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 102 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2u** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

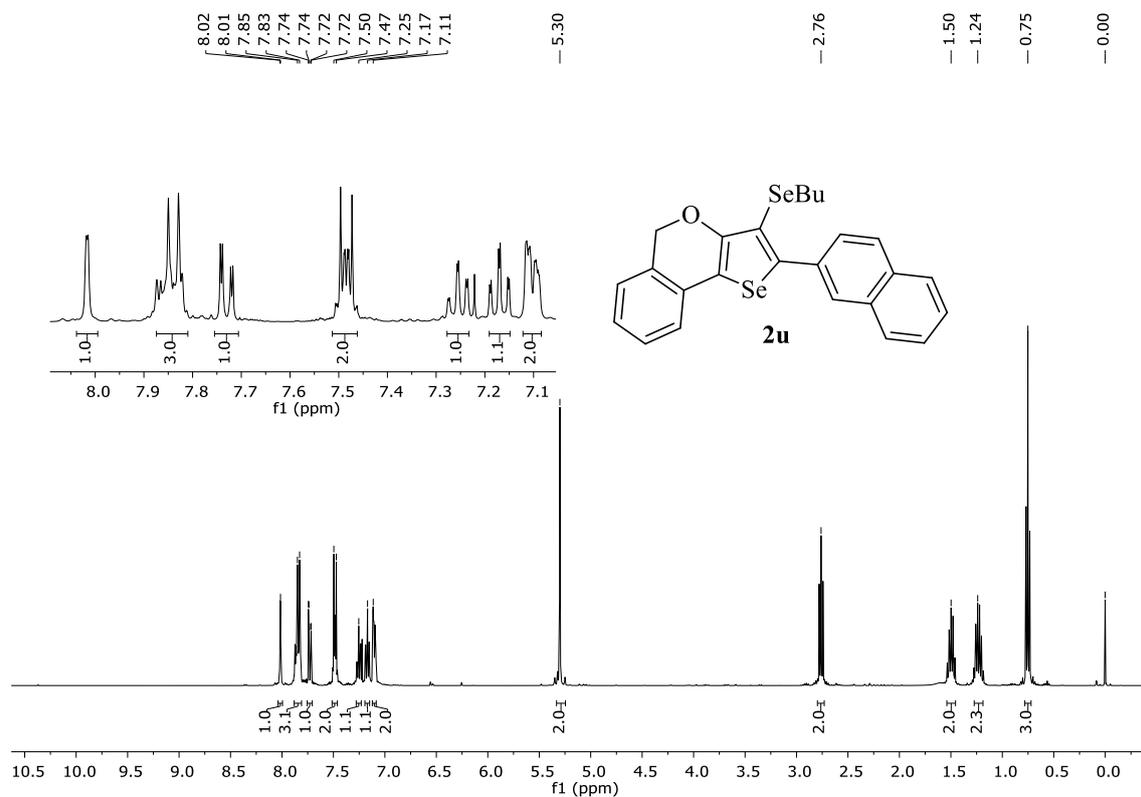


Figura 103 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2u** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

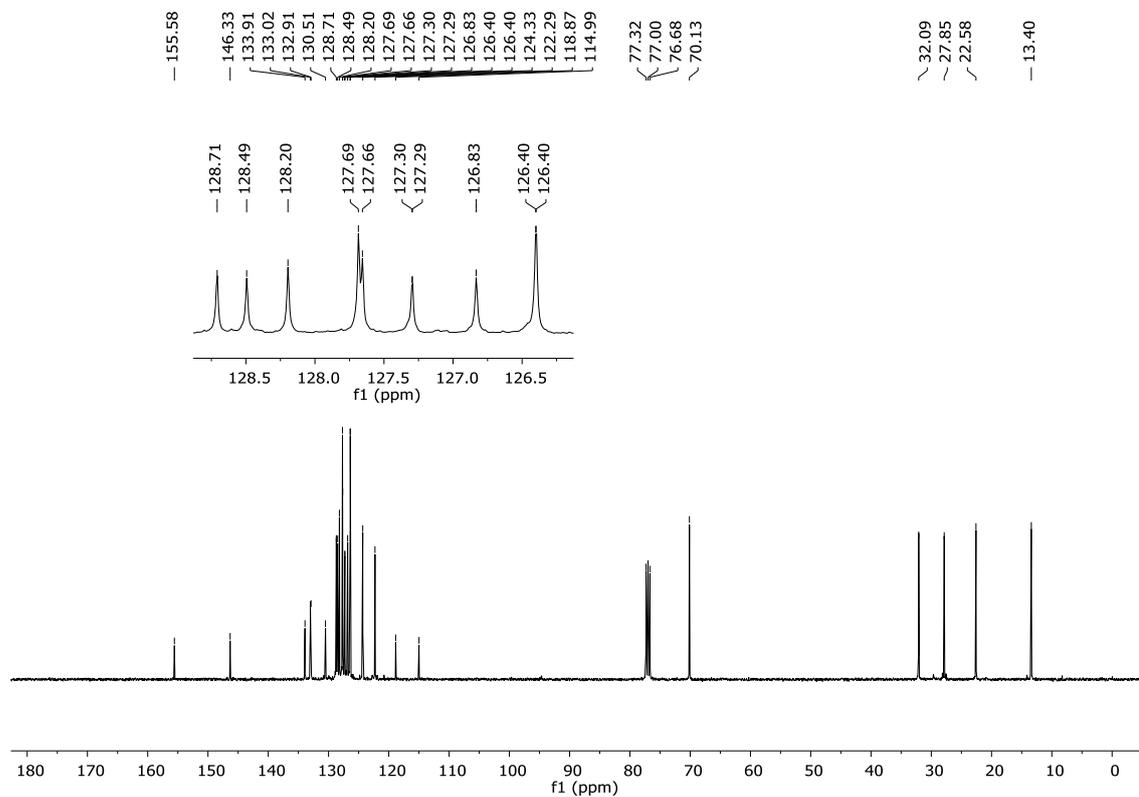


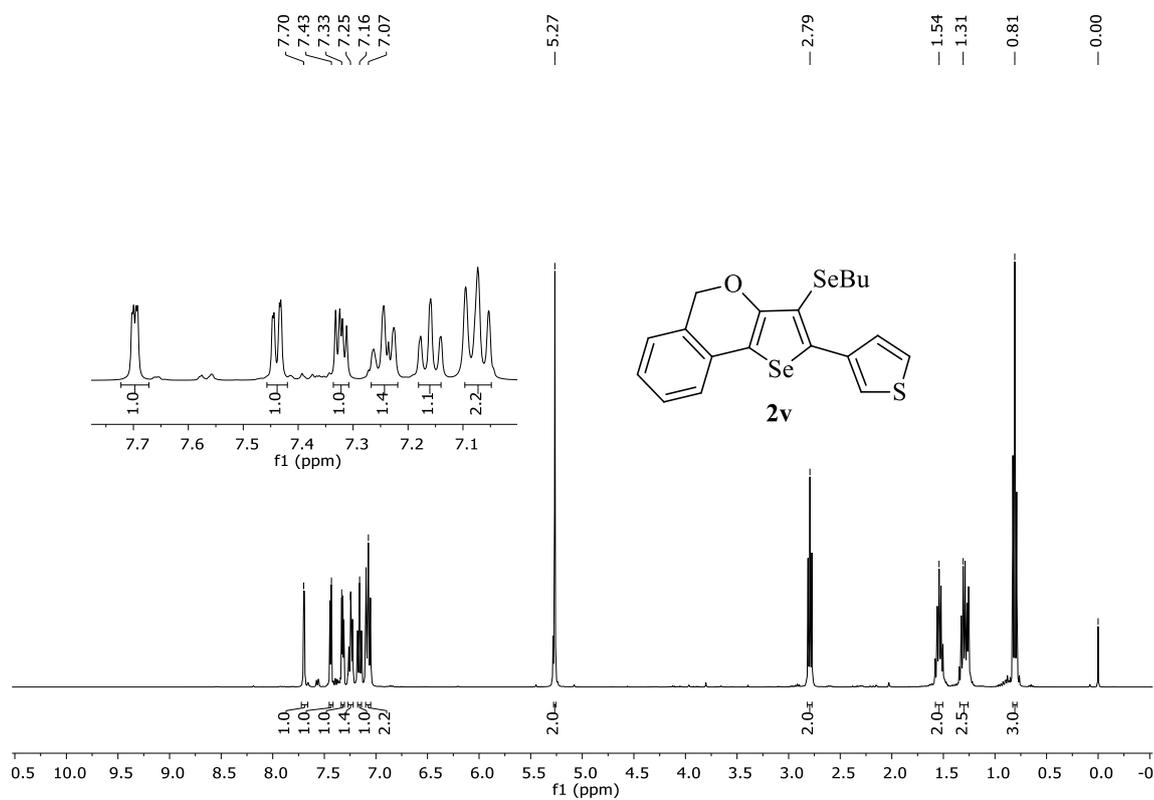
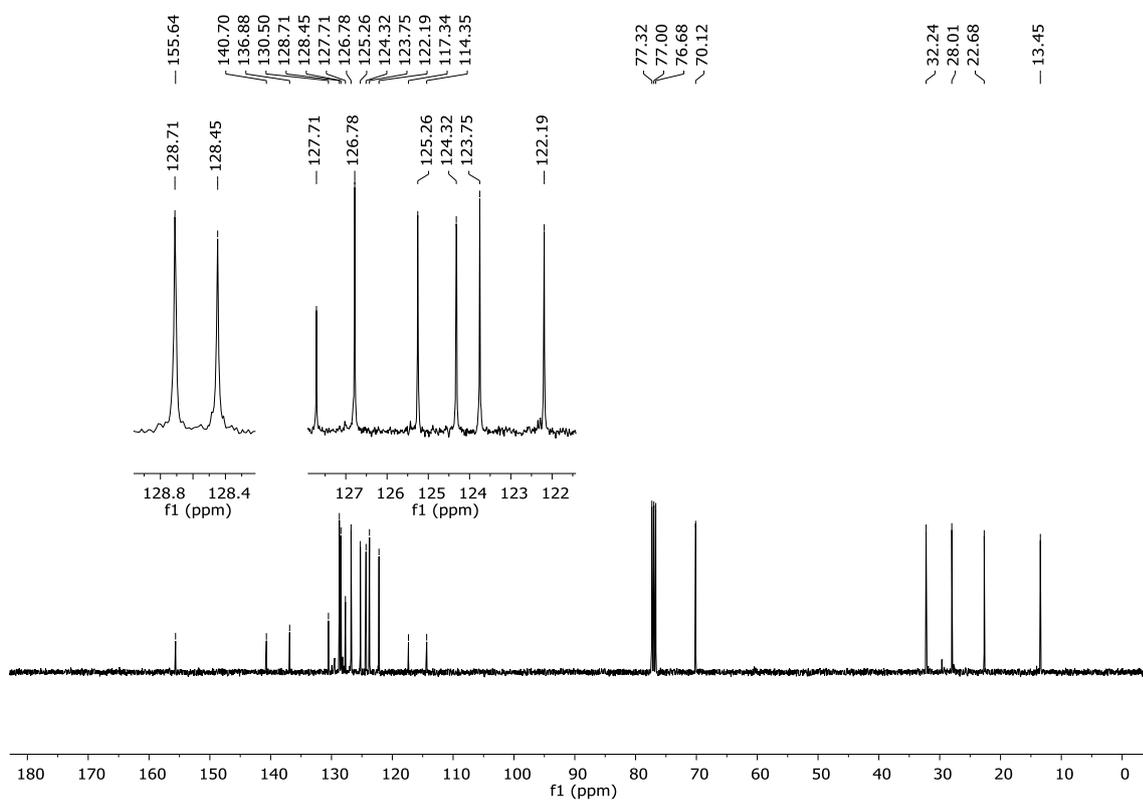
Figura 104 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2v** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 105 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2v** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

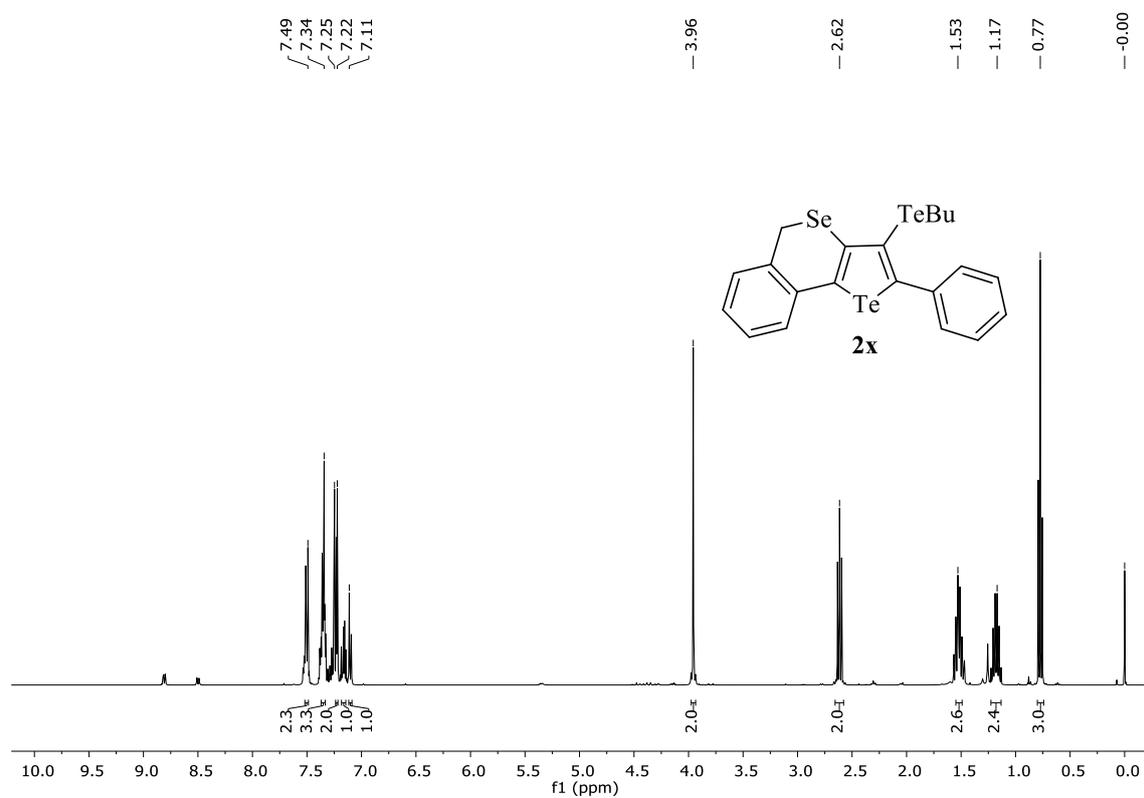
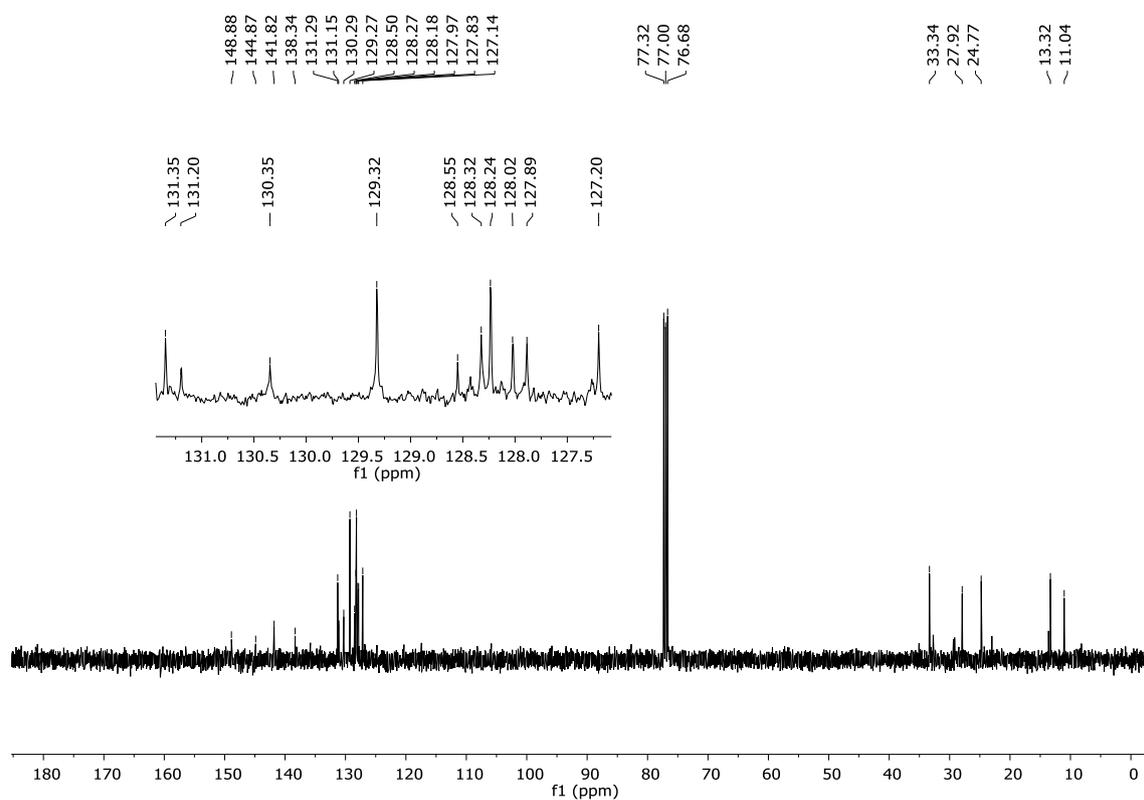
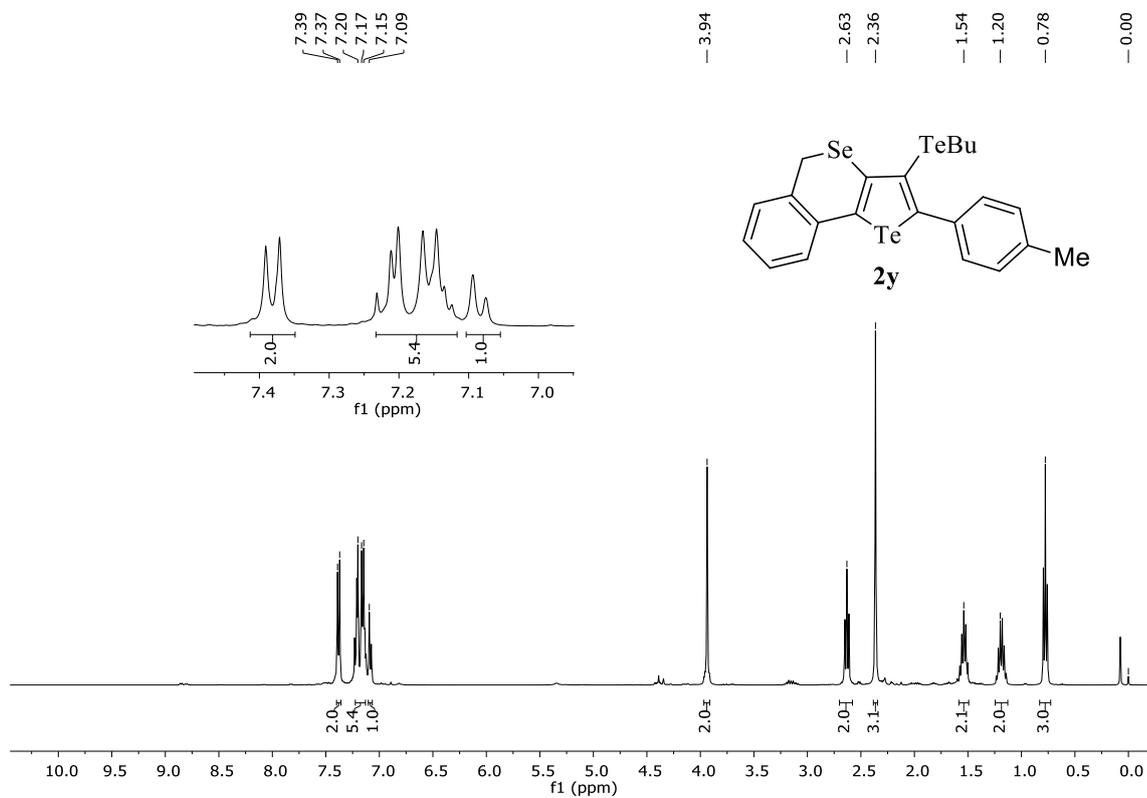
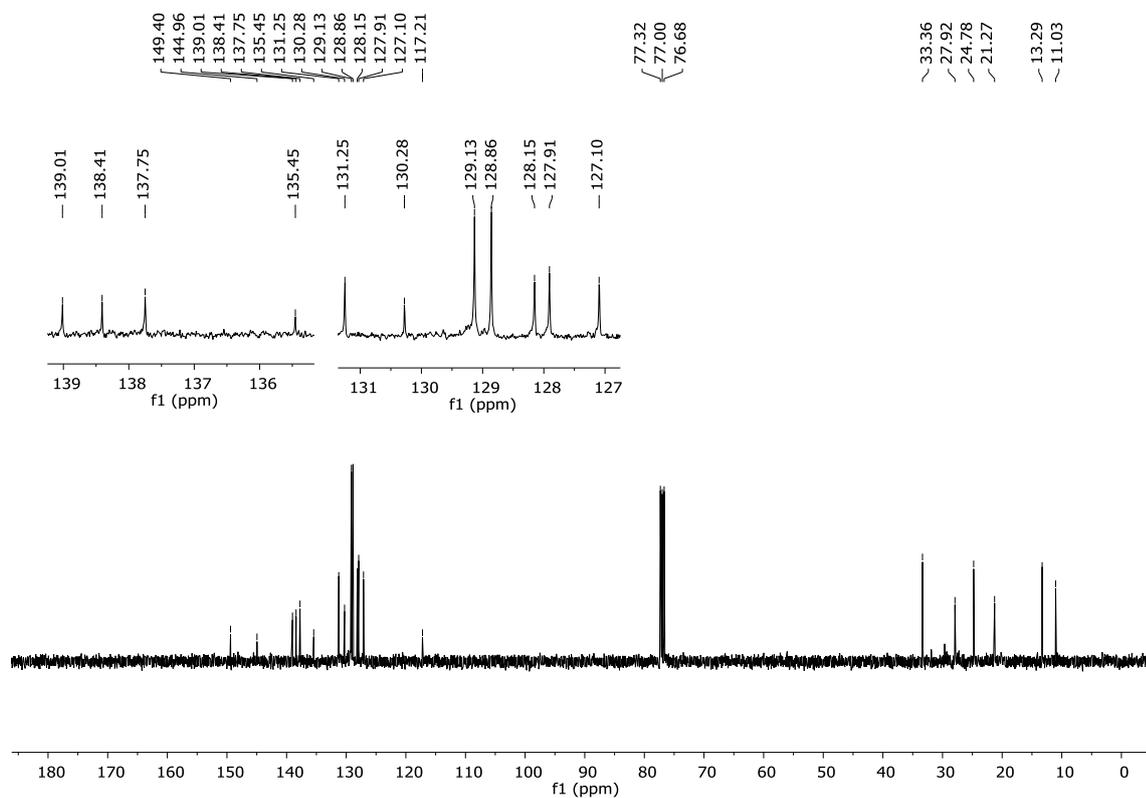
Figura 106 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2x** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 107 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2x** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Figura 108 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2y** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Figura 109 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2y** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.
- Bilheri, F. N.; Stein, A. L.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1221.
- Bonnamour, J.; Piedrafita, M.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1577.
- Braga, A. L.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C.; Moro, A. V.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8563.
- Cipriani, A.; Furukawa, T. A.; Salanti, G.; Geddes, J. R.; Higgins, J. P.; Churchill, R.; Watanabe, N.; Nakagawa, A.; Omori, I. M.; McGuire, H.; Tansella, M.; Barbui, C. *Lancet* **2009**, *373*, 746.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. Oxford, **2000**.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. Oxford, **2000**.
- Correa, A.; Mancheñoa, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108.
- Das, T.; Fröhlich, R.; Pramanik, A. *Synlett* **2006**, *2*, 207.
- Dell'Acqua, M.; Castano, B.; Cecchini, C.; Pedrazzini, T.; Pirovano, V.; Rossi, E.; Caselli, A.; Abbiati, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3494.
- Dooley, J. D.; Lam, H. W.; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4050.
- Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2739.
- Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.
- Godet, T.; Vaxelaire, C.; Michel, C.; Milet, A.; Belmont, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5632.
- Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937
- Grupe, S.; Wangelin, A. J. von. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 706.
- Gualandi A.; Mengozzi, L.; Cozzi, P. G. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1160.
- Herrero, M. T.; Sarralde J. D.; SanMartin, R.; Bravo, L.; Dominguez, E. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3054.
- Jiang, J.-H.; Zhou, H.; Li, H.-J.; Wang, Y.-C.; Tian, M.; Huang, Y.-L.; Deng, P. *J. of Theoretical and Computational Chemistry* **2015**, *14*, 1550053.
- 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.-H.; 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**, *1*, 193.
- K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron lett.* **1975**, *16*, 4467.
- Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.
- Liu, P.; Wang, Z.; Lin, J.; Hu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1583.
- Lu, X.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1851.
- M. Alami, F. Ferri, *Tetrahedron lett.* **1996**, *16*, 2763.
- Majumdar, K C.; De, N.; Ghosh, T.; Roy, B. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 4827.
- Mancuso, R.; Maner, A.; Zicarelli, I.; Pomelli, C.; Chiappe, C.; Ca', N. D.; Veltri, L.; Gabriele, B. *Molecules* **2016**, *21*, 897.
- Marinzi, C.; Bark, S. J.; Offer, J.; Dawson, P. E., *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2323.
- Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141.
- Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001.
- Muller, T. J.; Aubert, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2423.
- Nehlig, A.; Daval, J. L.; Debry, G. *Brain Res. Rev.* **1992**, *17*, 139.
- Neto, J. S. S.; Iglesias, B. A.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3572.
- Nomoto, A.; Ogawa, A. in: *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds* (Ed.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Chichester, UK, **2012**, vol. 3, p. 623.
- Panda, N.; Mattan, I.; Ojha, S.; Purohit, C. S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7861.
- Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
- Petroski, R. E.; Pomeroy, J. E.; Das, R.; Bowman, H.; Yang, W.; Chen, A. P.; Foster, A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 369.
- Pettigrew, J. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1427.
- Pour, M.; Spulák, M.; Balsánek, V.; Kunes, J.; Kubanová, P.; Buchta, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2843.
- Prochnow, T.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1119.
- Quines, C. B.; Da Rocha, J. T.; Sampaio, T. B.; A. P.; Neto, J. S. S.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.*, **2015**, *277*, 221.
- Reich, H. J.; Goldenberg, W. S.; Sanders, A. W.; Jantzi, K. L.; Tzschucke, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3509.

- Saikia, A. K.; Ghosh, P.; Deka, M. J.; Borah, M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 106656.
- Sarhanw, A. A. O.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2730.
- Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1199.
- Sashida, H.; Ohyanagi, K.; Minoura, M.; Akiba, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 606.
- Schewe, T. *Gem. Pharmac.* **1995**, *26*, 1153.
- Schneider, C. C.; Bortolatto, C.; Back, D. F.; Menezes P. H.; Zeni, G. *Synthesis* **2011**, *3*, 413.
- Shu, C.; Wang, Y.-H.; Zhou, B.; Li, X.-L.; Ping, Y. F.; Lu, X.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9567.
- SilvaFilho, A. A.; Albuquerque, S.; Silva, M. L.; Eberlin, M. N.; Tomazela, D. M.; Bastos, J. K. *J. Nat. Prod* **2004**, *67*, 42.
- Singh, B. N.; Williams, V. E. M. *Br. J. Pharmacol.* **1970**, *39*, 657.
- Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630.
- Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789.
- Stach, G.; Peglow, T. J.; Roehrs, J. A.; Penteado, F.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Synthesis*, **2019**, *51*, 578.
- Sun, J.; Zheng, G.; Fu, Y.; Wang, L.; Li, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5597.
- Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Ebata, H.; Toyoshima, Y.; Otsubo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3044.
- Tao, X.-Z.; Dai, J.-J.; Zhou, J.; Xu, J.; Xu, H.-J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6932.
- Tomas-Mendivil, E.; Heinrich, C. F.; Ortuno, J.-C.; Starck, J.; Michelet, V. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 380.
- Varela-Fernández, A.; González-Rodríguez, C.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350.
- Wang, T.; Chen, J.; Wang, J.; Xu, S.; Lin, A.; Yao, H.; Jiang, S.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3721.
- Welther, A.; Wangelin, A. J. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 326.
- Wilkins, L. C.; Günther, B. A. R.; Walther, M.; Lawson, J. R.; Wirth, T.; Melen, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11292.
- Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Vol. 4, (Ed.: Hoboken), John Wiley & Sons, New Jersey, **2007**.

Yang, Q.; Xu, T.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6310.

Yang, Z.-J.; Hu, B.-L.; Deng, C.-L.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1962.

Yu, L.; Ren, L.; Yi, R.; Wu, Y.; Chen, T.; Guo, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2228.

Zeni, G.; Alves, D.; Pena, J. M.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Org. Biom. Chem.* **2004**, *2*, 803.

Zeni, G.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2002**, 975.

Zeni, G.; Menezes, P. H.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2001**, 1473.

Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921.