

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

*Síntese de Calcogenetos Vinílicos a partir de Dialquinos  
ou Selenoalquinos*

RENATA GONÇALVES LARA

Pelotas, 02 de outubro de 2015

Renata Gonçalves Lara

*Síntese de Calcogenetos Vinílicos a partir de  
Dialquinos ou Selenoalquinos*

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

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, 02 de outubro de 2015

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “Síntese de Calcogenetos Vinílicos a partir de Dialquinos ou Selenoalquinos”, de autoria de Renata Gonçalves Lara.

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Gelson Perin – UFPel

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ethel Antunes Wilhelm – UFPel

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Roberta Cargnelutti – UFPel

---

Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPel

*Aos meus pais, Renato e Sônia que são  
minha fonte de amor, incentivo e força. O  
apoio de vocês sempre foi fundamental  
na busca de meus objetivos.  
Esta conquista é dedicada a vocês.*

***Ao Prof. Perin meu eterno agradecimento  
pelos ensinamentos e oportunidades  
concedidas durante todos esses anos.***

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que nos permite aprender, crescer, errar, corrigir, cair, levantar, construir, ensinar... e viver.

Ao Prof. Perin, meu agradecimento pela orientação, paciência, ensinamentos e oportunidades. Aos demais professores do LASOL, Eder Lenardão, Raquel Jacob, Diego Alves e Ricardo Schumacher pelos ensinamentos e contribuições.

Ao Marcio, à Duda, à Maraisa e à Cátia pelas análises de RMN realizadas na USP e na UFRGS. À Profª Roberta Cargnelutti pela análise de raios-X realizada na UFSM.

À Liane, minha colega e amiga, que desenvolveu comigo o presente trabalho, agradeço todo o apoio e amizade. E a todos os colegas que colaboraram de alguma forma, seja com reagentes ou materiais no lab.

À Cátia, Katiucia, Daniela Hartwig, Daniela Gouvea, Débora, Loren, Vanessa, Lidiane, Samuel M., Duda, Edmilson e Marilice pela amizade, companheirismo, conversas e apoio durante esses anos.

Aos colegas de laboratório (atuais e antigos) Rodrigo W., Patrick, Thalita, Andressa, Eduardo, Thiago, Luis, Mauricio, Eric, Angelita e Vilsimara pela ajuda e cooperação.

À minha família que sempre me apoiou e recarregou minhas energias para sempre seguir em frente.

Aos meus colegas e amigos do IFSul- Campus Camaquã pelo incentivo e pela amizade durante esses últimos anos.

Às agências financeiras CNPQ, CAPES e FAPERGS pelas bolsas e auxílios concedidos e aos servidores do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel.

***“A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original.”***

Albert Einstein

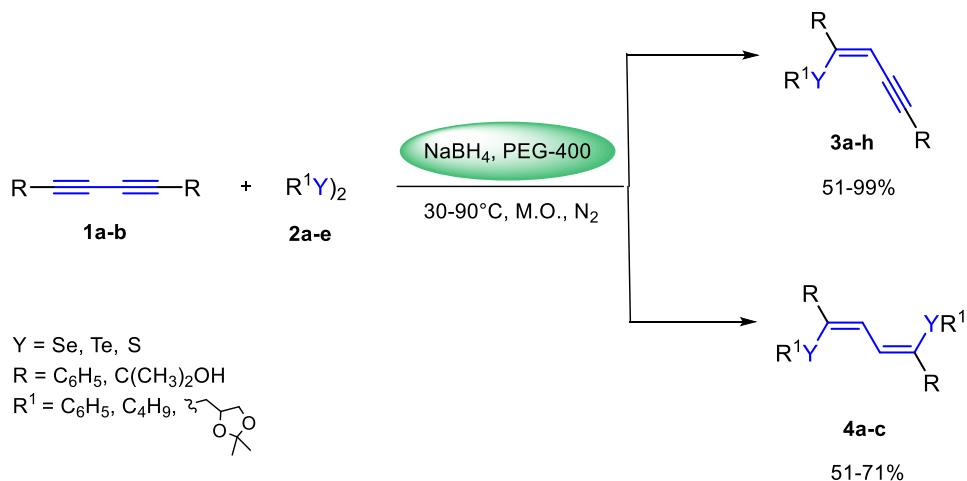
## RESUMO

**Titulo: Síntese de Calcogenetos Vinílicos a partir de Dialquinos ou Selenoalquinos.**

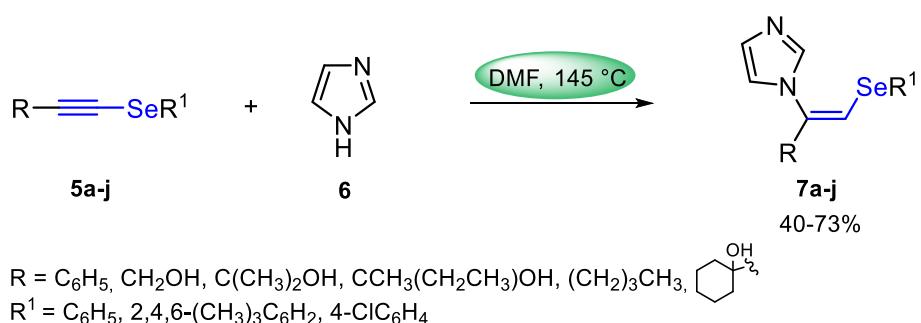
**Autora:** Renata Gonçalves Lara

**Orientador:** Prof. Dr. Gelson Perin

Neste trabalho, é descrita a síntese de calcogenetos vinílicos partindo de dialquinos ou de selenoalquinos. Através da reação de hidrocalcogenação utilizando como solvente polietilenoglicol-400 e o agente redutor hidreto de boro e sódio na presença de diinos conjugados **1a-b** e dicalcogenetos de diorganoíla **2a-e** foi possível obter (*Z*)-1-organilcalcogeno-1,4-diorganilbut-1-en-3-inos **3a-h**, em condições brandas com aquecimento de 30 °C. Já com aumento na temperatura reacional foram obtidos os (*1Z,3Z*)-1,4-diorganilcalcogeno-1,4-difenilbuta-1,3-dienos **4a-c**. Este método simples e geral fornece os calcogenetos vinílicos preferencialmente com configuração *Z* através do uso de aquecimento convencional ou irradiação de micro-ondas.



A partir de selenoalquinos **5a-j** foi possível sintetizar selenetos vinílicos funcionalizados com imidazol **6**. A síntese foi realizada através da adição nucleofílica de imidazol em meio livre de aditivos usando *N,N*-dimetilformamida como solvente. Esta metodologia é regio- e estereosseletiva para a formação de novos selenetos vinílicos **7a-j** exclusivamente de configuração *Z*.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 Tese de Doutorado em Química  
 Pelotas, 02 de outubro de 2015.

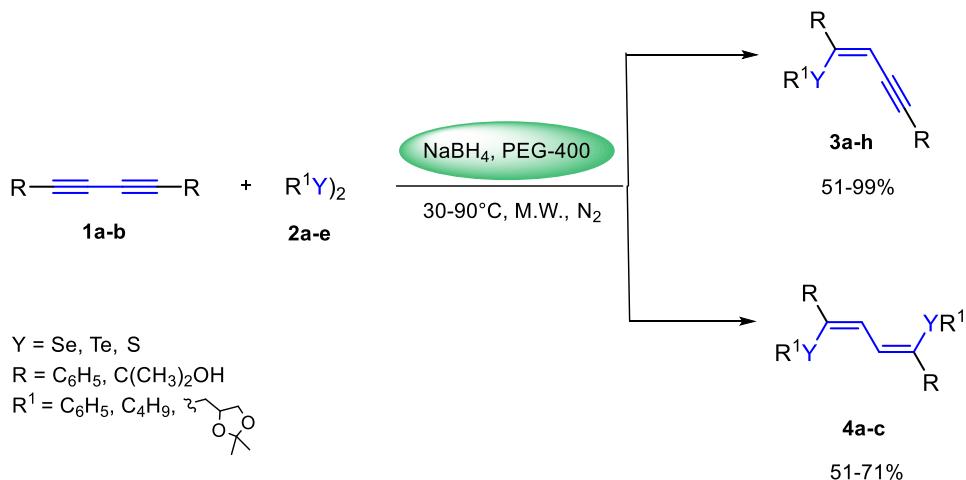
## ABSTRACT

Title: **Synthesis of Vinyl Chalcogenides from Dialkynes and Selanylalkynes.**

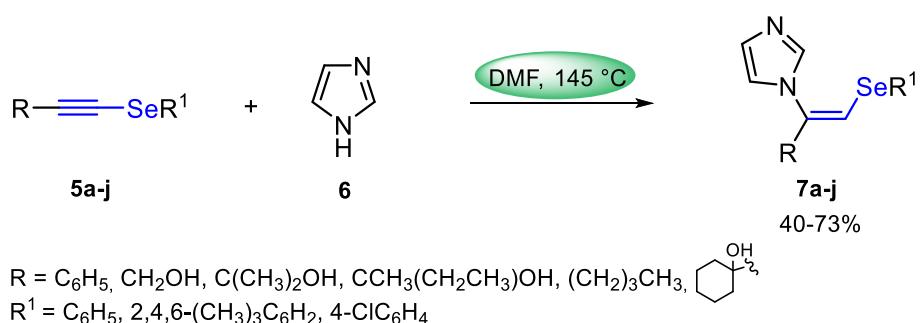
Author: Renata Gonçalves Lara

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In this work, the synthesis of the vinyl chalcogenides starting from dialkynes or selanylalkynes is described. In the hydrochalcogenation reaction polyethylene glycol-400 was used as solvent and the reducing agent sodium borohydride in the presence of conjugated dialkynes **1a-b** and diorganyl dichalcogenides **2a-e** to obtain (*Z*)-1-organylchalcogeno-1,4-diorganylbut-1-en-3-ynes **3a-h**, under mild conditions at 30 °C. Moreover, (*1Z,3Z*)-1,4-bis(organylchalcogeno)-1,4-diphenylbuta-1,3-dienes **4a-c** were obtained at higher temperatures. This general and simple method provides the vinyl chalcogenides preferably with *Z* configuration by using of conventional heating or microwave irradiation.



From selenaylalkynes **5a-j** was possible to synthesize functionalized imidazole vinyl selenides. The synthesis was carried out by nucleophilic addition of imidazole **6** in additive-free conditions using *N,N*-dimethylformamide as solvent. This methodology is regio- and stereoselective in getting new vinyl selenides **7a-j** exclusively in *Z* configuration.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 Ph.D. Thesis in Chemistry  
 Pelotas, October 2, 2015.

# ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiv
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1 Síntese de Calcogenetos Vinílicos.....	8
2.1.1 Síntese de Calcogenoéninos.....	8
2.1.2 Síntese de Calcogenodienos.....	15
2.1.3 Síntese de Compostos Vinílicos contendo Heterociclos nitrogenados.....	18
2.2 Aplicações Sintéticas.....	21
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	25
3.1 Hidrocalcogenação de Dialquinos Conjugados usando NaBH <sub>4</sub> e PEG-400.....	26
3.1.1 Otimização das Condições Reacionais.....	26
3.1.2 Síntese de ( <i>Z</i> )-calcogenoéninos <b>3a-h</b> .....	35
3.1.3 Síntese de (1 <i>Z</i> ,3 <i>Z</i> )-1,4-biscalcogenobuta-1,3-dienos <b>4a-f</b> .....	39
3.2 Adição Nucleofílica de Imidazol a Selenoalquinos em Meio Livre de Aditivos.....	43
3.2.1 Otimização das Condições Reacionais.....	43
3.2.2 Síntese de ( <i>Z</i> )-Selenetas Vinílicos Funcionalizados com Imidazol <b>7a-j</b> .....	48
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	55
5.1 Materiais e Métodos.....	56
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	56
5.1.2 Espectrometria de Massas.....	56
5.1.3 Reator de Micro-ondas.....	56
5.1.4 Difração de Raios-X de Monocristal.....	57
5.1.5 Solventes e Reagentes.....	57

5.2 Procedimentos Experimentais.....	58
5.2.1 Procedimento para a preparação de 1,3-dialquinos simétricos.....	58
5.2.2 Procedimento para a preparação de dicalcogenetos de diarila...	58
5.2.3 Procedimento para a preparação de disseleneto de dibutila.....	58
5.2.4 Procedimento para a preparação de disseleneto de bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila).....	59
5.2.5 Procedimento para a preparação de dissulfetos de diarila.....	60
5.2.6 Procedimento para a preparação de Calcogenoalquinos.....	61
5.2.7 Procedimento para a síntese de ( <i>Z</i> )-calcogenoeninos <b>3</b> e (1 <i>Z</i> ,3 <i>Z</i> )-1,4-bis(organilcalcogeno)-1,4-difenilbuta-1,3-dienos <b>4</b> .....	61
5.2.7.1 Aquecimento convencional.....	61
5.2.7.2 Irradiação de Micro-ondas.....	63
5.2.8 Procedimento para a síntese de selenetos vinílicos funcionalizados com imidazol.....	68
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
7. ESPECTROS SELECIONADOS.....	77

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Estudo da reação entre 1,4-difenilbuta-1,3-diino <b>1a</b> e disseleneto de difenila <b>2a</b> utilizando NaBH <sub>4</sub> .....	27
<b>Tabela 2.</b> Síntese de ( <i>Z</i> )-calcogenoeninos usando NaBH <sub>4</sub> e PEG-400 a 30 °C.....	36
<b>Tabela 3.</b> Resultados da síntese de ( <i>1Z,3Z</i> )-1,4-bis(organilcalcogeno)-1,4-difenilbuta-1,3-dienos usando NaBH <sub>4</sub> e PEG-400.....	42
<b>Tabela 4.</b> Estudo da reação entre 1-fenilseleno-2-feniletino <b>5a</b> e imidazol	44
<b>Tabela 5.</b> Síntese de ( <i>Z</i> )-1-(1-organil-(2-arylseleeno)vinil)-1 <i>H</i> -imidazol <b>7</b> ....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Calcogeneto vinílico.....	2
<b>Figura 2.</b> Estruturas dos ácidos montipóricos A <b>8</b> e B <b>9</b> e da macrolactina- A <b>10</b> .....	3
<b>Figura 3.</b> Estruturas dos calcogenetos vinílicos <b>11</b> e <b>12</b> .....	3
<b>Figura 4.</b> Estruturas das Alcaftadina <b>13</b> e do Liarozol <b>14</b> .....	4
<b>Figura 5.</b> Estados de transição gerados durante a reação de hidroteluração de diinos.....	10
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto ( <i>Z</i> )- <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	30
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	30
<b>Figura 8.</b> Espectro de massas do composto <b>3a</b> .....	31
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	32
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	33
<b>Figura 11.</b> Espectro de massas do composto <b>4a</b> .....	34
<b>Figura 12.</b> Estrutura do composto <b>4a</b> elucidada por difração de raios-X.....	34
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	39
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	47
<b>Figura 15.</b> Espectro de massas do composto <b>7a</b> .....	48
<b>Figura 16.</b> Composto <b>7k</b> .....	51
<b>Figura 17.</b> A seta indica a correlação de NOESY do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	52
<b>Figura 18.</b> Espectro de NOESY do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	52
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto ( <i>Z</i> )- <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	77
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	77
<b>Figura 21.</b> Espectro de massas do composto <b>3a</b> .....	78
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	78
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	79
<b>Figura 24.</b> Espectro de massas do composto <b>3b</b> .....	79
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	80
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	80
<b>Figura 27.</b> Espectro de massas do composto <b>3c</b> .....	81

<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	81
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	82
<b>Figura 30.</b> Espectro de massas do composto <b>3d</b> .....	82
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	83
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz....	83
<b>Figura 33.</b> Espectro de massas do composto <b>3e</b> .....	84
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	84
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	85
<b>Figura 36.</b> Espectro de massas do composto <b>3f</b> .....	85
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	86
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz...	86
<b>Figura 39.</b> Espectro de massas do composto <b>3g</b> .....	87
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	87
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz....	88
<b>Figura 42.</b> Espectro de massas do composto <b>3h</b> .....	88
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz....	89
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz....	89
<b>Figura 45.</b> Espectro de massas do composto <b>4a</b> .....	90
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz....	90
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz....	91
<b>Figura 48.</b> Espectro de massas do composto <b>4b</b> .....	91
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz....	92
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz....	92
<b>Figura 51.</b> Espectro de massas por Inserção Direta do composto <b>4c</b> .....	93
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>83</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz....	93
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>83</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz....	94
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz....	94
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz....	95
<b>Figura 56.</b> Espectro de massas do composto <b>7a</b> .....	95
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz....	96
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7b</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz....	96
<b>Figura 59.</b> Espectro de massas do composto <b>7b</b> .....	97
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz....	97

<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	98
<b>Figura 62.</b> Espectro de massas do composto <b>7c</b> .....	98
<b>Figura 63.</b> Espectro de NOESY do composto <b>7c</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	99
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz. ....	99
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7d</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	100
<b>Figura 66.</b> Espectro de massas do composto <b>7d</b> .....	100
<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	101
<b>Figura 68.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7e</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	101
<b>Figura 69.</b> Espectro de massas do composto <b>7e</b> .....	102
<b>Figura 70.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	102
<b>Figura 71.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7f</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz. ....	103
<b>Figura 72.</b> Espectro de massas por inserção direta do composto <b>7f</b> .....	103
<b>Figura 73.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	104
<b>Figura 74.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7g</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	104
<b>Figura 75.</b> Espectro de massas do composto <b>7g</b> .....	105
<b>Figura 76.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz. ....	105
<b>Figura 77.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7h</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	106
<b>Figura 78.</b> Espectro de massas por inserção direta do composto <b>7h</b> .....	106
<b>Figura 79.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz. ....	107
<b>Figura 80.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7i</b> em $\text{CDCl}_3$ a 75 MHz.....	107
<b>Figura 81.</b> Espectro de massas do composto <b>7i</b> .....	108
<b>Figura 82.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>7j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	108
<b>Figura 83.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>7j</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	109
<b>Figura 84.</b> Espectro de massas do composto <b>7j</b> .....	109
<b>Figura 85.</b> Espectro de massas do composto <b>7k</b> .....	110

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>Acac</b>	Acetoacetato
<b>AcO</b>	Acetato
<b>BDPB</b>	( <i>Z,Z'</i> )-1,4-bis(difenil- $\lambda^3$ -fosfani)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno
<b>Bn</b>	Benzila
<b>Bu</b>	Butila
<b>BtH</b>	Ácido 4-oxo-3-{6-[4-(quinoxalin-2-ilamino)benzoilamino]-2-tiofen-2-il-hexilamino}pentanoico
<b>CC</b>	Cromatografia em Coluna
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CG-EM</b>	Cromatografia Gasosa acoplada com Espectrometria de Massas
<b>Cod</b>	Cicloocta-1,5-dieno
<b>Cy</b>	Cicloexila
<b>Dba</b>	Dibenzilidenoacetona
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DPEphos</b>	2,2'-bis(difenil- $\lambda^3$ -fosfani)difenil éter
<b>DPPM</b>	1,1'-bis(difenilfosfina)metano
<b>Et</b>	Etila
<b>HRMS</b>	<i>High-Resolution Mass Spectra</i> (Espectro de Massas de Alta Resolução)
<b>ID</b>	Inserção direta
<b>Int. rel.</b>	Intensidade relativa
<b>J</b>	Constante de acoplamento
<b>LDMAN</b>	1-( <i>N,N</i> -dimetilamino)naftaleno de lítio
<b>M.O.</b>	Micro-ondas
<b>m/z</b>	Razão massa carga
<b>Me</b>	Metila
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>NOESY</b>	Espectroscopia de Efeito Nuclear Overhauser

<b>P.f.</b>	Ponto de fusão
<b>PEG-400</b>	Polietilenoglicol, de massa molecular 400 u.m.a.
<b>Ph</b>	Fenila
<b>Pr</b>	Propila
<b>RMN <math>^{13}\text{C}</math></b>	Ressonância Magnética Nuclear de carbono-13
<b>RMN <math>^1\text{H}</math></b>	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio-1
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TBAI</b>	Iodeto de tetrabutilamônio
<b>TBAOH</b>	Hidróxido de tetrabutilamônio
<b><i>t</i>-Bu-P4</b>	Base fosfazeno
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>TMEDA</b>	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilenodiamina
<b>TMS</b>	Tetrametilssilano
$\delta$	Deslocamento químico

---

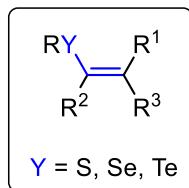
---

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

---

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos orgânicos que apresentam em sua estrutura átomos de calcogênios têm atraído bastante interesse entre os químicos sintéticos, devido à aplicação destes compostos como intermediários em síntese orgânica e ao potencial biológico que estes apresentam.<sup>1,2</sup> Dentre os organocalcogênios estão os calcogenetos vinílicos, que apresentam um átomo de calcogênio ligado a um carbono  $sp^2$  de uma ligação dupla carbono-carbono (Figura 1).



**Figura 1.** Calcogeneto vinílico.

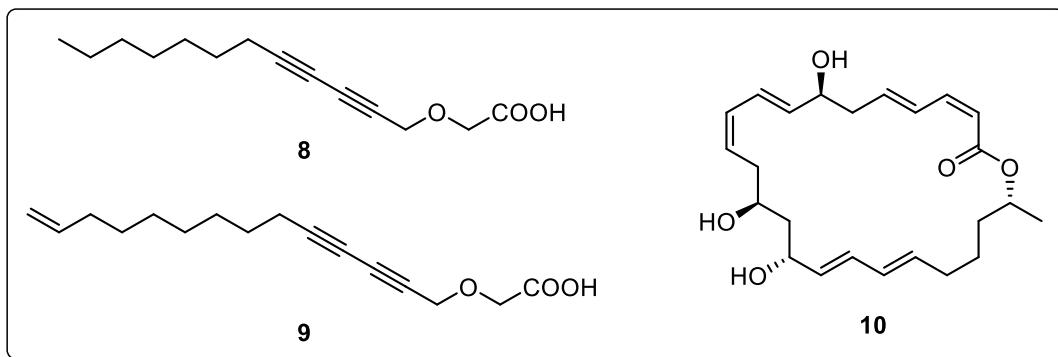
Esses compostos são usados como intermediários na síntese de olefinas, o que pode ser observado na preparação de alguns compostos naturais como os ácidos montipóricos A **8** e B **9** e a macrolactina-A **10** (Figura 2).<sup>3</sup> Além disso, os calcogenetos vinílicos também são interessantes devido a suas propriedades biológicas e farmacológicas.<sup>2</sup> Um exemplo de atividade farmacológica é o efeito antidepressivo em camundongos provocado pelos calcogenetos vinílicos **11** e **12** (Figura 3).<sup>4</sup>

<sup>1</sup>(a) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (b) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. (c) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731. (d) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277.

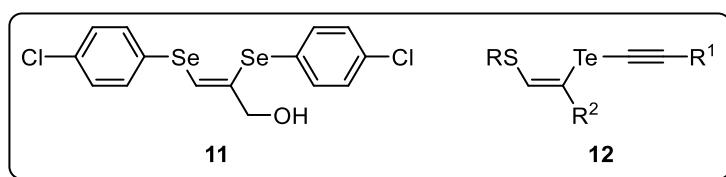
<sup>2</sup>(a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. In *Topics in Current Chemistry*; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

<sup>3</sup>(a) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664. (b) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819. (c) Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7519.

<sup>4</sup> (a) Jesse, C. R.; Wilhelm, E. A.; Bortolatto, C. F.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, 635, 135. (b) Okoronkwo, A. E.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Santos Neto, J. S.; Luchese, C.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 909.



**Figura 2.** Estruturas dos ácidos montipóricos A **8** e B **9** e da macrolactina-A **10**.



**Figura 3.** Estruturas dos calcogenetos vinílicos **11** e **12**.

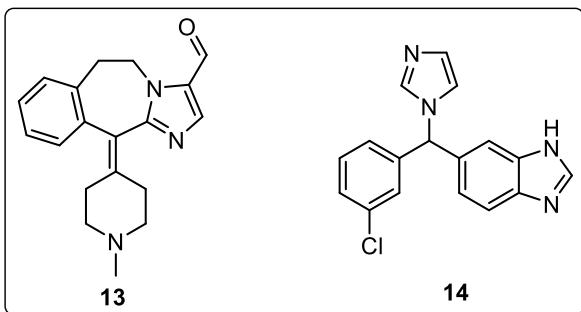
Para a obtenção de compostos organocalcogênicos mencionados anteriormente são descritas diversas metodologias, entretanto, alguns destes métodos necessitam de condições reacionais drásticas como o uso de catalisadores metálicos, solventes tóxicos, entre outros.<sup>1</sup> Em geral, os métodos descritos para a síntese de calcogenetos vinílicos envolvem a adição de organocalcogenol ou do íon calcogenolato à alquinos. Dessa forma, algumas metodologias para a obtenção de calcogenoeninos geram os íons calcogenolatos usando BuLi e Se° em tetraidrofurano (THF),<sup>5</sup> InI e disseleneto de difenila em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,<sup>6</sup> dicalcogeneto de diorganoíla e NaBH<sub>4</sub> em EtOH 95%<sup>7</sup> ou disseleneto ou dissulfeto de diarila, rongalite e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em *N,N*-dimetilformamida (DMF)/H<sub>2</sub>O<sup>7e</sup> para posterior adição a dialquinos conjugados. Estes métodos em geral apresentam rendimentos e estereosseletividade moderados.

<sup>5</sup> Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1135.

<sup>6</sup> Barros, O. S. R.; Lang, E. S.; Oliveira, C. A. F.; Peppe, C.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7921.

<sup>7</sup> (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9839. (b) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2261. (c) Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4271. (d) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Lenardão, E. J.; Hurtado, G. R.; Barbosa, S. L.; Guerrero Jr., P. G.; Nazário, C. E. D.; Viana, L. H.; Santana, A. S.; Baroni, A. C. M. *Synlett* **2009**, 986. (e) Venkateswarlu, C; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2015**, 47, 395.

Além dos calcogenetos vinílicos há outros tipos de organocalcogênios de grande interesse, como os compostos que apresentam em sua estrutura átomos de calcogênios e heterociclos nitrogenados.<sup>8</sup> Sabe-se que produtos contendo heterociclos nitrogenados, especialmente o anel imidazólico, são de grande importância devido a suas aplicações em processos industriais, além das propriedades biológicas e farmacológicas que apresentam.<sup>9</sup> Alguns exemplos de fármacos contendo anéis imidazólicos são a Alcaftadina,<sup>10</sup> usada na prevenção de prurido associado à conjuntivite alérgica, e o Liarozol,<sup>11</sup> usado no tratamento de ictiose (Figura 4).



**Figura 4.** Estruturas da Alcaftadina **13** e do Liarozol **14**.

Um exemplo dos diversos métodos descritos para a síntese de *N*-heterociclos vinílicos é a hidroaminação de alquinos usando pirróis como nucleófilo na presença de base de fosfazeno *t*-Bu-P4 e dimetilsulfóxido (DMSO)

<sup>8</sup> (a) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1019. (b) Singh, P. K. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5813. (c) Sharma, K. N.; Joshi, H.; Sharma, A. K.; Prakash, O.; Singh, A. K. *Organometallics* **2013**, *32*, 2443. (d) Björgvinsson, M.; Roesky, H. W. *Polyhedron* **1991**, *10*, 2353. (e) Abdel-Hafez, S. H.; Hussein, M. A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, *341*, 240.

<sup>9</sup> (a) Ding, H. X.; Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; Flick, A. C.; O'Donnell, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2795. (b) Lawrence, S. A. In *Amines: Synthesis, Properties, and Applications*; Cambridge University Press: New York, **2004**. (c) Brossi, A. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* Cordell, G. A., Eds.; Academic Press: San Diego, **1993**, *43*, 119. (d) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Cordell, G. A., Eds.; Academic Press: San Diego, **1993**, *43*, 185. (e) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207. (f) Stork, G. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 370. (g) Cossy, J.; Belotti, D.; Bellosta, V.; Boggio, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2677.

<sup>10</sup> (a) Namdar, R.; Valdez, C. *Drugs Today* **2011**, *47*, 883. (b) Bohets, H.; McGowan, C.; Mannens, G.; Schroeder, N.; Edwards-Swanson, K.; Shapiro, A. *J. Ocular Pharmacol. Therap.* **2011**, *27*, 187.

<sup>11</sup> (a) Verfaillie, C. J.; Vanhoutte, F. P.; Blanchet-Bardon, C.; Van Steensel, M. A.; Steijlen, P. M. *Br. J. Dermatol.* **2007**, *156*, 965. (b) Bryson, H. M.; Wagstaff, A. J. *Drugs Aging* **1996**, *9*, 478.

formando uma mistura de isômeros *E* e *Z*.<sup>12</sup> Outro método convencional parte de alquinonas e imidazol usando como base Et<sub>3</sub>N<sup>13</sup> ou NaOH, iodeto de tetrabutilâmônio (TBAI) e DMSO<sup>14</sup>, formando seletivamente o isômero de configuração *E* com rendimentos moderados. Quando são usados haloalquenos é possível obter *N*-heterociclos vinílicos seletivamente usando Cul, base e etilenodiamina, mas com tempo reacional prolongado e rendimentos moderados.<sup>15</sup> Existem outros métodos regiosseletivos partindo de etiniltrimetilsilano usando como catalisador o Cul juntamente com o ligante BtH, KOH e DMSO<sup>16</sup> ou usando 1,3-diinos com 1,10-fenantrolina e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, entretanto esses procedimentos fornecem uma mistura de isômeros *E* e *Z*.<sup>17</sup>

Os compostos *N*-heterociclos vinílicos funcionalizados com imidazol podem ser usados em ciclizações intramoleculares<sup>18</sup> e como promissores antifúngicos<sup>19</sup> sendo, desta maneira, evidenciada a importância do desenvolvimento de novos métodos sintéticos mais eficientes e seletivos para sua preparação. Nesta linha, recentemente foi descrita a adição nucleofílica livre de aditivos de imidazóis a haloalquinos<sup>20</sup> e a hidroaminação de alquinos usando base<sup>21</sup> para a obtenção de *N*-heterociclos vinílicos de configuração *Z* com alta estereosseletividade.

Com base no que foi mencionado e com o propósito de desenvolver métodos e/ou sintetizar compostos organocalcogênicos seguindo os princípios da química verde,<sup>22</sup> será relatada aqui a síntese de calcogenetos vinílicos funcionalizados que apresentam em sua estrutura uma ligação tripla ou o anel imidazol. Através de reações nucleofílicas partindo de dialquinos ou de selenoalquinos, respectivamente, usando métodos livres de catálise com metal de transição.

<sup>12</sup> Imahori, T.; Hori, C.; Kondo, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1090.

<sup>13</sup> Choji, K.; Tadakuni, T. *Synthesis* **1980**, 11, 880.

<sup>14</sup> Shankar, R.; Jha, A. K.; Singh, U. S.; Hajela, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3077.

<sup>15</sup> Liao, Q.; Wang, Y.; Zhang, L.; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6371.

<sup>16</sup> Joshi, M.; Tiwari, R.; Verma, A. K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1106.

<sup>17</sup> Gupta, S.; Agarwal, P. K.; Saifuddin, M.; Kundu, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5752.

<sup>18</sup> Reddy, V. P.; Iwasaki, T.; Kambe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2249.

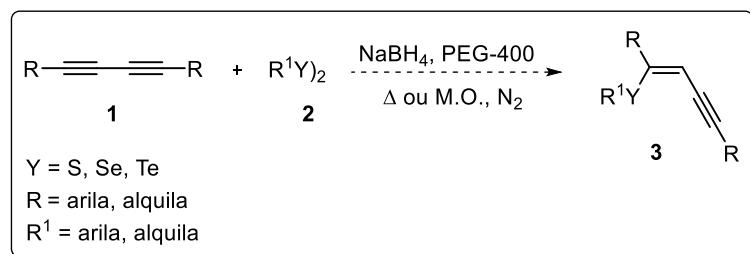
<sup>19</sup> (a) Rani, N.; Sharma, A.; Gupta, G. K.; Singh, R. *Mini Reviews Med. Chem.* **2013**, 13, 76. (b) Ogata, M.; Matsumoto, H.; Hamada, Y.; Takehara, M.; Tawara, K. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 768. (c) Ogata, M.; Matsumoto, H.; Shimizu, S.; Kida, S.; Shiro, M.; Tawara, K. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1348.

<sup>20</sup> Yamagishi, M.; Okazaki, J.; Nighigai, K.; Hata, T.; Urabe, H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 34.

<sup>21</sup> Joshi, M.; Patel, M.; Tiwari, R.; Verma, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5633.

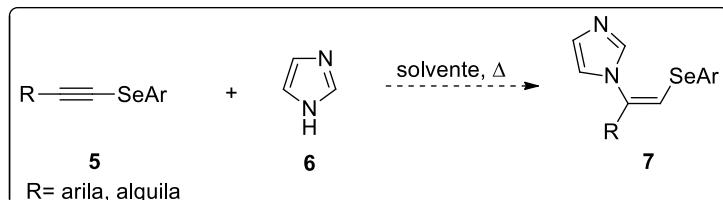
<sup>22</sup> Lenardão, E.J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.

O uso do agente redutor  $\text{NaBH}_4$  tem sido reportado utilizando-se polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente na síntese de calcogenetos vinílicos a partir de alquinos terminais com a vantagem da reutilização do solvente.<sup>23</sup> Diante disso, o objetivo deste trabalho é estudar a reatividade deste sistema  $\text{NaBH}_4/\text{PEG-400}$  na presença de dialquinos conjugados e dicalcogenetos de diorganoíla visando a formação de novas ligações carbono-calcogênio, através da reação de hidrocalcogenação, onde também será focada a economia de energia com o uso de irradiação de micro-ondas (Esquema 1).



Esquema 1

A síntese de novos selenetos vinílicos funcionalizados com imidazol será estudada através da reação de adição nucleofílica de imidazol a selenoalquinos usando solvente em condições livres de aditivos (Esquema 2).



Esquema 2

<sup>23</sup> (a) Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, xi, 221. (b) Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066. (c) Chen, J.; Spear, S. K; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2005**, 7, 64.

---

## **REVISÃO DA LITERATURA**

---

## 2.1. Síntese de Calcogenetos Vinílicos

Uma classe de compostos bastante estudada em Química Orgânica nos últimos anos são os compostos vinílicos altamente funcionalizados, especialmente os calcogenetos vinílicos. Esses estudos envolvem tanto a sua síntese quanto seu potencial biológico.<sup>1,2</sup> O foco sintético nos calcogenetos vinílicos é devido a variedade de compostos altamente funcionalizados que podem ser sintetizados a partir deles, principalmente através da formação de novas ligações carbono-carbono. Isto se dá pela capacidade do átomo de calcogênio em estabilizar tanto cargas positivas quanto negativas vizinhas a ele. Um grupo organocalcogênio pode ser adicionado a outros compostos através de reagentes eletrofílicos, nucleofílicos ou radicalares.

Diferentes tipos de calcogenetos vinílicos contendo átomos de selênio, telúrio ou enxofre são sintetizados através de diversos métodos. A seguir serão apresentadas diferentes metodologias para a síntese de alguns calcogenetos vinílicos funcionalizados, como calcogenoéninos e calcogenodienos e alguns compostos vinílicos funcionalizados com heterociclos nitrogenados. Muitos métodos para a síntese de calcogenetos vinílicos já foram descritos partindo de haletos vinílicos, alquinos, alenos, compostos carbonílicos entre outros.<sup>1</sup>

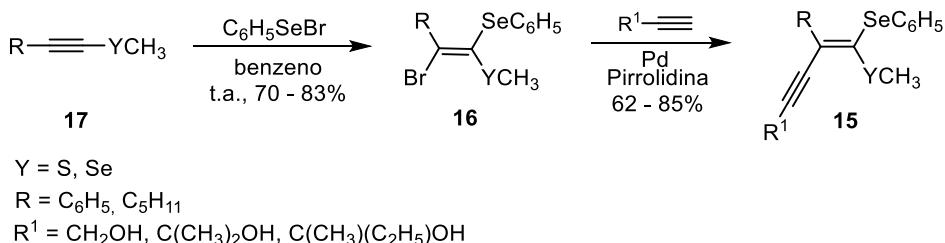
### 2.1.1 Síntese de Calcogenoéninos

Grande parte das metodologias para a síntese de eninos se baseia em reações de acoplamento catalisadas por Pd.<sup>24</sup> No entanto, esse número ainda é bastante limitado, e o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas com controle de regio e estereosseletivo precisa ser mais explorado.<sup>7d,25</sup>

Em 2003 foi descrito por Zeni e col.<sup>24b</sup> uma metodologia para a síntese de calcogenoéninos **15**, envolvendo a reação de 1,1-bis(organocalcogeno)alcenos **16** com alcinos terminais na presença de catalisador de Pd° (Esquema 3).

<sup>24</sup> (a) Halbes, U.; Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8641. (b) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Lissner, E.; Braga, A. L. *Synlett* **2003**, 1880.

<sup>25</sup> Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 133.



**Esquema 3**

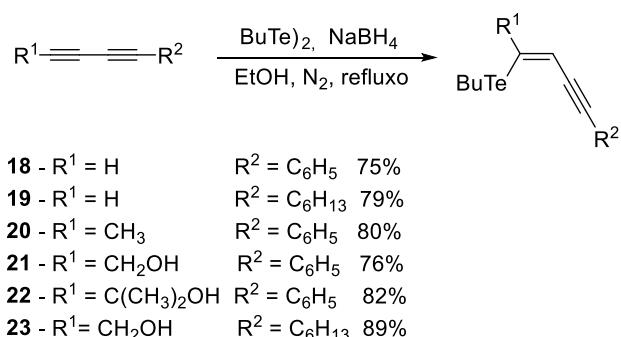
O primeiro passo foi a preparação dos substratos **9** através de reações de adição de brometo de fenilselenenila aos calcogenoalquinos **17** em benzeno à temperatura ambiente sob agitação magnética pelo período de 2 h (Esquema 3). Este método foi estereosseletivo, fornecendo os isômeros de configuração *E* em rendimentos de 70 a 83%. A reação de acoplamento com alquinos terminais foi testada variando-se os catalisadores de paládio [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(AcO)<sub>2</sub> e PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>], bem como as bases (*n*-PrNH<sub>2</sub>, *n*-BuNH<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>NH, Et<sub>3</sub>N, pirrolidina e piperidina) e os solventes (DMF, MeCN, THF e MeOH), a fim de se determinar a melhor condição reacional. A melhor condição foi definida como sendo o uso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, a base pirrolidina, sem solvente à temperatura ambiente. Estas condições foram então aplicadas a uma variedade de substratos, e os calcogenoeninos correspondentes foram obtidos em rendimentos de 62 a 85% com retenção da configuração *E* da ligação dupla.

Dabdoub e col.<sup>7a,b</sup> inovaram os tradicionais métodos de síntese de calcogenoeninos catalisados por Pd, descrevendo a preparação de (*Z*)-1-butiltelurobut-1-en-3-inos pela adição do ânion butiltelurolato a buta-1,3-diinos (Esquema 4). Esses ânions foram gerados *in situ* pela reação de ditelureto de dibutila, com NaBH<sub>4</sub> em etanol. Este método de clivagem de dicalcogenetos foi descrito pela primeira vez por Sharpless e col.<sup>26</sup> em 1973, posteriormente Miyashita e col.<sup>27</sup> em 1997 relataram a formação de um complexo de organocalcogeno(trietoxi)borato de sódio Na[RYB(EtO)<sub>3</sub>] ao invés do ânion calcogenolato. A reação de hidroteluração de alquinos terminais e eninos conjugados é um processo *trans* estereosseletivo que permite a formação exclusiva de compostos de configuração *Z* na ligação dupla com o substituinte organilteluro.

<sup>26</sup>Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.

<sup>27</sup>Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469.

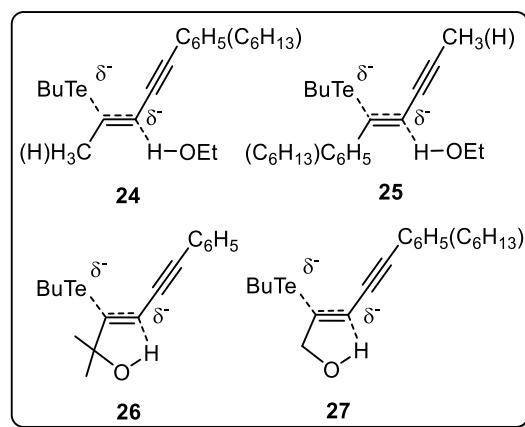
A reação foi estudada com diversos buta-1,3-diinos não simétricos e na maioria dos exemplos, somente o isômero *Z* foi obtido com rendimentos que variaram de 75 a 89%.<sup>7a</sup> Substituintes de maior volume exerceram influência sobre a reação, de modo que diinos com uma ligação tripla terminal mostraram-se mais reativos que aqueles com a ligação tripla substituída. Isso se deve ao impedimento estérico causado pela substituição do hidrogênio por grupamentos fenila ou hexila na molécula.



**Esquema 4**

Os autores sugeriram a formação de um estado de transição durante a reação de hidroteluração representado na Figura 5, para o ataque do ânion butiltelurolato a ligação tripla dos diinos. Eles esclarecem a regiosseletividade observada nas reações, bem como os demais fatores eletrônicos envolvidos.

Com base nos resultados obtidos acredita-se que o mecanismo de hidroteluração ocorra em uma única etapa; portanto, as ligações Te-C e C-H são formadas simultaneamente à quebra da ligação tripla C-C.

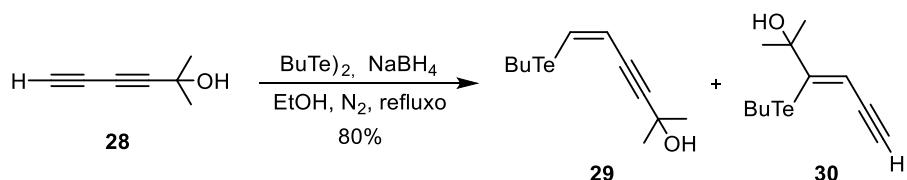


**Figura 5.** Estados de transição gerados durante a reação de hidroteluração de diinos.

Durante o ataque do ânion butiltelurolato aos dialquinos **18**, **19** e **20** uma carga negativa é gerada no carbono adjacente (C-2), no momento da formação da ligação dupla. A partir daí, dois estados de transição possíveis são formados **24** e **25**, que interagem com o solvente, de maneira que o etanol atua como doador de próton estabilizando a carga negativa do carbono C-2. O estado de transição **24** é visivelmente mais estável que o estado de transição **25**, devido a dois fatores importantes, um estérico e outro eletrônico. A estabilização do carbânion pelo grupo fenilacetilênico, que remove os elétrons mais efetivamente que o grupo octinila (fator eletrônico), e os grupos volumosos hexila que impedem o ataque do ânion (fator estérico).

Quando o 5-fenilpenta-2,4-diin-1-ol **21**, o 2-metil-6-fenilexa-3,5-diin-2-ol **22** e o undeca-2,4-diin-1-ol **23** foram submetidos à reação de hidroteluração observou-se a formação de apenas um isômero, o que indicou uma preferência para a adição do ânion telurolato na ligação tripla propargílica. Neste caso, a adição do ânion butiltelurolato ocorreu através da formação de estados de transição cílicos de cinco membros **26** e **27** (Figura 5), com protonação intramolecular do carbânion formado em C-2. Como pode ser observado no intermediário cíclico, o substituinte aromático estabiliza a carga negativa formada no carbono vizinho a tripla ligação.

Todas as reações apresentadas foram regiosseletivas, porém quando o 2-metilhexa-3,5-diin-2-ol **28** foi usado houve a formação de uma mistura dos regioisômeros **29** e **30** com rendimento de 80% na proporção de 88:12, respectivamente. Dessa forma a adição na ligação tripla terminal foi preferencial (Esquema 5).

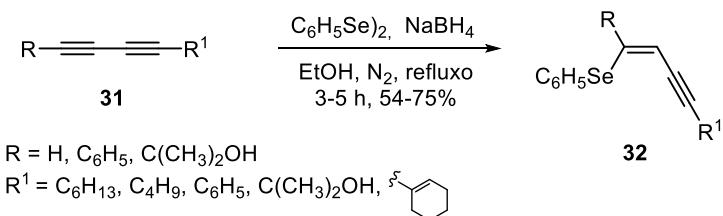


Esquema 5

Dabdoub e col. estenderam a reação de hidrocalcogenação de diinos usando dicalcogenetos de diorganoila na presença de  $\text{NaBH}_4$  e etanol usando os calcogênios selênio<sup>7c</sup> e enxofre.<sup>7d</sup>

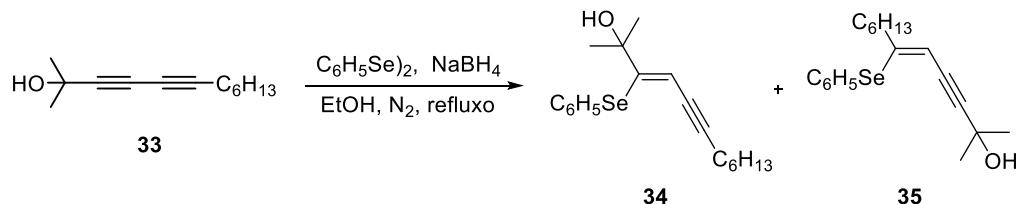
A hidrosselenação de dialquinos simétricos e não simétricos **31** com o ânion fenilselenolato formou fenilselenoeninos **32** de configuração *Z* com régio-, estéreo- e

quimiosseletividade (Esquema 6). Os rendimentos dos produtos variaram de 54-75% com tempo reacional de 3-5 h, e os diinos terminais foram preparados *in situ*.



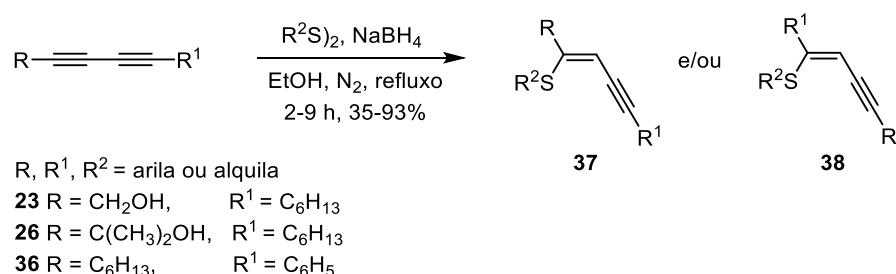
**Esquema 6**

Dentre os exemplos estudados apenas na hidrosselenação do 2-metildodeca-3,5-diin-2-ol **33** houve a formação de dois regiosômeros **34** e **35** na proporção de 58:42, com preferência para a adição do grupo fenilseleno na ligação tripla propargílica (Esquema 7).



**Esquema 7**

A reação de hidrotielação de diinos simétricos e não simétricos com dissulfeto de difenila ou dissulfeto de dibutila formou tioeninos **37** e **38** de configuração Z com régio-, estéreo- e quimiosseletividade (Esquema 8). Os rendimentos dos produtos variaram de 35-93% com tempo reacional de 2-9 h, e os diinos terminais foram preparados *in situ*. Somente quando os diinos **23**, **33** e **36** foram reagidos com dissulfeto de difenila houve a formação de uma mistura de regiosômeros.

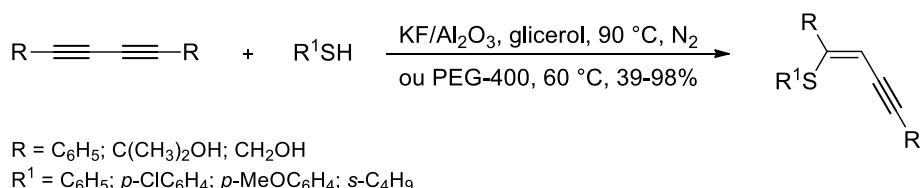


**Esquema 8**

Alguns métodos para a síntese de tioeninos **37** através da reação de hidrotielação utilizam o ânion tiolato proveniente de um tiol. Para se obter o tiolato é necessário que o hidrogênio do grupo tiol seja removido e, dessa forma algumas bases são usadas nessas reações. Foi publicada uma metodologia para a

preparação de tioeninos, através da reação de hidrotielação de 1,3-diinos com tióis, usando sistema reciclável de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/solvente (Esquema 9).<sup>25</sup> Neste estudo foram utilizados os solventes recicláveis e de baixa toxicidade PEG-400 e glicerol. Inicialmente, foram realizados testes com 1equiv. do 1,4-difenilbuta-1,3-diino e 1 equiv. de benzenotiol na presença de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50%) e PEG-400 à temperatura ambiente por 26 h. Porém, os tioeninos foram obtidos em apenas 34% de rendimento e em configuração *Z* e *E* e, também, a formação do dissulfeto de difenila como subproduto foi observada. Então, a temperatura reacional foi aumentada para 60 °C por 1,5 h e o rendimento obtido foi de 93% (na proporção de *Z:E* = 92:8). Foi variada ainda a quantidade de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> usada, porém os rendimentos se mostraram inferiores. Quando foi utilizado glicerol como solvente, houve a necessidade de submeter a reação à atmosfera de N<sub>2</sub>, devido à oxidação do tiol à dissulfeto. Quando a reação foi aquecida a 60 °C o rendimento foi de apenas 8%, mas quando a temperatura foi aumentada para 90 °C foi possível obter o tioenino de configuração *Z* seletivamente com 64% de rendimento.

Após otimizadas as condições reacionais, este método foi estendido a outros tióis arílicos e alquílicos assim como diinos simétricos, sendo os tioeninos obtidos com bons rendimentos que variaram de 39 a 98%, obtendo seletivamente o isômero de configuração *Z*.

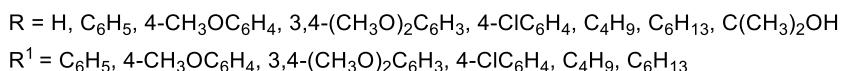
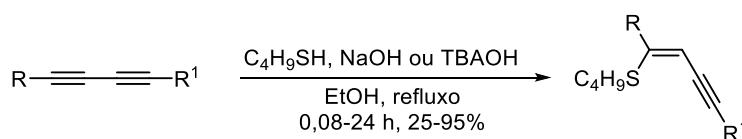


**Esquema 9**

Foi publicado por Baroni e col.<sup>28</sup> uma metodologia para a preparação de tioeninos, através da reação de hidrotielação de diinos simétricos e não simétricos com butanotiol, em que foi usada como base NaOH ou hidróxido de tetrabutilamônio (TBAOH) em etanol (Esquema 10). Neste estudo, foi inicialmente testada a condição clássica para a obtenção do ânion butiliolato (BuSSBu/NaBH<sub>4</sub>),<sup>7d</sup> porém quando misturado com 1,4-di(4-metoxifenil)buta-1,3-diino sob refluxo em etanol apenas 15% do tioenino foi formado após 24h de reação. Então, na tentativa de obter o ânion

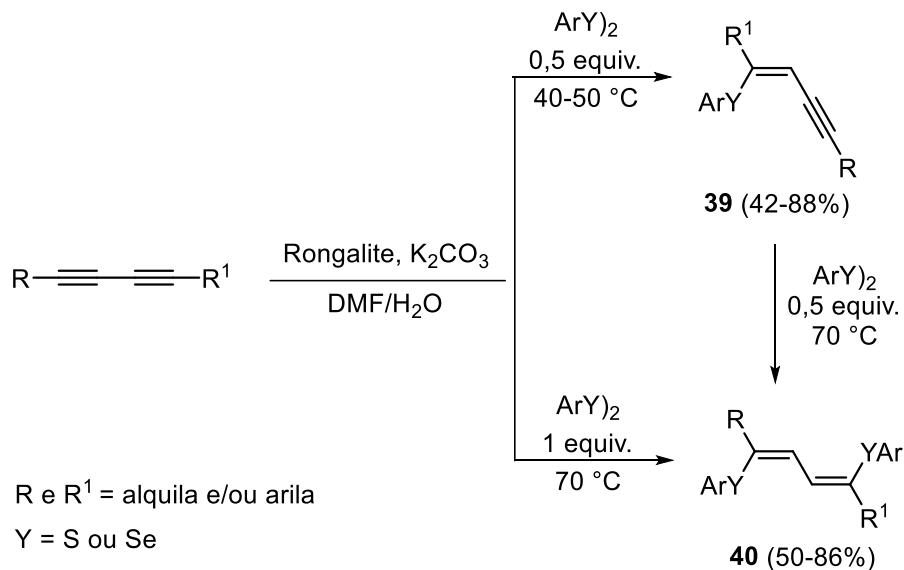
<sup>28</sup> Santana, A. S.; Carvalho, D. B.; Casemiro, N. S.; Hurtado, G. R.; Viana, L. H.; Kassab, N. M.; Barbosa, S. L.; Marques, F. A.; Guerrero Jr., P. G.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5733.

butiltiolato através da desprotonação do respectivo tiol, a base NaOH foi empregada à 78 °C em etanol e foi possível obter o tioenino desejado em 80% de rendimento em um tempo reacional de 4h. O uso de TBAOH apresentou maior eficiência onde o tempo reacional baixou para 15 min e o rendimento aumentou para 95%. Esses dois métodos foram estendidos para o uso de outros diinos. Porém, essas reações necessitam de um excesso de tiol de 0,4 equiv. e quando diinos com tripla ligação terminal foram reagidos houve formação de dissulfetos divinílicos.



**Esquema 10**

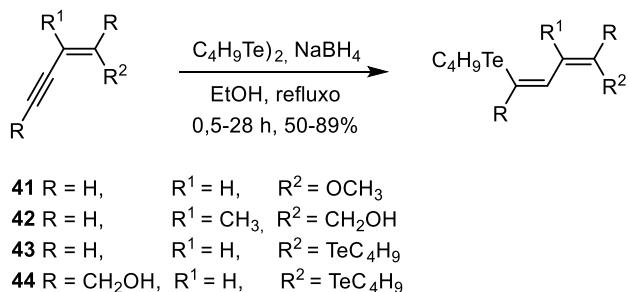
Recentemente foi publicada uma metodologia para a preparação de (*Z*)-calcogenoeninos **39** e de (*1Z,3Z*)-1,4-bis(arilcalcogeno)buta-1,3-dienos **40**, usando os calcogênios Se ou S (Esquema 11).<sup>7e</sup> Através da reação de calcogenação de diinos simétricos e não simétricos com disselenetos e dissulfetos arílicos, onde foi usado o agente redutor rongalite ( $\text{HOCH}_2\text{SO}_2\text{Na}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e  $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ . Usando esta metodologia com temperatura reacional entre 40 e 50 °C foi possível obter (*Z*)-calcogenoeninos **39** partindo de dialquinos simétricos e não simétricos com rendimentos entre 42 e 88% em tempos reacionais de 4 a 12 h. Já os (*1Z,3Z*)-1,4-bis(arilcalcogeno)buta-1,3-dienos **40** foram obtidos à 70 °C com rendimentos de 52 a 86% e com tempos reacionais que variaram de 10 a 24 h. Entretanto, em diversos exemplos estudados além dos produtos ocorreu a formação dos respectivos compostos monossubstituídos. Também foi relatada a síntese de **40** a partir dos respectivos (*Z*)-calcogenoeninos **39** derivados de dialquinos simétricos em rendimentos de 50 a 85% em tempo reacional de 6 a 24 h. O método apresentou baixa seletividade na formação de **40** na presença de alguns dialquinos e limitações para a clivagem de dicalcogenetos alifáticos.



**Esquema 11**

### 2.1.2 Síntese de Calcogenodienos

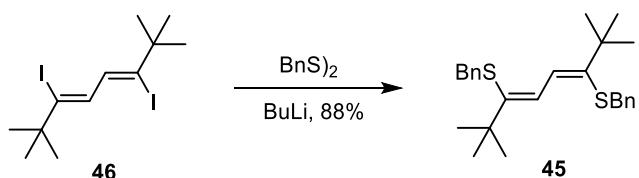
Há poucos relatos na literatura de métodos para a síntese de ( $1Z,3Z$ )-1-(organocalcogeno)buta-1,3-dienos e de ( $1Z,3Z$ )-1,4-bis(organocalcogeno)buta-1,3-dienos. Dabdoub e col.<sup>29</sup> em 1997 descreveram a obtenção desses compostos a partir de eninos de configuração  $Z$  através da reação de hidroteluração usando o sistema  $\text{C}_4\text{H}_9\text{TeTeC}_4\text{H}_9/\text{NaBH}_4$  em etanol (Esquema 12). Quando os eninos **41** e **42**, contendo insaturações terminais são usados, há formação dos correspondentes butiltelurodienos em rendimentos moderados de 50 e 69%, respectivamente, e o tempo reacional varia de 2-28 h. Os eninos **43** e **44** já apresentam um grupo butilteluro e após a hidroteluração são obtidos os ( $1Z,3Z$ )-1,4-bis(butilteluro)buta-1,3-dienos em bons rendimentos de 70 e 83%, respectivamente. Cabe salientar que o enino **44** que contém a ligação tripla propargílica reage em apenas 30 min, enquanto que o butilteluroenino **43** apresenta um tempo reacional de 2 h.



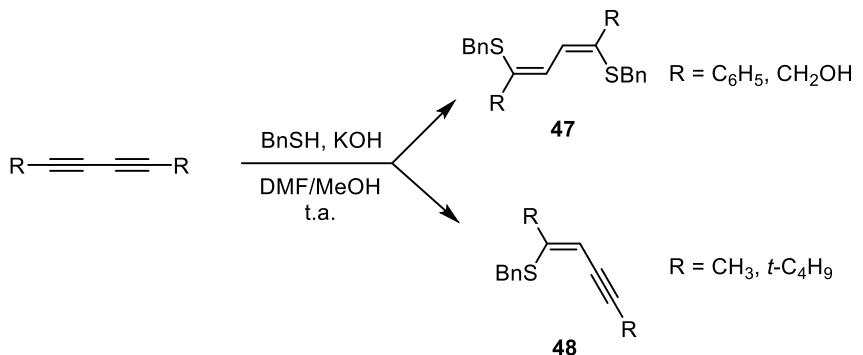
**Esquema 12**

<sup>29</sup> Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero Jr., P. G. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4199.

Existem alguns relatos em que  $(1Z,3Z)$ -1,4-bis(organilcalcogeno)buta-1,3-dienos são sintetizados, porém unicamente para serem usados como intermediários sintéticos, de forma que poucos trabalhos exploram as condições de formação destes compostos. Block e col.<sup>30</sup> em 1999 relataram a síntese de  $(1Z,3Z)$ -1,4-bis(benziltio)-1,4-di-*t*-butilbuta-1,3-dieno **45** a partir de  $(1Z,3Z)$ -1,4-diiodo-1,4-di-*t*-butilbuta-1,3-dieno **46** (previamente preparado a partir de alquinos) na presença de BuLi e dissulfeto de dibenzila (Esquema 13). O mesmo autor e col.<sup>31</sup> em 2000 sintetizaram outros  $(1Z,3Z)$ -1,4-bis(benziltio)buta-1,3-dienos **47**, como intermediários, através da reação entre 1,3-diinos e o benziltiol, usando como base KOH e como solvente uma mistura de DMF/MeOH (8:2), o tempo reacional foi de 5 h à temperatura ambiente (Esquema 14). Porém, este método apresentou limitações: dependendo do substituinte do 1,3-diino foi observada apenas a formação do produto monossubstituído **48**, mesmo usando excesso de benziltiol.



Esquema 13



Esquema 14

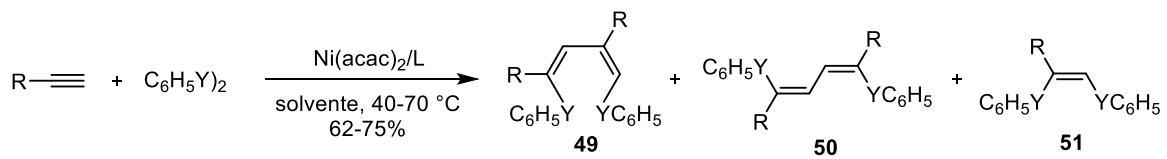
Foi descrito por Ananikov e col.<sup>32</sup> a síntese de  $(1Z,3Z)$ -1,4-bis(fenilcalcogeno)buta-1,3-dienos a partir de alquinos e disseleneto de difenila ou dissulfeto de difenila sob catálise de níquel. Inicialmente o método proposto que ocorre na presença do catalisador Ni(acac)<sub>2</sub>, ligante e tolueno à 70 °C forma uma

<sup>30</sup> Block, E.; Birringer, M.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1604.

<sup>31</sup> Block, E.; Birringer, M.; DeOrazio, R.; Fabian, J.; Glass, R. S.; Guo, C.; He, C.; Lorance, E.; Qian, Q.; Schroeder, T. B.; Shan, Z.; Thiruvazhi, M.; Wilson, G. S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5052.

<sup>32</sup> Ananikov, V. P.; Orlov, N. V.; Kabeshov, M. A.; Beletskaya, I. P.; Starikova, Z. A. *Organometallics* **2008**, 27, 4056.

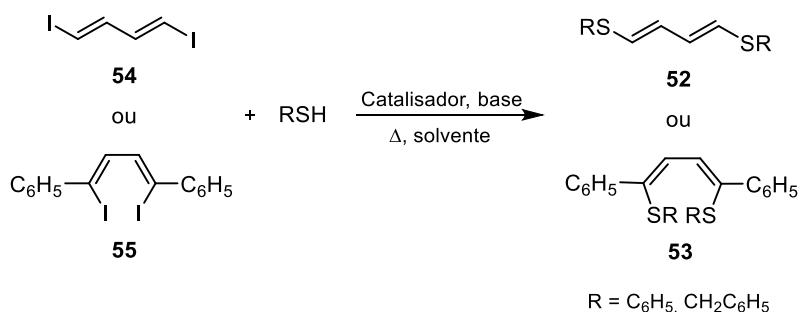
mistura dos compostos vinílicos **49**, **50** e **51** (Esquema 15). Um estudo foi realizado com hex-1-ino e dissulfeto de difenila variando alguns ligantes [ $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P}(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$ , DPPM,  $\text{PPh}_2\text{Me}$ ,  $\text{PPhMe}_2$ ,  $\text{PPh}_2\text{Cy}$ ,  $\text{PPhCy}_2$  e  $\text{PCy}_3$ ] e foi observado melhor seletividade e rendimento com o uso do ligante  $\text{PPhCy}_2$  em acetonitrila a 70 °C, onde foram formados somente os produtos 1,4-bis(fenilcalcogeno)buta-1,3-dieno não simétrico **49** e 1,4-bis(fenilcalcogeno)buta-1,3-dieno simétrico **50** na proporção de 74:26. O método foi estendido ao uso de outros alquinos e disseleneto de difenila, sendo o produto majoritário **49** obtido em rendimentos de 62-75%, entretanto foi observada a formação do composto **50** em todos os casos estudados em proporção máxima de 26%. As estruturas dos produtos **49** e **50** foram confirmadas por análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectroscopia Nuclear de Efeito Overhauser (NOESY) e Difração de Raios-X. Dessa forma foi possível constatar a conformação *s-gauche* do produto **49**, mesmo sendo uma estrutura com menor estabilidade, estes produtos se apresentaram estáveis tanto no estado sólido quanto em solução após alguns dias.



$\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9, \text{CCH}_3\text{OH}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{C}_5\text{H}_{11}$   
 $\text{Y} = \text{Se, S}$

Esquema 15

Em 2008 foi descrito por Trostyanskaya e col.<sup>33</sup> uma metodologia para a síntese de 1,4-bis(organotíio)buta-1,3-dienos com configurações *E* **52** ou *Z* **53**, envolvendo a reação de 1,4-diiodobuta-1,3-dienos **54** ou **55** com organotíois na presença de catalisadores de Pd, Ni ou Cu (Esquema 16).



Esquema 16

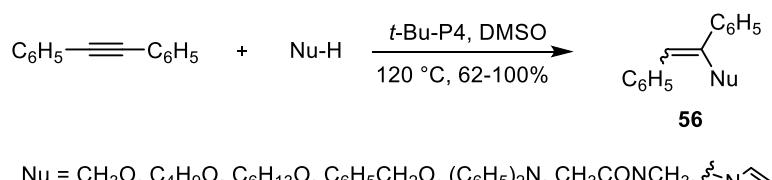
<sup>33</sup> Trostyanskaya, I. G.; Maslova, E. N.; Kazankova, M. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 24.

A reação de acoplamento ocorre na presença do haleto vinílico **54** ou **55** e um organotiol usando base (*t*-BuOK ou  $K_2CO_3$ ), solvente e um catalisador metálico. Este método é estereosseletivo, fornecendo os isômeros com retenção de configuração em elevados rendimentos. A reação de acoplamento entre **54** e benzenotiol foi testada variando-se os catalisadores de paládio [ $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(BDPB)$ ,  $PdCl_2(PPh_3)$ ,  $Pd_2dba_3(DPEphos)$ ] com *t*-BuOK e tolueno, os catalisadores de níquel  $\{Ni(cod)_2, Ni[P(EtO)_3]_4, NiBr_2, Ni(acac)_2\}$  com  $K_2CO_3$  e DMF e o catalisador de cobre ( $CuI$ / etilenoglicol) com  $K_2CO_3$  e álcool isopentílico. Em todos os testes foram obtidos altos rendimentos, contudo os catalisadores de níquel [ $NiBr_2$  e  $Ni(acac)_2$ ] apresentaram maiores rendimentos quando comparados aos catalisadores de paládio. O sistema  $CuI$ /etilenoglicol em álcool isopentílico atuou de maneira eficiente fornecendo um elevado rendimento de 90 % em que, provavelmente o etilenoglicol agiu como co-solvente e ligante.

### 2.1.3 Síntese de Compostos Vinílicos contendo Heterociclos Nitrogenados

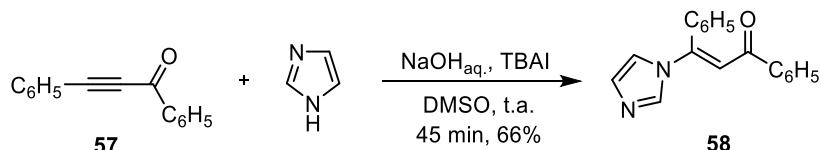
Existem diversos métodos para a preparação de compostos vinílicos funcionalizados com heterociclos nitrogenados. Os métodos para sintetizar, particularmente, compostos vinílicos funcionalizados contendo imidazol são divididos em dois tipos: reação de hidroaminação de alquinos ou acoplamento do anel imidazol com haletos vinílicos.

Kondo e col.<sup>12</sup> descreveram a adição nucleofílica de compostos nitrogenados ou oxigenados a alquinos catalisada por uma base fosfazena (*t*-Bu-P4) (Esquema 17). As reações de adição ocorreram na presença do solvente DMSO, com temperatura de 120 °C e tempo reacional de 24-120 h. Os produtos vinílicos **56** apresentaram ótimos rendimentos, porém a síntese não foi estereosseletiva formando uma mistura dos isômeros *E* e *Z*.



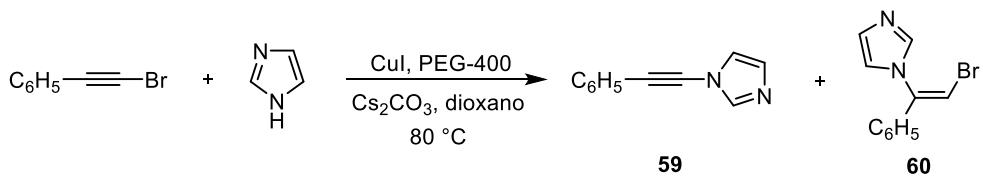
Esquema 17

Em 2006 Hajela e col.<sup>34</sup> exploraram a adição nucleofílica do imidazol à enonas e alquinonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas na presença de quantidades catalíticas de NaOH e TBAI em DMSO à temperatura ambiente. Através da reação da alquinona **57** com imidazol foi possível obter o composto vinílico funcionalizado com imidazol **58** exclusivamente de configuração *E*, o tempo reacional foi de 45 minutos e o rendimento de 66% (Esquema 18).



**Esquema 18**

Burley e col.<sup>35</sup> em 2010 estudaram a síntese de alcinos e brometos vinílicos funcionalizados com heterociclos nitrogenados através de uma reação de acoplamento catalisada por Cul. Esta síntese parte de bromoacetilenos e alguns heterociclos, como imidazóis, benzimidazóis, pirazol e indazol e ainda utiliza PEG-400 como aditivo. Quando foi utilizado aquecimento convencional foi necessário um tempo reacional de 24h, por outro lado, com aquecimento sob irradiação de micro-ondas o tempo foi reduzido para apenas 30 min. Dependendo do heterociclo e do alcino usados há a formação seletiva de um dos produtos ou uma mistura desses. Quando o imidazol reagiu com 1-bromo-2-feniletino foi observado em 65% de rendimento a formação do produto **59** e apenas 6% do produto vinílico de configuração *Z* **60**, além de uma mistura complexa de regiosômeros de **60** e a formação do produto de homoacoplamento 1,4-difenilbuta-1,3-dieno (Esquema 19).



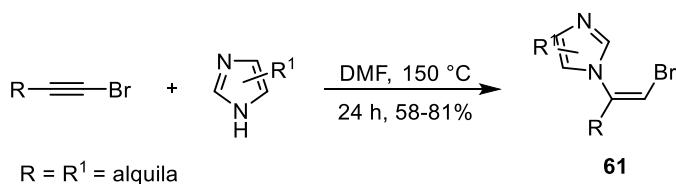
**Esquema 19**

A adição nucleofílica de heterociclos nitrogenados a haloacetilenos foi simplificada por Urabe e col.,<sup>20</sup> pois haletos vinílicos nitrogenados foram sintetizados somente na presença de DMF e aquecimento. Alquinos com substituintes retiradores de elétrons na posição adjacente ao ataque do nucleófilo facilitam a reação de adição, porém alguns nucleófilos necessitam de catalise com metal de transição.

<sup>34</sup>Shankar, R.; Jha, A. K.; Singh, U. S.; Hajela, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3077.

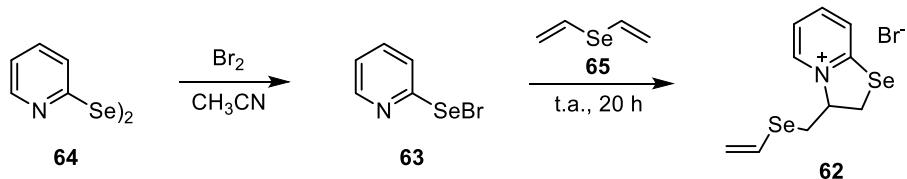
<sup>35</sup>Burley, G. A.; Davies, D. L.; Griffith, G. A.; Lee, M.; Singh, K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 980.

Inicialmente testes foram feitos para determinar a melhor condição reacional, usando metilimidazolina como nucleófilo e 1-haloct-1-ino, onde foi observado maior rendimento com o bromo como substituinte, ao invés de iodo ou cloro, a reação ocorre com aquecimento de 150 °C e com 2 equiv. de metilimidazolina por 2 h. O método foi estendido ao uso de imidazóis como nucleófilos e outros bromoacetilenos, os produtos **61**, de configuração *Z*, foram obtidos com tempo reacional mais longo (24 h), mas em bons rendimentos de 58-81% (Esquema 20).



Esquema 20

Contudo, até agora, ainda não havia relatos da síntese de calcogenetos vinílicos funcionalizados com imidazol. De forma geral, poucos trabalhos foram publicados para a síntese de calcogenetos vinílicos contendo heterociclos nitrogenados ligados diretamente ao calcogênio ou com ligação N-Csp<sup>2</sup>. Amosova e col.<sup>36</sup> em 2012 relataram a síntese de um sal nitrogenado **62** derivado de um seleneto vinílico (Esquema 21). A síntese ocorreu em duas etapas, primeiramente o brometo de 2-piridilselenenila **63** foi preparado a partir do disseleneto de bis(2-piridina) **64** na presença de Br<sub>2</sub> em acetonitrila. Após, o composto **63** reagiu com o seleneto de divinila **65** à temperatura ambiente por 20 h formando o produto da anelização, que contém um átomo de selênio no anel ligado à piridina **62**, em apenas 19% de rendimento. Quando o cloreto de 2-piridilselenenila foi usado não foi observada a formação do produto.



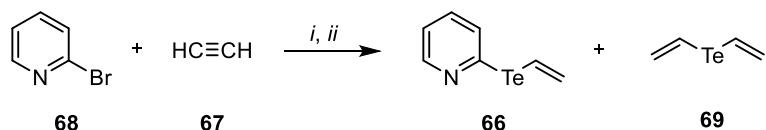
Esquema 21

No mesmo ano, Amosova e col.<sup>37</sup> também sintetizaram um telureto vinílico contendo o anel piridínico **66** (Esquema 22). A síntese *one-pot* foi realizada em duas etapas partindo do etino **67**, 2-bromopiridina **68** e Te°. Entretanto, houve a formação

<sup>36</sup> Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Rusakov, Y. Y.; Bhasin, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1129.

<sup>37</sup> Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Bhasin, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1455.

de dois compostos, além do produto desejado **66** foi formado o telureto de divinila **69** com rendimentos de 62 e 30%, respectivamente.



*i*:  $\text{Te}^\circ$ ,  $\text{N}_2\text{H}_4\text{-H}_2\text{O}$ ,  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P=O}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $100\text{-}120\text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h

*ii*:  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 atm, 4 h

**Esquema 22**

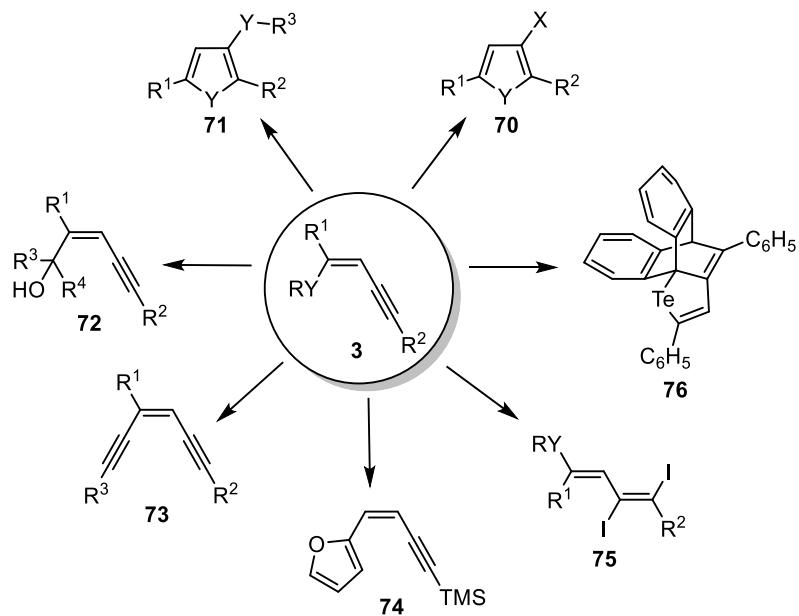
## 2.2 Aplicações Sintéticas

A importância dos compostos organocalcogênios está associada às atividades biológicas que alguns compostos apresentam e/ou a sua aplicação como intermediários em síntese orgânica.

No Esquema 23 é possível observar algumas reações onde calcogenoéninos **3** são precursores de outros compostos. Os compostos 3-halocalcogenofenos **70** são formados pela ciclização intramolecular de (*Z*)-calcogenoéninos catalisada por cobre, o método descrito utiliza  $\text{CuCl}_2$  à  $50\text{ }^\circ\text{C}$  ou  $\text{CuBr}_2$  à temperatura ambiente.<sup>38</sup> A reação de ciclização intramolecular de **3** também pode formar 3-(organocalcogeno)calcogenofenos **71**, sendo que alguns desses compostos apresentam ação antidepressiva. Os produtos foram obtidos através da reação de **3** com dicalcogenetos de diorganoila usando  $\text{FeCl}_3$  em diclorometano sob refluxo ou em DMSO à  $110\text{ }^\circ\text{C}$ .<sup>39</sup>

<sup>38</sup> Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713.

<sup>39</sup> Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 798.



Esquema 23

Para a formação de eninois **72**, os calcogenoenoínos **3** são submetidos a reação de transmetalação na presença de BuLi em THF à -78 °C, a qual apresenta retenção na configuração da ligação dupla e em seguida reagem com aldeídos ou cetonas.<sup>40</sup> A formação de novas ligações carbono-carbono é muito importante em síntese orgânica e, dessa forma a síntese de enodiinos **73** é muito usada em rotas sintéticas de produtos naturais. Para a obtenção do produto **73** os calcogenoenoínos sofrem reação de transmetalação na presença de  $(\text{CH}_3)_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2\text{e}$ , em seguida reagem com  $\text{ZnCl}_2$  e bromoacetileno originando novas ligações entre átomos de carbono.<sup>41</sup>

Mais especificamente, um (*Z*)-teluroenino é o precursor do furanoenino **74**, o qual é um intermediário na síntese total do produto natural 1-(*Z*)-atractyldinol proposta por Menezes e colaboradores.<sup>42</sup>

Baroni e col.<sup>43</sup> estudaram a reação de iodociclagem de (*Z*)-tioeninos, entretanto na otimização das condições reacionais foi observado que a reação entre os tioeninos (com substituintes alquílicos) e  $\text{I}_2$  usando diclorometano como solvente à temperatura ambiente havia a formação exclusiva do diíodo vinílico **75**.

<sup>40</sup> Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 936.

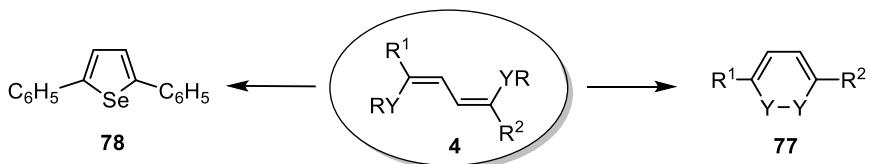
<sup>41</sup> Araujo, M. A.; Raminelli, C.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 358.

<sup>42</sup> Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestiti, I.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8183.

<sup>43</sup> Santana, A. S.; Carvalho, D. B.; Cassemiro, N. S.; Viana, L. H.; Hurtado, G. R.; Amaral, M. S.; Kassab, N. M.; Guerrero Jr., P. G.; Barbosa, S. L.; Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 52.

O (*Z*)-teluroenino precursor do composto **76** foi sintetizado através da hidroteluração do 1,4-difenilbuta-1,3-dieno com o ditelureto de di(9-antrila) na presença de NaBH<sub>4</sub> e bis(2-metoxietil)eter em butan-1-ol sob refluxo. Porém, após a formação do teluroenino ocorre a reação de Diels-Alder intramolecular formando assim o produto **76**.<sup>44</sup>

A síntese de 1,4-bis(organilcalcogeno)buta-1,3-dienos foi pouco explorada, assim poucos métodos são descritos para síntese desses compostos e consequentemente de seus derivados. Entretanto, alguns dos relatos de síntese desses compostos encontrados na literatura, são para produzir intermediários sintéticos usados em reações de ciclização intramolecular (Esquema 24). Um exemplo de ciclização intramolecular é a formação de 1,2-dicalcogenins **77**. Block e col.<sup>31</sup> realizaram a debenzilação de **4** (R= benzila) usando Na/NH<sub>3</sub> em THF, e em seguida deixaram oxidar com O<sub>2</sub> em hexano-hexadecano. Potapov e col.<sup>45</sup> relataram a síntese de 2,5-difenilselenofeno **78** e observaram que a ciclização intramolecular de **4** ocorria com o aumento da temperatura, 180 °C, em uma ampola selada em clorofórmio. E ainda propuseram um mecanismo radicalar para a formação de **78**.



Esquema 24

Compostos vinílicos funcionalizados com imidazol são importantes devido às atividades biológicas<sup>46</sup> que algumas estruturas apresentam e também o seu uso como intermediários sintéticos. No esquema 25, é possível analisar alguns produtos formados a partir de vinílicos funcionalizados com imidazol. Através de reações nucleofílicas é possível obter os produtos **79** e **80**.<sup>47</sup> O composto **79** é formado pela substituição do grupo imidazol por uma espécie nucleofílica de enxofre. Já o sal **80** é formado pela adição de iodometano. A partir de derivados imidazólicos é possível formar o produto da ciclização intramolecular **81** através da pirólise à vácuo, que

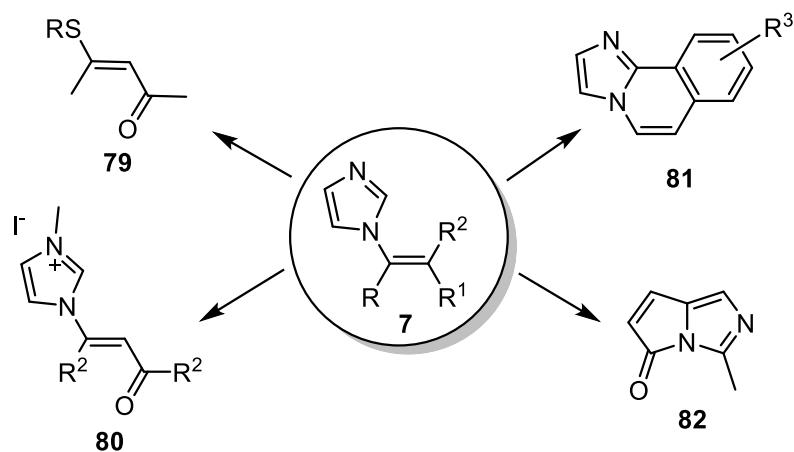
<sup>44</sup> Annaka, T.; Nakata, N.; Ishii, A. *Organometallics* **2015**, 34, 1272.

<sup>45</sup> Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Doron'kina, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 795.

<sup>46</sup> Vinggaard, A. M.; Hass, U.; Dalgaard, M.; Andersen, H. R.; Jorgensen, E. B.; Christiansen, S.; Laier, P.; Poulsen, M. E. *Int. J. Androl.* **2006**, 29, 186.

<sup>47</sup> Kashima, C.; Tajina, T.; Shimizu, M.; Omote, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1325.

ocorre com pressão de 0,01-0,10 Torr e temperatura máxima reacional que varia entre 825-850 °C, obtendo compostos bicíclicos em bons rendimentos.<sup>48</sup> Outra reação de ciclização intramolecular ocorre na formação dos compostos tricíclicos **82**.<sup>49</sup> Esta reação é um acoplamento cruzado oxidativo intramolecular catalisado por ródio via clivagem de duas ligações carbono-hidrogênio, e necessita que o substituinte R<sup>2</sup> seja arílico.



Esquema 25

<sup>48</sup> McNab, H.; Tyas, R. G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8760.

<sup>49</sup> Reddy, V. P.; Iwasaki, T.; Kambe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2249.

---

## **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

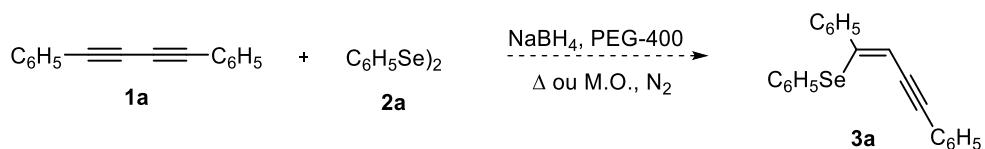
---

Neste momento, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos relativos à preparação dos (*Z*)-calcogenoéninos via hidrocalcogenação de dialquinos conjugados. Além dos resultados obtidos na síntese de (*Z,Z*)-1,4-bis(organilcalcogeno)-1,4-diorganilbuta-1,3-dienos usando condições reacionais semelhantes. Posteriormente serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na preparação de selenetos vinílicos imidazólicos via adição nucleofílica de imidazóis a selenoalquinos.

### 3.1 Hidrocalcogenação de Dialquinos Conjugados usando $\text{NaBH}_4$ e PEG-400

#### 3.1.1 Otimização das condições reacionais

Após sintetizar os materiais de partida necessários, como os dialquinos conjugados **1** e os dicalcogenetos de diorganoíla **2**, foi realizado um estudo a fim de determinar as melhores condições reacionais para a preparação dos calcogenetos vinílicos. O procedimento empregado inicialmente, baseado em recentes trabalhos descritos pelo nosso grupo de pesquisa,<sup>23b,25</sup> consiste na reação de hidrocalcogenação de diinos simétricos utilizando dicalcogenetos de diorganoíla na presença do agente redutor hidreto de boro e sódio e do solvente PEG-400, sob atmosfera inerte. Inicialmente, foi realizada a reação entre o 1,4-difenilbuta-1,3-diino **1a** e o disseleneto de difenila **2a**, para determinar a melhor temperatura, tempo reacional e quantidade de reagentes para a obtenção do 1,4-difenil-1-(fenilseleno)but-1-en-3-ino **3a** (Esquema 26).



Esquema 26

No estudo inicial foram reagidos o 1,4-difenilbuta-1,3-diino **1a** (0,4 mmol) e o disseleneto de difenila **2a** (0,2 mmol) utilizando PEG-400 (3,0 mL) e hidreto de boro e sódio (2 equiv.) à temperatura ambiente sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Nesta reação foi observada somente a formação do produto 1,4-difenil-1-(fenilseleno)but-1-en-3-ino

**3a** de configuração *Z*, porém com rendimento de apenas 44% em até 4 dias (Tabela 1, linha 1).

**Tabela 1.** Estudo da reação entre 1,4-difenilbuta-1,3-diino **1a** e disseleneto de difenila **2a** utilizando  $\text{NaBH}_4$ .<sup>a</sup>

Linha	<b>2a</b> (mmol)	Solvante	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. de		Relação ( <b>3a</b> : <b>4a</b> ) <sup>b</sup>
					<b>3a</b> (%)	<b>4a</b> (%)	
1	0,2	PEG-400	t.a.	96	44	-	100:0
2	0,2	PEG-400	30	24	72	-	100:0
3	0,4	PEG-400	30	24	81	-	100:0
4	0,4	PEG-400	60	24	44	34	56:44
5	0,4	PEG-400	90	6	4	51	7:93
6	0,4	Etanol	Refluxo	12	73	-	100:0
7	0,4	Glicerol	90	12	n.r.	n.r.	-
8	0,2	THF	Refluxo	12	n.r.	n.r.	-
9	0,4	PEG-400	30 (M.O.)	1,25	95	-	100:0
10	0,4	PEG-400	90 (M.O.)	0,5	-	69	0:100

<sup>a</sup>Condições reacionais: 1,4-difenilbuta-1,3-diino **1a** (0,4 mmol),  $\text{NaBH}_4$  (2 equiv. de **2a**) e solvente (3,0 mL) sob  $\text{N}_2$ .

<sup>b</sup>Determinada por RMN  $^1\text{H}$ .

Visando o aumento do rendimento, elevou-se a temperatura reacional para 30 °C, usando aquecimento em banho de óleo, onde o produto (*Z*)-**3a** foi obtido em 72% de rendimento após 24 h (Tabela 1, linha 2). Uma vez que na reação descrita anteriormente o material de partida **1a** não foi totalmente consumido, aumentou-se a quantidade do disseleneto **2a** para 0,4 mmol, mantendo-se a temperatura reacional de 30 °C. Nesta condição reacional, foi observando um aumento no rendimento para 81% do produto (*Z*)-**3a** (Tabela 1, linha 3). Por outro lado, com o aumento da temperatura para 60 °C notou-se que além da obtenção do produto **3a** houve a formação do (*1Z,3Z*)-1,4-difenil-1,4-bis(fenilseleno)buta-1,3-dieno **4a**, formado pela adição de outro grupo fenilseleno ao carbono na posição 4. A mistura dos produtos foi obtida em 78% de rendimento na proporção de 56:44, respectivamente (Tabela 1, linha 4). Desta forma, através das variações descritas acima, foi definida a melhor

condição reacional para a síntese de (*Z*)-1,4-difenil-1-(fenilseleno)but-1-en-3-ino**3a**, cuja caracterização será descrita posteriormente (Tabela 1, linha 3).

Tendo em vista que o aumento da temperatura reacional, usando PEG-400 como solvente, favoreceu a formação do produto **4a**, é importante notar que, em metodologias já descritas<sup>7</sup> onde é usado etanol como solvente, dependendo dos substituintes dos dialquinos há somente a formação do (*Z*)-calcogenoenino **3**. Assim, acredita-se que o PEG-400 usado como solvente é o fator fundamental para que ocorra a formação do produto dissubstituído. Desta maneira, passou a ser explorada também a metodologia para a síntese de 1,4-bis-(organocalcogeno)buta-1,3-dienos, logo foram realizados experimentos visando a total seletividade para o produto **4a**.

Seguindo o método descrito anteriormente, foi realizada a reação entre o 1,4-difenilbuta-1,3-diino **1a** (0,4 mmol) e o disseleneto de difenila **2a** (0,4 mmol) em PEG-400 (3,0 mL) e adicionado hidreto de boro e sódio (2 equiv.) sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A seguir, o meio reacional foi aquecido à temperatura de 90 °C por 6 h, após esse tempo observou-se o total consumo do material de partida **1a**, e o produto **4a** foi formado preferencialmente na proporção de 7:93, sendo obtido em 51% de rendimento (Tabela 1, linha 5).

Além do PEG-400, também foram avaliados outros solventes visando à síntese de (*Z*)-selenoenino **3a** e/ou 1,4-bis-(fenilseleno)buta-1,3-dieno **4a**.

Como o etanol é um solvente convencionalmente empregado nas reações de hidrocalcogenação de buta-1,3-diinos, este solvente foi utilizado juntamente com um excesso do disseleneto de difenila **2a**, entretanto não foi observada a formação do produto dissubstituído **4a**. Nesse caso, apenas o produto **3a** foi obtido em 73% de rendimento após 12 h de reação (Tabela 1, linha 6).

Foram testados outros dois solventes também usados em reação de hidrocalcogenação, como o glicerol a 90 °C e o THF sob refluxo por 12 h, porém não foi observada a formação de produtos desejados por CCD mesmo depois de 12 h (Tabela 1, linhas 7 e 8).

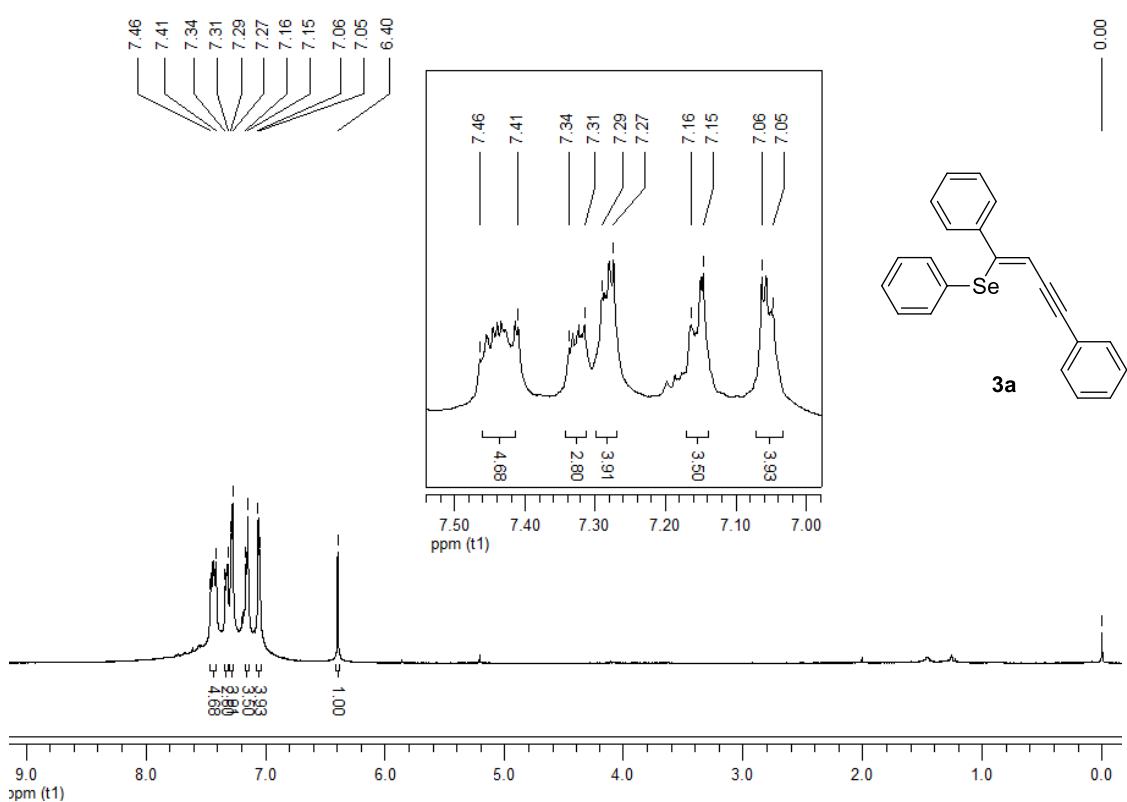
Assim, para a formação seletiva do produto **4a** a condição reacional estabelecida foi empregando 0,4 mmol do disseleneto de difenila **2a**, 0,4 mmol do 1,4-difenilbuta-1,3-diino **1a**, 2 equiv. de NaBH<sub>4</sub> e PEG-400 como solvente à 90 °C durante 6 h de reação, sendo o produto **4a** isolado em 51% de rendimento (Tabela 1, linha 5).

Com as condições reacionais já otimizadas utilizando aquecimento convencional, foi realizado um estudo para a síntese de (*Z*)-selenoeninos e 1,4-bis-fenilselenobuta-1,3-dienos focado na busca pela eficiência de energia, testando a síntese sob irradiação de micro-ondas. Dessa forma submeteu-se a mistura reacional do dialquino **1a** (0,4 mmol) com o disseleneto **2a** (0,4 mmol) utilizando PEG-400 (3,0 mL) e hidreto de boro e sódio (2 equiv.) a um aquecimento sob irradiação de micro-ondas à 30 °C e atmosfera de N<sub>2</sub>. Foi observado por CCD que após 1h e 15 min foi consumido todo o material de partida **1a**, obtendo-se assim exclusivamente o produto **3a** de configuração *Z* em 95% de rendimento (Tabela 1, linha 9). Quando a reação descrita acima foi submetida a um aquecimento de 90 °C em apenas 30 min verificou-se o consumo total de **1a** fornecendo exclusivamente o 1,4-bis-(fenilseleno)buta-1,3-dieno **4a** em 69% de rendimento (Tabela 1, linha 10).

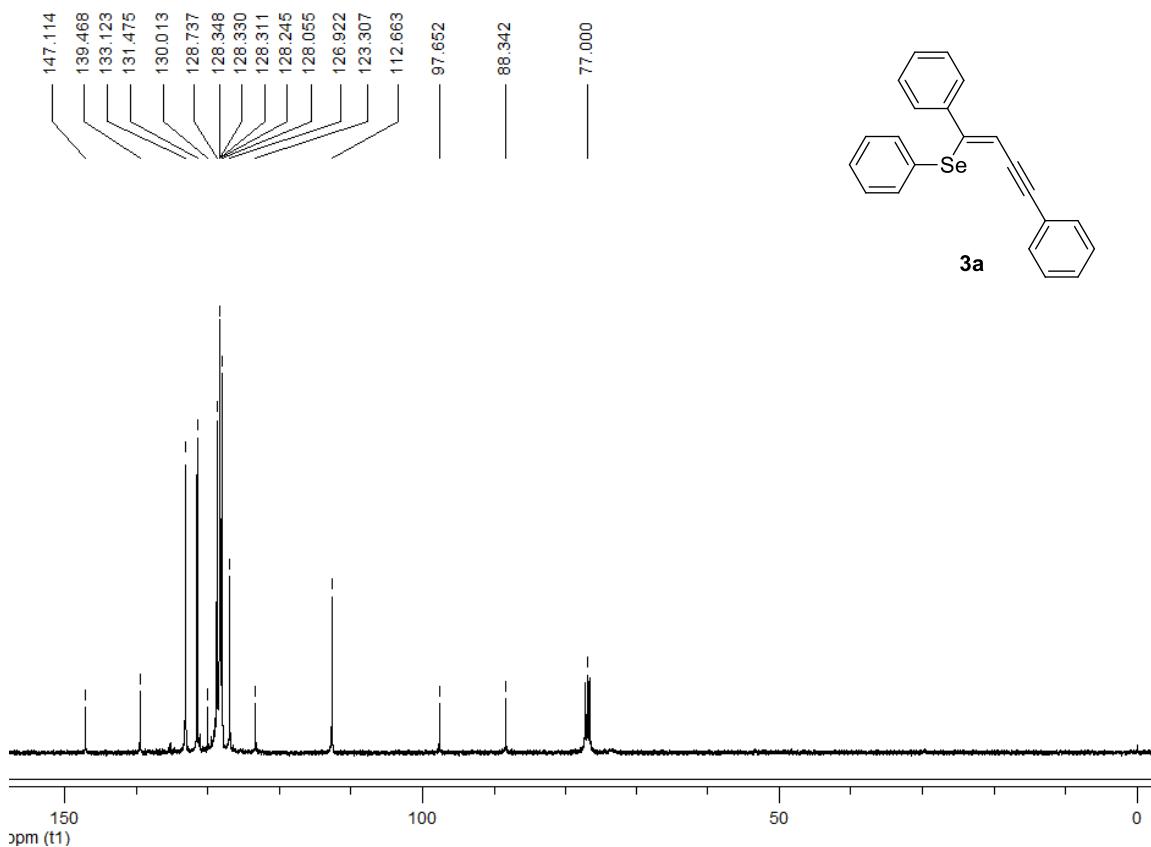
O emprego de irradiação de micro-ondas se mostrou altamente eficiente promovendo reações regio- e estereosseletivas além de diminuir o tempo reacional de 24 h para apenas 1h e 15 min na obtenção de **3a** e para 30 min na obtenção de **4a**.

Após serem isolados os produtos **3a** e **4a**, estes foram identificados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e Espectrometria de Massas. Os resultados das análises do (*Z*)-selenoenino **3a** foram comparados aos da literatura. No espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto (*Z*)-**3a** (Figura 6), podemos observar vários multipletos entre 7,46 e 7,05 ppm referentes aos hidrogênios ligados nos anéis aromáticos. Em 6,40 ppm aparece um singuleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono vinílico (isômero *Z*).

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3a** (Figura 7), por sua vez, observa-se 16 sinais conforme o esperado, sendo que os 12 carbonos dos anéis aromáticos das posições *ortho* e *meta* geram 6 sinais, devido à simetria dos anéis.

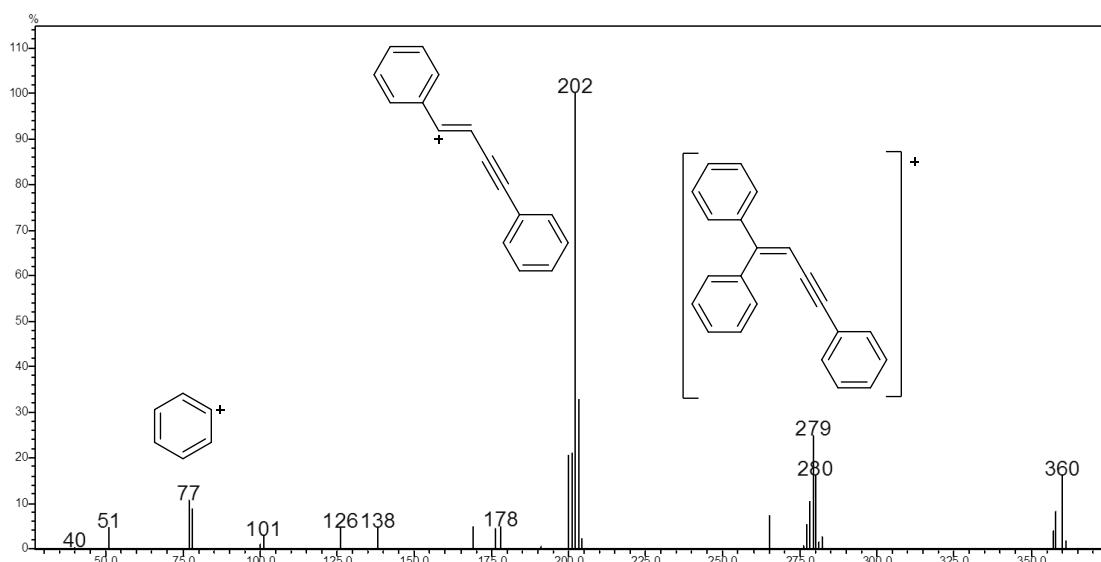


**Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto  $(\text{Z})\text{-3a}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 7.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

No espectro de massas do composto **3a** (Figura 8), nota-se o íon molecular  $M^+$  de 360, com intensidade de 18,2%. Pela perda do grupo  $C_6H_5Se$ , tem-se o fragmento de  $m/z$  202, que também é o pico base com intensidade de 100,0%. Observa-se também os fragmentos  $m/z$  279, com intensidade de 25,6% referente a perda do átomo de selênio; e  $m/z$  77, com 9,6%, mostrando a presença de fenila na molécula.

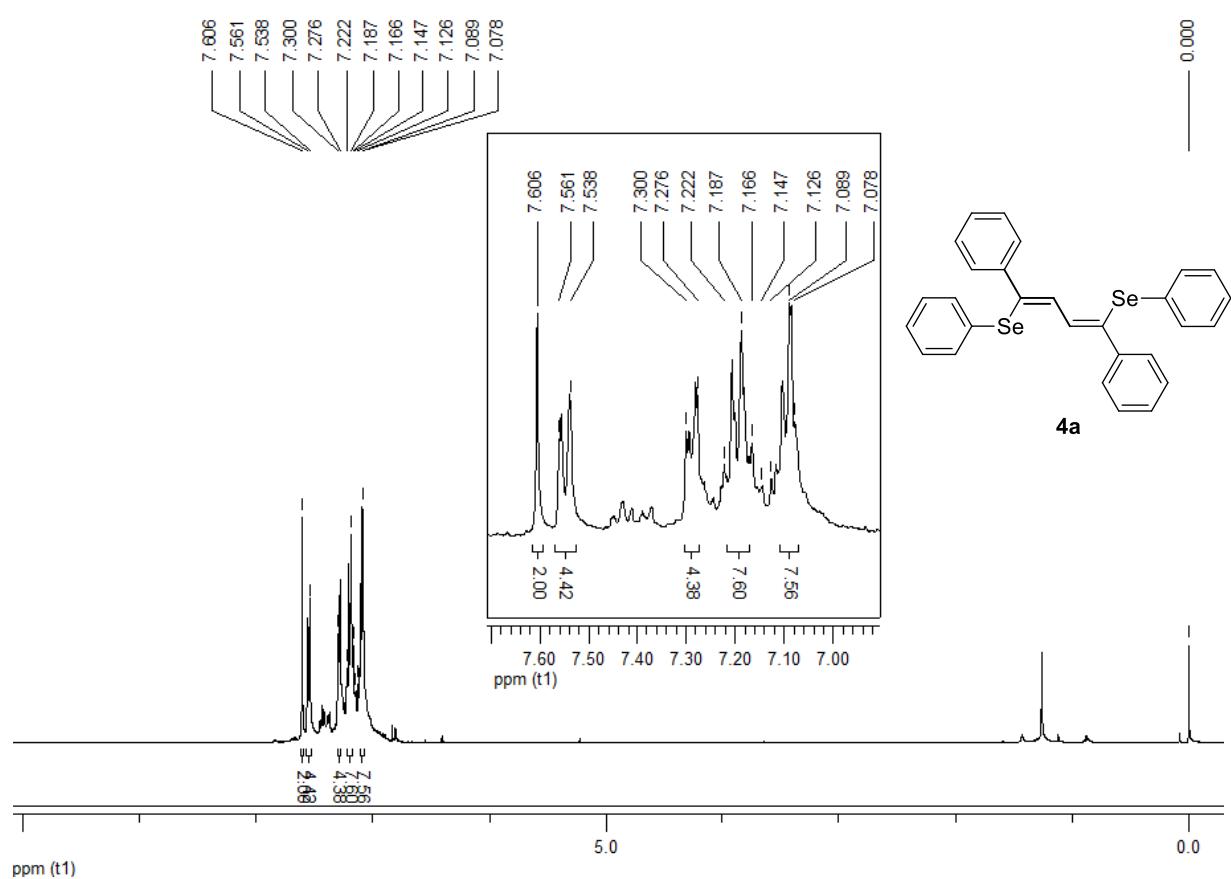


**Figura 8.** Espectro de massas do composto **3a**.

Houve grande dificuldade na identificação do composto **4a**, principalmente por ele apresentar polaridade semelhante ao composto **3a** em cromatografia de camada delgada e em coluna cromatográfica, usando sílicagel e como eluente hexano. Além disso, o composto **4a** é relativamente instável perdendo facilmente um grupamento fenilselênio durante a realização das análises. Onde, dessa forma, com a perda do grupo fenilselênio o composto **4a** apresenta a mesma massa molecular ( $MM= 360$  u.m.a.) que o composto **3a**, o que, inicialmente, induziu ao erro de sua estrutura, acreditando-se que este composto seria um isômero do enino **3a**. Como alguns isômeros do enino **3a** ainda não foram descritos na literatura e a estrutura apresenta simetria, não foi possível identificar o composto **4a** por Ressonância Magnética Nuclear de  $^1H$  e de  $^{13}C$ . Assim, a estrutura do organoselênio **4a** só foi

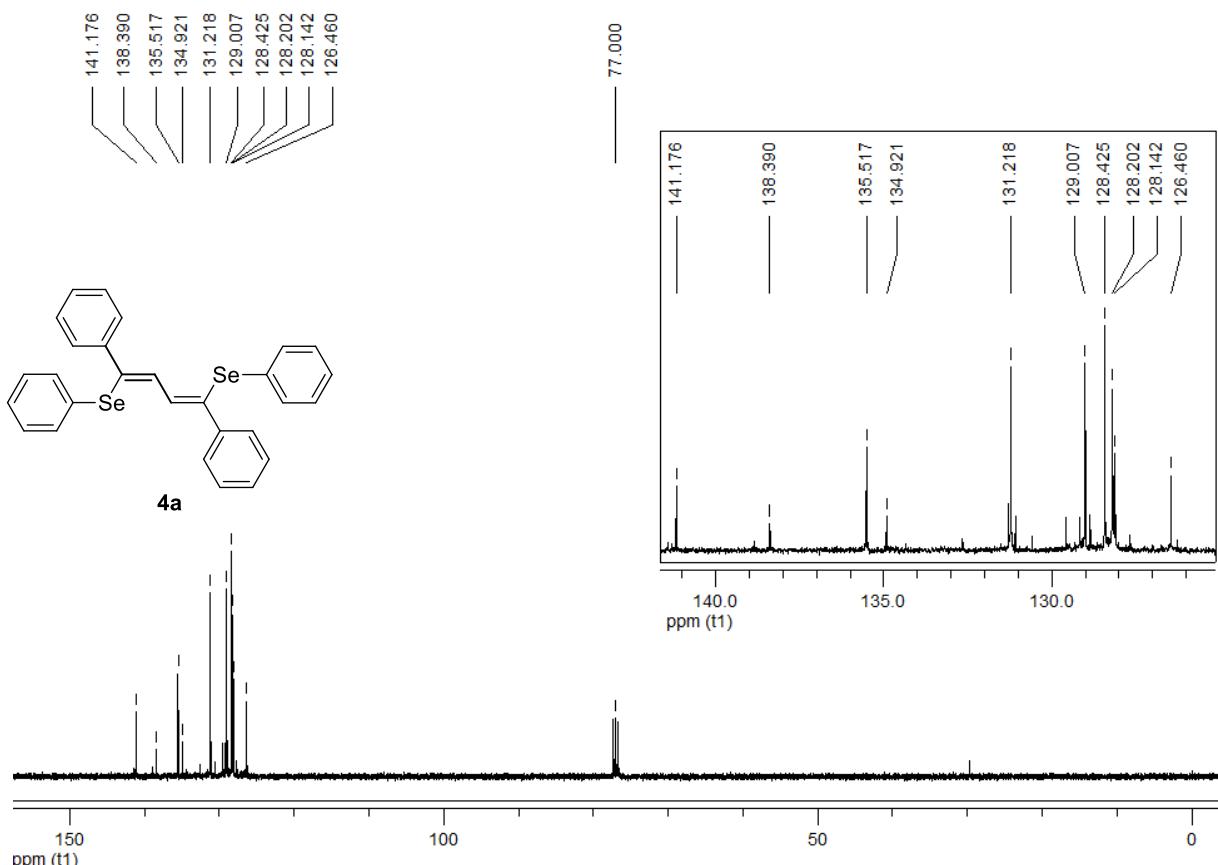
elucidada por Difração de Raios-X em monocrystal. A seguir serão descritas algumas análises referentes ao composto **4a**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** (Figura 9), podemos observar em 7,61 ppm um singuleto referente aos dois hidrogênios vinílicos. É possível observar também quatro multipletos entre 7,54-7,56; 7,28-7,30; 7,15-7,22 e 7,08-7,13 ppm referentes aos hidrogênios das fenilas. Além disso, aparecem no espectro sinais de hidrogênios ligados aos anéis aromáticos provenientes da perda do grupo fenilseleno.



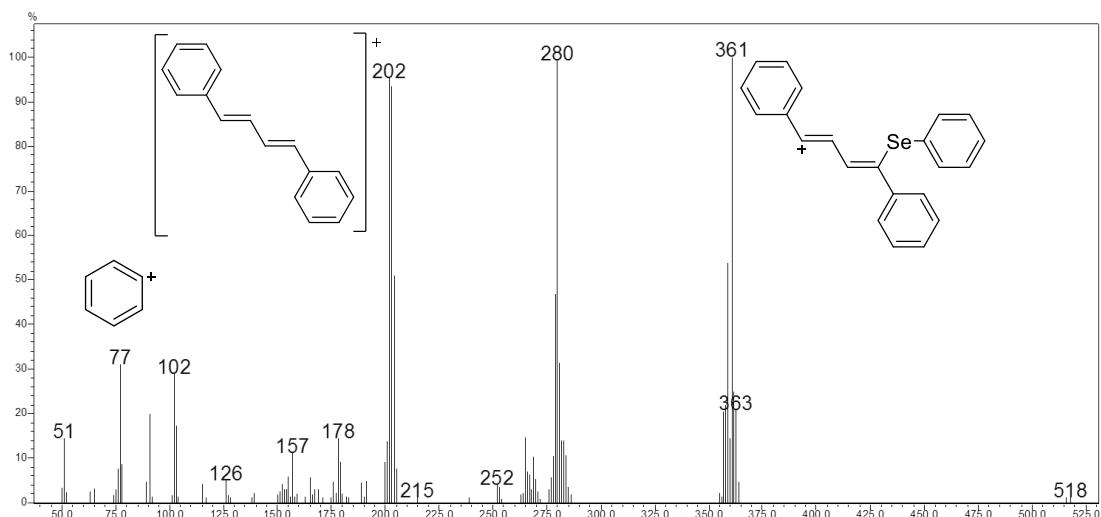
**Figura 9.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** (Figura 10), por sua vez, observa-se 10 sinais conforme o esperado para esta molécula simétrica.



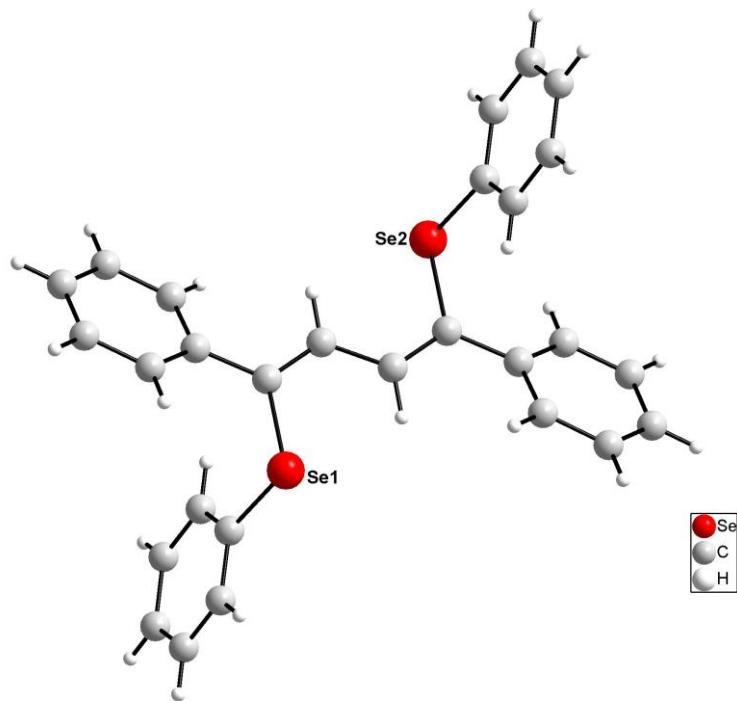
**Figura 10.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

A análise de espectrometria de massas do composto **4a** foi realizada através da técnica de inserção direta da amostra. No espectro de massas (Figura 11) nota-se o íon molecular  $\text{M}^+$  de 518, com intensidade de 1,3%. Pela perda de um grupo  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}$ , tem-se o fragmento de  $m/z$  361 que também é o pico base com intensidade de 100,0%. Com a perda do grupo  $\text{C}_6\text{H}_5$  tem-se o fragmento de  $m/z$  280 com intensidade de 99,4% e com a perda do outro átomo de Se, tem-se o fragmento de  $m/z$  202 com intensidade, 96,0%. Observa-se também o fragmento  $m/z$  77 com 31,0%, confirmando a presença de anel aromático na molécula.



**Figura 11.** Espectro de massas do composto **4a**.

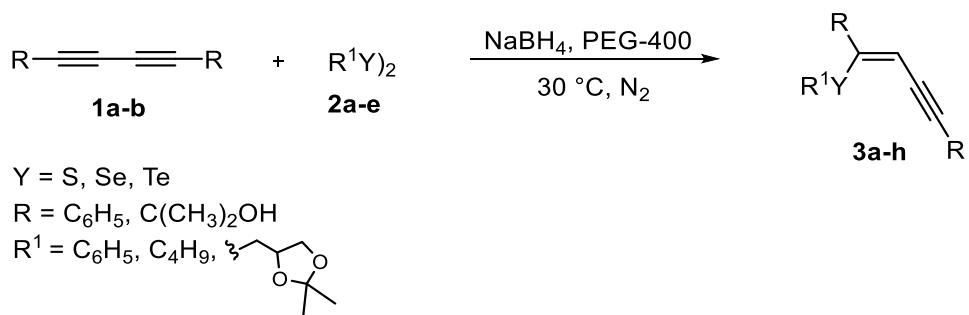
Na Figura 12 está representada a estrutura do composto **4a** elucidada por difração de raios-X em monocrystal. Onde podemos confirmar a estereoquímica do composto, o qual apresenta configuração *Z* nas duas ligações duplas.



**Figura 12.** Estrutura do composto **4a** elucidada por difração de raios-X.

### 3.1.2 Síntese de (*Z*)-Calcogenoeninos

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros dicalcogenetos de diorganoíla **2a-e** e também a outro 1,3-dialquino simétrico **1b** usando aquecimento de 30 °C (Esquema 27). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 2.

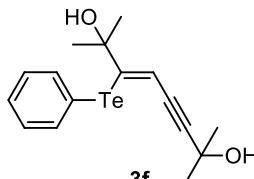
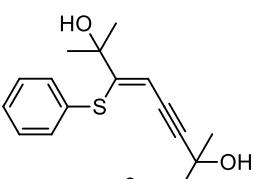
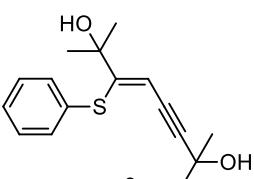
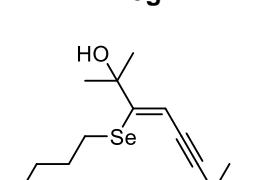
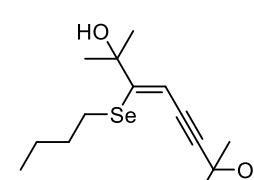
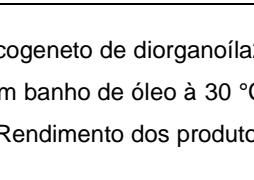


Esquema 27

**Tabela 2.** Síntese de (*Z*)-calcogenoenoínos usando  $\text{NaBH}_4$  e PEG-400 a 30 °C.<sup>a</sup>

Entrada	Dialquino 1	$\text{R}'\text{Y}_2$ 2	Produto 3	Método <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>	Relação ( <i>Z</i> : <i>E</i> ) <sup>d</sup>
1	$\text{C}_6\text{H}_5\equiv\equiv\text{C}_6\text{H}_5$ 1a	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{Se})_2$ 2a		A	81	100:0
2	1a	2a	3a	B	95	100:0
3	1a	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{Te})_2$ 2b		A	53	100:0
4	1a	2b	3b	B	72	93:7
5	1a	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{S})_2$ 2c		A	82	100:0
6	1a	2c	3c	B	96	100:0
7	1a	$(\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{Se})_2$ 2d		A	77	100:0
8	1a	2d	3d	B	98	100:0
9		2a		A	70	100:0
10	1b	2a	3e	B	69	100:0

**Continuação da Tabela 2.** Síntese de (*Z*)-calcogenoeninos usando  $\text{NaBH}_4$  e PEG-400 a 30 °C.<sup>a</sup>

Entrada	Dialquino 1	$\text{R}'\text{Y}_2$ 2	Produto 3	Método <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>	Relação ( <i>Z</i> : <i>E</i> ) <sup>d</sup>
11	<b>1b</b>	<b>2b</b>		A	51	100:0
12	<b>1b</b>	<b>2b</b>		B	50	100:0
13	<b>1b</b>	<b>2c</b>		A	99	100:0
14	<b>1b</b>	<b>2c</b>		B	81	100:0
15 <sup>e</sup>	<b>1b</b>	$\text{C}_4\text{H}_9\text{Se}_2$ <b>2e</b>		A	97	100:0
16	<b>1b</b>	<b>2e</b>		B	98	100:0

<sup>a</sup>Condições reacionais: 1,3-diino **1** (0,4 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla **2** (0,4 mmol),  $\text{NaBH}_4$  (0,8 mmol) e PEG-400 (3,0 mL) sob  $\text{N}_2$ . <sup>b</sup> Método A: aquecimento com banho de óleo à 30 °C por 24 h; Método B: aquecimento sob irradiação de micro-ondas à 30 °C por 1,25-2 h. <sup>c</sup> Rendimento dos produtos isolados. <sup>d</sup> Determinada por RMN  $^1\text{H}$ . <sup>e</sup> Tempo reacional de 6 h.

Em relação à estereoquímica dos produtos, a formação de (*Z*)-calcogenoeninos foi preferencial em todos os exemplos testados, o que confere com a literatura.<sup>7</sup> Assim, (*Z*)-**3a** foi obtido exclusivamente com 81 e 95% de rendimento da reação de 1,4-difenilbuta-1,3-diino **1a** com disseleneto de difenila **2a** (Tabela 2, linhas 1 e 2). Quando o ditelureto de difenila **2b** foi usado observou-se estereosseletividade similar e o (*Z*)-teluroenino **3b** foi obtido com 53% de rendimento após 24 h (Tabela 2, linha 3). Cabe ressaltar que o uso do método B, com aquecimento sob irradiação de micro-ondas, apresentou maior eficiência acelerando o tempo reacional (de 24 h para 75 min) e forneceu maior rendimento de 77%, entretanto 7% do isômero de configuração *E* foi formado (Tabela 2, linha 4). O dissulfeto de difenila **2c** também foi usado como material de partida reagindo com **1a**

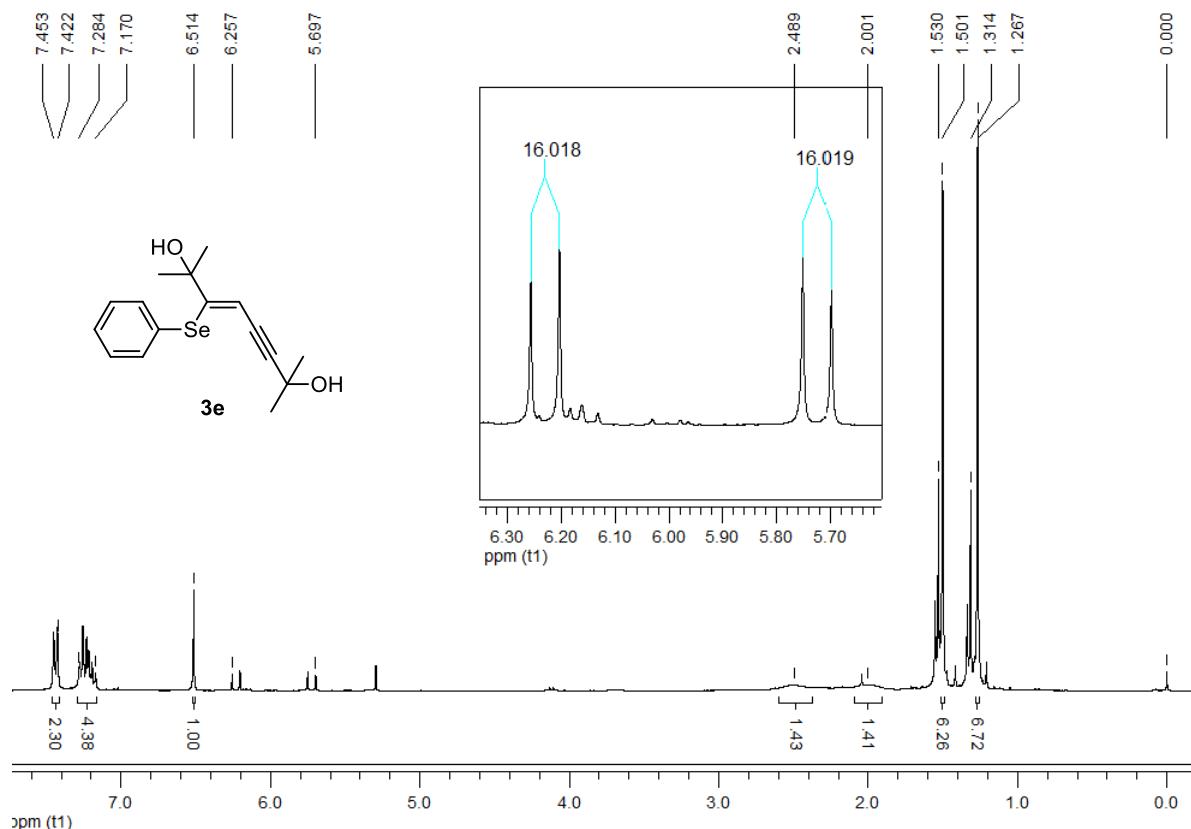
levando a formação do (*Z*)-tioenino **3c** exclusivamente com bons rendimentos (Tabela 2, linhas 5 e 6).

Além de utilizar os três dicalcogenetos arílicos, testou-se a reatividade de dois disselenetos alquílicos. Quando o disseleneto de bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila) **2d**, derivado do glicerol, foi usado nas condições reacionais otimizadas foi obtido, através de aquecimento convencional, o produto **3d** com rendimento de 77% e a formação exclusiva do isômero de configuração *Z* (Tabela 2, linha 7). Já quando o disseleneto de dibutila **2e** foi usado observou-se a formação do produto bissubstituído **4f**, que será descrito mais adiante.

A fim de verificar a reatividade de um dialquino alifático usando PEG-400 como solvente, usou-se o 2,7-dimetilocta-3,5-diino-2,7-diol **1b**. Comparando com métodos já descritos,<sup>7</sup> foram obtidos ótimos rendimentos quando se utilizou o dialquino hidroxilado **1b** formando o (*Z*)-2,7-dimetil-3-(fenilseleno)oct-3-en-5-ino-2,7-diol **3e**, (*Z*)-2,7-dimetil-3-(fenilteluro)oct-3-en-5-ino-2,7-diol **3f** e (*Z*)-2,7-dimetil-3-(feniltio)oct-3-en-5-ino-2,7-diol **3g** mesmo com a baixa estabilidade desses compostos. Quando foi usado o disseleneto alifático **2e** somente o produto (*Z*)-2,7-dimetil-3-(butilseleno)oct-3-en-5-ino-2,7-diol **3h** foi formado em excelente de rendimento de 97% e com tempo reacional de apenas 6 h (Tabela 2, linha 15). Na síntese dos produtos hidroxilados o uso de irradiação de micro-ondas diminui o tempo reacional para apenas 0,1-2h, entretanto foram obtidos rendimentos semelhantes aos obtidos com aquecimento convencional (Tabela 2, linhas 8-16). A vantagem de usar temperatura branda a 30 °C por 24h é a estereosseletividade onde há formação somente do isômero de configuração *Z*. Quando se submeteu a reação para a formação do produto **3g** a uma temperatura mais elevada, 60 °C por 7 h, houve também a formação de 10% do isômero de configuração *E*.

No que diz respeito à estabilidade dos compostos sintetizados, os (*Z*)-calcogenoéninos derivados de **1a** mostraram-se razoavelmente estáveis, podendo ser purificados por coluna em silicagel e conservados em geladeira por vários dias. Já em relação aos compostos contendo hidroxilas, principalmente o **3e** mostrou-se bastante instável, decompondo-se facilmente após alguns dias. Analizando-se o espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3e** (Figura 13), é observado o singuleto em 6,51 ppm referente ao hidrogênio vinílico de configuração *Z*, e em seguida dois dupletos no deslocamento químico de 5,70-6,26 ppm com *J* = 16 Hz, referentes a dois hidrogênios vinílicos *trans* decorrentes da decomposição do produto pela perda do

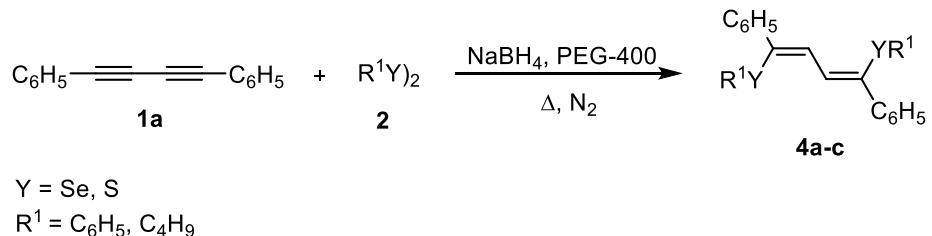
grupo fenilseleno ( $C_6H_5Se$ ). Em 1,53 e 1,31 ppm aparecem dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas da substância formada, mais desblindados e com intensidade menor do que aqueles referentes às metilas do produto **3e**, em 1,50 e 1,27 ppm.



**Figura 13.** Espectro de RMN  $^1H$  do composto **3e** em  $CDCl_3$  a 300 MHz.

### 3.1.3 Síntese de ( $1Z,3Z$ )-1,4-biscalcogenobuta-1,3-dienos

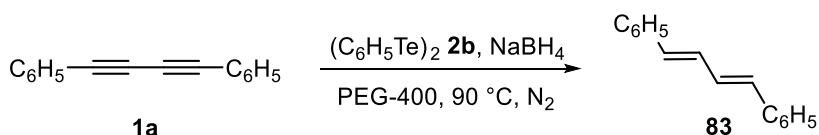
Após a determinação das melhores condições reacionais para a obtenção do ( $1Z,3Z$ )-1,4-bis(fenilseleno)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **4a**, o procedimento foi estendido para o uso de outros dicalcogenetos de diorganoíla **2** utilizando o dialquino arílico **1a** (Esquema 28). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 3.



## Esquema 28

Como já visto, na obtenção do (1Z,3Z)-1,4-bis(fenilseleno)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **4a** foram alcançados bons rendimentos de 51 e 69 % à 90 °C, usando os métodos A (tempo reacional de 6 h) e B (tempo reacional de 30 min), respectivamente (Tabela 3, linhas 1 e 2).

Quando foi reagido o dialquino **1a** com o ditelureto de difenila **2b**, através do método A, não foi observada a formação do produto **4** esperado e sim a formação de (*1E,3E*)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **83** em 33 % de rendimento (Esquema 29). É possível que a formação do dieno **83**, de configuração *E* nas duas ligações duplas, ocorreu porque o produto (*Z,Z*)-bissubstituído **4** formado inicialmente se decompôs substituindo os grupos telurofenila por hidrogênios.



## Esquema 29

Quando foi utilizado o dissulfeto de difenila **2c** foram obtidos bons rendimentos de 59 e 69 % usando os métodos A e B, respectivamente (Tabela 3, linhas 3 e 4). Além disso, também foi observada uma pequena quantidade do tioenino **3c** em 4 e 6%, respectivamente. Mesmo com o aumento do tempo reacional não foi possível obter exclusivamente o (1 $Z$ ,3 $Z$ )-1,4-bis(feniltio)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **4b**.

Afim de avaliar a reatividade de dicalcogenetos de diarila com substituintes doadores e aceptores de elétrons, foram usados os dissulfeto de di(4-metoxifenila), dissulfeto de di(4-clorofenila) e o dissulfeto de di(4-metilfenila). Entretanto houve a formação de uma mistura dos produtos  $(1Z,3Z)$ -1,4-bis(organiltio)-1,4-difenilbuta-1,3-dienos **4** com os seus respectivos dienos monossubstituídos, que são formados pela

decomposição dos dienos esperados. Como esses compostos apresentam polaridade semelhante, não foi possível separá-los e identificá-los corretamente.

Ao avaliar o método para a formação de bis-calcogenodienos **4** usando aquecimento sob irradiação de micro-ondas (Método B) cabe ressaltar que apresentou maior eficiência acelerando o tempo reacional (de 6 h para 10 min), e as reações formaram preferencialmente bis-calcogenodienos. Quando dicalcogenetos de difenila **2a,c** foram empregados os rendimentos se mostraram maiores em comparação com o uso de aquecimento convencional, método A (Tabela 3, linhas 2 e 4).

No estudo usando um disseleneto alifático, o disseleneto de dibutila **2e**, apresentou maior reatividade formando o produto (1 $Z$ ,3 $Z$ )-1,4-bis(butilseleno)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **4c** à temperatura de 30 °C com rendimentos de 71 % e 64 % com aquecimento convencional e sob irradiação de micro-ondas, respectivamente (Tabela 3, linhas 5 e 6). Dessa forma podemos observar um maior caráter nucleofílico do grupo selenobutila em comparação com o grupo selenofenila.

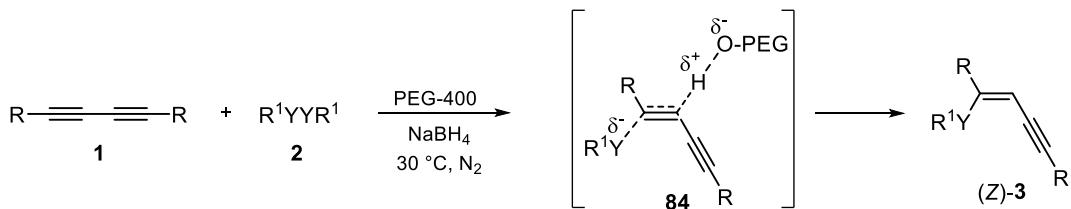
**Tabela 3.** Resultados da síntese de ( $1Z,3Z$ )-1,4-bis(organilcalcogeno)-1,4-difenilbuta-1,3-dienos usando  $\text{NaBH}_4$  e PEG-400.<sup>a</sup>

Linha	$\text{R}^1\text{Y}_2$ <b>2</b>	Produto <b>4</b>	Método <sup>b</sup>	Temp. (°C)	Rend. (%) <sup>c</sup>	Relação (3:4) <sup>d</sup>
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}_2$ <b>2a</b>		A	90	51	7:93
2	<b>2a</b>		B	90	69	0:100
3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}_2$ <b>2c</b>		A	90	59	4:96
4	<b>2c</b>		B	90	69	6:94
5	$\text{C}_4\text{H}_9\text{Se}_2$ <b>2e</b>		A	30	71	0:100
6	<b>2e</b>		B	30	64	0:100

<sup>a</sup>Condições reacionais: 1,3-diino **1a** (0,4 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla **2** (0,4 mmol),  $\text{NaBH}_4$  (0,8 mmol) e PEG-400 (3,0mL) sob  $\text{N}_2$ . <sup>b</sup> Método A: aquecimento com banho de óleo por 6 h; Método B: aquecimento sob irradiação de micro-ondas por 10 min. <sup>c</sup> Rendimento dos produtos isolados. <sup>d</sup> Relação determinada por RMN  $^1\text{H}$ .

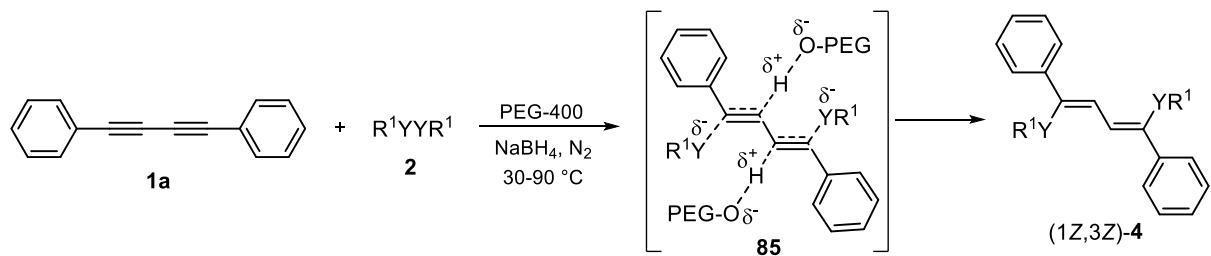
A seguir será apresentado um possível mecanismo para a formação de calcogenoeninos **3** de configuração *Z* e do produto dissubstituído **4**.

Inicialmente, no Esquema 30, a adição nucleofílica do ânion calcogenolato ao dialquino **1** correspondente forneceria um intermediário alquenila **84**, que interage com o solvente de maneira que a hidroxila do PEG atuaria como estabilizador da carga negativa gerada no carbono vinílico vizinho. Este intermediário, após abstrair um átomo de hidrogênio proveniente do solvente, produziria o calcogenoenino **3** de configuração *Z*.



Esquema 30

Para a formação do  $(1Z,3Z)$ -1,4-bis(organocalcogeno)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **4** de configuração *Z* nas duas ligações duplas, acreditamos que ocorra a adição nucleofílica do ânion calcogenolato ao mesmo tempo nas duas ligações triplas do dialquino arílico, conforme representado no intermediário **85** (Esquema 31). Este intermediário, após abstrair dois átomos de hidrogênio provenientes do solvente, formaria o produto bissubstituído **4** de configuração *Z* nas duas ligações duplas.



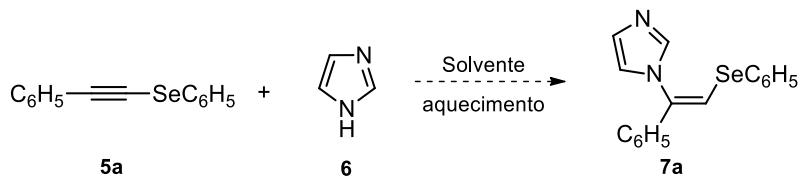
Esquema 31

### 3.2 Adição Nucleofílica de Imidazol a Selenoalquinos em Meio Livre de Aditivos

Compostos organocalcogênicos contendo átomos de nitrogênio em sua estrutura são importantes porque podem ser usados em diversas transformações orgânicas além de apresentarem possíveis atividades biológicas.

#### 3.2.1 Otimização das Condições Reacionais

Após sintetizar o 1-fenilseleno-2-feniletino **5a** foi realizado o primeiro teste reacional a fim de determinar a melhor condição para esta reação de adição nucleofílica de imidazois a selenoalquinos. Para isto, foram escolhidos o selenoalquino **5a** (0,5 mmol) e imidazol **6** (1,0 mmol) como materiais de partida padrão para a síntese de  $(Z)$ -1-(1-fenil-(2-fenilseleno)vinil)-1*H*-imidazol **7a** (Esquema 32). Foi avaliada a influência da temperatura, solvente e a quantidade de imidazol (Tabela 4).



Esquema 32

**Tabela 4.** Estudo da reação entre 1-fenilseleno-2-feniletino **5a** e imidazol **6**.<sup>a</sup>

Linha	<b>6</b> (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (dias)	Rendimento De <b>7a</b> (%) <sup>b</sup>
1	1	DMF	90	6	47
2	1	DMF	120	6	58
3	1	DMF	145	2	73
4	0,75	DMF	145	2	48
5	1,5	DMF	145	2	71
6	1	PEG-400	145	2	n.r.
7	1	DMSO	145	3	n.r.
8	1	THF	Refluxo	3	n.r.
9	1	DCM	Refluxo	3	n.r.
10 <sup>c</sup>	1	DMF	200	2,5 h	26

<sup>a</sup> Condições reacionais usando **5a** (0,5 mmol), imidazol **6** e solvente (5 mL). <sup>b</sup> Rendimento dos produtos isolados. <sup>c</sup> Aquecimento sob irradiação de micro-ondas.

Inicialmente, a reação foi realizada à 90 °C usando *N,N*-dimetilformamida (DMF) como solvente (5 mL) e o tempo de reação foi controlado através do consumo do selenoalquino **5a** por cromatografia em camada delgada. Nesse caso, mesmo após 6 dias de reação não foi observado o consumo satisfatório de **5a**, sendo a reação extraída e o produto **7a** obtido em apenas 47 % de rendimento. O material de partida **5a** que não foi consumido durante a reação pode ser recuperado com 49% de rendimento através de coluna cromatográfica utilizando sílicagel (Tabela 4, linha 1). Quando a reação ocorreu com um aquecimento de 120 °C durante 6 dias houve aumento no rendimento do produto **7a**, sendo o mesmo isolado em 58 % de rendimento (Tabela 4, linha 2).

Uma vez que a elevação da temperatura da reação provocou aumento nos rendimentos do produto **7a**, a temperatura da reação foi então elevada para 145 °C. Neste caso, foi observado o máximo de consumo do selenoalquino **5a** em 48 h e o produto desejado **7a** foi obtido em 73 % de rendimento (Tabela 4, linha 3). É

importante mencionar que o composto **5a** não foi totalmente consumido mesmo à 145 °C. Dessa forma, durante a etapa de purificação do produto por cromatografia em coluna foi possível recuperar o material de partida **5a** com 13% de rendimento.

Com o intuito de obter ainda melhores rendimentos para o produto **7a** o tempo reacional foi elevado para 3 dias; entretanto, não houve elevação no rendimento do produto. Mesmo sob essa condição o selenoalquino **5a** não foi consumido totalmente.

Seguindo na tentativa de aumentar o rendimento e o consumo do reagente **5a** foi variada a quantidade do reagente **6** usando DMF à 145 °C. No entanto, usando 0,75 mmol de imidazol **6** ocorreu um decréscimo no rendimento do produto **7a** para 48 % (Tabela 4, linha 4). Esses resultados sugerem que o excesso de imidazol favorece a obtenção de um rendimento melhor (Tabela 4, linhas 3vs 4). Porém, o uso de 1,5 mmol de imidazol não alterou significativamente o rendimento de **7a** (Tabela 4, linha 5). É importante mencionar que o 1-fenilseleno-2-feniletino **5a** que não reagiu pode ser recuperado e utilizado em reações futuras.

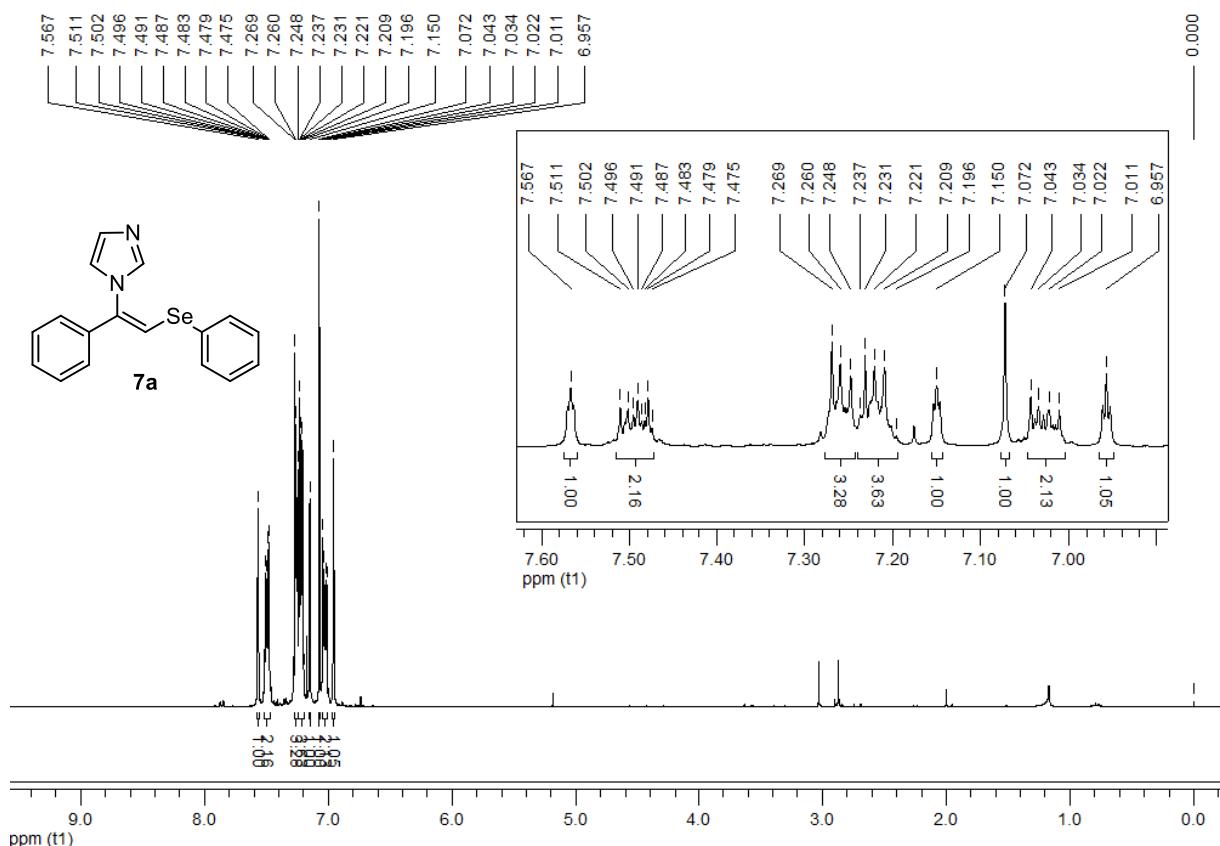
Quando as reações foram conduzidas usando outros solventes como PEG-400, dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF) e diclorometano (DCM) não foi observada a formação do produto desejado mesmo utilizando-se elevadas temperaturas (Tabela 4, linhas 6-9).

Para reduzir ainda o tempo de reação um teste foi realizado usando KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 %) como uma base capaz de remover o H imidazólico e facilitar seu ataque ao C<sub>β</sub> ao átomo de Se. Sob uma condição reacional em que o 1-fenilseleno-2-feniletino **5a** (0,5 mmol) foi reagido com o imidazol **6** (1 mmol) na presença de KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> em grande quantidade (0,5 mmol) em DMF (5 mL) à 145 °C houve a formação do produto desejado em quantidade traço mesmo durante 2 dias de reação. O acompanhamento por CCD mostrou que ocorreu formação de vários compostos além do produto **7a**. Sendo assim, pode-se concluir que a adição da base não influenciou na formação do produto.

Assim, a melhor condição reacional ocorreu quando o 1-fenilseleno-2-feniletino **5a** reagiu com o imidazol **6** na presença de DMF à 145 °C durante 48 h sob atmosfera aberta, obtendo o (*Z*)-1-(1-fenil-(2-fenilseleno)vinil)-1*H*-imidazol **7a** em 73 % de rendimento. Ao comparar esta metodologia com outras já descritas na literatura para preparação de *N*-alquenil imidazois<sup>12, 13</sup> o sistema aqui proposto é 100% estereo- e regiosseletivo, levando ao isômero (*Z*)-**7a** de forma exclusiva.

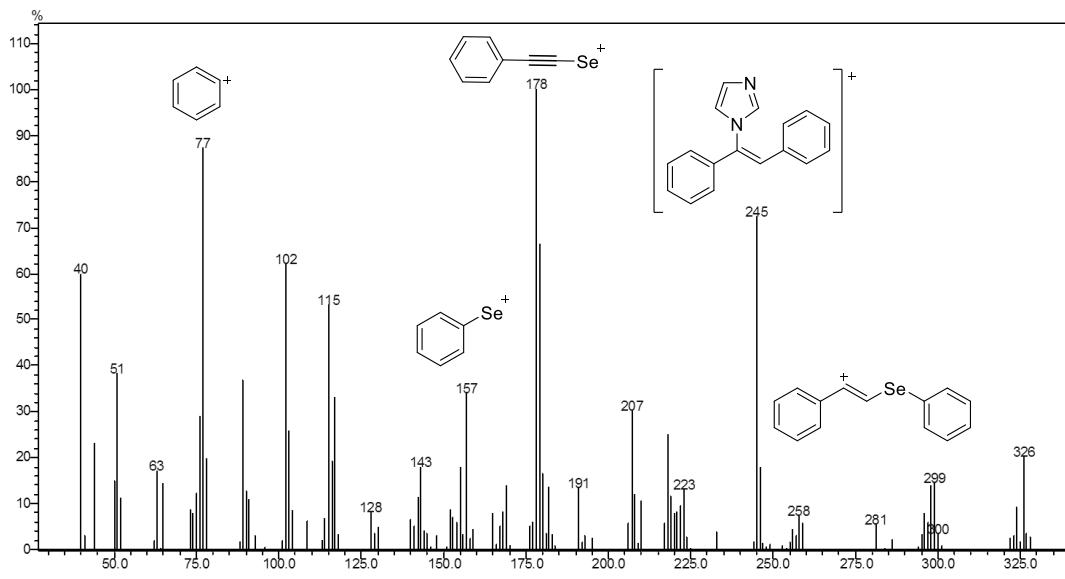
Com o objetivo de reduzir o gasto de energia foi realizado um teste utilizando irradiação de micro-ondas onde o 1-fenilseleno-2-feniletino **5a** (0,5 mmol) e o imidazol **6** (1,0 mmol) em DMF (5 mL) foram submetidos a um aquecimento sob irradiação de micro-ondas à 200 °C (Tabela 4, entrada 10). Entretanto, mesmo após 30 minutos de reação o material de partida **5a** ainda podia ser observado por CCD, sendo pequena a formação do produto **7a**. O aumento do tempo de reação para 2,5 horas não forneceu um rendimento satisfatório, sendo de apenas 26 %. Mesmo após esse período o material de partida não foi consumido, sendo assim as reações desenvolvidas em micro-ondas não tiveram sequência.

Após ser isolado, o produto **7a** foi identificado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e Espectrometria de Massas. No espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7a** (Figura 14), podemos observar os sinais dos 3 hidrogênios do imidazolem trêsmultipletos com deslocamentos químicos em 6,96; 7,15 e 7,57 ppm, respectivamente. É possível observar um multiplet entre 7,48-7,51 ppm referente aos 2 hidrogênios ligados ao anel aromático das posições *ortho* da fenila ligada ao selênio. Após, é possível observar 2 multipletos entre 7,25-7,27 e 7,20-7,24 ppm referentes aos hidrogênios das posições *meta* e *para* das fenilas. Já entre 7,01-7,04 ppm há um multipleto referente aos 2 hidrogênios das posições *ortho* da fenila ligada ao carbono vinílico. E, em 7,07 ppm observamos um singuleto referente ao hidrogênio vinílico.



**Figura 14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

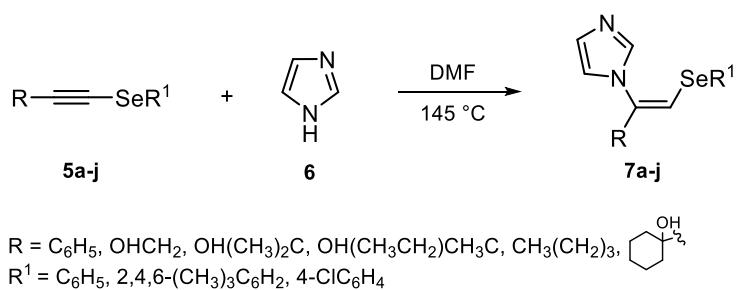
No espectro de massas do composto **7a** (Figura 15), é observado o íon molecular  $\text{M}^+$  de 326, com intensidade de 38,4 %. A quebra da ligação C-N e consequente liberação do imidazol gera um fragmento de  $m/z$  258 com intensidade de 12,2 %. Observa-se também os fragmentos  $m/z$  178, com intensidade de 100,0 %, o pico base; e  $m/z$  157 e  $m/z$  77, com 33,0 % e 58,3 % de intensidade, respectivamente, o que mostra a presença do selênio e da fenila na molécula.



**Figura 15.** Espectro de massas do composto **7a**.

### 3.2.2 Síntese de (*Z*)-Selenetos Vinílicos Funcionalizados com Imidazol **7a-j**

Após a otimização da condição reacional para a obtenção do (*Z*)-1-(1-fenil-(2-fenilseleno)vinil)-1*H*-imidazol **7a**, através da reação do 1-fenilseleno-2-feniletino **5a** com imidazol **6** em DMF à 145 °C durante 48 h, buscou-se estudar a obtenção de compostos análogos partindo de outros selenoalquinos **5a-j** alifáticos, arílicos e derivados do álcool propargílico, assim como o uso de diferentes disselenetos arílicos (Esquema 33).

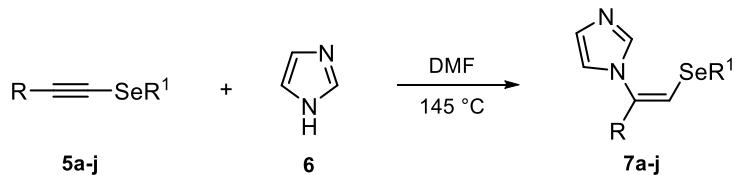


**Esquema 33**

Inicialmente, diferentes fenilselenoalquinos **5b-e** derivados do álcool propargílico foram reagidos com o imidazol **6** na condição reacional otimizada (Tabela 5, linhas 1-5). Como pode ser observado, a reatividade dos derivados do álcool é influenciada por fatores estéricos. Assim, o fenilselenoálcool **5b**, pouco substituído, bem como seu derivado dimetilado **5c** forneceram os produtos **7b** e **7c** em 61 e 73% de rendimento, respectivamente, após 48 h de reação. Quando fenilselenoalquinos **5d** e **5e** contendo substituintes mais volumosos foram usados,

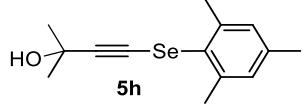
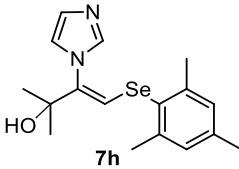
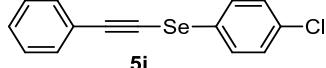
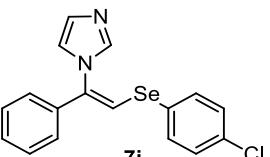
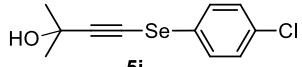
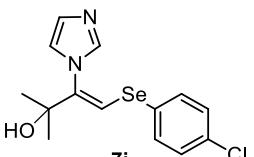
apenas rendimentos moderados dos produtos **7d** e **7e** foram obtidos, além de um acréscimo no tempo reacional para 96 h (Tabela 5, linhas 4 e 5).

**Tabela 5.** Síntese de (*Z*)-1-(1-organil-(2-arylseleno)vinil)-1*H*-imidazol **7**.<sup>a</sup>



Linha	Selenoalquino <b>5</b>	Produto <b>7</b>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	<chem>C6H5-C#CSeC6H5</chem> <b>5a</b>		73
2	<chem>COCC#CSeC6H5</chem> <b>5b</b>		61
3	<chem>CC(CO)C#CSeC6H5</chem> <b>5c</b>		70
4 <sup>c</sup>	<chem>CCC(CO)C#CSeC6H5</chem> <b>5d</b>		56
5 <sup>c</sup>	<chem>CC1CCCC1CO#CSeC6H5</chem> <b>5e</b>		47
6 <sup>c,d</sup>	<chem>CC(C)C(C)C#CSeC6H5</chem> <b>5f</b>		70
7 <sup>c</sup>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C#CSeC6H5</chem> <b>5g</b>		61

**Continuação da Tabela 5.** Síntese de (*Z*)-1-(1-organyl-(2-arylseleno)vinil)-1*H*-imidazol-7.<sup>a</sup>

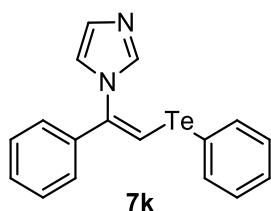
Linha	Selenoalquino <b>5</b>	Produto <b>7</b>	Rend. (%) <sup>b</sup>
8 <sup>c</sup>			65
9 <sup>c</sup>			40
10 <sup>c</sup>			50

<sup>a</sup> Condições reacionais: selenoalquino **5** (0,5 mmol), imidazol **6** (1,0 mmol) e DMF (5 mL) a 145 °C durante 48 h sob atmosfera de ar. <sup>b</sup> Rendimento após purificação por coluna cromatográfica. <sup>c</sup> Reações realizadas durante 96 h. <sup>d</sup> Relação *Z:E* = 97:3.

Quando o hex-1-inil-1-fenilseleno **5f** foi reagido com o imidazol **6** houve a formação do produto **7f** em 70 % de rendimento após 96 h (Tabela 5, linha 6). Nesta reação, entretanto, através da análise de RMN <sup>1</sup>H foi observado também a formação do isômero (*E*)-**7f** em pequena quantidade com relação *Z:E* de 97:3. Este resultado ainda assim é interessante uma vez que a preparação seletiva de selenetos vinílicos a partir de selenoalquinos alifáticos, os quais possuem baixa reatividade, não é trivial.

A seguir foi avaliada a influência do substituinte do anel aromático ligado ao átomo de selênio (Tabela 5, linhas 7-10) através da utilização de grupos doadores de elétrons (-CH<sub>3</sub>) e acetores de elétrons (-Cl). Pode-se observar a necessidade de elevados tempos reacionais para a obtenção de bons rendimentos. Assim, os mesitilselenoalquinos **5g** e **5h** reagiram para gerar os produtos funcionalizados com imidazol **7g** e **7h** em 61 e 65 % de rendimento, respectivamente (Tabela 5, linhas 7 e 8). Quando os 4-clorofenilselenoalquinos **5i** e **5j** foram usados os produtos **5i** e **5j** apresentaram rendimentos mais baixos de 40 e 50 %, respectivamente (Tabela 5, linhas 9 e 10).

A fim de avaliar a reatividade dessa condição reacional com o uso de outro calcogênio, foi usado o 1-fenilteluro-2-feniletino com imidazol **6** em DMF à 145 °C, porém não foi observada a formação de produto. Entretanto, diminuindo a temperatura reacional para 100 °C foi possível obter o produto 1-(1-fenil-(2-fenilteluro)vinil)-1*H*-imidazol **7k** (Figura 16) em apenas 18 % de rendimento, sendo este identificado somente por CG-EM. Devido ao baixo rendimento do produto com o átomo de telúrio, focou-se o trabalho somente no uso de fenilselenoalquinos.



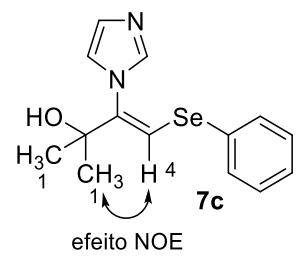
**Figura 16.** Composto **7k**.

É importante salientar que o uso de selenoalquinos arílicos e alifáticos foi avaliado nessas condições, sendo que os exemplos aromáticos apresentaram alta estereo- e regiosseletividade formando somente os calcogenetos vinílicos de configuração *Z*. Cabe destacar ainda que a síntese de *N*-heteroareenos vinílicos é reportada na literatura usando catalisadores e outros aditivos, entretanto a síntese de calcogenetos vinílicos funcionalizados com imidazol ainda não foi descrita.

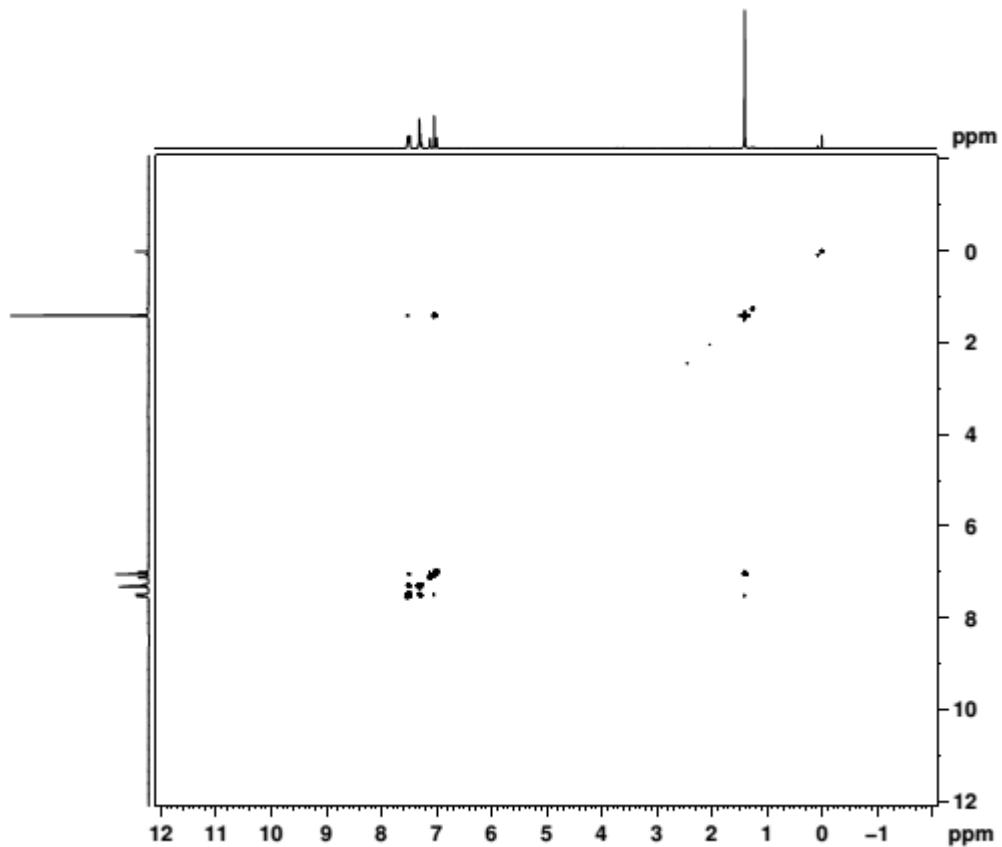
A reatividade dos selenoalquinos na condição reacional otimizada foi testada frente a outros compostos cíclicos nitrogenados tais como pirazol, pirrol, indol, 2-fenilenodiamina, pirrolidina, adenina e 6-cloropurina, porém, não houve formação dos (*Z*)-arilselenoalquenos funcionalizados com heterociclos nitrogenados, sendo a metodologia restrita ao imidazol.

Sendo todos os compostos apresentados inéditos na literatura a estereoseletividade dos produtos foi confirmada pelo experimento NOESY, espectroscopia 2-D em que se pode observar o efeito NOE (*Nuclear Overhauser Experiment*) sofrido por dois núcleos de  $^1\text{H}$  a uma distância de até 4 Å.

No espectro de NOESY do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  (Figuras 17 e 18) pode-se observar o acoplamento entre o hidrogênio vinílico em 6,97 ppm (H-4) e os hidrogênios metílicos em 1,31 ppm (H-1). Desta forma, devido a configuração *Z* do composto, esses hidrogênios estão suficientemente próximos e sofrem o efeito NOE.



**Figura 17.** A seta indica a correlação de NOESY do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 18.** Espectro de NOESY do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

---

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---

Considerando os objetivos propostos para síntese dos (*Z*)-calcogenoéninos e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que o método apresentado é eficiente, seletivo e utiliza temperatura branda e irradiação de micro-ondas. Melhor condição para a reação de hidrocalcogenação de dialquinos usando  $\text{NaBH}_4$  como agente redutor e polietilenoglicol-400 como solvente é usando uma temperatura reacional branda de 30 °C. Visando contribuir com a química sustentável, onde um dos focos é a minimização do uso de energia, foi usado aquecimento com irradiação de micro-ondas o que diminuiu o tempo reacional. As reações são muito eficientes e seletivas para a configuração *Z* quando utilizados tanto um dieno arílico quanto um alifático hidroxilado.

Em uma condição semelhante, porém com um acréscimo na temperatura reacional, realizou-se a síntese de (*1Z,3Z*)-1,4-bis(organocalcogeno)-1,4-difenilbuta-1,3-dienos a partir da clivagem do dicalcogeneto de diorganoíla na presença de  $\text{NaBH}_4$  e polietilenoglicol-400 usando um dieno arílico. Dependendo da nucleofílidade do grupo ligado ao dicalcogeneto as temperaturas reacionais variaram entre 30 e 90 °C. Nestas condições de reação, os produtos foram sintetizados com rendimentos de 51-71% e com seletividade para a formação de dienos conjugados com configurações *Z*.

Vários desses produtos são inéditos, incluindo o composto obtido do disseleneto derivado do glicerol **2e**. A vantagem em utilizar este substituinte é a sua possível desproteção, o que levaria a um composto 1,2-diol de maior polaridade, com perspectiva de solubilidade em água. Além disso, esses compostos desprotegidos podem ser testados frente a diversos ensaios biológicos.

Quanto à reação de adição nucleofílica de imidazol à selenoalquinos pode-se afirmar que é uma síntese eficiente para a obtenção de novos selenetos vinílicos funcionalizados com imidazol. Este método dispensa o uso de aditivos, ocorrendo na presença de DMF à 145°C formando 10 produtos com regio- e estereoseletividade em bons rendimentos. Os resultados foram publicados recentemente na revista *Tetrahedron Letters*, sendo a primeira vez em que esses compostos foram reportados na literatura.

---

---

## **PARTE EXPERIMENTAL**

---

---

## 5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , foram obtidos em espetrômetros Bruker DPX, que operam na freqüência de 300 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM, UFRGS e USP). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ) e  $\text{CDCl}_3$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlet, sl = singlet largo, d = doubleto, dd = doubleto de doubleto, t = tripleto, td = tripleto de duplo, quart = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, m = multiplet), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

### 5.1.2 Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu GCMS-QP2010, Central analítica da Universidade Federal de Pelotas – UFPel. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific). Este sistema híbrido encontra o espetrômetro de massa LTQ XL linear íon trap e um analisador de massa Orbitrap. Os ensaios foram realizados através de inserção direta da amostra (fluxo: 10 mL/ min) no modo positivo de íons utilizando ionização por eletropulverização. Cálculos da composição elementar para comparação foram executados utilizando a ferramenta específica incluída no Navegador Qual módulo de Xcalibur software (Thermo Fisher Scientific 2.0.7).

### 5.1.3 Reator de Micro-ondas

Para a realização das reações no reator de MO científico, foi utilizado um aparelho da marca CEM Explorer monomodo, com uma frequência magnética de 2,45 MHz. A potência máxima é de 300 W, com controle de temperatura e agitação magnética.

#### **5.1.4 Difração de Raios-X de monocristal**

A coleta de dados referente ao monocristal foi realizada em um Difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, usando radiação de Mo K $\alpha$  (0,71073 Å) com monocromador de grafite, instalado no Departamento de Química da UFSM. A estrutura foi resolvida através dos métodos diretos, com o programa SHELXS-97. O refinamento foi realizado utilizando o pacote de programas SHELXS-97 através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais  $F^2$ , com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico para todos os átomos não-hidrogenoides. Os átomos de hidrogênio foram incluídos no refinamento em posições calculadas, baseadas na geometria completa dos fragmentos moleculares, na forma de grupos vinculados aos correspondentes átomos não-hidrogenoides. A representação gráfica da estrutura cristalina foi realizada através do programa ORTEP.

#### **5.1.5 Solventes e Reagentes**

Os solventes hexano, acetato de etila (AcOEt) e diclorometano foram purificados por destilação simples. 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.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes hexano/acetato de etila.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais: Silicagel 60 F<sub>254</sub> (20 x 20 cm, Merck). Como método de revelação utilizou-se cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

## 5.2. Procedimentos Experimentais

### 5.2.1 Procedimento para a Preparação de 1,3-dialquinos Simétricos<sup>50</sup>

Em um balão de 2 bocas de 250 mL foram colocados acetona (35 mL), iodeto de cobre (I) (0,47 g; 2,5 mmol) e TMEDA (0,38 mL; 2,5 mmol). A mistura foi agitada e nela borbulhado oxigênio. Em seguida, foi adicionado o alquino (50,0 mmol) gota a gota. Finalizada a adição, a agitação foi continuada por mais 30 min. Após este tempo, a acetona foi evaporada e então foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A solução formada foi extraída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporada sob pressão reduzida, resultando em produtos sólidos **1a-b**, que foram purificados por coluna cromatográfica usando sílica gel e como eluente hexano.

### 5.2.2 Procedimento para a Preparação de Dicalcogenetos de Diarila

Em um balão de três bocas de 1 L equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, contendo magnésio elementar (50 mmol) e flambou-se o sistema. Alguns cristais de iodo e THF (30 mL) foram adicionados ao balão. Em seguida, iniciou-se lentamente a adição de haleto de arila (50 mmol) diluído em THF (20 mL). Após todo o magnésio ser consumido, adicionou-se selênio ou telúrio elementar (50 mmol), em pequenas porções utilizando-se funil de adição de sólidos. A reação foi deixada sob agitação *over night* e, após, adicionou-se cuidadosamente solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura reacional sob oxidação ao ar por 4 horas. Extraiu-se várias vezes a fase aquosa com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

### 5.2.3 Procedimento para a Preparação de Disseleneto de dibutila

Em um balão de três bocas de 1 L flambado e equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado Se° e THF

<sup>50</sup> Hay, A. S.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320.

anidro. Em seguida adicionou-se lentamente BuLi sob banho de gelo. Deixou-se a reação sob refluxo por 1 hora e após adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura reacional sob oxidação ao ar por 4 horas. Extraiu-se várias vezes com diclorometano e água destilada, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto obtido é um óleo amarelo.

#### **5.2.4 Procedimento para a Preparação do Disseleneto de bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila)**

**Etapa 1- Preparação do solketal:**<sup>51</sup> Primeiramente colocou-se uma alíquota de glicerol (194 mmol; 15 mL) em um balão de duas bocas (1 L) equipado com condensador de refluxo. Em seguida, adicionou-se acetona (400 mL) e iodo (7 mmol; 1,780 g). Após a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 5 dias. No término da reação a acetona foi removida sob pressão reduzida e extraiu-se com acetato de etila e solução saturada de tiosulfato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Assim o produto foi obtido como um líquido incolor (90%) e foi usado na etapa seguinte.

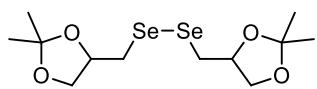
**Etapa 2- Preparação do solketal tosilado:**<sup>52</sup> Em um balão de duas bocas (100 mL) colocou-se o solketal (12 mmol; 1,560 g) e a piridina (120,0 mmol; 9,650 mL) e homogeneizou-se a mistura por alguns minutos. Após, adicionou-se cloreto de tosila (13 mmol; 3,430 g) e deixou-se a reação sob agitação magnética à temperatura ambiente até a total formação do produto solketal tosilado. A reação foi extraída com acetato de etila e água destilada e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente uma mistura de AcOEt:Hexano (1:4), o produto foi obtido na forma de um sólido branco em 80% de rendimento.

---

<sup>51</sup> Gordin, C.; Delaite, C.; Medlej, H.; Josien-Lefebvre, D.; Hariri, K.; Rusu, M. *Polym. Bull.* **2009**, 63, 789.

<sup>52</sup> Nicolaou, K. C.; Zipkin, R.; Tanner, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 349-350.

**Etapa 3- Preparação do disseleneto derivado do glicerol 2d:** em um balão de duas bocas (250 mL) flambado, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente foi colocado o Se° (48 mmol) e o super hidreto (trietilborohidreto de lítio 1,0 mol/L, 48 mmol) em THF anidro. Após 20 minutos foi adicionado o solketal tosilado (20 mmol) diluído em THF (180 mL) e deixou-se sob agitação por 12 h. A reação foi extraída com acetato de etila e solução saturada de cloreto de amônio e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando sílica gel e como eluente uma mistura de AcOEt:Hexano (0,3:9,7), sendo obtido em 76% de rendimento na forma de um líquido viscoso amarelo.



2d

**(R,R; S,S e R,S)- disseleneto de 1,2-bis-(2,2-dimetil-1,3-**

**dioxolan-4-il)metila (2d).** Líquido amarelo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 4,34-4,42 (m, 4H); 4,09-4,20 (m, 4H); 3,72-3,81 (m, 4H); 3,16-3,25 (m, 4H); 3,04-3,10 (m, 4H); 1,44 (s, 12H); 1,36 (s, 12H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 10,9,6; 75,9; 70,0; 33,0; 27,0; 26,0 ppm. EM  $m/z$  (rel. int., %) 390 ( $\text{M}^+$ , 17,3); 115 (96,7); 101 (26,6); 57 (100,0); 43 (96,2). HRMS calculada para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Se}_2$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  390,9927. Encontrada: 390,9921.

### 5.2.5 Procedimento para a Preparação de Dissulfetos de diarila<sup>53</sup>

Em um balão de 25 mL colocou-se o tiol (2,0 mmol) e adicionou-se  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{KF}$  (0,2 g, 128 mol%), a reação foi agitada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 10 h adicionou-se acetato de etila e separou-se a solução orgânica do  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  por filtração. O solvente foi evaporado por pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano como eluente.

<sup>53</sup> Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2007**, *48*, 7668.

## 5.2.6 Procedimento para a Preparação de Calcogenoalquinos<sup>54</sup>

Em um balão de bocas de 25 mL, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio foi adicionado o alquino (2 mmol), o dicalcogenetos de diarila (1 mmol), Cul (0,08 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mmol) em DMSO tratado (10 mL). Em seguida, foi agitado à temperatura ambiente por 20 h, até o consumo total dos reagentes observado por CCD. Após, adicionou-se solução de HCl 1 mol.L<sup>-1</sup> no meio reacional e extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílicagel, utilizando hexano ou uma mistura de hexano:AcOEt como eluente.

## 5.2.7 Procedimento para a Síntese dos (Z)-Calcogenoeninos 3 e (1Z,3Z)-1,4-bis(organilcalcogeno)-1,4-difenilbuta-1,3-dienos 4

### 5.2.7.1 Aquecimento convencional

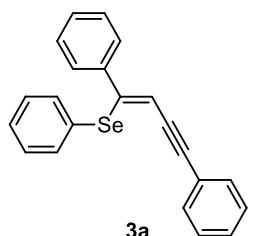
Em um balão de 25 mL colocou-se o 1,3-dialquino **1a-b** (0,4 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla **2a-e** (0,4 mmol) e PEG-400 (3,0 mL), sob agitação e atmosfera inerte, adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (0,8 mmol) e deixou-se a mistura reacional agitando à temperatura ambiente por 30 minutos, após aqueceu-se a reação em banho de óleo a 30 °C para a síntese de (Z)-calcogenoeninos **3** e até 90 °C para a síntese de (1Z,3Z)-1,4-bis(organilcalcogeno)-1,4-difenilbuta-1,3-dienos **4** ou o (1E,3E)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **83**. A reação foi acompanhada por cromatografia em CCD. Após o consumo do 1,3-dialquino, a reação foi resfriada até temperatura ambiente, extraída com acetato de etila (20 mL) e água destilada (40 mL), e seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado da fase orgânica por rota-evaporação. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano ou uma mistura de hexano:AcOEt como eluente.

---

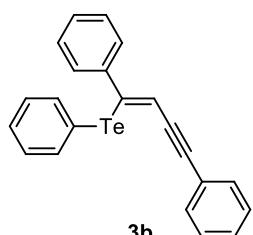
<sup>54</sup> Bieber, L. W.; Silva, M. F.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2735.

### 5.2.7.2 Irradiação de Micro-ondas

O 1,3-dialquino **1a-b** (0,4 mmol) foi adicionado a um tubo de 10 mL, juntamente com o dicalcogeneto de diorganoíla **2a-e** (0,4 mmol) eo solvente PEG-400 (3 mL). Após, sob atmosfera inerte e agitação, adicionou-se o NaBH<sub>4</sub> (0,8 mmol) e deixou-se agitando por 5 minutos à temperatura ambiente. O tubo foi colocado na cavidade do M.O., sendo irradiado com forte agitação, sob uma potência máxima de 5 W até atingir as temperaturas de 30 (produto **3**) a 90 °C (produto **4**) e sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. Após a formação do produto, a reação foi resfriada a temperatura ambiente, extraída com acetato de etila (20 mL) e água destilada (40 mL), e seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado da fase orgânica por rota-evaporação. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando hexano ou uma mistura dehexano:AcOEt como eluente.

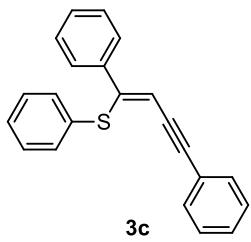


**(Z)-1,4-difenil-1-(fenilseleno)but-1-en-3-ino (3a):**<sup>7c,</sup> <sup>7e</sup> sólido amarelo; Rend. 0,117 g (81 %, método A) e 0,137 g (95 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,41-7,46 (m, 4H); 7,31-7,34 (m, 2H); 7,27-7,29 (m, 3H); 7,15-7,16 (m, 3H); 7,05-7,06 (m, 3H); 6,40 (s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 147,1; 139,5; 133,1; 131,5; 130,0; 128,7; 128,3; 128,2; 128,1; 126,9; 123,3; 112,7; 97,7; 88,3 ppm. EMm/z (int. rel., %) 360 (M<sup>+</sup>, 18,9); 279 (23,0); 202 (100,0); 77 (12,6).



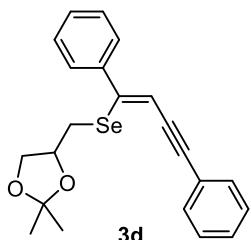
**(Z)-1,4-difenil-1-(fenilteluro)but-1-en-3-ino (3b):** sólido amarelo escuro. P. f. 62-66 °C. Rend. 0,087 g (53 %, método A) e 0,126 g (77 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,50-7,52 (m, 4H); 7,31-7,33 (m, 3H); 7,26-7,28 (m, 2H); 7,09-7,12 (m, 4H); 6,98-7,01 (m, 2H); 6,46 (s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,

100MHz)  $\delta$  = 141,3; 139,0; 136,8; 131,4; 128,9; 128,6; 128,4; 128,3; 127,84; 127,80; 127,7; 123,0; 116,0; 114,7; 97,2; 90,0 ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %) Isômero (*Z*): 410 (M<sup>+</sup>, 13,3); 280 (10,8); 202 (100,0); 77 (28,4). EM  $m/z$  (int. rel., %) Isômero (*E*): 410 (M<sup>+</sup>, 10,3); 280 (8,4); 202 (100,0); 77 (28,9). HRMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>Te: [M + H]<sup>+</sup> 411,0392. Encontrada: 411,0387.

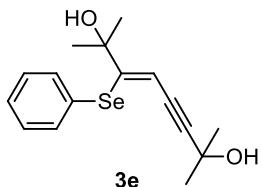


**(*Z*)-1,4-difenil-1-(feniltio)but-1-en-3-ino (3c):**<sup>7e</sup>, <sup>25</sup>sólido amarelo.

Rend. 0,102 g (82 %, método A) e 0,120 g (86 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  = 7,50-7,53 (m, 2H); 7,43-7,46 (m, 2H); 7,27-7,29 (m, 3H); 7,19-7,24 (m, 4H); 7,03-7,15 (m, 4H); 6,32 (s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  = 147,1; 138,2; 134,4; 131,5; 130,3; 128,6; 128,3; 128,2; 127,9; 126,3; 123,2; 112,2; 98,3; 87,6 ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %): 312 (M<sup>+</sup>, 81,1); 278 (17,0); 202 (100,0); 77 (22,0). HRMS calculada para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>S: [M + H]<sup>+</sup> 313,1051. Encontrada: 313,1025.

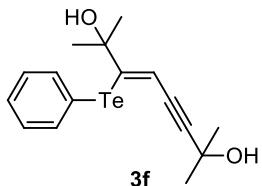


**(*Z*)-1,4-difenil-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetil)seleno]but-1-en-3-ino (3d):** óleo amarelo claro. Rend. 0,123 g (77 %, método A) e 0,156 g (98 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  = 7,48-7,53 (m, 4H); 7,32-7,40 (m, 6H); 6,25 (s, 1H); 4,12-4,18 (m, 1H); 4,04-4,09 (dd, *J* = 8,2 e 5,9 Hz, 1H); 3,64-3,69 (dd, *J* = 8,2 e 6,4 Hz, 1H); 2,83-2,88 (dd, *J* = 12,3 e 5,0 Hz, 1H); 2,62-2,69 (dd, *J* = 12,3 e 8,0 Hz, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,29 (s, 3H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 146,2; 139,5; 131,4; 128,8; 128,6; 128,33; 128,32; 128,2; 123,3; 112,3; 109,5; 97,2; 88,2; 75,5; 69,1; 28,9; 26,9; 25,7 ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %) 398 (M<sup>+</sup>, 25,0); 282 (20,1); 202 (87,4); 115 (11,4); 101 (41,3); 77 (11,3); 73 (22,0); 59 (34,9); 43 (100,0).



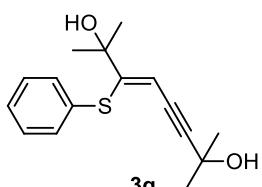
**(Z)-2,7-dimethyl-3-(fenilseleno)oct-3-en-5-ino-2,7-diol (3e):**<sup>7c, 7e</sup>

sólido amarelo claro. Rend. 0,091 g (70 %, método A) e 0,089 g (69%, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,42-7,45 (m, 2H); 7,18-7,28 (m, 3H); 6,50 (s, 1H); 2,32 (sl., 1H); 1,72 (sl., 1H); 1,51 (s, 6H); 1,27 (s, 6H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 153,4; 131,9; 130,4; 129,0; 126,3; 114,4; 102,4; 80,1; 74,8; 65,3; 30,7; 29,1 ppm. EM m/z (int. rel., %) 324 (M<sup>+</sup>, 10,4); 306 (6,1), 291 (7,4); 167 (10,4); 77 (15,6); 43 (100,0).



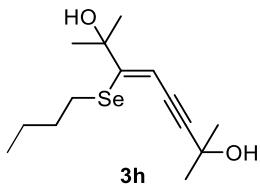
**(Z)-2,7-dimethyl-3-(fenilteluro)oct-3-en-5-ino-2,7-diol (3f):**<sup>25</sup>

sólido amarelo claro. P.f. 97-98 °C. Rend. 0,062 g (51 %, método A) e 0,061 g (50 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ = 7,64-7,67 (m, 2H); 7,18-7,26 (m, 3H); 6,52 (s, 1H); 2,22 (sl, 1H); 1,70 (sl, 1H); 1,51 (s, 6H); 1,30 (s, 6H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ = 147,4; 136,3; 129,3; 127,2; 117,9; 115,8; 101,6; 82,4; 75,7; 65,3; 30,7; 29,7 ppm. EM m/z (int. rel., %) 374 (M<sup>+</sup>, 11,1); 356 (1,7); 224 (21,8); 167 (5,5); 77 (33,4); 43 (100,0). HRMS calculada para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Te: [M + H]<sup>+</sup> 375,0604. Encontrada: 375,0598.



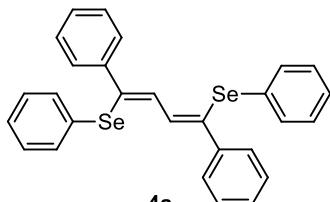
**(Z)-2,7-dimethyl-3-(feniltio)oct-3-en-5-ino-2,7-diol (3g):**<sup>7e, 25</sup> sólido

amarelo claro. Rend. 0,109 g (99 %, método A) e 0,089 g (81 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,26-7,34 (m, 4H); 7,14-7,18 (m, 1H); 6,42 (s, 1H); 2,41 (sl, 1H); 1,78 (sl, 1H); 1,50 (s, 6H); 1,24 (s, 6H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 153,3; 136,0; 128,8; 128,2; 125,7; 113,0; 104,0; 79,3; 74,5; 65,3; 30,6; 28,9 ppm. EM m/z (int. rel., %) 277 (M<sup>+</sup>, 42,4); 259 (9,4); 243 (21,3); 201 (86,3); 77 (18,3); 59 (100,0); 43 (73,1).



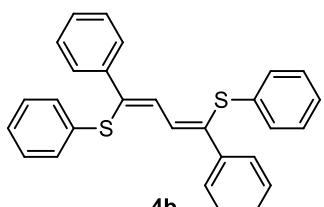
**(Z)-2,7-dimethyl-3-(butylseleno)oct-3-en-5-ino-2,7-diol (3h).<sup>55</sup>**

Óleo amarelo claro. Rend. 0,145 g (97 %, método A) e 0,147 g (98 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  = 6,36 (s, 1H); 3,04 (t, 2H); 2,73 (s, 1H); 2,56 (s, 1H); 1,62-1,72 (m, 2H); 1,57 (s, 6H); 1,36-1,48 (s, 8H); 0,92 (t, 3H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  = 154,3; 1112,2; 100,8; 80,1; 74,6; 65,5; 32,3; 31,2; 29,0; 28,2; 23,0; 13,6 ppm. EM *m/z* (int. rel., %) 304 (M<sup>+</sup>, 9,3); 286 (4,5); 246 (0,5); 167 (4,4); 59 (24,5); 43 (100,0).



**(1Z,3Z)-1,4-bis(fenilseleno)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno**

**(4a):**<sup>7e, 56</sup> Sólido amarelo. Rend. 0,106 g (51 %, método A) e 0,143 g (69 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,61 (s, 2H); 7,54-7,56 (m, 4H); 7,28-7,30 (m, 4H); 7,15-7,22 (m, 6H); 7,08-7,13 (m, 6H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 141,2; 138,4; 135,5; 134,9; 131,2; 129,0; 128,4; 128,2; 128,1; 126,5. EM (*ID*) *m/z* (int. rel., %) 518 (M<sup>+</sup>, 1,3); 361 (100,0); 280 (99,4); 202 (96,0), 77 (31,0). HRMS (DI) calculada para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>Se<sub>2</sub>: [M + H]<sup>+</sup> 519,0130. Encontrada: 519,0125.



**(1Z,3Z)-1,4-bis(feniltio)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno (4b):**<sup>7e, 57</sup>

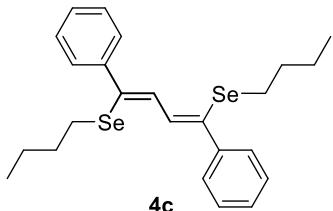
Sólido amarelo. Rend. 0,100 g (59 %, método A) e 0,116 g (69 %, método B); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  = 7,76 (s, 2H); 7,62-7,65 (m, 4H); 7,02-7,27 (m, 16H) ppm.

<sup>55</sup> Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6726.

<sup>56</sup> Tomita, I.; Nishiyama, H.; Matsamura, Y. *Polymer Reprints (ACS, Division of Polymer Chemistry)* **2011**, 52, 830.

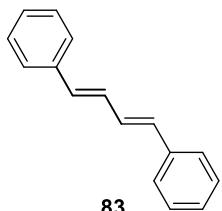
<sup>57</sup> Kuniyasu, H.; Takekawa, K.; Yamashita, F.; Miyafuji, K.; Asano, S.; Takai, Y.; Ohtaka, A.; Tanaka, A.; Sugoh, K.; Kurosawa, H.; Kambe, N. *Organometallics* **2008**, 27, 4788.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 139,6; 138,1; 135,6; 133,4; 128,8; 128,7; 128,3; 127,8; 125,8 ppm. EM (ID)  $m/z$  (int. rel., %) 422 ( $\text{M}^+$ , 5,8); 313 (100,0); 235 (23,1); 202 (20,6); 77 (5,9).



**(1 $Z$ ,3 $Z$ )-1,4-bis(butylseleno)-1,4-difenilbuta-1,3-dieno (4c):**

óleo amarelo. Rend. 0,136 g (71 %, método A) e 0,122 g (64 %, método B); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 7,60-7,63 (m, 4H); 7,29-7,39 (m, 6H); 7,25(s, 2H); 2,45 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 4H); 1,48 (qui,  $J$  = 7,5 Hz, 4H); 1,25 (sext,  $J$  = 7,4 Hz, 4H); 0,77 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 6H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 141,4; 138,3; 133,6; 128,5; 128,3; 127,8; 32,5; 26,5; 22,7; 13,5 ppm. EM (ID)  $m/z$  (int. rel., %) 478 ( $\text{M}^+$ , 4,1); 341 (100,0); 285 (84,4); 204 (92,6); 102 (23,7); 77 (10,5); 57 (64,5); 41 (85,4). HRMS (ID) calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Se}_2$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  479,0756. Encontrada: 479,0721.



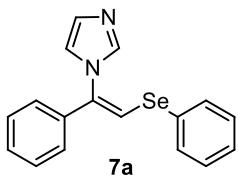
**(1 $E$ ,3 $E$ )-1,4-difenilbuta-1,3-dieno (83):<sup>58</sup>** Sólido branco. Rend. 0,027

g (33 %, método A); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,44 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 4H); 7,33 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 4H); 7,21-7,25 (m, 2H); 6,94-6,98 (m, 2H); 6,65-6,69 (m, 2H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 137,3; 132,8; 129,2; 128,6; 127,5; 126,4 ppm. EM (ID)  $m/z$  (int. rel., %) 206 ( $\text{M}^+$ , 100,0); 191 (31,0); 128 (31,4); 115 (13,3); 102 (7,9); 91 (47,5); 77 (8,5).

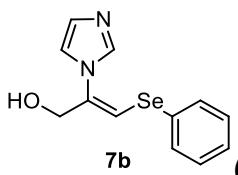
<sup>58</sup> Katritzky, A. R.; Cheng, D.; Henderson, S. A.; Li, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6704.

### 5.2.8 Procedimento Geral para a Síntese de Selenetos Vinílicos funcionalizados com Imidazol

Em um balão de 25 mL colocou-se o calcogenoalquino **5a-j** (0,5 mmol), imidazol **6** (1,0 mmol) e DMF (5 mL), sob agitação em banho de silicone com aquecimento de 145 °C por 48 h. A reação foi acompanhada por cromatografia em CCD. Após a reação foi resfriada até temperatura ambiente, diluída em solução aquosa de NaOH (10 mL, 1 mol.L<sup>-1</sup>) e extraída com acetato de etila (5 mL x 4). A fase orgânica foi lavada com água destilada e solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub>, o solvente foi evaporado da fase orgânica por rota-evaporação. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

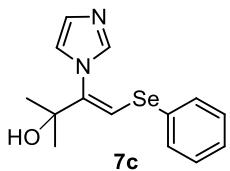


**(Z)-1-(1-fenilseleno)vinil-1H-imidazol (7a):** Óleo amarelo; Rend. 0,119 g (73%); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ = 7,56-7,57 (m, 1H); 7,48-7,51 (m, 2H); 7,25-7,27 (m, 3H); 7,20-7,24 (m, 3H); 7,14-7,15 (m, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,01-7,04 (m, 2H); 6,95-6,96 (m, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ = 137,5; 136,3; 135,4; 133,0; 129,6; 129,5; 129,3; 128,7; 128,6; 128,2; 125,3; 120,9; 119,4 ppm. EM m/z (int. rel., %) 326 (M<sup>+</sup>, 38,4); 258 (12,2); 178 (100,0); 157 (33,0); 77 (58,3). HRMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 327,0322. Encontrada: 327,0390.



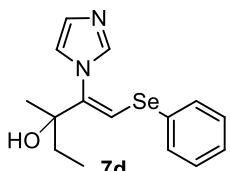
**(Z)-2-(1H-imidazol-1-yl)-3-(fenilseleno)prop-2-en-1-ol (7b):** Sólido amarelo escuro; P.f. 88-90 °C; Rend. 0,085 g (61 %); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ = 7,54-7,55 (m, 1H); 7,48-7,51 (m, 2H); 7,26-7,32 (m, 3H); 7,10-7,11 (m, 1H); 7,02-7,03 (m, 1H); 6,79 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,33 (s, 2H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ = 136,3; 136,1; 132,9; 129,5; 129,1; 128,6; 128,1; 119,9; 118,7; 64,5 ppm. EM m/z (int. rel., %) 281 (M<sup>+</sup>, 6,8); 207 (28,7); 157 (7,9); 77 (26,9); 40 (100,0). Análise

elementar (%) Calculada para  $C_{12}H_{12}N_2OSe$ : C 51,62; H 4,33. Encontrada: C 51,81; H 3,77.



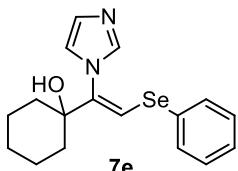
**(Z)-3-(1H-imidazol-1-yl)-2-methyl-4-(phenylseleno)but-3-en-2-ol (7c):**

Sólido amarelo escuro; P.f. 83-85 °C; Rend. 0,108 g (70 %); RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta = 7,44-7,45$  (m, 1H); 7,39-7,42 (m, 2H); 7,18-7,23 (m, 3H); 7,00-7,01 (m, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,91-6,92 (m, 1H); 4,76 (sI, 1H); 1,31 (s, 6H) ppm. RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta = 142,2; 137,3; 132,9; 129,4; 128,9; 128,2; 127,9; 122,5; 120,1; 72,2; 28,3$  ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %) 308 ( $M^+$ , 11), 290 (13), 157 (42), 77 (84), 43 (100). Análise elementar (%) Calculada para  $C_{14}H_{16}N_2OSe$ : C 54,73; H 5,25. Encontrada: C 55,12; H 5,37.



**(Z)-2-(1H-imidazol-1-yl)-3-methyl-1-(phenylseleno)pent-1-en-3-ol (7d):**

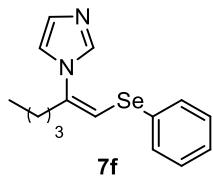
Óleo amarelo escuro; P.f. Rend. 0,074 g (46 %); RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta = 7,50-7,51$  (m, 1H); 7,45-7,50 (m, 2H); 7,27-7,31 (m, 3H); 7,09-7,10 (m, 1H); 7,04 (s, 1H); 6,97-6,98 (m, 1H); 3,94 (sI, 1H); 1,46-1,65 (m, 2H); 1,37 (s, 3H); 0,96 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta = 140,9; 137,2; 132,8; 129,4; 128,9; 128,4; 127,9; 123,6; 119,8; 75,1; 32,5; 25,7; 8,3$  ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %) 322 ( $M^+$ , 8,3), 304 (9,1), 157 (40,7), 77 (83,7), 43 (100,0). HRMS calculada para  $C_{15}H_{18}N_2OSe$ :  $[M + H]^+$  323,0584. Encontrada: 323,0651.



**(Z)-1-(1H-imidazol-1-yl)-2-(phenylseleno)vinylcyclohexanol (7e):**

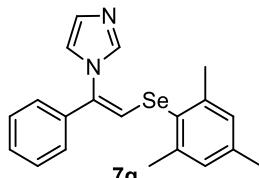
Óleo amarelo; Rend. 0,082 g (47%); RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta = 7,51-7,52$  (m, 1H); 7,46-7,49 (m, 2H); 7,26-7,31 (m, 3H); 7,06-7,07 (m, 1H); 6,98-6,99 (m, 2H); 4,39 (sI, 1H); 1,18-1,70 (m, 10H) ppm. RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta = 142,2; 132,9; 129,5;$

129,4; 129,0; 127,9; 126,1; 123,4; 120,2; 73,1; 35,4; 25,3; 21,8 ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %) 348 ( $M^+$ , 9,7), 330 (19,3), 173 (100,0), 157 (37,7), 77 (87,6). HRMS calculada para  $C_{17}H_{20}N_2OSe$ :  $[M + H]^+$  349,0741. Encontrada: 349,0809.

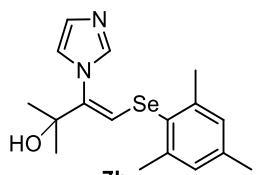


**(Z)-1-(1-(1*H*-imidazol-1-il)-2-(fenilseleno)vinil)ciclohexanol (7f):**

Óleo amarelo; Rend. 0,107 g (70%); RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta =$  60,7-61 (m, 1H); 7,47-7,52 (m, 2H); 7,28-7,33 (m, 3H); 7,15-7,16 (m, 1H); 7,03-7,04 (m, 1H); 6,41 (t,  $J =$  1,0 Hz, 1H); 2,49 (td,  $J =$  7,2 e 1,0 Hz, 2H); 1,25-1,37 (m, 4H); 0,88 (t,  $J =$  7,2 Hz, 3H) ppm. RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta =$  137,3; 136,3; 132,6; 129,7; 129,4; 129,3; 127,8; 118,1; 115,8; 37,2; 29,1; 21,8; 13,7 ppm. EM (ID)  $m/z$  (int. rel., %) 306 ( $M^+$ , 69,3), 237 (46,2), 157 (48,7), 117 (100,0), 77 (62,5).

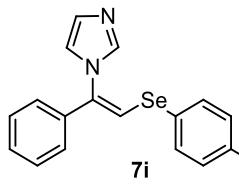


**(Z)-1-(2-(mesilseleno)-1-fenilvinil)-1*H*-imidazol (7g):** Sólido amarelo; P.f. 86-88 °C; Rend. 0,112 g (61 %); RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta =$  7,67-7,68 (m, 1H); 7,24-7,29 (m, 4 H); 7,07-7,08 (m, 1H); 7,01-7,05 (m, 2H); 6,98-6,99 (s, 2H); 6,82 (s, 1H); 2,49 (s, 6 H); 2,29 (s, 3 H) ppm. RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta =$  142,6; 139,2; 137,4; 136,3; 134,8; 129,3; 128,9; 128,6; 128,4; 126,7; 124,9; 122,4; 119,4; 24,4; 20,9 ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %) 368 ( $M^+$ , 12,1), 287 (100,0), 198 (21,0), 119 (43,9), 77 (18,5). Análise elementar (%) Calculada para  $C_{20}H_{20}N_2Se$ : C 65,39; H 5,49. Encontrada: C 65,63; H 5,68.



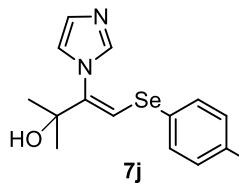
**(7h):** Sólido amarelo; P.f. 140-142 °C; Rend. 0,114 g (65 %); RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta =$  7,53-7,54 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 1H), 7,00-7,01 (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 2,42 (s, 6H), 2,27 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H) ppm. RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,

75 MHz)  $\delta$  = 142,6; 141,7; 139,0; 128,8; 128,7; 128,3; 126,3; 123,4; 120,1; 72,3; 28,3; 24,3; 20,9 ppm. EM (ID)  $m/z$  (int. rel., %) 350 (M<sup>+</sup>, 12,8), 197 (15,7), 119 (100,0), 69 (94,1), 43 (79,2). Análise elementar (%) Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OSe: C 58,45; H 6,45. Encontrada: C 58,52; H 6,30.



**(Z)-1-(1-fenil-2-(p-chlorofenilseleno)vinil)-1H-imidazol (7i):**

Sólido amarelo; P.f. 59-61 °C; Rend. 0,072 g (40 %); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 Hz)  $\delta$  = 7,64-7,65 (m, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H); 7,30-7,33 (m, 3H); 7,23-7,24 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,03-7,04 (m, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  = 137,4; 136,1; 135,9; 134,6; 134,4; 129,7; 129,0; 128,9; 128,8; 127,3; 125,3; 120,0; 119,4 ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %) 360 (M<sup>+</sup>, 40,1), 191 (47,6), 178 (100,0), 102 (98,4), 77 (38,8). HRMS calculada para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>CIN<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 360,9932. Encontrada: 360,9998.



**(Z)-4-(p-chlorofenilseleno)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilbut-3-en-2-ol (7j):**

Sólido amarelo escuro; P.f. 104-106 °C; Rend. 0,086 g (40 %); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,50-7,51 (m, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 1,39 (s, 6H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 142,9; 137,3; 134,3; 134,2; 129,6; 128,4; 127,0; 121,8; 120,1; 72,3; 28,3 ppm. EM  $m/z$  (int. rel., %) 342 (M<sup>+</sup>, 3,3), 191 (25,6), 151 (16,6), 77 (32,4), 43 (100,0). Análise elementar (%) Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>CIN<sub>2</sub>OSe: C 49,21; H 4,42. Encontrada: C 49,27; H 4,62.

---

---

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

- 1.(a) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (b) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032. (c) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731. (d) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277.
- 2.(a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. In *Topics in Current Chemistry*; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.
- 3.(a) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664. (b) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819. (c) Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7519.
4. (a) Jesse, C. R.; Wilhelm, E. A.; Bortolatto, C. F.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, 635, 135. (b) Okoronkwo, A. E.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Santos Neto, J. S.; Luchese, C.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 909.
5. Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1135.
6. Barros, O. S. R.; Lang, E. S.; Oliveira, C. A. F.; Peppe, C.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7921.
7. (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9839. (b) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2261. (c) Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4271. (d) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Lenardão, E. J.; Hurtado, G. R.; Barbosa, S. L.; Guerrero Jr., P. G.; Nazário, C. E. D.; Viana, L. H.; Santana, A. S.; Baroni, A. C. M. *Synlett* **2009**, 986.
8. (a) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1019. (b) Singh, P. K. J. *Agric. Food Chem.* **2012**, 60, 5813. (c) Sharma, K. N.; Joshi, H.; Sharma, A. K.; Prakash, O.; Singh, A. K. *Organometallics* **2013**, 32, 2443. (d) Björgvinsson, M.; Roesky, H. W. *Polyhedron* **1991**, 10, 2353. (e) Abdel-Hafez, S. H.; Hussein, M. A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, 341, 240.

- 9.**(a) Ding, H. X.; Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; Flick, A. C.; O'Donnell, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2795. (b) Lawrence, S. A. In *Amines: Synthesis, Properties, and Applications*; Cambridge University Press: New York, **2004**. (c) Brossi, A. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* Cordell, G. A., Eds.; Academic Press: San Diego, **1993**, *43*, 119. (d) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Cordell, G. A., Eds.; Academic Press: San Diego, **1993**, *43*, 185. (e) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207. (f) Stork, G. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 370. (g) Cossy, J.; Belotti, D.; Bellosta, V.; Boggio, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2677.
- 10.** (a) Namdar, R.; Valdez, C. *Drugs Today* **2011**, *47*, 883. (b) Bohets, H.; McGowan, C.; Mannens, G.; Schroeder, N.; Edwards-Swanson, K.; Shapiro, A. J. *Ocular Pharmacol. Therap.* **2011**, *27*, 187.
- 11.** (a) Verfaillie, C. J.; Vanhoutte, F. P.; Blanchet-Bardon, C.; Van Steensel, M. A.; Steijlen, P. M. *Br. J. Dermatol.* **2007**, *156*, 965. (b) Bryson, H. M.; Wagstaff, A. J. *Drugs Aging* **1996**, *9*, 478.
- 12.** Imahori, T.; Hori, C.; Kondo, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1090.
- 13.** Choji, K.; Tadakuni, T. *Synthesis* **1980**, *11*, 880.
- 14.** Shankar, R.; Jha, A. K.; Singh, U. S.; Hajela, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3077.
- 15.** Liao, Q.; Wang, Y.; Zhang, L.; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6371.
- 16.** Joshi, M.; Tiwari, R.; Verma, A. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1106.
- 17.** Gupta, S.; Agarwal, P. K.; Saiffudin, M.; Kundu, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5752.
- 18.** Reddy, V. P.; Iwasaki, T.; Kambe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2249.
- 19.** (a) Rani, N.; Sharma, A.; Gupta, G. K.; Singh, R. *Mini Reviews Med. Chem.* **2013**, *13*, 76. (b) Ogata, M.; Matsumoto, H.; Hamada, Y.; Takehara, M.; Tawara, K. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 768. (c) Ogata, M.; Matsumoto, H.; Shimizu, S.; Kida, S.; Shiro, M.; Tawara, K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1348.
- 20.** Yamagishi, M.; Okazaki, J.; Nighigai, K.; Hata, T.; Urabe, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 34.
- 21.** Joshi, M.; Patel, M.; Tiwari, R.; Verma, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5633.
- 22.** Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 123.

- 23.** (a) Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, *xi*, 221. (b) Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2066. (c) Chen, J.; Spear, S. K; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2005**, *7*, 64.
- 24.** (a) Halbes, U.; Bertus, P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8641. (b) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Lissner, E.; Braga, A. L. *Synlett* **2003**, 1880.
- 25.** Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 133.
- 26.** Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.
- 27.** Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.
- 28.** Santana, A. S.; Carvalho, D. B.; Casemiro, N. S.; Hurtado, G. R.; Viana, L. H.; Kassab, N. M.; Barbosa, S. L.; Marques, F. A.; Guerrero Jr., P. G.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5733.
- 29.** Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero Jr., P. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4199.
- 30.** Block, E.; Birringer, M.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1604.
- 31.** Block, E.; Birringer, M.; DeOrazio, R.; Fabian, J.; Glass, R. S.; Guo, C.; He, C.; Lorance, E.; Qian, Q.; Schroeder, T. B.; Shan, Z.; Thiruvazhi, M.; Wilson, G. S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5052.
- 32.** Ananikov, V. P.; Orlov, N. V.; Kabeshov, M. A.; Beletskaya, I. P.; Starikova, Z. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 4056.
- 33.** Trostyanskaya, I. G.; Maslova, E. N.; Kazankova, M. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 24.
- 34.** Shankar, R.; Jha, A. K.; Singh, U. S.; Hajela, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3077.
- 35.** Burley, G. A.; Davies, D. L.; Griffith, G. A.; Lee, M.; Singh, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 980.
- 36.** Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Rusakov, Y. Y.; Bhasin, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1129.
- 37.** Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Bhasin, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *47*, 1455.
- 38.** Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713.
- 39.** Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.

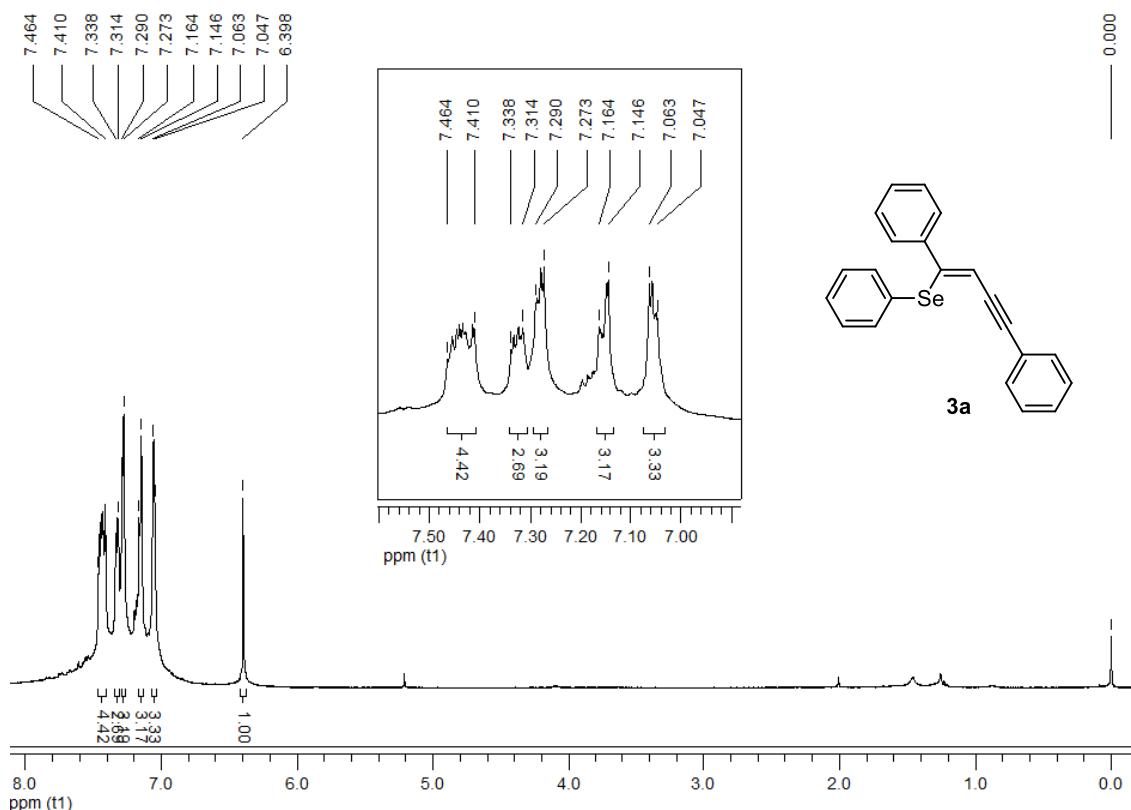
- 40.** Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 936.
- 41.** Araujo, M. A.; Raminelli, C.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 358.
- 42.** Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestiti, I.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8183.
- 43.** Santana, A. S.; Carvalho, D. B.; Cassemiro, N. S.; Viana, L. H.; Hurtado, G. R.; Amaral, M. S.; Kassab, N. M.; Guerrero Jr., P. G.; Barbosa, S. L.; Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 52.
- 44.** Annaka, T.; Nakata, N.; Ishii, A. *Organometallics* **2015**, 34, 1272.
- 45.** Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Doron'kina, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 795.
- 46.** Vinggaard, A. M.; Hass, U.; Dalgaard, M.; Andersen, H. R.; Jorgensen, E. B.; Christiansen, S.; Laier, P.; Poulsen, M. E. *Int. J. Androl.* **2006**, 29, 186.
- 47.** Kashima, C.; Tajina, T.; Shimizu, M.; Omote, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1325.
- 48.** McNab, H.; Tyas, R. G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8760.
- 49.** Reddy, V. P.; Iwasaki, T.; Kambe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2249.
- 50.** Hay, A. S.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320.
- 51.** Gordin, C.; Delaite, C.; Medlej, H.; Josien-Lefebvre, D.; Hariri, K.; Rusu, M. *Polym. Bull.* **2009**, 63, 789.
- 52.** Nicolaou, K. C.; Zipkin, R.; Tanner, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 349-350.
- 53.** Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2007**, 48, 7668.
- 54.** Bieber, L. W.; Silva, M. F.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2735.
- 55.** Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6726.
- 56.** Tomita, I.; Nishiyama, H.; Matsamura, Y. *Polymer Reprints (ACS, Division of Polymer Chemistry)* **2011**, 52, 830.
- 57.** Kuniyasu, H.; Takekawa, K.; Yamashita, F.; Miyafuji, K.; Asano, S.; Takai, Y.; Ohtaka, A.; Tanaka, A.; Sugoh, K.; Kurosawa, H.; Kambe, N. *Organometallics* **2008**, 27, 4788.
- 58.** Katritzky, A. R.; Cheng, D.; Henderson, S. A.; Li, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6704.

---

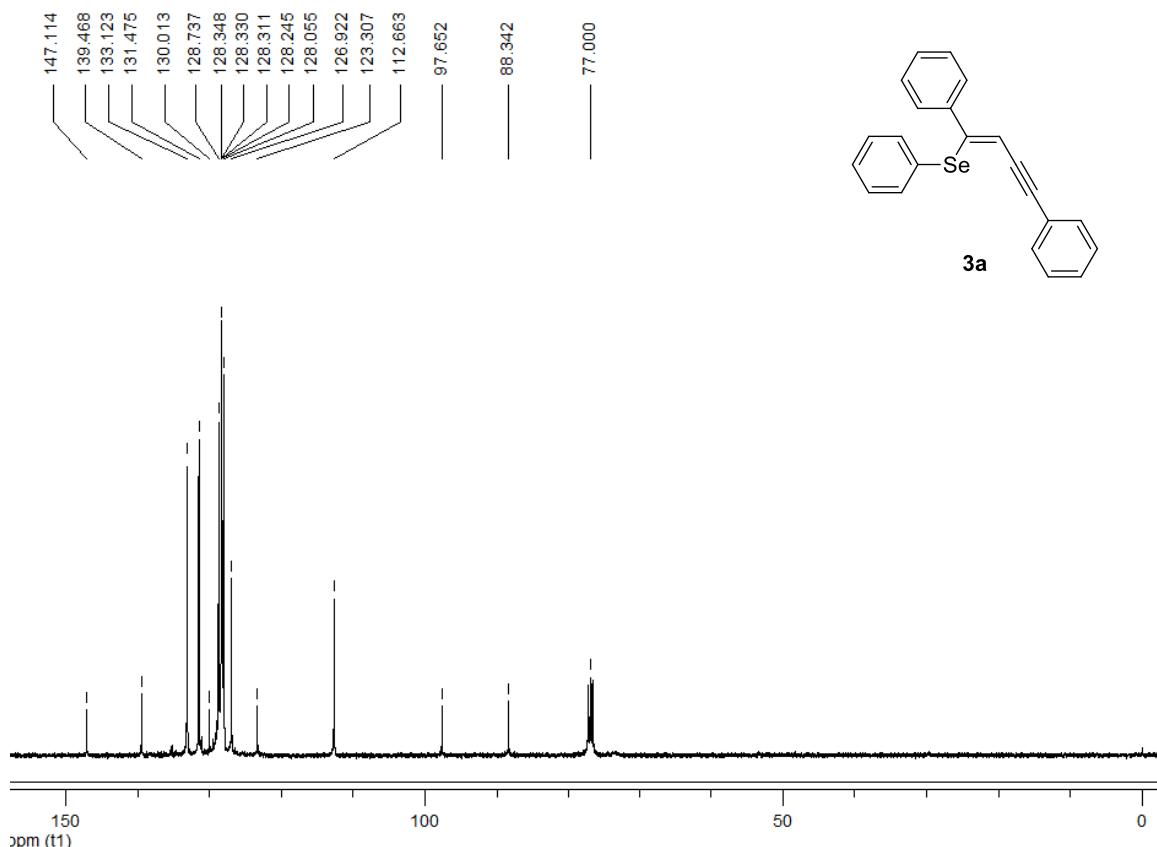
---

## **ESPECTROS SELECCIONADOS**

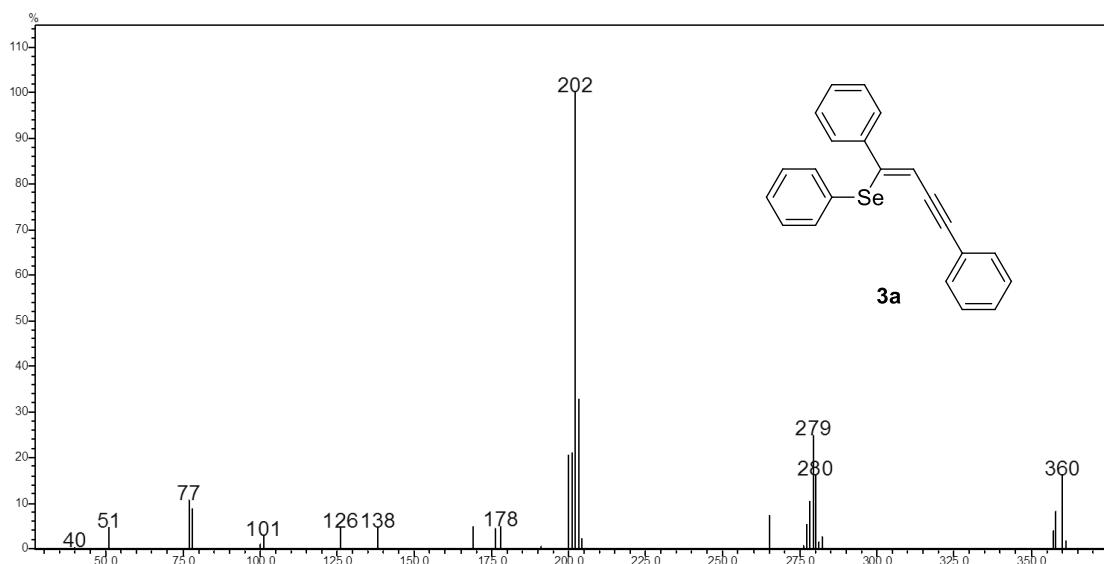
---



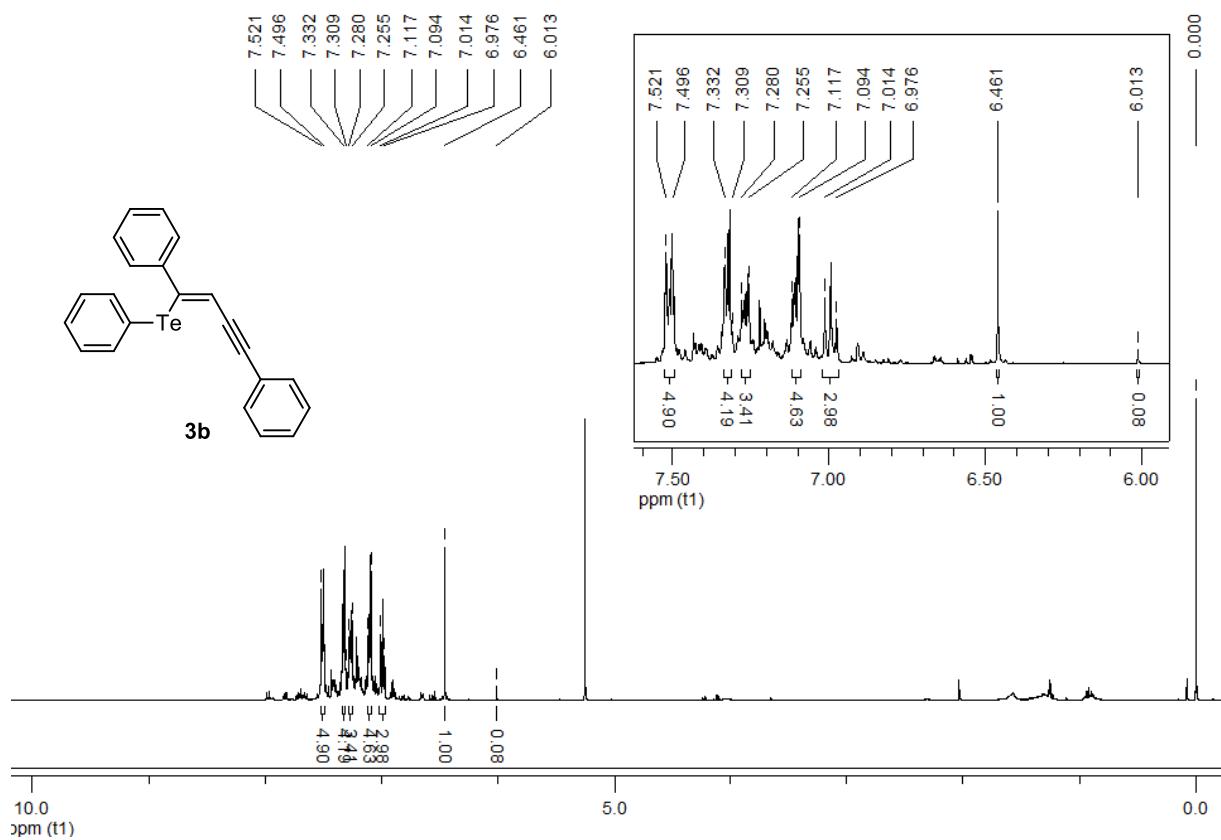
**Figura 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (*Z*)-3a em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



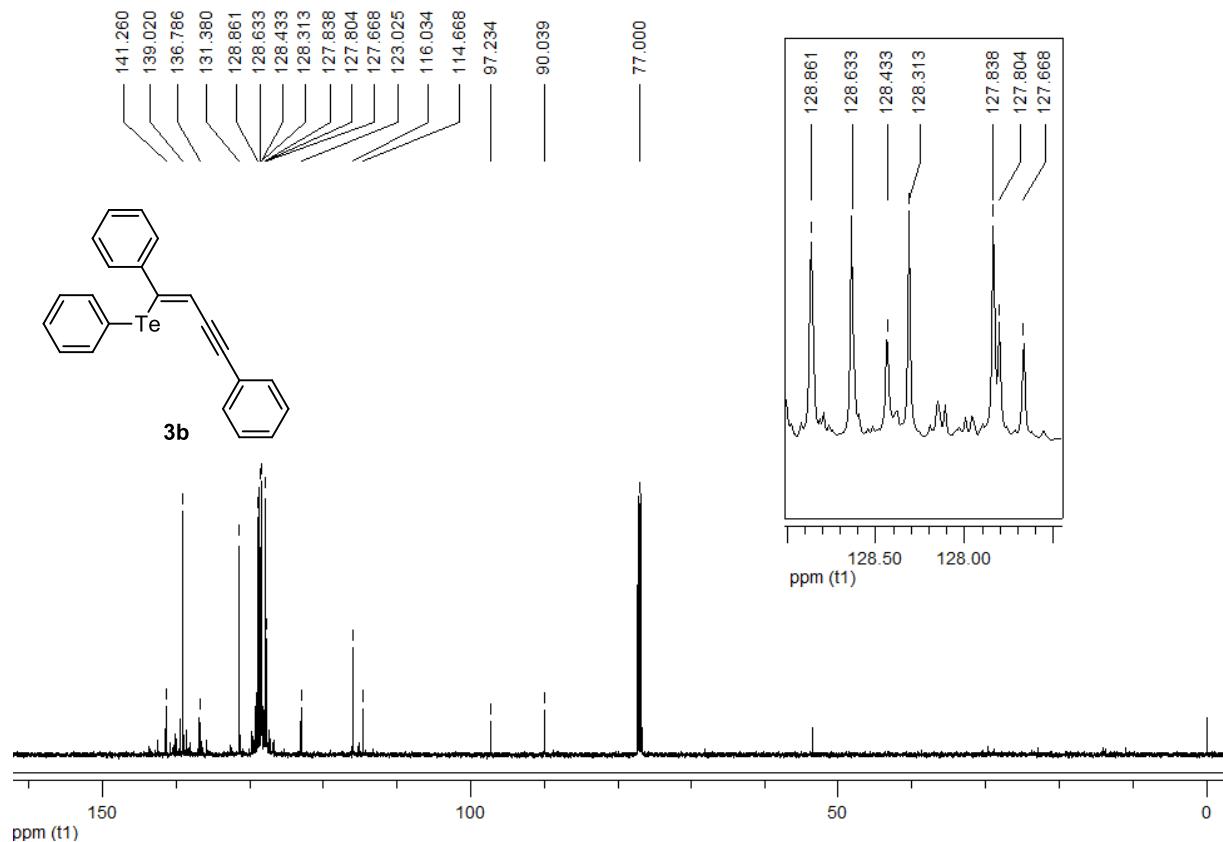
**Figura 20.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



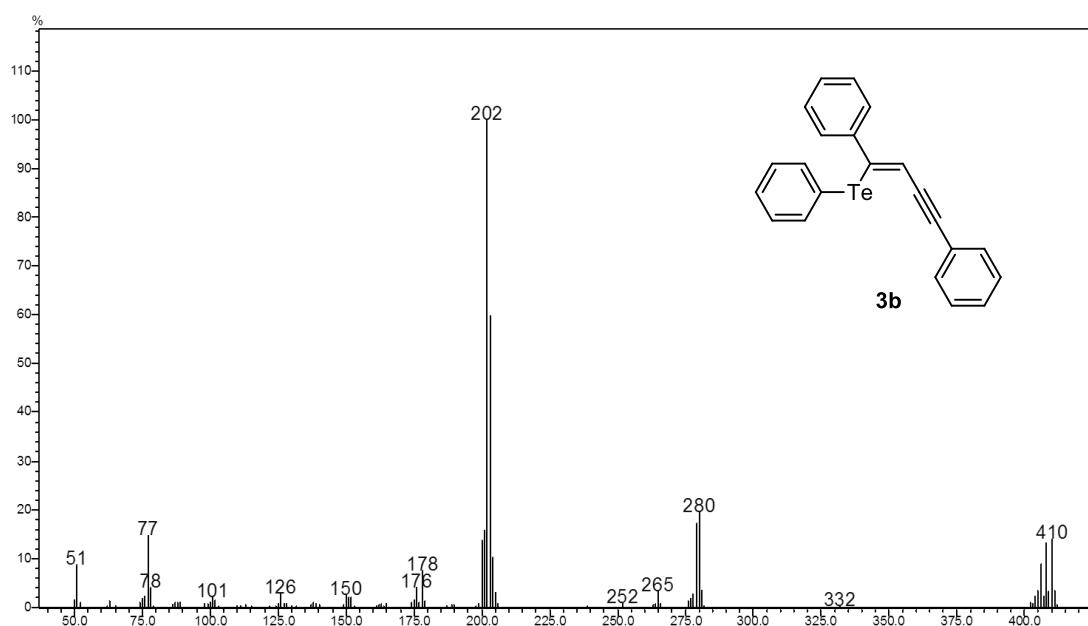
**Figura 21.** Espectro de massas do composto **3a**.



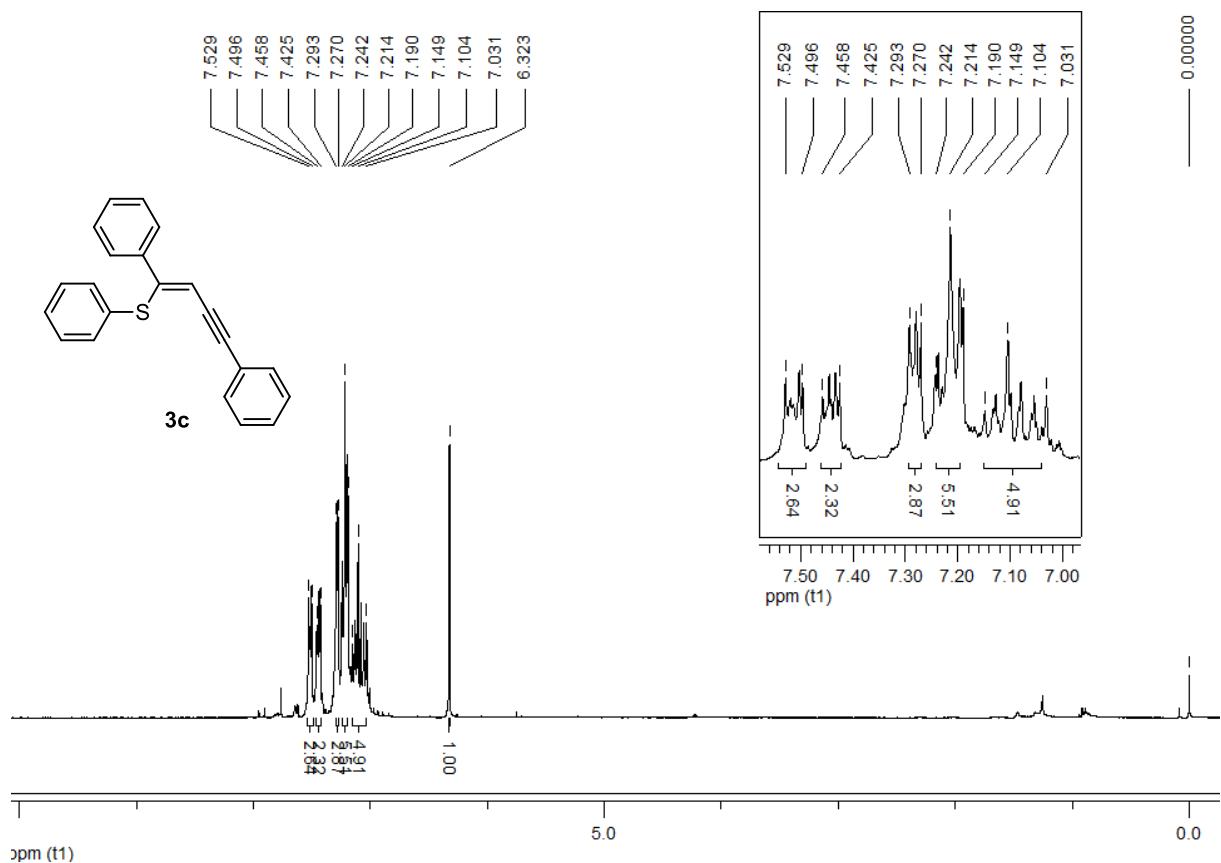
**Figura 22.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



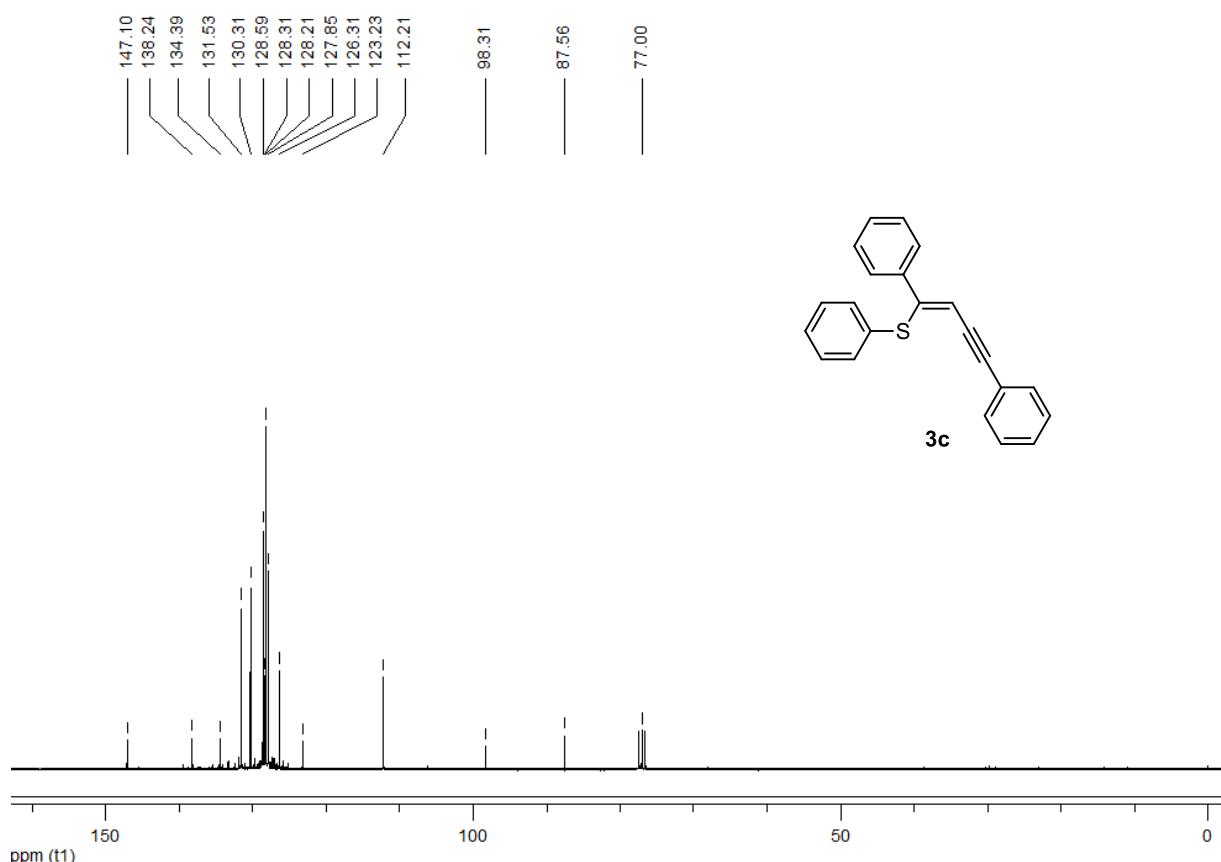
**Figura 23.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 24.** Espectro de massas do composto **3b**.



**Figura 25.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



**Figura 26.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.

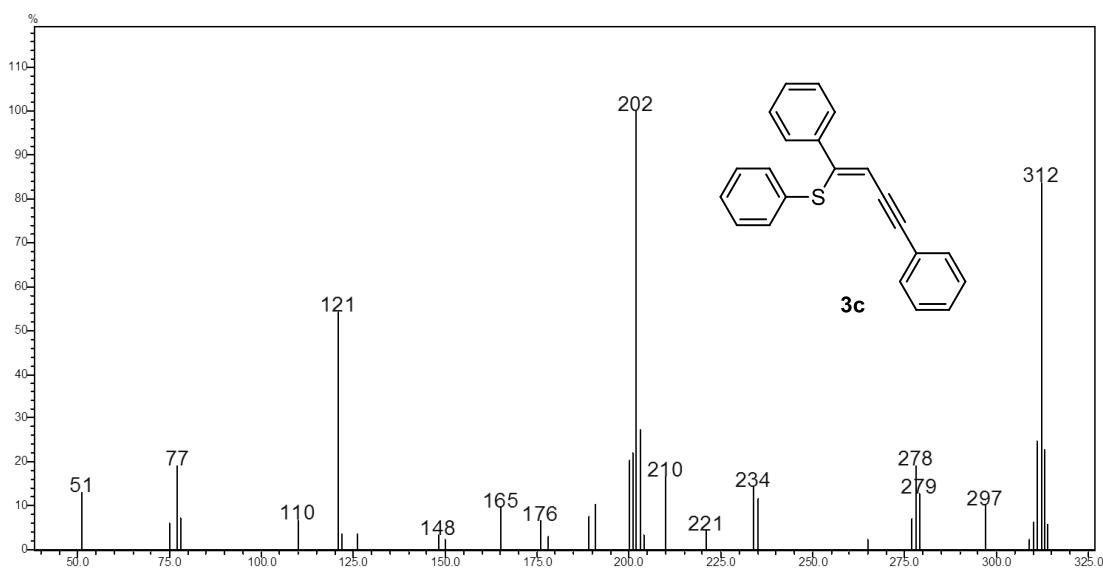


Figura 27. Espectro de massas do composto **3c**.

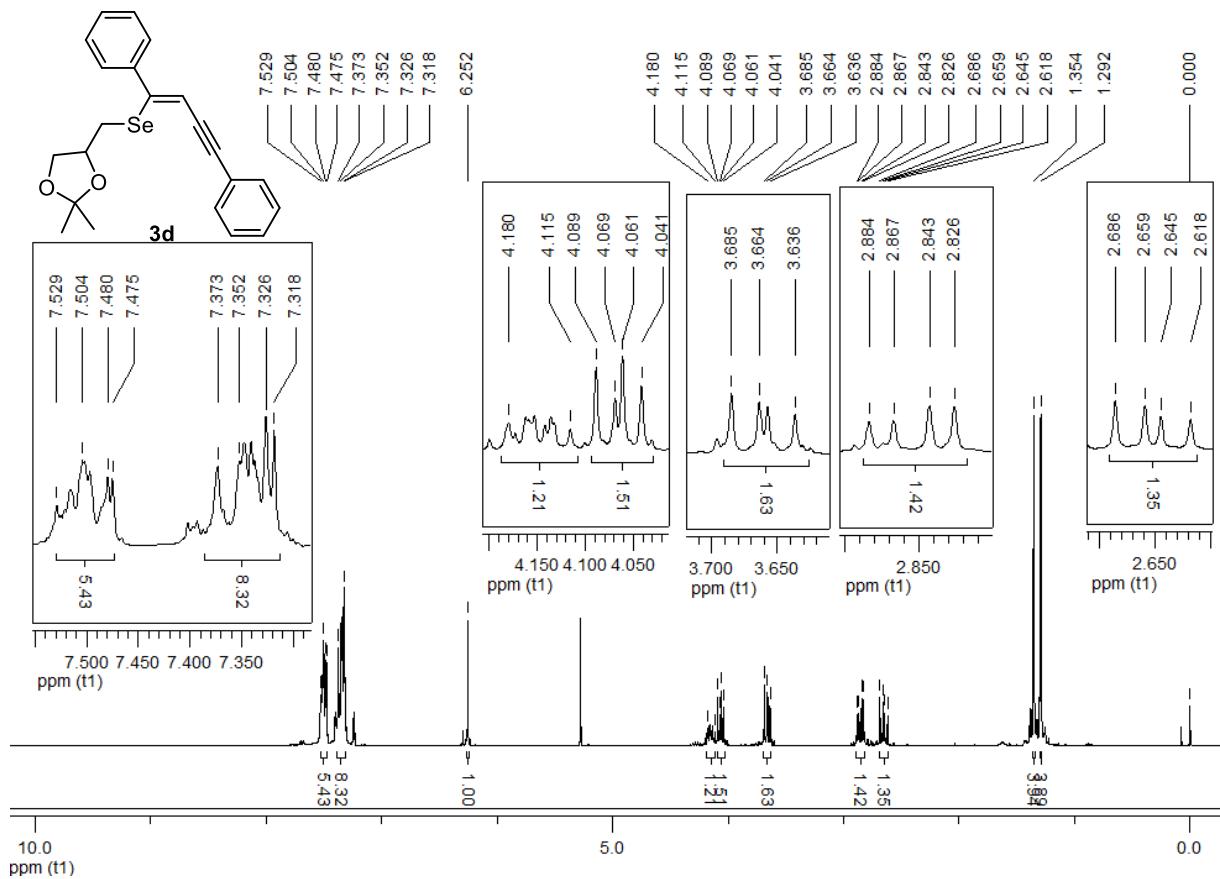
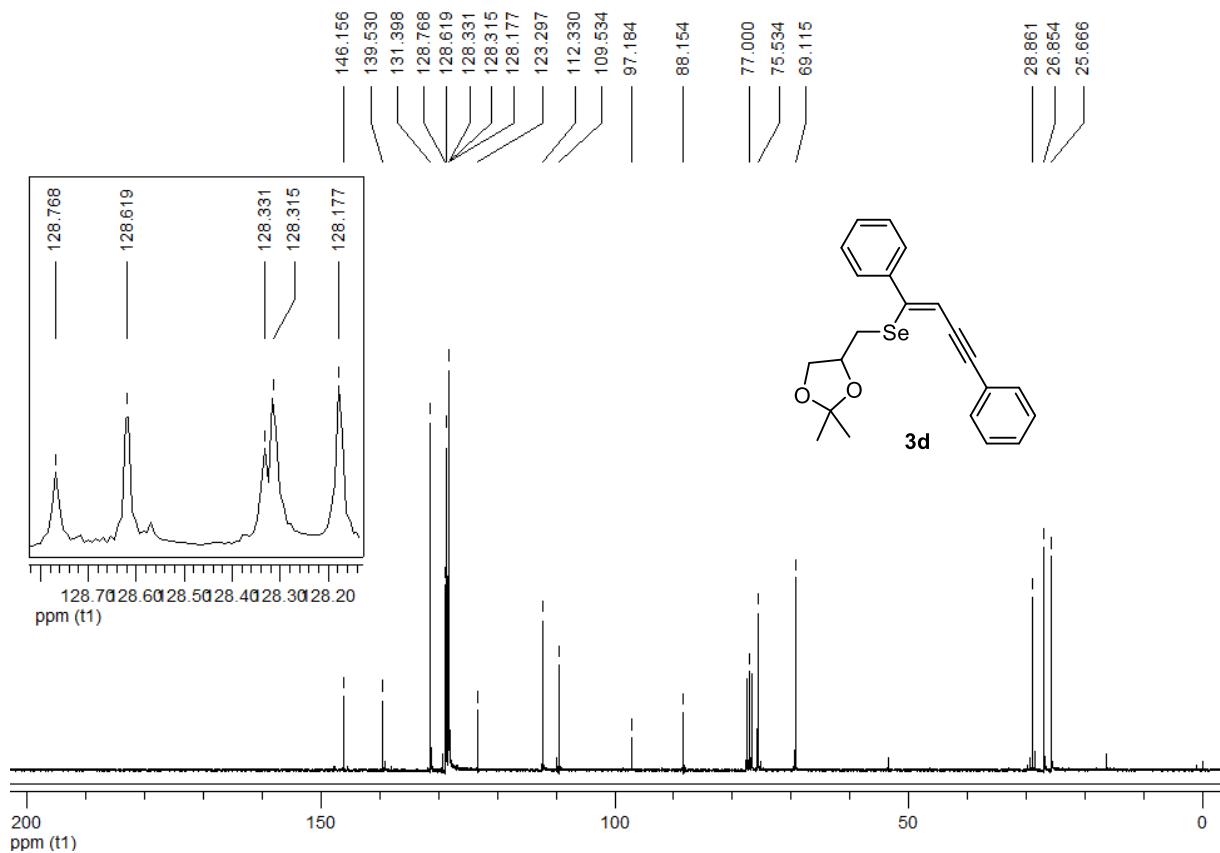
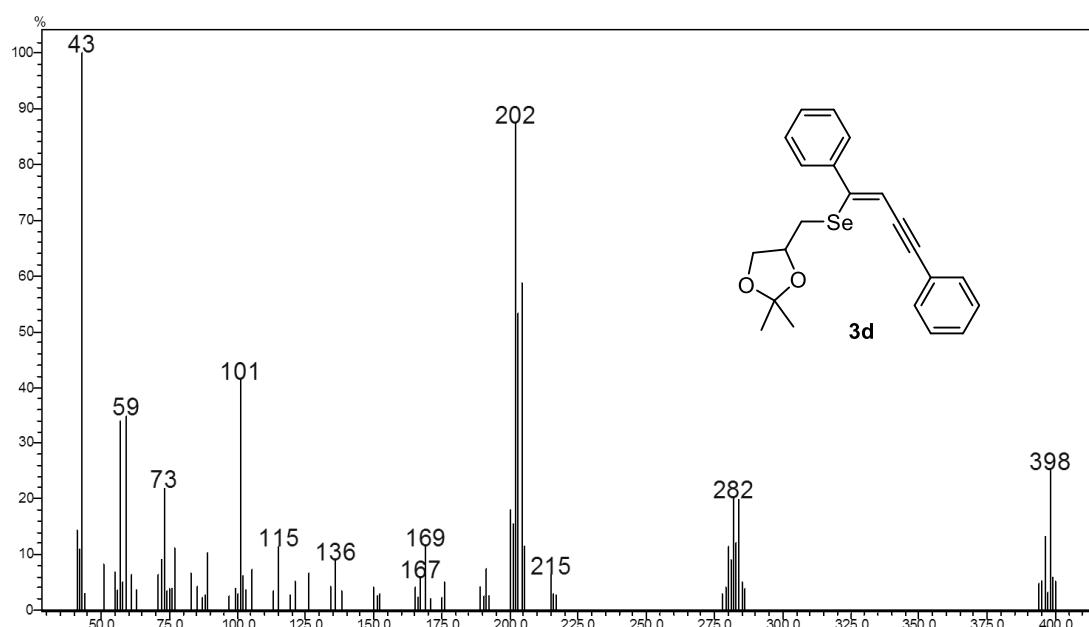


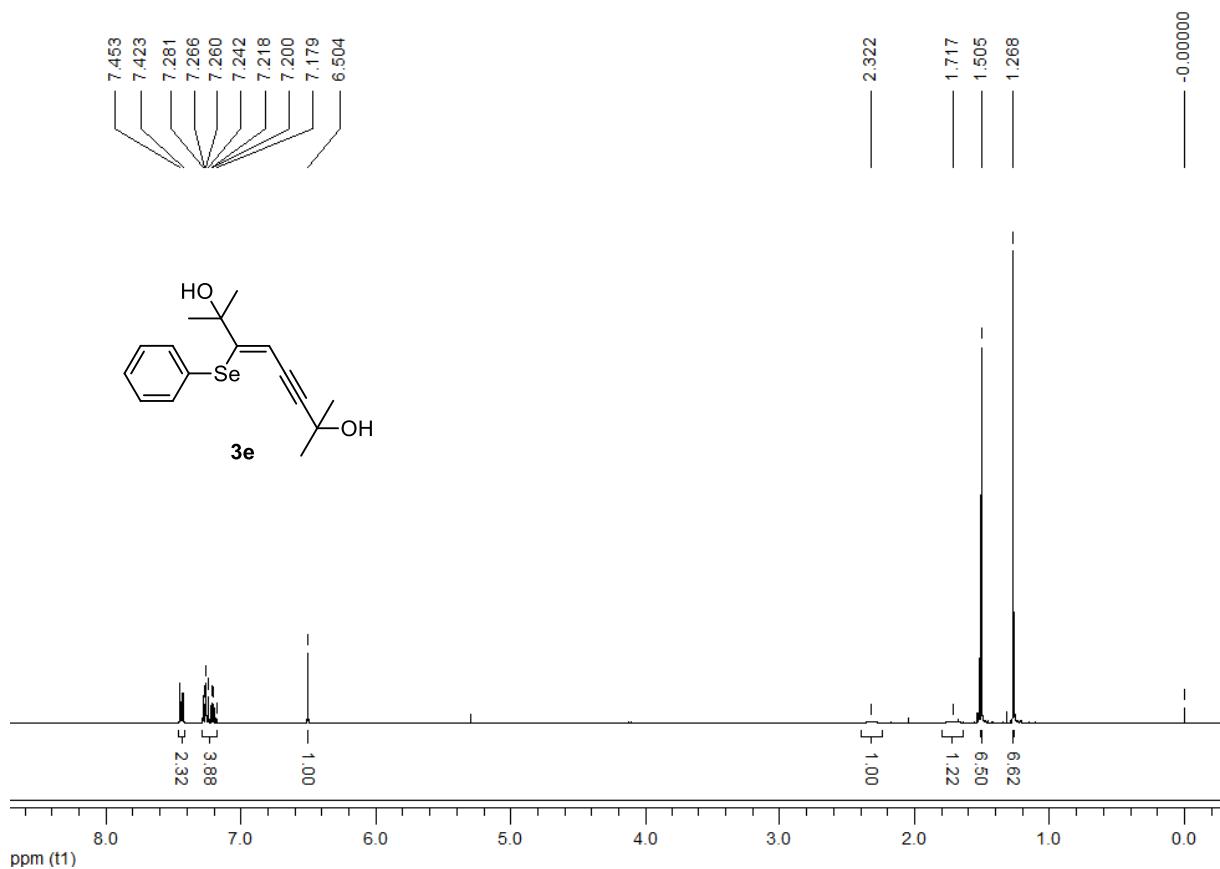
Figura 28. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



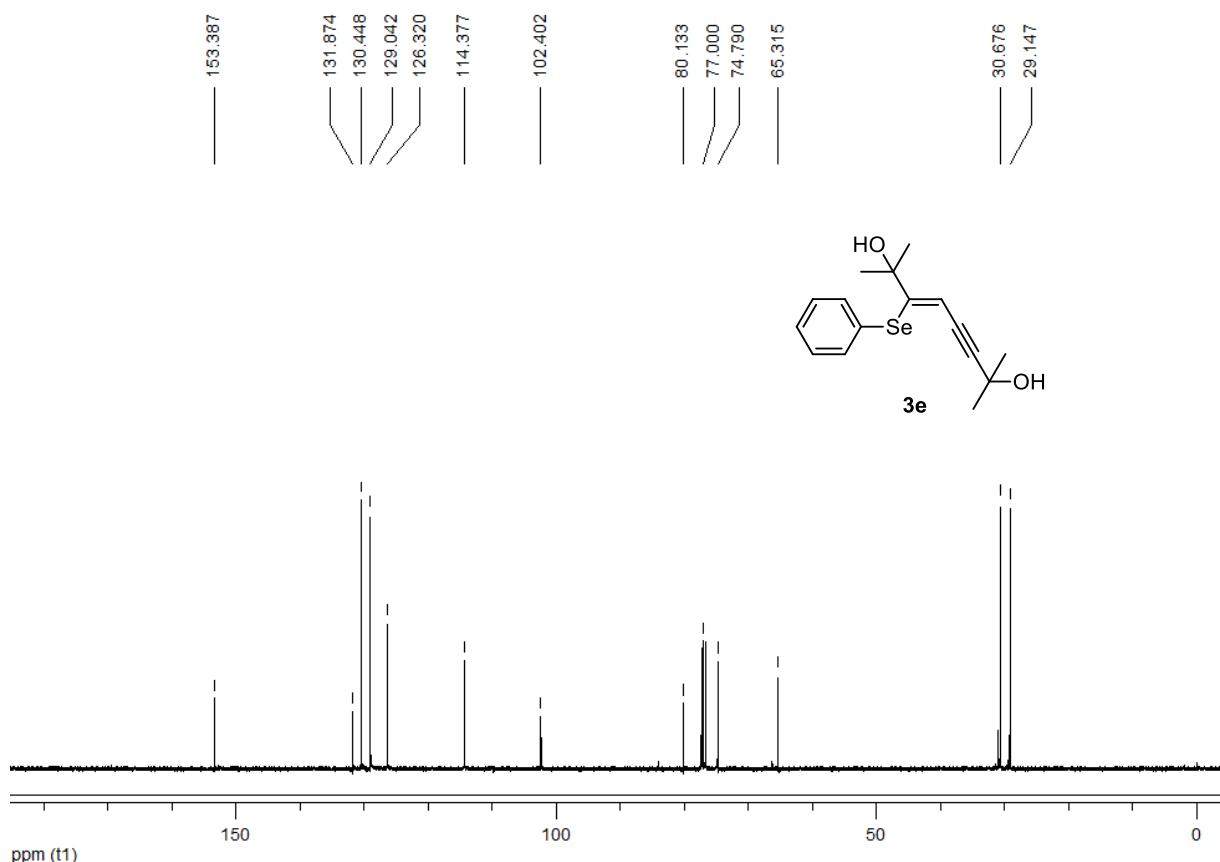
**Figura 29.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



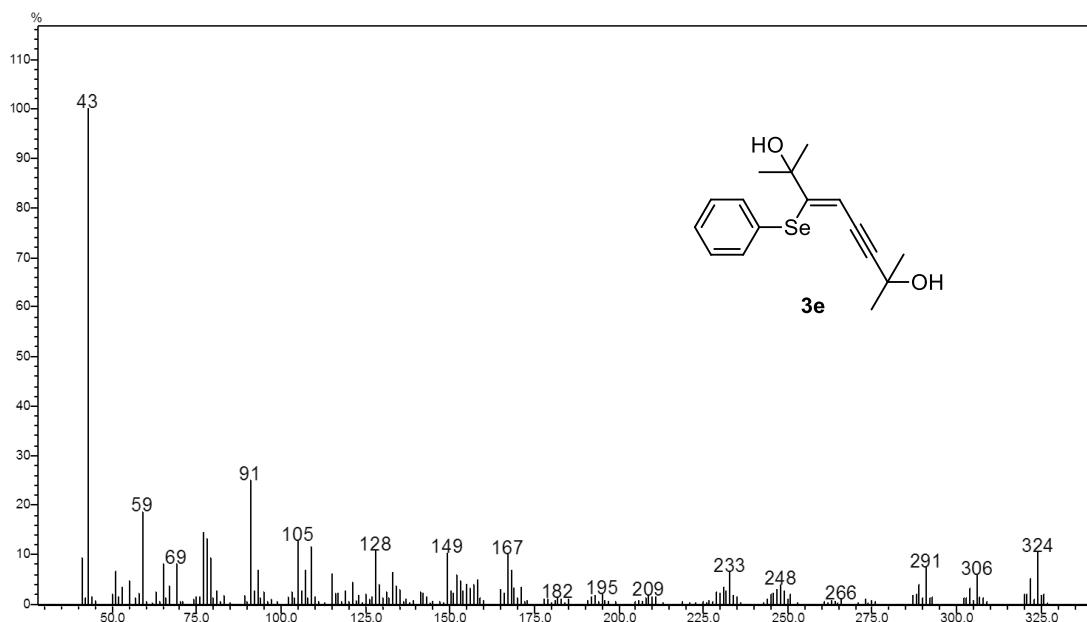
**Figura 30.** Espectro de massas do composto **3d**.



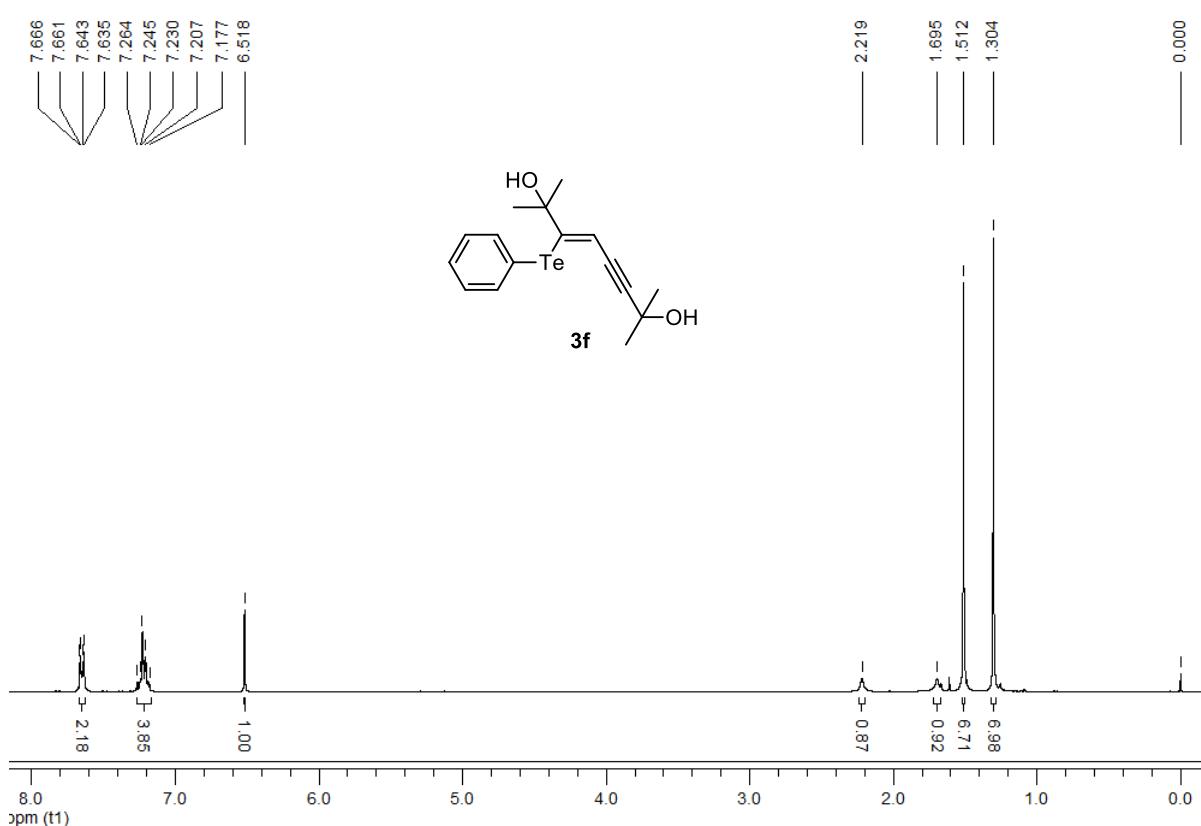
**Figura 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



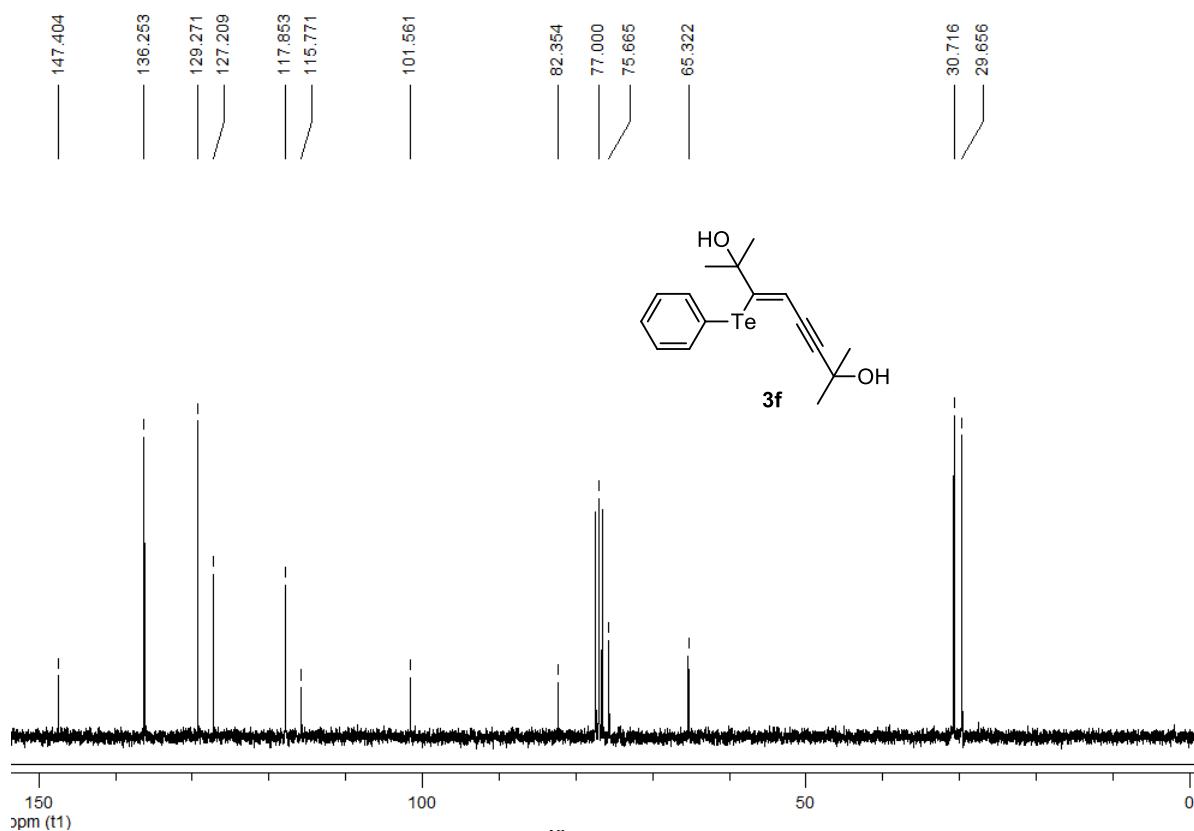
**Figura 32.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



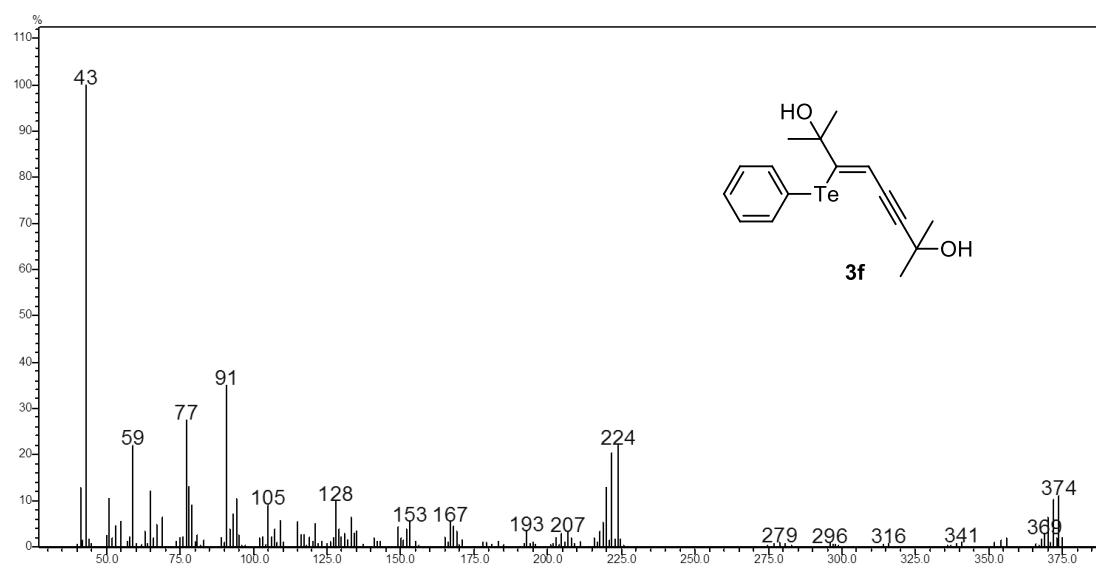
**Figura 33.** Espectro de massas do composto 3e.



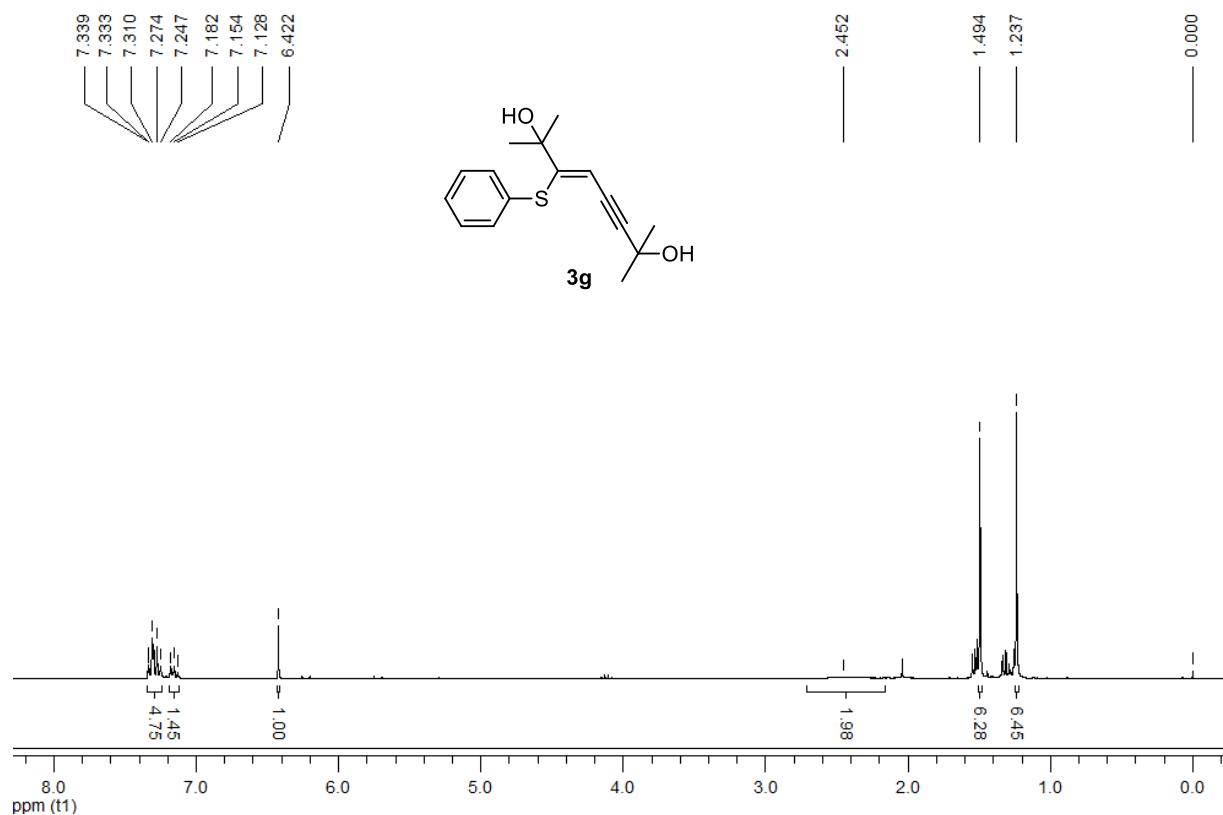
**Figura 34.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



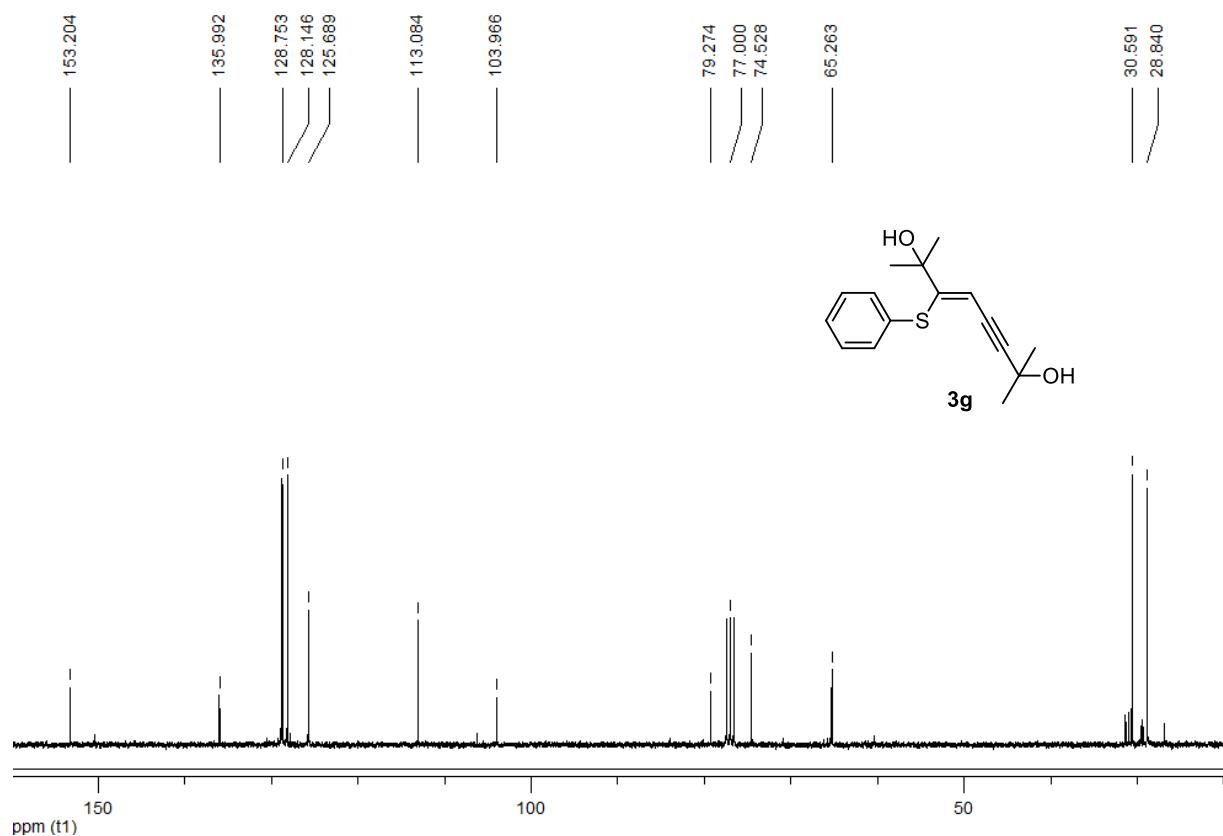
**Figura 35.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3f** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



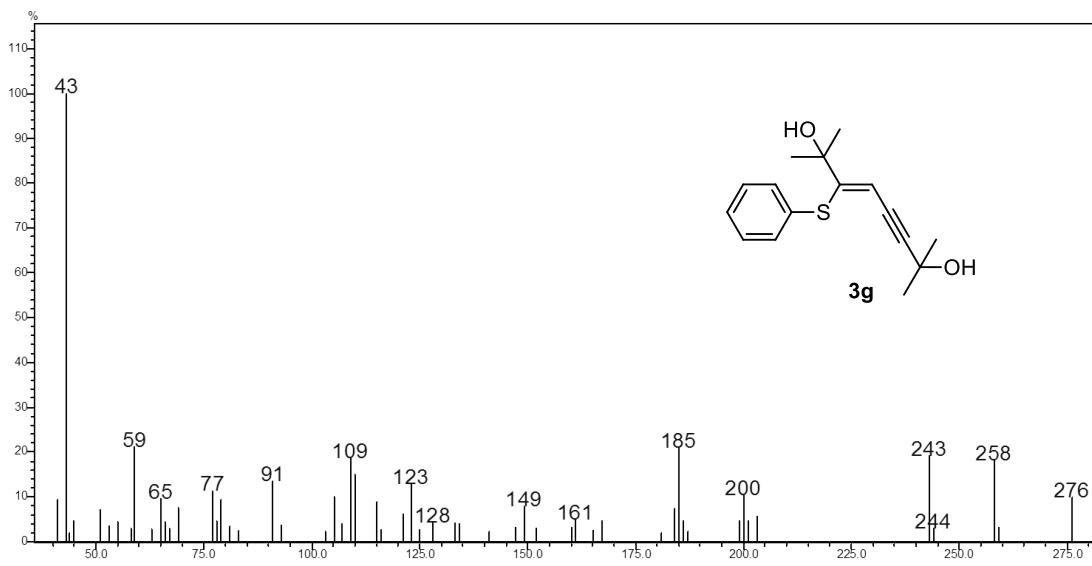
**Figura 36.** Espectro de massas do composto **3f**.



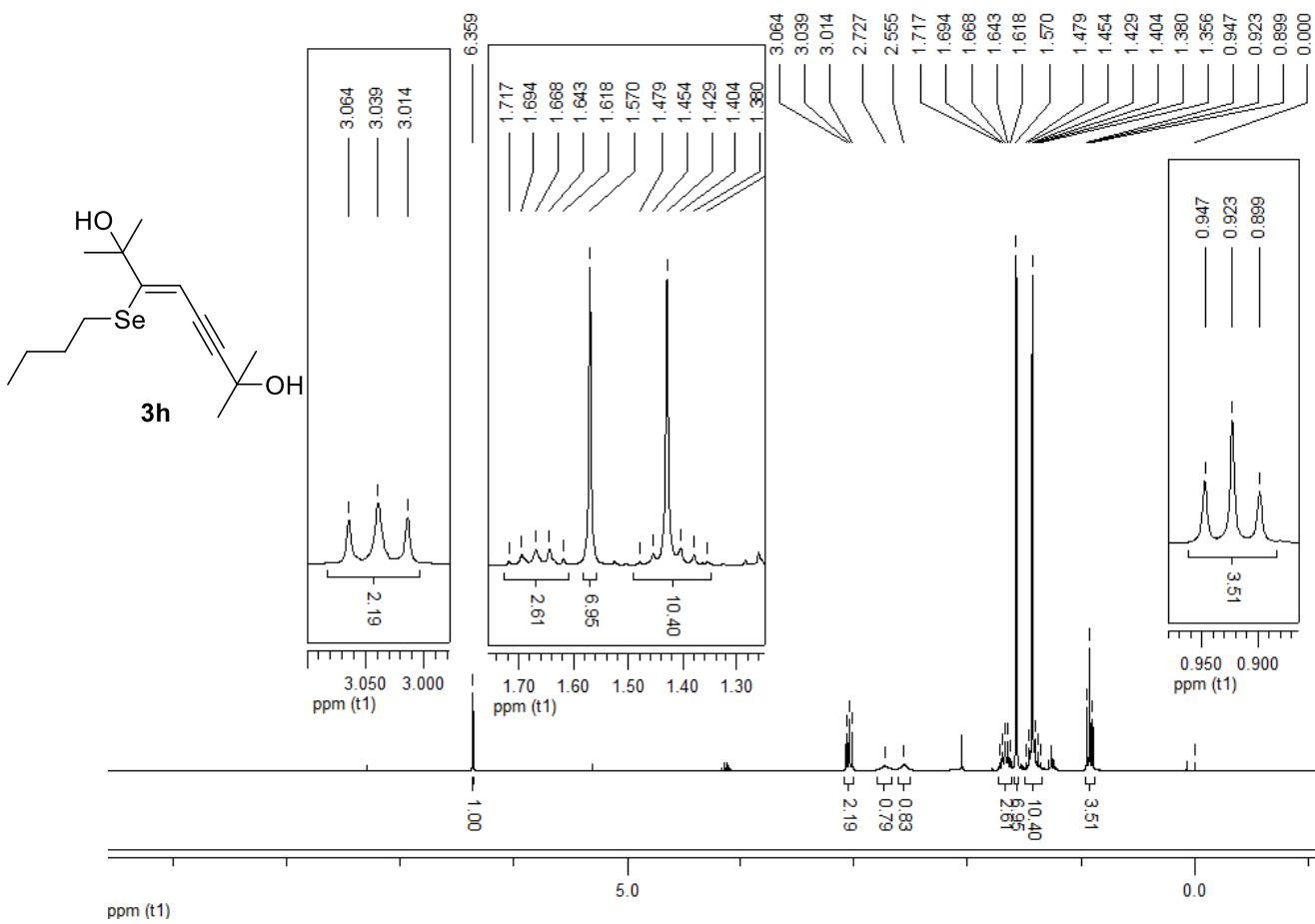
**Figura 37.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



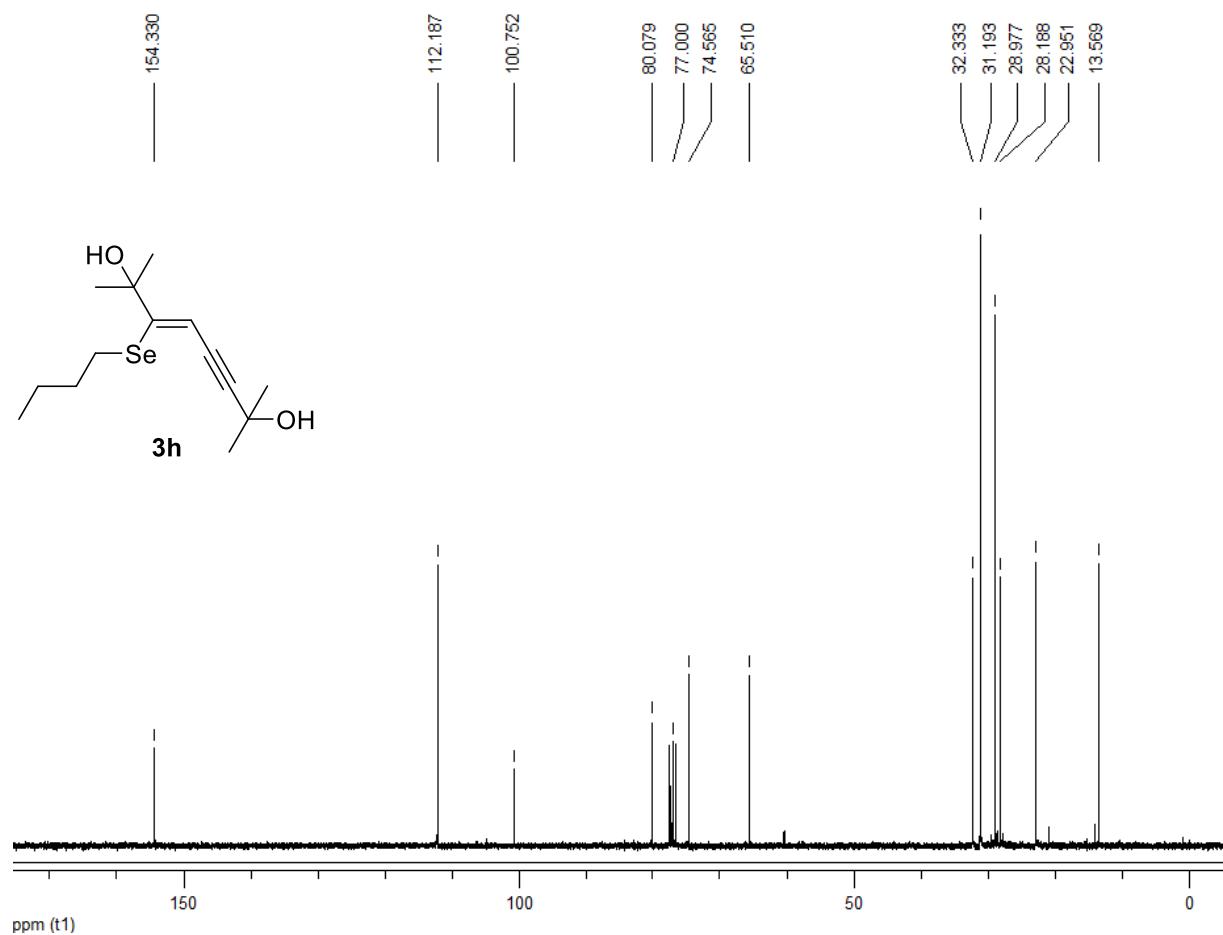
**Figura 38.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



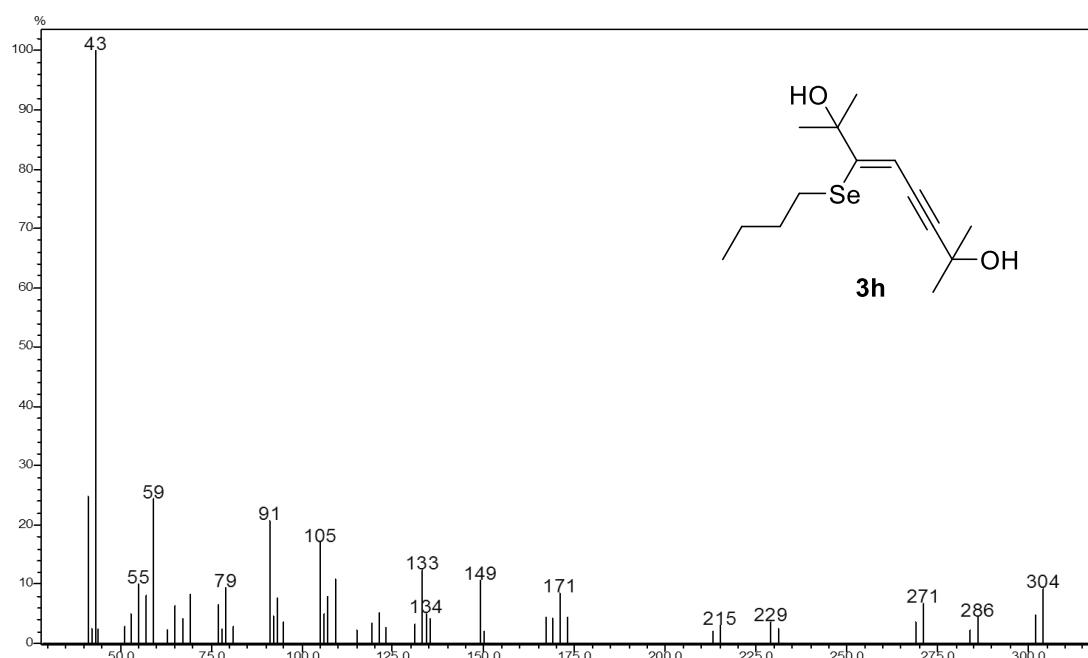
**Figura 39.** Espectro de massas do composto 3g.



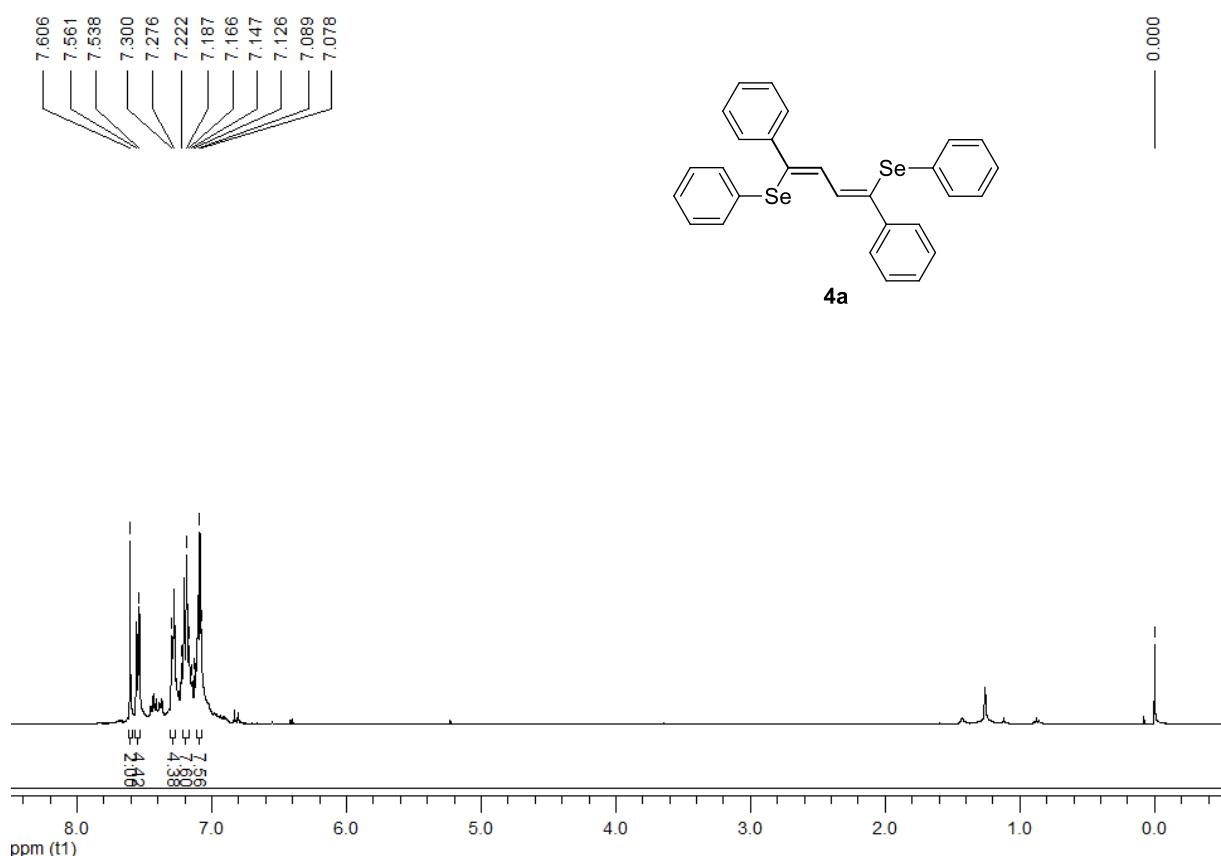
**Figura 40.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



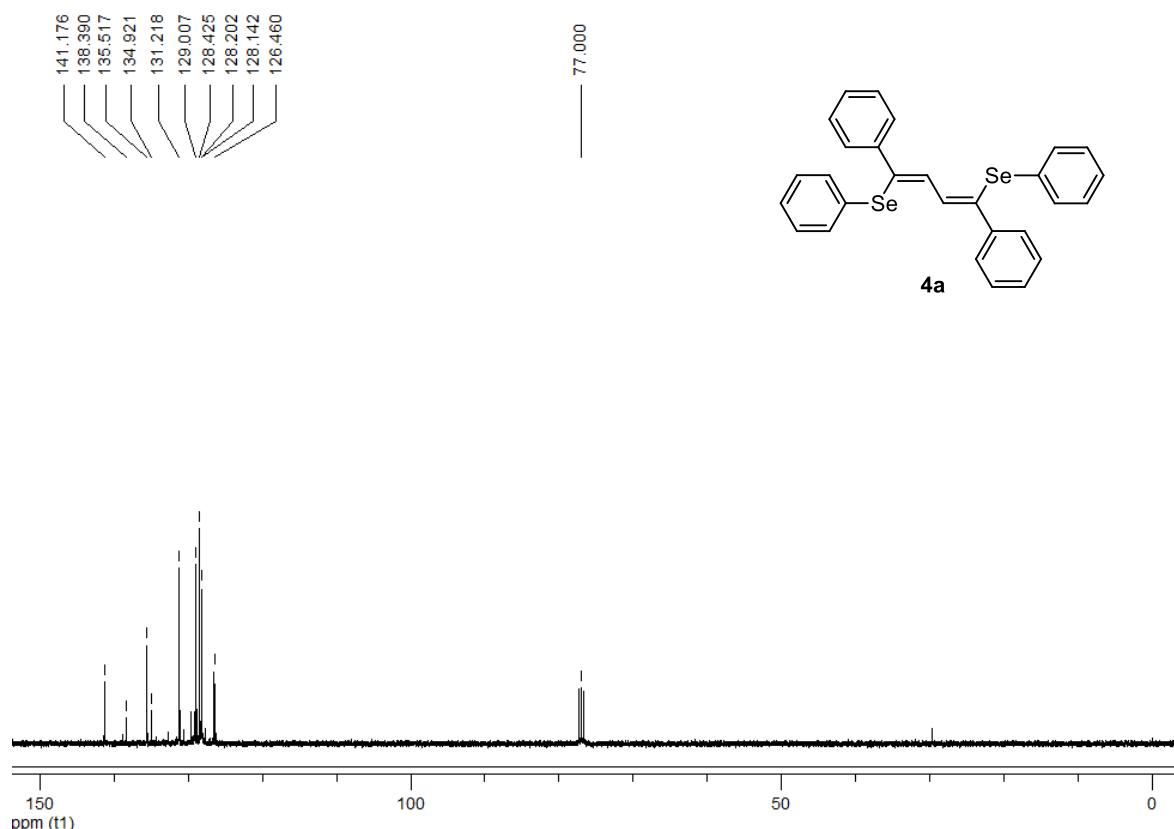
**Figura 41.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



**Figura 42.** Espectro de massas do composto **3h**.



**Figura 43.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 44.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

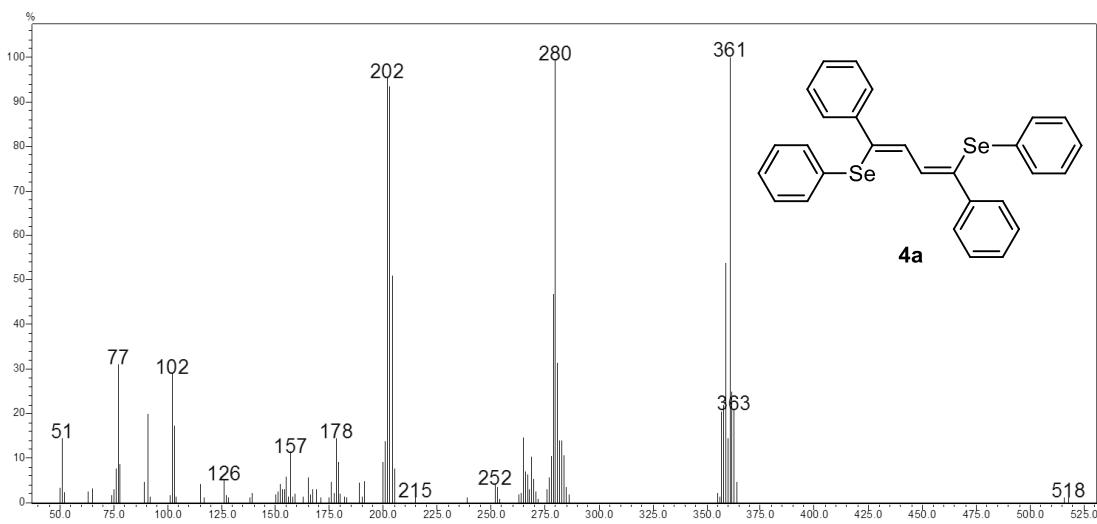


Figura 45. Espectro de massas do composto **4a**.

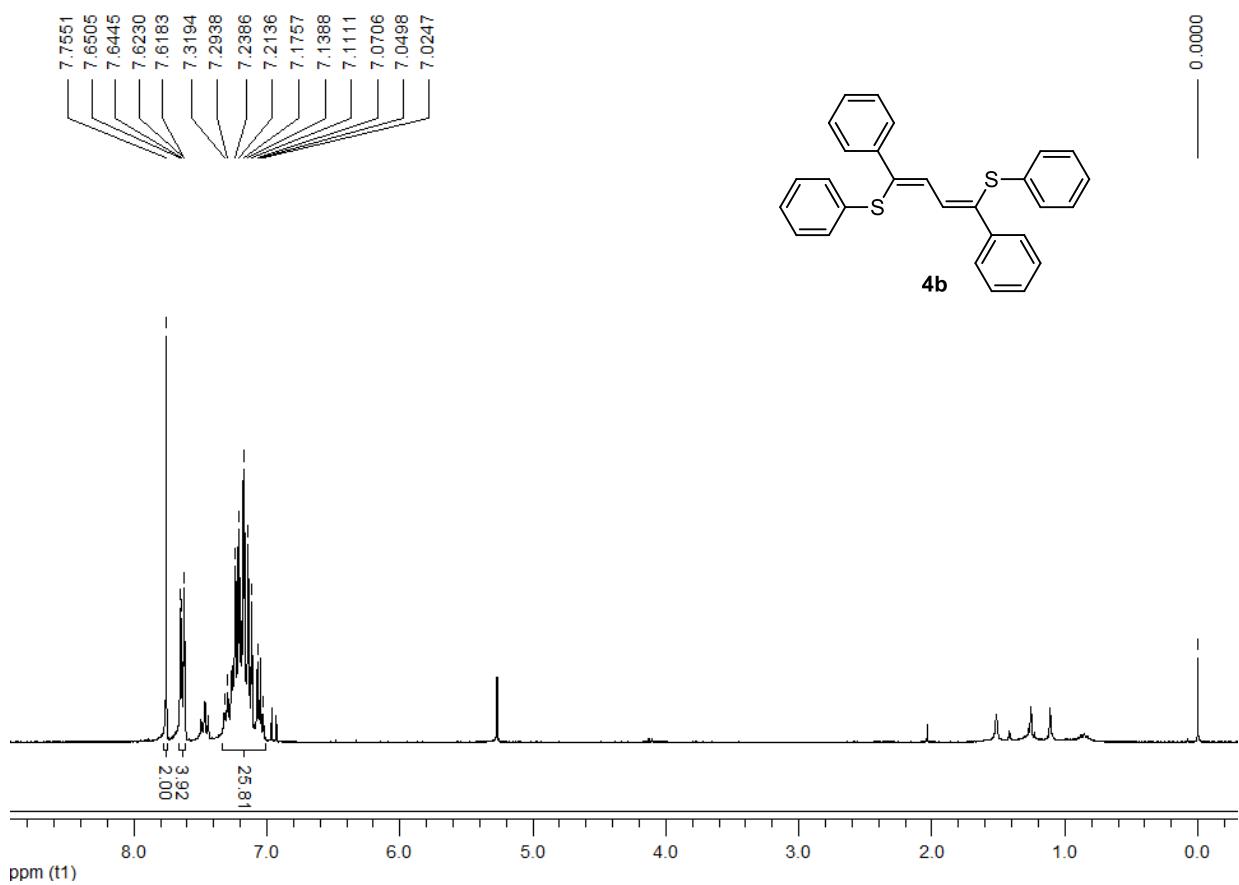
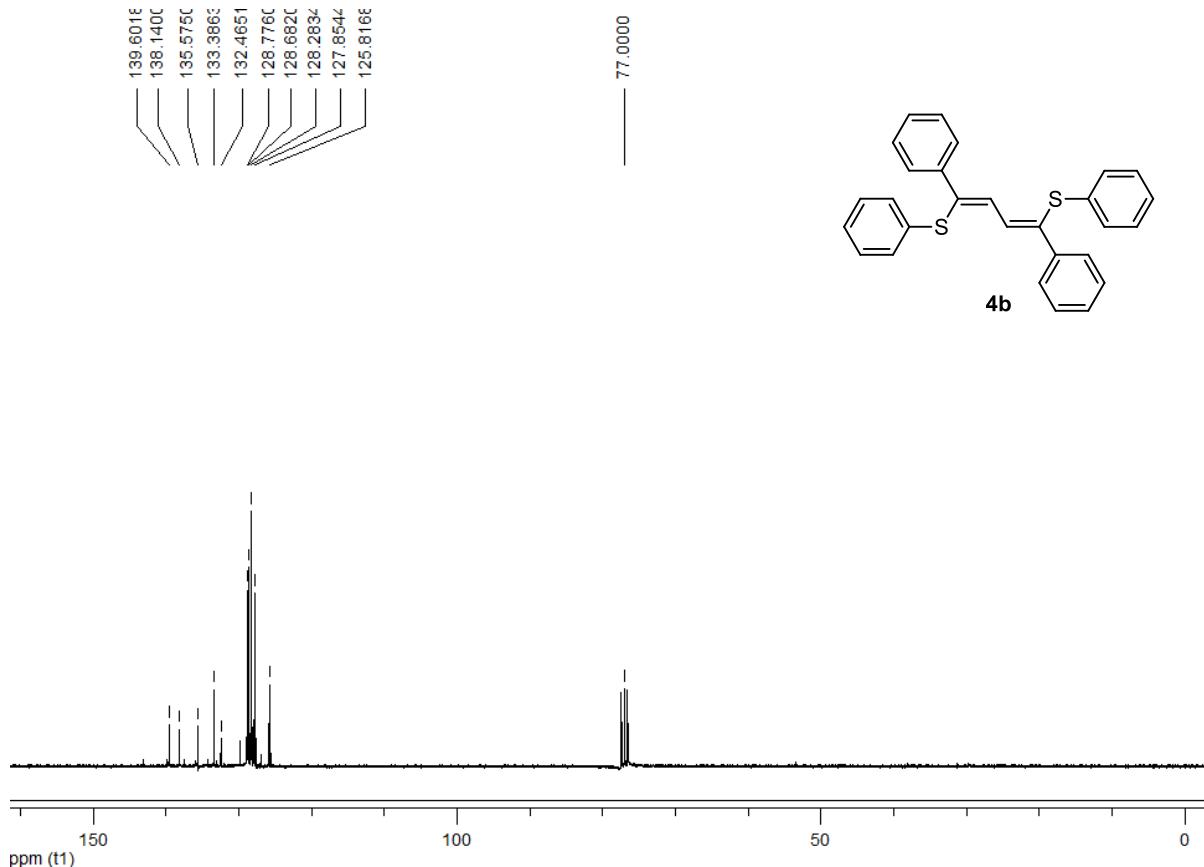
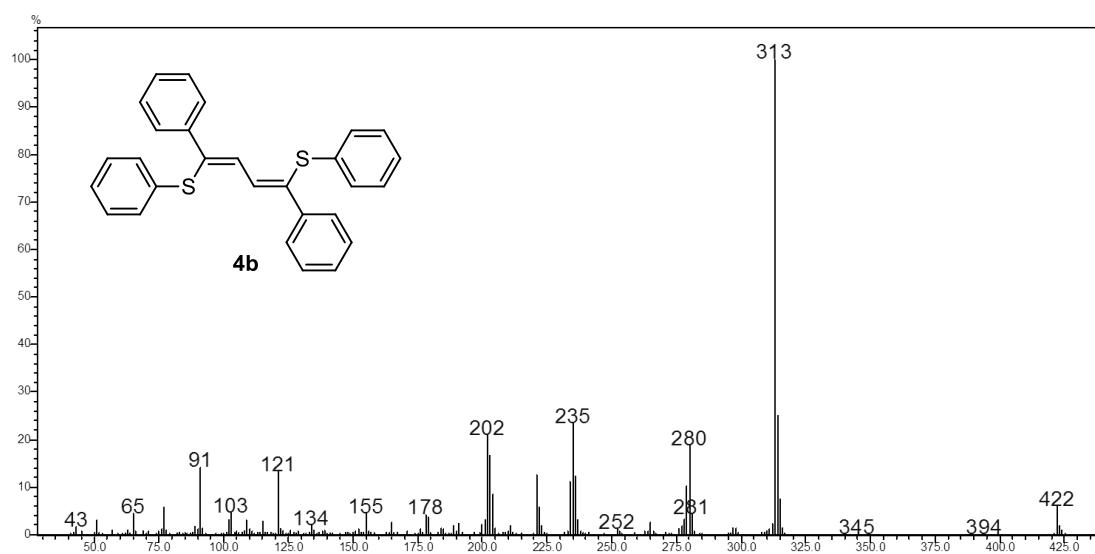


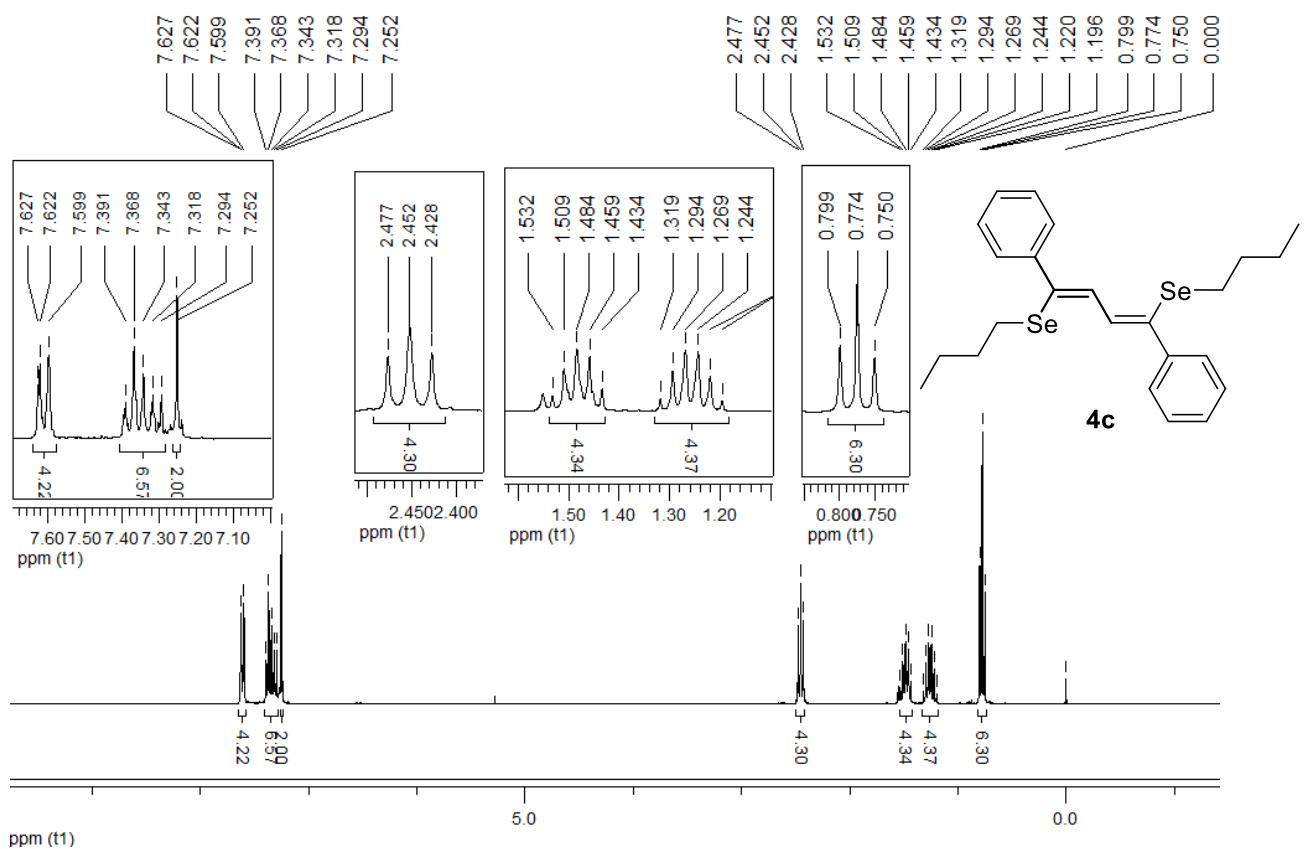
Figura 46. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



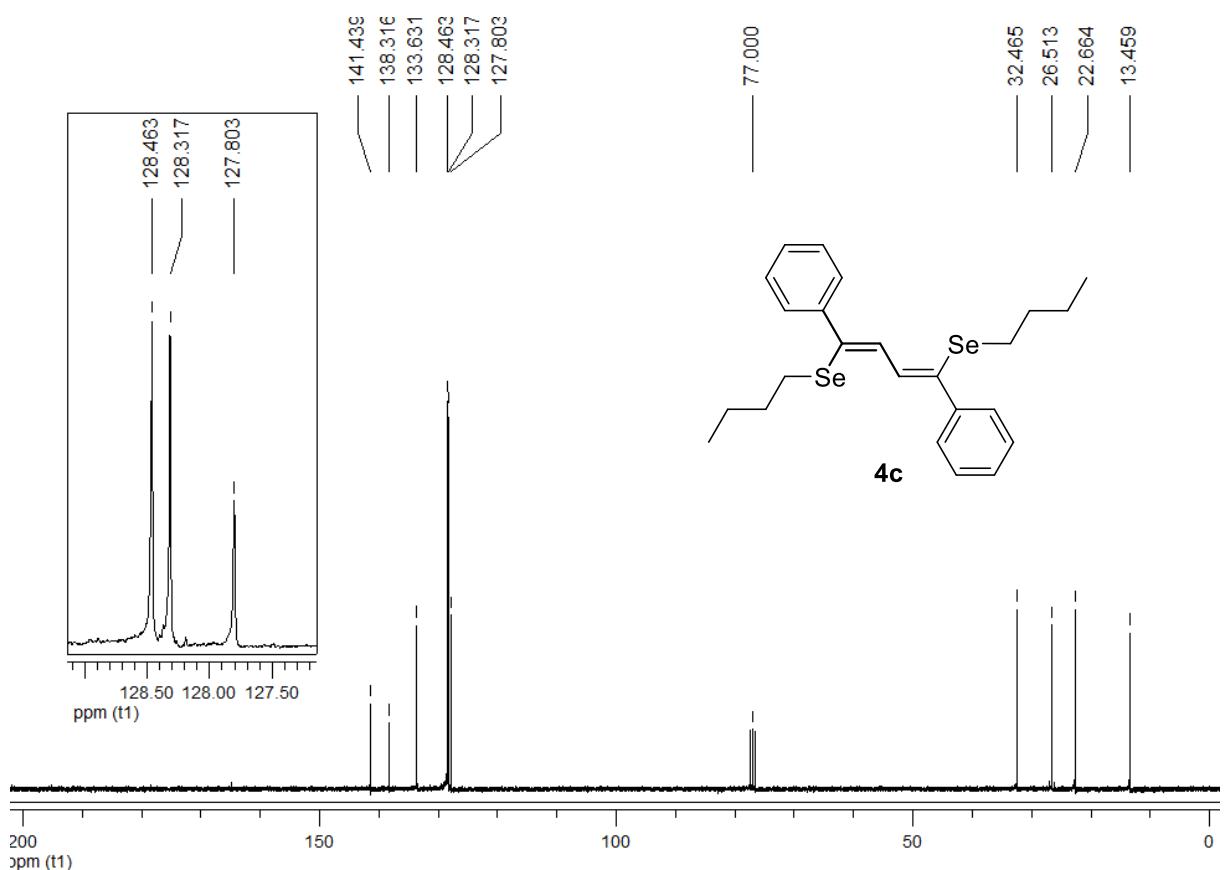
**Figura 47.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



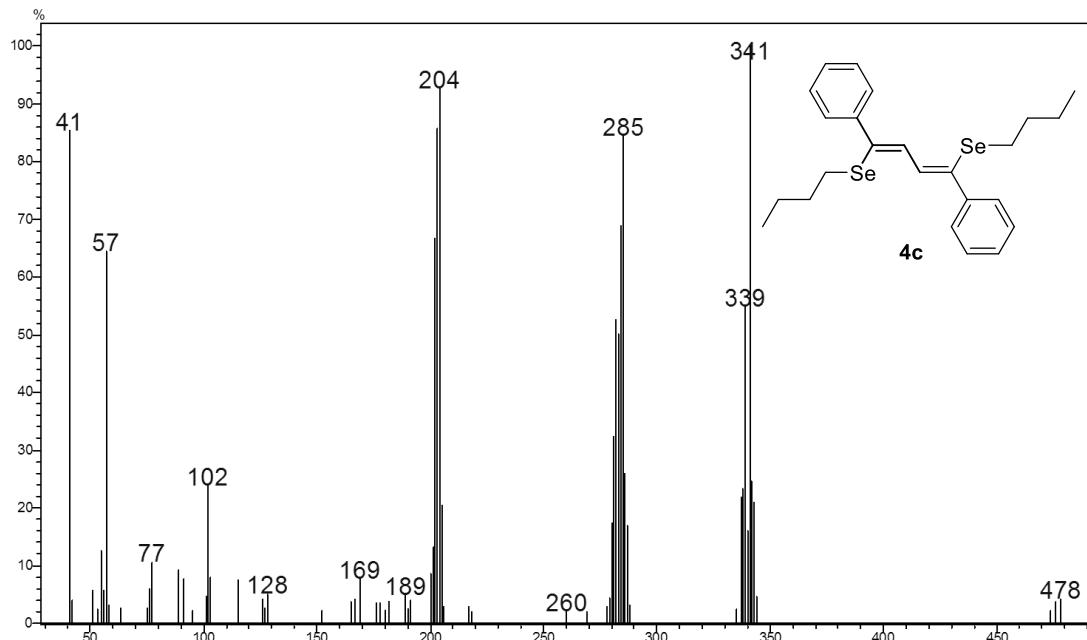
**Figura 48.** Espectro de massas do composto **4b**.



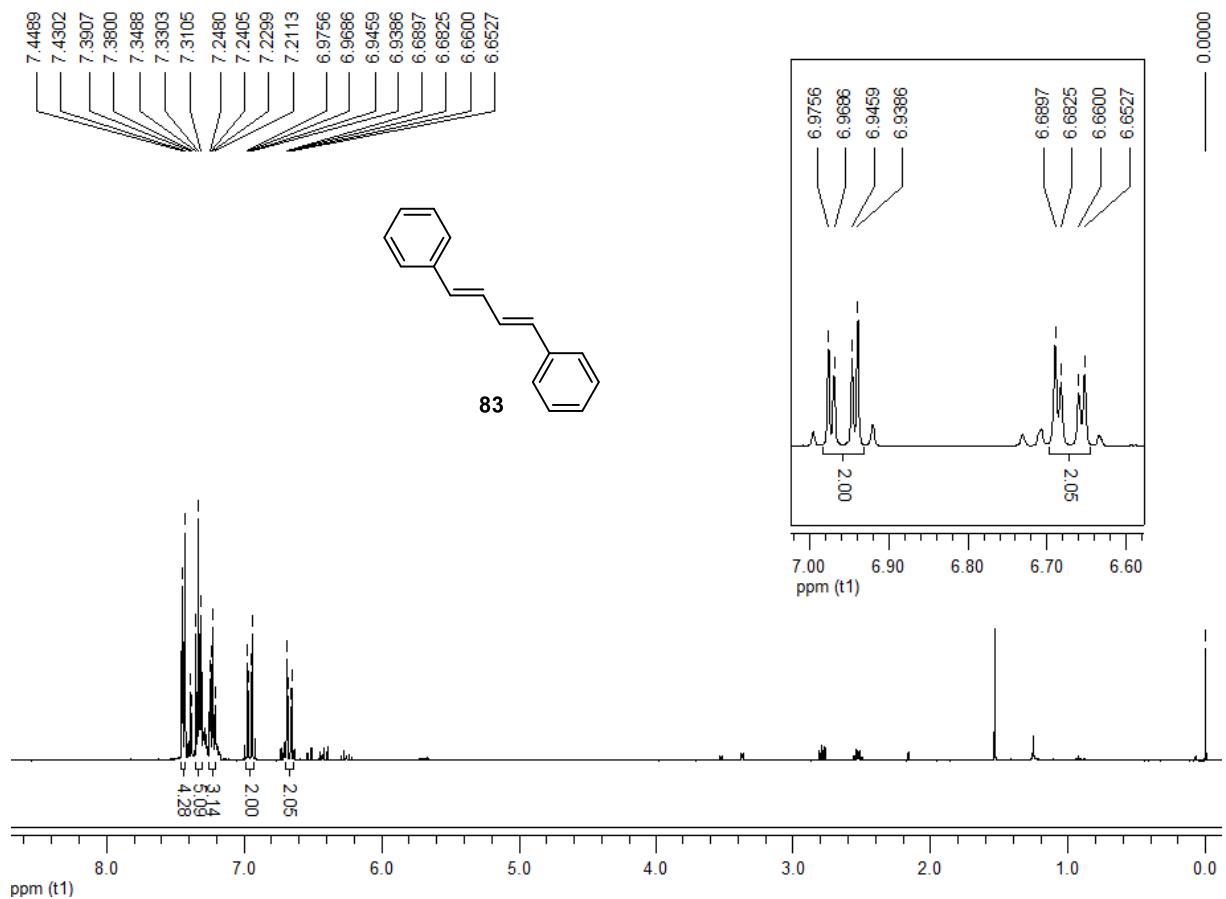
**Figura 49.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



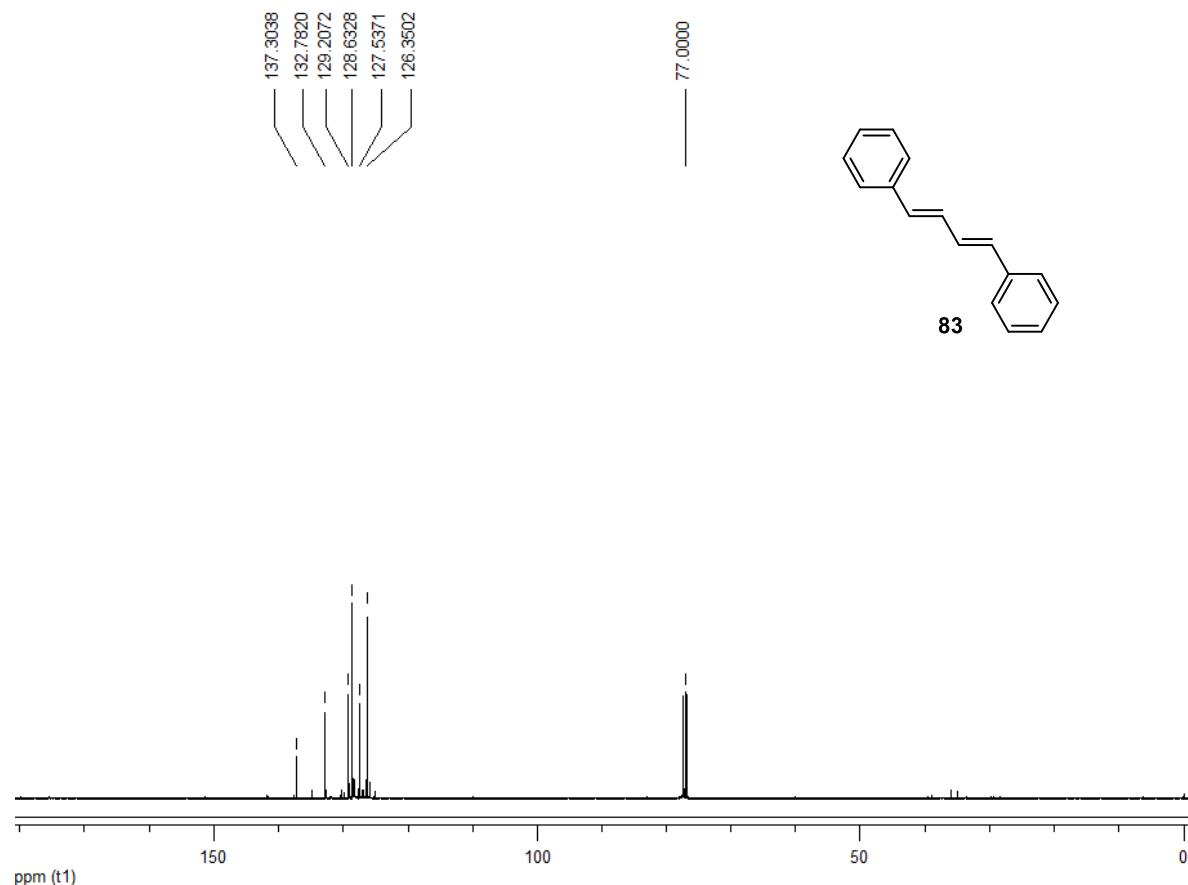
**Figura 50.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



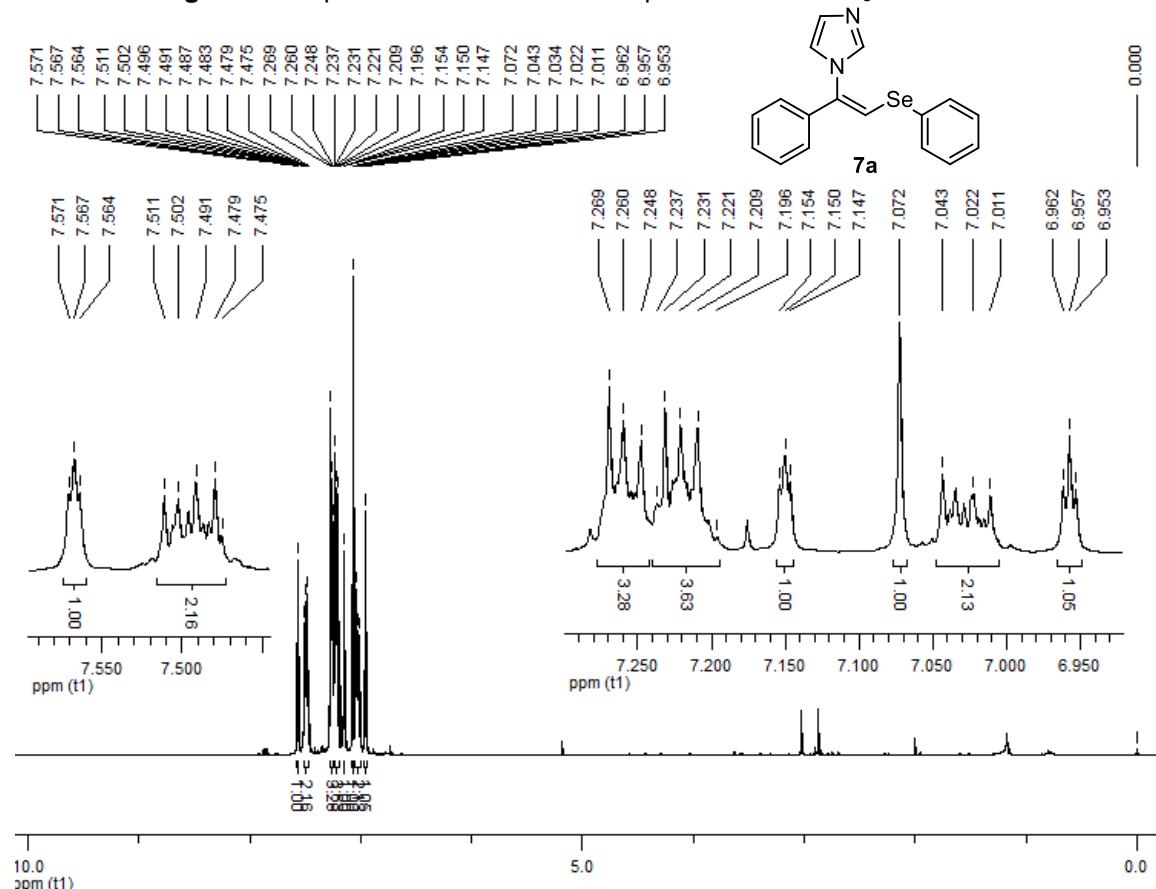
**Figura 51.** Espectro de massa por Inserção Direta do composto **4c**.



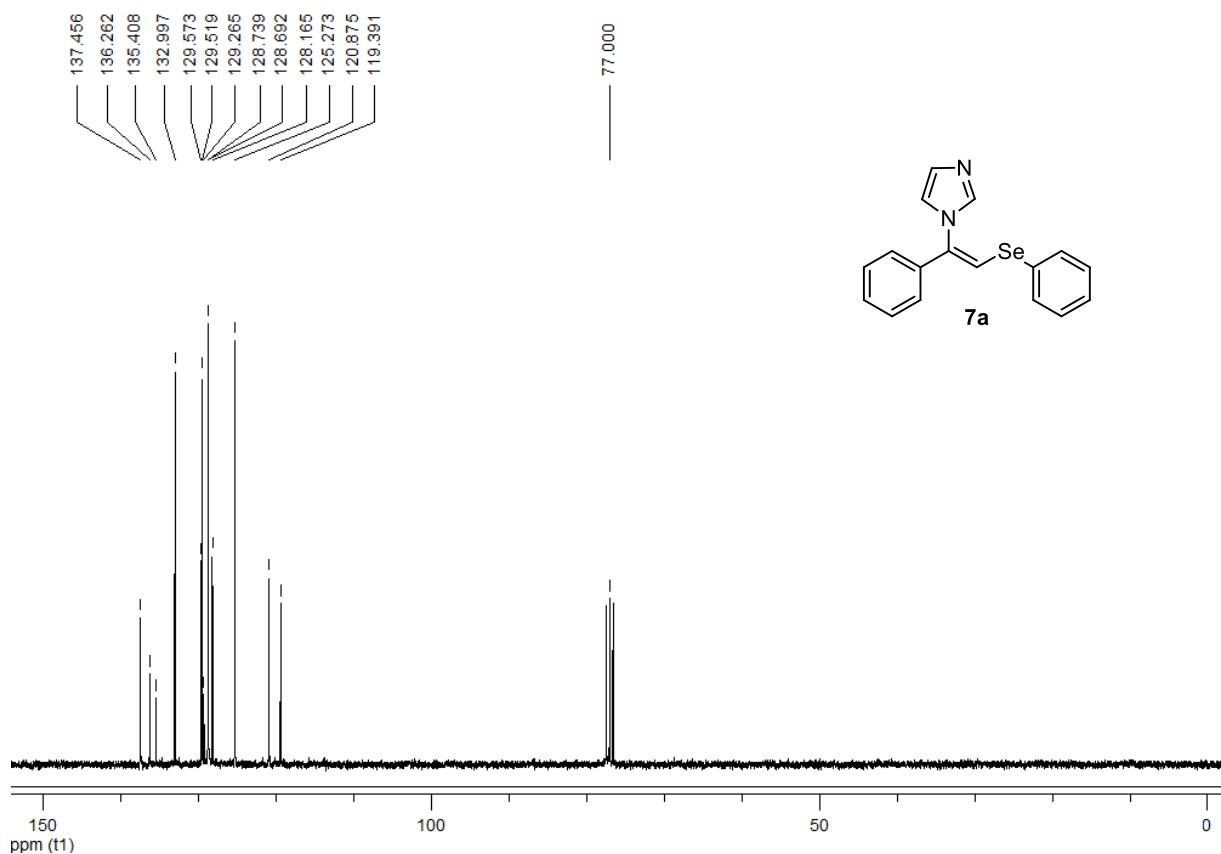
**Figura 52.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **83** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



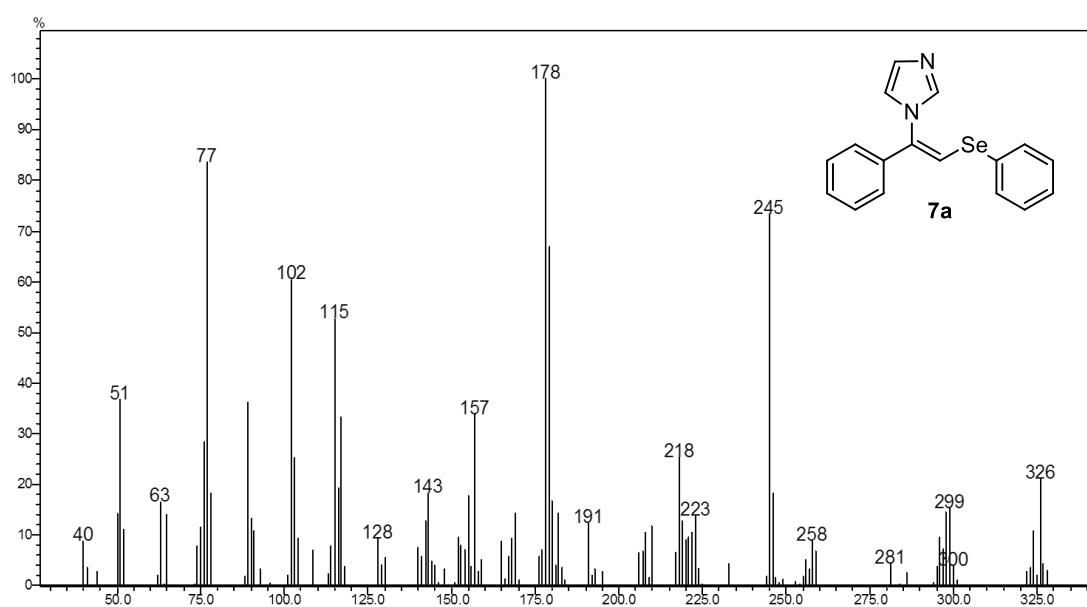
**Figura 53.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **83** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



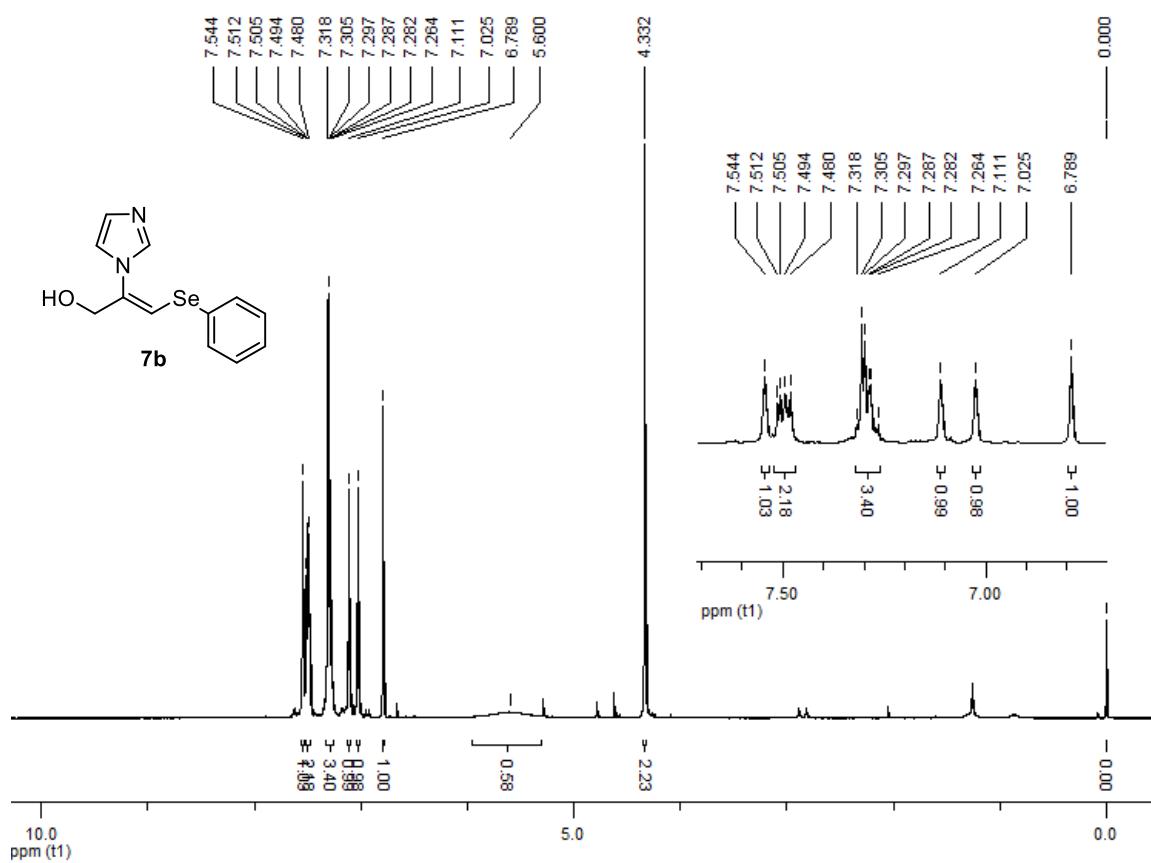
**Figura 54.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



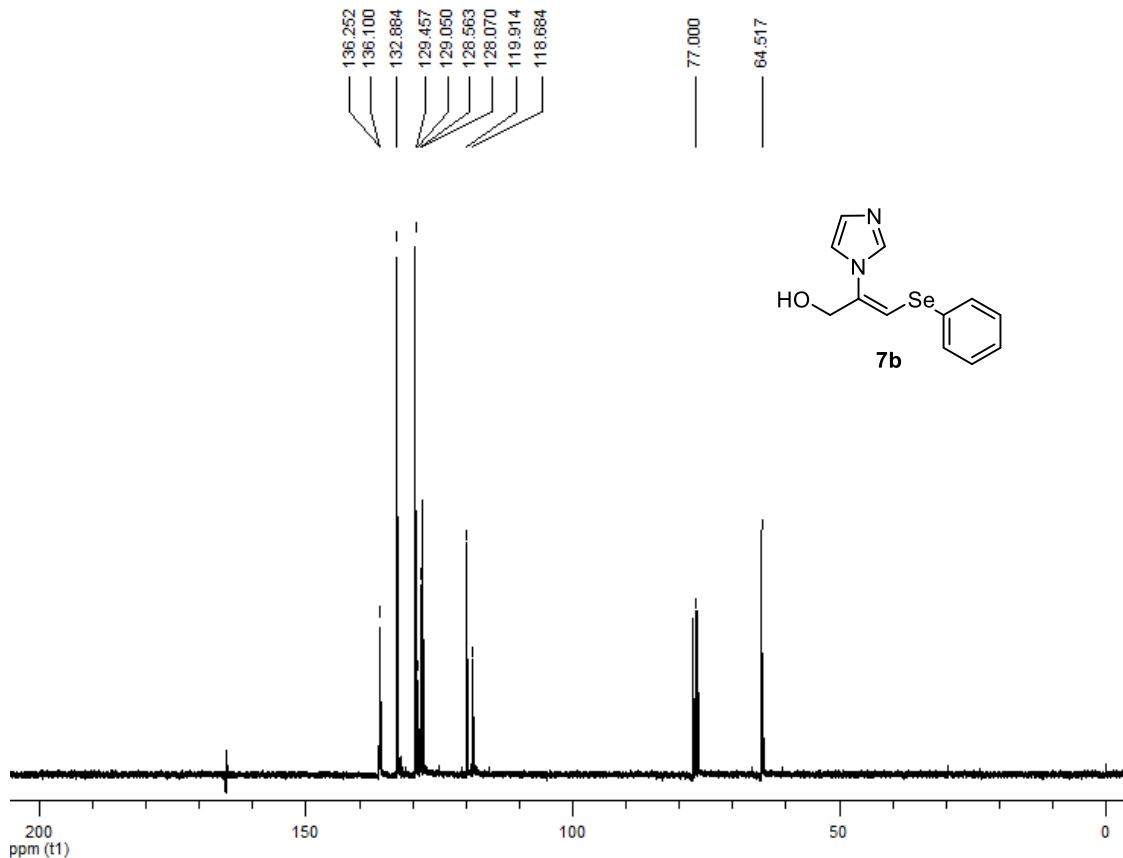
**Figura 55.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



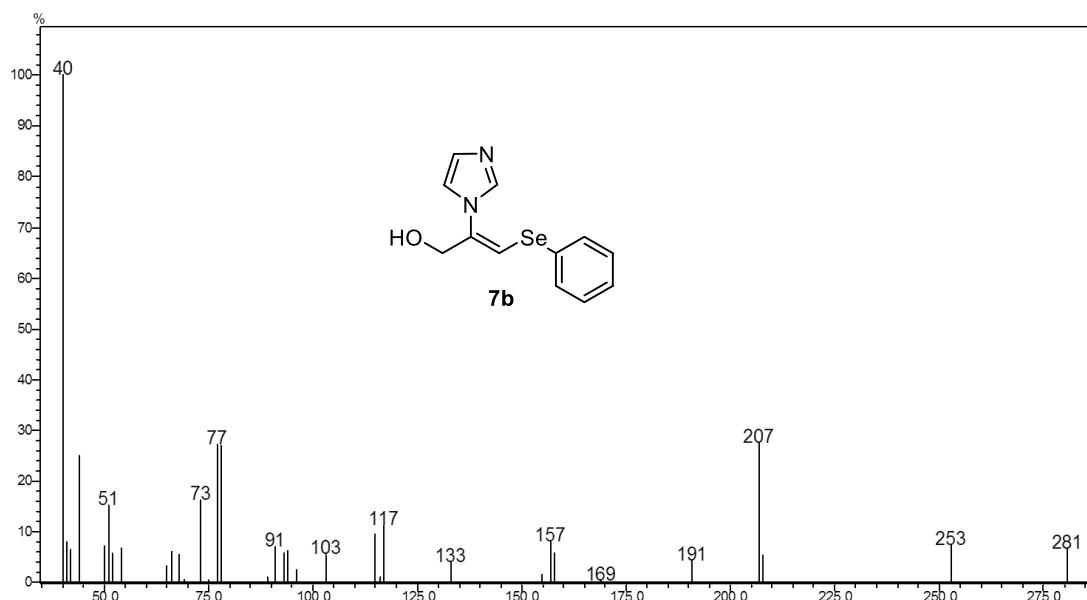
**Figura 56.** Espectro de massas do composto **7a**.



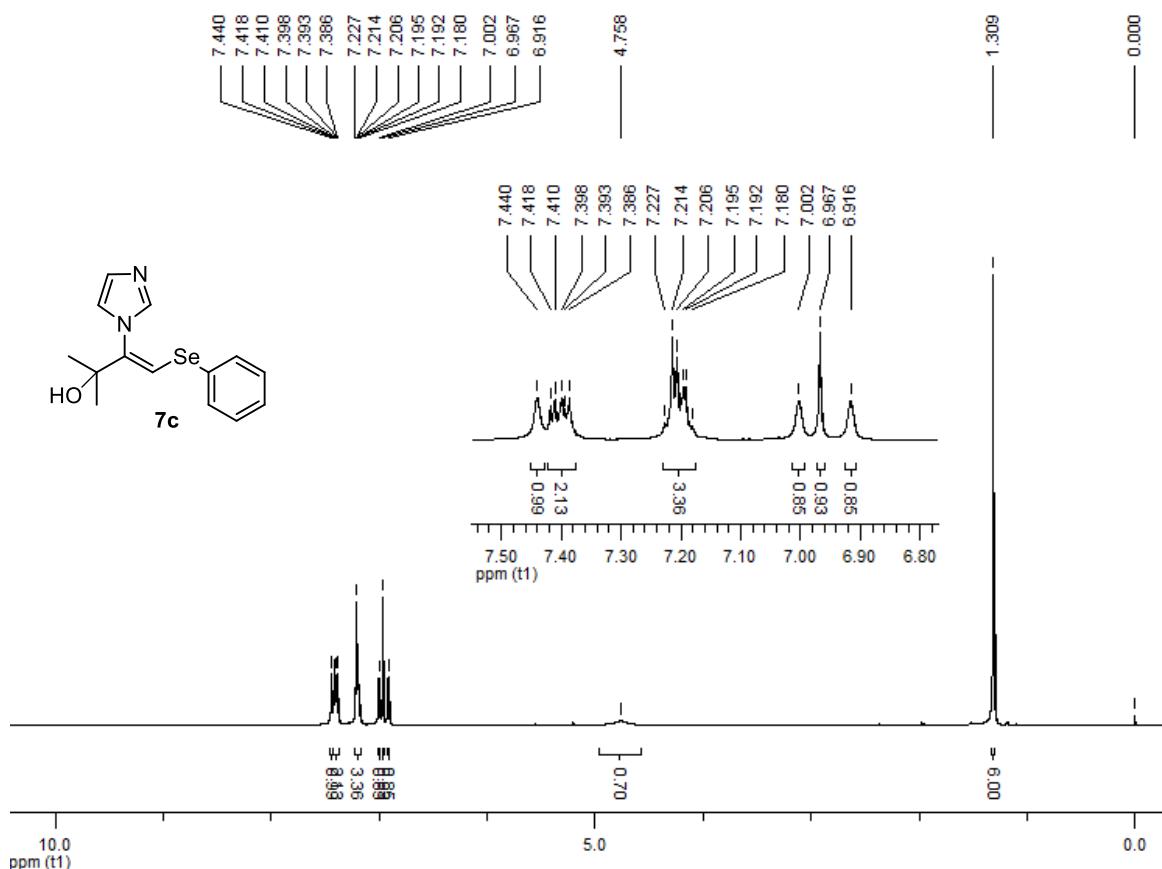
**Figura 57.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



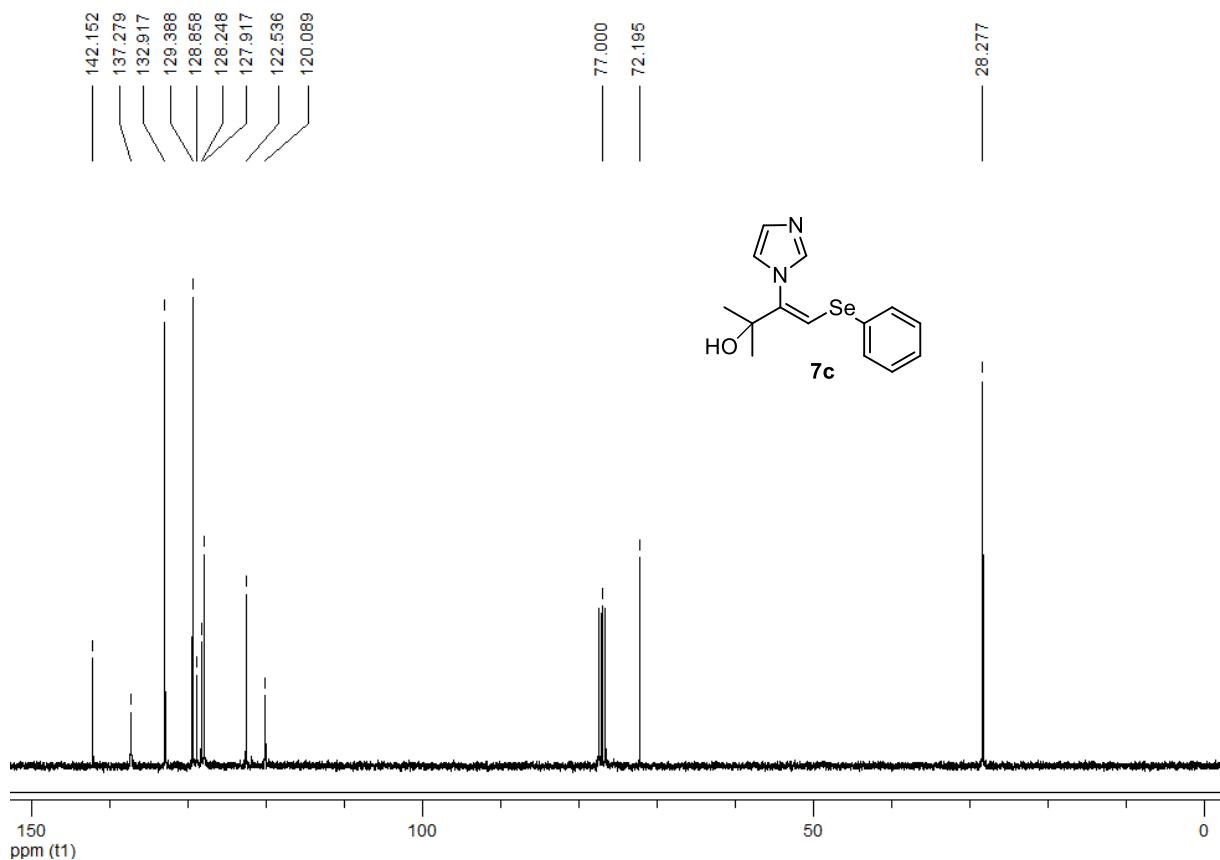
**Figura 58.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



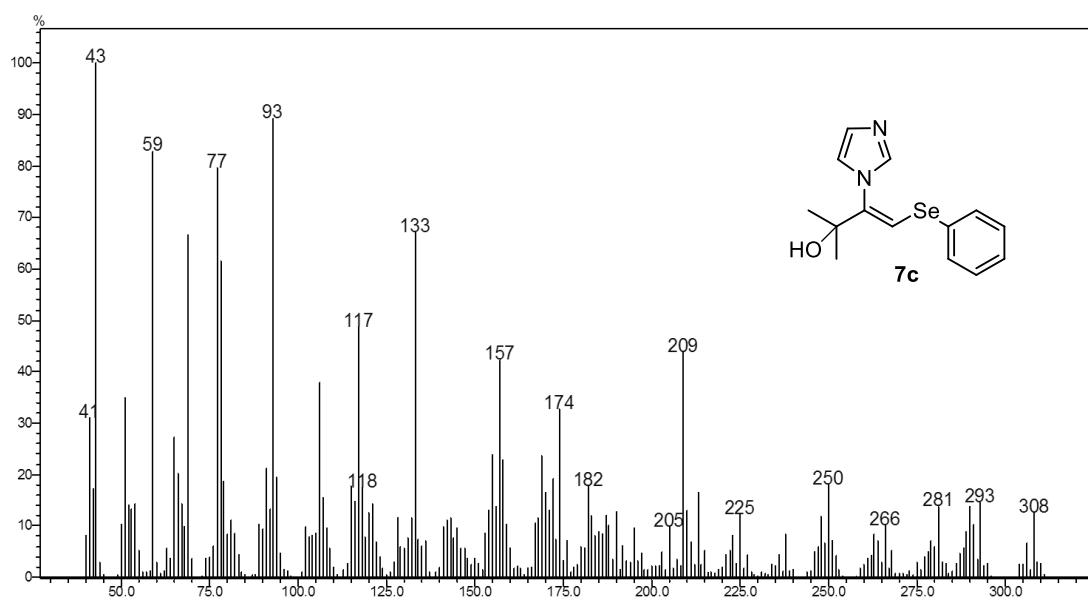
**Figura 59.** Espectro de massas do composto **7b**.



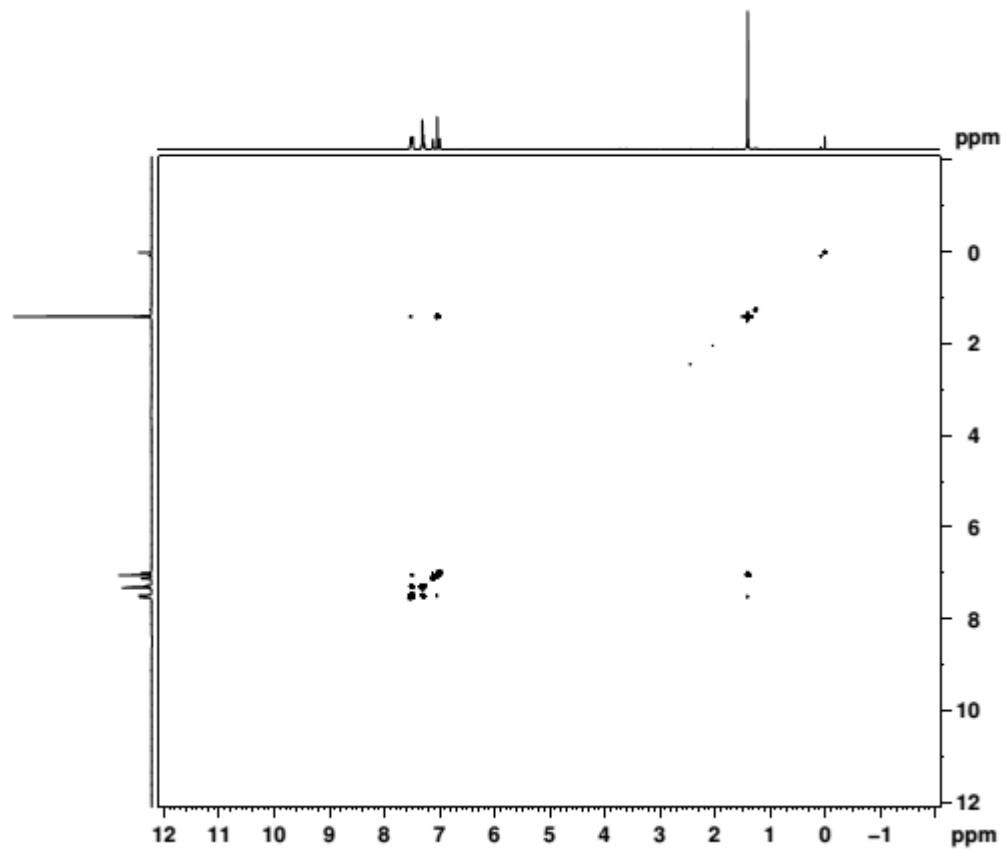
**Figura 60.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



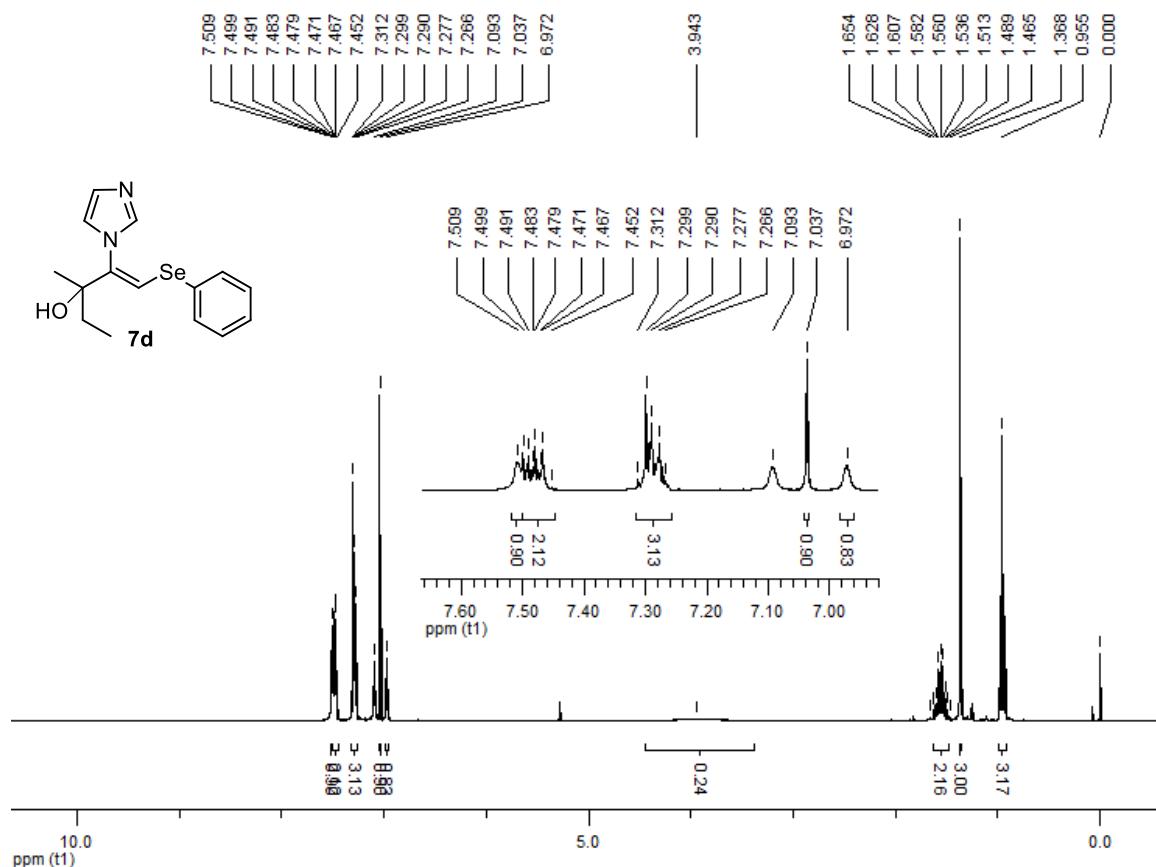
**Figura 61.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



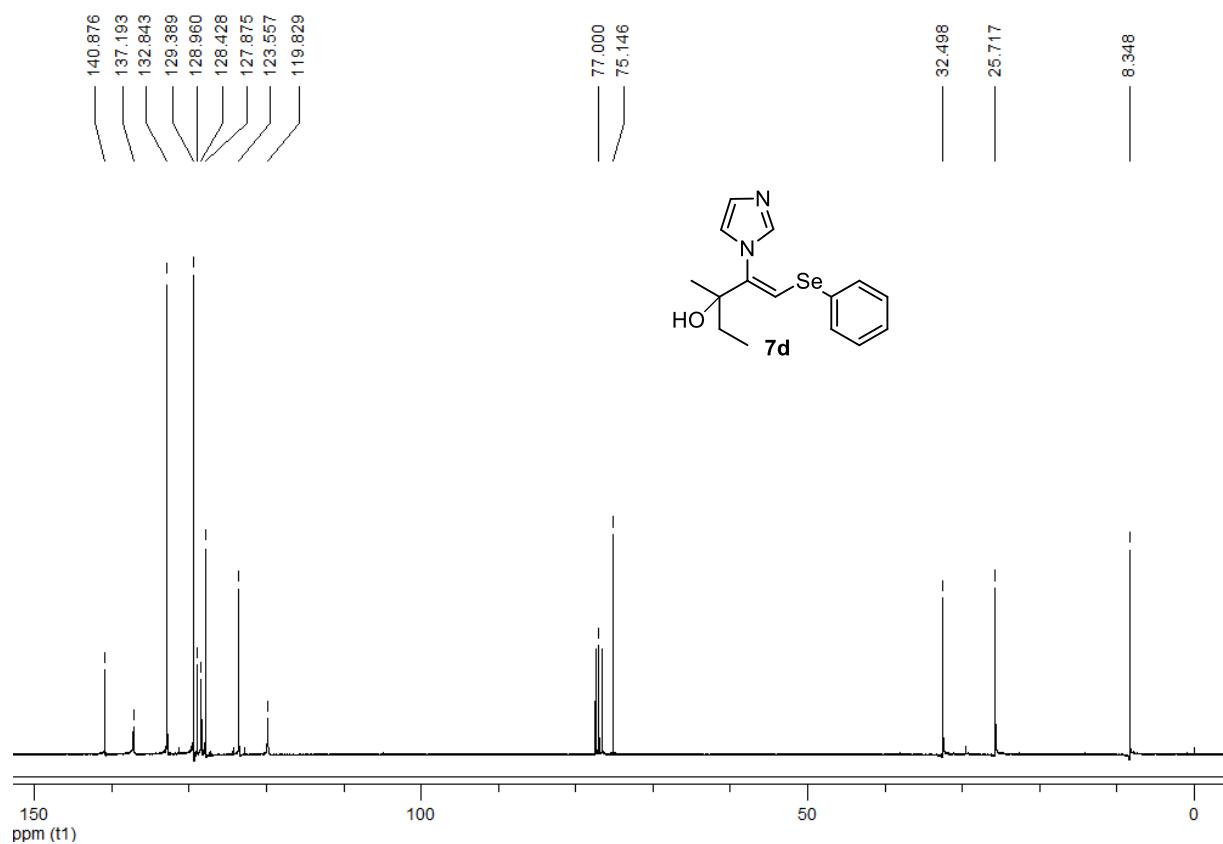
**Figura 62.** Espectro de massas do composto **7c**.



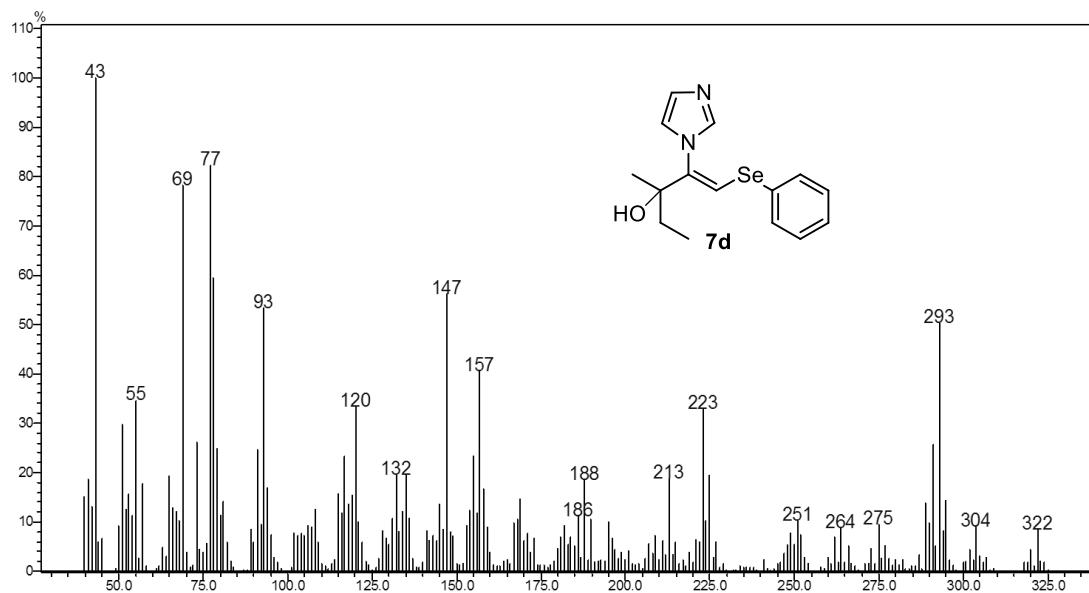
**Figura 63.** Espectro de NOESY do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



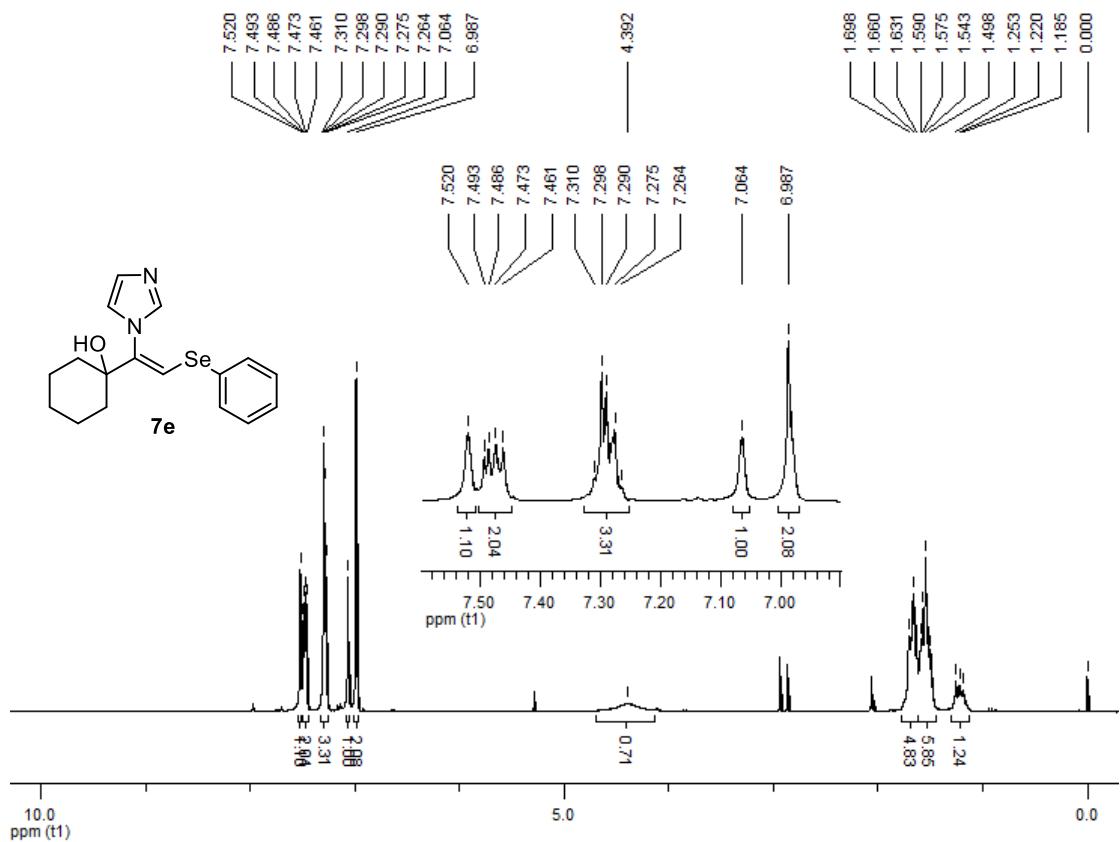
**Figura 64.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



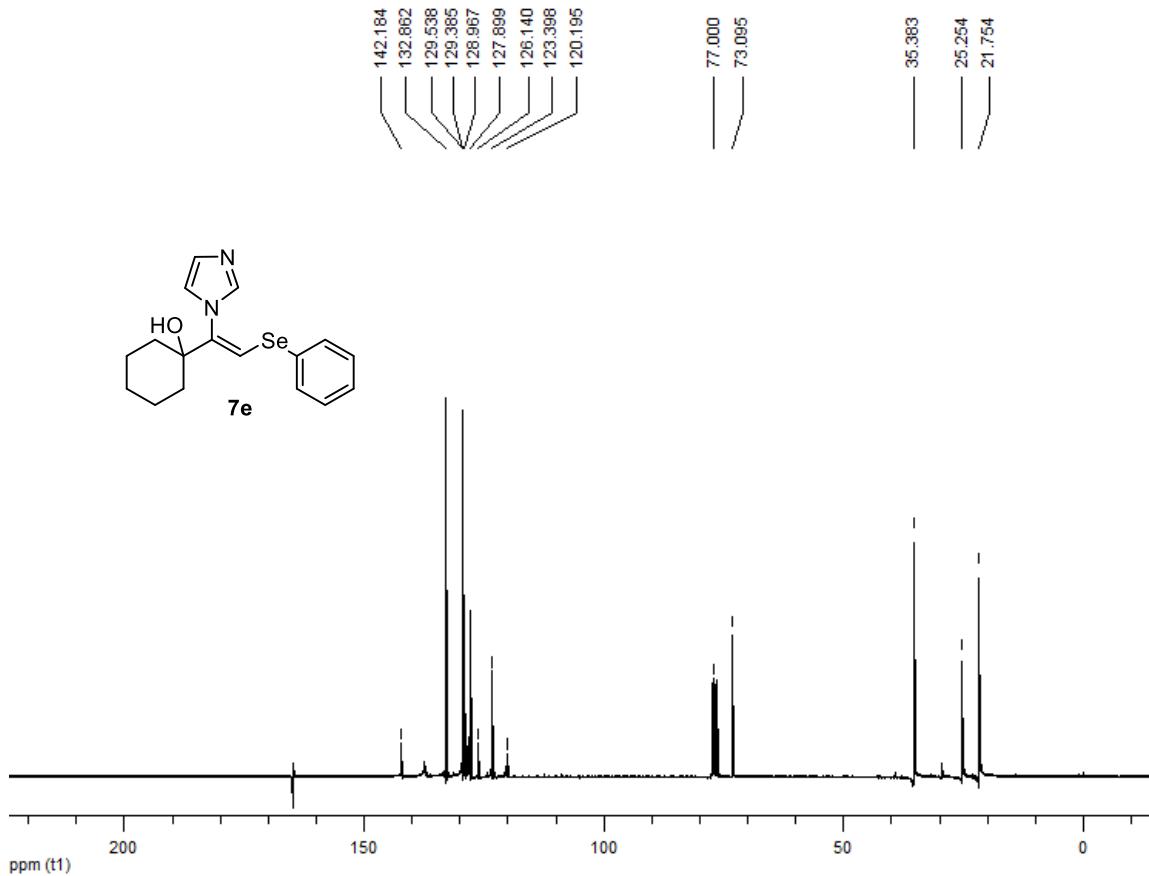
**Figura 65.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



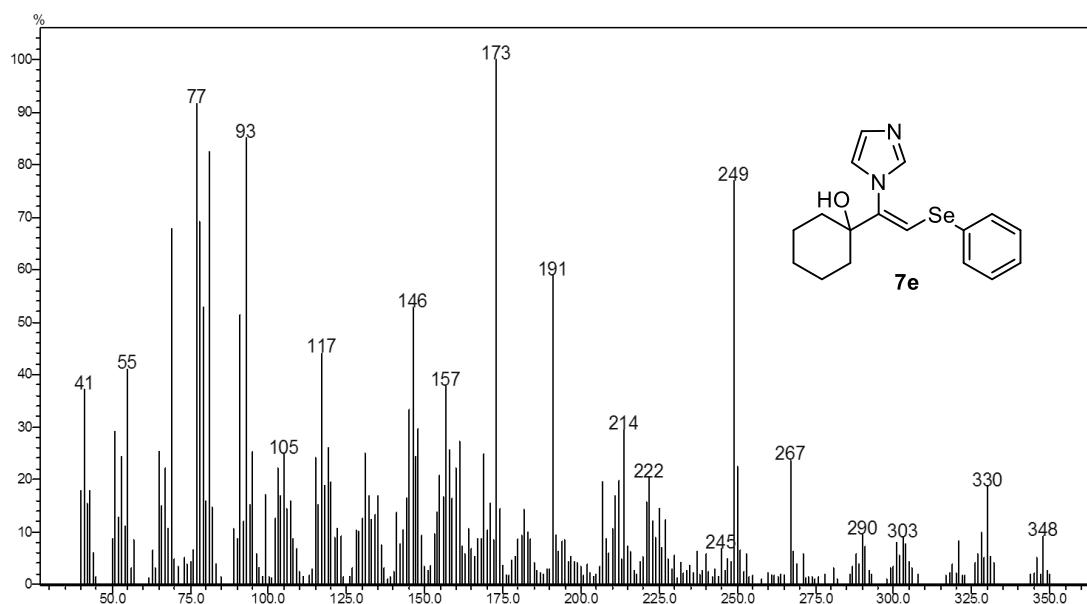
**Figura 66.** Espectro de massas do composto **7d**.



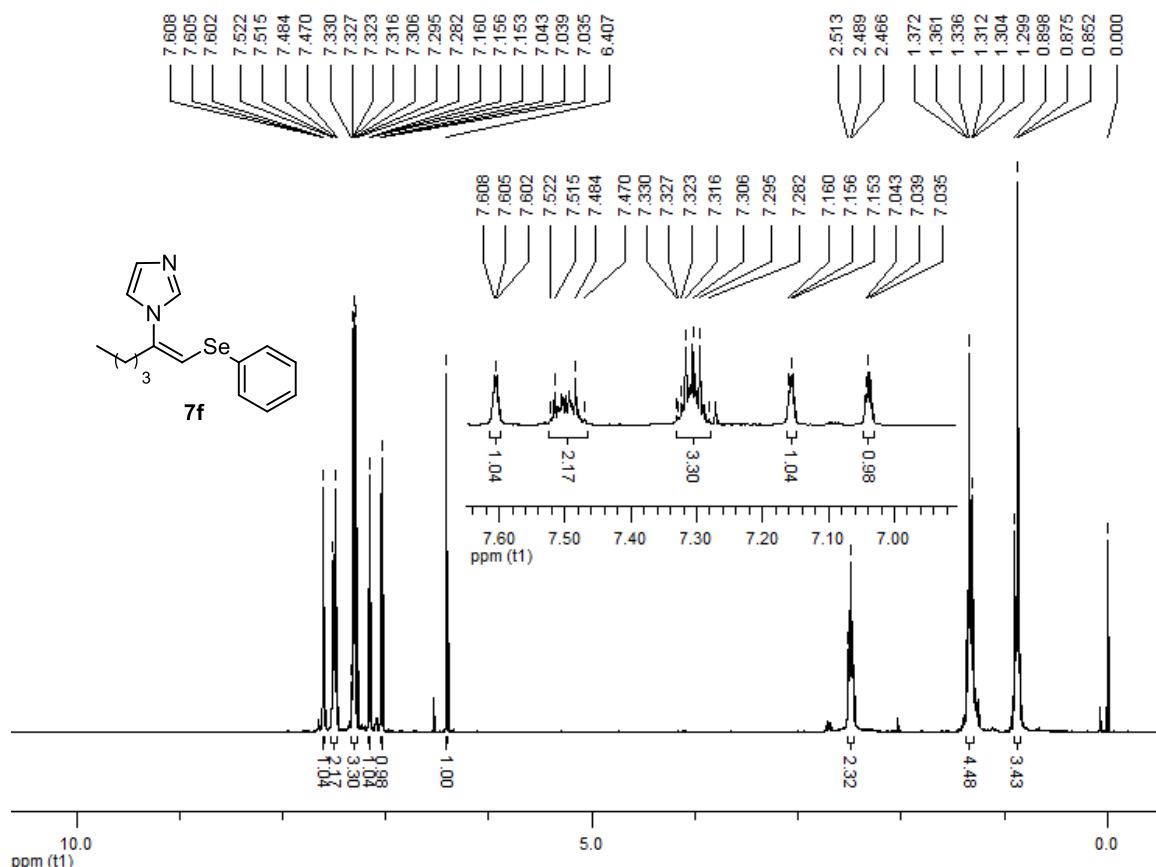
**Figura 67.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



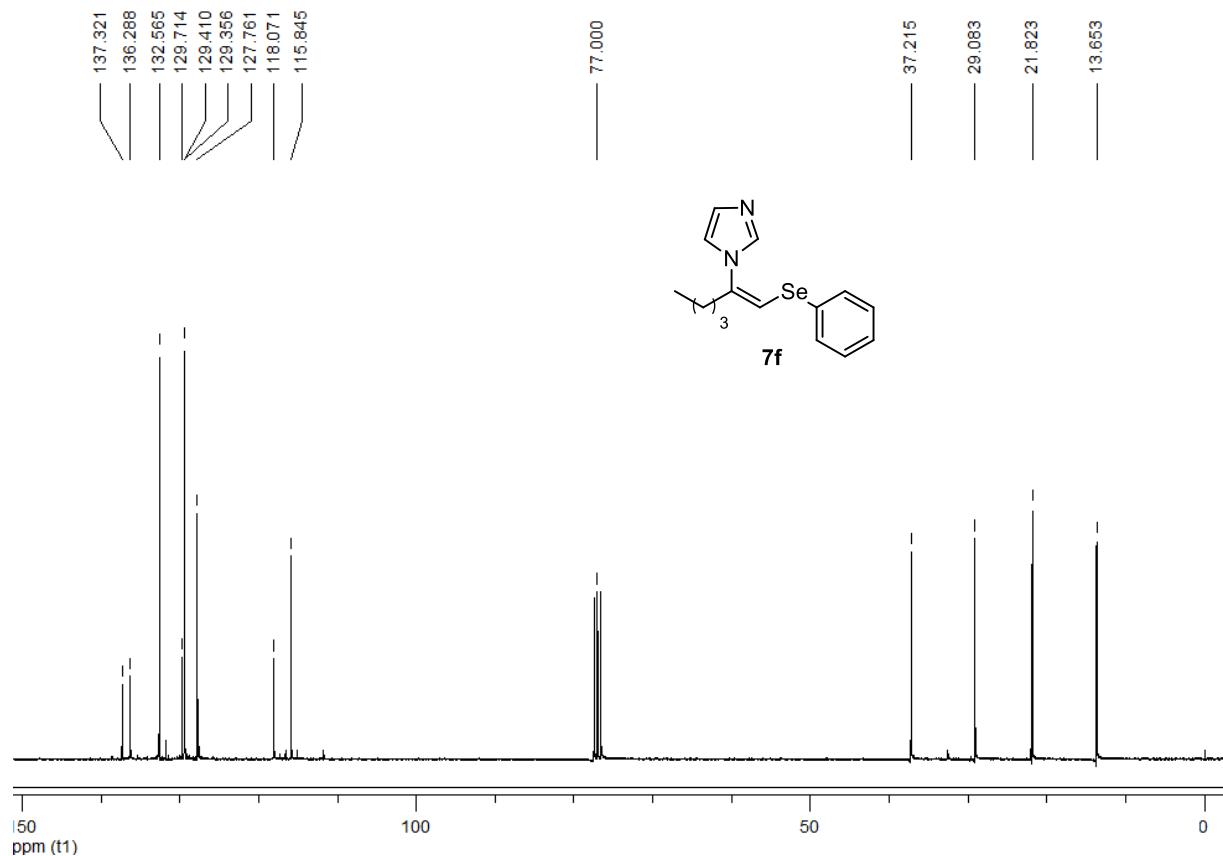
**Figura 68.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



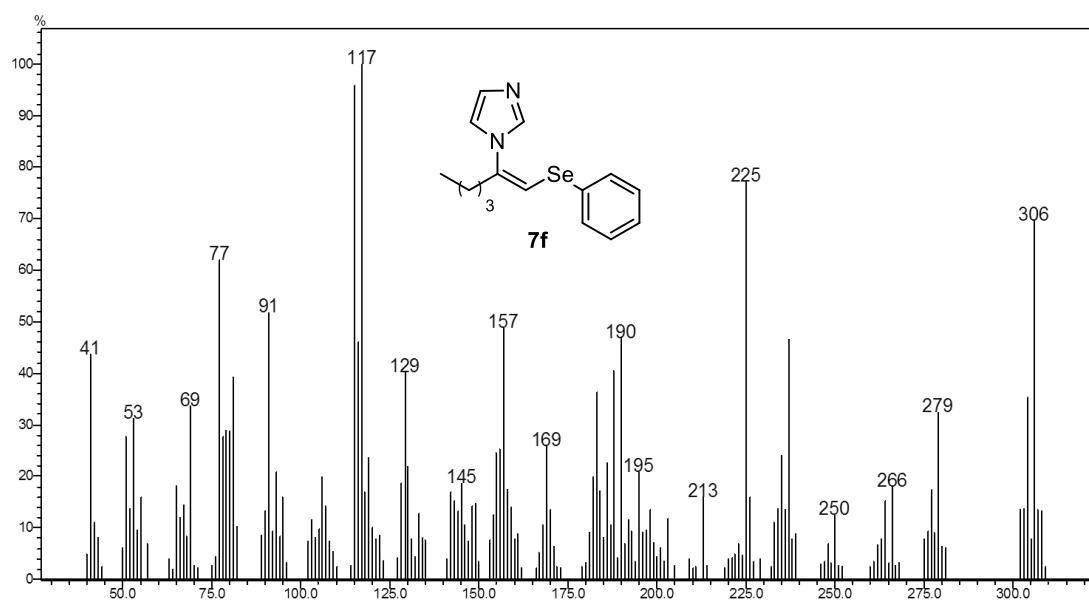
**Figura 69.** Espectro de massas do composto **7e**.



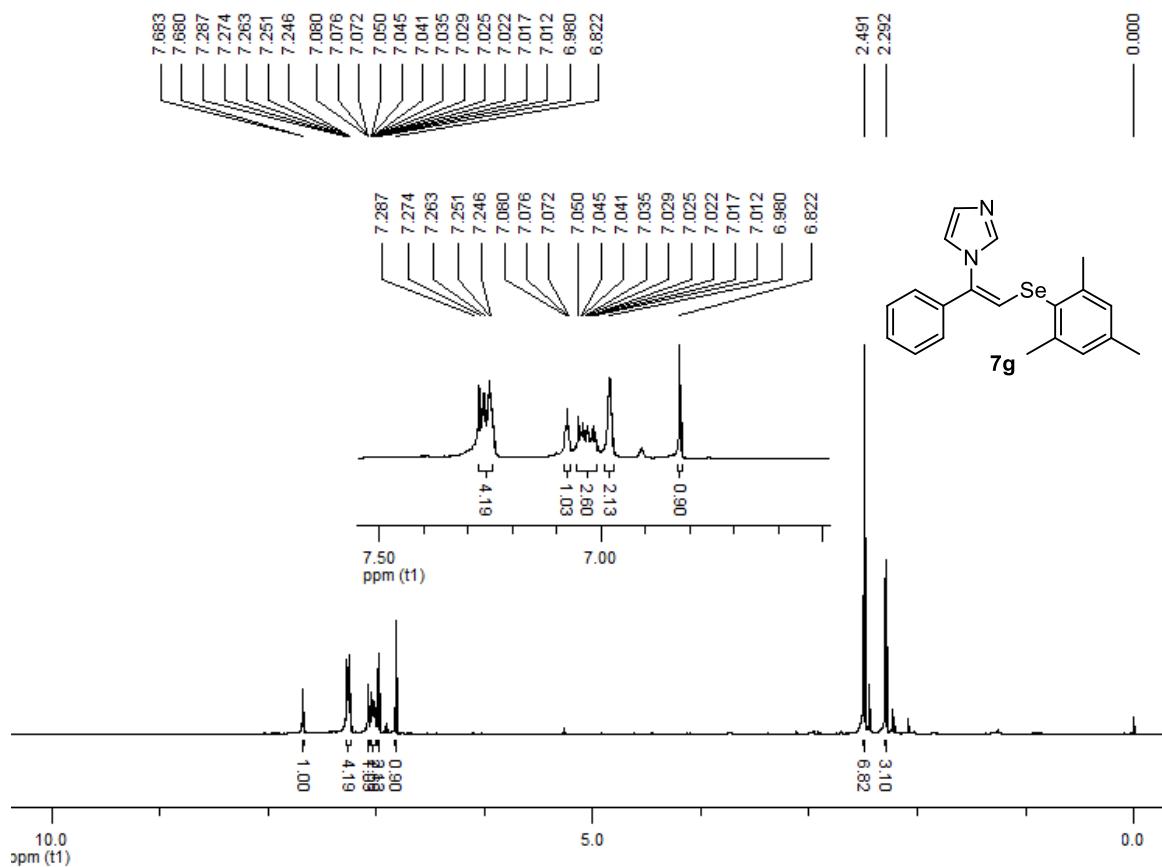
**Figura 70.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7f** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



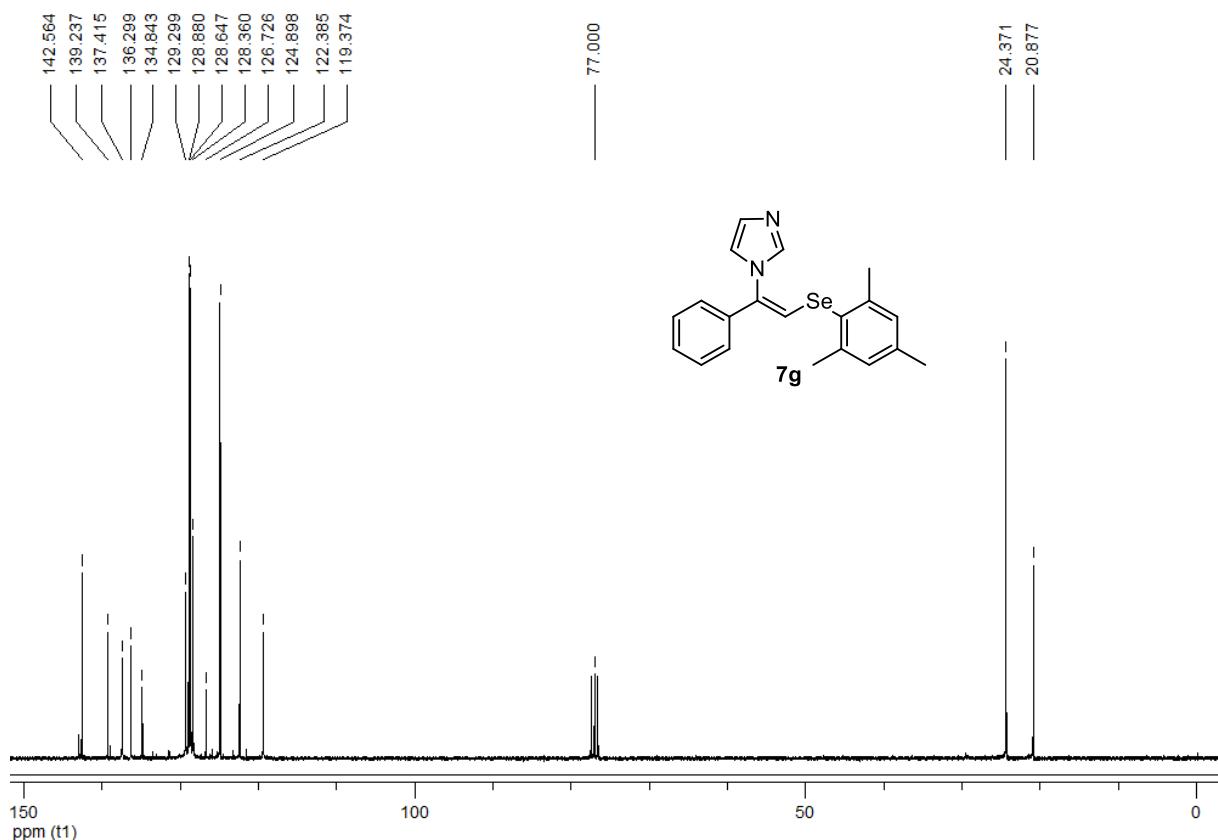
**Figura 71.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7f** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



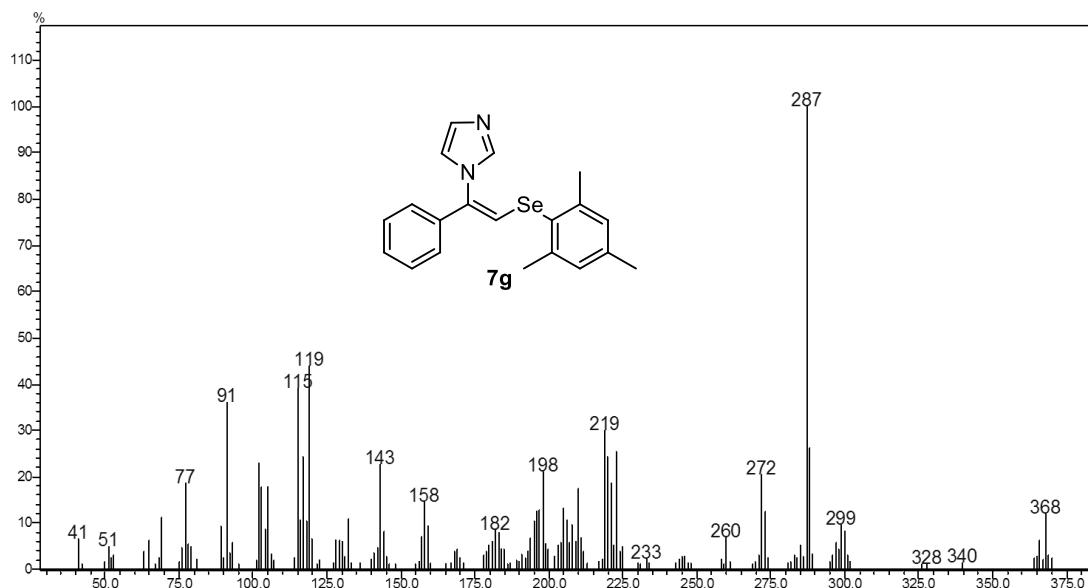
**Figura 72.** Espectro de massas por inserção direta do composto **7f**.



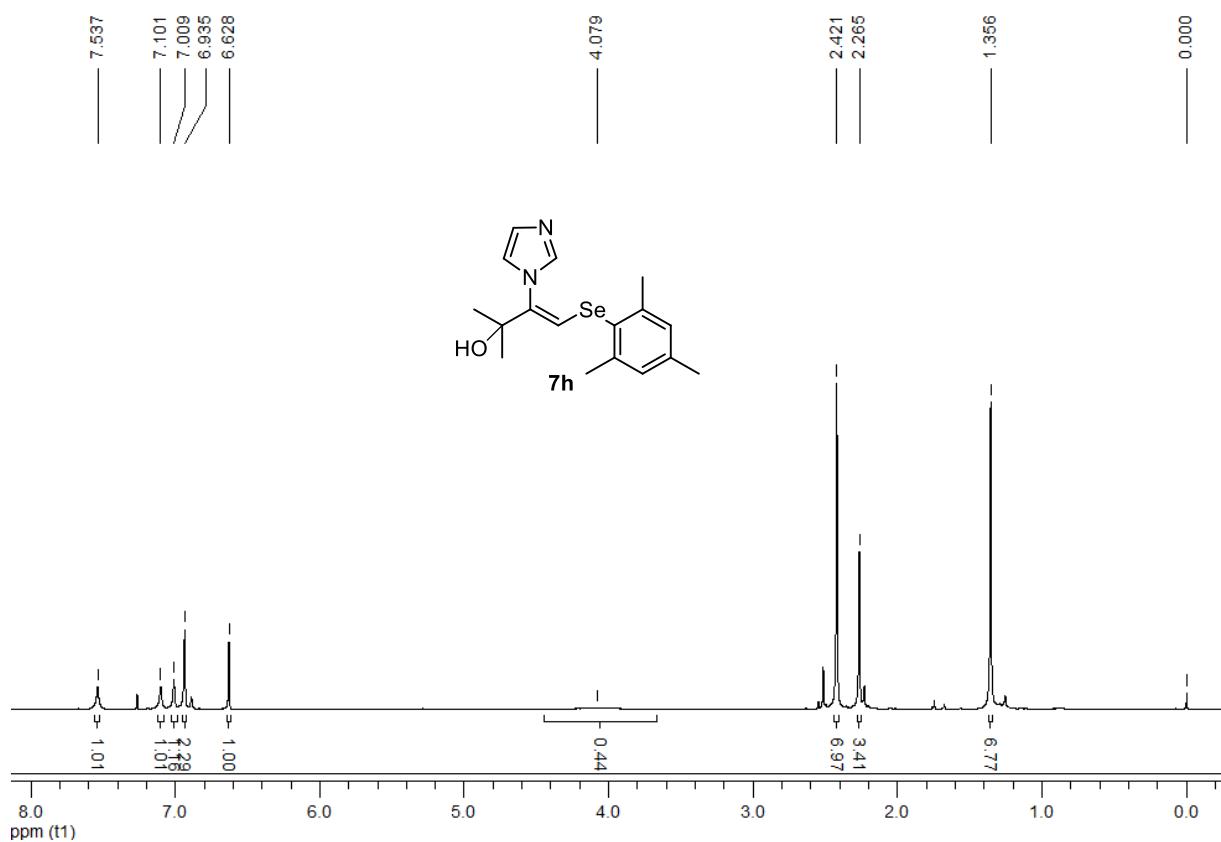
**Figura 73.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7g** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



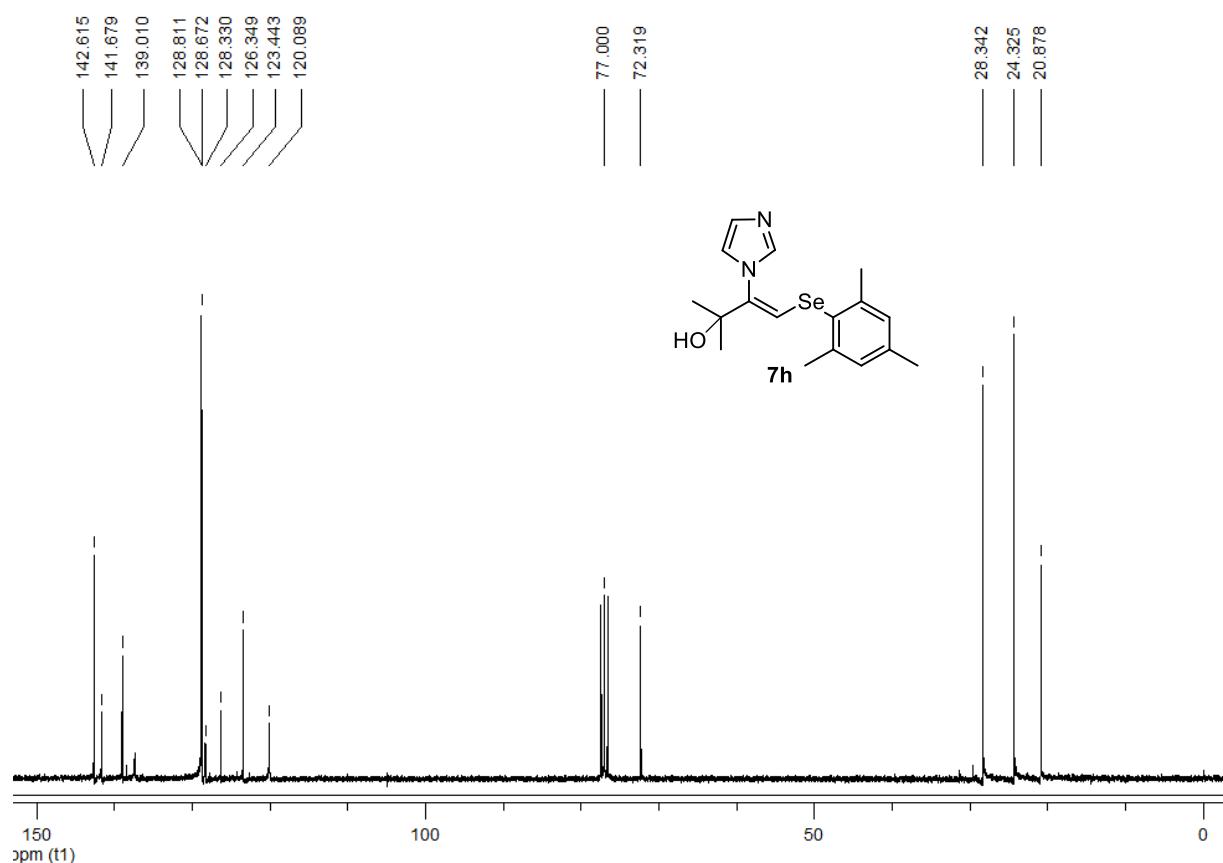
**Figura 74.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7g** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



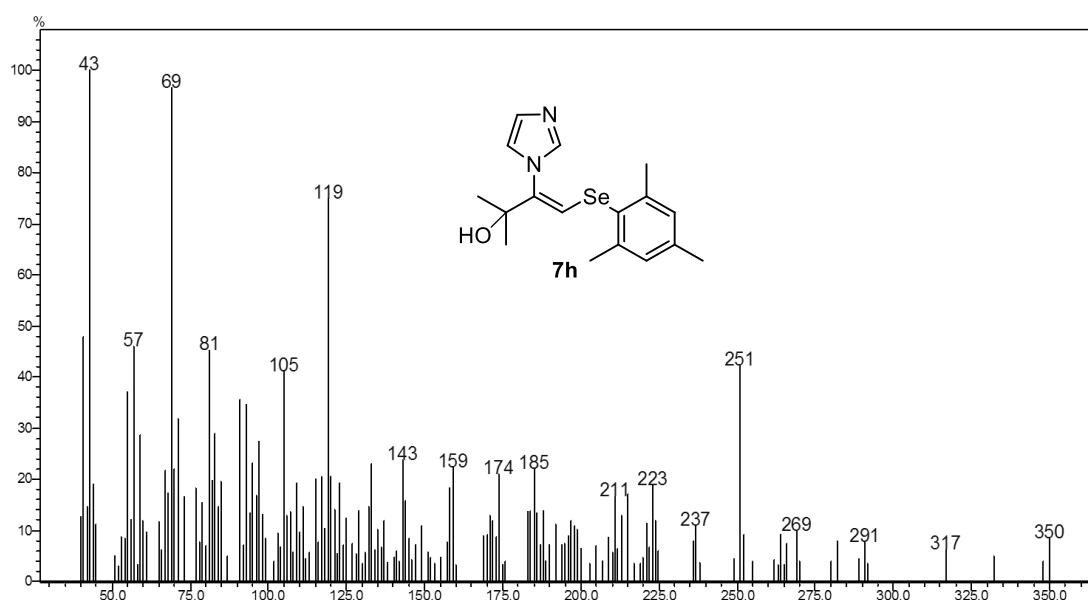
**Figura 75.** Espectro de massas do composto **7g**.



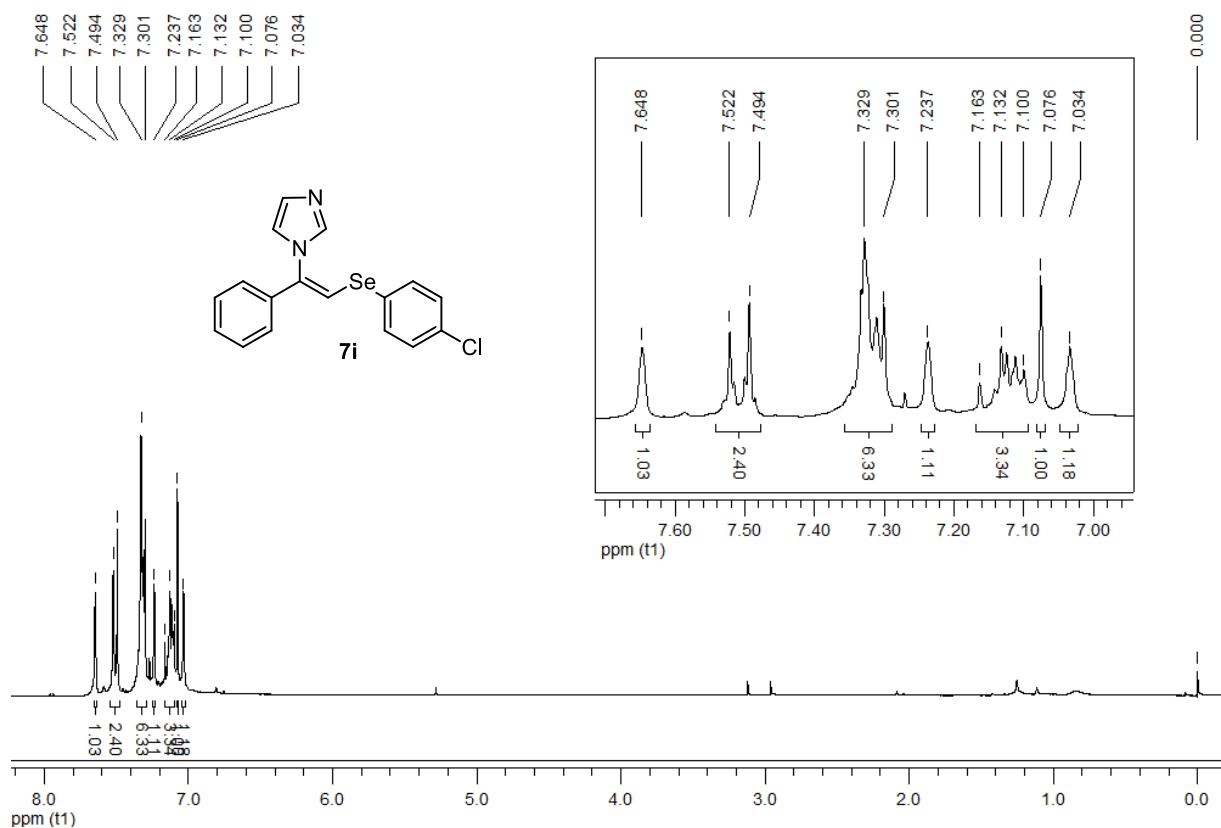
**Figura 76.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7h** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



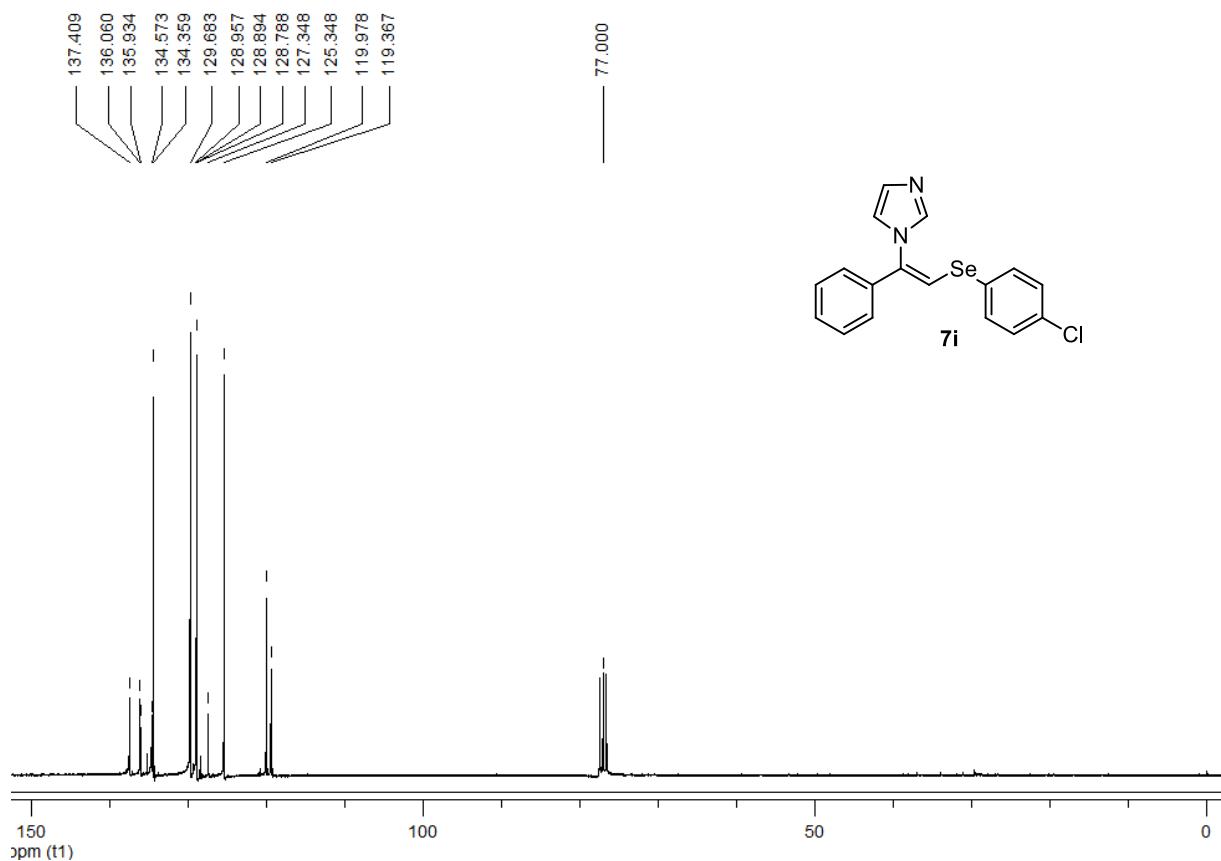
**Figura 77.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7h** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



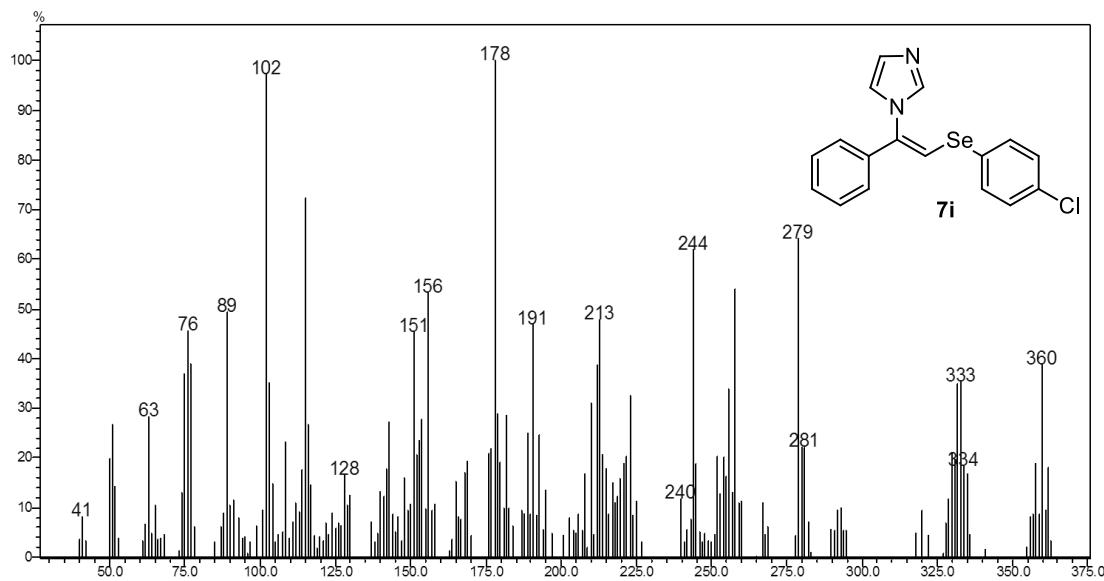
**Figura 78.** Espectro de massas por inserção direta do composto **7h**.



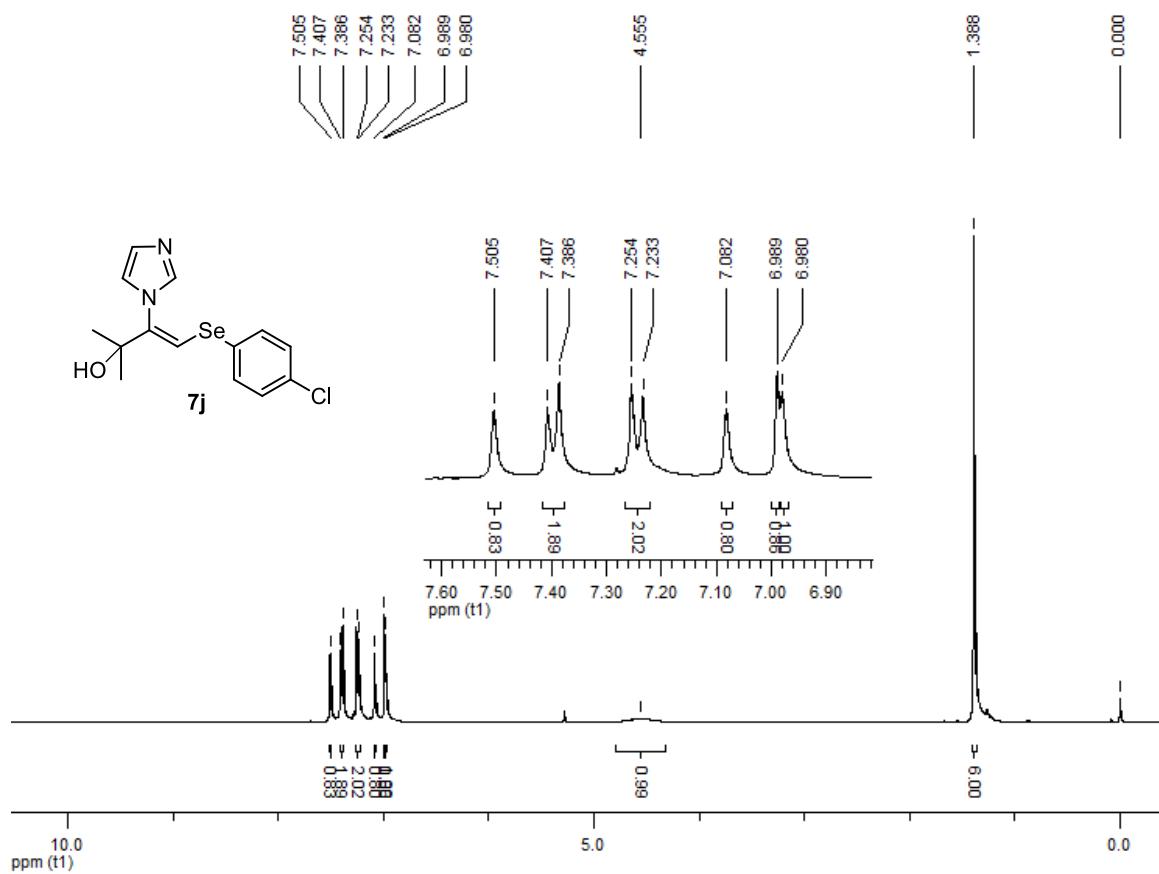
**Figura 79.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7i** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



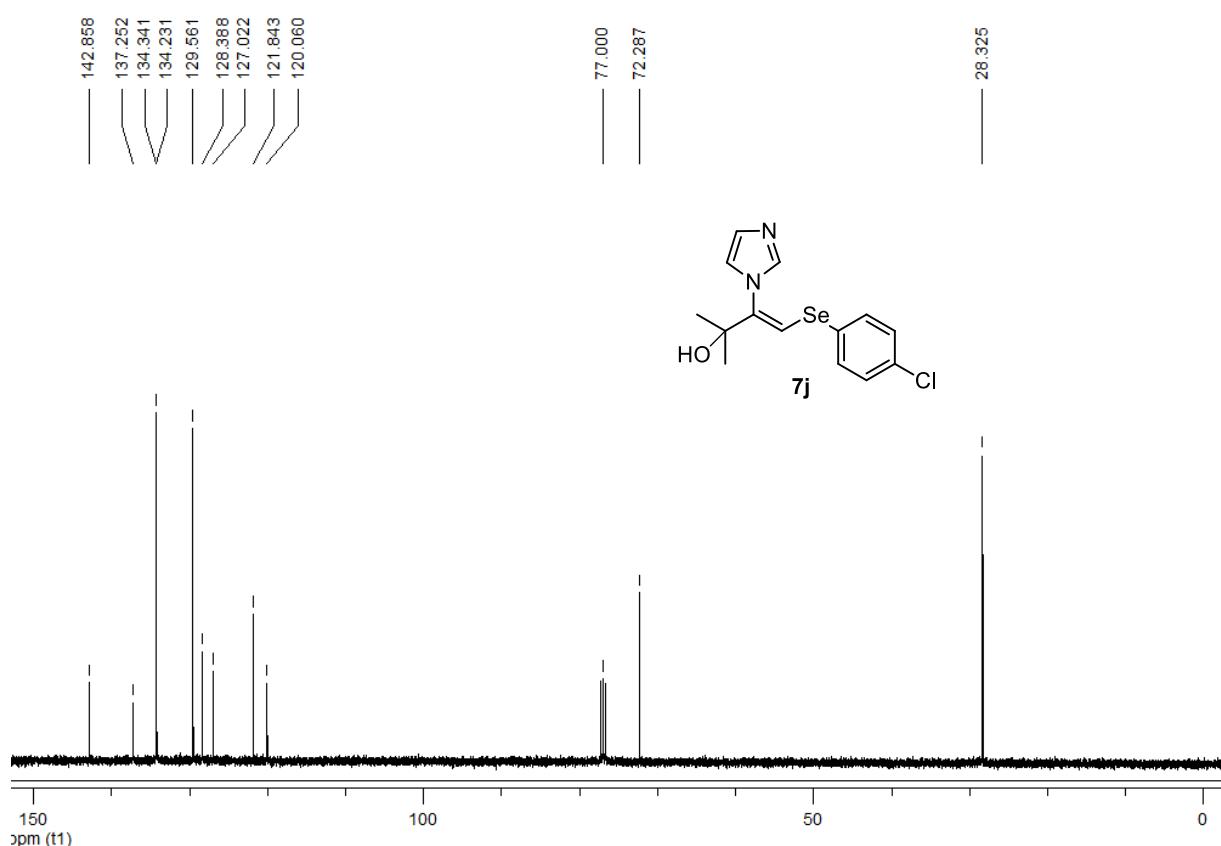
**Figura 80.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7i** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz.



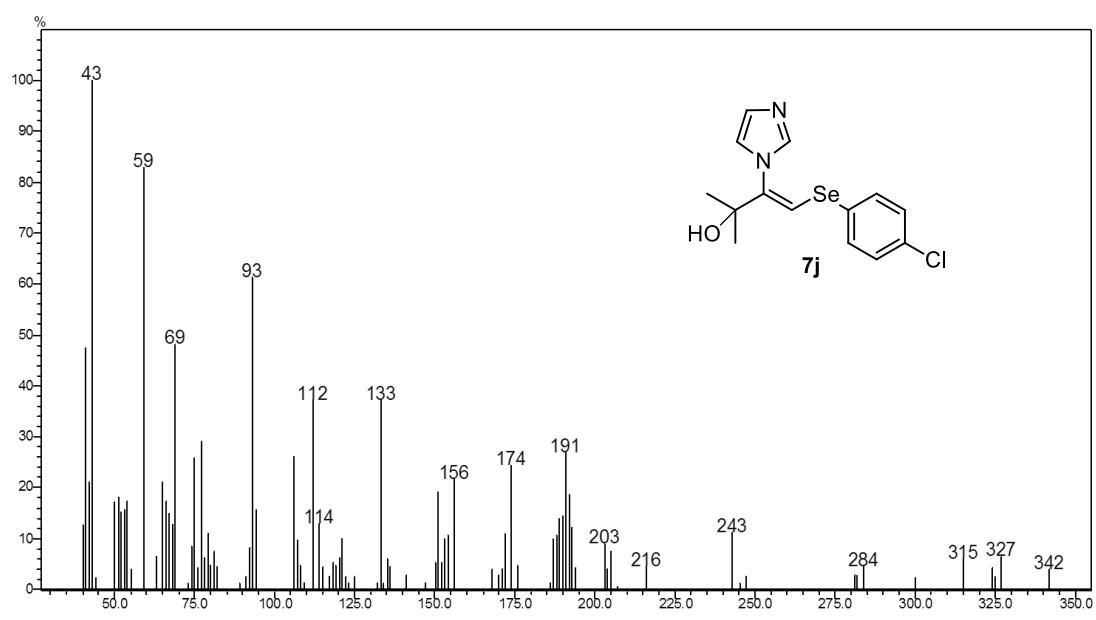
**Figura 81.** Espectro de massas do composto **7i**.



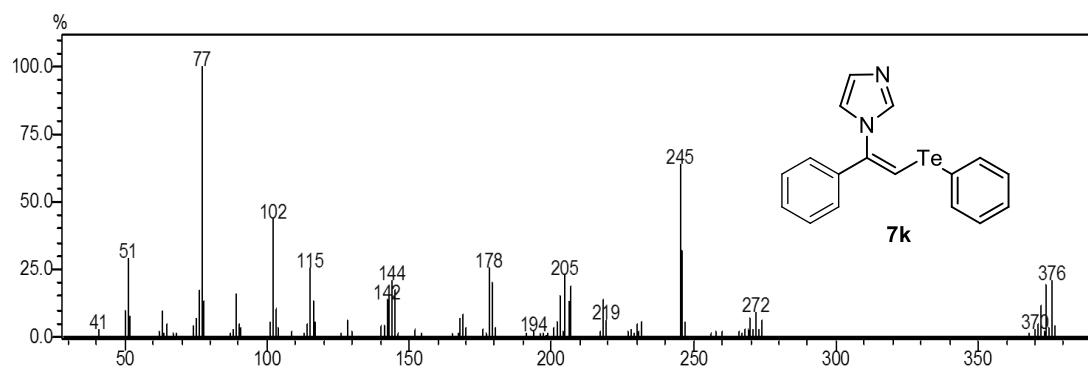
**Figura 82.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 83.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



**Figura 84.** Espectro de massas do composto **7j**.



**Figura 85.** Espectro de massas do composto **7k**.