

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

**Síntese Regiosseletiva de Cromenos e Cromenonas  
Derivados de Organocalcogênio via Reações de  
Ciclização Intramolecular**

---

**TESE DE DOUTORADO**

**Benhur de Godoi**

**Santa Maria, RS - Brasil  
2012**

**Síntese Regiosseletiva de Cromenos e Cromenonas Derivados de Organocalcogênio via Reações de Ciclização Intramolecular**

**Benhur de Godoi**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM – RS), como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Doutor em Química**

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS - Brasil

2012

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE CROMENOS E CROMENONAS  
DERIVADOS DE ORGANOCALCOGÊNIO VIA REAÇÕES DE  
CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR**

elaborada por  
**BENHUR DE GODOI**

Como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**DOUTOR EM QUÍMICA**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

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

**Prof. Dr. Antônio Luiz Braga – (UFSC)**

**Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke – (UFRGS)**

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

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Raquel Guimarães Jacob – (UFPEl)**

Santa Maria, 30 de agosto de 2012

*Aos meus pais,  
que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade,  
que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos,  
para que pudesse realizar os meus, não bastaria dizer,  
que não tenho palavras para agradecer tudo isso,  
por isso, dedico este trabalho a vocês.*

*À Adriane,  
minha esposa, mio amore, minha paixão,  
minha parceira, companheira, defensora,  
minha amiga de todas as horas.  
Impossível encontrar palavras adequadas  
para expressar tamanha gratidão por todo  
carinho, amor, dedicação e cumplicidade.  
Não existem dúvidas de que esta conquista  
é nossa.*

*Ao Prof. Gilson (Jovem),  
meus mais sinceros agradecimentos  
pela orientação desde a iniciação científica,  
pela amizade e parceria, pela dedicação e exemplo.  
Expresso aqui, o meu reconhecimento pelos conhecimentos  
e experiência transmitidos durante estes anos.*

## AGRADECIMENTOS

*Aos antigos: Rodrigo, Jesus, Diego (CDR, Cara de bcet), Olga, Patrícia, Angélica, Joel, Flávia, Caroline, Dani (pouca bóia), Twani, Helton (bolivar), Katherine. Aos atuais: Alisson (bóia), Anderson (MMC), Zé Neto (Zé gordo), Juliano (capim), André (baidec, tuba,...), Ricardo (Schupackinho), Rafaela (pouca bóia II), Filipe (tetinha), Renan (suricato), Tamíres, Kamila, colegas e amigos de laboratório, expresso aqui os meus agradecimentos pela amizade, paciência, parceria, conversas, tragos, sacanagens, arriações, tentativas de impunhar, espiadas pela janela e outros tantos momentos memoráveis. Foi muito bom trabalhar e conviver junto de vocês!*

*A Professora Cristina Nogueira ou somente “Professora”, pela amizade, confiança, conselhos e inúmeros ensinamentos ao longo destes sete anos de convivência, dentro e fora do ambiente de trabalho.*

*Ao meu primo Marcelo, mais conhecido como Cabelo, Burrico, Arigó, Trunrrio, Tusni ou Silha, pela amizade de sempre e inúmeras 24 horas de estudo antes das provas, desde a graduação.*

*Aos colegas do laboratório da Prof<sup>a</sup>. Cristina, desde os primeiros tempos de iniciação científica, pela amizade, companheirismo, colaborações e convivência diária.*

*Ao pessoal do laboratório do professor João Batista.*

*Aos amigos do laboratório do Prof. Braga, Oscar e Luciano antigos e novos, pela amizade, companheirismo e pela velha e boa vizinhança.*

*Aos colegas do laboratório do Prof. Cláudio.*

*Aos amigos dos laboratórios dos professores Nilo, Marcos, Hélio e Ademir.*

*Aos amigos dos laboratórios de química inorgânica dos professores Davi, Ernesto e Peppe.*

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

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

*Aos funcionários do curso de Pós-graduação em Química.*

*Aos professores Ademir Morel, Hélio Bonacorso, Ionara Dalcol e Paulo Menezes pelas valiosas sugestões e contribuições neste trabalho.*

*Aos professores Antônio L. Braga, Diogo Lüdtke, Oscar Rodrigues e Raquel Jacob por participarem da banca de avaliação desta tese de doutorado.*

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



***“Com muita sabedoria, estudando muito, pensando muito,  
procurando compreender tudo e todos, um homem consegue,  
depois de mais ou menos quarenta anos de vida,  
aprender a ficar calado.”***

(Millôr Fernandes)

## RESUMO

### **Título: Síntese Regiosseletiva de Cromenos e Cromenonas Derivados de Organocalcogênio via Reações de Ciclização Intramolecular**

Autor: Benhur de Godoi

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Este trabalho relata a síntese de uma série de éteres organocalcogeno arilpropargílicos (19 exemplos), facilmente preparada a partir da reação entre éteres arilpropargílicos e diferentes espécies eletrofílicas, derivadas de organocalcogênio. Em geral, os éteres derivados de organocalcogênio foram obtidos de maneira satisfatória, em rendimentos de 50 a 80%. Posteriormente, os éteres organocalcogeno arilpropargílicos foram submetidos à reação de ciclização eletrofílica intramolecular, mediada por reagentes eletrofílicos de iodo e telúrio. Através desta metodologia, tornou-se possível a obtenção de uma gama de 4-organocalcogeno-2*H*-cromenos (26 exemplos), regiosseletivamente, em rendimentos que variaram de 40 a 83%.

A fim de avaliar a versatilidade dos 2*H*-cromenos obtidos, como precursores para a síntese de cromenos com diferentes funcionalizações, o 3-iodo-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromeno foi submetido às reações de acoplamento do tipo Negishi, catalisadas por sais de paládio, com diferentes reagentes de organozinco e, às reações de acoplamento catalisadas por CuI com tióis arílicos. Os correspondentes 3-aril-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromenos (3 exemplos), oriundos do acoplamento de Negishi, bem como os 3-tioaril-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromenos (3 exemplos), foram isolados em rendimentos entre 65 e 91%.

Subsequentemente, desenvolveu-se um método alternativo e regiosseletivo para promover a reação de ciclização intramolecular de cetonas alquinilarílicas, empregando-se FeCl<sub>3</sub> e disselenetos de diorganoíla diferentemente substituídos, como agentes promotores deste processo. Através deste protocolo de ciclização pode-se sintetizar, de maneira satisfatória (60 a 87% de rendimento), uma série de 3-organocalcogeno-4*H*-cromen-4-onas (26 exemplos), utilizando condições de reação relativamente brandas, uma vez que os experimentos foram realizados a temperatura de 25 °C e sem a necessidade de uma atmosfera inerte, ou seja, em atmosfera ambiente.

**Palavras-chave:** Cromenos. Ciclização. Cromenonas. Organocalcogênio.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado

Santa Maria, Agosto de 2012

## ABSTRACT

### Title: **Regioselective Synthesis of Chromene and Chromenone Organochalcogen Derivatives by Intramolecular Cyclization Reactions**

Author: Benhur de Godoi

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

In the first part of this work, a series of organochalcogen propargyl aryl ethers (19 examples) was easily prepared by reaction of propargyl aryl ethers and different organochalcogen electrophilic species. In general, the ethers were satisfactorily obtained in 50 to 80% yield. After that, the organochalcogen propargyl aryl ethers were submitted to intramolecular electrophilic cyclization reaction, using iodine and tellurium electrophilic reagents. Through this methodology, we were able to obtain a wide range of 4-organochalcogen-2*H*-chromenes (26 examples), regioselectively, in 40 to 83% yield.

In order to evaluate the versatility of the obtained 2*H*-chromenes as precursors to the synthesis of different functionalized chromenes, the 3-iodo-4-(*n*-butylseleno)-2*H*-chromene was submitted to palladium-catalyzed Negishi coupling reactions with different organozinc reagents and, to CuI-catalyzed coupling reaction with arylthiols. The corresponding 3-aryl-4-(*n*-butylseleno)-2*H*-chromenes (3 examples), obtained from Negishi coupling, as well as the 3-arylthio-4-(*n*-butylseleno)-2*H*-chromenes (3 examples) were isolated in 65 to 91% yield.

In a second stage, we developed an alternative and regioselective method to promote the intramolecular cyclization of alkynyl aryl ketones, by employing FeCl<sub>3</sub> and differently substituted diorganyl diselenides as promoter agents of this process. Through this cyclization protocol we could satisfactorily synthesize a series of 3-organochalcogen-4*H*-chromen-4-ones (26 examples, in 60 to 87%), using relatively mild reaction conditions, since all the experiments were carried out at 25 °C, under ambient atmosphere.

**Keywords:** Chromenes. Cyclization. Chromenones. Organochalcogen.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Ph.D. Thesis in Chemistry  
Santa Maria, August 2012

## ÍNDICE

<i>Agradecimentos</i> .....	iv
<i>Resumo</i> .....	x
<i>Abstract</i> .....	xi
<i>Lista de Tabelas</i> .....	xiv
<i>Lista de Figuras</i> .....	xv
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> .....	xx
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	02
<b>Capítulo 1: Revisão da Literatura</b> .....	07
1.1. <i>Compostos heterocíclicos</i> .....	07
1.2. <i>Síntese de cromenos via reações de ciclização mediadas por reagentes eletrofílicos</i> .....	11
1.3. <i>Síntese de cromenonas via reações de ciclização mediadas por metais de transição</i> .....	16
1.4. <i>Síntese de heterociclos via reações de ciclização promovidas por tricloreto de ferro (FeCl<sub>3</sub>) a partir de substratos alquinílicos</i> .....	23
<b>Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	33
2.1. <i>Síntese de 4-organocalcogeno-2H-cromenos via reações de ciclização eletrofílica de éteres organocalcogeno arilpropargílicos</i> .....	33
2.1.1. <i>Preparação dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos 2</i> .....	34
2.1.2. <i>Ciclização eletrofílica dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos 2: síntese de 4-organocalcogeno-2H-cromenos</i> .....	38
2.1.3. <i>Aplicação dos 3-iodo-4-organocalcogeno-2H-cromenos em reações de acoplamento catalisadas por metais de transição</i> .....	53
2.2. <i>Ciclização regioseletiva de cetonas alquinilarílicas promovida por FeCl<sub>3</sub> e disselenetos de diorganoíla: síntese de 3-organoseleno-4H-cromenonas em atmosfera ambiente</i> .....	56
<b>Considerações Finais</b> .....	74

<b>Capítulo 3: Parte Experimental</b> .....	77
3.1. <i>Materiais e Métodos</i> .....	77
3.1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i> .....	77
3.1.2. <i>Cromatografia em Fase Gasosa</i> .....	77
3.1.3. <i>Espectrometria de Massas</i> .....	77
3.1.4. <i>Análise Elementar</i> .....	78
3.1.5. <i>Solventes e Reagentes</i> .....	78
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i> .....	79
3.2.1. <i>Procedimento para preparação do Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></i> .....	79
3.2.2. <i>Procedimento para preparação dos éteres 1</i> .....	79
3.2.3. <i>Procedimento para preparação das cetonas 8</i> .....	79
3.2.4. <i>Procedimento geral para a preparação dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos 2</i> .....	80
3.2.5. <i>Procedimento geral para a reação de ciclização com I<sub>2</sub></i> .....	88
3.2.6. <i>Procedimento geral para a reação de ciclização com ICl</i> .....	88
3.2.7. <i>Procedimento geral para a reação de ciclização com BuTeBr<sub>3</sub></i> .....	98
3.2.8. <i>Procedimento geral para a reação de acoplamento catalisada por sais de paládio do composto 3m com reagentes orgânicos de zinco</i> .....	99
3.2.9. <i>Procedimento geral para a reação de acoplamento catalisada por Cul do composto 3m com tióis arílicos</i> .....	101
3.2.10. <i>Procedimento geral para a reação de ciclização mediada por FeCl<sub>3</sub>/(R<sup>3</sup>Se)<sub>2</sub></i> .....	103
<b>Referências bibliográficas</b> .....	117
<b>Capítulo 4: Espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C</b> .....	129

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Síntese de éteres organocalcogeno arilpropargílicos <b>2</b> .....	35
<b>Tabela 2 -</b>	Estudos das condições de ciclização com I <sub>2</sub> para a síntese do 3-iodo-4-selenofenil-2H-cromeno <b>3a</b> .....	39
<b>Tabela 3 -</b>	Estudos das condições de ciclização com ICl para a síntese do 3-iodo-4-selenofenil-2H-cromeno <b>3a</b> .....	42
<b>Tabela 4 -</b>	Síntese de 4-organocalcogeno-2H-cromenos <b>3</b> via reações de ciclização eletrofílica de éteres organocalcogeno arilpropargílicos <b>2</b> .....	44
<b>Tabela 5 -</b>	Estudo das condições de reação de ciclização do substrato <b>8a</b> promovida por sais de ferro e disselenetos de diorganoíla	58
<b>Tabela 6 -</b>	Estudo do escopo e limitações da reação de ciclização das cetonas <b>8</b> promovida por FeCl <sub>3</sub> /disselenetos de diorganoíla ....	61

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Derivados de cromenonas biologicamente ativos .....	03
<b>Figura 2 -</b>	Fármacos contendo unidades heterocíclicas .....	08
<b>Figura 3 -</b>	Heterociclos oxigenados biologicamente ativos .....	09
<b>Figura 4 -</b>	Heterociclos biologicamente ativos contendo selênio e oxigênio .....	10
<b>Figura 5 -</b>	Cromenonas bioativas de ocorrência natural .....	16
<b>Figura 6 -</b>	Projeção ORTEP para o composto <b>3a</b> .....	51
<b>Figura 7 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	55
<b>Figura 8 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	56
<b>Figura 9 -</b>	Projeção ORTEP para o composto <b>9a</b> .....	68
<b>Figura 10 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	71
<b>Figura 11 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	72
<b>Figura 12 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	129
<b>Figura 13 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	129
<b>Figura 14 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	130
<b>Figura 15 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	130
<b>Figura 16 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	131
<b>Figura 17 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	131
<b>Figura 18 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	132
<b>Figura 19 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	132
<b>Figura 20 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	133
<b>Figura 21 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	133
<b>Figura 22 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	134
<b>Figura 23 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	134
<b>Figura 24 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	135
<b>Figura 25 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	135
<b>Figura 26 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	136
<b>Figura 27 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	136
<b>Figura 28 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	137
<b>Figura 29 -</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz	137

<b>Figura 30</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	138
<b>Figura 31</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	138
<b>Figura 32</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	139
<b>Figura 33</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	139
<b>Figura 34</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	140
<b>Figura 35</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	140
<b>Figura 36</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	141
<b>Figura 37</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	141
<b>Figura 38</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	142
<b>Figura 39</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz	142
<b>Figura 40</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	143
<b>Figura 41</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	143
<b>Figura 42</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	144
<b>Figura 43</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	144
<b>Figura 44</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	145
<b>Figura 45</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	145
<b>Figura 46</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	146
<b>Figura 47</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz	146
<b>Figura 48</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	147
<b>Figura 49</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	147
<b>Figura 50</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	148
<b>Figura 51</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	148
<b>Figura 52</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	149
<b>Figura 53</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	149
<b>Figura 54</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	150
<b>Figura 55</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	150
<b>Figura 56</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	151
<b>Figura 57</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	151
<b>Figura 58</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	152
<b>Figura 59</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	152
<b>Figura 60</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	153
<b>Figura 61</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	153



<b>Figura 62</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3f'</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	154
<b>Figura 63</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3f'</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz	154
<b>Figura 64</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	155
<b>Figura 65</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	155
<b>Figura 66</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	156
<b>Figura 67</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	156
<b>Figura 68</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	157
<b>Figura 69</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	157
<b>Figura 70</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	158
<b>Figura 71</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	158
<b>Figura 72</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	159
<b>Figura 73</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	159
<b>Figura 74</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	160
<b>Figura 75</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	160
<b>Figura 76</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	161
<b>Figura 77</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100MHz	161
<b>Figura 78</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	162
<b>Figura 79</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	162
<b>Figura 80</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	163
<b>Figura 81</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	163
<b>Figura 82</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	164
<b>Figura 83</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	164
<b>Figura 84</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	165
<b>Figura 85</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	165
<b>Figura 86</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	166
<b>Figura 87</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	166
<b>Figura 88</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	167
<b>Figura 89</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	167
<b>Figura 90</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	168
<b>Figura 91</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	168
<b>Figura 92</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	169
<b>Figura 93</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz	169

<b>Figura 94</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	170
<b>Figura 95</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	170
<b>Figura 96</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	171
<b>Figura 97</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	171
<b>Figura 98</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	172
<b>Figura 99</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	172
<b>Figura 100</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	173
<b>Figura 101</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	173
<b>Figura 102</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	174
<b>Figura 103</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	174
<b>Figura 104</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	175
<b>Figura 105</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	175
<b>Figura 106</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	176
<b>Figura 107</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz	176
<b>Figura 108</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	177
<b>Figura 109</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz	177
<b>Figura 110</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	178
<b>Figura 111</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	178
<b>Figura 112</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	179
<b>Figura 113</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 50 MHz	179
<b>Figura 114</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	180
<b>Figura 115</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	180
<b>Figura 116</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	181
<b>Figura 117</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	181
<b>Figura 118</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	182
<b>Figura 119</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	182
<b>Figura 120</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	183
<b>Figura 121</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	183
<b>Figura 122</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	184
<b>Figura 123</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9k</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	184
<b>Figura 124</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	185
<b>Figura 125</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9l</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	185

<b>Figura 126</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	186
<b>Figura 127</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9m</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	186
<b>Figura 128</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	187
<b>Figura 129</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9n</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	187
<b>Figura 130</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	188
<b>Figura 131</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9o</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	188
<b>Figura 132</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	189
<b>Figura 133</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9p</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	189
<b>Figura 134</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	190
<b>Figura 135</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9q</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	190
<b>Figura 136</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	191
<b>Figura 137</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9r</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	191
<b>Figura 138</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	192
<b>Figura 139</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9s</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	192
<b>Figura 140</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	193
<b>Figura 141</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9t</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	193
<b>Figura 142</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	194
<b>Figura 143</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9u</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	194
<b>Figura 144</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz	195
<b>Figura 145</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9v</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	195
<b>Figura 146</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9w</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	196
<b>Figura 147</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9w</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	196
<b>Figura 148</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9x</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	197
<b>Figura 149</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9x</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	197
<b>Figura 150</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9y</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	198
<b>Figura 151</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9y</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	198
<b>Figura 152</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9z</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	199
<b>Figura 153</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9z</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	199
<b>Figura 154</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9aa</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz	200
<b>Figura 155</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9aa</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz	200

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**acac** - acetoacetato

**Ar** - Arila

**atm** - atmosfera

**CG** - Cromatografia Gasosa

**CG-EM** - Cromatógrafo de Fase Gasosa-Espectrômetro de Massas

**DABCO** - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

**Db** - dibenzilidenoacetona

**DBU** - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

**DCE** - 1,2-Dicloroetano

**DMF** - *N,N*-Dimetilformamida

**DMSO** - Dimetil sulfóxido

**dppf** - 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

**dppp** - 1,3-bis(difenilfosfino)propano

**M.O.** - micro-ondas

**NBS** - *N*-bromo-succinimida

**NIS** - *N*-iodo-succinimida

**Ph** - Fenila

**RMN <sup>13</sup>C** - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

**RMN <sup>1</sup>H** - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

**t. a.** - Temperatura ambiente

**TBAF** - Fluoreto de tetrabutylamônio

**THF** - Tetraidrofurano

**TMS** - Trimetilsilila



## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O interesse na síntese de compostos contendo um núcleo heterocíclico vem aumentando constantemente devido à grande importância dessas substâncias tanto em síntese orgânica quanto por apresentarem atividades biológicas bastante interessantes como, por exemplo, antidepressiva e anti-hipertensiva.<sup>1</sup>

Compostos heterocíclicos contendo um anel oxigenado de seis membros estão, provavelmente, entre as estruturas mais comumente encontradas em produtos naturais. Uma importante classe de heterociclos que se enquadra neste contexto são os cromenos, os quais estão presentes em uma variedade de compostos que possuem atividades farmacológicas e propriedades biológicas bastante importantes como, atividade anti-HIV<sup>2</sup> e propriedades antidiabéticas.<sup>3</sup>

Outra classe de heterociclos que possuem um anel heterocíclico oxigenado de seis membros são as cromenonas, as quais possuem, além do átomo de oxigênio, um grupo carbonila presente no anel. Como exemplos destes compostos, podemos citar o *flavopiridol*, o qual possui atividade anticarcinogênica, mais especificamente no tratamento de câncer de mama.<sup>4</sup> *Quercetina* e *nobiletina* são conhecidos por atuarem como inibidores enzimáticos (Figura 1).<sup>5</sup>

<sup>1</sup> (a) Sebillé, S.; Gall, D.; de Tullio, P.; Florence, X.; Lebrun, P.; Pirotte, B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4690. (b) Madrid, P. B.; Liou, A. P.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4535. (c) Heinrich, T.; Böttcher, H.; Schiemann, K.; Holzemann, G.; Schwarz, M.; Bartoszyk, G. D.; Amsterdam, C.; Greiner, H. E.; Seyfried, C. A. *Bioorg. & Med. Chem.* **2004**, *12*, 4843. (d) Tang, L.; Yu, J.; Leng, Y.; Feng, Y.; Yang, Y.; Ji, R. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3437.

<sup>2</sup> (a) Zhendong, J.; Ying, K. Total synthesis of daurichromenic acid. PCT Int. Appl. WO 2004058738, 2004. (b) Iwata, N.; Wang, N.; Yao, X.; Kitanaka, S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1106. (c) Hu, H.; Harrison, T. J.; Wilson, P. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3782.

<sup>3</sup> Korec, R.; Sensch, K. H.; Zoukas, T. *Arzneim. Forsch.* **2000**, *50*, 122.

<sup>4</sup> (a) Losiewicz, M. D.; Carlson, B. A.; Kaur, G.; Sausville, E. A.; Worland, P. J.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *201*, 589. (b) Filgueira de Azevedo, W.; Mueller-Dieckmann, H.-J.; Schulze-Gahmen, U.; Worland, P. J.; Sausville, E.; Kim, S.-H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 2735. (c) Czech, J.; Hoffmann, Naik, R.; Sedlacek, H.-H. *Int. J. Oncol.* **1995**, *6*, 31. (d) Kaur, G.; Stetler-Stevenson, M.; Sebers, S.; Worland, P.; Sedlacek, H.; Myers, C.; Czech, J.; Naik, R.; Sausville, E. *J. Natl. Cancer Inst.* **1992**, *84*, 1736.

<sup>5</sup> Bormann, H.; Melzig, M. F. *Pharmazie* **2000**, *55*, 129.

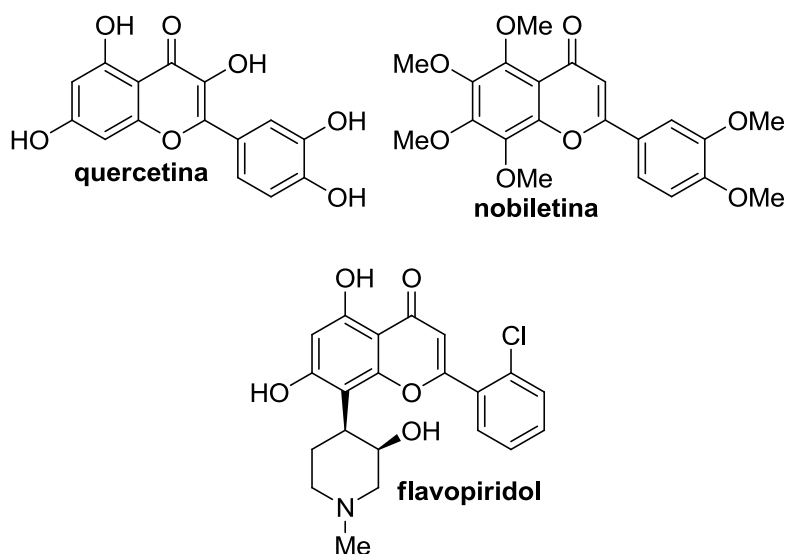


Figura 1. Derivados de cromenonas biologicamente ativos

Dessa forma, um grande número de metodologias para a síntese destas estruturas vem sendo estudadas a fim de aprimorar os métodos existentes, bem como, no desenvolvimento de novos e eficientes processos para a obtenção de compostos heterocíclicos estruturalmente promissores do ponto de vista biológico. Dentre os métodos mais estudados, reações de ciclização mediadas por metais de transição e por reagentes eletrofílicos constituem-se em importantes ferramentas na síntese de heterociclos de grande complexidade estrutural, com o emprego de condições relativamente brandas.<sup>6</sup>

Além disso, nos últimos anos, cresceu o interesse da comunidade científica pelo desenvolvimento de métodos sintéticos para a preparação de heterociclos, com baixo custo e, principalmente, utilizando condições brandas e que sejam menos agressivas ao meio ambiente.<sup>7</sup> Neste sentido, sais de ferro surgiram como uma alternativa versátil, por apresentarem custo e toxicidade relativamente baixos, sendo eficientes para promover um número considerável de processos, como reações de ciclização, tanto em quantidades catalíticas como estequiométricas.<sup>8</sup>

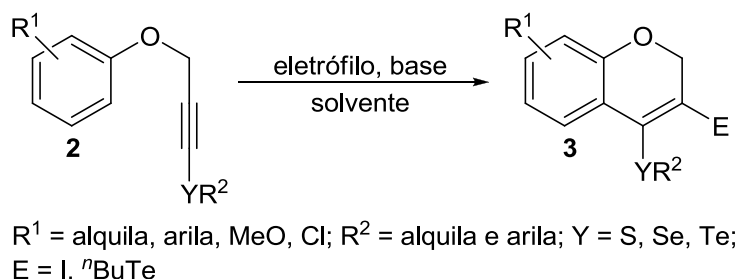
<sup>6</sup> (a) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937. (b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.

<sup>7</sup> (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624. (c) Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.

<sup>8</sup> (a) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113. (b) Ji, W.-H.; Pan, Y.-M.; Zhao, S.-Y.; Zhan, Z.-P. *Synlett* **2008**, 3046. (c) Terrasson, V.; Michaux, J.; Gaucher, A.; Wehbe, J.; Marque, S.; Prim, D.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5332. (d) Du, Y.; Chang, J.; Reiner, J.;

Uma ferramenta que vem se mostrando bastante interessante tanto do ponto de vista sintético quanto biológico, consiste na introdução de um grupamento organocalcogênio na estrutura de substâncias orgânicas. Estes grupos caracterizam-se por agregar quimio-, régio- e estereosseletividade aos processos sintéticos em que venham a estar envolvidos,<sup>9</sup> além de propriedades biológicas interessantes<sup>10</sup> como, por exemplo, atividade antidepressiva.<sup>10a</sup>

Tendo em vista a inegável importância biológica e sintética de compostos heterocíclicos, em especial, cromenos e cromenonas, bem como a versatilidade dos grupamentos derivados de organocalcogênio, objetivou-se, em uma primeira etapa, o desenvolvimento de uma metodologia para síntese de 3-iodo-4-organocalcogeno-2*H*-cromenos **3**. Para tanto, almejou-se a elaboração de um método de ciclização intramolecular promovida por diferentes reagentes eletrofílicos, utilizando os éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2** como precursores para este processo (Esquema 1).



Esquema 1

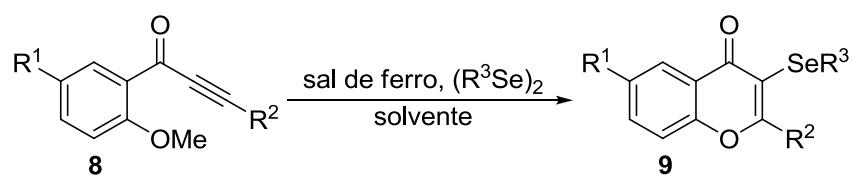
Em um segundo momento, planejou-se desenvolver uma metodologia alternativa e versátil para promover a ciclização intramolecular de cetonas alquinilarílicas **8**, empregando um sistema que combina sais de ferro com dicalcogenetos de diorganoíla, para a preparação de 3-organocalcogeno-4*H*-cromenonas **9**, utilizando condições relativamente brandas (Esquema 2).

Zhao, K.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2007. (e) Laschat, S.; Frohlich, R.; Wibbeling, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2829. (f) Wang, J.; Zhang, L.; Jing, Y.; Huang, W.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4978. (g) Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2665; (h) Mukherjee, A.; Pati, K.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6311.

<sup>9</sup> (a) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (b) Paulmier, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Baldwin, J. E., Ed.; Organic Chemistry Series 4; Pergamon Press: Oxford, 1986.

<sup>10</sup> (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.





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

Esquema 2

---

***Capítulo 1***

Revisão da Literatura

---

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Compostos heterocíclicos

A grande importância dos compostos heterocíclicos, tanto em síntese orgânica como por suas propriedades biológicas, fez com que o interesse na síntese destas substâncias aumentasse constantemente no decorrer dos últimos anos. Um grande número de compostos orgânicos de interesse biológico, farmacológico e nas ciências de materiais, possuem em suas estruturas pelo menos um núcleo heterocíclico.<sup>11</sup>

Entre os inúmeros fármacos que são consumidos atualmente, uma ampla variedade é derivada de compostos heterocíclicos, os quais apresentam propriedades farmacológicas diferenciadas, tais como, antitumoral (D-501036 **10**);<sup>12</sup> antifúngica (5-(3-buten-1-inil)-2,2'-bitienila **11**);<sup>13</sup> antiinflamatória e analgésica (dipirona **12**);<sup>14</sup> antiprotozoária (metronidazol **13**)<sup>14</sup> e antiviral (ribavirina **14**)<sup>14</sup> (Figura 2).

---

<sup>11</sup> (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996. (b) Undheim, K.; Benneche, T. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Gilchrist, T. L., Gribble, G. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1999; Vol. 11, p 21. (c) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, 2000. (d) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 2003.

<sup>12</sup> (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochemical Pharmacology* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M. Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 9101.

<sup>13</sup> Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.

<sup>14</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

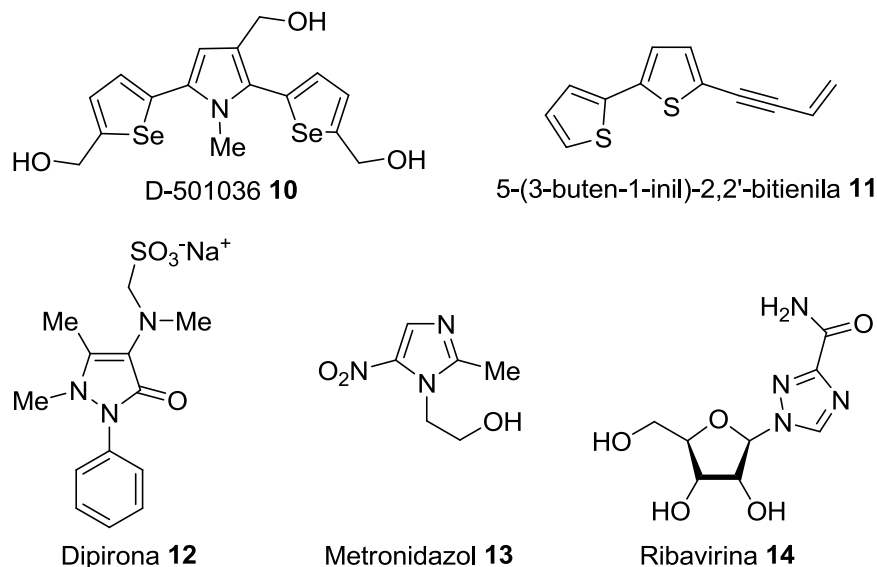


Figura 2. Fármacos contendo unidades heterocíclicas

Dentre as inúmeras classes de heterociclos, compostos heterocíclicos contendo átomos de oxigênio em sua estrutura representam um grupo bastante interessante de substâncias, atraindo a atenção dos químicos orgânicos sintéticos devido à sua presença em um vasto número de compostos que possuem atividades biológicas, bem como na estrutura de moléculas pertencentes a produtos naturais.<sup>15</sup>

Muitos heterociclos contendo átomos de oxigênio destacam-se por exibir atividades farmacológicas bastante importantes, tais como, antialérgica (*Thuberginol B* **15**);<sup>16</sup> antifúngica (*Encecalin* **16**);<sup>17</sup> antitumoral (*Obovaten* **17**)<sup>18</sup> e inibidor enzimático (*Nobiletin* **18**)<sup>19</sup> (Figura 3).

<sup>15</sup> Findlay, J. A.; Buthelezi, S.; Lavoie, R.; Peña-Rodriguez, L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1759.

<sup>16</sup> Kurume, A.; Kamata, Y.; Yamashita, M.; Wang, Q.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1264.

<sup>17</sup> Herz, W.; Kulanthaivel, P. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 435.

<sup>18</sup> Tsai, I.; Hsieh, C.; Duh, C. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1371.

<sup>19</sup> Minagawa, A.; Otani, Y.; Kubota, T.; Wada, N.; Furukawa, T.; Kumai, K.; Kameyama, K.; Ojada, Y.; Fujii, M.; Yano, M.; Sato, T.; Ito, A.; Kitajima, M. *Jpn. J. Cancer Res.* **2001**, *92*, 1322.

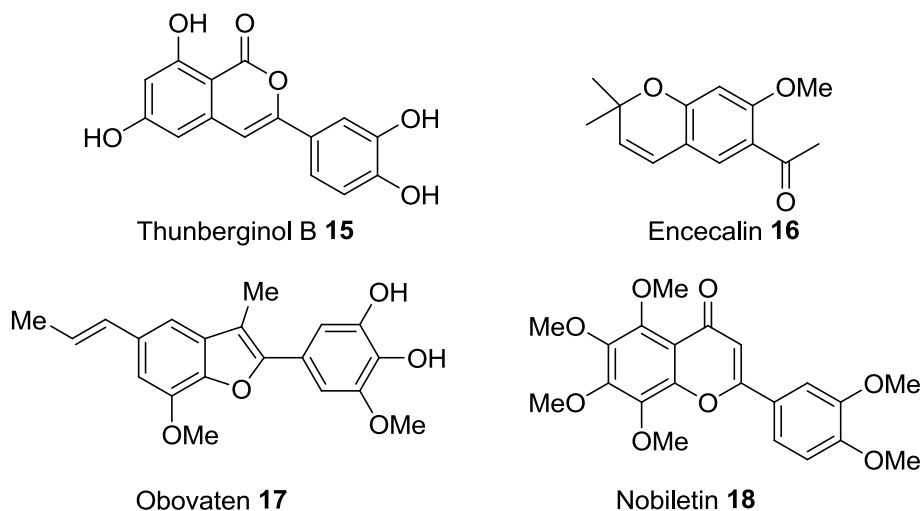


Figura 3. Heterociclos oxigenados biologicamente ativos

Considerando os aspectos citados e tendo em vista a importância notável das substâncias heterocíclicas, inúmeras metodologias vêm sendo estudadas com o intuito de aprimorar os métodos já existentes e desenvolver novos e eficientes processos para a obtenção destes compostos. Reações de ciclização mediadas por metais de transição e reagentes eletrofílicos, constituem uma importante ferramenta na síntese destas substâncias, fazendo uso de condições de reação relativamente brandas e ao mesmo tempo, menos agressivas ao ambiente.<sup>20</sup>

Em algumas destas metodologias, envolvendo substratos alquinílicos, pode-se observar uma competição entre os processos de ciclização 5-*exo*-dig e 6-*endo*-dig,<sup>21</sup> os quais levam, respectivamente, a formação de anéis de cinco e seis membros com ligações duplas fora e dentro dos anéis. A formação dos produtos de ciclização 6-*endo*-dig é mais comum em ciclizações com carbono ou oxigênio nucleofílicos, promovidas pela coordenação com ácidos de Lewis ou eletrófilos como I<sub>2</sub>, principalmente quando o produto formado é aromático. Ambos os processos 5-*exo* e 6-*endo*-dig são favoráveis e, a sua competição é geralmente controlada através de pequenas modificações estruturais.

Nos últimos anos a necessidade do desenvolvimento de metodologias mais limpas, que agridam o mínimo possível o meio ambiente, seguindo a filosofia de química verde, tem sido um grande desafio para os químicos. Dentro desta

<sup>20</sup> Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075.

<sup>21</sup> Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513.

perspectiva, sais de ferro tem se destacado como uma alternativa versátil bastante promissora, apresentado um baixo custo e uma menor toxicidade.

Dentro do contexto de substâncias heterocíclicas, compostos que apresentam um núcleo heterocíclico contendo um átomo de calcogênio (em particular oxigênio e selênio) em sua estrutura merecem destaque, pois surgem como moléculas promissoras do ponto de vista biológico, o que vem a estimular novos estudos bioquímicos e farmacológicos. O interesse pelas propriedades farmacológicas de compostos contendo átomos de selênio tem aumentado constantemente, devido a um grande número destes, apresentarem atividades biológicas interessantes, sendo promissores antioxidantes, imunomoduladores, citoprotetores, antitumorais, antiinflamatórios, anti-hipertensivos, anti-infecciosos.<sup>22</sup> Dois exemplos que representam perfeitamente esta importante classe de substâncias orgânicas, são o amplamente conhecido e estudado ebselen **19** e, o recentemente sintetizado 2,5-difenil-3-alquinil-selenofeno **20**, os quais contêm em suas estruturas um átomo de selênio, além de um átomo de oxigênio. Ambos já foram estudados e possuem algumas de suas atividades biológicas descritas pelo nosso grupo de pesquisa (Figura 4).<sup>23, 24</sup>

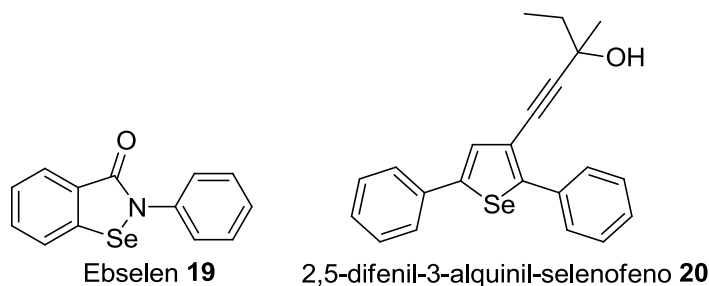


Figura 4. Heterociclos biologicamente ativos contendo selênio e oxigênio

Devido às características mencionadas, uma série de metodologias, para a síntese de heterociclos que contenham em sua estrutura átomos de calcogênio, passou a ser estudada. Neste contexto, heterociclos oxigenados de seis membros estão entre as estruturas mais encontradas em produtos naturais. Em particular, cromenos e cromenonas fazem parte da estrutura de uma gama de substâncias que

<sup>22</sup> Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.

<sup>23</sup> (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419. (c) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, *26*, 569.

<sup>24</sup> Ardais, A. P.; Santos, F. W.; Nogueira, C. W. *J. Appl. Toxicol.* **2008**, *28*, 322.

apresentam importantes aplicações biológicas e farmacêuticas.<sup>2,3,25</sup> Assim, o interesse na síntese de seus derivados é constante, o que conseqüentemente, leva a uma rica variedade de materiais para posteriores estudos a fim de avaliar seu potencial biológico.

## 1.2 Síntese de cromenos via reações de ciclização mediadas por reagentes eletrofílicos

Os cromenos, também conhecidos como benzopiranos, são as unidades estruturais chave de uma variedade de compostos biologicamente importantes, muitos dos quais apresentam importância farmacológica. Um número considerável de derivados de cromenos é útil, por exemplo, no tratamento de doenças de pele e infecções microbianas,<sup>26</sup> demonstrando também potente atividade antifúngica.<sup>27</sup> Derivados de 2*H*-cromenos, como 2,4-difenil-2*H*-cromeno e 2,2,4-trifenil-2*H*-cromeno têm sido estudados por seu comportamento fotocromico.<sup>28</sup> Assim, em virtude de sua importância biológica e farmacológica, a síntese de cromenos tem recebido uma atenção considerável na literatura. Dentre as metodologias mais estudadas, reações de ciclização eletrofílica de compostos alquinílicos tornaram-se uma ferramenta versátil para a síntese desta e de outras muitas unidades heterocíclicas.

As reações de ciclização eletrofílica de substratos alquinílicos, constituem uma importante alternativa para a preparação de derivados de cromenos diferentemente funcionalizados. A síntese de cromenos altamente substituídos **22** pode ser desenvolvida, empregando IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> como reagente de iodo e diferentes alcoóis como nucleófilos, para promover a reação de ciclização de *o*-alquinilbenzaldeídos **21**, os quais se mostraram precursores versáteis para este processo (Esquema 3).<sup>29</sup>

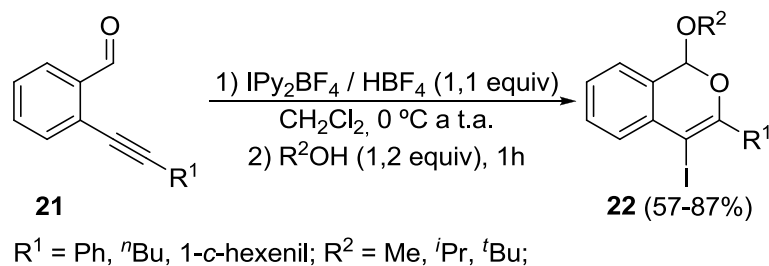
<sup>25</sup> (a) Havsteen, B. H. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *96*, 67.

<sup>26</sup> Bonadies, F.; Di Fabio, R.; Bonini, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1647.

<sup>27</sup> Morandim, A. A.; Bergamo, D. C. B.; Kato, M. J.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. S.; Furlan, M. *Phytochem. Anal.* **2005**, *16*, 282.

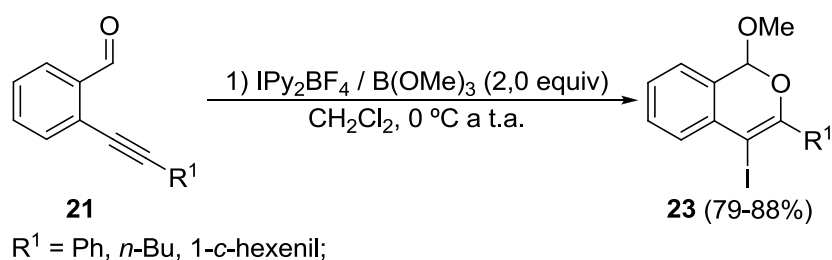
<sup>28</sup> (a) Martins, C. I.; Coelho, P. J.; Carvalho, L. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 570. (b) Kodama, Y.; Nakabayashi, T.; Segawa, K.; Hattori, E.; Sakuragi, M.; Nishi, N.; Sakuragi, H. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 11478. (c) Padwa, A.; Andrew, A.; Lee, G. A.; Owens, W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1142.

<sup>29</sup> Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Merino, I.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5790.



Esquema 3

Alternativamente, os derivados de cromenos **23** foram obtidos através da ciclização dos alquinilaldeídos **21**, na ausência de alcoóis, empregando  $IPy_2BF_4$  em presença de  $B(OMe)_3$ , o qual atua, simultaneamente, como ácido de Lewis e fonte de nucleófilo, transferindo o grupamento metoxila (Esquema 4).

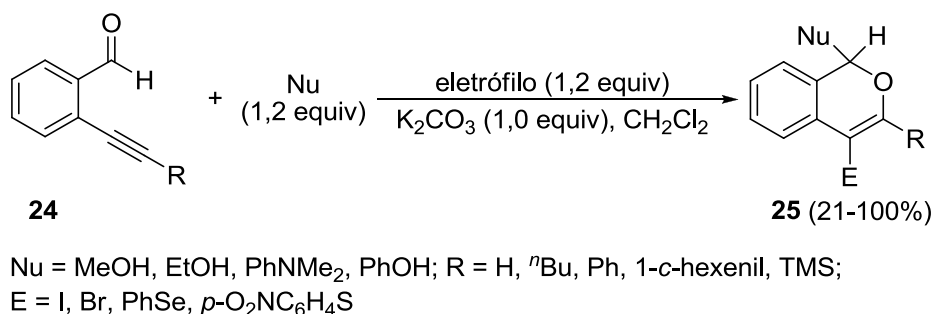


Esquema 4

Através da utilização de diferentes reagentes eletrofílicos como  $I_2$ ,  $ICl$ ,  $NIS$ ,  $Br_2$ ,  $NBS$ ,  $p\text{-O}_2NC_6H_4SCL$  e  $PhSeBr$ , para promover a reação de ciclização intramolecular dos *o*-alquinil carboxaldeídos **24**, tornou-se possível a preparação de uma série de halo-cromenos **25** diferentemente funcionalizados (Esquema 5).<sup>30</sup> As reações foram realizadas sob condições relativamente brandas e, os halo-cromenos desejados foram obtidos em bons rendimentos, através do tratamento dos aldeídos **24** (0,25 mmol) com 1,2 equivalentes do reagente eletrofílico, utilizando 1,0 equivalente de  $K_2CO_3$  como base e 1,2 equivalentes do nucleófilo em  $CH_2Cl_2$  como solvente (2,5 mL), a temperatura ambiente.

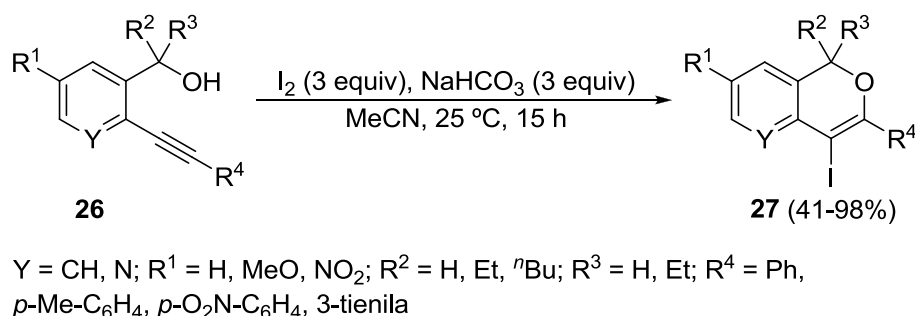
<sup>30</sup> (a) Yue, D.; Della Cá, N.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3381. (b) Yue, D.; Della Cá, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1581.





Esquema 5

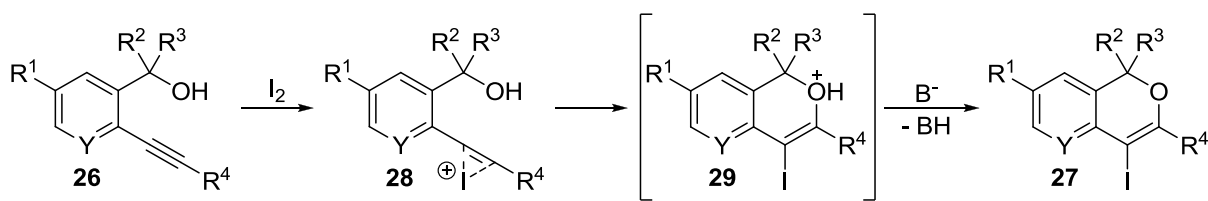
Recentemente, Larock e colaboradores também relataram a síntese de uma variedade de iodo-cromenos **27**, os quais foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes, através de um protocolo de iodociclicização, empregando condições de reação brandas para promover a ciclicização dos derivados de alcoóis benzílicos **26** (Esquema 6).<sup>31</sup> Tais condições consistem no uso de MeCN como solvente a temperatura de 25 °C, empregando 3 equivalentes de I<sub>2</sub> como fonte eletrofílica e NaHCO<sub>3</sub> (3,0 equiv) como base.



Esquema 6

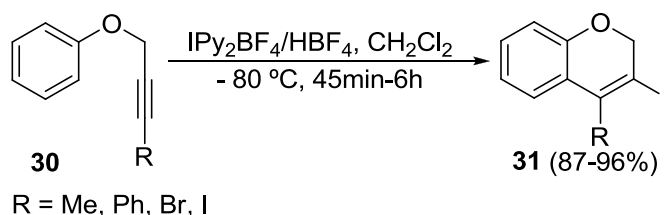
O mecanismo proposto pelos autores para este processo de ciclicização, está demonstrado no esquema 7 e consiste nas seguintes etapas: (1) formação inicial de um intermediário iodônio **28**, pela coordenação da espécie eletrofílica de iodo com a ligação tripla carbono-carbono; (2) ataque nucleofílico *anti* do átomo de oxigênio do grupo hidroxila ao átomo de carbono do intermediário iodônio, seguindo um processo de ciclicização 6-*endo*-dig para formar o intermediário **29**; (3) uma desprotonação da espécie **29**, levando a formação do produto ciclicizado **27**.

<sup>31</sup> Mancuso, R.; Saurabh Mehta, S.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Jenks, W. S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 897.



Esquema 7

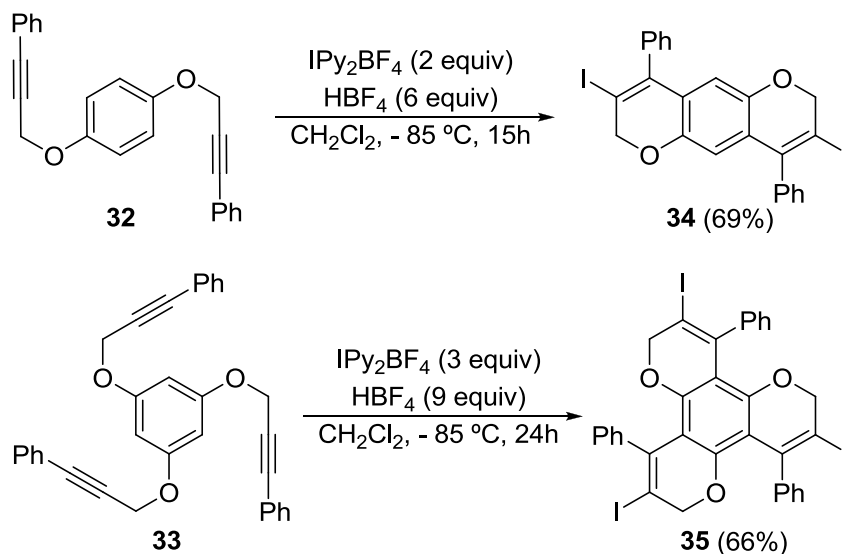
A reação de ciclização eletrofílica de alquinos contendo um grupo arílico em suas proximidades, consiste em uma alternativa interessante para a síntese de uma variedade de heterociclos. Fazendo uso desta ferramenta sintética, Barluenga e colaboradores estudaram a preparação de cromenos diferentemente substituídos **31**, empregando éteres propargílicos **30** como substratos em um protocolo de ciclização eletrofílica (Esquema 8).<sup>32</sup> Neste caso, o IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> foi utilizado como fonte eletrofílica. Este estudo forneceu uma metodologia conveniente para a síntese de uma série de cromenos.



Esquema 8

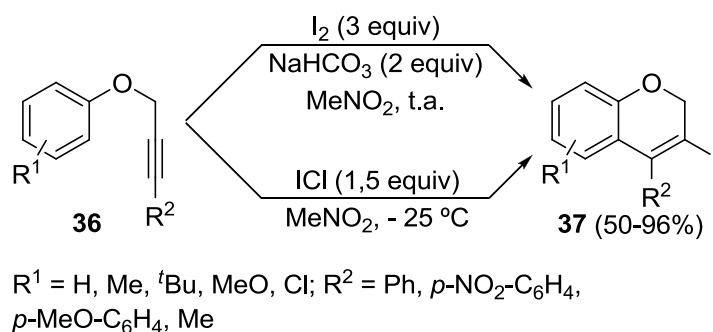
Comprovou-se a versatilidade desta metodologia, quando os substratos **32** e **33**, os quais possuem dois e três grupos propargílicos, foram submetidos as mesmas condições de reação, alterando somente a proporção dos reagentes. Assim, tornou-se possível os processos tanto de dupla como de tripla ciclização, levando aos correspondentes produtos **34** e **35**, contendo em suas estruturas, três e quatro anéis fundidos, respectivamente (Esquema 9).

<sup>32</sup> Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008.



Esquema 9

Em 2007, Larock e colaboradores descreveram a reação de ciclização de éteres arilpropargílicos **36**, mediada por reagentes eletrofílicos de iodo ( $\text{I}_2$  e  $\text{ICl}$ ), provando ser efetiva para formação de *2H*-cromenos 3,4-dissubstituídos **37** em excelentes rendimentos (Esquema 10).<sup>33</sup>



Esquema 10

Esta metodologia foi realizada em condições brandas, mostrando ser tolerante a uma série de substituintes, incluindo metoxila, hidroxila, aldeído e grupo nitro. A presença de grupamentos doadores de elétrons, como Me e MeO, no anel aromático ligado diretamente à ligação tripla, levou à formação dos produtos ciclizados em bons rendimentos, enquanto que grupos retiradores de elétrons como  $\text{NO}_2$ , levaram a um decréscimo nos rendimentos. Grupos

<sup>33</sup> Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347.

doadores de elétrons, tais como Me, <sup>t</sup>Bu e MeO, presentes no anel aromático ligado ao átomo de oxigênio, levaram aos 2H-cromenos em rendimentos superiores quando empregado I<sub>2</sub> como fonte eletrofílica, em relação as reações utilizando ICl.

### 1.3 Síntese de cromenonas via reações de ciclização mediadas por metais de transição

Cromenonas ou flavonas constituem uma classe de heterociclos que apresentam uma vasta gama de atividades biológicas importantes, tais como anticâncer,<sup>34</sup> antiinflamatória,<sup>35</sup> antiosteoporse<sup>36</sup> e antidiabética.<sup>37</sup> Devido as suas inúmeras propriedades biológicas esta classe de substâncias tem sido extensivamente estudada e, cerca de 4000 flavonoides diferentes já foram isolados, oriundos de várias espécies de plantas. A figura 5 mostra alguns derivados de cromenonas biologicamente ativos e de ocorrência natural.<sup>38</sup>

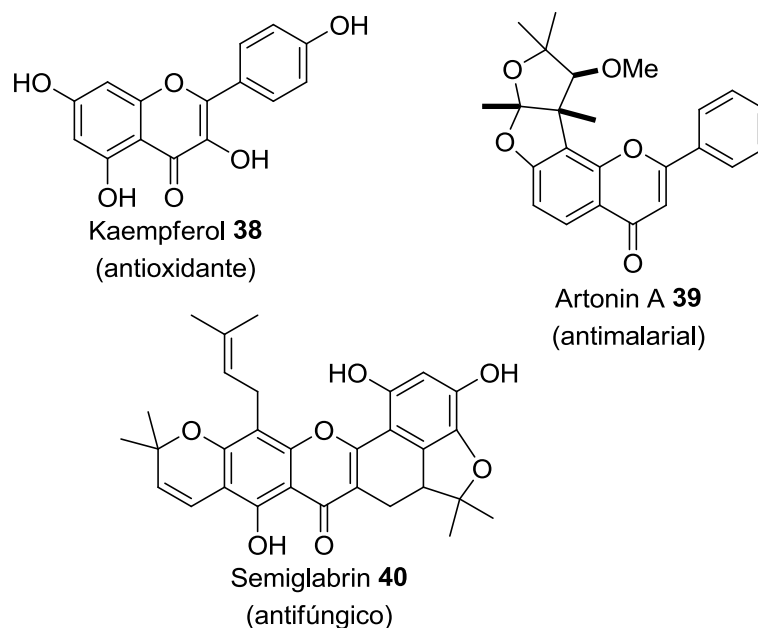


Figura 5. Cromenonas bioativas de ocorrência natural

<sup>34</sup> Liu, H. L.; Jiang, W. B.; Xie, M. X. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discov.* **2010**, 5, 152.

<sup>35</sup> Manthey, J. A.; Grohmann, K.; Montanari, A.; Ash, K.; Manthey, C. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 441.

<sup>36</sup> Maurya, R.; Rawat, P.; Sharan, K.; Siddiqui, J. A.; Swarnkar, G.; Mishra, G.; Manickavasagam, K.; Arya, R.; Chattopadhyay, N. *World Pat.* 110003, 2009.

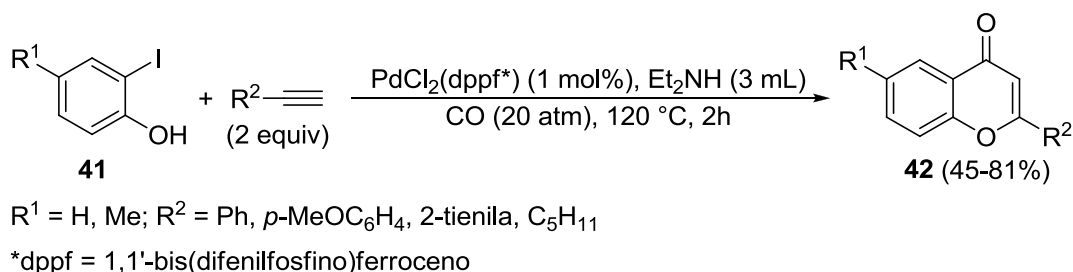
<sup>37</sup> Kunimasa, K.; Kuranuki, S.; Matsuura, N.; Iwasaki, N.; Ikeda, M.; Ito, A.; Sashida, Y.; Mimaki, Y.; Yano, M.; Sato, M.; Igarashi, Y.; Oikawa, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2062.

<sup>38</sup> (a) Gabrielska, J.; Soczynska-Kordala, M.; Przystalski, S. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 76. (b) Halliwell, B.; Aeshbach, R.; Loliger, J.; Aruoma, O. I. *Food Chem. Toxicol.* **1995**, 33, 601. (c) Ammar, N. M.; El-Diwany, A. I. *J. Islamic Acad. Sci.* **1988**, 1, 72.

Em razão desta pronunciada importância biológica, esta classe de compostos heterocíclicos continua despertando o interesse da comunidade científica, em especial dos químicos orgânicos, pela sua síntese.

Embora, muitas metodologias para a síntese de cromenonas tenham sido desenvolvidas e estudadas, muitos destes protocolos requerem a utilização de condições de reação drásticas, sendo pouco tolerantes a determinados substituintes e em alguns casos proporcionando baixos rendimentos para os produtos.<sup>39</sup> Alternativamente, nos últimos anos, metodologias que envolvem catálise com sais de metais de transição, principalmente, sais de paládio tornaram-se uma opção versátil para construção destes núcleos heterocíclicos.

Em 1993, Torri e colaboradores descreveram a síntese de cromenonas, através da reação de carbonilação de *o*-iodofenóis **41**, catalisada por sais de paládio e em presença de diferentes alquinos terminais (Esquema 11).<sup>40</sup> Neste trabalho, empregando-se apenas 1 mol% de PdCl<sub>2</sub>(dppf) como catalisador, pode-se chegar aos derivados de cromenonas **42** em rendimentos que variariam de moderados à bons.

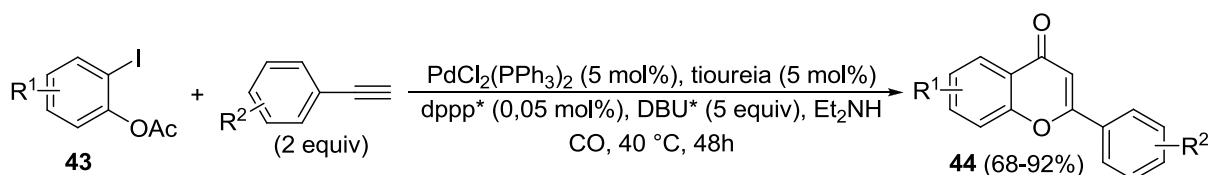


Esquema 11

<sup>39</sup> (a) Garcia, H.; Iborra, S.; Primo, J.; Miranda, M. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432. (b) McGarry, L. W. M.; Detty, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4349. (c) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1887. (d) Riva, C.; Toma, C. D.; Donadel, L.; Boi, C.; Pennini, R.; Motta, G.; Leonardi, A. *Synthesis* **1997**, 195. (e) Marder, M.; Viola, H.; Bacigaluppo, J. A.; Colombo, M. I.; Wasowski, C.; Wolfman, C.; Medina, J. H.; Rúveda, E. A.; Paladini, A. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *249*, 481. (f) Costantino, L.; Rastelli, G.; Gamberini, M. C.; Vinson, J. A.; Bose, P.; Iannone, A.; Staffieri, M.; Antolini, L.; Corso, A. D.; Mura, U.; Albasini, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1881. (g) Dekermendjian, K.; Kahnberg, P.; Witt, M.-R.; Sterner, O.; Nielsen, M.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4343. (h) Lokshin, V.; Heynderickx, A.; Samat, A.; Pèpe, G.; Guglielmetti, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6761. (i) Tabaka, A. C.; Murthi, K. K.; Pal, K.; Teleha, C. A. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 256.

<sup>40</sup> Torri, S.; Okumoto, H.; Xu, L.-H.; Sadakane, M.; Shostakovskiy, M. V.; Ponomaryov, A. B.; Kalinin, V. N. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6773.

A anelação carbonilativa de *o*-acetoxi-iodobenzenos **43** com diferentes arilacetilenos, foi estudada por Yang e Miao. Esta metodologia mostrou-se eficiente para a preparação de cromenonas diferentemente substituídas **44** (Esquema 12).<sup>41</sup> Para promover este processo, fez-se uso de um sistema catalítico constituído por PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol%), 5 mol% de tioureia e dppp (0,05 mol%), proporcionando a obtenção dos heterociclos desejados em excelentes rendimentos.



R<sup>1</sup> = H, MeO, TBSO, vinila, acila, MeO<sub>2</sub>C; R<sup>2</sup> = H, MeO, BnO

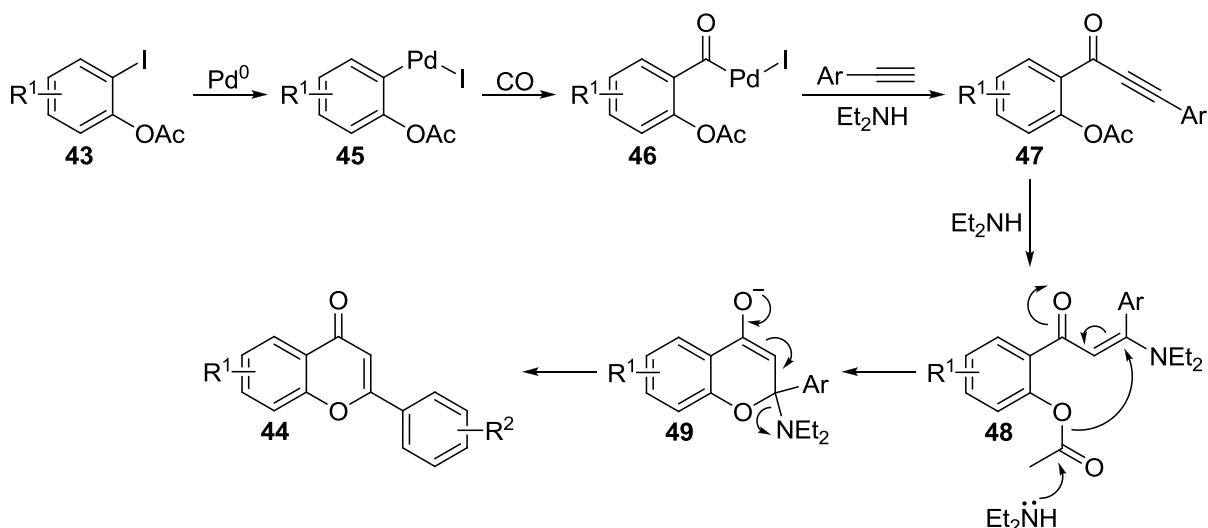
\*dppp = 1,3-bis(difenilfosfino)propano

\*DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

### Esquema 12

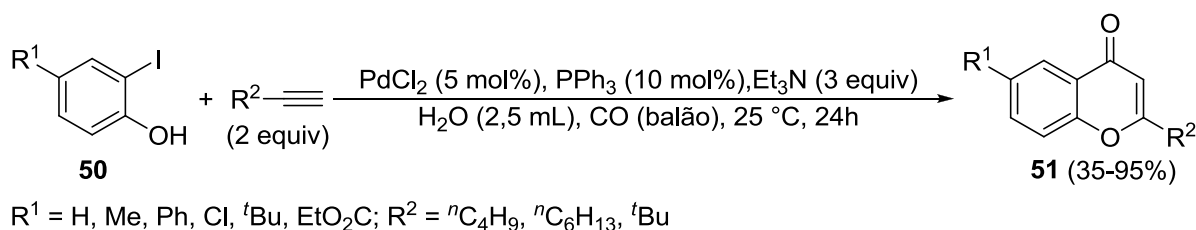
Conforme demonstrado no esquema 13, os autores acreditam que um mecanismo plausível, para este processo de anelação, passaria inicialmente por uma etapa de adição oxidativa da ligação Csp<sup>2</sup>-I, dos substratos **43**, a espécie de Pd(0), para formar espécie **45**, seguida pela inserção de CO, que levaria a formação do intermediário **46**. Este passaria por um processo de acoplamento com o alquino terminal apropriado, para gerar a cetona **47**, que em presença de dietilamina formaria o intermediário **48**, através de uma reação de adição de Michael. Um subsequente processo de ciclização 6-*endo*-trig levaria a formação da espécie **49**, o qual passaria por uma eliminação de amina, levando às correspondentes cromenonas **44**.

<sup>41</sup> Miao, H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1765.



Esquema 13

Yang e colaboradores descreveram também a síntese de cromenonas **51**, substituídas na posição 2, através da reação de anelação carbonilativa entre 2-iodofenóis **50** e diferentes alquilacetilenos terminais (Esquema 14).<sup>42</sup> Os derivados de cromenonas foram obtidos em bons rendimentos e, interessante, as reações foram realizadas utilizando água como solvente e sob a pressão de apenas um balão (inflável) de monóxido de carbono.

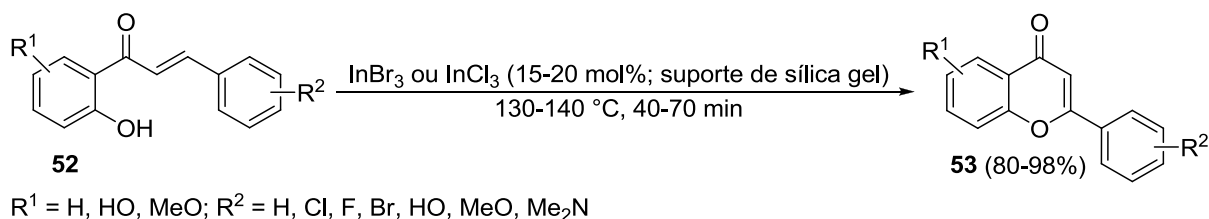


Esquema 14

Alternativamente, a síntese de uma variedade de cromenonas diferentemente funcionalizadas **53** foi descrita, em 2005, através da reação de ciclização intramolecular de chalconas **52** (Esquema 15).<sup>43</sup> Para tanto, empregou-se um sistema catalítico baseado em  $\text{InBr}_3$  ou  $\text{InCl}_3$ , ambos em suporte de sílica gel. Todas as reações foram realizadas em condições de reação livres de solvente, levando aos correspondentes produtos ciclizados em rendimentos excelentes, que variaram de 80 a 98%, em tempos de reação relativamente curtos.

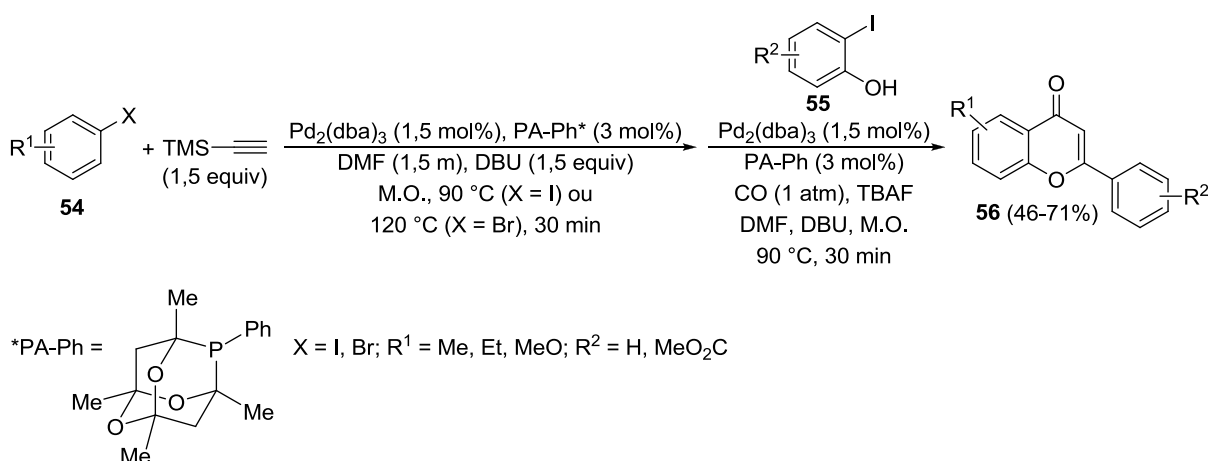
<sup>42</sup> Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097.

<sup>43</sup> Ahmed, N.; Ali, H.; van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 253.



Esquema 15

Em 2009, Capretta e Awuah descreveram uma rota para síntese de cromenonas **56**, através dos processos sequencias de acoplamento de Sonogashira, carbonilação e ciclização, mediados por irradiação de micro-ondas, utilizando um sistema catalítico baseado em  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,5 mol%) e 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fenil-6-fosfaadamantano (PA-Ph; 3 mol%) (Esquema 16).<sup>44</sup>



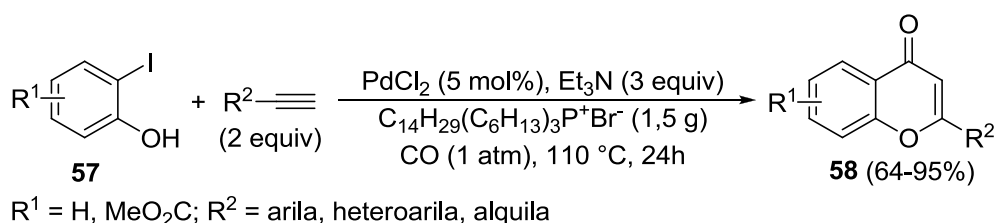
Esquema 16

Segundo os autores, ocorre inicialmente a reação do tipo Sonogashira, mediada por irradiação de micro-ondas, envolvendo um haleto arílico **54** e o etiniltrimetilsilano. Os produtos desta reação são introduzidos em um recipiente contendo o apropriado iodofenol **55**, o sistema catalítico (Pd/PA-Ph), o solvente (DMF) e a base (DBU). Posteriormente, faz-se a introdução do monóxido de carbono, seguido de irradiação por micro-ondas. Desta forma, foi possível a preparação de uma série de cromenonas em rendimentos satisfatórios. Cabe salientar, que a adição de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) ao sistema de reação, facilita a remoção do grupo TMS do alquino, permitindo uma maior reprodutibilidade do processo de ciclização.

<sup>44</sup> Awuah, E.; Capretta, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3210.

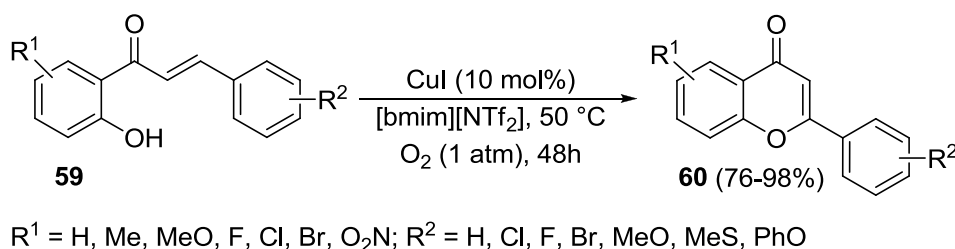


Recentemente, a síntese de uma série de derivados de cromenonas **58** foi desenvolvida, através da ciclocarbonilação catalisada por sais de paládio, de *o*-iodofenóis **57** com alquinos terminais (Esquema 17).<sup>45</sup> Todas as reações foram realizadas empregando um sistema livre de ligantes e, na presença do líquido iônico PSIL102 (brometo de trihexil(tetradecil)fosfônio), o qual se mostrou eficiente para formação das cromenonas desejadas, em rendimentos que variaram de bons a excelentes.



Esquema 17

Em 2011, Wang e colaboradores desenvolveram uma metodologia alternativa para a síntese de cromenonas diferentemente funcionalizadas **60**. Em condições de reação relativamente brandas, utilizando CuI como catalisador em presença do líquido iônico [bmim][NTf<sub>2</sub>], foi possível promover a reação de ciclização intramolecular das chalconas **59**, em atmosfera de oxigênio (Esquema 18).<sup>46</sup> A reação se mostrou tolerante a presença de grupos doadores e retiradores de elétrons, tanto no anel fenólico como no anel aromático ligado diretamente a ligação dupla, levando aos produtos em ótimos rendimentos.



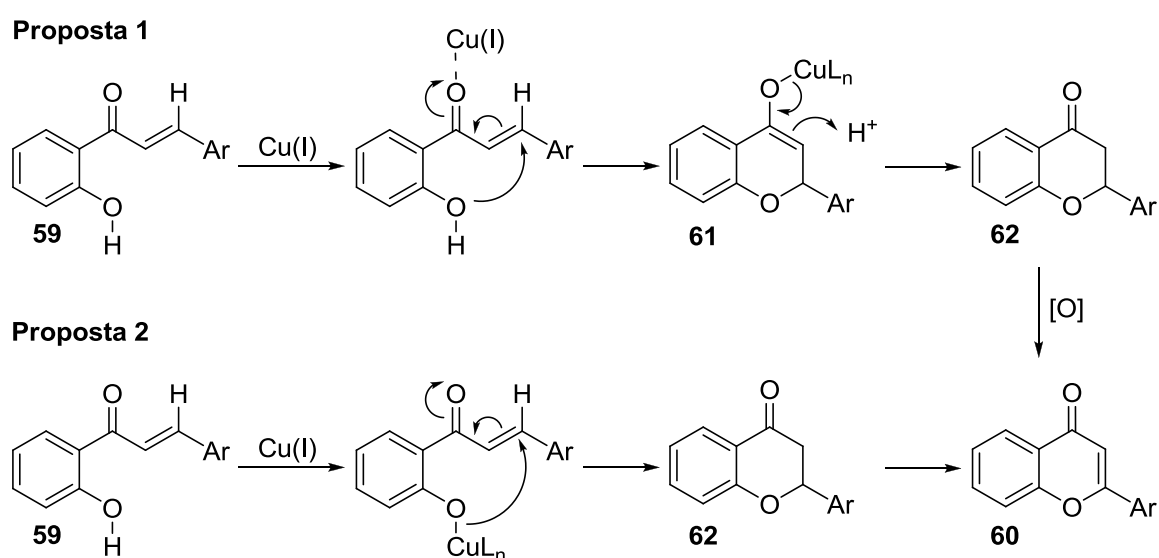
Esquema 18

Os autores sugerem duas hipóteses plausíveis de mecanismo para este processo de ciclização catalisado por CuI (Esquema 19). De acordo com a proposta

<sup>45</sup> Yang, Q.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 948.

<sup>46</sup> Du, Z.; Ng, H.; Zhang, K.; Zeng, H.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6930.

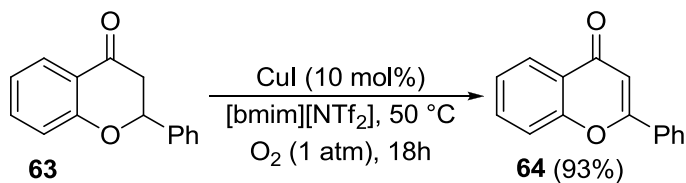
1, primeiramente ocorreria uma coordenação entre o Cu e o oxigênio carbonílico do substrato **59**, aumentando a eletrofilicidade do sistema conjugado e facilitando a posterior adição nucleofílica ao carbono- $\beta$ . A desprotonação do grupo hidroxila, seguida pela adição intramolecular à ligação dupla, levaria a formação do enolato **61**. A protonação do enolato formaria o intermediário **62**. Durante este processo, acredita-se que a espécie ativa de Cu seja regenerada. Finalmente, o intermediário **62** seria oxidado em presença de CuI e oxigênio molecular, levando a formação do produto.



Esquema 19

Outra possibilidade (proposta 2) passaria, inicialmente, pela desprotonação do grupo hidroxila pelo CuI, seguida pela adição conjugada intramolecular para formar as cromenonas **60**. Este processo envolveria também a formação do intermediário **62**, o qual sofreria uma posterior oxidação para formar os correspondentes produtos.

Quando o composto **63** foi submetido às mesmas condições de reação, a cromenona **64** foi isolada em 93% de rendimento, após 18 horas de reação (Esquema 20). Este experimento corrobora com a hipótese de formação do intermediário **62**, conforme sugerido nas duas propostas de mecanismo.



Esquema 20

#### 1.4 Síntese de heterociclos via reações de ciclização promovidas por tricloreto de ferro ( $\text{FeCl}_3$ ) a partir de substratos alquinílicos

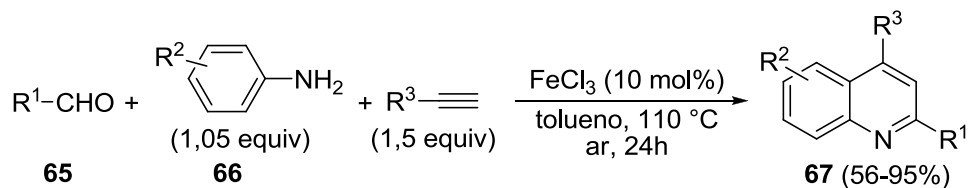
No decorrer dos últimos anos, a comunidade científica, em especial os químicos sintéticos, têm se deparado com um grande desafio, no sentido de desenvolver metodologias sintéticas alternativas, empregando condições de reação brandas que não agreguem um custo elevado e que, principalmente, sejam menos nocivas ao ambiente.<sup>47</sup> Neste contexto, os sais de ferro aparecem como uma alternativa eficiente, devido a seu custo reduzido e por apresentarem uma toxicidade relativamente menor.

Atualmente, um grande número de transformações mediadas por sais de ferro, envolvendo compostos insaturados vem sendo desenvolvidas e descritas na literatura.<sup>48</sup> Metodologias envolvendo reações de ciclização promovidas por tricloreto de ferro (III), a partir de substratos alquinílicos, vêm se mostrando uma ferramenta alternativa e versátil para a síntese de diferentes classes de heterociclos. Um exemplo foi descrito em 2009, onde os autores desenvolveram uma reação *tandem* envolvendo aldeídos **65**, aminas aromáticas **66** e diferentes alquinos terminais. Utilizando quantidades catalíticas de  $\text{FeCl}_3$  em presença de ar, foi possível a obtenção de uma série de quinolinas diferentemente funcionalizadas **67** (Esquema 21).<sup>49</sup> A reação provou ser tolerante a substituintes doadores e retiradores de elétrons presentes nas três espécies de substratos, levando as quinolinas em bons rendimentos.

<sup>47</sup> Fürstner, A.; Sherry, B. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500.

<sup>48</sup> (a) Correa, A.; Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108. (b) Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317. (c) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (d) Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1305. (e) Lu, Z.; Chai, G.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14546. (f) Langlotz, B. K.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4670. (g) Shaikh, N. S.; Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2497.

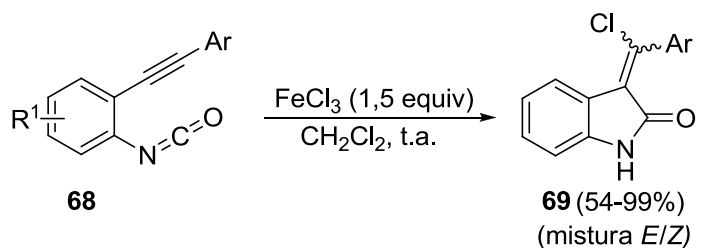
<sup>49</sup> Cao, K.; Zhang, F.; Tu, Y.-Q.; Zhuo, X.; Fan, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332.



$\text{R}^1$  = arila, heteroarila;  $\text{R}^2$  = Me, MeO, Cl, Br;  $\text{R}^3$  = arila, 1-c-hexenila, heteroarila

Esquema 21

Cloreto de ferro (III) foi empregado em quantidades estequiométricas, por Cossy e Meyer para promover a ciclização de *o*-alquinilaril isocianatos **68**, utilizando diclorometano como solvente a temperatura ambiente (Esquema 22).<sup>50</sup> Através desta metodologia, pode-se sintetizar os derivados de 3-(arilclorometileno)oxindóis **69**, os quais merecem destaque devido a estarem presentes na estrutura de substâncias que possuem importantes atividades biológicas.<sup>51</sup> Os heterociclos desejados foram obtidos em bons rendimentos, porém em todos os casos ocorreu a formação de uma mistura de estereoisômeros *E* e *Z*.



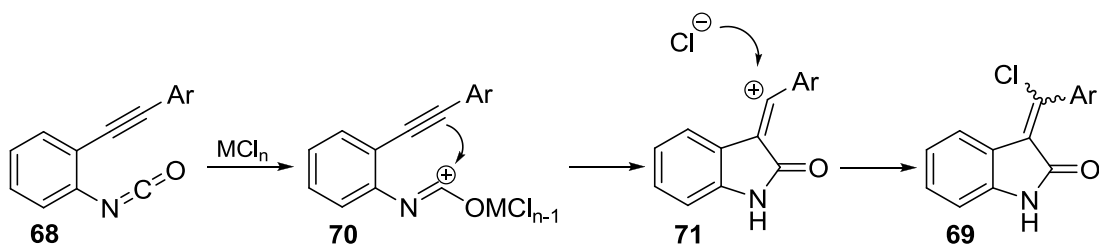
$\text{R}^1$  = Me, F, *i*Pr, MeO<sub>2</sub>C; Ar = Ph, *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-EtO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Esquema 22

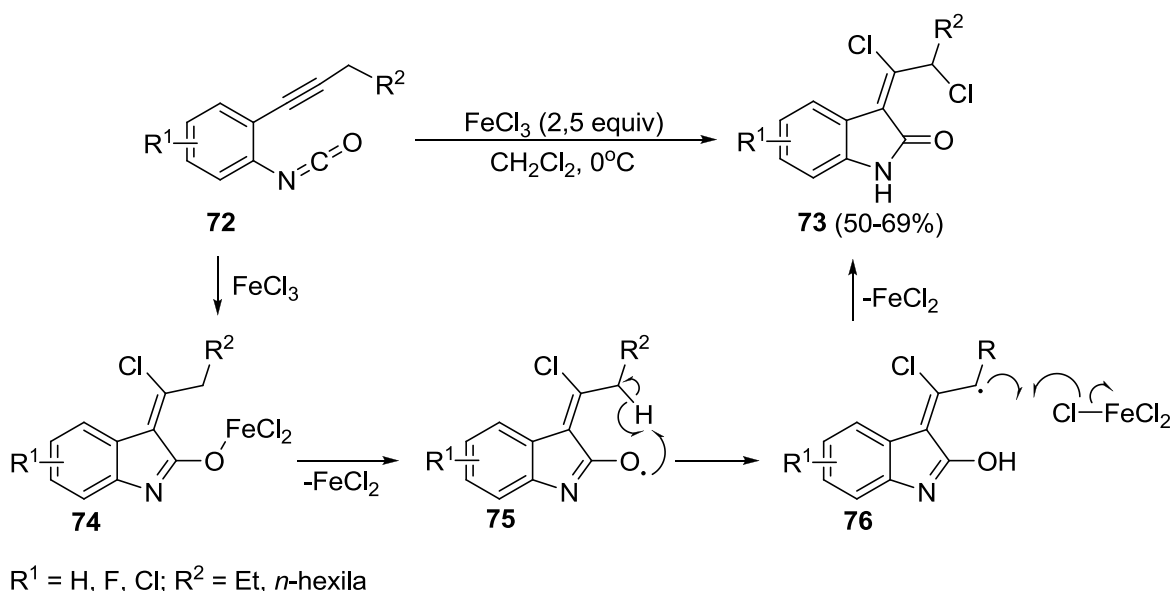
Um possível mecanismo para este processo iniciaria pela formação do cátion imidoíla **70**, através da ativação dos isocianatos **68** pelo ácido de Lewis (MCl<sub>n</sub>), o qual sofreria um ataque nucleofílico do par de elétrons da ligação tripla para gerar o carbocátion vinílico **71**. A adição de um íon cloreto à espécie **71** levaria a formação dos produtos almejados **69** (Esquema 23).

<sup>50</sup> Cantagrel, G.; Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262.

<sup>51</sup> (a) Sarges, R.; Howard, H. R.; Koe, B. K.; Weissman, A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 437. (b) Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Tang, F.; Rice, A.; Schreck, R.; Waltz, K.; Shawver, L. K.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5120. (c) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Kunkel, M. W.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6922.

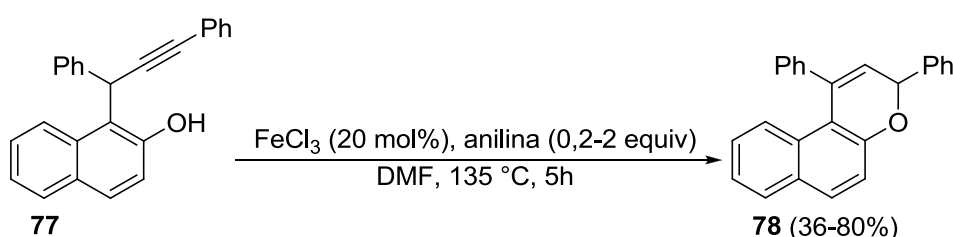


Quando os isocianatos **72**, os quais possuem um grupamento alquila diretamente ligado à ligação tripla, foram submetidos à ciclização com 2,5 equivalentes de  $\text{FeCl}_3$  à temperatura de  $0^\circ\text{C}$ , tornou-se possível a síntese dos 3-(1,2-dicloroalquilideno)oxindóis **73**, através da funcionalização da ligação C-H da cadeia alquílica, com a formação de uma ligação C-Cl (Esquema 24). Após o ataque do alquino ao cátion imidoíla **70** e adição do íon cloreto de forma *anti* (Esquema 23), ocorreria a formação do 3-(cloroalquilideno)oxindol alcóxido de ferro **74**. A cisão homolítica da ligação Fe-O<sup>52</sup> geraria um oxi radical **75**, capaz de promover eficientemente a abstração-1,5 de hidrogênio, levando ao radical alílico **76**. Finalmente a transferência de um átomo de cloro do  $\text{FeCl}_3$  formaria o correspondente oxindol **73** e  $\text{FeCl}_2$ .



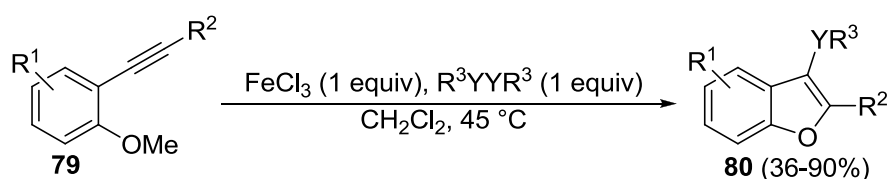
<sup>52</sup> (a) Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2073. (b) Blanco, L.; Mansouri, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3239.

A síntese de derivados de 2*H*-1-benzopiranos **78** foi eficientemente desenvolvida, através da hidroariloxilação catalisada por FeCl<sub>3</sub> de 2-propargil-fenóis e naftóis **77**, em presença de anilina e usando DMF como solvente (Esquema 25).<sup>53</sup> As reações procederam de maneira regioseletiva, por um processo de ciclização intramolecular 6-*endo*-dig, levando à formação preferencial dos heterociclos oxigenados de seis membros em bons rendimentos. Em alguns casos, observou-se a formação de heterociclos de cinco membros, os quais seriam oriundos de um processo de ciclização 5-*exo*-dig.



Esquema 25

Zeni e colaboradores descreveram a síntese de 3-calcogeno benzo[*b*]furanos **80**, empregando 2-alquinilanisóis **79** e dicalcogenetos de diorganoíla, como substratos em reações de ciclização intramolecular mediadas por FeCl<sub>3</sub>, sem a necessidade da adição de ligantes ou aditivos (Esquema 26).<sup>54</sup>



Y = Se, S, Te; R<sup>1</sup> = H, Me, F; R<sup>2</sup> = arila; R<sup>3</sup> = alquila, arila

Esquema 26

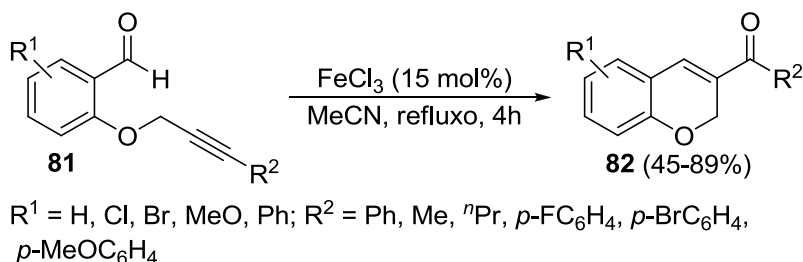
Através deste protocolo, uma variedade de benzo[*b*]furanos funcionalizados **80** foram obtidos em bons rendimentos e, os experimentos revelaram que a reação depende significativamente de efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático ligado ao átomo de selênio, uma vez que a presença de substituintes

<sup>53</sup> Xu, X.; Liu, J.; Liang, L.; Li, H.; Li, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2599.

<sup>54</sup> Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701.

deficientes em elétrons levaram aos produtos em rendimentos inferiores, quando comparados aos grupos neutros e ricos em elétrons. Observou-se que a reação não foi sensível a natureza dos substituintes no anel aromático do anisol, uma vez que, tanto grupos doadores como retiradores de elétrons foram empregados levando aos correspondentes produtos em bons rendimentos.

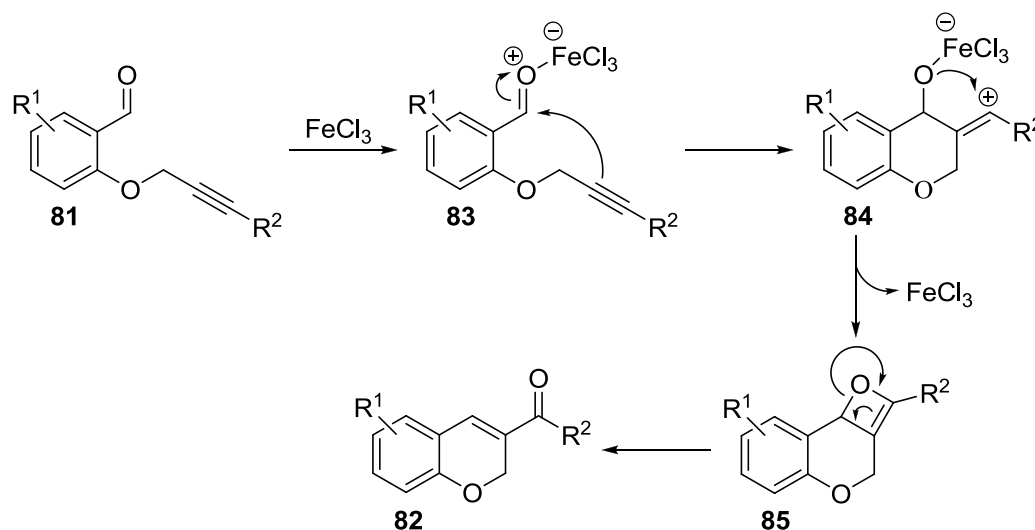
Em 2011, foi descrita a síntese de *2H*-cromenos funcionalizados **82** através da metátese intramolecular catalisada por cloreto férrico de compostos alquinil-carbonílicos **81** (Esquema 27).<sup>55</sup> A metodologia foi eficiente para preparação de uma série de cromenos diferentemente substituídos, em bons rendimentos, sendo tolerante a presença tanto de grupos doadores como retiradores de elétrons, bem como grupamentos alquílicos ligados diretamente à ligação tripla.



Esquema 27

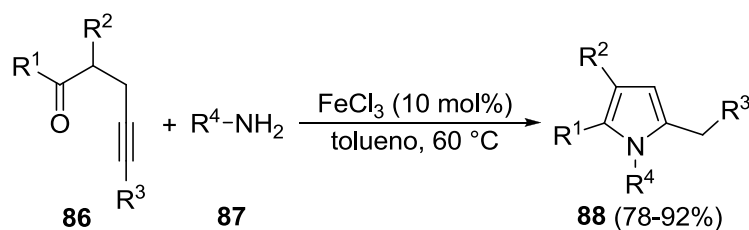
Uma proposta de mecanismo para este processo está demonstrada no esquema 28. Segundo os autores, a reação ocorreria através de um processo de cicloadição [2+2]. Apesar de não estar determinada a real função que o  $\text{FeCl}_3$  desempenha nesta reação, os autores acreditam que inicialmente poderia ocorrer a interação do ácido de Lewis com o grupo carbonílico, levando a espécie **83**. Um ataque nucleofílico da ligação tripla ao grupo aldeído ativado forneceria o cátion vinílico **84**, o qual sofreria um ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio carbonílico, fornecendo o intermediário oxeteno **85** e regenerando o sal de ferro para o próximo ciclo catalítico. O oxeteno **85** sofreria uma reação de cicloversão [2+2], fornecendo os *2H*-cromenos almejados de maneira regiosseletiva.

<sup>55</sup> Bera, K.; Sarkar, S.; Biswas, S.; Maiti, S.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539.



Esquema 28

Zhang e colaboradores relataram a síntese de pirróis polissubstituídos **88** por um processo de ciclização [4C+1N], empregando cetonas alquinílicas **86** e aminas primárias **87** (Esquema 29).<sup>56</sup> Para tanto, utilizou-se 10 mol% de FeCl<sub>3</sub> como catalisador, usando tolueno como solvente à temperatura de 60 °C. Utilizando este sistema de reação, uma série de pirróis polifuncionalizados foi obtida em ótimos rendimentos.



R<sup>1</sup> = Me, Et, *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = amida, cetona, éster; R<sup>3</sup> = H, Et, Ph; R<sup>4</sup> = arila, alquila

Esquema 29

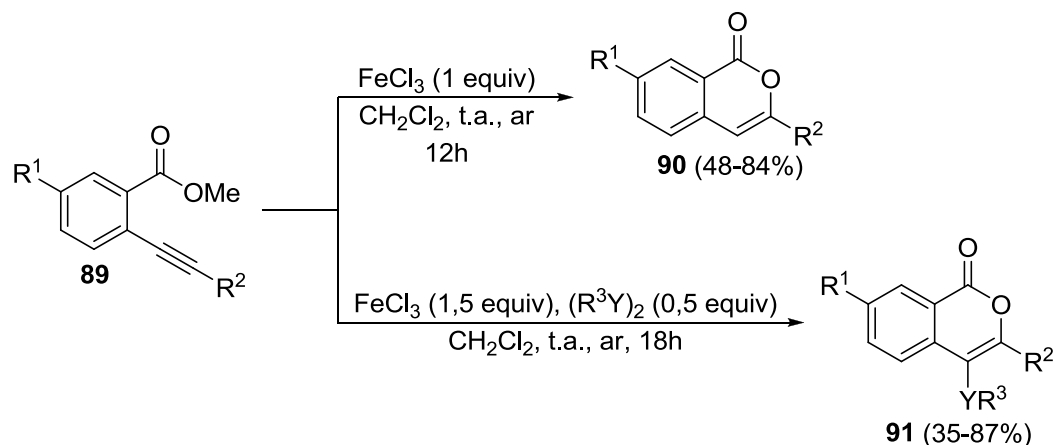
A síntese regioseletiva de isocromenonas **90** e 4-organocalcogeno-isocromenonas **91** foi desenvolvida por Zeni e colaboradores, utilizando ésteres 2-alquilarílicos **89** como materiais de partida (Esquema 30).<sup>57</sup> Quando os éteres **89**

<sup>56</sup> Wang, Y.; Bi, X.; Li, D.; Liao, P.; Wang, Y.; Yang, J.; Zhang, Q.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 809.

<sup>57</sup> Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6789.



foram submetidos às condições de reação, utilizando 1 equivalente de  $\text{FeCl}_3$ , uma série de isocromenonas **90** pode ser sintetizada em bons rendimentos.

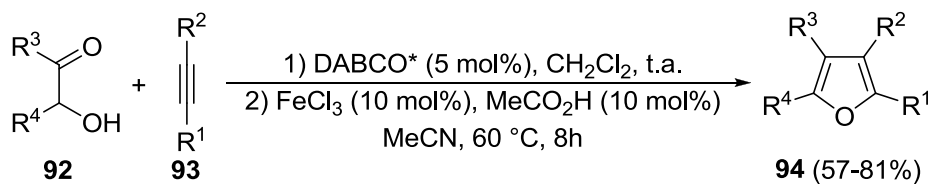


Esquema 30

No mesmo trabalho, conforme demonstrado no esquema 30, empregou-se um sistema de reação que combina  $\text{FeCl}_3$  com diferentes dicalcogenetos de diorganoíla, para promover a ciclização intramolecular dos ésteres 2-alquinilarílicos **89**. Empregando este sistema, uma grande variedade de 4-organocalcogeno-isocromenonas **91** foi sintetizada, em rendimentos que variaram de 35 a 87%. Ambos derivados de isocromenonas **90** e **91** foram preparados utilizando condições de reação relativamente brandas, onde todas as reações foram conduzidas à temperatura de 25 °C e sem a necessidade da utilização de atmosfera inerte, uma vez que os experimentos foram realizados em presença de ar.

Recentemente, foi relatada a síntese “one-pot” de derivados de furanos substituídos **94**, através de um processo prático e econômico, envolvendo a reação de  $\alpha$ -hidroxi cetonas **92** com alquinos internos ativados **93** (Esquema 31).<sup>58</sup> A reação provou ser eficiente na formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-oxigênio, para a síntese de furanos contendo diferentes substituintes, em rendimentos de 57 a 81%.

<sup>58</sup> Cao, H.; Zhan, H.; Wu, J.; Zhong, H.; Lin, Y.; Zhang, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2318.

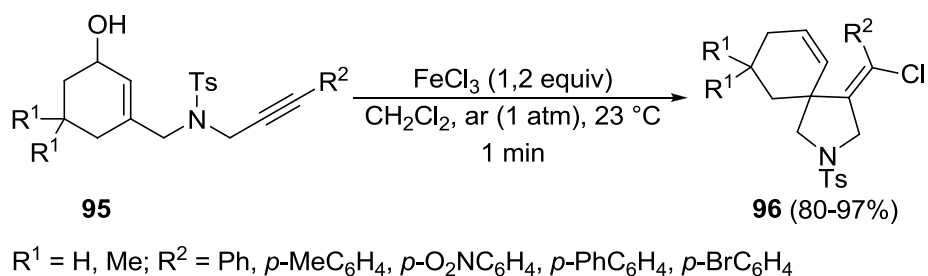


$\text{R}^1 = \text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}, \text{Me}, \text{Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}, \text{PhOC}$ ;  $\text{R}^3 = \text{alquila, arila, heteroarila}$ ;  $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Bn}, \text{arila, heteroarila}$ ;

\* DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

Esquema 31

Também em 2012, Yeh e colaboradores descreveram a síntese de azaespirociclos **96** via processo de ciclização seguido por cloração mediados por cloreto de ferro (III), de 8-aryl-5-aza-5-tosil-2-en-7-in-1-óis **95** (Esquema 32).<sup>59</sup> Pode-se dizer que as reações ocorreram instantaneamente em presença de ar, levando a formação dos derivados de espiropirrolidinas **96** em excelentes rendimentos.

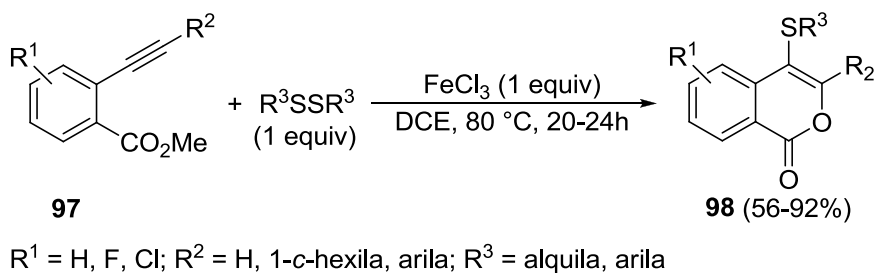


Esquema 32

Derivados de isocumarinas **98** foram preparados a partir da reação mediada por cloreto férrico, entre o-alkinil-benzoatos **97** e diferentes dissulfetos de diorganoíla (Esquema 33).<sup>60</sup> Os experimentos foram conduzidos em presença de  $\text{FeCl}_3$  (1 equiv), do dissulfeto apropriado (1 equiv) e utilizando dicloroetano como solvente à temperatura de  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , em atmosfera inerte de nitrogênio. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos, após um período de reação de aproximadamente 24h.

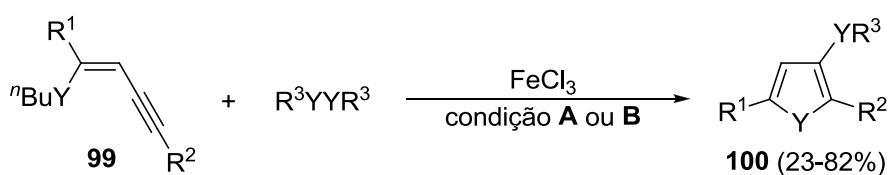
<sup>59</sup> Yeh, M. –C. P.; Fang, C. –W.; Lin, H. –H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1830.

<sup>60</sup> Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1552.



Esquema 33

O grupo de pesquisa do professor Zeni desenvolveu uma metodologia para a síntese de derivados de 3-organocalcogeno-calcogenofenos **100**, via reações de ciclização de (*Z*)-calcogenoeninos **99** mediadas por FeCl<sub>3</sub>/dicalcogeneto de diorganoíla (Esquema 34).<sup>61</sup> Através deste método, uma série de calcogenofenos pôde ser sintetizada em bons rendimentos. Além disso, alguns dos derivados de selenofenos obtidos mostraram significativa atividade antidepressiva, em experimentos realizados em camundongos.



$\text{Y} = \text{Se, Te}; \text{R}^1 = \text{H, arila, alquila}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{arila, alquila};$   
 Condição **A** = R<sup>3</sup>YYR<sup>3</sup> (0,55 equiv), FeCl<sub>3</sub> (1 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo, 2h;  
 Condição **B** = R<sup>3</sup>YYR<sup>3</sup> (0,55 equiv), FeCl<sub>3</sub> (0,2 equiv), DMSO, 110 °C, 12h

Esquema 34

<sup>61</sup> Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.

---

***Capítulo 2***

**Apresentação e Discussão dos Resultados**

---

## APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na seguinte discussão, serão descritos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Primeiramente, será discutida a síntese de 3-halo-4-organocalcogeno-2*H*-cromenos através de reações de ciclização eletrofílica de éteres organocalcogeno arilpropargílicos, empregando diferentes reagentes eletrofílicos. A fim de demonstrar a utilidade e a versatilidade dos cromenos sintetizados, como precursores para a síntese de cromenos diferentemente substituídos, será demonstrada a aplicação do 3-iodo-4-selenofenil-2*H*-cromeno em reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio e cobre.

Em um segundo momento, será descrita a síntese de 3-organoseleno-4*H*-cromenonas, via reações de ciclização intramolecular de cetonas alquinilarílicas, promovida por FeCl<sub>3</sub> e disselenetos de diorganoíla, em atmosfera ambiente.

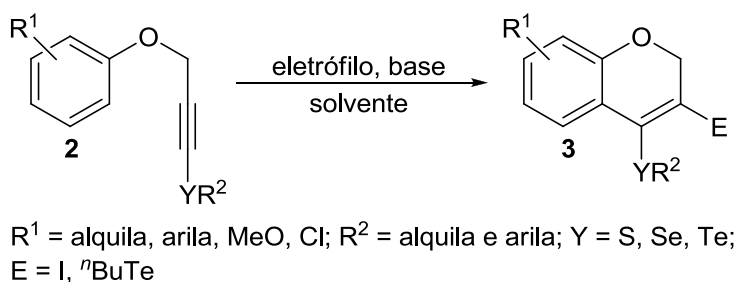
### 2.1 Síntese de 4-organocalcogeno-2*H*-cromenos via reações de ciclização eletrofílica de éteres organocalcogeno arilpropargílicos

A síntese de 2*H*-cromenos e suas propriedades têm sido amplamente estudadas e relatadas na literatura científica. Desta forma, um grande número de métodos e protocolos sintéticos para a obtenção de seus derivados vem sendo descritos. Neste contexto, metodologias que fazem uso de reações de ciclização eletrofílica, a partir de substratos insaturados, estão entre as mais utilizadas, sendo úteis na síntese de uma vasta gama de heterociclos e carbociclos.<sup>62</sup> Além disso, a introdução de um

<sup>62</sup> (a) Zhang, X.; Campo, M. A.; Yao, T.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 763. (b) Zhang, X.; Sarkar, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 236. (c) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769. (d) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377. (e) Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437. (f) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037. (g) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406. (h) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62. (i) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292. (j) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432. (k) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905. (l) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307. (m) Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341. (n) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2002**, 622. (o) Sperança, A.; Godoi, B.; Costa, M. D.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 388.

grupo organocalcogênio em substâncias orgânicas é de grande utilidade devido aos seus diversos efeitos em diversas reações.<sup>63</sup>

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa focou seus interesses, em especial, na síntese de heterociclos contendo átomos de calcogênio, tanto no próprio núcleo heterocíclico como fazendo parte de um substituinte do heterociclo.<sup>64</sup> Uma vez que, até o dado momento, não constavam relatos na literatura sobre a preparação de derivados de cromenos substituídos nas posições 3 e 4, com um halogênio e um grupo organocalcogênio, respectivamente, nós propusemos a síntese de 4-organocalcogeno-2H-cromenos **3** via reações de ciclização eletrofílica de éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**, empregando diferentes fontes eletrofílicas (Esquema 35)



Esquema 35

### 2.1.1 Preparação dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**

Iniciamos os estudos, pela preparação dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**. Para tanto, utilizamos como material de partida os éteres arilpropargílicos **1**, os quais são de fácil acesso e manipulação, sendo preparados pela reação entre fenóis substituídos e brometo propargílico, segundo procedimentos previamente descritos na literatura.<sup>65</sup> Para a introdução do grupo organocalcogenila ao substrato **1**, primeiramente, gerou-se o correspondente intermediário acetileno de lítio, pela reação dos éteres **1** com <sup>n</sup>BuLi (1,1 equiv) a

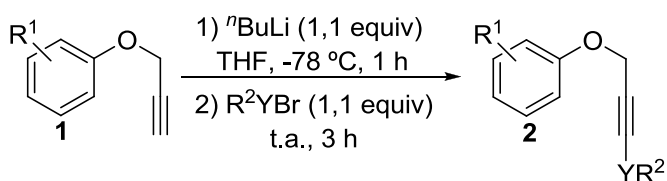
<sup>63</sup> (a) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (b) In *Organoselenium Chemistry*; Wirth, T., Ed.; Topics in Current Chemistry 208; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000.

<sup>64</sup> (a) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153. (b) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (c) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 914. (d) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.

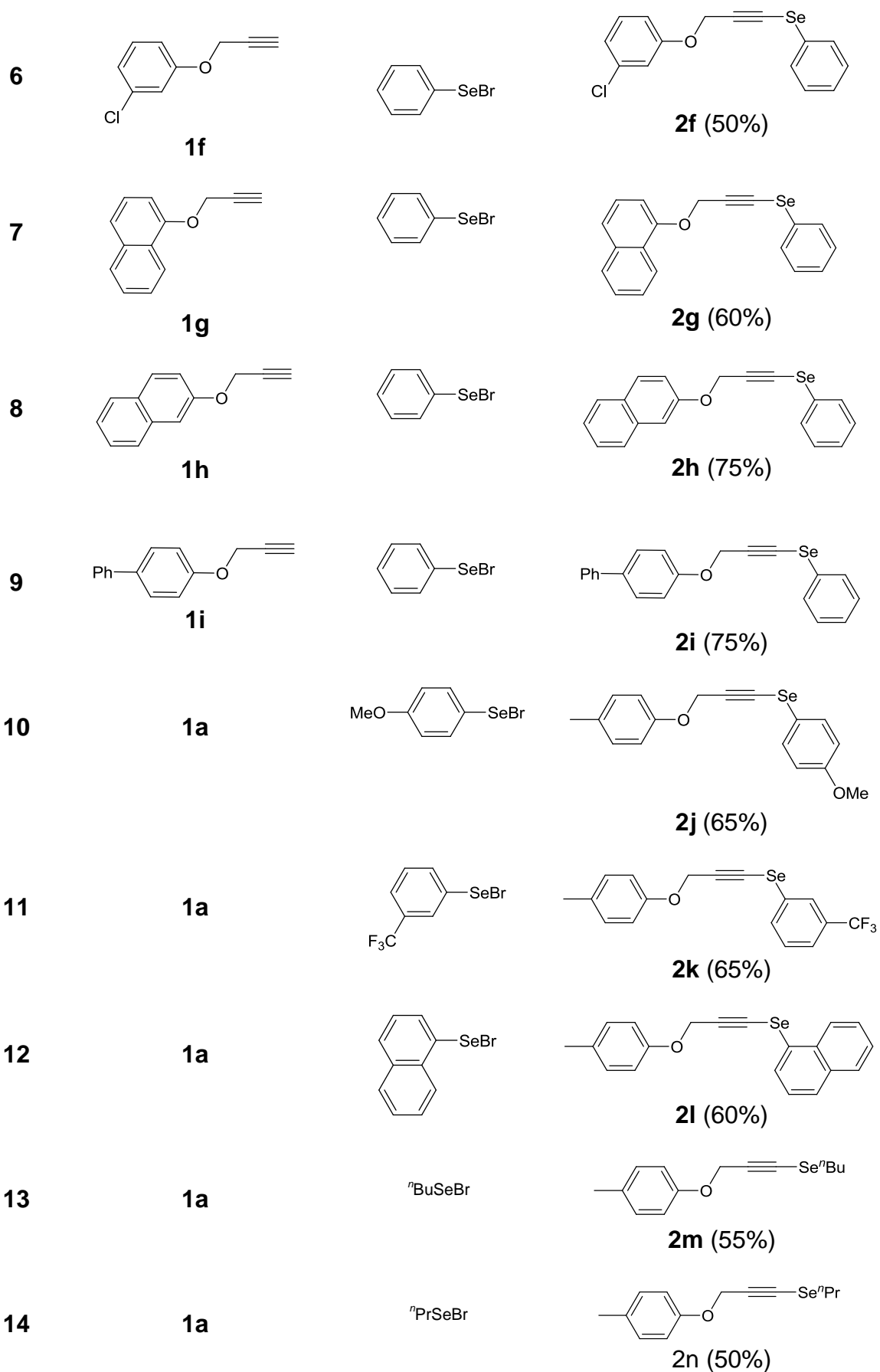
<sup>65</sup> Bach, P.; Nilsson, K.; Wallberg, A.; Bauer, U.; Hammerland, L. G.; Peterson, A.; Svensson, T.; Oesterlund, K.; Karis, D.; Boije, M.; Wensbo, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4792.

temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , utilizando THF como solvente pelo período de 1h, seguido pela reação com uma espécie eletrofílica de organocalcogênio ( $\text{R}^2\text{SeBr}$ ,  $\text{R}^2\text{SBr}$ ,  $\text{R}^2\text{TeBr}$ ). Desta maneira, tornou-se viável a preparação de uma série de éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2** e a generalidade e o escopo desta reação estão demonstrados na tabela 1.

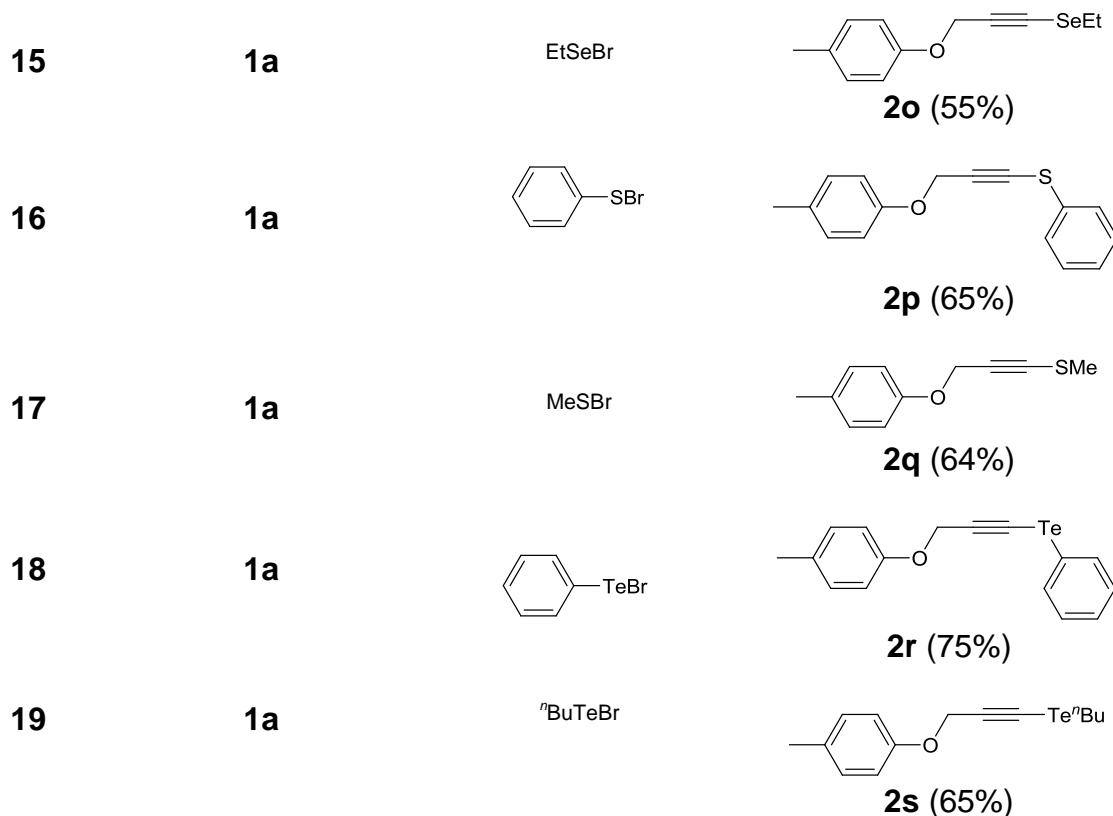
Tabela 1. Síntese de éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**.<sup>a</sup>



#	éter arilpropargílico	$\text{R}^2\text{YBr}$	produto (rend. %)
1			 <b>2a (55%)</b>
2			 <b>2b (51%)</b>
3			 <b>2c (80%)</b>
4			 <b>2d (71%)</b>
5			 <b>2e (62%)</b>







<sup>a</sup> Reações realizadas em presença de **1** (5,0 mmol), <sup>n</sup>BuLi (1,1 equiv), R<sup>2</sup>YBr (1,1 equiv) e THF (30 mL).

A tabela 1 ilustra, de modo geral, a introdução de grupos organocalcogenila ao carbono terminal da ligação tripla dos éteres arilpropargílicos **1**. Ao analisar os resultados, pode-se perceber que diferentes eletrófilos de organocalcogênio puderam ser empregados eficientemente para a formação dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**. Grupos arílicos e alquílicos diretamente ligados ao átomo de calcogênio foram utilizados, proporcionando a obtenção de uma variedade de éteres **2** em rendimentos que variaram de 50 a 80%.

A reação se mostrou tolerante a uma variedade de éteres arilpropargílicos **1**, contendo diferentes substituintes no anel aromático. Tanto éteres com grupos doadores como retiradores de elétrons levaram aos produtos **2a-i** em rendimentos aceitáveis, quando submetidos às condições de reação utilizando o brometo de fenilselenenila (PhSeBr) como espécie eletrofílica de organocalcogênio (Tabela 1, entradas 1-9).

Brometos de arilselenenila diferentemente funcionalizados com grupamentos doadores e retiradores de elétrons e, relativamente volumosos foram submetidos às condições de reação com o éter arilpropargílico **1a**, levando aos produtos **2j-l** em

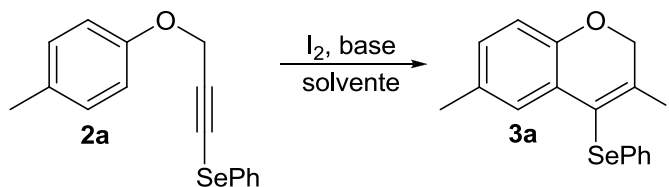
rendimentos moderados (Tabela, entradas 10-12). Quando brometos de alquilselenenila (utilizados *in situ*) contendo os grupos <sup>n</sup>Bu, <sup>n</sup>Pr e Et diretamente ligados ao átomo de selênio, reagiram com o substrato **1a**, os respectivos éteres organocalcogeno substituídos **2m-o** foram obtidos satisfatoriamente (Tabela 1, entradas 13-15). Interessantemente, espécies eletrofílicas derivadas de enxofre e telúrio também puderam ser empregadas, mostrando-se efetivas para a síntese dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2p-s** em bons rendimentos, quando submetidas às reações com o éter arilpropargílico **1a**, sob as mesmas condições de reação (Tabela 1, entradas 16-19).

### 2.1.2 Ciclização eletrofílica dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**: síntese de 4-organocalcogeno-2*H*-cromenos

Uma vez de posse dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2a-s**, voltou-se os esforços para o desenvolvimento de uma metodologia de ciclização eletrofílica para a síntese de 4-organocalcogeno-2*H*-cromenos **3**. Para tanto, escolheu-se o éter **2a**, como substrato padrão na investigação de uma condição de ciclização ideal para a obtenção do 3-iodo-4-selenofenil-2*H*-cromeno **3a**.

Em um primeiro experimento, o substrato **2a** (0,25 mmol) foi submetido à reação de ciclização, utilizando I<sub>2</sub> (3 equiv) como reagente eletrofílico, NaHCO<sub>3</sub> (2 equiv) como base e MeNO<sub>2</sub> como solvente, a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Entretanto, utilizando estas condições, previamente descritas por Larock e colaboradores,<sup>33</sup> apenas traços do produto desejado **3a** foram observados e grande parte do material de partida foi recuperada, mesmo após 24h de reação (Tabela 2, entrada 1).

Tabela 2. Estudo das condições de ciclização com I<sub>2</sub> para a síntese do 3-iodo-4-selenofenil-2*H*-cromeno **3a**.<sup>a</sup>



#	solvente	base (equiv)	I <sub>2</sub> (equiv)	rend. (%)
1	MeNO <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	traços
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	-
3	hexano	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	-
4	EtOH	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	25
5	DMF	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	50
6	THF	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	83
7	MeCN	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	83
8	THF	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	1,0	23
9	THF	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	1,2	26
10	THF	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	1,5	48
11	THF	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	2,0	68
12	THF	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	3,5	70
13	THF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	47
14	THF	MeCO <sub>2</sub> Na (2,0)	3,0	20
15	THF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0)	3,0	5
16	THF	KOH (2,0)	3,0	23
17	THF	-	3,0	50
18	THF	NaHCO <sub>3</sub> (1,2)	3,0	50
19	THF	NaHCO <sub>3</sub> (1,5)	3,0	55
20	THF	NaHCO <sub>3</sub> (3,0)	3,0	42

<sup>a</sup> A reação foi realizada na presença de **2a** (0,25 mmol), solvente (5 mL), a temperatura ambiente, em atmosfera de argônio por 3h.

Apesar do resultado nada promissor observado no primeiro experimento, partiu-se para o estudo da influência da natureza do solvente para o processo de ciclização. Quando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e hexano foram utilizados como solvente na reação, não

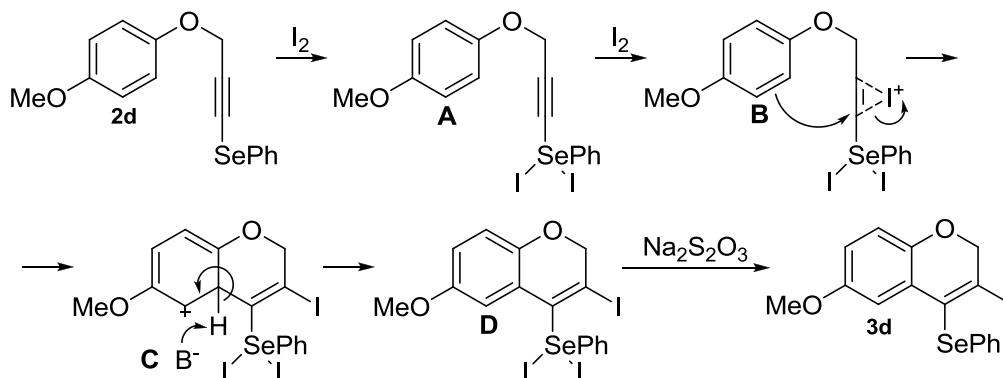
foi observada a formação do produto **3a** (Tabela 2, entradas 2 e 3). Observou-se uma grande evolução na eficiência do sistema de reação quando se utilizou EtOH como solvente, levando a formação do produto **3a** em 25% de rendimento (Tabela 2, entrada 4). Ao substituir o EtOH por DMF o sistema de reação provou ser mais eficiente, dobrando o rendimento da reação (Tabela 2, entrada 5). Finalmente, quando THF e MeCN foram testados como solventes, observou-se uma melhora considerável no rendimento do processo de ciclização e, o 3-iodo-4-selenofenil-2H-cromeno **3a** foi isolado em 83% de rendimento em ambos os casos (Tabela 2, entradas 6 e 7). Optou-se pela utilização de THF como solvente para os testes posteriores, por ser um solvente de fácil acesso, mais barato e de maior disponibilidade em nosso laboratório de pesquisa.

Avaliou-se, também, a influência de diferentes quantidades de iodo molecular na reação de ciclização. Quantidades de I<sub>2</sub> inferiores a 3,0 equivalentes, levaram a um significativo decréscimo no rendimento do cromeno **3a** (Tabela 2, entradas 8-11). De forma similar, quando se aumentou a proporção de iodo molecular de 3,0 para 3,5 equivalentes, observou-se um leve decréscimo na eficiência do sistema de reação, sendo que o produto ciclizado **3a** foi isolado em 70% de rendimento (Tabela 2, entrada 12). Esta necessidade de utilização de 3,0 equivalentes de I<sub>2</sub> para o bom funcionamento da reação pode ser explicada pela formação inicial de uma espécie de organocalcogênio (IV), devido a grande afinidade do átomo de calcogênio pela molécula de iodo. De acordo com estudos previamente realizados e descritos na literatura, calcogenetos alquinílicos podem reagir muito rápido e quantitativamente com halogênios, levando a formação, por exemplo, de espécies de selênio (IV).<sup>66</sup>

Desta forma, acreditamos que a primeira etapa envolvida no processo de ciclização seja a formação de uma espécie de organocalcogênio (IV) **A**, pela reação dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2** com I<sub>2</sub>, conforme mostrado no esquema 4, para o substrato **2d**. Subsequentemente, uma reação entre a ligação tripla carbono-carbono e o iodo molecular levaria ao intermediário iodônio **B**, seguido de um ataque intramolecular de um par de elétrons do anel aromático a ligação tripla ativada, gerando a espécie **C**. Este intermediário passaria por um processo de desprotonação que levaria a rearomatização do sistema, gerando a

<sup>66</sup> (a) Lang, E. S.; Casagrande, G. A.; de Oliveira, G. M.; Ledesma, G. N.; Lemos, S. S.; Castellano, E. E.; Abram, U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 958. (b) Boyle, P. D.; Godfrey, S. M. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 223, 265.

espécie ciclizada de organocalcogênio (IV) **D**, a qual forneceria o correspondente cromeno **3d**, após tratamento com solução aquosa de tiosulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) (Esquema 36).



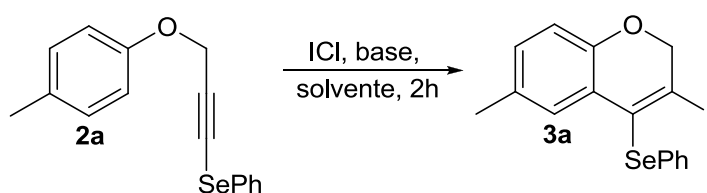
Tanto a presença como o tipo de base utilizada na reação de ciclização eletrofílica mostrou-se fundamental para a eficiência do sistema. Bases como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeCO}_2\text{Na}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  e  $\text{KOH}$  mostraram-se pouco efetivas na formação do produto desejado **3a** (Tabela 2, entradas 13-16). A ausência de base também levou a uma diminuição considerável no rendimento do processo de ciclização, sendo que o cromeno **3a** foi isolado em moderados 50% de rendimento (tabela 2, entrada 17). Portanto, entre as bases testadas, o  $\text{NaHCO}_3$  mostrou ser a base mais adequada, proporcionando 83% de rendimento para o produto almejado **3a**. A utilização de quantidades inferiores e superiores a 2,0 equivalentes de  $\text{NaHCO}_3$  resultaram em uma significativa perda de eficiência do sistema, levando, conseqüentemente, a um decréscimo no rendimento da reação (Tabela 2, entradas 18-20).

Desta forma, tendo em vista os resultados obtidos no estudo das condições para a reação de ciclização do éter organocalcogeno arilpropargílico **2a**, determinou-se que a condição ideal para a formação do 3-iodo-4-selenofenil-2*H*-cromeno **3a** consiste na utilização de  $\text{I}_2$  (3,0 equiv) como agente eletrofílico, 2,0 equiv de  $\text{NaHCO}_3$  com base, THF (5 mL) como solvente a temperatura de 25 °C, sob atmosfera de argônio.

Dando prosseguimento aos estudos sobre a ciclização eletrofílica de éteres organocalcogeno arilpropargílicos, com o objetivo de aumentar o escopo da

metodologia, submeteu-se o éter selenofenil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico **2a** à reação de ciclização eletrofílica, utilizando-se ICl (1,5 equiv) como reagente eletrofílico para promover o processo, ao invés de iodo molecular. Contudo, essa condição de reação mostrou-se pouco eficiente, levando a formação do 3-iodo-4-selenofenil-2*H*-cromeno **3a** em apenas 18% de rendimento (Tabela 3, entrada 1).

Tabela 3. Estudo das condições de ciclização com ICl para a síntese do 3-iodo-4-selenofenil-2*H*-cromeno **3a**.<sup>a</sup>



#	solvente	base (equiv)	ICl (equiv)	rend. (%)
1	THF	NaHCO <sub>3</sub> (2,0)	1,5	18 <sup>b</sup>
2	THF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0)	1,5	37
3	THF	MeCO <sub>2</sub> Na (2,0)	1,5	56
4	THF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0)	1,5	35
5	THF	KOH (2,0)	1,5	52
6	THF	-	1,5	83
7	DMF	-	1,5	80
8	MeNO <sub>2</sub>	-	1,5	10
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	1,5	45
10	EtOH	-	1,5	60
11	MeCN	-	1,5	63
12	hexano	-	1,5	62
13	THF	-	1,0	40
14	THF	-	1,2	40
15	THF	-	2,0	68
16	THF	-	3,0	60

<sup>a</sup> A reação foi realizada na presença de **2a** (0,25 mmol), solvente (5 mL), a temperatura de -25 °C, sob atmosfera de argônio por 2h. <sup>b</sup> Temperatura ambiente.

Verificou-se que em procedimentos previamente descritos na literatura, por Larock e colaboradores<sup>33</sup> e, pelo nosso grupo de pesquisa,<sup>64d</sup> onde se empregou ICl para promover reações de ciclização de substratos alquinílicos, temperaturas baixas levaram a uma maior eficiência destes processos. Então, optou-se por baixar a temperatura do sistema de ciclização para -25 °C na realização dos demais experimentos. Os primeiros testes mostraram que o uso de diferentes bases como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCO<sub>2</sub>Na, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e KOH, levou a formação do produto desejado **3a** em rendimentos moderados de 35 a 56% (Tabela 3, entradas 2-5). Por outro lado, quando se realizou a reação na ausência de base, observou-se uma melhora expressiva na eficiência do sistema promotor de ciclização, através do qual o cromeno **3a** pode ser isolado em 83% de rendimento, utilizando THF como solvente (Tabela 3, entrada 6).

O uso de DMF como solvente, mostrou-se igualmente eficiente para promover a ciclização do substrato **2a** com ICl, proporcionando um rendimento de 80% para esta reação (Tabela 3, entrada 7). Contudo, EtOH e hexano se mostraram menos compatíveis com o sistema de reação, levando a rendimentos insatisfatórios para o 2H-cromeno **3a** (Tabela 3, entradas 10 e 12). Quando outros solventes foram testados como, por exemplo, MeNO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e MeCN, os quais são usualmente empregados como solventes em processos de ciclização, observou-se uma queda substancial no rendimento da reação (Tabela 3, entradas 8, 9 e 11).

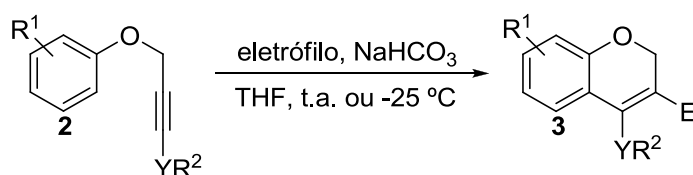
Avaliou-se, ainda, a influência de diferentes quantidades do reagente eletrofílico, neste caso o ICl, sobre o processo de ciclização eletrofílica do éter **2a**. Os experimentos realizados com quantidades de 1,0 e 1,2, ao invés de 1,5 equivalentes, demonstraram que estas quantidades não são suficientes para promover a ciclização com a eficiência esperada, gerando um decréscimo no rendimento da mesma (Tabela 3, entradas 13 e 14). Na tentativa de elevar ainda mais o rendimento de formação do composto **3a**, aumentou-se as proporções de ICl no sistema de ciclização de 1,5 para 2,0 e 3,0 equivalentes, porém, não se obteve melhora no rendimento do processo, sendo que nestes casos o produto ciclizado **3a** foi obtido em 68 e 60% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, entradas 15 e 16).

Através de uma análise dos resultados dos experimentos expostos na tabela 3, pode-se concluir que a condição de reação ideal para a ciclização eletrofílica do éter selenofenil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico **2a**, a qual levou a obtenção do 3-iodo-4-

selenofenil-2*H*-cromeno **3a** em 83% de rendimento, consiste no uso de ICl (1,5 equiv) como reagente eletrofílico promotor da ciclização, THF (5 mL) como solvente, a temperatura de -25 °C, sob uma atmosfera de argônio e sem a necessidade da presença de uma base.

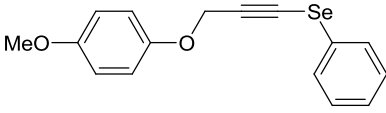
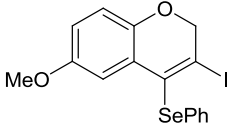
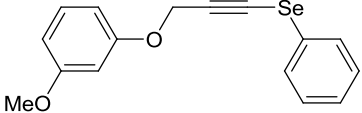
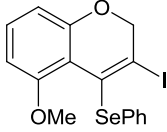
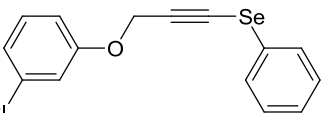
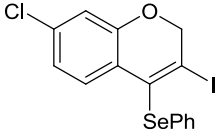
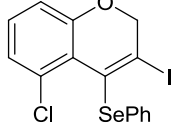
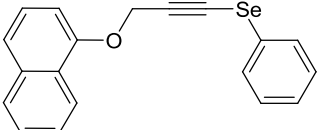
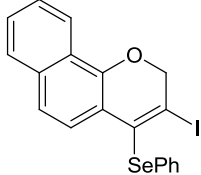
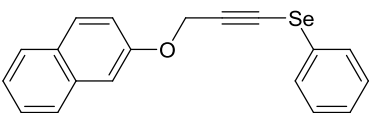
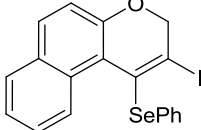
Após investigar e determinar a melhor condição para reação de ciclização eletrofílica do éter **2a**, tanto utilizando I<sub>2</sub> como ICl pra promover este processo, investigou-se o escopo e a generalidade destes sistemas de reação frente a uma variedade de éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**, para a síntese de uma série de 4-organocalcogeno-2*H*-cromenos **3** e, os resultados destes experimentos encontram-se expostos na tabela 4.

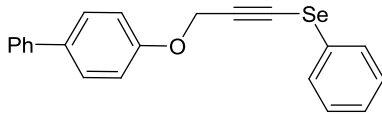
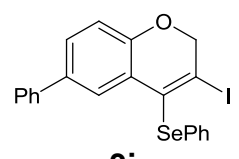
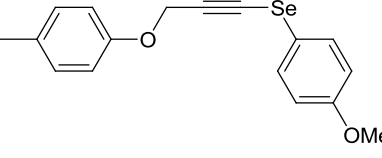
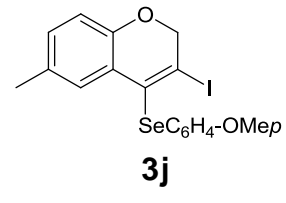
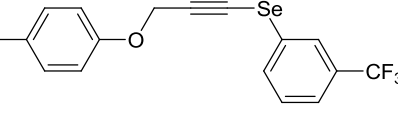
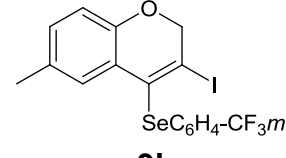
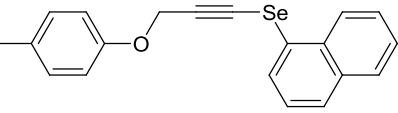
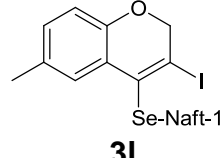
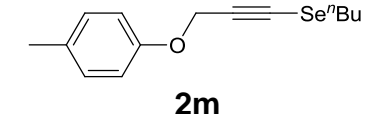
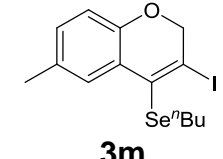
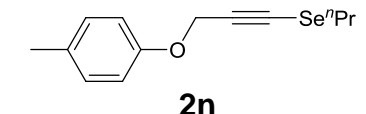
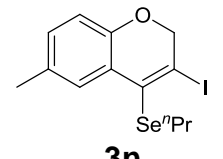
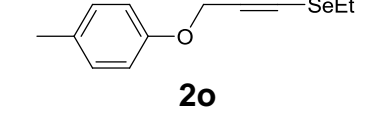
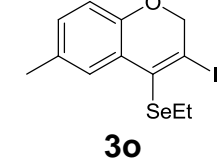
Tabela 4. Síntese de 4-organocalcogeno-2*H*-cromenos **3** via reações de ciclização eletrofílica de éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**.<sup>a</sup>

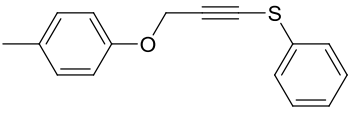
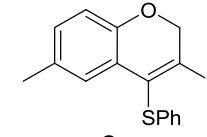
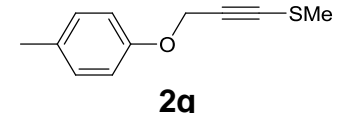
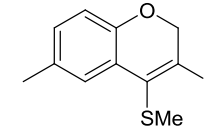
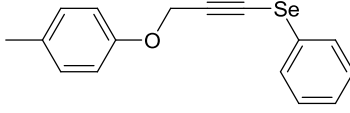
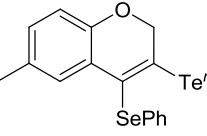
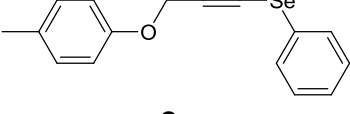

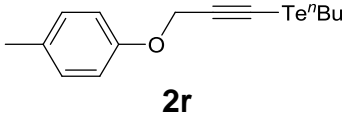
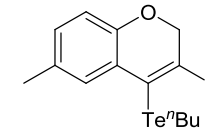
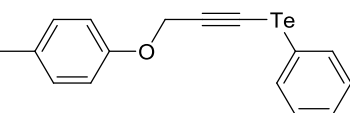
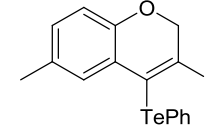


#	éter 2	eletrófilo	t (h)	produto 3	rend.%
1		I <sub>2</sub>	2		83
2	<b>2a</b>	ICl	2	<b>3a</b>	83
3		I <sub>2</sub>	1,5		55
4	<b>2b</b>	ICl	1,5	<b>3b</b>	60
5		I <sub>2</sub>	2		60



6	<b>2c</b>	ICl	1,5	<b>3c</b>	63
7		I <sub>2</sub>	1,5		50 <sup>b</sup>
8	<b>2d</b>	ICl	1	<b>3d</b>	45
9		I <sub>2</sub>	1,5		75
10		I <sub>2</sub>	2		63
	<b>2f</b>			+	
					26
11		I <sub>2</sub>	2		77
	<b>2g</b>			<b>3g</b>	
12	<b>2g</b>	ICl	2	<b>3g</b>	67
13		I <sub>2</sub>	1,5		82
	<b>2h</b>			<b>3h</b>	
14	<b>2h</b>	ICl	1	<b>3h</b>	75

15			
	<b>2i</b>	<b>3i</b>	
	$I_2$	0,75	64
16			
	<b>2j</b>	<b>3j</b>	
	$I_2$	0,75	75
17			
	<b>2k</b>	<b>3k</b>	
	$I_2$	1,5	68
18			
	<b>2l</b>	<b>3l</b>	
	$I_2$	0,75	60
19			
	<b>2m</b>	<b>3m</b>	
	$I_2$	0,75	70
20	<b>2m</b>	<b>3m</b>	
	$ICl$	0,5	70
21			
	<b>2n</b>	<b>3n</b>	
	$I_2$	0,75	77
22			
	<b>2o</b>	<b>3o</b>	
	$I_2$	0,75	70

23		$I_2$	0,5		52
	<b>2p</b>			<b>3p</b>	
24		$I_2$	0,5		50
	<b>2q</b>			<b>3q</b>	
25	<b>2q</b>	ICl	0,5	<b>3q</b>	50
26		$^nBuTeBr_3$	1		40 <sup>c</sup>
	<b>2a</b>			<b>3r</b>	
27		PhSeBr	12		0 <sup>d</sup>
	<b>2a</b>			<b>3s</b>	
28		$I_2$	12		0
	<b>2r</b>			<b>3t</b>	
29	<b>2r</b>	ICl	2	<b>3t</b>	0
30		$I_2$	12		0
	<b>2s</b>			<b>3u</b>	

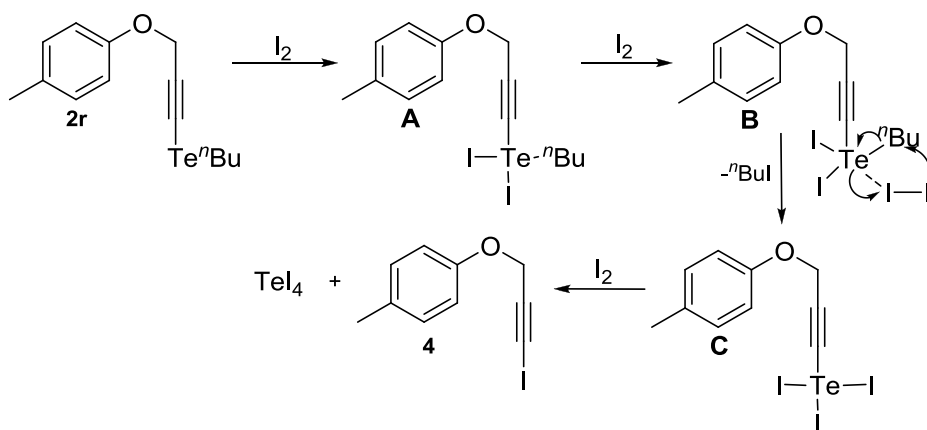
<sup>a</sup> A reação de ciclização com iodo molecular foi realizada na presença de **2** (0,25 mmol),  $NaHCO_3$  (2,0 equiv),  $I_2$  (3,0 equiv) em THF (5 mL), a temperatura de 25 °C e sob atmosfera de argônio. A reação de ciclização com ICl foi realizada na presença de **2** (0,25 mmol), ICl (1,5 equiv) em THF (5 mL), a temperatura de -25 °C e sob atmosfera de argônio. <sup>b</sup> Composto **5** foi isolado em 45%. <sup>c</sup> A reação foi realizada na presença de **2a** (0,25 mmol),  $^nBuTeBr_3$  (1,1 equiv) em MeCN (1,5 mL), a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. <sup>d</sup> A reação foi realizada na presença de **2a** (0,25 mmol), PhSeBr (1,5 equiv) em  $CH_2Cl_2$  (5 mL), a temperatura de 25 °C e sob atmosfera de argônio.

Primeiramente, optou-se por estudar a influência dos substituintes ligados ao anel aromático diretamente ligado ao átomo de oxigênio dos éteres **2** (Tabela 4, entradas 1-15). Os resultados demonstraram que a eficiência do processo de ciclização é significativamente influenciada por fatores estéricos do anel aromático, uma vez que a presença de substituintes na posição *orto* do anel levou a rendimentos menores do que para substratos sem um substituinte nesta posição (Tabela 4; compare as entradas 1-6). Por outro lado, observou-se que a reação de ciclização é menos ou pouco sensível a efeitos eletrônicos dos substituintes do anel aromático. Por exemplo, tanto os substratos contendo os grupos Me e MeO, os quais são doadores de elétrons, como os éteres contendo o grupamento Cl, um retirador de elétrons, levaram a formação dos correspondentes *2H*-cromenos em rendimentos similares (Tabela 4, entradas 1, 2, 9 e 10).

Além disso, investigou-se o comportamento da reação de ciclização frente a éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2** contendo grupamentos aromáticos diferentemente substituídos bem como grupos alquílicos, ligados diretamente ao átomo de selênio (Tabela 4, entradas 16-22). Estes experimentos mostraram que tanto grupos aromáticos ricos (*p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) quanto pobres em elétrons (*m*-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), ligados ao átomo de selênio, levaram a rendimentos semelhantemente bons para os correspondentes produtos ciclizados **3j** e **3k** (Tabela 4, entradas 16 e 17). Quando o éter **2l**, o qual contém um grupo volumoso 1-naftila ligado ao átomo de selênio, foi submetido às condições de ciclização, um decréscimo não significativo no rendimento do processo foi observado, sendo que o cromeno **3l** foi isolado em 60% de rendimento (Tabela 4, entrada 18). Nossa metodologia de ciclização eletrofílica mostrou-se eficiente para promover a ciclização dos éteres **2m-o**, os quais possuem grupos alquílicos ligados diretamente ao átomo de selênio, possibilitando a obtenção dos *2H*-cromenos **3m-o** em bons rendimentos (Tabela 4, entradas 19-22). Nota-se que o tamanho da cadeia alquílica ligada ao átomo de selênio não influencia o comportamento da reação, uma vez que os grupos <sup>n</sup>Bu, <sup>n</sup>Pr e Et levaram, similarmente, a bons rendimentos dos produtos correspondentes.

Entretanto, quando os éteres tiofenil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico **2p** e tiometil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico **2q**, foram submetidos às condições de reação, um significativo decréscimo no rendimento das ciclizações foi observado e os produtos **3p** e **3q** foram obtidos em rendimentos de 50 a 52%, para ambos os reagentes eletrofílicos I<sub>2</sub> e ICl (Tabela 4, entradas 23-25). Infelizmente,

estas metodologias apresentaram uma limitação quando os éteres organoteluro arilpropargílicos **2r** e **2s**, contendo grupos alquil e ariltelúrio, respectivamente, foram submetidos às condições de ciclização. Nestes experimentos não se observou a formação dos produtos desejados **3t** e **3u** (Tabela 4, entradas 28-30). Ao invés disso, em um dos casos, obteve-se a formação do iodeto alquinílico **4** (Esquema 37).



Esquema 37

Baseados nestes resultados e no fato de que a ligação  $Csp$ -Te pode ser mais facilmente clivada do que as ligações  $Csp$ -Se e  $Csp$ -S, devido ao grande volume do átomo de telúrio e a fácil polarização da ligação,<sup>67</sup> acreditamos que o composto **4** seja obtido através da formação inicial de uma espécie de organotelúrio IV **A**. Devido a grande afinidade entre átomos de telúrio e iodo, a espécie **A** poderia reagir com mais uma molécula de iodo para a formação do intermediário **B**,<sup>68</sup> o qual, através de um ataque nucleofílico de um íon iodeto ao grupo butila ligado ao átomo de telúrio, formaria a espécie de alquiniltelúrio **C**, que por sua vez levaria a obtenção do iodeto alquinílico **4**, com a formação do tetraiodeto de telúrio. Quando o éter **2s**, o qual possui um grupo telurofenil, contendo assim uma ligação  $Csp^2$ -Te que não é suscetível a um ataque nucleofílico do íon iodeto, foi submetido às mesmas condições de reação, não se observou a formação do iodeto alquinílico **4** e grande parte do material de partida foi recuperada.

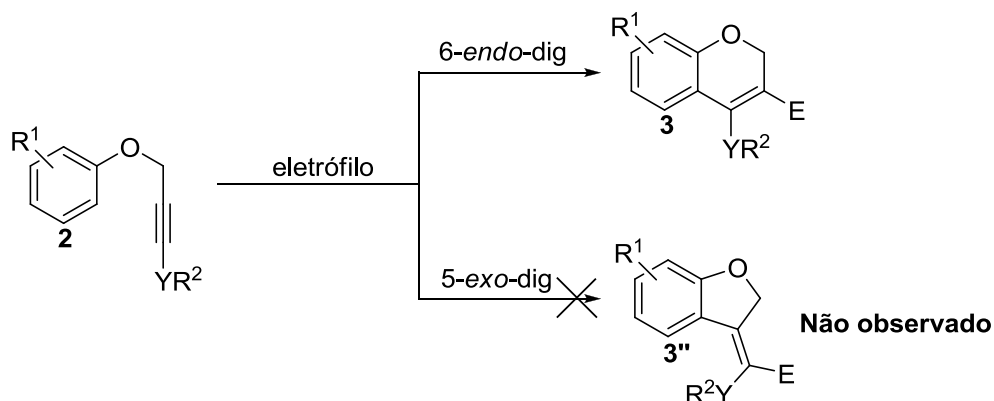
<sup>67</sup> *Tellurium in Organic Synthesis*; Petragnani, N., Ed.; Academic Press: London, 1994.

<sup>68</sup> Hope, E. G.; Kemmitt, T.; Levason, W. *Organometallics* **1988**, *7*, 78.

Com o objetivo de introduzir diferentes funcionalidades à posição 3 do anel cromênico, avaliou-se o comportamento do éter selenofenil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico **2a**, frente à reação de ciclização eletrofílica utilizando PhSeBr e <sup>n</sup>BuTeBr<sub>3</sub> como reagentes eletrofílicos. A reação do éter **2a** com <sup>n</sup>BuTeBr<sub>3</sub> a temperatura ambiente, utilizando MeCN como solvente, gerou o 2*H*-cromeno **3r**, contendo um grupo <sup>n</sup>BuTe ligado a um dos carbonos *sp* da ligação tripla, em 40% de rendimento (Tabela 4, entrada 26). Este resultado se torna muito interessante do ponto de vista sintético, uma vez que existem inúmeras possibilidades de transformação ou substituição de um grupo organotelúrio em outras funcionalidades.<sup>67</sup> Por outro lado, embora o PhSeBr seja usualmente empregado como espécie eletrofílica de selênio em reações com alquinos,<sup>62f,62m</sup> quando o mesmo foi usado como fonte eletrofílica para promover a reação de ciclização do éter **2a** à temperatura ambiente e utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente, não se obteve sucesso e o produto desejado **3s** não foi observado (Tabela 4, entrada 27).

Através das reações dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos contendo um grupo *m*-Cl (**2f**), 2-naftila (**2h**) e *m*-MeO (**2e**) como substituintes no anel aromático fenólico, pode-se avaliar e estudar a regioseletividade da reação de ciclização. A reação do substrato **2f**, o qual contém o grupo *m*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ligado ao átomo de oxigênio, levou a formação de dois regioisômeros **3f** e **3f'**, os quais puderam ser separados por coluna cromatográfica e, isolados em 63 e 26% de rendimento, respectivamente (Tabela 4, entrada 10). Por outro lado, a reação de ciclização dos éteres **2e**, o qual contém um grupo *m*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> doador de elétrons, e **2h** contendo um grupo 2-naftila, proporcionaram a formação dos respectivos produtos **3e** e **3h**, como únicos regioisômeros, em bons rendimentos (Tabela 4, entradas 9 e 13). Estes resultados mostram que nossa metodologia é altamente regioseletiva, sendo que apenas para o caso do substrato **2f** observou-se a formação de uma mistura de regioisômeros.

Cabe ressaltar que nossa reação de ciclização eletrofílica envolve exclusivamente um processo de ciclização 6-*endo*-dig, uma vez que durante todos os experimentos observaram-se unicamente os cromenos com um anel de seis membros, não sendo observada uma competição com um processo de ciclização 5-*exo*-dig, o qual poderia levar a formação de produtos com um anel de cinco membros (Esquema 38).



A formação de cromenos com anel de seis membros foi comprovada através da análise de difração de raios-X (Figura 6). Esta alta regioseletividade pode ser atribuída, principalmente, pela presença do átomo de calcogênio ligado diretamente a um C<sub>sp</sub> da ligação tripla. O átomo de calcogênio proporciona uma estabilização adicional da carga parcialmente positiva no carbono do intermediário iodônio **B** ao qual está ligado, desta forma, direcionando o ataque nucleofílico do anel aromático preferencialmente a este carbono (Esquema 36).

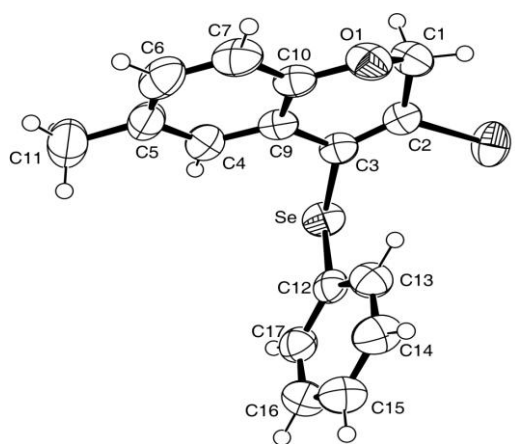
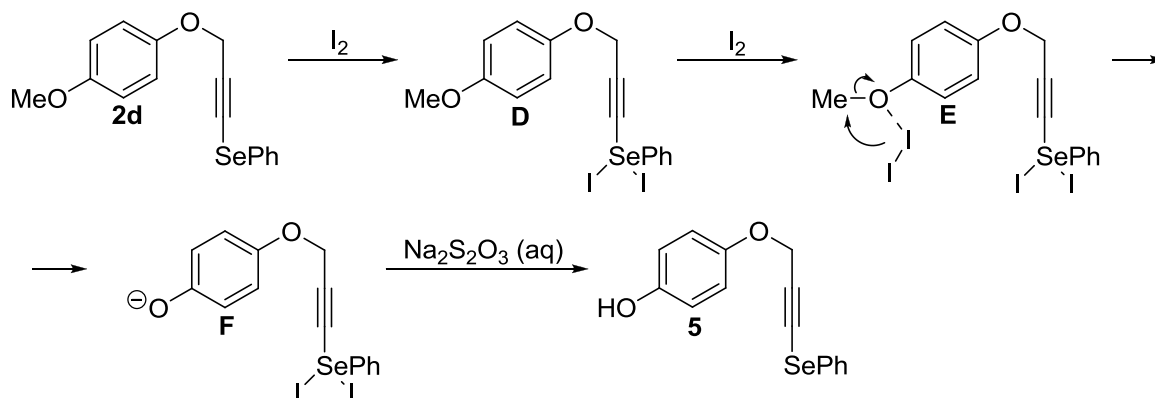


Figura 6. Projeção ORTEP para o composto **3a**

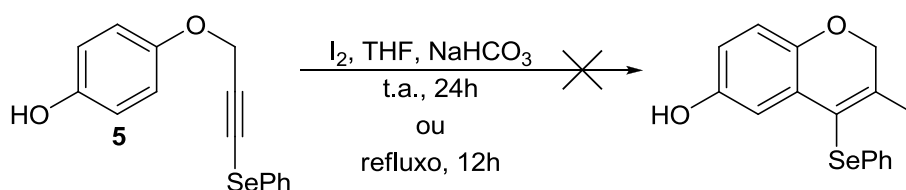
Outra limitação de nosso método foi observada quando o substrato **2d**, contendo um grupo *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ligado ao átomo de oxigênio, foi submetido às condições de reação com ambos os reagentes eletrofílicos de iodo (I<sub>2</sub> e ICl). Nestes casos observou-se a formação de uma mistura, em proporções semelhantes, do produto ciclizado **3d** (Tabela 4, entradas 7 e 8) e do subproduto inesperado **5** (Esquema 39). A formação do composto hidroxilado **5** demonstrou-se dependente

da presença do grupo MeO na posição *para* do anel aromático ligado ao átomo de oxigênio, visto que para o éter **2e**, o qual possui um grupo MeO na posição *meta* do anel, não se observou a formação de um composto hidroxilado similar e o produto ciclizado **3e** foi obtido em bom rendimento (Tabela 4, entrada 9).



Esquema 39

Possivelmente, a formação do composto hidroxilado **5** ocorra através dos intermediários **E** e **F**, conforme demonstrado no esquema 7. O intermediário **E** é formado e, um subsequente ataque nucleofílico do ânion iodeto ao grupo metila, ligado ao átomo de oxigênio, levaria ao intermediário **F** que após tratamento com solução aquosa de tiosulfato de sódio poderia gerar o composto **5**. Embora os intermediários deste mecanismo não pudessem ser isolados, realizou-se um experimento adicional para corroborar com a proposta mecanística do esquema 39. Submeteu-se o éter organocalcogeno arilpropargílico hidroxilado **5** às condições de ciclização com  $I_2$ , onde se pode comprovar que o mesmo não é suscetível a reação de ciclização, uma vez que se recuperou praticamente todo o material de partida **5**, não se observando a formação de produto ciclizado, mesmo após 24h de reação a temperatura ambiente ou 12h de reação à temperatura de refluxo (Esquema 40).



Esquema 40



### 2.1.3 Aplicação dos 3-iodo-4-organocalcogeno-2H-cromenos em reações de acoplamento catalisadas por metais de transição

A metodologia de ciclização eletrofílica, desenvolvida neste trabalho, para síntese de 3-iodo-4-organocalcogeno-2H-cromenos **3** através da ciclização intramolecular de éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**, pode ser de grande utilidade do ponto de vista sintético, uma vez que existem inúmeras possibilidades de transformar as funcionalidades resultantes em outros substituintes orgânicos. A aplicabilidade dos compostos sintetizados neste estudo poderia ser avaliada na síntese de cromenos diferentemente funcionalizados e de maior complexidade estrutural, por exemplo, através de processos de acoplamento catalisados por metais de transição como as reações de Sonogashira,<sup>69</sup> Suzuki,<sup>70</sup> Stille,<sup>71</sup> Heck,<sup>72</sup> Negishi<sup>73</sup> e Ullmann.<sup>74</sup> Além disso, reações de acoplamento cruzado catalisadas por níquel envolvendo selenetos<sup>75</sup> poderiam contribuir como uma alternativa para a síntese de 2H-cromenos polifuncionalizados. Por estas razões, avaliou-se brevemente o potencial dos 3-iodo-4-organocalcogeno-2H-cromenos sintetizados, como precursores para a obtenção de 2H-cromenos diferentemente funcionalizados, através de reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio e cobre (Esquemas 9 e 10).

Quando o 3-iodo-4-(seleno-*n*-butil)-2H-cromeno **3m** foi submetido à reação de acoplamento do tipo Negishi, catalisada por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, frente a diferentes espécies orgânicas de zinco (zincatos), os produtos **6a**, **6b** e **6c** foram obtidos em bons rendimentos, de 80, 77 e 70%, respectivamente (Esquema 41).

<sup>69</sup> (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467. (b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 864.

<sup>70</sup> (a) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749. (b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275.

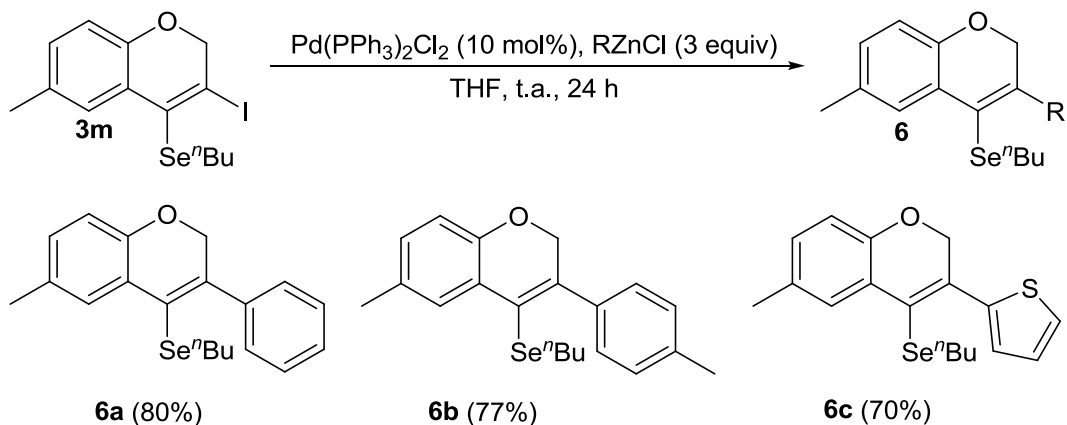
<sup>71</sup> (a) Scott, W. J.; Peña, M. R.; Sward, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2302. (b) Fugami, K.; Kosugi, M. *Cross-coupling Reactions* **2002**, 219, 87.

<sup>72</sup> (a) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.

<sup>73</sup> (a) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979. (b) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 71.

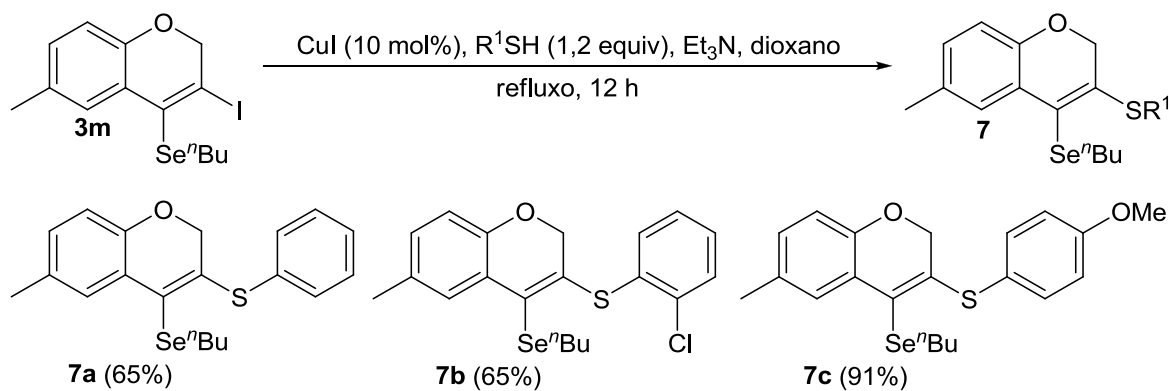
<sup>74</sup> (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382. (b) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2779. (c) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5578. (d) Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11684. (e) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727.

<sup>75</sup> Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662.



Esquema 41

O 2H-cromeno **3m** também foi empregado com sucesso em reações de acoplamento catalisadas por CuI com tióis arílicos contendo diferentes substituintes no anel aromático. Através deste método, ambos os compostos **7a** e **7b** foram isolados em 65% de rendimento, enquanto que o produto **7c** pode ser sintetizado em excelente rendimento, de 91% (Esquema 42).



Esquema 42

Todas as estruturas dos compostos obtidos **2**, **3**, **6** e **7** foram confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Além disso, foram realizadas análises de espectrometria de massa de alta resolução ou análise elementar, cujos dados confirmam as estruturas propostas para os mesmos.

Representativamente, a figura 7 mostra o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **3n**, obtido em uma frequência de 400 MHz e utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

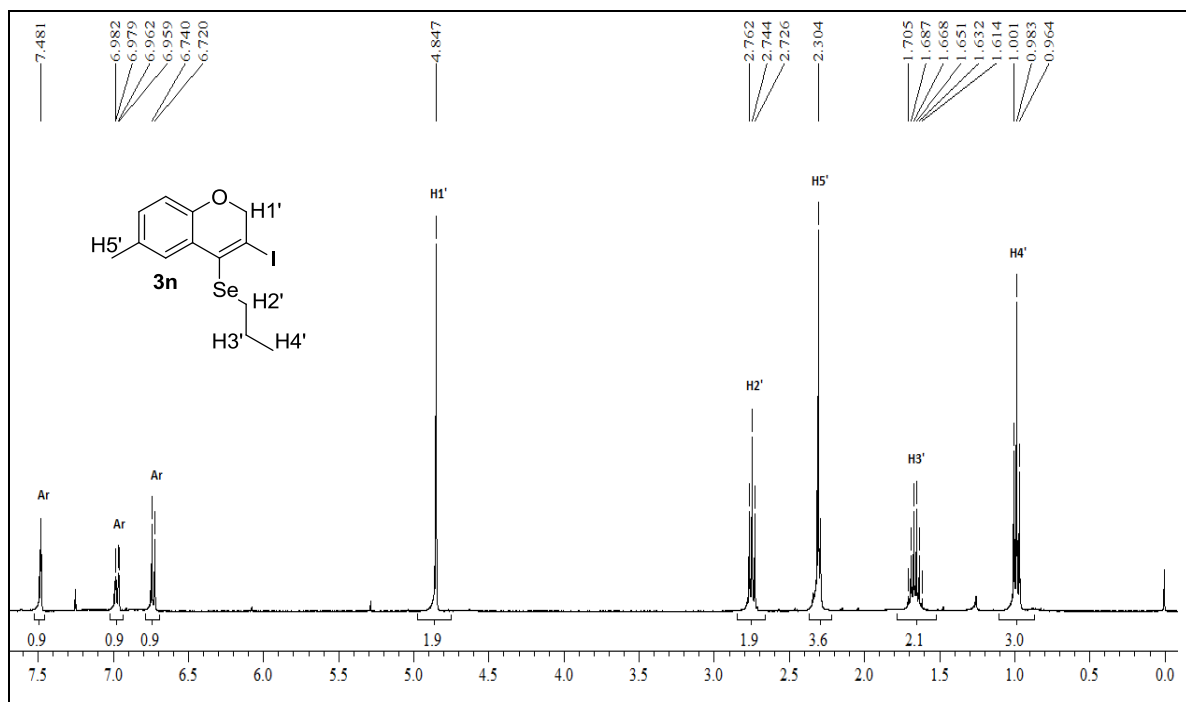


Figura 7. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **3n** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

Na região de 7,48 ppm encontra-se um singlete referente a um dos hidrogênios aromáticos. Os outros dois hidrogênios do anel aromático estão representados por um multiplete na região entre 6,98 e 6,96 ppm e por dubleto com constante de acoplamento  $J = 8,0$  Hz, em 6,73 ppm. Em 4,84 ppm está situado um singlete referentes aos dois hidrogênios do CH<sub>2</sub> ligado ao átomo de oxigênio.

Observa-se um tripleto em 2,74 ppm, com integração para dois hidrogênios e constante de acoplamento  $J = 7,3$  Hz, relativo aos hidrogênios do CH<sub>2</sub> ligado diretamente ao átomo de selênio. Em torno de 2,30 ppm consta um singlete que representa os três hidrogênios do grupo metila ligado ao anel aromático. Em seguida pode-se observar um sexteto com constante de acoplamento 7,3 Hz, em 1,66 ppm, representando os dois hidrogênios do CH<sub>2</sub> central do grupamento propila. Finalmente, em 0,98 ppm verifica-se a presença de um tripleto com integração para três hidrogênios, referentes aos hidrogênios da metila do grupamento propila, possuindo uma constante de acoplamento de 7,3 Hz.

Na figura 8, está representado o espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3n**, onde CDCl<sub>3</sub> foi utilizado como solvente e o experimento foi realizado em uma frequência de 100 MHz.

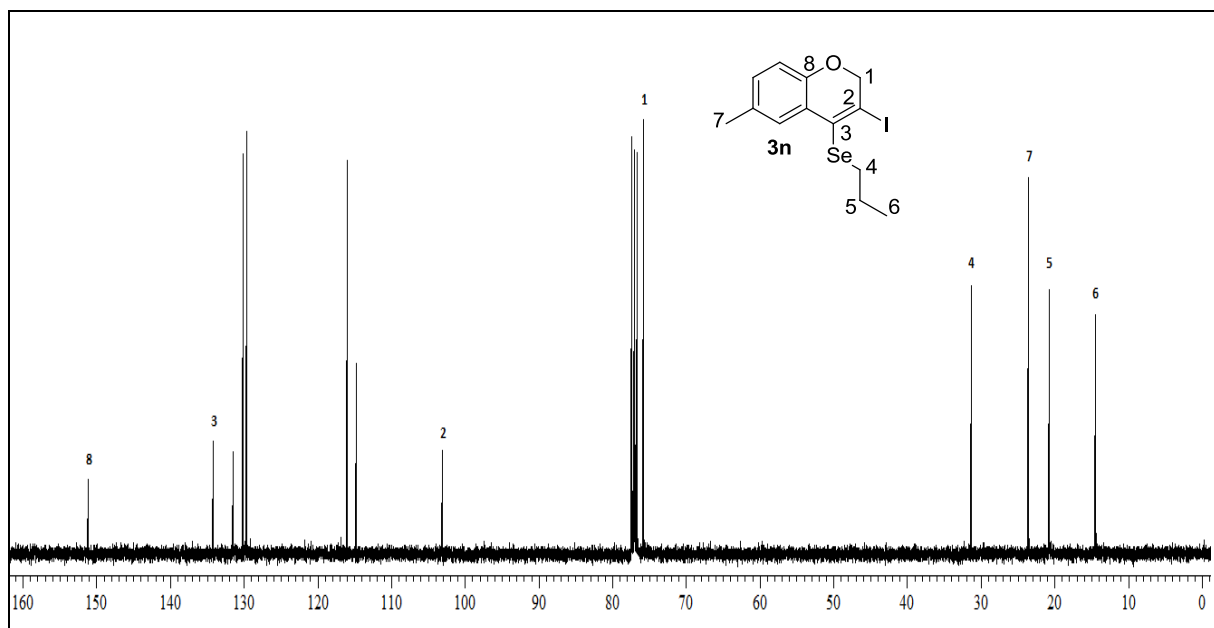


Figura 8. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **3n** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

O sinal em 151,1 ppm correspondente ao carbono  $sp^2$  aromático ligado diretamente ao átomo de oxigênio. Os carbonos vînicos estão dispostos em 134,2 ppm, para o carbono ligado ao átomo de selenio e, em 103,0 ppm para o carbono  $sp^2$  vînico ligado ao átomo de iodo. Na região espectral situada entre 131,5 e 114,7 ppm, encontram-se os sinais para os cinco carbonos do anel aromático.

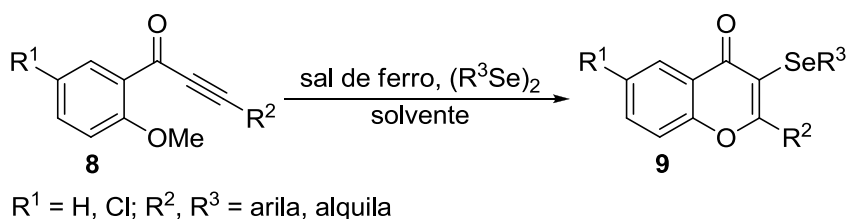
O sinal em 75,7 ppm corresponde ao carbono metilênico (CH<sub>2</sub>) ligado ao átomo de oxigênio. Em 31,3, 20,7 e 14,4 ppm estão dispostos os sinais referentes aos carbonos do grupo propila, sendo estes dois grupos CH<sub>2</sub> e um grupo metila, respectivamente. Por fim, o sinal correspondente ao carbono do grupo metila, ligado ao anel aromático, pode ser observado em 23,5 ppm.

## 2.2. Ciclizao regioselectiva de cetonas alquinilarílicas promovida por FeCl<sub>3</sub> e disselenetos de diorganoila: síntese de 3-organoseleno-4H-cromenonas em atmosfera ambiente

Compostos heterocíclicos oxigenados de seis membros estão entre as unidades estruturais mais comumente encontradas em produtos naturais. Particularmente, o anel heterocíclico cromenona se faz presente em uma vasta

gama de substâncias que apresentam atividades biológicas e farmacológicas importantes.<sup>76</sup>

Em razão destas inúmeras propriedades relevantes, um grande número de estratégias para a síntese de derivados de cromenonas foi desenvolvido e estudado.<sup>77</sup> Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um sistema alternativo para promover reações de ciclização de substratos alquinílicos, utilizando sais de ferro combinados com dicalcogenetos de diorganoíla.<sup>54</sup> Além dos aspectos citados previamente, não existiam relatos na literatura do uso de sais de ferro e disselenetos de diorganoíla para síntese de derivados de cromenonas. Isto nos motivou a estudar a preparação de 3-organoseleno-4*H*-cromenonas **9** via reações de ciclização intramolecular de cetonas alquinilarílicas **8**, utilizando sais de ferro e disselenetos de diorganoíla para promover este processo (Esquema 43).



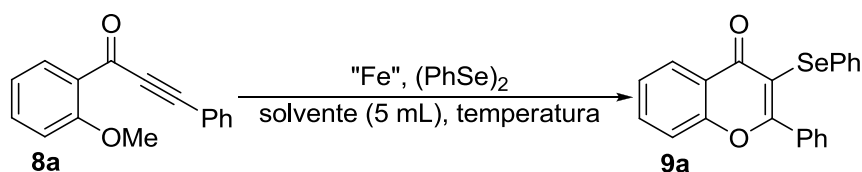
Esquema 43

Em um primeiro experimento, investigou-se a reação de ciclização da cetona alquinilarílica **8a**. Para tanto, empregou-se cloreto de ferro (III) e disseleneto de difenila como sistema para promover a formação da 3-selenofenil-4*H*-cromenona **9a**, utilizando-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente, em atmosfera de argônio e a temperatura de refluxo por 15h. Através destas condições, o produto ciclizado **9a** foi obtido em 57% de rendimento (Tabela 5, entrada 1). Quando a reação foi realizada sob as mesmas condições, porém, a temperatura de 25 °C, um resultado semelhante foi observado, levando a formação do composto **9a** em 63% de rendimento (Tabela 5, entrada 2).

<sup>76</sup> Valdameri, G.; Genoux-Bastide, E.; Peres, B.; Gauthier, C.; Guitton, J.; Terreux, R.; Winnischofer, S. M. B.; Rocha, M. E. M.; Boumendjel, A.; Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 966.

<sup>77</sup> (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.

Tabela 5. Estudo das condições de reação de ciclização do substrato **8a** promovida por sais de ferro e disselenetos de diorganoíla.<sup>a</sup>



#	sal de ferro (equiv)	(PhSe) <sub>2</sub> (equiv)	solvente	rend. (%) <sup>b</sup>
1	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	57
2	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	63 <sup>c</sup>
3	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	dioxano	46
4	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	dioxano	18 <sup>d</sup>
5	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	DMF	15
6	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	THF	13
7	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	DMSO	13
8	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	hexano	14
9	FeCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O (1,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40
10	FeCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O (1,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	13
11	Fe(acac) <sub>3</sub> (1,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0
12	Fe <sup>0</sup> (1,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0
13	FeCl <sub>3</sub> (0,2)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18
14	FeCl <sub>3</sub> (1,5)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40
15	FeCl <sub>3</sub> (2,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	52
16	FeCl <sub>3</sub> (3,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	52
17	FeCl <sub>3</sub> (2,0)	2,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65 <sup>e</sup>
18	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	71 <sup>e</sup>
19	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	0,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	61
20	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	1,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	53 <sup>c,f</sup>
21	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	0,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	67 <sup>c,f</sup>
22	FeCl <sub>3</sub> (1,5)	0,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	87 <sup>c,f</sup>
23	FeCl <sub>3</sub> (2,0)	0,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80 <sup>c,f</sup>
24	-	0,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	n.r. <sup>c,t,g</sup>
25	FeCl <sub>3</sub> (1,0)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	n.r. <sup>c,t,h</sup>

<sup>a</sup> A reação foi realizada em presença de **8a** (0,25 mmol), sob atmosfera de argônio, a temperatura de refluxo por 15h. <sup>b</sup> Rendimentos determinados por CG. <sup>c</sup> A reação foi realizada a 25 °C. <sup>d</sup> A reação foi realizada a 50 °C. <sup>e</sup> Rendimento após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel. <sup>f</sup> A reação foi realizada em presença de ar (tubo aberto). <sup>g</sup> O composto **8a** e (PhSe)<sub>2</sub> foram recuperados quantitativamente. <sup>h</sup> O composto **8a** foi recuperado quantitativamente.

A reação de ciclização do substrato **8a** mostrou-se extremamente dependente da natureza do solvente empregado. A utilização de solventes polares e apolares como dioxano, DMF, THF e DMSO e hexano levou a um decréscimo na eficiência da reação, proporcionando a obtenção da cromenona **9a** em baixos rendimentos (Tabela 5, entradas 3-8).

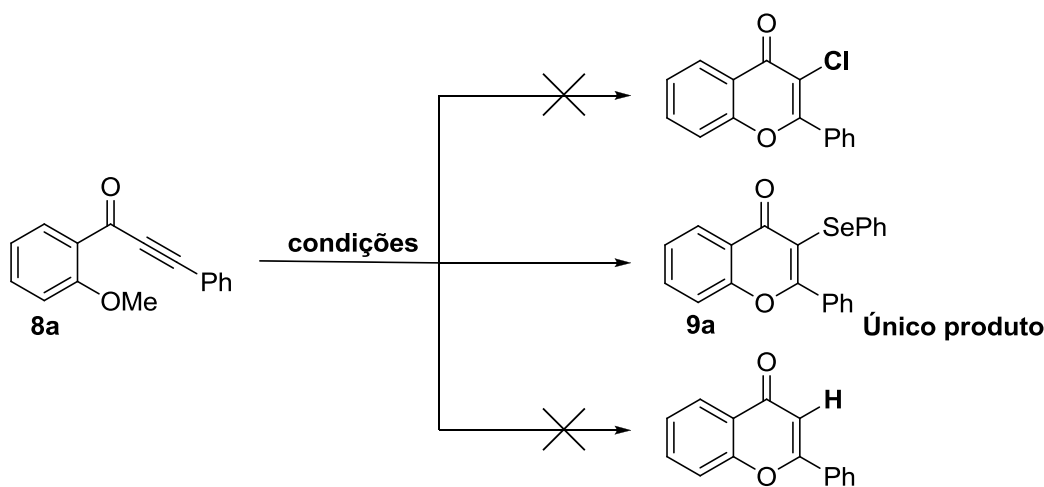
Com o propósito de compreender melhor a influência que a espécie de ferro exerce sobre o processo de ciclização, submeteu-se a cetona **8a** a reação com diferentes sais de ferro, em presença de disseleneto de difenila. Os sais de ferro hidratados  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  mostraram-se pouco ativos, gerando o produto ciclizado **9a** em baixos rendimentos (Tabela 5, entradas 9 e 10).  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  e  $\text{Fe}^0$  (ferro elementar em pó) provaram ser totalmente inativos em promover a ciclização da cetona alquinilarílica **8a**, impossibilitando a obtenção do produto desejado (Tabela 5, entradas 11 e 12).

Dando continuidade aos estudos para a obtenção de uma condição ideal para a ciclização intramolecular do composto **8a** e formação da 3-selenofenil-4H-cromenona **9a**, avaliou-se a quantidade de  $\text{FeCl}_3$  necessária a ser utilizada. Testou-se desde quantidades catalíticas de 20 mol% até quantidades estequiométricas em excesso como 3,0 equivalentes, contudo, não se observou melhoria na eficiência da reação (Tabela 5, entradas 13-16).

Um resultado significativo para esta metodologia de ciclização foi observado quando variou-se quantidades de 2,0 a 0,5 equivalentes de disseleneto de difenila, as quais levaram a formação do produto em rendimentos satisfatórios (Tabela 5, entradas 17-19). Porém, analisando-se o resultado da entrada 19, observou-se que com apenas 0,5 equivalentes de disseleneto de difenila, o produto ciclizado **9a** foi obtido em 61% de rendimento. Neste caso, um rendimento maior do que 50% nos indica que as duas porções de PhSe do disseleneto de difenila estavam sendo consumidas na formação produto final, o que tornou nossa metodologia muito mais interessante, uma vez que leva a uma economia de átomos, indo ao encontro da filosofia da química verde.

Com o objetivo de tornar nossa metodologia de ciclização mais atrativa do ponto de vista prático e econômico, testou-se a reação sem a presença de uma atmosfera inerte, realizando-se a reação em um tubo de ensaio aberto, em atmosfera ambiente. Usando este sistema, testou-se diferentes proporções de  $\text{FeCl}_3$  e  $(\text{PhSe})_2$  (Tabela 5, entradas 20-23). Um resultado muito bom foi obtido quando se

empregou  $\text{FeCl}_3$  (1,5 equiv) e  $(\text{PhSe})_2$  (0,5 equiv), onde a cromenona desejada **9a** foi obtida em 87% de rendimento (Tabela 5, entrada 22). Um aspecto que deve ser destacado é o fato de que o único produto observado durante todos os experimentos de otimização das condições de reação foi a cromenona com um grupo organoselênio na posição 3. Não se observou em caso algum, através da análise por CG-EM, a formação de cromenonas contendo cloro ou hidrogênio na posição 3 do anel (Esquema 44).

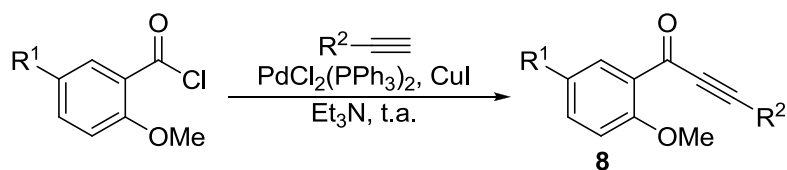


A análise dos resultados experimentais descritos na tabela 5, nos levou a concluir que a melhor condição de ciclização para a formação da 3-selenofenil-4H-cromenona **9a** consiste no uso da cetona alquilarílica **8a**,  $\text{FeCl}_3$  (1,5 equiv),  $(\text{PhSe})_2$  (0,5 equiv), utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) como solvente, a temperatura ambiente e sob ar atmosférico.

Com a condição ideal de ciclização, para o substrato **8a**, determinada, partiu-se para o estudo do escopo e limitações desta metodologia frente a diferentes disselenetos de diorganoíla e cetonas alquilarílicas diferentemente substituídas, as quais foram facilmente preparadas através de reações de acoplamento do tipo Sonogashira entre cloretos de benzoíla e alquinos terminais, conforme procedimento previamente descrito na literatura (Esquema 45).<sup>78</sup>

<sup>78</sup> Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626.

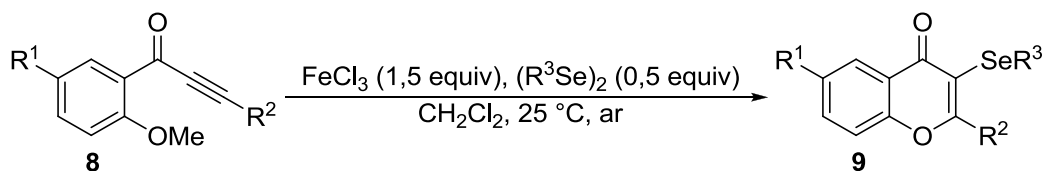




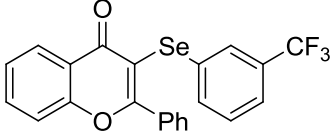
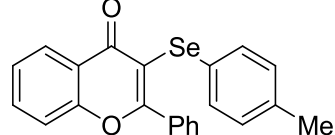
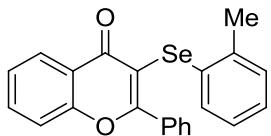
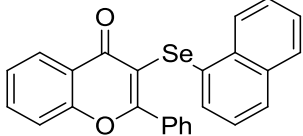
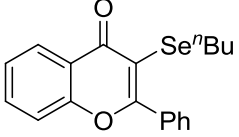
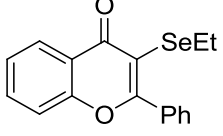
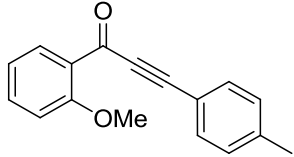
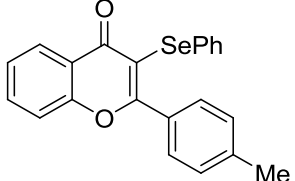
Esquema 45

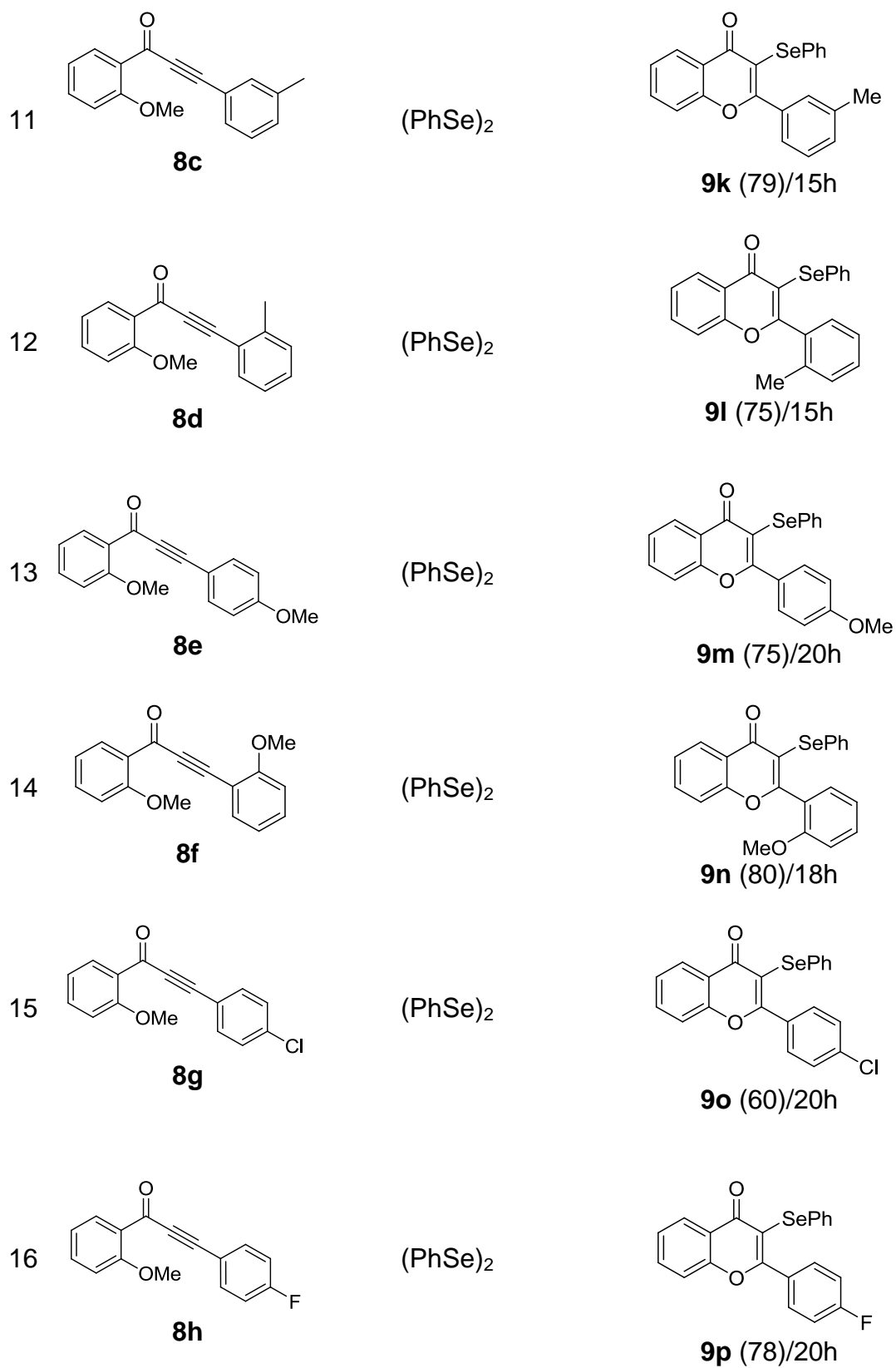
Inicialmente, estudou-se o comportamento da reação de ciclização do substrato **8a** frente à disselenetos de diorganoíla contendo diferentes substituintes no anel aromático (Tabela 6, entradas 1-7). Estes experimentos mostraram que a reação de ciclização não sofre influência considerável, quanto a possíveis efeitos eletrônicos dos substituintes, uma vez que grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons levaram a formação das correspondentes 3-organo-seleno-4H-cromenonas **9a-f** em bons rendimentos (Tabela 6, entradas 1-6).

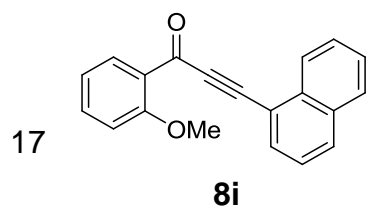
Tabela 6. Estudo do escopo e limitações da reação de ciclização das cetonas **8** promovida por FeCl<sub>3</sub>/disselenetos de diorganoíla.<sup>a</sup>



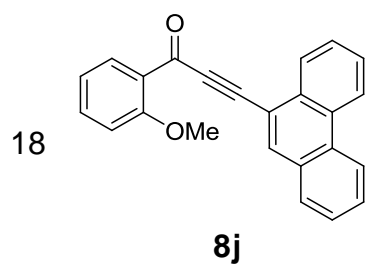
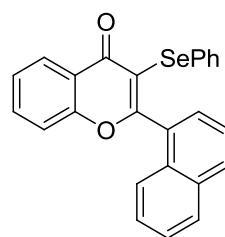
#	cetona <b>8</b>	(R <sup>3</sup> Se) <sub>2</sub>	produto (%)/tempo
1		(PhSe) <sub>2</sub>	 <b>9a</b> (87)/15h
2	<b>8a</b>	( <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub>	 <b>9b</b> (83)/18h
3	<b>8a</b>	( <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub>	 <b>9c</b> (73)/15h

4	<b>8a</b>	$(m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 <p><b>9d (75)/18h</b></p>
5	<b>8a</b>	$(p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 <p><b>9e (75)/18h</b></p>
6	<b>8a</b>	$(o\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$	 <p><b>9f (82)/15h</b></p>
7	<b>8a</b>	$(1\text{-naftilSe})_2$	 <p><b>9g (traços)<sup>b</sup>/24h</b></p>
8	<b>8a</b>	$(^n\text{BuSe})_2$	 <p><b>9h (65)/18h</b></p>
9	<b>8a</b>	$(\text{EtSe})_2$	 <p><b>9i (77)/18h</b></p>
10	<b>8b</b>	$(\text{PhSe})_2$	 <p><b>8b</b></p>  <p><b>9j (78)/15h</b></p>

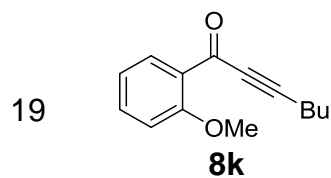
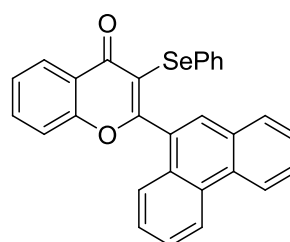




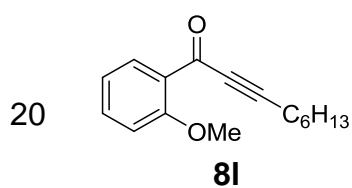
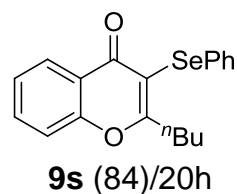
(PhSe)<sub>2</sub>



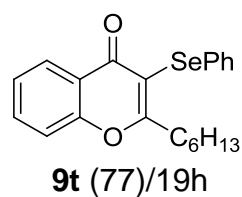
(PhSe)<sub>2</sub>



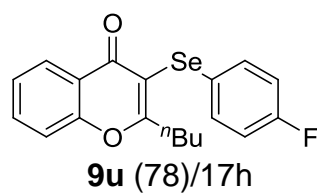
(PhSe)<sub>2</sub>



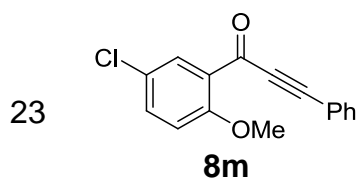
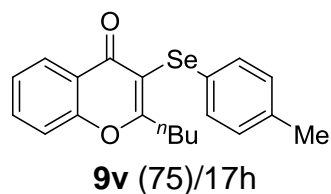
(PhSe)<sub>2</sub>



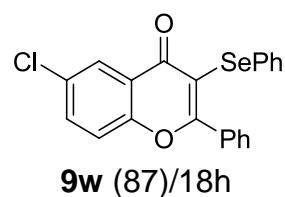
(*p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Se)<sub>2</sub>

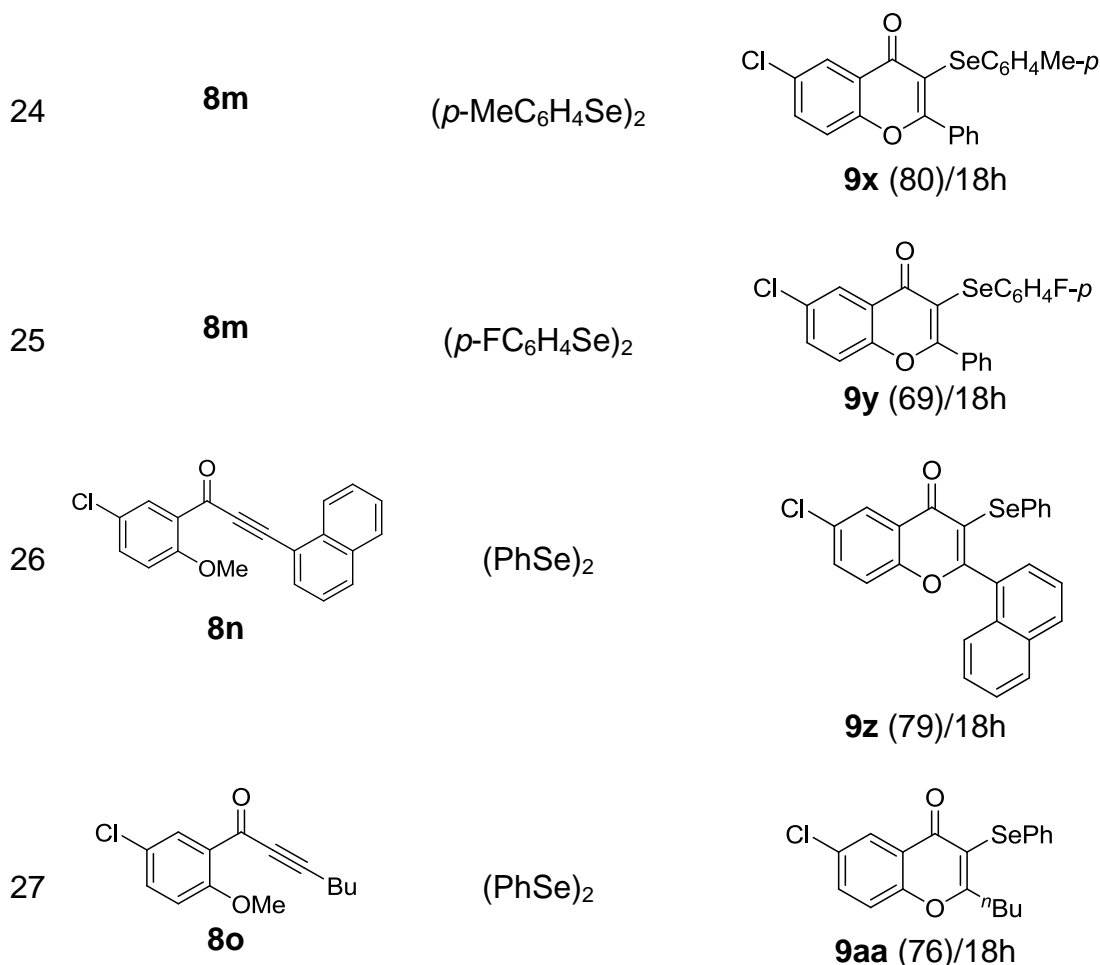


(*p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Se)<sub>2</sub>



(PhSe)<sub>2</sub>





<sup>a</sup> A reação foi realizada em presença de **8** (0,25 mmol), disseleneto de diorganoíla (0,5 equiv),  $\text{FeCl}_3$  (1,5 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5,0 mL) como solvente, a 25 °C em presença de ar (tubo aberto). <sup>b</sup> Resultado de análise por CG-EM.

Por outro lado, apenas traços do produto ciclizado **9g**, o qual é proveniente da reação com disseleneto de bis(1-naftila), foram detectados por análise de CG-EM, mesmo após 24h de reação. Este resultado negativo pode indicar que os grupos naftila presentes no dicalcogeneto provocam um efeito de impedimento estérico dificultando, assim, a formação da cromenona desejada **9g** através da ciclização do substrato **8a**, (Tabela 6, entrada 7).

Quando a cetona alquinilarílica **8a** foi submetida às condições de ciclização, com disselenetos contendo grupos alquílicos ligados aos átomos de selênio, ambos disseleneto de dibutila e disseleneto de dietila levaram às correspondentes cromenonas **9h** e **9i** em bons rendimentos, de 65 e 77%, respectivamente (Tabela 6, entradas 8 e 9). Ao analisarmos os resultados dos experimentos expressos nas entradas de 10 a 16 da tabela 6, para a reação de ciclização das cetonas **8b-h** com disselenetodifenila e  $\text{FeCl}_3$ , pode-se concluir que a reação não apresenta

sensibilidade significativa quanto a efeitos eletrônicos dos substituintes do anel aromático ligado diretamente à ligação tripla, sendo que tanto grupos ricos (entradas 10-14) como deficientes em elétrons (entradas 15 e 16), em diferentes posições relativas do anel, proporcionaram rendimentos igualmente bons para as correspondentes cromenonas **9j-p**. As cetonas **8i** e **8j**, as quais possuem os grupos volumosos naftila e fenantrila, respectivamente, ligados diretamente à ligação tripla proporcionaram a obtenção das 3-selenoaril-4*H*-cromenonas **9q** e **9r** em 73 e 78% de rendimento (Tabela 6, entradas 17 e 18), indicando que estes grupos não exercem influência estérica prejudicial ao processo de ciclização.

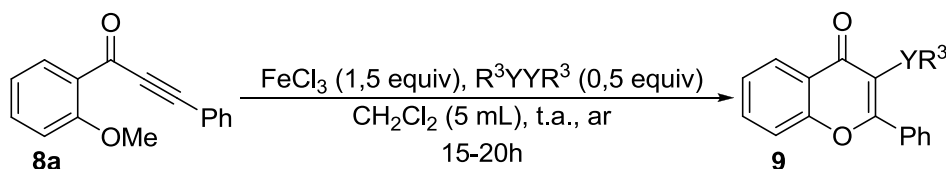
A metodologia de ciclização mostrou-se tolerante, ainda, a presença de grupos alquílicos ligados à ligação tripla. Cetonas contendo ambos os grupos *n*-butila e *n*-hexila proporcionaram a formação das cromenonas **9s** e **9t** em bons rendimentos, utilizando-se disseleneto de difenila como fonte de grupamento organocalcogênio (Tabela 6, entradas 19 e 20). Similarmente, quando a cetona **8k**, a qual contém um grupo *n*-butila ligado à ligação tripla, foi submetida às condições de reação com disselenetos de diarila contendo grupos retiradores e doadores de elétrons, bons rendimentos dos compostos ciclizados **9u** e **9v** foram obtidos (Tabela 6, entradas 21 e 22).

Quando se empregou cetonas alquinilarílicas contendo um átomo de cloro ligado ao anel benzênico da unidade cromenônica, os produtos desejados foram obtidos de maneira satisfatória, tolerando a utilização de disselenetos de diarila contendo grupos neutros, doadores e retirados de elétrons nos anéis aromáticos (Tabela 6, entradas 23-27). Interessantemente, não foi observada a formação de subprodutos provenientes de possíveis reações paralelas com o átomo de halogênio contido no substrato, uma vez conhecido que halogenetos de arila podem sofrer reações de acoplamento para formação de compostos biarílicos, em presença de sais de ferro.<sup>79</sup>

<sup>79</sup> (a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Mendez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. (b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609. (c) Seidel, G.; Laurich, D.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950. (d) Fürstner, A.; Schlecker, A.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2007**, 4277. (e) Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8862. (f) Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 934. (g) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5694. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586. (h) Bistri, O.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 596; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 586; (i) Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2922; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880.

Compostos orgânicos derivados de telúrio e enxofre, em particular, teluretos e sulfetos vinílicos apresentam um papel importante como intermediários sintéticos em processos para a preparação de substâncias com propriedades biológicas interessantes, bem como para a química de materiais.<sup>80</sup>

Nosso grupo de pesquisa, por exemplo, fez uso destes derivados como intermediários para síntese de produtos naturais<sup>81</sup> e moléculas que apresentam propriedades antidepressivas.<sup>82</sup> Considerando estes aspectos e com o objetivo de ampliar o escopo de nossa metodologia, o composto **8a** foi submetido às condições de ciclização frente à diteluretos de diarila e dialquila. Porém, este sistema não foi eficiente para promover a formação dos produtos desejados, sendo que os experimentos levaram a apenas traços ou a não formação do produto ciclizado, como verificado em análise de CG-EM (Esquema 46, **9ab-ad**). Quando se empregou o dissulfeto de dimetila sob as mesmas condições de ciclização, com o substrato **8a**, observou-se a formação de uma mistura complexa de compostos, constituída pelo produto desejado **9ae** e subprodutos que não puderam ser identificados (Esquema 46).



**9ab** - Y = Te; R<sup>3</sup> = Ph; (traços)

**9ac** - Y = Te; R<sup>3</sup> = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; (0%)

**9ad** - Y = Te; R<sup>3</sup> = <sup>n</sup>Bu; (traços)

**9ae** - Y = S; R<sup>3</sup> = Me; (mistura complexa)

Esquema 46

<sup>80</sup> (a) Kabir, M. S.; Lorenz, M.; Van Linn, M. L.; Namjoshi, O. A.; Ara, S.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3626. (b) Tzschucke, C. C.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 761. (c) Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958. (d) Hojo, M.; Harada, H.; Yoshizawa, J.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6541. (e) Oliveira, J. M.; Freitas, J. C. R.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3003. (f) Marino, J. P.; Nguyen, N. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6291.

<sup>81</sup> (a) Nogueira, C. W.; Alves, D.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8761. (b) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819.

<sup>82</sup> Okoronkwo, A. E.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Neto, J. S. S.; Luchese, C.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 909.

Como previamente descrito na literatura, reações de ciclização intramolecular de alquinos e derivados, em presença de metais de transição, podem levar a formação, em alguns casos, de uma mistura de heterociclos de cinco e seis membros.<sup>83</sup> Neste contexto, nossa metodologia de ciclização mostrou-se altamente regioseletiva, levando a formação unicamente das cromenonas **9**, como únicos regioisômeros, através de um processo de ciclização 6-*endo*-dig. A formação do heterociclo de seis membros foi confirmada pela análise de difração de raios-x do composto **9a** (Figura 9).

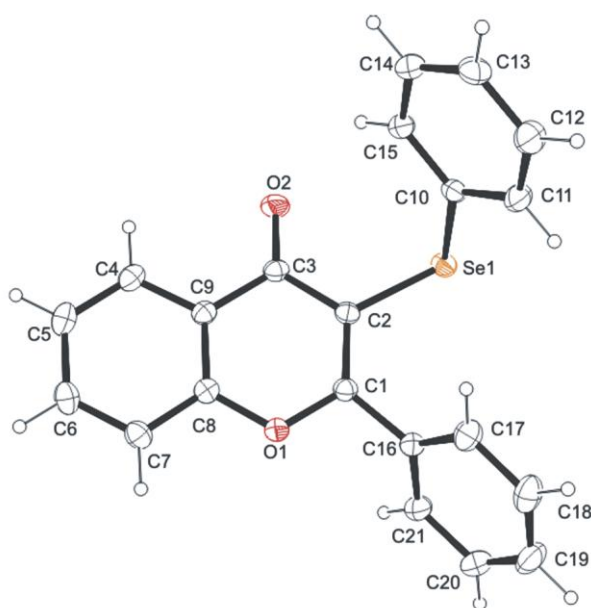
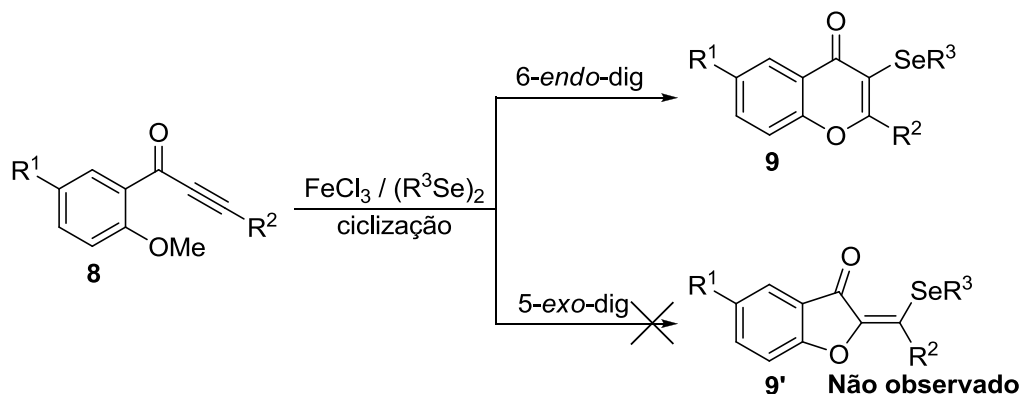


Figura 9. Projeção ORTEP para o composto **9a**

A formação dos heterociclos de cinco membros, por um possível processo de ciclização 5-*exo*-dig, não foi observada em nenhum dos experimentos (Esquema 47). Esta regioseletividade pode ser explicada, principalmente, através da forte ativação da ligação tripla pelo grupo carbonílico.

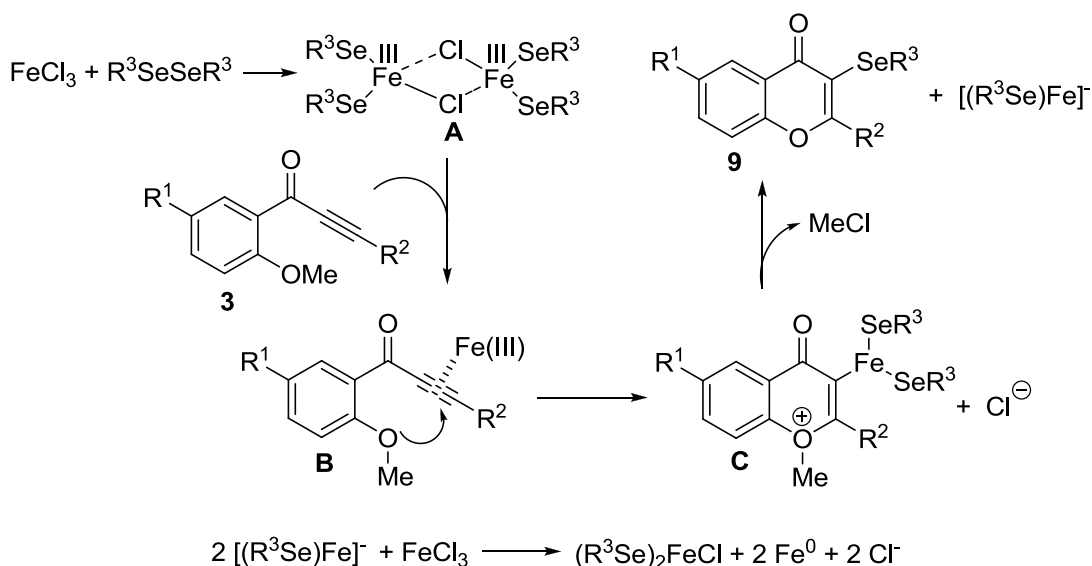
<sup>83</sup> (a) Sashida, H.; Kaname, M.; Nakayama, A.; Suzuki, H.; Minoura, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5149. (b) Zhang, Y. X.; Guo, L.; Wang, Y. H.; Zhu, L. L.; Chen, Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 321. (c) Gimeno, A.; Medio-Simón, M.; de Arellano, C. R.; Asensio, G.; Cuenca, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900.





Esquema 47

Até o momento, pouco é conhecido sobre o sistema de reação envolvendo sais de ferro e dicalcogenetos de diorganoíla,<sup>84,27</sup> de modo que qualquer afirmação sobre um possível mecanismo para a ciclização das cetonas **8**, não passa de mera especulação. Porém, acreditamos que este processo envolva, inicialmente, a formação de um suposto complexo de Fe (III) tetracoordenado **A**, pela interação entre o  $\text{FeCl}_3$  e o disseleneto de diorganoíla (Esquema 48).



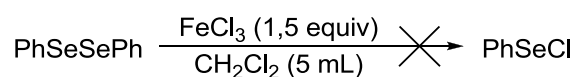
Esquema 48

Dois experimentos podem colaborar com a ideia de formação deste complexo entre ferro e disseleneto. Quando o substrato **8a** foi submetido à reação com  $\text{FeCl}_3$

<sup>84</sup> (a) Wang, M.; Ren, K.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1586. (b) Taher, D.; Pritzkow, H.; Walfort, B.; Lang, H. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 793.

em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sem a presença de disseleneto de difenila, não se observou a formação de produtos e a cetona **8a** foi recuperada (Tabela 5, entrada 25). Similarmente, quando o mesmo substrato foi submetido à reação com disseleneto de difenila, sem a presença de FeCl<sub>3</sub>, somente o disseleneto e a cetona foram observados (Tabela 5, entrada 24). Estes resultados, indicam que a reação de ciclização depende fortemente da presença simultânea de FeCl<sub>3</sub> e disseleneto no sistema de reação, podendo indicar a formação de uma espécie mista de ferro e disseleneto. Uma posterior coordenação entre a ligação tripla e o centro metálico levaria a formação da espécie organo-Fe(III) **B**. Um subsequente ataque nucleofílico *anti*, do oxigênio do grupo metoxila à ligação tripla ativada, forneceria o intermediário **C**, o qual passaria por um processo de acoplamento levando ao produto **9**, com uma provável eliminação de MeCl e liberação de uma espécie aniônica de Fe(I), que explicaria a utilização das duas unidades de PhSe na formação do produto final.

Cabe salientar que, quando FeCl<sub>3</sub> e disseleneto de difenila foram submetidos ao mesmo sistema de reação, porém, na ausência de qualquer cetona alquinilarílica **8** (Esquema 49), não se detectou a formação da espécie eletrofílica de PhSeCl através da análise por CG-EM, indicando que o mecanismo desta reação não segue um típico processo de ciclização eletrofílica, no qual o PhSeCl<sup>85</sup> atuaria como agente promotor de ciclização.



Esquema 49

Todas as estruturas das cromenonas obtidas **9** foram confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Além disso, foram realizadas análises de espectrometria de massa de alta resolução ou análise elementar, cujos dados confirmam as estruturas propostas para os mesmos.

A figura 10, por exemplo, ilustra o espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **9i**, realizado em uma frequência de 200 MHz e utilizando CDCl<sub>3</sub> como solvente. Pode-se notar a presença de um duplo dubleto na região espectral de 8,26 ppm,

<sup>85</sup> Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936.

correspondente a um dos hidrogênios aromáticos do anel cromenônico, com as constantes de acoplamento de  $J = 7,8$  Hz e  $J = 1,4$  Hz.

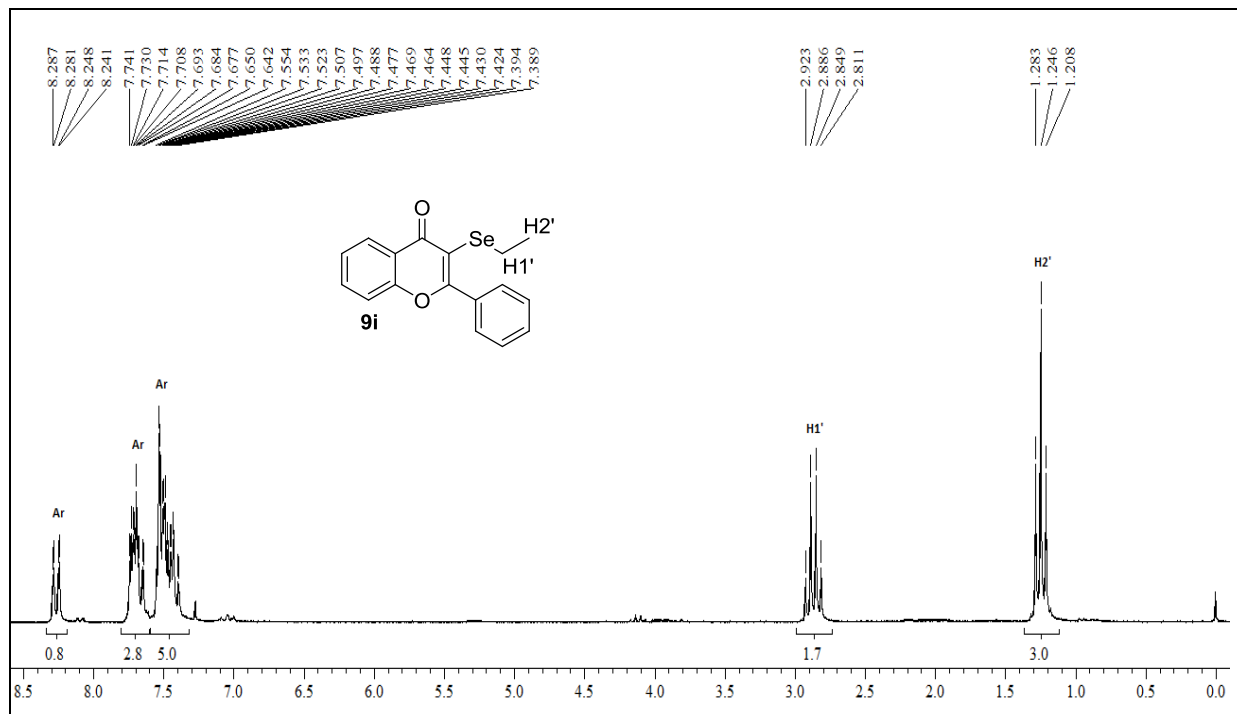


Figura 10. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **9i** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz

Os sinais correspondentes aos outros sete hidrogênios aromáticos estão dispostos em dois multipletos nas regiões de 7,76 a 7,60 ppm, com integração equivalente a três hidrogênios e, de 7,57 a 7,36 ppm com integração referente a cinco hidrogênios.

Em campo bem mais alto, mais especificamente em 2,86 ppm, observa-se um quarteto, relativo aos dois hidrogênios metilênicos do substituinte etila ligado ao átomo de selênio, com constante de acoplamento  $J = 7,4$  Hz. Em 1,24 ppm pode-se observar um triplete, com constante de acoplamento  $J = 7,4$  Hz e, com integração para três hidrogênios, os quais são oriundos do grupo CH<sub>3</sub> vizinho ao CH<sub>2</sub> no substituinte etila.

Na figura 11 está demonstrado espectro de RMN de <sup>13</sup>C para o composto **9i**. Neste experimento utilizou-se CDCl<sub>3</sub> como solvente, empregando-se uma frequência de 100 MHz. O primeiro sinal que se observa em campo baixo, corresponde ao carbono carbonílico e está situado em 176,5 ppm. Em um deslocamento químico próximo (165,7 ppm), aparece um sinal referente ao carbono *sp*<sup>2</sup> vinílico que está ligado ao átomo de oxigênio.

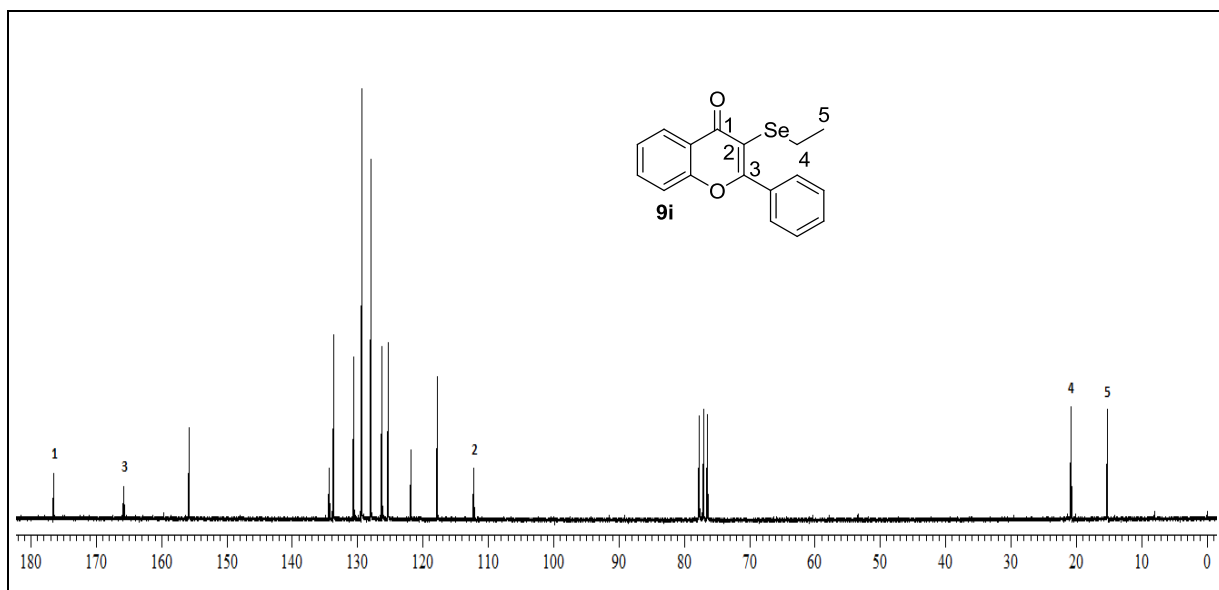


Figura 11. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

O sinal para outro carbono vinílico, em campo bem mais alto, pode ser observado em aproximadamente 112,2 ppm. Na região compreendida entre 155,7 e 117,7 ppm estão distribuídos os dez sinais referentes aos doze carbonos aromáticos. Nas regiões de 20,7 e 15,1 ppm estão dispostos os sinais correspondentes aos carbonos do substituinte etila, sendo um  $\text{CH}_2$  e um  $\text{CH}_3$ , respectivamente.

---

Considerações Finais

---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os objetivos propostos para o presente trabalho e através da análise dos resultados obtidos, tornam-se pertinentes algumas considerações relacionadas ao estudo e a pesquisa realizada.

Primeiramente, desenvolveu-se uma nova metodologia para a síntese de 4-organocalcogeno-2*H*-cromenos **3**, através da ciclização eletrofílica intramolecular de éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**, empregando I<sub>2</sub> e ICl como reagentes eletrofílicos para promover este processo. Em geral, os éteres **2** foram sintetizados em bons rendimentos, através da reação de intermediários acetiletos de lítio com diferentes reagentes eletrofílicos derivados de selênio, enxofre e telúrio. Os respectivos éteres **2** foram submetidos às condições de ciclização eletrofílica com I<sub>2</sub> e ICl, levando à formação dos correspondentes 3-iodo-4-organocalcogeno-2*H*-cromenos **3**, contendo diferentes substituintes tanto no anel benzênico do núcleo cromênico como ligado ao átomo de calcogênio, em rendimentos que variaram de moderados a bons. Em comparação com metodologias de ciclização descritas na literatura, para a síntese de cromenos e seus derivados, este método provou ser vantajoso, tendo em vista a alta regioseletividade alcançada na obtenção, apenas, dos heterociclos de seis membros.

Os cromenos obtidos mostraram-se úteis como precursores para a síntese de heterociclos diferentemente funcionalizados, sendo que o 3-iodo-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromeno **3m** foi submetido às condições de reação de acoplamento do tipo Negishi frente a diferentes reagentes orgânicos de zinco, levando aos correspondentes 3-aril-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromenos **6a-c** em bons rendimentos. Além disso, quando o cromeno **3m** foi submetido à reação de acoplamento catalisada por CuI com diferentes tióis arílicos, tornou-se possível à obtenção dos compostos **7a-c**, os quais são funcionalizados com grupos organocalcogênios nas posições 3 e 4 do heterociclo.

Em uma segunda etapa deste trabalho, desenvolveu-se uma metodologia alternativa para a preparação de 3-organocalcogeno-4*H*-cromenonas **9**, através da ciclização intramolecular de cetonas alquinilarílicas **8**, pela utilização de um sistema que combina FeCl<sub>3</sub> e disselenetos de diorganoíla para promover este processo. Este protocolo mostrou-se altamente regioseletivo, levando a formação unicamente de

heterociclos de seis membros, via um processo de ciclização 6-*endo*-dig. As reações foram realizadas sob condições relativamente brandas, ou seja, em atmosfera ambiente e a temperatura de 25 °C. Uma vasta gama de disselenetos e cetonas puderam ser empregadas e a reação demonstrou ser tolerante a um número significativo de substituintes, uma vez que tanto grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons em ambos os substratos, levaram aos correspondentes produtos em rendimentos satisfatórios.

Esta metodologia apresenta vantagens em relação a muitos métodos, descritos na literatura, para a síntese de cromenonas, uma vez que as condições de reação são relativamente brandas e a alta regioseletividade são características que podem ser encontradas em um número bastante reduzido em protocolos previamente desenvolvidos.

Em relação à má reputação dos compostos derivados de selênio, com relação ao odor fétido, toxicidade e instabilidade, cabe destacar que a grande maioria dos compostos sintetizados durante a realização deste trabalho tem por características serem sólidos ou óleos, sem odor desagradável e relativamente estáveis, podendo ser armazenados em um simples frasco de vidro por aproximadamente um mês.

Os cromenos e cromenonas derivados de organocalcogênio sintetizados neste trabalho estão sendo submetidos a estudos, em nosso grupo de pesquisa, a fim de avaliar o seu potencial farmacológico e a sua toxicidade.

---

**Capítulo 3**

Parte Experimental

---



## PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1 Materiais e métodos

#### 3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-NMR, que operam nas frequências 200 MHz / 400 MHz e 50 MHz / 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de prótons) em  $\text{CDCl}_3$ , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

#### 3.1.2 Cromatografia em fase gasosa

Os rendimentos das reações determinados através de cromatografia em fase gasosa foram obtidos a partir de um espectrômetro gasoso Shimatzu QP 2010 Plus 70 eV – localizados no departamento de química da UFSM.

#### 3.1.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um espectrômetro Shimatzu QP 2010 Plus (EI) 70 eV - localizados no departamento de química da UFSM.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um espectrômetro Shimadzu LC-MS-IT-TOF da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife, Brasil. Os valores calculados foram baseados no isótopo de  $^{80}\text{Se}$ .

### 3.1.4 Análise elementar

Estas análises foram obtidas a partir de um aparelho CE Instruments EA 1110 da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife, Brasil.

### 3.1.5 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>86</sup>

O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e acetonitrila foram destilados sobre pentóxido de fósforo e armazenados em presença de peneira molecular. O etanol foi seco com óxido de cálcio.

A concentração do reagente de alquil-lítio foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.<sup>87</sup>

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

---

<sup>86</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W.L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1980.

<sup>87</sup> Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

## 3.2 Procedimentos experimentais

### 3.2.1 Procedimento para preparação do Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

A uma suspensão de PdCl<sub>2</sub> (0,301g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198g; 3,4 mmol). A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a reação e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da reação. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), aqueceu-se a 60°C e adicionou-se PPh<sub>3</sub> (1,78g; 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, lavou-se o sólido com éter etílico (2x 10 mL) e secou-se em bomba de alto vácuo.

### 3.2.2 Procedimento para preparação dos éteres 1

A uma solução do compost fenólico apropriado (10 mmol) em acetona seca (50 mL), foi adicionado o brometo propargílico (11 mmol) e o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro (11 mmol). A mistura de reação foi mantido a temperature de refluxo, sob agitação magnética por 24h. Após este período, a mistura foi diluída em H<sub>2</sub>O (20 mL) e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). Os traços de água foram removidos por tratamento com MgSO<sub>4</sub> anidro e a mistura foi concentrada pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano/EtOAc como eluentes).

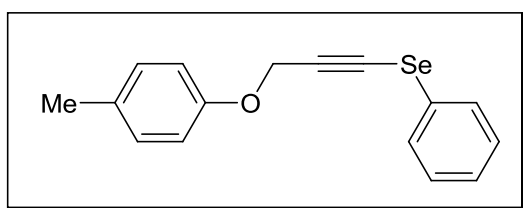
### 3.2.3 Procedimento para preparação das cetonas 8

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foram adicionados sequencialmente o CuI (0,02 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,04 mmol), acetileno terminal (2,6 mmol), o cloreto de benzoíla (2 mmol) and trietilamina (20 mL). A mistura de reação foi amantida sob agitação magnetic a temperature ambiente *overnight*. Após este período foi adicionado H<sub>2</sub>O (15 mL) e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 25 mL). Os traços de água foram removidos por tratamento com MgSO<sub>4</sub>

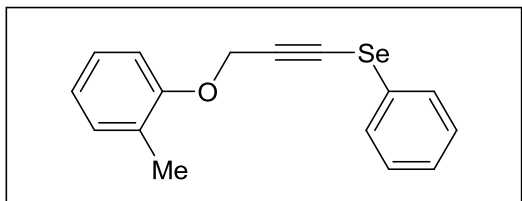
anidro e a mistura foi concentrada pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano/EtOAc como eluentes).

### 3.2.4 Procedimento geral para a preparação dos éteres organocalcogeno arilpropargílicos **2**

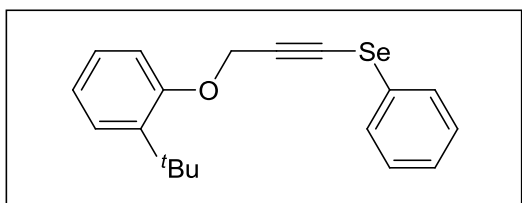
A uma solução do éter arilpropargílico apropriado **1** (5 mmol) em THF seco (30 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sob atmosfera de argônio, foi adicionado o  $n\text{BuLi}$  (2,2 mL de uma solução 2,5 mol/L em hexano, 5,5 mmol), gota a gota. Após 1h sob agitação magnética a esta temperatura, adicionou-se o reagente eletrofílico de organocalcogênio ( $\text{R}^2\text{SBr}$ ,  $\text{R}^2\text{SeBr}$ ,  $\text{R}^2\text{TeBr}$ ; 5,5 mmol) diluído em THF seco (5 mL). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética a temperatura ambiente por 3h. Após este período, a mistura foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavou-se a mesma com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). Separou-se a fase orgânica secando-a com  $\text{MgSO}_4$ . Concentrou-se a mesma pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes, empregando a proporção ideal para cada substrato.



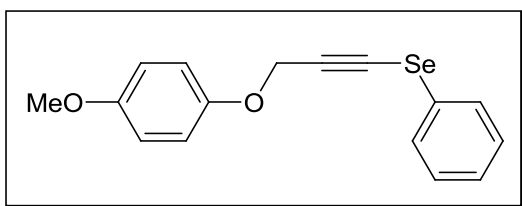
**Éter selenofenil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2a):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,827 g (55%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,50-7,45 (m, 2H); 7,34-7,26 (m, 3H); 7,10 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 6,93-6,86 (m, 2H); 4,87 (s, 2H); 2,30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,4; 130,7; 129,8; 129,4; 129,2; 127,2; 114,9; 99,8; 98,9; 68,1; 57,0; 20,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 299 (9), 218 (6), 192 (26), 144 (27), 114 (100), 102 (21), 76 (29), 51 (15). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OSe}$ : C 63,79; H 4,68. Encontrado: C 63,33; H 4,22.



**Éter selenofenil-3-(o-toluiloxi)-1-propinílico (2b):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,767 g (51%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,49-7,43 (m, 2H); 7,33-7,07 (m, 5H); 6,98-6,86 (m, 2H); 4,91 (s, 2H); 2,25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 155,8; 130,8; 129,5; 129,2; 128,1; 127,3; 127,2; 126,6; 121,2; 112,0; 99,1; 68,0; 57,1; 16,2. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 299 (5), 192 (31), 156 (3), 144 (13), 114 (100), 102 (16), 76 (21). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OSe}$ : C 63,79; H 4,68. Encontrado: C 64,12; H 4,91.

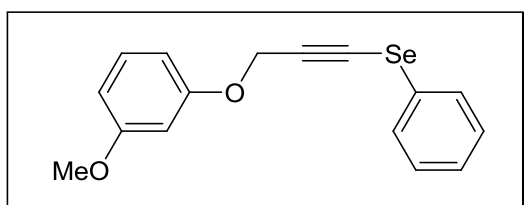


**Éter selenofenil-3-(2-terc-butilfenoxi)-1-propinílico (2c):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 1,372 g (80%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,51-7,40 (m, 2H); 7,36-7,12 (m, 5H); 7,05-6,88 (m, 2H); 4,93 (s, 2H); 1,40 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 156,5; 138,8; 129,4; 129,1; 128,2; 127,1; 126,9; 126,8; 121,2; 113,0; 99,1; 67,5; 56,7; 34,8; 29,9. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 340 (43), 260 (12), 185 (100), 170 (19), 156 (16), 114 (60), 102 (12), 77 (35). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{OSe}$ : C 66,47; H 5,87. Encontrado: C 66,27; H 5,62.

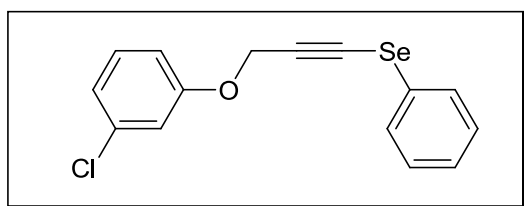


**Éter selenofenil-3-(p-metoxifenoxi)-1-propinílico (2d):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 1,125 g (71%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ ,

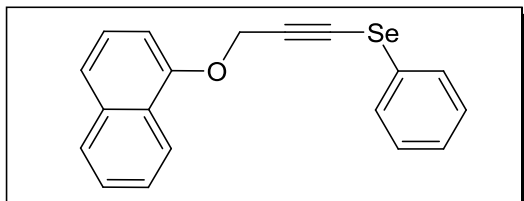
400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,48-7,44 (m, 2H); 7,30-7,24 (m, 3H); 6,95-6,92 (m, 2H); 6,86-6,82 (m, 2H); 4,84 (s, 2H); 3,77 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 154,4; 151,7; 129,5; 129,3; 128,1; 127,2; 116,4; 114,6; 98,9; 68,1; 57,8; 55,7. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 314 (43), 234 (15), 192 (9), 159 (100), 145 (17), 117 (32), 102 (9), 76 (15). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$ : C 60,58; H 4,45. Encontrado: C 60,42; H 4,29.



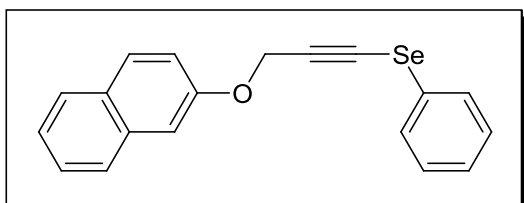
**Éter selenofenil-3-(*m*-metoxifenoxi)-1-propinílico (2e):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 0,982 g (62%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,51-7,46 (m, 2H); 7,34-7,16 (m, 4H); 6,62-6,54 (m, 3H); 4,88 (s, 2H); 3,77 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 160,7; 158,7; 129,8; 129,4; 129,2; 128,0; 127,2; 107,1; 107,0; 101,4; 98,6; 68,8; 56,9; 55,2. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 314 (24), 234 (22), 192 (25), 159 (45), 144 (5), 114 (100), 102 (19), 77 (32). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$ : C 60,58; H 4,45. Encontrado: C 60,33; H 4,29.



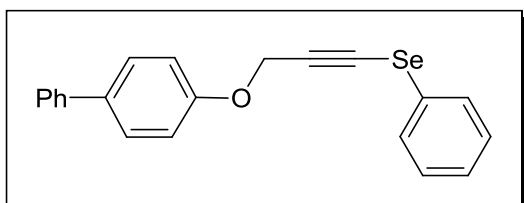
**Éter selenofenil-3-(*m*-clorofenoxi)-1-propinílico (2f):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,804 g (50%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,49-7,46 (m, 2H); 7,32-7,19 (m, 4H); 7,01-6,97 (m, 2H); 6,89-6,86 (m, 1H); 4,88 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 158,2; 134,8; 130,2; 129,6; 129,3; 127,9; 127,3; 121,6; 115,4; 113,6; 98,0; 69,2; 57,1. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 321 (1), 318 (6), 192 (41), 114 (100), 102 (15), 76 (13). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClOSe}$ : C 56,01; H 3,45. Encontrado: C 56,44; H 3,80.



**Éter selenofenil-3-(1-naftalenoxi)-1-propinílico (2g):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 1,011 g (60%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 8,31-8,26 (m, 1H); 7,82-7,77 (m, 1H); 7,50-7,24 (m, 9H); 6,96 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 5,09 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 153,3; 134,5; 129,5; 129,3; 127,4; 127,3; 126,5; 125,5; 125,3; 122,1; 121,1; 105,7; 98,7; 68,5; 57,3. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 338 (1), 334 (37), 254 (23), 179 (50), 151 (100), 125 (13), 76 (8). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OSe}$ : C 67,66; H 4,18. Encontrado: C 67,44; H 3,79.

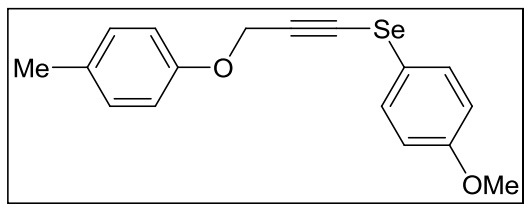


**Éter selenofenil-3-(2-naftalenoxi)-1-propinílico (2h):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 1,263 g (75%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,78-7,71 (m, 3H); 7,46-7,43 (m, 3H); 7,38-7,36 (m, 1H); 7,28-7,27 (m, 1H); 7,23-7,18 (m, 4H); 5,01 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,4; 134,2; 129,5; 129,4; 129,3; 129,2; 128,0; 127,6; 127,2; 126,9; 126,4; 123,9; 118,8; 107,6; 98,6; 68,7; 56,9. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 334 (45), 254 (25), 179 (97), 151 (100), 125 (17), 76 (11). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{OSe}$ : C 67,66; H 4,18. Encontrado: C 67,23; H 3,78.

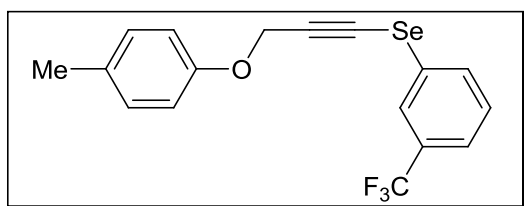


**Éter selenofenil-3-(*p*-bifeniloxi)-1-propinílico (2i):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 1,361 g (75%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200

MHz,  $\delta$ (ppm): 7,55-7,38 (m, 8H); 7,31-7,21 (m, 4H); 7,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 4,91 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$ (ppm): 157,0; 140,5; 134,5; 129,4; 129,3; 128,7; 128,1; 127,2; 126,8; 126,7; 115,2; 98,5; 68,4; 56,9. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 360 (50), 280 (24), 204 (100), 176 (40), 150 (29), 125 (7), 101 (4), 77 (11). HRMS calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{OSe}$ : 489,9333. Encontrado: 489,9329.

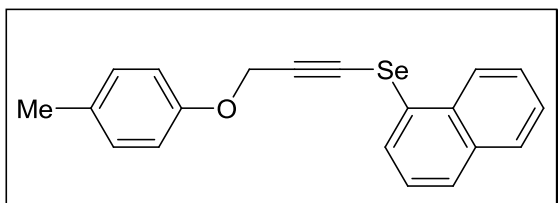


**Éter (*p*-metoxi-selenofenil)-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2j):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 1,075 g (65%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,43-7,37 (m, 4H); 6,81-6,78 (m, 4H); 4,80 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 159,1; 134,5; 132,2; 130,6; 129,8; 122,0; 115,2; 114,9; 97,3; 69,3; 57,0; 55,2; 20,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 331 (2), 328 (22), 248 (18), 222 (12), 144 (100), 114 (27), 106 (10), 76 (7). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se}$ : C 61,44; H 4,59. Encontrado: C 61,64; H 4,87.

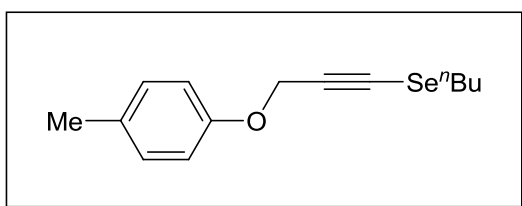


**Éter (*m*-trifluorometil-selenofenil)-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2k):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 1,160 g (65%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,74 (s, 1H); 7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,50 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,11-7,09 (m, 2H); 6,90-6,86 (m, 2H); 4,88 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,3; 132,2; 131,6; 130,9; 129,9; 129,7; 129,5; 125,6 (quart,  $J = 3,7$  Hz); 124,0 (quart,  $J = 3,7$  Hz); 114,8; 100,3; 56,9; 55,8; 20,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 367 (3), 260 (70), 181 (100), 144 (35), 132 (18), 116 (65), 76 (27). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{OSe}$ : C 55,30; H 3,55. Encontrado: C 55,61; H 3,84.

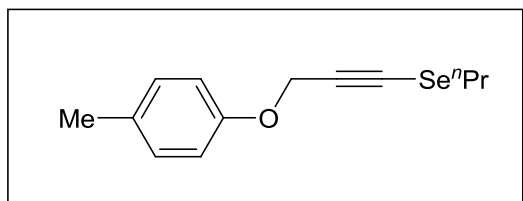




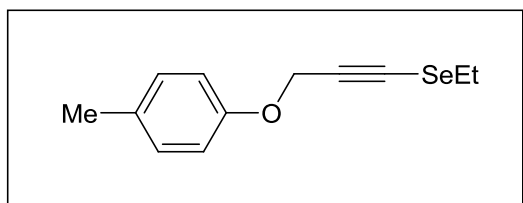
**Éter (seleno-1-naftil)-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2l):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 1,053 g (60%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,99-7,93 (m, 1H); 7,92-7,87 (m, 1H); 7,86-7,81 (m, 1H); 7,78 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,59-7,44 (m, 2H); 7,37 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,07-7,05 (m, 2H); 6,88-6,84 (m, 2H); 4,83 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,4; 133,9; 132,1; 130,7; 129,8; 129,6; 128,6; 128,5; 126,8; 126,5; 126,4; 126,1; 125,5; 114,9; 98,6; 68,1; 57,1; 20,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 351 (3), 350 (10), 348 (42), 268 (41), 144 (100), 114 (65), 101 (8), 90 (20), 76 (7). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{OSe}$ : C 68,38; H 4,59. Encontrado: C 68,71; H 4,81.



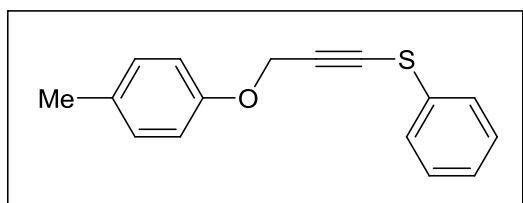
**Éter (seleno-*n*-butil)-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2m):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,772 g (55%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,09-7,06 (m, 2H); 6,88-6,85 (m, 2H); 4,76 (s, 2H); 2,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,74 (quint,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,40 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 0,9 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,5; 129,9; 129,8; 114,8; 114,7; 95,2; 57,1; 32,1; 28,9; 22,4; 20,4; 13,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 281 (1), 279 (4), 223 (10), 172 (18), 144 (47), 131 (24), 116 (100), 106 (76), 92 (84), 76 (63), 56 (38). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{OSe}$ : C 59,79; H 6,45. Encontrado: C 60,00; H 6,19.



**Éter (seleno-*n*-propil)-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2n):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,667 g (50%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,08-7,05 (m, 2H); 6,86-6,84 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 2,73 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,78 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,98 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 155,5; 130,5; 129,7; 114,7; 95,1; 75,2; 57,0; 31,2; 23,4; 20,4; 13,9; MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 265 (3), 204 (7), 159 (48), 144 (25), 116 (100), 106 (56), 76 (38), 43 (81). Anal. (%) Calculado for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OSe}$ : C 58,43; H 6,03. Encontrado: C 58,76; H 6,31.

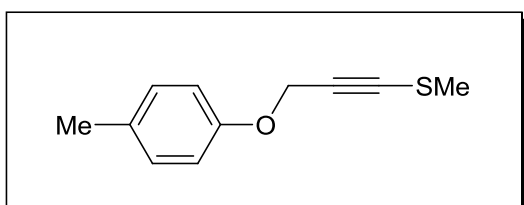


**Éter selenoetil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2o):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,695 g (55%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,10-7,06 (m, 2H); 6,88-6,84 (m, 2H); 4,77 (s, 2H); 2,77 (quart,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,50 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 155,6; 129,8; 114,8; 114,7; 95,8; 68,7; 57,1; 22,7; 20,4; 15,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 251 (3), 172 (14), 145 (60), 144 (36), 116 (100), 106 (34), 76 (29). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OSe}$ : C 56,92; H 5,57. Encontrado: C 57,19; H 5,80.

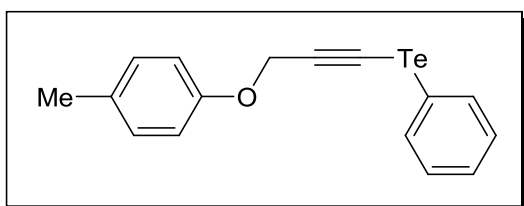


**Éter tiofenil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2p):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,825 g (65%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,

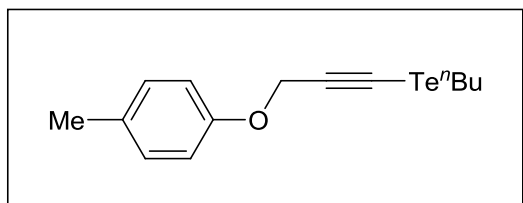
$\delta$ (ppm): 7,38-7,36 (m, 2H); 7,31-7,28 (m, 2H); 7,24-7,19 (m, 1H); 7,11-7,09 (m, 2H); 6,91-6,88 (m, 2H); 4,88 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,4; 132,1; 130,8; 129,9; 129,1; 126,7; 126,5; 114,9; 94,2; 74,7; 57,0; 20,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 252 (2), 250 (10), 146 (86), 145 (44), 144 (12), 102 (100), 76 (27). HRMS calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OS}$ : 254,0765. Encontrado: 254,0769.



**Éter tiometil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2q):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,614 g (64%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,09-7,06 (m, 2H); 6,85-6,82 (m, 2H); 4,72 (s, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,5; 129,8; 114,7; 99,9; 88,2; 79,8; 56,9; 20,4; 18,9. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 190 (2), 175 (10), 144 (9), 116 (31), 106 (10), 84 (100), 76 (14), 69 (18). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OS}$ : C 68,71; H 6,29. Encontrado: C 68,92; H 6,64.



**Éter telurofenil-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2r):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 1,312 g (75%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,64-7,62 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 3H); 7,08-7,06 (m, 2H); 6,89-6,85 (m, 2H); 4,90 (s, 2H); 2,28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,4; 135,4; 130,7; 129,8; 129,6; 127,9; 114,8; 110,0; 78,1; 68,7; 57,2; 20,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 350 (1), 348 (7), 219 (4), 144 (30), 114 (100), 106 (15), 76 (19). HRMS calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OTe}$ : 352,0107. Encontrado: 352,0111.



**Éter (teluro-*n*-butil)-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (2s):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 1,072 g (65%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,10-7,05 (m, 2H); 6,88-6,85 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,79 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,28 (s, 3H); 1,82 (quint,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 1,38 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,6; 130,6; 129,8; 114,8; 107,0; 57,3; 43,1; 33,6; 24,6; 20,4; 13,2; 9,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 329 (5), 328 (16), 272 (11), 222 (28), 165 (69), 144 (64), 129 (11), 116 (63), 106 (94), 94 (67), 76 (55), 56 (37), 41 (100). HRMS calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OTe}$ : 332,0420. Encontrado: 332,0417.

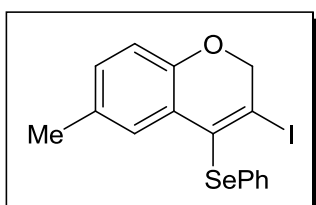
### 3.2.5 Procedimento geral para a reação de ciclização com $\text{I}_2$

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, uma solução do éter organocalcogeno arilpropargílico apropriado **2** (0.25 mmol) em THF seco (3 mL), a temperatura ambiente, adicionou-se, em uma porção, o  $\text{NaHCO}_3$  (2 equiv; 0,5 mmol). Subsequentemente, fez-se a adição do  $\text{I}_2$  (3 equiv; 0,75 mmol), gota a gota, diluído em THF seco (2 mL). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, pelo tempo requerido para cada exemplo. Após este período, o excesso de  $\text{I}_2$  foi removido da fase orgânica através de lavagem com solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL). Então, a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada através da remoção do solvente, com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes, empregando a proporção ideal para cada substrato.

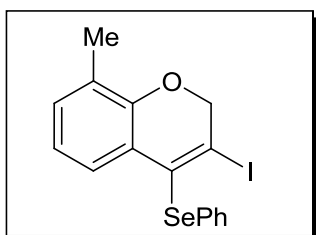
### 3.2.6 Procedimento geral para a reação de ciclização com $\text{ICl}$

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução do éter organocalcogeno arilpropargílico apropriado **2** (0.25 mmol) em THF seco (3 mL),

adicionou-se o ICl (1,5 equiv; 0,375 mmol) diluído em THF seco (2 mL), gota a gota, a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética a esta temperatura pelo tempo requerido para cada substrato. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 mL). A mistura orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada através da remoção do solvente, com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes, empregando a proporção ideal para cada substrato.

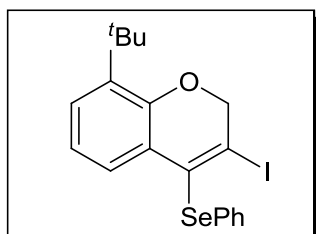


**3-iodo-6-metil-4-selenofenil-2H-cromeno (3a):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.:  $\text{I}_2$  (0,088 g; 83%); ICl (0,088 g; 83%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,36-7,32 (m, 3H); 7,21-7,15 (m, 3H); 6,92-6,89 (m, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 4,95 (s, 2H); 2,14 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 151,1; 134,1; 131,4; 131,1; 130,3; 129,8; 129,3; 126,6; 123,2; 115,7; 105,3; 75,8; 20,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 427 (15), 301 (21), 221 (71), 157 (18), 144 (15), 115 (100), 102 (3), 77 (94), 63 (44), 51 (71). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{IOSe}$ : C 44,99; H 3,07. Encontrado: C 45,21; H 3,23.

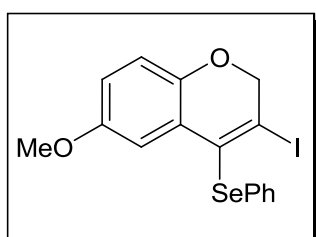


**3-iodo-8-metil-4-selenofenil-2H-cromeno (3b):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.:  $\text{I}_2$  (0,058 g; 55%); ICl (0,063 g; 60%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,42-7,40 (m, 1H); 7,34-7,31 (m, 2H); 7,21-7,13 (m, 3H); 7,00-6,98 (m, 1H); 6,69 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 5,00 (s, 2H); 2,18 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 151,3; 134,4; 131,4; 131,2; 130,2; 129,3; 127,2; 126,6; 125,4; 123,1; 121,4; 104,8; 75,7; 15,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 426

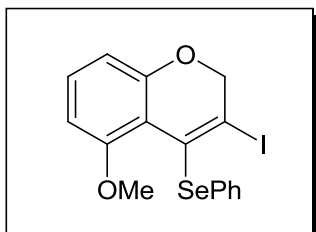
(2), 423 (30), 298 (61), 283 (16), 218 (67), 202 (8), 176 (32), 155 (10), 143 (18), 114 (100), 88 (18), 76 (18). HRMS calculado para  $C_{16}H_{13}IOSe$ : 427,9176. Encontrado: 427,9190.



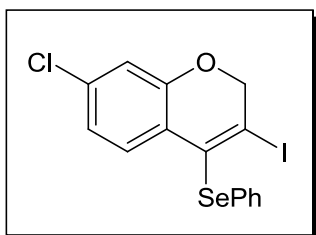
**3-iodo-8-*tert*-butil-4-selenofenil-2*H*-cromeno (3c):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.:  $I_2$  (0,070 g; 60%);  $ICl$  (0,073 g; 63%).  $^1H$  RMN:  $CDCl_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,51-7,49 (m, 1H); 7,35-7,32 (m, 2H); 7,21-7,14 (m, 4H); 6,75 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,93 (s, 2H); 1,35 (s, 9H).  $^{13}C$  RMN:  $CDCl_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 151,9; 137,9; 134,6; 131,3; 130,2; 129,3; 127,6; 127,4; 126,6; 124,9; 121,5; 104,7; 75,9; 34,5; 29,7. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 468 (4), 465 (83), 339 (66), 284 (37), 260 (88), 202 (10), 183 (11), 155 (27), 144 (10), 127 (100), 114 (66), 109 (21), 76 (33), 56 (70), 41 (26). HRMS calculado para  $C_{19}H_{19}IOSe$ : 469,4696. Encontrado: 469,4692.



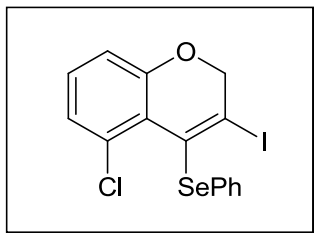
**3-iodo-6-metoxi-4-selenofenil-2*H*-cromeno (3d):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.:  $I_2$  (0,055 g; 50%);  $ICl$  (0,049 g; 45%).  $^1H$  RMN:  $CDCl_3$ , 200 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,38-7,33 (m, 2H); 7,25-7,17 (m, 3H); 7,09 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H); 6,77-6,62 (m, 2H); 4,93 (s, 2H); 3,57 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN:  $CDCl_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 154,5; 147,3; 134,3; 130,8; 130,5; 129,5; 129,4; 126,9; 124,0; 114,2; 105,4; 97,9; 75,9; 55,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 443 (2), 439 (92), 313 (43), 283 (22), 253 (5), 234 (100), 202 (8), 192 (30), 158 (45), 153 (11), 116 (32), 101 (19), 88 (63), 76 (24). Anal. (%) Calculado para  $C_{16}H_{13}IO_2Se$ : C 43,37; H 2,96. Encontrado: C 43,45; H 3,02.



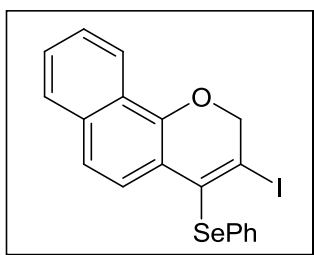
**3-iodo-5-metoxi-4-selenofenil-2H-cromeno (3e):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: I<sub>2</sub> (0,083 g; 75%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,33-7,30 (m, 2H); 7,22-7,15 (m, 3H); 6,38 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 6,32 (dd, *J* = 8,7 Hz e *J* = 2,6 Hz, 1H); 4,97 (s, 2H); 3,73 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 160,9; 154,4; 133,7; 131,1; 130,6; 130,2; 129,3; 126,6; 116,9; 107,9; 101,6; 100,8; 75,8; 55,3. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 443 (1), 439 (35), 313 (95), 283 (13), 234 (100), 192 (18), 153 (8), 131 (24), 116 (21), 101 (16), 76 (25). Anal. (%) Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>IOSe: C 43,37; H 2,96. Encontrado: C 43,51; H 3,11.



**3-iodo-7-cloro-4-selenofenil-2H-cromeno (3f):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,070 g; 63%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ(ppm): 7,63-7,55 (m, 1H); 7,53-7,27 (m, 3H), 7,24-7,13 (m, 1H); 7,02-6,89 (m, 2H); 6,88-6,77 (m, 1H); 4,82 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 158,2; 136,8; 130,9; 130,3; 129,8; 129,4; 129,1; 121,8; 116,1; 113,9; 99,4; 89,3; 80,9. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 446 (2), 444 (17), 318 (5), 192 (35), 153 (3), 114 (100), 102 (14), 88 (7), 76 (11), 50 (15). Anal. (%) Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClIOSe: C 40,25; H 2,25. Encontrado: C 40,42; H 2,39.

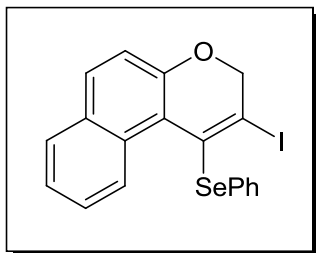


**3-iodo-5-cloro-4-selenofenil-2H-cromeno (3f')**: Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,029 g; 26%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ(ppm): 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,35-7,28 (m, 2H); 7,23-7,16 (m, 3H); 6,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 6,74 (dd, *J* = 8,3 Hz e *J* = 2,0 Hz, 1H); 5,00 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, δ(ppm): 153,7; 134,9; 133,4; 130,6; 130,4; 130,3; 129,5; 126,9; 122,3; 116,5; 105,0; 97,6; 75,9. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 447 (4), 443 (24), 317 (68), 283 (61), 253 (9), 238 (100), 203 (34), 176 (49), 135 (48), 100 (48), 76 (36), 51 (36). Anal. (%) Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClIOSe: C 40,25; H 2,25. Encontrado: C 40,35; H 2,39.

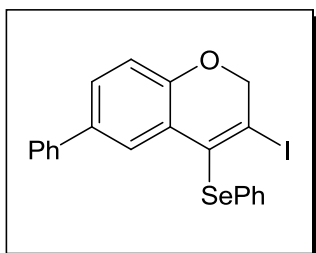


**3-iodo-4-selenofenil-2H-benzo[h]cromeno (3g)**: Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,089 g; 77%); ICl (0,077 g; 67%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ(ppm): 8,16-8,13 (m, 1H); 7,69-7,65 (m, 2H); 7,47-7,42 (m, 2H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,24-7,21 (m, 1H); 7,18-7,12 (m, 3H); 5,17 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 149,4; 134,7; 134,2; 131,1; 130,3; 129,4; 127,5; 127,1; 126,7; 126,6; 125,8; 124,2; 121,9; 121,2; 118,3; 102,0; 76,1. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 462 (3), 459 (29), 333 (50), 254 (63), 225 (24), 166 (12), 150 (100), 125 (21), 76 (18), 50 (12). HRMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>IOSe: 463,9176. Encontrado: 463,9189.

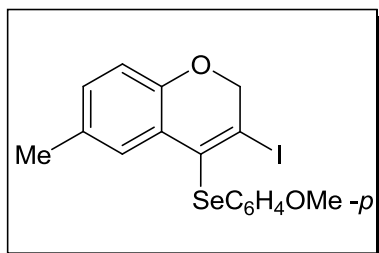




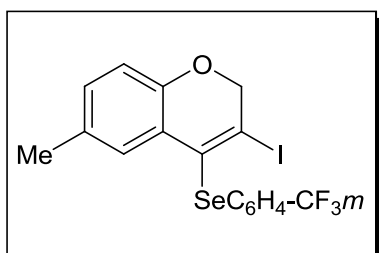
**2-iodo-1-selenofenil-3H-benzo[f]cromeno (3h):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,095 g; 82%); ICl (0,087 g; 75%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ(ppm): 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,64-7,57 (m, 2H); 7,42-7,33 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H); 7,13-7,04 (m, 3H); 6,99-6,93 (m, 3H); 4,88 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 154,2; 132,4; 131,5; 131,0; 130,9; 129,9; 129,8; 128,7; 127,9; 126,6; 126,1; 125,5; 124,0; 118,9; 116,7; 99,2; 76,5. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 461 (4), 459 (15), 333 (51), 254 (51), 223 (13), 150 (100), 125 (17), 101 (6), 76 (16), 44 (26). Anal. (%) Calculado for C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>IOSe: C 49,27; H 2,83. Encontrado: C 49,51; H 2,97.



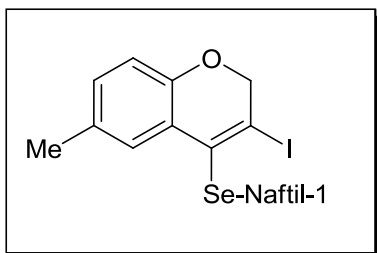
**3-iodo-6-fenil-4-selenofenil-2H-cromeno (3i):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,078 g; 64%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,74 (s, 1H); 7,40-7,16 (m, 11H); 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 5,01 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 152,8; 140,3; 135,2; 134,3; 131,1; 130,7; 129,4; 128,6; 128,4; 128,3; 126,9; 126,8; 126,6; 123,2; 116,4; 104,6; 75,9. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 488 (1), 484 (70), 359 (47), 329 (18), 280 (100), 252 (19), 203 (17), 174 (61), 150 (65), 101 (10), 76 (26). HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>IOSe: 489,9333. Encontrado: 489,9329.



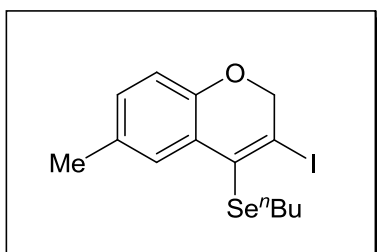
**3-iodo-6-metil-4-(*p*-metoxi-selenofenil)-2*H*-cromeno (3j):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: I<sub>2</sub> (0,085 g; 75%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,41-7,38 (m, 1H); 7,37-7,32 (m, 2H); 6,91-6,88 (m, 1H); 6,79-6,73 (m, 2H); 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,91 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,17 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 159,1; 135,0; 133,2; 131,3; 130,2; 129,9; 123,3; 121,0; 115,0; 103,8; 99,9; 75,8; 55,2; 20,6. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 456 (4), 453 (56), 327 (53), 312 (11), 283 (6), 248 (92), 232 (26), 216 (18), 205 (59), 143 (31), 114 (100), 107 (7), 77 (9). HRMS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>2</sub>Se: 457,9282. Encontrado: 457,9286.



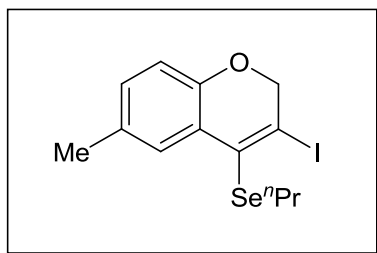
**3-iodo-6-metil-4-(*m*-trifluorometil-selenofenil)-2*H*-cromeno (3k):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,084 g; 68%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,63 (s, 1H); 7,45-7,41 (m, 2H); 7,31-7,25 (m, 2H); 6,95-6,92 (m, 1H); 6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 2,15 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 151,2; 133,7; 133,4; 133,3; 132,3; 131,6; 131,3; 130,6; 129,6; 129,5; 126,9 (quart, *J* = 3,7 Hz); 123,5 (quart, *J* = 3,7 Hz); 122,9; 115,9; 105,8; 75,8; 20,5. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 493 (2), 489 (26), 365 (46), 286 (60), 243 (10), 216 (10), 155 (3), 143 (35), 114 (100), 101 (2), 76 (3). Anal. (%) Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>IOSe: C 41,24; H 2,44. Encontrado: C 41,40; H 2,62.



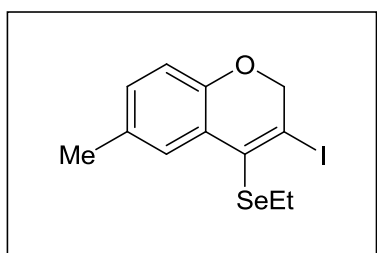
**3-iodo-6-metil-4-(seleno-1-naftil)-2H-cromeno (3l):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,071 g; 60%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,60-7,44 (m, 3H); 7,30-7,23 (m, 2H); 6,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,98 (s, 2H); 2,00 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 151,1; 134,3; 134,0; 132,7; 131,4; 130,3; 130,1; 129,5; 128,8; 128,6; 127,5; 126,5; 126,2; 126,1; 126,0; 123,3; 115,7; 105,0; 75,9; 20,4. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 474 (3), 472 (6), 347 (88), 332 (12), 266 (59), 143 (10), 126 (27), 114 (100), 101 (6), 76 (8). Anal. (%) Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>IOSe: C 50,34; H 3,17. Encontrado: C 50,61; H 3,36.



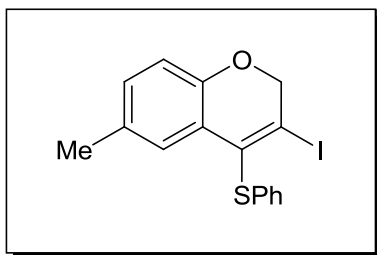
**3-iodo-6-metil-4-(seleno-*n*-butil)-2H-cromeno (3m):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,071 g; 70%); ICl (0,071 g; 70%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,47 (s, 1H); 6,98-6,96 (m, 1H); 6,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,85 (s, 2H); 2,76 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,62 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,40 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 151,1; 134,2; 131,5; 130,1; 129,5; 123,5; 115,9; 102,9; 75,7; 32,1; 28,9; 22,7; 20,7; 13,5. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 406 (3), 403 (39), 347 (76), 221 (66), 143 (100), 114 (97), 101 (5), 76 (5), 57 (5). Anal. (%) Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>IOSe: C 41,30; H 4,21. Encontrado: C 41,61; H 4,62.



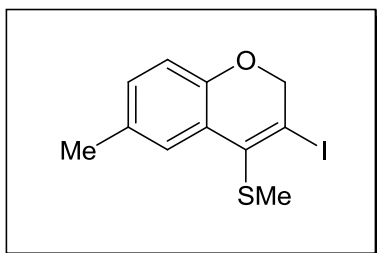
**3-iodo-6-metil-4-(seleno-*n*-propil)-2H-cromeno (3n):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,075 g; 77%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,47 (s, 1H); 6,98-6,95 (m, 1H); 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,84 (s, 2H); 2,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,66 (sex, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 151,1; 134,2; 131,5; 130,1; 129,6; 116,0; 114,7; 103,0; 75,7; 31,3; 23,5; 20,7; 14,4. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 392 (30), 389 (40), 347 (67), 221 (64), 143 (98), 114 (100), 101 (6), 77 (5), 41 (22). HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>IOSe: 393,9333. Encontrado: 393,9337.



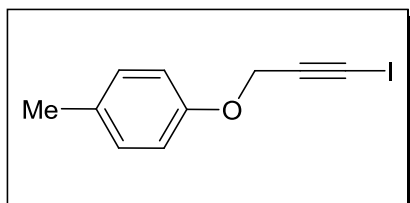
**3-iodo-6-metil-4-(selenoetil)-2H-cromeno (3o):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,066 g; 70%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,47 (s, 1H); 6,98-6,96 (m, 1H); 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 2,78 (quart, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 151,1; 133,8; 131,5; 130,1; 129,5; 123,5; 115,9; 103,3; 75,7; 22,7; 20,7; 15,4. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 379 (3), 376 (55), 347 (76), 221 (60), 143 (77), 114 (100), 101 (6), 77 (6). HRMS calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>IOSe: 379,9176. Encontrado: 379,9179.



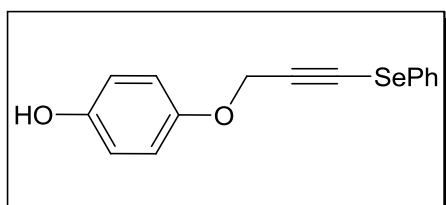
**3-iodo-6-metil-4-tiofenil-2H-cromeno (3p):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,049 g; 52%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,35-7,29 (m, 1H); 7,24-7,19 (m, 4H); 7,15-7,08 (m, 1H); 6,94-6,91 (m, 1H); 6,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,97 (s, 2H); 2,14 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 148,0; 137,5; 134,5; 131,8; 130,7; 129,2; 129,1; 127,7; 127,6; 126,1; 117,5; 99,2; 20,7. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 379 (2), 376 (61), 250 (100), 235 (38), 218 (27), 207 (14), 114 (57), 88 (14), 76 (11). Anal. (%) Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>IOS: C 50,54; H 3,45. Encontrado: C 50,28; H 3,20.



**3-iodo-6-metil-4-tiometil-2H-cromeno (3q):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: I<sub>2</sub> (0,039 g; 50%); ICl (0,039 g; 50%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, δ(ppm): 7,44 (s, 1H); 6,99-6,96 (m, 1H); 6,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,84 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,24 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 151,6; 137,4; 131,3; 130,1; 126,9; 121,6; 116,1; 100,7; 75,5; 20,7; 17,8. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 317 (2), 314 (100), 189 (77), 174 (42), 156 (15), 146 (37), 114 (51), 102 (8), 88 (21), 76 (5), 43 (17). Anal. (%) Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>IOS: C 41,52; H 3,48. Encontrado: C 41,19; H 3,27.



**Éter 1-iodo-3-(*p*-toluiloxi)-1-propinílico (4):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,048 g (71%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,09 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 6,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 4,78 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 155,4; 130,8; 129,9; 114,7; 89,4; 57,4; 20,5; 4,3. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 271 (6), 269 (53), 254 (46), 163 (85), 144 (85), 116 (100), 106 (40), 90 (82), 76 (70), 64 (11), 52 (32).

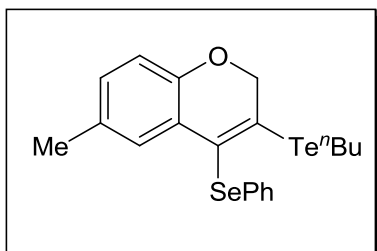


**Éter selenofenil-3-(*p*-hidroxifenoxi)-1-propinílico (5):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (80:20). Rend.: 0,034 g (45%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,45-7,19 (m, 5H); 6,49 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H); 5,98 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H); 4,84 (s, 2H); 1,65 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 184,9; 145,6; 135,2; 134,0; 129,3; 128,9; 128,5; 127,6; 104,7; 88,3; 82,0. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 303 (6), 300 (55), 272 (12), 192 (41), 155 (19), 114 (100), 102 (15), 88 (17), 76 (22), 51 (12).

### 3.2.7 Procedimento geral para a reação de ciclização com $\text{BuTeBr}_3$

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução do éter organocalcogeno arilpropargílico apropriado **2a** (0,25 mmol) em MeCN (1,5 mL), adicionou-se, a temperatura ambiente e em uma porção, o  $\text{BuTeBr}_3$  (1,1 equiv; 0,28 mmol). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 1h e, então, adicionou-se o EtOH 95% (2 mL). Subsequentemente, fez-se a adição de  $\text{NaBH}_4$  (2 equiv; 0,5 mmol) e a reação foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação magnética, por 1h. Após este período, a mistura de reação foi diluída em acetato de etila (15 mL) e a fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) e solução

aquosa saturada de NaCl (10 mL). Separou-se a fase orgânica secando-a com MgSO<sub>4</sub>. Concentrou-se a mesma pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. O composto **3r** foi isolado e purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente.

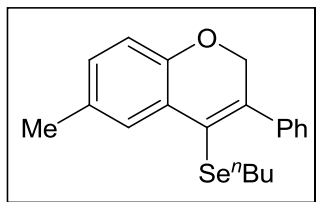


**3-(teluro-*n*-butil)-6-metil-4-selenofenil-2H-cromeno (3r):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,048 g (40%). <sup>1</sup>H RMN: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,37-7,14 (m, 6H); 6,90-6,86 (m, 1H); 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,81 (s, 2H); 2,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,16 (s, 3H); 1,79 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,40 (sex, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ(ppm): 151,1; 131,1; 131,0; 129,5; 129,4; 129,3; 128,5; 128,1; 127,6; 126,4; 124,4; 115,4; 70,7; 34,1; 25,2; 20,7; 13,4; 7,6. MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 481 (2), 424 (19), 337 (46), 278 (62), 250 (40), 204 (100), 189 (13), 154 (8), 146 (26), 134 (27), 114 (8), 72 (56), 43 (34). Anal. (%) Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>OSeTe: C 49,53; H 4,21. Encontrado: C 49,29; H 4,31.

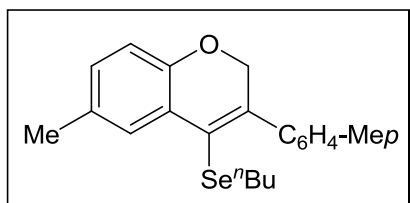
3.2.8 Procedimento geral para a reação de acoplamento catalisada por sais de paládio do composto **3m** com reagentes orgânicos de zinco

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução do composto **3m** (0,25 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mol%) em THF seco (3 mL), adicionou-se o organozincato, previamente preparado, em THF seco (2 mL). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 24h. Após este período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). A fase orgânica foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. Concentrou-se a mesma pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em

coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes, empregando a proporção ideal para cada substrato.

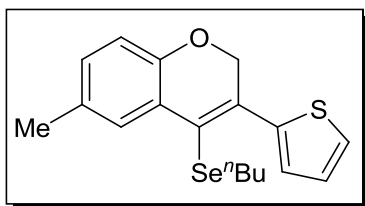


**3-fenil-6-metil-4-(seleno-*n*-butil)-2H-cromeno (6a):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 0,071 g (80%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,57 (s, 1H); 7,42-7,29 (m, 5H); 6,98-6,95 (m, 1H); 6,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 2,43 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,39 (quint,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,16 (sex,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 0,74 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$ (ppm): 151,7; 140,7; 139,2; 131,0; 129,4; 129,0; 128,9; 128,0; 127,8; 124,1; 122,7; 115,7; 70,3; 31,6; 27,2; 22,4; 20,8; 13,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 357 (4), 354 (51), 298 (100), 252 (3), 218 (90), 189 (14), 176 (37), 163 (14), 150 (10), 114 (14), 101 (6), 57 (3). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{OSe}$ : C 67,22; H 6,21. Encontrado: C 67,45; H 6,47.



**3-(*p*-toluidil)-6-metil-4-(seleno-*n*-butil)-2H-cromeno (6b):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 0,071 g (77%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,56 (s, 1H); 7,20 (s, 4H); 6,99-6,95 (m, 1H); 6,80 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 4,80 (s, 2H); 2,44 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 1,40 (quint,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,17 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,74 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 151,8; 140,9; 137,8; 136,3; 130,1; 129,3; 128,9; 128,8; 128,7; 124,3; 115,7; 99,9; 70,4; 31,7; 27,2; 22,5; 21,3; 20,8; 13,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 371 (3), 368 (30), 311 (100), 294 (8), 232 (75), 216 (13), 190 (15), 176 (5), 163 (7), 151 (5), 127 (4), 114 (9), 76 (2), 55 (2). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{OSe}$ : C 67,92; H 6,51. Encontrado: C 68,12; H 6,75.

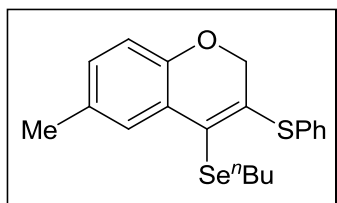




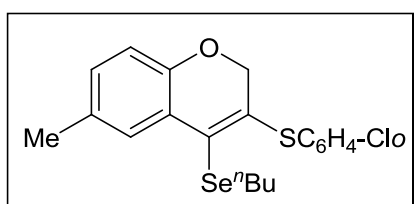
**3-(2-tienil)-6-metil-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromeno (6c):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 0,063 g (70%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,63-7,57 (m, 1H); 7,38 (dd,  $J = 5,3$  Hz e  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,21 (dd,  $J = 3,8$  Hz e  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,08-7,05 (m, 1H); 6,80 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 2,60 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,52 (quint,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,28 (sex,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 0,79 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$ (ppm): 151,8; 140,3; 132,6; 131,1; 129,5; 129,4; 127,7; 127,0; 126,4; 124,6; 122,6; 115,6; 69,9; 31,9; 28,5; 22,6; 20,8; 13,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 363 (4), 360 (43), 303 (79), 224 (100), 195 (7), 182 (18), 163 (9), 151 (11), 108 (4), 76 (2), 57 (2). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{OSSe}$ : C 59,50; H 5,55. Encontrado: C 59,72; H 5,81.

3.2.9 Procedimento geral para a reação de acoplamento catalisada por CuI do composto **3m** com tióis arílicos

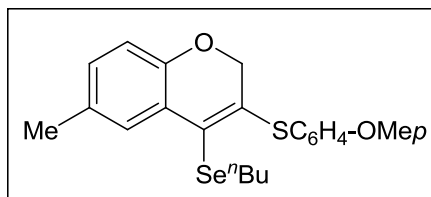
Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução do composto **3m** (0,25 mmol) em dioxano seco (2 mL), adicionou-se o tiol arílico (0,3 mmol) diluído em dioxano seco (0,5 mL). Subsequentemente, fez-se a adição do CuI (10 mol%) e em seguida da  $\text{Et}_3\text{N}$  em 0,5 mL de dioxano seco. Manteve-se a mistura de reação a temperatura de refluxo por 12h. Após este período, a mistura foi diluída em acetato de etila (10 mL) e lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL). Separou-se a fase orgânica secando-a com  $\text{MgSO}_4$ . Concentrou-se a mesma pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes, empregando a proporção ideal para cada substrato.



**3-tiofenil-6-metil-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromeno (7a):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 0,063 g (65%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,50-7,27 (m, 6H); 6,98-6,94 (m, 1H); 6,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 4,48 (s, 2H), 2,79 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,72-1,58 (m, 2H); 1,40 (sex,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 0,88 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 151,4; 135,2; 132,9; 131,4; 131,2; 129,4; 129,3; 128,5; 127,7; 126,2; 124,3; 115,7; 68,4; 32,2; 28,0; 22,7; 20,8; 13,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 389 (7), 386 (100), 329 (65), 278 (9), 248 (31), 222 (49), 143 (63), 114 (60), 88 (10), 76 (9), 56 (6). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{OSSe}$ : C 61,69; H 5,69. Encontrado: C 61,85; H 5,91.



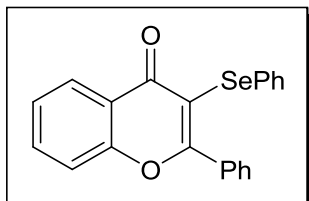
**3-(*o*-clorotiofenil)-6-metil-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromeno (7b):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 0,069 g (65%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,51-7,39 (m, 3H); 7,31-7,19 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H); 6,77 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 4,49 (s, 2H); 2,80 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,71-1,56 (m, 2H), 1,39 (sex,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 0,85 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 151,6; 135,2; 133,3; 132,6; 131,9; 131,3; 130,1; 129,8; 128,8; 128,7; 128,6; 127,4; 124,1; 115,8; 68,4; 32,3; 28,2; 22,7; 20,8; 13,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 424 (4), 419 (94), 363 (100), 284 (25), 248 (57), 222 (67), 143 (97), 114 (91), 107 (13), 88 (16), 76 (6), 56 (7). HRMS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClOSse}$ : 424,0167. Encontrado: 424,0171.



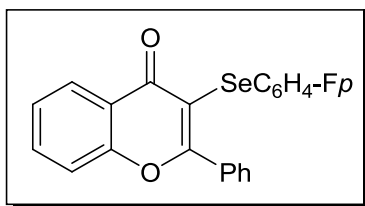
**3-(*p*-metoxitiofenil)-6-metil-4-(seleno-*n*-butil)-2*H*-cromeno (7c):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (90:10). Rend.: 0,095 g (91%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 7,47-7,38 (m, 3H); 6,95-6,82 (m, 3H); 6,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 4,40 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,79 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,74-1,60 (m, 2H); 1,44 (sex,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 0,90 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta(\text{ppm})$ : 160,0; 151,0; 137,3; 134,8; 132,6; 131,2; 129,0; 128,0; 124,4; 122,1; 115,6; 114,8; 67,9; 55,3; 32,2; 27,8; 22,8; 20,8; 13,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 419 (3), 415 (100), 359 (65), 280 (44), 248 (31), 222 (64), 143 (79), 114 (59), 94 (14), 76 (8). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SSe}$ : C 60,13; H 5,77. Encontrado: C 60,41; H 6,01.

### 3.2.10 Procedimento geral para a reação de ciclização mediada por $\text{FeCl}_3/(\text{R}^3\text{Se})_2$

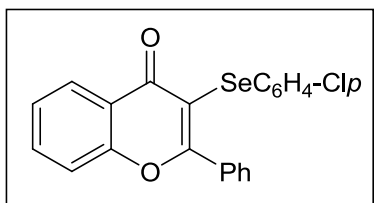
Em um tubo de Schlenk, sob ar atmosférico, contendo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL), foram adicionados o dicalcogeneto de diorganoíla (0,5 equiv; 0,125 mmol) e o  $\text{FeCl}_3$  (1,5 equiv; 0,061g). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 20 min. Após este tempo, adicionou-se a cetona alquilarílica apropriada **1** (0,25 mmol), diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação magnética pelo período requerido. A mistura foi diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) e lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 10 mL). Separou-se a fase orgânica secando-a com  $\text{MgSO}_4$ . Concentrou-se a mesma pela remoção do solvente com o auxílio de um rotaevaporador. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes, empregando a proporção indicada para cada composto.



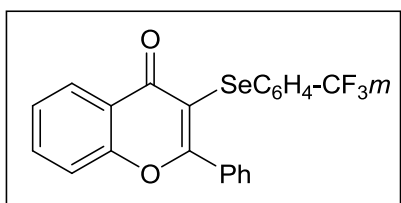
**2-fenil-3-selenofenil-4H-cromenona (9a):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,079g (87%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,25 (dd,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,72-7,60 (m, 3H); 7,52-7,24 (m, 7H); 7,18-7,07 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,8; 167,7; 155,8; 134,0; 133,9; 131,2; 130,9; 130,6; 129,1; 128,9; 127,9; 126,6; 126,5; 125,5; 122,3; 117,8; 114,0. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 378 (100), 377 (56), 361 (13), 297 (67), 178 (84), 165 (38), 105 (62), 77 (19). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$ : C 66,85; H 3,74. Encontrado: C 67,01; H 3,80.



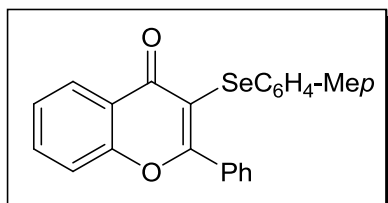
**3-(p-fluoroselenofenil)-2-fenil-4H-cromenona (9b):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,079g (83%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,23 (dd,  $J = 8,0$  Hz;  $J = 1,5$  Hz, 1H); 7,72-7,59 (m, 3H); 7,56-7,38 (m, 5H); 7,38-7,24 (m, 2H); 6,90-6,75 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,8; 167,3; 162,0 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 246,6$  Hz); 155,7; 133,9; 133,7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8,0$  Hz); 130,6; 129,1; 127,9; 126,4; 125,5; 125,3 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3,3$  Hz); 122,2; 117,7; 115,9 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 21,6$  Hz); 114,5; 114,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 395 (48), 377 (5), 315 (67), 301 (9), 196 (100), 165 (54), 105 (89), 77 (25). Anal. (%) Calculado for  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{FO}_2\text{Se}$ : C 63,81; H 3,31. Encontrado: C 63,90; H 3,30.



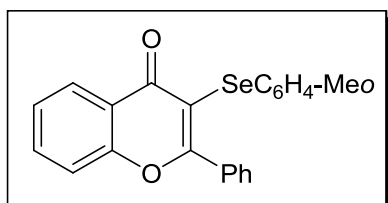
**3-(*p*-cloroselenofenil)-2-fenil-4*H*-cromenona (9c):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,073g (73%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,25 (dd,  $J = 7,6$  Hz;  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,74-7,59 (m, 3H); 7,55-7,38 (m, 5H); 7,28-7,20 (m, 2H); 7,15-7,05 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,7; 167,7; 155,8; 134,0; 133,9; 132,8; 132,4; 130,8; 129,3; 129,1; 129,0; 128,0; 126,6; 125,7; 122,2; 117,9; 113,8. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 412 (58), 331 (40), 292 (12), 212 (54), 165 (50), 105 (100), 89 (32), 77 (23). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{Se}$ : C 61,26; H 3,18. Encontrado: C 61,31; H 3,22.



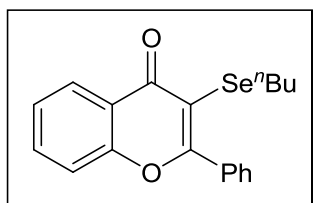
**2-fenil-3-(*m*-(trifluorometil)selenofenil)-4*H*-cromenona (9d):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,081g (75%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,26 (dd,  $J = 7,7$  Hz;  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,77-7,59 (m, 3H); 7,55-7,31 (m, 8H); 7,30-7,17 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,6; 167,7; 155,9; 134,2 (quart,  $J = 1,5$  Hz); 134,1; 133,7; 132,2; 131,1; 130,8; 129,2; 129,0; 128,0; 127,5 (quart,  $J = 3,6$  Hz); 126,5; 125,7; 124,9; 123,4 (quart,  $J = 3,6$  Hz); 122,1; 117,9; 113,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 445 (75), 427 (6), 365 (36), 301 (15), 246 (84), 165 (67), 105 (100), 89 (40), 77 (26). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2\text{Se}$ : C 59,34; H 2,94. Encontrado: C 59,47; H 3,01.



**2-fenil-3-(seleno-*p*-toluil)-4*H*-cromenona (9e):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,071g (75%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,25 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,4$  Hz, 1H); 7,75-7,57 (m, 3H); 7,52-7,32 (m, 5H); 7,17-6,87 (m, 4H); 2,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,8; 167,8; 155,9; 137,5; 134,0; 133,9; 132,1; 130,7; 129,9; 129,0; 127,8; 126,6; 126,5; 125,5; 122,1; 117,8; 113,2; 21,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 391 (6), 375 (3), 311 (100), 301 (7), 191 (29), 165 (39), 121 (40), 91 (88), 77 (13). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se}$ : C 67,52; H 4,12. Encontrado: C 67,61; H 4,25.

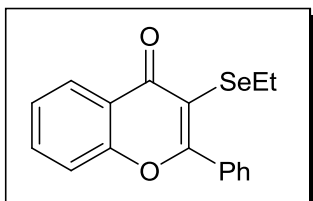


**2-fenil-3-(seleno-*o*-toluil)-4*H*-cromenona (9f):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,078g (82%)  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,25 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,6$  Hz, 1H); 7,72-7,60 (m, 3H); 7,52-7,33 (m, 5H); 7,16-6,85 (m, 4H); 2,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,8; 167,7; 155,9; 137,7; 134,0; 133,8; 132,1; 130,6; 130,1; 129,9; 129,0; 127,8; 126,6; 126,5; 126,4; 125,5; 122,2; 117,8; 113,5; 21,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 391 (7), 375 (4), 311 (100), 301 (5), 191 (21), 165 (21), 121 (22), 91 (40), 77 (5). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$ : C 63,87; H 5,08. Encontrado: C 64,10; H 5,12.

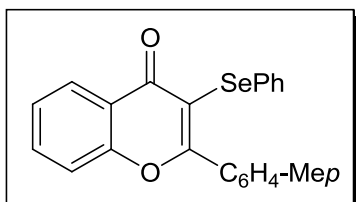


**3-(seleno-*n*-butil)-2-fenil-4*H*-cromenona (9h):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,056 (65%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,25 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,6$  Hz, 1H); 7,77-7,60 (m, 3H); 7,57-7,32 (m, 5H); 2,84 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 1,49 (quint,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,24 (sex,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 0,79 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 176,5; 165,6; 155,8; 134,3;

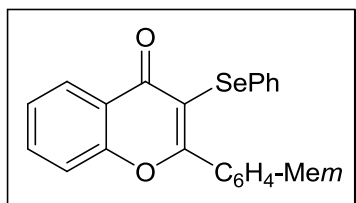
133,6; 130,5; 129,3; 127,9; 126,2; 125,3; 121,9; 117,7; 112,6; 31,9; 26,9; 22,6; 13,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 357 (4), 301 (100), 221 (27), 165 (42), 121 (10), 89 (31), 77 (15). HRMS calculado para  $C_{19}H_{18}O_2Se$  [M+Na]: 381,0369. Encontrado: 353,0392.



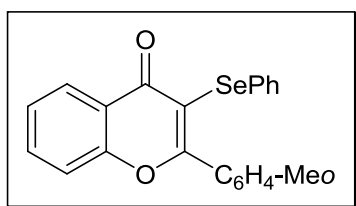
**3-(selenoetil)-2-fenil-4H-cromenona (9i):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,061g (77%).  $^1H$  RMN:  $CDCl_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,26 (dd,  $J = 7,8$  Hz;  $J = 1,4$  Hz, 1H); 7,76-7,60 (m, 3H); 7,57-7,36 (m, 5H); 2,86 (quart,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 1,24 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN:  $CDCl_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 176,5; 165,7; 155,7; 134,2; 133,6; 130,5; 129,3; 127,9; 126,2; 125,3; 121,8; 117,7; 112,2; 20,7; 15,1. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 329 (28), 315 (2), 301 (100), 249 (47), 221 (48), 165 (50), 121 (12), 89 (34), 77 (12). HRMS calculado para  $C_{17}H_{14}O_2Se$  [M+Na]: 353,0056. Encontrado: 353,0094.



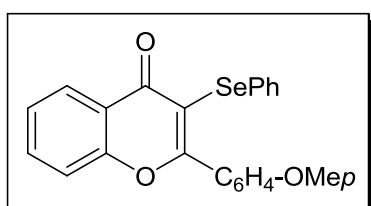
**3-(selenofenil)-2-p-toluil-4H-cromenona (9j):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,074g (78%).  $^1H$  RMN:  $CDCl_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,26 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,72-5,53 (m, 3H); 7,50-7,38 (m, 2H); 7,37-7,18 (m, 4H); 7,17-7,08 (m, 3H); 2,41 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN:  $CDCl_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,8; 167,9; 155,8; 141,1; 133,7; 131,4; 131,3; 130,7; 129,1; 128,9; 128,5; 126,6; 126,5; 125,4; 122,3; 117,7; 113,5; 21,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 391 (45), 377 (33), 311 (72), 191 (48), 165 (21), 119 (100), 91 (12), 77 (13). Anal. (%) Calculado para  $C_{22}H_{16}O_2Se$ : C 67,52; H 4,12. Encontrado: C 67,78; H 4,20.



**3-(selenofenil)-2-*m*-toluil-4*H*-cromenona (9k):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,075g (79%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,25 (dd,  $J = 7,8$  Hz;  $J = 1,5$  Hz, 1H); 7,74-7,58 (m, 1H); 7,53- 7,22 (m, 8H); 7,19-7,06 (m, 3H); 2,37 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,8; 167,8; 155,8; 137,6; 134,0; 133,7; 131,4; 131,3; 131,1; 129,6; 128,8; 127,7; 126,6; 126,5; 126,2; 125,4; 122,3; 117,7; 114,1; 21,2. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 392 (100), 391 (50), 377 (43), 311 (57), 272 (16), 191 (32), 119 (46), 91 (11), 77 (13). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se}$ : C 67,52; H 4,12. Encontrado: C 67,79; H 4,20.



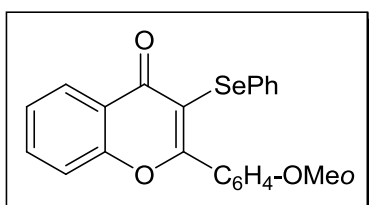
**3-(selenofenil)-2-*o*-toluil-4*H*-cromenona (9l):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,075g (75%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,28 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,7$  Hz, 1H); 7,72-7,58 (m, 1H); 7,48-7,17 (m, 8H); 7,16-7,03 (m, 3H); 2,18 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,6; 168,5; 156,0; 136,0; 133,9; 133,8; 132,0; 130,5; 130,1; 130,0; 129,1; 128,7; 126,8; 126,5; 125,4; 125,3; 122,6; 117,8; 115,9; 19,3. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 392 (100), 391 (24), 377 (92), 315 (49), 235 (15), 191 (37), 165 (19), 115 (37), 89 (9), 77 (12). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Se}$ : C 67,52; H 4,12. Encontrado: C 67,75; H 4,21.



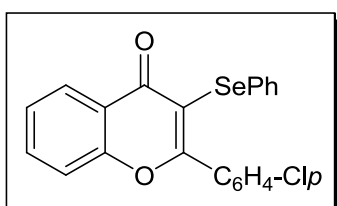
**2-(4-metoxifenil)-3-(selenofenil)-4*H*-cromenona (9m):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,074g (75%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ ,



400 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,23 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,4$  Hz, 1H); 7,70-7,72 (m, 3H); 7,49-7,44 (m, 1H); 7,42-7,36 (m, 1H); 7,35-7,29 (m, 2H); 7,17-7,09 (m, 3H); 6,96-6,90 (m, 2H); 3,84 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,9; 167,5; 161,4; 155,7; 133,7; 131,5; 131,0; 130,4; 128,9; 126,5; 126,4; 126,2; 125,3; 122,2; 117,7; 113,2; 112,8; 55,3. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 407 (16), 327 (25), 288 (12), 208 (27), 165 (39), 135 (100), 105 (23), 77 (25). HRMS calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Se}$ : 408,0265. Encontrado: 408,0279.

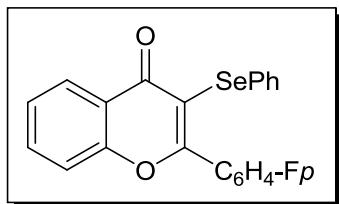


**2-(2-metoxifenil)-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9n):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,079g (80%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,22 (dd,  $J = 7,8$  Hz;  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,70-7,59 (m, 1H); 7,50-7,23 (m, 6H); 7,17-6,89 (m, 5H); 3,69 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,4; 166,1; 156,7; 156,3; 133,5; 131,8; 131,3; 131,0; 129,7; 128,6; 126,5; 126,4; 125,2; 123,7; 122,6; 120,1; 117,9; 116,4; 111,0; 55,2. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 407 (14), 377 (100), 297 (19), 208 (10), 165 (35), 121 (9), 91 (7), 77 (19). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Se}$ : C 64,87; H 3,96. Encontrado: C 64,93; H 4,12.

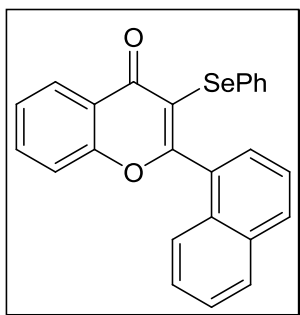


**2-(4-clorofenil)-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9o):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,060g (60%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,24 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,4$  Hz, 1H); 7,75-7,56 (m, 3H); 7,51-6,23 (m, 6H); 7,21-7,08 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,7; 166,3; 155,8; 136,8; 134,0; 132,4; 131,1; 131,0; 130,6; 129,0; 128,2; 126,8; 126,6; 125,6; 122,3; 117,8; 114,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 412 (100), 411 (50), 377 (7),

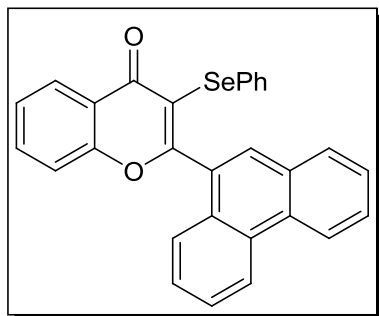
331 (71), 292 (24), 212 (67), 176 (36), 139 (82), 121 (11), 105 (16), 77 (19). HRMS calculado para  $C_{21}H_{13}ClO_2Se$ : 411,9769. Encontrado: 411,9785.



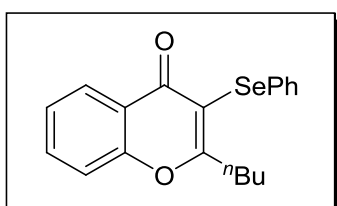
**2-(4-fluorofenil)-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9p):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,075g (78%).  $^1H$  RMN:  $CDCl_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,26 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,76-7,61 (m, 3H); 7,53-7,38 (m, 2H); 7,35-7,23 (m, 2H); 7,20-7,03 (m, 5H).  $^{13}C$  RMN:  $CDCl_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,8; 166,4; 163,9 (d,  $^1J_{CF} = 252,5$  Hz); 155,9; 133,9; 131,6; 131,5; 131,2; 131,1; 130,3 (d,  $^4J_{CF} = 2,9$  Hz); 129,0; 126,8 (d,  $^3J_{CF} = 8,0$  Hz); 125,6; 122,4; 117,8; 115,1 (d,  $^2J_{CF} = 21,9$  Hz); 114,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 396 (100), 395 (36), 377 (9), 315 (83), 276 (22), 196 (97), 123 (80), 105 (13), 77 (16). Anal. (%) Calculado para  $C_{21}H_{13}FO_2Se$ : C 63,81; H 3,31. Encontrado: C 63,97; H 3,37.



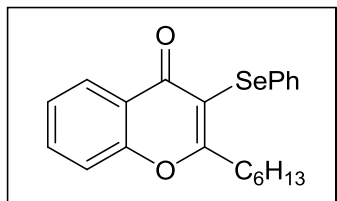
**2-(1-naftil)-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9q):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,076g (73%).  $^1H$  RMN:  $CDCl_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,32 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,3$  Hz, 1H); 8,00-7,80 (m, 2H); 7,72-7,58 (m, 2H); 7,57-7,33 (m, 6H); 7,26-7,14 (m, 2H); 7,09-6,92 (m, 3H).  $^{13}C$  RMN:  $CDCl_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,7; 167,3; 156,1; 133,9; 133,1; 132,0; 131,6; 130,6; 130,3; 130,2; 128,6; 128,4; 127,4; 127,0; 126,8; 126,6; 126,3; 125,6; 124,6; 124,6; 122,6; 117,9; 117,2. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 427 (59), 347 (35), 271 (100), 228 (38), 215 (25), 151 (25), 121 (8), 77 (16). Anal. (%) Calculado para  $C_{25}H_{16}O_2Se$ : C 70,26; H 3,77. Encontrado: C 70,41; H 3,80.



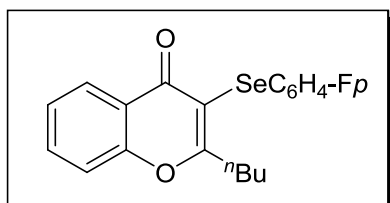
**2-(9-fenantril)-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9r):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,091g (78%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,31 (dd,  $J = 8,1$  Hz;  $J = 1,5$  Hz, 1H); 7,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,87 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,66-7,57 (m, 2H); 7,53-7,32 (m, 8H); 7,23-7,15 (m, 2H); 7,05-6,93 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,6; 167,2; 156,1; 133,8; 133,1; 132,1; 131,7; 130,5; 130,4; 130,3; 128,6; 128,4; 127,4; 126,9; 126,8; 126,5; 126,2; 125,5; 124,6; 124,5; 122,6; 117,9; 117,2. Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$ : C 72,96; H 3,80. Encontrado: C 73,20; H 3,89.



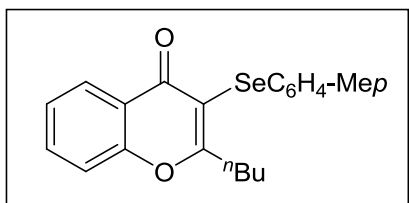
**2-*n*-butil-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9s):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,072g (84%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,20 (dd,  $J = 7,6$  Hz;  $J = 1,6$  Hz, 1H); 7,70-7,57 (m, 1H); 7,48-7,31 (m, 4H); 7,25-7,08 (m, 3H); 3,15 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,70 (quint,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,40 (sex,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 0,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,3; 173,6; 155,6; 133,5; 131,1; 130,5; 129,0; 126,5; 126,4; 125,2; 122,4; 117,5; 113,4; 35,5; 29,7; 22,3; 13,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 358 (100), 357 (12), 329 (38), 316 (22), 301 (32), 251 (59), 171 (49), 115 (82), 102 (31), 91 (34), 77 (71). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$ : C 63,87; H 5,08. Encontrado: C 64,10; H 5,12.



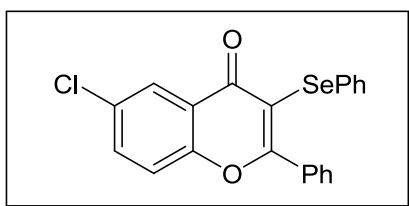
**2-hexil-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9t):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,072g (77%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,20 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,1$  Hz, 1H); 7,70-7,56 (m, 1H); 7,48-7,29 (m, 4H); 7,25-7,09 (m, 3H); 3,13 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,71 (quint,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,45-1,14 (m, 6H); 0,96-0,76 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,3; 173,6; 155,6; 133,5; 131,2; 130,6; 129,0; 126,5; 125,2; 122,4; 117,5; 113,5; 35,8; 31,3; 28,7; 27,6; 22,3; 13,8. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 386 (100), 385 (14), 369 (5), 329 (41), 316 (32), 301 (29), 251 (35), 236 (36), 171 (23), 121 (26), 91 (17), 77 (14). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Se}$ : C 65,45; H 5,75. Encontrado: C 65,34; H 5,70.



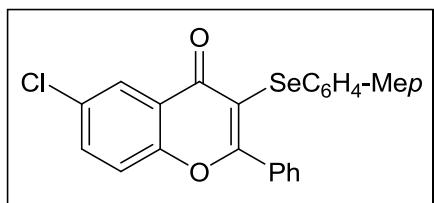
**2-n-butil-3-(p-fluoro-selenofenil)-4H-cromenona (9u):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,070g (78%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,19 (dd,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,71-7,59 (m, 1H); 7,53-7,32 (m, 4H); 6,98-6,84 (m, 2H); 3,15 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,72 (quint,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 1,42 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,2; 173,2; 162,2 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 246,6$  Hz); 155,7; 133,6; 133,5 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8,0$  Hz); 126,5; 125,5 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2,9$  Hz); 125,2; 122,5; 117,5; 116,1 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 21,9$  Hz); 113,9; 35,5; 29,8; 22,3; 13,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 376 (100), 375 (12), 347 (28), 334 (20), 319 (22), 251 (51), 171 (39), 121 (34), 92 (13), 77 (12). HRMS calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_2\text{Se}$ :  $[\text{M}+\text{Na}]$  399,0275. Encontrado: 399,0284.



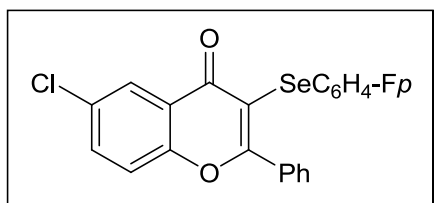
**2-*n*-butil-3-(seleno-*p*-toluil)-4*H*-cromenona (9v):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,067g (75%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,21 (dd,  $J = 7,9$  Hz;  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,72-7,60 (m, 1H); 7,49-7,32 (m, 2H); 7,17-6,87 (m, 4H); 3,09 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,70 (quint,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 1,38 (sex,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 175,2; 173,6; 155,7; 137,4; 133,5; 131,9; 130,0; 129,4; 126,6; 126,5; 126,3; 125,2; 122,4; 117,5; 112,8; 35,5; 29,7; 22,3; 21,6; 13,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 371 (3), 343 (10), 315 (100), 291 (35), 251 (24), 171 (19), 121 (26), 91 (54), 77 (8). Anal. (%) Calculado for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se}$ : C 64,69; H 5,43. Encontrado: C 64,82; H 5,49.



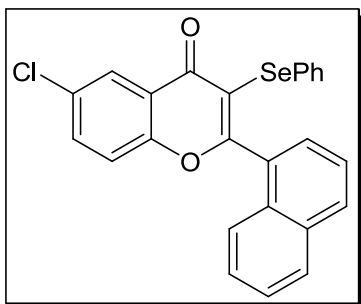
**6-cloro-2-fenil-3-(selenofenil)-4*H*-cromenona (9w):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,087g (87%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,19 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 7,66-7,62 (m, 2H); 7,59 (dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 7,50-7,39 (m, 4H); 7,33-7,27 (m, 2H); 7,14-7,09 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,8; 167,6; 154,3; 134,0; 133,9; 131,5; 131,4; 131,0; 130,8; 129,2; 129,0; 128,0; 126,9; 126,0; 123,4; 119,6; 114,5. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 412 (71), 411 (45), 331 (43), 258 (20), 178 (100), 163 (25), 105 (55), 89 (21), 77 (26). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{Se}$ : C 61,26; H 3,18. Encontrado: C 61,39; H 3,22.



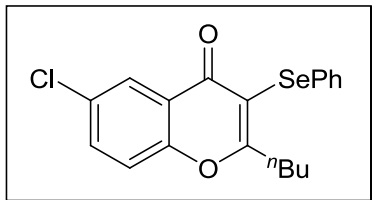
**6-cloro-2-fenil-3-(seleno-*p*-toluil)-4*H*-cromenona (9x):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,090g (87%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,18 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 7,63-7,60 (m, 2H); 7,58 (dd,  $J = 8,8$  Hz;  $J = 2,4$  Hz, 1H); 4,47-7,36 (m, 4H); 7,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,06-6,99 (m, 2H); 6,93-6,87 (m, 1H); 2,27 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,7; 167,6; 154,3; 138,2; 134,0; 133,8; 131,8; 131,4; 130,8; 130,7; 129,9; 129,0; 127,9; 126,8; 126,4; 125,9; 123,2; 119,6; 113,9; 21,7. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 426 (23), 425 (7), 345 (94), 267 (16), 191 (37), 105 (19), 91 (100), 77 (9). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClO}_2\text{Se}$ : C 62,06; H 3,55. Encontrado: C 62,27; H 3,59.



**6-cloro-3-(*p*-fluoro-selenofenil)-2-fenil-4*H*-cromenona (9y):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,072g (69%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,18 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 7,65-7,56 (m, 3H); 7,53-7,37 (m, 4H); 7,34-7,27 (m, 2H); 6,85-6,77 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,8; 167,3; 162,3 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 246,6$  Hz); 154,3; 134,4 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8,0$  Hz); 134,1; 133,8; 131,5; 130,9; 129,2; 128,0; 125,9; 125,1 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3,6$  Hz); 123,3; 119,6; 116,1 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 21,2$  Hz); 115,0. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 430 (74), 429 (44), 413 (7), 349 (40), 276 (18), 196 (100), 163 (28), 105 (58), 89 (20), 77 (12). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClFO}_2\text{Se}$ : C 58,69; H 2,81. Encontrado: C 59,21; H 3,45.



**6-cloro-2-(1-naftil)-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9z):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,089g (79%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,27 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H); 8,03-7,84 (m, 2H); 7,65-7,29 (m, 7H); 7,24-7,12 (m, 2H); 7,10-6,91 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,6; 167,2; 154,4; 134,0; 133,1; 132,3; 131,4; 131,3; 130,7; 130,2; 129,8; 128,6; 128,4; 127,5; 127,1; 127,0; 126,3; 125,8; 124,6; 124,4; 123,4; 119,7; 117,4. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 462 (89), 461 (61), 430 (6), 381 (26), 305 (100), 270 (9), 242 (40), 228 (70), 213 (52), 202 (17), 151 (45), 139 (26), 105 (10), 77 (36). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{ClO}_2\text{Se}$ : C 65,02; H 3,27. Encontrado: C 65,25; H 3,35.



**2-*n*-butil-6-cloro-3-(selenofenil)-4H-cromenona (9aa):** Purificado em sílica gel e eluído com hexano/acetato de etila (95:5). Rend.: 0,079g (76%).  $^1\text{H}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  (ppm): 8,14 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H); 7,56 (dd,  $J = 8,7$  Hz;  $J = 2,6$  Hz, 1H); 7,43-7,36 (m, 3H); 7,22-7,14 (m, 3H); 3,13 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,69 (quint,  $J = 7,6$  Hz, 2H); 1,40 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 0,92 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  (ppm): 174,2; 173,7; 153,9; 133,7; 131,0; 130,8; 130,7; 129,0; 126,7; 125,8; 123,3; 119,3; 113,5; 35,5; 29,7; 22,3; 13,6. MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (intensidade relativa): 392 (100), 391 (15), 363 (37), 350 (26), 335 (29), 285 (55), 270 (34), 205 (23), 155 (36), 115 (43), 91 (26), 77 (34). Anal. (%) Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{Se}$ : C 58,25; H 4,37. Encontrado: C 58,41; H 4,42.

---

Referências Bibliográficas

---



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Sebillé, S.; Gall, D.; de Tullio, P.; Florence, X.; Lebrun, P.; Pirotte, B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4690. (b) Madrid, P. B.; Liou, A. P.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4535. (c) Heinrich, T.; Böttcher, H.; Schiemann, K.; Holzemann, G.; Schwarz, M.; Bartoszyk, G. D.; Amsterdam, C.; Greiner, H. E.; Seyfried, C. A. *Bioorg. & Med. Chem.* **2004**, *12*, 4843. (d) Tang, L.; Yu, J.; Leng, Y.; Feng, Y.; Yang, Y.; Ji, R. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3437.
2. (a) Zhendong, J.; Ying, K. Total synthesis of daurichromenic acid. PCT Int. Appl. WO 2004058738, 2004. (b) Iwata, N.; Wang, N.; Yao, X.; Kitanaka, S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1106. (c) Hu, H.; Harrison, T. J.; Wilson, P. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3782.
3. Korec, R.; Sensch, K. H.; Zoukas, T. *Arzneim. Forsch.* **2000**, *50*, 122.
4. (a) Losiewicz, M. D.; Carlson, B. A.; Kaur, G.; Sausville, E. A.; Worland, P. J.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *201*, 589. (b) Filgueira de Azevedo, W.; Mueller-Dieckmann, H.-J.; Schulze-Gahmen, U.; Worland, P. J.; Sausville, E.; Kim, S.-H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 2735. (c) Czech, J.; Hoffmann, Naik, R.; Sedlacek, H.-H. *Int. J. Oncol.* **1995**, *6*, 31. (d) Kaur, G.; Stetler-Stevenson, M.; Sebers, S.; Worland, P.; Sedlacek, H.; Myers, C.; Czech, J.; Naik, R.; Sausville, E. *J. Natl. Cancer Inst.* **1992**, *84*, 1736.
5. Bormann, H.; Melzig, M. F. *Pharmazie* **2000**, *55*, 129.
6. (a) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937. (b) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
7. (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem.*

- Lett.* **2005**, *34*, 624. (c) Bolm, C.; Legros, J.; Paih, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
8. (a) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113. (b) Ji, W.-H.; Pan, Y.-M.; Zhao, S.-Y.; Zhan, Z.-P. *Synlett* **2008**, 3046. (c) Terrasson, V.; Michaux, J.; Gaucher, A.; Wehbe, J.; Marque, S.; Prim, D.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5332. (d) Du, Y.; Chang, J.; Reiner, J.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2007. (e) Laschat, S.; Frohlich, R.; Wibbeling, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2829. (f) Wang, J.; Zhang, L.; Jing, Y.; Huang, W.; Zhou, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4978. (g) Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2665. (h) Mukherjee, A.; Pati, K.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6311.
9. (a) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (b) Paulmier, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Baldwin, J. E., Ed.; Organic Chemistry Series 4; Pergamon Press: Oxford, 1986.
10. (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
11. (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996. (b) Undheim, K.; Benneche, T. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Gilchrist, T. L.; Gribble, G. W.; Eds.; Pergamon: Oxford, 1999; Vol. 11, p 21. (c) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, 2000. (d) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 2003.
12. (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochemical Pharmacology* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193. (c) Shiah, H.

- S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 9101.
13. Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.
14. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
15. Findlay, J. A.; Buthelezi, S.; Lavoie, R.; Peña-Rodrigues, L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1759.
16. Kurume, A.; Kamata, Y.; Yamashita, M.; Wang, Q.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1264.
17. Herz, W.; Kulanthaivel, P. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 435.
18. Tsai, I.; Hsieh, C.; Duh, C. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1371.
19. Minagawa, A.; Otani, Y.; Kubota, T.; Wada, N.; Furukawa, T.; Kumai, K.; Kameyama, K.; Ojada, Y.; Fujii, M.; Yano, M.; Sato, T.; Ito, A.; Kitajima, M. *Jpn. J. Cancer Res.* **2001**, *92*, 1322.
20. Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075.
21. Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513.
22. Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.
23. (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419. (c) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, *26*, 569.

24. Ardais, A. P.; Santos, F. W.; Nogueira, C. W. *J. Appl. Toxicol.* **2008**, *28*, 322.
25. Havsteen, B. H. *Pharmacol. Ther.* **2002**, *96*, 67.
26. Bonadies, F.; Di Fabio, R.; Bonini, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1647.
27. Morandim, A. A.; Bergamo, D. C. B.; Kato, M. J.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. S.; Furlan, M. *Phytochem. Anal.* **2005**, *16*, 282.
28. (a) Martins, C. I.; Coelho, P. J.; Carvalho, L. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 570. (b) Kodama, Y.; Nakabayashi, T.; Segawa, K.; Hattori, E.; Sakuragi, M.; Nishi, N.; Sakuragi, H. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 11478. (c) Padwa, A.; Andrew, A.; Lee, G. A.; Owens, W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1142.
29. Barluenga, J.; Vázquez-Villa, H.; Merino, I.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5790.
30. (a) Yue, D.; Della Cá, N.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3381. (b) Yue, D.; Della Cá, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1581.
31. Mancuso, R.; Saurabh Mehta, S.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Jenks, W. S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 897.
32. Barluenga, J.; Trincado, M.; Marco-Arias, M.; Ballesteros, A.; Rubio, E.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2008.
33. Worlikar, S. A.; Kesharwani, T.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1347.
34. Liu, H. L.; Jiang, W. B.; Xie, M. X. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discov.* **2010**, *5*, 152.

35. Manthey, J. A.; Grohmann, K.; Montanari, A.; Ash, K.; Manthey, C. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 441.
36. Maurya, R.; Rawat, P.; Sharan, K.; Siddiqui, J. A.; Swarnkar, G.; Mishra, G.; Manickavasagam, K.; Arya, R.; Chattopadhyay, N. *World Pat.* 110003, 2009.
37. Kunimasa, K.; Kuranuki, S.; Matsuura, N.; Iwasaki, N.; Ikeda, M.; Ito, A.; Sashida, Y.; Mimaki, Y.; Yano, M.; Sato, M.; Igarashi, Y.; Oikawa, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2062.
38. (a) Gabrielska, J.; Soczynska-Kordala, M.; Przystalski, S. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 76. (b) Halliwell, B.; Aeshbach, R.; Loliger, J.; Aruoma, O. I. *Food Chem. Toxicol.* **1995**, *33*, 601. (c) Ammar, N. M.; El-Diwany, A. I. *J. Islamic Acad. Sci.* **1988**, *1*, 72.
39. (a) Garcia, H.; Iborra, S.; Primo, J.; Miranda, M. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432. (b) McGarry, L. W. M.; Detty, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4349. (c) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1887. (d) Riva, C.; Toma, C. D.; Donadel, L.; Boi, C.; Pennini, R.; Motta, G.; Leonardi, A. *Synthesis* **1997**, 195. (e) Marder, M.; Viola, H.; Bacigaluppo, J. A.; Colombo, M. I.; Wasowski, C.; Wolfman, C.; Medina, J. H.; Rúveda, E. A.; Paladini, A. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *249*, 481. (f) Costantino, L.; Rastelli, G.; Gamberini, M. C.; Vinson, J. A.; Bose, P.; Iannone, A.; Staffieri, M.; Antolini, L.; Corso, A. D.; Mura, U.; Albasini, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1881. (g) Dekermendjian, K.; Kahnberg, P.; Witt, M.-R.; Sterner, O.; Nielsen, M.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4343. (h) Lokshin, V.; Heynderickx, A.; Samat, A.; Pèpe, G.; Guglielmetti, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6761. (i) Tabaka, A. C.; Murthi, K. K.; Pal, K.; Teleha, C. A. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 256.
40. Torri, S.; Okumoto, H.; Xu, L.-H.; Sadakane, M.; Shostakovsky, M. V.; Ponomaryov, A. B.; Kalinin, V. N. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6773.
41. Miao, H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1765.

42. Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097.
43. Ahmed, N.; Ali, H.; van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 253.
44. Awuah, E.; Capretta, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3210.
45. Yang, Q.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 948.
46. Du, Z.; Ng, H.; Zhang, K.; Zeng, H.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6930.
47. Fürstner, A.; Sherry, B. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500.
48. (a) Correa, A.; Mancheño, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108. (b) Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317. (c) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (d) Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1305. (e) Lu, Z.; Chai, G.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14546. (f) Langlotz, B. K.; Wadehohl, H.; Gade, L. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4670. (g) Shaikh, N. S.; Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2497.
49. Cao, K.; Zhang, F.; Tu, Y.-Q.; Zhuo, X.; Fan, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332.
50. Cantagrel, G.; Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262.
51. (a) Sarges, R.; Howard, H. R.; Koe, B. K.; Weissman, A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 437. (b) Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Tang, F.; Rice, A.; Schreck, R.; Waltz, K.; Shawver, L. K.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5120. (c) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Kunkel, M. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6922.

52. (a) Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2073. (b) Blanco, L.; Mansouri, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3239.
53. Xu, X.; Liu, J.; Liang, L.; Li, H.; Li, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2599.
54. Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.
55. Bera, K.; Sarkar, S.; Biswas, S.; Maiti, S.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539.
56. Wang, Y.; Bi, X.; Li, D.; Liao, P.; Wang, Y.; Yang, J.; Zhang, Q.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 809.
57. Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789.
58. Cao, H.; Zhan, H.; Wu, J.; Zhong, H.; Lin, Y.; Zhang, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2318.
59. Yeh, M. -C. P.; Fang, C. -W.; Lin, H. -H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1830.
60. Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1552.
61. Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.
62. (a) Zhang, X.; Campo, M. A.; Yao, T.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 763. (b) Zhang, X.; Sarkar, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 236. (c) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769. (d) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377. (e) Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437. (f) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037. (g) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406. (h) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62. (i) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292. (j) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432. (k) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905. (l)

- Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.
- (m) Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341. (n) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 622. (o) Sperança, A.; Godoi, B.; Costa, M. D.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 388.
63. (a) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (b) In *Organoselenium Chemistry*; Wirth, T., Ed.; Topics in Current Chemistry 208; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000.
64. (a) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153. (b) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (c) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 914. (d) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.
65. Bach, P.; Nilsson, K.; Wallberg, A.; Bauer, U.; Hammerland, L. G.; Peterson, A.; Svensson, T.; Oesterlund, K.; Karis, D.; Boije, M.; Wensbo, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4792.
66. (a) Lang, E. S.; Casagrande, G. A.; de Oliveira, G. M.; Ledesma, G. N.; Lemos, S. S.; Castellano, E. E.; Abram, U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 958. (b) Boyle, P. D.; Godfrey, S. M. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *223*, 265.
67. *Tellurium in Organic Synthesis*; Petragnani, N., Ed.; Academic Press: London, 1994.
68. Hope, E. G.; Kemmitt, T.; Levason, W. *Organometallics* **1988**, *7*, 78.
69. (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 864.



70. (a) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749. (b) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275.
71. (a) Scott, W. J.; Peña, M. R.; Sward, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2302. (b) Fugami, K.; Kosugi, M. *Cross-coupling Reactions* **2002**, 219, 87.
72. (a) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
73. (a) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979. (b) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 71.
74. (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382. (b) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2779. (c) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578. (d) Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684. (e) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727.
75. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.
76. Valdameri, G.; Genoux-Bastide, E.; Peres, B.; Gauthier, C.; Guitton, J.; Terreux, R.; Winnischofer, S. M. B.; Rocha, M. E. M.; Boumendjel, A.; Di Pietro, A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 966.
77. (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.
78. Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626.

79. (a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Mendez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. (b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609. (c) Seidel, G.; Laurich, D.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950. (d) Fürstner, A.; Schlecker, A.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2007**, 4277. (e) Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9018; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8862. (f) Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 952; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 934. (g) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5694. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586. (h) Bistri, O.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 596; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 586; (i) Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2922; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880.
80. (a) Kabir, M. S.; Lorenz, M.; Van Linn, M. L.; Namjoshi, O. A.; Ara, S.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3626. (b) Tzschucke, C. C.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 761. (c) Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958. (d) Hojo, M.; Harada, H.; Yoshizawa, J.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6541. (e) Oliveira, J. M.; Freitas, J. C. R.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3003. (f) Marino, J. P.; Nguyen, N. H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6291.
81. (a) Nogueira, C. W.; Alves, D.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8761. (b) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819.
82. Okoronkwo, A. E.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Neto, J. S. S.; Luchese, C.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 909.
83. (a) Sashida, H.; Kaname, M.; Nakayama, A.; Suzuki, H.; Minoura, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5149. (b) Zhang, Y. X.; Guo, L.; Wang, Y. H.; Zhu, L. L.; Chen, Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 321. (c) Gimeno, A.; Medio-Simón, M.; de Arellano, C. R.; Asensio, G.; Cuenca, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900.

84. (a) Wang, M.; Ren, K.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1586. (b) Taher, D.; Pritzkow, H.; Walfort, B.; Lang, H. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 793.
85. Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936.
86. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1980.
87. Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165.

---

**Capítulo 4**

Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$

---

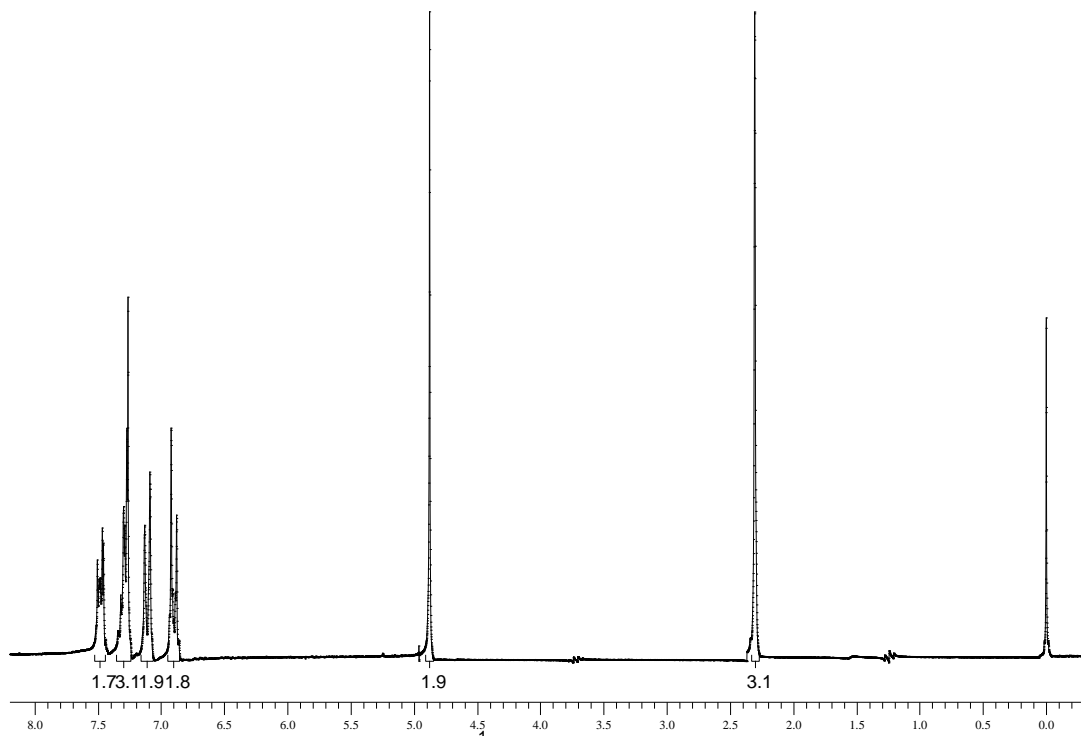
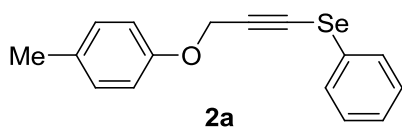


Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

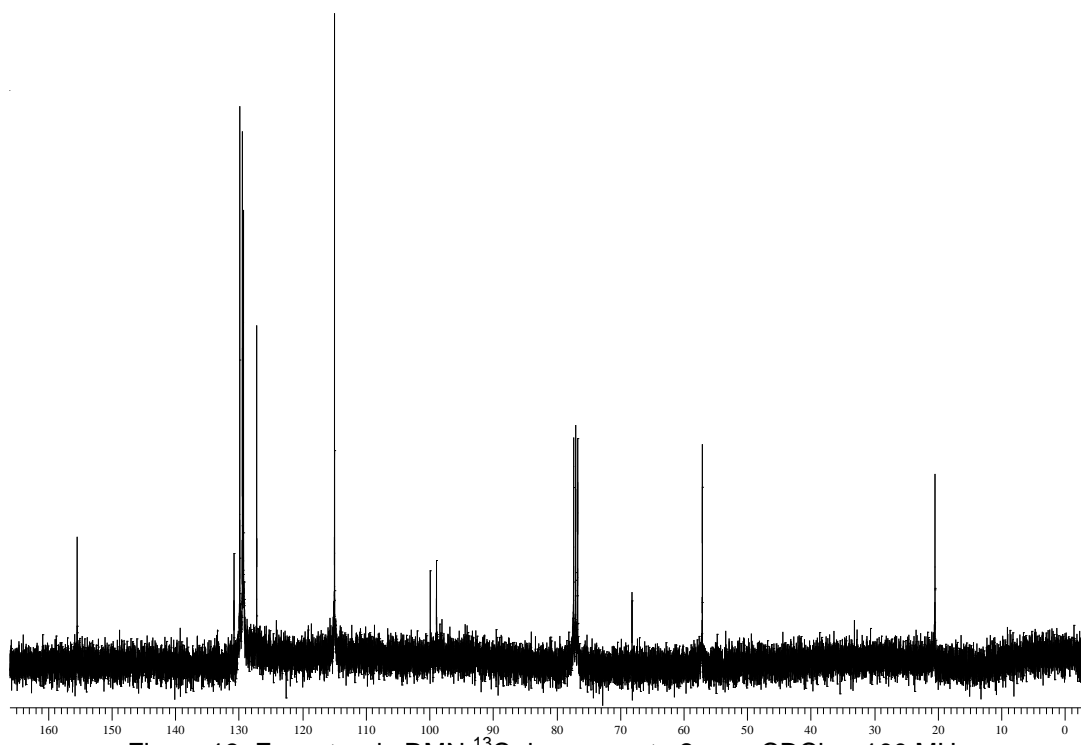


Figura 13. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

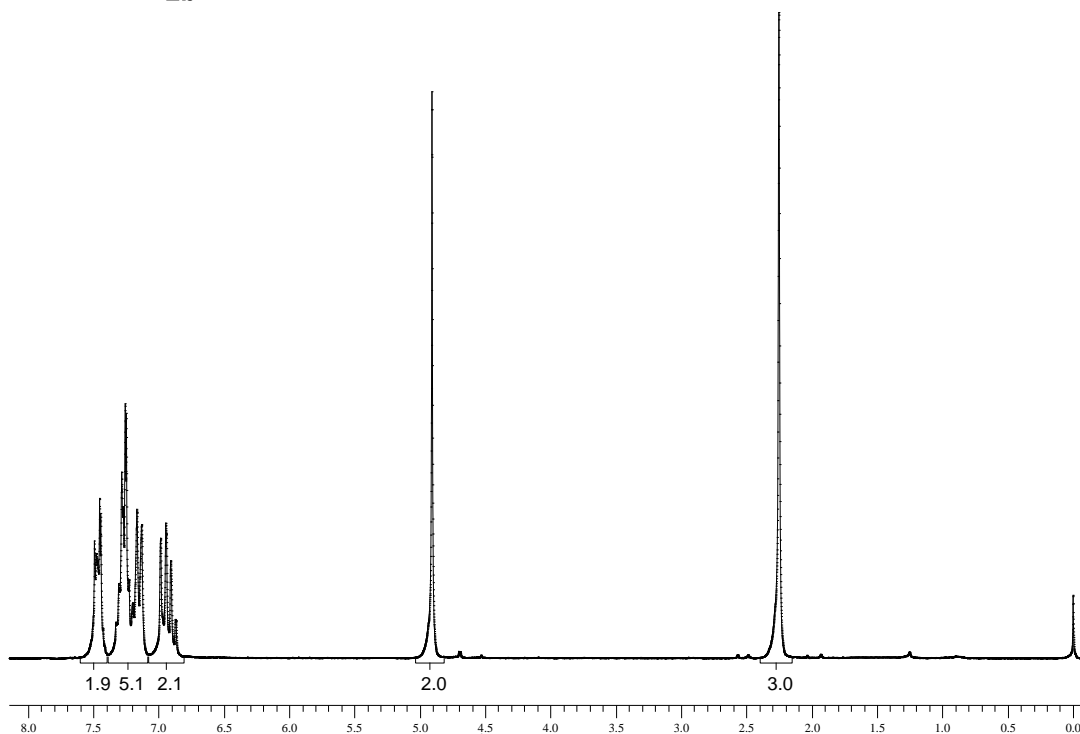
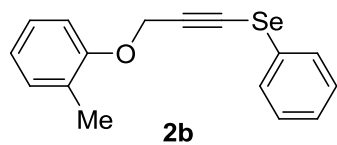


Figura 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

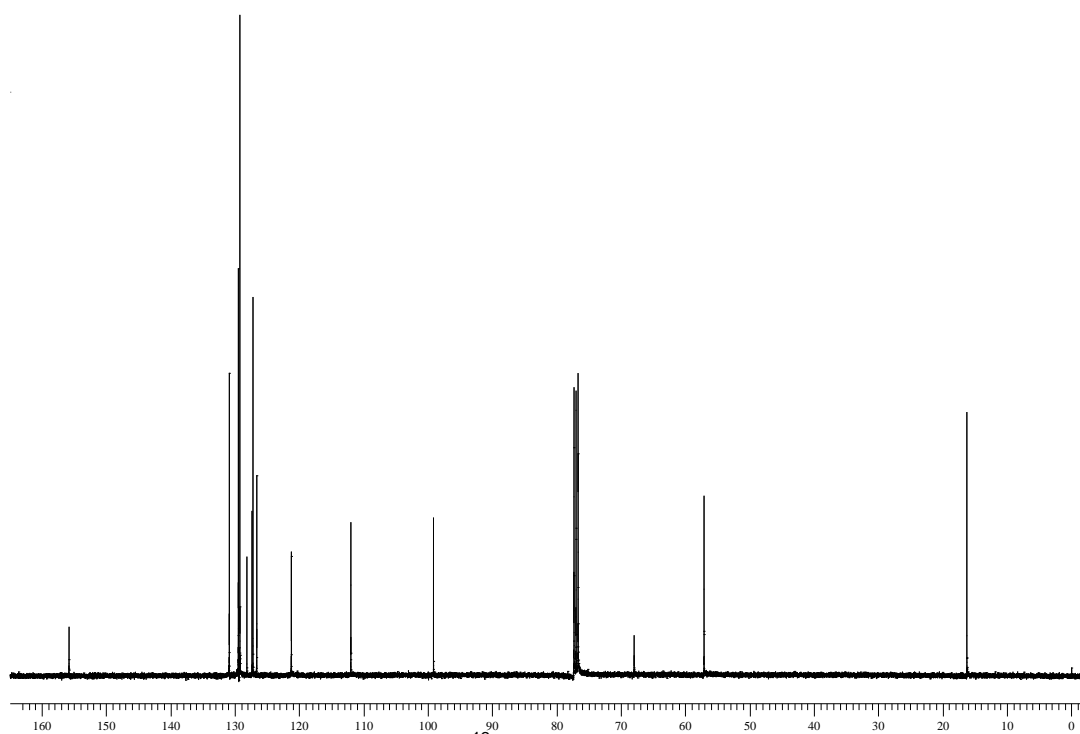


Figura 15. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

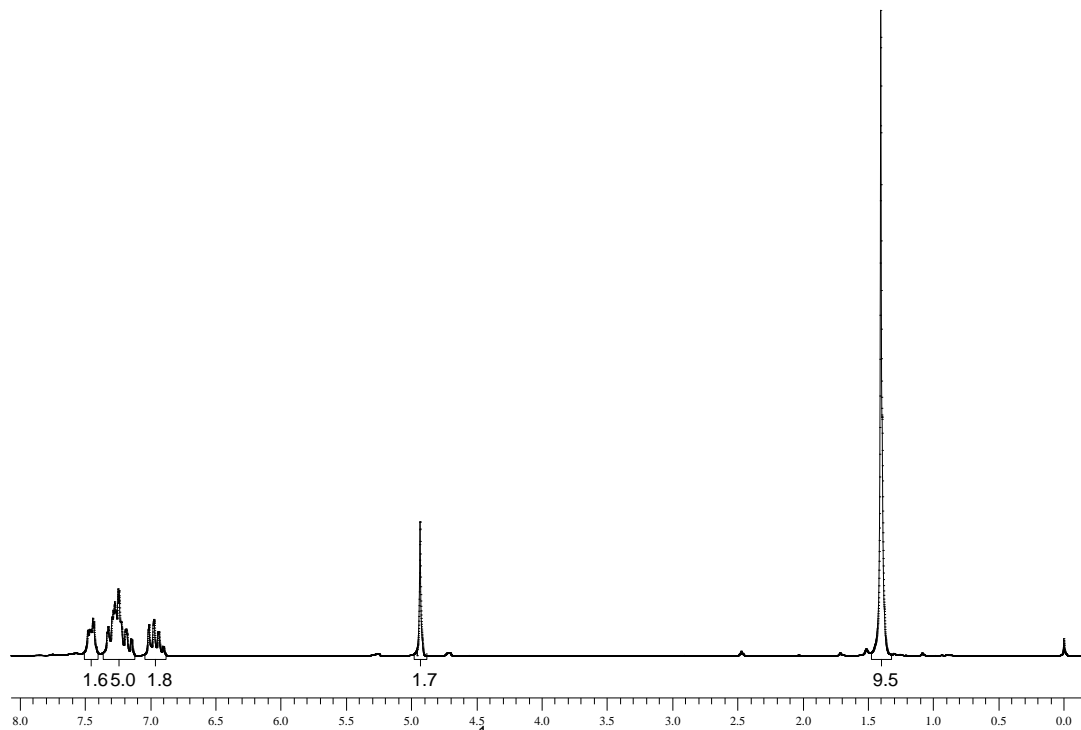
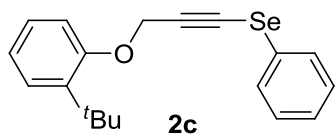


Figura 16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

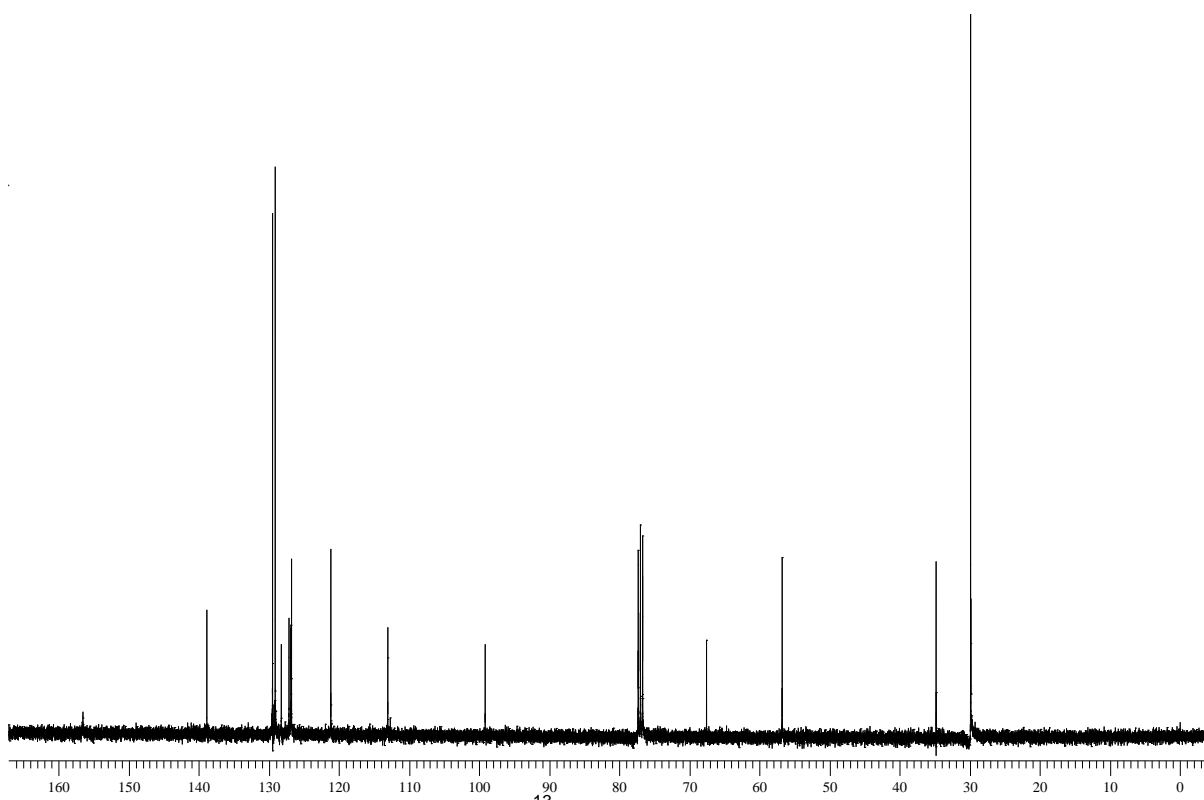


Figura 17. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

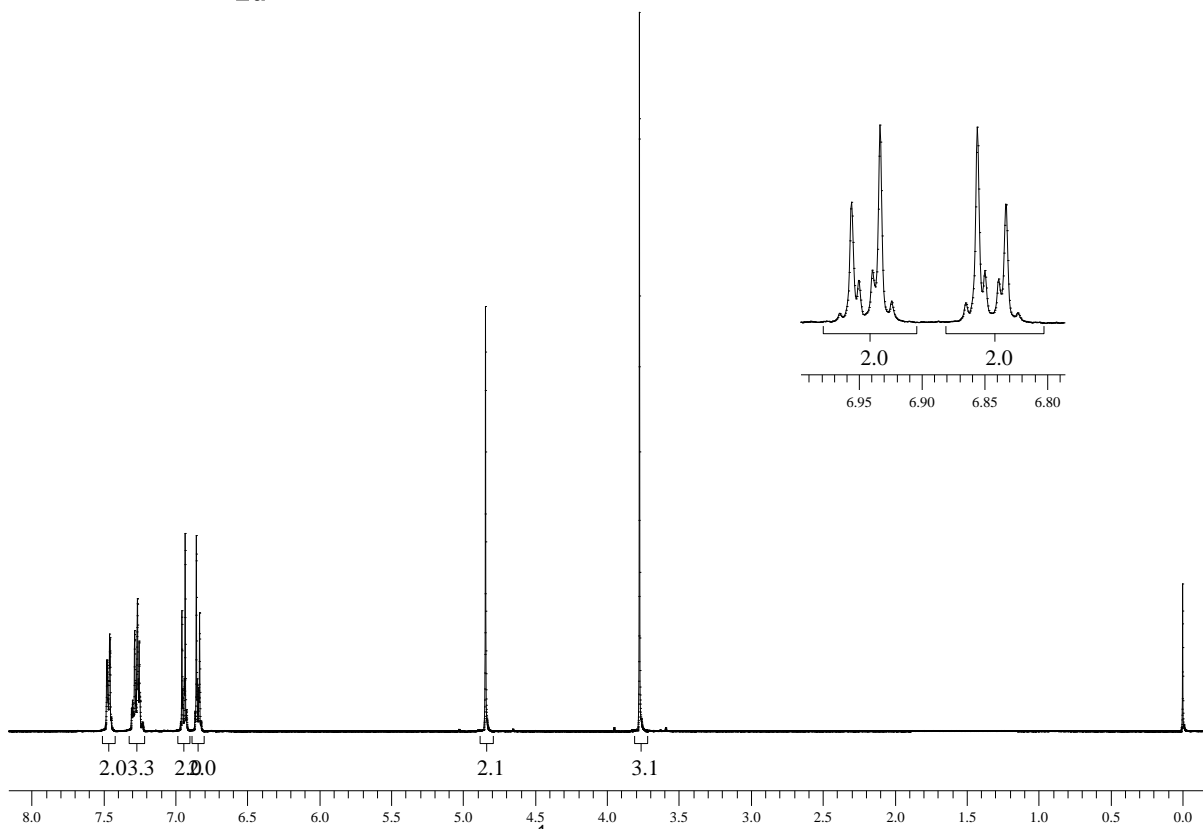
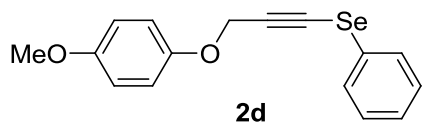


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

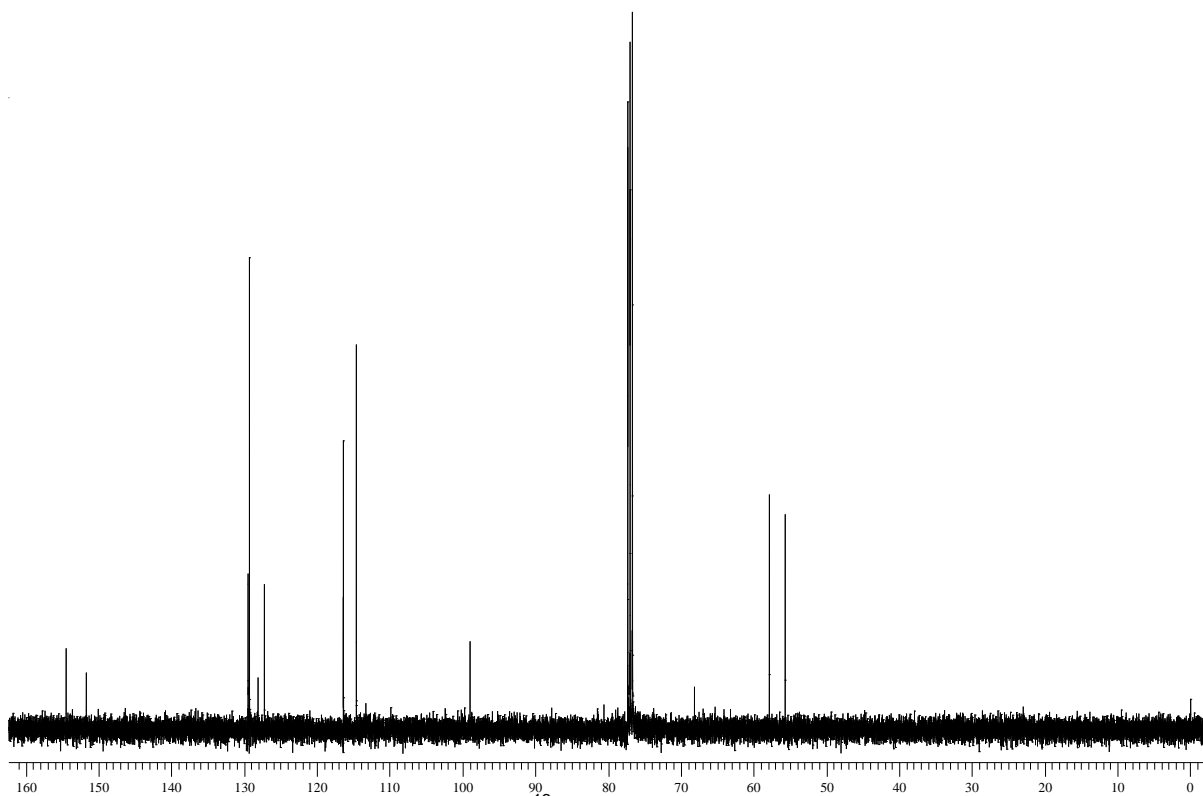


Figura 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



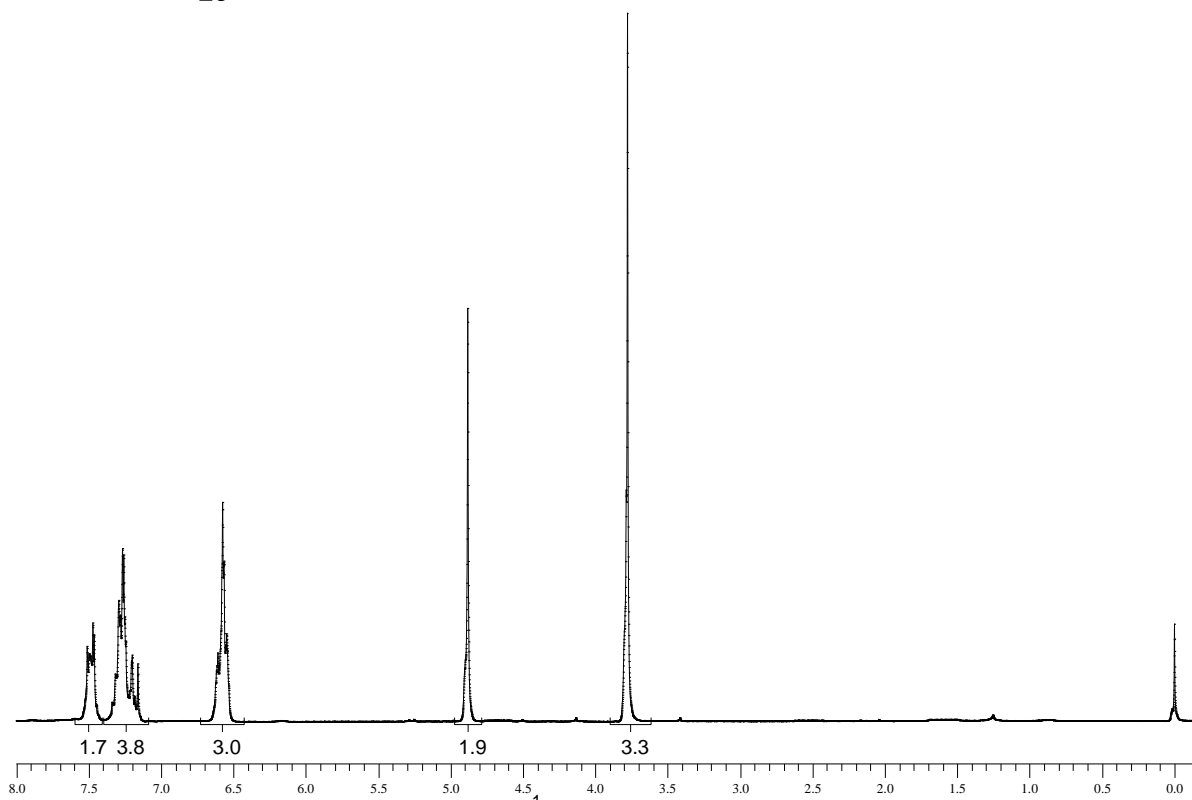
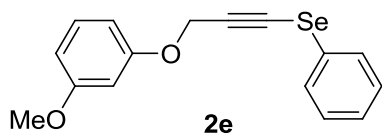


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

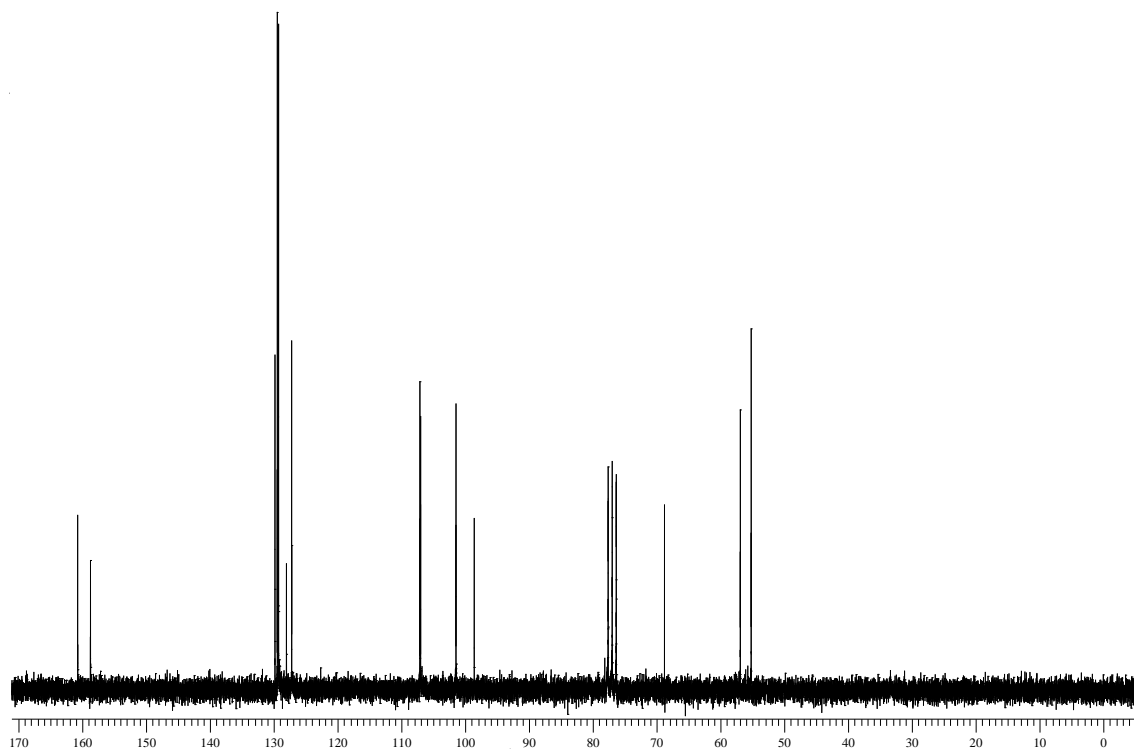


Figura 21. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

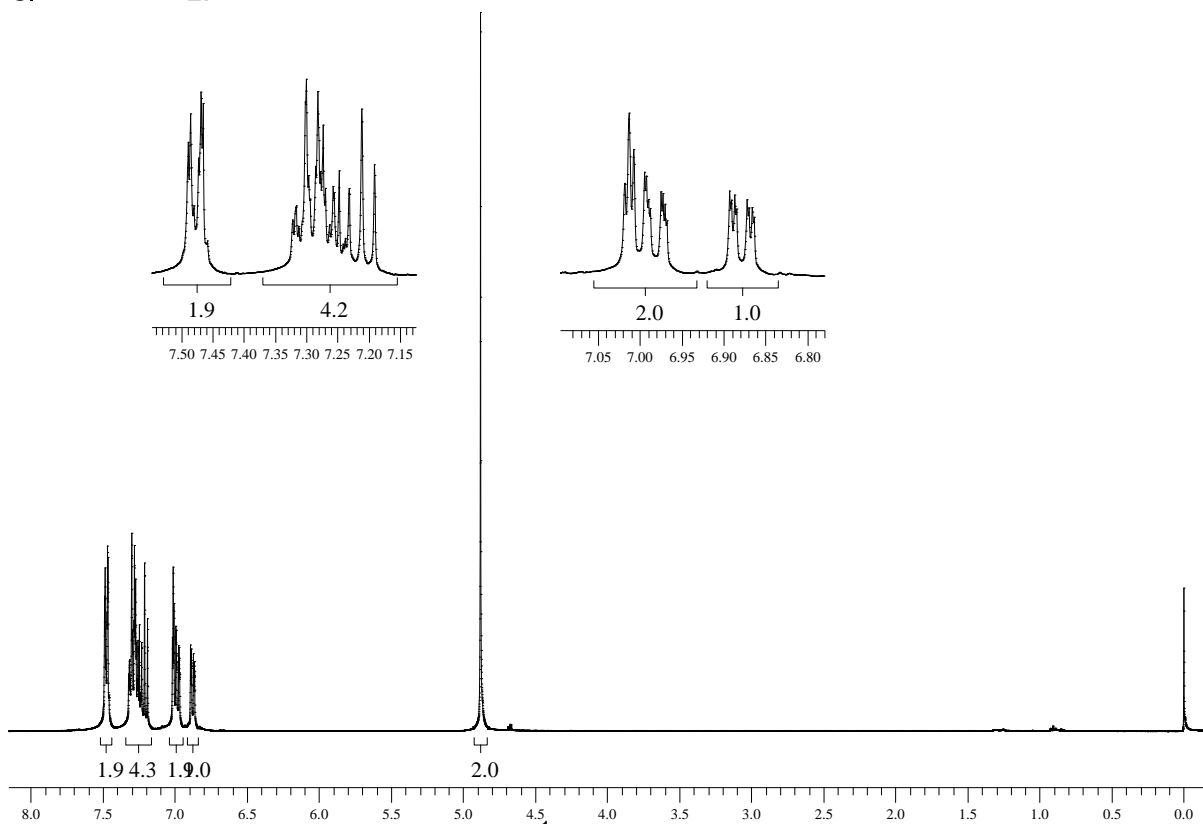
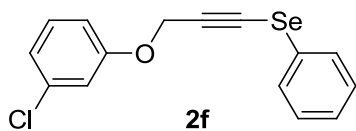


Figura 22. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

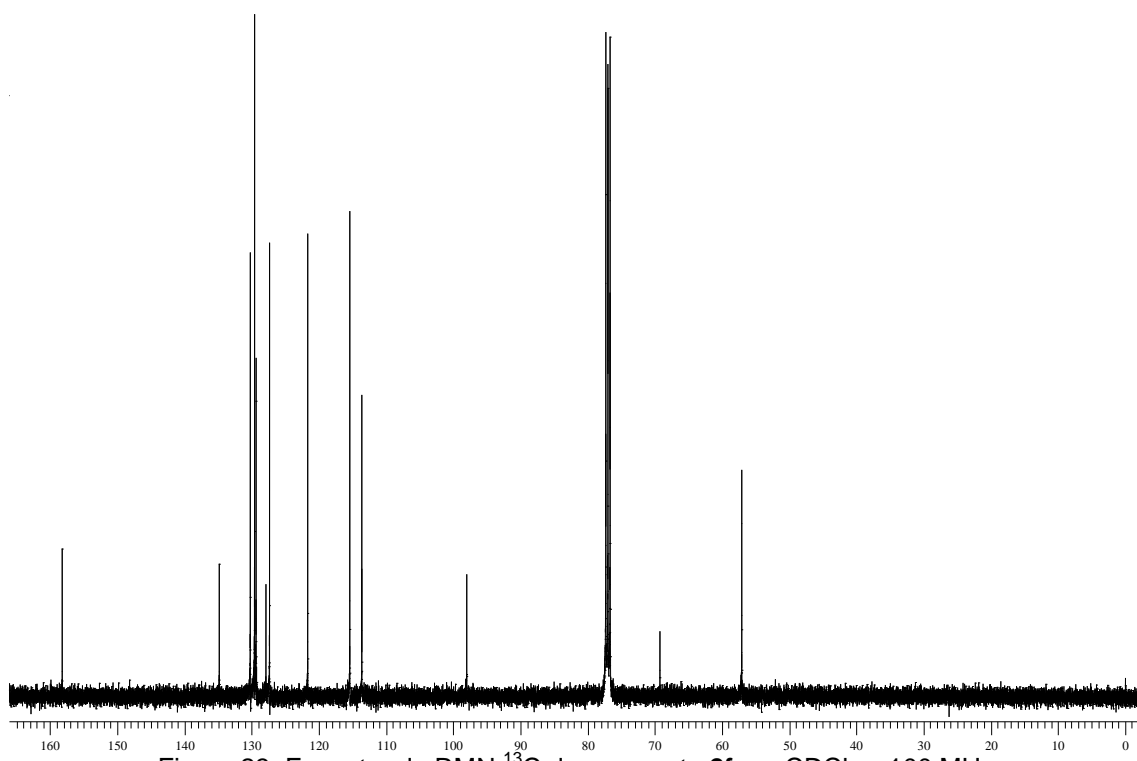


Figura 23. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

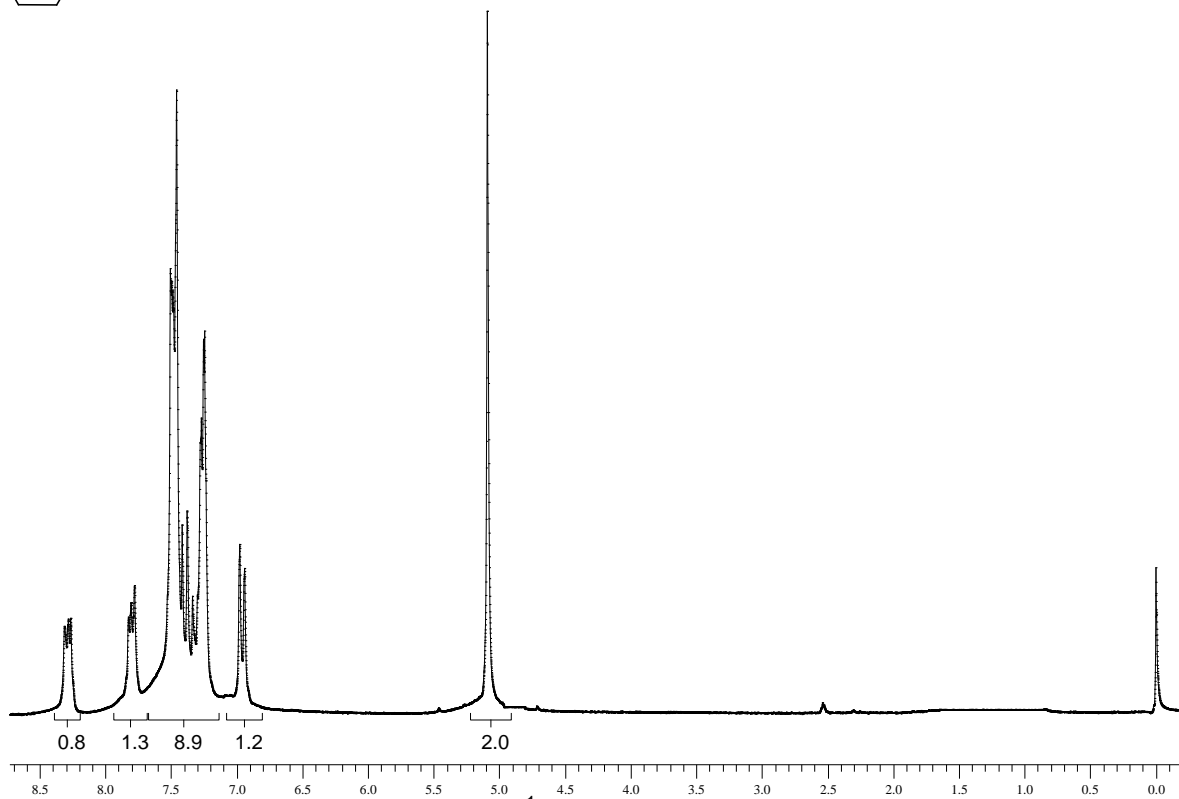
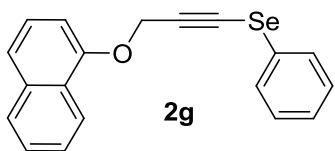


Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

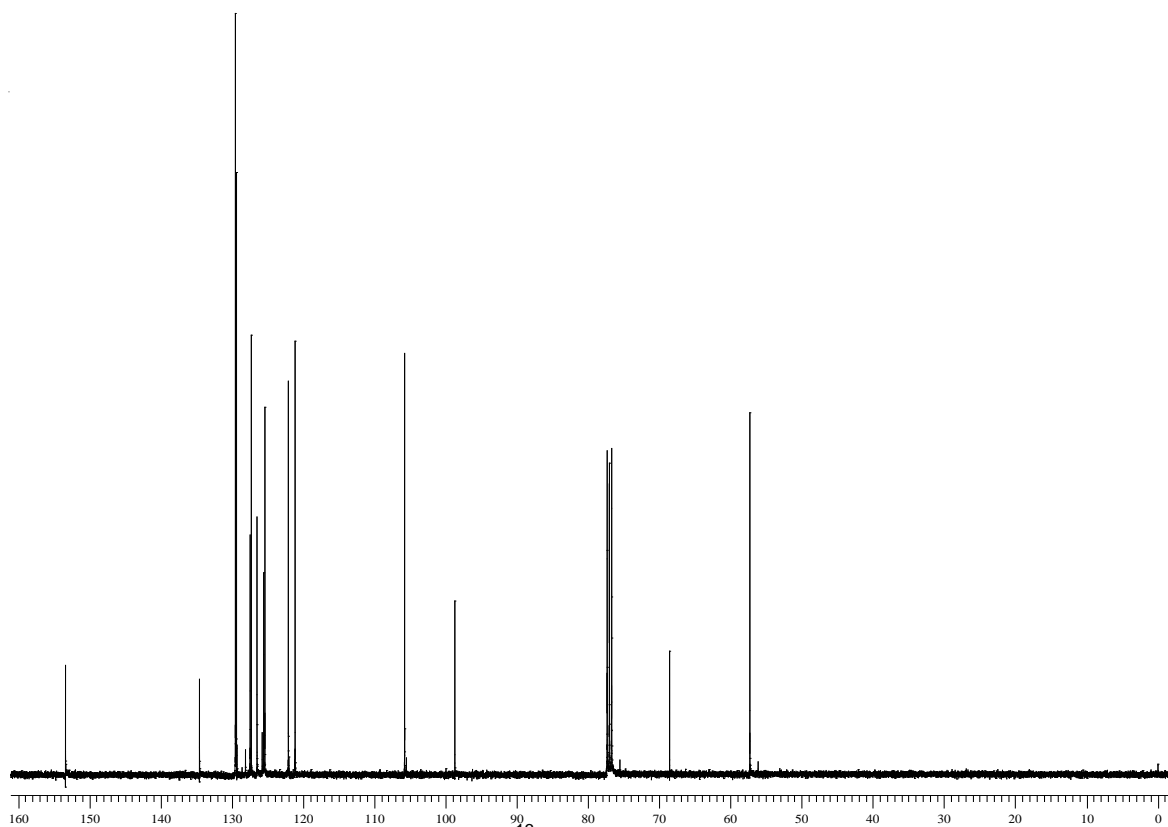


Figura 25. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

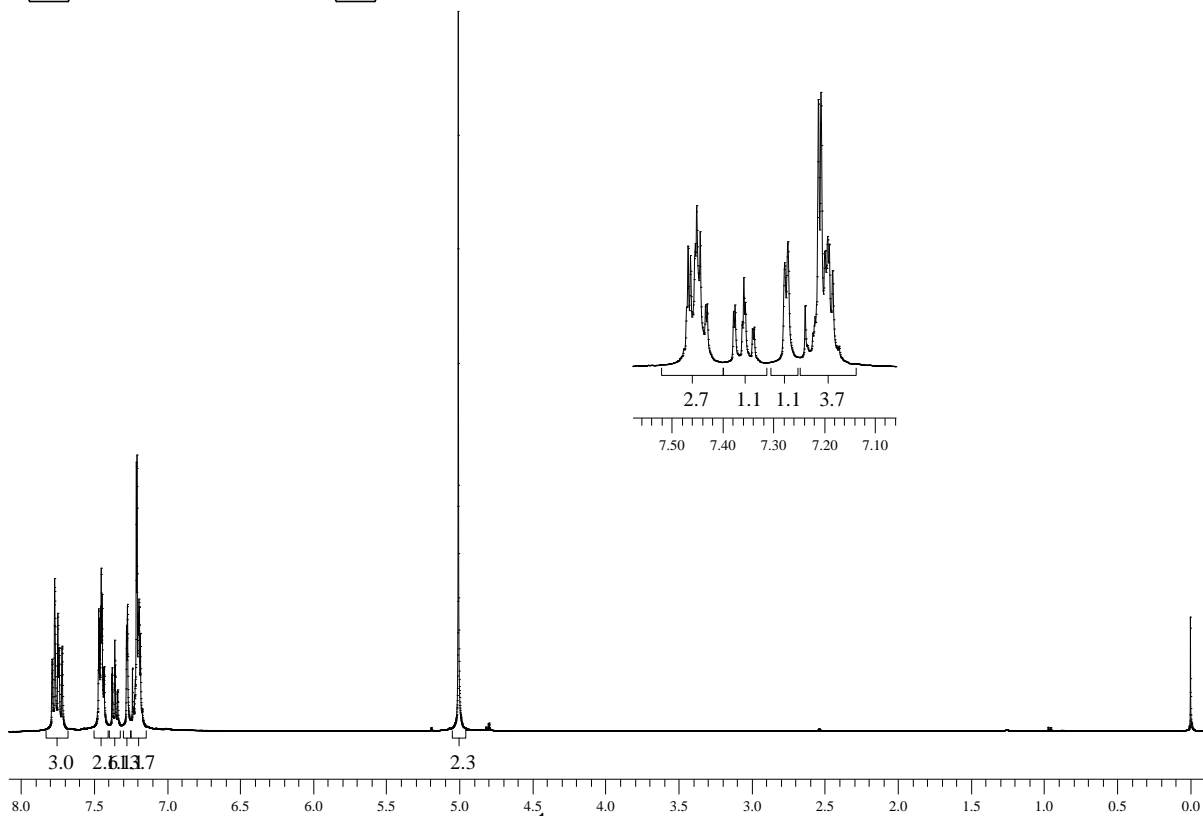
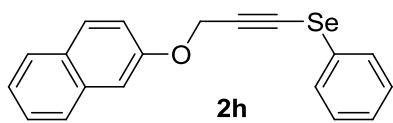


Figura 26. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

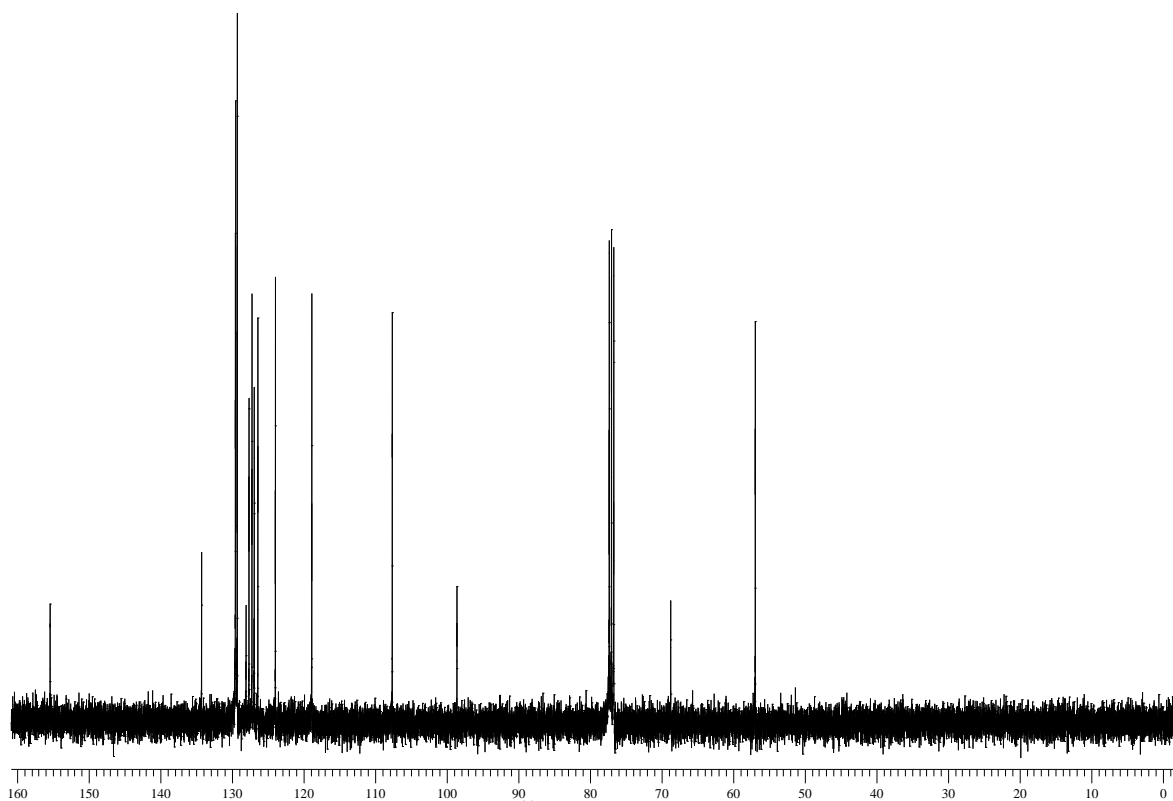


Figura 27. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

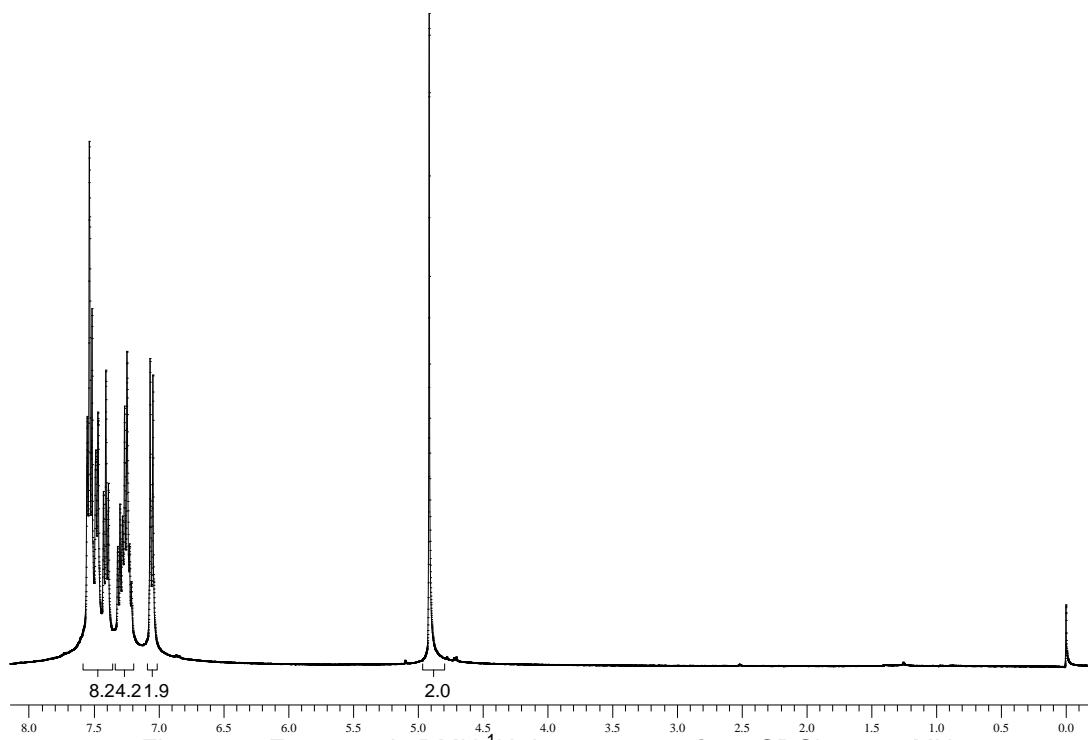
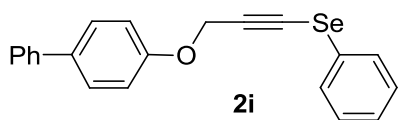


Figura 28. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

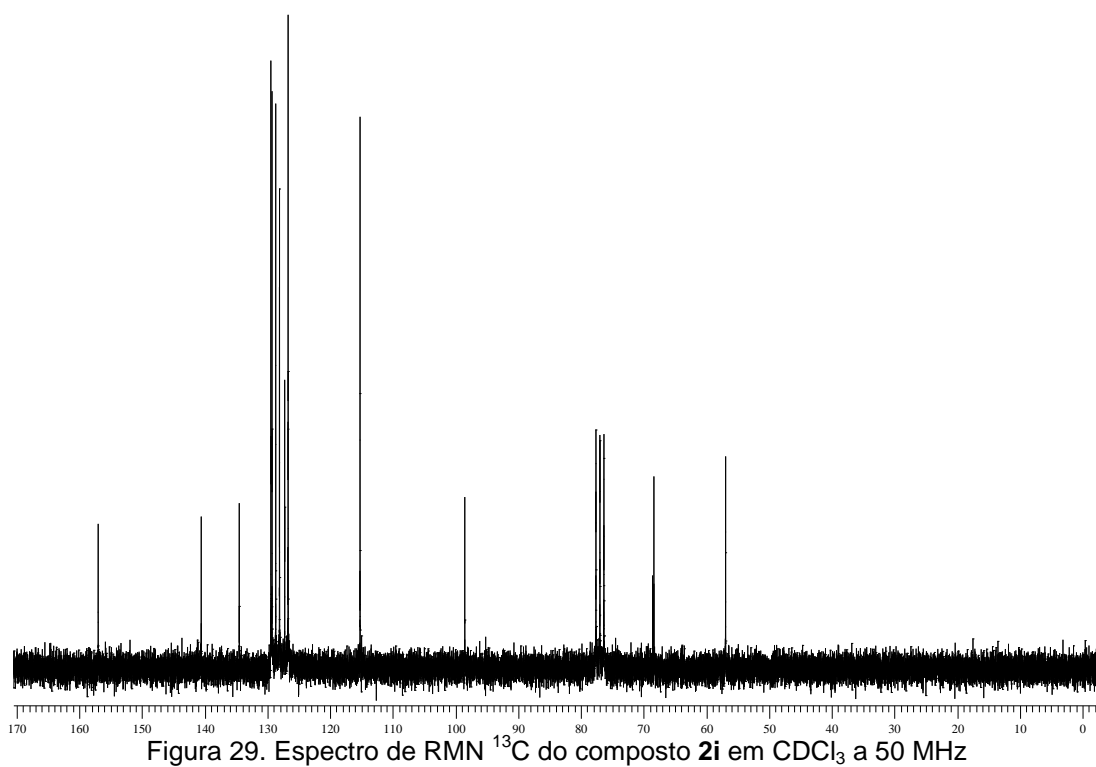


Figura 29. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

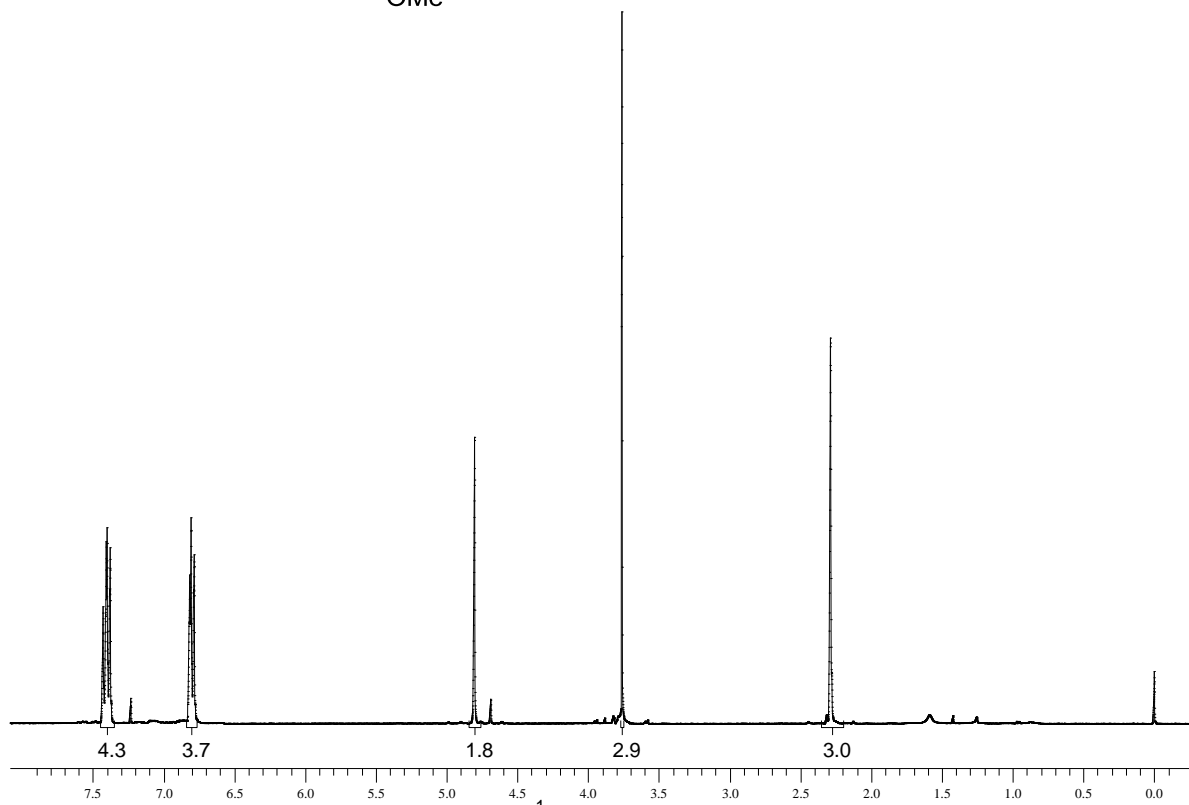
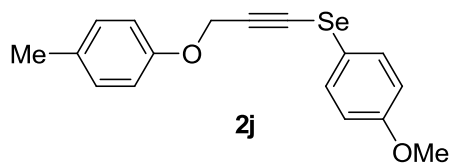


Figura 30. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

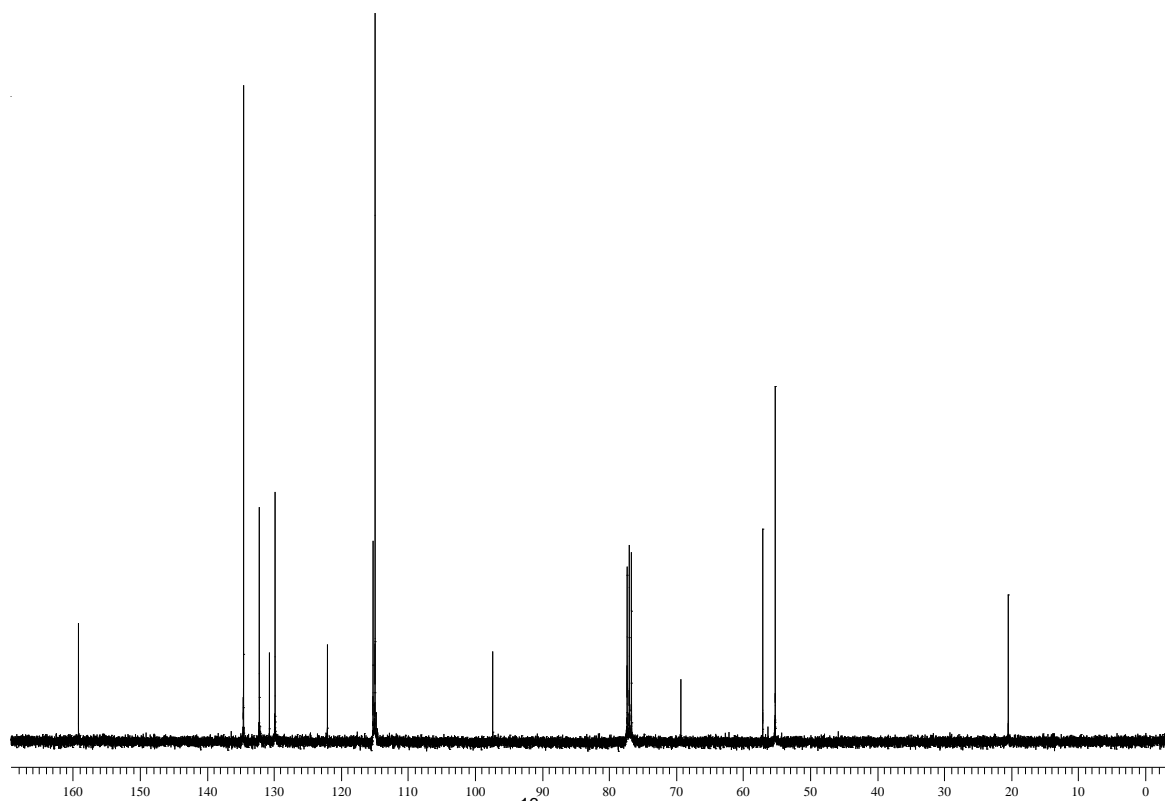


Figura 31. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

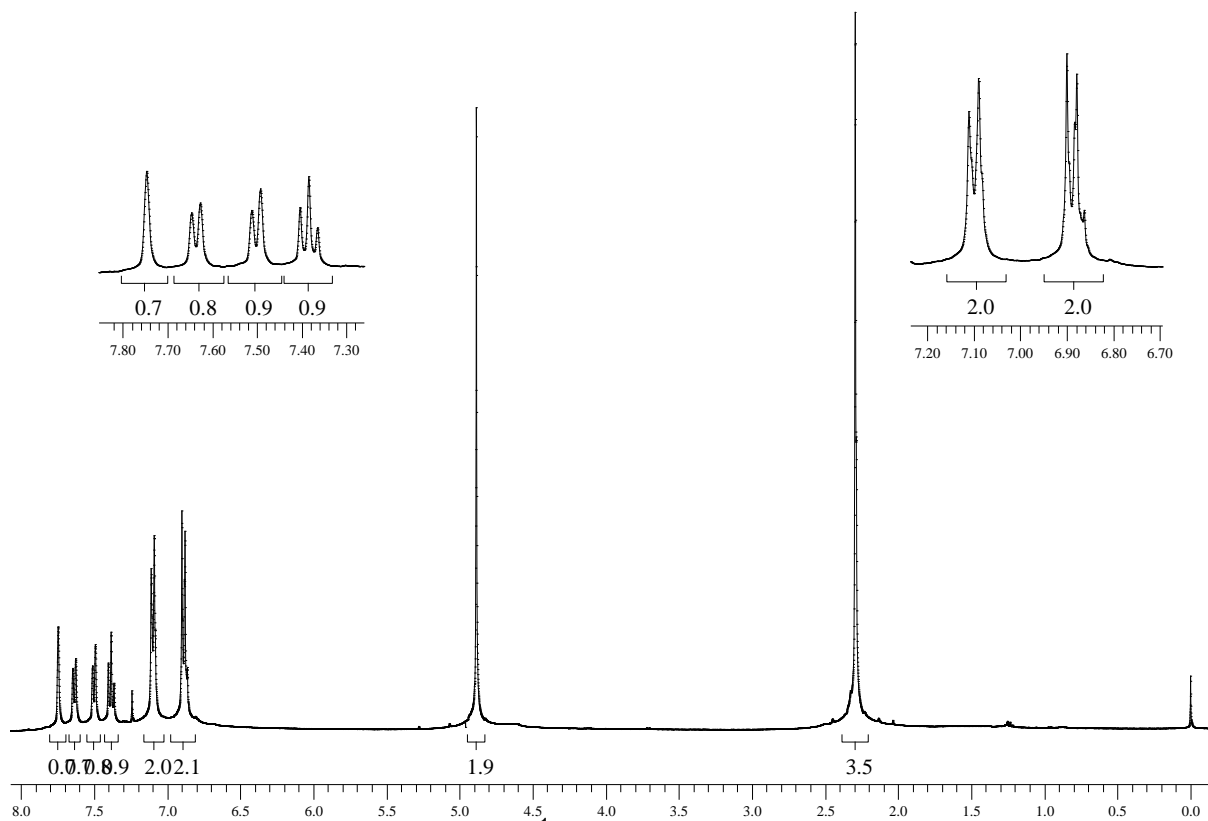
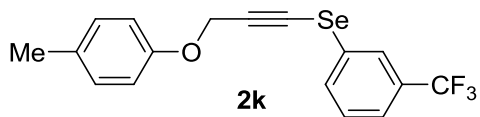


Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

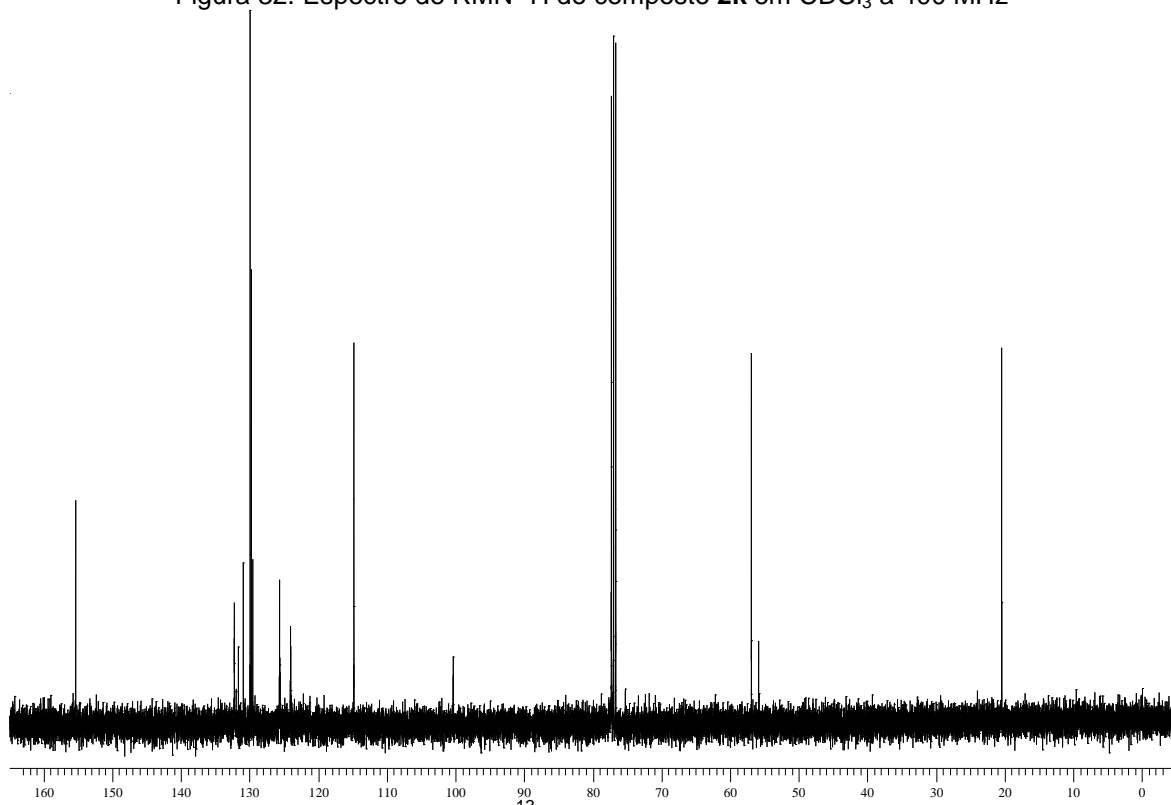


Figura 33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

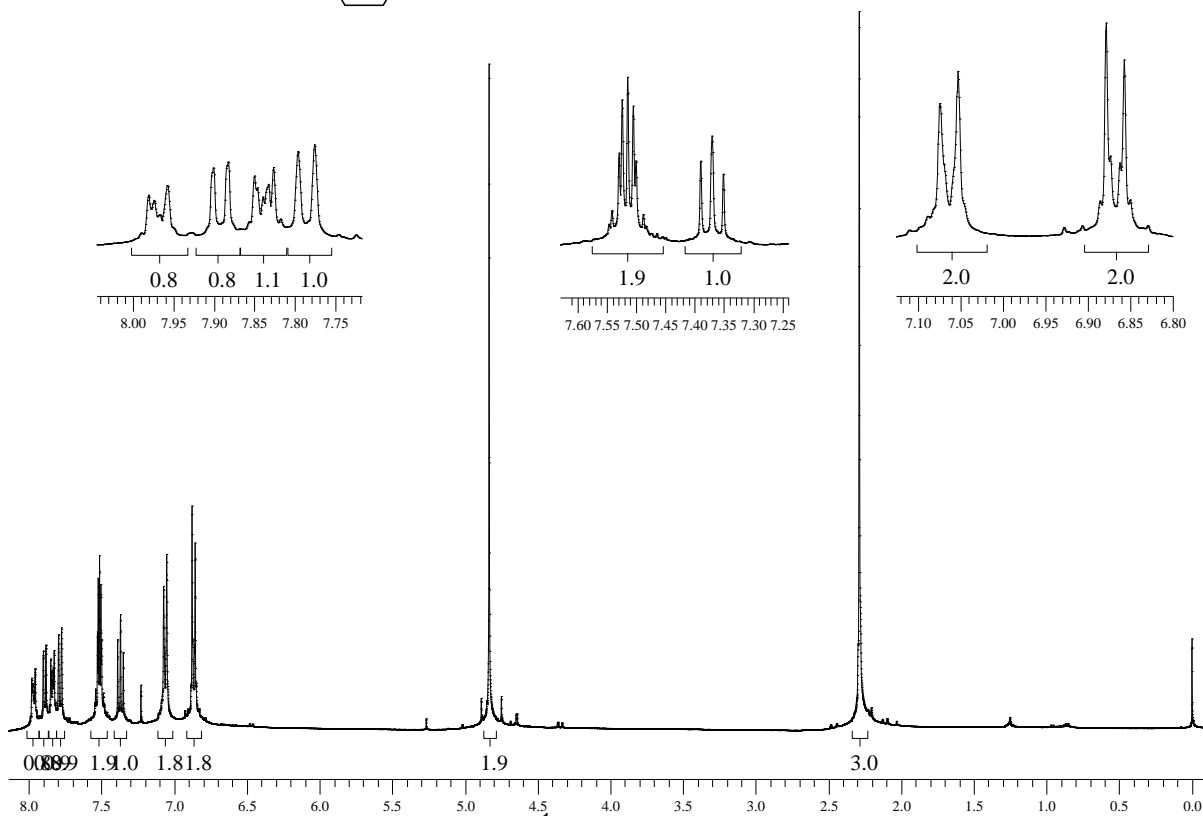
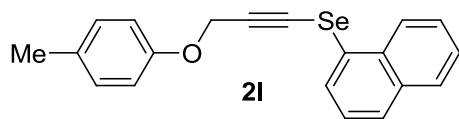


Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2I** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

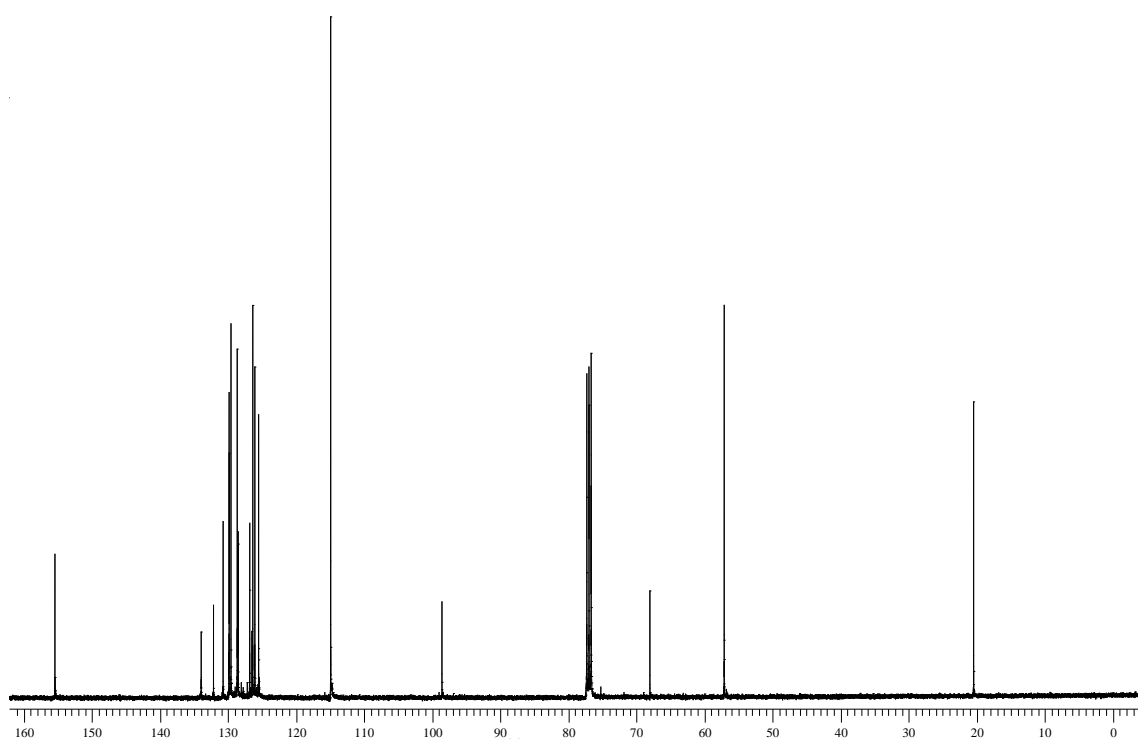


Figura 35. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2I** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



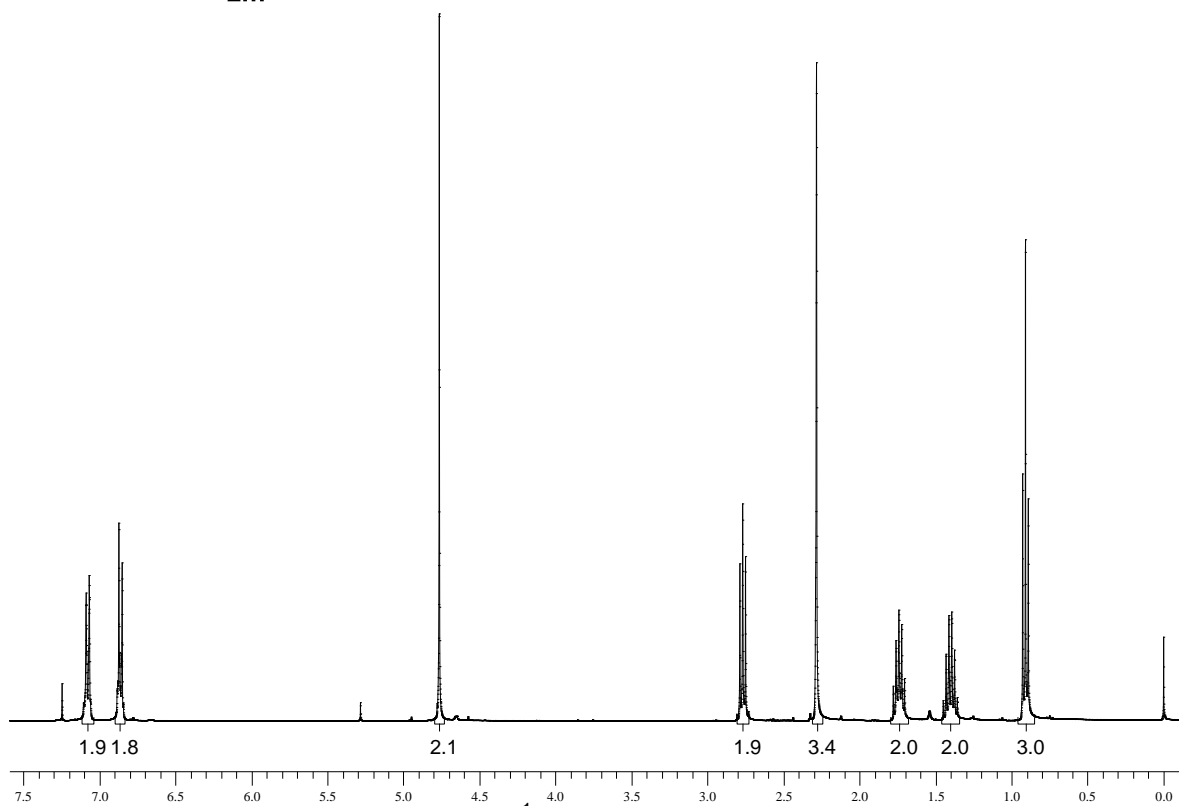
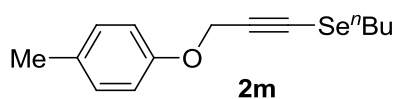


Figura 36. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

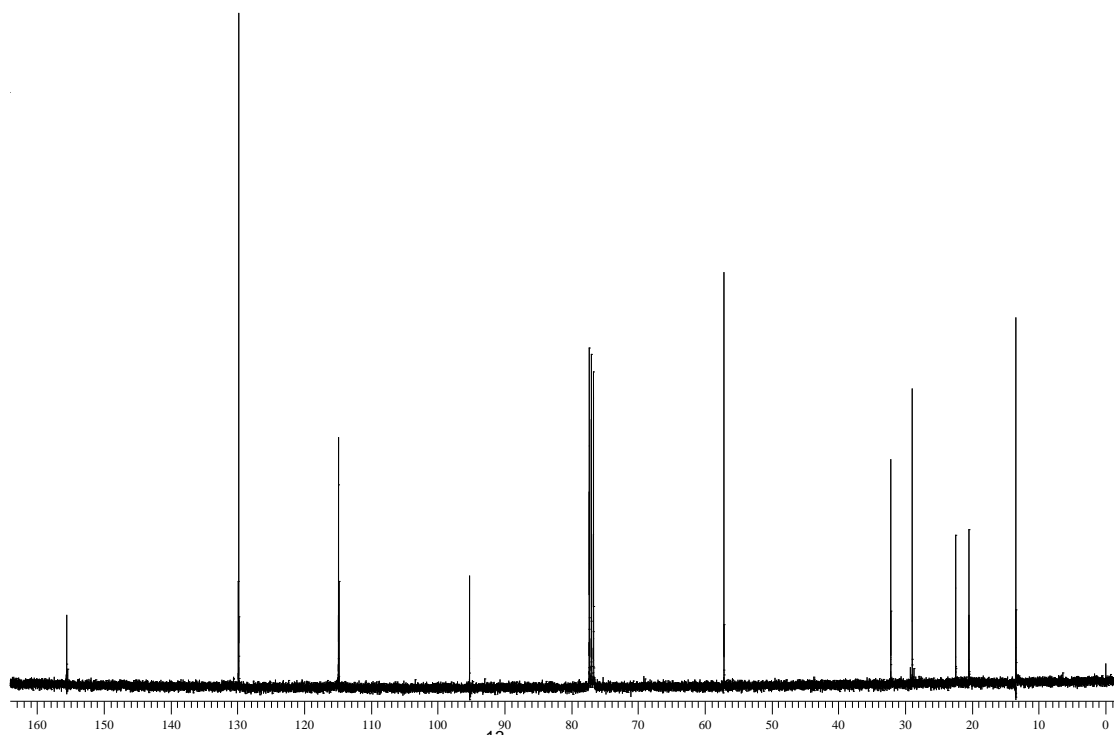


Figura 37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

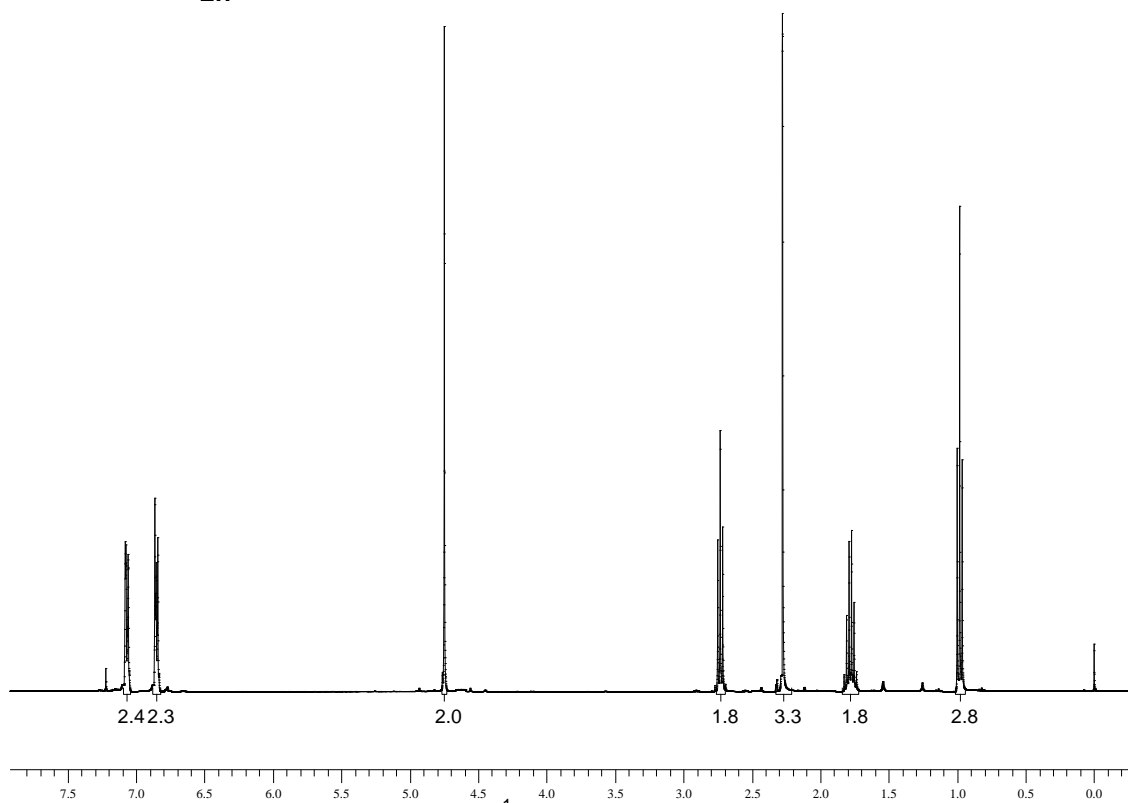
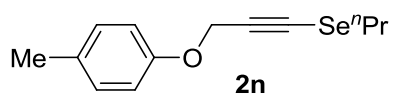


Figura 38. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto  $2n$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

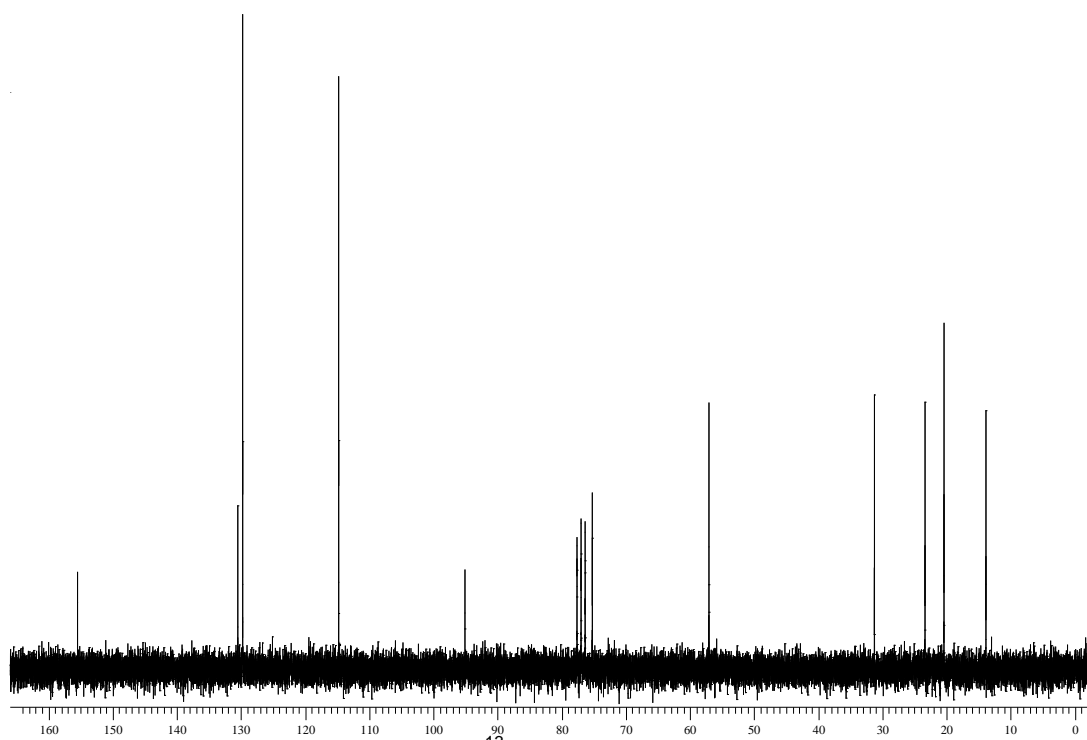


Figura 39. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto  $2n$  em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

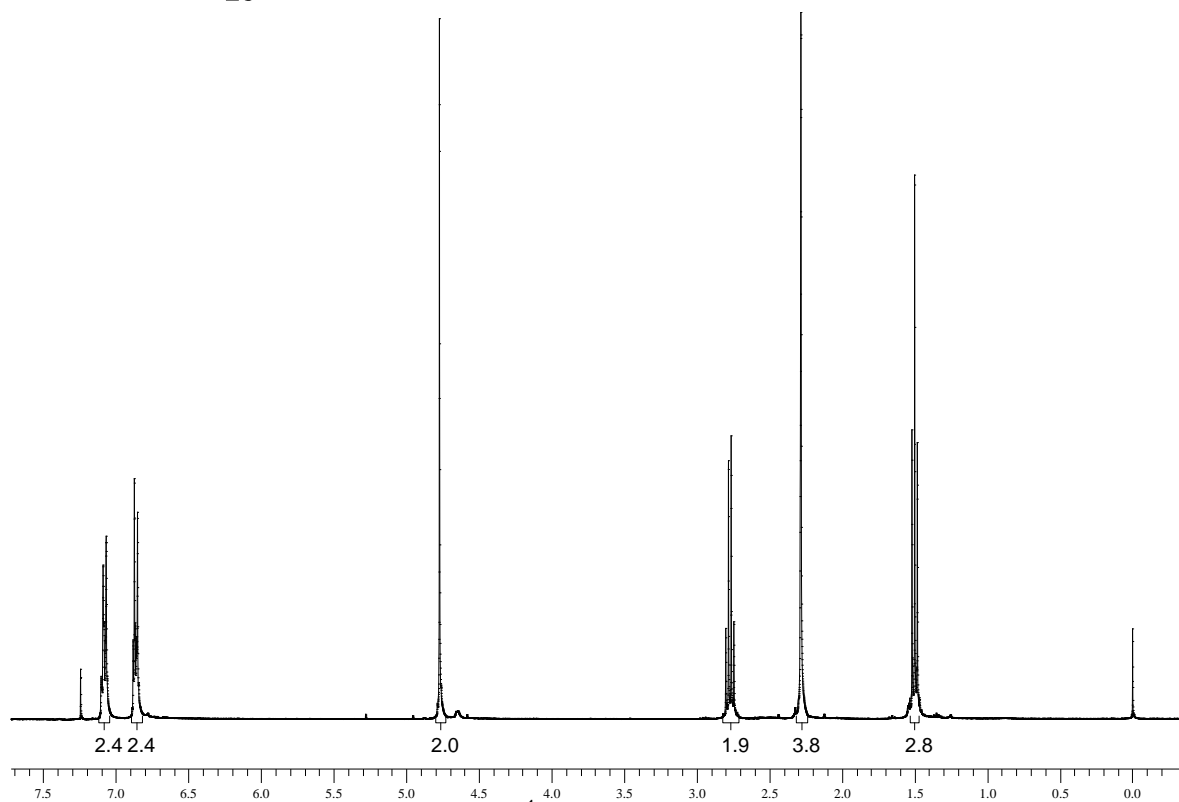
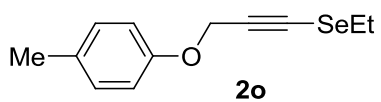


Figura 40. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

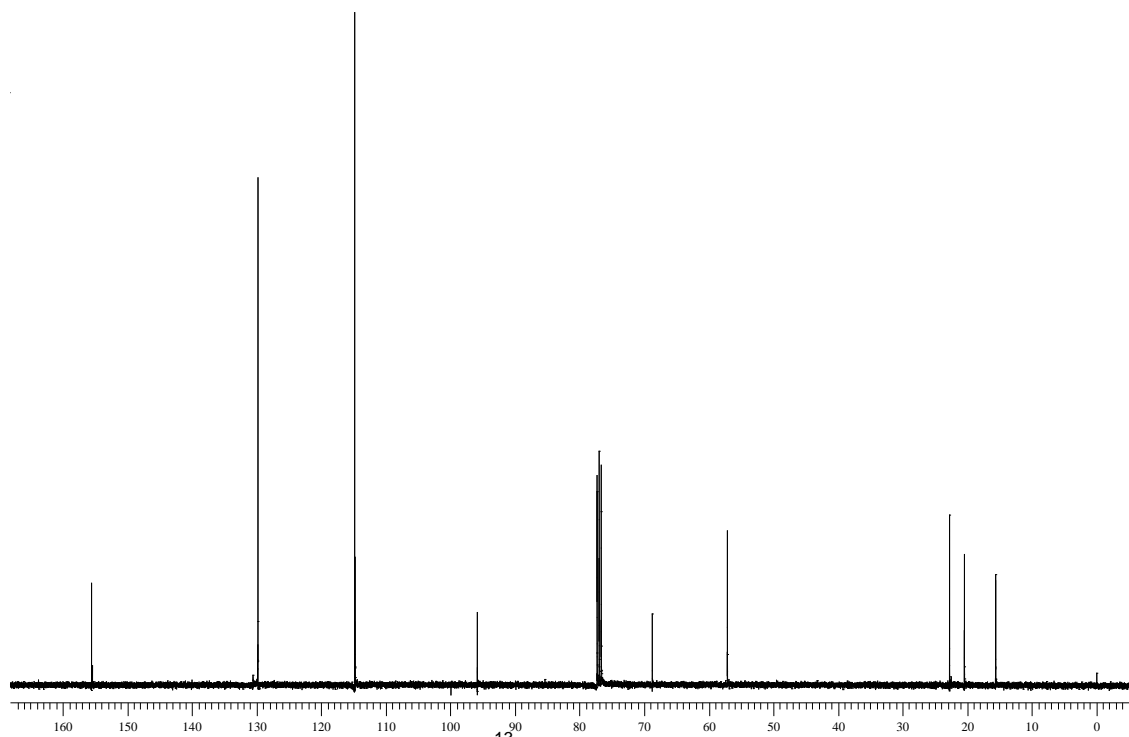


Figura 41. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

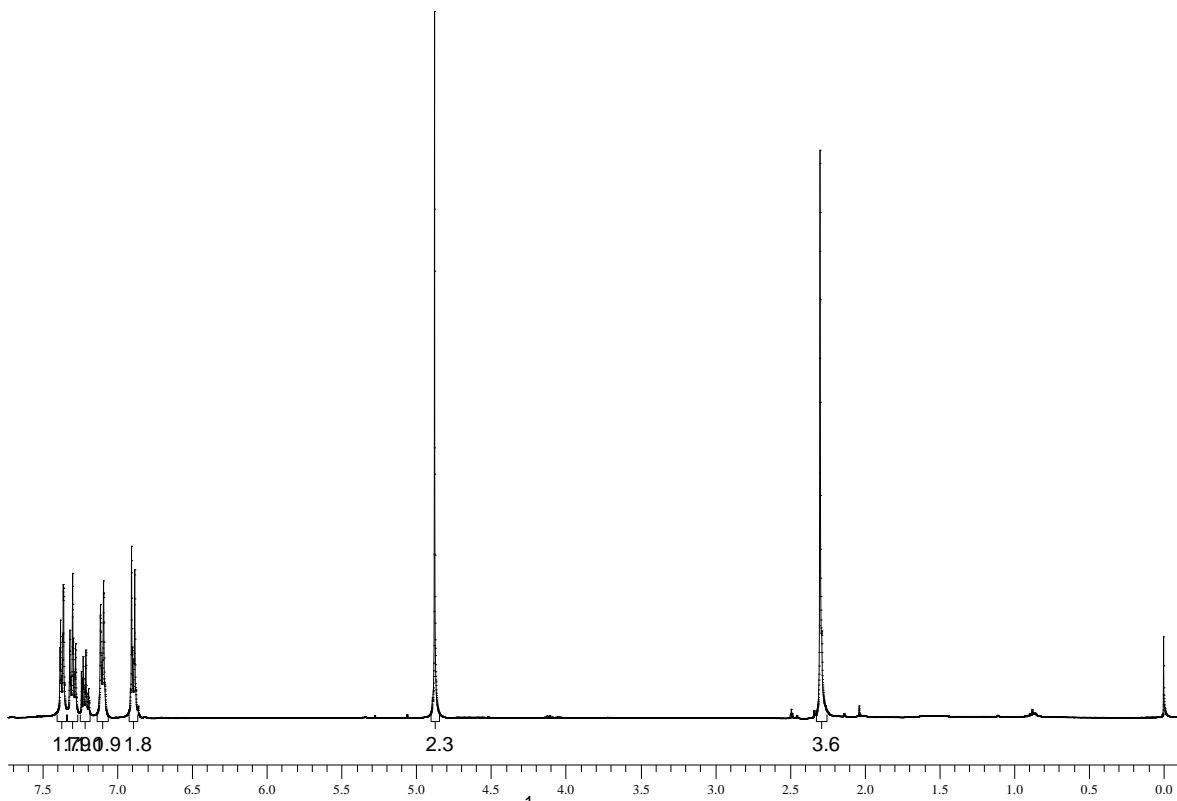
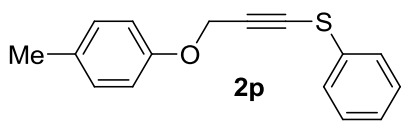


Figura 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

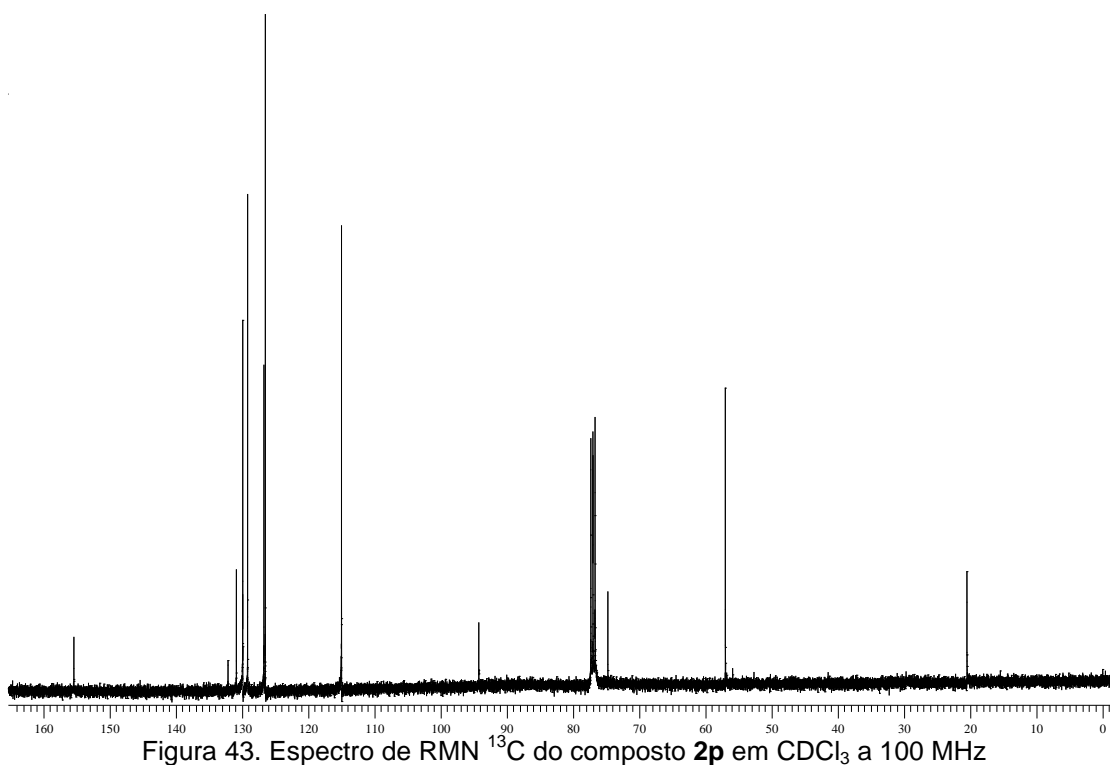


Figura 43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

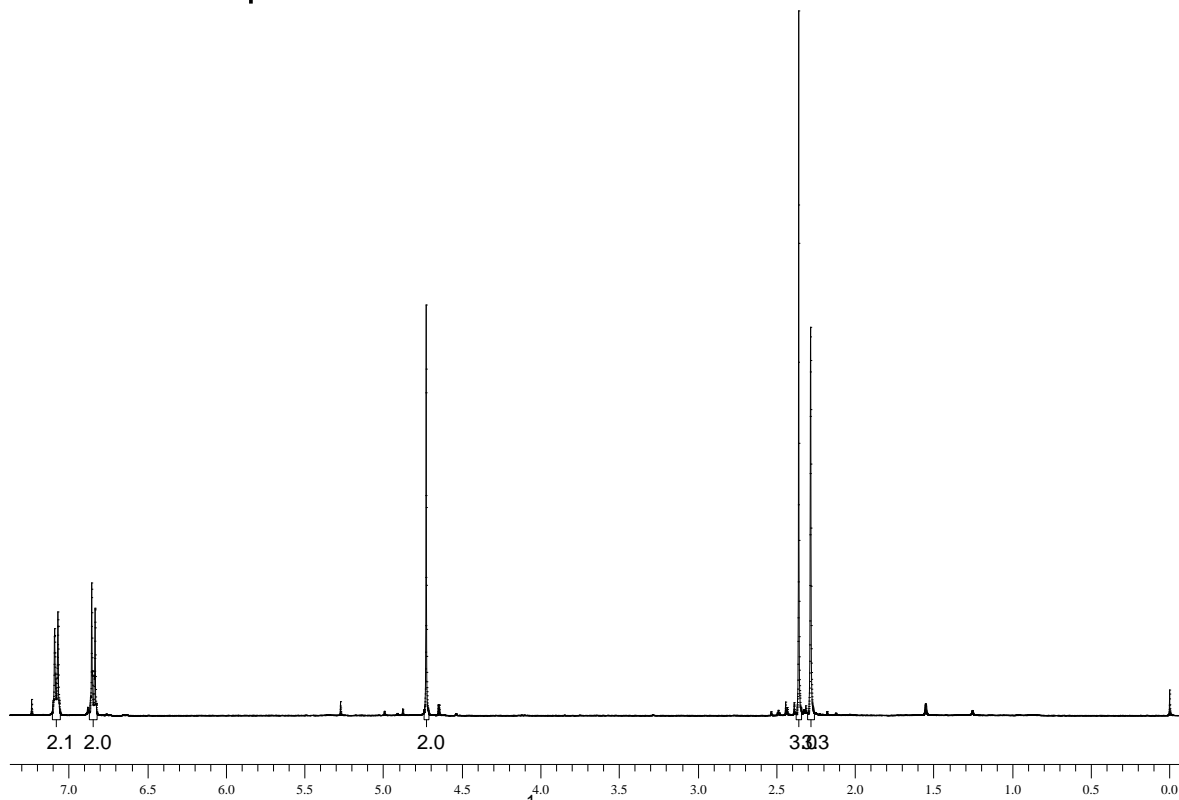
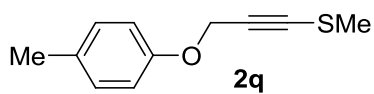


Figura 44. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

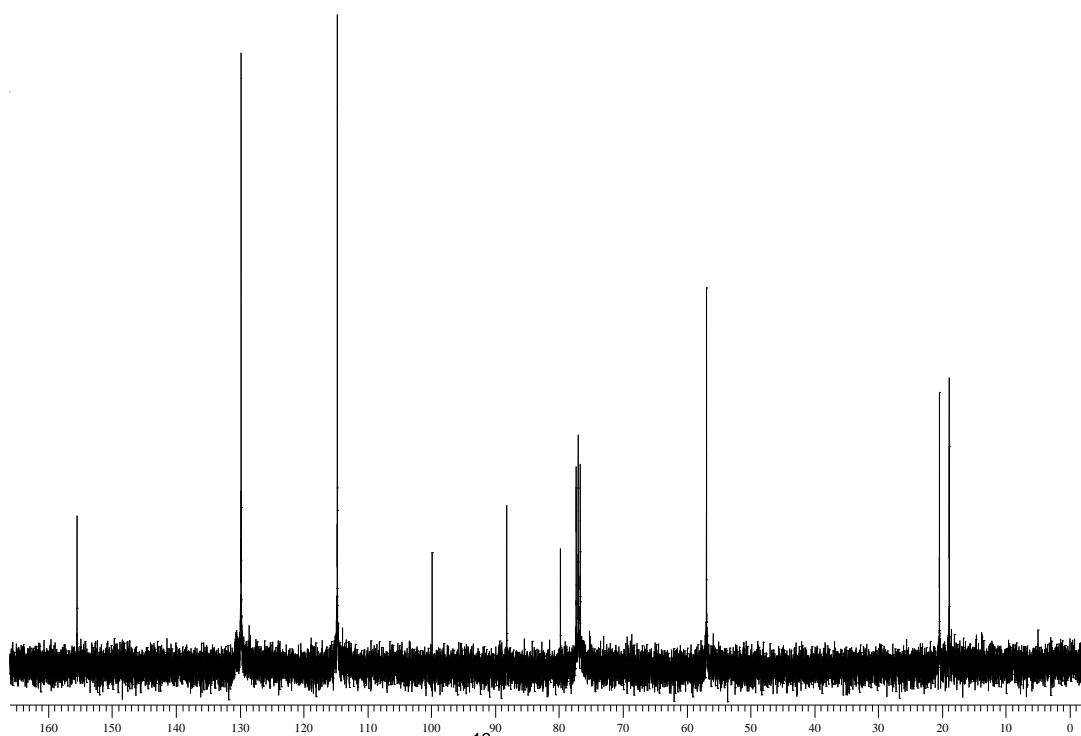


Figura 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

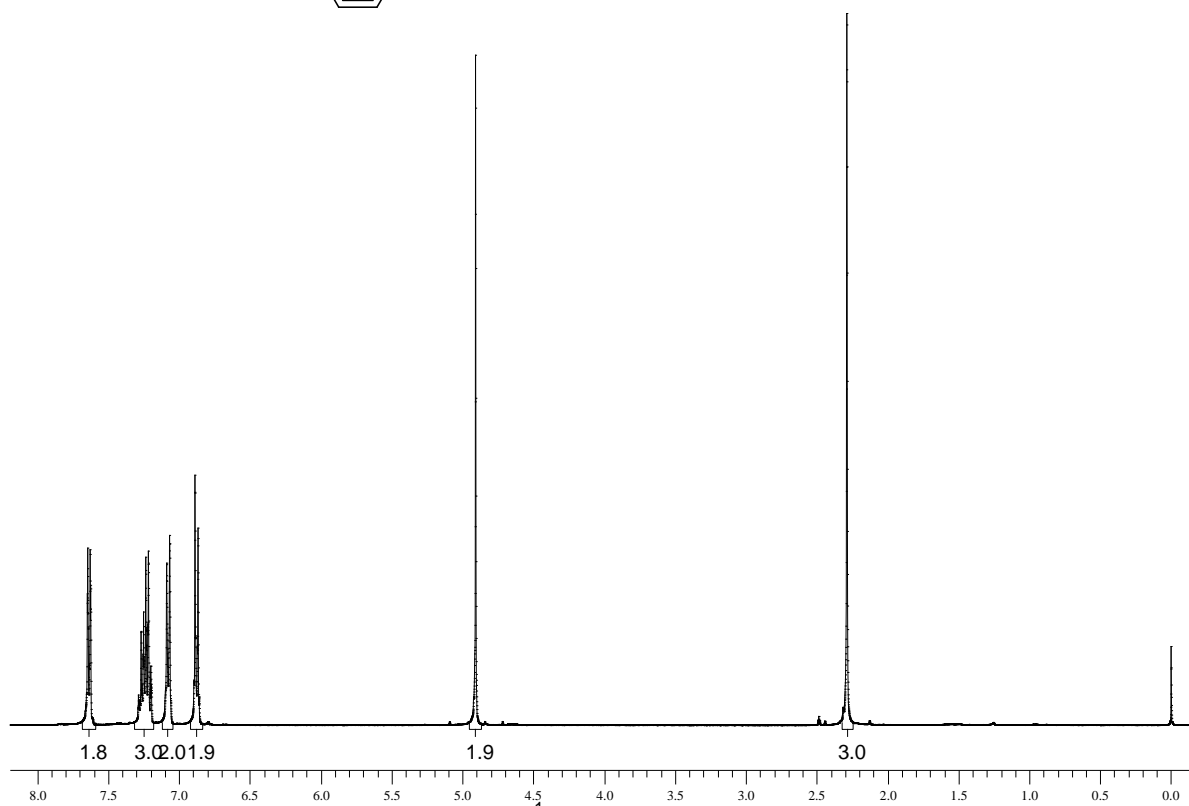
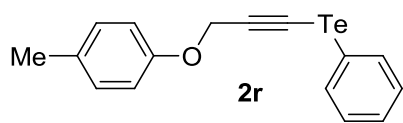


Figura 46. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

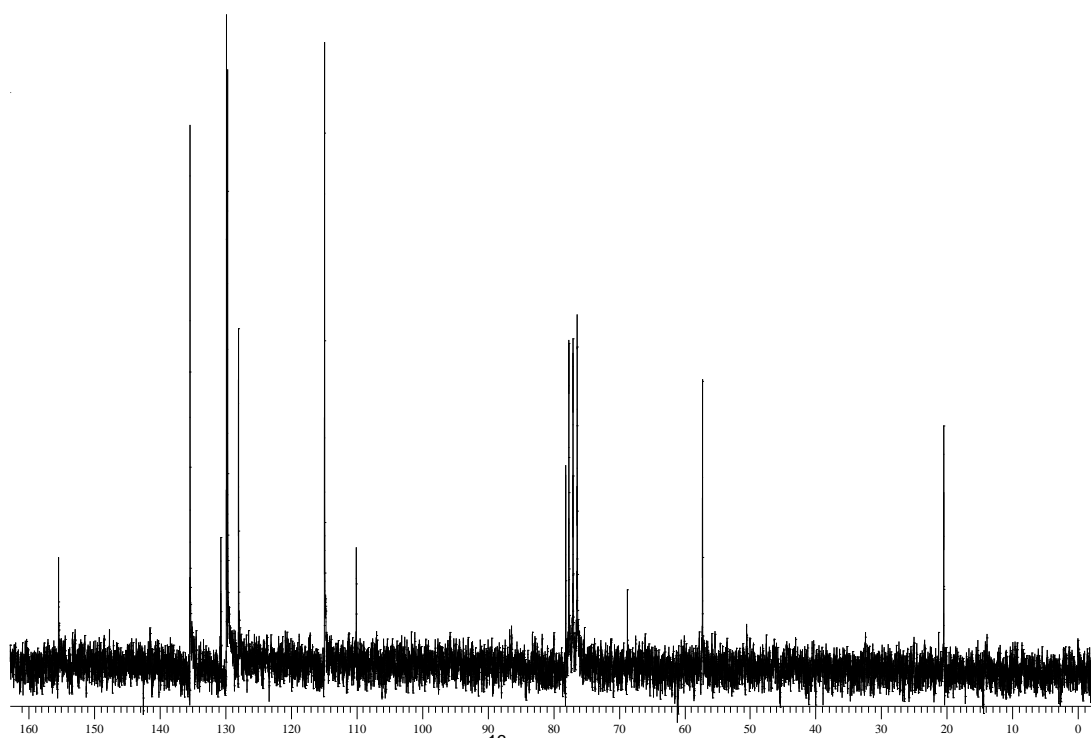


Figura 47. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2r** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

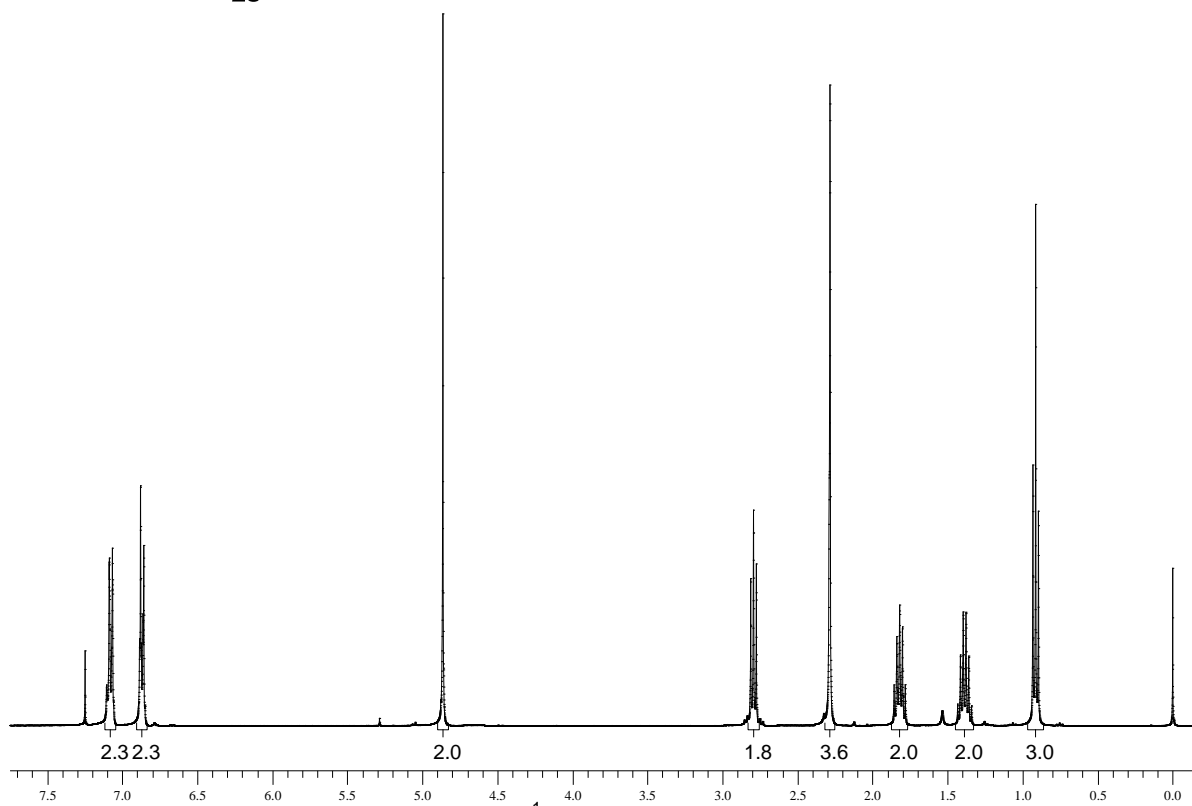
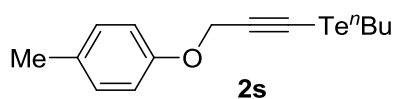


Figura 48. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2s** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

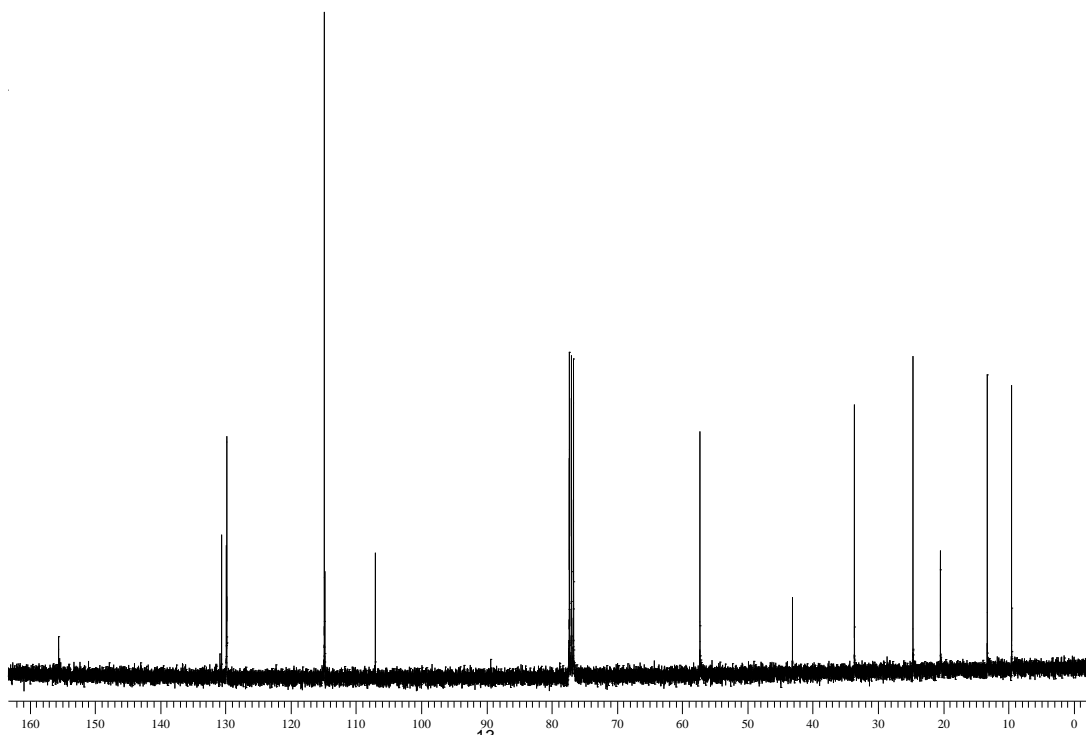


Figura 49. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

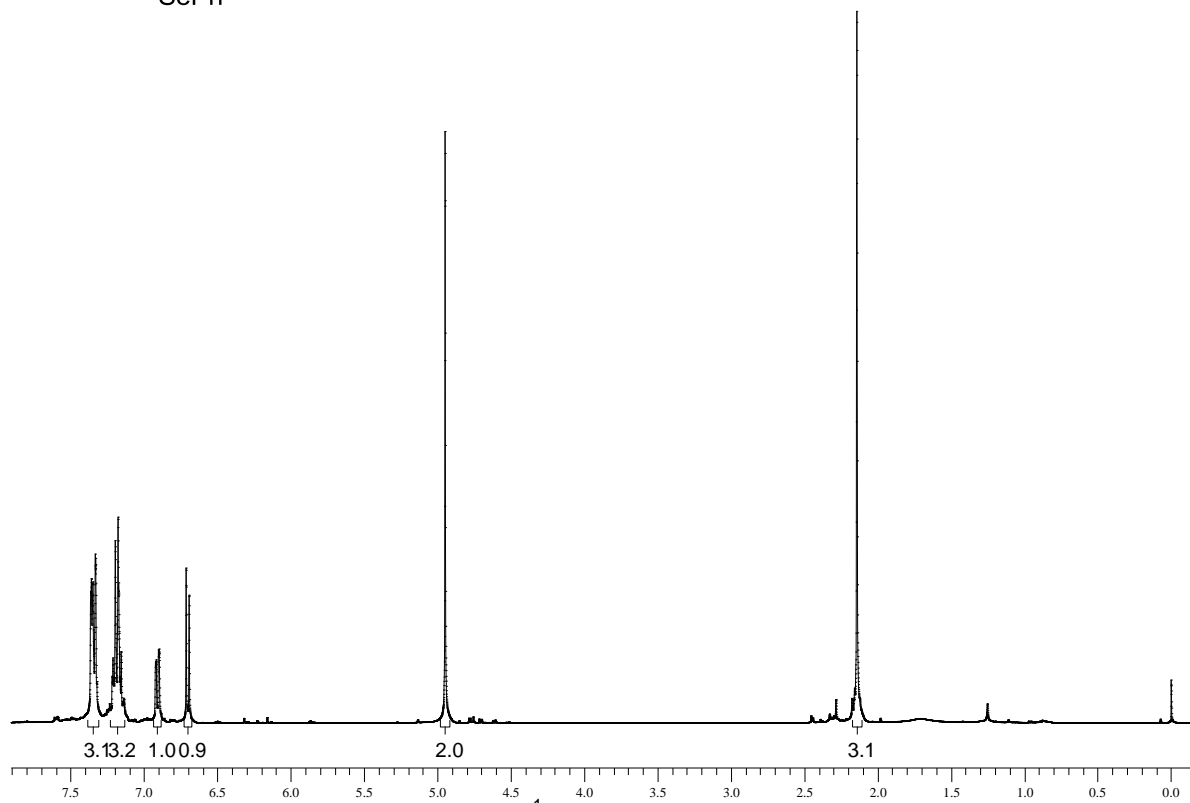
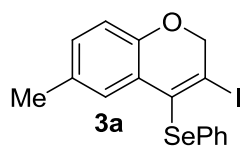


Figura 50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

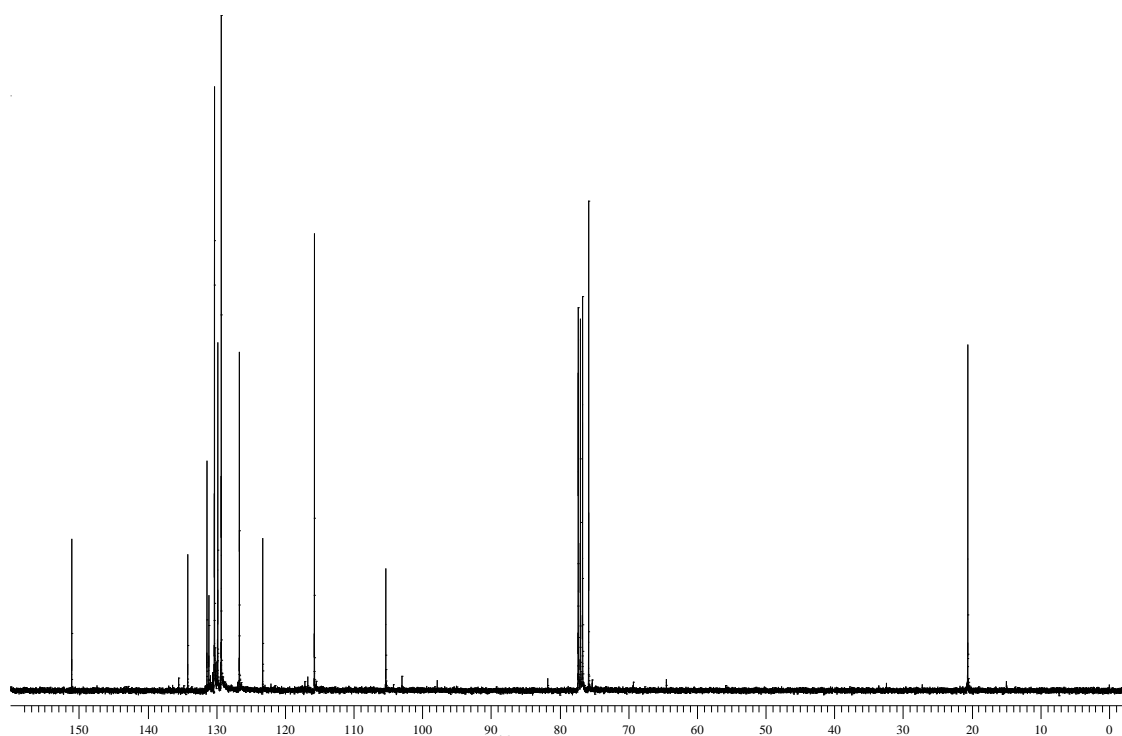


Figura 51. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



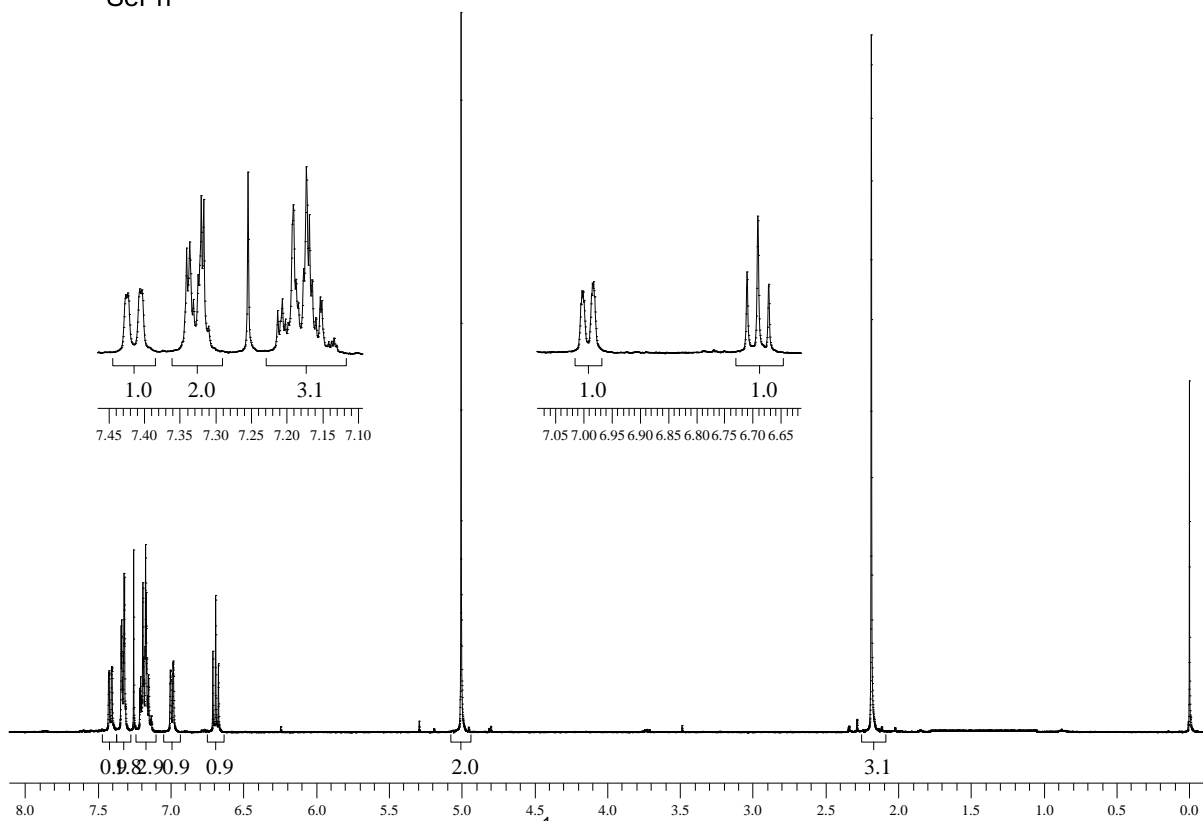
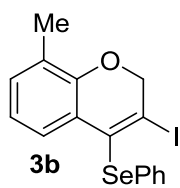


Figura 52. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

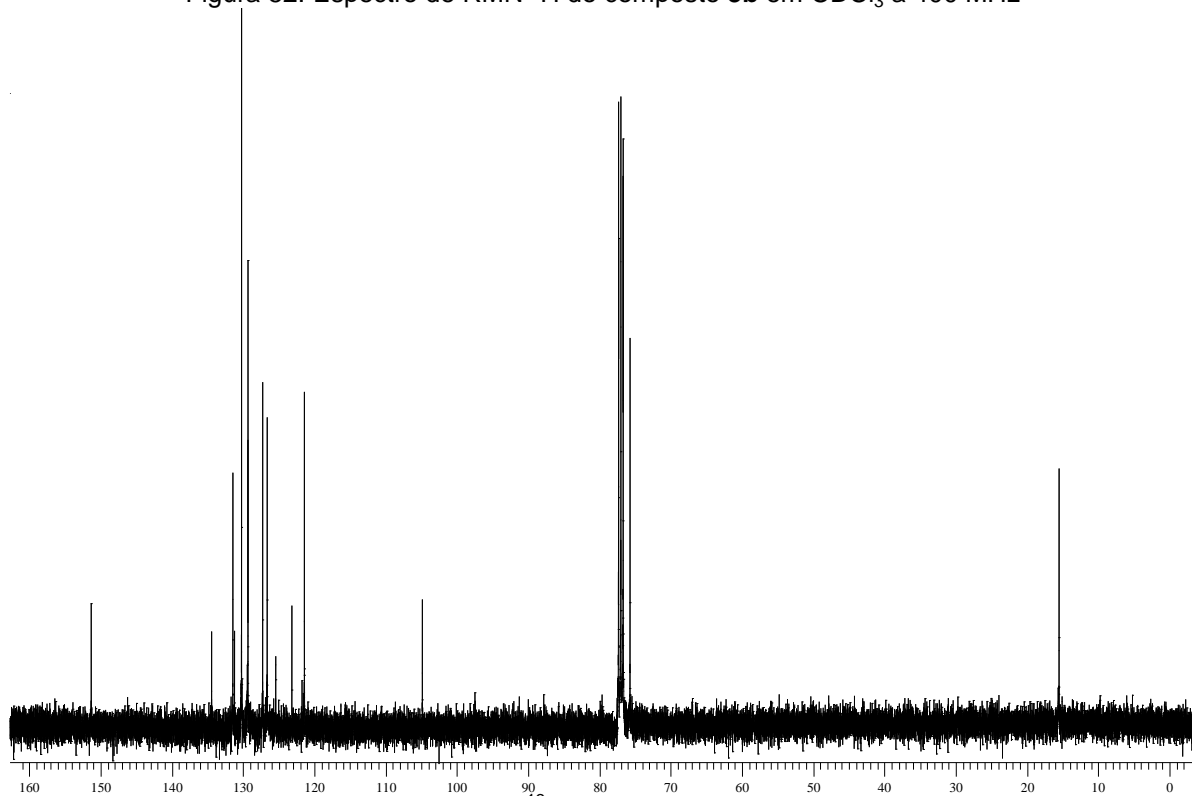


Figura 53. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

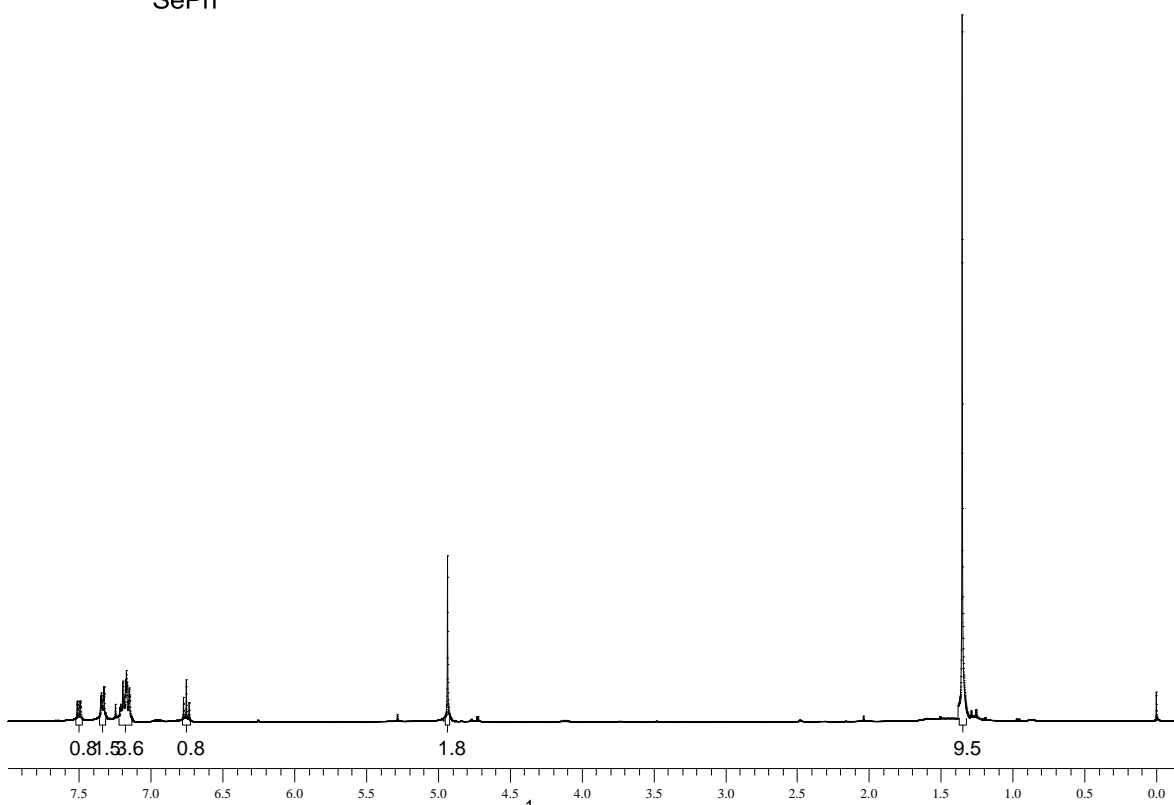
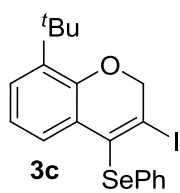


Figura 54. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

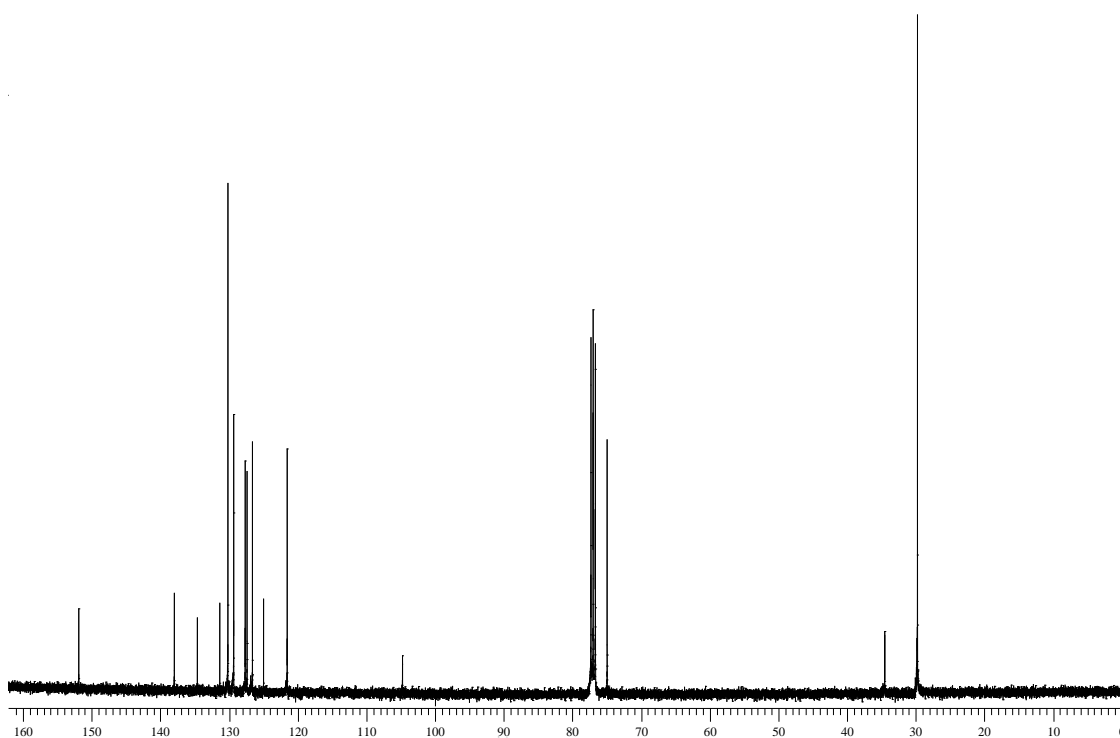


Figura 55. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

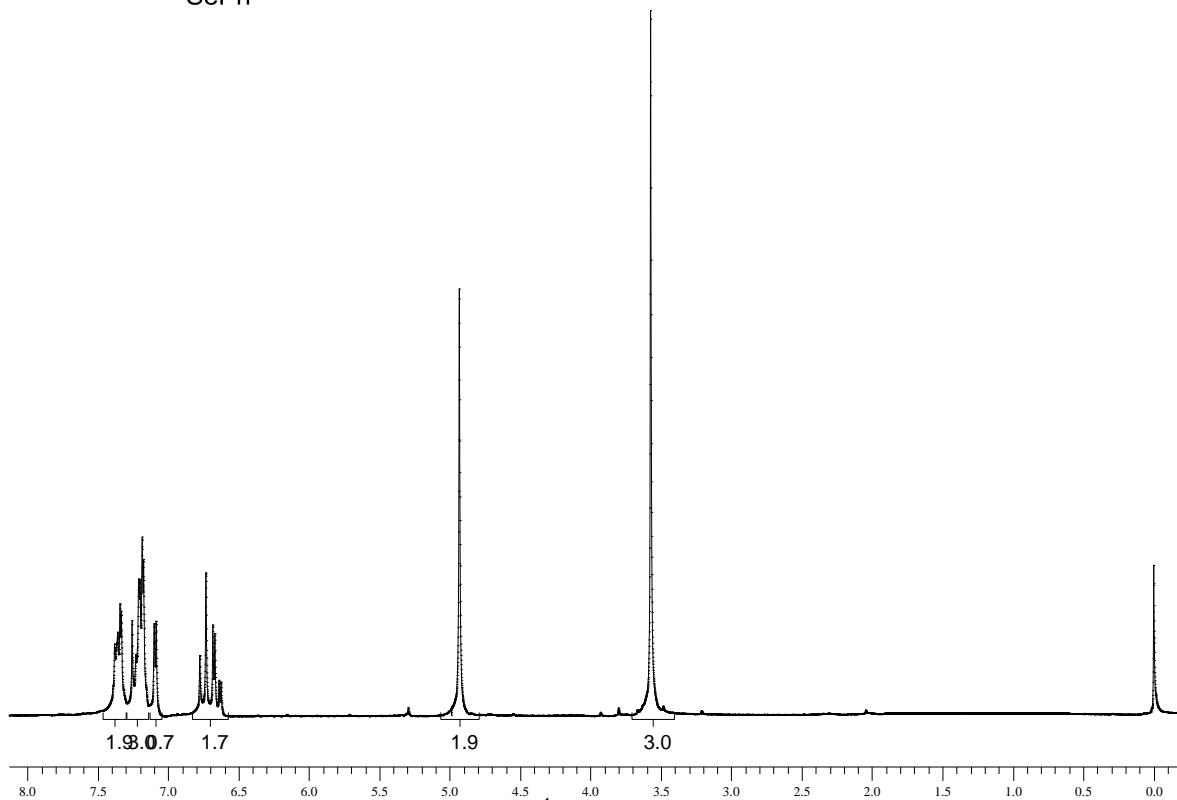
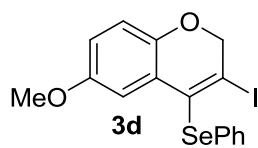


Figura 56. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

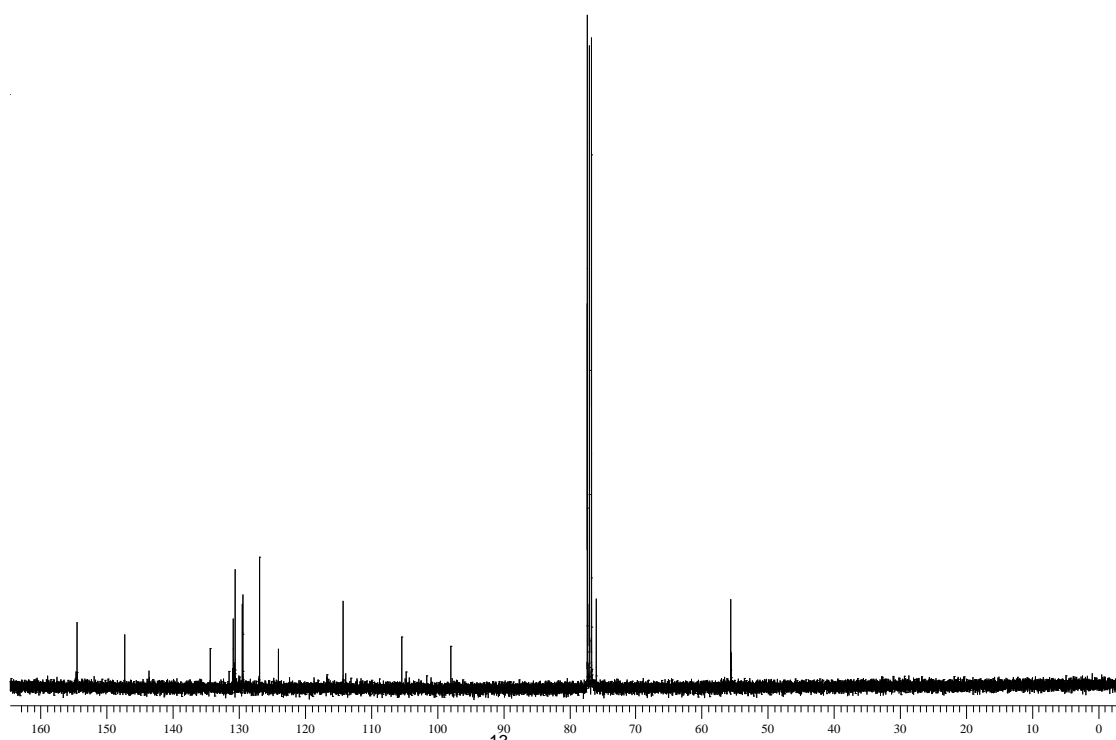
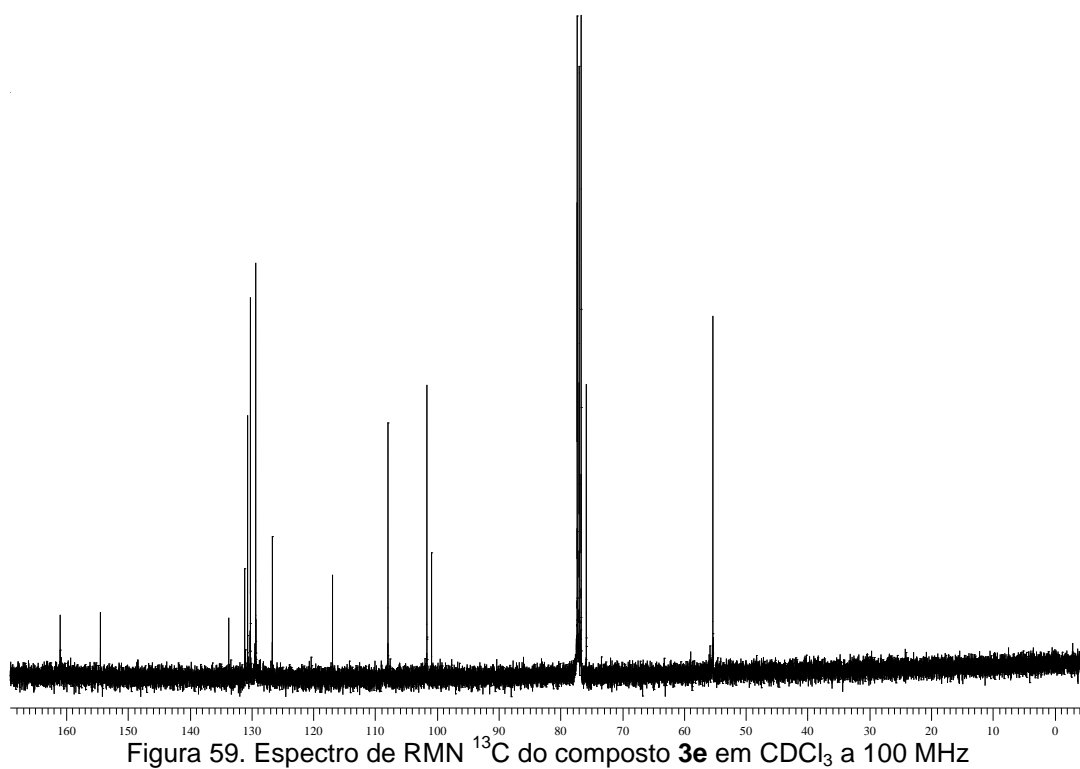
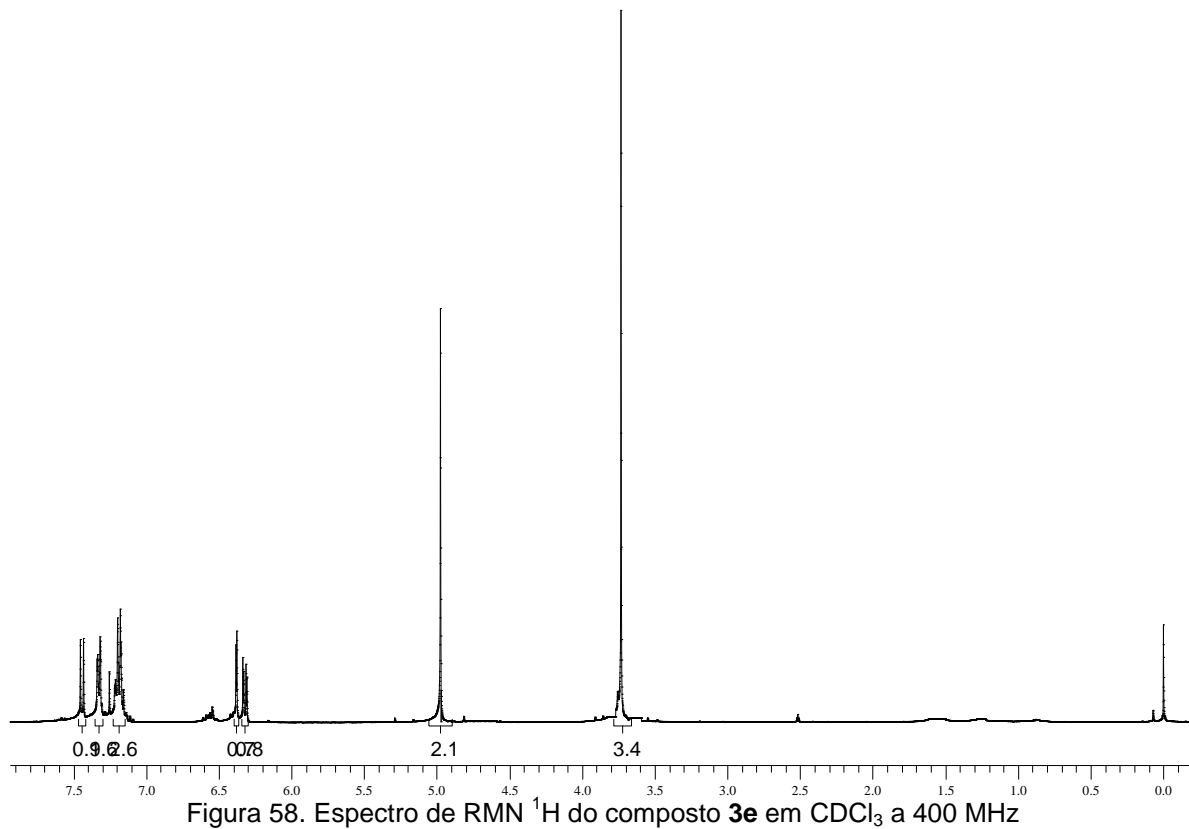


Figura 57. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



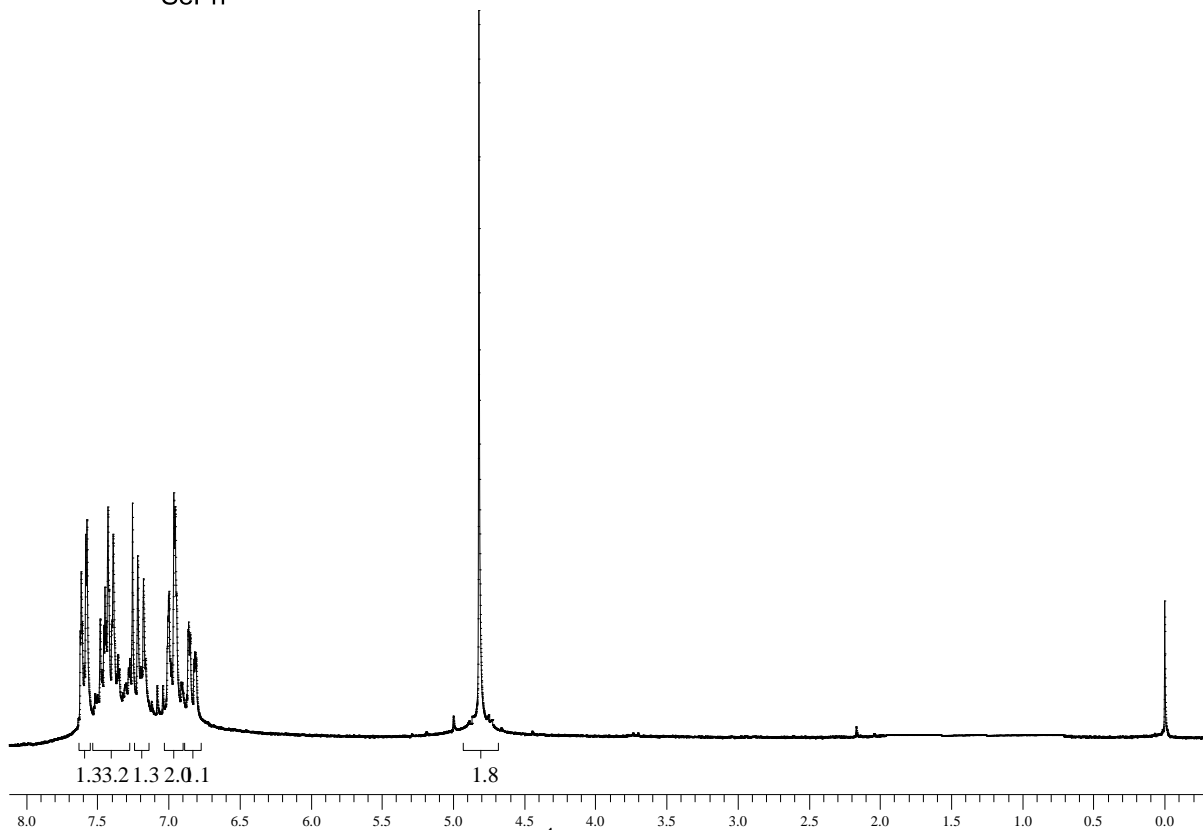
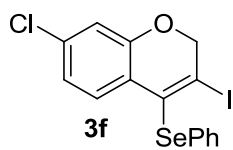


Figura 60. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

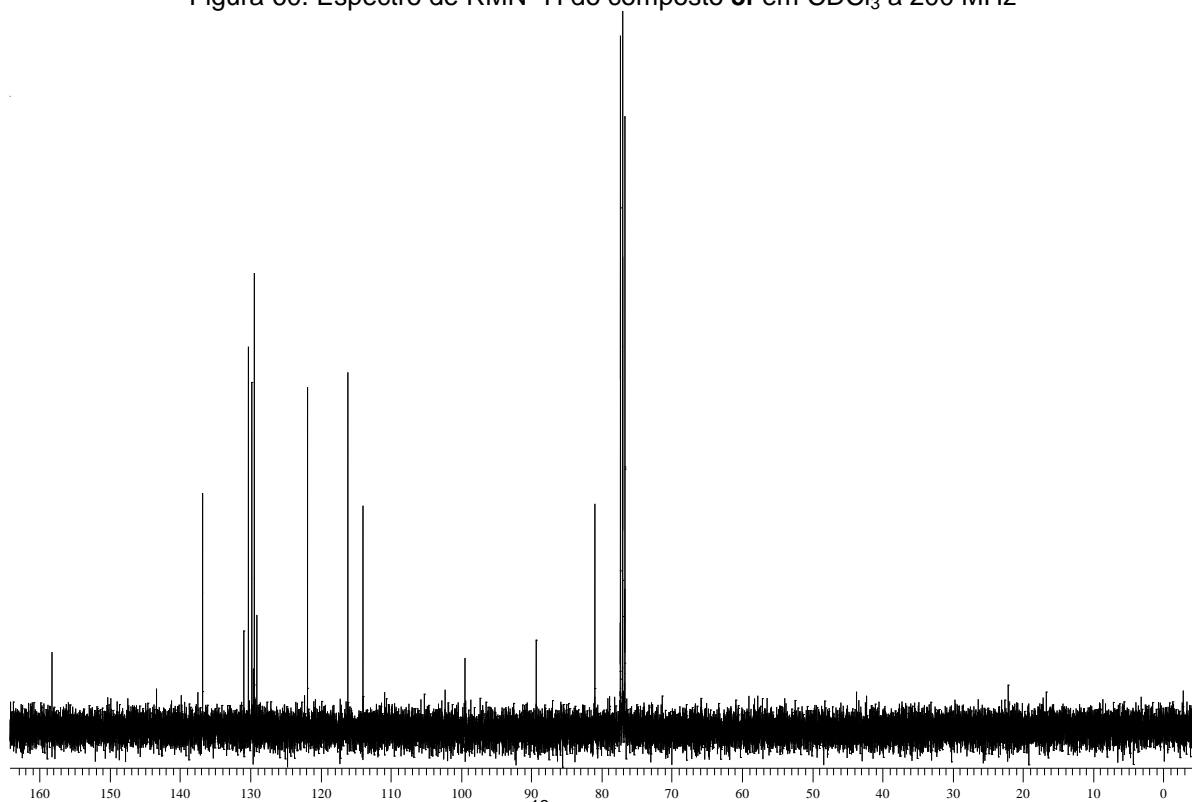


Figura 61. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

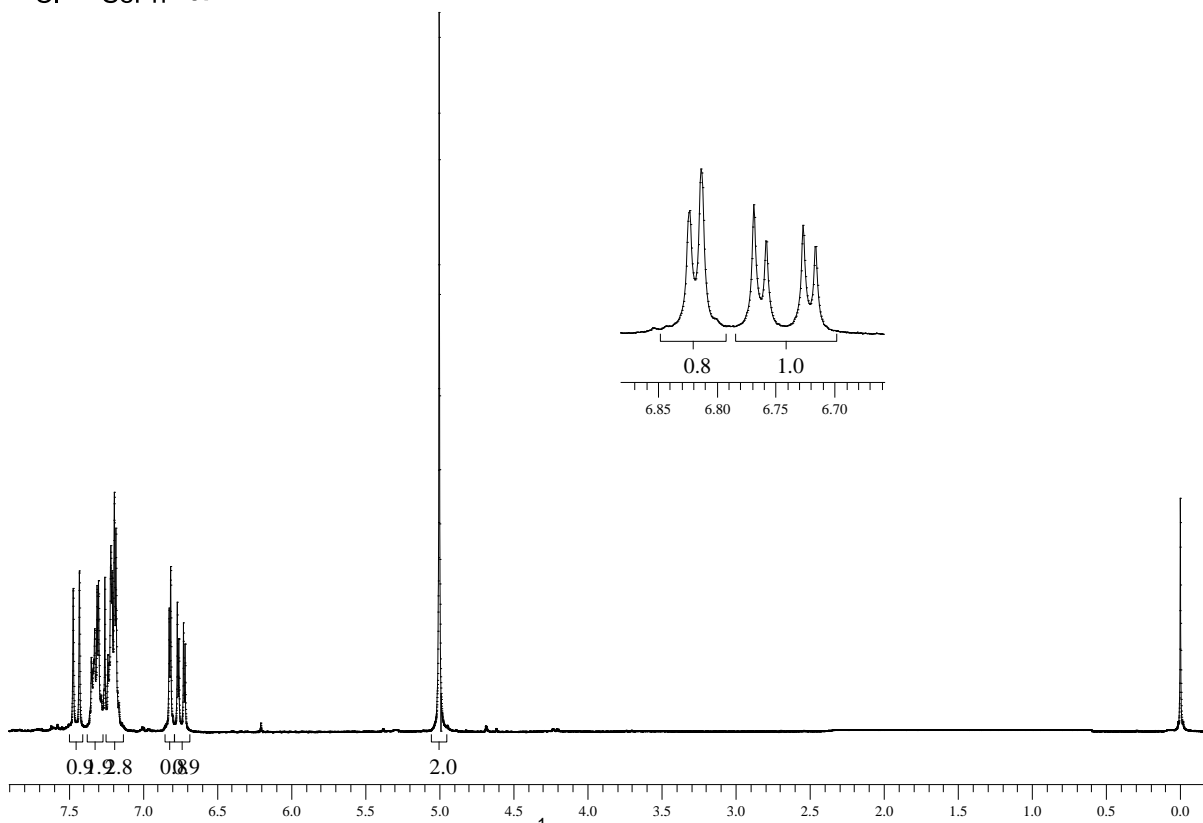
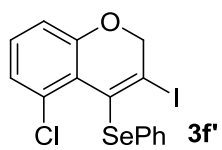


Figura 62. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f'** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

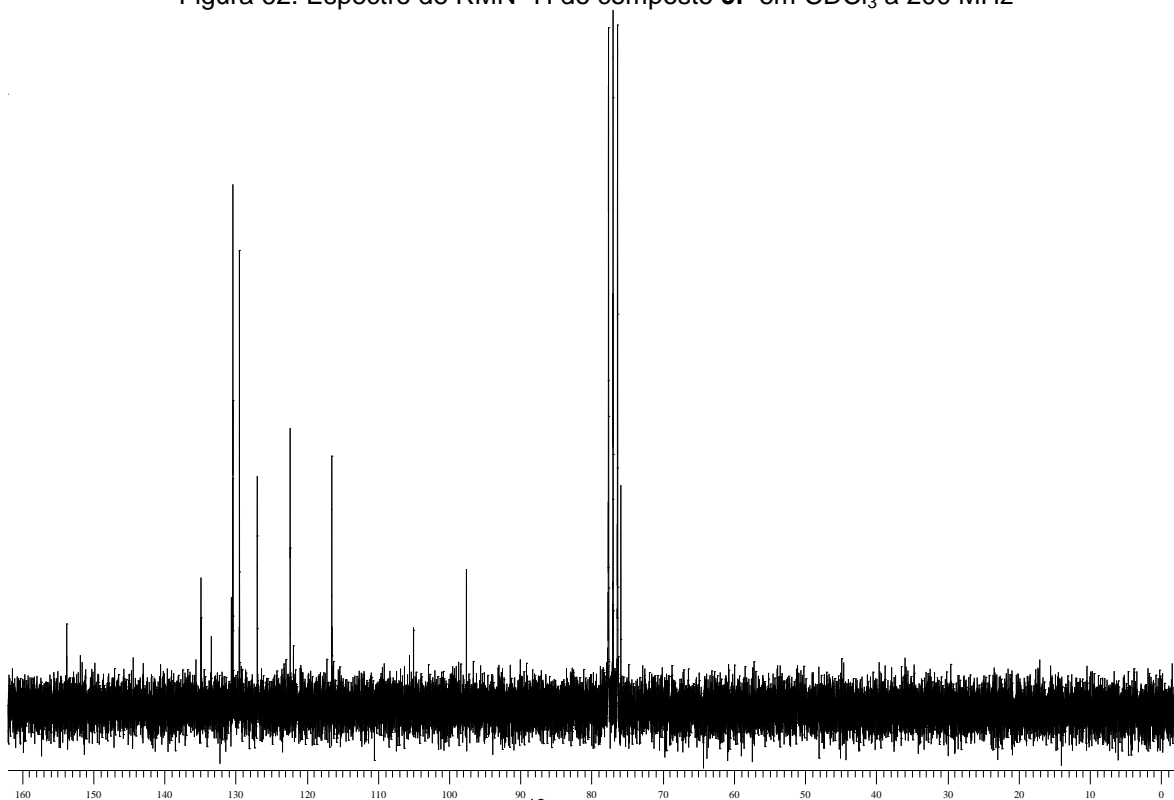


Figura 63. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3f'** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

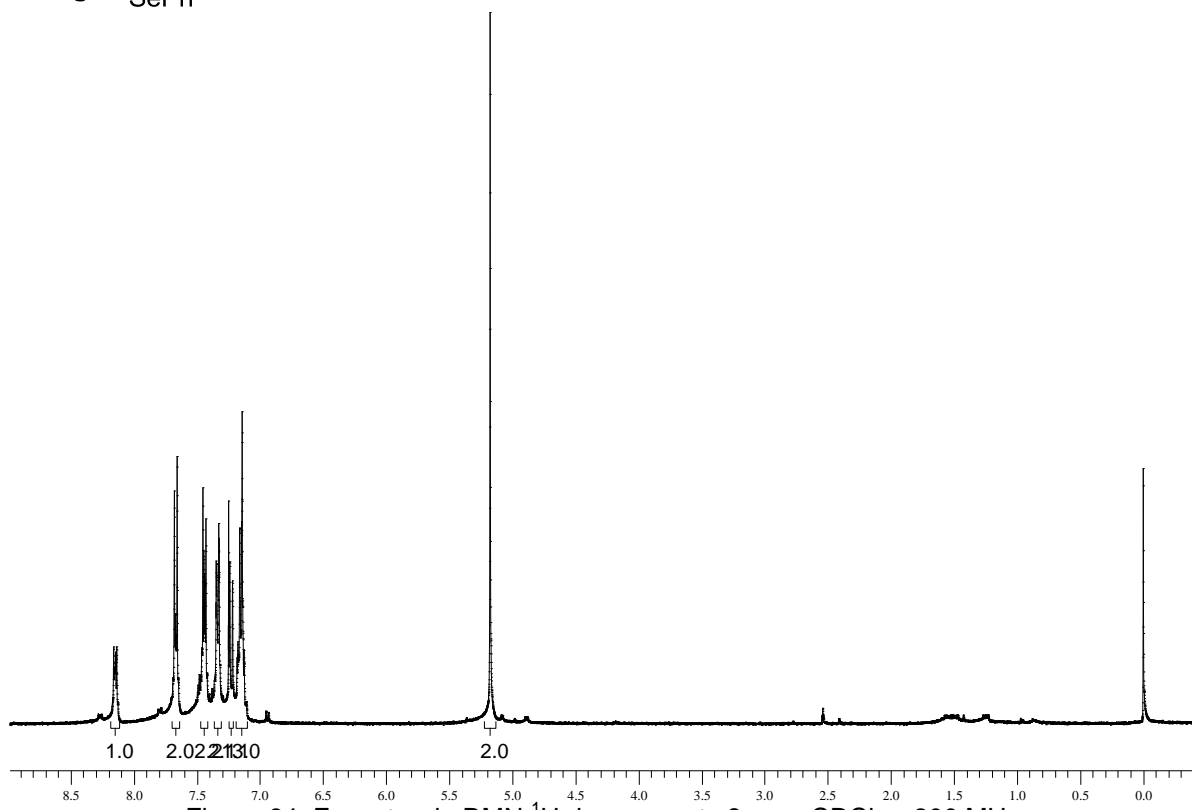
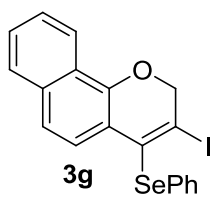


Figura 64. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

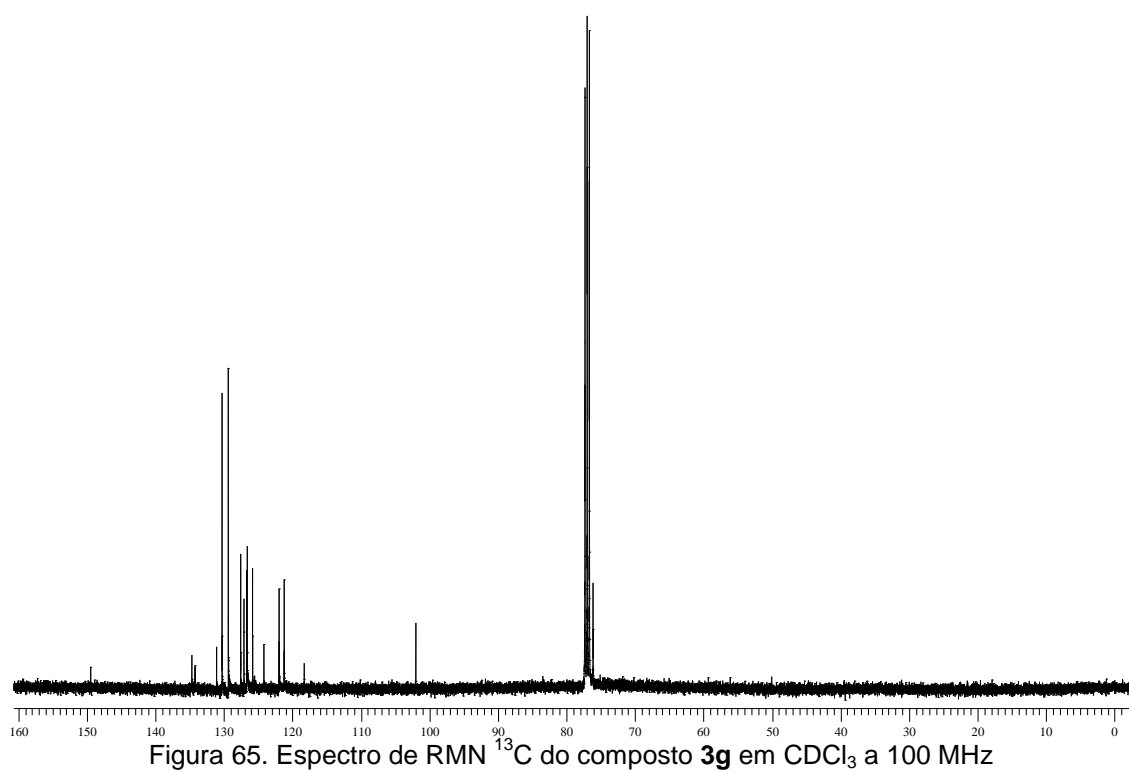


Figura 65. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

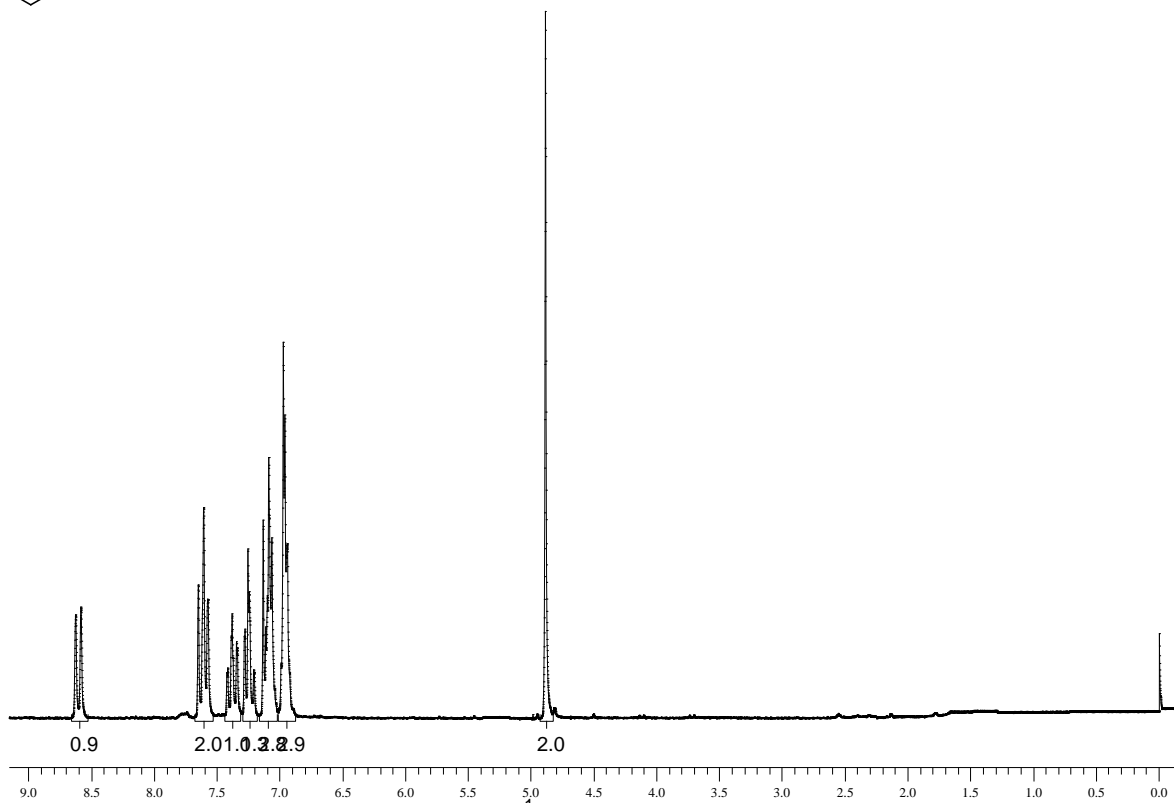
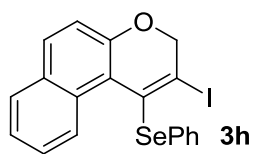


Figura 66. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

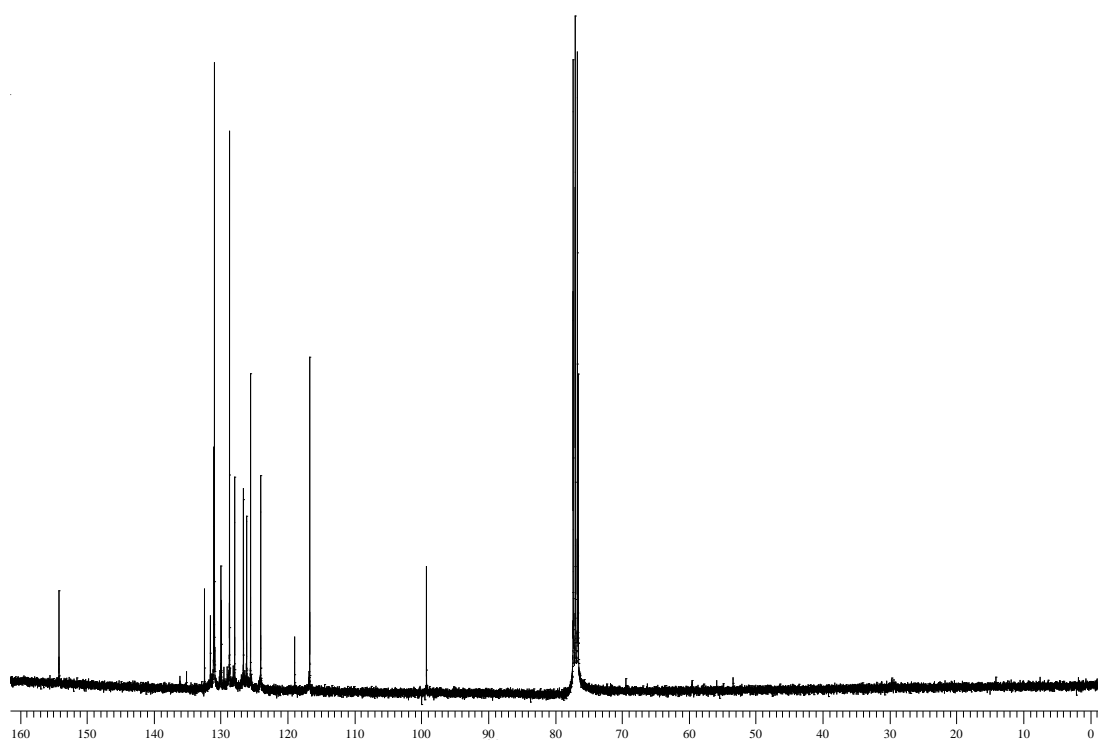


Figura 67. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



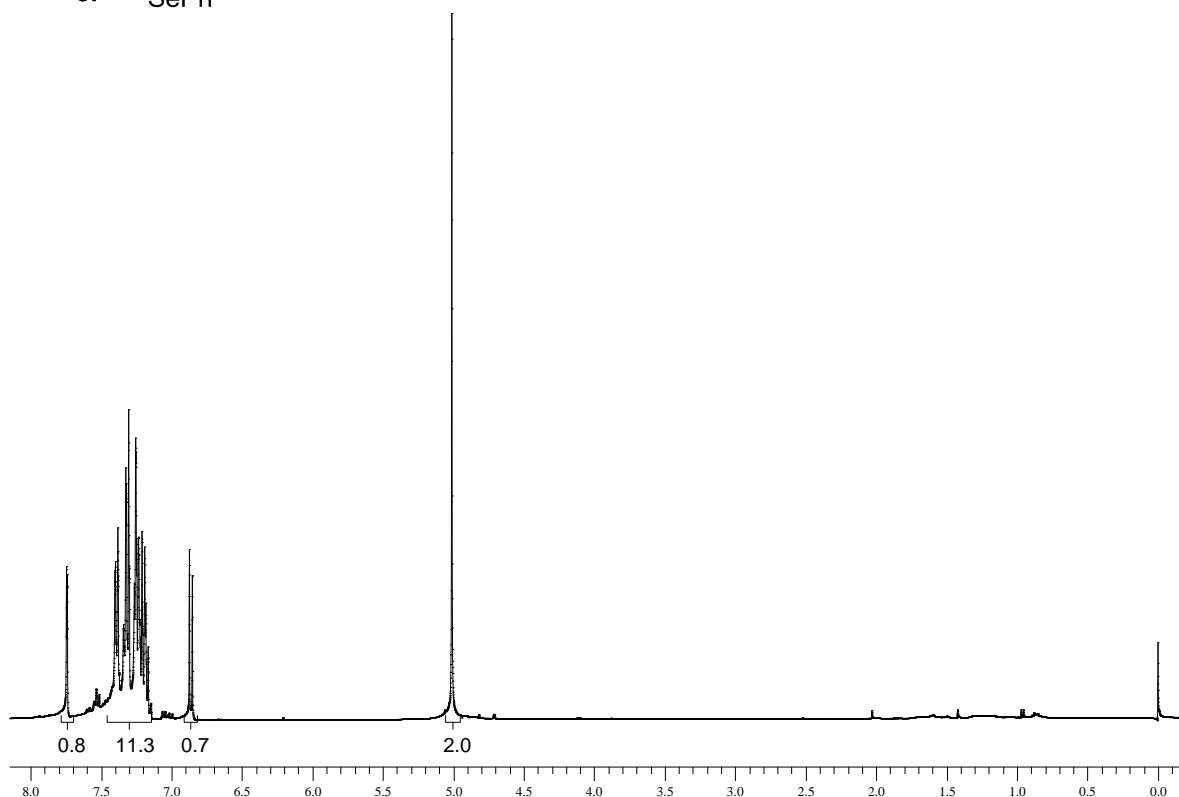
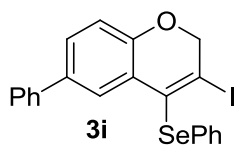


Figura 68. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

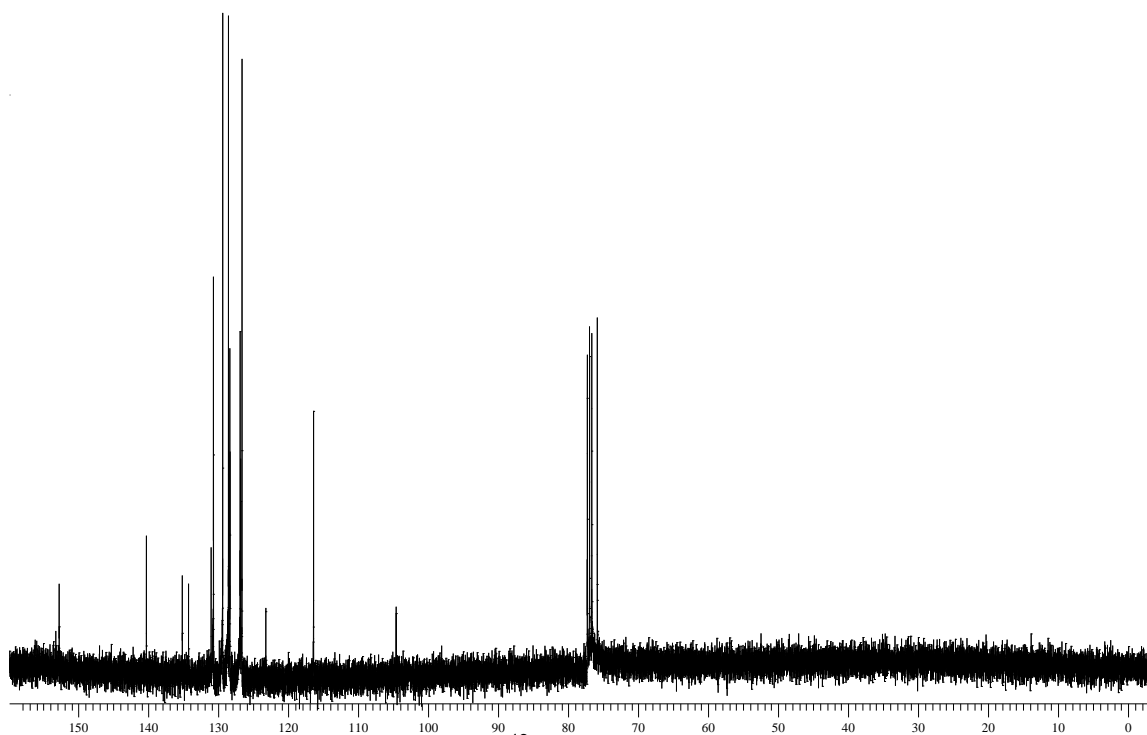


Figura 69. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

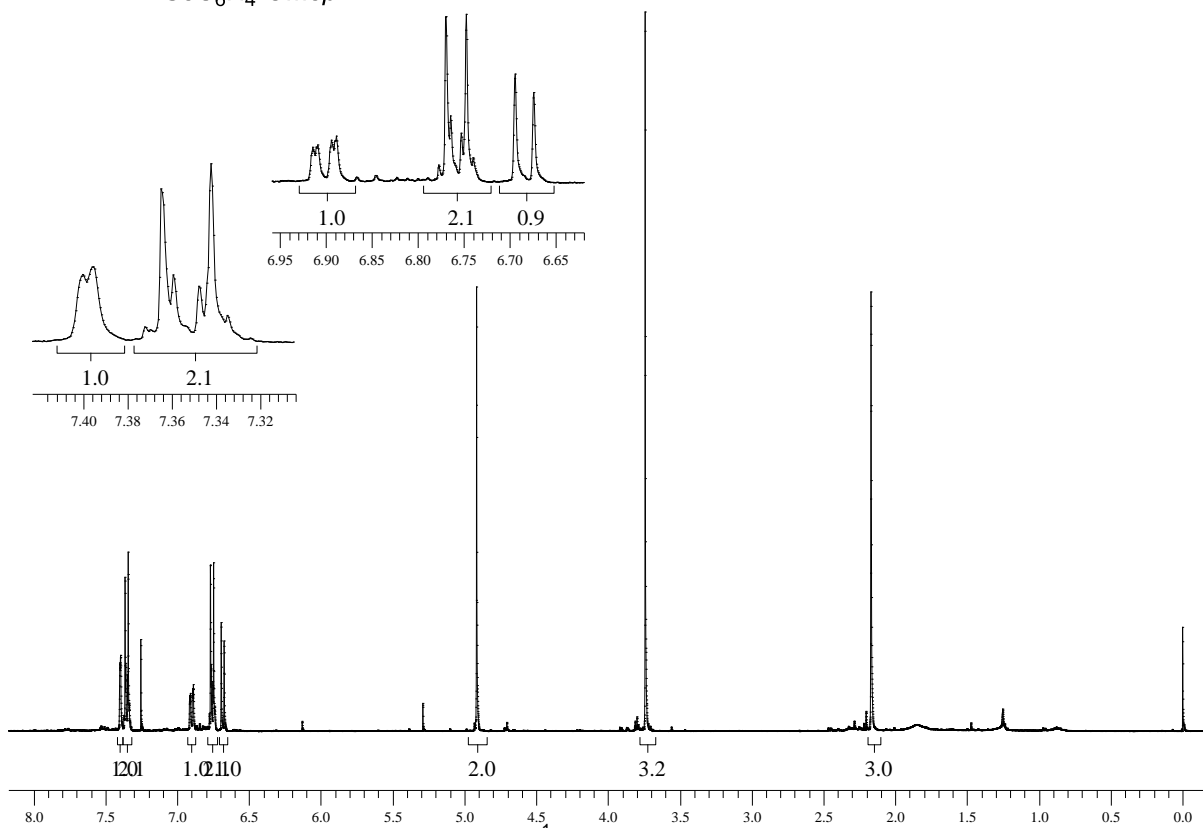
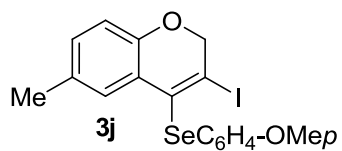


Figura 70. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

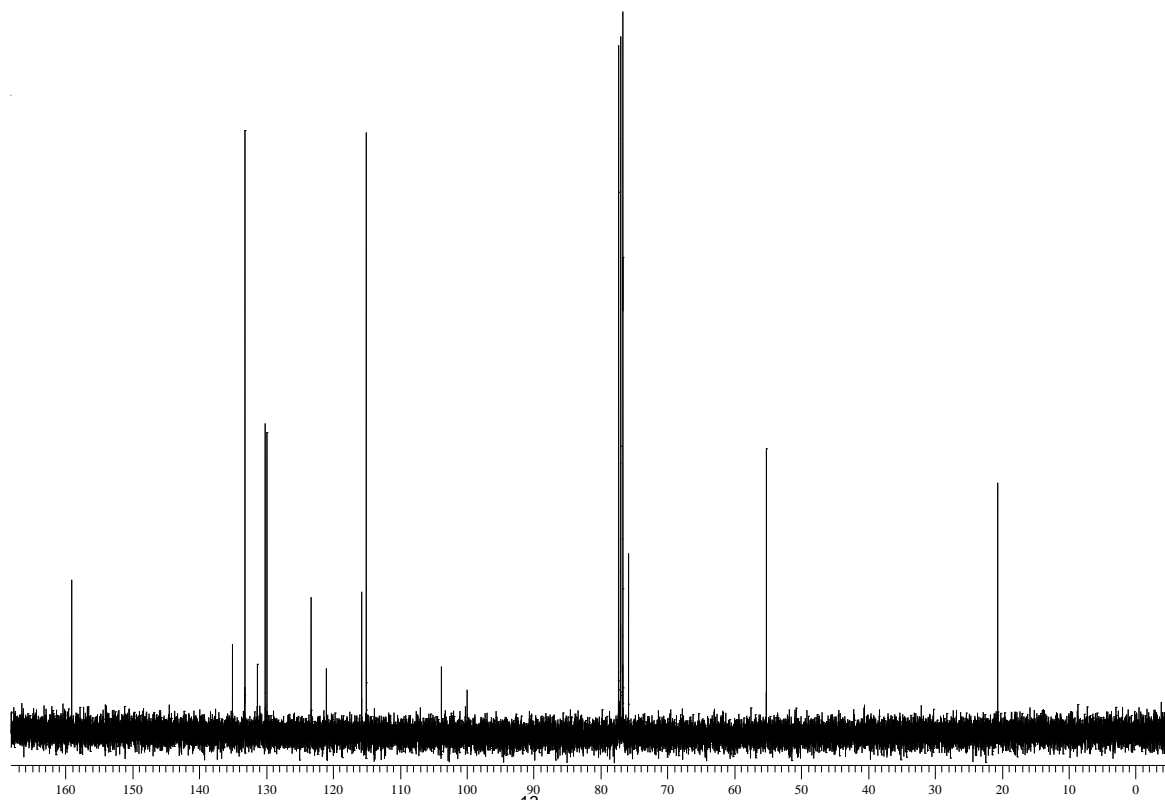
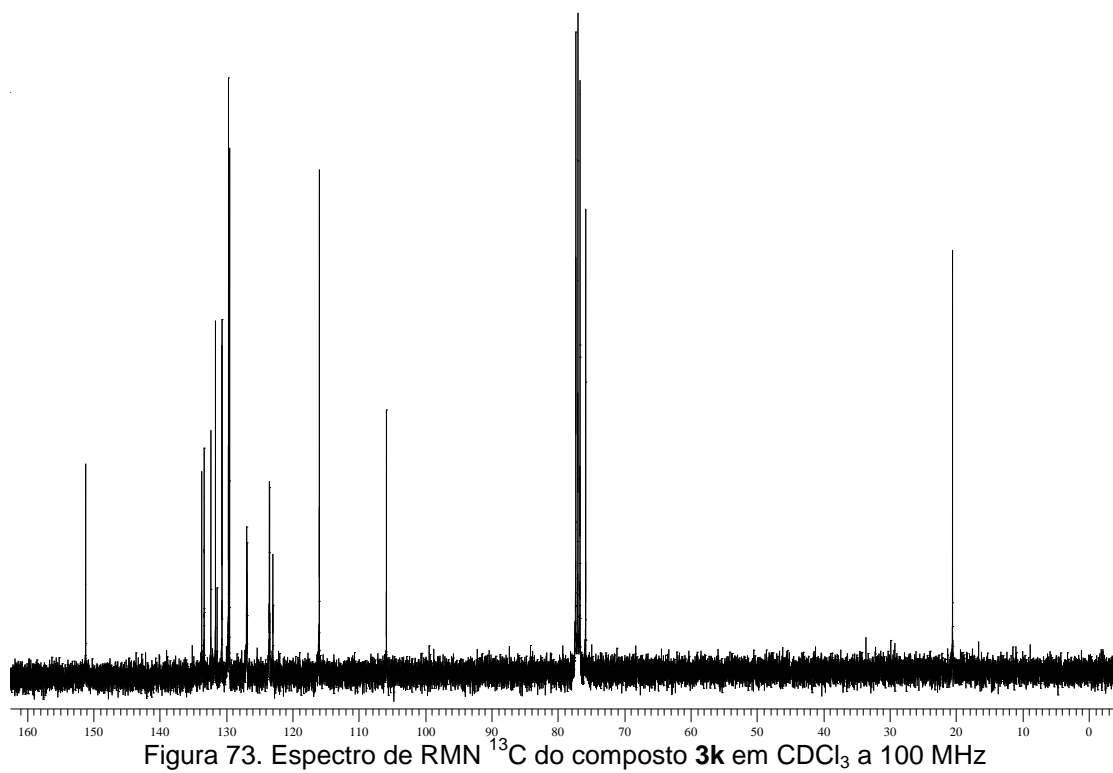
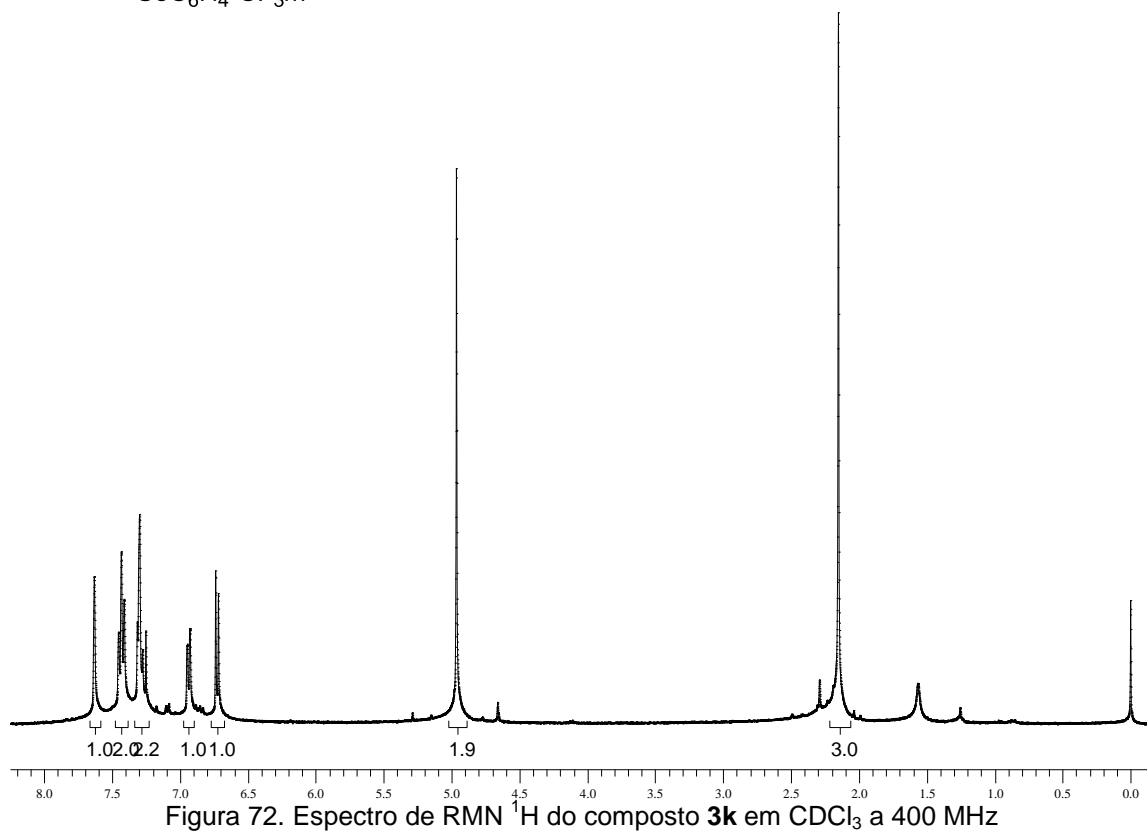
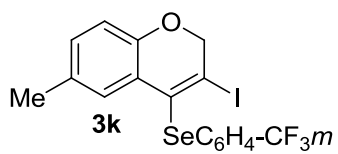


Figura 71. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



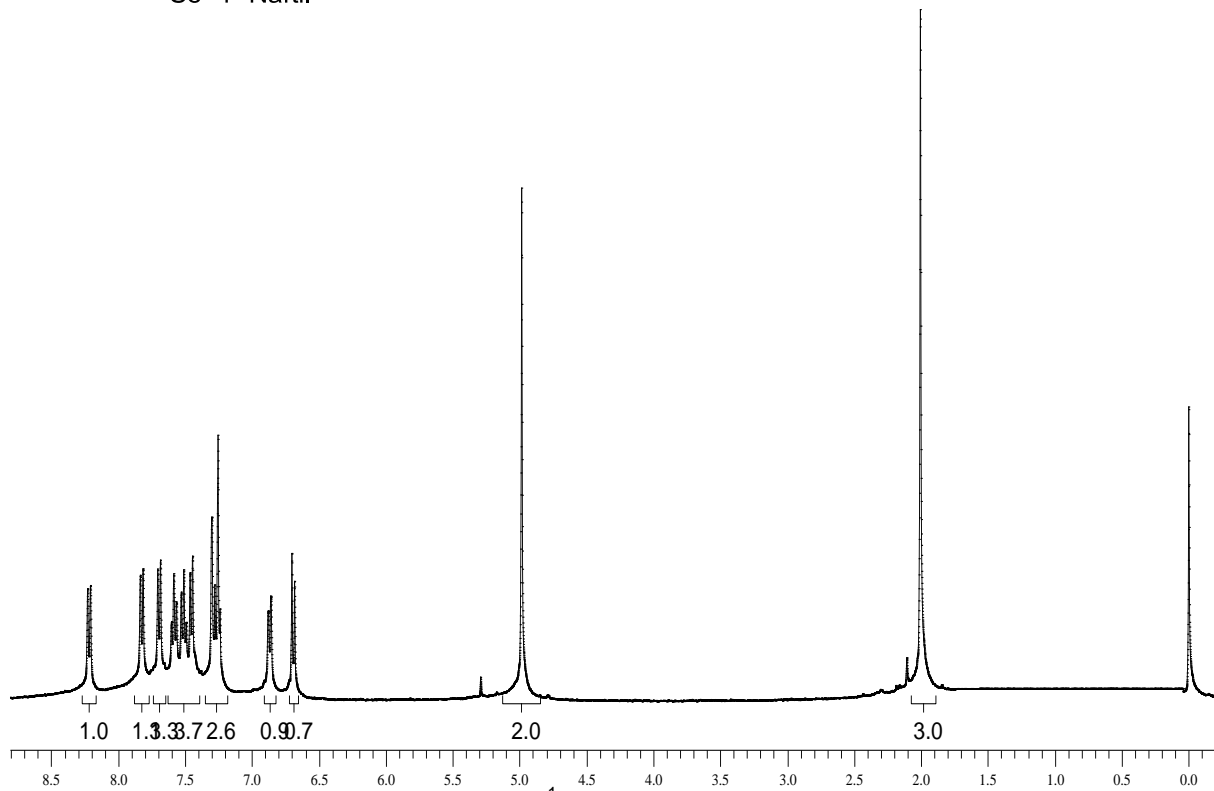
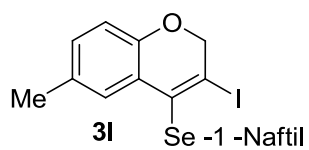


Figura 74. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3I** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

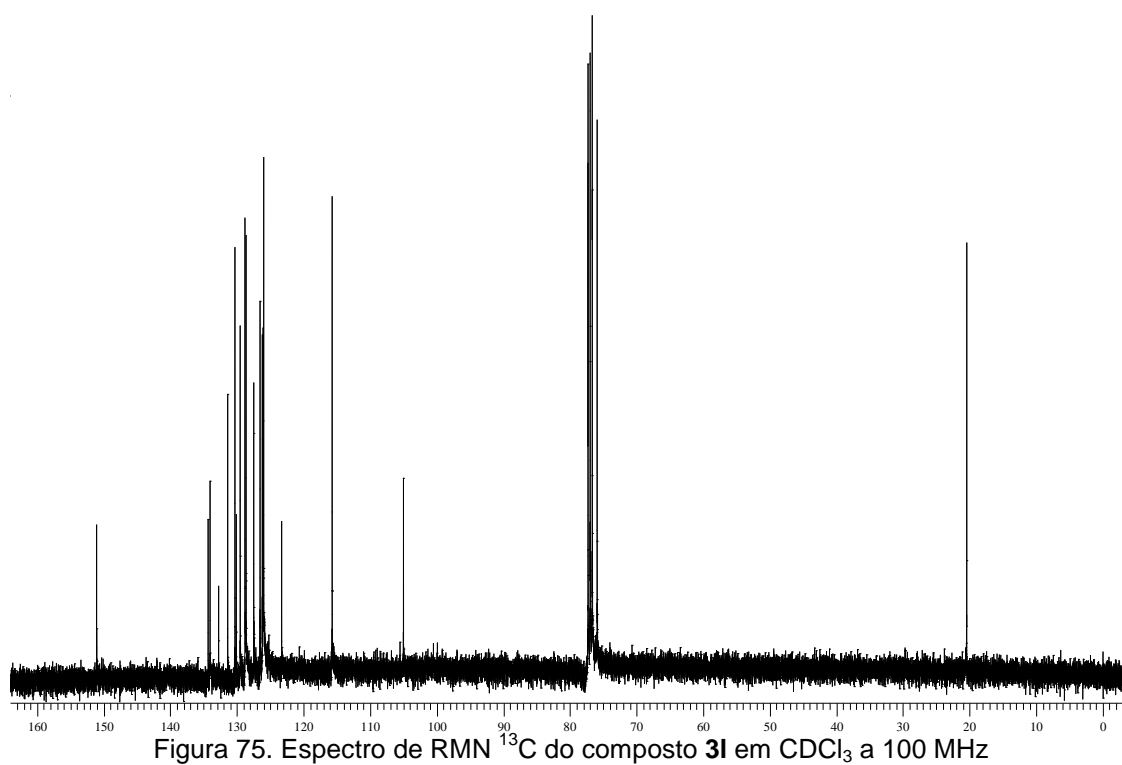


Figura 75. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3I** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

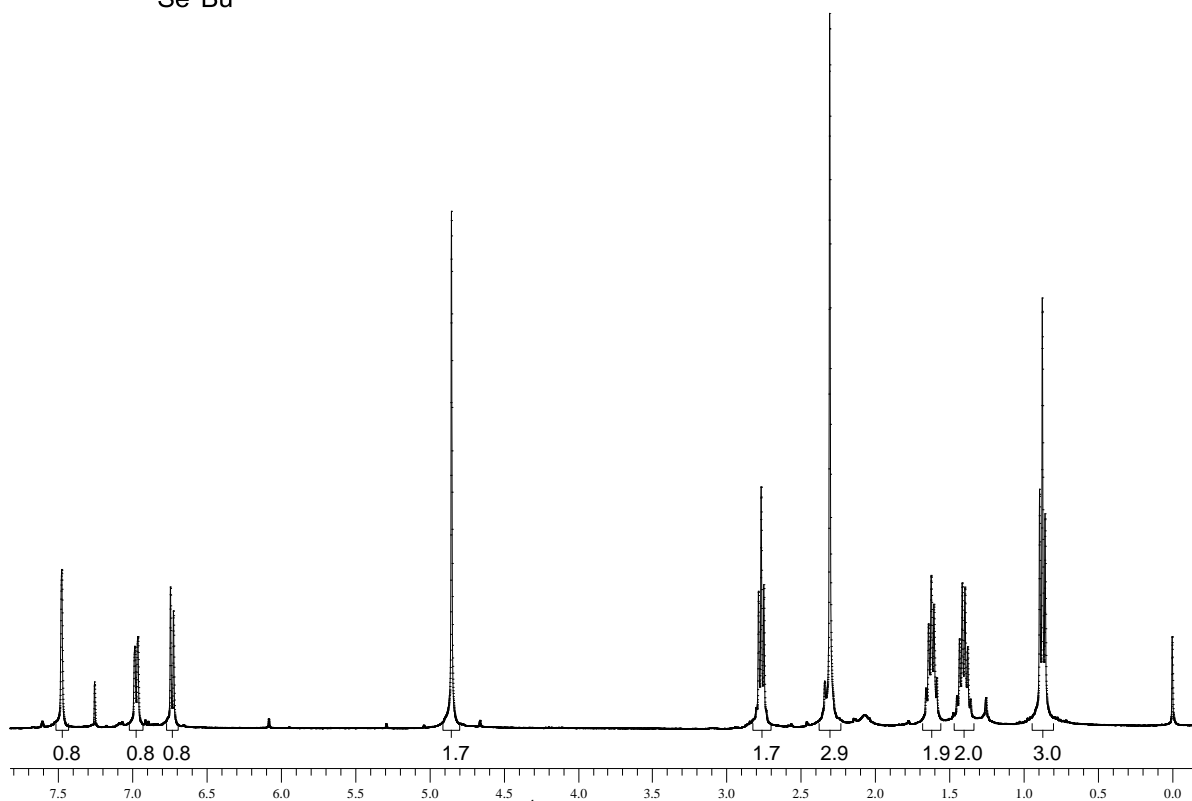
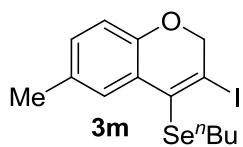


Figura 76. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

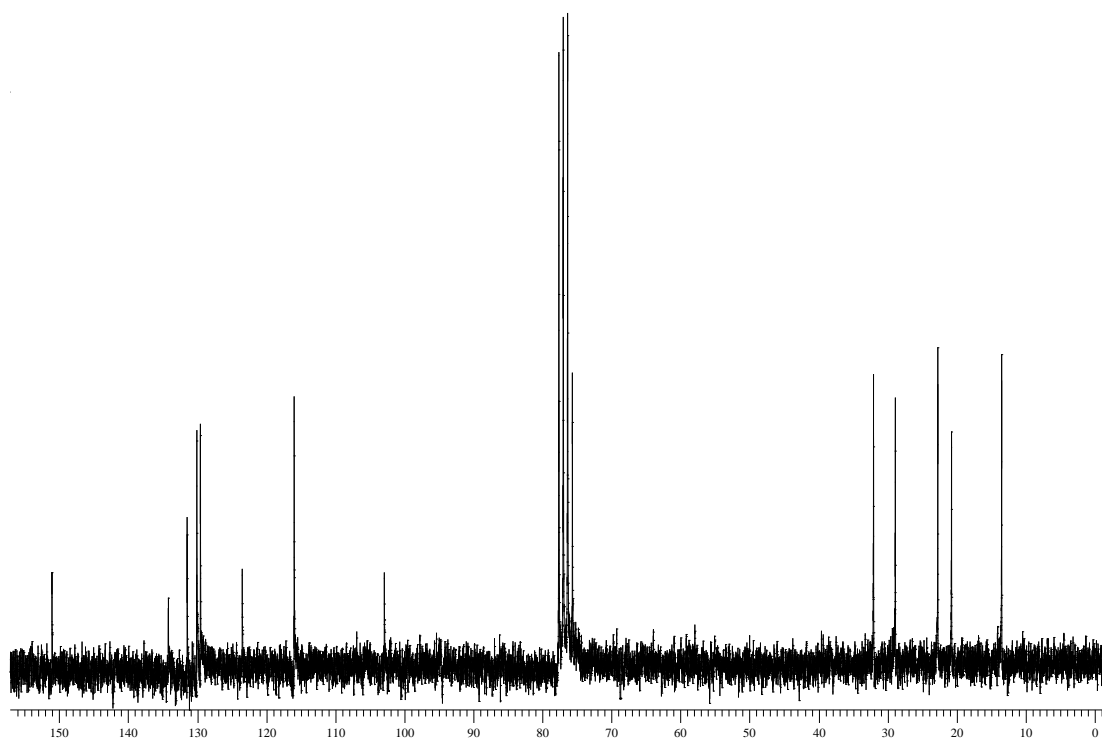


Figura 77. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

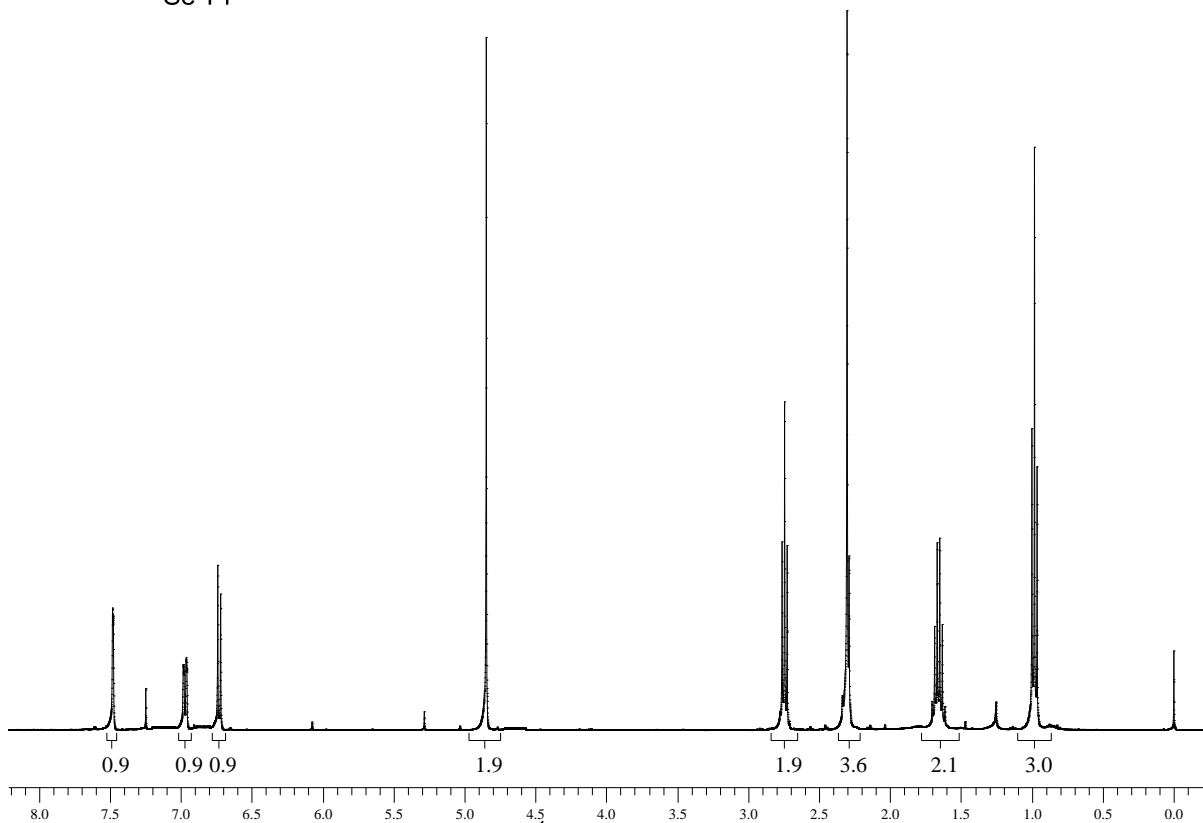
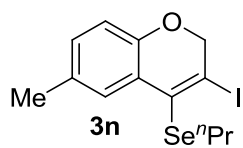


Figura 78. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3n** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

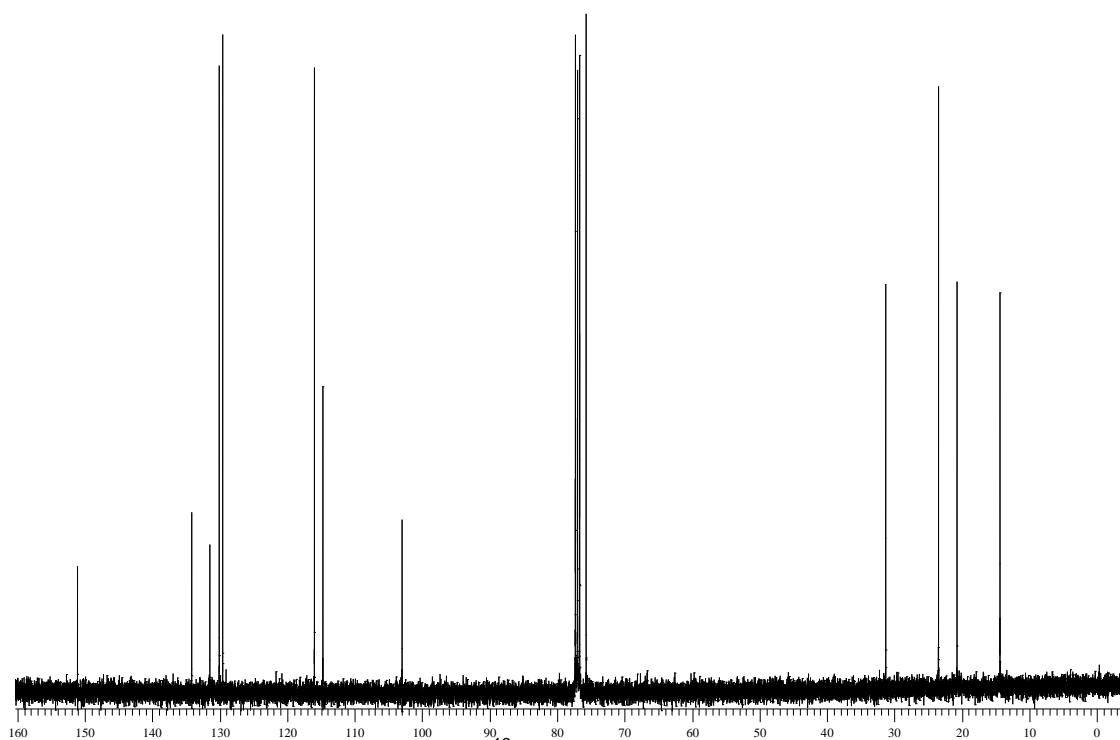


Figura 79. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

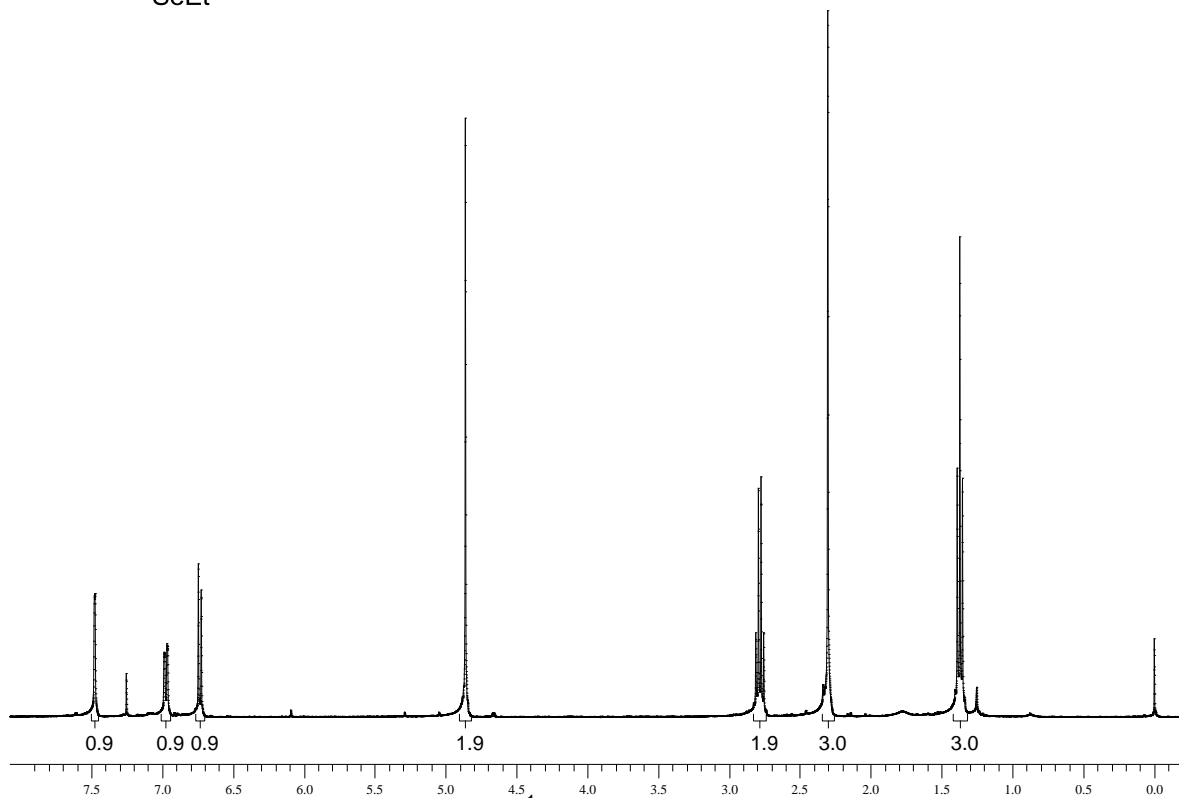
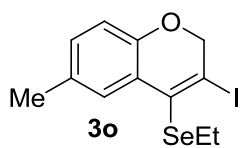


Figura 80. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

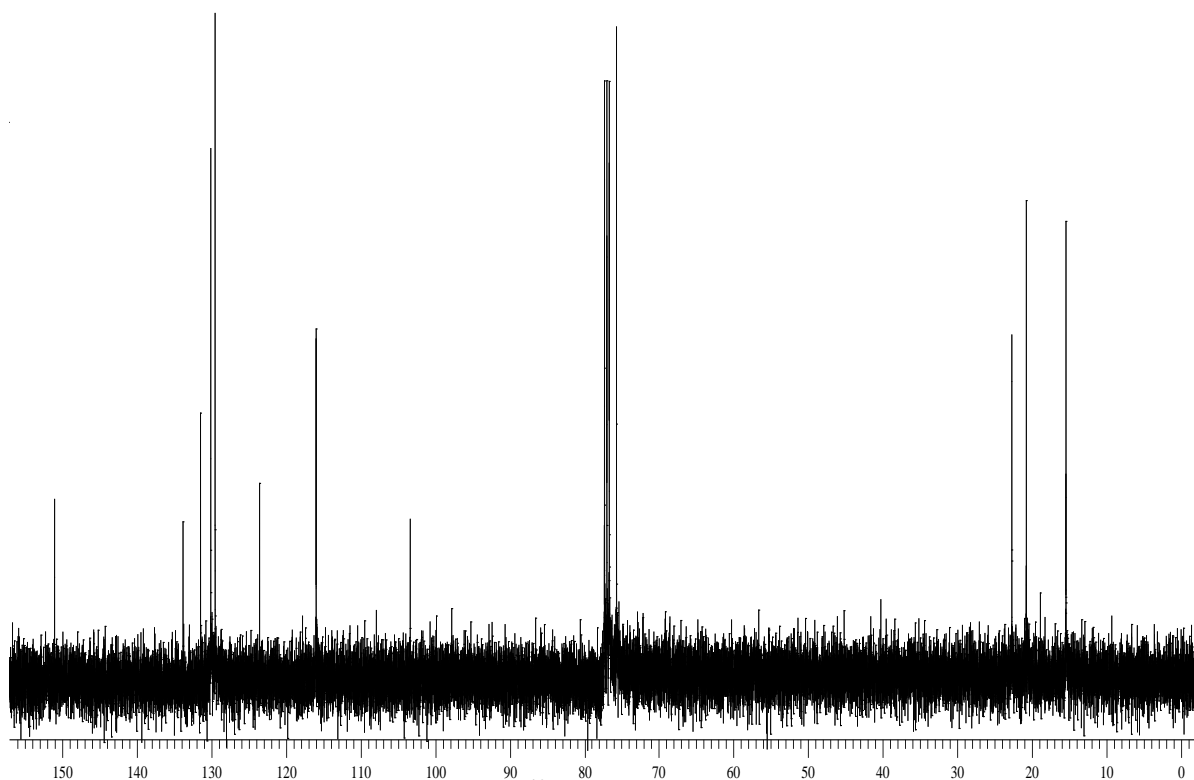


Figura 81. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

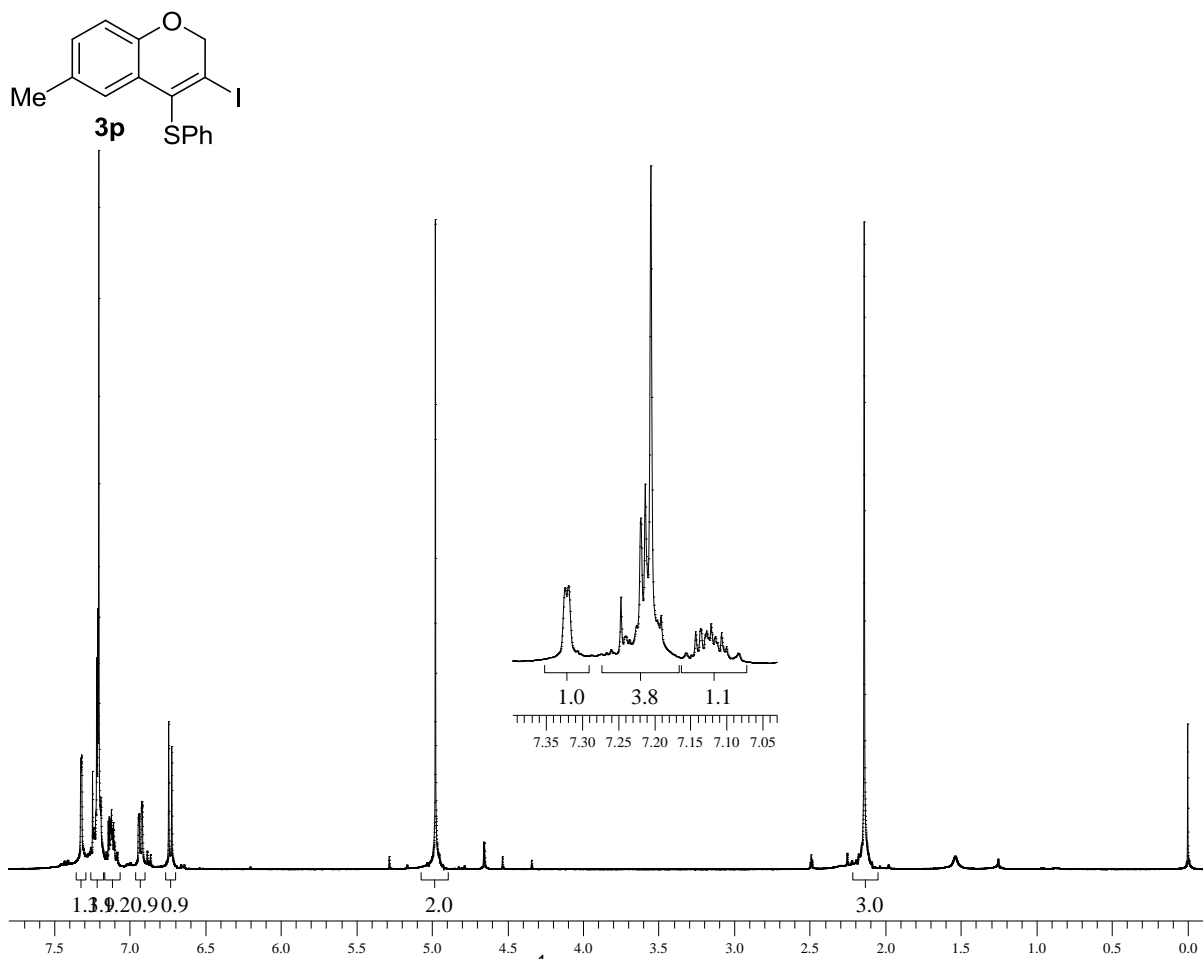


Figura 82. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

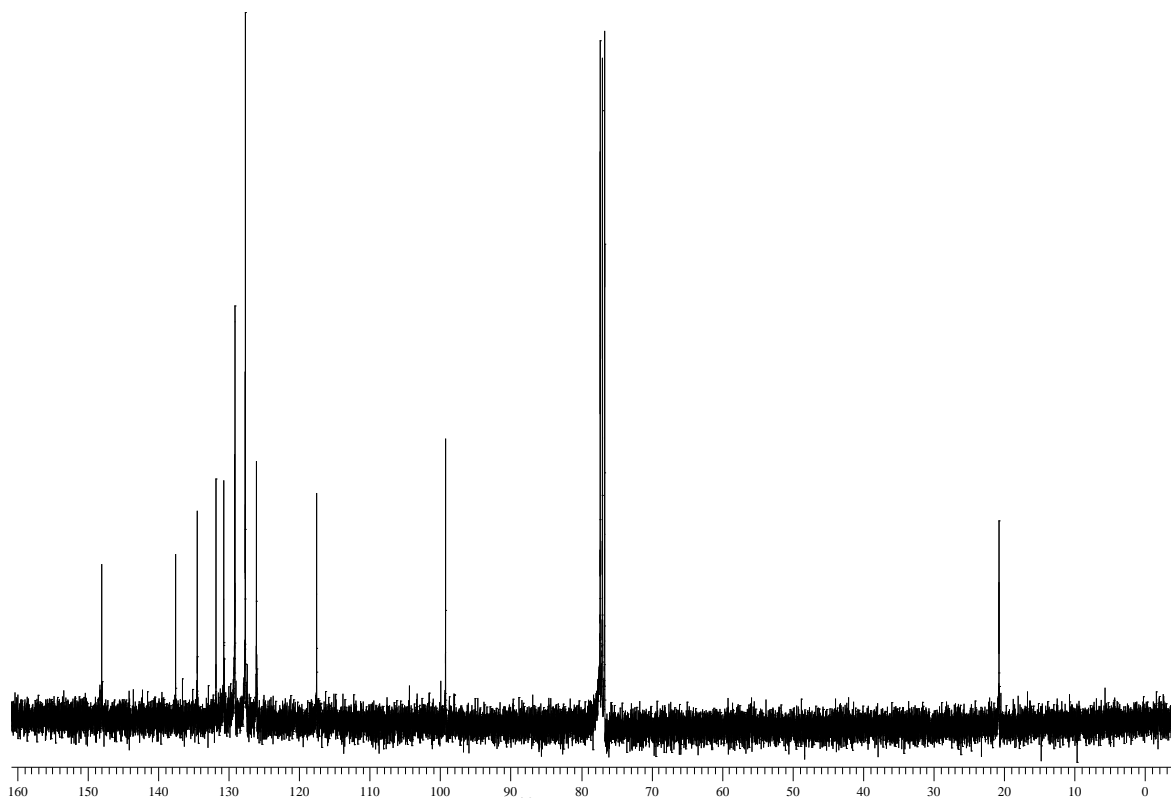


Figura 83. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



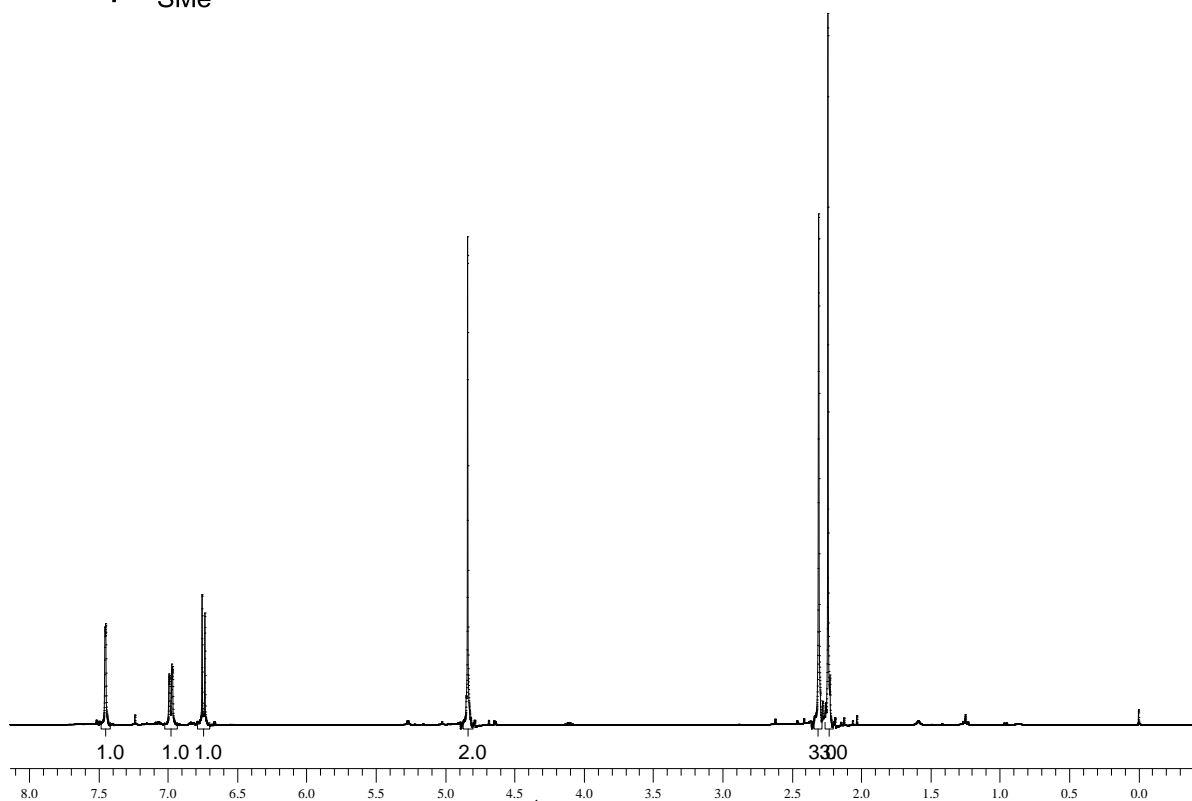
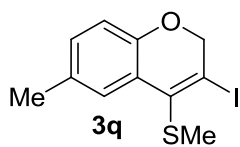


Figura 84. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3q** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

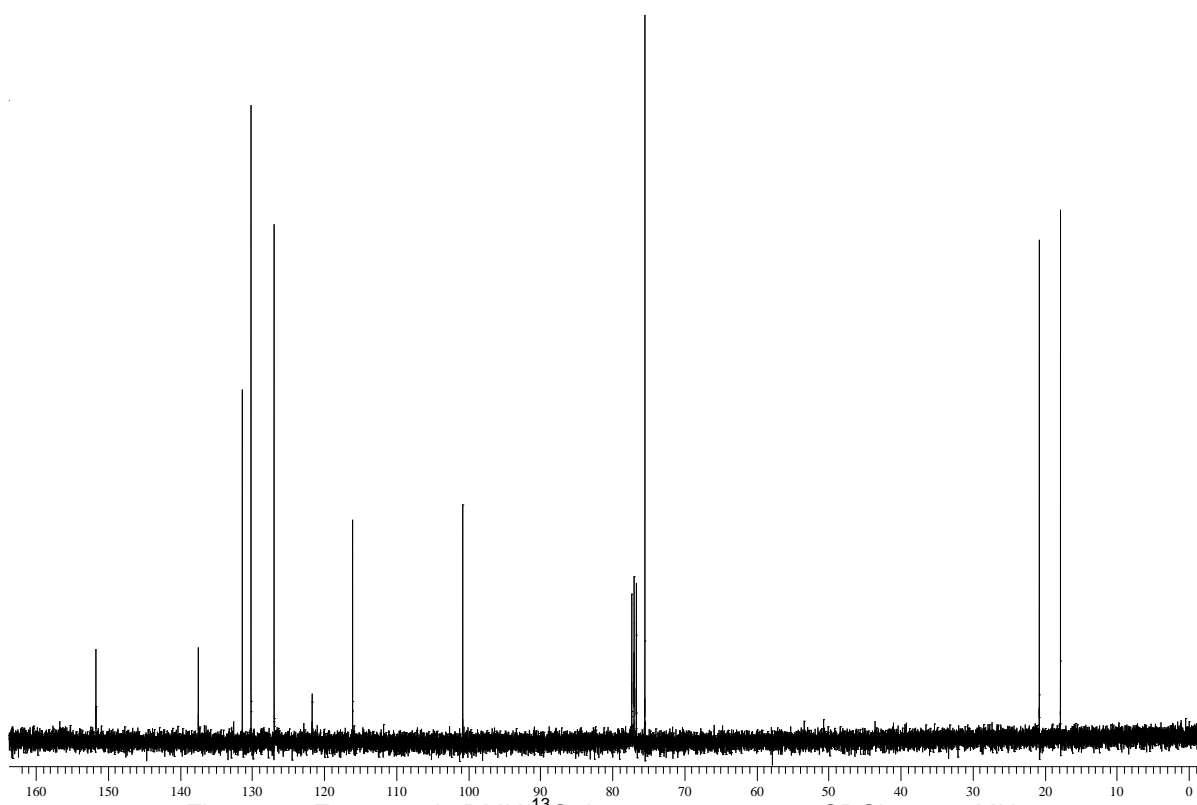


Figura 85. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

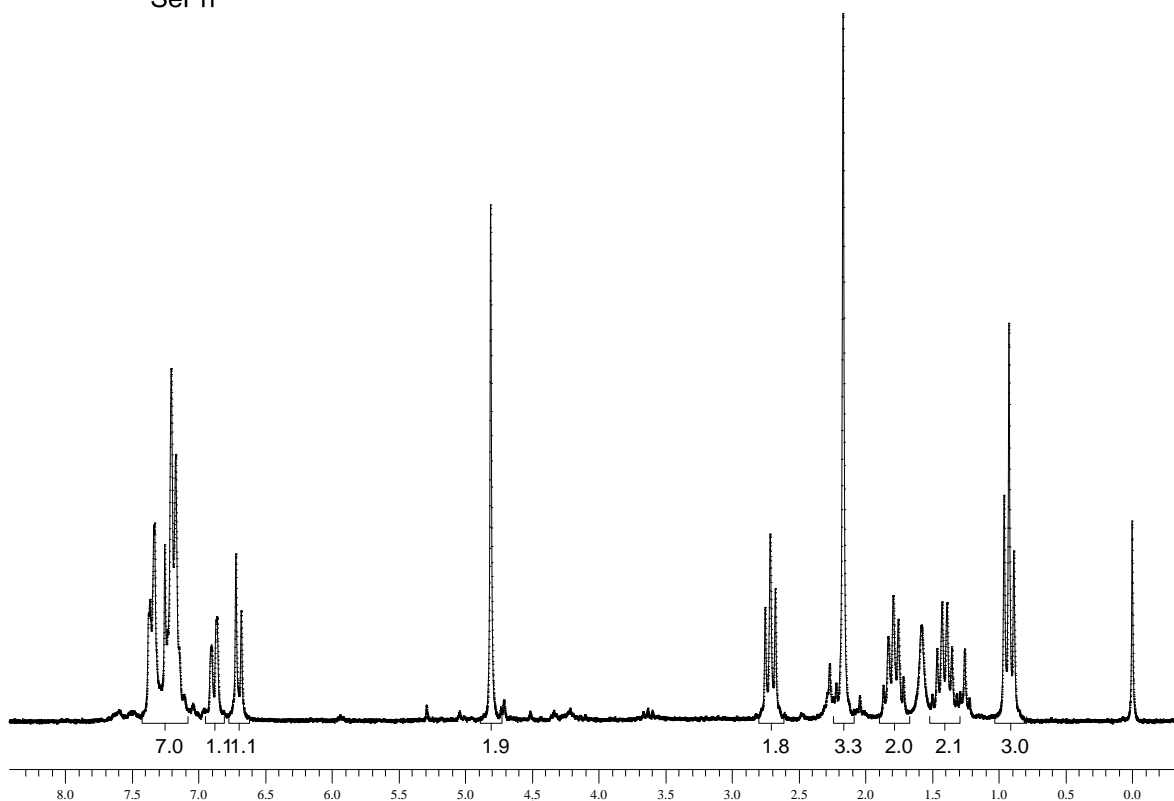
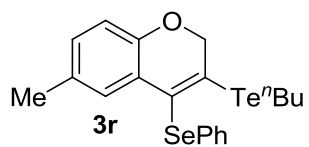


Figura 86. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

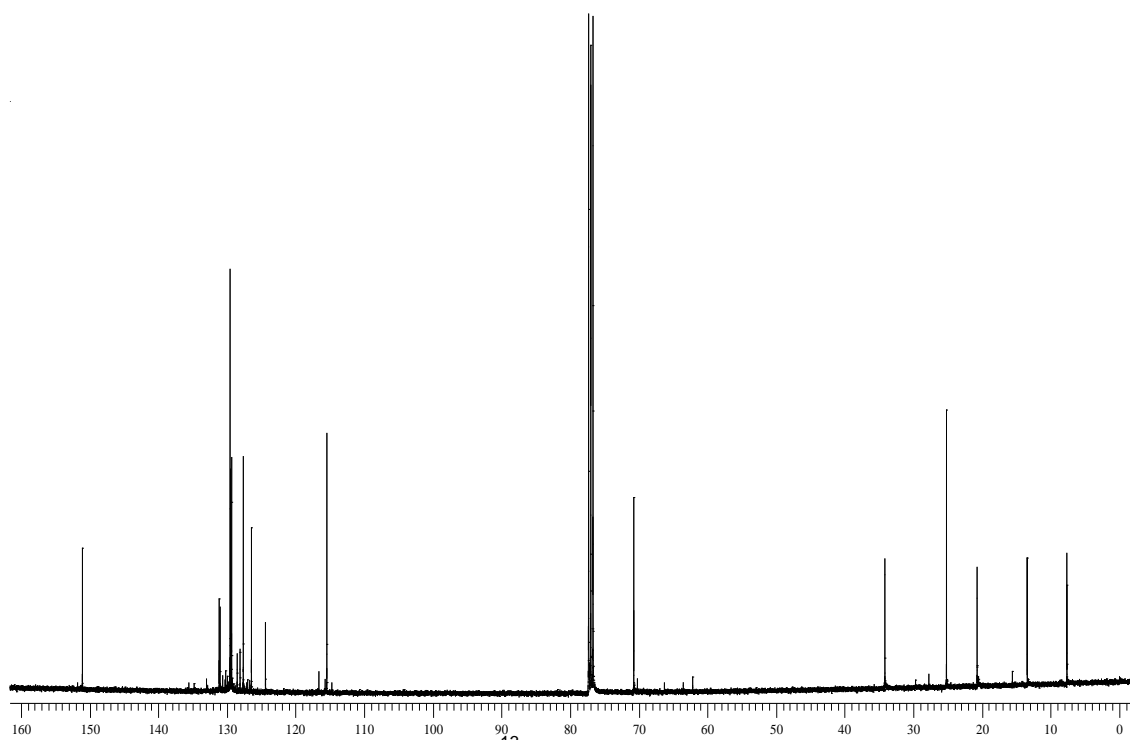


Figura 87. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

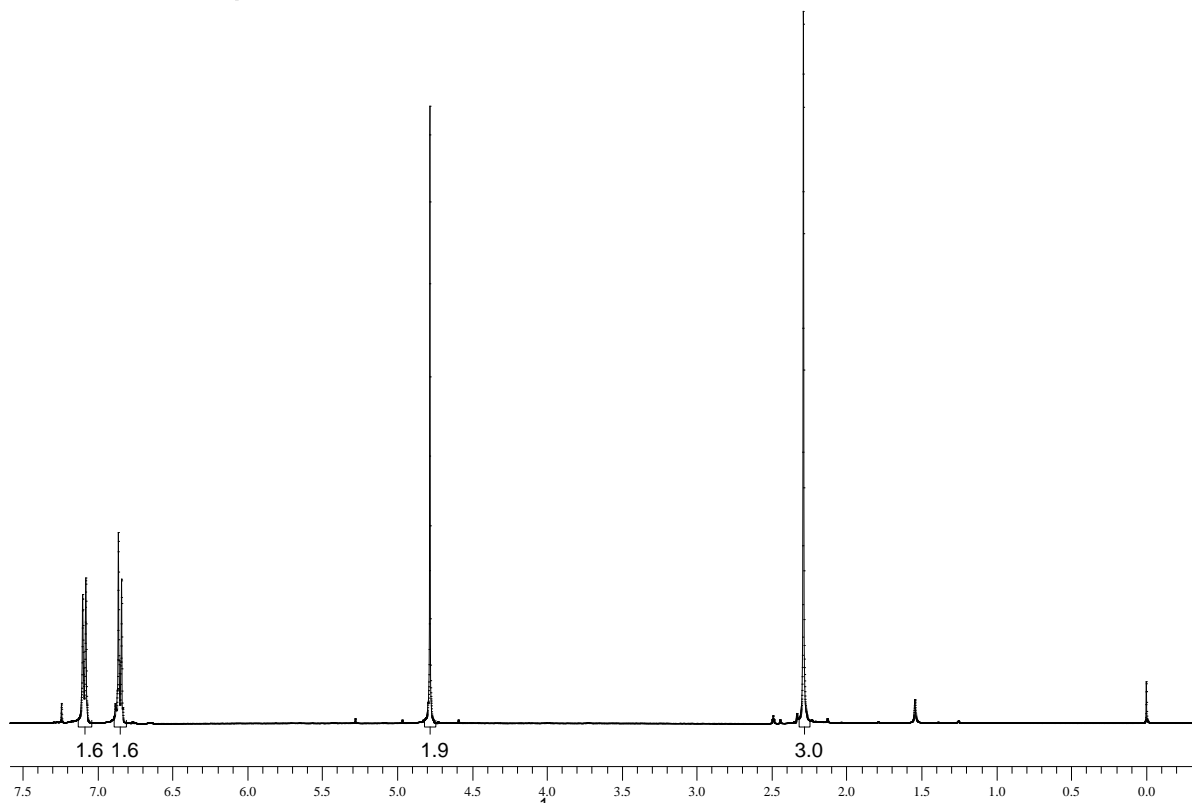
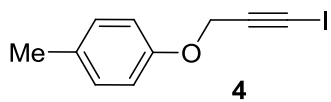


Figura 88. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

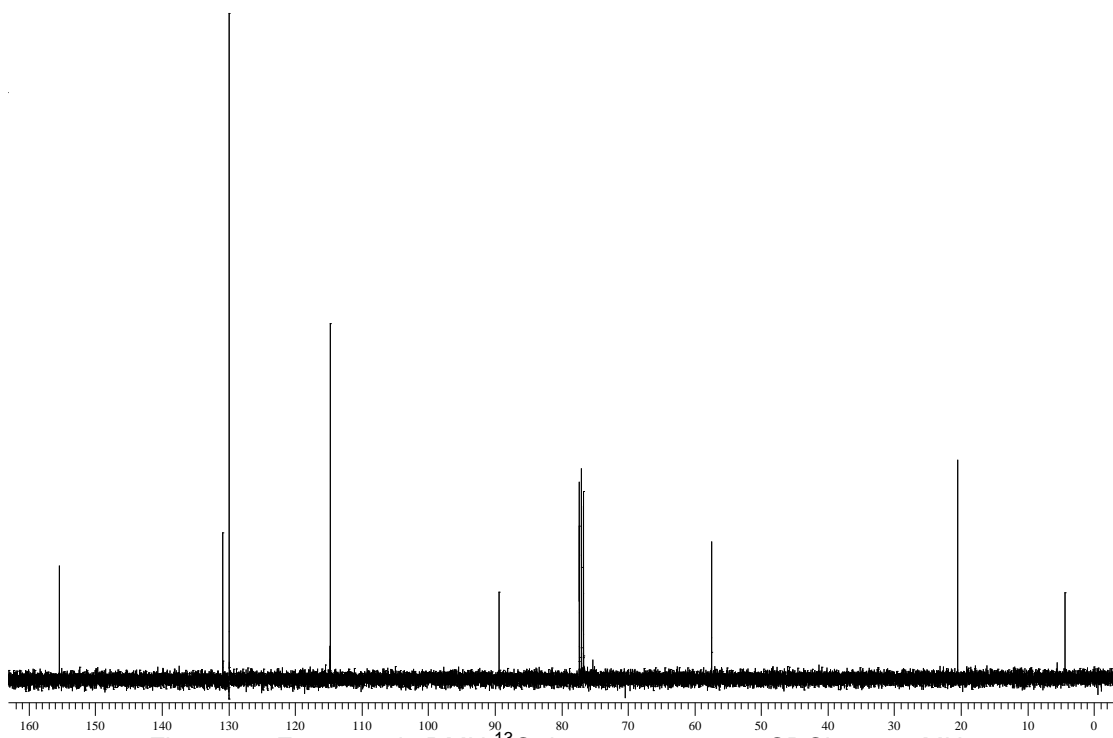


Figura 89. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

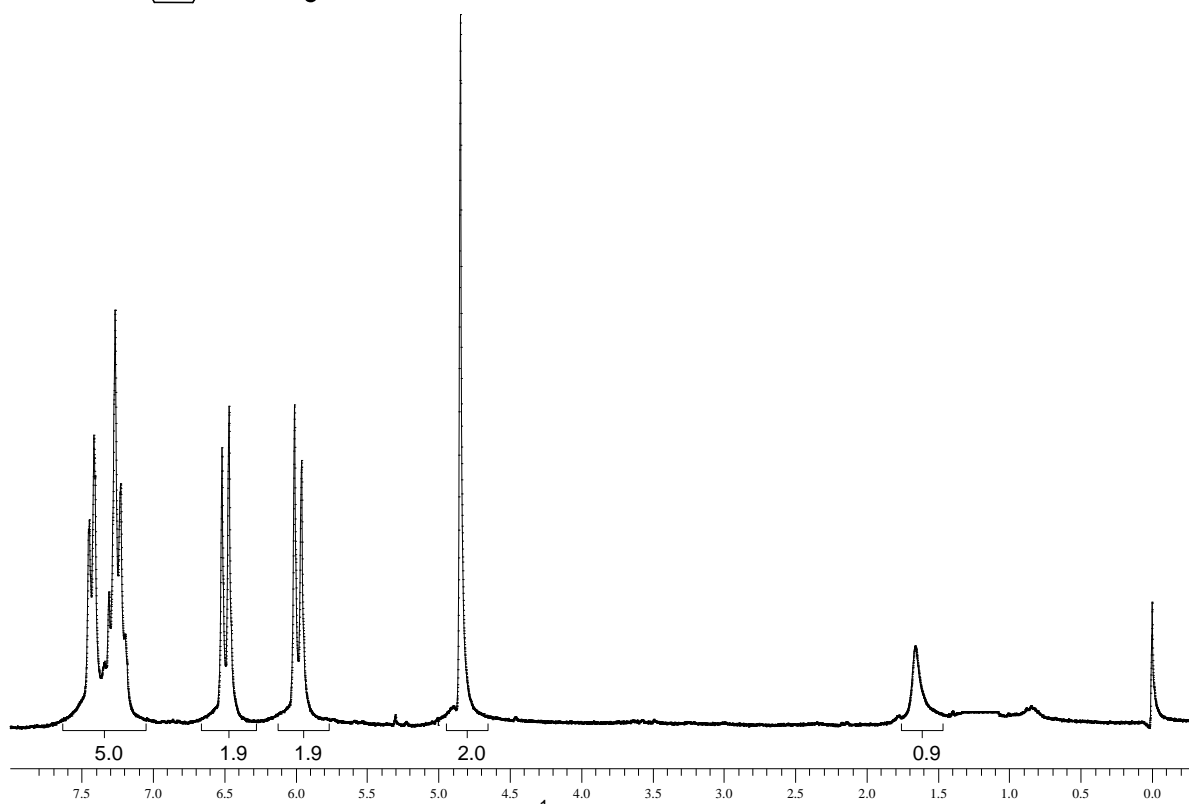
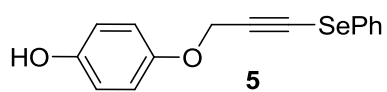


Figura 90. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

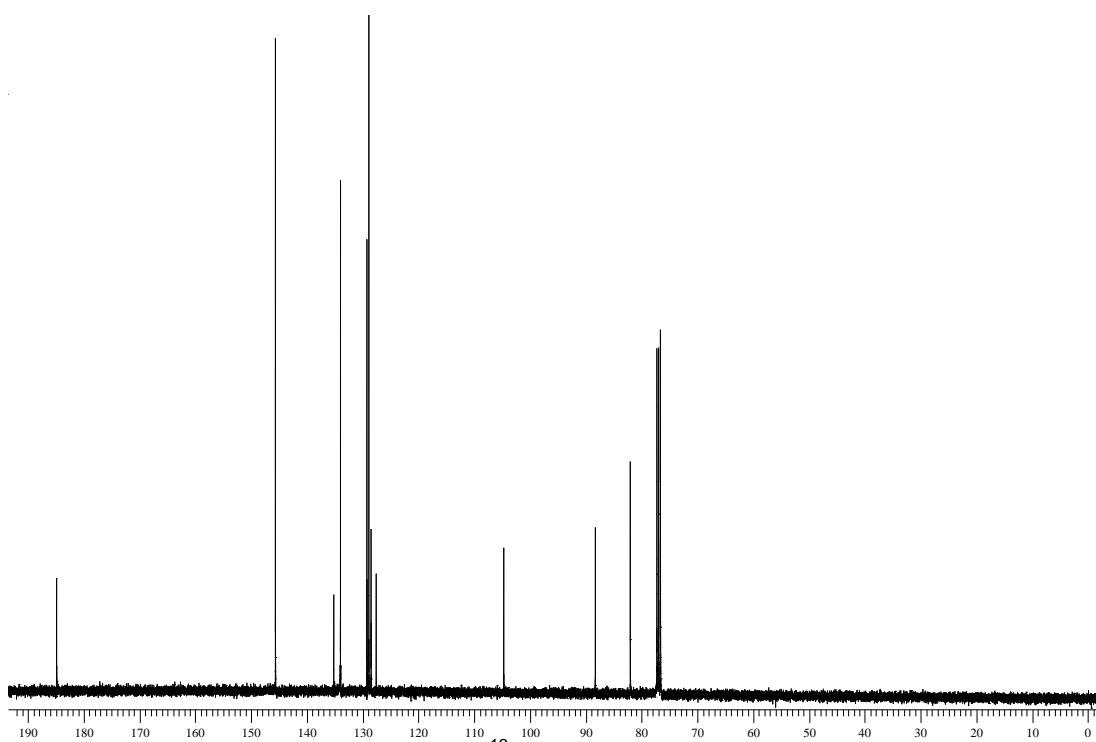


Figura 91. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

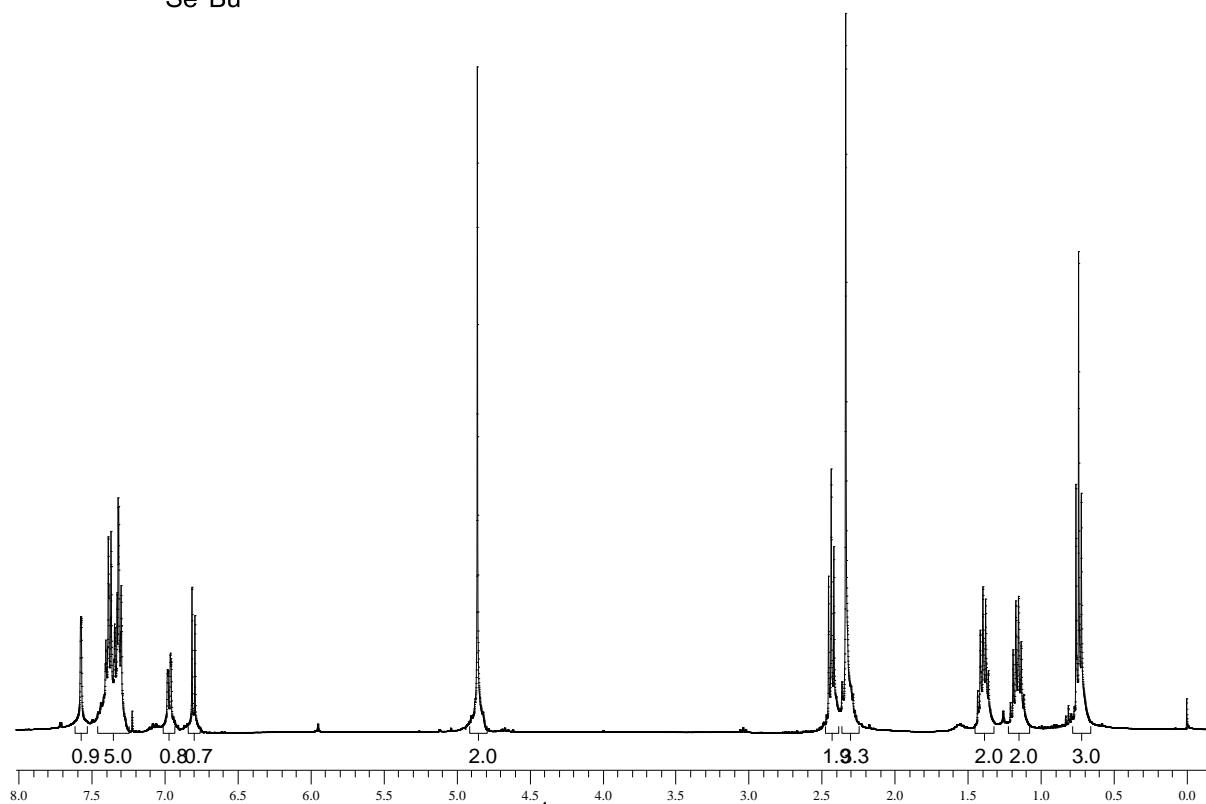
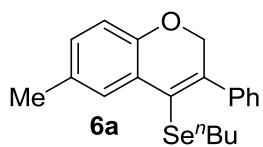


Figura 92. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

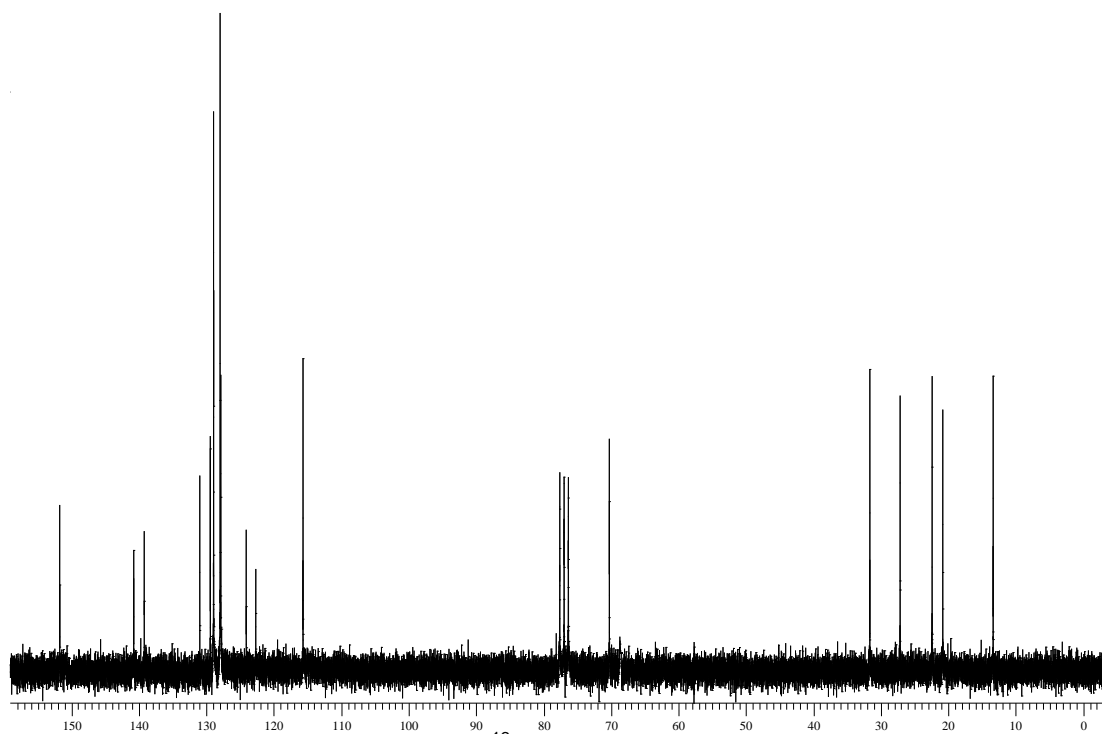


Figura 93. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

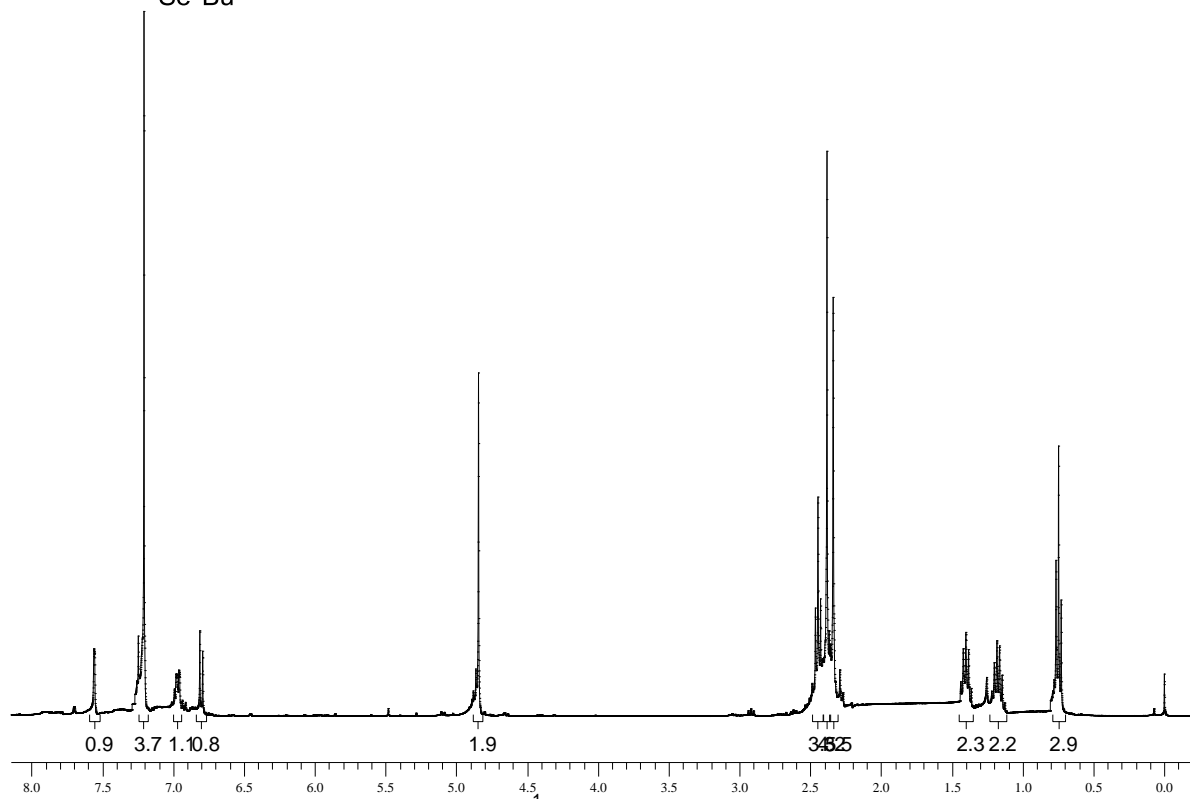
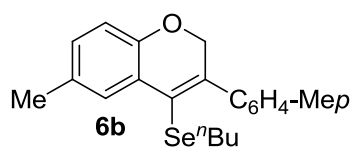


Figura 94. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

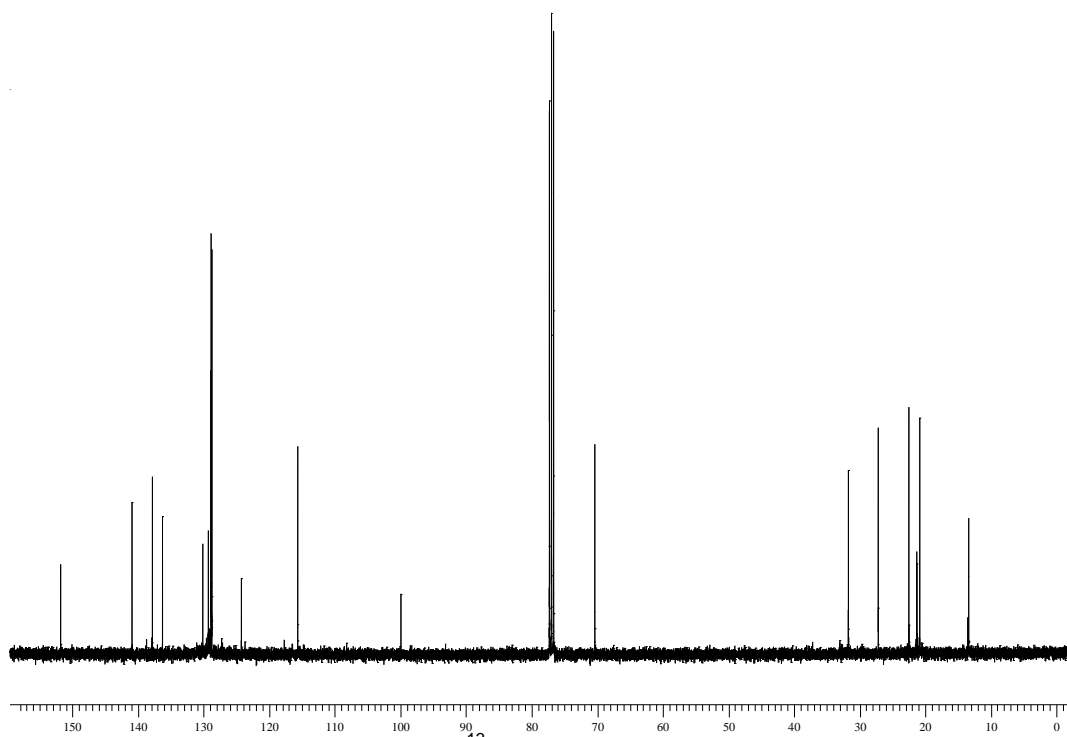


Figura 95. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

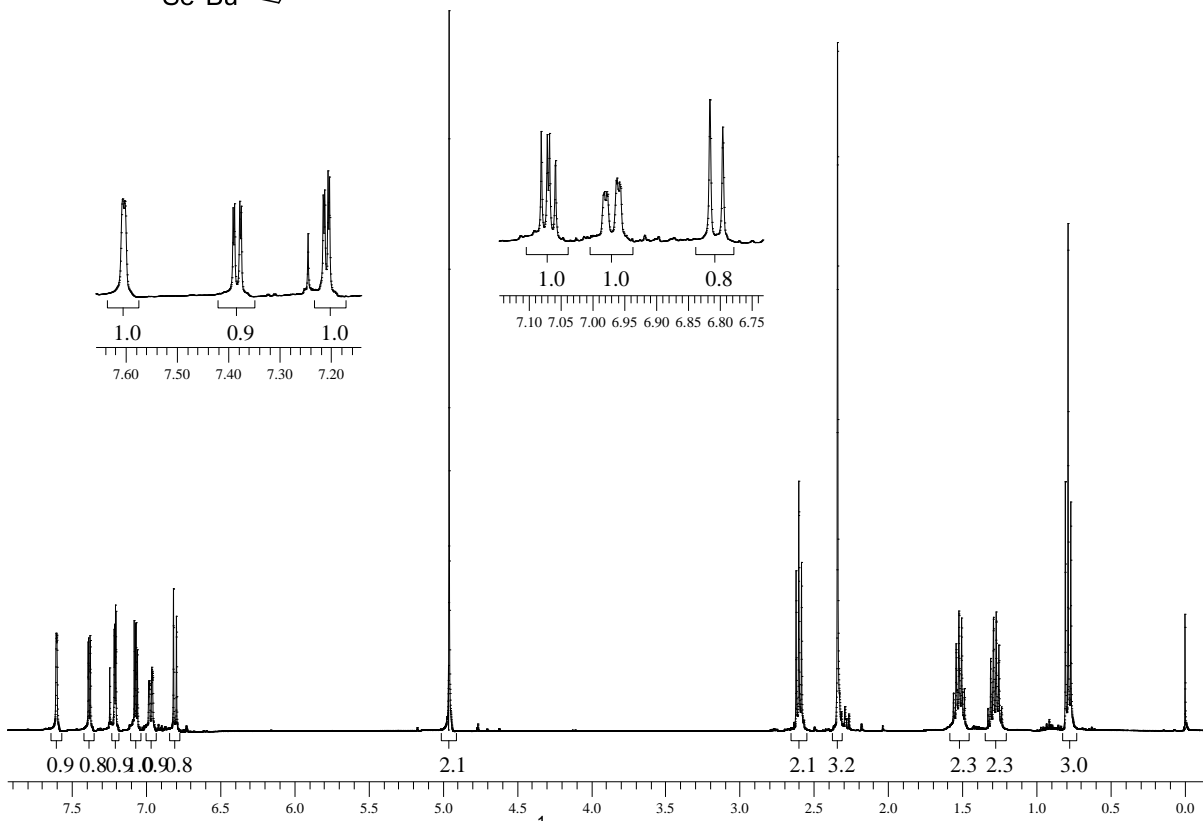
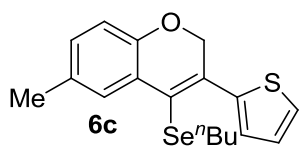


Figura 96. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

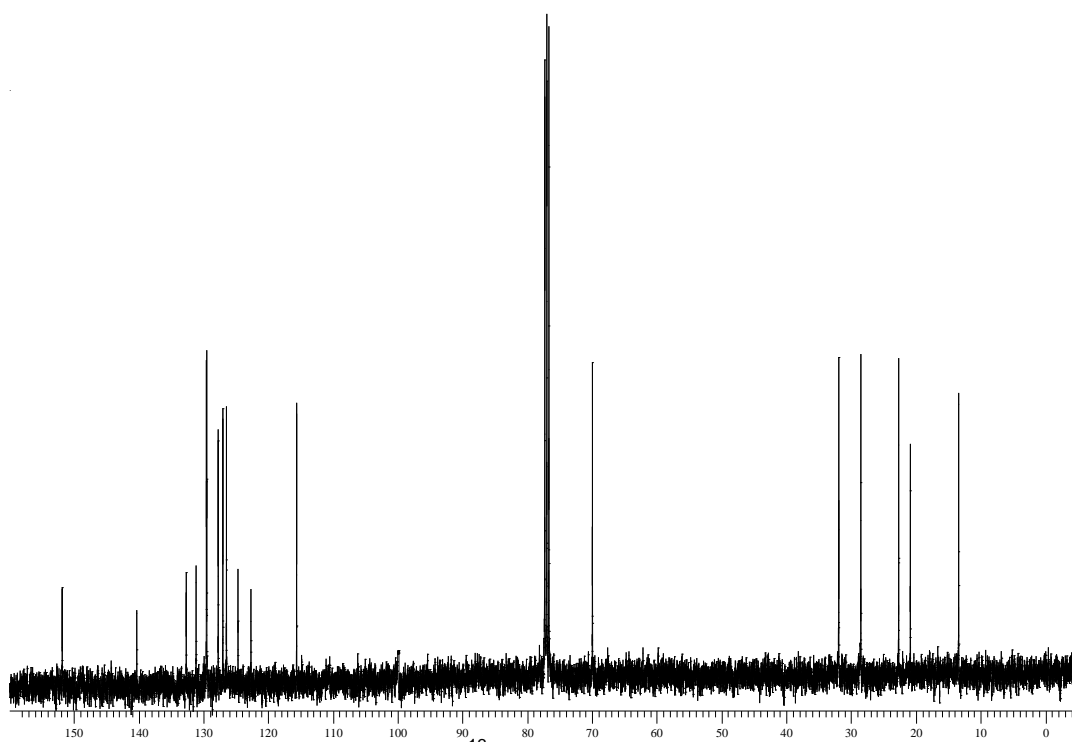


Figura 97. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

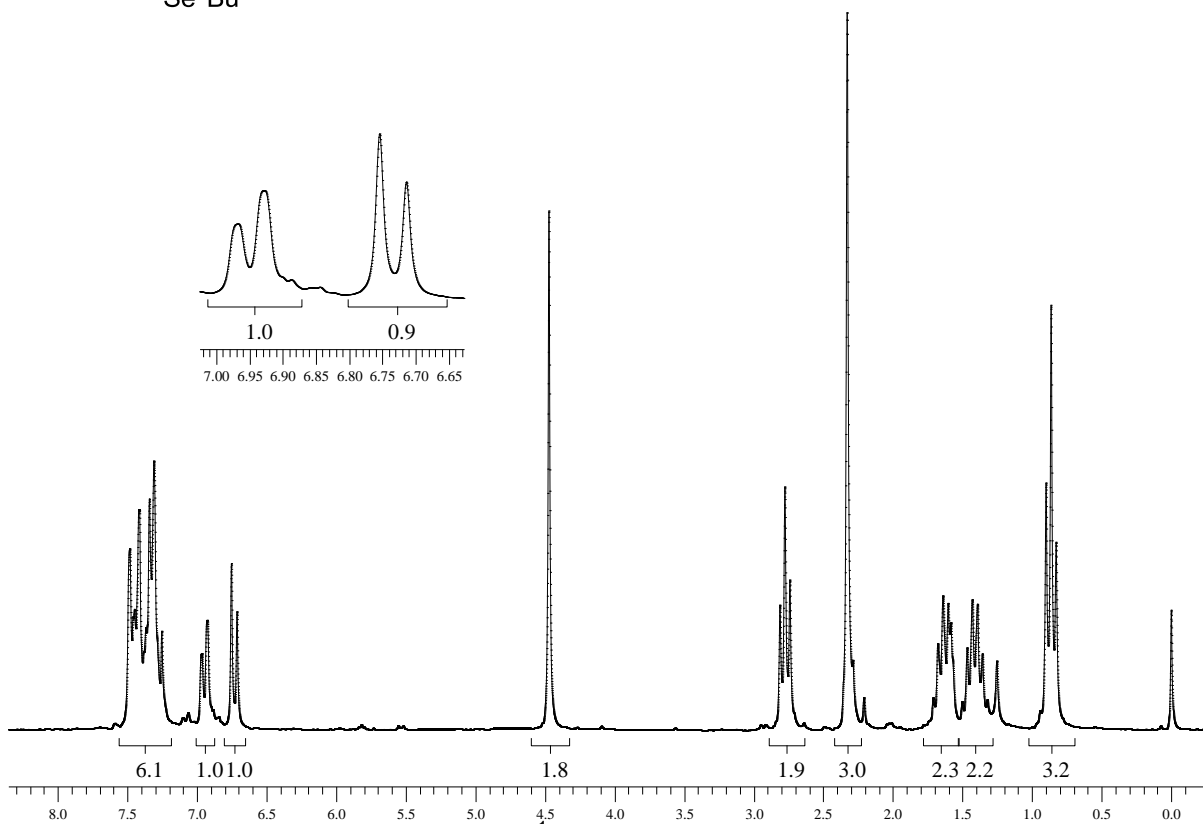
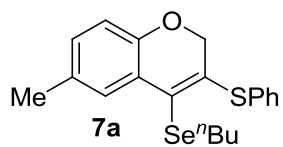


Figura 98. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

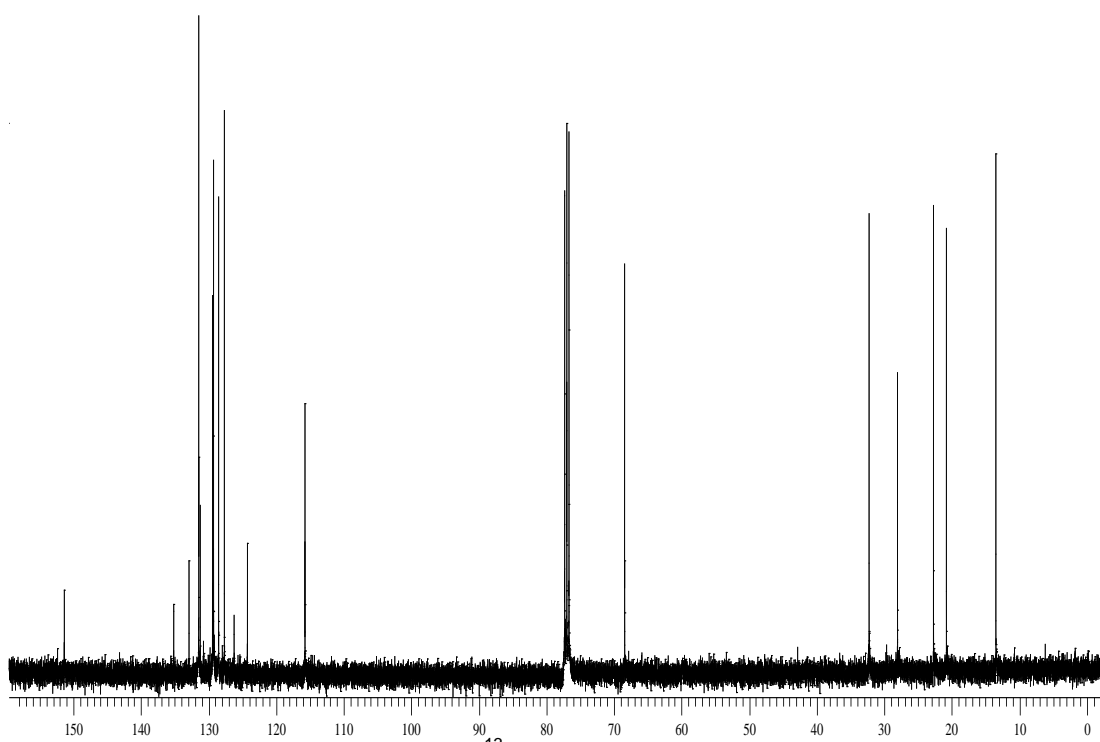


Figura 99. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



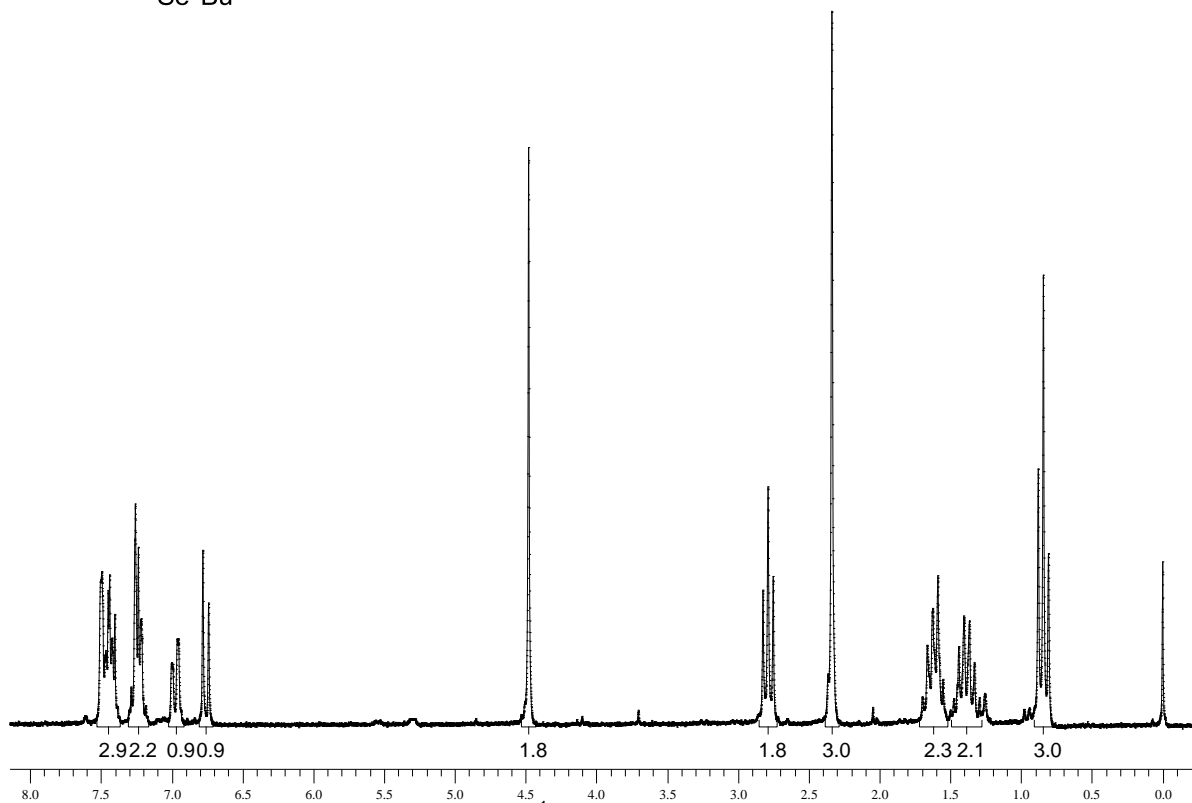
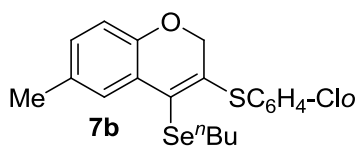


Figura 100. Espectro de RMN  $^1H$  do composto **7b** em  $CDCl_3$  a 200 MHz

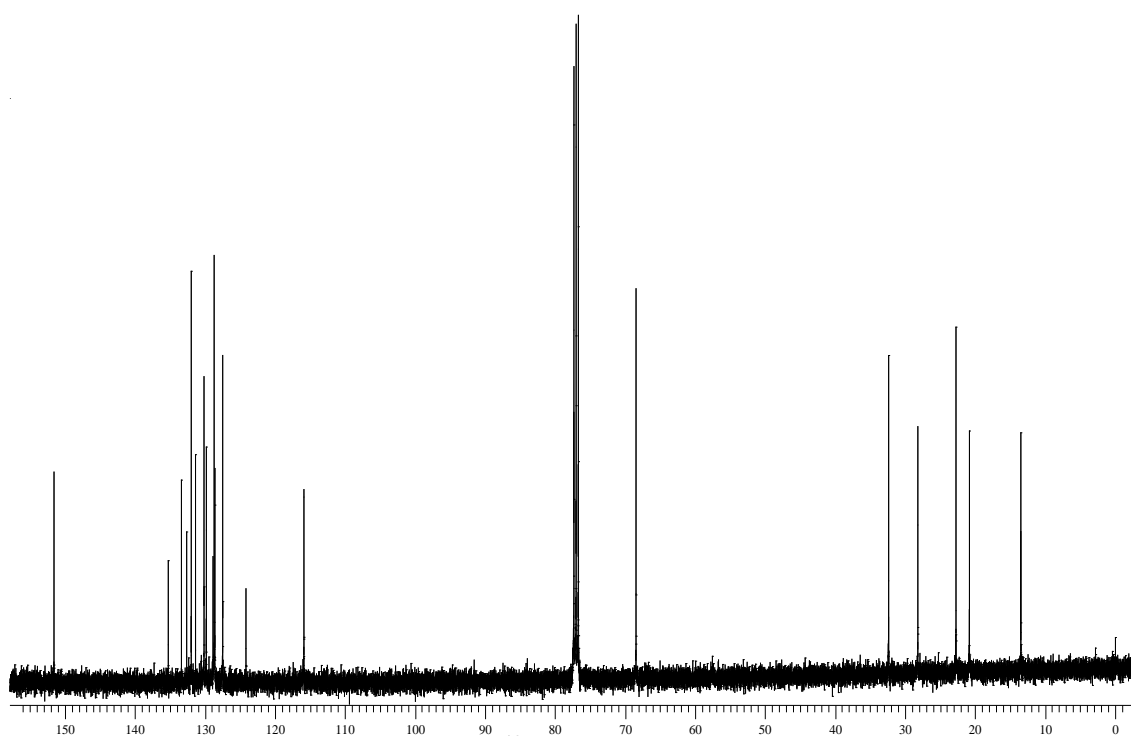


Figura 101. Espectro de RMN  $^{13}C$  do composto **7b** em  $CDCl_3$  a 100 MHz

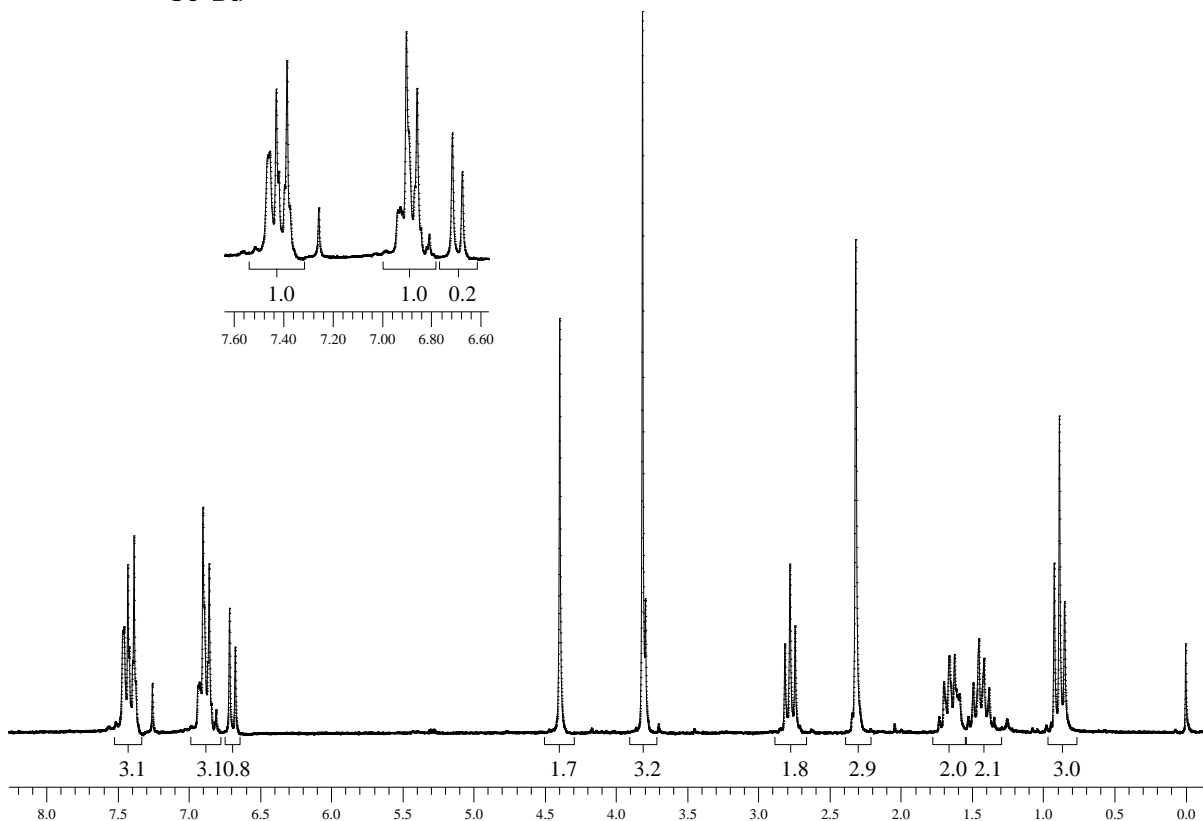
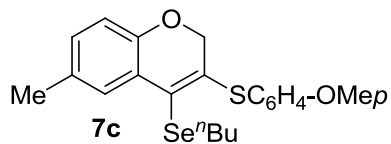


Figura 102. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

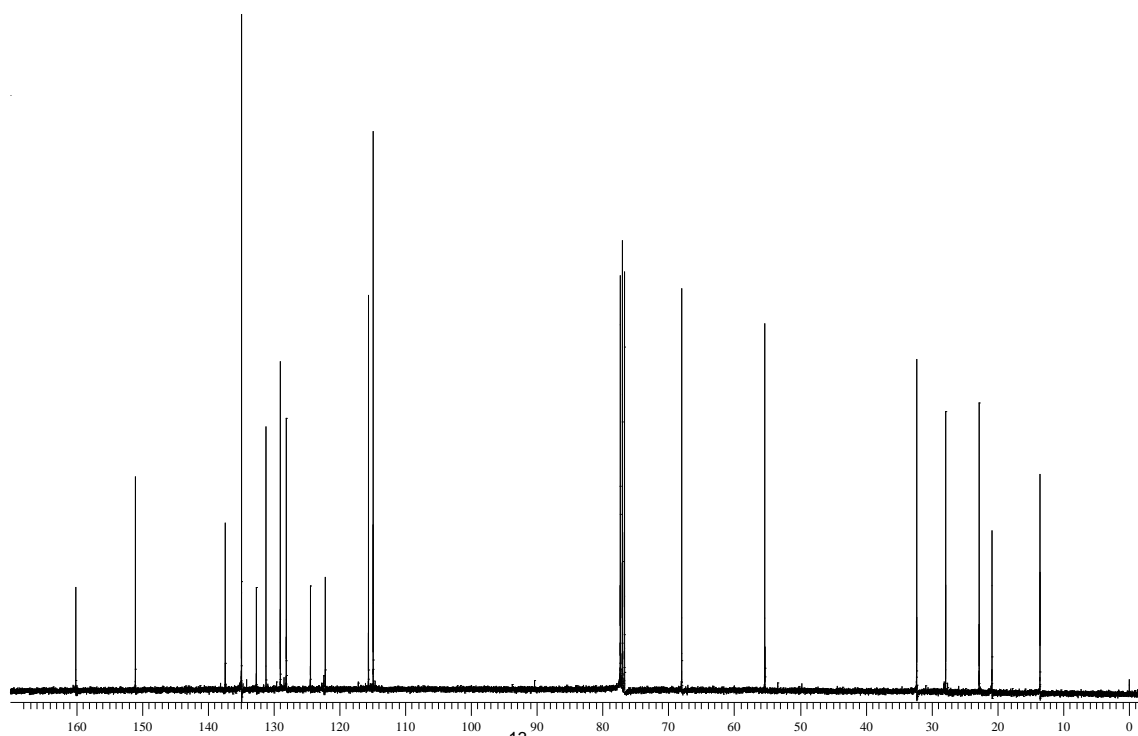
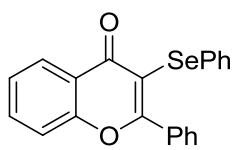


Figura 103. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



**9a**

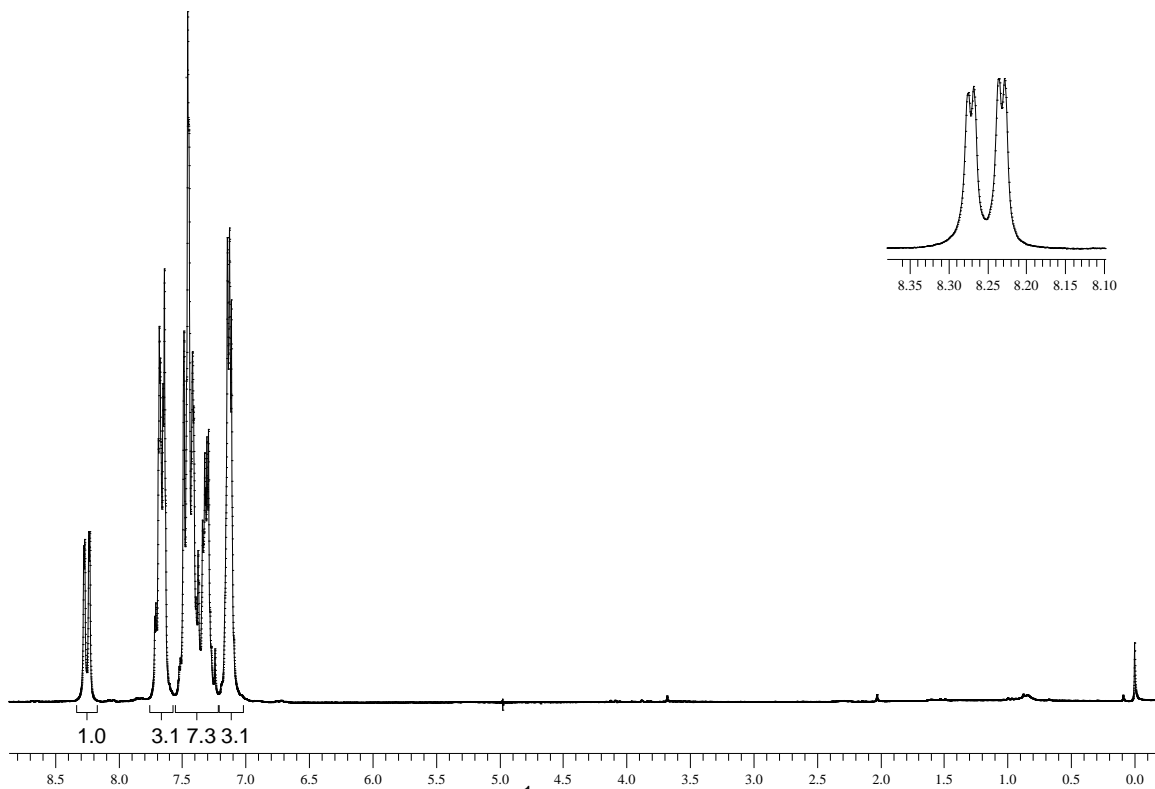


Figura 104. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

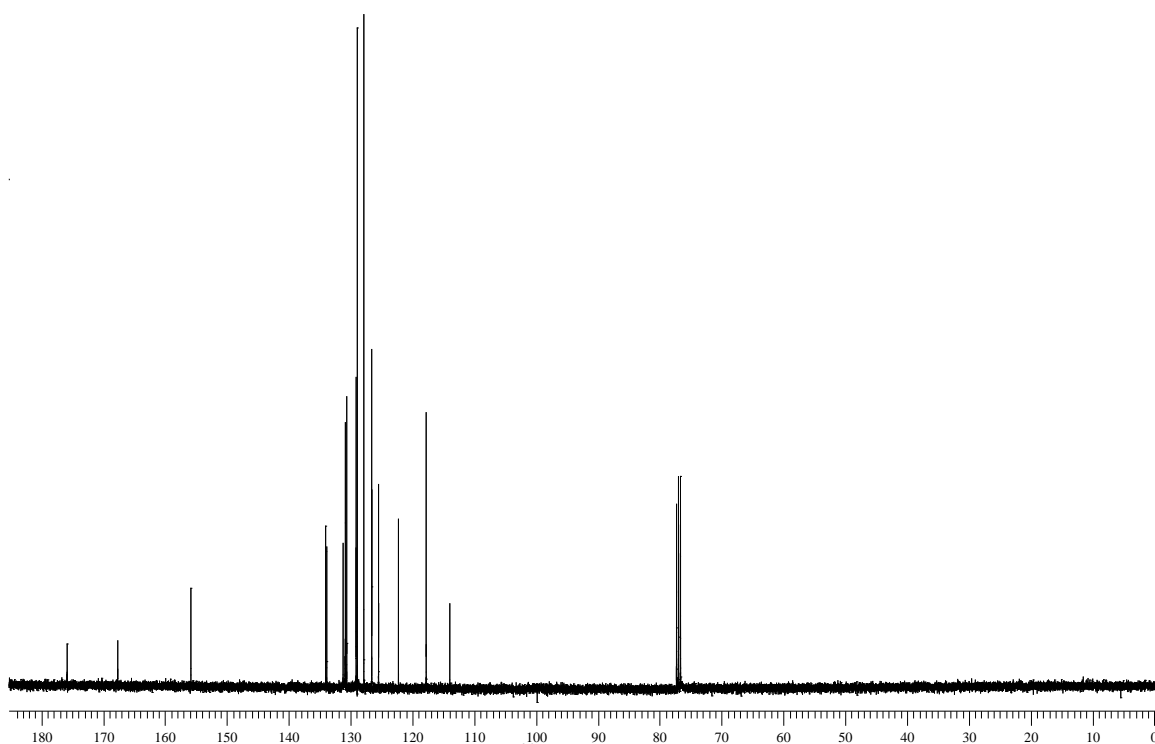


Figura 105. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

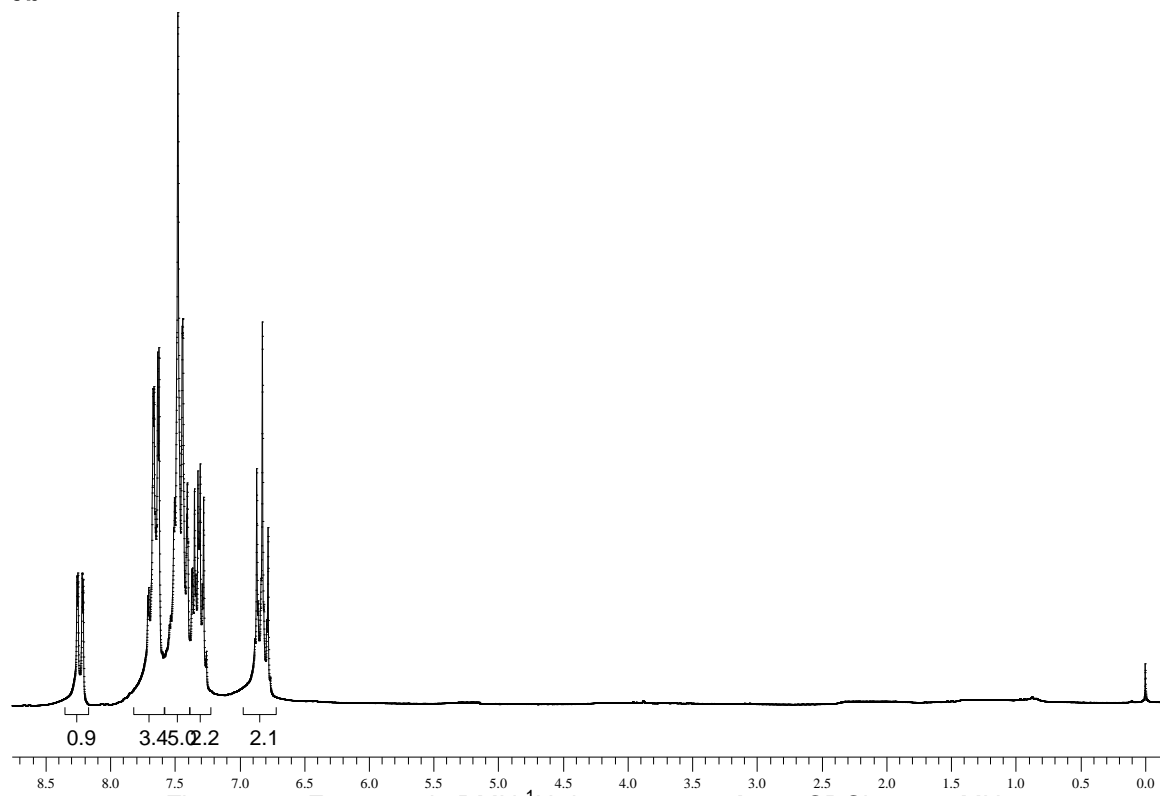
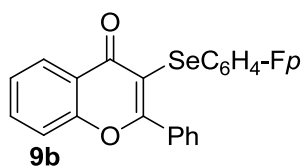


Figura 106. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

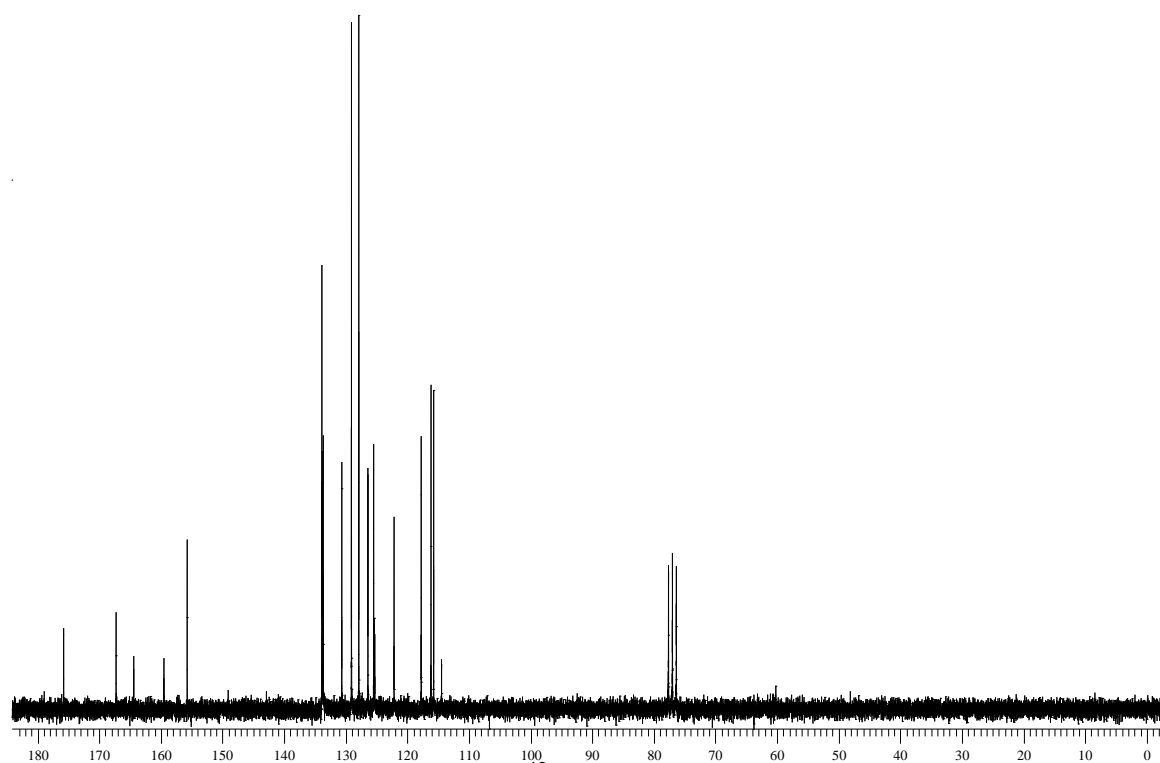


Figura 107. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

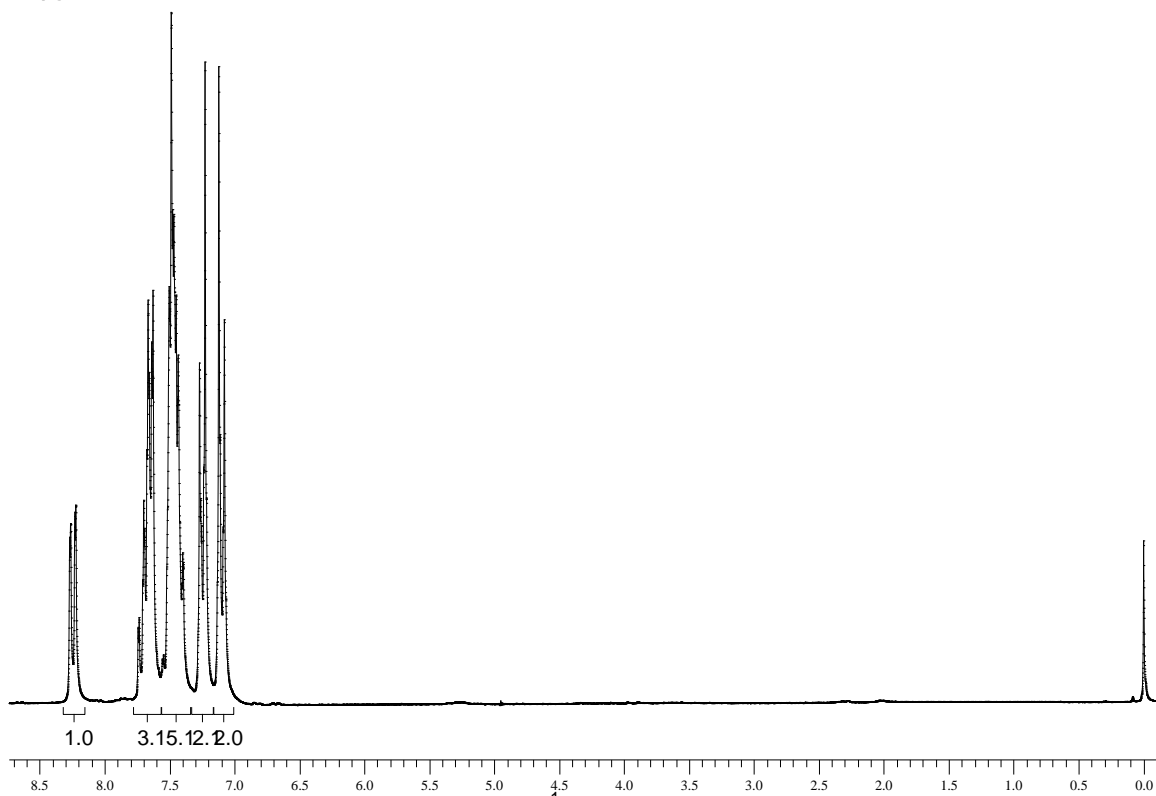
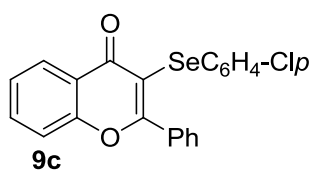


Figura 108. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

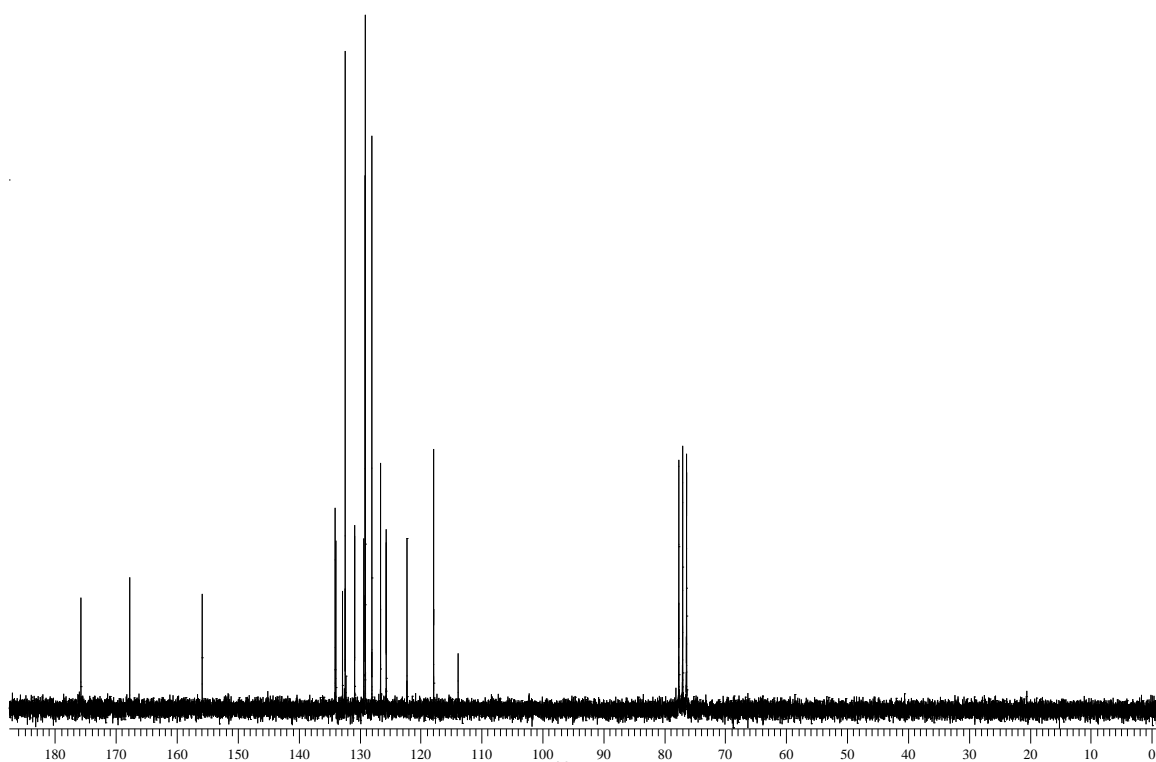


Figura 109. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

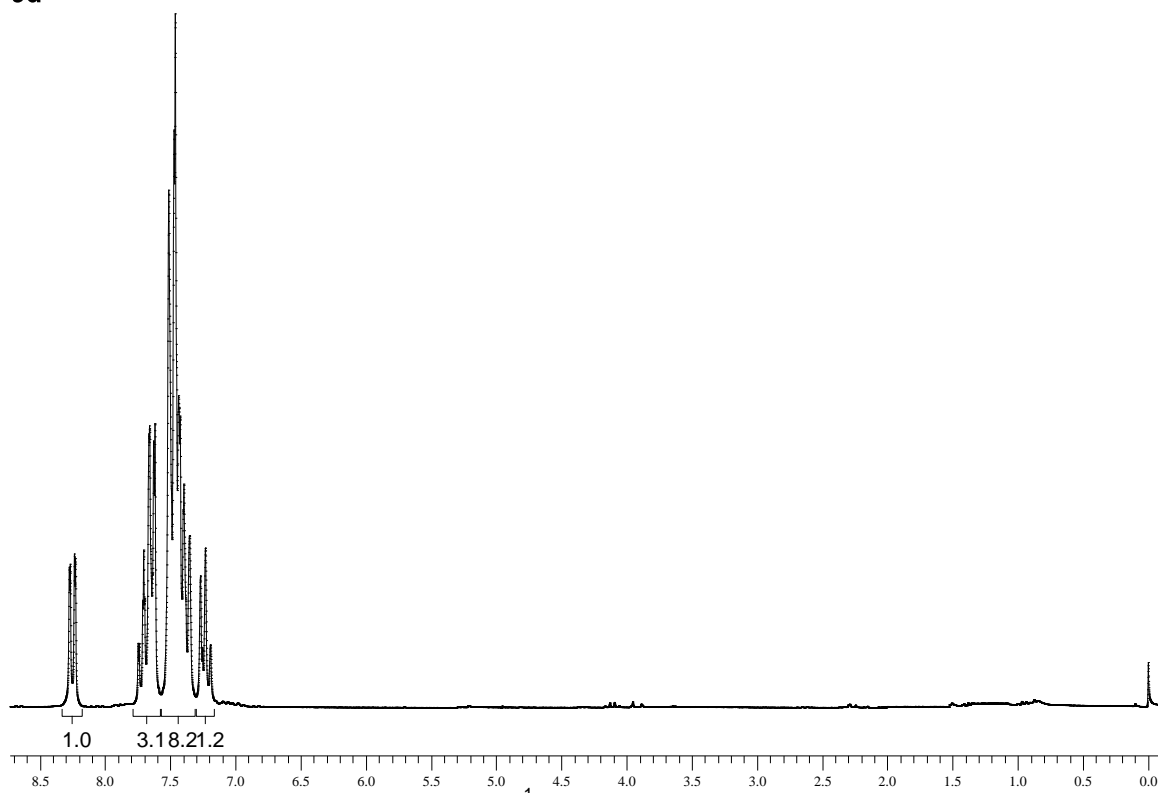
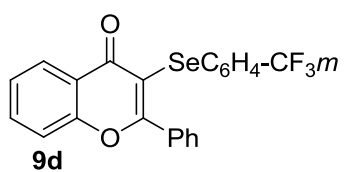


Figura 110. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

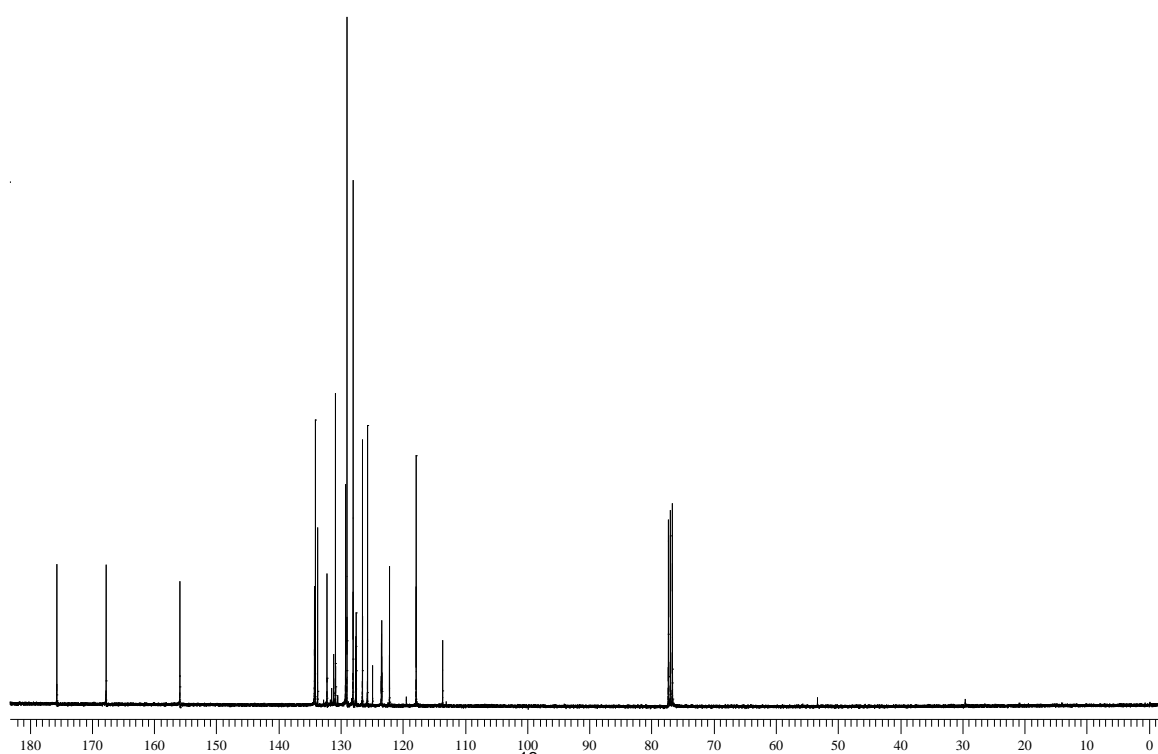


Figura 111. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

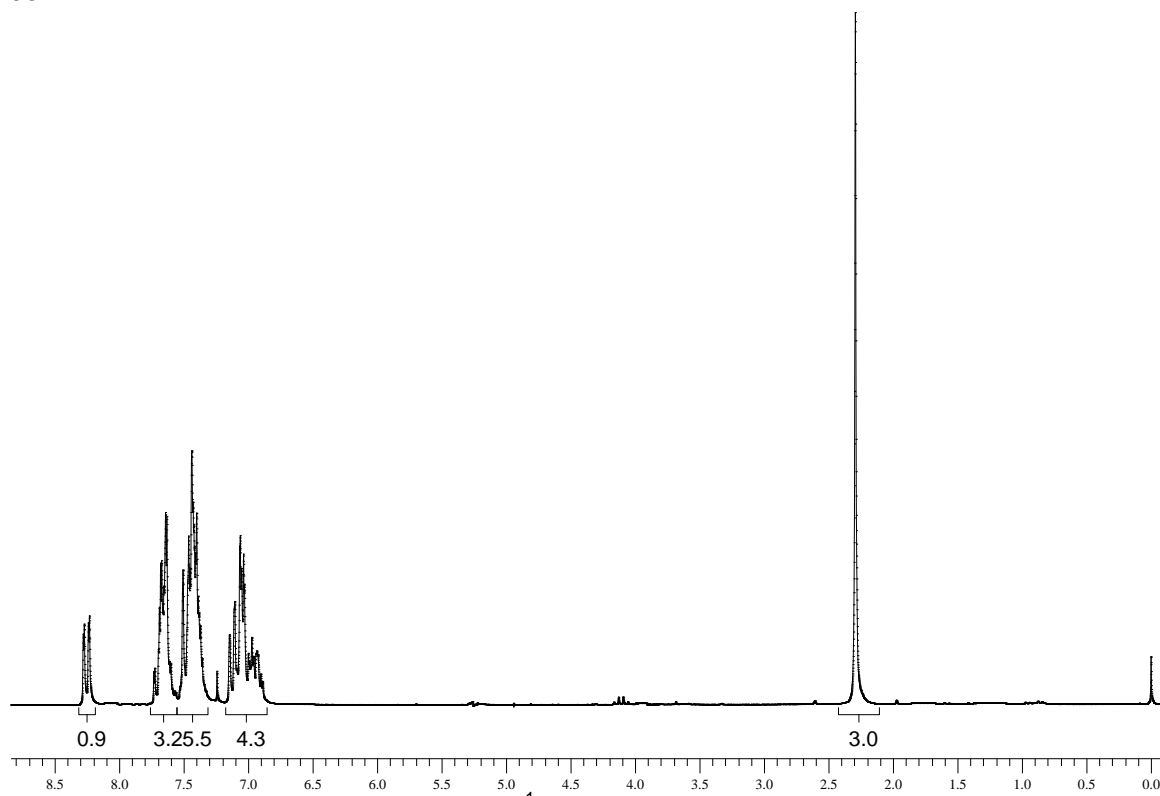
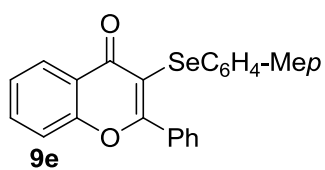


Figura 112. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9e** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

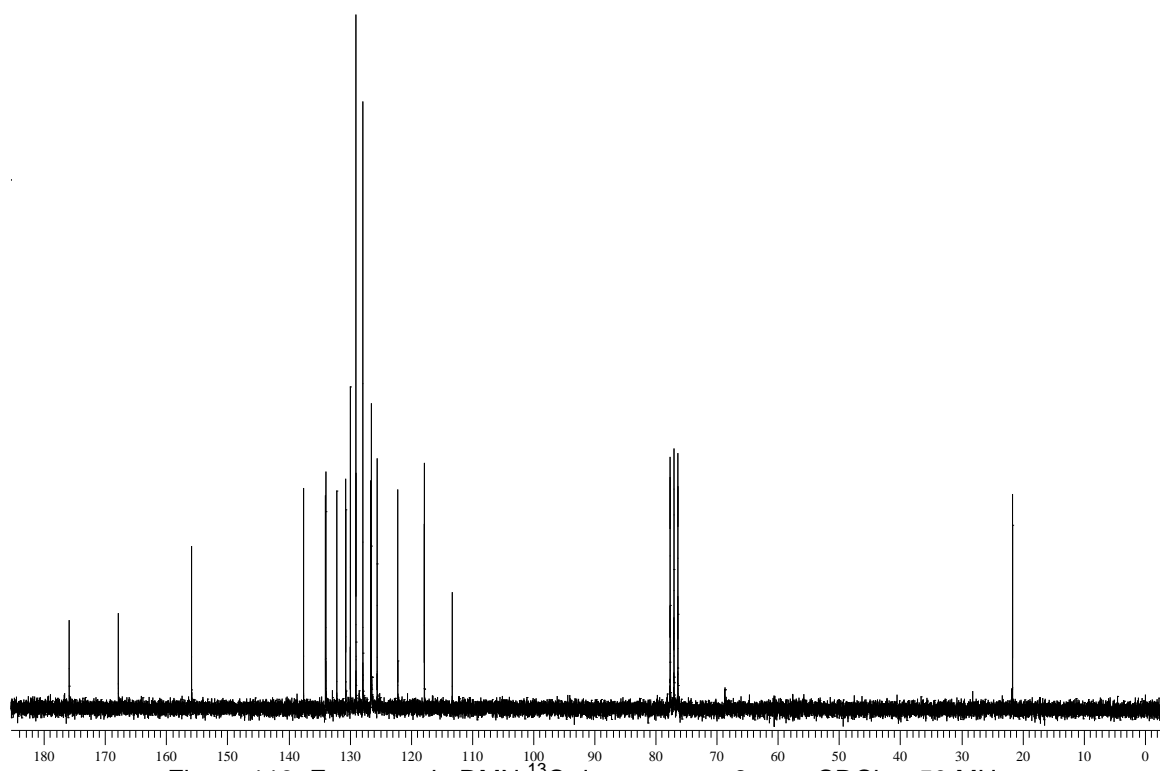


Figura 113. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9e** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz

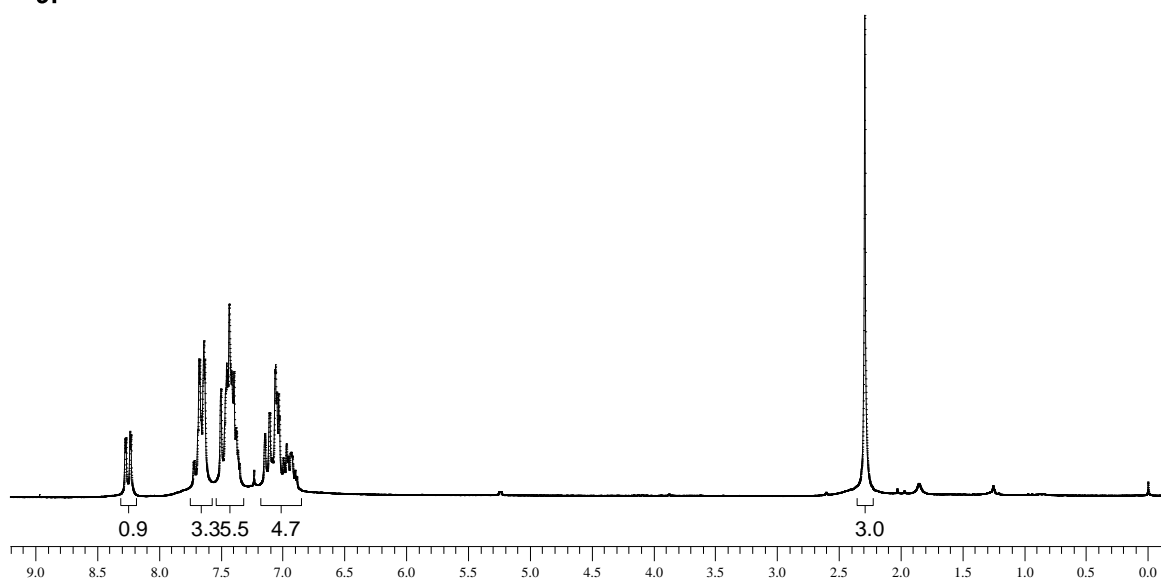
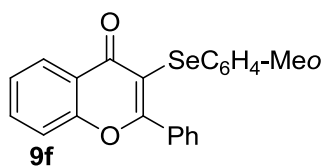


Figura 114. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

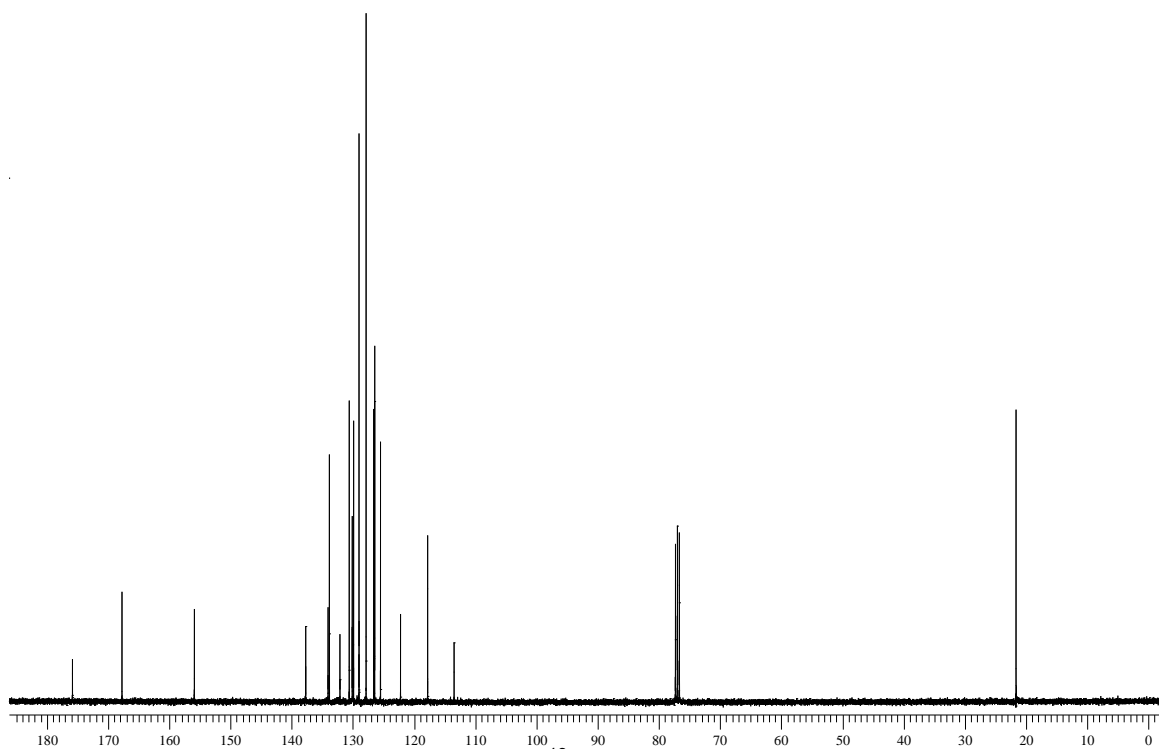


Figura 115. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



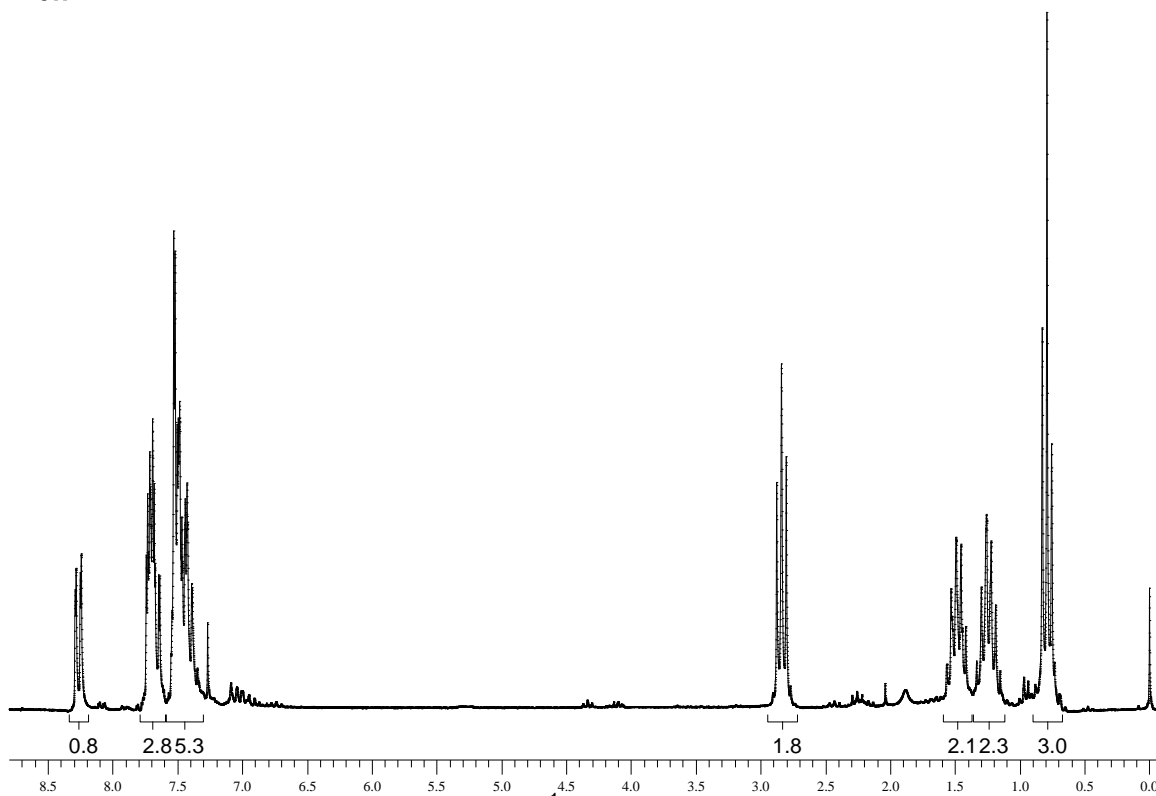
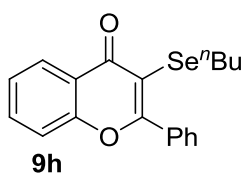


Figura 116. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9h** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

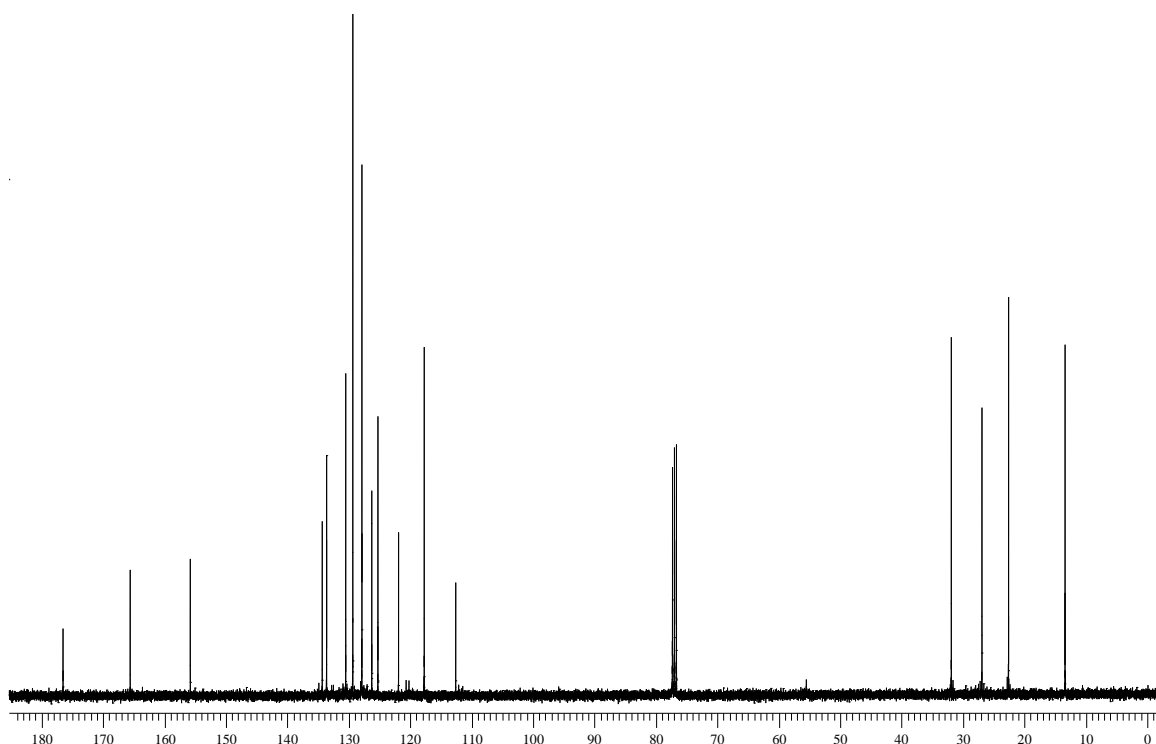
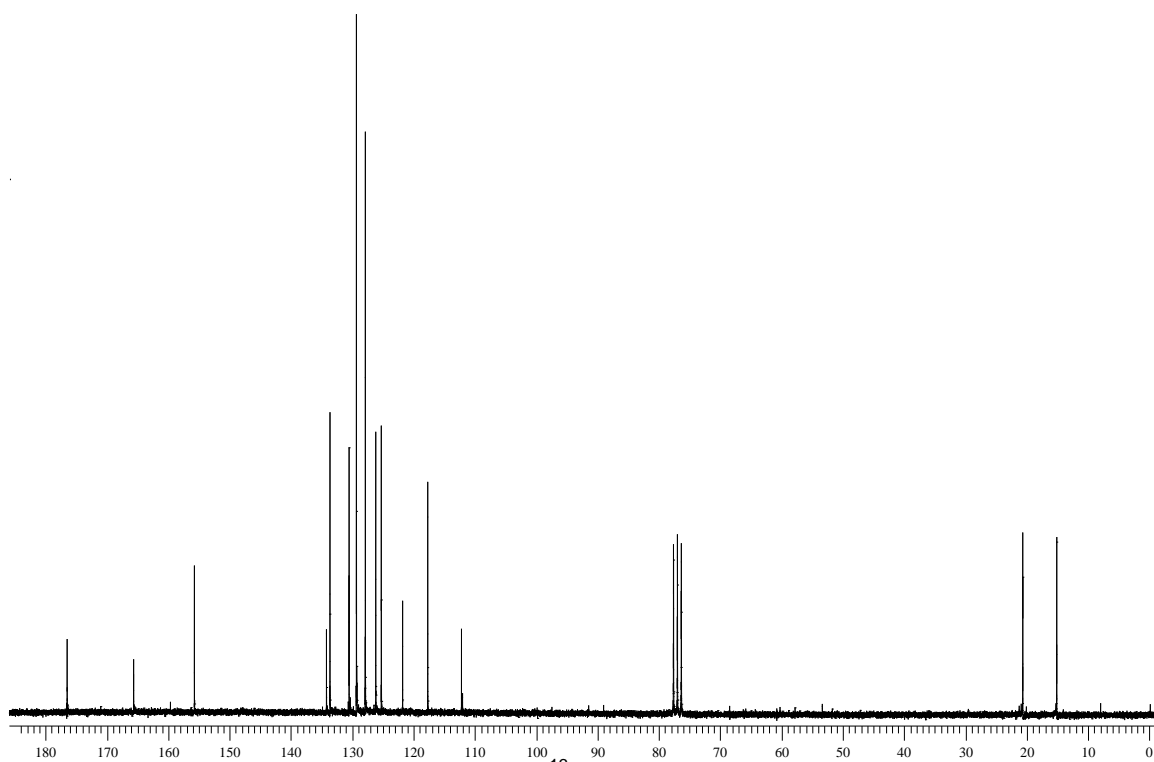
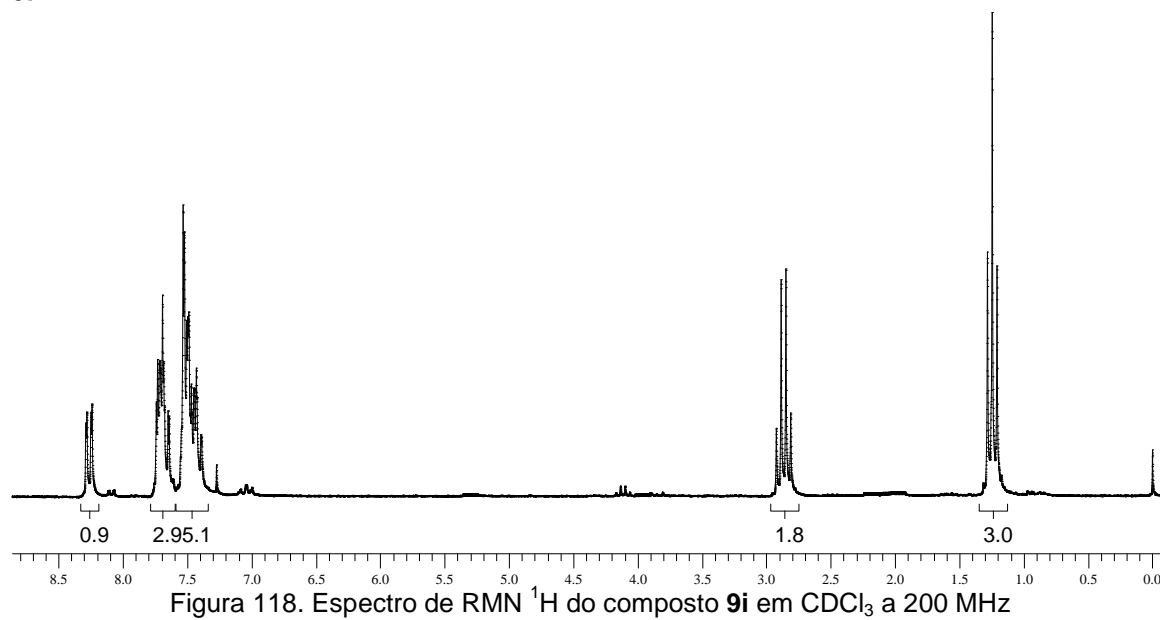
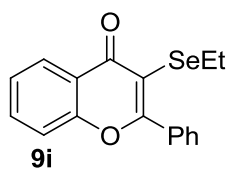


Figura 117. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



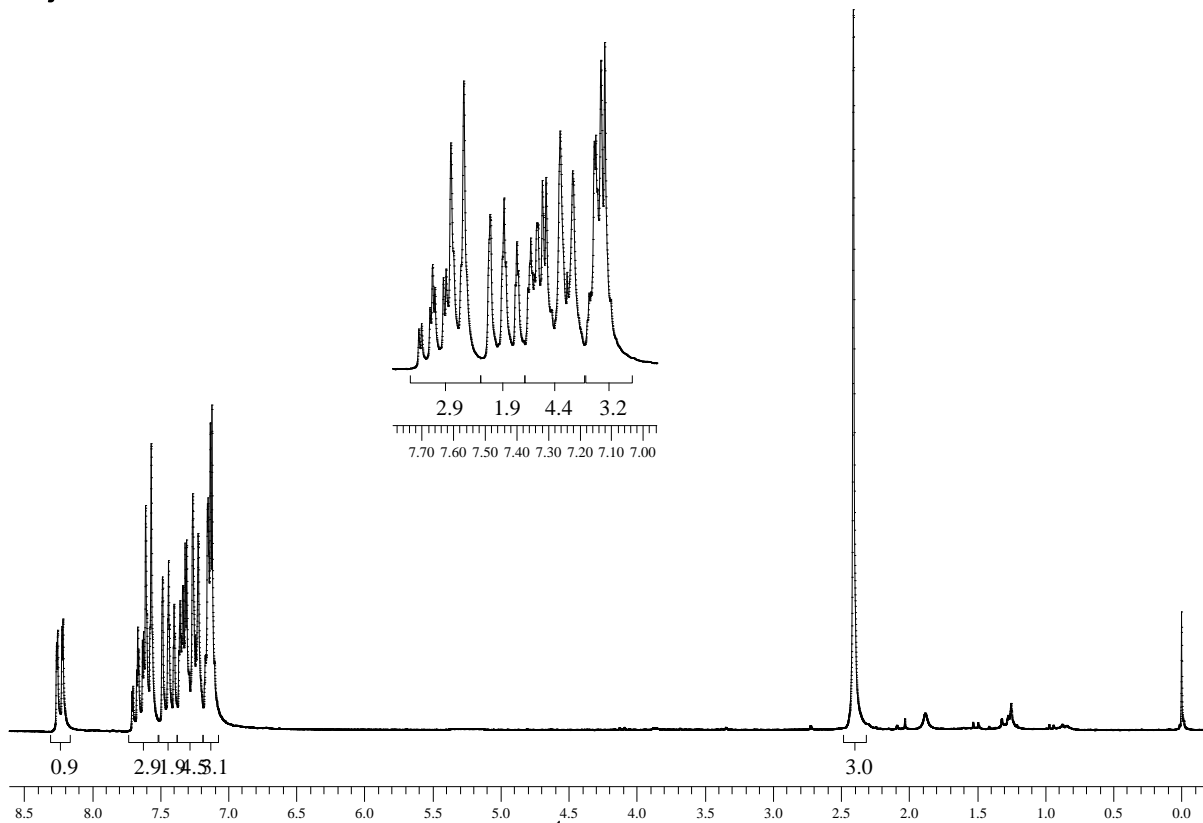
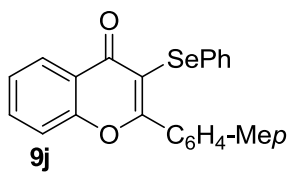


Figura 120. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9j** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

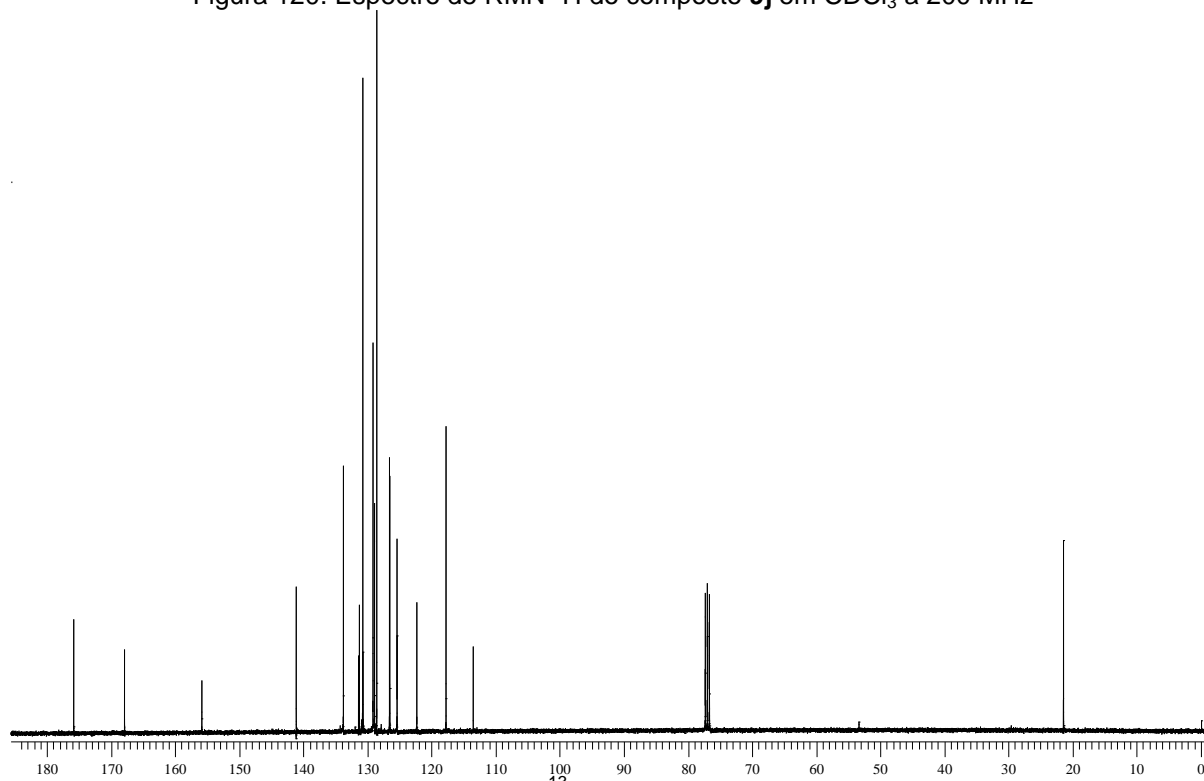


Figura 121. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

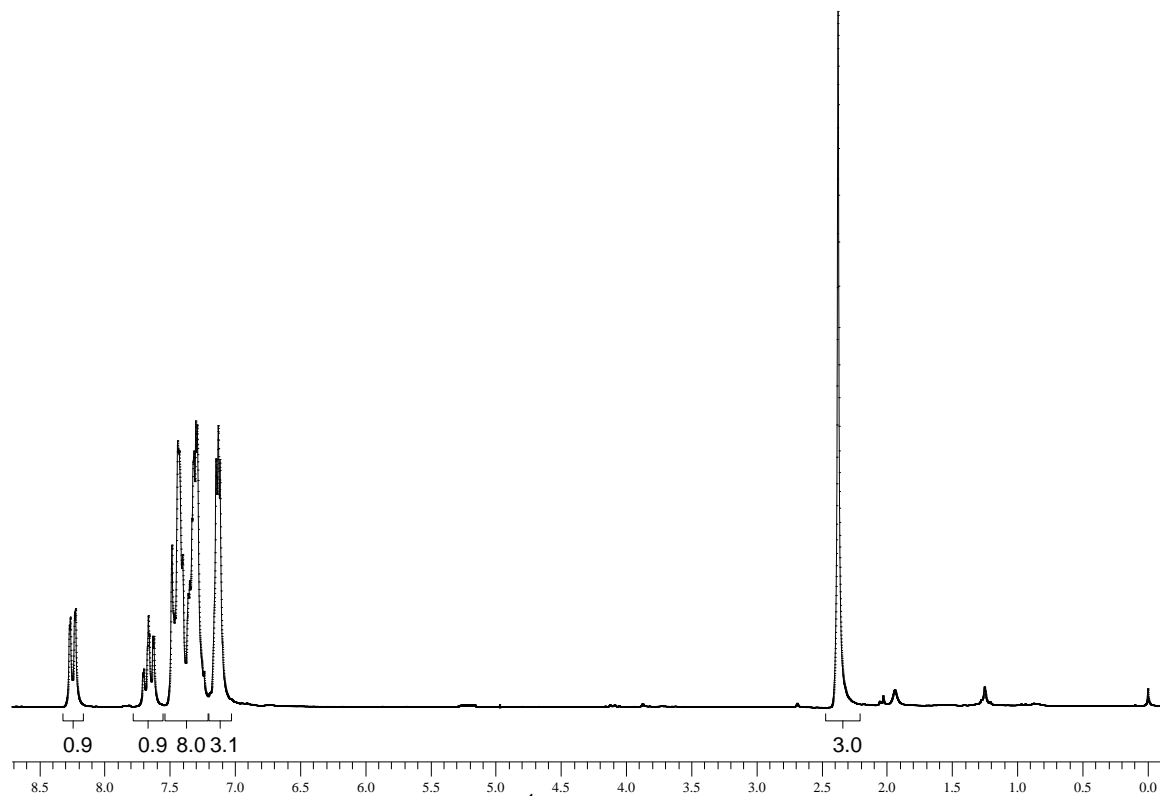
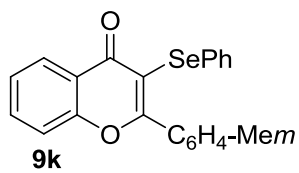


Figura 122. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9k** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

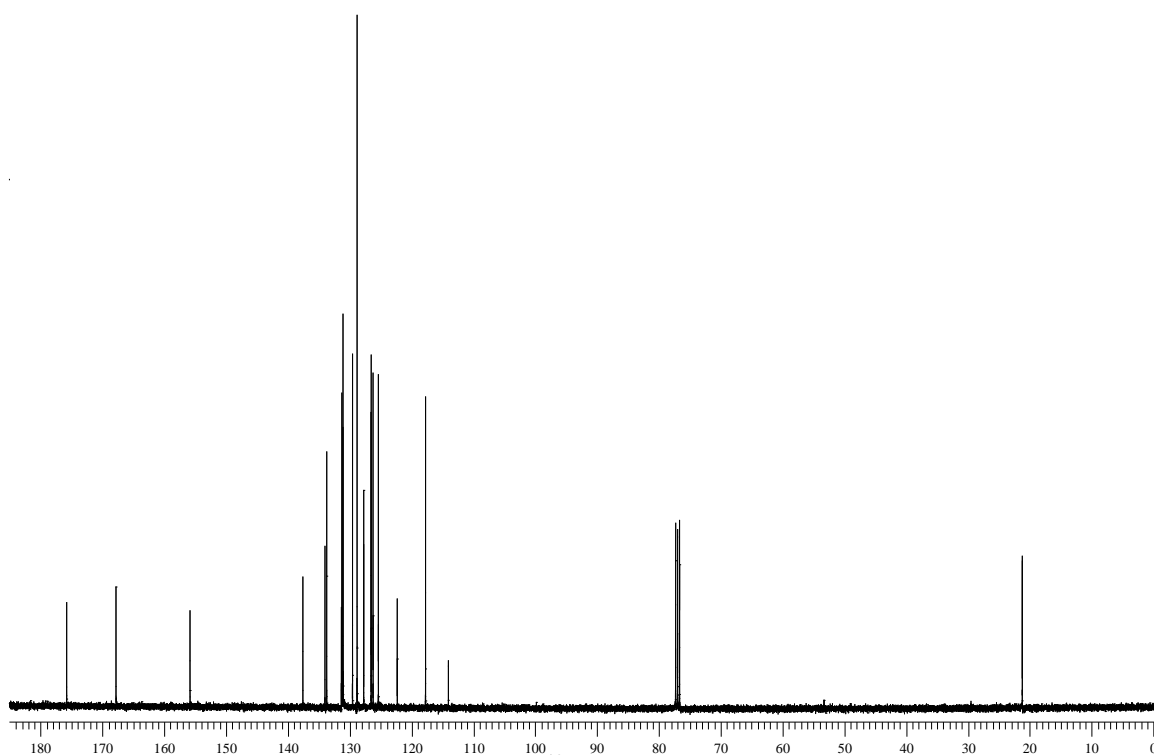


Figura 123. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

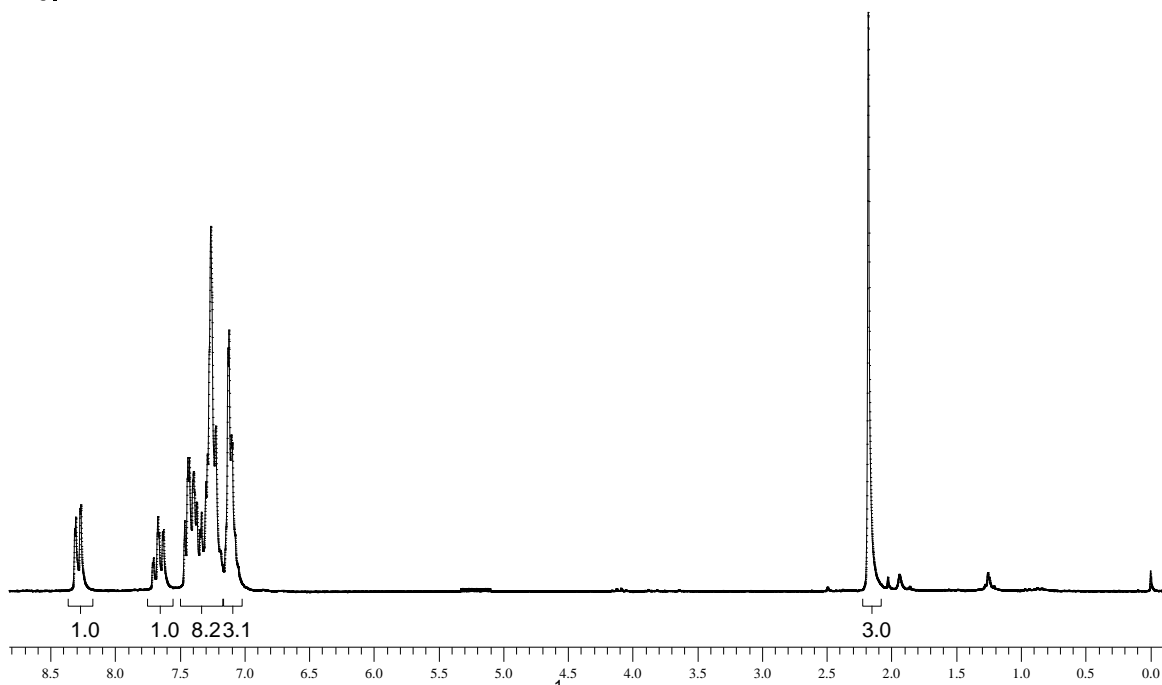
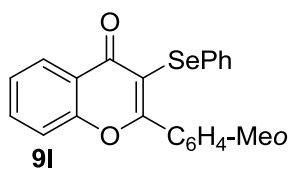


Figura 124. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9I** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

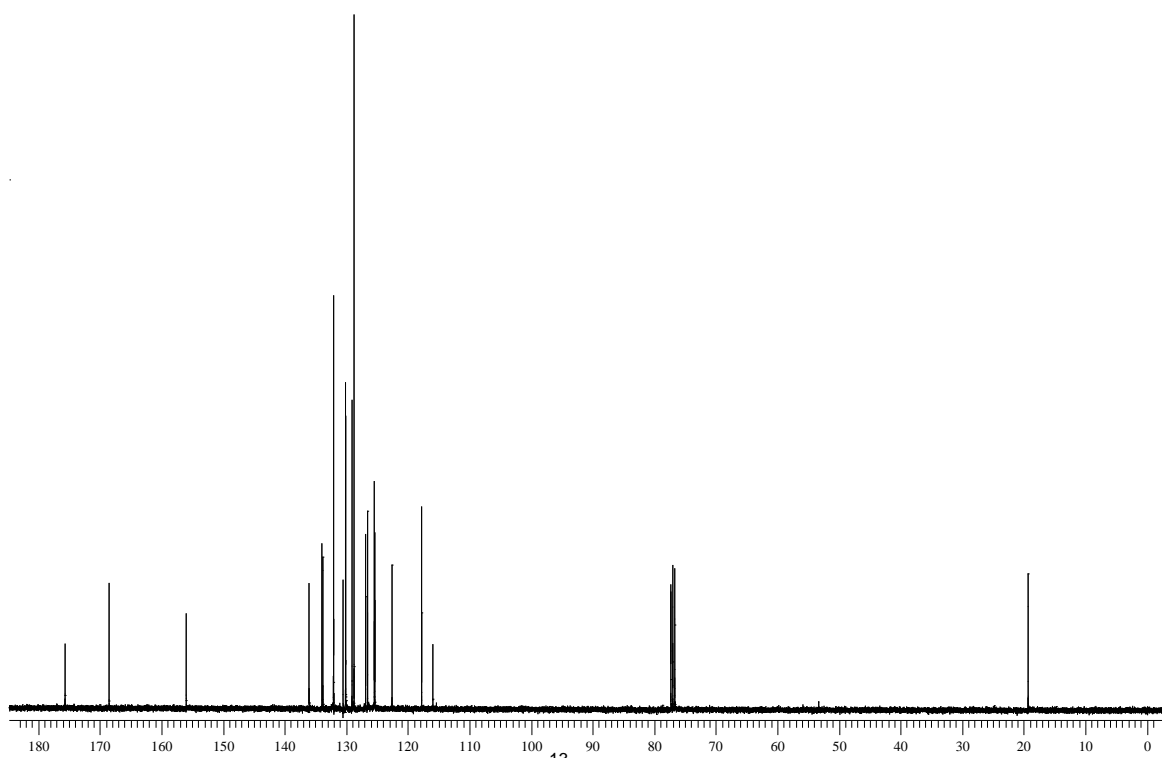


Figura 125. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9I** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

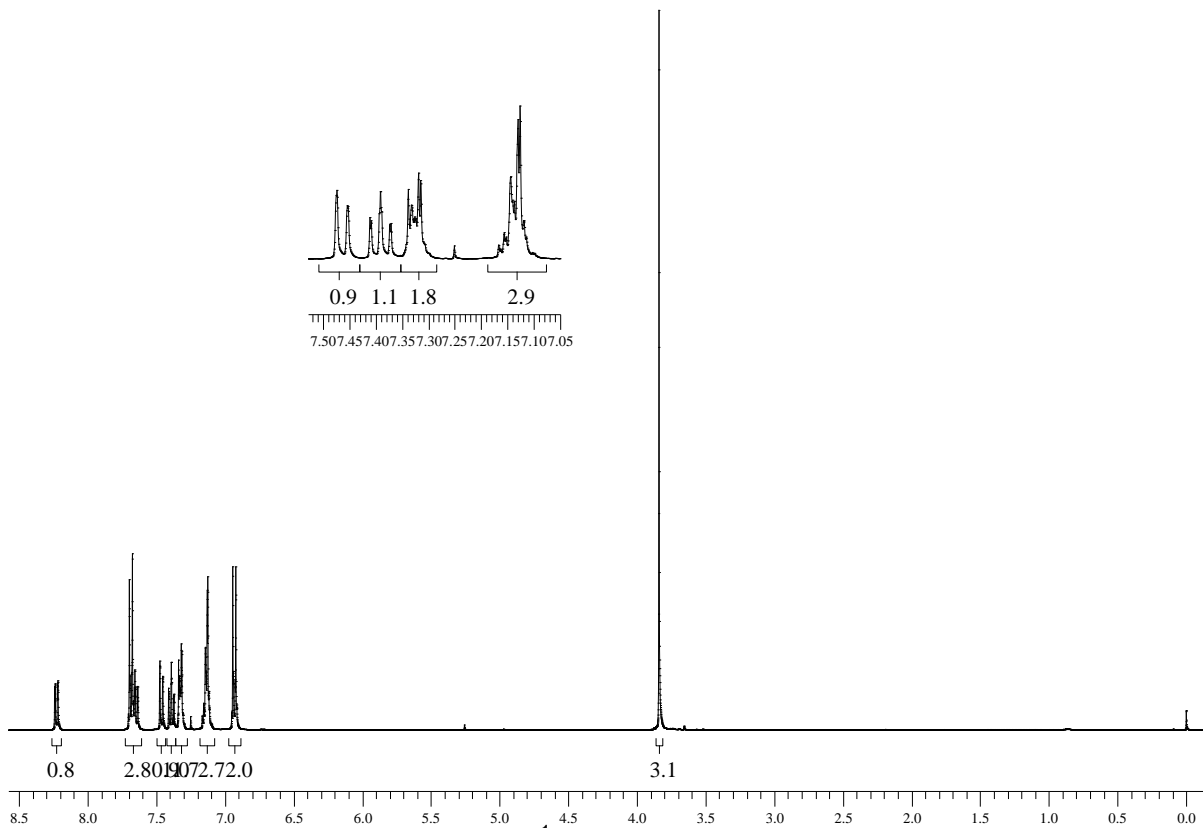
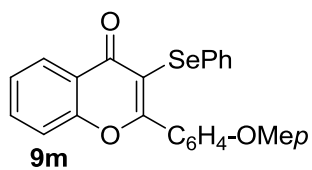


Figura 126. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

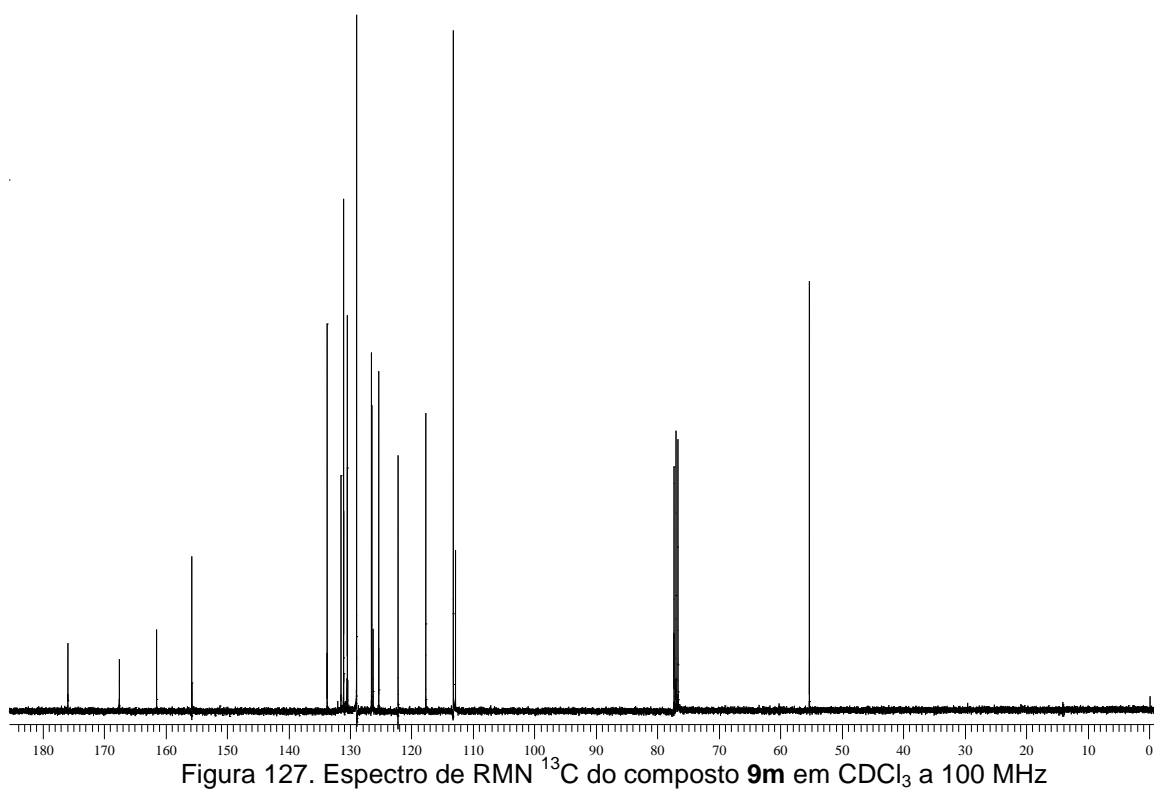


Figura 127. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

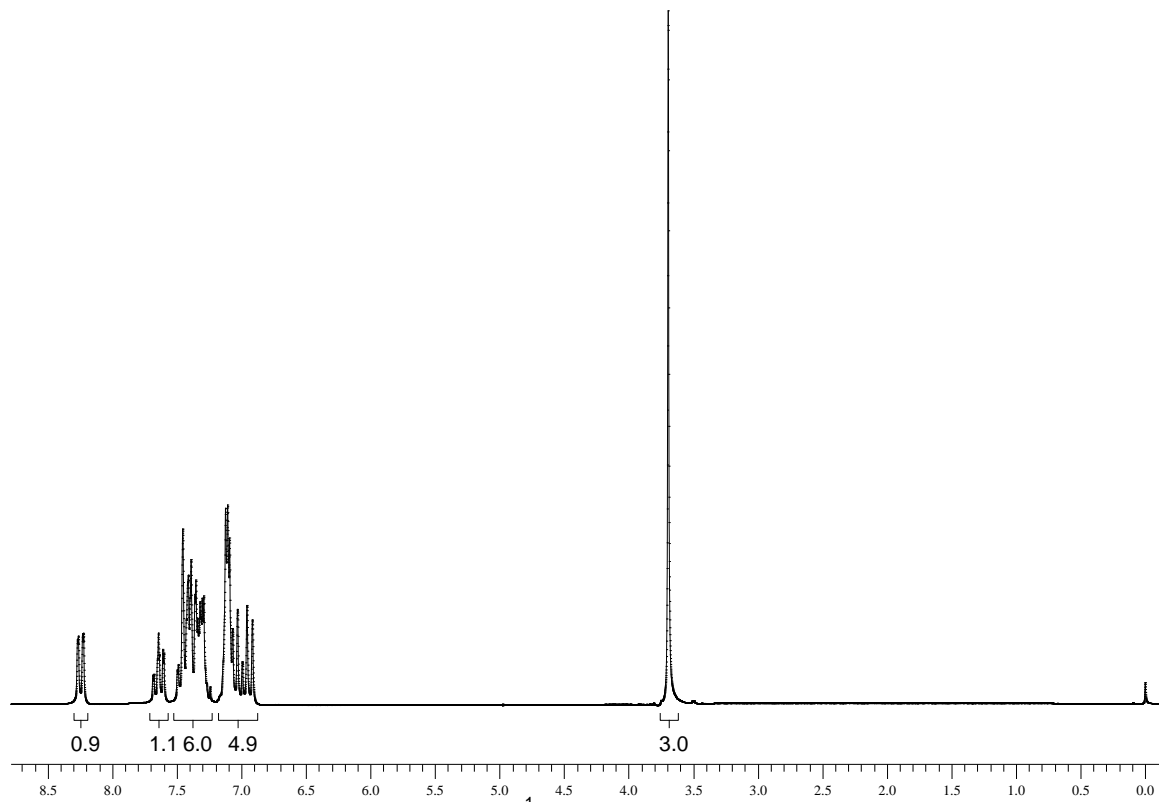
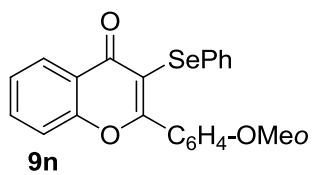


Figura 128. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9n** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

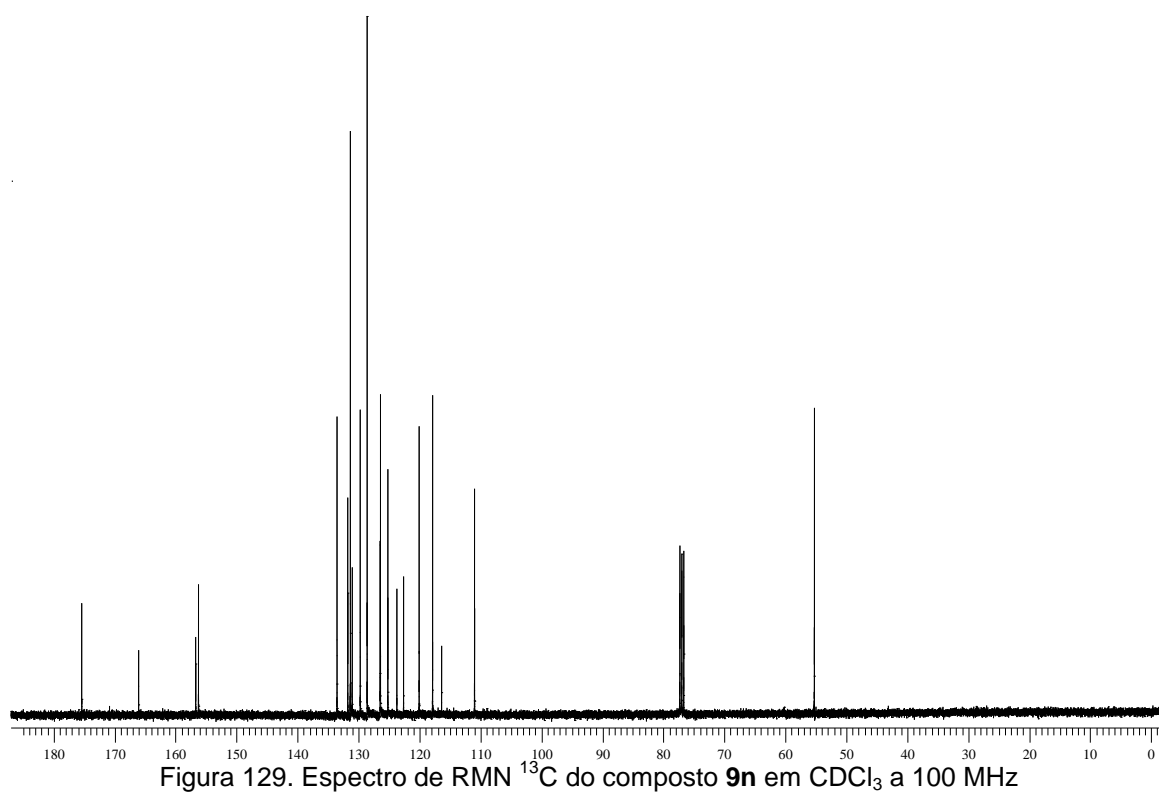


Figura 129. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9n** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

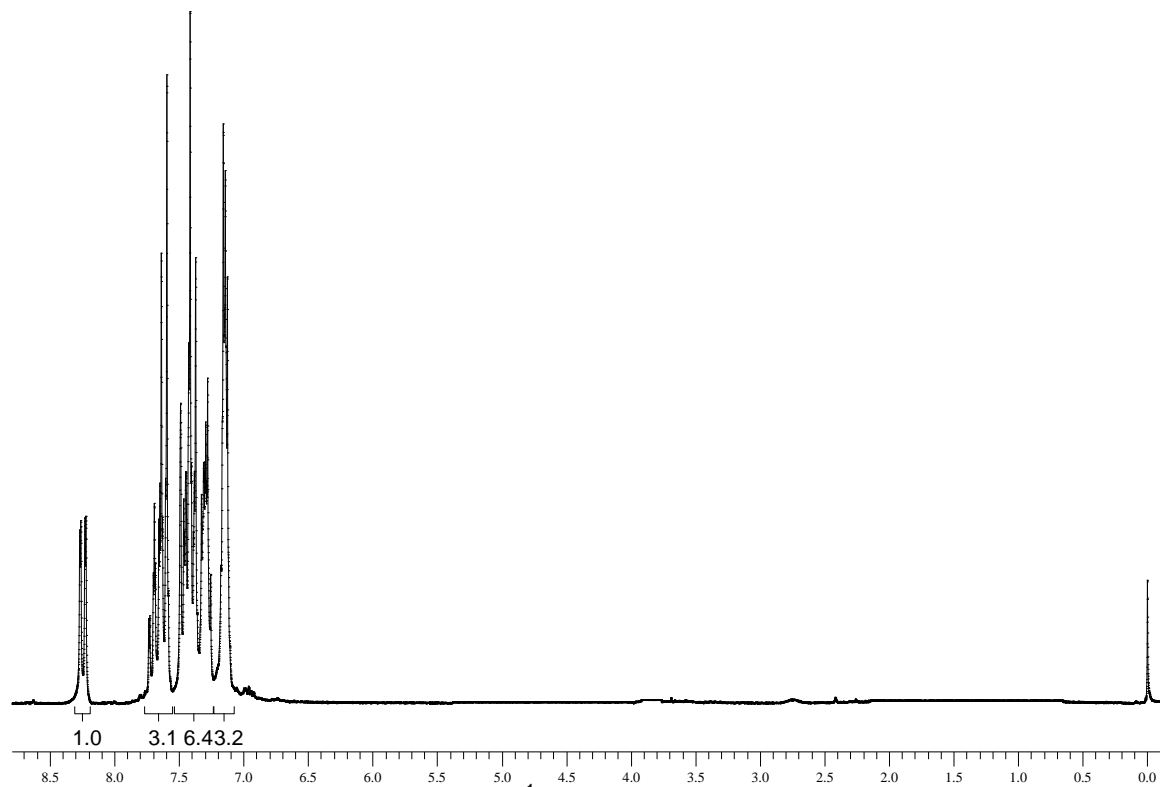
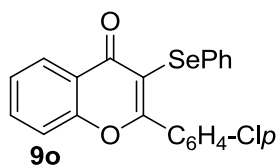


Figura 130. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9o** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

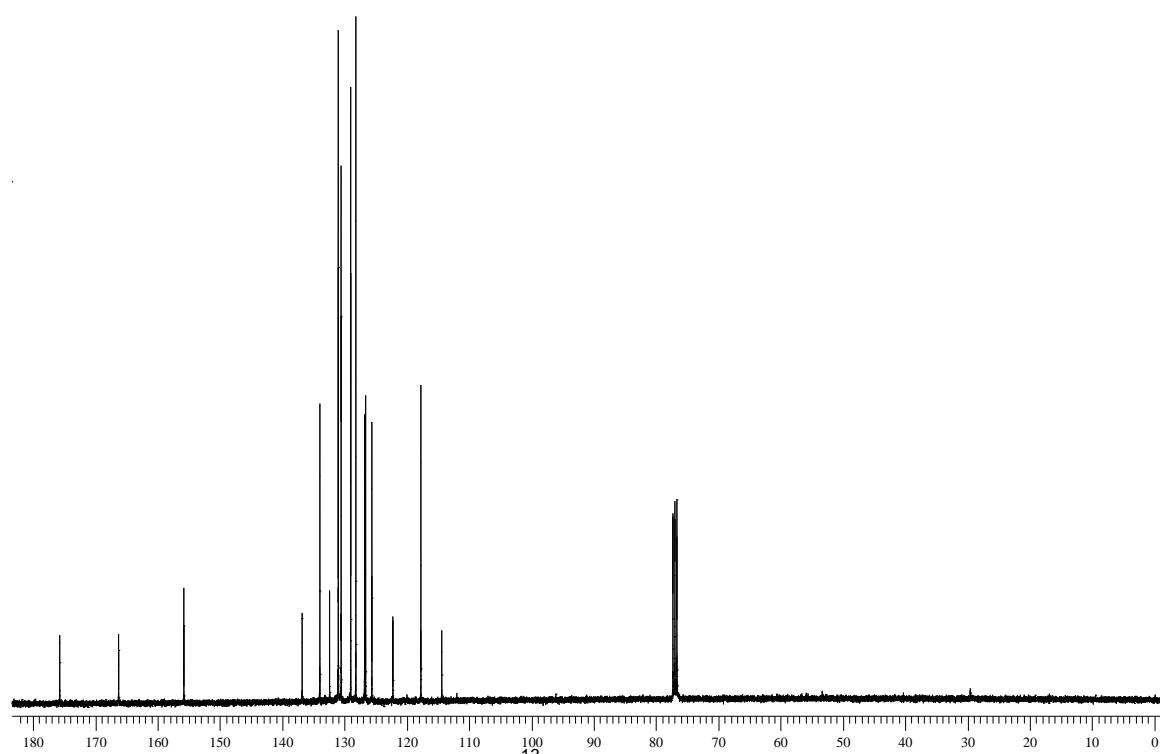


Figura 131. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



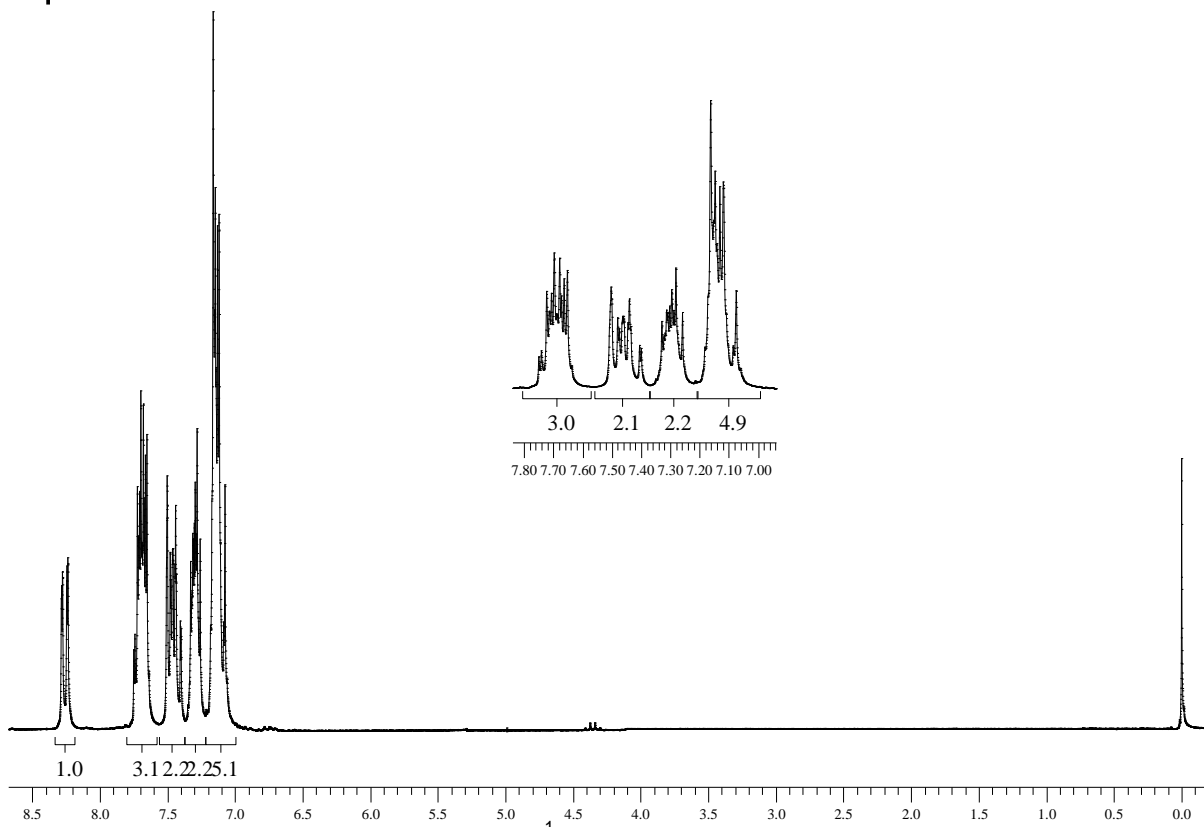
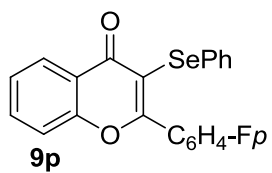


Figura 132. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9p** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

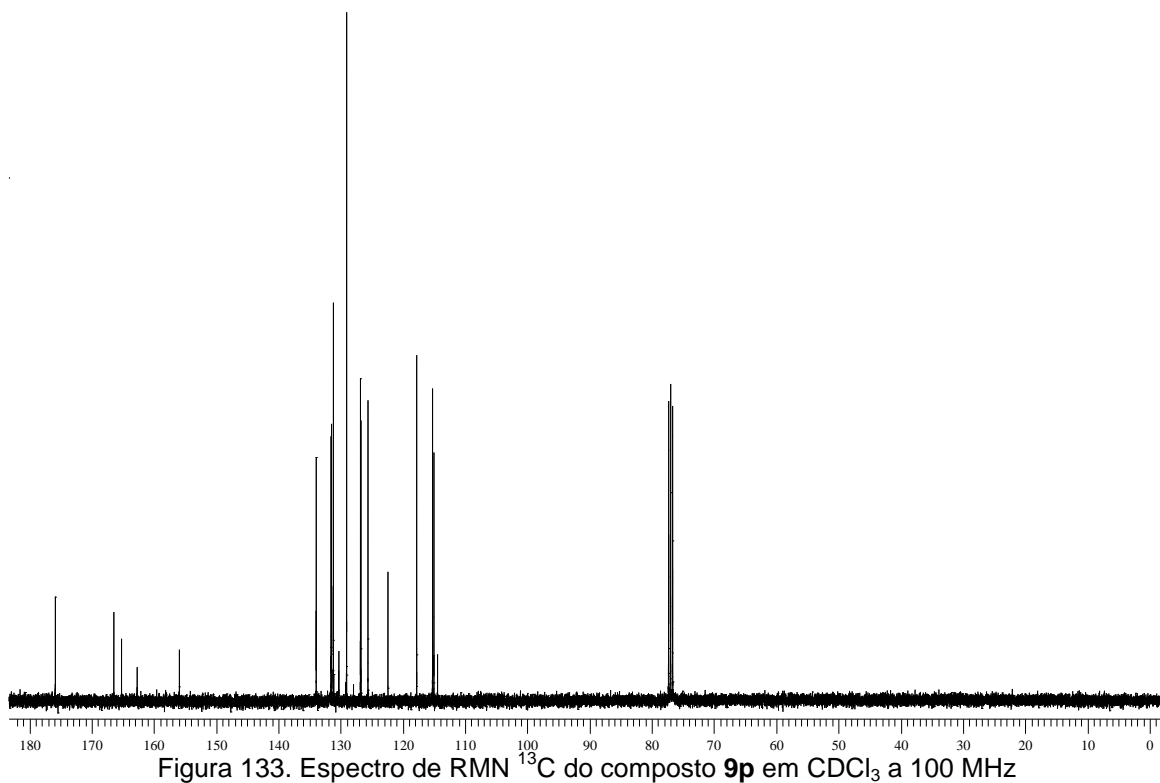


Figura 133. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

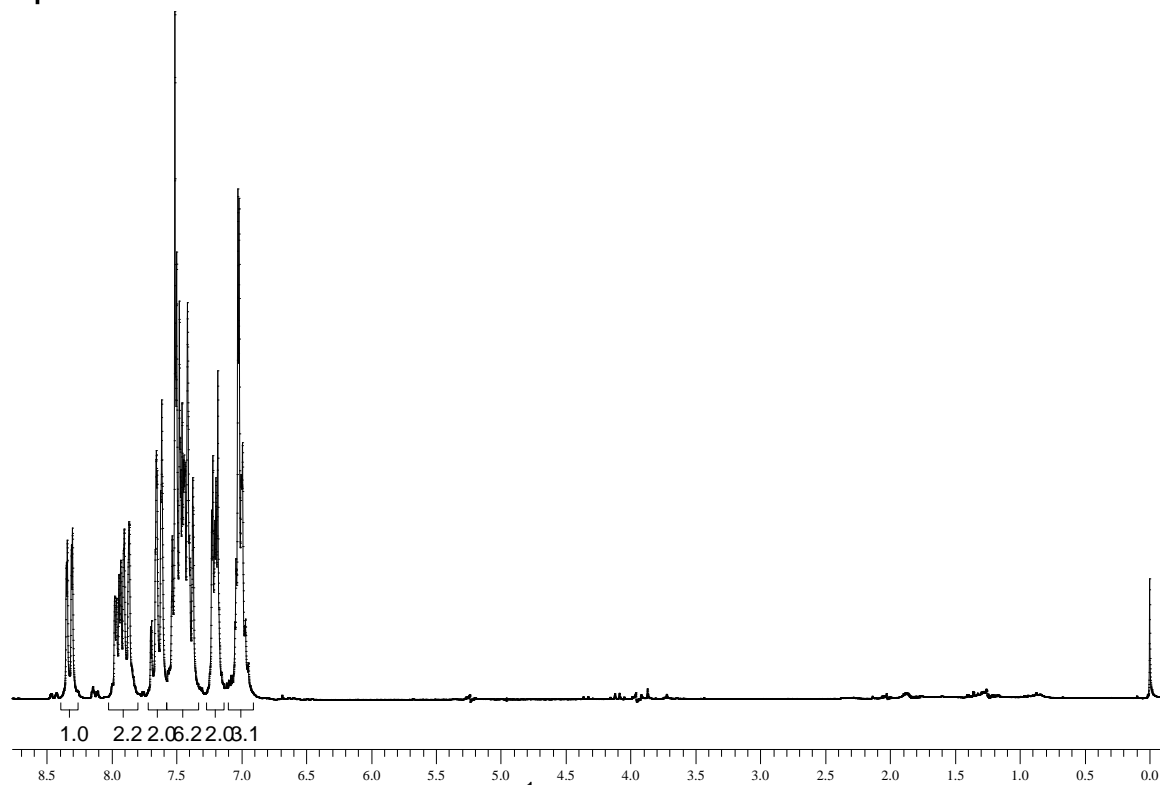
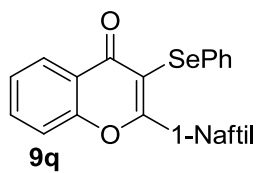


Figura 134. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9q** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

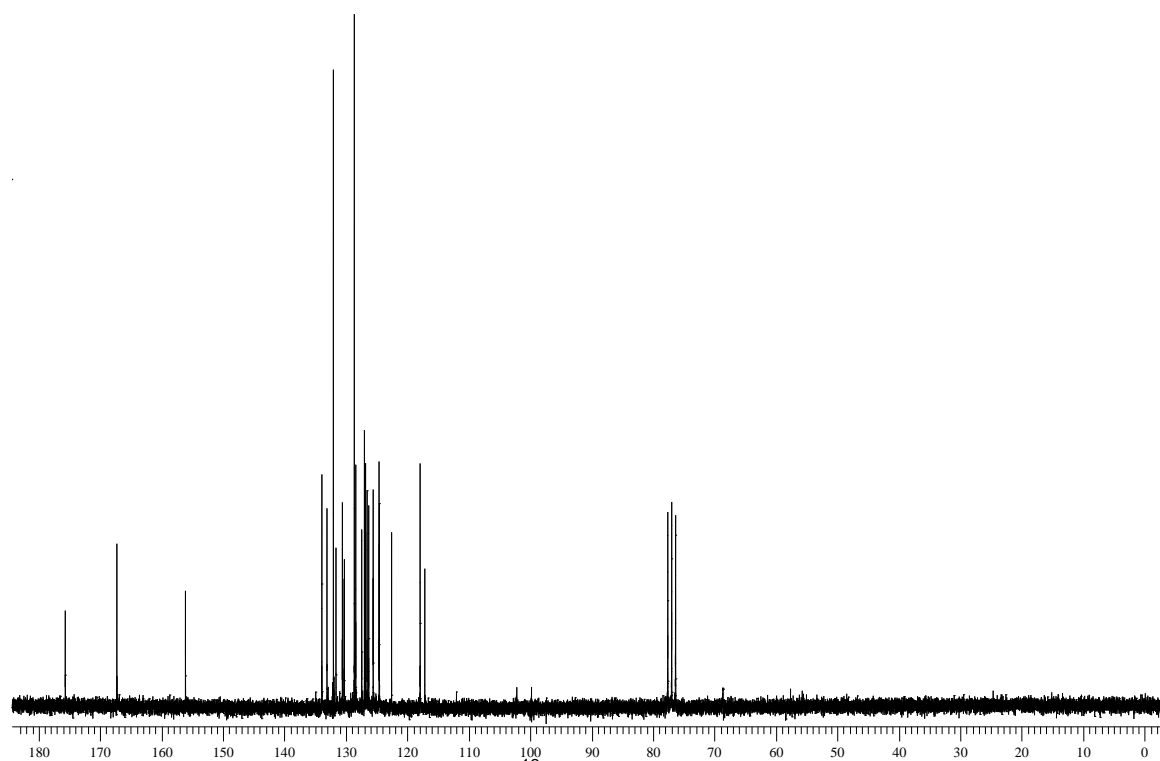


Figura 135. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

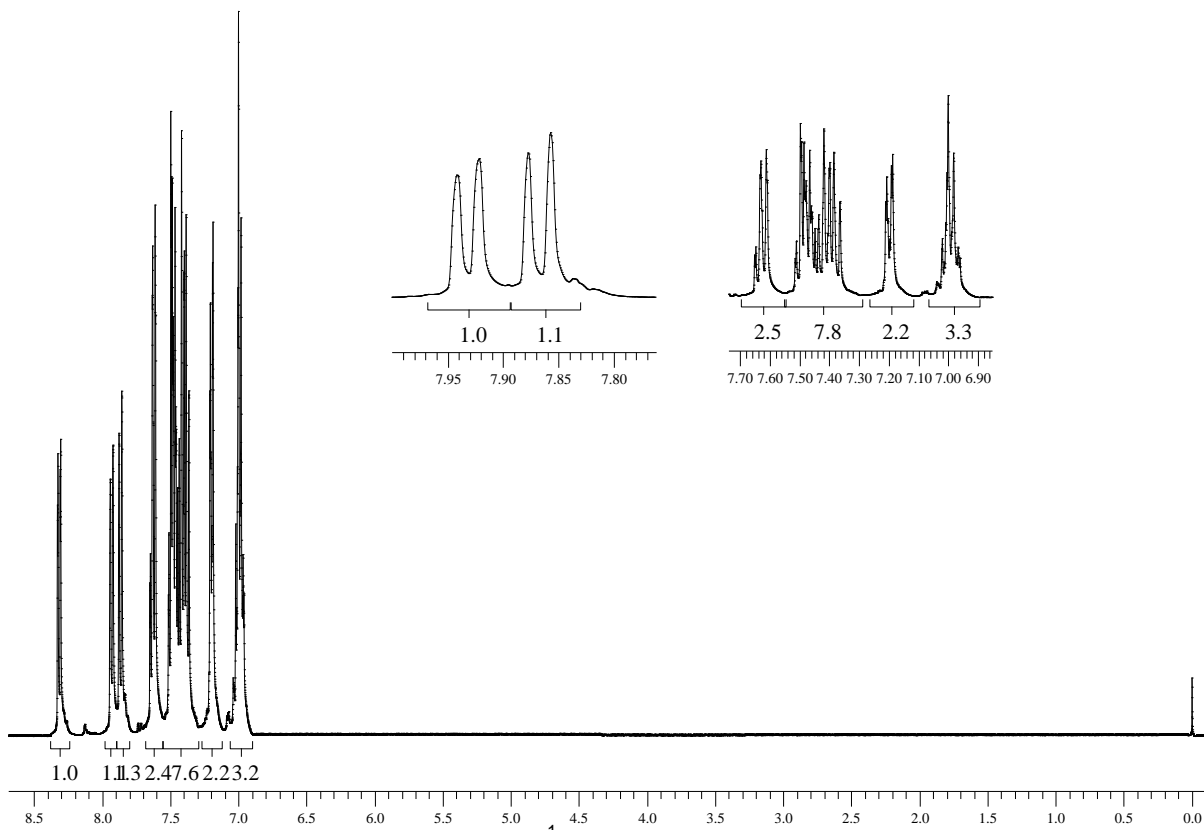
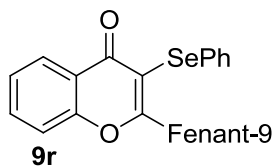


Figura 136. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

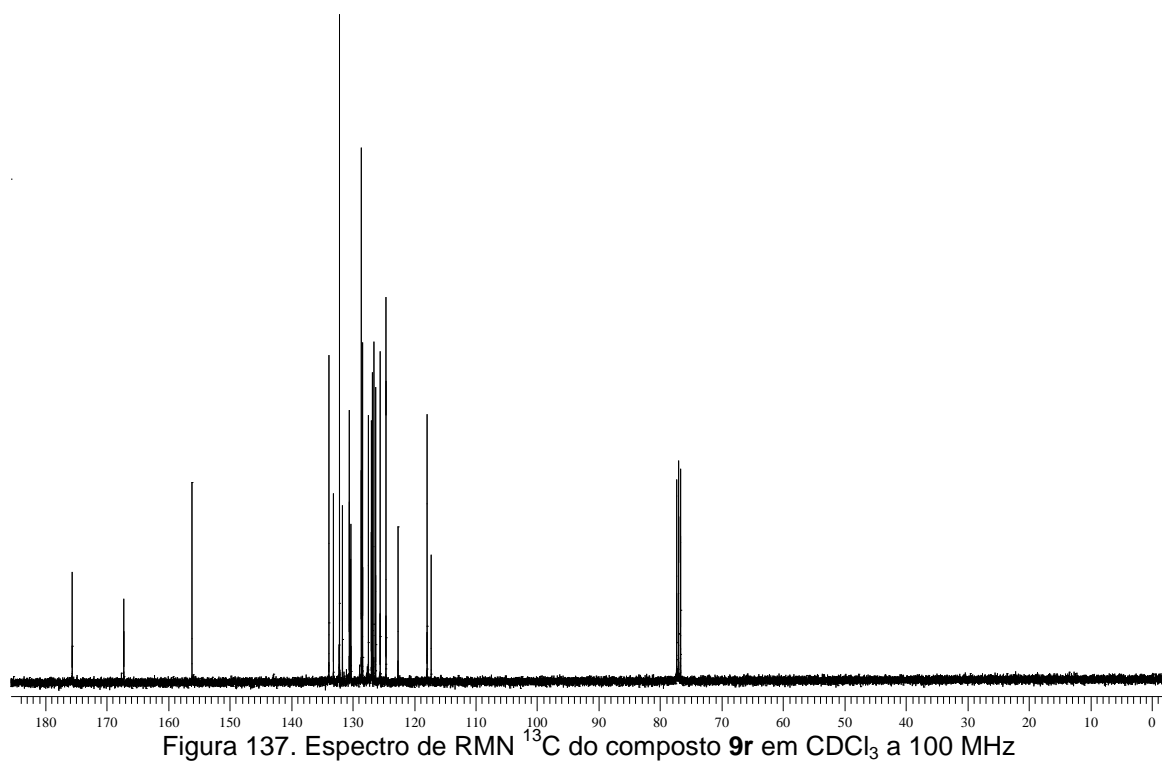


Figura 137. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

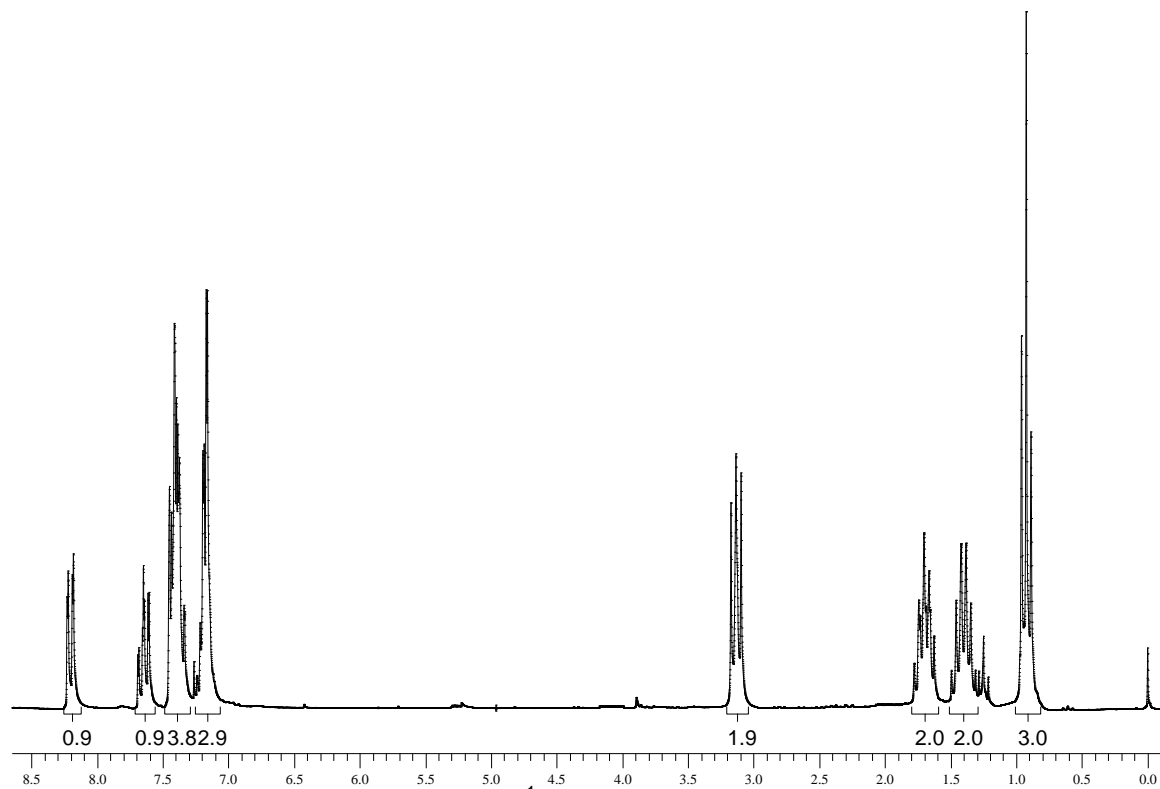
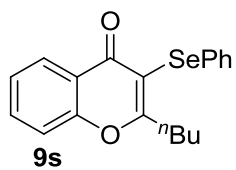


Figura 138. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9s** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

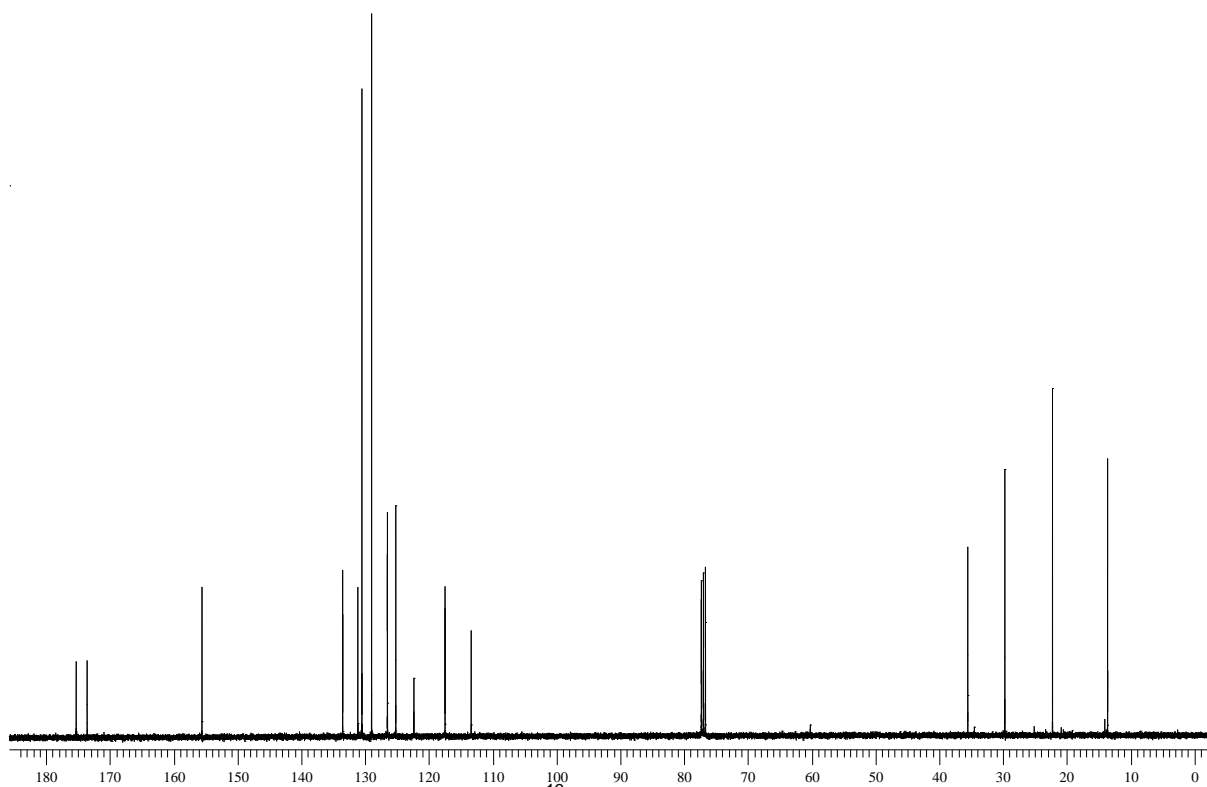


Figura 139. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

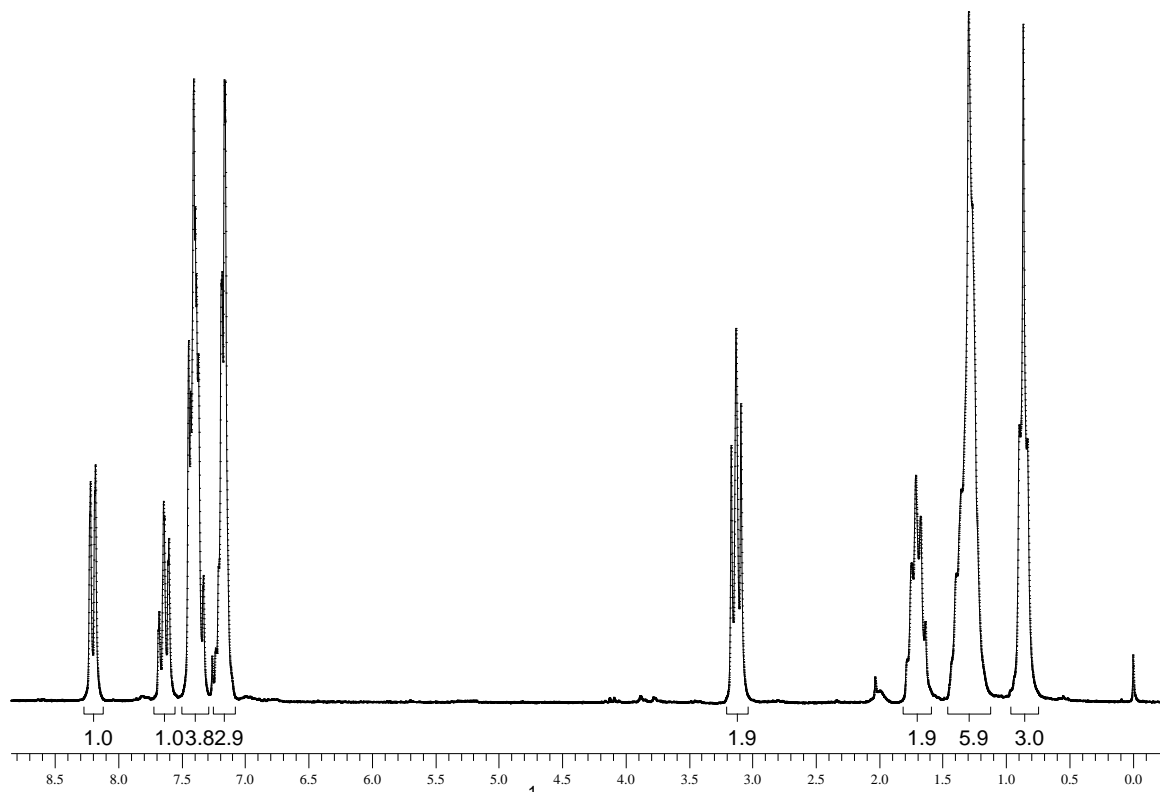
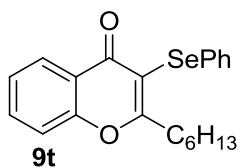


Figura 140. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9t** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

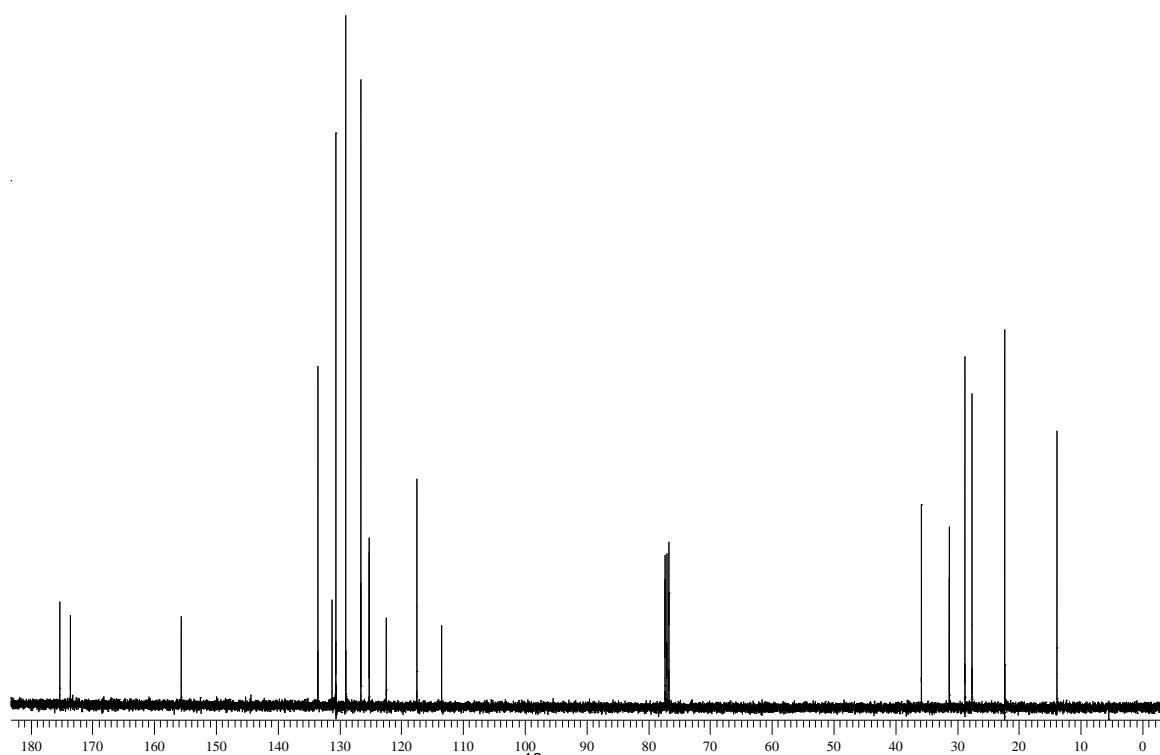


Figura 141. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9t** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

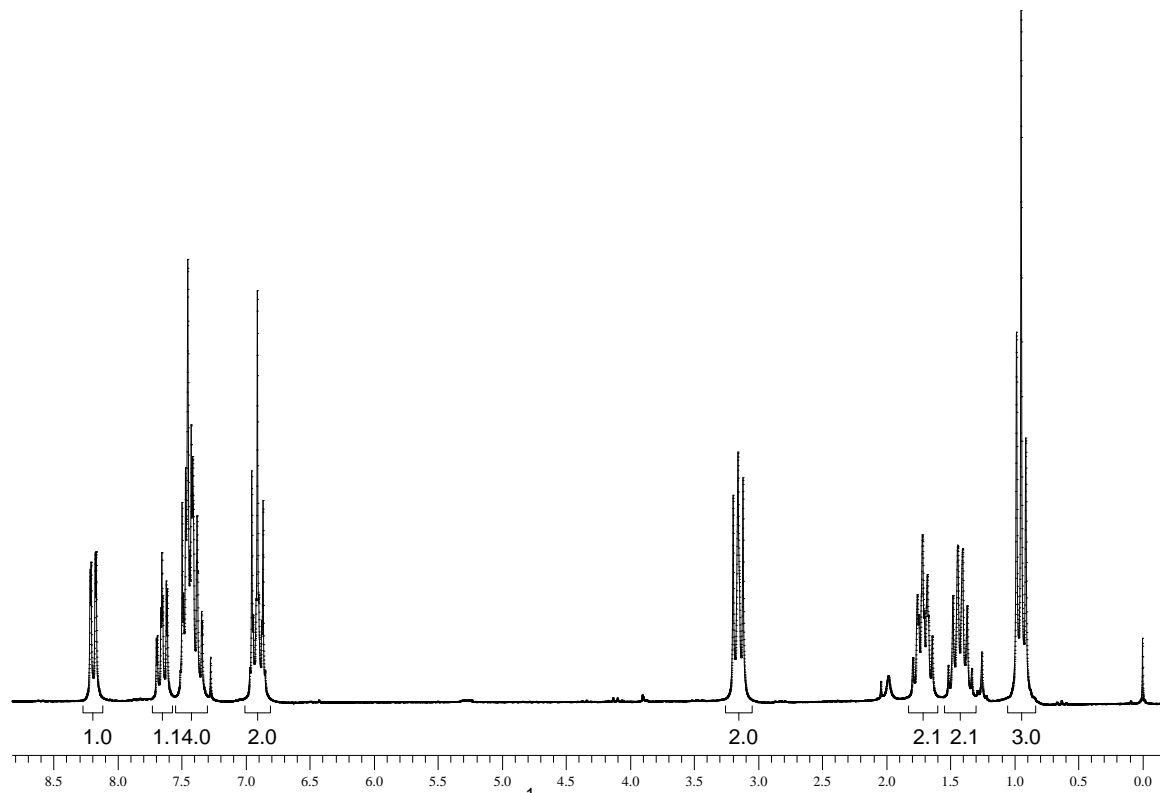
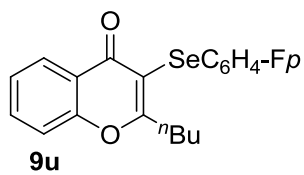


Figura 142. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9u** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

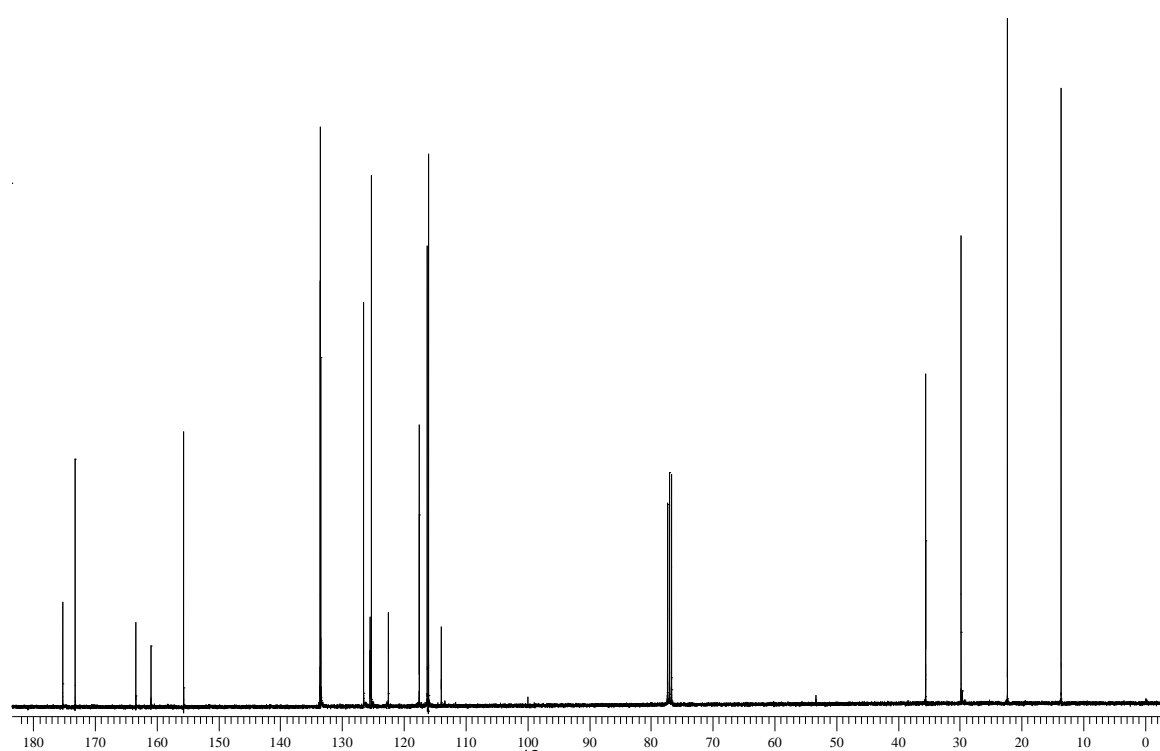


Figura 143. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9u** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

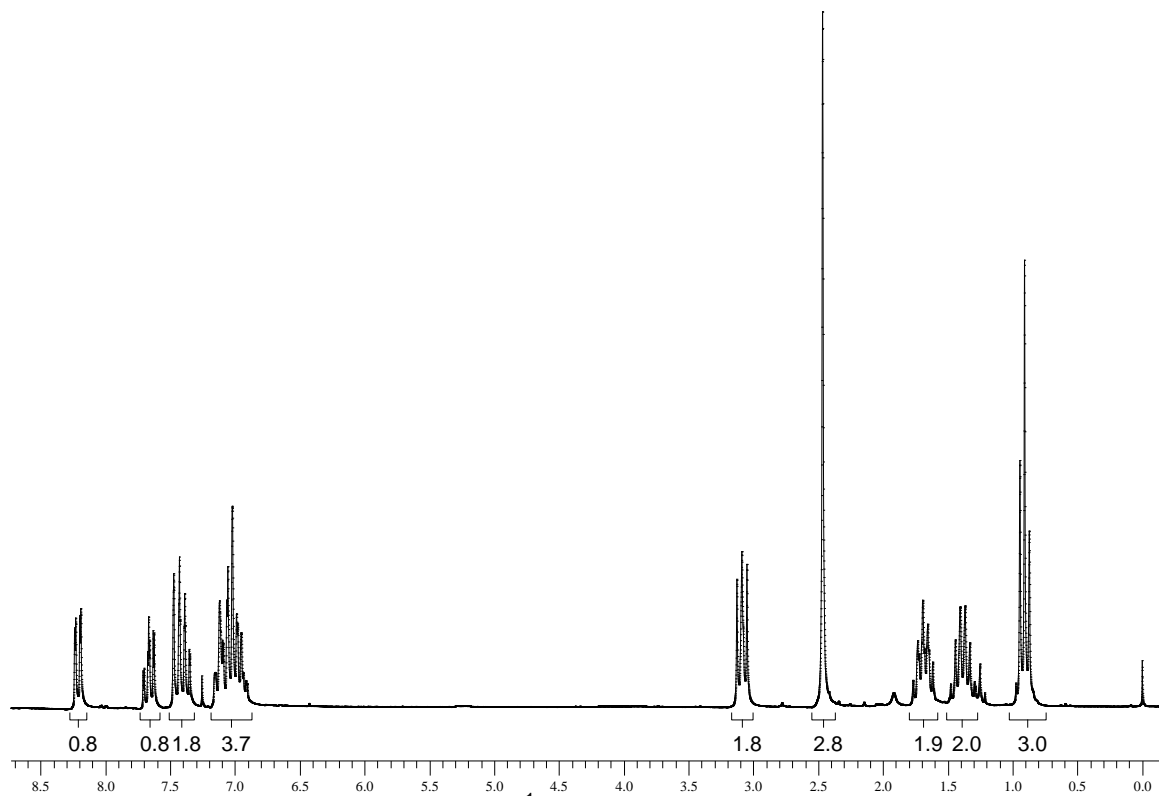
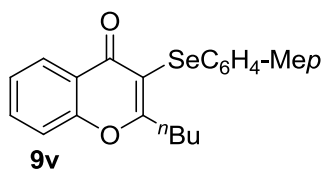


Figura 144. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9v** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

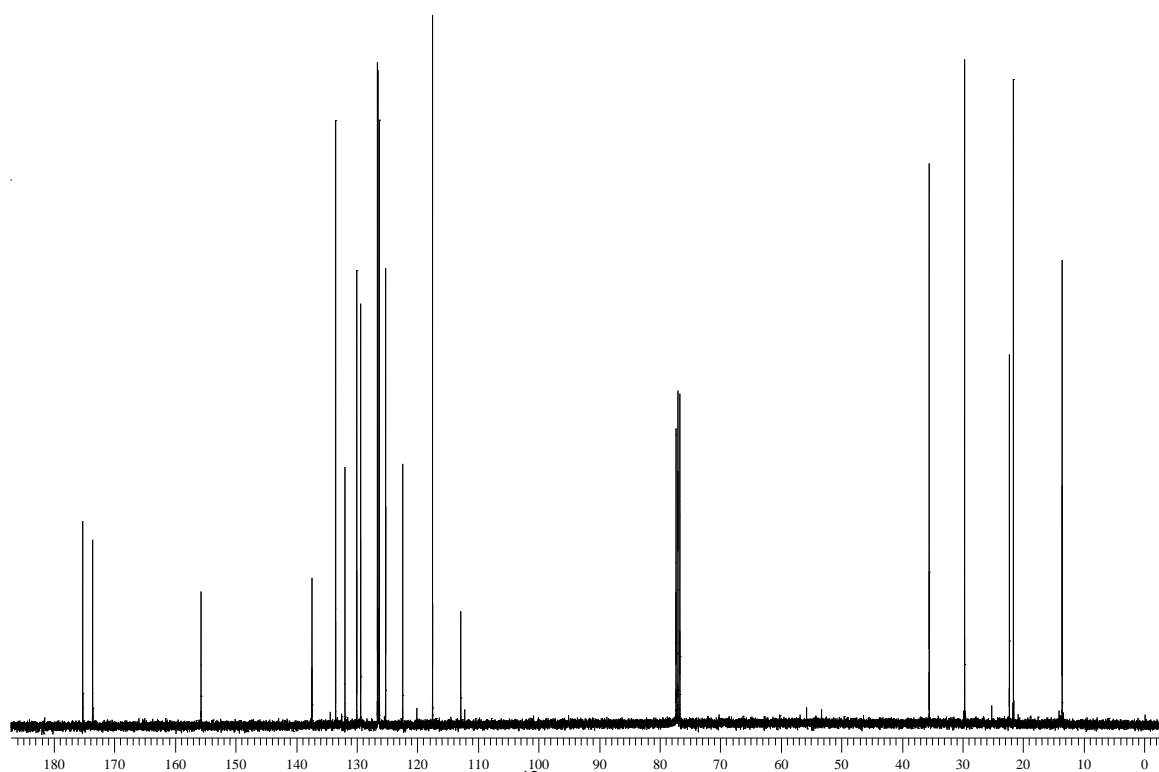


Figura 145. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9v** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

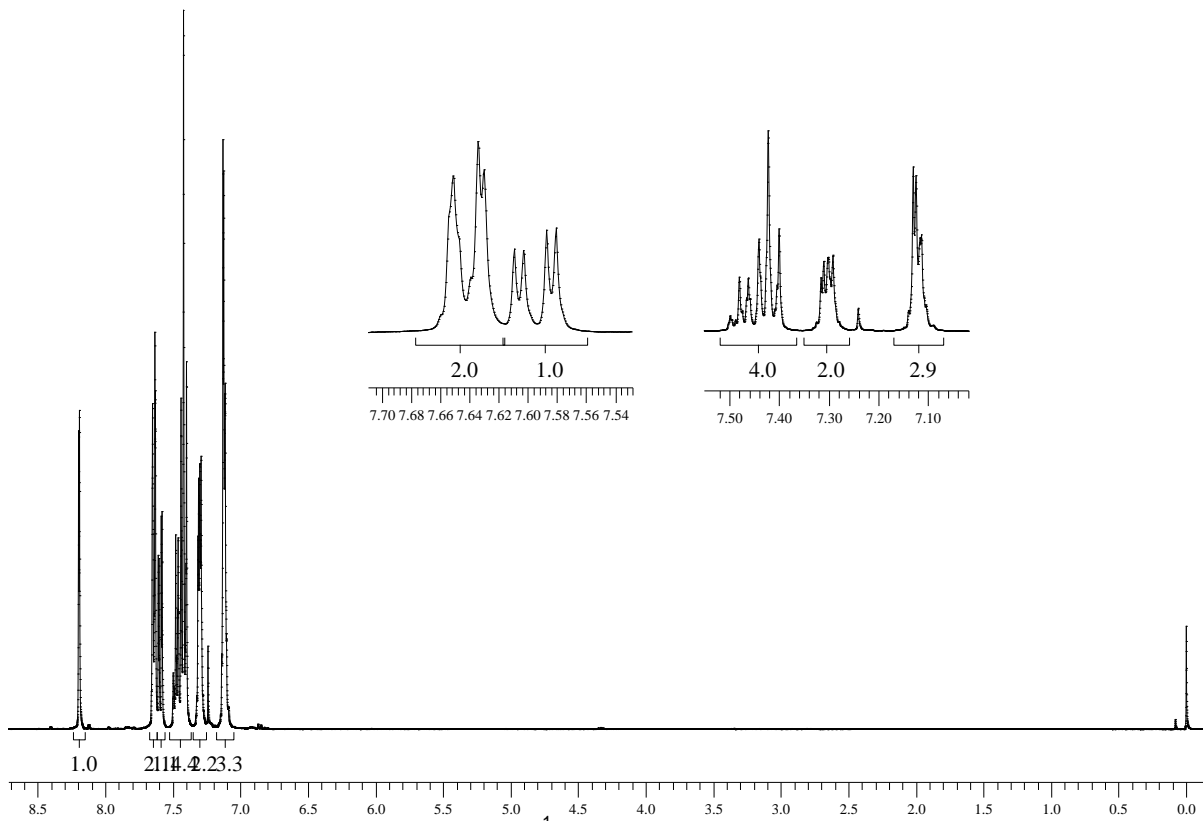
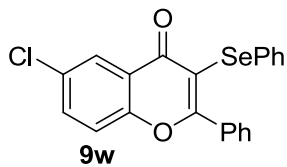


Figura 146. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9w** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

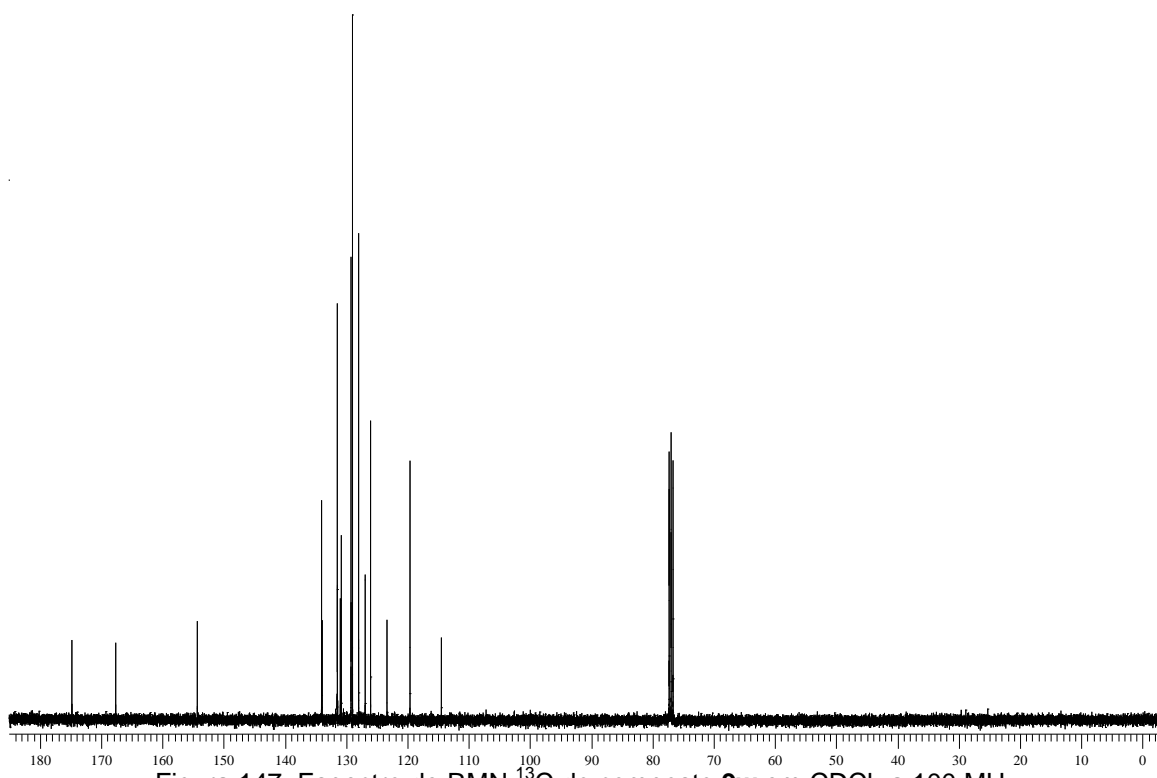


Figura 147. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9w** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



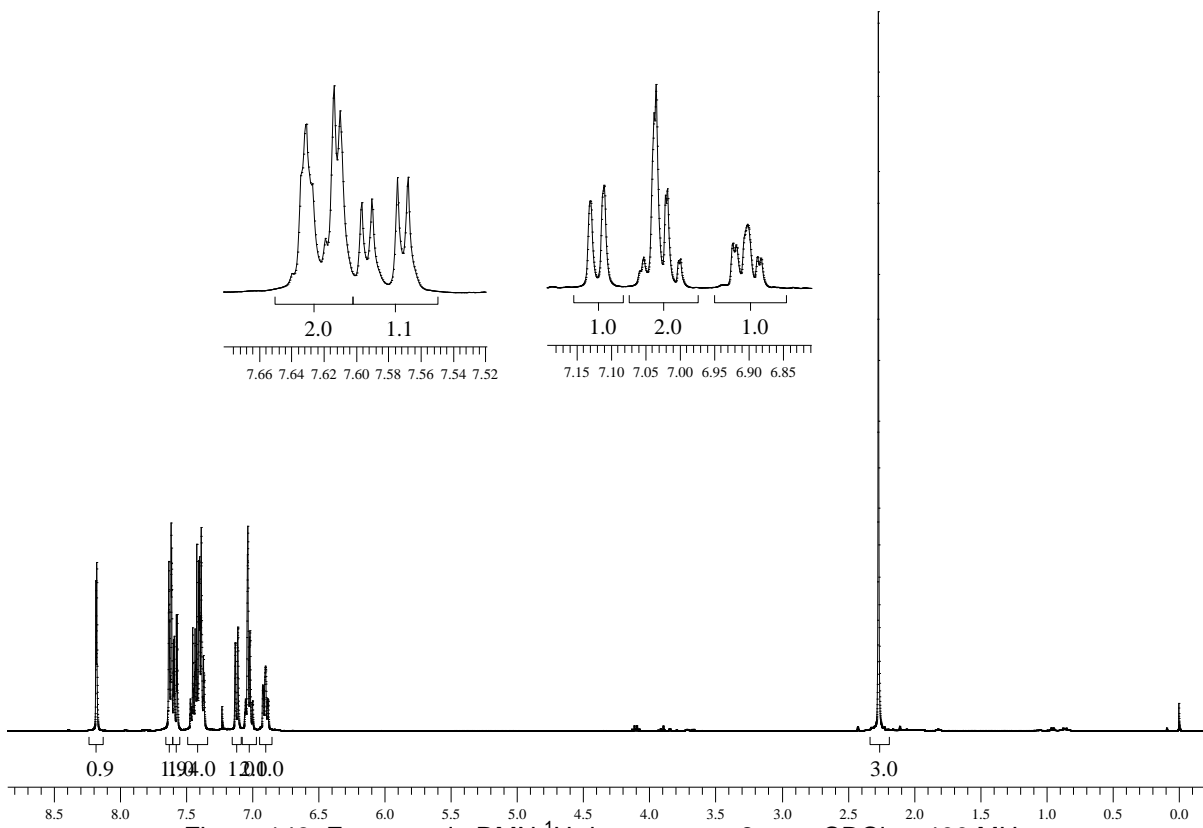
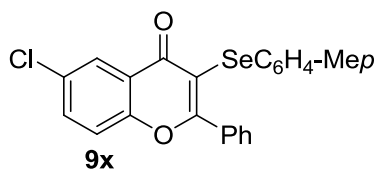


Figura 148. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9x** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

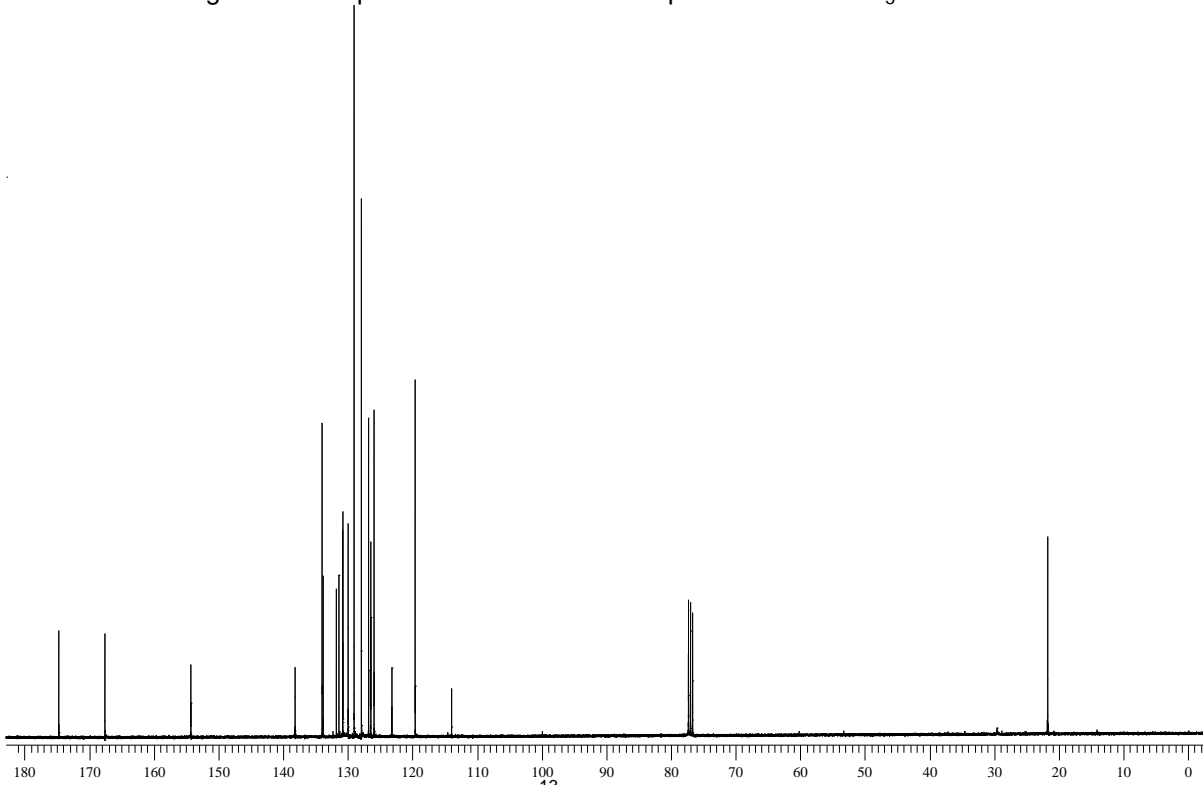


Figura 149. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9x** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

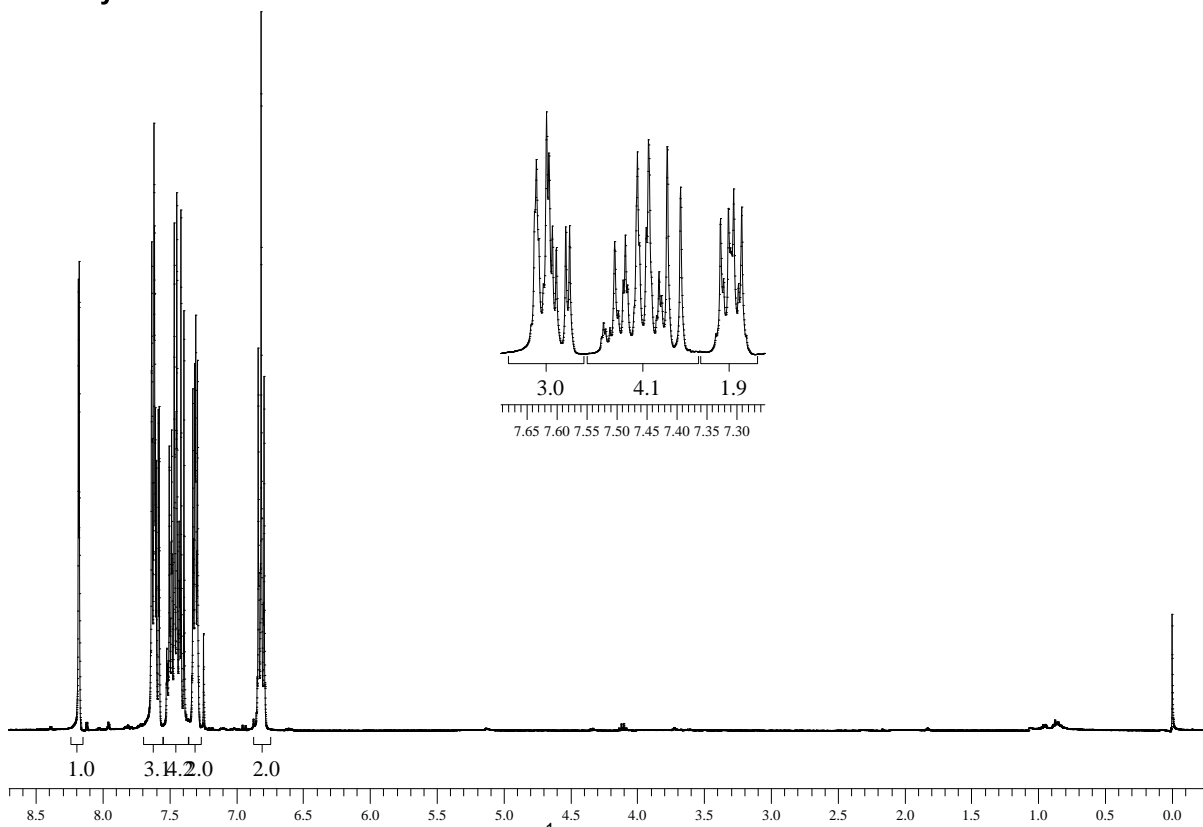
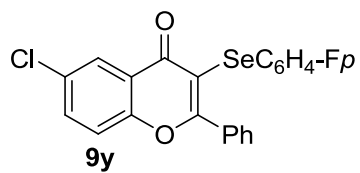


Figura 150. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9y** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

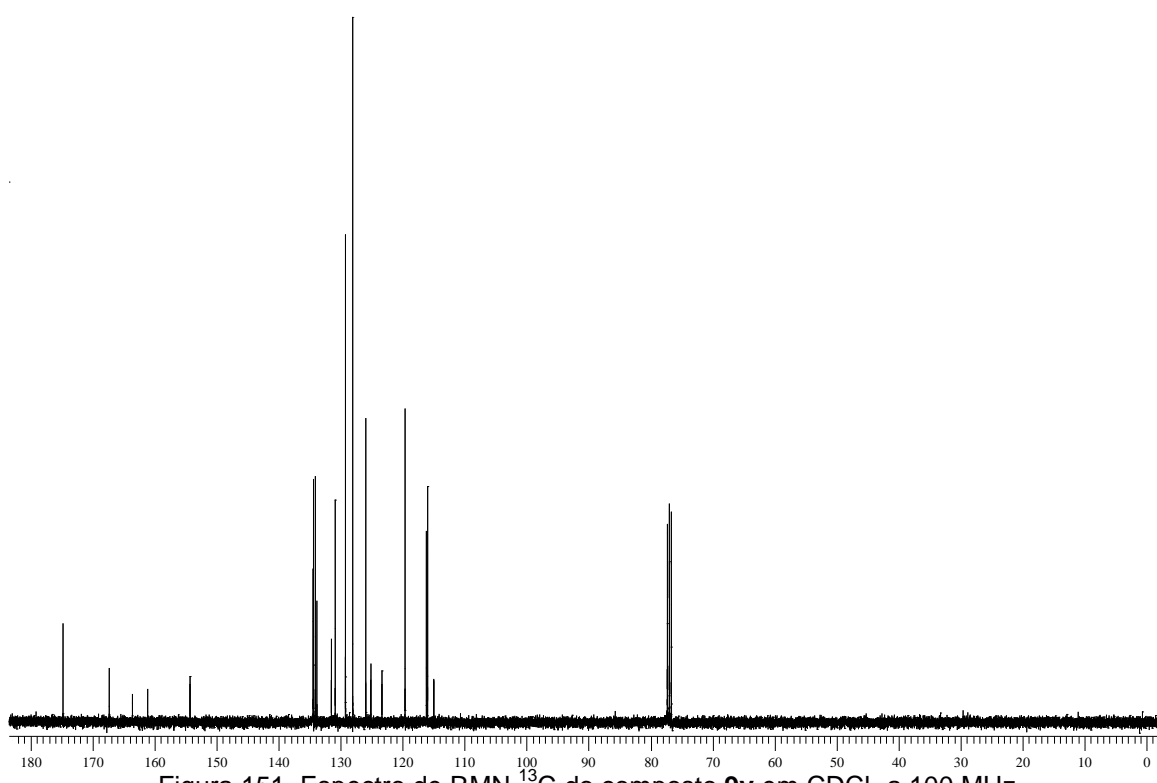


Figura 151. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9y** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

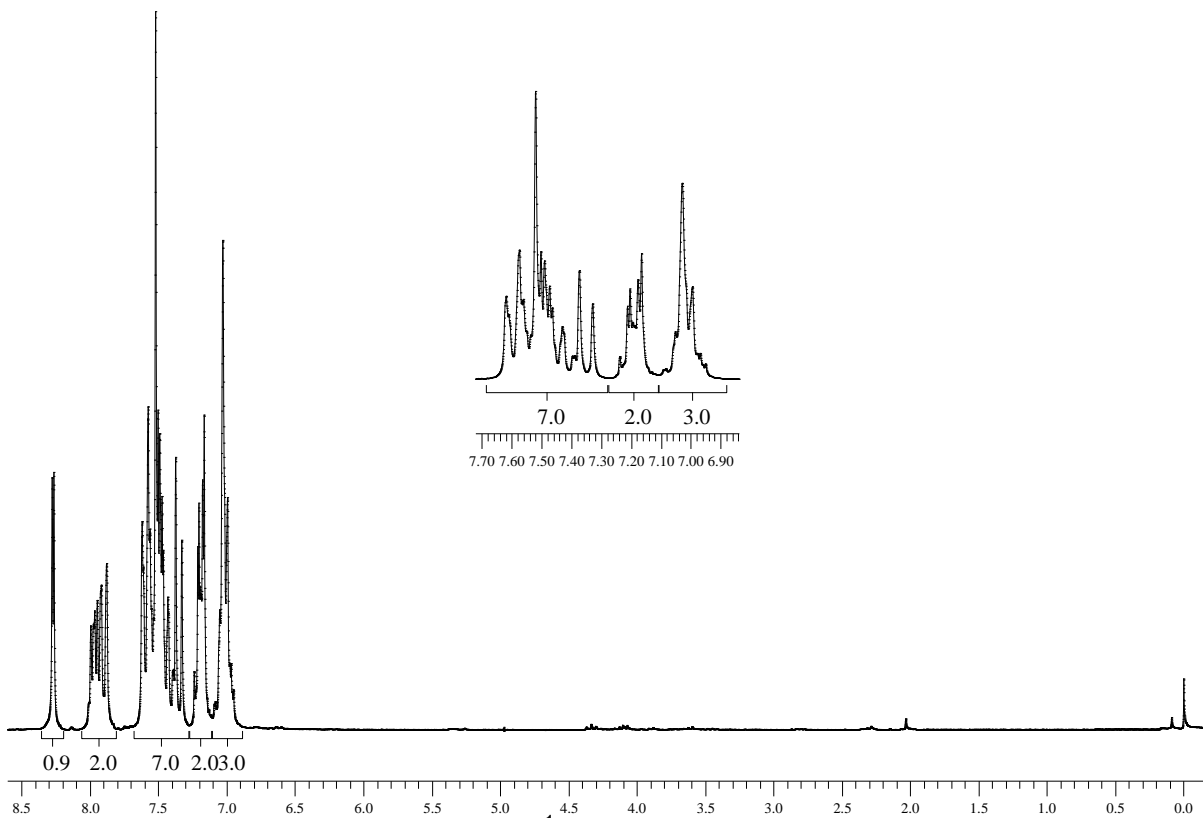
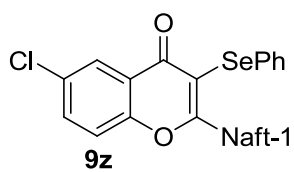


Figura 152. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9z** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

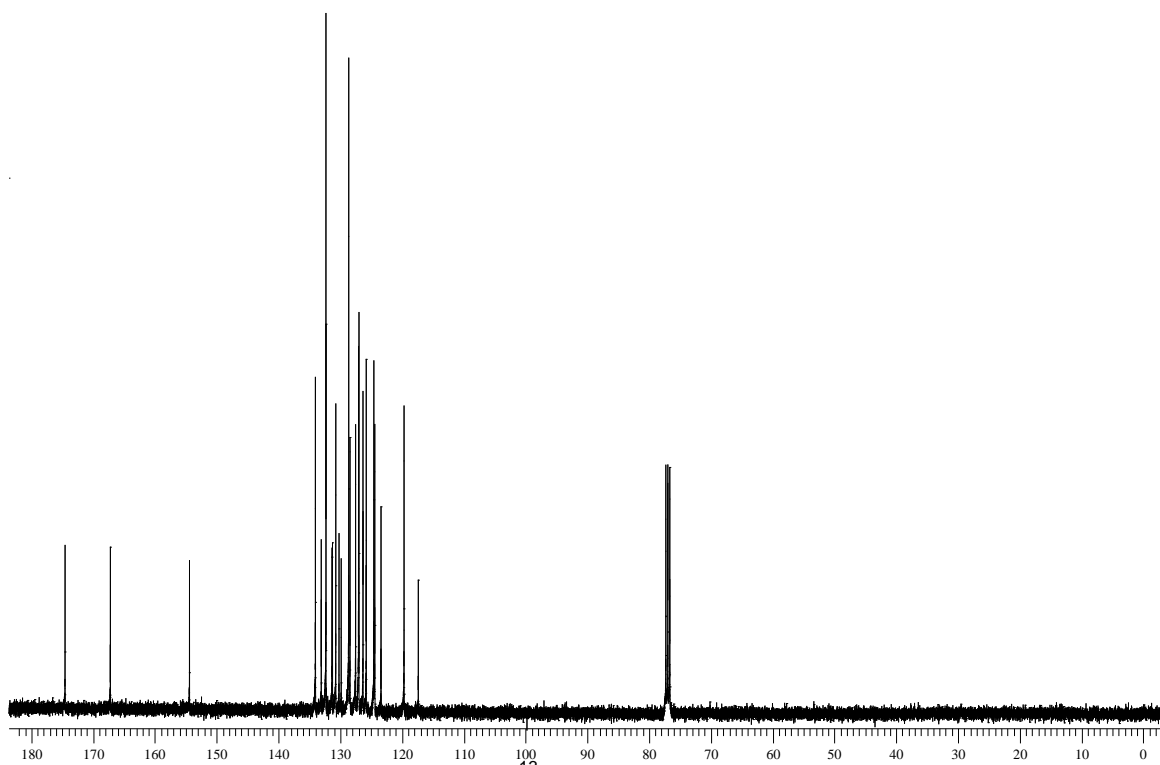


Figura 153. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9z** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

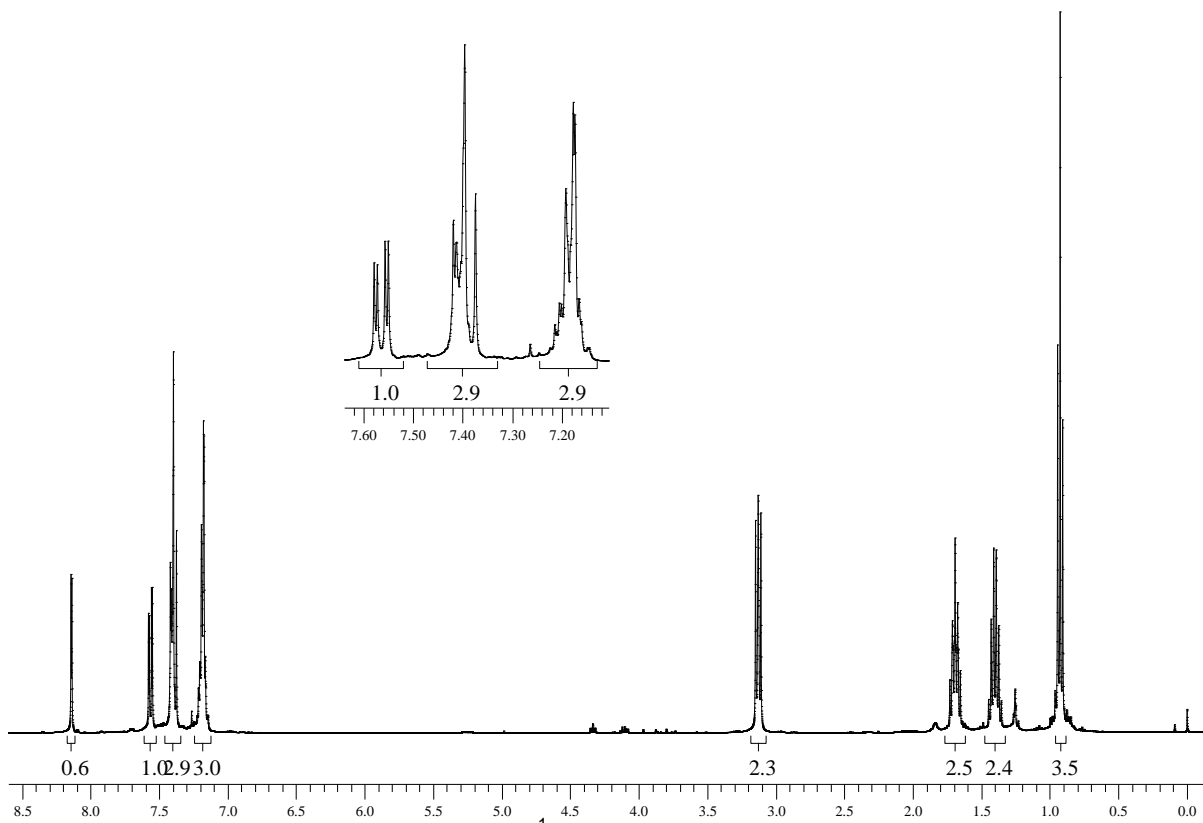
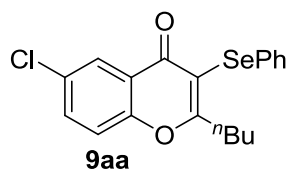


Figura 154. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

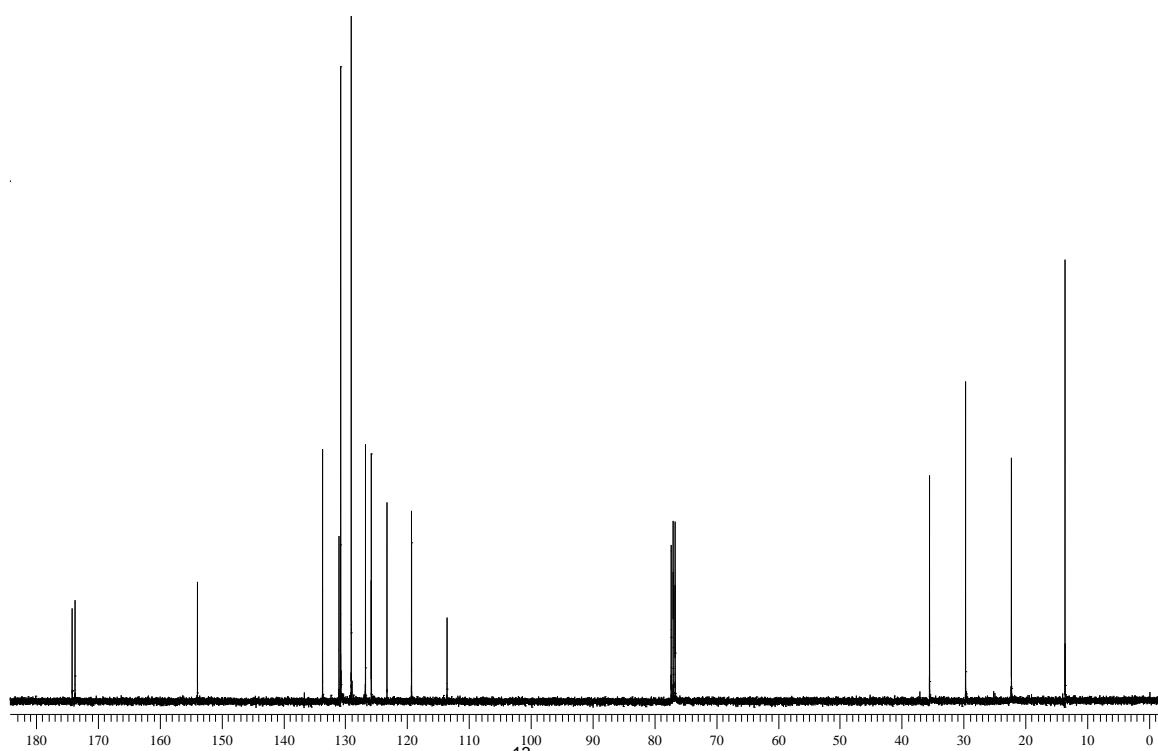


Figura 155. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9aa** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

