

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

Síntese de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas a partir
de disselenetos de dialquila e 2-(organoilbuta-1,3-diin-1-
il)benzoatos de metila promovida por Oxone[®]

Helen Afonso Goulart

Pelotas, 27 de julho de 2018.

Helen Afonso Goulart

Síntese de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas a partir de disselenetos de dialquila e 2-(organoilbuta-1,3-diin-1-il)benzoatos de metila promovida por Oxone[®]

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Coorientador: Dr. José Sebastião dos Santos Neto

Pelotas, 27 de julho de 2018

Helen Afonso Goulart

Título: Síntese de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas a partir de disselenetos de dialquila e 2-(organoilbuta-1,3-diin-1-il)benzoatos de metila promovida por Oxone®

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 27 de julho de 2018.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca - FURG

“Se você cansar, aprenda a descansar e não a desistir”

Autor desconhecido

À minha amada vó Margarida, por todo o incentivo, amor, e compreensão. Esta conquista é dedicada à senhora!

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Química.

À CAPES, FINEP, CNPq e à FAPERGS pelo auxílio financeiro durante estes anos.

Aos meus pais Simone e Carlos e meu irmão Lucas, obrigada por todo amor, apoio e incentivo de sempre.

Ao meu noivo Pedro, por ser meu amigo e companheiro há tantos anos.

Aos demais familiares que sempre estão torcendo por mim e pelas minhas realizações.

Ao professor Perin, meus agradecimentos pelos ensinamentos científicos transmitidos ao longo de toda a minha iniciação científica e mestrado. Aos professores Eder, Diego e Ricardo por toda a ajuda ao longo destes anos.

Ao Elton, pela parceria e conhecimentos transmitidos desde a iniciação científica até o início do mestrado.

Um agradecimento especial ao José Neto pela coorientação prestada durante o período de mestrado, por todos os conhecimentos transmitidos, dedicação e envolvimento com o trabalho.

À Angelita, pela amizade, ensinamentos e inúmeras correções de trabalhos.

Ao Patrick Nobre, agradeço pela amizade conquistada nestes anos e por sempre estar disposto a ajudar.

À Liane, agradeço pela paciência, por sempre me ensinar o jeito certo de fazer as coisas e por todas as “repreensões”, as quais foram muito construtivas para a minha vida acadêmica.

A Dani II, pela amizade desde a graduação e por todos os desabafos diários.

Ainda aos amigos do laboratório 411: Stach, Thiago, Yanka, Dani III, Paola e Ricardo, agradeço pela harmoniosa convivência diária e pela parceria nestes anos.

Aos demais colegas do LASOL que de uma forma geral contribuíram com a minha formação.

Aos meus amigos que me apoiaram durante este processo, Gabriel, Rafa, Giulia, Roberta e Larissa.

Ao departamento de química da UFSM pelas análises de RMN. Ao Professor Thiago Barcellos, pelas análises de massa de alta resolução.

À Djanira, secretária da pós-graduação, por todos os serviços prestados.

A todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho e minha formação.

RESUMO

Título: Síntese de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas a partir de disselenetos de dialquila e 2-(organoilbuta-1,3-diin-1-il)benzoatos de metila promovida por Oxone®

Autor: Helen Afonso Goulart

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Coorientador: Dr. José Sebastião dos Santos Neto

No presente trabalho, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese seletiva de isocromenonas fundidas ao núcleo selenofeno, através da reação entre disselenetos de dialquila e 2-(organoilbuta-1,3-diin-1-il)benzoatos de metila em presença de Oxone® e etanol como solvente. As 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas foram obtidas via ciclização eletrofílica intramolecular, sendo a espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* a partir da clivagem oxidativa da ligação Se-Se de disselenetos de dialquila pelo Oxone®. Assim, através do protocolo desenvolvido foi possível sintetizar doze exemplos de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas de maneira satisfatória (40-86%) utilizando etanol como solvente na temperatura de refluxo, em frasco aberto e em tempos de reação curtos (1,0-3,0 h). Neste procedimento, foram utilizados o disseleneto de dietila, dibutila e dioctila e os 2-(organoilbuta-1,3-diin-1-il)benzoatos de metila utilizados continham os seguintes grupos substituintes: C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, C₄H₉ e naftila.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, 27 de julho de 2018.

ABSTRACT

Title: Synthesis of 5*H*-selenophene[3,2-*c*]isochromen-5-one from dialkyl diselenides and methyl 2-(organylbuta-1,3-diyn-1-il)benzoates promoted by Oxone®

Author: Helen Afonso Goulart

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Academic Co-advisor: Dr. José Sebastião dos Santos Neto

In the present work, a methodology for the selective synthesis of isochromenones fused to selenophenes nucleo, through the reaction between dialkyl diselenides and methyl 2-(organylbuta-1,3-diyn-1-il)benzoates in the presence of Oxone® and in ethanol as solvent. 5*H*-Selenophene[3,2-*c*]isochromen-5-ones were obtained *via* intramolecular electrophilic cyclization. The electrophilic selenium species were generated *in situ* by the oxidative cleavage of the Se–Se bond in dialkyl diselenides by Oxone®. Thus, through the protocol developed, it was possible to synthesize twelve examples of 5*H*-selenophene[3,2-*c*]isochromen-5-ones in a satisfactory manner (40-86%) in ethanol as solvent under reflux, in open flask and at short reaction times (1.0-3.0 h). The used diselenides were diethyl, dibutyl and dioctyl diselenide and the methyl 2-(oganoylbuta-1,3-diyn-1-yl)benzoates had the substituents: C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, C₄H₉ and naphthyl.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, 27 July 2018.

Índice

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
ÍNDICE DE TABELAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xvi
1. Introdução e Objetivos.....	xvii
1. Introdução e objetivo.....	2
2. Revisão da Literatura	6
2. Revisão da literatura.....	7
2.1. Compostos organocalcogênicos	7
2.1.1. Compostos organosselênio.....	8
2.1.1.1. Espécies eletrofílicas de selênio	9
2.1.1.2. Selenofenos	11
2.1.1.2.1. Síntese de selenofenos	12
2.2. Isocromenonas e seus derivados.....	14
2.2.1. Síntese de isocromenonas	15
2.2.2. Síntese de calcogenoisocromenonas	18
2.3. Utilização de Oxone® na síntese de compostos organocalcogênicos	20
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	25
3. Apresentação e discussão dos resultados.....	26
3.1. Síntese de 3-(alquilselanyl)-2-(organoil)-5 <i>H</i> -selenofeno[3,2- <i>c</i>]isocromen-5-onas 3 promovida por Oxone®	26
3.2. Proposta mecanística	37

3.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	38
4. Considerações Finais	52
4. Considerações finais	53
5. Parte Experimental	54
5. Parte experimental.....	55
5.1. Materiais e métodos	55
5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	55
5.1.2. Cromatografia em Coluna (CC).....	55
5.1.3. Cromatografia a Gás (CG)	55
5.1.4. Espectrometria de Massas de Baixa Resolução (EM).....	55
5.1.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)	55
5.1.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	56
5.1.8. Ultrassom.....	56
5.1.9. Solventes e Reagentes	56
5.2. Procedimentos Experimentais	57
5.2.1. Procedimento geral para a síntese de iodoalquinos 35.....	57
5.2.2. Procedimento para a síntese de 2-iodobenzoato de metila 31..	57
5.2.3. Preparação do $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	58
5.2.4. Procedimento para a síntese de 2-[(trimetilsilil)etnil]benzoato de metila 33.....	58
5.2.6. Procedimento geral para a síntese de 1,3-diinos 1	59
5.2.7. Procedimento geral para a síntese de 3-(alquilselanil)-2-(organoil)-5 <i>H</i> -selenofeno[3,2- <i>c</i>]isocromen-5-onas 3.....	63
6. Referências Bibliográficas	70
7. Espectros	77

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Otimização das condições reacionais para a síntese do produto 3a	31
Tabela 2. Variação do escopo reacional para a síntese dos produtos 3a-m . ..	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas de antibióticos β -lactâmicos.	2
Figura 2. Estruturas de isocromenonas e suas atividades biológicas.	3
Figura 3. Estrutura de compostos organocalcogênicos com atividades biológicas in vivo e in vitro	8
Figura 4. Estados de oxidação do átomo de selênio.	8
Figura 5. Estrutura do aminoácido Selenocisteína.	8
Figura 6. Estrutura de selenofenos (e, f) e um derivado (g) com atividades biológicas.	12
Figura 7. Isocromenona com atividade antitumoral.	14
Figura 8. Estrutura química dos produtos naturais Ocratoxina A, Tazettina e Nitidina.	15
Figura 9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	39
Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3e	40
Figura 11. Experimento DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto 3e	41
Figura 12. RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3a	42
Figura 13. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	42
Figura 14. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	43
Figura 15. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	44
Figura 16. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	44
Figura 17. Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	45
Figura 18. Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	45
Figura 19. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	46
Figura 20. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	47
Figura 21. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	47
Figura 22. RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	48
Figura 23. Expansão RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	48
Figura 24. Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	49
Figura 25. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	49
Figura 26. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	50
Figura 27. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	51
Figura 28. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 3e	40

Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1a .	78
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1a .	78
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1b .	79
Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1b .	79
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1c .	80
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1c .	80
Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1d .	81
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1d .	81
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1e .	82
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1e .	82
Figura 39. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1f .	83
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1f .	83
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1g .	84
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1g .	84
Figura 43. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1h .	85
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1h .	85
Figura 45. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3a .	86
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3a .	86
Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3b .	87
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3b .	87
Figura 49. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c .	88
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3c .	88
Figura 51. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e .	89
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3e .	89
Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3f .	90
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3f .	90
Figura 55. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3f' .	91
Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3f' .	91
Figura 57. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3g .	92
Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3g .	92
Figura 59. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3h .	93
Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3h .	93
Figura 61. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3i .	94
Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3i .	94

Figura 63. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3j	95
Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3j	95
Figura 65. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3k	96
Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3k	96
Figura 67. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3l	97
Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3l	97
Figura 69. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3m	98
Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3m	98

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento Químico
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimetilaminopiridina
GPx	Glutathione peroxidase
Int. Rel.	Intensidade Relativa
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
M ⁺	Íon Molecular
<i>m/z</i>	Razão Massa/Carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e objetivo

Os compostos heterocíclicos são aqueles em que um ou mais átomos de carbono de um carbociclo são substituídos por um heteroátomo. De forma geral, os heteroátomos mais comumente encontrados nestas estruturas são o nitrogênio, enxofre, oxigênio e selênio. Além de ser a maior e a mais diversificada classe de substâncias orgânicas presentes na natureza, os compostos heterocíclicos têm importante participação nos processos biológicos, tais como, respiração aeróbia e síntese proteica.¹

Com isso, a química dos compostos heterocíclicos de origem sintética vem sendo intensamente estudada e esta classe de compostos tornou-se alvo de interesse de diversos setores importantes para a economia mundial, como as indústrias farmacêutica e agroquímica. Um dado que confirma este fato é que 85% dos fármacos disponíveis são de origem sintética e destes, 62% apresentam núcleos heterocíclicos em sua composição.² Neste último grupo destacam-se os antibióticos Azactam®, Cefalexina® e Amoxicilina®, constituídos por um anel β -lactâmico, responsável por sua ação antimicrobiana (Figura 1).

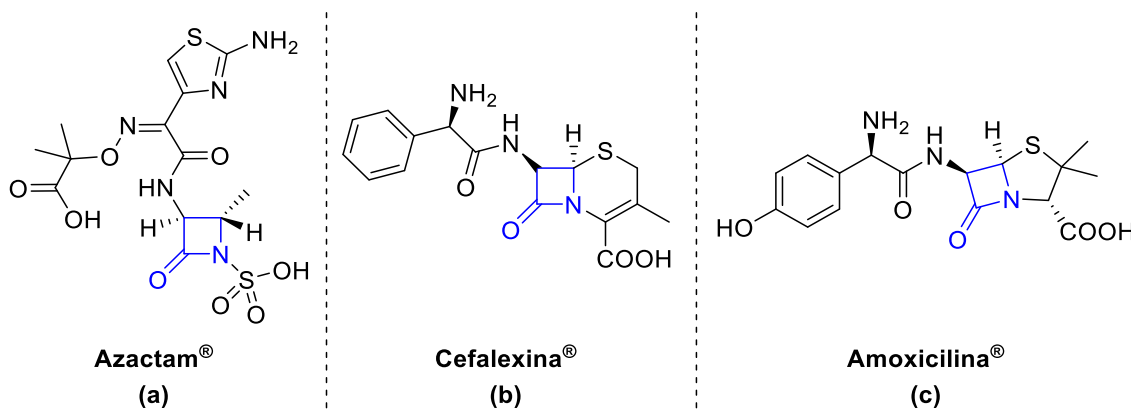


Figura 1. Estruturas de antibióticos β -lactâmicos.

Entre as diversas classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo sintetizadas, destaca-se a das isocromenonas, por estarem presentes na composição de diversos compostos biologicamente ativos.³ Este núcleo é formado pela fusão do anel lactônico α -pirona ao anel benzênico e este é

¹ (a) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. In *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, **2010**. (b) Joule, J. A.; Mills, K. in: *Heterocyclic Chemistry 5 ed.*, John Wiley & Sons, Ltd: West Sussex, United Kingdom, **2010**.

² (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, Brasil, **2001**. (b) Dinges, J.; Lamberth, C. in: *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2012**.

³ (a) Pal, S.; Chatare, V.; Pal, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 782–800. (b) Hussain, H.; Green, I. R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, 27, 1267–1275; (c) Barry, R. D. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 229–260.

encontrado na natureza como metabólito secundário de uma variedade de espécies de fungos, bactérias, plantas, esponjas marinhas, feromônios e toxinas de insetos.⁴ As isocromenonas e seus derivados são amplamente relatados na literatura como agentes antifúngico,⁵ antibacteriano,⁶ antitumoral,⁷ anti-inflamatório⁸ e antimalárico⁹ (Figura 2).

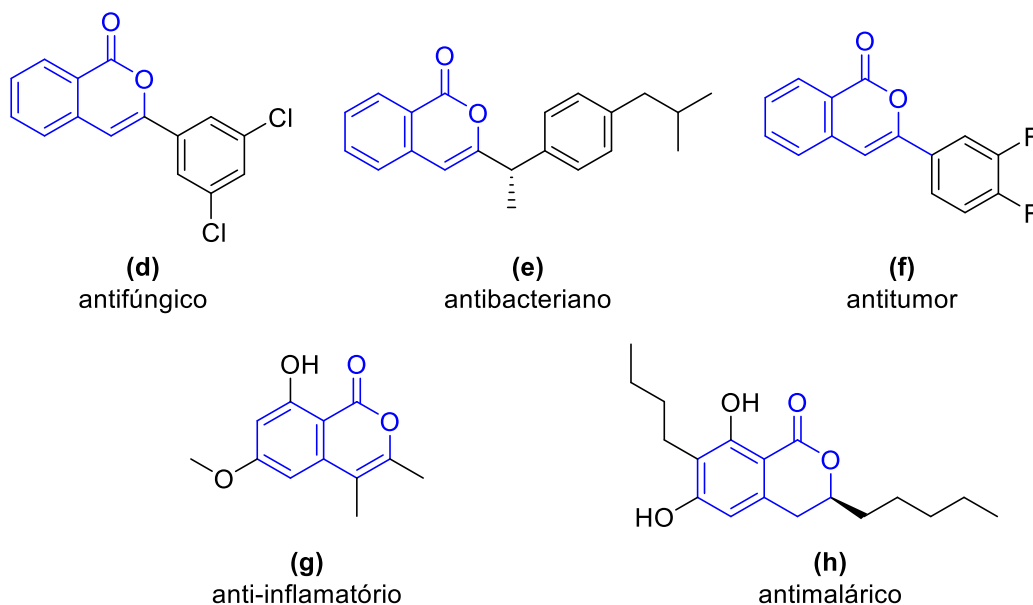


Figura 2. Estruturas de isocromenonas e suas atividades biológicas.

Adicionalmente, os compostos organocalcogênicos desempenham um papel importante em síntese orgânica devido as suas promissoras propriedades, tais como intermediários sintéticos para a síntese de moléculas complexas,¹⁰ reagente versátil em reações seletivas¹¹ e por suas propriedades biológicas muito bem relatadas. Em particular, os heterociclos contendo o núcleo

⁴ Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 290–317.

⁵ (a) Simic, M.; Paunovic, N.; Boric, I.; Randjelovic, J.; Vojnovic, S.; Nikodinovic-Runic, J.; Pekmezovic, M.; Savic, V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 235–239. (b) Qadeer, G.; Rama, N. H.; Fan, Z.-J.; Liu, B.; Liu, X.-F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1176–1182.

⁶ (a) Yadav, P.; Purohit, N. V. *Der Pharma Chem.* **2011**, *3*, 189–199. (b) Ashraf, Z.; Saeed, A.; Nadeem, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53842–53853.

⁷ (a) Nakhi, A.; Adepu, R.; Rambabu, D.; Kishore, R.; Vanaja, G. R.; Kalle, A. M.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4418–4427. (b) Abid, O.-u.-R.; Khalid, M.; Hussain, M. T.; Hanif, M.; Qadeer, G.; Rama, N. H.; Kornienko, A.; Khan, K. M.; *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 240–245.

⁸ (a) Kontogiorgis, C. A.; Savoglou, K.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2006**, *21*, 21–29. (b) Furuta, T.; Fukwama, Y.; Asakawa, Y.; *Phytochemistry* **1986**, *25*, 517–520.

⁹ Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Sriubolmas, N.; Vongvein, C.; Wiyakrutta, S. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 709–711.

¹⁰ (a) Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4357–4416. (b) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596–1636; (c) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937–2980.

¹¹ (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277–1301. (b) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, *2*, 205–258. (c) Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31521–31535.

selenofeno são uma importante classe de compostos devido as suas relevantes atividades biológicas, incluindo anticonvulsante,¹² antioxidante,¹³ hepatoprotetora,¹⁴ antinociceptiva¹⁵ e antitumoral.¹⁶ Além disso, estes compostos podem ser aplicados na obtenção de novos materiais, como por exemplo semicondutores¹⁷ e células solares.¹⁸

Paralelamente, a utilização de Oxone® (peroximonossulfato de potássio) como oxidante em síntese orgânica vem sendo amplamente explorada em virtude do seu baixo custo, estabilidade, solubilidade em água e baixa toxicidade.¹⁹ O Oxone® é comercialmente disponível como uma mistura de três sais inorgânicos ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) e contém cerca de 50% de oxidante ativo/mol (ânion peroximonossulfato, HSO_5^-). De modo mais específico, a sua utilização foi relatada na reação de selenometoxilação de alcenos,²⁰ carbociclicização de alquínol para a obtenção de 2-organosselanil-naftalenos,²¹ síntese de selenetos e teluretos de diorganoíla²² e oxidação de selenoalquenos a selenonas.²³

Desta forma, considerando a importância e ampla aplicabilidade dos derivados de selenofeno e de isocromenonas e o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos organocalcogênicos através de métodos

¹² (a) Wilhelm, E. A.; Gai, B. M.; Souza, A. C. G.; Bortolatto, C. F.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, 365, 175–180. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, 79, 281–287.

¹³ (a) Tavadyan, L. A.; Manukyan, Z. H.; Harutyunyan, L. H.; Musayelyan, M. V.; Sahakyan, A. D.; Tonikyan, H. G. *Antioxidants* **2017**, 6, 22. (b) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1418–1425.

¹⁴ Wilhelm, E. A.; Jesse, R.; Roman, S. S.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Exp. Mol. Pathol.* **2009b**, 87, 20–26.

¹⁵ Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, 93, 419–425.

¹⁶ (a) 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, 193–202. (b) Shiah, H.-S.; Lee, W.-S.; Juang, S.-H.; Hong, P.-C.; Lung, C.-C.; Chang, C.-J.; Chou, K.-M.; Chang, J.-Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 610–619.

¹⁷ (a) Hwang, Y.-J.; Murari, N. M.; S. A. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 3187–3195. (b) Nakano, M.; Mori, H.; Shinamura, S.; Takimiya, K. *Chem. Mater.* **2012**, 24, 190–198.

¹⁸ (a) Lee, W.-H.; Lee, S. K.; Son, S. K.; Choi, J.-E.; Shin, W. S.; Kim, K.; Lee, S.-H.; Moon, S.-J.; Kang, I.-N.; *J. Polym. Sci. A* **2012**, 50, 551–561. (b) Heeney, M.; Zhang, W.; Crouch, D. J.; Chabinyc, M. L.; Gordeyev, S.; Hamilton, R.; Higgins, S. J.; McCulloch, I.; Skabara, P. J.; Sparrowea, D.; Tierneya, S. *Chem. Commun.* **2007**, 5061–5063.

¹⁹ Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3329–3371.

²⁰ Perin, G.; Santoni, P.; Barcellos, A. M.; Nobre, P. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 1224–1239.

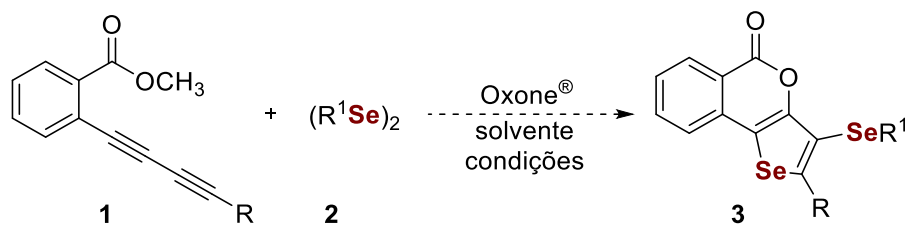
²¹ Perin, G.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehrs, J. A. *PeerJ.* **2018**, 6, e4706.

²² Perin, G.; Duarte, L. F. B.; Neto, J. S. S.; Silva, M. S.; Alves, D. *Synlett* **2018**, 29, A–F.

²³ Palomba, M.; Trappetti, F.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Marini, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, doi: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800498>.

1. Introdução e Objetivo

ambientalmente benignos, o presente trabalho tem por objetivo realizar a ciclização eletrofílica intramolecular de 1,3-diinos **1** com espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ*, utilizando disselenetos de dialquila **2** e Oxone[®], visando a obtenção de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas **3** (Esquema 1).



R = alquila, arila; R¹ = alquila

Esquema 1

2. Revisão da Literatura

2. Revisão da literatura

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Inicialmente, serão feitas considerações sobre compostos organocalcogênicos, compostos organosselênio e a sua utilização como eletrófilos em reações orgânicas. Em seguida, será abordado sobre a química dos selenofenos e métodos relatados para a sua obtenção. Ainda, serão apresentadas metodologias sintéticas para a obtenção de isocromenonas, bem como isocromenonas contendo átomos de organocalcogênio em sua estrutura. Por fim, serão relatados estudos sobre a utilização do Oxone® em síntese orgânica.

2.1. Compostos organocalcogênicos

A família dos calcogênios (grupo 16 da tabela periódica) é composta por oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te) e polônio (Po), todos possuindo seis elétrons em sua camada de valência. A palavra calcogênio deriva do grego antigo *chalcos*, que significa minério e foi proposta em 1932 por Biltz.²⁴

Atualmente existe um grande interesse pela síntese de compostos organocalcogênicos, que são aqueles que possuem em sua estrutura um átomo de calcogênio ligado diretamente a um ou dois átomos de carbono. Dentre estes, recebem destaque os compostos orgânicos de enxofre, selênio e telúrio, uma vez que os mesmos apresentam importantes aplicações, tais como intermediários sintéticos versáteis na síntese de moléculas complexas,²⁵ realizam transformações seletivas,²⁶ além de apresentarem uma variedade de atividades biológicas.²⁷ Na Figura 3 são apresentadas as estruturas de um tioalqueno,^{27a} um teluroéter,^{27b} um disseleneto derivado do anel piridínico^{27c} e

²⁴ Fischer, W. J. *Chem. Educ.* **2001**, 78, 1333.

²⁵ (a) Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4357–4416. (b) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596–1636. (c) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2937–2980.

²⁶ (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B.; *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277–1301. (b) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J.; *ChemistrySelect* **2016**, 2, 205–258. (c) Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C. *RSC Adv.* **2014**, 4, 31521–31535.

²⁷ (a) Silva, F. D.; Pinz, M. P.; Oliveira, R. L.; Rodrigues, K. C.; Ianiski, F. R.; Bassaco, M. M.; Silveira, C. C.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C. *Metab. Brain Dis.* **2017**, 32, 1819–1828. (b) Sena-Lopes, A.; Neves, R. N.; Bezerra, F. S. B.; Silva, M. T. O.; Nobre, P. C.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Begnini, K. R.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Borsuk, S. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, 89, 284–287. (c) Peglow, T. J.; Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Reis, A. S.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3734–3738. (d) Reis, A. S.; Pinz, M.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *J. Psychiatr. Res.* **2017**, 84, 191–199.

um selenoéter^{27d} com diferentes atividades farmacológicas descritas tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

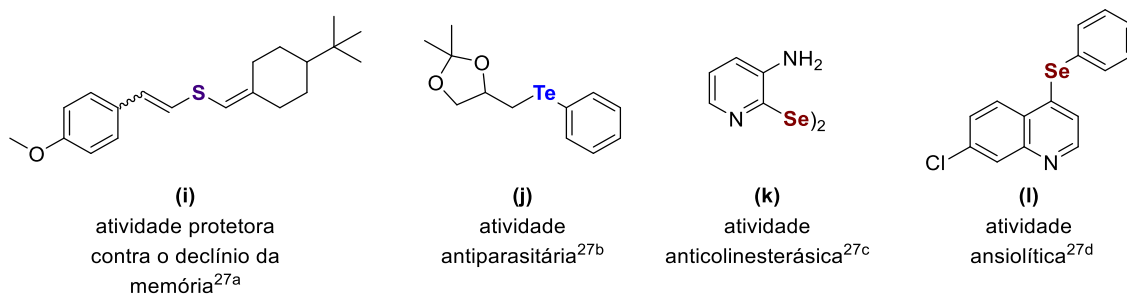


Figura 3. Estrutura de compostos organocalcogênios com atividades biológicas *in vivo*^{27a,d} e *in vitro*.^{27b,c}

2.1.1. Compostos organosselênio

O elemento selênio foi descoberto pelos químicos Berzelius e Gahn em 1817. Sob condições normais de temperatura e pressão, o selênio é encontrado na forma de um sólido cinza e apresenta quatro estados de oxidação, sendo estes, seleneto (-II), selênio elementar (0), selenito (+IV) e selenato (+VI) (Figura 4).²⁸

Se⁻²	Se⁰	SeO₃⁻²	SeO₄⁻²
Seleneto	Elementar	Selenito	Selenato

Figura 4. Estados de oxidação do átomo de selênio.

Apesar de o selênio ter sido considerado por muito tempo um elemento tóxico, em 1957 foi descrito o seu papel essencial como um oligoelemento presente no aminoácido selenocisteína (Figura 5). Além disso, foi demonstrado o papel do selênio como micronutriente necessário para prevenir doenças como a de Keshan e Kashin-Beck, além de neurodegenerações e cânceres.²⁹

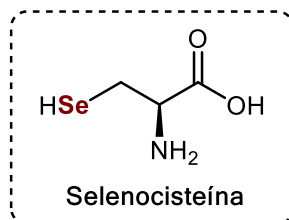


Figura 5. Estrutura do aminoácido selenocisteína.

²⁸ Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1–26.

²⁹ (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292–3293. (b) Yang, G. Q.; Ge, K. Y.; Chen, J. S.; Chen, X. S. *World Rev. Nutr. Diet.* **1988**, 55, 98–152. (c) Hoffmann, P. R.; Berry, M. J. *Mol. Nutr. Food Res.* **2008**, 52, 1273–1280.

O interesse científico pela química dos compostos organosselênio se deu a partir de 1973, após Gunther e Klayman relatarem a primeira e extensa revisão sobre os compostos orgânicos contendo átomos de selênio.³⁰ Os primeiros compostos organosselênio (selenóis alquílicos, selenetos e disselenetos) já eram conhecidos desde o século XIX, no entanto a instabilidade e o odor desagradável representaram durante muito tempo obstáculos ao desenvolvimento de pesquisas relacionadas a esta classe de compostos.³¹

Outro marco importante para a química dos compostos organosselênio se deu no mesmo ano, quando foi isolada a primeira selenoenzima, a glutathione peroxidase (GPx). Desta forma, houve um aumento no número de publicações científicas envolvendo estudos com compostos orgânicos contendo selênio abordando a sua síntese e as suas propriedades biológicas.³¹

Quanto à incorporação de grupos organosselênio em substratos orgânicos, três estratégias podem ser mencionadas: o uso de espécies de selênio nucleofílicas,³² radicalares³³ e eletrofílicas.³⁴ Para isto, normalmente são utilizados os disselenetos de diorganoíla (R-Se-Se-R) uma vez que estes são, em geral, compostos estáveis e de fácil manuseio. A ligação Se-Se pode ser rompida heteroliticamente por mecanismos de oxidação ou redução, proporcionando espécies de organosselênio eletrofílicas ou nucleofílicas, respectivamente. Ainda, sob condições radicalares, a ligação Se-Se pode ser rompida de maneira homolítica, originando espécies radicalares de selênio.

2.1.1.1. Espécies eletrofílicas de selênio

Conforme mencionado anteriormente, há dois tipos de clivagem da ligação Se-Se e que fornecem três tipos de espécies reativas para a incorporação de átomos de selênio em compostos orgânicos. No entanto, tendo em vista o objetivo deste trabalho, a seguir será destacada a reatividade e

³⁰ Kayman, D. L.; Gunther, W. H. H. *Organoselenium compounds: Their Chemistry and Biology*; Wiley: New York, **1973**.

³¹ Santi, C. *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, e-book, Bentham Science, **2014**.

³² Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium*, in *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Germany, **2011**, 1–51.

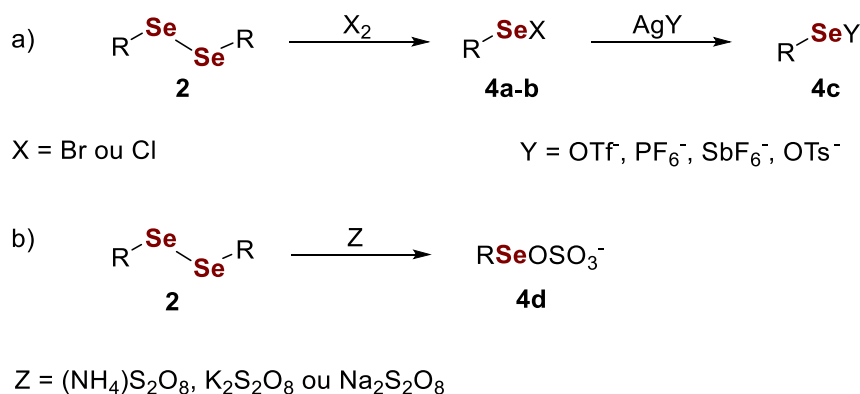
³³ Nomoto, A.; Higuchi, Y.; Kobiki, Y.; Ogawa, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 814–823.

³⁴ (a) Sancineto, L.; Palomba, M.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 122–135. (b) Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to "Green Chemistry" in the Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2013**, 569–655.

versatilidade das espécies eletrofílicas de organosselênio formadas a partir da clivagem heterolítica da ligação, relatando algumas das principais formas existentes para a obtenção destas espécies.

Os reagentes eletrofílicos podem ser preparados de diversas formas, como por exemplo através da clivagem oxidativa do disseleneto de diorganoíla **2** com bromo ou cloro molecular, obtendo-se os correspondentes brometo de arilselenenila **4a** e cloreto de arilselenenila **4b** (Esquema 2a, etapa 1).³¹ Na sequência (Esquema 2a, etapa 2), estes podem ainda ser tratados com sais de prata para a formação das espécies eletrofílicas **4c**.³⁵

Devido à instabilidade e dificuldade no preparo de espécies de selênio halogenadas, novas alternativas têm sido descritas na literatura para a geração de espécies eletrofílicas de selênio, como o uso de sais inorgânicos. Neste sentido, a formação de espécies de selênio eletrofílico pode ocorrer através da oxidação do disseleneto de diorganoíla **2** com persulfato de amônio,³⁶ potássio³⁷ ou sódio³⁸, gerando as espécies de sulfato de arilselenenila **4d**, como apresentado no Esquema 2b.



Esquema 2

As espécies eletrofílicas de organosselênio podem reagir com compostos insaturados através de uma reação de adição seletiva, na qual inicialmente ocorre a formação do íon intermediário selenirânio **A** e, com a abertura desse

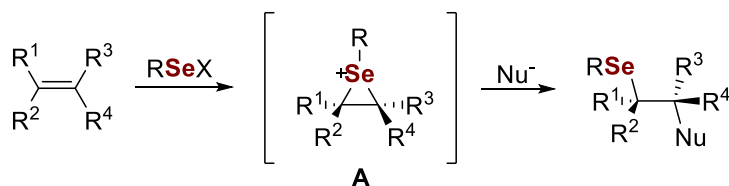
³⁵ (a) Murata, S.; Suzuki, T. *Chem. Lett.* **1987**, 849–852. (b) Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1173–1174. (c) Back, T. G.; Muralidharan, K. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2781–278.

³⁶ (a) Santoro, S.; Battistelli, B.; Gjoka, B.; Si, C-W. S.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Synlett* **2010**, 1402–1406. (b) Santi, C.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tomassini, C.; Santoro, S.; Bizzoca, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 956–960.

³⁷ Santi, C.; Tidei, C. *Addition Reactions with Formation of Carbon–Sulfur and Carbon Selenium Bonds*, Oxford: Elsevier, Reino Unido, **2014**, 605–637.

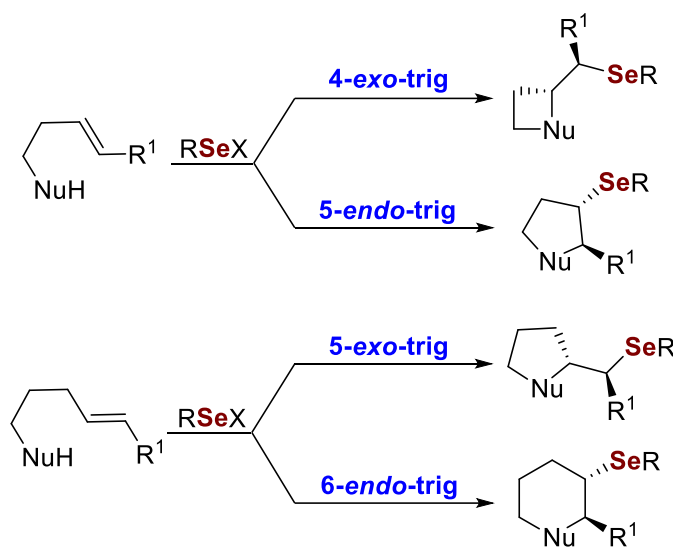
³⁸ Kibriya, G.; Samanta, S.; Singsard, M.; Jana, S.; Hajra, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3055–3058.

intermediário por uma espécie nucleofílica externa, os produtos de adição são formados (Esquema 3).³¹



Esquema 3

A abertura do intermediário selenirânio pelo ataque de uma espécie nucleofílica interna, ou seja, pelo ataque intramolecular, produz um derivado cíclico. Dependendo das condições reacionais, os intermediários de selenirânio podem sofrer endociclicização ou exociclicização para formar derivados heterocíclicos com anéis de diferentes tamanhos. Dentre os muitos exemplos descritos na literatura, observa-se que a maioria dos produtos possuem anéis de cinco ou seis membros, formados pelas vias 5-*endo*-trig, 5-*exo*-trig ou 6-*endo*-trig, conforme demonstrado no Esquema 4.³¹



Esquema 4

2.1.1.2. Selenofenos

Entre os compostos organosselênio, os selenofenos são uma classe de grande interesse na química orgânica. Um fator que contribui para isto são as importantes atividades biológicas que estes apresentam, como é o caso do composto conhecido como D-501036 (Figura 6m), o qual apresenta atividade antitumoral atuando diretamente na apoptose de células cancerígenas de humanos.^{16b} Outros exemplos são o composto **n** (Figura 6n) que mostrou efeito anticonvulsivo^{12b} e hepatoprotetor¹⁴ e o composto **o** (Figura 6o), um 2,3-di-

hidro derivado do núcleo selenofeno que apresentou atividade antioxidante^{13b} (Figura 6).

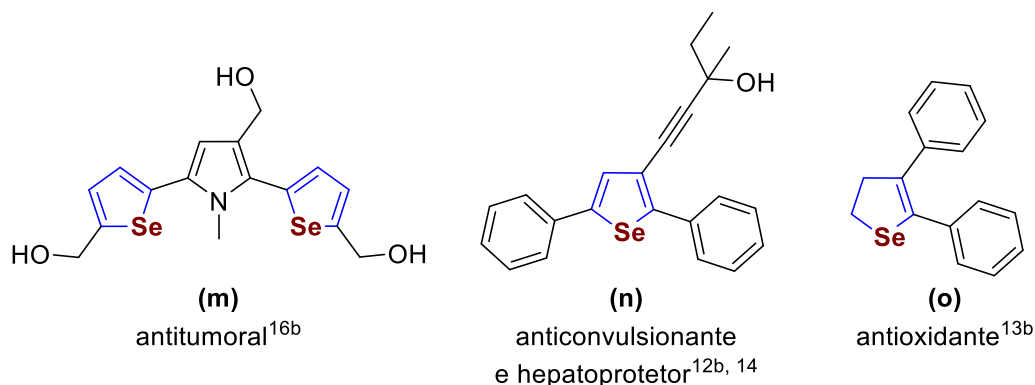


Figura 6. Estrutura de selenofenos (m, n) e um derivado (o) com atividades biológicas.

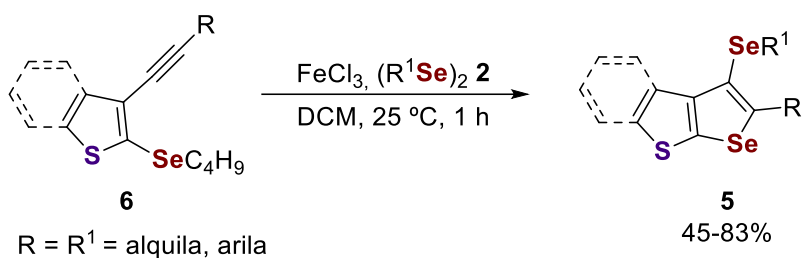
Além da atividade biológica, os compostos que contêm o núcleo selenofeno encontram aplicações em outras áreas, por exemplo, na preparação de materiais que apresentam propriedades ópticas e potencial aplicação como semicondutores¹⁷ e células fotovoltaicas¹⁸.

2.1.1.2.1. Síntese de selenofenos

Os principais métodos sintéticos para a preparação de derivados de selenofenos incluem a adição de espécies nucleofílicas ou eletrofílicas de selênio a precursores acíclicos, com subsequente ciclização intramolecular. Alguns destes métodos realizados através da adição de espécies eletrofílicas de selênio serão descritos a seguir.

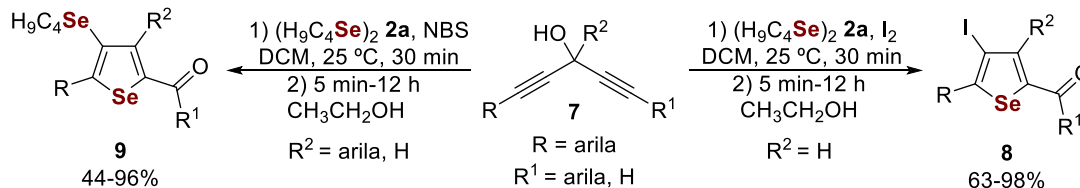
Em 2013, Stein e col.³⁹ relataram a obtenção do calcogenofeno[2,3-*b*]tiofeno **5** através da ciclização intramolecular 5-*endo*-dig de 2-organocalcogen-3-alquiniltiofenos **6** com espécies eletrofílicas de selênio, formadas a partir da reação entre disselenetos de diorganoíla **2** e FeCl₃. A metodologia desenvolvida permitiu a utilização de uma ampla gama de 2-organocalcogen-3-alquiniltiofenos **6** e disselenetos de diorganoíla **2**, sendo os produtos obtidos em rendimentos que variaram de 45-83%, após 1 hora de reação a 25 °C utilizando diclorometano (DCM) como solvente (Esquema 5).

³⁹ Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2972–2978.



Esquema 5

Em 2015, Roehrs e col.⁴⁰ relataram a ciclização intramolecular de 1,4-diin-3-óis **7** através da utilização de dicalcogenetos de diorganoíla **2** e uma fonte de halogênio capaz de direcionar a formação de dois diferentes produtos. Os melhores rendimentos para a obtenção dos 4-iodosselenofenos **8** foram obtidos utilizando I₂ como fonte de halogênio, enquanto o uso de *N*-bromosuccinimida (NBS) proporcionou exclusivamente a obtenção dos produtos 4-butilselenilselenofeno **9**. Além disso, os estudos mostraram que estas reações de ciclização ocorrem sob condições aeróbicas, à temperatura ambiente, podendo ser aplicadas a 1,4-diin-3-óis **7** contendo uma ampla gama de grupos funcionais, incluindo substratos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático (Esquema 6).

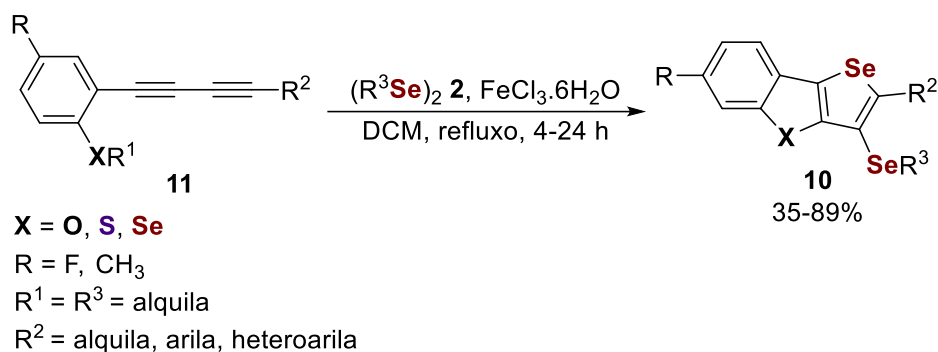


Esquema 6

Por fim, Neto e col.⁴¹ relataram a síntese seletiva de benzo[*b*]furanos fundidos a selenofenos **10**. O método desenvolvido se deu através da dupla ciclização intramolecular 5-*endo*-dig de derivados do buta-1,3-diino contendo um grupo organocalcogênio **11**, com espécies eletrofílicas de selênio. Essas espécies foram obtidas a partir da reação entre disselenetos de dialquila **2** e FeCl₃.6H₂O, utilizando dicloro metano (DCM) como solvente e temperatura de refluxo para obter os derivados de selenofeno **10** em rendimentos que variaram de 35-89%. Ainda, é importante destacar que esta condição foi eficiente frente a uma ampla gama de derivados de buta-1,3-diinos **11** e diferentes disselenetos de dialquila **2** como demonstrado no Esquema 7.

⁴⁰ Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12470–12481.

⁴¹ Neto, J. S. S.; Iglesias, B. A.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3572–3585.



Esquema 7

2.2. Isocromenonas e seus derivados

As isocromenonas representam uma classe importante de lactonas de ocorrência natural e que exibem uma gama de atividades biológicas,³ a exemplo, o inibidor de angiogênese **NM-3** que contém uma fração de isocromenona em sua estrutura (Figura 7). A importância do **NM-3** possui relação com a sua promissora atividade antitumoral, uma vez que, quando este foi administrado em combinação com outros agentes quimioterápicos ou radiação, atuou realizando reduções significativas no volume tumoral de ratos em comparação com qualquer tratamento isolado.⁴²

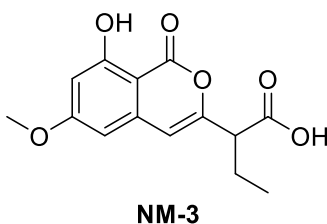


Figura 7. Isocromenona com atividade antitumoral.

Além das relatadas atividades biológicas, as isocromenonas também são empregadas como precursoras na síntese de produtos naturais como a **ocratoxina A**,⁴³ uma micotoxina produzida por algumas espécies de fungos filamentosos pertencentes ao gênero *Aspergillus* e *Penicillium*; a **tazettina**,⁴⁴ um alcaloide isolado de plantas do gênero *Hymenocallis* e que apresenta significativa atividade citotóxica frente a certas linhagens de células humanas e a **nitidina**,⁴⁵ um alcaloide isolado de plantas do gênero *Zanthoxylum* e que apresenta atividade antimalárica *in vivo* (Figura 8).

⁴² Salloum, R. M.; Jaskowiak, N. T.; Mauceri, H. J.; Seetharam, S.; Beckett, M. A.; Koons, A. M.; Hari, D. M.; Gupta, V. K.; Reimer, C.; Kalluri, R.; Posner, M. C.; Hellman, S.; Kufe, D. W.; Weichselbaum, R. R. *Cancer Res.* **2000**, 60, 6958–6963.

⁴³ Lenz, C. A.; Rychlik, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 883–886.

⁴⁴ Abelman, M. M.; Overman, L. E.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6959–6064.

⁴⁵ Minami, T.; Nishimoto, A.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9505–9508.

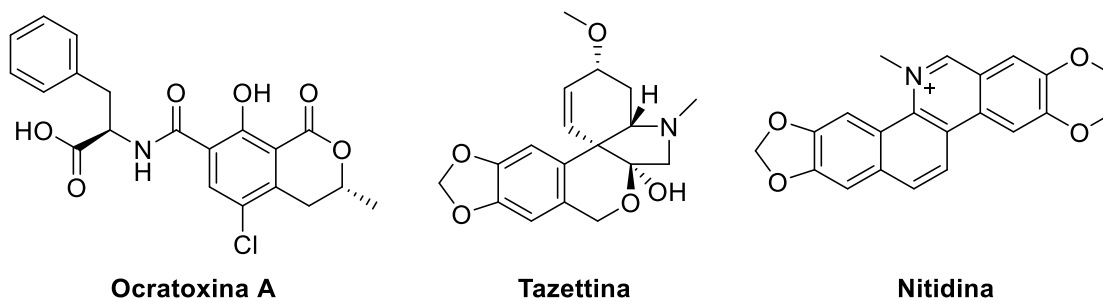
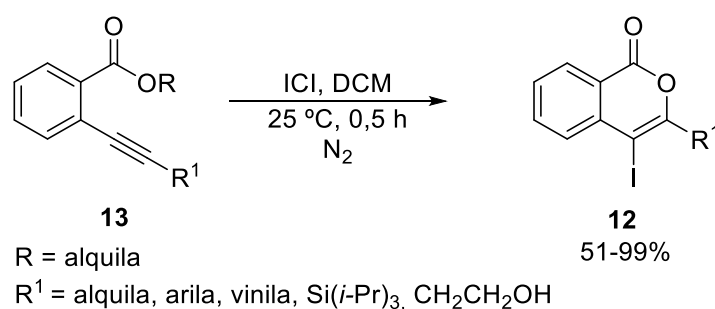


Figura 8. Estrutura química dos produtos naturais Ocratoxina A, Tazettina e Nitidina.

2.2.1. Síntese de isocromenonas

As inúmeras publicações de artigos que abordam estudos sobre as propriedades biológicas das isocromenonas e suas aplicações em síntese orgânica têm resultado no desenvolvimento de várias estratégias para a sua obtenção.^{3,4,46} Tendo em vista o objetivo deste trabalho, a seguir serão descritos alguns trabalhos publicados na literatura, os quais descrevem a obtenção de isocromenonas via ciclização de 2-(organoiletinil)benzoatos de alquila ou de ácidos 2-(organoiletinil)benzóicos.

Em 2000, Yao e Larock⁴⁷ propuseram a síntese de derivados de isocromenonas **12** através da iodociclização de 2-(organoiletinil)benzoatos de alquila substituídos **13** e monocloreto de iodo (ICI), utilizando dicloro metano (DCM) como solvente a 25 °C (Esquema 8). Assim, os autores obtiveram os respectivos produtos **12** em 51-99% de rendimento em 0,5 h de reação. Além disso, a natureza dos substituintes do éster **13** não apresentou efeito significativo no tempo e no rendimento dos produtos obtidos.



Esquema 8

Em 2006, foi publicado um importante trabalho que investigou a relação entre o efeito ácido/base nas reações de ciclização.⁴⁸ Para isso as reações foram

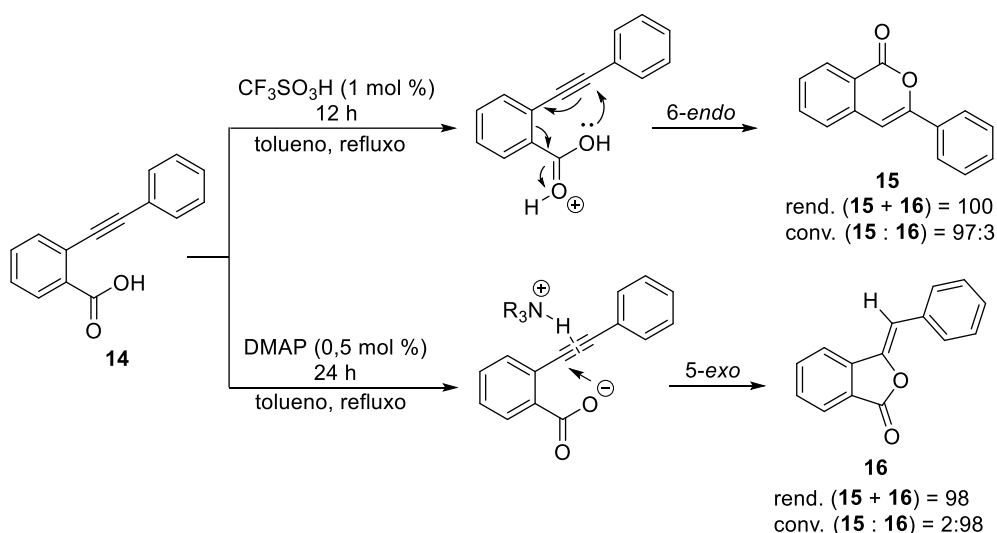
⁴⁶ (a) Saikia, P.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2063–2075. (b) Saeed, A.; Larik, F. A.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 450–452.

⁴⁷ Yao, T.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7401–7404.

⁴⁸ Uchiyama, M.; Yonehara, M.; Ozawa, H.; Hiroya, K.; Takuma, K.; Sakamoto, T.; Matsumoto, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5517–5520.

realizadas utilizando ácido 2-(feniletinil)benzóico **14** em refluxo de tolueno na presença de uma quantidade catalítica de ácido forte ou base obtendo-se os produtos **15** e **16**, respectivamente, com altas seletividades e com elevados rendimentos (Esquema 9). Neste trabalho os autores constataram que a catálise com ácido forte (ácido trifluorometanossulfônico) direcionou a seletividade da reação e favoreceu a ciclização 6-*endo*-dig para a obtenção do produto derivado de isocromenona **15**. Enquanto que a utilização de um catalisador de caráter básico contendo o átomo de nitrogênio (*N,N*-4-dimetilaminopiridina - DMAP), induziu a regioseletividade oposta, levando a formação seletiva do produto de ciclização 5-*exo*-dig **16**.

Ainda, de acordo com os autores, a etapa determinante para a regioseletividade destas reações é a protonação ou desprotonação do ácido carboxílico **14**. Na presença de catalisadores ácidos fortes o grupo carbonila do ácido **14** é protonado e com isso tem-se o favorecimento da ciclização 6-*endo*-dig. Enquanto na presença de catalisadores básicos, o ânion carboxilato pode ser gerado via desprotonação do ácido carboxílico **14**, proporcionando o intermediário inicial para a ciclização 5-*exo*-dig e formação do produto **16** (Esquema 9).

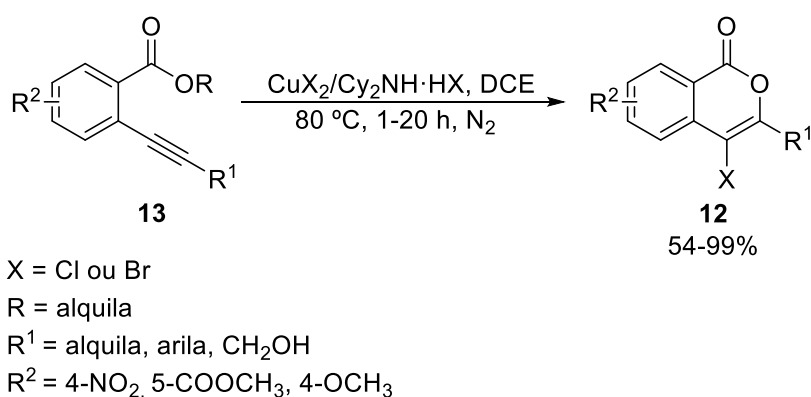


Esquema 9

Em 2007, Liang e col.⁴⁹ relataram a síntese de derivados de isocromenonas **12** via halociclização de uma variedade de 2-(organoiletinil)benzoatos de alquila **13** com CuCl_2 ou CuBr_2 como reagente

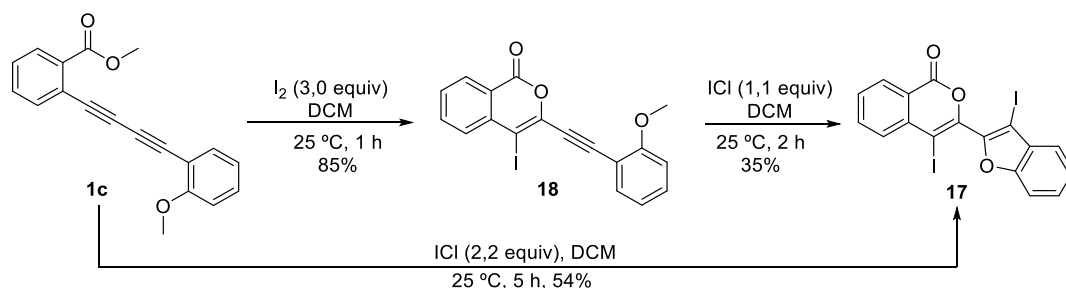
⁴⁹ Liang, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Synthesis* **2007**, 400–406.

eletrofílico e aplicação da correspondente dicicloexilamina hidrocloreada ou hidrobromada ($\text{Cy}_2\text{NH}\cdot\text{HX}$, com $\text{X} = \text{Br}$ ou Cl) como aditivo. Neste trabalho foram realizadas reações de clorociclização e bromociclização para fornecer seletivamente os correspondentes produtos **12** com rendimentos de 54-99%, utilizando dicloroetano (DCE) como solvente a 80 °C por períodos de 1 até 20 h de reação (Esquema 10).



Esquema 10

Em 2010, Mehta e col.⁵⁰ relataram a possibilidade de obtenção de isocromenonas **17** em uma única etapa após uma iodociclização sequencial do 2-(4-metoxifenilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1c**. Além disso, neste trabalho também foi relatada a possibilidade de controlar a ocorrência da ciclização simples ou dupla, pelo simples ajuste das condições reacionais e obtendo-se os produtos **18** e **17**, respectivamente (Esquema 11).



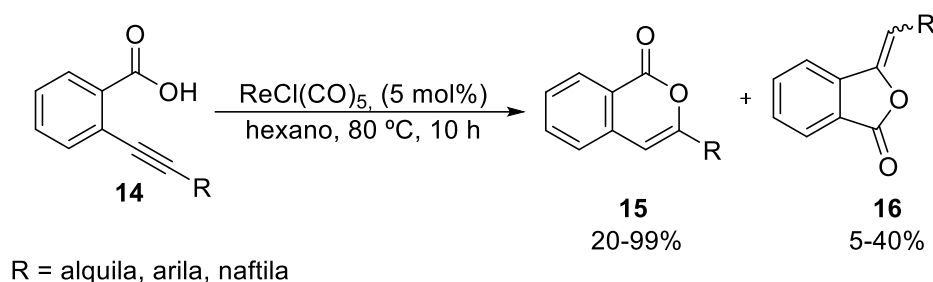
Esquema 11

Em 2015, Umeda e Larock⁵¹ relataram a ciclização do ácido 2-(organoiletinil)benzóico **14** utilizando como catalisador o complexo $\text{ReCl}(\text{CO})_5$, o qual favoreceu a ciclização intramolecular 6-*endo*-dig e forneceu as isocromenonas **15** com alta seletividade (Esquema 12). O escopo reacional foi ampliado de forma satisfatória mantendo a seletividade quando o ácido 2-(

⁵⁰ Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1652–1658.

⁵¹ Umeda, R.; Yoshikawa, S.; Yamashita, K.; Nishiyama, Y. *Heterocycles* **2015**, 91, 2172–2179.

organoiletilnil)benzóico **14** contendo substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático na posição 2 foram utilizados, enquanto que a utilização de um substituinte retirador de elétrons ligado ao anel aromático na posição 4, bem como a presença de grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático na posição 2 ou 3, diminuíram a seletividade da reação. Neste caso, junto ao produto de ciclização intramolecular 6-*endo-dig* houve a formação do produto de ciclização intramolecular 5-*endo-dig* em rendimentos de 5-40%. Além disso, também foi possível obter as isocromenonas **15** contendo substituinte naftila e alquila.



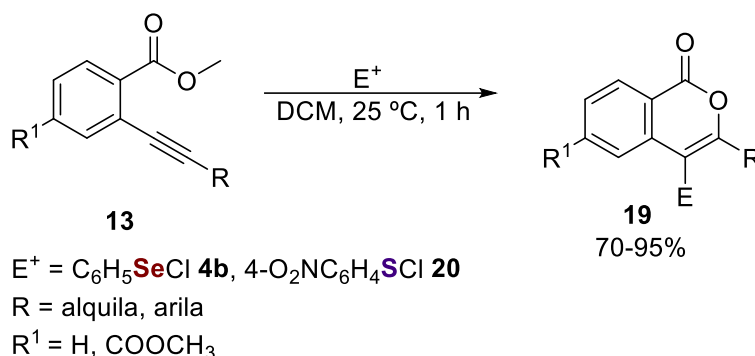
Esquema 12

2.2.2. Síntese de calcogenoisocromenonas

Conforme foi relatado anteriormente, inúmeras metodologias são descritas na literatura para a síntese de isocromenonas, no entanto a síntese de isocromenonas contendo uma porção organocalcogênio é pouco relatada. A seguir, serão abordadas as metodologias que descrevem a incorporação de calcogênios para a geração de calcogenoisocromenonas.

O primeiro relato sobre a síntese destes compostos foi descrito por Yao e col.⁵² em 2003, em que, além da síntese de isocromenonas, foi também descrito a síntese de α -pironas. A obtenção das isocromenonas **19** foi relatada através da ciclização eletrofílica de 2-(organoiletilnil)benzoatos de metila **13** utilizando cloreto de arilselenenila **4b** e 4-O₂NC₆H₄SCl **20** como espécies eletrofílicas e diclorometano (DCM) como solvente, a temperatura ambiente e em curtos tempos reacionais (Esquema 13). A metodologia pôde ser ampliada a ésteres contendo substituintes arílicos e alquílicos e as respectivas isocromenonas **19** foram obtidas em rendimentos que variaram de bons a excelentes (70-95%).

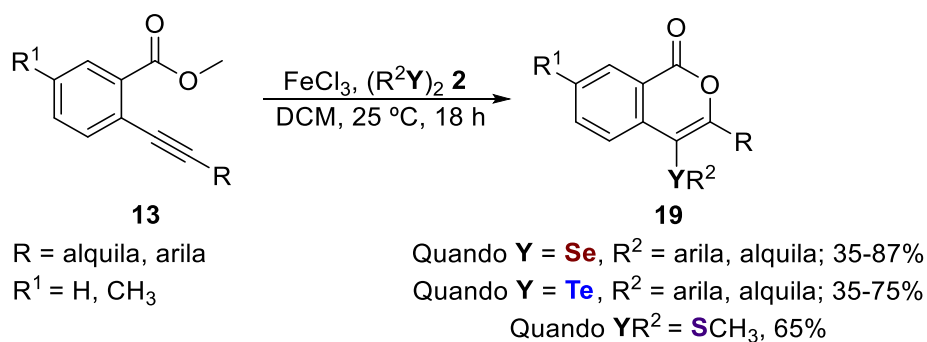
⁵² Yao, T.; Larock R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936–5942.



Esquema 13

Em 2011, Sperança e col.⁵³ desenvolveram uma metodologia para a síntese de isocrotonenonas **19** através da ciclização intramolecular de 2-(organoiletinil)benzoatos de metila **13** com dicalcogenetos de diorganoíla **2**, utilizando diclorometano (DCM) como solvente e FeCl_3 para a geração de espécies eletrofílicas de calcogênio (Esquema 14).

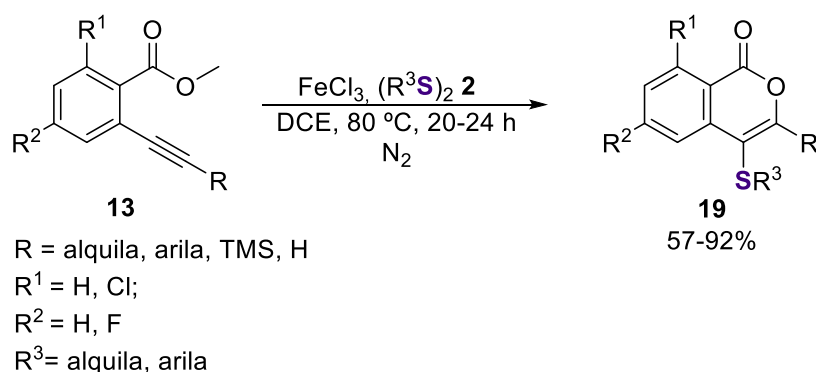
Ao analisar o comportamento reacional frente a diferentes ésteres **13**, os autores relatam que a reação se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos, uma vez que, quando ésteres contendo substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático foram utilizados, as isocrotonenonas **19** foram obtidas em bons rendimentos. Ao mesmo tempo, o decréscimo do rendimento foi observado quando ésteres contendo substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático foram utilizados. No entanto, de acordo com os resultados obtidos esta reação de ciclização não foi sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático do disseleneto de diorganoíla. Ainda, é importante pontuar que o escopo desta metodologia foi eficientemente aplicado a disselenetos de dialquila, dissulfeto de dimetila **2e** (CH_3SSCH_3) e diteluteros de dibutila **2f** ($\text{H}_9\text{C}_4\text{TeTeC}_4\text{H}_9$) e difenila **2g** ($\text{H}_5\text{C}_6\text{TeTeC}_6\text{H}_5$).



Esquema 14

⁵³ Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 6789–6797.

Por fim, Li e col.⁵⁴ descreveram em 2012 a síntese de isocromenonas, isobenzofuranonas e pironas fundidas a heterociclos. A síntese de isocromenonas **19** foi relatada através da ciclicização de 2-(organoiletinil)benzoatos de metila **13** com dissulfetos de diorganoíla **2**, utilizando dicloroetano (DCE) como solvente reacional e FeCl₃ para a geração de espécies eletrofílicas de enxofre (Esquema 15). Ao variar o escopo reacional, foi constatado que o efeito eletrônico dos substituintes do anel aromático dos dissulfetos tem impacto significativo no rendimento das isocromenonas, uma vez que melhores rendimentos foram obtidos quando dissulfetos contendo substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático foram utilizados, em comparação com a utilização de dissulfetos contendo substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático. Além disso, o método funcionou de forma satisfatória para dissulfetos alquílicos e uma variedade de ésteres, obtendo-se as isocromenonas em rendimentos que variaram de bons a excelentes (57-92%).



Esquema 15

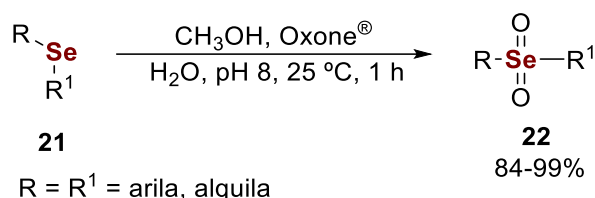
2.3. Utilização de Oxone® na síntese de compostos organocalcogênicos

O Oxone® é uma mistura composta por três sais inorgânicos (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄), sendo o peroximonosulfato de potássio (KHSO₅) a espécie ativa capaz de realizar diversas oxidações. As vantagens na sua utilização estão associadas à facilidade de manuseio, baixa toxicidade, solubilidade em água, estabilidade sob várias condições reacionais e principalmente, baixo custo. Com isso, este reagente vem sendo empregado em síntese orgânica para realizar uma vasta gama de transformações químicas.¹⁹

⁵⁴ Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1552–1559.

Recentemente, seu uso foi reportado em reações clássicas de acoplamento cruzado,⁵⁵ reação de Baylis-Hillman,⁵⁶ no rearranjo de Achmatowicz,⁵⁷ em cicloadição intramolecular⁵⁸ e em reações de ciclização.⁵⁹

No que diz respeito a utilização do Oxone® na síntese de compostos organocalcogênicos, o seu uso é bem relatado para a formação de compostos orgânicos contendo enxofre,⁶⁰ no entanto poucos relatos são encontrados na literatura com relação a sua utilização para a obtenção de compostos derivados de selênio, os quais serão abordados neste trabalho. Em 1995, Ceccherelli e col.⁶¹ relataram pela primeira vez a utilização de Oxone® para a obtenção de compostos organosselênio. Neste trabalho Oxone® atuou promovendo a oxidação de selenetos **21** as suas respectivas selenonas **22** (Esquema 16).



Esquema 16

A química dos organocalcogênicos associada ao uso do Oxone®, somente voltou a ser explorada em 2018, quando novos estudos utilizando este oxidante foram publicados, os quais descreveram a utilização de Oxone® para a geração de espécies eletrofílicas de calcogênio *in situ*, através da clivagem oxidativa da ligação calcogênio-calcogênio.²⁰⁻²³

Entre estas, Perin e col.²⁰ relataram a reação de selenometoxilação e selenoidroxilação de alcenos. O procedimento envolveu a reação entre alcenos **23**, disselenetos de diorganoíla **2** e Oxone® em metanol ou meio aquoso sob condições brandas, para preparar β-metoxi-selenetos **24** e β-hidroxi-selenetos **25**, respectivamente (Esquema 17). Adicionalmente, a metodologia desenvolvida

⁵⁵ (a) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohshika, T.; Dohi, T.; Kita, Y. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 3652–3656. (b) Ramakrishna, I.; Bhajammanavar, V.; Mallik, S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 516–519.

⁵⁶ Bikshapathi, R.; Prathima, P. S.; Rao, V. J. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 10300–10304.

⁵⁷ Li, Z.; Tong, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4847–4855.

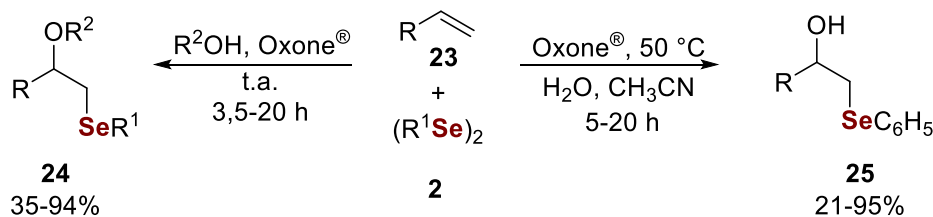
⁵⁸ More, A. A.; Ramana, C. V. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 612–615.

⁵⁹ Swamy, T.; Raviteja, P.; Srikanth, G.; Reddy, B. V. S.; Ravinder, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5596–5598.

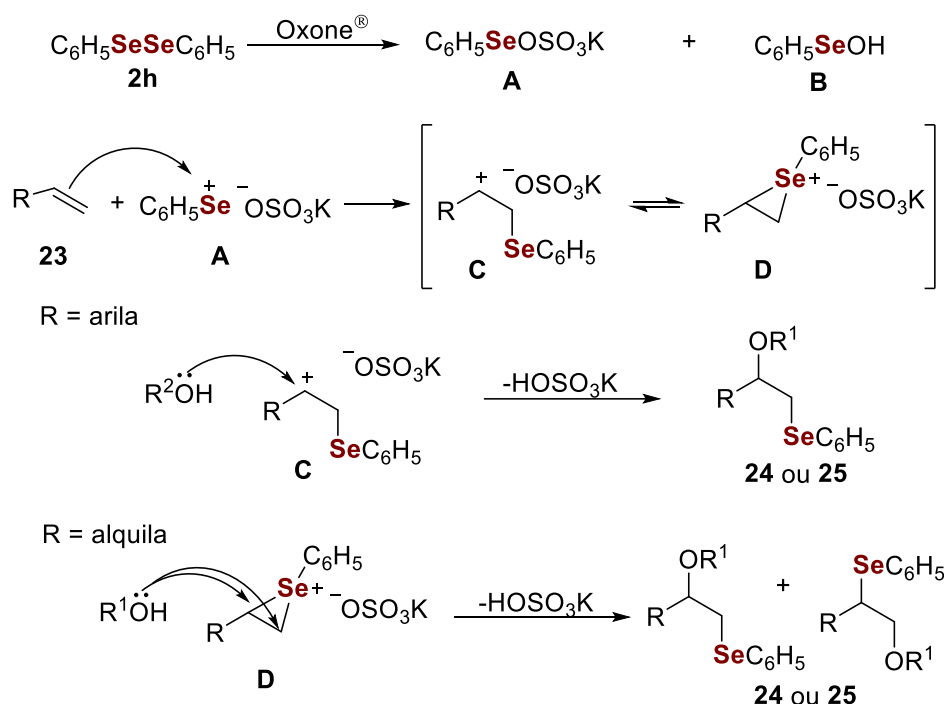
⁶⁰ (a) Natarajan, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4131–4134. (b) Parida, K. N.; Chandra, A.; Moorthy, J. N. *ChemistrySelect* **2016**, *3*, 490–494. (c) Kupwade, R. V.; Khot, S. S.; Lad, U. P.; Desai, U. V.; Wadgaonkar, P. P. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 6875–6888.

⁶¹ Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8412–8413.

se mostrou versátil, uma vez que pôde ser aplicada a disselenetos e alcenos contendo grupos aromáticos e alifáticos.



R = R¹ = alquila, arila; R² = alquila



Esquema 17

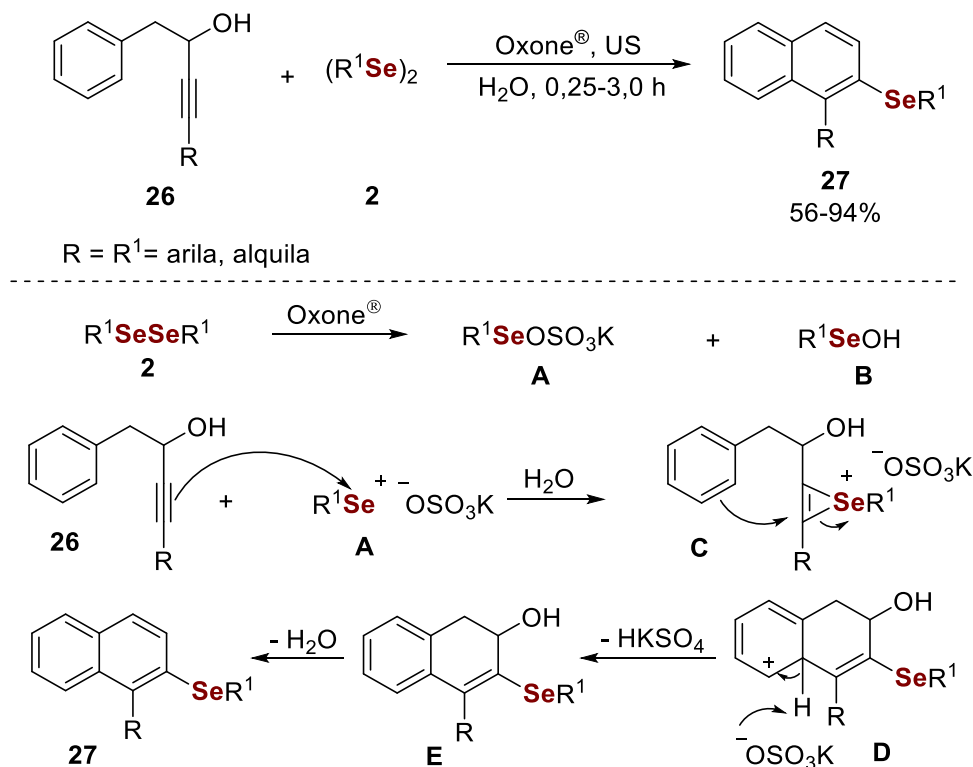
Na tentativa de elucidar a reatividade do Oxone[®] junto aos compostos organocalcogênicos, os autores propuseram um mecanismo para estas reações, no qual primeiramente o Oxone[®] reage com o disseleneto de difenila **2h** para gerar os intermediários **A** (identificado por EMAR) e **B** (identificado por RMN de ⁷⁷Se) (Esquema 17). Após, a espécie de selênio eletrofílico A reage com a ligação dupla carbono-carbono do alceno **23** para produzir o carbocátion **C**, que pode ser estabilizado pelo grupo organosselênio, através do intermediário selenirânio **D**.

Cabe destacar que na presença de alcenos arílicos, o carbocátion **C** sofre um ataque nucleofílico por R²OH para dar o respectivo produto **24** ou **25**. Na presença de alcenos alquílicos, entretanto, o intermediário selenirânio **D**

(favorecido) é nucleofilicamente aberto por R^2OH e uma mistura dos adutos de Markovnikov e anti-Markovnikov **24** ou **25** é obtida (Esquema 17).

Em seguida, foi publicada a carbociclização de alquinóis **26** para a obtenção de 2-organosselanil-naftalenos **27**. Neste trabalho foi relatada a reação entre diferentes alquinóis **26**, disselenetos de diorganoíla **2** e Oxone[®], utilizando água como solvente e irradiação ultrassônica como uma fonte de energia alternativa para a obtenção dos produtos desejados, com rendimentos variando de moderados a excelentes (56-94%)(Esquema 18).²¹

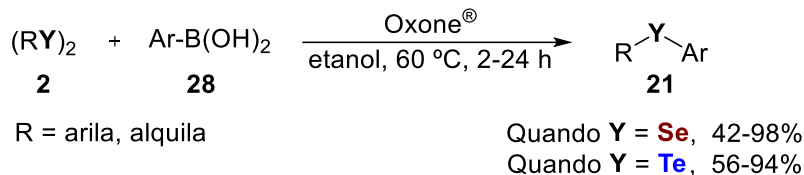
O mecanismo proposto para a formação do composto **27** inicia-se também com a oxidação da ligação Se-Se do disseleneto de difenila **2h** pelo Oxone[®], formando os intermediários **A** e **B**. Após, a espécie de selênio eletrofílica **A** reage com a tripla ligação do alquinol **26** gerando o intermediário selenirânio **C**, que em seguida sofre uma ciclização intramolecular 6-*endo*-dig para formar o intermediário **D**. Este intermediário sofre uma desprotonação restaurando a aromaticidade do sistema e formando a espécie de di-hidronaftaleno **E** que sofre uma desidratação formando o produto desejado **27** (Esquema 18).



Esquema 18

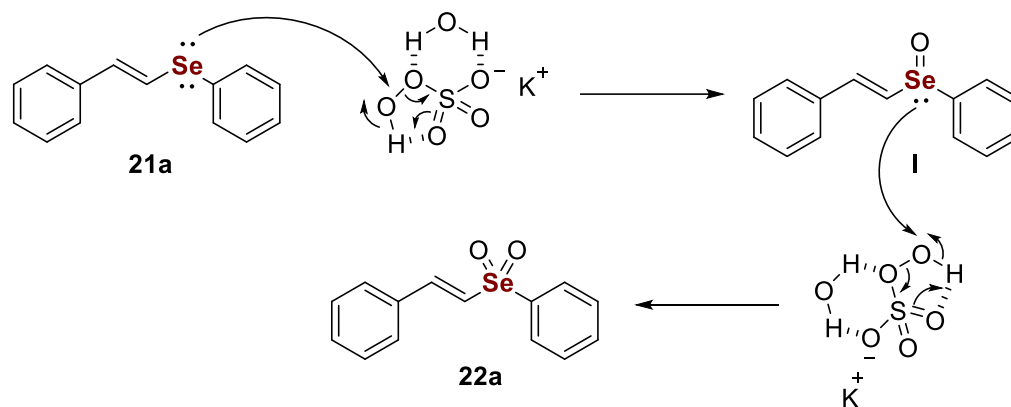
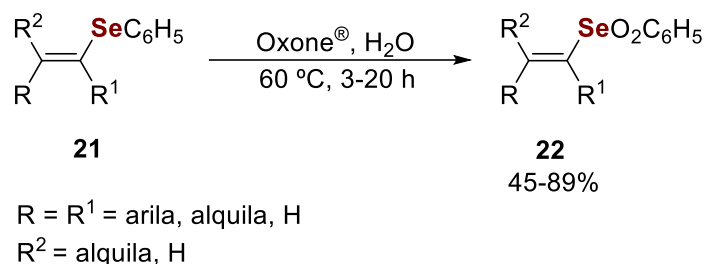
Ainda, a utilização de Oxone[®] na síntese de compostos organocalcogênicos também foi relatada para a síntese de selenetos e teluretos de diorganoíla **21**. Para isto, foram utilizados disselenetos ou diteluretos de

diorganoíla **2**, diferentes ácidos aril borônicos **28**, Oxone® e etanol como solvente, sendo os respectivos selenetos e teluretos obtidos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (42-98%) e em tempos reacionais de 2 até 24 horas (Esquema 19).²²



Esquema 19

Por fim Palomba e col.²³ relataram a síntese de selenonas **22** a partir de selenetos **21**. Neste trabalho foram utilizadas uma variedade de selenetos de vinila substituídos **21**, Oxone® como oxidante e água como solvente, em tempos reacionais que variaram de 3 até 20 h, sendo as respectivas selenonas **22** obtidas em rendimentos que variaram de 45-89% (Esquema 20).



Esquema 20

Os autores descreveram que a água atua não apenas dissolvendo o Oxone®, mas também modulando a atividade deste oxidante. Com o intuito de explicar estas afirmações um mecanismo de reação foi proposto por eles, no qual é demonstrada a formação de ligações de hidrogênio intermolecular e intramolecular, que atuam facilitando a transferência de oxigênio e, consequentemente, favorecendo a formação das selenonas (Esquema 20).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e discussão dos resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o período de mestrado. Primeiramente serão abordados os testes da otimização reacional para a síntese de 3-(alquilselanil)-2-(organoil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas, seguidos da exploração das limitações deste método através da ampliação do escopo reacional. Por fim, também serão discutidos os dados espectrais de um composto representativo da classe sintetizada neste trabalho, além do mecanismo reacional.

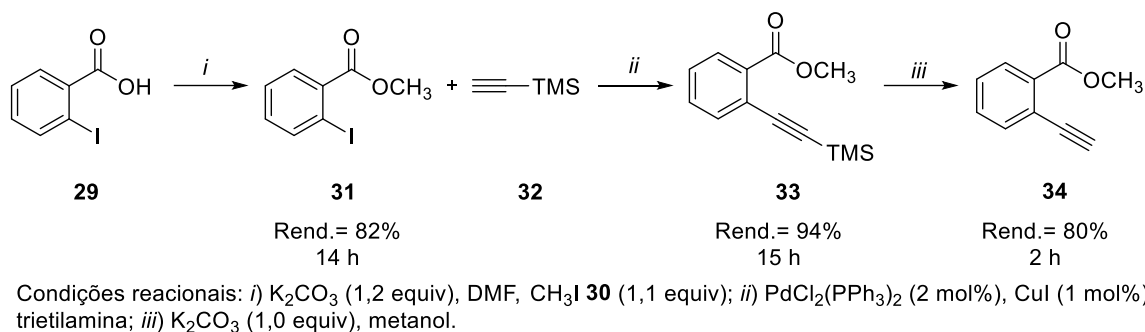
3.1. Síntese de 3-(alquilselanil)-2-(organoil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas 3 promovida por Oxone®

Inicialmente, foi necessária a preparação dos 1,3-diinos 2 substituídos **1a-h**, os quais foram sintetizados empregando metodologias descritas na literatura, visto que estes não estão disponíveis comercialmente.⁶² No primeiro momento, foi realizada a esterificação do ácido 2-iodobenzóico **29**, através da reação entre o ácido **29** e K₂CO₃ na presença de DMF, em atmosfera aberta à temperatura ambiente. Após cessada a liberação de gás, adicionou-se o iodeto de metila **30** e deixou-se reagir por 14 h, para a obtenção do 2-iodobenzoato de metila **31** em 82% de rendimento isolado (Esquema 21, etapa i).^{62a}

Posteriormente, este composto foi submetido ao acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, utilizando PdCl₂(PPh₃)₂ e Cul como catalisadores, o etiniltrimetilsilano **32** como alquino terminal e trietilamina como base, à temperatura ambiente por 15 h, para obtenção do 2-[(trimetilsilil)etinil]benzoato de metila **33** em 94% de rendimento isolado (Esquema 21, etapa ii).^{62b-c} Em seguida, foi realizada a desproteção do alquino terminal através da remoção do grupo trimetilsilano (TMS). Para isto, reagiu-se o composto **33** com K₂CO₃ na presença de metanol, sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente por um período de 2 h, obtendo-se o 2-etinilbenzoato de metila **34** em 80% de rendimento isolado (Esquema 21, etapa iii).^{62d}

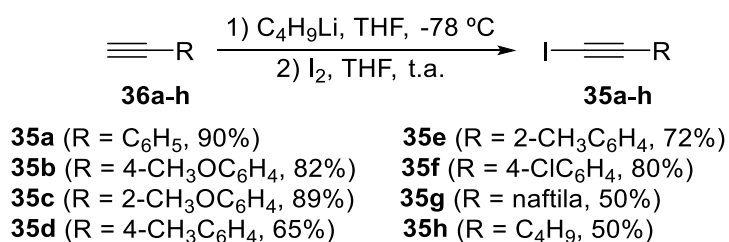
⁶² (a) Crawford, L. A.; McNab, H.; Mount, A. R.; Wharton, S. I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6642–6646. (b) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, 67, 1905–1909. (c) Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1141–1147. (d) Ye, F.; Chen, J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7184–7187. (e) Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1286–1289. (f) Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2763–2766.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 21

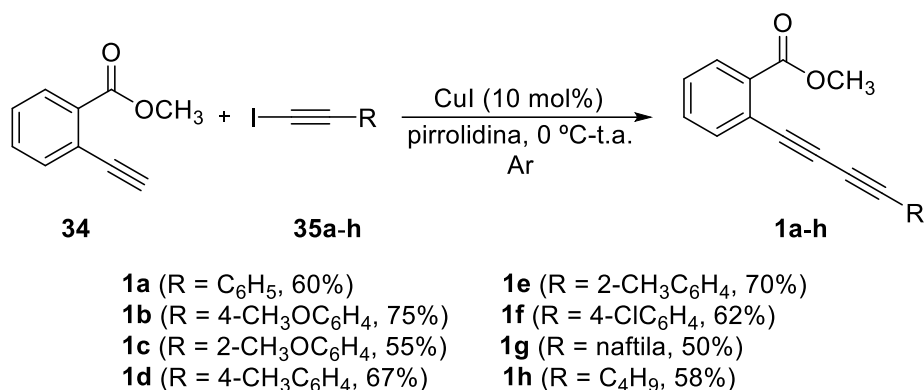
Ainda, antes da realização da última etapa reacional, visando à obtenção dos 1,3-diínos 2-substituídos **1a-h**, fez-se necessária a preparação dos iodoalquinos **35a-h**. Estes foram sintetizados através da reação entre o alquino terminal apropriado **36a-h** e butil lítio, na presença de THF seco, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e atmosfera inerte de argônio durante 30 minutos. Em seguida, adicionou-se lentamente uma solução de I_2 em THF e deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 1,5 h, obtendo-se os respectivos iodoalquinos **35a-h** em 50-90% de rendimento isolado (Esquema 22).^{62e}



Esquema 22

Por fim, tendo em vista que os respectivos 1,3-diínos 2 substituídos **1a-h** são inéditos, buscou-se na literatura um método para a obtenção de compostos semelhantes a estes e realizou-se pequenas modificações nesta metodologia.^{62f} Com isso, foi realizada a adição de CuI a uma solução contendo o iodoalquino **35a-h** e o 2-etinilbenzoato de metila **34** solubilizados em pirrolidina a $0\text{ }^\circ\text{C}$ sob atmosfera de argônio. Posteriormente, a mistura reacional foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente e os correspondentes 1,3-diínos **1a-h** foram obtidos em 50-75% de rendimento isolado (Esquema 23). Depois disso, estes compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN 1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) bem como espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



De posse dos materiais de partida, realizou-se um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a obtenção de 3-(alquilselanil)-2-(organoil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas **3**. Desta forma, foram escolhidos o 1,3-diino (0,25 mmol) **1a**, o disseleneto de dibutila **2a** e o Oxone[®] como substratos para esta reação e avaliados alguns parâmetros, tais como, a natureza do solvente, a quantidade de Oxone[®] e disseleneto **2a** e a temperatura (Tabela 1).

Inicialmente, com base em um trabalho publicado na literatura⁴¹ e em trabalhos que estavam em andamento no laboratório, utilizou-se o 1,3-diino **1a** (0,25 mmol), Oxone[®] (1,0 mmol), disseleneto de dibutila **2a** (0,44 mmol) e etanol como solvente, sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) através do consumo do 1,3-diino **1a**. Porém, mesmo após 12 h de reação, não houve consumo dos materiais de partida e os mesmos puderam ser recuperados. Na tentativa de obter a formação do produto desejado, a temperatura da reação foi elevada para temperatura de refluxo do etanol e então, após 12 h de reação, verificou-se o consumo do 1,3-diino **1a**. A reação foi então cessada e, após purificação utilizando coluna cromatográfica de sílica gel, a isocromenona **3a** foi obtida com 85% de rendimento isolado (Tabela 1, linha 1).

Motivados por esse bom rendimento, porém, interessados em reduzir o tempo reacional, realizou-se uma nova reação sob os mesmos parâmetros indicados na linha 1 da Tabela 1, porém, sob irradiação ultrassônica (US) a 60% de amplitude. Neste caso, entretanto, um rendimento menor foi obtido após 1 h de reação (Tabela 1, linha 2) e os estudos utilizando esta fonte de energia não tiveram continuidade.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Com isso, fixou-se o método convencional para a obtenção do produto **3a** e avaliou-se o melhor solvente para esta reação, sendo testados solventes, como: EtOAc, DMF, acetonitrila, 1,4-dioxano, diclorometano, glicerol, PEG-400 e etanol e os resultados destes estudos encontram-se sumarizados nas linhas 3 a 9 da Tabela 1.

Com relação à influência do solvente, quando as reações foram realizadas utilizando EtOAc, acetonitrila, 1,4-dioxano e PEG-400, o produto **3a** foi obtido em rendimentos inferiores se comparados à reação com etanol (Tabela 1, linha 1 versus linhas 3, 4, 6 e 9). Quando a reação foi realizada utilizando DMF como solvente, obteve-se uma mistura complexa de produtos (Tabela 1, linha 5). Enquanto que, quando se utilizou DCM e glicerol, a formação do produto **3a** não foi observada após 12 h de reação, conforme indicado por análise de CG-EM e o material de partida foi recuperado (Tabela 1, linhas 7-8).

Para a sequência dos estudos de otimização reacional, fixou-se o etanol como o melhor solvente para esta reação e foi avaliado o tempo de reação necessário para a conversão dos materiais de partida no produto desejado **3a** em condições de refluxo do etanol. Foi observado que a redução do tempo reacional para apenas 2,5 h não levou a uma diminuição do rendimento quando comparado ao resultado obtido em 12 h (Tabela 1, linha 1 versus linha 10) e, sendo assim, o produto correspondente foi isolado em 82% de rendimento.

Estudos sistemáticos com diferentes quantidades de Oxone[®] também foram realizados. Para tanto, estabeleceu-se a temperatura de refluxo de etanol por 2,5 h e diferentes quantidades de Oxone[®] foram testadas (Tabela 1, linhas 11-15). Os resultados obtidos sugerem que o aumento da quantidade de oxidante no meio reacional (1,25 mmol) não representa diferença significativa no rendimento do produto **3a**, uma vez que este foi isolado em 83% de rendimento (Tabela 1, linha 11). Da mesma forma, o desempenho da reação não foi prejudicado quando quantidades menores de Oxone[®] foram utilizadas (0,75 e 0,69 mmol), sendo o produto **3a** obtido em 82 e 86% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, Linhas 12 e 13). Alterações no rendimento do produto **3a** somente foram verificadas quando Oxone[®] foi utilizado em 0,63 e 0,5 mmol, o que levou a isocromenona **3a** a ser isolada em 77 e 69% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 14 e 15).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Estabelecendo 0,69 mmol (2,75 equivalentes) de Oxone[®] como sendo o ideal para esta reação, passou-se a estudar a quantidade apropriada do disseleneto de dibutila **2a**. Como indicado na Linha 16 da Tabela 1, o aumento de 0,44 para 0,50 mmol de disseleneto não promoveu alteração significativa do rendimento do produto de interesse **3a**, sendo o mesmo isolado em 82% após 2,5 h. Da mesma forma, a redução da quantidade de disseleneto de dibutila **2a** para 0,38 mmol levou ao mesmo rendimento (Tabela 1, linha 17). Entretanto, quando esta quantidade foi reduzida para 0,25 mmol, o rendimento da isocromenona **3a** teve uma acentuada redução para 35% devido ao incompleto consumo do 1,3-diino **1a** (Tabela 1, linha 18). Com base nos resultados obtidos, para a sequência dos estudos a quantidade de disseleneto de dibutila **2a** foi fixada em 0,38 mmol.

Em seguida, foi investigado o desempenho da reação a 50 °C e um menor rendimento para o produto **3a**, quando comparado à temperatura de refluxo, foi observado (Tabela 1, linha 19).

Com isso, fixando disseleneto de dibutila **2a** (0,38 mmol), Oxone[®] (0,69 mmol), temperatura de refluxo e etanol como solvente e objetivando uma melhora no rendimento da reação, a mesma foi realizada em duas etapas. Inicialmente, para a formação da espécie eletrofílica de selênio, reagimos o disseleneto de dibutila **2a** e o Oxone[®] em etanol à temperatura ambiente durante 15 minutos. A seguir, o 1,3-diino **1a** foi adicionado e, após 2,5 h sob refluxo, o produto desejado **3a** foi obtido com 80% de rendimento (Tabela 1, linha 20). Este resultado indicou que a reação não necessita da formação prévia de forma isolada do intermediário gerado pela reação entre o disseleneto e o Oxone[®].

Por fim, foi realizado um teste visando determinar a influência da atmosfera de reação no processo de ciclização. Assim, a reação transcorrida sob ar atmosférico resultou na formação do produto em um rendimento similar ao obtido quando utilizada a atmosfera de argônio (Tabela 1, linha 21), indicando que a reação apresenta um bom desempenho mesmo em condições de atmosfera ambiente.

Assim, analisando os resultados para a reação de ciclização apresentada na Tabela 1, foi estabelecido que as melhores condições de reação para preparar o composto **3a** se deram em uma única etapa, usando 1,3-diino **1a** (0,25 mmol), Oxone[®] (0,69 mmol) e disseleneto **2a** (0,38 mmol) em 3 mL de etanol.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Esta mistura foi agitada sob temperatura de refluxo durante 2,5 h em um frasco aberto (Tabela 1, linha 21).

Tabela 1- Otimização das condições reacionais para a síntese do produto **3a**.^a

#	2a (mmol)	Oxone® (mmol)	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	0,44	1,00	Etanol	refluxo	12	85
2	0,44	1,00	Etanol	refluxo	1	20 ^c
3	0,44	1,00	EtOAc	refluxo	12	70
4	0,44	1,00	Acetonitrila	refluxo	12	65
5	0,44	1,00	DMF	refluxo	12	- ^d
6	0,44	1,00	1,4-dioxano	refluxo	12	30
7	0,44	1,00	DCM	refluxo	12	nr ^e
8	0,44	1,00	Glicerol	100 °C	12	nr ^e
9	0,44	1,00	PEG-400	100 °C	12	20
10	0,44	1,00	Etanol	refluxo	2,5	82
11	0,44	1,25	Etanol	refluxo	2,5	83
12	0,44	0,75	Etanol	refluxo	2,5	82
13	0,44	0,69	Etanol	refluxo	2,5	86
14	0,44	0,63	Etanol	refluxo	2,5	77
15	0,44	0,50	Etanol	refluxo	2,5	69
16	0,50	0,69	Etanol	refluxo	2,5	82
17	0,38	0,69	Etanol	refluxo	2,5	82
18	0,25	0,69	Etanol	refluxo	2,5	35
19	0,38	0,69	Etanol	50 °C	12	75
20	0,38	0,69	Etanol	refluxo	2,5	80 ^f
21	0,38	0,69	Etanol	refluxo	2,5	83 ^g

^a A reação foi realizada através da adição do 1,3-diino **1a** (0,25 mmol) e Oxone® a uma solução contendo o disseleneto de dibutila **2a** em solvente (3,0 mL), sob atmosfera de argônio à temperatura e tempo indicados na tabela. ^b Rendimentos isolados obtidos após purificação por coluna cromatográfica. ^c Reação realizada utilizando irradiação ultrassônica com uma amplitude de 60%. ^d Uma mistura complexa de produtos foi obtida. ^e Não foi observada a formação do produto **3a** e o material de partida foi recuperado. ^f A reação foi realizada através da adição do Oxone® (0,69 mmol) a uma solução contendo o disseleneto de dibutila **2a** (0,38 mmol) em etanol (3,0 mL) à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio. Após 15 minutos, o 1,3-diino **1a** (0,25 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi refluxada por 2,5 h. ^g Reação realizada sob atmosfera aberta. nr = não reagiu.

De posse da condição otimizada para a síntese 3-(alquilselanil)-2-(organoil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas **3**, diferentes 1,3-diinos **1** e disselenetos de dialquila **2** foram aplicados à metodologia desenvolvida com o

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

intuito de estudar a sua eficiência, abrangência, bem como as suas limitações (Tabela 2). Inicialmente, foi estudada a reação do 1,3-diino **1a** frente a diferentes disselenetos de dialquila **2a-c** com cadeias abertas contendo 2, 4 e 8 átomos de carbono, a fim de estudar a influência do tamanho do grupamento ligado ao disseleneto de dialquila no processo de ciclização. Em todos os casos, os produtos foram isolados em bons rendimentos (Tabela 2, linhas 1-3) o que leva a concluir que o aumento da cadeia alquílica linear é pouco influente ou nulo no processo de formação do produto esperado.

Adicionalmente, estudou-se o desempenho da metodologia frente a um disseleneto com grupamento mais volumoso, o disseleneto de bis(2-naftilmetila) **2d**. No entanto, mesmo após 3 h de reação a formação do produto **3d** não foi observada, indicando que o efeito estérico pronunciado do disseleneto **2d** exerce influência sobre a reação (Tabela 2, linha 4).

Posteriormente, fixou-se o disseleneto de dibutila **2a** e estudou-se a reatividade de diferentes 1,3-diinos **1**. Para tanto, foram utilizados 1,3-diinos contendo substituintes doadores (Tabela 2, linhas 5-8) e um substituinte retirador de elétrons ligado ao anel aromático (Tabela 2, linha 9). Nesses casos, os substratos foram convertidos às respectivas isocromenonas **3e-j** em tempos reacionais mais curtos se comparado ao tempo reacional para formação da isocromenona não substituída **3a** (Tabela 2, linhas 5-9 versus linha 1). Diante destes resultados, foi observado que, de uma forma geral, as reações apresentam um melhor desempenho quando há grupos tanto doadores quanto retiradores de elétrons ligados ao anel aromático do material de partida **1**. É importante destacar, porém, que não há diferenciação quanto à natureza doadora ou aceptora de elétrons destes substituintes.

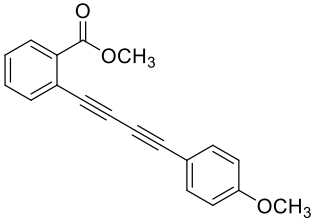
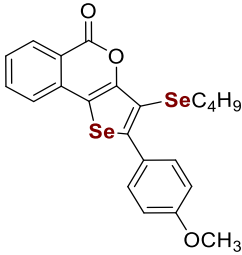
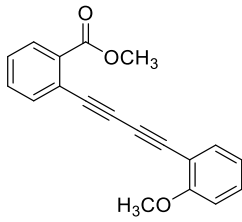
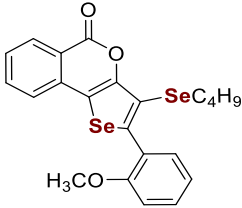
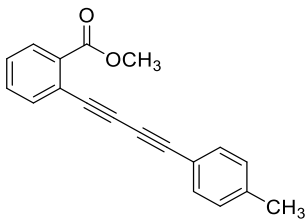
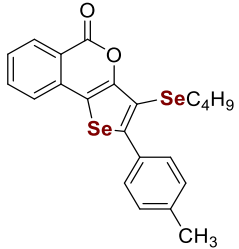
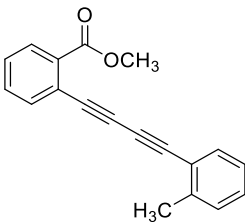
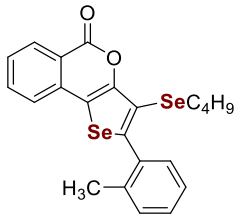
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2. Variação do escopo reacional para a síntese dos produtos **3a-m**.^a

#	1,3-Diino 1	(R ¹ Se) ₂ 2	Produto 3	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	 1a	 2a	 3a	2,5	86
2	 1a	 2b	 3b	2,0	77
3	 1a	 2c	 3c	2,0	82
4	 1a	 2d	 3d	3,0	nr ^c

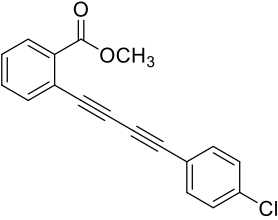
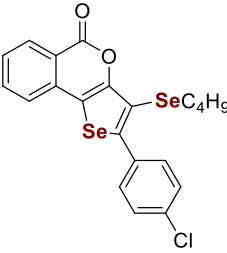
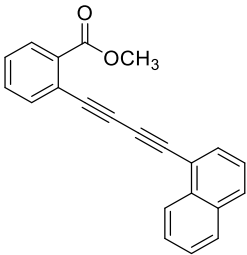
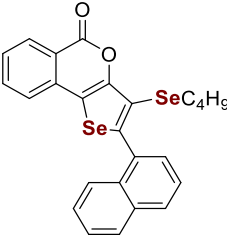
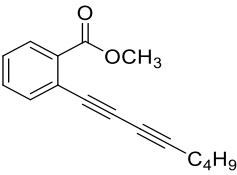
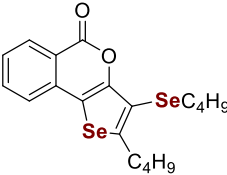
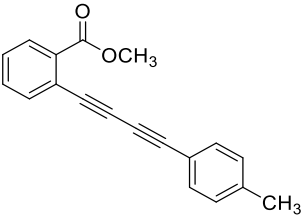
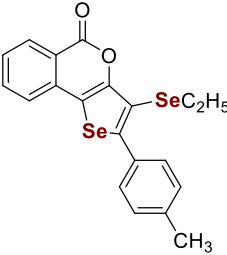
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Continuação da Tabela 2

5		$(\text{H}_9\text{C}_4\text{Se})_2$		1,0	74
	1b	2a	3e		
6		$(\text{H}_9\text{C}_4\text{Se})_2$		1,0	40 ^d
	1c	2a	3f		
7		$(\text{H}_9\text{C}_4\text{Se})_2$		1,0	81
	1d	2a	3g		
8		$(\text{H}_9\text{C}_4\text{Se})_2$		1,0	76
	1e	2a	3h		

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Continuação da Tabela 2

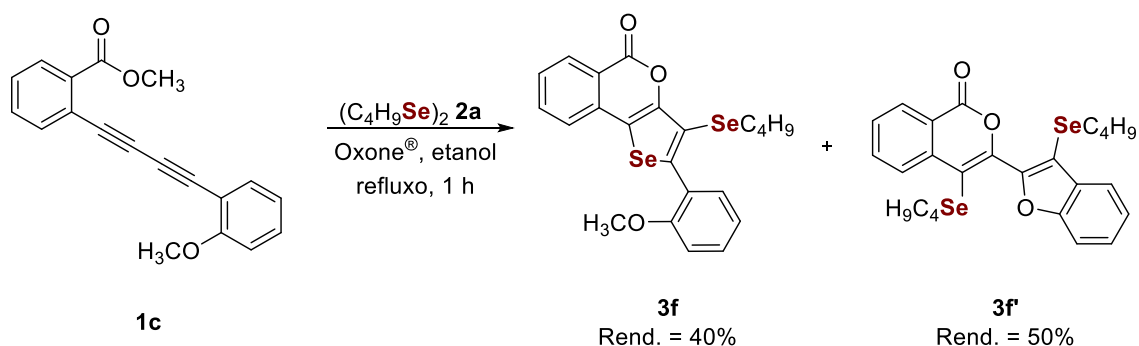
9		$(\text{H}_9\text{C}_4\text{Se})_2$		1,5	72
	1f	2a	3i		
10		$(\text{H}_9\text{C}_4\text{Se})_2$		2,5	75
	1g	2a	3j		
11		$(\text{H}_9\text{C}_4\text{Se})_2$		2,5	73
	1h	2a	3k		
12		$(\text{H}_5\text{C}_2\text{Se})_2$		1,0	74
	1d	2b	3l		

Continuação da Tabela 2

13		$(\text{H}_5\text{C}_2\text{Se})_2$		1,5	76
	1f	2b	3m		

^a Condições reacionais: 1,3-diino **1a-f** (0,25 mmol), Oxone® (0,69 mmol), disseleneto de dialquila **2a-d** (0,38 mmol) e etanol (3,0 mL), sob atmosfera aberta e refluxo. O consumo dos materiais de partida foi monitorado por cromatografia a gás; ^b Rendimento do produto isolado após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel; ^c O produto não foi formado e o material de partida foi recuperado. ^d O benzofurano **3f'** foi isolado em 50% de rendimento como co-produto; nr = não reagiu

Para a reação entre o disseleneto de dibutila **2a** e o 1,3-diino contendo o grupo metoxila na posição 2 do anel aromático, **1c**, o rendimento de apenas 40% encontrado para a isocromenona **3f** (Tabela 2, linha 6) é justificado pela paralela formação do benzofurano **3f'** em 50% de rendimento isolado. Este resultado está relacionado com a baixa seletividade da reação de selenociclização devido ao ataque do grupo metoxila como nucleófilo no intermediário selenirânio (Esquema 24).⁶³



Ainda, pôde-se explorar a abrangência da metodologia para um 1,3-diino com grupo volumoso como o naftila, **1g**, bem como para o 1,3-diino alifático **1h**, os quais foram eficientemente convertidos nos produtos **3j** e **3k**, respectivamente (Tabela 2, Linhas 10 e 11). Posteriormente, o escopo dos produtos foi estendido à reação entre disseleneto de dietila **2b** e aos 1,3-diinos **1d** e **1f**. Em ambos os casos a reação ocorreu em curtos tempos reacionais e as correspondentes

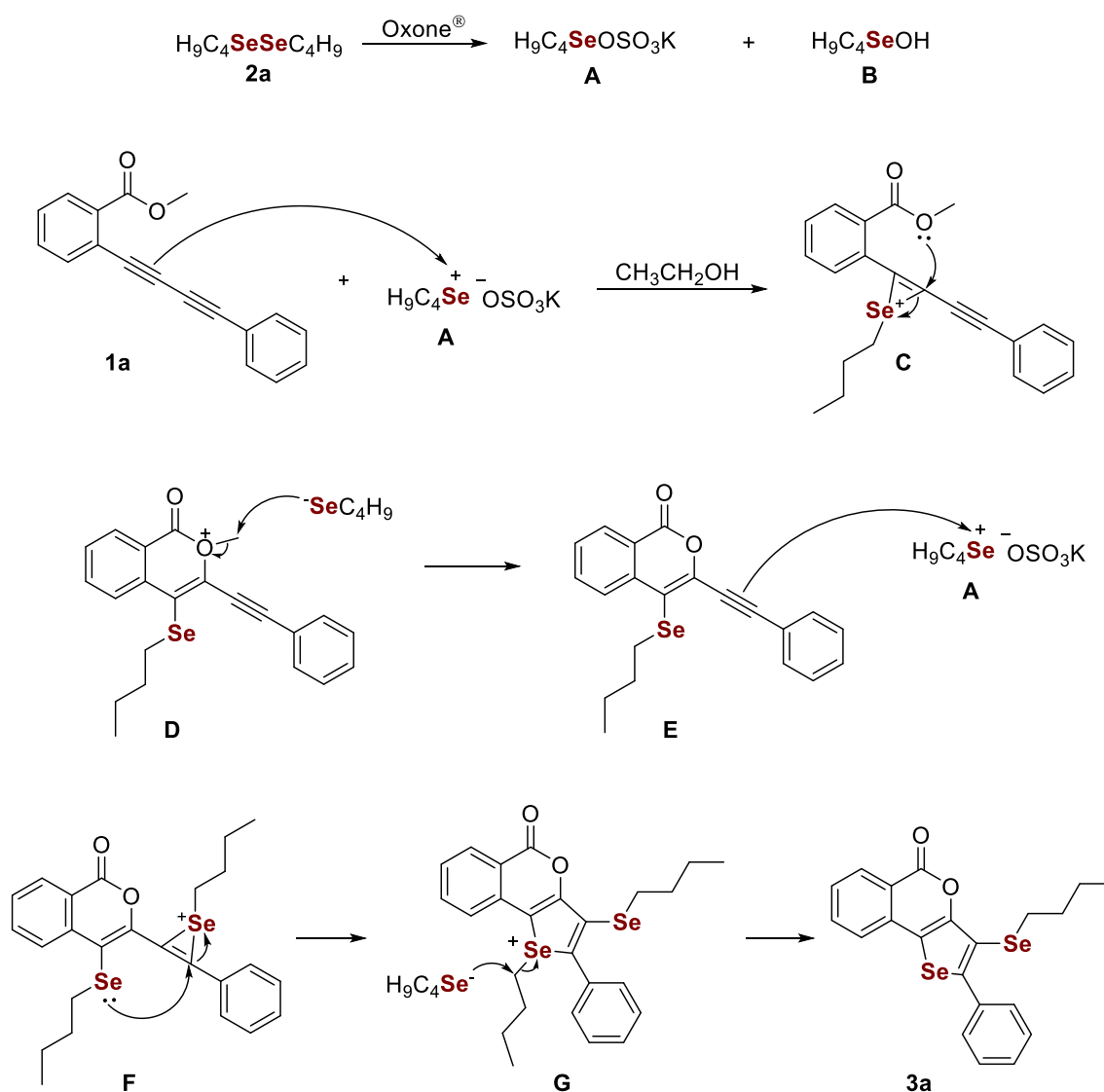
⁶³ Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1652–1658.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

isocromenonas **3l** e **3m** foram obtidas em bons rendimentos (Tabela 2, linhas 12 e 13).

3.2. Proposta mecanística

Com base em reações semelhantes descritas na literatura^{20,21,41} e nos resultados observados neste trabalho, propõe-se um mecanismo para a formação das isocromenonas **3** promovida por Oxone® (Esquema 25). Inicialmente, ocorre a oxidação da ligação Se-Se do disseleneto de dibutila **2a** através da sua reação com Oxone®, formando os intermediários **A** e **B**. Após, a espécie de selênio eletrofílica **A** reage com uma das triplas ligações do 1,3-diino **1a** gerando o intermediário selenirânio **C**, que sofre uma ciclização intramolecular 6-*endo*-dig, formando o intermediário **D**.



Esquema 25

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Em seguida, o ânion selenolato presente na mistura remove o grupo alquila ligado ao átomo de oxigênio, formando o intermediário **E**. Este intermediário **E** reage novamente com o intermediário **A**, formando o intermediário selenirênio **F**, que sofre o ataque nucleofílico do átomo de selênio formando o intermediário **G**. Por fim, o ânion selenolato presente na mistura remove o grupo alquila ligado ao átomo de selênio, formando o produto desejado **3a**.

3.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), carbono treze (RMN ^{13}C), espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural das 3-(alquilselanil)-2-(organoil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas **3**, escolheu-se o RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **3e** (Figuras 9 e 10).

Assim, a Figura 9 ilustra o espectro de RMN ^1H deste composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do RMN de ^1H pode-se observar um multipeto com deslocamento químico de 8,36-8,33 ppm e integral relativa igual a 1 H referente ao duplo duplo dupeto esperado para o hidrogênio H-1. É observado, um triplo dupeto com deslocamento químico de 7,71 ppm, constante de acoplamento $J = 7,8$ e $1,3$ Hz e integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-3. Também se observa um dupeto na região de 7,54 ppm, com constante de acoplamento $J = 8,8$ Hz e integral relativa igual a 2 H, referente aos dois átomos de hidrogênio H-17. Na região de 7,49-7,42 ppm encontra-se um multipeto com integral relativa igual a 2 H referente a sobreposição do triplo dupeto esperado para o hidrogênio H-2 e do duplo dupeto esperado para o hidrogênio H-4. Ainda, pode ser observado na região de 6,97 ppm um dupeto com constante de acoplamento $J = 8,8$ Hz e integral relativa igual a 2 H, referente aos dois átomos de hidrogênio H-18.

Analisando a região de campo alto do espectro observa-se em 3,87 ppm um simpleto com integral relativa igual a 3 H referente aos três átomos de hidrogênio H-20 do grupo metoxila. Na região de 2,89 ppm observa-se um triplete com constante de acoplamento $J = 7,4$ Hz e integral relativa igual a 2 H referente

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

aos dois átomos de hidrogênio H-11. Na região de 1,52 ppm observa-se um quinteto com constante de acoplamento $J = 7,4$ Hz e integral relativa igual a 2 H referente aos dois átomos de hidrogênio H-12. Na região de 1,28 ppm observa-se um sexteto com constante de acoplamento $J = 7,4$ Hz e integral relativa igual a 2 H referente aos dois átomos de hidrogênio H-13. Por fim, em 0,80 ppm observa-se um triplete com constante de acoplamento $J = 7,4$ Hz e integral relativa igual a 3 H referente aos três átomos de hidrogênios H-14.

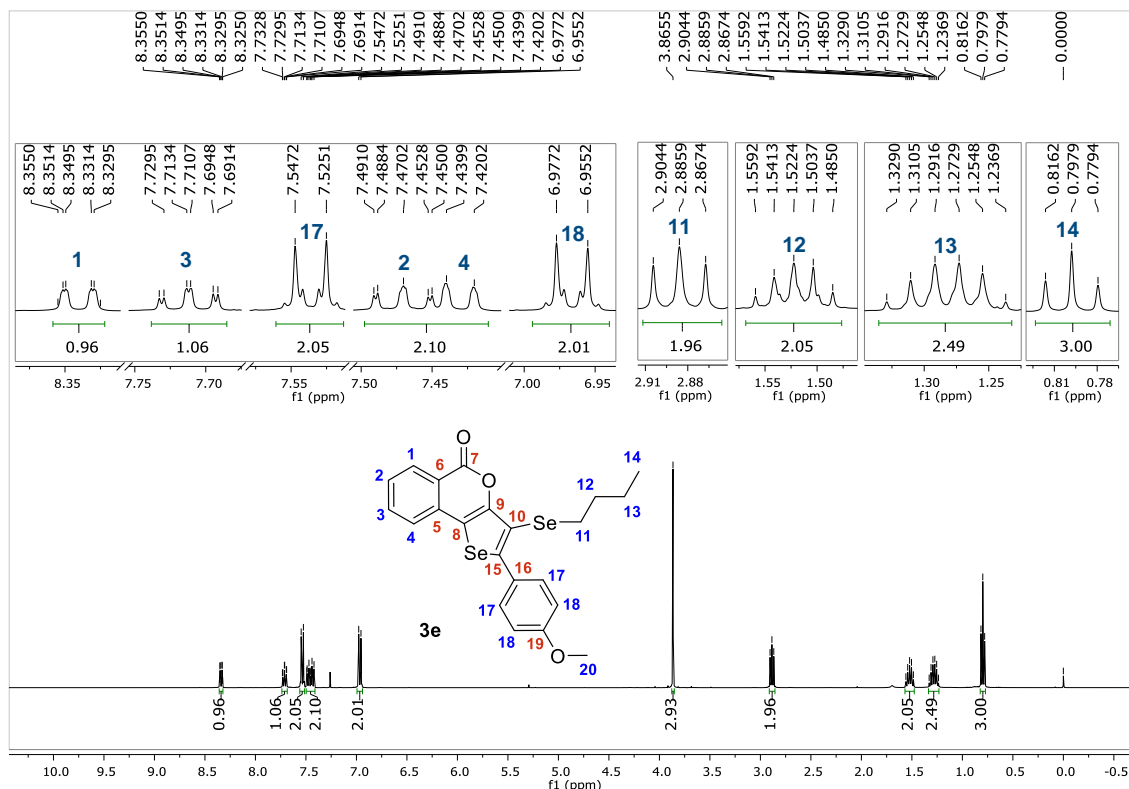


Figura 9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

A Figura 10 ilustra o espectro de RMN ^{13}C do composto **3e**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro, é possível observar 20 sinais referentes aos 22 carbonos da estrutura. Os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 161,8 e 160,1 ppm correspondem ao carbono da carbonila C-7 e ao carbono C-19. Em seguida, em 152,5 e 148,7 ppm podem ser observados os sinais do carbono C-9 e do carbono ligado diretamente ao átomo de selênio do selenofeno C-15. Em 135,4 ppm é observado o sinal referente ao carbono C-5. Na região de 135,2, 130,9 e 130,8 ppm são observados três sinais correspondentes aos carbonos C-3, C-17 e C-1, respectivamente. Em 128,0 ppm é observado o sinal referente ao carbono C-

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

16 e em 127,8 ppm o sinal referente ao carbono C-2. O sinal do carbono C-4 pode ser observado em 123,5 ppm. Ainda, em 119,1 ppm é observado o sinal referente ao carbono vizinho a carbonila C-6. Por fim, em 117,2 ppm, 113,8 ppm e 113,3 ppm são observados três sinais correspondentes aos carbonos C-8, C-18 e C-10.

Com relação a região de campo alto do espectro, de 55,3 a 13,4 ppm pode-se observar os carbonos alquílicos da molécula sendo que em 55,3 ppm é observado o sinal do carbono da metoxila C-20, seguidos dos sinais em 32,1, 28,0, 22,6 e 13,4 ppm correspondentes aos quatro carbonos da butila, C-12, C-11, C-13 e C-14, respectivamente.

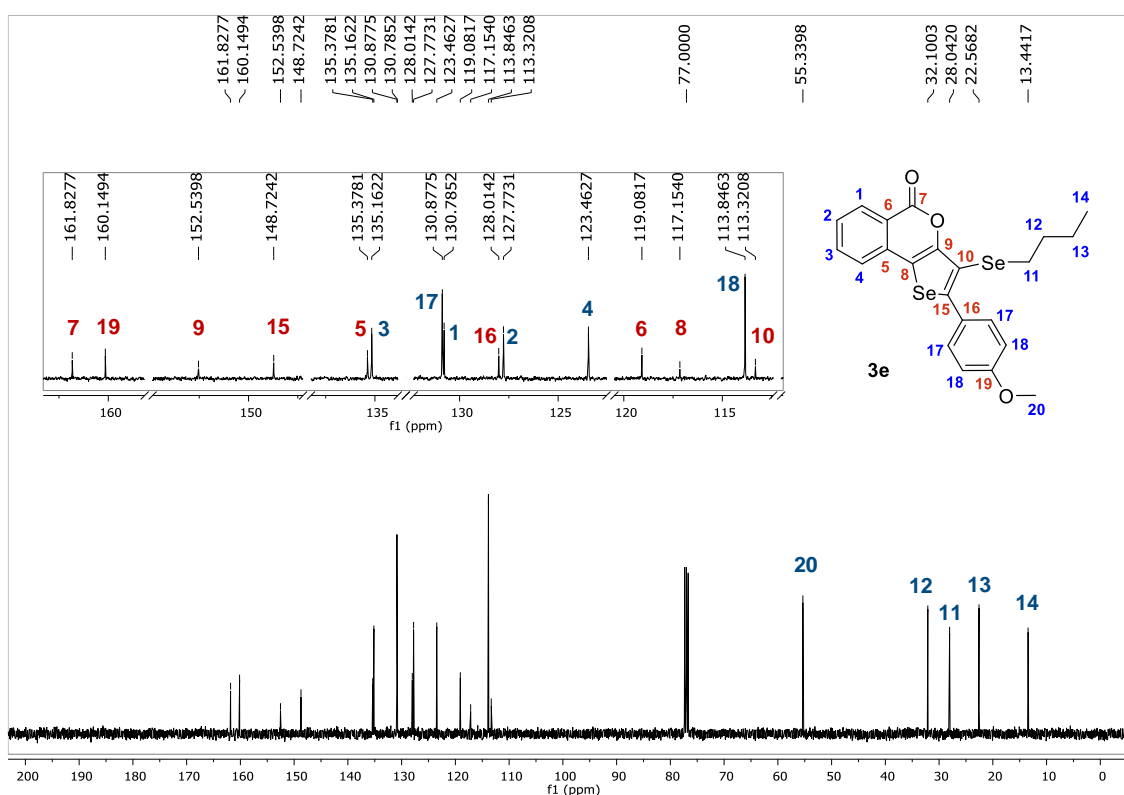


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3e**

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões e DEPT-135, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Inicialmente foi realizado o experimento DEPT-135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), que apresenta os sinais referentes aos carbonos metílicos (CH_3) e metínicos (CH) em fase positiva e os carbonos metilênicos (CH_2) em fase oposta, além do desaparecimento dos sinais referentes a carbonos quaternários. Desta forma, analisando o espectro de DEPT-135 do composto **3e** (Figura 11) foi possível

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

identificar os carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN ^{13}C , pois os mesmos não se apresentam neste experimento.

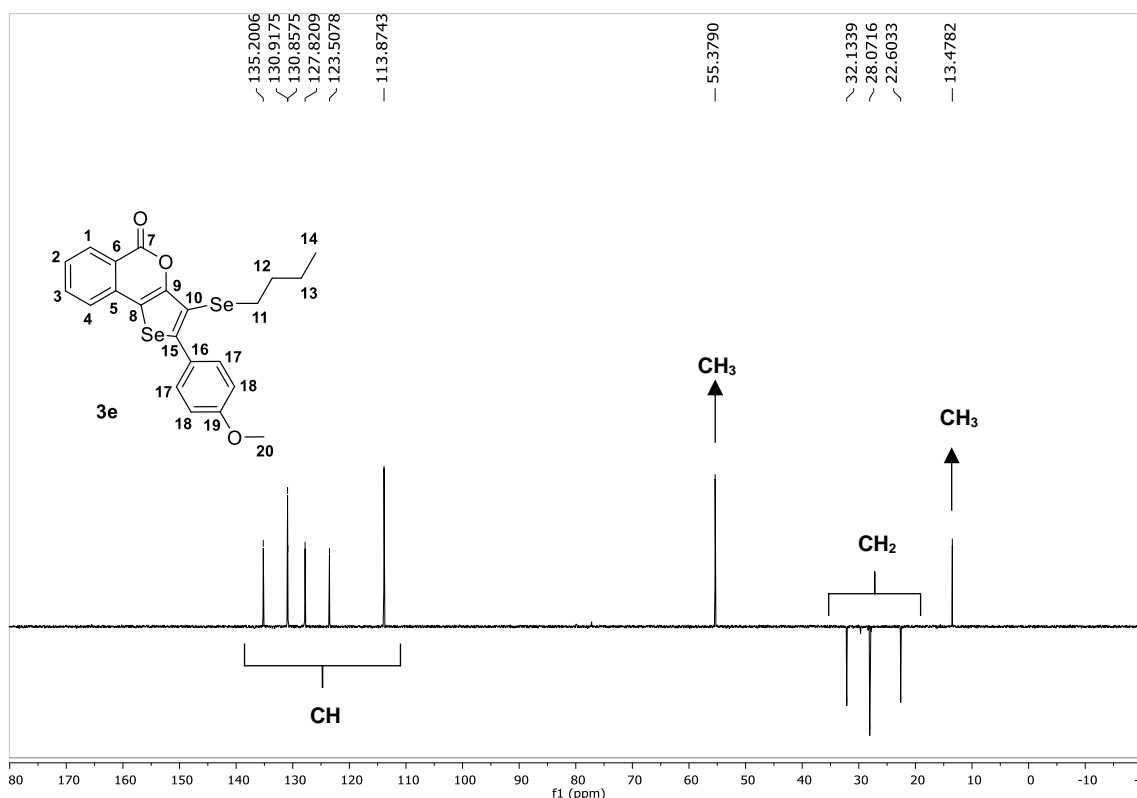


Figura 11. Experimento DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

Conhecendo-se através do seu deslocamento químico, os carbonos alquílicos C-20 e C-14, além de serem confirmados pelo experimento DEPT-135, puderam ser determinados os hidrogênios H-20 e H-14 através do experimento de HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation*), que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 12). Da mesma forma, conhecendo-se os hidrogênios H-11, H-12 e H-13, pôde-se identificar os seus respectivos carbonos C-11, C-12 e C-13.

Partindo-se dos hidrogênios H-11, através do experimento HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), que mostra a correlação entre carbonos e prótons separados por duas ou três ligações, pode-se observar a correlação de H-11 com três carbonos, sendo dois deles secundários e um quaternário. Conhecendo-se os carbonos secundários C-12 e C-13 o quaternário foi identificado como C-10 (Figura 13). Ainda, a não correlação com nenhum hidrogênio no experimento HMBC fez com que fosse possível identificar o C-9 (Figura 14).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

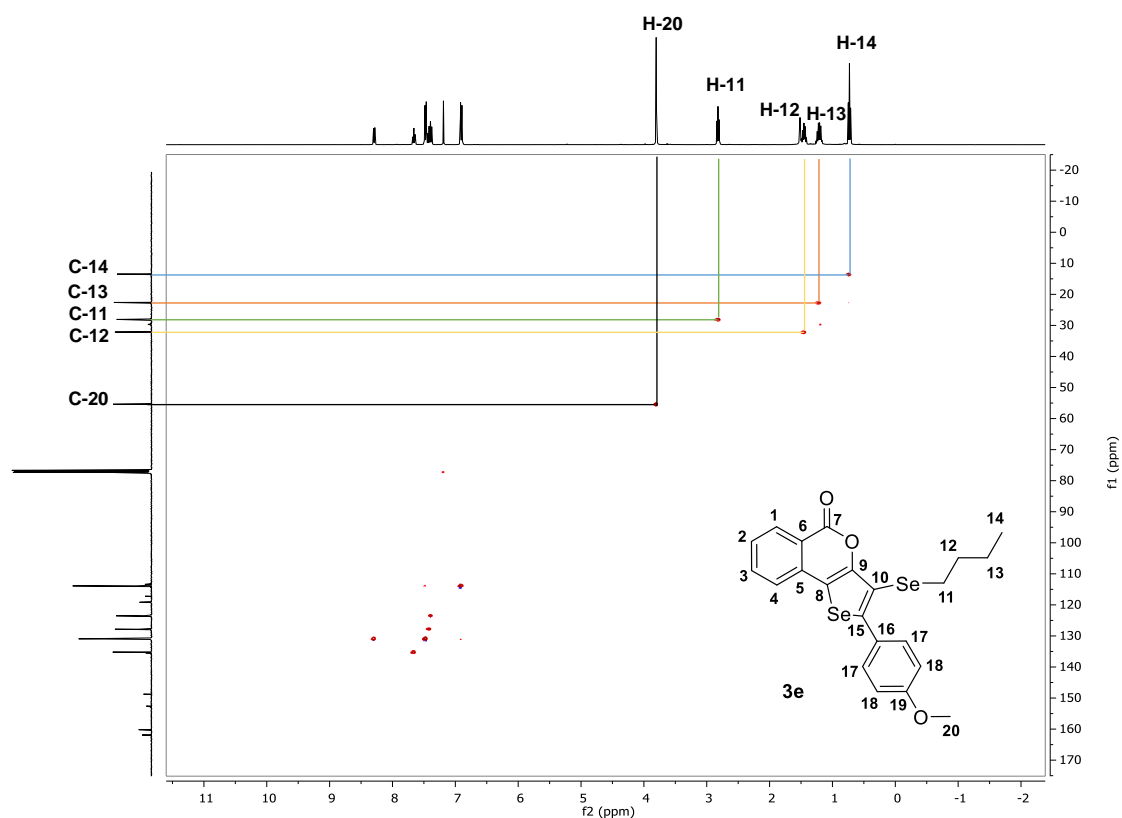


Figura 12. RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto 3a.

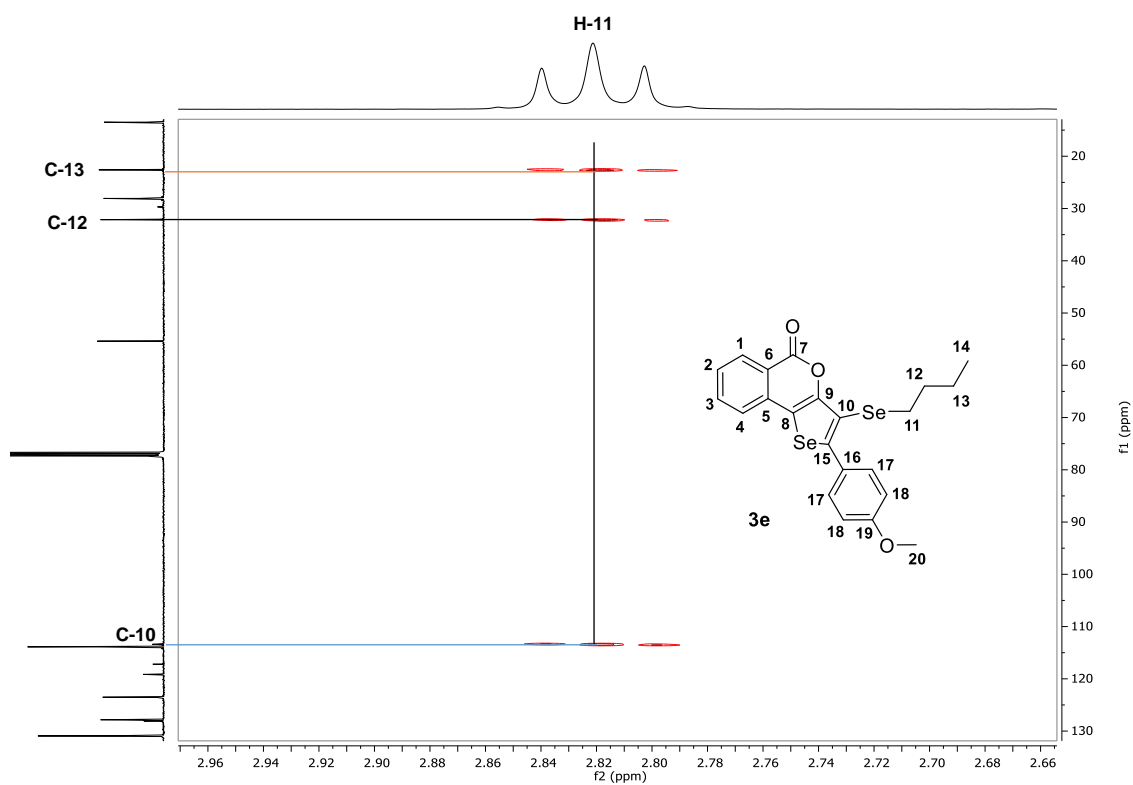


Figura 13. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto 3e.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

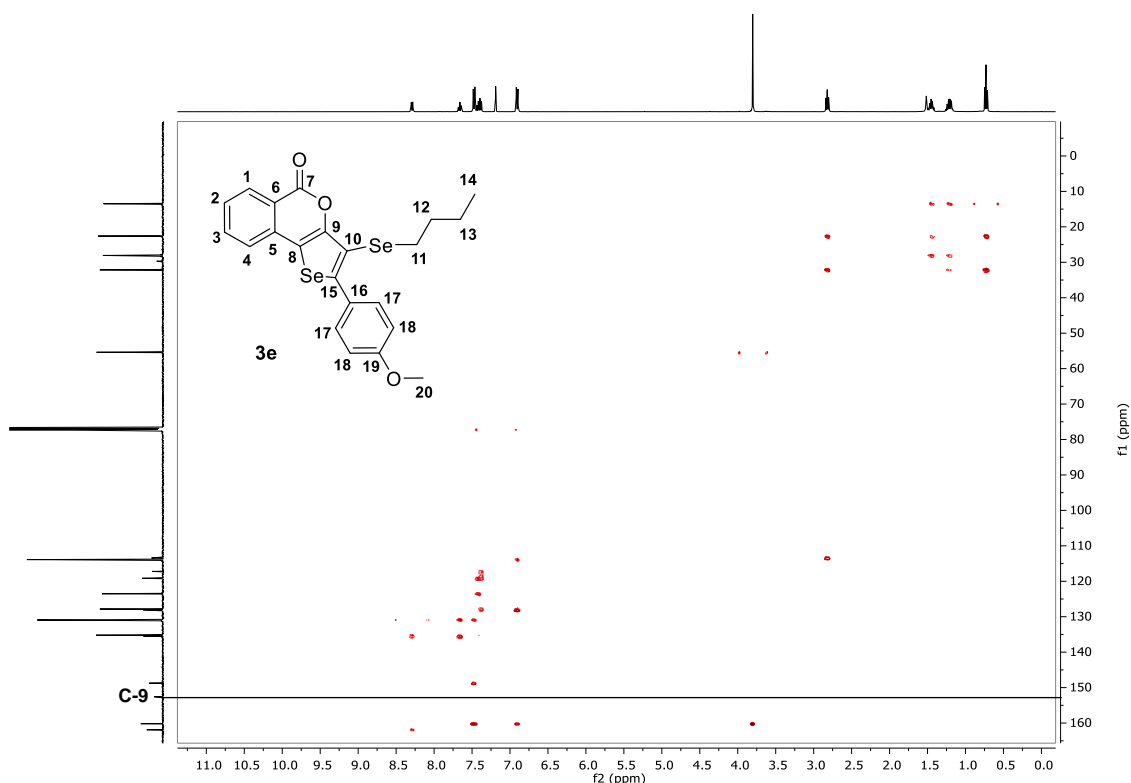


Figura 14. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

Com a elucidação dos hidrogênios H-20 pode-se encontrar o carbono C-19, o único carbono quaternário que terá correlação com esses hidrogênios da metoxila (Figura 15). A partir disso, também destaca-se o carbono da carbonila C-7 característico como um sinal em aproximadamente 160 ppm. Ainda, a análise do C-19 no experimento HMBC fez com que fosse possível identificar os hidrogênios H-17 e H-18, cabe destacar que o C-19 também apresenta correlação com o H-20, conforme esperado (Figura 16).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

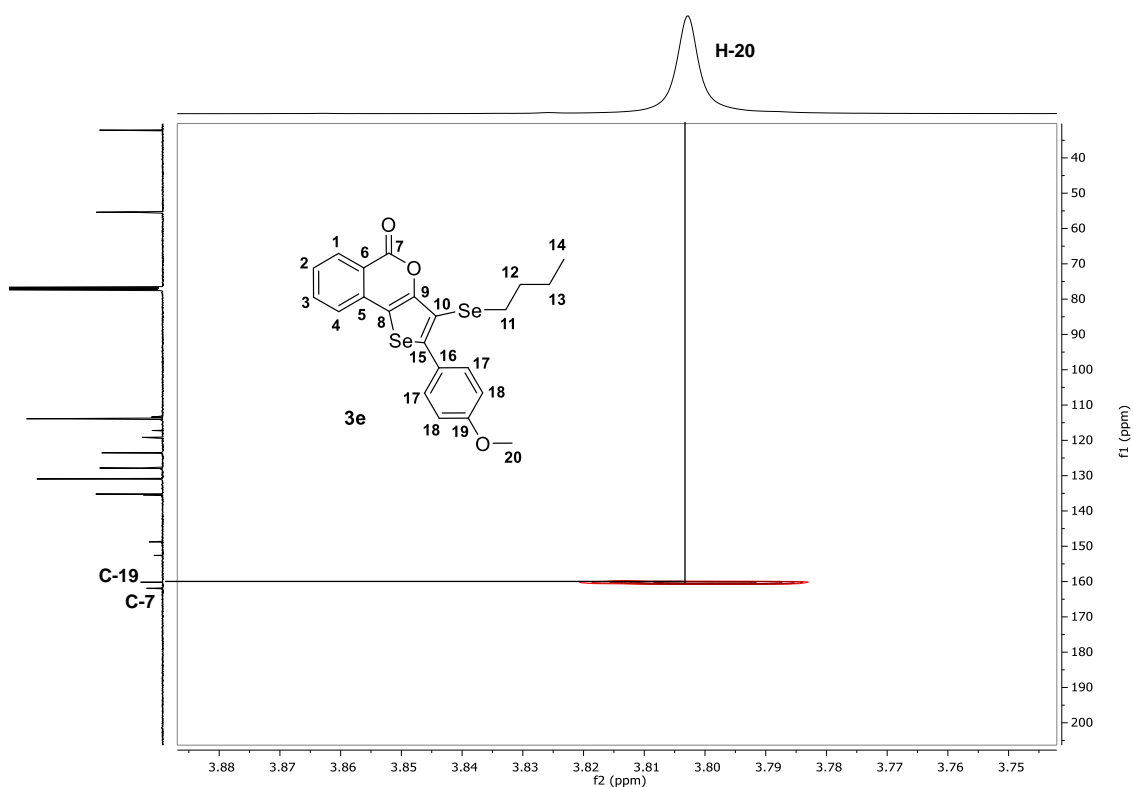


Figura 15. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

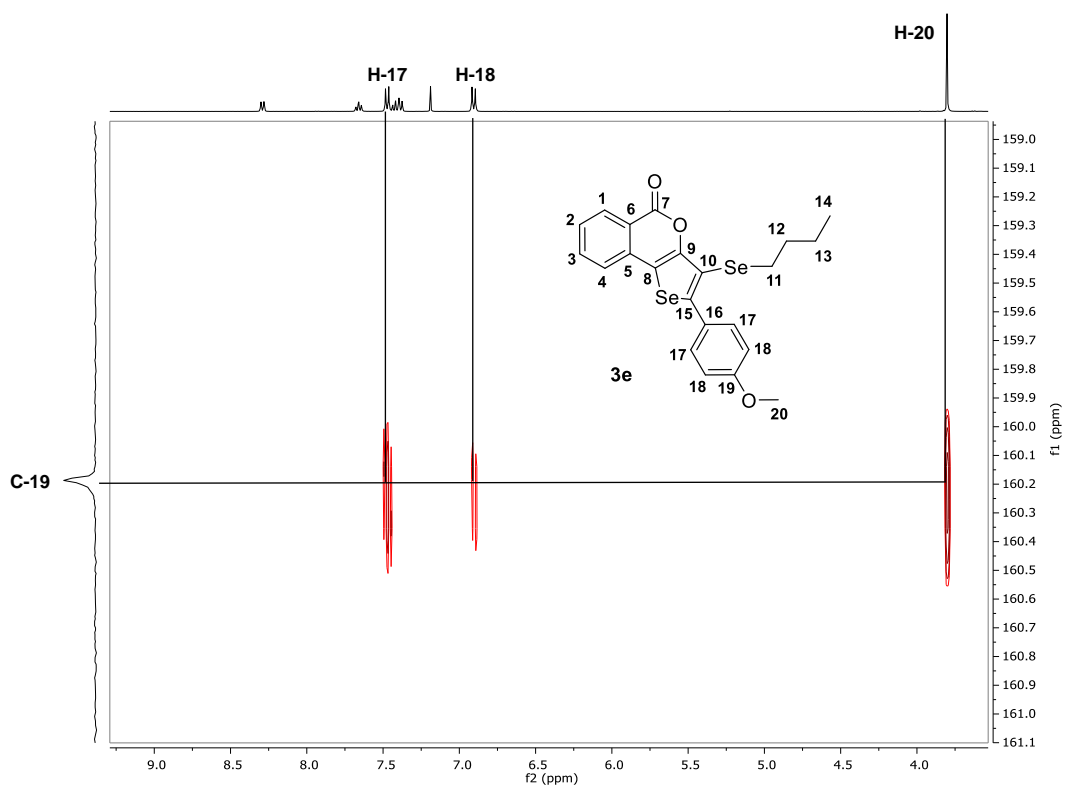


Figura 16. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Com os dados obtidos até aqui, se torna possível a identificação dos C-17 (Figura 17) e C-18 (Figura 18) utilizando a técnica anteriormente mencionada HSQC, uma vez que já se conhece H-17 e H-18 analisa-se a correlação direta entre os hidrogênios e os seus respectivos carbonos.

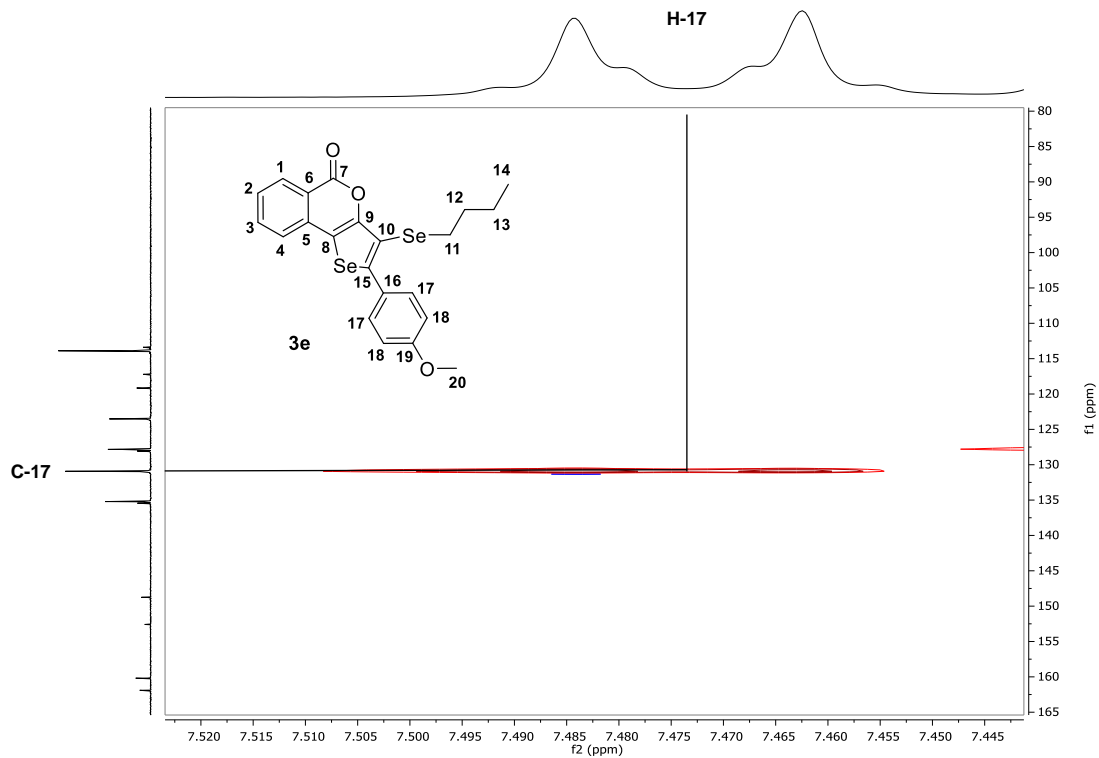


Figura 17. Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

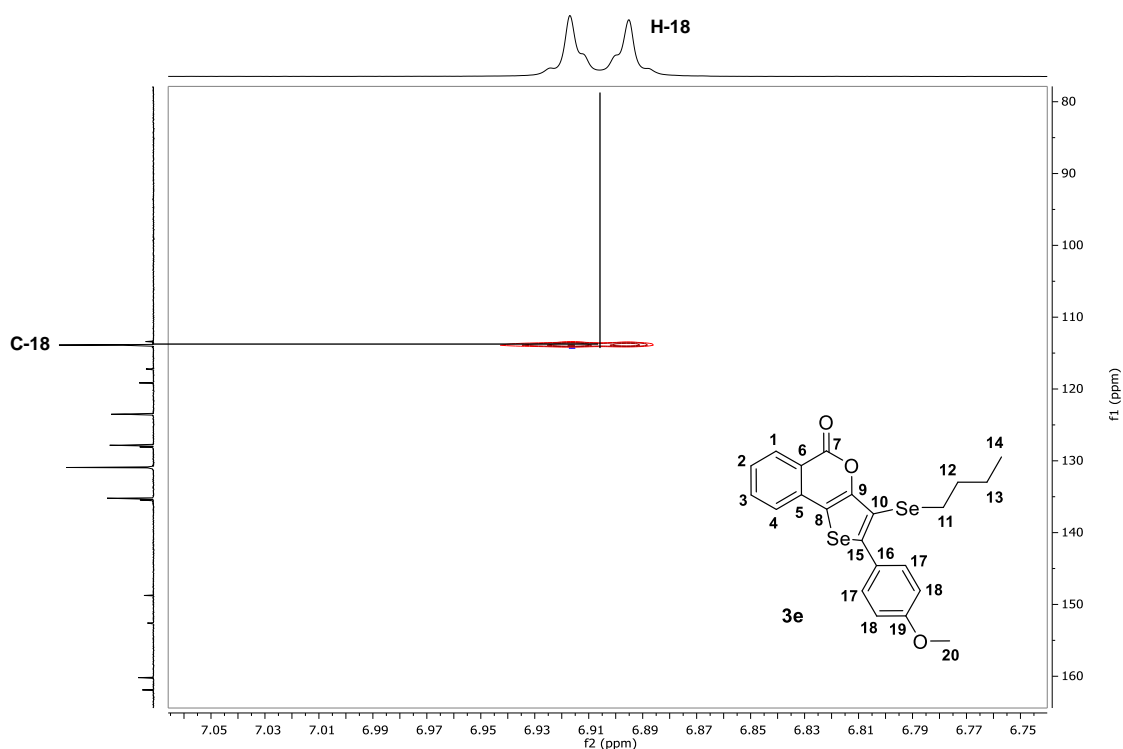


Figura 18. Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Desta forma, conhecendo C-17 se torna possível a utilização da técnica HMBC novamente para a identificação de C-15 que está a 3 ligações de distância de H-17 e apresenta uma forte correlação (Figura 19). Além disso, C-17 apresenta correlação com o seu próprio carbono C-17 e conforme esperado correlação com C-19.

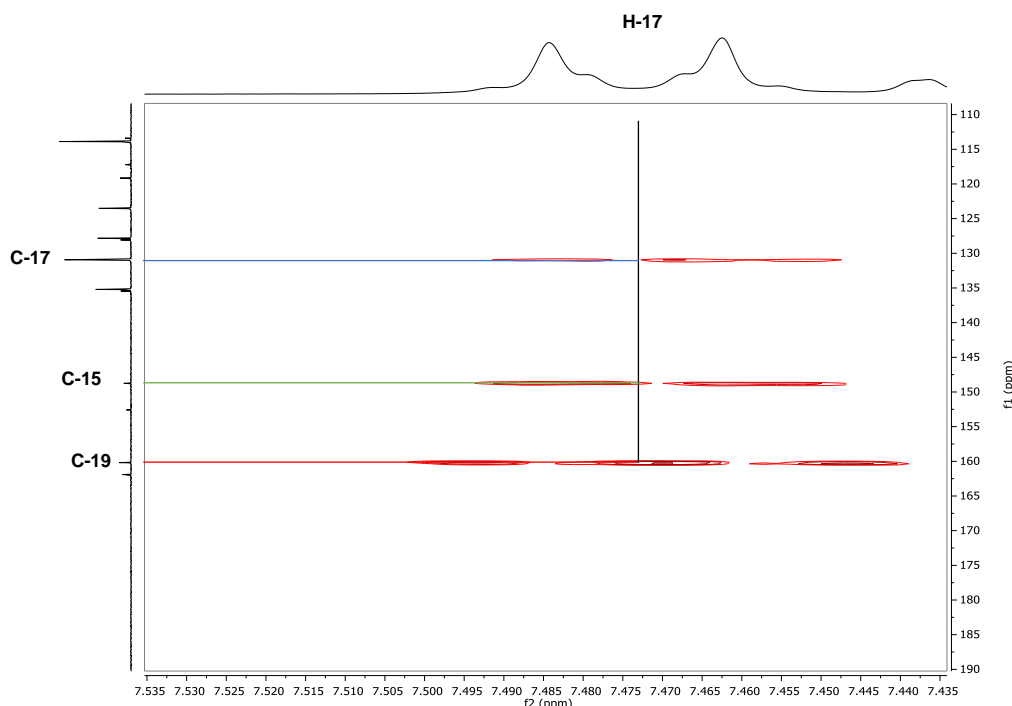


Figura 19. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

O mesmo experimento possibilitou ainda a identificação de C-16, através da análise das correlações apresentadas por H-18, as quais foram com o seu próprio carbono C-18, com o C-16 e com o C-19 (Figura 20).

A análise da estrutura **3e** nos mostra que o único átomo de hidrogênio capaz de se correlacionar com o carbono da carbonila C-7 é o H-1, através da análise desta correlação é possível identificar H-1 (Figura 21).

Utilizando o experimento COSY (*Correlation Spectroscopy*), experimento que mostra as conectividades vicinais dos prótons e partindo do H-1, conseguiu-se identificar os hidrogênios H-2, H-3 e H-4 (Figura 22 e 23). Sendo os seus respectivos carbonos identificados por experimento de HSQC (Figura 24).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

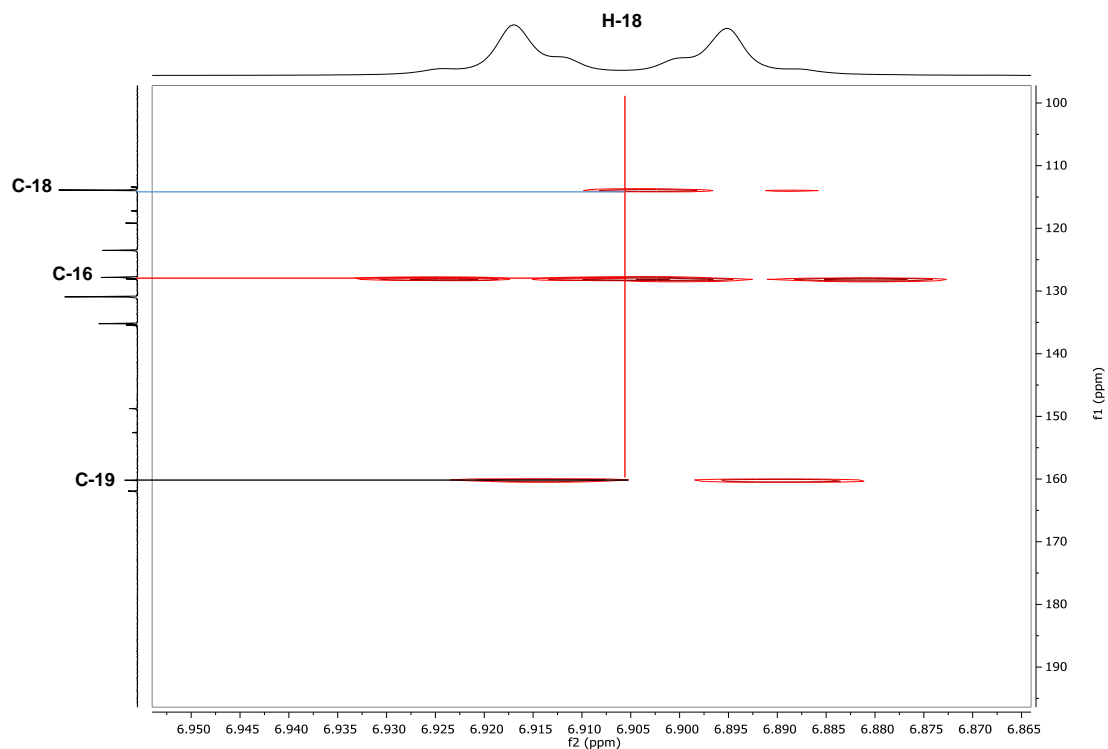


Figura 20. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto 3e.

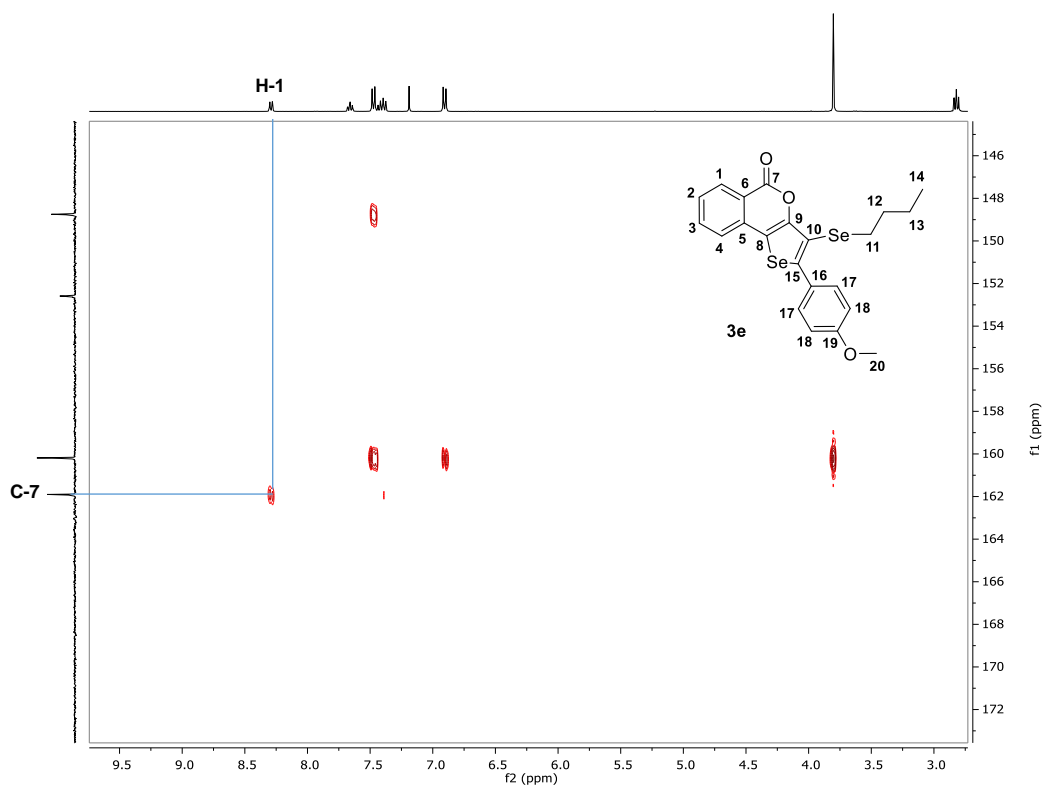
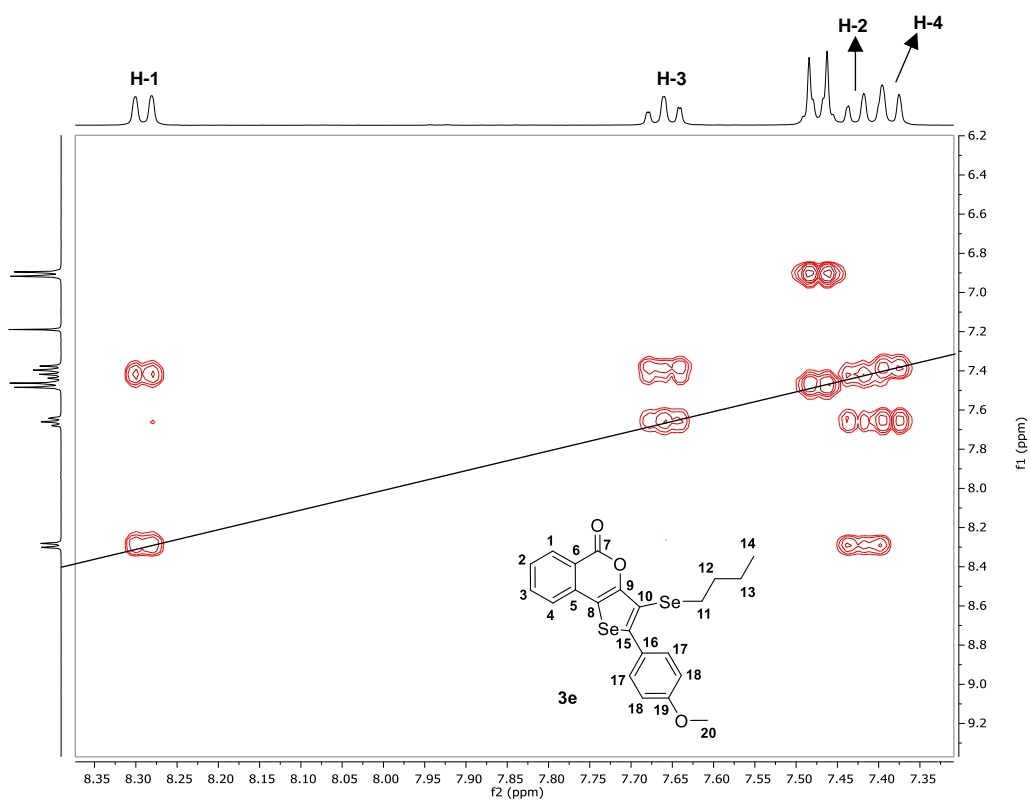
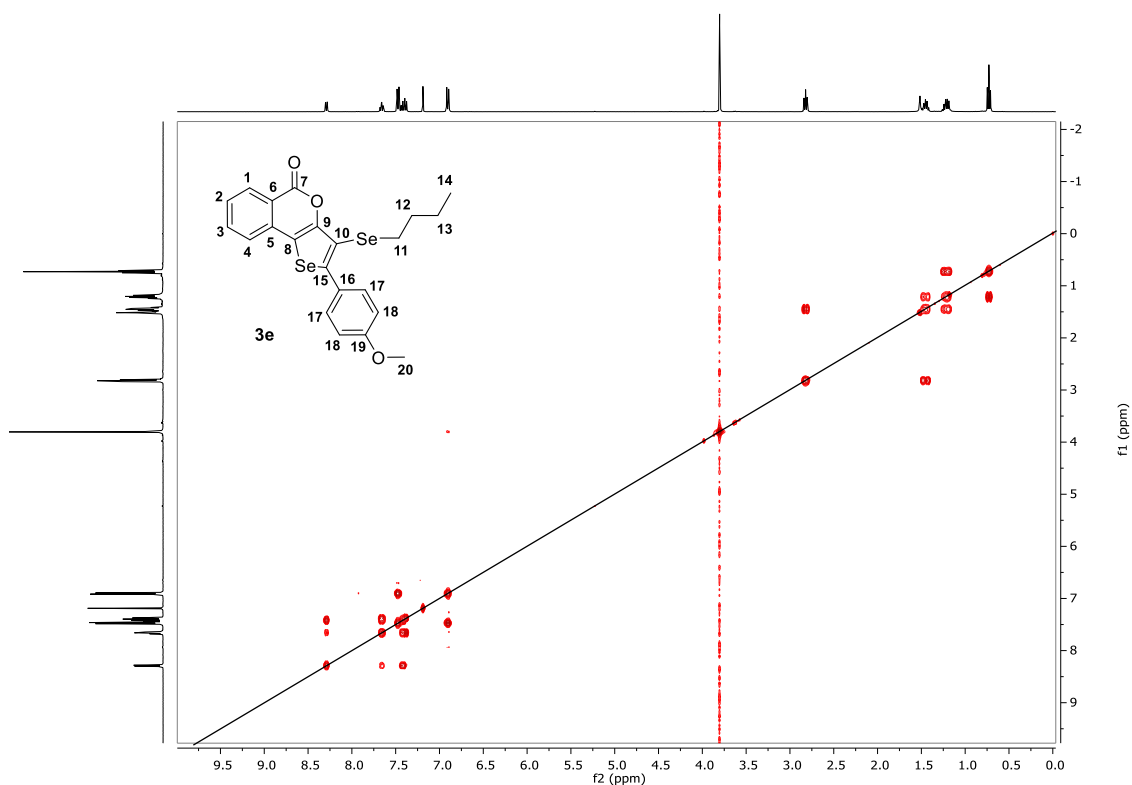


Figura 21. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto 3e.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



3. Apresentação e Discussão dos Resultados

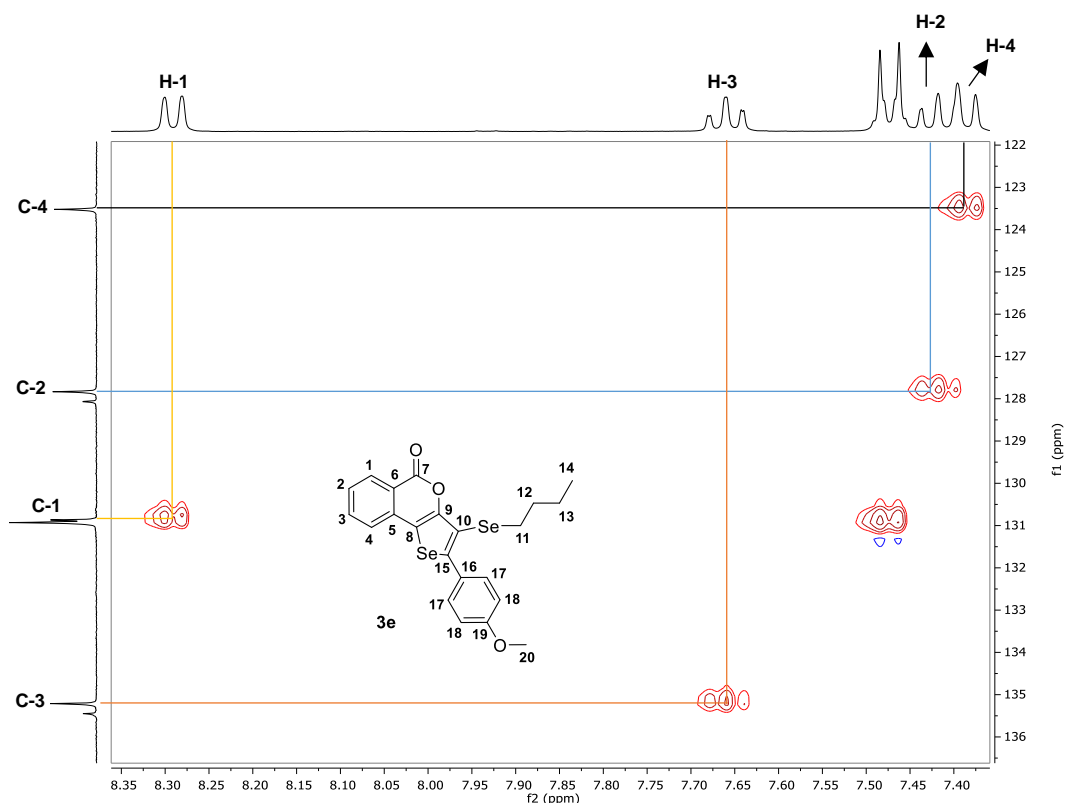


Figura 24. Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

Ainda, analisando a estrutura **3e** observa-se que C-8 pode ser correlacionado com apenas um átomo de hidrogênio no experimento HMBC, o H-4 (Figura 25).

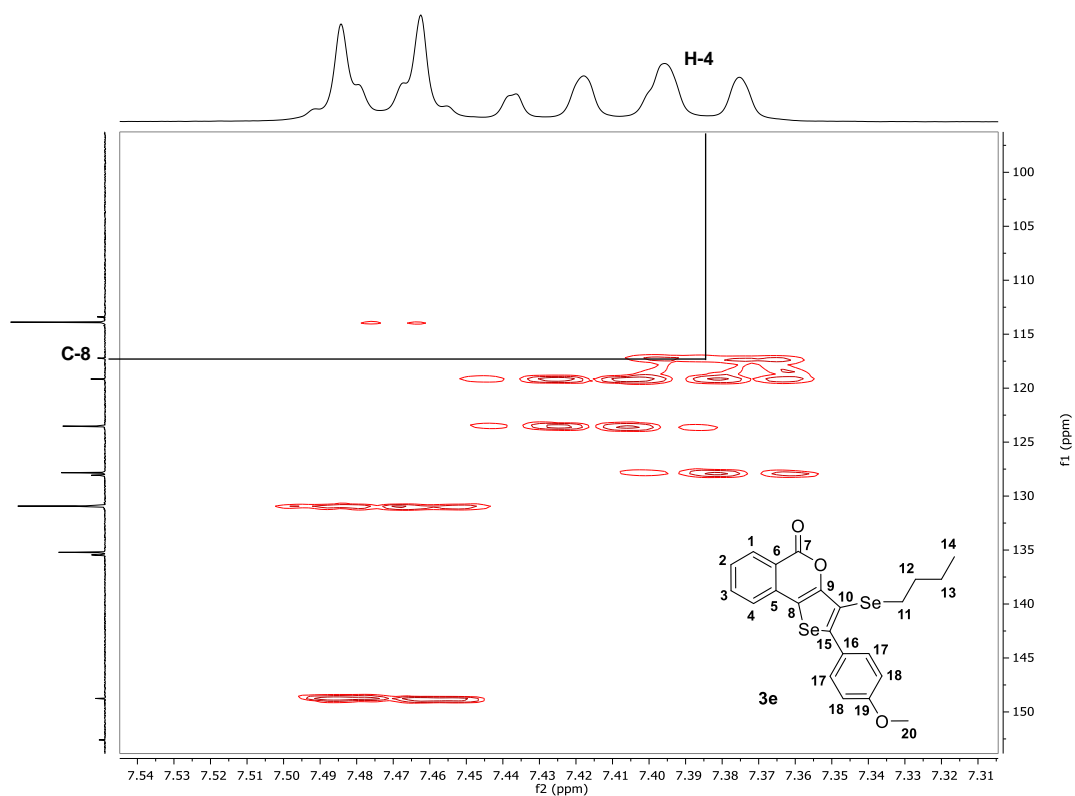


Figura 25. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A elucidação do C-6 pôde ser feita analisando o único sinal de carbono que correlaciona com H-2 e H-4 ao mesmo tempo no experimento HMBC (Figura 26).

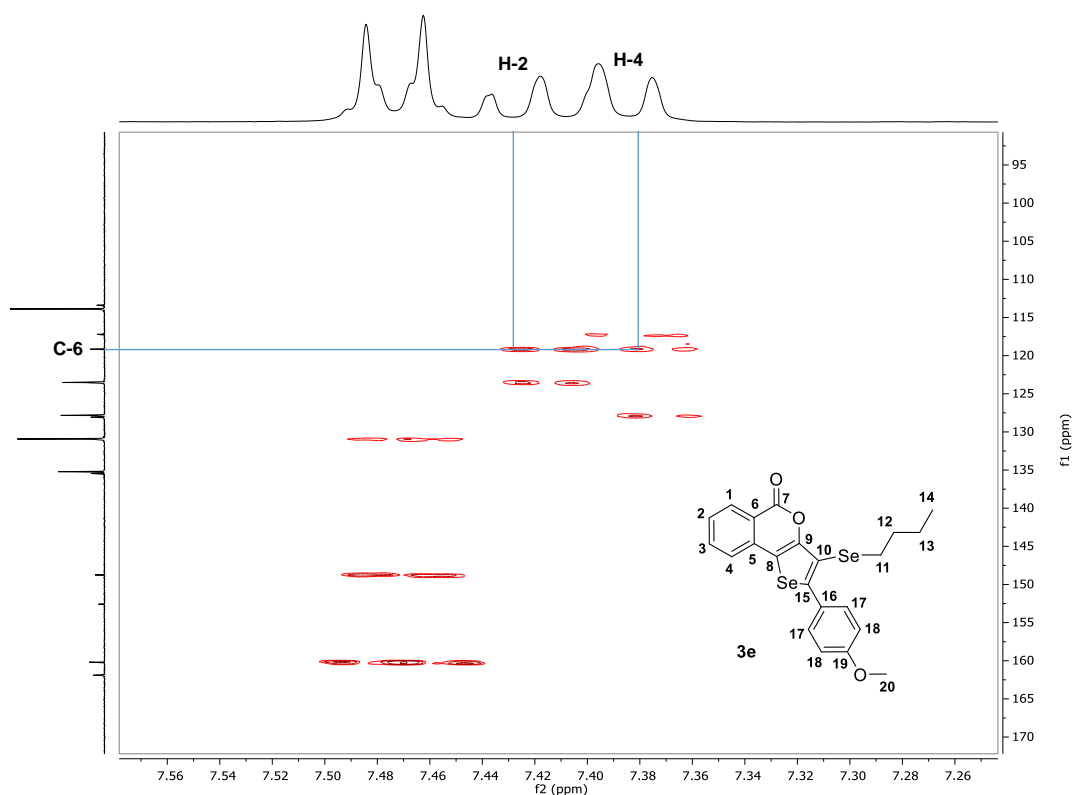


Figura 26. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

De forma semelhante, o C-5 pôde ser elucidado observando o único sinal de carbono que correlaciona com H-1 e H-3 ao mesmo tempo no experimento HMBC (Figura 27).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

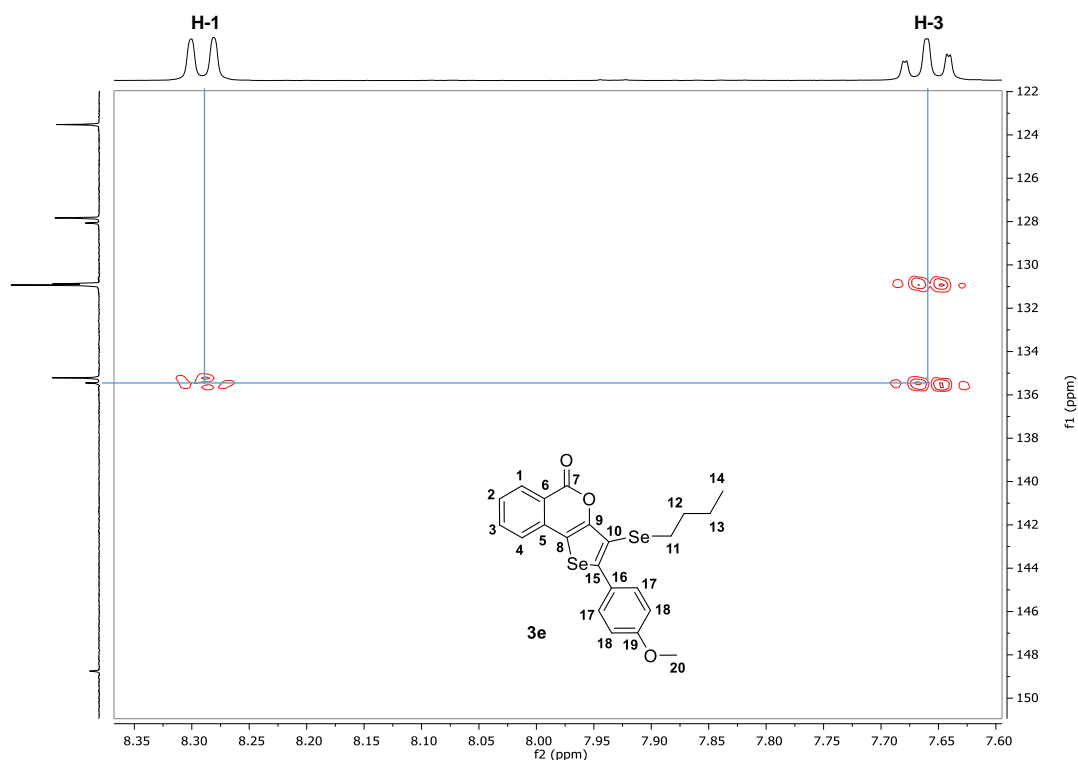


Figura 27. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

Por fim, ainda realizou-se o experimento de RMN de ^{77}Se para o composto **3e**, no qual pode-se observar dois sinais referentes aos dois átomos de selênio presentes na molécula, sendo estes em 538,4 e 198,7 ppm (Figura 28).

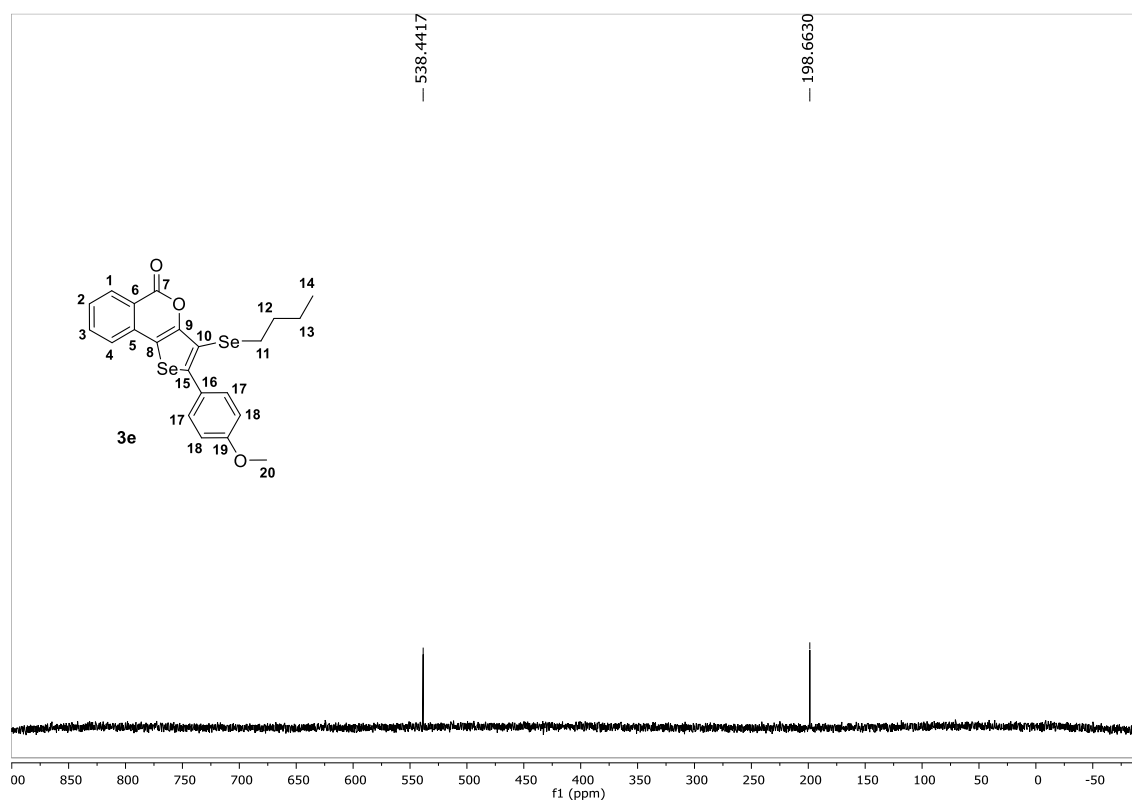


Figura 28. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

4. Considerações Finais

4. Considerações finais

Considerando o objetivo proposto inicialmente de sintetizar as 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas e, analisando os resultados obtidos ao longo da realização do presente trabalho, pode-se afirmar que o objetivo foi alcançado com êxito. Assim, foi desenvolvida uma metodologia eficiente para a síntese de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas **3** através da ciclização eletrofílica intramolecular de 1,3-diinos 2-substituídos **1**, com espécies eletrofílicas geradas *in situ* a partir da clivagem oxidativa da ligação Se-Se dos disselenetos de dialquila **2** ao utilizar o Oxone®.

O protocolo desenvolvido é versátil e se mostrou tolerante a disselenetos de dialquila com cadeias abertas contendo 2, 4 e 8 átomos de carbono e diferentes 1,3-diinos com porções arílicas contendo os substituintes metoxila, metila e o átomo de cloro. Além disso, foi aplicado a 1,3-diinos contendo substituintes alifáticos e estericamente impedidos. Através desta proposta sintética, foi possível obter 13 compostos inéditos na literatura com rendimentos de moderados a bons, sob condições brandas de reação.

Quanto às perspectivas referentes a este trabalho convém ressaltar que este se encontra em fase final de redação e com expectativa de publicação em um periódico da área. Além disso, os compostos sintetizados apresentam estruturas com potencial para avaliações farmacológicas e toxicológicas, sendo que estes estudos já estão sendo realizados em paralelo e serão relatados em trabalhos futuros.

5. Parte Experimental

5. Parte experimental

A seguir serão apresentadas as descrições dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização e síntese dos compostos obtidos neste trabalho, assim como alguns métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos.

5.1. Materiais e métodos

5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, com a seguinte especificação: sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Como eluente, utilizou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como método de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta e a solução alcoólica ácida de vanilina.

5.1.2. Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) como fase estacionária e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade dos produtos obtidos.

5.1.3. Cromatografia a Gás (CG)

Para o acompanhamento de algumas reações foram realizadas análises através de um cromatógrafo a gás GCMS-QP2010 Plus Shimadzu, equipado com um detector de ionização por chama.

5.1.4. Espectrometria de Massas de Baixa Resolução (EM)

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas GCMS-QP2010 Plus Shimadzu (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) por ionização química à pressão atmosférica (APCI-QTOF) foram realizadas em um

instrumento Bruker Daltonics micrQTOF-Q II em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila de grau HPLC e injetadas na fonte APCI por meio de uma seringa a uma taxa de fluxo de $5,0 \mu\text{L min}^{-1}$. Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: as voltagens de capilar e cone foram ajustadas para +3500 V e -500 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 180 °C. Para a aquisição e processamento dos dados, utilizou-se o software Compass 1.3 para o micrQTOF-Q II (Bruker daltonics, USA). Os dados foram coletados na faixa m/z de 50-1200 à velocidade de duas varreduras por segundo.

5.1.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos através de um espectrômetro Bruker DPX (Departamento de Química - UFSM), operando em frequências de 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.7. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.1.8. Ultrassom

Para a realização da reação no ultrassom, foi utilizado um aparelho da marca Coler Parmer modelo CPX 130, com uma frequência de 20 KHz, e potência máxima de 130 W.

5.1.9. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁶⁴ O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando

⁶⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1997.

como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente e utilizados sem prévia purificação. A concentração do butil-lítio foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se a 1,10-fenantrolina como indicador. O selênio elementar utilizado (~200 mesh – ALDRICH) foi seco em estufa a 80 °C durante 12 horas.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento geral para a síntese de iodoalquinos ^{62e}

Em um balão reacional de 100 mL e duas bocas, adicionou-se gota-a-gota uma solução de butil-lítio em hexano (5,0 mmol; 2,08 mL; 2,4 mol.L⁻¹) a uma solução do respectivo alquino **36** (5,0 mmol) em THF seco (15,0 mL) a -78 °C e sob atmosfera inerte de argônio. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos e após adicionou-se lentamente uma solução de I₂ (5,0 mmol; 1,269 g) em THF seco (5,0 mL). Esta solução foi mantida sob agitação magnética e temperatura ambiente por 1,5 h. Após, adicionou-se uma solução de Na₂S₂O₃ (15,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 15,0 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com água destilada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano como eluente. Rendimentos: 50-90%.

5.2.2. Procedimento para a síntese de 2-iodobenzoato de metila ^{62a}

Em um balão reacional de 50 mL munido de agitação magnética, adicionou-se ácido 2-iodobenzóico **29** (10,0 mmol; 2,497 g), K₂CO₃ (12,0 mmol; 1,655 g) e DMF (7,5 mL). Após cessada a evolução de gás do meio reacional, adicionou-se CH₃I **30** (11,0 mmol; 1,560 g; 0,68 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em frasco aberto e temperatura ambiente por 14 h. Após a mistura foi recebida em água (50,0 mL), e o produto foi extraído

utilizando acetato de etila (3x 25,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluente e o produto foi obtido em 82% de rendimento na forma de um óleo amarelo.

5.2.3. Preparação do $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ⁶⁵

A uma suspensão de PdCl_2 (0,301g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198g; 3,4 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a reação e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50,0 mL), aqueceu-se a 60 °C e adicionou-se PPh_3 (1,780 g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a agitação por mais 2-3 minutos. Formou-se um sólido amarelo esverdeado. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, lavou-se o sólido com éter etílico (2x 10,0 mL) e secou-se em bomba de alto vácuo. O $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ foi obtido em 97% de rendimento na forma de um sólido amarelo.

5.2.4. Procedimento para a síntese de 2-[(trimetilsilil)etnil]benzoato de metila **33^{62b-62c}**

Em um balão reacional de 100 mL e duas bocas, adicionou-se $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol%; 0,140 g), 2-iodobenzoato de metila **31** (10,0 mmol; 2,619 g) e o alquino **32** (12 mmol, 1,176 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se CuI (1 mol%; 0,019 g) e a reação permaneceu sob agitação magnética por mais 15 h. Após, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (50,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 25,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluente e o produto foi obtido em 94% de rendimento na forma de um óleo laranja.

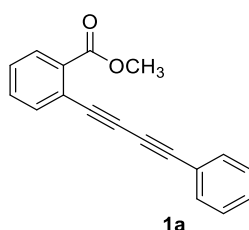
⁶⁵ Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.

5.2.5. Procedimento para a síntese de 2-etinilbenzoato de metila **34^{62d}**

Em um balão reacional de 50 mL adicionou-se 2-[(trimetilsilil)etinil]benzoato de metila **33** (10,0 mmol; 1,160 g), K₂CO₃ (10,0 mmol; 1,3791 g) e metanol (10,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 2 h. Após, adicionou-se uma solução de NaCl (50,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 25,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluente e o produto foi obtido em 80% de rendimento na forma de um óleo amarelo.

5.2.6. Procedimento geral para a síntese de 1,3-diinos **1^{62f}**

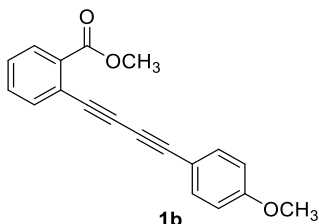
Em um balão reacional de 25 mL e duas bocas, adicionou-se CuI (10 mol%; 0,028 g) a uma solução contendo o respectivo iodoalquino **35** (1,5 mmol), 2-etinilbenzoato de metila **34** (1,95 mmol; 0,312 g) e pirrolidina (3 mL) a 0 °C sob atmosfera inerte de argônio. Em seguida, esta solução foi mantida sob agitação magnética e temperatura ambiente por 10 min. Após, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (15,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 15,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano como eluente. Rendimentos: 50-75%.



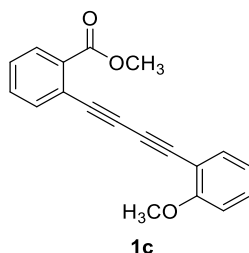
2-(Fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1a**: Rendimento: 0,312 g (60%); sólido branco; p.f. = 76-78 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,99 (ddd, *J* = 7,7; 1,4 e 0,5 Hz, 1H); 7,66 (ddd, *J* = 7,7; 1,4 e 0,5 Hz, 1H); 7,55-7,52 (m, 2H); 7,49 (td, *J* = 7,7 e 1,4 Hz, 1H); 7,41 (td, *J* = 7,7 e 1,4 Hz, 1H); 7,37-7,31 (m, 3H); 3,96 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 166,0; 135,2; 132,6; 132,5; 131,8; 130,6; 129,2; 128,6; 128,4; 122,6; 121,8; 83,2; 79,8; 78,8; 74,1; 52,3. EM:

5. Parte Experimental

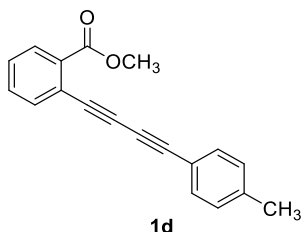
m/z (int. rel., %): 260 (100,0); 245 (40,0); 200 (29,9); 100 (22,5). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{18}H_{12}O_2$ $[M]^+$: 260,0837; encontrada: 260,0832.



2-(4-Metoxifenilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1b**: Rendimento: 0,435 g (75%); sólido amarelo; p.f. = 75-77 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,99 (ddd, J = 7,8; 1,4 e 0,4 Hz, 1H); 7,64 (ddd, J = 7,8; 1,4 e 0,4 Hz, 1H); 7,50-7,46 (m, 3H); 7,39 (td, J = 7,8 e 1,4 Hz, 1H); 6,87-6,84 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 3,81 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 166,0; 160,3; 135,1; 134,1; 132,4; 131,8; 130,5; 128,4; 122,7; 114,1; 113,6; 83,5; 79,2; 79,1; 72,9; 55,3; 52,3; EM: m/z (int. rel., %): 290 (100,0); 275 (95,2); 219 (37,8). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{19}H_{14}O_3$ $[M]^+$: 290,0943; encontrada: 290,0937.



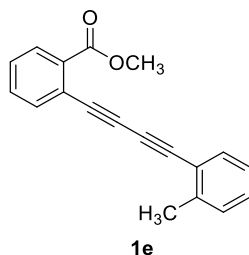
2-(2-Metoxifenilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1c**:⁶³ Rendimento: 0,319 g (55%); sólido branco; p.f. = 87-89 °C, literatura¹ = 89-91 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,91-7,88 (m, 1H); 7,59-7,56 (m, 1H); 7,41 (td, J = 7,8 e 1,4 Hz, 2H); 7,32 (td, J = 7,8 e 1,4 Hz, 1H); 7,28-7,23 (m, 1H); 6,86-6,80 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,82 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 166,1; 161,4; 135,1; 134,4; 132,5; 131,7; 130,7; 130,5; 128,5; 122,7; 120,4; 111,0; 110,6; 80,3; 79,9; 79,1; 77,8; 55,7; 52,3. EM: m/z (int. rel., %): 290 (50,6); 275 (100,0); 202 (32,4).



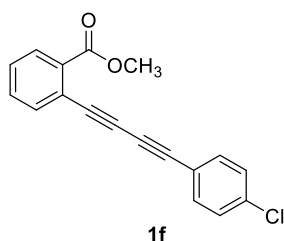
2-(4-Tolilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1d**: Rendimento: 0,367 g (67%); sólido amarelo; p.f. = 73-76 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,98 (ddd,

5. Parte Experimental

$J = 7,7$; $1,4$ e $0,4$ Hz, 1H); $7,64$ (ddd, $J = 7,7$; $1,4$ e $0,4$ Hz, 1H); $7,48$ (td, $J = 7,7$ e $1,4$ Hz, 1H); $7,44$ - $7,41$ (m, 2H); $7,38$ (dd, $J = 7,7$ e $1,4$ Hz, 1H); $7,15$ - $7,12$ (m, 2H) $3,95$ (s, 3H); $2,35$ (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = $166,0$; $139,6$; $135,1$; $132,5$; $132,4$; $131,8$; $130,5$; $129,2$; $128,5$; $122,7$; $118,6$; $83,6$; $79,4$; $79,0$; $73,5$; $52,3$; $21,6$. EM: m/z (int. rel., %): 274 (100,0); 259 (58,9); 231 (51,0); 203 (49,7). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: $274,0994$; encontrada: $274,0988$.



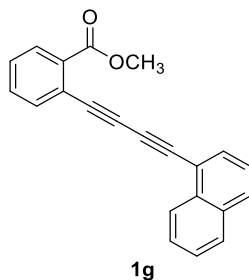
2-(2-Tolilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1e**: Rendimento: $0,384$ g (70%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = $7,99$ (ddd, $J = 7,8$; $1,4$ e $0,5$ Hz, 1H); $7,67$ (ddd, $J = 7,8$; $1,4$ e $0,5$ Hz, 1H); $7,52$ - $7,47$ (m, 2H); $7,41$ (td, $J = 7,8$ e $1,4$ Hz, 1H); $7,28$ - $7,20$ (m, 2H); $7,17$ - $7,13$ (m, 1H); $3,96$ (s, 3H); $2,49$ (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = $166,1$; $141,7$; $135,1$; $133,0$; $132,5$; $131,8$; $130,6$; $129,5$; $129,2$; $128,6$; $125,6$; $122,7$; $121,6$; $82,3$; $80,3$; $78,9$; $77,6$; $52,3$; $20,7$. EM: m/z (int. rel., %): 274 (89,2); 259 (91,4); 231 (46,7); 202 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: $274,0994$; encontrada: $274,0975$.



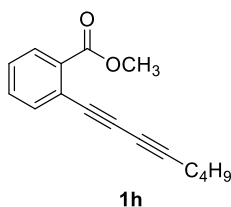
2-(4-Clorofenilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1f**: Rendimento: $0,365$ g (62%); sólido amarelo; p.f. = 103 - 106 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = $7,99$ (ddd, $J = 7,8$; $1,4$ e $0,5$ Hz, 1H); $7,65$ (ddd, $J = 7,8$; $1,4$ e $0,5$ Hz, 1H); $7,49$ (td, $J = 7,8$ e $1,4$ Hz, 1H); $7,47$ - $7,44$ (m, 2H); $7,41$ (td, $J = 7,8$ e $1,4$ Hz, 1H); $7,32$ - $7,29$ (m, 2H); $3,96$ (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = $165,9$; $135,4$; $135,2$; $133,6$; $132,5$; $131,8$; $130,6$; $128,8$; $128,7$; $122,4$; $120,2$; $81,9$; $80,3$; $78,5$; $75,0$; $52,3$. EM: m/z (int. rel., %): 294 (100,0); 279 (51,2); 223 (55,9); 200 (39,3);

5. Parte Experimental

100 (22,7). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{18}H_{11}ClO_2$ $[M+H]^+$: 295,0526; encontrada: 295,0520.



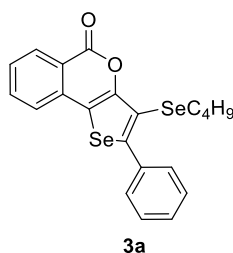
2-(Naftalen-1-ilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1g**: Rendimento: 0,310 g (50%); sólido amarelo; p.f. = 61-64 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,39-8,36 (m, 1H); 8,0 (ddd, J = 7,8; 1,4 e 0,5 Hz, 1H); 7,87-7,84 (m, 2H); 7,79 (dd, J = 7,2, e 1,2 Hz, 1H); 7,70 (ddd, J = 7,8; 1,4 e 0,5 Hz, 1H); 7,61-7,57 (m, 1H); 7,55-7,48 (m, 2H); 7,45-7,39 (m, 2H); 3,98 (s, 3H). RMN ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 166,1; 135,2; 133,8; 133,0; 132,6; 132,1; 131,8; 130,6; 129,8; 128,7; 128,4; 127,2; 126,6; 126,1; 125,2; 122,6; 119,4; 81,6; 80,9; 78,9; 78,7; 52,3. EM: m/z (int. rel., %): 310 (100,0); 295 (66,2); 239 (65,5); 125 (30,8). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{22}H_{14}O_2$ $[M]^+$: 310,0994; encontrada: 310,0985.



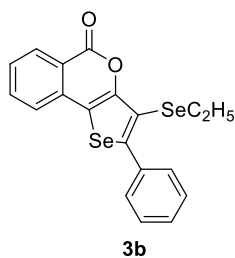
2-(Octa-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **1h**: Rendimento: 0,278 g (58%); óleo amarelo. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,95 (ddd, J = 7,7; 1,4 e 0,5 Hz, 1H); 7,60 (ddd, J = 7,7; 1,4 e 0,5 Hz, 1H); 7,45 (td, J = 7,7 e 1,4 Hz, 1H); 7,37 (td, J = 7,7 e 1,4 Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 2,38 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 1,60-1,53 (m, 2H); 1,50-1,42 (m, 2H); 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 166,1; 135,1; 132,7; 131,7; 130,4; 128,2; 122,9; 86,7; 79,4; 72,8; 65,2; 52,2; 30,2; 21,9; 19,4; 13,5. EM: m/z (int. rel., %): 240 (100,0); 225 (56,0); 197 (49,4); 159 (55,0); 105 (33,9). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{16}H_{16}O_2$ $[M+H]^+$: 241,1229; encontrada: 241,1234.

5.2.7. Procedimento geral para a síntese de 3-(alquilselanil)-2-(organoil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas 3

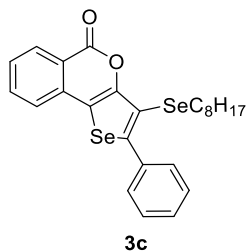
Em um balão reacional de 25 mL munido de agitação magnética e conectado a um condensador de refluxo, adicionou-se o respectivo disseleneto de dialquila **2** (0,38 mmol), etanol (3,0 mL), o apropriado 1,3-diino **1** (0,25 mmol) e Oxone® (0,69 mmol; 0,211 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação em frasco aberto, sob refluxo e o progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD), até o completo consumo do material de partida **1**. Após o tempo indicado na Tabela 2, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, recebida em água (10,0 mL), e o produto extraído utilizando acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente (96:4). Rendimentos: 40-86%.



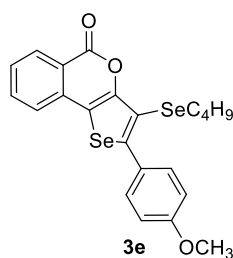
3-(Butilselanil)-2-fenil-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3a**: Rendimento: 0,099 g (86%); sólido amarelo; p.f. = 80-82 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,34 (ddd, *J* = 8,0; 1,3 e 0,6 Hz, 1H); 7,74-7,70 (m, 1H); 7,60-7,58 (m, 2H); 7,50-7,48 (m, 1H); 7,47-7,41 (m, 4H); 2,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,52 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,27 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 152,5; 148,5; 135,5; 135,3; 135,2; 130,8; 129,6; 128,8; 128,4; 127,9; 123,5; 119,1; 117,9; 114,1; 32,1; 28,0; 22,5; 13,4. EM: *m/z* (int. rel., %): 462 (43,0); 406 (47,8); 326 (51,3); 281 (27,9); 207 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₁H₁₈O₂Se₂ [M+H]⁺: 462,9716; encontrada: 462,9710.



3-(Etilselanil)-2-fenil-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3b**: Rendimento: 0,084 g (77%); sólido amarelo; p.f. = 155-157 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,34 (ddd, J = 8,0; 1,3 e 0,6 Hz, 1H); 7,74-7,70 (m, 1H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,50-7,41 (m, 5H); 2,92 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 152,5; 148,6; 135,5; 135,2; 135,1; 130,8; 129,6; 128,9; 128,4; 128,0; 123,5; 119,1; 117,9; 113,9; 21,8; 15,4. EM: m/z (int. rel., %): 434 (100,0); 406 (29,0); 326 (56,3); 297 (46,8); 207 (47,6). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 434,9403; encontrada: 434,9407.

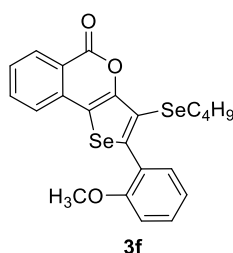


3-(Octilselanil)-2-fenil-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3c**: Rendimento: 0,106 g (82%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,37-8,33 (m, 1H); 7,74-7,70 (m, 1H); 7,61-7,57 (m, 2H); 7,51-7,48 (m, 1H); 7,47-7,41 (m, 4H); 2,88 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,52 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,27-1,15 (m, 10H); 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 152,5; 148,6; 135,6; 135,3; 135,2; 130,8; 129,6; 128,8; 128,4; 127,9; 123,5; 119,1; 117,9; 114,1; 31,7; 30,0; 29,4; 29,0; 28,9; 28,4; 22,6; 14,0. EM: m/z (int. rel., %): 518 (17,2); 406 (32,8); 326 (25,5); 281 (40,8); 207 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 519,0341; encontrada: 519,0341.



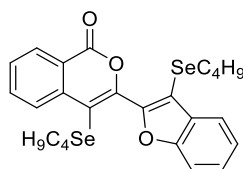
3-(Butilselanil)-2-(4-metoxifenil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3e**:

Rendimento: 0,091 g (74%); sólido amarelo; p.f. = 95-98 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,36-8,33 (m, 1H); 7,71 (td, *J* = 7,8 e 1,3 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,49-7,42 (m, 2H); 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,52 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,28 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,8; 160,1; 152,5; 148,7; 135,4; 135,2; 130,9; 130,8; 128,0; 127,8; 123,5; 119,1; 117,2; 113,8; 113,3; 55,3; 32,1; 28,0; 22,6; 13,4. EM: *m/z* (int. rel., %): 492 (38,9); 434 (23,1); 356 (50,4); 281 (36,3); 207 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₂H₂₀O₃Se₂ [M+H]⁺: 492,9821; encontrada: 492,9828.



3-(Butilselanil)-2-(2-metoxifenil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3f**:

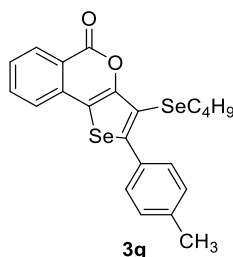
Rendimento: 0,049 g (40%); sólido amarelo; p.f. = 86-89 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,31-8,27 (m, 1H); 7,67-7,62 (m, 1H); 7,43-7,31 (m, 4H); 6,99-6,91 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,43 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,18 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,72 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 156,6; 152,0; 144,1; 135,6; 135,1; 131,7; 130,8; 130,6; 127,8; 124,3; 123,5; 120,3; 119,1; 118,3; 116,5; 111,0; 55,5; 32,2; 27,3; 22,6; 13,5. EM: *m/z* (int. rel., %): 492 (46,9); 434 (12,6); 356 (59,8); 281 (32,9); 207 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₂H₂₀O₃Se₂ [M+H]⁺: 492,9821; encontrada: 492,9824.



3f'

3-(Butilselanil)-4-(3-butilselanilbenzofuran-2-il)-1*H*-isocromen-1-ona **3f'**:

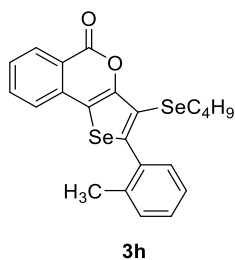
Rendimento: 0,067 g (50%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,41-8,38 (m, 1H); 8,28-8,26 (m, 1H); 7,89-7,84 (m, 1H); 7,74-7,72 (m, 1H); 7,65-7,61 (m, 1H); 7,57-7,54 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 1H); 7,38-7,34 (m, 1H); 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,61-1,54 (m, 2H); 1,49-1,42 (m, 2H); 1,37-1,27 (m, 2H); 1,23-1,14 (m, 2H); 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 0,74 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,2; 154,6; 150,5; 148,0; 137,9; 135,2; 130,3; 130,0; 129,4; 128,7; 126,3; 123,5; 121,7; 121,6; 111,8; 111,1; 109,2; 32,5; 31,8; 29,3; 28,3; 22,6; 22,5; 13,4; 13,3. EM: m/z (int. rel., %): 534 (15,2); 397 (16,8); 340 (100,0); 207 (34,5). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₅H₂₆O₃Se₂ [M+H]⁺: 535,0291; encontrada: 535,0292.



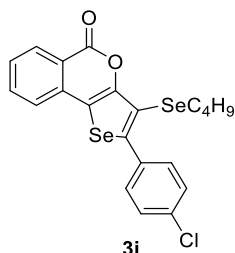
3g

3-(Butilselanil)-2-(4-tolil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3g**: Rendimento:

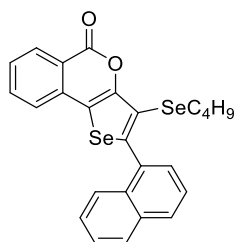
0,096 g (81%); sólido amarelo; p.f. = 102-104 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,37-8,34 (m, 1H); 7,75-7,70 (m, 1H); 7,51-7,44 (m, 4H); 7,27-7,24 (m, 2H); 2,90 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,53 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,28 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,8; 152,5; 148,9; 139,0; 135,4; 135,2; 132,7; 130,8; 129,5; 129,2; 127,9; 123,5; 119,2; 117,5; 113,8; 32,1; 28,1; 22,6; 21,3; 13,5. EM: m/z (int. rel., %): 476 (71,1); 420 (66,8); 340 (88,6); 281 (42,8); 207 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₂H₂₀O₂Se₂ [M+H]⁺: 476,9872; encontrada: 476,9874.



3-(Butilselanil)-2-(2-tolil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromen-5-ona **3h**: Rendimento: 0,090 g (76%); sólido amarelo, p.f. = 119-121 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,37 (ddd, J = 8,0; 1,4 e 0,6 Hz, 1H); 7,75-7,71 (m, 1H); 7,52-7,44 (m, 2H); 7,37-7,25 (m, 4H); 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,52 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,27 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,8; 151,9; 147,7; 137,1; 135,4; 135,2; 135,0; 130,8; 130,5; 130,2; 129,2; 127,9; 125,4; 123,5; 119,2; 118,4; 116,1; 32,3; 27,4; 22,6; 20,4; 13,4. EM: m/z (int. rel., %): 476 (100,0); 420 (79,9); 340 (42,4); 281 (26,5); 207 (46,9). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 476,9872; encontrada: 476,9876.



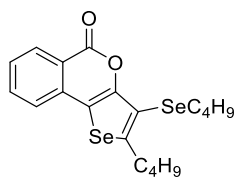
3-(Butilselanil)-2-(4-clorofenil)-5H-selenofeno[3,2-c]isocromen-5-ona **3i**: Rendimento: 0,089 g (72%); sólido amarelo; p.f. = 84-87 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,34 (ddd, J = 8,0; 1,2 e 0,5 Hz, 1H); 7,75-7,71 (m, 1H); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,50-7,45 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 2H); 2,90 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,52 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,28 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,80 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,6; 152,4; 146,9; 135,2; 135,1; 135,0; 134,0; 130,83; 130,8; 128,7; 128,1; 123,5; 119,2; 118,1; 114,7; 32,1; 28,2; 22,5; 13,4. EM: m/z (int. rel., %): 496 (17,4); 440 (24,5); 360 (24,1); 281 (36,0); 207 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 496,9326; encontrada: 496,9324.



3j

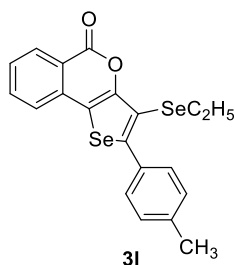
3-(Butilselanil)-2-(naftalen-1-il)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3j**:

Rendimento: 0,096 g (75%); sólido amarelo; p.f. = 142-144 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,41-8,38 (m, 1H); 7,96-7,90 (m, 2H); 7,84-7,80 (m, 1H); 7,73 (td, J = 7,7 e 1,3 Hz, 1H); 7,55-7,45 (m, 6H); 2,79 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,44 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,16 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,8; 151,9; 146,0; 135,4; 135,2; 133,4; 133,0; 131,9; 130,9; 129,6; 128,6; 128,3; 128,1; 126,6; 126,3; 125,7; 124,9; 123,6; 119,2; 118,9; 117,4; 32,2; 27,5; 22,5; 13,4. EM: m/z (int. rel., %): 512 (31,9); 453 (28,4); 376 (15,7); 281 (42,1); 207 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₅H₂₀O₂Se₂ [M+H]⁺: 512,9872; encontrada: 512,9872.

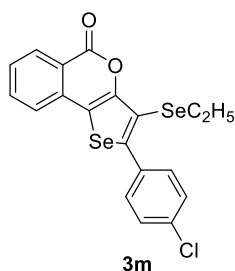


3k

2-Butil-3-(butilselanil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3k**: Rendimento: 0,081 g (73%); sólido amarelo; p.f. = 60-62 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,31 (ddd, J = 8,0; 1,2 e 0,6 Hz, 1H); 7,71-7,66 (m, 1H); 7,46-7,42 (m, 1H); 7,39-7,36 (m, 1H); 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,73-1,57 (m, 4H); 1,51-1,37 (m, 4H); 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 154,4; 152,1; 135,6; 135,1; 130,8; 127,5; 123,1; 119,0; 115,4; 114,6; 34,4; 32,8; 32,4; 28,0; 22,7; 22,2; 13,8; 13,5. EM: m/z (int. rel., %): 442 (76,0); 385 (45,6); 343 (61,4); 305 (36,7); 263 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₁₉H₂₂O₂Se₂ [M+H]⁺: 443,0029; encontrada: 443,0026.



3-(Etilselanil)-2-(4-tolil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3l**: Rendimento: 0,083 g (74%); sólido amarelo; p.f. = 129-131 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,36 (ddd, *J* = 8,0; 1,3 e 0,6 Hz, 1H); 7,75-7,71 (m, 1H); 7,51-7,45 (m, 4H); 7,27-7,25 (m, 2H); 2,93 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 152,5; 149,0; 139,1; 135,4; 135,2; 132,7; 130,9; 129,5; 129,2; 127,9; 123,5; 119,2; 117,6; 113,5; 21,9; 21,4; 15,4. EM: *m/z* (int. rel., %): 448 (15,0); 281 (24,5); 207 (56,7); 44 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₀H₁₆O₂Se₂ [M+H]⁺: 448,9559; encontrada: 448,9561.



2-(4-Clorofenil)-3-(etilselanil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **3m**: Rendimento: 0,089 g (76%); sólido amarelo; p.f. = 133-135 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,35 (ddd, *J* = 8,0; 1,3 e 0,5 Hz, 1H); 7,75-7,71 (m, 1H); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,50-7,43 (m, 2H); 7,42-7,40 (m, 2H); 2,93 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,6; 152,4; 147,0; 135,3; 135,1; 135,0; 134,0; 130,8; 128,7; 128,2; 123,6; 119,2; 118,1; 114,4; 22,0; 15,4. EM: *m/z* (int. rel., %): 468 (100,0); 440 (32,2); 281 (26,9); 207 (65,8). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₁₉H₁₃ClO₂Se₂ [M+H]⁺: 468,9013; encontrada: 468,9015.

6. Referências Bibliográficas

6. Referências Bibliográficas

- 1- (a) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. In *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, **2010**. (b) Joule, J. A.; Mills, K. in: *Heterocyclic Chemistry* 5 ed., John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, United Kingdom, **2010**.
- 2- (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**. (b) Dinges, J.; Lamberth, C. in: *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2012**.
- 3- (a) Pal, S.; Chatare, V.; Pal, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 782–800. (b) Hussain, H.; Green, I. R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, 27, 1267–1275. (c) Barry, R. D. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 229–260.
- 4- Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 116, 290–317.
- 5- (a) Simic, M.; Paunovic, N.; Boric, I.; Randjelovic, J.; Vojnovic, S.; Nikodinovic-Runic, J.; Pekmezovic, M.; Savic, V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 235–239. (b) Qadeer, G.; Rama, N. H.; Fan, Z.-J.; Liu, B.; Liu, X.-F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 1176–1182.
- 6- (a) Yadav, P.; Purohit, N. V. *Der Pharma Chem.* **2011**, 3, 189–199. (b) Ashraf, Z.; Saeed, A.; Nadeem, H. *RSC Adv.* **2014**, 4, 53842–53853.
- 7- (a) Nakhi, A.; Adepu, R.; Rambabu, D.; Kishore, R.; Vanaja, G. R.; Kalle, A. M.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4418–4427. (b) Abid, O.-u.-R.; Khalid, M.; Hussain, M. T.; Hanif, M.; Qadeer, G.; Rama, N. H.; Kornienko, A.; Khan, K. M. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 135, 240–245.
- 8- (a) Kontogiorgis, C. A.; Savvoglou, K.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2006**, 21, 21–29. (b) Furuta, T.; Fukwama, Y.; Asakawa, Y.; *Phytochemistry* **1986**, 25, 517–520.
- 9- Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Sriubolmas, N.; Vongvein, C.; Wiyakrutta, S. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 709–711.
- 10- (a) Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4357–4416. (b) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596–1636. (c) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2937–2980.
- 11- (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277–1301. (b) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, 2, 205–258. (c) Santoro, S.;

6. Referências Bibliográficas

- Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31521–31535.
- 12- (a) Wilhelm, E. A.; Gai, B. M.; Souza, A. C. G.; Bortolatto, C. F.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, *365*, 175–180. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281–287.
- 13- (a) Tavadyan, L. A.; Manukyan, Z. H.; Harutyunyan, L. H.; Musayelyan, M. V.; Sahakyan, A. D.; Tonikyan, H. G. *Antioxidants* **2017**, *6*, 22. (b) Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1418–1425.
- 14- Wilhelm, E. A.; Jesse, R.; Roman, S. S.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Exp. Mol. Pathol.* **2009b**, *87*, 20–26.
- 15- Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419–425.
- 16- (a) 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*, 193–202. (b) Shiah, H.-S.; Lee, W.-S.; Juang, S.-H.; Hong, P.-C.; Lung, C.-C.; Chang, C.-J.; Chou, K.-M.; Chang, J.-Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 610–619.
- 17- (a) Hwang, Y.-J.; Murari, N. M.; S. A. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 3187–3195. (b) Nakano, M.; Mori, H.; Shinamura, S.; Takimiya, K. *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 190–198.
- 18- (a) Lee, W.-H.; Lee, S. K.; Son, S. K.; Choi, J.-E.; Shin, W. S.; Kim, K.; Lee, S.-H.; Moon, S.-J.; Kang, I.-N. *J. Polym. Sci. A.* **2012**, *50*, 551–561. (b) Heeney, M.; Zhang, W.; Crouch, D. J.; Chabiny, M. L.; Gordeyev, S.; Hamilton, R.; Higgins, S. J.; McCulloch, I.; Skabara, P. J.; Sparrowea, D.; Tierney, S. *Chem. Commun.* **2007**, 5061–5063.
- 19- Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329–3371.
- 20- Perin, G.; Santoni, P.; Barcellos, A. M.; Nobre, P. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1224–1239.
- 21- Perin, G.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehrs, J. A. *PeerJ.* **2018**, *6*, e4706.

- 22- Perin, G.; Duarte, L. F. B.; Neto, J. S. S.; Silva, M. S.; Alves, D. *Synlett* **2018**, 29, A–F.
- 23- Palomba, M.; Trappetti, F.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Marini, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, doi: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800498>.
- 24- Fischer, W. J. *Chem. Educ.* **2001**, 78, 1333.
- 25- (a) Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4357–4416. (b) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596–1636. (c) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2937–2980.
- 26- (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B.; *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277–1301. (b) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, 2, 205–258. (c) Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Santi, C. *RSC Adv.* **2014**, 4, 31521–31535.
- 27- (a) Silva, F. D.; Pinz, M. P.; Oliveira, R. L.; Rodrigues, K. C.; Ianiski, F. R.; Bassaco, M. M.; Silveira, C. C.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C. *Metab. Brain Dis.* **2017**, 32, 1819–1828. (b) Sena-Lopes, A.; Neves, R. N.; Bezerra, F. S. B.; Silva, M. T. O.; Nobre, P. C.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Begnini, K. R.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Borsuk, S. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, 89, 284–287. (c) Peglow, T. J.; Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Reis, A. S.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3734–3738. (d) Reis, A. S.; Pinz, M.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *J. Psychiatr. Res.* **2017**, 84, 191–199.
- 28- Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1–26.
- 29- (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292–3293. (b) Yang, G. Q.; Ge, K. Y.; Chen, J. S.; Chen, X. S. *World Rev. Nutr. Diet.* **1988**, 55, 98–152. (c) Hoffmann, P. R.; Berry, M. *J. Mol. Nutr. Food Res.* **2008**, 52, 1273–1280.
- 30- Kayman, D. L.; Gunther, W. H. H. *Organoselenium compounds: Their Chemistry and Biology*; Wiley, New York, **1973**.
- 31- Santi, C. *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, e-book, Bentham Science, **2014**.
- 32- Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium, in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Germany, **2011**, 1–51.

6. Referências Bibliográficas

- 33- Nomoto, A.; Higuchi, Y.; Kobiki, Y.; Ogawa, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 814–823.
- 34- (a) Sancineto, L.; Palomba, M.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 122–135. (b) Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to “Green Chemistry” in the Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2013**, 569–655.
- 35- (a) Murata, S.; Suzuki, T. *Chem. Lett.* **1987**, 849–852. (b) Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1173–1174. (c) Back, T. G.; Muralidharan, K. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2781–278.
- 36- (a) Santoro, S.; Battistelli, B.; Gjoka, B.; Si, C-W. S.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Synlett* **2010**, 1402–1406. (b) Santi, C.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tomassini, C.; Santoro, S.; Bizzoca, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 956–960.
- 37- Santi, C.; Tidei, C. *Addition Reactions with Formation of Carbon–Sulfur and Carbon Selenium Bonds*, Oxford: Elsevier, Reino Unido, **2014**, 605-637.
- 38- Kibriya, G.; Samanta, S.; Singsard, M.; Jana, S.; Hajra, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3055–3058.
- 39- Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2972–2978.
- 40- Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12470–12481.
- 41- Neto, J. S. S.; Iglesias, B. A.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3572–3585.
- 42- Salloum, R. M.; Jaskowiak, N. T.; Mauceri, H. J.; Seetharam, S.; Beckett, M. A.; Koons, A. M.; Hari, D. M.; Gupta, V. K.; Reimer, C.; Kalluri, R.; Posner, M. C.; Hellman, S.; Kufe, D. W.; Weichselbaum, R. R. *Cancer Res.* **2000**, 60, 6958–6963.
- 43- Lenz, C. A.; Rychlik, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 883–886.
- 44- Abelman, M. M.; Overman, L. E.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6959–6064.
- 45- Minami, T.; Nishimoto, A.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9505–9508.

6. Referências Bibliográficas

- 46- (a) Saikia, P.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2063–2075. (b) Saeed, A.; Larik, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 450–452.
- 47- Yao, T.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7401–7404.
- 48- Uchiyama, M.; Yonehara, M.; Ozawa, H.; Hiroya, K.; Takuma, K.; Sakamoto, T.; Matsumoto, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5517–1520.
- 49- Liang, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Synthesis* **2007**, 400–406.
- 50- Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1652–1658.
- 51- Umeda, R.; Yoshikawa, S.; Yamashita, K.; Nishiyama, Y. *Heterocycles* **2015**, 91, 2172–2179.
- 52- Yao, T.; Larock R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936–5942.
- 53- Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6789–6797.
- 54- Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1552–1559.
- 55- (a) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohshika, T.; Dohi, T.; Kita, Y. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, 55, 3652–3656. (b) Ramakrishna, I.; Bhajammanavar, V.; Mallik, S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 516–519.
- 56- Bikshapathi, R.; Prathima, P. S.; Rao, V. J. *New J. Chem.* **2016**, 40, 10300–10304.
- 57- Li, Z.; Tong, R. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4847–4855.
- 58- More, A. A.; Ramana, C. V. *Org. Lett.* **2016**, 18, 612–615.
- 59- Swamy, T.; Raviteja, P.; Srikanth, G.; Reddy, B. V. S.; Ravinder, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5596–5598.
- 60- (a) Natarajan, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4131–4134. (b) Parida, K. N.; Chandra, A.; Moorthy, J. N. *ChemistrySelect* **2016**, 3, 490–494. (c) Kupwade, R. V.; Khot, S. S.; Lad, U. P.; Desai, U. V.; Wadgaonkar, P. P. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43, 6875–6888.
- 61- Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8412–8413.
- 62- (a) Crawford, L. A.; McNab, H.; Mount, A. R.; Wharton, S. I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6642–6646. (b) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, 67, 1905–1909. (c) Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1141–1147. (d) Ye, F.; Chen, J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7184–7187. (e) Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1286–1289. f) Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2763–2766.

6. Referências Bibliográficas

- 63- Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1652–1658.
- 64- Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, **1997**.
- 65- Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.

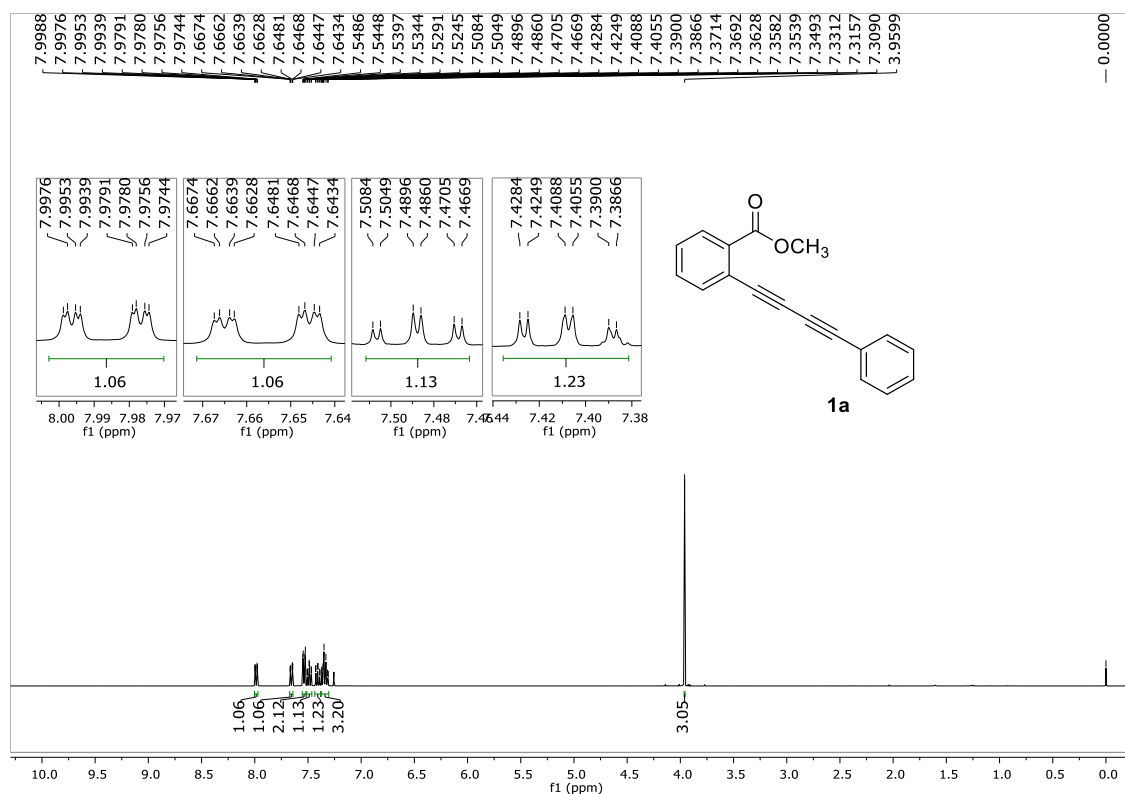


Figura 29. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1a**.

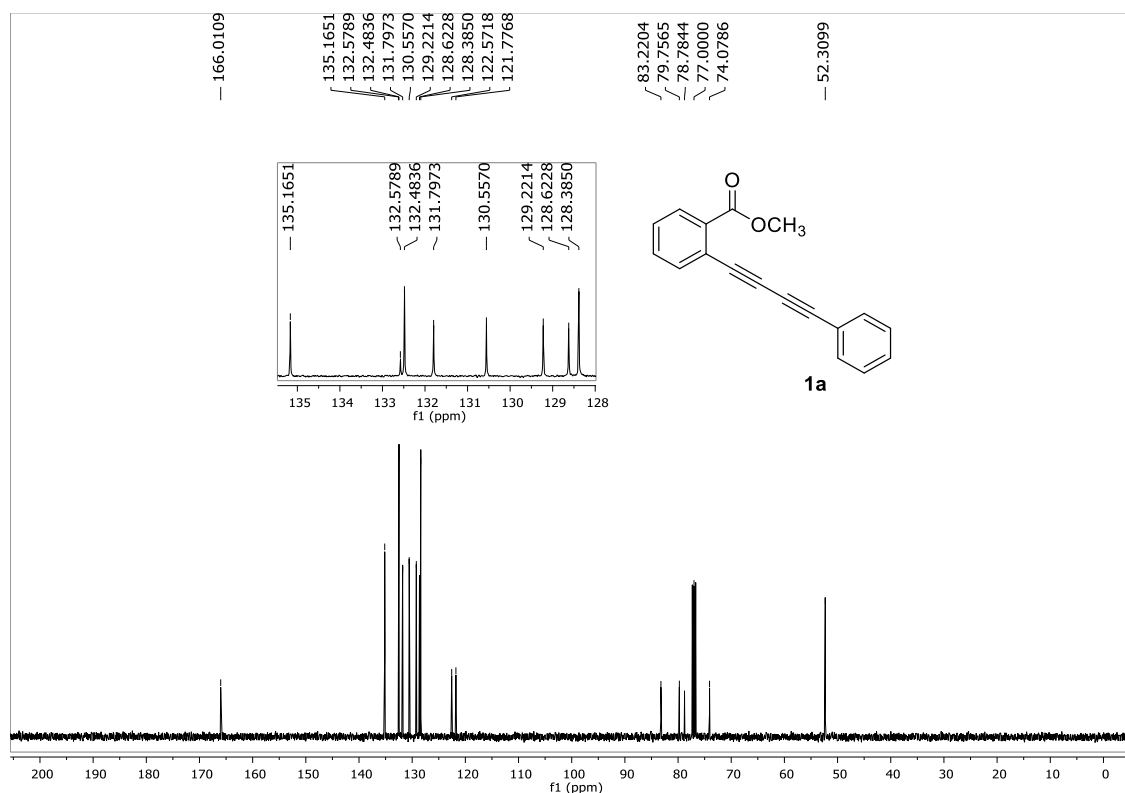


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1a**.

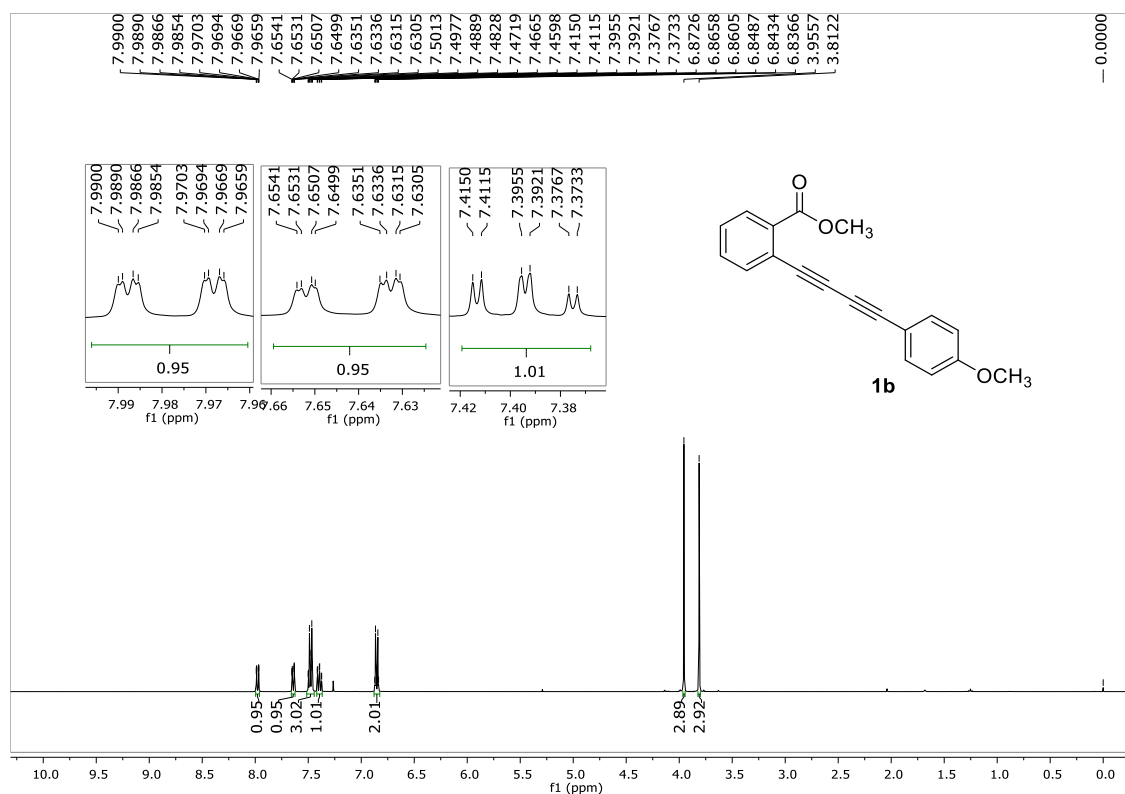


Figura 31. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1b**.

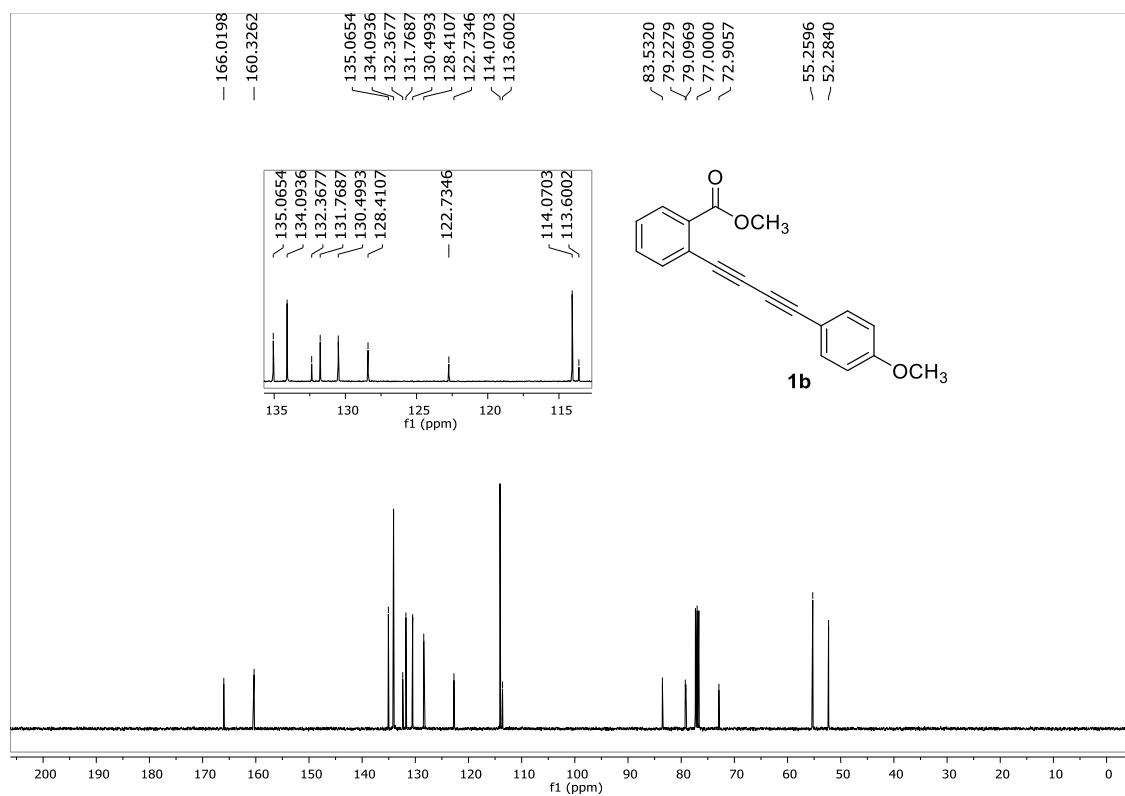


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1b**.

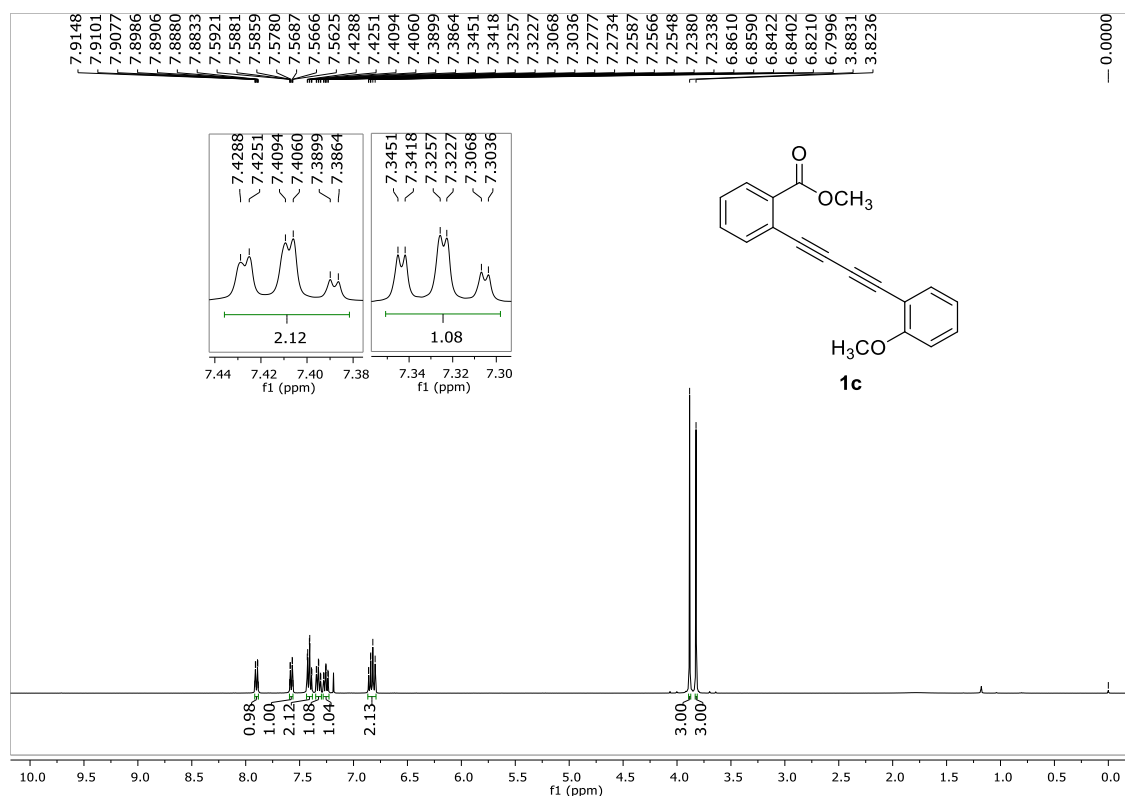


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1c**.

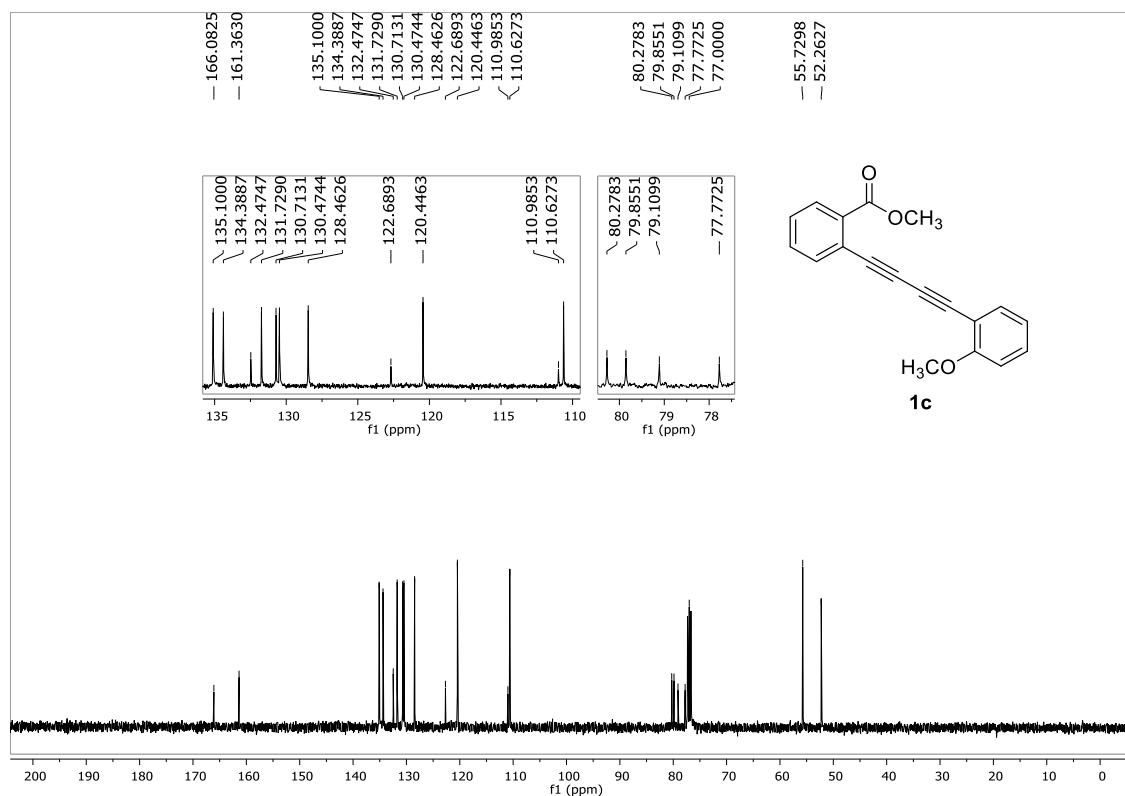


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1c**.

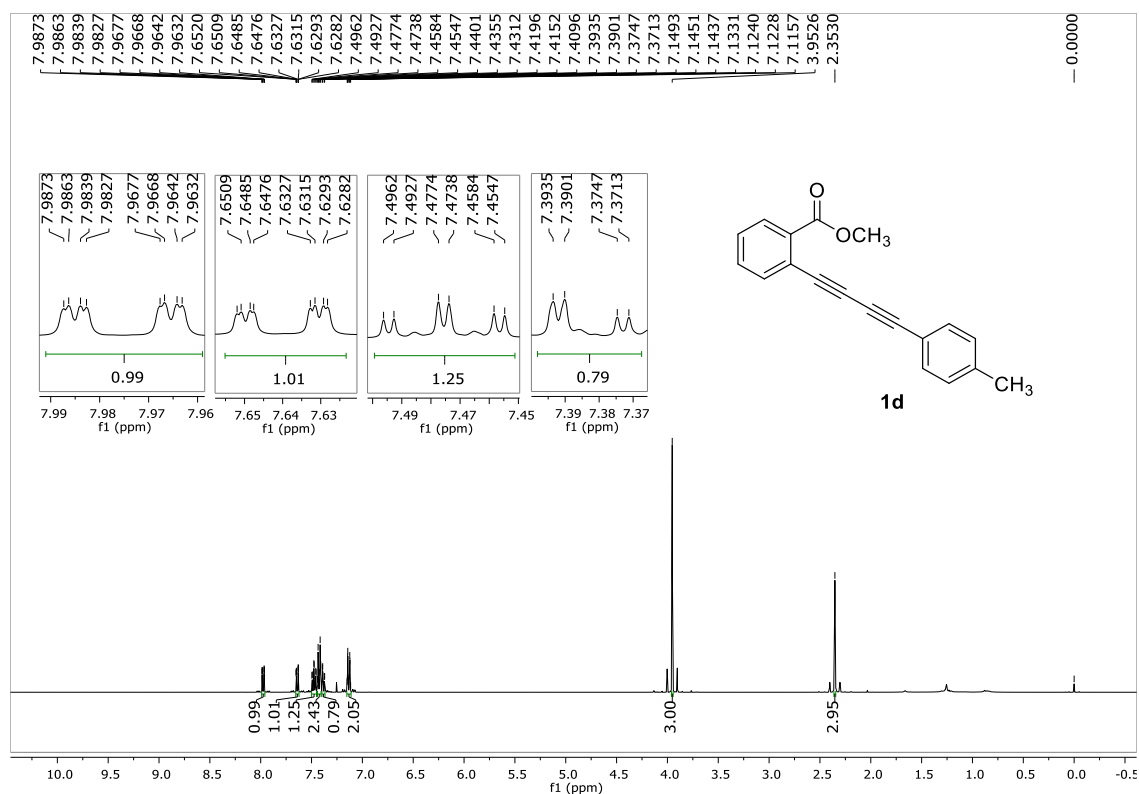


Figura 35. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1d**.

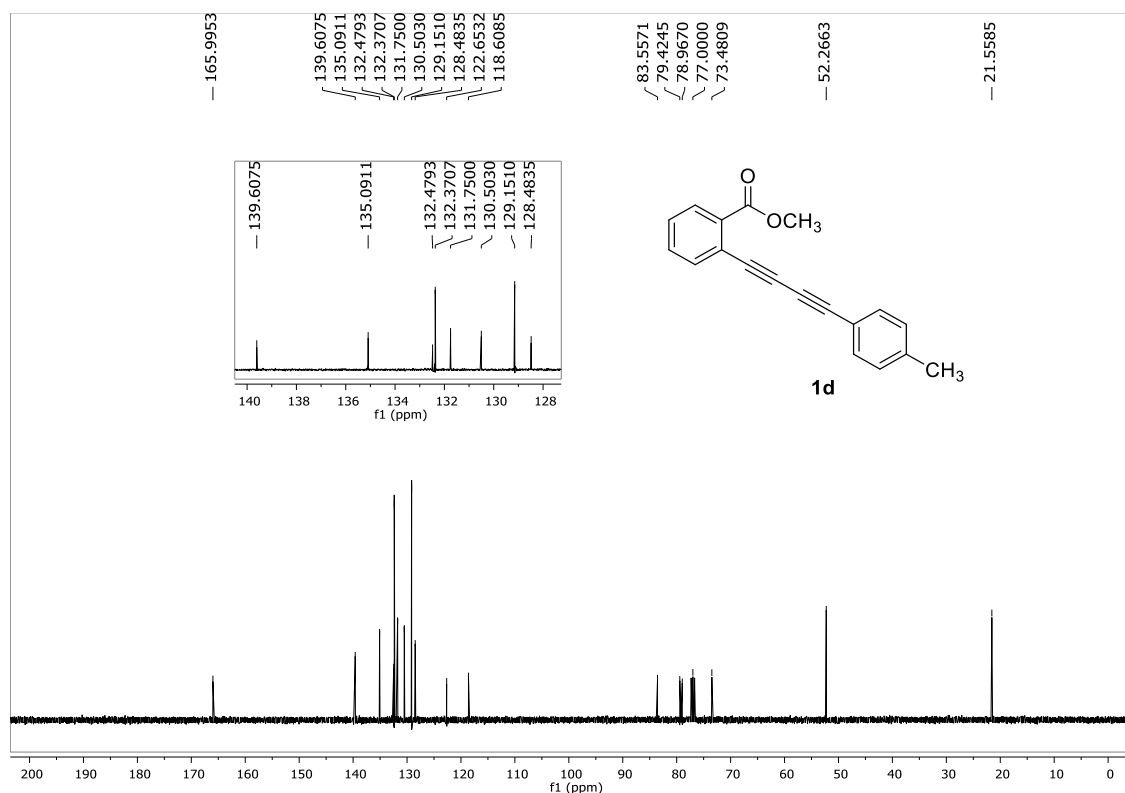


Figura 36. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1d**.

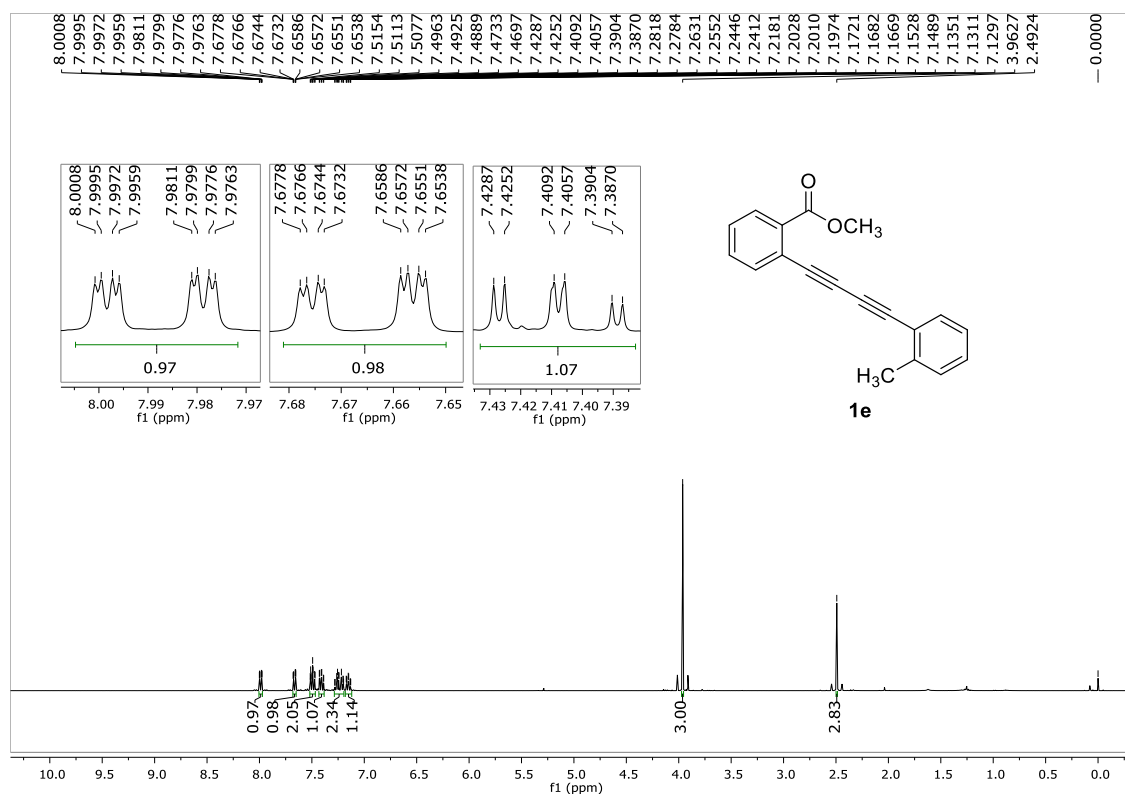


Figura 37. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1e**.

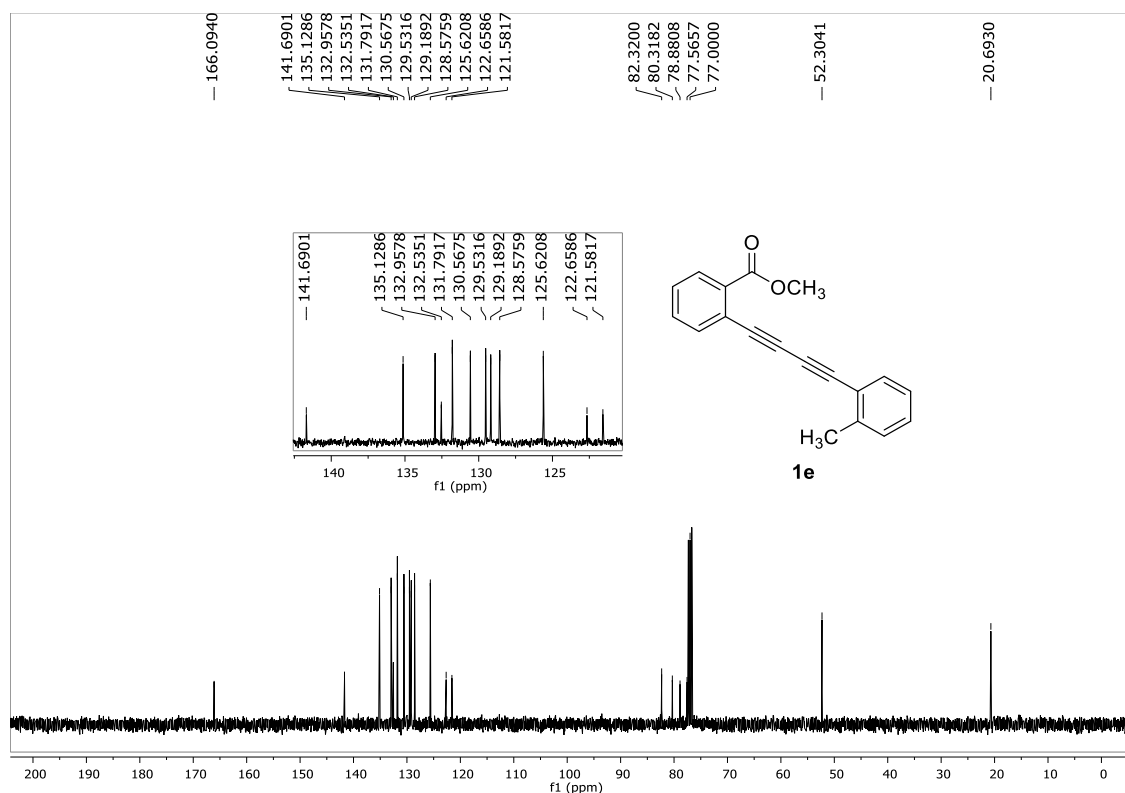
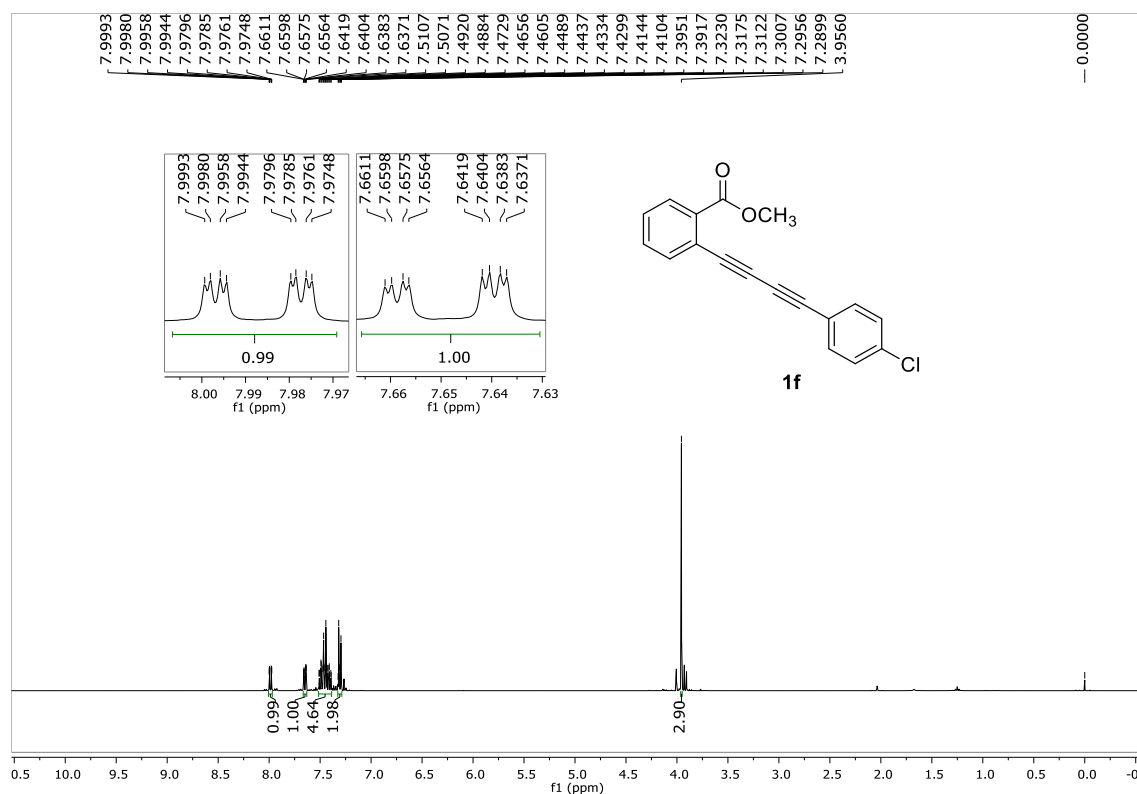


Figura 38. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1e**.



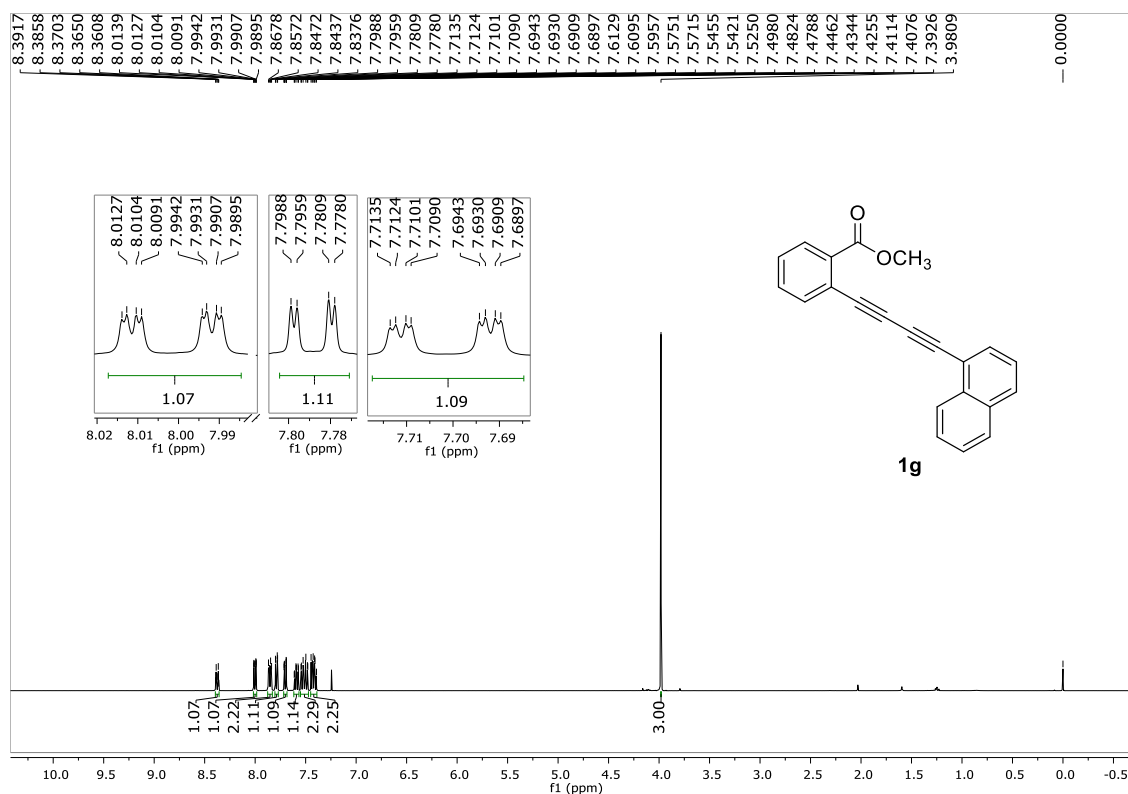


Figura 41. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1g**.

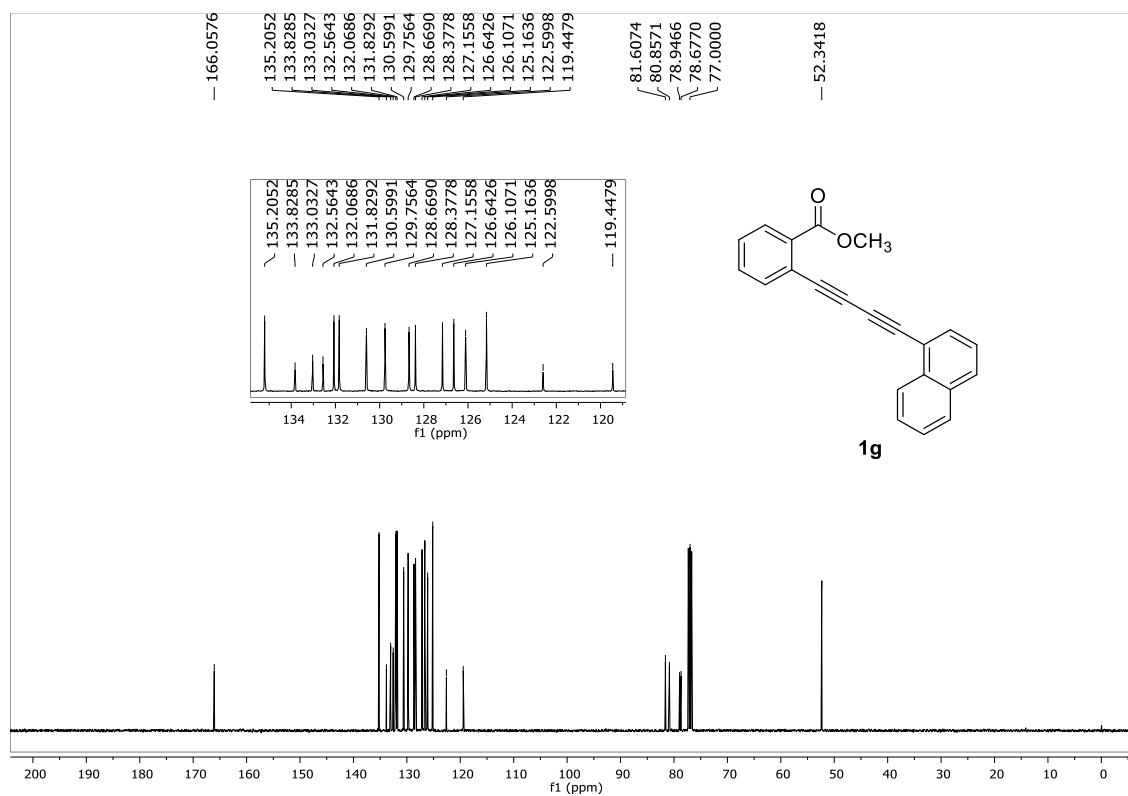


Figura 42. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1g**.

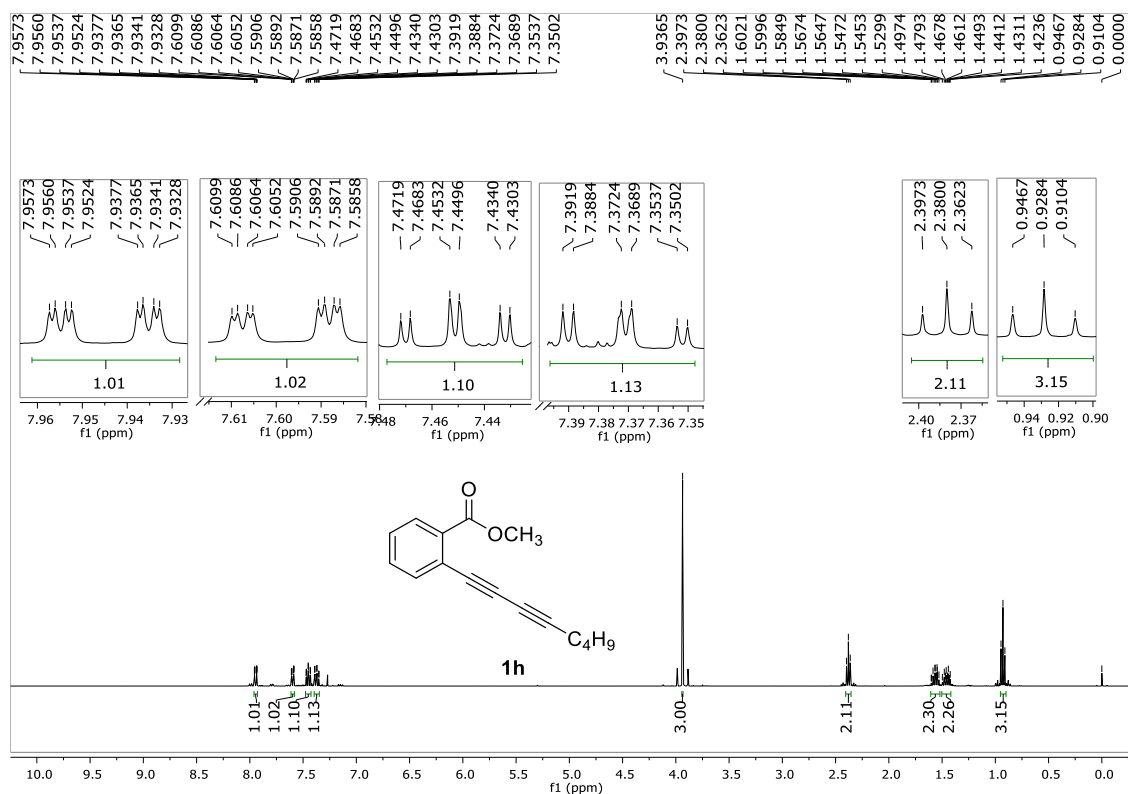


Figura 43. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1h**.

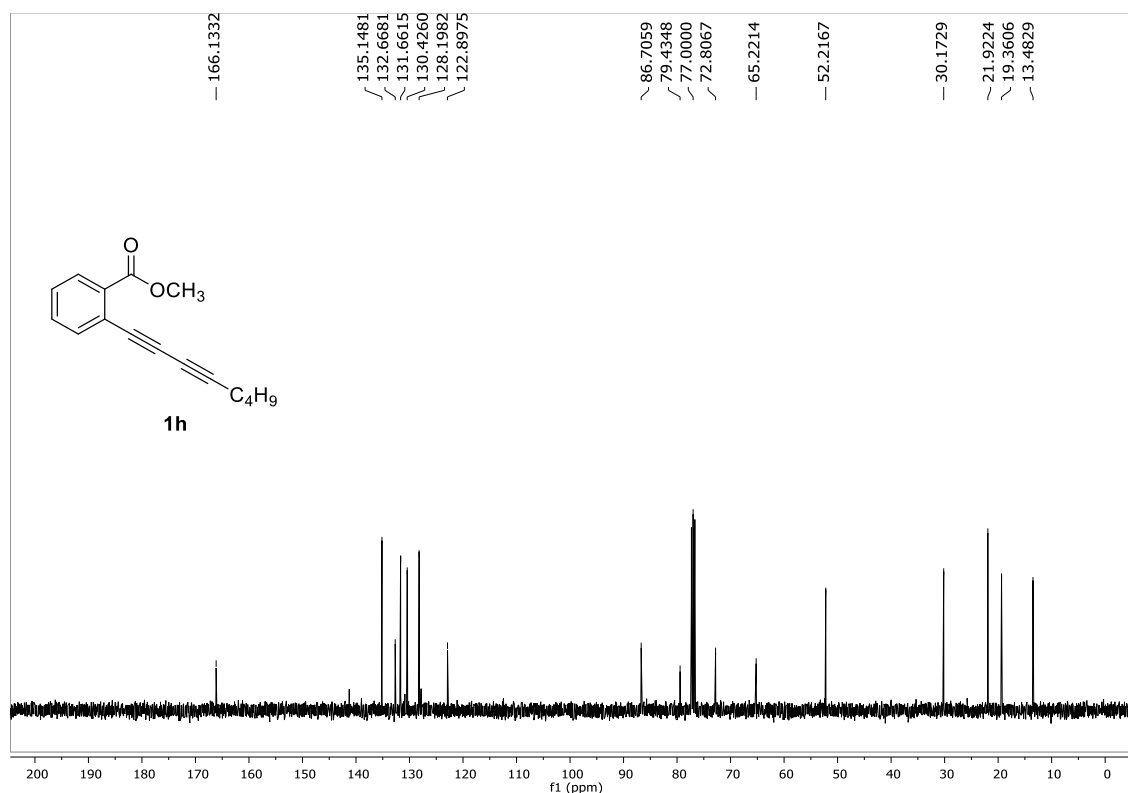


Figura 44. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **1h**.

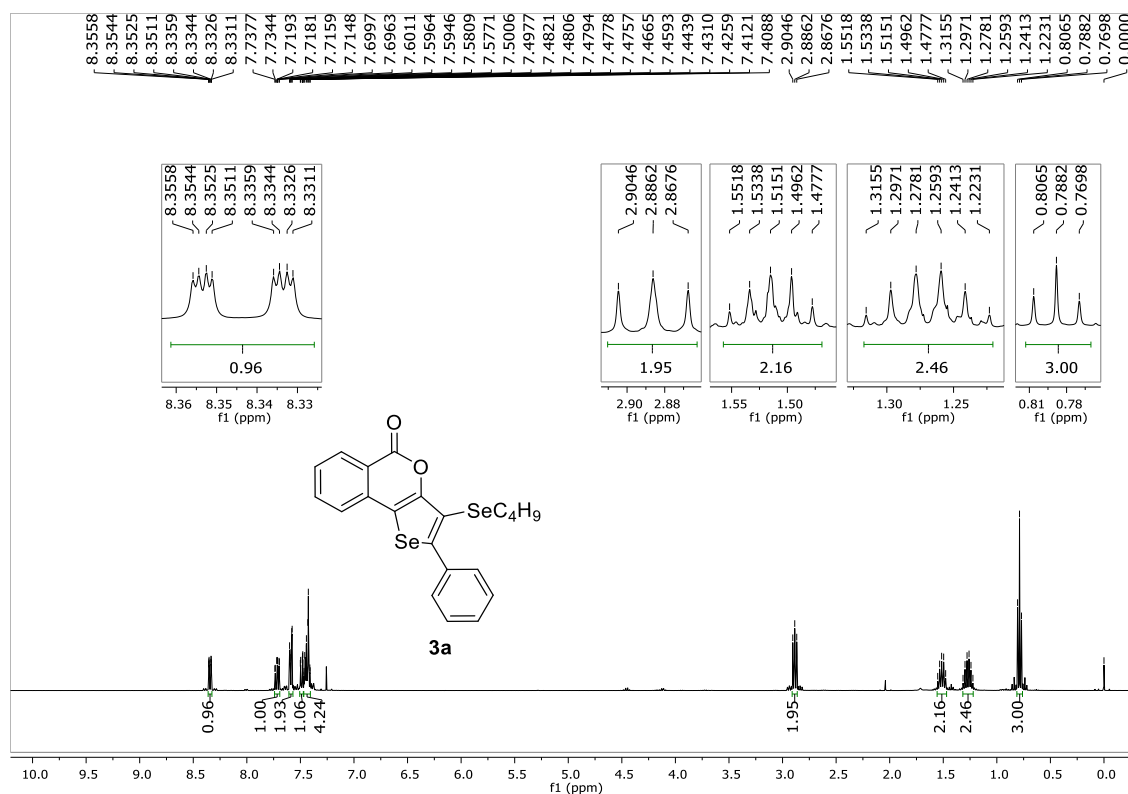


Figura 45. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

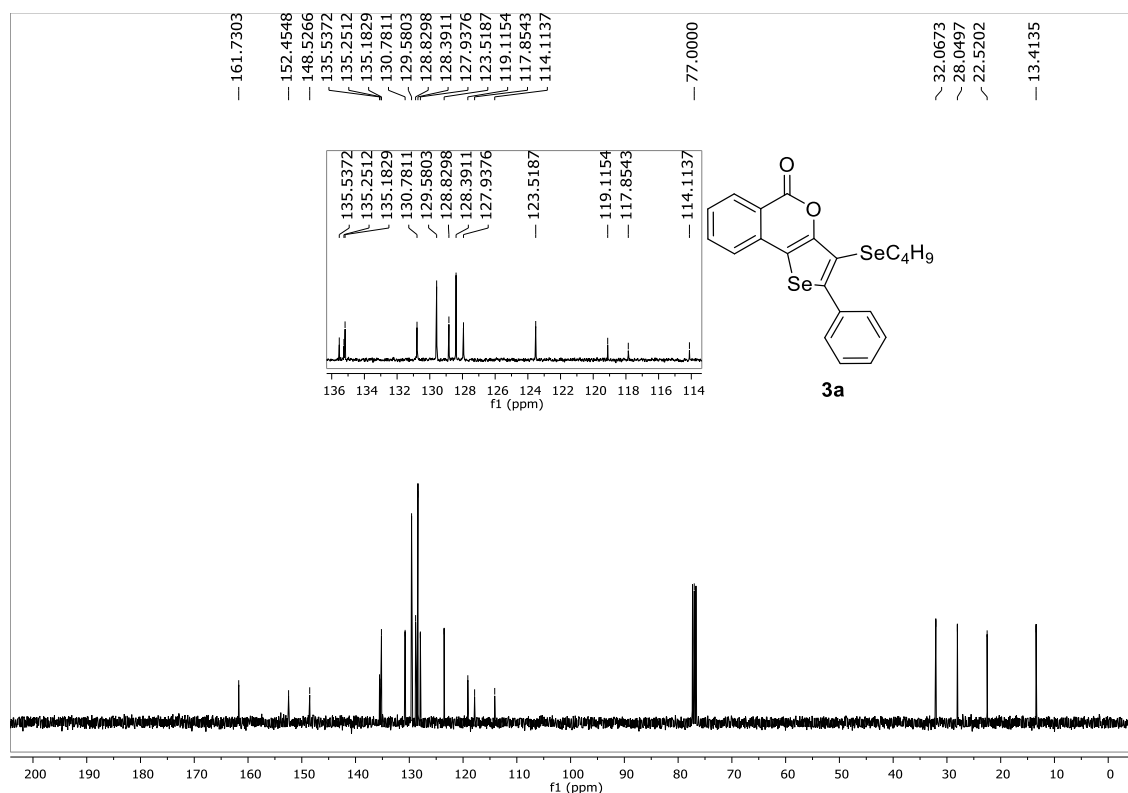


Figura 46. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

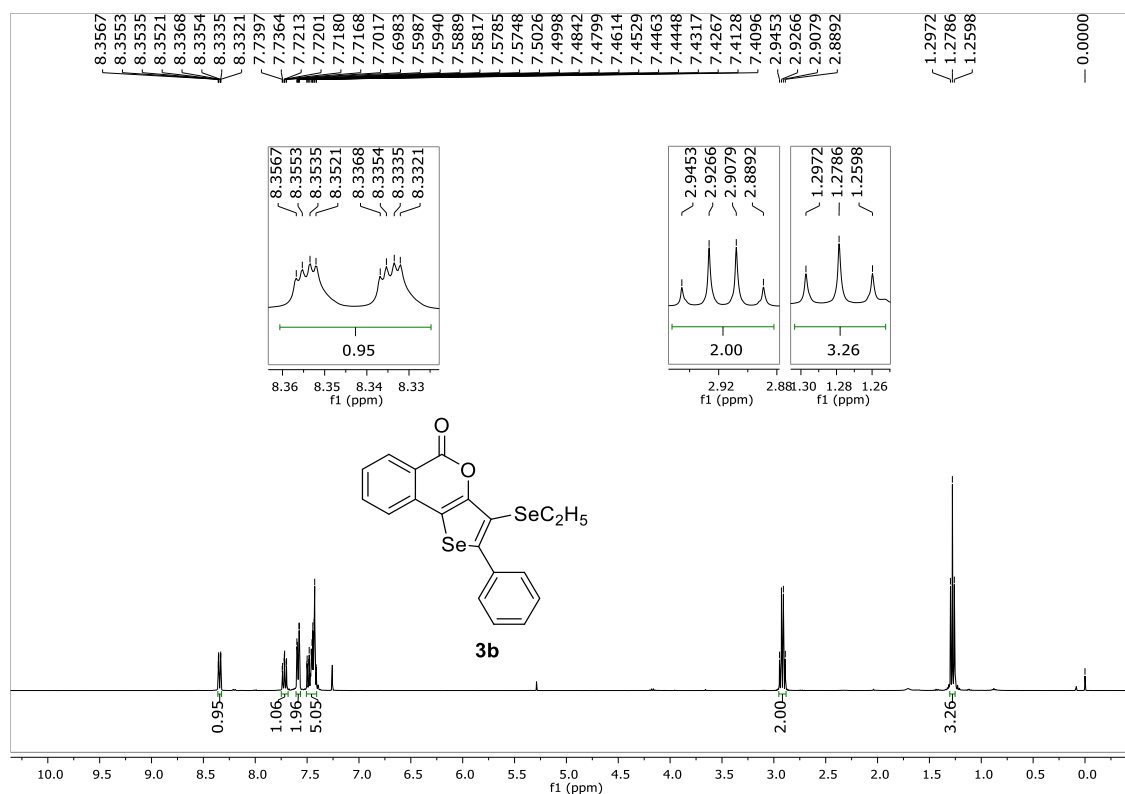


Figura 47. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

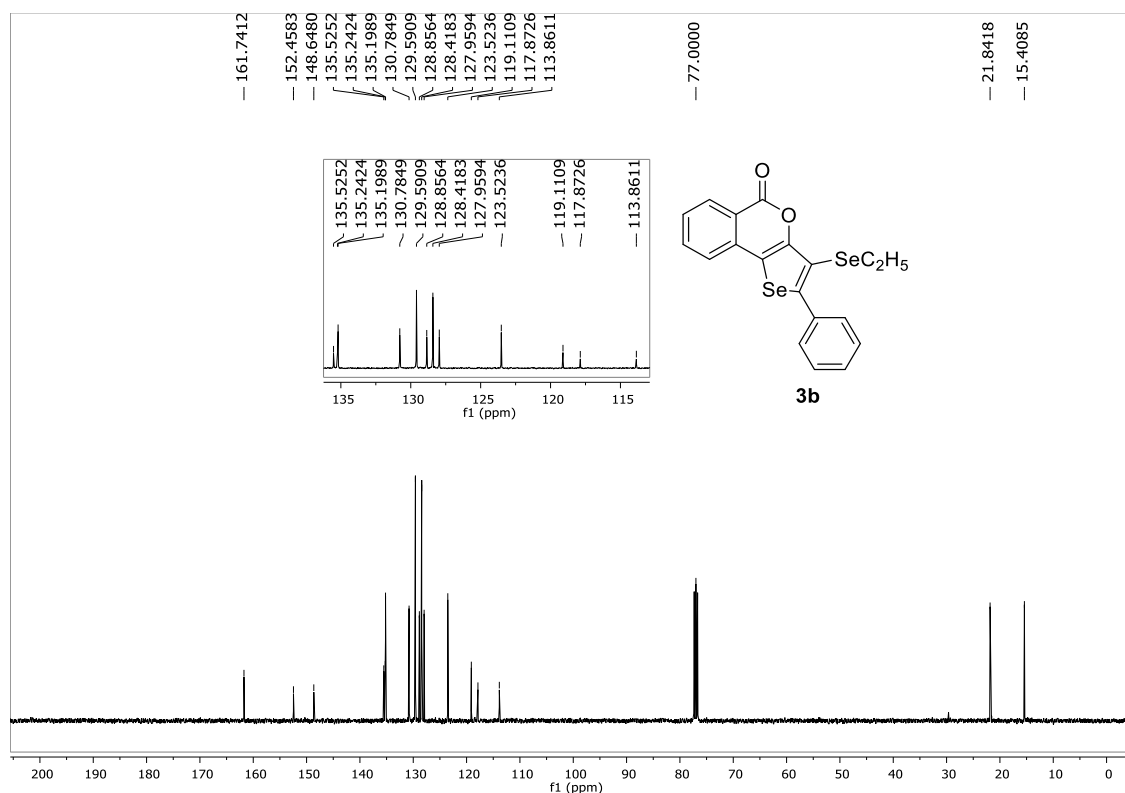


Figura 48. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

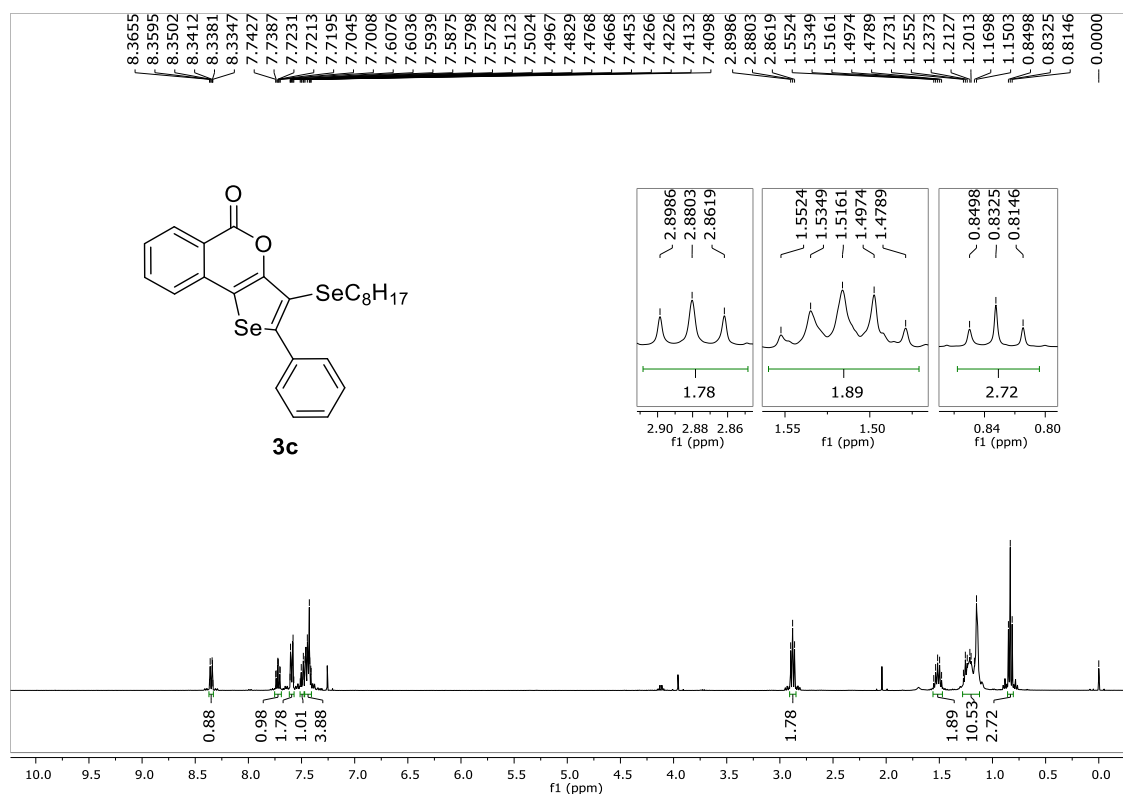


Figura 49. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

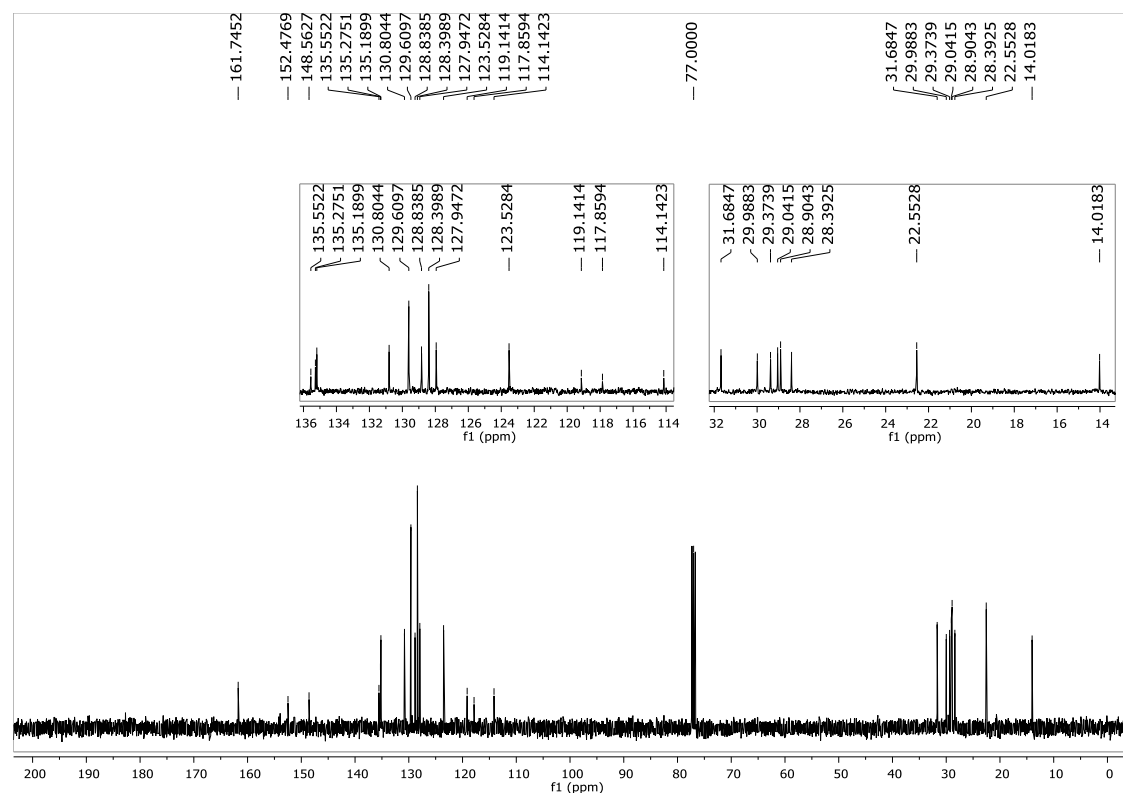


Figura 50. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

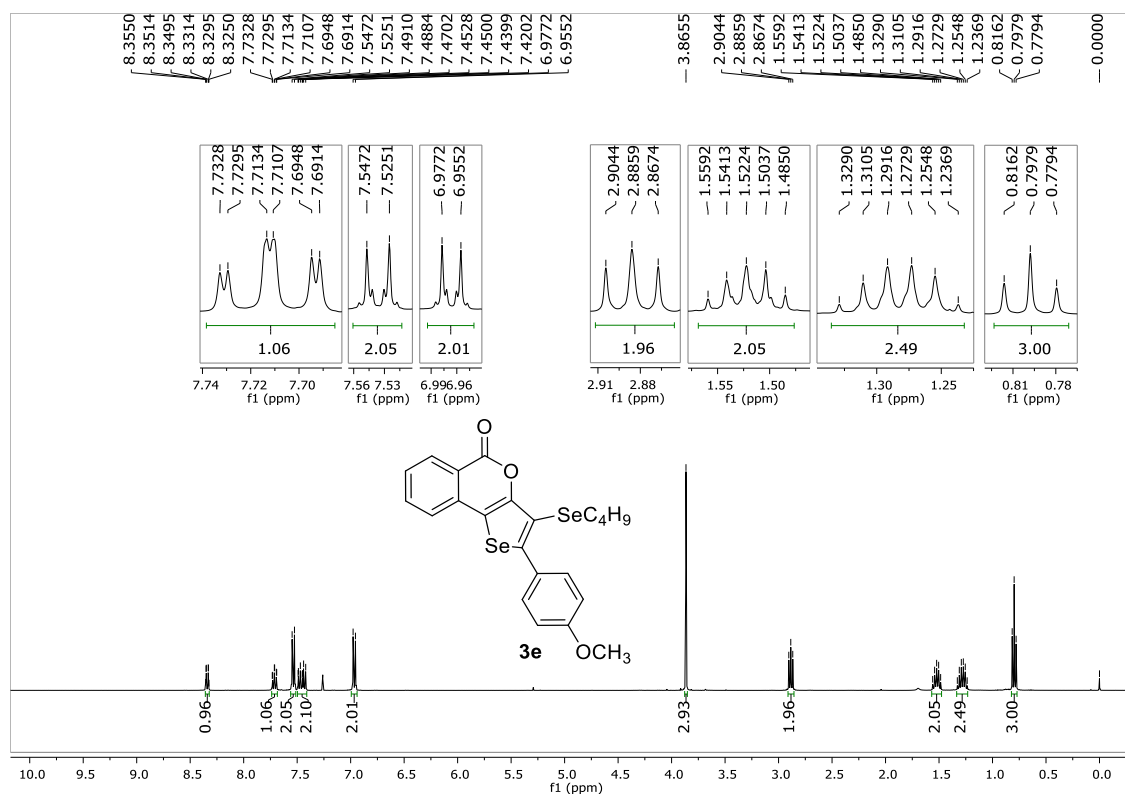


Figura 51. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3e.

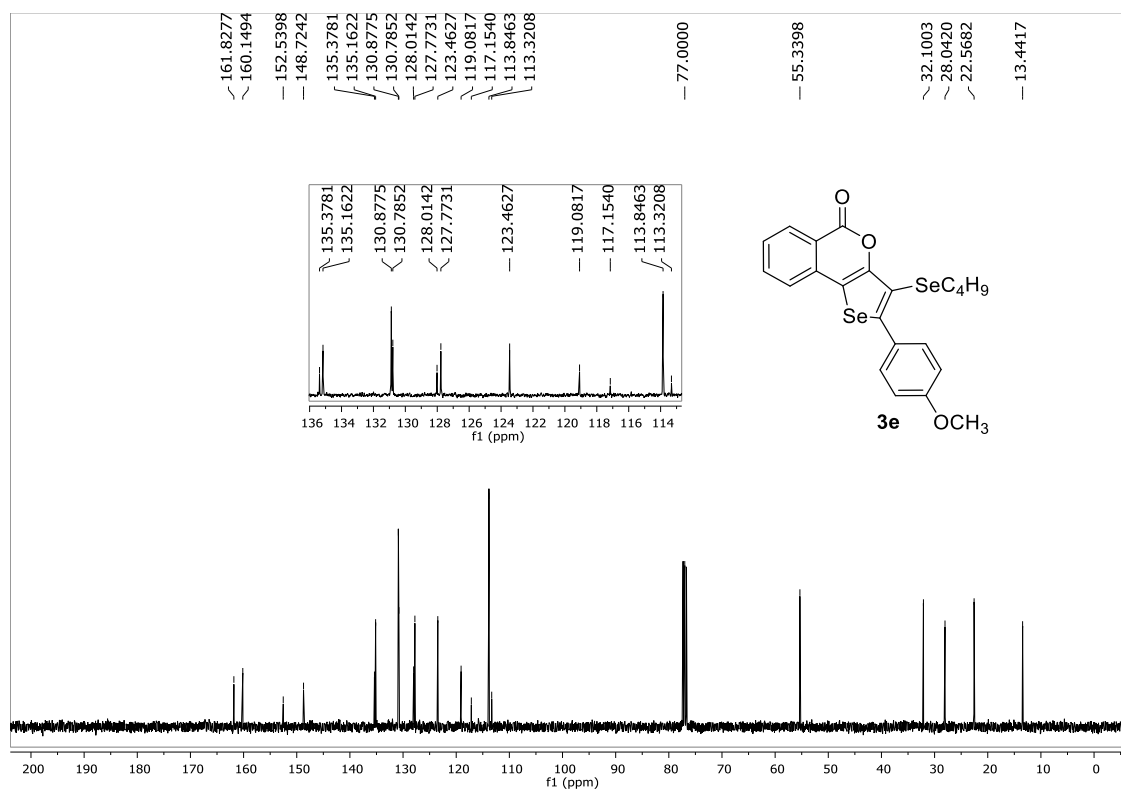


Figura 52. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3e.

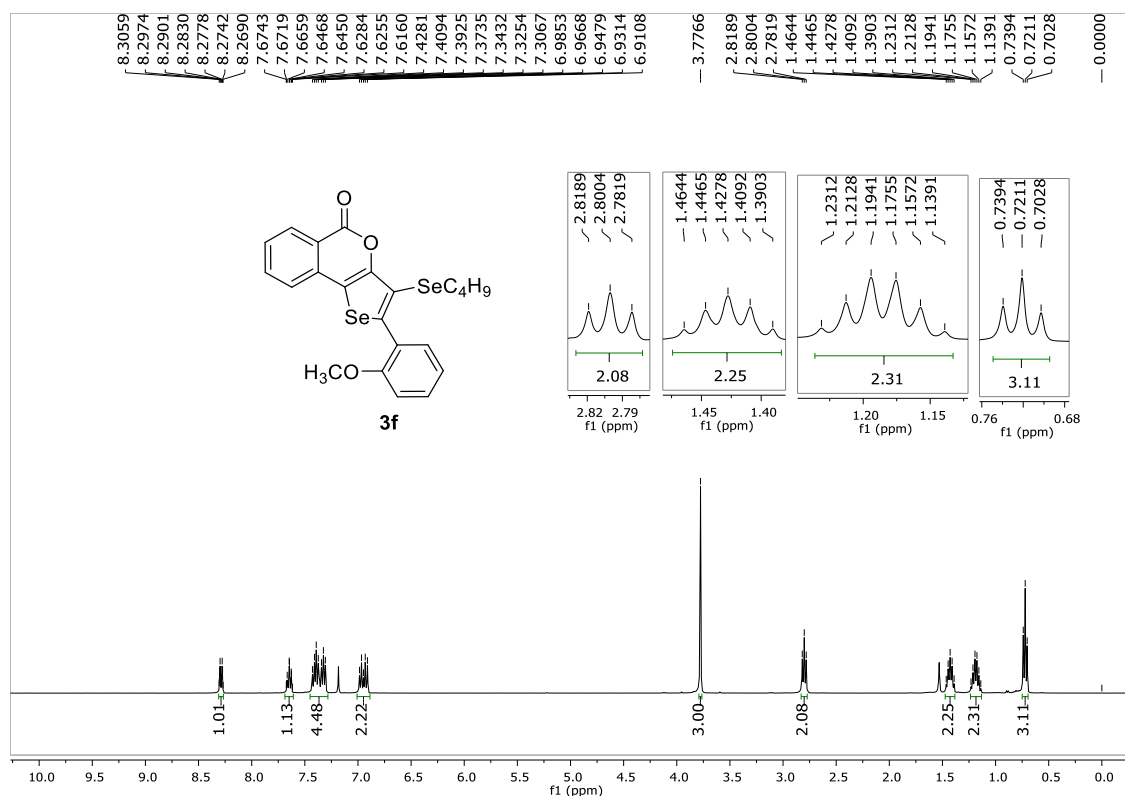


Figura 53. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3f.

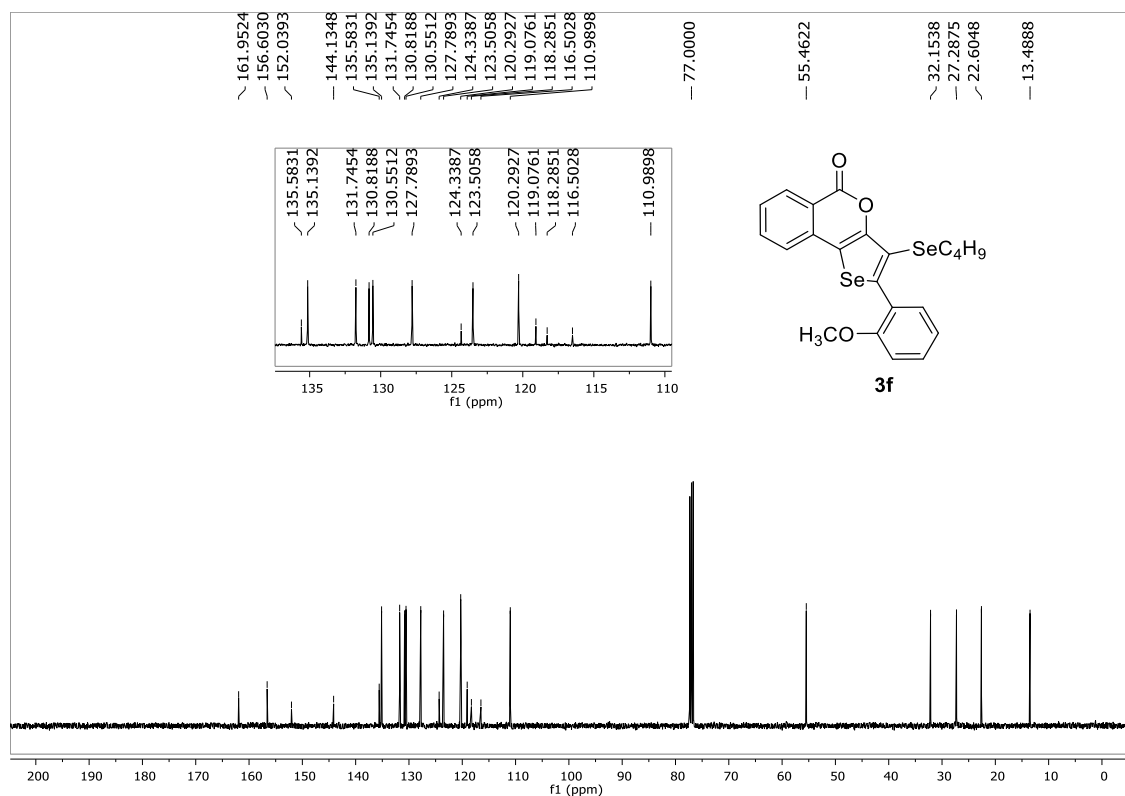


Figura 54. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3f.

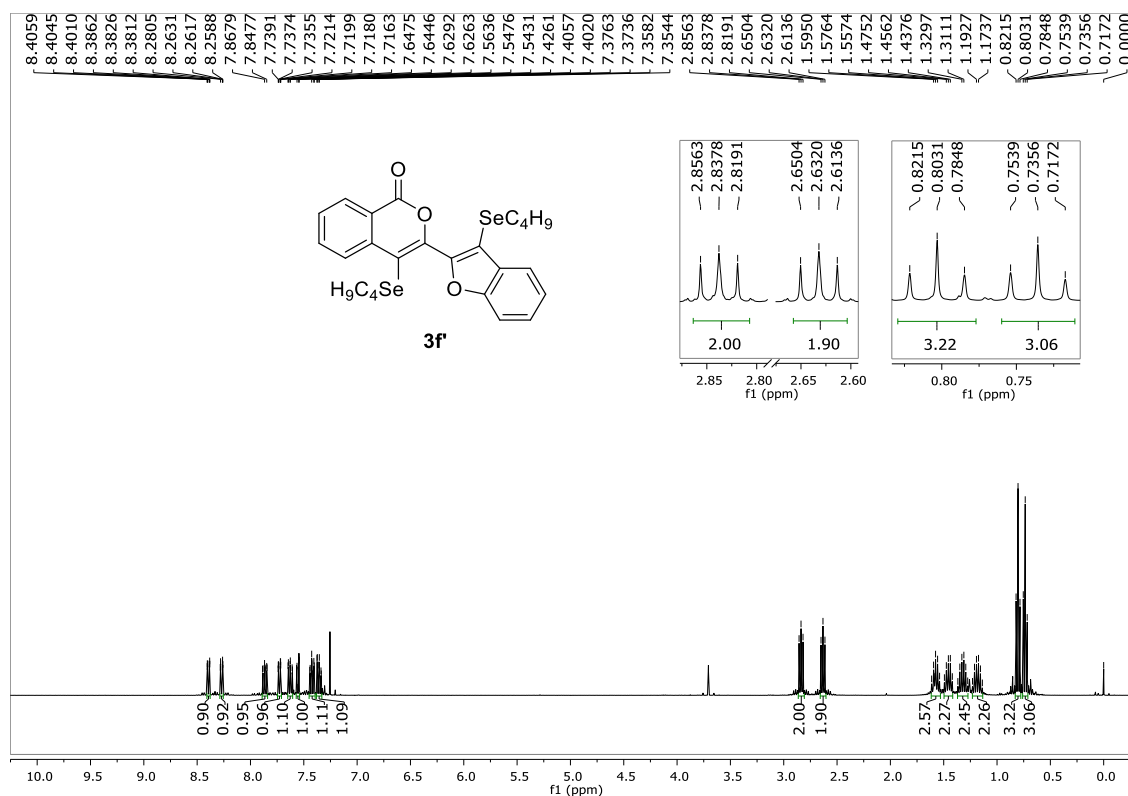


Figura 28. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

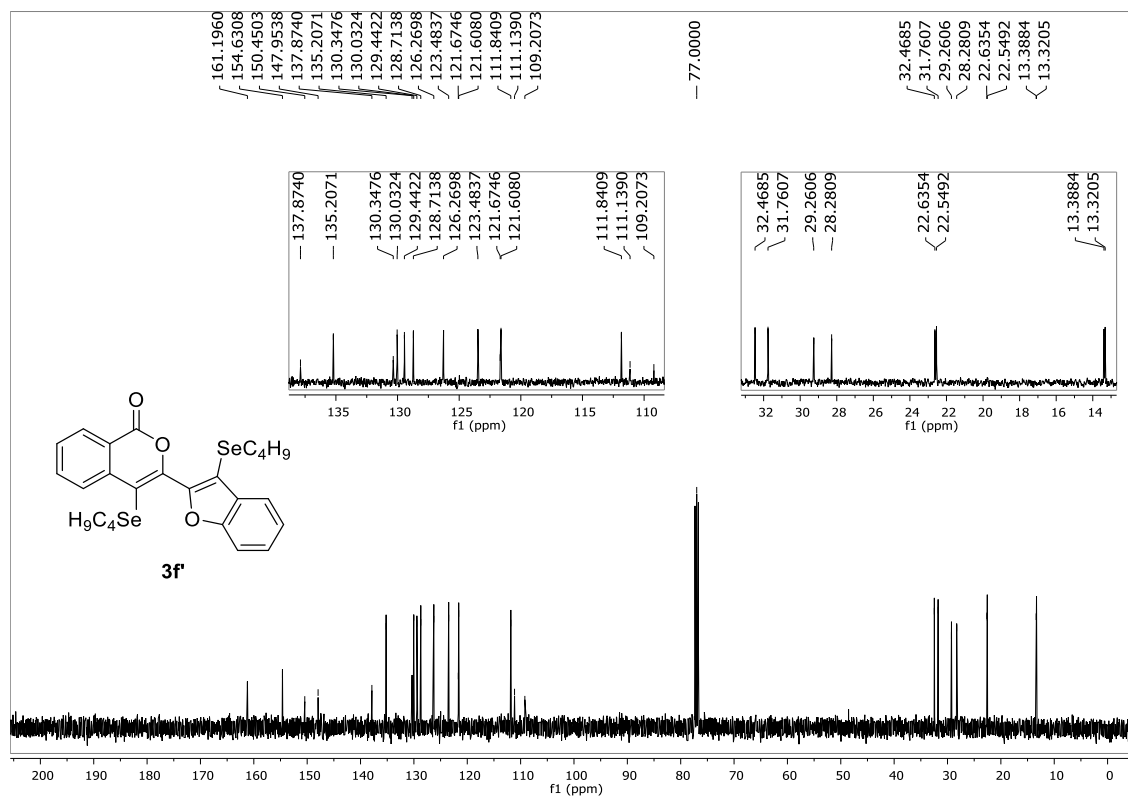


Figura 56. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

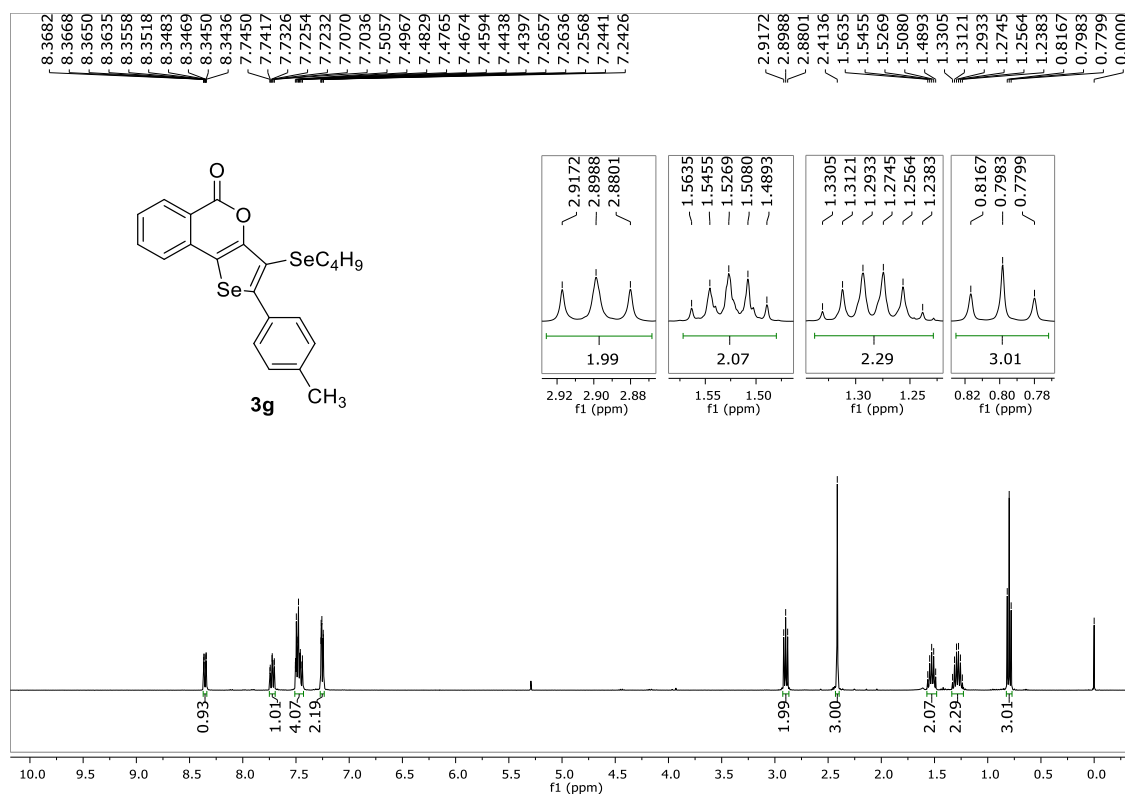


Figura 57. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

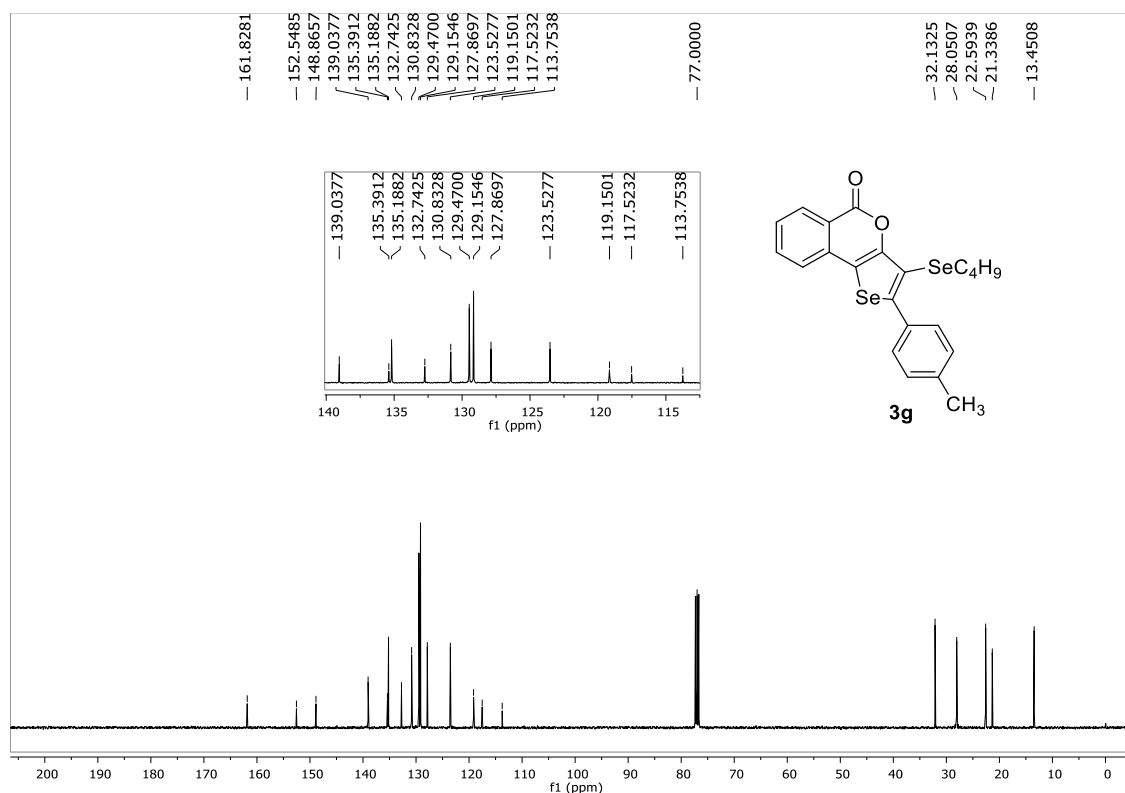


Figura 58. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

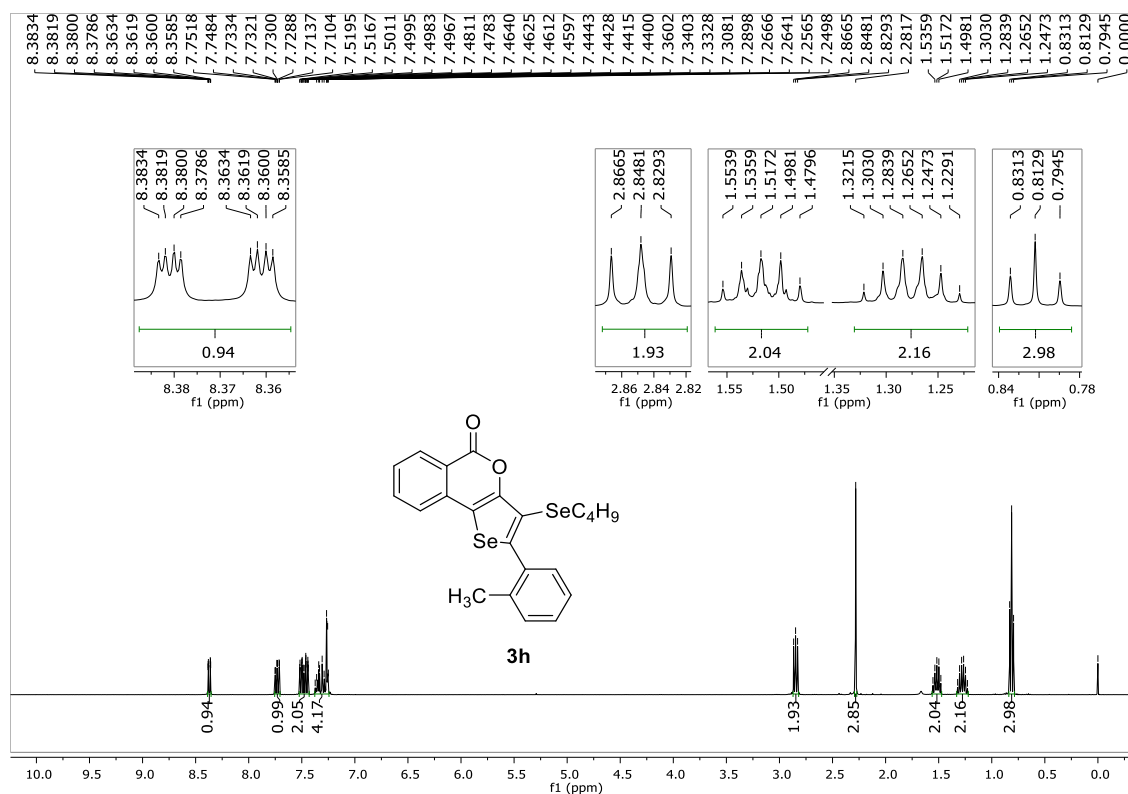


Figura 59. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3h.

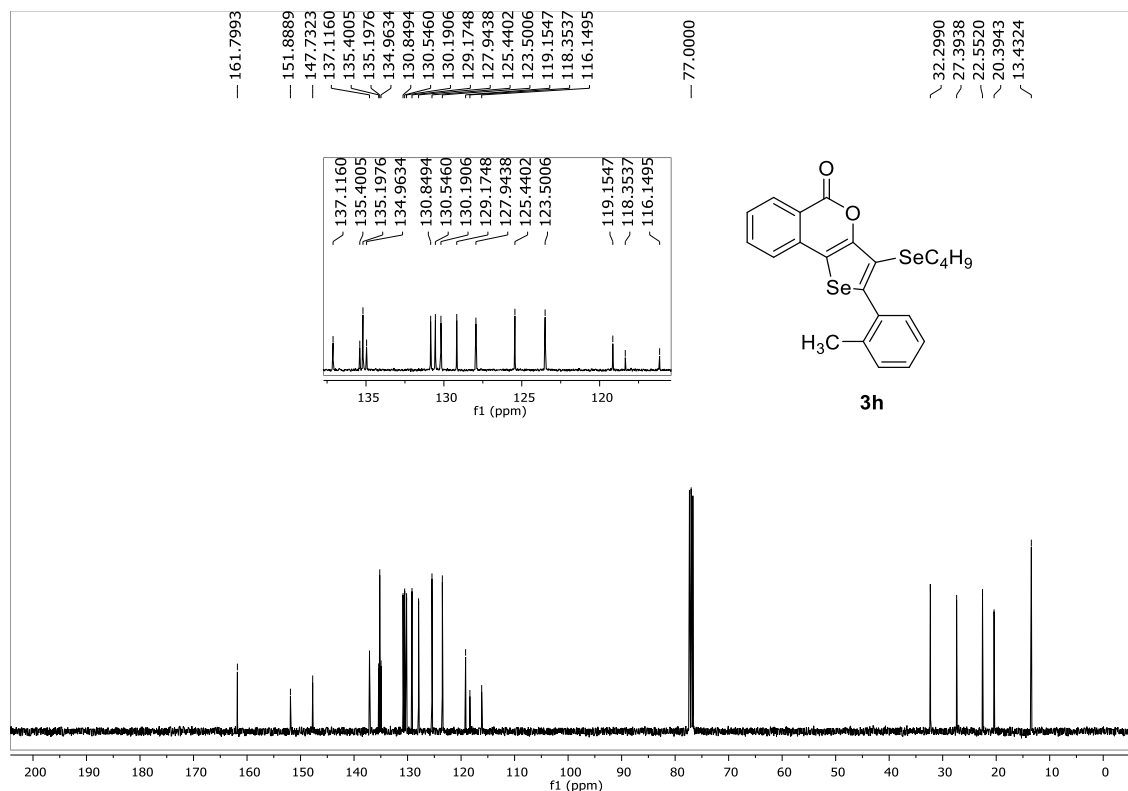


Figura 60. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3h.

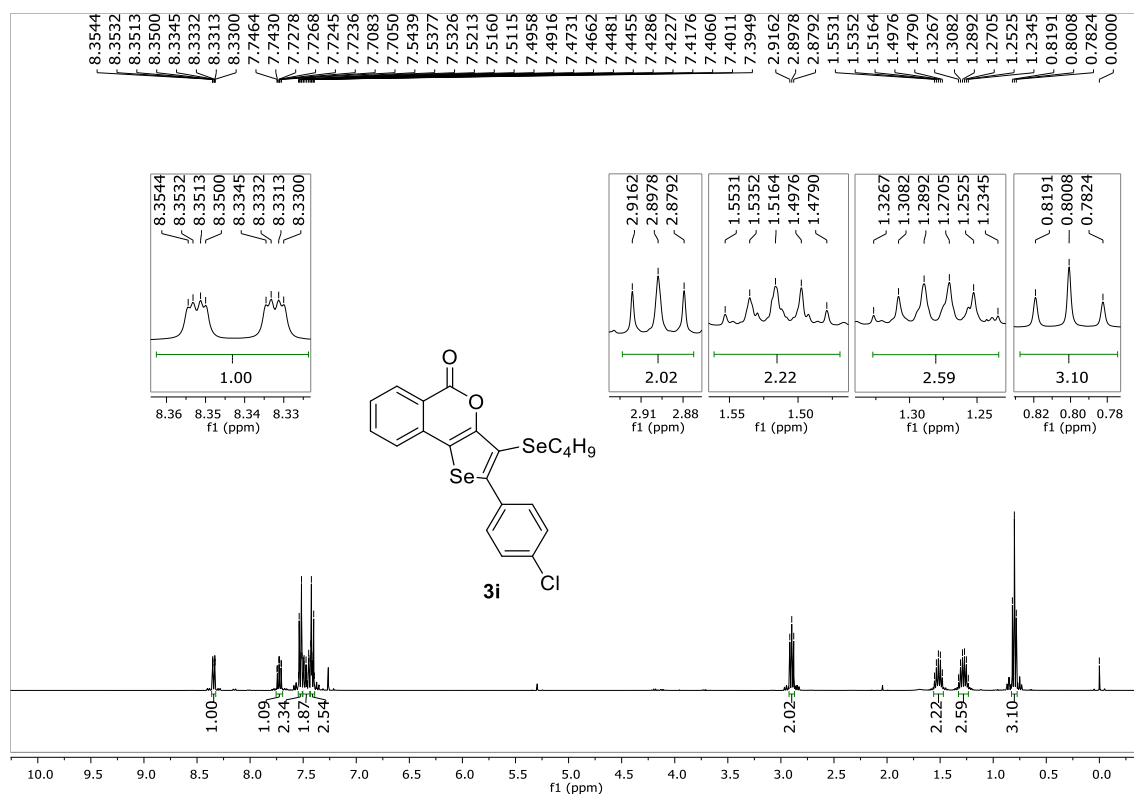


Figura 61. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 3i.

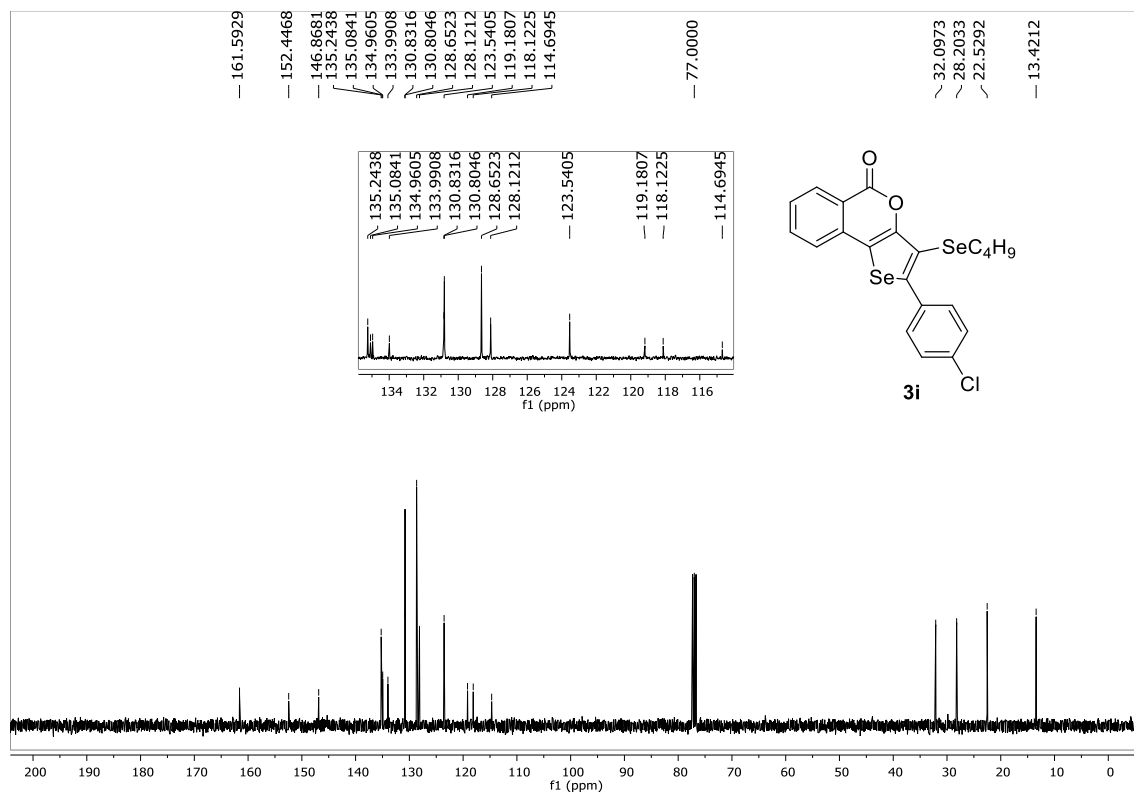


Figura 62. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 3i.

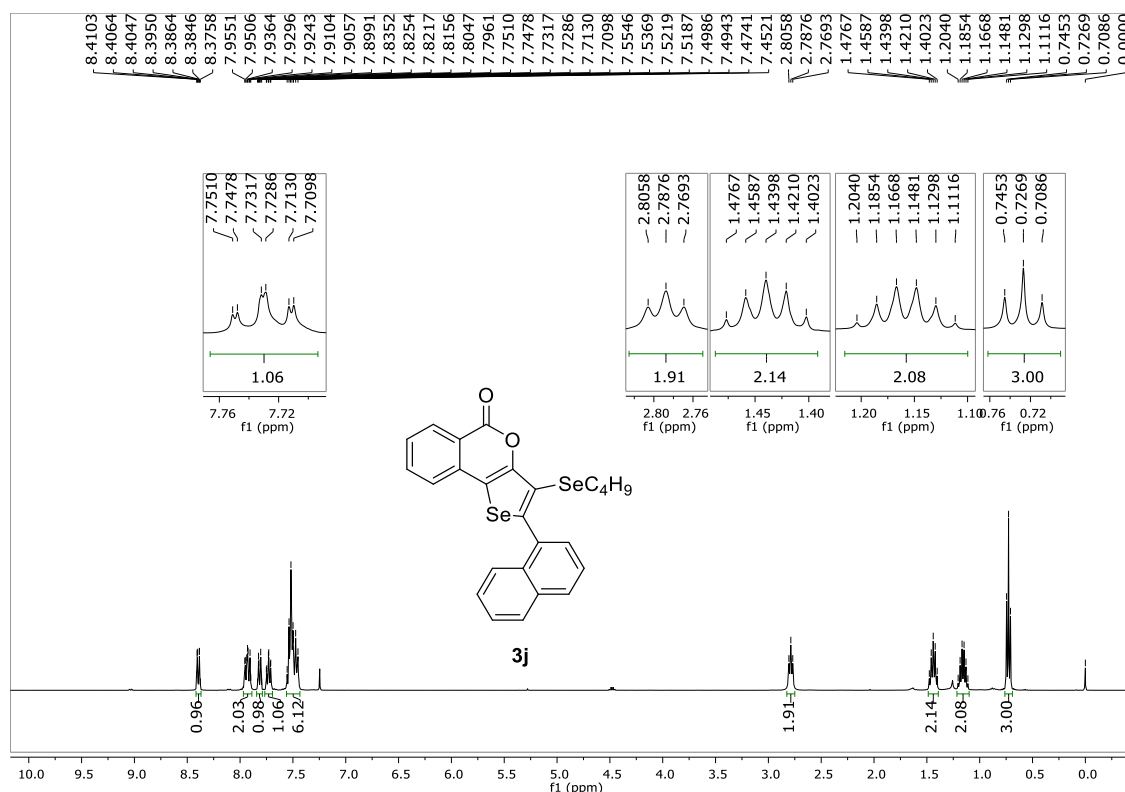


Figura 63. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

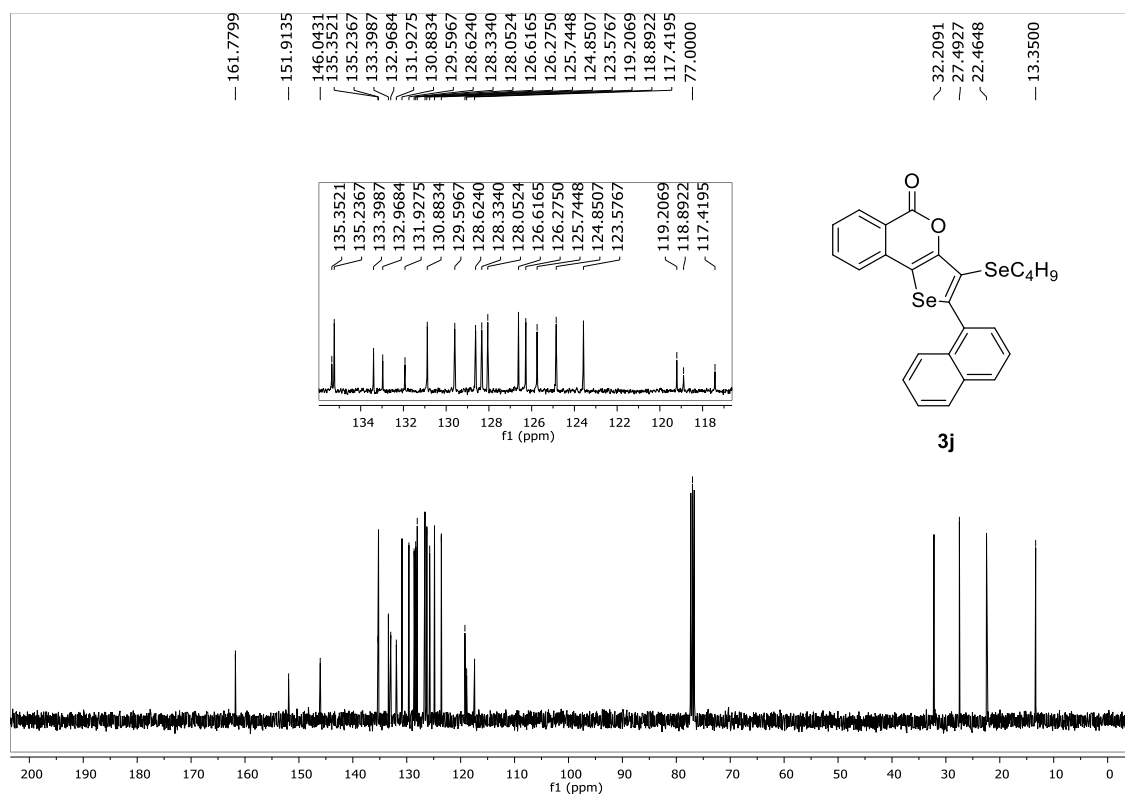


Figura 64. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3j**.

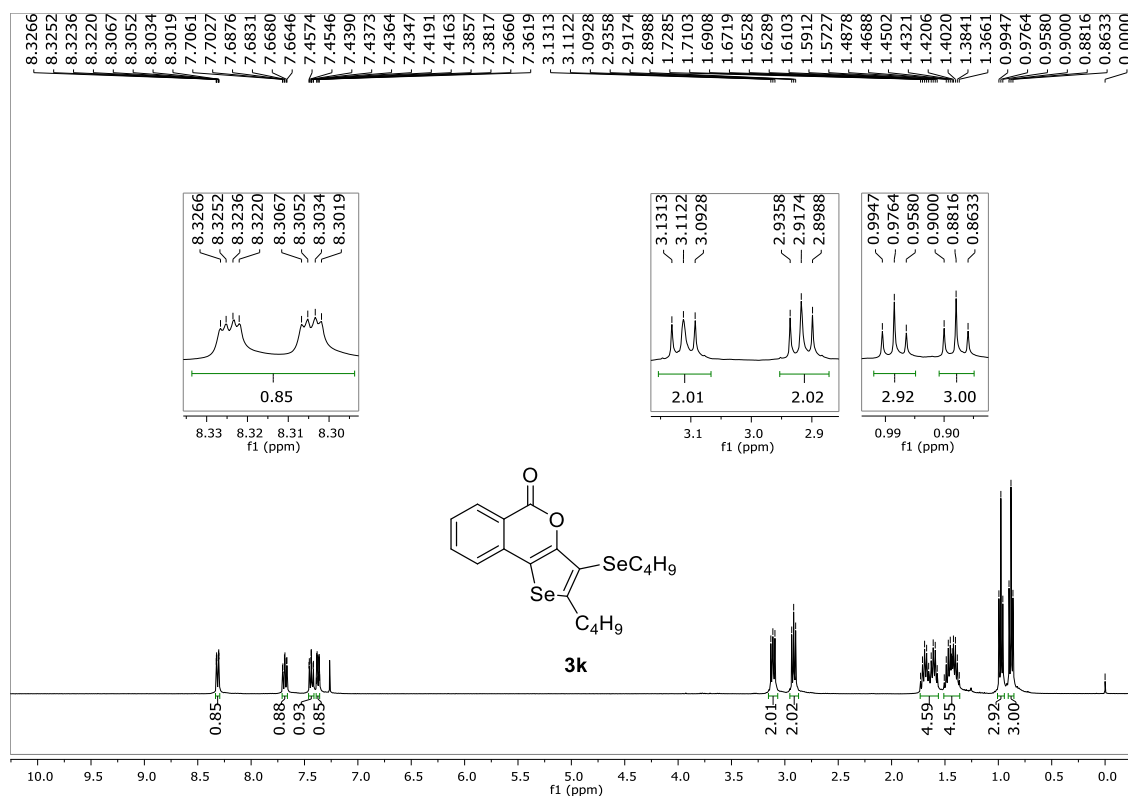


Figura 65. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

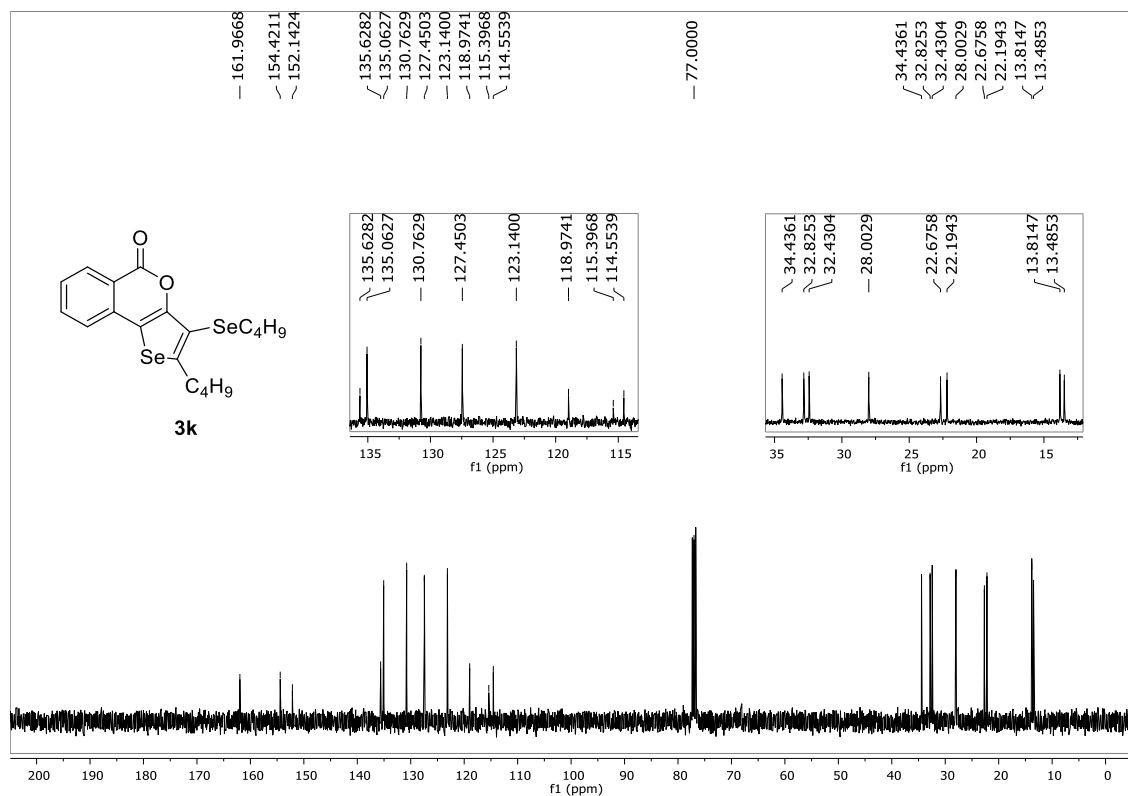


Figura 66. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3k**.

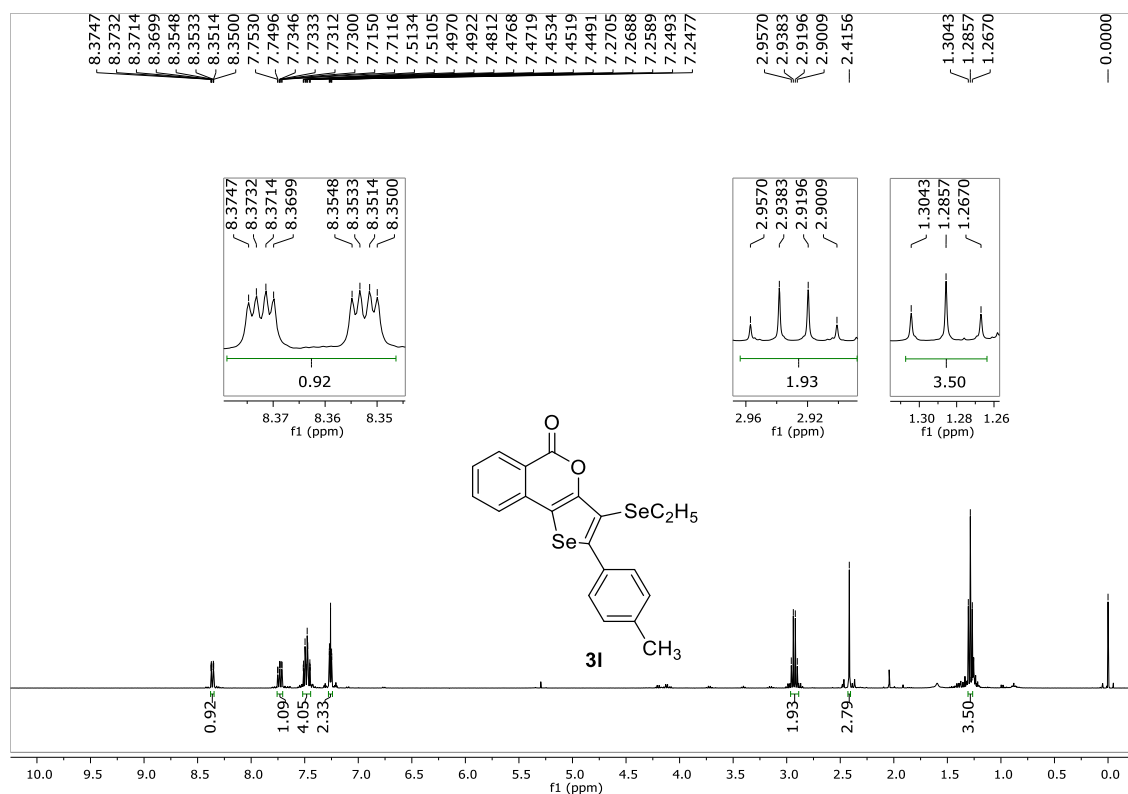


Figura 67. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3I**.

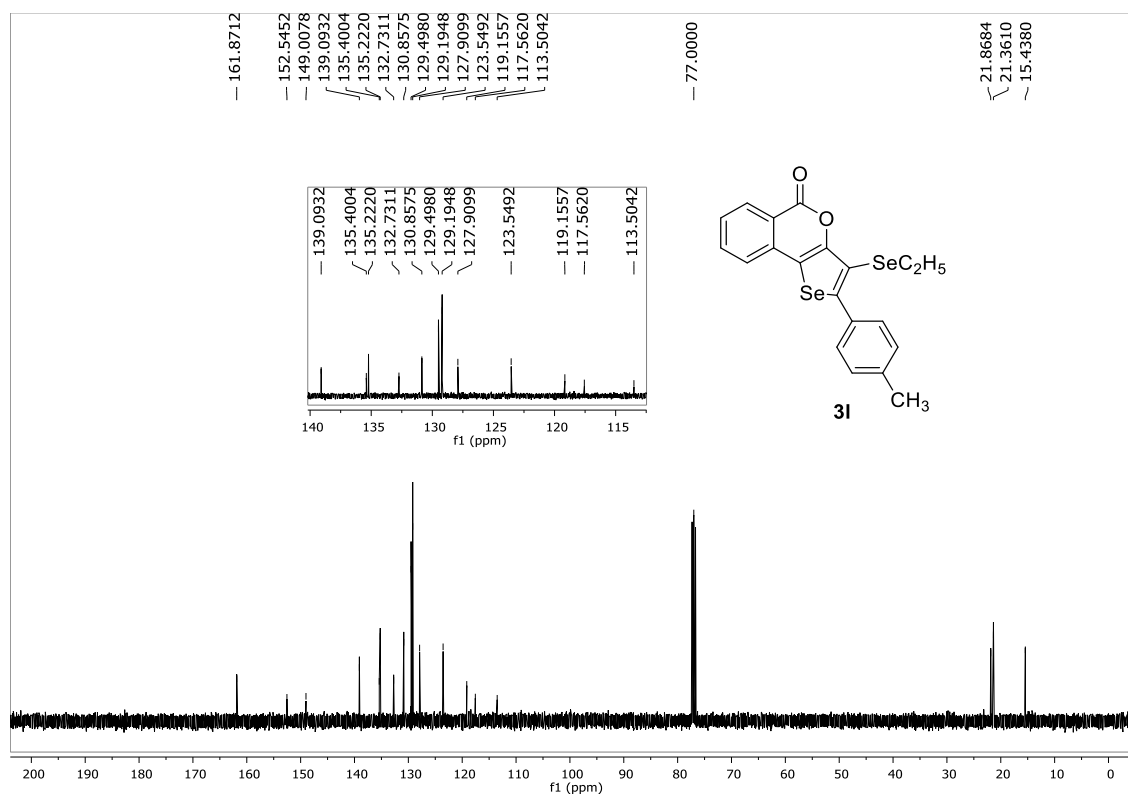


Figura 68. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3I**.

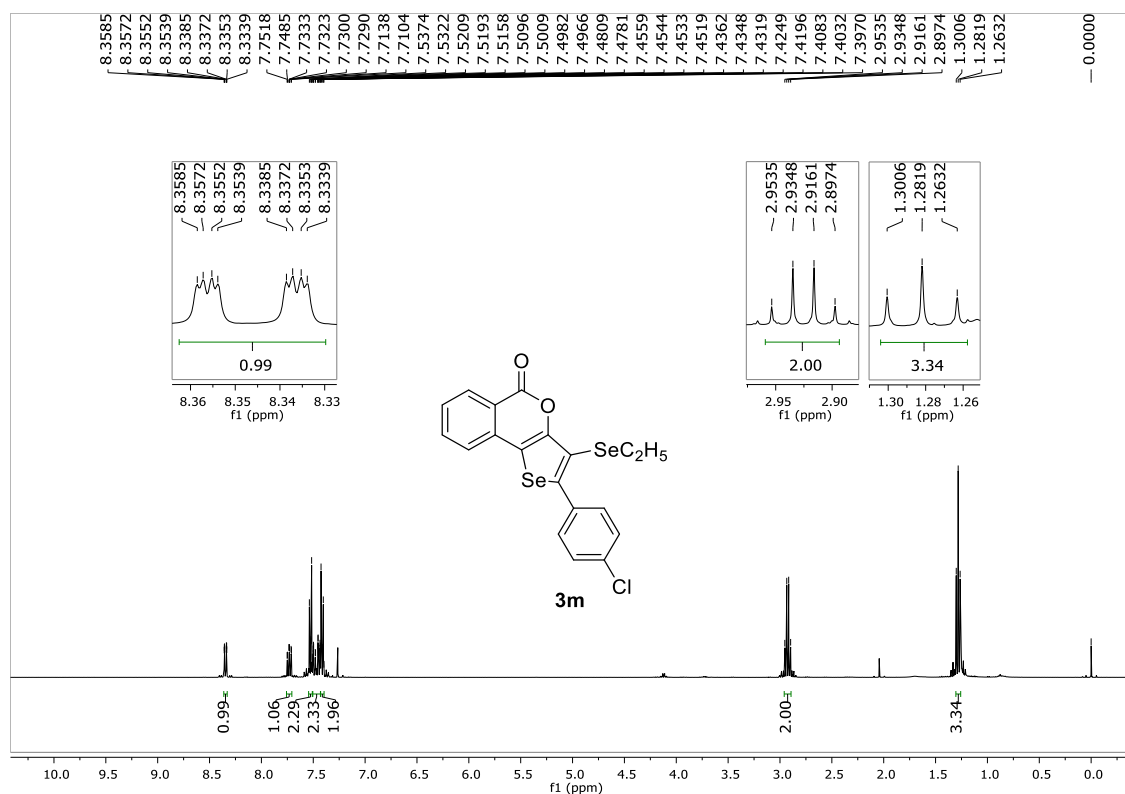


Figura 69. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3m**.

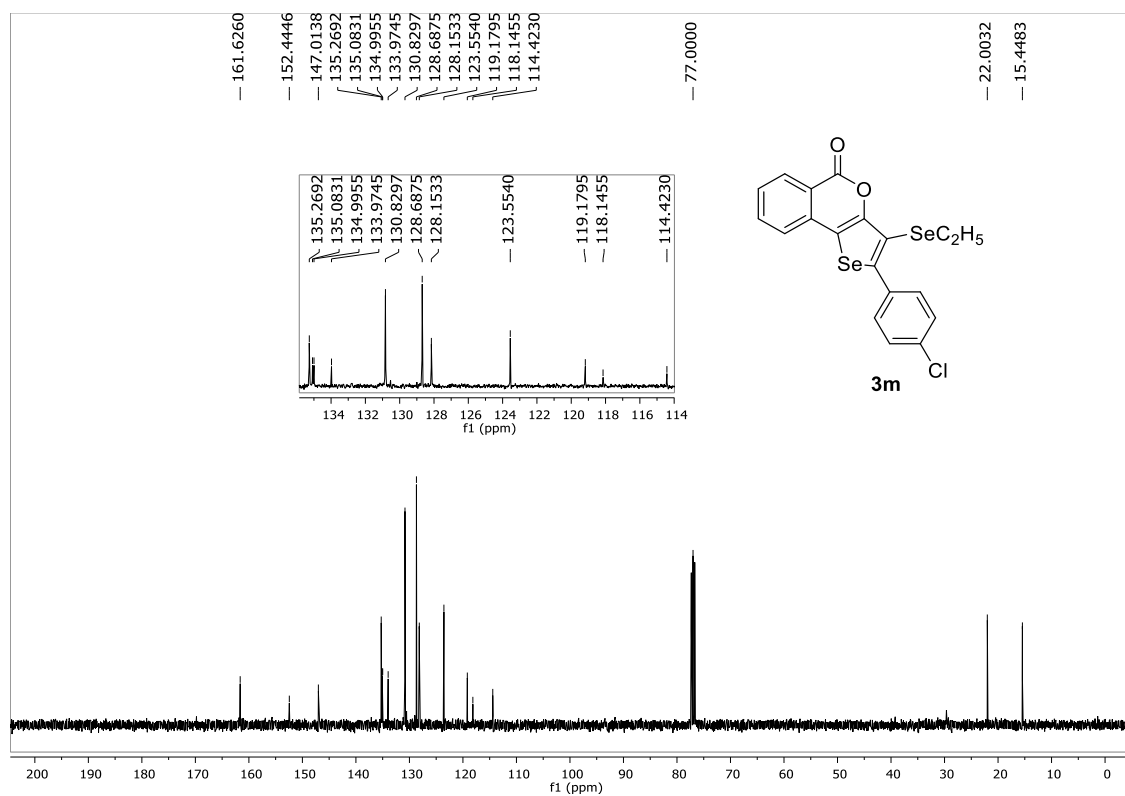


Figura 70. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3m**.