

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

Síntese de 2-organosselanil-naftalenos promovida por Oxone[®] e
ultrassom

DANIELA RODRIGUES ARAUJO

Pelotas, 27 de fevereiro de 2018.

Daniela Rodrigues Araujo

Síntese de 2-organosselanil-naftalenos promovida por Oxone® e ultrassom

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

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, 27 de Fevereiro de 2018.

Daniela Rodrigues Araujo

Título: Síntese de 2-organosselanil-naftalenos promovida por Oxone® e ultrassom

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

Data da Defesa: 27 de fevereiro de 2018.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos – IFSul - Pelotas

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel

“Se você não está assustado, você não está arriscando.
E se você não está se arriscando, então o que raios você está fazendo?”
- **Ted Mosby**

Aos meus amados pais, Simone e Leonardo por todo o carinho, amor, dedicação, ajuda e compreensão, sempre estando ao meu lado e fazendo de tudo para o meu melhor. Essa conquista é para vocês!

AGRADECIMENTOS

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

Aos meus pais, Leonardo e Simone, obrigada por todo o apoio e liberdade em todos esses anos, em especial nos últimos 5, obrigada por todo apoio financeiro e emocional. O Pantanal está mais próximo pai.

A minha irmã que de uma forma ou outra deu apoio neste período.

A minha vó/dinda Ilza, obrigada por todo apoio durante a graduação e mestrado.

Aos demais familiares que de alguma forma me ajudaram nesta jornada (tios, primos, avós).

Ao professor Perin, meus agradecimentos pela ajuda e ensinamento ao longo de toda minha iniciação científica e mestrado. Aos professores Eder, Diego, Raquel e Ricardo por toda a ajuda que ao longo desses anos.

Ao Juliano Rohers por toda ajuda e ensinamentos transmitidos.

Aos meus amigos que me apoiaram durante este processo e que de alguma forma estiveram presentes, Mike, Laura, Patrick, Michelly, Caco, Mari, Nelsinho, Ju e Rafa.

A Angelita por todo ensinamento transmitido, companhia, ajuda, correções (muitas) e claro, por todos os mates sevados.

Ao Eduardo por toda ajuda no início do mestrado e por todas discussões que não levaram a conclusão nenhuma.

A pessoa mais lenta do mundo, obrigada Patrick (vai arrasa ney) por toda ajuda na realização deste trabalho, bem como, por todos momentos de desabafo.

Ao Thiago (Kiko) por todas as (muitas) caronas, ao Stach (Guilérme) por sempre (ou quase) estar pronto para escutar e dar conselhos e por toda parceria de estudo desde a graduação, a Helen(a) pela parceria e amizade desde a graduação, a “Li” pela amizade demonstrada ao longo destes anos e aos demais colegas Dani III (malandra), (b)Yanka, Paola e Ricardo.

A Djanira e todo o corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Química da UFPel.

RESUMO

Título: Síntese de 2-organosselenil-naftalenos promovida por Oxone® e ultrassom

Autor: Daniela Rodrigues Araujo

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho, foi desenvolvido uma metodologia baseada na reação entre disselenetos de diarila e alquinoís para sintetizar 2-organosselenil-naftaleno. A espécie eletrofílica foi gerada *in situ*, a partir da clivagem oxidativa da ligação Se-Se de disselenetos pelo Oxone® utilizando água como solvente. Estas reações ocorreram de maneira eficiente sob radiação ultrassônica utilizando diferentes disselenetos e alquinoís, ambos contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons ligados ao anel aromático. Assim, foram obtidos os 2-organosselenil-naftalenos em bons rendimentos (56-86%) e com tempos reacionais que variaram de 0,25 a 2,3 h, foram obtidos nove exemplos através da utilização de irradiação ultrassônica e oxone® para a geração de espécies eletrofílicas de selênio e água como solvente. Os disselenetos de diorganoíla utilizados possuíam como substituintes ligados ao selênio grupamentos C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, Py, C₇O₂H₁₁ e os alquinoís possuíam como substituintes os grupamentos C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄ e C₃H₇.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, 27 de fevereiro de 2018.

ABSTRACT

Title: Synthesis of 2-organoselanyl-naphthalenes promoted by Oxone® and ultrasound

Author: Daniela Rodrigues Araujo

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In the present work, a methodology was developed based on the reaction of diaryl diselenides **1** with alkynols **2** to synthesize 2-organoselenyl-naphthalene **3**. The electrophilic species were generated *in situ*, from oxidative cleavage of the Se–Se bond in diaryl diselenides by Oxone® using water as the solvent. These reactions proceeded efficiently under ultrasonic radiation using a range of diselenides and alkynols, both containing electron-withdrawing and electron-donating groups. Thus, afforded the corresponding 2-organoselenyl naphthalenes **3** in good yields (56-86%) and the reaction times ranged from 0.25 to 2.3 h, nine examples were obtained using ultrasonic irradiation and oxone® for the generation of electrophilic species of selenium and water as solvent. The diorganoyl diselenide used had the C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, Py, C₇O₂H₁₁ and the alkynols had the substituents C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄ e C₃H₇.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, 27 February 2017.

Índice

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
ÍNDICE DE TABELAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
1. Introdução e Objetivos.....	2
2. Revisão da Literatura.....	5
2.1. Compostos organosselênio	6
2.2. Naftalenos e seus derivados	11
2.2.1. Síntese de naftalenos	12
2.2.2. Síntese de calcogenonaftalenos	15
2.3. Utilização de Oxone em síntese orgânica	19
2.4. Sonoquímica	24
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	28
3.1. Otimização das condições reacionais	29
3.2. Apresentação e discussão dos dados espectrais	31
3.3. Estudo da versatilidade do método	33
3.4. Proposta mecanística	35
4. Considerações Finais	36
5. Parte Experimental	38
5.1. Materiais e Métodos	39
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	39
5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução.....	39
5.1.4. Ponto de fusão.....	39
5.1.5. Solventes e reagentes	39

5.2. Procedimentos Experimentais	40
5.2.1. <i>Procedimento geral para preparação dos dicalcogenetos de diorganoila 1a-h</i>	40
5.2.2. <i>Procedimento geral para preparação do disseleneto 2g derivado do glicerol</i>	41
5.2.3. <i>Procedimento para a síntese de dialquinol 3</i>	41
5.2.4. <i>Procedimento para a síntese de 2-organilsselanil-naftalenos 3</i>	41
5.3. Dados Espectrais	42
 6. Referências Bibliográficas	 46
 7. Espectros Seleccionados	 52
 8. Anexos	 60

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.....	31
Tabela 2: Síntese de 2-organocalcogenil-naftalenos 3a-k	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas químicas de compostos organosselênio que apresentam potencial terapêutico.	3
Figura 2: Estados de oxidação do átomo de selênio.	6
Figura 3: Estruturas químicas de espécies eletrofílicas de selênio.	7
Figura 4: Estrutura química dos fármacos Nafcillin e Suramin.	12
Figura 5: Aplicação de Oxone® em síntese orgânica.	20
Figura 6: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 3a	32
Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 3a	32
Figura 8: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3a	53
Figura 9: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3a	53
Figura 10: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3b	54
Figura 11: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3b	54
Figura 12: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do produto 3c	55
Figura 13: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3c	55
Figura 14: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3d	56
Figura 15: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3d	56
Figura 16: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3e	57
Figura 17: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3e	57
Figura 18: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3f	58
Figura 19: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3f	58
Figura 20: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3g	59
Figura 21: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3g	59
Figura 22: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 3h	60
Figura 23: RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 3h	60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

US	Ultrassom
4-TsOH	Ácido 4-toluenosulfônico
AIBN	Azobisisobutironitrila
BPO	Peróxido de benzoíla
DCE	Dicloroetano
DMSO	Dimetilsulfóxido
M.O.	Micro-ondas
<i>N</i> -PSS	<i>N</i> -fenilseleno Succinimida
<i>N</i> -PSSac	<i>N</i> -fenilseleno Sacarina
<i>OLED</i>	Diodos orgânicos emissores de luz do inglês: <i>Organic light-emitting diode</i>
Py	Piridina
TFE	Trifluoretanol
TfOH	Ácido trifluormetanossulfônico

Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Novos estudos sobre a síntese de compostos orgânicos contendo átomos de calcogênios, mais especificamente contendo átomos de selênio, enxofre e telúrio, vem sendo descritos na literatura devido à sua versatilidade como intermediários sintéticos.¹

Ainda, o interesse nesses compostos está relacionado ao potencial farmacológico bem relatado. Neste contexto, diferentes classes de compostos orgânicos contendo o átomo de selênio são reportados na literatura por suas propriedades biológicas (Figura 1),^{2,3} podendo ser citados os efeitos para o disseleneto de difenila: atividade antidepressiva,⁴ antiviral,⁵ antifúngica,⁶ ansiolítica,⁷ bem como sua capacidade de reverter alguns comprometimentos motores no modelo da doença de Parkinson.⁸ Ainda, os disselenetos de diorganoíla e derivados podem ser aplicados no tratamento de infecções de feridas microbianas.⁹ Ainda, apresentam resultados promissores na reversão do comprometimento da memória relacionado ao estresse causado pela corticosterona.¹⁰

¹ (a) Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4357-4416. (b) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596-1636. (c) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2937-2980.

² (a) C. Santi (Ed.), *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science: Sharjah, e-book, 2014. (b) Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; Da Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 780, 122-128.

³ Sousa, F. S. S.; Anversa, R. G.; Birmann, P. T.; Souza, M. N.; Balaguez, R.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Savegnago, L. *Pharmacol. Rep.* **2017**, 69, 871-877.

⁴ Quines, C. B.; Rosa, S. G.; Velasquez, D.; Da Rocha, J. T.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2016**, 301, 161-167.

⁵ Sartori, G.; Jardim, N. S.; Marcondes Sari, M. H.; Dobrachinski, F.; Pesarico, A. P.; Rodrigues, L. C.; Cargnelutti, J.; Flores, E. F.; Prigol, M.; Nogueira, C. W. *J. Cell. Biochem.* **2016**, 117, 1638-1648;

⁶ Venturini, T. P.; Chassot, F.; Loreto, E. S.; Keller, J. T.; Azevedo, M. I.; Zeni, G.; Santurio, J. M.; Alves, S. H. *Med. Mycol.* **2016**, 54, 550-555.

⁷ Rosa, S. G.; Quines, C. B.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W. *Physiol. Behav.* **2016**, 155, 1-8.

⁸ Sampaio, T. B.; Pinton, S.; da Rocha, J. T.; Gai, B. M.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, 795, 28-35.

⁹ Sancineto, L.; Piccioni, M.; De Marco, S.; Pagiotti, R.; Nascimento, V.; Braga, A. L.; Santi, C.; Pietrella, D. *BMC Microbiol.* **2016**, 16, 220-230.

¹⁰ Zborowski, V. A.; Sari, M. H. M.; Heck, S. O.; Stangherlin, E. C.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Physiol. Behav.* **2016**, 164, 25-33.

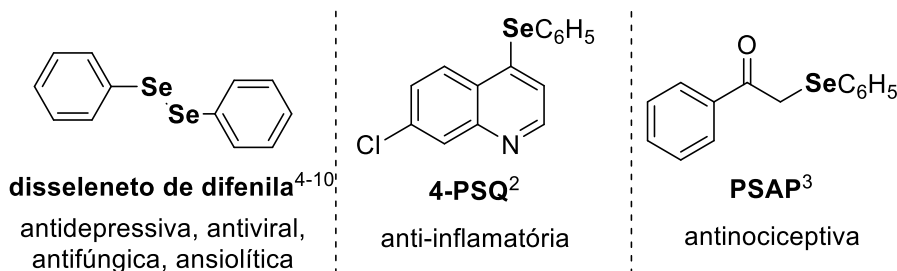


Figura 1: Estruturas químicas de compostos organosselênio que apresentam potencial terapêutico.

Inúmeras metodologias descrevem a incorporação de selênio em diferentes substratos. A abordagem descrita para introduzir o grupo organoselânio na molécula podem ser através da utilização de espécies nucleofílicas,¹¹ eletrofílicas¹² e radicalares.¹³ As espécies eletrofílicas podem ser facilmente preparadas por reações de disselenetos de diorganoíla com uma fonte de halogênio, porém estas espécies são consideradas instáveis e de difícil preparação. Ainda, uma abordagem usual é a utilização de sais inorgânicos empregados na clivagem oxidativa da ligação Se-Se.¹⁴

Uma outra classe de compostos de grande interesse científico são os naftalenos e seus derivados. Estes são conhecidos pelas suas inúmeras propriedades terapêuticas relatadas na literatura, como por exemplo anticâncer,¹⁵ antifúngica¹⁶ e antiviral.¹⁷ Ainda, apresentam aplicações nas áreas de materiais^{18,19}.

Poucos relatos são encontrados na literatura sobre a síntese de derivados de naftalenos contendo a porção organosselênio. Estas envolvem ciclizações eletrofílicas utilizando espécies halogenadas e/ou catálise de ferro.

¹¹ Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium, in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Germany, **2011**, 1-51.

¹² Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to "Green Chemistry" in the Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2013**, 569-655.

¹³ Mitamura, T.; Iwata, K.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3768-3775.

¹⁴ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 637-639.

¹⁵ Nortona, J. T.; Witschic, M. A.; Luong, L.; Kawamura, A.; Ghosh, S.; Stacka, S.; Sim, E.; Avram, M. J.; Appella, D. H.; Huang, S. *Anti-Cancer Drugs* **2008**, 19, 23-36.

¹⁶ Iverson, S. V.; Uetrecht, J. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, 14, 175-181.

¹⁷ Yeo, H.; Li, Y.; Fu, L.; Zhu, J.; Gullen, E. A.; Dutschman, G. E.; Lee, Y.; Chung, R.; Huang, E.; Austin, D. J.; Cheng, Y. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 534-546.

¹⁸ Lee, J.; Noll, B. C.; Smith, B. D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1735-1738.

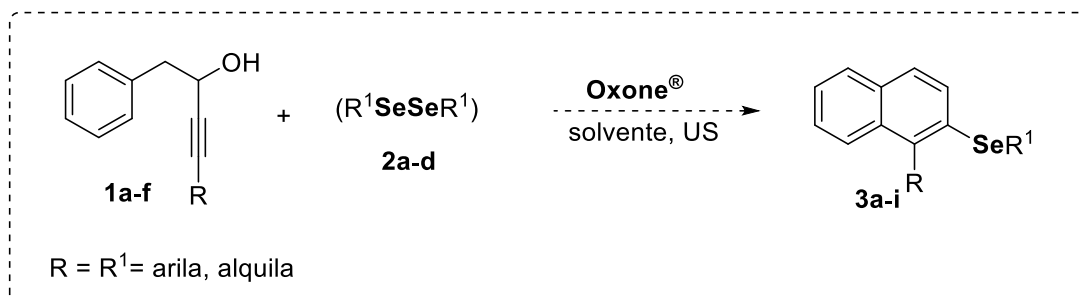
¹⁹ Reddy, R. A.; Baumeister, U.; Keitha, C.; Tschierske, C. *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 62-75.

1. Introdução e Objetivo

Entretanto, fazem uso de altas temperaturas, várias etapas reacionais e apresentam baixo rendimento.²⁰

Adicionalmente, nosso grupo de pesquisa vem estudando metodologias alternativas para clivagem a oxidativa da ligação Se-Se utilizando Oxone® para a geração de espécies eletrofílicas de selênio, tendo em vista as vantagens do uso deste reagente, tais como, eficiência aliada ao seu baixo custo. Deste modo, recentemente foi publicada uma metodologia realizando a selenometoxilação de alquenos promovida por Oxone®.²¹ Ainda, visando aplicar conceitos da química verde, como a economia de energia e a diminuição do tempo reacional, nos últimos anos a irradiação ultrassônica vem sendo empregada em reações de síntese orgânica. Esta fonte de energia não convencional tem a capacidade de acelerar as reações e ainda modificar seu curso e seletividade, através da formação de novos intermediários reativos, que normalmente não são formados com aquecimento convencional.²²

Deste modo, considerando o que foi abordado, o objetivo deste trabalho foi realizar a síntese de 2-organoselanil-naftalenos **3a-i**, através da reação de ciclização intramolecular de alquinóis **1a-f** com espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ*, utilizando disselenetos de diorganoíla **2a-d** e Oxone® sob ultrassom (Esquema 1).



Esquema 1

²⁰ (a) Recchi, A. M. S.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2713-2723. (b) Zhang, Z.; Sarkar, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 236-243. (c) Shi, M.; Lu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1920-1923. (d) Yang, Z.; Hu, L.; Deng, C.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1962-1966.

²¹ Perin, G.; Santoni, P.; Barcellos, A. M.; Nobre, P. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI: 10.1002/efoc.201701775.

²² M. Nüchter.; B. Ondruschka.; A. Jungnickel.; U. Müller. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 579-586.

2. Revisão da Literatura

2. Revisão da literatura

A seguir, será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordadas inicialmente, considerações sobre compostos organoselênio e espécies eletrofílicas de selênio. A seguir, serão abordadas metodologias sintéticas para a obtenção de naftalenos, destacando métodos recentemente publicados na literatura, bem como relacionado à síntese de organocalcogenonaftalenos. Por fim, serão relatados estudos sobre a aplicação do Oxone[®] em síntese orgânica, assim como o emprego de fonte não convencional de energia, o ultrassom.

2.1. Compostos organoselênio

Os elementos químicos do Grupo 16 da Tabela Periódica são denominados de calcogênios, e pertencem a este grupo o átomo de oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te) e o elemento radioativo polônio (Po). O elemento selênio foi descoberto pelos químicos J. J. Berzelius e J. G. Gahn em 1817. Sob condições normais de temperatura e pressão o selênio é encontrado na forma de um sólido cinza e, apresenta quatro estados de oxidação: seleneto (-II), selênio elementar (0), selenito (+IV) e selenato (+VI) (Figura 2).²³

Se^{-2}	Se^0	SeO_3^{-2}	SeO_4^{-2}
Seleneto	Elementar	Selenito	Selenato

Figura 2: Estados de oxidação do átomo de selênio.

Durante muito tempo o selênio foi considerado um elemento tóxico, entretanto, em 1957 descobriu-se que este é oligoelemento essencial, presente em um aminoácido, a selenocisteína. Em 1973, foi isolada a primeira selenoenzima, a glutathione peroxidase (GPx). Desta forma, houve um aumento no número de publicações científicas envolvendo estudos com compostos orgânicos contendo selênio, seja em relação a sua síntese, seja em relação as suas propriedades biológicas.²⁴

²³ Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1-26.

²⁴ Santi, C. *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, e-book, Bentham Science, **2014**.

Como mencionado na introdução desta dissertação, diversas metodologias descrevem a incorporação de selênio em compostos orgânicos, destacando a versatilidade de espécies eletrofílicas orgânicas de selênio. Os reagentes eletrofílicos podem ser preparados de diversas maneiras, por exemplo, através da clivagem oxidativa do disseleneto de diorganoíla **2** com bromo molecular ou cloro,²³ gerando espécies **4-5** que também podem ser obtidas comercialmente, entretanto, possuem um custo elevado. Ainda, diferentes contra-íons podem ser utilizados de forma eficiente, por exemplo a sacarina²⁵ **6** e a succinimida²⁶ **7** visando melhorar a reatividade e estabilidade do reagente (Figura 3). Todavia, uma abordagem usual e mais relatada é a utilização de espécies com caráter eletrofílico formado *in situ*, através da reação entre disselenetos de diarila **2** com persulfato de amônio²⁷ ou de potássio²⁸, gerando espécies de sulfato de arilselenenila **8**.

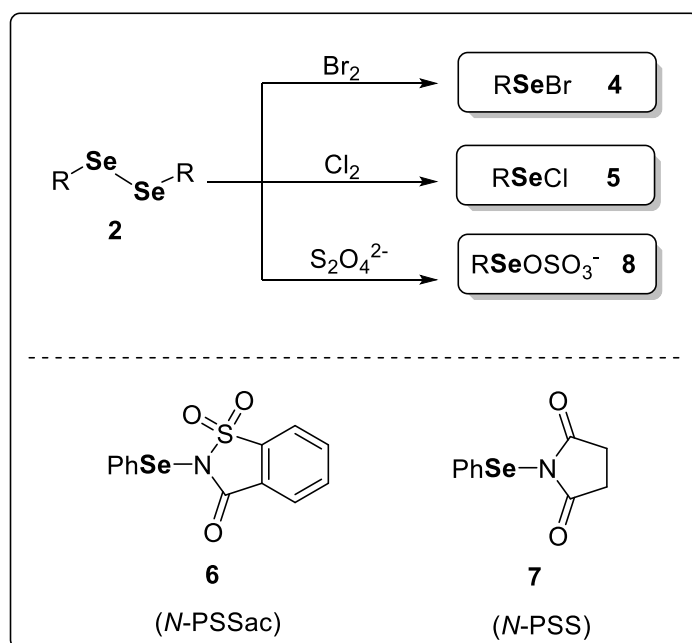


Figura 3: Estruturas químicas de espécies eletrofílicas de selênio.

Mais especificamente, as reações envolvendo espécies eletrofílicas de organosselênio e compostos insaturados consistem em uma reação de adição

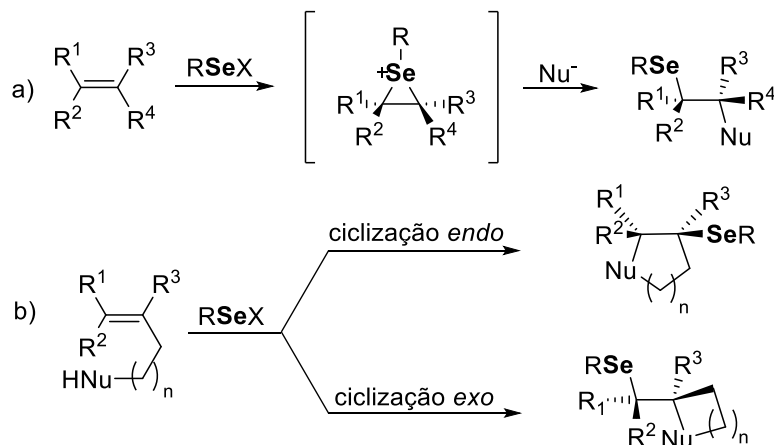
²⁵ Tingoli, M.; Diana, R.; Panunzi, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7529-7531.

²⁶ Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barnette, W. E.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3704-3706.

²⁷ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1417-1420.

²⁸ Santi, C.; Tidei, C. *Addition Reactions with Formation of Carbon-Sulfur and Carbon Selenium Bonds*, Oxford: Elsevier, Reino Unido, **2014**. p. 605-637.

estereoespecífica do tipo *anti* havendo a formação, inicialmente, de um íon intermediário chamado selenônio. Esta espécie intermediária formada pode ser rapidamente aberta na presença de uma espécie nucleofílica, que pode ser externa, levando a produtos de adição (Esquema 2a), ou interna, produzindo um derivado ciclizado (Esquema 2b).²⁹



Esquema 2

Neste sentido, as reações de carbociclicização promovidas por espécies eletrofílicas de selênio são processos que envolvem inicialmente a ativação de ligações duplas ou triplas, seguido do ataque intramolecular de um átomo de carbono nucleofílico, geralmente uma olefina, um carbono na posição α a um grupo carbonila ou um grupo aromático ao intermediário selenônio, produzindo o produto esperado. Este tipo de reação ocorre quando o nucleófilo interno está presente em uma posição adequada em relação à ligação dupla ou tripla. Na maioria dos exemplos relatados na literatura, as selenociclicações levam a produtos com anéis de cinco ou seis membros por meio de ciclizações 5-*endo-trig*, 5-*exo-trig* ou 6-*endo-trig*.³⁰

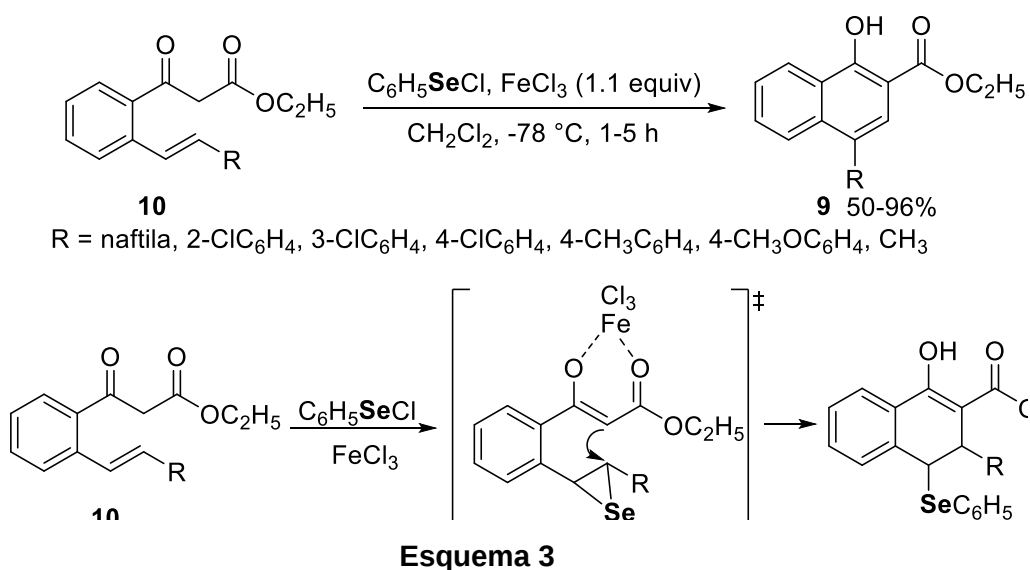
Shahzad e col.³¹ descreveram a síntese de um gama de derivados de naftols **9** através do tratamento de β -cetoésteres **10** com cloreto de fenilselenenila **5** e um ácido de Lewis ($FeCl_3$) (Esquema 3). Estes compostos **9** foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes em um curto

²⁹ Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Germany, **2012**.

³⁰ Wirth, T. *Organoselenium Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, **1999**.

³¹ Shahzad, A. S.; Vivant, C.; Wirth, T. *Organic. Lett.* **2010**, 12, 1364-1367.

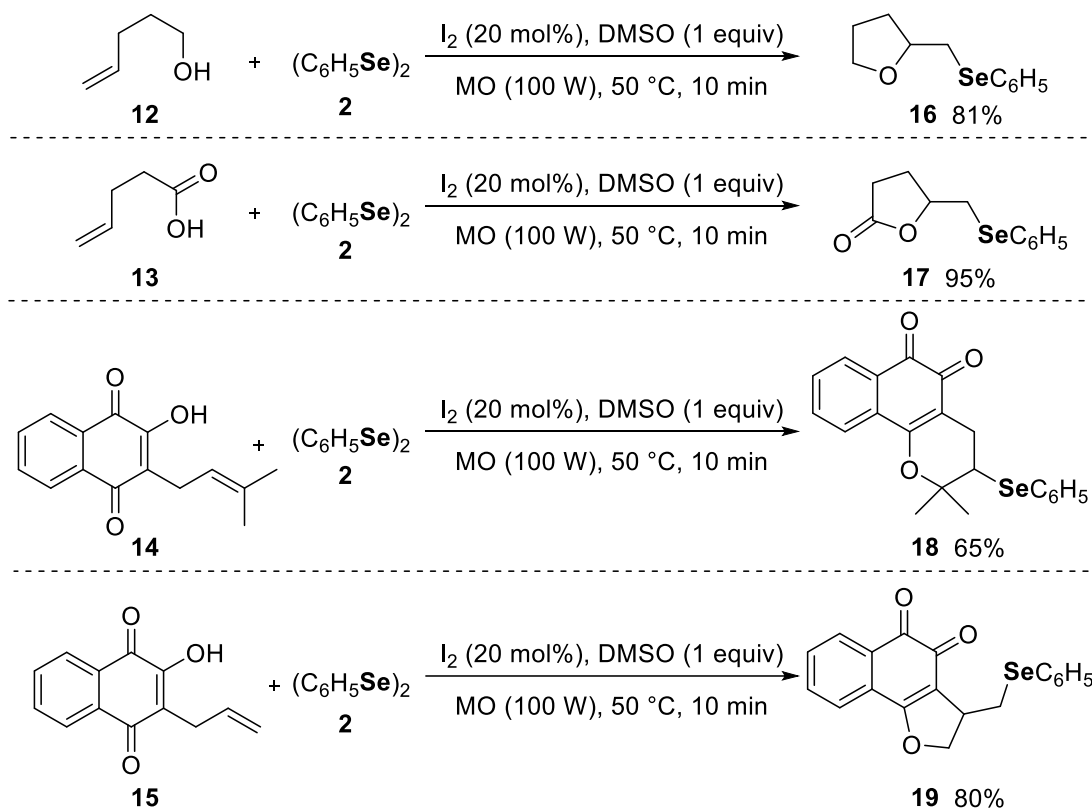
tempo reacional, em uma única etapa reacional. Estes compostos são resultados de uma ciclização 6-*endo* via formação do intermediário selenônio **11**, seguido da eliminação do grupo orgânico contendo o selênio, posterior migração do grupo R e rearomatização do sistema. Neste trabalho os autores descreveram que houve seletividade reacional para a formação do anel de 6 membros, não sendo observado o produto de ciclização 5-*exo*. Ainda, com o intuito de comprovar o caminho reacional, foi isolado o 3,4-dihidronaftaleno seleno-substituído **11** formado após alguns minutos de reação.



Foi desenvolvido um procedimento rápido e sustentável para a alcoxi-selenação de alquenos, empregando o sistema oxidante composto por I_2 /DMSO.³² Este método apresentou regioseletividade, gerando os produtos em bons a excelentes rendimentos em apenas 10 minutos de reação sob irradiação de micro-ondas em meio livre de solvente e metal. Com o objetivo de estender a aplicação do RSeI, gerado *in situ* pelo uso de DMSO em quantidades estequiométricas na presença de quantidades catalíticas de iodo molecular e disselenetos de diarila **2**. Neste trabalho é proposto a selenocilização de substratos insaturados **12-15** contendo um nucleófilo interno. Assim, foi sintetizado o seleno-tetrahydrofurano **16** em 81% de

³² Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; Júnior, E. N. S.; Braga, A. L. J. *Org. Chem.* **2015**, 80, 2120-2127.

rendimento, bem como, a seleno-lactona **17** em 95% de rendimento via ciclização 5-*exo-trig*. Com base na potencial atividade biológica de núcleos lapacol, foram sintetizados os derivados 3-selenofenil- β -lapaconas **18-19** em bons rendimentos após 10 minutos nas mesmas condições reacionais (Esquema 4).



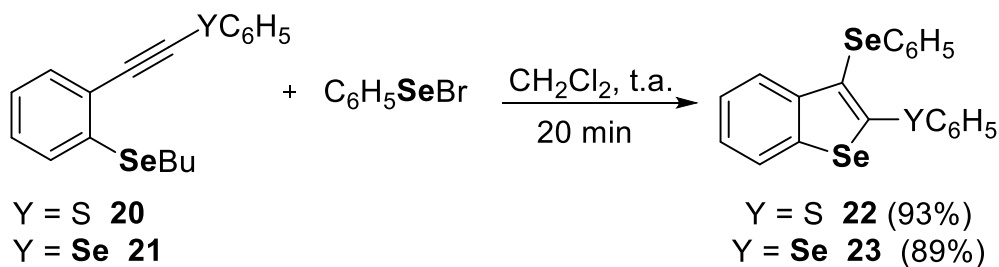
Esquema 4

Recentemente, nosso grupo de pesquisa³³ desenvolveu um método para a síntese de 1-(2-fenilcalcogeniletinil)-2-butilselanilbenzenos **20** e **21** e, com o objetivo de avaliar a versatilidade dos calcogenoalquinos, estes foram submetidos à ciclização eletrofílica com o brometo de fenilselenenila **4** (Esquema 5). Nesse estudo, os benzo[*b*]selenofenos **22** e **23** correspondentes foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes após 20 minutos de reação a temperatura ambiente. Apesar deste tipo de reação ser clássica e bem descrita na literatura,³⁴ neste trabalho foi descrita a síntese de

³³ Perin, G.; Roehrs, J. A.; Hellwig, P. S.; Stach, G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Luz, E. Q. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4561-4566.

³⁴ (a) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292-10296. (b) Manarin, F.; Roehrs, J. A.;

selenofenos inéditos na literatura, contendo três átomos de calcogênio em sua estrutura.



Esquema 5

2.2. Naftalenos e seus derivados

As primeiras evidências químicas sobre a estrutura dos naftalenos e seus derivados ocorreram em 1888, através de estudos realizados e publicados por Reverdin e Noelting. Já em 1900, foram preparados diversos novos derivados de naftalenos que serviram como componentes de corantes nitrogenados, estima-se que cerca de 270 derivados de naftalenos são utilizados como intermediários sintéticos para corantes.³⁵

Desta forma, considerando a aplicação industrial dos naftalenos, diferentes empregos para estas estruturas foram explorados e, hoje em dia, sua estrutura está presente em diversos fármacos encontrados comercialmente, como por exemplo, o fármaco Nafcillin³⁶ que é um antibiótico utilizado no tratamento contra infecções estafilocócicas e o Suramin³⁷ fármaco utilizado no tratamento da tripanossomíase africana (doença do sono) (Figura 4). Ainda, os naftalenos e seus derivados são descritos como compostos anticâncer,³⁸ emissores de luz aplicados em telas *OLED*³⁹ e também como quimiosensores fluorescentes.⁴⁰

Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2153-2162.

³⁵ Booth, G. *Naphtalene Derivatives*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Germany, **2012**.

³⁶ Tan, A. K.; Fink, A. L. *Biochem. J.* **1992**, 281, 191-196.

³⁷ (a) Kopp, R.; Pfeiffer, A. *Cancer Res.* **1990**, 50, 6490-6496. (b) Ulmann, H.; Meis, S.; Hongwiset, D.; Marzian, C.; Wiese, M.; Nickel, P.; Communi, D.; Boeynaems, J. M.; Wolf, C.; Hausmann, R.; Schmalzing, G.; Kassack, M. U. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7040-7048.

³⁸ Lien, L. Q.; Linh, T. M.; Giang, V. H.; Mai, N. C.; Nhjem, N. X.; Tai, B. H.; Cuc, T. N.; Anh, H. L. T.; Ban, N. K.; Minh, C. V.; Kiem, P. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3913-3917.

³⁹ Lee, H. W.; Kim, H. J.; Kim, Y. S.; Kim, J.; Lee, S. E.; Lee, H. W.; Kim, Y. K.; Yoon, S. S. *J. Lumin.* **2015**, 165, 99-104.

⁴⁰ (a) Sakamaki, M.; Fukushima, Y. *J. Photopolym. Sci. Technol.* 2013, 26, 707-7012. (b) Rashidi, S.; Azadbakht, R. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, 127, 329-334. (c) Azadbakht, R.; Vaisi, H.;

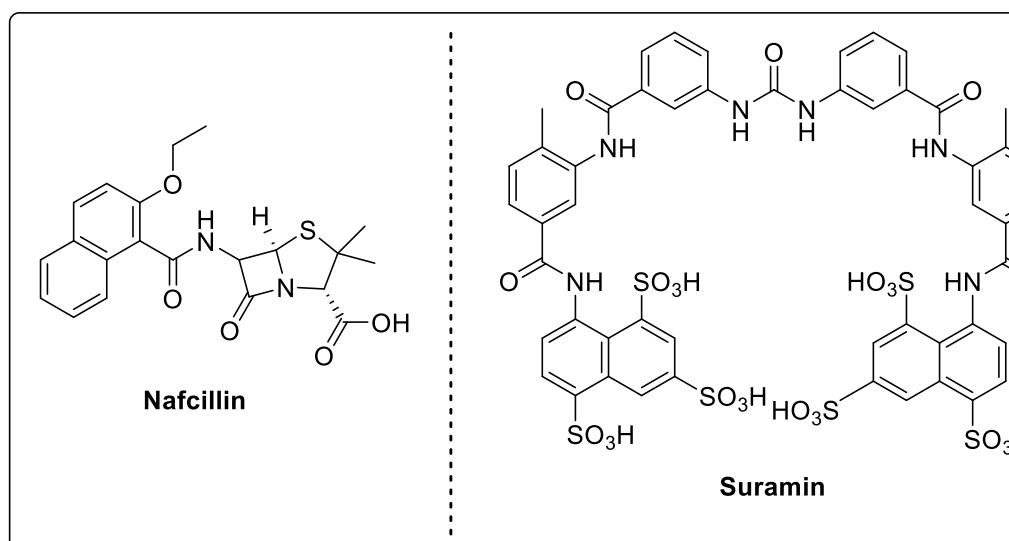


Figura 4: Estrutura química dos fármacos Nafcillin e Suramin.

2.2.1. Síntese de naftalenos

Neste sentido, considerando as aplicações destes compostos, inúmeras metodologias descrevem a modificação química do naftaleno⁴¹ para a geração de derivados substituídos. Ainda, algumas metodologias descrevem a síntese total deste núcleo através de reações de ciclização. Tendo em vista o objetivo deste trabalho, a seguir será descrito alguns trabalhos recentes publicados na literatura, os quais descrevem a obtenção destes naftalenos via ciclização.

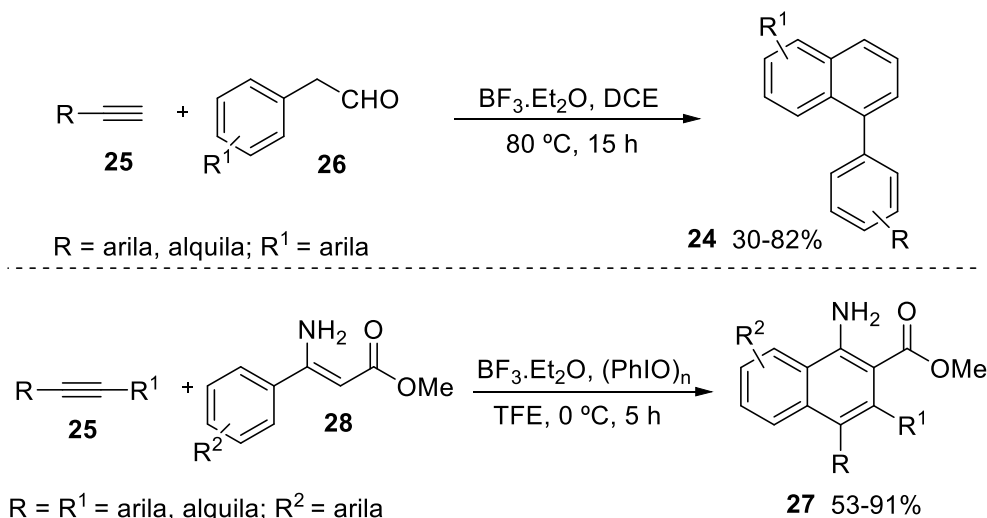
Em 2013, Shikai e col.⁴² propuseram a síntese de derivados de naftalenos **24** através da ciclização entre fenilacetilenos **25** e fenilacetaldeídos **26** substituídos, utilizando como catalisador o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e dicloroetano (DCE) como solvente. Assim, os autores obtiveram os respectivos produtos **24** com rendimentos de 30-82% em 15 h de reação, no qual a reação apresentou limitação a alquinos arílicos terminais. No mesmo ano, outra metodologia para a síntese de naftalenos **27** foi descrita empregando o mesmo catalisador de boro, destacando seu baixo custo e eficiência. Na qual, através da reação entre alquinos internos e terminais **25** com enaminas **28**, utilizando

Mohamadvand, H.; Khanabadi, J. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, 145, 575-579.

⁴¹ (a) Aksakal, N. E.; Bayar, M.; Dumrul, H.; Atila, D.; Chumakov, Y.; Yuksel, F. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2017**, 1-11. (b) Koz, B.; Demic, S.; Icli, S. *Asian. J. Chem.* **2016**, 18, 2755-2758.

⁴² Shikai, X.; Hao, H.; Jing, M.; Yuanzhuo, L.; Biqin, W.; Chun, F.; Keqing, Z.; Ping, H.; Xiaozhen, C. *Sci. China Chem.* **2013**, 56, 945-951.

um reagente de iodo hipervalente, foram obtidos os respectivos produtos **27** com rendimentos de 53-91% (Esquema 6).⁴³



Esquema 6

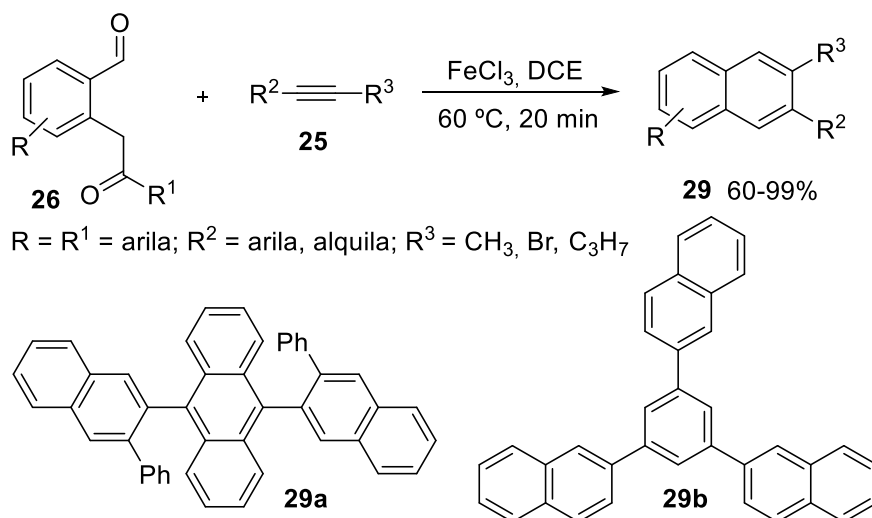
Zhu e col.⁴⁴ descrevem a cicização de 2-(2-oxoetil)-benzaldeídos **26** e alquinos **25** utilizando um catalisador de ferro, propondo a formação dos naftalenos **29** em curto tempo reacional e com bons rendimentos (Esquema 7). Neste trabalho, foram descritos excelentes resultados através da reação entre o aldeído com alquinos terminais alifáticos e aromáticos, alquinos internos (simétricos e não-simétricos), bem como, foi explorado o uso de diinos e triinos em similar condição para a formação dos respectivos naftalenos **29a-b**.

De forma semelhante, em 2015, foi proposta uma metodologia empregando 15 mol% do triflimida ($HNTf_2$) como ácido de Bronsted para promover a reação entre aldeídos **26** e alquinos **25**. Assim, 24 exemplos de naftalenos **30** funcionalizados foram obtidos com alta regioseletividade e excelente rendimento utilizando um caminho sintético livre de metais de transição e a temperatura ambiente (Esquema 8).⁴⁵

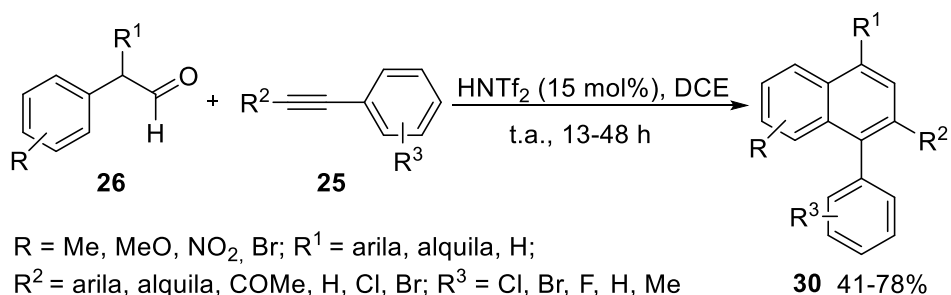
⁴³ Gao, P.; Liu, J.; Wei, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2872-2875.

⁴⁴ Zhu, S.; Xiao, Y.; Guo, Z.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 898-901.

⁴⁵ Ponra, S.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana, V. V. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3250-3257.

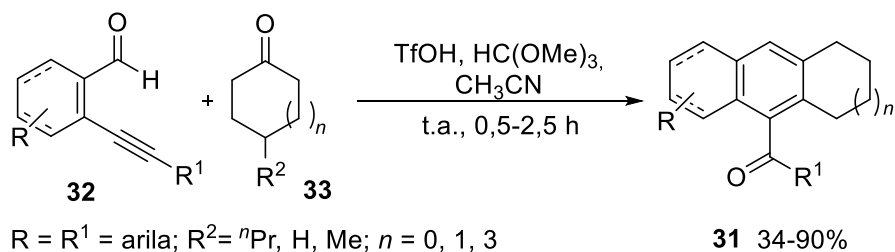


Esquema 7



Esquema 8

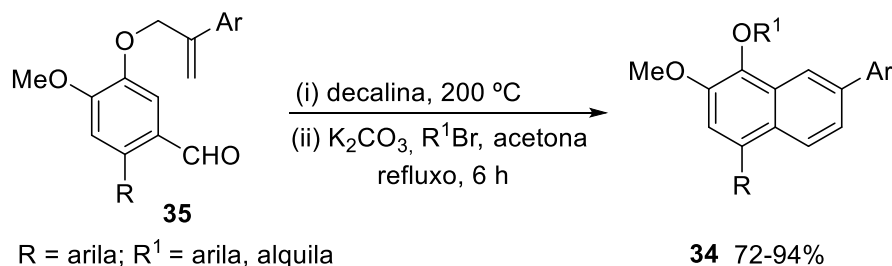
Ainda, em 2015 Balamurugan e Manojveer⁴⁶ relataram a síntese de derivados de naftalenos **31** através de reação em cascata, utilizando alquinilbenzaldeídos **32** e cetonas **33**, através da geração *in situ* de acetais. Esta metodologia é catalisada pelo ácido trifluormetanossulfônico e emprega acetonitrila como solvente. Os produtos desejados foram obtidos em curtos tempos reacionais e em bons rendimentos (Esquema 9).



Esquema 9

⁴⁶ Manojveer, S.; Balamurugan, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4254–4260.

Recentemente, Chang e col.⁴⁷ realizaram estudos sobre a síntese de naftalenos **34** via rearranjo de Claisen através da utilização de derivados da isovanilina **35**. Neste trabalho, os autores descreveram a formação dos respectivos 1,6-diarilnaftalenos **34** em duas etapas reacionais. Assim, 26 produtos foram isolados em rendimentos altos através de uma síntese livre de metais, empregando acetona como solvente em 6 h de reação (Esquema 10).

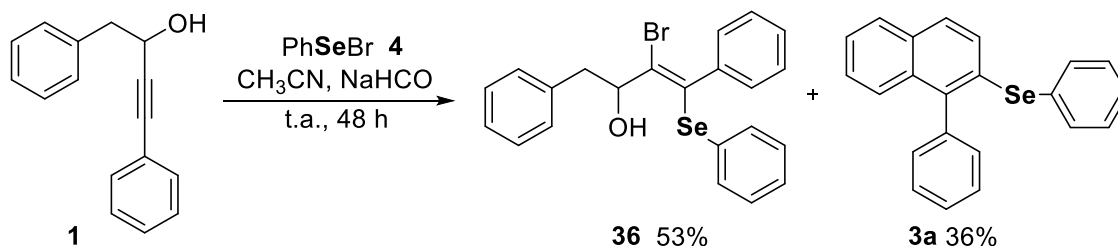


Esquema 10

2.2.2. Síntese de calcogenonaftalenos

Apesar das inúmeras metodologias que descrevem a modificação e a síntese total de naftalenos, poucas metodologias relatam a síntese de naftalenos contendo uma porção organocalcogênio. Abaixo serão abordadas as metodologias que descrevem a incorporação de calcogênios para a geração de calcogenonaftalenos.

O primeiro relato foi descrito por Larock e col.⁴⁸ e versa sobre a reação de ciclização eletrofílica utilizando o alquino **1** com PhSeBr **4**. Os autores relatam um baixo rendimento de apenas 36% do produto 2-selenonaftaleno **3a** desejado, devido a 56% de formação do produto **36** de adição do PhSeBr **4** na tripla ligação (Esquema 11).

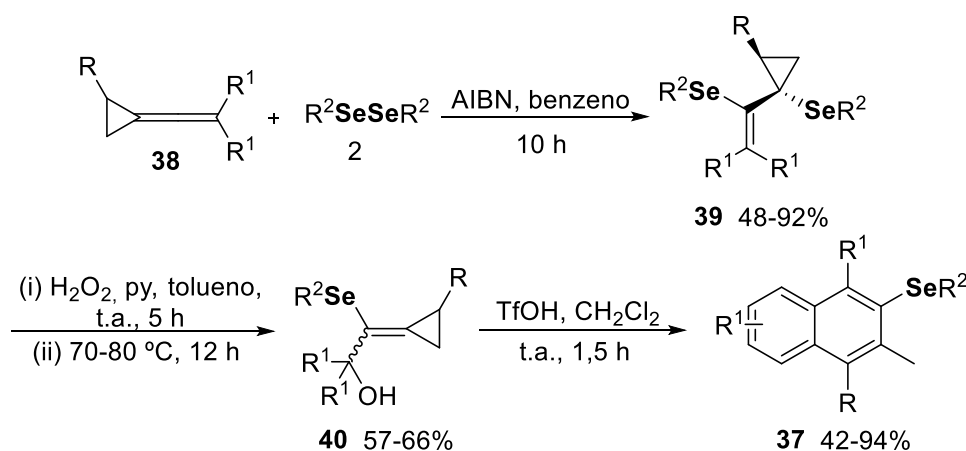


Esquema 11

⁴⁷ Chan, C. K.; Chen, Y. H.; Tsai, Y.; Chang, M. Y. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3317-3326.

⁴⁸ Zhang, X.; Sarkar, S.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 236-243.

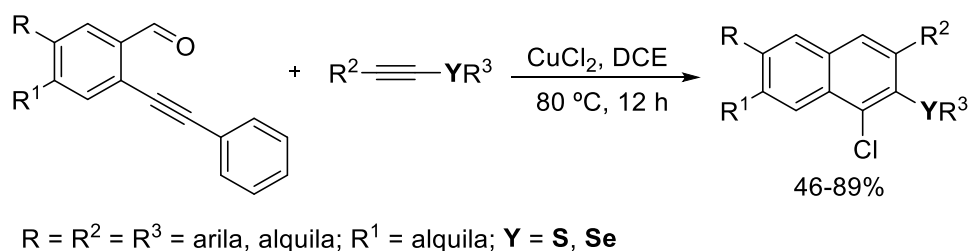
Outra metodologia descrita em 2006, descreve a síntese de derivados de naftaleno **37** através de algumas etapas reacionais, iniciando através da reação entre um aleno **38** e disseleneto de diorganoíla **2**, gerando os produtos correspondentes **39**. Logo após, ocorre a transformação do composto **39** para os correspondentes metileneciclopropanos **40** que foi realizada através de um tratamento com peróxido de hidrogênio e tolueno. Finalmente, os compostos **40** foram transformados nos naftalenos **37** através da utilização de TfOH e diclorometano (DCM) (Esquema 12).⁴⁹



Uma alternativa para a síntese destes compostos **41** é a reação entre calcogenoalquinos **42** e alquinilbenzaldeídos **32**, na presença de sal de cobre (II) através de uma cicloadição [4+2].⁵⁰ Os respectivos 2-calcogeno-halonaftalenos **41** foram isolados em bons rendimentos e elevada regioseletividade após 12 h de reação. A reação foi realizada empregando CuCl₂ ou o sistema CuCl₂/LiBr em DCE a 80 °C (Esquema 13). Os autores relataram que devido à capacidade dos calcogênios empregados (Se ou S) de estabilizar cargas estes substituintes exercem um regiocontrole que orienta a seletividade.

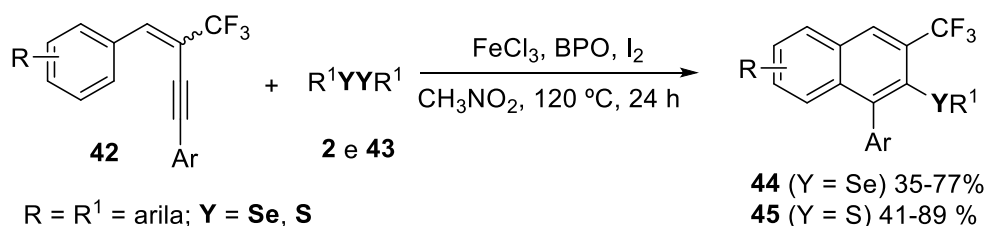
⁴⁹ Shi, M.; Lu, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1920-1923.

⁵⁰ Mantovani, A. C.; Back, D. F.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 4574-4579.



Esquema 13

Por fim, será descrito duas metodologias publicadas para a obtenção de calcogenonaftalenos através da utilização de $FeCl_3$. A primeira descrita por Zhang e col.⁵¹ reporta a reação de enino-arálicos **42** juntamente com disseleneto **2** e disulfetos **43** de diorganoíla, na presença de $FeCl_3$, iodo molecular e peróxido de benzoíla (BPO) utilizando CH_3NO_2 como solvente reacional. Através desta metodologia foram obtidos os respectivos calcogenonaftalenos polisubstituídos **44** e **45** em bons rendimentos após 24 h de reação a 120 °C (Esquema 14).

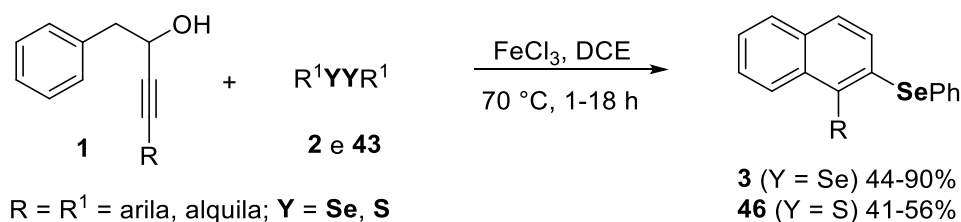


Esquema 14

Neste sentido, a segunda metodologia utilizando a espécie de ferro foi proposta por Zeni e col.⁵² em 2017. Esta metodologia descreve a síntese de 2-organonaftalenos **3** através da ciclização intramolecular de alquinóis substituídos **1** com dicalcogenetos de diorganoíla **2** e **43**, utilizando DCE como solvente reacional e $FeCl_3$ para a geração de uma espécie eletrofílica de calcogênio (Esquema 15).

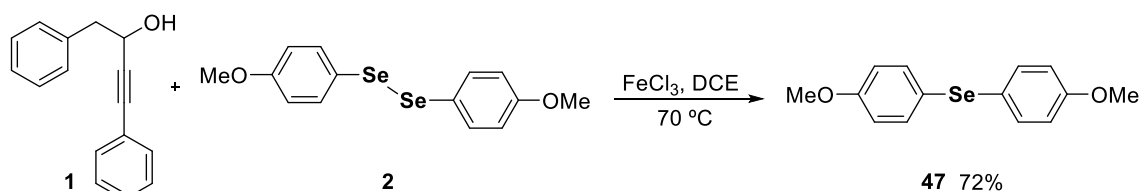
⁵¹ Yang, Z.; Hu, B. L.; Deng, C. L.; Zhanga, X. G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1962-1966.

⁵² Recchi, A. M. S.; Back, D. F.; Zeni, G. J. *Org. Chem.* **2017**, 82, 2713-2723.



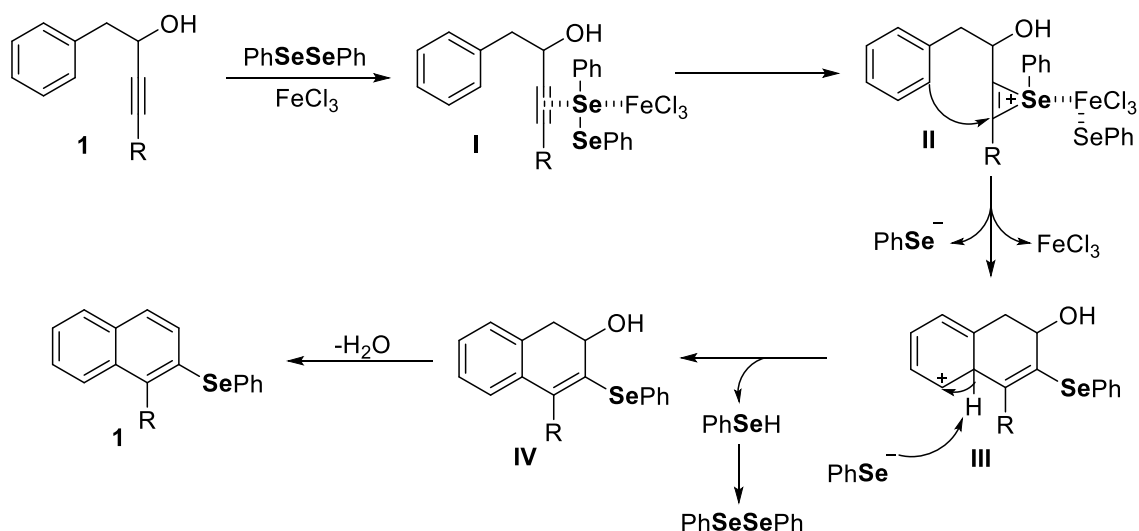
Esquema 15

Ao analisar o comportamento reacional frente a diferentes disselenetos, os autores relatam que quando utilizado o disseleneto de diarila substituído por um grupo metoxila na posição *para*, não foi possível observar a formação do naftaleno, isto está atrelado as reações paralelas entre este disseleneto e o FeCl₃, desta forma, uma grande parte do disseleneto **2** é transformado no seleneto de 4-bismetoxila **47** (Esquema 16).



Esquema 16

Em relação ao mecanismo, os autores propõem que inicialmente a coordenação da tripla ligação carbono-carbono à porção eletrofílica do disseleneto de difenila gera o intermediário **I**. Ocorrendo então a coordenação de ferro (III) com um átomo de selênio do disseleneto de difenila **1a**, ativa o outro para o ataque nucleofílico do alquino **2a**, gerando o íon selenirânio **II**. O ataque *anti* do átomo de carbono do anel aromático do intermediário **II** produz o intermediário catiônico **III** através de um processo 6-*endo-dig*. Por fim, ocorre a desprotonação do intermediário **III** por um ânion selenolato restaurando a aromaticidade e formando a espécie de dihidronaftaleno **IV**, que podem sofrer desidratação para a formação do produto 2-fenilselenenil-naftaleno **3** (Esquema 17).



Esquema 17

2.3. Utilização de Oxone em síntese orgânica

Algumas metodologias descrevem a utilização de Oxone[®] para a geração de espécies eletrofílicas,⁵³ a vantagem deste reagente frente aos habitualmente utilizados para a geração destas espécies está relacionado com o seu baixo custo, sua estabilidade, facilidade de manuseio, solubilidade em água, bem como sua característica atóxica.

O Oxone[®] é uma mistura composta por três sais inorgânicos ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), sendo o peroximonosulfato de potássio (KHSO_5) a espécie ativa capaz de realizar diversas oxidações. Deste modo, este reagente vem sendo comumente empregado em síntese orgânica para realizar uma vasta gama de transformações químicas. Neste contexto, em 2013, Hussain e col.⁵⁴ publicaram um artigo de revisão que relata a utilização de Oxone[®] em oxidações de ligações C-H, funcionalização de olefinas, oxidação de diversos grupos funcionais, em reações de halogenação e ainda em proteções e desproteções de diversos substratos.

Nos últimos anos, foram publicados diferentes trabalhos empregando o Oxone[®] na síntese de importantes compostos heterocíclicos como os derivados

⁵³ Lambert, K. M.; Bobbitt, J. M.; Eldirany, S. A.; Kissane, L. E.; Sheridan, R. K.; Stempel, Z. D.; Sternberg, F. H.; Bailey, W. F. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 5156–5159.

⁵⁴ Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329–3371.

de cromenos,⁵⁵ carbazóis,⁵⁶ imidazóis,⁵⁷ benzoxazóis,⁵⁸ pirazóis,⁵⁹ benzoxazinonas,⁶⁰ quinolinas,⁶¹ piridinas⁶² e em reações de cicloadição intramolecular⁶³ (Figura 5).

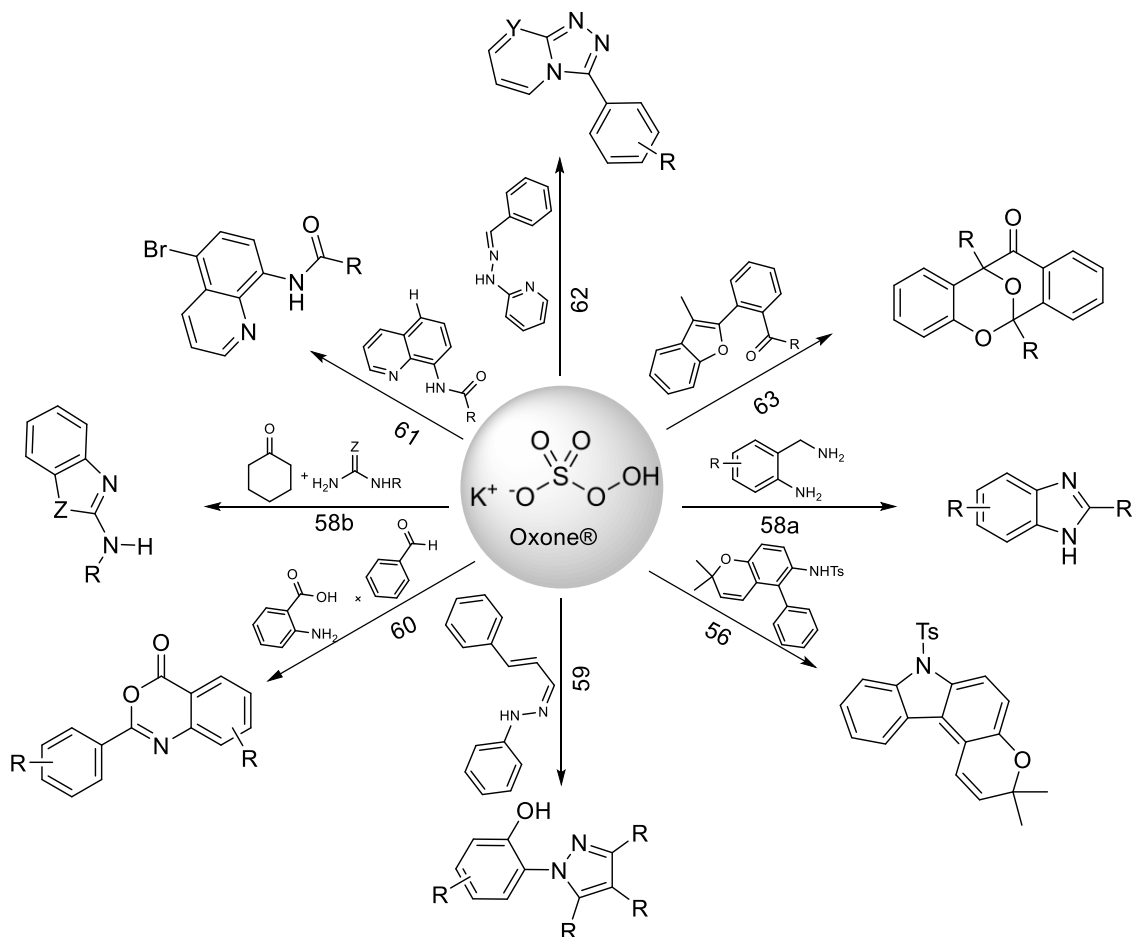


Figura 5: Aplicação de Oxone® em síntese orgânica.

Com o intuito de exemplificar a versatilidade do Oxone® em reações de ciclização, foram selecionados alguns trabalhos publicados em 2017 que serão descritos a seguir:

⁵⁵ Srinivasan, R.; Ruso, J. S.; Nagarajan, N. S.; Kumaran, R. S.; Manickam, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, 53, 606–614.

⁵⁶ Reddy, K. R.; Kannaboina, P.; Das, P. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 534–543.

⁵⁷ Daswani, U.; Dubey, N.; Sharma, P.; Kumar, A. *New J. Chem.* **2016**, 40, 8093–8099.

⁵⁸ (a) Hati, S.; Kumar Dutta, P.; Dutta, S.; Munshi, P.; Sen, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3090–3093. (b) Daswani, U.; Dubey, N.; Sharma, P.; Kumar, A. *New J. Chem.* **2016**, 40, 8093–8099.

⁵⁹ Kashiwa, M.; Kuwata, Y.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *Tetrahedron* **2016**, 72, 304–311.

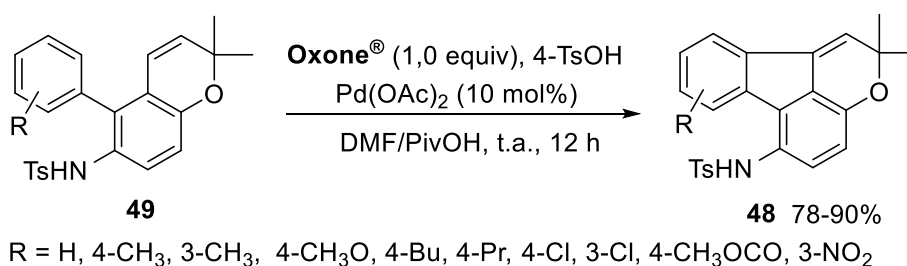
⁶⁰ Munusamy, S.; Muralidharan, V. P.; Iyer, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 520–523.

⁶¹ Wang, Y.; Wang, Y.; Jiang, K.; Zhang, Q.; Li, D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10180–10184.

⁶² Swamy, T.; Raviteja, P.; Srikanth, G.; Reddy, B. V. S.; Ravinder, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5596–5598.

⁶³ More, A. A.; Ramana, C. V. *Org. Lett.* **2016**, 18, 612–615.

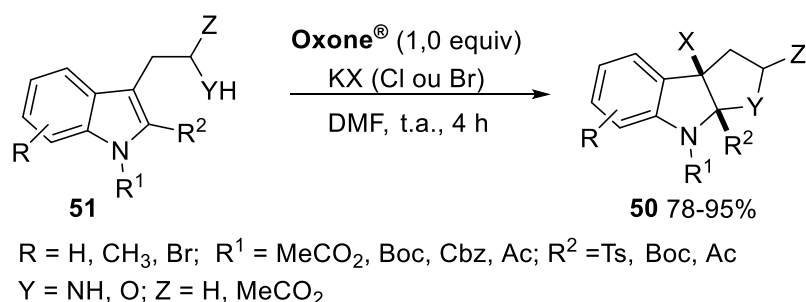
Reddy e col.⁵⁵ desenvolveram um novo método para a síntese de indeno[1,2,3-*de*]cromenos **48** utilizando Oxone[®] como agente oxidante na reação de acoplamento cruzado envolvendo uma etapa de desidrogenação catalisada por paládio a temperatura ambiente (Esquema 18). Estes policiclos **48**, contendo o anel pirano, foram preparados de maneira quimiosseletiva e em altos rendimentos através da formação de uma ligação C-C a partir do composto **49**. Os autores ainda descrevem que a presença do ácido 4-toluenosulfônico é essencial para a reação, sugerindo a formação *in situ* da espécie de paládio reativa, sendo estas mono- ou bis-tosiladas a partir do Pd(OAc)₂.



Esquema 18

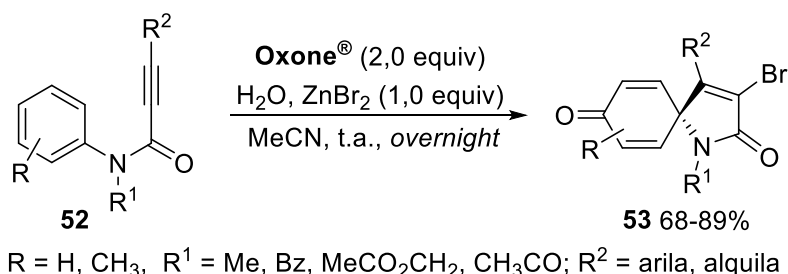
O sistema KX/Oxone[®] foi aplicado na halociclização oxidativa de derivados de triptamina e triptofol **50** (Esquema 19).⁶⁴ Com este procedimento ambientalmente aceitável, foi possível preparar 28 compostos **50**, com baixa geração de resíduos, quando comparados a metodologias que utilizam agentes oxidantes e de halogenação clássicos. Ainda, é necessário destacar que os produtos halogenados de interesse **50** foram isolados em ótimos rendimentos, utilizando quantidades estequiométricas do Oxone[®], bem como, do haleto de potássio, pela ciclização do composto **51** em 4 h de reação a temperatura ambiente em frasco reacional aberto.

⁶⁴ Xu, J.; Tong, R. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2952-2956.



Esquema 19

Semelhantemente, He e Qiu⁶⁵ publicaram a aplicação de ZnBr₂ e Oxone® como agentes promotores da reação de bromociclização oxidativa de *N*-arilpropiolamidas **52** para a obtenção de 3-bromo-1-azaspiro[4,5]deca-3,6,9-trieno-2,8-diona **53** (Esquema 20). Os compostos de interesse **53** foram preparados via *ipso*-ciclização 5-*exo-trig* em altos rendimentos e a metodologia apresentou excelente tolerância frente a diversos grupos funcionais. Os autores destacam a necessidade do uso de 2,0 equiv de Oxone® e que este procedimento pode ser estendido a iodociclização (ZnI₂), obtendo o produto desejado em semelhante rendimento, o que não acontece quando usado ZnCl₂.



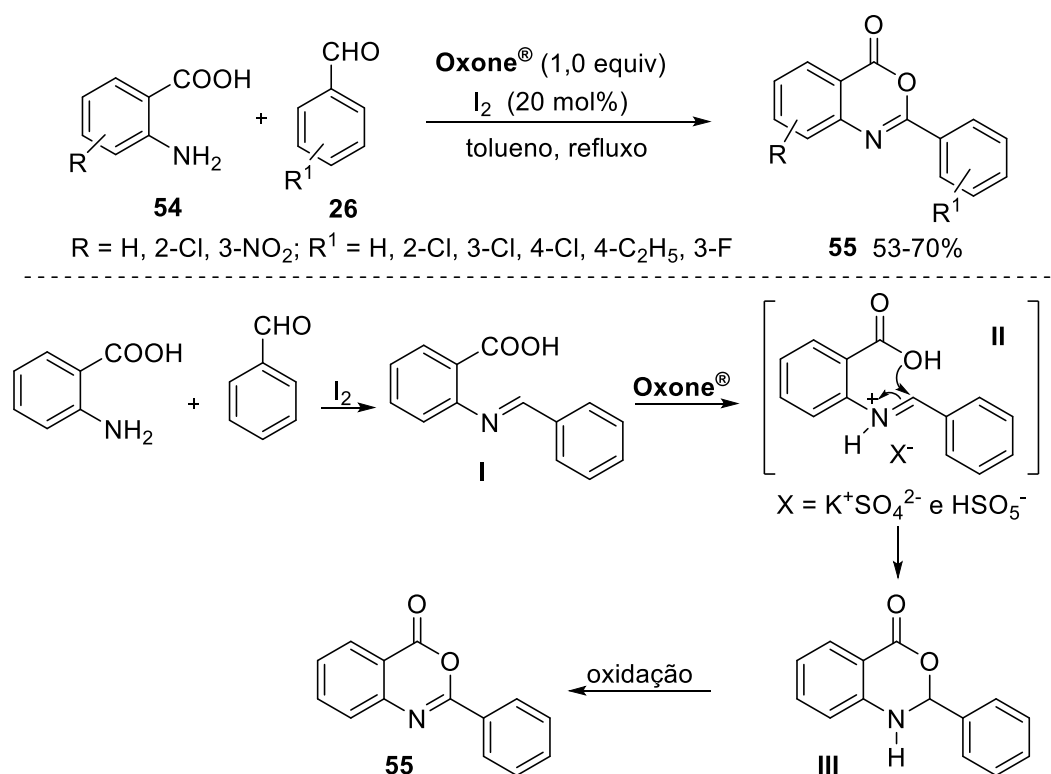
Esquema 20

Pode ser citado ainda, o trabalho desenvolvido por Munusamy e col.⁶⁶ o qual reporta a reação de ciclização cascata oxidativa do ácido 2-aminobenzóico **54** e arilaldeídos **26** para a formação de 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **55** promovida por Oxone® como oxidante e iodo molecular como catalisador (Esquema 22). Esta metodologia é descrita na ausência de metais de transição

⁶⁵ He, Y.; Q, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3485-3490.

⁶⁶ Munusamy, S.; Muralidharan, V. P.; Iyer, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 520-523.

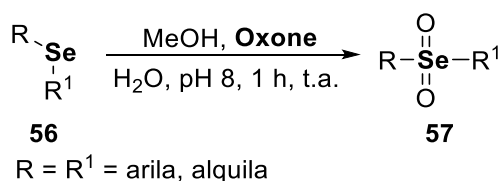
e utiliza materiais de partida de fácil aquisição e, apresentou versatilidade a arilaldeídos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons, não sendo observado reações paralelas. Os autores descrevem o mecanismo para a formação dos compostos **55** através da formação da imina **I**, a partir da reação entre a amina e o aldeído catalisada pelo I_2 . A seguir, ocorre a ativação do grupo imina pela formação da espécie oxidada **II**. Subsequentemente, ocorre a ciclização e formação do intermediário **III**, o qual é oxidado ao produto de interesse **55** (Esquema 21).



Esquema 21

Aliando a aplicação do Oxone[®] ao objetivo de sintetizar compostos que contém o átomo de selênio na sua estrutura, é necessário destacar que há poucos relatos descritos na literatura. Este reagente foi aplicado em 1995 por Ceccherelli e col.⁶⁷ promovendo a oxidação de selenetos **56** a suas respectivas selenonas **57** (Esquema 22).

⁶⁷ Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8412-8413.



Esquema 22

2.4. Sonoquímica

O ultrassom foi descoberto através do estudo do efeito piezelétrico, por Marrie Currie em 1880.⁶⁸ Já em 1894 Thornycroft e Barbany observaram a vibração provocada na água quando mísseis eram lançados, denominando esta vibração de cavitação.⁶⁹ O primeiro aparelho de ultrassom era utilizado para medir a profundidade do mar, conhecido como SONAR foi desenvolvido em 1912 por Langevin.⁶⁷

Desde então, inúmeros estudos foram realizados em relação a utilização de ultrassom, algumas das suas aplicações são por exemplo, em indústrias sendo este utilizado para limpeza, solda de materiais plásticos, preparação de emulsões e suspensões, desgaseificação de solventes⁷⁰ ainda, é de grande valia em reações de síntese orgânica, por exemplo na síntese de diversos compostos heterocíclicos⁷¹ e em reações com solventes verdes ou até mesmo livre de solventes.⁷² A sua utilização em síntese orgânica está atrelada ao fenômeno de cavitação, que é um fenômeno físico baseado no processo de criar, aumentar e implodir microbolhas de vapor e gases em um líquido através de ciclos de rarefação e compressão, promovendo assim efeitos de ativação em reações químicas.⁷³

Na síntese de compostos organocalcogênios a utilização de irradiação ultrassônica vem sendo reportada, por exemplo, foi relatado pelo nosso grupo de pesquisa⁷⁴ no ano de 2015 a utilização de irradiação ultrassônica na síntese

⁶⁸ Lorimer, J. P.; Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 239-274.

⁶⁹ Suslick, K. S.; *Scientific American* **1989**, 2, 80-86.

⁷⁰ Martines, A. U.; Davolos, M. R.; Júnior, M. J. *Quím. Nova* **2000**, 23, 251-256.

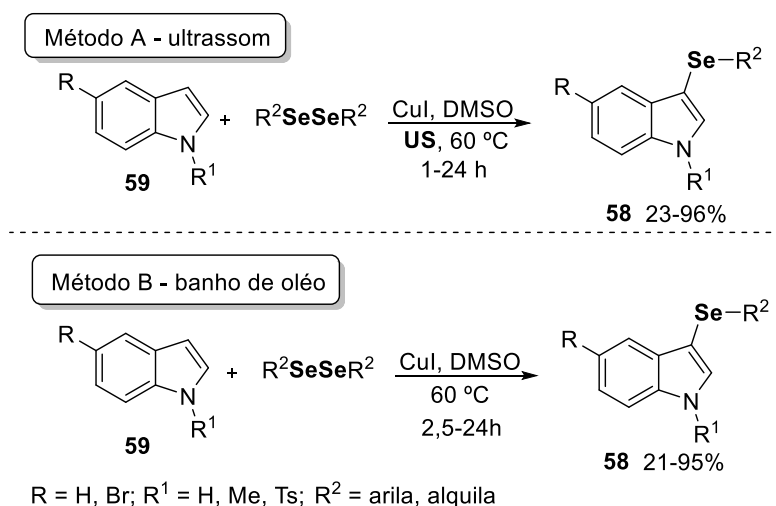
⁷¹ Patil, R.; Bhoir, P.; Deshpande, P.; Wattamwar, T.; Shirude, M.; Chaskar, P. *Ultrason Sonochem.* **2013**, 20, 1327-1336.

⁷² Lupacchini, M.; Mascitti, A.; Giachi, G.; Tonucci, L.; Alessandro, N.; Martinez, J.; Colacino, E. *Tetrahedron* **2017**, 73, 609-653.

⁷³ Nowak, F. M. *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses and Applications*, Nova science publishers Inc., New York, **2010**.

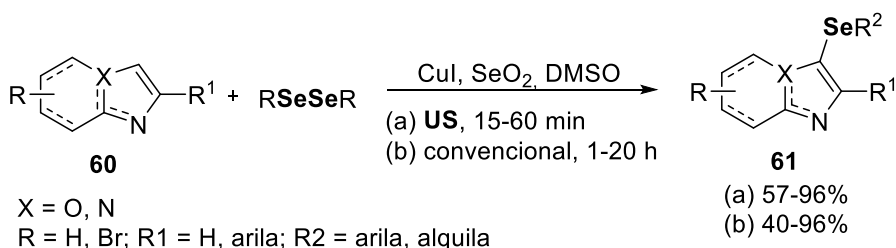
⁷⁴ Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J.

de selanilindóis **58** através da selanilação direta de indóis **59** com disseleneto de diorganoíla **2** utilizando catalise de cobre e DMSO como solvente reacional. Os autores relatam um estudo comparativo entre a síntese ultrassônica e a síntese convencional, demonstrando vantagens em relação a menores tempos reacionais, bem como, maiores rendimentos quando utilizado a irradiação ultrassônica (Esquema 23).



Esquema 23

Ainda, Lenardão e col.⁷⁵ descreveram uma metodologia simples e seletiva para a síntese de selanilindóis e selanilimidazopiridinas através da reação entre indóis **60** e disseleneto de diorganoíla **2** através da utilização de catalise de cobre e dióxido de selênio sob irradiação ultrassônica. Os autores relatam que através de um estudo comparativo entre a síntese ultrassônica e a convencional, foi possível observar em todos os exemplos uma diminuição no tempo reacional e um aumento de rendimento, demonstrando assim a eficácia do método (Esquema 24).

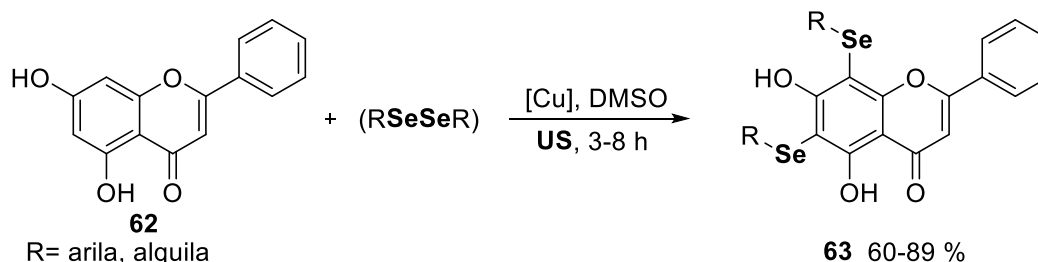


Ultrason. Sonochem. **2015**, 27, 192-199.

⁷⁵ Vieira, B. M.; Thurow, S.; Costa, M.; Casaril, A. M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 1635-1646.

Esquema 24

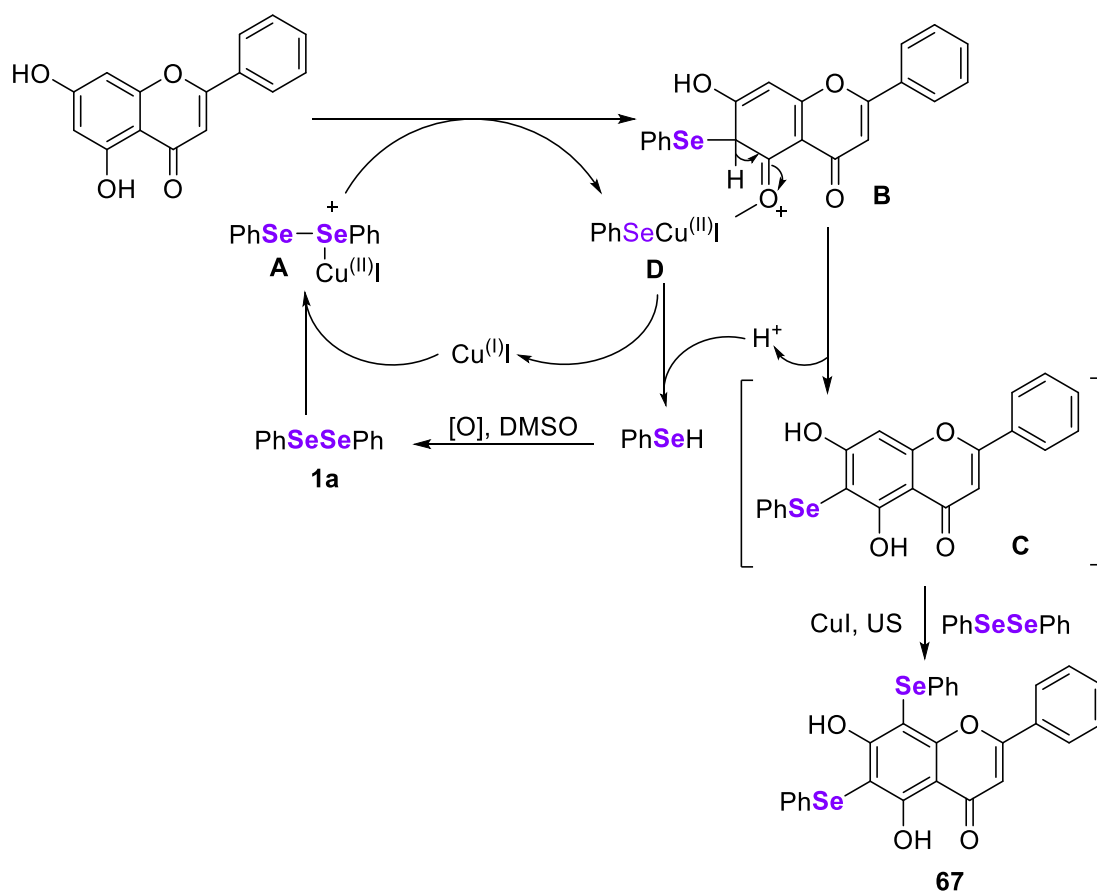
Por fim, Lenardão e col.⁷⁶ descreveram a funcionalização da crisina **62** através de reação com disselenetos de diorganoíla **2** na presença de catalisador de cobre (CuI) e ultrassom, utilizando DMSO como solvente reacional (Esquema 26). Através da metodologia proposta diversos derivados de crisinas **63** foram obtidos com bons rendimentos.



Esquema 26

Os autores relatam que inicialmente o disseleneto de diorganoíla **2** reage com o CuI para formar o complexo de Cu (II) **A**, que sob efeitos ultrassônicos sofre um ataque nucleofílico da crisina para formar o intermediário **B** e o selenolato **D**. Em seguida, **B** perde um próton para **D** proporcionando a crisina mono substituída com a porção organocalcogênio, PhSeH e regenerando o catalisador. Na presença de ar e DMSO PhSeH é oxidado a disseleneto de difenila e então o ciclo reacional inicia novamente, começando a partir do intermediário **C** chegando no produto desejado **67** (Esquema 27).

⁷⁶ Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Bussc, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 39, 827-836.



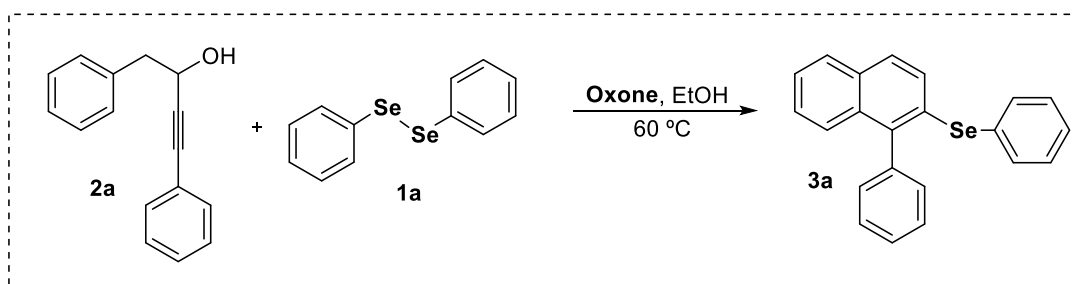
Esquema 27

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização desse trabalho. Primeiramente serão abordados os resultados dos testes da otimização reacional para a síntese de 2-organosselanil-naftalenos, seguidos dos dados espectrais do composto **3a**. Por fim, serão abordados os estudos relacionados ao escopo reacional, bem como, a proposta mecanística.

3.1. Otimização das condições reacionais

Considerando o objetivo de preparar organosseleno-naftalenos, encontramos na literatura a estratégia sintética que envolve a selenociclização de dialquinóis utilizando espécies eletrofílicas de selênio.⁵¹ Paralelamente, em trabalhos em desenvolvimento no nosso laboratório, foi observado que a reação entre disselenetos e Oxone[®] gera *in situ* uma espécie altamente estável e reativa. Assim, aliando a estratégia de selenociclização com as vantagens ambientais e econômicas do uso deste reagente oxidante, foi realizado um estudo para avaliar a formação do composto de interesse. Inicialmente, foi necessário sintetizar os materiais de partida **1** e **2**, como descrito detalhadamente na Seção 5, item 5.2. De posse do disseleneto de difenila **1a** e o 1,4-difenilbut-3-in-2-ol **2a**, foi realizado um teste reacional utilizando o sistema Oxone[®]/EtOH para promover a obtenção do 1-fenil-2-fenilselanil-naftaleno **3a** (Esquema 28).



Esquema 28

Inicialmente a reação foi realizada utilizando 0,25 mmol do alquínol **2a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **1a** e 0,25 mmol de Oxone[®], utilizando etanol como solvente a 70 °C sob agitação magnética. O produto foi obtido com 78% de rendimento após 72 horas de reação (Tabela 1, linha 1).

Após isolar e identificar o composto, foram realizados mais testes reacionais com o intuito de elevar o rendimento isolado bem como reduzir o tempo reacional. Nestes testes de otimização, foi avaliado o rendimento do

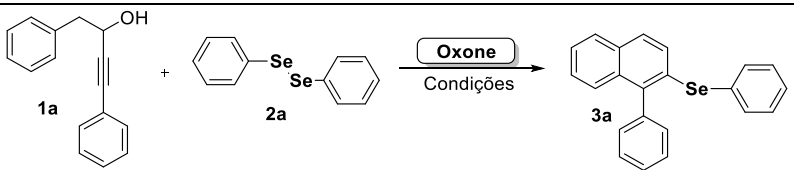
composto **3a** quando variado a quantidade do material de partida **1a**, a natureza do solvente, assim como, a quantidade de Oxone® empregada (Tabela 1).

Com o objetivo de reduzir o tempo reacional, utilizou-se a irradiação ultrassônica. Neste sentido, o mesmo teste anterior foi realizado, desta vez sob ondas ultra-sônicas, com uma amplitude de 60%. Após 0,8 horas de reação observou-se o consumo dos materiais de partida através de cromatografia de camada delgada. Após etapas de extração e purificação, o produto desejado foi obtido em 84% de rendimento (Tabela 1, linha 2).

Com o intuito de aumentar ainda mais o rendimento reacional alguns solventes foram testados, obtendo-se bons rendimentos quando utilizado polietilenoglicol-400 (PEG-400), glicerol, DMF e uma mistura de solventes (Tabela 1, linhas 3, 4, 8 e 9). Um ótimo rendimento foi encontrado quando se empregou água como solvente, onde o produto desejado foi isolado em 86% de rendimento (Tabela 1, linha 5). Por outro lado, quando se utilizou dimetilsulfóxido (DMSO) e acetonitrila apenas traços dos produtos foram observados (Tabela 1, linhas 6 e 7).

Após definido a água como melhor solvente, testou-se a amplitude utilizada no aparelho de ultrassom. Quando a reação foi realizada na amplitude de 40% obteve-se o produto desejado em 63% (Tabela 1, linha 9). Nesta reação foi observado que não ocorreu total solubilização dos materiais de partida em água, o que pode ter ocasionado o baixo rendimento, mostrando assim a necessidade da utilização de 60% de amplitude para um resultado satisfatório. Ainda, realizou-se um teste utilizando excesso do reagente **2a**, e após 0,5 horas de reação ocorreu o total consumo do disseleneto de difenila **1a**, entretanto o rendimento se manteve (Tabela 1, linha 10). Adicionalmente, realizou-se um teste com a utilização de menor quantidade da espécie oxidante (0,125 mmol) e após 2 h de reação também não houve total consumo dos materiais de partida, obtendo-se o produto desejado em apenas 42% (Tabela 1, linha 11). Por fim, realizou-se uma reação na ausência do reagente oxidante e após 2 h foi observado que não ocorreu a formação de produto, demonstrando assim a necessidade da utilização de 2 equivalentes de Oxone® em relação ao disseleneto de difenila **1a** (Tabela 1, linha 12).

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



Reaction scheme: Reagent **1a** (a phenyl-substituted propargyl alcohol) reacts with reagent **2a** (diphenyl diselenide) in the presence of Oxone under various conditions to yield product **3a** (a phenyl-substituted naphthalene derivative with a phenylseleno group).

Linha	2a (mmol)	Oxone [®] (mmol)	Tempo (h)	Amplitude	Solvente	Rend. ^b (%)
1 ^c	0,125	0,125	72	-	Etanol	78
2	0,125	0,25	0,8	60%	Etanol	84
3	0,125	0,25	0,7	60%	PEG-400	76
4	0,125	0,25	2	60%	Glicerol	73
5	0,125	0,25	0,5	60%	H ₂ O	86
6	0,125	0,25	2	60%	DMSO	Traços
7	0,125	0,25	2	60%	Acetonitrila	Traços
8	0,125	0,25	2	60%	DMF	62
9	0,125	0,25	3	40%	H ₂ O	63
10 ^d	0,125	0,25	0,5	60%	H ₂ O	85
11	0,125	0,125	2	60%	H ₂ O	42
12	0,125	-	2	60%	H ₂ O	Nr

^a A mistura dos reagentes **1a** (0,25 mmol), **2a**, 2,0 mL de solvente e Oxone[®] foi adicionada ao tubo de ensaio e mantida pelo tempo indicado na Tabela, a temperatura final medida foi 65 °C; ^b Rendimentos isolados obtidos por coluna cromatográfica; ^c Reação realizada por método convencional sob agitação magnética a 60 °C.; ^d Utilizou-se 0,30 mmol do reagente **1a**.

3.2. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Após o composto **3a** ser isolado ele foi caracterizado pelas técnicas de ressonância magnética de hidrogênio (RMN ¹H), carbono treze (RMN ¹³C) e análise de cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massa (CG/EM).

O composto **3a** foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl₃) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz e, no espectro de RMN ¹H é possível observar dois dupletos referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, nas regiões de 7,79-7,77 ppm e 7,65-7,63 ppm e um multipeto em 7,53-7,23 com integrais relativas de 1, 1 e 14 hidrogênios, respectivamente (Figura 6). No espectro de RMN de ¹³C do

3a

c1ccc(cc1)Se2c3ccccc3c4ccccc24

¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound **3a**. The spectrum shows aromatic signals between 7.2 and 7.8 ppm. Integration values are 0.96, 1.00, and 14.35. The chemical structure of **3a** is shown as a fluorenyl phenyl selenide derivative.

Chemical Shift (ppm)
139.7074
139.6333
134.9804
133.0909
133.0909
132.1556
130.9773
130.4960
130.1826
129.3936
128.4750
128.1473
127.9129
127.8648
127.8340
127.8648
127.8340
126.4488
126.1071
125.4945
77.3175
77.0000
76.8822

32

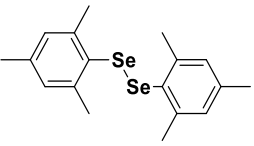
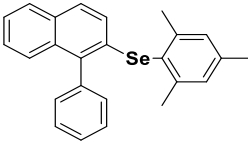
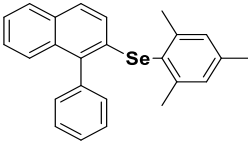
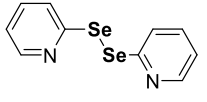
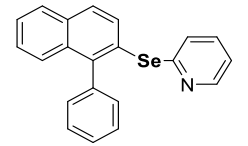
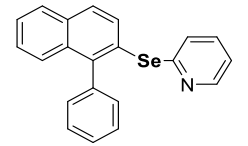
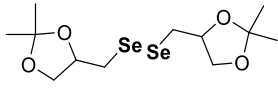
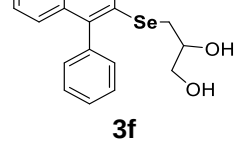
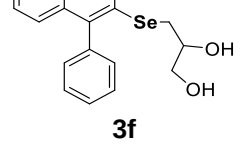
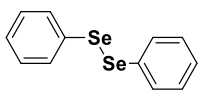
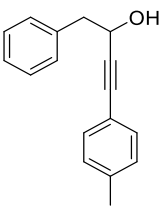
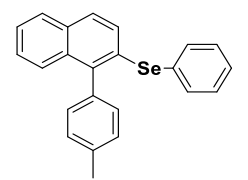
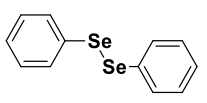
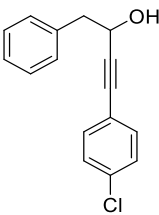
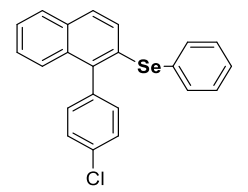
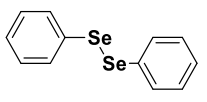
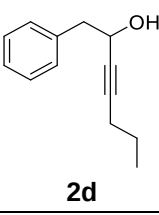
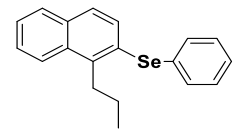
3.3. Estudo da versatilidade do método

Com o propósito de avaliar a metodologia desenvolvida para a síntese de 2-organosselanil-naftalenos **3**, esta foi estendida a diferentes substratos sob as condições pré-estabelecidas (Tabela 2). Foram testados disselenetos contendo grupos elétron doadores e elétron retiradores ligados ao anel aromático, também foi verificado a influência dos substituintes no alquínol.

Quando o disseleneto **1b**, contendo o átomo de cloro na posição *para*, foi utilizado houve uma diminuição significativa no rendimento, quando comparado ao disseleneto de difenila **1a**, os naftalenos **3a** e **3b** foram obtidos com 84% e 63% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, Linhas 1 e 2). Ao ser empregado o disseleneto **1c**, possuindo o átomo de flúor na posição *para* também foi observado uma diminuição no rendimento, sendo o naftaleno **3c** isolado com 71% após 1,4 horas (Tabela 2, Linha 3).

Tabela 2: Síntese de 2-organocalcogenil-naftalenos **3a-k**.^a

Linha	Disseleneto 1	Alquínol 2	Produto 3	Tempo (h)	Rend. ^b (%)
1				0,5	86
2				1,3	63
3				1,4	71

4		1d		2a		3d	0,5	78
5		1e		2a		3e	0,25	84
6		1f		2a		3f	0,5	56
7		1a		2b		3g	1,7	63
8		1a		2c		3h	2,3	72
9		1a		2d		3i	1,0	94

^a A mistura dos reagentes **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,125 mmol) e Oxone[®] (0,25 mmol) e 2,0 mL de água foi adicionada ao tubo de ensaio e mantida pelo tempo indicado na Tabela, a temperatura final medida foi de 65 °C; ^b Rendimentos de produtos isolados obtidos por coluna cromatográfica.

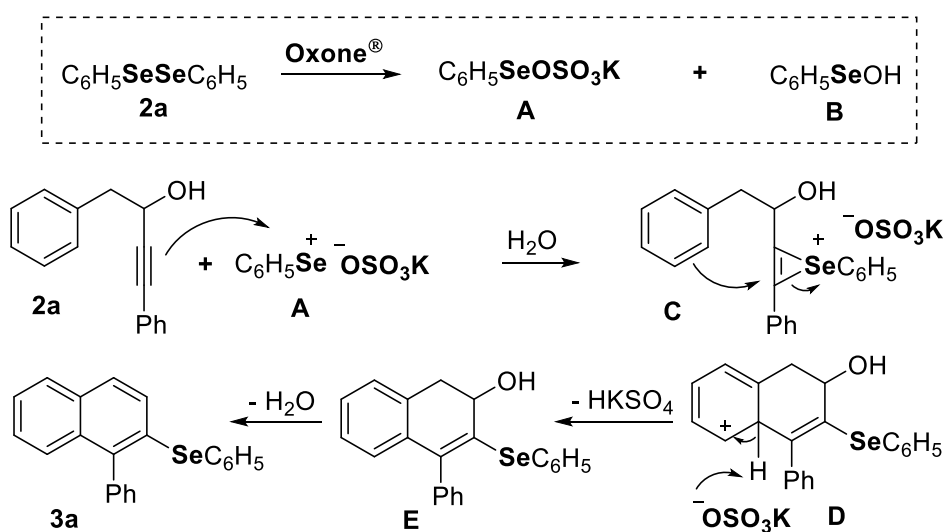
Com o intuito de avaliar a metodologia frente a grupos estericamente impedidos, realizou-se a reação utilizando disseleneto contendo o grupo mesitila **1d**, a metodologia se mostrou eficiente e o produto desejado foi obtido em 78% de rendimento. Ainda, aplicou-se a metodologia a um disseleneto contendo uma porção heteroarômica, o disseleneto de bis-piridina **1e**, quando utilizado o disseleneto **1e** o produto foi obtido de forma satisfatória em 84% de rendimento.

Por fim, utilizou-se o disseleneto derivado do glicerol **1f** e neste caso foi obtido o naftaleno com uma porção diol, referente a desproteção do núcleo cetel presente na molécula. Isto pode estar vinculado com o poder de desproteção do Oxone®, que já foi relatado na literatura e mencionado na introdução desta dissertação.

De forma semelhante foram testados alquinóis substituídos com um grupo retirador e outro doador de elétrons ligado ao anel aromático (Tabela 2, Linhas 9 e 10), bem como um grupo alifático (Tabela 2, Linha 11). Os rendimentos continuaram na mesma faixa de variação dos disseleneto de diorganoíla. Por exemplo, quando se utilizou o alquino substituído em *para* com o átomo de cloro o rendimento obtido foi de 72% (Tabela 2, Linha 10).

3.4. Proposta mecanística

Com base em reações semelhantes descritas na literatura⁵¹ propõem-se um mecanismo (Esquema 29). Inicialmente ocorre a oxidativa da ligação Se-Se do disseleneto de difenila **2a** através da reação com Oxone®, formando os intermediários **A** e **B**. Uma vez que a espécie de selênio eletrofílica **A** é formada, reage com a tripla ligação do alquino **1a** gerando o intermediário selenônio **C**. logo após ocorre uma ciclização intramolecular 6-endo-dig, formando o intermediário **D**. Este intermediário sofre uma desprotonação restaurando a aromaticidade do sistema e formando a espécie de dihidronaftaleno **E**, que por fim sofre uma desidratação formando o produto desejado **3** (Esquema 29).



Esquema 29

4. Considerações Finais

4. Considerações Finais

Realizando uma avaliação dos resultados obtidos, com base no que foi proposto inicialmente, ao qual visava à síntese de 2-organiselanil-naftalenos, pode-se afirmar que o nosso objetivo foi alcançado com êxito.

Assim, foi desenvolvida uma metodologia seletiva para síntese de 2-organosselanil-naftalenos **3**, utilizando H₂O como solvente. Este método envolve a ciclização de espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ*, a partir da clivagem oxidativa da ligação Se-Se de disselenetos ao utilizar o Oxone® e alquínóis. Através desta proposta sintética, foi possível obter onze compostos diferentes, sendo cinco inéditos, em um curto tempo de reação devido à utilização do ultrassom como uma fonte não convencional de energia. Os produtos foram isolados por coluna cromatográfica em bons rendimentos e identificados por MS, RMN e HRMS. Este trabalho está em fase de redação e com perspectivas de publicação em um periódico da área.

Paralelamente aos estudos realizados e descritos neste documento, foram desenvolvidos outros projetos, incluindo a síntese verde de selenoésteres derivados do glicerol, que foi publicado em uma revista científica da área, *Arkivoc* **2017**, *ii*, 138-148.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros de RMN Bruker DPX 300, DPX 400 que operam nas frequências de 300, 400, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplete de duplete, t = tripleto e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução

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

5.1.4. Ponto de fusão

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

5.1.5. Ultrassom

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

5.1.6. Solventes e reagentes

Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida

não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e hexano como eluente. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação a luz ultravioleta, vapor de iodo e solução ácida de vanilina.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento geral para preparação dos dicalcogenetos de diorganoila 1a-f

Em um balão de 100 mL de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, conectou-se um condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (0,75 g; 31 mmol), cristais de iodo e THF (5,0 mL). Em seguida, com a ajuda de um funil de adição de líquidos, foram adicionados aproximadamente 17% de uma solução de brometo de arila (30 mmol) em THF (25 mL). Após alguns minutos de agitação (ou seja, após o desaparecimento da coloração do iodo, indicando o início da reação), foi adicionado gota a gota o restante da solução de brometo de arila, e mantido sob agitação até que praticamente todo o magnésio ser consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual foi adicionado selênio elementar (2,45 g; 31 mmol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. Deixou-se reagir por 12 h e após adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se o sistema aberto durante algumas horas para que ocorresse a oxidação. O produto foi extraído com acetato de etila (3x 100,0 mL), seco com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto, quando sólido, foi obtido puro após recristalização em hexano.

5.2.2. Procedimento geral para preparação do disseleneto 2f derivado do glicerol

Em um balão de 250 mL e duas bocas munido de agitação magnética, condensador de refluxo, sob atmosfera de N₂, à temperatura ambiente e previamente flambado foi adicionado o selênio elementar (48,0 mmol) e o super hidreto (triethylborohidreto de lítio 1,0 mol.L⁻¹, 48,0 mmol) em THF. Após 20 minutos foi adicionado o solketal tosilado (20,0 mmol) diluído em THF (180,0 mL) e a reação permaneceu por 12 h. A mesma foi extraída com acetato de etila e solução saturada de cloreto de amônio, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica gel usando acetato de etila e hexano (0,3:9,7) como eluentes e o produto foi obtido em 76% de rendimento na forma de um líquido amarelo.

5.2.3. Procedimento para a síntese dos alquinóis 2a-d

Em um balão de 250 mL de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera de argônio a temperatura ambiente foi adicionado o alquino (15 mmol) em uma solução de THF (20,0 mL) e baixou-se a temperatura a -78 °C. Logo após, foi adicionado o BuLi (15 mmol) gota a gota. Após cerca de 15 minutos, foi adicionado o fenilacetaldéido (15 mmol) em solução de THF a -78 °C. A reação foi acompanhada por CCD e, após o consumo dos materiais de partida, a reação foi finalizada com a adição de solução saturada de cloreto de amônio (10,0 mL). O produto foi extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano como eluente.

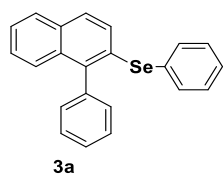
5.2.4. Procedimento para a síntese dos 2-organosselanil-naftalenos 3a-i

Em um tubo de ensaio, foi adicionado o respectivo disseleneto de difenila **1** (0,125 mmol), H₂O (2,0 mL), dialquinol **2** (0,25 mmol) e Oxone® (0,25 mmol) e, após mantido sob ultrassom pelo tempo descrito na Tabela 2. O consumo dos materiais de partida foi acompanhado por CCD e a reação foi finalizada com a adição de água destilada (2 mL). O produto foi extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas

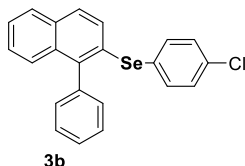
com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano como eluente.

5.3. Dados Espectrais

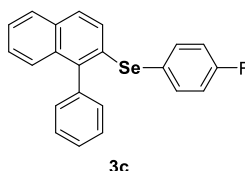
Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) e processados no *software* MestreNova versão 9, bem como análise de massas (EM) processadas no *software* GCMSsolution. Os dados dos compostos, que não são inéditos, foram comparados aos da literatura e houve concordância entre eles.



1-Fenil-2-fenilselanil-naftaleno **3a**: Rendimento: 0,077 g (86%); sólido amarelo claro; p.f. 100,0-101,2 °C (100,0-101,0 °C).⁵¹ RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,80-7,78 (m, 1H); 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,54-7,23 (m, 14H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 139,7; 139,6; 135,0; 133,1; 132,2; 131,0; 130,5; 130,2; 129,4; 128,5; 128,1; 127,9; 127,86; 127,8; 126,4; 126,1; 125,5. EM (int. rel.) m/z : 360 (92,4); 280 (66,2); 202 (100,0); 126 (2,8); 77 (7,6).

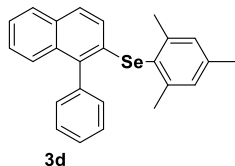


2-(4-Clorofenilselanil)-1-fenil-naftaleno **3b**: Rendimento: 0,060 g (63%); sólido amarelo claro; p.f. 118,0-119,1 °C (118,2-119,4).⁵¹ RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,82-7,80 (m, 1H); 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,54-7,24 (m, 13H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 140,2; 139,5; 136,0; 134,2; 133,1; 132,3; 130,3; 130,1; 129,6; 128,9; 128,5; 128,3; 128,2; 127,9; 126,6; 126,2; 125,7. EM (int. rel.) m/z : 394 (68,9); 314 (45,1); 202 (100,0); 126 (3,5); 77 (3,5).

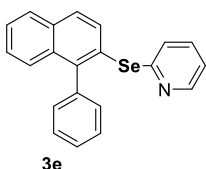


2-(4-Fluorofenilselanil)-1-fenil-naftaleno **3c**: Rendimento: 0,068 g (71%); sólido amarelo claro, p.f. 123,0-124,6 (123,2-124,1).⁵¹ RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) = 7,80-7,78 (m, 1H); 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 5H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,36-7,34 (m, 3H); 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,00 (t, J = 8,8 Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 162,9 (d, J = 246,6 Hz), 139,4; 139,2; 137,5 (d, J = 7,9 Hz); 133,0; 132,0; 131,1; 130,1; 128,5; 128,2; 127,92; 127,87; 127,4;

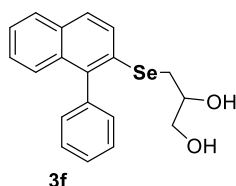
126,5; 126,0; 125,5; 124,7 (d, $J = 3,5$ Hz), 116,7 (d, $J = 21,2$ Hz). EM (rel. int.) m/z : 378 (74.2), 298 (65.2), 202 (100.0), 126 (2.3), 77 (1.9).



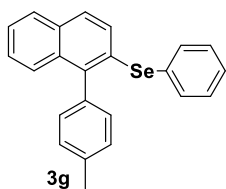
1-Fenil-2-mesitilselanil-naftaleno **3d**: Rendimento: 0,078 g (78%), sólido amarelo claro.⁵¹ RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,75-7,73 (m, 1H); 7,58-7,31 (m, 9H); 6,99 (s, 2H); 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 2,37 (s, 6H); 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 143,8; 139,7; 139,0; 137,9; 133,2; 132,0; 131,7; 130,0; 128,9; 128,6; 128,0; 127,9; 127,8; 127,7; 126,3; 125,5; 125,2; 124,9; 24,2; 21,1; EM (rel. int.) m/z : 402 (100,0); 202 (55,9); 198 (57,3); 91 (18,4); 77 (9,3).



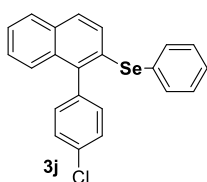
1-Fenil-2-(2-piridilselanil)-naftaleno **3e**: Rendimento: 0,075 g (84%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,42-8,40 (m, 1H); 7,87-7,85 (m, 1H); 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,50-7,35 (m, 7H); 7,29-7,27 (m, 2H); 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,03-7,00 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 158,1; 150,0; 143,5; 139,9; 136,5; 133,3; 133,1; 131,9; 130,0; 128,5; 128,1; 127,9; 127,7; 127,6; 127,0; 126,4; 126,2; 126,0; 120,7. EM (rel. int.) m/z : 361 (56,7); 284 (100,0); 278 (13,8); 202 (74,8); 79 (16,4). EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362,0448; encontrado: 362,0443.



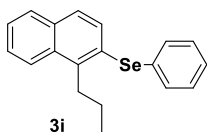
1-Fenil-2-(propanil-2,3-diolselanil)-naftaleno **3f**: Rendimento: 0,050 g (56%), óleo amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,54-7,28 (m, 8H); 3,73-3,63 (m, 3H); 3,48 (dd, $J = 11,1$ e $5,9$ Hz, 1H); 3,01 (dd, $J = 12,8$ e $4,7$ Hz, 1H); 2,89 (dd, $J = 12,8$ e $8,0$ Hz, 1H); 2,59 (br, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 141,6; 139,8; 133,0; 132,3; 130,3; 130,0; 128,5; 128,4; 128,37; 128,2; 127,9; 127,2; 126,6; 126,3; 125,8; 70,2; 65,5; 31,5. EM (rel. int.) m/z : 358 (55,9); 280 (46,8); 202 (100,0). EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}]^+$: 358,0472; encontrado: 358,0467.



2-Fenilselanil-1-(4-tolil)-naftaleno **3g**: Rendimento: 0,058 g (63%), óleo amarelo.⁵¹ RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,79-7,77 (m, 1H); 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,53-7,51 (m, 2H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,36-7,23 (m, 9H); 2,47 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ = 139,5; 137,5; 136,5; 135,1; 133,2; 132,1; 131,1; 130,4; 130,0; 129,4; 129,2; 128,0; 127,9; 127,89; 127,8; 126,4; 126,1; 125,4; 21,4. EM (rel. int.) m/z : 374 (100,0); 282 (18,5); 202 (52,3); 91 (2,0).



1-(4-Clorofenil)-2-fenilselanil-naftaleno **3h**: Rendimento: 0,070 g (72%), óleo amarelo.⁵¹ RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,49-7,27 (m, 13H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 138,6; 138,0; 134,9; 133,9; 133,0; 132,2; 131,6; 131,0; 130,3; 129,4; 128,7; 128,5; 128,4; 128,0; 127,99; 126,7; 125,8; 125,7. EM (rel. int.) m/z : 394 (100,0); 282 (25,4); 202 (69,6); 126 (2,5); 77 (5,4).



2-Fenilselanil-1-propil-naftaleno **3i**: Rendimento: 0,076 g (94%), óleo amarelo.⁵¹ RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,80-7,76 (m, 1H); 7,56-7,39 (m, 6H); 7,28-7,23 (m, 2H); 3,35-3,30 (m, 2H); 1,76-1,66 (m, 2H); 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140,6; 133,2; 132,8; 132,3; 131,8; 131,5; 131,4; 129,31; 129,25; 129,2; 128,6; 127,7; 127,1; 127,0; 126,4; 125,7; 124,4; 34,7; 24,1; 14,5. EM (rel.int.) m/z : 326 (61,5); 295 (18,1); 216 (100,0); 202 (10,9); 153 (12,3); 139 (10,6); 77 (3,4). EMAR (ESI): m/z calculado para C₁₉H₁₈Se [M+H₂O+H]⁺: 345,0758; encontrado: 345,0753.

6. Referências Bibliográficas

6. Referências Bibliográficas

1. (a) Mukherjee, A. J.; Zade, S. S.; Singh, H. B.; Sunoj, R. B. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4357-4416. (b) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636. (c) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937-2980
2. (a) C. Santi (Ed.), *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science: Sharjah, e-book, 2014. (b) Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; Da Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *780*, 122–128.
3. Sousa, F. S. S.; Anversa, R. G.; Birmann, P. T.; Souza, M. N.; Balaguez, R.; Alves, D.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Savegnago, L. *Pharmacol. Rep.* **2017**, doi: 10.1016/j.pharep.2017.03.016
4. Quines, C. B.; Rosa, S. G.; Velasquez, D.; Da Rocha, J. T.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2016**, *301*, 161–167.
5. (a) Sartori, G.; Jardim, N. S.; Marcondes Sari, M. H.; Dobrachinski, F.; Pesarico, A. P.; Rodrigues, L. C.; Cargnelutti, J.; Flores, E. F.; Prigol, M.; Nogueira, C. W. *J. Cell. Biochem.* **2016**, *117*, 1638–1648; (b) Sartori, G.; Jardim, N. S.; Sari, M. H.
6. Venturini, T. P.; Chassot, F.; Loreto, E. S.; Keller, J. T.; Azevedo, M. I.; Zeni, G.; Santurio, J. M.; Alves, S. H. *Med. Mycol.* **2016**, *54*, 550–555.
7. Rosa, S. G.; Quines, C. B.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W. *Physiol. Behav.* **2016**, *155*, 1–8.
8. Sampaio, T. B.; Pinton, S.; da Rocha, J. T.; Gai, B. M.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, *795*, 28–35.
9. Sancineto, L.; Piccioni, M.; De Marco, S.; Pagiotti, R.; Nascimento, V.; Braga, A. L.; Santi, C.; Pietrella, D. *BMC Microbiol.* **2016**, *16*, 220-230.
10. Zborowski, V. A.; Sari, M. H. M.; Heck, S. O.; Stangherlin, E. C.; Neto, J. S. S.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Physiol. Behav.* **2016**, *164*, 25–33.
11. Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium, in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Germany, **2011**, 1–51.
12. Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to “Green Chemistry” in the Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., **2013**, 569–655.

6. Referências Bibliográficas

13. Mitamura, T.; Iwata, K.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3768–3775.
14. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 637-639.
15. Nortona, J. T.; Witschic, M. A.; Luong, L.; Kawamura, A.; Ghosh, S.; Stacka, S.; Sim, E.; Avram, M. J.; Appella, D. H.; Huang, S. *Anti-Cancer Drugs* **2008**, *19*, 23–36.
16. Iverson, S. V.; Uetrecht, J. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 175-181.
17. Yeo, H.; Li, Y.; Fu, L.; Zhu, J.; Gullen, E. A.; Dutschman, G. E.; Lee, Y.; Chung, R.; Huang, E.; Austin, D. J.; Cheng, Y. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 534-546.
18. Lee, J.; Noll, B. C.; Smith, B. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1735-1738.
19. Reddy, R. A.; Baumeister, U.; Keitha, C.; Tschierske, C. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 62-75.
20. . (a) Recchi, A. M. S.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2713-2723.; (b) Zhang, Z.; Sarkar, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 236-243.; (c) Shi, M.; Lu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1920-1923. (d) Yang, Z.; Hu, L.; Deng, C.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1962-1966.
21. Perin, G.; Santoni, P.; Barcellos, A. M.; Nobre, P. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI: 10.1002/ejoc.201701775.
22. M. Nüchter.; B. Ondruschka.; A. Jungnickel.; U. Müller. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 579-586.
23. Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1.
24. Santi, C. *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, e-book, Bentham Science, **2014**.
25. Tingoli, M.; Diana, R.; Panunzi, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7529
26. Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Barnette, W. E.; Seitz, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3704
27. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1417-1420.
28. Santi, C.; Tidei, C. *Addition Reactions with Formation of Carbon–Sulfur and Carbon Selenium Bonds*, Oxford: Elsevier, Reino Unido, **2014**. p. 605-637.
29. Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.,

Germany, **2012**.

30. Wirth, T. *Organoselenium Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, **1999**.
31. Shahzad, A. S.; Vivant, C.; Wirth, T. *Organic. Lett.* **2010**, 12, 1364-1367.
32. Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; Júnior, E. N. S.; Braga, A. L. J. *Org. Chem.* **2015**, 80, 2120–2127.
33. Perin, G.; Roehrs, J. A.; Hellwig, P. S.; Stach, G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Luz, E. Q. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4561–4566.
34. (a) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292-10296.
(b) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2153–2162.
35. Booth, G. *Naphtalene Derivatives*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Germany, **2012**.
36. Tan, A. K.; Fink, A. L. *Biochem. J.* **1992**, 281, 191.
37. (a) Kopp, R.; Pfeiffer, A. *Cancer Res.* **1990**, 50, 6490. (b) Ulmann, H.; Meis, S.; Hongwiset, D.; Marzian, C.; Wiese, M.; Nickel, P.; Communi, D.; Boeynaems, J. M.; Wolf, C.; Hausmann, R.; Schmalzing, G.; Kassack, M. U. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7040.
38. Lien, L. Q.; Linh, T. M.; Giang, V. H.; Mai, N. C.; Nhjem, N. X.; Tai, B. H.; Cuc, T. N.; Anh, H. L. T.; Ban, N. K.; Minh, C. V.; Kiem, P. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3913–3917.
39. Lee, H. W.; Kim, H. J.; Kim, Y. S.; Kim, J.; Lee, S. E.; Lee, H. W.; Kim, Y. K.; Yoon, S. S. *J. Lumin.* **2015**, 165, 99–104.
40. (a) Sakamaki, M.; Fukushima, Y. J. *Photopolym. Sci. Technol.* 2013, 26, 707-7012. (b) Rashidi, S.; Azadbakht, R. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, 127, 329–334. (c) Azadbakht, R.; Vaisi, H.; Mohamadvand, H.; Khanabadi, J. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, 145, 575-579.
41. (a) Aksakal, N. E.; Bayar, M.; Dumrul, H.; Atila, D.; Chumakov, Y.; Yuksel, F. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2017**, 1-11. (b) Koz, B.; Demic, S.; Icli, S. *Asian. J. Chem.* **2016**, 18, 2755-2758.
42. Shikai, X.; Hao, H.; Jing, M.; Yuanzhuo, L.; Biqin, W.; Chun, F.; Keqing, Z.; Ping, H.; Xiaozhen, C. *Sci. China Chem.* **2013**, 56, 945-951.
43. Gao, P.; Liu, J.; Wei, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2872-2875.

44. Zhu, S.; Xiao, Y.; Guo, Z.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 898-901.
45. Ponra, S.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana, V. V. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3250–3257.
46. Manojveer, S.; Balamurugan, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4254–4260.
47. Chan, C. K.; Chen, Y. H.; Tsai, Y.; Chang, M. Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3317-3326.
48. Zhang, X.; Sarkar, S.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 236-243.
49. Shi, M.; Lu, J. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1920-1923.
50. Mantovani, A. C.; Back, D. F.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4574-4579.
51. Yang, Z.; Hu, B. L.; Deng, C. L.; Zhanga, X. G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1962-1966.
52. Recchi, A. M. S.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2713–2723.
53. Lambert, K. M.; Bobbitt, J. M.; Eldirany, S. A.; Kissane, L. E.; Sheridan, R. K.; Stempel, Z. D.; Sternberg, F. H.; Bailey, W. F. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 5156–5159.
54. Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329-3371.
55. Srinivasan, R.; Ruso, J. S.; Nagarajan, N. S.; Kumaran, R. S.; Manickam, G. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, *53*, 606–614.
56. . Reddy, K. R.; Kannaboina, P.; Das, P. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 534–543.
57. Daswani, U.; Dubey, N.; Sharma, P.; Kumar, A. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 8093–8099.
58. (a) Hati, S.; Kumar Dutta, P.; Dutta, S.; Munshi, P.; Sen, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3090–3093. (b) Daswani, U.; Dubey, N.; Sharma, P.; Kumar, A. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 8093–8099.
59. Kashiwa, M.; Kuwata, Y.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 304–311.
60. Munusamy, S.; Muralidharan, V. P.; Iyer, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 520–523.
61. Wang, Y.; Wang, Y.; Jiang, K.; Zhang, Q.; Li, D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10180–10184.
62. Swamy, T.; Raviteja, P.; Srikanth, G.; Reddy, B. V. S.; Ravinder, V.

- Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5596–5598.
63. More, A. A.; Ramana, C. V. *Org. Lett.* **2016**, 18, 612–615.
64. Xu, J.; Tong, R. *Green Chem.* **2017**, 19, 2952-2956.
65. He, Y.; Q, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 3485-3490.
66. Munusamy, S.; Muralidharan, V. P.; Iyer, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 520-523.
67. Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J.Org. Chem.* **1995**, 60, 8412-8413.
68. Lorimer, J. P.; Mason, T. J.; *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 239.
69. Suslick, K. S.; *Scientific American* **1989**, 2, 80.
70. Martines, A. U.; Davolos, M. R.; Júnior, M. J. *Quím. Nova* **2000**, 23, 251-256.
71. Patil, R.; Bhoir, P.; Deshpande, P.; Wattamwar, T.; Shirude, M.; Chaskar, P. *Ultrason Sonochem.* **2013**, 20, 1327-1336.
72. Lupacchini, M.; Mascitti, A.; Giachi, G.; Tonucci, L.; Alessandro, N.; Martinez, J.; Colacino, E. *Tetrahedron* **2017**, 73, 609-653.
73. Nowak, F. M. *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses and Applications*, Nova science publishers Inc., New York, **2010**.
74. Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 27, 192-199.
75. Vieira, B. M.; Thurow, S.; Costa, M.; Casaril, A. M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 1635-1646.
76. Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares. T.; Bussc, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 39, 827-836.

7. Espectros Seleccionados

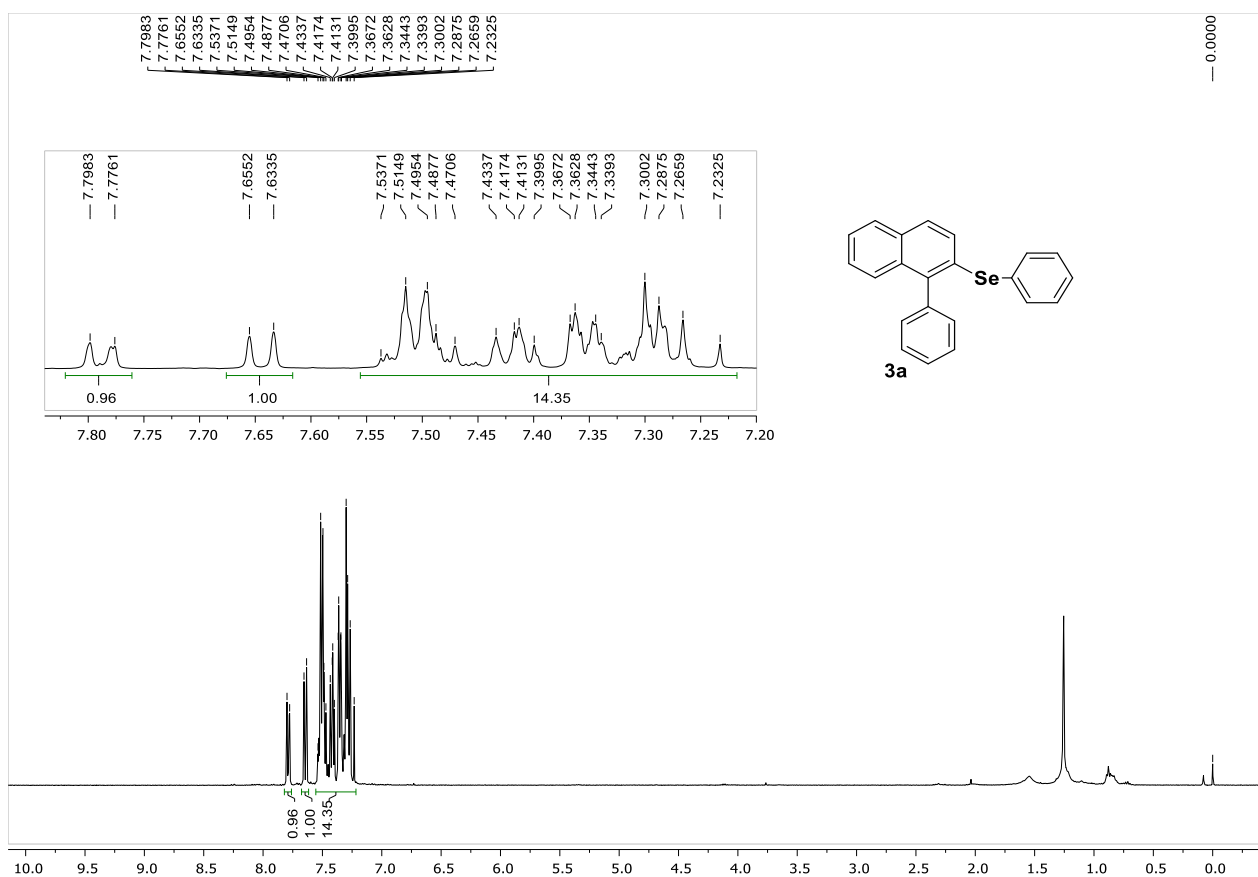


Figura 8: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3a**.

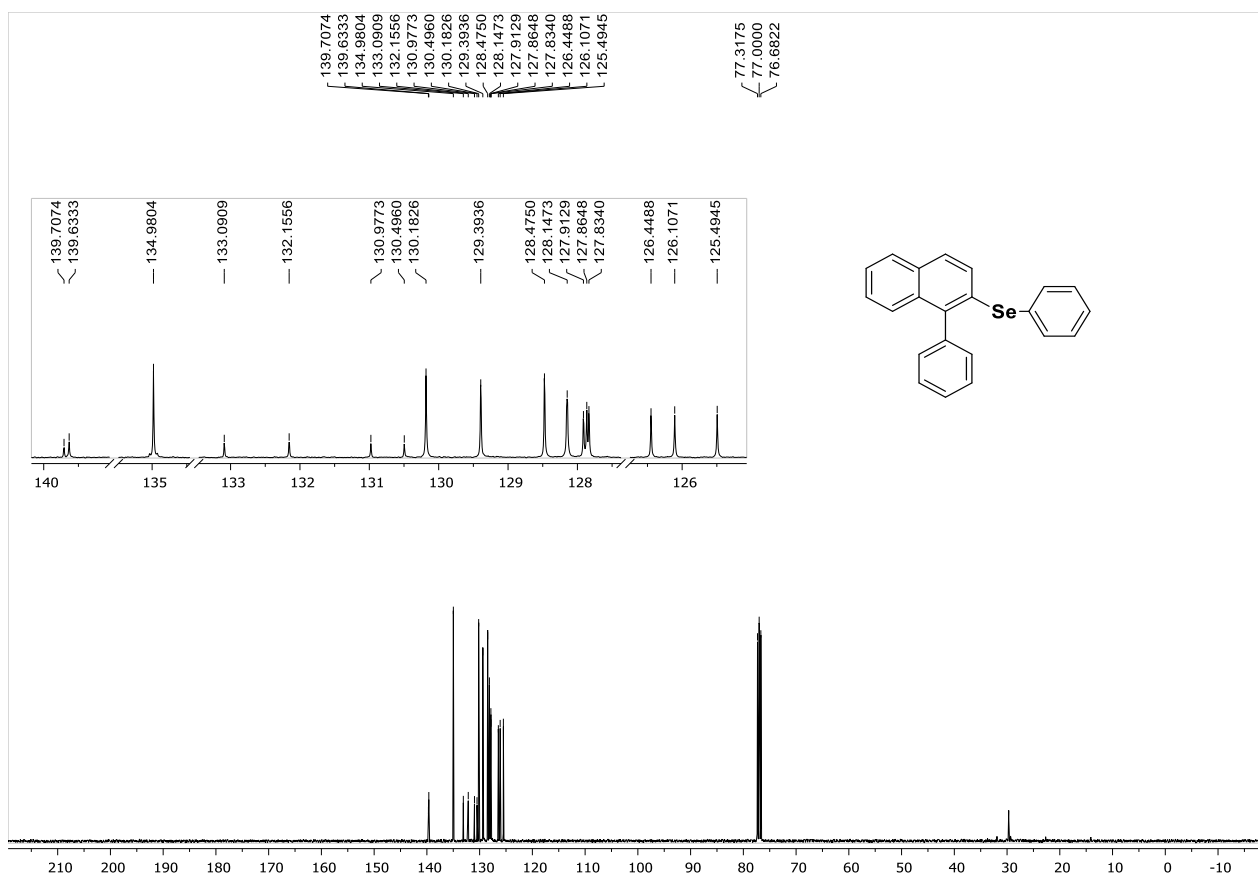


Figura 9: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3a**.

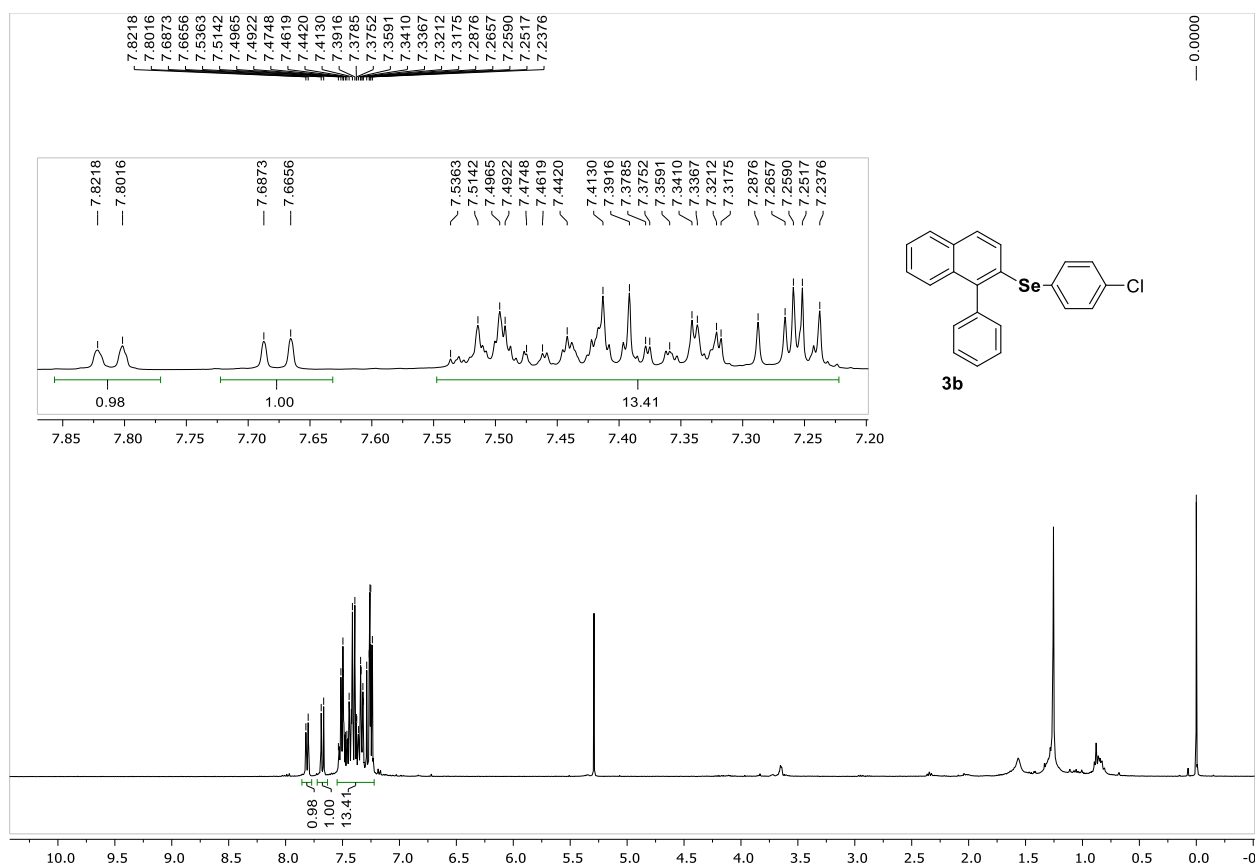


Figura 10: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3b**

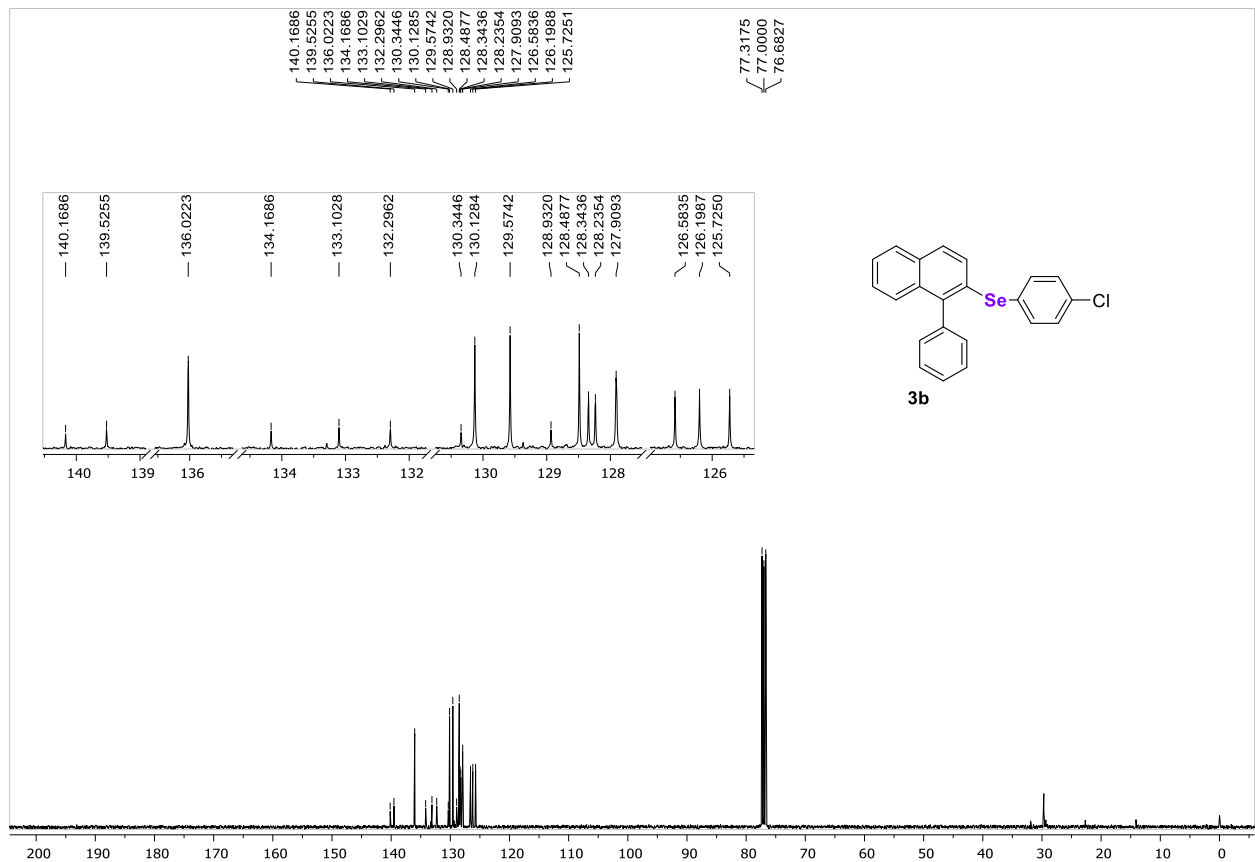


Figura 11: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto **3b**.

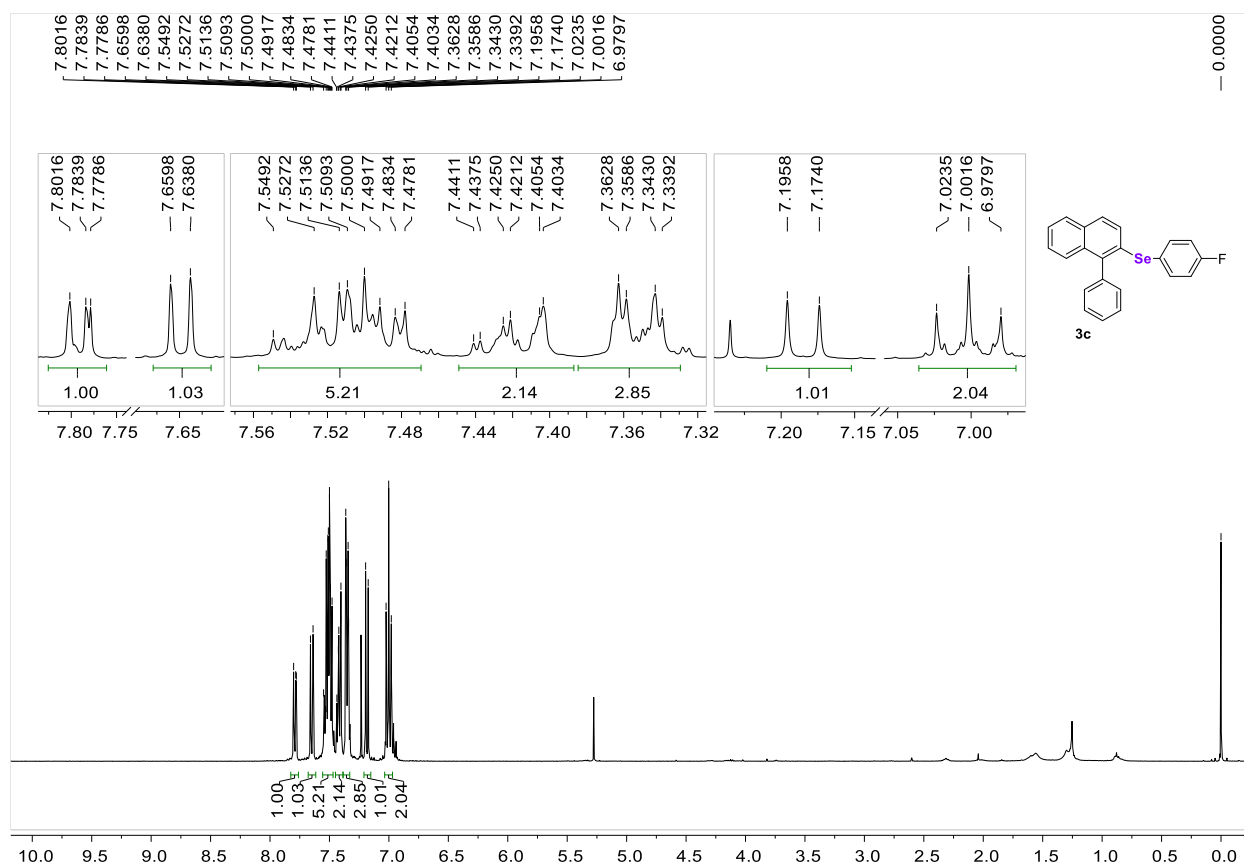


Figura 12. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do produto 3c.

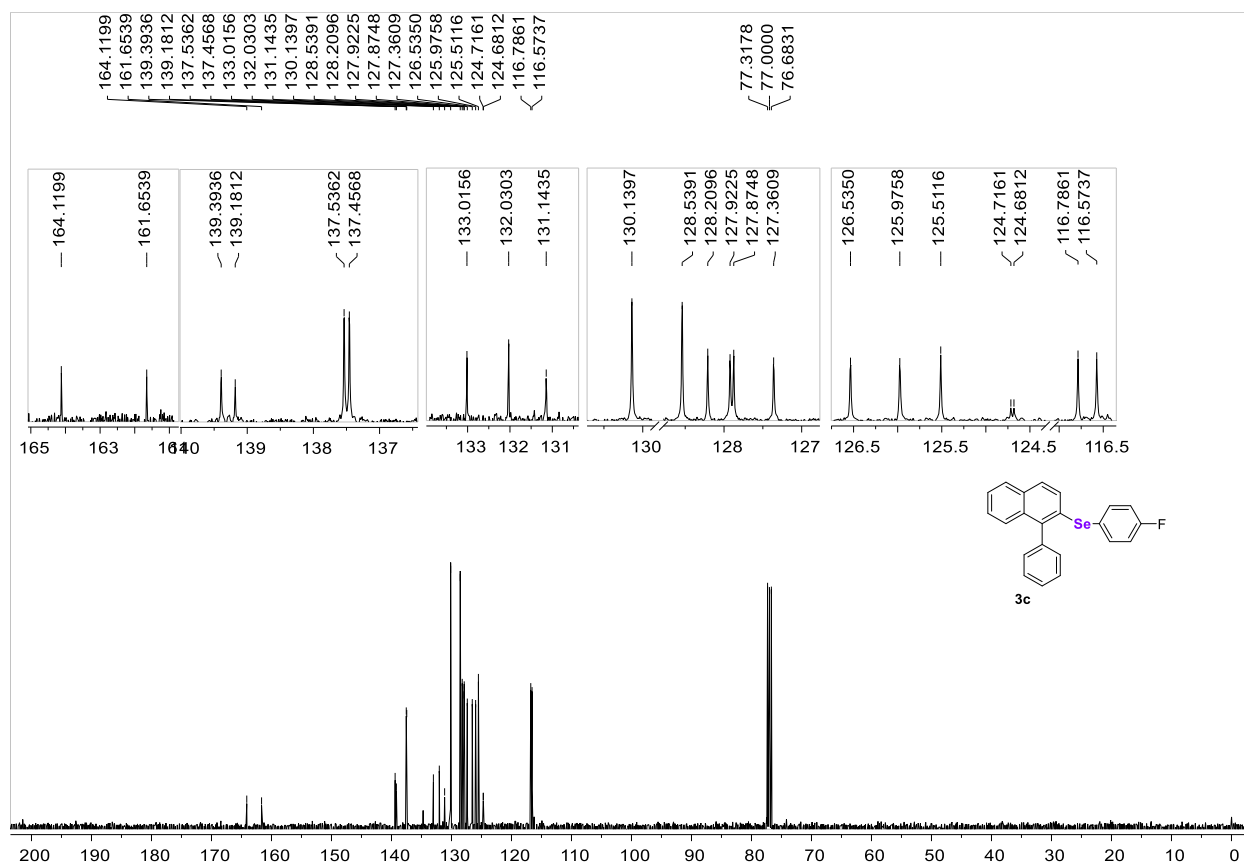


Figura 13: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3c.

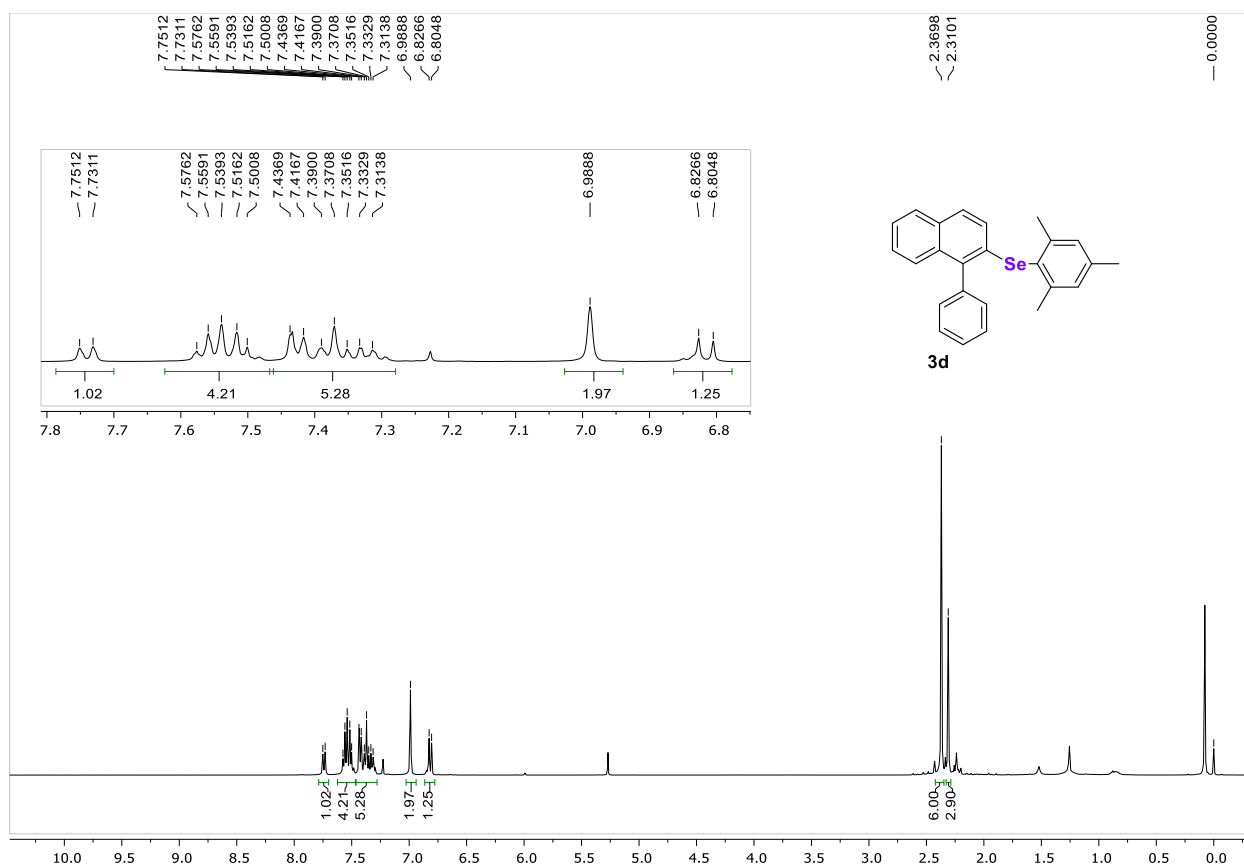


Figura 14: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3d.

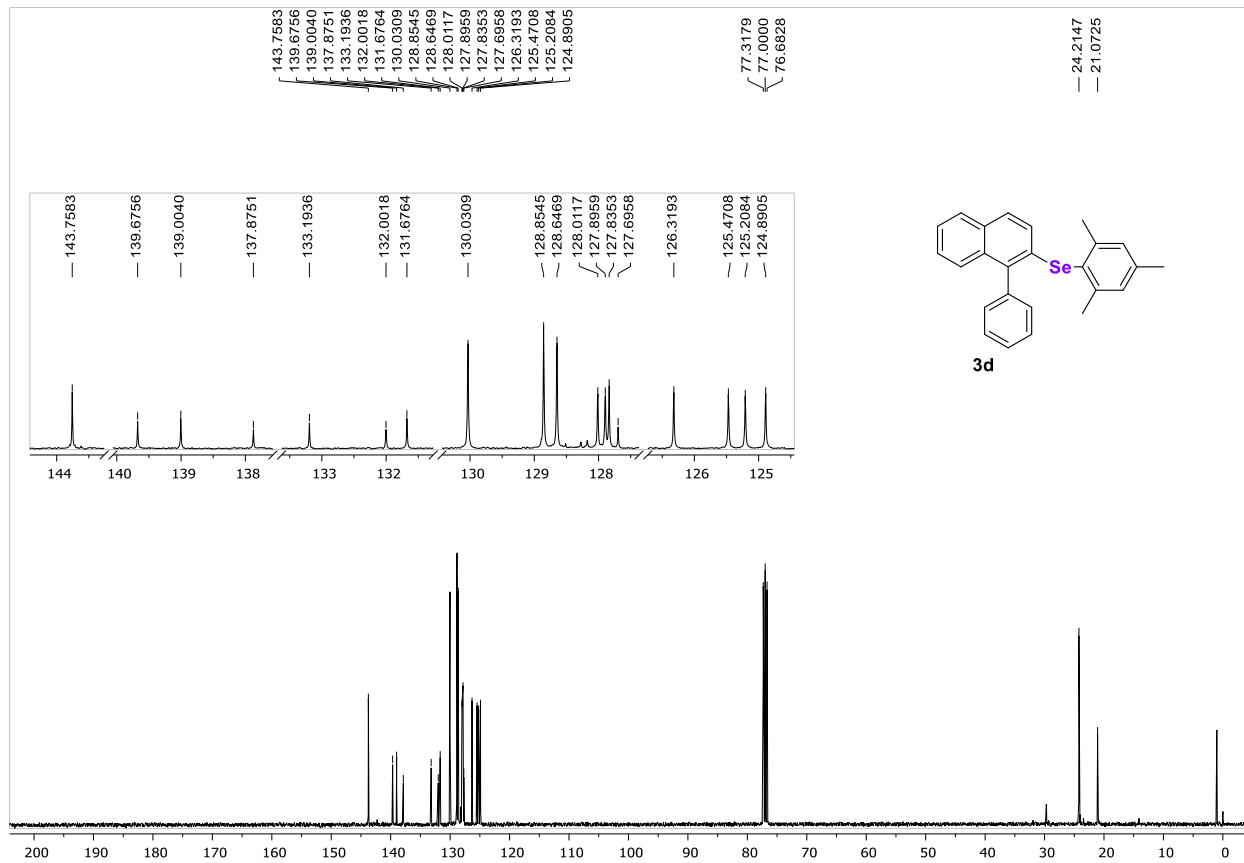


Figura 15: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3d.

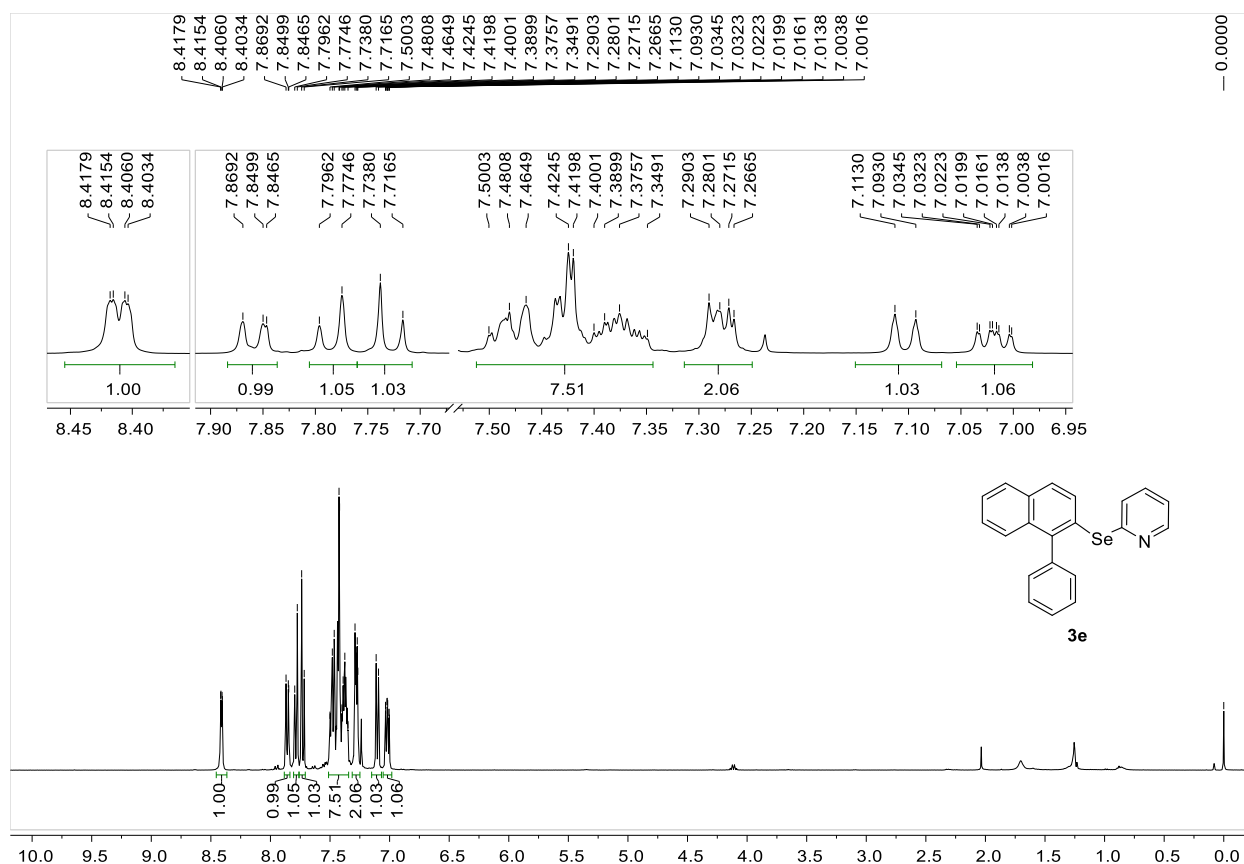


Figura 16: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3e**.

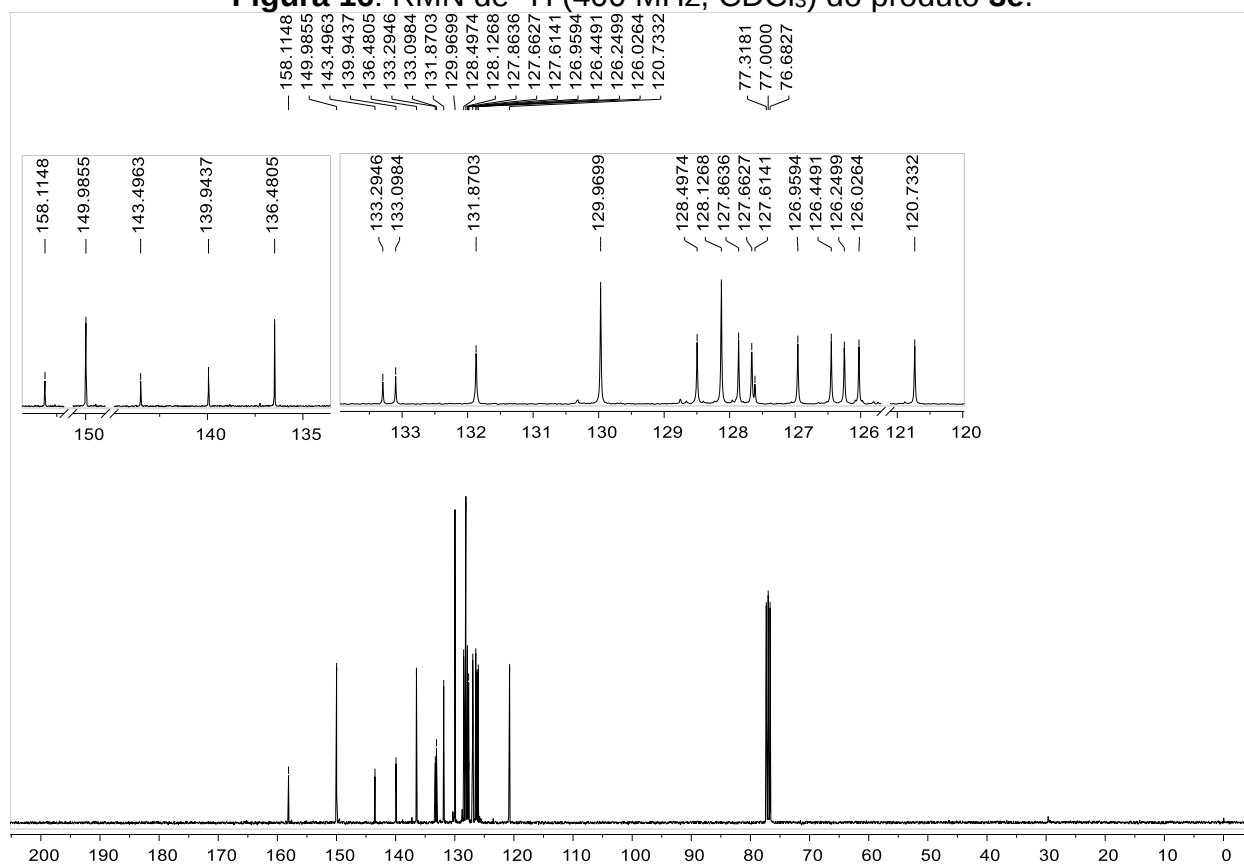


Figura 17: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto **3e**.

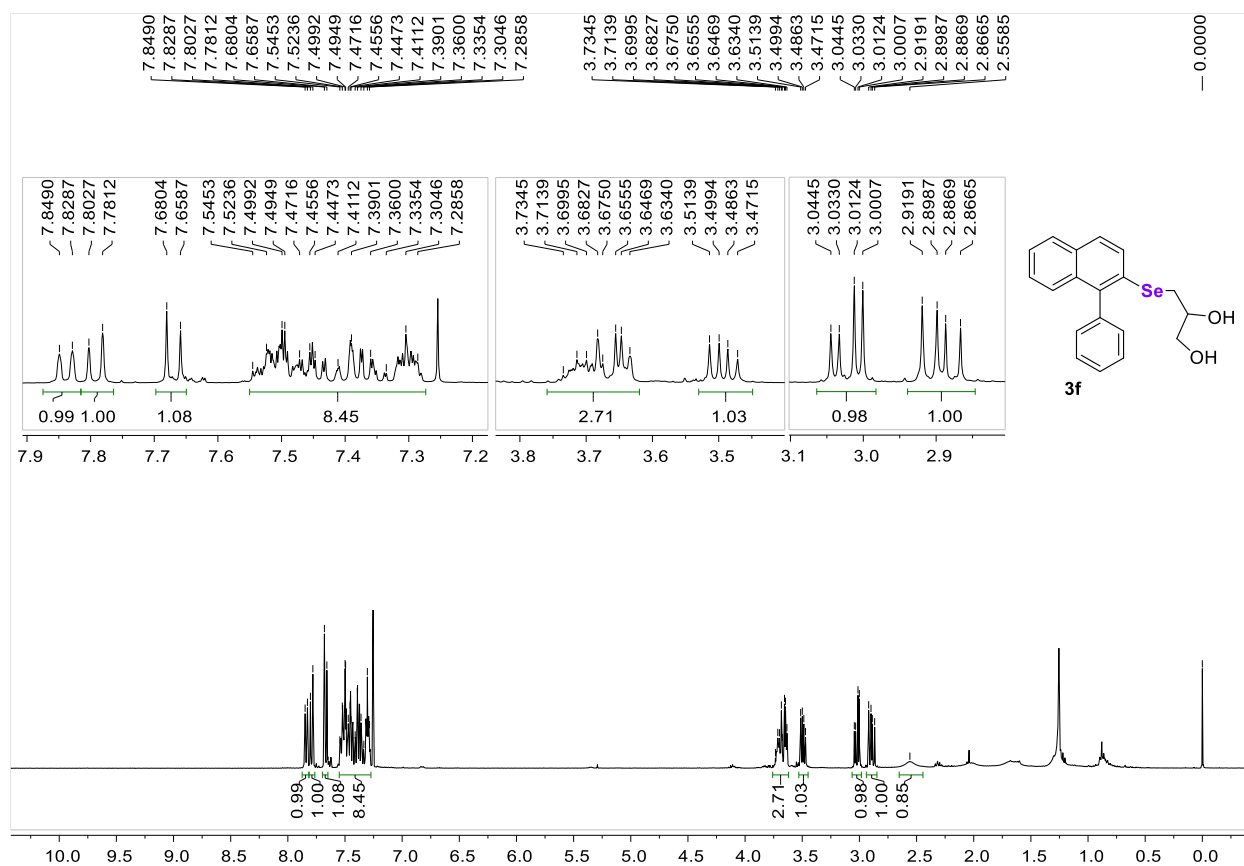


Figura 18: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 3f.

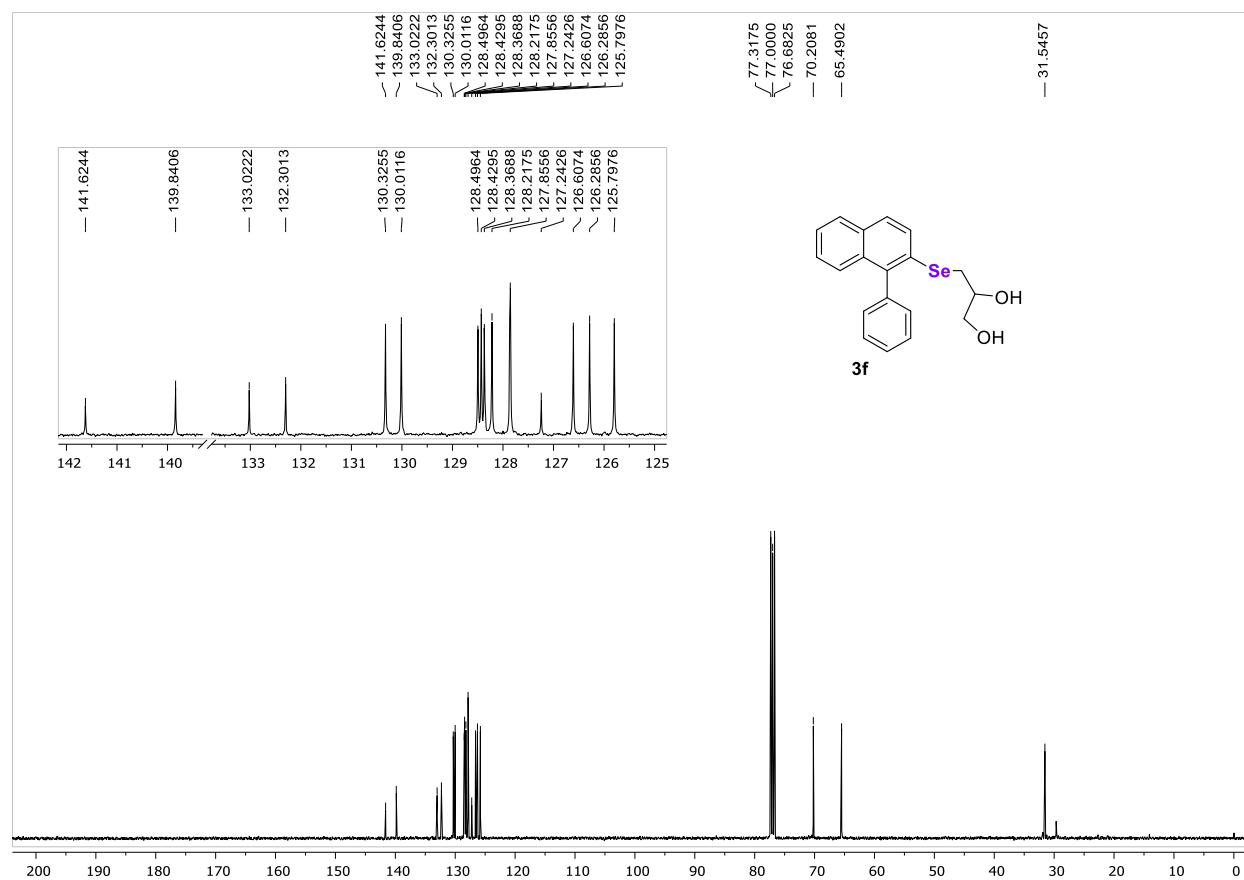
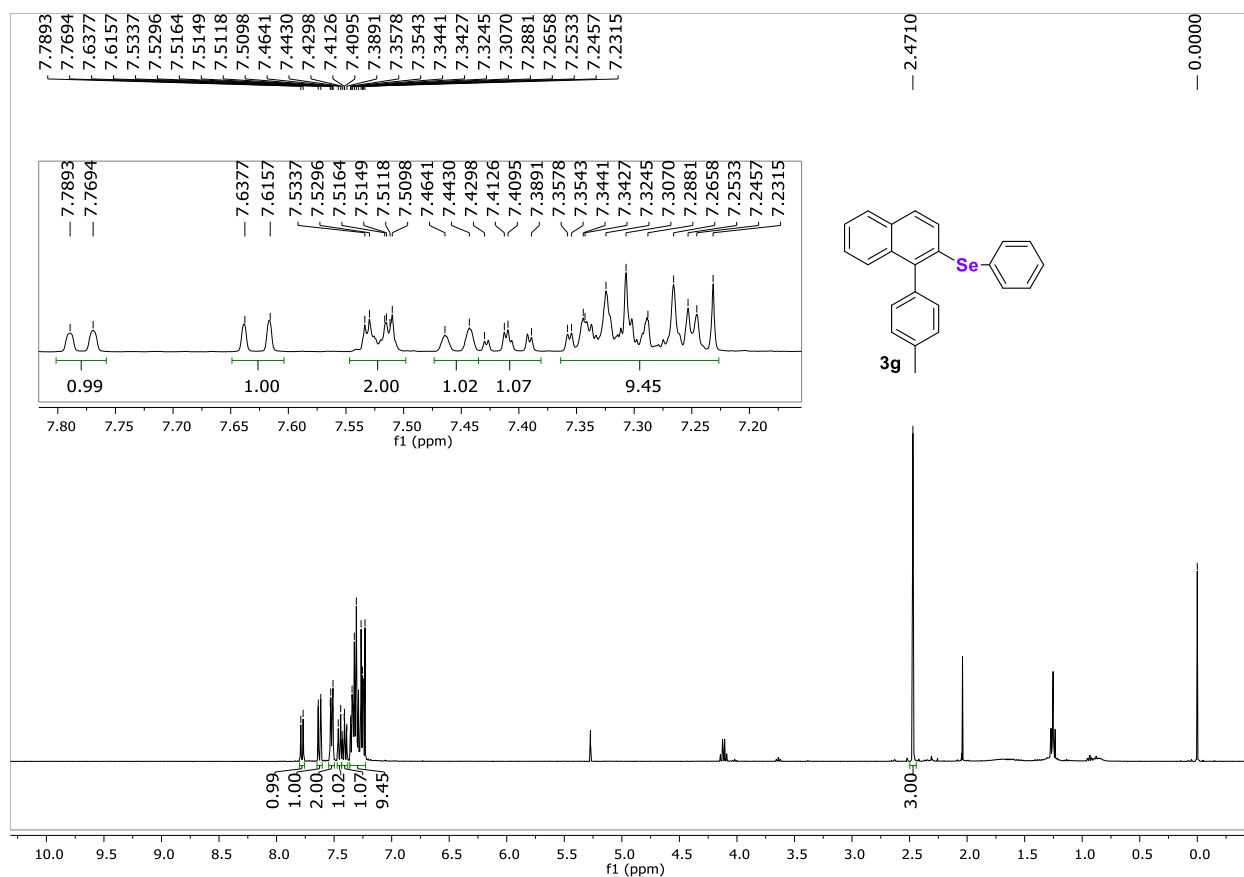
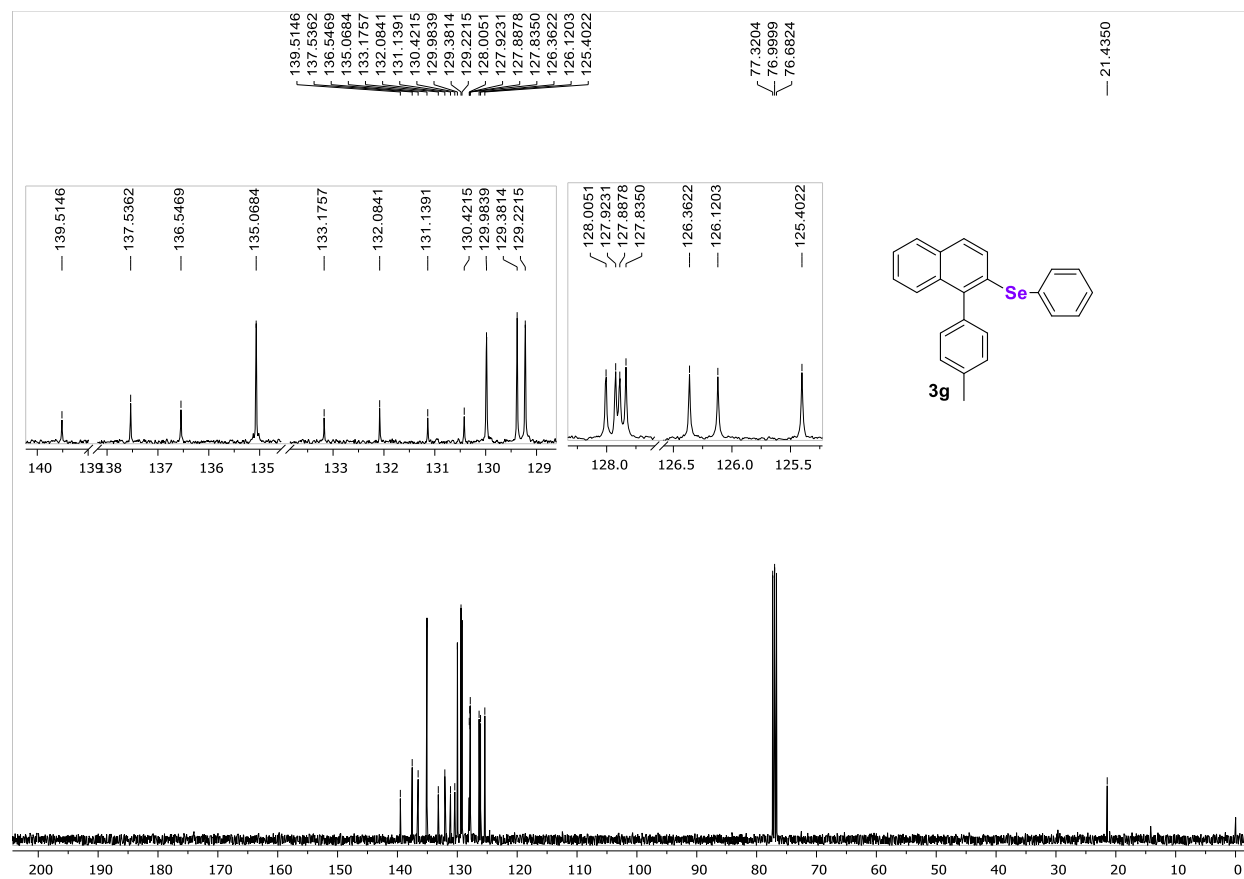


Figura 19: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto 3f.

Figura 20: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto 3g.Figura 21: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto 3g.

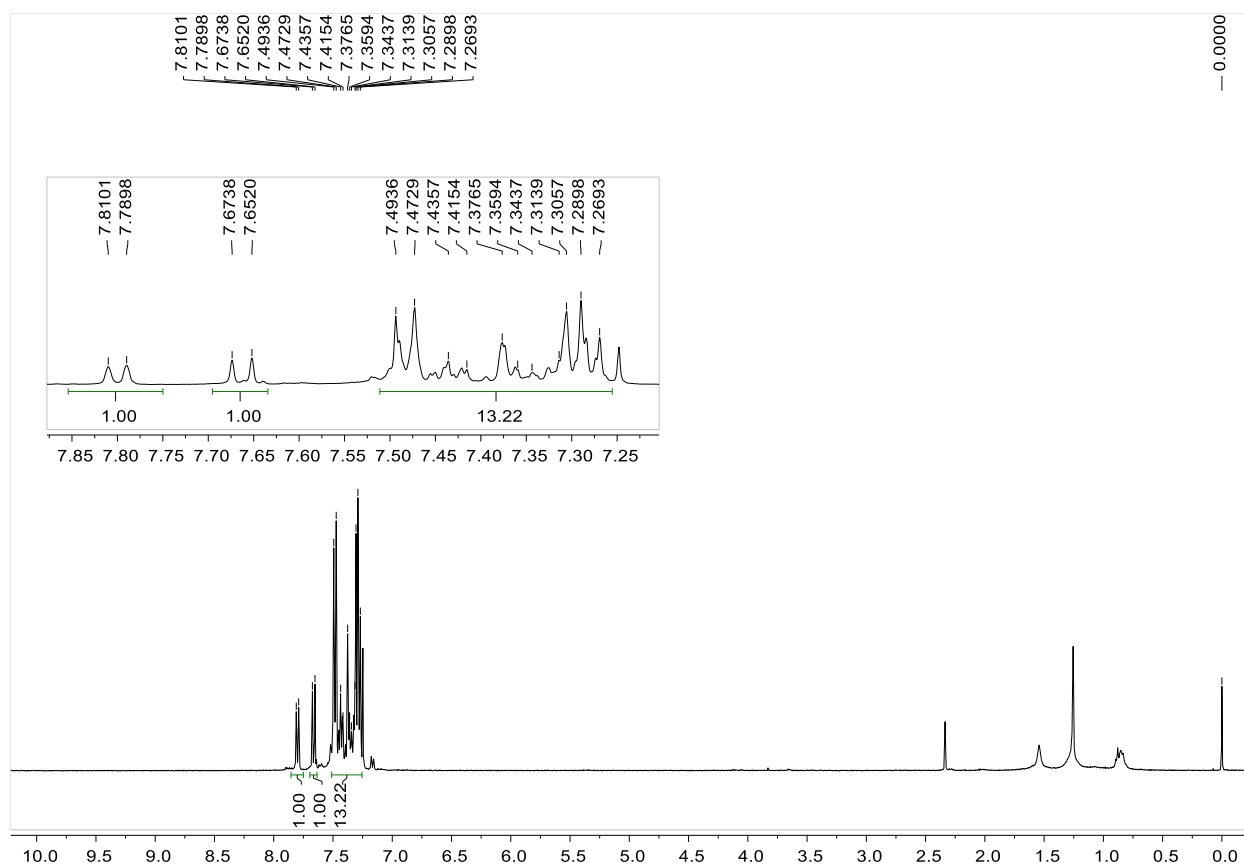


Figura 22: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **3h**.

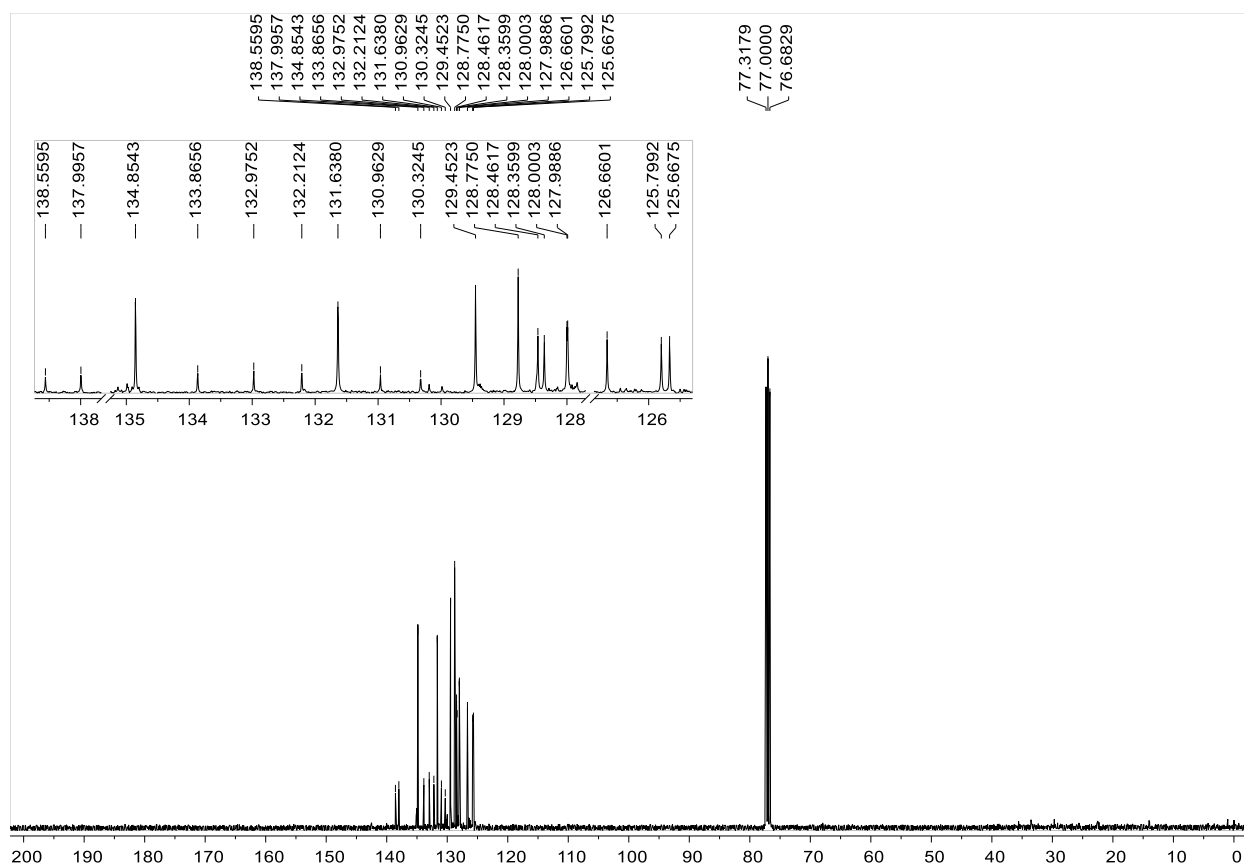


Figura 23: RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto **3h**.

8. Anexos
