

Universidade Federal de Pelotas
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese de 2-aril-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas
promovida por luz visível**

RICARDO HELLWIG BARTZ

Pelotas, 2021

Ricardo Hellwig Bartz

Síntese de 2-*aril*-3-(organosselanil)ieno[2,3-*b*]piridinas promovida por luz visível

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

Coorientadora: Dra. Angelita Manke Barcellos

Pelotas, 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

B283s Bartz, Ricardo Hellwig

Síntese de 2-aril-3-(organosselanil)tieno[2,3-b]piridinas promovida por luz visível / Ricardo Hellwig Bartz ; Gelson Perin, orientador ; Angelita Manke Barcellos, coorientadora. — Pelotas, 2021.

148 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Tieno[2,3-b]piridinas. 2. Luz visível. 3. Selênio. I. Perin, Gelson, orient. II. Barcellos, Angelita Manke, coorient. III. Título.

CDD : 540

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

Ricardo Hellwig Bartz

Título: Síntese de 2-aril-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas promovida por luz visível

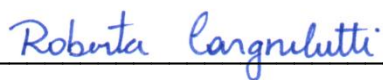
Dissertação aprovada, como requisito parcial, para a obtenção do título de Mestre em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 24 de agosto de 2021.

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel



Profa. Dra. Roberta Cargnelutti - UFSM



Prof. Dr. Márcio Santos da Silva - UFPel

*A toda minha família, em especial aos meus pais
Verno Schmeichel Bartz e Naia Hellwig Bartz,
por todo apoio, carinho e incentivo durante
esses anos de estudo. Aos meus irmãos,
pessoas fundamentais em minha vida.
Muito obrigado a todos vocês!!!*

*À Roseana, em breve arquiteta, minha namorada,
e companheira de todas as horas. Obrigado pela
paciência e incentivo desde a graduação.*

*Obrigado por estar comigo nos
momentos bons e ruins. Te amo!!!*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Gelson Perin meus sinceros agradecimentos pela orientação desde a Iniciação Científica. Agradeço pelas oportunidades, confiança e pelos seus diversos ensinamentos científicos que contribuíram imensamente na minha formação.

Aos demais professores do grupo: Eder, Raquel, Daniela, Diego, Juliano e Márcio pelos ensinamentos transmitidos.

Ao professor Thiago Barcellos pela realização das análises de EMAR.

Aos queridos colegas do lab 411: Thiago, Angelita, Paola, Daniela Rodrigues, Daniela Mailahn, Helen, Krigor, Lucas, Jonatan, Emily e Patick pelo companheirismo no cotidiano de laboratório, ajuda, amizade e troca de conhecimentos. Muito obrigado a todos vocês!!!!

À minha coorientadora Angelita, por toda a ajuda durante esse período. Sempre disposta a ajudar no que for preciso.

Um agradecimento especial ao Thiago por toda a ajuda na realização deste trabalho. Tua ajuda foi fundamental. Agradeço também pelos seus diversos ensinamentos transmitidos desde a iniciação científica. Muito obrigado!!!

Aos colegas de RMN e CG-EM Thiago, Daniela Rodrigues, Helen, Luiz, Paola, Filipe, Cátia, e em especial ao prof. Márcio pela ajuda e ensinamentos sobre o RMN.

À UFPel e ao Programa de Pós-Graduação em Química.

Aos órgãos de fomento CNPq, Fapergs e Finep pelo auxílio financeiro durante esses anos.

Aos demais colegas do grupo LASOL por todo o apoio.

Ao me sogro Egon e sogra Rosa por todo apoio e incentivo. Muito obrigado!!

À Djanira, secretária da pós-graduação pelos diversos serviços prestados.

E, a todos que de alguma forma me apoiaram e acreditaram no meu potencial.

Muito obrigado!

“Nenhum obstáculo será grande se a
sua vontade de vencer for maior”.

(Autor desconhecido)

RESUMO

Título: Síntese de 2-*aril*-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas promovida por luz visível

Autor: Ricardo Hellwig Bartz

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Coorientadora: Dra. Angelita Manke Barcellos

No presente trabalho, foi desenvolvido um método alternativo e brando para a síntese de 2-*aril*-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas promovida por luz visível. A estratégia sintética desenvolvida para a obtenção desses compostos envolve a clivagem homolítica da ligação Se-Se de disselenetos de diorganoíla na presença de luz visível. Assim, a reação consiste na ciclização intramolecular de diferentes 3-(*ariletinil*)-2-(*alquiltio*)piridinas promovida por disselenetos de diorganoíla, irradiação de LEDs azuis (50 W) e hexano como solvente, na ausência de fotocatalisadores externos sob condições brandas de reação. Foram obtidos vinte e dois compostos com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (57-99%) em tempos reacionais de 0,5 h a 72,0 h. Além disso, o método desenvolvido se mostrou eficiente frente ao aumento de escala (3 mmol), o qual proporcionou o produto desejado em um rendimento de 99% (1,09 g) após 1 h de reação, demonstrando a aplicabilidade desta reação em uma possível escala industrial.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, 24 de agosto de 2021.

ABSTRACT

Title: Synthesis of 2-aryl-3-(organoselanyl)thieno[2,3-*b*]pyridines promoted by visible light

Author: Ricardo Hellwig Bartz

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Academic Co-advisor: Dra. Angelita Manke Barcellos

In the present work, an alternative and mild method for the synthesis of 2-aryl-3-(organoselanyl)thieno[2,3-*b*]pyridines promoted by visible light was developed. The synthetic strategy developed to obtain these compounds involves the homolytic cleavage of the Se-Se bond of diorganoyl diselenides in the presence of visible light. Thus, the reaction consists of the intramolecular cyclization of different 3-(arylethynyl)-2-(alkylthio)pyridines promoted by diorganoyl diselenides, irradiation of blue LEDs (50 W) and hexane as solvent, in the absence of external photocatalysts under mild conditions of reaction. Twenty-two compounds were obtained with yields ranging from moderate to excellent (57-99%) in reaction times from 0.5 h to 72.0 h. In addition, the method developed was efficient in terms of scale-up (3 mmol), which provided the desired product in a yield of 99% (1.09 g) after 1 h of reaction, demonstrating the applicability of this reaction in a possible industrial scale.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, august 24th, 2021.

Sumário

AGRADECIMENTOS	vii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT	ix
ÍNDICE DE TABELAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xvii
1. Introdução e objetivo	2
2. Revisão da literatura	7
2.1. Tienopiridinas.....	7
2.1.1. Síntese de tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas.....	9
2.2. Fotoquímica em síntese orgânica	16
2.2.1. Catálise fotoredox	17
2.2.2. Transferência de elétrons fotoinduzida.....	18
2.3. Utilização de luz visível para a síntese de heterociclos selenados	19
2.3.1. Utilização de luz visível em reações de selenação direta da ligação C(<i>sp</i> ²)-H de heterociclos previamente formados.....	20
2.3.2. Utilização de luz visível em reações de selenociclização.....	34
3. Apresentação e discussão dos resultados	43
3.1. Síntese de 2-aril-3-(organosselanil)tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas promovida por luz visível.	43
3.1.1. Elucidação do mecanismo para a síntese de 2-aril-3-(organosselanil)tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas 3	51
3.1.2. Proposta mecanística	54
3.2. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	54
4. Considerações finais	65
5. Parte Experimental	66
5.1. Materiais e métodos	67

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	67
5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução	67
5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução	67
5.1.4. Ponto de fusão	68
5.1.5. Solventes e reagentes.....	68
5.1.6. Aparelho de luz visível feito manualmente	68
5.2. Procedimentos Experimentais.....	69
5.2.1. Procedimento para preparação dos dicalcogenetos de diorganoíla 2	69
5.2.2. Preparação do $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	70
5.2.3. Procedimento geral para a síntese das 3-bromo-2-(alquiltio)piridinas 55a-e	70
5.2.4. Procedimento geral para a síntese de 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridinas 1a-j	71
5.2.5. Procedimento geral para a síntese de 2-aril-3-(organosselanil)tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas 3	72
5.3. Dados Espectrais	72
6. Espectros selecionados.....	83

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 3a	45
Tabela 2 - Variação do escopo de disselenetos de diorganoíla 2a-n	48
Tabela 3 - Variação do escopo de 3-(arilletinil)-2-(propiltio)piridinas 1b-i	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas de fármacos contendo anéis heterocíclicos.	3
Figura 2. Estruturas de tieno[2,3- <i>b</i>]piridinas e suas atividades biológicas.	4
Figura 3. Estrutura de tienopiridinas.	7
Figura 4. Núcleo tieno[2,3- <i>b</i>]piridina e suas atividades biológicas.	8
Figura 5. Fotocatalisadores mais utilizados em transformações orgânicas.	17
Figura 6. Ciclo fotorredox oxidativo e redutivo.	18
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da reação em bruto entre 1a e 2a (espectro azul) e espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do ácido benzosselenínico formado na reação (espectro vermelho)	53
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c	56
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3c	57
Figura 10. RMN-2D de COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c	58
Figura 11. Expansão RMN-2D de COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c	59
Figura 12. Expansão RMN-2D de $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ -HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c	61
Figura 13. Expansão RMN-2D de HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c	62
Figura 14. Expansão RMN-2D de HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c	62
Figura 15. Expansão RMN-2D de HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 3c	Erro! Indicador não definido.
Figura 16. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 3c	63
Figura 17. Aparelho de luz visível utilizado nas reações fotoinduzidas.	63
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 1d	84
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 1d	84
Figura 20. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 1d	85
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 1e	86
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 1e	86
Figura 23. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 1e	87
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 1f	88
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 1f	88
Figura 26. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 1f	89
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3a	90
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3a	90

Figura 29. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3a .	91
Figura 30. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3a .	91
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3b .	xiii
Figura 32. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3b .	92
Figura 33. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3b .	93
Figura 34. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3b .	93
Figura 35. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3c .	94
Figura 36. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3c .	94
Figura 37. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3c .	95
Figura 38. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3c .	95
Figura 39. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3d .	96
Figura 40. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3d .	96
Figura 41. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3d .	97
Figura 42. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3d .	97
Figura 43. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3e .	98
Figura 44. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3e .	98
Figura 45. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3e .	99
Figura 46. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3e .	99
Figura 47. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3f .	100
Figura 48. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3f .	100
Figura 49. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3f .	101
Figura 50. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3f .	101
Figura 51. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3g .	102
Figura 52. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3g .	102
Figura 53. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3g .	103
Figura 54. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3g .	103
Figura 55. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3h .	104
Figura 56. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3h .	104
Figura 57. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do produto 3h .	105
Figura 58. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do produto 3h .	105
Figura 59. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do produto 3i .	106

Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3i	106
Figura 61. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3i	107
Figura 62. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3i . ..	107
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3j	108
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3j	108
Figura 65. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3j	109
Figura 66. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3j . ..	109
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3k	110
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3k	110
Figura 69. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3k	111
Figura 70. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3k . ..	111
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3m	112
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3m	112
Figura 73. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3m	113
Figura 74. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3m	113
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3n	114
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3n	114
Figura 77. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3n	115
Figura 78. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3n . ..	115
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3o	116
Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3o	116
Figura 81. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3o	117
Figura 82. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3o . ..	117
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3p	118
Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3p	118
Figura 85. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3p	119
Figura 86. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3p . ..	119

Figura 87. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3q	120
Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3q	120
Figura 89. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3q	xv
Figura 90. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3q . .	121
Figura 91. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3r	122
Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3r	122
Figura 93. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3r	123
Figura 94. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3r ...	123
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3s	124
Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3s	124
Figura 97. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3s	125
Figura 98. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3s . .	125
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3t	126
Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3t	126
Figura 101. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3t	127
Figura 102. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3t . .	127
Figura 103. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3u	128
Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3u	128
Figura 105. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3u	129
Figura 106. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3u . .	129
Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3v	130
Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3v	130
Figura 109. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 3v	131
Figura 110. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3v . .	131

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento químico (em ppm)
APCI	<i>Atmospheric pressure chemical ionization</i> (ionização química a pressão atmosférica)
CCD	Cromatografia em camada delgada
CFL	Lâmpada fluorescente compacta
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massas
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
EtOH	Etanol
FlrPic	Bis[2-(4,6-difluorofenil)piridinato-C2,N](picolinato)irídio
Int. Rel.	Intensidade relativa
J	Constante de acoplamento (em Hertz)
M^+	Íon molecular
m/z	Razão massa/carga
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
P.F.	Ponto de fusão
ppm	Parte por milhão
QTOF	<i>Quadrupole time of flight mass spectrometry</i> (espectrometria de massas com tempo de voo quadrupolo)
RMN ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
SET	<i>Single-electron transfer</i> (transferência de apenas um elétron)
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxila
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrassom

1.Introdução e Objetivo

1. Introdução e objetivo

Os compostos heterocíclicos são caracterizados por possuírem uma estrutura cíclica, os quais apresentam pelo menos um átomo diferente do carbono em sua composição. Os heteroátomos mais comuns são o nitrogênio, enxofre e oxigênio, mas anéis heterocíclicos contendo outros heteroátomos também são amplamente conhecidos. Essas substâncias são de grande importância, pois são usadas na área biológica, devido a sua atividade em múltiplas doenças.¹

De acordo com as estatísticas, mais de 85% de todas as substâncias biologicamente ativas contêm pelo menos um fragmento heterocíclico em sua composição.² Como exemplo disso, podemos destacar fármacos mundialmente comercializados como o Lasmiditan,³ utilizado para o tratamento da enxaqueca aguda, o Pretomanid, um antibiótico usado no tratamento da tuberculose,⁴ o Raloxifeno utilizado no tratamento do câncer de mama⁵ e a Rosiglitazona empregada no tratamento da diabetes (Figura 1).⁶

¹ (a) Jampilek, J. *Molecules* **2019**, *24*, 1-4. (b) Časar, Z. *Synthesis of Heterocycles in Contemporary Medicinal Chemistry*, Springer: Switzerland, 2016. (c) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos* 3 ed., Artmed: Porto Alegre, 2015; (d) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry* 5 ed., John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2010. (e) Maheshwari, K. K.; Bandyopadhyay, D. *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 472-495; (f) Lang, D. K.; Kaur, R.; Arora, R.; Saini, B.; Arora, S. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2020**, *20*, 2150-2168. (g) Azad, I.; Nasibullah, M.; Khan, T.; Hassan, F.; Akhter, Y. *J. Mol. Graph.* **2018**, *81*, 211-228.

² Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; Paul, A. T.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2339-2381.

³ Vila-Pueyo, M. *Neurotherapeutics* **2018**, *15*, 291-303.

⁴ Keam, S. J. *Drugs* **2019**, *79*, 1797-1803.

⁵ Kim, D. E.; Kim, Y.; Cho, D. H.; Jeong, S. Y.; Kim, S. B.; Suh, N.; Lee, J. S.; Choi, E. K.; Koh, J. Y.; Hwang, J. J. *Mol. Cell.* **2015**, *38*, 138-144.

⁶ Herdeiroa, M. T.; Soares, S.; Silva, T.; Roque, F.; Figueirase, A. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2016**, *30*, 440-449.

1. Introdução e Objetivo

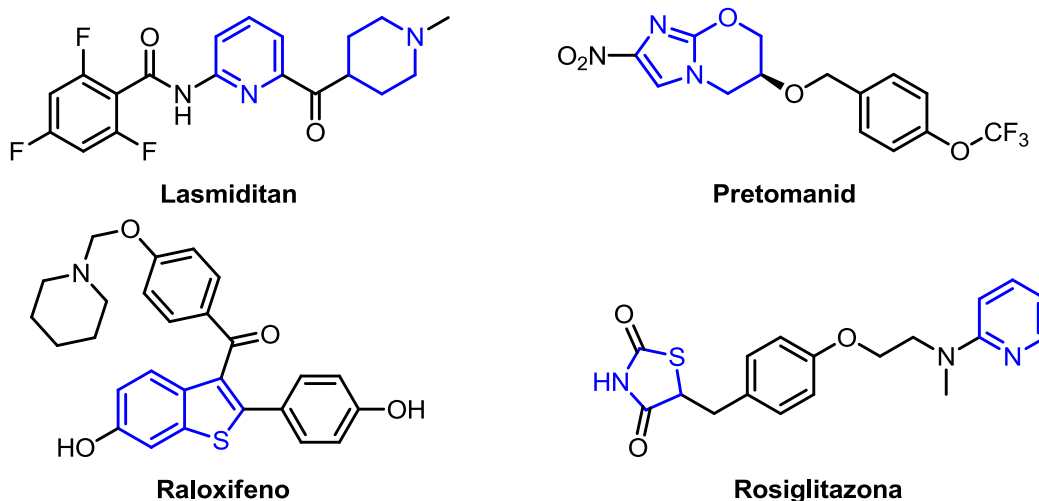


Figura 1. Estruturas de fármacos contendo anéis heterocíclicos.

Adicionalmente, os relatos sobre a síntese de novos compostos organocalcogênios têm aumentado significativamente, devido à sua presença em um grande número de moléculas biologicamente ativas.⁷ Além disso, esses compostos também apresentam aplicações na ciência dos materiais⁸ e na química sintética, atuando como catalisadores⁹ e reagentes versáteis¹⁰ para a síntese de moléculas mais complexas. Nesse sentido, a inserção de átomos de calcogênio em um núcleo heterocíclico potencialmente ativo torna-se atrativo, pois pode aumentar consideravelmente seu potencial biológico.

Dentre os compostos heterocíclicos mais estudados, grande enfoque tem se dado às tienopiridinas, estas são formadas pela fusão de um anel tiofeno ao núcleo piridínico.¹¹ Essa classe de compostos ocupa uma posição

⁷ (a) Dunbar, K. L.; Scharf, D. H.; Litomska, A.; Hertweck, C. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5521-5577. (b) Spengler, G.; Gajdács, M.; Marć, M. A.; Domínguez-Álvarez, E.; Sanmartín, C. *Molecules* **2019**, *24*, 336. (c) Francioso, A.; Conrado, A. B.; Mosca, L.; Fontana, M. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020**, *2020*, 1-27. (d) Álvarez-Pérez, M.; Ali, W.; Marć, M. A.; Handzlik, J.; Domínguez-Álvarez, E. *Molecules* **2018**, *23*, 628. (e) Tanini, D.; Lupori, B.; Lo Nostro, P.; Capperucci, A. *Phosphorus, Sulfur Relat. Elem.* **2019**, *7*, 746-749. (f) Nogueira, C. W.; Barbosa, N. V.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2021**, *95*, 1179-1226. (g) Radomska, D.; Czarnomysy, R.; Radomski, D.; Bielawski, K. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1-27.

⁸ (a) Hoovera, G. C.; Seferos, D. S. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9182-9188. (b) Liao, X.; Shi, X.; Zhang, M.; Gao, K.; Zuo, L.; Liu, F.; Chen, Y.; Jen, A. K.-Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8258-8261. (c) Shi, S.; Tang, L.; Guo, H.; Uddin, M. A.; Wang, H.; Yang, K.; Liu, B.; Wang, Y.; Sun, H.; Woo, H. Y.; Guo, X. *Macromolecules* **2019**, *52*, 7301-7312.

⁹ (a) Rathore, V.; Josea, C.; Kumar, S. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 8852-8864. (b) Shao, L.; Li, Y.; Lu, J.; Jiang, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2999-3041.

¹⁰ (a) E. J. Lenardão, C. Santi and L. Sancineto, *New Frontiers in Organoselenium Compounds*; Springer: Switzerland, 2018.

¹¹ Litvinov, V. P.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. *Russ.Chem.Bull. Int. Ed.* **2005**, *54*, 864-904.

1. Introdução e Objetivo

única na química dos compostos heterocíclicos, apresentando ampla aplicação na química medicinal. O bloco tieno[2,3-*b*]piridina é um fragmento muito importante presente em várias moléculas biologicamente ativas, apresentando propriedades antiplaquetárias **I**,¹² anticâncer **II**,¹³ antimicrobianas **III**,¹⁴ anti-HIV **IV**¹⁵ (Figura 2), entre outras atividades.¹⁶

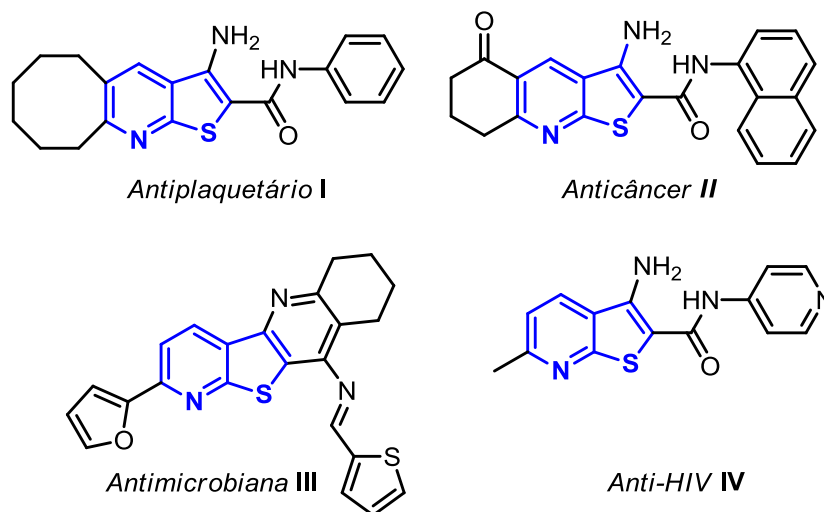


Figura 2. Estruturas de tieno[2,3-*b*]piridinas e suas atividades biológicas.

Paralelamente, existe uma extrema necessidade de explorar o desenvolvimento de métodos reacionais mais brandos para a preparação de compostos orgânicos de interesse econômico e farmacológico.¹⁷ Neste contexto, a utilização da luz visível para promover transformações químicas têm se mostrado uma excelente alternativa em síntese orgânica, principalmente devido ao seu baixo custo, segurança e por suas características

¹² Binsaleh, N. K.; Wigley, C. A.; Whitehead, K. A.; Rensburgb, M.; Reynisson, J.; Pilkington, L. I.; Barker, D.; Jones, S.; Dempsey-Hibberta, N. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1997-2004.

¹³ Mastelić, A.; Čulić, V. Č.; Mužinić, N. R.; Vuica-Ross, M.; Barker, D.; Leung, E. Y.; Reynisson, J.; Markotić, A. *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, *11*, 759-769.

¹⁴ El-Deen, E. M. M.; El-Meguid, E. A. A.; Hasabelnaby, S.; Karam, E. A.; Nossier, E. S. *Molecules* **2019**, *24*, 3650.

¹⁵ Abulwerdi, F. A.; Shortridge, M. D.; Sztuba-Solinska, J.; Wilson, R.; Le Grice, S. F. J.; Varani, G.; Schneekloth, J. S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 11148-11160.

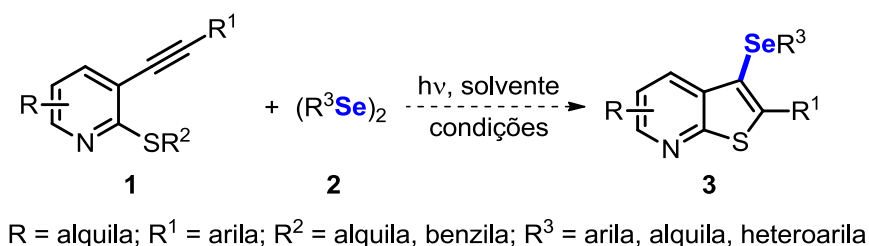
¹⁶ (a) Masch, A.; Nasereddin, A.; Alder, A.; Bird, M. J.; Schweda, S. I.; Preu, L.; Doerig, C.; Dzikowski, R.; Gilberger, T. W.; Kunick, C. *Malar J.* **2019**, *18*, 89. (b) Abulwerdi, F. A.; Shortridge, M. D.; Sztuba-Solinska, J.; Wilson, R.; Le Grice, S. F. J.; Varani, G.; Schneekloth, J. S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 11148-11160; (c) Sztuba-Solinska, J.; Shenoy, S. R.; Gareiss, P.; Krumpke, L. R. H.; Le Grice, S. F. J.; O'Keefe, B. R.; Schneekloth, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8402-8410.

¹⁷ (a) Kharisova, O. V.; Kharisov, B. I.; González, C. M. O.; Méndez, Y. P.; López I.; *R. Soc. open sci.* **2019**, *6*, 191378. (b) Marco, B. A.; Rechelo, B. S.; Tótolí, E. G.; Kogawa, A. C.; Salgado, H. R. N. *Saudi. Pharm. J.* **2019**, *27*, 1-8.

1. Introdução e Objetivo

ecologicamente amigáveis.¹⁸ No entanto, a maioria das substâncias orgânicas não absorve a luz visível, então fotocatalisadores externos, como corantes orgânicos,¹⁹ complexos de metais de transição,²⁰ ou semicondutores inorgânicos²¹ são geralmente necessários para que a reação ocorra. Assim, o desenvolvimento de reações fotoquímicas livres de fotocatalisadores externos tornam-se atrativas, pois diminuem o custo reacional e tornam o método mais sustentável.

Tendo em vista o potencial biológico das tieno[2,3-*b*]piridinas e dos compostos organocalcogênicos, associados às características verdes das reações induzidas por luz visível, o presente trabalho tem como objetivo realizar a síntese de 2-aryl-(3-organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas **3**. Para isso, foi proposta a reação de ciclização de diferentes 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridinas **1** com disselenetos de diorganoíla **2** promovidos por luz visível na ausência de fotocatalisadores externos e sob condições de reação baseada em alguns princípios da química verde (Esquema 1).



Esquema 1

¹⁸ (a) Chen, Y.; Lu, L.-Q.; Yu, D.-G.; Zhu, C.-J.; Xiao, W.-J. *Sci. China Chem.* **2019**, 62, 24-57; (b) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1911-1923. (c) Wei, Y.; Zhou, Q.-Q.; Tan, F.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Synthesis* **2019**, 51, 3021-3054.

¹⁹ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075-10166. (b) Sharma, S.; Sharma, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4384-4405.

²⁰ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322-5363. (b) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898-6926. (c) Staveness, D.; Bosque, I.; Stephenson, C. R. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 10, 2295-2306. (d) Douglas, J. J.; Sevrin, M. J.; Stephenson, C. R. J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1134-1147.

²¹ Lang, X.; Chen, X.; Zhao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 473-486.

2. Revisão da Literatura

2. Revisão da literatura

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre os temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordados inicialmente, os principais métodos descritos para a síntese de tieno[2,3-*b*]piridinas e seus derivados. Em sequência, alguns estudos sobre a química dos compostos organosselênio e o uso de luz visível em reações orgânicas. Por fim, serão apresentados os principais métodos que envolvem a inserção de grupos organosselênio em substratos orgânicos promovida por luz visível.

2.1. Tienopiridinas

As tienopiridinas são compostos que possuem em sua estrutura o núcleo tiofeno fundido à piridina. Essa classe de compostos apresenta seis estruturas isoméricas possíveis que são caracterizadas por diferentes modos de fusão entre o núcleo piridínico e o anel tiofeno, sendo as quatro primeiras tienopiridinas (V-VIII) mais descritas na literatura (Figura 3).²²

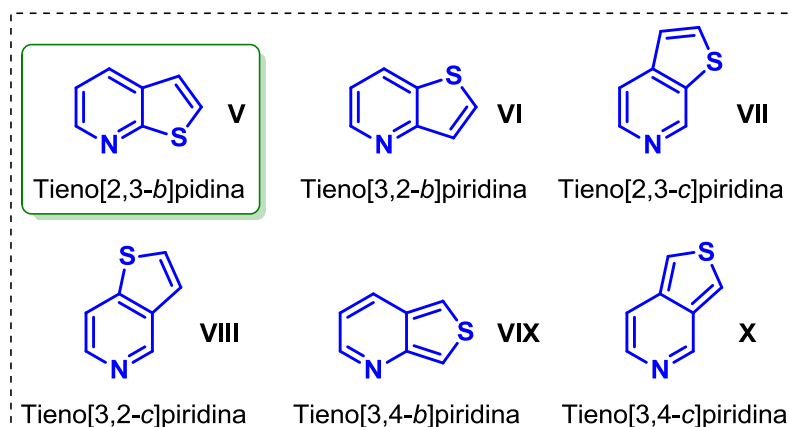


Figura 3. Estrutura de tienopiridinas.

Dentre estas estruturas, damos destaque as tieno[2,3-*b*]piridinas, as quais são formadas pela fusão do anel tiofeno com o anel piridínico na sua face *b*.²³ O primeiro relato sobre a síntese destes compostos foi no ano de 1914, por Steinkopf a partir do 2-aminotiofeno empregando a reação de Skraup.²⁴ No

²² Friedrichsen, W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Oxford: Pergamon Press: New York, 1984.

²³ Stefani, H. A. *Introdução à química de compostos heterocíclicos*, Editora Guanabara Koogan S.A.: Rio de Janeiro, 2009.

²⁴ Steinkopf, W.; Lutzkendorf, G. *Juslus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, 403, 45-49.

2. Revisão da literatura

entanto, foi somente nos últimos anos que a química das tieno[2,3-*b*]piridinas passou a ser mais explorada. Este fato pode estar associado principalmente às inúmeras atividades biológicas que esta classe de compostos apresenta, como demonstrado da Figura 4.²⁵

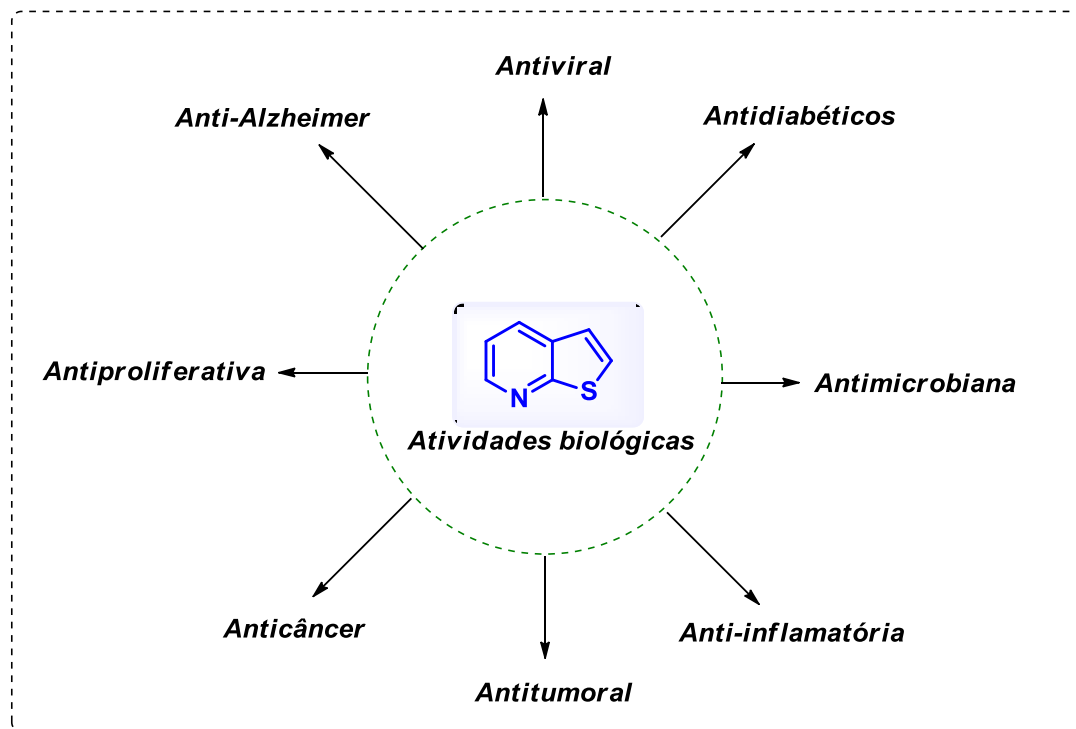


Figura 4. Estrutura de tieno[2,3-*b*]piridina e suas atividades biológicas.

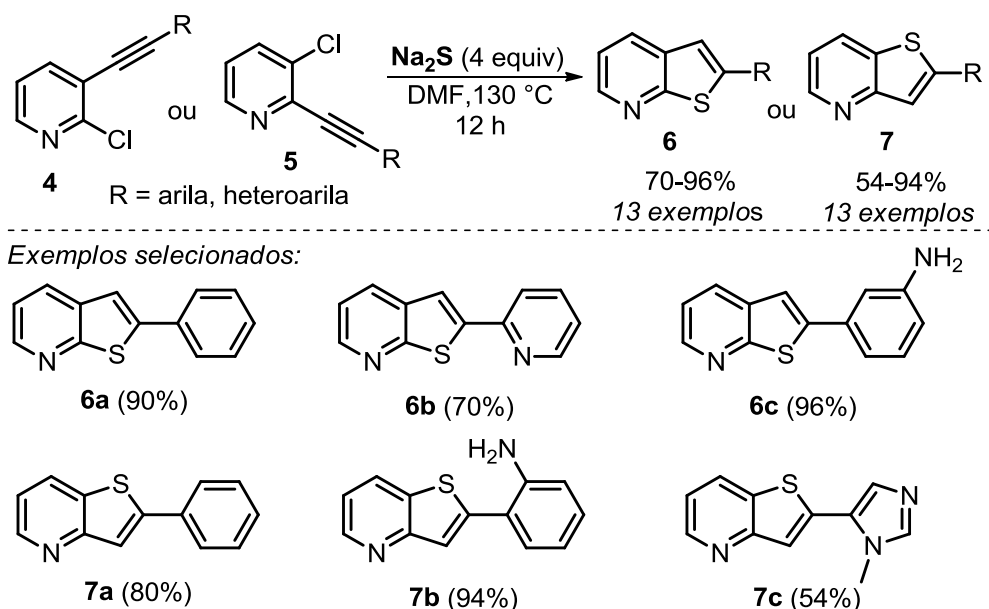
Considerando a importância biológica dos derivados de tieno[2,3-*b*]piridinas, a busca por novos métodos que visem a síntese destes compostos são de grande interesse da comunidade científica. Assim, na sequência desta dissertação serão apresentados alguns dos principais métodos para a síntese destes compostos.

²⁵ (a) Bahekar, R. H.; Jain, M. R.; Jadav, P. A.; Prajapati, V. M.; Patel, D. N.; Gupta, A. A.; Sharma, A.; Tom, R.; Bandyopadhyay, D.; Modi, H.; Patel, P. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6782-6795. (b) El-Deen, M. E. M.; El-Meguid, E. A. A.; Hasabelnaby, S.; Karam, E. A.; Nossier, E. S. *Molecules* **2019**, *24*, 1-20. (c) Madhusudana, K.; Shireesha, B.; Naidu, V. G. M.; Ramakrishna, S.; Narsaiah, B.; Rao, A. R.; Diwan, P. V. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, *678*, 48-54. (d) Kadah, M. S. *Int. J. Med. Sci.* **2016**, *3*, 5-10. (e) Mastelić, A.; Čulić, V. Č.; Mužinić, N. R.; Vuica-Ross, M.; Barker, D.; Leung, E. Y.; Reynisson, J.; Markotić, A. *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, *11*, 759-769. (f) Zafar, A.; Sari, S.; Leung, E.; Pilkington, L. I.; Rensburg, M.; Barker, D.; Reynisson, J. *Molecules* **2017**, *22*, 2-17. (g) Saeedi, M.; Safavi, M.; Allahabadi, E.; Rastegari, A.; Hariri, R.; Jafari, S.; Bukhari, S. N. A.; Mirfazli, S. S.; Firuzi, O.; Edraki, N.; Mahdavi, M.; Akbarzadeh, T. *Arch Pharm.* **2020**, *353*, 1-11.

2.1.1. Síntese de tieno[2,3-*b*]piridinas.

Existem diversos métodos que visam a síntese de tieno[2,3-*b*]piridinas descritas na literatura.²⁶ Nesse caso, os procedimentos mais comuns para acessar esse núcleo envolvem reações de ciclização nucleofílica ou eletrofílica utilizando organoetilpiridinas como precursores.

Assim, em 2012, Peixoto e colaboradores²⁷ descreveram a síntese de 2-(hetero)ariltieno[2,3-*b*]- ou [3,2-*b*]piridinas **6** ou **7** respectivamente através de uma reação de ciclização nucleofílica. Para realizar a síntese proposta, foram utilizados diferentes 2- ou 3-cloro-(hetero)ariletinilpiridinas **4** ou **5**, sulfeto de sódio, DMF como solvente a 130 °C em um sistema aberto (Esquema 2). A partir deste método foi possível obter vinte e seis compostos com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (54-96%).



Esquema 2

Já no ano de 2017, Cai e colaboradores²⁸ descreveram a síntese das tieno[2,3-*b*]piridinas **10** através do uso de 2,3-dialopiridinas **8**, alquinos terminais **9**, etilxantato de potássio (2 equiv.) como fonte de enxofre, CuI (10 mol%), DMSO como solvente a 90 °C. Com este método de acoplamento seguido de uma reação de ciclização foram obtidos vinte e nove compostos

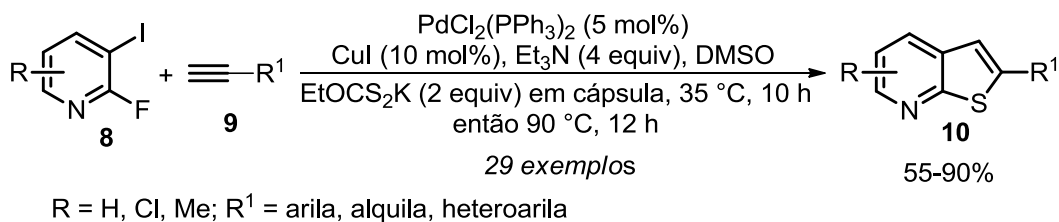
²⁶ Sajadikhah, S. S.; Marandi, G. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2019**, 55, 1171-1173.

²⁷ Peixoto, D.; Begouin, A.; Queiroz, M.-J.R.P. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7082-7094.

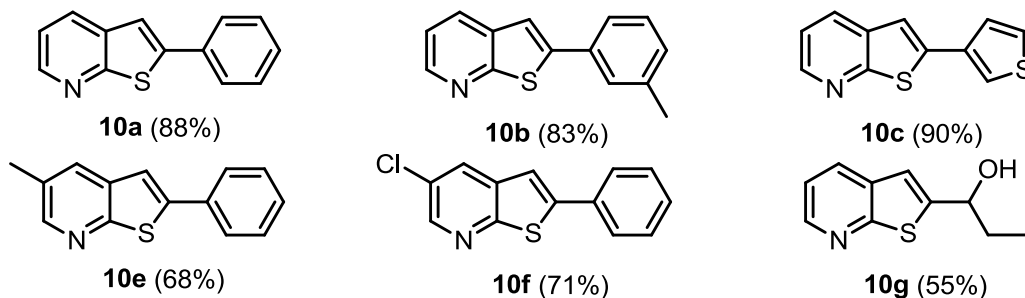
²⁸ Cai, J.; Huang, S.; He, R.; Chen, L.; Chen, D.; Jiang, S.; Li, B.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 333-337.

2. Revisão da literatura

com boa tolerância de grupos funcionais e rendimentos que variaram de 55-90%, após 12 h de reação (Esquema 3).

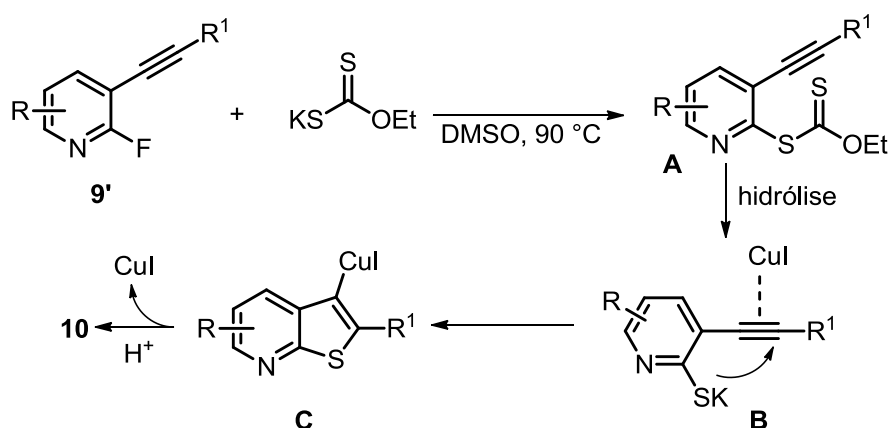


Exemplos selecionados:



Esquema 3

O mecanismo reacional proposto pelos autores envolve primeiramente uma reação de substituição nucleofílica entre a piridina *orto*-fluorada **9'** com o etilxantato de potássio gerando o intermediário **A**. Em seguida, ocorre uma hidrólise gerando o intermediário **B**, que sofre uma ciclização intramolecular com o auxílio do CuI se coordenando a tripla ligação formando o produto **10** (Esquema 4).

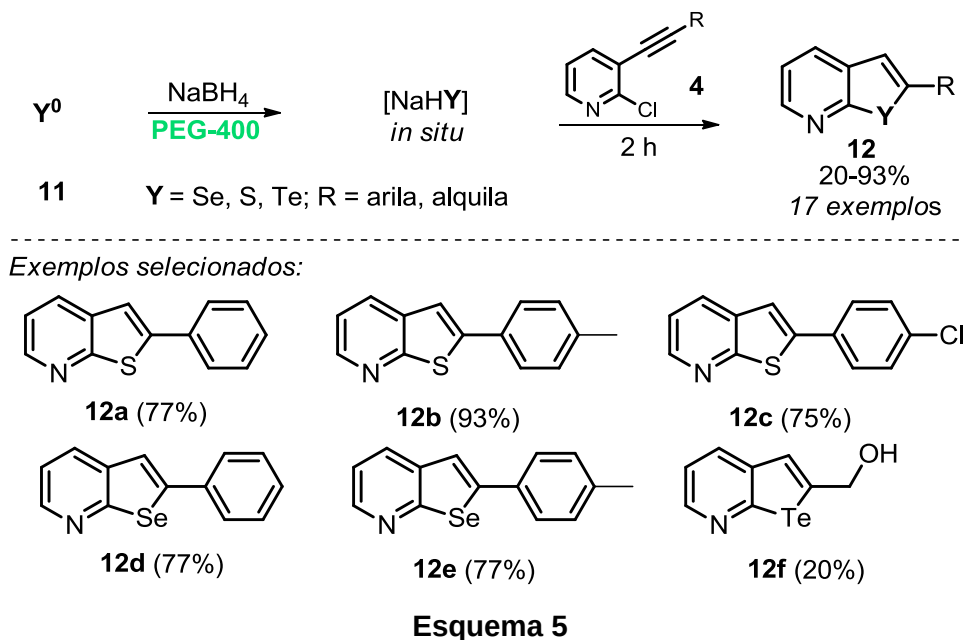


Esquema 4

Recentemente, nosso grupo descreveu a síntese de derivados de tieno[2,3-*b*]piridinas **12** utilizando *orto*-cloroetilpiridinas **4**, calcogênio elementar **11** (selênio, enxofre ou telúrio) e o sistema redutor $\text{NaBH}_4/\text{PEG-400}$. Primeiramente, foram geradas as espécies nucleofílicas de calcogênio *in situ* a 50 °C, por aproximadamente 30 minutos. Após a espécie nucleofílica ser

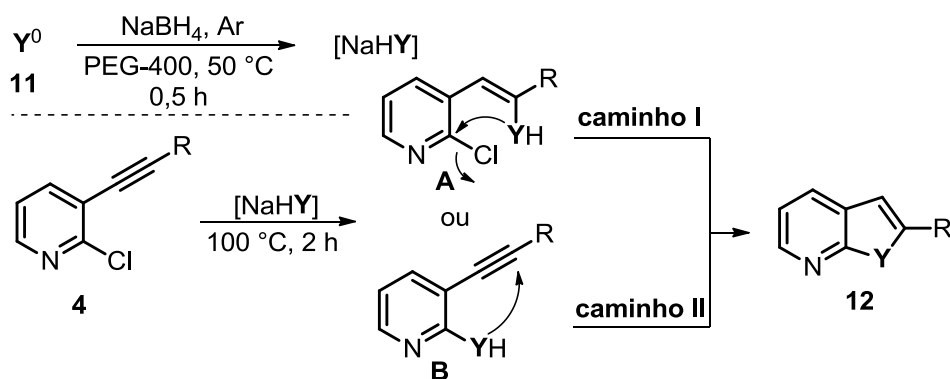
2. Revisão da literatura

formada, as *orto*-cloroetilpiridinas **4** foram adicionadas ao sistema reacional e a temperatura foi acrescida para 100 °C por um período adicional de 2 h, no qual foram obtidos dezessete exemplos com rendimentos de 20-93% (Esquema 5).²⁹



O mecanismo proposto para a reação envolve dois caminhos reacionais possíveis, representado no Esquema 6. No caminho I, ocorre primeiramente o ataque da espécie nucleofílica de calcogênio formada *in situ* (NaHY) à ligação tripla da *orto*-cloroetilpiridina **4**, gerando o intermediário **A**, que através de uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) intramolecular gera o produto **12** (caminho I). No caminho II, ocorre uma reação de substituição nucleofílica (S_NAr) do ânion calcogênio à *orto*-cloroetilpiridina **4**, gerando o intermediário **B**. Por fim, ocorre uma reação de hidrocalcogenação intramolecular da ligação tripla, levando ao produto desejado **12** (caminho II).

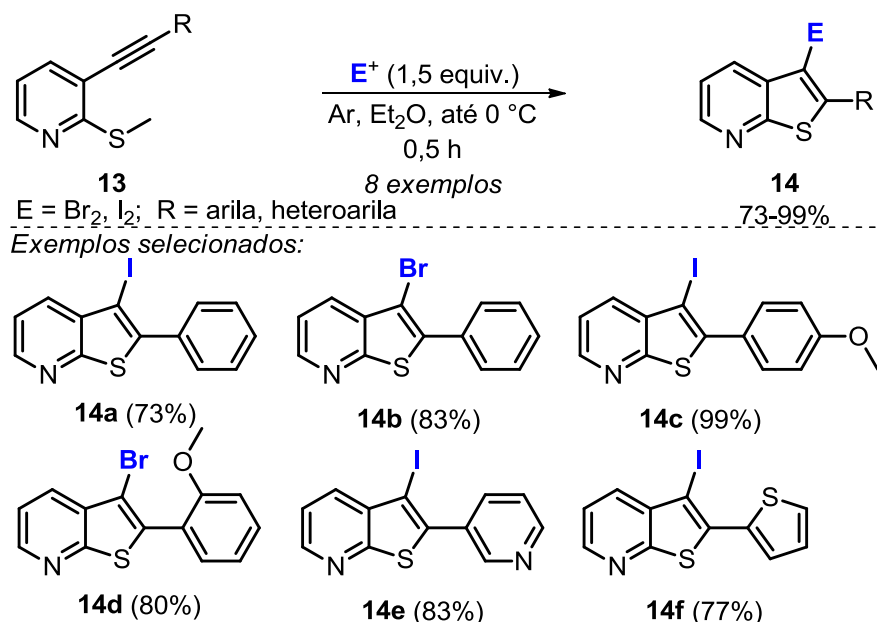
²⁹ Peglow, T. J.; Bartz, R. H.; Martins, C. C.; Belladonna, A. L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *ChemMedChem* **2020**, *15*, 1741-1751.



Esquema 6

No que diz respeito à síntese de tieno[2,3-*b*]piridinas funcionalizadas na posição C-3, poucos métodos são descritos até o momento. De forma geral, reações entre *orto*-organoetnilpiridinas e espécies eletrofílicas são utilizadas para acessar esse núcleo substituído em sua posição C-3.

Nesse contexto, em 2013 Begouin e colaboradores³⁰ descreveram a síntese de 3-halo-2-(hetero)ariltieno[2,3-*b*]piridinas **14** por meio de uma reação de halociclização usando Br₂ ou I₂. Para realizar tal procedimento sintético, os autores utilizaram diferentes 2-(metiltio)-3-(organiletinil)piridinas **13**, Br₂ ou I₂, dietil éter como solvente, sob atmosfera inerte a 0 °C. Através desta metodologia, foi possível sintetizar oito compostos em rendimentos moderados a excelentes em apenas 0,5 h de reação (Esquema 7).

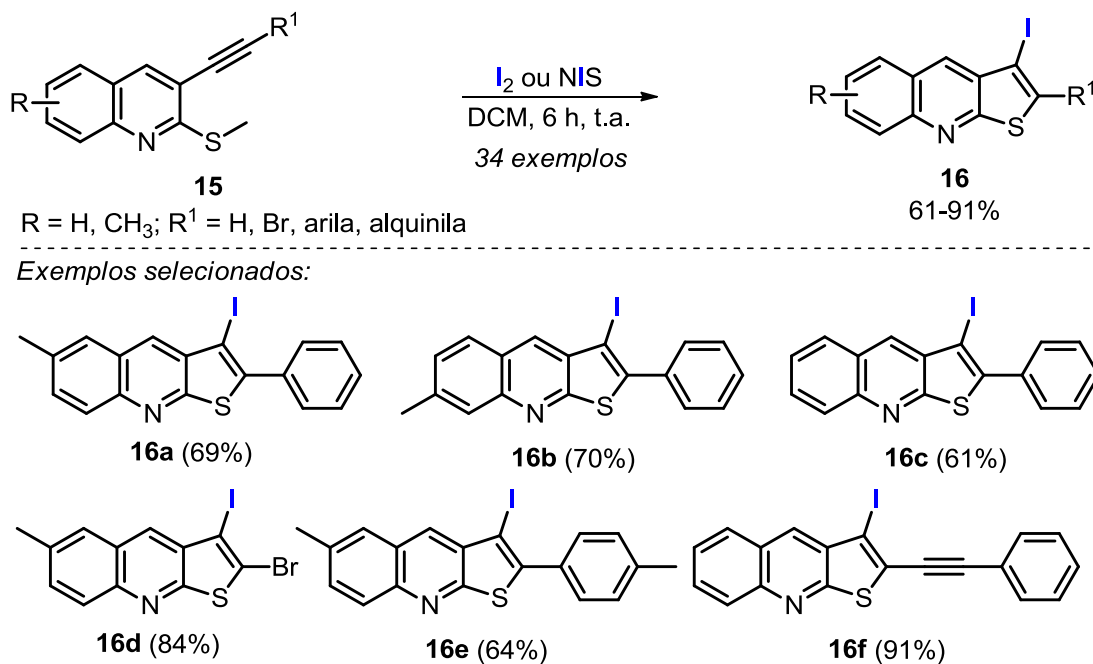


Esquema 7

³⁰ Begouin, A.; Peixoto, D.; Queiroz, M.-J. R. P. *Synthesis* **2013**, 45, 1489-1496.

2. Revisão da literatura

Em 2018, Sonawane e colaboradores,³¹ relataram a reação de iodociclicização regioseletiva de 3-alquinil-2-(metiltio)quinolinas **15** para a síntese de tieno[2,3-*b*]quinolinas **16**. O método se mostrou eficiente frente a diferentes grupos funcionais ligados diretamente a 3-alquinil-2-(metiltio)quinolinas **15**, no qual foi possível acessar heterociclos contendo o fragmento tiofeno fundido com a quinolina via reação de iodociclicização em rendimentos que variam de 61-91% após 6 h de reação (Esquema 8).



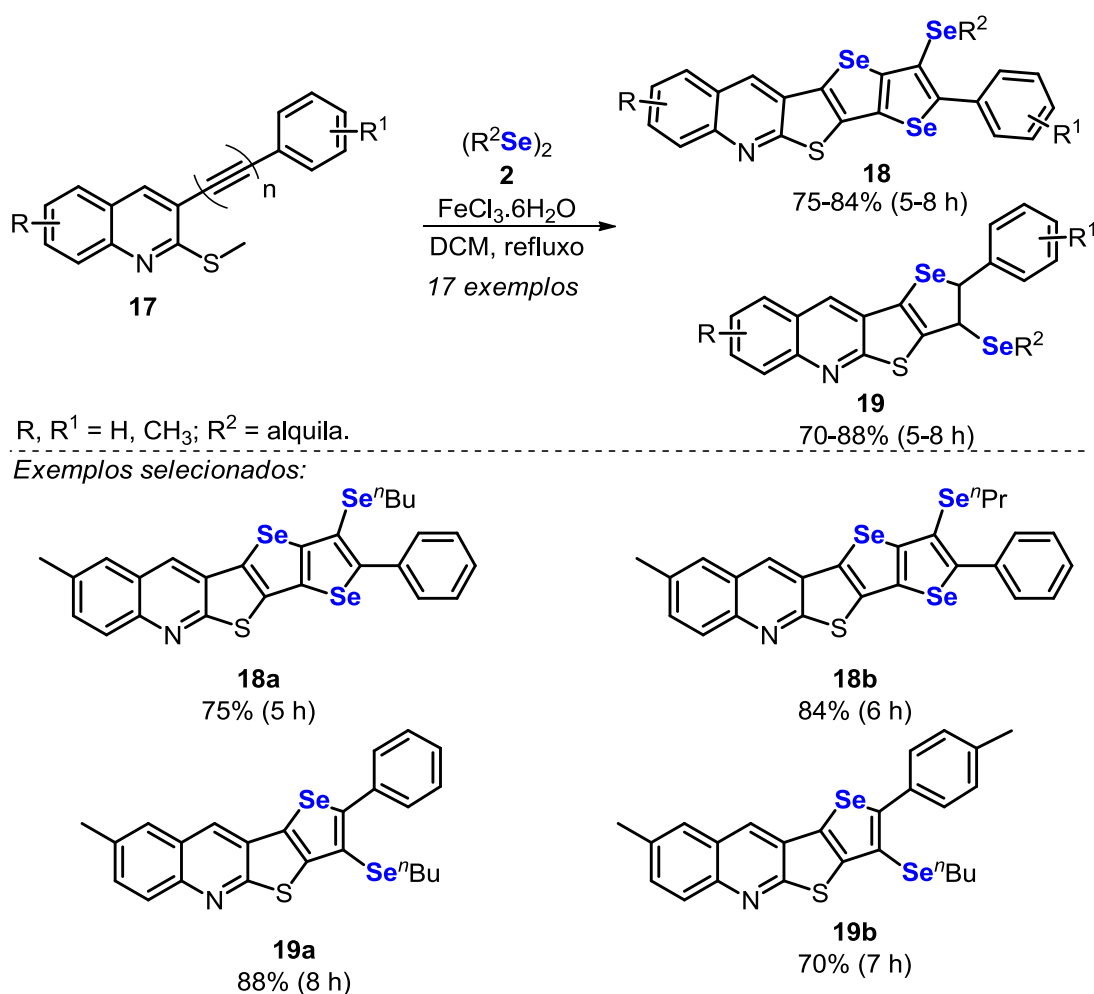
Esquema 8

Um ano depois, Sonawane e colaboradores³² descreveram a ciclização intramolecular em cascata promovida por disselenetos de dialquila **2** e sal de ferro(III) utilizando como materiais de partida 1,3-diinos e 1,3,5-triinos *orto* substituídos com o grupo tiometila **17** para a formação de selenofenos fundidos a tieno[2,3-*b*]quinolinas **18** e disselenofenos fundidos a tieno[2,3-*b*]quinolinas **19** (Esquema 9). O procedimento se mostrou versátil frente a uma ampla gama de derivados de 1,3-diinos e 1,3,5-triinos **17** e diferentes disselenetos de dialquila **2**, possibilitando a obtenção dos produtos **18** e **19** em rendimentos que variaram de 70-88% após 6-8 h de reação.

³¹ Sonawane, A. D.; Garud, D. R.; Udagawa, T.; Koketsu, M.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 245-255.

³² Sonawane, A. D.; Kubota, Y.; Koketsu, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8602-8614.

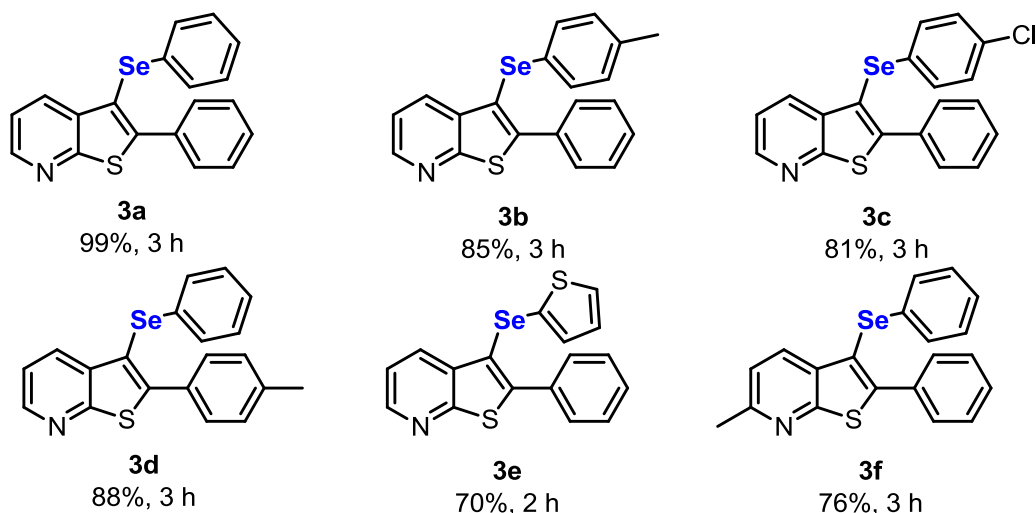
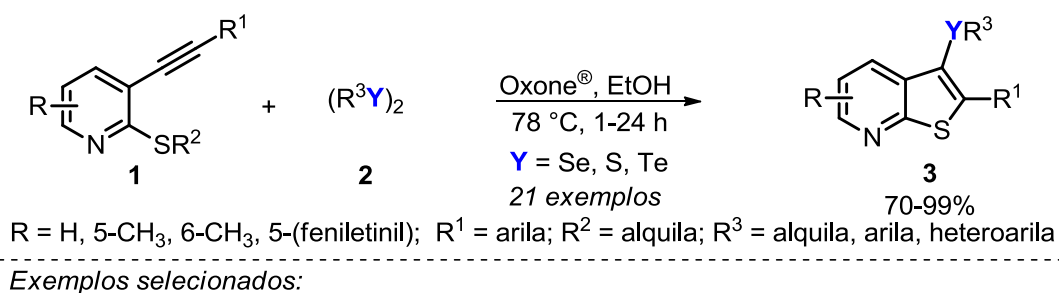
2. Revisão da literatura



Esquema 9

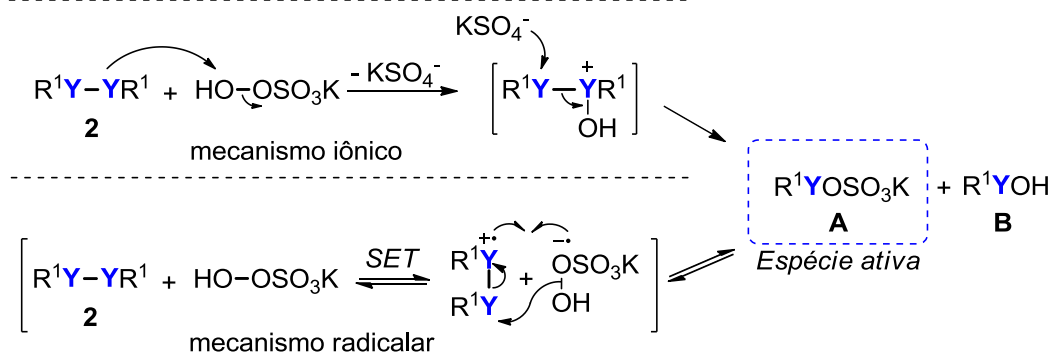
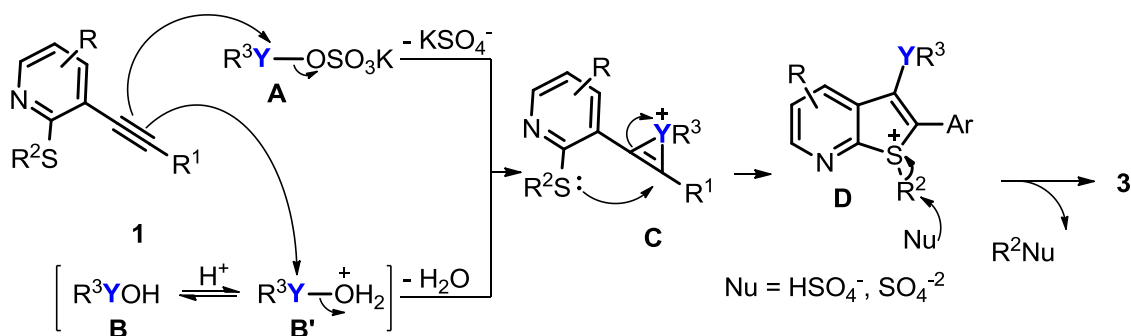
No que diz respeito a procedimentos que levam a tieno[2,3-*b*]piridinas funcionalizadas com grupos organocalcogênios, existe apenas um trabalho descrito na literatura que foi recentemente desenvolvido por nosso grupo de pesquisa.³³ Neste trabalho, foram sintetizados diferentes 2-*aryl*-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas **3** a partir de 3-(*ariletinil*)-2-(*alquiltio*)piridinas **1** com diferentes dicalcogenetos de diorganoíla **2** na presença de Oxone[®] como oxidante da reação. A metodologia desenvolvida se mostrou tolerante frente a diversos grupos funcionais, no qual foram obtidos vinte e um compostos com rendimentos de até 99% após 1-24 h de reação (Esquema 10).

³³ Peglow, T. J.; Bartz, R. H.; Barcellos, T.; Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Perin, G. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1198-1206.



Esquema 10

O mecanismo para a formação das tieno[2,3-*b*]piridinas **3** via reação de tiociclização 5-*endo-dig* é apresentado no Esquema 11. A primeira etapa consiste na formação das espécies eletrofílicas de selênio **A** e **B**, formadas a partir de uma via iônica ou radicalar, pela reação entre os dicalcogenetos de diorganoíla **2** e o peroximonossulfato de potássio (KHSO₅), que é a espécie ativa de Oxone[®]. Posteriormente, o intermediário **B** é ativado no meio ácido para formar a espécie eletrofílica **B'**. Em seguida, o 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridina **1** reage com as espécies **A** ou **B'** para formar o intermediário calcogenirânio **C**, que sofre um ataque intramolecular pelo par de elétrons do átomo de enxofre para formar o intermediário **D**. Por fim, a espécie **D** sofre um ataque nucleofílico por uma das espécies nucleofílicas presentes na reação (SO₄²⁻, HSO₄⁻) para formar o produto desejado **3** (Esquema 11).

A) Formação das espécies eletrofílicas:**B) Etapa de Ciclização:****Esquema 11****2.2. Fotoquímica em síntese orgânica**

O primeiro relato de uma reação fotoquímica foi descrito pelo químico e farmacêutico alemão Johann Bartholomew Trommsdorff no ano de 1834.³⁴ Ele observou que cristais do composto α -santonina (incolor) ficavam amarelos quando expostos a luz solar. No entanto, durante quase dois séculos raros exemplos foram reportados na literatura empregando a utilização de luz visível para promover transformações orgânicas. Isso pode estar relacionado, ao fato de que a maioria das moléculas orgânicas é somente fotoativa usando luz ultravioleta com comprimento de onda relativamente curto. Dessa forma, a síntese fotoquímica foi muitas vezes limitada à necessidade de utilização de substratos orgânicos altamente conjugados, os quais são capazes de absorver em maiores comprimentos de onda, ou seja, luz de menor energia.³⁵

Diante disto, foi somente nos últimos anos que as reações induzidas por luz visível começaram a ser amplamente estudadas e, diversos relatos

³⁴ Trommsdorff, H; *Ann. Chem. Pharm.* **1834**, 11, 190-207.

³⁵ Kozlowski, M.; Yoon, T. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6895-6997.

começaram a surgir.³⁶ Assim a fotoquímica surge como uma excelente alternativa em síntese orgânica, principalmente do ponto de vista ambiental, uma vez que possui diversas vantagens, como uma fonte de energia limpa, segura e de menor gasto energético, permitindo a diminuição dos impactos gerados através da utilização de combustíveis fósseis e por processos que englobam o uso de elevadas temperaturas.³⁷

2.2.1 Catálise fotoredox

Como mencionado anteriormente, a maioria das moléculas orgânicas não é fotoativada apenas na presença de luz. Assim, uma alternativa interessante para realizar a fotoativação de substratos que não são ativados apenas com a energia luminosa é a catálise fotoredox. Esse processo envolve a presença de fotocatalisadores externos, como corantes orgânicos, ou complexos metálicos, tais como os exemplos ilustrados na Figura 5.³⁸

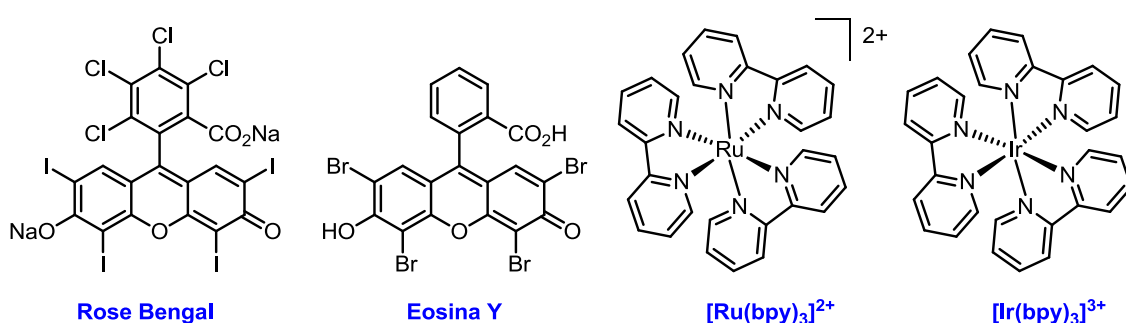


Figura 5. Fotocatalisadores mais utilizados em transformações orgânicas.

No momento que o catalisador fotoredox (F) atinge o estado excitado, ele promove reações redox através de reações de transferência de elétrons fotoinduzida, e posteriormente são regenerados à sua forma original, resultando em ciclos catalíticos promovidos pela absorção de luz (Figura 6). No ciclo fotoredox, a transferência de elétrons pode ocorrer por um ciclo redutivo ou por um ciclo oxidativo. No ciclo redutivo, a espécie excitada tem tendência a

³⁶ (a) Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 803. (b) Williams, J. D.; Kappe, C. O. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, *25*, 100351. (c) Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J.; *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 506-561. (d) Uygura, M.; Mancheño, O. G.; *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5475-5489. (e) Revathi, L.; Ravindar, W.-Y.; Fang, K. P.; Rakesh, H.-L.; Qin, H.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4652-4698.

³⁷ Albini, A.; Fagnoni, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 63-66.

³⁸ Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *32*, 10034-10072.

receber elétrons (agente oxidante), já no ciclo oxidativo, a espécie excitada tem maior tendência a doar elétrons (agente redutor).³⁹ Dessa maneira, a catálise fotorredox normalmente resulta na transferência de um elétron de um reagente para outro, que geram pares de íons radicais reativos compreendendo o doador oxidado ($D^{\bullet+}$) e o aceptor reduzido ($A^{\bullet-}$).

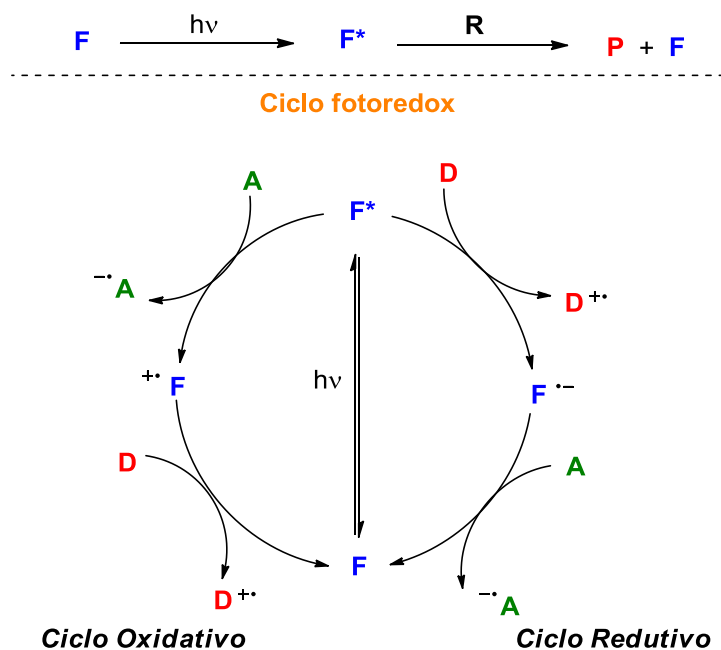


Figura 6. Ciclo fotorredox oxidativo e redutivo.

Apesar da alta eficiência dos fotocatalisadores, eles também apresentam algumas desvantagens, como alto custo, toxicidade, e dificuldades relacionadas com a remoção do catalisador metálico ao final da reação. Devido a esses fatores, o desenvolvimento de reações fotoquímicas na ausência de quaisquer fotocatalisadores tornou-se muito necessário devido à maior sustentabilidade e menores custos de reação.

2.2.2 Transferência de elétrons fotoinduzida

Reações fotoinduzidas são aquelas em que os substratos são fotoativados pela simples presença de luz, e as reações químicas ocorrem na ausência de fotocatalisadores externos. Atualmente, esses métodos ainda não são tão descritos como aqueles que envolvem a catálise fotorredox, no entanto,

³⁹ (a) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166. (b) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035-10074.

alguns trabalhos já foram descritos em que as transformações orgânicas são impulsionadas pela luz visível sem a necessidade de fotocatalisadores externos.⁴⁰

No ano de 1912, o grande pioneiro da fotoquímica Giacomo Ciamician já previa que futuramente seria necessário substituir os combustíveis fósseis por alternativas renováveis. Mais especificamente, no que diz respeito aos processos químicos, ele reconheceu que a luz tem o potencial de servir como um reagente barato, abundante, renovável e não poluente para a síntese química. Dessa forma, reações induzidas por luz visível envolvem condições de reação mais brandas em comparação aos métodos reacionais clássicos, sendo assim uma alternativa sustentável.⁴¹

Em geral, os fótons na região visível do espectro eletromagnético fornecem energia suficiente para promover moléculas a estados eletrônicos excitados, que por sua vez podem reagir a partir de diversas vias mecanísticas complementares que são inacessíveis para moléculas no estado fundamental.⁴²

Dessa forma, o desenvolvimento de reações promovidas apenas pela ação de luz visível é de grande importância do ponto de vista econômico e ambiental, uma vez que não necessitam de fotocatalisadores contendo metais ou corantes orgânicos, que acabam muitas vezes ficando retidos ao produto final, além de gerarem resíduos que contaminam o meio ambiente.

2.3. Utilização de luz visível para a síntese de heterociclos selenados

As substâncias organosselenadas, como disselenetos orgânicos, podem ser empregadas em reações induzidas por luz visível, uma vez que estes possuem absorção máxima localizada em torno de 340 nm, com a banda de absorção correspondente se estendendo da região da luz visível até a UVA.⁴³ Assim, os disselenetos orgânicos sofrem clivagem homolítica em contato com a

⁴⁰ Wei, Y.; Zhou, Q.-Q.; Tan, F.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Synthesis* **2019**, 51, 3021-3054.

⁴¹ Ciamician, G. *Science*, **1912**, 36, 385-394.

⁴² (a) Klán, P.; Wirz, J. *Photochemistry of Organic Compounds, From Concepts to Practice*. John Wiley & Sons Ltd., 2009. (b) WARDLE, B. *Principles and Applications of Photochemistry*. John Wiley & Sons Ltd, 2009.

⁴³ (a) Weber, A. C.; Coelho, F. L.; Affeldt, R. F.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 47, 6738-6742. (b) Nomoto, A.; Higuchi, Y.; Kobiki, Y.; Ogawa, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 814-823.

luz visível no comprimento de onda adequado, gerando espécies radicalares organosselenadas, que podem ser introduzidas em diferentes estruturas.

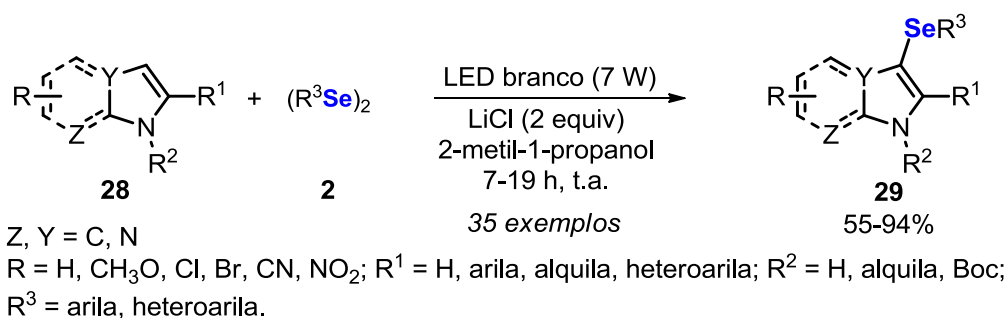
Diante disto, a utilização de luz visível para promover a selenofuncionalização de compostos orgânicos provou ser eficiente em uma série de transformações orgânicas, sendo mais amplamente explorada na ativação/funcionalização da ligação C-H e em alguns relatos em reações de ciclização que serão abordados posteriormente nesta dissertação.

2.3.1. Utilização de luz visível em reações de selenação direta da ligação C(sp²)-H de heterociclos previamente formados

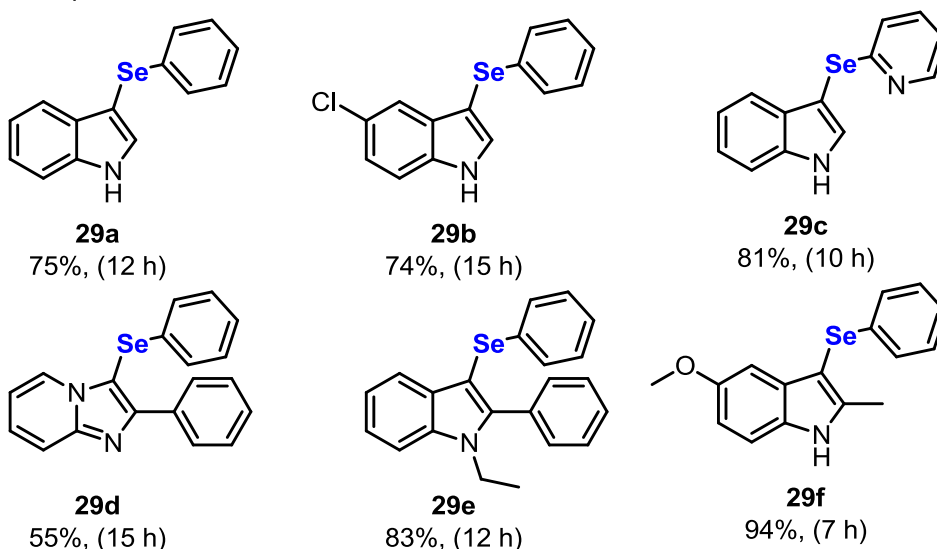
Considerando a capacidade da formação de radicais de selênio, Kumaraswamy e colaboradores⁴⁴ descreveram a selenação direta da ligação C(sp²)-H de diferentes indóis, imidazopiridinas e pirróis **28**, utilizando LEDs brancos (7 W) como fonte de luz visível, 2-metil-1propanol como solvente, na presença de LiCl e 0,5 equivalente dos disselenetos de diorganoíla **2** à temperatura ambiente sem a necessidade de um fotocatalisador. Assim, os autores obtiveram os produtos **29** com boa tolerância aos grupos funcionais obtendo quarenta e cinco compostos com rendimentos que variaram de 55-94% (Esquema 12).

⁴⁴ Kumaraswamy, G.; Ramesh, V.; Gangadhar, M.; Vijaykumar, S. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1689- 1697.

2. Revisão da literatura

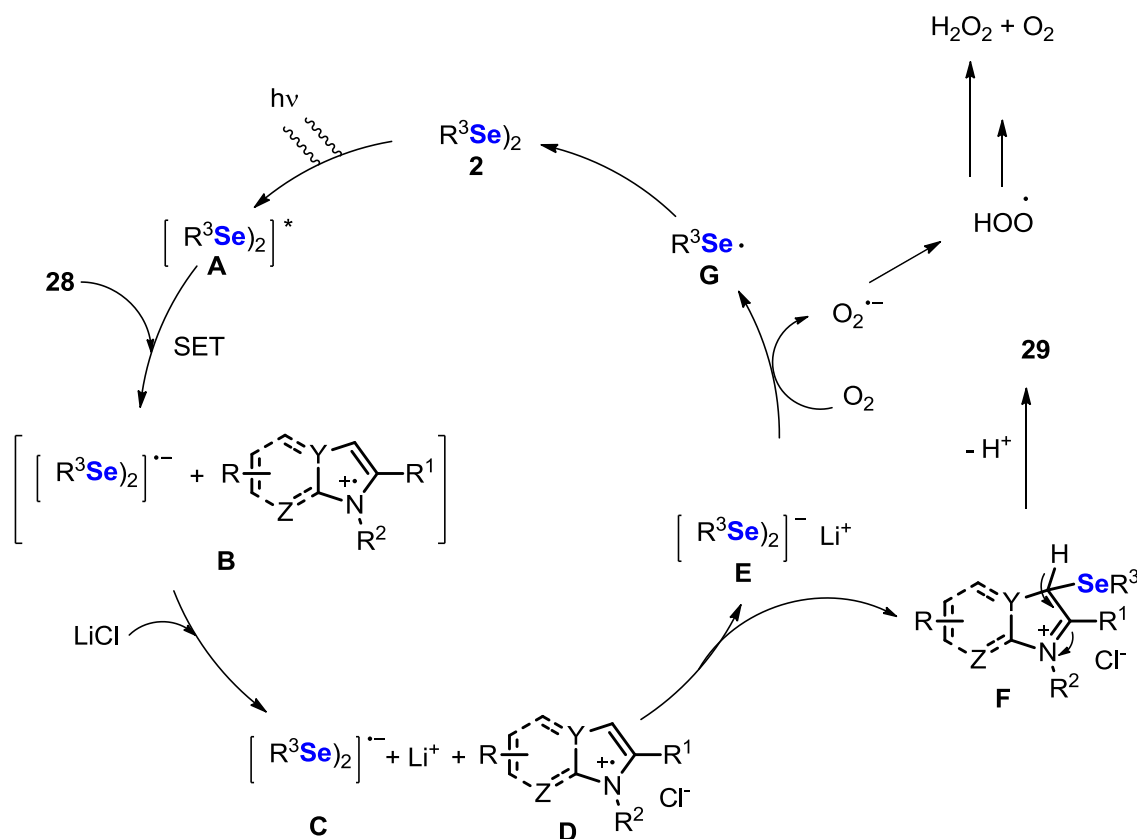


Exemplos selecionados:



Esquema 12

O mecanismo proposto pelos autores, inicia com a excitação do disseleneto de diarila **2**, levando a formação do intermediário **A**, que sob ação da luz de LED pode ser reduzida via *SET*, levando a formação do ânion radical de selênio juntamente com a formação do cátion radical do núcleo indol. Essas duas espécies formam o complexo **B**, que reagem com cloreto de lítio formando as espécies **C** e **D**. Em seguida, ocorre a adição do radical fenilselanila ($\text{R}^3\text{Se}\cdot$) na posição C-3 do indol levando a formação do intermediário **F**, que após a abstração de um próton em C-3 forma os respectivos produtos selenados **29**. O intermediário **E** é então oxidado na presença de O₂ para gerar o radical **G**, que posteriormente se regenera a disseleneto de diarila **2** (Esquema 13).



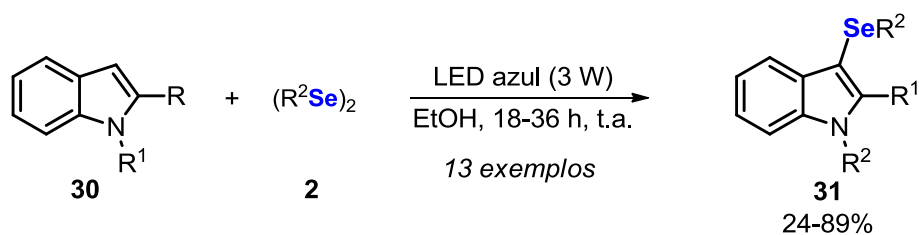
Esquema 13

Já no ano de 2019, Lemir e colaboradores⁴⁵ descreveram uma metodologia alternativa para a selenação direta de indóis **30** utilizando etanol como solvente sob irradiação de LEDs azuis (3 W) em atmosfera aberta (Esquema 14). O método realizado proporcionou a síntese de vinte 3-selanilindóis **31** sem a necessidade do uso de complexos de metais de transição ou fotocatalisadores orgânicos empregando o oxigênio atmosférico como oxidante da reação. Assim, os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios entre 18-36 h de reação (Esquema 14).

Para estudar o efeito da irradiação, um experimento liga-desliga foi realizado. A total formação do produto foi apenas observada quando o sistema foi exposto à fotoirradiação, enquanto a reação foi interrompida temporariamente durante o escuro, o que desconsidera um mecanismo de cadeia iniciada por luz.

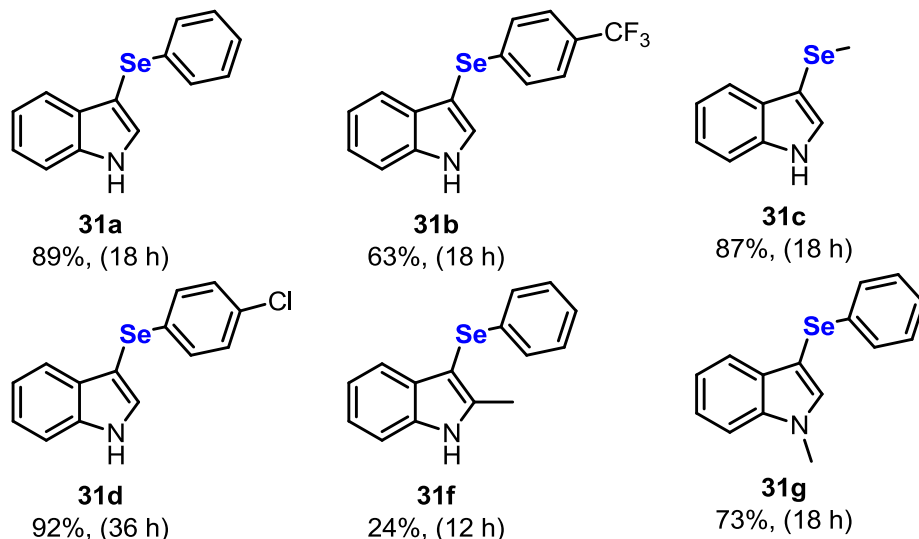
⁴⁵ Lemir, I. D.; Castro-Godoy, W. D.; Heredia, A. A.; Schmidt, L. C.; Arguello, J. E. *RSC Adv.* **2019**, 9, 22685-22694.

2. Revisão da literatura



R, R¹ = H, CH₃; R² = arila, alquila, benzila

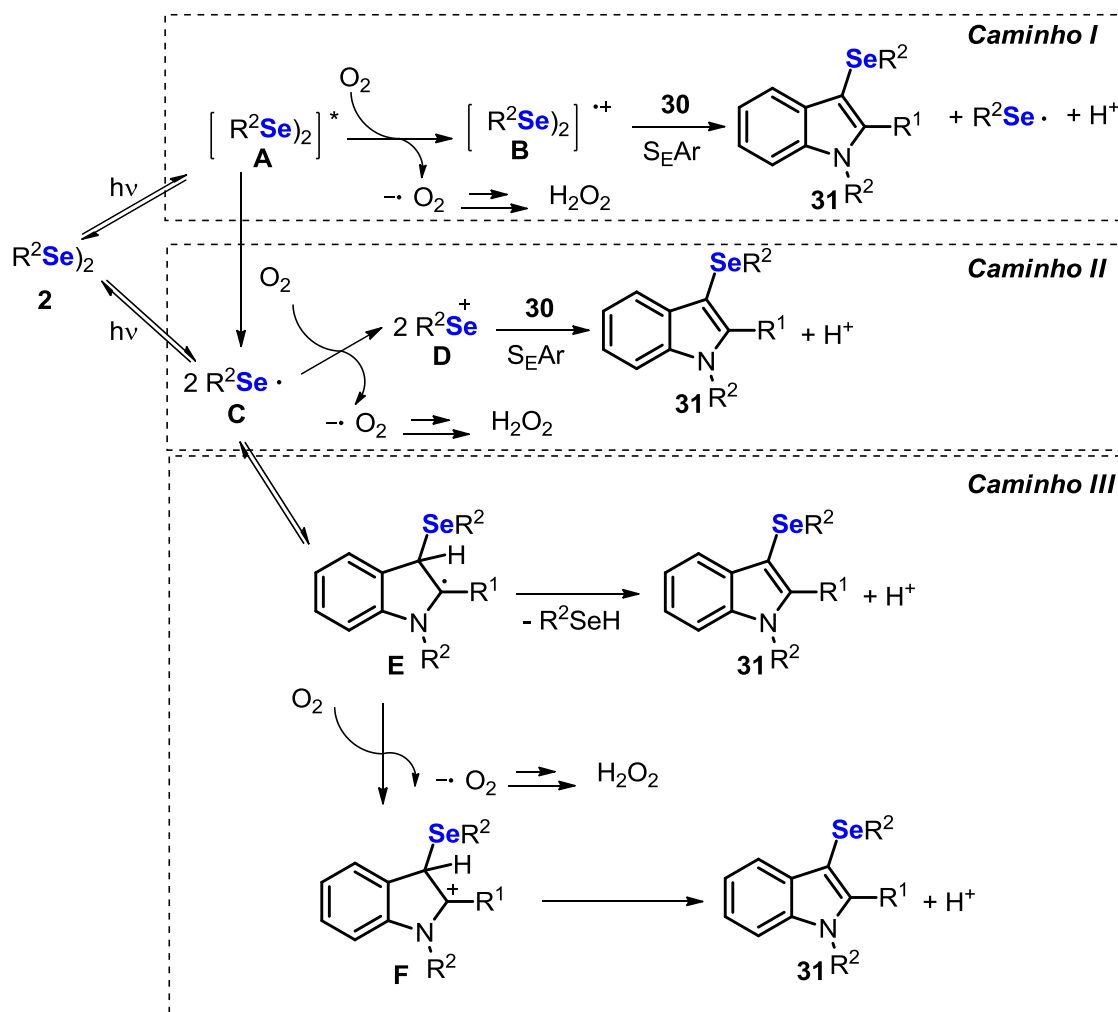
Exemplos selecionados:



Esquema 14

O mecanismo reacional descrito pelos autores envolve três caminhos reacionais distintos. No caminho **I**, a luz visível excita o disseleneto de diorganoíla **2** para formar sua espécie eletronicamente excitada **A**, que pode levar a uma clivagem homolítica da ligação Se-Se para formar os radicais selanila **C**. A espécie **A** pode reagir com o oxigênio atmosférico para produzir as espécies eletrofílicas **B**. Em seguida, a espécie eletrofílica **B** reage com o indol **30** via S_EAr, gerando o produto **31** juntamente com radicais selanila, que se dimerizam regenerando o disseleneto **2**. Já no caminho **II** ocorre primeiramente a clivagem homolítica do disseleneto excitado **B** formando dois radicais organosselanila **C**, que reagem com o oxigênio atmosférico levando a formação das espécies eletrofílicas de selênio **D**. A espécie **D** reage com o indol **30** para formar os produtos correspondentes **31**. Por fim, no caminho **III**, os radicais organosselenila **C** reagem diretamente com o indol **30**, levando a formação do intermediário radicalar **E**. Em seguida, o intermediário radicalar **E** perde um próton após reação com os radicais organosselanil **C** formando o produto selenado. Além disso, o intermediário **E** pode sofrer um processo de

oxidação gerando o intermediário **F** que na última etapa se rearomatiza formando o produto esperado **31** (Esquema 15).



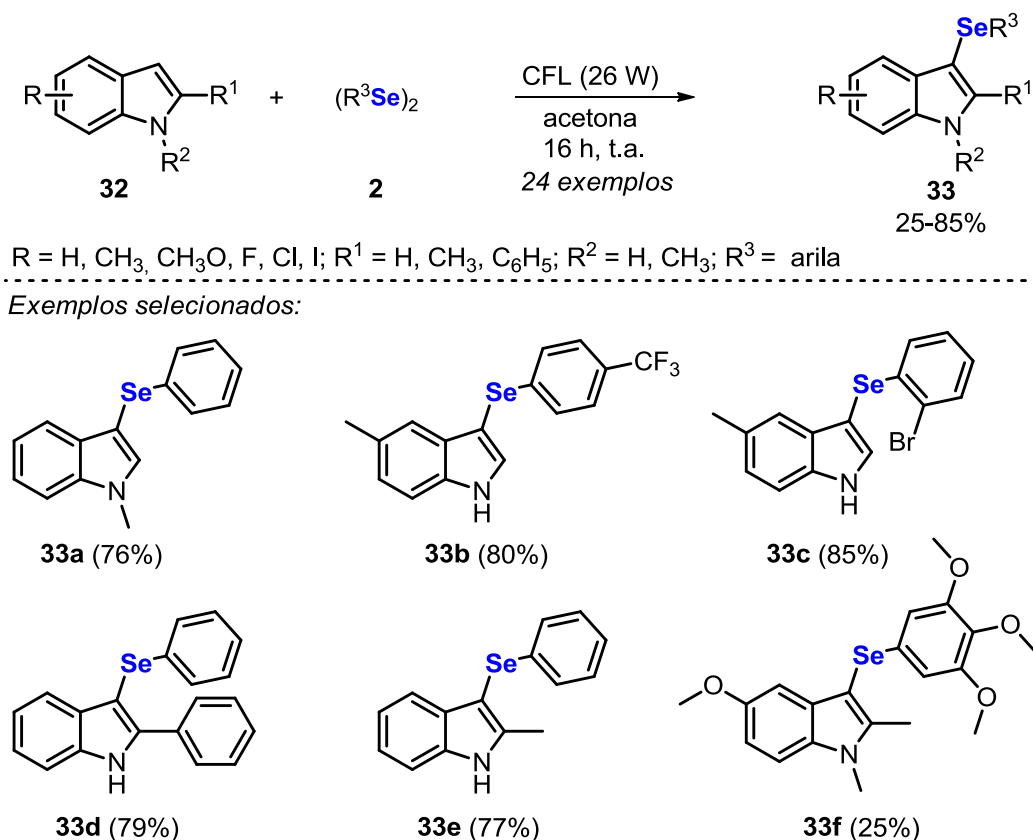
Esquema 15

Outra abordagem que descreve a selenação fotoinduzida da ligação $C(sp^2)-H$ de indóis foi recentemente descrita por Rathore e colaboradores.⁴⁶ Para isso, foram utilizados diferentes indóis **32** e disselenetos de diorganoíla **2**, O_2 como oxidante, acetona como solvente e uma lâmpada CFL (lâmpada fluorescente compacta) de 26 W (Esquema 16). Este método permitiu acessar, na ausência de fotocatalisadores, à temperatura ambiente, uma ampla gama de 3-arilselenilindóis **33**, com rendimentos bons a excelentes. Além disso, nos experimentos de otimização das condições reacionais, foi possível observar que a reação também se mostrou efetiva na presença de luz solar. Assim,

⁴⁶ Rathore, V.; Kumar, S. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2670-2676.

2. Revisão da literatura

vários grupos funcionais foram avaliados, e em todos os casos a reação se mostrou efetiva, obtendo vinte e cinco compostos com rendimentos que variaram de 25-85% (Esquema 16).



Esquema 16

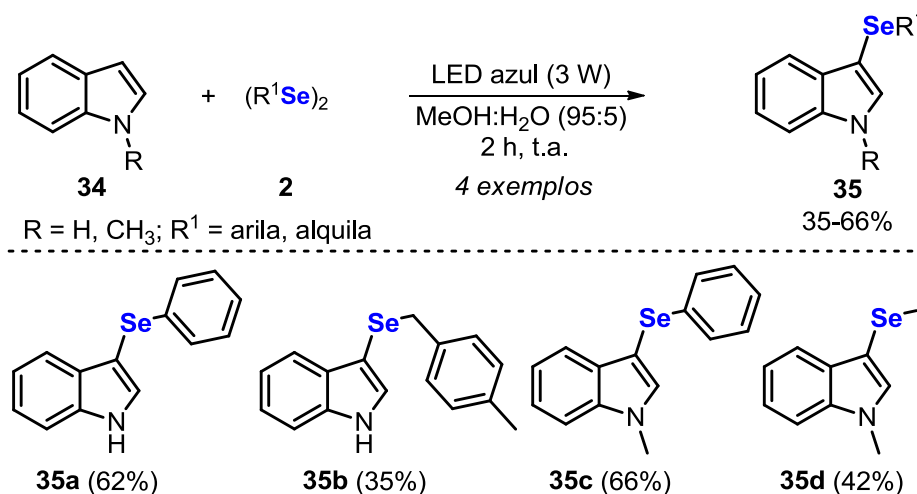
Além disso, os autores realizaram um estudo de UV-visível para o disseleneto de difenila **2** e o indol **32**. Assim, foi possível observar que em acetonitrila o indol **32** mostra uma absorção na faixa do visível entre 380-420 nm enquanto o disseleneto difenila **2a** absorve na faixa de UV a 331 nm em acetonitrila.

Já no ano de 2020, Heredia e colaboradores⁴⁷ descreveram a utilização de luz visível combinada com a química em fluxo para a síntese de 3-selanilindóis **35**. Assim, uma reação de ativação fotoquímica da ligação C(sp²)-H para selenação de indóis foi alcançada por meio de um processo em fluxo contínuo. Para realizar tal protocolo sintético, os autores realizaram a reação sob fluxo contínuo, irradiação de LEDs azuis (3 W) e uma mistura de solventes

⁴⁷ Heredia, A. A.; Soria-Castro, S. M.; Castro-Godoy, W. D.; Lemir, I. D.; López-Vidal, M.; Bisogno, F. R.; Argüello, J. E.; Oksdath-Mansilla, G. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 540-545.

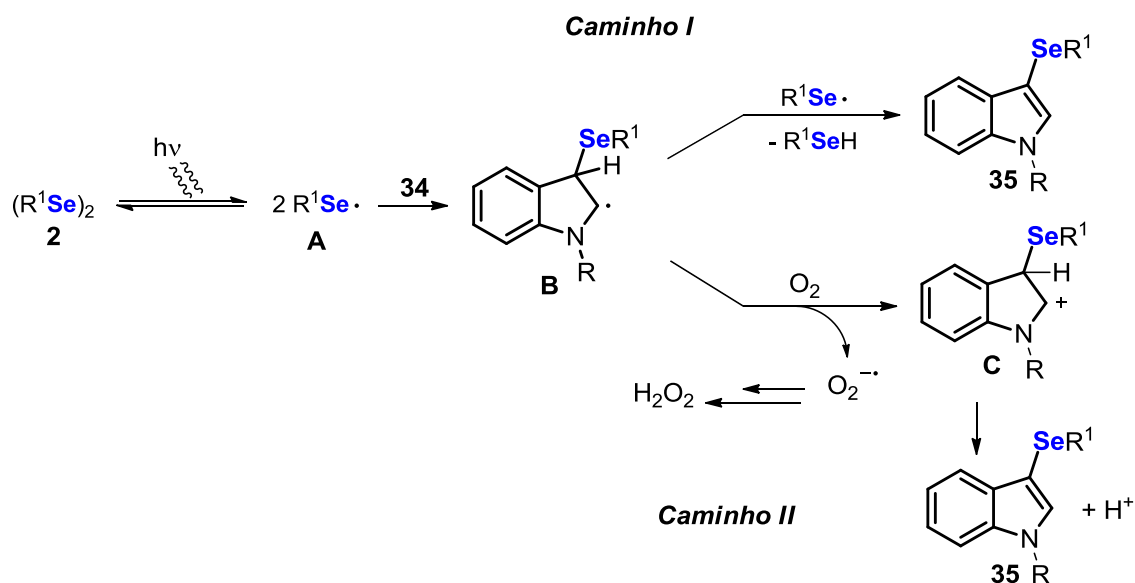
2. Revisão da literatura

entre metanol e água (95:5). Dessa forma, foram obtidos quatro compostos após 2 h de reação em rendimentos que variaram de 35-66% (Esquema 17).



Esquema 17

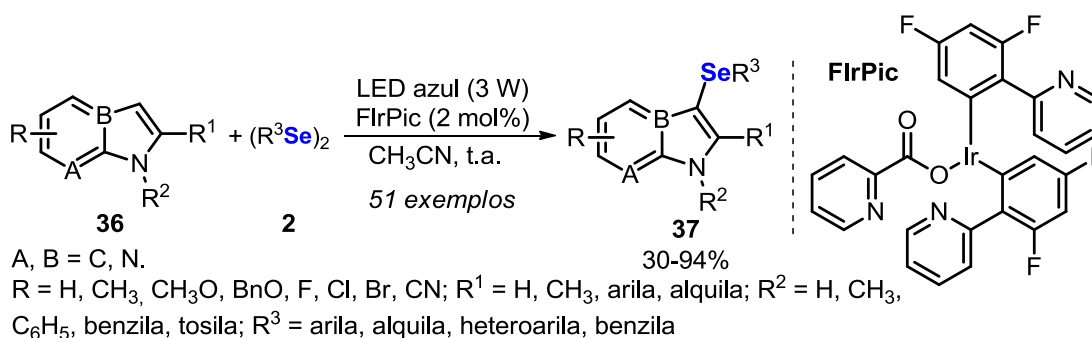
Como demonstrado no Esquema 18, o mecanismo para a formação dos produtos **35** envolve dois caminhos reacionais possíveis. No caminho I, ocorre primeiramente a clivagem homolítica da ligação Se-Se do disseleneto de diorganoíla **2** promovida pela irradiação dos LEDs azuis, resultando na formação dos radicais organosselanila **A**. Na etapa seguinte, o radical **A** reage com o indól **34**, levando a formação da espécie radicalar **B**. Após isso, uma molécula de **A** abstrai um próton de **B** rearomatizando o sistema e formando o produto desejado **35**, juntamente com o selenol ($RSeH$), que é oxidado pelo oxigênio regenerando o disseleneto **2** para continuar o ciclo fotoquímico. Já no caminho II, ocorre a formação do intermediário catiônico **C** gerado a partir da oxidação do intermediário radicalar **B**. Na última etapa o intermediário **C** sofre rearomatização perdendo um próton formando o produto desejado **35** (Esquema 18).



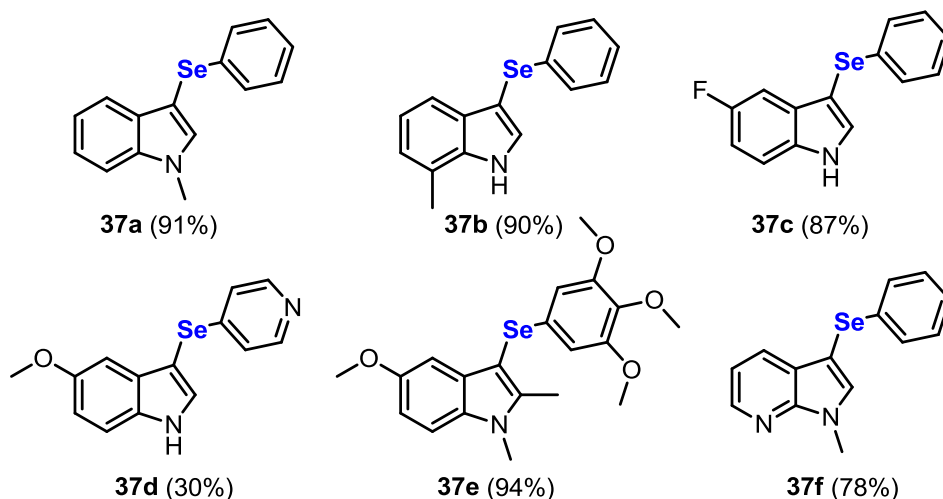
Esquema 18

Em 2017, Zhang e colaboradores⁴⁸ realizaram a selenação da ligação C(sp²)-H de indóis, imidazopiridinas, imidazóis e tiazóis **37**, usando como fotocatalisador o FlrPic bis [2-(4,6-difluorofenil)piridinato-C2,N] (picolinato) irídio^{III}, LEDs azuis (3 W) como fonte de luz visível e acetonitrila como solvente sob atmosfera aberta à temperatura ambiente (Esquema 19). A reação mostrou-se efetiva frente a um amplo espectro de grupos funcionais, no qual foi possível obter cinquenta e um compostos com rendimentos que variaram de 30-94%. Além disso, a reação se mostrou efetiva em aumento de escala (10 mmol), e o produto desejado **37a** pode ser obtido em 91% de rendimento (Esquema 19).

⁴⁸ Zhang, Q.-B.; Ban, Y.-L.; Yuan, P.-F.; Peng S.-J.; Fang, J.-G.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Green Chem.* **2017**, 19, 5559-5563.



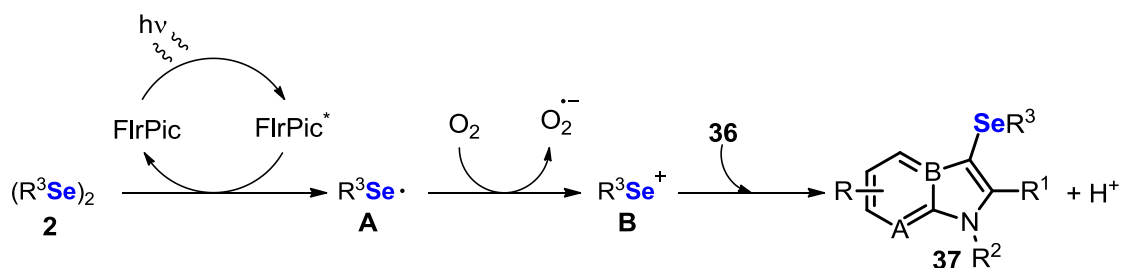
Exemplos selecionados:



Esquema 19

Segundo os autores, a fotorreacção pode ser iniciada principalmente pela interação entre o FlrPic excitado e o disseleneto, visto que o potencial de oxidação do disseleneto de difenila **2a** é 1,35 V que é muito maior do que o potencial de redução do FlrPic excitado (0,72 V), sugerindo que a transferência de energia do FlrPic excitado para disseleneto deve ser responsável pela selenação mediada pela luz visível.

Assim, o mecanismo que leva a formação dos produtos **37** (Esquema 20), envolve inicialmente a excitação do FlrPic para FlrPic* promovida pela irradiação de luz visível, e o fotocatalisador (FlrPic) é convertido no FlrPic* excitado. Na etapa seguinte, ocorre a transferência de energia do Flrpic* para o disseleneto de diorganoíla **2** fornecendo o FlrPic juntamente com os radicais organosselanila R³Se· **A**. O intermediário radicalar **A** posteriormente é oxidado ao cátion R³Se⁺ **B** pelo oxigênio molecular. Por fim, ocorre a adição eletrofílica de R³Se⁺ **B** ao material de partida **36** e então a perda de um próton fornece o produto desejado **37** (Esquema 20).

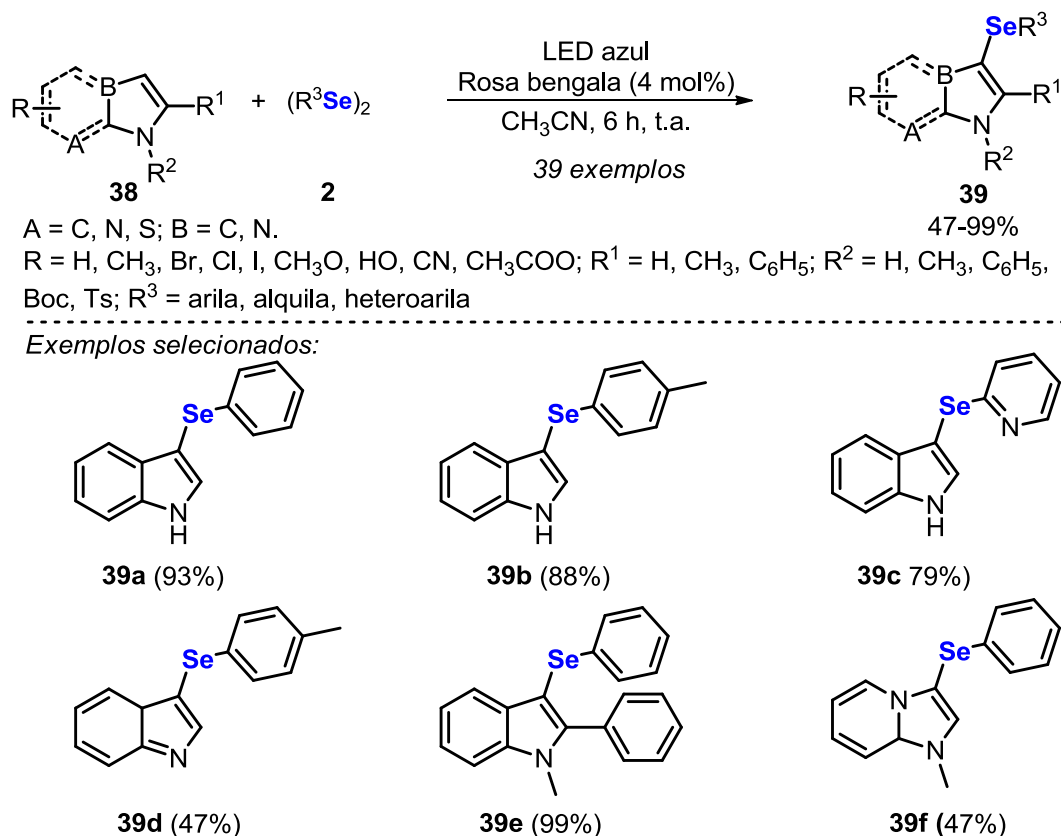


Esquema 20

O uso de corantes orgânicos como fotocatalisadores também se mostraram eficientes em reações fotoinduzidas. Nesse sentido, Saba e colaboradores⁴⁹ relataram no ano de 2018 uma eficiente selenação da ligação C(sp^2)-H de indóis, imidazóis e diferentes arenos **38** catalisada por Rosa Bengala utilizando diferentes disselenetos de diorganoíla **2**. Para realizar a síntese desejada, foram utilizados LEDs azuis, 4 mol% do fotocatalisador, acetonitrila como solvente sob atmosfera aberta por 6 h. Essa metodologia livre de metais, permitiu a funcionalização de indóis com excelentes rendimentos. Além disso, o método também foi aplicável na selenofuncionalização de uma série de heteroarenos, incluindo imidazopiridinas, indazol, imidazopirimidinas e imidazotiazóis, sendo a reação tolerável a vários grupos funcionais (Esquema 21).

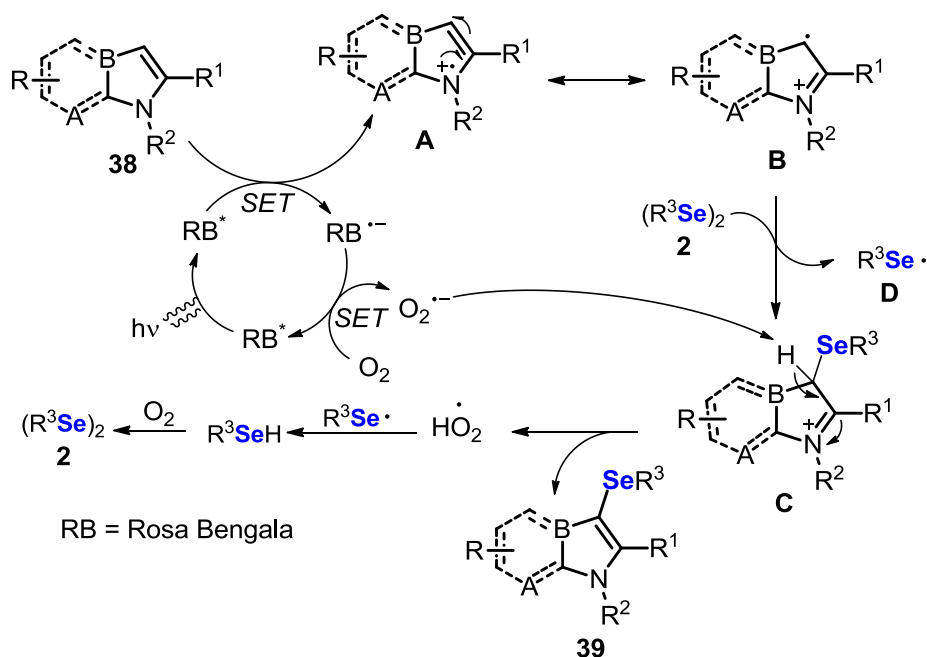
⁴⁹ Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Schneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, **16**, 880-885.

2. Revisão da literatura



Esquema 21

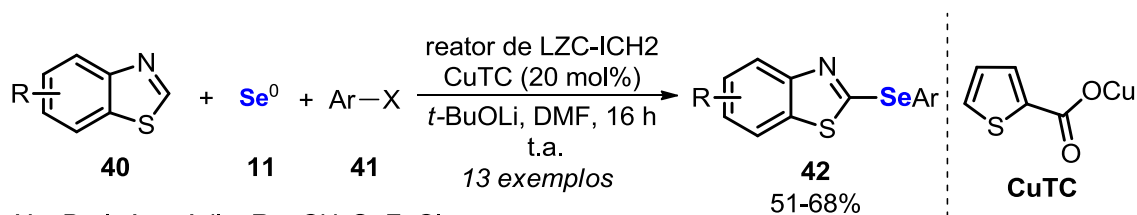
Em estudos de controle, os autores verificaram que a reação não ocorre na presença do inibidor radicalar TEMPO, sugerindo que o mecanismo ocorre via um mecanismo radicalar. Dessa forma, o mecanismo proposto pelos autores inicia com a excitação do fotocatalisador Rosa Bengala (RB) pela irradiação de luz visível formando RB*, que por meio de uma transferência de elétrons (*SET*) com o indol **38** forma o cátion radical **A**. Este cátion radical fica em ressonância com o intermediário **B**, que na etapa seguinte reage com o disseleneto de diorganoíla **2** formando o intermediário **C**, que perde um próton em C-3 na presença de O₂^{•-}, resultando no correspondente produto selenado **39**. Enquanto isso, o radical organosselanila R³Se• **D** é oxidado novamente ao disseleneto **2** que entra novamente no ciclo reacional podendo reagir com outra molécula de indol **38** (Esquema 22).



Esquema 22

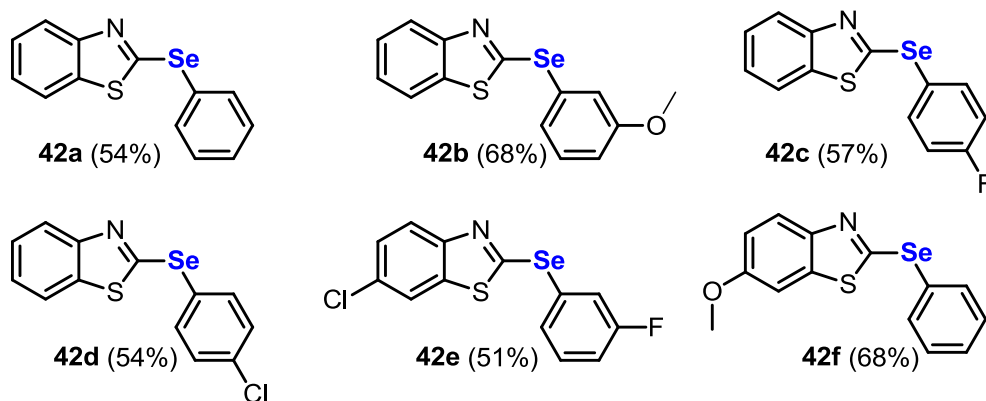
A selenação de compostos heterocíclicos mediada por luz visível também pode ser realizada através do uso de selênio elemental, como descrito no ano de 2017 por Gandeepan e colaboradores⁵⁰ para a obtenção dos benzotiazóis selenados **42**. Assim, foram utilizados diferentes benzotiazóis **40**, haletos de arila **41** contendo diversos substituintes e selênio elemental na presença do catalisador de cobre [CuTC(I)] (tiofeno-2-carboxilato de cobre I), *tert*-butóxido de lítio e DMF como solvente, sendo a reação realizada em um fotorreator de Luzchem sob irradiação de 254 nm em atmosfera aberta. Assim, os produtos desejados **42** foram obtidos em rendimentos moderados, que variaram de 51-68% após 16 h de reação (Esquema 23).

⁵⁰ Gandeepan, P.; Mo, J.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5906-5909.



X = Br, I; Ar = Arila; R = CH₃O, F, Cl

Exemplos selecionados:

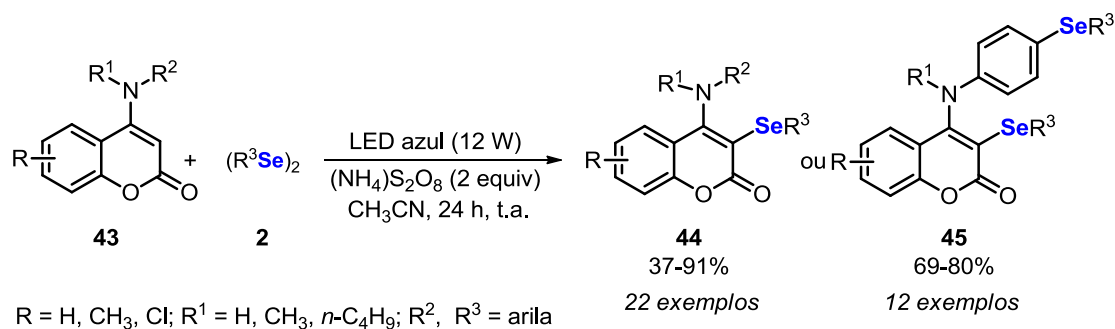


Esquema 23

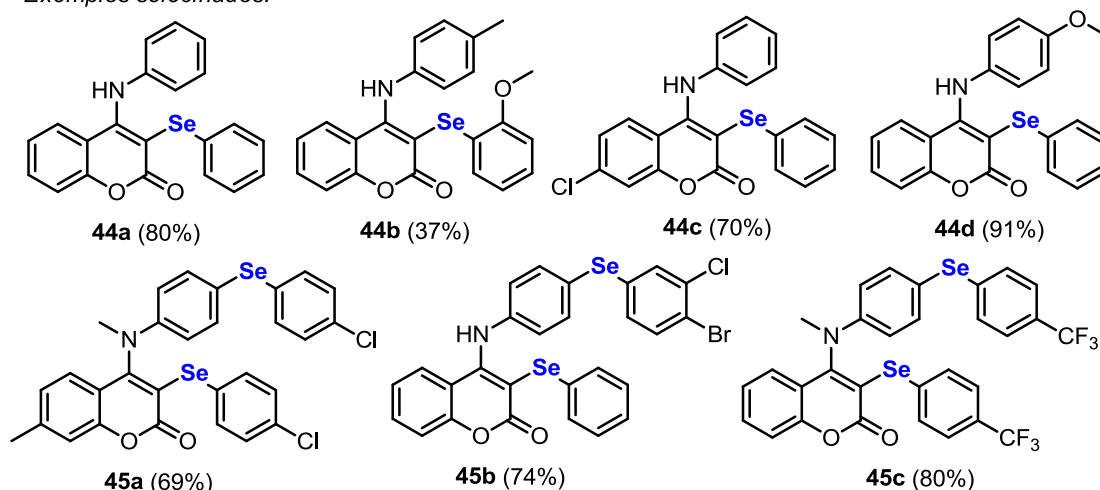
Já no ano de 2018, Yang e colaboradores,⁵¹ descreveram a selenofuncionalização da ligação C(sp²)-H de diferentes cumarinas 4-amino substituídas **43** através do uso de luz visível. Para isso foram utilizados LEDs azuis, diferentes cumarinas substituídas **43**, disselenetos de diorganoíla **2**, persulfato de amônio e acetonitrila como solvente. Assim, diversas cumarinas selenadas **44** e **45** foram obtidas em rendimentos que variaram de 37-91% após 24 h de reação (Esquema 24). Cabe destacar, que ao utilizar 1,5 equivalente do disseleneto de diorganoíla **2**, produtos monosselenados **44** foram isolados. No entanto, ao empregar 2,0 equivalentes do disseleneto de diorganoíla **2**, obteve-se os compostos **45** bisselenados (Esquema 26).

⁵¹ Yang, D.; Li, G.; Xing, C.; Cui, W.; Lib, K.; W. W. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2974-2979.

2. Revisão da literatura



Exemplos selecionados:



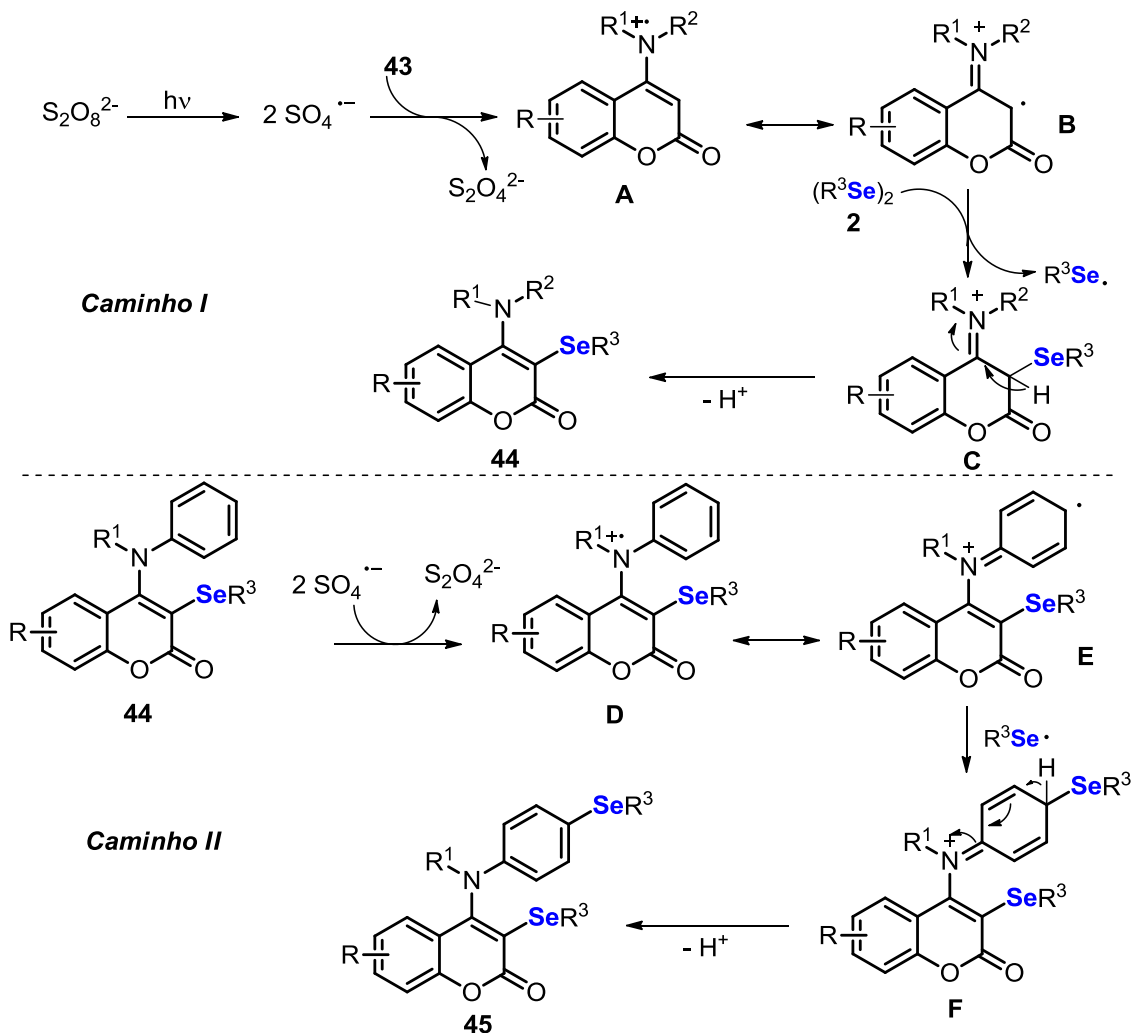
Esquema 24

Com a intenção de encontrar vestígios sobre o mecanismo da reação, a mesma foi realizada na presença de TEMPO (uma espécie de captura de radicais). Assim, formação de **44a** foi inibido, indicando desse modo, que uma via radical pode estar envolvida. Além disso, foi feito um experimento de irradiação com luz visível liga/desliga. Através deste estudo, foi possível verificar que a irradiação contínua com luz visível é essencial na transformação da selenilação.

De acordo com os autores, o mecanismo reacional envolvido passa por dois caminhos distintos. Inicialmente, na presença de luz ocorre a formação do ânion radical $\text{SO}_4^{\bullet-}$. Então, um processo *SET* ocorreu entre o composto **43** e o ânion radical $\text{SO}_4^{\bullet-}$ para fornecer o cátion radical **A**, que fica em ressonância com o intermediário **B**. No caminho **I**, o radical **B** reage com o disseleneto de diorganoíla **2** gerando o intermediário **C**, que, após a perda de um próton, forma o produto correspondente **44**. No caminho **II**, o composto **44** sofre outra *SET* pela ação do ânion radical $\text{SO}_4^{\bullet-}$, formando o cátion radical **D**, que fica em

2. Revisão da literatura

ressonância com o intermediário **E**, que reage novamente com o disseleneto **2** formando o intermediário **F**. Por fim, ocorre a eliminação de H^+ levando ao produto desejado **45** (Esquema 25).



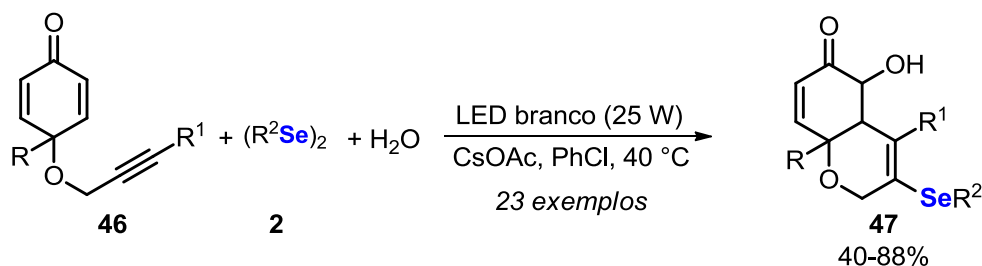
Esquema 25

2.3.2. Utilização de luz visível em reações de selenociclicação

A adição de espécies radiculares de selênio sob a irradiação de luz visível também pode ser utilizada para obter substâncias cíclicas. De forma geral, os métodos descritos até o momento envolvem a formação de espécies radiculares de compostos organosselênio que reagem com alcenos ou alquinos, formando intermediários que sofrem reação de ciclização intramolecular.

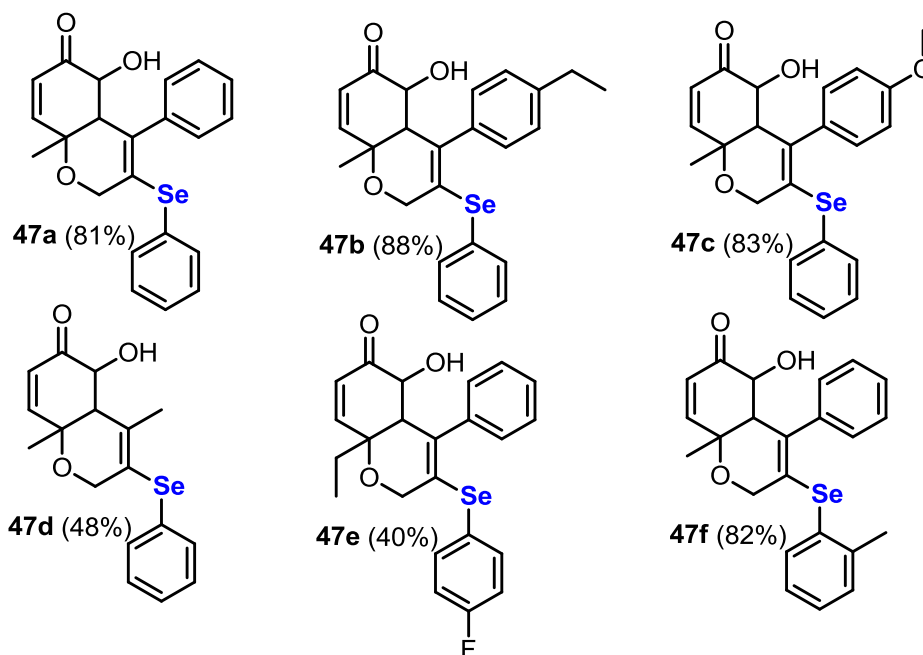
2. Revisão da literatura

Assim, Ma e colaboradores⁵² descreveram no ano de 2020 a síntese de 5-hidroxi-3-selanil-4a,8a-diidro-2H-cromen-6(5H)-onas **47**. Para isso, foram utilizadas como fonte de luz visível LEDs brancos (25 W), diferentes alquinos **46** contendo a porção cicloexadienona, disselenetos de diorganoíla **2**, acetato de cério, H₂O, clorobenzeno como solvente a 40 °C. A reação se mostrou efetiva frente a diferentes grupos funcionais, sendo possível obter vinte e três compostos com rendimentos que variaram de 40-88% (Esquema 26).



R = CH₃, C₂H₅, arila; R¹ = arila, alquila, heteroarila; R² = arila, alquila

Exemplos selecionados:



Esquema 26

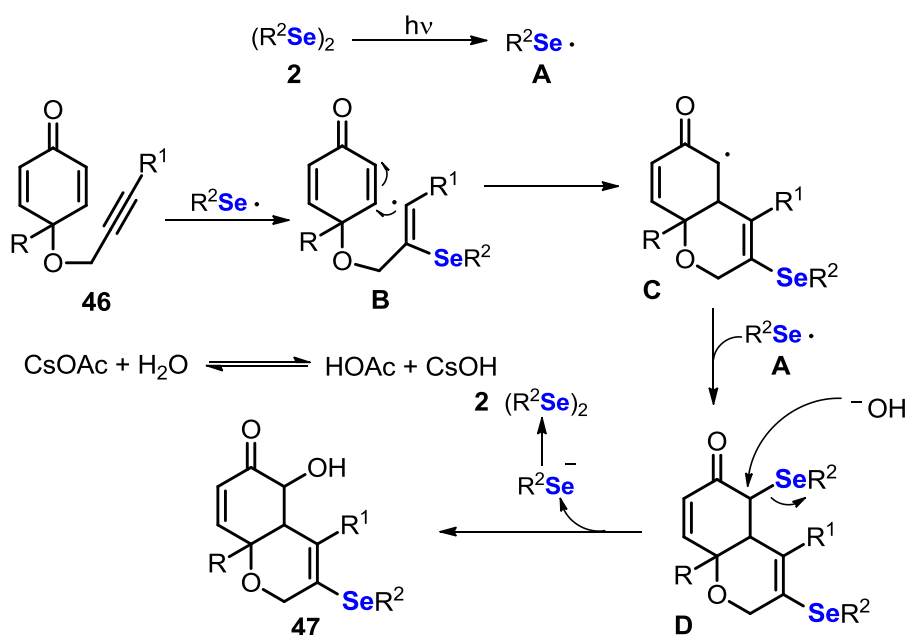
O mecanismo para essa reação inicia com a formação dos radicais fenilselanila **A**, a partir da irradiação de luz visível. Em seguida, o radical fenilselanila **A** reage com o substrato **46** formando o intermediário radicalar vinílico **B**. O radical vinílico **B** resultante, reage através de uma reação de

⁵² Ma, X.-L.; Wang, Q.; Feng, X.-Y.; Mo, Z.-Y.; Pan, Y.-M.; Chen, Y.-Y.; Xin, M.; Xu, Y.-Li. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3547–3551.

2. Revisão da literatura

ciclização radicalar intramolecular formando o intermediário **C** que é capturado por outro radical fenilselanila **A** para dar o produto **D**. O intermediário **D** reage com a água na presença de CsOAc por meio de uma reação de substituição nucleofílica (S_N2) gerando o produto desejado **47** (Esquema 27).

Para comprovar a formação do intermediário **D**, o mesmo foi reagido sob as condições padrões. Assim, o intermediário **D**, foi convertido no produto **47**, indicando que ocorre primeiramente a inserção do grupo R^2Se , seguida de uma reação de substituição nucleofílica promovida pela base.

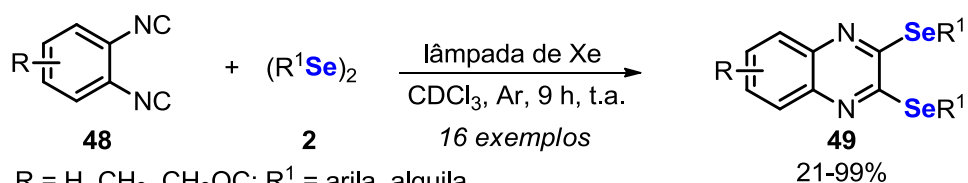


Esquema 27

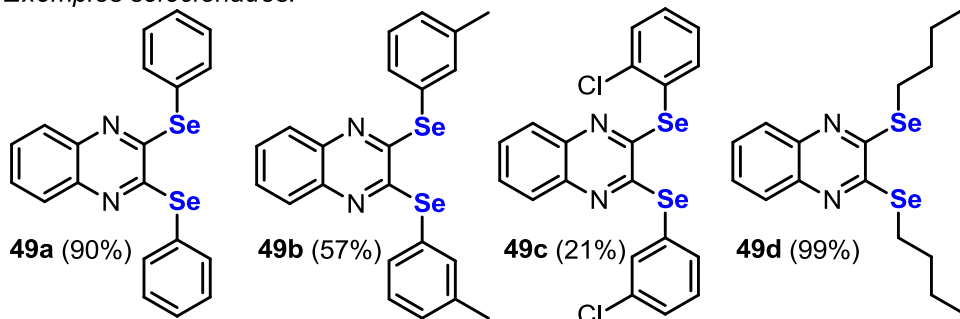
Já no ano de 2020, Tran e colaboradores,⁵³ descreveram a síntese fotoinduzida de 2,3-bis-(selanil)quinoxalinas **49** por meio de uma reação de ciclização utilizando diferentes *orto*-diisocianoarenos **48**, disselenetos de diorganoíla **2**, $CDCl_3$ como solvente sob irradiação de uma lâmpada de xenônio à temperatura ambiente, utilizando atmosfera de argônio. Assim foram obtidos dezesseis compostos com rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 28).

⁵³ Tran, C. C.; Kawaguchi, S.; Sato, F.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 7258-7266.

2. Revisão da literatura

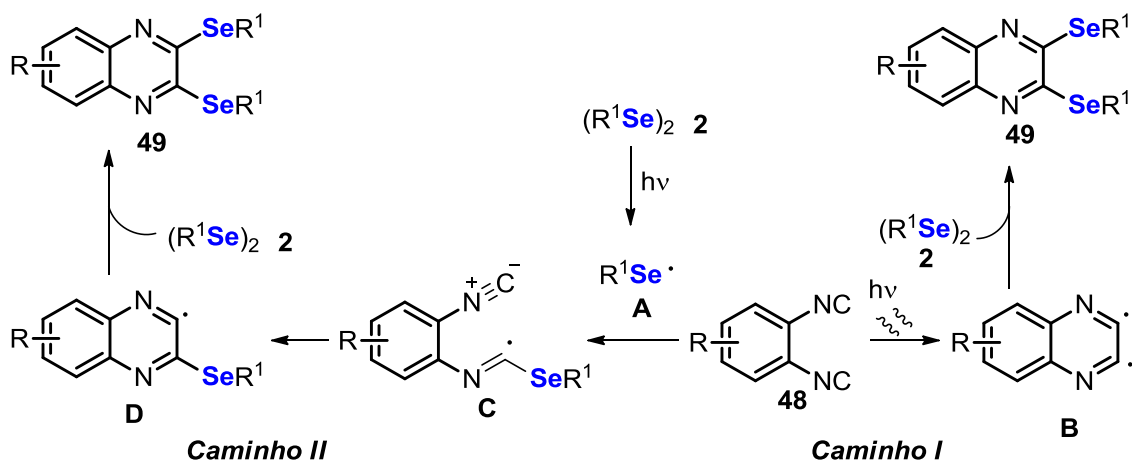


Exemplos selecionados:



Esquema 28

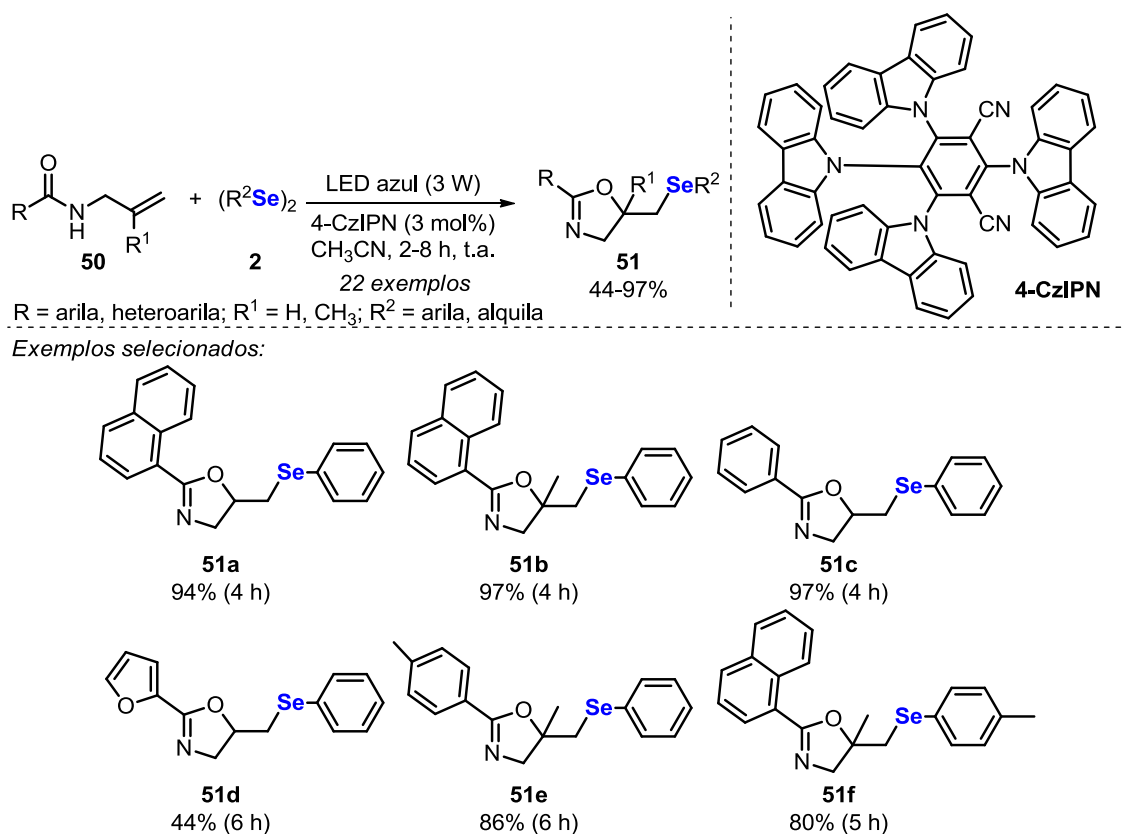
O mecanismo proposto para esta reação (Esquema 29) envolve dois caminhos reacionais. Assim, no caminho I o *orto*-diisocyanobenzeno **48** sofre uma reação de ciclização do tipo aza-Bergman. Inicialmente a reação permaneceu sob irradiação com luz para gerar a espécie dirradicalar **B**, que posteriormente foi reagido com os disselenetos de diorganoóila **2** formando os produtos **49** (Caminho I). No caminho II os radicais organosselanila **A** gerados pela ação da luz atacam um grupo isocianato do material de partida **48** para formar o intermediário **C**, que pode então se adicionar intramolecularmente ao outro grupo isociano gerando o intermediário radicalar **D**. Por fim, o intermediário **D** reage com outro equivalente do disseleneto **2** formando o produto 2,3-bis-(selanyl)quinoxalinas **49** (Esquema 29).



Esquema 29

2. Revisão da literatura

Em 2019, Zhang e colaboradores⁵⁴ relataram a ciclização desidrogenativa aeróbia de alcenos **50** com disselenetos de diorganoíla **2** promovida por luz visível. A ciclização intramolecular selenativa envolve o uso de LEDs azuis (3 W), diferentes disselenetos de diorganoíla **2**, amidas olefínicas **50**, 4-CzIPN como fotocatalisador, acetonitrila como solvente sob atmosfera aberta à temperatura ambiente. Assim, os produtos **51** foram obtidos com rendimentos que variaram de 44-98% após 2-8 h de reação (Esquema 30).



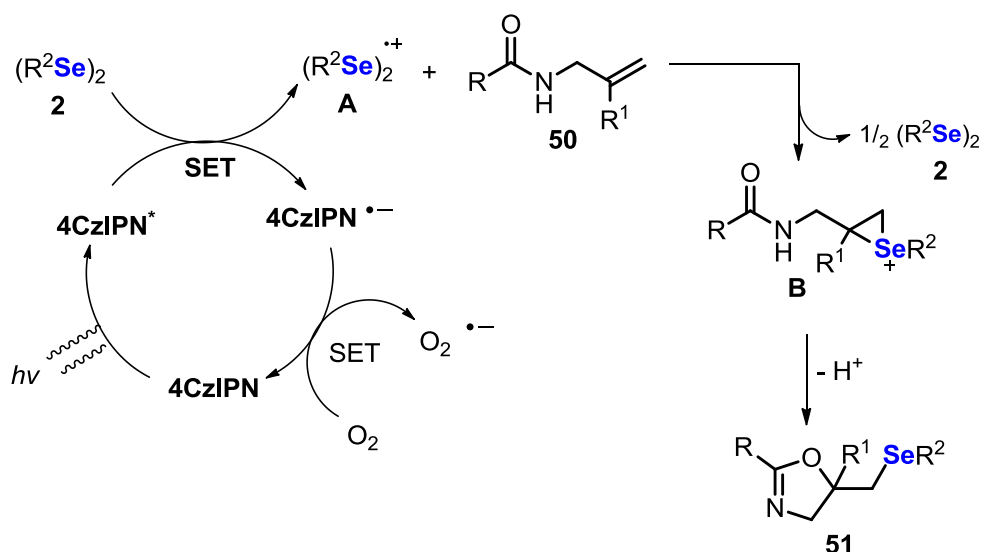
Esquema 30

O mecanismo que leva a formação dos compostos **51** (Esquema 31) envolve a excitação do catalisador 4CzIPN promovida pela irradiação de luz visível formando o 4CzIPN*. Em seguida, ocorre uma transferência de elétrons entre o disseleneto **2** e o 4CzIPN* fornecendo o cátion radical **A**, juntamente como o ânion radical 4CzIPN^{•-} que segue o ciclo fotoredox e é oxidado pela ação do oxigênio molecular regenerando o 4CzIPN. Posteriormente, ocorre a reação entre o cátion radical **A** com a *N*-alquenilamida **50** gerando o

⁵⁴ Zhang, Q.-B.; Yuan, P.-F.; Kai, L.-L.; Liu, K.; Ban, Y.-L.; Wang, X.-Y.; Wu, L.-Z.; Liu, Q.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 885-889.

2. Revisão da literatura

intermediário selenirânio **B** e 0,5 equivalente do disseleneto **2**. Na última etapa, ocorre uma reação de ciclização nucleofílica intramolecular gerando o produto desejado **51** (Esquema 31).

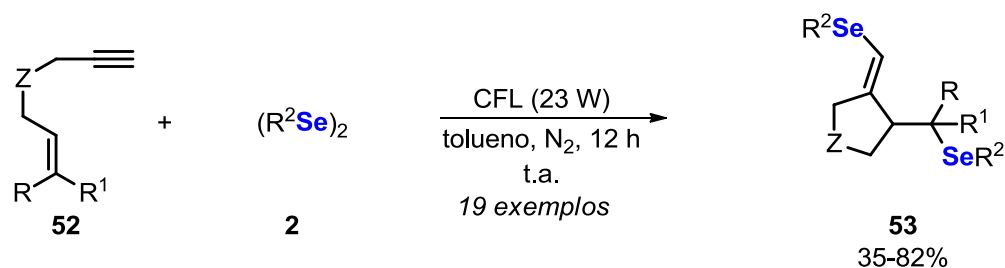


Esquema 31

Mais recentemente, Hou e colaboradores⁵⁵ descreveram uma reação de ciclização diarilselenativa de 1,6-eninos **52** mediada por luz visível para sintetizar vários compostos cíclicos contendo selênio **53**. Para realizar a síntese desejada, foi utilizada uma lâmpada CFL (23 W) como fonte de luz visível, disselenetos de diorganoíla **2** e alquinos terminais ou internos **52**, tolueno como solvente sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, no qual foram obtidos vários compostos cíclicos contendo uma porção organosselanila **53** com excelente estereosseletividade em rendimentos moderados a bons (Esquema 32).

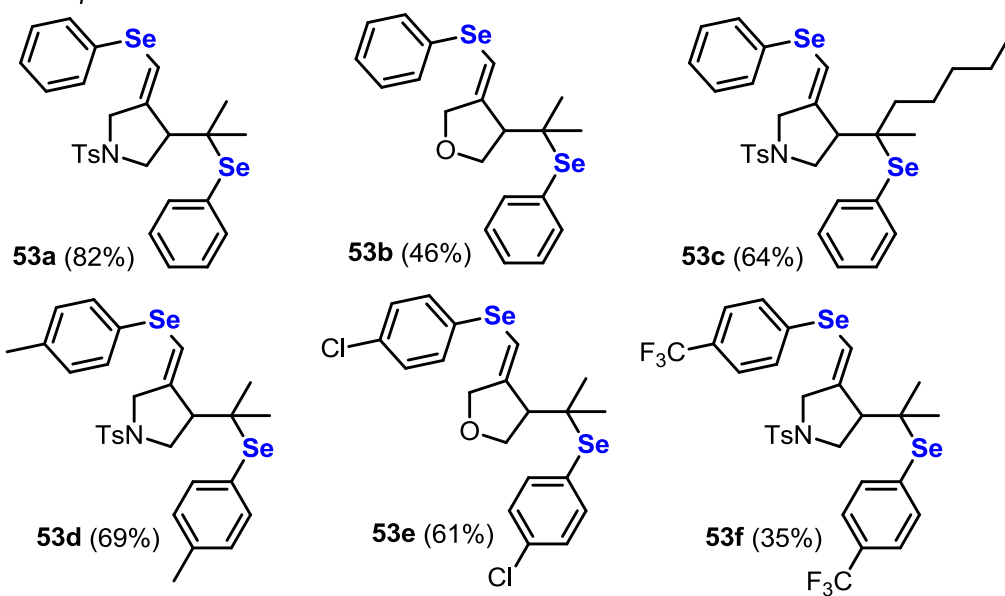
⁵⁵ Hou, H.; Sun, Y.; Pan, Y.; Yu, H.; Han, Y.; Shi, Y.; Yan, C.; Zhu, S. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 1273-1280.

2. Revisão da literatura



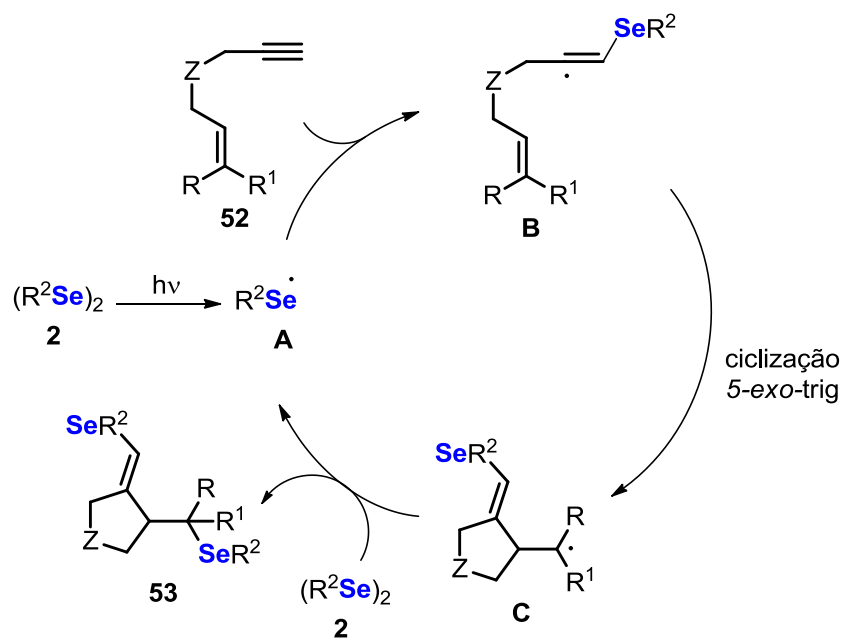
$\text{Z} = \text{NTs, O, C(COOCH}_3)_2$; $\text{R, R}^1 = \text{alquila}$; $\text{R}^2 = \text{arila}$

Exemplos selecionados:



Esquema 32

Para comprovar que o mecanismo passa por um caminho radicalar, foi realizado um experimento de controle utilizando o inibidor radicalar TEMPO. Assim sob as condições otimizadas nenhum produto **53** foi obtido. Dessa forma, o mecanismo de ciclicação radicalar em cascata proposto pelos autores está representado no Esquema 33. Inicialmente ocorre a clivagem homolítica da ligação Se-Se do disseleneto **2** formando o intermediário radicalar organosselênico **A**. Em seguida o intermediário **A** se adiciona ao composto **52** formando um intermediário radicalar vinílico **B**. Após isso, ocorre uma reação de ciclicação intramolecular 5-exo-trig gerando o intermediário radicalar alquílico **C**, que reage novamente com o disseleneto **2** formando o produto desejado **53** juntamente com a espécie radicalar de selênio **A**, que retorna ao ciclo catalítico (Esquema 33).



Esquema 33

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

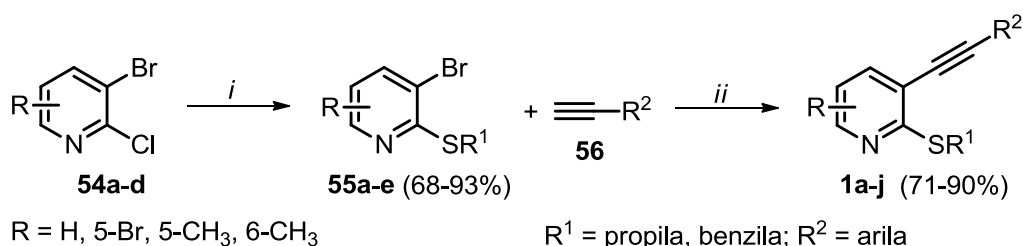
3. Apresentação e discussão dos resultados

3. Apresentação e discussão dos resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para a síntese de 2-aryl-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas. Primeiramente, será abordada a síntese dos materiais de partida utilizados, seguido dos testes iniciais para determinação da melhor condição reacional, bem como a ampliação do escopo reacional com a exploração das limitações do método. Serão discutidos também, os dados espectrais e os testes para a determinação do mecanismo reacional.

3.1. Síntese de 2-aryl-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas promovida por luz visível

Primeiramente, foi necessário realizar a síntese das 3-(etinil)-2-(alquiltio)piridinas **1a-j**, os quais não estão disponíveis comercialmente. Para isso, foram utilizados métodos descritos na literatura.³³ No primeiro momento, foi realizada a síntese das 3-bromo-2-(alquiltio)piridinas **55a-e** a partir das 3-bromo-2-cloropiridinas **54a-c**, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática, utilizando diferentes alquiltióis, NaOH como base, TBAB como catalisador de transferência de fase e H₂O como solvente. Após 12 h de reação a 82 °C sob atmosfera aberta, os produtos correspondentes **55a-e**, foram obtidos em rendimentos que variaram de 68-93% (Esquema 34, etapa *i*).



Reagentes e condições: *i*) NaOH (1,4 equiv), H₂O, TBAB (0,03 equiv), alquiltiol (1,4 equiv), 82 °C, 12 h; *ii*) Arilacetileno (1,1 equiv ou 2,2 equiv quando R = Br), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), CuI (2 mol%), Et₃N, 100 °C, 2 h.

Esquema 34

Em seguida, estes compostos foram submetidos ao acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, utilizando CuI e PdCl₂(PPh₃)₂ como catalisadores, o respectivo alquino terminal **56**, e trietilamina como base. A reação permaneceu sob agitação magnética a 100 °C sob atmosfera de nitrogênio por 2 h, obtendo assim as 3-(etinil)-2-(alquiltio)piridinas **1a-j** em rendimentos que variaram de 71-90% (Esquema 34, etapa *ii*). Depois disso, os

3. Apresentação e discussão dos resultados

compostos inéditos (**1d**, **1e** e **1f**) foram caracterizados por espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR), bem como ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C).

De posse dos materiais de partida, realizou-se um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a obtenção da 2-fenil-3-(fenilselanil)tieno[2,3-*b*]piridina **3a**. Desta forma, escolheu-se o 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **1a** e o disseleneto de difenila **2a** como substratos padrões para a reação sob irradiação de luz visível. Vale ressaltar que todas as reações demonstradas a seguir foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e após a extração da fase orgânica, os produtos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e como fase móvel uma mistura de solventes (hexano e acetato de etila).

Inicialmente, foi realizado um teste utilizando 0,150 mmol do 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **1a**, 0,075 mmol de disseleneto de difenila **2a**, etanol (2,0 mL) como solvente, sob irradiação de LEDs azuis de 50 W (Tabela 1, entrada 1). Após 24 h de reação à temperatura ambiente (25 °C) sob atmosfera aberta, o produto esperado **3a** foi obtido com 80% de rendimento isolado, observando o consumo incompleto do material de partida **1a** (Tabela 1, entrada 1).

Para melhorar o desempenho da reação, avaliou-se a utilização de excesso de disseleneto de difenila **2a**, realizando a reação com 0,090 mmol e 0,110 mmol (Tabela 1, entradas 2 e 3). Quando 0,090 mmol de disseleneto de difenila **2a** foi utilizado, o produto **3a** foi obtido com 84% de rendimento após 24 h de reação, observando novamente o consumo incompleto do material de partida **1a** (Tabela 1, entrada 2). No entanto, ao usar 0,110 mmol de **2a**, verificou-se o consumo total dos materiais de partida, e o produto desejado **3a** pode ser obtido com 90% de rendimento em apenas 2 h de reação (Tabela 1, entrada 3).

3. Apresentação e discussão dos resultados

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

#	2a (mmol)	Luz visível	Solvente (mL)	Tempo (h)	Rendimento 3a (%) ^b
1	0,075	LED azul	EtOH	24,0	80
2	0,090	LED azul	EtOH	24,0	84
3	0,110	LED azul	EtOH	2,0	90
4	0,110	LED azul	Acetona	1,25	93
5	0,110	LED azul	THF	1,25	92
6	0,110	LED azul	DMSO	24,0	5
7	0,110	LED azul	MeCN	1,25	97
8	0,110	LED azul	Hexano	1,0	98
9 ^c	0,110	LED azul	Hexano	0,75	97
10	0,110	LED branco	Hexano	2,0	86
11	0,110	LED verde	Hexano	3,0	75
12	0,110	-	Hexano	24,0	Traços
13 ^d	0,110	-	Hexano	24,0	NR
14^e	0,110	LED azul	Hexano	0,5	98

^a Uma mistura de 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **1a** (0,15 mmol), disseleneto de difenila **2a** e solvente (2,0 mL) foi agitada sob irradiação de luz visível à temperatura ambiente (25 °C) sob atmosfera aberta pelo tempo indicado. ^b Rendimento isolado. ^c 4,0 mL de hexano foi utilizado. ^d Reação realizada no escuro. ^e Reação realizada sob atmosfera de oxigênio. NR = não reagiu.

Em continuação aos nossos estudos, fixou-se o uso de **2a** (0,110 mmol) e verificou-se a influência de diferentes solventes como, acetona, THF, DMSO, CH₃CN e hexano (Tabela 1, entradas 4-8). Ao utilizar acetona e THF como solventes o produto **3a** foi obtido com rendimentos superiores (93% e 92% respectivamente) em comparação à reação realizada em etanol (Tabela 1, linhas 4 e 5 vs. 3). Além disso, em ambos os casos observou-se a diminuição do tempo de reação, verificando-se o consumo total dos materiais de partida em apenas 1,25 h. Por outro lado, ao utilizar DMSO como solvente, a reação não se mostrou efetiva, e o produto **3a** foi obtido em apenas 5% de rendimento,

3. Apresentação e discussão dos resultados

mesmo após 24 h de reação (Tabela 1, entrada 6). Melhores resultados foram observados quando se empregou CH₃CN e hexano como solventes (Tabela 1, entradas 7 e 8), no qual obteve-se o produto correspondente **3a** em excelentes rendimentos de 97% e 98%, respectivamente, após 1,25 h e 1,0 h de reação.

Com esses resultados, o uso de hexano como solvente se mostra mais eficaz comparado aos demais solventes testados, pois além de fornecer um melhor rendimento, também proporciona a obtenção do produto **3a** em um menor tempo (1 h). Além disso, sua utilização possibilita que o produto bruto obtido possa ser diretamente purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, evitando assim a geração de resíduos produzidos na etapa de extração da reação.

Em seguida, o uso de uma quantidade maior de solvente (4,0 mL) também foi examinado. No entanto, um resultado semelhante foi obtido em comparação com o uso de 2,0 mL de solvente (Tabela 1, entrada 9 vs. 8). Com esse resultado, optou-se por usar 2,0 mL de solvente (Tabela 1, entrada 8).

Posteriormente, para determinar a melhor fonte de luz, diferentes frequências de luz foram empregadas, incluindo LEDs brancos (50 W) e verdes (50 W). No entanto, resultados inferiores foram obtidos quando comparados ao uso dos LEDs azuis (Tabela 1, entradas 10-11). Em seguida, outros testes avaliando o efeito da luz na reação foram realizados (Tabela 1, entradas 12-13). Quando a reação foi feita na ausência de LEDs, e presença apenas de luz ambiente, apenas vestígios do produto **3a** foram observados (Tabela 1, entrada 12). Por outro lado, ao realizar a reação no escuro, não ocorreu reação (Tabela 1, entrada 13). Esses resultados comprovam a importância de uma fonte de luz para que a reação possa ocorrer.

Por fim, um teste foi realizado em atmosfera de oxigênio (em balão) (Tabela 1, entrada 14). Felizmente, o produto **3a** pôde ser obtido com 98% de rendimento e em apenas 0,5 h de reação, reduzindo pela metade o tempo reacional (Tabela 1, entrada 14). Assim, a partir dos resultados apresentados na Tabela 1, a melhor condição de reação para a preparação do composto **3a** envolve a agitação de uma mistura de 0,150 mmol de **1a**, 0,110 mmol de **2a**, hexano como solvente (2,0 mL) à temperatura ambiente (25 °C) por 0,5 h sob atmosfera de oxigênio e irradiação de luz visível com LEDs azuis de 50 W (Tabela 1, entrada 14).

3. Apresentação e discussão dos resultados

De posse da condição otimizada para a síntese dos compostos **3**, diferentes 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridina **1a-i** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** foram aplicados ao método desenvolvido com o intuito de estudar a sua eficiência, abrangência, bem como as suas limitações (Esquemas 4 e 5).

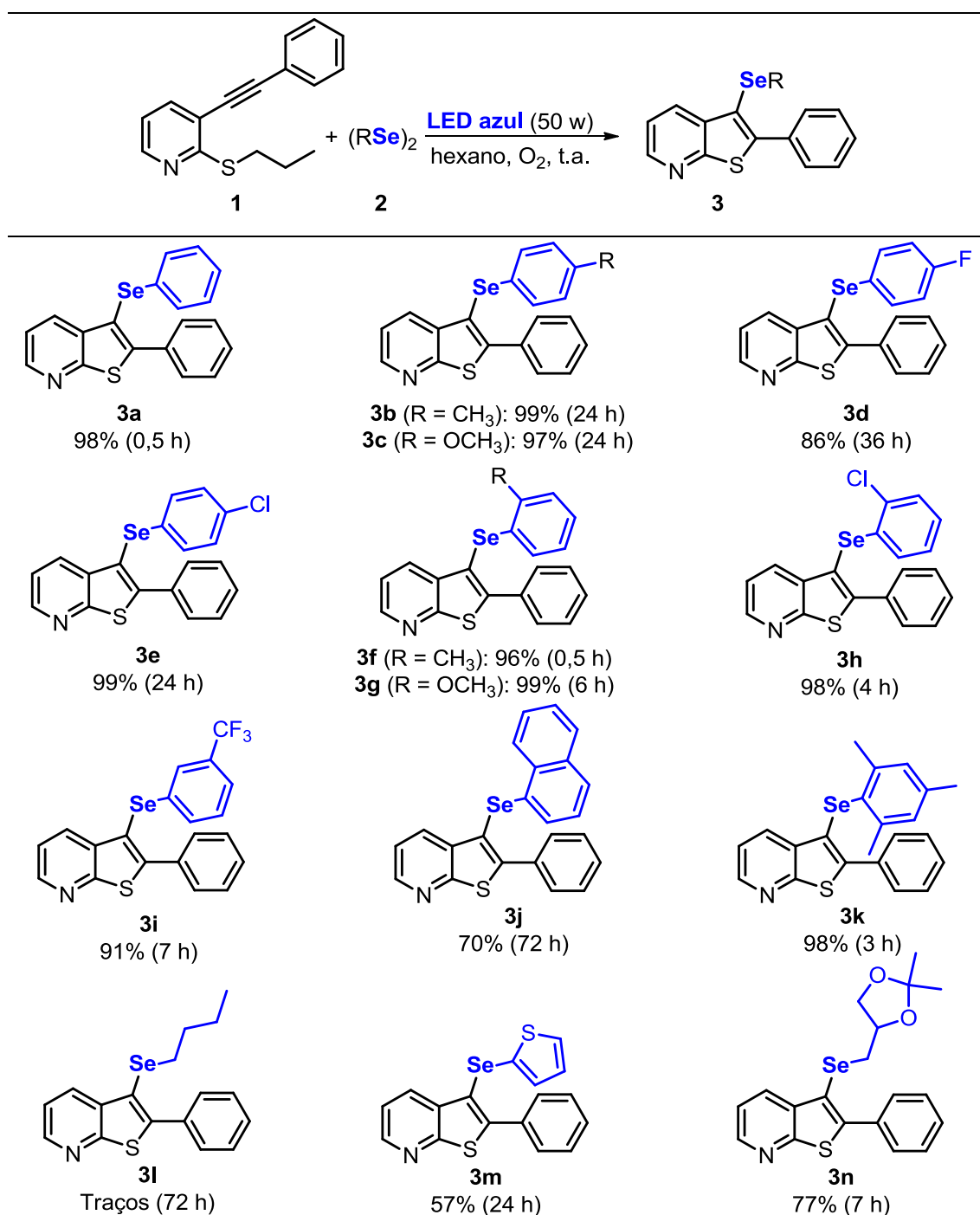
Primeiramente, o efeito dos grupos doadores de elétrons e retiradores de elétrons ligados no anel aromático dos disselenetos de diorganoíla **2** foi avaliado na reação com o 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **1a** (Tabela 2). Em geral, não houve diferença significativa no rendimento quando os disselenetos de diarila ricos em elétrons e disselenetos de diarila deficientes em elétrons foram usados. No entanto, foi observada a necessidade de um tempo reacional mais longo para o total consumo dos materiais de partida comparado com o uso do disseleneto de difenila **2a** contendo um grupo neutro. Assim, a presença de grupos doadores de elétrons (metila e metoxila) ligados na posição *para* dos anéis aromáticos dos disselenetos de diarila **2b** e **2c**, resultaram nos produtos **3b** e **3c** em rendimentos de 99% e 97%, respectivamente, ambos após 24 h de reação (Tabela 2, compostos **3b** e **3c**).

Quando foram utilizados os disselenetos de diarila **2d** e **2e** contendo átomos retiradores de elétrons (F e Cl) ligados na posição *para* no anel aromático os produtos **3d** e **3e** foram obtidos em 86% e 99% de rendimento após tempos de reação de 36 h e 24 h, respectivamente (Tabela 2). Nesse caso, a presença do átomo de F ligado ao anel aromático diminuiu a reatividade do disseleneto de diarila **2d**, exigindo um tempo de reação mais longo (36 h) para o consumo total do material de partida **1a** em comparação com o disseleneto contendo o átomo de Cl ligado na mesma posição do anel aromático.

Posteriormente, o método foi avaliado frente aos disselenetos *orto*-substituídos **2f** e **2g** contendo substituintes doadores de elétrons (metila e metoxila). Assim, após 0,5 h e 6 h os produtos **3f** e **3g** foram obtidos com excelentes rendimentos de 96% e 99%, respectivamente. O método também se mostrou eficiente frente à utilização do disseleneto de bis(2-clorofenila) **2h**, o qual forneceu o produto **3h** em 98% de rendimento, após 4 h de reação (Tabela 2). Em seguida, avaliou-se a influência de um grupo fortemente retirador de elétrons (CF₃) na posição *meta* do anel aromático, o qual proporcionou o produto **3i** em 91% de rendimento após 7 h de reação (Tabela 2).

3. Apresentação e discussão dos resultados

Tabela 2. Variação do escopo de disselenetos de diorganoíla **2a-n**.^{a,b}



^a Uma mistura de 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **1a** (0,15 mmol), disselenetos de diorganíla **2a-n** (0,110 mmol), em hexano (2,0 mL) foi irradiada com um chip de LED azul (50 W) sob atmosfera de O₂ à temperatura ambiente (25 °C) durante o tempo indicado (monitorizado por CCD). ^b Rendimentos obtidos após purificação por coluna cromatográfica.

Quando foi utilizado o disseleneto de dinaftila **2j**, o produto correspondente **3j** foi obtido com um rendimento de 70% após 72 horas de reação (Tabela 2). O maior tempo reacional para esta reação pode ser atribuído pela baixa solubilidade do disseleneto **2j** no meio reacional, o que

3. Apresentação e discussão dos resultados

acabou dificultando a reação com o reagente **1a**. Em seguida, o efeito estérico exercido pelos grupos CH₃ do disseleneto de diarila **2k** também foi avaliado. Assim, a reação foi conduzida satisfatoriamente com o disseleneto de dimesitila **2k** estéricamente impedido, fornecendo o produto **3k** em excelente rendimento de 98% após 3 h de reação. (Tabela 2).

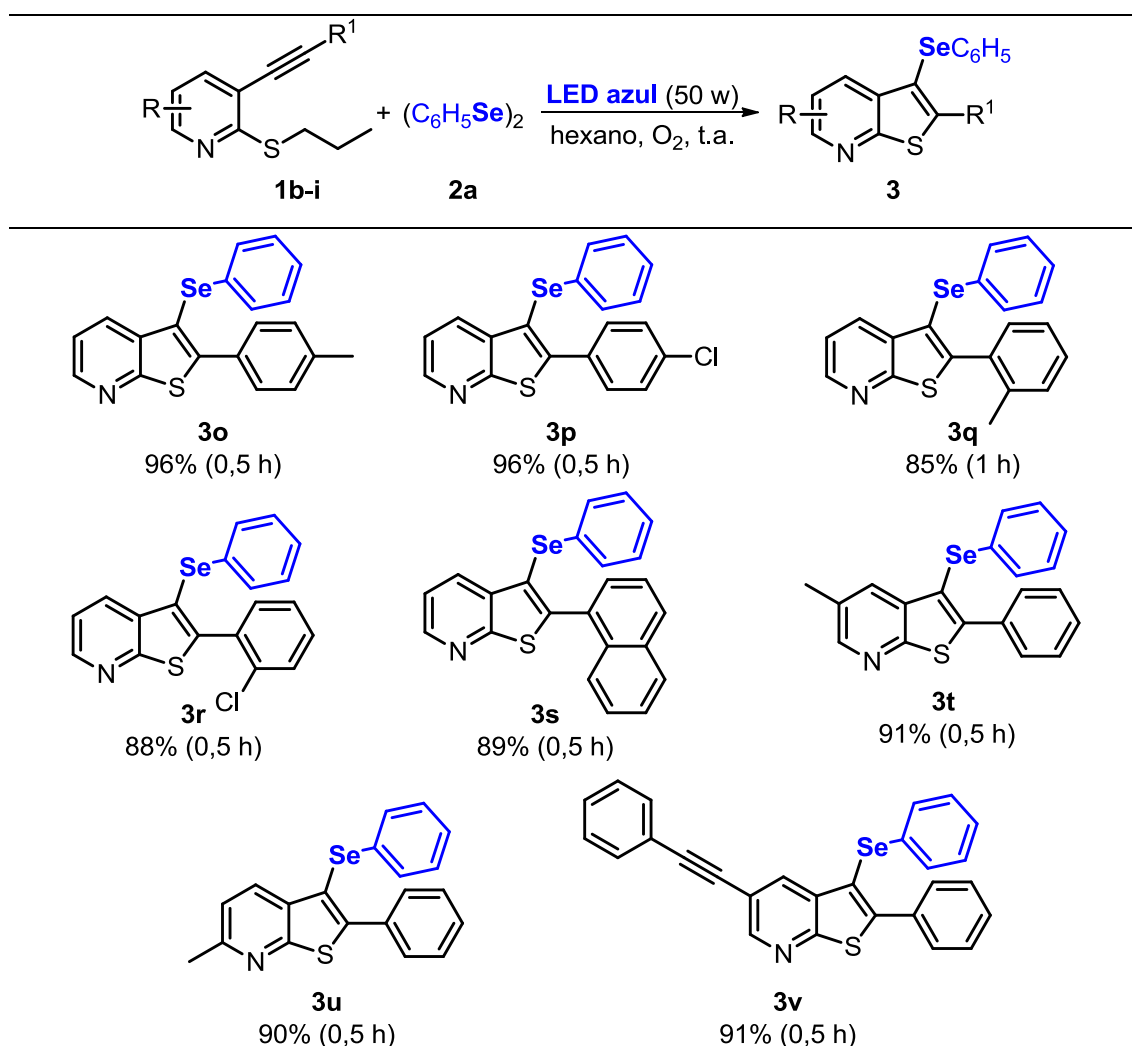
Quando tentou-se aplicar o método frente ao disseleneto de dibutila **2l**, houve apenas a formação de vestígios do produto desejado **3l**, mesmo após 72 h de reação (Tabela 2). Além disso, observou-se uma mistura complexa de subprodutos que não pode ser identificada. Por outro lado, ao utilizar o disseleneto de 2,2'-dietienila **2m**, o produto correspondente **3m** foi obtido com 57% de rendimento após 24 h de reação. Por fim, reagiu-se o material de partida **1a** com o disseleneto de bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila) **2n**. Assim, após a etapa de purificação o produto **3n** foi obtido após 7 h em 77% de rendimento isolado (Tabela 2). Cabe destacar que este produto não pode ser obtido pelo método anteriormente descrito por nosso grupo de pesquisa com a utilização de Oxone[®] devido à uma desproteção do cetal.³³

Adicionalmente, com o intuito de avaliar a abrangência e eficiência deste método, estendeu-se as condições reacionais a outras 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridinas **1b-i** frente ao disseleneto de difenila **2a** sob as condições otimizadas. Os resultados estão expressos na Tabela 3.

Primeiramente, foi estudada a influência do grupo R¹ ligado aos substratos **1b-f** na reação com disseleneto de difenila **2a**. Quando os materiais de partida **1b** e **1c** contendo substituintes doadores de elétrons (R¹ = 4-CH₃C₆H₄) e retiradores de elétrons (R¹ = 4-ClC₆H₄) no anel aromático da fração ariletinila foram usados, os compostos **3o** e **3p** foram obtidos ambos após 0,5 h em ótimo rendimento de 96%. Rendimentos um pouco inferiores foram observados ao utilizar os materiais de partida *orto*-substituídos **1d** (R¹ = 2-CH₃C₆H₄) e **1e** (R¹ = 2-ClC₆H₄), o que levou a formação dos produtos **3q** e **3r** em rendimentos de 85% e 88% após 1 h e 0,5 h, respectivamente. Quando foi utilizada a etinilpiridina contendo uma porção estericamente impedida **1f** (R¹ = 1-naftila), o produto **3s** foi obtido com 89% de rendimento após 0,5 h de reação.

3. Apresentação e discussão dos resultados

Tabela 3. Variação do escopo de 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridinas **1b-i**.^{a,b}

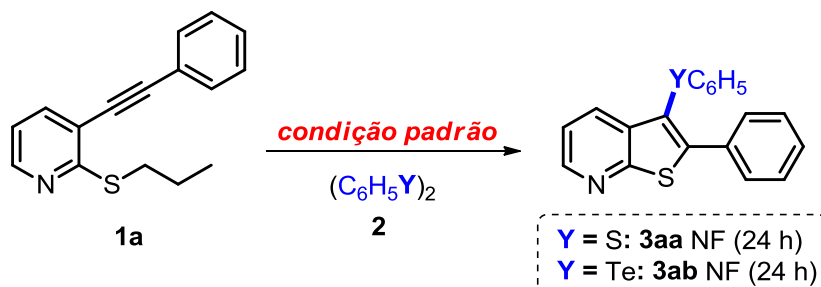


^a Uma mistura de 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridinas **1b-i** (0,15 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,110 mmol), em hexano (2,0 mL) foi irradiada com um chip de LED azul (50 W) sob atmosfera de O₂ à temperatura ambiente (25 °C) durante o tempo indicado (monitorado por CCD). ^b Rendimentos obtidos após purificação por coluna cromatográfica.

Por fim, os grupos metila e feniletinila diretamente ligados à porção piridina também foram explorados. Dessa forma, ao empregar os substratos **1g** e **1h** contendo grupos 5-CH₃ e 6-CH₃ respectivamente, os produtos desejados **3t** e **3u** foram obtidos em rendimentos de 91% e 90% após 0,5 h, respectivamente. Um rendimento semelhante foi observado quando o substrato **1i** contendo um grupo feniletinila ligado diretamente à piridina foi utilizado. Assim, após 0,5 h de reação o produto **3v** pode ser obtido de forma regioseletiva em um rendimento de 91% (Tabela 3).

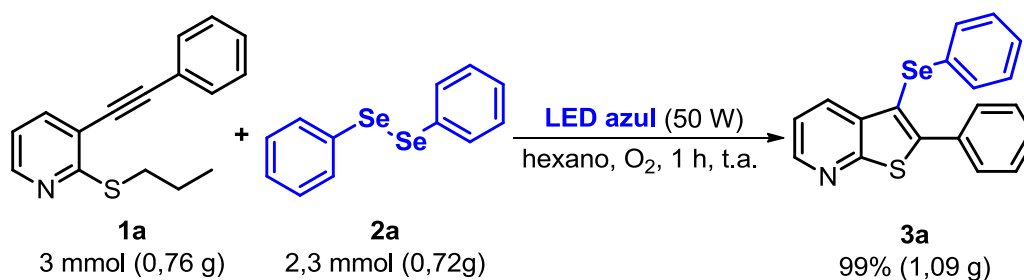
3. Apresentação e discussão dos resultados

Após isso, também testou-se a utilização de outras espécies de dicalcogeneto de diorganoíla **2**, tais como dissulfeto de difenila **2o** e ditelureto de difenila **2p**. Entretanto, na utilização destes não ocorreu reação entre os materiais de partida, mesmo após 24 h de reação (Esquema 35).



Esquema 35

Para demonstrar a aplicação prática deste método para a síntese de 2-aryl-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas, uma reação de aumento de escala foi realizada utilizando **1a** (3 mmol, 0,76 g) e **2a** (2,3 mmol, 0,72 g) sob as condições de reação padrão (Esquema 36). Assim, após 1 h de reação o produto **3a** pôde ser obtido em 99% de rendimento (1,09 g), o que destaca o grande potencial desta transformação em uma possível aplicação industrial.



Esquema 36

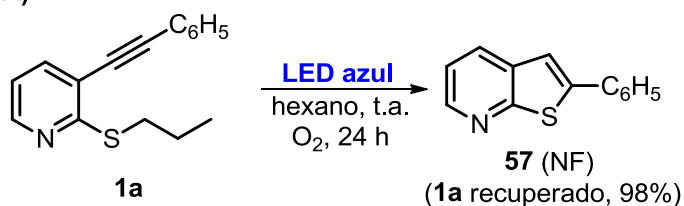
3.1.1. Elucidação do mecanismo para a síntese de 2-organil-3-(organosselanyl)tieno[2,3-*b*]piridinas 3

Dando continuidade ao trabalho, foram realizados alguns experimentos de controle para elucidar um possível mecanismo para a síntese de 2-aril-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas **3** (Esquema 37). Assim, primeiramente foi realizada uma reação entre o substrato **1a** sem a utilização do disseleneto de difenila **2a**, para verificar a formação do produto de ciclização 2-feniltieno[2,3-

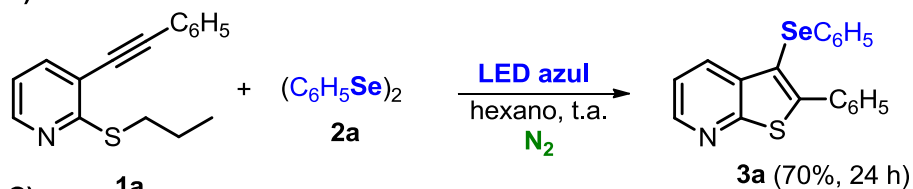
3. Apresentação e discussão dos resultados

b]piridina **57** como um possível intermediário reacional. No entanto, mesmo após 24 h de reação, a formação do produto **57** não foi observada e o material de partida **1a** foi recuperado (Esquema 37A). Este resultado sugere que a incorporação do grupo fenilselanila não ocorre após uma etapa de ciclização intramolecular do substrato **1a**, e o composto **57** não é um possível intermediário desta reação.

A)



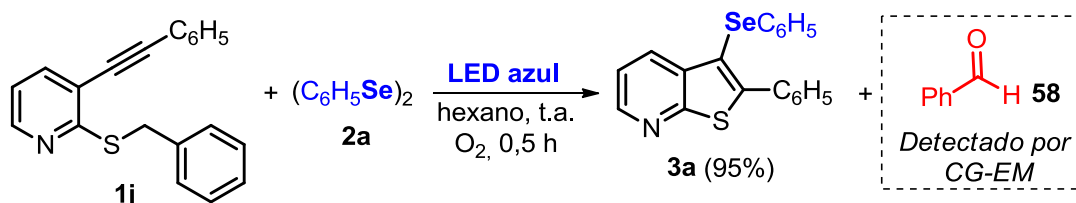
B)



C)



D)



Esquema 37

Posteriormente, foi realizado um teste reacional sob atmosfera inerte de nitrogênio (Esquema 37B). Neste caso, a reação necessitou de um maior tempo reacional para o total consumo dos materiais de partida (24 h), e o produto **3a** foi obtido em um rendimento de 70%. Esse resultado confirma que O_2 atua como agente oxidante na reação, visto que a reação ocorre de forma mais rápida comparado ao uso de atmosfera de nitrogênio (Esquema 37B). Em seguida, a reação foi conduzida na presença de 3 equivalentes dos inibidores radicalares benzeno-1,4-diol (hidroquinona) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO). Nestes experimentos, o produto **3a** foi obtido com 12% de

3. Apresentação e discussão dos resultados

rendimento utilizando hidroquinona e quando utilizado o TEMPO não observou-se a formação do produto **3a**. Esses resultados sugerem que a reação passa por um mecanismo radicalar (Esquema 37C). Por fim, realizou-se uma reação empregando o material de partida **1j**, com a intenção de verificar algum subproduto estável ao final da reação. Assim, após 0,5 h de reação o produto **3a** foi obtido com 95% de rendimento, sendo possível detectar por CG-EM a formação do benzaldeído **58** como subproduto da reação (Esquema 37D).

Além disso, foi realizada uma análise de RMN de ^1H da reação em bruto para verificar a possível formação de peróxido de hidrogênio. Assim, foi detectado por análise de RMN de ^1H o aparecimento de um sinal em aproximadamente 9,74 ppm que pode ser atribuído ao H_2O_2 (Figura 7 espectro azul).⁵⁶ Esse resultado justifica a pequena formação do ácido benzenosselenínico ao final da reação, visto que o peróxido de hidrogênio pode reagir com o disseleneto de difenila levando a formação do ácido (Figura 7).

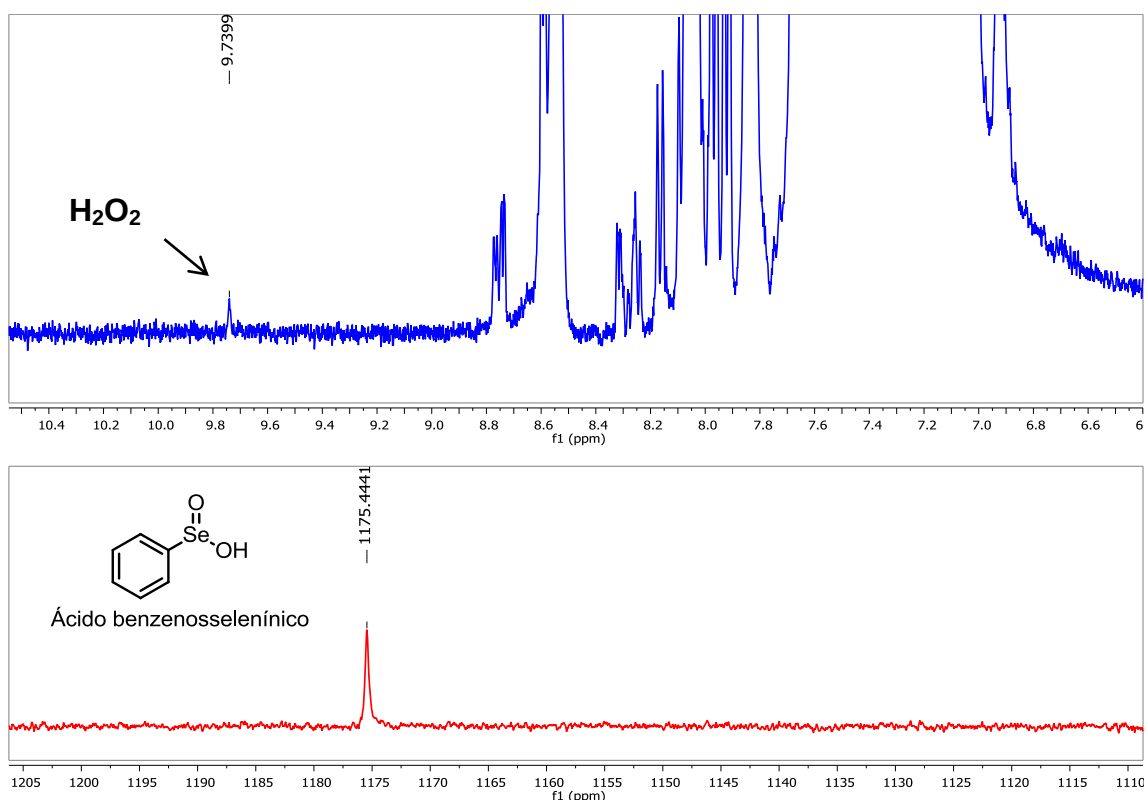


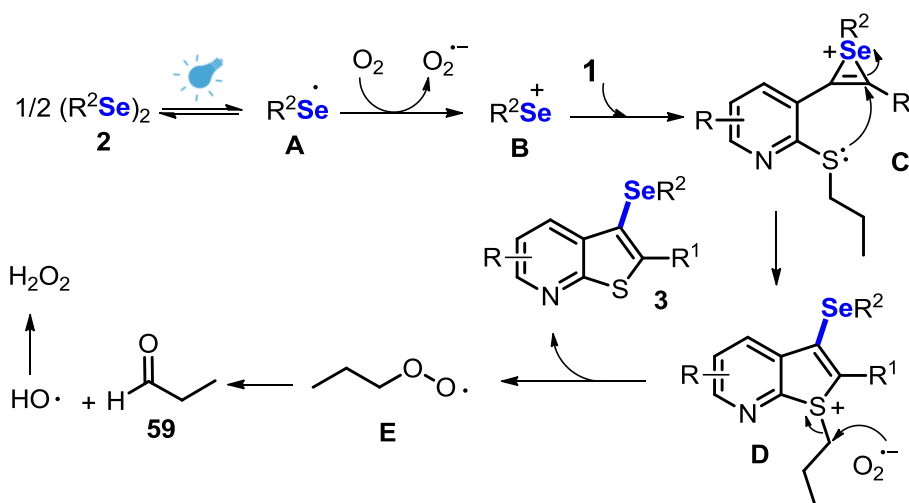
Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da reação em bruto entre **1a** e **2a** (espectro azul) e espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, DMSO-d_6) do ácido benzenosselenínico formado na reação (espectro vermelho).

⁵⁶ Monakhova, Y. B.; Diehl, B. W. K. *Anal. Methods* **2016**, 8, 4632-4639.

3. Apresentação e discussão dos resultados

3.1.2. Proposta mecanística

Assim, a partir dos resultados obtidos nos experimentos de controle e baseado em relatos da literatura,⁵⁷ um mecanismo plausível para esta transformação é apresentado no Esquema 38. Inicialmente, ocorre uma clivagem homolítica da ligação Se-Se, gerando a espécie radicalar de selênio **A** (Esquema 38). Neste ponto, o processo poderia seguir uma ciclização radicalar, na ausência de oxigênio molecular (Esquema 37, equação B). No entanto, o O₂ pode melhorar o desempenho da reação, oxidando o radical **A** gerando a espécie eletrofílica de selênio **B** e 1 equivalente do íon superóxido. Na presença da espécie **B**, o substrato **1** é convertido no selenirânio **C**, que sofre uma selenociclização para produzir o sulfônio **D**. Este, por sua vez sofre um ataque nucleofílico do íon superóxido (O₂^{•-}) para formar o produto desejado **3** e o radical peroxila **E**.⁵⁸ Por fim, o intermediário **E** sofre uma decomposição promovida pela luz visível levando a formação do respectivo aldeído **59** e um radical hidroxila, que pode ser convertido em H₂O₂ (Esquema 38).



Esquema 38

3.2. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H), carbono treze (RMN de ¹³C), DEPT-135, selênio setenta e sete (RMN de ⁷⁷Se), espectrometria de massas

⁵⁷ (a) An, C.; Li, C.-Y.; Huang, X.-B.; Gao, W.-X.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6710-6714. Rafique, J.; Rampon, D. S.; Azeredo, J. B.; Coelho, F. L.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. *Chem. Rec.* **2021**, 21, 1-24.

⁵⁸ (a) Hayyan, M.; Hashim, M. A.; AlNashef, I. M. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3029-3085.

3. Apresentação e discussão dos resultados

de baixa (EM) e alta resolução (EMAR). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural das 2-aryl-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas **3**, escolheu-se o RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT-135, RMN em duas dimensões (COSY, HMBC e HSQC) e selênio setenta e sete (RMN de ^{77}Se) do composto **3c** (Figuras 8 e 9).

Na Figura 8 se observa o espectro de RMN ^1H do composto **3c**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) submetido à um campo magnético de 9,4 T na frequência de 400 MHz. Assim, foram observados oito sinais referentes aos 15 hidrogênios da molécula. Analisando a região de campo baixo do RMN ^1H é possível observar na região de 8,54 ppm um duplo dubleto com constantes de acoplamento $J = 4,6$ e $1,5$ Hz e integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio diretamente ligado ao carbono próximo ao átomo de nitrogênio da piridina H-1. Em 8,08 ppm, se observa outro duplo dubleto com constantes de acoplamento $J = 8,1$ e $1,5$ Hz e integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-3 ligado à piridina. Ainda na região dos hidrogênios ligados a grupos aromáticos, se observa em 7,67-7,65 ppm um multipletto com integral relativa igual a 2 H correspondente aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-14. De maneira semelhante, observa-se entre 7,47-7,41 ppm um multipletto com integral relativa igual a 3 H referentes aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-15 e o H-16, ambos presentes na fenila não substituída.

Já em 7,28 ppm, é observado um duplo dubleto com integral relativa igual a 1 H e constantes de acoplamento $J = 8,1$ e $4,6$ Hz, referente ao átomo de hidrogênio H-2 da piridina. Além disso, estão presentes no espectro mais dois multipletos, nas regiões de 7,13-7,10 e 6,70-6,68 ppm, com integral relativa igual a 2 H cada, referentes aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-9 e H-10, respectivamente. Analisando a região de campo alto do espectro no deslocamento químico de 3,71 ppm, observa-se um singlete referente aos três átomos de hidrogênio H-12 da metoxila.

3. Apresentação e discussão dos resultados

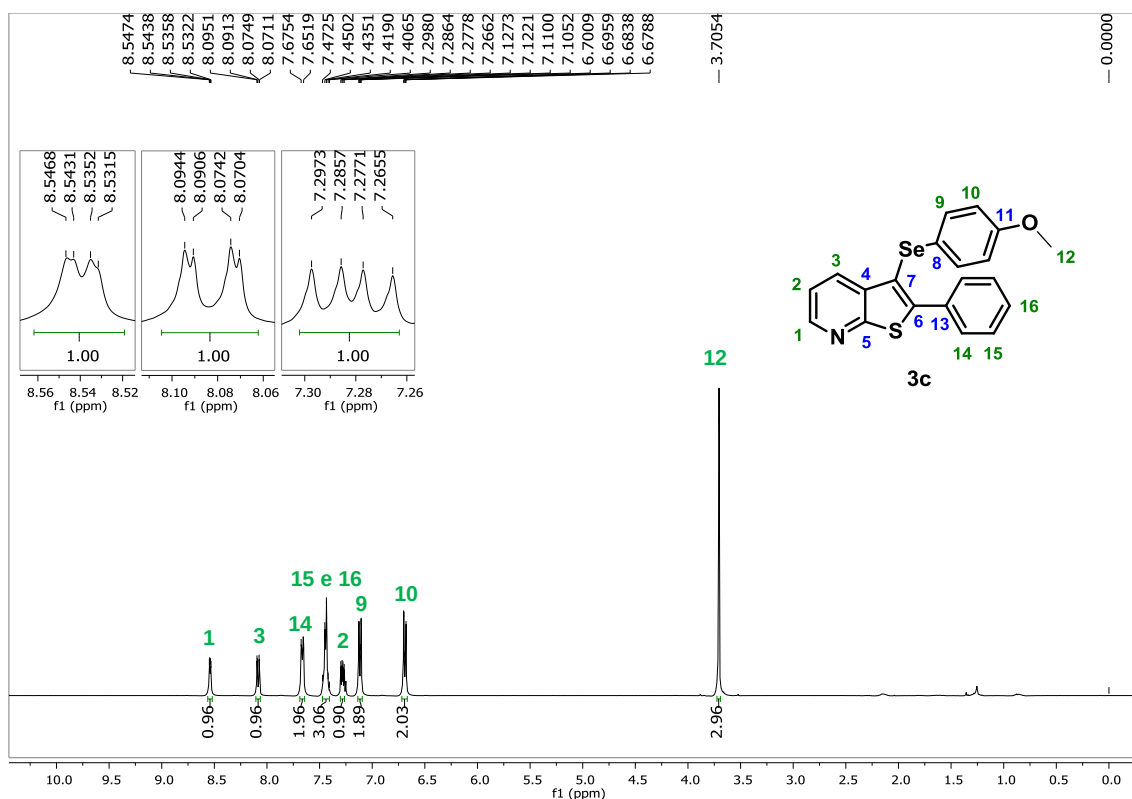


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

O composto **3c** foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido a um campo magnético de 9,4 T na frequência de 100 MHz. No espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** (Figura 9) é possível observar 16 sinais referentes aos 20 carbonos da estrutura.

Na região de campo baixo do espectro em 161,0 ppm se observa um sinal corresponde ao carbono C-5, ligado diretamente ao átomo de nitrogênio. Já em 159,0 ppm encontra-se o sinal correspondente ao carbono quaternário C-11 ligado diretamente ao átomo de oxigênio. Em 148,4 ppm se observa outro carbono quaternário referente ao carbono C-6 ligado ao átomo de enxofre. Em seguida, na região de 147,2 ppm observa-se o carbono C-1 do anel piridínico ligado diretamente ao átomo de nitrogênio. Já o sinal em 136,2 ppm é referente ao carbono C-4, seguido pelo carbono C-13 em 133,9 ppm e do carbono C-3 da piridina em 132,7 ppm.

Na região de 132,1 ppm é observado outro sinal correspondente aos carbonos quimicamente equivalentes C-9. Em 130,4 ppm é observado um sinal referente aos dois carbonos quimicamente equivalentes C-14 da fenila não substituída. Já em 129,3 ppm é observado um sinal correspondente ao carbono

3. Apresentação e discussão dos resultados

C-16 da fenila, seguido do sinal em 128,6 ppm dos carbonos quimicamente equivalentes C-15.

Em 128,3 ppm, se observa o carbono C-8 ligado diretamente ao átomo de selênio, seguido pelos carbonos C-2 da piridina e dos carbonos quimicamente equivalentes C-10 em 120,5 e 115,2 ppm, respectivamente. Em 114,9 ppm encontra-se o carbono vinílico C-7 ligado próximo ao átomo de selênio. Por fim, em 55,4 ppm pode-se observar o sinal referente ao carbono C-12 da metoxila.

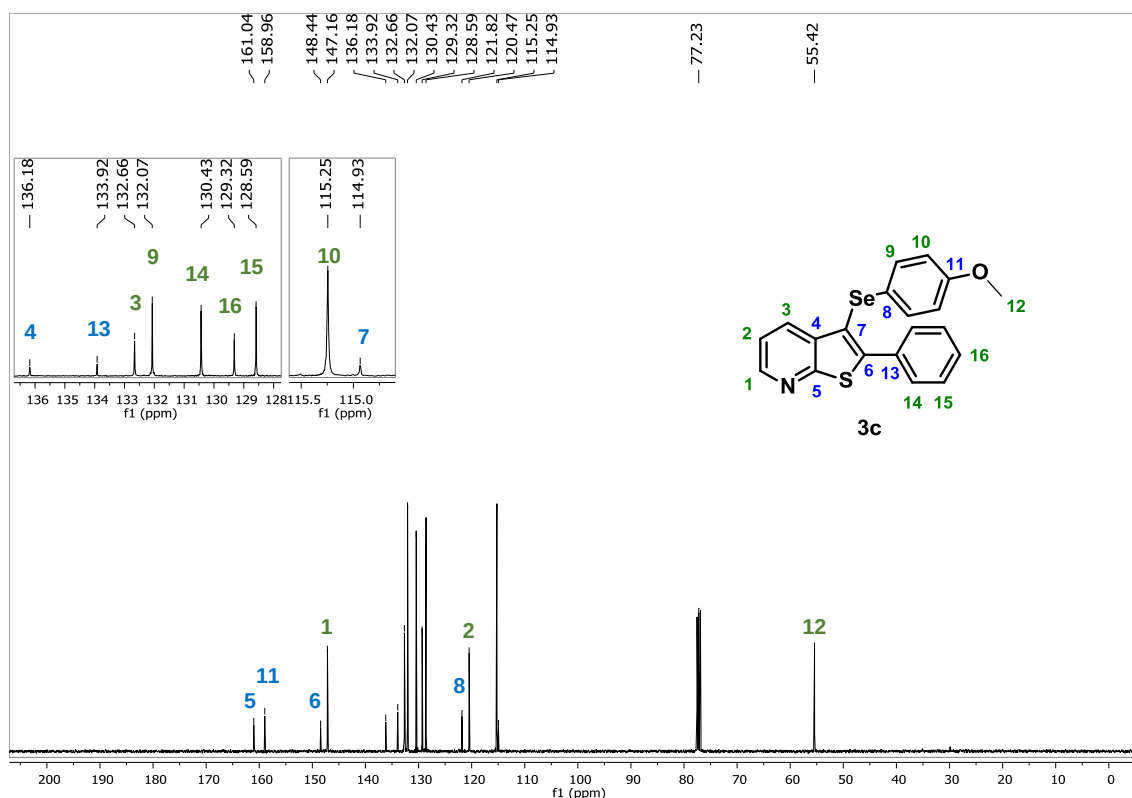


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

A atribuição de sinais de átomos de H e de C descrita anteriormente foi baseada em experimentos de RMN em duas dimensões (COSY, HMBC e HSQC). No experimento de HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation*), mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono, enquanto o experimento de HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) mostra a correlação entre carbonos e prótons separados por duas ou mais ligações químicas de distância.

3. Apresentação e discussão dos resultados

Assim, foi realizado primeiramente o experimento de HSQC (Figura 10), no qual foi possível identificar a posição de H-9, H-10, H-14, H-15 e H-16, visto que estes hidrogênios se correlacionam diretamente com o carbono no qual estão ligados diretamente C-9, C-10, C-14, C-15 e C-16, respectivamente.

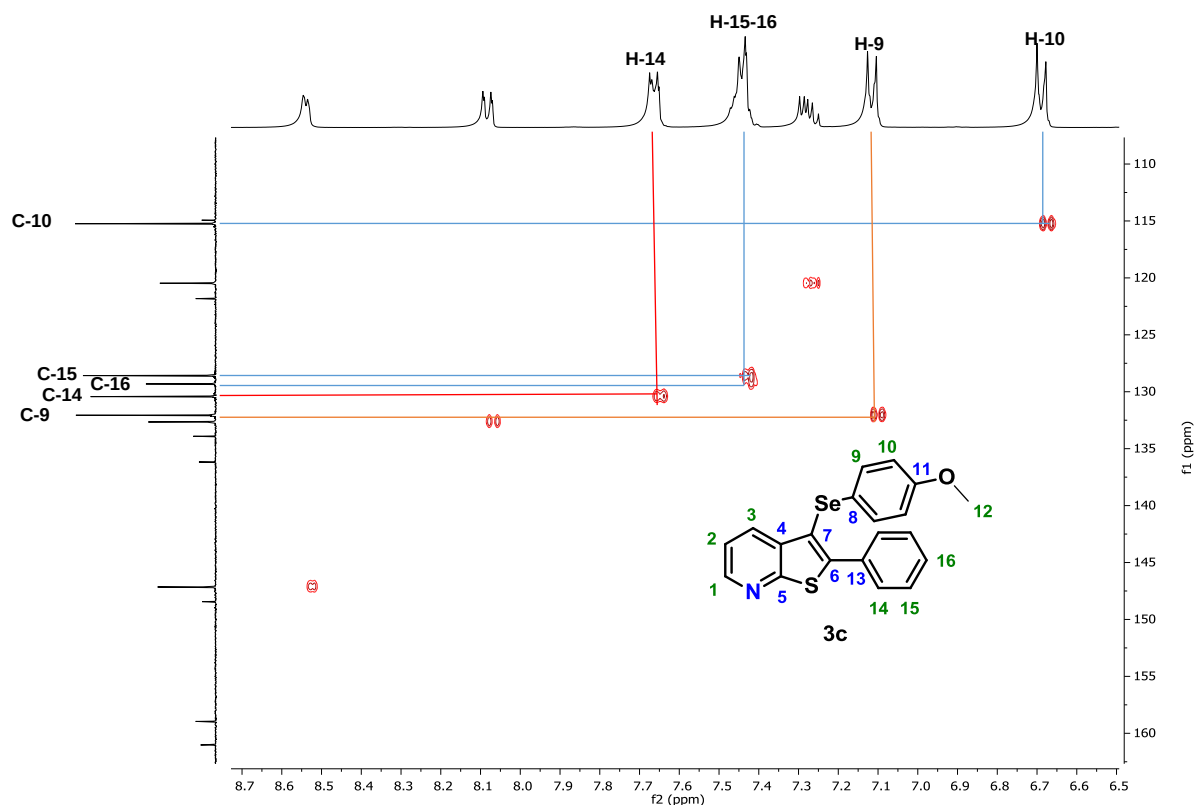


Figura 10. Expansão RMN-2D de HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

3. Apresentação e discussão dos resultados

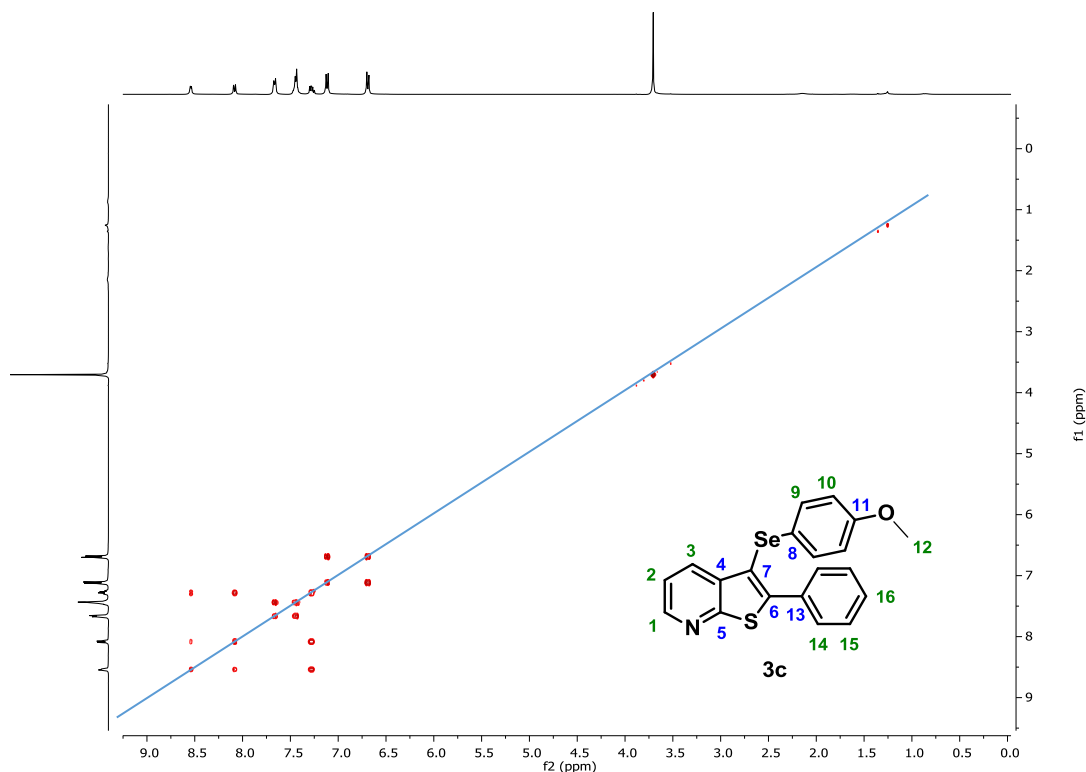


Figura 5. RMN-2D de ^1H - ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

Posteriormente, foi realizado o experimento de RMN de ^1H - ^1H -COSY (*Correlated Spectroscopy*) do composto **3c**. A partir dessa técnica é possível identificar os hidrogênios vizinhos, sendo as correlações mais intensas aquelas em que os hidrogênios estão separados a três ligações (3J). Assim, partindo-se do hidrogênio H-1 (hidrogênio diretamente ligado ao carbono próximo ao átomo de nitrogênio da piridina), foi possível identificar os hidrogênios H-2 e H-3 (Figuras 12 e 13), visto que o H-1 apresenta uma correlação forte (3J) com o hidrogênio H-2 e correlação fraca (4J) com o hidrogênio H-3. Além disso, observa-se uma correlação forte (3J) do hidrogênio H-2 com seus hidrogênios vizinhos H-1 e H-3 (Figuras 11 e 12).

3. Apresentação e discussão dos resultados

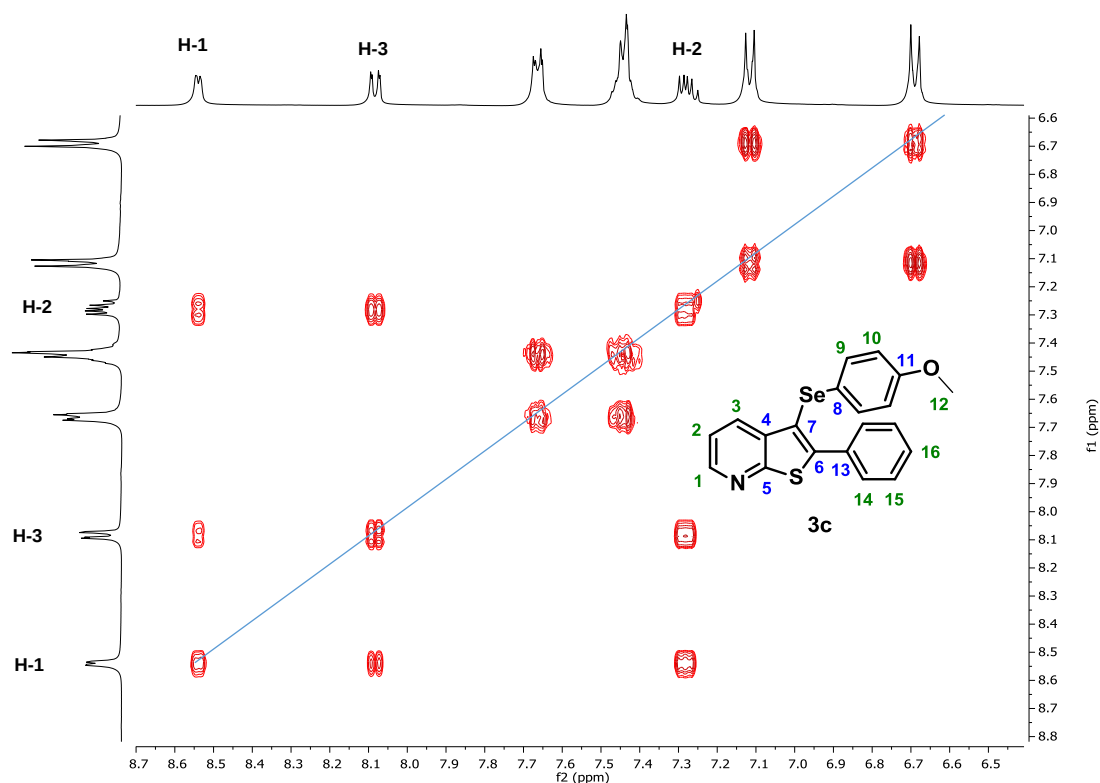


Figura 6. Expansão RMN-2D de ^1H - ^1H -COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

Após isso, também foi feita uma análise de RMN de ^1H - ^{15}N -HMBC, no qual se observou um sinal em 292,7 ppm, que corresponde ao único átomo de nitrogênio da molécula. Além disso, foi possível verificar a correlação dos hidrogênios H-1 e H-2 ao átomo de nitrogênio, visto que neste tipo de análise é observada uma maior correlação a uma distância de três ligações (3J). Dessa forma, foi observada uma correlação forte (3J) do átomo de nitrogênio com o hidrogênio H-2 e, uma correlação fraca (2J) com o hidrogênio H-1 da piridina (Figura 13).

3. Apresentação e discussão dos resultados

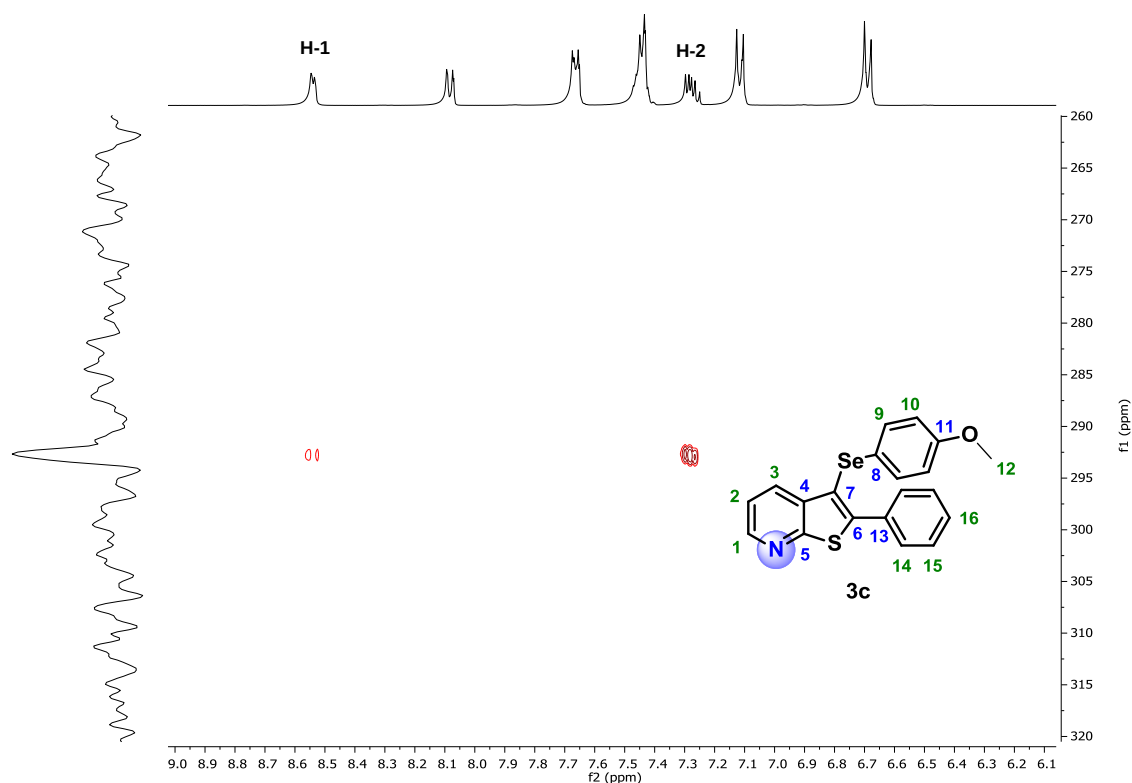


Figura 7. Expansão RMN-2D de ^1H - ^{15}N -HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

Com a elucidação dos hidrogênios H-12, foi possível determinar o carbono C-11, o único carbono quaternário que terá acoplamento com os hidrogênios da metoxila (Figura 14). Conhecendo o carbono C-11, foi possível elucidar pelo experimento de HMBC os hidrogênios H-9 (3J) e H-10 (2J) (Figuras 15 e 16). Além disso, percebeu-se uma correlação intensa (3J) dos hidrogênios H-10 com o carbono C-8 e dos hidrogênios H-9 com o carbono C-11.

Ainda no experimento de HMBC, e partindo-se do hidrogênio H-3, foi observada uma correlação intensa (3J) do hidrogênio H-3 com os carbonos C-1, C-5 e C-7 (Figura 15). Conhecendo-se o carbono C-6 foi possível verificar a correlação intensa (3J) com o hidrogênio H-14 e consequentemente a correlação intensa entre o hidrogênio H-14 com o carbono C-16. Além disso, verificou-se uma correlação (2J) entre o H-14 com o carbono C-15 e uma correlação intensa (3J) entre o hidrogênio H-15 e o carbono C-13. Por fim, ainda foi observada uma correlação intensa (3J) dos hidrogênios H-2 com o carbono C-4 (Figura 15).

3. Apresentação e discussão dos resultados

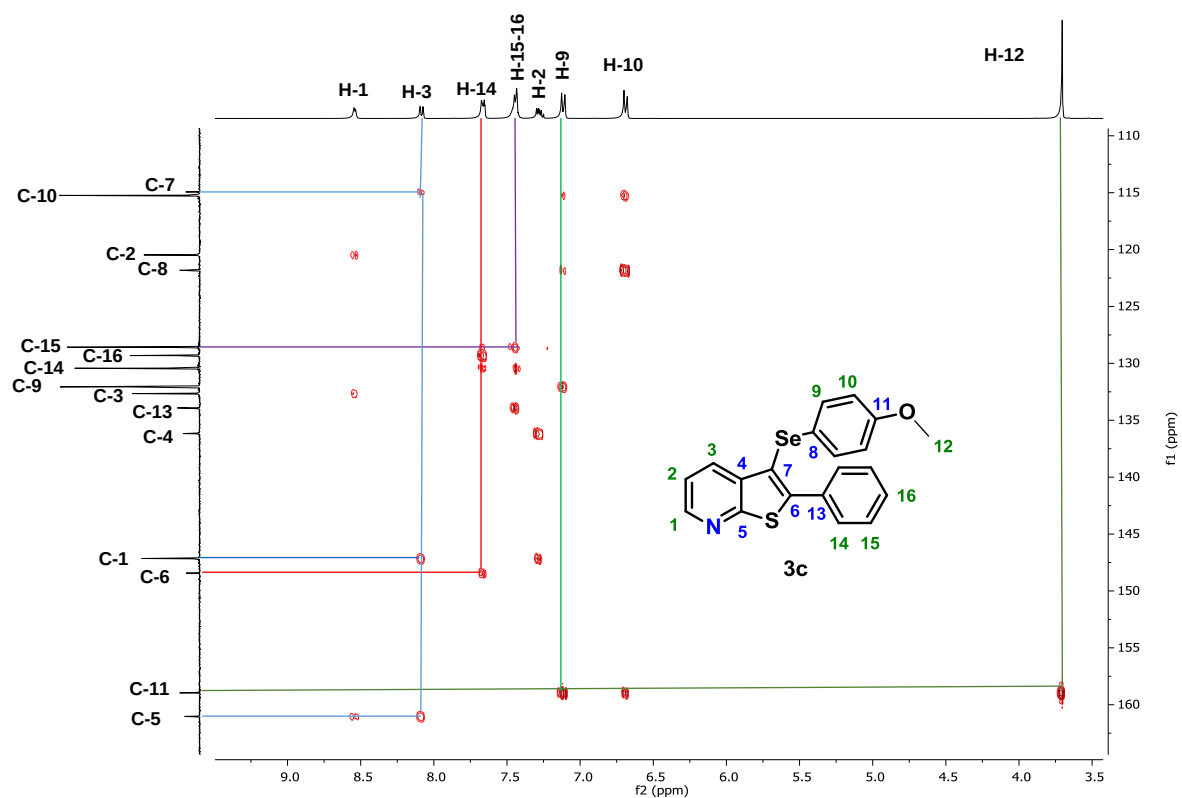


Figura 8. Expansão RMN-2D de HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

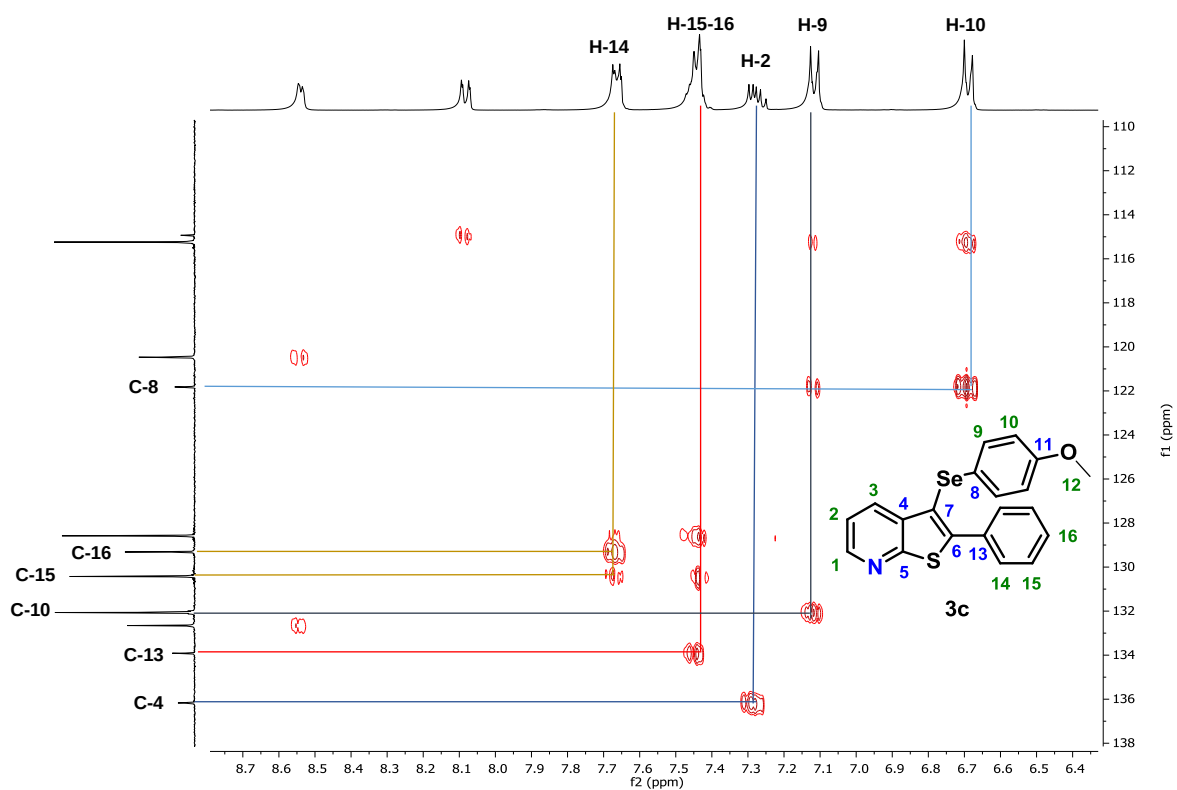


Figura 9. Expansão RMN-2D de HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

3. Apresentação e discussão dos resultados

Por fim, foi realizado um experimento de RMN ^{77}Se a fim de complementar a elucidação do composto **3c**, no qual foi observado um sinal em 252,3 ppm referente ao átomo de selênio da molécula (Figura 16).

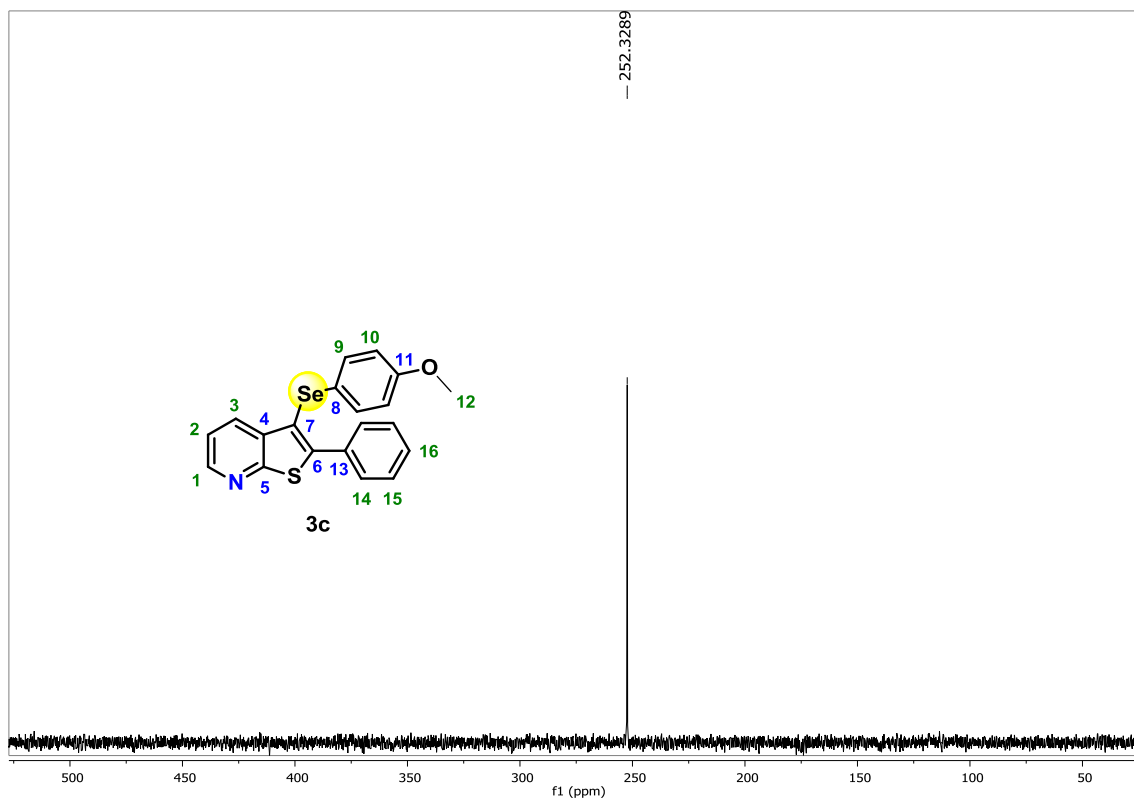


Figura 10. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

4. Considerações Finais

4. Considerações finais

Com base no que foi proposto inicialmente, foi desenvolvido um método alternativo para a preparação de 2-*aril*-(3-organosselanyl)ieno[2,3-*b*]piridinas promovida por luz visível (LED azul). Este método ambientalmente amigável envolve a reação de ciclização radicalar intramolecular de 3-(organiletinil)-2-(propiltio)piridinas com espécies radicalares de selênio geradas a partir da clivagem homolítica da ligação Se-Se utilizando LEDs azuis e hexano como solvente sob atmosfera de oxigênio.

Foi possível constatar que a reação se mostrou muito mais rápida na presença de atmosfera de O₂. Além disso, quando foi variado o escopo de disselenetos de diorganoíla, observou-se que foi necessário um maior tempo de reação para o total consumo dos materiais de partida. Por outro lado, não observou-se mudanças significativas no tempo de reação ao realizar a variação do escopo de 3-(organiletinil)-2-(propiltio)piridinas com disseleneto de diorganoíla.

Também foram realizados diversos experimentos de controle que proporcionaram a elucidação do mecanismo reacional, sendo possível comprovar a formação do coproduto da reação formado ao final da reação após a etapa de ciclização.

Assim, foi possível obter vinte e dois compostos em bons a excelentes rendimentos (57-99%) na ausência de fotocatalisadores externos utilizando hexano como solvente da reação em tempos reacionais que variaram de 0,5-72 h. O uso de hexano se mostrou vantajosa, devido a facilidade de purificação dos produtos, visto que não se faz necessário a extração da reação, diminuindo desta forma a geração de resíduos.

Quanto às perspectivas referentes a este trabalho pretende-se ainda realizar ensaios biológicos dos compostos sintetizados. Além disso, pretende-se ainda realizar estudos em um espectrofotômetro com a intenção de coletar mais informações a respeito da reação desenvolvida. Convém destacar que os resultados encontrados neste trabalho estão em fase de redação científica e com expectativa de publicação em um periódico da área.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e métodos

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HMBC, HSQC e ^{77}Se foram obtidos em um espectrômetro de RMN Bruker Avance III HD, que opera na frequência de 400 MHz (Laboratório de RMN - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). 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 /DEPT-135, já para os espectros de RMN ^{77}Se foi utilizado o disseleneto de difenila como padrão interno; $\delta = 463,0$ ppm em CDCl_3). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = sinpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, quint = quinteto, sext = sexteto e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) foi 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 a gás acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMSQP2010 (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 (%).

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) por ionização de *eletrospray* (ESI-QTOF) foram realizadas em um instrumento Bruker Daltonics micrQTOF-Q II em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila de grau *HPLC* e injetadas na fonte APCI por meio de uma seringa a uma taxa de fluxo de $5,0 \mu\text{L min}^{-1}$. Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: as voltagens de capilar e cone foram ajustadas para +3500 V e -500 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 180 °C. Para a aquisição e processamento dos dados, utilizou-se o *software* Compass 1.3 para o micrQTOF-Q II (Bruker daltonics,

USA). Os dados foram coletados na faixa m/z de 50-1200 à velocidade de duas varreduras por segundo.

5.1.4. 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. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁵⁹ 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, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos. 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, luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

5.1.6. Aparelho de luz visível feito manualmente

Foram utilizados diferentes chips de LED de 50 W (azul, verde e branco). O chip de LED azul tem um fluxo luminoso de 1200-2000 lm, um regime de comprimento de onda de 460-470 nm e um comprimento de onda central de 470 nm. Os chips de LED foram fixados na superfície do sistema de dissipador de calor com cooler de CPU disponível comercialmente, impedindo a transferência de calor para o frasco de reação. Os tubos de reação (tubo de ensaio de 5 mL) foram posicionados a aproximadamente 1 cm da fonte de luz.

⁵⁹ Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 8th ed., Butterworth-Heinemann: Amsterdam, 2017.

Em todas as reações, a temperatura interna do tubo reacional foi mantida em um faixa de 23 a 25 °C.

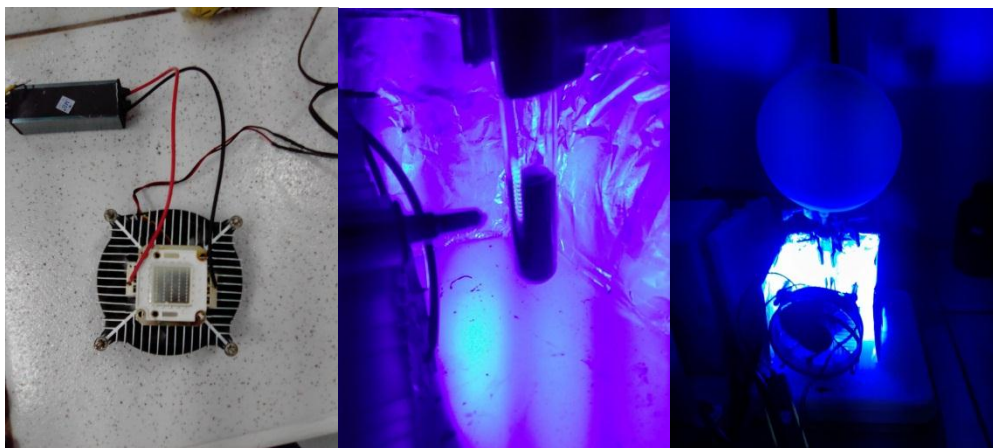


Figura 17. Aparelho de luz visível utilizado nas reações fotoinduzidas.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento para preparação dos dicalcogenetos de diorganoíla 2

Disselenetos de diarila: 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; 31,0 mmol), iodo e THF anidro (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 (30,0 mmol) em THF anidro (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 fosse consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual passou-se a adicionar calcogênio elementar (31,0 mmol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. Após o consumo de todo o calcogênio adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se o sistema aberto por 12 horas para que ocorresse a oxidação para dicalcogeneto de diorganoíla. A reação foi extraída com acetato de etila (5x 50,0 mL), seca sobre sulfato de magnésio

anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto, quando sólido, foi obtido puro após recristalização em hexano.

Disseleneto de dibutila: Em uma suspensão do selênio elementar (50 mmol) e THF (50,0 mL), adicionou-se lentamente ⁿBuLi a -78 °C (1,1 equiv.). A mistura foi agitada durante 1,0 h a temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se etanol e, após alguns minutos adicionou-se lentamente uma solução saturada de cloreto de amônio (25,0 mL) e a solução foi diluída com acetato de etila (30,0 mL). Agitou-se a mistura por 24,0 h em contato com o ar atmosférico. Posteriormente a fase orgânica foi separada e lavada com água (3 x 20,0 mL) e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

5.2.2. Preparação do PdCl₂(PPh₃)₂⁶⁰

A uma suspensão de PdCl₂ (0,301g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198g; 3,4 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até quase a secura. Resfriou-se a reação e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50,0 mL), aqueceu-se a 60 °C e adicionou-se lentamente a PPh₃ (1,780 g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a agitação por mais 2-3 minutos. Formou-se um sólido amarelo. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, lavou-se o sólido com éter etílico (2x 10,0 mL) e secou-se em bomba de alto vácuo. O PdCl₂(PPh₃)₂ foi obtido em 97% de rendimento na forma de um sólido amarelo.

5.2.3. Procedimento geral para a síntese das 3-bromo-2-(alquiltio)piridinas 55a-e

Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 25,0 mL, foram adicionados H₂O (6,0 mL), NaOH (0,340 g, 8,4 mmol) e o apropriado alquiltio (0,640 g, 8,4 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse período, adicionou-se a

⁶⁰ Hartley, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119-137.

apropriada 3-bromo-2-cloropiridina **54a-d** (6,0 mmol) e o brometo de tetrabutilamônio (0,060 g, 0,18 mmol). Após isso, a temperatura foi acrescida para 82 °C (banho de óleo), e a reação permaneceu sob agitação magnética por mais 12 h. Após o término da reação, adicionou-se água (25,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi isolado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 68-93%.

5.2.4. Procedimento geral para a síntese de 3-(organiletinil)-2-(alquiltio)piridinas 1a-j.

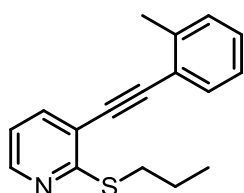
Em um balão de duas bocas de 50,0 mL equipado com agitação magnética e sistema de refluxo sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%, 0,105 g) e trietilamina (8,0 mL). Depois disso, a apropriada 3-bromo-2-(alquiltio)piridina **55** (3,0 mmol) solubilizada em trietilamina foi adicionada, seguida pela adição do arilacetileno (3,3 mmol), e a mistura foi agitada por 5 minutos à temperatura ambiente (25 °C). Em seguida, foi adicionado o CuI (2 mol%, 0,011 g) e a temperatura foi aumentada para 100 °C (banho de óleo). A reação permaneceu sob agitação magnética por 3 h. Em seguida, a reação foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 1% até a neutralização completa da fase aquosa. A fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (99:1) como eluente. Rendimento: 70-90%.

5.2.5. Procedimento geral para a síntese de 2-organil-3-(organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas 3

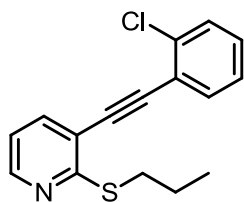
Em um tubo de ensaio foi adicionado a apropriada 3-(organiletinil)-2-(alquiltio)piridina **1a-j** (0,150 mmol), disseleneto de diorganoóla **2** (0,110 mmol) e hexano (2 mL). A mistura resultante foi irradiada com um chip de LED azul de 50 W em atmosfera de O₂ à temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante o tempo indicado na Tabela 2. O produto bruto obtido foi diretamente purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (97/3) como eluente.

5.3. Dados Espectrais

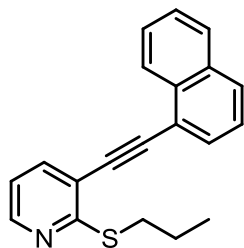
Para os compostos sintetizados neste trabalho, foram realizadas análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM), e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono (RMN ¹³C), para confirmação da estrutura dos compostos obtidos. Para os compostos inéditos, foram também realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).



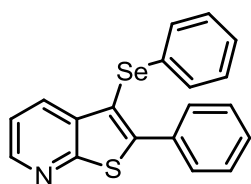
2-(Propiltio)-3-(2-toliletinil)piridina **1d**: Rendimento: 0,705 g (88%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,36 (dd, *J* = 4,9 e 1,8 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 7,6 e 1,8 Hz, 1H); 7,55-7,53 (m, 1H); 7,26-7,23 (m, 2H); 7,20-7,15 (m, 1H); 6,95 (dd, *J* = 7,6 e 4,9 Hz, 1H); 3,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,58 (s, 3H); 1,77 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 148,0; 140,7; 138,7; 132,2; 129,7; 129,0; 125,8; 122,7; 118,4; 118,2; 97,4; 88,8; 32,0; 22,9; 21,2; 13,9. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 148,0 (CH); 138,7 (CH); 132,2 (CH); 129,7 (CH); 129,0 (CH); 125,8 (CH); 118,4 (CH); 32,0 (CH₂); 22,9 (CH₂); 21,2 (CH₃); 13,9 (CH₃). EM (int. rel., %) *m/z*: 267 (28,0); 238 (53,5); 224 (100,0); 176 (11,8); 139 (7,3); 77 (2,9). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₁₇H₁₈NS [M+H]⁺: 268,1160, encontrada: 268,1155.



3-[(2-Clorofenil)etnil]-2-(propiltio)piridina **1e**: Rendimento: 0,689 g (80%); óleo laranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,38 (dd, J = 4,9 e 1,7 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 7,6 e 1,7 Hz, 1H); 7,64-7,61 (m, 1H); 7,45-7,43 (m, 1H); 7,31-7,24 (m, 2H); 6,96 (dd, J = 7,6 e 4,9 Hz, 1H); 3,21 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,78 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,1; 148,5; 139,2; 136,2; 133,7; 129,9; 129,6; 126,7; 123,0; 118,4; 117,6; 94,9; 89,9; 32,1; 22,9; 13,9; RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 148,5 (CH); 139,2 (CH); 133,7 (CH); 129,9 (CH); 129,6 (CH); 126,7 (CH); 118,4 (CH); 32,1 (CH_2); 22,9 (CH_2); 13,9 (CH_3). EM (int. rel., %) m/z : 287 (22,5); 252 (100,0); 223 (29,4); 176 (16,5); 139 (7,8); 77 (1,8). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288,0614, encontrada: 288,0599.

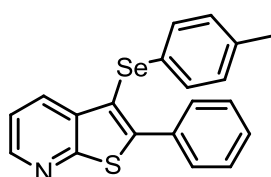


3-(Naftalen-1-iletinil)-2-(propiltio)piridina **1f**: Rendimento: 0,636 g (70%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,39 (dd, J = 4,8 e 1,8 Hz, 1H); 7,87-7,85 (m, 2H); 7,82-7,80 (m, 1H); 7,73 (dd, J = 7,6 e 1,8 Hz, 1H); 7,64-7,60 (m, 1H); 7,55-7,52 (m, 1H); 7,48-7,44 (m, 1H); 6,98 (dd, J = 7,6 e 4,8 Hz, 1H); 3,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,81 (sext, J = 7,3 Hz, 2H); 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,8; 148,2; 138,9; 133,4; 130,9; 129,5; 128,5; 127,2; 126,7; 125,4; 120,6; 118,5; 118,2; 96,6; 89,8; 32,1; 22,9; 13,9. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 148,2 (CH); 138,9 (CH); 130,9 (CH); 129,5 (CH); 128,5 (CH); 127,2 (CH); 126,7 (2x CH); 125,4 (CH); 181,5 (CH); 32,1 (CH_2); 22,9 (CH_2); 13,9 (CH_3). EM (int. rel., %) m/z : 303 (58,4); 274 (81,3); 260 (100,0); 176 (20,0); 77 (2,1). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304,1160, encontrada: 304,1150.



2-Fenil-3-(fenilselanil)tieno[2,3-*b*]piridina **3a**:³³ Rendimento: 0,054 g (98%); sólido amarelo, p.f. = 110-112 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,56 (dd, J = 4,6 e 1,2 Hz, 1H); 8,05 (dd, J = 8,0 e 1,2 Hz, 1H); 7,69-7,64 (m, 2H); 7,45-7,41

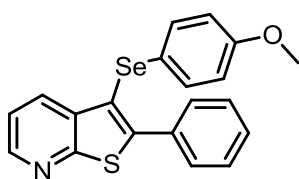
(m, 3H); 7,28 (dd, $J = 8,0$ e $4,6$ Hz, 1H); 7,15-7,12 (m, 5H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,1; 149,4; 147,4; 136,1; 133,8; 132,7; 132,3; 130,3; 129,5; 129,4; 129,39; 128,6; 126,5; 120,6; 113,6. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,4 (CH); 132,7 (CH); 130,3 (2x CH); 129,5 (2x CH); 129,4 (CH); 129,38 (2x CH); 128,6 (2x CH); 126,5 (CH); 120,6 (CH). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 262,3. EM (int. rel., %) m/z : 367 (48,0); 287 (100,0); 209 (13,6); 177 (4,6); 139 (9,9); 77 (16,5).

2-Fenil-3-(4-tolilselanil)tieno[2,3-*b*]piridina**3b**:³³

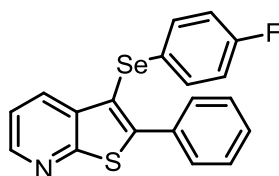
Rendimento: 0,057 g (99%); sólido amarelo, p.f. = 106-107

°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,53 (dd, $J = 4,6$ e $1,5$ Hz, 1H); 8,04 (dd, $J = 8,1$ e $1,5$ Hz, 1H); 7,68-7,64

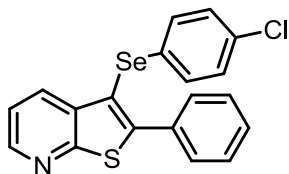
(m, 2H); 7,45-7,39 (m, 3H); 7,25 (dd, $J = 8,1$ e $4,6$ Hz, 1H); 7,05-7,03 (m, 2H); 6,95-6,93 (m, 2H); 2,22 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,0; 149,0; 147,3; 136,4; 136,1; 133,8; 132,6; 130,3; 129,7; 129,3; 128,6; 128,3; 120,5; 114,0; 21,1. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,3 (CH); 132,6 (CH); 130,3 (4x CH); 129,7 (2x CH); 129,3 (CH); 128,6 (2x CH); 120,5 (CH); 21,1 (CH_3). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 256,6. EM (int. rel., %) m/z : 381 (43,2); 301 (100,0); 287 (11,8); 209 (9,5); 139 (9,0); 77 (6,1).

3-[(4-Metoxifenil)selanil]-2-feniltieno[2,3-*b*]piridina **3c**:³³Rendimento: 0,059 g (99%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,53 (dd, $J = 4,6$ e $1,6$ Hz, 1H); 8,08 (dd, $J = 8,1$ e $1,6$ Hz, 1H); 7,68-7,64 (m, 2H);

7,47-7,41 (m, 3H); 7,27 (dd, $J = 8,1$ e $4,6$ Hz, 1H); 7,13-7,09 (m, 2H); 6,70-6,67 (m, 2H); 3,70 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,1; 158,9; 148,4; 147,2; 136,1; 133,9; 132,6; 132,0; 130,4; 129,3; 128,6; 121,8; 120,5; 115,2; 114,9; 55,4. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 148,4 (CH); 133,8 (CH); 133,2 (2x CH); 131,6 (2x CH); 130,5 (CH); 129,8 (2x CH); 121,6 (CH); 116,4 (2x CH); 56,6 (CH_3). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 252,3. EM (int. rel., %) m/z : 397 (35,5); 317 (100,0); 289 (3,4); 209 (7,4); 139 (7,8); 77 (6,3).

3-[(4-Fluorofenil)selanil]-2-feniltieno[2,3-b]piridina **3d**.³³

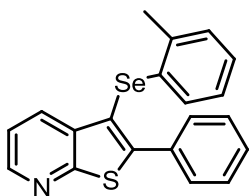
Rendimento: 0,050 g (86%); sólido laranja, p.f. = 116-118 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,56 (dd, J = 4,6 e 1,5 Hz, 1H); 8,04 (dd, J = 8,1 e 1,5 Hz, 1H); 7,66-7,62 (m, 2H); 7,45-7,41 (m, 3H); 7,29 (dd, J = 8,1 e 4,6 Hz, 1H); 7,13-7,08 (m, 2H); 6,87-6,81 (m, 2H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,0 (d, J = 244,8 Hz); 161,1; 149,2; 147,4; 135,9; 133,7; 132,4; 131,7 (d, J = 7,7 Hz); 130,3; 129,4; 128,6; 126,4 (d, J = 3,2 Hz); 120,6; 116,7 (d, J = 21,8 Hz); 114,0. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 147,4 (CH); 132,4 (CH); 131,7 (d, J = 7,7 Hz) (2x CH); 130,3 (2x CH); 129,4 (CH); 128,6 (2x CH); 120,6 (CH); 116,7 (d, J = 21,8 Hz) (2x CH). RMN ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 259,1. EM (int. rel., %) m/z : 385 (43,5); 305 (100,0); 289 (6,7); 209 (11,5); 139 (12,2); 77 (5,3).



3-[(4-Chlorofenil)selanil]-2-feniltieno[2,3-b]piridina

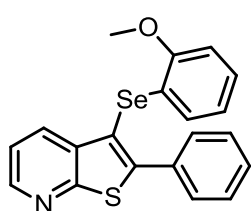
3e.³³ Rendimento: 0,060 g (99%); sólido laranja, p.f.

= 116-118 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,56 (dd, J = 4,6 e 1,5 Hz, 1H); 8,02 (dd, J = 8,1 e 1,5 Hz, 1H); 7,64-7,62 (m, 2H); 7,45-7,41 (m, 3H); 7,29 (dd, J = 8,1 e 4,6 Hz, 1H); 7,11-7,08 (m, 2H); 7,05-7,02 (m, 2H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,0; 149,7; 147,5; 135,8; 133,6; 132,6; 132,4; 130,7; 130,4; 130,2; 129,6; 129,5; 128,7; 120,7; 113,2. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 147,5 (CH); 132,4 (CH); 130,7 (2x CH); 130,2 (2x CH); 129,6 (2x CH); 129,5 (CH); 128,7 (2x CH); 120,6 (CH). RMN ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 262,4. EM (int. rel., %) m/z : 401 (48,8); 321 (100,0); 289 (10,5); 209 (15,4); 139 (15,7); 77 (0,7).

2-Fenil-3-(2-tolilselanil)tieno[2,3-b]piridina **3f**.³³ Rendimento:

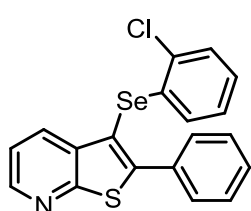
0,055g (96%); sólido amarelo, p.f. = 112-114 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,55 (dd, J = 4,6 e 1,6 Hz, 1H); 7,98 (dd, J = 8,1 e 1,6 Hz, 1H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,42-7,38 (m, 3H); 7,26 (dd, J = 8,1 e 4,6 Hz, 1H); 7,13-7,11 (m, 1H);

7,03 (td, $J = 7,5$ e $1,0$ Hz, 1H); 6,88-6,84 (m, 1H); 6,74 (dd, $J = 7,5$ e $1,0$ Hz, 1H); 2,37 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,1; 149,7; 147,4; 136,9; 136,1; 133,8; 133,1; 132,6; 130,4; 130,2; 129,4; 128,63; 128,6; 127,0; 126,3; 120,6; 113,2; 21,6. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,4 (CH); 132,6 (CH); 130,4 (CH); 130,2 (2x CH); 129,4 (CH); 128,63 (CH); 128,6 (2x CH); 127,0 (CH); 126,3 (CH); 120,6 (CH); 21,6 (CH_3). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 232,0. EM (int. rel., %) m/z : 381 (54,4); 301 (11,4); 289 (8,3); 211 (100,0); 139 (10,1); 77 (7,3).



3-[(2-Metoxifenil)selanil]-2-feniltieno[2,3-b]piridina **3g**.³³

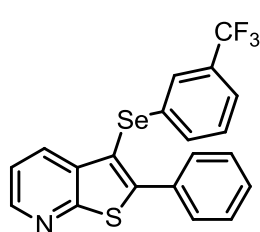
Rendimento: 0,059 g (99%); sólido amarelado, p.f. = 170-171 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,56 (dd, $J = 4,6$ e $1,6$ Hz, 1H); 8,04 (dd, $J = 8,1$ e $1,6$ Hz, 1H); 7,68-7,64 (m, 2H); 7,41-7,38 (m, 3H); 7,27 (dd, $J = 8,1$ e $4,6$ Hz, 1H); 7,13-7,08 (m, 1H); 6,81 (dd, $J = 7,9$ e $1,0$ Hz, 1H); 6,66 (td, $J = 7,9$ e $1,0$ Hz, 1H); 6,57 (dd, $J = 7,9$ e $1,0$ Hz, 1H); 3,89 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,1; 156,4; 150,3; 147,4; 136,4; 133,8; 132,8; 130,2; 129,3; 128,6; 128,3; 127,1; 122,0; 121,8; 120,6; 112,2; 110,5; 56,0. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,4 (CH); 132,8 (CH); 130,2 (2x CH); 129,3 (CH); 128,6 (2x CH); 128,3 (CH); 127,1 (CH); 122,0 (CH); 120,6 (CH); 110,5 (CH); 56,0 (CH_3). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 219,2. EM (int. rel., %) m/z : 397 (100,0); 301 (20,2); 289 (16,0); 209 (24,5); 139 (20,6); 77 (48,6).



3-[(2-Clorofenil)selanil]-2-feniltieno[2,3-b]piridina **3h**.³³

Rendimento: 0,059 g (98%); sólido amarelo, p.f. = 134-136 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,58 (dd, $J = 4,6$ e $1,6$ Hz, 1H); 8,02 (dd, $J = 8,1$ e $1,6$ Hz, 1H); 7,65-7,63 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 3H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,06 (td, $J = 7,8$ e $1,3$ Hz, 1H); 6,91 (td, $J = 7,8$ e $1,3$ Hz, 1H); 6,61 (dd, $J = 7,8$ e $1,3$ Hz, 1H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,1; 151,0; 147,6; 135,9; 133,5; 133,1; 132,7; 132,6; 130,1; 129,7; 129,6; 129,0; 128,7; 127,7; 127,2; 120,8; 112,5. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,6 (CH); 132,6 (CH); 130,1 (2x CH); 129,7 (CH); 129,6 (CH); 129,0 (CH); 128,7 (2x CH); 127,7 (CH); 127,2 (CH); 120,8

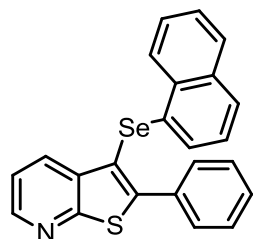
(CH). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 259,9. EM (int. rel., %) m/z : 401 (76,5); 321 (15,8); 286 (100,0); 209 (24,8); 139 (20,7); 77 (12,0).



2-Fenil-3-[(3-(trifluorometil)fenil)selanil]tieno[2,3-b]piridina

3i.³³ Rendimento: 0,059 g (91%); sólido amarelo, p.f. = 72-74 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,50 (dd, J = 4,6 e 1,5 Hz, 1H); 7,96 (dd, J = 8,1 e 1,5 Hz, 1H); 7,56-7,52 (m, 2H); 7,36-7,32 (m, 4H); 7,29-7,26 (m, 1H); 7,23 (dd, J =

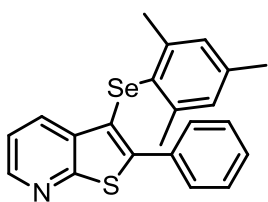
8,1 e 4,6 Hz, 1H); 7,13-7,07 (m, 2H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,0; 150,3; 147,5; 135,8; 133,5; 132,5; 132,4; 131,7 (q, J = 32,3 Hz); 130,2; 129,8; 129,6; 129,2; 128,7; 126,0 (q, J = 3,8 Hz); 125,8 (q, J = 271,0 Hz); 123,4 (q, J = 3,7 Hz); 120,7; 112,7. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,5 (CH); 132,5 (CH); 132,4 (CH); 130,2 (2x CH); 129,8 (CH); 129,6 (CH); 128,7 (2x CH); 126,0 (q, J = 3,8 Hz) (CH); 123,4 (q, J = 3,7 Hz) (CH); 120,7 (CH). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 271,1. EM (int. rel., %) m/z : 435 (44,5); 355 (100,0); 289 (7,1); 209 (12,8); 139 (12,7); 77 (6,3).



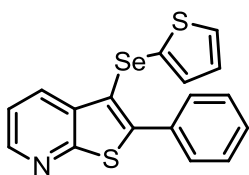
3-(Naftalen-1-ilselanil)-2-feniltieno[2,3-b]piridina **3j**.³³

Rendimento: 0,044 g (70%); sólido amarelo, p.f. = 121-122 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,54 (dd, J = 4,6 e 1,6 Hz, 1H); 8,13-8,09 (m, 1H); 7,99 (dd, J = 8,1 e 1,6 Hz, 1H); 7,83-7,79 (m, 1H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,65-7,63 (m,

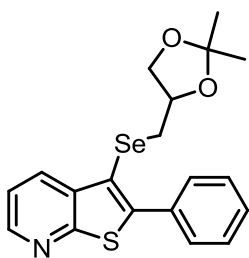
1H); 7,53-7,48 (m, 2H); 7,42-7,37 (m, 3H); 7,21 (dd, J = 8,1 e 4,6 Hz, 1H); 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,07-7,05 (m, 1H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,1; 149,8; 147,4; 136,1; 134,2; 133,8; 132,6; 132,57; 131,2; 130,2; 129,5; 128,8; 128,7; 127,6; 127,2; 126,7; 126,5; 126,3; 125,9; 120,6; 113,2. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,4 (CH); 132,6 (CH); 130,2 (2x CH); 129,5 (CH); 128,8 (CH); 128,7 (2x CH); 127,6 (CH); 127,2 (CH); 126,7 (CH); 126,5 (CH); 126,3 (CH); 125,9 (CH); 120,6 (CH). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 225,8. EM (int. rel., %) m/z : 417 (72,4); 336 (100,0); 289 (9,8); 209 (15,3); 139 (12,9); 77 (18,4).

3-(Mesitylselanil)-2-feniltieno[2,3-*b*]piridina**3k:**³³

Rendimento: 0,060 g (98%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,46 (dd, *J* = 4,6 e 1,6 Hz, 1H); 7,66 (dd, *J* = 8,1 e 1,6 Hz, 1H); 7,54-7,50 (m, 2H); 7,43-7,38 (m, 3H); 7,13 (dd, *J* = 8,1 e 4,6 Hz, 1H); 6,74 (s, 2H); 2,19 (s, 6H); 2,17 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 160,9; 146,8; 144,1; 141,6; 138,1; 135,6; 134,2; 131,5; 130,1; 129,1; 129,0; 128,4; 127,6; 120,0; 116,2; 24,1; 21,0. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 146,8 (CH); 131,5 (CH); 130,1 (2x CH); 129,1 (2x CH); 129,0 (CH); 128,4 (2x CH); 120,0 (CH); 24,1 (2x CH₃); 21,0 (CH₃). RMN ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 206,4. EM (int. rel., %) *m/z*: 409 (61,6); 289 (6,0); 209 (8,5); 198 (100,0); 139 (8,1); 77 (26,0).

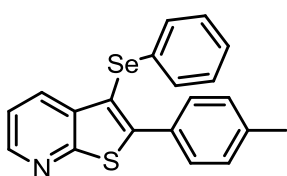
2-Fenil-3-(tiofen-2-ilselanil)tieno[2,3-*b*]piridina**3m:**³³

Rendimento: 0,034 g (60%); óleo laranja. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,55 (dd, *J* = 4,6 e 1,5 Hz, 1H); 8,28 (dd, *J* = 8,1 e 1,5 Hz, 1H); 7,70-7,68 (m, 2H); 7,52-7,46 (m, 3H); 7,35 (dd, *J* = 8,1 e 4,6 Hz, 1H); 7,23 (dd, *J* = 5,2 e 0,9 Hz, 1H); 7,02 (dd, *J* = 3,6 e 0,9 Hz, 1H); 6,84 (dd, *J* = 5,2 e 3,6 Hz, 1H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 160,9; 148,6; 147,3; 135,9; 133,8; 133,7; 132,4; 130,6; 130,1; 129,4; 128,6; 127,9; 125,2; 120,5; 115,7. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 147,3 (CH); 133,7 (CH); 132,4 (CH); 130,6 (2x CH); 130,1 (CH); 129,4 (CH); 128,6 (2x CH); 127,9 (CH); 120,5 (CH). RMN ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 185,4. EM (int. rel., %) *m/z*: 373 (29,8); 293 (100,0); 209 (12,8); 139 (18,2); 77 (10,0).

3-([(2,2-Dimetyl-1,3-dioxolan-4-il)metil]selanil)-2-feniltieno[2,3-*b*]piridina **3n**: Rendimento: 0,047 g (77%); óleo amarelo.

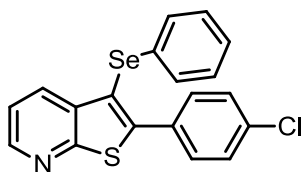
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,50 (dd, *J* = 4,6 e 1,5 Hz, 1H); 8,18 (dd, *J* = 8,1 e 1,5 Hz, 1H); 7,65-7,62 (m, 2H); 7,43-7,37 (m, 3H); 7,32 (dd, *J* = 8,1 e 4,6 Hz, 1H); 3,88-3,81 (m, 1H); 3,60 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H); 3,35 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H); 2,74 (q, *J* =

5,2 Hz, 1H); 2,51 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H); 1,22 (s, 3H); 1,12 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,9; 148,1; 147,3; 136,4; 133,9; 132,4; 130,5; 129,3; 128,7; 120,5; 113,6; 109,7; 75,4; 69,1; 31,2; 27,0; 25,6. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,3 (CH); 132,4 (CH); 130,5 (2x CH); 129,3 (CH); 128,7 (2x CH); 120,5 (CH); 75,4 (CH); 69,1 (CH_2); 31,2 (CH_2); 27,0 (CH_3); 25,6 (CH_3). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 103,5. EM (int. rel., %) m/z : 405 (53,5); 304 (4,3); 290 (72,7); 211 (83,4); 43 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406,0380, encontrada: 406,0376.



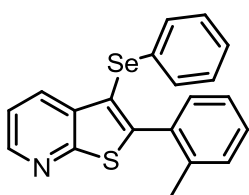
3-(Fenilselanil)-2-(4-tolil)tieno[2,3-b]piridina **30**:³³

Rendimento: 0,055 g (96%); óleo amarelado. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,53 (dd, $J = 4,6$ e $1,6$ Hz, 1H); 8,02 (dd, $J = 8,1$ e $1,6$ Hz, 1H); 7,57-7,55 (m, 2H); 7,26-7,22 (m, 3H); 7,14-7,10 (m, 5H); 2,38 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,0; 149,7; 147,2; 139,6; 136,2; 132,5; 132,4; 130,9; 130,1; 129,5; 129,3; 129,2; 126,4; 120,5; 113,1; 21,5. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,2 (CH); 132,5 (CH); 130,1 (2x CH); 129,5 (2x CH); 129,3 (2x CH); 129,2 (2x CH); 126,4 (CH); 120,5 (CH); 21,5 (CH_3). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 261,5. EM (int. rel., %) m/z : 381 (43,8); 301 (100,0); 209 (12,1); 139 (4,9); 77 (9,9).

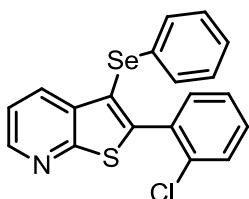


2-(4-Clorofenil)-3-(fenilselanil)tieno[2,3-b]piridina **3p**:³³

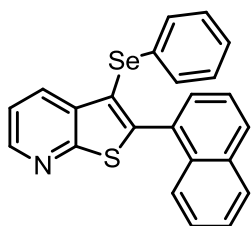
Rendimento: 0,058 g (96%); sólido laranja, p.f. = 84-85 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,56 (dd, $J = 4,6$ e $1,6$ Hz, 1H); 8,06 (dd, $J = 8,1$ e $1,6$ Hz, 1H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,41-7,38 (m, 2H); 7,29 (dd, $J = 8,1$ e $4,6$ Hz, 1H); 7,14-7,12 (m, 5H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,9; 147,9; 147,6; 136,1; 135,6; 132,7; 132,2; 132,1; 131,5; 129,6; 129,4; 128,9; 126,6; 120,7; 114,2. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,6 (CH); 132,7 (CH); 131,5 (2x CH); 129,6 (2x CH); 129,4 (2x CH); 128,9 (2x CH); 126,6 (CH); 120,7 (CH). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 261,1. EM (int. rel., %) m/z : 401 (48,4); 321 (100,0); 209 (21,8); 139 (2,3); 77 (14,5).



3-(Fenilselanil)-2-(2-tolil)tieno[2,3-b]piridina 3q: Rendimento: 0,047 g (85%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,57 (dd, J = 4,6 e 1,5 Hz, 1H); 8,02 (dd, J = 8,0 e 1,5 Hz, 1H); 7,33-7,19 (m, 5H); 7,12-7,09 (m, 5H); 2,22 (s, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 148,7; 147,2; 137,6; 135,1; 133,4; 132,3; 131,6; 131,1; 130,35; 130,3; 129,5; 129,3; 126,6; 125,7; 120,4; 116,3; 20,5. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,2 (CH); 132,3 (CH); 131,1 (CH); 130,35 (CH); 130,3 (2x CH); 129,5 (CH); 129,3 (2x CH); 126,6 (CH); 120,4 (CH); 20,5 (CH_3). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 266,6. EM (int. rel., %) m/z : 381 (88,2); 301 (100,0); 223 (84,8); 139 (6,8); 77 (15,9). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}\text{S}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382,0169, encontrada: 382,0158.



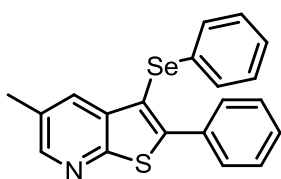
2-(2-Clorofenil)-3-(fenilselanil)tieno[2,3-b]piridina 3r: Rendimento: 0,051 g (88%); óleo laranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,50 (dd, J = 4,9 e 1,5 Hz, 1H); 7,93 (dd, J = 8,1 e 1,5 Hz, 1H); 7,41-7,38 (m, 1H); 7,32-7,26 (m, 2H); 7,23-7,19 (m, 2H); 7,08-7,00 (m, 5H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 147,5; 145,5; 134,8; 134,7; 132,9; 132,7; 132,6; 131,5; 130,7; 130,4; 130,0; 129,4; 126,71; 126,7; 120,5; 117,7. RMN DEPT-135 (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 147,5 (CH); 132,7 (CH); 132,6 (CH); 130,7 (CH); 130,4 (2x CH); 130,0 (CH); 129,4 (2x CH); 126,71 (CH); 126,7 (CH); 120,5 (CH). RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 272,4. EM (int. rel., %) m/z : 401 (44,9); 366 (64,5); 286 (100,0); 209 (25,7); 139 (3,4); 77 (17,2). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}\text{N}\text{S}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 401,9622, encontrada: 401,9614.



2-(Naftalen-1-il)-3-(fenilselanil)tieno[2,3-b]piridina 3s: Rendimento: 0,056 g (89%); óleo amarelado. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,61 (dd, J = 4,5 e 0,7 Hz, 1H); 8,08 (dd, J = 8,0 e 0,7 Hz, 1H); 7,95-7,92 (m, 1H); 7,91-7,89 (m, 1H); 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,51-7,47 (m, 3H); 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 8,0 e 4,5 Hz, 1H); 7,10-7,05 (m, 5H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

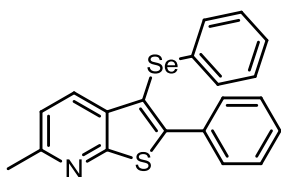
5. Parte Experimental

(CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 147,4; 147,1; 135,2; 133,6; 132,6; 132,5; 131,6; 131,3; 130,5; 130,0; 129,31; 129,3; 128,5; 126,9; 126,7; 126,4; 125,8; 125,1; 120,5; 117,8. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 147,4 (CH); 132,5 (CH); 130,5 (2x CH); 130,0 (CH); 129,31 (CH); 129,3 (2x CH); 128,5 (CH); 126,9 (CH); 126,7 (CH); 126,4 (CH); 125,8 (CH); 125,1 (CH); 120,5 (CH). RMN ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 272,4. EM (int. rel., %) *m/z*: 417 (34,7); 337 (33,4); 260 (100,0); 139 (1,7); 77 (5,4). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₃H₁₆NSSe [M+H]⁺: 418,0169, encontrada: 418,0154.



5-Metil-2-fenil-3-(fenilselanil)tieno[2,3-b]piridina **3t**.³³

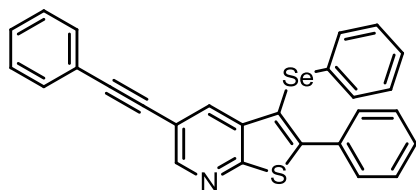
Rendimento: 0,052 g (91%); sólido amarelado, p.f. = 150-152 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,41 (dd, *J* = 2,0 e 0,7 Hz, 1H); 7,86 (dd, *J* = 2,0 e 0,7 Hz, 1H); 7,66-7,63 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 3H); 7,14-7,12 (m, 5H); 2,40 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 158,3; 149,8; 148,7; 136,1; 134,0; 132,6; 132,5; 130,3; 130,27; 129,5; 129,3; 129,2; 128,6; 126,4; 113,0; 18,7. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 148,7 (CH); 132,5 (CH); 130,3 (2x CH); 129,5 (2x CH); 129,3 (CH); 129,2 (2x CH); 128,6 (2x CH); 126,4 (CH); 18,7 (CH₃). RMN ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 259,2. EM (int. rel., %) *m/z*: 381 (40,3); 301 (100,0); 209 (5,9); 139 (4,7); 77 (16,0).



6-Metil-2-fenil-3-(fenilselanil)tieno[2,3-b]piridina **3u**.³³

Rendimento: 0,051 g (90%); óleo laranja. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,67-7,63 (m, 2H); 7,44-7,38 (m, 3H); 7,14-7,10 (m, 6H); 2,67 (s, 3H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 160,6; 156,7; 147,9; 133,9; 133,7; 132,7; 132,5; 130,3; 129,5; 129,3; 129,2; 128,6; 126,4; 120,8; 113,4; 24,6. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 132,7 (CH); 130,3 (2x CH); 129,5 (2x CH); 129,3 (2x CH); 129,2 (CH); 128,6 (2x CH); 126,4 (CH); 120,8 (CH); 24,6 (CH₃). RMN ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 263,0. EM (int. rel., %) *m/z*: 381 (45,7); 301 (100,0); 209 (6,1); 139 (7,6); 77 (12,8).

5. Parte Experimental



2-Fenil-5-(feniletinil)-3-(fenilselanil)tieno[2,3-b]piridina 3v:³³ Rendimento: 0,064 g (91%); sólido amarelado, p.f. = 150-152 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,66-7,64 (m, 2H); 7,55-7,52 (m, 2H); 7,42-7,41 (m, 3H); 7,35-7,33 (m, 3H); 7,15-7,13 (m, 5H). RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 159,9; 150,8; 149,8; 135,8; 134,7; 133,5; 132,3; 131,9; 130,2; 129,6; 129,56; 129,2; 128,9; 128,7; 128,6; 126,6; 122,8; 117,4; 113,4; 92,5; 86,6. RMN DEPT-135 (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 149,8 (CH); 134,7 (CH); 131,9 (2x CH); 130,2 (2x CH); 129,6 (2x CH); 129,56 (CH); 129,2 (2x CH); 128,9 (CH); 128,7 (2x CH); 128,6 (2x CH); 126,6 (CH). RMN ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 259,8. EM (int. rel., %) m/z : 467 (52,4); 387 (100,0); 309 (9,0); 139 (2,9); 77 (7,4).

6. Espectros seleccionados

6. Espectros seleccionados

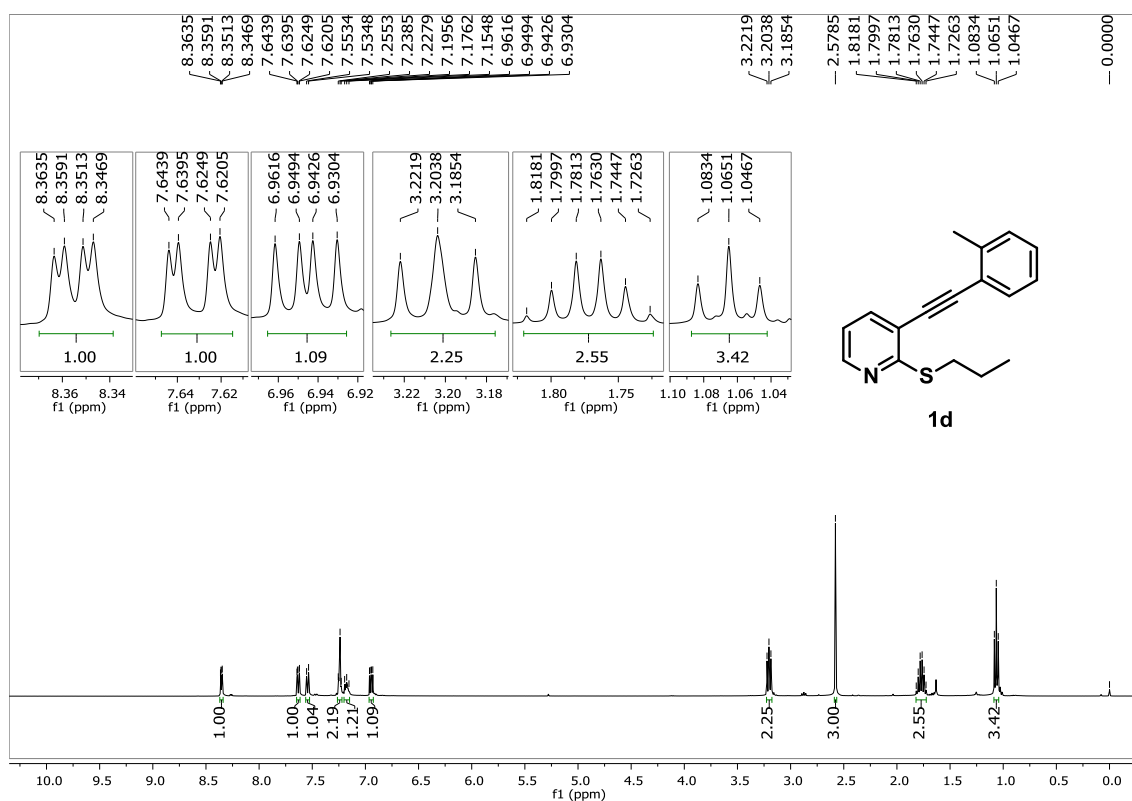


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **1d**.

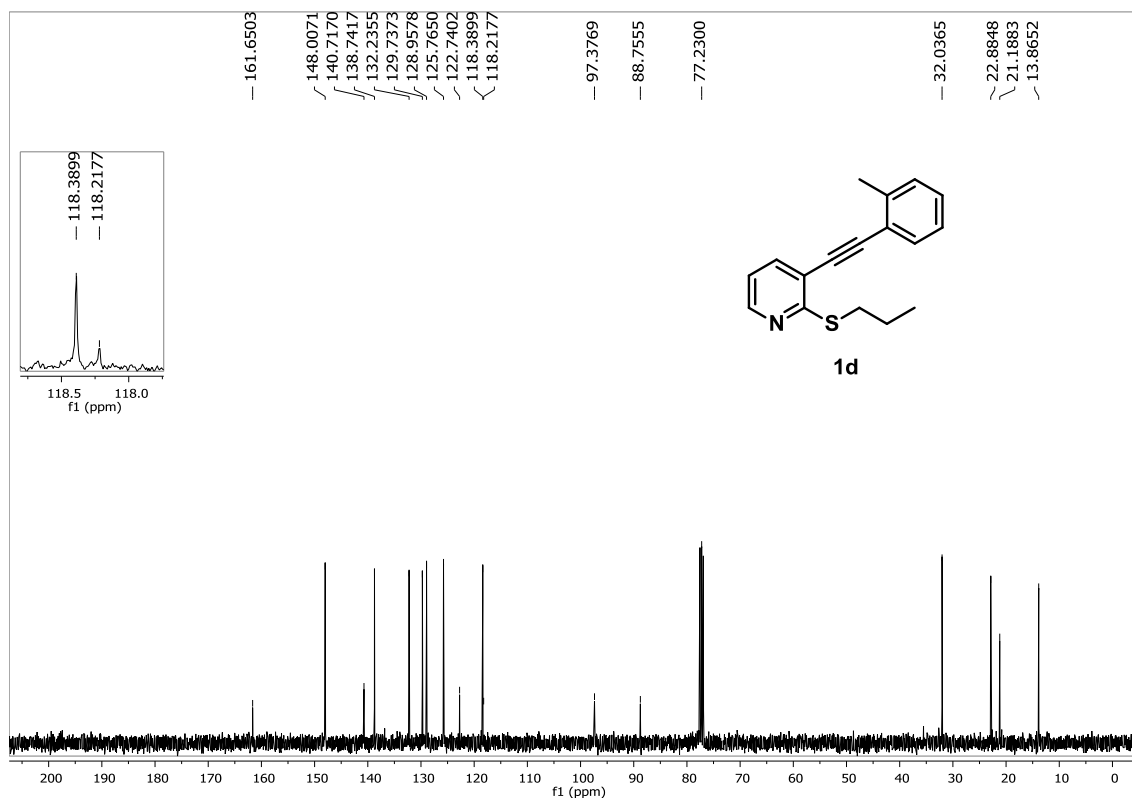


Figura 12. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **1d**.

6. Espectros selecionados

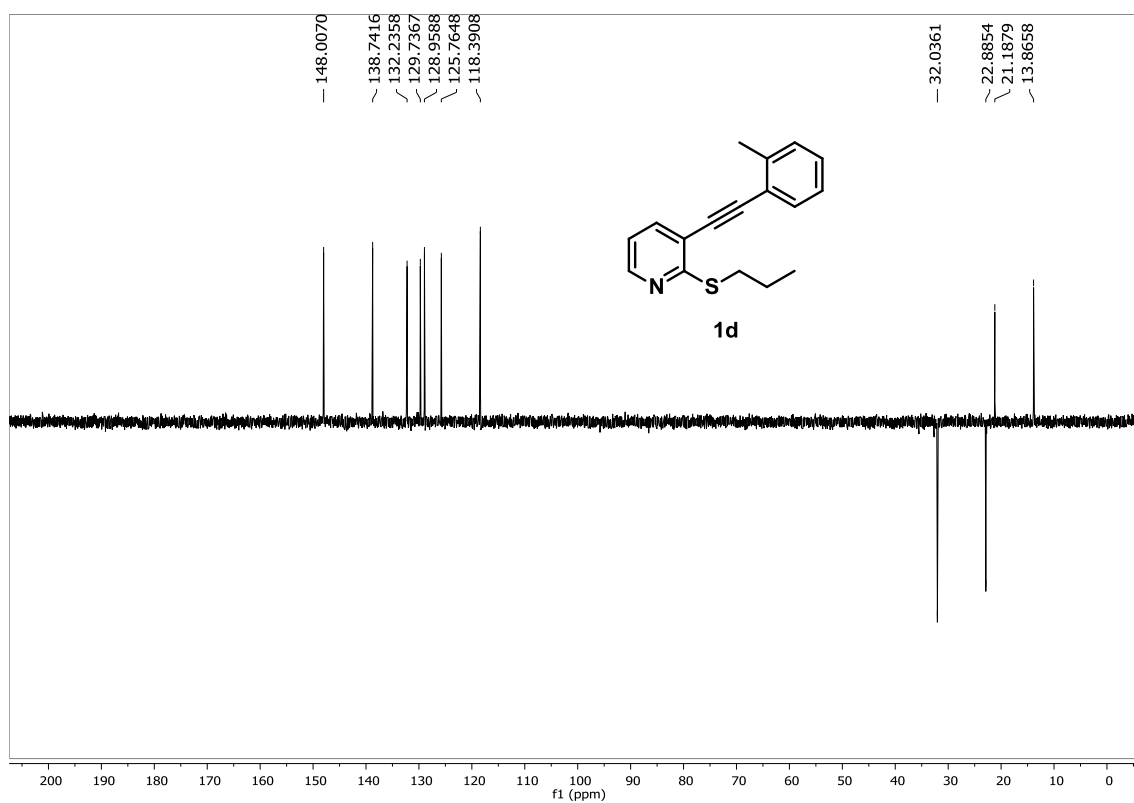


Figura 13. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **1d**.

6. Espectros selecionados

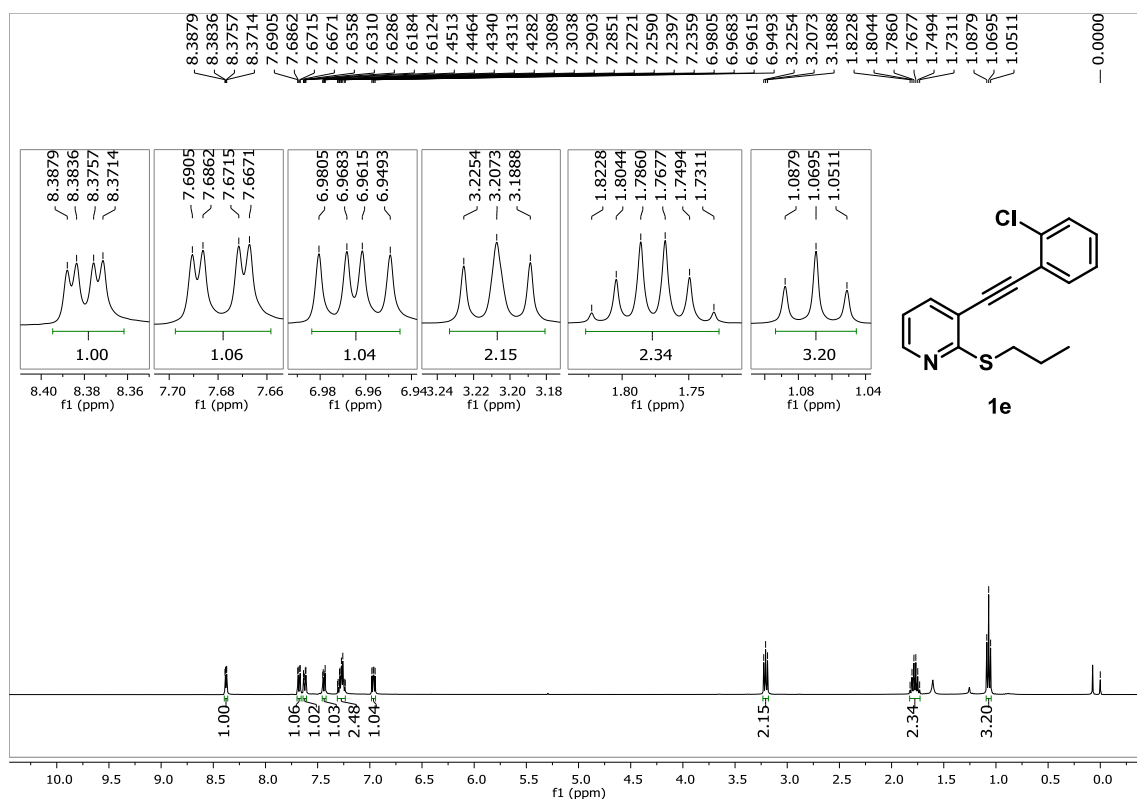


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **1e**.

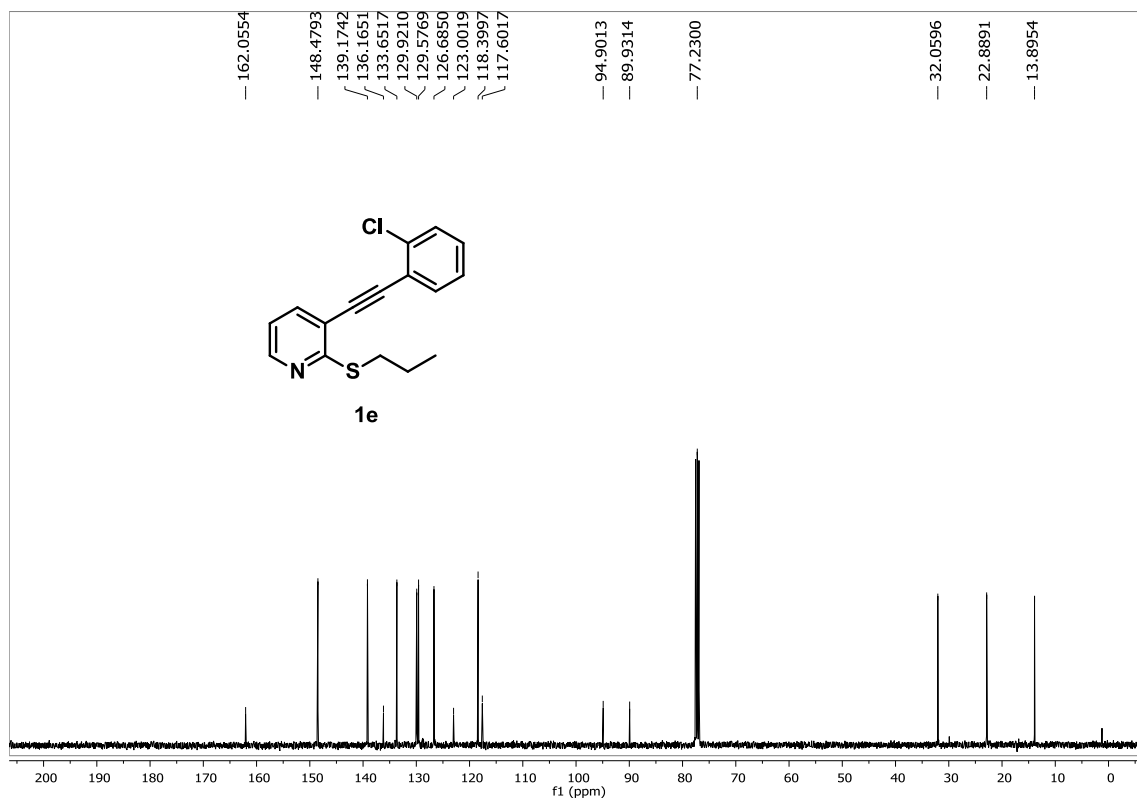


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **1e**.

6. Espectros selecionados

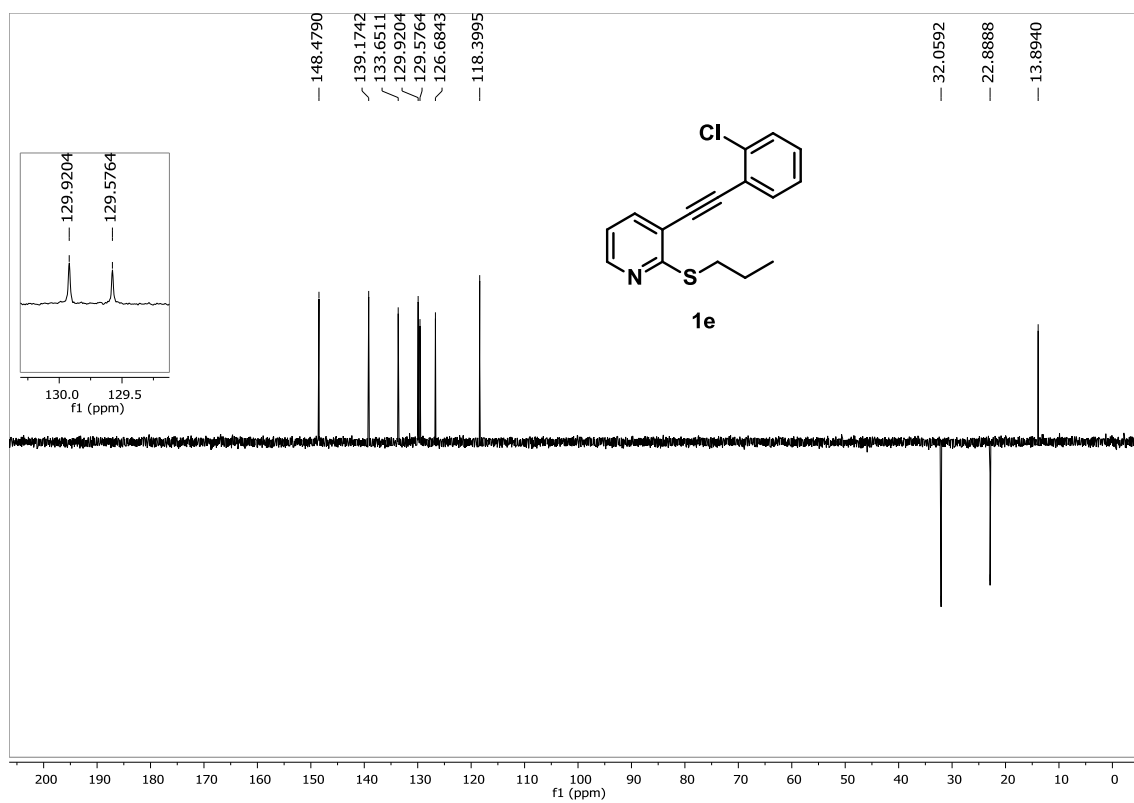


Figura 16. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **1e**.

6. Espectros selecionados

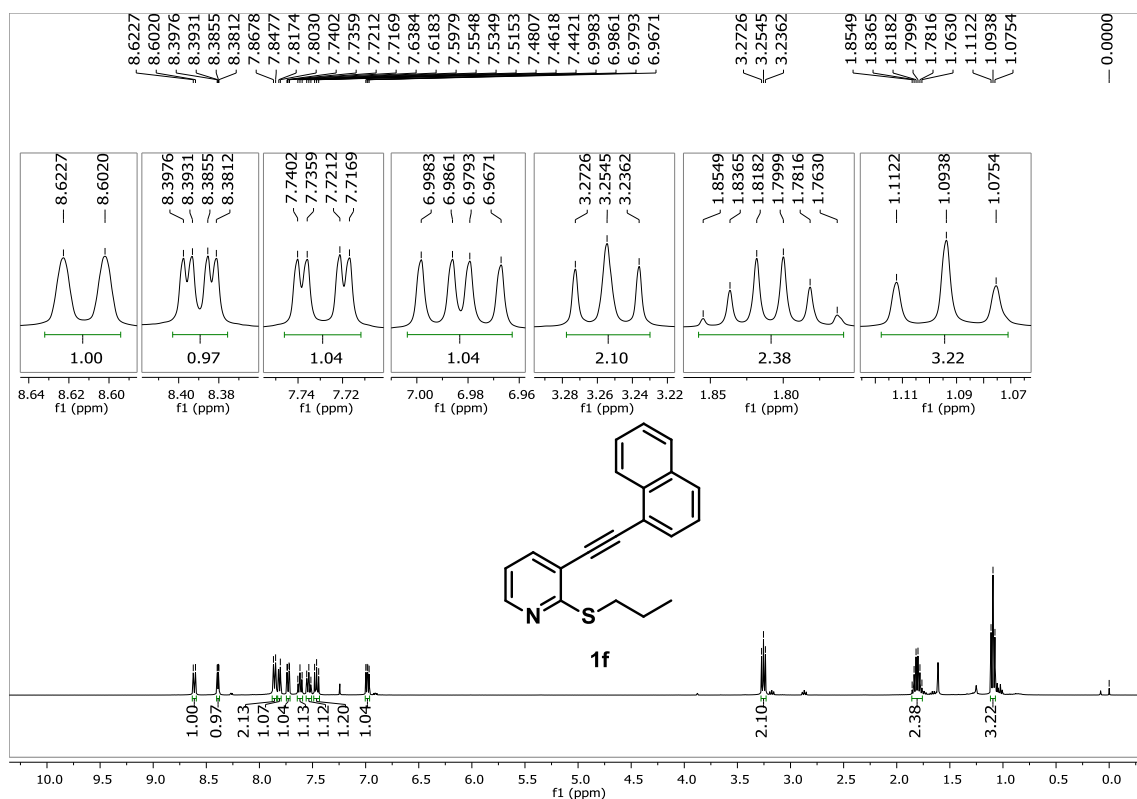


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **1f**.

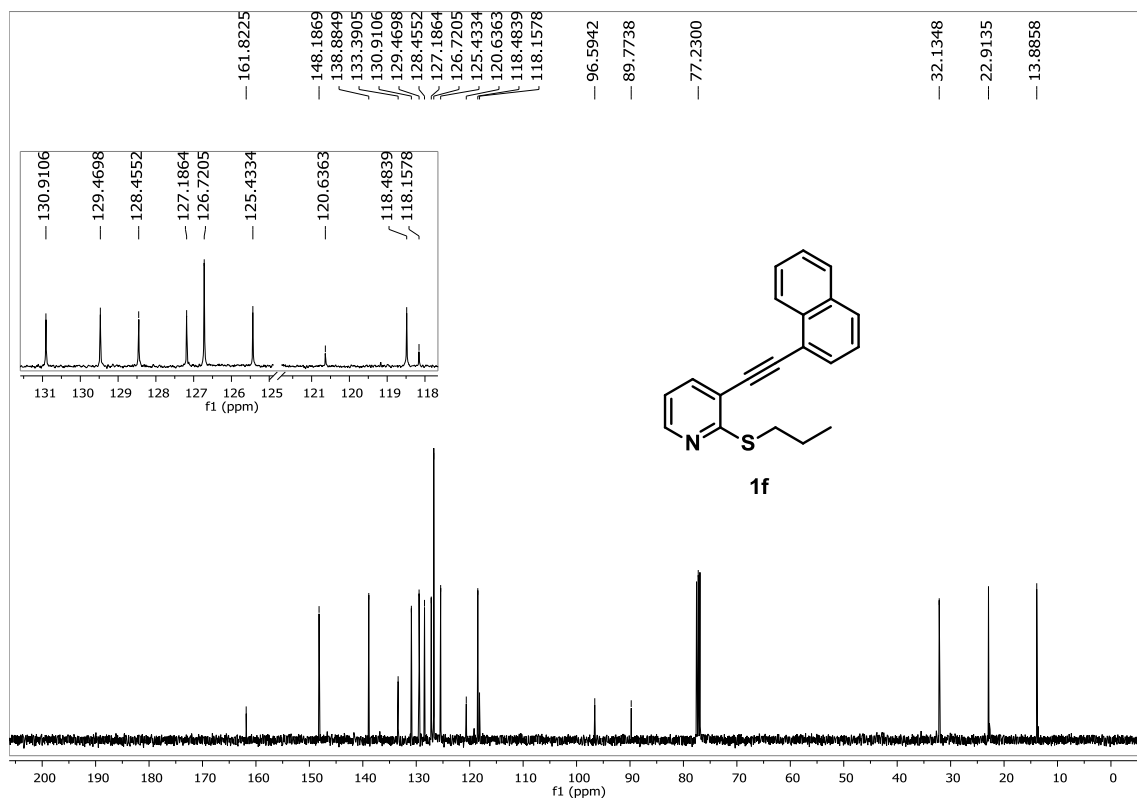


Figura 18. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **1f**.

6. Espectros selecionados

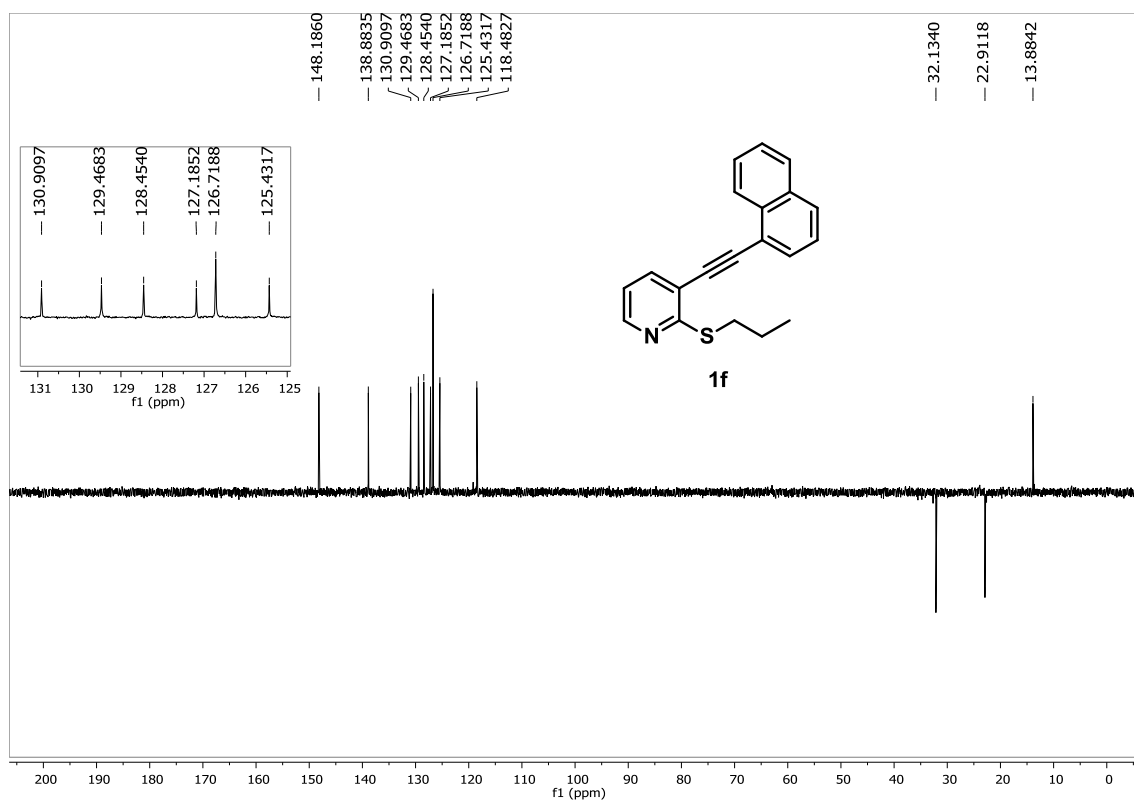


Figura 19. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **1f**.

6. Espectros seleccionados

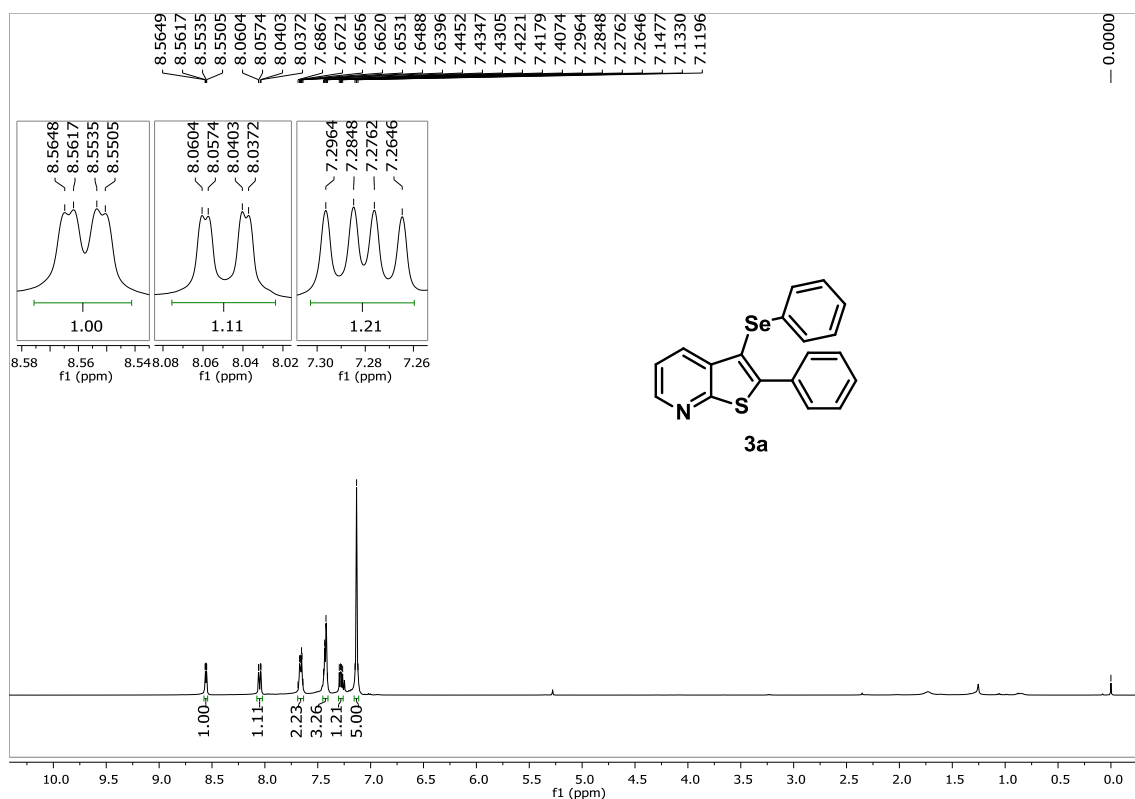


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3a.

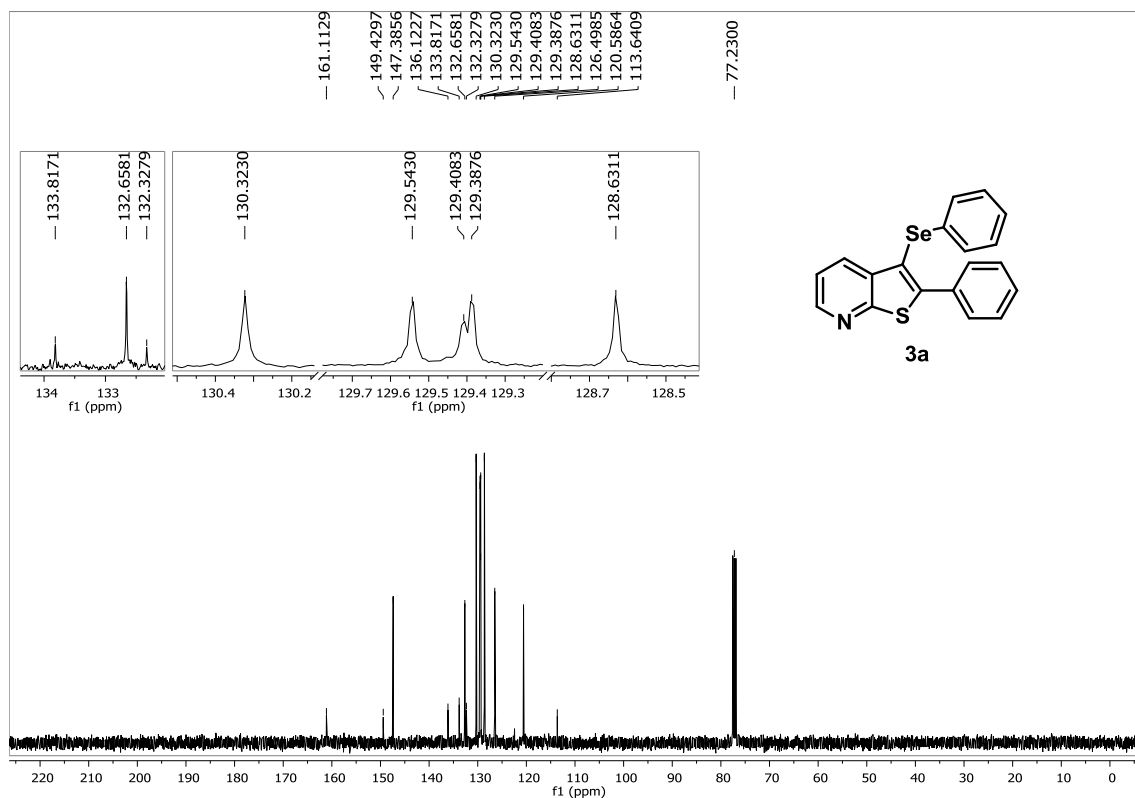


Figura 21. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3a.

6. Espectros selecionados

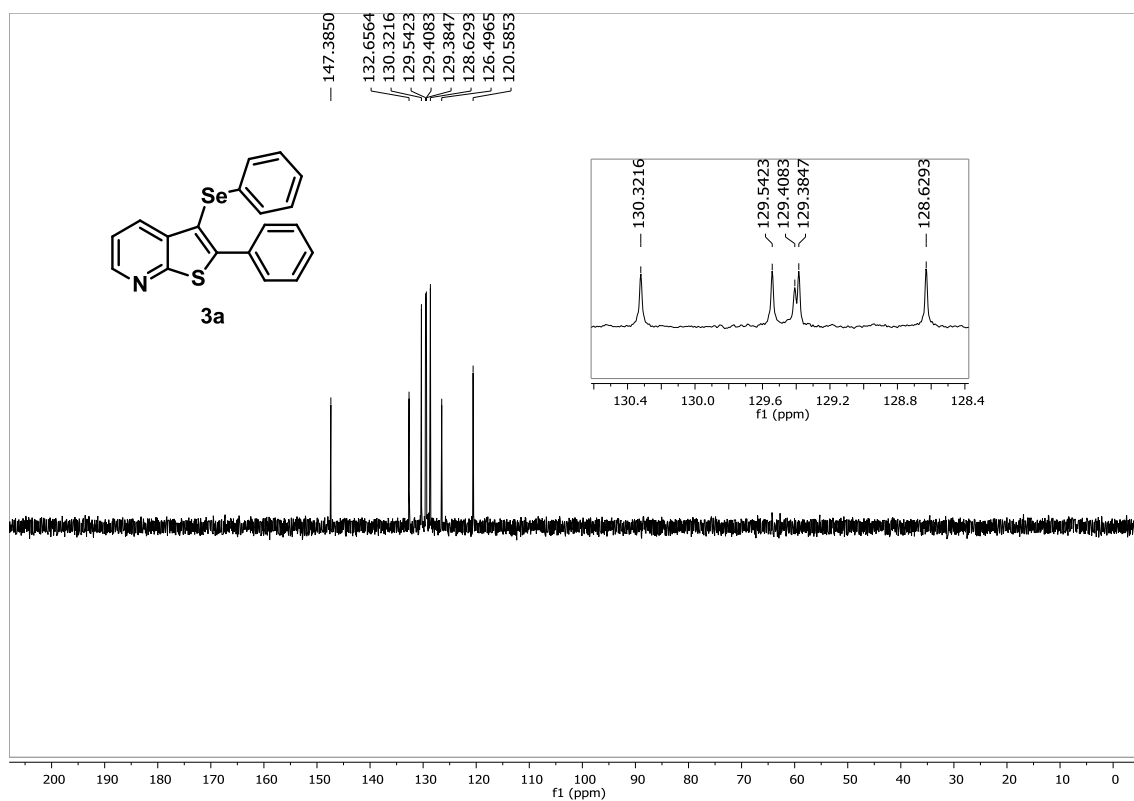


Figura 22. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3a**.

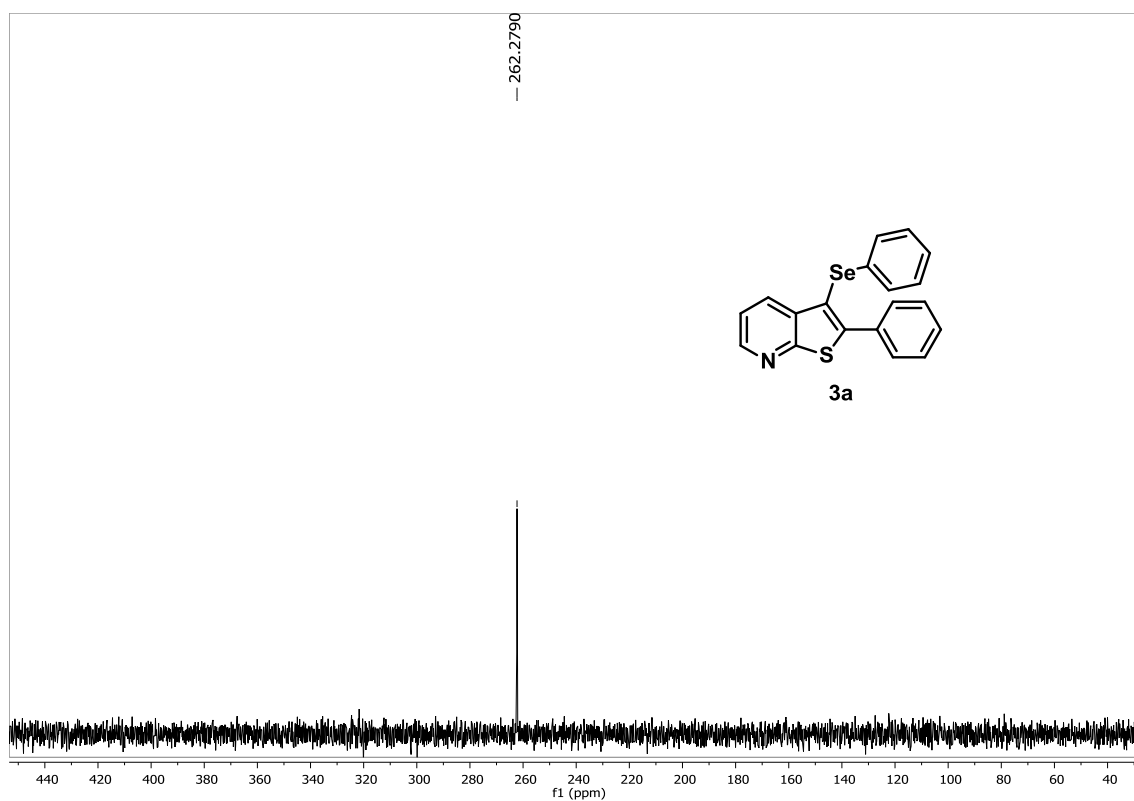


Figura 23. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3a**.

6. Espectros selecionados

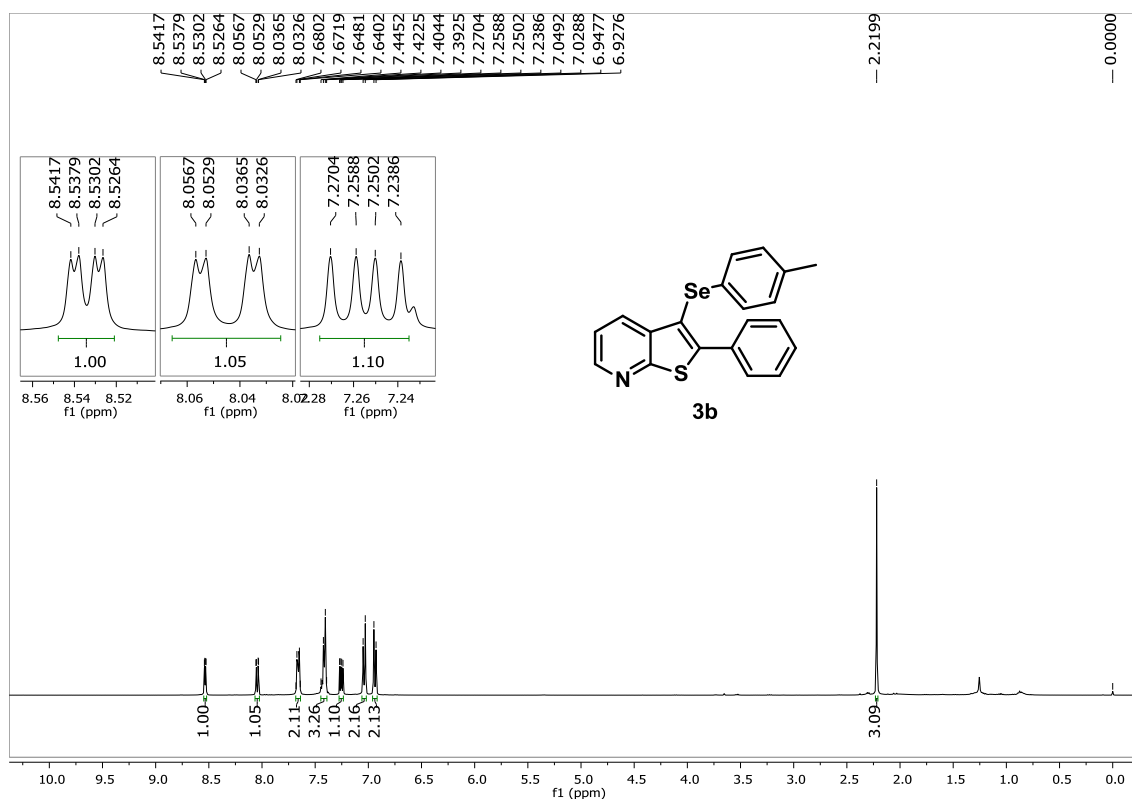


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

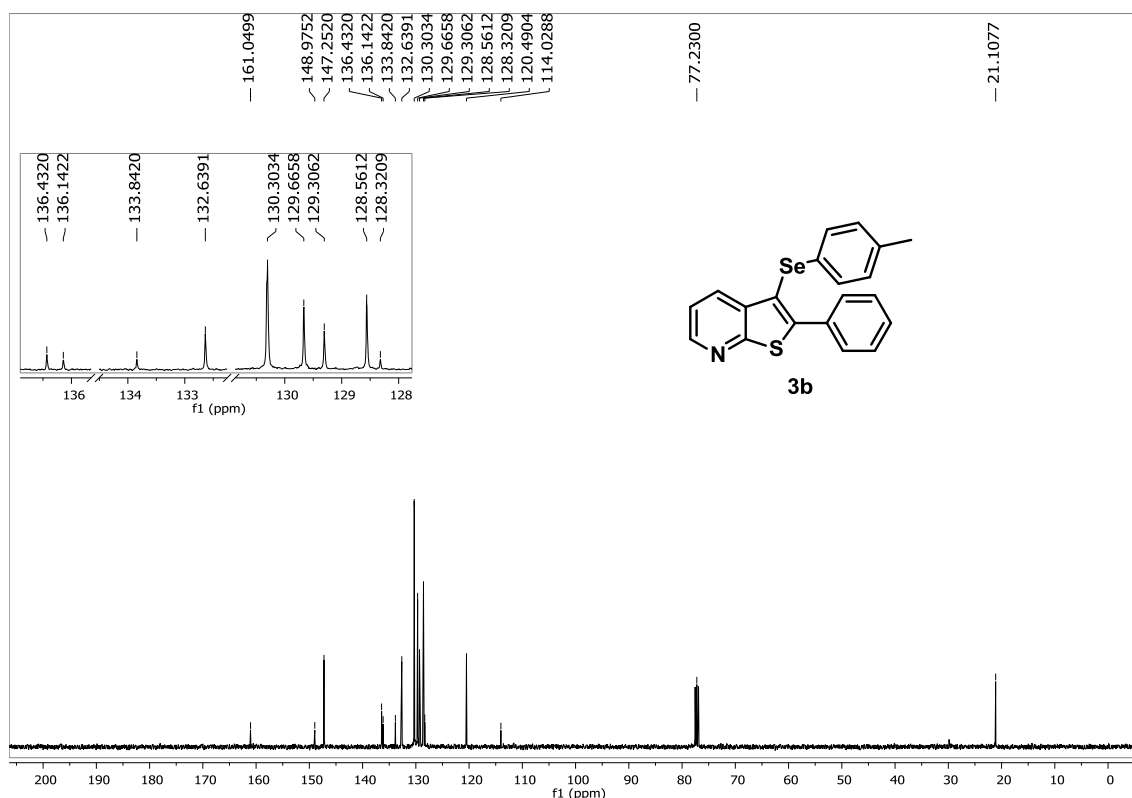


Figura 25. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

6. Espectros selecionados

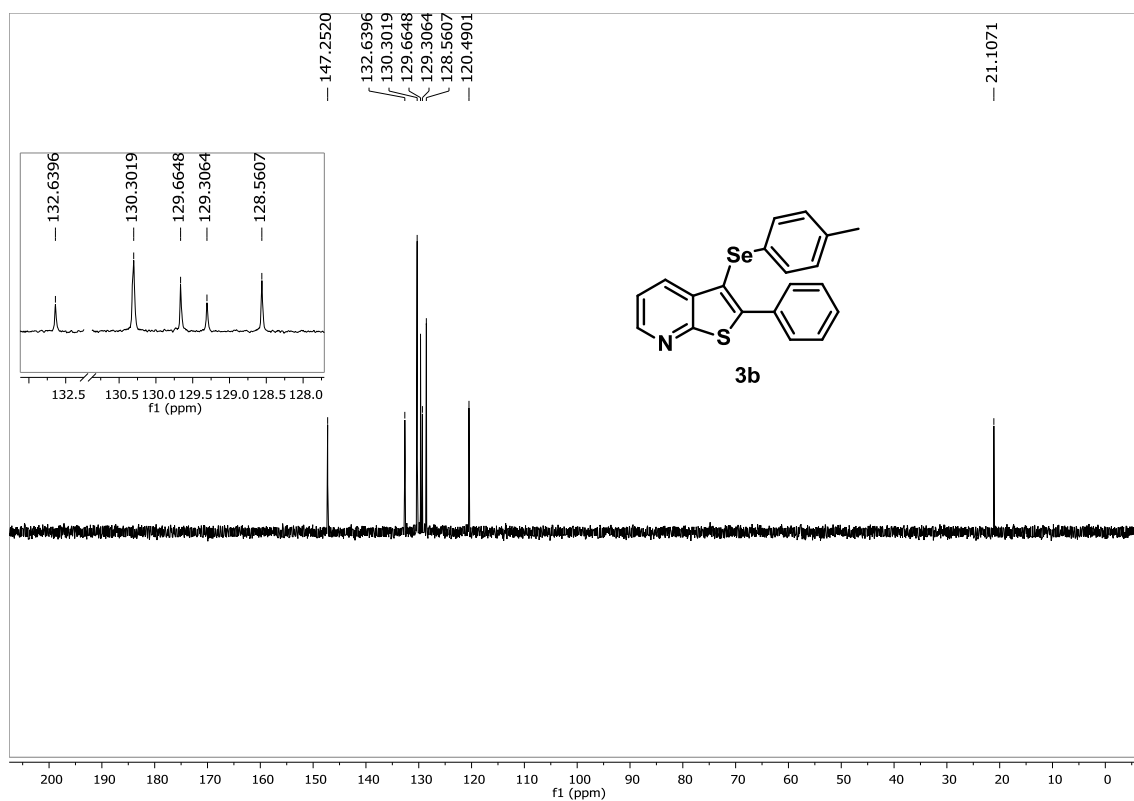


Figura 26. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

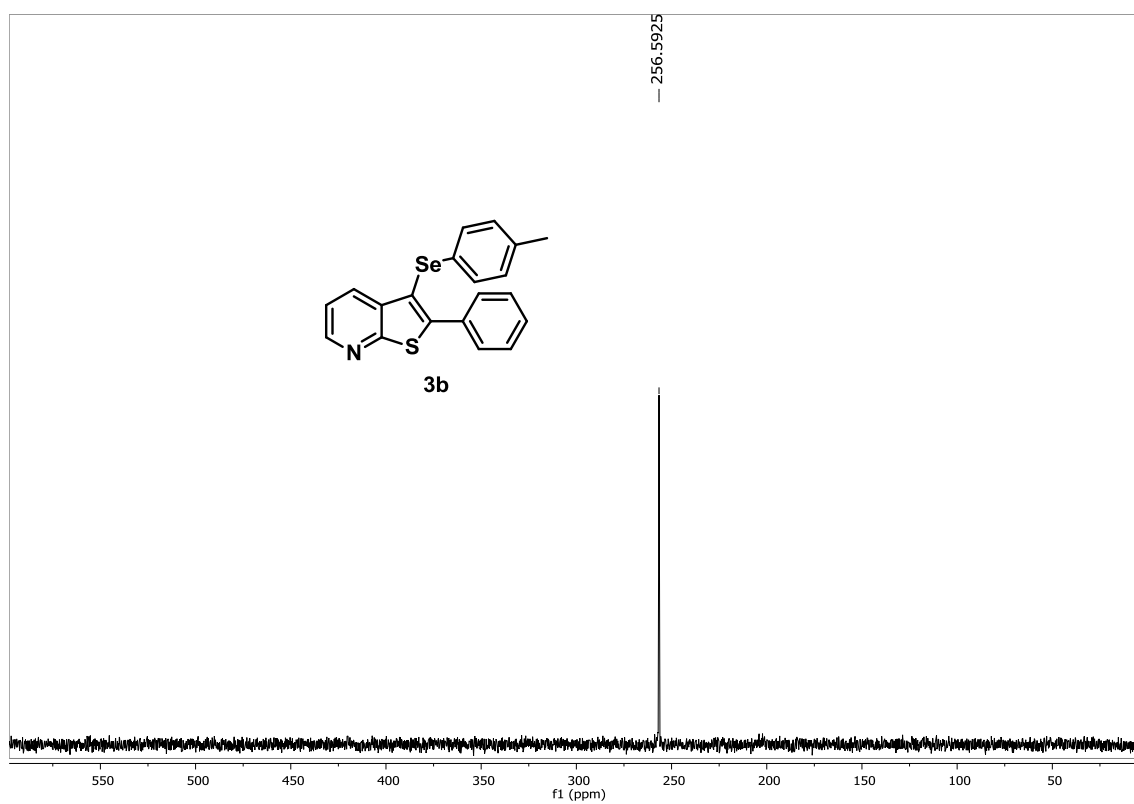


Figura 27. Espectro de RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

6. Espectros selecionados

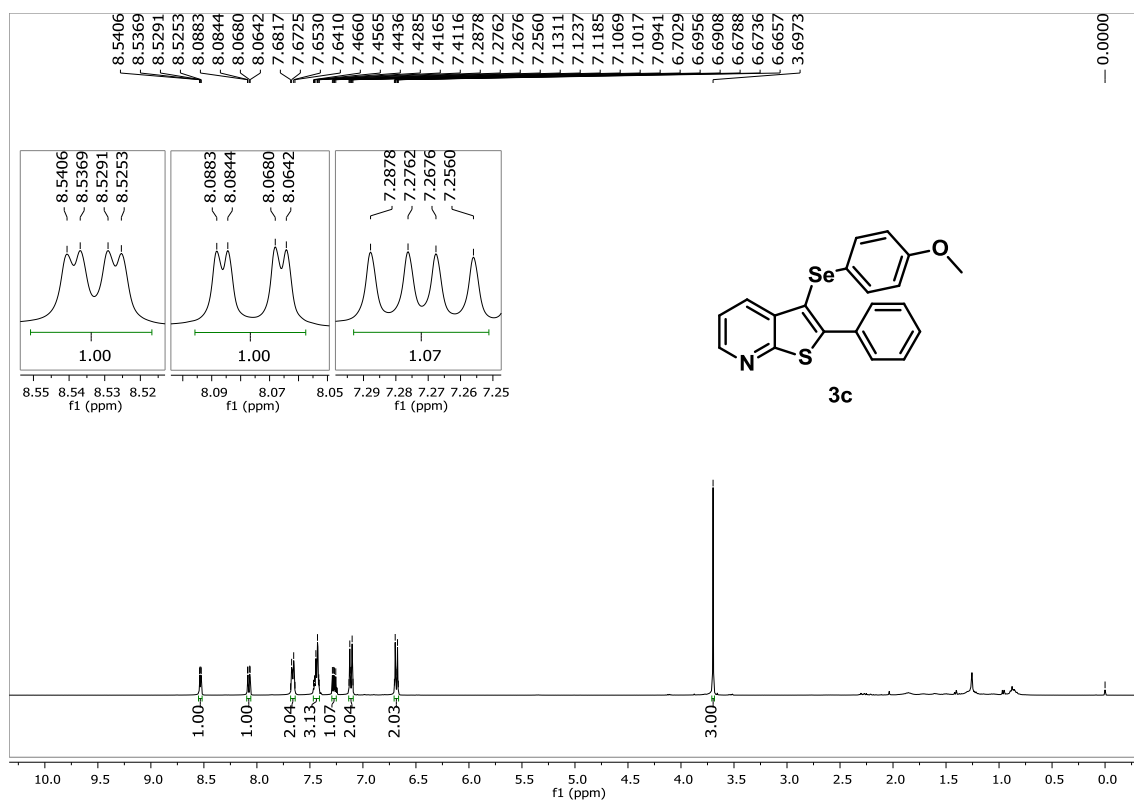


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3c.

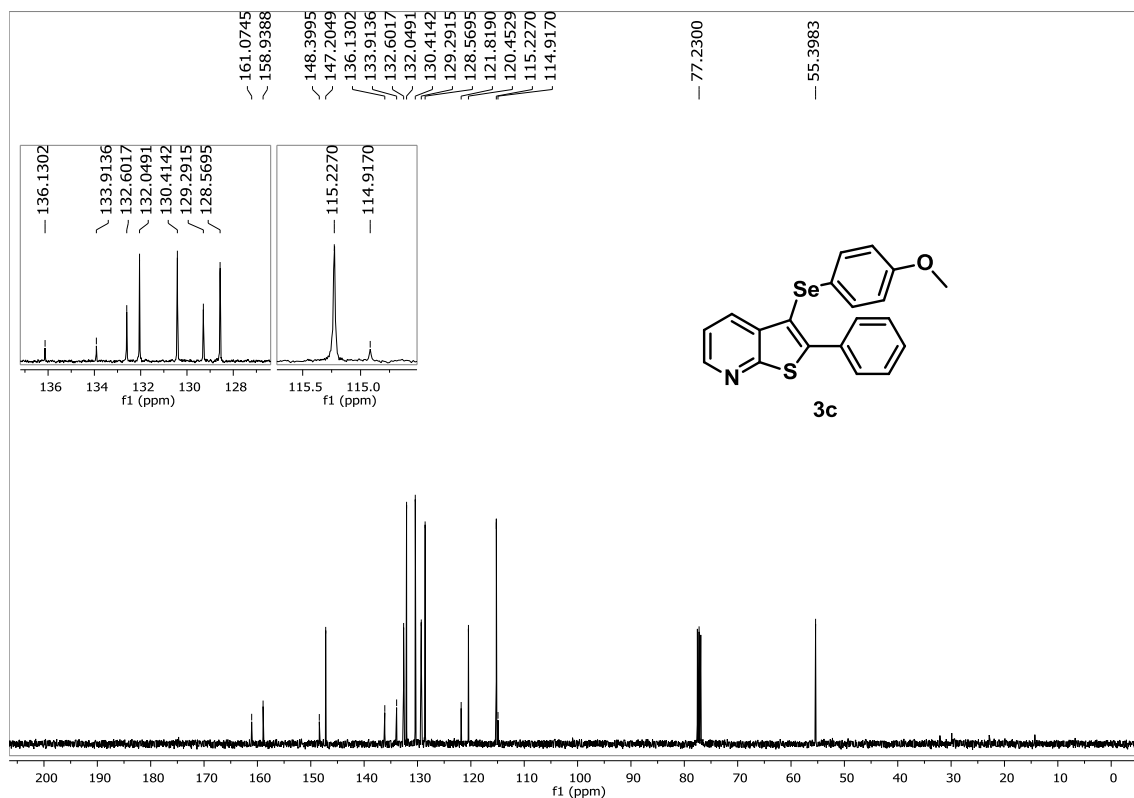


Figura 29. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3c.

6. Espectros selecionados

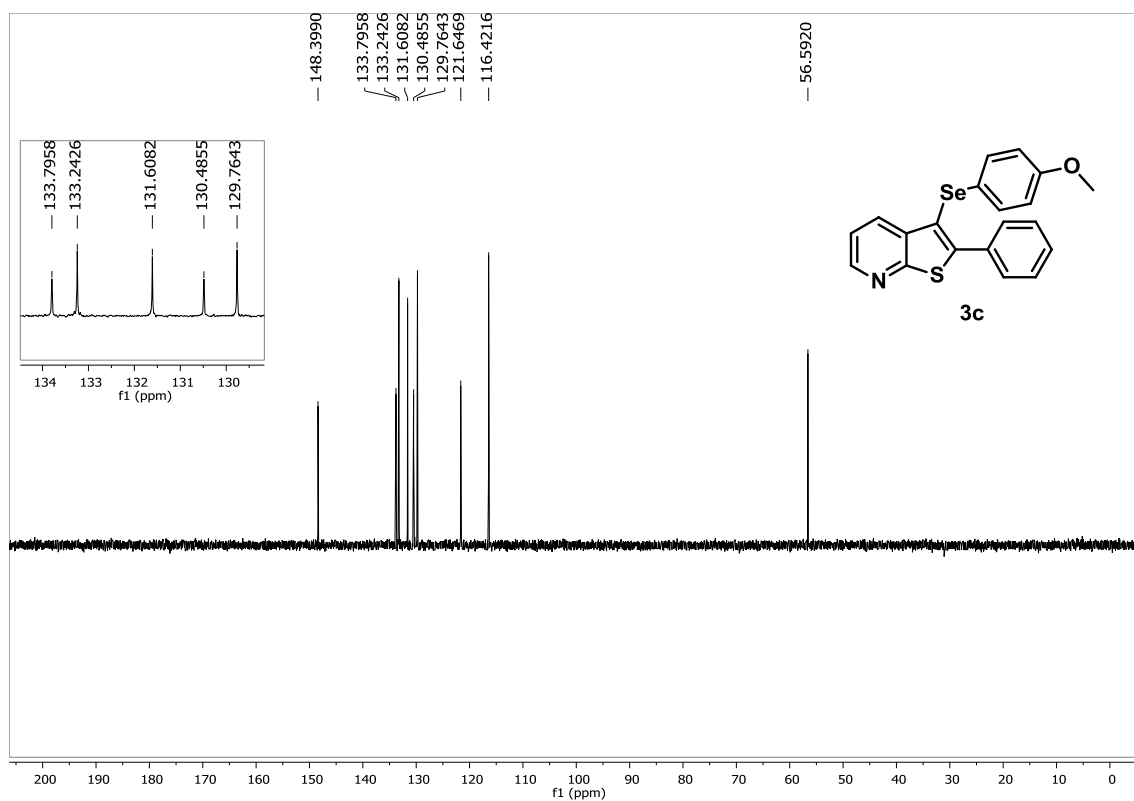


Figura 30. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3c**.

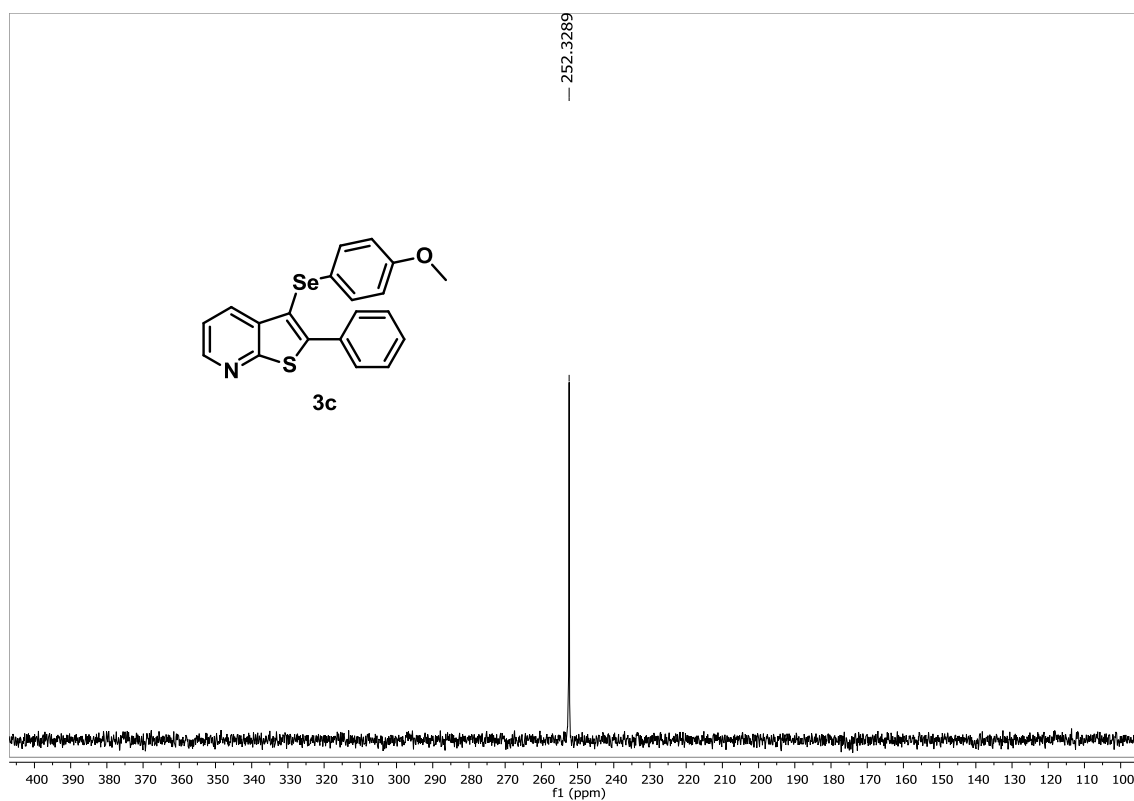


Figura 31. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3c**.

6. Espectros selecionados

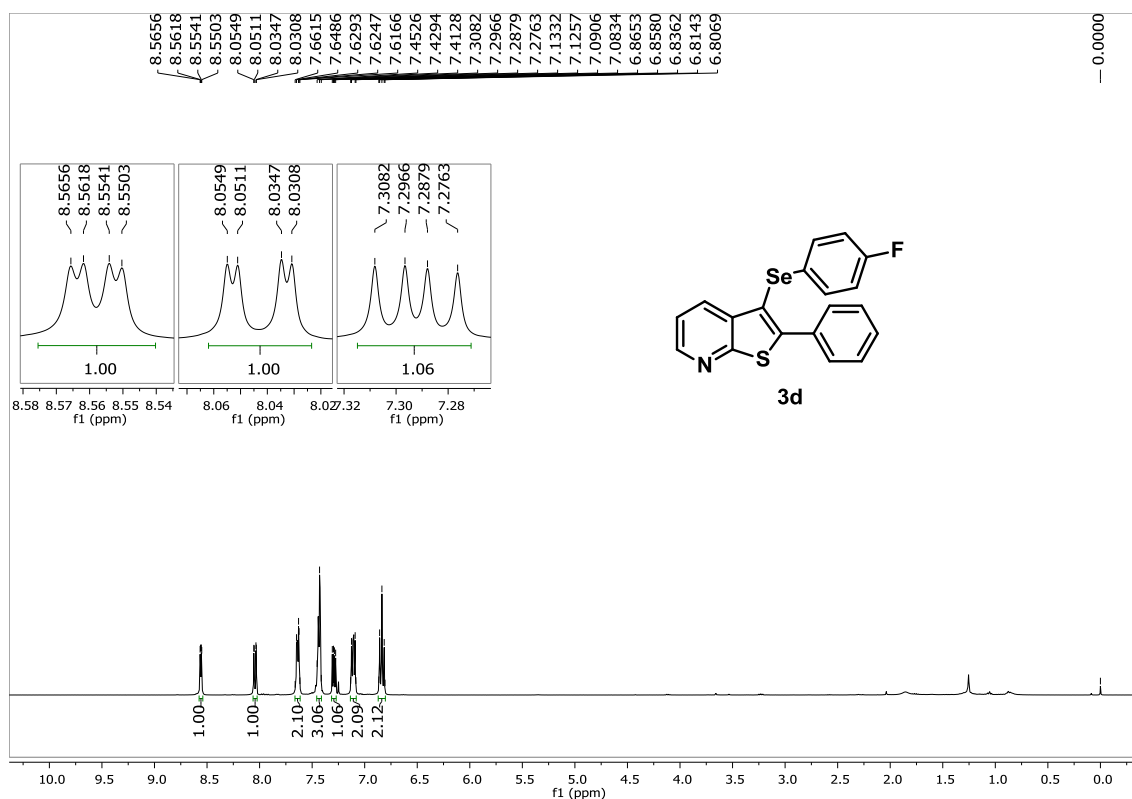


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3d**.

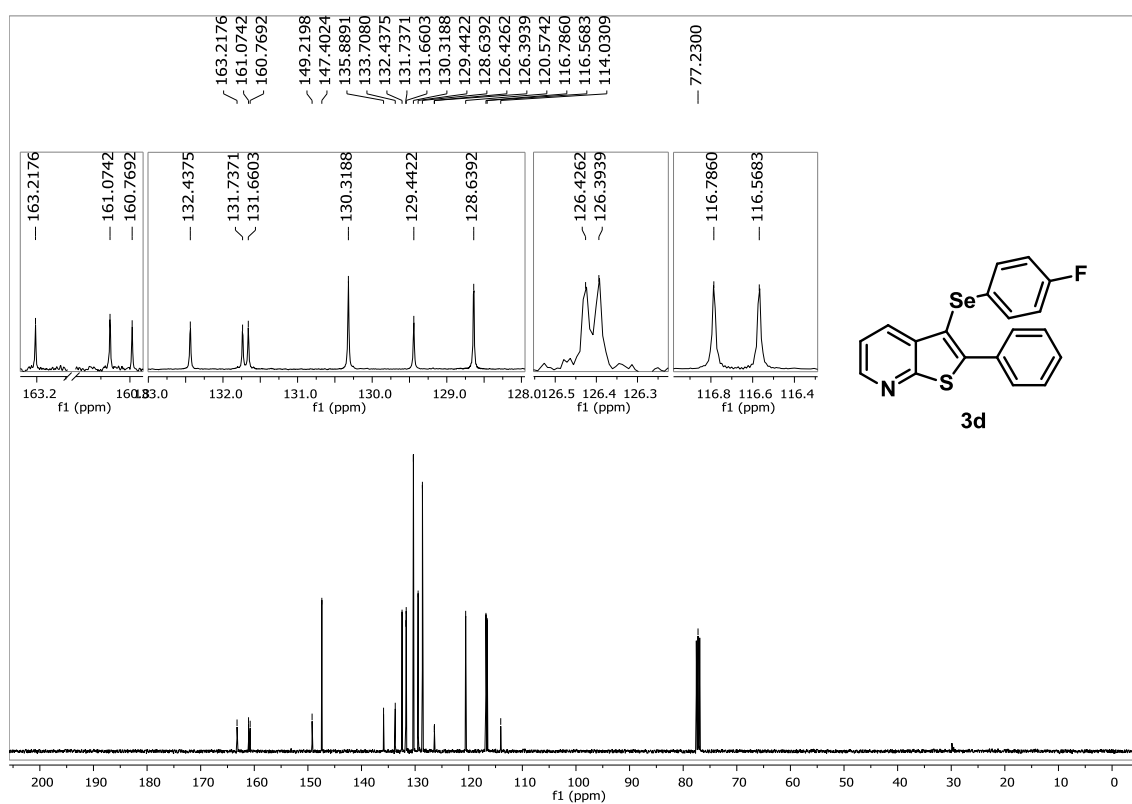


Figura 33. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3d**.

6. Espectros selecionados

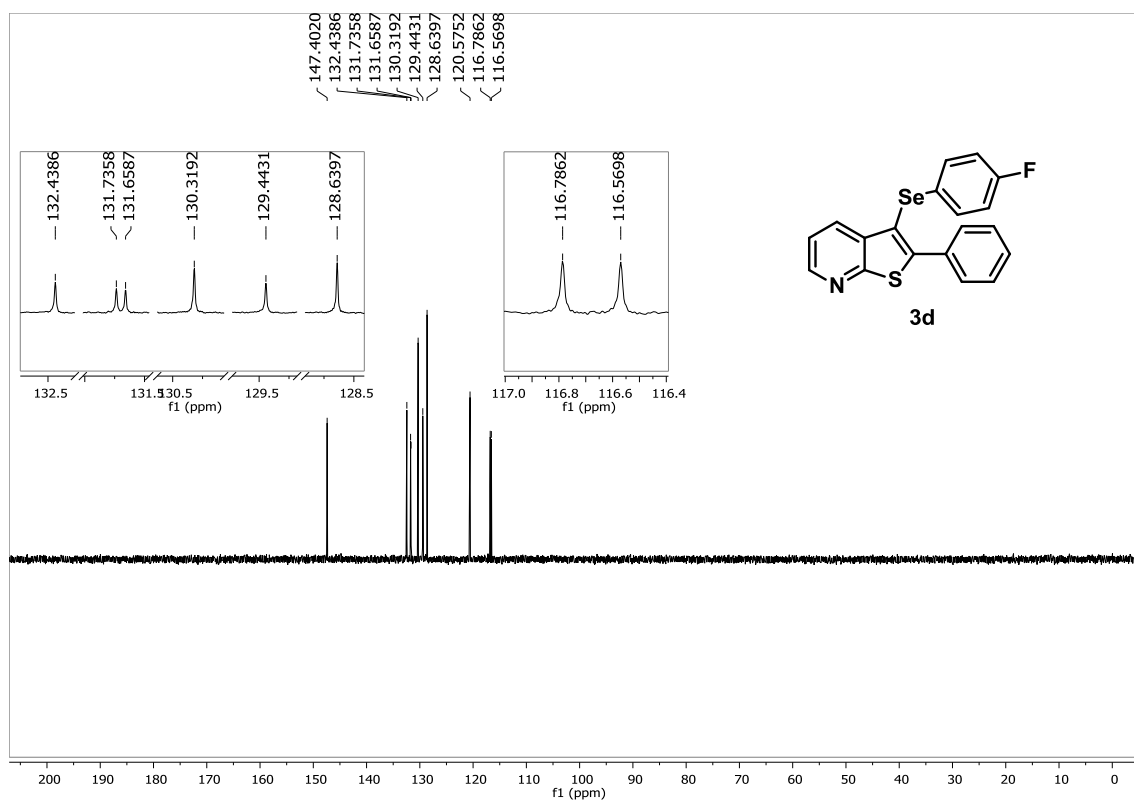


Figura 34. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

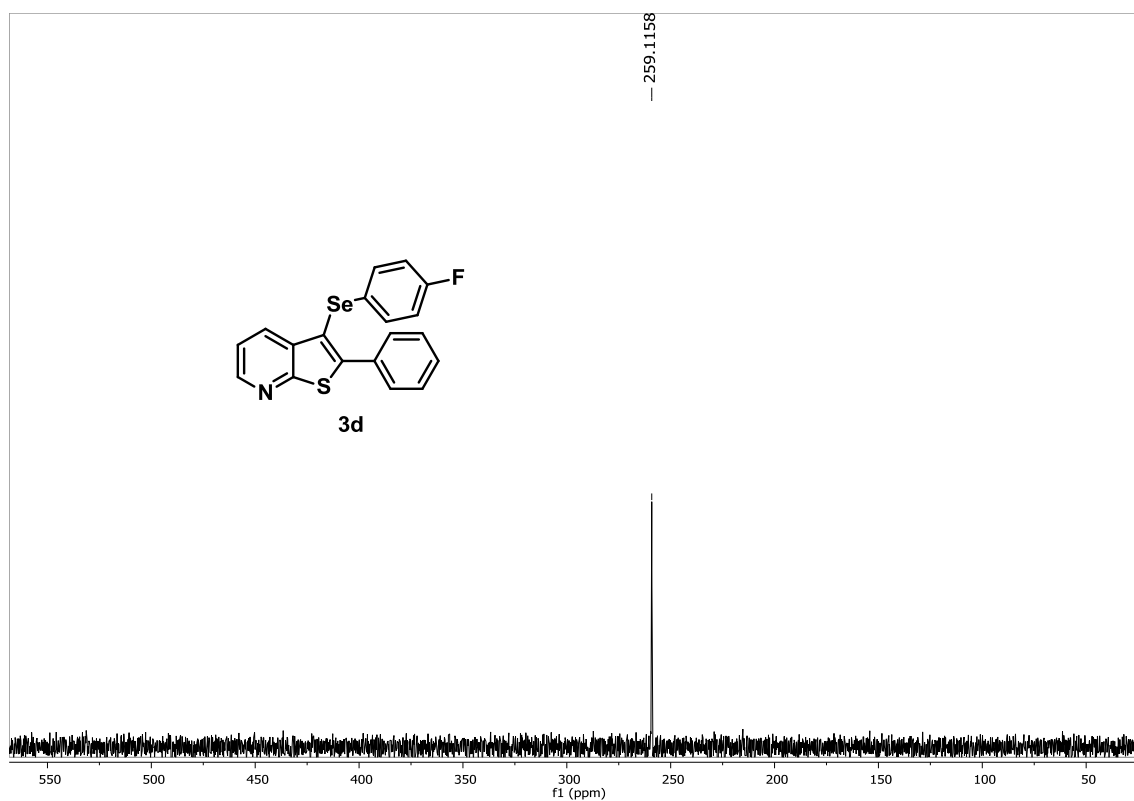


Figura 35. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

6. Espectros selecionados

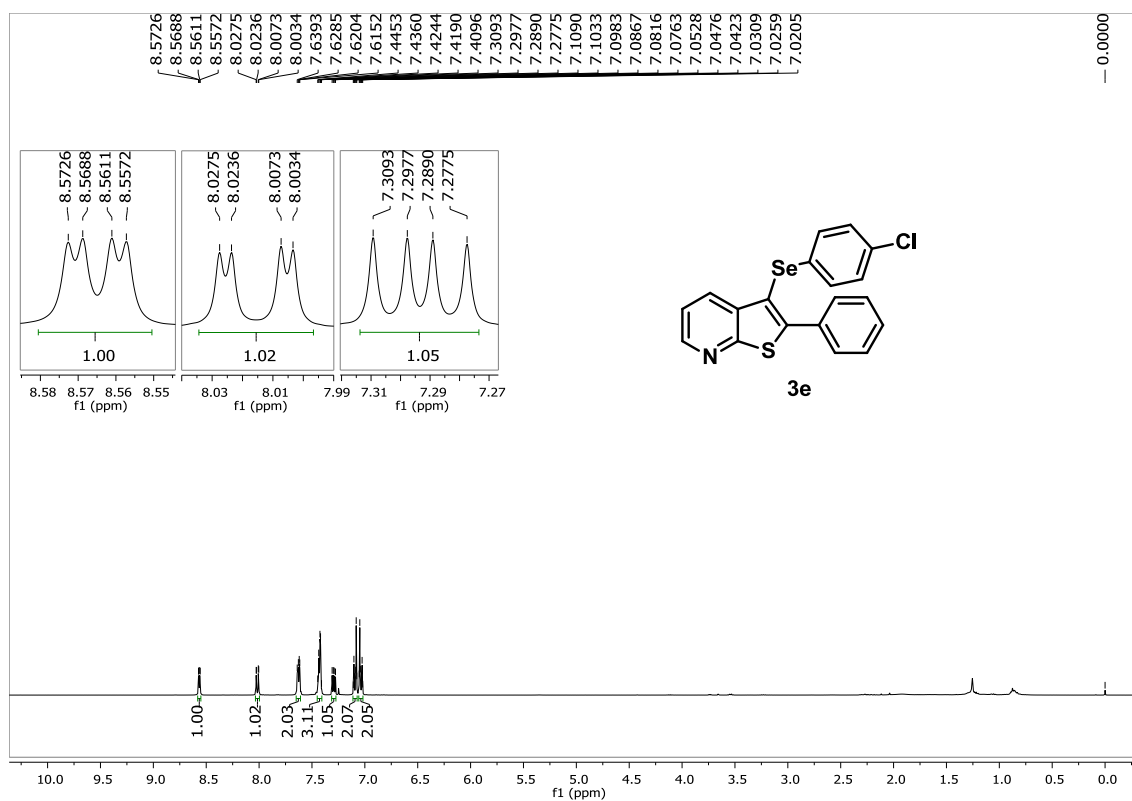


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3e.

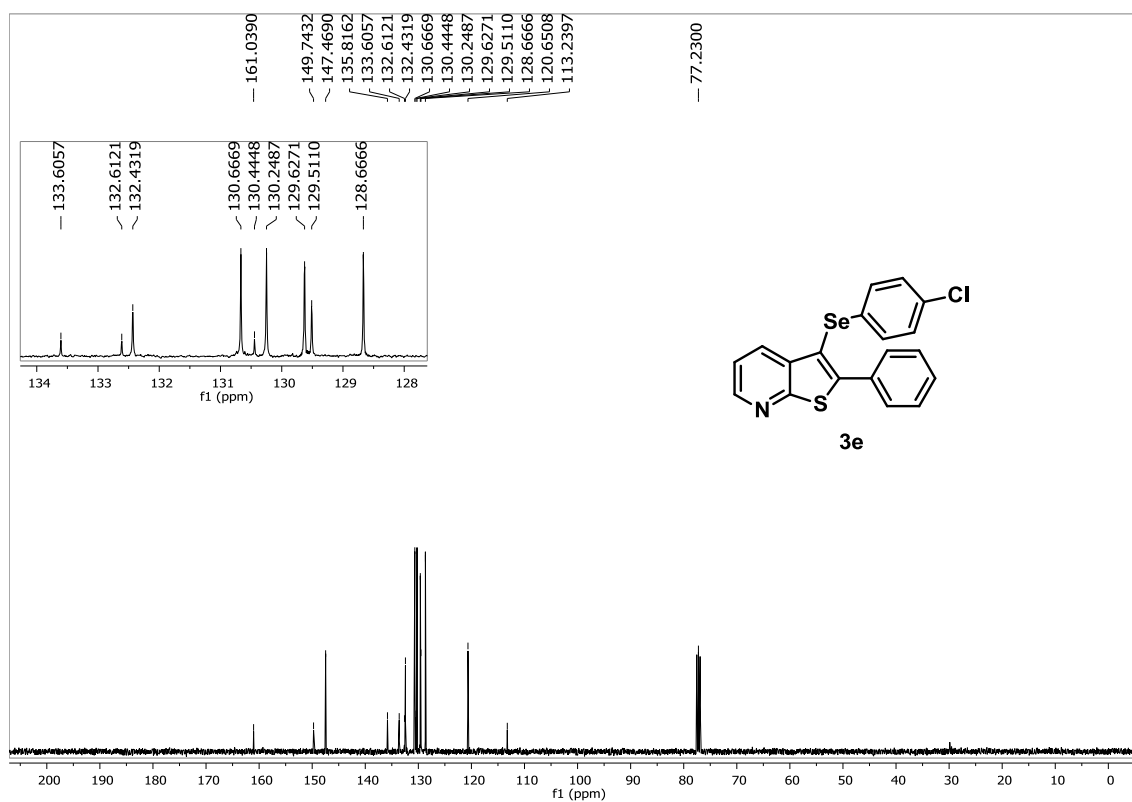


Figura 37. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3e.

6. Espectros selecionados

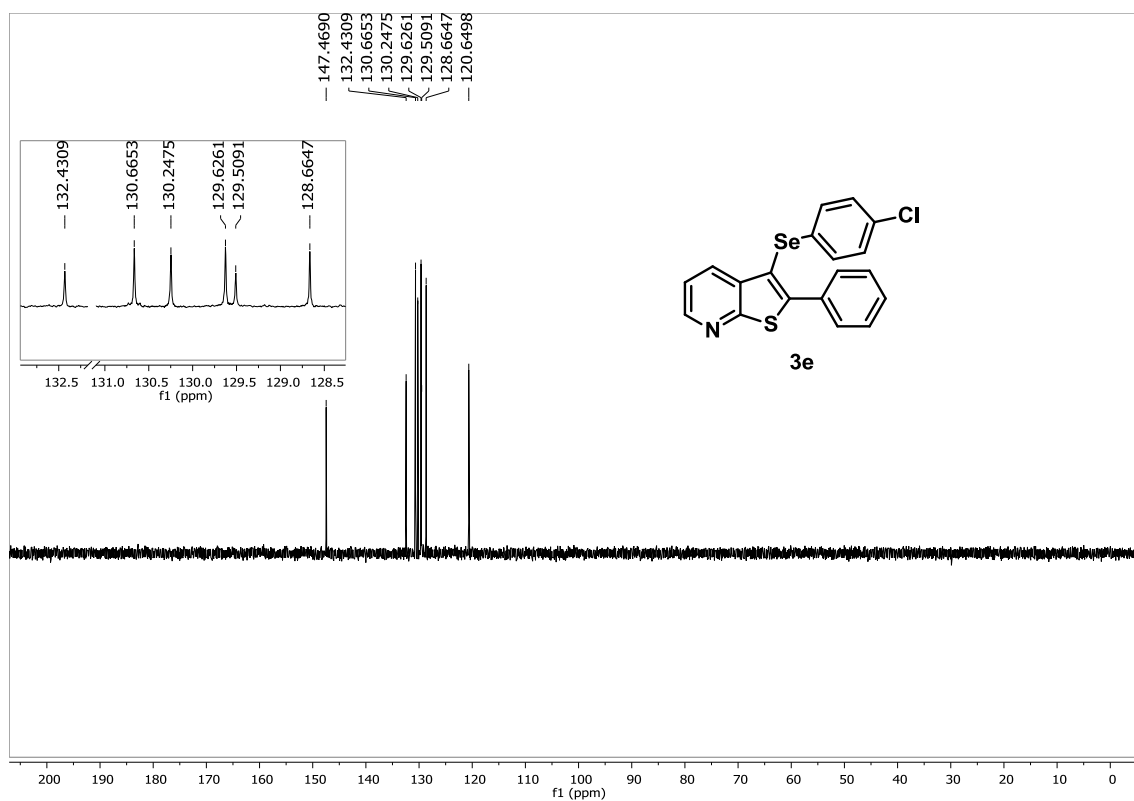


Figura 38. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **3e**.

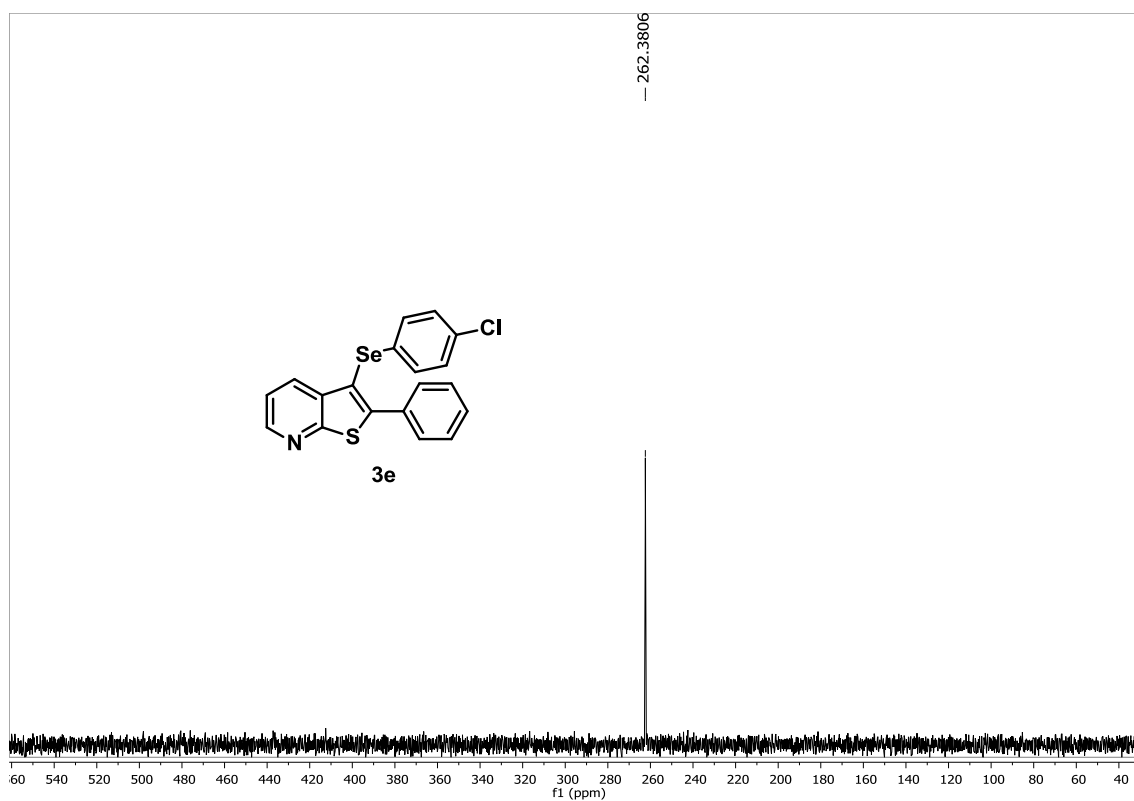


Figura 39. Espectro de RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3e**.

6. Espectros selecionados

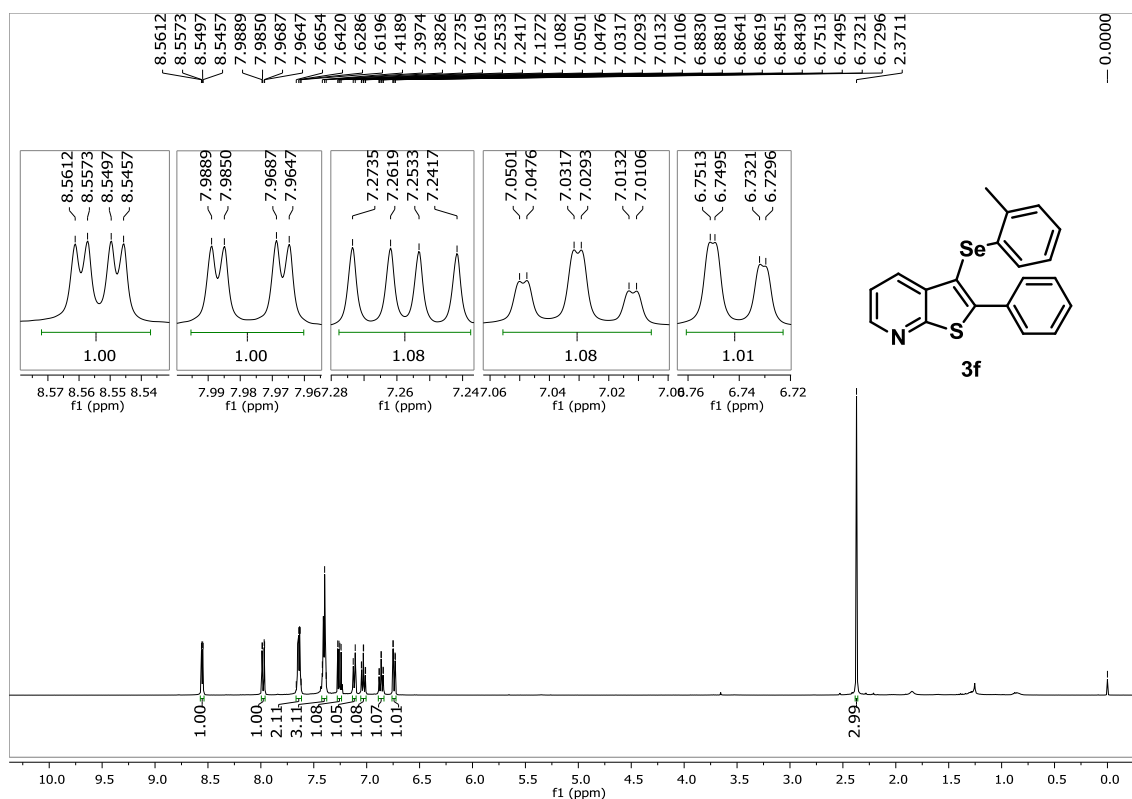


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3f.

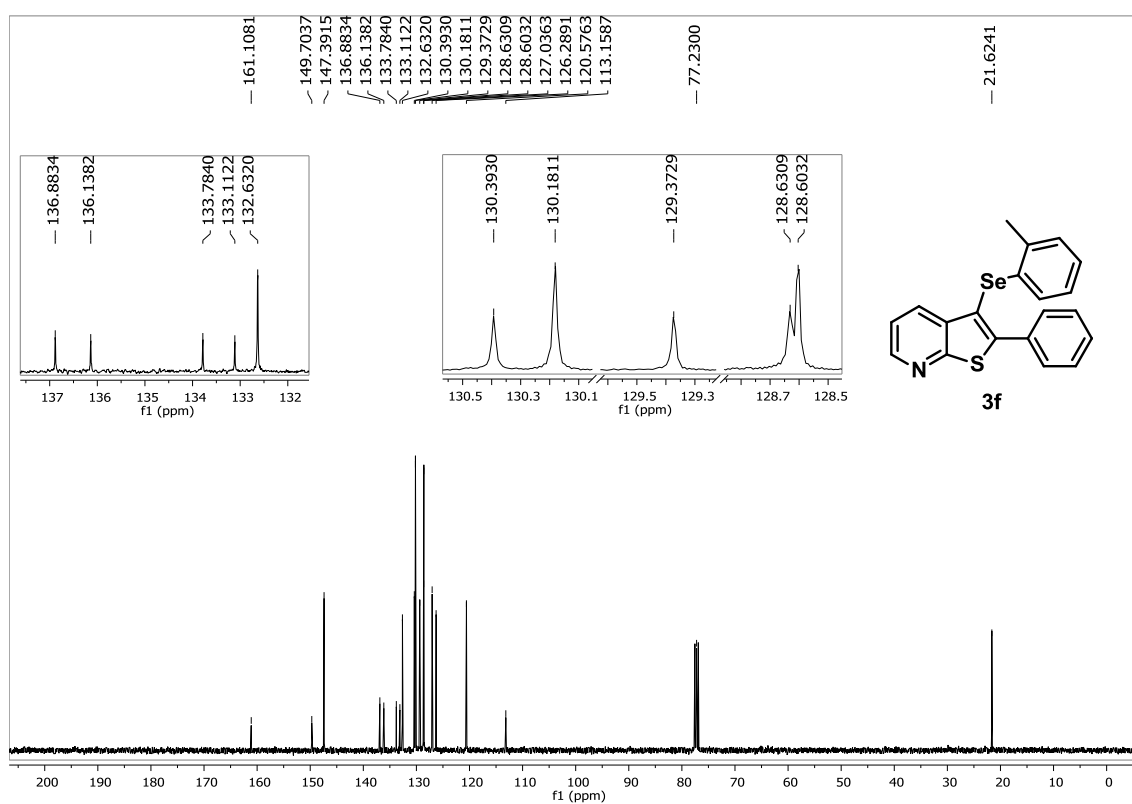


Figura 41. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3f.

6. Espectros selecionados

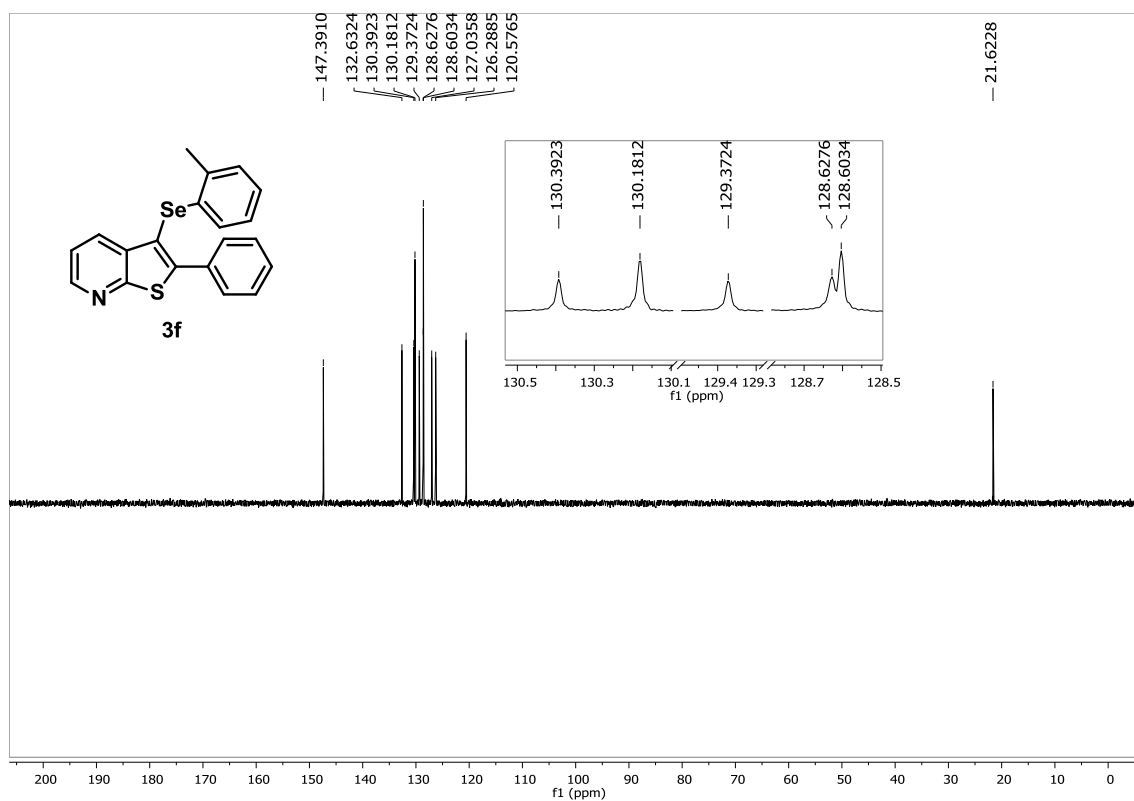


Figura 42. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **3f**.

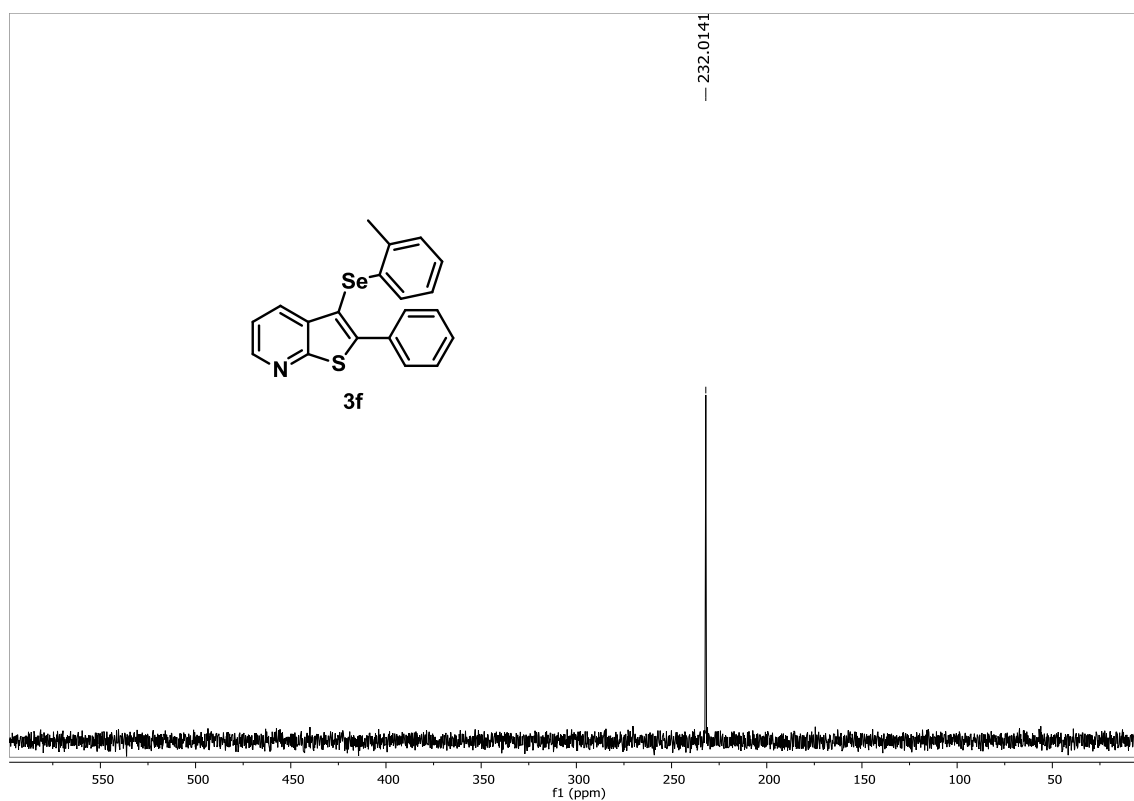


Figura 43. Espectro de RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3f**.

6. Espectros seleccionados

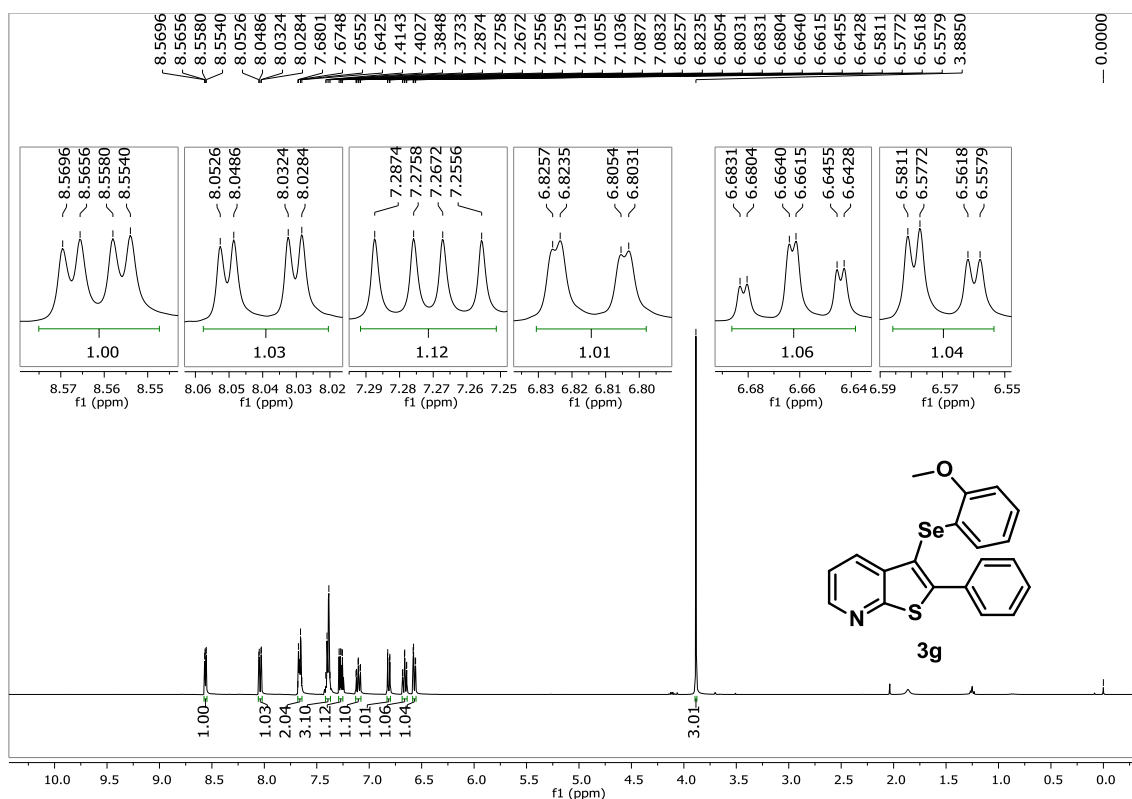


Figura 44. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3g**.

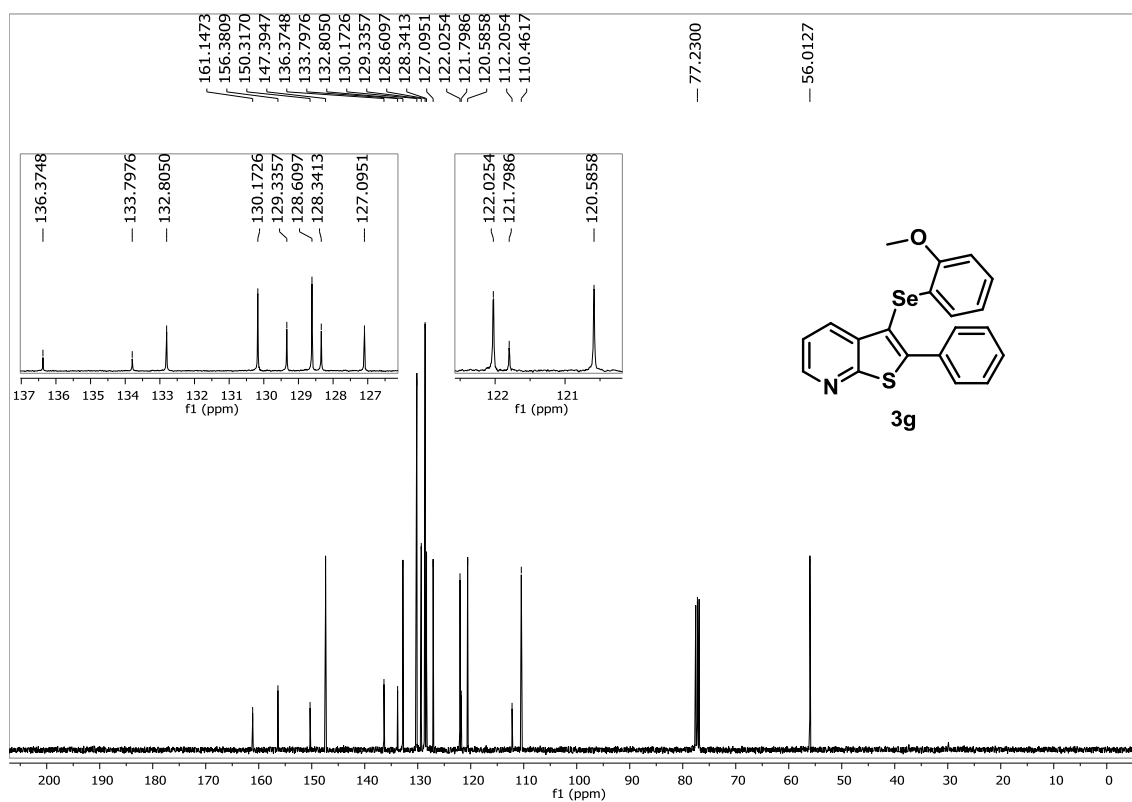


Figura 45. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3g**.

6. Espectros selecionados

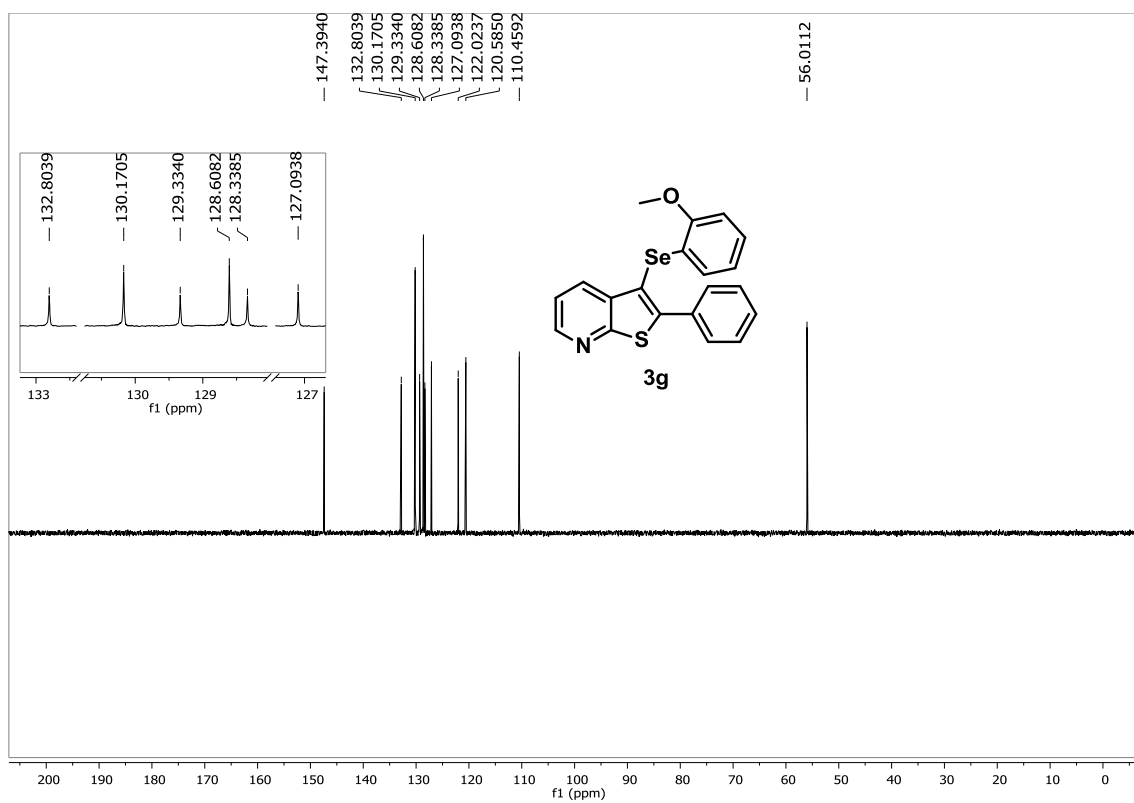


Figura 46. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3g**.

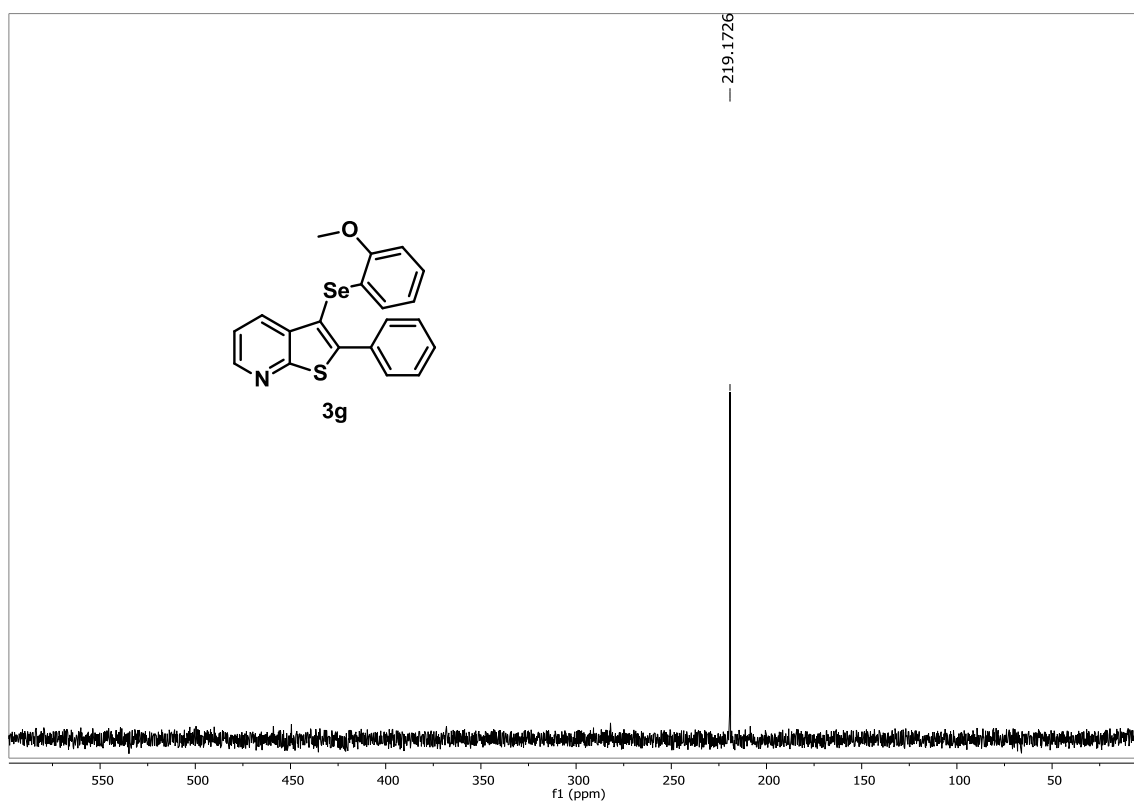


Figura 47. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3g**.

6. Espectros selecionados

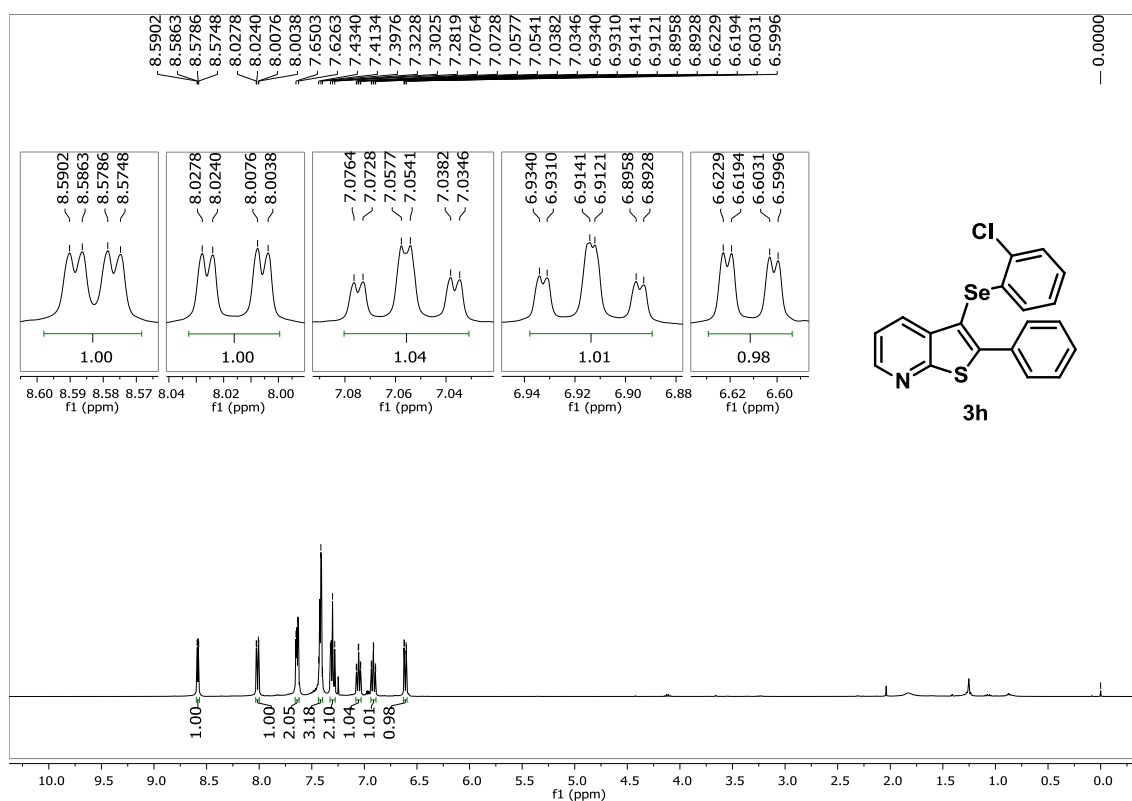


Figura 48. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3h**.

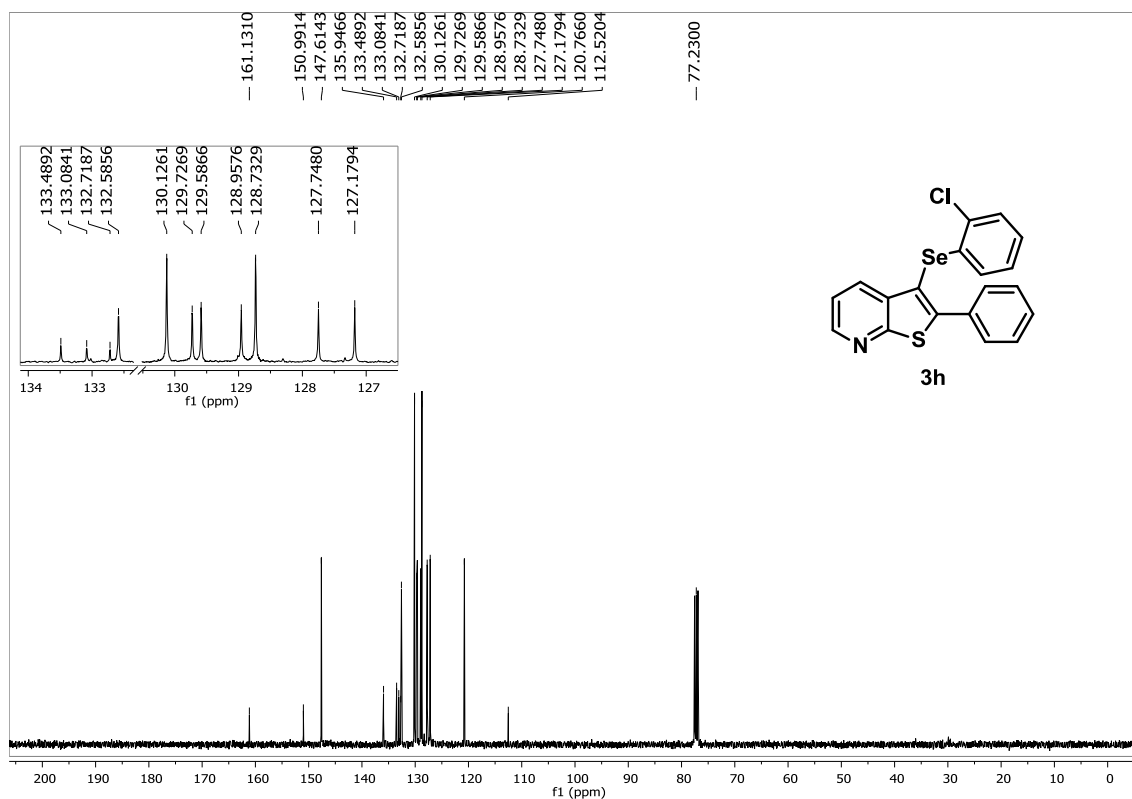


Figura 49. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3h**.

6. Espectros selecionados

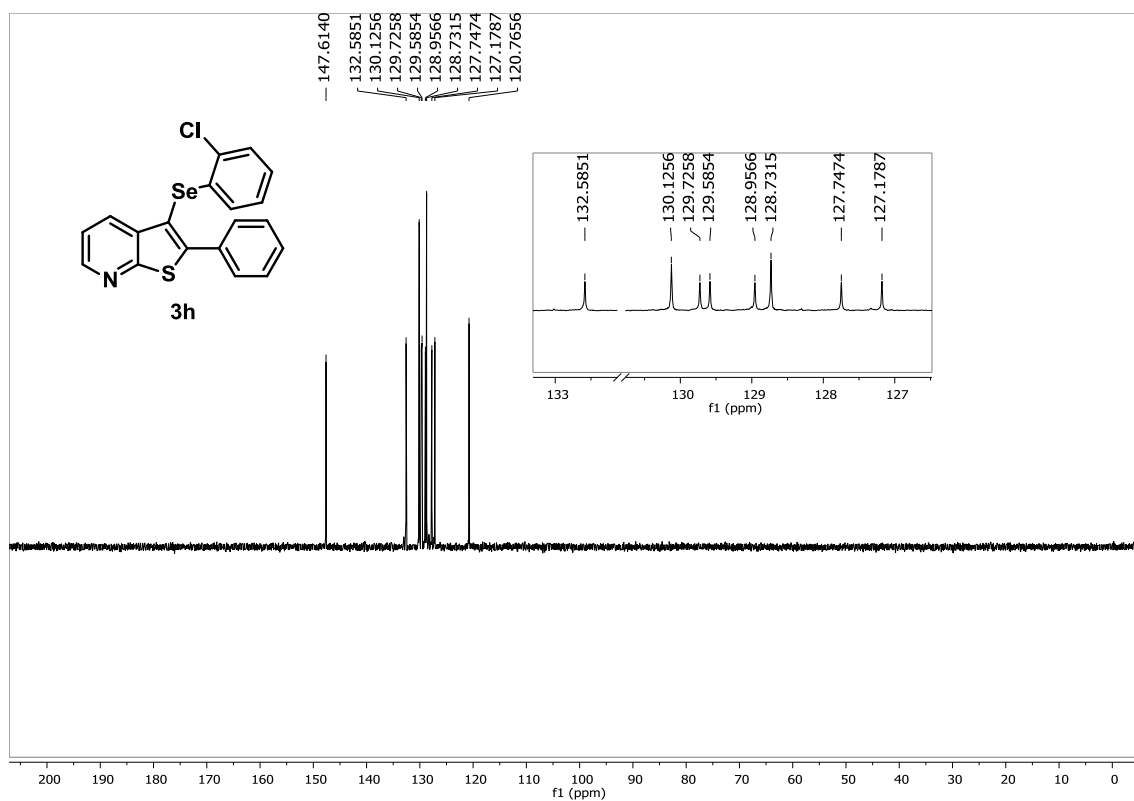


Figura 50. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3h**.

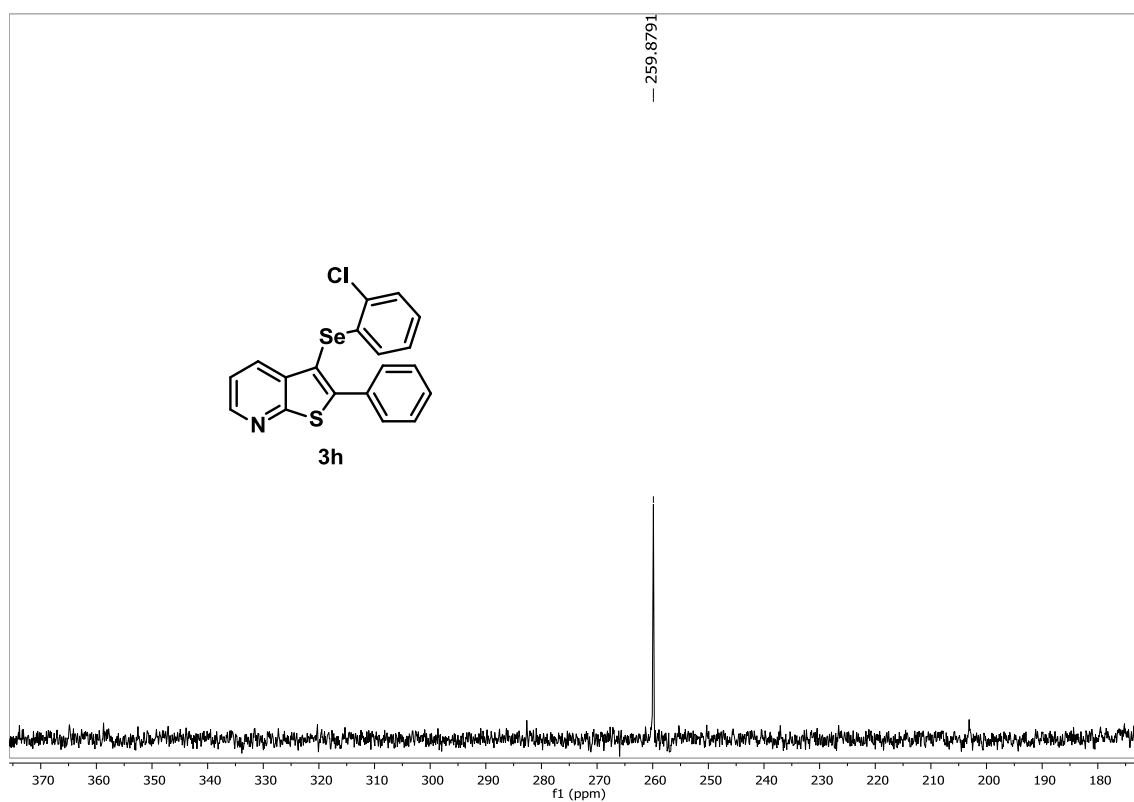


Figura 51. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3h**.

6. Espectros selecionados

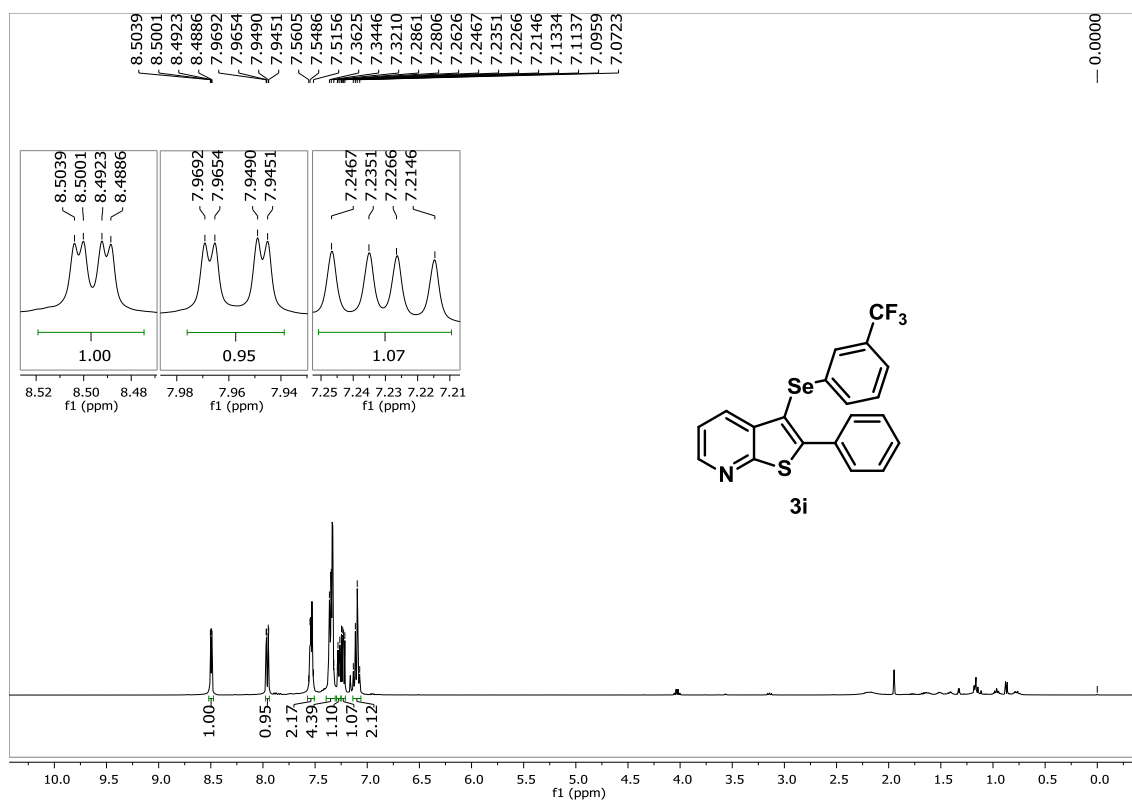


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

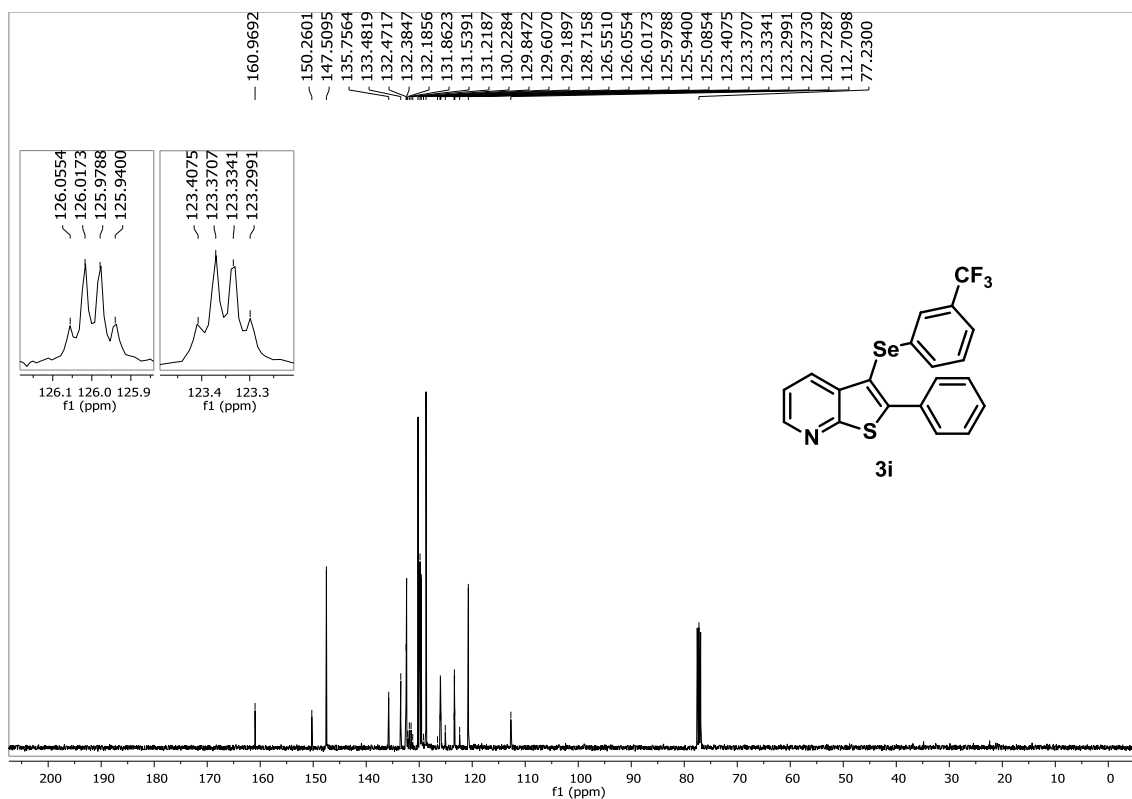


Figura 53. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

6. Espectros selecionados

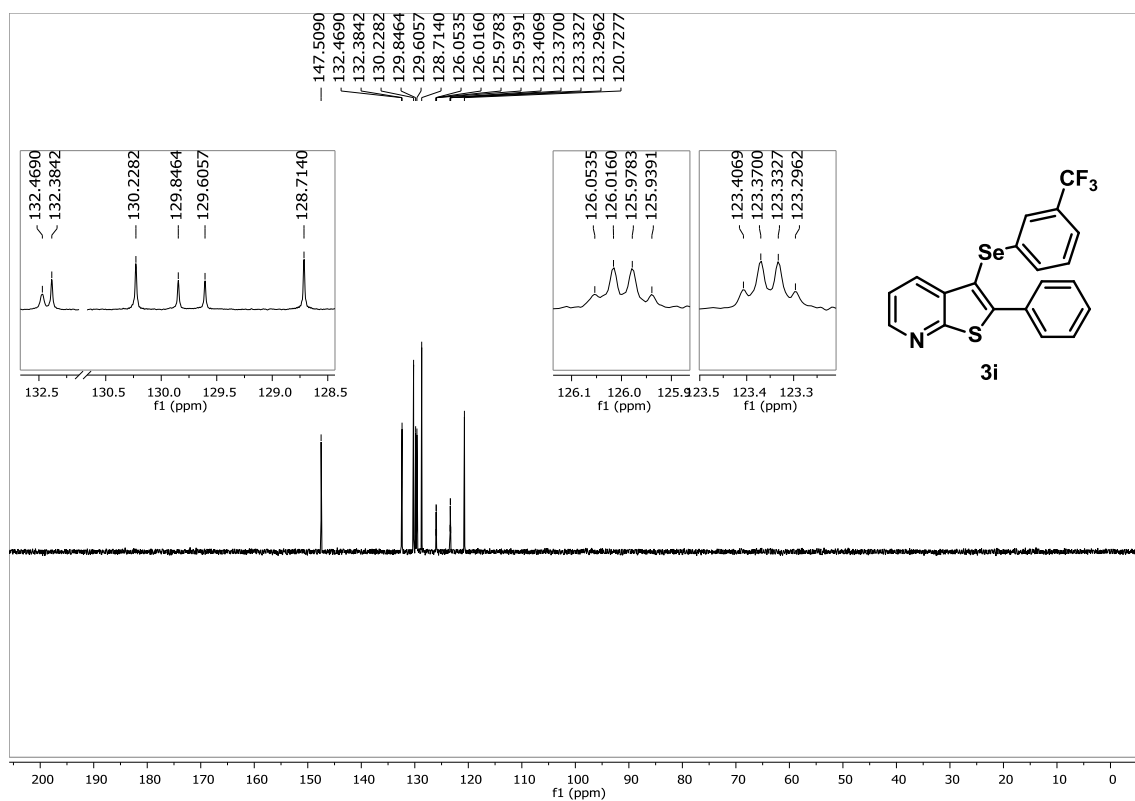


Figura 54. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3i**.

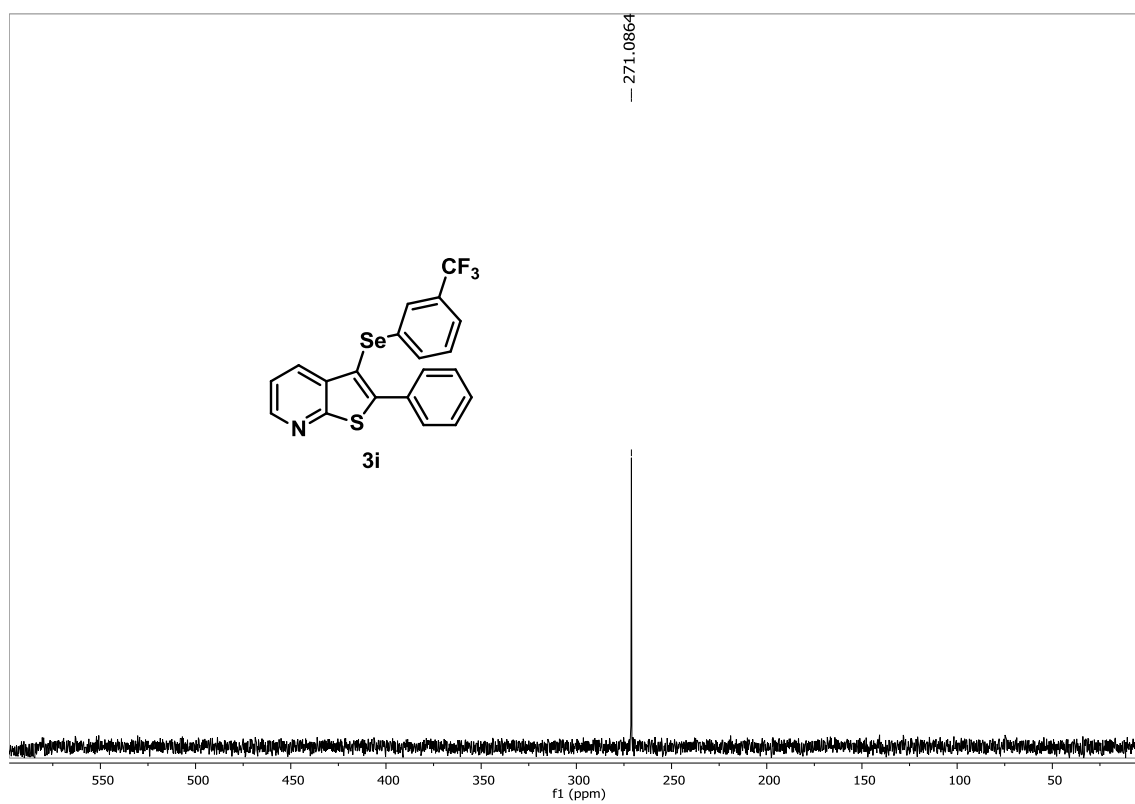


Figura 55. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3i**.

6. Espectros selecionados

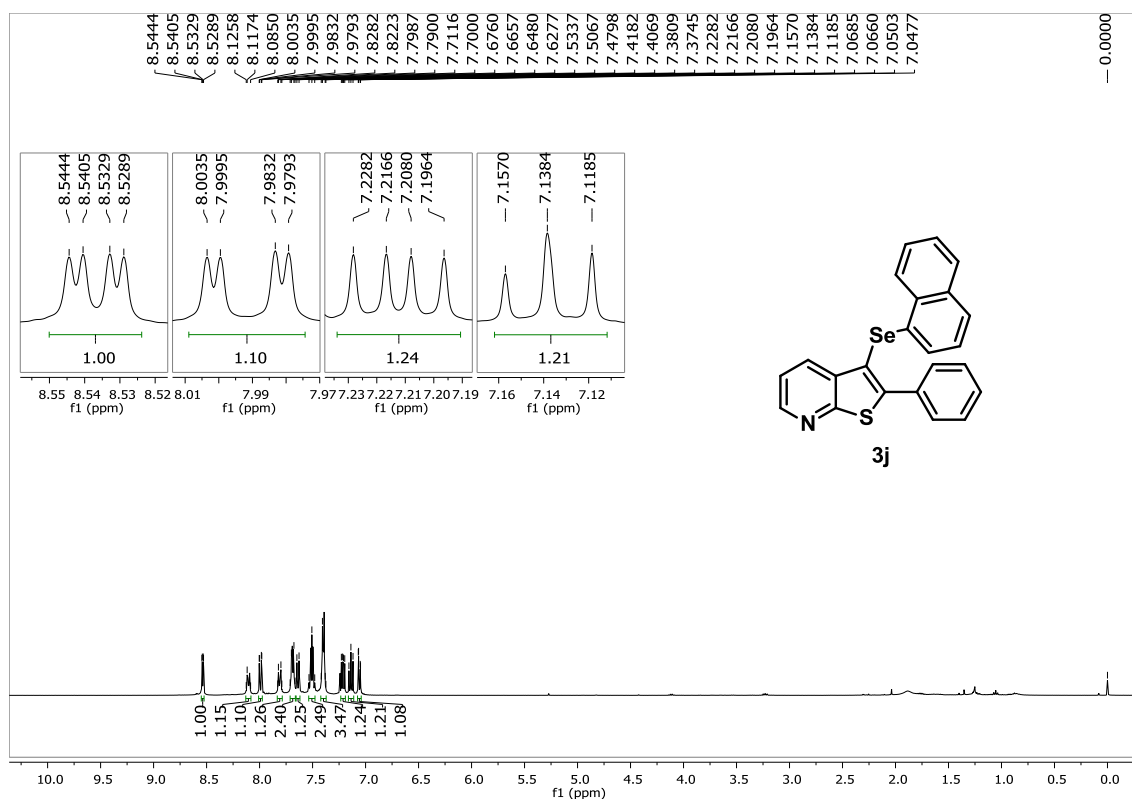


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

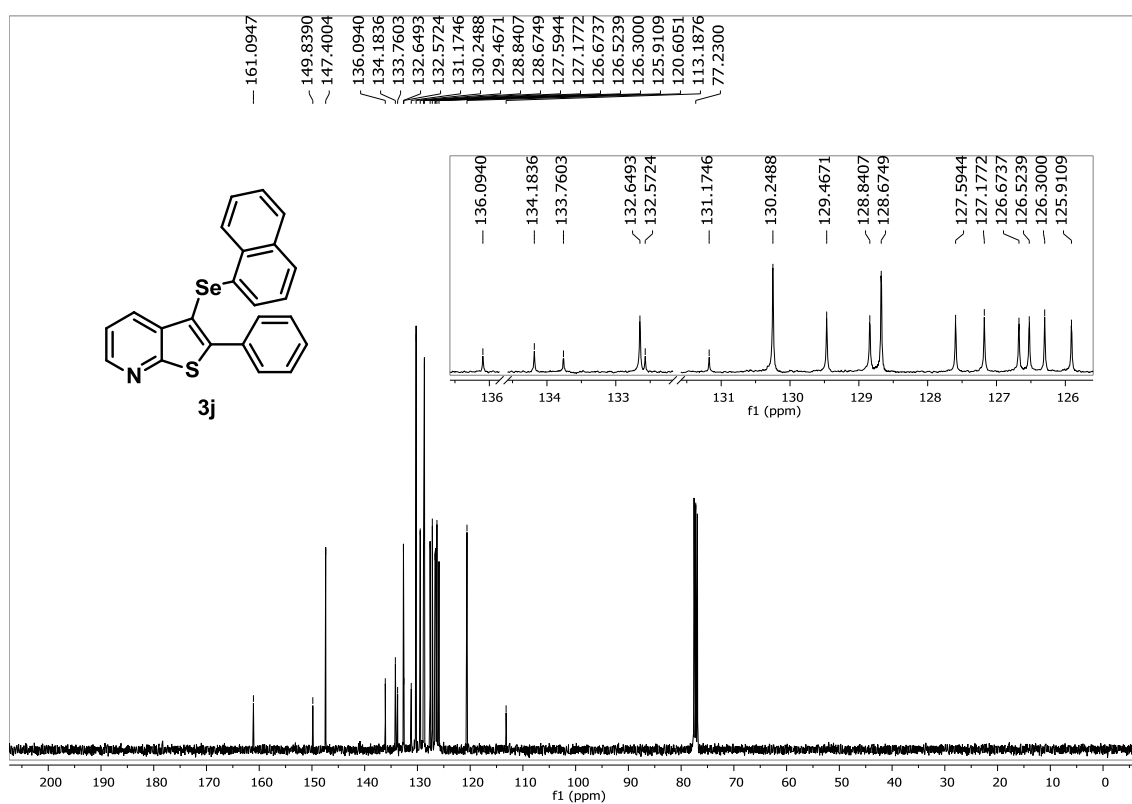


Figura 57. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

6. Espectros selecionados

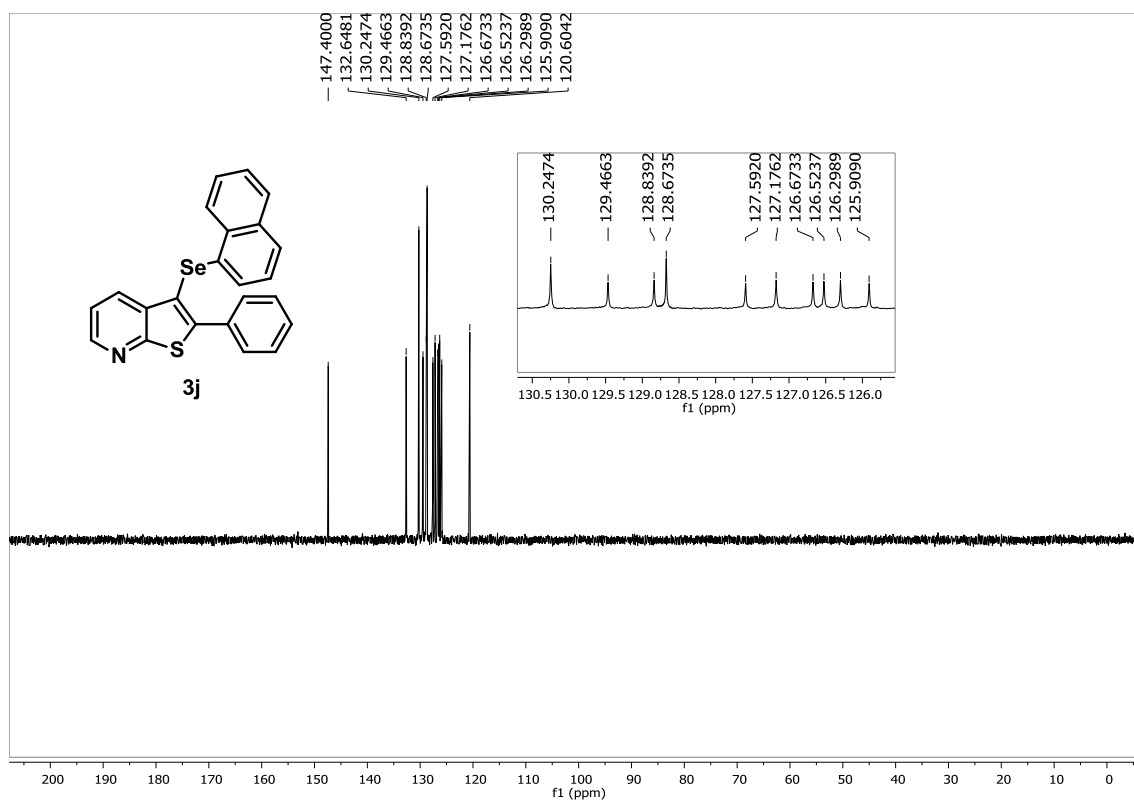


Figura 58. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

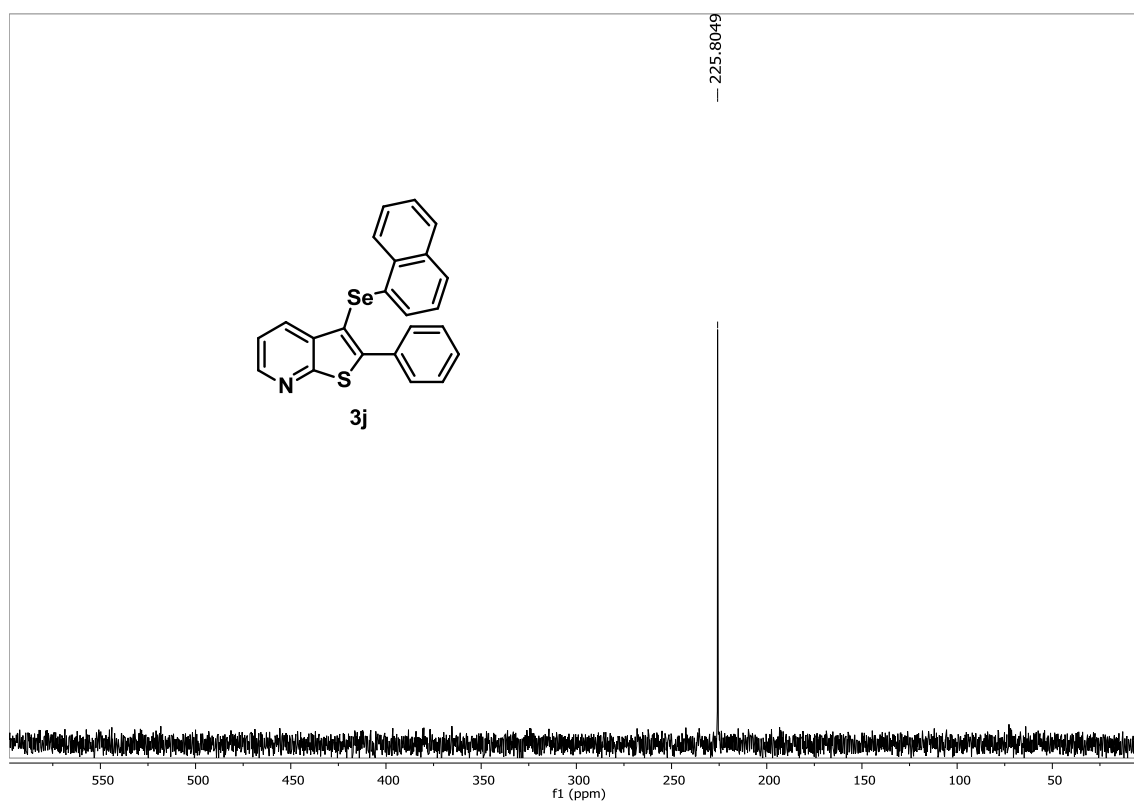


Figura 59. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

6. Espectros selecionados

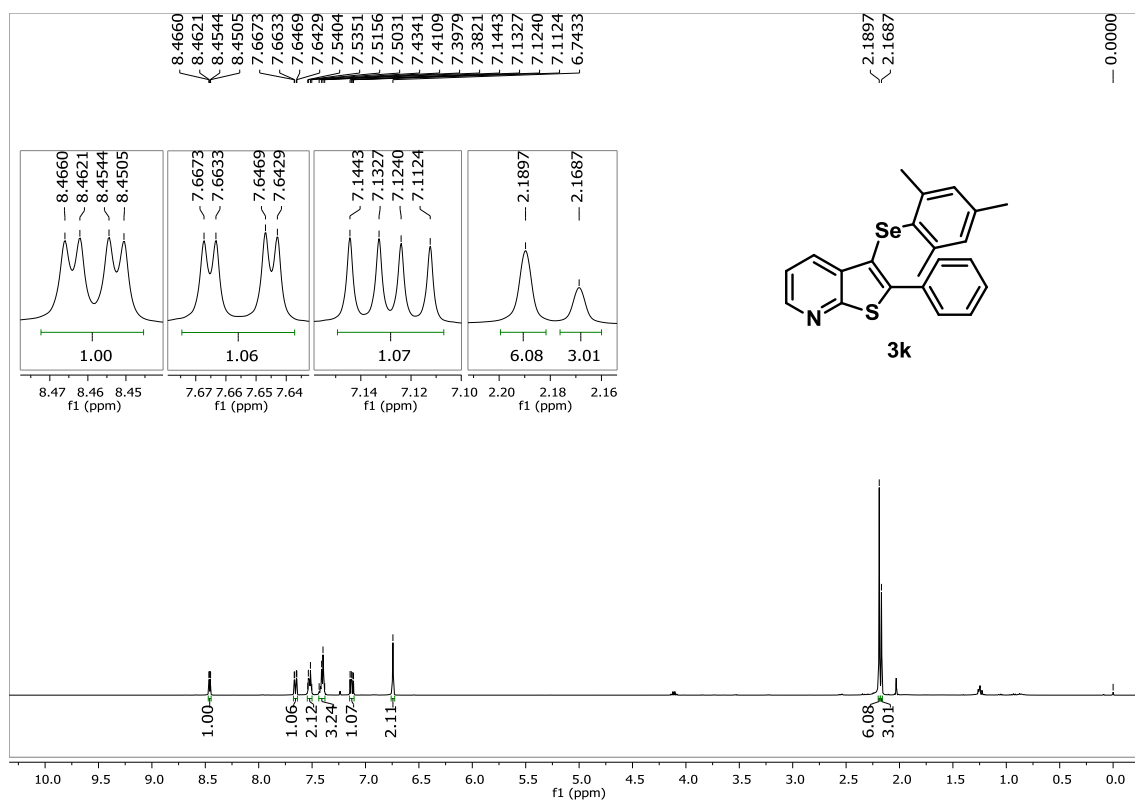


Figura 60. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3k**.

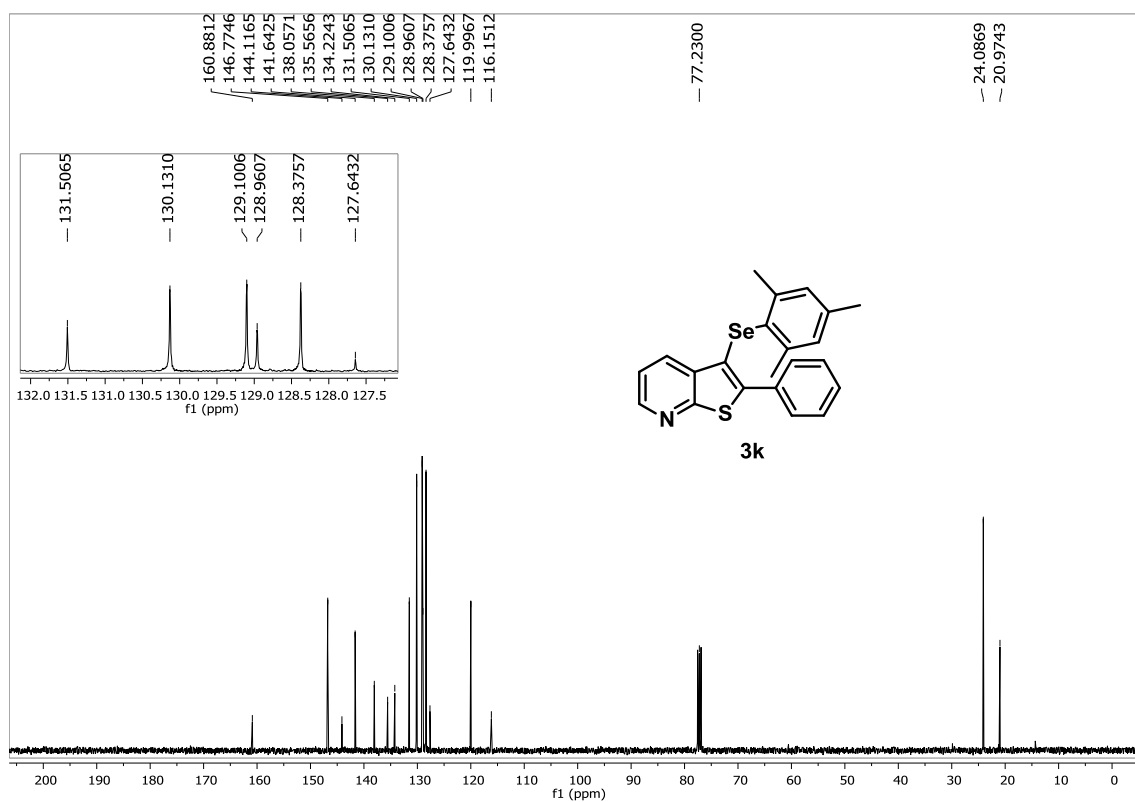


Figura 61. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3k**.

6. Espectros selecionados

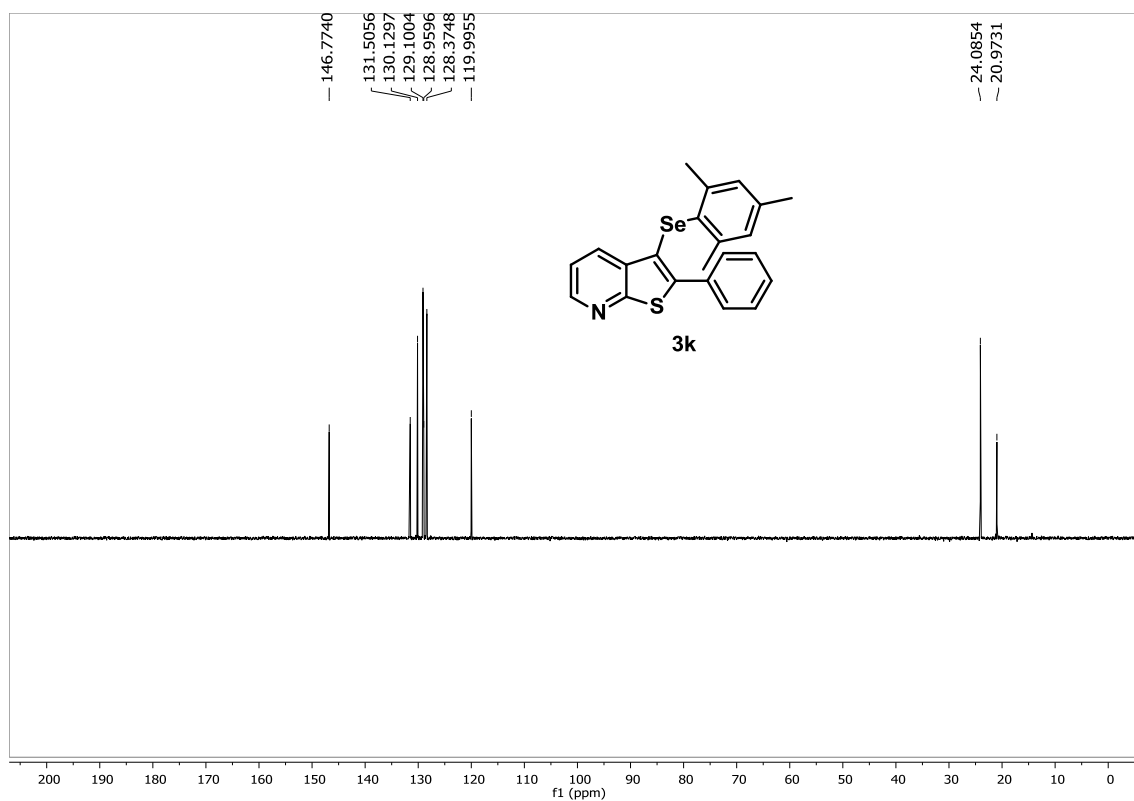


Figura 62. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3k**.

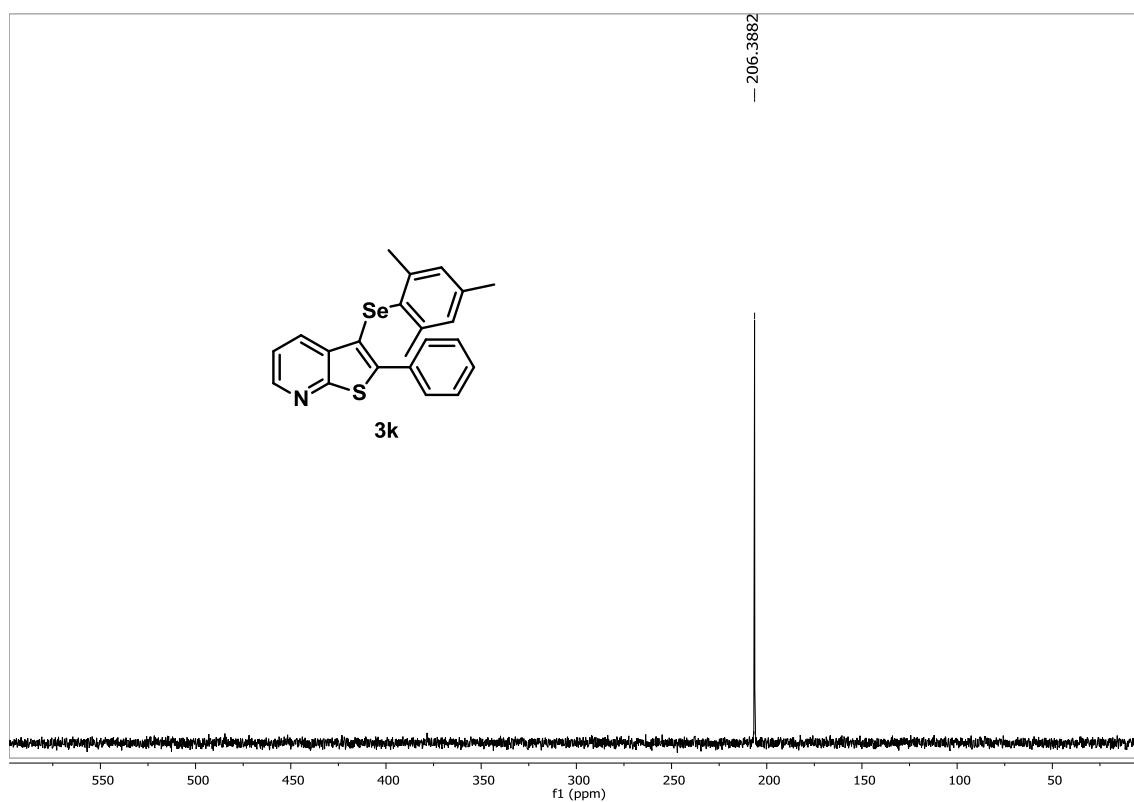


Figura 63. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3k**.

6. Espectros selecionados

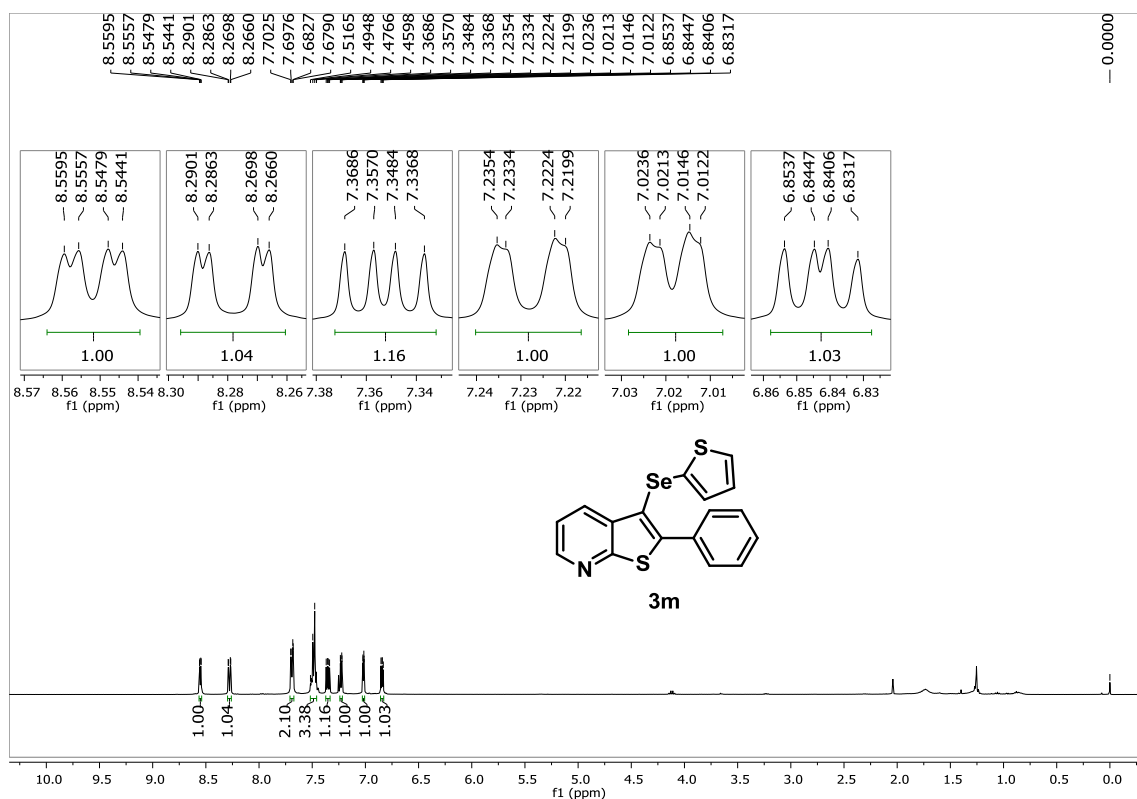


Figura 64. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3m**.

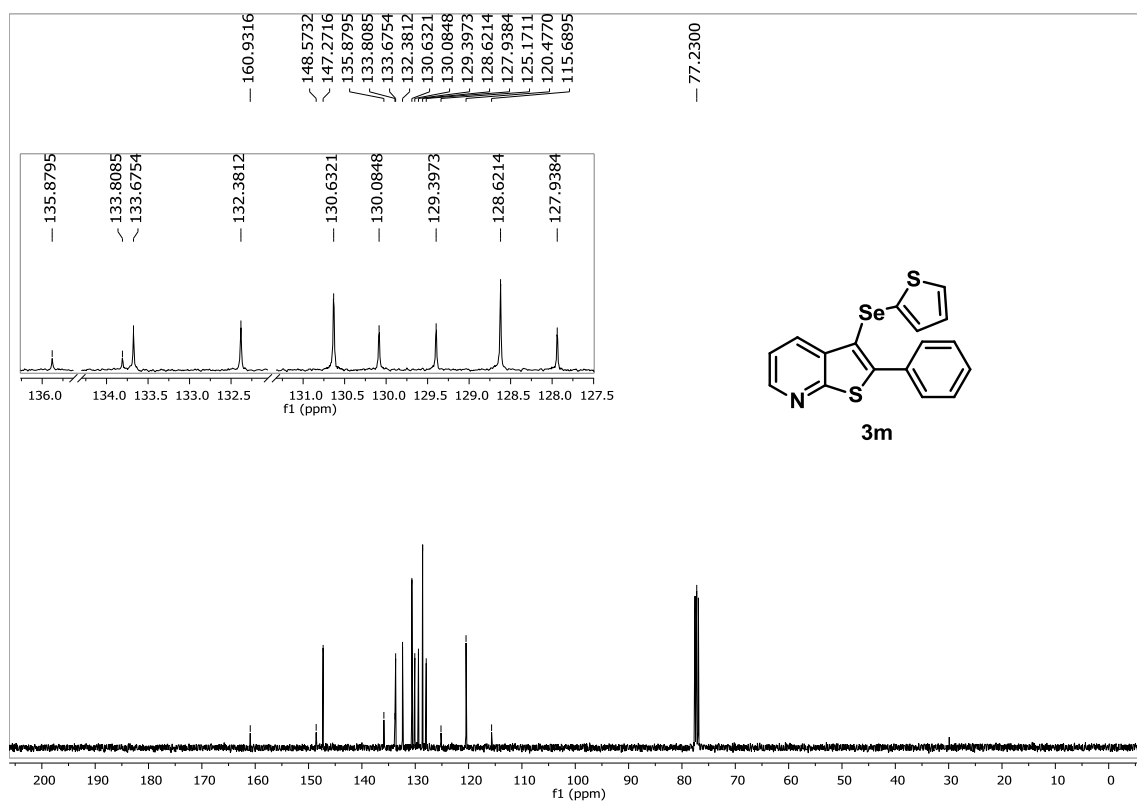


Figura 65. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3m**.

6. Espectros selecionados

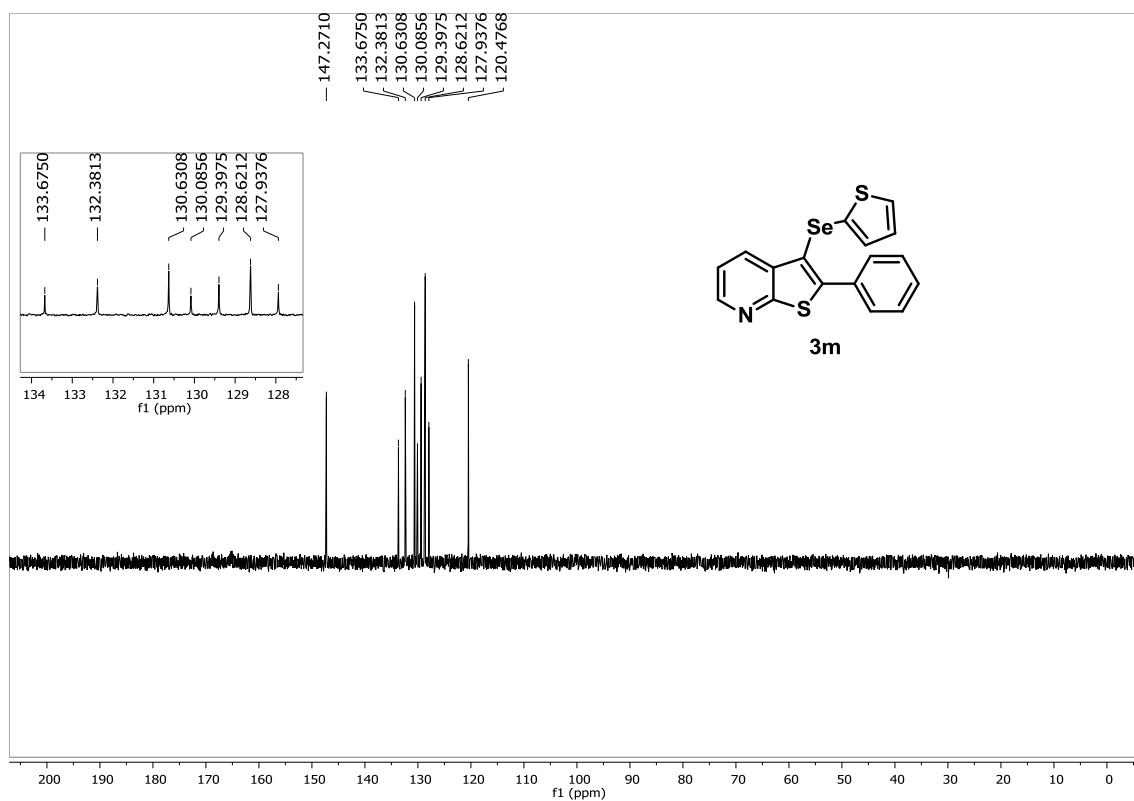


Figura 66. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3m**.

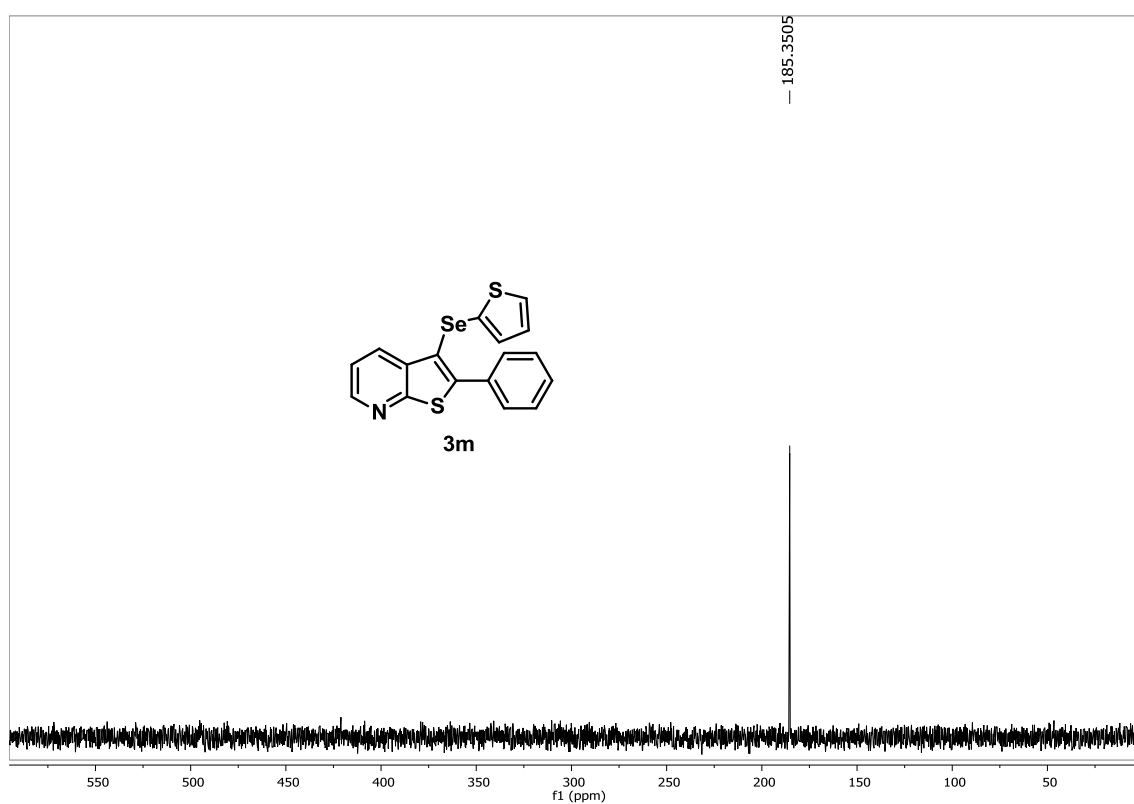


Figura 67. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3m**.

6. Espectros seleccionados

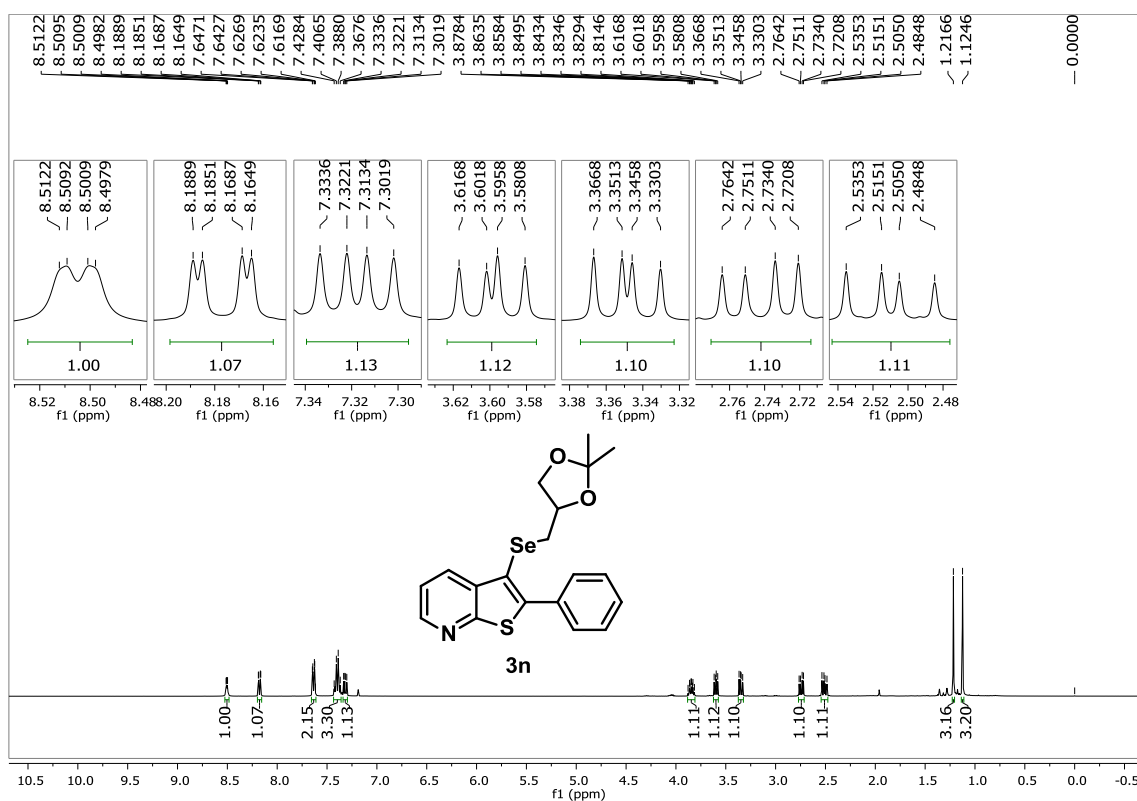


Figura 68. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3n.

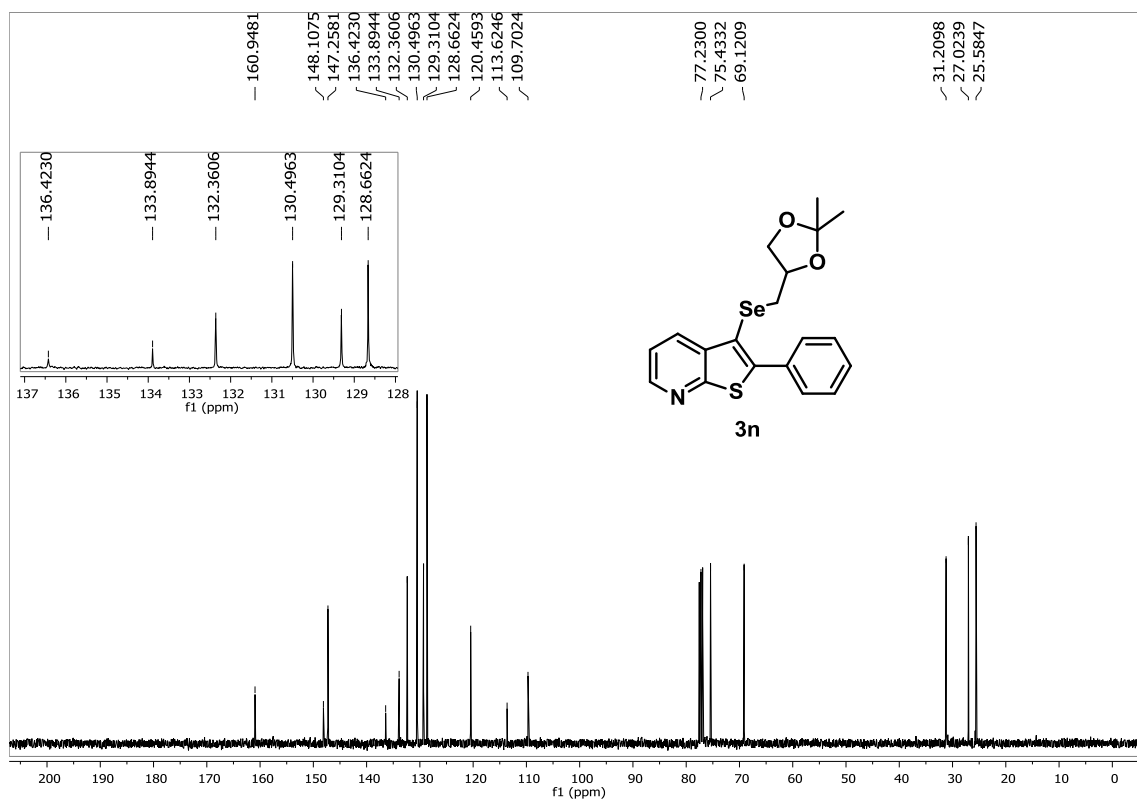


Figura 69. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3n.

6. Espectros selecionados

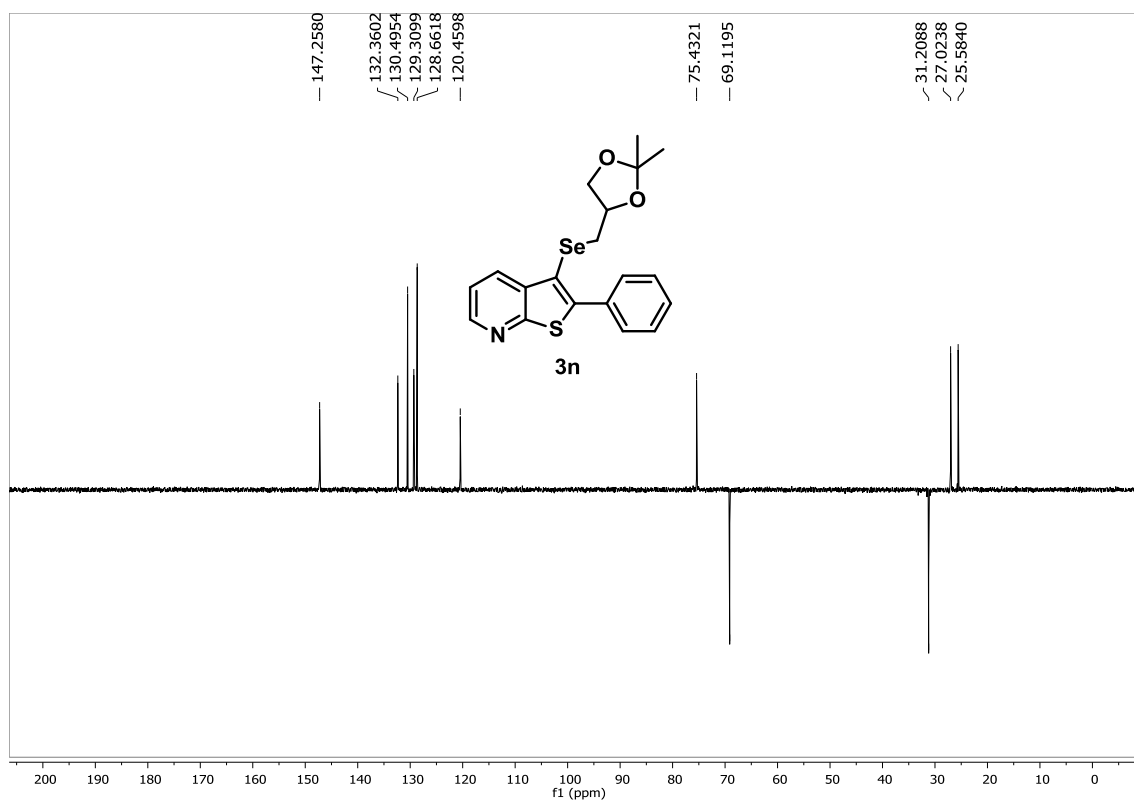


Figura 70. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3n**.

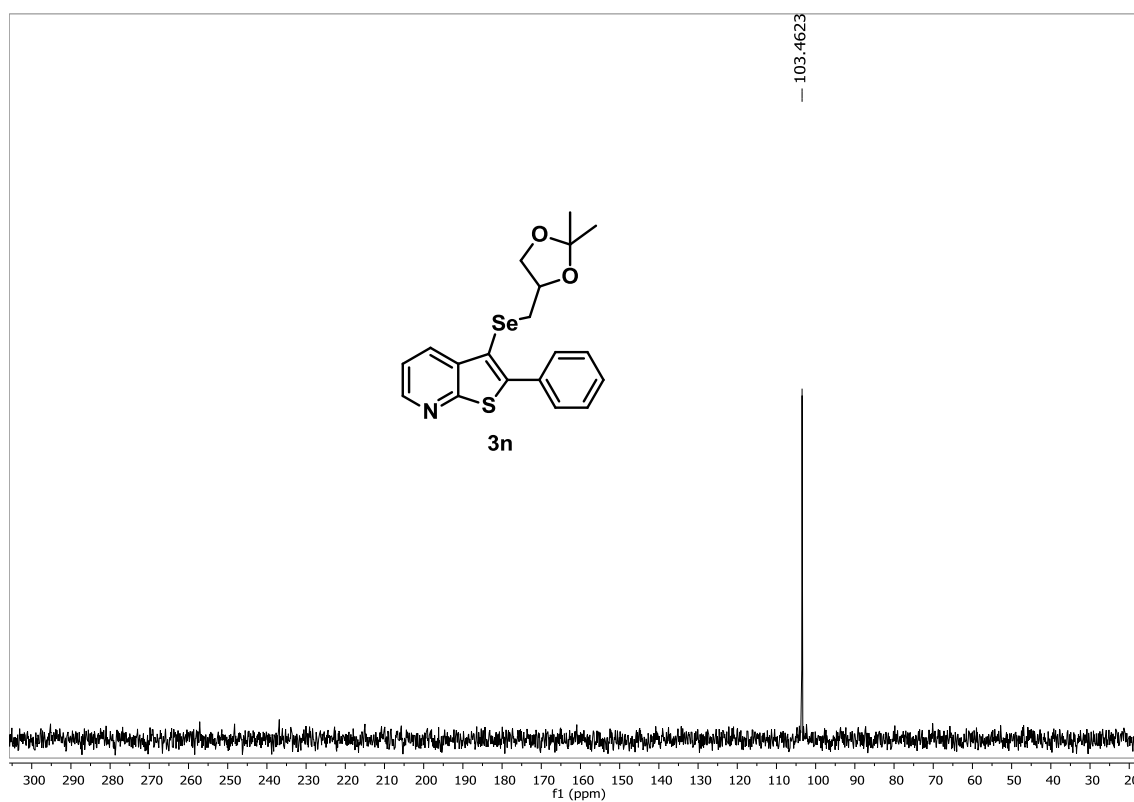


Figura 71. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3n**.

6. Espectros selecionados

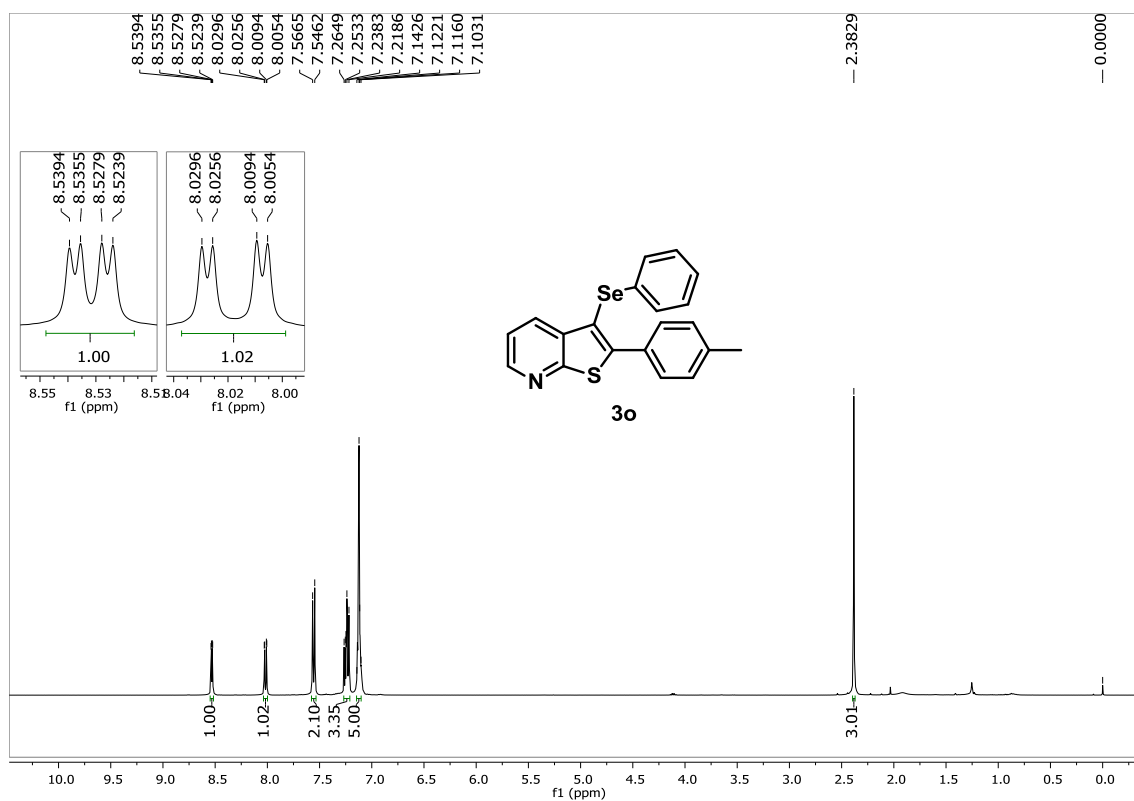
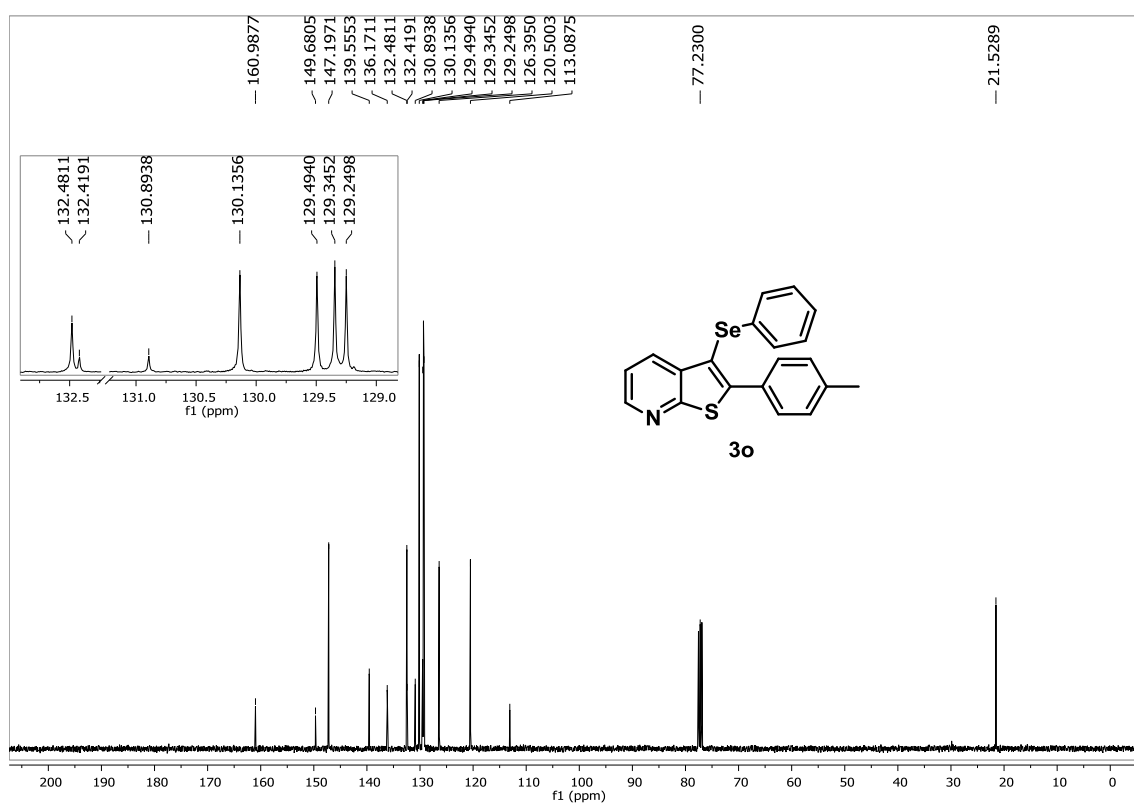


Figura 72 Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3o**.



6. Espectros selecionados

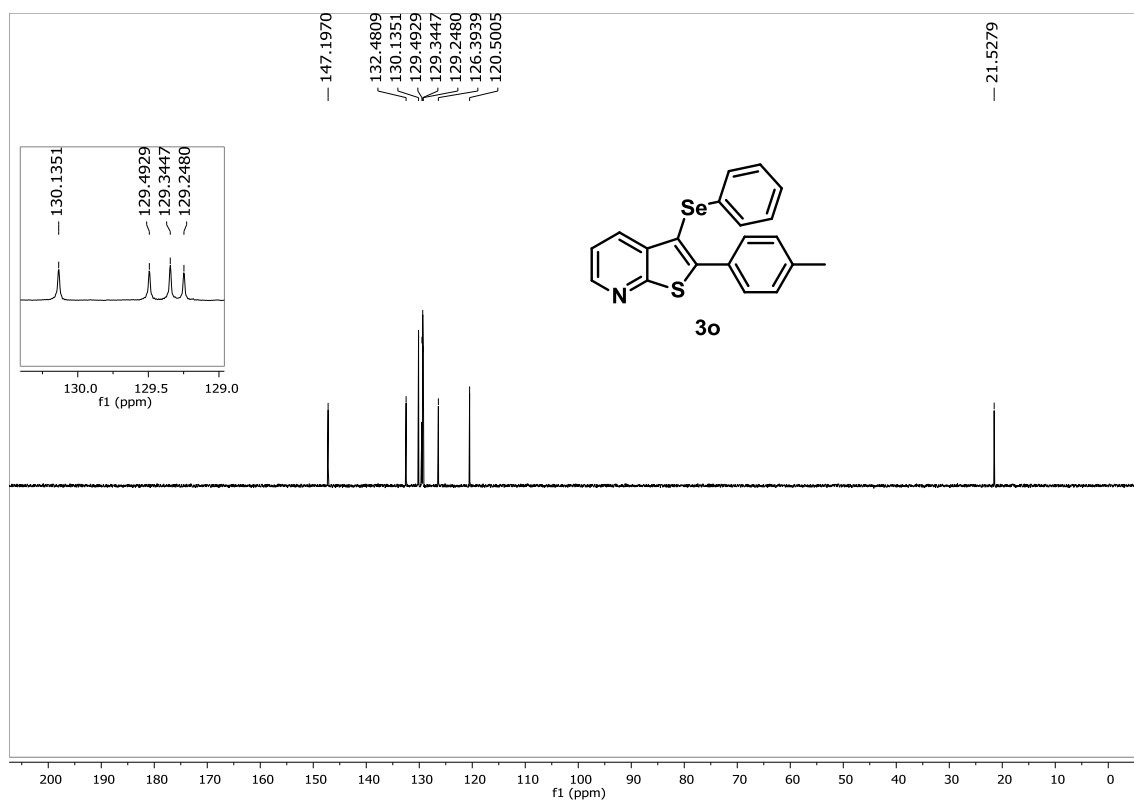


Figura 74. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3o**.

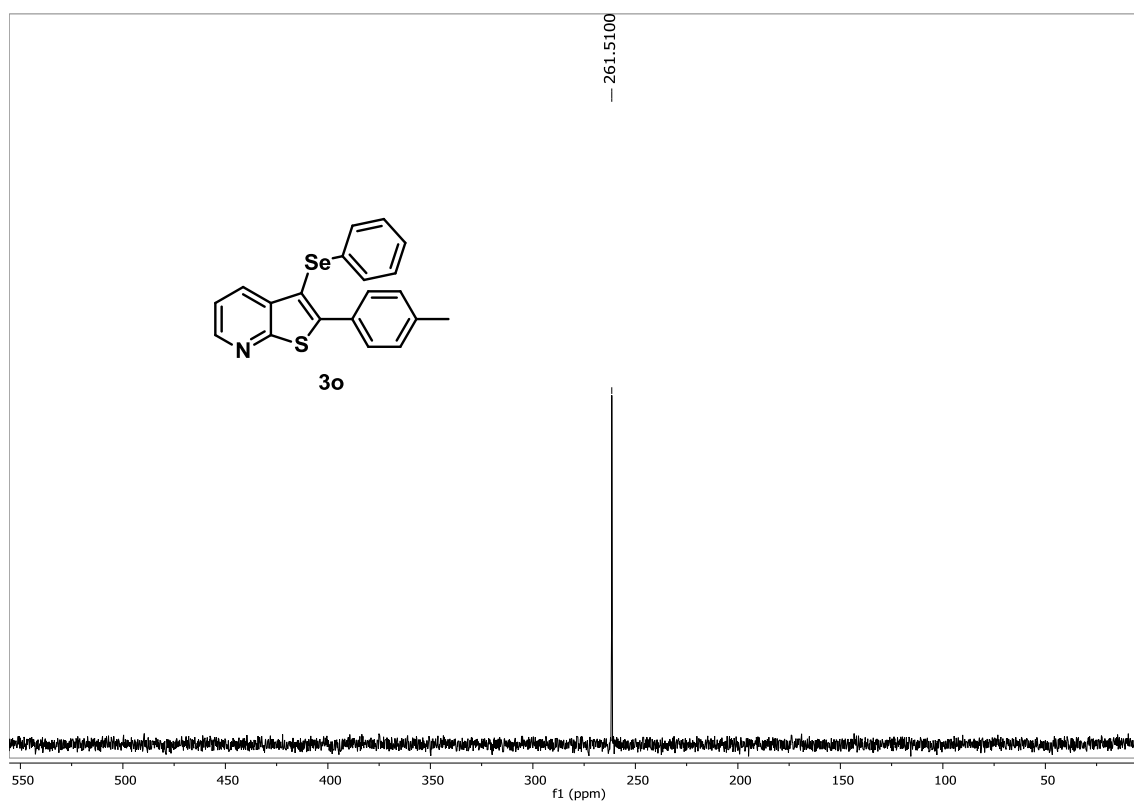


Figura 75. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3o**.

6. Espectros selecionados

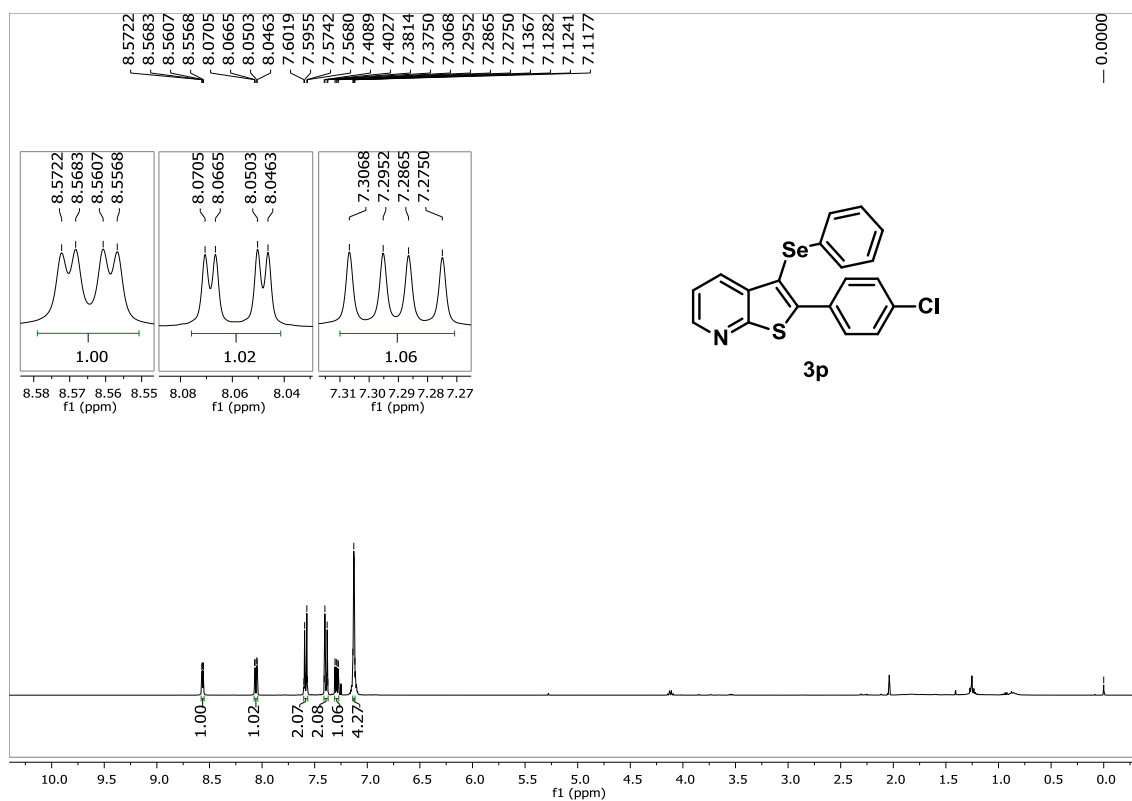


Figura 76. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3p.

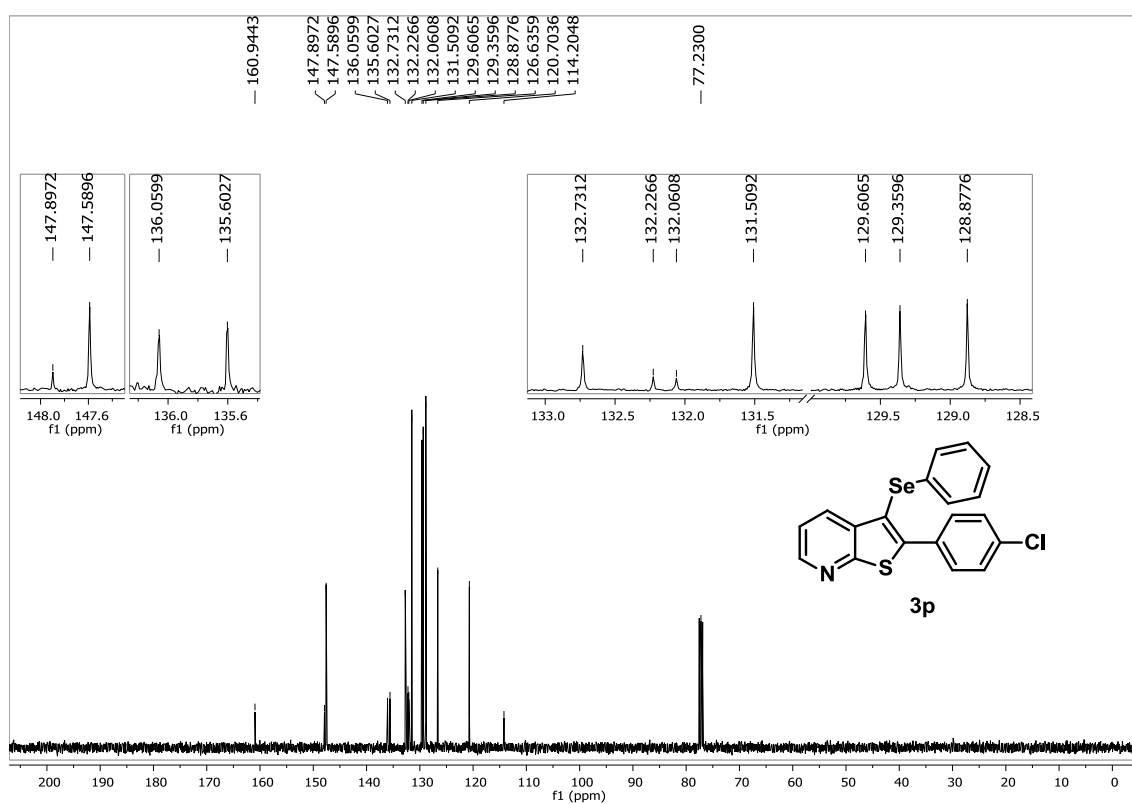


Figura 77. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3p.

6. Espectros selecionados

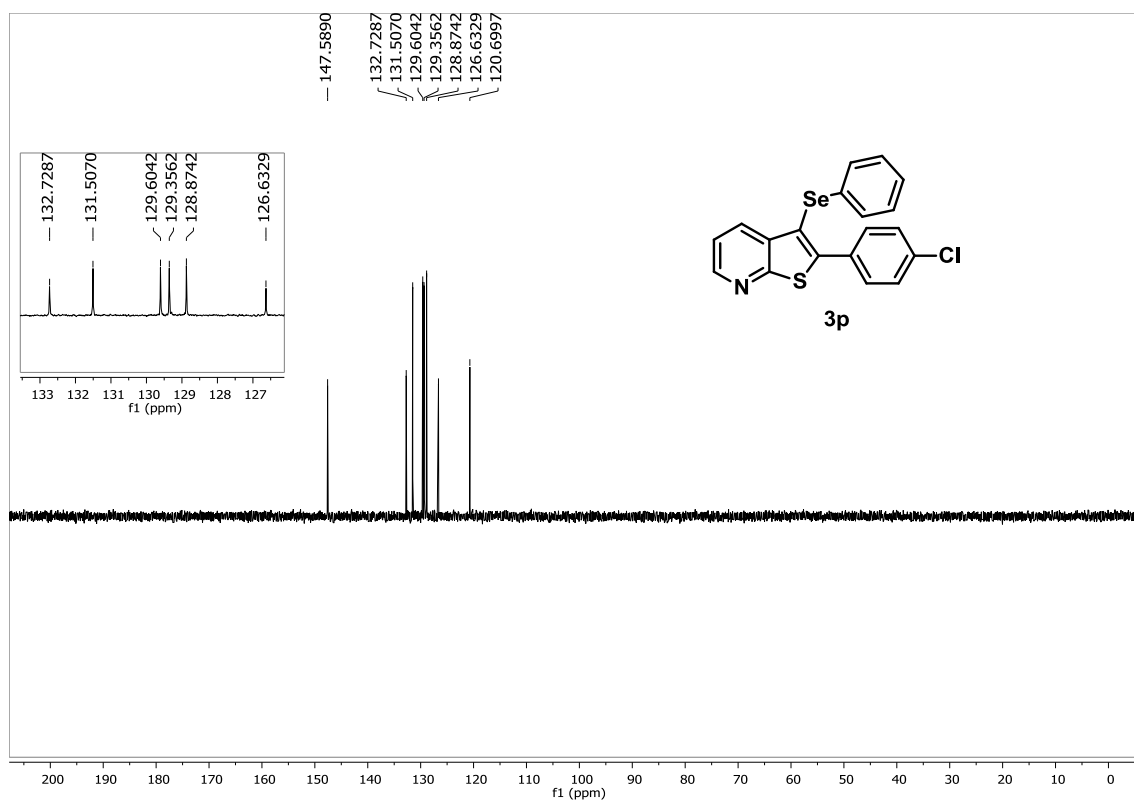


Figura 78. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3p**.

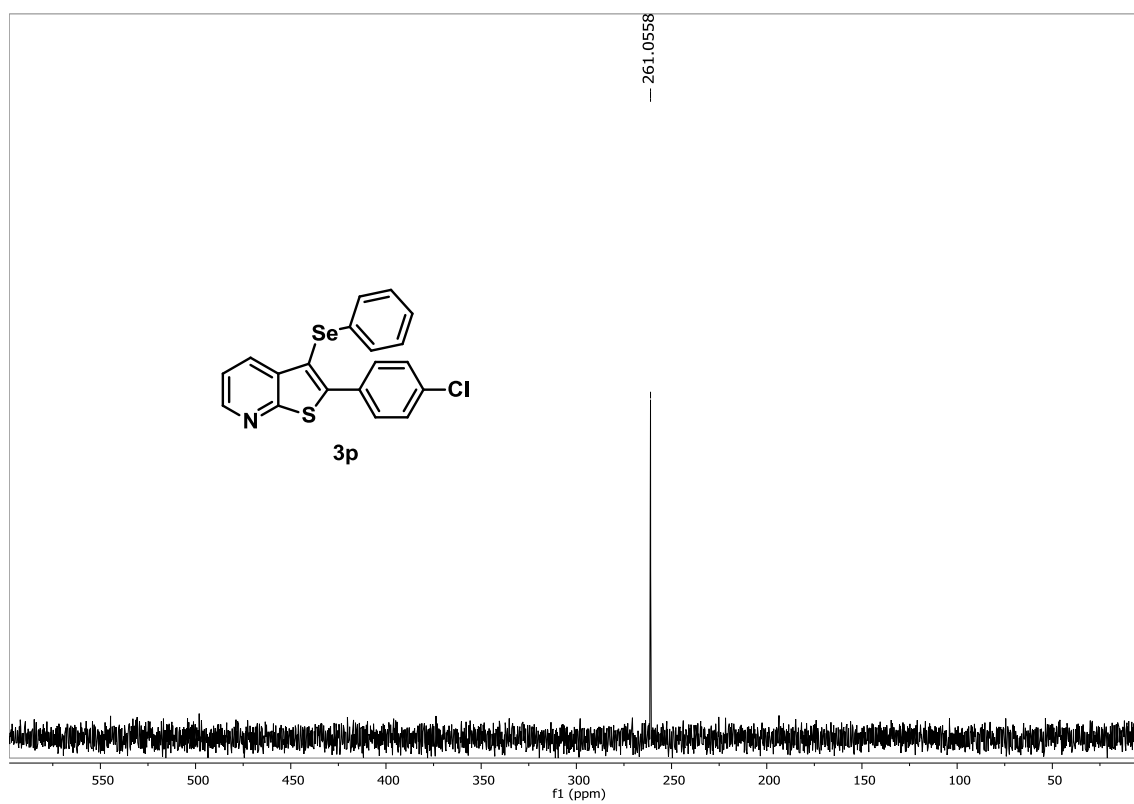


Figura 79. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3p**.

6. Espectros selecionados

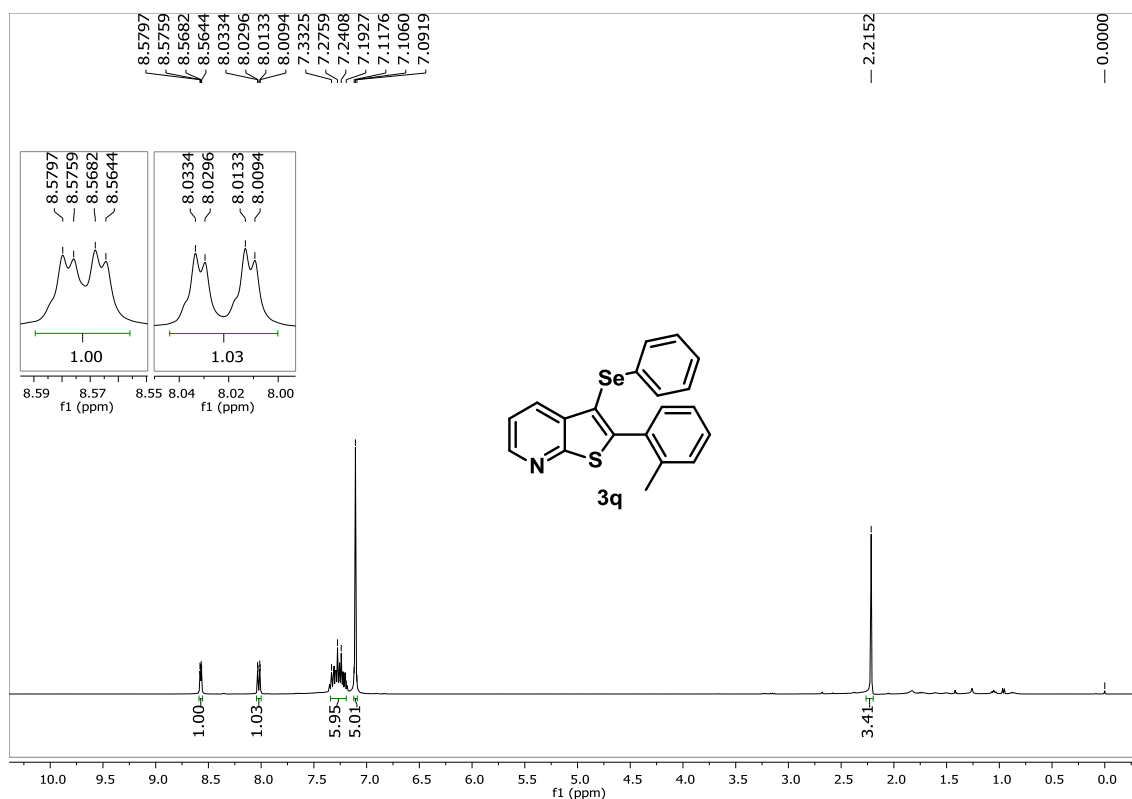


Figura 80. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3q**.

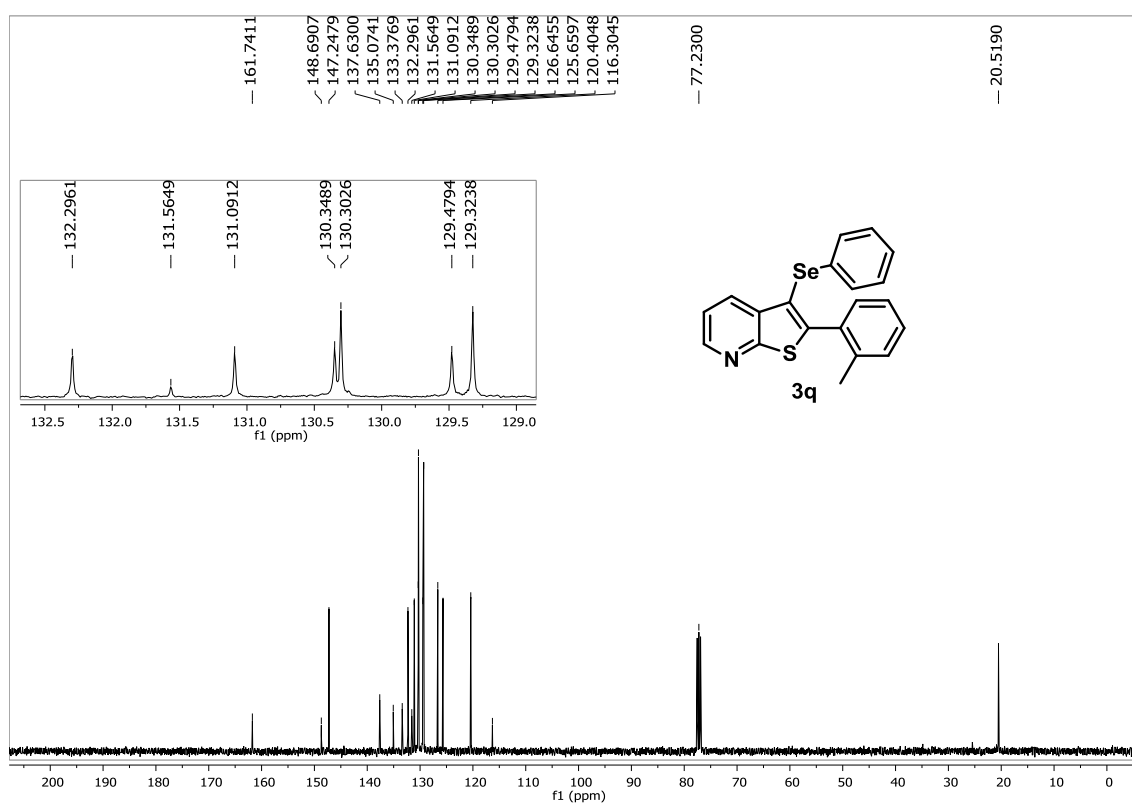


Figura 81. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3q**.

6. Espectros selecionados

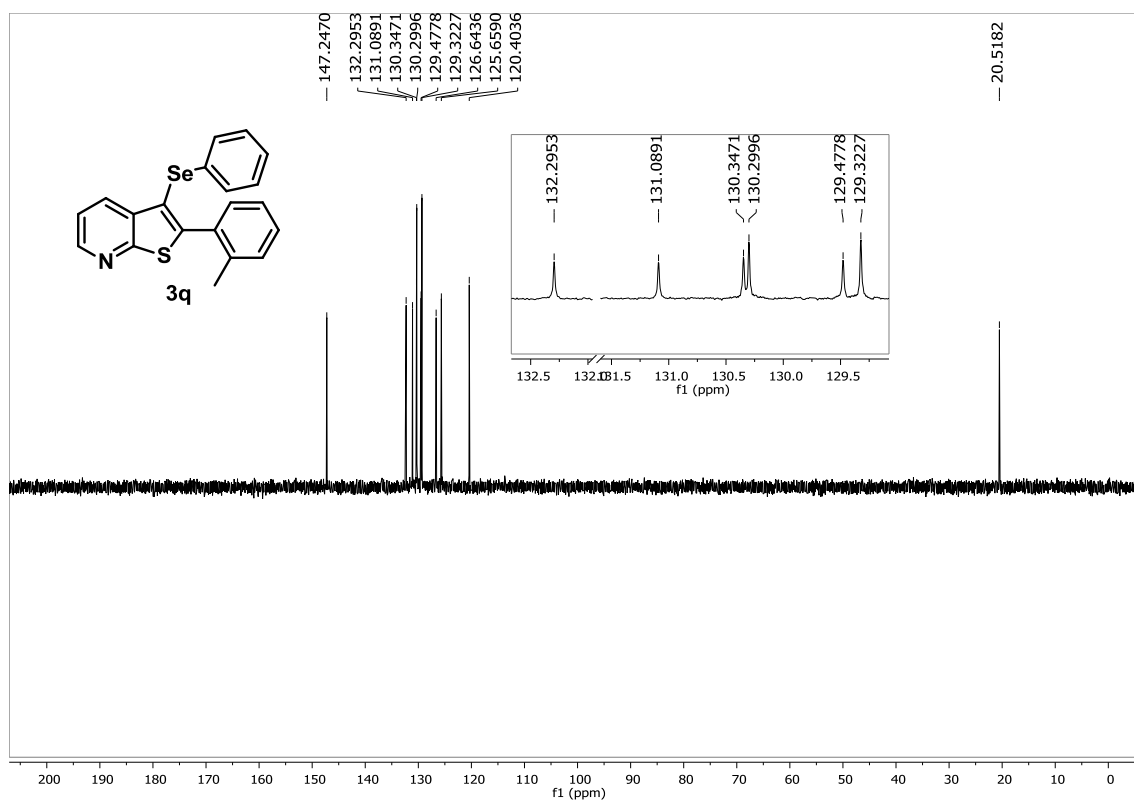


Figura 82. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **3q**.

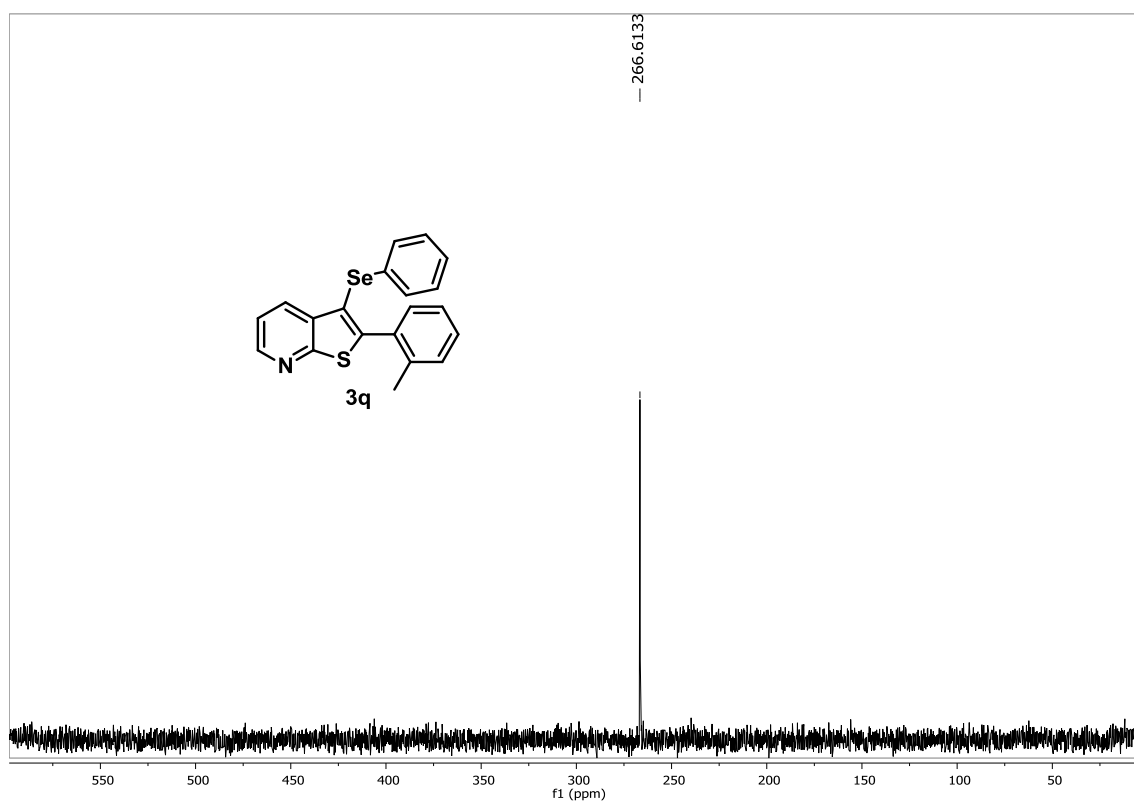


Figura 83. Espectro de RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3q**.

6. Espectros selecionados

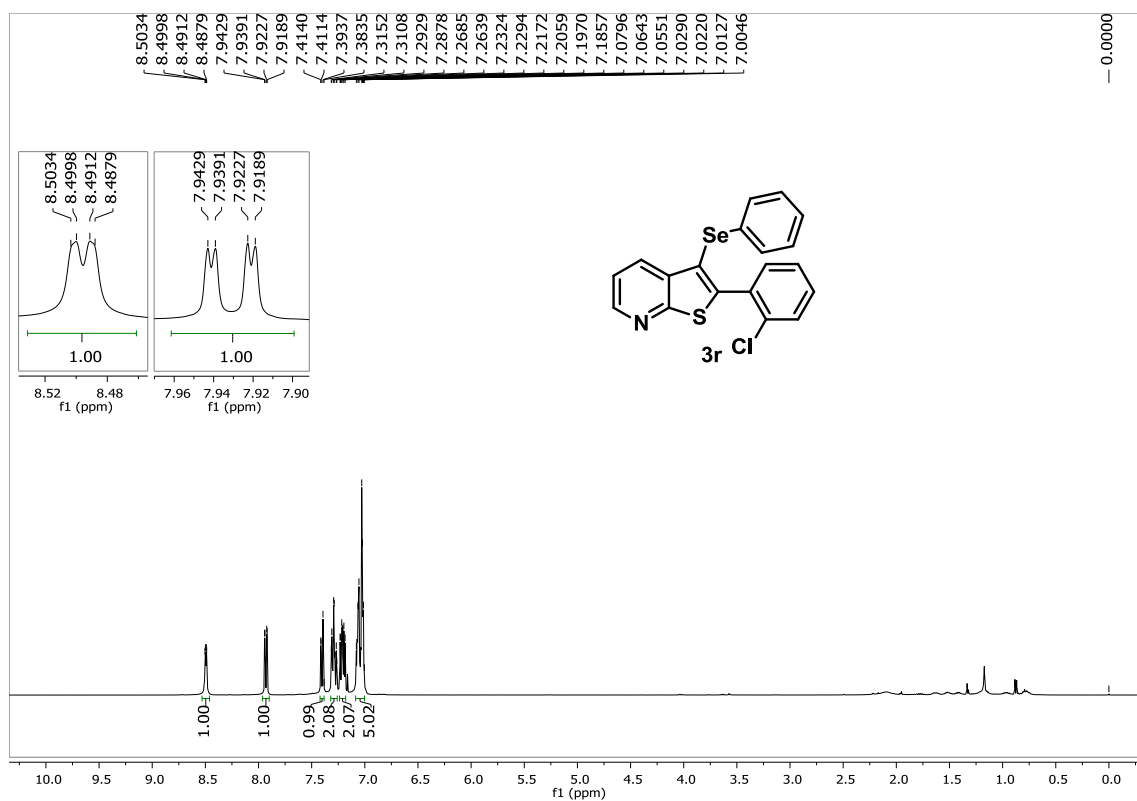


Figura 84. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3r.

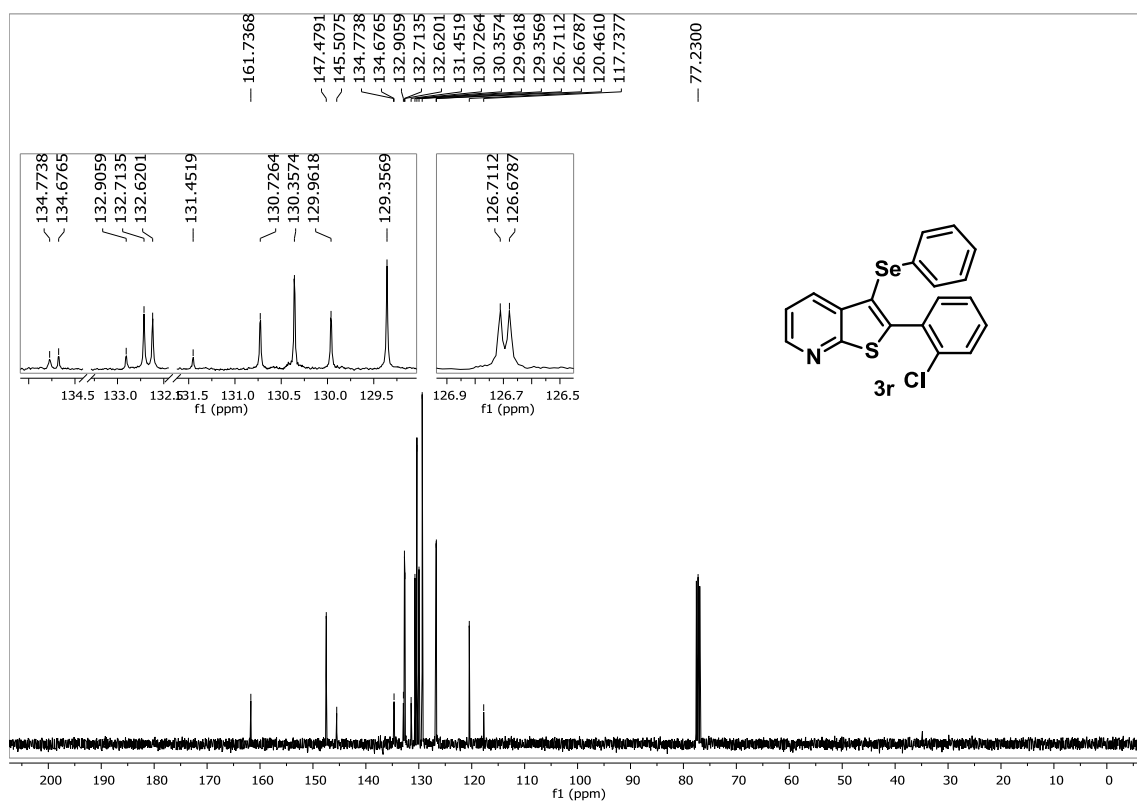


Figura 85. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3r.

6. Espectros selecionados

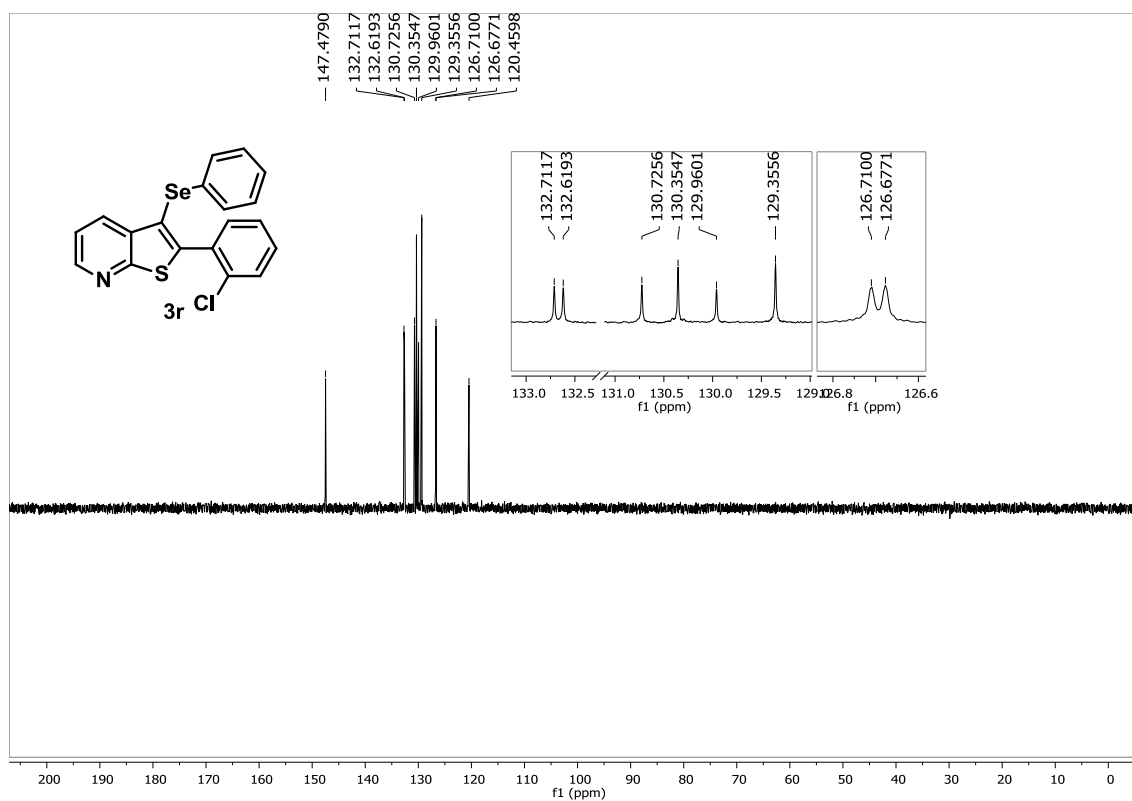


Figura 86. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **3r**.

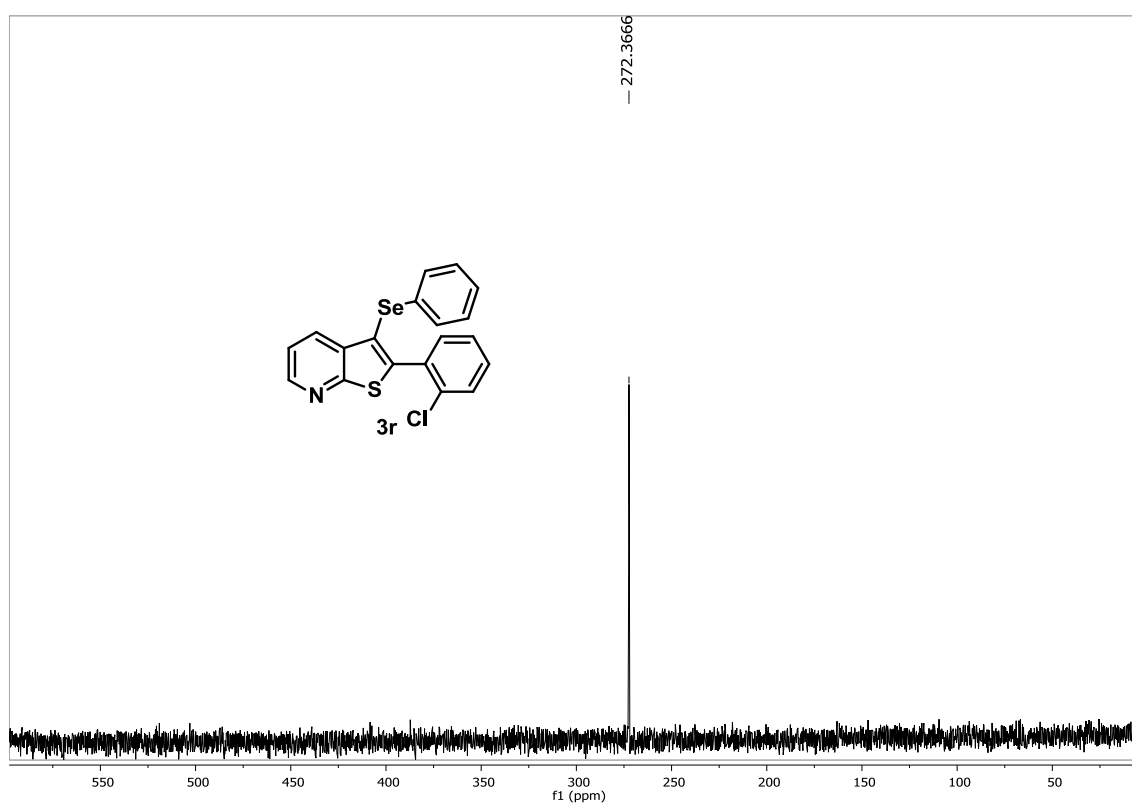
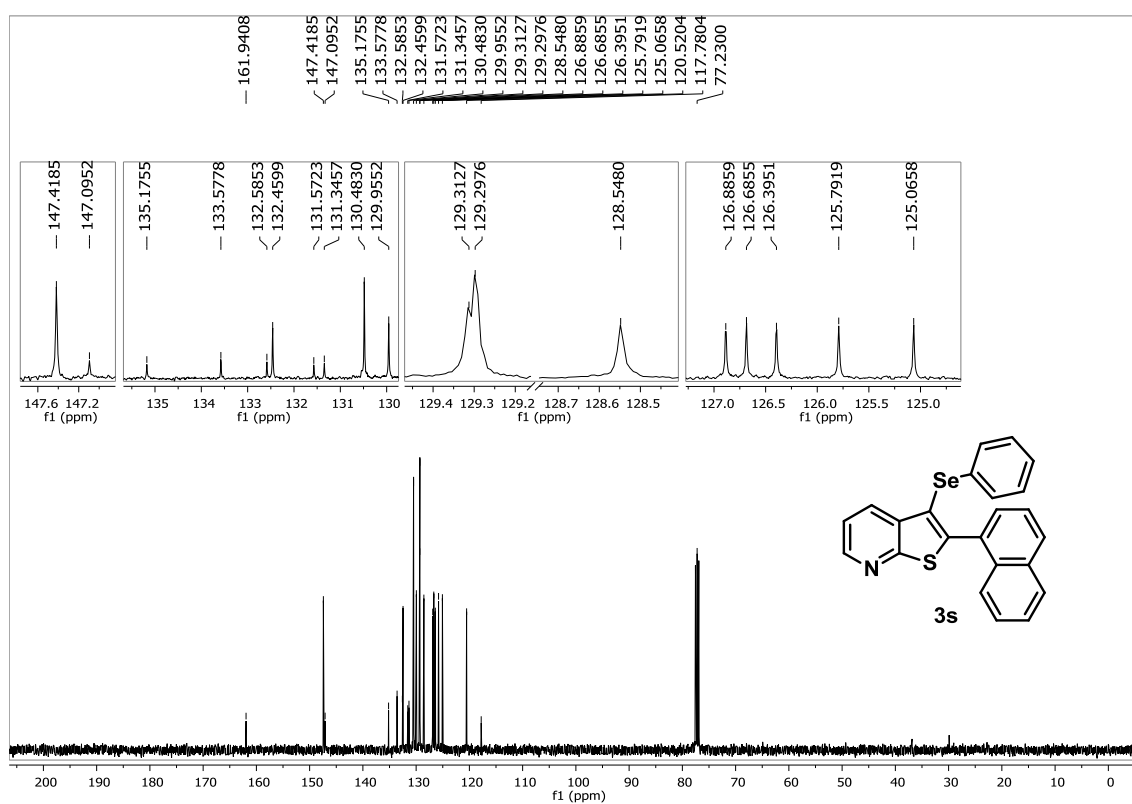
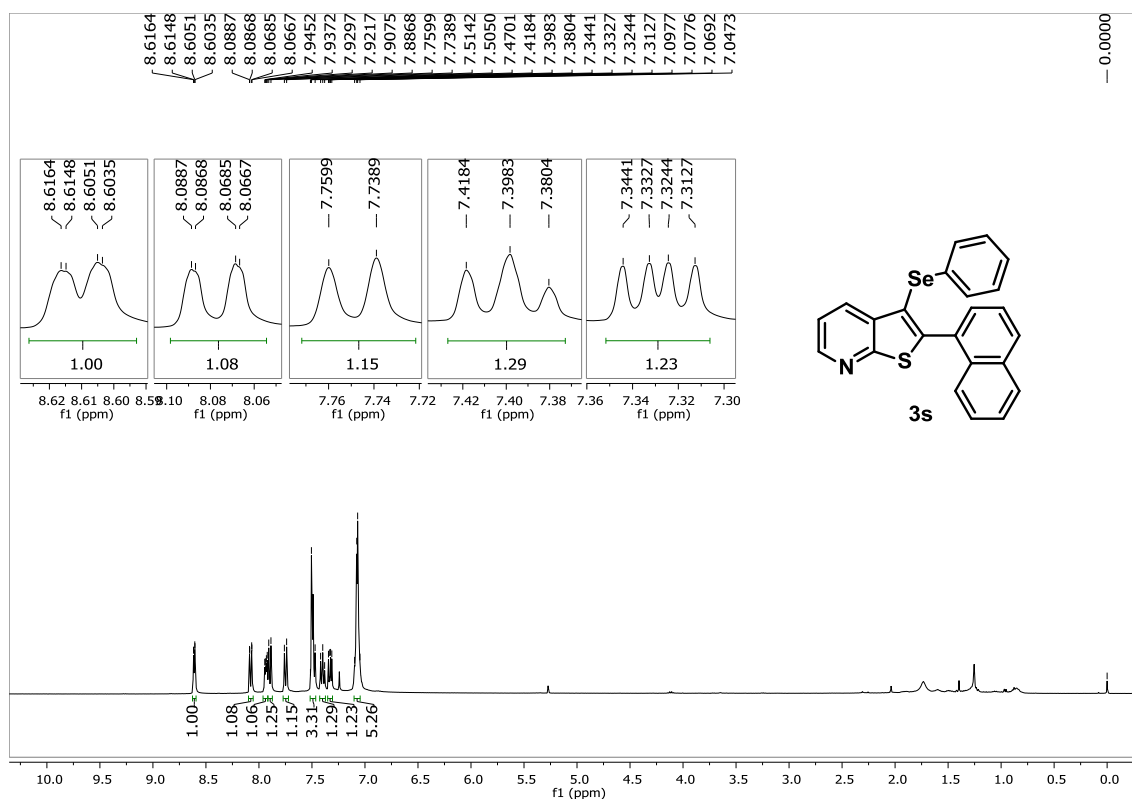


Figura 87. Espectro de RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3r**.

6. Espectros selecionados



6. Espectros selecionados

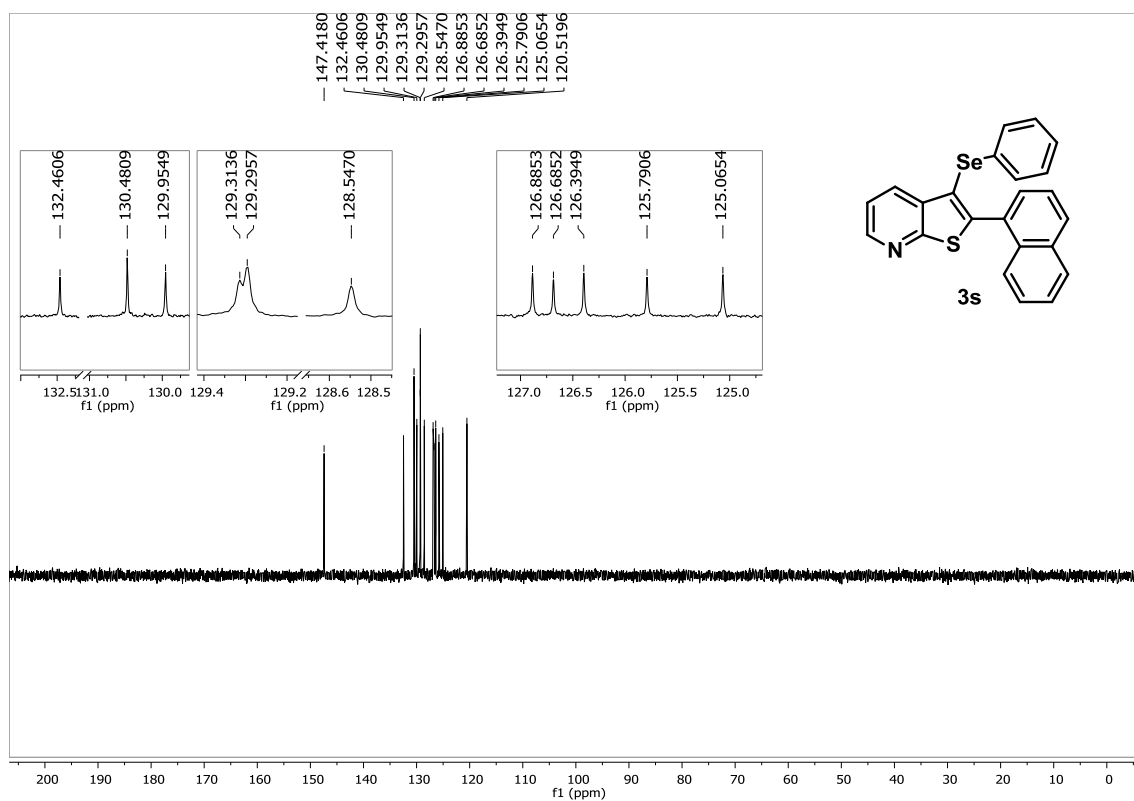


Figura 90. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3s**.

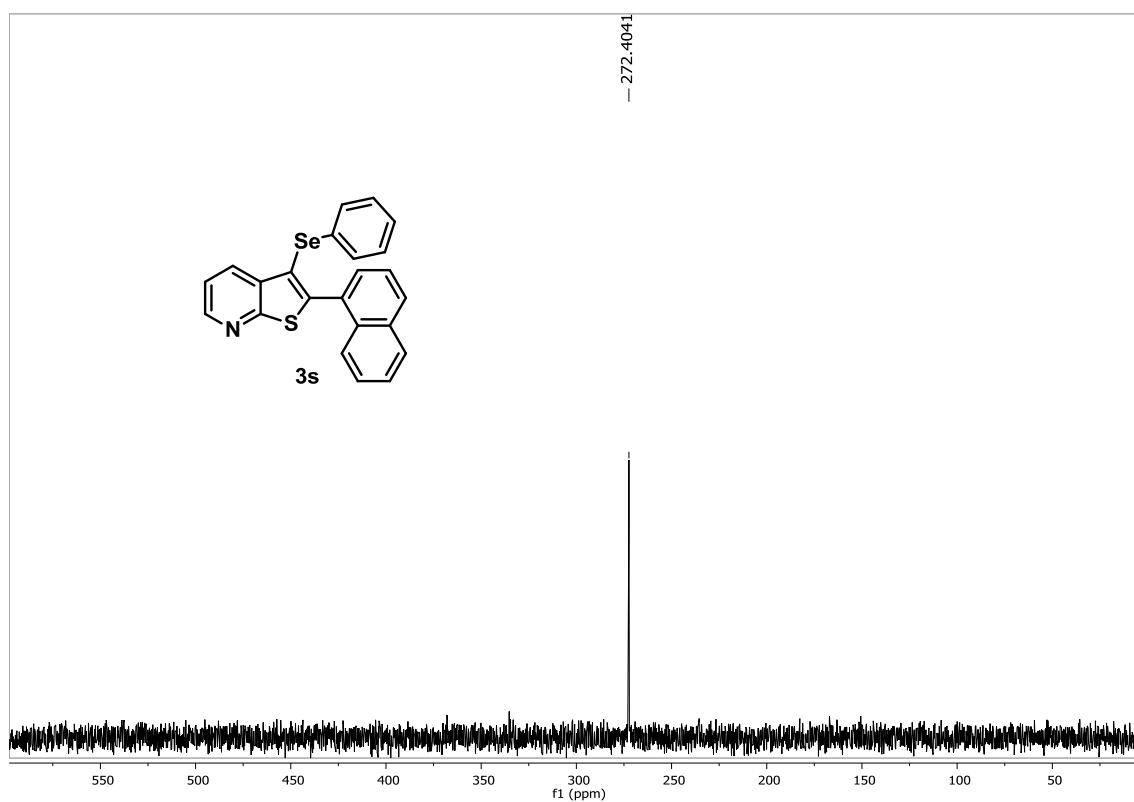


Figura 91. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3s**.

6. Espectros selecionados

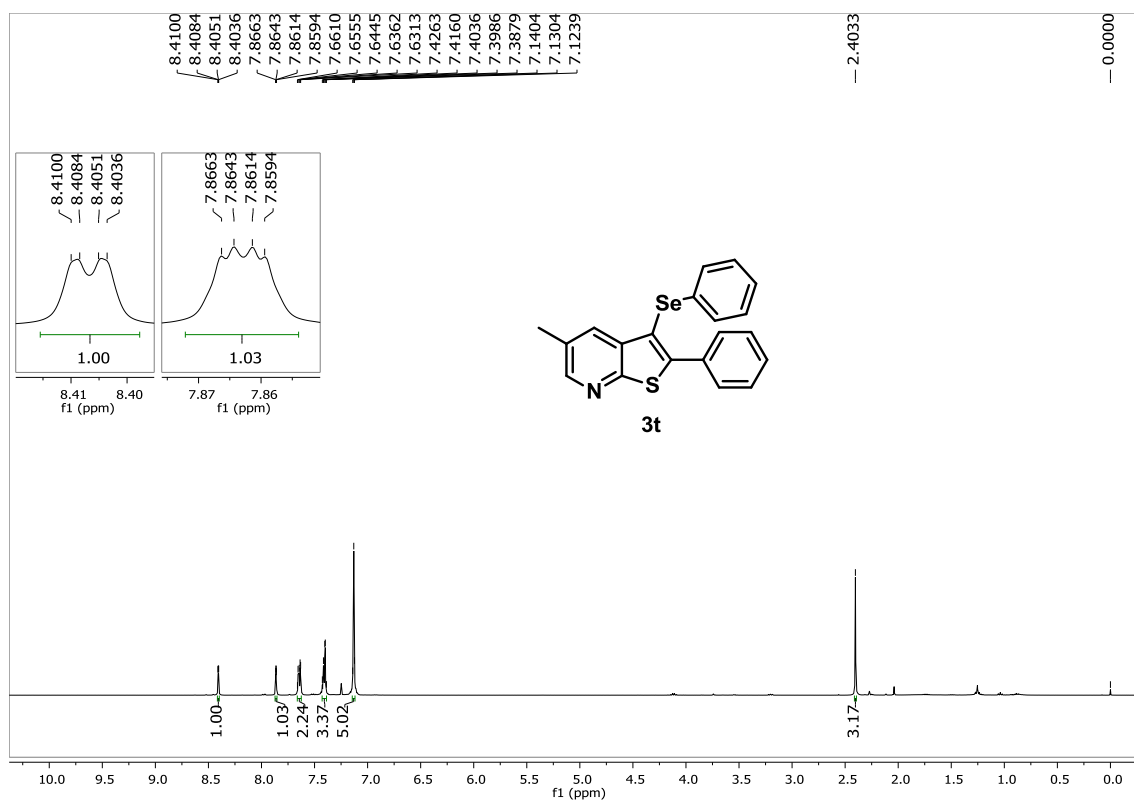


Figura 92. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3t**.

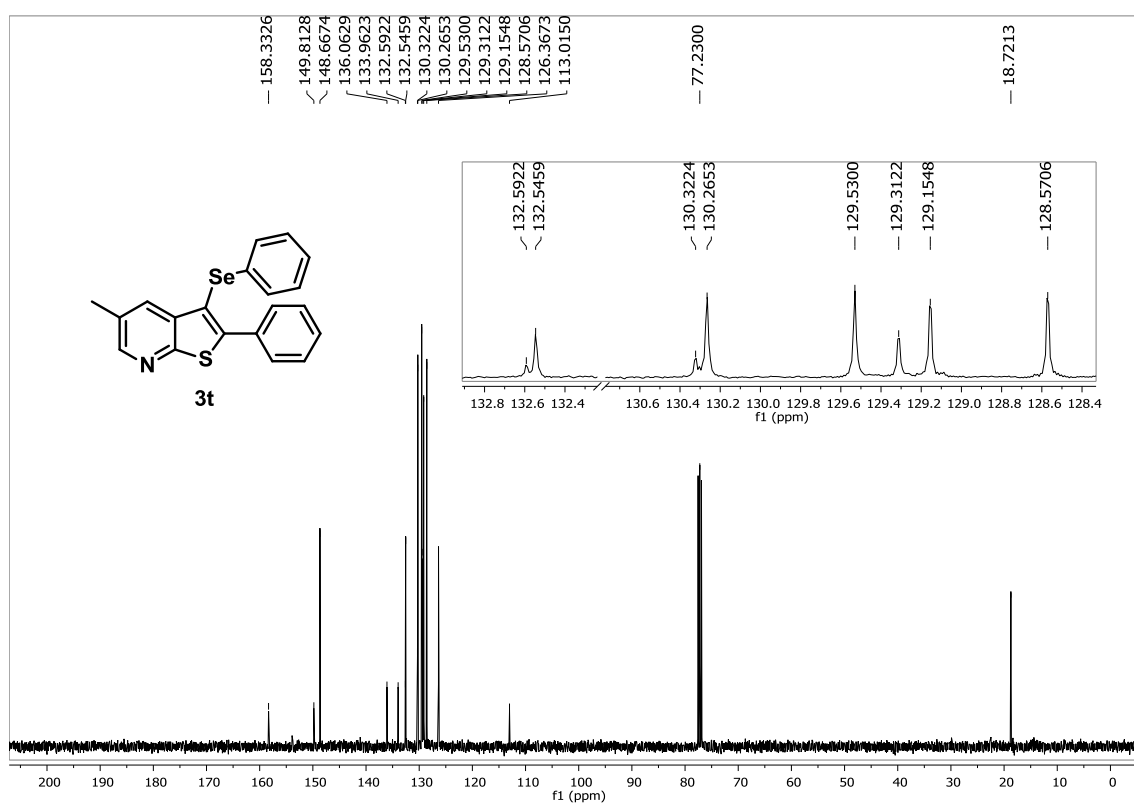


Figura 93. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3t**.

6. Espectros selecionados

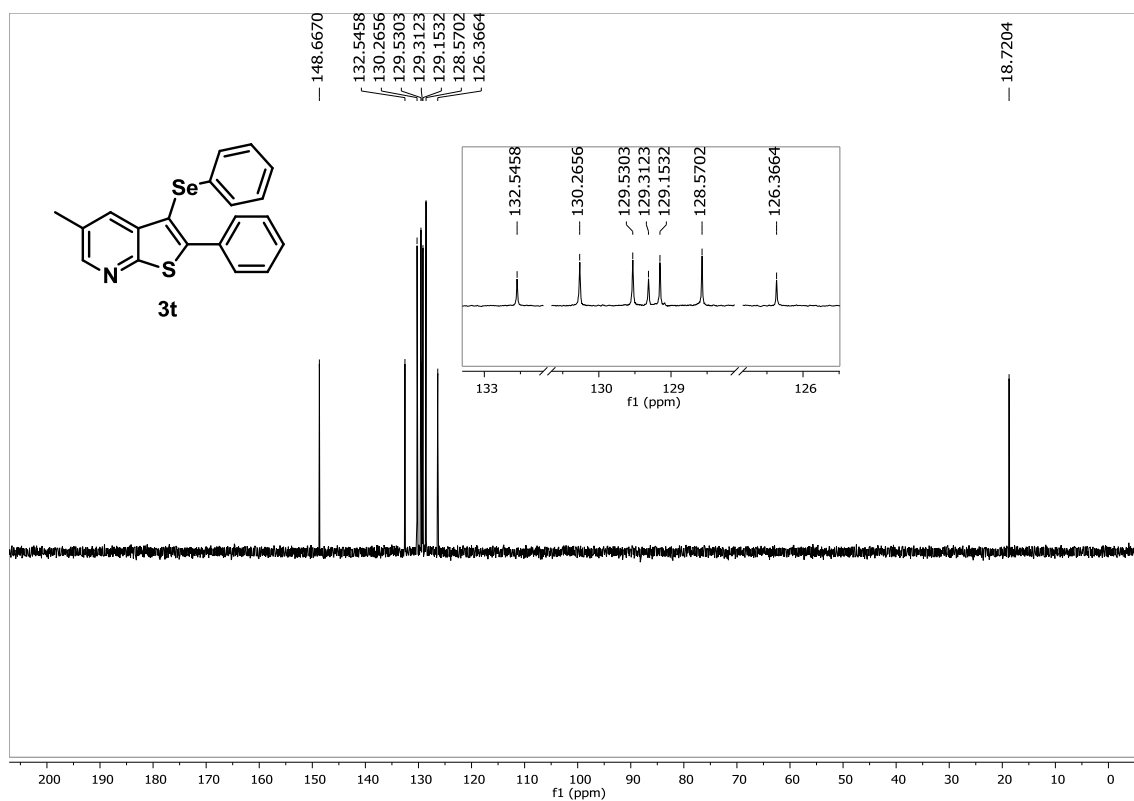


Figura 94. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **3t**.

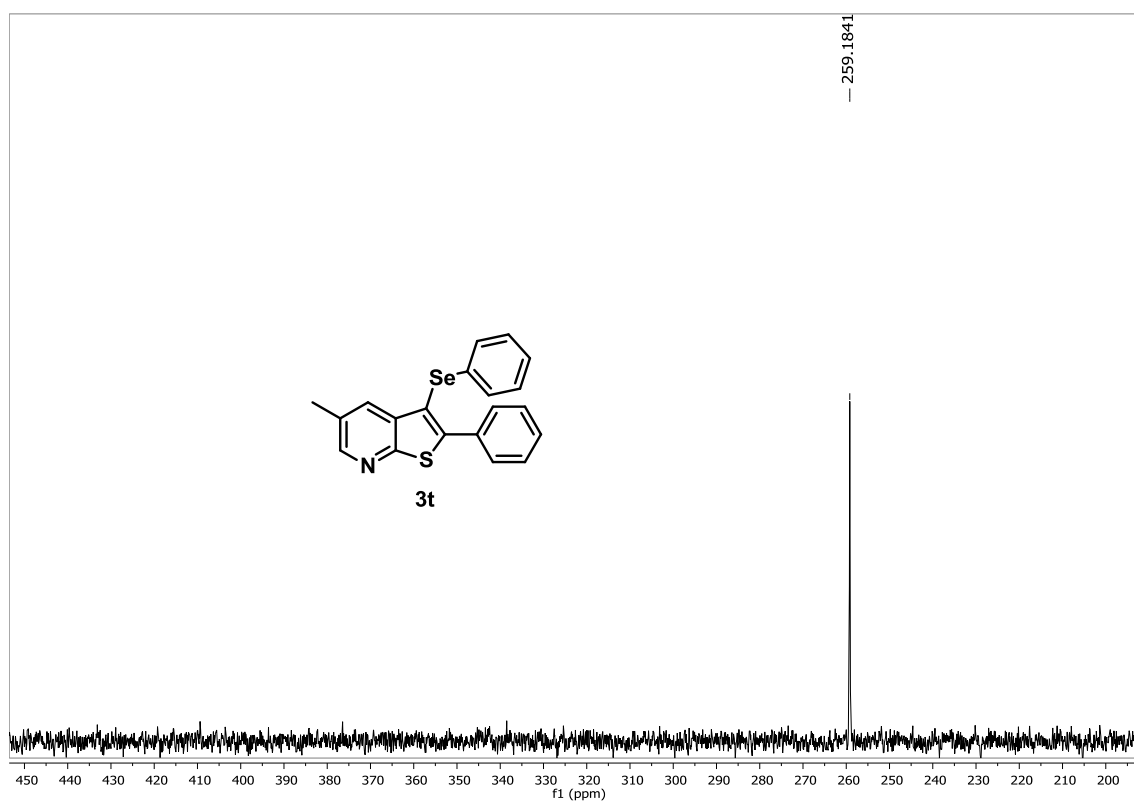


Figura 95. Espectro de RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3t**.

6. Espectros selecionados

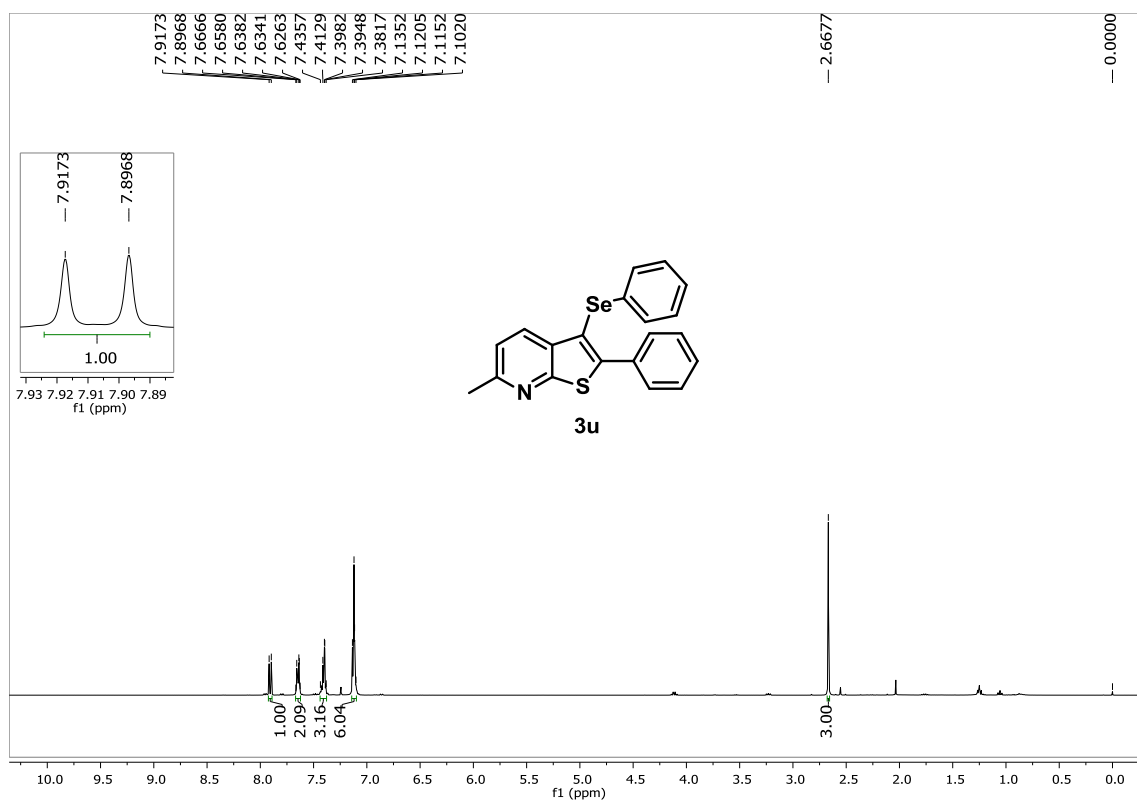


Figura 96. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3u**.

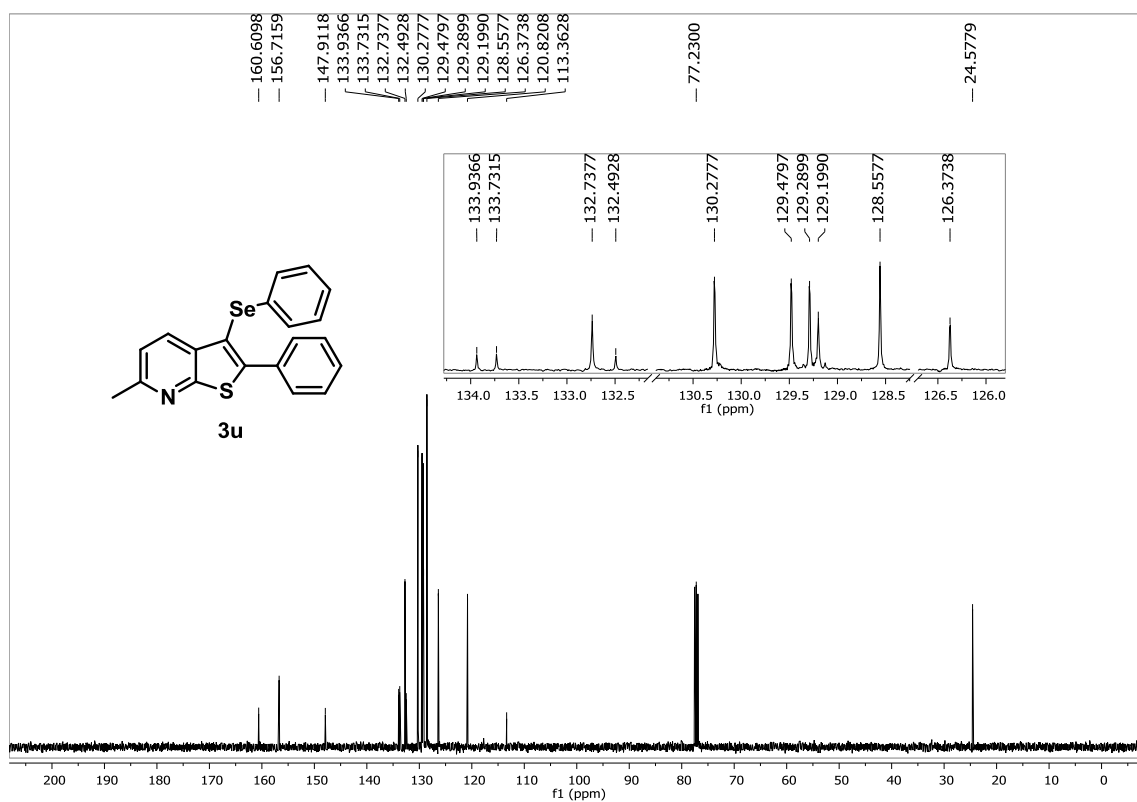


Figura 97. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3u**.

6. Espectros selecionados

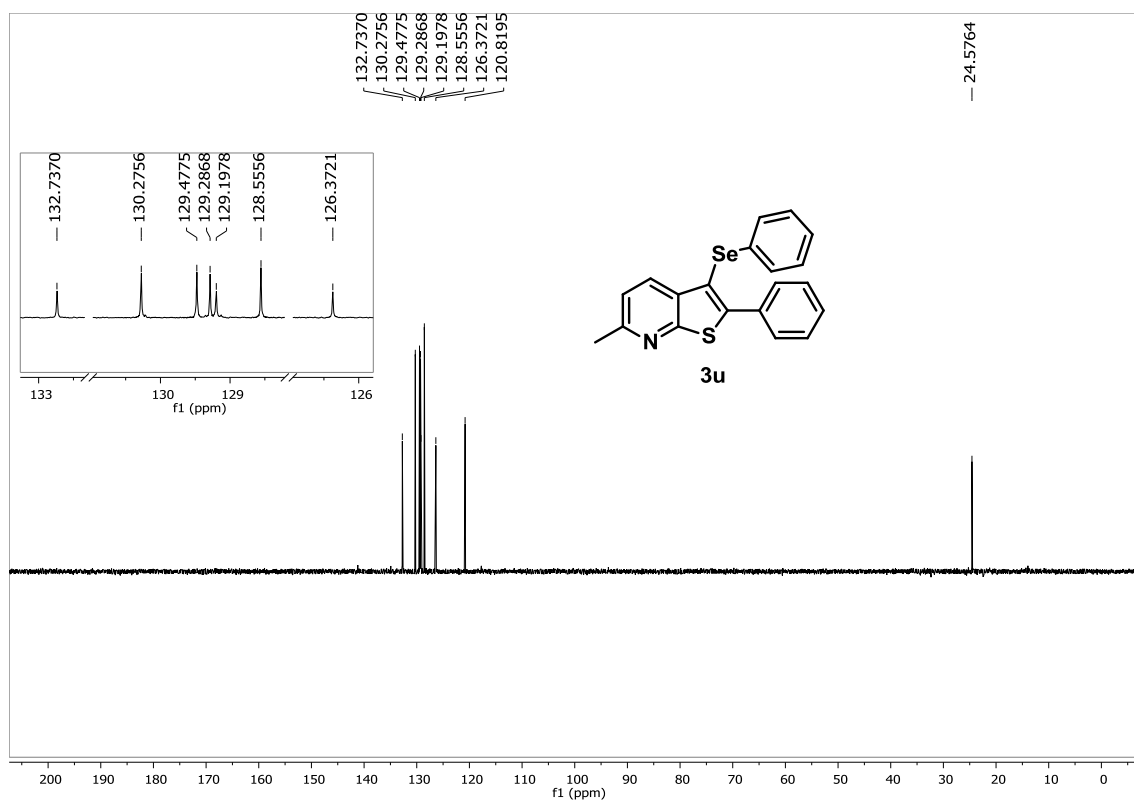


Figura 98. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3u**.

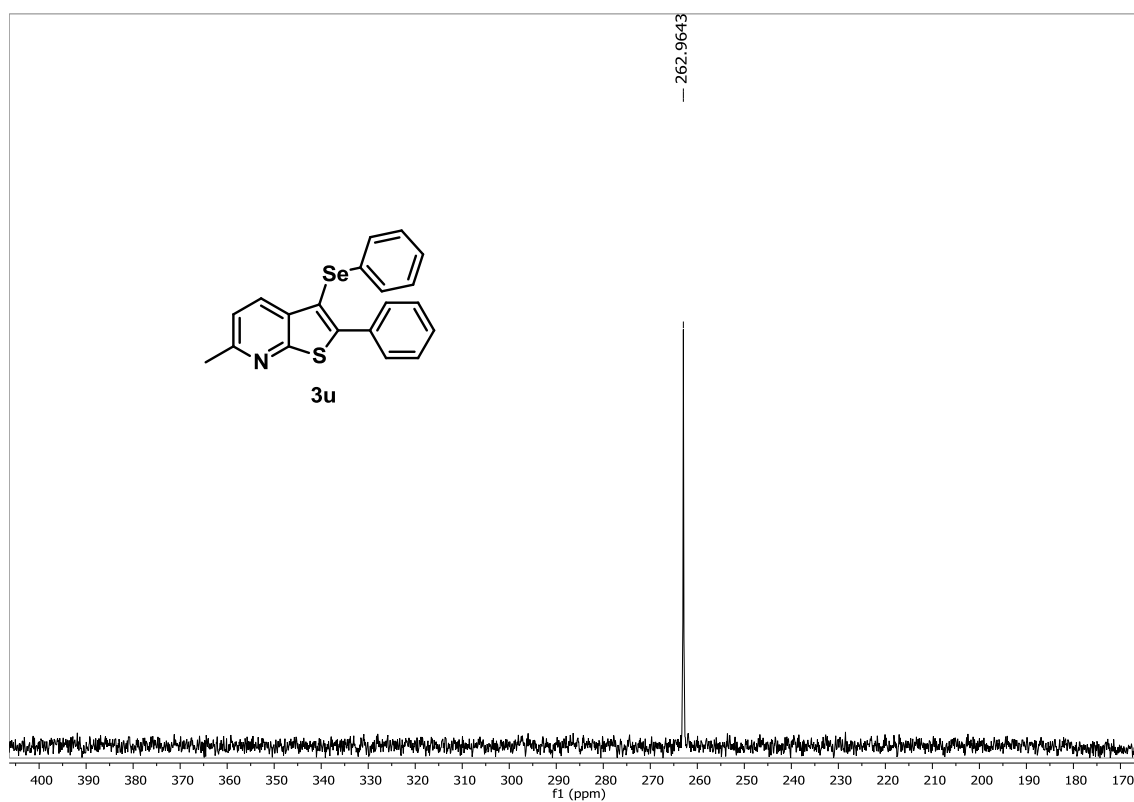


Figura 99. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3u**.

6. Espectros selecionados

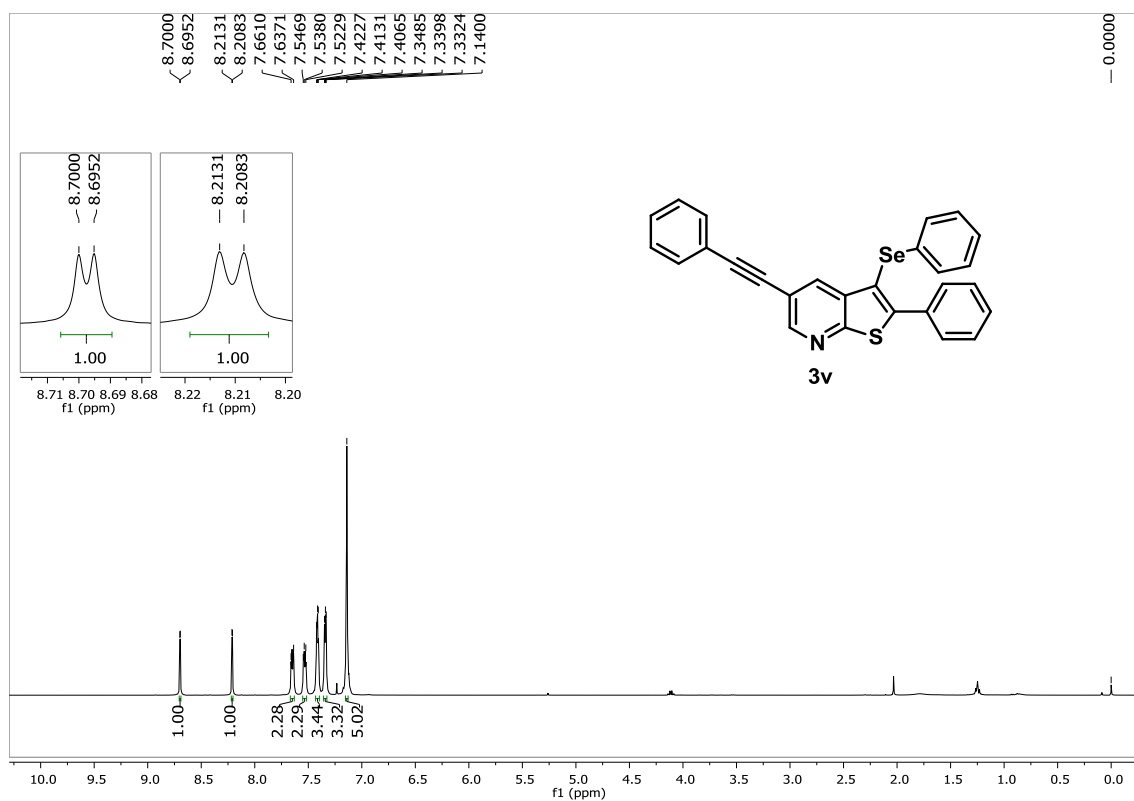


Figura 100. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3v.

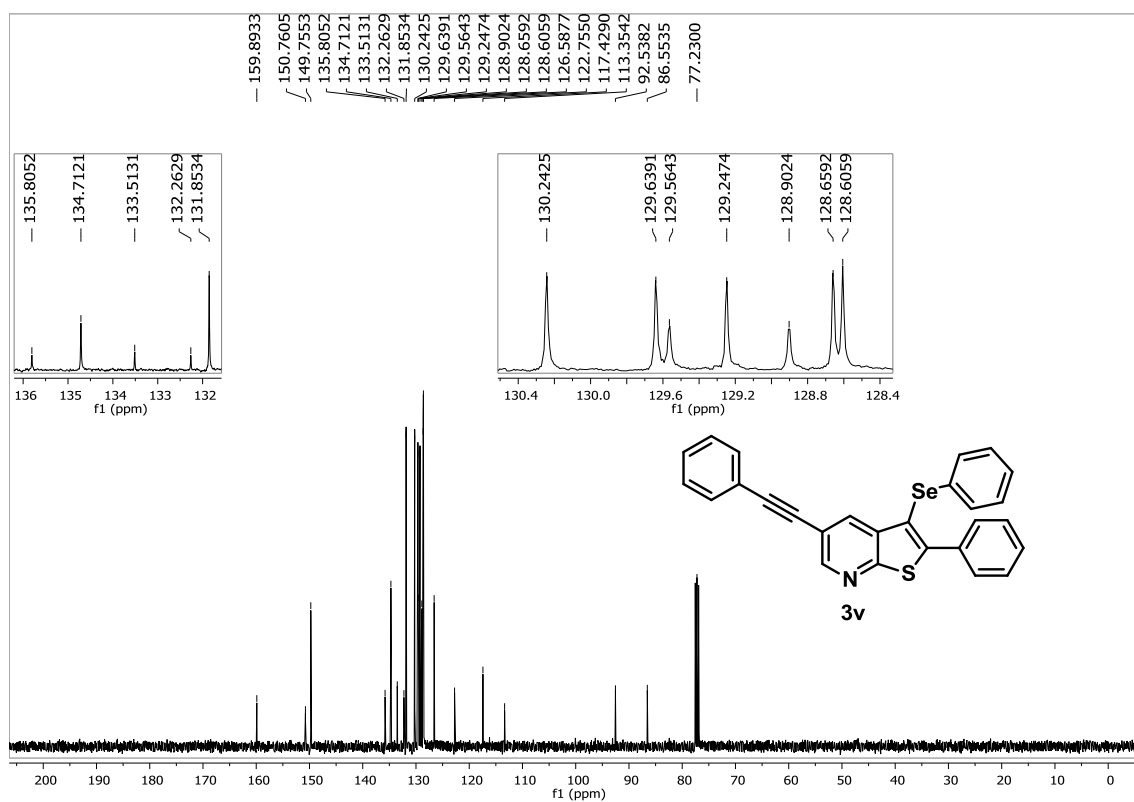


Figura 101. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3v.

6. Espectros selecionados

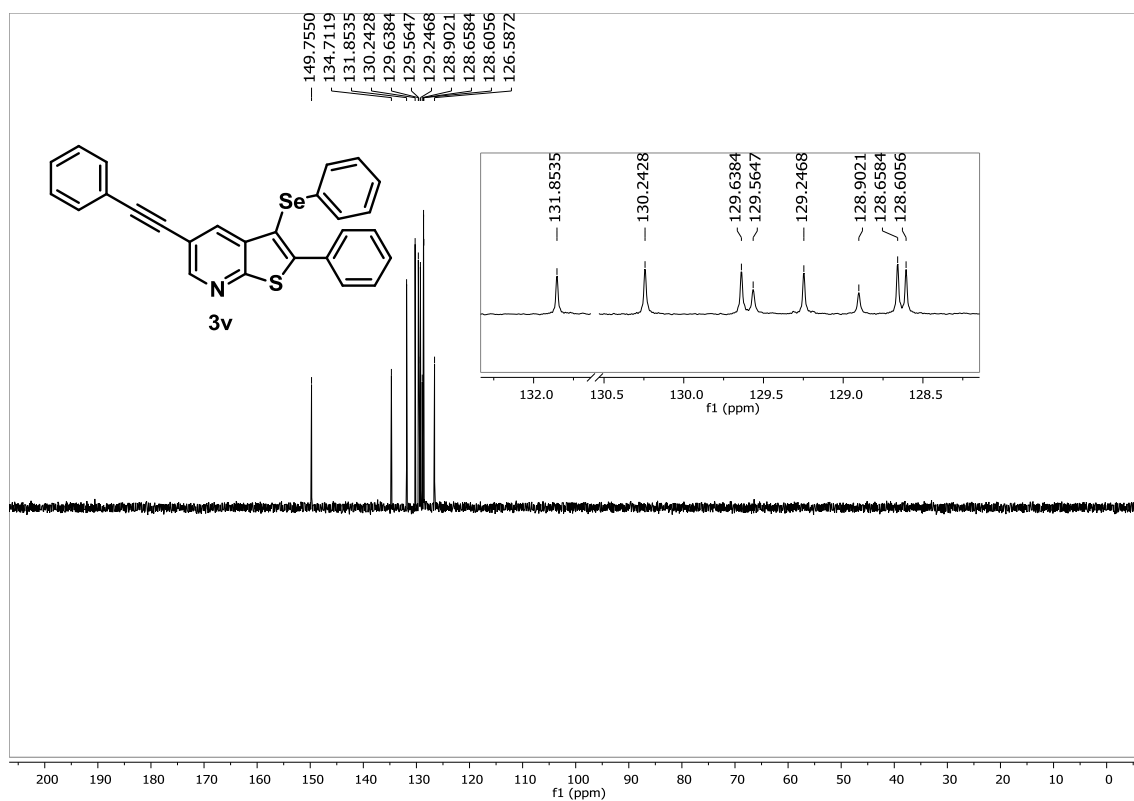


Figura 102. Espectro de RMN de DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **3v**.

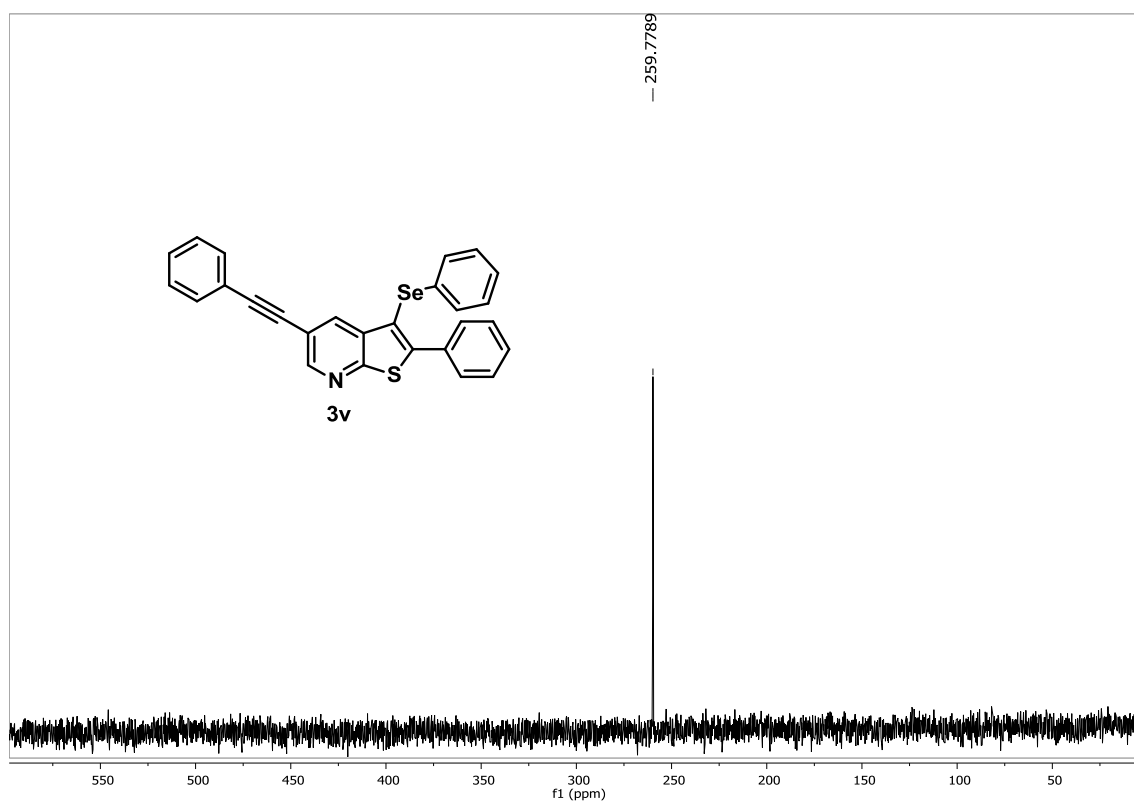


Figura 103. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3v**.