

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

Ana Maria Spohr Recchi

**SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS VIA
REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO PROMOVIDAS POR ESPÉCIES
ELETROFÍLICAS DE ORGANOCALCOGÊNIOS: SÍNTESE DE
DERIVADOS DE AZAESPIROS E PIRROLOQUINOLINAS**

Santa Maria, RS
2021

Ana Maria Spohr Recchi

SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO PROMOVIDAS POR ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE ORGANOCALCOGÊNIOS: SÍNTESE DE DERIVADOS DE AZAESPIROS E PIRROLOQUINOLINAS

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

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS
2021

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

Recchi, Ana maria Spohr
Síntese de Compostos Heterocíclicos Nitrogenados via
Reações de Ciclização promovidas por Espécies Eletrofílicas
de Organocalcogênios: Síntese de derivados de Azaespiros
e Pirroloquinolinas / Ana maria Spohr Recchi.- 2021.
227 p.; 30 cm

Orientador: Gilson Zeni
Coorientador: José Sebastião dos Santos Neto
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2021

1. Ciclização Eletrofílica 2. Dicalcogenetos 3.
Heterociclos 4. Cloreto Férrico I. Zeni, Gilson II.
Neto, José Sebastião dos Santos III. Título.

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

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

Ana Maria Spohr Recchi

SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO PROMOVIDAS POR ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE ORGANOCALCOGÊNIOS: SÍNTESE DE DERIVADOS DE AZAESPIROS E PIRROLOQUINOLINAS

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutora em Ciências**

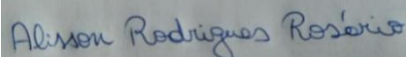
Aprovado em 28 de julho de 2021



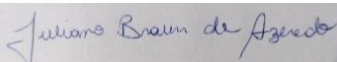
Prof. Dr. Gilson Zeni – (Orientador – UFSM)



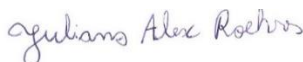
Prof. Dr. Rodrigo B. Panatieri – (UFU)



Prof. Dr. Alisson R. Rosário – (IFSC)



Prof. Dr. Juliano B. de Azeredo – (UNIPAMPA)



Prof. Dr. Juliano A. Koenrs – (IFSul)

Santa Maria,RS
2021

*Aos meus pais, Maroni e João. Fui, sou e serei eternamente grata por todo o apoio que dedicaram durante toda minha trajetória! Mãe, tua razão me fez ter os pés no chão. Pai, tua paciência me ensinou que, ainda que demorada, toda situação tem uma solução! Sem vocês, nada seria possível!
Amo vocês!*

Isis, Silvia, João Pedro, Fernanda, Milena, Sander e Zé. Por muitas vezes foram meu refúgio e porto seguro em meio ao caos. “Sem um porto seguro, nenhum barco consegue navegar”! Dedico este trabalho a vocês. Amo vocês!

*Nícolas, me faltam palavras e sobram sentimentos. Obrigada por ser calma em meio a minha tempestade. Essa conquista também é tua.
I.L.D. meine liebe!*

Ao Prof. Gilson, agradeço pela oportunidade dada no laboratório e pela confiança depositada. Agradeço pelos ensinamentos, amizade, incentivo e compreensão que teve. Registro aqui, meu respeito e admiração pela pessoa e profissional que és!

AGRADECIMENTOS

Aos meus antigos colegas: André, Zé Neto, Rafaela, Tamíris, Kamila, Thaís, Filipe, Renan e aos atuais: Tales, Roberto, Adriano, Guilherme (Feijão), Matheus, Guilherme (Leonel), Pedro, Angélica e Luíz. Muito obrigada pela amizade, pelo carinho, pela ajuda, pelo apoio em todos os momentos, além das risadas, cantorias e brincadeiras, as quais tornaram meus dias ainda mais felizes.

- à Helena e Gabriela, minhas amigas! Muito obrigada. A amizade, carinho, compreensão e as conversas foram essenciais nessa jornada.

- à Alexandra, amiga que a vida deu. Por vezes tuas palavras serviram de conforto e de estímulo para seguir adiante.

- Aos amigos queridos do *Brick de Macacos* e, em especial ao André, Matheus, Letícia, Marcos e Anthony. Levo vocês no coração!

- à minha família, de sangue ou de coração – Márcia, Beto e Anthony, obrigada por tudo. Esta conquista também é de vocês.

- aos amigos dos outros laboratórios. Obrigada pelos ensinamentos, amizade e boas risadas.

- ao Ademir, muito obrigada pela paciência e ajuda na parte burocrática.

Para todas àqueles que fazem parte de minha vida, seja em Santa Maria, Roque Gonzales ou Uruguaiana.

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

*Eu sou o que eu sou e não tenho vergonha. “Nunca se envergonhe”, costumava dizer meu velho pai, “há quem se oponha a você, mas não vale a pena se incomodar com isso.” - Rubeus Hagrid
Harry Potter e o Cálice de Fogo*

RESUMO

SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO PROMOVIDAS POR ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE ORGANOCALCOGÊNIOS: SÍNTESE DE DERIVADOS DE AZAESPIROS E PIRROLOQUINOLINAS

AUTORA: Ana Maria Spohr Recchi
ORIENTADOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

No presente trabalho desenvolveu-se uma rota sintética para a preparação de derivados de 3-(organocalcogenil)-azaespiros. A metodologia desenvolvida envolve uma reação de ciclização do tipo *ipso* de amidas arilpropinílicas **1** na presença de brometo de fenilselenila **2**. Após um estudo em busca da melhor condição de otimização, verificou-se que a utilização de 1,3 equivalentes da espécie eletrofílica de brometo de fenilselenila, em nitrometano a 90°C por 22 horas garantiu a melhor conversão dos materiais de partida no produto desejado. A condição desenvolvida foi aplicada a uma gama de arilpropila amidas **1** e espécies eletrofílicas de organocalcogênios **2**, levando a formação de 22 novos compostos derivados de 3-(organocalcogenil)-azaespiros. A realização de estudos mecanísticos indicou que a reação se dá por uma rota de ciclização eletrofílica, sendo possível observar que o halogênio (bromo) é quem atua como base e leva a aromatização do sistema. Em um segundo momento, desenvolveu-se um protocolo sintético para a preparação de 5-(organocalcogenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolinas. A metodologia desenvolvida envolve uma reação de ciclização do tipo *6-endo-dig* de 1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)-1*H*-pirrol e derivados **7**, na presença de dicalcogenetos de diorganoíla **8** e cloreto férrico. O estudo da melhor condição reacional demonstrou que, na presença de 1,1 equivalentes de dicalcogeneto de diorganoíla **8**, cloreto férrico (2,0 equiv.), em diclorometano a temperatura ambiente por 30 minutos, tem-se uma conversão do material de partida no produto desejado em um bom rendimento. A metodologia desenvolvida foi aplicada a diferentes substratos e, ao final, obteve-se 22 novos compostos derivados de 5-(organocalcogenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolinas. Cabe destacar que, ao final de ambos os protocolos desenvolvidos, selecionaram-se alguns dos compostos obtidos e os mesmos foram submetidos a reações de acoplamento do tipo Suzuki, levando a obtenção de 2 novos compostos em uma faixa de rendimento de (68-73%).

Palavras-chave: Ciclização eletrofílica. Dicalcogenetos. Heterociclos. Cloreto Férrico.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NITROGEN HETEROCYCLIC COMPOUNDS VIA CYCLIZATION REACTIONS PROMOTED BY ELECTROPHILIC ORGANOCALCOGEN SPECIES: SYNTHESIS OF AZASPIRO AND PYRROLOQUINOLINES DERIVATIVES

AUTHOR: Ana Maria Spohr Recchi
ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Gilson Zeni

In the present work, a synthetic route was developed for the preparation of 3- (organochalcogenyl)-azaespiro. The methodology developed involves an *ipso* cyclization reaction of arylpropynyl amides **1** in the presence of phenyl selenium bromine **2**. After a study in search of the best optimization condition, it was found that the use of 1.3 equivalents of the electrophilic species, in nitromethane at 90 ° C for 22 hours guaranteed the best conversion of the starting materials into the desired product. The developed condition was applied to a range of arylpropynyl amides **1** and electrophilic species of organochalcogens **2**, leading to the formation of 22 new compounds derived from 3-(organochalcogenyl)-azaespiro. The realization of mechanistic studies indicated that the reaction occurs through an electrophilic cyclization route, and it is possible to observe that halogen (bromine) acts as the base and leads to the aromatization of the system. In a second step, a synthetic protocol was developed for the preparation of 5- (organochalcogenyl)pyrrole[1,2-*a*] quinolines. The methodology developed involves a cyclization reaction of the type 6-*endo*-dig of 1- (4-methyl-2-(phenylethynyl) phenyl) -1*H*-pyrrole and derivatives **7**, in the presence of diorganoyl dichalcogenides **8** and ferric chloride. The study of the best reaction condition demonstrated that, in the presence of 1.1 equivalents of diorganoyl dichalcogenide **8**, ferric chloride (2.0 equiv.), in dichloromethane at room temperature for 30 minutes, there is a conversion of the starting material in the desired product in a good yield. The developed methodology was applied to different substrates and, in the end, 22 new compounds derived from 5-(organochalcogenyl)pyrrole[1,2-*a*]quinolines were obtained. It should be noted that, at the end of both developed protocols, some of the compounds obtained were selected and they were subjected to Suzuki-type cross-coupling reactions, leading to the obtaining of 2 new compounds in a yield range of (68-73%).

Keywords: Electrophilic Cyclization. Dichalcogenides. Heterocycles. Ferric Chloride.

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 - Otimização da condição reacional para a formação do 3-(fenilselenil)-azaespiro[4,5]trienonas 3a.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabela 2 - Reações de carbociclicização aril propinil amidas promovidas por espécies eletrofílicas de organocalcogênios para a síntese dos 3-organocalcogenil-azaespiros 3.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabela 3 - Reações de carbociclicização aril propinil amidas promovidas por espécies eletrofílicas de organocalcogênios para a síntese dos 3-organoselenil-azaespiros 3.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabela 4 – Otimização da condição reacional para a formação do 7-metil-5-(fenilselenil)-pirrolo[1,2-a]quinolina 9a.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabela 5 - Reações de carbociclicização de N-(orto-alquinil)arilpirrol 7a promovidas por cloreto férrico e dicalcogenetos de diorganoíla para a síntese dos 5-(organocalcogenil)pirrolo[1,2-a]quinolinas 9a.....</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 6 - Experimentos e estudo de mecanismo.....</i>	<i>91</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de heterociclos de ocorrência natural.....	19
Figura 2 - Exemplos de heterociclos com aplicabilidade farmacológica.....	20
Figura 3 - Exemplos de heterociclos contendo átomo de organocalcogênios com aplicabilidade farmacológica.....	20
Figura 4 - N-Heterociclos com propriedades farmacológicas.....	26
Figura 5 – Derivados de espirociclos com atividade biológica e/ou ocorrência natural.....	27
Figura 6 – Pirrolo[1,2-a]quinolinas e derivados com atividades biológicas.....	41
Figura 7– Representação ORTEP da estrutura do composto 3a	68
Figura 8 – Representação ORTEP da estrutura do composto 3r	68
Figura 9 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3x em CDCl ₃ a 400 MHz.....	69
Figura 10– Espectro de RMN ¹³ C do composto 3x em CDCl ₃ a 100 MHz.....	70
Figura 11 – Experimento DEPT 135 do composto 3x	71
Figura 12- Experimento HMQC do composto 3x	72
Figura 13– Experimento COSY do composto 3x	73
Figura 14– Experimento HMQC do composto 3x	74
Figura 15– Experimento HMBC do composto 3x	75
Figura 16– Experimento HMQC do composto 3x	76
Figura 17– Expansão do experimento HMQC do composto 3x	77
Figura 18– Experimento HMBC do composto 3x	78
Figura 19– Expansão do experimento HMBC do composto 3x	79
Figura 20 – Expansão do experimento HMBC do composto 3x	80
Figura 21 – Representação ORTEP da estrutura do composto 9b	94
Figura 22- Representação ORTEP da estrutura do composto 9m	94
Figura 23- Espectro de RMN ¹ H do composto 9u em CDCl ₃ a 400 MHz.....	95
Figura 24 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 9u em CDCl ₃ a 100 MHz.....	96
Figura 25- Espectro de RMN ¹³ C do composto 9u em CDCl ₃ a 100 MHz.....	97
Figura 26- Experimento DEPT 135 do composto 9u	98
Figura 27-- Experimento de DEPT 135 do composto 9u	98
Figura 28- Expansão do experimento HMQC do composto 9u	99
Figura 29- Espectro de RMN ¹ H do composto 9u em CDCl ₃ a 400MHz.....	100
Figura 30- Expansão do experimento COSY do composto 9u	101
Figura 31- Expansão do experimento HMBC do composto 9u	102
Figura 32- Expansão do experimento de HMQC do composto 9u	102
Figura 33- Expansão do experimento COSY do composto 9u	103
Figura 34- Expansão do experimento de HMQC do composto 9u	104
Figura 35- Expansão do experimento DEPT 135 do composto 9u	105
Figura 36- Expansão do experimento de HMBC do composto 9u	105
Figura 37- Expansão do experimento HMBC do composto 9u	106
Figura 38- Experimento de HMBC do composto 9u	107
Figura 39- Expansão do experimento de HMBC do composto 9u	107
Figura 40- Expansão do experimento COSY do composto 9u	108
Figura 41- Expansão do experimento de HMQC do composto 9u	109
Figura 42- Expansão do experimento de HMBC do composto 9u	110
Figura 43- Expansão do experimento HMBC do composto 9u	110
Figura 44- Expansão do experimento de HMBC do composto 9u	111
Figura 45- Expansão do experimento de COSY do composto 9u	111
Figura 46- Expansão do experimento de HMQC do composto 9u	112
Figura 47- Expansão do experimento de HMQC do composto 9u	112
Figura 48- Expansão do experimento de HMQC do composto 9u	113
Figura 49- Expansão do experimento de HMBC do composto 9u	113
Figura 50- Espectro de RMN ¹ H do composto 9u em CDCl ₃ a 400 MHz.....	114
Figura 51- Espectro de RMN ¹³ C do composto 9u em CDCl ₃ a 100 MHz.....	114
Figura 52 - Espectro de RMN ¹ H do composto 3a em CDCl ₃ a 400MHz.....	149
Figura 53 - Espectro de RMN de ¹³ C do composto 3a a 100 MHz.....	149

Figura 111 - Espectro de RMN ^1H do composto 9b em CDCl_3 a 400 MHz.....	181
Figura 112 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em CDCl_3 a 100 MHz.....	181
Figura 113 - Espectro de RMN ^1H do composto 9c em CDCl_3 a 400 MHz.....	182
Figura 114 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9c em CDCl_3 a 100 MHz.....	182
Figura 115 - Espectro de RMN ^1H do composto 9d em CDCl_3 a 400 MHz.....	183
Figura 116 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9d em CDCl_3 a 100 MHz.....	183
Figura 117 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto 9d em CDCl_3 a 77 MHz.....	184
Figura 118 - Espectro de RMN ^1H do composto 9e em CDCl_3 a 400 MHz.....	185
Figura 119 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9e em CDCl_3 a 100 MHz.....	185
Figura 120 - Espectro de RMN ^1H do composto 9f em CDCl_3 a 400 MHz.....	186
Figura 121 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9f em CDCl_3 a 100 MHz.....	186
Figura 122 - Espectro de RMN ^1H do composto 9g em CDCl_3 a 400 MHz.....	187
Figura 123 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9g em CDCl_3 a 100 MHz.....	187
Figura 124 - Espectro de RMN ^1H do composto 9j em CDCl_3 a 400 MHz.....	188
Figura 125 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9j em CDCl_3 a 100 MHz.....	188
Figura 126 - Espectro de RMN ^1H do composto 9k em CDCl_3 a 400 MHz.....	189
Figura 127 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9k em CDCl_3 a 100 MHz.....	189
Figura 128 - Espectro de RMN ^1H do composto 9l em CDCl_3 a 400 MHz.....	190
Figura 129 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9l em CDCl_3 a 100 MHz.....	190
Figura 130 - Espectro de RMN ^1H do composto 9m em CDCl_3 a 400 MHz.....	191
Figura 131 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9m em CDCl_3 a 100 MHz.....	191
Figura 132 - Espectro de RMN ^1H do composto 9o em CDCl_3 a 400 MHz.....	192
Figura 133 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9o em CDCl_3 a 100 MHz.....	192
Figura 134 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto 9o em CDCl_3 a 77 MHz.....	193
Figura 135 - Espectro de RMN ^1H do composto 9p em CDCl_3 a 400 MHz.....	194
Figura 136 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9p em CDCl_3 a 100 MHz.....	194
Figura 137 - Espectro de RMN ^1H do composto 9q em CDCl_3 a 400 MHz.....	195
Figura 138 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9q em CDCl_3 a 100 MHz.....	195
Figura 139 - Espectro de RMN ^1H do composto 9r em CDCl_3 a 400 MHz.....	196
Figura 140 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9r em CDCl_3 a 100 MHz.....	196
Figura 141 - Espectro de RMN ^1H do composto 9s em CDCl_3 a 400 MHz.....	197
Figura 142 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9s em CDCl_3 a 100 MHz.....	197
Figura 143 - Espectro de RMN ^1H do composto 9t em CDCl_3 a 400 MHz.....	198
Figura 144 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9t em CDCl_3 a 100 MHz.....	198
Figura 145 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto 9t em CDCl_3 a 77 MHz.....	199
Figura 146 - Espectro de RMN ^1H do composto 9u em CDCl_3 a 400 MHz.....	200
Figura 147 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9u em CDCl_3 a 100 MHz.....	200
Figura 148 - Espectro de RMN ^1H do composto 9w em CDCl_3 a 400 MHz.....	201
Figura 149 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9w em CDCl_3 a 100 MHz.....	201
Figura 150 - Espectro de RMN ^1H do composto 10a em CDCl_3 a 400 MHz.....	202
Figura 151 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 10a em CDCl_3 a 100 MHz.....	202
Figura 152 - Espectro de RMN ^1H do composto 10b em CDCl_3 a 400 MHz.....	203
Figura 153 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 10b em CDCl_3 a 100 MHz.....	203

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOH – Ácido acético
CG/MS – Cromatografia gasosa com Espectrometria de Massa
COSY – Correlation Spectroscopy
DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC – *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida
DCE – 1,2-dicloroetano
DCM – Diclorometano
DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP – 4-Dimetilaminopiridina
DMF – dimetilformamida
DMSO – dimetilsulfóxido
DMTHF – 2,5-dimetoxitetraidrofurano
equiv – equivalente
Et₃N – Trietilamina
HMBC – Heteronuclear Multiple-Bond Correlation Spectroscopy
HMQC – Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy
MeCN – Acetonitrila
NBS – *N*-bromo-succinimida
NIS – *N*-iodo-succinimida
ORTEP – Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
OXONE – Peroximonosulfato de Potássio
Oxone[®] – Monopersulfato de de Potássio
RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN ⁷⁷Se – Ressonância Magnética Nuclear de Selênio setenta e sete
TBAI – Iodeto de *t*-Butil Amônio
TBHP – Hidroperóxido de *tert*-Butil
TEMPO – 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
THF – tetraidrofurano

Sumário

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS	25
2.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DE AZAESPIROS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE ARIL PROPINIL AMIDAS E SEMELHANTES.....	26
2.3 SÍNTESE DE PIRROLOQUINOLINAS E DERIVADOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE <i>o</i> -ALQUINIL-BISFENIL PIRROL.....	41
2.4 SÍNTESE DE HETEROCICLOS E <i>N</i> -HETEROCICLOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ENTRE DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E SAIS DE METAIS DE TRANSIÇÃO	49
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	55
3.1 SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-AZAESPIROS 3 VIA <i>IPSO</i> -CICLIZAÇÃO DE ARIL PROPINIL AMIDAS 1 MEDIADAS POR ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE ORGANOCALCOGÊNIOS 2.	56
3.1.1 Determinação estrutural dos derivados de azaespiros 3.....	67
3.2 SÍNTESE DE 5-(ORGANOCALCOGENIL)-PIRROLO[3,2- <i>a</i>]QUINOLINAS 9 VIA CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE 2-ALQUINILARIL-1 <i>H</i> -PIRROIS 7 MEDIADAS POR DICALCOGENTOS DE DIORGANOÍLA E CLORETO FÉRRICO.	80
3.2.1 Determinação estrutural dos derivados de pirroloquinolinas 9.	93
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	115
5 PARTE EXPERIMENTAL	117
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	117
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	117
5.1.2 Espectrometria de massas	117
5.1.3 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	117
5.1.4 Cromatografia em Coluna (CC)	117
5.1.5 Ponto de Fusão (P.F.).....	118
5.1.6 Análise de Difração de Raio-X.....	118
5.1.7 Solventes e reagentes.....	118
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	118
5.2.1 Procedimento para a preparação do Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	118
5.2.2 Procedimento geral para a preparação dos ácidos propinóicos.	119
5.2.3 Procedimento geral para a preparação aril propinil amidas 1.....	119
5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de diorganoíla.	120
5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos dissulfetos de diorganoíla.	121
5.2.6 Procedimento geral para a preparação dos brometos de selenila.	122
5.2.7 Procedimento geral para a preparação dos azaespiros 3.	122
5.2.8 Procedimento geral para a preparação dos azaespiros 3 via formação in situ de PhTeBr.....	123
5.2.9 Procedimento geral para a preparação das 2-iodo-4-metilanelinas.	123
5.2.10 Procedimento geral para a preparação dos 1-(2-iodo-4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirrol.....	124
5.2.11 Procedimento geral para a preparação dos 1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)-1 <i>H</i> -pirrol.....	124

5.2.12	Procedimento geral para a preparação dos 1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol.....	125
5.2.13	Procedimento geral para a preparação dos 1-(2-etinil-4-metilfenil)-1H-pirrol.....	125
5.2.14	Procedimento geral para a preparação do 1-(4-metil-2-((trimetilsilil)etinil)fenil)-1H-pirrol.....	126
5.2.15	Procedimento geral para a preparação dos 7-metil-4-fenil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina.....	126
5.2.16	Procedimento geral para a preparação do 7-metil-4,5-difenilpirrolo[1,2-a]quinolina e 7-metil-4-fenil-5-(p-toluil)pirrolo[1,2-a]quinolina.....	127
6	ESPECTROS SELECIONADOS	149
7	REFERÊNCIAS	205
8	APÊNDICES	213

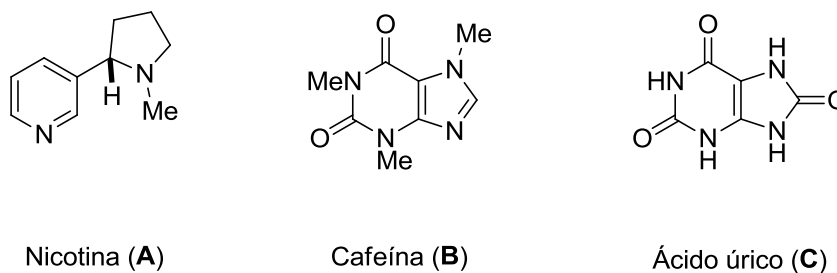
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos são estruturas com arranjo cíclico tendo em sua composição, no mínimo, um átomo diferente de carbono e hidrogênio, sendo usualmente um átomo de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre. Apresentam-se como uma das mais variadas classes de compostos da Química Orgânica Sintética, sendo objeto de interesse dos químicos devido sua vasta aplicabilidade no campo biológico, constituindo parte da estrutura de fármacos e compostos naturais, na área da indústria (produção de plásticos, armazenamento de informações e reprografia), além de ser necessária para o desenvolvimento de muitos segmentos da sociedade (KATRITZKY; DRUM, 1984).

O interesse por sua síntese cresceu exponencialmente desde os primeiros relatos, em especial, os heterociclos contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pois se apresentam como uma importante classe de compostos frente às suas atividades biológicas, como estruturas presentes em alcaloides e produtos naturais de origem marinha (CARROLL et al., 2019), além de blocos construtores para a síntese de novas moléculas (JIA; YOU, 2012).

A nicotina **A** (Figura 1) é um exemplo de heterociclo da classe dos alcaloides nitrogenados, sendo o componente ativo majoritário do tabaco (*Nicotiana* sp.). A cafeína **B** (Figura 1), como sabemos, é um estimulante presente em chás e cafés, também se encontra classificada como um heterociclo de ocorrência natural. Já o ácido úrico **C** (Figura 1) foi o primeiro complexo heterocíclico a ser isolado como uma substância pura pelo químico suíço Carl Scheele em 1776 (Joule; Mills, 2010).

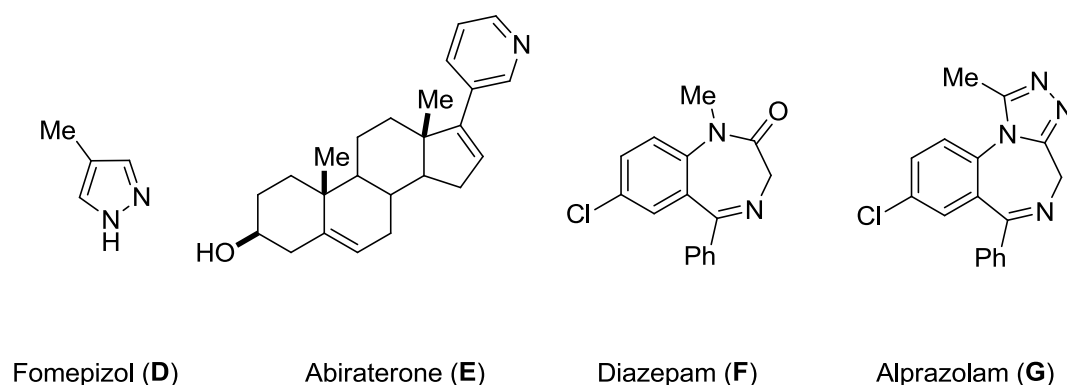
Figura 1 - Exemplos de heterociclos de ocorrência natural.



Na medicina, os heterociclos nitrogenados encontram grande aplicabilidade.

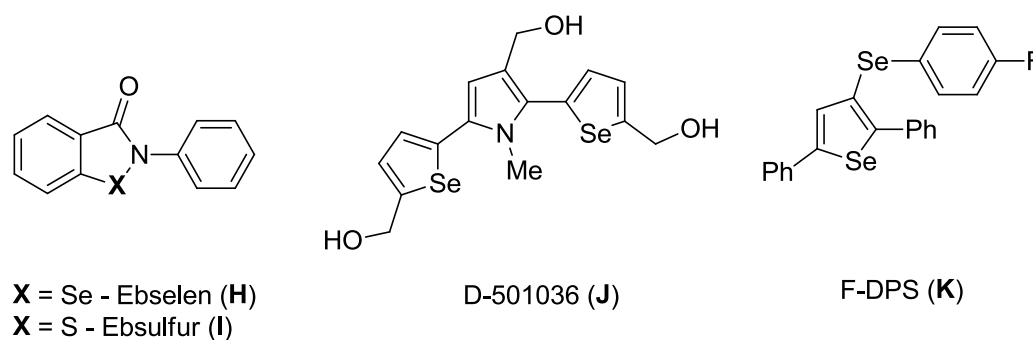
Por exemplo, o Fomepizol **D** (Figura 2) é utilizado no tratamento de envenenamento por etilenoglicol ou metanol, enquanto o Abiraterone **E** é um fármaco, apresentando grande desempenho no tratamento do câncer de próstata, enquanto o diazepam (Valium) **F** e alprazolam (Xanax) **G** mostraram-se eficientes para o tratamento de ansiedade e insônia (JOULE; MILLS, 2010).

Figura 2 - Exemplos de heterociclos com aplicabilidade farmacológica



Sob outra perspectiva, os compostos derivados de organocalcogênios, estes contendo um átomo de selênio, enxofre ou telúrio em sua estrutura, tem ganhado notoriedade na área da química orgânica sintética frente sua versatilidade como intermediários em reações de síntese, bem como na área farmacológica, a exemplo, o Ebselen **H** (TSODIKOVA; NGO; SHRESTHA, 2016), que apresenta atividade antifúngica e anti-inflamatória, bem como seu análogo, o Ebsulfur **I** (TSODIKOVA; NGO; SHRESTHA, 2016), o composto D-501036 **J** (JUANG et al., 2007), que apresenta atividade antitumoral e o F-DPS **K** (GAI et al., 2014; GAY et al., 2010), que apresentou atividade antidepressiva.

Figura 3 - Exemplos de heterociclos contendo átomo de organocalcogênios com aplicabilidade farmacológica



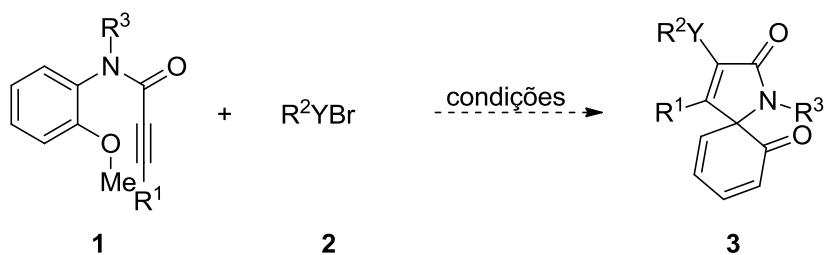
Frente ao exposto acima, acerca da grande aplicabilidade farmacológica que os compostos heterocíclicos organocalcogenados apresentam (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004), evidencia-se a necessidade do desenvolvimento de novas rotas sintéticas de mais fácil acesso para a síntese de diferentes heterociclos. Em vista disto, as reações de ciclização eletrofílica surgem, como uma importante ferramenta para a síntese de carbo e heterociclos, frente a viabilidade na construção de ligações do tipo carbono-carbono e carbono-heteroátomo que a metodologia possibilita (WADA et al., 2010; LI et al., 2012; LI et al., 2008; LAROCK; ZHANG, 2005).

O reporte de diferentes metodologias visando a construção de heterociclos vem crescendo exponencialmente ao longo dos anos. Entretanto, ainda que exista uma grande diversidade de protocolos descritos, alguns exibem entraves, tais como: elevadas temperaturas, baixos rendimentos, muitas etapas ao longo do processo, utilização de ligantes e/ou catalisadores de metais caros e tempos reacionais elevados.

Nesse cenário, a utilização de espécies eletrofílicas de selênio (WIRTH, 2000; WIRTH; FREUDENDAHAL; SHAHZAD, 2009) ou a associação de dicalcogenetos de diorganoíla com sais de ferro emergem como ferramenta para a síntese de novos compostos derivados de heterociclos (BOLM, et al., 2004; BOLM; CORREA; ELMORE, 2008; KNÖLKER; BAUER, 2015), pois é sabido que, em vias sintéticas, os derivados de dicalcogenetos de diorganoíla proporcionam elevadas estéreo-, régio- e quimiosseletividade ao protocolos reacionais que estão envolvidos (SONODA, et al., 2002; PEDROSA et al., 2006; ANANIKOV et al., 2012). Ademais, cabe ressaltar os estudos recentes do nosso grupo de pesquisa nos quais provou-se a eficiência da associação de dicalcogenetos de diorganoíla e sais de ferro para a síntese régio-, quimio- e estereoseletiva de compostos carbo e heterocíclicos (RECCHI; ZENI; BACK, 2017; DO CARMO PINHEIRO; ZENI; BACK, 2019; GOULART et al., 2019; LEONEL; ZENI; BACK, 2019; LUTZ; ZENI; BACK, 2019).

Frente a grande importância que os heterociclos apresentam, bem como seus derivados organocalcogenados, em diversas áreas, desde a área sintética à medicinal, objetivou-se, neste trabalho a síntese de azaespiros **3** através de reações de ciclização eletrofílica de arilpropinil amidas **1** com espécies eletrofílicas de calcogênios **2** (Esquema 01).

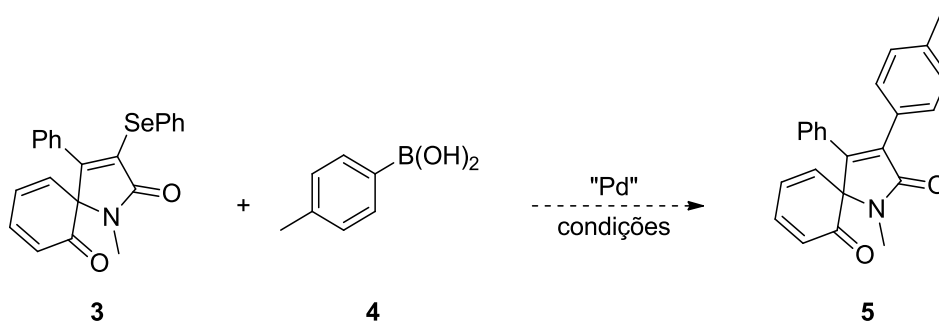
Esquema 01



$R^1 = \text{Arla}; R^2 = \text{Arla, Alquila}; R^3 = \text{Alquila}; Y = \text{Se, S, Te.}$

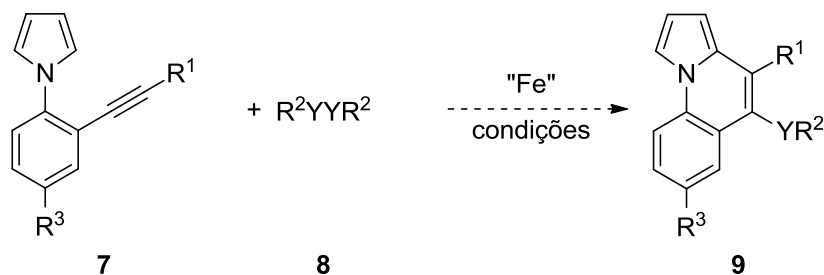
Posteriormente, obtidos os 3-(organocalcogenil)-azaespiros, os mesmos serão submetidos a reações de acoplamento do tipo Suzuki, estas promovidas por sais de paládio e ácidos arilborônicos (Esquema 02), a fim de estudar a viabilidade dos mesmos como intermediários em reações posteriores de síntese.

Esquema 02



Para o segundo trabalho, almejou-se a síntese de derivados de pirroloquinolinas **9** a partir de reações de ciclização de *orto*-alquinil-aryl-1*H*-pirróis **7**, estas mediadas pela associação de sais de ferro e dicalcogenetos de dioganoíla **8** (Esquema 03).

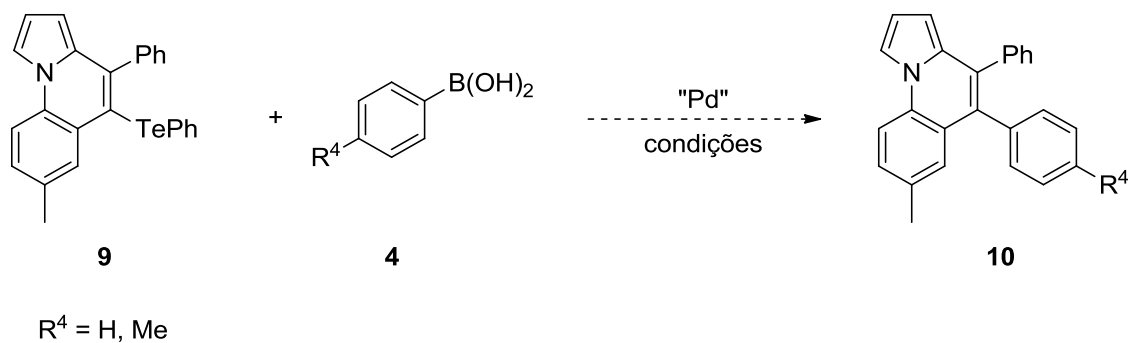
Esquema 03



$R^1 = \text{Arla, alquila}; R^2 = \text{Arla, Alquila}; R^3 = \text{H, Me, Cl. Y = Se, S, Te}$

Tendo em mãos os derivados dos 5-(organocalcogenil)-pirrolo[1,2-a]quinolinas, os mesmos foram expostos a reações de acoplamento do tipo Suzuki, na presença de um sal de paládio e diferentes ácidos arilborônicos (Esquema 04), com o objetivo de estudar a viabilidade dos produtos de acoplamentos como intermediários em reações posteriores de síntese.

Esquema 04



2 REVISÃO DA LITERATURA

Levando em consideração a grande importância que compostos heterocíclicos apresentam nos mais diversos campos da ciência, desde a área sintética à farmacológica, o desenvolvimento de novos protocolos reacionais, visando uma síntese mais limpa, economicamente viável e/ou ambientalmente amigável faz-se necessário. Nesta mesma linha, seus derivados organocalcogenados também merecem atenção, pois é sabido que, além de possibilidade da construção de novas moléculas, estes constituem-se como precursores em reações posteriores, devido a versatilidade que as ligações carbono-selênio (C-Se), carbono-enxofre (C-S) e carbono-telúrio (C-Te) apresentam (WIRTH, 2000; SONODA, et al., 2002; PEDROSA et al., 2006; WIRTH; FREUDENDAHAL; SHAHZAD, 2009; ANANIKOV et al., 2012; STEIN; BILHERI; ZENI, 2015).

Frente ao exposto previamente e tendo como objetivo o desenvolvimento de protocolos para a síntese de derivados de compostos heterocíclicos, especificadamente os *N*-heterocíclcos, abaixo serão apresentadas e discutidas uma série de metodologias reportadas ao longo dos anos.

2.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

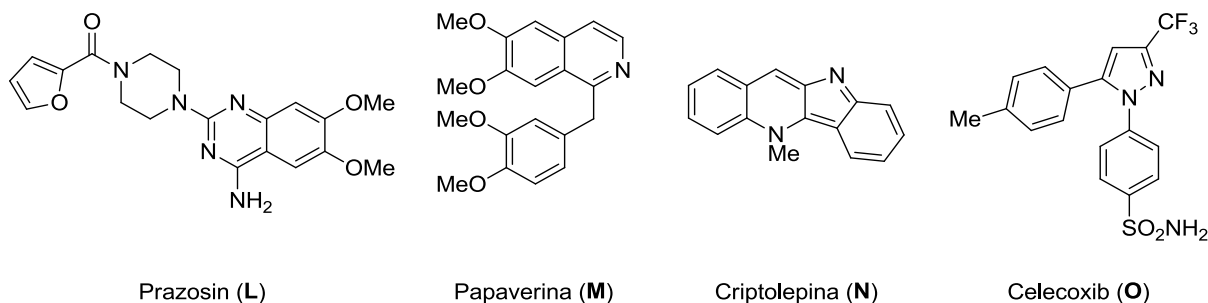
Compostos heterocíclicos definem-se como “compostos cíclicos tendo, como membros do anel, átomos de pelo menos dois elementos diferentes” [...] (IUPAC, 1997, p. 1340), geralmente sendo átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre associados a átomos de carbono.

A grande visibilidade que os compostos heterocíclicos apresentam atribui-se à sua alta versatilidade para as mais diversas áreas da ciência – dos materiais, farmacológicas – bem como no campo da síntese orgânica. Cabe destacar que o heteroátomo mais encontrado em heterocíclcos com propriedades farmacológicas é o nitrogênio, seguido do oxigênio e enxofre (BARREIRO; FRAGA, 2001).

Como exemplo de *N*-heterocíclcos com atividades farmacológicas, podemos citar o composto Prazosin (**L**) que é utilizado para o tratamento de hipertensão, a Papaverina (**M**) que apresenta atividade vasodilatadora, mostrando-se eficiente para o tratamento de disfunção erétil, bem como os heterocíclcos Criptolepina (**N**) e Celecoxib (**O**), os quais apresentam atividades antifúngica e anti-inflamatória,

respectivamente (Figura 4).

Figura 4 - *N*-Heterociclos com propriedades farmacológicas.

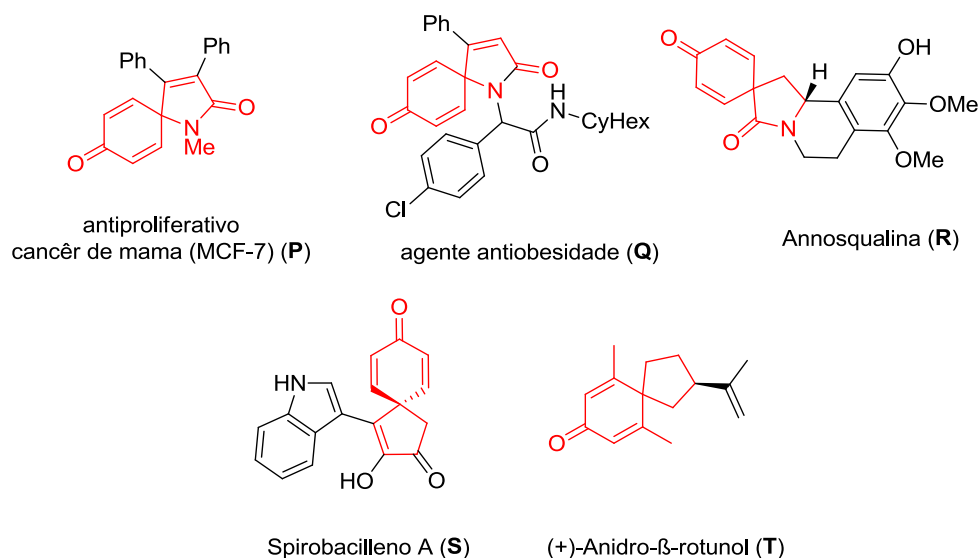


2.2 SÍNTESE DE DERIVADOS DE AZAESPIROS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE ARIL PROPINIL AMIDAS E SEMELHANTES

Compostos policíclicos nos quais um átomo de carbono é comum a dois anéis cíclicos diferentes são conhecidos como “espiros” (BORAD et al., 2014). Estes compostos despertam o interesse frente às suas características conformacionais – resultante da natureza do carbono quaternário que liga os dois sistemas e a perpendicularidade que infringe a ambos - bem como as grandes potencialidades biológicas, industriais, farmacológicas e sintéticas que estes compostos, de origem marinha ou sintética, apresentam (REDDY, et al., 2017; SARASWAT et al, 2016; OUYANG et al., 2015; SRIVASTAVA; YUGANDHAR; 2015).

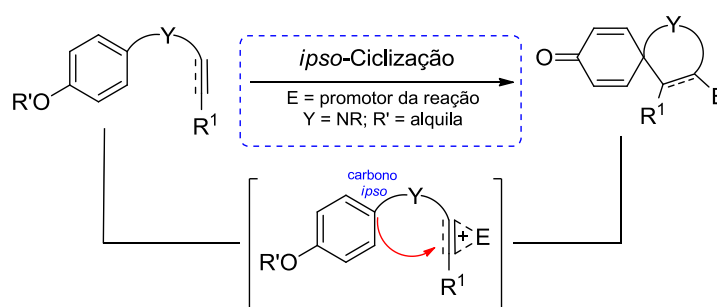
No campo biológico, citam-se algumas capacidades que estes composto apresentam, tais como atividade antiproliferativa contra as células de câncer de mama (linha MCF-7) (**P**), agente antiobesidade (**Q**), além de ser o núcleo primário de diversos alcaloides de ocorrência natural, tais como a Annosqualina (**R**), Spirobacileno A (**S**) o espirociclo sesquiterpeno (+)-Anidro- β -rotunol (**T**), produzido pelas batatas e folhas de tabaco após infestação por fungos e bactérias (PEDRO et al., 2004; DUAN et al., 2020) (Figura 5).

Figura 5 – Derivados de espirociclos com atividade biológica e/ou ocorrência natural.



De maneira geral, sua obtenção se dá através de uma reação de ciclização (Esquema 05) na qual o carbono *ipso* do anel aromático atua como nucleófilo e, na presença de eletrófilo dá origem, *via* reação do tipo 6-*endo*-dig (ALABUGIN; GILMORE; MOHAMED, 2016), a derivados espirocíclicos dos mais variados tipos, sendo conhecidos por azaespiros os derivados destes compostos que apresentam um, ou mais, átomos de nitrogênio em sua estrutura.

Esquema 05

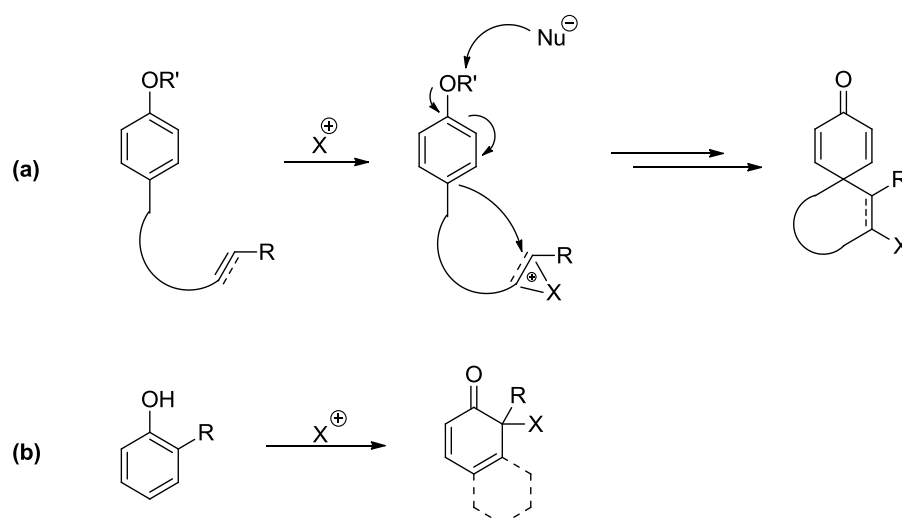


A utilização de aril propinil amidas, e seus derivados, vem sendo explorada ao longo dos anos como substrato de mais fácil acesso para a síntese de compostos nitrogenados, especificadamente, azaespiros, através de diversas metodologias, tais como: utilização de metais de transição (LI et al., 2008; YOU; JIA, 2012; LIANG et al., 2014; GAO; ZHANG; ZHANG, 2016; VADOLA et al., 2018), agentes oxidantes (SONG et al., 2014; SONG et al., 2015), associação de metais de transição e oxidantes (Li et al., 2014), utilização de fotocatalisadores e luz (BAIDYA et al., 2017; WEI et al., 2017), condições livre de metais (DU et al., 2017), além de reações

envolvendo espécies eletrofílicas de iodo e bromo (LAROCK; ZHANG, 2005; LI et al., 2008; LI et al., 2017)

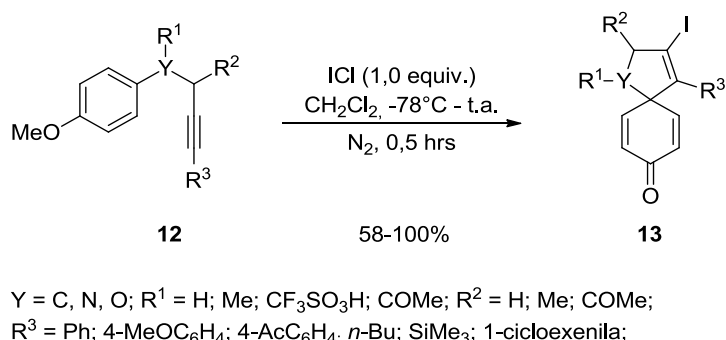
Ao longo dos anos, muitos eletrófilos estão sendo utilizados em reações de ciclização eletrofílica para a formação de espirociclos e derivados, pois possibilitam transformações posteriores, sendo o iodo o eletrófilo mais comumente utilizado, seguido do bromo. Neste sentido, as reações de dearomatização via reações de halociclização (YOU; LIANG; ZHENG, 2016) foram reconhecidas como uma ferramenta importante para a construção de uma gama de compostos policíclicos, estes oriundos de materiais de partida aromáticos e de fácil acesso. De maneira geral, estas reações podem ocorrer de duas maneiras: 1 – halogenação eletrofílica à tripla ligação do material de partida, levando a formação de um íon halônio e posterior captura deste íon por um átomo de carbono na posição *ipso*, levando a formação do produto de dearomatização (Esquema 6a); 2 – formação do produto de dearomatização a partir de uma *ipso*-halogenação no anel aromático substituído (Esquema 6b).

Esquema 06



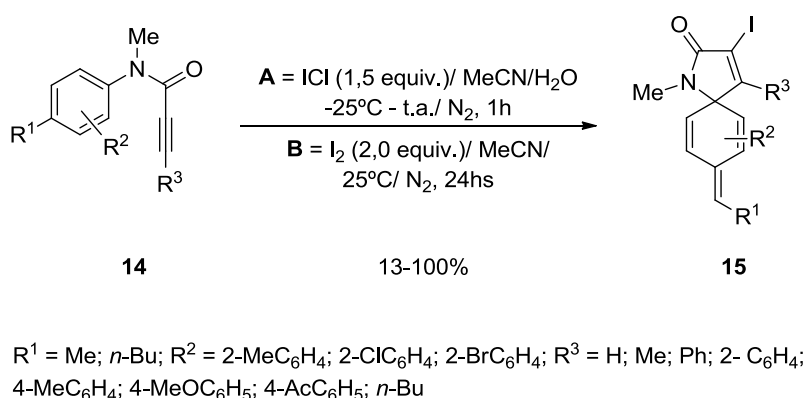
Dada a versatilidade que os halogênios apresentam, Larock e Zhang (2005), propuseram a síntese de azaespiros e derivados via reação de ciclização eletrofílica promovida por ICl, obtendo 26 exemplos com rendimentos moderados a excelentes (LAROCK; ZHANG, 2005). Cabe salientar que a metodologia desenvolvida se mostrou eficiente, frente à algumas modificações, como por exemplo, quando o eletrófilo foi substituído por espécies de I₂ e Br₂ (Esquema 7).

Esquema 07



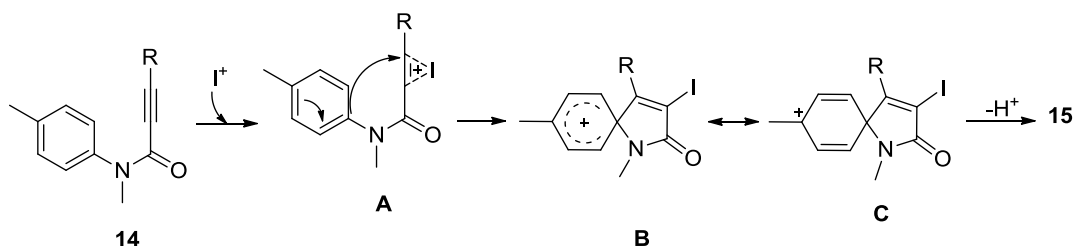
Li e colaboradores (LI et al., 2008), fazendo uso de I_2 ou ICl como espécies eletrofílicas promotoras de ciclização, obtiveram 23 derivados de azaespiros em rendimentos de moderados a quantitativos (Esquema 8), entretanto, sua metodologia mostrou-se ineficiente à tentativa de expansão para oxaespiros.

Esquema 08



Segundo os autores, o íon iodônio **A** se forma a partir da interação da tripla ligação com a espécie de iodo presente no meio reacional, esta oriunda da utilização de ICl ou I_2 , levando a *ipso* ciclização **B**, seguido da interconversão no intermediário **C** e, após uma desprotonação, origina os derivados de azaespiros **4** (Esquema 9).

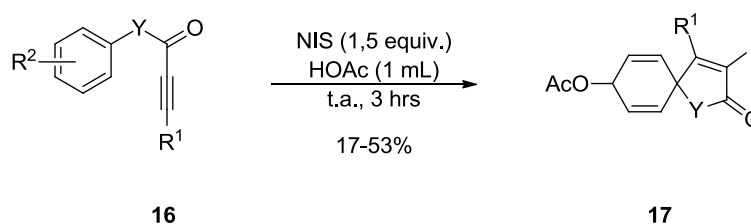
Esquema 09



No mesmo ano, o mesmo grupo de pesquisa (LI et al., 2008) reportou a síntese de derivados de espiro[4,5]trienilacetatos **17** via reação intramolecular do

tipo *ipso*, utilizando *N*-aril propinil amidas *p*-inativas **16**, NIS e ácido acético, a temperatura ambiente, por 3 horas (Esquema 10). O protocolo desenvolvido pelos autores permitiu a síntese de 23 compostos em rendimentos moderados (17-53%). Cabe destacar que a metodologia levou a obtenção de compostos com isomeria *cis* e *trans*, sendo estes, segundo os autores de fácil separação/purificação através da eluição em coluna cromatográfica, bem como foi possível aplicar o protocolo desenvolvido para a síntese de oxaespirociclos.

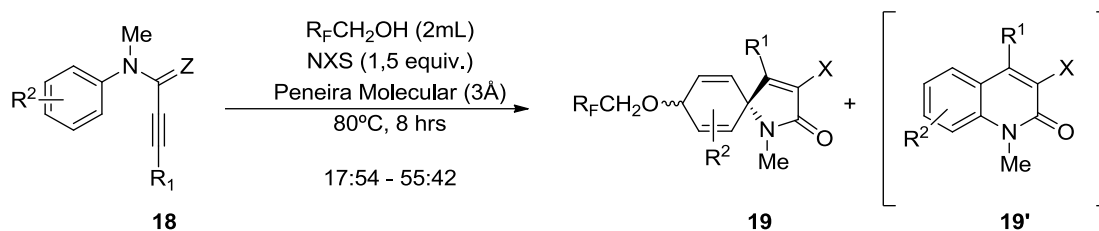
Esquema 10



Y = NMe; O; R¹ = Ph; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-MeCOC₆H₄; R² = H; 2-Me; 2,5-Me; 2,3-Me; 2-Cl; 2-Br; 2-I; 2-MeCO; 3-Me;

No ano seguinte, Wang e colaboradores (WANG et al., 2009) desenvolveram um protocolo para a síntese de derivados de 8-(polifluoralcoxi)azaespiros[4,5]trienonas **19** a partir de *N*-aril propinil amidas **18**. O protocolo desenvolvido consistiu na associação da utilização de *N*-halosuccinimidas, álcoois polifluorados, na presença de peneira molecular, em uma temperatura de 80°C por 8 horas. Ao final do trabalho, os autores obtiveram 19 exemplos funcionalizados com iodo, 3 exemplos contendo um átomo de bromo e 2 exemplos com a incorporação de um átomo de cloro, todos apresentando isomeria *cis/trans*. Durante o desenvolvimento do trabalho, os autores observaram a formação de derivados de quinolinas **19'** como subprodutos, em baixas quantidades. (Esquema 11).

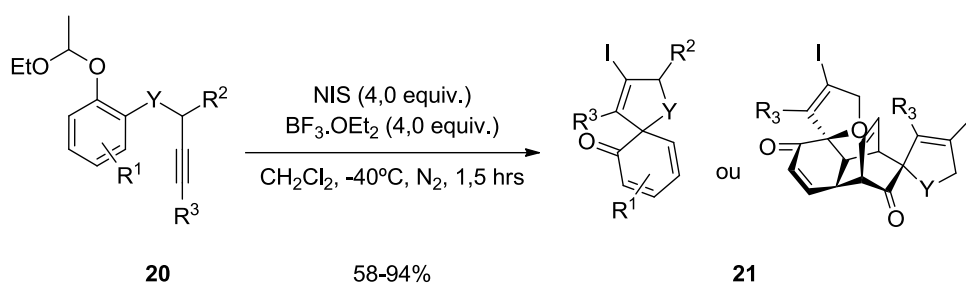
Esquema 11



$\text{R}^1 = \text{H; Me, } n\text{-pentil; 2-MeC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4; 2\text{-tiofeno; } \text{R}^2 = \text{Ph; 2-Me; 2,3-Me; 2,5-Me; 2-MeO; 2-Cl; 2-Br; 2-I; 2-MeCO; 3-Me; 4-Me; 4-MeO; } \text{Z} = \text{H; O; } \text{R}_F = \text{CF}_3; \text{CH}_2\text{CF}_3; \text{X} = \text{I, Br, Cl;}$

Em 2010, Wada e colaboradores (WADA et al., 2010) desenvolveram um protocolo para a síntese de espirociclos **21** contendo átomos de nitrogênio e oxigênio, utilizando anilinas, amidas e éteres como substratos, *via* reação de ciclização eletrofílica a partir de uma combinação de NIS e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, levando a obtenção de 16 exemplos em uma faixa de rendimento de 58-94% (Esquema 12). A incorporação de um átomo de iodo na estrutura permitiu que, após a obtenção dos produtos desejados, os mesmos fossem submetidos a reações posteriores, tais como reações do tipo Stille e Sonogashira, obtendo rendimentos de moderados à bons (49 e 73%, respectivamente).

Esquema 12

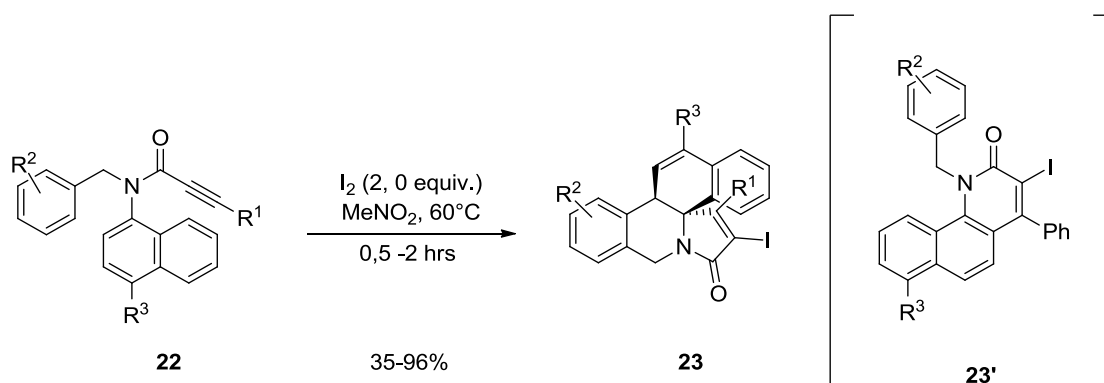


$\text{Y} = \text{NMe; NCOCF}_3; \text{NBn; O; } \text{R}^1 = \text{H; 1-naftil; 2-naftil; } \text{R}^2 = \text{H; CO; } \text{R}^3 = n\text{-Bu; } t\text{-Bu; Ph; 4-MeO; 2-tienil; 3-tienil; 1-ciclohexenila;}$

Liang e seu grupo de pesquisa (LIANG et al., 2013) propuseram a síntese de espirolactamas **23** a partir de *N*-benzil-propinil amidas **22**, *via* reação de ciclização promovida por I_2 , na quantidade de 2 equivalentes, associada à uma reação tipo-Friedel-Crafts, levando a formação de uma estrutura complexa dos produtos desejados, em rendimentos de moderados a excelentes (35-96%). Entretanto, a

metodologia se mostrou limitante quando R² apresentava grupos retiradores de densidade eletrônica – *p*-Cl e *p*-CF₃- pois, levou a uma mistura de produtos (**23** e **23'**) ao utilizar-se o grupamento Cl e a obtenção de somente o produto **23'** na presença do grupamento benzílico contendo CF₃ em sua estrutura (Esquema 13), sendo esta justificada frente a desativação da porção benzílica que ocorre quando a mesma apresenta um grupamento fortemente retirador de densidade eletrônica.

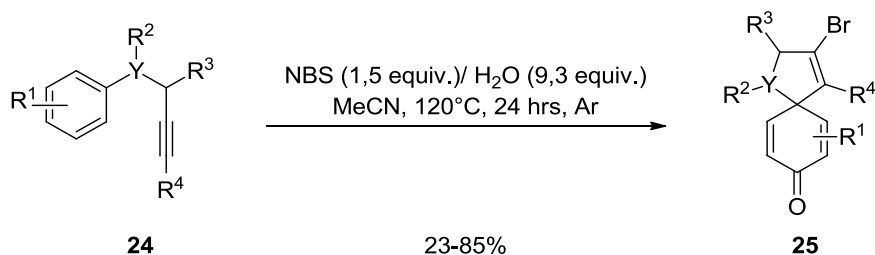
Esquema 13



R¹ = Ph; 2-BrC₆H₄; 2-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; *n*-pentila; 1-ciclohexenila; ciclopropila; R² = Ph; 3-MeOC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 5-MeOC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-CF₃C₆H₄; 1-naftila; R³ = Br

A utilização de espécies eletrofílicas como promotoras de reações de ciclização não se restringe apenas a utilização de iodo. Li e colaboradores, (Li et al., 2012) descreveram a síntese de derivados de espirociclos nitrogenados **25** utilizando *N*-bromosuccinimida, água, em acetonitrila a 120°C, por 24 horas, obtendo 31 exemplos (Esquema 14) em uma faixa de rendimento de 23-85%. Os autores realizaram testes utilizando iodo como eletrófilo a fim de equiparar os rendimentos obtidos, não sendo observadas mudanças significativas. Buscando demonstrar a versatilidade da utilização de bromo como eletrófilo, derivados das espirolactama sintetizadas foram submetidos a reações posteriores de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, Suzuki e Heck.

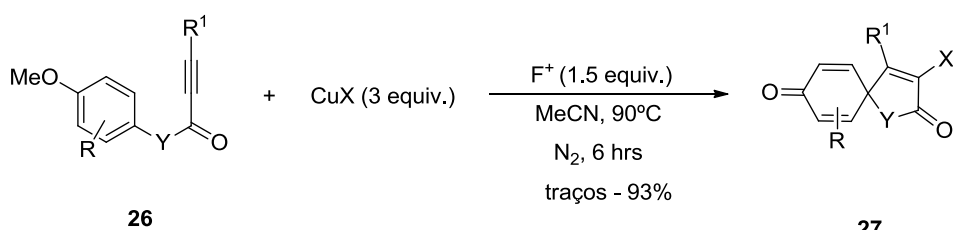
Esquema 14



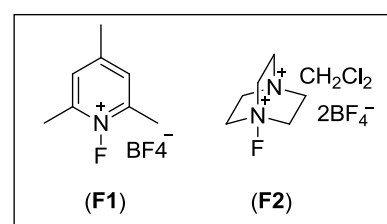
Y = N, R¹ = H; 2-Me; 2-Cl; 2-Br; 2-Bn; 2-I; 2-F; 2,3-*di*-Me; 2,4-*di*-Me; 3-Me; R² = Me; 2-iodo-Bn; 2-iodo-tienil; 2-bromo-Bn; CF₃SO₃H; R³ = H; CO; R⁴ = H; Ph; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-AcC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄; 4-AcC₆H₄; *n*-Bu;

A obtenção de espirociclos nitrogenados pode ocorrer via catálise de metais de transição e, dependendo da espécie de metal utilizada, tem-se a possibilidade da incorporação de um halogênio na estrutura final do produto, como por exemplo, a incorporação de um átomo de iodo ou bromo ao utilizar-se catálise de CuI ou CuBr, respectivamente, como reportado por Li e coautores (Li et al., 2008). Na metodologia desenvolvida, os autores buscaram a incorporação de um átomo de flúor através da utilização de uma espécie eletrofílica deste halogênio. Entretanto, observaram a incorporação do halogênio oriundo do catalisador de cobre, através de uma troca entre este e a espécie eletrofílica fluorada presente no meio reacional, levando a obtenção de 19 compostos em uma faixa de rendimento de moderada a excelente (Esquema 15).

Esquema 15



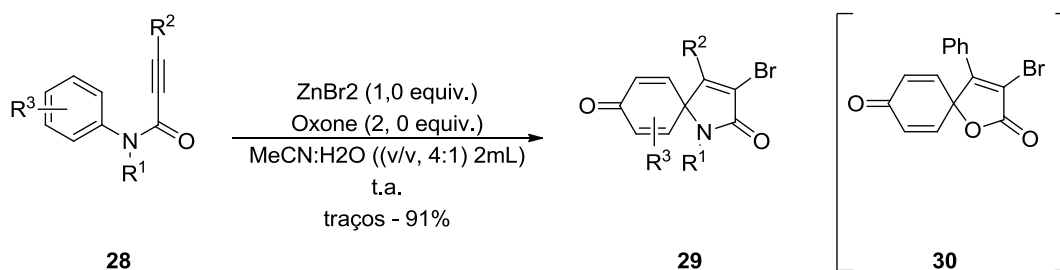
Y = NH; NMe; NBn; NAc; O; R = H; MeO; R¹ = Ph; 2-MeC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄; 4-AcC₆H₄; 2-tienila; Me; *n*-C₅H₁₁; X = I; Br; SCN;



A utilização da catálise de metais de transição como ferramenta para a

incorporação de um halogênio na estrutura final do produto desejado também foi explorada por Qiu e He (QIU; HE, 2017). No trabalho desenvolvido, os autores utilizaram brometo de zinco (ZnBr_2), na presença de um agente oxidante, em 2 mL de uma mistura de acetonitrila e água (v/v, 4:1) e a temperatura ambiente, obtendo, ao final do tempo reacional necessário, 22 exemplos de derivados de espirociclos **29** em rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 16). Cabe destacar que foi possível aplicar a metodologia desenvolvida pelos autores para a síntese de oxaespiros **30**.

Esquema 16

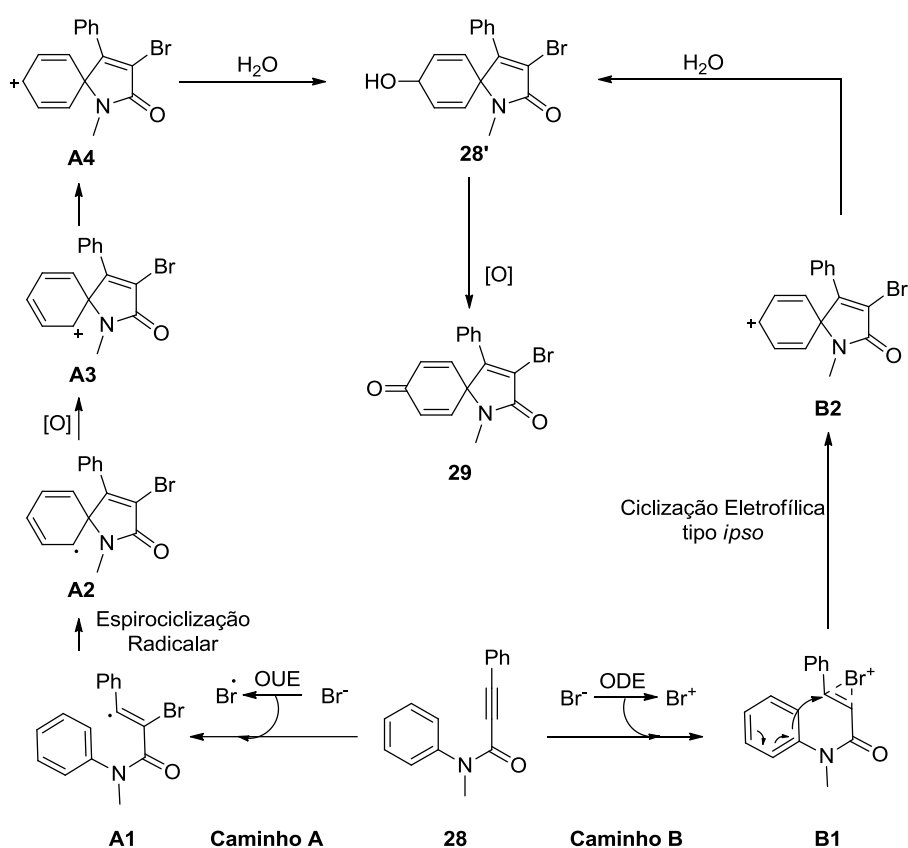


$\text{R}^1 = \text{Me}; 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2; \text{MeCO}_2; \text{MeCO}; t\text{BuNHCOCHPh}; \text{Ts}; \text{R}^2 = \text{Ph}; 2\text{-MeC}_6\text{H}_4; 2,6\text{-Me-C}_6\text{H}_3; 2\text{-CNC}_6\text{H}_4; 2\text{-PhC}_6\text{H}_4; 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4; 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeCOC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$
 $\text{R}^3 = 2\text{-Me}; 2\text{-I}; 3\text{-Me}.$

O mecanismo proposto pelos autores apresenta duas rotas reacionais distintas, **Caminho A** e **Caminho B** (Esquema 17). A primeira rota proposta pelos autores Caminho A, tem início através da oxidação do íon brometo a bromo radicalar a partir de uma Oxidação de Um Elétron (OUE), levando a formação do intermediário radicalar vinílico **A1** que, através de uma reação de espirociclicização radicalar leva a formação do radical espiro **A2**. A presença de um oxidante no meio reacional permite a formação do cátion **A3** e, a partir de um rearranjo das duplas ligações, tem-se a rápida interconversão ao intermediário **A4** o qual, após sofrer um ataque nucleofílico de uma molécula de água presente no meio, origina o intermediário **28'** e este, por sua vez, via reação de oxidação, origina o espiro **29** desejado. O segundo caminho proposto, Caminho B, inicia-se com a oxidação do íon bromo à forma catiônica de bromo, Br^+ , através de uma Oxidação por Dois Elétrons (ODE). A presença de um cátion no meio reacional, permite a formação do intermediário bromônio **B1** o qual, após uma reação de ciclicização eletrofílica do tipo *ipso*, origina o

intermediário catiônico **B2**. A presença de água no meio reacional leva a formação do intermediário **28'** o qual sofre um processo oxidativo, levando a formação do produto desejado **29**. Após estudos, os autores concluíram que a rota reacional se dá via mecanismo radicalar (Caminho A), pois ao utilizar os grupamentos “OMe” e “F” na posição 4 do anel da aril propinil amida, os produtos desejados não foram observados.

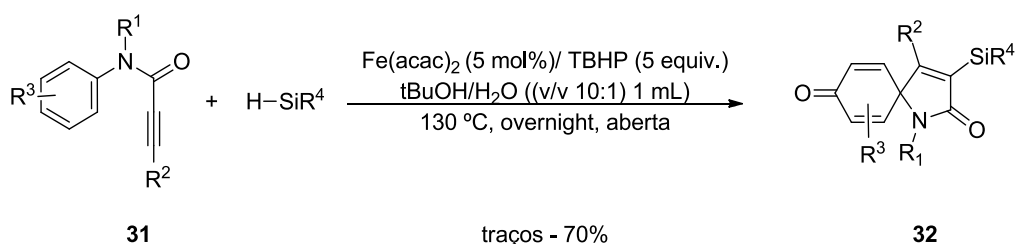
Esquema 17



No ano de 2017, LI e colaboradores (LI et al., 2017) reportaram a síntese de azaespiros funcionalizados com átomos de silício **32** a partir de aril propinil amidas **31**, na presença de 5 mol% de $\text{Fe}(\text{acac})_2$ e 5 equivalentes de TBHP e em 1 mL de uma mistura de *t*BuOH/ H_2O (10:1), a 130°C e overnight. Durante o estudo realizado, foi possível observar que a reação se procedeu com diferentes espécies de sais de ferro, tais como FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ e sais de outros metais (cobalto e cobre), entretanto, os rendimentos obtidos foram menos favoráveis ao obtido na condição ideal. Além disso, os autores destacam a importância da utilização do oxidante na

reação para o seguimento da mesma - formação do radical de silício - e consequente formação dos produtos **32**, estes obtidos em uma faixa de rendimento nas quantidades de traços a 70% (Esquema 18).

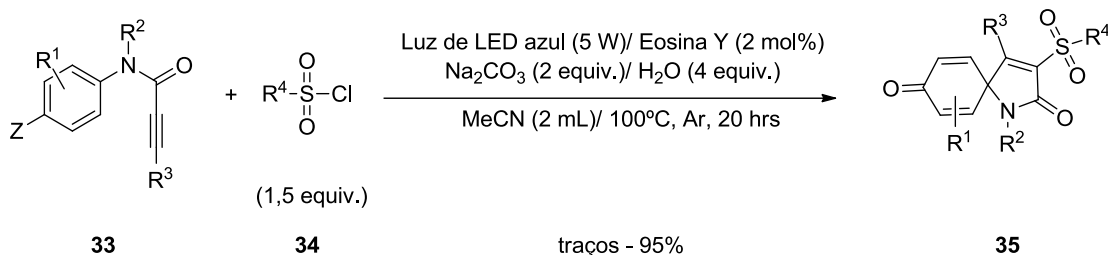
Esquema 18



R¹ = H; Me; Bn; R² = Ph; 3-MeC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-NCC₆H₄; R³ = 2-Me; 2-OMe; 2-Ph; 2-Cl; 2-SMe; 2-*t*Bu; 1-naftila; 3-Me; 3-Cl; 2,5-Me; 2,5-OMe; R⁴ = HPh₂; MePh₂; Et₃; Ph₃; Me₂Ph; (TMS)₃.

Além das metodologias descritas anteriormente, a formação de derivados de azaespiros pode ser viabilizada em condições de reações livre de metais de transição, como exemplo, utilizando luz visível fonte de energia (LIU; ZHOU et al., 2018). No trabalho reportado, os autores, fazendo uso de uma lâmpada de luz azul, especificadamente uma lâmpada de luz azul tipo LED de 5W de potência, em 2 mL de acetonitrila, a 100°C, 1,5 equivalentes de cloretos de sulfonila **34**, 2 equivalentes de base (Na₂CO₃), H₂O (4 equivalentes), Eosina Y (2 mol%) como fotocatalisador, sob atmosfera de argônio em um tempo de 20 horas, foi promovida a reação de ciclização de arilpropil amidas **33** e derivados, onde foram obtidos 39 exemplos de derivados de azaespiros **35** em uma faixa de rendimento de traços a 95% (Esquema 19). Neste estudo, os autores demonstraram a necessidade da utilização da fonte de energia – a lâmpada- para a formação de uma espécie radicalar de Eosina Y, a qual, interage com o cloreto de tosila, levando a formação de seu radical (TsCl·), dando sequência a reação e formação dos produtos desejados.

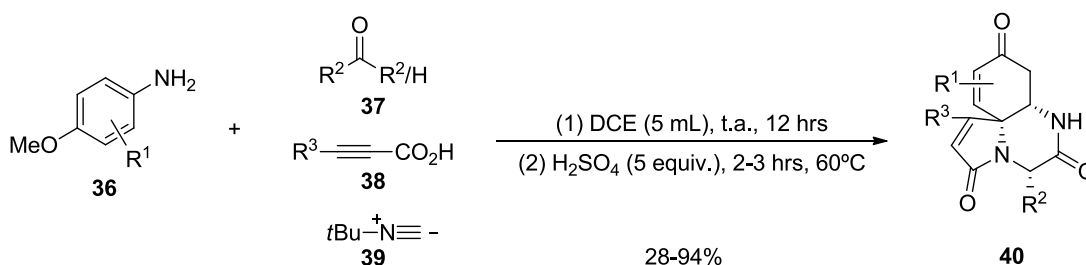
Esquema 19



Z = OMe; SMe; F; Cl; Br; I; Me; R¹ = 2-Me; 2-I; 3-MeO; 3-Cl; R² = Bn; 2-I-Bn; H; Ac; R³ = H; C₅H₁₁; Ph; 2-MeC₆H₄; 2-EtC₆H₄; 3-MeC₆H₄; 3,5-MeC₆H₃; 4-MeC₆H₄; 4-*t*Bu; 4-MeO; 4-FC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-CF₃C₆H₄; 4-AcC₆H₄; 1-naftil; 2-tienil; R⁴ = 2-MeC₆H₄; 2-NCC₆H₄; 3-MeC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-*t*Bu; 4-MeOC₆H₄; 4-FC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄; 4-CF₃C₆H₄; 4-AcC₆H₄; 2,4,6-MeC₆H₂; 2-naftil; 2-tienil; Bn; Et; ⁿC₁₂H₂₅.

No ano de 2016, Srivastava e colaboradores (SRIVASTAVA et al., 2016) propuseram a síntese - diastereo e regiosseletiva - de derivados de alcaloides tricíclicos contendo um núcleo de azaesapiró. **40** a partir de uma reação multicomponente, utilizando anilinas **36**, cetonas e/ou aldeídos **37**, ácidos propínicos **38** e *tert*-butilisocianeto **39** na presença de 5 equivalentes de H₂SO₄ concentrado. Ao final de 3 horas, obtiveram os derivados de espirociclos nitrogenados, via reações em cascata envolvendo, inicialmente, uma condensação do tipo Ugi, seguida de uma ciclização tipo *ipso* e posterior reação aza-Michael, em uma faixa de rendimento de 28-94% (Esquema 20).

Esquema 20



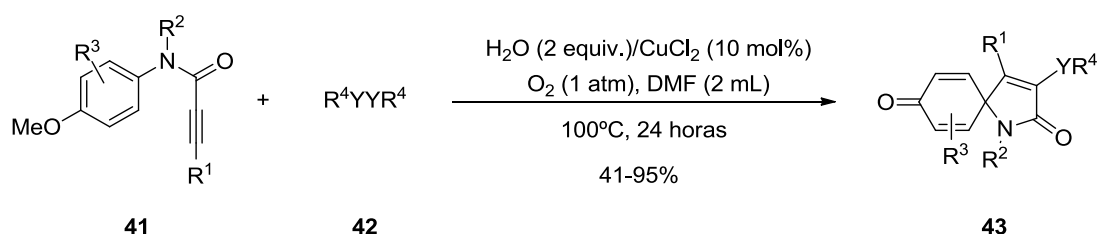
R¹ = H; 2-F; 2-CF₃; 2-NO₂; 3-Me; 3-MeO; 3-F; R² = 2,2-Me; Cicloexila; Ph; 2-MeC₆H₄; 2-MeOC₆H₄; 2-BrC₆H₄; 2-Br-4,5-MeOC₆H₂; 2-NO₂C₆H₄; 3,5-MeC₆H₃; 3-ClC₆H₄; 3-BrC₆H₄; 3-NO₂C₆H₄; 3-CF₃OC₆H₄; 3,5-MeC₆H₃; 3,5-FC₆H₃; 3-F-4-ClC₆H₃; 3,4,5-FC₆H₂; 4-MeC₆H₄; 4-N(Me)₂C₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-FC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄; 4-CF₃C₆H₄; 4-CF₃OC₆H₄; 4-NCC₆H₄; 3-(1-*H*-indol); R³ = Ph; Me.

Muito além de apenas propor uma metodologia para a síntese de derivados de espirociclos nitrogenados, o desenvolvimento de protocolos que permitam a obtenção destes compostos, bem como sua funcionalização para reações posteriores faz-se necessário. Neste sentido, os organocalcogênios apresentam-se como uma ferramenta de grande valia pois, além de contribuir para a reação de síntese, permite modificações posteriores no substrato sintetizado.

Levando em consideração a funcionalidade que os átomos de organocalcogênios empregam nos compostos previamente preparados, algumas metodologias de síntese utilizando estes átomos foram desenvolvidas ao longo dos anos, através da associação de organocalcogênios e metais de transição (QIAN et al., 2015), espécie eletrofílicas (SINGH et al., 2016), luz visível associada a fotocatalisadores (WEI et al., 2017), luz visível e oxidantes (BAIDYA et al., 2018), associação entre fotocatalisador, aditivos, oxidantes e na presença de uma fonte de luz do tipo LED (JANA et al., 2019) ou apenas utilizando dicalcogenetos de diorganoíla na presença de um oxidante (BAIDYA et al., 2019).

No ano de 2015, Li e colaboradores (LI et al., 2015) reportaram um protocolo para a síntese de derivados de azaespiros funcionalizados com átomos de enxofre e selênio **43**. A metodologia desenvolvida pelos pesquisadores consistiu em uma reação de ciclização de aril propinil amidas **41** e dicalcogenetos de diorganoíla **42**, via catálise metálica, na presença de água e oxidante. Ao final do trabalho e de posse do protocolo desenvolvido, obtiveram 30 exemplos, em rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 21).

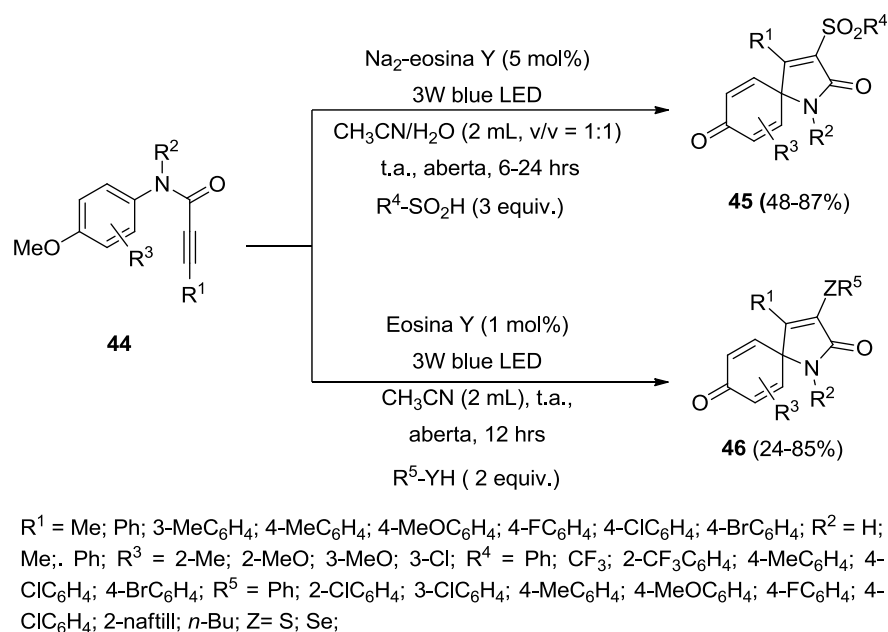
Esquema 21



$\text{R}^1 = \text{Me}; \text{Ph}; 2\text{-MeC}_6\text{H}_4; 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 4\text{-CNC}_6\text{H}_4; 1\text{-naftil}; 4\text{-piridinil}; 2\text{-tiofeno}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{Me}; \text{alil}; \text{Bn}; 2\text{-IC}_6\text{H}_4\text{CH}_2; \text{R}^3 = \text{H}; 2\text{-Me}; 2\text{-I}; 3\text{-Me}; 3\text{-Cl}; \text{R}^4 = \text{Ph}; 2\text{-FC}_6\text{H}_4; 2\text{-ClC}_6\text{H}_4; 3\text{-FC}_6\text{H}_4; 3\text{-ClC}_6\text{H}_4; 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4; 3,5\text{-FC}_6\text{H}_3; 3\text{-(2-Me)-furano}; \text{Y} = \text{S}; \text{Se};$

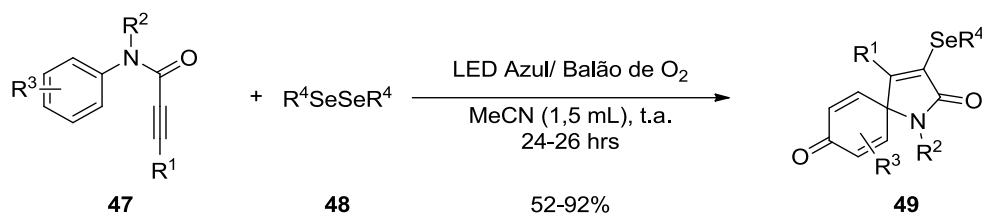
A utilização de luz visível, sob a forma de uma lâmpada de LED e dois diferentes catalisadores, em acetonitrila (2 mL) ou em uma mistura de acetonitrila e água (2 mL, v/v = 1:1), em temperatura ambiente e um intervalo de tempo de 6 a 24 horas de reação, foi a metodologia desenvolvida por Wei e colaboradores (WEI et al., 2017) para a síntese de derivados de espirociclos **45** e **46** contendo átomos de enxofre e selênio (Esquema 22).

Esquema 22



Baseado no trabalho acima, Baidya e colaboradores (BAIDYA et al., 2019) propuseram a síntese de derivados de azaespiro[4,5]trienonas **49** via reação de ciclização induzida por luz visível (LED Azul) entre aril propinil amidas **47** e dicalcogenetos de diorganoíla **48** e O_2 como oxidante. O protocolo desenvolvido permitiu a síntese de 25 exemplos funcionalizados com um átomo de selênio em sua estrutura (Esquema 23), em uma faixa de rendimento de 52-92%.

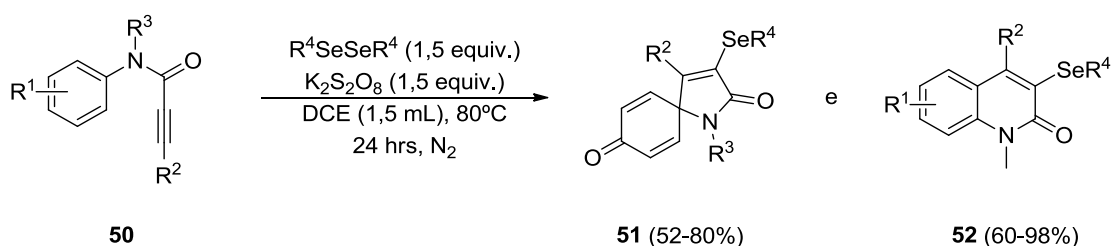
Esquema 23



R¹ = Me; Ph; 4-MeC₆H₄; 2-tiofeno; R² = Me; R³ = 2-MeO; 3-Me; 3-Br; 3-Cl; 3,5-Me; 2-naftil; R⁴ = Ph; 2-BrC₆H₄; 3-CF₃C₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-EtC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄; 2-tiofeno;

Motivados pelo bom desempenho que os dicalcogenetos de diorganoíla conferem as reações de ciclização, o mesmo grupo de pesquisa reportou um protocolo no qual, a associação de 1,5 equivalentes de dicalcogenetos de diorganoíla e persulfato de potássio em 1,5 mL de dicloroetano a 80°C permitiu, ao final de 24 horas de reação, a obtenção de 12 exemplos de derivados de azaespiros **51** (BAIDYA et al., 2019), em rendimentos de moderados a bons (52-80%). Não obstante, os pesquisadores buscaram explorar a metodologia desenvolvida para a síntese de derivados de quinolininas e, ao final do trabalho, obtiveram 24 exemplos de quinolinonas **52** funcionalizados com átomos de organocalcogênio (Esquema 24).

Esquema 24

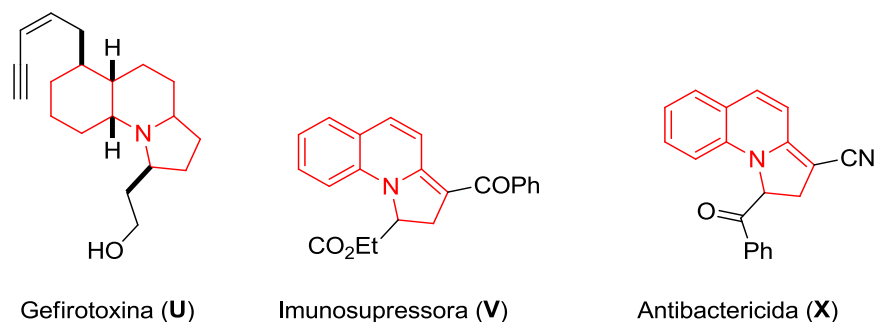


R¹ = 1-naftil; 2-OMe; 3-Br; 3,5-Me; 4-F; 4-OMe; R² = Me; Ph; 4-MeC₆H₄; 2-tiofeno; R³ = Me; Et; Bn; R⁴ = Me; Ph; 2-BrC₆H₄; 3-CF₃C₆H₄; 3-FC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-EtC₆H₄; 4-*t*BuC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₄; 4-FC₆H₄; 4-NCC₆H₄;

2.3 SÍNTESE DE PIRROLOQUINOLINAS E DERIVADOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE *o*-ALQUINIL-BISFENIL PIRROL

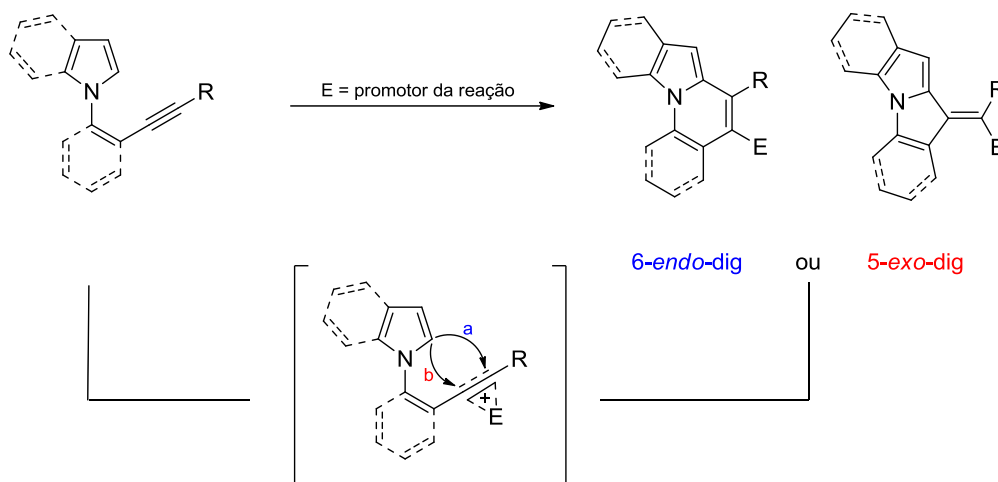
Nesta mesma linha de heterociclos fundidos contendo um, ou mais átomos, de nitrogênio em sua estrutura, cabe destaque aos derivados de pirróis, especificadamente as pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (Figura 06), frente a versatilidade de seu núcleo, podendo ser encontrado sob a forma de derivados de alcaloides (Gefirotoxina **U**), bem como às atividades biológicas que apresentam, tais como imunissupressora (**V**), antibactericida (**X**), antitumoral, antineoplástica, antidiabética, anti-inflamatória, entre outras (KONIG; DAS; GHOSH; 2016; LI et al., 2016; KIM; NAYAK, 2015; NANJAPPA et al., 2015)

Figura 6 – Pirrolo[1,2-*a*]quinolinas e derivados com atividades biológicas.



A obtenção destes derivados dá-se, de maneira geral, através de uma reação de ciclização de *orto*-alquínilaril-1*H*-pirróis promovidas por uma espécie capaz de ativar a tripla ligação e promover um ataque nucleofílico do carbono *orto* ao átomo de nitrogênio (Esquema 25). Dependendo das condições utilizadas, pode originar produtos de 6 ou 5 membros *via* reações 6-*endo*-dig ou 5-*exo*-dig (ALABUGIN; GILMORE; MOHAMED, 2016), respectivamente. Entretanto, a metodologia desenvolvida neste trabalho levou, unicamente, a obtenção dos produtos de 6 membros.

Esquema 25



Diante do exposto acima, e previamente, o desenvolvimento de novas metodologias visando à obtenção moléculas *N*-heterocíclicas a partir de reações de ciclização envolvendo triplas ligações, internas ou terminais, cresceu exponencialmente ao longo dos anos, seja com a finalidade do desenvolvimento de compostos com aplicabilidade farmacológica, industrial ou como precursores em reações mais complexa, atuando como intermediários em reações de síntese orgânica.

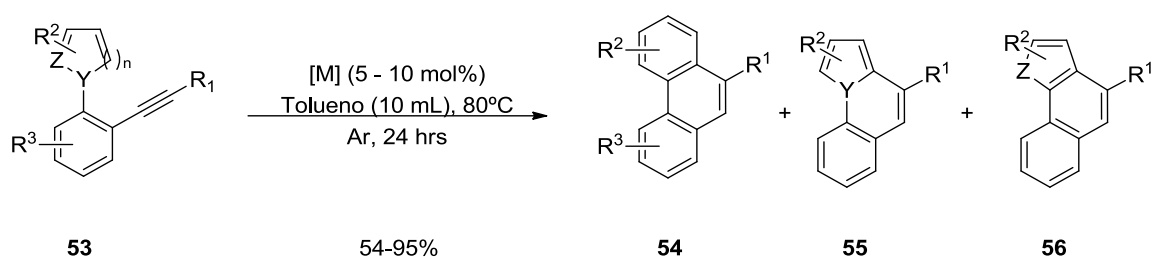
Tendo definido o objetivo deste trabalho – a síntese de derivados de compostos *N*-heterocíclicos via reações de ciclização promovidas por espécies eletrofílicas de organocalcogênios – abaixo serão elencadas uma série de metodologias desenvolvidas ao longo dos anos para a síntese destes compostos, cada qual separada pela espécie promotora utilizada.

A utilização de sais de metais de transição como promotores de reações de ciclização de triplas ligações apresenta-se como uma das rotas sintéticas mais exploradas e, em alguns casos, mais viáveis, ao longo dos anos para a síntese de compostos carbocíclicos e *N*-heterocíclicos.

Tendo conhecimento disto, Fürstner e Mamane (FÜRSTNER; MAMANE 2002) propuseram a síntese de derivados de fenantrenos **54**, pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **55**, 1*H*-benzo[*g*]indóis **56** e nafto[1,2-*b*]tiofeno **56** via ciclização de *o*-alquinil-bisfenil e derivados na presença de um catalisador de platina (PtCl₂), na quantidade de 5

mol%, em tolueno por 24 horas. O protocolo desenvolvido pelos pesquisadores permitiu a síntese de 14 compostos em uma faixa de rendimento de 54-95% após 24 horas de reação (Esquema 26). Além disto, cabe destacar que no estudo, foi possível a utilização de outros catalisadores (AuCl_3 , InCl_3 e GaCl_3), os quais ofereceram menores rendimentos durante a otimização, entretanto, mostraram-se como boa alternativa para uma maior conversão do material de partida aos produtos no momento que o catalisador principal não era suficiente.

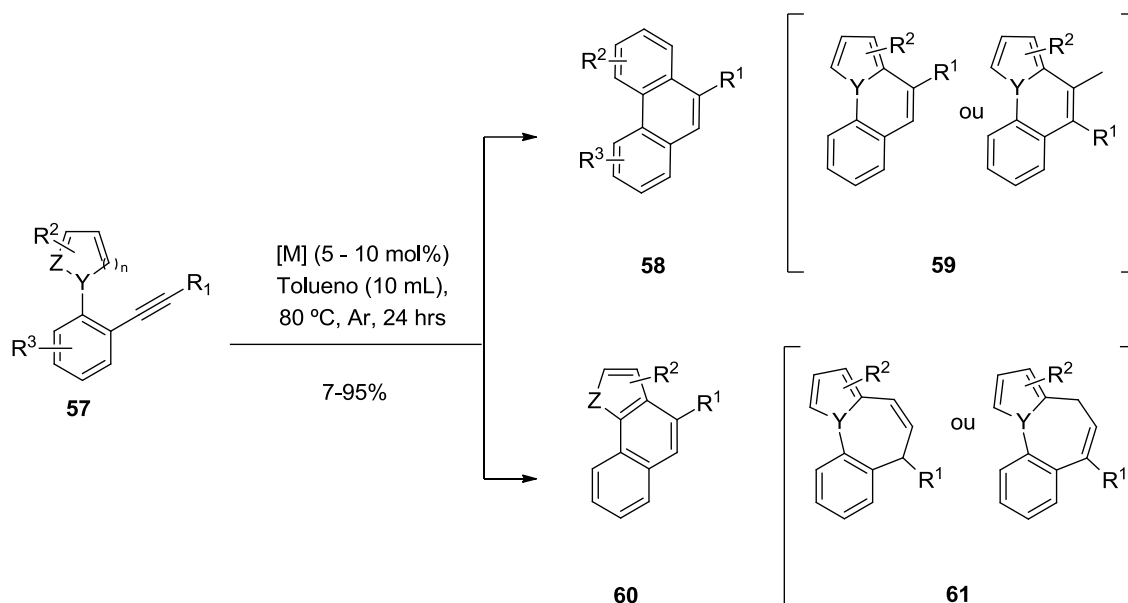
Esquema 26



[M] = PtCl_2 , AuCl_3 ; GaCl_3 ; InCl_3 ; R^1 = H; Me; *n*-hexil; R^2 = C_6H_5 ; 2-MeOC₆H₄; 3-MeOC₆H₄; 3,5-MeOC₆H₃; 1-naftil; 1*H*-pirrol; 2-tiofeno; R^3 = benzo[*d*][1,3]dioxolo; octaidronaftaleno; Y = N; Z = NH; S; n = 0; 1;

Dois anos mais tarde, o mesmo grupo de pesquisa reportou a síntese de derivados de fenantrenos **58** e heteroarenos policíclicos **59-61** através de uma reação de cicloisomerização (FÜRSTNER; MAMANE; HANNEN, 2004). Fazendo uso de *o*-alquinil bisfenil e derivados **57**, na presença de diferentes sais de metais de transição – PtCl_2 , AuCl , AuCl_3 , GaCl_3 , InCl_3 – os autores obtiveram, ao final de 22 horas, aproximadamente 50 compostos **58-61**, em uma faixa de rendimento de baixos a excelente (7-95%). A metodologia desenvolvida mostrou-se versátil a utilização de diferentes materiais de partida – volumosos, altamente substituídos e heteroaromáticos – bem como a utilização de diferentes metais de transição para um mesmo substrato, permitindo que, em alguns casos, a troca do metal utilizado ampliasse a conversão dos materiais de partida nos produtos desejados (Esquema 27). Outrossim, cabe destaque a possibilidade da obtenção de derivados de alcaloides – *bulbophyllum vaginatum* – através da metodologia proposta.

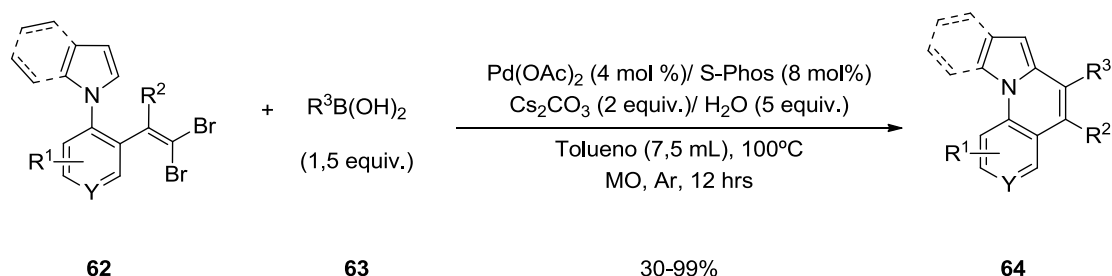
Esquema 27



[M] = PtCl₂, AuCl; AuCl₃; GaCl₃; InCl₃; R¹ = H; Me; *n*-hexil; SiMe₃, Cl; Br; I; Ph; R² = C₆H₅; 2-MeOC₆H₄; 3-MeOC₆H₄; 3,5-MeC₆H₃; 3,5-MeOC₆H₃; 2,4-MeOC₆H₃; 2,3,4-MeOC₆H₂; 1-naftil; 1*H*-pirrol; 1-metil-1*H*-indol; 2-tiofeno; (4,5,6-MeO)-3-etilisindolina-1,3-diona; R³ = Ph; (4-(BnO)-5-MeO)C₆H₂; (4-(HO)-5-MeO)C₆H₂; 4-MeOC₆H₃; 1-naftil; benzo[*d*][1,3]dioxolo; octaidronaftaleno; Y = N; Z = NH; S; n = 0; 1;

Tendo conhecimento desta possibilidade, Lautens e Chai (LAUTENS; CHAI, 2009) propuseram a síntese de derivados de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **64** através de uma reação de ciclização de dibromoolefinas *geminais* **62** e ácidos arilborônicos **63**, na presença de acetato de paládio e um ligante, obtendo, em 12 horas de reação a 100°C, 32 exemplos em um faixa de rendimento de 30-99% (Esquema 28).

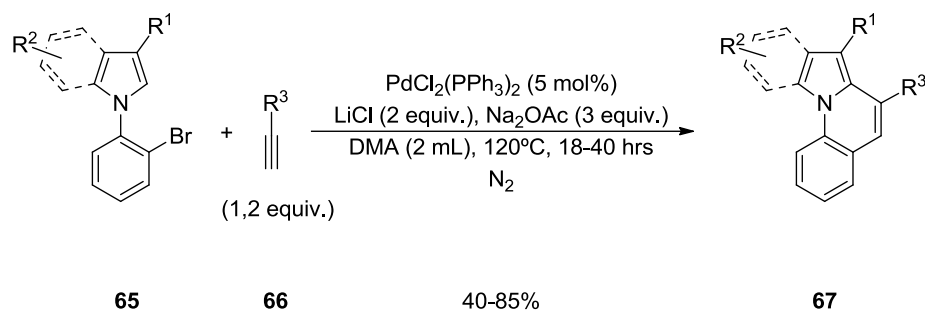
Esquema 28



Y = CH; N; R¹ = 2-OMe; 3-F; 3-Cl; 3-Bn; 4-MeOOC; 1-naftil; R² = CF₃; R³ = Ph; 2-MeC₆H₄; 2-MeOC₆H₄; 2-FC₆H₄; 2-OMe-4-FC₆H₃; 2-F-4-MeC₆H₃; 2-PhC₆H₄; 3-(Me)₃SiC₆H₄; 3-ClC₆H₄; 3,4-MeOC₆H₃; 4-MeOC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-FC₆H₄; 4-CF₃C₆H₄; 4-NHBOCC₆H₄; 3-tienil; 1-naftil; etilbenzeno; estireno;

Na mesma linha da utilização de sais de paládio Verma e colaboradores (VERMA et al., 2012) propuseram a síntese de derivados de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas e indolo[1,2-*a*]quinolinas utilizando 5 mol% de PdCl₂(PPh₃)₂, LiCl (2 equivalentes) e 3 equivalentes de acetato de sódio, em dimetilacetamida, a 120°C por um período de 18-40 horas. A metodologia desenvolvida consiste, inicialmente, em um acoplamento do tipo Sonogashira, entre 1-(2-bromofenil)-1*H*-pirrol **65** e alcinos **66** terminais, seguido de uma ativação carbono-hidrogênio, levando a obtenção dos produtos desejados **67** em uma faixa de rendimento de 40-85% (Esquema 29).

Esquema 29

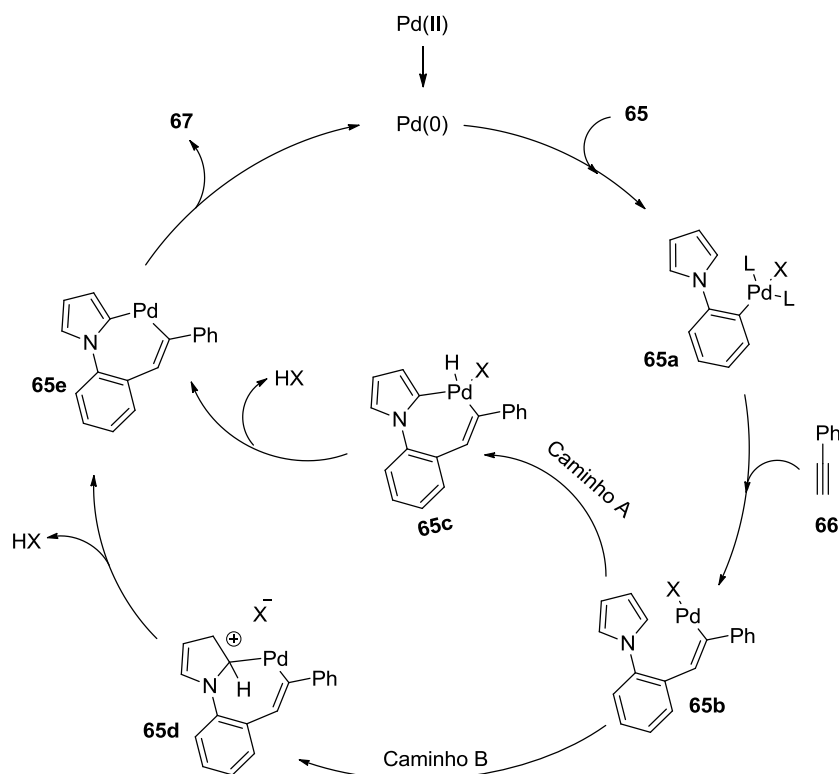


R¹ = H; Me; R² = 5-MeO; 5-NO₂; imidazol; R³ = Ph; 2-MeC₆H₄; 3-MeC₆H₄; 3-MeOC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-(CH₃)₃CC₆H₄; 4-Me₂NC₆H₄; 4-PhC₆H₅; 4-CF₃C₆H₄; 4-*n*BuC₆H₄; 3-tienil; ciclopentil; ciclopropil; cicloexil; *n*-Bu;

Segundo os autores, a reação tem início com a redução da espécie de Pd²⁺ para Pd⁰, seguido de uma adição oxidativa ao material de partida **65**, levando a formação do intermediário de paládio **65a** o qual, mediante a complexação com o alcino termina **66**, leva a formação do complexo vinil-paládio **65b**, este suscetível a um ataque nucleofílico. A partir da formação do intermediário **65b**, duas rotas sintéticas são propostas para a síntese dos produtos desejados. Um ataque intramolecular do C-2 do pirrol, origina o intermediário **65d** (Caminho B), seguido da eliminação de HX no meio reacional, gerando o complexo paladaciclíco **65e** o qual, após uma eliminação redutiva, dá origem aos produtos desejados. O caminho A, proposto pelos autores, tem início com a adição oxidativa do complexo de vinil-paládio **65b** à ligação C-H do pirrol, levando a formação do intermediário **65c** o qual, após eliminação de HX no meio, origina o intermediário **65e**, sendo este comum aos dois caminhos mecanísticos propostos e, em ambos os casos, após uma eliminação redutiva, dá origem aos derivados de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas e indolo[1,2-

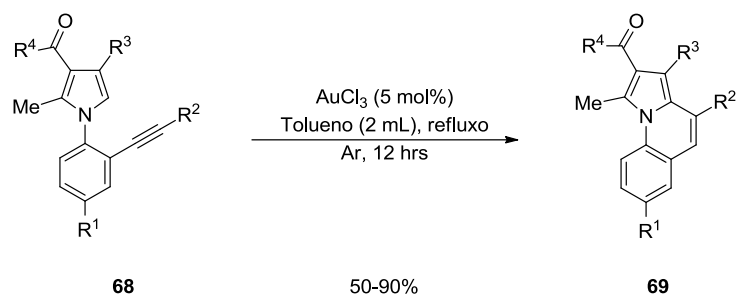
a]quinolinas **67** (Esquema 30).

Esquema 30



A utilização de ácidos de Lewis, especificadamente, sais de ferro e ouro, foi a alternativa encontrada por Jana e colaboradores (JANA et al., 2013) para a síntese de derivados heterocíclicos nitrogenados fundidos **69**. A metodologia desenvolvida pelos pesquisadores consistiu em uma reação de ciclização de *orto* alquinil fenil pirróis **68**, catalisada por cloreto de ouro (AuCl₃), em refluxo de tolueno por 12 horas, levando a obtenção de 19 exemplos (Esquema 31), estes obtidos em uma faixa de rendimento de moderados a excelentes (50-90%), sendo possível a utilização de diversos grupos, doadores e retiradores de densidade eletrônica, bem como alquílicos e heteroaromáticos na estrutura dos compostos sintetizados.

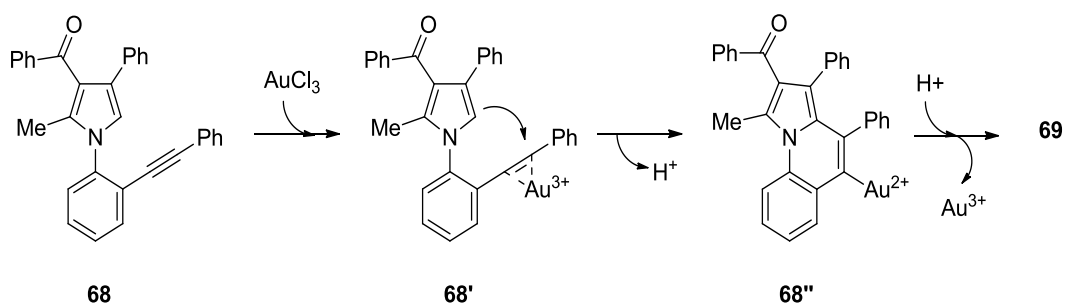
Esquema 31



$R^1 = 4\text{-Me}; 4\text{-Cl}; 4\text{-F}; R^2 = \text{Ph}; 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4; 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$
 $4\text{-BrC}_6\text{H}_4; 4\text{-EtCO}_2\text{C}_6\text{H}_4; \text{ciclohexenil}; n\text{-hexil}; R^3 = \text{Ph}; 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 2\text{-tienil}; 2\text{-furanil}; 2\text{-naftil}; R^4 = \text{Me}; \text{EtO};$

Segundo os autores, a obtenção dos derivados de pirroloquinolinas tem início com a ativação da tripla ligação pelo sal de ouro, levando a formação do intermediário **68'**, seguido de um ataque nucleofílico do carbono adjacente ao átomo de nitrogênio à tripla ligação, levando a formação do intermediário **68''** o qual, após uma desmetalização concomitante à uma hidrogenação, leva a formação dos produtos **69** desejados (Esquema 32).

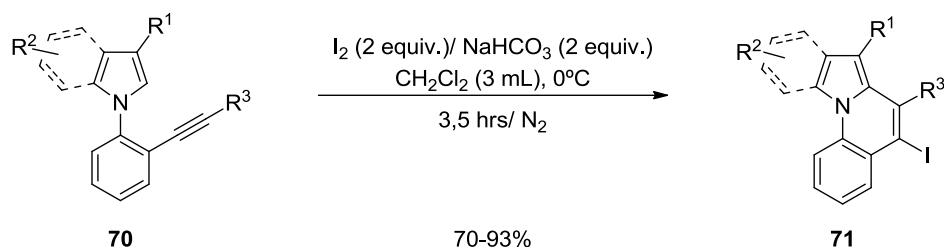
Esquema 32



A busca por outras fontes promotoras de reações de ciclização para a síntese destas moléculas foi o objetivo do protocolo proposto por Verma e colaboradores no ano de 2011 (VERMA et al., 2011). Sabendo da grande aplicabilidade que os halogênios apresentam em reações eletrofílicas de síntese orgânica, os autores propuseram a síntese de 33 derivados de indolo e pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **71** (Esquema 33), em uma faixa de rendimentos de 70-93%, utilizando 2 equivalentes de I_2 em CH_2Cl_2 , a 0°C , na presença de base (NaHCO_3). Os autores destacam a versatilidade da metodologia proposta por apresentar condições brandas, livre de metais de transição e permitir que os compostos sintetizados

previamente fossem utilizados em reações posteriores do tipo Heck, Ullmann e Sonogashira.

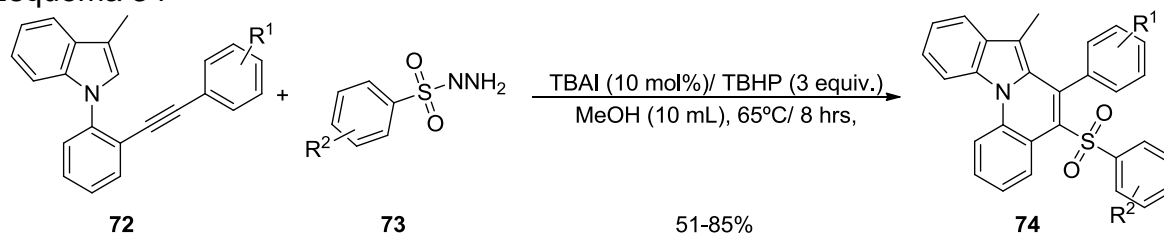
Esquema 33



$R^1 = \text{H; Me; } R^2 = 5\text{-MeO; } R^3 = \text{Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4; 3\text{-MeC}_6\text{H}_4; 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4; 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4; 4\text{-PhC}_5\text{H}_4; 4\text{-EtC}_6\text{H}_4; 4\text{-}n\text{BuC}_6\text{H}_4; 4\text{-}t\text{BuC}_6\text{H}_4; 6\text{-MeOC}_{10}\text{H}_6; \text{C}_{14}\text{H}_9; 3\text{-tienil; } n\text{-Bu; } t\text{-Bu; cicloexil; ciclopentil; ciclopropil; CH}_2\text{OH; CH}_2\text{OPh;}$

Além da síntese de derivados destes núcleos, o desenvolvimento de metodologias que permitam a inserção de um grupamento na sua estrutura, reações subsequentes, atividades biológicas ou no campo eletrônico, por exemplo, devem ser o norte para a proposta de novas metodologias. Pensando nisto, Chen e colaboradores (CHEN et al., 2019) propuseram a síntese de derivados de indolo[1,2-*a*]quinolinas **74** a partir de derivados de 1-(2-(ariletinil)fenil)indois **72**, na presença de 2 equivalentes de arilsulfonil hidrazidas **73**, TBAI (10 mol%) e TBHP (3 equiv.) e, após um período de 8 horas, obtiveram 32 exemplos em uma faixa de rendimento de moderado a bom (Esquema 34).

Esquema 34



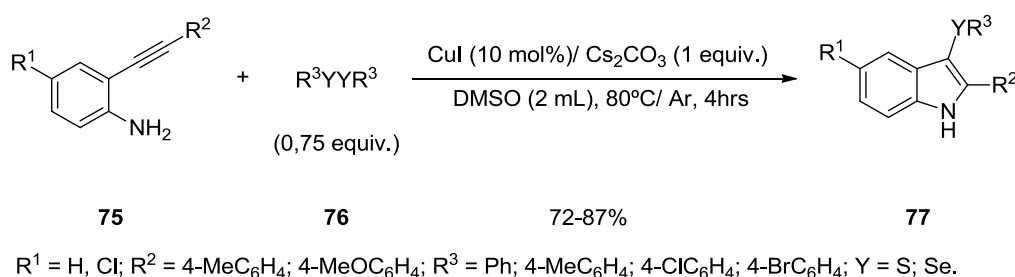
$R_1 = 2\text{-Me; 2-MeO; 2-F; 2-Cl; 2-Br; 3-Me; 3-MeO; 3-F; 3-Cl; 3-Br; 4-Me; 4-MeO; 4-Me}_2\text{N; 4-F; 4-Cl; 4-Br; 4-Ph}_2;$
 $R_2 = 4\text{-Me; 4-MeO; 4-(Me)}_3; 4\text{-F; 4-Cl; 4-Br; 4-I; 4-NC; 4-CF}_3; 4\text{-Ph.}$

2.4 SÍNTESE DE HETEROCICLOS E N-HETEROCICLOS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ENTRE DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA E SAIS DE METAIS DE TRANSIÇÃO

Tendo por base as metodologias relatadas previamente, observa-se o grande número de protocolos descritos para a síntese heterociclos nitrogenados policíclicos via reações envolvendo sais de metais de transição, como sais de paládio, ouro, cobre, ferro, etc. (LI et al., 2008; LAUTENS; CHAI, 2009; VERMA et al., 2012; JANA et al., 2013; LI et al., 2016). Contudo, o número de protocolos envolvendo a funcionalização do núcleo, não apenas sua síntese, encontra-se, em alguns casos, limitada. Neste cenário, a associação entre sais de metais de transição e dicalcogenetos de diorganoíla revelam-se como ferramentas de grande valia para reações de síntese concomitante ao processo de funcionalização do composto sintetizado.

Sabendo da grande aplicabilidade que esta associação apresenta, Li e colaboradores (LI et al., 2011), partindo de 2-alquinilarilaminas **75**, utilizando 10 mol% de CuI e 0,75 equivalentes de dicalcogenetos de diorganoíla **76** em 2mL de dimetilsulfóxido a 80 °C, obtiveram 20 exemplos de derivados de 3-(organocalcogenil)indóis **77** em uma faixa de 72-87% de rendimento (Esquema 35).

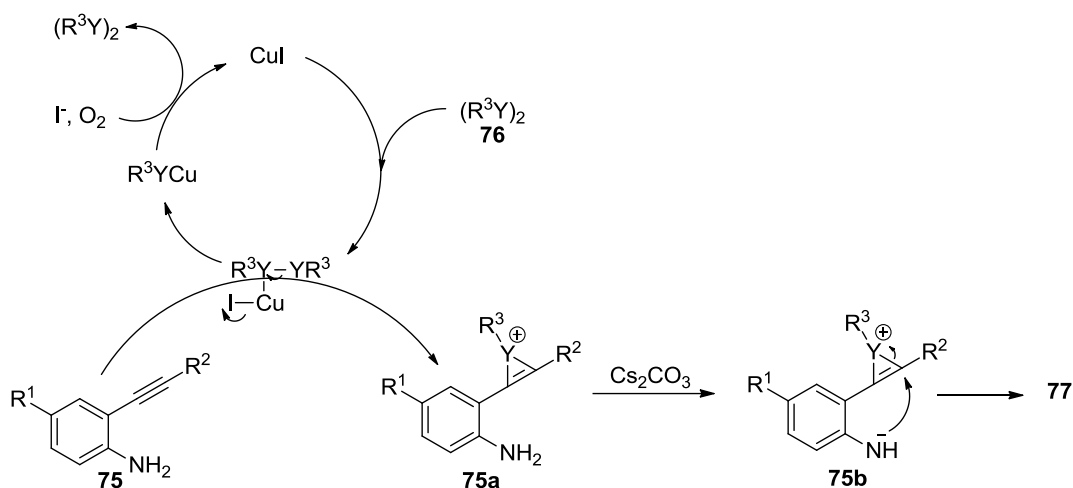
Esquema 35



Segundo os autores, atribui-se ao metal a polarização da ligação $\text{R}^3\text{Y}\text{-YR}^3$ e posterior clivagem heterolítica, levando a formação de duas espécies de dicalcogenetos – R^3Y^+ e R^3YCu – no meio reacional, sendo a espécie nucleofílica reoxidada a dicalcogeneto, pois a reação ocorre em atmosfera aeróbica, e a espécie catiônica passa então, a se coordenar à tripla ligação das 2-alquinilarilaminas **75**, levando a formação do intermediário catiônico **75a**. A presença de base no meio reacional leva a uma desprotonação, originando o intermediário **75b**, o qual após um

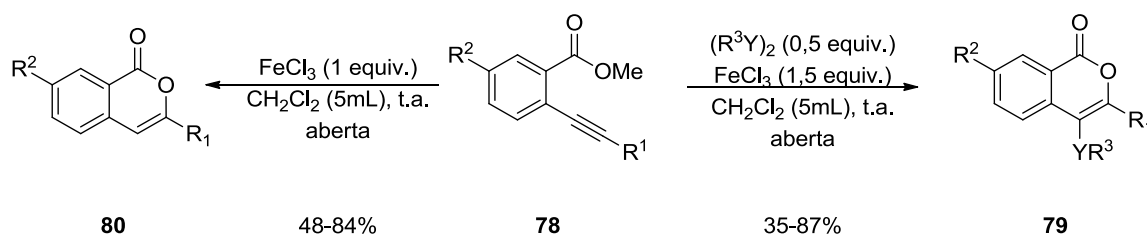
ataque nucleofílico intramolecular por parte do nitrogênio, dá origem aos produtos desejados **77** (Esquema 36).

Esquema 36



No mesmo ano, Sperança e colaboradores (SPERANÇA et al., 2011) reportaram a síntese de derivados de 3-(organocalcogenil)-isocromenonas **79** a partir de uma reação de ciclização de *o*-alquinilaril-ésteres **78**, promovida por dicalcogenetos de diorganoíla - 0,5 equivalentes - e na presença de 1,5 equivalentes de cloreto férrico, levando a obtenção de 20 exemplos em uma faixa de rendimento de moderados a excelentes (Esquema 37). Não obstante, protocolo descrito pelos autores contemplou a síntese de 12 derivados hidrogenados **80**, estes obtidos através da ciclização dos materiais de partida **78**, na ausência do dicalcogeneto, utilizando-se apenas a catálise do sal de ferro (Esquema 37).

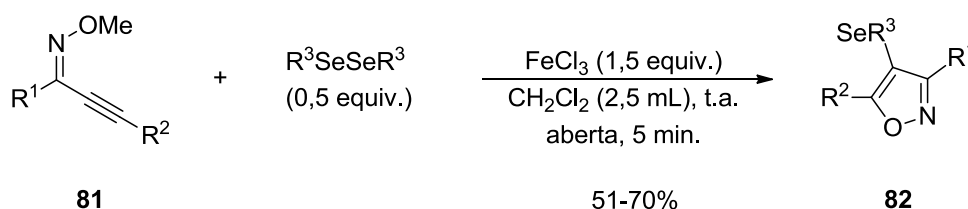
Esquema 37



$R^1 = Ph$; 2-MeOC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-Me₂NC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-FC₆H₄; 1-naftil; *n*-Bu; $R^2 = H$; Me; $R^3 = Ph$; 4-MeC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-FC₆H₄; *n*-Bu; Et; Y = S; Se; Te.

A associação de dicalcogenetos de diorganoíla e sais de ferro é uma das metodologias mais utilizada em nosso grupo de pesquisa visando a síntese de *N*-heterociclos, dentre eles, os isoxazóis (SPERANÇA; GODOI; ZENI; 2013). No trabalho descrito pelos autores, a utilização de 0,5 equivalentes de dicalcogenetos e 1,5 equivalentes de FeCl₃, em diclorometano e atmosfera aberta, permitiu a conversão de alquinil oximas **81** em 4-(organocalcogenil)isoxazóis **82** em uma faixa de rendimento de 51-70% (Esquema 38), conferindo uma vantagem a metodologia desenvolvida em detrimento das demais, pois, ao final do processo reacional, tem-se a total incorporação do dicalcogeneto utilizado. Entretanto, a metodologia se mostrou limitada à utilização de diteluretos e dissulfetos de diorganoíla.

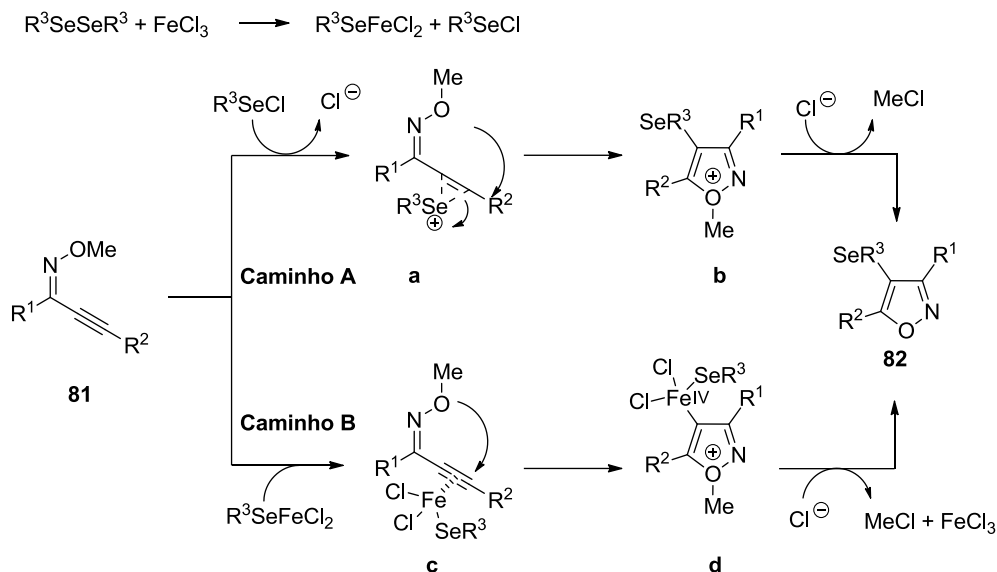
Esquema 38



R¹ = Ph; 2-ClC₆H₄; 4-*t*Bu; 2-naftil; R² = Ph; 2-MeC₆H₄; 3-MeC₆H₄; 4-MeC₆H₄; 4-MeOC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 1-naftil; *n*-Bu; R³ = 2-MeC₆H₄; 3-CF₃C₆H₃; 4-MeC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-FC₆H₄; *n*-Bu; Et;

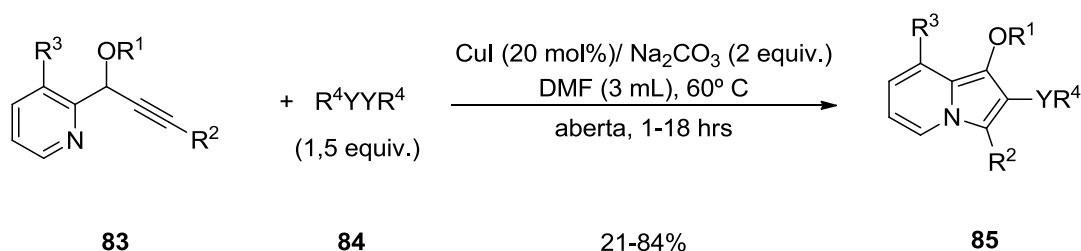
Estudos realizados pelos autores, durante o desenvolvimento do trabalho, apontam a possibilidade da existência da formação de duas espécies de selênio no meio reacional, sendo elas: PhSeFeCl₂ e PhSeCl, acarretando na existência de duas rotas mecanísticas, sendo elas Caminho **A** e Caminho **B**, respectivamente (Esquema 39). A complexação da tripla ligação da oxima **81** à espécie de PhSeCl gerada *in situ*, no Caminho **A**, leva a formação do intermediário selênio **a**, seguido de um ataque nucleofílico oriundo dos pares de elétrons livres do oxigênio, formando o intermediário cíclico catiônico **b**. A presença de íons cloreto no meio permite a abstração do grupamento metilênico e, por fim, obtenção das oximas desejadas. A segunda proposta, o Caminho **B**, inicia-se com a complexação da espécie de ferro/selênio (PhSeFeCl₂) a tripla ligação, formando o complexo **c**, um posterior ataque nucleofílico a partir dos pares de elétrons do oxigênio origina o intermediário **d**, o qual passa por um processo de eliminação redutiva, originando os produtos **82** desejados.

Esquema 39



A associação entre dicalcogenetos de diorganoíla e outros sais de metais de transição, visando a síntese de derivados de *N*-heterociclos, foi explorada por Goulart, Back e Zeni (GOULART; BACK; ZENI, 2017). Os autores, partindo de piridinas propargílicas **83**, na presença de 1,5 equivalentes de dicalcogenetos **84** e sob catálise de CuI , na quantidade de 20 mol%, obtiveram 28 derivados de indolizinas **85** funcionalizadas com átomos de selênio e telúrio, em rendimentos de moderados a bons (Esquema 40).

Esquema 40

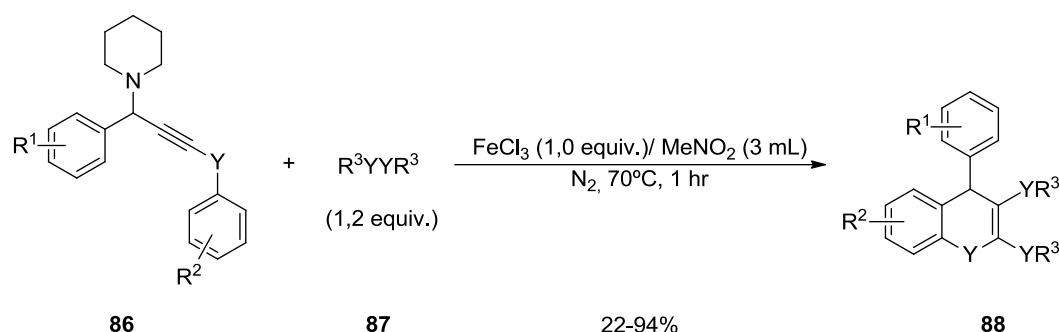


$R^1 = Ac; COOEt; R_2 = H; Ph; 4-MeC_6H_4; 4-MeOC_6H_4; 4-ClC_6H_4; 2$ -naftil $R^3 = H; Me; R^4 = Ph; 2-MeC_6H_4; 3-CF_3C_6H_4; 4-MeC_6H_4; 4-MeOC_6H_4; 4-ClC_6H_4; Y = Se; Te$.

No ano de 2019, Manarin e colaboradores (MANARIN et al., 2019) reportaram um protocolo para a síntese de 4*H*-calcogenocromenos e derivados **88**, a partir de uma reação de ciclização de propargilaminas funcionalizadas com átomos de

enxofre, selênio ou telúrio **86**, na presença de dicalcogenetos de diorganoíla **87** e cloreto férrico – 1,2 e 1,0 equivalentes, respectivamente – em nitrometano, a 70°C por 1 hora. Ao final do estudo e de posse da metodologia desenvolvida, foram obtidos 15 produtos, em rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 41). Ademais, cabe destacar que o protocolo descrito permitiu a incorporação das duas porções do dicalcogeneto utilizado, bem como foi possível submeter os produtos sintetizados a reações posteriores, demonstrando a versatilidade que os organocalcogênios imprimem em reações de síntese orgânica.

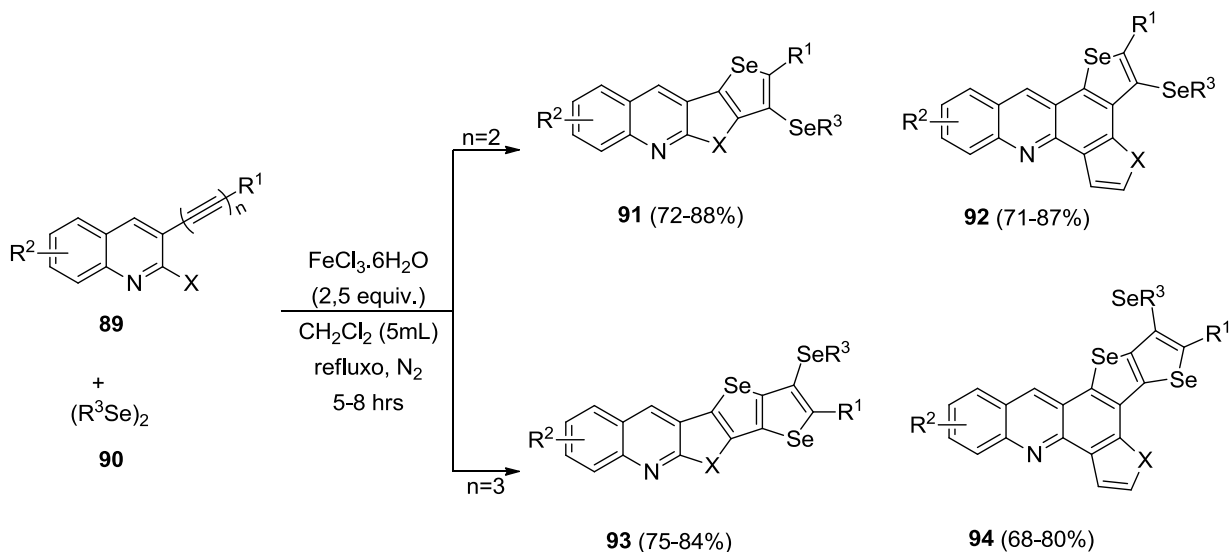
Esquema 41



R¹ = Ph; 2,6-MeO; 2,5-MeO; 2,6-Cl; 4-Me; 4-MeO; 4-Cl; 4-Br; R² = H; 4-FI; 4-CF₃; R³ = Ph; 2-MeC₆H₄; 4-FIC₆H₄; 4-CF₃C₆H₄; 2-naftil; Y = S; Se; Te;

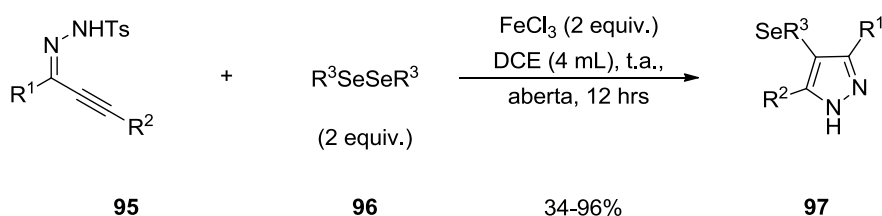
A associação de dicalcogenetos de diorganoíla e sais de ferro mostram-se, embasados nas metodologias citadas anteriormente, como uma ferramenta de grande valia para a síntese de compostos das mais variadas classes, tamanhos e funcionalidades. Tendo conhecimento disto, pesquisadores japoneses (KOKETSU; KUBOTA; SONAWANE 2019) reportaram um protocolo elegante para a síntese em cascata de 32 exemplos derivados de compostos policíclicos contendo um núcleo quinolina fundido a um núcleo organocalcogênio-selenofeno (**91**, **92**, **93** e **94**), através de uma reação de ciclização de 3-(1,3-diinos) e/ou 3-(1,3,5-triinos) **89** promovida pela presença de dicalcogenetos de diorganoíla **90** e FeCl₃.6H₂O, nas quantidades de 2,0 e 2,5 equivalentes, respectivamente.

Esquema 42



A associação entre organocalcogênios e sais de ferro mostram-se, embasada nas metodologias citadas anteriormente, como uma opção viável e de fácil acesso a uma gama de compostos *N*-heterocíclicos, dentre eles, os pirazois. Recentemente, Ji e seu grupo de pesquisa (Ji et al., 2020), descreveram um protocolo de síntese a partir de derivados de α - β -alquinil-tosilhidrazonas **95**, na presença de disselenetos de diorganoíla **96** e cloreto férrico. O desenvolvimento desta metodologia permitiu a síntese de 21 derivados de pirazois funcionalizados com um átomo de selênio na posição 4 (Esquema 43) em uma faixa de rendimento de 34-96%.

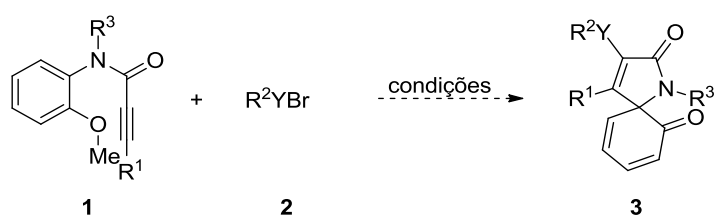
Esquema 43



3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Durante a leitura, será apresentada a metodologia utilizada para a síntese aril propinil amidas **1** a partir de ácidos propinóicos e *o*-metóxi anilinas via reações de esterificação do tipo Steglich (STEGLICH; NEISES, 1978), seguidos de uma reação de proteção com iodetos alquílicos e tetraidroborato de sódio (NaBH₄) (ZHANG; QIAN, 2012). Posteriormente, será apresentada e discutida a síntese de derivados de azaespiros **3** via reação de ciclização das aril propinil amidas **1** com espécies eletrofílicas de organocalcogênios **2** (Esquema 44), bem como os estudos realizados para a determinação do mecanismo, a determinação estrutural, através de experimentos de ressonância magnética nuclear de 2 dimensões e, por fim a aplicação dos substratos em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki.

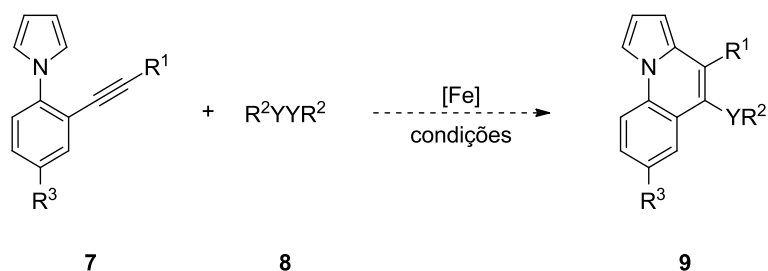
Esquema 44



R¹ = Arila; R² = Arila, Alquila; R³ = Alquila; Y = Se, S, Te.

Em um segundo momento serão apresentados os resultados obtidos visando a síntese de derivados de 5-(organocalcogenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolinas e derivados, através de uma reação de ciclização de 2-alquínilaril-1*H*-pirróis e semelhantes, na presença de dialcogenetos de diorganoíla e cloreto férrico (Esquema 45).

Esquema 45

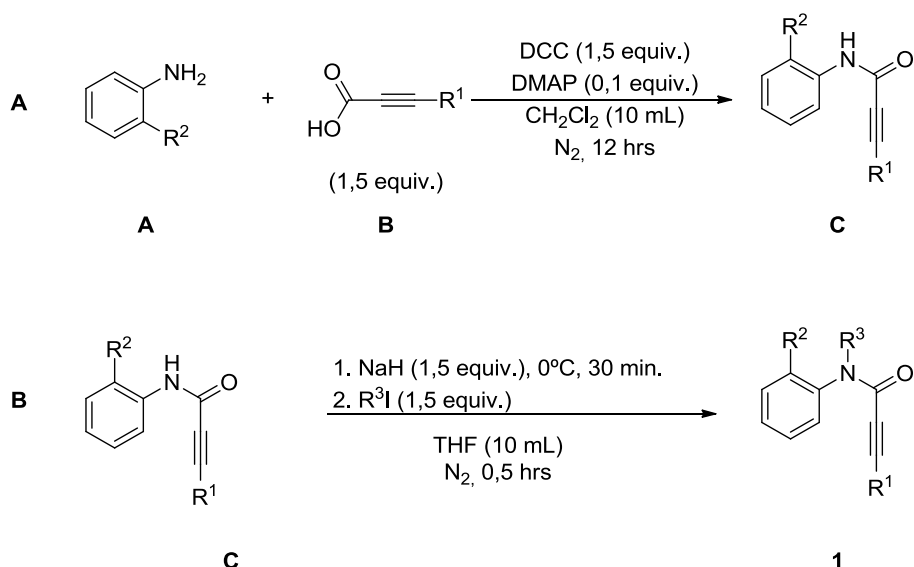


3.1 SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL)-AZAESPIROS **3** VIA IPSO-CICLIZAÇÃO DE ARIL PROPINIL AMIDAS **1** MEDIADAS POR ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE ORGANOCALCOGÊNIOS **2**.

As aril propinil amidas **1a** utilizadas para a síntese do 3-organoselenil-azaespiros **3a** foram preparadas conforme metodologia previamente descrita por Zhang e colaboradores (ZHANG; QIAN, 2012), na qual solubilizou-se o ácido propinóico (1,5 equivalentes) em diclorometano, seguido da redução da temperatura de reação para -20°C e posterior adição, gota a gota e lentamente, de 1,5 equivalentes de DCC, 0,1 equivalentes de DMAP e, após 5 minutos, 1,5 equivalentes da anilina correspondente e consecutiva elevação da temperatura, mantendo-se a agitação por 12 horas (**A**).

A segunda etapa deste primeiro trabalho consistiu em uma reação de funcionalização das amidas **c** sintetizadas na presença de 1,5 equivalentes idreto de sódio, a 0°C , seguido da adição lenta e gradual de iodetos alquílicos, na quantidade de 1,5 equivalentes. Mediante o protocolo descrito, obtiveram-se 10 exemplos de aril propinil amidas **1**, as quais foram submetidos a reações posteriores em diferentes condições, levando a obtenção do 3-organoselenil-azaespiros **3a**.

Esquema 46



$\text{R}^1 = \text{Ph}; 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4; 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$
 $1\text{-naftil}; \text{R}^2 = 2\text{-MeO}; 4\text{-MeO}; \text{R}^3 = \text{Me}; n\text{-Bu};$

De posse dos materiais de partida previamente sintetizados e, buscando investigar os diferentes parâmetros reacionais a fim de promover uma síntese efetiva

dos 3-organoselenil-azaespiros **3a**, assumiu-se o substrato **1a** como padrão para avaliar os efeitos de diferentes solventes, espécies de eletrófilos, presença ou ausência de base, atmosfera, temperatura e quantidades estequiométricas dos reagentes (Tabela 1), no curso da reação.

Os primeiros testes experimentais basearam-se em estudos desenvolvidos previamente em nosso grupo de pesquisa (MANARIN et. al, 2007; MANARIN et. al, 2010), os quais apuraram o comportamento de fontes eletrofílicas de selênio como promotoras de reações de ciclização. Para tanto, o primeiro teste utilizou 1,0 equivalente de brometo de fenilselenila e 0,25 mmol da aril propinil amida **1a**, em CH₂Cl₂ (3,0 mL), sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, entretanto, não se observou a formação do produto desejado, sendo possível a recuperação da aril propinil amida **1a** utilizada. Em contrapartida, ao utilizarmos uma temperatura de refluxo à mesma condição testada anteriormente levou a obtenção do azaespiro **3a** em 58% de rendimento após 23 horas de reação (Tabela 1, linha 2).

Em seguida, aumentou-se a quantidade de brometo de fenilselenila para 1,5 equivalentes em relação à aril propinil amida, mantendo-se as mesmas proporções da aril propinil amida **1a**, a atmosfera inerte e o aquecimento e, ao final de 23 horas, obteve-se produto desejado em 70% de rendimento (Tabela 1, linha 3). Instigados pelo aumento no rendimento, buscou-se investigar a influência dos solventes utilizados (Tabela 1, Entradas 4-6), entretanto, observou-se um decréscimo na formação dos azaespiros **1a**.

A fim de apurar se um aumento na temperatura levaria à uma melhora no rendimento, selecionamos o MeNO₂ (Linha 6 da Tabela 1) como solvente ideal e o submetemos a uma temperatura maior (90°C) e, ao final de 9 horas de reação, estas acompanhadas por placas de cromatografia em camada delgada (CCD, GF 254 com 0,20 mm de espessura), obteve-se o azaespiro **3a** desejado em 78% de rendimento (Tabela 1, linha 7). Através dest

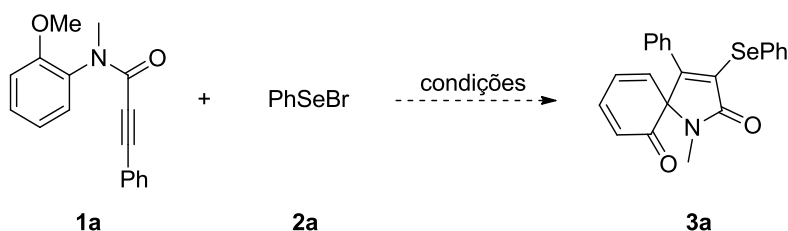
Motivados pelo resultado obtido, testaram-se a influência de diferentes bases (Tabela 1, Entradas 8-11) no curso da reação, entretanto, nenhuma levou à formação do produto desejado, sendo observado apenas o material de partida **1a** e a conversão da espécie eletrofílica em disseleneto de difenila, após o curso da

reação. Acredita-se que a base possa ter promovido uma reação paralela com a espécie eletrofílica, levando a formação do dicalcogeneto *in situ*, logo o material de partida não sofreria ação dos demais reagentes envolvidos, explicando assim os resultados obtidos. Ademais, investigou-se a possibilidade da perda do produto formado no momento da extração, para tal, filtrou-se em coluna a solução reacional e, posteriormente, purificou-se a mesma, não sendo observado uma melhora no rendimento (Tabela 1, linha 12).

A quantidade estequiométrica de brometo de fenilselenila também foi um parâmetro estudado, sendo a mesma diminuída para 1,3 equivalentes. Ao final de 22 horas de reação, observou-se a formação do azaespiro **3a** em 85% de rendimento (Tabela 1, linha 13). O estudo da utilização de 1,3 equivalentes do eletrófilo em outros parâmetros, tais como: uma temperatura menor de reação (Tabela 1, Linha 14), atmosfera aeróbica (Tabela 1, Linha 15) e em diferentes solventes (Tabela 1, Entradas 16-18), cada qual com sua temperatura de refluxo, foram realizados, entretanto, observou-se um decréscimo no rendimento reacional. Um estudo semelhante foi realizado usando 1,1 equivalentes de brometo de fenilselenila, entretanto, observou-se um decréscimo no rendimento dos azaespiros desejados (Tabela 1, Entradas 18-20).

Durante os estudos, buscou-se diminuir a quantidade de eletrófilo utilizado para 1,1 equivalentes (Tabela 1, Entradas 18-20) em diferentes solventes, bem como testar a eficiência de outras espécies de arilcalcogenil halogênios (Tabela 1, Entradas 22-25), entretanto, ainda que obtidos os produtos em rendimentos moderados, como exemplo, ao utilizarmos PhTeBr, o qual forneceu o produto desejado em 42% (Tabela 1, Entradas 21-24), nenhuma ofereceu melhoria significativa no rendimento observado. Analisando os resultados experimentais obtidos, considerou-se como condição ideal para a reação de carbociclização a utilização de 0,25 mmol da aril propinil amida **1a**, na presença de 1,3 equivalentes de brometo de fenilselenila, em MeNO₂ (3mL) a 90 °C, por 22 horas (Tabela 1, Linha 14), levando a obtenção do produto desejado em 85% de rendimento.

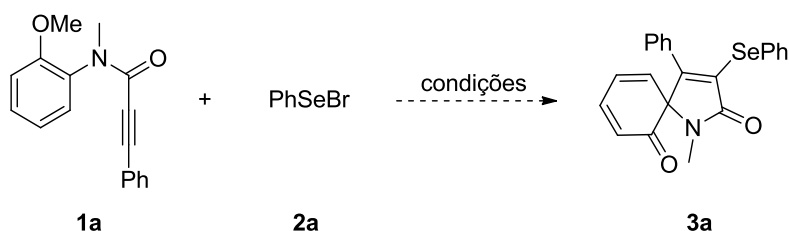
Tabela 1 - Otimização da condição reacional para a formação do 3-(fenilselenil)-azaespiro[4,5]trienonas **3a**.



# ^a	PhSeBr (equiv.)	Solvente	Temperatura	Tempo	Rend. (%) ^b
1	1	DCM	t.a.	23h	N.R.
2	1	DCM	40°C	23h	58%
3	1,5	DCM	40°C	23h	70%
4	1,5	THF	40°C	23h	65%
5	1,5	Tolueno	40°C	23h	20%
6	1,5	MeNO ₂	40°C	9h	60%
7	1,5	MeNO ₂	90°C	9h	78%
8	1,5	MeNO ₂	90°C	9h	N.R. ^c
9	1,5	MeNO ₂	90°C	9h	N.R. ^d
10	1,5	MeNO ₂	90°C	6h	N.R. ^e
11	1,5	MeNO ₂	90 °C	9h	N.R. ^f
12	1,5	MeNO ₂	90°C	9h	60% ^g
13	1,3	MeNO₂	90°C	22h	85%
14	1,3	MeNO ₂	60°C	22h	67 %
15	1,3	MeNO ₂	90°C	22 h	52% ^h
16	1,3	THF	70°C	22h	27%
17	1,3	DCE	80°C	22h	50%

(Continua)

Tabela 1 - Otimização da condição reacional para a formação do 3-(fenilselenil)-azaespiro[4,5]trienonas **3a**.



# ^a	PhSeBr (equiv.)	Solvente	Temperatura	Tempo	(Conclusão)
					Rend. (%) ^b
18	1,1	MeNO ₂	90°C	9h	70%
19	1,1	THF	70°C	15h	40%
20	1,1	DCE	80°C	15h	N.R.
21	1,3	MeNO ₂	90°C	22h	N.R. ⁱ
22	1,3	MeNO ₂	90°C	22h	59% ^j
23	1,3	MeNO ₂	90°C	22h	N.R.% ^k
24	1,3	MeNO ₂	90°C	22h	42% ^l

^a As reações foram realizadas através da adição da aril propinil amida em uma solução da espécie eletrofílica de organocalcogênio e o solvente (3,0 mL), sob atmosfera de nitrogênio, em temperatura ambiente e, após a adição do eletrófilo, a reação ficou sob agitação conforme o tempo, temperatura e atmosfera indicados na tabela. ^bRendimento do produto isolado. ^c2,0 equivalentes de NaHCO₃. ^d 2,0 equivalentes de K₃PO₄ foram utilizados. ^e2,0 equivalentes de K₂CO₃ foram utilizados. ^f2,0 equivalentes de tBuOK forma utilizados. ^gA reação foi filtrada em coluna. ^h Atmosfera aberta. ⁱPhSeCl foi utilizado. ^jPhSeI foi utilizado. ^kPhSeCl foi utilizado. ^lPhTeBr foi utilizado. N.R. = Não reagiu e os materiais de partida foram recuperados.

Estabelecida a condição ideal de ciclização para o substrato **1a** (Tabela 1, Linha 14), estendeu-se esta condição para uma série de aril aril propinil amidas **1** e brometos de aril selenila **2a**, a fim de demonstrar a versatilidade da metodologia desenvolvida e esses resultados encontram-se sumarizados abaixo (Tabela 2). Cabe destacar que foi possível realizar a reação em uma escala de 2 mmol, a qual ofertou o composto desejado em 82% de rendimento ao final de 22 horas de reação, demonstrando a versatilidade do protocolo descrito.

Inicialmente, fixou-se a espécie eletrofílica como sendo PhSeBr e realizaram-se variações à tripla ligação, esta contendo grupamentos doadores e retiradores de densidade eletrônica em posições *orto* e *para*. A utilização de um grupamento *orto/para* dirigente, tal como o grupo OMe, levou a obtenção do produto **3b** desejado

em 38% de rendimento após 9,5 horas de reação, sendo o baixo rendimento atribuído ao impedimento estérico proveniente deste grupamento. O mesmo grupamento foi testado na posição 4 do anel aromático ligado a tripla ligação e, ao final de 2 horas, observou-se a conversão do material de partida em uma mistura complexa de produtos, esta inseparável. Grupamentos CH_3 e retiradores de densidade, tal como o grupo cloro, foram testados, levando a formação dos azaespiros **3d** e **3e** em rendimentos de 60% e 40%, respectivamente, ao final de 7 horas de reação.

Após investigar a influência de grupamentos doadores e retiradores de densidade eletrônica no anel aromático da tripla ligação, expandiu-se a metodologia desenvolvida à diferentes espécies de brometo de arilselenila. A utilização de um eletrófilo de selênio contendo um grupamento doador de densidade eletrônica, tal como uma metila, levou a obtenção do azaespiro **3f** em 57% de rendimento após 3 horas, sendo o baixo rendimento explicado frente a doação de densidade eletrônica à tripla ligação, tornando-a menos susceptível ao ataque nucleofílico do carbono *ipso*.

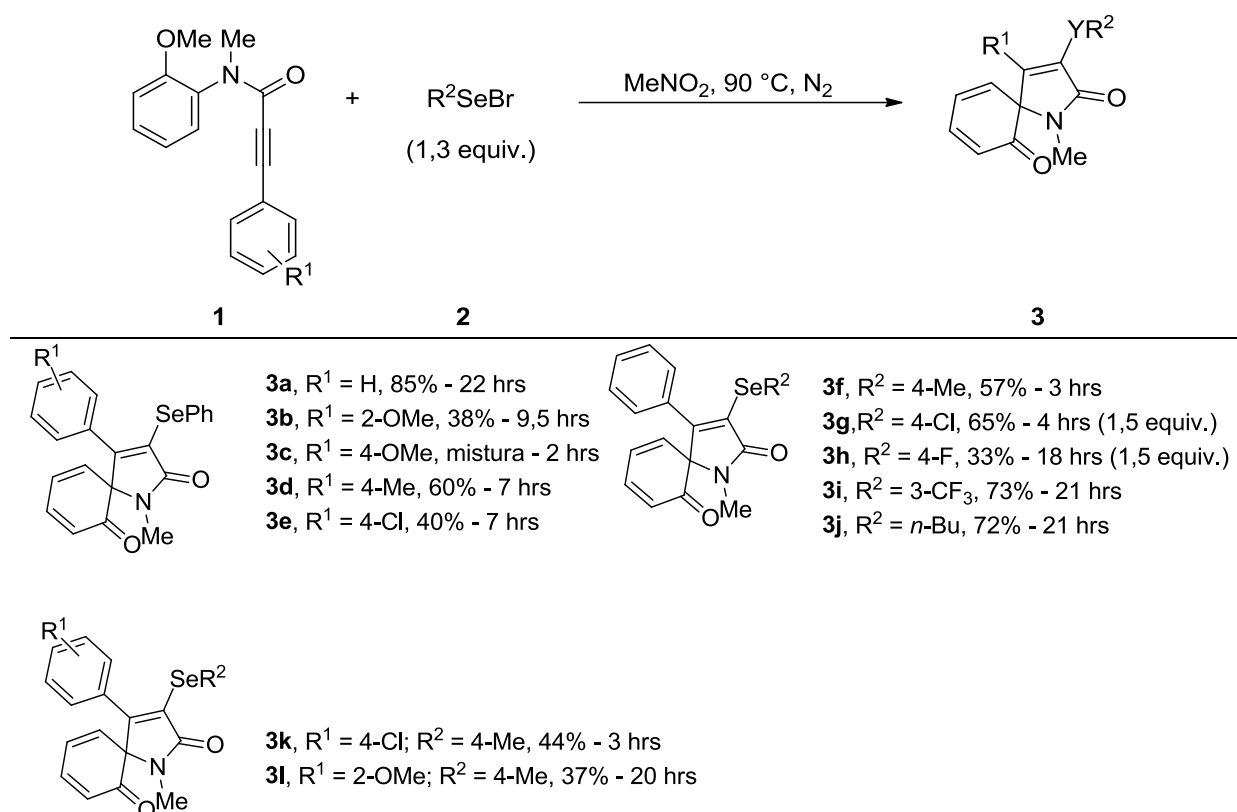
A utilização de eletrófilos substituídos com grupamentos retiradores de densidade eletrônica – *m*- CF_3 e *p*-F – também foram alvo de estudo. Entretanto, foi observada a necessidade de um aumento na quantidade de eletrófilo utilizado para 1,5 equivalentes, pois foi observado, ainda que em quantidades ínfimas, subprodutos. A presença de um grupamento fortemente retirador de densidade eletrônica na espécie brometo de arilselenila levaria à uma maior ativação da tripla ligação, tornando o íon selenênio mais eletrofílico, sendo esta a explicação para uma maior conversão da aril propinil amida **1a** no azaespiro **3i**.

A metodologia desenvolvida mostrou-se eficiente frente a utilização de uma espécie eletrofílica de brometo de alquenilselenila, levando a formação do produto **3j** em 72% de rendimento após 21 horas de reação.

Ademais, foi possível a expansão do protocolo desenvolvido a substratos contendo grupamento doadores (OCH_3) e retiradores (Cl) na porção aromática da tripla ligação na presença de uma espécie de brometo de arilselenila para substituída com um grupamento metila, levando a conversão das aril propinil amidas

em seus respectivos azaespiros, **3k** e **3l**, em rendimentos de 44% e 37% ao final de 03 e 20 horas, respectivamente.

Tabela 2 - Reações de carbociclicização aril propinil amidas promovidas por espécies eletrofílicas de organocalcogênios para a síntese dos 3-organocalcogenil-azaespiros **3**.



^a A reação foi realizada utilizando-se 0,25 mmol da aril propinil amida **1**, 1,3 equivalentes do eletrófilo, 3,0 mL de MeNO₂, a 90 °C de temperatura sob atmosfera de nitrogênio e pelo tempo indicado na tabela.

Instigados pelos resultados obtidos, buscou-se expandir o escopo do trabalho para a síntese de derivados de espirociclos organocalcogenados, desta vez, apresentando o grupamento metoxila na posição 4 do anel aromático da anilina (Tabela 3). Para tal, submeteu-se o substrato **1f**, submetido a condição padrão de reação e, após 18 horas, observou-se a conversão do material de partida no azaespiro **3m** em um rendimento de 67% (Tabela 3, Linha 1).

Foi possível a expansão do protocolo desenvolvido à aril propinil amidas substituídas com grupamentos doadores de densidade eletrônica e volumosos – *m*-OMe e 1-naftil – porção R¹, levando a formação dos produtos **3n** e **3o** em rendimentos de 72% e 88%, respectivamente.

Em seguida, investigou-se o comportamento de diferentes eletrófilos organocalcogenados e sua influência no rendimento da reação. Para tanto, a aril propinil amida **1f** foi submetida à presença de diferentes brometos de arilselenila e os resultados obtidos encontram-se explanados abaixo (Tabela 3).

A presença de um grupamento doador de densidade eletrônica na porção arílica da espécie eletrofílica de selênio levou a conversão da aril propinil amida **1f** no azaespiro **3p** em apenas 49% de rendimento ao final de 23 horas de reação (Tabela 3, Linha 4). Tal rendimento pode ser justificado pela capacidade de doação de densidade eletrônica à tripla ligação, tornando-a menos eletrofílica e suscetível ao ataque do carbono *ipso*.

A metodologia se mostrou versátil quando espécies eletrofílicas de brometos de arilselenila contendo grupamentos retiradores de densidade eletrônica, tais como *p*-Cl e *m*-CF₃ foram utilizadas, sendo possível a obtenção dos compostos **3q** e **3r** em rendimentos de 48% e 72%, ao final de 20 e 21 horas, respectivamente.

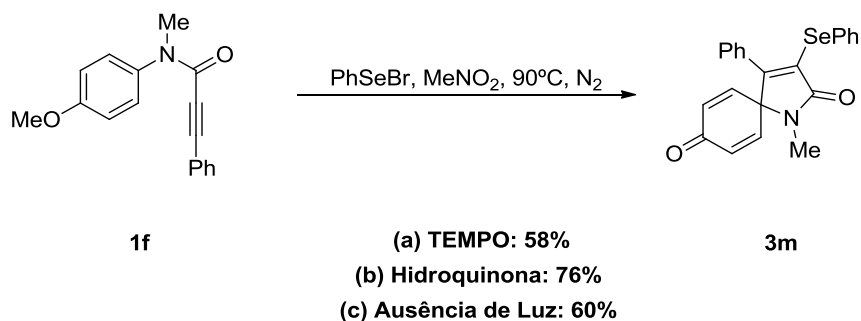
Além disto, o protocolo desenvolvido permitiu a expansão para a síntese de um exemplo de azaespiro funcionalizado com um átomo de telúrio **3s** em 42% de rendimento ao final de 20 horas de reação (Tabela 3). Contudo, a frente à instabilidade da espécie eletrofílica de brometo de feniltelurila utilizada, fez-se necessário gerar a mesma *in situ*, conforme metodologia reportada por He e colaboradores (HE et al., 2016) modificando-se apenas o solvente utilizado pelos autores (DMSO) por CH₂Cl₂. Observou-se, ao final do tempo reacional decorrido, a formação do subproduto hidrogenado **3s'** em 45% de rendimento, este oriundo de uma possível reação de ciclização promovida por HBr presente no meio reacional, posto que a espécie eletrofílica não foi isolada ou da clivagem da ligação carbono-telúrio frente à alta temperatura utilizada.

No entanto, a metodologia não se mostrou eficaz à utilização de uma espécie eletrofílica de brometo de fenilsulfenila, não sendo observada a conversão da arilpropinil amida **1f** no azaespiro **3t**, sendo possível recuperar o material de partida ao final do tempo otimizado (Tabela 3).

grupamento doador de densidade eletrônica em R² associada à utilização de uma espécie eletrofílica de brometo de butilselenila, levando a formação do azaespiro **3x** em 29% de rendimento ao final de 22 horas de reação (Tabela 3).

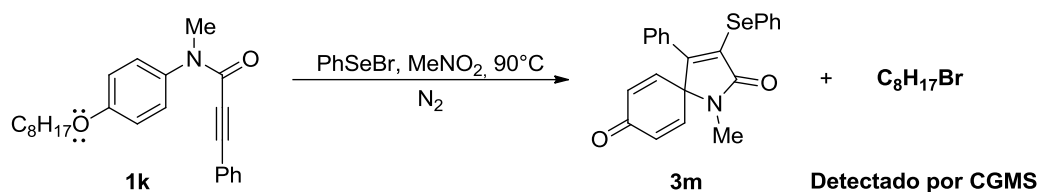
A fim de estabelecer um mecanismo de reação plausível, algumas reações controle foram testadas (Esquema 47). Buscando-se investigar por qual rota, radicalar ou iônica, o mecanismo de reação transcorreria, submeteu-se o substrato **1f** à condição padrão de reação, na presença de inibidores radicalares, tais como TEMPO e Hidroquinona (Esquema 47, Equações 1-2), na proporção de 2 equivalentes cada e, ao final do tempo decorrido, observou-se a conversão do substrato inicial nos produtos desejados em 68% e 76% de rendimento, respectivamente. Ademais, averiguou-se a influência da luz ambiente no decorrer da reação e, para tal, uma reação na ausência desta foi conduzida, levando a obtenção do produto **3m** em 60% após 22 horas, indicando que a luz não se apresenta como um fator determinante para o transcorrer da reação (Esquema 47, Equação 3).

Esquema 47



A fim de identificar a origem do nucleófilo presente no meio reacional sintetizou-se o substrato **1k**, este contendo um grupo octila no lugar do grupo metila. De posse deste material de partida, o mesmo foi submetido a reação, nas condições padrões de estequiometria, atmosfera, solvente e tempo reacional e, ao final 22 horas, observou-se a conversão do substrato inicial no produto **3m**, bem como foi possível detectar, através de uma análise de Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CGMS) a presença de bromo-octano, indicando que o bromo, oriundo da espécie eletrofílica de brometo de fenilselenila atua como nucleófilo no meio reacional (Esquema 48).

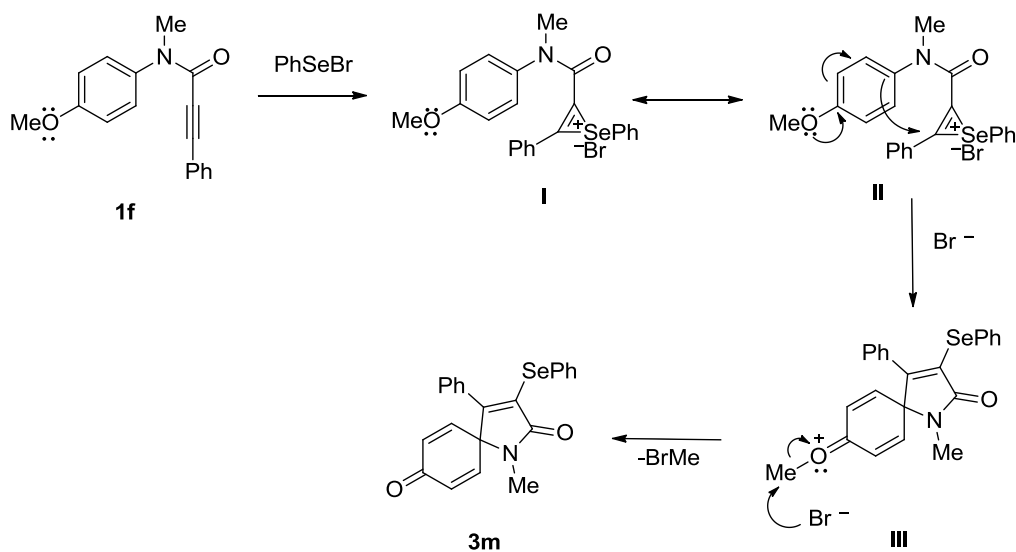
Esquema 48



A análise dos resultados obtidos indica que o mecanismo reacional passaria por uma rota iônica, sendo possível então, realizar algumas considerações acerca deste, bem como propor o mesmo (Esquema 49).

- (I) Coordenação da espécie eletrofílica de selênio à tripla ligação, gerando o intermediário **I**
- (II) Deslocalização do par de elétrons do oxigênio, dando origem ao intermediário de selênio **II** que é rapidamente convertido no intermediário **III**, *via* reação de ciclização intramolecular do tipo *ipso*.
- (III) Posterior ataque nucleofílico ao grupo metila e consequente remoção do mesmo leva à restauração dos pares de elétrons do oxigênio, levando à formação dos 3-(organocalcogenil)azaespiros **3**.

Esquema 49

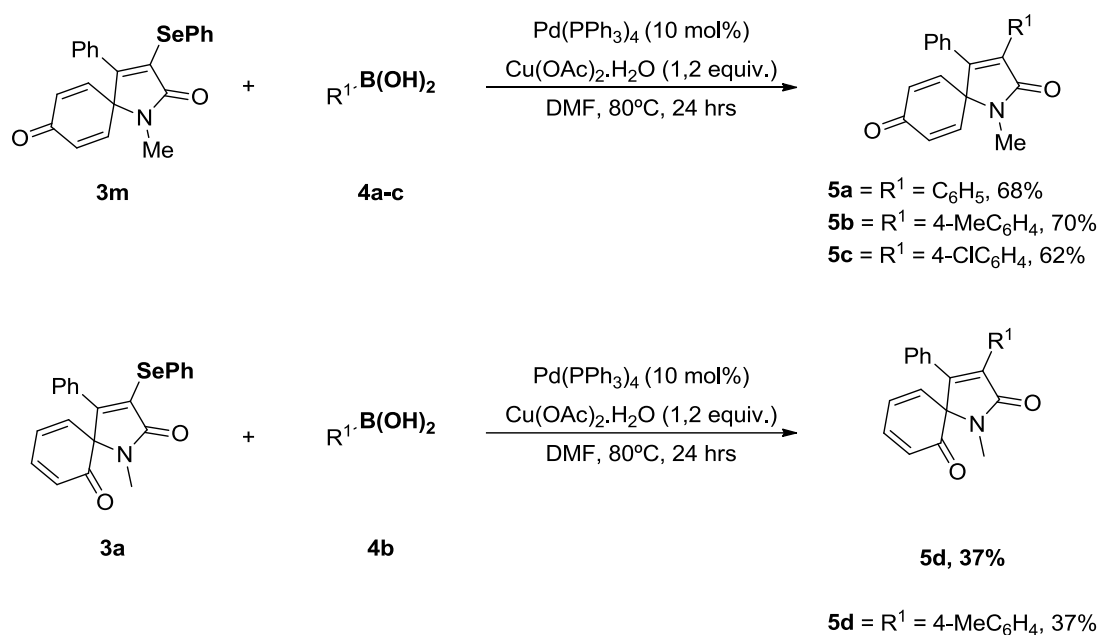


A presença de uma ligação $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Se}$ em substratos orgânicos oferece um potencial considerável para posteriores elaborações, a exemplo, sua utilização como

eletrófilos em reações catalisadas por metais de transição (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015).

Neste sentido, os 3-organoselenil-azaespiros preparados apresentam-se como uma opção direta para modificações regio e estereosseletiva em estruturas de derivadas de espirociclos. Para tal, os substratos **3a** e **3m** foram submetidos a reações de acoplamento do tipo Suzuki, embasados em um protocolo previamente desenvolvido em nosso grupo de pesquisa (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015) o qual, utilizando-se 10 mol% de Pd(PPh₃)₄, 1,2 equivalentes de Cu(OAc)₂.H₂O e 3,0 equivalentes do respectivo ácido arilborônico, em atmosfera de nitrogênio, DMF, a 80°C, por 24 horas foi possível obter 4 novos compostos derivados de azaespiros (**5a-d**), obtidos em rendimentos de moderados a bons (Esquema 50).

Esquema 50



3.1.1 Determinação estrutural dos derivados de azaespiros 3.

Os compostos desta tese, 3-organoselenil-azaespiros tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ¹H e ¹³C, espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR). Ademais, os compostos **3a** e **3r** tiveram suas estruturas confirmadas por Difração de raios-X (Figura 7 e Figura 8). Cabe salientar que o composto **3a** apresentava duas estruturas por cela, entretanto, para uma melhor visualização,

representou-se apenas uma unidade.

Figura 7– Representação ORTEP da estrutura do composto **3a**.

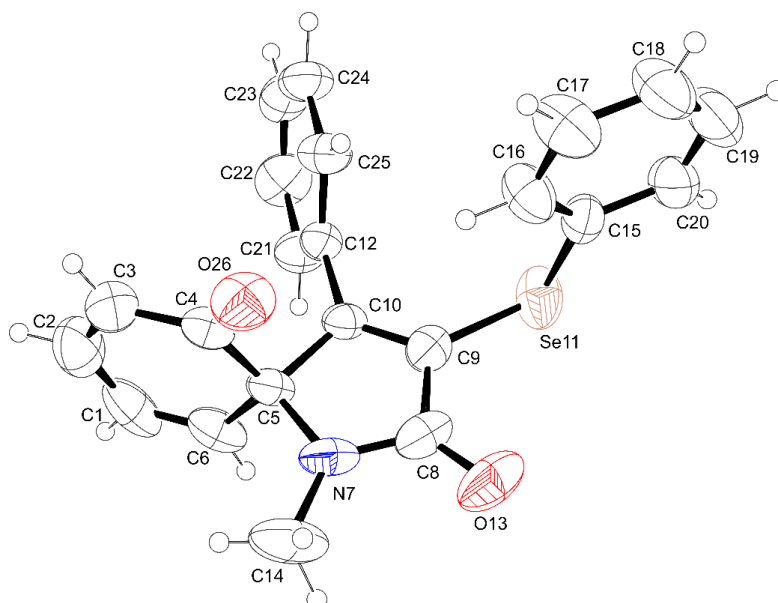
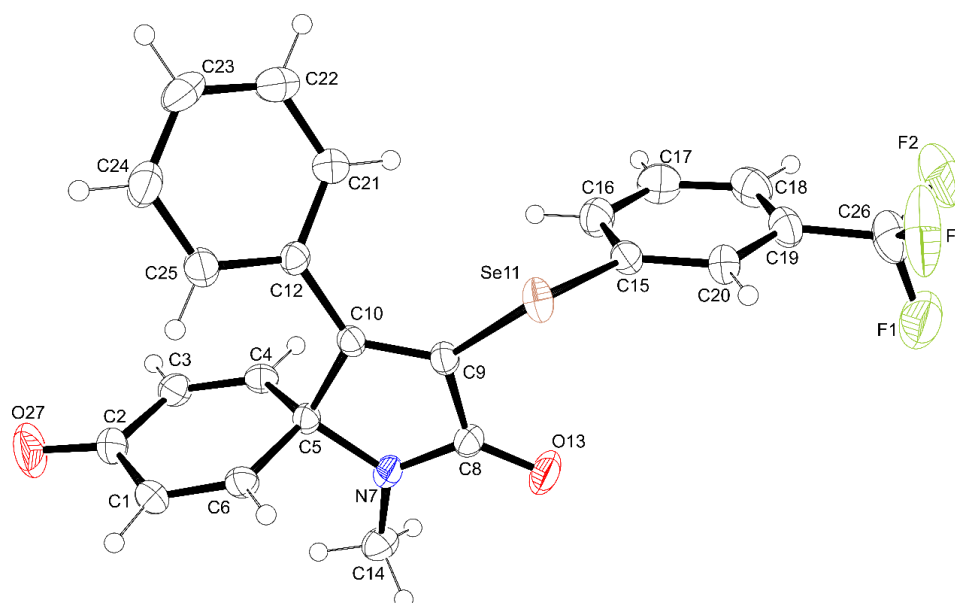


Figura 8 – Representação ORTEP da estrutura do composto **3r**.

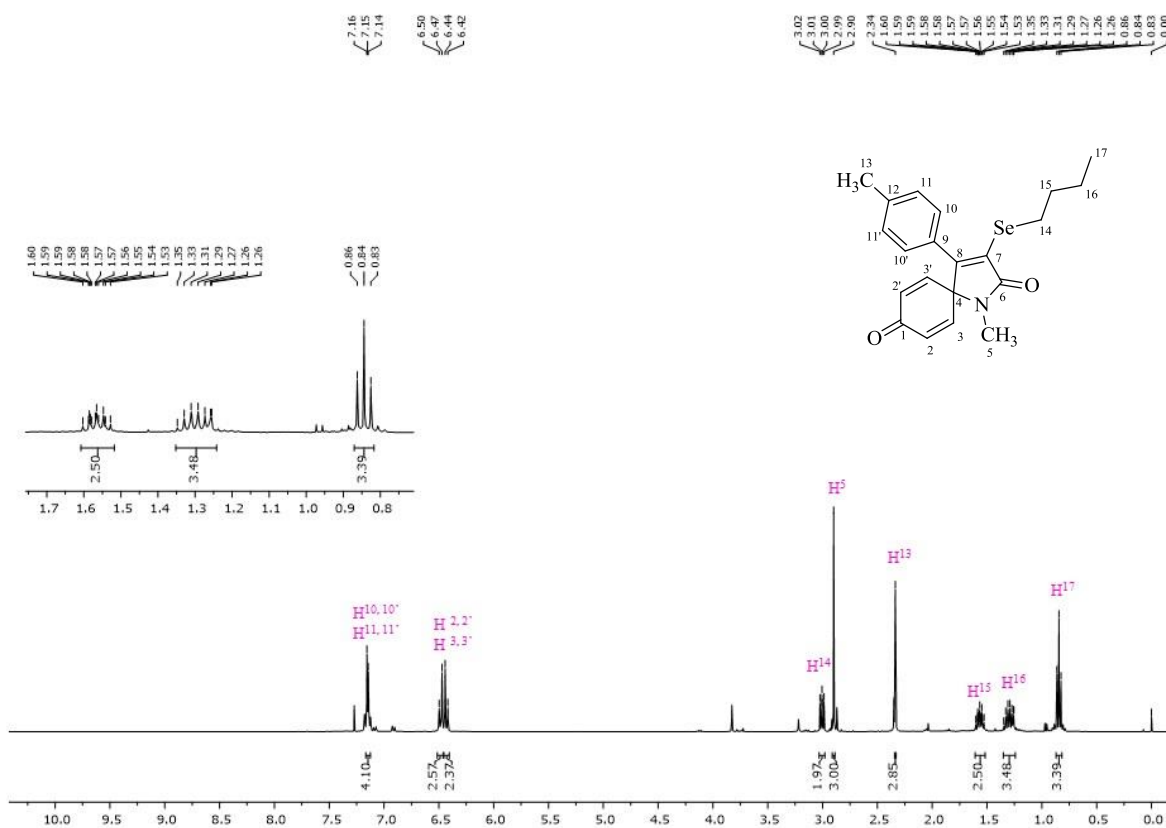


Além de todas as técnicas utilizadas para a elucidação dos compostos, a determinação estrutural dos produtos sintetizados pode ser comprovada por experimentos de Ressonância Magnética Nuclear de 2 dimensões (2D). Para tal, selecionou-se o composto **3x** como substrato para fins de comprovação.

A Figura 9 ilustra o espectro de RMN de ^1H para o composto **3x**, realizado em uma frequência de 400 MHz e utilizando CDCl_3 como solvente. Na figura é possível

notar os sinais correspondentes aos 8 hidrogênios aromáticos, em uma faixa de 7,16–6,54 ppm.

Figura 9 – Espectro de RMN ^1H do composto **3x** em CDCl_3 a 400 MHz.

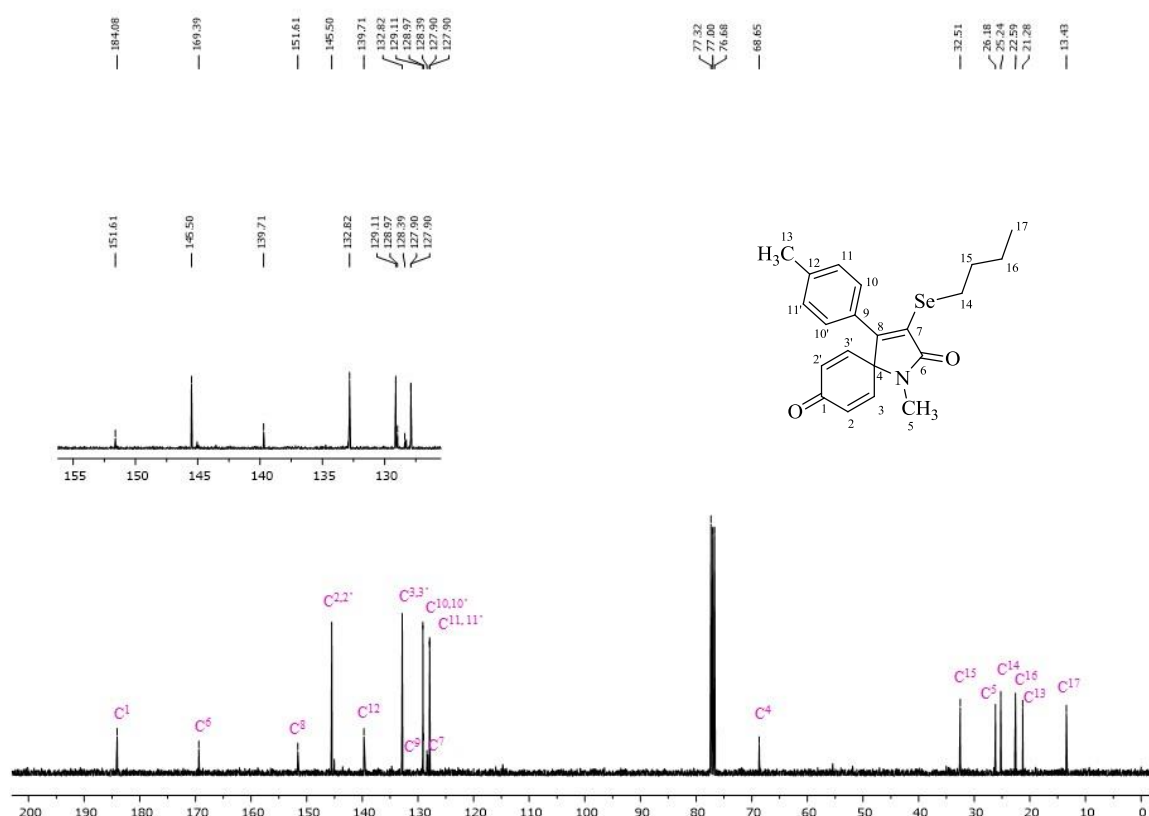


Em campo mais alto, em 3,02 ppm, observa-se um triploto referente aos três hidrogênios H-14 da cadeia alquílica alquílica, em 2,90 um simpleto referente aos três hidrogênios H-5 da metila ligada ao nitrogênio. Ademais, em 2.34 ppm observa-se um simpleto, referente aos três hidrogênios da metila do anel aromático, H-13. Além destes, observa-se em, 1,57 ppm um quinteto, com constante de acoplamento $J = 7,3$ Hz, referente aos hidrogênios H-15 da porção butila da molécula. Ainda nesta região, em 1,30, 0,84 encontram-se, respectivamente, os sexteto e triploto, ambos com constantes de acoplamento $J = 7,3$. Tais dados possibilitam a identificação precisa dos hidrogênios H-16, H- 17.

Na figura Figuras 10 está demonstrado o espectro de RMN de ^{13}C para o composto **3x**. Neste experimento utilizou-se CDCl_3 como solvente, aplicando-se uma

frequência de 100 MHz. Os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 184,1 a 127,9 correspondem aos carbonos aromáticos, sendo o primeiro carbono o C-1, o carbono carbonílico do sistema espiro. Em campo mais alto, observa-se, em 68,7, ppm, o carbono quaternário do espiro, seguido do carbono secundário C-15 da butila em 32,5 ppm. O carbono ligado diretamente ao átomo de nitrogênio, C-5, apresenta um deslocamento em 26,3 ppm e, próximo a ele, em 25,2 ppm, encontra-se o C-14. O carbono secundário, C-16, do sistema alquílico encontra-se em 22,6 e, vizinho a ele, encontra-se o carbono referente a metila do sistema aromático *para* substituído, C-13, em 21,3. Por fim, em 13,4 encontra-se o carbono C-17 da cadeia alquílica.

Figura 10– Espectro de RMN ^{13}C do composto **3x** em CDCl_3 a 100 MHz.

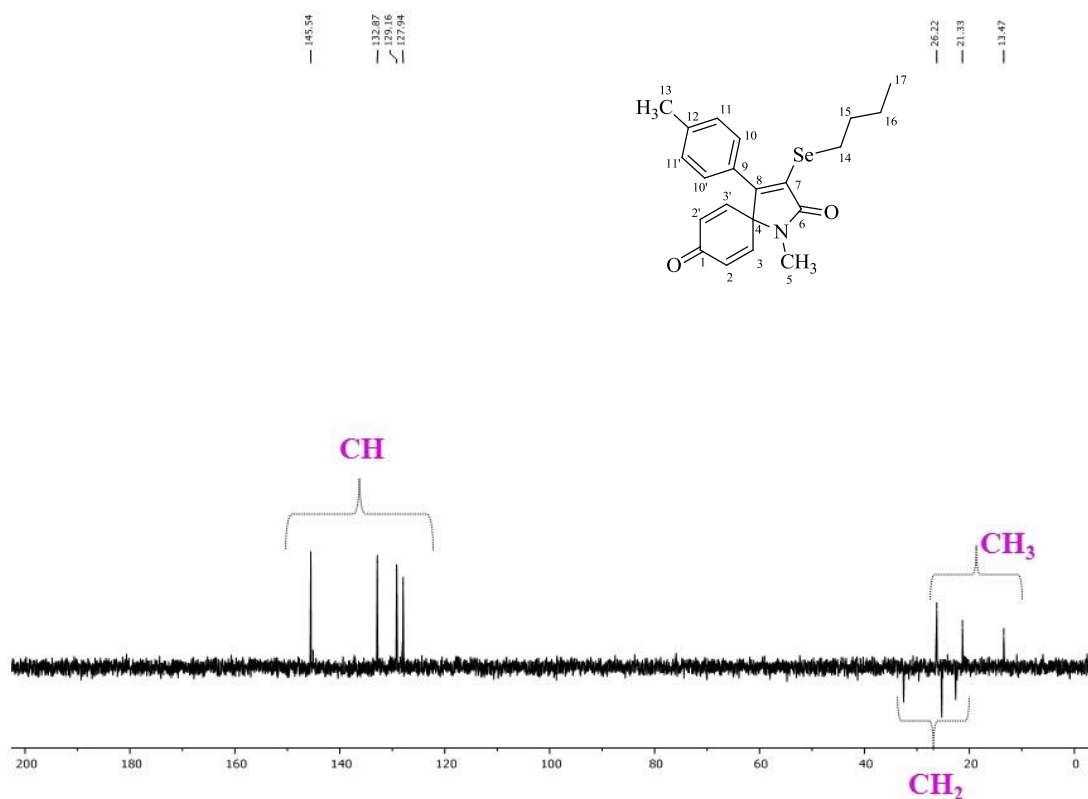


A estrutura do composto **3x** pôde ser elucidada com o auxílio dos experimentos DEPT 135 (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), que mostra os CH e os CH_3 em fases opostas aos CH_2 , experimento de correlação ^1H - ^{13}C HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence), no qual obtém-se as correlações carbono-hidrogênio a uma ligação, ^1H - ^{13}C HMBC (Heteronuclear

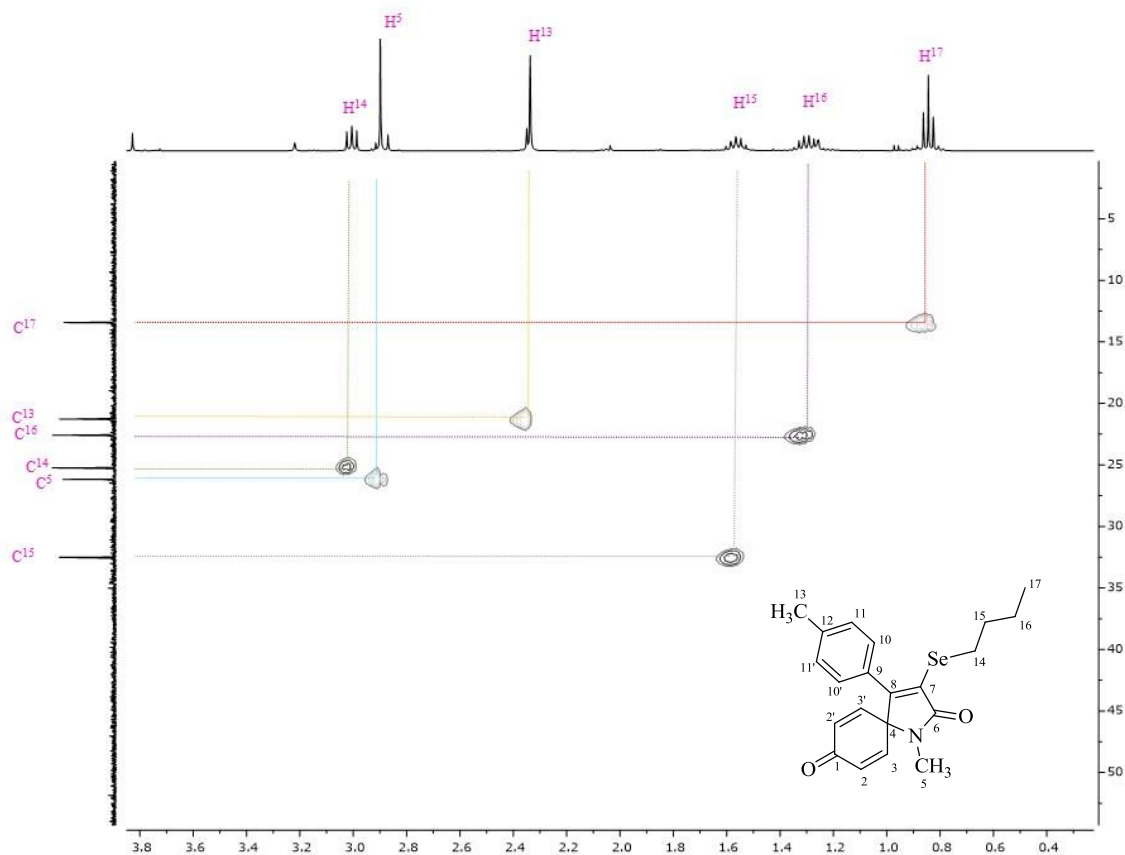
Multiple Bond Coherence), onde são observados acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 e 3 ligações químicas e ^1H - $^1\text{HCO}\text{SY}$ (Correlation Spectroscopy), experimento que mostra as conectividades vicinais dos prótons.

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^{13}C , pois os mesmos não se apresentam neste experimento.

Figura 11 – Experimento DEPT 135 do composto **3x**.

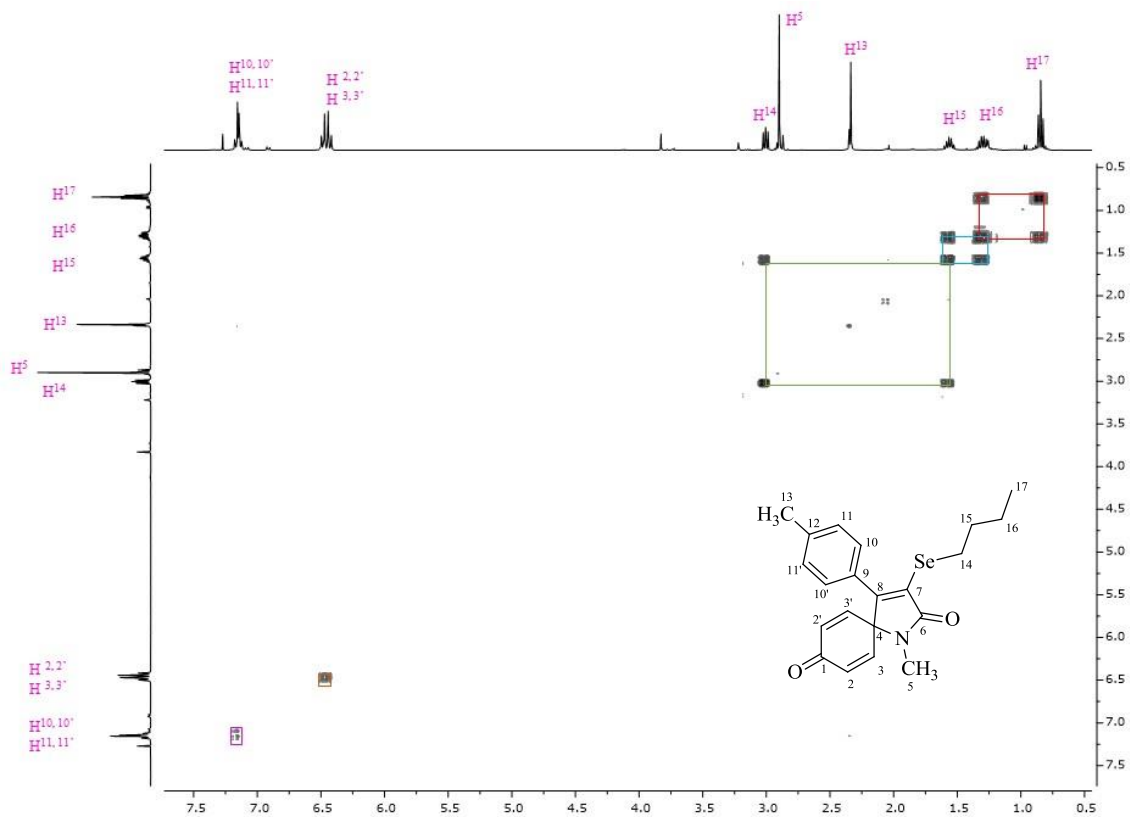


Conhecendo, através de seu deslocamento químico, os carbonos alquílicos C-17, C-5 e C-13, além de serem confirmados pelo experimento DEPT 135, foi possível a determinação dos hidrogênios H-17 e H-5 e H-13 através do experimento de HMQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 12). Ademais, é possível observar e correlacionar os hidrogênios, e respectivos carbonos, secundários da butila (C-14, C-15 e C-16).

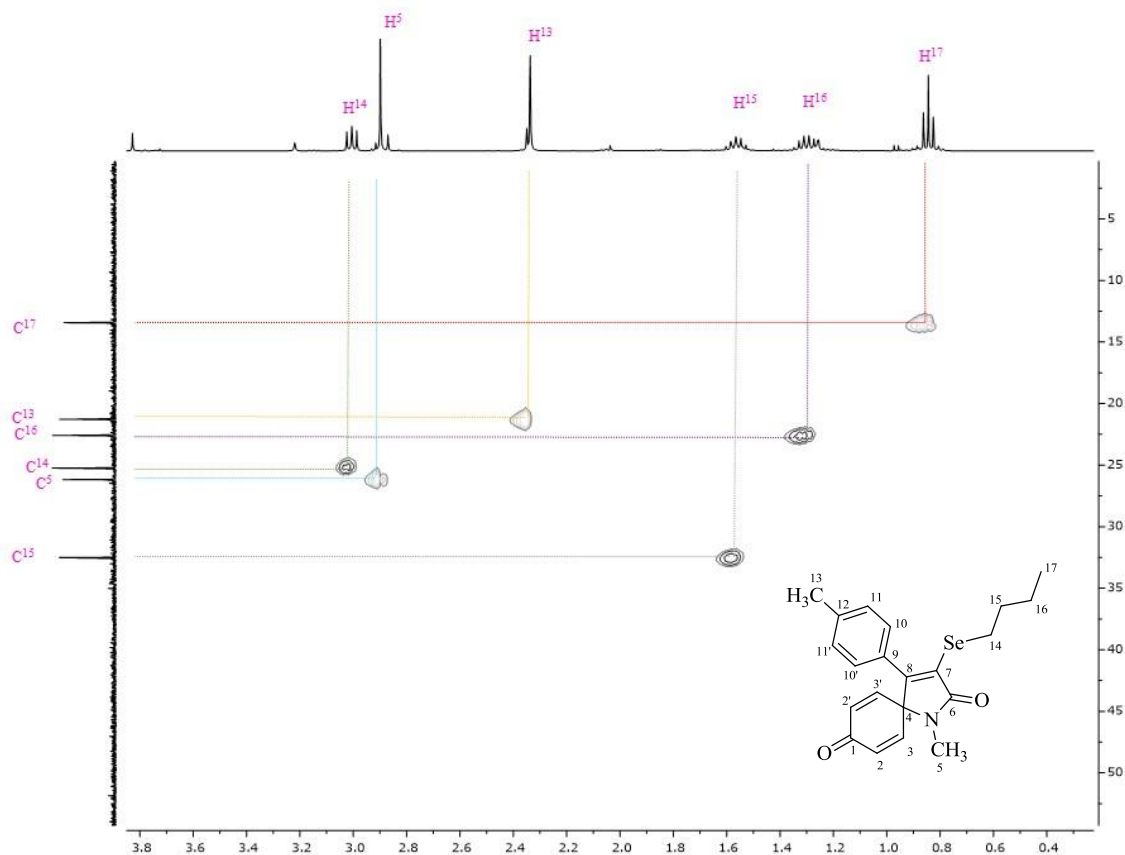
Figura 12- Experimento HMQC do composto **3x**.

endo atribuído o hidrogênio H-17, é possível, através do experimento COSY, o qual possibilita a identificação dos hidrogênios vizinhos, a identificação dos demais hidrogênios da porção alquílica da cadeia alquílica. Partindo-se do hidrogênio H-17, referente à metila da porção butila, conseguiu-se identificar o hidrogênio H-16. Através deste, identificou-se o hidrogênio H-15 e, do mesmo modo, o hidrogênio H-14 (Figura 13).

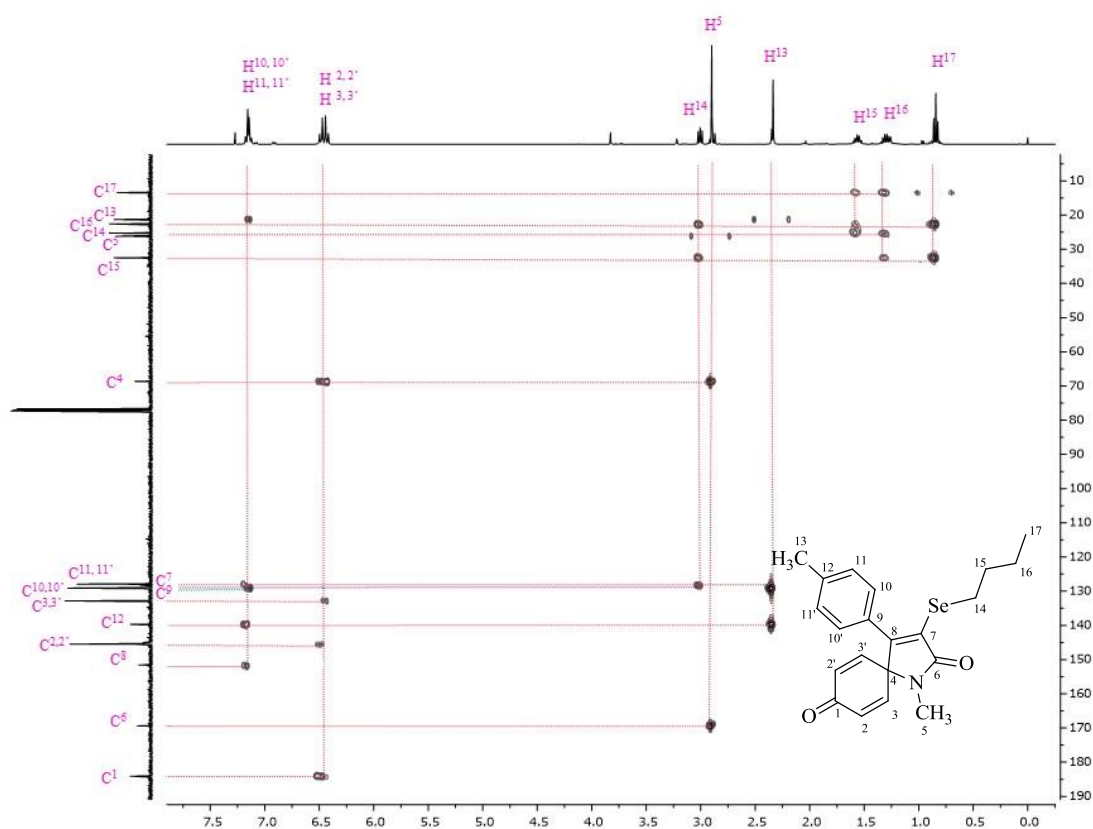
Figura 13– Experimento COSY do composto **3x**.



Atribuídos os hidrogênios da porção butila da molécula, é possível a determinação dos carbonos correspondentes, através do experimento HMQC (Figura 14).

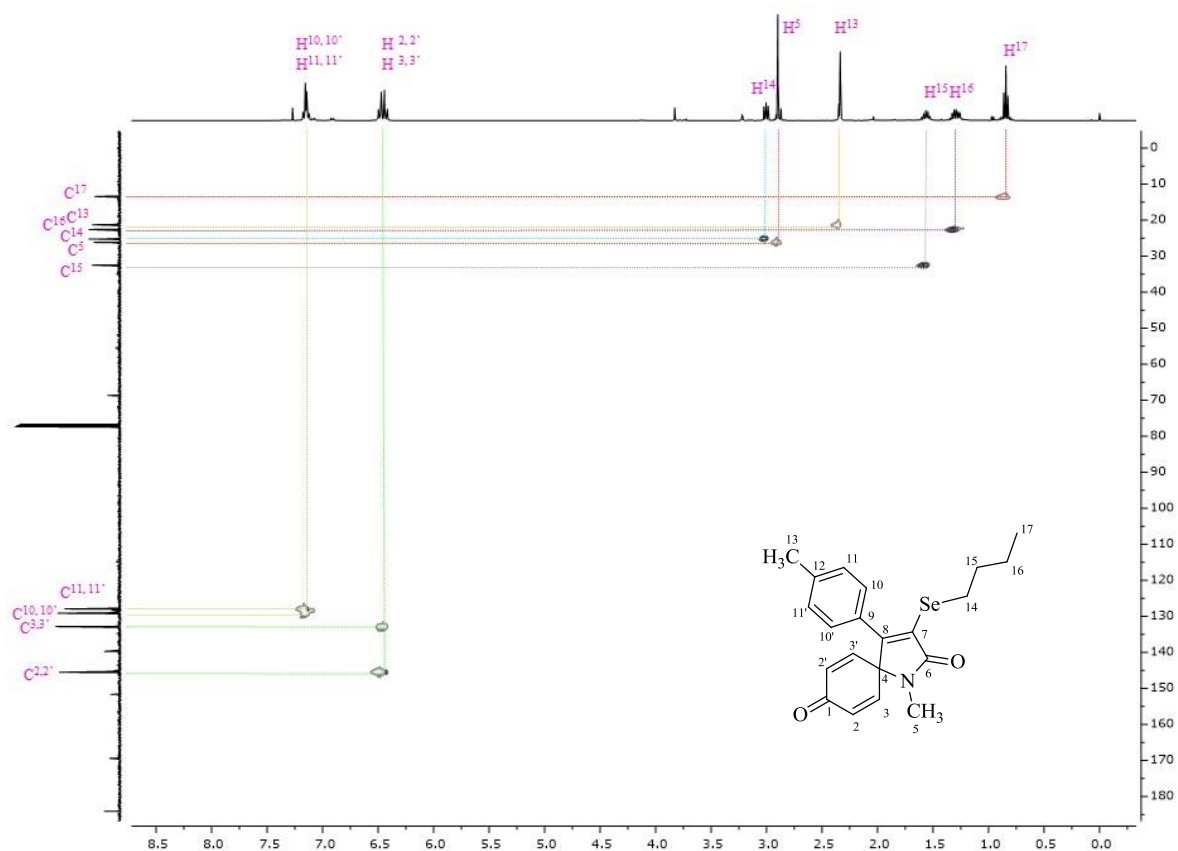
Figura 14– Experimento HMQC do composto **3x**.

Os hidrogênios H-2,2', H-3,3',10,10' e H11-11' e respectivos carbonos da porção aromática do composto **3x** foram determinados pelo experimento de HMBC, este referente a acoplamentos de duas a três ligações, frente as interações que estes hidrogênios aromáticos apresentam com os demais núcleos do composto (Figura 15). Além destes, foi possível observar as correlações que os hidrogênios alquílicos apresentam com os carbonos próximos a eles.

Figura 15– Experimento HMBC do composto **3x**.

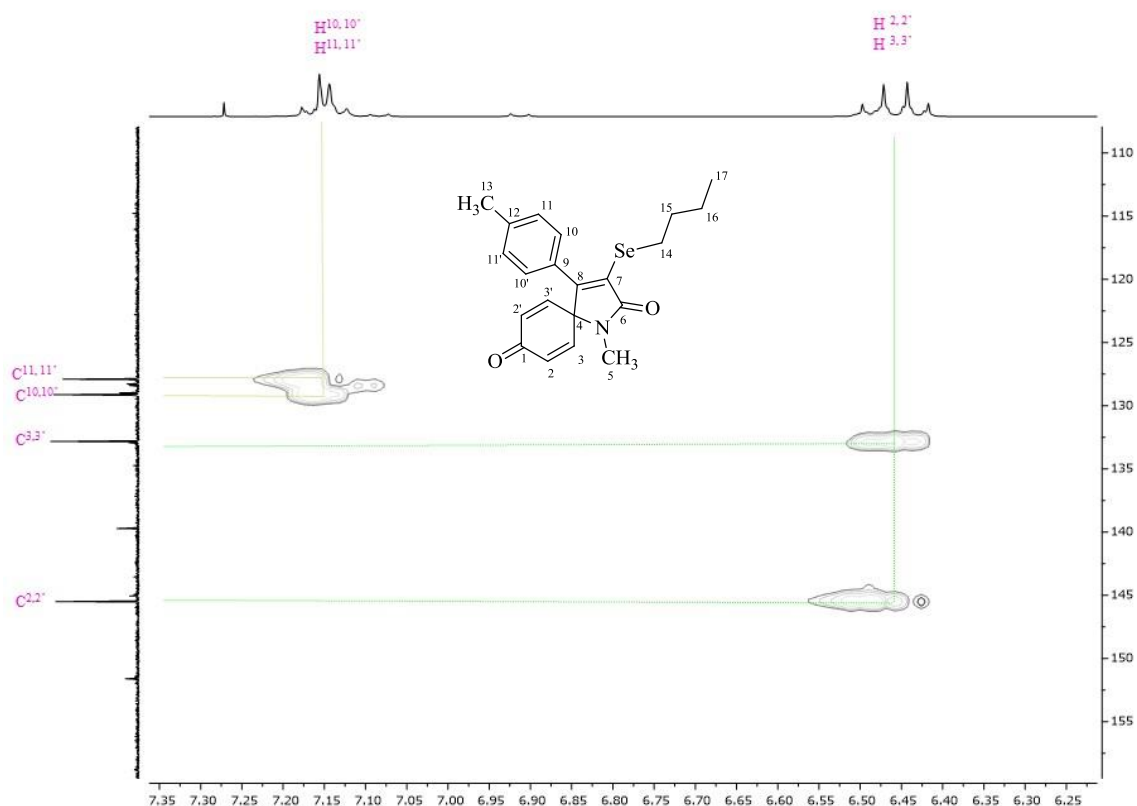
Através do experimento de HMBC, pode-se observar o acoplamento dos hidrogênios H-13 com os carbonos C-11,11' e C-12, sendo possível, então, inferir os hidrogênios aromáticos H-10,10' através do acoplamento destes com o C-11,11'. Além disto, é possível visualizar a correlação dos hidrogênios metilênicos H-5 com o carbono carbonílico C-7.

Tendo atribuídos os hidrogênios aromáticos, torna-se possível atribuir seus respectivos carbonos, através do experimento HMQC (Figura 16).

Figura 16– Experimento HMQC do composto **3x**.

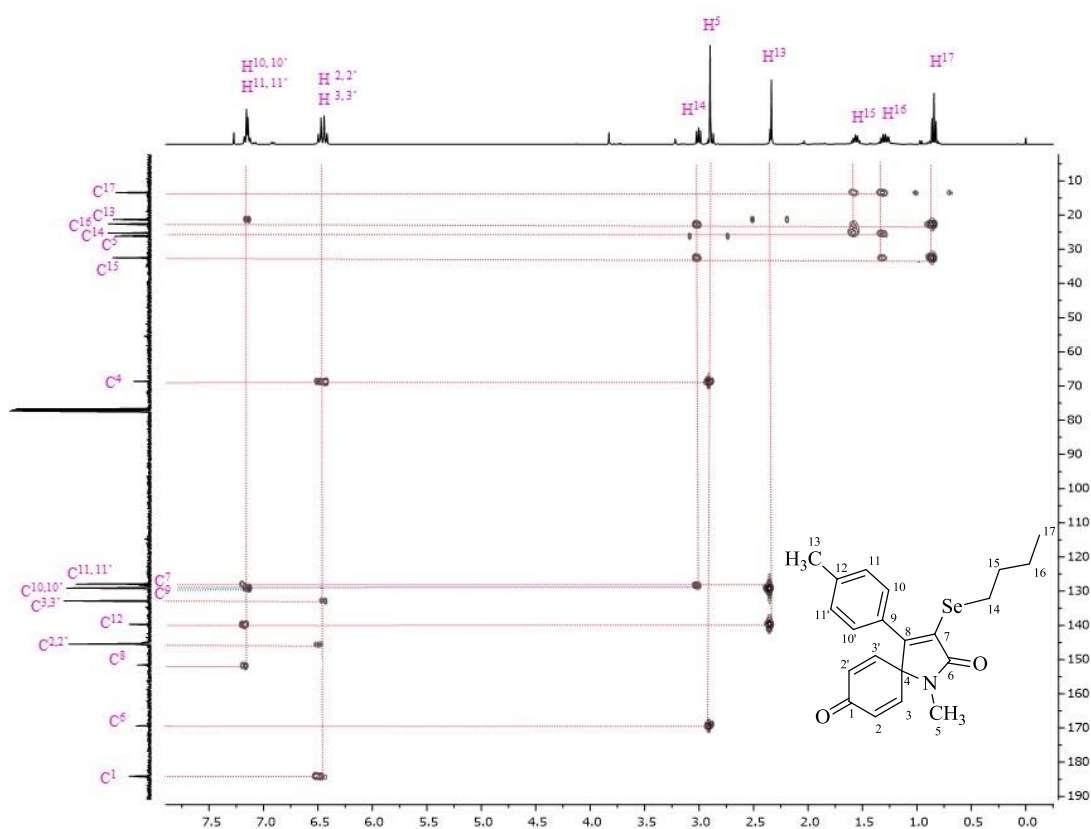
Na expansão abaixo (Figura 17), torna-se possível inferir melhor a correlação dos hidrogênios e respectivos carbonos da porção aromática do composto **3x**. Os carbonos C-2,2' frente a proximidade à carbonila, sofrem efeito de desblindagem, logo, passam a campo baixo e, por conseguinte, os carbonos C-3,3', por não apresentar tanta proximidade, localizam-se em campo mais alto.

Figura 17– Expansão do experimento HMQC do composto **3x**.



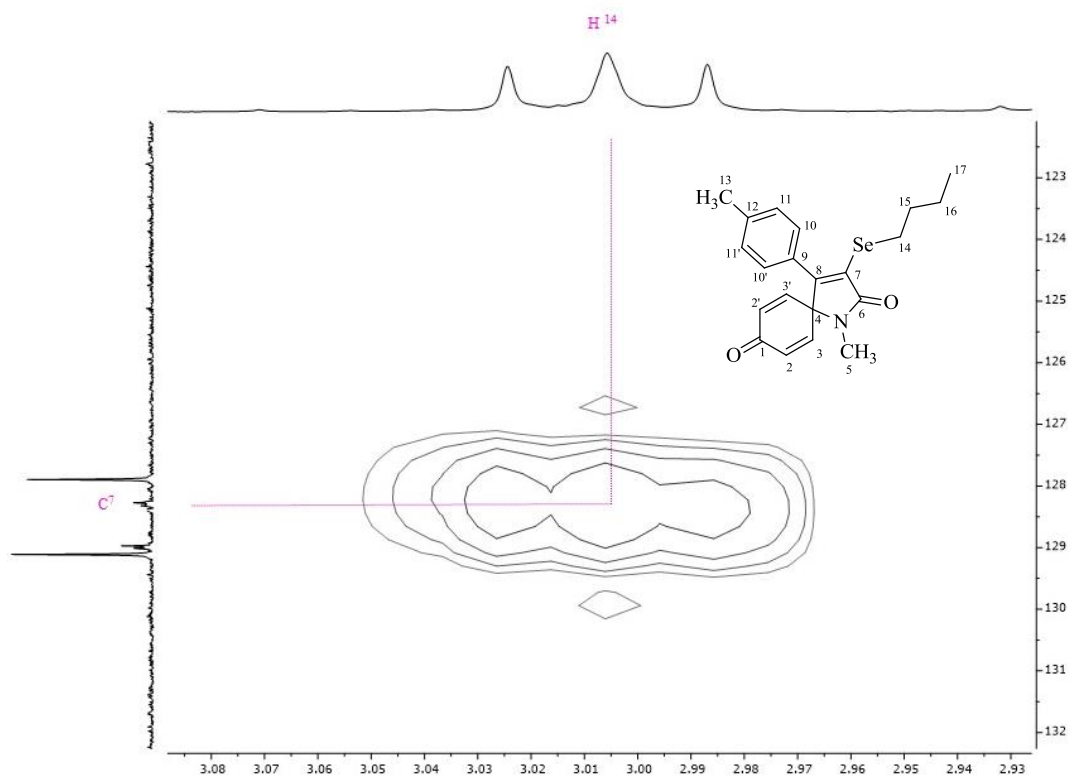
Os carbonos quaternários, C-1, C-6, C-8, e C-12 foram determinados através do experimento de HMBC (Figura 18), através da correlação destes com os hidrogênios próximos. O carbono C-1 foi determinado através da correlação deste com os hidrogênios H-2,2' e H-3,3' e o carbono C-6 foi determinado através da sua correlação com os hidrogênios da metila (H-5) ligados diretamente ao nitrogênio e os carbonos C-8 e C-12 foram determinados através da sua correção os hidrogênios H-11,11' e H-10,10' (Figura 18).

Figura 18– Experimento HMBC do composto **3x**.



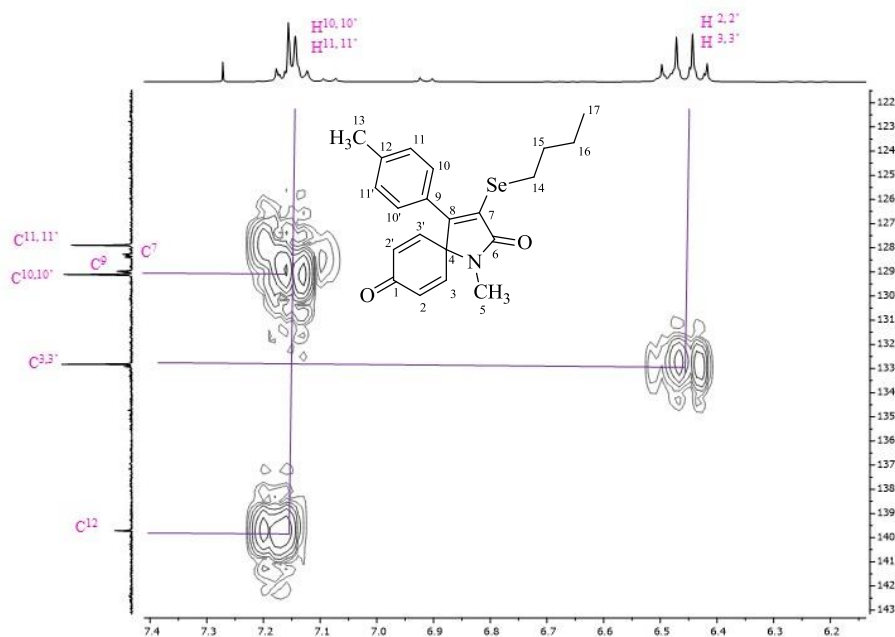
Realizando-se uma expansão do experimento HMBC (Figura 19), é possível observar a interação dos hidrogênios H-14 com o carbono C-7, tornando possível a identificação deste.

Figura 19– Expansão do experimento HMBC do composto **3x**.



A expansão do experimento HMBC (Figura 20) permitiu identificar e nomear o carbonos quaternário C-9, confirmando a correlação deste com os hidrogênios H-11,11' e H-10,10', respectivamente, através do experimento de HMBC. Além disto, é possível observar o acoplamento dos H-2,2' com C-3.

Figura 20 – Expansão do experimento HMBC do composto **3x**.



3.2 SÍNTESE DE 5-(ORGANOCALCOGENIL)-PIRROLO[3,2-*a*]QUINOLINAS **9** VIA CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE 2-ALQUINILARIL-1*H*-PIRRÓIS **7** MEDIADAS POR DICALCOGENTOS DE DIORGANOÍLA E CLORETO FÉRRICO.

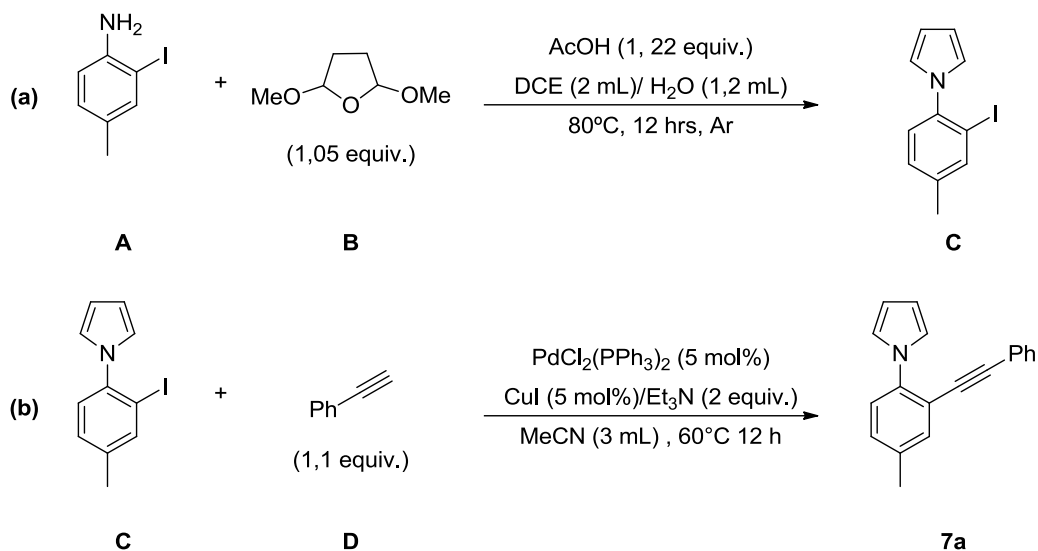
Em um segundo momento, buscamos estudar a versatilidade da associação de dicalcogenetos de diorganoíla e cloreto férrico para a síntese de derivados de pirroloquinolinas funcionalizadas com um átomo de enxofre, selênio ou telúrio.

A síntese do substrato padrão **7a** que foi utilizado para o estudo e desenvolvimento do protocolo seguiu a metodologia desenvolvida por Lautens, Liu e El-Salfiti (LAUTENS, LIU, EL-SALFITI, 2012). Inicialmente, submeteu-se a 2-Iodo-metilaniлина a uma reação do tipo Paal-Knorr, na presença de dimetoxitetraidrofurano (DMTHF), ácido acético, DCE e água, a uma temperatura de 80°C e, ao final de 12 horas, obteve-se o derivado de pirrol desejado (Esquema **51a**).

Posteriormente, guiados pelo procoloto reportado por Verma e colaboradores (VERMA et al., 2012), submeteu-se o pirrol a uma reação do tipo Sonogashira, na presença de 5 mol% de PdCl₂(PPh₃)₂, CuI (5 mol%), 1,1 equivalentes de fenilacetileno, utilizando 2 equivalentes de Et₃N como base, em acetonitrila a 80° C por 12 horas e, ao final do tempo estimado, obteve-se o derivado de 2-alquinilaril-

1*H*-pirróis **7a** (Esquema 51b).

Esquema 51



De posse do material de partida e, objetivados a estudar os diferentes parâmetros reacionais visando uma síntese efetiva dos 5-organoselenil-pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, **9**, adotou-se o substrato **7a** como padrão para avaliar os diferentes efeitos de solventes, espécie de catalisadores utilizados, estequiometria dos reagentes, presença ou ausência de base, atmosfera e temperatura.

O primeiro ensaio, baseado em estudos desenvolvidos anteriormente em nosso grupo de pesquisa – os quais investigam o comportamento de dicalcogenetos de diorganoíla na presença de sais de ferro (RECCHI; BACK; ZENI, 2017; DO CARMO PINHEIRO; ZENI; BACK, 2019) – consistiu na utilização de 1,1 equivalentes de disseleneto de difenila em uma solução de 30 mol% de cloreto férrico, em diclorometano (3,0 mL), sob atmosfera de nitrogênio a temperatura ambiente. Após 15 minutos, sob estas condições, adicionou-se o substrato **7a** (0,20 mmol) e manteve-se a agitação por 24 horas, entretanto, sob estas condições, não foi observada a formação do produto desejado, sendo possível a recuperação do material de partida utilizado (Tabela4, Linha 1).

Em seguida, buscou-se elevar a quantidade do promotor utilizado para 1,0 1,5 e 2,0 equivalentes e, ao final de 24 horas de reação, obteve-se o produto **9a** desejado nos rendimentos de 39, 64 e 81% respectivamente (Tabela 4, Entradas 2-4).

Instigados pelo bom rendimento obtido ao utilizarmos 2,0 equivalentes do catalisador de ferro, buscou-se estudar a influência do tempo no percurso da reação. Para tal, o substrato **7a** foi testado na presença de 1,1 equivalentes do dicalcogeneto de diorganoíla nos tempos de 1 hora e 0,5 horas. Ao final, foi possível observar a similaridade dos rendimentos – 93 e 91%, respectivamente – e concluir que a reação se procede rapidamente, não sendo necessário mais a utilização de longos tempos reacionais (Tabela 4, Entradas 5-6).

A atmosfera e a diminuição das quantidades estequiométricas de disseleneto de difenila (0,85 e 0,6 equivalentes) também foram parâmetros avaliados durante o desenvolvimento deste protocolo, sendo que, nos três casos, observou-se uma menor conversão do material de partida **7a** no produto **9a** desejado (Tabela 4, Entradas 7-9). Cabe destacar que ao utilizar a quantidade de 0,6 equivalentes do dicalcogeneto, fez-se necessário um maior tempo de reação, posto que o consumo do material de partida **7a** deu-se de forma lenta.

Além de diclorometano, outros solventes, tais como DCE, MeNO₂, MeCN, DMF e THF foram testados (Tabela 4, Entradas 10-14). Foi possível observar um decréscimo no rendimento do produto **9a** a medida que os solventes contendo um átomo de oxigênio foram utilizados. Tais resultados podem ser justificados pela complexação do catalisador de ferro com os átomos de oxigênio do solvente, dada a característica oxofílica que sais de ferro apresentam, ao passo que a solubilidade em acetonitrila não foi muito satisfatória, justificando o baixo rendimento.

Buscando uma melhoria significativa no rendimento reacional, bem como investigar a influência da presença de base, estabeleceu-se que, após a adição do material de partida **7a**, seriam adicionados 2,0 equivalentes de K₂CO₃ e K₃PO₄ (Tabela 4, Entradas 15-16), entretanto, observou-se um declínio na conversão do material de partida, obtendo-se 70 e 76% de rendimento do produto desejado **9a**, respectivamente.

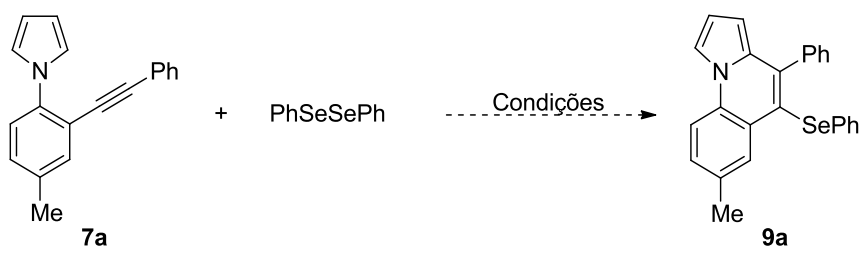
Além disto, parâmetros como adição do material de partida a 0 °C e a quantidade de solvente utilizado – 1 mL e 5 mL – também foram estudados (Tabela 4, Entradas 17-19) e, como no caso das bases, não ofereceram melhoria significativa no rendimento final.

A utilização de outros de catalisadores (Tabela 4, Entradas 20-25) também foi estudada. Com exceção da utilização de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e AgCl_2 , os quais levaram a obtenção do produto em rendimentos de 33, 19 e 33%, respectivamente, os demais promotores testados não permitiram tal conversão, sendo possível recuperar o material de partida ao final do tempo decorrido.

Além da possibilidade da associação entre sais de ferro e dicalcogenetos, visando a síntese de derivados de *N*-heterociclos, buscou-se estudar a viabilidade do uso de espécies eletrofílicas de brometo de fenilselenila (Tabela 4, Entradas 26-28) nas quantidades de 1,5 e 2,0 equivalentes e na presença de base. Entretanto, ao final de 24 horas, observou-se uma mínima conversão do material de partida **7a** no produto desejado, bem como a não identificação dos demais subprodutos formados ao longo da reação.

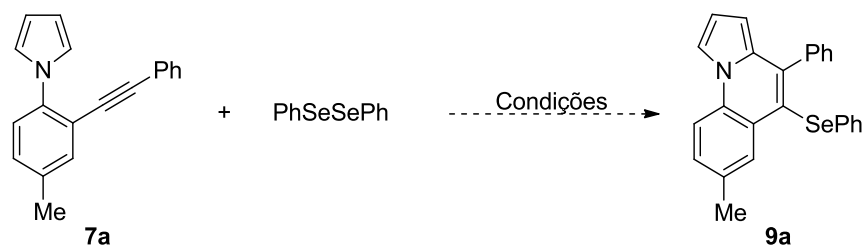
Analisando os resultados experimentais obtidos, considerou-se como condição padrão ideal para a reação de carbociclicização, a fim de promover uma síntese efetiva do composto **9a** em 91%, a entrada 6, na qual utiliza-se 0,20 mmol do substrato **7a**, 2,0 equivalentes de cloreto férrico, 1,1 equivalentes do dicalcogeneto de diorganoíla, em 3 mL de diclorometano, sob atmosfera de nitrogênio, a temperatura ambiente por 0,5 horas.

Tabela 4 – Otimização da condição reacional para a formação do 7-metil-5-(fenilselenil)-pirrolo[1,2-*a*]quinolina **9a**.



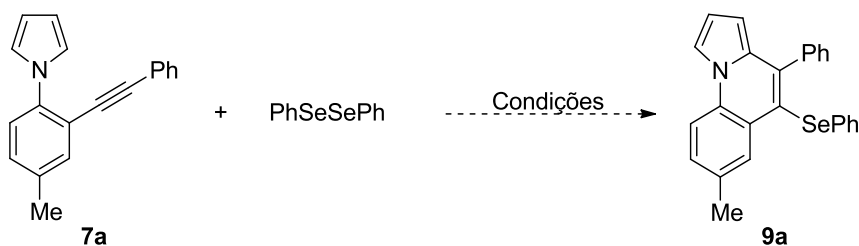
# ^a	Promotor (equiv.)	(PhSe) ₂ (equiv.)	Solvente	Tempo (horas)	Rend.% ^b
1.	0,3	1.1	DCM	24	N.R.
2.	1.0	1.1	DCM	24	39%
3.	1.5	1.1	DCM	24	64%

(continua)

Tabela 4 – Otimização da condição reacional para a formação do 7-metil-5-(fenilselenil)-pirrolo[1,2-a]quinolina **9a**.

# ^a	Promotor (equiv.)	(PhSe) ₂ (equiv.)	Solvente	Tempo (horas)	Rend.% ^b
4.	2.0	1.1	DCM	24	81%
5.	2.0	1.1	DCM	1	93%
6.	2.0	1.1	DCM	0.5	91%
7.	2.0	1.1	DCM	24	53% ^b
8.	2.0	0.85	DCM	0.5	52%
9.	2.0	0.6	DCM	24	57%
10.	2.0	1.1	DCE	0.5	59%
11.	2.0	1.1	MeNO ₂	1	65%
12.	2.0	1.1	MeCN	24	40%
13.	2.0	1.1	DMF	24	N.R.
14.	2.0	1.1	THF	24	N.R.
15.	2.0	1.1	DCM	0.5	70% ^c
16.	2.0	1.1	DCM	0.5	76% ^d
17.	2.0	1.1	DCM	0.5	52% ^e
18.	2.0	1.1	DCM	24	75% ^f
19.	2.0	1.1	DCM	0.5	25% ^g
20.	FeCl ₃ .6H ₂ O	1.1	DCM	24	33%
21.	Fe ₂ O ₃	1.1	DCM	24	N.R.

Tabela 4 – Otimização da condição reacional para a formação do 7-metil-5-(fenilselenil)-pirrolo[1,2-a]quinolina **9a**.



#(a)	Promotor (equiv.)	(PhSe) ₂ (equiv.)	Solvente (mL)	Tempo (horas)	(Conclusão)
					Rend.%(b)
22.	FeSO ₄ .7H ₂ O	1.1	DCM	24	N.R.
23.	BF ₃ .OEt ₂	1.1	DCM	24	19%
24.	TsOH.H ₂ O	1.1	DCM	24	N.R.
25.	AgCl ₂	1.1	DCM	24	33%
26.	PhSeBr	-	DCE	24	20% ^h
27.	PhSeBr	-	DCE	24	N.I. ⁱ
28.	PhSeBr	-	DCE	24	N.I. ^{ij}

^a Reação realizada utilizando-se o substrato **7a** (0,20 mmol) sob uma mistura prévia de dicalcogeneto de diorganoóla e cloreto férrico, em solvente (3mL), sob atmosfera inerte e temperatura ambiente. ^b Reação em atmosfera aberta. ^c 2 eq. de K₂CO₃. ^d 2 eq. de K₃PO₄. ^e Material de partida adicionado a 0°C. ^f 1mL de solvente. ^g 5mL de solvente. ^h 1,5 eq. de PhSeBr. ⁱ 2,0 eq. de PhSeBr. ^j 2,0 eq. NaHCO₃. N.I. Não identificado. N.R. Não reagiu.

Estabelecida a melhor condição reacional para a síntese do 5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina **9a**, buscou-se expandir o protocolo estudado para a síntese de uma gama de compostos *N*-heterociclos. Inicialmente, investigou-se a influência de grupamentos doadores de densidade eletrônica à tripla ligação, tais como *m*-Me, *p*-Me e *p*-OMe (Tabela 5, **9b-d**), bem como um grupo retirador – *p*-Cl – (Tabela 5, **9e**) e, após 30 minutos, foi possível observar a conversão dos materiais de partida nos produtos desejados em uma faixa de rendimento de 59-68%, indicando que, tanto a doação quanto retirada de densidade eletrônica na porção alquinílica do substrato **7a** não apresentam significativa diferença na formação dos respectivos produtos.

Ademais, observou-se que a utilização de um grupamento volumoso, tal como o 2-naftil (Tabela 5, **9f**) levou a conversão do material de partida no produto

desejado em 65% de rendimento, sendo este resultado explicado pelo tamanho do grupamento utilizado, o qual se acredita que, frente ao seu volume, dificultou a coordenação do complexo de ferro-selênio à tripla ligação e, conseqüentemente, a uma menor conversão do material de partida no derivado de pirroloquinolina desejado.

A utilização de um grupamento alquílico também foi estudada durante o desenvolvimento deste trabalho. Para tal, utilizou-se o substituinte *n*-Butil em R², sendo que, ao final de 1 hora de reação – tempo este que também oferecia um bom rendimento para a formação do derivado de 5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolina durante o processo de otimização – observou-se a formação do produto **9g** em apenas 38% de rendimento. O baixo rendimento pode ser atribuído à ausência de uma ligação π próxima a ligação tripla – diminuição de sua reatividade – pois o hidrogênio oriundo do CH₂ vizinho ao átomo de selênio permite a formação de aleno e, este quando formado, possibilita a formação de outros produtos durante a reação, acarretando um baixo rendimento.

Outrossim, procurou-se estudar a influência do heteroátomo de silício na porção alquínica do substrato. A reação com R² contendo o grupamento Me₃Si, ao final de 24 horas de reação, levou a formação de uma mistura de produtos, na proporção de 2:1 em rendimentos de 30% e 37%, respectivamente (Tabela 5, **9h:9j**) – rendimentos estes calculados sobre o montante de miligramas obtidos – cada qual de acordo com a massa do produto (**9h** ou **9j**). A formação desta mistura, especificadamente do produto hydrogenado, pode ser explicada pela facilidade com que a ligação C-Si tem em se romper, levando a formação da ligação tripla terminal *in situ* e posterior reação de ciclização.

Ao introduzir-se um halogênio na tripla ligação, especificamente um iodo, foi observado a formação, em 32% de rendimento ao final de 2,5 horas de reação, de um produto de adição contendo duas porções de SePh nos carbonos 1 e 2, respectivamente. Tendo por base a ideia de que halogênios, particularmente o iodo, apresentam-se, como um bom grupo abandonador, atribui-se a formação do produto **9i** a eliminação do iodo, formação de selênioacetileno *in situ* e posterior incorporação de uma porção de SePh na estrutura (NETO et al., 2012).

Outra barreira encontrada na metodologia foi constatada ao utilizar-se uma tripla terminal ($R^2 = H$). A utilização deste substrato, nas condições padrão de solvente, temperatura, promotor e dicalcogeneto levou, ao final de 4 horas, a formação do produto **9j** em apenas 14% de rendimento, sendo observada a continuidade de uma grande parcela do material de partida durante o percurso da reação e a formação ínfima de subprodutos, ainda que testadas outras condições previamente otimizadas.

Ademais, avaliou-se a interferência de grupamentos diretamente ligados no anel aromático (R^1). A ausência de um grupo doador nesta porção do substrato **7a** levou a formação do derivado de 5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolina **9k** em 78% de rendimento ao final de 30 minutos ao passo que, a utilização de um grupamento retirador de densidade eletrônica (*p*-Cl), no mesmo tempo reacional, permitiu apenas a conversão do produto desejado em 38% (Tabela 5, **9l**). Acredita-se que a diminuição do rendimento para a formação do produto **9l** (Tabela 5) deve-se ao fato do comprometimento da densidade eletrônica da porção aromática e heteroaromática com o grupamento retirador, logo, reduzindo a capacidade nucleofílica do carbono vizinho ao nitrogênio, influenciando diretamente no rendimento reacional.

Outro parâmetro avaliado durante a realização deste estudo foi a influência de diferentes dicalcogenetos de diorganoóla no percurso da reação. Inicialmente submeteu-se o substrato **7a** à presença de disselenetos substituído com grupamentos 4-CH₃ e 4-MeO na porção arila (Tabela 5, **9m** e **9n**), sendo observada a formação em 64% de rendimento apenas para o dicalcogeneto com um grupo metila. O produto oriundo da utilização do dicalcogeneto contendo o grupo 4-OMe, teve sua formação detectada via CG-MS, entretanto não apresentava comportamento estável durante o processo de purificação, não sendo possível sua obtenção ao final do processo (Tabela 5, **9n**).

A utilização do 4-clorodifenildisseleneto, associado ou não a um grupamento R^2 substituído também foi investigada. Ao final de um tempo geral de 2 horas, observou-se a formação dos produtos desejados em rendimentos moderados de 60 e 62%, respectivamente (Tabela 5, **9o-9p**). Acredita-se que o decréscimo nos rendimentos se deve ao fato da dificuldade da formação do complexo de ferro-

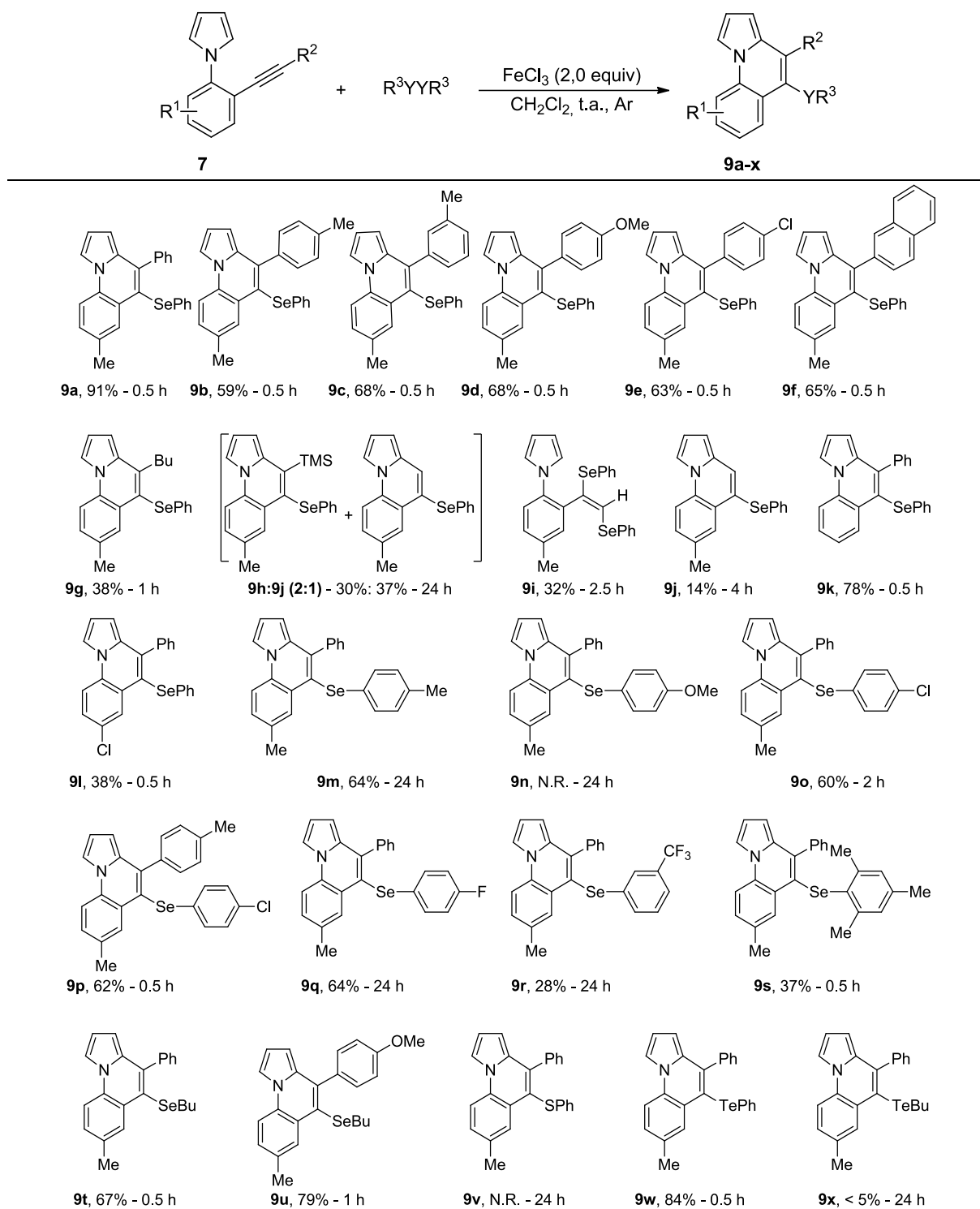
selênio (vide mecanismo reacional) quando o dicalcogeneto apresenta um grupamento retirador de densidade eletrônica, ideia esta que corrobora os rendimentos obtidos para os compostos **9q** e **9r**.

A utilização de um dicalcogeneto impedido estericamente, tal como o disseleneto de mesetila permitiu, ao final de 0,5 horas, a formação do derivado de 5-(fenilcalcogenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolina **9s** em 37% de rendimento, bem como a não conversão de uma parcela do material de partida. O emprego de um dicalcogeneto de diorganoíla alquílica – (*n*-BuSe)₂– mostrou-se favorável ao protocolo descrito pois, ao final de 30 minutos, obteve-se o produto funcionalizado **9t** com uma porção SeBu em rendimento de 67%.

A variação concomitante em R¹ e R² também foi explorada neste trabalho. Para isso, definiu-se R¹ como um grupo arila contendo um grupamento doador de densidade eletrônica (*p*-OMe), elencou-se o disseleneto de dibutila como dicalcogeneto escolhido. Ao final de 1 hora, nas condições padrão do protocolo desenvolvido, obteve-se o produto **9u** em 79% de rendimento, demonstrando que, ainda que a utilização de uma das variações em outros substratos tenha oferecido um menor rendimento, a associação das variáveis aqui utilizadas, contribuíram para um aumento do rendimento.

Além de disselentos de diorganoíla, buscou-se expandir o protocolo desenvolvido para dissulfetos e diteluretos de diorganoíla, entretanto, constatou-se a ineficiência da metodologia frente a utilização de dissulfeto de diarila, não levando a formação do produto **9v**, resultado atribuído à dificuldade na quebra da ligação S-S, a qual é mais forte que a ligação Se-Se. A utilização de diteluretos arílicos e alquílicos levou a formação dos produtos em rendimentos que variaram de 84%-traços (Tabela 5, **9w-9x**), sendo a formação do composto **2x** foi delimitada pela rápida decomposição do produto, bem como permanência de uma quantidade significativa do material de partida **7a**.

Tabela 5 - Reações de carbociclicação de *N*-(orto-alquinil)arilpirrol **7a** promovidas por cloreto férrico e dicalcogenetos de diorganoóila para a síntese dos 5-(organocalcogenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **9a**.



^a A reação foi realizada adicionando-se 0,25 mmol de *N*-(ortoalquinil)aril-pirrol **1a**, a temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, em uma solução previamente preparada de $FeCl_3$ (2,0 equivalentes) e dicalcogeneto de diorganoóila (1,1 equivalentes), em CH_2Cl_2 , a qual foi previamente preparada 15 minutos antes. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente pelo tempo indicado na tabela.

A fim de estabelecer um mecanismo de reação plausível, diversas reações controle foram testadas (Tabela 6), sendo as mesmas de suma importância para a delimitação do mecanismo reacional.

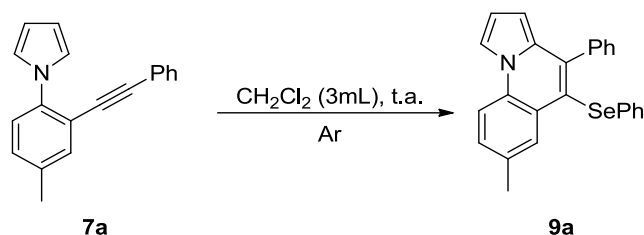
(a) Inicialmente, estudou-se a influência do tempo prévio de 15 minutos para a formação do catalisador e sua implicância no rendimento da reação. Para tal, adicionou-se sequencialmente todos os reagentes, sendo observada a formação do produto **9a** em apenas 69% (Tabela 6, Entrada 1), indicando a necessidade, bem como importância deste tempo para o bom desenvolvimento da reação.

(b) A fim de investigar se a formação do produto desejado se daria após a formação de um intermediário hidrogenado e posterior captura de uma porção do calcogênio utilizado submeteu-se o substrato padrão a condição de ciclização na ausência do dicalcogeneto de diorganoíla, não sendo observada a formação do produto hidrogenado, indicando que a incorporação do átomo de calcogênio ocorre antes da etapa de ciclização (Tabela 6, Entrada 2).

(c) A adição de iniciadores e inibidores radicalares, tais como TEMPO e Hidroquinona, respectivamente, junto à condição padrão de ciclização, levaram a formação do produto **3a** em 07 e 19%, respectivamente (Tabela 6, Entradas 3-4). Acredita-se que a ineficiência do protocolo descrito nestas situações é justificada por reações paralelas entre o material de partida e os aditivos utilizados, visto a obtenção de baixos rendimentos e a decomposição quase que total do material de partida.

(d) A reação do substrato **7a** com disseleneto de difenila, na presença de HCl gasoso sem a presença do sal de ferro, ao final de 30 minutos, levou a formação de uma mistura complexa e não identificada de produtos (Tabela 6, Entrada 5), sendo este resultado o responsável pela exclusão da possibilidade do HCl ser liberado a partir da decomposição do sal de ferro (III) e atuar como promotor da reação de ciclização.

Tabela 6 - Experimentos e estudo de mecanismo.



#	FeCl ₃	(PhSe) ₂	Aditivo	Rendimento (%)
1	✓	✓	-	69% ^a
2	✓	-	-	N.I.
3	✓	✓	TEMPO	07%
4	✓	✓	Hidroquinona	19%
5	-	✓	HCl(g)	N.I.

a) Reação realizada sem os 15 minutos prévios; N.I.: Não Identificado;

Os experimentos descritos na Tabela 6, levantam a hipótese de que a espécie eletrofílica de selênio, quando sozinha no meio reacional, torna-se ineficiente para promover a reação de ciclização e que a ação mútua entre o sal de ferro e a espécie de dicalcogeneto é de fundamental importância para a formação do produto **9a** em rendimentos de moderados a bons.

Tendo por base os resultados obtidos e os relatos presentes na literatura, a qual menciona que sais de ferro reagem com dicalcogenetos de diorganoíla, levando à clivagem heterogênea da ligação selênio-selênio para a formação de um cátion organoselenil e um ânion organoseleneto, delineou-se no Esquema 52, um mecanismo plausível para esta reação (Esquema 52), sendo este constituído das seguintes etapas:

1ª Etapa: Coordenação da tripla ligação carbono-carbono do material de partida **7a** à porção eletrofílica de disseleneto de difenila leva a formação do intermediário **I**;

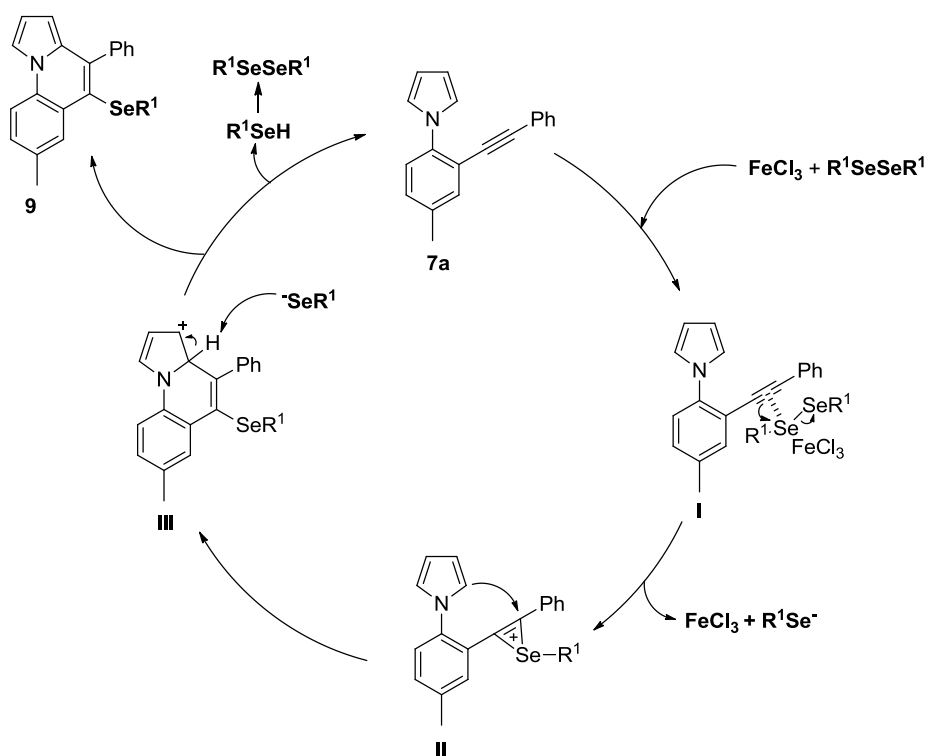
2ª Etapa: A ligação tripla é ativada pela formação do complexo ferro-selênio, levando a formação do íon selenônio **III**.

3ª Etapa: Um ataque anti a partir da nuvem de elétrons do anel aromático ao

intermediário catiônico leva a formação do intermediário **III**, *via* um processo 6-*endo-dig*;

4ª Etapa: A desprotonação do intermediário **III** pelo selenolato presente no meio reacional leva à restauração da aromaticidade do anel, levando a formação dos derivados de 5-fenilselenil-pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **9**.

Esquema 52

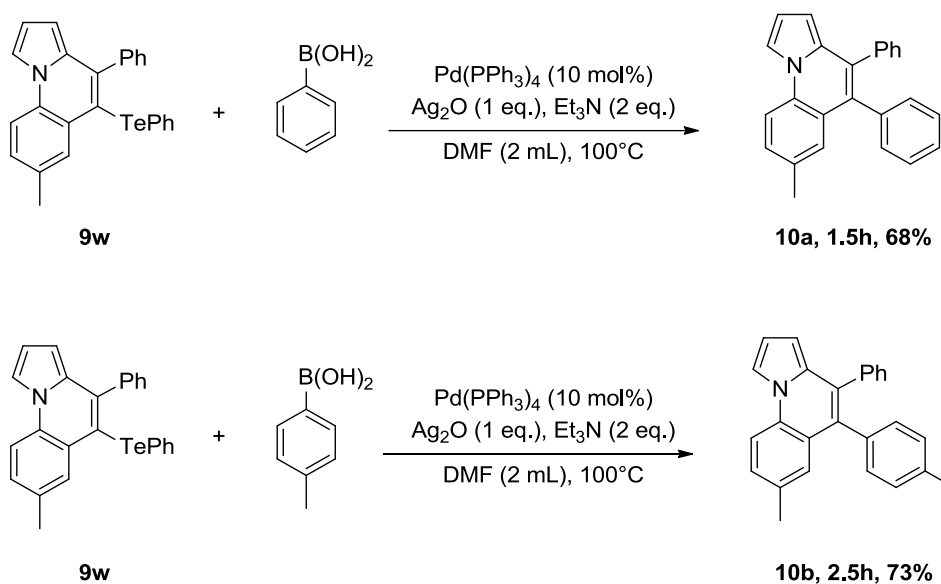


Proposto o mecanismo reacional, o qual dá origem aos derivados de 5-(fenilcalcogenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **9**, partiu-se para o estudo da reatividade dos substratos sintetizados frente a reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio. Tendo conhecimento que compostos organocalcogenados apresentam grande versatilidade em reações de acoplamento cruzado (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015; ZENI; BRAGA; STEFANI, 2003), avaliou-se a possibilidade da aplicação dos derivados de pirroloquinolinas **9** como uma ferramenta para a síntese de estruturas mais complexas contendo o núcleo nitrogenado.

Para tal, o substrato **9w**, na quantidade de 0,15 mmol, foi submetido a uma reação de acoplamento do tipo Suzuki, na qual, utilizando-se 10 mol% de Pd(PPh₃)₄, 1,0 equivalente de Ag₂O, Et₃N (2 equiv.), ácidos arilborônicos substituídos ou não, em

atmosfera de argônio, DMF como solvente a 100 °C, nos tempos apresentados no esquema abaixo (Esquema 53), foi possível obter 2 novos compostos derivados de pirroloquinolinas (**10a-b**), obtidos em rendimentos de moderados a bons (Esquema 53).

Esquema 53



3.2.1 Determinação estrutural dos derivados de pirroloquinolinas 9.

Os compostos derivados dos 5-(fenilcalcogenil)pirrolo[1,2-a]quinolinas **9** também tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR). Para tanto, selecionou-se os compostos **9b** e **9m**, os quais tiveram suas estruturas confirmadas por Difração de raios-X (Figura 21 e Figura 22).

Figura 21 – Representação ORTEP da estrutura do composto **9b**.

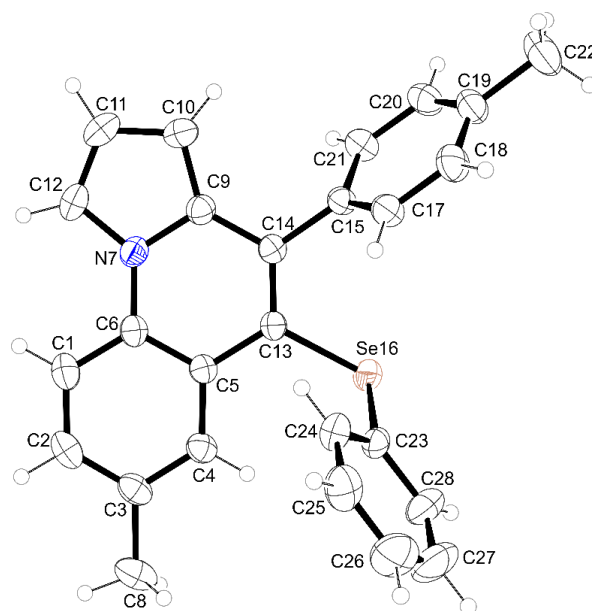
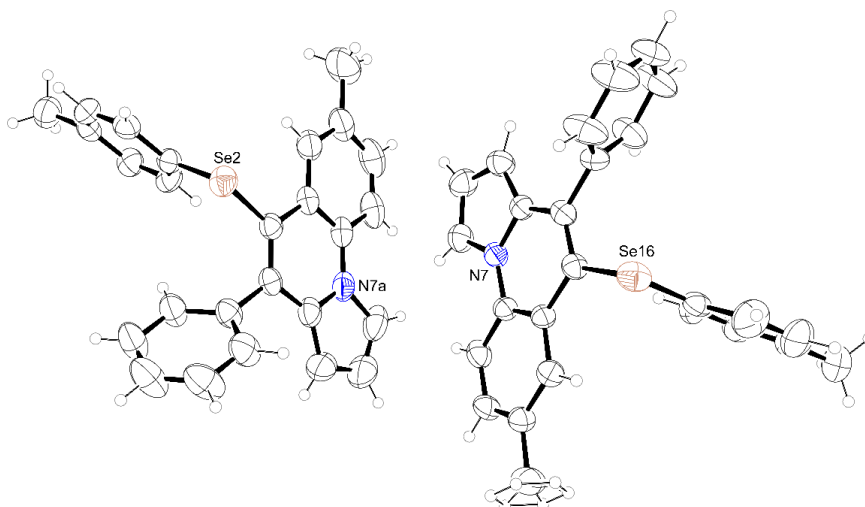


Figura 22- Representação ORTEP da estrutura do composto **9m**.

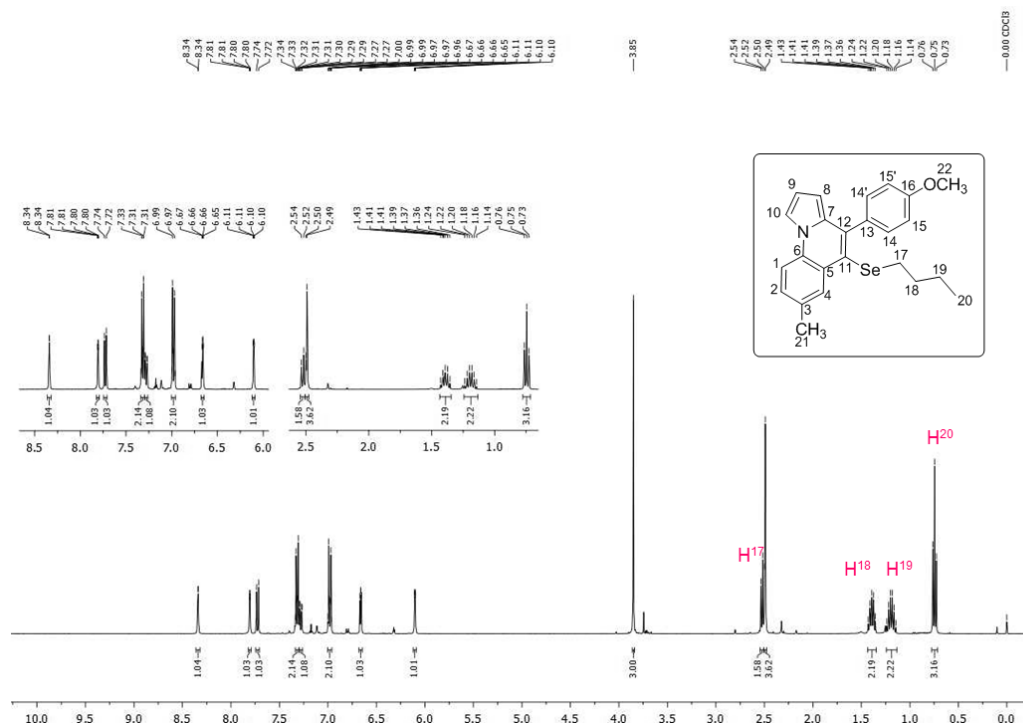


Além de todas as técnicas mencionadas anteriormente para a elucidação dos compostos sintetizados, foi possível a comprovação dos mesmos através da realização de um experimento de ressonância magnética nuclear de duas dimensões (RMN 2D) utilizando o composto selecionado 5-(butilselenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metilpirrolo[1,2-a]quinolina **9u**.

Utilizando o RMN de ^1H (Figura 23), além do conhecimento de algumas multiplicidades que os sinais apresentam e os deslocamentos químicos específicos do núcleo **9u** sintetizado, foi possível determinar os hidrogênios H^{20} , H^{19} , H^{18} e H^{17}

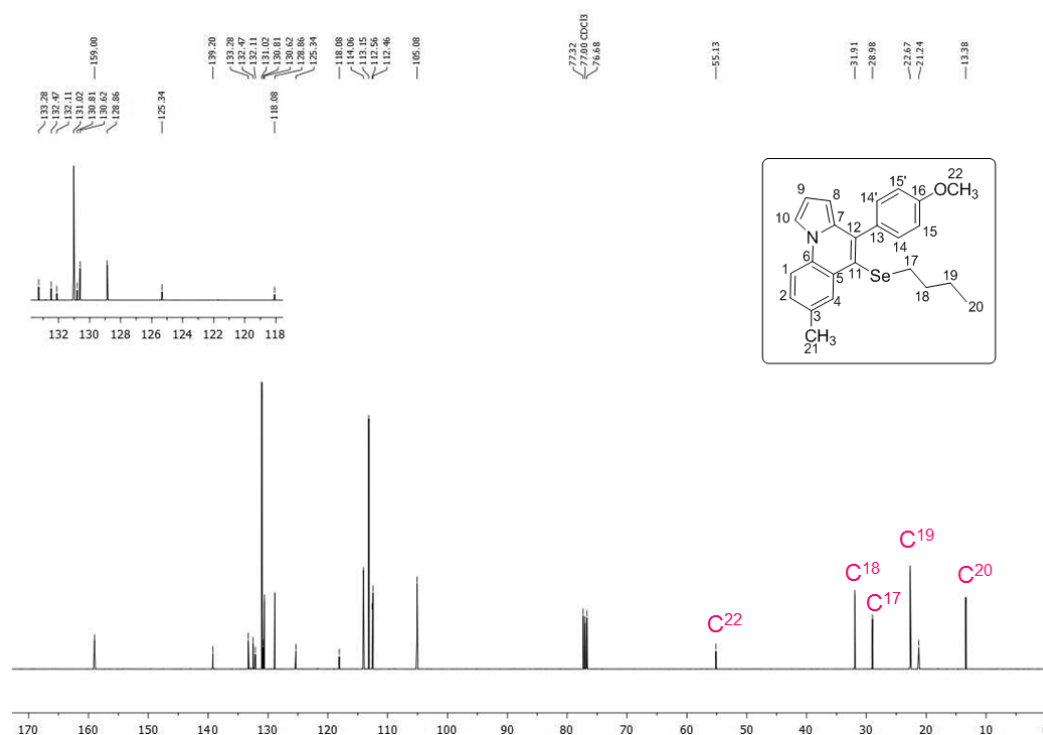
referentes a porção alquílica ligada ao organocalcogênio, estes localizados em uma faixa de 2,5-0,7 ppm e com constante de acoplamento de $J = 7,3$ Hz.

Figura 23- Espectro de RMN ^1H do composto **9u** em CDCl_3 a 400 MHz.



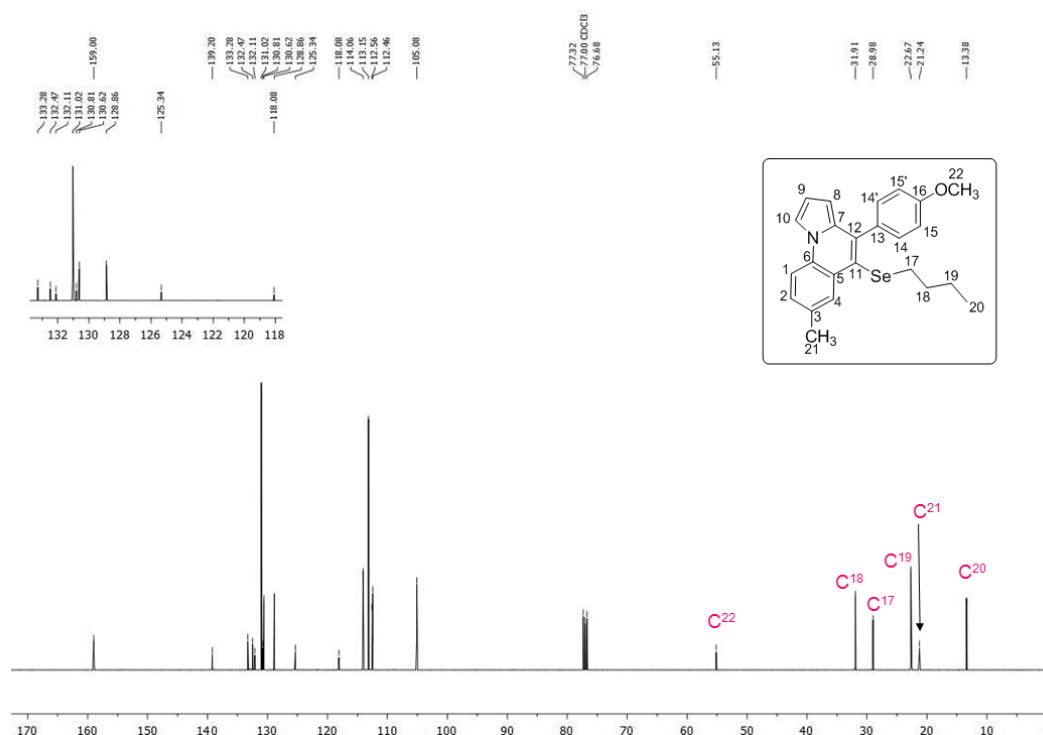
A utilização de CDCl_3 como solvente associado a aplicação de uma frequência de 100 MHz permitem a observação dos acoplamentos no experimento de RMN de ^{13}C . Na região de campo alto do espectro é possível observar, em uma faixa de 13,3-31,9 ppm os carbonos alquílicos referentes à butila – C^{20} , C^{19} , C^{17} e C^{18} , respectivamente (Figura 24). Além destes, é possível observar, em torno de 55 ppm, o sinal referente ao carbono C^{22} ligado diretamente ao oxigênio, motivo este da sua desblindagem e direcionamento a campo baixo.

Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9u** em CDCl_3 a 100 MHz.

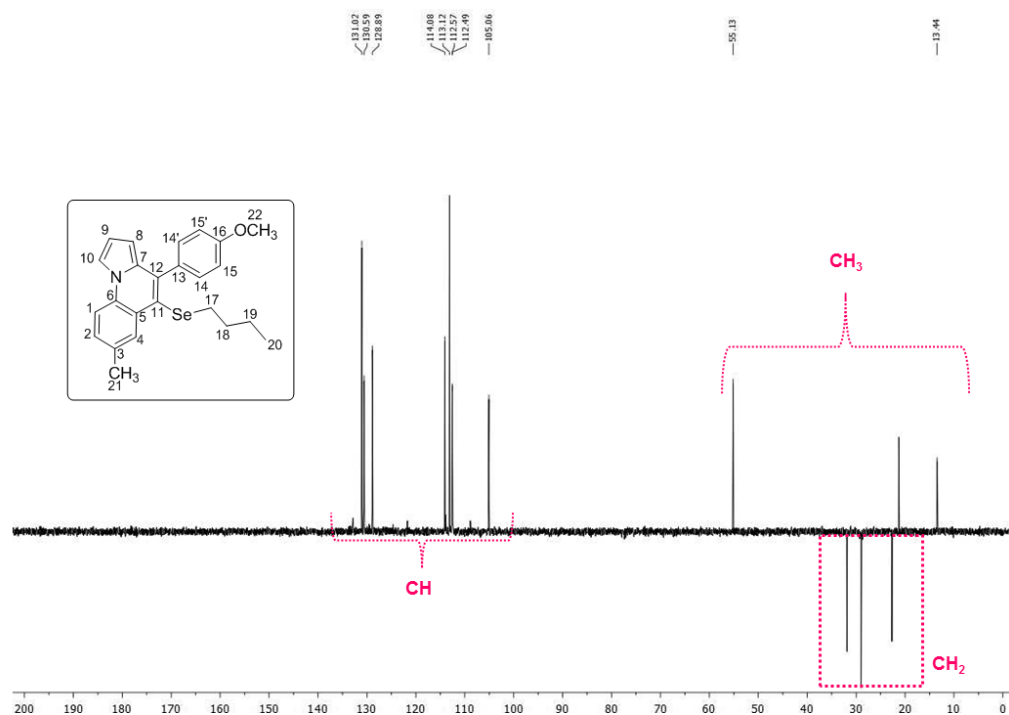


Nesta mesma região de campo alto é possível observar ainda, em 21,2 ppm, um carbono de pequena intensidade e não hidrogenado, como será demonstrado em experimentos posteriores, indicando a presença de um carbono quaternário. Verificando a estrutura do composto **9u** atribui-se este sinal ao carbono C^{21} (Figura 25).

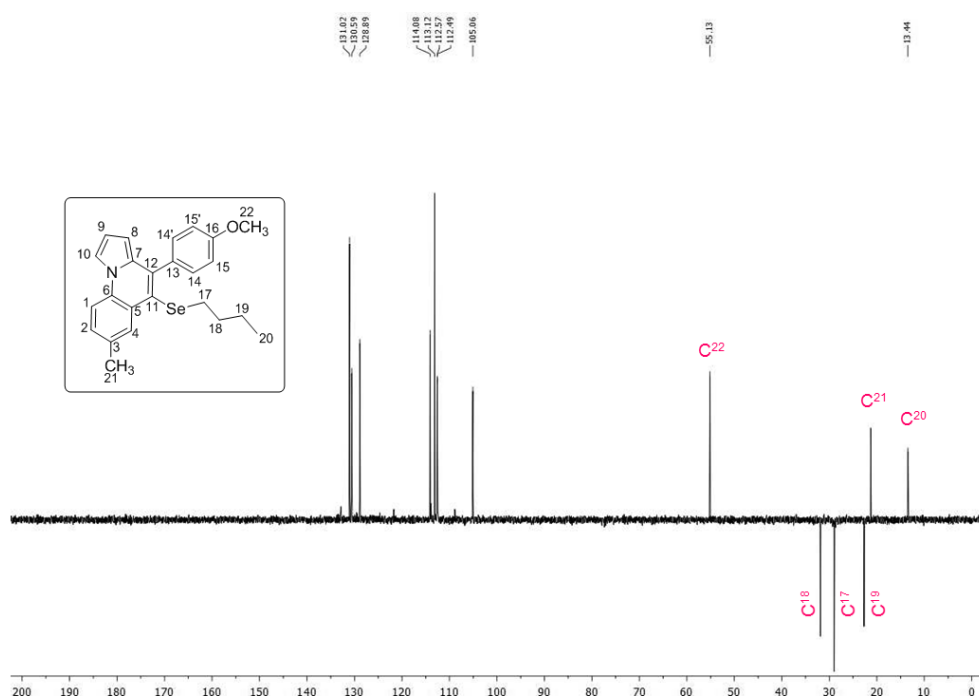
Figura 25- Espectro de RMN ^{13}C do composto **9u** em CDCl_3 a 100 MHz.



A utilização do experimento de DEPT 135 (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), na qual os carbonos primários e terciários, CH_3 e CH , respectivamente, encontram-se em fase oposta aos carbonos secundários (CH_2), presentes na estrutura, sendo os primeiros encontrados acima da linha base e o segundo, abaixo, também foi de grande valia para a determinação estrutural do composto **9u** (Figura 26).

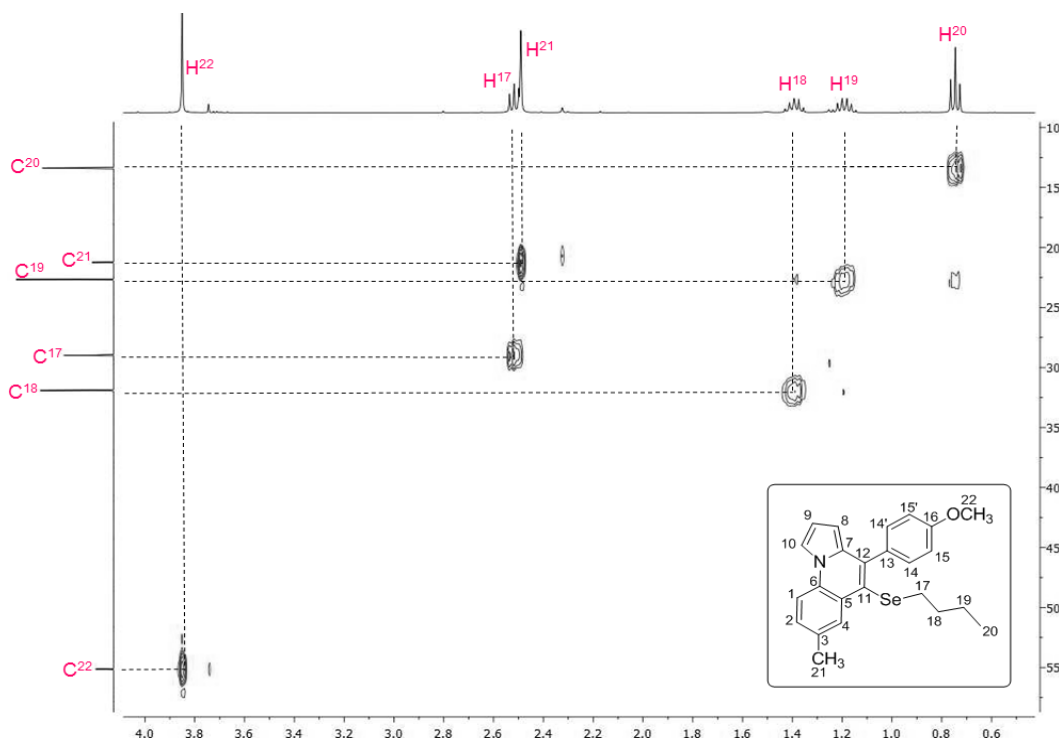
Figura 26- Experimento DEPT 135 do composto **9u**.

Tendo atribuído os carbonos referentes a porção alquílica do composto **9u** - C²², C²¹, C²⁰, C¹⁹, C¹⁸ e C¹⁷ - através do experimento de ¹³C demonstrado anteriormente e, conhecendo seus deslocamentos químicos, é possível identifica-los no experimento de DEPT 135 (Figura 27).

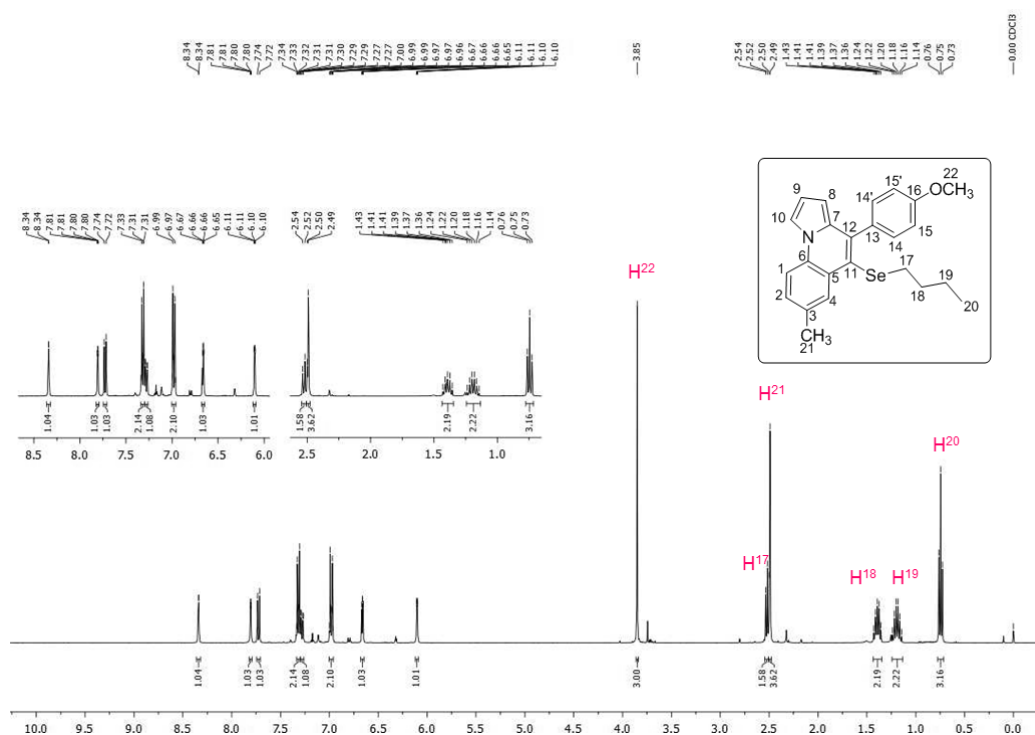
Figura 27-- Experimento de DEPT 135 do composto **9u**.

A determinação dos carbonos alquílicos via experimento de RMN de ^{13}C e DEPT 135 permitem comprovar os hidrogênios H^{20} , H^{19} , H^{18} e H^{17} , além de elucidar os hidrogênios referentes à metila e metoxila, H^{21} e H^{22} , respectivamente, através da utilização do experimento de HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence), o qual demonstra a correlação direta entre um hidrogênio e seu carbono (Figura 28).

Figura 28- Expansão do experimento HMQC do composto **9u**.

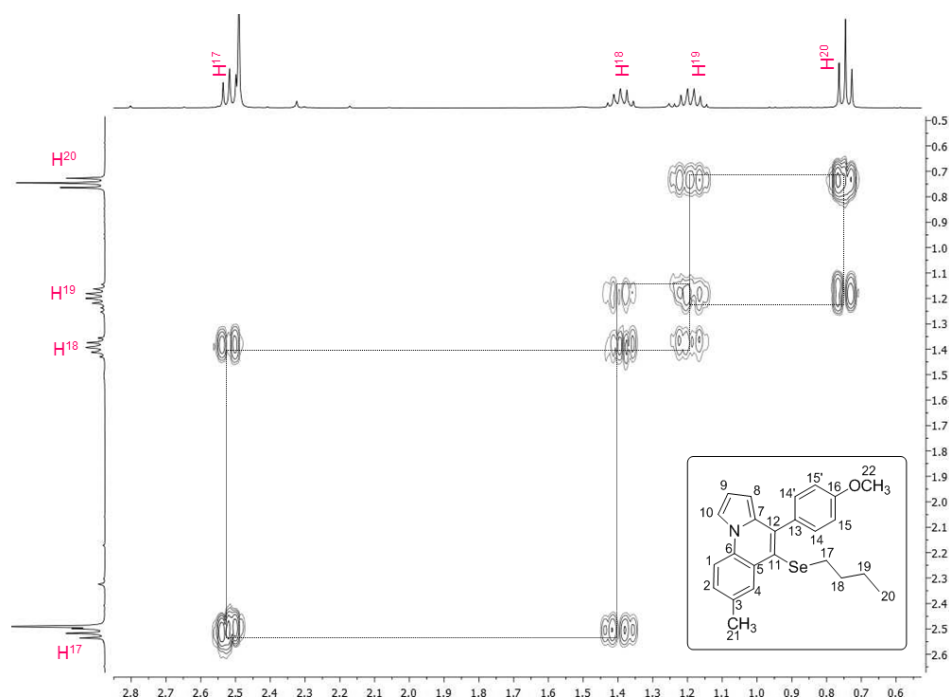


Tendo atribuído os respectivos hidrogênios alquílicos H^{21} e H^{22} , podemos observar os mesmos no espectro geral de ^1H (Figura 29).

Figura 29- Espectro de RMN ^1H do composto **9u** em CDCl_3 a 400MHz.

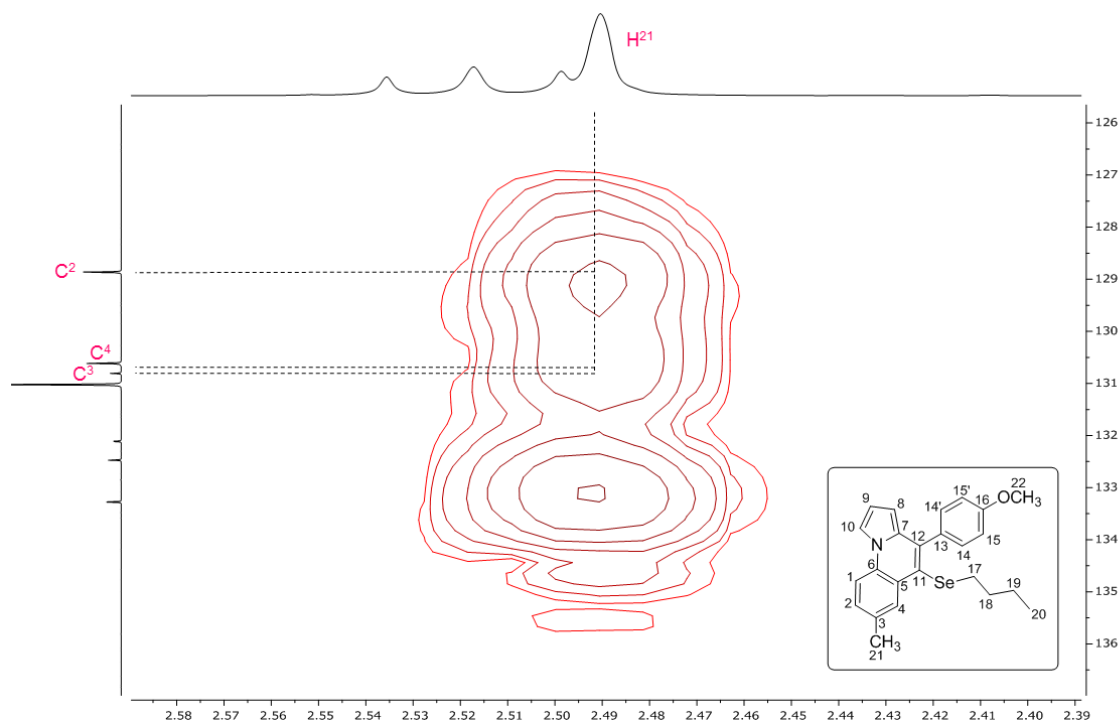
Tendo atribuído o hidrogênio H²⁰ é possível, através do experimento COSY, o qual possibilita a identificação dos hidrogênios vizinhos, a identificação dos demais hidrogênios da porção alquílica. Tendo como ponto de partida o hidrogênio H²⁰, referente a metila da porção da butila, é possível identificar o hidrogênio H¹⁹ e, através deste, identifica-se os hidrogênios H¹⁸ e H¹⁷, subsequentemente (Figura 30).

Figura 30- Expansão do experimento COSY do composto **9u**.



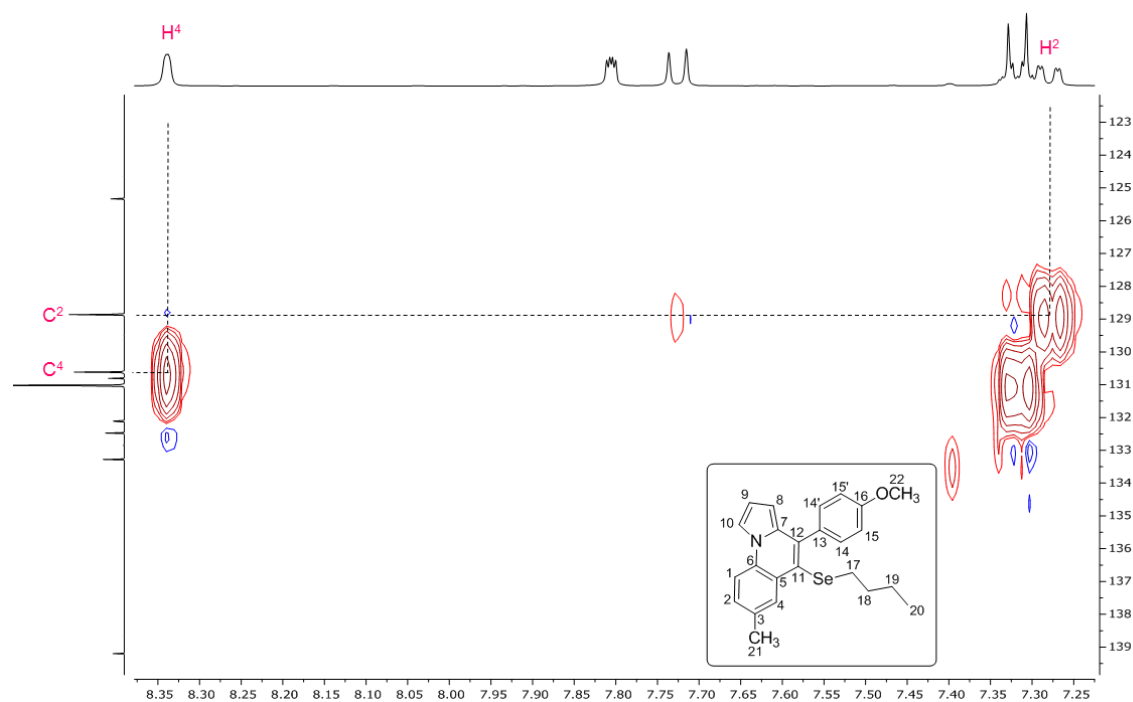
Através do experimento de HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence), no qual são observados os acoplamentos entre hidrogênio e carbono de 2 e 3 ligações é possível, utilizando o hidrogênio H²¹, atribuir o C³, este a duas ligações de H²¹, bem como os carbonos C⁴ e C², ambos a 3 ligações de H²¹ (Figura 31).

Figura 31- Expansão do experimento HMBC do composto **9u**.



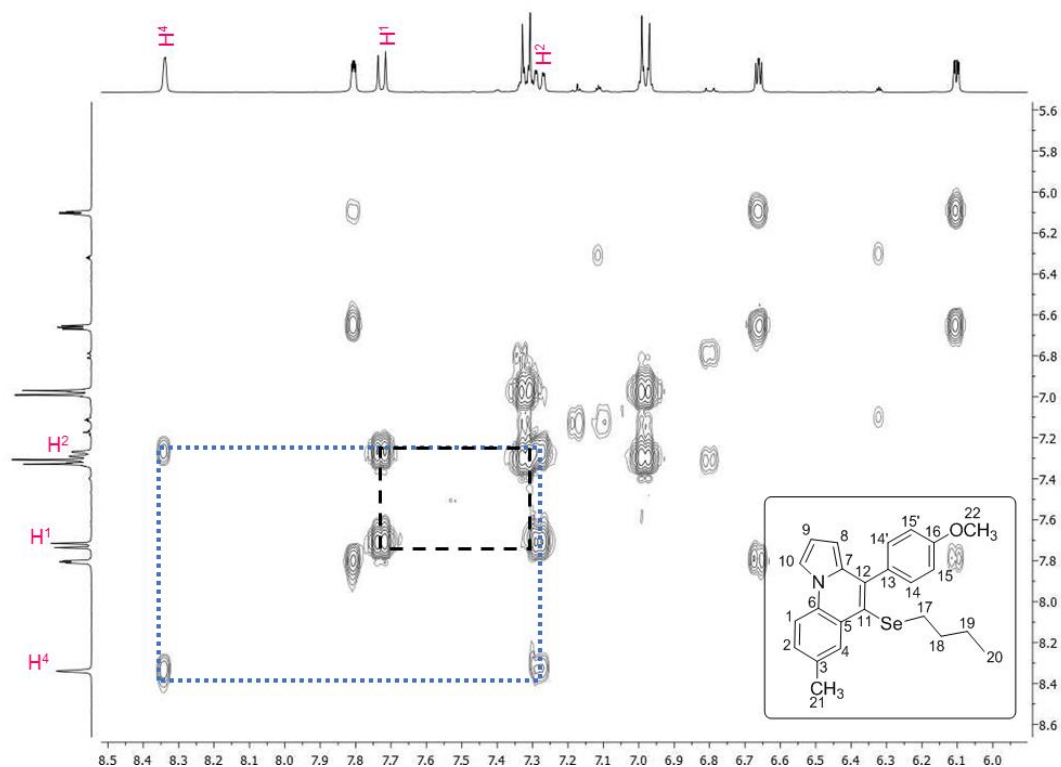
Atribuídos os carbonos C², C³ e C⁴ é possível, utilizando uma expansão do experimento de HMQC, atribuir os hidrogênios H⁴ e H², posto que C² é um carbono quaternário e não apresenta hidrogênios (Figura 32).

Figura 32- Expansão do experimento de HMQC do composto **9u**.

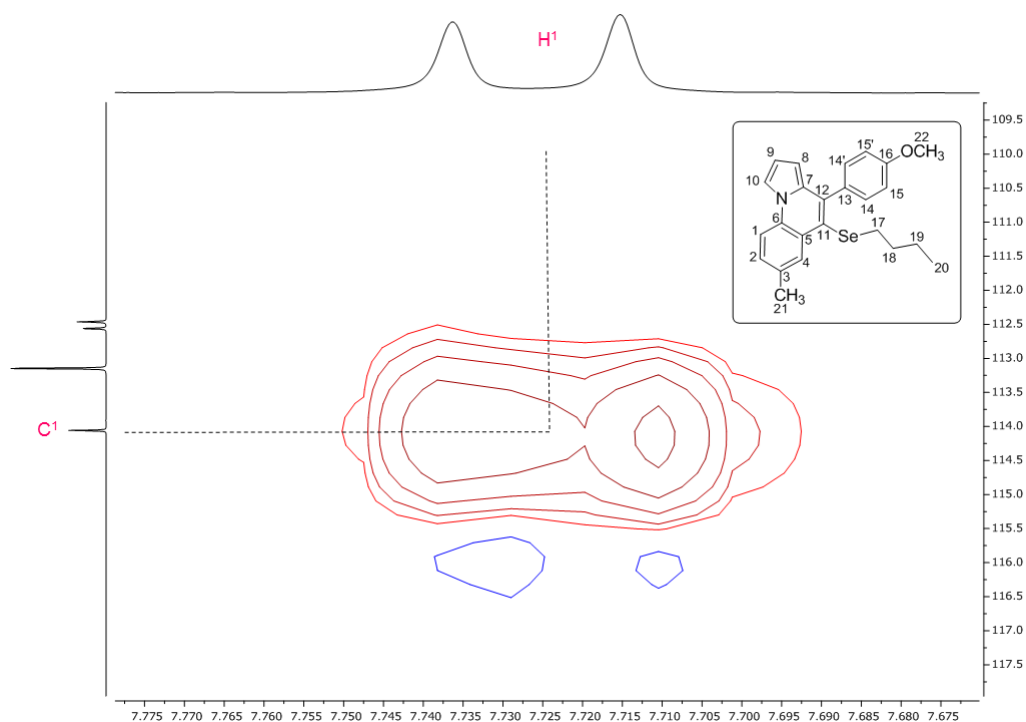


Através do experimento COSY e, partindo do hidrogênio H⁴ previamente atribuído, é possível comprovar a posição dos hidrogênios H⁴, H² no espectro, bem como permite atribuir o hidrogênio H¹, este localizado em torno de 7,73 ppm e apresentando um $J = 8,4$ Hz (Figura 33).

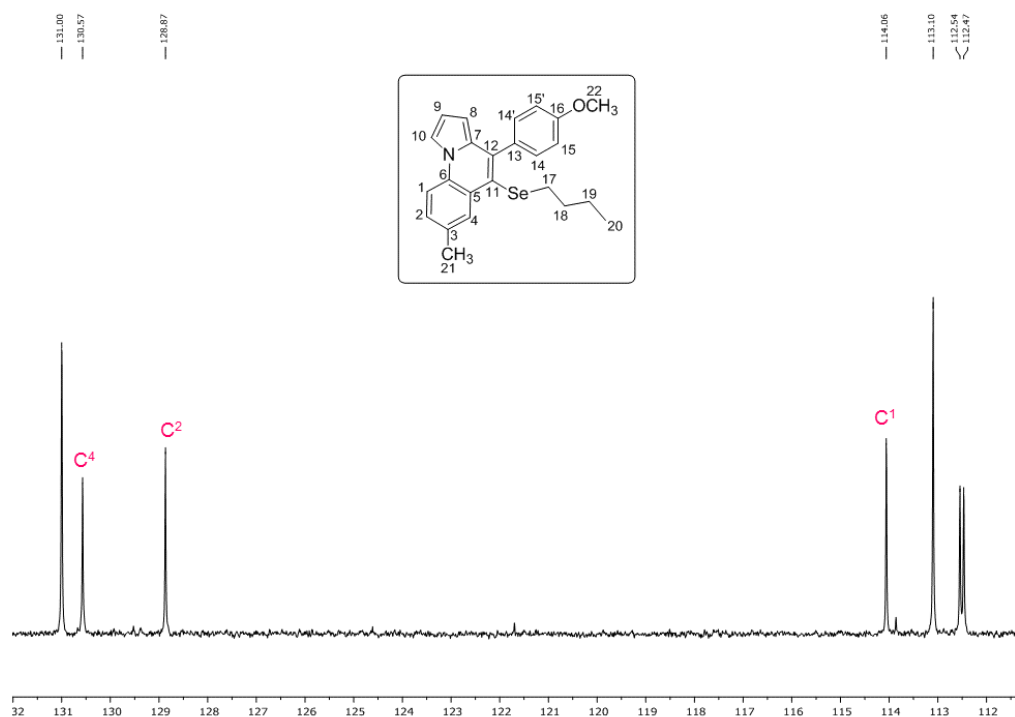
Figura 33- Expansão do experimento COSY do composto **9u**.



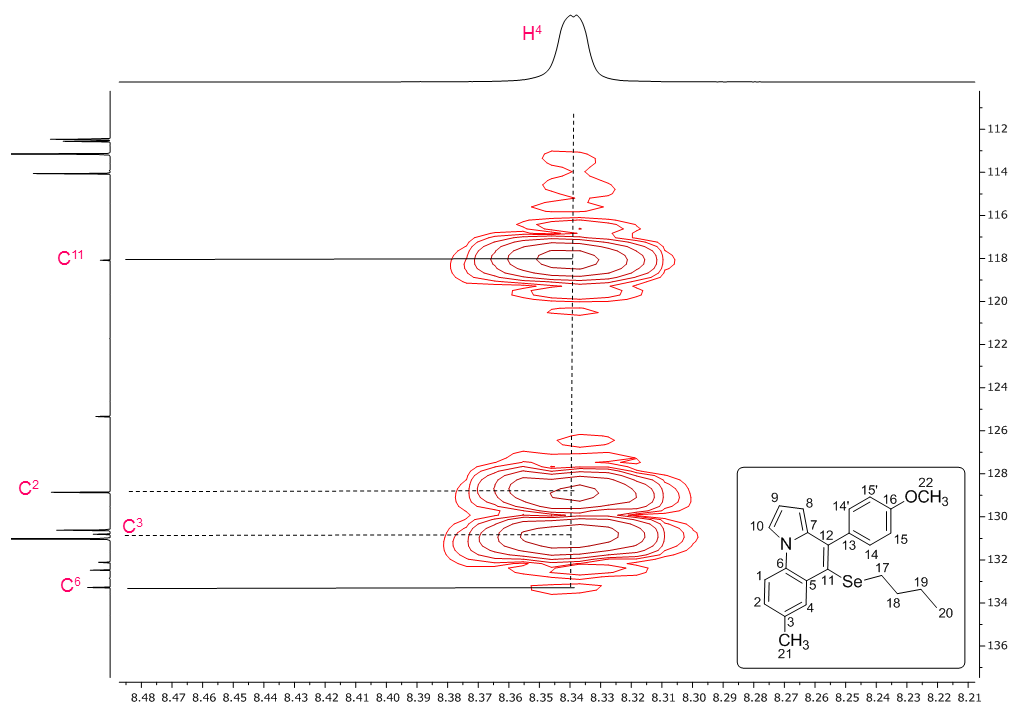
Através de uma expansão do experimento de HMBC é possível atribuir o respectivo carbono C¹, este localizado em torno de 118 ppm (Figura 34).

Figura 34- Expansão do experimento de HMQC do composto **9u**.

Outra possibilidade de comprovar as atribuições feitas aos carbonos C¹, C², C³ e C⁴ dá-se através do experimento de DEPT. Sabendo que C³ é um carbono quaternário e que, no experimento de DEPT carbonos não-hidrogenados não são demonstrados, comprova-se a localização do carbono quaternário C³, bem como dos carbonos hidrogenados C¹, C² e C⁴, estes localizados em 114, 129 e 131 ppm, respectivamente (Figura 35).

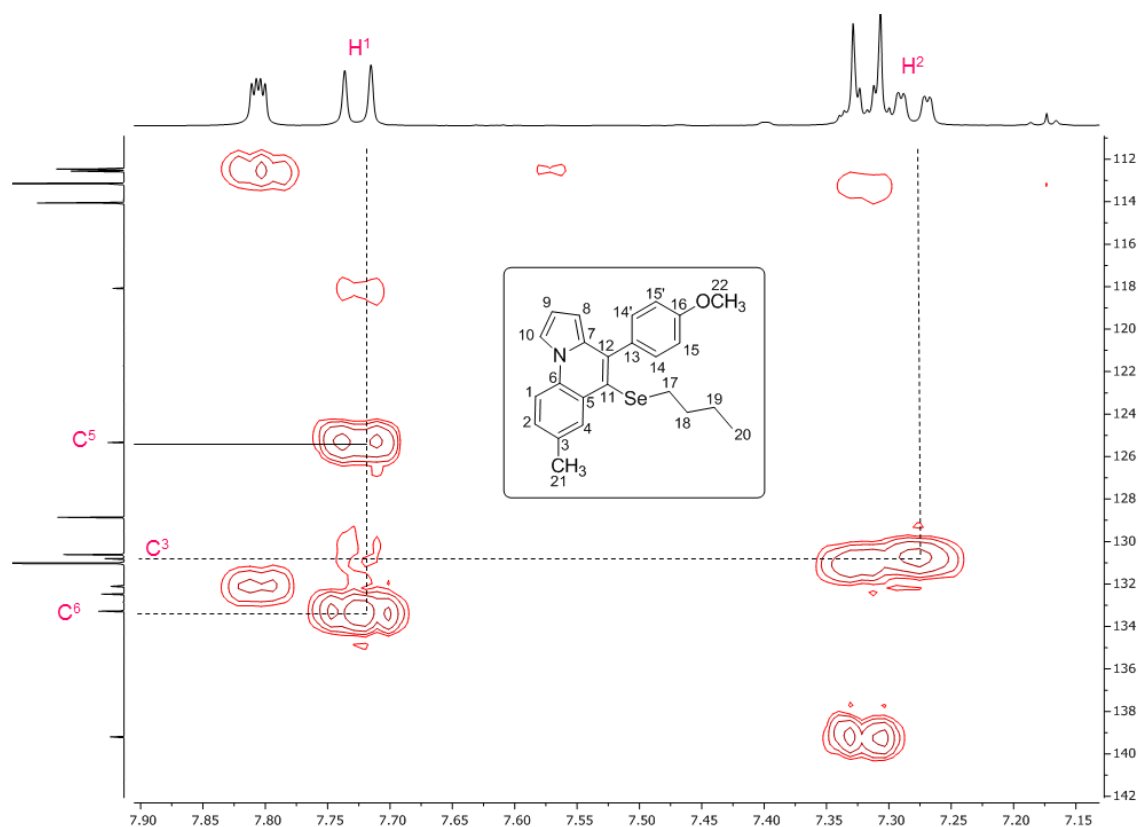
Figura 35- Expansão do experimento DEPT 135 do composto **9u**.

Através do hidrogênio H⁴, via experimento de HMBC, foi possível determinar os acoplamentos que este apresenta com os carbonos C¹¹ e C⁶, bem como visualizar os acoplamentos, já elucidados, com os carbonos C² e C³ (Figura 36).

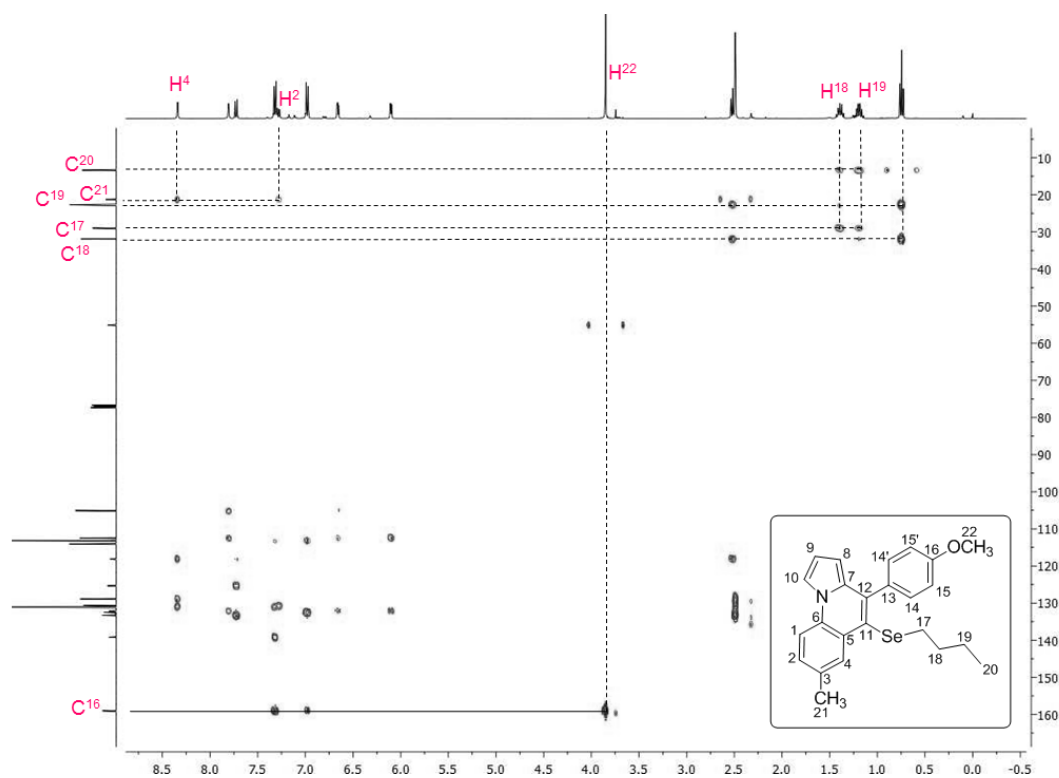
Figura 36- Expansão do experimento de HMBC do composto **9u**.

Através do experimento de HMBC e do hidrogênio H¹, foi possível atribuir o carbono C⁵, este a 3 ligações e localizado em 125 ppm (Figura 37). Nesta expansão é possível observar ainda, o acoplamento de H² com C³.

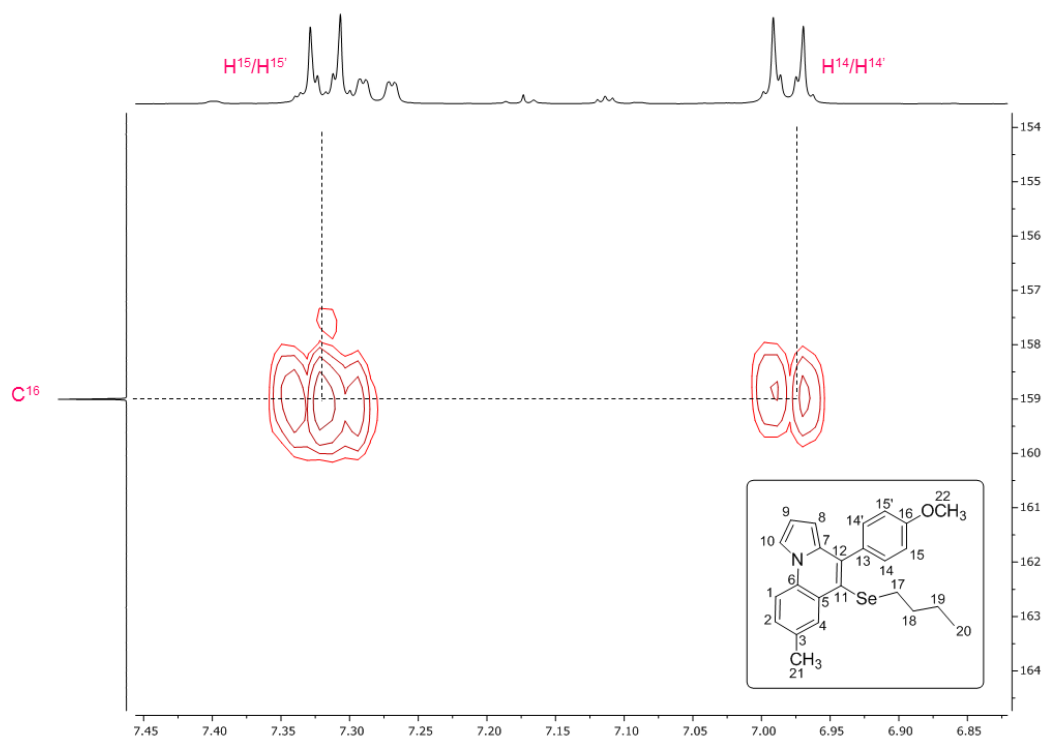
Figura 37- Expansão do experimento HMBC do composto **9u**.



A partir dos hidrogênios H²² da metoxila e auxiliados pelo experimento de HMBC, foi possível atribuir o carbono C¹⁶ (Figura 38). Neste experimento é possível visualizar ainda os acoplamentos existentes entre os carbonos e hidrogênios da butila ligada ao organocalcogênio.

Figura 38- Experimento de HMBC do composto **9u**.

Através do carbono C^{16} foi possível identificar os hidrogênios H^{15} - $H^{15'}$, estes a 2 ligações, bem como os hidrogênios H^{14} - $H^{14'}$, distantes em 3 ligações (Figura 39).

Figura 39- Expansão do experimento de HMBC do composto **9u**.

A atribuição dos respectivos hidrogênios pode ser correlacionada no experimento de COSY (Figura 40). Partindo-se de $H^{14}/H^{14'}$ é possível atribuir os hidrogênios H^{15} e $H^{15'}$, bem como seus respectivos carbonos $C^{14}/C^{14'}$ e $C^{15}/C^{15'}$, este último, via experimento de HMQC (Figura 41).

Figura 40- Expansão do experimento COSY do composto **9u**.

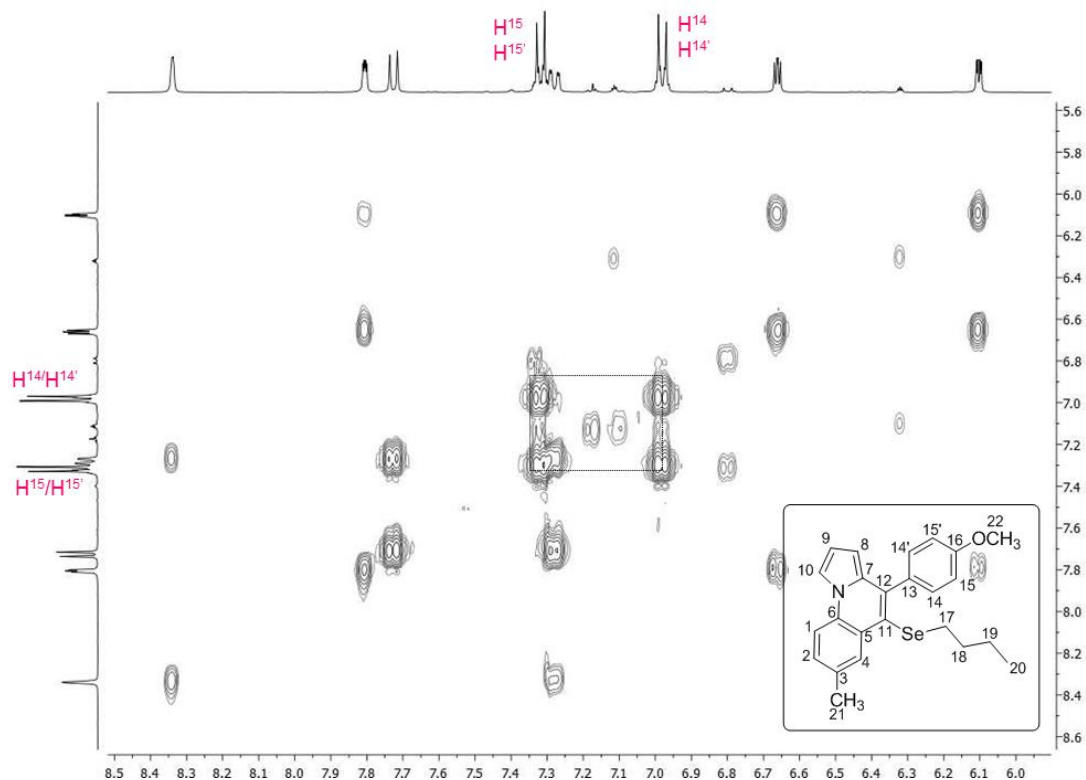
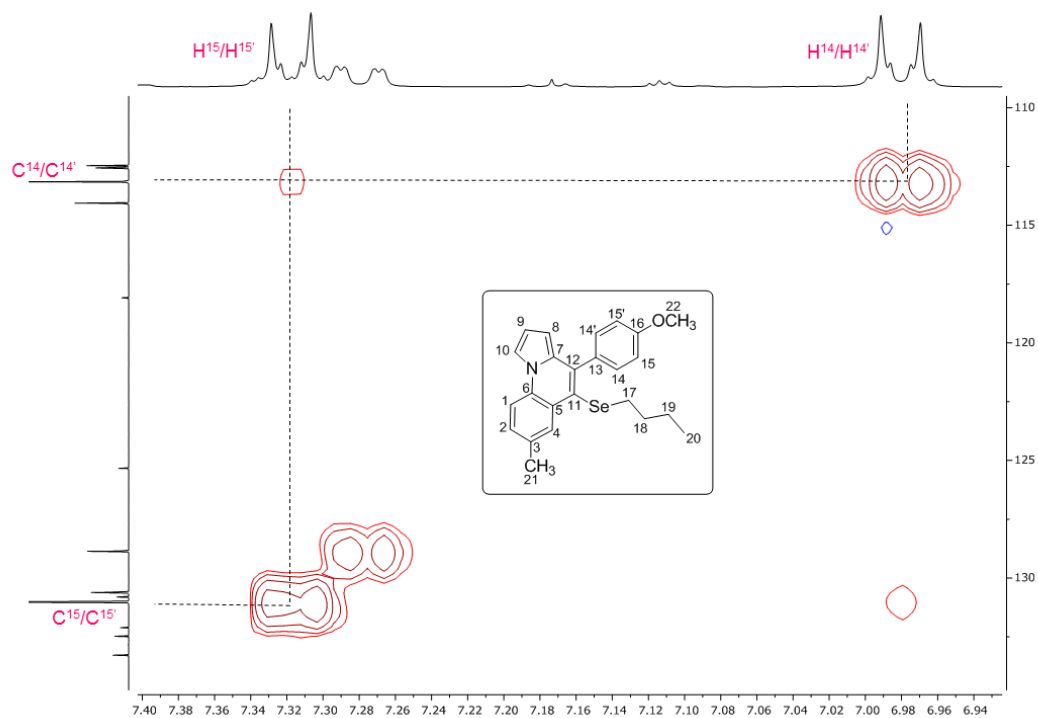


Figura 41- Expansão do experimento de HMQC do composto **9u**.



Através dos hidrogênios do sistema *p*-substituído ($H^{14}/H^{14'}$ e $H^{15}/H^{15'}$) foi possível determinar o carbono C^{12} , este acoplado aos hidrogênios $H^{14}/H^{14'}$. Já o carbono C^{13} foi possível de ser identificado mediante seu acoplamento com os hidrogênios H^{15} e $H^{15'}$ (Figura 42).

Figura 42- Expansão do experimento de HMBC do composto **9u**.

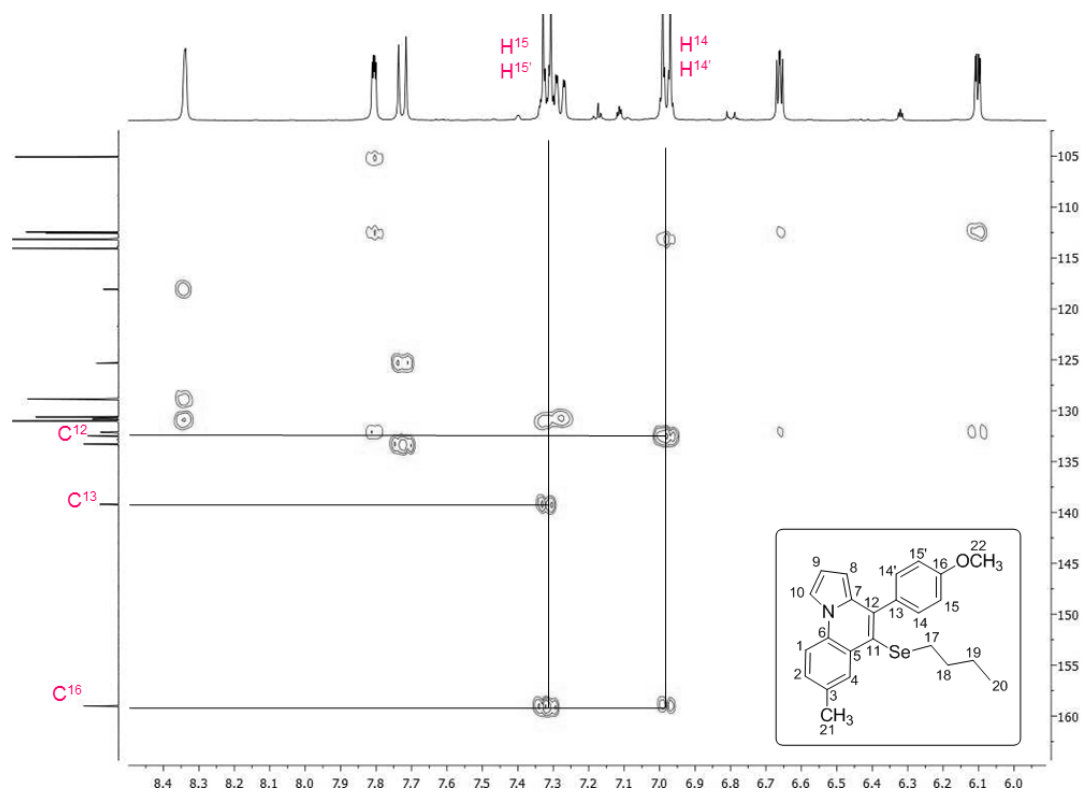
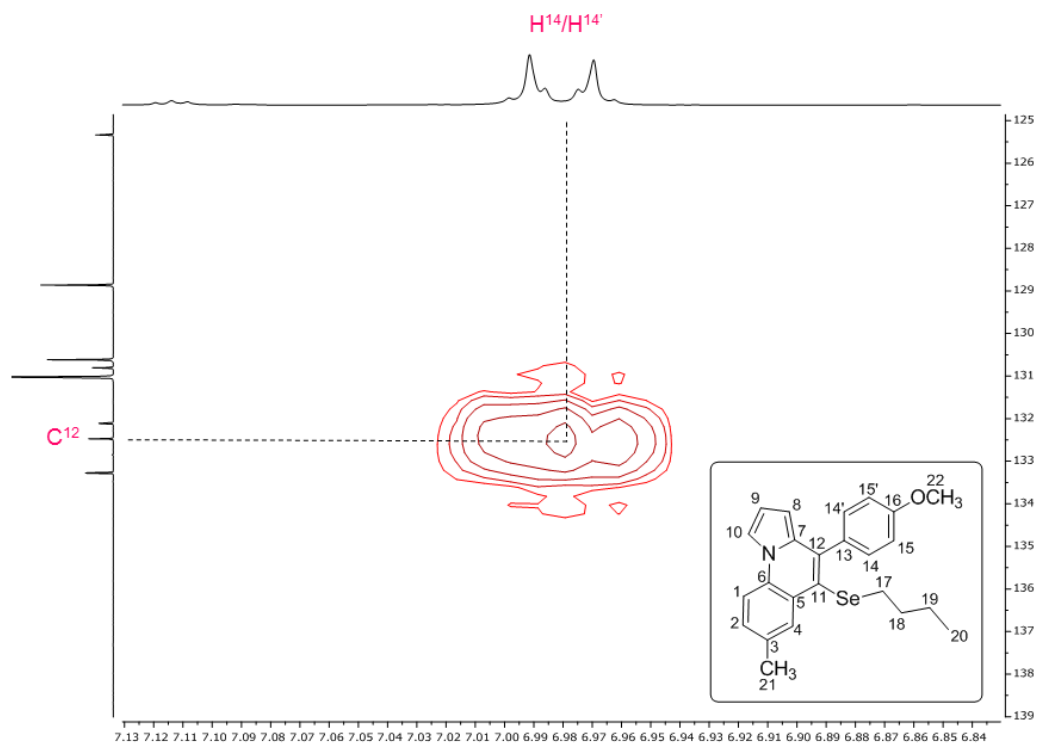


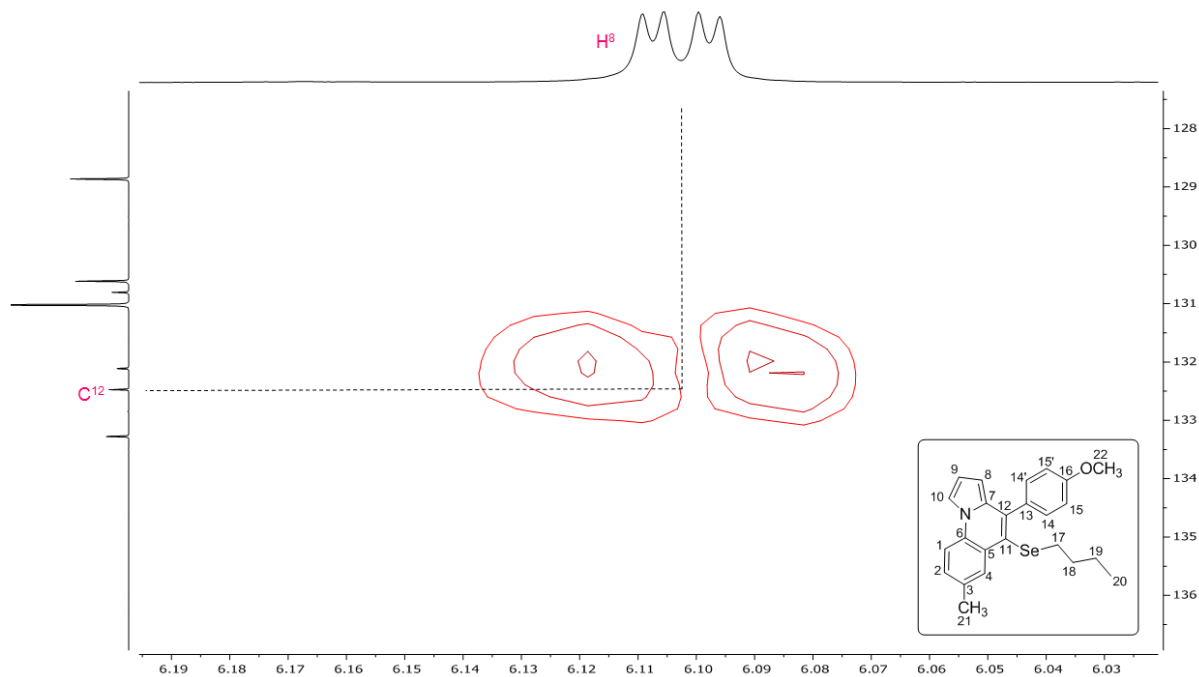
Figura 43- Expansão do experimento HMBC do composto **9u**.



A atribuição do carbono C^{12} foi de suma importância para a atribuição do

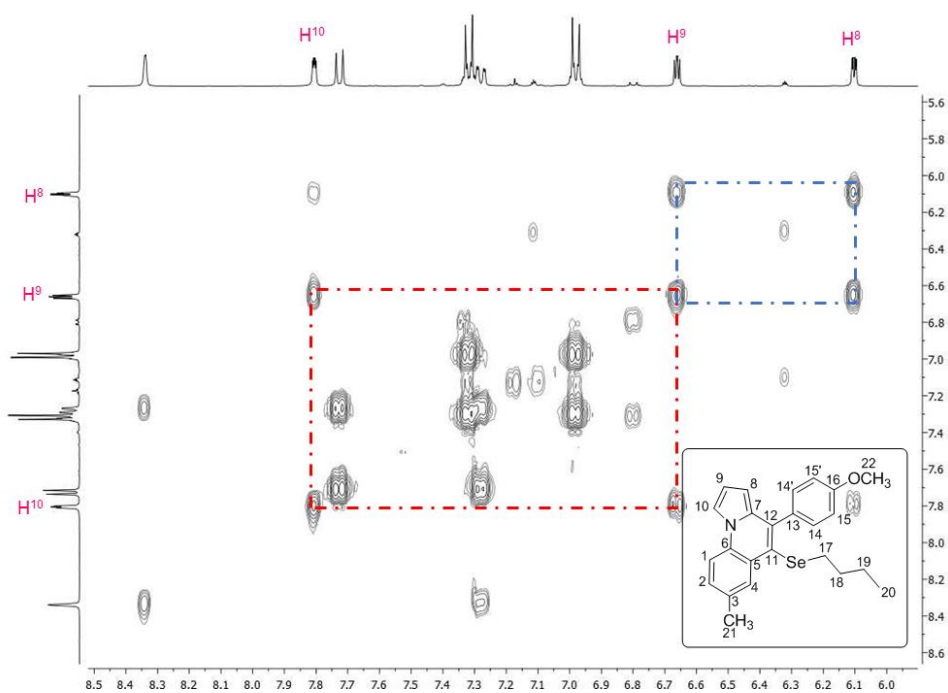
hidrogênio H⁸. Tal atribuição pode ser visualizada na expansão do experimento de HMBC abaixo (Figura 44).

Figura 44- Expansão do experimento de HMBC do composto **9u**.



A atribuição do hidrogênio H⁸ permite, *via* experimento do tipo COSY, atribuir o hidrogênio H⁹ e, por conseguinte, o hidrogênio H¹⁰ (Figura 45).

Figura 45- Expansão do experimento de COSY do composto **9u**.



A atribuição de H⁸, H⁹ permite a verificação, *via* experimento de HMQC, de seus respectivos carbonos – C⁸ e C⁹ (Figura 46 e Figura 47).

Figura 46- Expansão do experimento de HMQC do composto **9u**.

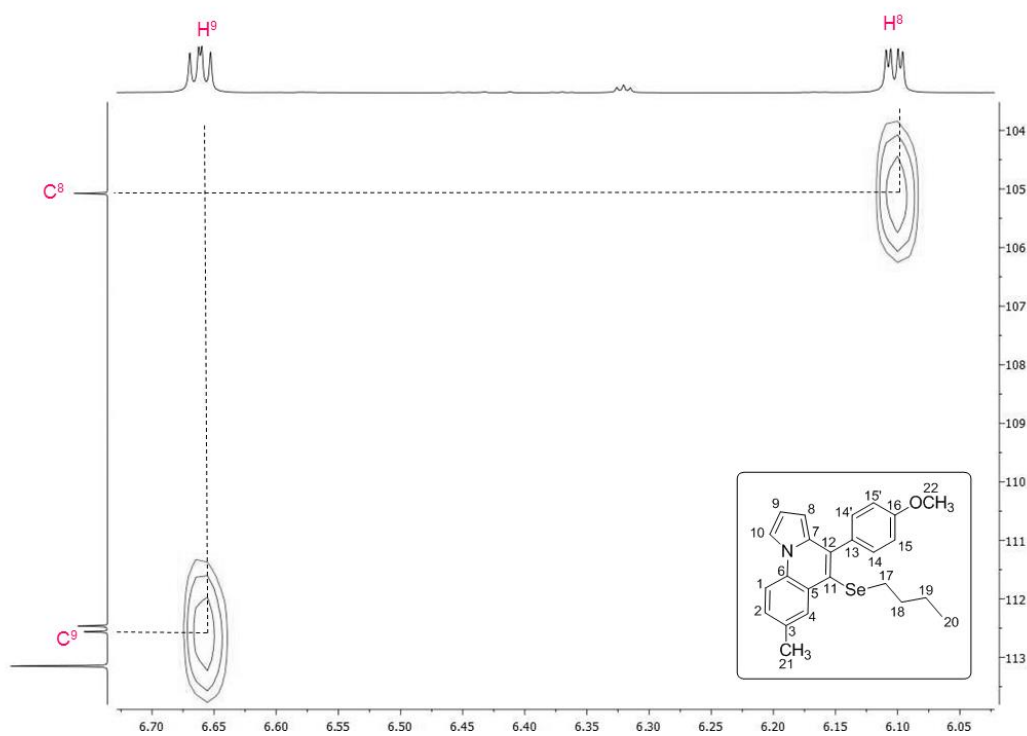
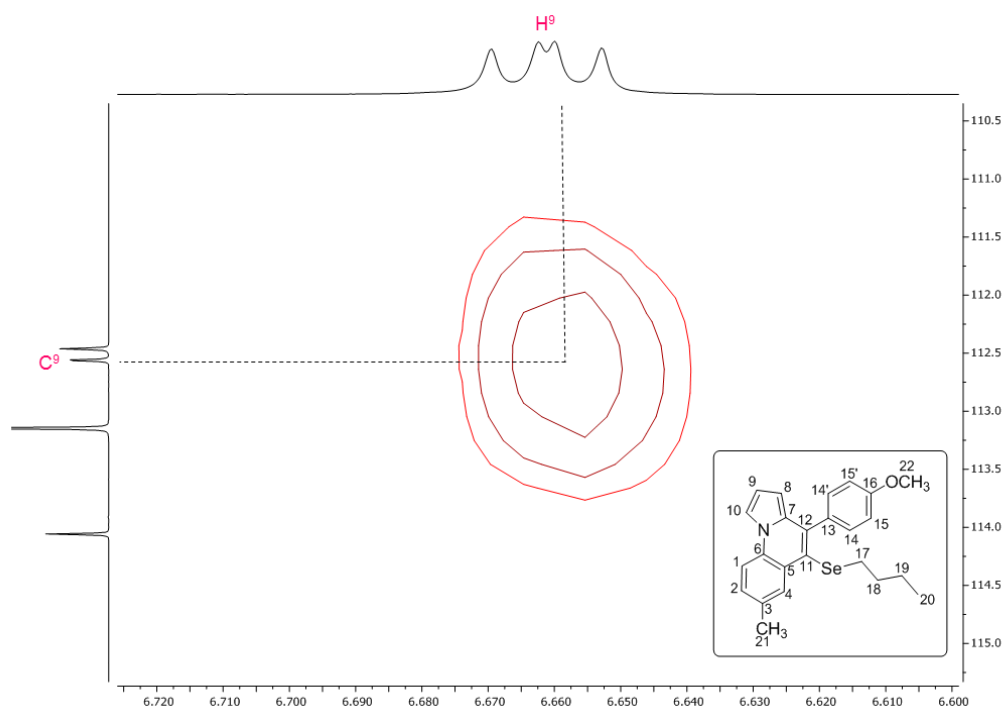
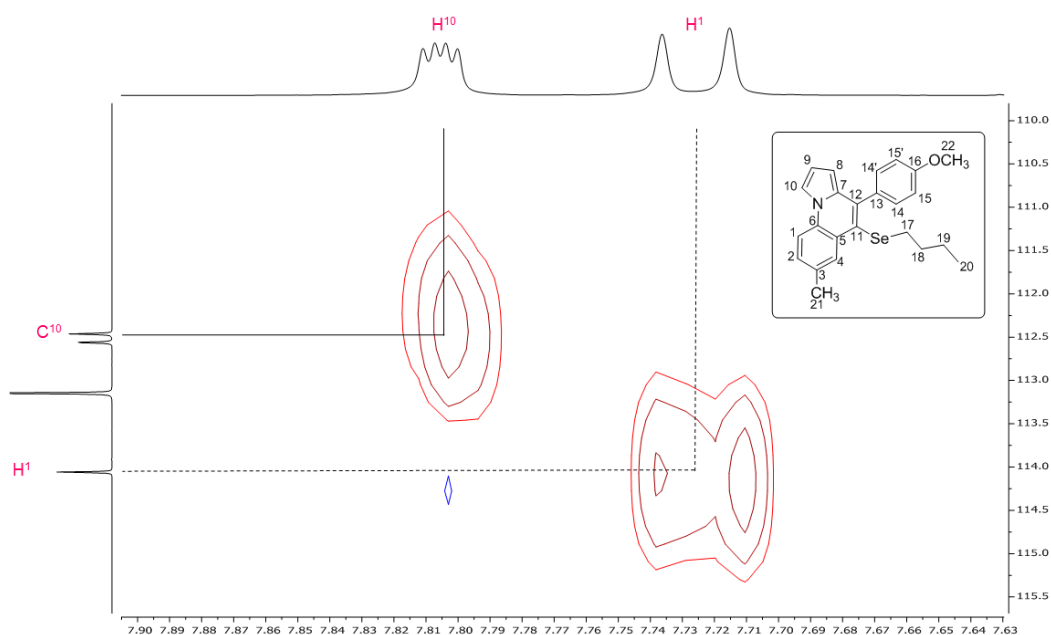


Figura 47- Expansão do experimento de HMQC do composto **9u**.



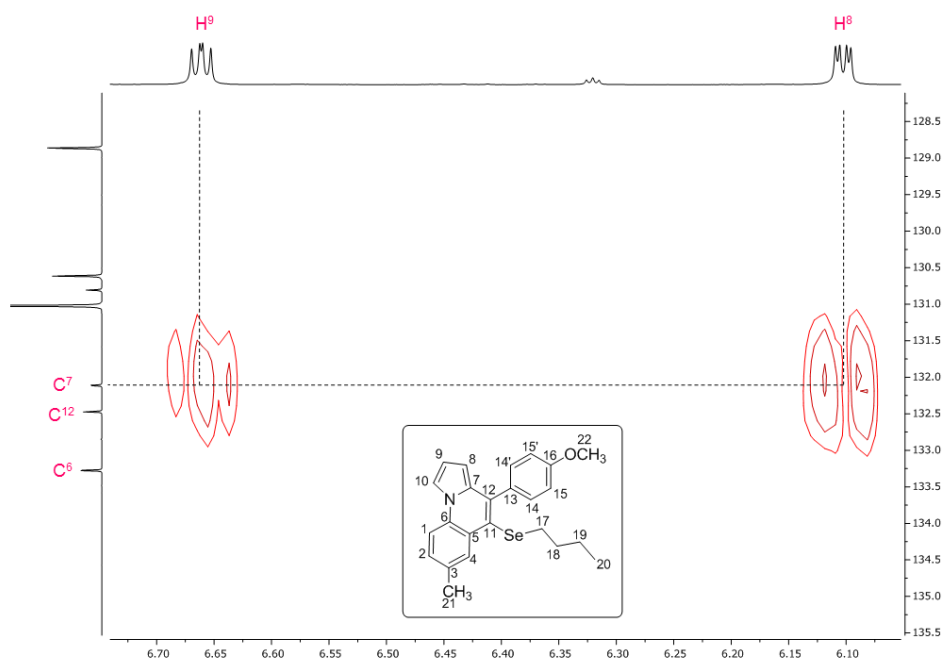
A atribuição do hidrogênio H¹⁰ possibilita a atribuição do seu respectivo carbono C¹⁰, conforme demonstrado na expansão do experimento de HMQC abaixo (Figura 48).

Figura 48- Expansão do experimento de HMQC do composto **9u**.



Por fim, através dos hidrogênios H⁸ e H⁹ é possível atribuir o carbono C⁷, este quaternário e localizado em 132,5 ppm aproximadamente (Figura 49).

Figura 49- Expansão do experimento de HMBC do composto **9u**.



Atribuídos todos os hidrogênios e carbonos do composto selecionado **9u**, é possível elencar abaixo os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para uma melhor visualização (Figuras 50 e Figura 51).

Figura 50- Espectro de RMN ^1H do composto **9u** em CDCl_3 a 400 MHz.

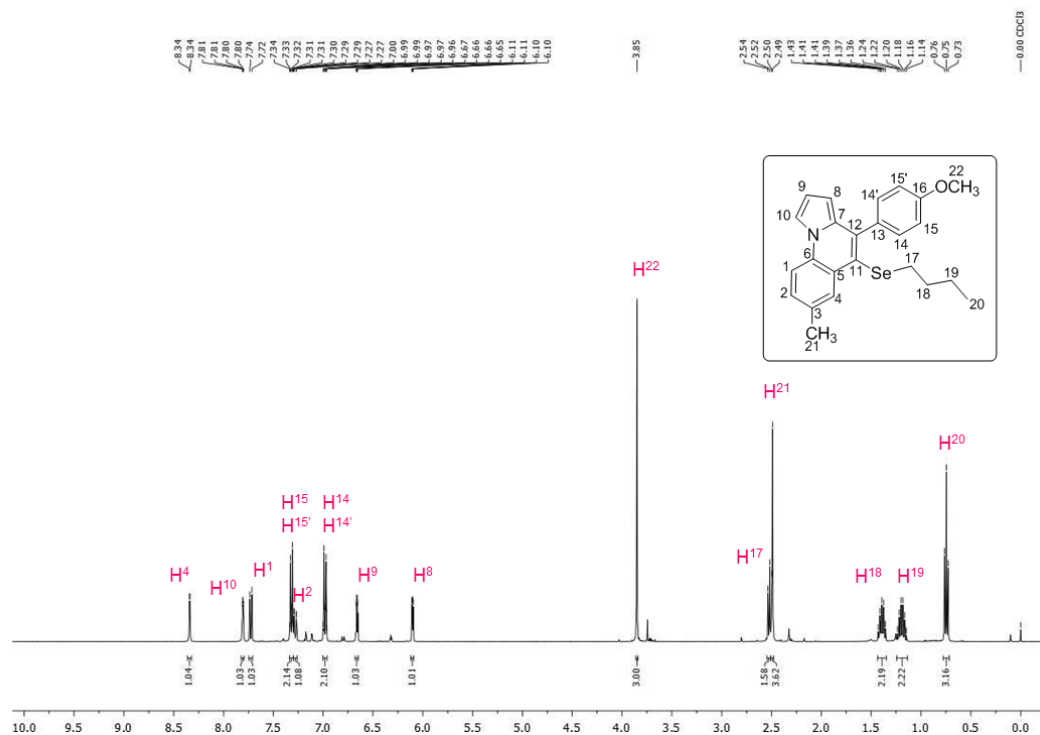
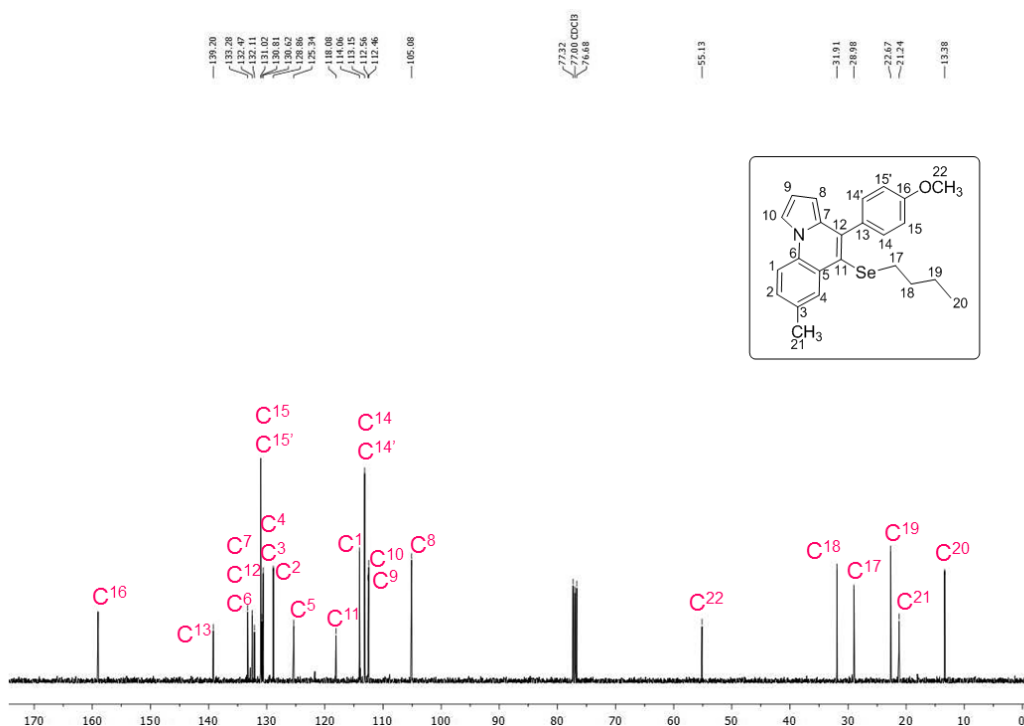


Figura 51- Espectro de RMN ^{13}C do composto **9u** em CDCl_3 a 100 MHz.



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Analisando-se os objetivos iniciais e de posse dos resultados obtidos durante a realização do presente trabalho, tornam-se importantes algumas considerações. Inicialmente, desenvolveu-se uma metodologia para construção e funcionalização derivados de azaespiros *via* reação de ciclização sequencial, levando à formação de ligações carbono-carbono/carbono-calcoênio a partir de aril propinil amidas substituídas, mediada por espécies eletrofílicas de dicalcoenatos de diorganoíla. O escopo do substrato da reação foi estudado, demonstrando que as amidas utilizadas foram compatíveis com as condições de reação otimizadas, levando a formação de 22 compostos, estes obtidos em rendimentos de moderados a bons. Ademais, os 3-organoselenil-azaespiros obtidos puderam ser submetidos a reações de acoplamento com ácidos arilborônicos, a fim de levar à formação de novas ligações carbono-carbono e conseqüente construção de novos núcleos derivados de azaespiros, sendo possível a obtenção de 4 novos compostos em uma faixa de rendimento de 37-70%.

Em seguida, realizou-se a síntese de derivados de organocalcoênio-pirrol[1,2-*a*]quinolinas **9** por meio de uma reação de ciclização de *o*-alquinilaril-pirróis, promovida por dicalcoenatos de diorganoíla e sais de ferro. Este protocolo mostrou-se seletivo, posto a formação de um único produto, *via* reação de ciclização do tipo 6-*endo*-dig. Neste estudo, observou-se a tolerância da reação frente a diferentes grupamentos, tanto nos materiais de partida quanto nos dicalcoenatos, permitindo a obtenção dos produtos desejados em uma faixa de rendimento entre 14-91%. Ao final deste protocolo, foi possível a obtenção de 22 novos compostos, os quais foram submetidos a reações posteriores, com conseqüente formação de novas ligações carbono-carbono, originando mais 2 produtos derivados de pirroloquinolinas em rendimentos de 68 e 73%, respectivamente.

Em suma, após a análise dos resultados obtidos em ambos os trabalhos, observou-se a importância da utilização de dicalcoenatos de diorganoíla, aliados ou não a sais de ferro, para a síntese de novos compostos heterocíclicos, permitindo a expansão das metodologias existentes para a síntese de derivados de azaespiros e pirroloquinolinas.

Os resultados desta tese encontram-se publicados na forma de artigos, sendo o primeiro trabalho publicado na revista *Organic & Biomolecular Chemistry* e o segundo na revista *Tetrahedron* (ver Apêndices).

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros que operam nas frequências de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em CDCl_3 . Os dados são apresentados colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = duplete, t = triplete, dd = duplo duplete, dt = duplo triplete, td = triplo duplete, ddd = duplo duplete de dupletes e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (EM) 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 (EMAR) foram obtidos em um LC-MS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil) ou em um ESI-FTMS (Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

5.1.3 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Acompanharam-se as reações por cromatografia em camada delgada, através de cromatofolhas de sílica gel, GF254 com 0.20 mm de espessura, sobre lâminas de alumínio. Os eluentes foram: hexano ou a solução de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como reveladores, utilizou-se a luz ultravioleta, cuba de iodo e a solução ácida de vanilina.

5.1.4 Cromatografia em Coluna (CC)

Os compostos foram purificados através de cromatografia em coluna, utilizando-

se sílica gel (230-400 mesh - MERCK) e, como eluentes, hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.1.5 Ponto de Fusão (P.F.)

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

5.1.6 Análise de Difração de Raio-X

Os dados foram coletados de um único cristal do composto **2a**, tendo sido utilizados difratômetro de raios-X e radiação monochromatized-grafite Mo-K α . A estrutura foi identificada por métodos diretos, usando SHELXS (SHELDRICK, 2008). Nas análises subsequentes, produziram-se as posições dos átomos diferentes de hidrogênio, tendo sido utilizado Fourier-diferença de mapa. Para o refinamento, foram realizadas com o pacote de SHELX.1 O refinamento foi feito por completo com matriz de mínimos quadrados em F², com parâmetros de deslocamento anisotrópico para todos os átomos diferentes de hidrogênio. Os átomos de hidrogênio foram incluídos na estrutura em posições calculadas - Fourier. O desenho da estrutura foi feito usando ORTEP3 do Windows

5.1.7 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados conforme técnicas usuais (PERRIN, ARMAREGO, 1980). O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

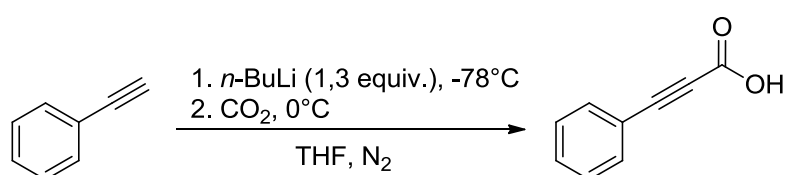
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento para a preparação do Pd(PPh₃)₂Cl₂.

Em um becker contendo uma suspensão de PdCl₂ (0,3 g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198 g; 3,4 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação

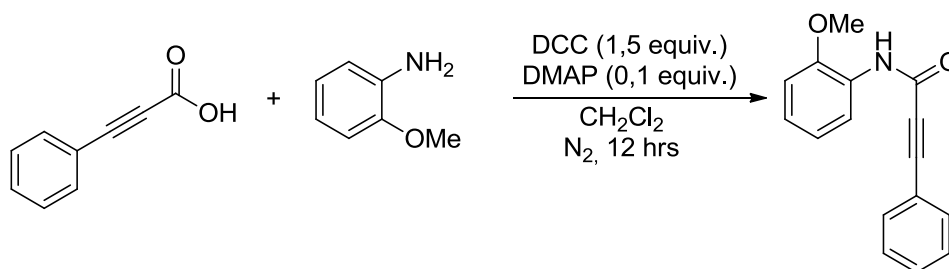
magnética, até a evaporação total da água. Resfriou-se a mistura, adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL) e aqueceu-se até 60 °C. Quando essa temperatura foi atingida, adicionou-se PPh₃ (1,781 g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a agitação por mais 2-3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de auto vácuo.

5.2.2 Procedimento geral para a preparação dos ácidos propinóicos.



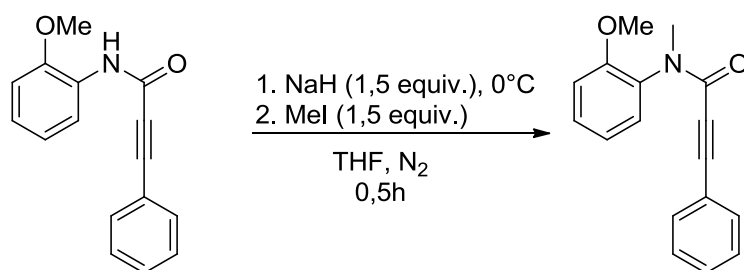
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio e provido de agitação magnética, contendo o fenil acetileno (6 mmol) em THF (25 mL), adicionou-se lentamente o *n*-BuLi (6,3 mmol), a -78°C, deixando-se reagir a esta temperatura por 30 minutos. Posteriormente, a mistura foi aquecida a 0 °C e um balão com CO₂ foi borbulhado no sistema. A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos e, posteriormente, adicionou-se HCl 1N (10mL). Retirou-se o banho de gelo, diluiu-se a mistura em água e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila adequada para cada substrato como eluente (VERMA et al., 2017).

5.2.3 Procedimento geral para a preparação aril propinil amidas 1.



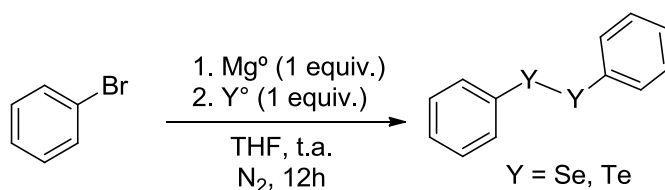
Primeira etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio e

provido de agitação magnética, adicionou-se o ácido propinóico (5,5 mmol) e o CH_2Cl_2 (10 mL). Resfriou-se a mistura a -20°C e adicionou-se o DMAP (0,5 mmol) e o DCC (5,5 mmol), ambos diluídos em solvente, gota-a-gota. Em seguida, adicionou-se uma solução da anilina correspondente (5 mmol), gota-a-gota. Removeu-se o banho e deixou-se reagir a temperatura ambiente por 12 horas. Após o tempo decorrido, adicionou-se HCl 1N (10 mL), filtrou-se a mistura e a mesma foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila adequada para cada substrato como eluente.



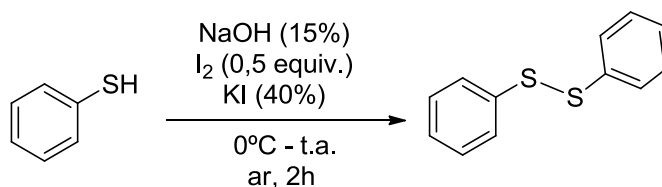
Segunda etapa: Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio e provido de agitação magnética, adicionou-se a 2-alquinilamida ($\text{R} = \text{H}$) (2 mmol) em THF (8 mL) e, a 0°C , foi adicionado o NaH (60% em óleo mineral, 3 mmol). Deixou-se reagir a esta temperatura por 30 minutos e, em seguida, adicionou-se o MeI (3 mmol), solubilizado em 2 mL de THF, lentamente. Removeu-se o banho e a mistura foi mantida por agitação por 30 minutos. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila adequada para cada substrato como eluente (QIAN; ZHANG, 2012).

5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos disselenetos e diteluretos de diorganoíla.



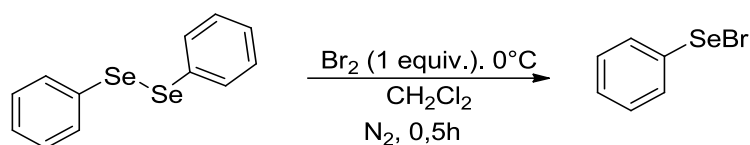
Flambou-se um balão de 2 bocas, equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob argônio, contendo magnésio elementar (50 mmol; 1,2 g). Alguns cristais de iodo e THF (30 mL) foram adicionados ao balão. Em seguida, iniciou-se a adição do haleto orgânico desejado (50 mmol) diluído em THF (20 mL), à 25 °C, de maneira lenta. Após todo o magnésio ser consumido, adicionou-se, à temperatura ambiente, o calcogênio na sua forma elementar (50 mmol) em pequenas porções, utilizando-se um funil de adição de sólidos. O balão foi deixado reagindo sob agitação, à temperatura ambiente, por 8 horas. Após esse tempo, o balão foi envolto por banho de gelo e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura agitando ao ar por 4 horas. Após esse tempo extraiu-se a mistura 3 vezes com acetato de etila, secou-se sob MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização, usando-se etanol como solvente. Os disselenetos de diorganoíla líquidos foram utilizados sem purificação (REICH; RENGA; REICH, 1975).

5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos dissulfetos de diorganoíla.



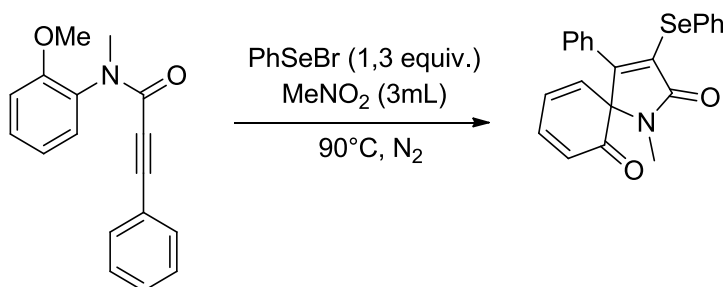
Em um balão de três bocas, munido de agitação magnética e condensador de refluxo adicionou-se o tiol desejado (10 mmol) e solução aquosa de hidróxido de sódio 15% (2,8 mL), e resfriou-se a solução a 0 °C. A esta solução, adicionou-se, lentamente, iodo (5mmol; 1,27 g) dissolvido em uma solução aquosa de iodeto de potássio 40% (3,3 mL). Após o término da adição da solução de iodo, agitou-se a mistura por 02 horas a temperatura ambiente. Após esse tempo extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL), e a fase orgânica foi lavada com solução de NaOH 5%. Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização em hexano (VOGUEL, 1971).

5.2.6 Procedimento geral para a preparação dos brometos de selenila.



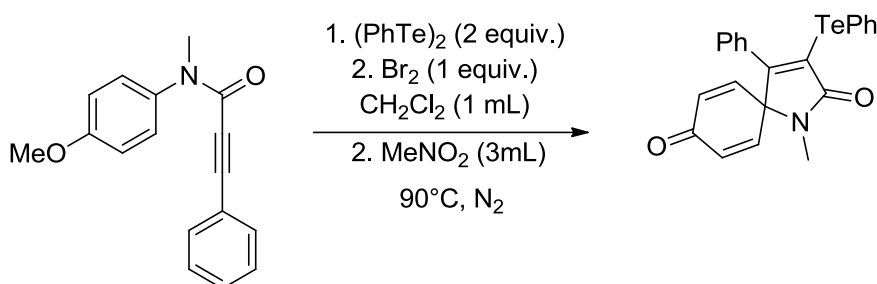
Procedimento adaptado da literatura: Em um balão de 1 boca, sob nitrogênio, adiciona-se o dicalcogeneto de diorganoíla (1 mmol), o CH₂Cl₂ (5 mL) e, a 0 °C, adiciona-se o Br₂ (1 mmol) gota-a-gota. A mistura foi deixada sob agitação nesta temperatura por 30 minutos. Após este tempo, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o produto desejado foi utilizado sem purificação adicional (ORTGIES; BREDER, 2015).

5.2.7 Procedimento geral para a preparação dos azaespiros 3.



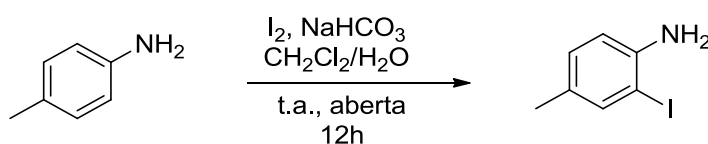
Em um tubo de ensaio sob atmosfera de nitrogênio, provido de agitação magnética, adicionou-se, à temperatura ambiente, o brometo de fenilselenila (0,325 mmol), o MeNO₂ (3 mL) e, posteriormente, a amida **1a**, elevando-se a temperatura a 90° C, mantendo-se a mistura sob agitação pelo tempo indicado na tabela. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, contendo 0,5 mL de Et₃N junto à sílica empacotada, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila adequada para cada substrato como eluente.

5.2.8 Procedimento geral para a preparação dos azaespiros **3** via formação in situ de PhTeBr.



Em um tubo de ensaio sob atmosfera de nitrogênio, provido de agitação magnética, adicionou-se, à temperatura ambiente, o dicalcogeneto de diorganoíla (0,4 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL) e, posteriormente, a 0 °C, adicionou-se, lentamente, o bromo (0,4 mmol) solubilizado. Deixou-se a reação sob agitação por 30 minutos, removeu-se o banho e após atingir a temperatura ambiente, adicionou-se a amida **1b** (0,25 mmol) e o MeNO₂ (3 mL), elevando-se a temperatura a 90° C, mantendo-se a mistura sob agitação pelo tempo indicado na tabela. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila adequada como eluente para o substrato (HUANG et al., 2016).

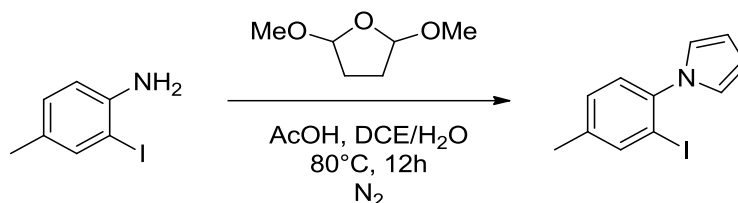
5.2.9 Procedimento geral para a preparação das 2-iodo-4-metililanilinas.



Em um balão de uma boca, munido de barra magnético e sob atmosfera aberta, adicionou-se a 4-metililanilina (1 mmol), o CH₂Cl₂ (2 mL), o NaHCO₃ (1 equiv.), a H₂O (1 mL) e, ao final, o I₂ (1,1 equiv.). Deixou-se reagir a temperatura ambiente e ao final do tempo reacional decorrido, adicionou-se solução aquosa de NaHCO₃ (5 mL), deixando-se a mistura reacional sob agitação por 12 horas. Posteriormente, extraiu-se com acetato de etila (2 mL) e lavou-se com solução aquosa de Na₂S₂O₃ (3 x 2 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO₄, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificações adicionais não foram necessárias,

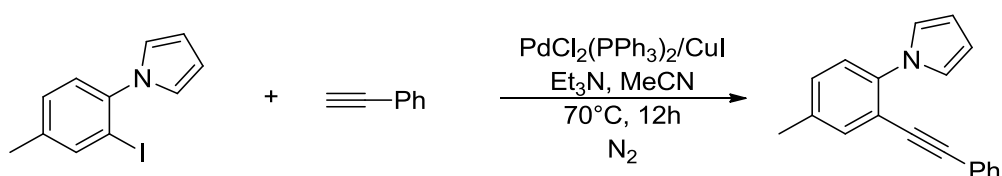
sendo o produto utilizado nas etapas seguintes (ALCAIDE et al., 2017).

5.2.10 Procedimento geral para a preparação dos 1-(2-iodo-4-metilfenil)-1H-pirrol.



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, munido de barra magnética e condensador de refluxo, adicionou-se a iodoanilina (1 mmol), o DCE (2 mL), o AcOH (1,22 mmol) a H₂O (1,2 mL) e o DMTHF (1,05 mmol). Elevou-se a temperatura a 80°C, deixando-se sob agitação por 12 horas. Retirou-se o banho de aquecimento e, após atingir a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em água e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila adequada para cada substrato como eluente (NAYAK; KIM, 2015).

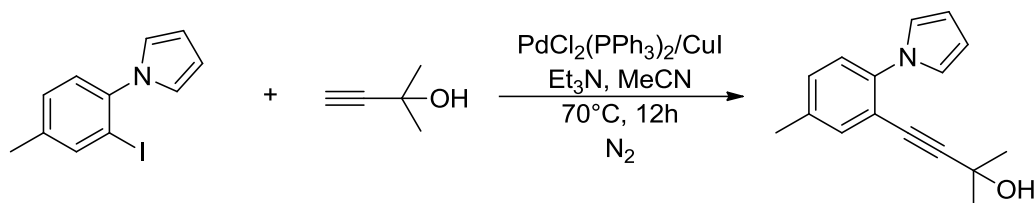
5.2.11 Procedimento geral para a preparação dos 1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol.



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, munido de barra magnética e condensador de refluxo, adicionou-se o iodeto (1 mmol), a MeCN (3mL), o respectivo acetileno (1,1 mmol), o PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 mmol), o CuI (0,05 mmol) e a Et₃N (2 mmol). A mistura foi mantida por agitação a 70°C por 12 horas. Retirou-se o banho de aquecimento e, após atingir a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em água e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila

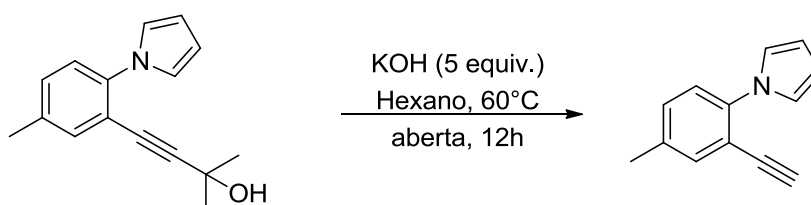
adequada para cada substrato como eluente (NAYAK; KIM, 2015).

5.2.12 Procedimento geral para a preparação dos 1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol.



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera inerte, munido de barra magnética e condensador de refluxo, adicionou-se o iodeto (1 mmol), a MeCN (3mL), o 2-metilbut-3-in-2ol (1,1 mmol), o PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 mmol), o CuI (0,05 mmol) e a Et₃N (2 mmol). A mistura foi mantida por agitação a 70°C por 12 horas. Retirou-se o banho de aquecimento e, após atingir a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura em água e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila adequada para cada substrato como eluente (NAYAK; KIM, 2015).

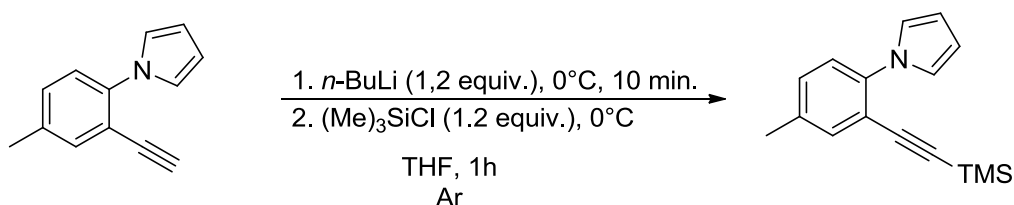
5.2.13 Procedimento geral para a preparação dos 1-(2-etinil-4-metilfenil)-1H-pirrol.



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera aeróbica, munido de barra magnética e condensador de refluxo, adicionou-se álcool 15 (mmol), seguido da adição do solvente (200 mL) e da base (75 mmol). A mistura reacional foi mantida por agitação a 60°C por 12 horas. Posteriormente retirou-se o banho de aquecimento e, após atingir a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura NH₄Cl e extraiu-se com hexano. A fase orgânica foi seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna,

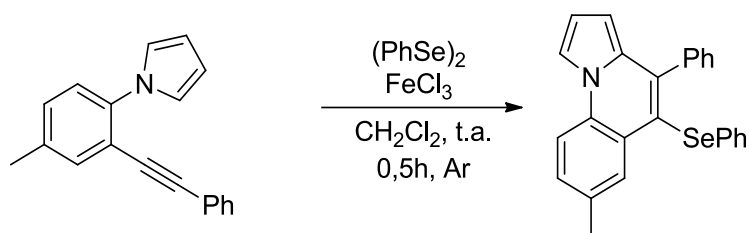
utilizando-se hexano como eluente.

5.2.14 Procedimento geral para a preparação do 1-(4-metil-2-((trimetilsilil)etnil)fenil)-1H-pirrol.



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, contendo o 1-(2-etnil-4-metilfenil)-1H-pirrol (1 mmol) em THF (5 mL), adicionou-se lentamente o *n*-BuLi (1.2 mmol), a 0 °C, deixando-se reagir a esta temperatura por 10 minutos. Posteriormente, nesta mesma temperatura adicionou-se o clorotrimetilsilano (1.2 mmol) solubilizado e gota a gota. Após a dição total do eletrófilo, removeu-se o banho e, após atingir a temperatura ambiente, manteve-se a mistura por agitação por 1 hora. Após o tempo transcorrido, diluiu-se a mistura em água e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente.

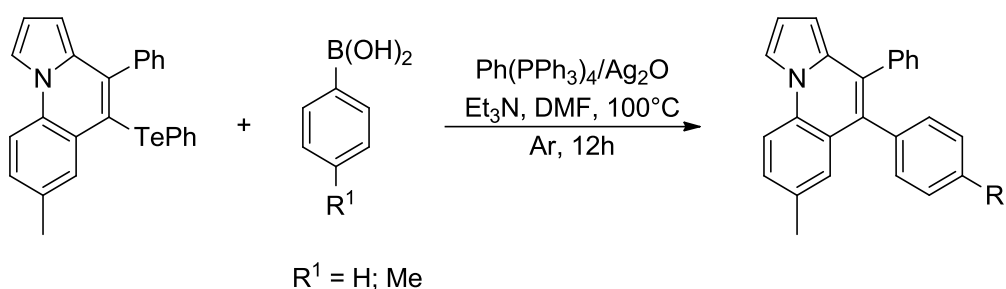
5.2.15 Procedimento geral para a preparação dos 7-metil-4-fenil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina.



Em um tubo de ensaio, sob atmosfera inerte, com barra magnética, adicionou-se o dicalcogeneto de diorganoíla (0,275 mmol), o FeCl₃ (0,5 mmol) e o solvente (3 ml). Após 15 minutos, adicionou-se o 1-(4-metil-2-(feniletinil)fenil)-1H-pirrol **1a** (0,25 mmol), deixando-se a mistura sob agitação pelo tempo indicado na tabela. Após o total consumo do material de partida, diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por

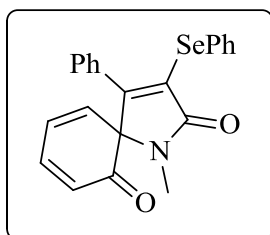
cromatografia em coluna, utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila adequada para cada substrato como eluente.

5.2.16 Procedimento geral para a preparação do 7-metil-4,5-difenilpirrolo[1,2-a]quinolina e 7-metil-4-fenil-5-(p-toluil)pirrolo[1,2-a]quinolina.



Em um tubo de ensaio, sob atmosfera inerte, adiciona-se o telureto (0,15 mmol), o DMF (2 mL), o ácido borônico (0,3 mmol), o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,015 mmol), a espécie de prata (0,15 mmol) e, ao final a Et_3N (0,3 mmol). Elevar a temperatura a 100°C e manter a agitação por 12 horas ou até o total consumo do material de partida. Após o consumo do reagente inicial, retirou-se o banho de aquecimento e, após atingir a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura NH_4Cl e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano como eluente.

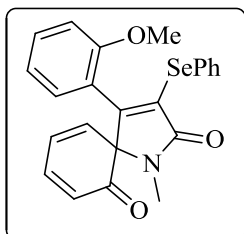
1-metil-4-fenil-3-(fenilselenil)-1-azaespiro[4,5]deca-3,7,9-trieno-2,6-diona **3a**.



Isolado como um sólido marrom, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0.087 g (85%). P.f. 121,3 – 122,8. $^\circ\text{C}$ ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,27–7,19 (m, 1H); 7,19 – 7,13 (m, 2H); 7,15 – 7,06 (m, 3H); 7,03 (dd, $J = 8,3; 1,3$ Hz, 2H); 6,93 (ddd, $J = 9,9; 6,0; 1,8$ Hz, 1H); 6,46 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,9$ Hz, 1H); 6,17 – 6,06 (m, 2H); 2,78 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 195,0; 170,1; 155,7; 141,9; 137,8; 132,6; 131,3; 129,2; 129,0; 128,9; 128,3; 127,9; 127,9; 127,4; 127,2; 126,8; 76,6; 26,9. ^{77}Se NMR (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 297,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 407 (10); 327 (28); 298 (31); 250 (51); 207 (100); 178 (25); 165 (58); 152 (63); 129 (49); 77 (19). HRMS Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$),

408,0503. Encontrado 408,0509.

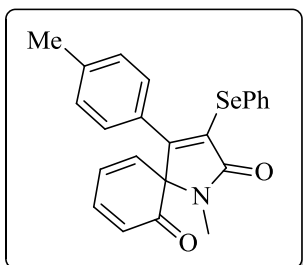
4-(2-metoxifenil)-1-metil-3-(fenilselenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-



diona 3b. Isolado como um sólido preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (65/35) como eluente. Rend.: 0,041 g (38%). P.f. 131,9 - 133,8 °C. 7,36-7,32 (m, 2H); 7,19 (ddd, $J = 8,3; 6,4; 0,8$ Hz, 1 H); 7,11 - 7,04 (m, 3H); 6,79 - 6,72 (m, 3 H);

6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,26 (ddd, $J = 9,4; 5,9; 0,8$ Hz, 1H); 6,09 - 6,07 (m, 1H); 6,06 - 6,04 (m, 1 H); 3,59 (s, 3H); 2,80 (s, 3H). ^{13}C { ^1H } NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 194,8; 170,1; 156,2; 153,1; 141,0; 137,8; 133,0; 130,5; 130,4; 129,6; 128,5; 128,0; 127,2; 127,0; 125,8; 120,3; 119,7; 110,4; 78,3; 54,8; 27,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 438 ($[\text{M} + 1]$, 05); 437 (24); 406 (66); 326 (66); 298 (16); 280 (25); 252 (21); 207 (21); 180 (19); 165 (46); 152 (27); 135 (31); 115 (26); 77 (100). HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 438, 0608. Encontrado 438,0612.

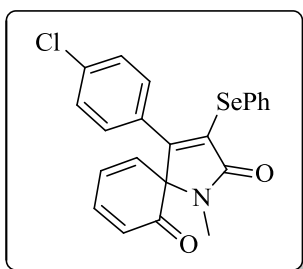
1-metil-3-(fenilselenil)-4-(p-toluil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-diona 3d.



Isolado como um sólido preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,063 g (60%). P.f. 136,9 - 140,1. °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,40 - 7,36 (m, 2 H); 7,15 - 7,10 (m, 3H); 6,99 - 6,96 (m, 4H); 6,97 - 6,92 (m, 1H); 6,46 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,9$ Hz, 1H); 6,16 (dt, $J = 9,9; 0,9$ Hz, 1H); 6,11 (ddd, $J = 9,4; 1,8; 0,9$ Hz, 1H); 2,77 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

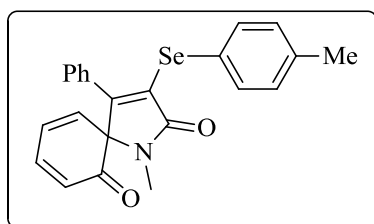
^{13}C { ^1H } NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 195,2; 170,3; 156,2; 141,8; 139,4; 138,2; 132,5; 131,6; 128,9; 128,7; 128,6; 128,4; 127,9; 127,5; 127,1; 126,6; 76,44; 26,8; 21,3. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 421 (27); 343 (65); 341 (53); 312 (59); 282 (59); 264 (100); 193 (66); 165 (93); 143 (62); 115 (33); 77 (83). HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 422,0659. Encontrado 422,0652.

4-(4-clorofenil)-1-metil-3-(fenilselenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-



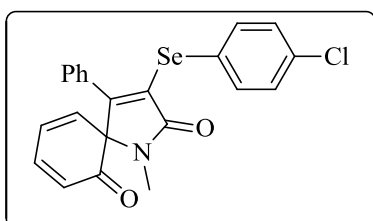
diona 3e. Isolado como um sólido preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,049 g (40%). P.f. 140,0 – 143,0 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,35 – 7,30 (m, 2 H); 7,17 – 7,06 (m, 5H); 7,00 – 6,89 (m, 3H); 6,47 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,9$ Hz, 1H); 6,16 – 6,08 (m, 2 H); 2,78 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 194,9; 170,0; 153,4; 142,0; 137,6; 135,2; 133,1; 130,0; 129,6; 129,2; 129,0; 127,7; 127,5; 127,4; 127,0; 76,6; 26,9. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 443 ($[\text{M} + 2]$, 13); 441 (38); 332 (35); 284 (30); 249 (52); 221 (19); 193 (42); 165 (59); 163 (100); 135 (13); 78 (73). HRMS Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 442,0113. Encontrado 442,0116.

1-metil-4-fenil-3-(p-toluilselenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-diona 3f.



Isolado como um sólido vermelho escuro, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,06 g (57%). P.f. 113,9 – 116,6. °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,30 – 7,21 (m, 3H); 7,20 – 7,11 (m, 2H); 7,06 – 6,98 (m, 2H); 6,97 – 6,87 (m, 3H); 6,45 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,9$ Hz, 1H); 6,17 – 6,06 (m, 2); 2,77 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 191,5; 170,2; 154,9; 141,9; 137,7; 137,2; 133,1; 131,3; 129,7; 129,2; 129,0; 127,9; 127,8; 127,3; 126,7; 124,1; 76,5; 26,8; 21,0. ^{77}Se NMR (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 293,9. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 421 (19); 340 (05); 329 (27); 312 (40); 281 (18); 253 (62); 222 (19); 208 (48); 206 (51); 193 (79); 165 (66); 152 (43); 129 (47); 115 (15); 91 (100). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 422,0659. Encontrado 422,0652.

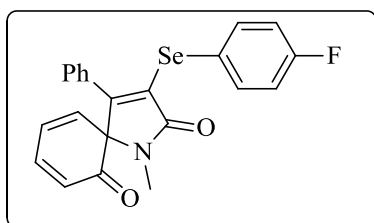
3-((4-clorofenil)selenil)-1-metil-4-fenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-



diona 3g. Isolado como um óleo preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,072 g (65%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H); 7,22 – 7,16 (m, 2H); 7,07 (d, $J = 8,6$

Hz, 2H); 7,03 – 6,99 (m, 2H); 6,96 (ddd, $J = 9,9; 6,0; 1,7$ Hz, 1H); 6,47 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,8$ Hz, 1H); 6,16 (dt, $J = 9,9; 0,8$ Hz, 1H); 6,11 (ddd, $J = 9,4; 1,7; 0,9$ Hz, 1H); 2,78 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 194,9; 170,0; 155,7; 142,1; 137,5; 134,1; 133,6; 131,1; 129,3; 129,0; 128,7; 128,0; 127,8; 127,4; 126,9; 126,3; 76,5; 26,9. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 441 (25); 360 (11); 329 (46); 297 (12); 282 (27); 250 (61); 207 (36); 194 (43); 165 (100); 152 (61); 129 (67); 112 (30); 89 (12); 75 (32). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 442,0113. Encontrado 442,0110.

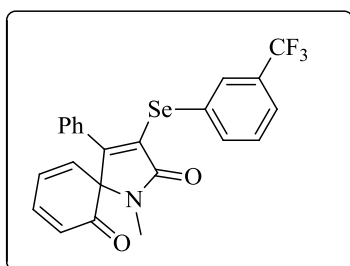
3-((4-fluorfenil)selenil)-1-metil-4-fenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-



diona 3h. Isolado como óleo marrom escuro, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,035 g (33%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,37 – 7,32 (m, 2H); 7,28 – 7,22 (m, 1H); 7,20 – 7,15 (m, 2H);

7,01 – 6,97 (m, 2H); 6,92 (ddd, $J = 9,9; 6,0; 1,7$ Hz, 1H); 6,81 – 6,75 (m, 2H); 6,44 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,8$ Hz, 1H); 6,17 – 6,05 (m, 2H); 2,77 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 194,9; 170,1; 162,4 (d, $J = 248,0$ Hz); 154,8; 141,8; 137,6; 135,5 (d, $J = 8,1$ Hz); 131,2; 129,3; 129,1; 127,9, (d, $J = 4,4$ Hz); 127,6; 127,4; 126,8; 122,3; 116,0 (d, $J = 22$ Hz); 76,6; 26,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 425 (40); 344 (15); 327 (57); 316 (65); 301 (08); 288 (14); 250 (71); 222 (39); 194 (49); 165 (100); 152 (65); 129 (74); 115 (26); 96 (37); 75 (33). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FNO}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 426, 0409. Encontrado 426,0415.

1-metil-4-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-

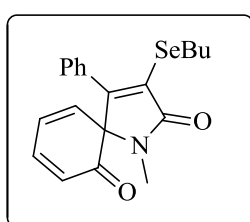


trieno-2,6-dioena 3i. Isolado como um sólido marrom purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,087 g (73%). P.f. 141,7 – 142,8 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,58 – 7,52 (m, 2H); 7,37 – 7,32 (m, 1H); 7,25 – 7,19 (m, 2H); 7,18 – 7,12 (m, 2H);

7,03 – 6,99 (m, 2H); 6,96 (ddd, $J = 9,9; 6,0; 1,7$ Hz, 1H); 6,48 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,9$ Hz, 1H); 6,17 (dt, $J = 9,9; 0,9$ Hz, 1H); 6,12 (ddd, $J = 9,4; 1,7; 0,9$ Hz, 1H); 2,79 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 194,7; 169,9; 156,1; 142,0; 137,3; 135,8;

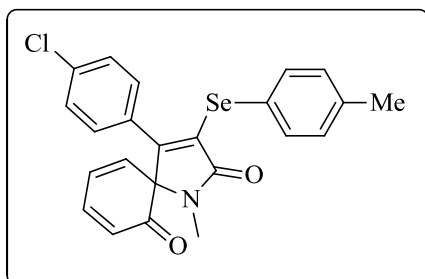
130,9 (q, $J = 32,4$ Hz); 129,4; 129,2; 129,1 (q, $J = 3,7$ Hz); 128,4; 128,0, 127,6; 127,3; 127,0; 124,0 (q, $J = 3,7$ Hz); 123,3 (q, $J = 273,6$ Hz); 76,6; 26,8. ^{77}Se NMR (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 306,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 476 ($[\text{M} + 1]$, 10); 475 (50); 394 (16); 366 (36); 346 (17); 329 (33); 300 (05); 282 (23); 250 (73); 222 (49); 194 (50); 165 (100); 152 (64); 129 (69); 115 (22); 89 (13); 75 (21). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 476, 0377. Encontrado 476,0370.

3-(butilselenil)-1-metil-4-fenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-diona 3j.



Isolado como um óleo marrom, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,07 g (72%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,39-7,24 (m, 3H); 7,21-7,13 (m, 2H); 6,95 (ddd, $J = 9,9; 6,0; 1,7$ Hz, 1H); 6,51-6,42 (m, 1H); 6,14 (d, $J = 10$ Hz, 1H); 6,09 (d, $J = 10$ Hz, 1H); 3,07-2,95 (m, 1H); 2,95-2,84 (m, 1H); 2,78 (s, 3H); 1,63-1,50 (m, 2H); 1,35-1,23 (m, 2H); 0,83 (s, 3H) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 195,2; 170,7; 152,4; 141,8; 138,1; 132,0; 129,2; 128,1; 128,0; 127,9; 127,4; 126,5; 76,3; 32,2; 26,7; 25,3; 22,5; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 387 (40); 330 (26); 302 (18); 251 (46); 250 (100); 222 (47); 194 (34); 165 (67); 152 (35); 129 (15); 102 (05); 89 (09); 66 (04). HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Se}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 388,0816. Encontrado 388,0822.

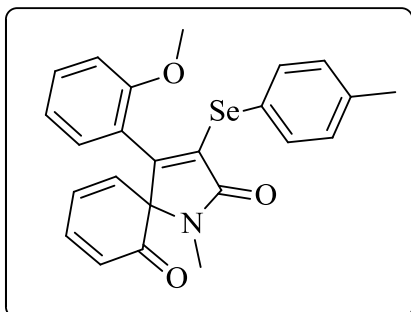
4-(4-clorofenil)-1-metil-3-(p-toluilselenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-



diona 3k. Isolado como um sólido roxo escuro, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,05 g (44%). P.f. 125,1 – 128,4 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,24 – 7,19 (m, 2H); 7,10 – 7,06 (m, 2H); 6,96 – 6,92 (m, 1H); 6,92 – 6,86 (m, 4H); 6,46 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,9$ Hz, 1H); 6,16 – 6,05 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 195,0; 170,0; 152,0; 142,0; 137,8; 137,6; 135,0; 133,8; 130,4; 129,7; 129,6; 129,3; 128,0; 127,4; 126,9; 123,2; 91,9; 26,9; 21,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 455 (18); 346 (22); 281 (16); 249 (31); 221 (13); 207 (47); 193 (45); 165 (46); 162 (63); 96 (18); 91 (100);

65 (11). HRMS calculado para $C_{23}H_{19}ClNO_2Se$ ($M + H^+$), 456,0270. Encontrado 456,0270.

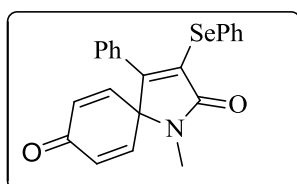
4-(2-metoxifenil)-1-metil-3-(p-toluilselenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-



diona 3I Isolado como um óleo marrom, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente. Rend.: 0,042 g (37%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,29-7,21 (m, 2H); 7,19 (ddd, $J = 8,3$; 5,2; 4,0 Hz, 1H); 6,90-6,83 (M, 2H); 6,77-6,68 (m

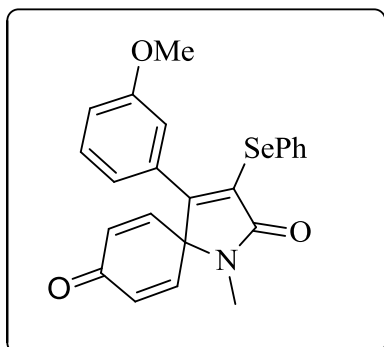
3H); 6,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 6,24 (ddd, $J = 9,4$; 6,0; 0,8 Hz, 1H); 6,10-6,00 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 2,79 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 194,9; 170,2; 156,3; 151,9; 141,0; 138,0; 137,2; 133,7; 131,0; 130,2; 129,8; 129,4; 127,3; 125,7; 123,8; 120,4; 119,7; 110,3; 78,4; 54,8, 27,2; 21,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 451 (27); 420 (64); 417 (30); 340 (100); 327 (19); 312 (16); 252 (25); 249 (49); 221 (15); 194 (13); 180 (26); 165 (61); 134 (10); 119 (28); 91 (93); 77 (33). HRMS Calculado para $C_{24}H_{22}NO_3Se$ ($M + H^+$), 452,0765. Encontrado 452,0763.

1-metil-4-fenil-3-(fenilselenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 3m.



Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (65/35) como eluente. Rend.: 0,054 g (67%). P.f. 135,1 – 135,9 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,39 – 7,35 (m, 2H); 7,29 – 7,20 (m, 1H); 7,20 – 7,13 (m, 3H); 7,13 – 7,07 (m, 4H); 6,50 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 6,42 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 2,90 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 183,8; 168,7; 154,1; 144,9; 133,8; 133,0; 131,1; 130,0; 129,3; 128,9; 128,1; 127,9; 127,8; 127,0; 69,0; 26,3. ^{77}Se NMR (77 MHz, em $CDCl_3$ com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 313,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 407 (17); 250 (28); 222 (44); 207 (05); 178 (07); 165 (11); 152 (05); 129 (100); 101 (06); 77 (06). HRMS Calculado para $C_{22}H_{18}NO_2Se$ ($M + H^+$), 408,0503. Encontrado 408,0510.

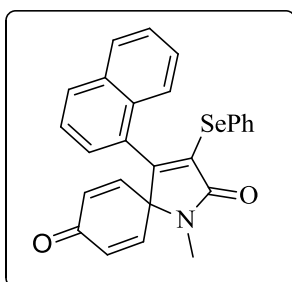
4-(3-metoxifenil)-1-metil-3-(fenilselenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-



diona 3n. Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente. Rend.: 0,077 g (72%). P.f. 141,8 –144,9 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,39 – 7,36 (m, 2H); 7,19 – 7,14 (m, 1H); 7,13 – 7,07 (m, 3H); 6,77 (ddd, *J* = 8,4; 2,6; 0,9 Hz, 1H); 6,69 (ddd, *J* = 8,4; 2,6, 0,9 Hz, 1H);

6,61 – 6,60 (m, 1H); 6,50 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H); 6,43 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,89 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz,): δ 183,8; 168,6; 159,0; 153,6; 145,0; 133,8; 133,0; 130,1; 129,2, 128,9; 127,8; 127,0; 120,2; 114,8; 113,9; 68,9; 55,1; 26,3. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 437 (09); 356 (06); 280 (10); 252 (41); 207 (08); 159 (100); 116 (18); 77 (14). HRMS Calculado para C₂₃H₂₀NO₃Se (M + H⁺), 438,0608. Encontrado 438,0615.

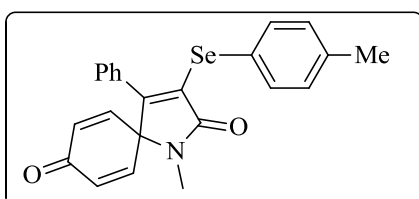
1-metil-4-(naftalen-1-il)-3-(fenilselenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-



diona 3o. Isolado como um sólido laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,099 g (88%). P.f. 127,2 – 129,8 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,72 – 7,67 (m, 1H); 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,46 – 7,43 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 2H), 6,89 (dtd, *J*

= 7,4; 4,0; 1,3 Hz, 2H), 6,70 – 6,63 (m, 3H); 6,53 – 6,45 (m, 2H), 5,99 (dd, *J* = 10,1; 1,8 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz,): δ 183,6; 168,7; 149,0; 144,6; 144,5; 134,9; 133,4; 133,1; 132,4; 130,1; 129,3; 128,6; 127,9; 127,4; 126,4; 125,8; 124,9; 124,0; 123,9; 70,7; 26,6. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa)): 457 [(M+2), 15]; 455 (08); 300 (18); 272 (14); 243 (04); 228 (05); 179 (100); 151 (29); 77 (04). HRMS Calculado para C₂₆H₂₀NO₂Se (M + H⁺), 458,0659. Encontrado 458,0665.

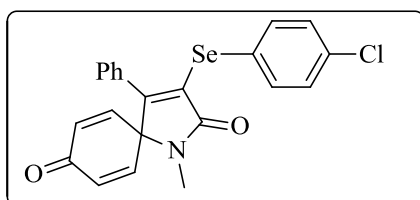
1-metil-4-fenil-3-(p-toluiselenuil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 3p.



Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,051 g (49%). P.f. 155,2 – 157,8 °C. ¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,30 – 7,22 (m, 3H); 7,21 – 7,15 (m, 2H); 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,50 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 6,41 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 183,9; 168,7; 153,4; 145,0; 138,0; 134,2; 132,9; 131,1; 130,4; 129,7; 129,1; 128,1; 128,0; 123,0; 68,9; 26,3; 21,0. ⁷⁷Se NMR (77 MHz, em CDCl₃ com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 310,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 421 (24); 250 (23); 222 (54); 165 (11); 129 (100); 101 (06). HRMS calculado para C₂₃H₂₀NO₂Se (M + H⁺), 422,0659. Encontrado 422,0664.

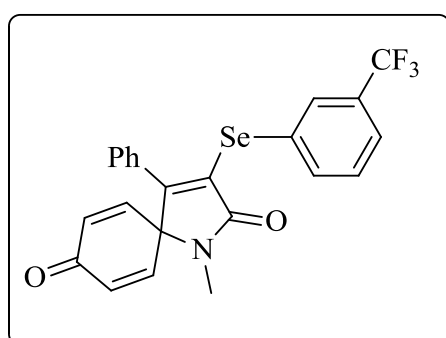
3-((4-clorofenil)selenil)-1-metil-4-fenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-



diona 3q. Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,052 g (48%). P.f. 187,4 – 188,4 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,33 – 7,26 (m, 3H); 7,23 – 7,17 (m, 2H); 7,09 – 7,04 (m, 4H); 6,49 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H); 6,42 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H); 2,89 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): 183,7; 168,5; 154,1; 144,7; 135,5; 134,4; 133,1; 131,0; 129,9; 129,4; 129,1; 128,2; 128,0; 124,9; 69,1; 26,3. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 441 (12); 250 (26); 222 (50); 165 (13); 129 (100); 101 (07); 75 (08). HRMS calculado para C₂₂H₁₇ClNO₂Se (M + H⁺), 442,0113. Encontrado 442,0109.

1-metil-4-fenil-3-((3-(trifluormetil)fenil)selenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-

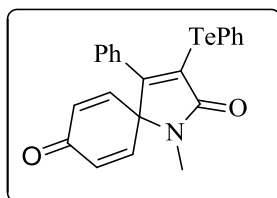


2,8-diona 3r. Isolado como um sólido branco purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente. Rend.: 0,086 g (72%). P.f. 148,2 – 149,6 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H); 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H); 7,26 – 7,18 (m, 2H); 7,19 -7,12 (m, 2H); 7,09 – 7,02 (m,

2H); 6,52 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 6,43 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 2,92 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 183,6; 168,3; 154,2; 144,5; 137,1; 133,1; 131,0 (q, $J = 32,5$ Hz); 130,4 (q, $J = 3,8$ Hz); 129,6; 129,4; 129,2; 128,1; 127,8; 124,6 (q, $J = 3,8$ Hz); 120,6 (q, $J = 272,7$ Hz); 69,2; 26,3. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 475 (03); 250 (36); 222 (52); 165 (11); 129 (100); 75 (06). HRMS calculado para

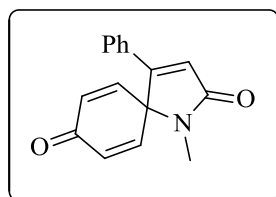
$C_{23}H_{17}F_3NO_2Se$ ($M + H^+$), 476, 0377. Encontrado 473,0383.

1-metil-4-fenil-3-(feniltelenil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 3s.



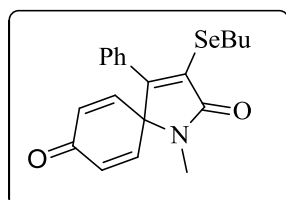
Isolado como um sólido branco, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (65/35) como eluente. Rend.: 0,051 g (42%). P.f. 135,1 – 135,9 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,39 – 7,35 (m, 2H); 7,29 – 7,20 (m, 1H); 7,20 – 7,13 (m, 3H); 7,13 – 7,07 (m, 4H); 6,50 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 6,42 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 2,90 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 183,8; 168,7; 154,1; 144,9; 133,8; 133,0; 131,1; 130,0; 129,3; 128,9; 128,1; 127,9; 127,8; 127,0; 69,0; 26,3. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 222 (07); 206 (08); 129 (100); 77 (13). HRMS Calculado para $C_{22}H_{18}NO_2Te$ ($M + H^+$), 458,0400. Encontrado 458,0400.

1-metil-4-fenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 3s'.



sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente. Rend.: 0,026 g (45%). P.f. 136.3 – 138.7 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,50 – 7,47 (m, 2H); 7,40 – 7,36 (m, 2H); 7,36 – 7,32 (m, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,57 (d, $J = 2.6$ Hz, 4H); 2,84 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 184,1; 170,0; 156,1; 145,9; 132,8; 130,8; 130,6; 129,0; 126,6; 124,1; 66,9; 25,0. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 193 (18); 165 (100); 164 (21); 129 (98). HRMS Calculado para $C_{16}H_{14}NO_2$ ($M + H^+$), 252,1025. Encontrado 252,1020.

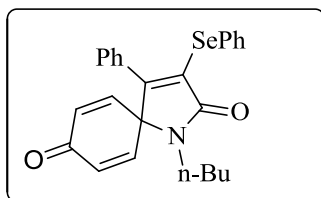
3-(butillselenil)-1-metil-4-fenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 3u.



Isolado como um sólido cinza, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente. Rend.: 0,085 g (72%). P.f. 84,5 – 85,5 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,38-7,30 (m, 2H); 7,30-7,22 (m, 2H); 6,50 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H); 6,43 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H); 2,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,91 (s, 3H); 1,56 (qt, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,29 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 183,9; 169,2; 151,2; 146,3; 132,8; 131,9; 129,4; 128,9; 128,3; 128,0; 68,7; 32,4; 26,2; 25,1; 13,4. MS (EI, 70 eV;

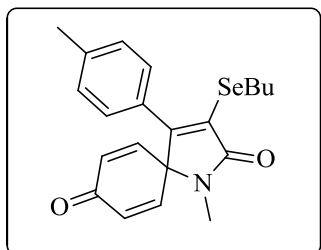
m/z (intensidade relativa)): 387 (10); 385 (05); 331 (06); 306 (22); 250 (17); 222 (100); 207 (15); 165 (45); 152 (09); 129 (54); 101 (05). HRMS Calculado para $C_{20}H_{22}NO_2Se$ ($M + H^+$), 388,0816. Encontrado 388,0819.

1-butil-4-fenil-3-(fenilselenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 3v.

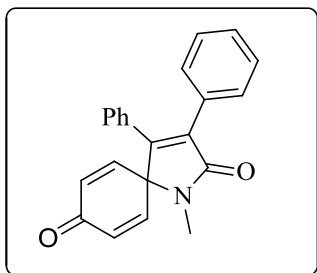


Isolado como um óleo laranja, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (85/15) como eluente. Rend.: 0,091 g (81%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,39 – 7,31 (m, 2H). 7,27 – 7,17 (m, 1H). 7,20 – 7,10 (m, 3H); 7,12 – 7,00 (m, 4H), 6,54 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 6,37 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 1,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ 184,0; 168,8, 153,7; 145,4; 133,9, 132,4; 131,1; 130,5; 129,2; 128,8; 128,0; 128,0; 127,8; 127,0; 69,5; 41,5; 31,8; 20,1; 13,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 449 (08); 292 (30); 264 (22); 222 (10); 193 (19); 165 (37); 129 (100); 101 (06); 77 (07). HRMS Calculado para $C_{25}H_{24}NO_2Se$ ($M + H^+$), 450,0972. Encontrado 450,0972.

3-(butilselenil)-1-metil-4-(p-toluil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 3x.

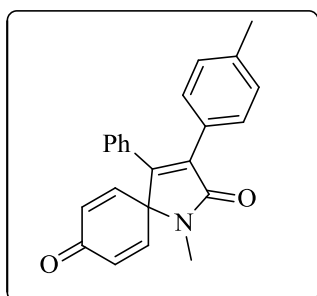


Isolado como um óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (82/15) como eluente. Rend.: 0,03 g (29%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7,17 – 7,12 (m, 4H); 6,48 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H); 6,43 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H); 3,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 1,57 (qt, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,30 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,): δ 184,1; 169,4; 151,6; 145,5; 139,7; 132,8; 129,1; 129,0; 128,4; 127,9; 68,7; 32,5; 26,28; 25,2; 22,6; 21,3; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 407 (17); 250 (28); 222 (44); 207 (05); 178 (07); 165 (11); 152 (05); 129 (100); 101 (06); 77 (06). HRMS Calculado para $C_{21}H_{24}NO_2Se$ ($M + H^+$), 402,0972. Encontrado 402,0972.

1-metil-3,4-difenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 5a. Isolado como

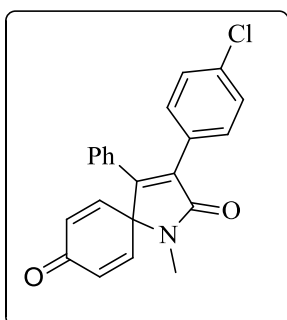
um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente. Rend.: 0,055g (68%). P.f. 178.9 – 181.3 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,46 – 7,37 (m, 2H); 7,31 – 7,17 (m, 6H); 7,15 – 7,06 (m, 2H); 6,59 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H); 6,46 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H); 2,95 (s, 3H). ^{13}C

{ ^1H } NMR (CDCl_3 , 100 MHz.): δ 184,0; 169,5 149,7; 145,6; 135,3; 133,8; 133,1; 131,8; 130,5; 129,4; 129,2; 128,5; 128,3; 128,1; 67,0; 26,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 327 (32); 299 (41); 270 (31); 239 (05); 222 (13); 178 (21); 152 (15); 77 (04). HRMS Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 328,1338. Encontrado 328,1345.

1-metil-3,4-difenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 5b. Isolado como

um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente. Rend.: 0,060g (70%). P.f. 161,8 – 164,9 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,36 – 7,28 (m, 2H); 7,28 – 7,24 (m, 1H); 7,23 – 7,19 (m, 1H); 7,14 – 7,03 (m, 4H); 6,59 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 6,45 (d, $J = 10,2$ Hz,

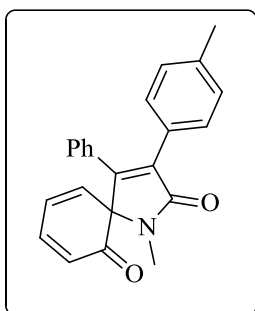
2H); 2,95 (s, 3H). ^{13}C { ^1H } NMR (CDCl_3 , 100 MHz.): δ 184,1; 169,7; 148,8; 145,8; 144,9; 138,6; 135,2; 133,0; 132,0; 129,2; 129,0; 128,8; 128,5; 128,4; 66,9; 26,1; 21,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 341 (93); 313 (100); 298 (11); 284 (37); 270 (15); 236 (21); 191 (28); 165 (17); 77 (03). HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 342,1494. Encontrado 342,1489.

3-(4-clorofenil)-1-metil-4-fenil-1-azaespiro[4.5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona 5c.

Isolado como um sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente. Rend.: 0,056g (62%). P.f. 124.8 – 126.5 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,41 – 7,34 (m, 2H); 7,33 – 7,18 (m, 5H); 7,12 – 7,07 (m, 2H); 6,58 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 6,47 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H); 2,95 (s, 3H). ^{13}C { ^1H } NMR

(CDCl₃, 100 MHz,): δ 183,9; 169,1; 150,2; 145,2; 134,6; 134,1; 133,2; 131,5; 130,7; 129,4; 128,9; 128,7; 128,4; 128,2; 67,0; 26,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 363 [M+2 (20)]; 361 (58); 333 (100); 304 (35); 270 (08); 256 (15); 239 (17); 222 (31); 176 (40); 165 (10); 151 (14); 121 (13); 119 (11); 77 (03). HRMS Calculado para C₂₂H₁₇ClNO₂ (M + H⁺), 362,0948. Encontrado 362,0951.

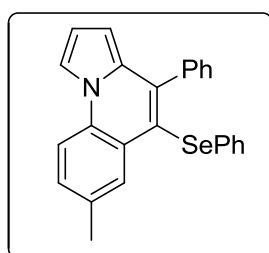
1-metil-4-fenil-3-(p-toluil)-1-azaespiro[4.5]deca-3,7,9-trieno-2,6-diona 5d. Isolado



como um sólido marrom, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente. Rend.: 0,048 g (37%). P.f. 135,2 – 139,4 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,33 – 7,15 (m, 5H); 7,08 – 6,98 (m, 4H); 6,93 (ddd, $J = 9,9; 6,0; 1,7$ Hz, 1H); 6,48 (ddd, $J = 9,4; 6,0; 0,9$ Hz, 1H); 6,19 (ddd, $J = 9,4; 1,8; 0,9$ Hz,

1H); 6,12 (dt, $J = 9,9; 0,9$ Hz, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,27 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz,): δ 196,1; 171,1; 149,1; 141,8; 138,6; 138,1; 134,8; 132,1; 129,3; 128,8; 128,7; 128,3; 128,2; 127,8; 127,5; 126,7; 74,8; 26,6; 21,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 341 (77); 313 (100); 298 (11); 284 (38); 270 (15); 255 (06); 236 (21); 222 (12); 191 (30); 165 (23); 120 (08). HRMS Calculado para C₂₂H₁₈NO₂Se (M + H⁺), 342,1499. Encontrado 342,1492.

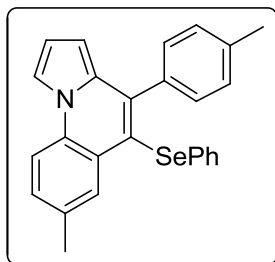
7-metil-4-fenil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9a. Isolado como um sólido



marrom escuro, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,075 g (91%). P.f. 104,7–108,9 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,20–8,14 (m, 1H); 7,91 (dd, $J = 2,9; 1,5$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,40–7,34 (m, 3H); 7,34–7,27 (m, 3H); 7,16–7,08 (m, 2H); 7,09–

7,03 (m, 3H); 6,72 (dd, $J = 3,9; 2,8$ Hz, 1H); 6,13 (dd, $J = 3,9; 1,5$ Hz, 1H); 2,37 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz,): δ 140,8; 139,7; 134,0; 133,7; 131,9; 131,1; 130,7; 129,3; 129,3; 129,2; 128,9; 127,8; 127,8; 125,6; 124,8; 117,2; 114,2; 113,2; 112,9; 106,2; 21,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 413 (50); 411 (25); 333 (100); 255 (17); 158 (12). HRMS Calculado para C₂₅H₂₀NSe (M + H⁺), 414,0761. Encontrado 414,0772.

7-metil-5-(fenilselenil)-4-(p-toluil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9b. Isolado como um



sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna

utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,063 g (59%).

P.f. 149,9-154,2 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)

8,16–8,14 (m, 1H); 7,93–7,87 (m, 1H); 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz,

1H); 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,25–7,16 (m, 4H); 7,16–7,10

(m, 2H); 7,10–7,03 (m, 3H); 6,71 (dd, $J = 3,8; 2,9$ Hz, 1H);

6,16 (dd, $J = 3,9; 1,4$ Hz, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100

MHz): δ 140,9 137,5; 136,9; 134,1; 133,7; 132,1; 131,1; 130,8; 129,2; 129,2; 128,9;

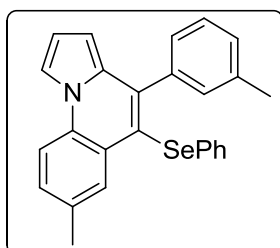
128,6; 125,6; 124,9; 117,1; 114,0; 113,1; 112,9; 106,3; 21,34; 21,2. MS (EI, 70 eV;

m/z (intensidade relativa)): 427 (43); 347 (100); 331 (13); 268 (12); 254 (13); 207 (08);

165 (12); 158(11) HRMS Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 428, 0917.

Encontrado 428, 0926.

7-metil-5-(fenilselenil)-4-(m-toluil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9c. Isolado como um



óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna

utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,073g (68%). P.f.

108,7-112,3 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,18 (d, J

= 1,5 Hz, 1H); 7,87 (dd, $J = 2,9; 1,5$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J = 8,4$

Hz, 1H); 7,29 – 7,25 (m, 2H); 7,19 – 7,15 (m, 1H); 7,14 – 7,09

(m, 3H); 7,09 – 7,06 (m, 1H); 7,06 – 7,02 (m, 2H); 6,70 (dd, $J = 3,9; 2,8$ Hz, 1H); 6,14

(dd, $J = 3,9; 1,5$ Hz, 1H); 2,36 (s, 1H); 2,30 (s, 3H), ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 140,9; 139,6; 137,3; 134,2; 133,6; 131,9; 131,0; 130,7; 130,0; 129,3; 129,2; 128,9;

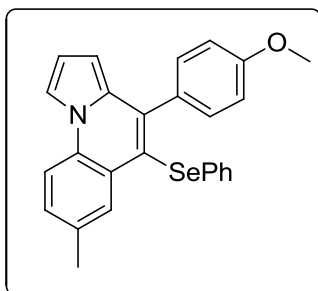
128,5; 127,7; 126,3; 125,6; 124,9; 117,1; 114,0; 113,1; 112,8; 106,2; 21,4; 21,2, MS

(EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 427 (13); 347 (100); 331 (12); 268 (15); 165 (09);

127. HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 428,0917. Encontrado

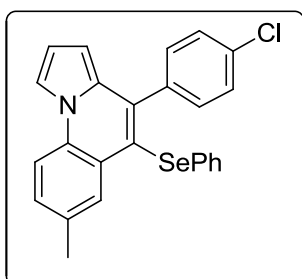
428,0902.

4-(4-metoxifenil)-7-metil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9d. Isolado como

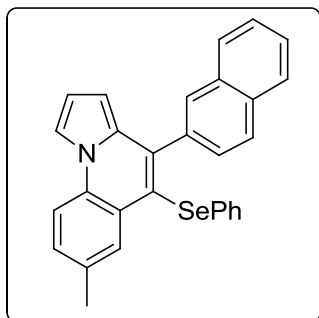


um sólido marrom claro, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,075 g (68%). P.f. 162,2-165,3. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,16 (s, 1H); 7,90 (dd, $J = 2,8; 1,5$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,30 (dd, $J = 8,5; 1,5$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,23 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 7,14 – 7,10 (m, 2H); 7,10 – 7,04 (m, 3H); 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,72 (dd, $J = 3,8; 2,9$ Hz, 1H); 6,18 (dd, $J = 3,9; 1,4$ Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). ^{13}C { ^1H } NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 159,2; 140,5; 134,1; 133,7; 132,2; 132,1; 131,0; 130,7; 130,6; 129,2; 129,1; 129,0; 125,6; 124,9; 117,3; 114,0; 113,2; 113,1; 112,8; 106,2; 55,2; 21,1. ^{77}Se NMR (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 294,3. HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 444.0867. Econtrado 444.0875.

4-(4-clorofenil)-7-metil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9e. Isolado como um



sólido verde claro, purificado por coluna cromatográfica utilizando-se hexano como eluente. Rend. 0,07 (63%); P.f. 133.4-136.2. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,18–8,16 (m, 1H); 7,91 (dd, $J = 2,9; 1,5$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,36–7,30 (m, 3H); 7,25 – 7,20 (m, 2H); 7,12–7,03 (m, 5H); 6,73 (dd, $J = 3,9; 2,8$ Hz, 1H); 6,12 (dd, $J = 3,9; 1,4$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H). ^{13}C { ^1H } NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 139,4; 138,0; 133,9; 133,8; 133,7; 131,5; 131,0; 130,7; 130,6; 129,6; 129,1; 129,0; 128,1; 125,7; 124,7; 117,4; 114,1; 113,3; 113,0; 106,0; 21,23, MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 447 (48), 367 (100), 331 (27), 254 (21), 158 (30), HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClNSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 448,0371, Econtrado 448,0360.

7-metil-4-(naftalen-2-il)-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9f. Isolado como um

óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna

utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,075 g (65%).

P.f. 117,8-121,6 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm)

8.24–8.18 (m, 1H); 7,90 (dd, $J = 2,9; 1,5$ Hz, 1H); 7,87–

7,83 (m, 2H); 7,82–7,77 (m, 1H); 7,78–7,72 (m, 1H); 7,74–

7,70 (m, 1H); 7,49–7,41 (m, 3H); 7,31 (ddd, $J = 8,4; 2,0;$

0,5 Hz, 1H); 7,12–7,07 (m, 2H); 7,06–7,01 (m, 3H), 6,70

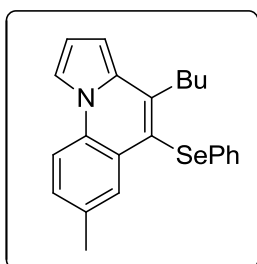
(dd, $J = 3,9; 2,8$ Hz, 1H); 6,14 (dd, $J = 3,9; 1,5$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR

(CDCl_3 , 100 MHz,): δ 140,6; 137,2; 134,1; 133,8; 133,0; 132,0; 132,0; 131,1;

130,768; 129,4; 129,3; 128,9; 128,4; 128,2; 127,7; 127,6; 127,4; 126,1; 126,0; 125,7;

124,9; 117,5; 114,1; 113,2; 113,0; 106,3; 21,2, HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{NSe}$ (ESI-TOF,

$[\text{M} + \text{H}^+]$), 464,0917. Encontrado 464,0908;

4-butil-7-metil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9g. Isolado como um óleo

preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se

hexano como eluente. Rend.: 0,037 g (38%); ^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz): δ (ppm) 8.13 (s, 1H); 7,85 (dd, $J = 2,8; 1,4$ Hz, 1H);

7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,23 (dd, $J = 8,6; 1,9$ Hz, 1H); 7,20–

7,15 (m, 2H); 7,12–7,05 (m, 3H); 6,79 (dd, $J = 3,8; 2,9$ Hz, 1H);

6,67 (dd, $J = 3,9; 1,4$ Hz, 1H); 3,22–3,16 (m, 2H); 2,35 (s, 3H);

1,64 (qt, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,44 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR

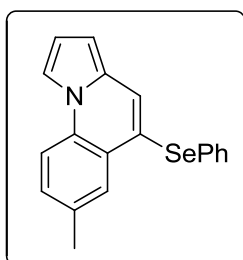
(CDCl_3 , 100 MHz,): δ 140,5; 133,6; 133,5; 131,1; 130,7; 130,2; 129,1; 128,7;

128,5; 125,6; 125,1; 116,6; 113,9; 112,9; 112,6; 103,6; 34,5; 32,4; 23,1; 21,2; 13,9.

MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 393 (78); 316 (74); 270 (63); 254 (17); 236

(100); 220 (18); 194 (73); 127 (15). HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$),

394,1074. Encontrado 394,1050.

7-metil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9j. Isolado como um óleo preto,

purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano

como eluente. Rend.: 0,014 g (17%); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

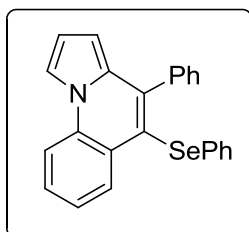
δ (ppm) 7,96–7,90 (m, 1H); 7,85–7,79 (m, 1H); 7,78–7,72 (m,

2H); 7,39–7,35 (m, 2H); 7,30 (dd, $J = 8,3; 1,8$ Hz, 1H); 7,22–7,16

(m, 3H); 6,78–6,74 (m, 1H); 6,50 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 133,6; 132,1; 131,5; 131,2; 130,7; 130,7; 129,5; 129,2; 128,3; 126,6; 124,0; 117,9; 114,2; 112,9; 112,6; 103,7; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 337 (25); 257(100); 180 (19); 168 (24); 127 (14). HRMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 338,0448. Encontrado 338,0445.

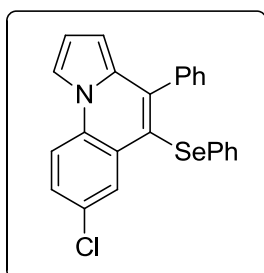
4-fenil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9k. Isolado como um sólido marrom



escuro, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,078 g (78%). P.f. 103,2–104,7 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8.35 (dd, $J = 8,2$; 1,2 Hz, 1H); 7,93 (dd, $J = 2,9$; 1,5 Hz, 1H); 7,88 (dd, $J = 8,3$; 1,0 Hz, 1H); 7,47 (ddd, $J = 8,4$; 7,2; 1,4 Hz, 1H); 7,39–7,36 (m, 3H); 7,35–

7,31 (m, 2H); 7,25 (ddd, $J = 8,3$; 7,2; 1,2 Hz, 1H); 7,13–7,09 (m, 2H); 7,07–7,03 (m, 3H); 6,73 (dd, $J = 3,9$; 2,9 Hz, 1H); 6,16 (dd, $J = 3,9$, 1,5 Hz, 1H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 140,8; 139,6; 133,9; 133,0; 132,0; 130,9; 129,3; 129,0; 129,0; 128,1; 127,9; 127,8; 125,6; 124,8; 124,2; 117,1; 114,1; 113,4; 113,2; 106,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 399 (42); 397 (22); 319 (100); 241 (34); 159(15). HRMS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 400,0604. Encontrado 400,0611.

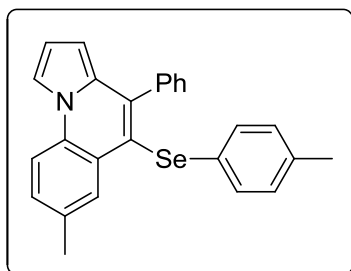
7-cloro-4-fenil-5-(fenilselenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9l. Isolado como um sólido



amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,041 g (38%); P.f. 120,2–120,8 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,86 (dd, $J = 2,9$; 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,44–7,35 (m, 4H); 7,31–7,27 (m, 2H); 7,12–7,02 (m, 5H); 6,73 (dd, $J = 3,9$; 2,9 Hz, 1H); 6,17 (dd, $J = 3,9$; 1,4 Hz, 1H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR

(CDCl_3 , 100 MHz,): δ 141,9; 139,2; 133,2; 131,8; 131,5; 130,2; 129,7; 129,4; 129,2; 129,1; 128,1; 128,0; 127,9; 126,6; 126,0; 116,3; 115,6; 113,6; 113,6; 107,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 437 (03); 433 (51); 353 (100); 317 (27); 275 (15); 240 (21); 213 (08); 158 (20). HRMS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClNSe}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 434,0215. Encontrado 434,0203.

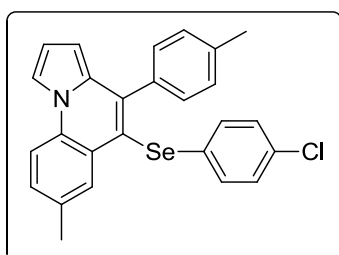
7-metil-4-fenil-5-(*p*-toluilselenil)pirrolo[1,2-*a*]quinolina 9m. Isolado como um



sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,068 g (64%); P.f. 144.3-146.9 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,19 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 2,7; 1,4$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,39–7,24 (m, 6H); 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 6,69 (dd, $J = 3,9; 2,8$ Hz, 1H);

6,12 (dd, $J = 3,8; 1,3$ Hz, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,19 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 140,6; 139,9; 135,5; 133,6; 132,0; 131,1; 130,9; 130,1; 129,8; 129,5; 129,4; 129,3; 127,8; 127,7; 125,0; 117,6; 114,0; 113,1; 112,9; 106,1; 21,2; 20,9. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 427 (41); 347 (100); 331 (12); 255 (15); 165 (16). HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 428.0917. Encontrado 428.0915.

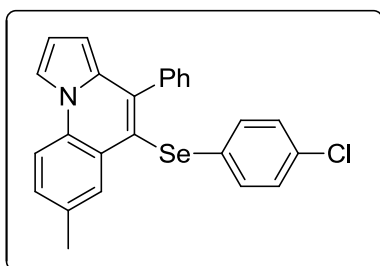
5-((4-clorofenil)selenil)-7-metil-4-fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolina 9o. Isolado como um



sólido amarelo, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,067 g (60%); P.f. 141,2-143,3 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,12–8,10 (m, 1H); 7,89 (dd, $J = 2,9; 1,5$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,40–7,35 (m, 3H); 7,32–7,26 (m, 3H);

7,02 (d, $J = 0,6$ Hz, 4H); 6,71 (dd, $J = 3,9; 2,8$ Hz, 1H); 6,14 (dd, $J = 3,9; 1,5$ Hz, 1H); 2,38 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 140,9; 139,6; 133,8; 132,2; 131,7; 131,6; 131,4; 131,1; 130,4; 129,5; 129,2; 129,0; 127,9; 127,9; 124,6; 116,7; 114,1; 113,3; 113,0; 106,4; 21,2. ^{77}Se NMR (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 295,8. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 447 (51); 367 (100); 331 (24); 255 (28); 226 (06); 158 (27). HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClNSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 448,0371. Encontrado 448,0363.

5-((4-colofenil)selenil)-7-metil-4-(p-toluil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9q. Isolado como

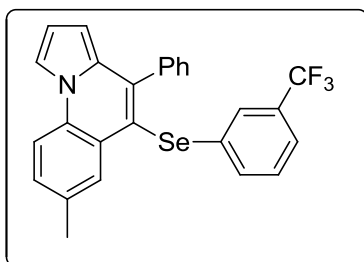


um sólido marrom claro, utilizando-se hexano como eluente. Rend. 0,072 (62%); P.f. mp. 162,4-166,7 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,10–8,07 (m, 1H); 7,90 (dd, $J = 2,7; 1,4$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,30 (dd, $J = 8,5; 1,7$ Hz, 1H); 7,19 (s, 4H); 7,03 (s, 4H); 6,72 (dd, $J = 3,8; 2,9$ Hz, 1H); 6,17 (dd, $J =$

3,9; 1,4 Hz, 1H); 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz.): δ 141,0; 137,6; 136,7; 133,8; 132,3; 131,9; 131,6; 131,1; 130,4; 130,3; 129,4; 129,1; 129,0; 128,6; 124,6; 116,6; 114,1; 113,3; 113,0; 106,5; 21,4; 21,2. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 461 (56); 383 (37) 381 (100) 345 (18) 268(14) 165 (18). HRMS Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClNSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 462,0528. Encontrado 462,0537.

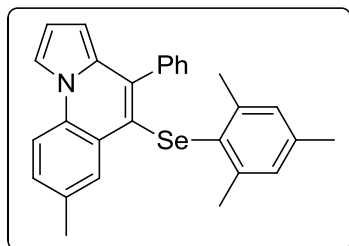
7-metil-4-fenil-5-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)pirrolo[1,2-a]quinolina 9r. Isolado



como um óleo marrom escuro, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexane como elunte. Ren.: 0,034 g (28%);. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,12 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,44–7,31 (m, 6H); 7,31–7,24 (m, 2H); 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,15 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 6,74 (t, $J =$

3,2 Hz, 1H); 6,16 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 2,40 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz.): δ 141,0; 139,4; 135,1; 133,9; 132,5; 131,7; 131,1 (q, $J = 32,3$ Hz); 131,1; 130,2; 129,6; 129,2; 129,21; 128,0; 127,9; 126,0 (q, $J = 4,0$ Hz); 124,5; 123,7 (q, $J = 272,7$ Hz); 122,5 (q, $J = 3,7$ Hz); 116,4; 114,2; 113,4; 113,0; 106,5; 21,2. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 481 (46); 401 (100); 336 (17); 255 (30); 241 (16); 127 (11). HRMS Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 482,0635. Encontrado 482,0612.

5-(Mesetilselenil)-7-metil-4-fenilpirrolo[1,2-a]quinolina 9s. Isolado como um óleo

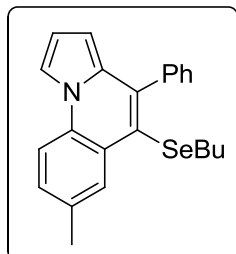


preto, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexane como eluente. Rend.: 0,042 g (37%); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,98 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 7,23 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 6,65 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H); 5,98–5,92 (m, 1H), 2,34 (s, 3H); 2,16 (s, 3H);

2,11 (s, 6H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 141,2; 139,3; 137,2; 137,0; 133,0; 132,4; 130,7; 130,2; 129,6; 129,2; 129,0; 128,6; 127,8; 127,5; 124,8; 119,6; 114,0; 112,5; 112,4; 104,3; 23,8; 21,1; 20,8. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 455 (23); 257 (100); 241 (09). HRMS Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 456,1230. Encontrado 456,1223.

5-(butilselenil)-7-metil-4-fenilpirrolo[1,2-a]quinolina 9t. Isolado como um óleo amarelo, purificado por coluna cromatográfica utilizando-se hexano como eluente.

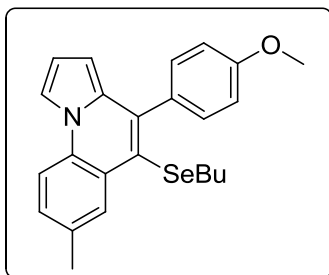
Rend.: 0,066 g (67%); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,36–8,34 (m, 1H); 7,83



(dd, $J = 2,8$; 1,5 Hz, 1H); 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,47–7,41 (m, 3H); 7,41–7,37 (m, 2H), 7,33–7,29 (m, 1H); 6,66 (dd, $J = 3,8$; 2,8 Hz, 1H); 6,06 (dd, $J = 3,8$; 1,5 Hz, 1H); 2,54 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,50 (s, 3H); 1,41 (qt, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,19 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz,): δ 140,1; 139,7; 133,4; 132,0; 131,0; 130,7; 129,9; 129,0; 127,8;

127,6; 125,4; 118,0; 114,1; 112,7; 112,5; 105,2; 32,0; 29,1; 22,7; 21,3; 13,4. ^{77}Se NMR (77 MHz, em CDCl_3 com disseleneto de difenila como referência externa) δ (ppm) 168,2. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 393(69); 390 (38); 335 (100); 332 (28); 320 (22); 257 (63); 254 (19); 241 (15). HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 394,1074, found 394,1069.

5-(butilselenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metilpirrolo[1,2-a]quinolina 9u. Isolado como



um óleo marrom, purificado em coluna cromatográfica

utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,084 g (79%);

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,36–8,31 (m, 1H);

7,81 (dd, $J = 2,8; 1,5$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H);

7,34–7,30 (m, 2H); 7,28 (dd, $J = 8,4; 1,6$ Hz, 1H); 7,00–

6,96 (m, 2H); 6,66 (dd, $J = 3,8, 2,8$ Hz, 1H); 6,10 (dd, $J =$

3,8; 1,5 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,49 (s, 3H); 1,39 (qt, $J = 7,3$

Hz, 2H); 1,19 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 ,

100 MHz): δ 159,0; 139,2; 133,3; 132,5; 132,1; 131,0; 130,8; 130,6; 128,9; 125,3;

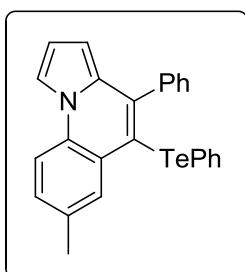
118,1; 114,1; 113,2; 112,6; 112,5; 105,1; 55,1; 31,9; 29,0; 22,7; 21,2; 13,4. MS (EI,

70 eV; m/z (relative intensity)): 423 (74); 366 (100); 335 (10); 323 (24); 287 (52); 242

(36); 207 (10); 161 (07); 120 (07). HRMS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$),

424,1180. Encontrado 424,1187.

7-metil-4-fenil-5-(fenilteluril)pirrolo[1,2-a]quinolina 9w. Isolado como um sólido



verde claro, purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se

hexano como eluente. Rend.: 0,097 g (84%); P.f. 98,1-102,4°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8,18 (s, 1H); 7,88–7,85 (m, 1H); 7,73

(d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 7,32 (d, $J = 7,1$ Hz,

2H); 7,27 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H); 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,01 (t, $J =$

7,3 Hz, 2H); 6,71–6,68 (m, 1H); 6,09–6,07 (m, 1H); 2,36 (s, 1H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 143,6; 143,1; 135,4; 135,1; 133,7; 131,5; 131,3;

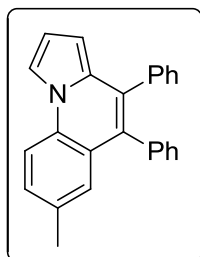
130,4; 129,3; 129,2; 127,9; 127,8; 126,7; 126,0; 117,3; 114,1; 112,9; 112,8; 109,4;

106,1; 21,1. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 463(37); 384(15); 333(100);

255(44); 241(32); 158(10). HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NTe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$),

464,0658. Encontrado 464,0655.

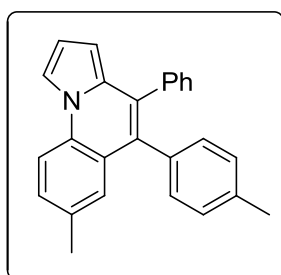
7-metil-4,5-difenilpirrolo[1,2-a]quinolina 10a. Isolado como um sólido marrom,



purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,034 g (68%). P.f. 163,3–168,3 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,88 (dd, $J = 2,8; 1,5$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,30 (dd, $J = 8,4; 1,6$ Hz, 1H); 7,26–7,10 (m, 11H); 6,76–6,69 (m, 1H); 6,22–6,16 (m, 1H), 2,31 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR

(CDCl_3 , 100 MHz): δ 137,9; 137,8; 132,8; 131,9; 131,5; 130,9; 130,8; 130,2; 128,7; 128,3; 127,8; 127,7; 127,6; 126,8; 126,6; 124,7; 113,9; 112,6; 112,1; 104,0; 21,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 333 (100); 317 (16); 158 (20); 151 (11). HRMS Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 334,1596. Encontrado 334,1607.

7-metil-4-fenil-5-(*p*-toluil)pirrolo[1,2-a]quinolina 10b. Isolado como um sólido



marrom, purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,038 g (73%). P.f. 186,6–187,4 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,88 (dd, $J = 2,8; 1,5$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,29 (dd, $J = 8,4; 1,8$ Hz, 1H); 7,24–7,16 (m, 6H); 7,03 (d, $J = 1,8$ Hz, 4H); 6,73–6,69 (m, 1H); 6,17 (dd, $J = 3,8; 1,4$ Hz, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,30 (s, 3H). ^{13}C

$\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,1; 136,1; 134,6; 132,8; 132,0; 131,3; 130,9; 130,8; 130,3; 128,5; 128,3; 127,6; 126,76; 124,9; 113,9; 112,6; 112,0; 103,9; 21,2; 21,2. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 347 (100); 332 (10); 315 (06); 158 (20). HRMS Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 348,1752. Encontrado 348,1771.

6 ESPECTROS SELECCIONADOS

Figura 52 - Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400MHz.

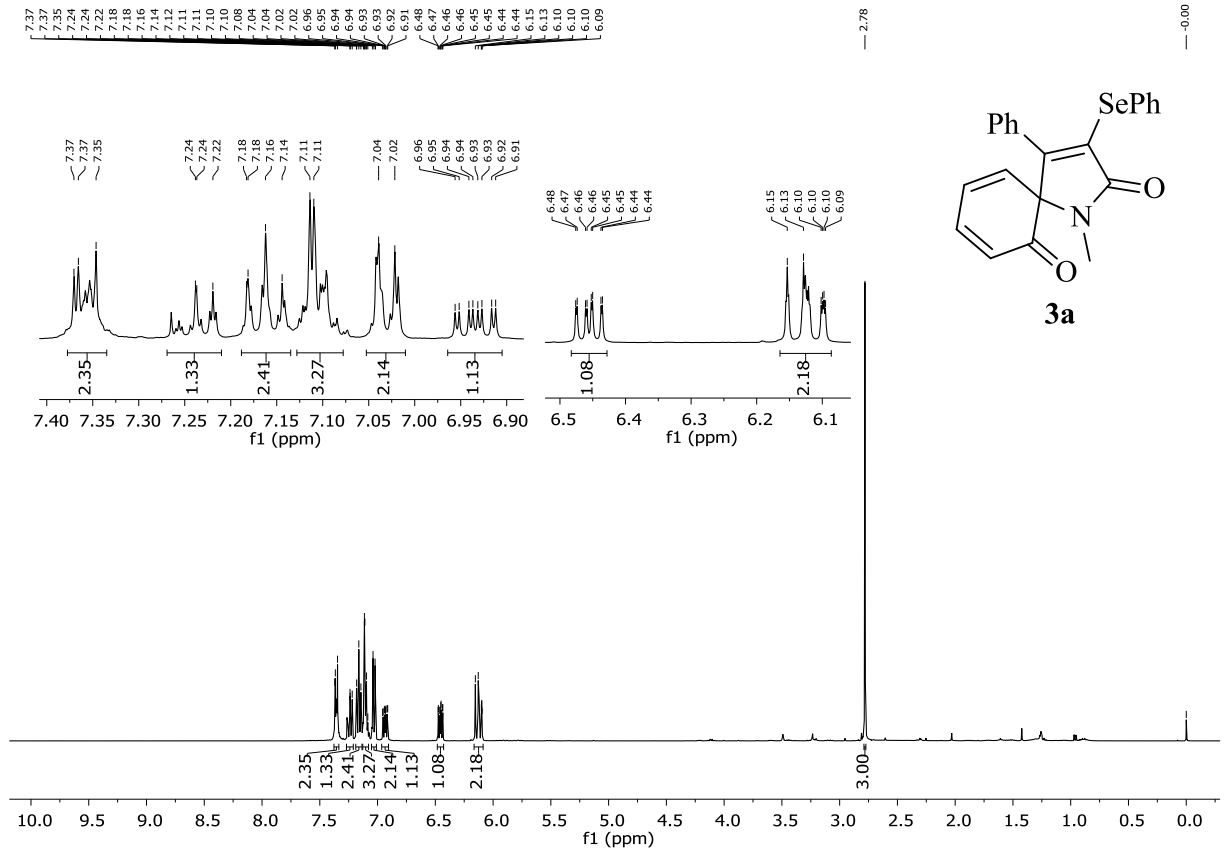


Figura 53 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** a 100 MHz.

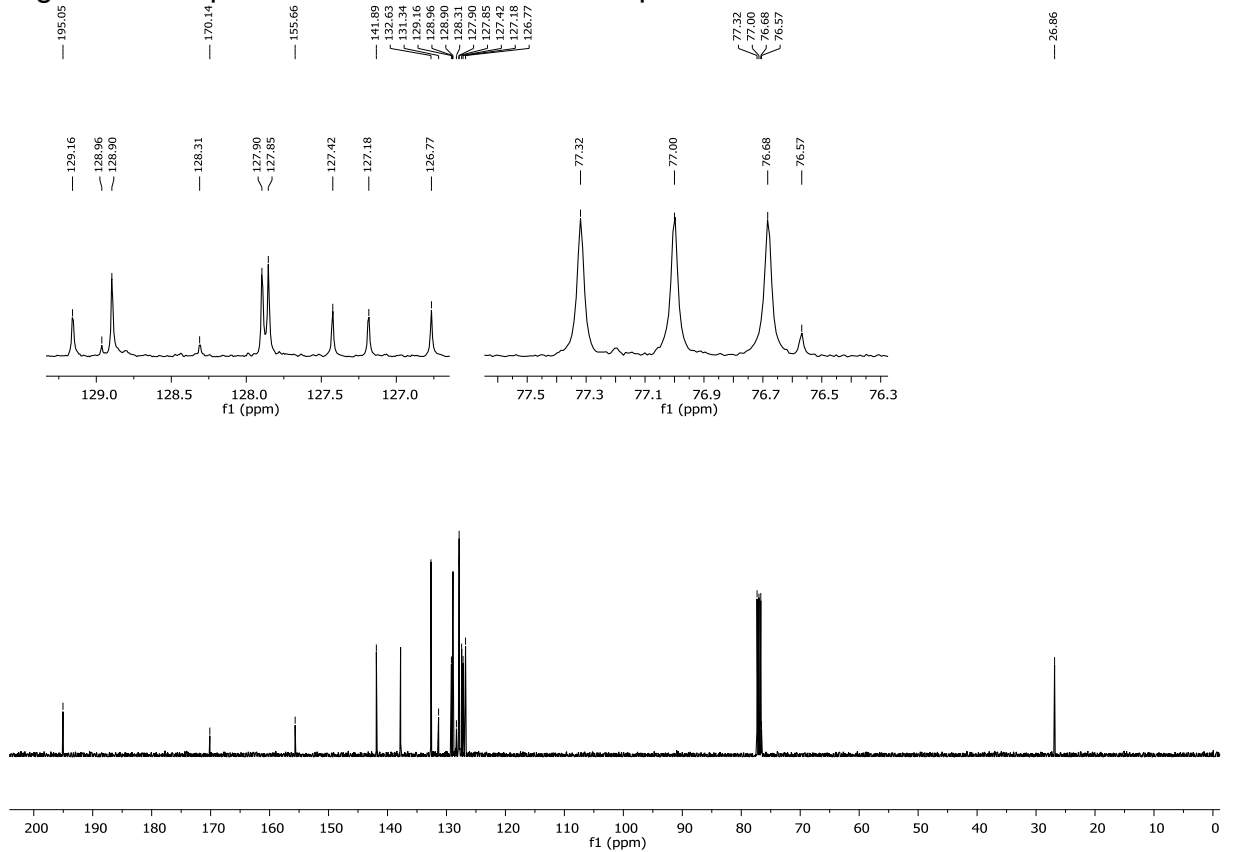


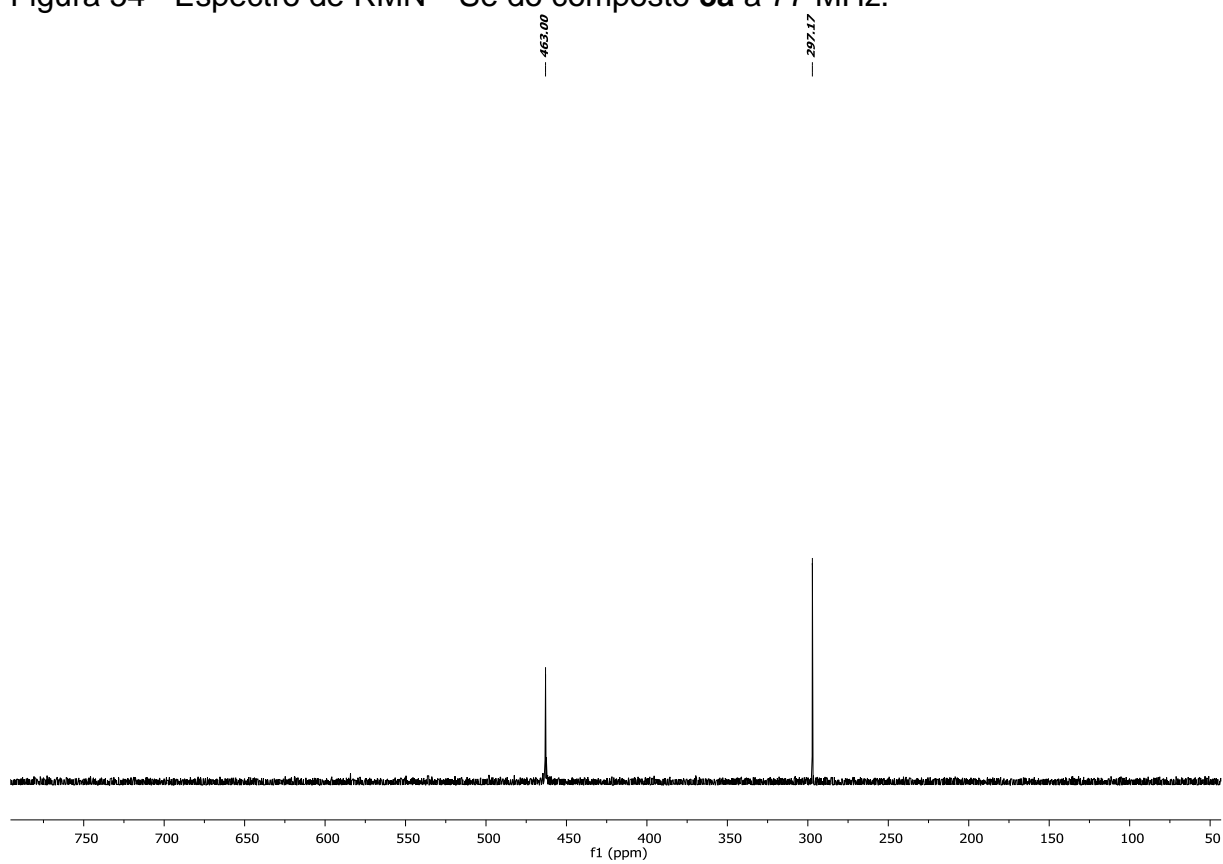
Figura 54 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto **3a** a 77 MHz.

Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHz.

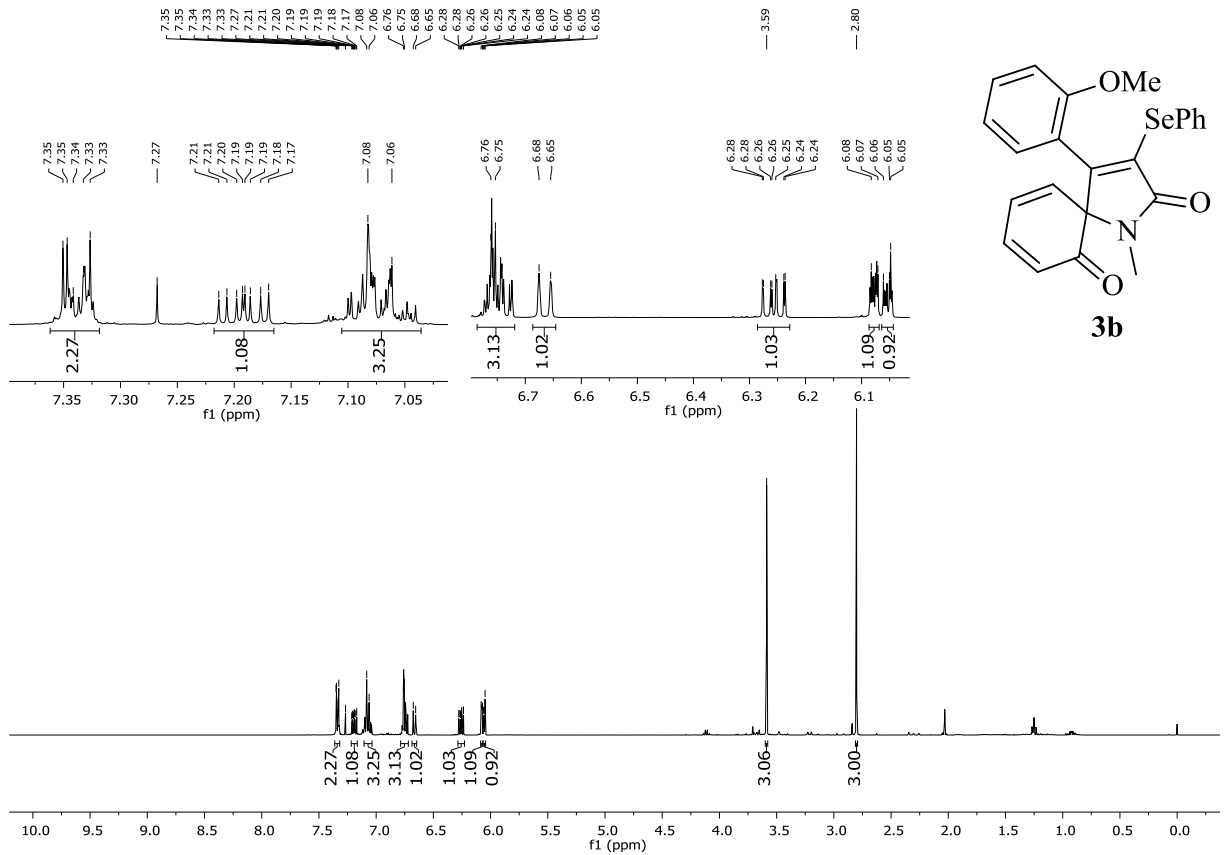


Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 100 MHz.

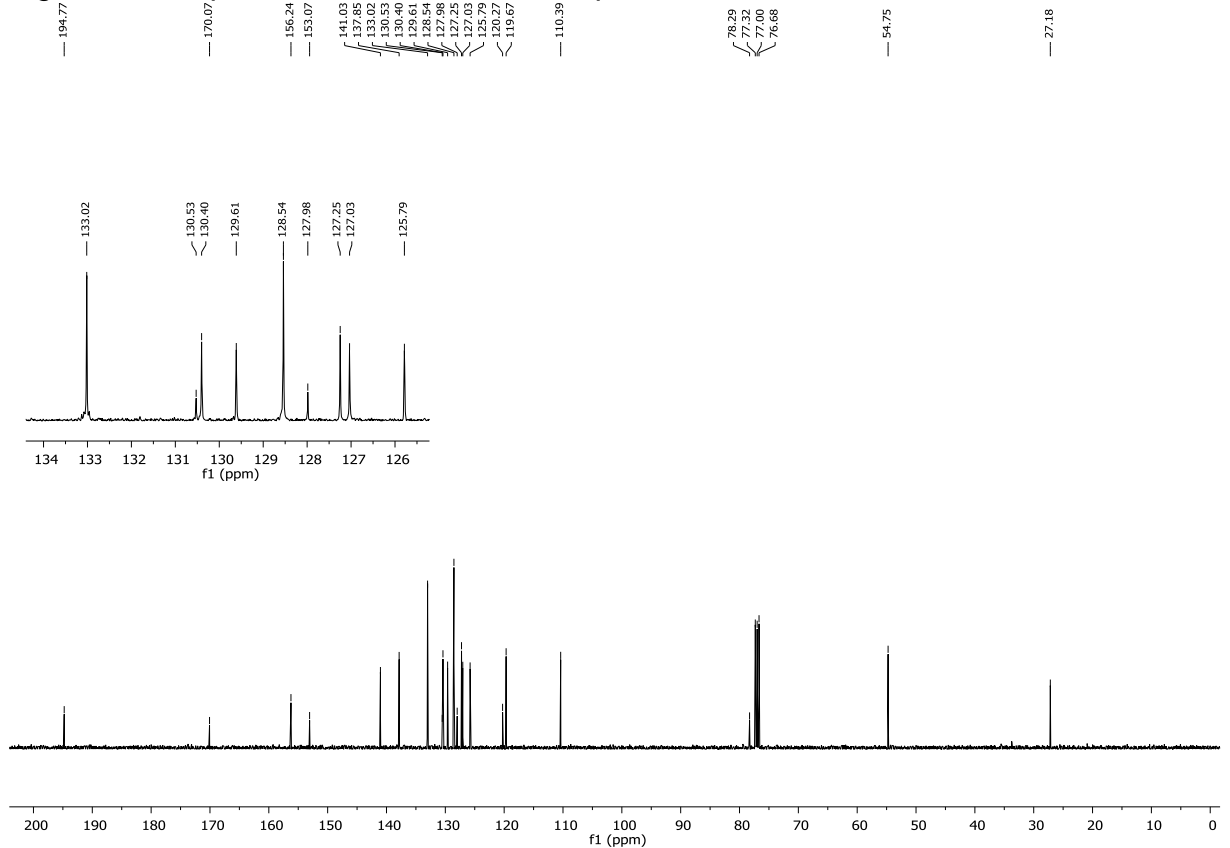


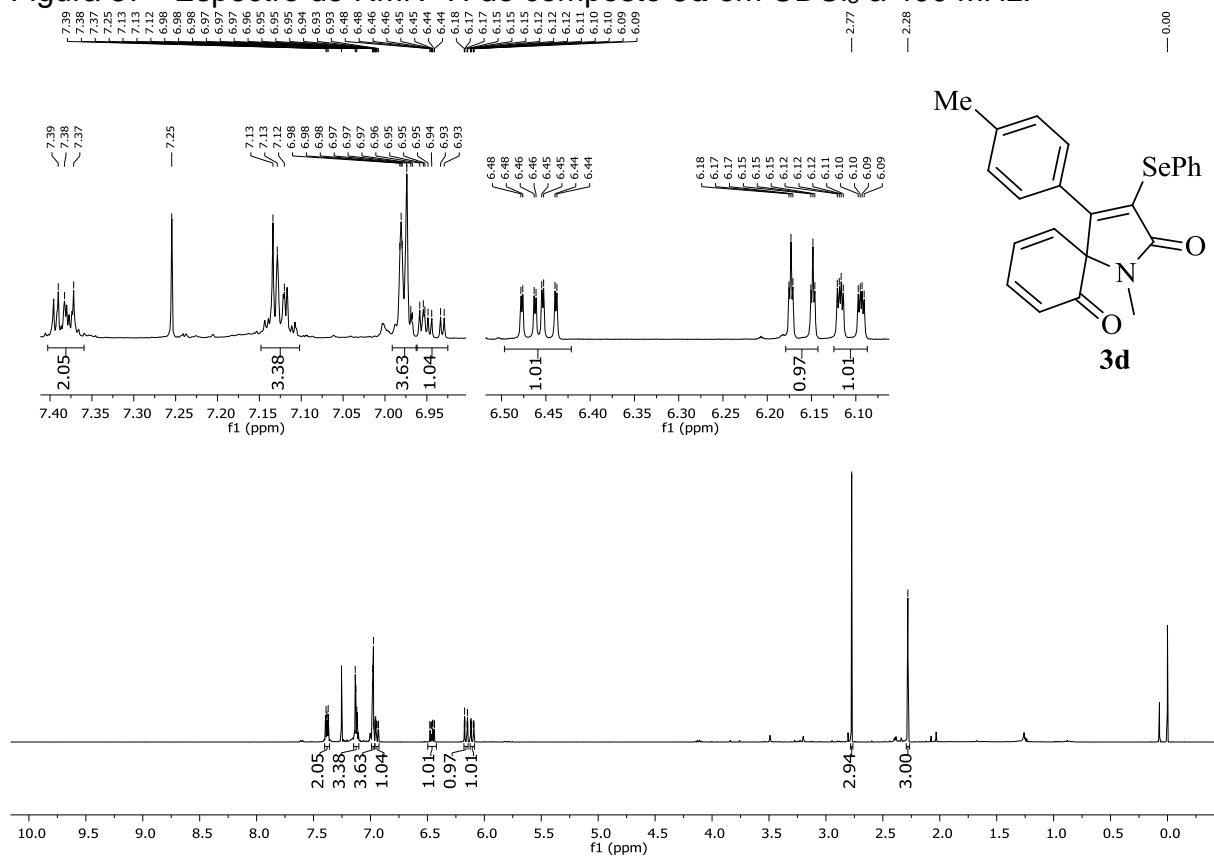
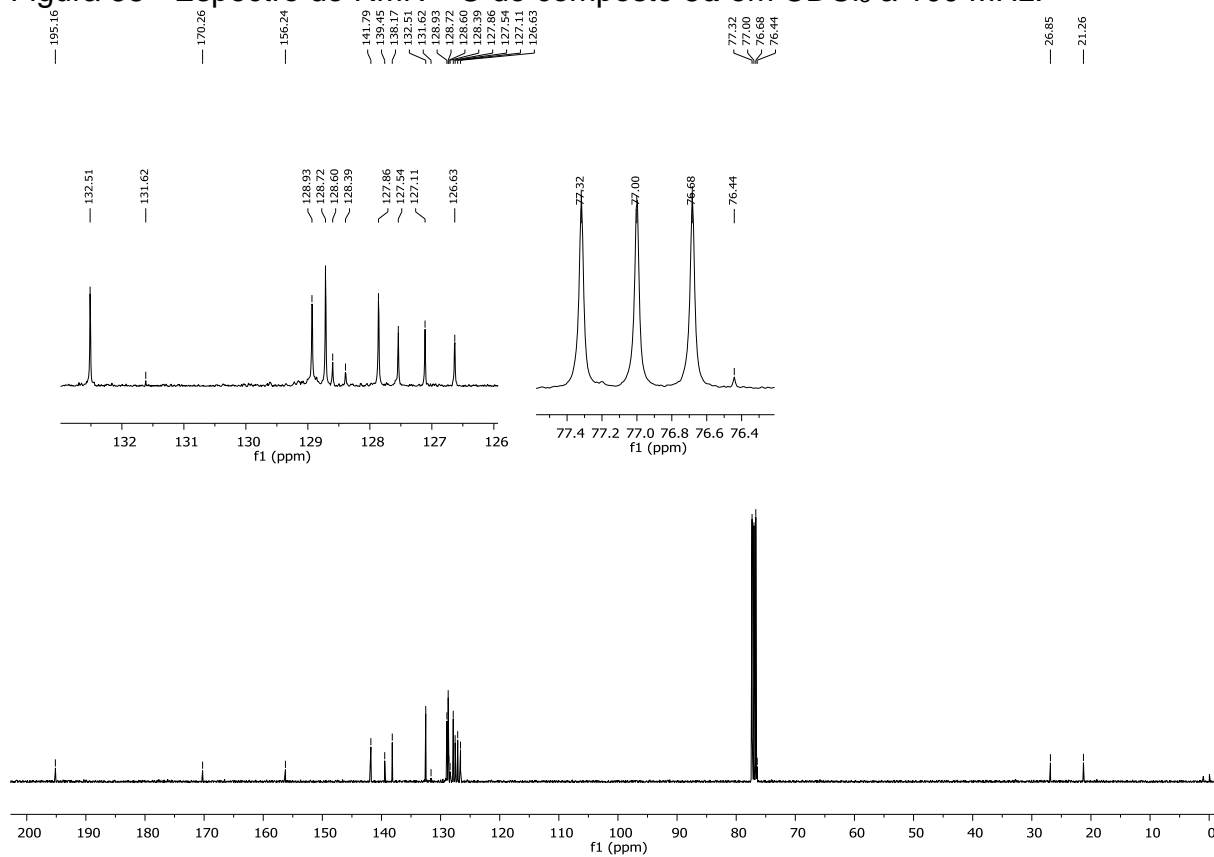
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz.

Figura 59 - Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHz.

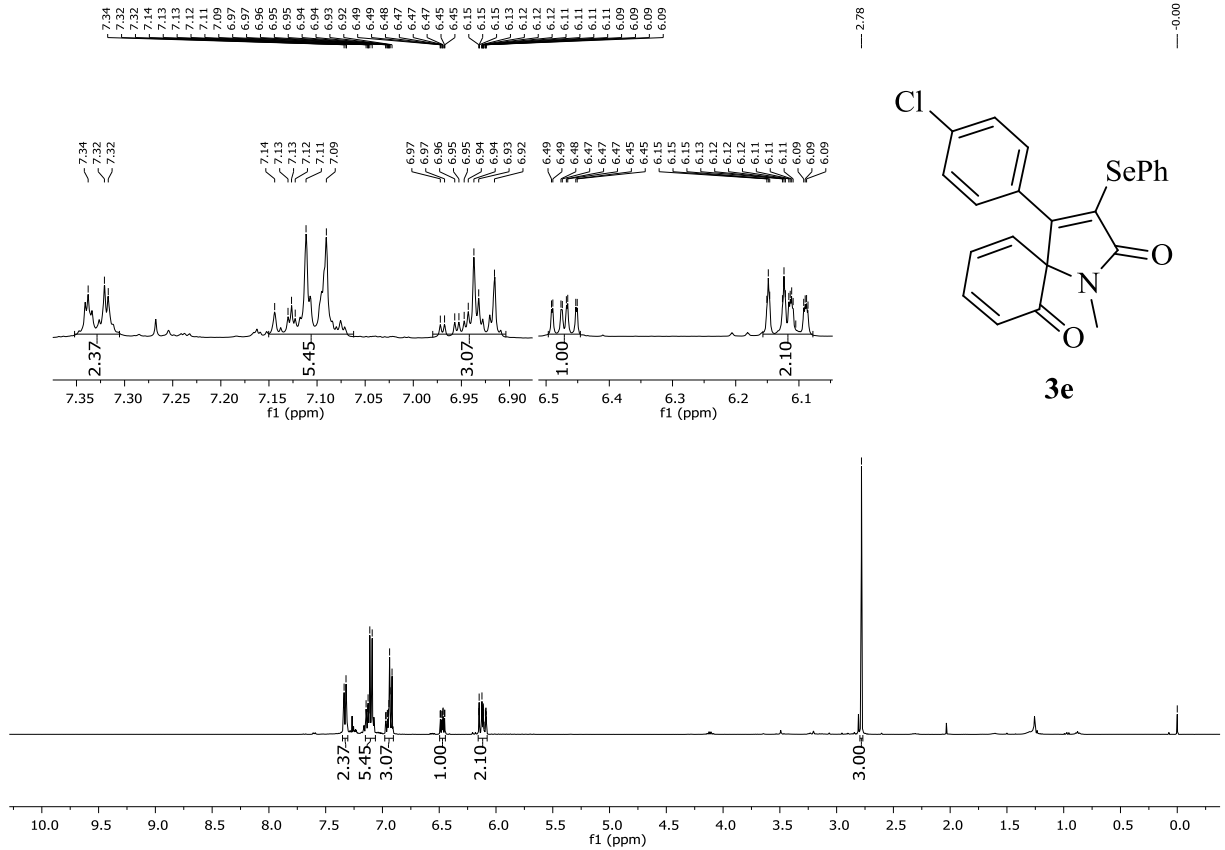


Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz.

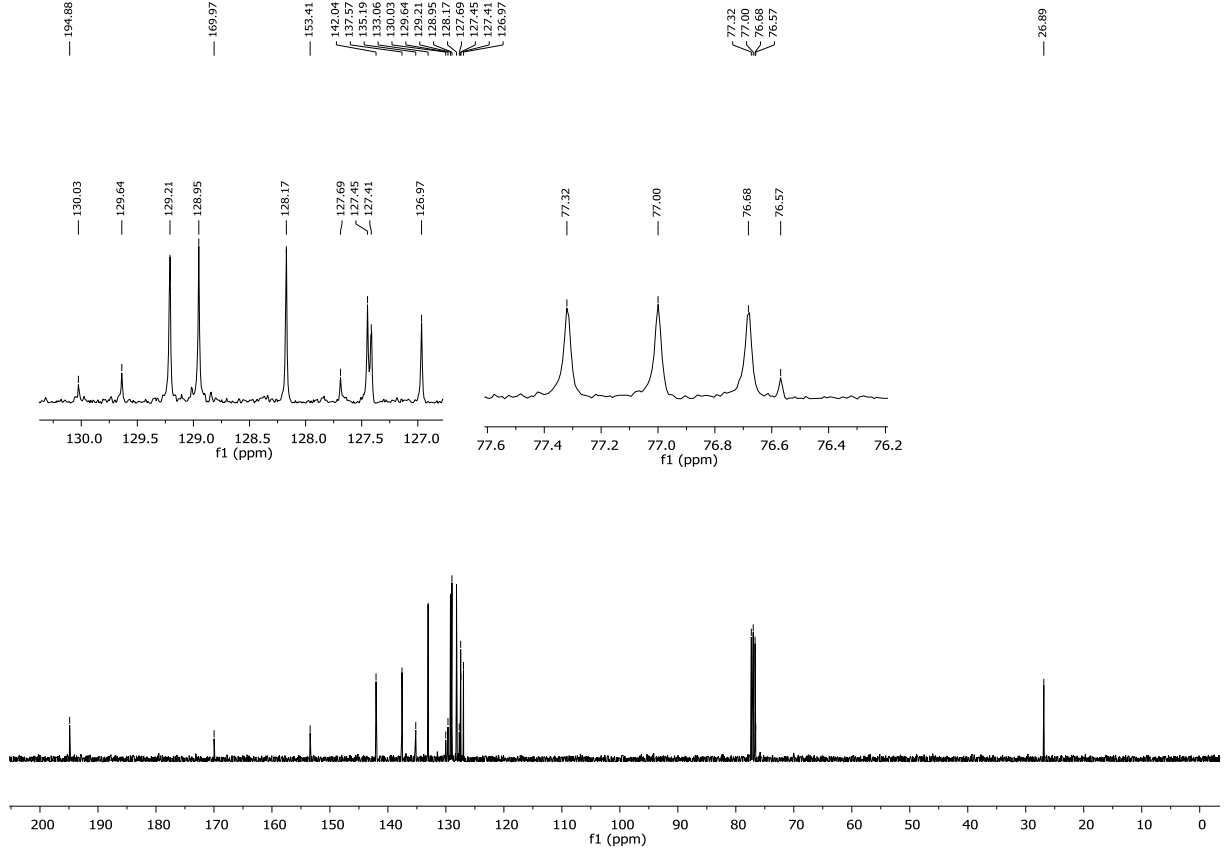


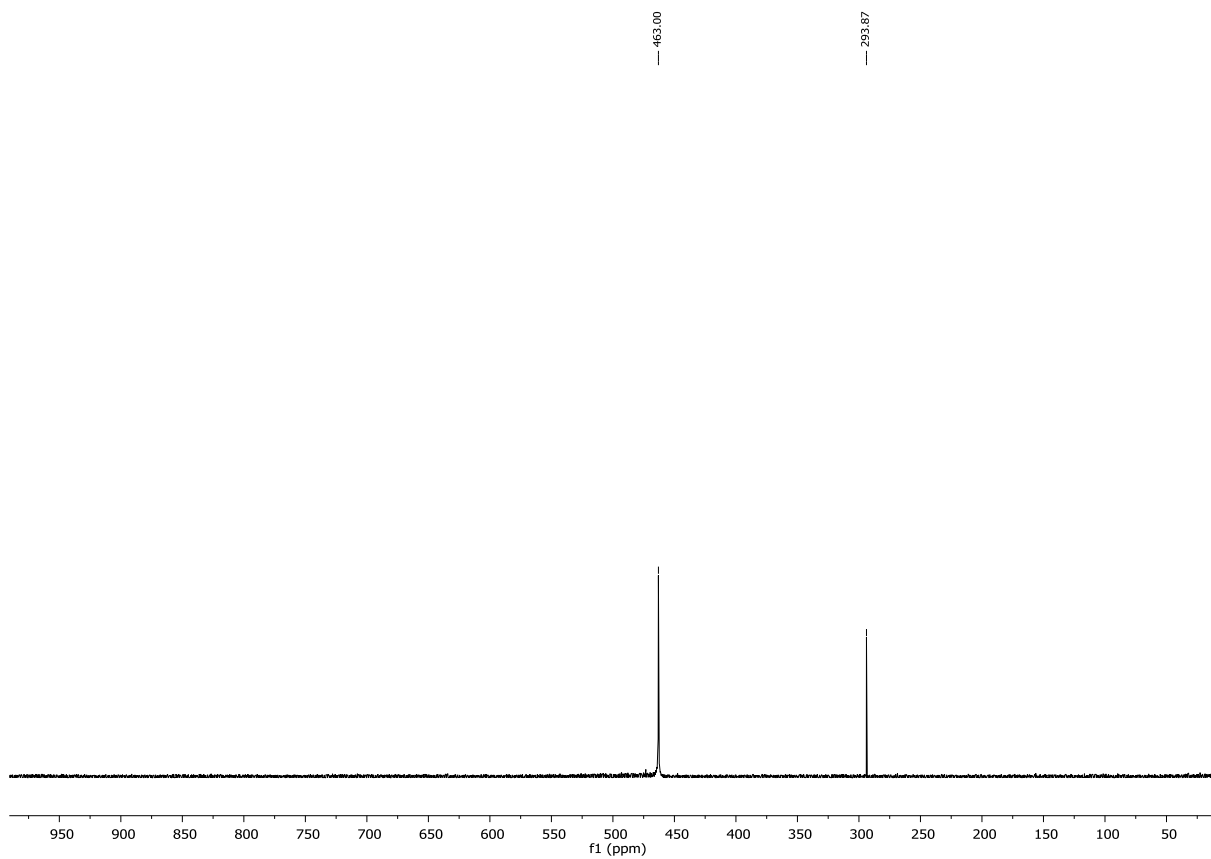
Figura 63 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto **3f** em CDCl_3 a 77 MHz.

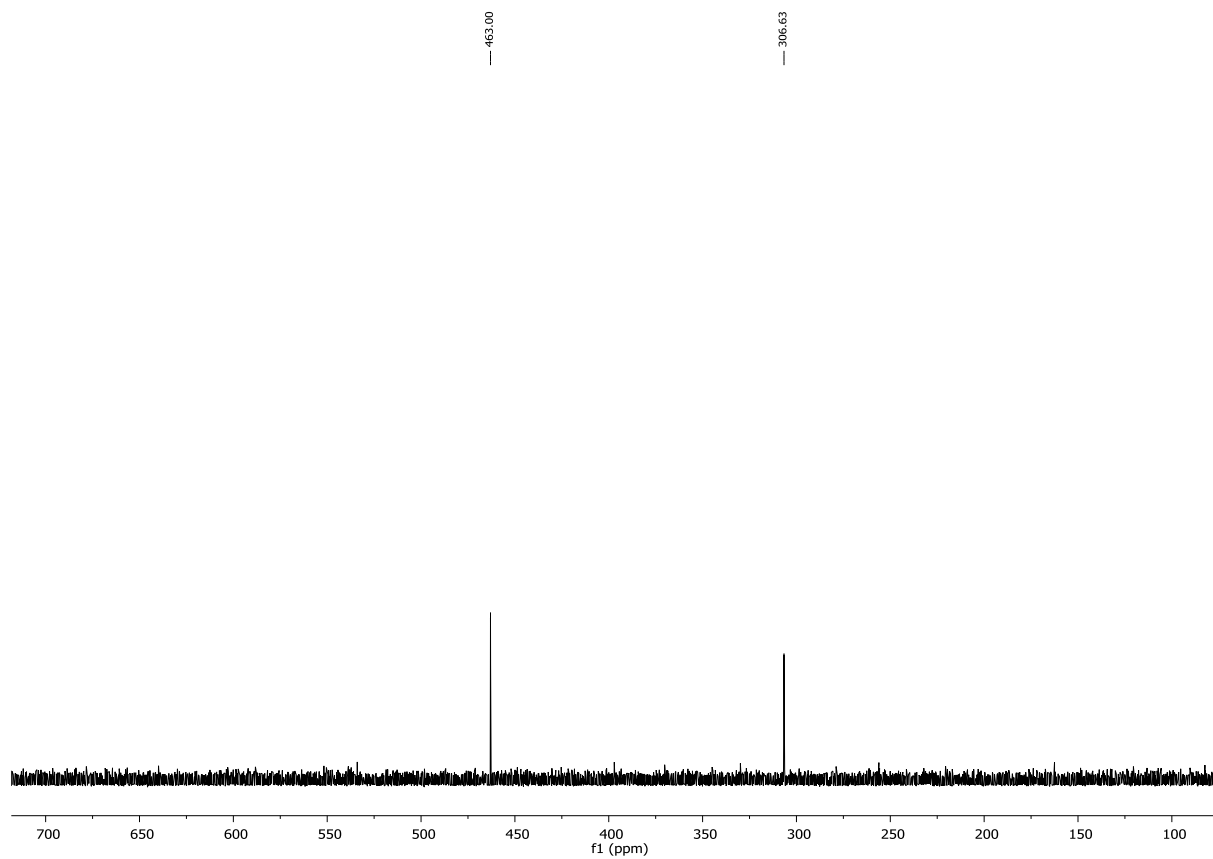
Figura 70 - Espectro de ^{79}Se do composto **3i** em CDCl_3 a 77 MHz.

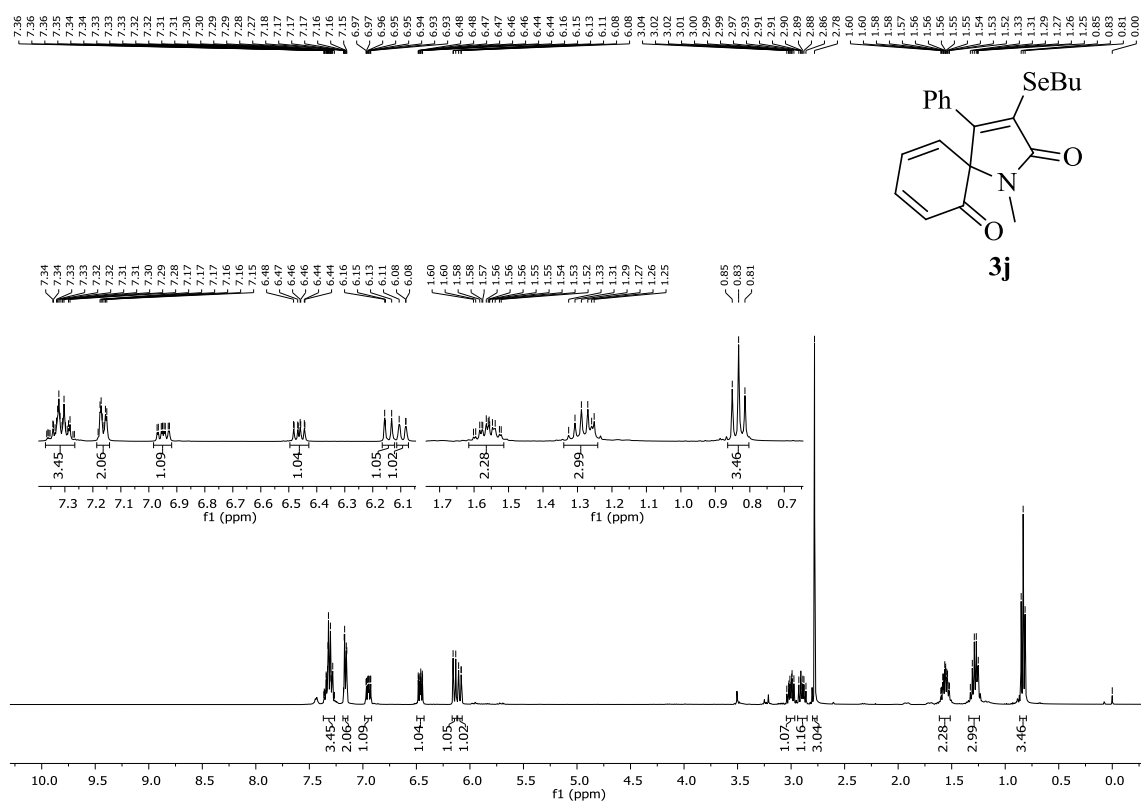
Figura 71 - Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 400 MHz.

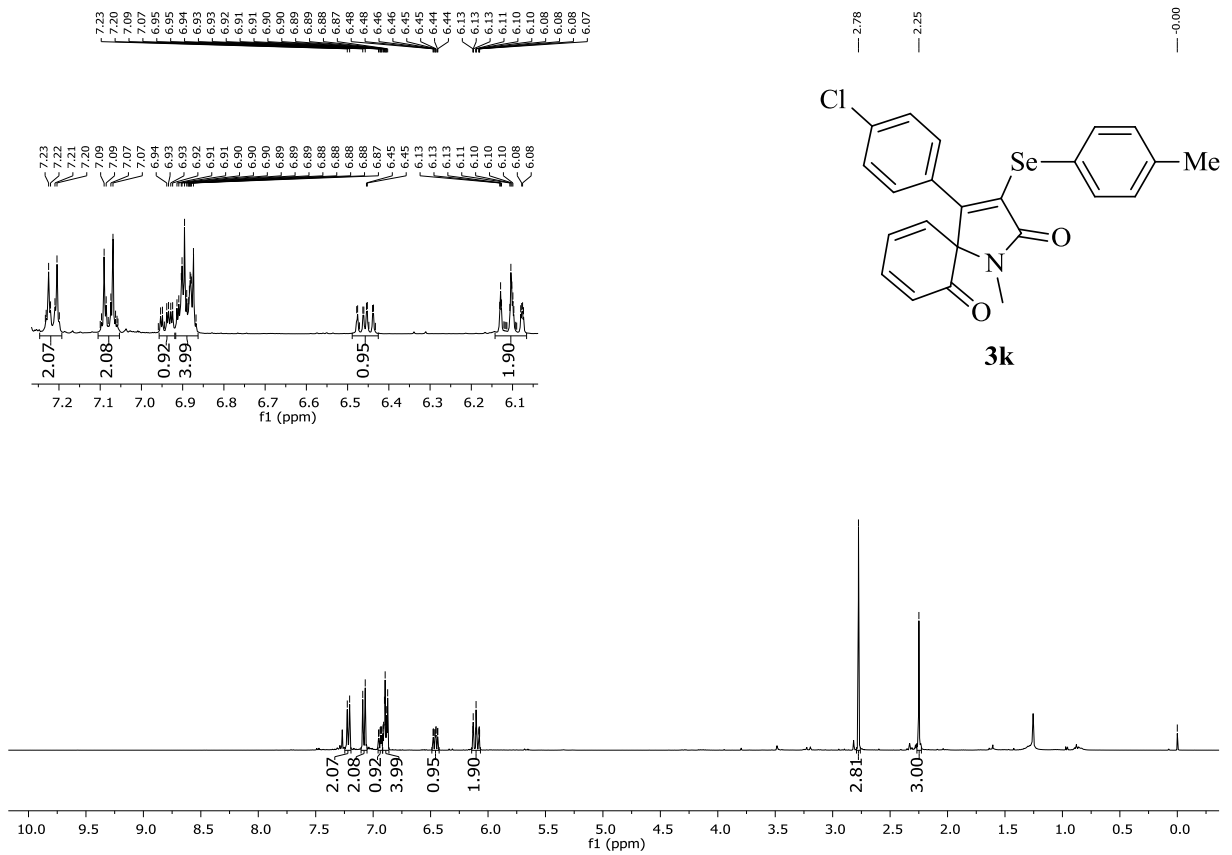
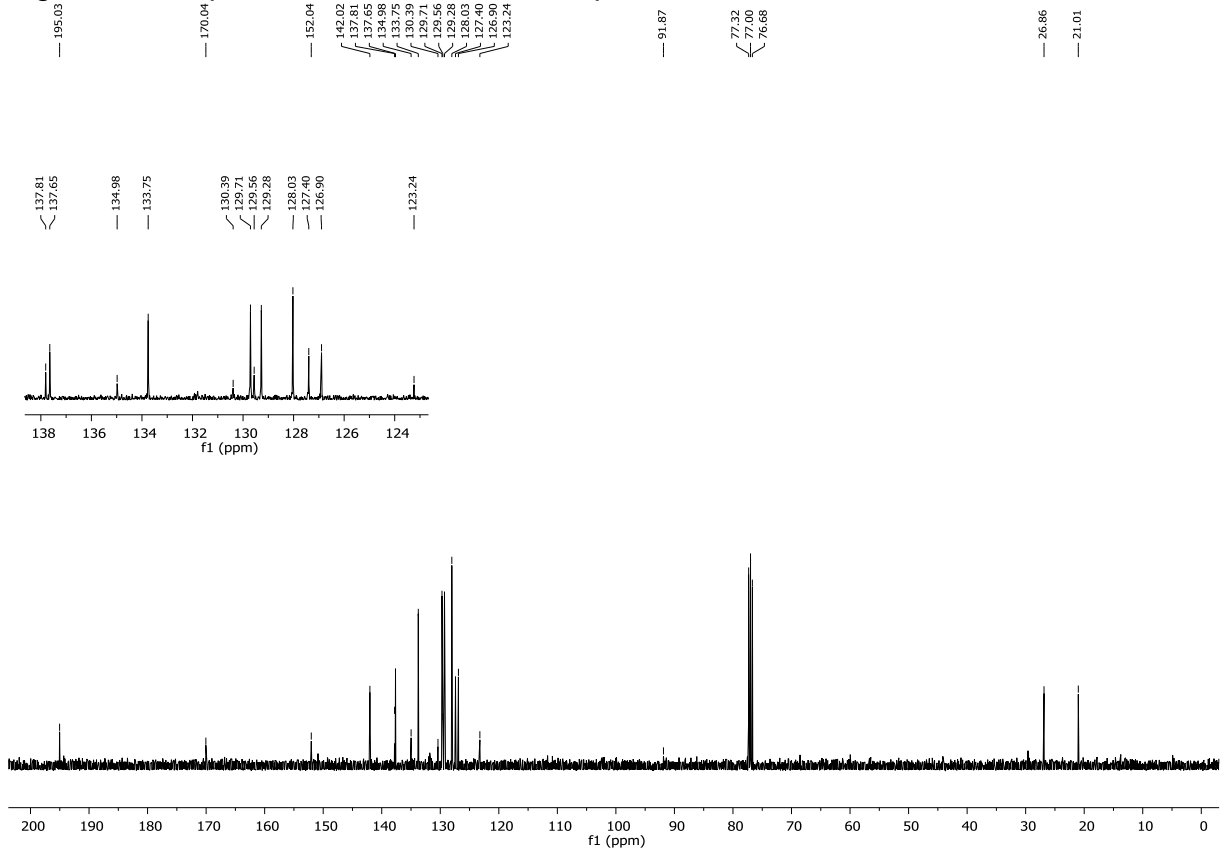
Figura 73 - Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 100 MHz.

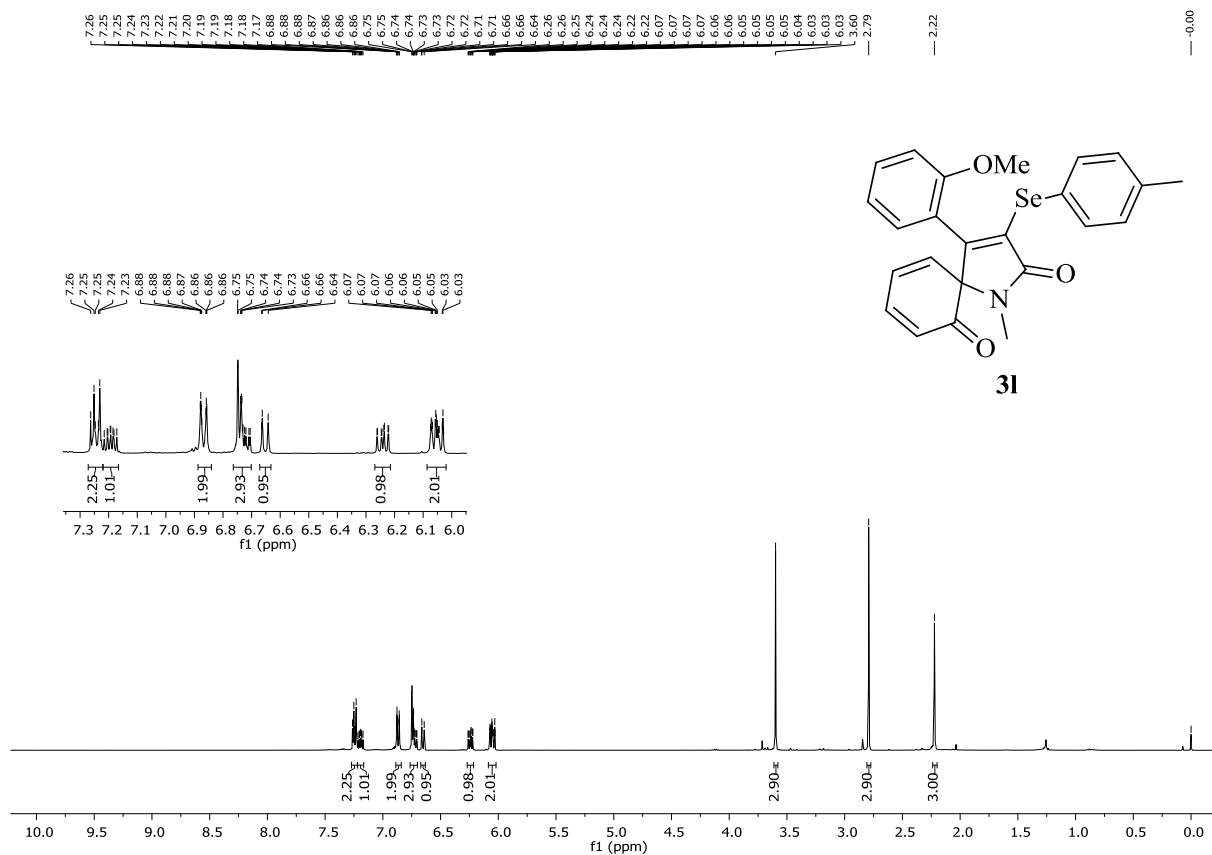
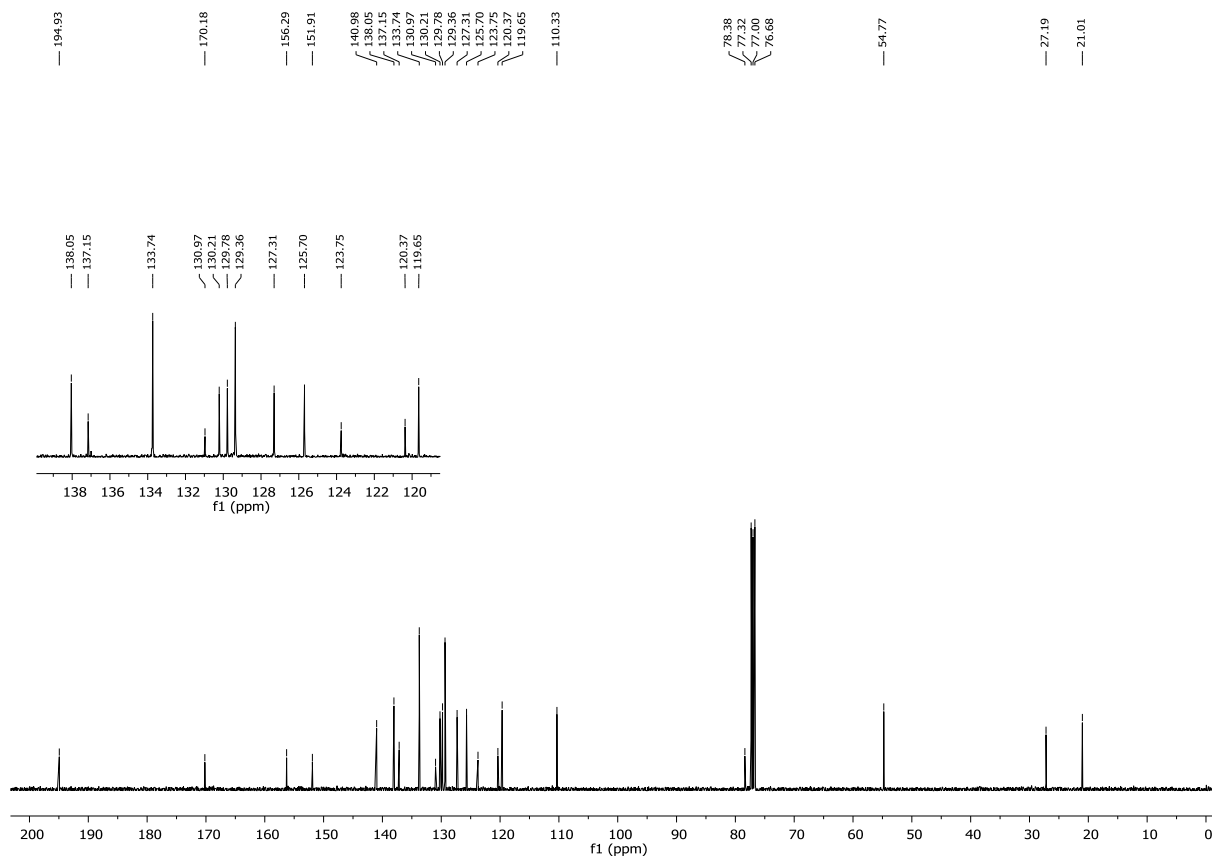
Figura 75 - Espectro de RMN ^1H do composto **3I** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 76 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** em CDCl_3 a 100 MHz.

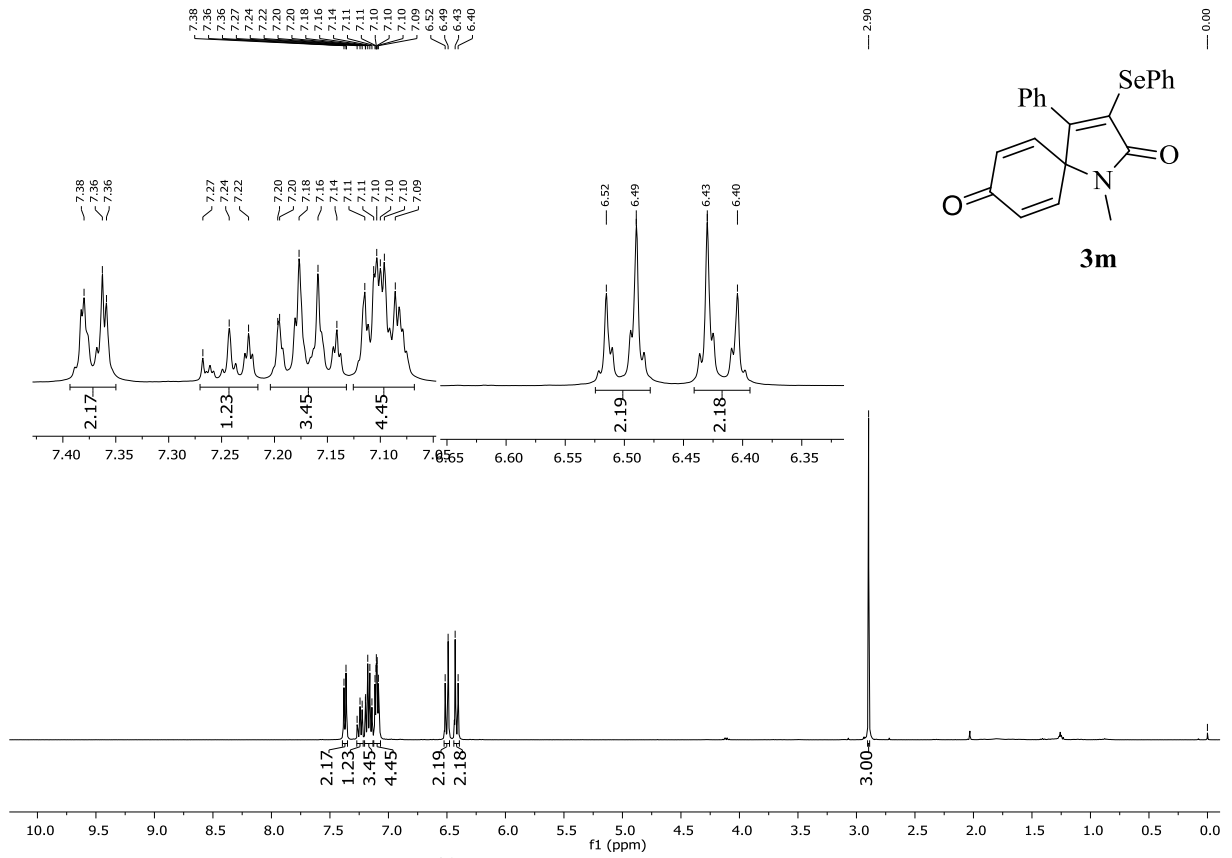
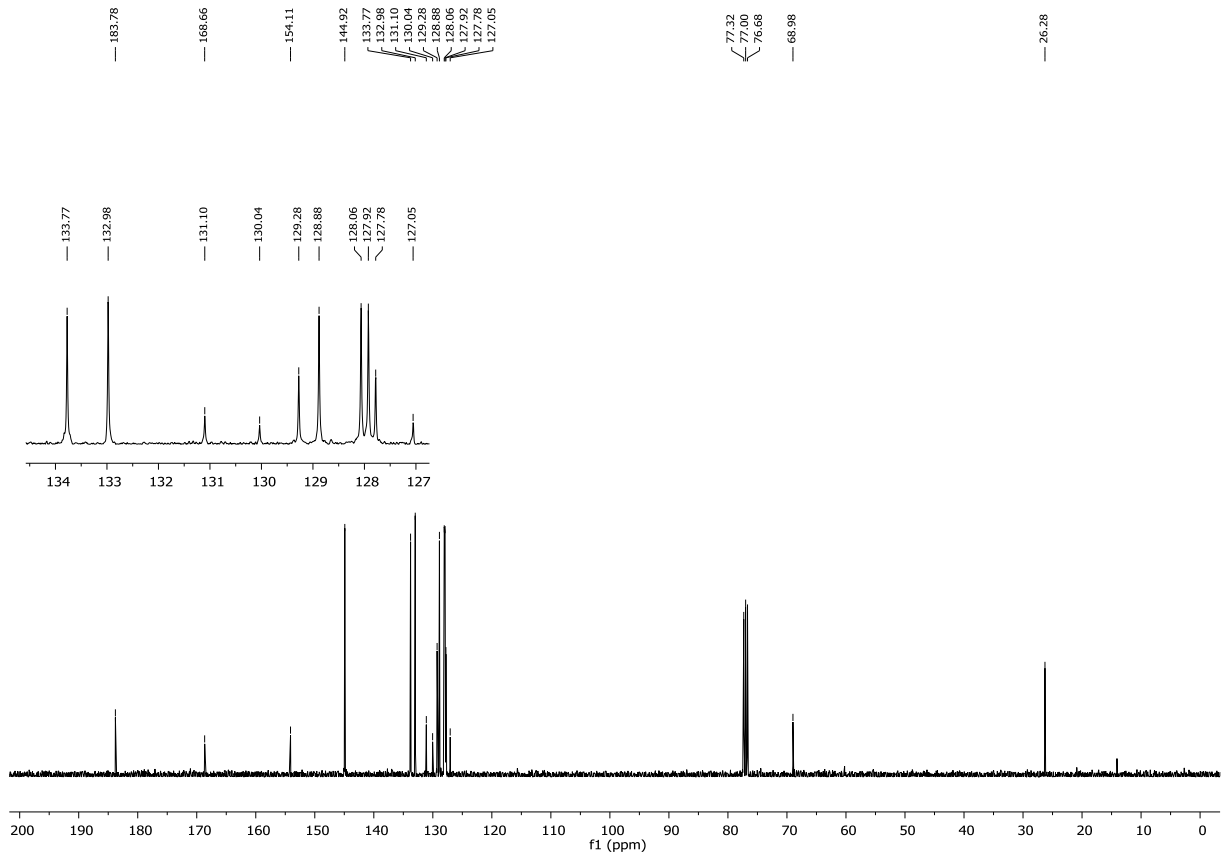
Figura 77- Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 78 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em CDCl_3 a 100 MHz.

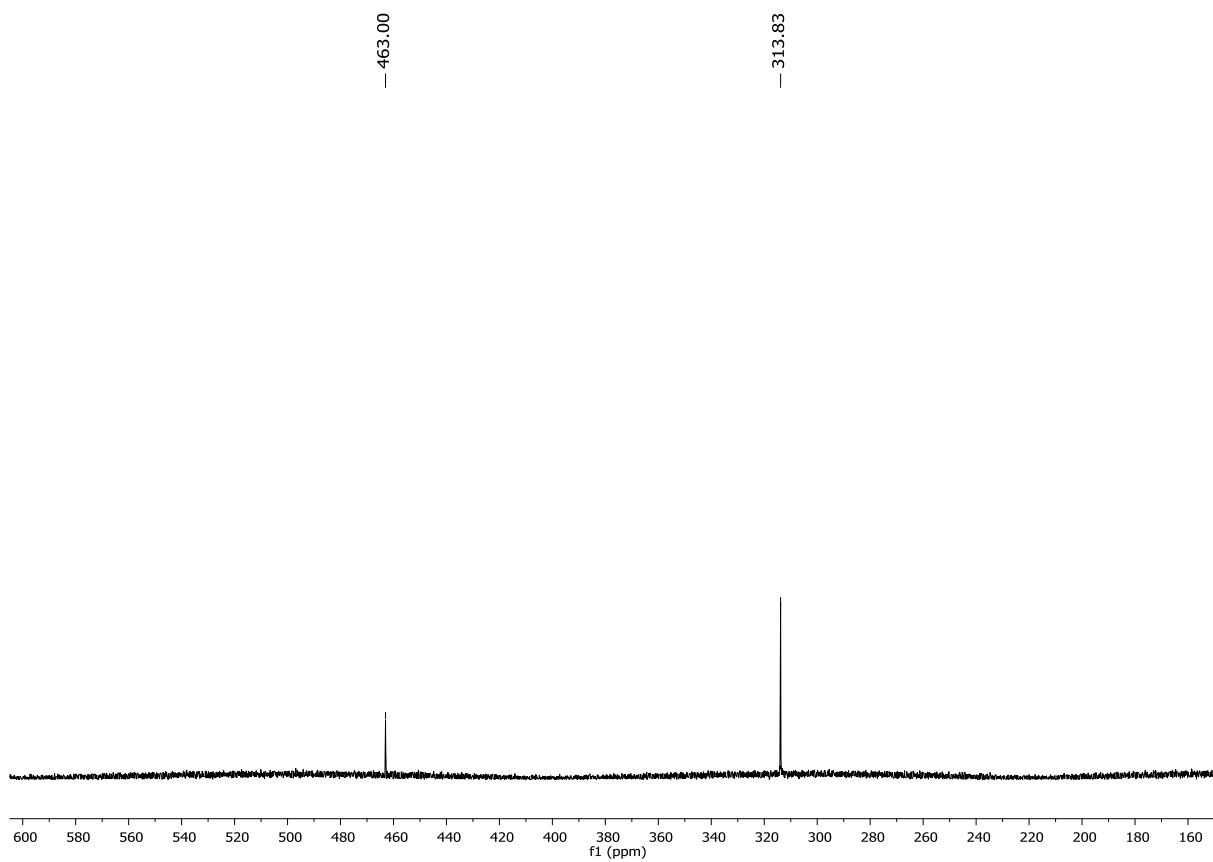
Figura 79 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto **3m** em CDCl_3 a 77 MHz.

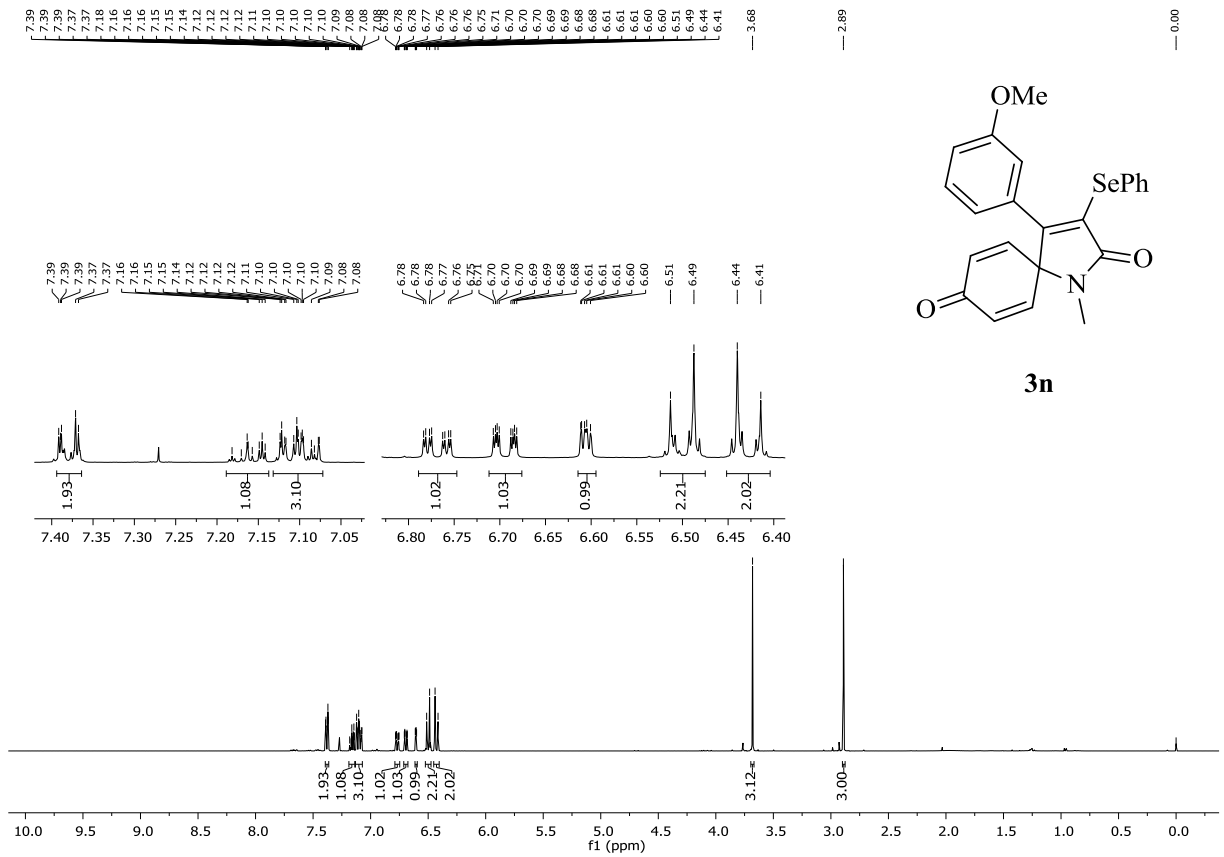
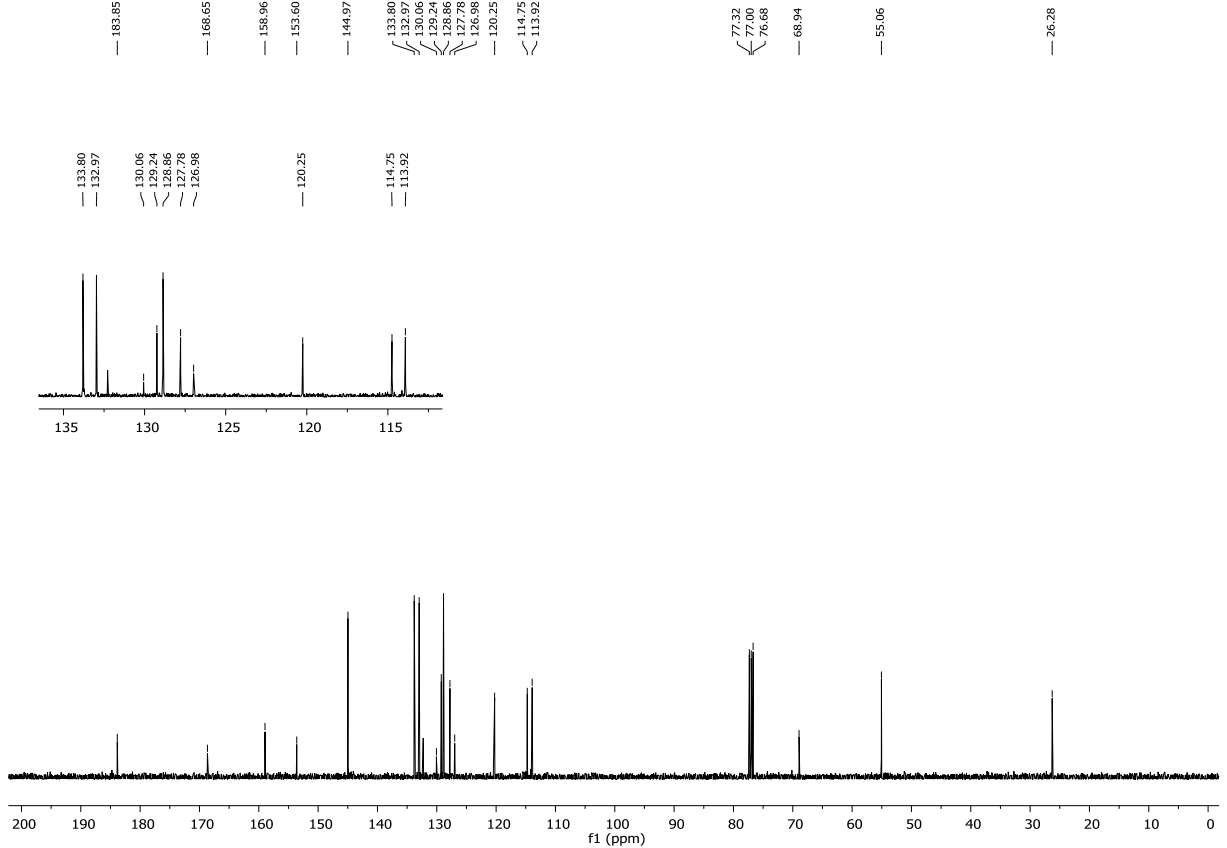
Figura 80 - Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 81 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em CDCl_3 a 100 MHz.

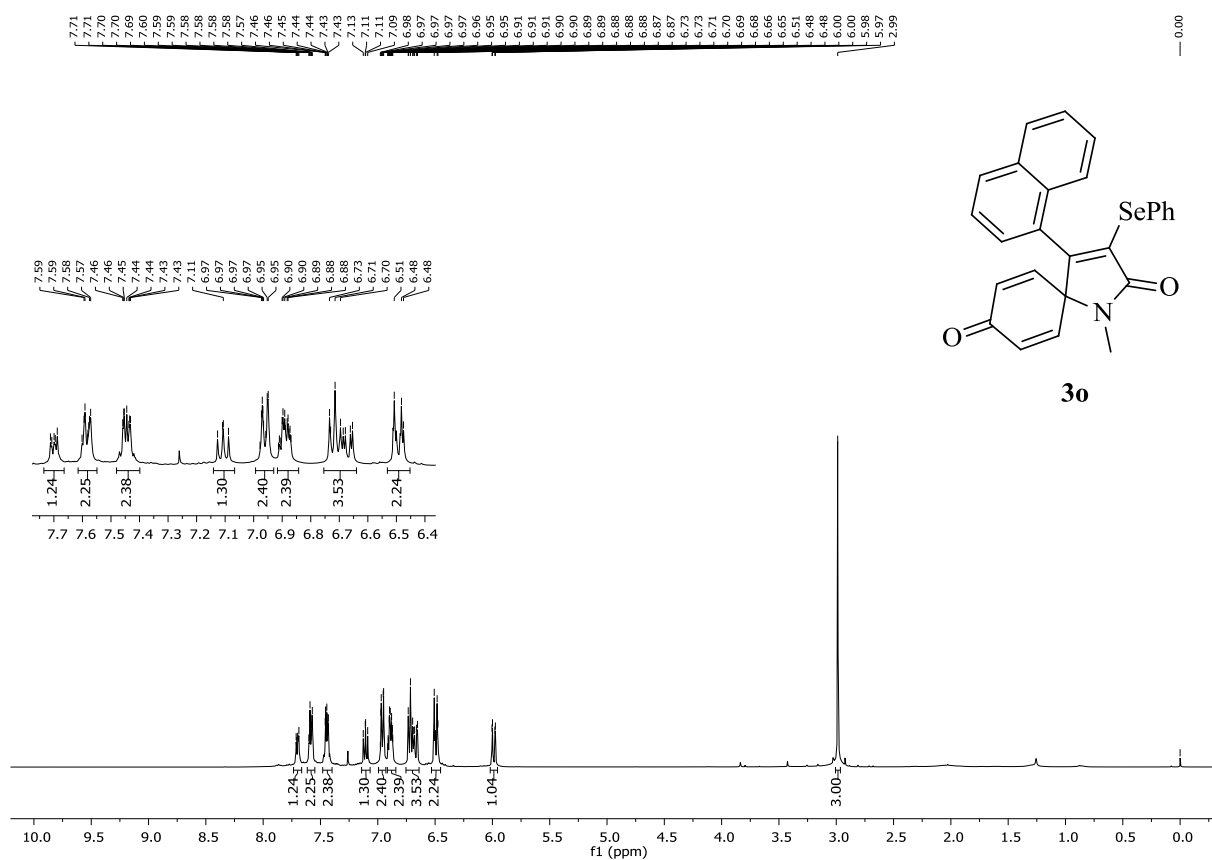
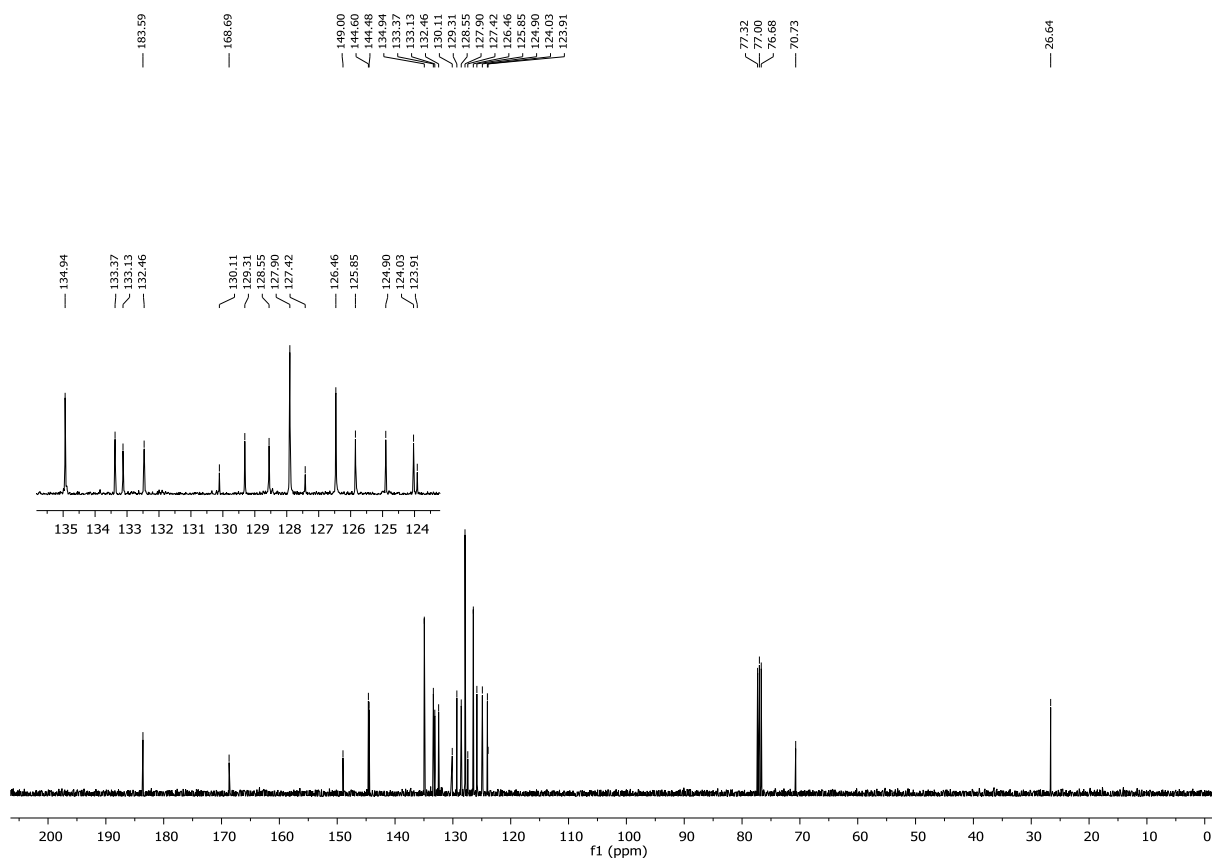
Figura 82 - Espectro de RMN ^1H do composto **3o** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 83 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3o** em CDCl_3 a 100 MHz.

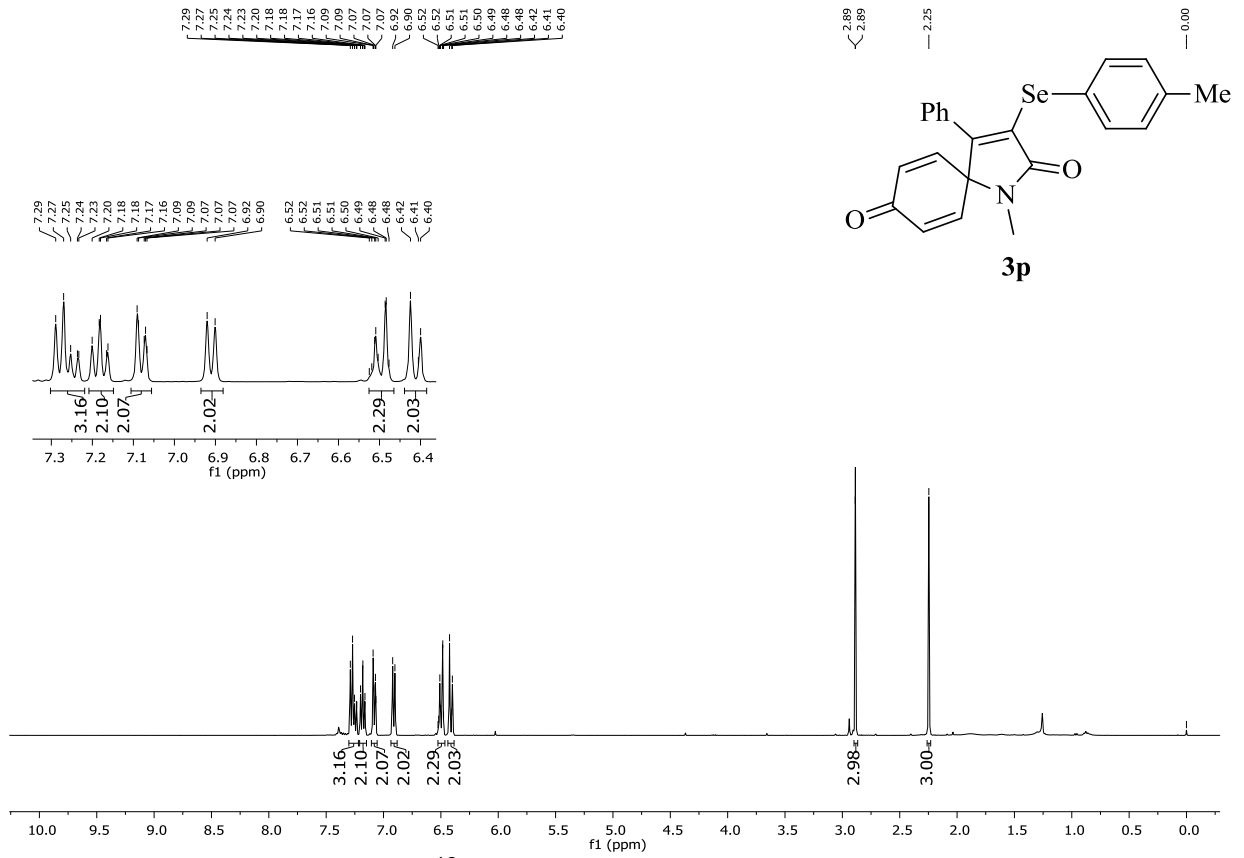
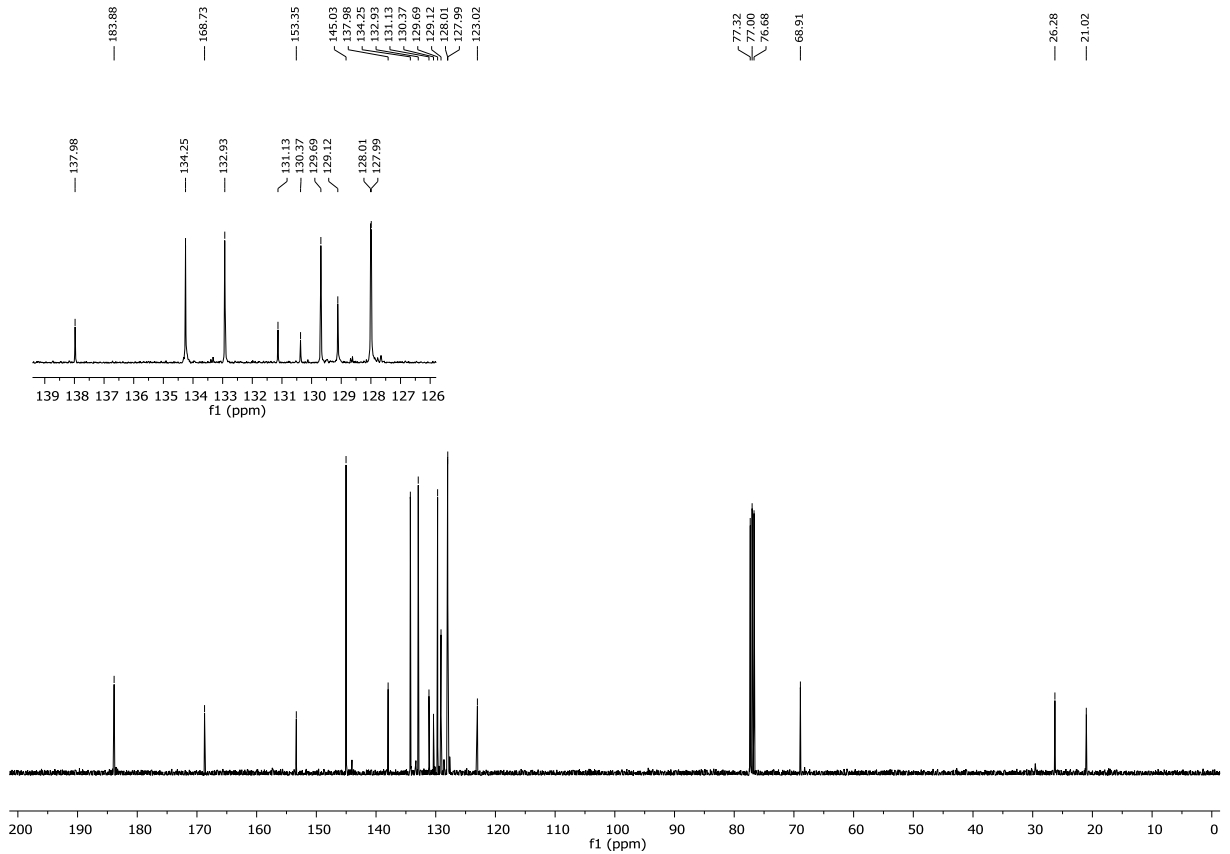
Figura 84 - Espectro de RMN ^1H do composto **3p** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 85 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3p** em CDCl_3 a 100 MHz.

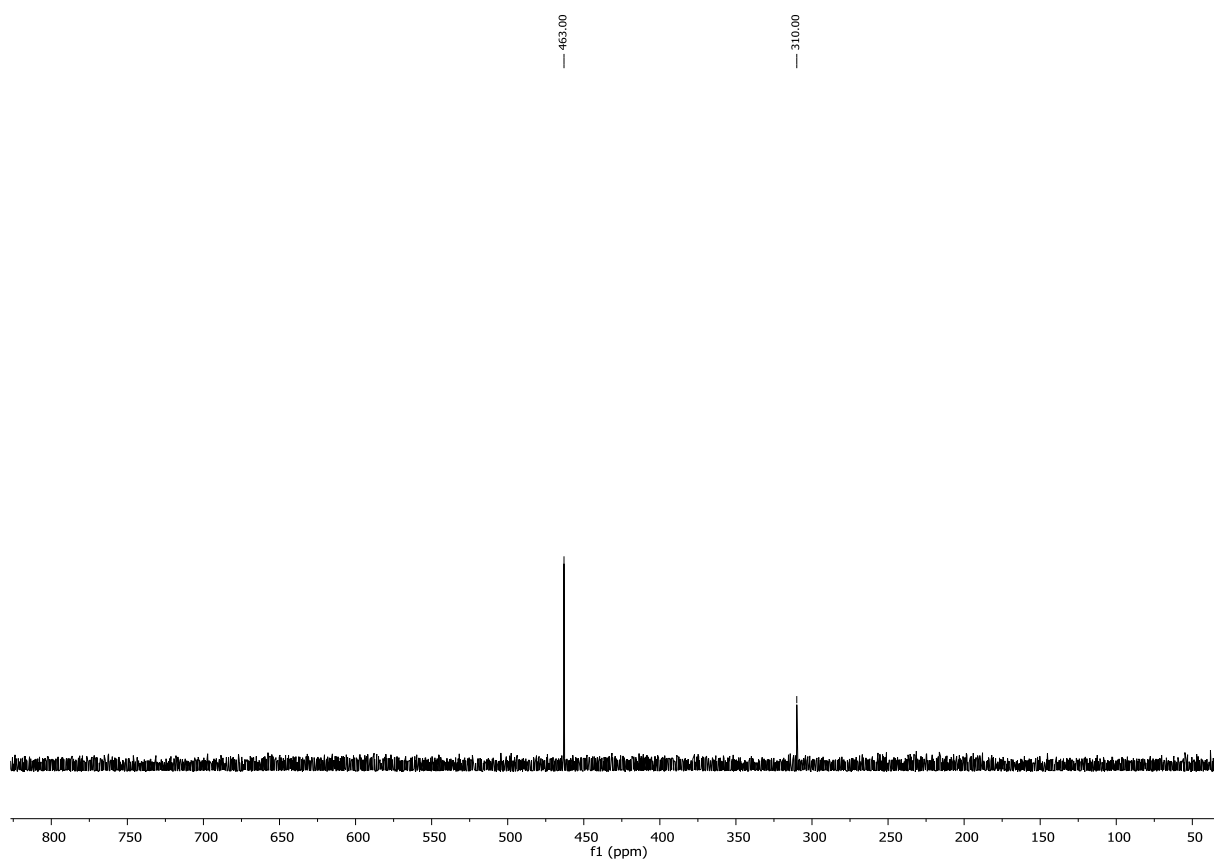
Figura 86 - Espctro de RMN ^{79}Se do composto **3p** em CDCl_3 a 77 MHz.

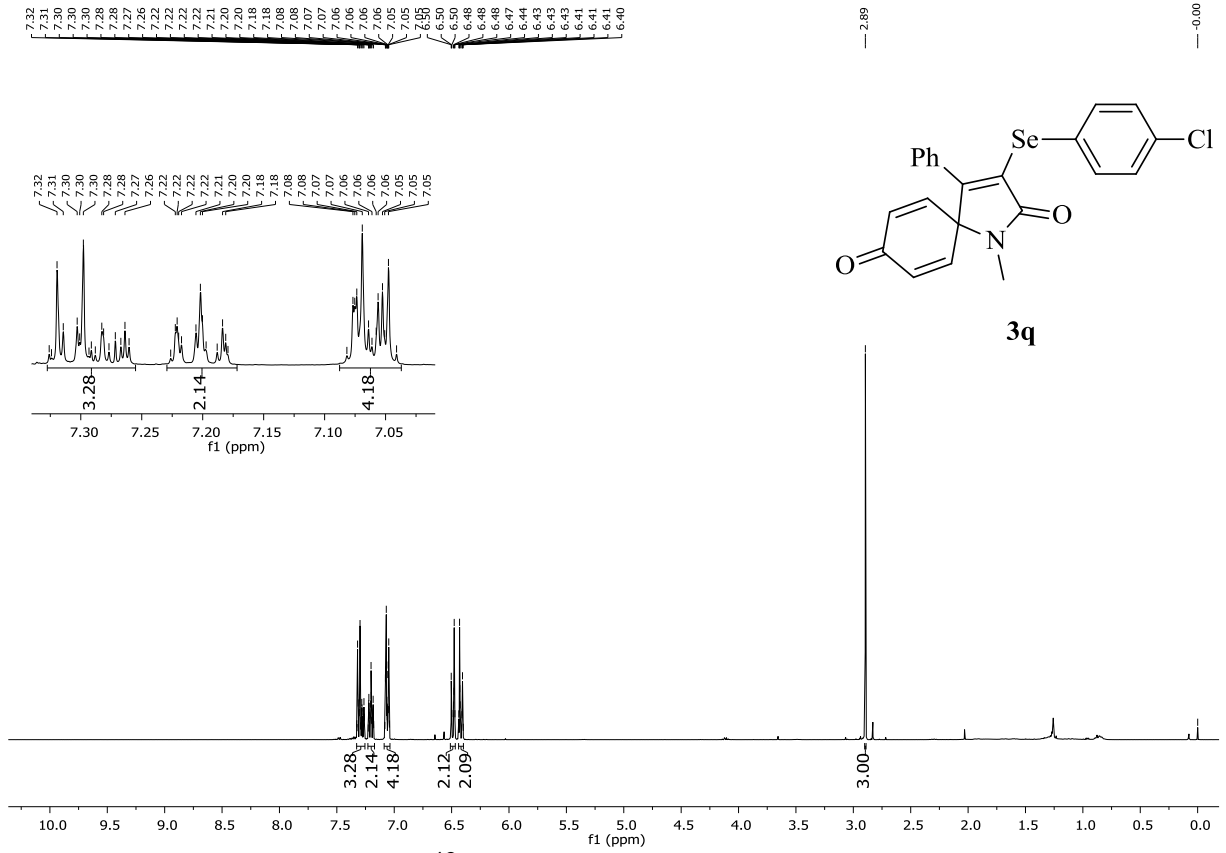
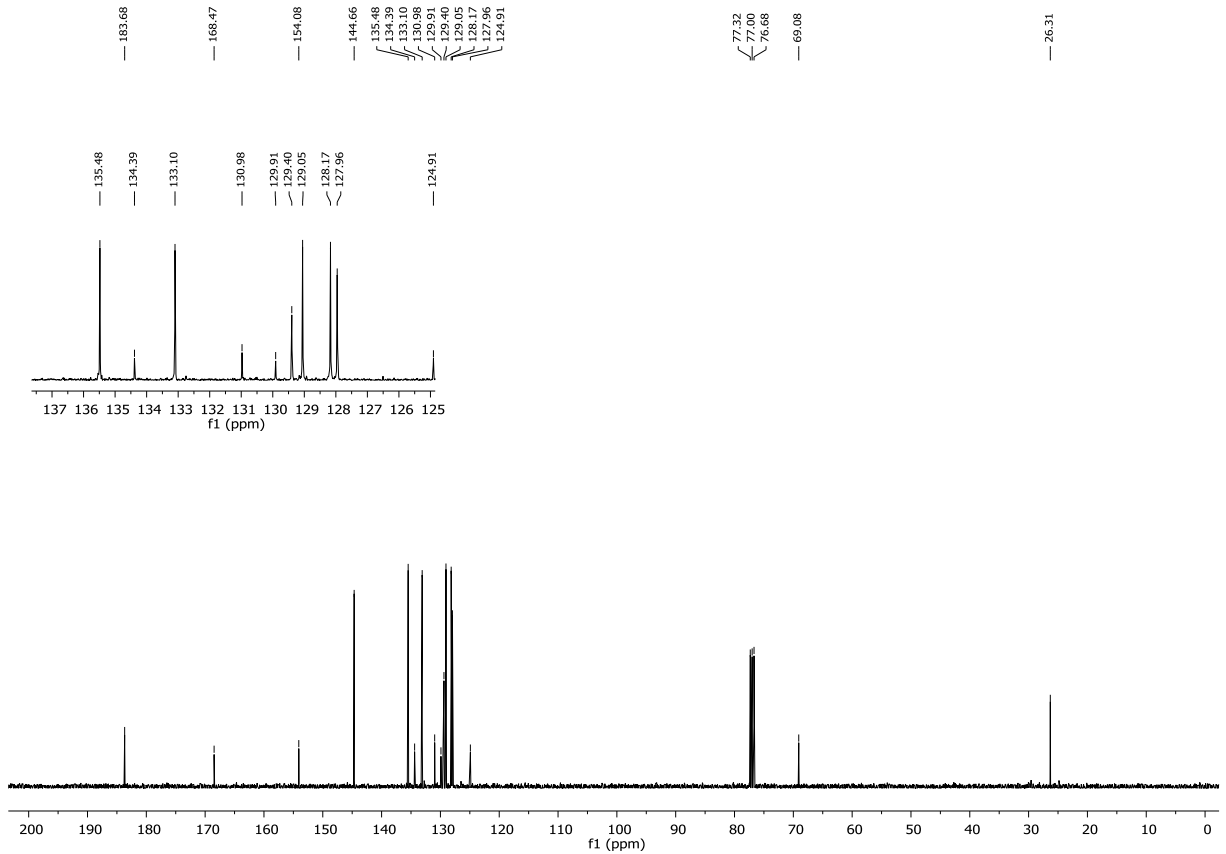
Figura 87 - Espectro de RMN ^1H do composto **3q** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 88 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q** em CDCl_3 a 100 MHz.

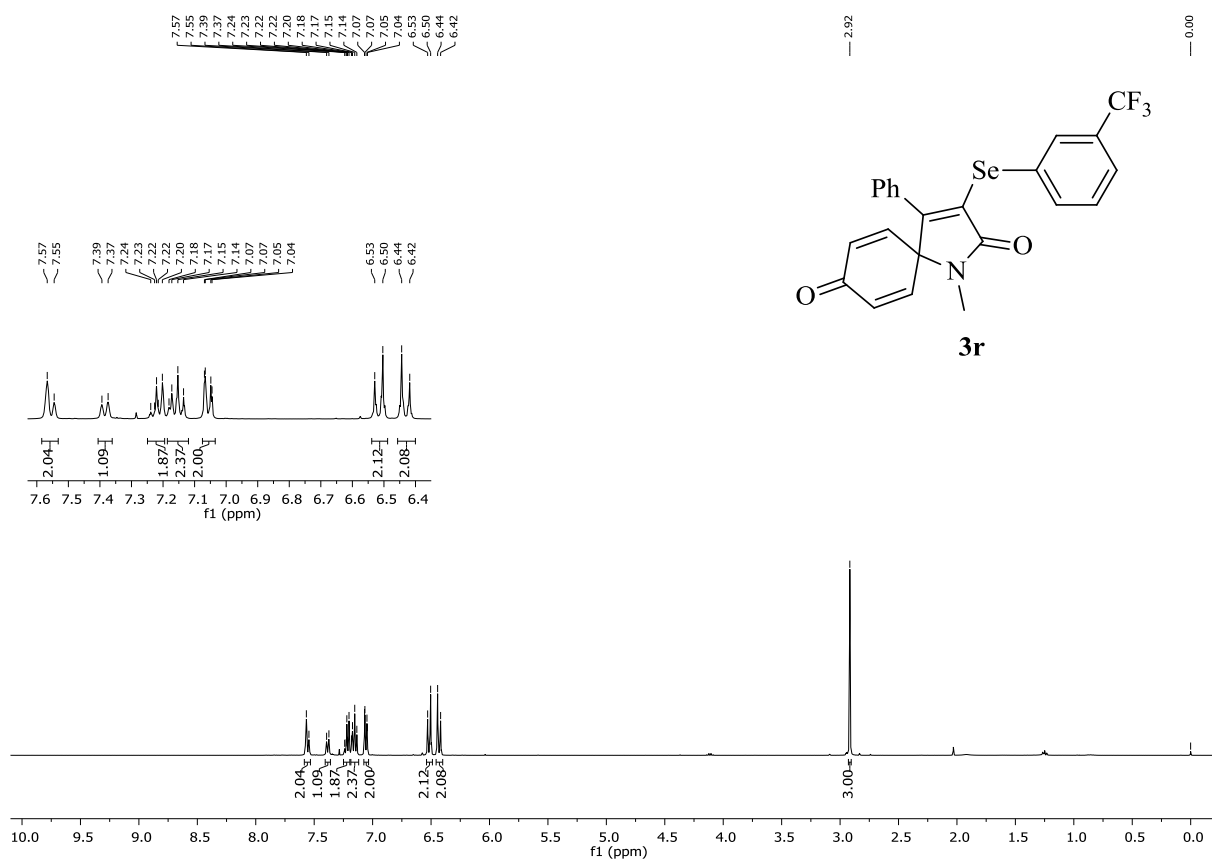
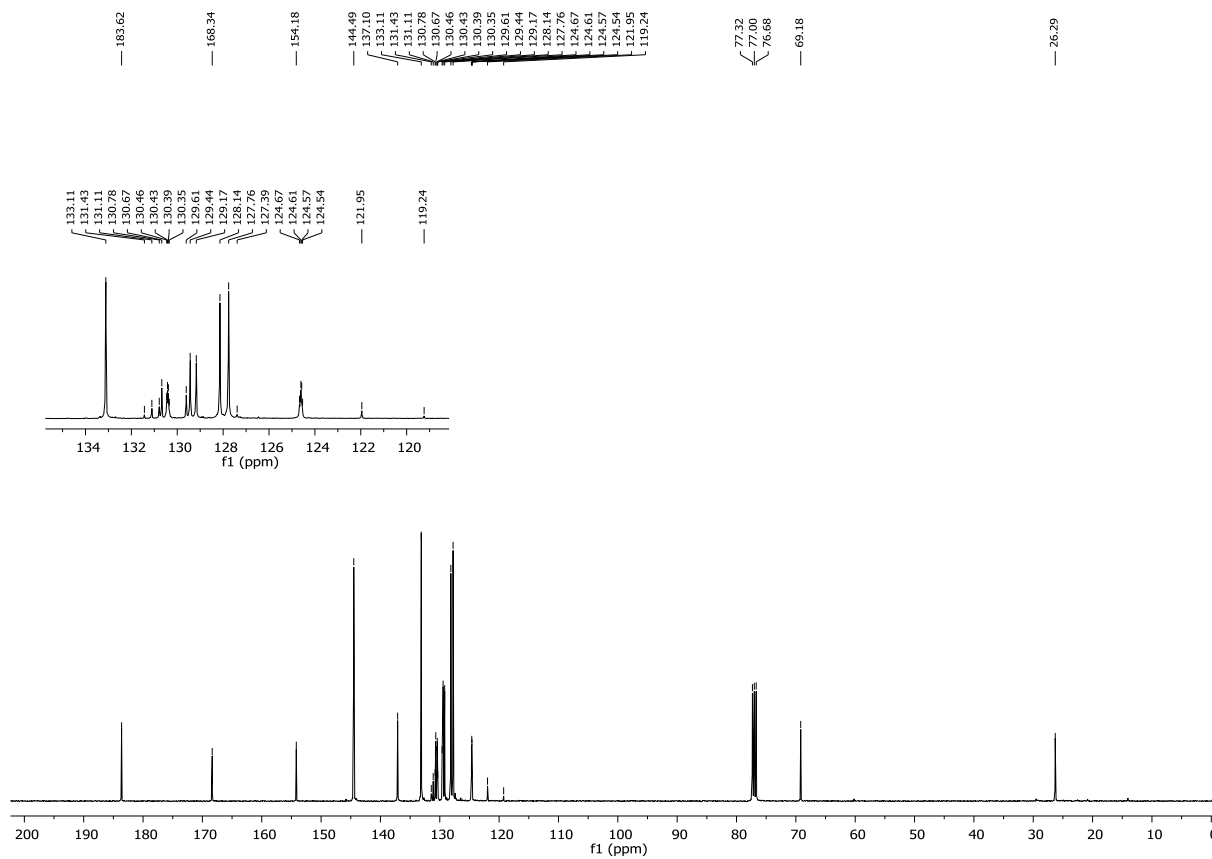
Figura 89 - Espectro de RMN ^1H do composto **3r** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 90 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3r** em CDCl_3 a 100 MHz.

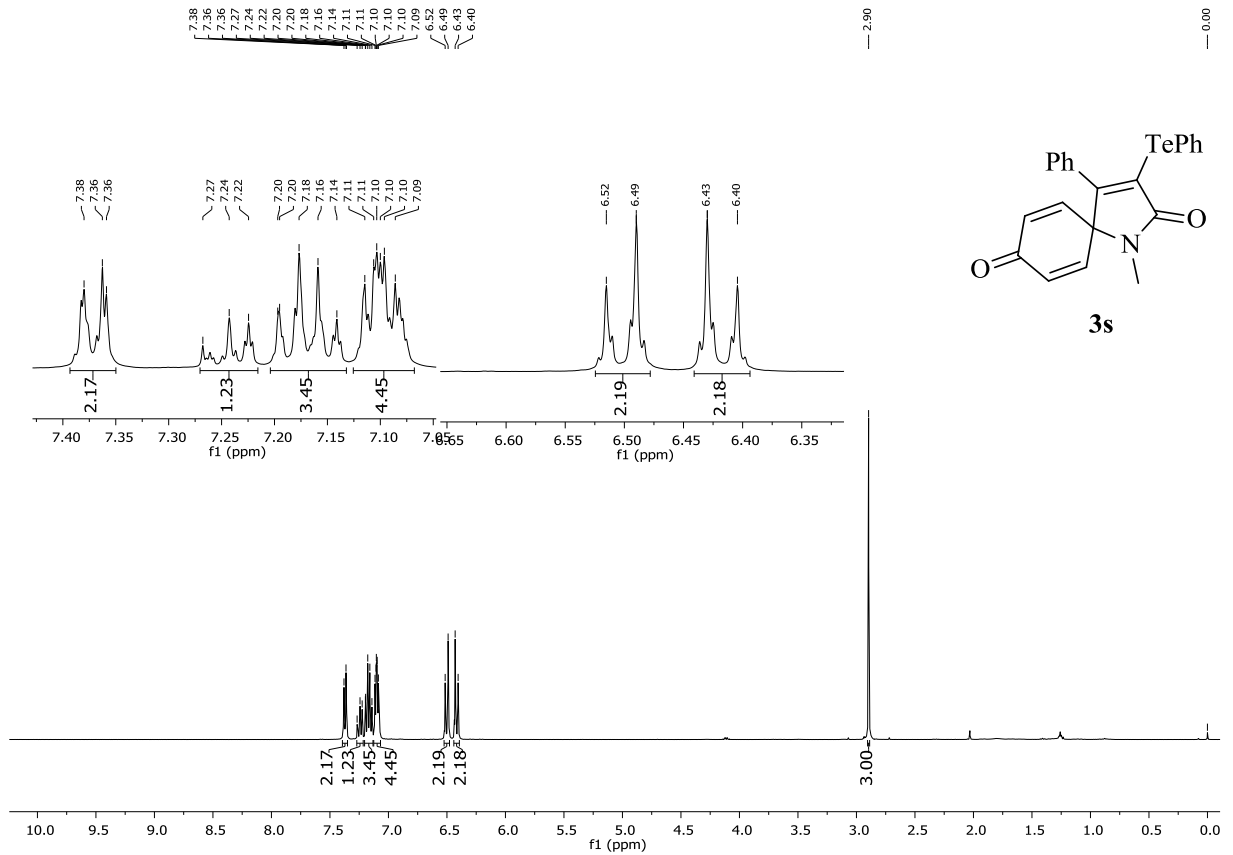
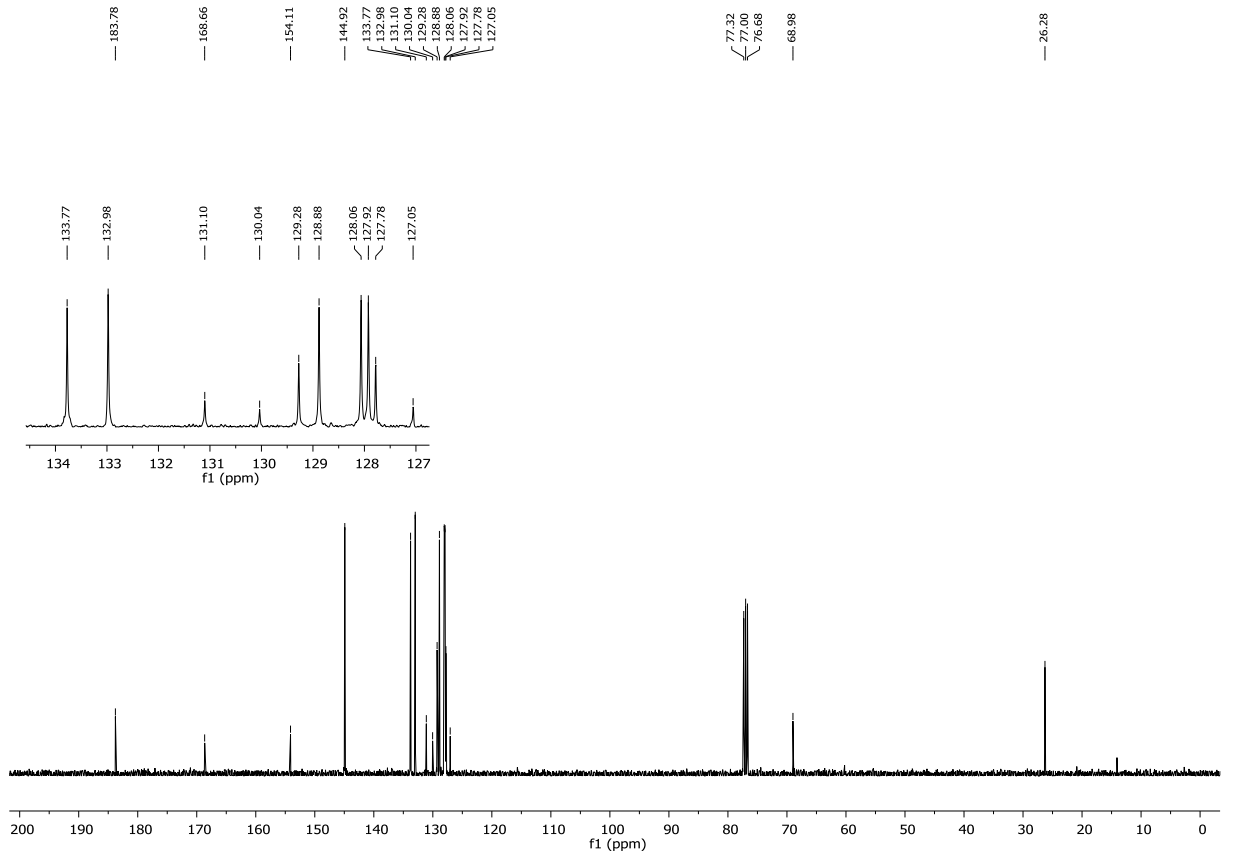
Figura 91 - Espectro de RMN ^1H do composto **3s** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 92 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3s** em CDCl_3 a 100 MHz.

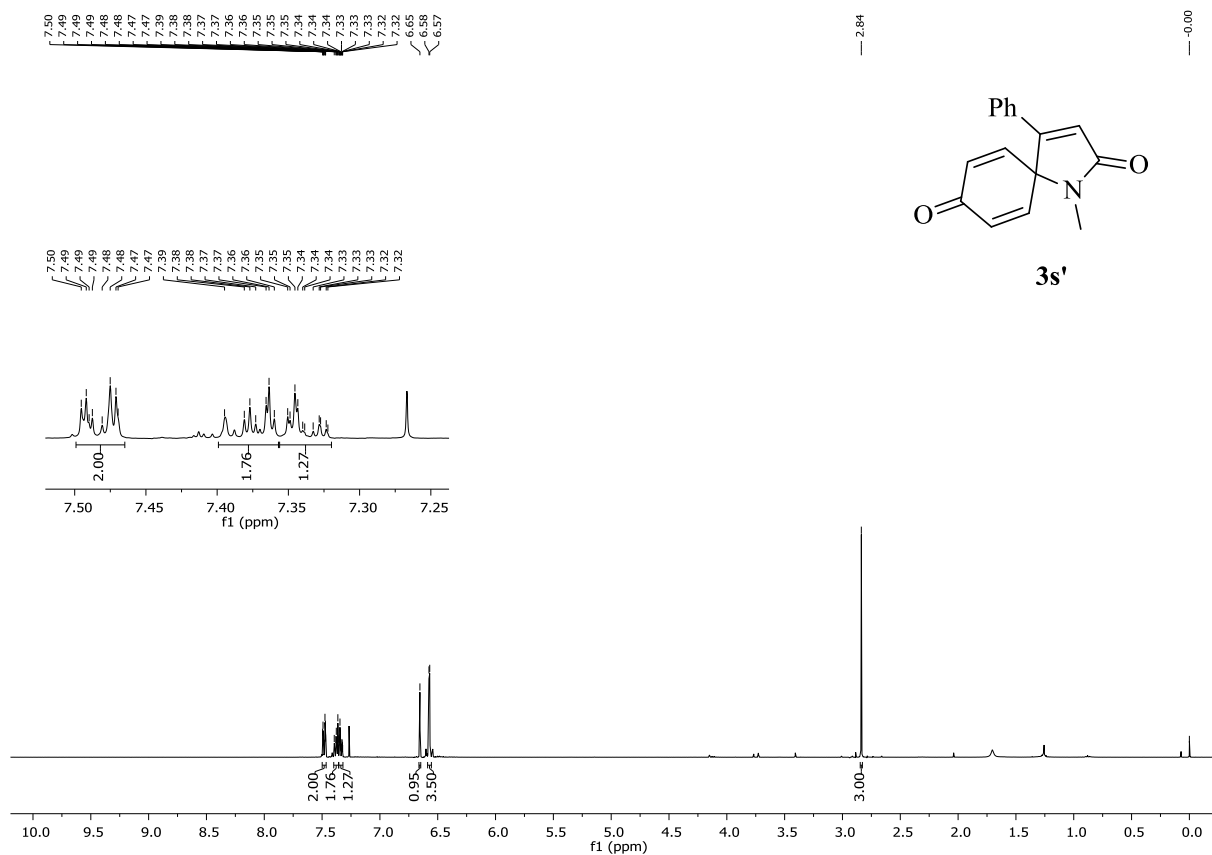
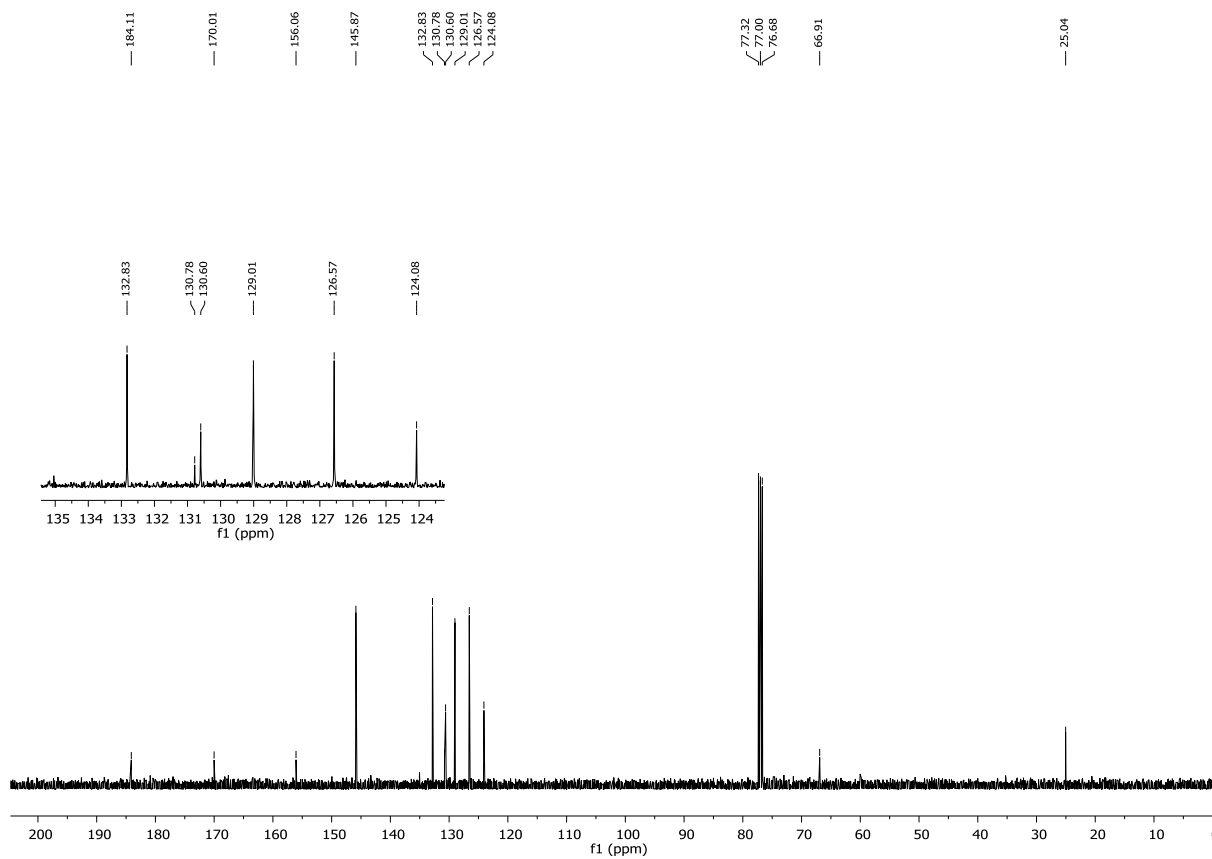
Figura 93 - Espectro de RMN ^1H do composto **3s'** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 94 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3s'** em CDCl_3 a 100 MHz.

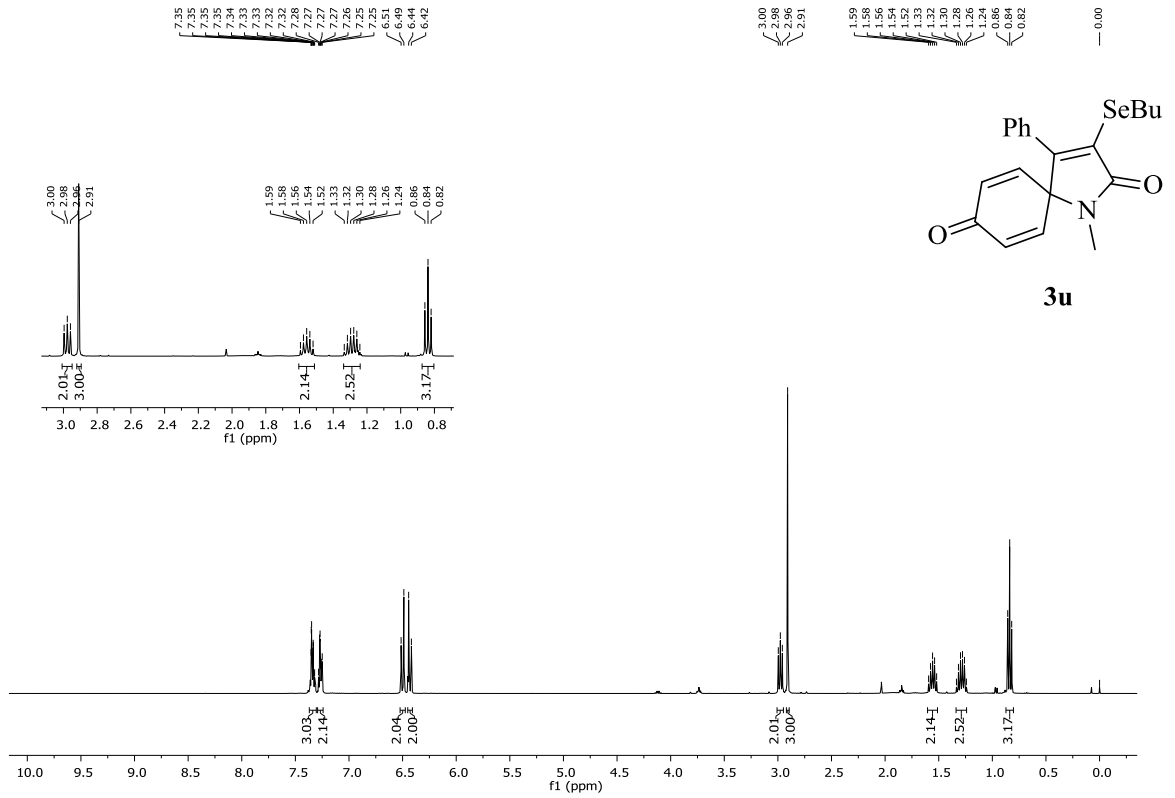
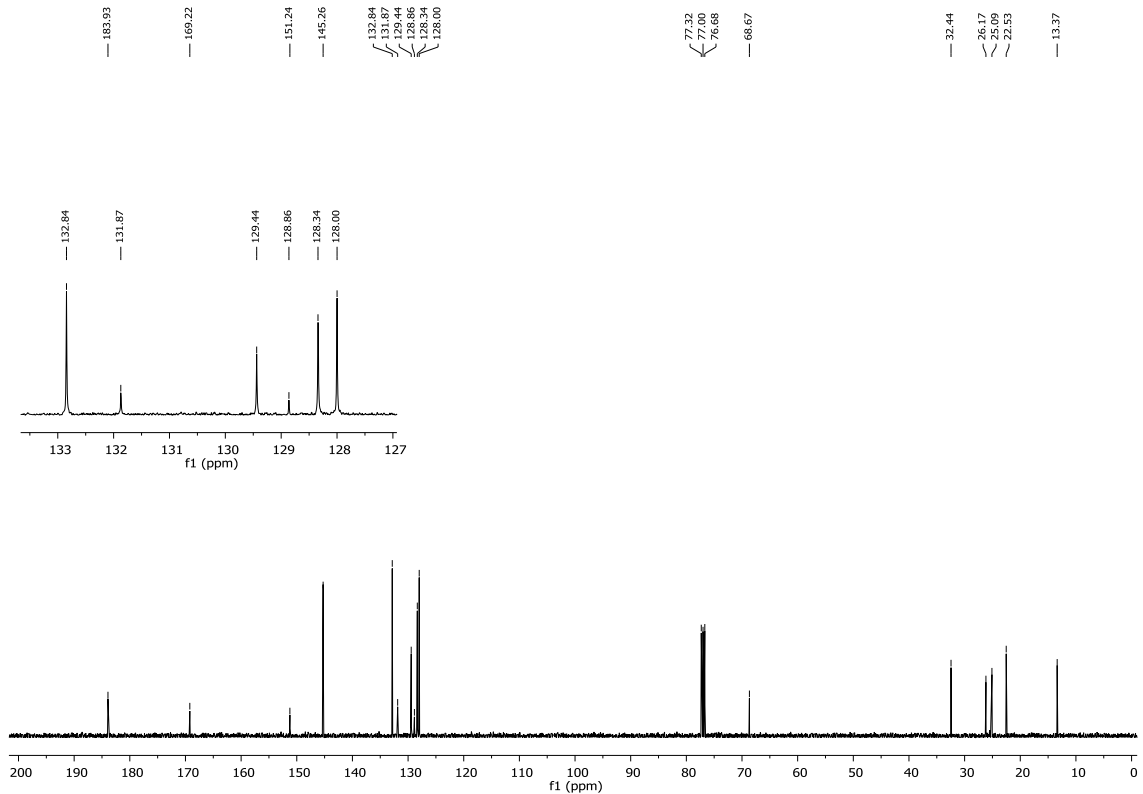
Figura 95 - Espectro de RMN ^1H do composto **3u** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 96 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3u** em CDCl_3 a 100 MHz.

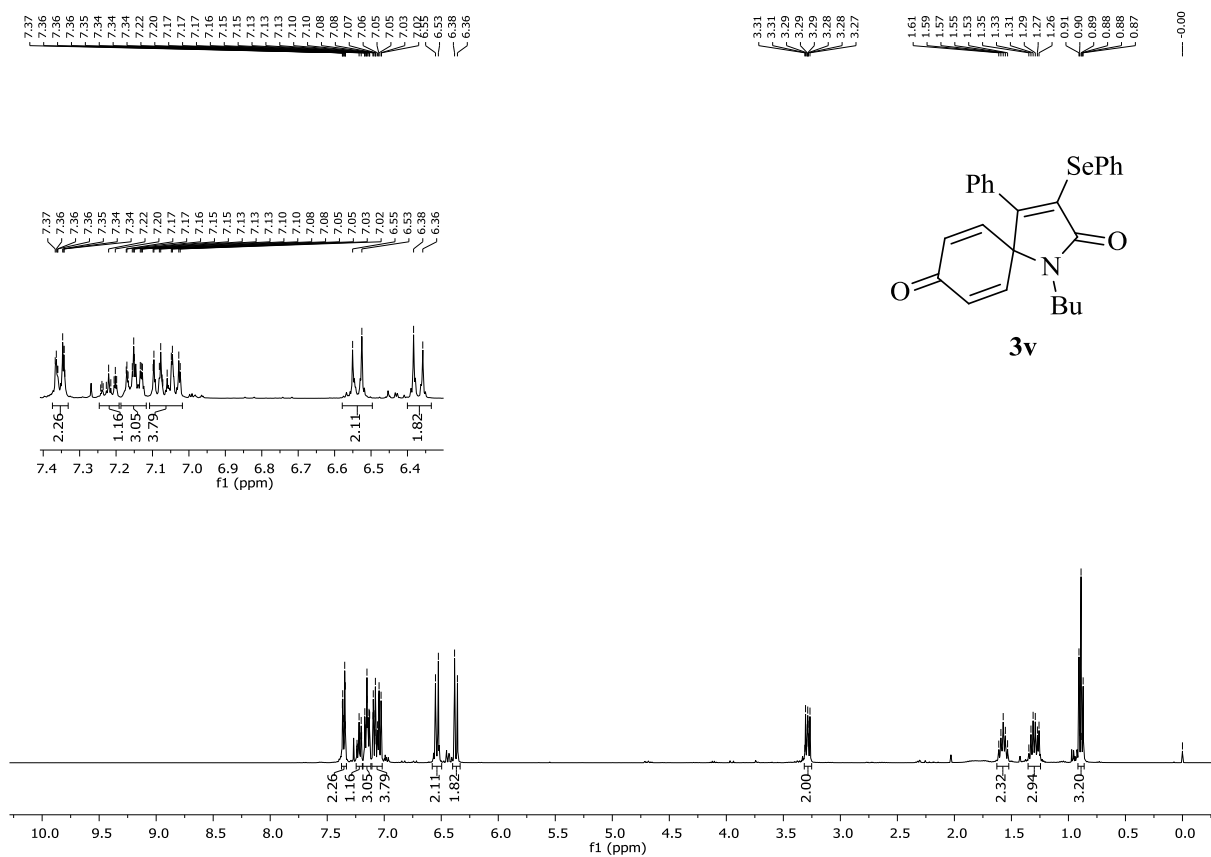
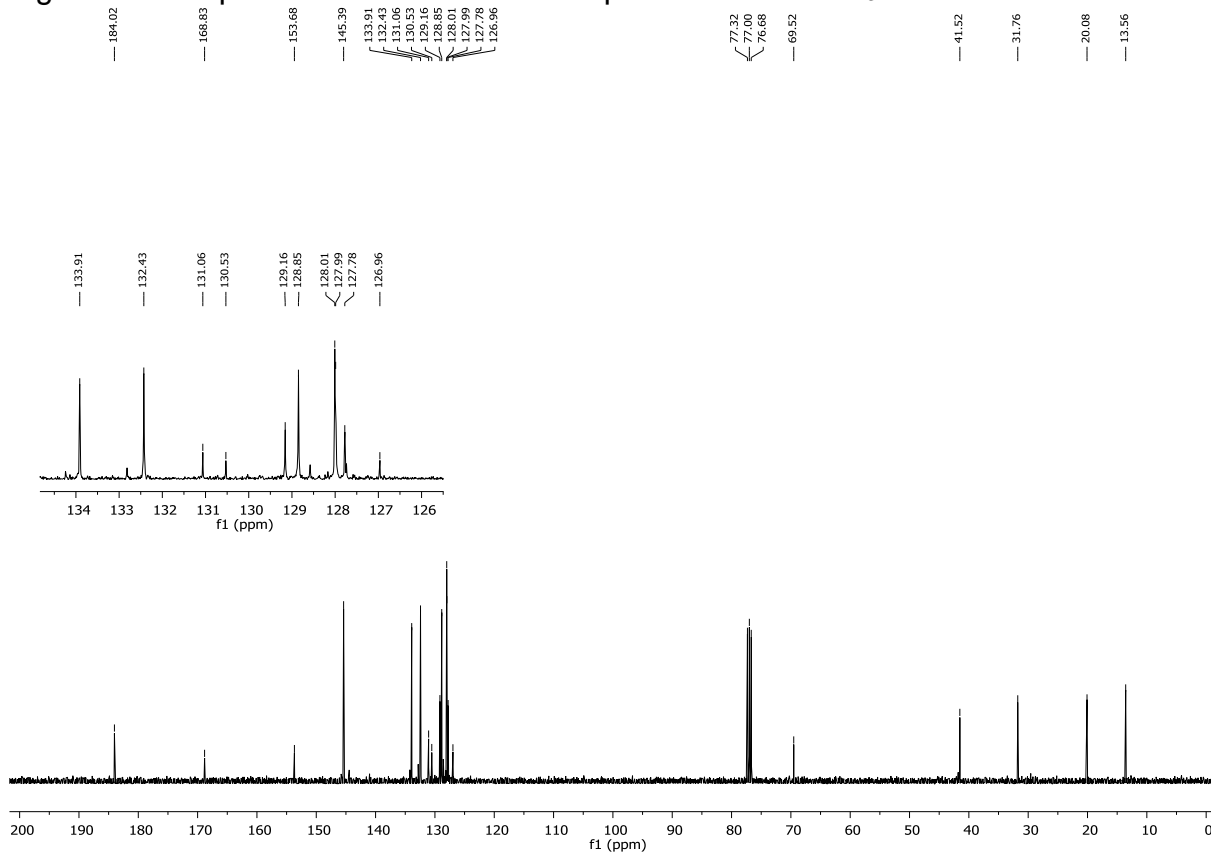
Figura 97 - Espectro de RMN ^1H do composto **3v** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 98 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3v** em CDCl_3 a 100 MHz.

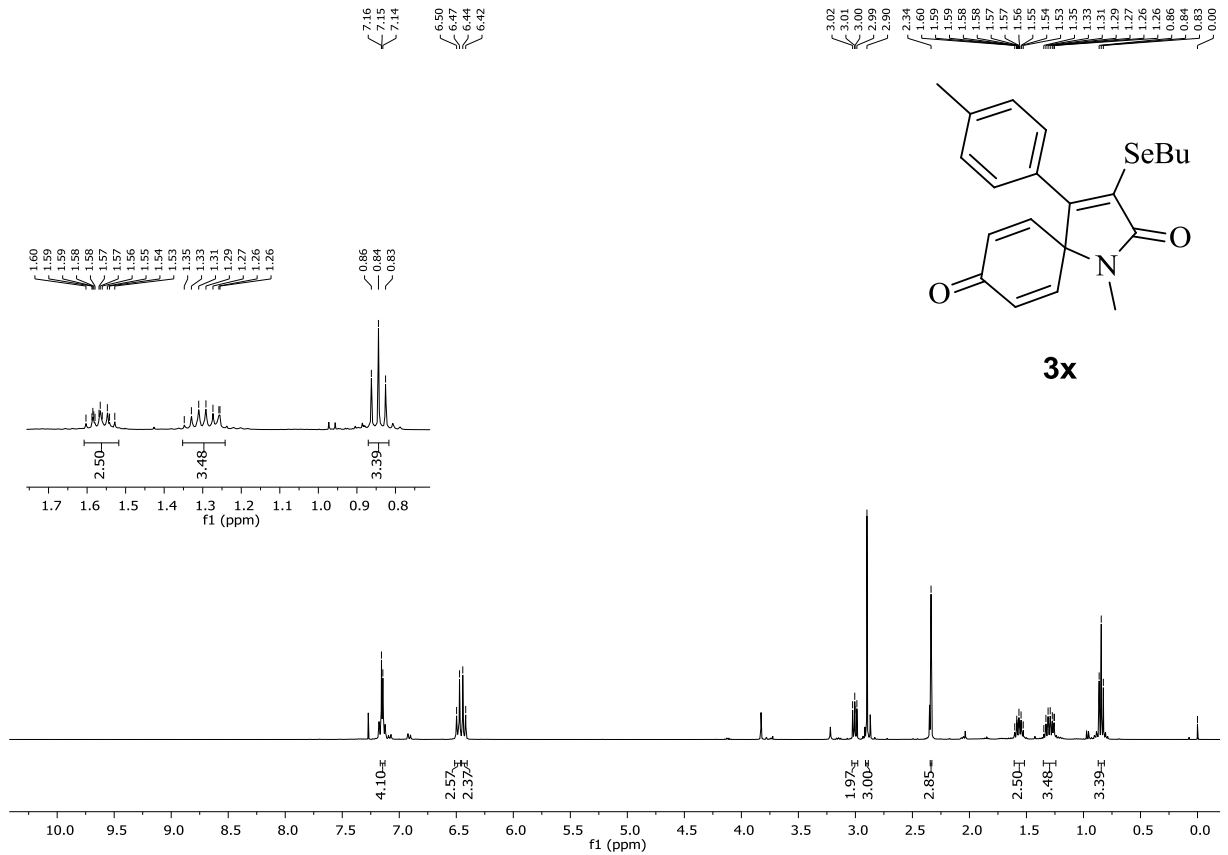
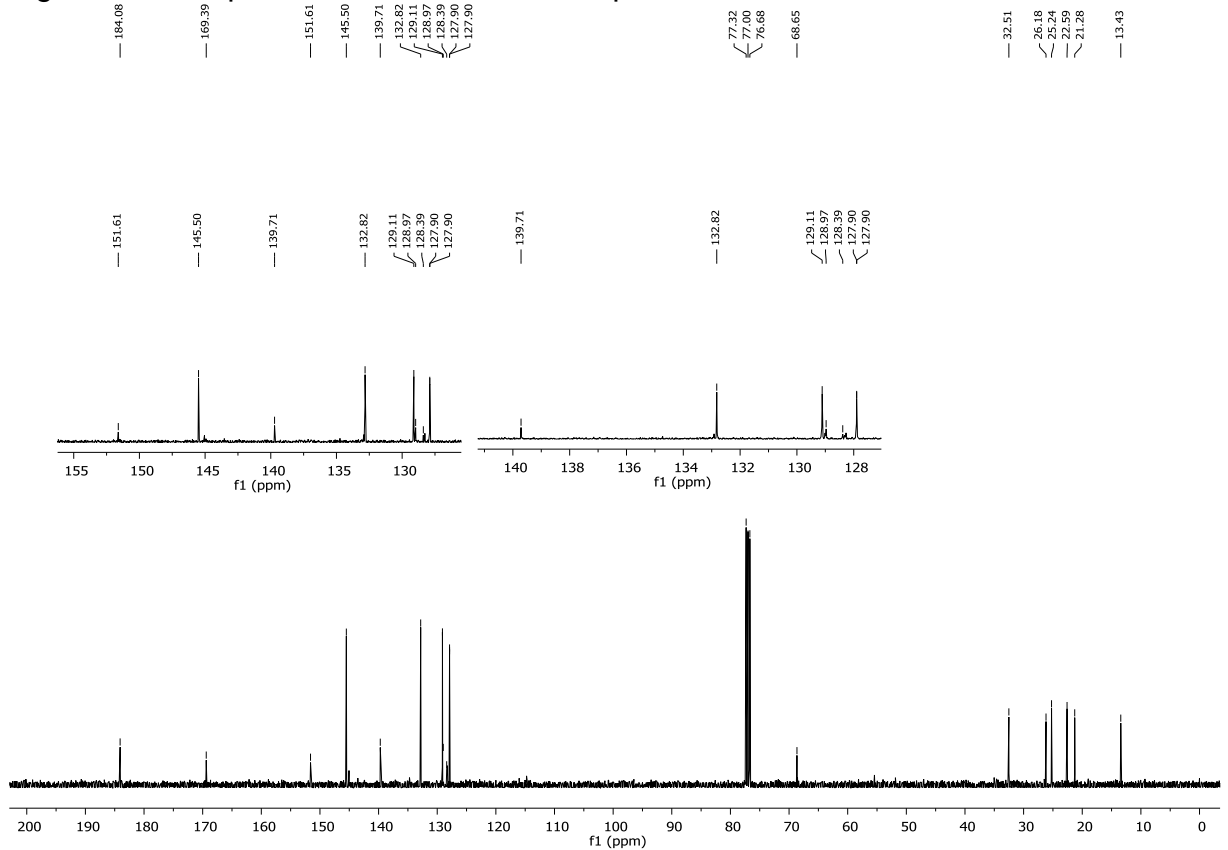
Figura 99 - Espectro de RMN ^1H do composto **3x** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 100 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3x** em CDCl_3 a 100 MHz.

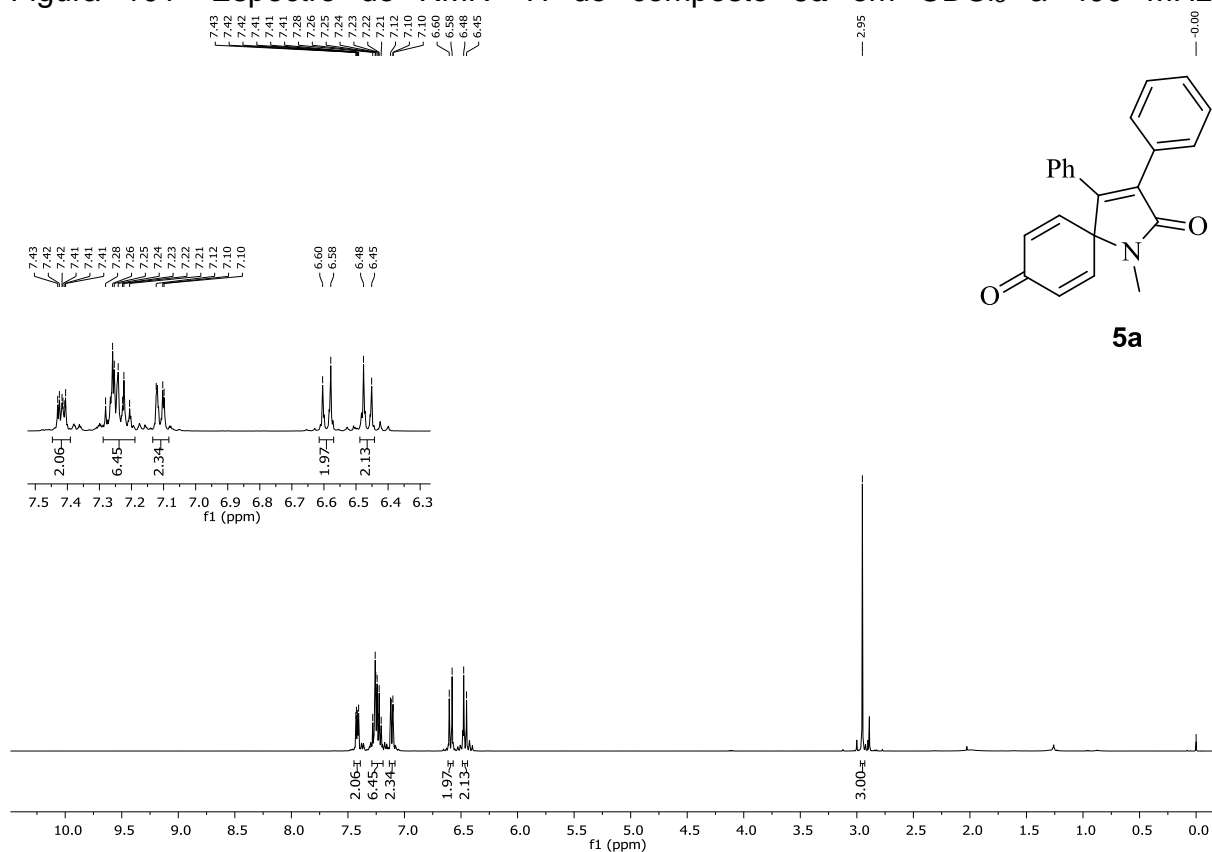
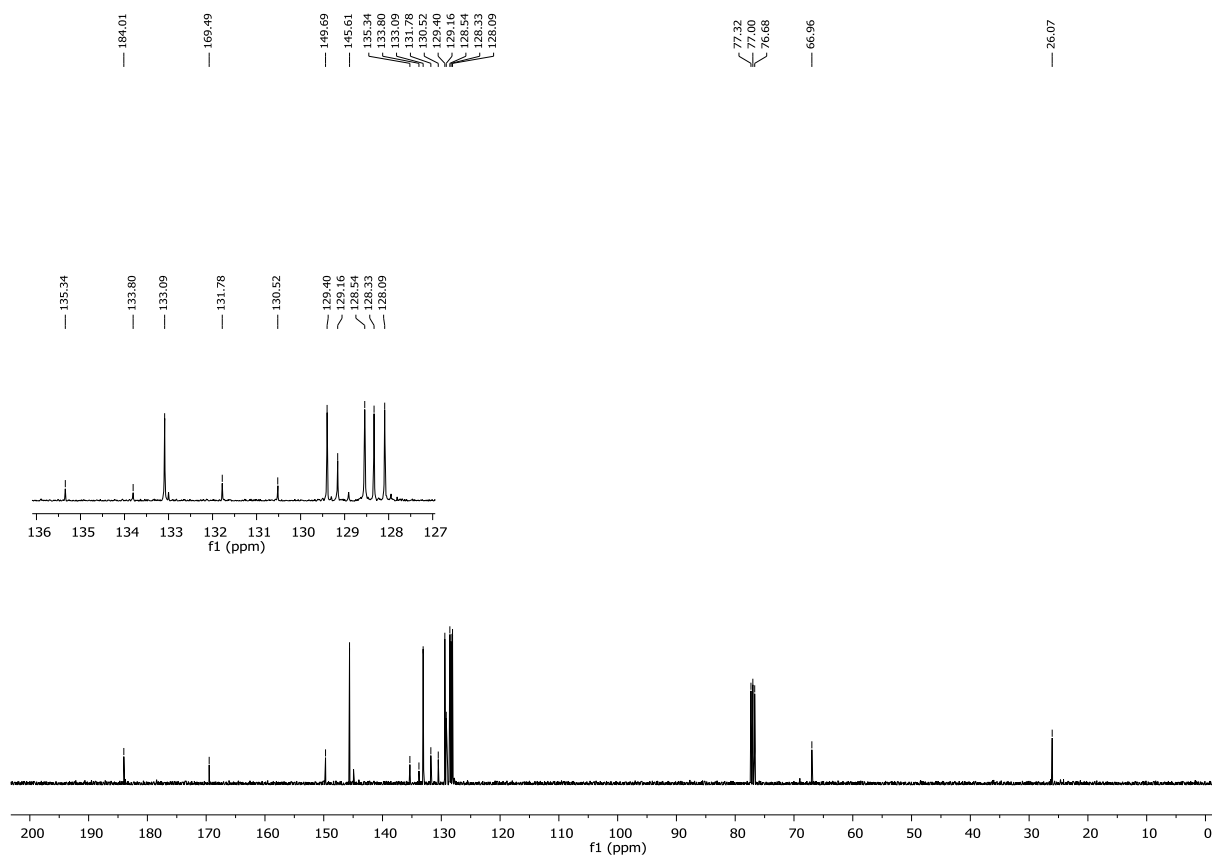
Figura 101- Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 102- Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz.

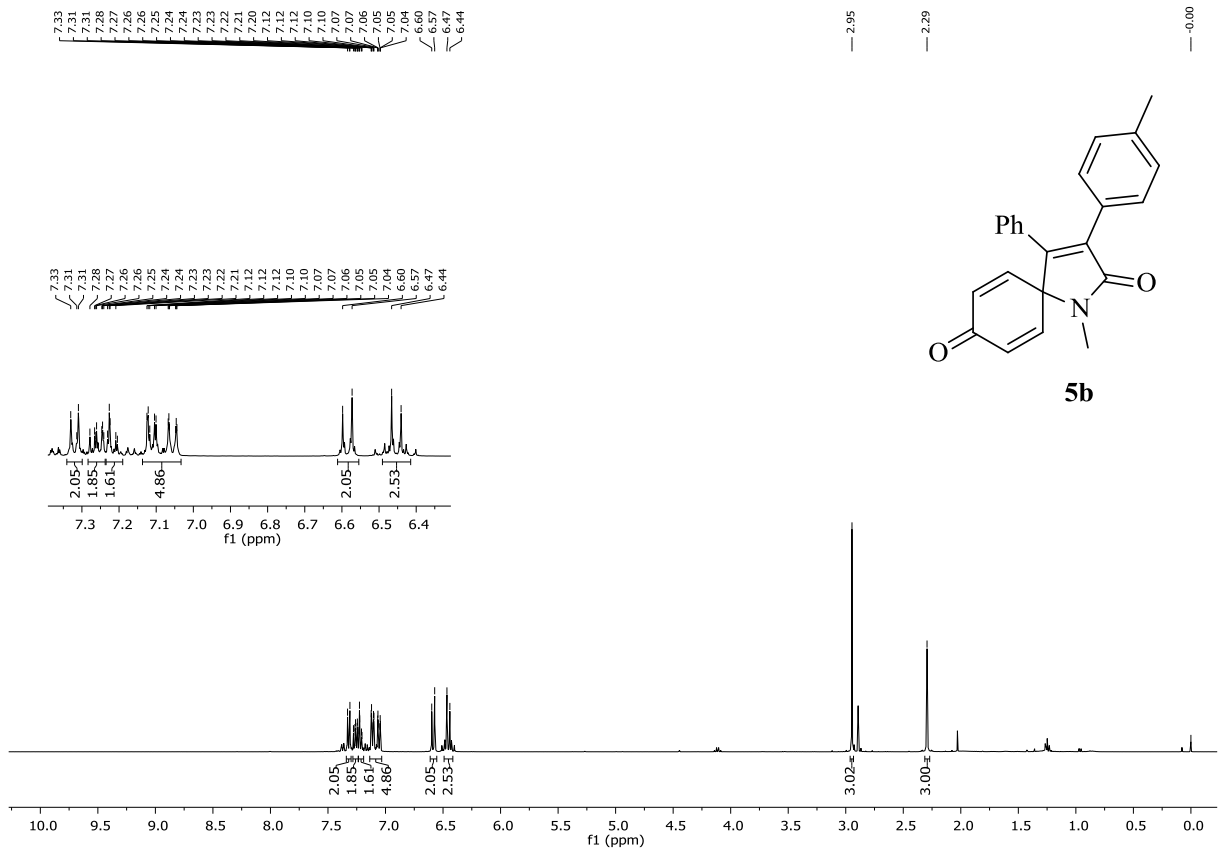
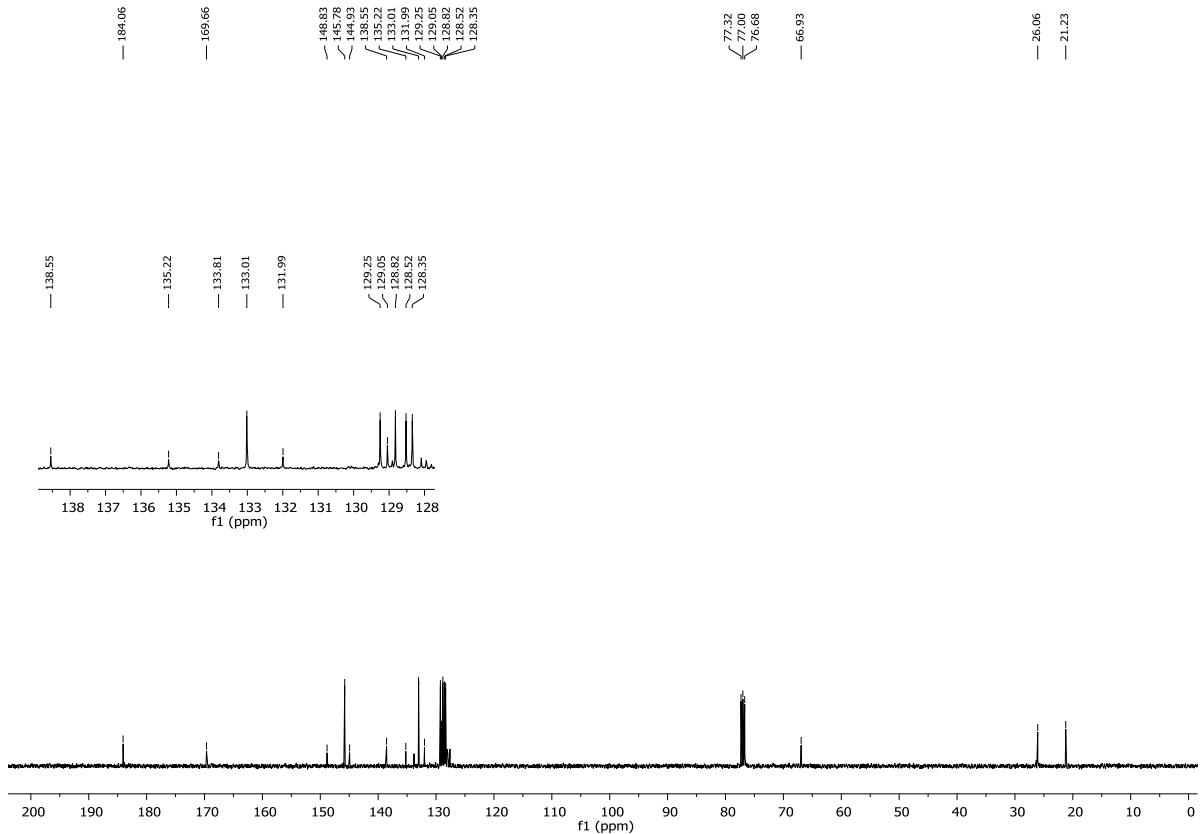
Figura 103 - Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz.

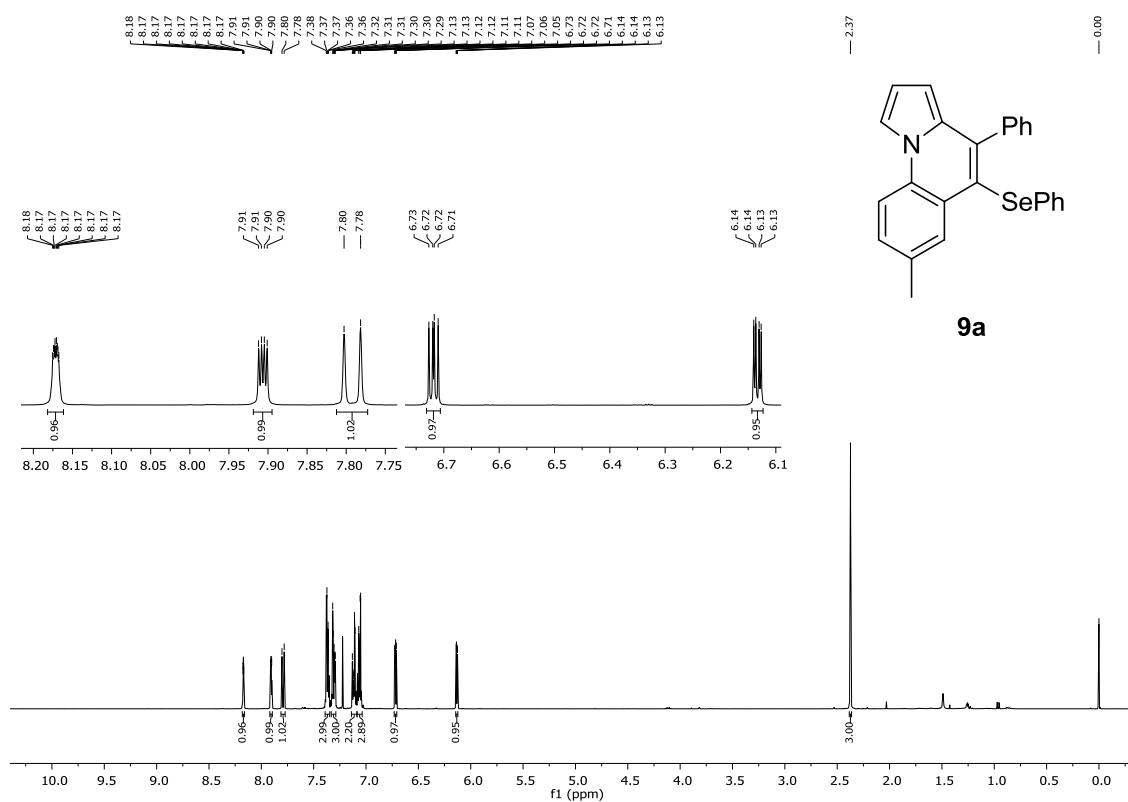
Figura 109 - Espectro de RMN ^1H do composto **9a** em CDCl_3 a 400 MHz.

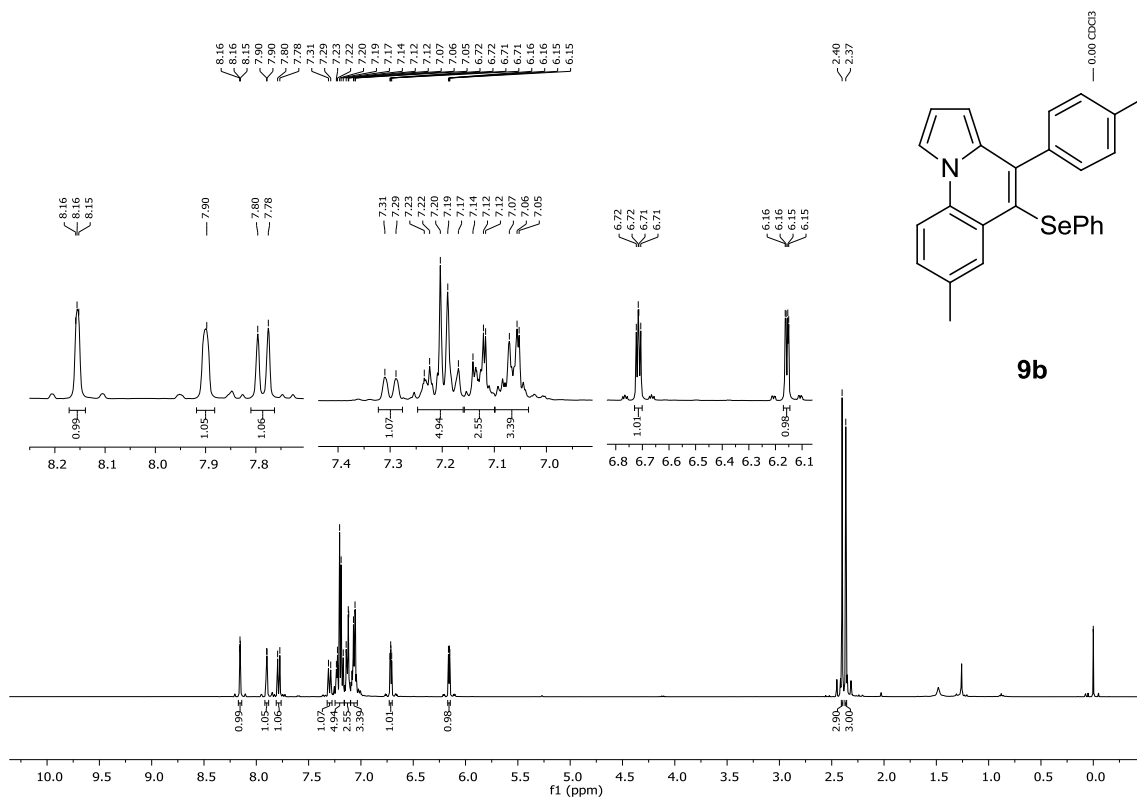
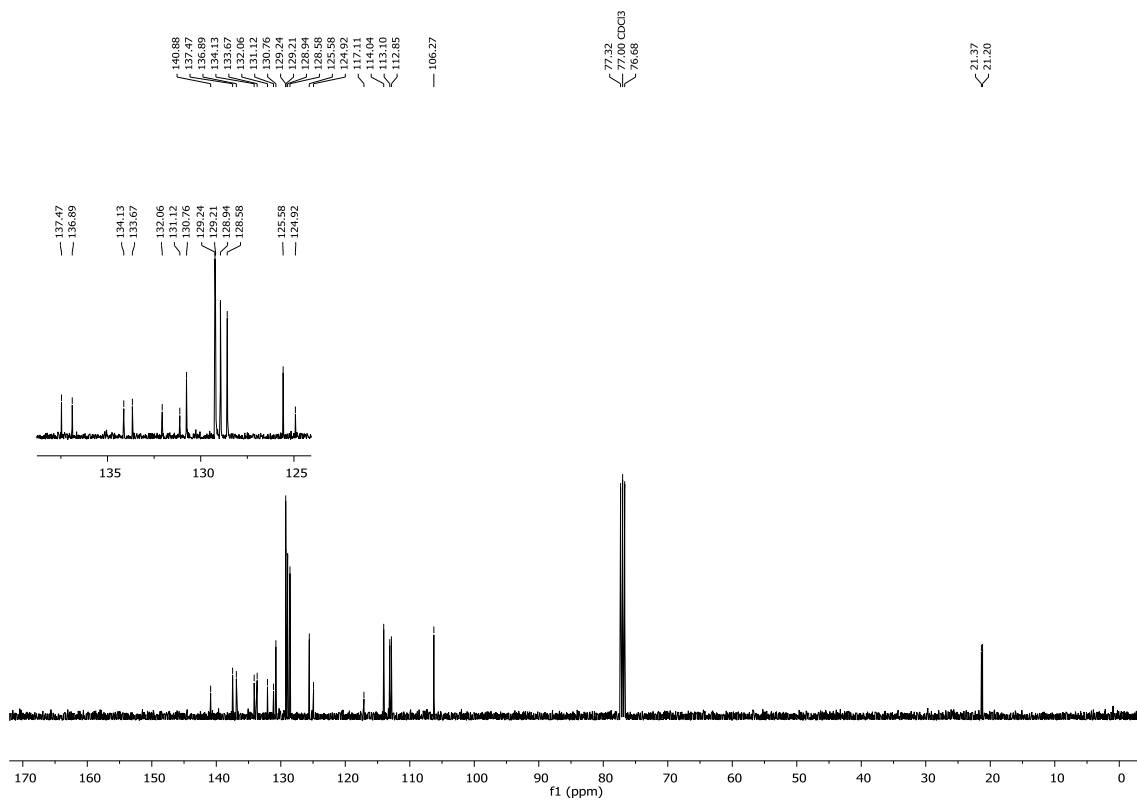
Figura 111 - Espectro de RMN ^1H do composto **9b** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 112 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 100 MHz.

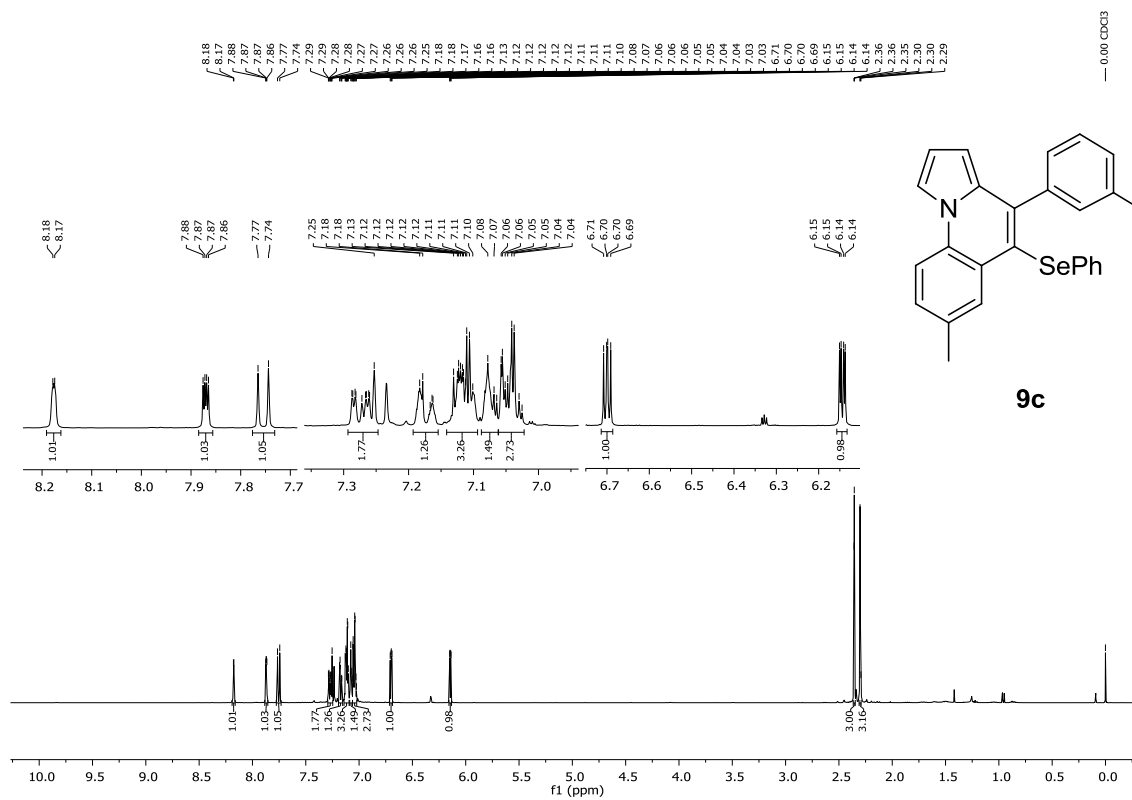
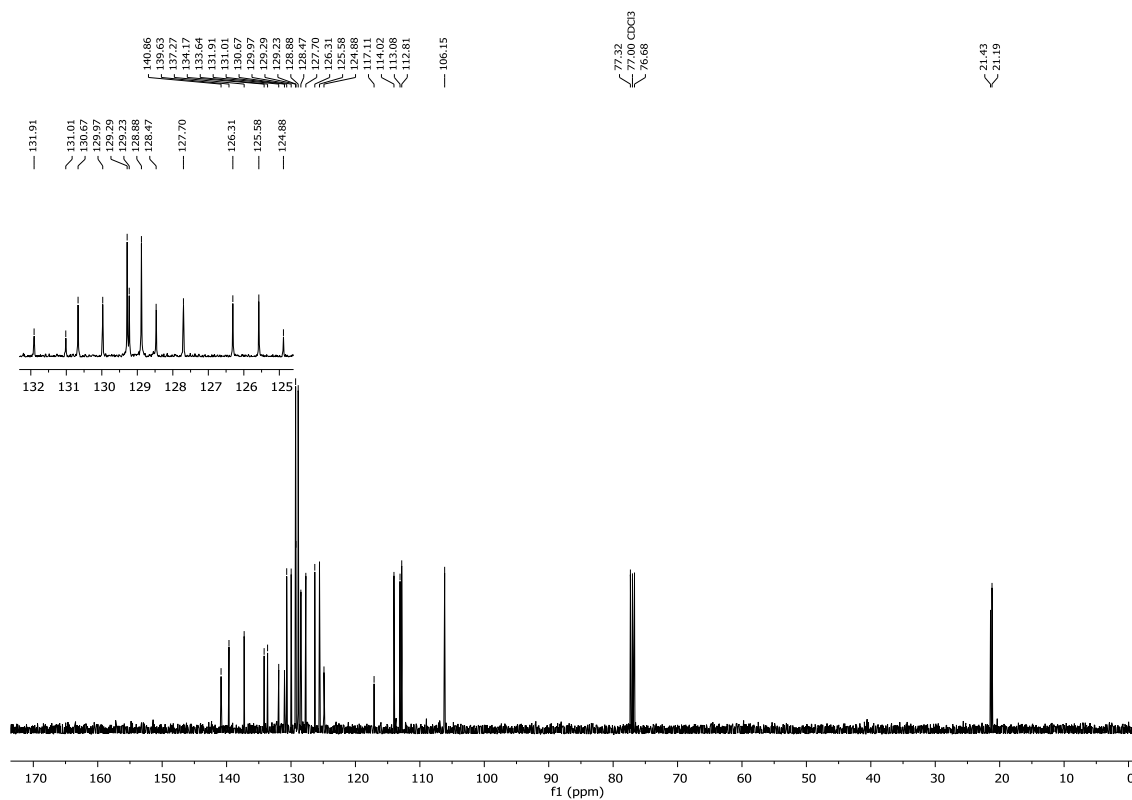
Figura 113 - Espectro de RMN ^1H do composto **9c** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 114 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9c** em CDCl_3 a 100 MHz.

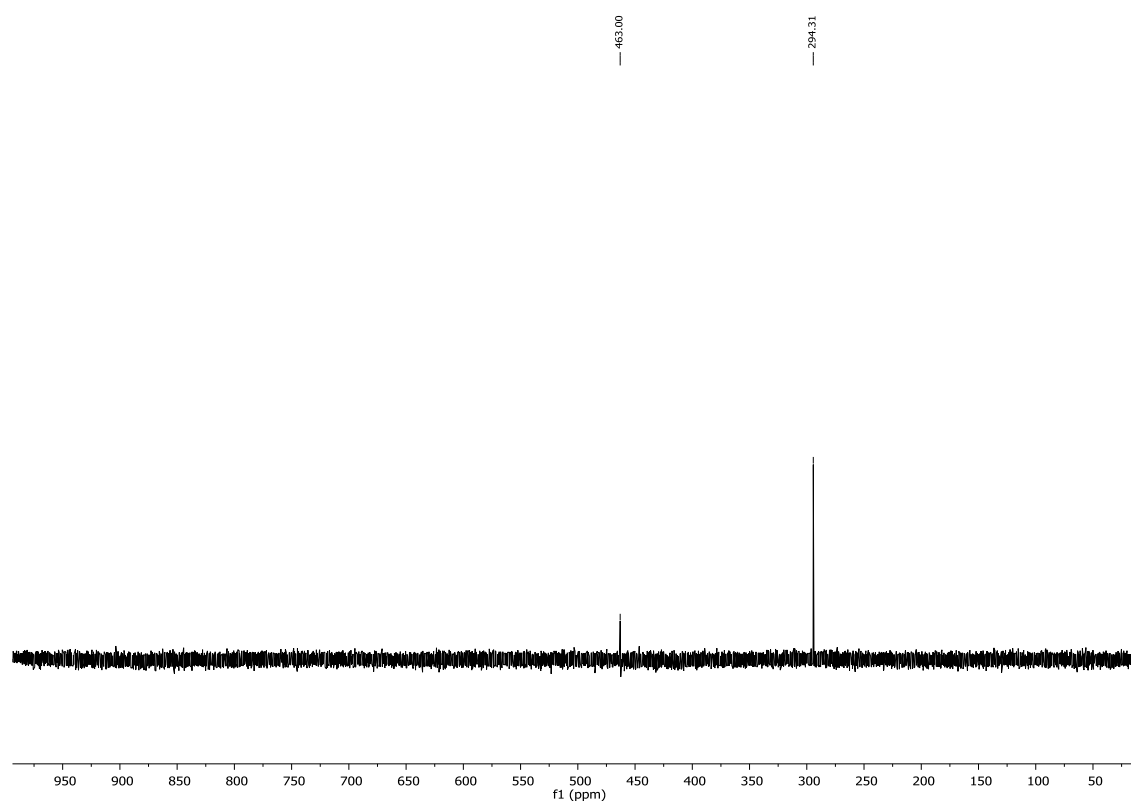
Figura 117 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto **9d** em CDCl_3 a 77 MHz.

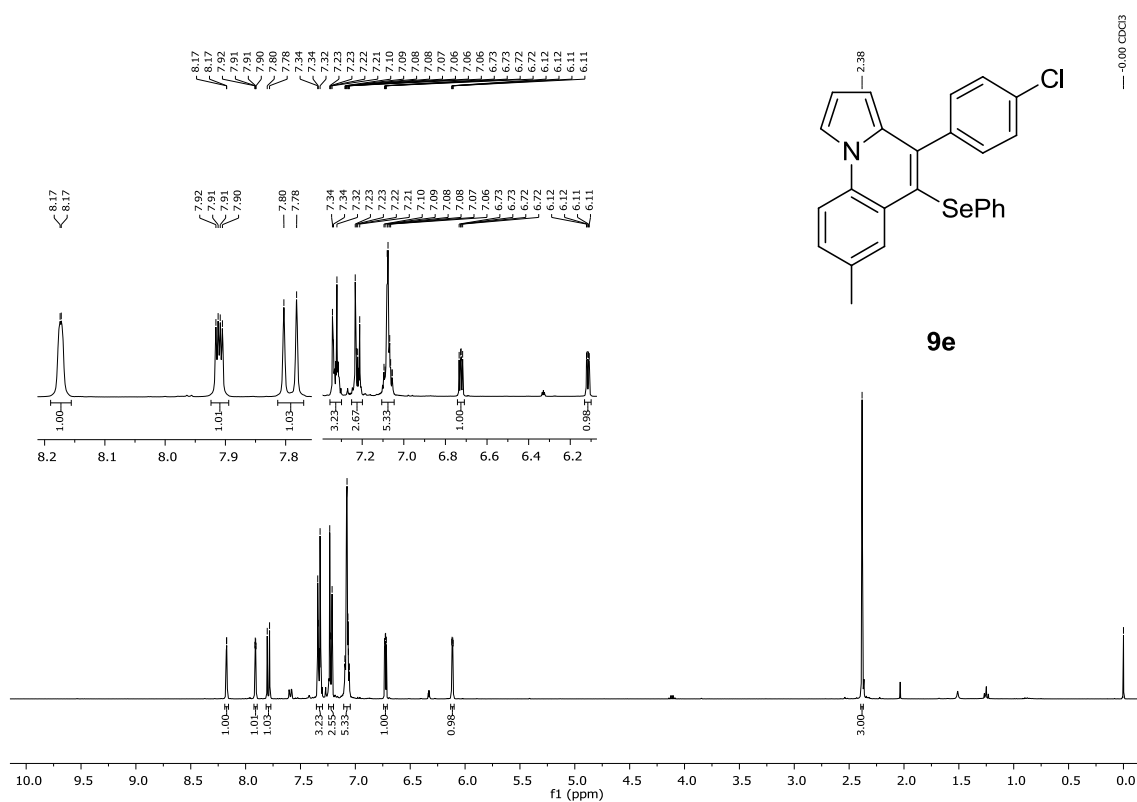
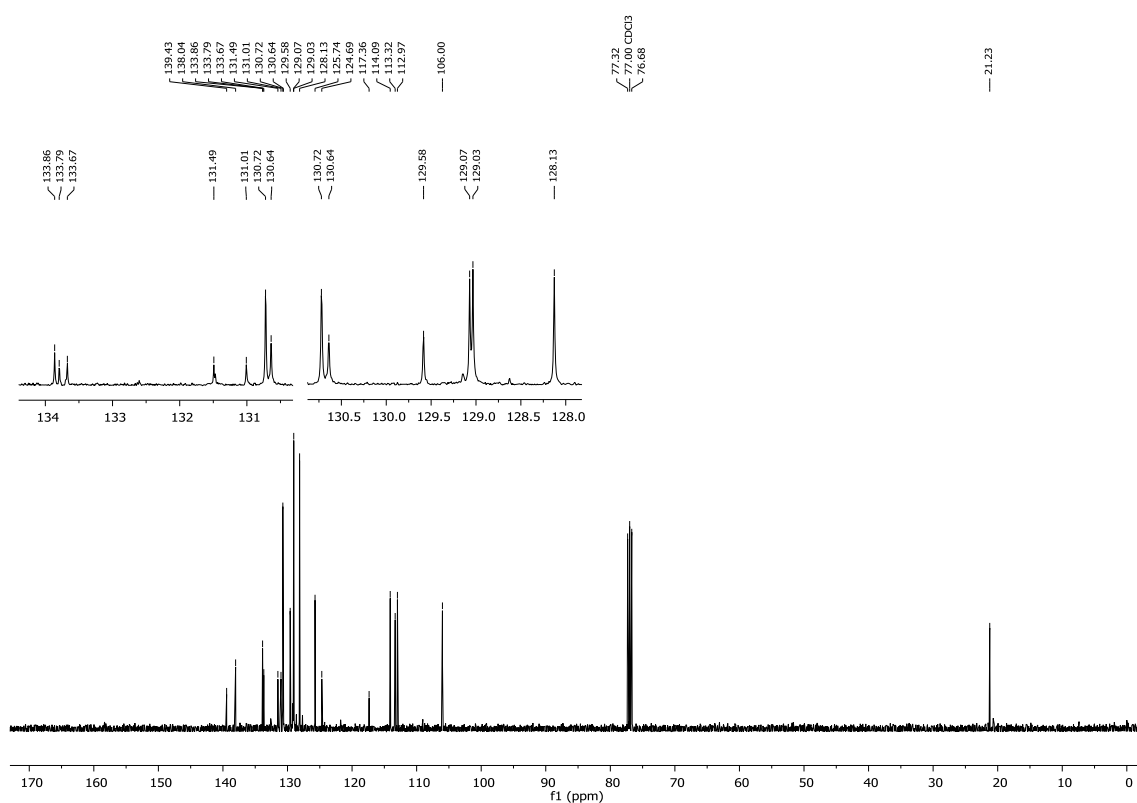
Figura 118 - Espectro de RMN ^1H do composto **9e** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 119 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9e** em CDCl_3 a 100 MHz.

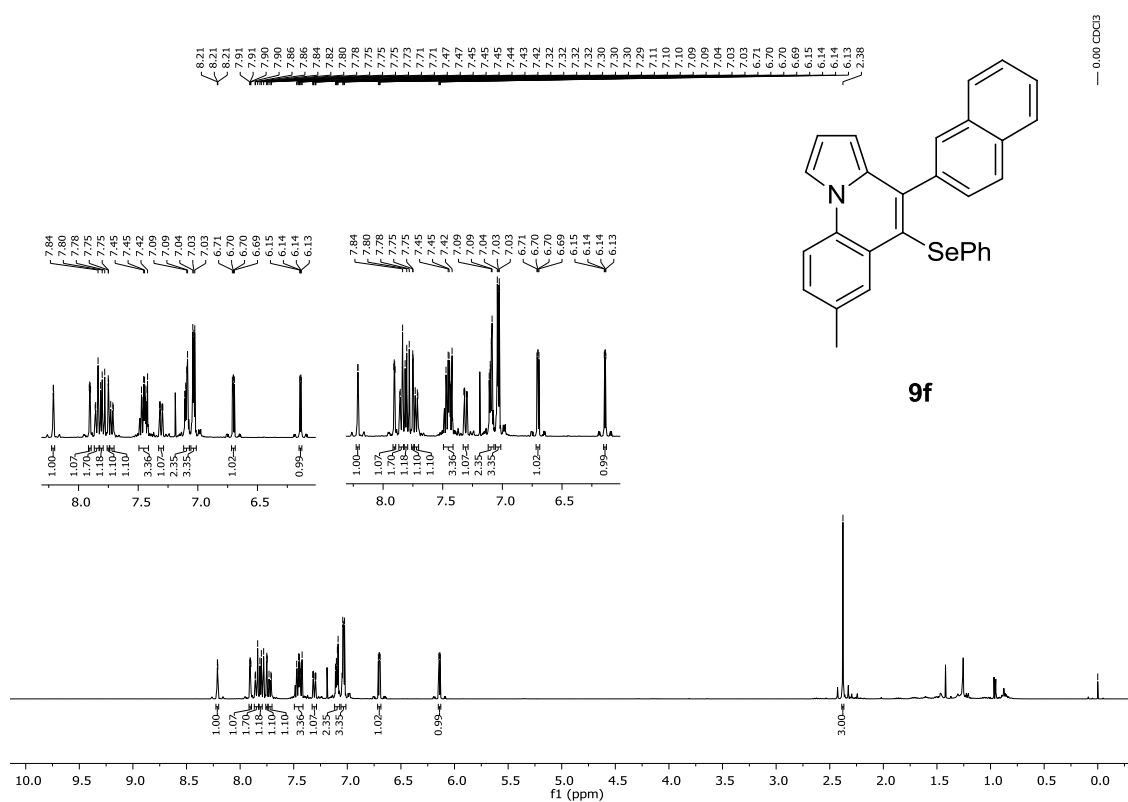
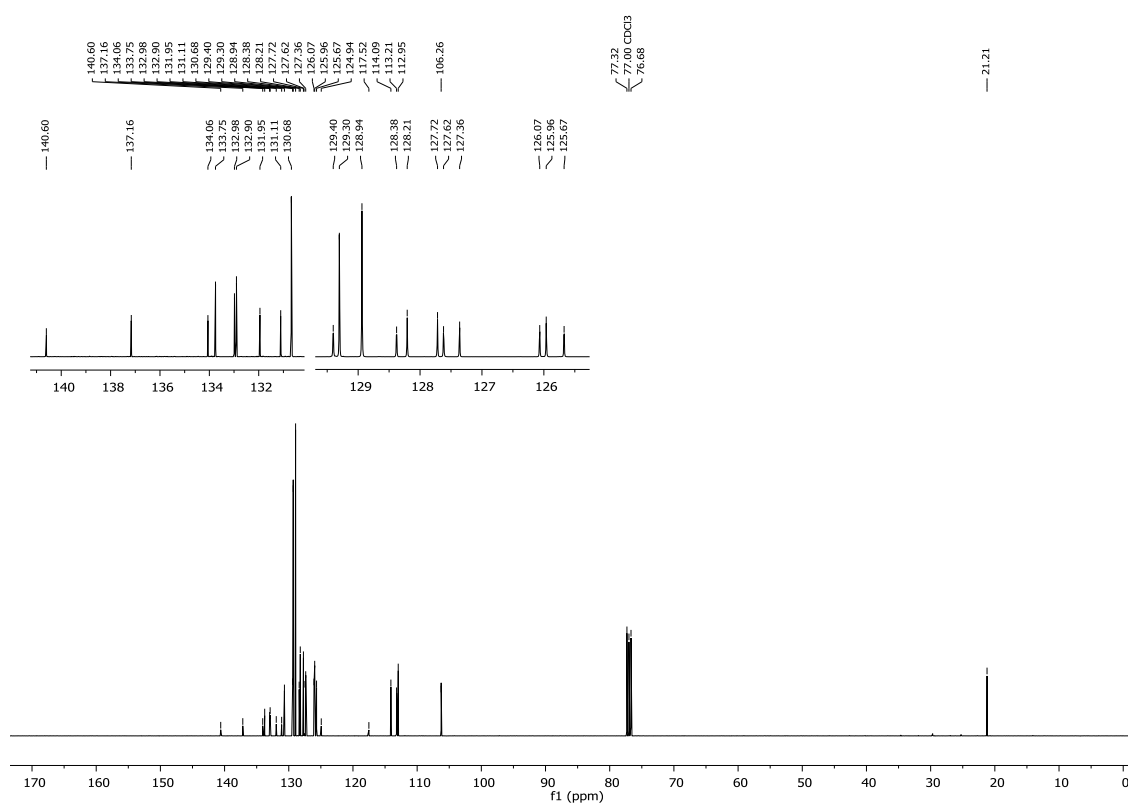
Figura 120 - Espectro de RMN ^1H do composto **9f** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 121 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9f** em CDCl_3 a 100 MHz.

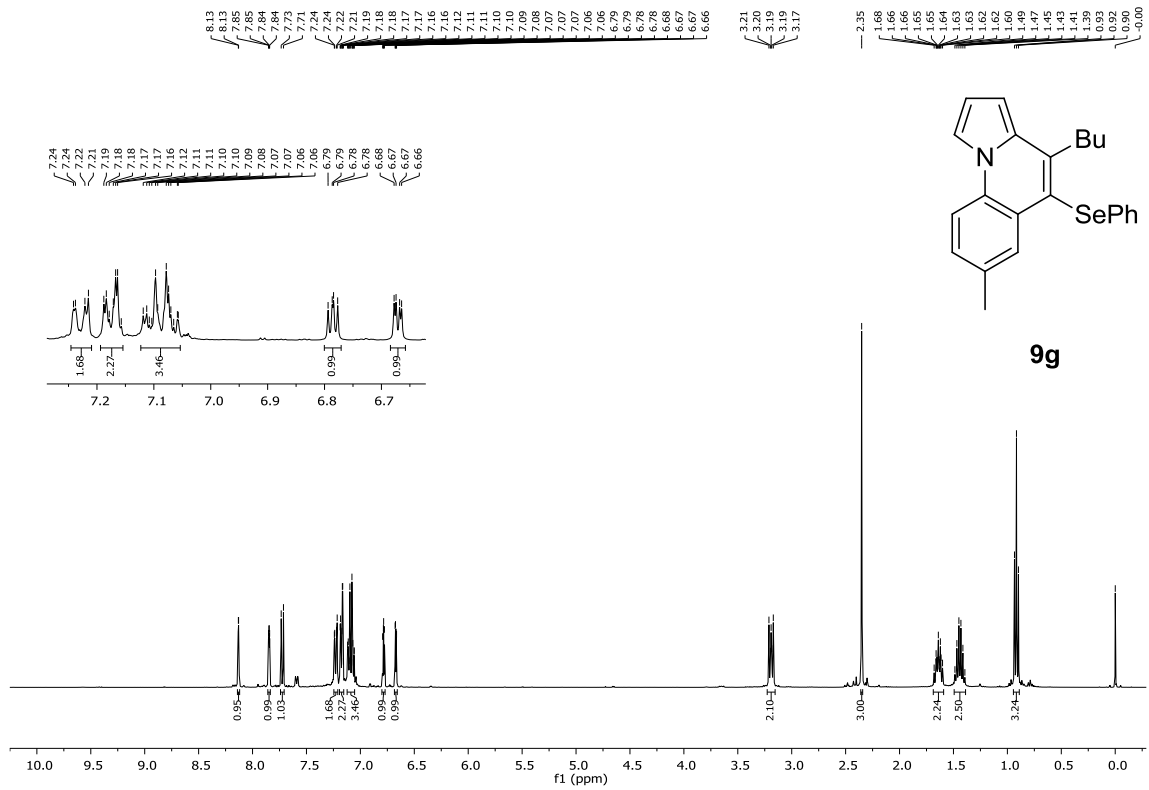
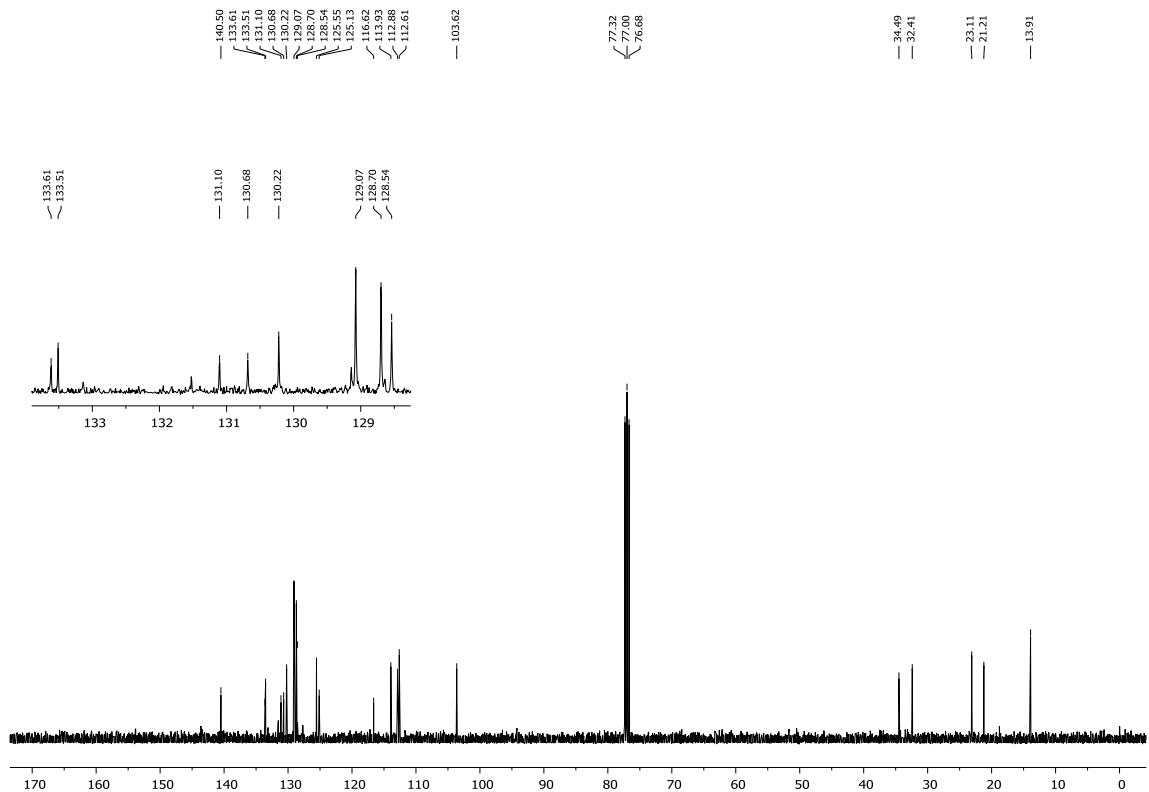
Figura 122 - Espectro de RMN ^1H do composto **9g** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 123 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9g** em CDCl_3 a 100 MHz.

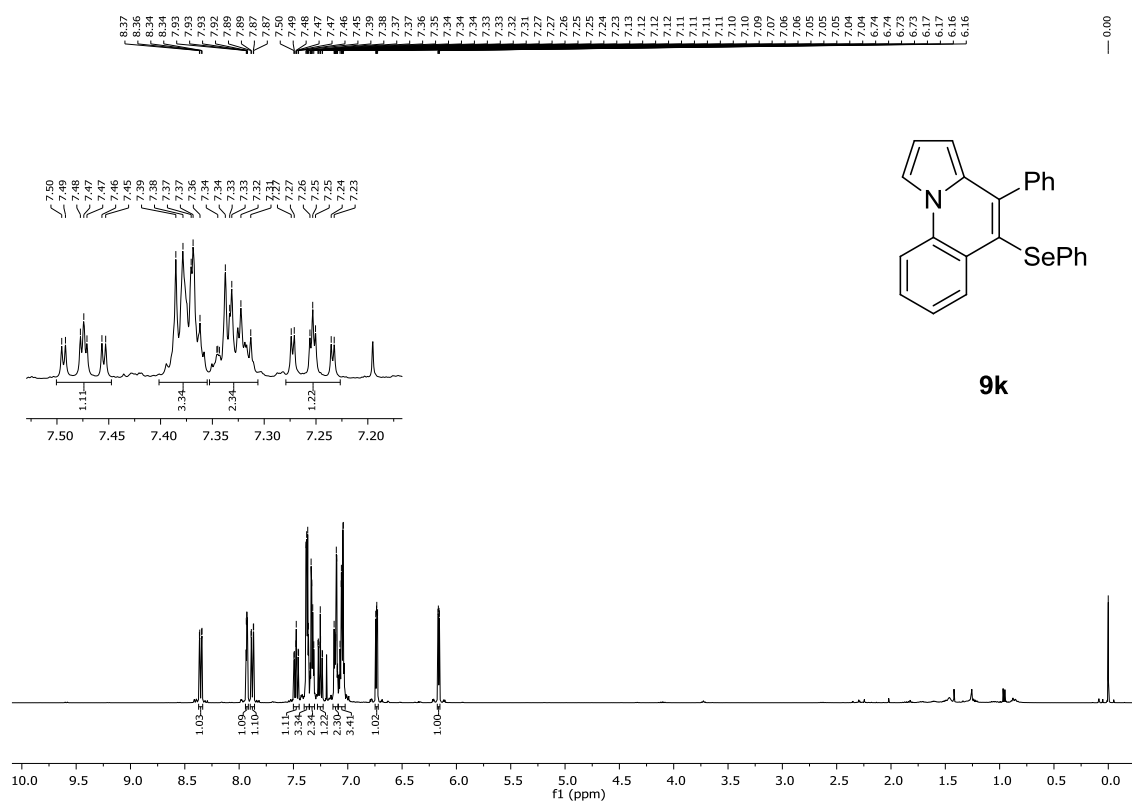
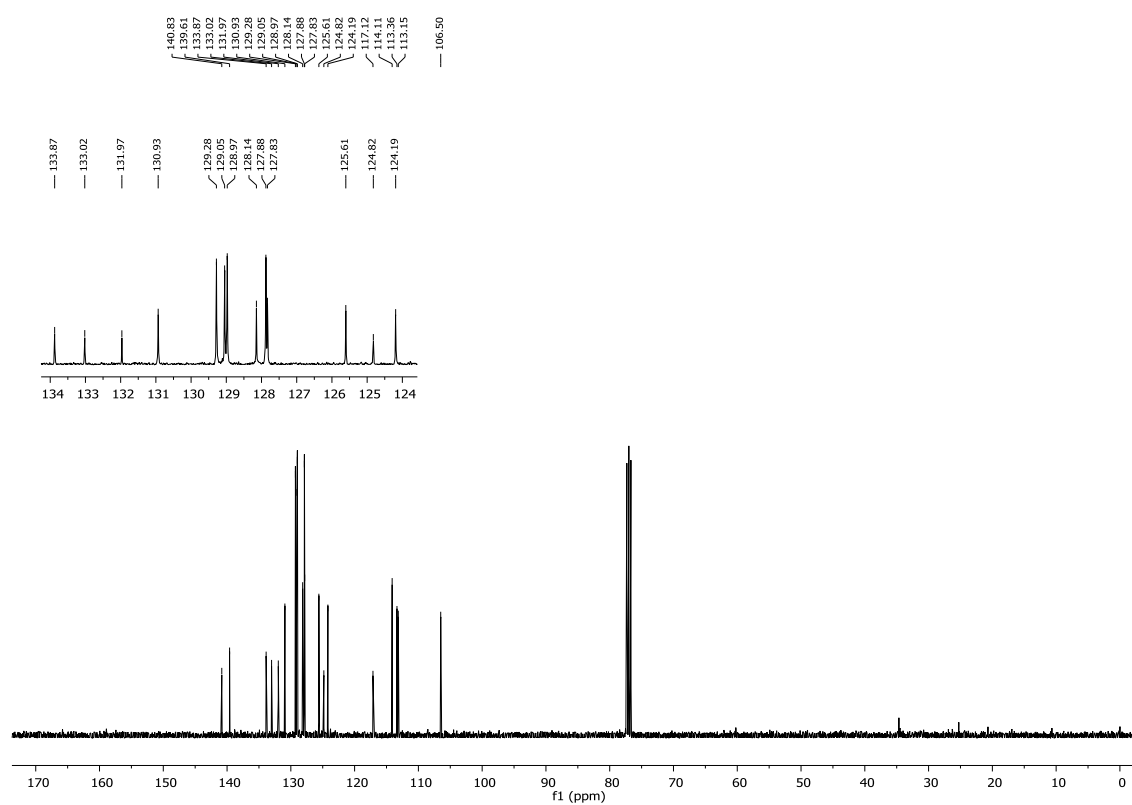
Figura 126 - Espectro de RMN ^1H do composto **9k** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 127 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9k** em CDCl_3 a 100 MHz.

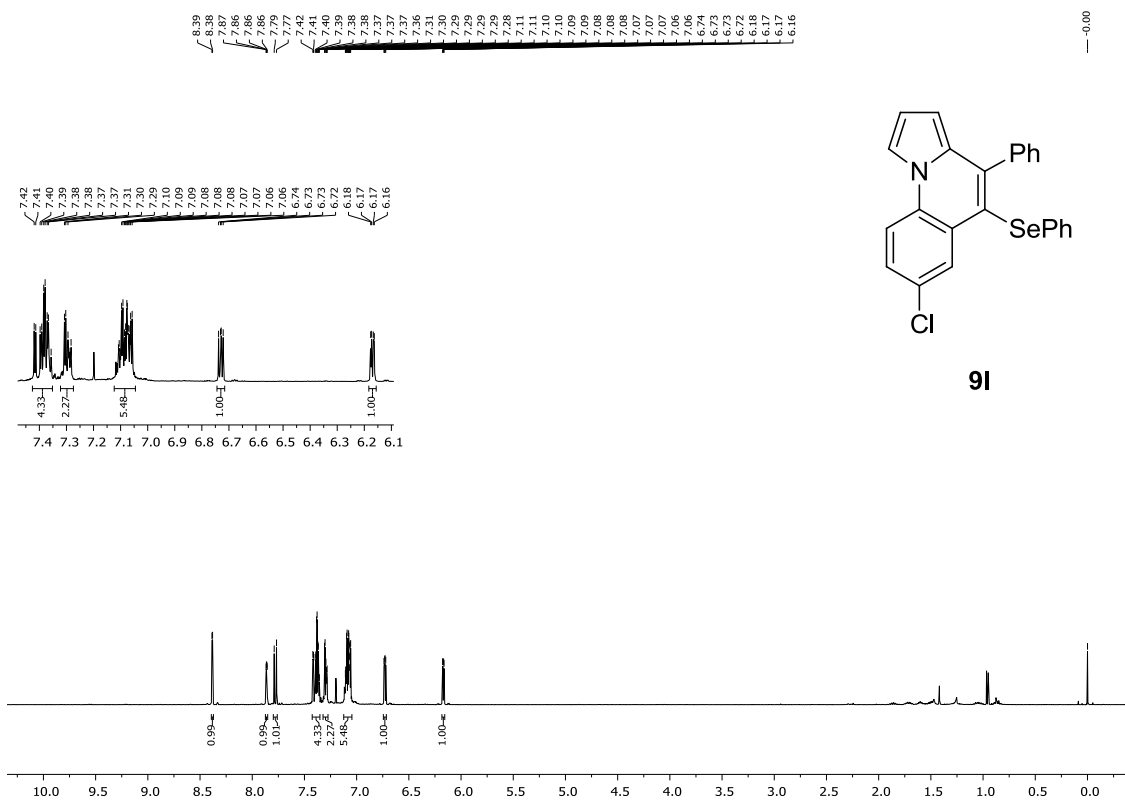
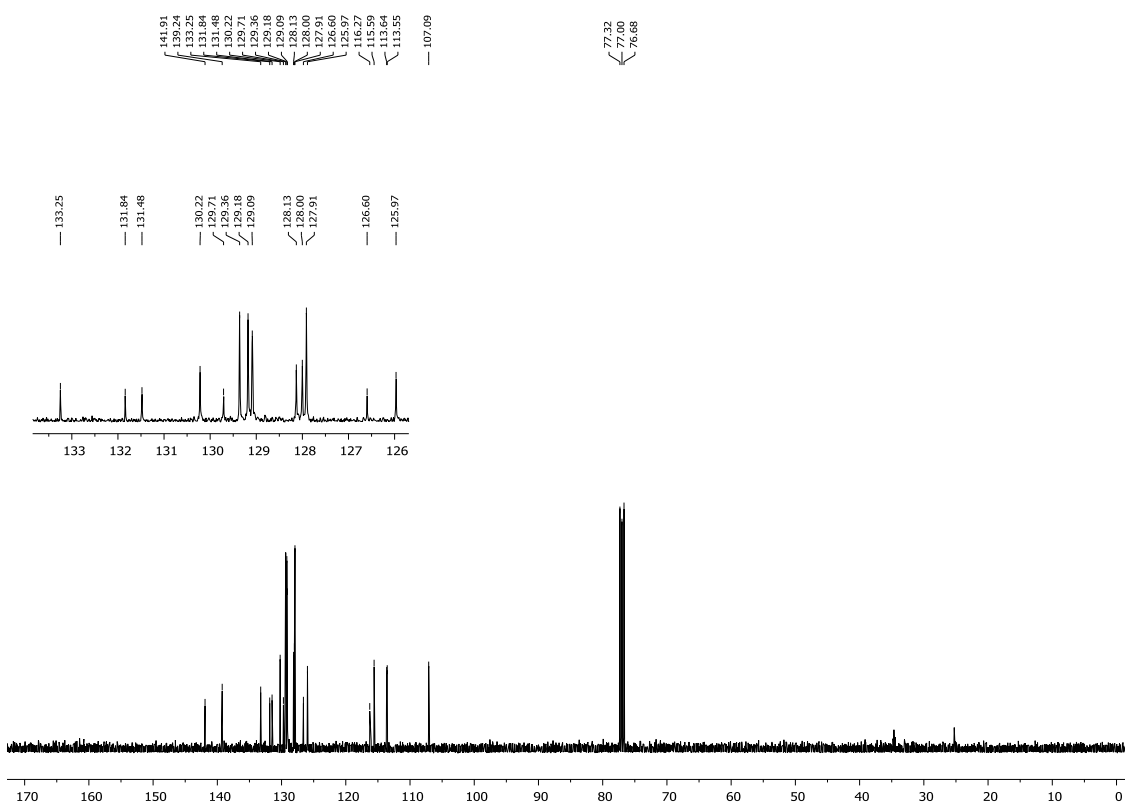
Figura 128 - Espectro de RMN ^1H do composto **9I** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 129 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9I** em CDCl_3 a 100 MHz.

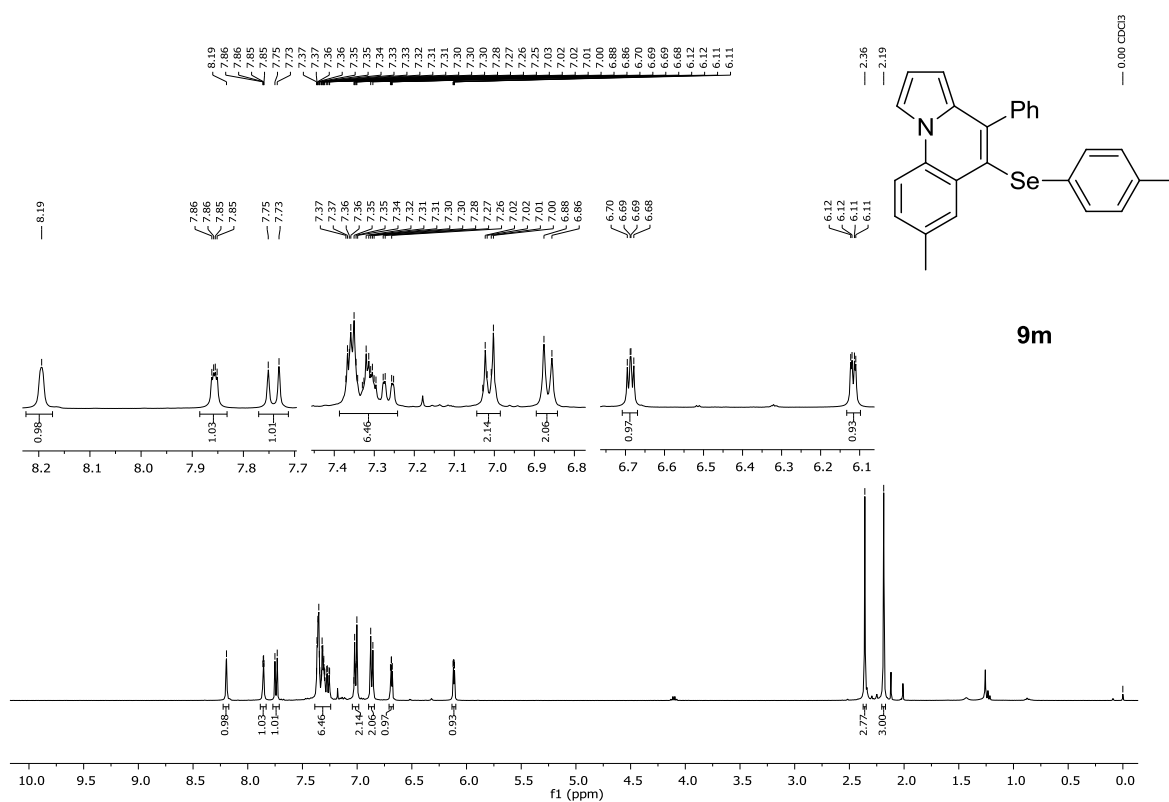
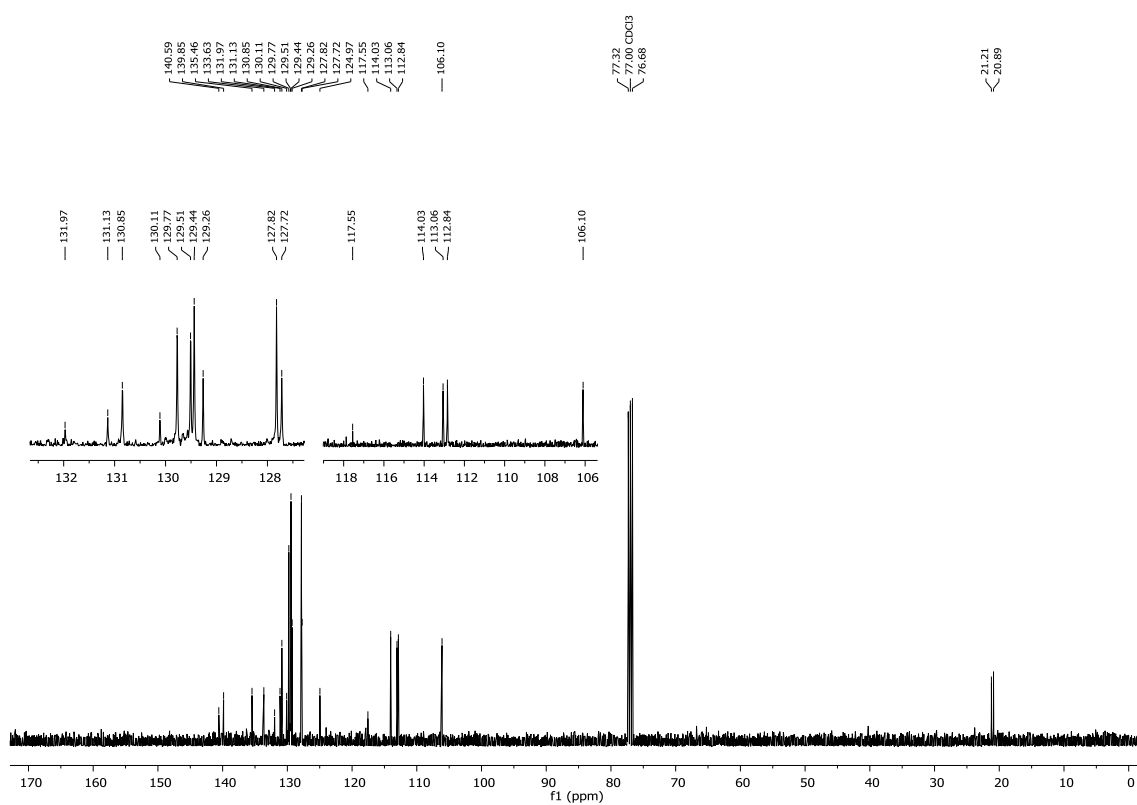
Figura 130 - Espectro de RMN ^1H do composto **9m** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 131 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9m** em CDCl_3 a 100 MHz.

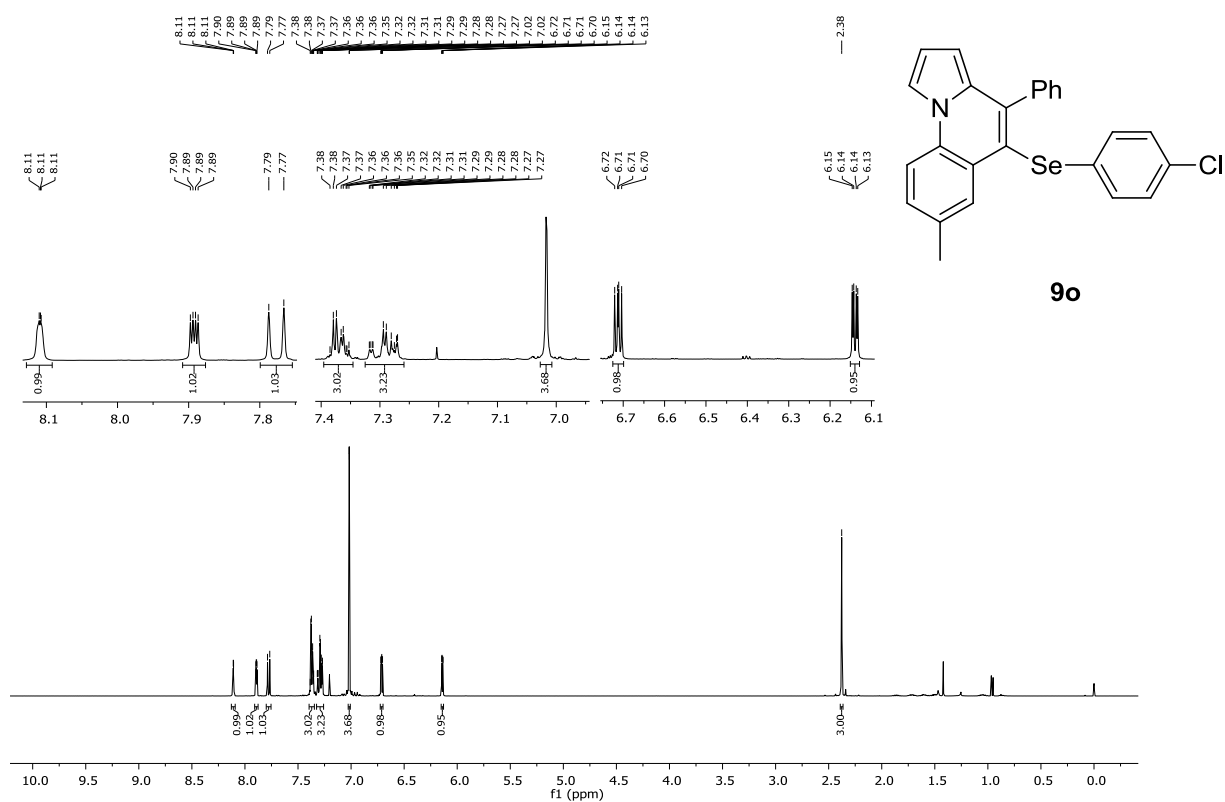
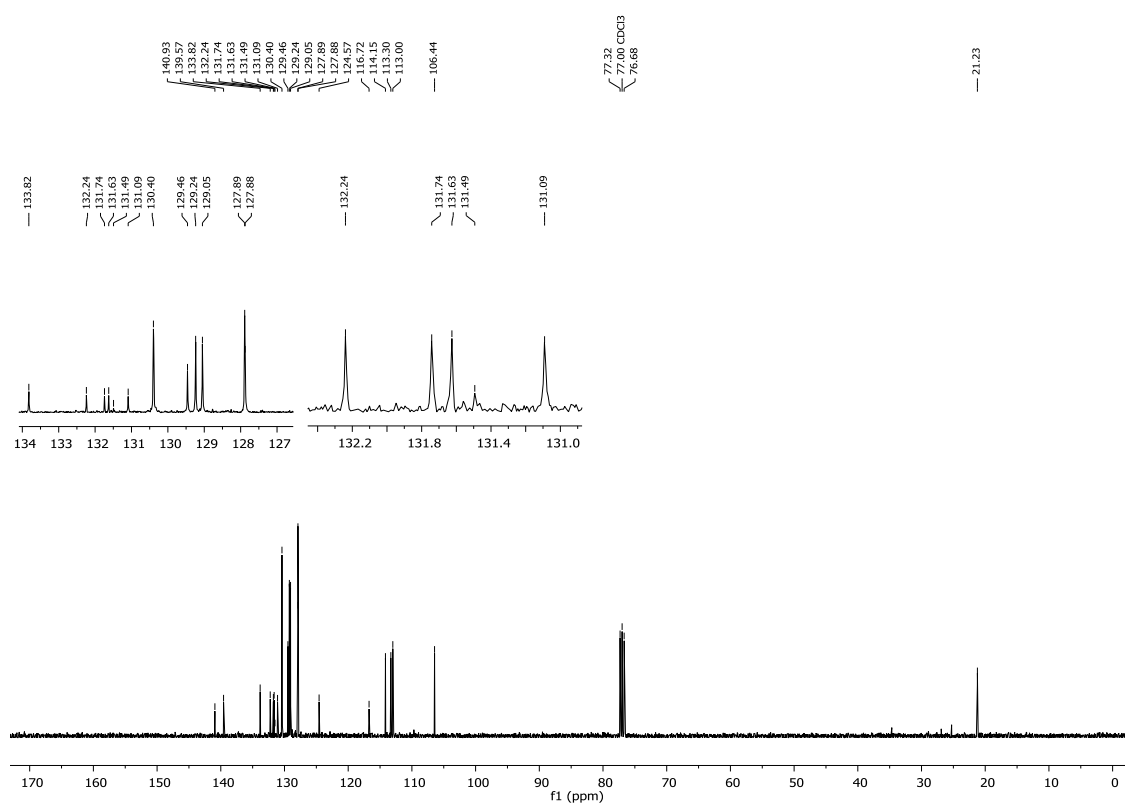
Figura 132 - Espectro de RMN ^1H do composto **9o** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 133 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9o** em CDCl_3 a 100 MHz.

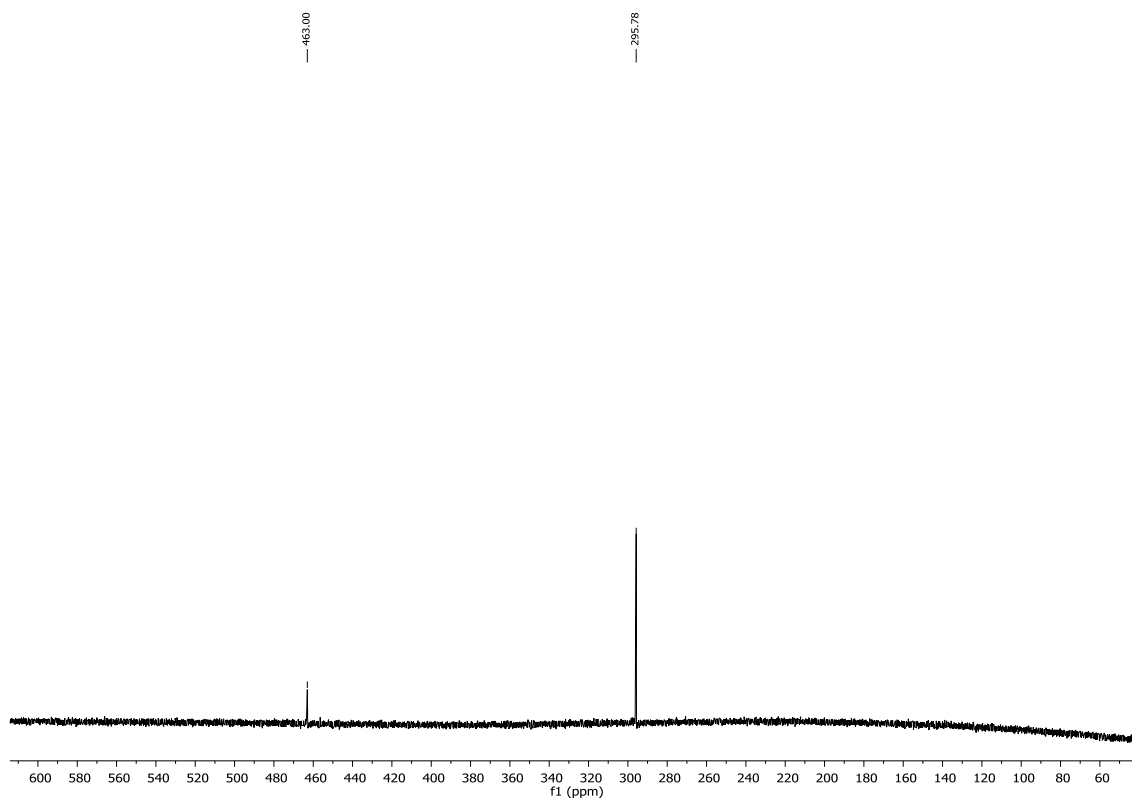
Figura 134 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto **9o** em CDCl_3 a 77 MHz.

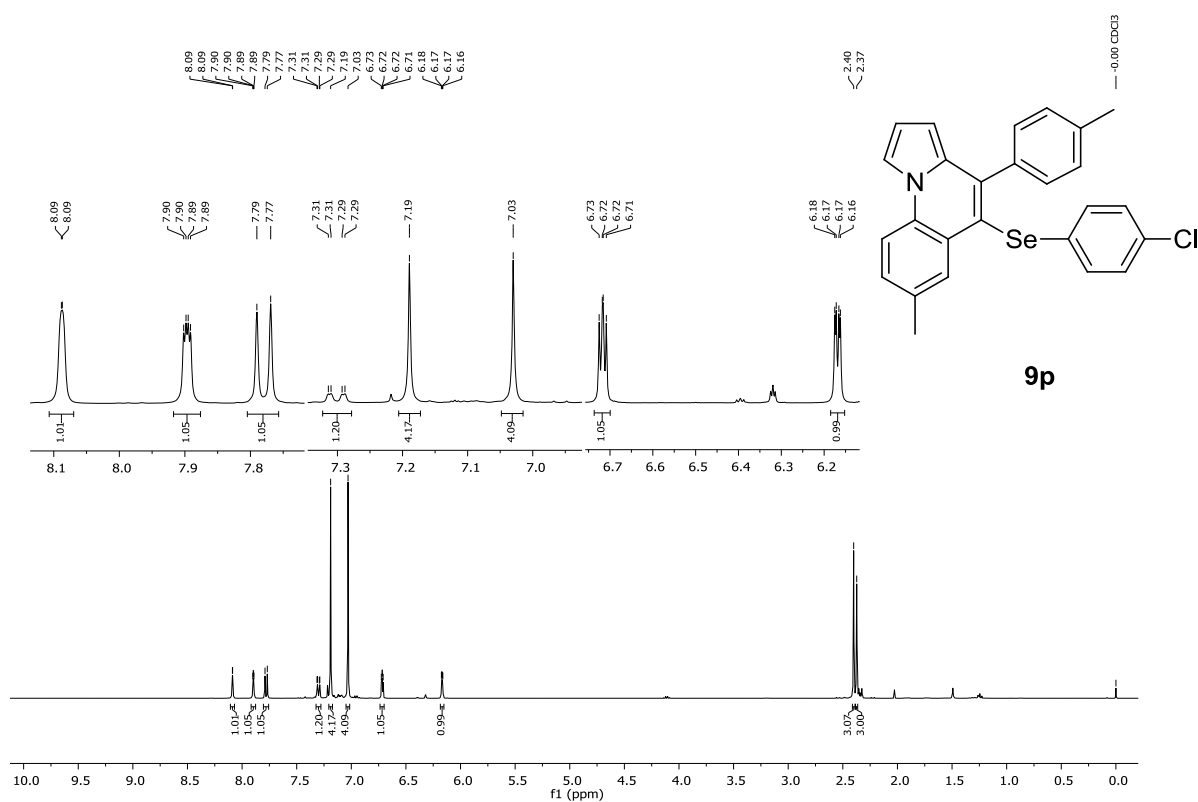
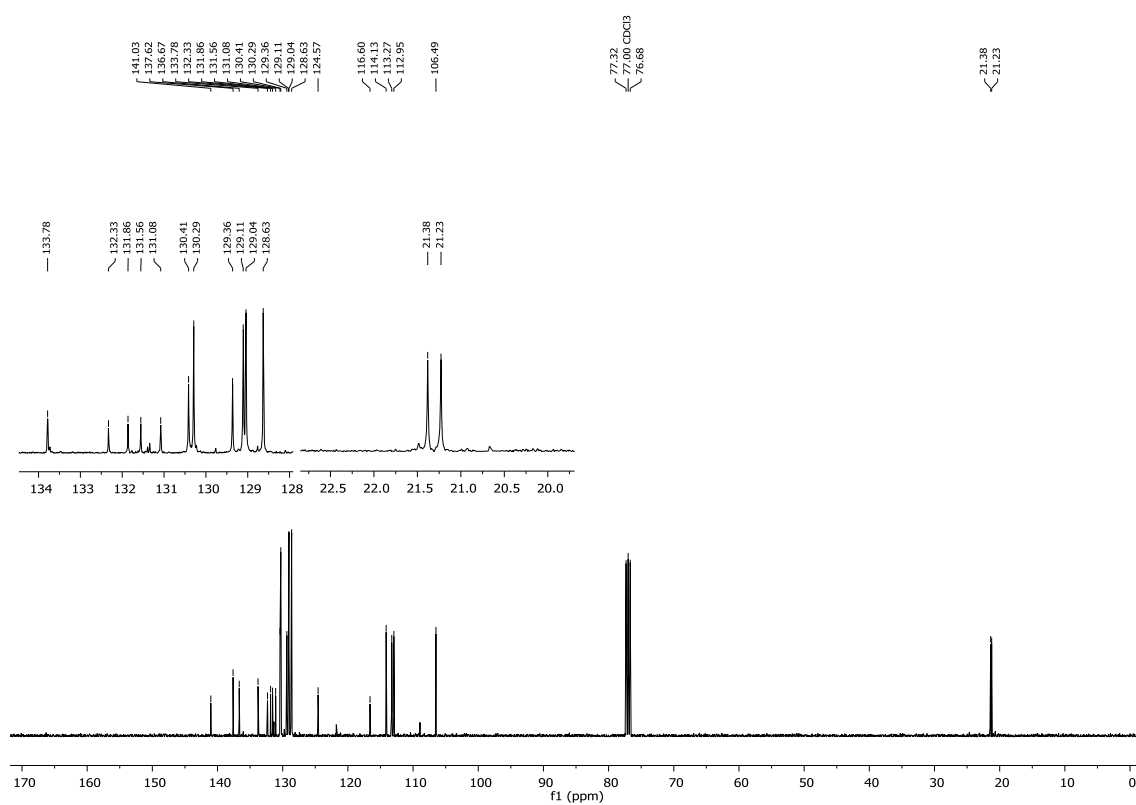
Figura 135 - Espectro de RMN ^1H do composto **9p** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 136 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9p** em CDCl_3 a 100 MHz.

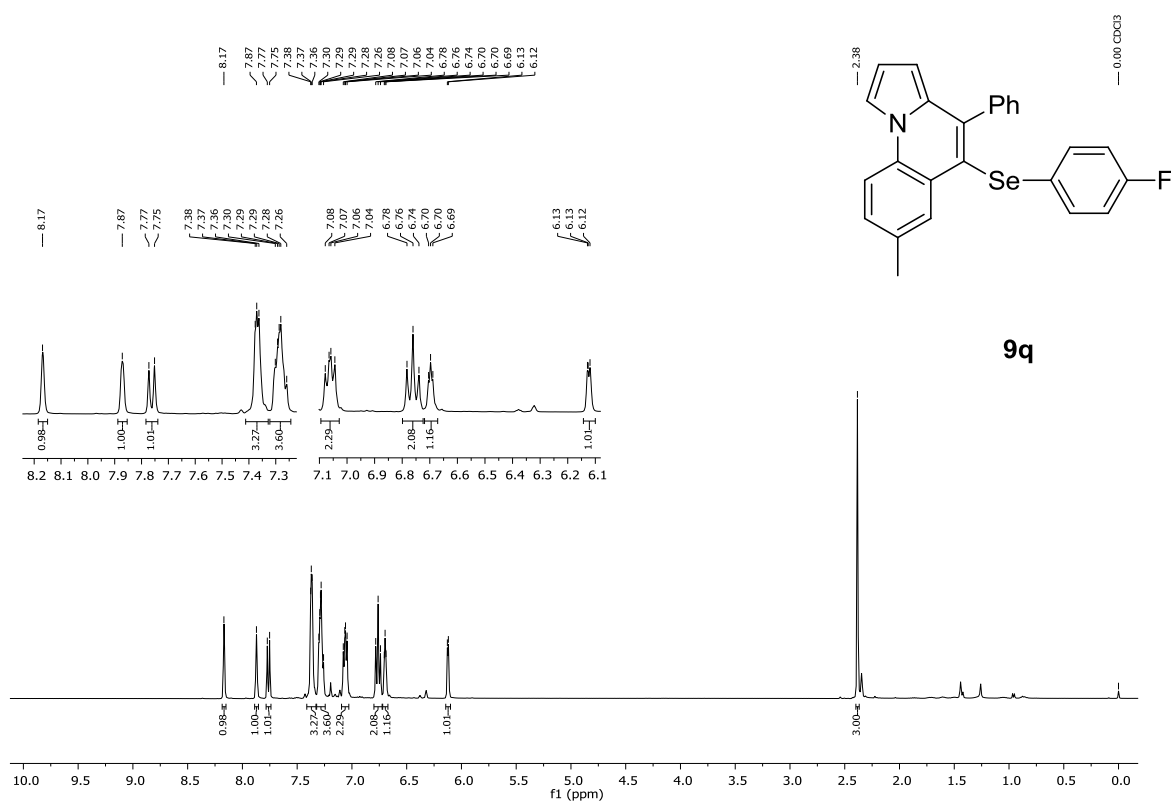
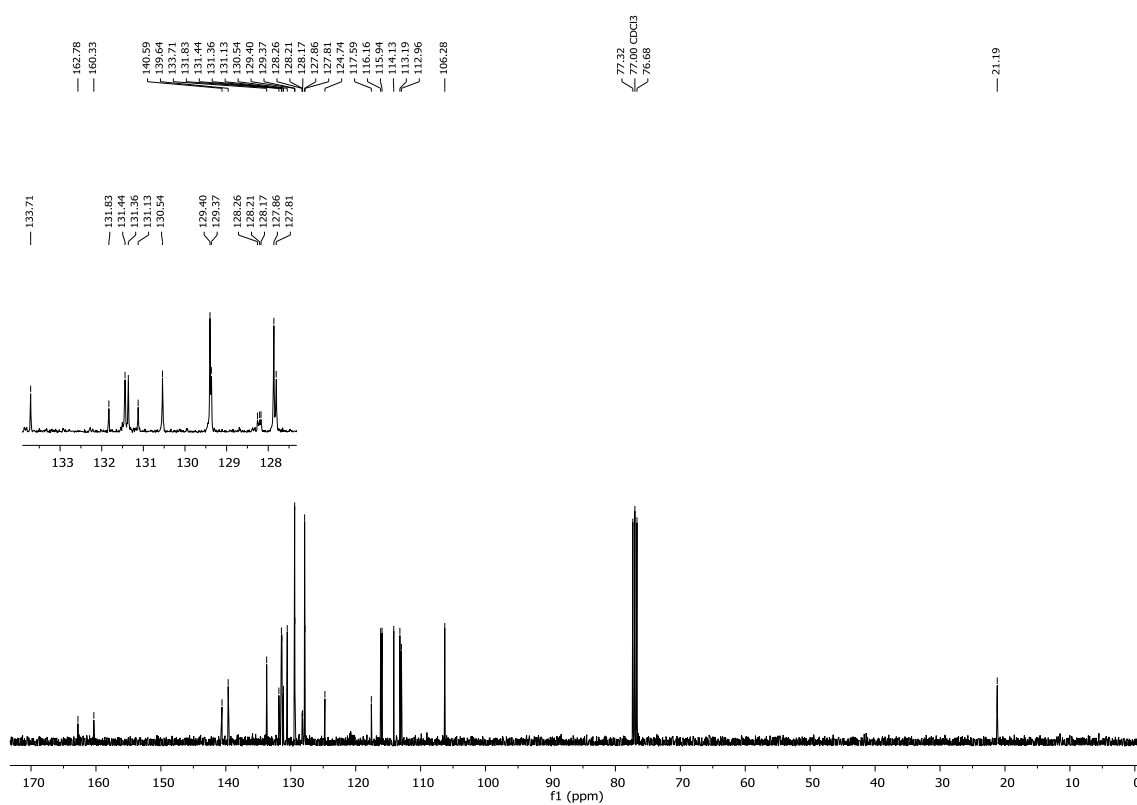
Figura 137 - Espectro de RM ^1H do composto **9q** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 138 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9q** em CDCl_3 a 100 MHz.

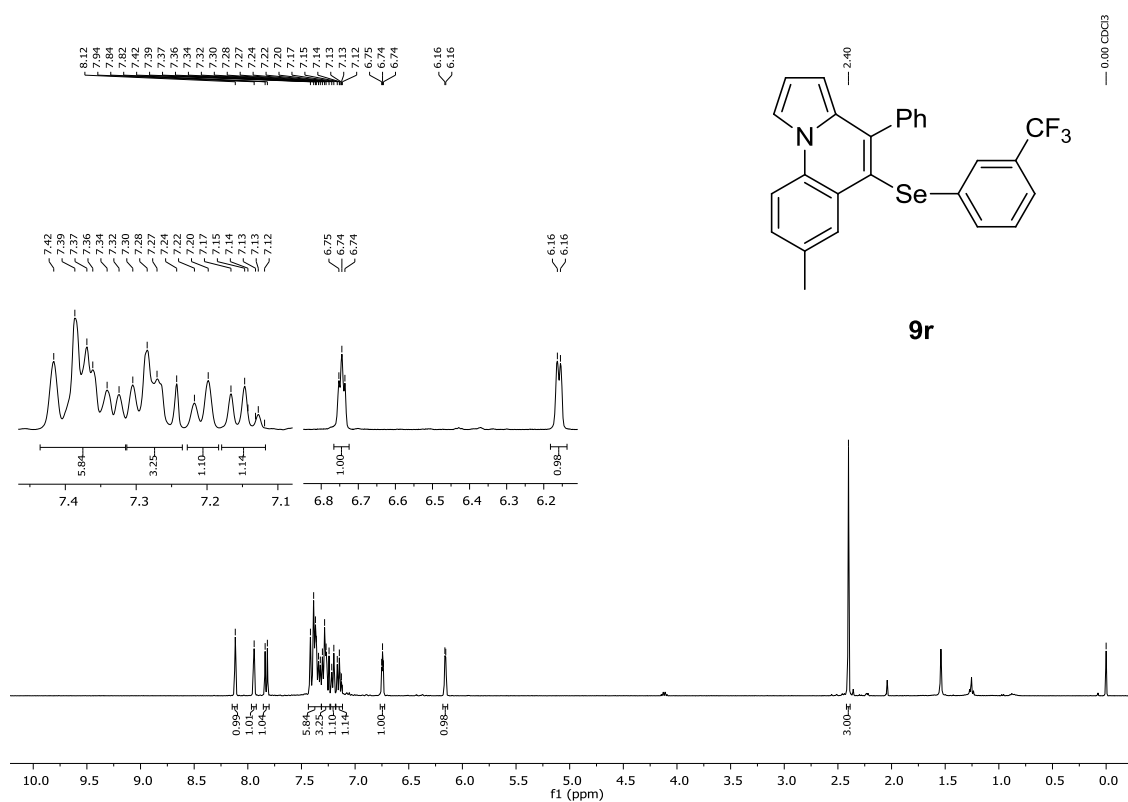
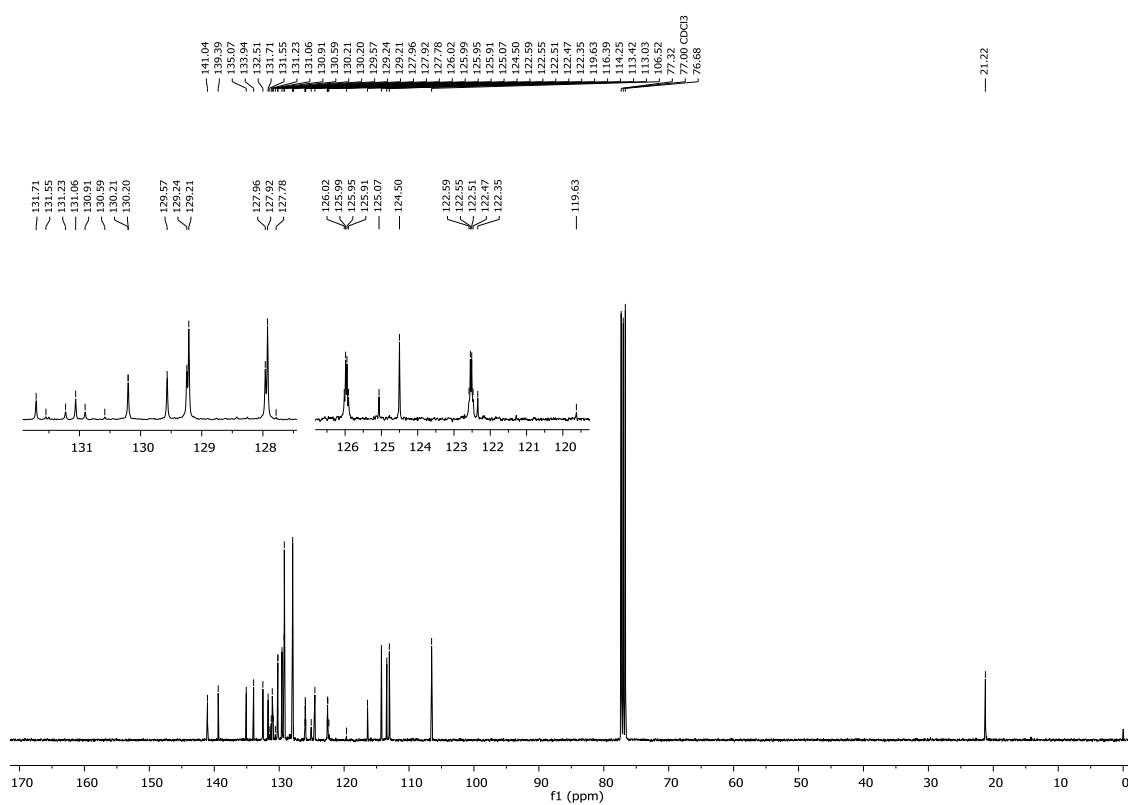
Figura 139 - Espectro de RMN ^1H do composto **9r** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 140 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9r** em CDCl_3 a 100 MHz.

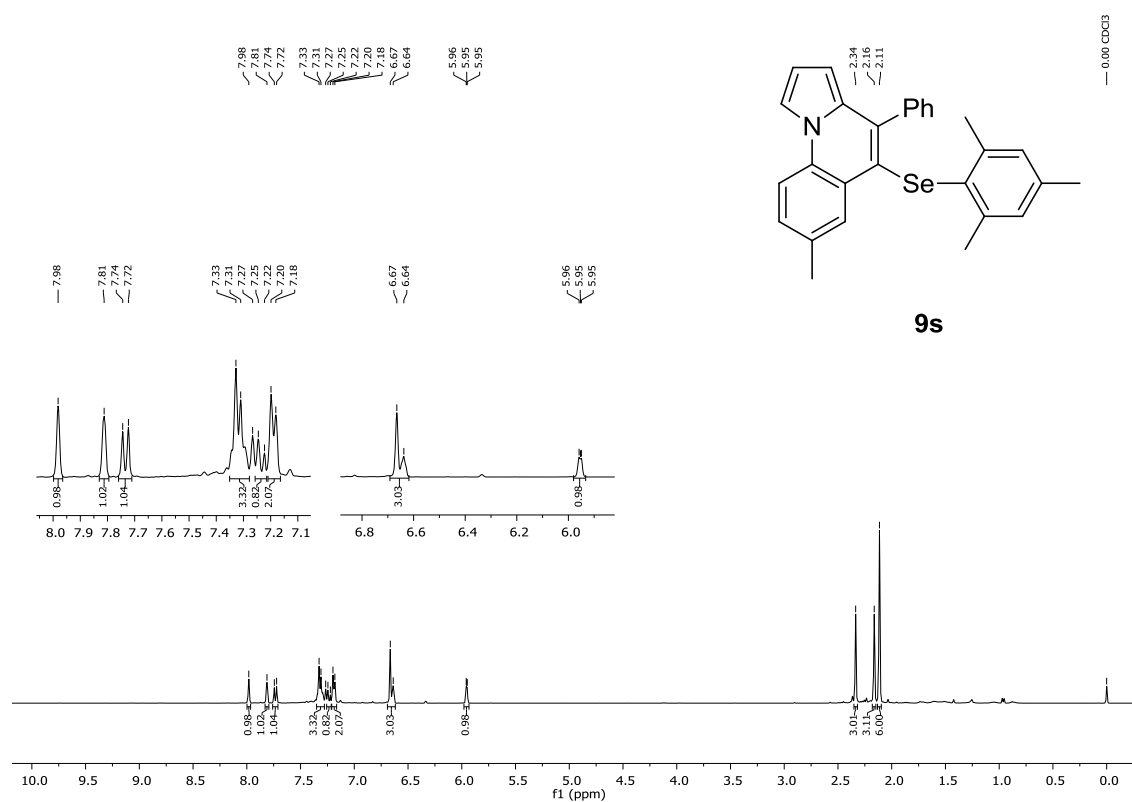
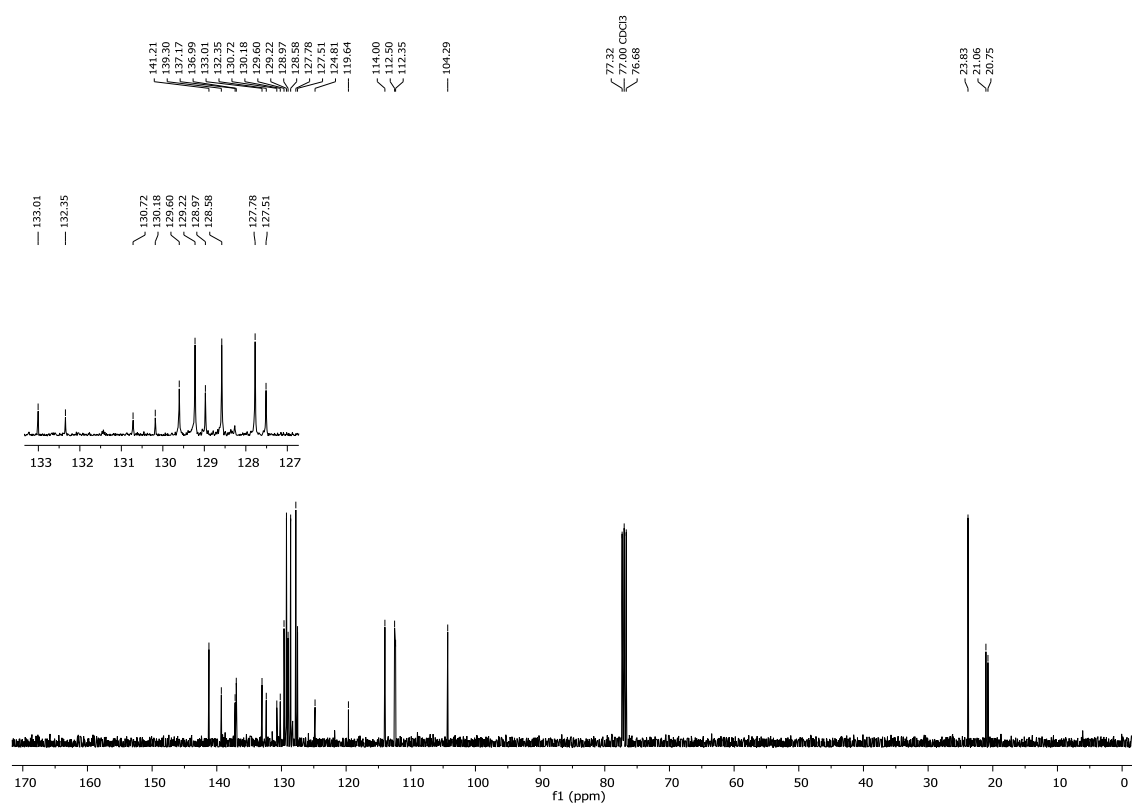
Figura 141 - Espectro de RMN ^1H do composto **9s** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 142 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9s** em CDCl_3 a 100 MHz.

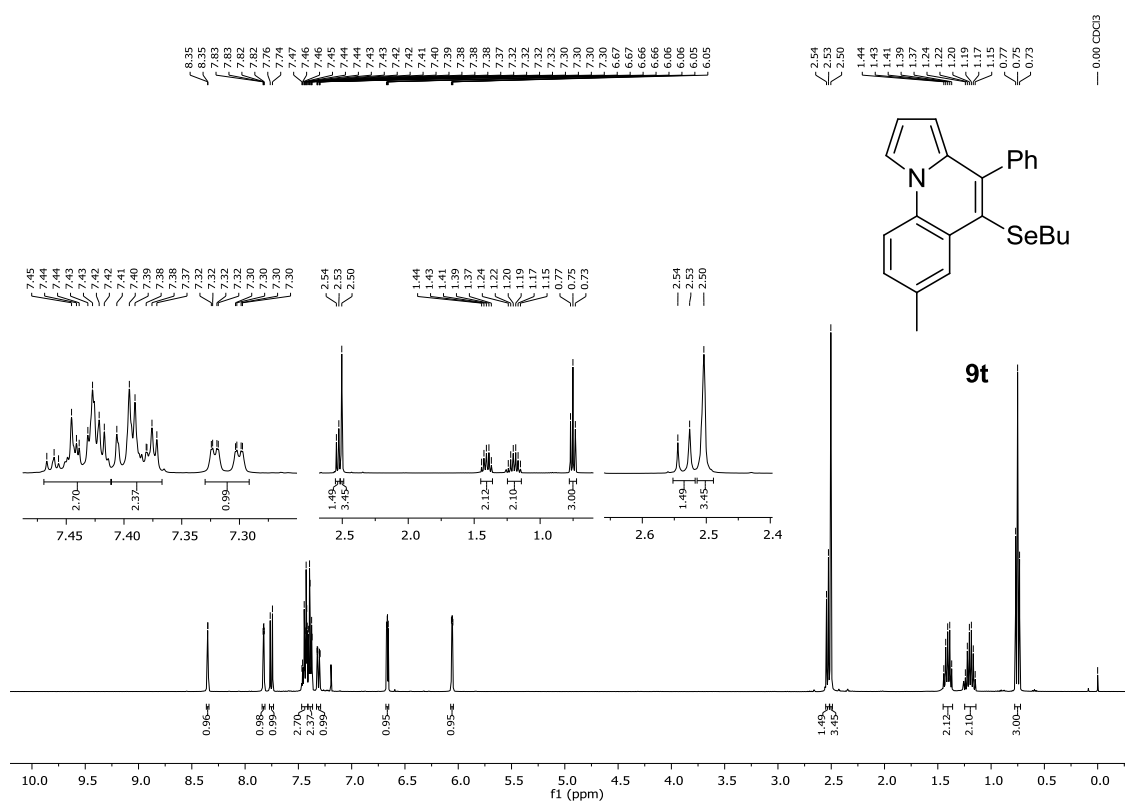
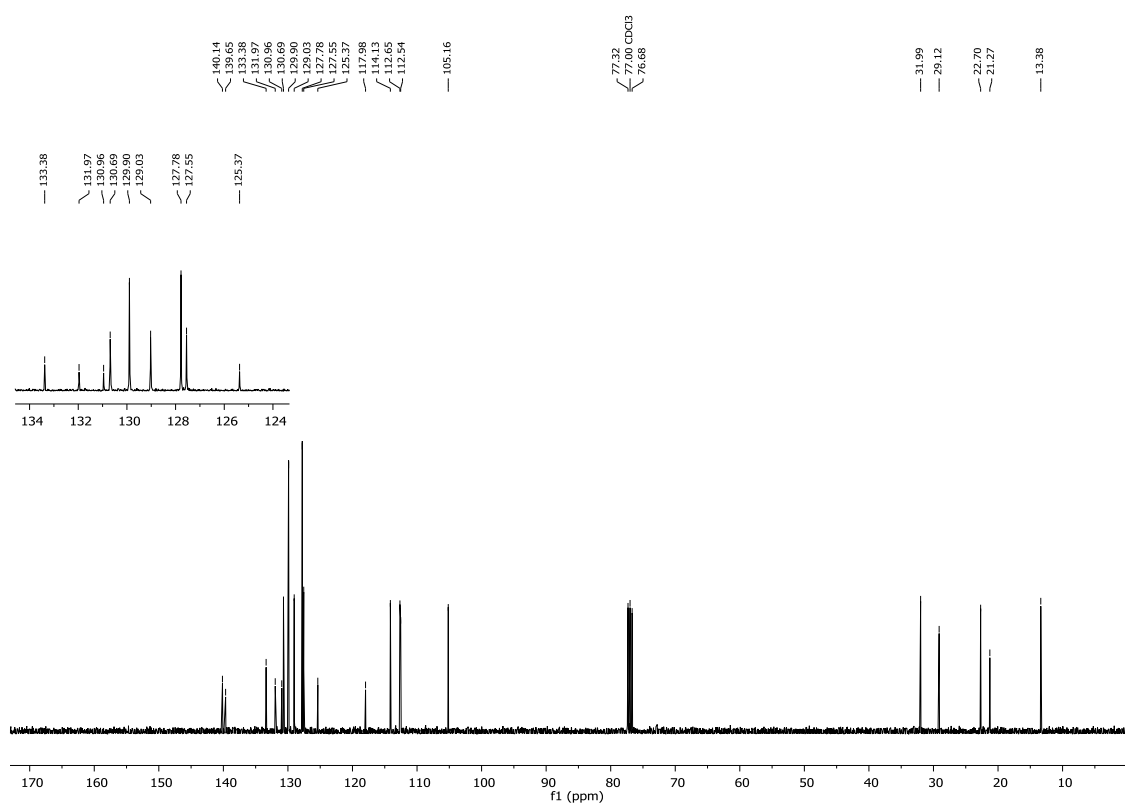
Figura 143 - Espectro de RMN ^1H do composto **9t** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 144 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9t** em CDCl_3 a 100 MHz.

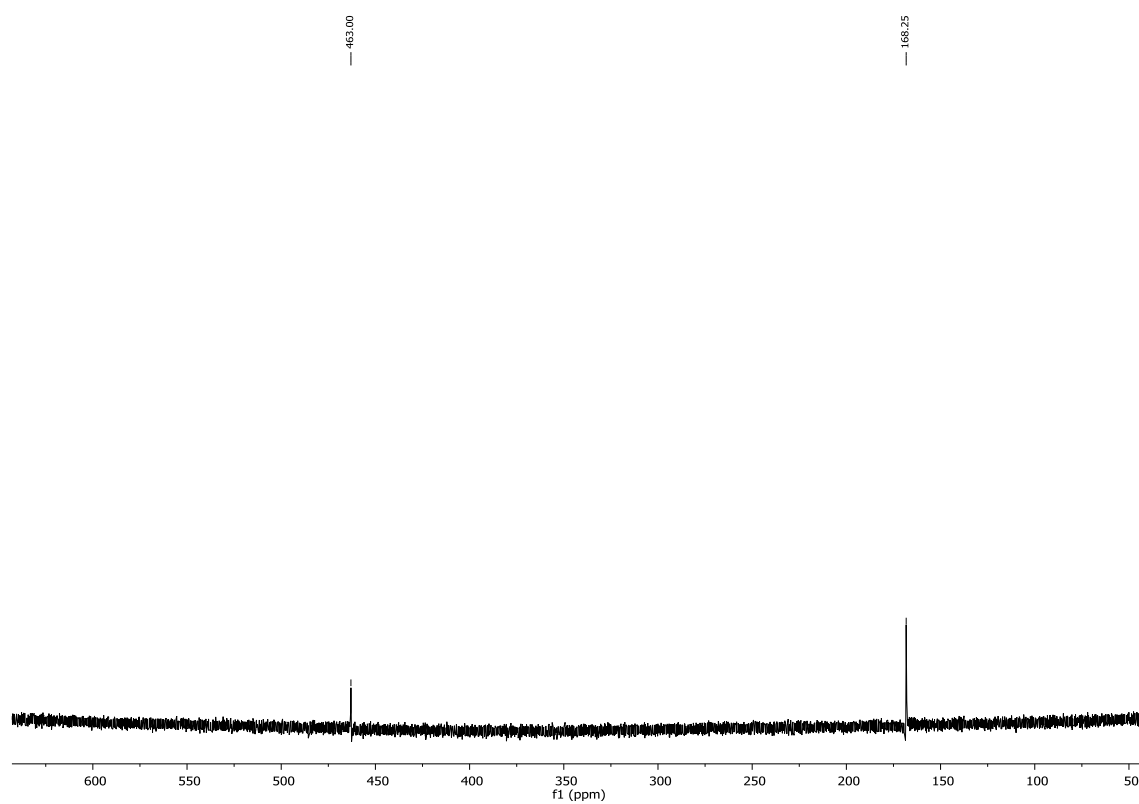
Figura 145 - Espectro de RMN ^{79}Se do composto **9t** em CDCl_3 a 77 MHz.

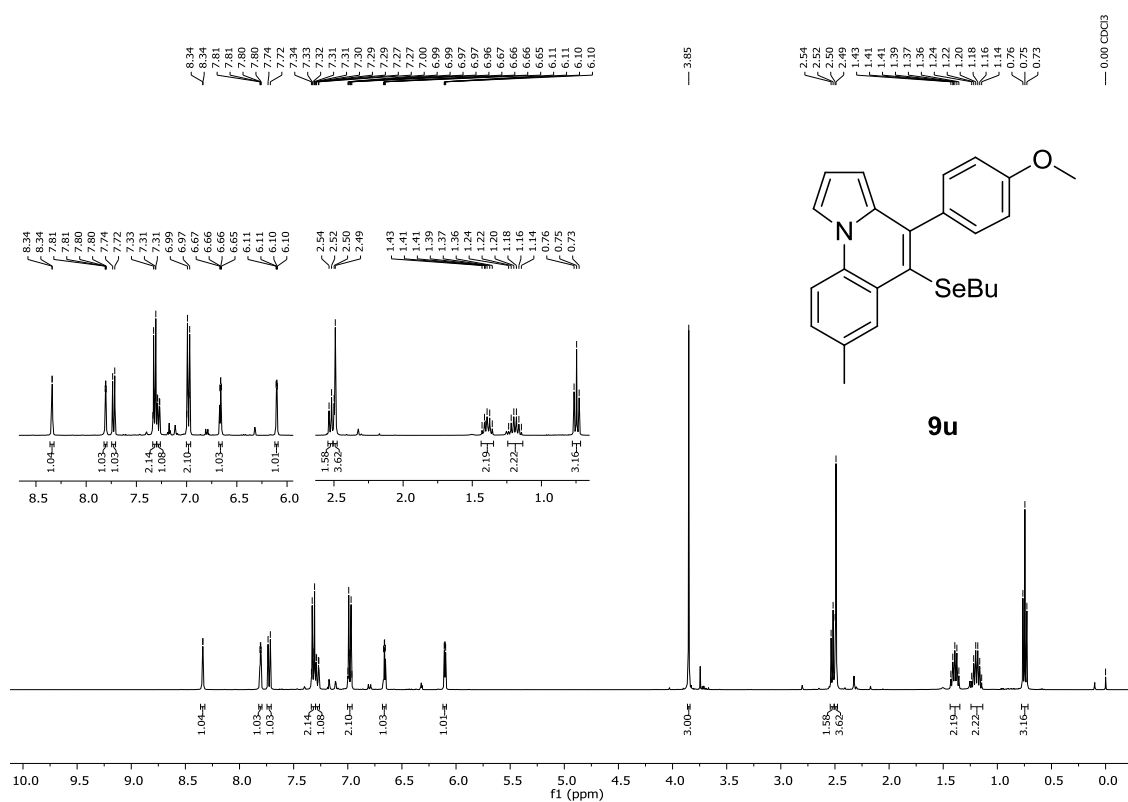
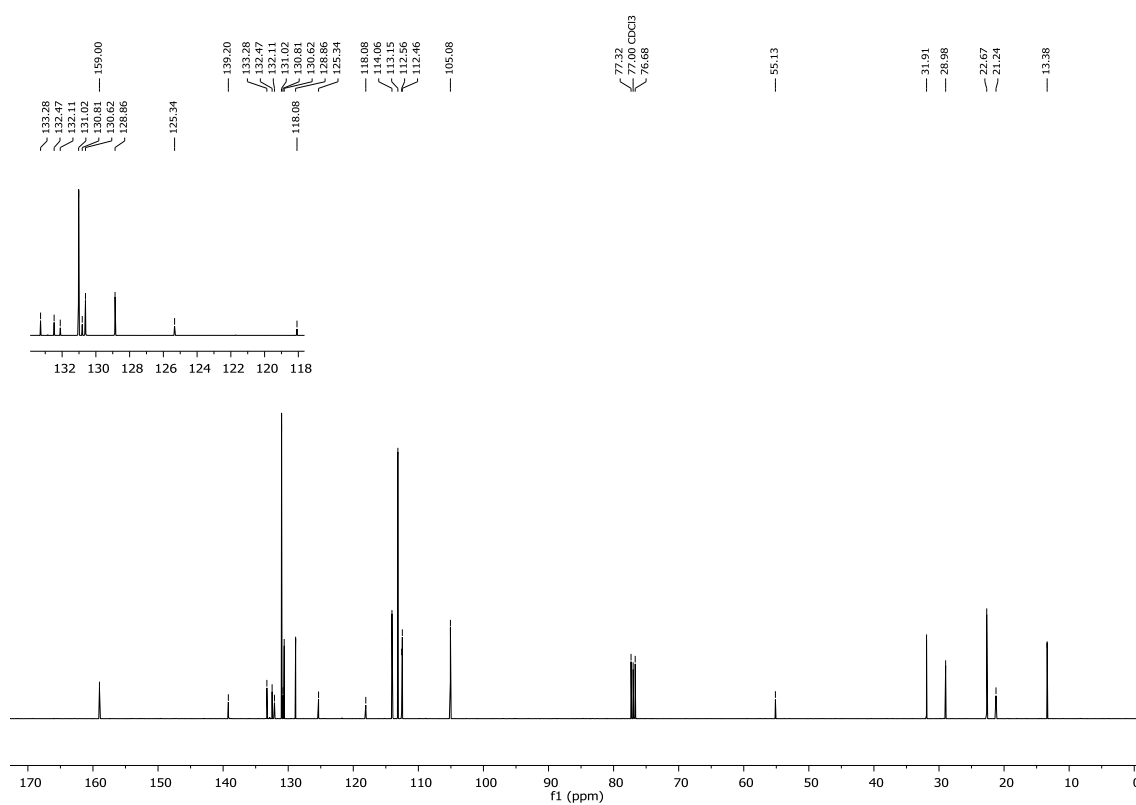
Figura 146 - Espectro de RMN ^1H do composto **9u** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 147 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9u** em CDCl_3 a 100 MHz.

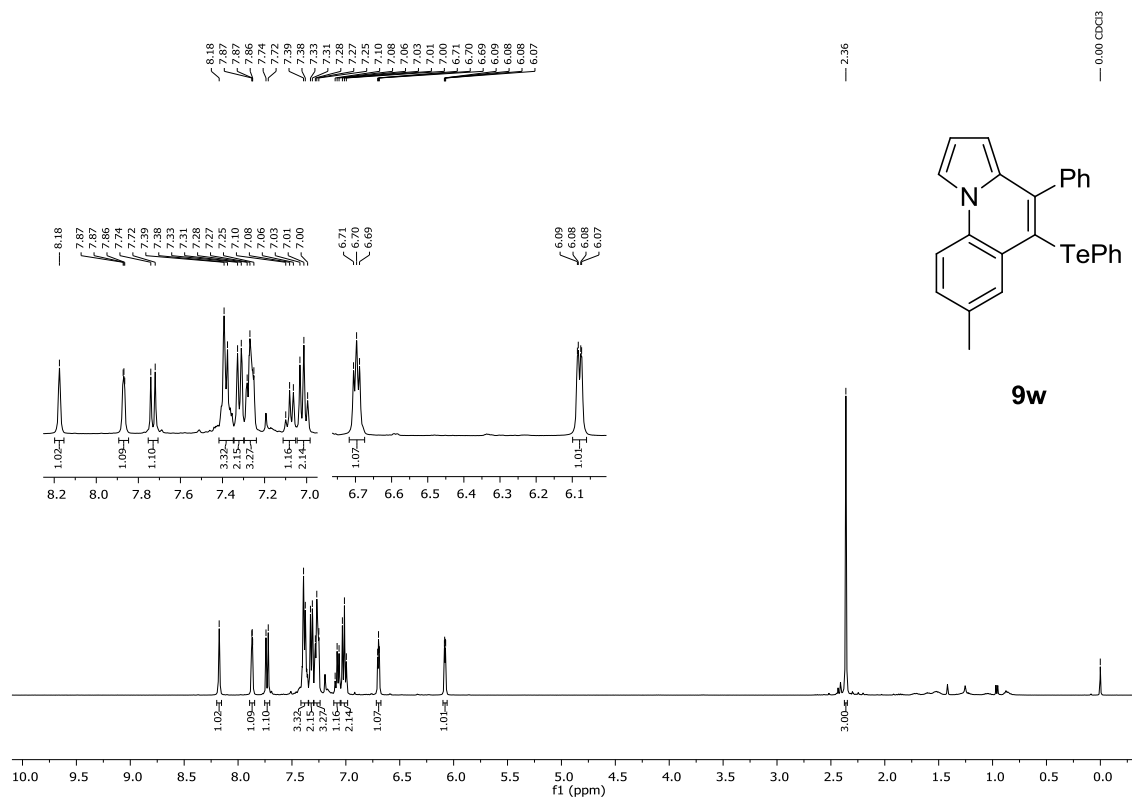
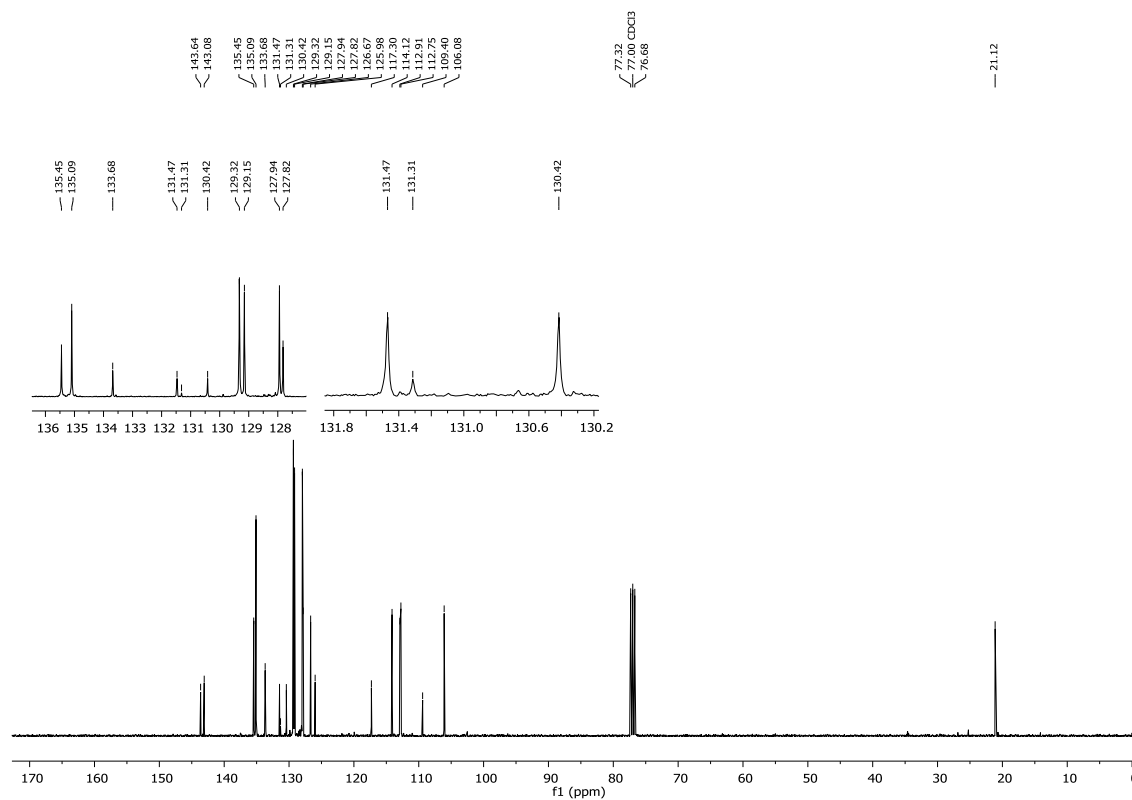
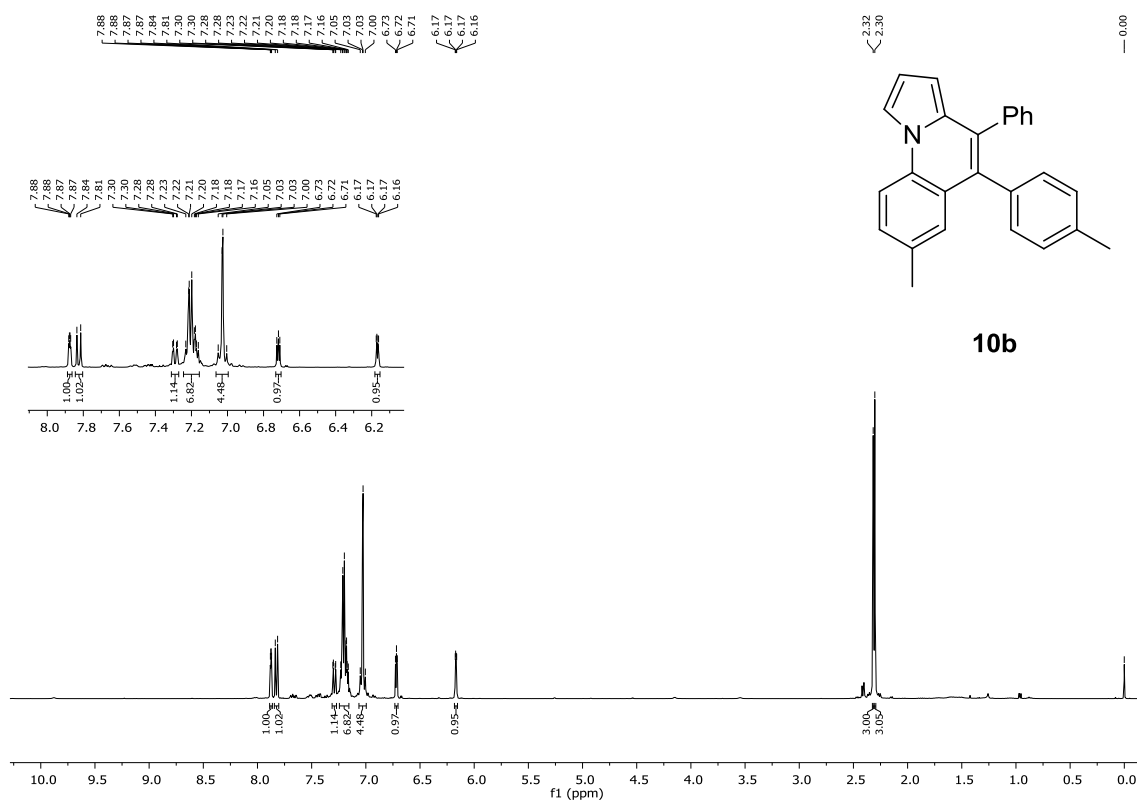
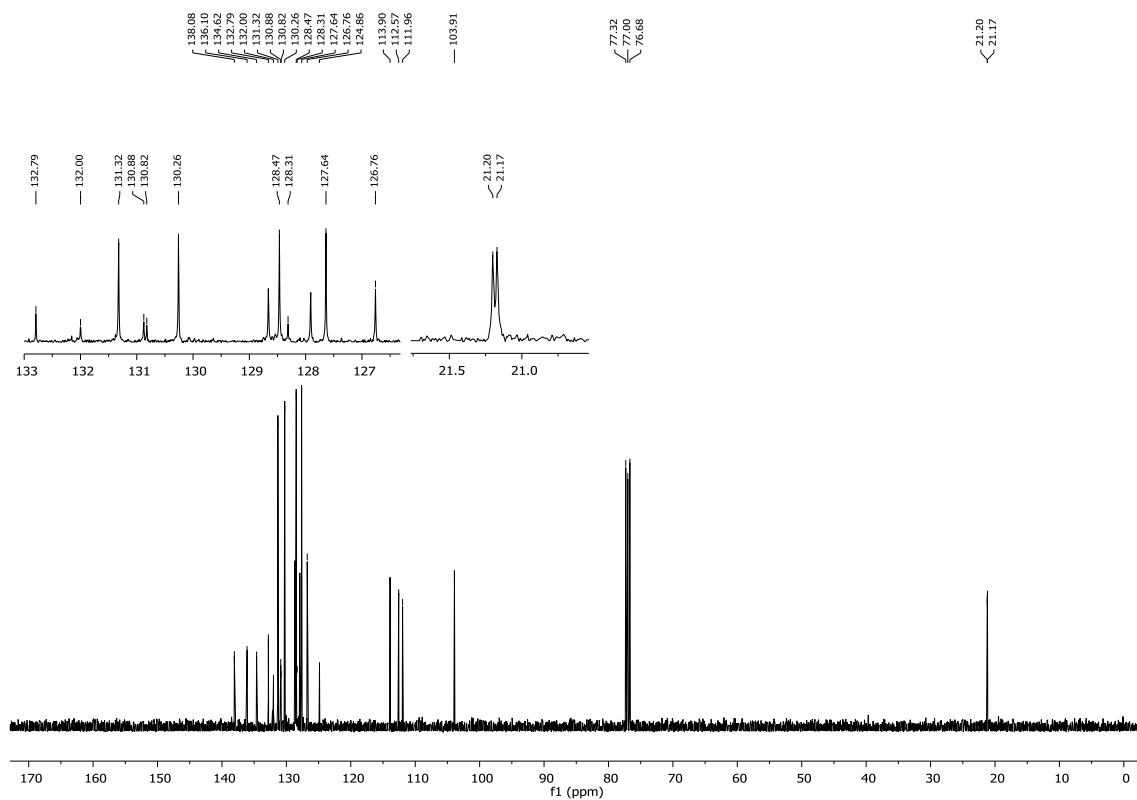
Figura 148 - Espectro de RMN ^1H do composto **9w** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 149 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **9w** em CDCl_3 a 100 MHz.

Figura 152 - Espectro de RMN ^1H do composto **10b** em CDCl_3 a 400 MHz.Figura 153 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **10b** em CDCl_3 a 100 MHz.

7 REFERÊNCIAS

ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K.; MOHAMED, R. K. The Baldwin rules: revised and extended. **WIREs Computacional Molecular Science**, v. 6, n. 5, 2016, P. 487-514, 27 de abril de 2016.

ANANIKOV, V. P. et al. Catalytic Adaptive Recognition of Thiol (SH) and Selenol (SeH) Groups Toward Synthesis of Functionalized Vinyl Monomers. **The Journal of Chemical Society**, v. 134, n. 15, 2012, p. 6637-6649, 4 de abril de 2012.

BAIDYA, M. et al. Metal-free switchable *orto/ipsa*-cyclization of *N*-aryl alkynamides: divergent synthesis of 3-selenyl quinolin-2-ones and azaspiros[4,5]trienones. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 17, n. 48, 2019, p. 10163-10166, 20 de novembro de 2019.

BAIDYA, M. et al. Visible Light-Induced Synthetic Approach for Selenylative Spirocyclization of *N*-Aryl Alkynamides with Molecular Oxygen as Oxidant. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 360, n. 6, 2018, p. 1099-1103, 26 de dezembro de 2017.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F. **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**. Artemed: Porto Alegre, 2001, 53.

BOLM, C. et al. Iron-Catalyzed Reactions in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, 2004, p. 6217-6254, 19 de novembro de 2004.

BOLM, C.; CORREA, A.; ELMORE, S. Iron-Catalysed *N*-Arylations of Amides. **Chemistry: A European Journal**, v. 14, n. 12, 2008, p. 3527-3529, 09 de abril de 2008.

BORAD, M. A. et al. Review of Synthesis of multispiro-heterocycle compounds from Isatin. **Synthetic Communications Reviews**, v. 44, n. 8, 2014, p. 1043-1057, 19 de março de 2014.

CARROLL, A. R. et al. Marine Natural Products. **Natural Products Reports**, v. 36, 2019, p. 122-173, 21 de janeiro de 2019.

CHEN, X.-L. et al. Metal-free sulfonyl radical-initiated cascade cyclization to access sulfonated indolo[1,2-*a*]quinolones. **Chemical Communications**, v. 55, n. 84, 2019, p. 12615-12618, 20 de setembro de 2019.

DO CARMO PINHEIRO, R.; ZENI, G.; BACK, D. F. Iron (III) Chloride/Dialkyl Diselenides-Promoted Cascade Cyclization of *orto*-Diyanyl Benzyl Chalcogenides. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 8, 2019, p. 1886-1873, 13 de fevereiro de 2019.

DU, Y. et al. Iodocyclization of *N*-Arylpropynamides Mediated by Hypervalent Iodine Reagent: Divergent Synthesis of Iodinated Quinolin-2-ones and Spiro[4,5]trienones. **Organic Letters**, v. 19, n. 1, 2017, p. 150-163, 21 de dezembro de 2016.

DUAN, C. et al. Photo-mediated synthesis of halogenated spiro[4,5]trienones of *N*-aryl alkynamides with $PhI(OCOCF_3)$ and KBr/KCl . **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 10, 2020, p. 1933-1939, 17 de fevereiro de 2020.

FÜRSTNER, A.; MAMANE, V. Flexible Synthesis of Phenanthrenes by a $PtCl_2$ -Catalyzed Cycloisomerization Reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 17, 2002, p. 6264-6267, 23 de julho de 2002.

FÜRSTNER; A.; MAMANE, V.; HANNEN, P. Synthesis of Phenanthrenes and Polycyclic Heteroarenes by Transition-Metal Catalyzed Cycloisomerization Reactions. **Chemistry a European Journal**, v. 10, n. 18, 2004, 13 de setembro de 2004.

GAI, B. M. et al. Depression-related behavior and mechanical allodynia are blocked by 3-(4-fluorophenylselenyl)-2,5-diphenylselenophene in a mouse model of neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation. **Neuropharmacology**, v. 79, 2014, p. 580-589, 1 de abril de 2014.

GAO, P.; ZHANG, W.; ZHANG, Z. Copper-Catalyzed Oxidative *ipso*-Annulation of Activated Alkynes with Silanes: An Approach to 3-Silyl Azaspiro[4.5]trienones. **Organic Letters**, v. 18, n. 22, p. 5820-5823, 7 de novembro de 2016.

GAY, B. M. et al. Antidepressant-like pharmacological profile of 3-(4-fluorophenylselenyl)-2,5-diphenylselenophene: Involvement of serotonergic system. **Neuropharmacology**, v. 59, n. 3, 2010, p. 172-179, 1 de setembro de 2010.

GOULART, T. A. C. et al. Cyclization of Thiopropargyl Benzimidazole by Combining Iron (III) Chloride and Diorganyl Diselenides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n.21, 2019, p. 14113-14126, 6 de outubro de 2019.

GOULART, T. A. C.; BACK, D. F.; ZENI, G. Copper-Catalyzed Carbon-Nitrogen/Carbon-Selenium Bonds Formation: Synthesis of 2-(Organochalcogenyl)-indolizines. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 359, n. 11, 2017, p. 1901-1911, 06 de abril de 2017.

HE, G. et al. Formation of α -chalcogenyl acrylamides through unprecedented chalcogen-mediated metal-free oxyfunctionalization of ynamides with DMSO as an oxidant. **Chemical Communications**, v. 52, n. 32, 2016, p. 56005-5608, 16 de março de 2016.

International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations). Moss, G. P; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. Pure and Applied Chemistry, 1995, v. 67, 1670 pgs.

JANA, R. et al. Photoredox-Catalyzed Tandem Demethylation of *N,N*-Dimethyl Anilines Followed by Amidation with α -Keto or Alkynyl Carboxylic Acids. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 17, 2019, p. 4048-4054, 12 de julho de 2019.

JANA, U. et al. Synthesis of Structurally Diverse Polyfunctional Pyrrolo[1,2-

a]quinolines by Sequential Iron-Catalyzed Three-Component Coupling and Gold-Catalyzed Hydroarylation Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 27, 2013, p. 6055-6031, 01 de Agosto de 2013.

Jl, S.-J. et al., Iron (III)chloride-promoted cyclization of α,β -tosylhydrazones with diselenides: synthesis of 4-(arylselanyl)-1H-pyrazoles. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 10, 2020, p. 1987-1993, 18 de fevereiro de 2020.

JOULE, A. J.; MILLS, K. **Heterocycle Chemistry**. John Wiley and Sons: Chichester. 5^a Ed., 718 pgs. 2010.

JUANG, S.-H. et al. D-501036, a novel selenophene-based triheterocycle derivative, exhibits potent in vitro antitumoral activity wich involves DNA damage and ataxia telangiectasia-mutade nuclear protein kinase activation. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 6, n. 1, p. 193-202, 1 de janeiro de 2007.

KATRITZKY, A. R.; DRUM, C. A. Review Literature of Heterocycles. **Comprehensive Heterocycle Chemistry**, v. 1, 1984, p. 47-82, 30 de outubro de 2009.

*KIM, I.; NAYAK, M. Construction of benzo-fused indolizines, pyrrolo[1,2-a]quinolones via alkyne-carbonyl methathesis. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 37, 2015, p. 9697-9708, 10 de agosto de 2015.*

KNÖLKER, H.-J.; BAUER, I. Iron Catalysis in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 9, 2015, p. 3170-3387, 9 de março de 2015.

KOKETSU, M.; KUBOTA, Y.; SONAWANE, A. D. Iron-Promoted Intramolecular Cascade Cyclization for the Synthesis of Selenophene-Fused, Quinoline-Based Heteroacenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 13, 2019, p. 8602-8614, 14 de junho de 2019.

*KONIG, B.; DAS, A.; GHOSH, I. Synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinolones and ullazines by visible light mediated one-and two fold annulation of N-arylpyrroles with arylalkynes. **Chemical Communications**, v. 52, n. 56, 2016, p. 8695-8698, 15 de junho de 2016.*

LAROCK, R. C.; ZHANG, X. Synthesis of Spiro[4,5]trienones by Intramolecular *ipso*-Halocyclization of 4-(*p*-Methoxyaryl)-1-alkynes. **The Journal of American Chemical Society**, v. 127, n. 35, 2005, p. 12230-12231, 11 de Agosto de 2005.

LAUTENS, M.; CHAI, D. I. Tandem Pd-Catalyzed Double C-C Bond Formation: Effect of Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, 2009, p. 3054-3061, 25 de março de 2009.

LAUTENS, M.; LIU, H.; EL-SALFITI, M. Expeditious Synthesis of Tetrasubstituted Helical Alkenes by a Cascade of Palladium-Catalyzed C-H Activations. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 39, 2012, p. 9846-9850, 24 de agosto de 2012.

LEONEL, G.; ZENI, G.; BACK, D. F. Synthesis of 3-Substituted Chalcogenophene-Fused Indoles from 2-Alkynylindoles. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 362, n. 3, 2019, p. 585-593, 15 de novembro de 2019.

LI, H. et al. Ligand-free Cu-catalyzed [3 + 2] cyclization for the synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinolines with ambient air as a terminal oxidant. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 31, 2016, p.7455-7458, 15 de julho de 2016.

LI, J.-H. et al. Copper-catalyzed oxidative *ipso*-carboalkylation of activated alkynes with ethers leading to 3-etherified azaspiro[4.5]trienones. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 1, n. 5, p. 484-489, 09 de abril de 2014.

LI, J.-H. et al. Electrophilic *ipso*-Halocyclization of *N*-Arylpropynamides with Polyfluoro-alkyl Alcohols: Selective Synthesis of 8-(Polyfluoroalkoxy)azaspiro[4.5]trienones. **Synthesis**, n. 6, 2009, p. 891-902, 24 de fevereiro de 2009.

LI, J.-H. et al. Electrophilic *ipso*-Cyclization of *N*-(*p*-Methoxyaryl)propionamides Involving an Electrophilic-Exchange Process. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 22, 2008, p. 9008-9011, 16 de outubro de 2008.

LI, J.-H. et al. Electrophilic *ipso*-Iodocyclization of *N*-(4-Methylphenyl)propionamides: Selective Synthesis of 8-Methyleneazaspiro[4,5]trienes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 9, 2008, p. 3658-3661, 1 de abril de 2008.

LI, J.-H. et al. Intramolecular *ipso*-Halocyclization of 4-(*p*-Unsubstituted-aryl)-1-alkynes Leading to Spiro[4,5]trienones: Scope, Application, and Mechanistic Investigations. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 6, 2012, p. 2837-2849, 23 de fevereiro de 2012.

LI, J.-H. et al. Selective Synthesis of Spiro[4,5]trienyl Acetate via an Intramolecular Electrophilic *ipso*-Iodocyclization Process. **Organic Letters**, v. 10, n. 6, 2008, p. 1063-1066, 15 de fevereiro de 2008.

LI, J.-H.; SONG, R.-J et al. Fe-Catalyzed Oxidative Spirocyclization of *N*-Arylpropionamides with Silanes and TBHP Involving the Formation of C-Si Bond. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 4, n. 3, 2017, p. 350-353, 07 de dezembro de 2017.

LI, Z. et al. Copper-catalyzed chalcogenoamination of 2-alkynylanilines with dichalcogenides for one-step synthesis of 3-sulfenylindoles and 3-selenylindoles. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 12, 2011, p. 1343-1347, 20 de janeiro de 2011.

LIANG, Y.-M. Copper-catalyzed Difunctionalization of Activated Alkynes by Radical Oxidation-Tandem Cyclization/Dearomatization to Synthesize 3-Trifluoromethyl Spiro[4.5]trienones. **Chemistry: A European Journal**, v. 21, n. 4, p. 1468-1473, 28 de novembro de 2014.

LIANG, Y.-M. et al. Electrophilic *ipso*-iodocyclization of *N*-benzyl-*N*-(1-naphthyl)propionamides: synthesis of complex polycyclic lactams. **Organic and**

Biomolecular Chemistry, v. 12, n.4, 2013, p.643-650, 19 de novembro de 2013.

LIU, Y.; Zhou, Q. et al. Visible-Light-Mediated *ipso*-Carbosulfonylation of Alkynes: Synthesis of 3-Sulfonylspiro[4,5]trienones from Propioloamides and Sulfonyl Chlorides under Transition-Metal-Free Conditions. **Synlett**, v. 29, n. 18, 2018, p. 2396-2403, 07 de setembro de 2018.

LUTZ, G.; ZENI, G.; BACK, D. F. Iron-Mediated Cyclization of 1,3-Diynyl Propargyl Aryl Ethers with Dibutyl Diselenide: Synthesis of Selenophene-Fused Chromenes. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 362, n. 5, 2019, p. 1096-1105, 20 de dezembro de 2019.

MANARIN, F. et. al. Regio- and stereoselective synthesis of vinyl sulfides via PhSeBr-catalyzed hydrothiolation of alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 4805-4808, 2007.

MANARIN, F. et. Al. PhSeBr-catalyzed selective addition of thiols to unsaturated carbonyl compounds: regioselective synthesis of thioacetals vs.-mercapto ketones. **Journal of the Brazilian Chemical Society (Impresso)**, v. 21, p. 2088-2099, 2010.

MANARIN, F. et al., Iron (III)-Promoted Synthesis of Substituted 4*H*-Chalcogenochromenes and Chemoselective Functionalization. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 361, n. 13, 2019, p. 3163-3172, 4 de abril de 2019.

NANJAPPA, C. et al. Synthesis, ABTS-Radical Scavenging Activity, and Antiproliferative and Molecular Docking Studies of Novel Pyrrolo[1,2-*a*]quinoline Derivatives. **Synthetic Communications**, v. 45, n. 22, 2015, p. 2529-2545, 02 de outubro de 2015.

NETO, J. S. S. et al. Bis-vinyl selenides obtained *via* iron (III) catalyzed addition of PhSeSePh to alkynes: synthesis and antinociceptive activity. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 7, p. 1199-1208, 2013.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, 12, 2004, p. 6255-6286, 3 de novembro de 2004.

O'HAGAN, D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine, azepine and tropane alkaloids. **Natural Products Reports**, v. 14, 1997, p. 637-651, 01 de janeiro de 1997.

OUYANG, X.-H., et al. Synthesis of 3-Alkyl Spiro[4,5]trienones by Copper-Catalyzed Oxidative *ipso*-Annulation of Activated Alkynes with Unactivated Alkanes. **Chemical Communications**, v. 52, n. 12, p. 2573-2576, 2015, 23 de dezembro de 2015.

PEDRO, J. R. et al. Synthesis of Spirovetivane Sesquiterpenes from Santonin. Synthesis of (+)-Anhydro- β -rotunol and All Diastereomers of 6,11-Spirovetivadiene. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 21, p. 7294-7302, 23 de setembro de 2004.

PEDROSA, R. et al. Regio- and Stereoselective Methoxyselenylation of Chiral 2-

Vinyl Perhydro-1,3-benzoxazines Promoted by Selenium-Heteroatom Nonbonded Interactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 6, 2006, p. 2424-2428, 14 de fevereiro de 2006.

QIAN, P.-C. et al. Copper-Catalyzed Oxidative *ipso*-Cyclization of *N*-(*p*-Methoxyaryl) propiolamides with Disulfides and Water Leading to 3-(Arylthio)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-diones. **Synlett**, v. 2015, n. 26, 2015, p. 1213-1216, 23 de abril de 2015.

QIU, G., HE, Y. ZnBr₂-Mediated oxidative spiro-bomocyclization of propioloamide for the synthesis of 3-bromo-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 16, 2017, p. 3485-3490, 23 de março de 2017.

RECCHI, A. M. S.; ZENI, G.; BACK, D. F. Sequential Carbon-Carbon/Carbon-Selenium Bond Formation Mediated by Iron (III) Chloride and Diorganyl Diselenides: Synthesis and Reactivity of 2-Organoselenyl-Naphtalenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 5, 2017, p. 2713-2723, 14 de fevereiro de 2017.

REDDY, C. R. et al. *ipso*-Cyclization: an emerging tool for multifunctional spirocyclohexadienones. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 15, 2017, p. 3130-3151, 16 de março de 2017.

SARASWAT, P. et al. Review of synthesis and various biological activities of spiro-heterocyclic compounds comprising oxindole and pyrrolidine moieties. **Synthetic Communications Reviews**, v. 46, n. 20, 2016, p. 1644-1664, 03 de setembro de 2016.

SINGH, R. P. et al. Dearomatizing spirocyclization reactions of alkynyl cyanamides. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 29, 2016, p. 3096-3099, 20 de julho de 2016.

SONG, R.-J. et al. Metal-Free Oxidative *ipso*-Carboacylation of Alkynes: Synthesis of 3-Acylspiro[4.5]trienones from *N*-Arylpropiolamides and Aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 10, 2014, p. 4582-4589, 25 de abril de 2014.

SONG, R.-J. et al. Nitrate Spirocyclization Mediated by TEMPO: Synthesis of Nitrated Spirocycles from *N*-Arylpropioloamides, *tert*-Butyl Nitrite and Water. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 357, n. 6, 2015, 25 de março de 2015.

SONODA, N. et al. Stereoselective Synthesis of New Selenium-Containing Heterocycles by Cyclocarbonylation of Aminoalkynes with Carbon Monoxide and Selenium. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 17, 2002, p. 6275-6278, 26 de julho de 2002.

SPERANÇA, A. et al. Regioselective Synthesis of Isochromenones by Iron(III)/PhSeSePh-Mediated Cyclization of 2-Alkynylaryl Esters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 16, 2011, p. 6789-6797, 04 de julho de 2011.

SPERANÇA, A.; GODOI, B.; ZENI, G. Iron(III) Chloride/Diorganyl Diselenides: A Tool for Intramolecular Cyclization of Alkynone *O*-Methyloximes. **The Journal of**

Organic Chemistry, v. 78, n. 4, 2013, p.1630-1637, 27 de janeiro de 2013.

SRIVASTAVA, A. K.; YUGANDHAR, D. Efficient Construction of Azaspiro[4,5]trienone Libraries via Tandem Ugi 4CC/Electrophilic ipso-Iodocyclization in One-Pot. **ACS Combinatorial Science**, v. 17, n. 8, 2015, p. 474-478, 10 de agosto de 2015.

SRIVASTAVA, A. K. Synthesis of Alkaloid-Mimicking Tricyclic Skeletons by Diastereoand Regioselective Ugi/ipso-Cyclization/Aza-Michael Cascade. **Organic Letters**, v. 18, n. 5, p. 1040-1043, 23 de fevereiro de 2016.

STEFANI, H. A.; ZENI, G.; BRAGA, A. L. Palladium-Catalyzed Coupling of sp²-Hybridized Tellurides. **Accounts of Chemical Research**, v. 36, n 10, p. 731-738, 2003.

STEGLICH, W.; NEISES, B. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 17, n. 7, 1978, p. 522-524, julho de 1978.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. **Chemical Communications**, v. 51, n. 85, p. 15522-15525, 27 de Agosto de 2015.

TSODIKOVA, G.; NGO, H.X.; SHRESTHA, S. K. Identification of Ebsulfur Analogues with Broad-Spectrum Antifungal Activity. **ChemMedChem**, v. 11, 2016, p. 1507-1516, 23 de junho de 2016.

VADOLA, P. A. et al. Gold-Catalyzed Dearomative Spirocyclization of *N* Alkynamides for the Synthesis of Spirolactams. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 3, p. 1439-1501, 8 de janeiro de 2018.

VERMA, A. et al. Palladium-Catalyzed Sonogashira-Coupling Conjoined C-H Activation: A Regioselective Tandem Strategy to Access Indolo- and Pyrrolo[1,2-*a*]quinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 22, 2012, p. 10382-10392, 19 de outubro de 2012.

VERMA, A. et al. Synthesis of 5-Iodopyrrolo[1,2-*a*]quinolines and Indolo[1,2-*a*]quinolines via Iodine-Mediated Electrophilic and Regioselective 6-*endo-dig* Ring Closure. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 14, 2011, p. 5670-5684, 27 de maio de 2011.

WADA, A. et al. *Ips*o-Iodocyclization of Ethoxyethyl Ethers to Alkyne at the *ortho*-Position: An Efficient Synthesis of Functionalized Spiro Compounds. **Synlett**, v. 2010, n. 2, 2010, p. 203-206, 11 de dezembro de 2009.

WEI, W. et al. Visible-light-enabled spirocyclization of alkynes leading to 3-sulfonyl and 3-sulphenyl azaspiro[4.5]trienones. **Green Chemistry**, v. 19, n. 23, 2017, p. 5608-5613, 24 de outubro de 2017.

WIRTH, T. **Organoselenium chemistry: Modern developments in organic**

synthesis. Springer: Alemanha, 2003, 448 pgs.

WIRTH, T.; FREUDENDAHAL, D. M.; SHAHZAD, S. A. Recent Advances in Organoselenium Chemistry. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 11, 2009, p. 1649-1664, 24 de março de 2009.

YOU, S.-L.; JIA, M.-Q. Desymmetrization of cyclohexadienones *via* D-camphor-derived triazolium salt catalyzed intramolecular Stetter reaction. **Chemical Communication**, v. 48, 2012, p. 6363-6365, 10 de maio de 2012.

YOU, S.-L.; LIANG, X.-W.; ZHENG, C. Dearomatization through Halofunctionalization Reaction. **Chemistry A European Journal**, v. 22, n. 34, 2016, p. 11918-11933, 16 de agosto de 2016.

ZHANG, J.; QIAN, D. Catalytic oxidation/C-H functionalization of *N*-arylpropiolamides by means of gold carbenoids: concise route to 3-acyloxindoles. **Chemical Communications**, v. 48, n. 56, 2012, p. 7082-7084, 24 de maio de 2012.

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 3544

Received 23rd March 2020.

Accepted 21st April 2020

DOI: 10.1039/d0ob00609b

rsc.li/obc

Selenium-promoted electrophilic cyclization of arylpropiolamides: synthesis of 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones†

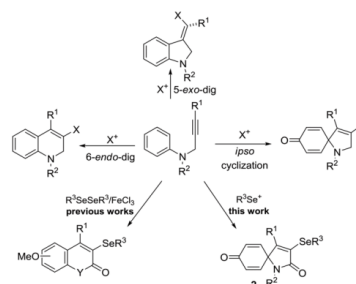
Ana Maria S. Recchi,^a Pedro H. P. Rosa,^a Davi F. Back^b and Gilson Zeni^{a*}

This paper describes a selenium-promoted electrophilic cyclization of arylpropiolamides allowing the synthesis of 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones via a 5-*endo-dig ipso*-mode. The 3-organoselenenyl-quinolinone derivative formation via 6-*endo-dig* was avoided using an electrophilic organoselenium species in a metal-free protocol. The use of phenylselenenyl bromide (1.3 equiv.), as the electrophilic source, in nitromethane (3 mL) at 90 °C enabled the cyclization of *N*-(2-methoxyphenyl)-*N*-methyl-3-phenylpropiolamides, giving 3-organoselenenyl[4,5]triene-2,6-dione derivatives. The extension of the standard conditions to the *N*-(4-methoxyphenyl)-phenylpropiolamides led to the corresponding 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones having the carbonyl group at the 8-position. Besides, we demonstrated a general application of our approach by using 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones as substrates in Suzuki cross-coupling reactions, which gave the cross-coupled products in good yields.

Introduction

The electrophilic cyclization of alkynes has been proven to be one of the most utilized approaches for the construction of functionalized carbo- and heterocycles.^{1–7} The particular case of electrophilic cyclization, which involves a dearomatization of aromatic rings having an alkyne moiety at an appropriate position, has become a growing alternative because it can lead to the preparation of different classes of carbo-/heterocycles just by an appropriate choice of the substrate structures and reaction conditions.^{8,9} For example, the *ortho*-carbocyclization of aromatic systems, promoted by the electrophilic cyclization of alkynes, can lead to five- or six-membered cyclic compounds, via a 5-*exo-dig*¹⁰ or 6-*endo-dig*^{11,12} mode, respectively,¹³ whereas the attack of the electron cloud of the *ipso* position from the aromatic ring affords spirocyclic compounds through *ipso*-cyclization (Scheme 1).¹⁴ Spirocyclic compounds are an important class of compounds, which are present in both biologically active and natural compounds. Pharmaceutical studies have identified some spirocyclic compounds, especially the spiro[4,5]trienones, as exhibiting anticancer,¹⁵ antibacter-

ial,¹⁶ antidepressant,¹⁷ antiviral,¹⁸ and antioxidant activities.¹⁹ Consequently, many research efforts have been focused on the development of strategies for their synthesis. Among them, those that use halogen-mediated electrophilic cyclization of alkynes have received more importance because they afford 3-halo[4,5]trienone compounds having a Csp²-halogen bond, which enables further functionalization.^{20–22} In addition to 3-halo[4,5]trienone, the formation of 3-thio spiro[4,5]trienones via spirocyclization of *N*-aryl propiolamides using metal catalysts has been reported in the literature.^{23,24} Less frequently, the visible-light-induced *ipso*-cyclization^{25,26} and copper-catalyzed oxidative *ipso*-cyclization²⁷ of *N*-aryl propiolamide have been found to be powerful methods for the preparation of 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones. We have shown that the

Scheme 1 Cyclization of *N*-arylpropiolamides.

^aLaboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocatalisadores, CCNE, UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brasil. E-mail: gzeni@ufsm.br

^bLaboratório de Materiais Inorgânicos, CCNE, UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brasil


† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 1991530 and 1991531. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/d0ob00609b.

cyclization reaction of arylpropiolates and arylpropiolamides promoted by diorganyl diselenides and iron(III) chloride afforded selectively 3-organoselenyl-2*H*-coumarins and 3-organoselenyl-quinolinones via a 6-*endo-dig* cyclization mode in the complete absence of an *ipso*-cyclization product.²⁸ We believe that this high selectivity can be attributed to the interaction of iron(III) chloride with oxygen and nitrogen atoms of substrates, favoring the 6-*endo-dig* over 5-*endo-dig ipso*-cyclization. We have now developed a selective approach to synthesize 3-organoselenyl spiro[4,5]trienones **2** via 5-*endo-dig ipso*-cyclization of arylpropiolamides avoiding the formation of 3-organoselenyl-quinolinone derivatives (Scheme 1). The advantages of our method, besides the selectivity, are the use of an organoselenium species to promote the cyclization and to introduce a new functionality in the heterocycle and the absence of transition metals to promote the cyclization. Several efficient strategies have emerged in the preparation of organoselenium compounds^{29–35} because they have presented high potential as drug candidates^{36,37} and also as intermediates in the organic synthesis.^{38,39}

Results and discussion

We began our studies employing *N*-arylpropiolamide **1a**⁴⁰ and phenylselenenyl bromide to determine the influence of reaction parameters on the yields of the 3-phenylselenenyl spiro[4,5]trienone **2a** formed. The results are presented in Table 1. It was found that the employment of *N*-arylpropiolamide **1a** (0.25 mmol) and phenylselenenyl bromide (1.0 equiv.) in dichloromethane (3 mL) under a nitrogen atmosphere did not give the expected 3-selenospiro[4,5]trienone **2a**. Under these reaction conditions, the *N*-arylpropiolamide **1a** was completely recovered after 23 h at room temperature (Table 1, entry 1). When these reaction conditions were repeated in refluxing dichloromethane, the desired 3-selenospiro[4,5]trienone **2a** was obtained in 58% yield along with a decomposition of the starting material (Table 1, entry 2). When the amount of phenylselenenyl bromide was increased to 1.5 equivalents, a 70% isolated yield of **2a** was obtained (Table 1, entry 3). Other solvents, such as THF, toluene, and nitromethane, were tested and no improvement in the yield of **2a** was found (Table 1, entries 4–6). Furthermore, increasing the temperature to 90 °C, using nitromethane as the solvent, resulted in an improvement in the reaction yield (Table 1, entry 7). In the presence of different bases, no formation of the desired product was observed (Table 1, entries 8–11). The amount of the electrophilic source exhibited a dramatic effect on this cyclization. For example, when 1.3 equivalents of phenylselenenyl bromide were used instead of 1.5 equivalents, an increase in the yield was achieved, whereas further reducing to 1.1 equivalents led to a decrease in the yields (Table 1, entries 12 and 13). We also found that the reaction under the nitrogen atmosphere was more efficient than that in air (Table 1, entry 14). A comparison with the efficiency of other chalcogen electrophilic sources in promoting the cyclization showed that PhSeI was equally

Table 1 The influence of the reaction conditions on the cyclization of *N*-(2-methoxyphenyl)-*N*-methyl-3-phenylpropiolamide **1a**^a



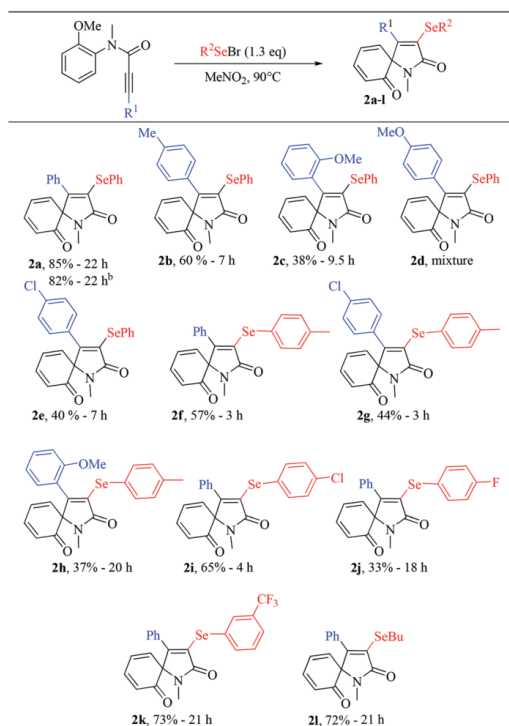
Entry	Promoter (equiv.)	Solvent	Temperature	Time	Yield ^b (%)
1	PhSeBr (1.0)	DCM	r.t.	23 h	N.R.
2	PhSeBr (1.0)	DCM	40 °C	23 h	58
3	PhSeBr (1.5)	DCM	40 °C	23 h	70
4	PhSeBr (1.5)	THF	40 °C	23 h	65
5	PhSeBr (1.5)	Toluene	40 °C	23 h	20
6	PhSeBr (1.5)	MeNO ₂	40 °C	9 h	60
7	PhSeBr (1.5)	MeNO ₂	90 °C	9 h	78
8	PhSeBr (1.5)	MeNO ₂	90 °C	9 h	— ^c
9	PhSeBr (1.5)	MeNO ₂	90 °C	9 h	— ^d
10	PhSeBr (1.5)	MeNO ₂	90 °C	9 h	— ^e
11	PhSeBr (1.5)	MeNO ₂	90 °C	9 h	— ^f
12	PhSeBr (1.3)	MeNO ₂	90 °C	22 h	85
13	PhSeBr (1.1)	MeNO ₂	90 °C	22 h	70
14	PhSeBr (1.3)	MeNO ₂	90 °C	3 h	70 ^g
15	PhSeCl (1.3)	MeNO ₂	90 °C	22 h	N.R.
16	PhSeI (1.3)	MeNO ₂	90 °C	22 h	59
17	PhSCl (1.3)	MeNO ₂	90 °C	22 h	N.R.
18	PhTeBr (1.3)	MeNO ₂	90 °C	22 h	42

^a The reaction was performed in the presence of *N*-(2-methoxyphenyl)-*N*-methyl-3-phenylpropiolamide **1a** (0.25 mmol), phenylselenenyl bromide, using solvent (3 mL), under a nitrogen atmosphere.

^b Isolated yield after column chromatography. ^c NaHCO₃ (2 equiv.) was used as a base. ^d K₃PO₄ (2 equiv.) was used as a base. ^e K₂CO₃ (2 equiv.) was used as a base. ^f *t*-BuOK (2 equiv.) was used as a base. ^g The reaction was carried out under aerobic conditions.

efficient to PhTeBr; however, they were still no better than PhSeCl, whereas, the use of PhSeCl and PhSCl as the chalcogen electrophilic sources were ineffective at promoting the cyclization (Table 1, entries 15–18). Thus, the analysis of the optimization studies revealed that the best reaction conditions for this cyclization were the addition of phenylselenenyl bromide (1.3 equiv.) to a solution of *N*-(2-methoxyphenyl)-*N*-methyl-3-phenylpropiolamide **1a** (0.25 mmol) in nitromethane (3 mL) at room temperature, under a nitrogen atmosphere. After that, the reaction mixture was heated at 90 °C for 12 h.

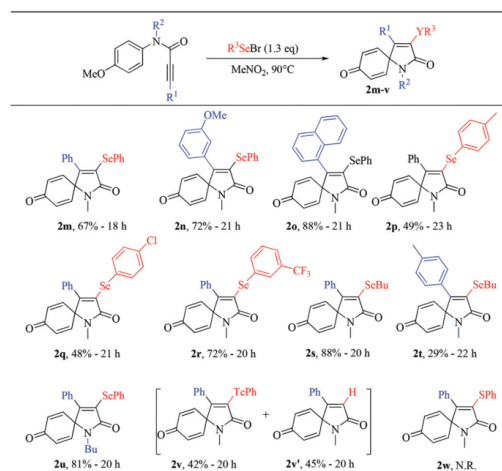
To define the generality of our methodology, we next applied the optimal reaction conditions found in Table 1 to phenylpropiolamides having different substituents. These results are shown in Tables 2 and 3. When the electrophilic organoselenium species was phenylselenenyl bromide, a variety of phenylpropiolamides having an electron-rich or electron-deficient aromatic ring directly bonded to the alkyne afforded 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones in 40–85% yields (Table 2, **2a–e**). In more detail, these results show that there is no relationship between the electronic effects and the yields obtained. The study on the influence of different electrophilic organoselenium species showed that several functional groups, such as methyl, chloro, fluoro, and trifluoromethyl groups substituted on the aromatic ring were tolerated under standard reaction conditions (Table 2, **2f–k**). When the reac-

Table 2 Synthesis of 3-organoselenyl spiro[4,5]trienones 2a–l^a

^a The reaction was performed by the addition, at room temperature, of N -(2-methoxyphenyl)- N -methyl-3-phenylpropionamides **1** (0.25 mmol) to a solution of the phenylselenenyl bromide (1.3 equiv.) and MeNO_2 (3 mL), under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was allowed to stir at 90°C for the time indicated in Table 2. ^b The reaction was carried out using **1a** on a 2 mmol scale giving the 3-phenylselenyl spiro[4,5]trienone **2a** in 82% yield. This result is very similar to that of the experiment performed on a 0.25 mmol scale.

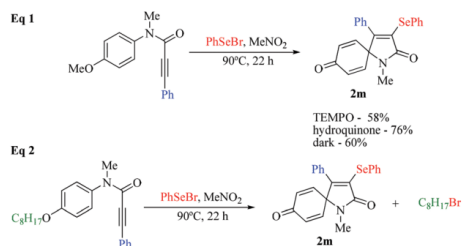
tion was carried out with alkylselenenyl bromide, the corresponding 3-selenospirotrienone **2l** was formed in 72% yield (Table 2, **2l**). This result was significant because in many cases the use of alkyl selenides leads to the formation of hydrogenated heterocycles through a selenoxide elimination.⁴¹

Other sets of substrates used for the cyclization were the N -(4-methoxyphenyl)-phenylpropionamides, which reacted well under standard reaction conditions, giving the corresponding 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones having the carbonyl group at the 8-position (Table 3). The results were satisfactory from the N -(4-methoxyphenyl)-propionamides with different substituents directly bonded to the alkynes, giving the products in good yields (Table 3, **2m-o**). When phenylselenenyl bromide was replaced by substituted arylselenenyl bromide, good results were still achieved, although moderate yields were obtained with *para*-methyl and *para*-chloro substituents (Table 3, **2p-r**).

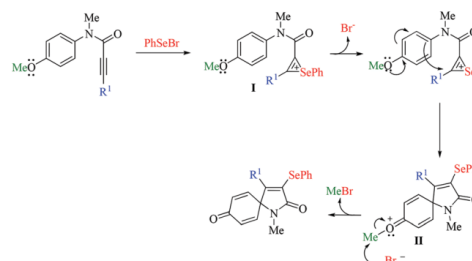
Table 3 Synthesis of 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones 2m–v^a

^a The reaction was performed by the addition, at room temperature, of N -(2-methoxyphenyl)- N -methyl-3-phenylpropionamides **1** (0.25 mmol) to a solution of phenylselenenyl bromide (1.3 equiv.) and MeNO_2 (3 mL), under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was allowed to stir at 90°C for the time indicated in Table 3.

Subsequently, alkylselenenyl bromide was evaluated and the results demonstrated that butylselenenyl bromide reacted with phenyl-propionamide providing the product **2s** in 80% yield, whereas the reactions with (4-methyl-phenyl)-propionamide gave the product **2t** in 29% yield (Table 3, **2s** and **2t**). Other organylchalcogenenyl bromides, including phenyltellurenyl bromide and phenylsulfenyl bromide, were also applied as substrates for the cyclization of phenyl-propionamide under optimized reaction conditions. The results showed that the reactions with phenyltellurenyl bromide gave the desired product **2v** and **2v'** in 42 and 45% yields, respectively; however, the use of phenylsulfenyl bromide failed to give the desired product. In these cases, presumably, the strength of the sulfur-sulfur bond, when compared with that of the selenium-selenium bond, in the preparation of the phenylsulfenyl bromide, hampers its heterolytic cleavage. The product **2v'** may be formed *via* a cyclization reaction promoted by HBr , formed *in situ*, which competes with the cyclization reaction promoted by PhTeBr . Thus, the results obtained from the experiments shown in Tables 2 and 3 substantiate that in addition to aromatic nucleophilicity, the characteristic of the electrophile, reactivity of the carbon-carbon triple bond, and strength of the dichalcogenide bond, among others, can influence the yields of this cyclization reaction. For example, we supposed that increasing the electron density of the aromatic ring would increase the reactivity of the carbon-carbon triple bond; consequently, the aromatic ring directly bonded to the alkyne having electron-donating groups should lead to the products in higher yields than those with electron-withdrawing



Scheme 2 Control experiments for the mechanistic study.

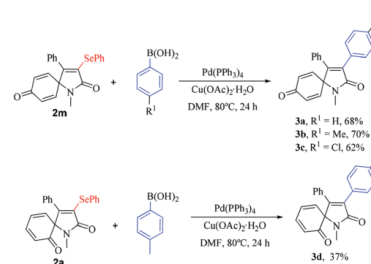


Scheme 3 Proposed reaction mechanism.

groups. Contrary to our expectation, the results obtained (compare example **2d** with **2k**) did not indicate any relationship between the yields and electronic effects of substituents on the aromatic ring. Thus, an extensive discussion on the yields obtained related to the electronic and steric effects of substrates would make it speculative.

To gain more understanding of the reaction mechanism, control experiments involving the reaction of *N*-(4-methoxyphenyl)-propionamide with phenylselenenyl bromide under standard conditions were carried out in the presence of radical scavengers in the dark. In the experiments with the addition of TEMPO to the standard reaction mixture, 58% of the corresponding 3-selenospirotrienone **2m** was obtained, whereas with hydroquinone the yield of **2m** was 76%. In addition, the reaction carried out in the dark led to the formation of **2m** in a 60% yield (Scheme 2, eqn (1)). These experiments ruled out the hypothesis that a PhSe radical is the promoter of the cyclization. In an additional experiment, the reaction of *N*-(4-(octyloxy)phenyl)-3-phenylpropionamide, which has an octyl group directly bonded to the oxygen atom, with phenylselenenyl bromide gave the expected product **2m** and bromooctane (Scheme 2, eqn (2)). The formation of bromooctane supports the hypothesis that the reaction may be ionic. Taken together, these experiments support our proposed mechanism in which the phenylselenenyl bromide promotes the activation of the carbon-carbon triple bond by forming a seleniranium ion **I**. The intramolecular *ipso*-attack on activated alkynes forms the intermediate **II**. The removal of a methyl group bonded to the oxygen atom *via* S_N2 displacement by the bromide ion present in the reaction mixture affords the 3-selenospirotrienone derivatives **2** (Scheme 3).

The development of methodologies for the cyclization of unsaturated substrates leading to heterocycle formation with the concomitant insertion of a reactive group, which allows new reactions, constitutes a continuous challenge in organic synthesis. Considering the high reactivity of the Csp^2 -Se bond,⁴² we believe that our methodology achieved this goal. Thus, to demonstrate a general applicability of our approach, we investigated the use of 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones as substrates in Suzuki cross-coupling reactions.⁴³ Accordingly, the reaction of 3-phenylselenenyl spiro[4,5]trienones **2m** and **2a** with different boronic acids under the modified procedure for

Scheme 4 Reactivities of **2a** and **3m** towards palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reactions.

the palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling gave the corresponding products **3a-d** in moderate to good yields (Scheme 4).

Conclusion

In summary, a straightforward synthesis of 3-organoselenenyl spiro[4,5]trienones was developed through the use of a selenenium-promoted *5-endo-dig ipso*-cyclization of arylpropionamides. By using the optimized reaction conditions, a variety of arylpropionamides was cyclized using an electrophilic organoselenium species in a metal-free protocol. The reaction exhibited a high selectivity in favor of a *5-endo-dig ipso*-cyclization instead of a *6-endo-dig* mode. These results in association with previously reported studies from our laboratory indicated that the metal-free conditions play a crucial role in the selectivity obtained. Furthermore, we were able to use the obtained trienones as substrates in Suzuki cross-coupling reactions, which gave the cross-coupled products in good yields. The advantages of our method, besides the selectivity, are the use of an organoselenium species to promote the cyclization and to introduce a new functionality in the heterocycle and the absence of transition metals to promote the cyclization. All the compounds prepared were characterized by 1H and ^{13}C NMR spectroscopy, and the structures of **2a** and **2r** were elucidated by X-ray crystallography, which confirmed the *5-endo-dig ipso*-cyclization of arylpropionamides.

Experimental section

General procedure for the preparation of 3-organoselenyl[4,5]trienones 2a–i

In a Schlenk tube, under a N₂ atmosphere, containing phenyl selenium bromine (0.325 mmol) and MeNO₂ (3 mL), was added the *N*-methyl-3-phenylpropionamide (0.25 mmol). The resulting solution was allowed to stir at 90 °C for the time indicated in Tables 2 and 3. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with concentrated NH₄Cl solution. The organic phase was dried with MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography.

1-Methyl-4-phenyl-3-(phenylselenanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2a). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a brown solid. Yield: 0.087 g (85%); mp. 121.3–122.8 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.38–7.33 (m, 2H), 7.27–7.19 (m, 1H), 7.19–7.13 (m, 2H), 7.15–7.06 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 6.93 (ddd, *J* = 9.9, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 6.46 (ddd, *J* = 9.4, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.17–6.06 (m, 2H), 2.78 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 195.0, 170.1, 155.7, 141.9, 137.8, 132.6, 131.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.3, 127.9, 127.9, 127.4, 127.2, 126.8, 76.6, 26.9. ⁷⁷Se NMR (77 MHz, in CDCl₃ with diphenyl diselenide as the external reference) δ (ppm) 297.6. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 407 (10), 327 (28), 298 (31), 250 (51), 207 (100), 178 (25), 165 (58), 152 (63), 129 (49), 77 (19). HRMS calcd for C₂₂H₁₈NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺), 408.0503, found 408.0509.

1-Methyl-3-(phenylselenanyl)-4-(*p*-tolyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2b). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a black solid. Yield: 0.063 g (60%); mp. 136.9–140.1 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.40–7.36 (m, 2H), 7.15–7.10 (m, 3H), 6.99–6.96 (m, 4H), 6.97–6.92 (m, 1H), 6.46 (ddd, *J* = 9.4, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.16 (dt, *J* = 9.9, 0.9 Hz, 1H), 6.11 (ddd, *J* = 9.4, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz) 195.2, 170.3, 156.2, 141.8, 139.4, 138.2, 132.5, 131.6, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 127.9, 127.5, 127.1, 126.6, 76.44, 26.8, 21.3. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 421 (27), 343 (65), 341 (53), 312 (59), 282 (59), 264 (100), 193 (66), 165 (93), 143 (62), 115 (33), 77 (83). HRMS calcd for C₂₃H₂₀NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺), 422.0659, found 422.0652.

4-(2-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-(phenylselenanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2c). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 65 : 35) as a black solid. Yield: 0.041 g (38%); mp. 131.9–133.8 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.36–7.32 (m, 2H), 7.19 (ddd, *J* = 8.3, 6.4, 0.8 Hz, 1H), 7.11–7.04 (m, 3H), 6.79–6.72 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (ddd, *J* = 9.4, 5.9, 0.8 Hz, 1H), 6.09–6.07 (m, 1H), 6.06–6.04 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.80 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 194.8, 170.1, 156.2, 153.1, 141.0, 137.8, 133.0, 130.5, 130.4, 129.6, 128.5, 128.0, 127.2, 127.0, 125.8, 120.3, 119.7, 110.4, 78.3, 54.8, 27.2. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 438 ([M + 1], 05), 437 (24); 406 (66), 326 (66), 298 (16), 280 (25); 252 (21), 207 (21); 180 (19), 165

(46), 152 (27), 135 (31), 115 (26), 77 (100). HRMS calcd for C₂₃H₂₀NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺), 438.0608, found 438.0612.

4-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-3-(phenylselenanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2e). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a black solid. Yield: 0.049 g (40%); mp. 140.0–143.0 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.35–7.30 (m, 2H), 7.17–7.06 (m, 5H), 7.00–6.89 (m, 3H), 6.47 (ddd, *J* = 9.4, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.16–6.08 (m, 2H), 2.78 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz) 194.9, 170.0, 153.4, 142.0, 137.6, 135.2, 133.1, 130.0, 129.6, 129.2, 129.0, 127.7, 127.5, 127.4, 127.0, 75.6, 26.9. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 443 ([M + 2], 13), 441 (38), 332 (35), 284 (30), 249 (52), 221 (19), 193 (42), 165 (59), 163 (100), 135 (13), 78 (73). HRMS calcd for C₂₂H₁₇ClNO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺), 442.0113, found 442.0116.

1-Methyl-4-phenyl-3-(*p*-tolylselenanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2f). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a red solid. Yield: 0.06 g (57%); mp. 113.9–116.6 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.30–7.21 (m, 3H), 7.20–7.11 (m, 2H), 7.06–6.98 (m, 2H), 6.97–6.87 (m, 3H), 6.45 (ddd, *J* = 9.4, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.17–6.06 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 191.5, 170.2, 154.9, 141.9, 137.7, 137.2, 133.1, 131.3, 129.7, 129.2, 129.0, 127.9, 127.8, 127.3, 126.7, 124.1, 76.5, 26.8, 21.0. ⁷⁷Se NMR (77 MHz, in CDCl₃ with diphenyl diselenide as the external reference) δ (ppm) 293.9. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 421 (19), 340 (05), 329 (27), 312 (40), 281 (18), 253 (62), 222 (19), 208 (48), 206 (51), 193 (79), 165 (66), 152 (43), 129 (47), 115 (15), 91 (100). HRMS calcd for C₂₃H₂₀NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺), 422.0659 found 422.0652.

4-(4-Chlorophenyl)-1-methyl-3-(*p*-tolylselenanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2g). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a purple solid. Yield: 0.050 g (44%); mp. 125.1–128.4 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.24–7.19 (m, 2H), 7.10–7.06 (m, 2H), 6.96–6.92 (m, 1H), 6.92–6.86 (m, 4H), 6.46 (ddd, *J* = 9.4, 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.16–6.05 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 195.0, 170.0, 152.0, 142.0, 137.8, 137.6, 135.0, 133.8, 130.4, 129.7, 129.6, 129.3, 128.0, 127.4, 126.9, 123.2, 76.6, 26.9, 21.0. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 455 (18), 346 (22), 281 (16), 249 (31), 221 (13), 207 (47), 193 (45), 165 (46), 162 (63), 96 (18), 91 (100), 65 (11). HRMS calcd for C₂₃H₁₉ClNO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺), 456.0270 found 456.0270.

4-(2-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-(*p*-tolylselenanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2h). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 75 : 15) as a brown oil. Yield: 0.042 g (37%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.29–7.21 (m, 2H), 7.19 (ddd, *J* = 8.3, 5.2, 4.0 Hz, 1H), 6.90–6.83 (m, 2H), 6.77–6.68 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.24 (ddd, *J* = 9.4, 6.0, 0.8 Hz, 1H), 6.10–6.00 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 194.9, 170.2, 156.3, 151.9, 141.0, 138.0, 137.2, 133.7, 131.0, 130.2, 129.8, 129.4, 127.3, 125.7, 123.8, 120.4, 119.7, 110.3, 78.4, 54.8, 27.2, 21.0. MS (EI, 70 eV; *m/z*

(relative intensity): 451 (27), 420 (64), 417 (30), 340 (100), 327 (19), 312 (16), 252 (25), 249 (49), 221 (15), 194 (13), 180 (26), 165 (61), 134 (10), 119 (28), 91 (93), 77 (33). HRMS calcd for $C_{24}H_{22}NO_3Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 452.0765, found 452.0763.

3-((4-Chlorophenyl)selenyl)-1-methyl-4-phenyl-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2i). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a black oil. Yield: 0.072 g (65%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.22–7.16 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.03–6.99 (m, 2H), 6.96 (ddd, $J = 9.9, 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.47 (ddd, $J = 9.4, 6.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.16 (dt, $J = 9.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.11 (ddd, $J = 9.4, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 194.9, 170.0, 155.7, 142.1, 137.5, 134.1, 133.6, 131.1, 129.3, 129.0, 128.7, 128.0, 127.8, 127.4, 126.9, 126.3, 76.5, 26.9. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 441 (25), 360 (11), 329 (46), 297 (12), 282 (27), 250 (61), 207 (36), 194 (43), 165 (100), 152 (61), 129 (67), 112 (30), 89 (12), 75 (32). HRMS calcd for $C_{22}H_{17}ClNO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 442.0113 found 442.0110.

3-((4-Fluorophenyl)selenyl)-1-methyl-4-phenyl-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2j). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a brown oil. Yield: 0.035 g (33%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.37–7.32 (m, 2H), 7.28–7.22 (m, 1H), 7.20–7.15 (m, 2H), 7.01–6.97 (m, 2H), 6.92 (ddd, $J = 9.9, 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.81–6.75 (m, 2H), 6.44 (ddd, $J = 9.4, 6.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.17–6.05 (m, 2H), 2.77 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 194.9, 170.1, 162.4 (d, $J = 248.0$ Hz), 154.8, 141.8, 137.6, 135.5 (d, $J = 8.1$ Hz), 131.2, 129.3, 129.1, 127.9 (d, $J = 4.4$ Hz), 127.6, 127.4, 126.8, 122.3, 116.0 (d, $J = 22$ Hz), 76.6, 26.8. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 425 (40), 344 (15), 327 (57), 316 (65), 301 (08), 288 (14), 250 (71), 222 (39), 194 (49), 165 (100), 152 (65), 129 (74), 115 (26), 96 (37), 75 (33). HRMS calcd for $C_{22}H_{17}FNO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 426.0409 found 426.0415.

1-Methyl-4-phenyl-3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)selenyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2k). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a brown solid. Yield: 0.087 g (73%); mp. 141.7–142.8 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.58–7.52 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 2H), 7.03–6.99 (m, 2H), 6.96 (ddd, $J = 9.9, 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.48 (ddd, $J = 9.4, 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.17 (dt, $J = 9.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.12 (ddd, $J = 9.4, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 194.7, 169.9, 156.1, 142.0, 137.3, 135.8, 130.9 (q, $J = 32.4$ Hz), 129.4, 129.2, 129.1 (q, $J = 3.7$ Hz), 128.4, 128.0, 127.6, 127.3, 127.0, 124.0 (q, $J = 3.7$ Hz), 123.3 (q, $J = 273.6$ Hz), 76.6, 26.8. ^{77}Se NMR (77 MHz, in $CDCl_3$ with diphenyl diselenide as the external reference) δ (ppm) 306.6. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 476 ($[M + 1]$, 10), 475 (50), 394 (16), 366 (36), 346 (17), 329 (33), 300 (05), 282 (23), 250 (73), 222 (49), 194 (50), 165 (100), 152 (64), 129 (69), 115 (22), 89 (13), 75 (21). HRMS calcd for $C_{23}H_{17}F_3NO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 476.0377 found 476.0370.

3-(Butylselenyl)-1-methyl-4-phenyl-1-azaspiro[4.5]deca-3,7,9-triene-2,6-dione (2l). The product was isolated by column

chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a brown oil. 0.07 g (72%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.39–7.24 (m, 3H), 7.21–7.13 (m, 2H), 6.95 (ddd, $J = 9.9, 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.51–6.42 (m, 1H), 6.14 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.07–2.95 (m, 1H), 2.95–2.84 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.63–1.50 (m, 2H), 1.35–1.23 (m, 2H), 0.83 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 195.2, 170.7, 152.4, 141.8, 138.1, 132.0, 129.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.4, 126.5, 76.3, 32.2, 26.7, 25.3, 22.5, 13.4. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 387 (40), 330 (26), 302 (18), 251 (46), 250 (100), 222 (47), 194 (34), 165 (67), 152 (35), 129 (15), 102 (05), 89 (09), 66 (04). HRMS calcd for $C_{20}H_{22}NO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 388.0816, found 388.0822.

1-Methyl-4-phenyl-3-(phenylselenyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2m). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 65 : 35) as a white solid. Yield: 0.054 g (67%); mp. 135.1–135.9 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.39–7.35 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.20–7.13 (m, 3H), 7.13–7.07 (m, 4H), 6.50 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 183.8, 168.7, 154.1, 144.9, 133.8, 133.0, 131.1, 130.0, 129.3, 128.9, 128.1, 127.9, 127.8, 127.0, 69.0, 26.3. ^{77}Se NMR (77 MHz, in $CDCl_3$ with diphenyl diselenide as the external reference) δ (ppm) 313.8. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 407 (17), 250 (28), 222 (44), 207 (05), 178 (07), 165 (11), 152 (05), 129 (100), 101 (06), 77 (06). HRMS calcd for $C_{22}H_{18}NO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 408.0503, found 408.0510.

4-(3-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-(phenylselenyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2n). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 75 : 25) as an orange solid. Yield: 0.077 g (72%); mp. 141.8–144.9 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.39–7.36 (m, 2H), 7.19–7.14 (m, 1H), 7.13–7.07 (m, 3H), 6.77 (ddd, $J = 8.4, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.69 (ddd, $J = 8.4, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.61–6.60 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 183.8, 168.6, 159.0, 153.6, 145.0, 133.8, 133.0, 130.1, 129.2, 128.9, 127.8, 127.0, 120.2, 114.8, 113.9, 68.9, 55.1, 26.3. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 437 (09), 356 (06), 280 (10), 252 (41), 207 (08), 159 (100), 116 (18), 77 (14). HRMS calcd for $C_{23}H_{20}NO_3Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 438.0608, found 438.0615.

1-Methyl-4-(naphthalen-1-yl)-3-(phenylselenyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2o). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as an orange solid. Yield: 0.099 g (88%); mp. 127.2–129.8 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.72–7.67 (m, 1H), 7.61–7.56 (m, 2H), 7.46–7.43 (m, 2H), 7.15–7.08 (m, 1H), 6.98–6.94 (m, 2H), 6.89 (dtd, $J = 7.4, 4.0, 1.3$ Hz, 2H), 6.70–6.63 (m, 3H), 6.53–6.45 (m, 2H), 5.99 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). ^{13}C $\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 183.6, 168.7, 149.0, 144.6, 144.5, 134.9, 133.8, 133.4, 133.1, 132.4, 130.1, 129.3, 128.6, 127.9, 127.4, 126.4, 125.8, 124.9, 124.0, 123.9, 70.7, 26.6. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 457 ($[M + 2]$, 15), 455 (08), 300 (18), 272 (14), 243 (04), 228 (05), 179 (100), 151 (29), 77 (04). HRMS calcd for $C_{26}H_{20}NO_2Se$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 458.0659, found 458.0665.

1-Methyl-4-phenyl-3-(*p*-tolylselanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2p). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a white solid. Yield: 0.051 g (49%); mp. 155.2–157.8 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.30–7.22 (m, 3H), 7.21–7.15 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 183.9, 168.7, 153.4, 145.0, 138.0, 134.2, 132.9, 131.1, 130.4, 129.7, 129.1, 128.1, 128.0, 123.0, 68.9, 26.3, 21.0. ^{77}Se NMR (77 MHz, in CDCl_3 with diphenyl diselenide as the external reference) δ (ppm) 310.0. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 421 (24), 250 (23), 222 (54), 165 (11), 129 (100), 101 (06). HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 422.0659 found 422.0664.

3-((4-Chlorophenylselanyl)-1-methyl-4-phenyl-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2q). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 80 : 20) as a white solid. Yield: 0.052 g (48%); mp. 187.4–188.4 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.33–7.26 (m, 3H), 7.23–7.17 (m, 2H), 7.09–7.04 (m, 4H), 6.49 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 183.7, 168.5, 154.1, 144.7, 135.5, 134.4, 133.1, 131.0, 129.9, 129.4, 129.1, 128.2, 128.0, 124.9, 69.1, 26.3. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 441 (12), 250 (26), 222 (50), 165 (13), 129 (100), 101 (07), 75 (08). HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 442.0113 found 442.0109.

1-Methyl-4-phenyl-3-(3-(trifluoromethyl)phenylselanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2r). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 75 : 25) as a white solid. Yield: 0.086 g (72%); mp. 148.2–149.6 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 7.19–7.12 (m, 2H), 7.09–7.02 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 183.6, 168.3, 154.2, 144.5, 137.1, 133.1, 131.0 (q, $J = 32.5$ Hz), 130.7, 130.6, 130.4 (q, $J = 3.8$ Hz), 129.6, 129.4, 129.2, 128.1, 127.8, 124.6 (q, $J = 3.8$ Hz), 120.6 (q, $J = 272.7$ Hz), 69.2, 26.3. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 475 (03), 250 (36), 222 (52), 165 (11), 129 (100), 75 (06). HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 476.0377 found 476.0383.

3-(Butylselanyl)-1-methyl-4-phenyl-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2s). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 85 : 15) as a grey solid. Yield: 0.085 g (88%); m.p.: 84.5–85.5 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.38–7.30 (m, 3H), 7.30–7.22 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.56 (qt, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.29 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 183.9, 169.2, 151.2, 146.3, 132.8, 131.9, 129.4, 128.9, 128.3, 128.0, 68.7, 32.4, 26.2, 25.1, 13.4. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 387 (10), 385 (05), 331 (06), 306 (22), 250 (17), 222 (100), 207 (15), 165 (45), 152 (09), 129 (54), 101 (05). HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 388.0816, found 308.0819.

3-(Butylselanyl)-1-methyl-4(*p*-tolyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2t). The product was isolated by

column chromatography (hexane : ethyl acetate 85 : 15) as a yellow oil. Yield: 0.03 g (29%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.17–7.12 (m, 4H), 6.48 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (qt, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.30 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 184.1, 169.49, 151.6, 145.5, 139.7, 132.8, 129.1, 129.0, 128.4; 127.9, 68.7, 32.5, 26.28, 25.2, 22.6, 21.3, 13.4. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 401 (10), 345 (23), 320 (19), 236 (100), 207 (14), 179 (21), 165 (12), 143 (59), 115 (27). HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 402.0972, found 402.0972.

1-Butyl-4-phenyl-3-(phenylselanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2u). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 85 : 15) as an orange oil. Yield: 0.091 g (81%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.39–7.31 (m, 2H), 7.27–7.17 (m, 1H), 7.20–7.10 (m, 3H), 7.12–7.00 (m, 4H), 6.54 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.31–3.25 (m, 2H), 1.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 184.0, 168.8, 153.7, 145.4, 133.9, 132.4, 131.1, 130.5, 129.2, 128.8, 128.0, 128.0, 127.8, 127.0, 77.32, 69.5, 41.5, 31.8, 20.1, 13.6. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 449 (08), 292 (30), 264 (22), 222 (10), 193 (19), 165 (37), 129 (100), 101 (06), 77 (07). HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 450.0972, found 450.0975.

1-Methyl-4-phenyl-3-(phenyltellanyl)-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione (2v). The product was isolated by column chromatography (hexane : ethyl acetate 85 : 15) as a green solid. Yield: 0.051 g (45%). mp. 135.1–135.9 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.39–7.35 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 1H), 7.20–7.13 (m, 3H), 7.13–7.07 (m, 4H), 6.50 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 183.9, 170.9, 158.1, 153.3, 145.0, 139.8, 132.9, 132.0, 129.1, 129.0, 128.329, 128.1, 127.9, 118.2, 110.9, 71.1, 26.5. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 222 (07), 206 (08), 129 (100), 77 (13). HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}^+]$), 450.0400, found 450.0400.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

We are grateful to FAPERGS, CAPES, and CNPq for financial support. CNPq and CAPES are also acknowledged for the fellowships (A. N. R. and G. Z.).

Notes and references

- 1 T. Aggarwal, S. Kumar and A. K. Verma, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 7639–7653.
- 2 S. Kumar, M. Patel, R. K. Saunthwal and A. K. Verma, *Asian J. Org. Chem.*, 2017, **6**, 1893–1902.

- 3 M. V. Karkhelikar, R. R. Jha, B. Sridhar, P. R. Likhari and A. K. Verma, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 8526–8528.
- 4 C. Walter, N. Fallows and T. Kesharwani, *ACS Omega*, 2019, **4**, 6538–6545.
- 5 A. Philips, C. Cunningham, K. Naran and T. Kesharwani, *Synlett*, 2019, 1246–1252.
- 6 S. A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao and R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 1347–1353.
- 7 T. Kesharwani, S. A. Worlikar and R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2307–2312.
- 8 E. Vessally, M. Babazadeh, K. Didehban, A. Hosseinian and L. Edjlali, *Curr. Org. Chem.*, 2018, **22**, 286–297.
- 9 L. Low-Beinart, X. Sun, E. Sidman and T. Kesharwani, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1344–1347.
- 10 R. K. Saunthwal, A. K. Danodia, M. Patel, S. Kumar and A. K. Verma, *Chem. – Asian J.*, 2016, **11**, 3001–3007.
- 11 S. Kumar, M. Mujahid and A. K. Verma, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 4686–4696.
- 12 A. K. Verma, S. P. Shukla, J. Singh and V. Rustagi, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 5670–5684.
- 13 T. Aggarwal, S. Kumar, D. K. Dhaked, R. K. Tiwari, P. V. Bharatam and A. K. Verma, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 8562–8573.
- 14 H. Sahoo, G. S. Grandhi, I. Ramakrishna and M. Baidya, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 10163–10166.
- 15 R. Wang, X. Zhang, C. Chen, G. Chen, C. Sarabia, Q. Zhang, S. Zheng, G. Wang and Q.-H. Chen, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **133**, 208–226.
- 16 H. B. Park, Y.-J. Kim, J. K. Lee, K. R. Lee and H. C. Kwon, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5002–5005.
- 17 T. Gorpenchenko, V. Grigorchuk, S. Fedoreyev, D. Tarbeeva, G. Tchernoded and V. Bulgakov, *Plant Cell, Tissue Organ Cult.*, 2017, **128**, 67–76.
- 18 J. Wang, F. Chen, Y. Liu, Y. Liu, K. Li, X. Yang, S. Liu, X. Zhou and J. Yang, *J. Nat. Prod.*, 2018, **81**, 2722–2730.
- 19 H.-J. Kim, F. Chen, X. Wang, H. Y. Chung and Z. Jin, *J. Agric. Food Chem.*, 2005, **53**, 7691–7695.
- 20 X. W. Liang, C. Zheng and S. L. You, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 11918–11933.
- 21 C. R. Reddy, S. K. Prajapati, K. Warudikar, R. Ranjan and B. B. Rao, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 3130–3151.
- 22 L. Shi, W. Zhang, S. Chen, L. Lu, R. Fan, J. Tan and C. Zheng, *Curr. Org. Synth.*, 2018, **15**, 904–923.
- 23 H. Cui, W. Wei, D. Yang, J. Zhang, Z. Xu, J. Wen and H. Wang, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 84657–84661.
- 24 D.-P. Jin, P. Gao, D.-Q. Chen, S. Chen, J. Wang, X.-Y. Liu and Y.-M. Liang, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 3486–3489.
- 25 W. Wei, H. Cui, D. Yang, H. Yue, C. He, Y. Zhang and H. Wang, *Green Chem.*, 2017, **19**, 5608–5613.
- 26 H. Sahoo, A. Mandal, S. Dana and M. Baidya, *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**, 1099–1103.
- 27 P.-C. Qian, Y. Liu, R.-J. Song, J.-N. Xiang and J.-H. Li, *Synlett*, 2015, 1213–1216.
- 28 A. C. Mantovani, T. A. Goulart, D. F. Back, P. H. Menezes and G. Zeni, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 10526–10536.
- 29 T. Murai, A. Yoshida, T. Mizutani, H. Kubuki, K. Yamaguchi, T. Maruyama and F. Shibahara, *Chem. Lett.*, 2017, **46**, 1017–1019.
- 30 T. Murai and H. Itoh, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2016, **191**, 163–173.
- 31 T. Murai, T. Mizutani, M. Ebihara and T. Maruyama, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 6903–6907.
- 32 F. Shibahara, T. Kanai, E. Yamaguchi, A. Kamei, T. Yamauchi and T. Murai, *Chem. – Asian J.*, 2014, **9**, 237–244.
- 33 T. Taniguchi, A. Murata, M. Takeda, T. Mizuno, A. Nomoto and A. Ogawa, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 4928–4934.
- 34 Y. Sato, S.-I. Kawaguchi, A. Nomoto and A. Ogawa, *Synthesis*, 2017, 3558–3567.
- 35 A. Nomoto, Y. Higuchi, Y. Kobiki and A. Ogawa, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2013, **13**, 814–823.
- 36 C. W. Nogueira and J. B. Rocha, *Arch. Toxicol.*, 2011, **85**, 1313–1359.
- 37 G. Mugesh, W.-W. du Mont and H. Sies, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2125–2180.
- 38 J. B. Azeredo, M. Godoi, G. M. Martins, C. C. Silveira and A. L. Braga, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 4125–4130.
- 39 J. Rafique, S. Saba, A. R. Rosario and A. L. Braga, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 11854–11862.
- 40 H. L. Hua, Y. T. He, Y. F. Qiu, Y. X. Li, B. Song, P. Gao, X. R. Song, D. H. Guo, X. Y. Liu and Y. M. Liang, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 1468–1473.
- 41 I. D. Entwistle, R. A. Johnstone and J. H. Varley, *Chem. Commun.*, 1976, 61–62.
- 42 D. M. Freudendahl, S. A. Shahzad and T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 1649–1664.
- 43 A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, 1985, **57**, 1749–1758.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet

Cooperative action between Iron(III) chloride and diorganyl dichalcogenides for the cyclization of *N*-(*ortho*-Alkynyl)aryl-pyrroles

Ana Maria S. Recchi^a, Davi F. Back^b, Gilson Zeni^{a,*}^a Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocatalisadores, CCNE, UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brazil^b Laboratório de Materiais Inorgânicos, CCNE, UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 March 2021

Received in revised form

20 April 2021

Accepted 23 April 2021

Available online 5 May 2021

Keywords:

Diselenides

Iron salt

Cyclization

Quinolones

Pyrroles

ABSTRACT

We report the ability of iron(III) chloride and diorganyl dichalcogenides to promote the cyclization of *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrroles leading to 5-(organochalcogenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinolines. The combination of diorganyl dichalcogenides and iron(III) chloride was crucial for the cyclization reaction to occur because neither the iron salt nor diorganyl diselenide alone were able to promote the cyclization. The effects of solvent, temperature, reaction time, and stoichiometry on the efficiency of cyclization reactions were investigated. The standard reaction conditions were compatible with many functional groups in the substrates, such as methyl, chlorine, and methoxy. In addition, under these conditions, not only diaryl, but also dialkyl dichalcogenides have been cyclized in moderate to good yields. The 5-(organo-chalcogenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinolines prepared underwent a Suzuki cross-coupling reaction with boronic acids under palladium catalyze to give the cross-coupled products in good yields.

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

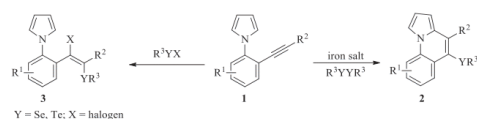
Alkynes represent an important class of functional groups which present in organic substrates give them a peculiar reactivity by under its behaves both as an electrophile and as a nucleophile [1]. Despite these, both metal-free and metal-catalyzed cyclization reactions of alkynes have emerged as one of the best choices for the preparation of carbocycles and heterocycles [2]. Among them, the electrophile-promoted nucleophilic cyclization has become an effective tool to promote the cyclization of alkynes [3]. The advantages of these methodologies is that an electrophilic source is generally used to activate the carbon-carbon triple bond of alkyne as well as to introduce new functionality in the structure of the final product. The halogens are the most used electrophilic agents [4], although the organoselenium compounds have emerged as a versatile and convenient alternative source [5]. The application of an electrophilic organoselenium species to activate the alkynes has been a useful tool for the synthesis of carbocycles or heterocycles containing an organoselenim function [6]. However, in some cases in the cyclization reactions in which an electrophilic organoselenium species is the activator, only the reduction of the carbon-carbon

triple bond is observed giving the addition product without cyclization taking place [7]. To prevent this drawback, the application of iron(III) chloride and diorganyl diselenides, as a tool to promote de cyclization of unsaturated substrates, has recently attracted much attention [8]. The preparation of organoselenium compounds has stimulated intensive research because of the exclusive reactivity of the carbon-selenium bond, which enables the chemoselective formation of new compounds [9], as well as because of their promising pharmacological applications as therapeutic agents in the treatment of several diseases [10]. The use of iron reagents is a rapidly growing area because of their high efficiency, relative stability, abundance, low toxicity, economic, and ecologic advantages [11]. The wide range of application of the intramolecular hydroarylation reaction [12] and the high ability that the mixture diorganyl diselenides and iron(III) chloride has in promoting the concomitant cyclization and functionalization of unsaturated substrates, avoiding the reduction product **3**, prompted us to propose the synthesis of 5-(organochalcogenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinolines **2** from *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrroles (Scheme 1). Pyrrolo[1,2-*a*]quinolines are an important class of *N*-heterocycles because they present significant biological properties, such as antimicrobial, antibacterial, and antitumor, activities [13]. Furthermore, pyrrolo[1,2-*a*]quinolines also have been found to have optoelectronic properties [14].

* Corresponding author.

E-mail address: gzeni@ufsm.br (G. Zeni).<https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132188>

0040-4020/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Scheme 1. General scheme.

2. Results and discussion

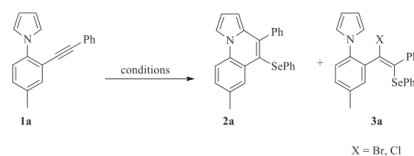
The requisite *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole precursors are readily synthesized from the corresponding 1-(2-iodophenyl)-1*H*-pyrroles [15] via Sonogashira cross-coupling with terminal alkynes [16]. After that, to study the optimization of the reaction conditions of the proposed procedure, the cyclization reaction of *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole **1a** was tested by varying several reaction parameters. The results are shown in Table 1. Considering the nucleophilic nature of the triple bond, we planned that the use of phenylselenanyl bromide (PhSeBr) would promote activation of the carbon-carbon triple bond followed by cyclization upon a nucleophilic attack of the pyrrole ring, to give the 5-(phenylselenanyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoline **2a**. To this end, the addition of phenylselenanyl bromide (1.5 equiv) to a solution of *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole **1a** (0.2 mmol) in dichloroethane (3 mL), was carried out at room temperature under a nitrogen atmosphere for 24 h. These conditions led to the formation of **2a** in 20% yields in a mixture of reduced **3a** (Table 1, entry 1). Further studies revealed that the increase of PhSeBr amount to 2.0 equiv and the addition of base did not improve the yield of **2a** (Table 1, entries 2 and 3). As indicated in the introduction, the use of diorganyl diselenides and iron salts may overcome these unsatisfactory results. For this purpose, we promoted the addition of *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole **1a** (0.20 mmol), at room temperature, under nitrogen atmosphere, to a solution of FeCl₃·6H₂O (2.0) and diphenyl diselenide (1.1 equiv) in dichloromethane (3 mL), which was prepared 15 min before. The reaction was stirred at room temperature for 24 h. However, there was no significant improvement in the reaction yield (Table 1, entry 4). Other iron salts were examined revealing that FeCl₃ was the most effective giving the product **2a** in 81% yield (Table 1, entries 5–7). No significant effect on the reaction yield was observed by using diphenyl diselenide with other Lewis or Brønsted acids instead of iron(III) chloride (Table 1, entries 8–12). The employment of 1.5 and 1.0 equiv or catalytic amount of iron(III) chloride gave the product **2a** in lower yields, even under heating and long reaction time (Table 1, entries 13–16). The amount of diphenyl diselenide had a pronounced effect on the cyclization reaction in which the decrease to 0.85 or 0.6 equiv led to a significant reduction in the yield of **2a** (Table 1, entries 17–19). Among the solvents screened for the reaction, dichloroethane, nitromethane, and acetonitrile gave the product **2a** in inferior yields than dichloromethane, while dimethylformamide and tetrahydrofuran did not give the product (Table 1, entries 20–24). We used TLC for measuring the time for complete consumption of the starting material and we found that 0.5 h was the time required for the reaction to reach completion (Table 1, entries 25 and 26). We made other changes in the reaction parameters such as the addition of bases, heating, and concentration of the solution; however, none of these changes had any positive effects on the reaction yields (Table 1, entries 27–32). Once studied the variations of the reaction parameters, we concluded that the addition of *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole **1a** (0.2 mmol) to a mixture of diphenyl diselenide (1.1 equiv) and FeCl₃ (2.0 equiv) in dichloromethane (3 mL), under an argon atmosphere, at room temperature, for 0.5 h, was the ideal condition to obtain the 5-(phenylselenanyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoline **2a**

in high yield (Table 1, entry 24).

We then used the optimal reaction conditions (Table 1, entry 24) to explore the synthetic utility of this protocol for the variation of the *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrroles and diorganyl dichalcogenides. The experimental results from these studies are shown in Table 2. *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole having electron-neutral, electron-rich, and electron-poor aryl groups directly bonded to alkyne reacted very well under optimized reactions conditions, in a very short reaction time, to give the corresponding 5-(phenylselenanyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinolines in good yields (Table 2, **2a-f**). The reaction yield was reduced with an alkyl chain at the alkyne (Tables 2 and **2g**). This poor yield is probably because of the absence of π (π) bonds next to the alkyne, which becomes the carbon-carbon triple bond less reactive towards iron activation and nucleophilic attack (see Scheme 2, mechanism proposal). We also studied the introduction of heteroatoms on the alkyne terminus. The reaction of silylacetylene with standard conditions gave a mixture of desired product **2h** and the hydrogenated derivative **2h'** (Table 2, **2h** and **2h'**). In this case, the formation of **2h'** may be attributed to the cleavage of the carbon-silicon bond on the starting material leading to the in situ formation of a terminal alkyne, which cyclizes to give the product **2h'**. When we introduced an iodine atom on the alkyne terminus, the product of the reduction of the carbon-carbon triple bond was formed with the entry of the SePh groups into carbons 1 and 2, respectively. We believe that this product was formed through the in situ formation of selenoacetylene, which is further reduced to **2i** (Tables 2 and **2i**). Another limitation of our methodology was observed when we extended the optimized conditions to *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole having a terminal alkyne. This substrate gave the product **2j** in 14% yield together with the starting material even though by testing other reaction conditions (Tables 2 and **2j**). Next, we evaluated the influence of groups directly bonded to the aromatic ring. In this study, we observed that the presence of a chlorine atom in the aromatic ring greatly reduced the reaction yield demonstrating the influence of the electronic effect in this process (Table 2, **2k** and **2l**). From the results obtained by using substituted diaryl diselenides, it is apparent that the electronic effect of these substitutes did not have a great influence, although diselenides having a methoxy group did not provide the product (Table 2, **2m-s**). However, the product **2n** was detected by GC-MS in the crude reaction, but it was not stable during the purification process. The reaction rate of mesityl diselenide is slower compared to that with diphenyl diselenide showing a strong steric influence of the substituents (Tables 2 and **2s**). In further screening, it was found that similar yields were obtained by changing diaryl diselenides to dialkyl diselenides in which dibutyl diselenide led to the formation of the expected products in good yields (Table 2, **2t** and **2u**). The optimized conditions were then extended to the disulfide and ditelluride derivatives. The reaction with diphenyl disulfide did not afford the quinoline **2v** corresponding (Tables 2 and **2v**). We suppose that the iron incorporation into disulfides was blocked because the sulfur-sulfur bond of disulfides is stronger than the selenium-selenium bond. The cyclization with diphenyl ditelluride resulted in the quinoline **2w** in 84% yield, while with dibutyl ditellurides only a trace amount of **2x** was obtained (Table 2, **2w** and **2x**). All the compounds were characterized by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. Furthermore, the 6-*endo*-dig cyclization sequence was confirmed by X-ray analysis of the crystalline sample (Supporting Information, Figures F1 and F2, CCDC 2054305 and 2054306 for compounds **2b** and **2m**, respectively) [17].

Based on the above results and the previous report [18], a possible reaction mechanism is shown in Scheme 2. The reaction of FeCl₃ and diorganyl diselenide would give the iron-seleno complex, in which the electrophilic portion of the selenium species coordinates to the carbon-carbon bond of alkyne to generate the

Table 1
Effects of different reaction parameters on the preparation of 5-(phenylselenanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoline **2a**.^a



Entry	promoter (equiv)	(PhSe) ₂ (equiv)	solvent	reaction time (h)	Yields (%) ^b
1	PhSeBr (1.5)	—	DCE	24	20 ^c
2	PhSeBr (2.0)	—	DCE	24	29 ^{c,d}
3	PhSeBr (2.0)	—	DCE	24	N.D. ^{c,e}
4	FeCl ₃ ·6H ₂ O (2.0)	1.1	DCM	24	33
5	Fe ₂ O ₃ (2.0)	1.1	DCM	24	N.D. ^c
6	FeSO ₄ ·7H ₂ O (2.0)	1.1	DCM	24	N.D. ^c
7	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	24	81
8	BF ₃ ·OEt ₂ (2.0)	1.1	DCM	24	19
9	TsOH·H ₂ O (2.0)	1.1	DCM	24	N.D. ^c
10	AgCl ₂ (2.0)	1.1	DCM	24	33
11	AlCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	24	N.D. ^c
12	CuCl ₂	1.1	DCM	24	N.D. ^c
13	FeCl ₃ (1.5)	1.1	DCM	24	64
14	FeCl ₃ (1.0)	1.1	DCM	24	39
15	FeCl ₃ (1.0)	1.1	DCM	24	46 ^f
16	FeCl ₃ (0.3)	1.1	DCM	24	N.D. ^c
17	FeCl ₃ (2.0)	0.85	DCM	0.5	52
18	FeCl ₃ (2.0)	0.6	DCM	24	57
19	FeCl ₃ (2.0)	0.6	DCM	24	47 ^g
20	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCE	0.5	59
21	FeCl ₃ (2.0)	1.1	MeNO ₂	1	65
22	FeCl ₃ (2.0)	1.1	MeCN	24	40
23	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DMF	24	N.D. ^c
24	FeCl ₃ (2.0)	1.1	THF	24	N.D. ^c
25	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	1	93
26	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	0.5	91
27	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	0.5	70 ^h
28	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	0.5	76 ⁱ
29	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	0.5	52 ^j
30	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	24	75 ^k
31	FeCl ₃ (2.0)	1.1	DCM	0.5	25 ^l
32	FeCl ₃ (2.0)	—	DCM	24	N.D. ^{c,m}

^a The reaction was performed by the addition of *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole **1a** (0.20 mmol), at room temperature, under argon atmosphere, to a solution of promoter and diphenyl diselenide in solvent (3 mL), which was prepared 15 min before. The reaction was stirred at room temperature for the time indicated in Table 1.

^b Isolated yield after column chromatography.

^c **3a** (X = Br) was also detected, however in an inseparable mixture.

^d NaHCO₃ (2 equiv) was used.

^e N.D. = not detected.

^f The reaction was heated at 40 °C.

^g The reaction was carried out under air atmosphere in an open flask.

^h K₂CO₃ (2 equiv) was used.

ⁱ K₃PO₄ (2 equiv) was used.

^j The *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrrole **1a** was added at 0 °C.

^k DCM (1 mL) was used.

^l DCM (5 mL) was used.

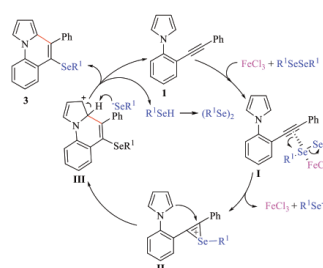
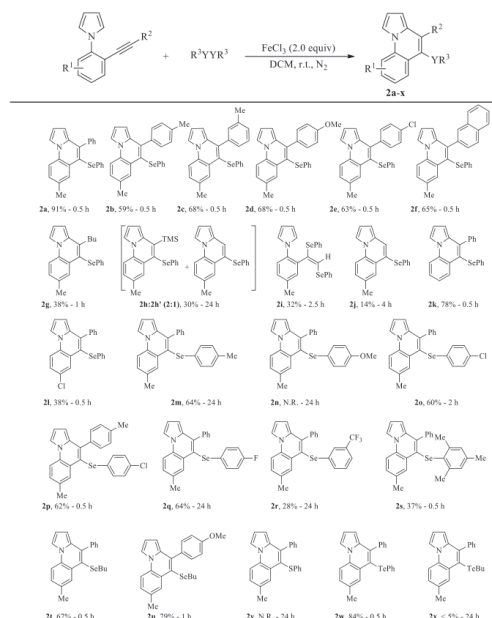
^m The reaction was carried out in the absence of diphenyl diselenide.

intermediate I. The carbon-carbon triple bond is activated by the iron-seleno complex forming the seleniranium ion II. The selective intramolecular 6-*endo*-dig cyclization promoted by anti nucleophilic attack of the pyrrole ring gives the intermediate III. The removal of the hydrogen by the selenolate anion, restores the aromatic system affording the cyclized product. Because the cyclization promoted by iron salts can also form radical species, the hypothesis of this reaction following a classical radical pathway cannot be ruled out.

Organochalcogen compounds have received considerable attention in modern organic chemistry because of their chemo, regio, and stereoselective reactions. In this context, organic

compounds that exhibit Csp²-Se or Csp²-Te bonds in the structure are useful substrates for the formation of new carbon-carbon bonds including carbon-alkynyl, carbon-vinyl, carbon-aryl, and carbon-heteroaryl bond formation [19]. Thus, the presence of an organochalcogenyl group at the 5-position of the quinolines making them potential substrates for further transformations. In this context, we evaluated the use of quinoline **2w** as the substrate in the reaction with boronic acids in a Suzuki cross-coupling reaction [20]. A brief optimization of this reaction condition revealed that the reaction of quinoline **2w** with phenylboronic acid and *p*-tolylboronic acid, using palladium(0) as the catalyst in DMF at 100 °C gave the cross-coupled products **4a** and **4b** in 68% and 73% yields, respectively

Table 2
Preparation of 5-(phenylselenanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoline 2.[a].

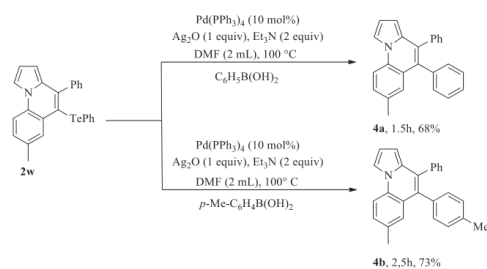


Scheme 2. Reaction mechanism for the formation of 5-(phenylselenanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoline.

(Scheme 3).

3. Conclusion

In summary, we demonstrated that the cooperative action between diorganyl dichalcogenides and iron(III) chloride was very efficient to promote the cyclization of *N*-(ortho-alkynyl)arylpyrroles leading to 5-(organochalcogenyl)pyrrolo[1,2-a]quinolines. The reaction parameters were studied and the standard condition works well with a wide range of substituents in both diorganyl dichalcogenides and *N*-(ortho-alkynyl)arylpyrroles, resulting in the formation of products in good yields, and proceed under relatively mild conditions. The resulting products proved to be versatile



Scheme 3. Application of quinoline 2w as the substrate in the Suzuki cross-coupling reactions.

as precursors for the synthesis of more highly functionalized quinolines through palladium-catalyzed cross-coupling reactions with aryl boronic acid. The main advantages of this methodology are based on the incorporation of the useful organochalcogen functionalities in the structure and the high regioselectivity of the intramolecular 6-*endo*-dig over the 5-*exo*-dig mode.

4. Experimental section

Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) were obtained at 200 MHz or at 400 MHz spectrometer. Spectra were recorded in CDCl₃ solutions. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra (¹³C NMR) were obtained either at 50 MHz or at 100 MHz

spectrometer. Spectra were recorded in CDCl₃ solutions. Mass spectra were recorded on a spectrometer using EI at 70 eV. High resolution mass spectra were recorded on a LC-MS-IT-TOF. Column chromatography was performed using Silica Gel (230–400 mesh). Thin layer chromatography (TLC) was performed using Silica Gel GF₂₅₄, 0.25 mm thickness. For visualization, TLC plates were either placed under ultraviolet light, or stained with iodine vapor, or acidic vanillin. Most reactions were monitored by TLC for disappearance of starting material.

General procedure for the preparation of 5-(organochalcogenyl)pyrrolo[1,2-a]quinolines 2a-x: In a Schlenke flask, under argon atmosphere, at room temperature *N*-(*ortho*-alkynyl)aryl-pyrroles (0.25 mmol) was added to a solution of FeCl₃ (2.0 equiv) and diorganyl dichalcogenides (1.1 equiv) in DCM (3 mL), which was prepared in advance. The reaction was stirred at room temperature for the time indicated in Table 2. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with concentrated NH₄Cl solution. The organic phase was dried with MgSO₄, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography.

7-methyl-4-phenyl-5-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinolone (2a). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a brown solid. Yield: 0.075 g (91%); mp. 104–108 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.20–8.14 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40–7.34 (m, 3H), 7.34–7.27 (m, 3H), 7.16–7.08 (m, 2H), 7.09–7.03 (m, 3H), 6.72 (dd, *J* = 3.9, 2.8 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.8, 139.7, 134.0, 133.7, 131.9, 131.1, 130.7, 129.3, 129.3, 129.2, 128.9, 127.8, 127.8, 125.6, 124.8, 117.2, 114.2, 113.2, 112.9, 106.2, 21.2. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 413 (50), 411 (25), 333 (100), 255 (17), 158 (12). HRMS calcd for C₂₅H₂₀NSe (ESI-TOF, [M + H⁺]), 414.0761, found 414.0772.

7-methyl-5-(phenylselanyl)-4-(*p*-tolyl)pyrrolo[1,2-a]quinolone (2b). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a yellow solid. Yield: 0.063 g (59%); mp. 149–154 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.16–8.14 (m, 1H), 7.93–7.87 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25–7.16 (m, 4H), 7.16–7.10 (m, 2H), 7.10–7.03 (m, 3H), 6.71 (dd, *J* = 3.8, 2.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 3.9, 1.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.91375, 136.9, 134.1, 133.7, 132.1, 131.1, 130.8, 129.2, 129.2, 128.9, 128.6, 125.6, 124.9, 117.1, 114.0, 113.1, 112.9, 106.3, 21.34, 21.2. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 427 (43), 347 (100), 331 (13), 268 (12), 254 (13), 207 (08), 165 (12), 158 (11). HRMS calcd for C₂₆H₂₂NSe (ESI-TOF, [M + H⁺]), 428.0917, found 428.0926.

7-methyl-5-(phenylselanyl)-4-(*m*-tolyl)pyrrolo[1,2-a]quinolone (2c). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a brown solid. Yield: 0.073 g (68%); mp. 108–112 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29–7.25 (m, 2H), 7.19–7.15 (m, 1H), 7.14–7.09 (m, 3H), 7.09–7.06 (m, 2H), 7.06–7.02 (m, 3H), 6.70 (dd, *J* = 3.9, 2.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.9, 139.6, 137.3, 134.2, 133.6, 131.9, 131.0, 130.7, 130.0, 129.3, 129.2, 128.9, 128.5, 127.7, 126.3, 125.6, 124.9, 117.1, 114.0, 113.1, 112.8, 106.2, 21.4, 21.2. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 427 (13), 347 (100), 331 (12), 268 (15), 165 (09), 127. HRMS calcd for C₂₆H₂₂NSe (ESI-TOF, [M + H⁺]), 428.0917, found 428.0902.

4-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-5-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoline (2d). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a brown solid. Yield: 0.075 g (68%); mp. 162–165 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.14–7.10 (m, 2H), 7.10–7.04 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 3.8,

2.9 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 3.9, 1.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.2, 140.5, 134.1, 133.7, 132.2, 132.1, 131.0, 130.7, 130.6, 129.2, 129.1, 129.0, 125.6, 124.9, 117.3, 114.0, 113.2, 113.1, 112.8, 106.2, 55.2, 21.1. ⁷⁷Se NMR (77 MHz, in CDCl₃ with diphenyl diselenide as external reference) δ(ppm) 294.3. HRMS calcd for C₂₆H₂₂NSe (ESI-TOF, [M + H⁺]), 444.0867, found 444.0875.

4-(4-chlorophenyl)-7-methyl-5-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinolone (2e). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a green solid. Yield: 0.070 g (63%); mp. 133–136 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.18–8.16 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.30 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 2H), 7.12–7.03 (m, 5H), 6.73 (dd, *J* = 3.9, 2.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 3.9, 1.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 139.4, 138.0, 133.9, 133.8, 133.7, 131.5, 131.0, 130.7, 130.6, 129.6, 129.1, 129.0, 128.1, 125.7, 124.7, 117.4, 114.1, 113.3, 113.0, 106.0, 21.23. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 447 (48), 367 (100), 331 (27), 254 (21), 158 (30). HRMS calcd for C₂₅H₁₉ClNSe (ESI-TOF, [M + H⁺]), 448.0371, found 448.0360.

7-methyl-4-(naphthalen-2-yl)-5-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinolone (2f). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a yellow solid. Yield: 0.075 g (65%); mp. 117–121 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.24–8.18 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.87–7.83 (m, 2H), 7.82–7.77 (m, 1H), 7.78–7.72 (m, 1H), 7.74–7.70 (m, 1H), 7.49–7.41 (m, 3H), 7.31 (ddd, *J* = 8.4, 2.0, 0.5 Hz, 1H), 7.12–7.07 (m, 2H), 7.06–7.01 (m, 3H), 6.70 (dd, *J* = 3.9, 2.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.6, 137.2, 134.1, 133.8, 133.0, 132.0, 132.0, 131.1, 130.768, 129.4, 129.3, 128.9, 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 127.4, 126.1, 126.0, 125.7, 124.9, 117.5, 114.1, 113.2, 113.0, 106.3, 21.2. HRMS calcd for C₂₉H₂₂NSe (ESI-TOF, [M + H⁺]), 464.0917, found 464.0908.

4-butyl-7-methyl-5-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoline (2g). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a black oil. Yield: 0.037 g (38%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.13 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 2H), 7.12–7.05 (m, 3H), 6.79 (dd, *J* = 3.8, 2.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 3.9, 1.4 Hz, 1H), 3.22–3.16 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (qt, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.44 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.5, 133.6, 133.5, 131.1, 130.7, 130.2, 129.1, 128.7, 128.5, 125.6, 125.1, 116.6, 113.9, 112.9, 112.6, 103.6, 34.5, 32.4, 23.1, 21.2, 13.9. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 393 (78), 316 (74), 270 (63), 254 (17), 236 (100), 220 (18), 194 (73), 127 (15). HRMS calcd for C₂₃H₂₄NSe (ESI-TOF, [M + H⁺]), 394.1074, found 394.1050.

7-methyl-5-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoline (2j). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a black oil. Yield: 0.014 g (14%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.96–7.90 (m, 1H), 7.85–7.79 (m, 1H), 7.78–7.72 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.22–7.16 (m, 3H), 6.78–6.74 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 133.6, 132.1, 131.5, 131.2, 130.7, 130.7, 129.5, 129.2, 128.3, 126.6, 124.0, 117.9, 114.2, 112.9, 112.6, 103.7, 21.1. MS (EI, 70 eV; *m/z* (relative intensity)): 337 (25), 257 (100), 180 (19), 168 (24), 127 (14). HRMS calcd for C₁₉H₁₆NSe (ESI-TOF, [M + H⁺]), 338.0448, found 338.0445.

4-phenyl-5-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-a]quinoline (2k). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a grey solid. Yield: 0.078 g (78%); mp. 103–104 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.35 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 3H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.25 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.13–7.09 (m, 2H), 7.07–7.03 (m, 3H), 6.73 (dd, *J* = 3.9, 2.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz, 1H). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃,

100 MHz): δ 140.8, 139.6, 133.9, 133.0, 132.0, 130.9, 129.3, 129.0, 129.0, 128.1, 127.9, 127.8, 125.6, 124.8, 124.2, 117.1, 114.1, 113.4, 113.2, 106.5. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 399 (42), 397 (22), 319 (100), 241 (34), 159 (15). HRMS calcd for $C_{24}H_{18}NSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 400.0604, found 400.0611.

7-chloro-4-phenyl-5-(phenylselanyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2l). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a yellow solid. Yield: 0.041 g (38%); mp. 120–120 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 4H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.12–7.02 (m, 5H), 6.73 (dd, $J = 3.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 3.9, 1.4$ Hz, 1H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 141.9, 139.2, 133.2, 131.8, 131.5, 130.2, 129.7, 129.4, 129.2, 129.1, 128.1, 128.0, 127.9, 126.6, 126.0, 116.3, 115.6, 113.6, 113.6, 107.1. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 437 (03), 433 (51), 353 (100), 317 (27), 275 (15), 240 (21), 213 (08), 158 (20). HRMS calcd for $C_{24}H_{17}ClNSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 434.0215, found 434.0203.

7-methyl-4-phenyl-5-(*p*-tolylselanyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2m). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a yellow solid. Yield: 0.068 g (64%). mp. 144–146 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39–7.24 (m, 6H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 3.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 3.8, 1.3$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 140.6, 139.9, 135.5, 133.6, 132.0, 131.1, 130.9, 130.1, 129.8, 129.5, 129.4, 129.3, 127.8, 127.7, 125.0, 117.6, 114.0, 113.1, 112.9, 106.1, 21.2, 20.9. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 427 (41), 347 (100), 331 (12), 255 (15), 165 (16). HRMS calcd for $C_{26}H_{22}NSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 428.0917, found 428.0915.

5-((4-chlorophenyl)selanyl)-7-methyl-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2o). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a yellow solid. Yield: 0.067 g (60%); mp. 141–143 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.12–8.10 (m, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40–7.35 (m, 3H), 7.32–7.26 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 0.6$ Hz, 4H), 6.71 (dd, $J = 3.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 3.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 140.9, 139.6, 133.8, 132.2, 131.7, 131.6, 131.4, 131.1, 130.4, 129.5, 129.2, 129.0, 127.9, 127.9, 124.6, 116.7, 114.1, 113.3, 113.0, 106.4, 21.2. ^{77}Se NMR (77 MHz, in $CDCl_3$ with diphenyl diselenide as external reference) δ (ppm) 295.8. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 447 (51), 367 (100), 331 (24), 255 (28), 226 (06), 158 (27). HRMS calcd for $C_{25}H_{19}ClNSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 448.0371, found 448.0363.

5-((4-chlorophenyl)selanyl)-7-methyl-4-(*p*-tolyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2p). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a brown solid. Yield: 0.072 g (62%); mp. 162–166 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.10–8.07 (m, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (s, 4H), 7.03 (s, 4H), 6.72 (dd, $J = 3.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 3.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 141.0, 137.6, 136.7, 133.8, 132.3, 131.9, 131.6, 131.1, 130.4, 130.3, 129.4, 129.1, 129.0, 128.6, 124.6, 116.6, 114.1, 113.3, 113.0, 106.5, 21.4, 21.2. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 461 (56), 383 (37), 381 (100), 345 (18), 268 (14), 165 (18). HRMS calcd for $C_{26}H_{21}ClNSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 462.0528, found 462.0537.

5-((4-fluorophenyl)selanyl)-7-methyl-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2q). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a yellow oil. Yield: 0.069 g (64%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40–7.33 (m, 3H), 7.32–7.24 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 2H), 6.76 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.70 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 161.6 (d, $J = 245.6$ Hz), 140.6, 139.6, 133.7, 131.8, 131.4 (d, $J = 7.9$ Hz), 131.1, 130.5, 129.4, 128.2, 128.3 (d, $J = 3.4$ Hz), 127.9, 127.8, 124.7, 117.6, 116.0 (d, $J = 21.9$ Hz), 114.1, 113.2, 113.0, 106.3, 21.2. MS (EI,

70 eV; m/z (relative intensity)): 431 (48), 351 (100), 335 (17), 321 (08), 255 (20), 241 (11), 167 (13). HRMS calcd for $C_{25}H_{19}FNSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 432.0667, found 432.0648.

7-methyl-4-phenyl-5-((3-(trifluoromethyl)phenyl)selanyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2r). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a brown oil solid. Yield: 0.034 g (28%); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44–7.31 (m, 6H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 141.0, 139.4, 135.1, 133.9, 132.5, 131.7, 131.1 (q, $J = 32.3$ Hz), 131.1, 130.2, 129.6, 129.2, 129.21, 128.0, 127.9, 126.0 (q, $J = 4.0$ Hz), 124.5, 123.7 (q, $J = 27.2$ Hz), 122.5 (q, $J = 3.7$ Hz), 116.4, 114.2, 113.4, 113.0, 106.5, 21.2. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 481 (46), 401 (100), 336 (17), 255 (30), 241 (16), 127 (11). HRMS calcd for $C_{26}H_{19}F_3NSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 482.0635, found 482.0612.

5-(mesityl)selanyl)-7-methyl-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2s). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a black oil. Yield: 0.042 g (37%); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 7.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H), 5.98–5.92 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 6H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 141.2, 139.3, 137.2, 137.0, 133.0, 132.4, 130.7, 130.2, 129.6, 129.2, 129.0, 128.6, 127.8, 127.5, 124.8, 119.6, 114.0, 112.5, 112.4, 104.3, 23.8, 21.1, 20.8. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 455 (23), 257 (100), 241 (09). HRMS calcd for $C_{28}H_{26}NSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 456.1230, found 456.1223.

5-(butylselanyl)-7-methyl-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2t). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a brown oil. Yield: 0.066 g (67%); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.36–8.34 (m, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47–7.41 (m, 3H), 7.41–7.37 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 3.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 3.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.41 (qt, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.19 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 140.1, 139.7, 133.4, 132.0, 131.0, 130.7, 129.9, 129.0, 127.8, 127.6, 125.4, 118.0, 114.1, 112.7, 112.5, 105.2, 32.0, 29.1, 22.7, 21.3, 13.4. ^{77}Se NMR (77 MHz, in $CDCl_3$ with diphenyl diselenide as external reference) δ (ppm) 168.2. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 393 (69), 390 (38), 335 (100), 332 (28), 320 (22), 257 (63), 254 (19), 241 (15). HRMS calcd for $C_{23}H_{24}NSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 394.1074, found 394.1069.

5-(butylselanyl)-4-(4-methoxyphenyl)-7-methylpyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2u). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a brown oil. Yield: 0.084 g (79%); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 8.36–8.31 (m, 1H), 7.81 (dd, $J = 2.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 3.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 3.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.39 (qt, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.19 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159.0, 139.2, 133.3, 132.5, 132.1, 131.0, 130.8, 130.6, 128.9, 125.3, 118.1, 114.1, 113.2, 112.6, 112.5, 105.1, 55.1, 31.9, 29.0, 22.7, 21.2, 13.4. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 423 (74), 366 (100), 335 (10), 323 (24), 287 (52), 242 (36), 207 (10), 161 (07), 120 (07). HRMS calcd for $C_{24}H_{26}NOSe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 424.1180, found 424.1187.

7-methyl-4-phenyl-5-(phenyltellanyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoline (2v). The product was isolated by column chromatography (hexane as eluent) as a green solid. Yield: 0.097 g (84%); mp. 98–102 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.18 (s, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 7.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 7.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.71–6.68 (m, 1H), 6.09–6.07 (m, 1H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C (1H) NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.6, 143.1, 135.4, 135.1, 133.7, 131.5, 131.3, 130.4, 129.3, 129.2, 127.9, 127.8, 126.7, 126.0, 117.3, 114.1, 112.9, 112.8,

109.4, 106.1, 21.1. MS (EI, 70 eV; m/z (relative intensity)): 463(37), 384(15), 333(100), 255(44), 241(32), 158(10). HRMS calcd for $C_{25}H_{20}NTe$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$), 464.0658, found 464.0655.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We are grateful to FAPERGS, CAPES, and CNPq for financial support. CNPq and CAPES are also acknowledged for the fellowships (A. M. R. and G. Z.).

Supplementary data

Experimental procedures, characterization data, and copies of the 1H NMR and ^{13}C NMR spectra for the products are available. Supplementary data associated with this article can be found in the online version.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132188>.

References

- [1] (a) E. Aguilar, R. Sanz, M.A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, *Chem. Rev.* 116 (2016) 8256; (b) C. Chinchilla Najera, *Chem. Rev.* 114 (2013) 1783; (c) N. Mukherjee, D. Kundu, B.C. Ranu, *Chem. Commun.* 50 (2014) 15784; (d) N. Mukherjee, S. Ahammed, Bhadra, ranu, S, B. C. Green *Chem.* 15 (2013) 389; (e) B.C. Ranu, *Eur. J. Org. Chem.* 2000 (2000) 2347.
- [2] (a) M. Mishra, S. Mohapatra, N.P. Mishra, B.K. Jena, P. Panda, S. Nayak, *Tetrahedron Lett.* 60 (2019) 150925; (b) S. Perrone, L. Troisi, A. Salomone, *Eur. J. Org. Chem.* 2019 (2019) 4626; (c) K.K. Krishnan, S.M. Ujwaldev, S. Saranya, G. Anilkumar, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* 361 (2019) 382; (d) T.E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* 98 (1998) 675; (e) J.-C. Hsieh, H.-L. Su, *Synthesis* 52 (2020) 819; (f) P. Sivaguru, S. Cao, K.R. Babu, X. Bi, *Acc. Chem. Res.* 53 (2020) 662; (g) Nájera, C.; Sydnes, L. K.; Yus, M. *Chem. Rev.* 2019, 119, 11110. (h) F. Alonso, I.P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* 104 (2004) 3079.
- [3] (a) T. Aggarwal, S. Kumar, A.K. Verma, *Org. Biomol. Chem.* 14 (2016) 7639; (b) S. Singh, S.S. Chimni, *Synthesis* 47 (2015) 1961.
- [4] (a) A.D. Sonawane, D.R. Garud, T. Udagawa, M. Koketsu, *Org. Biomol. Chem.* 16 (2018) 245; (b) D.R. Garud, M. Koketsu, *Org. Lett.* 10 (2008) 3319; (c) P. Maity, B.C. Ranu, *Adv. Synth. Catal.* 359 (2017) 4369.
- [5] (a) A. Gupta, B.L. Flynn, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 4012; (b) A. Monleón, G. Blay, L.R. Domingo, M.C. Muñoz, J.R. Pedro, *Eur. J. Org. Chem.* 2015 (2015) 1020; (c) A.S. Dillon, B.L. Flynn, *Org. Lett.* 22 (2020) 2987; (d) L. Xing, Y. Zhang, B. Li, Y. Du, *Org. Lett.* 21 (2019) 3620.
- [6] (a) A.D. Sonawane, R. Sonawane, M. Ninomiya, M. Koketsu, *Adv. Synth. Catal.* 362 (2020) 3485; (b) K.M.N. Win, A.D. Sonawane, M. Koketsu, *Org. Biomol. Chem.* 17 (2019) 9039.
- [7] X. Zhang, S. Sarkar, R.C. Larock, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 236.
- [8] (a) Z.J. Yang, B.L. Hu, C.L. Deng, X.G. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* 356 (2014) 1962; (b) H.A. Du, R.Y. Tang, C.L. Deng, Y. Liu, J.H. Li, X.G. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* 353 (2011) 2739; (c) X.-H. Gao, P.-C. Qian, X.-G. Zhang, C.-L. Deng, *Synlett* 27 (2016) 1110; (d) H.-Y. Tu, Y.-R. Liu, J.-J. Chu, B.-L. Hu, X.-G. Zhang, *J. Org. Chem.* 79 (2014) 9907; (e) A.D. Sonawane, Y. Kubota, M. Koketsu, *J. Org. Chem.* 84 (2019) 8602.
- [9] (a) B. Banerjee, M. Koketsu, *Coord. Chem. Rev.* 339 (2017) 104; (b) D.R. Garud, M. Koketsu, H. Ishihara, *Molecules* 12 (2007) 504; (c) A.D. Sonawane, M. Koketsu, *Curr. Org. Chem.* 23 (2019) 3206; (d) N. Taniguchi, *Tetrahedron* 72 (2016) 5818; (e) N. Taniguchi, *J. Org. Chem.* 80 (2015) 1764; (f) N. Taniguchi, *Tetrahedron* 68 (2012) 10510; (g) N. Taniguchi, *Tetrahedron* 65 (2009) 2782; (h) N. Taniguchi, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 1241; (i) B.C. Ranu, T. Ghosh, L. Adak, *Curr. Microw. Chem.* 7 (2020) 40; (j) T. Chatterjee, B.C. Ranu, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 7145.
- [10] (a) M. Ninomiya, D.R. Garud, M. Koketsu, *Coord. Chem. Rev.* 255 (2011) 2968; (b) N.V. Barbosa, C.W. Nogueira, P.A. Nogara, F. Andrezza, M. Aschner, J.B. Rocha, *Metallomics* 9 (2017) 1703; (c) C.W. Nogueira, J.B. Rocha, *Arch. Toxicol.* 85 (2011) 1313.
- [11] (a) M. Mishra, S. Mohapatra, N.P. Mishra, B.K. Jena, P. Panda, S. Nayak, *Tetrahedron Lett.* 60 (2019) 150925; (b) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* 115 (2015) 3170; (c) L. Yu, L. Ren, R. Yi, Y. Wu, T. Chen, R. Guo, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 2228; (d) K.C. Majumdar, N. De, T. Ghosh, B. Roy, *Tetrahedron* 33 (2014) 4827; (e) A.A. Sarhan, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009) 2730; (f) A. Correa, O.G. Mancheno, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 1108.
- [12] (a) J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J.M. González, *Chem. Commun.* (2005) 2008; (b) S.A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao, R.C. Larock, *J. Org. Chem.* 72 (2007) 1347.
- [13] M. Abass, A.R.A. Alzandi, M.M. Hassan, N. Mohamed, *Polycycl. Aromat. Comp.* (2020) 1–90. Venugopala, K. N.; Uppar, V.; Chandrashekhara, S.; Abdallah, H. H.; Pillay, M.; Deb, P. K.; Morsy, M. A.; Aldhubiab, B. E.; Attimarad, M.; Nair, A. B. *Antibiotics* 2020, 9, 233.
- [14] A. Dualeh, R. Humphry-Baker, J.H. Delcamp, M.K. Nazeeruddin, M. Grätzel, *Adv. Energy Mater.* 3 (2013) 496.
- [15] M.A. Campo, R.C. Larock, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 5616.
- [16] V. Mamane, R. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* 10 (2004) 4556.
- [17] C.R. Reddy, J. Vijaykumar, R. Gree, *Synthesis* 45 (2013) 830.
- [18] K. Sun, X. Wang, C. Li, H. Wang, L. Li, *Org. Chem. Front.* 7 (2020) 3100.
- [19] (a) B. Mohan, C. Yoon, S. Jang, K.H. Park, *ChemCatChem* 7 (2015) 405; (b) G. Perin, E.J. Lenardao, R.G. Jacob, R.B. Panatieri, *Chem. Rev.* 109 (2009) 1277; (c) C. Raminelli, J. Gargalaka Jr., C.C. Silveira, J.V. Comasseto, *Tetrahedron* 63 (2007) 8801.
- [20] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 20 (1979) 3437.