

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



Tese de Doutorado

Aplicação do ácido tricloroisocianúrico e disselenetos de diorganoíla para a síntese de compostos organosselenados

Gustavo Bierhals Blödorn

Pelotas, 28 de novembro de 2024.

Gustavo Bierhals Blödorn

Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Coorientador: Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs

Pelotas, 28 de novembro de 2024.

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

B652a Blödorn, Gustavo Bierhals

Aplicação do ácido tricloroisocianúrico e disselenetos de diorganoíla para a síntese de compostos organosselenados [recurso eletrônico] / Gustavo Bierhals Blödorn ; Diego da Silva Alves, orientador ; Juliano Alex Roehrs, coorientador. — Pelotas, 2024.

150 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2024.

1. Ácido tricloroisocianúrico. 2. Disseleneto de diorganoíla. 3. Selênio eletrofílico. I. Alves, Diego da Silva, orient. II. Roehrs, Juliano Alex, coorient. III. Título.

CDD 546.724

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “*Aplicação do ácido tricloroisocianúrico e disselenetos de diorganoíla para a síntese de compostos organosselenados*”, de autoria de Gustavo Bierhals Blödorn.

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente

DIEGO DA SILVA ALVES

Data: 20/12/2024 11:47:50-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Diego da Silva Alves - Orientador - UFPel



Documento assinado digitalmente

DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA

Data: 21/12/2024 12:33:04-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Daniela Hartwig de Oliveira – UFPel

Dr^a. Taís Barcelos Goulart - UFPel

Dr. Gabriel Pereira da Costa – FURG

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Diego Alves pela confiança, paciência, orientação durante o período de doutorado, meu muito obrigado!

Aos colegas de laboratório, pelas amizades construídas, por toda parceria e ensinamentos. Aos demais colegas do LASOL, LaFarBio e GPN pela ajuda e cooperação.

Ao programa de pós-graduação em química da Universidade Federal de Pelotas.

Aos órgãos de fomento, em especial a CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

Título: Aplicação do ácido tricloroisocianúrico e disselenetos de diorganoíla para a síntese de compostos organosselenados

Autor: Gustavo Bierhals Blödorn

Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Coorientador: Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs

Palavras-Chave: Ácido tricloroisocianúrico, disseleneto de diorganoíla, selênio eletrofílico.

No primeiro trabalho desta tese, desenvolveu-se um novo método para a síntese de 3-organilselanil-benzo[*b*]chalcogenofenos promovida por ácido tricloroisocianúrico (TCCA). A reação entre TCCA e diselenetos de diorganoíla promove a formação de uma espécie de selênio eletrofílica *in situ*, que reage diretamente com os 1-(1-alquinil)-2-(calcogenil)arenos, favorecendo uma reação de ciclização eletrofílica. O método desenvolvido provou ser eficaz na síntese de vinte 3-organilselanil-benzo[*b*]chalcogenofenos distintos com rendimentos variando entre 58% à 94% sob condições de reação brandas. Além disso, a reação provou ser apropriada para a síntese de uma molécula de *N*-metil-indol contendo a porção organilselenil.

De forma similar, no segundo trabalho desta tese, utilizou-se o sistema composto por TCCA e disselenetos de diorganoíla para a geração de espécies eletrofílicas de selênio *in situ*. Porém, realizou-se uma reação regioseletiva de substituição eletrofílica aromática no C-1 do β -naftol, utilizando etanol como solvente à temperatura ambiente. Com este método foi possível obter 18 compostos que variaram entre 32% e 90% de rendimento. Além disso, neste segundo trabalho, obteve-se a síntese de um derivado selenado do naproxeno, um fármaco conhecido e comercializado mundialmente.

Universidade Dederal de Pelotas
Programa de Pós-Graduação em Química
Tese de Doutorado - Doutorado em Ciências
Pelotas, 28 de novembro de 2024.

ABSTRACT

Title: Application of trichloroisocyanuric acid and diorganoyl diselenides for the synthesis of organoselenate compounds

Author: Gustavo Bierhals Blödorn

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

Co-academic Advisor: Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs

Keywords: Trichloroisocyanuric acid, diorganoyl diselenide, electrophilic selenium.

In the first work of this thesis, a new method was developed for the synthesis of 3-organylselanyl-benzo[b]chalcogenophenes promoted by trichloroisocyanuric acid (TCCA). The reaction between TCCA and diorganoyl diselenides promotes the formation of an electrophilic selenium species in situ, which reacts directly with the 1-(1-alkynyl)-2-(chalcogenyl)arenes, favoring an electrophilic cyclization reaction. The developed method proved to be effective in the synthesis of twenty different 3-organylselanyl-benzo[b]chalcogenophenes with yields ranging from 58% to 94% under mild reaction conditions. In addition, the reaction proved to be suitable to produce a molecule of *N*-methyl-indole with organylselanyl moiety.

Similarly, in the second work of this thesis, the system involving TCCA and diorganoyl diselenides was used for the generation of electrophilic selenium species in situ. However, a regioselective reaction of electrophilic aromatic substitution was performed at C-1 of β -naphthol, using ethanol as a solvent at room temperature. With this method, it was possible to obtain 18 compounds that varied between 32% and 90% of yield. In addition, in this second work, was possible to obtain the synthesis of a selenated derivative of naproxen, a drug known and marketed worldwide.

Federal University of Pelotas
Postgraduate Chemistry Program
PhD Thesis - PhD in Science
Pelotas, November 28, 2024.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	v
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
SUMÁRIO	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xii
1. Introdução e Objetivos.....	1
2. Revisão Bibliográfica	10
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	32
3.1. Síntese de 3-organoselanyl-benzo[<i>b</i>]calcogenofenos	33
3.1.1. Otimização das condições de reação	33
3.1.2. Estudo da versatilidade do método.....	36
3.1.3. Estudo mecanístico	42
3.1.4. Proposta de mecanismo.....	44
3.1.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais	45
3.2. Selenilação do β -naftol.....	47
3.2.1. Otimização das condições de reação	48
3.2.2. Estudo da versatilidade do método.....	50
3.2.3. Proposta de mecanismo.....	54
3.2.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais	55
4. Considerações Finais	58
5. Parte Experimental.....	60
5.1. Materiais e Métodos.....	61
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	61
5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução.....	61
5.1.3. Ponto de fusão	61

5.1.4. Solventes e reagentes	61
5.2. Procedimentos Experimentais.....	62
5.2.1. Síntese dos 2-alquinilanisóis.....	62
5.2.2. Síntese dos 2-alquinilsulfetos	63
5.2.3. Síntese dos 2-alquinilselenetos.....	64
5.2.4. Síntese dos 3-organoselanilbenzo[<i>b</i>]calcogenofenos	65
5.2.5. Síntese dos 1-(organillselanil)naftalen-2-ol	65
5.2.6. Síntese do produto 10s	66
6. Dados Espectrais	68
7. Espectros Seleccionados	87
8. Referências Bibliográficas	131

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aminoácidos presentes nas selenoenzimas.....	2
Figura 2. Compostos com átomo de selênio com diferentes atividades.....	4
Figura 3. Fármacos contendo heterociclos.....	6
Figura 4. Fármacos contendo benzo[<i>b</i>]calcogenofenos em sua estrutura.....	7
Figura 5. Compostos bioativos derivados de naftalenos.....	9
Figura 6. Síntese de 3-organilselenil benzo[<i>b</i>]furanos promovida por FeCl ₃	13
Figura 7. Síntese proposta por Perin e colaboradores.....	14
Figura 8. Selenilação proposta por Silva e colaboradores.....	18
Figura 9. Reação promovida por mecanoquímica.....	21
Figura 10. Síntese desenvolvida por Rampon e colaboradores.....	22
Figura 11. Agentes clorantes mais comuns.....	23
Figura 12. Síntese de 3-selenilindois utilizando TCCA.....	24
Figura 13. Ciclização eletrofílica promovida por TCCA.....	26
Figura 14. Síntese de selenetos promovida por TCCA.....	27
Figura 15. Selenilação de imidazopiridinas promovida por TCCA.....	29
Figura 16. Síntese desenvolvida por Liu e colaboradores.....	30
Figura 17. Variação do escopo reacional para a síntese de diferentes 3-organoselanil-benzo[<i>b</i>]furanos.....	37
Figura 18. Variação do escopo reacional para a síntese de diferentes 3-organoselanil-benzo[<i>b</i>]calcogenofenos.....	40
Figura 19. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se da reação entre disseleneto de difenila e TCCA.....	44
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H do composto 8b	46
Figura 21. Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} da molécula 8b	47
Figura 22. Variação do escopo de reação para a síntese de diferentes 1-(organilselenil)naftalen-2-ol.....	50
Figura 23. Variação do escopo de reação para a síntese com derivados do β-naftol.....	52
Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H do composto 10k	56
Figura 25. Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} da molécula 10k	57
Figuras 26 à 111. Espectros de RMN selecionados.....	88 à 130

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições de reação para a síntese de **6a**.....34

Tabela 2. Otimização das condições de reação para a síntese de **10a**.....49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento Químico
CCD	Cromatografia de camada delgada
CG/EM	Cromatografia a Gás acoplada a Espectrometria de Massas
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de Massas
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
Equiv.	Equivalentes
Int. Rel.	Intensidade Relativa
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
<i>m/z</i>	Razão entre unidade de massa atômica e carga
mmol	Unidade para a quantidade de matéria (10^{-3} mol)
OFETs	Transistores Orgânicos de Filme Fino
OLEDs	Diodos Orgânicos Emissores de Luz
ppm	Parte por Milhão
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura ambiente (25 °C)
TCCA	Ácido tricloroisocianúrico
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMS	Composto tetrametilsilano

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e objetivos

Em 1957, Klaus Schwartz e Calvin Foltz descobriram que o selênio era um micronutriente essencial na dieta de animais, sendo responsável por prevenir lesões em músculos e no fígado de galinhas e ratos.¹ Após essa descoberta, estudos acerca dos efeitos do selênio no corpo humano se intensificaram, investigando-se principalmente os benefícios e malefícios causados por baixas e altas quantidades presentes no corpo.² Atualmente, sabe-se que a falta de selênio biodisponível no corpo, pode causar doenças como a de Kashin-Beck, causadora de limitações de movimentos usados no dia a dia, e também, a de Keshan, uma grave doença que causa dificuldade de respiração podendo levar até falhas cardíacas.³ Além disso, sabe-se também que o excesso de selênio biodisponível no corpo, chamado de selenose, pode levar a problemas sérios, como fadiga, fortes dores nas articulações, perda das unhas e cabelo.⁴

Muitos dos estudos envolvendo o selênio, demonstram que ele atua principalmente através de processos oxiredutivos, atuando como um excelente antioxidante.⁵ Essa característica dá-se pelo fato de o selênio estar presente no sítio catalítico das selenoenzimas, interagindo diretamente com as glutathionas peroxidase (GPx). Estas, por sua vez, auxiliam no controle de processos oxiredutivos celulares ligados a destruição de espécies reativas de oxigênio (EROs) únicas (Figura 1).⁶

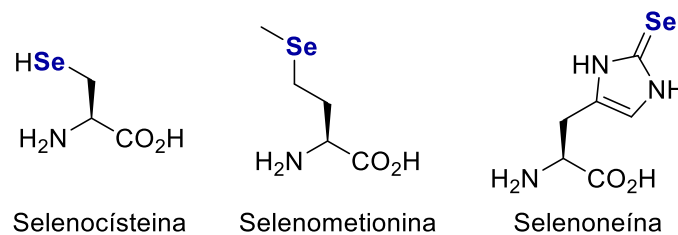


Figura 1. Aminoácidos presentes nas selenoenzimas.

Além da glutathiona peroxidase (GPx), existem diversas outras proteínas que integram facilmente os aminoácidos selenados, como nos exemplos a

¹ Kieliszek, M.; Sandoval, S. N. S.; *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2023**, *79*, 127260.

² Barchielli, G.; Capperucci, A.; Tanini, D.; *Antioxidants* **2022**, *11*, 251.

³ Kieliszek, M.; Bano, I.; Zare, H.; *Biol. Trace Elem. Res.* **2021**, *200*, 971.

⁴ Genchi, G.; Lauria, G.; Catalano, A.; Sinicropi, M. S.; Carocci, A.; *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 2633.

⁵ Karthik, K. K.; Cheriyan, B. V.; Rajeshkumar, S.; Gopalakrishnan, M.; *Biomed. Technol.* **2024**, *6*, 61.

⁶ Filippini, T.; Urbano, T.; Grill, P.; Malagoli, C.; Ferrari, A.; Marchesi, C.; Natalini, N.; Michalke, B.; Vinceti, M.; *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2023**, *79*, 127266.

seguir. A glutathiona peroxidase extracelular (GPx3), encontrado no plasma e no folículo tireoidiano, está presente processos anti-inflamatórios.⁷ De forma similar, a glutathiona peroxidase citosólica (cGPx) atua como um importante antioxidante no citoplasma.⁸ Outra classe de proteínas importantes que englobam os aminoácidos selenados são as Tiorredoxinas redutases (TRX),⁹ como por exemplo o TRX citosólico, que inibe a apoptose de células via processos oxiredutivos.¹⁰

Com a descoberta de que o selênio participa ativamente em processos redox, a busca pela síntese de novos compostos orgânicos contendo este átomo se intensificou. Com isso novos métodos de síntese e novas propriedades de compostos orgânicos que contêm o átomo de selênio foram amplamente estudados. Atualmente, tem-se que os compostos orgânicos que contêm átomos de selênio vêm demonstrando uma ampla aplicabilidade em diferentes áreas, tais como na bioquímica,¹¹ síntese orgânica¹² e ciência dos materiais.¹³ Além disso, principalmente, estão se destacando na área medicinal¹⁴ por possuírem atividades farmacológicas promissoras, como por exemplo, atividade anti-inflamatória,¹⁵ anticancerígena¹⁶ e antidepressiva (Figura 2).¹⁷

⁷ Schomburg, L.; *Nat. Rev. Endocrinol.* **2012**, *8*, 160.

⁸ (a) Lee, S.; Lee, E.-K.; Kang, D. H.; Lee, J.; Hong, S. H.; Jeong, W.; Kang, S. W.; *Exp. Mol. Med.* **2021**, *53*, 1080. (b) Pacciti, D.; Wang, T.; Page, M. M.; Martin, S. A. M.; Sweetman, J.; Feldmann, J.; Secombes, C. J.; *Aquat. Toxicol.* **2013**, *130*, 97.

⁹ Gencheva, R.; Cheng, Q.; Arnér, E. S. J.; *Free Radic. Biol. Med.* **2022**, *190*, 320.

¹⁰ Xia, L.; Nordman, T.; Olsson, J. M.; Dandimopoulos, A.; Bergman, L. B.; Nalvarte, I.; Eriksson, L. C.; Arnér, E. S. J.; Spyrou, G.; Björnstedt, M.; *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 2141.

¹¹ (a) Feng M.; Tang B.; Liang S. H.; Jiang X.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200. (b) Nogueira C. W.; Zeni G.; Rocha J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Mahmoud A. B. A.; Kirsch G.; Peagle E.; *Curr. Org. Synth.*, **2017**, *14*, 1091.

¹² Lenardão E. J.; Santi C.; Perin G.; Alves D.; *Organochalcogen compounds: Synthesis, catalysis, and new protocols with greener perspectives*, Elsevier, 2022.

¹³ (a) Liang Y.; Tao Z.; Chen J.; *Adv. Energy Mater.* **2012**, *2*, 742. (b) Choi N.-M.; Chen Z.; Freunberger S. A.; Ji X.; Sun Y.-K.; Amine K.; Yushin G.; Nazar L. F.; Cho J.; Bruce P. G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9994. (c) Cao F.-Y.; Lin F.-Y.; Tseng C.-C.; Hung K.-E.; Hsu J.-Y.; Su Y.-C.; Cheng Y.-J.; *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 11674.

¹⁴ Jain V. K.; Priyadarsini K. I.; *Organoselenium compounds in biology and medicine: synthesis, biological and therapeutic treatments*, The Royal Society of Chemistry, 2018

¹⁵ Desai, D.; Kaushal, N.; Gandhi, U. H.; Arner, R. J.; D'Souza, C.; Vunta, G. C. H.; El-Bayoumy, K.; Amin, S.; Prabhu, K. S.; *Chem.-Biol. Interact.* **2010**, *188*, 446.

¹⁶ Gandin, V.; Khalkar, P.; Braude, J.; Fernandes, A. P. *Free Radic. Biol. Med.* **2018**, *127*, 80.

¹⁷ Gall, J. I.; Alves, A. G.; Júnior, L. R. C.; Rech, T. S. T.; Neto, J. S. S.; Alves, D.; Soares, M. S. P.; Spohr, L.; Spanevello, R. M.; Brüning, C. A.; Bortolato, C. F. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* **2020**, *102*, 109956.

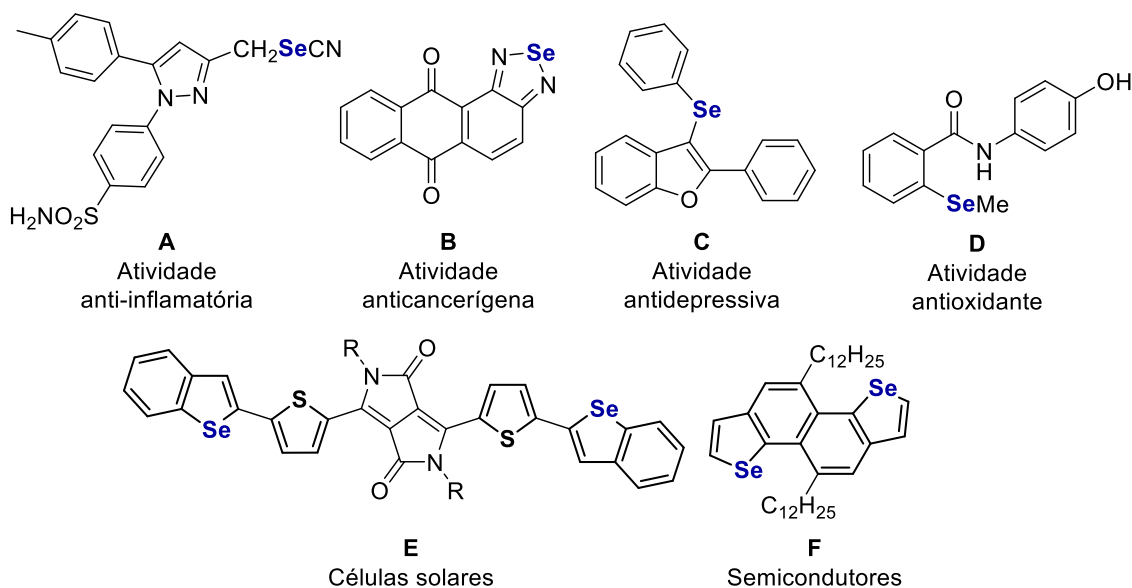


Figura 2. Compostos com átomo de selênio com diferentes atividades.

Dentro da área de síntese orgânica envolvendo os átomos de selênio, uma das classes mais estudadas e versáteis, é a dos disselenetos de diorganoíla.¹⁸ Essa classe de compostos apresenta ligações Se-Se, que reagem facilmente e podem ser transformadas de diferentes formas, gerando espécies eletrofílicas (RSe^+), nucleofílicas (RSe^-) e radicalares ($RSe\cdot$).¹⁹ Isto acontece pois a ligação Se-Se tem uma baixa energia de ligação, de 172 kJ mol^{-1} , o que favorece a clivagem mesmo em condições brandas.²⁰ Estas espécies de selênio, comumente, reagem de forma quimio-, regio- e estereoseletiva em condições reacionais brandas.²¹ Devido à sua ampla aplicabilidade, os disselenetos são considerados intermediários sintéticos importantes para a introdução da porção de selênio em moléculas orgânicas.²²

Espécies eletrofílicas de selênio podem ser facilmente sintetizadas através de reações entre disselenetos de diorganoíla e agentes oxidantes.²³ As espécies eletrofílicas mais comuns são geradas através da reação de disselenetos e cloreto de sulfurila ou cloreto em hexano, gerando $PhSeCl$ ou utilizando bromo em tetrahydrofurano, gerando $PhSeBr$. Além destes, é comum encontrar outras espécies atuando como contra íons, como por exemplo,

¹⁸ Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 21, 2055.

¹⁹ Ivanova, A.; Arsenyan, P.; *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 370, 55.

²⁰ (a) Kildahl, N. K.; *J. Chem. Educ.* **1995**, 72, 423. (b) Ji, S.; Cao, W.; Xu, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6781.

²¹ Wirth, T.; *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH, 2012.

²² Jurinic, C. K.; Belladonna, A. L.; Schumacher, R. F.; Godoi, B.; *Synthesis*, **2021**, 53, 2545.

²³ Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Sperança, A.; Kazmierczak J. C.; Anjos, T.; Hartmann, C. M.; Godoi, B.; *Curr. Org. Chem.*, **2021**, 25, 2068.

1. Introdução e Objetivo

hexafluorofosfato (PF_6^-), *p*-tolilsulfonato (OTs^-), ftalimidato, triflato (OTf^-), entre outros.²¹ Nos últimos anos, reações envolvendo espécies eletrofílicas de selênio ganharam destaque dentro da síntese orgânica. As reações envolvendo os haletos de arilcalcogenenila costumavam ser empregadas com frequência, mas recentemente, outros agentes oxidantes que geram as espécies eletrofílicas *in situ* têm ganhado destaque na literatura, demonstrando serem alternativas sintéticas mais eficientes.²⁴

Entre alguns dos agentes oxidantes mais utilizados atualmente para a formação de espécies eletrofílicas de selênio *in situ*, estão o Selectfluor[®], capaz de gerar uma espécie eletrofílica RSeF. Este agente oxidante é comercialmente disponível, sendo um sólido cristalino, não hidrosscópico e estável.²⁵ Além deste, outro agente oxidante que têm se mostrado eficiente na geração de espécies de selênio eletrofílico, é o Oxone[®], um sal triplo inorgânico ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$).^{26,24,25} Este sal triplo é estável, não tóxico e de fácil manuseio, mostrando-se uma excelente alternativa aos oxidantes tradicionais.²⁷

Assim como o Selectfluor[®] e Oxone[®], outro agente oxidante interessante, mas pouco explorado até o momento, é o ácido tricloroisocianúrico (TCCA). O TCCA é um agente oxidante e clorante com alta solubilidade e baixa toxicidade. Embora o TCCA seja amplamente aplicado como desinfetante, seu uso na síntese orgânica tem sido estudado devido a algumas características como a grande eficiência atômica, baixo custo, facilidade de manuseio e estabilidade frente a outros agentes oxidantes e clorantes.²⁸ No ano de 2020, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um protocolo para a síntese de novos benzo-2,1,3-tiadiazóis híbridos, utilizando TCCA como agente oxidante, obtendo 4 exemplos com rendimentos que variaram entre (52-78%).²⁹ Da mesma forma, Sun em

²⁴ Zeni, G.; Godoi, B.; Jurinic, C. K.; Belladonna, A. L.; Schumacher, R. F.; *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2880.

²⁵ Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.-H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 192.

²⁶ (a) Perin, G.; Soares, L. K.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 6323. (b) Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; *Molecules*, **2021**, *26*, 2378. (c) Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 596. (d) Araujo, D. R.; Goulart, H. A.; Barcellos, A. M.; Cargnelutti R.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 1721.

²⁷ Hussain H.; Green, I. R.; Ahmed, I.; *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 3329.

²⁸ (a) Sathsih M.; Sakla, A. P.; Nachtigall, F. M.; Santos, L. S.; Shankaraiah, N.; *RSC Adv.* **2021**, *11*, 16537. (b) Gaspa, S.; Raposo, I.; Pereira, L.; Mulas, G.; Ricci, P. C.; Porcheddu, A.; Luca, L. D.; *New J. Chem.* **2019**, *43*, 10711. (c) Neto, J. S. S.; Balaguez, R. A.; Franco, M. S.; Machado, V. C. S.; Saba, S.; Rafique, J.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L.; *Green Chem.* **2020**, *22*, 3410.

²⁹ Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; Oliboni, R. S.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D.; *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2768.

1. Introdução e Objetivo

2021³⁰ e Togni em 2019,³¹ relataram a síntese de diferentes compostos organocalcogênio empregando o TCCA como um agente oxidante eficiente para dicalcogenetos de diorganoíla.

De forma análoga a classe dos organoselenados, os compostos heterocíclicos também demonstram uma ampla gama de aplicações devido a suas diversas propriedades. Muitos dos fármacos comercializados mundialmente apresentam pelo menos uma estrutura heterocíclica em sua composição, como por exemplo a dipirona (analgésico), o metronidazol (antiprotzoário) e a ribavirina (antiviral) (Figura 3).³²

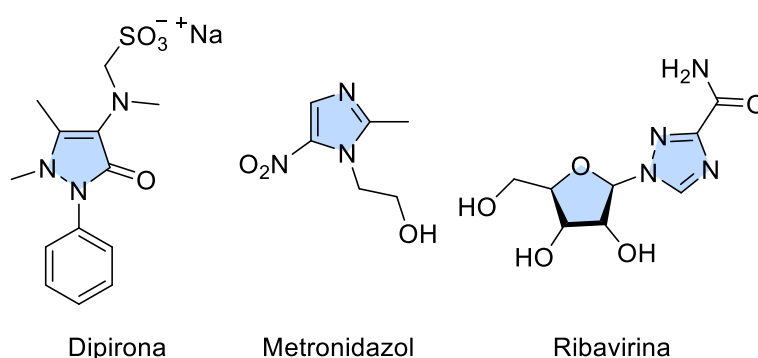


Figura 3. Fármacos contendo heterociclos.

Esta classe está dividida em quatro principais grupos, os heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, heteroanulenos e heteroaromáticos. Dentre estes, os compostos do grupo dos heteroaromáticos são os que mais se destacam, principalmente por apresentarem alta estabilidade, assim como, alta reatividade. Esta característica se deve à sua aromaticidade, que segundo a regra de Hückel, possuem $(4n + 2)$ elétrons π deslocalizados ao longo da sua estrutura cíclica. Os compostos furano, tiofeno, pirrol e piridina são alguns dos exemplos mais comuns de heteroaromáticos.³³

Os heterocíclicos, que apresentam átomos de calcogênio em sua estrutura, têm sido de grande interesse devido à sua versatilidade, pois podem

³⁰ Sun, N.; Zheng, K.; Sun, P.; Chen, Y.; Jin, L.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3577.

³¹ (a) Bornemann, D.; Pitts, C. R.; Ziegler, C. J.; Pietrasiak, E.; Trapp, N.; Kueng, S.; Santschi, N.; Togni, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12604. (b) Pitts, C. R.; Bornemann, D.; Liebing, P.; Santschi, N.; Togni, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1950.

³² Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F.; *Química Medicinal: As bases moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

³³ (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F.; *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S.; *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH 2003.

1. Introdução e Objetivo

ser usados em bioquímica,³⁴ eletroquímica,³⁵ e ciência dos materiais.³⁶ Dentre essas classes, os benzo[*b*]calcogenofenos se destacam, podendo ser amplamente utilizados em dispositivos ópticos como diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs),³⁷ células solares³⁸ e na preparação de transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs).³⁹ Além de suas aplicações na área de materiais, estes também são encontrados em fármacos, como por exemplo, o raloxifeno, que auxilia no combate ao câncer de mama.⁴⁰ Destaca-se também, os fármacos amiodarona, utilizado em casos de arritmias cardíacas, e a vilazodona, que possui atividades antidepressivas e ansiolíticas (Figura 4).⁴¹

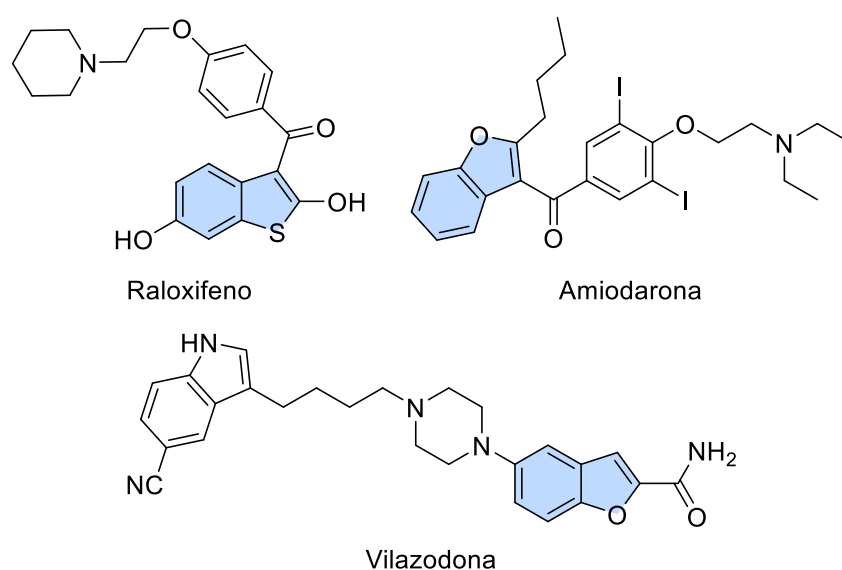


Figura 4. Fármacos contendo benzo[*b*]calcogenofenos em sua estrutura.

³⁴ (a) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Mahmoud, A. B. A.; Kirsch, G.; Peagle, E.; *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1091.

³⁵ (a) Wei, Y.; Tao, Y.; Kong, Z.; Liu, L.; Wang, J.; Qiao, W.; Ling, L.; Long, D.; *Energy Storage Mater.* **2016**, *5*, 171. (b) Zheng, B.; Huo, L.; *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 358.

³⁶ (a) Liang, Y.; Tao, Z.; Chen, J.; *Adv. Energy Mater.* **2012**, *2*, 742. (b) Choi, N.-M.; Chen, Z.; Freunberger, S. A.; Ji, X.; Sun, Y.-K.; Amine, K.; Yushin, G.; Nazar, L. F.; Cho, J.; Bruce, P. G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9994.

³⁷ (a) Matsumura, M.; Muranaka, A.; Kurihara, R.; Kanai, M.; Yoshida, K.; Kakusawa, N.; Hashizume, D.; Uchiyama, M.; Yasuike S.; *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8085. (b) Matsumura, M.; Yamada, M.; Muranaka, A.; Kanai, M.; Kakusawa, N.; Hashizume, D.; Uchiyama, M.; Yasuike, S.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2304. (c) M. Mohankumar, B. Chattopadhyay, R. Hadji, L. Sanguinet, A. R. Kennedy, V. Lemaure, J. Cornil, O. Fenwick, P. Samorì, Y. Geerts *ChemPlusChem* **2019**, *84*, 1263–1269.

³⁸ (a) Liu, H.; Ma, F. X.; Xu, C. Y.; Yang, L.; Du, Y.; Wang, P. P.; Yang, S.; Zhen, L.; *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 11634. (b) Hu, Z.; Wang, J.; Ma, X.; Gao, J.; Xu, C.; Yang, K.; Wang, Z.; Zhang, J.; Zhang, F.; *Nano Energy* **2020**, *78*, 105376. (c) Li, S.; Li, C. Z.; Shi, M.; Chen, H.; *ACS Energy Lett.* **2020**, *5*, 1554.

³⁹ (a) Li, J.; Pu, K.; *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 38. (b) Okamoto, T.; Yu, C. P.; Mitsui, C.; Yamagishi, M.; Ishii, H.; Takeya, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9083.

⁴⁰ Arsenyan, P.; Peagle, E.; Domracheva, I.; Gulbe, A.; Lapsa, I. K.; Shestakova, I.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 471.

⁴¹ (a) McCormack, P. L. *Drugs* **2015**, *75*, 1915. (b) Rickli, A.; Kopf, S.; Hoener, M. C.; Liechti, M. E. *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 3412.

Atualmente, há diversos métodos para a síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos. Entre os protocolos mais comuns, estão, a ciclização intramolecular radicalar,⁴² a utilização de espécies de iodo hipervalentes,⁴³ a catálise com diferentes metais de transição,⁴⁴ a adição nucleofílica intramolecular,⁴⁵ assim como a ciclização eletrofílica intramolecular de alcinos.⁴⁶ Dentre estes métodos, um dos mais estudados atualmente é a ciclização eletrofílica intramolecular, que pode ser realizada pela reação de dicalcogenetos com I₂, NBS, FeCl₃, etc.⁴⁷

De forma similar as classes abordadas até o momento, os arenos bicíclicos, derivados de naftalenos, compõem a estrutura de diversos compostos bioativos com aplicações farmacológicas, que incluem ações antimicrobianas,⁴⁸ anti-hipertensivas,⁴⁹ anti-inflamatórias,⁵⁰ e antimaláricas,⁵¹. Os arenos que possuem uma ou mais hidroxilas ligadas ao anel benzeno são classificados como fenóis. Este é um grupo funcional frequentemente encontrado em moléculas naturais e sintéticas, apresentando várias propriedades significativas tanto no âmbito industrial quanto acadêmico.⁵² Neste cenário, os naftóis são compostos fenólicos que possuem uma hidroxila diretamente conectada ao anel de naftaleno. A nomenclatura convencional designa o composto como α -naftol (IUPAC, 1-naftol), enquanto que, quando a hidroxila está conectada na posição 2, é chamado de β -naftol (IUPAC, 2-naftol). Muitos fármacos mundialmente

⁴² (a) Ramesh, E.; Shankar, M.; Dana, S.; Sahoo, A. K.; *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1126. (b) Wan, D.; Yang, Y.; Liu, X.; Li, M.; Zhao, S.; You, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 55. (c) Singh, P. P.; Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5496.

⁴³ (a) Zhang, B.; Li, X.; Li, X.; Yu, Z.; Zhao, B.; Wang, X.; Du, Y.; Zhao, K.; *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17274. (b) Lu, S. C.; Zheng, P. R.; Liu, G.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7711.

⁴⁴ (a) Zhang, P.; Wang, C.; Cui, M.; Du, M.; Li, W.; Jia, Z.; Zhao, Q.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1149. (b) Ma, J.; Chen, K.; Fu, H.; Zhang, L.; Wu, W.; Jiang, H.; Zhu, S.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1322.

⁴⁵ (a) Shoji, T.; Tanaka, M.; Takagaki, S.; Miura, K.; Ohta, A.; Sekiguchi, R.; Ito, S.; Moric, S.; Okujima, T.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 480. (b) Kashiki, T.; Shinamura, S.; Kohara, M.; Miyazaki, E.; Takimiya, K.; Ikeda, M.; Kuwabara, H.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2473.

⁴⁶ Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

⁴⁷ (a) Chen, S.; Flynn, B.; *Aust. J. Chem.* **2021**, *74*, 65. (b) Li, Y.; Gryn'ova, G.; Saenz, F.; Jeanbourquin, X.; Sivula, K.; Corminboeuf, C.; Waser, J.; *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9501. (c) Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6800. (d) Aurelio, L.; Volpe, R.; Halim, R.; Scammell, P. J.; Flynn, B. L.; *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1974. (e) Glenadel, Q.; Ismalaj, E.; Billard, T.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 56.

⁴⁸ Shah, N. K.; Shah, N. M.; Patel, M. P.; Patel, R. G.; *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 525.

⁴⁹ (a) Re, P. Da; Primofiore, G. P.; Bertelli, A.; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 868. (b) Shetty, H. U.; Nelson, W. L.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2004.

⁵⁰ (a) Rautio, J.; Nevalainen, T.; Taipale, H.; Vepsäläinen, J.; Gynther, J.; Laine, K.; Järvinen, T.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1489. (b) Sarigol, D.; Baran, A. U.; Tel, B. C.; Somuncuoglu, E. I.; Kazkayasi, I.; Sari, K. O.; Tan, O. U.; Okay, G.; Ertan, M.; Tozkoparan, B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2518.

⁵¹ (a) Araújo, M. J.; Bom, J.; Capela, R.; Casimiro, C.; Chambel, P.; Gomes, P.; Iley, J.; Lopes, F.; Morais, J.; Moreira, R.; Oliveira, E.; Rosário, V.; Vale, N.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 888. (b) Salas, P. F.; Herrmann, C.; Orvig, C.; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3450.

⁵² Tyman, J. H. P. *Synthetic and Natural Phenols*. New York: Elsevier, 1996.

1. Introdução e Objetivo

comercializados apresentam derivados naftalênicos em suas estruturas, como o naproxeno (anti-inflamatório) e o propranolol (anti-hipertensivo). Além disso, suas estruturas estão presentes também em agroquímicos, como por exemplo, o ácido 2-naftoxiacético, que atua como um acelerador do crescimento de diversas frutas (Figura 5).

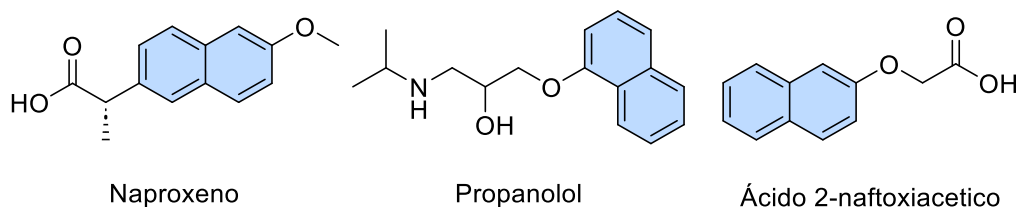
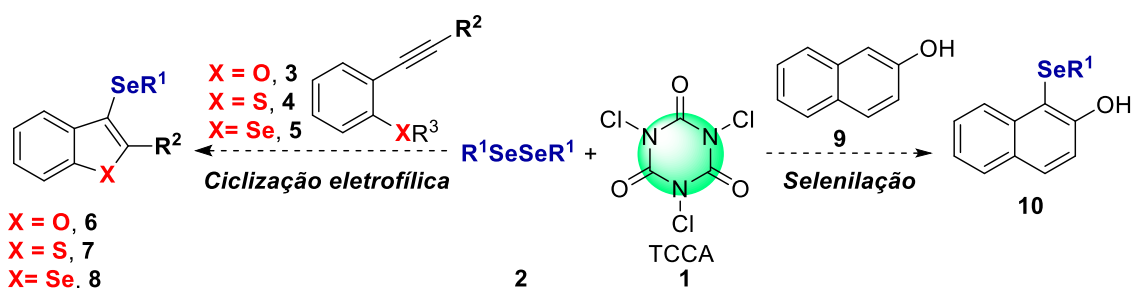


Figura 5. Compostos bioativos derivados de naftalenos.

Tendo em vista a importância crescente dos compostos orgânicos contendo o átomo de selênio, assim como dos benzo[*b*]calcogenofenos e derivados de naftalenos, novos métodos para a síntese destas classes, ganham a atenção na área da síntese orgânica. Além da ampla aplicabilidade de espécies eletrofílicas de selênio, e as poucas abordagens na literatura sobre o uso do ácido tricloroisocianúrico para a clivagem de ligações Se-Se, nesta tese, tem-se como objetivo sintetizar diferentes compostos organosselenados a partir de espécies eletrofílicas geradas *in situ* através da reação entre o TCCA e disselenetos de diorganoíla. Como objetivo do primeiro trabalho, tem-se a aplicação das espécies eletrofílicas de selênio em reações de ciclização eletrofílica, para a obtenção de benzo[*b*]calcogenofenos. Já para o segundo trabalho, tem-se como objetivo, realizar reações de selenilação em derivados do β -naftol (Esquema 1).



Esquema 1. Objetivos da tese de doutorado.

2. Revisão Bibliográfica

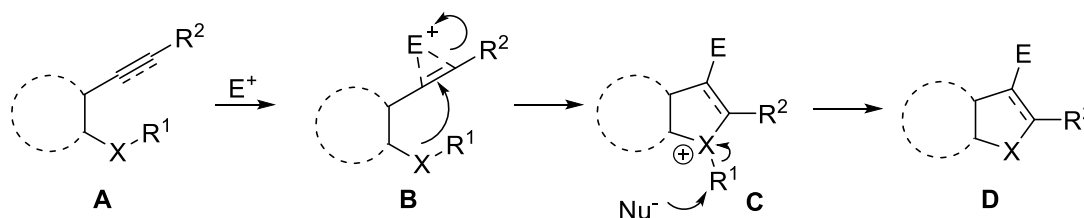
2 – Revisão Bibliográfica

Nesta seção serão abordados tópicos relacionados aos trabalhos desenvolvidos durante a tese. Inicialmente será abordada a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos utilizando reações de ciclização eletrofílica intramoleculares. Além disso, um breve resumo sobre a reatividade de β -naftois e as reações de selenilação de β -naftois e derivados. E por último, uma abordagem sobre as propriedades assim como reações envolvendo disselenetos de diorganoíla com o ácido tricloroisocianúrico (TCCA).

2.1. Síntese de benzo[*b*]calcogenofenos

A fusão de um anel benzeno com um calcogenofeno em sua face *b* forma o núcleo heterocíclico dos benzo[*b*]calcogenofenos. Os benzo[*b*]furanos e os benzo[*b*]tiofenos são compostos que podem ser encontrados na natureza, enquanto os seus análogos contendo o átomo de selênio é apenas obtido de forma sintética. Um dos métodos mais comuns para a síntese destes heterocíclis são as reações de ciclização eletrofílica intramolecular.

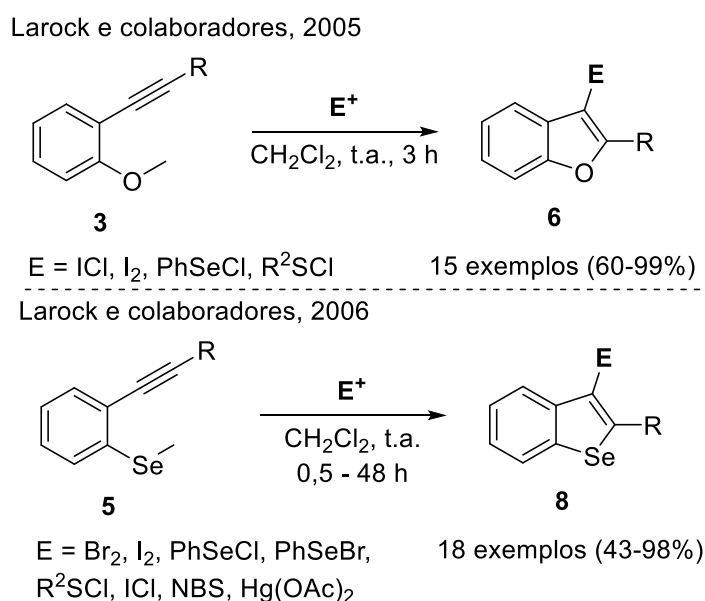
É conhecida como ciclização eletrofílica quando uma fonte eletrofílica é adicionada à ligação Csp ou Csp² de um alceno, alcino, aleno, dieno conjugado ou outra ligação múltipla C–C. Normalmente, um processo de ciclização inicia com a fonte eletrofílica coordenando-se com a ligação C–C insaturada para criar o intermediário catiônico **B**, que favorece uma reação de adição pelo nucleófilo. A adição nucleofílica *anti* do heteroátomo no intermediário ativado leva a formação do intermediário ciclizado **C**; e em seguida, o grupo -R do heteroátomo é removido via reação de SN₂ por um nucleófilo presente na reação, levando assim, a formação do produto **D** (Esquema 2).⁵³



Esquema 2. Etapas gerais de uma ciclização eletrofílica intramolecular.

⁵³ Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.

Desta forma, a utilização de ciclizações eletrofílicas intramoleculares em sistemas π -alquinílicos se tornou uma das principais metodologias para a obtenção dos benzo[*b*]calcogenofenos. Como por exemplo, os dois trabalhos publicados por Larock e colaboradores, no qual foi proposto a síntese de benzo[*b*]furanos e benzo[*b*]selenofenos utilizando reações de ciclização eletrofílica.⁵⁴ Nas reações, os autores utilizaram 1-(1-alquinil)-2-(metoxi)arenos **3** e 1-(1-alquinil)-2-(metilseleno)arenos **5**, junto de espécies eletrofílicas diversas. Em ambas as metodologias, as reações foram conduzidas sob condições brandas, como temperatura ambiente e toleraram uma ampla gama de grupos funcionais, como alcoóis, ésteres e nitro compostos. A principal diferença entre os trabalhos, além da escolha dos substratos, foi a escolha das espécies eletrofílicas, enquanto no primeiro utilizou-se iodo molecular (I_2), cloreto de fenilselena ($PhSeCl$), ICl e cloreto de arilsulfenila, no segundo trabalho utilizou-se I_2 , ICl , Br_2 , $PhSeCl$, $PhSeBr$ e $Hg(OAc)_2$ (Esquema 3).



Esquema 3. Trabalhos desenvolvidos por Larock e colaboradores.

Já em 2010, Zeni e colaboradores, desenvolveram um método para a síntese de 3-organilselenil benzo[*b*]furanos promovida por $FeCl_3$.⁵⁵ Neste trabalho os autores promoveram a ciclização intramolecular de 2-alquinilanisóis

⁵⁴ (a) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292. (b) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.

⁵⁵ Gay, R. F.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.

utilizando de disselenetos de diorganoíla, FeCl₃ em quantidades de 1 equivalente e diclorometano como solvete a uma temperatura de 45 °C. Com o procedimento desenvolvido, obteve-se 17 produtos selenados, que variaram de 36% a 90% de rendimento. Os efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático dos disselenetos influenciaram diretamente na eficácia da reação. No entanto, a variação de substituintes no anel aromático dos 2-alquinilanisóis não influenciou diretamente nos rendimentos dos produtos (Figura 6).

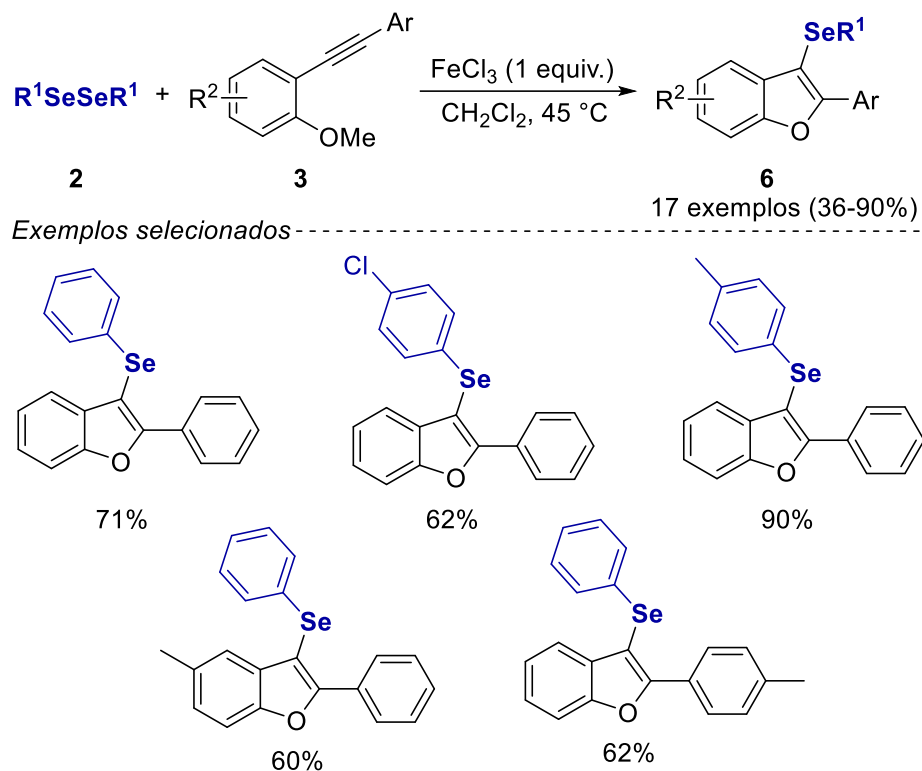


Figura 6. Síntese de 3-organiselenil benzo[*b*]furanos promovida por FeCl₃.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu em 2019, a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos através de reações de ciclização eletrofílica promovidas pelo oxidante Oxone[®].⁵⁶ Neste sentido, ressalta-se que o Oxone[®], é um sal triplo inorgânico (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) e que a sua reação com disseleneto gera a espécie ativa de selênio eletrofílico (RSe-OSO₃K) que, posteriormente, reage na etapa de ciclização eletrofílica. O método desenvolvido reage os substratos π -alquinílicos com disselenetos de diorganoíla utilizando 1 equivalente de Oxone[®] como oxidante, etanol como solvente à temperatura de refluxo, além de usar uma atmosfera de Argônio. Neste trabalho, os autores obtiveram um total de

⁵⁶ Perin, G.; Soares, L. K.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; *New J. Chem.* **2019**, 43, 6323.

vinte e dois 2,3-bis-organocalcogenil-benzo[*b*]calcogenofenos com rendimentos que variaram de 42% a 95% usando a metodologia estabelecida (Figura 7).

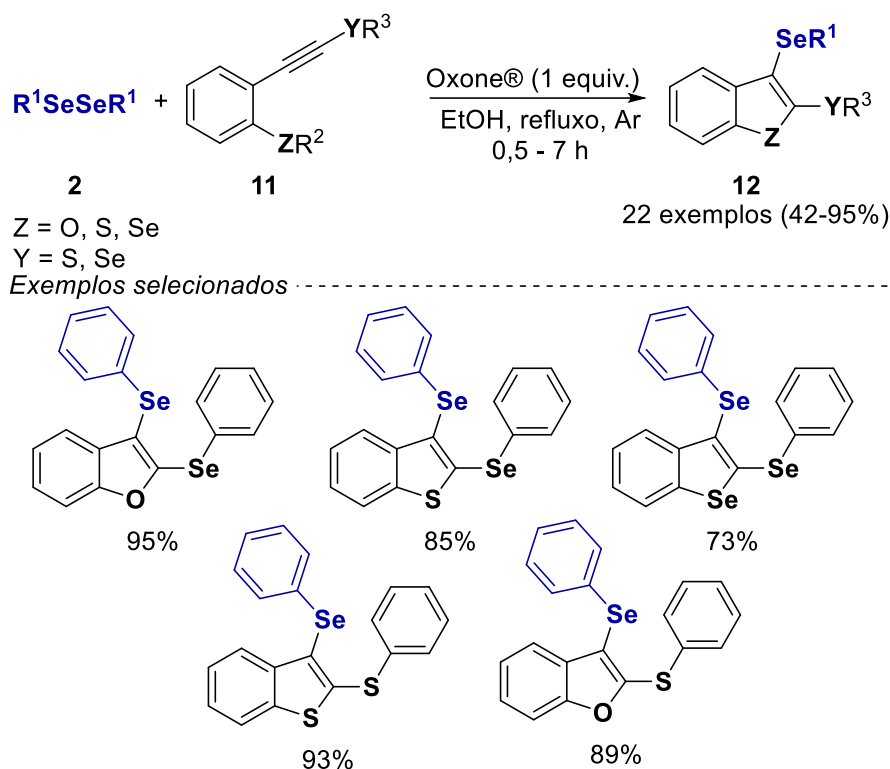
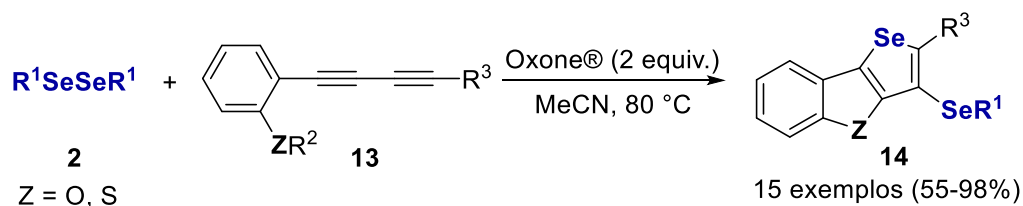


Figura 7. Síntese proposta por Perin e colaboradores.

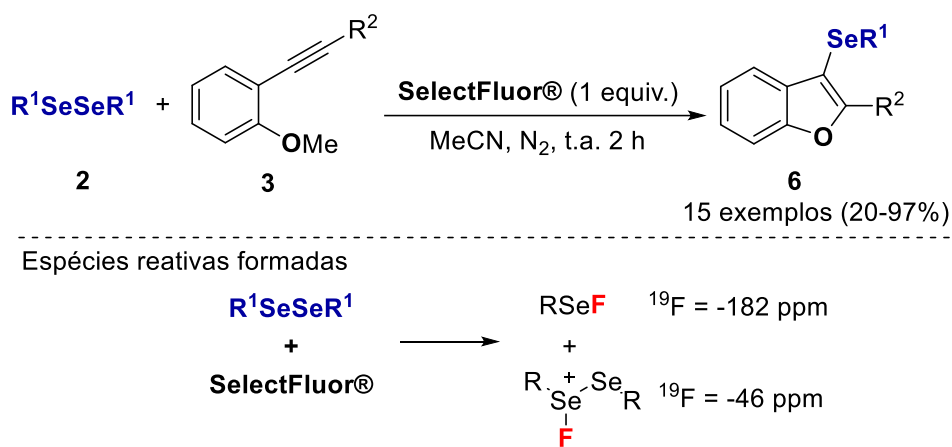
De forma similar ao trabalho anterior, nosso grupo de pesquisa promoveu a síntese de benzo[*b*]chalcogenofenos fundidos a selenofenos via ciclização intramolecular de 1,3-diinos, promovida por Oxone[®].⁵⁷ Neste trabalho, os autores utilizaram 2 equivalentes de Oxone[®] em acetonitrila como solvente em um sistema aberto à 80 °C para ciclar consecutivamente os derivados de 1,3-diinos, promovida pela espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* pela clivagem oxidativa da ligação Se-Se. Nestas condições, obtiveram 15 produtos com rendimentos que variaram de 55% a 98% (Esquema 4).

⁵⁷ Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 596.



Esquema 4. Benzo[*b*]chalcogenofenos fundidos a selenofenos.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu mais um método para reações de ciclização eletrofílica para a síntese de 3-organoselanil-benzo[*b*]furanos, porém desta vez, utilizando Selectfluor[®] como oxidante.⁵⁸ Neste trabalho, reagiram-se 2-organilalquinillanisois e disselenetos de diorganoíla na presença de 1 equivalente de Selectfluor[®], acetonitrila como solvente à temperatura ambiente. Nestas condições, os autores obtiveram 15 exemplos em rendimentos que variaram de 20% a 97%. Além disso, os autores realizaram estudos de ressonância magnética nuclear de ⁷⁷Se{¹H} e de ¹⁹F, indicando a formação de duas espécies eletrofílicas de selênio que, posteriormente, reagem na ciclização eletrofílica (Esquema 5).



Esquema 5. Ciclização eletrofílica promovida por Selectfluor[®].

A utilização de agentes oxidantes e disselenetos de diorganoíla já se provou efetiva para reações de ciclização eletrofílica intramolecular, como nos casos das reações utilizando Oxone[®] e Selectfluor[®]. Porém alguns destes oxidantes ainda possuem um preço elevado e baixa eficiência atômica, sendo costumeiramente utilizados em quantidades equivalentes aos substratos. Neste

⁵⁸ Xavier, M. C. D. F.; Sandagorda, E. M. A.; Neto, J. S. S.; Schumacher, R. F.; Silva, M. S.; *RSC Adv.* **2020**, *10*, 13975.

sentido, a busca por agentes oxidantes mais baratos e com maior eficiência atômica para as reações de ciclização eletrofílica ainda se torna um ponto de estudo interessante do ponto de vista da química verde.

2.2. Reações de selenilação de β -naftol e derivados

O 2-naftol, também chamado de β -naftol ou 2-hidroxinaftaleno, é um derivado naftaleno do fenol que tem um grupo hidroxila na posição C-2. Como o naftol possui três sítios nucleofílicos acessíveis — a posição C-1, oxigênio fenólico e a posição C-3 (menos reativa) — ele se torna um interessante intermediário sintético.⁵⁹ Embora muito semelhantes, o β -naftol e o fenol apresentam características químicas e reatividade distintas um do outro. O derivado naftalênio apresenta uma maior acidez, apresentando um pK_a de 9,51 em meio aquoso e 17,1 em DMSO enquanto o fenol possui um pK_a de 10,0 em meio aquoso e de 18,0 em DMSO.⁶⁰ A teoria da ligação de valência explica por que o β -naftol apresenta uma maior acidez em relação ao fenol. Seis formas canônicas descrevem o naftolato do β -naftol tendo em vista as estruturas de suas bases conjugadas. Isso sugere que os elétrons são deslocalizados em um número maior de átomos. O ânion fenolato, por outro lado, exibe uma deslocalização eletrônica em menos átomos, resultando em uma energia maior de sua base conjugada.⁶¹

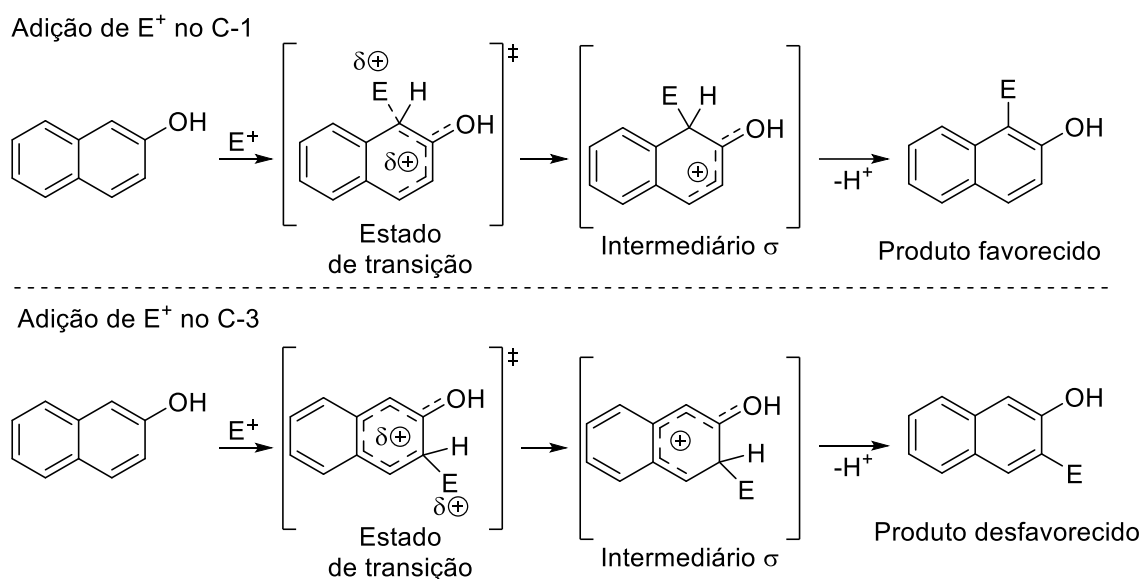
Reações de substituições aromáticas eletrofílicas apresentam alta regioseletividade quando se utiliza o β -naftol como substrato nucleofílico. A regioseletividade da reação é determinada pelas energias relativas dos estados de transição e dos intermediários do complexo σ quando o β -naftol e um eletrófilo genérico, representado por E^+ , são levados em consideração (Esquema 6). A maior estabilidade do complexo σ e do estado de transição fazem com que a reação ocorra majoritariamente no C-1. A porção alílica envolvendo o par de elétrons livres do oxigênio estabiliza diretamente a aromaticidade do sistema lateral, resultando em uma perturbação menor do estado de transição e do intermediário σ . Em contrapartida, a adição do eletrófilo na posição C-3 diminui

⁵⁹ Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 83^o ed. Boca Raton: CRC Press, 2003.

⁶⁰ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.

⁶¹ Chattaraj, P. K. *Chemical Reactivity Theory*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, 2009.

a aromaticidade no complexo σ e no estado de transição, o que aumenta a energia de ativação da reação (Esquema 6).⁶²

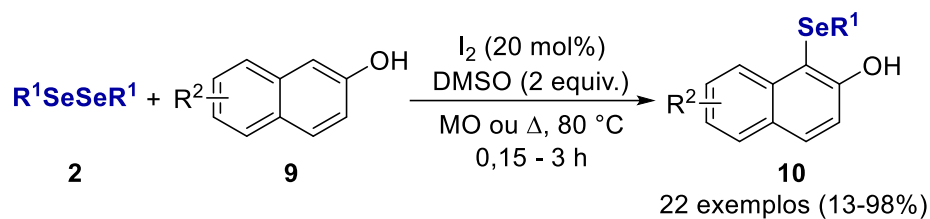


Esquema 6. Reatividade do β -naftol.

Visto as características e comportamento do β -naftol em reações de substituição eletrofílica aromática, ressalta-se as reações de selenilação na posição C-1. Estas reações se destacam pela sua regioseletividade assim como pela sua quimiosseletividade. Devido a importância de ambos os compostos, os estudos envolvendo essa derivatização tem aumentado, como por exemplo, no trabalho publicado por Silva e colaboradores, em 2017.⁶³ Os autores utilizaram $I_2/DMSO$ (20 mol% de I_2 e 2 equivalentes de DMSO) como um sistema catalítico, criando um método eficaz para a selenilação de arenos bicíclicos sem a necessidade de metais ou solventes. Usando irradiação de micro-ondas ou aquecimento tradicional (ambos a 80 °C), este procedimento funcionaliza a ligação $C(sp^2)-H$ para fornecer um total de 22 de arenos bicíclicos selenados com rendimentos que variaram de 13% a 94% (Figura 8).

⁶² Sreekanth, R.; Prasanthkumar, K. P.; sunil paul, M. M.; Aravind, U. K.; Aravindakumar, C. T.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 11261.

⁶³ Silva, L. T.; Azeredo, J. B.; Saba, S.; Rafique, J.; Bortoluzzi, A. J.; Braga, A. L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4740.



Exemplos selecionados

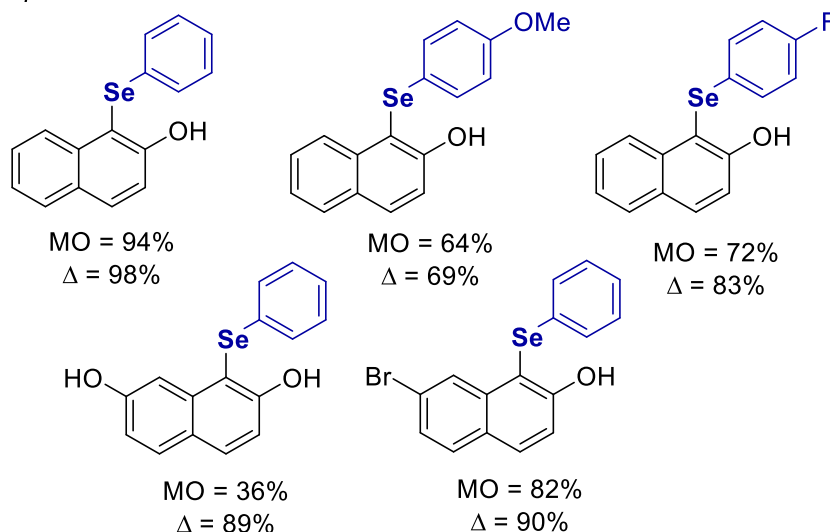
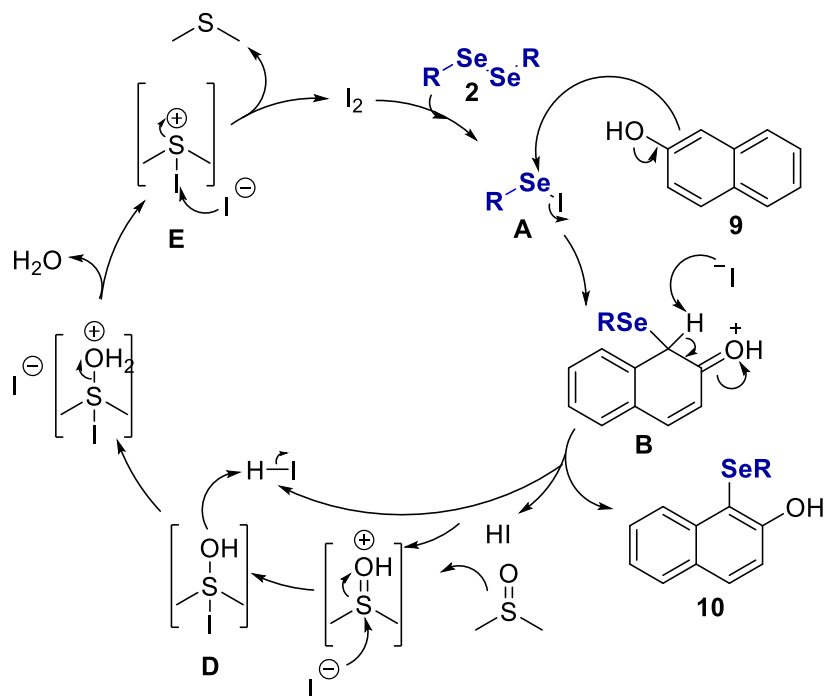


Figura 8. Selenilação proposta por Silva e colaboradores.

Os autores propuseram um mecanismo, no qual, inicialmente o disseleneto reage com o I₂ gerando o intermediário eletrofílico **A**. Após, ocorre a adição nucleofílica da posição C-1 do 2-naftol ao intermediário **A** levando a formação do intermediário **B**. Em seguida, uma eliminação de próton do intermediário **B** leva a formação do produto e HI. O HI e DMSO reagem levando a formação da espécie de enxofre protonada **D**. Após a eliminação de água, essa espécie gera o intermediário iodo-dimetilsulfeto **E**. Por último, é liberada uma molécula de dimetilsulfeto e recuperando o I₂ para o ciclo catalítico (Esquema 7).



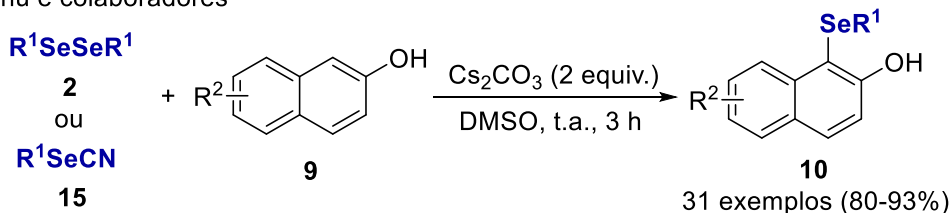
Esquema 7. Mecanismo proposto.

Em 2018, Ranu e colaboradores, promoveram a selenilação do β -naftol e derivados utilizando carbonato de céσιο (Cs_2CO_3) como base.⁶⁴ Sem o uso de oxidantes, catalisadores metálicos ou aditivos, os autores realizaram a reação entre β -naftol **9** e selenocianato de estirenila **15** ou disselenetos **2** em temperatura ambiente na presença de 1 equivalente de Cs_2CO_3 em DMSO como solvente. Nestas condições, obteve-se um total de 31 produtos, com rendimentos variando de 80% a 93% (Esquema 8). De forma similar, em 2019, Lima e colaboradores, realizaram a síntese de 1-organilselenilnaft-2-ol **10** utilizando carbonato de potássio (K_2CO_3) como base.⁶⁵ No trabalho, os autores realizaram as reações de β -naftol e derivados com disselenetos de diorganoíla, carbonato de potássio (30 mol%) e utilizando DMSO como solvente a uma temperatura de 100 °C. Nestas condições, obteve-se 10 produtos selenados, que variaram em rendimentos de 41% a 95% (Esquema 8).

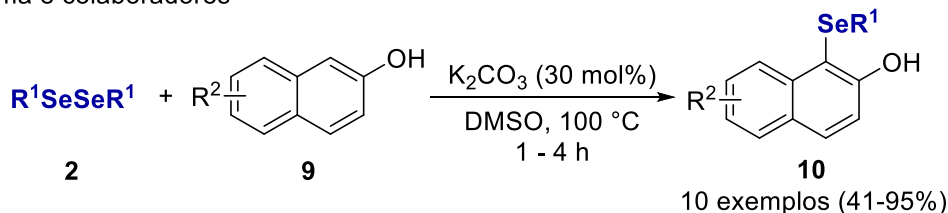
⁶⁴ Ghosh, T.; Mukherjee, N.; Ranu, B. C.; *ACS Omega* **2018**, 3, 17540.

⁶⁵ Lima, D. B.; Santos, P. H. V.; Fiori, P.; Badshah, G.; Luz, E. Q.; Seckler, D.; Rampon, D. S.; *ChemistrySelect* **2019**, 4, 13558.

Ranu e colaboradores



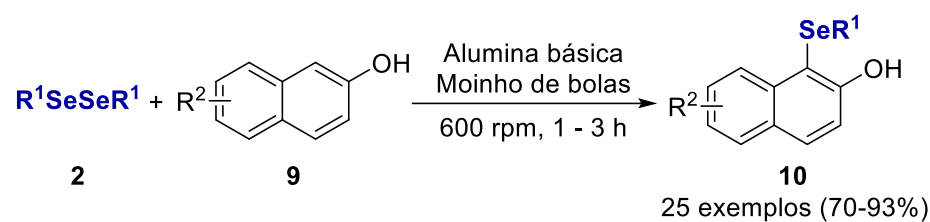
Lima e colaboradores



Esquema 8. Selenilação promovida por base.

Em 2020, Ranu e colaboradores, publicaram outro método para a selenilação de derivados de β -naftol.⁶⁶ Neste trabalho, os autores desenvolveram um procedimento utilizando um reator de moinho bolas para a selenilação oxidativa de arenos bicíclicos. Apenas os substratos, reagentes e alumina básica reciclável, no sistema de moinho de bolas foram necessários para realizar as reações. Diversos derivados de β -naftóis substituídos e disselenetos de diorganoíla substituídos foram utilizados com sucesso. Para estas reações, utilizou-se 0,2 mmol dos derivados de β -naftol e 0,2 mmol de disseleneto de diorganoíla, alumina (lavada com solução de KOH 15% e seca) e o moinho de bolas teve uma rotação de 600 rpm. Com estas condições de reação, os autores obtiveram um total de 25 produtos selenados, com rendimentos que variaram de 70% a 93% (Figura 9).

⁶⁶ Panja, S.; Paul, B.; Jalal, S.; Ghosh, T.; Ranu, B. C.; *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 14198.



Exemplos selecionados

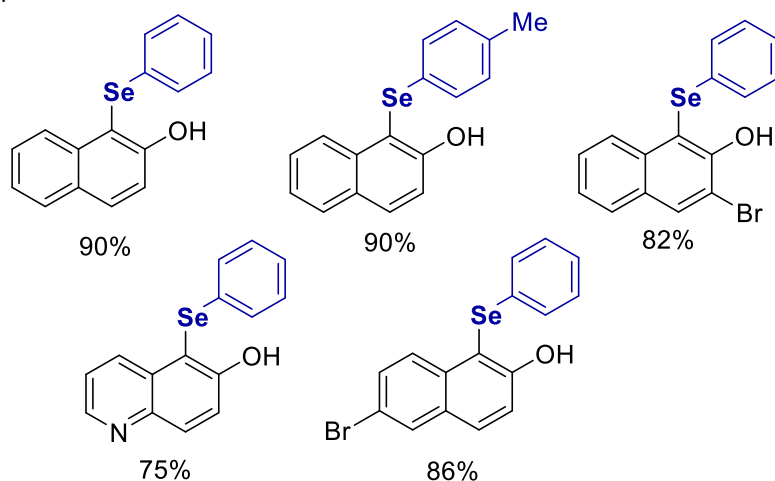


Figura 9. Reação promovida por mecanoquímica.

Rampon e colaboradores, publicaram a selenilação de β -naftol e derivados utilizando um sistema catalítico de $FeCl_3$ e KI , em 2021.⁶⁷ Os autores realizaram as reações utilizando 0,5 mmol de β -naftol **9** e 0,25 mmol de disseleneto de diorganoíla, $FeCl_3$ e KI como catalisadores, ambos em quantidade de 5 mol%, DMSO como solvente a uma temperatura de 110 °C. Com estas condições, obteve-se 11 compostos selenados, que variaram de 45% a 97% de rendimento. Além disso, os autores hipotetizam que o sistema de $FeCl_3$ e KI gera a espécie de I_2 no meio de reação, levando assim, a um mecanismo similar ao proposto por Silva e colaboradores (Figura 10).

⁶⁷ Seckler, D.; Luz, E. Q.; Silvério, G. L.; Badshah, G.; Lima, D. B.; Abreu, E. A.; Albach, B.; Ribeiro, R. R.; Rampon, D. S.; *Synlett* **2021**, *31*, 940.

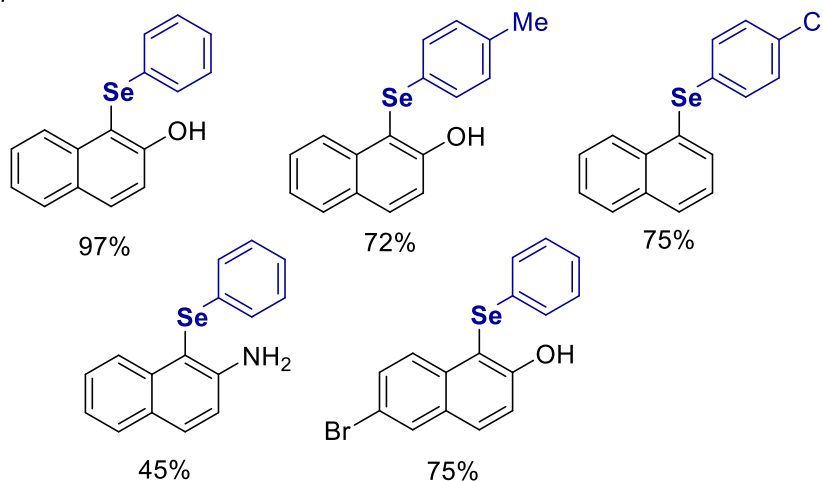
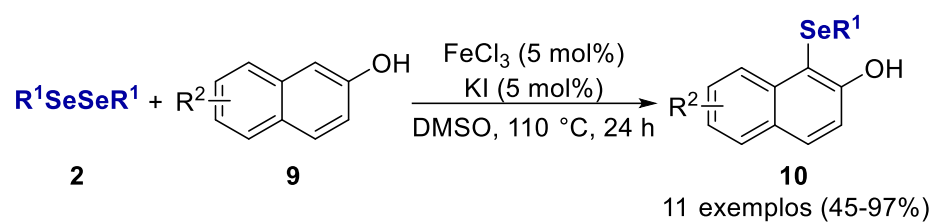


Figura 10. Síntese desenvolvida por Rampon e colaboradores.

Embora os naftóis e compostos organosselênio possuam inúmeras aplicações, a funcionalização desses compostos com selênio, ainda é escassa na literatura. Embora todos esses métodos mencionados anteriormente tenham seus méritos, ainda possuem limitações, tais como o uso de metais de transição como catalisadores, reagentes de alto custo e limitada disponibilidade, aditivos caros, temperaturas elevadas e uso de solventes considerados não verdes. Com isso, a busca pelo desenvolvimento de novos métodos que sejam capazes de sobrepujar estas limitações, ainda é um ponto de interesse para a pesquisa na área da síntese orgânica.

2.3. Ácido tricloroisocianúrico em reações de selenilação

O Ácido Tricloroisocianúrico, de nomenclatura IUPAC [1,3,5-tricloro-1,3,5-triazina-2,4,6-(1*H*, 3*H*, 5*H*)-triona], também conhecido como TCCA, pertence ao vasto conjunto de compostos orgânicos denominados de *N*-cloroimidaz e *N*-cloroamidas. São frequentemente empregados como agentes desinfetantes e bactericidas, principalmente por causa de suas capacidades de cloração e

oxidação.⁶⁸ Em relação a outros agentes oxidantes, as *N*-cloramidas são frequentemente empregadas na síntese orgânica porque são fáceis de manusear e armazenar. Ressalta-se que, a natureza eletrofílica do halogênio, resultante da ligação com o nitrogênio da amida, torna a ligação N–Cl extremamente polar, sendo essa uma das características mais significativas das *N*-cloramidas. Em contraste com o TCCA, a *N*-clorosuccinimida (NCS), a *N*-cloramida mais amplamente utilizada, é termicamente instável e tem o potencial de explodir em altas temperaturas (Figura 11).⁶⁹

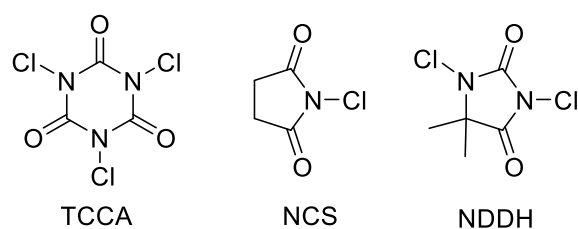


Figura 11. Agentes clorantes mais comuns.

A molécula de TCCA contém três átomos de cloro, em contraste com outras contrapartes *N*-cloradas, como *N*-clorossuccinimida (NCS) e 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (NDDH), que apresentam apenas um ou dois átomos de cloro disponível. Neste caso, todos os três átomos de cloro estão disponíveis para serem transferidos para os substratos pelo TCCA, permitindo reações de alta economia atômica. Por causa disso, reações contendo TCCA geralmente têm uma estequiometria de 3:1 (substrato: TCCA). Além disso, dentre os três reagentes citados, o TCCA é o que apresenta maior solubilidade em solventes orgânicos, sendo moderadamente solúvel em tolueno (70 g/L) e altamente solúvel em acetona (350 g/L) e acetato de etila (385 g/L).

O uso do ácido tricloroisocianúrico já é amplamente reportado na literatura em reações de cloração e oxidação.⁷⁰ Porém, somente em 2012, Silveira e colaboradores, desenvolveram a primeira reação utilizando o TCCA e disselenetos de diorganoíla para gerar espécies eletrofílica de selênio (Figura

⁶⁸ (a) Mendoca, G. T.; Mattos, M. C. S.; *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 820. (b) Tilstam, U.; Weinmann, H.; *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384.

⁶⁹ (a) Monticelli, S.; Urban, E.; Langer, T.; Holzer, W.; Pace, V.; *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1001. (b) Ielo, L.; Touqueer, S.; Roller, A.; Langer, T.; Holzer, W.; Pace, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2479.

⁷⁰ (a) Walters, T. R.; Zajac, W. W. Jr.; Woods, J. M.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 316. (b) Sendo, Y.; Konoike, T.; Murakami, M.; Yoshioka, M.; *Heterocycles* **1981**, *16*, 599. (c) Aoki, T.; Yoshioka, M.; Kamata, S.; Konoike, T.; Haga, N.; Nagata, W.; *Heterocycles* **1981**, *15*, 409. (d) Back, T. G.; Chau, J. H.-L.; Dyck, B. P.; Gladstone, P. L.; *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1482. (e) Juenge, E. C.; Beal, D. A.; Duncan, W. P.; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 719. (f) Hiegel, G. A.; Peyton, K. B.; *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 385.

12).⁷¹ No trabalho, os autores investigaram a síntese de 3-selenilindóis **17** utilizando indóis **16** e disselenetos de diorganoíla **2** como substratos e TCCA como oxidante. As reações foram realizadas com 1 mmol de indol **16** e 0,6 mmol de disseleneto de diorganoíla **2** como substratos, além de 0,4 mmol de TCCA e 1 mmol de MgO em acetato de etila sob temperatura ambiente. Nestas condições, foi possível realizar a síntese de 9 produtos, variando-se substituintes tanto na porção indol, assim como nos disselenetos de diorganoíla (Figura 12).

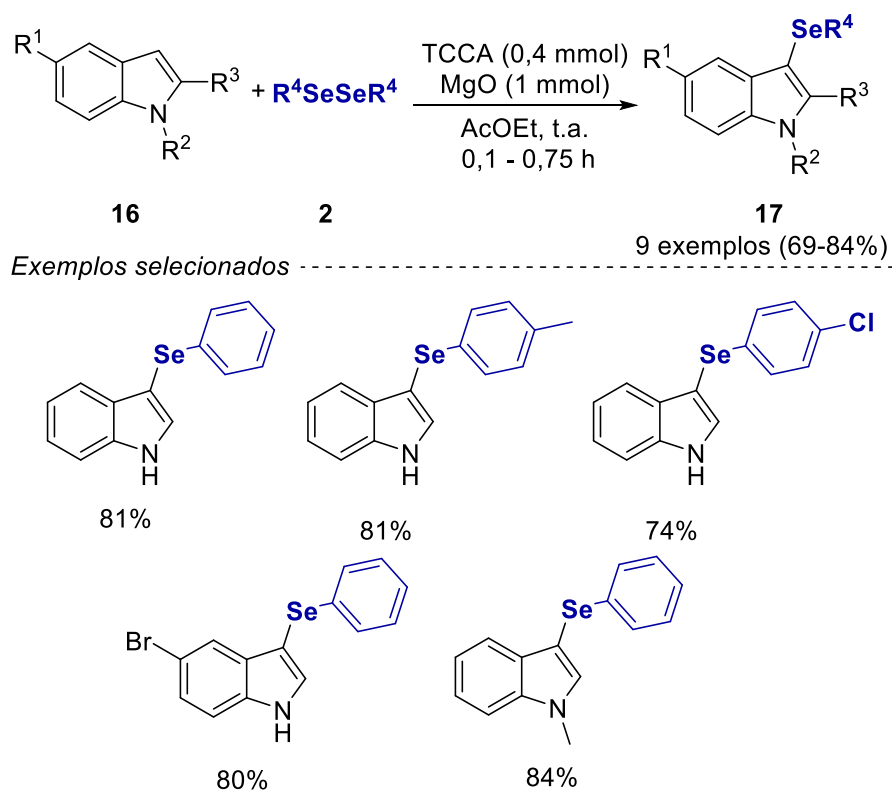


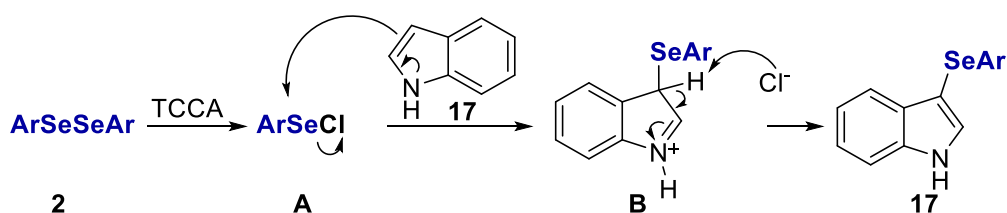
Figura 12. Síntese de 3-selenilindóis **17** utilizando TCCA.

Com isso, baseando-se na literatura,⁷² os autores também propuseram o seguinte mecanismo. Inicialmente o ácido tricloroisocianúrico reage com o disseleneto de diorganoíla **2**, gerando a espécie eletrofílica ArSeCl **A**. Em seguida, ocorre a adição nucleofílica da posição C-3 do indol na espécie eletrofílica, gerando o intermediário **B**. Após, este intermediário tem a sua aromaticidade regenerada com a eliminação de um átomo de hidrogênio

⁷¹ Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; Mühlen, L.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10464.

⁷² Hamel, P.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2854.

promovida pela espécie de Cl^- liberada anteriormente, obtendo-se assim os produtos 3-selenilindois **17** desejados (Esquema 9).



Esquema 9. Mecanismo proposto por Silveira e colaboradores.

Em 2020, nosso grupo de pesquisa desenvolveu a síntese de 4,7-bis(3-(arilselenil)benzofuran-2-il)benzo[*c*][1,2,5]tiadiazóis **19** através de uma reação de ciclização eletrofílica utilizando o sistema com disselenetos de diorganoíla e TCCA.⁷³ As reações foram realizadas utilizando 0,25 mmol de 4,7-bis((2-metoxifenil)etinil)benzo[*c*][1,2,5]tiadiazol **18** e 0,50 mmol de disseleneto de diorganoíla **2** como substratos, TCCA em 0,75 mmol como oxidante, etanol como solvente a 60 °C de temperatura (Figura 13). Com este método, foi possível sintetizar quatro moléculas híbridas **19** com diferentes substituintes na fração organoselênio, com rendimentos variando de 52% a 78% (Figura 13).

⁷³ Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; Oliboni, R. S.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D.; *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2768.

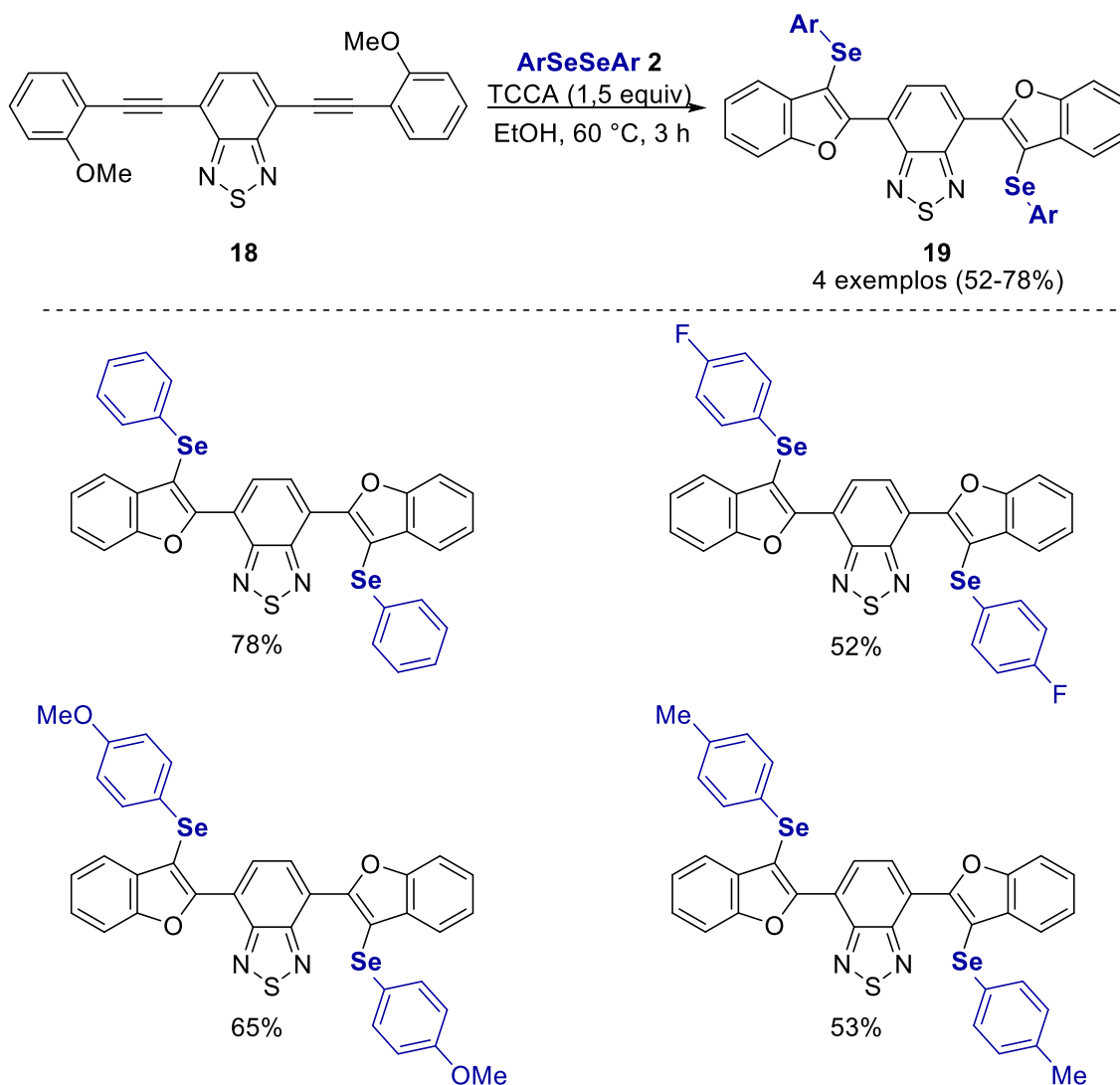


Figura 13. Ciclização eletrofílica promovida por TCCA.

Já em 2021, Sun e colaboradores, realizaram o acoplamento cruzado oxidativo entre disselenetos de diorganoíla **2** e ácidos arilborônicos **20** para realizar a síntese de selenetos de diarila **21**.⁷⁴ As reações ocorreram à temperatura ambiente, obtendo os produtos desejados em rendimentos que variaram de 45–97%, usando ácido tricloroisocianúrico como agente oxidante (Figura 14). Portanto, 0,33 equivalentes de TCCA como oxidante em THF à temperatura ambiente por quatro horas sem quaisquer aditivos são as condições de reação ideais para o acoplamento cruzado entre disselenetos **2** e ácidos arilborônicos **20**. Além disso, os autores citam que o TCCA pode ser regenerado

⁷⁴ Sun, N.; Zheng, K.; Sun, P.; Chen, Y.; Jin, L.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3557.

para reutilização por meio da recuperação do subproduto ácido isocianúrico liberado na reação (Figura 14).

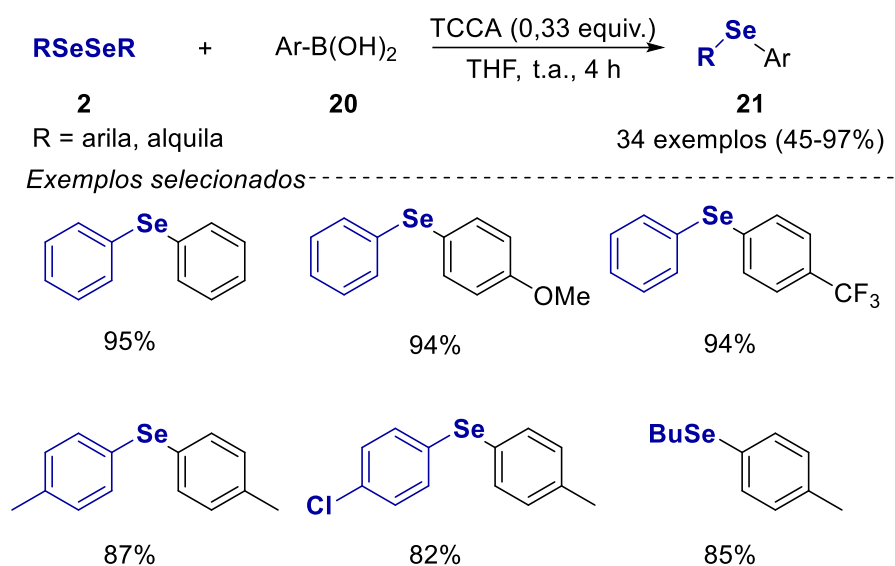
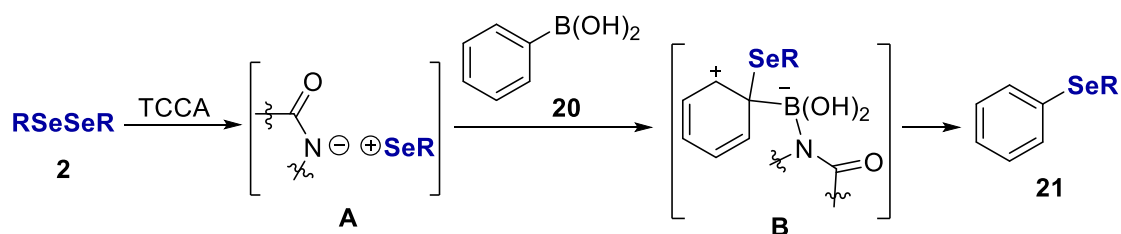


Figura 14. Síntese de selenetos promovida por TCCA.

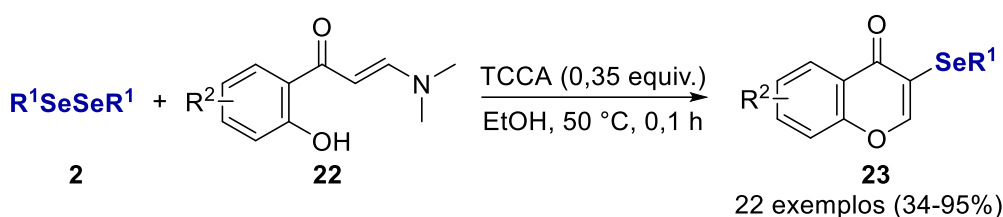
Além disso, os autores propuseram um caminho de reação diferente do de Silveira e colaboradores, onde não há a formação da espécie ArSeCl. O mecanismo proposto segue inicialmente com o TCCA oxidando o disseleneto **2** para produzir um complexo de selênio orgânico catiônico com um contra-íon imida. Em seguida, uma reação de substituição *ipso* eletrofílica entre o ácido arilborônico e o intermediários **A** acontece. Ao coordenar-se com o átomo de boro na etapa de reação de substituição *ipso*, o contra-íon imida realiza um papel crucial para a ativação do ácido arilborônico. Após esta etapa, ocorre a eliminação do ácido isocianúrico como um subproduto, formando o seleneto **21** final (Esquema 10).



Esquema 10. Caminho de reação proposto por Sun e colaboradores.

O grupo de pesquisa de Braga e colaboradores, em 2023, desenvolveu dois trabalhos envolvendo o TCCA e disselenetos de diorganoíla. No primeiro

trabalho, uma selenilação regioseletiva seguida de uma ciclização intermolecular promoveu a síntese de 3-selanil-isoflavonas **23**, utilizando disselenetos de diorganoila **2** e 2-hidroxifenil enaminonas **22** como substratos (Esquema 11).⁷⁵ Para as reações, utilizou-se TCCA em quantidades de 0,35 equivalentes, em relação aos substratos, etanol como solvente e temperatura de 50 °C. Com este método, 22 produtos de 3-selanil-isoflavona **23** foram obtidos em rendimentos variando de 34% a 95%, variando-se tanto os substituintes dos disselenetos de diarila quanto das 2-hidroxifenil enaminonas **22** (Esquema 11).



Esquema 11. Síntese de 3-selanil-isoflavonas **23**.

No segundo trabalho, os autores desenvolveram um método para a selenilação da ligação $C(sp^2)-H$ de imidazopiridinas **24** e outros *N*-heteroarenos à temperatura ambiente (Figura 15).⁷⁶ Este procedimento envolve a reação de (*N*-hetero)-arenos com disselenetos de diorganoila, utilizando 0,35 equivalentes de TCCA como oxidante e etanol como solvente à temperatura ambiente. Nestas condições, os autores sintetizaram 35 exemplos, com rendimentos variando de 39% a 97% (Figura 15).

⁷⁵ Doerner, C. V.; Neto, J. S. S.; Cabreira, C. R.; Saba, S.; Sandjo, L. P.; Rafique, J.; Braga, A. L.; Assis, F. F.; *New J. Chem.* **2023**, *47*, 5598.

⁷⁶ Neto, J. S. S.; Granja, I. J. A.; Scheide, M. R.; Franco, M. S.; Moraes, C. A. O.; Beatriz, A.; Lima, D. P.; Botteselle, G. V.; Frizon, T. E. A.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L.; *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 14251.

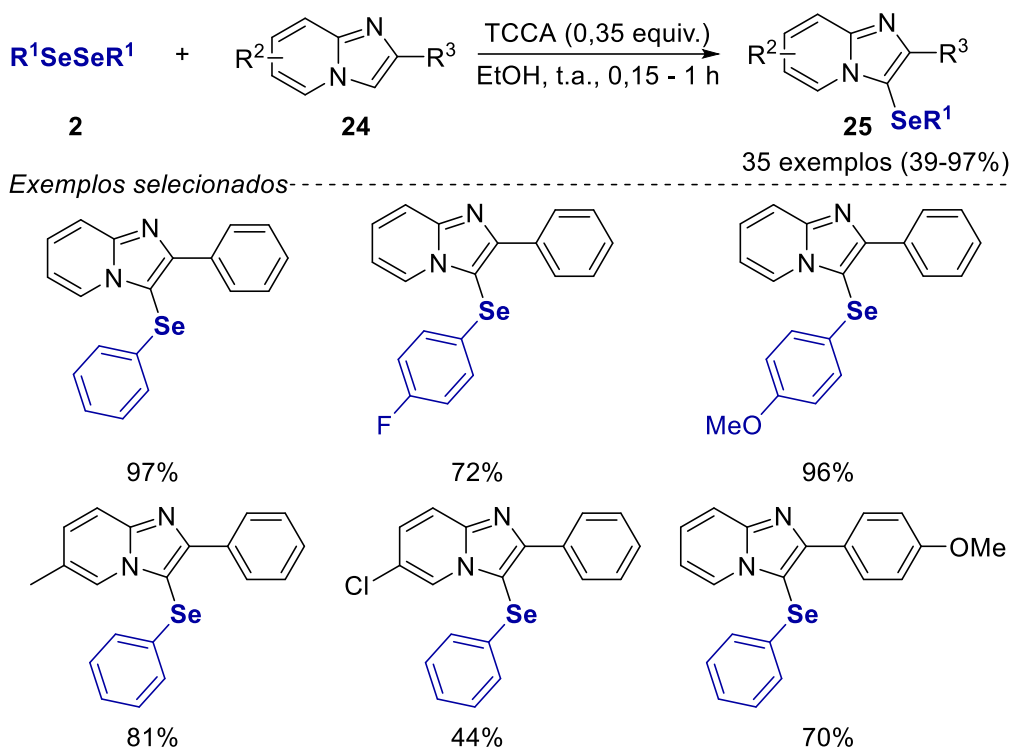


Figura 15. Selenilação de imidazopiridinas **24** promovida por TCCA.

Recentemente, neste mesmo ano (2024), Liu e colaboradores, desenvolveram a síntese de derivados *N,O*-aminais selenil-álílicos por meio de uma reação de selenoalcoxilação de alenoamidas mediados por TCCA (Figura 16).⁷⁷ Nestas reações, os autores utilizaram 0,2 mmol do substrato **26** e 0,1 mmol dos disselenetos de diorganoíla **2** e 0,35 equivalentes de TCCA em uma mistura de etanol e diclorometano (1:1) como solventes à temperatura ambiente. Nestas condições, os autores sintetizaram 42 compostos, com rendimentos que variaram de 37% a 97%, demonstrando uma alta tolerância a diferentes grupos funcionais (Figura 16).

⁷⁷ Liu, Q.; Gele, J.; Zhao, K.; Zhang, S.; Gu, W.; Zhao, Z.; Li, X.; *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 15529.

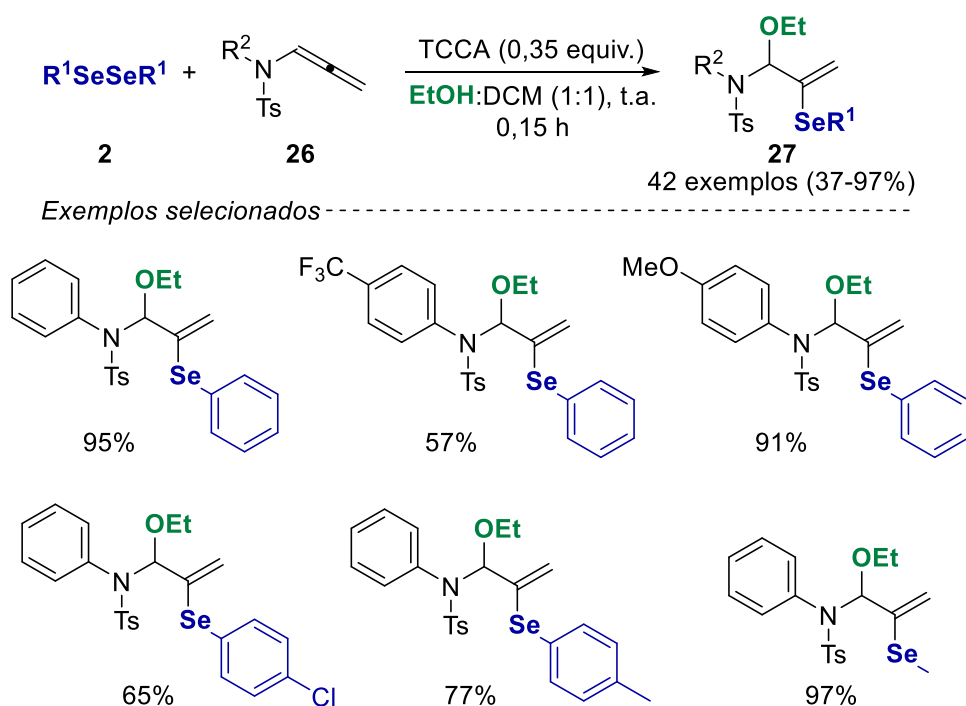
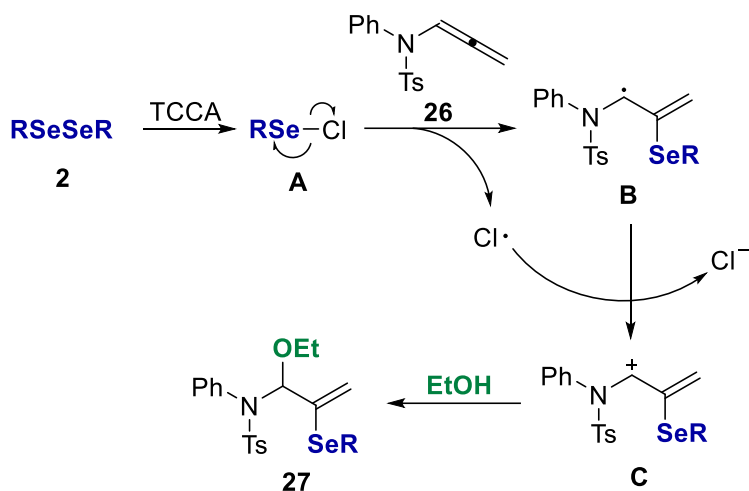


Figura 16. Síntese desenvolvida por Liu e colaboradores.

Diferente dos demais trabalhos apresentados nesta seção, este é o único que propôs um mecanismo de reação radicalar. Assim, os autores propuseram o mecanismo conforme demonstrado no esquema 12. Inicialmente, a reação entre TCCA e disseleneto de diorganoíla **2** gera o intermediário PhSeCl **A**. Em seguida, há a formação do intermediário radicalar alil **B** através da adição da alenoamida **26** com a espécie radicalar de selênio (PhSe·) gerado pela clivagem homolítica da espécie PhSeCl **A**. Após uma reação de transferência de um elétron (SET) entre o cloro radicalar e o intermediário **B**, forma-se o intermediário catiônico **C**. Assim, após uma adição nucleofílica do etanol no intermediário **C**, há a formação do produto desejado (Esquema 12).



Esquema 12. Mecanismo radicalar envolvendo o TCCA.

As reações envolvendo o ácido tricloroisocianúrico e disselenetos de diorganoíla já se mostraram versáteis, sendo capazes de atuar por diversos mecanismos diferentes. Embora já conhecida a eficiência do sistema envolvendo TCCA/disseleneto, ainda são escassos os trabalhos na literatura que o utilizam para reações de síntese orgânica. Neste ponto, e sabendo da eficiência atômica e baixo custo do TCCA, a utilização deste em reações de síntese orgânica é um ponto de interesse de estudo.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e discussão de resultados

A seguir serão apresentados e discutidos de forma sistemática, os resultados obtidos na síntese dos 3-organoselânio-benzo[*b*]calcogenofenos e na reação de selenilação do β -naftol. Para uma melhor compreensão desta tese, os resultados obtidos para ambos os trabalhos estarão divididos em tópicos diferentes, abordando suas otimizações de reação, estudo da versatilidade dos métodos, estudos de mecanismos, propostas de mecanismos e discussão de dados espectrais.

3.1. Síntese de 3-organoselânio-benzo[*b*]calcogenofenos

Inicialmente, serão apresentados e discutidos os resultados dos testes de otimização de reação para a síntese dos 3-organoselânio-benzo[*b*]calcogenofenos, seguidos dos resultados relacionados à variação do escopo de reação. Serão abordados os dados espectrais de um composto selecionado e, por fim, serão apresentadas reações referentes ao estudo mecanístico e proposta de mecanismo.

3.1.1. Otimização das condições de reação

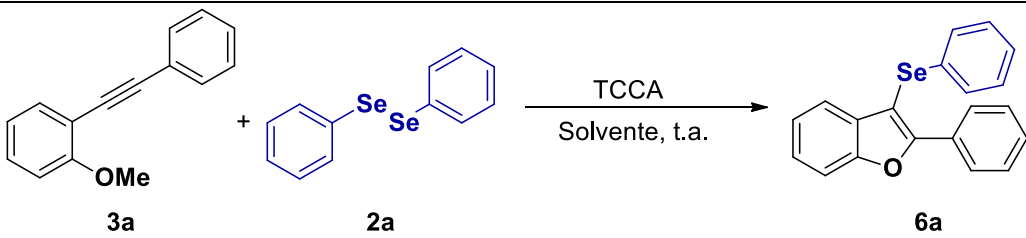
Nossos estudos começaram visando o desenvolvimento de um método que englobe características verdes para a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos. Com foco nisso, alguns fatores foram estudados como a quantidade de TCCA e a natureza dos solventes. As quantidades estequiométricas dos substratos envolvidos, solvente mais eficiente e temperatura ideal foram examinados, e os resultados são demonstrados na Tabela 1. Baseando-se em um trabalho previamente publicado pelo grupo de pesquisa,⁷³ inicialmente, definimos o 1-metoxi-2-(feniletinil)benzeno **3a** e o disseleneto de difenila **2a** como substratos padrão para encontrar as melhores condições de reação para o método de síntese proposto.

Inicialmente, reagiu-se 0,250 mmol do 1-metoxi-2-(feniletinil)benzeno **3a** com 0,250 mmol do disseleneto de difenila **2a** utilizando 0,125 mmol de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como agente oxidante, em etanol como solvente, sob refluxo, proporcionando o produto desejado **6a** com 68% de rendimento após 16

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

horas de reação (Tabela 1, linha 1). Além da formação do produto de interesse, observou-se também a formação do 3-cloro-2-fenilbenzofurano como subproduto com 18% de rendimento. Visto que esta reação paralela estava ocorrendo por causa da elevada temperatura testada inicialmente, realizou-se segunda reação à temperatura ambiente, proporcionando a formação do produto desejado com 94% de rendimento após 16 horas de reação e apenas traços do subproduto 3-cloro-2-fenilbenzofurano (Tabela 1, linha 2).

Tabela 1. Otimização das condições de reação para a síntese de **6a**.^[a]



Linha	TCCA (mmol)	2a (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento 6a ^[b]
1 ^[c]	0,125	0,250	EtOH	16	68%
2	0,125	0,250	EtOH	16	94%
3	0,125	0,250	AcOEt	16	76%
4	0,125	0,250	CH ₂ Cl ₂	16	89%
5	0,125	0,250	DMF	16	67%
6	0,125	0,250	1,4-dioxano	16	34%
7	0,125	0,250	Hexano	16	87%
8	0,187	0,250	EtOH	16	87%
9	0,087	0,250	EtOH	16	98%
10	0,062	0,250	EtOH	16	59%
11	0,087	0,187	EtOH	16	96%
12	0,087	0,125	EtOH	16	98%
13	0,087	0,125	EtOH	1	98% (91%)^[d]

^[a] Condições de reação: 1-metoxi-2-(feniletinil)benzeno **3a** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **2a**, ácido tricloroisocianúrico e solvente (0,5 mL). ^[b] Rendimentos determinados por análise de cromatografia a gás usando dodecano como padrão interno. ^[c] Reação realizada sob temperatura de refluxo. ^[d] Rendimento isolado.

Posteriormente, partiu-se para uma avaliação da influência do solvente na reação sob temperatura ambiente (Tabela 1, linhas 3-7). Ao usar acetato de etila,

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

o 2-fenil-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano **6a** desejado foi obtido com 76% de rendimento após 16 horas (Tabela 1, linha 3). O diclorometano mostrou ser um bom solvente para a reação, produzindo o produto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano **6a** com um pequeno decréscimo, 89% de rendimento (Tabela 1, linha 4). Dimetilformamida (DMF) e 1,4-dioxano não se mostraram como bons solventes para a reação, obtendo-se rendimentos de apenas 67% e 34%, respectivamente (Tabela 1, linhas 5-6). Quando se utilizou hexano, obteve-se o produto desejado com rendimento de 87%, apresentando um pequeno decréscimo quando comparado ao etanol. Com a variação dos solventes, os rendimentos inferiores obtidos quando utilizou-se dimetilformamida e 1,4-dioxano, ocorreram pois os substratos iniciais não reagiram totalmente, devido à uma má solubilização, sendo possível observá-los pela análise de CG-EM. Com esses resultados, o etanol foi fixado como o melhor solvente para a continuidade dos estudos de otimização das condições de reação para o método proposto.

Quando a quantidade de ácido tricloroisocianúrico foi aumentada para 0,187 mmol (0,75 equiv.) e diminuída para 0,087 mmol (0,35 equiv.) e 0,062 mmol (0,25 equiv.), o produto desejado 2-fenil-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano **6a** foi obtido em 87%, 98% e 59% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 8-10). O menor rendimento obtido ao se utilizar uma maior quantidade de ácido tricloroisocianúrico deve-se ao fato de uma maior formação do subproduto 3-cloro-2-fenilbenzofurano, devido ao excesso da quantidade de Cl⁺ eletrofílico disponível no meio da reação. O rendimento inferior ao utilizar 0,062 mmol (0,25 equiv.) de TCCA ocorre, pois, parte do disseleneto de difenila **2a** não tem a sua ligação Se-Se oxidada, gerando uma menor quantidade de espécies eletrofílicas de selênio reativas livres no sistema da reação. Porém, ao utilizar 0,087 mmol (0,35 equiv.) de ácido tricloroisocianúrico, o aumento no rendimento dá-se pela diminuição da formação do subproduto 3-cloro-2-fenilbenzofurano, que ainda estava sendo gerado em quantidades traço e possivelmente uma reação mais controlada entre o substrato 1-metoxi-2-(feniletinil)benzeno **3a** e as espécies eletrofílicas de selênio geradas.

Depois de definir 0,087 mmol (0,35 equiv.) como a quantidade ideal de ácido tricloroisocianúrico, avaliou-se a quantidade de disseleneto de difenila **2a** necessária para a reação. A quantidade de disseleneto de difenila **2a** foi reduzida

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

para 0,187 mmol (0,75 equiv.) e 0,125 mmol (0,5 equiv.) proporcionando 96% e 98% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 11-12). Os bons rendimentos, mesmo com menores quantidades de disseleneto de difenila **2a**, demonstram que são geradas duas espécies eletrofílicas de selênio a partir de apenas uma molécula de disseleneto de difenila **2a**. Por fim, os fatores da linha 12 (Tabela 1) foram preservados e realizou-se um teste para avaliar o tempo de reação. Sendo assim, acompanhou-se a reação periodicamente a cada 15 minutos por cromatografia em camada delgada (CCD), na qual, após 1 hora de reação, avaliou-se o consumo completo dos substratos iniciais, proporcionando o produto 2-fenil-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano **6a** com 98% (91% após coluna) de rendimento (Tabela 1, linha 13). Assim, a melhor condição de reação foi estabelecida como 0,250 mmol de 1-metoxi-2-(feniletinil)benzeno **6a** e 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** como substratos, utilizando 0,087 mmol de ácido tricloroisocianúrico como oxidante em etanol (0,5 mL) por 1 hora em temperatura ambiente (Tabela 1, linha 13).

3.1.2. Estudo da versatilidade do método

Uma vez que as melhores condições de reação foram determinadas, voltamos nosso foco para a variação do escopo e avaliação das limitações do método. Avaliando-se diferentes 2-organilalquilanisóis **3a-e** com vários disselenetos de diorganoíla **2a-j**, sendo os resultados demonstrados na Figura 17.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

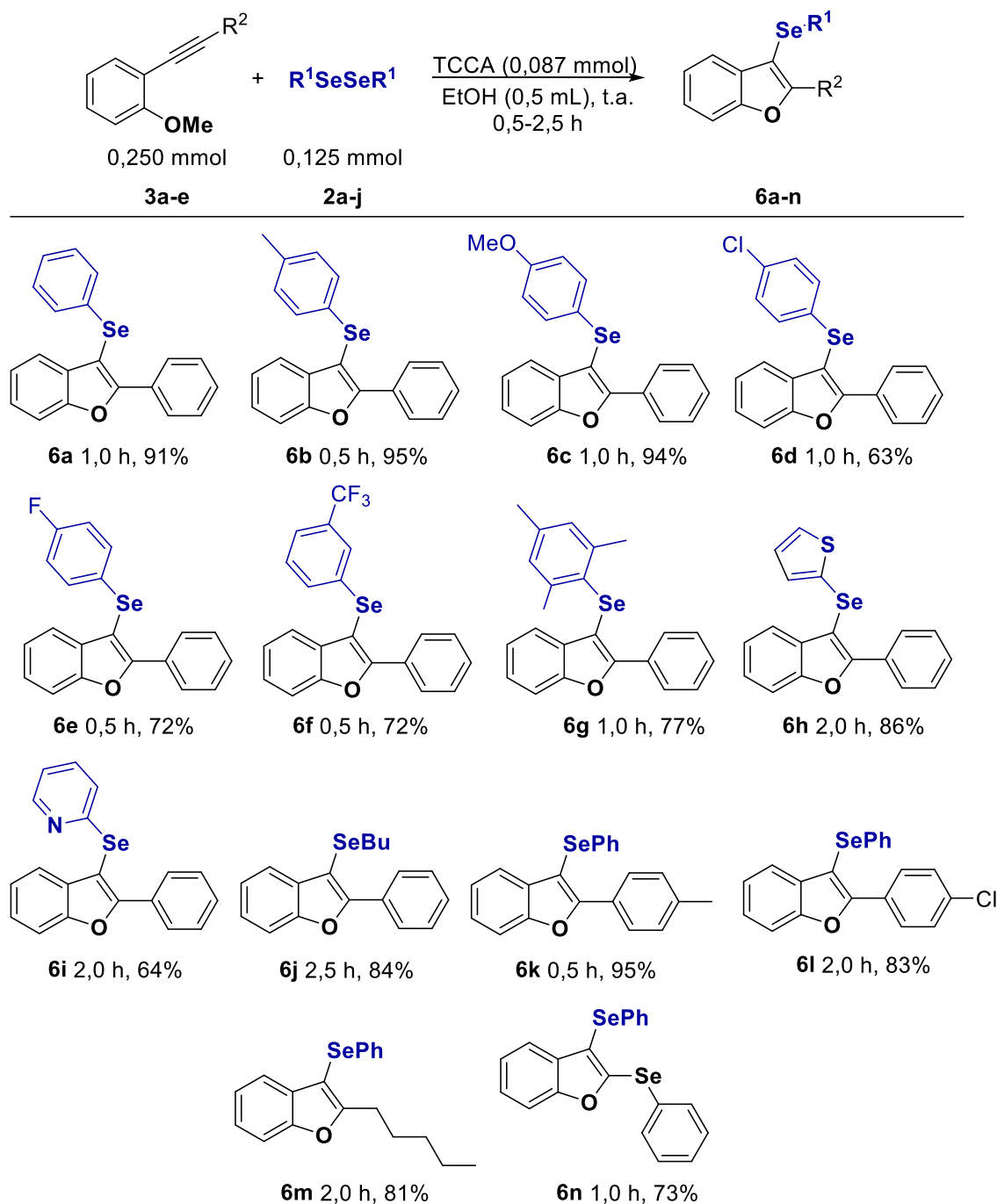


Figura 17. Variação do escopo reacional para a síntese de diferentes 3-organoselenil-benzo[*b*]furanos **6a-n**.

Quando substituintes doadores de elétrons estavam presentes nos disselenetos de diorganoíla **2**, a reação foi afetada positivamente. Neste caso rendimentos satisfatórios de 95% para o produto 2-fenil-3-(*p*-tolil-selenil)benzofurano **6b** após 0,5 horas de reação e 94% para o produto 2-fenil-3-(*p*-metoxifenil-selenil)benzofurano **6c** após 1 hora de reação. Por outro lado, a presença de substituintes retiradores de elétrons nos disselenetos de

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

diorganoíla **2** diminuíram a reatividade. Atingiu-se rendimentos de 63% para o produto 2-fenil-3-(*p*-clorofenilselenil)benzofurano **6d** após 1 hora de reação, 72% para o produto 2-fenil-3-(*p*-fluorofenilselenil)benzofurano **6e** após 0,5 horas de reação e 72% para o produto 2-fenil-3-(3-trifluormetanofenilselenil)benzofurano **6f** após 0,5 horas de reação. Os disselenetos de diorganoíla **2** com substituintes retiradores de elétrons reagem mais lentamente com o ácido tricloroisocianúrico (TCCA) para a formação das espécies eletrofílicas de selênio, favorecendo assim, a reação secundária para a formação do subproduto 3-cloro-2-fenilbenzofurano, proporcionando os menores rendimentos visualizados na Figura 17.

O produto 2-fenil-3-(mesitilselenil)benzofurano **6g** foi obtido em 77% de rendimento, este menor rendimento pode ser atribuído ao impedimento estérico proporcionado pelo grupo mesitila, desta forma a reação do 1-metoxi-2-(feniletinil)benzeno **3a** com a espécie eletrofílica de selênio teve sua eficiência diminuída. Quando a reação foi realizada na presença de grupos heteroaromáticos como substituintes do disseleneto de diorganoíla **2**, obteve-se 86% de rendimento no produto 2-fenil-3-(tiofen-2-ilselenil)benzofurano **6h** contendo o grupo tiofeno. E quando se utilizou o disseleneto de bis(2-piridina), obteve-se o produto desejado **6i** em 64% de rendimento após 2 horas de reação. Quando utilizado o disseleneto de dibutila na reação, gerou-se o produto 2-fenil-3-(butilselenil)benzofurano **6j** em 84% de rendimento após 2,5 horas de reação.

Nestas reações para obtenção dos produtos **6a** a **6j** foi possível observar que a variação dos grupos presentes nos disselenetos de diorganoíla **2** afetam diretamente a reação. Sendo que grupos que tornam os disselenetos menos reativos ou aumentam o seu impedimento estérico, favorecem a formação dos subprodutos clorados. Este aumento na formação do subproduto, por sua vez, acontece, pois, a reação entre ácido tricloroisocianúrico e disselenetos de diorganoíla **2** acaba sendo mais lenta, liberando uma maior quantidade de cloro no meio reacional que poderá reagir com o 2-alquinilanol **3a**.

Posteriormente, a reatividade de diferentes 2-organilalquilanolis **3b-3e** foi testada frente ao disseleneto de difenila **2a**. Quando a reação foi realizada na presença de um substituinte doador de elétrons no anel aromático ligado ao alquino, obteve-se o produto 2-(*p*-tolil)-3-(fenilselenil)benzofurano **6k** em 95% de rendimento após 0,5 horas de reação. No entanto, quando utilizou-se um grupo

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

retirador de elétrons como substituinte no anel aromático ligado ao alquino, obteve-se o produto 2-(*p*-clorofenil)-3-(fenilselenil)benzofurano **6l** em 83% após 2h, possivelmente a menor reatividade acontece pois o grupo retirador de elétrons diminui a nucleofilicidade do grupo alquino para a formação do intermediário selenirênio.

Ao utilizar um grupo alifático diretamente ligado ao alquino, a reatividade foi menor quando comparada aos grupos aromáticos, obtendo-se o produto 2-pentil-3-(fenilselenil)benzofurano **6m** em 81% de rendimento após 2 horas de reação. Quando testou-se a reação com um átomo de calcogênio ligado diretamente ao carbono do alquino, foi possível obter o produto desejado 2-(fenilselenil)-3-(fenilselenil)benzofurano **6n** em 73% de rendimento em apenas 1 hora. Esses resultados mostram que o método desenvolvido é responsivo a efeitos eletrônicos e de impedimento estérico, e em ambos os casos, afetam a reatividade tanto dos disselenetos de diorganoíla **2a-j** quanto os alquinos **3a-e** no decorrer da reação.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

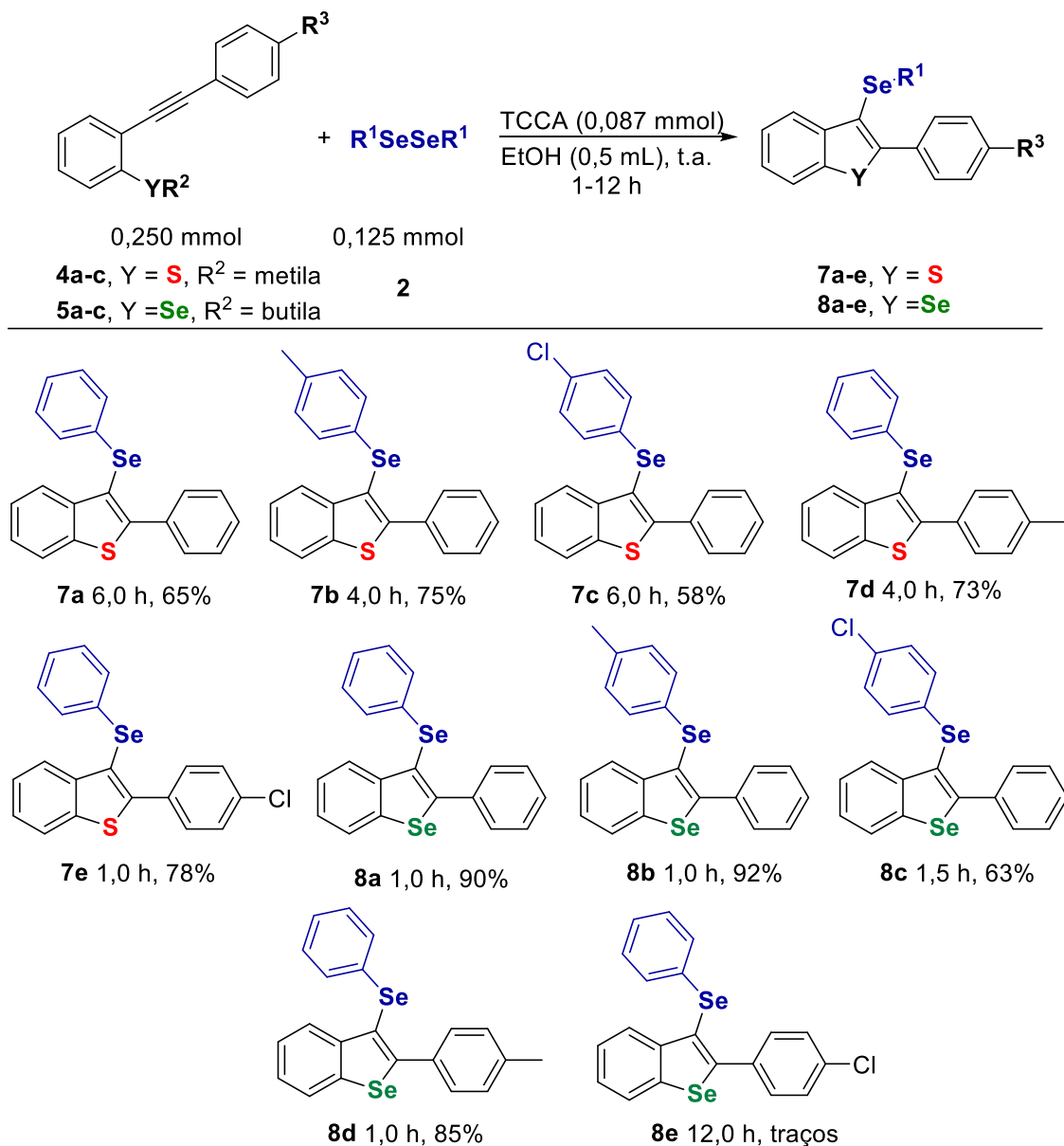


Figura 18. Variação do escopo reacional para a síntese de diferentes 3-organoselenil-benzo[*b*]calcogenofenos **7a-e** e **8a-e**.

Subsequentemente, com o objetivo de verificar a eficácia do método, os 2-organilalquilanisóis **3** foram alterados para os substratos correspondentes **4a-c** e **5a-c**, obtendo-se os 3-organoselenil-benzo[*b*]calcogenofenos **7a-e** e **8a-e** desejados em rendimentos que variaram de 58% a 92% (Figura 18). A formação do produto 2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[*b*]tiofeno **7a** ocorreu de forma menos reativa quando comparada à reação para a síntese do 2-fenil-3-(fenilselenil)benzofurano **6a**, necessitando de 6 horas para obter 65% de rendimento. Quando se utilizou de um disseleneto de diorganoíla **2** contendo um grupo doador de elétrons, a reação ocorreu mais rapidamente, produzindo o

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

produto desejado 2-fenil-3-(*p*-metilfenilselenil)benzotiofeno **7b** com 75% de rendimento após 4 horas reacionais. A presença de um grupo retirador de elétrons no disseleneto de diorganoíla afetou negativamente a reação, obtendo-se o produto esperado 2-fenil-3-(*p*-clorofenilselenil)benzotiofeno **7c** com rendimento de 58% em 6 horas de reação. Pode-se observar que o comportamento das reações foi semelhante à síntese dos benzofuranos **6** anteriores, em que a variação dos disselenetos de diorganoíla **2** substituídos com diferentes grupos, influenciou diretamente a reatividade da reação devido aos efeitos eletrônicos dos substituintes.

Além da influência dos substituintes dos disselenetos de diorganoíla **2**, a reatividade de alquinos com diferentes grupos substituintes foi examinada frente ao disseleneto de difenila **2a**. Quando o alquino com um substituinte doador de elétrons foi testado, o produto 2-(*p*-tolil)-3-(fenilselenil)benzotiofeno **7d** foi obtido com 73% de rendimento após 4 horas de reação. De forma inesperada, a utilização de um alquino com grupo retirador de elétrons aumentou a reatividade da reação, facilitando a formação do produto, obtendo-se assim, o composto 2-(*p*-clorofenil)-3-(fenilselenil)benzotiofeno **7e** com 78% de rendimento em apenas 1 hora de reação. De maneira geral, a formação dos benzo[*b*]tiofenos **7a-e** foi menos eficiente quando comparado à síntese dos benzo[*b*]furanos **6a-n**, demandando um maior tempo de reação e proporcionando rendimentos inferiores.

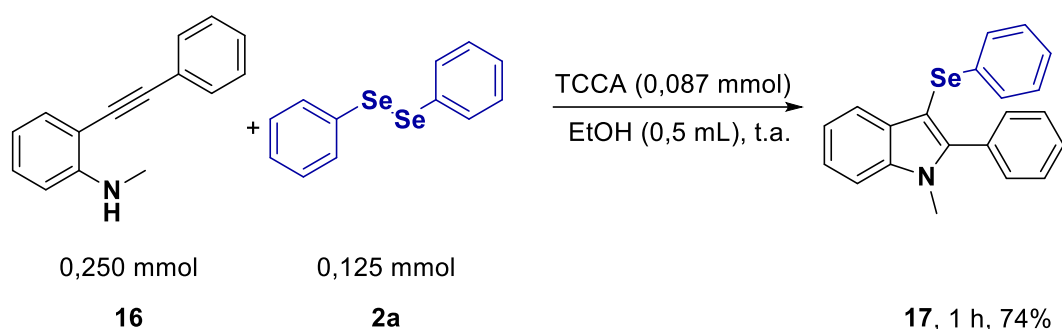
Após a síntese de diferentes benzo[*b*]tiofenos **7a-e**, focamos na síntese de diferentes benzo[*b*]selenofenos **8a-e** variando os substratos **5a-c** e reagindo-os com disselenetos de diorganoíla **2** (Figura 18). Ao reagir o disseleneto de difenila **2a** com o substrato butil[2-(feniletinil)fenil]seleneto **5a**, obteve-se o produto desejado 2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[*b*]selenofeno **8a** com 90% de rendimento em apenas 1 hora de reação.

A presença de um substituinte doador de elétrons no disseleneto de diorganoíla **2**, afetou positivamente a reação, fornecendo o produto 2-fenil-3-(*p*-metilfenilselenil)benzo[*b*]selenofeno **8b** em 92% de rendimento após 1 hora de reação. Por outro lado, o disseleneto de diorganoíla **2** contendo um substituinte retirador de elétrons proporcionou o produto desejado 2-fenil-3-(*p*-clorofenilselenil)benzo[*b*]selenofeno **8c** com 63% de rendimento após 1,5 horas de reação. Como já esperado, os substituintes no disseleneto de diorganoíla

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

interferem a sua reação com o ácido tricloroisocianúrico na formação do intermediário eletrofílico, afetando o rendimento final das reações. Um grupo metila como substituinte no anel aromático do alquino proporcionou o produto desejado 2-(*p*-tolil)-3-(fenilselenil)benzo[*b*]selenofeno **8d** com 85% de rendimento após 1 hora de reação. De forma inesperada, a presença de um grupo retirador de elétrons como substituinte no anel aromático do alquino diminuiu drasticamente a reatividade, obtendo-se apenas traços do substrato convertido no produto **8e** mesmo após 12 horas de reação.

Encorajados pelos resultados obtidos até o momento e procurando melhorar o escopo reacional deste protocolo, verificou-se a reatividade do substrato *N*-metil-2-(feniletinil)anilina **16** para obter um composto *N*-metil-indol. Sob as condições ideais, utilizando 0,250 mmol do substrato **16** e 0,125 mmol do disseleneto de difenila **2a** e 0,087 mmol de TCCA como agente oxidante em etanol sob temperatura ambiente, obteve-se com sucesso o 1-metil-2-fenil-3-(fenilselanil)-1*H*-indol **17** desejado com 74% de rendimento após 1 hora de reação (Esquema 13).



Esquema 13. Síntese do 1-metil-2-fenil-3-(fenilselanil)-1*H*-indol **17**.

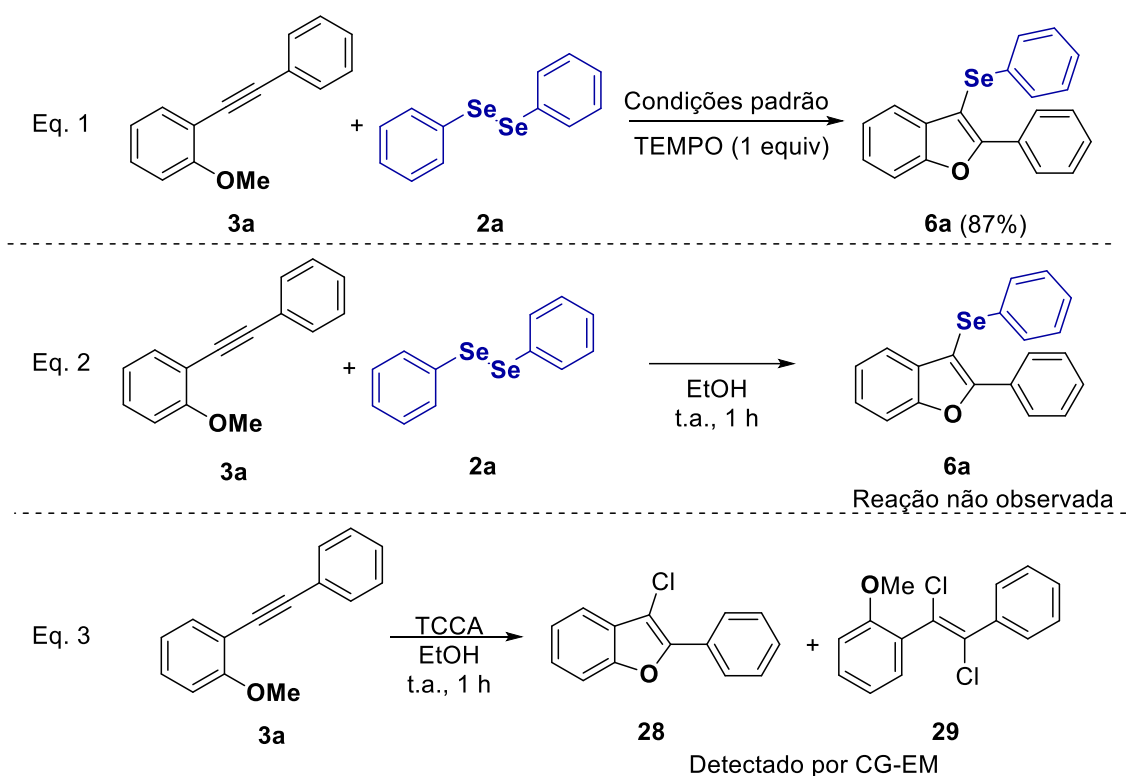
3.1.3. Estudo mecanístico

Experimentos de controle foram realizados para elucidar a principal via de reação do método desenvolvido. Inicialmente, realizou-se uma reação na presença de 1 equivalente do inibidor radicalar (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)oxila (TEMPO) e após 1 hora de reação obteve-se 87% de rendimento do produto **6a**, descartando possíveis etapas radiculares no mecanismo da reação (Esquema 14, Eq. 1).

Além disso, realizou-se uma reação sem o ácido tricloroisocianúrico e não foi possível observar a formação do produto esperado, mostrando a necessidade

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

do TCCA como agente oxidante para o protocolo desenvolvido (Esquema 14, Eq. 2), sendo possível recuperar os substratos iniciais **3a** e **2a**. Além disso, 1-metoxi-2-(feniletinil)benzeno **3a** foi reagido somente com TCCA e analisou-se esta reação por cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM). Após 1 hora de reação, observou-se a formação de dois produtos clorados diferentes **28** e **29** e parte do substrato **3a** não reagido (Esquema 14, Eq. 3).



Esquema 14. Reações de estudo mecanístico.

Em uma tentativa de obter informações adicionais sobre a via de reação, reagimos o disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol) e TCCA (0,087 mmol) em EtOH (0,5 mL) à temperatura ambiente por 1 hora. Após este tempo, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o sólido resultante foi diluído em CDCl_3 e analisado por RMN de ^{77}Se (Figura 19). Os resultados indicaram no espectro de RMN apenas dois sinais: um em 461,24 ppm referente ao restante de disseleneto de difenila **2a** que não reagiu e outro sinal em 1042,84 ppm, que se refere a molécula de PhSeCl . Este resultado indica que o PhSeCl pode ser formado *in situ* e ser um dos intermediários da reação.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

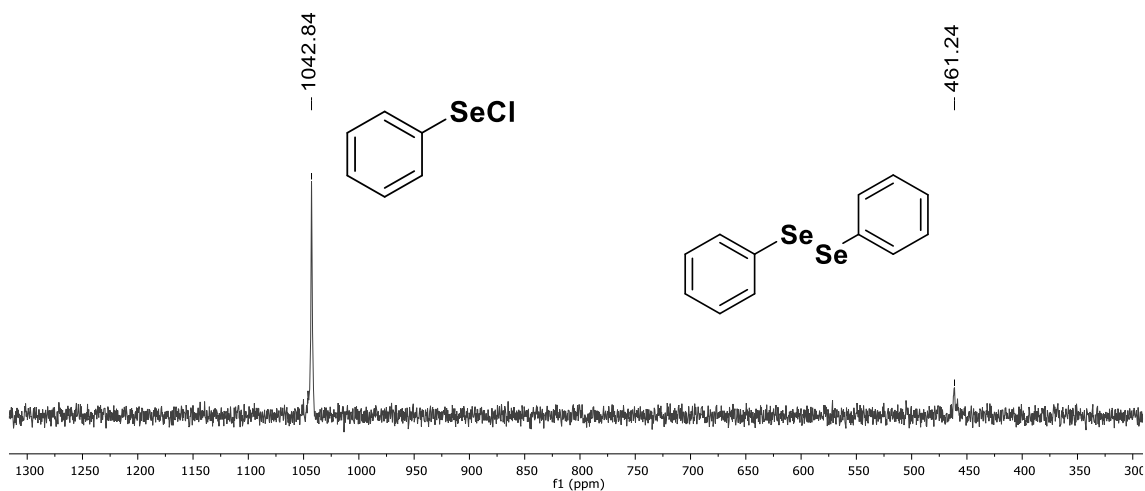
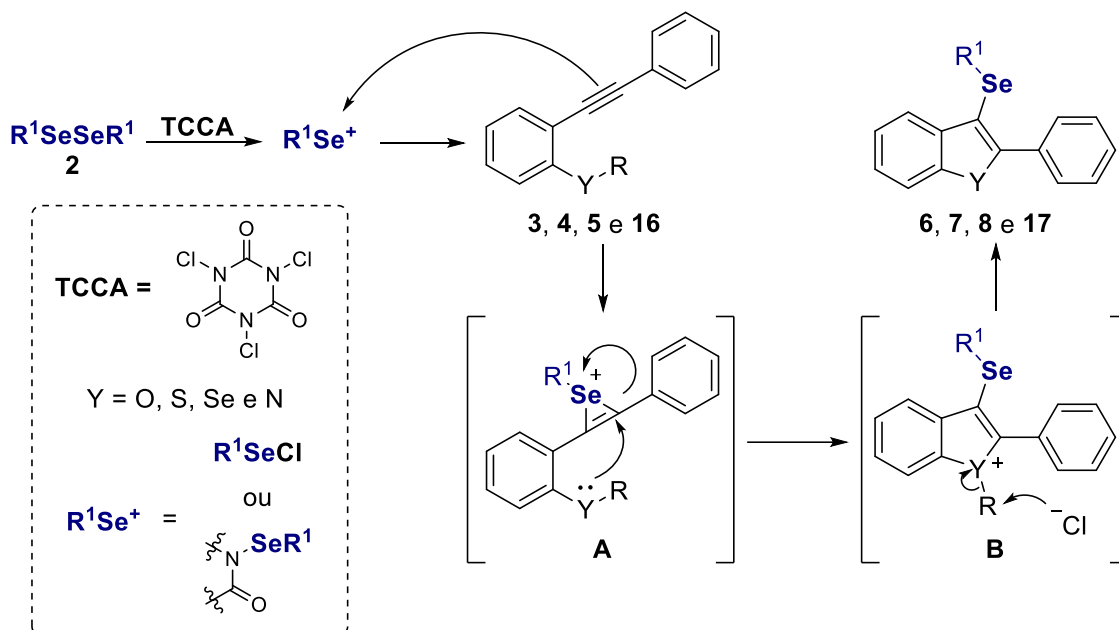


Figura 19. Espectro de RMN de ^{77}Se da reação entre disseleneto de difenila **2a** e TCCA.

3.1.4. Proposta de mecanismo

Com base nos resultados experimentais obtidos e na literatura, propusemos um mecanismo plausível para o método desenvolvido (Esquema 15). Inicialmente o disseleneto de diorganoíla **2** reage com o ácido tricloroisocianúrico (TCCA) gerando a espécie eletrofílica de selênio. Então, a adição nucleofílica da ligação tripla do respectivo alquino **3**, **4**, **5** ou **16** na espécie eletrofílica de selênio gera o cátion selenirânio **A** que posteriormente sofre uma adição nucleofílica do par de elétrons livres do átomo Y (O, S, Se e N), passando por uma ciclização intramolecular *5-exo-dig*, gerando o intermediário ciclizado **B**. Posteriormente, o grupo R no intermediário **B** sofre uma adição nucleofílica do Cl^- presente no meio reacional, liberando o respectivo produto **6**, **7**, **8** ou **17**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 15. Mecanismo proposto para a síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos.

3.1.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de 1H) e carbono-13 (RMN de $^{13}C\{^1H\}$), bem como análise de cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM). Para discussão dos espectros foram escolhidos o RMN de 1H e $^{13}C\{^1H\}$ do produto **8b** (Figuras 20 e 21). O composto **8b** foi solubilizado em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) e submetido a ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz para RMN de 1H e de 101 MHz para RMN de $^{13}C\{^1H\}$.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

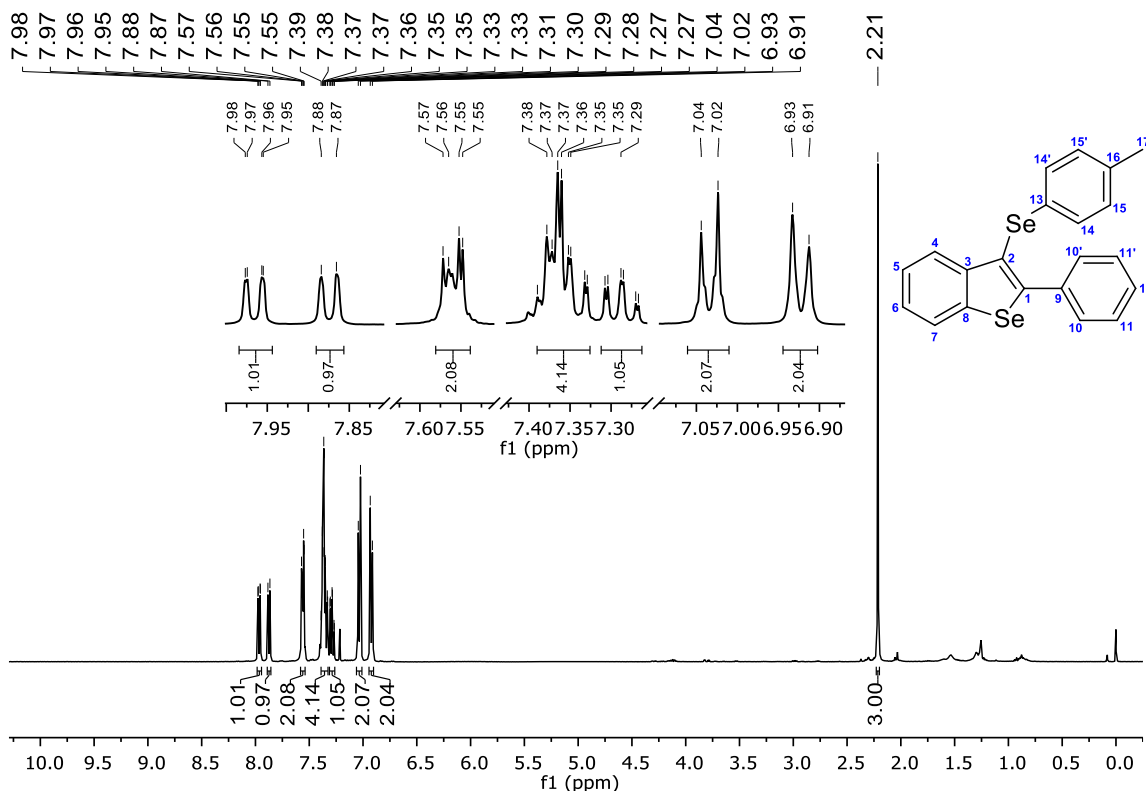


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto **8b**.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do composto **8b** observa-se dois multipletos mais desblindados, nos deslocamentos químicos de 7,98 – 7,95 ppm e 7,88 – 7,87 ppm respectivamente, ambos com integral relativa para 1 hidrogênio. Espera-se que estes sinais menos blindados sejam relativos aos hidrogênios das posições 4 e 7 da estrutura do composto **8b** na Figura 20. No deslocamento químico de 7,57 – 7,55 ppm há um multipletos com integral relativa para 2 hidrogênios, sendo este sinal, possivelmente, referente aos hidrogênios 5 e 6. Em 7,39 – 7,33 ppm há um multipletos com integral relativa para 4 hidrogênios, possivelmente referente aos hidrogênios 10,10' e 11,11' da molécula. No deslocamento químico de 7,31 – 7,27 ppm há um multipletos para 1 hidrogênio, muito provavelmente referente ao hidrogênio 12 da molécula. Nos deslocamentos de 7,03 e 6,92 ppm existem dois dubletos, ambos com integral relativa para 2 hidrogênios, sendo estes sinais, possivelmente, referente aos hidrogênios 14,14' e 15,15' da molécula **8b**. Já na região mais blindada do espectro, no deslocamento químico de 2,21 ppm há um singletos com integral relativa para 3 hidrogênios, referentes aos hidrogênios da metila.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ foram encontrados 17 sinais, referentes aos 21 carbonos da molécula (Figura 21). Na região que engloba átomos em sistemas aromáticos do espectro, existem 7 sinais de menor intensidade, que se referem aos 7 carbonos quaternários da molécula. Nesta mesma região, existem 4 sinais de maior intensidade, que se referem aos átomos de carbono quimicamente equivalentes da molécula 10,10', 11,11', 14,14' e 15,15'. Além destes, há outros 5 sinais, referentes aos carbonos 4, 5, 6, 7 e 12 da molécula **8b**. Por último, no deslocamento químico de 20,9 ppm, há o sinal típico que se refere ao carbono da metila.

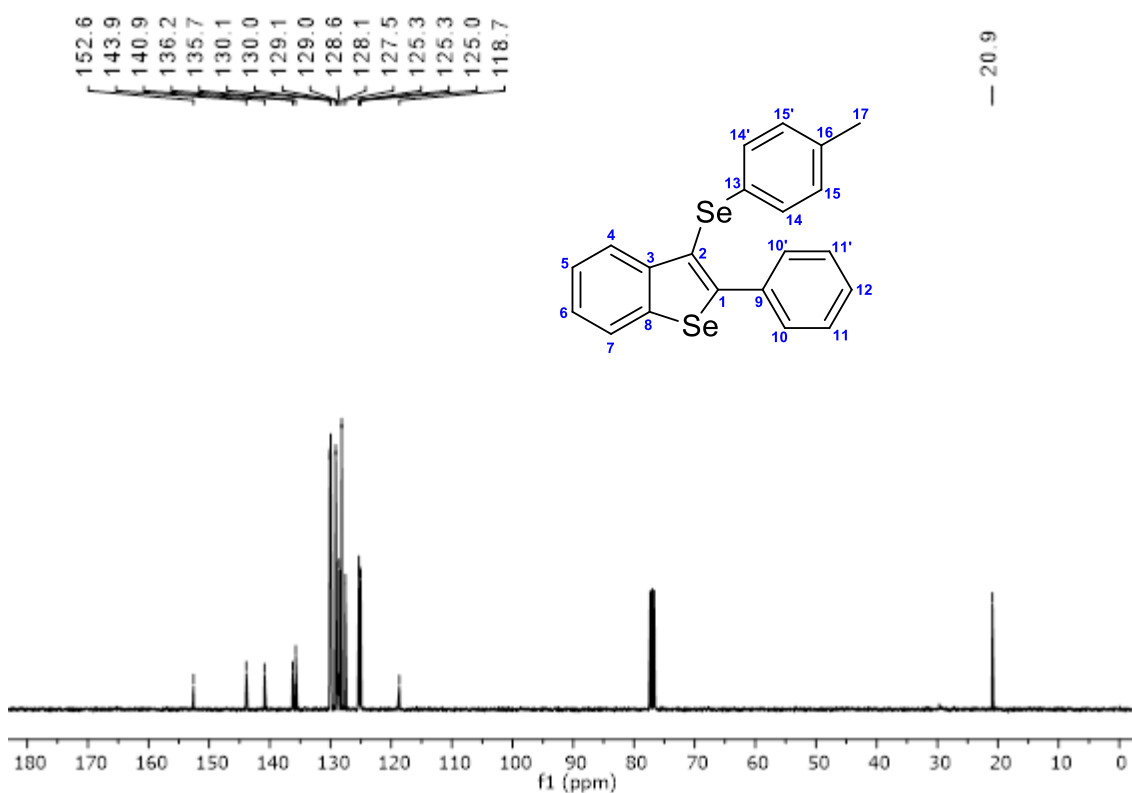


Figura 21. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da molécula **8b**.

3.2. Selenilação do β -naftol

Inicialmente, serão abordados os resultados dos testes de otimização do método para a síntese dos 1-(organilselanyl)naftalen-2-óis **10**, seguidos dos resultados relacionados à variação do escopo reacional. Por fim, serão abordados os dados espectrais de um composto selecionado e apresentada uma proposta de mecanismo.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3.2.1. Otimização das condições de reação

Buscando encontrar a melhor condição para a reação, foram feitos ensaios que variaram o tipo de solvente, a quantidade de TCCA e a temperatura da reação. Inicialmente, utilizou-se das condições otimizadas para a síntese dos 3-organoselanil-benzo[*b*]calcogenofenos **6**, **7** e **8** anteriores, utilizando 0,250 mmol de β -naftol **9a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a**, 0,0875 mmol de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como agente oxidante e 0,5 mL de etanol como solvente em temperatura ambiente. Nessas condições, após 2 horas de reação, foi obtido o produto de interesse 1-(fenilselenil)naftalen-2-ol **10a** em 45% de rendimento e, além disso, através de análise de cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massas, foi possível visualizar a formação do subproduto 1-cloronaftalen-2-ol, assim como já esperado (Tabela 2, linha 1).

A partir desse contexto, realizou-se uma otimização do protocolo, a fim de encontrar as melhores condições para a reação, onde foram avaliados alguns parâmetros, como mostra a Tabela 2. Inicialmente variou-se os solventes da reação, tais como diclorometano, acetonitrila, dicloroetano e etileno glicol (Tabela 2, linhas 2 a 5), sendo possível verificar que o produto de interesse **10a** foi obtido com rendimentos inferiores quando comparados ao da linha 1. Nos solventes diclorometano, dicloroetano e etileno glicol o ácido tricloroisocianúrico e o substrato β -naftol **9a** foram apenas parcialmente solúveis, contribuindo para o baixo rendimento visualizado nas reações. Assim, fixou-se o etanol como solvente ideal e partiu-se para a variação da quantidade de ácido tricloroisocianúrico. Em um primeiro momento, aumentou-se sua quantidade para 0,125 mmol (Tabela 2, linha 6), observando-se um decréscimo expressivo de rendimento, 10%. Como o esperado, ao aumentar a quantidade de TCCA utilizado, houve uma maior formação do subproduto clorado 1-cloronaftalen-2-ol, devido ao aumento de espécies de cloro livre no meio da reação.

Optou-se, portanto, pela redução da quantidade do TCCA, esperando por uma menor formação do subproduto indesejado. Quando utilizados 0,0630 mmol, houve um aumento de rendimento em relação ao método descrito na linha 1 e utilizando 0,053 mmol, esse aumento foi ainda mais significativo, resultando em 60% e 90% de rendimento respectivamente para o produto 1-(fenilselenil)naftalen-2-ol **10a**. A menor quantidade de TCCA utilizada levou a

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

uma menor formação do subproduto indesejado, favorecendo ainda mais a reação do β -naftol **9a** com as espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ*. Foi constatado ainda, que uma quantidade menor que 0,053 mmol de TCCA, não é tão eficiente, obtendo um rendimento de apenas 72% do produto **10a** (tabela 2, linha 9). Neste caso, a menor quantidade de ácido tricloroisocianúrico, implicou em menores quantidades de espécies eletrofílicas de selênio sendo geradas, restando uma pequena quantidade de disseleneto de difenila **2a** no meio reacional.

Tabela 2. Otimização das condições de reação para a síntese de **10a**.^[a]

9a + **2a** $\xrightarrow[\text{Solvente, Temperatura, 2 h}]{\text{TCCA}}$ **10a**

Linha	Quant. de TCCA (mmol)	Solvente	Temperatura (°C)	Rend. 10a (%) ^[b]
1	0,0875	EtOH	t.a.	45
2	0,0875	CH ₂ Cl ₂	t.a.	15
3	0,0875	MeCN	t.a.	40
4	0,0875	DCE	t.a.	22
5	0,0875	Etileno glicol	t.a.	27
6	0,1250	EtOH	t.a.	10
7	0,0630	EtOH	t.a.	60
8	0,0530	EtOH	t.a.	90
9	0,0437	EtOH	t.a.	72
10	0,0530	EtOH	78	64

^[a] Realizou-se a reação com 0,25 mmol de β -naftol **9**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a**, ácido tricloroisocianúrico e 0,5 mL de solvente. ^[b] Rendimento obtido por coluna cromatográfica.

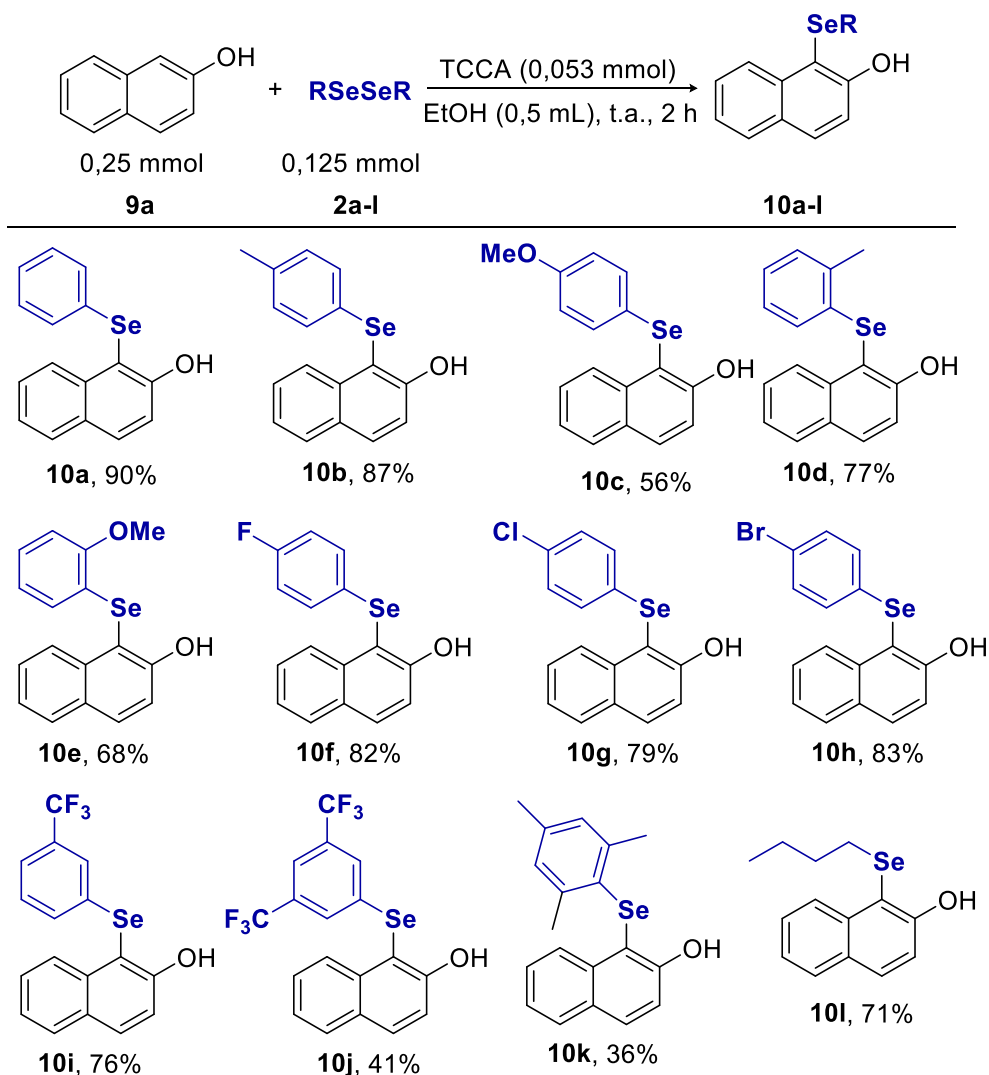
Estabelecendo o etanol como o melhor solvente e 0,0530 mmol como a melhor quantidade estequiométrica de TCCA, fez-se um último estudo, analisando a reação a 78 °C, esperando-se que a reação poderia ocorrer mais rapidamente. Porém, após o período de reação de 2 horas, obteve-se o composto **10a** com um rendimento inferior, de 64% quando comparado à reação

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

a temperatura ambiente. Assim como no trabalho anterior, o excesso de temperatura favoreceu a formação do subproduto 1-cloronaftalen-2-ol. Após os testes realizados, teve-se como condição ótima para a reação entre 0,25 mmol de 2-naftol **9a** e 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** a utilização de 0,053 mmol do ácido tricloroisocianúrico em 0,5 mL de etanol como solvente em temperatura ambiente por 2 horas de reação.

3.2.2. Estudo da versatilidade do método

Uma vez que as melhores condições de reação foram determinadas, voltamos nossa atenção para o escopo e limitações da metodologia. Inicialmente, avaliou-se a reação entre o β -naftol **9a** com diferentes disselenetos de diorganoíla **2**, os resultados são mostrados na figura 22.



3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Figura 22. Variação do escopo de reação para a síntese de diferentes 1-(organilselenil)naftalen-2-ol **10a-l**.

Ao utilizar disselenetos de diorganoíla **2** contendo substituintes doadores de elétrons foi possível obter 4 produtos diferentes, sendo 2 produtos *para* substituídos e 2 produtos *orto* substituídos. Os produtos 1-(*p*-metilfenilselenil)naftalen-2-ol **10b** e 1-(*p*-metoxilfenilselenil)naftalen-2-ol **10c** foram obtidos com rendimentos de 87% e 56% respectivamente. Para o produto **10c** esperava-se um rendimento maior pois os disselenetos contendo substituintes doadores de elétrons favorecem a formação do intermediário eletrofílico da reação. De forma similar os produtos *orto* substituídos, tiveram um rendimento superior com o substituinte metila quando comparado ao substituinte metoxila do disseleneto de diorganoíla. Obtendo-se os produtos 1-(*o*-metilfenilselenil)naftalen-2-ol **10d** e 1-(*o*-metoxifenilselenil)naftalen-2-ol **10e** com rendimentos de 77% e 68% respectivamente.

Por outro lado, obteve-se 5 produtos diferentes ao utilizar disselenetos de diorganoíla contendo substituintes retiradores de elétrons, sendo 3 produtos com substituintes na posição *para*. Utilizando-se do disseleneto de bis-(*p*-fluorofenil) como substrato, obteve-se o produto **10f** em 82% de rendimento. Além deste, sintetizou-se também o 1-(*p*-clorofenilselenil)naftalen-2-ol **10g** e 1-(*p*-bromofenilselenil)naftalen-2-ol **10h** com substituintes na posição *para* da porção selenada, em rendimentos de 79% e 83% respectivamente. Quando empregados os disselenetos de diorganoíla contendo como substituintes o grupo fortemente retirador de elétron CF₃, obteve-se os produtos 1-(*m*-(trifluormetil)fenilselenil)naftalen-2-ol **10i** e 1-(3,5-bis(trifluormetil)fenilselenil)naftalen-2-ol **10j** com rendimentos de 76% e 41% respectivamente. A formação do produto **10j** sofreu um decréscimo relevante no rendimento por apresentar dois grupos fortemente retiradores de elétrons, diminuindo significativamente a reatividade do disseleneto de diorganoíla.

Quando utilizado o disseleneto contendo o grupo mesitila, o rendimento do produto desejado 1-(mesitilselenil)naftalen-2-ol **10k** foi de 36%, este baixo rendimento acontece, pois, a espécie eletrofílica gerada é bastante impedida estericamente, diminuindo consideravelmente a reatividade para a etapa da adição nucleofílica do β-naftol. Por fim, o disseleneto de dibutila demonstrou-se

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

adequado para a reação, proporcionando o produto **10i** em 71% de rendimento, porém, apesar do bom rendimento, o uso deste grupo mostrou-se menos reativo quando comparado aos grupos aromáticos.

Além disso, com os resultados satisfatórios alcançados, uma variação da porção β -naftol foi avaliada em reações com o disseleneto de difenila **2a** (Figura 23). Sob as mesmas condições otimizadas previamente, foi possível obter cinco produtos diferentes variando o tempo de reação para alguns substratos.

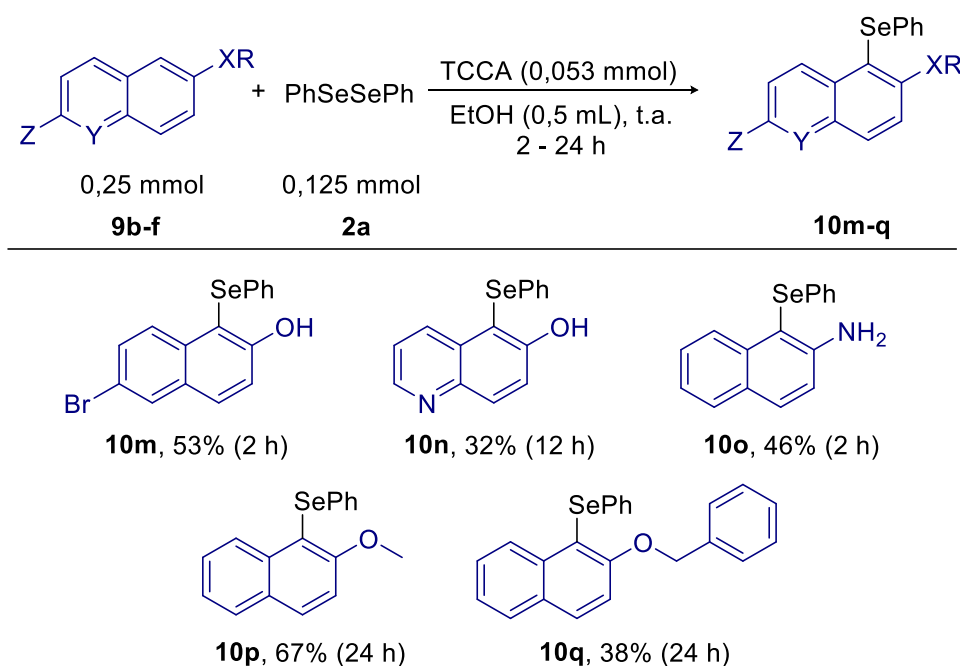


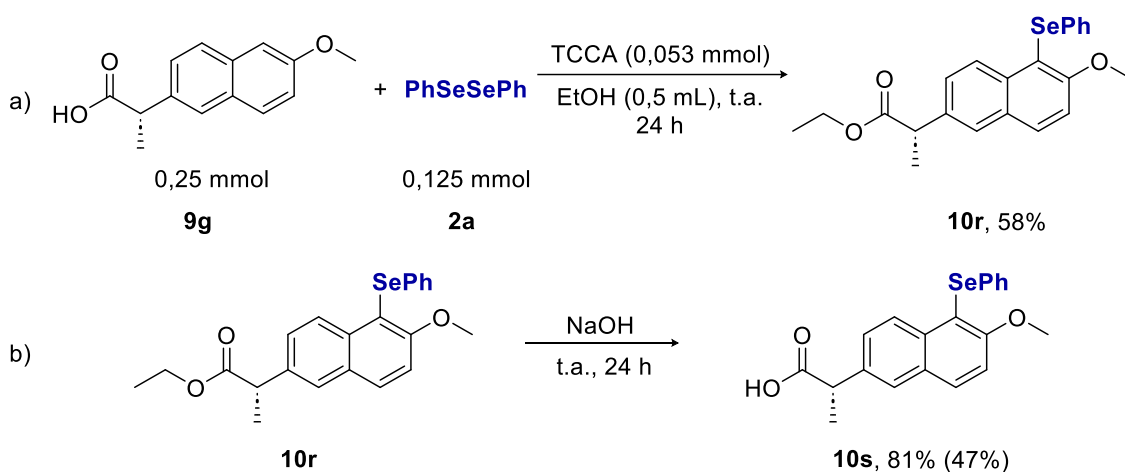
Figura 23. Variação do escopo de reação para a síntese com derivados do β -naftol **10m-q**.

Ao substituir o β -naftol como substrato e utilizar o 6-bromonaftalen-2-ol **9b**, obteve-se o produto **10m** em 53% de rendimento após 2 horas de reação. Com o substrato heteroaromático quinolin-6-ol **9c**, sintetizou-se o composto **10n** em 32% de rendimento após 12 horas de reação. Já ao substituir o grupo funcional da posição 2 do naftaleno para uma amina, foi possível obter o produto 1-(fenilselenil)naftalen-2-amino **10o** com um rendimento de 46% após 2 horas de reação. Além destes, testou-se a reação utilizando naftalenos contendo grupos éter em sua posição beta. Obteve-se os produtos (2-metoxinaftalen-1-il)(fenil)seleneto **10p** e (2-(benziloxi)naftalen-1-il)(fenil)seleneto **10q** com rendimentos de 67% e 38% respectivamente, após 24 horas de reação. O maior

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

tempo de reação observado para os éteres, deve-se ao fato do par de elétrons livres do oxigênio (O) estarem melhores estabilizados pela presença de um átomo de carbono (C) vizinho a mais, diminuindo assim a reatividade dos substratos. Esses resultados demonstram que o método desenvolvido pode ser aplicado a uma ampla gama de derivados de naftaleno com apenas pequenos ajustes.

Encorajados pelos bons resultados obtidos e com o intuito de aplicar o método desenvolvido a uma derivatização de fármaco, utilizamos como substrato o naproxeno, um famoso fármaco com propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. Neste segmento, realizou-se a reação utilizando 0,125 mmol do diseleneto de difenila **2a** com 0,250 mmol do naproxeno **9g** sob as mesmas condições otimizadas previamente (Esquema 16).



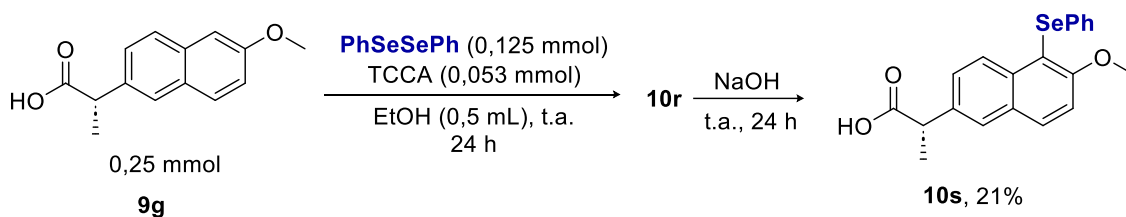
Esquema 16. Síntese do derivado selenado do naproxeno **10s**.

Assim como esperado para a selenilação de derivados de naftaleno contendo grupo éter na posição 2, só foi possível visualizar o consumo dos substratos após 24 horas de reação. Obteve-se a selenilação na posição 1, entretanto, ao mesmo tempo, o ácido carboxílico presente no naproxeno passou por uma reação de esterificação com o etanol, resultando na formação do produto **10r** em 58% de rendimento. Após a purificação, o composto **10r** foi submetido a uma reação de hidrólise utilizando uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) para recuperar o grupo ácido carboxílico, produzindo o produto desejado **3s** derivado do naproxeno em 81% de rendimento após 24 horas de

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

reação, resultando em um rendimento geral de 47% na reação de duas etapas. Com este resultado, obteve-se a síntese de um derivado selenado de um fármaco conhecido mundialmente, demonstrando o potencial de aplicação do método desenvolvido.

Além disso, tentando evitar a etapa de purificação do composto **10r**, realizou-se uma síntese *one pot* para a selenilação direta do composto naproxeno (Esquema 17). Utilizando-se das mesmas condições anteriores de 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** e 0,250 mmol do naproxeno, deixou-se a reação por 24 horas de reação, logo após, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) no mesmo tubo de ensaio. No entanto, neste caso, após o período de 24 horas de reação, o rendimento do produto desejado foi menor do que o esperado, atingindo apenas 21%. Com este método foi possível evitar uma etapa de purificação para a obtenção do produto **10s**, contudo, houve um decréscimo considerável no rendimento quando comparado ao método em duas etapas.

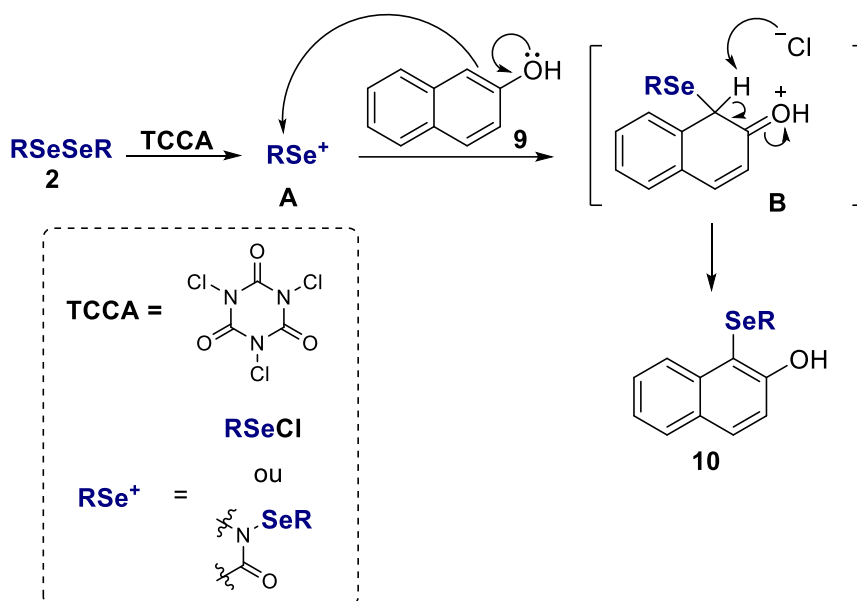


Esquema 17. Síntese do derivado selenado do naproxeno **10s** *one pot*.

3.2.3. Proposta de mecanismo

Baseado em trabalhos já publicados na literatura e no conhecimento prévio com estas reações, propõe-se o seguinte mecanismo (Esquema 18). Inicialmente o ácido tricloroisocianúrico oxida a ligação Se-Se do disseleneto de diorganoíla **2**, gerando o intermediário eletrofílico **A**, que posteriormente sofre a adição nucleofílica da posição 1 do β -naftol, gerando o intermediário **B**. Em seguida, o íon cloro liberado anteriormente age como base no meio reacional, removendo o hidrogênio da posição 1 do intermediário **B**, regenerando a aromaticidade do sistema e gerando o produto de interesse **10**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 18. Mecanismo proposto para selenilação do β -naftol.

3.2.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados e apresentados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de 1H) e carbono-13 (RMN de $^{13}C\{^1H\}$), bem como análise de cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM). Para discussão dos espectros foram escolhidos o RMN de 1H e $^{13}C\{^1H\}$ do produto **10k** (Figuras 24 e 25). O composto **10k** foi solubilizado em clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) e submetido a ressonância magnética nuclear de hidrogênio na frequência de 400 MHz para RMN de 1H e de 101 MHz para RMN de $^{13}C\{^1H\}$.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

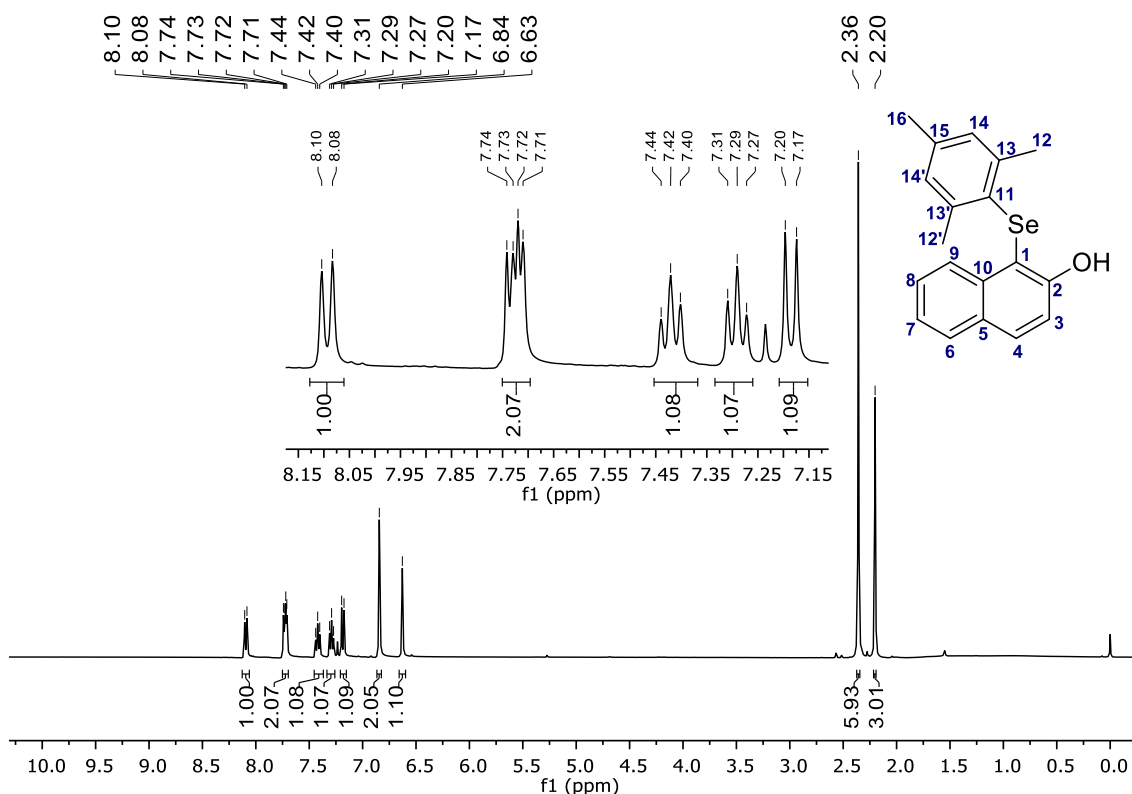


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto **10k**.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do produto **10k** na Figura 24, observa-se um dubleto no deslocamento químico de 8,09 ppm com constante de acoplamento de 8,5 Hz e integral relativa para 1 hidrogênio. Este sinal mais desblindado, possivelmente se refere ao hidrogênio 4 da molécula. Entre os deslocamentos químicos de 7,74 e 7,71 ppm, há um multipletto com integral relativa para 2 hidrogênios, sendo possivelmente referente aos hidrogênios 6 e 9 do composto **10k**. Já nos deslocamentos químicos de 7,42 e 7,29 ppm, há 2 tripletos, ambos com constante de acoplamento de 7,4 Hz e integral relativa para 1 hidrogênio, estes sinais referem-se aos hidrogênios 7 e 8 da molécula. No deslocamento químico de 7,19 ppm, há um dubleto com integral relativa para 1 hidrogênio e constante de acoplamento de 8,5 Hz, possivelmente refere-se ao hidrogênio 3 do composto. Na região um pouco mais blindada dos aromáticos, no deslocamento químico de 6,84, há um singleto com integral relativa a 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes 14,14'. Já no deslocamento químico de 6,63 ppm, um singleto com integral relativa para 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio da hidroxila da molécula. Na região mais blindada do espectro, há dois singletos, um em 2,36 ppm, com integral relativa

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

para 6 hidrogênios, referentes aos hidrogênios quimicamente equivalentes 12,12' e outro singleto em 2,20 ppm, referente aos 3 hidrogênios da posição 16 da molécula.

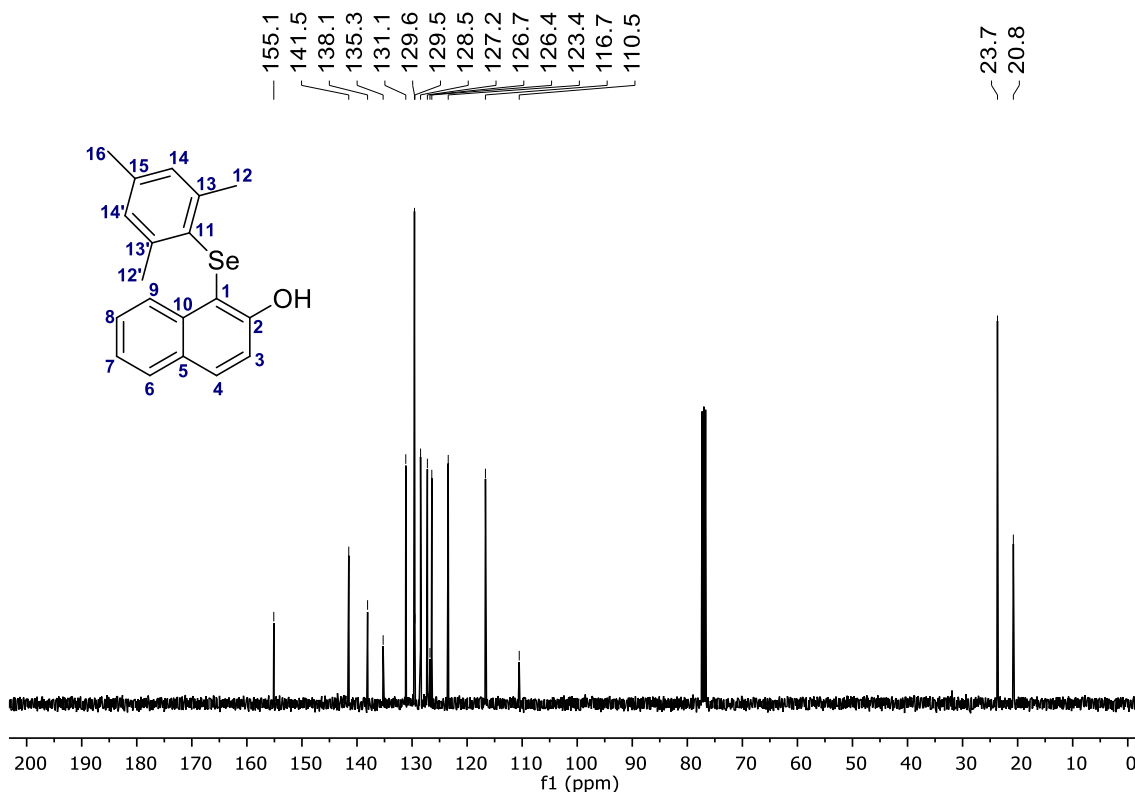


Figura 25. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **10k**.

No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ na Figura 25, foram encontrados 16 sinais, referentes aos 19 carbonos da molécula. Na região que engloba átomos em sistemas aromáticos do espectro, existem 7 sinais de menor intensidade, que se referem aos 8 carbonos quaternários da molécula. Um destes sinais, no deslocamento químico de 141,5 ppm apresenta uma intensidade maior que a dos demais carbonos quaternários, sendo este sinal referente aos carbonos 13,13' quimicamente equivalentes. Nesta mesma região, existe 1 sinal de maior intensidade, que se refere aos átomos de carbono 14,14' quimicamente equivalentes da molécula. Além destes, há outros 6 sinais, referentes aos carbonos 3, 4, 6, 7, 8 e 9 da molécula **10k**. Por último, nos deslocamentos químicos de 23,7 e 20,8 ppm, há dois sinais típicos que se referem aos carbonos das metilas, sendo os carbonos 12,12' no deslocamento químico de 23,7 ppm e o carbono 16 no deslocamento de 20,8 ppm.

4. Considerações Finais

4. Considerações finais

Em resumo, desenvolvemos com sucesso um novo método para a síntese de diferentes compostos aplicando espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ*, empregando o ácido tricloroisocianúrico como agente oxidante para a clivagem da ligação Se-Se de diferentes disselenetos de diorganoíla. No primeiro trabalho desenvolvido, método desenvolvido mostrou-se eficiente para a síntese de diferentes benzo[*b*]calcogenofenos. Usando ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como reagente oxidante, uma ampla gama de benzo[*b*]furanos **6**, benzo[*b*]tiofenos **7** e benzo[*b*]selenofenos **8** foram sintetizados em rendimentos de bons a excelentes (58-95%) à temperatura ambiente.

Em seguida, foi possível comprovar que o TCCA pode ser utilizado como um bom gerador de espécies eletrofílicas de selênio *in situ* para reações, através do estudo de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$, substituindo algumas espécies já disponíveis como o PhSeCl, que é um reagente que se decompõe facilmente, comumente utilizado. Assim, o protocolo sintético mostrou-se de fácil manuseio, utilizando condições de reação brandas e econômico para a síntese de uma ampla gama de benzo[*b*]calcogenofenos. O primeiro trabalho desta tese já está publicado na revista *European Journal of Organic Chemistry* (DOI: 10.1002/ejoc.202200775).

Além disso, o emprego do agente oxidante TCCA e disselenetos de diorganoíla tem se mostrado eficiente para a selenilação de 2-naftóis **9**, tendo no segundo trabalho, desenvolvido 19 diferentes 1-(organoselânil)naftalen-2-ol **10** e de derivados do β -naftol em rendimentos que variaram entre 32-90%. Além disso, foi possível realizar a derivatização de um fármaco mundialmente conhecido, realizando a síntese de um derivado selenado do naproxeno. O segundo trabalho desta tese está publicado na revista *ChemistrySelect* (DOI: 10.1002/slct.202400062).

De forma geral, os métodos desenvolvidos se mostram interessantes, pois evitam a utilização de metais, ainda muito utilizados em reações para a formação de espécies eletrofílicas de selênio. Estes também estão dentro de alguns parâmetros da química verde, pois utilizam um solvente verde, assim como, apresentam eficiência atômica.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, DEPT-135 e de duas dimensões foram obtidos em espectrômetros 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). Os espectros de RMN ^1H e os espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ / DEPT-135 foram realizados em CDCl_3 . Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, m = multiplete, dd = duplete de duplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução

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

5.1.3. 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.

5.1.4. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁷⁸ Os solventes hexano e acetato de etila 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

⁷⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1997.

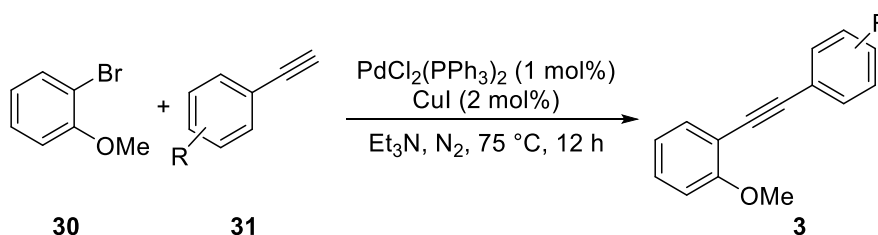
UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

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.

5.2. Procedimentos Experimentais

A seguir serão descritos os procedimentos experimentais para a síntese dos materiais de partidas utilizados, bem como o procedimento para a obtenção dos produtos desejados.

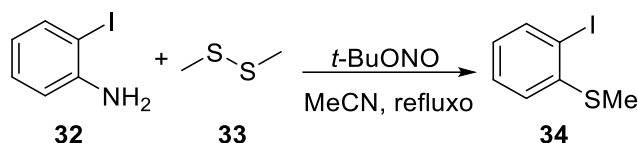
5.2.1. Síntese dos 2-alquinilanisóis



Esquema 19. Síntese dos 2-alquinilanisóis.

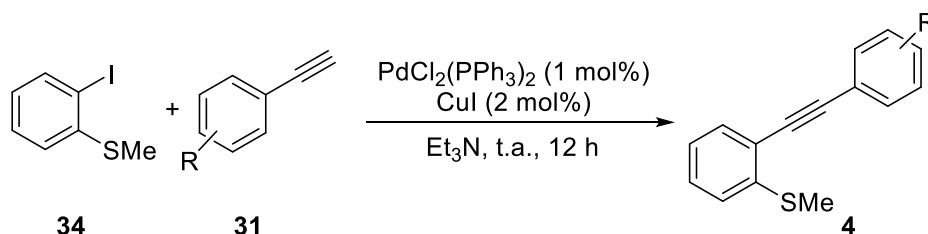
A um balão de fundo redondo de duas bocas contendo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 mol%) e Et_3N (3 mL) foi adicionado 2-bromoanisol **30** (1 mmol) e alquino terminal **31** (1,5 mmol) sob atmosfera de N_2 . A solução resultante foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se CuI (2 mol%) e deixou-se a mistura reacional agitar à $75\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com água destilada (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia utilizando hexano como eluente e sílica gel como fase estacionária.

5.2.2. Síntese dos 2-alquinilsulfetos



Esquema 20. Síntese do 2-iodotioanisol

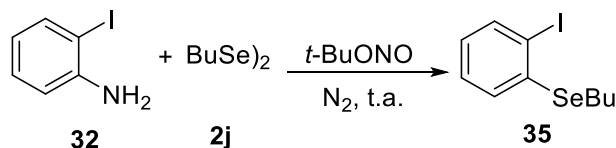
Primeiramente, realizou-se à síntese do 2-iodotioanisol **34**, adicionando a um balão a *o*-iodoanilina **32** (2,0 mmol) e dissulfeto de dimetila **33** (2,0 mmol) em 6 mL de CH₃CN, a mistura foi aquecida até a temperatura de refluxo com agitação. Em seguida, nitrito de *tert*-butila (2,0 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura reacional. A mistura foi deixada em refluxo por 1 hora e foi monitorada até a conclusão via cromatografia em camada delgada (CCD). Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com água destilada (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. A mistura da reação foi concentrada sob vácuo, adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna usando hexano como eluente.



Esquema 21. Síntese dos 2-alquinilsulfetos

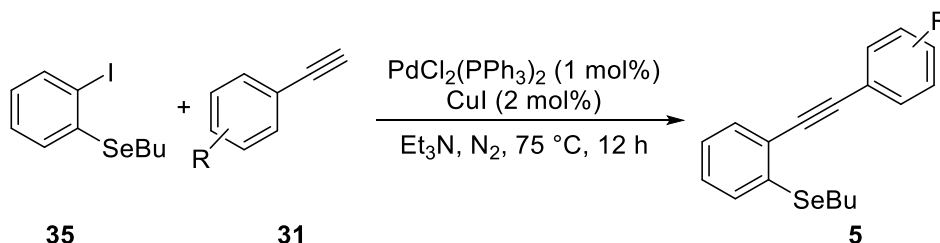
Após a síntese do 2-iodotioanisol **34** sintetizamos os 2-alquinilsulfetos **4** correspondentes adicionando a um balão reacional o (2-iodofenil)(metil)sulfeto **34** (1 mmol), 4mL de Et₃N, acetileno **31** (1,5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (1 mol %). A solução resultante foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. Após este tempo, foi adicionado CuI (2 mol%). A mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante a noite. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com água destilada (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. A mistura da reação foi concentrada sob vácuo, adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna usando hexanos como eluente.

5.2.3. Síntese dos 2-alquinilselenetos



Esquema 22. Síntese do butil(2-iodofenil)seleneto

Primeiramente, procedeu-se à síntese do butil(2-iodofenil)seleneto **35**, adicionando a um balão a *o*-iodoanilina **32** (2,0 mmol) e disseleneto de dibutila **2j** (2,0 mmol), sob atmosfera de N₂ à temperatura ambiente. Em seguida, nitrito de *tert*-butila (2,0 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura de reação. A mistura foi deixada reagir por 1 h e foi monitorada até a conclusão via cromatografia de camada delgada (CCD). Após a conclusão da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila e lavada com água e seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Em seguida, a mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna usando hexano como eluente.

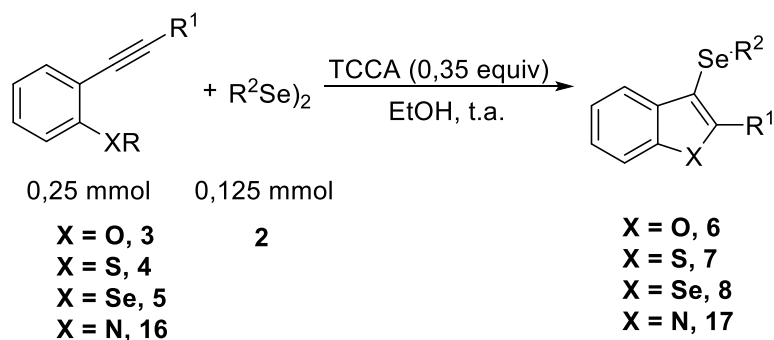


Esquema 23. Síntese dos 2-alquinilselenetos

Após a síntese do butil(2-iodofenil)seleneto **35**, sintetizamos os 2-alquinilselenetos **5** correspondentes. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de duas bocas o PdCl₂(PPh₃)₂ (1 mol%) e Et₃N (3 mL). Em seguida, foi adicionado o butil(2-iodofenil)seleneto **35** (1 mmol) e alquino terminal **31** (1,5 mmol) sob atmosfera de N₂. A solução resultante foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se CuI (2 mol%) e deixou-se a mistura reacional a agitar a 75°C durante 12 horas. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com água destilada (2 x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob

vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia, utilizando hexano como eluente e sílica gel como fase estacionária.

5.2.4. Síntese dos 3-organoselanylbenzo[*b*]calcogenofenos

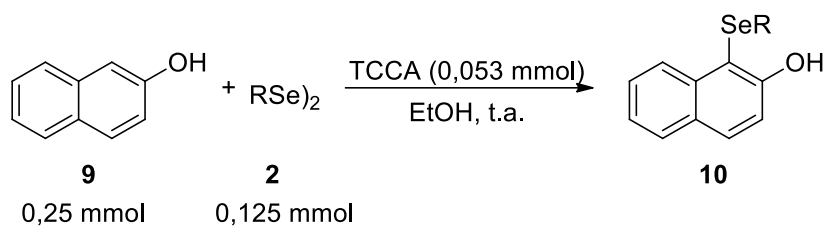


Esquema 24. Síntese dos 3-organoselanylbenzo[*b*]calcogenofenos

A um tubo de ensaio contendo o alquino correspondente (0,25 mmol), disseleneto (0,125 mmol) e 0,5 mL de EtOH foi adicionado o TCCA (0,35 equiv.; 0,087 mmol). A mistura foi deixada reagir por 1 hora e foi monitorada até a conclusão via CCD. Após a conclusão da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila e lavada com água destilada e seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Em seguida, a mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna usando hexano como eluente.

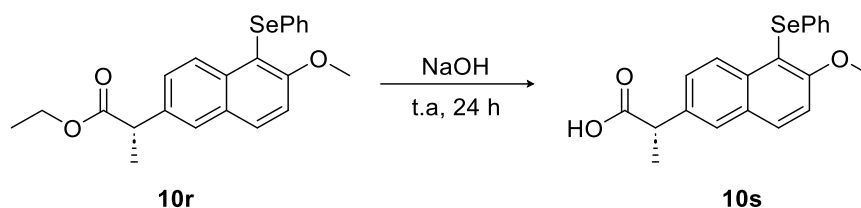
5.2.5. Síntese dos 1-(organilselanyl)naftalen-2-ol

A um tubo de ensaio contendo 2-naftol (0,25 mmol), disseleneto (0,125 mmol) e 0,5 mL de EtOH foi adicionado o TCCA (0,053 mmol). A mistura foi deixada reagir por 2 horas e foi monitorada até a conclusão via CCD. Após a conclusão da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila e lavada com água destilada e seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Em seguida, a mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna usando hexano como eluente.



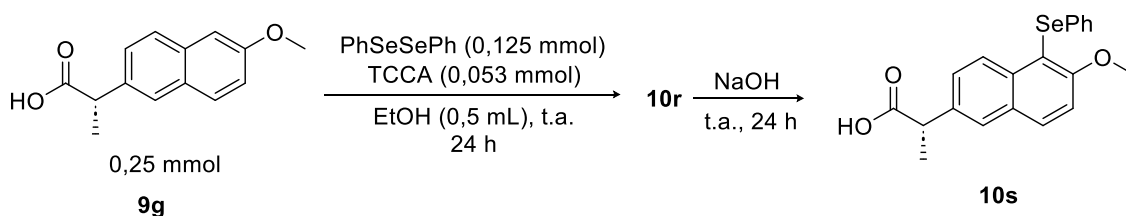
Esquema 25. Síntese dos 1-(organoselenenil)naftalen-2-ol

5.2.6. Síntese do produto 10s



Esquema 26. Síntese do ácido (S)-2-(6-metoxi-5-(fenilselenenil)naftalen-2-il)propanoico

O primeiro método (esquema 26) para obter o composto **10s** foi através da hidrólise do composto **10r**. Inicialmente, 0,202 mmol de **10r** e 2 mL de uma solução saturada de NaOH foram adicionados em um tubo de ensaio. Então, a mistura foi deixada reagir em frasco aberto à temperatura ambiente e foi monitorada até a conclusão via cromatografia em camada delgada (CCD). Após a conclusão da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água (3x), seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) e concentrada sob vácuo. O produto **10s** obtido foi purificado por cromatografia em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.



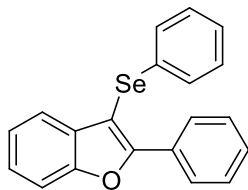
Esquema 27. Síntese do ácido (S)-2-(6-metoxi-5-(fenilselenenil)naftalen-2-il)propanoico em *one pot*.

5. Parte Experimental

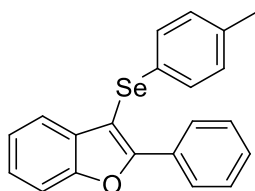
O segundo protocolo (esquema 27) foi por meio de uma reação *one pot*. Primeiramente, o disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol), EtOH (0,5 mL) e TCCA (0,053 mmol) foram adicionados a um tubo de ensaio de 5,0 mL e reagiram por 5 minutos. Depois disso, o composto **9g** (0,25 mmol) foi adicionado. Então, a mistura de reação foi deixada reagir em frasco aberto à temperatura ambiente por 24 horas. Depois do período de reação, 2 mL de uma solução saturada de NaOH foram adicionados à mistura. Logo após, a mistura de reação foi deixada reagir em frasco aberto à temperatura ambiente e foi monitorada até a conclusão por CCD. Após a conclusão da reação, a mistura foi extraída com acetato de etila e lavada com água (3x), seca sobre MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O produto **10s** obtido foi purificado por cromatografia em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente.

6. Dados Espectrais

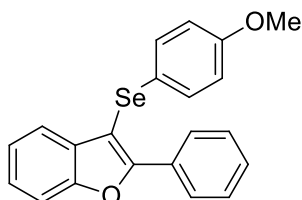
6. Dados espectrais



2-fenil-3-(fenilselanil)benzo[b]furano 6a:⁵⁸ Rendimento: 0,079 g (91%), Sólido branco, pf = 40-41 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,38 – 7,02 (m, 10H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 157,1; 154,0; 131,8; 131,3; 130,0; 129,2; 129,0; 128,3; 127,7; 126,1; 125,1; 123,3; 121,1; 111,1; 99,7. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 350 (M+, 32.4); 270 (100,0), 255 (8), 241 (17), 165 (28), 134 (8), 115 (4), 77 (5).



2-fenil-3-(p-tolilselanil)benzo[b]furano 6b:⁵⁸ Rendimento: 0,086 g (95%), Sólido amarelo, pf = 77-79 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 – 8,20 (m, 2H); 7,54 – 7,50 (m, 2H); 7,45 – 7,41 (m, 2H); 7,38 – 7,34 (m, 1H); 7,32 – 7,28 (m, 1H); 7,22 – 7,19 (m, 3H); 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,22 (s, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 156,9; 154,1; 136,2; 132,0; 130,2; 130,1; 129,5; 129,2; 128,4; 127,7; 127,4; 125,1; 123,3; 121,2; 111,1; 100,1; 20,9. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 364 (M+ 33), 284 (100), 269 (13), 241 (15), 165 (25), 91 (5), 65 (3).

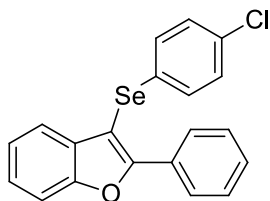


3-(4-metoxifenil)selanil)-2-fenilbenzo[b]furano 6c:⁷⁹ Rendimento: 0,089 g (94%), Sólido amarelo pálido, pf = 77-79 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22

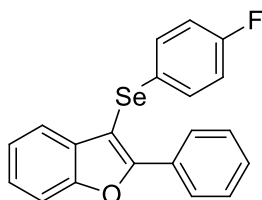
⁷⁹ Murata, Y.; Otake, N.; Sano, M.; Matsumura, M.; Yasuike, S. *Asian J. Org. Chem* **2021**, *10*, 2975.

6. Dados Espectrais

(d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,53 – 7,16 (m, 10H); 6,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,67 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 158,8; 156,4; 154,0; 131,9; 131,8; 130,2; 129,1; 128,4; 127,7; 125,1; 123,3; 121,2; 121,0; 115,0; 111,1; 101,0; 55,2. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 380 ($M+ 26$); 378 (13); 301 (21); 300 (100); 285 (14); 257 (5); 165 (9).

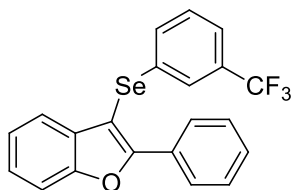


3-((4-clorofenil)selanil)-2-fenilbenzo[*b*]furano 6d:⁵⁸ Rendimento: 0,060 g (63%), Sólido amarelo, $pf = 87-89$ °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 – 8,16 (m, 2H); 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,48 – 7,38 (m, 4H); 7,35 – 7,31 (m, 1H); 7,25 – 7,17 (m, 3H); 7,12 – 7,09 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 157,4; 154,1; 132,3; 131,6; 130,4; 129,9; 129,6; 129,4; 129,4; 128,5; 127,7; 125,3; 123,5; 121,0; 111,3; 99,4. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 384 ($M+$; 37); 304 (100), 268 (22), 241 (19), 165 (39), 134 (13), 63 (4).

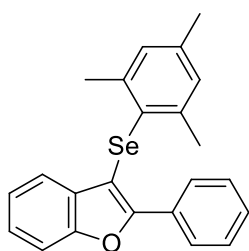


3-((4-fluorofenil)selanil)-2-fenilbenzo[*b*]furano 6e:⁸⁰ Rendimento: 0,085 g (93%), Sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 – 8,18 (m, 2H); 7,54 (d $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,50 – 7,38 (m, 4H); 7,35 – 7,22 (m, 4H); 6,97 – 6,85 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 161,9 (d, $J = 244,1$ Hz); 160,6; 157,0; 154,1; 131,7; 131,4 (d, $J = 7,8$ Hz); 130,0; 129,4; 128,5; 127,8; 125,6; 125,3; 123,5; 121,0; 116,5 (d, $J = 21,9$ Hz); 111,2; 100,1. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 368 ($M+$; 26), 367 (3), 288 (100), 259 (14), 165 (33), 139 (7), 115 (4), 77 (2).

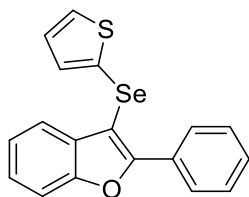
⁸⁰ Kazmierczak, J. C.; Recchi, A. M. S.; Gritzenco, F.; Balbom, E. B.; Barcellos, T.; Sperança, A.; Godoi, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6382.



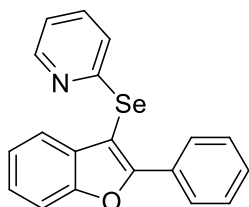
2-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)benzo[*b*]furan 6f:⁵⁸ Rendimento: 0.075 g (72%), Sólido amarelo, pf = 80-82 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 – 8,15 (m, 2H); 7,60 – 7,55 (m, 2H); 7,49 – 7,31 (m, 7H); 7,26 – 7,18 (m, 2H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 157,7; 154,2; 134,9; 132,7; 132,0; 131,7; 131,4; 131,3 (q, *J* = 8,7 Hz); 129,8; 129,7; 129,6; 129,6; 128,6; 127,8; 123,1 (q, *J* = 256,5 Hz); 125,5; 124,9 (q, *J* = 13,0 Hz); 111,4; 98,7. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 418 (M+ 36), 338 (100), 309 (7), 268 (4), 241 (7), 165 (30), 139 (6), 115 (4).



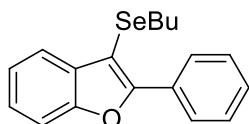
3-(mesitilselanil)-2-fenilbenzo[*b*]furano 6g:⁵⁸ Rendimento: 0.075 g (77%), Sólido amarelo, mp = 145-147 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 – 8,12 (m, 2H); 7,50 – 7,37 (m, 4H); 7,24 – 7,18 (m, 1H); 7,04 – 7,00 (m, 1H); 6,95 – 6,93 (m, 1H); 6,86 (s, 2H); 2,40 (s, 6H); 2,23 (s, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 154,0; 153,5; 142,2; 138,2; 131,6; 130,7; 128,9; 128,6; 128,4; 127,5; 126,4; 124,6; 122,8; 120,7; 111,0; 102,3; 24,1; 20,9. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 392 (M+, 38); 194 (100); 165 (33); 139 (5); 119 (15); 91 (17); 77 (10); 44 (12).



2-fenil-3-(tiophen-2-ilselanil)benzo[*b*]furano 6h: Rendimento: 0,076 g (86%), Óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 – 8,26 (m, 2H); 7,69 – 7,67 (m, 1H); 7,52 – 7,48 (m, 3H); 7,45 – 7,40 (m, 1H); 7,33 – 7,21 (m, 4H); 6,89 – 6,87 (m, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156,2; 153,9; 133,6; 131,7; 130,2; 129,9; 129,3; 128,5; 128,0; 127,8; 125,2; 124,5; 123,4; 121,0; 111,2; 102,2; CG-EM (intensidade relativa) m/z : 356 (M^+ , 20), 276 (100), 247 (12), 165 (27), 139 (10), 115 (6). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{OSse}$ 355.9774, encontrado: 355.9779.



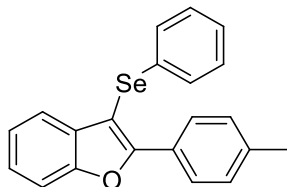
2-((2-fenilbenzo[*b*]furan-3-il)selanil)piridina 6i: Rendimento: 0.056 g (64%), Sólido amarelo, $\text{pf} = 47\text{-}49\text{ }^\circ\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 – 8,44 (m, 1H); 8,23 – 8,20 (m, 2H); 7,60 – 7,56 (m, 2H); 7,47 – 7,37 (m, 4H); 7,32 – 7,27 (m, 2H); 7,03 – 6,99 (m, 1H); 6,91 – 6,89 (m, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 157,6; 157,4; 154,2; 150,0; 136,9; 131,7; 129,9; 129,5; 128,5; 127,8; 125,4; 123,6; 122,9; 121,1; 120,5; 111,3; 99,0. EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NOSe} + \text{Na} = 374,0059$, encontrada: 374,0055.



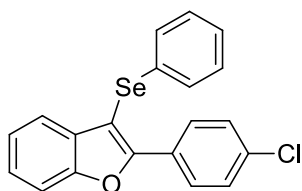
3-(butilselanil)-2-fenilbenzo[*b*]furano 6j:⁵⁸ Rendimento: 0,069 g (84%), Óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 – 8,29 (m, 2H); 7,69 – 7,67 (m, 1H); 7,52 – 7,45 (m, 3H); 7,41 – 7,37 (m, 1H); 7,35 – 7,29 (m, 2H); 2,79 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H); 1,56 (quint, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H); 1,33 (sext, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H); 0,79 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155,9; 153,9; 132,7; 130,7;

6. Dados Espectrais

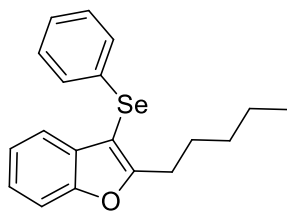
128,8; 128,3; 127,6; 124,9; 123,1; 121,0; 111,1; 100,3; 32,4; 28,2; 22,7; 13,4.
CG-EM (intensidade relativa) m/z : 330 (M^+ , 35), 274 (12), 245 (12), 194 (100),
165 (32), 41 (6).



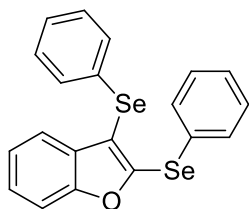
3-(fenilselanil)-2-(*p*-tolil)benzo[*b*]furano 6k:⁵⁸ Rendimento: 0,086 g (95%),
Sólido branco, pf = 62-64 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz,
2H); 7,55 – 7,49 (m, 2H); 7,33 – 7,22 (m, 6H); 7,17 – 7,12 (m, 3H); 2,39 (s, 3H).
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 157,6; 154,0; 139,5; 132,0; 131,5; 129,3;
129,2; 129,1; 127,7; 127,3; 126,2; 125,0; 123,3; 121,0; 111,1; 98,9; 21,4. CG-EM
(intensidade relativa) m/z : 364 (M^+ , 31), 284 (100), 269 (11), 255 (9), 241 (13),
178 (33), 165 (4), 15 (1), 77 (22).



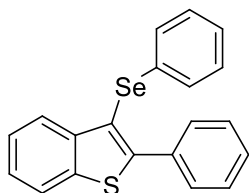
2-(4-clorofenil)-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano 6l:⁵⁸ Rendimento: 0,079 g
(83%), Sólido amarelo, pf = 71-73 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, J
= 8,7 Hz, 2H); 7,45 – 7,41 (m, 2H); 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,26 – 7,21 (m, 1H);
7,19 – 7,11 (m, 3H); 7,08 – 7,03 (m, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ
156,0; 154,1; 135,3; 131,9; 131,6; 131,2; 129,4; 129,3; 129,0; 128,8; 126,5;
125,6; 123,6; 121,3; 112,2; 100,3. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 384 (M^+ ,
51), 304 (100), 281 (7), 268 (26), 241 (19), 207 (17), 199 (16), 163 (25), 134 (8),
73 (10).



2-pentil-3-(fenilselani)benzo[*b*]furano 6m:⁵⁸ Rendimento: 0.069 g (81%), Óleo branco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 – 7,42 (m, 2H); 7,28 – 7,22 (m, 4H); 7,18 – 7,12 (m, 3H); 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 1,75 – 1,61 (m, 2H); 1,32 – 1,26 (m, 4H); 0,86 – 0,83 (m, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 163,8; 154,4; 131,8; 130,7; 129,1; 129,1; 126,0; 124,0; 123,1; 120,3; 110,9; 100,1; 31,3; 27,9; 27,3; 22,3; 13,9. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 344 (M+, 80), 287 (36), 264 (41), 207 (100), 178 (33), 131 (37), 115 (8), 102 (8), 77 (10).



2,3-bis(fenilselani)benzo[*b*]furano 6n: Rendimento: 0,063 g (73%), Óleo amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 – 7,49 (m, 2H); 7,46 – 7,40 (m, 2H); 7,31 – 7,18 (m, 7H); 7,16 – 7,13 (m, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 157,2; 150,7; 132,8; 130,6; 130,4; 130,3; 129,4; 129,2; 128,9; 127,9; 126,6; 125,3; 123,5; 120,9; 113,6; 111,4. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 427 (M+, 5), 273 (57), 245 (82), 165 (100), 77 (23).

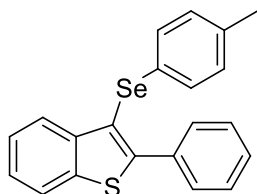


2-fenil-3-(fenilselani)benzo[*b*]tiofeno 7a:⁸¹ Rendimento: 0,059 g (65%), Óleo amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 – 7,84 (m, 2H); 7,65 – 7,62 (m, 2H); 7,43 – 7,34 (m, 5H); 7,16 – 7,09 (m, 5H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 149,0; 142,0; 139,1; 134,1; 132,8; 130,1; 129,2; 129,0; 128,8; 128,3; 125,9;

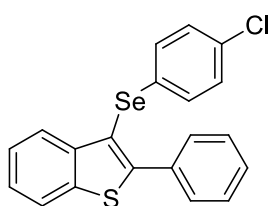
⁸¹ An, C.; Li, C.-Y.; Huang, X.-B.; Gao, W.-X.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6710.

6. Dados Espectrais

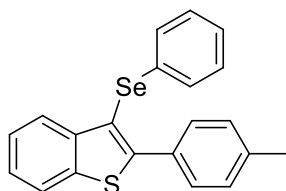
125,1; 122,0; 115,5. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 366 (M^+ , 39), 286 (100), 205 (41), 159 (15), 128 (37), 117 (21).



2-fenil-3-(*p*-tolilselanyl)benzo[*b*]tiofeno 7b:⁸¹ Rendimento: 0,071 g (75%), Óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 – 7,88 (m, 1H); 7,85 – 7,82 (m, 1H); 7,65 – 7,63 (m, 2H); 7,43 – 7,49 (m, 3H); 7,36 – 7,33 (m, 2H); 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 2,22 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 148,6; 142,1; 139,1; 135,8; 134,2; 130,1; 130,0; 129,2; 128,8; 128,7; 128,2; 125,1; 125,0; 125,0; 122,0; 115,9; 20,9. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 380 (M^+ , 38), 300 (100), 285 (35), 208 (23), 165 (9), 142 (6).



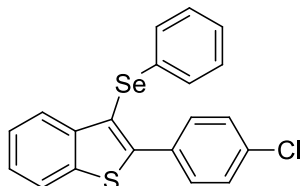
3-(4-clorofenil)selanyl)-2-fenilbenzo[*b*]tiofeno 7c:⁸¹ Rendimento: 0,058 g (58%), Sólido amarelo, $\text{pf} = 81\text{-}83$ °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 – 7,82 (m, 2H); 7,62 – 7,59 (m, 2H); 7,44 – 7,35 (m, 5H); 7,09 – 7,03 (m, 4H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149,3; 141,7; 139,1; 134,0; 132,0; 130,9; 130,3; 130,1; 129,3; 128,9; 128,3; 125,2; 124,9; 122,1; 115,2. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 400 (M^+ , 39), 320 (100), 284 (48), 252 (9), 208 (34), 165 (14), 14002 (14).



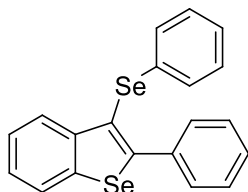
3-(fenilselanyl)-2-(*p*-tolil)benzo[*b*]tiofeno 7d:⁸¹ Rendimento: 0,069 g (73%), Óleo branco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 – 7,83 (m, 2H); 7,54 – 7,52

6. Dados Espectrais

(m, 2H); 7,36 – 7,32 (m, 2H); 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,15 – 7,08 (m, 5H); 2,38 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 149,3; 142,1; 139,0; 138,9; 132,9; 131,2; 129,9; 129,2; 129,0; 128,9; 125,8; 125,0; 125,0; 125,0; 122,0; 115,1; 21,3. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 380 (M^+ , 38), 300 (100), 285 (28), 221 (14), 207 (33), 191 (5), 142 (6).

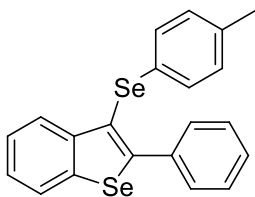


2-(4-clorofenil)-3-(fenilselanil)benzo[b]tiofeno 7e: Rendimento: 0,068 g (68%), Óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 – 7,85 (m, 2H); 7,57 – 7,55 (m, 2H); 7,39 – 7,36 (m, 4H); 7,12 (m, 5H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147,5; 142,0; 139,0; 135,0; 132,6; 132,5; 131,3; 129,3; 129,0; 128,5; 126,1; 125,3; 125,3; 125,2; 122,1; 116,1. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 400 (M^+ , 41), 320 (100), 284 (45), 252 (10), 207 (35), 163 (19), 142 (10), 133 (8). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClSe}$ 399.9584, encontrado: 399.9584.

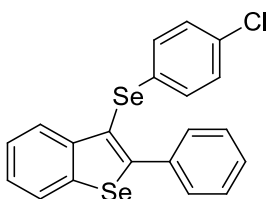


2-fenil-3-(fenilselanil)benzo[b]selenofeno 8a:⁸² Rendimento: 0,093 g (90%), Sólido amarelo, $\text{pf} = 67\text{-}69$ °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 – 7,94 (m, 1H); 7,89 – 7,87 (m, 1H); 7,56 – 7,54 (m, 2H); 7,38 – 7,33 (m, 4H); 7,31 – 7,27 (m, 1H); 7,14 – 7,07 (m, 5H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 152,9; 143,8; 140,9; 136,2; 132,9; 130,1; 129,1; 128,9; 128,6; 128,2; 127,5; 125,8; 125,3; 125,3; 125,1; 118,3. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 414 (M^+ , 59), 334 (100), 253 (62), 207 (20), 176 (43), 165 (43), 126 (25).

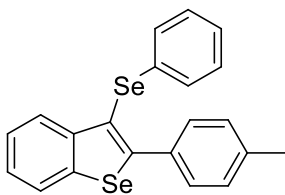
⁸² Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.



2-fenil-3-(*p*-tolilselanil)benzo[*b*]selenofeno 8b: Rendimento: 0,098 g (92%), Sólido amarelo, pf = 47-49 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,98 – 7,95 (m, 1H); 7,88 – 7,87 (m, 1H); 7,57 – 7,55 (m, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 4H); 7,29 (td, $J = 7,6$ Hz, 1,4 Hz, 1H); 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,21 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 152,6; 143,9; 140,9; 136,2; 135,7; 130,1; 130,0; 129,1; 129,0; 128,6; 128,1; 127,5; 125,3; 125,3; 125,0; 118,7; 20,9. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 428 (M^+ , 57), 348 (100), 332 (20), 268 (26), 256 (39), 207 (17), 165 (40), 91 (23). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Se}_2$ 427.9581, encontrado: 427.9586.



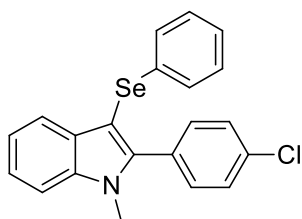
3-((4-clorofenil)selanil)-2-fenilbenzo[*b*]selenofeno 8c: Rendimento: 0,065 g (63%), Sólido amarelo, mp = 88-90 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,93 – 7,89 (m, 2H); 7,54 – 7,52 (m, 2H); 7,39 – 7,32 (m, 5H); 7,08 – 7,02 (m, 4H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 153,3; 143,5; 140,9; 136,0; 131,9; 131,1; 130,2; 130,0; 129,3; 128,7; 128,2; 127,3; 125,5; 125,4; 125,2; 118,0. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 448 (M^+ , 57), 368 (100), 332 (29), 281 (12), 256 (51), 207 (29), 176 (51), 165 (60), 126 (28), 73 (15). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClSe}_2$ 447.9029, encontrado: 447.9031.



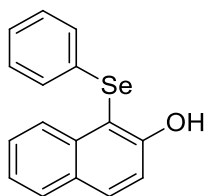
3-(fenilselanil)-2-(*p*-tolil)benzo[*b*]selenofeno 8d: Rendimento: 0,091 g (85%), Óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 – 7,92 (m, 1H); 7,88 – 7,86

6. Dados Espectrais

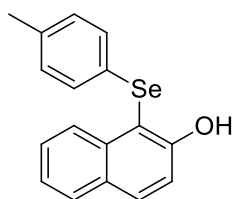
(m, 1H); 7,46 – 7,44 (m, 2H); 7,36 – 7,26 (m, 2H); 7,19 – 7,17 (m, 2H); 7,14 – 7,07 (m, 5H); 2,36 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153,2; 143,9; 140,8; 138,7; 133,3; 133,1; 129,9; 129,1; 128,9; 128,8; 127,4; 125,8; 125,3; 125,2; 125,0; 117,8; 21,3. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 428 (M^+ , 55), 348 (100), 332 (16), 281 (46), 267 (31), 252 (24), 207 (84), 189 (26), 133 (15), 73 (35). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Se}_2$ 427.9581, encontrado: 427.9586.



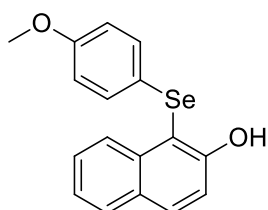
1-metil-2-fenil-3-(fenilselanil)-1H-indol 17:⁵⁸ Rendimento: 0,073 g (74%), Sólido amarelo, $\text{pf} = 103\text{-}104\text{ }^\circ\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,35 – 7,33 (m, 3H); 7,28 – 7,22 (m, 3H); 7,15 – 7,11 (m, 1H); 7,08 – 6,99 (m, 5H); 3,65 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145,9; 137,7; 134,6; 131,2; 131,2; 130,8; 128,8; 128,6; 128,4; 128,1; 125,2; 122,7; 120,8; 120,7; 109,7; 96,4; 31,7. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 363 (M^+ , 21), 283 (100), 267 (12), 204 (11), 190 (4), 141 (6), 77 (5).



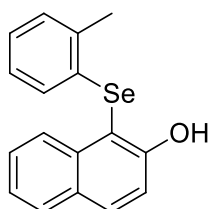
1-(fenilselanil)naftalen-2-ol 10a:⁶³ Rendimento: 0,0675 g (90%), sólido bege, $\text{pf} = 76 - 78\text{ }^\circ\text{C}$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,15-7,10 (m, 6H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156,2; 135,8; 132,7; 130,5; 129,4; 129,0; 128,4; 127,9; 126,9; 126,6; 123,7; 116,5; 108,9. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 300 (M^+ , 30), 298 (16), 220 (100), 194 (19), 192 (13), 115 (45), 102 (7), 89 (7), 77 (8), 63 (8).



1-(p-tolilselenil)naftalen-2-ol 10b:⁶³ Rendimento: 0,0683 g (87%), sólido amarelo, pf. = 55 - 57 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,36 – 7,32 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,21 (s, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 156,0; 136,6; 135,7; 132,6; 130,2; 129,4; 128,4; 127,8; 126,9; 126,7; 123,7; 116,5; 109,5; 20,9. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 314 (M⁺, 43), 234 (100), 219 (15), 205 (11), 194 (56), 115 (70), 91 (30), 77 (5).



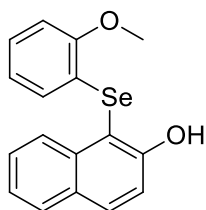
1-(4-metoxifenil)selenil)naftalen-2-ol 10c:⁶³ Rendimento: 0,046 g (56%), sólido amarelo, pf: 74 - 76 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,50 – 7,46 (m, 1H); 7,35 – 7,31 (m, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,17 – 7,14 (m, 2H); 6,69 – 6,66 (m, 2H); 3,66 (s, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 158,9; 155,8; 135,6; 132,4; 131,4; 129,4; 128,4; 127,7; 126,9; 123,6; 120,4; 116,5; 115,2; 110,3; 55,2. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 330 (53), 250 (74), 223 (22), 207 (21), 194 (72), 144 (28), 108 (100), 78 (29).



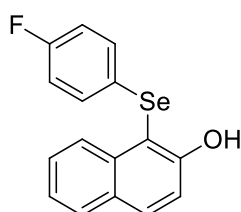
1-(o-tolilselenil)naftalen-2-ol 10d:⁶³ Rendimento: 0,060 g (77%), sólido bege, pf: 77 - 79 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,80 (d,

6. Dados Espectrais

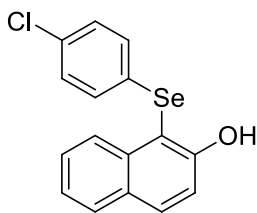
$J = 8,9$ Hz, 1H); 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,39 – 7,35 (m, 1H); 7,28 – 7,24 (m, 2H); 7,06 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,96 – 6,92 (m, 2H); 6,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 6,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 2,44 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156,5; 136,7; 135,9; 132,8; 131,0; 130,3; 129,5; 128,5; 127,9; 127,5; 126,9; 126,9; 126,2; 123,8; 116,6; 107,7; 21,4. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 314 (M^+ , 85), 222 (42), 194 (100), 144 (47), 115 (78), 65 (26).



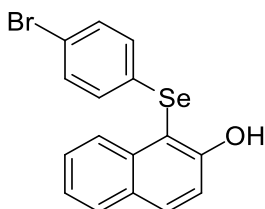
1-((2-metoxifenil)selenil)naftalen-2-ol 10e:⁶³ Rendimento: 0,056 g (68%), óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,49 – 7,45 (m, 1H); 7,37 – 7,33 (m, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,15 – 7,10 (m, 1H); 6,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 6,65 – 6,57 (m, 2H); 3,96 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 157,0; 156,7; 136,2; 132,6; 129,4; 129,3; 128,4; 127,8; 127,7; 127,0; 123,6; 121,8; 119,2; 116,6; 110,4; 107,3; 55,9. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 330 (M^+ , 41), 251 (60), 108 (100), 31 (11).



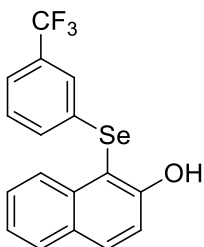
1-((4-fluorofenil)selenil)naftalen-2-ol 10f:⁶³ Rendimento: 0,0652 g (82%), sólido bege, $\text{pf} = 65 - 67$ °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,38-7,33 (m, 2H); 7,15 – 7,11 (m, 3H); 6,86-6,82 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 161,9 (d, $J = 246$ Hz); 156,1; 135,5; 132,9; 131,1 (d, $J = 8$ Hz); 129,4; 128,5; 128,0; 126,7; 124,9 (d, $J = 3$ Hz); 123,8; 116,6 (d, $J = 22$ Hz); 116,5; 109,4. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 318 (M^+ , 27), 240 (63), 95 (100), 27 (11).



1-((4-clorofenil)selenil)naftalen-2-ol 10g:⁶³ Rendimento: 0,0659 g (79%), sólido branco, pf = 101 – 103 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,10 – 7,04 (m, 5H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 156,2; 135,5; 132,7; 130,3; 129,5; 129,4; 128,7; 128,5; 128,0; 126,6; 123,9; 116,6; 108,6. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 334 (M+, 31), 254 (91), 218 (27), 194 (45), 142 (6), 115 (100), 102 (16), 89 (18).



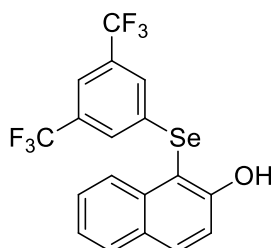
1-((4-bromofenil)selenil)naftalen-2-ol 10h: Rendimento: 0,078 g (83%), sólido bege, pf: 113 – 115 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,52 – 7,48 (m, 1H); 7,39 – 7,34 (m, 2H); 7,26 – 7,24 (m, 2H); 7,03 – 6,99 (m, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 156,2; 135,5; 133,1; 132,4; 130,6; 129,5; 128,6; 128,1; 126,6; 123,9; 120,6; 116,6. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 378 (M+, 39), 298 (82), 218 (49), 194 (45), 140 (11), 115 (100), 63 (16). EMAR calculado para C₁₆H₁₁BrOSe 377,9150; encontrado: 377,9153.



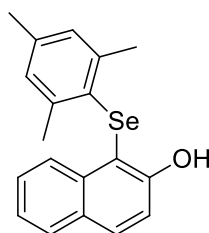
1-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)naftalen-2-ol 10i:⁶³ Rendimento: 0,069 g (76%), sólido amarelo, pf = 72 – 74 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,56 – 7,47 (m,

6. Dados Espectrais

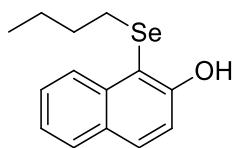
2H); 7,37 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 7,26 – 7,13 (m, 2H); 7,00 (s, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156,4; 135,5; 133,3; 131,9; 131,2 (q, $J = 33$ Hz); 129,8; 128,6; 128,2; 126,5; 125,6 (q, $J = 3,8$ Hz); 124,0; 123,5 (q, $J = 270,6$ Hz); 123,4 (q, $J = 4$ Hz); 117,2; 116,2; 107,9. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 368 (M^+ , 32), 288 (100), 267 (13), 259 (11), 219 (13), 194 (22), 115 (98), 102 (11), 89 (14).



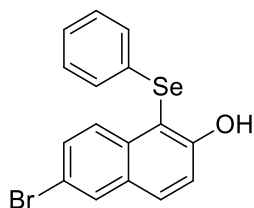
1-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)selenil)naftalen-2-ol 10j: Rendimento: 0,045 g (41%), sólido amarelo, pf: 73 – 75 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,54 – 7,52 (m, 3H); 7,42 – 7,37 (m, 2H); 6,88 (s, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156,5; 136,2; 134,0; 132,5 (q, $J = 33$ Hz); 129,6; 128,8; 128,6 (q, $J = 3$ Hz); 128,5; 128,2; 126,1; 124,6 (q, $J = 268$ Hz); 124,2; 120,5 (sep, $J = 3,5$ Hz); 116,8; 106,9. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 436 (M^+ , 42), 356 (100), 335 (9), 267 (12), 194 (9), 115 (52). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{OSe}$ 435,9796; encontrado: 435,9788.



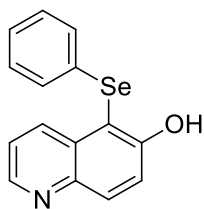
1-(mesitilselenil)naftalen-2-ol 10k:⁶⁵ Rendimento: 0,0308 g (36%), sólido branco, pf = 115 – 117 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,74 – 7,71 (m, 2H); 7,42 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,29 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,84 (s, 2H); 6,63 (s, 1H); 2,36 (s, 6H); 2,20 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 155,1; 141,5; 138,1; 135,3; 131,1; 129,6; 129,5; 128,5; 127,2; 126,7; 126,4; 123,4; 116,7; 110,5; 23,7; 20,8. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 342 (M^+ , 46), 222 (28), 194 (100), 144 (12), 119 (42), 115 (88), 91 (46), 77 (34).



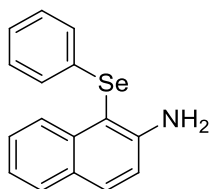
1-(butilselenil)naftalen-2-ol 10l:⁶³ Rendimento: 0,0497 g (71%), óleo amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). 7,78 – 7,74 (m, 2H); 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,29 – 7,26 (m, 2H); 2,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,57 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,35 (dt, *J* = 14,5; 7,3 Hz, 2H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 155,8; 135,8; 131,6; 129,3; 128,5; 127,4; 126,9; 123,3; 116,0; 109,9; 32,5; 28,9; 22,9; 13,5. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 280 (M+, 19), 224 (16), 144 (100), 115 (69), 57 (13), 41 (21).



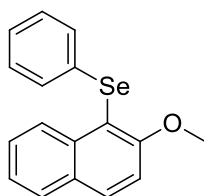
6-bromo-1-(fenilselenil)naftalen-2-ol 10m:⁶⁴ Rendimento: 0,050 g (53%), sólido branco, pf: 109 - 111 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,53 (dd, *J* = 9,0; 2,0 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,15 – 7,11 (m, 6H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 156,4; 134,4; 131,7; 131,0; 130,3; 129,5; 129,1; 128,9; 126,8; 117,7; 109,2. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 378 (M+, 87), 299 (100), 271 (50), 218 (71), 189 (38), 140 (21), 113 (43), 51 (22).



5-(fenilselenil)quinolin-6-ol 10n:⁶⁴ Rendimento: 0,024 g (32%), sólido amarelo, pf: 138 - 140 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 – 8,76 (m, 1H); 8,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,41 – 7,38 (m, 1H); 7,17 – 7,14 (m, 6H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 156,5; 150,6; 147,9; 144,6; 135,2; 134,0; 131,2; 130,1; 129,6; 129,1; 126,9; 122,5; 120,2; 108,4. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 301(M+, 52), 221 (100), 195 (26), 141 (6), 116 (17), 77 (12).



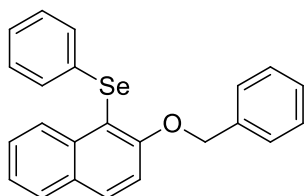
1-(fenilselenil)naftalen-2-amino 10o:⁶³ Rendimento: 0,034 g (46%), sólido marrom, pf: 75 - 77 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,44 – 7,39 (m, 1H); 7,26 – 7,22 (m, 1H); 7,16 – 7,08 (m, 5H); 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 4,72 (s, 2H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 148,0; 136,9; 131,8; 131,7; 129,2; 128,6; 128,3; 127,7; 126,5; 125,8; 122,5; 117,3; 105,4; 53,4. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 299 (M+, 18), 219 (100), 141 (11), 115 (23), 109 (11).



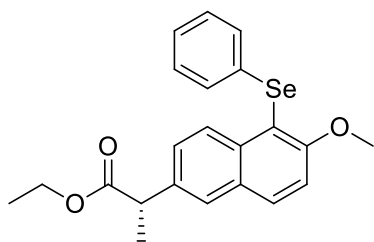
(2-metoxinaftalen-1-il)(fenil)seleneto 10p:⁶³ Rendimento: 0,053 g (67%), sólido branco, pf: 86 - 88 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,37 – 7,31 (m, 2H); 7,17 – 7,16 (m, 2H); 7,10 – 7,04 (m, 3H); 3,91 (s, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 158,6; 136,3; 133,1; 131,9; 129,6; 129,2; 128,9;

6. Dados Espectrais

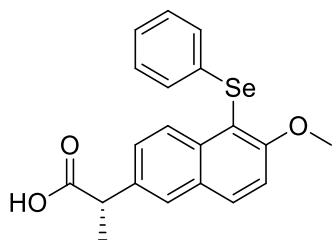
128,2; 127,8; 127,6; 125,6; 124,0; 113,4; 112,8; 57,0. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 314 (M^+ , 34), 234 (100), 219 (21), 191 (24), 142 (5), 115 (14).



(2-(benziloxy)naftalen-1-il)(fenil)seleneto 10q: Rendimento: 0,037 g (38%), óleo brando. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,42 – 7,38 (m, 1H); 7,31 – 7,29 (m, 1H); 7,25 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,21 – 7,18 (m, 5H); 7,13 – 7,10 (m, 2H); 7,03 – 7,00 (m, 3H); 5,15 (s, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 157,7; 136,8; 136,5; 133,4; 131,7; 129,8; 129,6; 128,9; 128,4; 128,2; 127,9; 127,7; 127,5; 127,1; 125,6; 124,2; 115,1; 71,6. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 390 (M^+ , 47), 299 (24), 271 (28), 219 (57), 191 (86), 114 (38), 91 (100), 65 (19). EMAR calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{OSe}$ 390,0518; encontrado: 390,0519.



(S)-etil 2-(6-metoxi-5-(fenilselenil)naftalen-2-il)propanoato 10r: Rendimento: 0,060 g (58%), óleo marrom. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,37 (dd, $J = 8,9$; 1,8 Hz, 1H); 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,12 – 7,08 (m, 2H); 7,05 – 6,98 (m, 3H); 4,12 – 3,98 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,77 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H); 1,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 174,5; 158,6; 136,3; 135,6; 133,1; 131,8; 129,6; 129,3; 128,9; 128,2; 127,6; 126,3; 125,6; 113,6; 112,8; 60,8; 57,0; 45,2; 18,5; 14,1. CG-EM (intensidade relativa) m/z : 414 (M^+ , 100), 334 (88), 261 (95), 245 (19), 184 (35), 169 (25), 141 (32), 115 (14). EMAR calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Se}$ 414,0734; encontrado: 414,0729.



Ácido (S)-2-(6-metoxi-5-(fenilselenil)naftalen-2-il)propanoico 10s:⁶³

Rendimento: 0,045 g (47%), sólido brando, pf = 123 - 125 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 7,44 (dd, *J* = 8,9; 1,8 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,18 – 7,13 (m, 2H); 7,12 – 7,08 (m, 3H); 3,92 (s, 3H); 3,87 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H); 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) δ 180,0; 158,7; 135,7; 135,3; 133,0; 131,8; 129,6; 129,3; 128,9; 128,4; 127,5; 126,6; 125,6; 113,7; 112,8; 57,0; 45,0; 18,1. CG-EM (intensidade relativa) *m/z*: 340 (M – 45, 41), 260 (100), 245 (35), 217 (34), 202 (19), 152 (25), 139 (37), 115 (11).

7. Espectros Seleccionados

7. Espectros Seleccionados

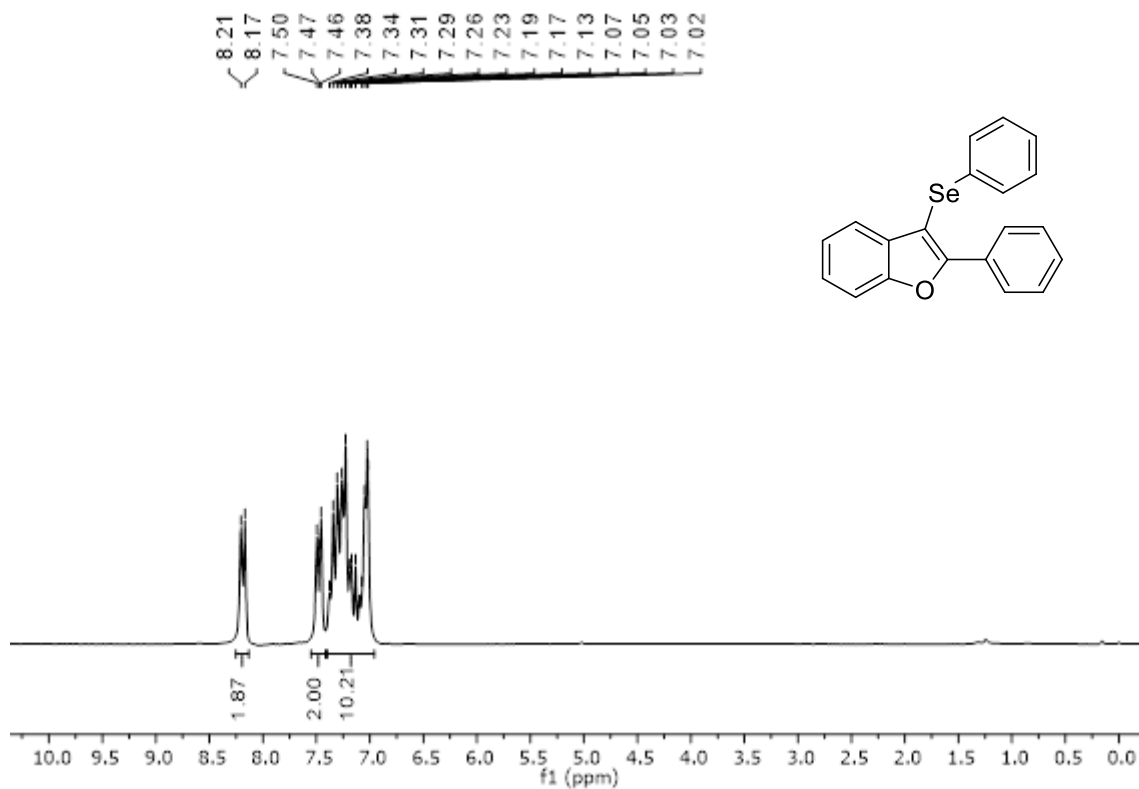


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.

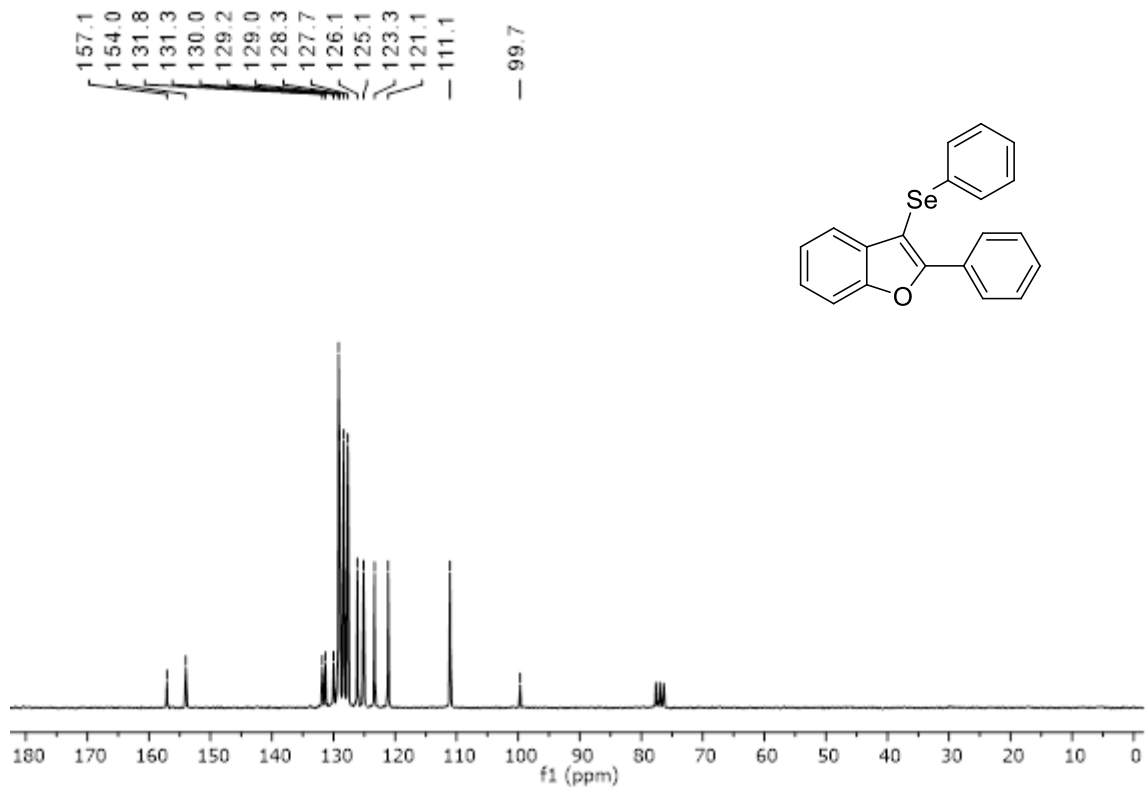


Figura 27: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.

6. Espectros Seleccionados

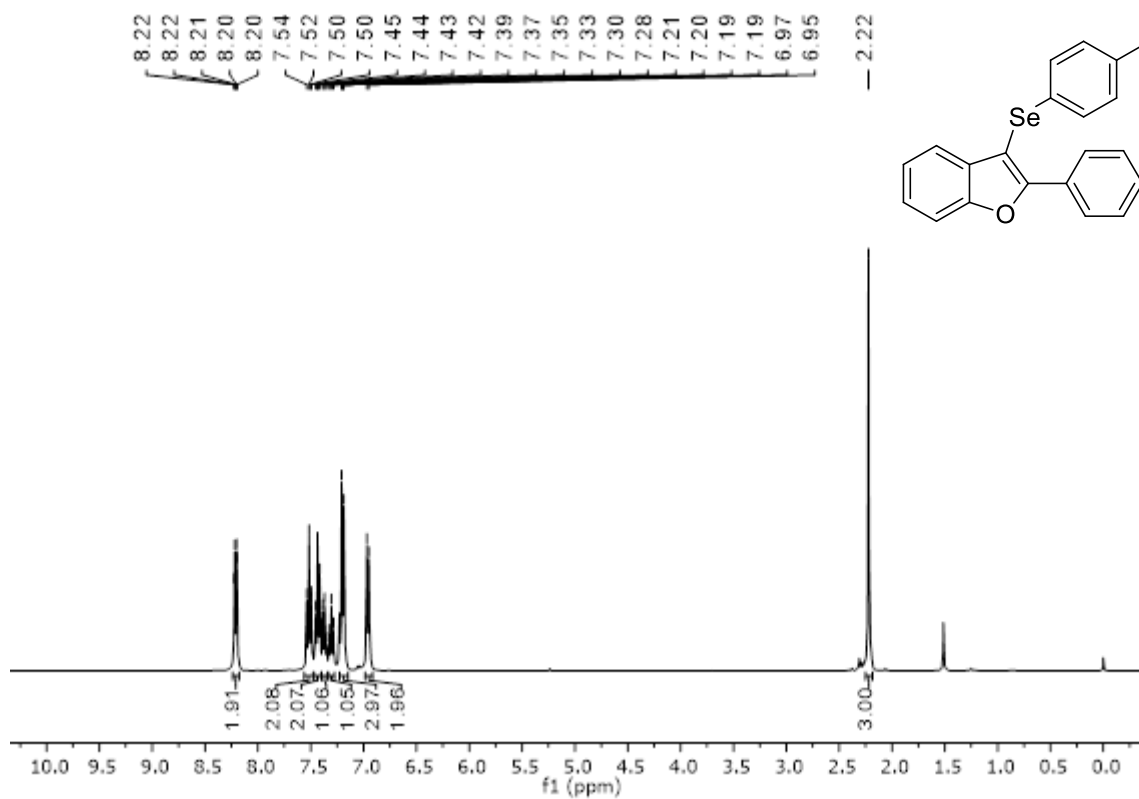


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

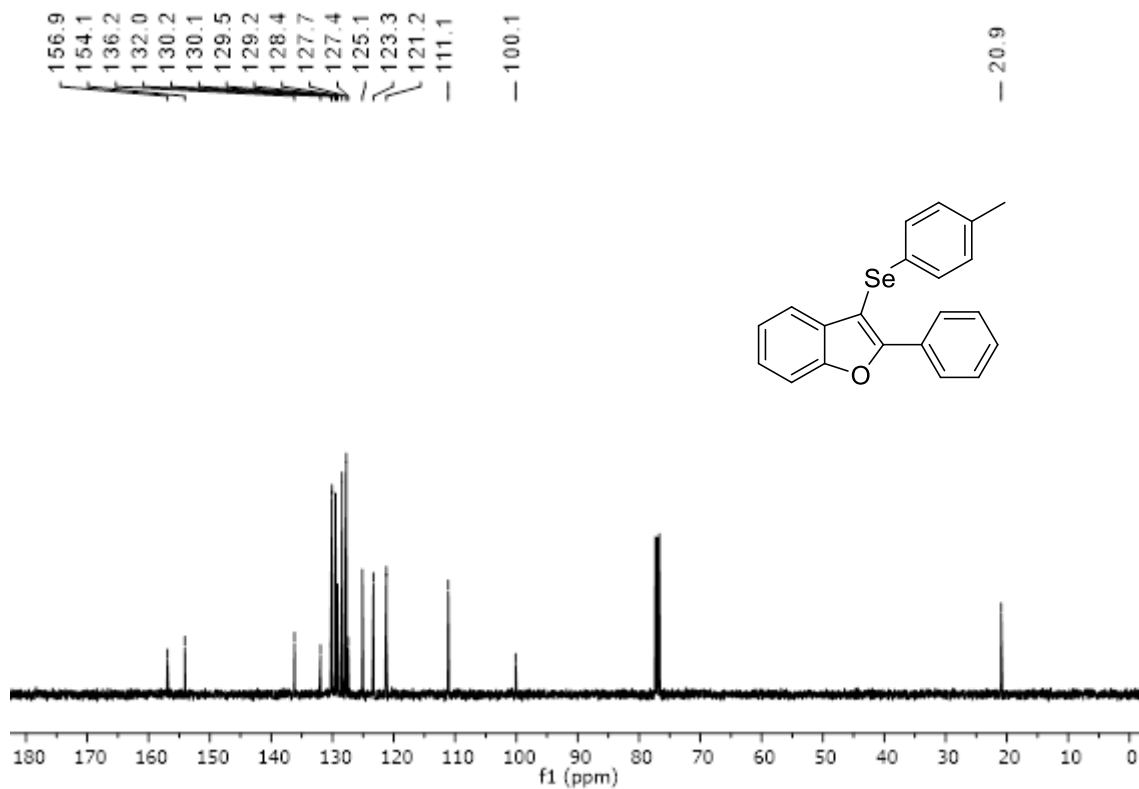


Figura 29: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

6. Espectros Seleccionados

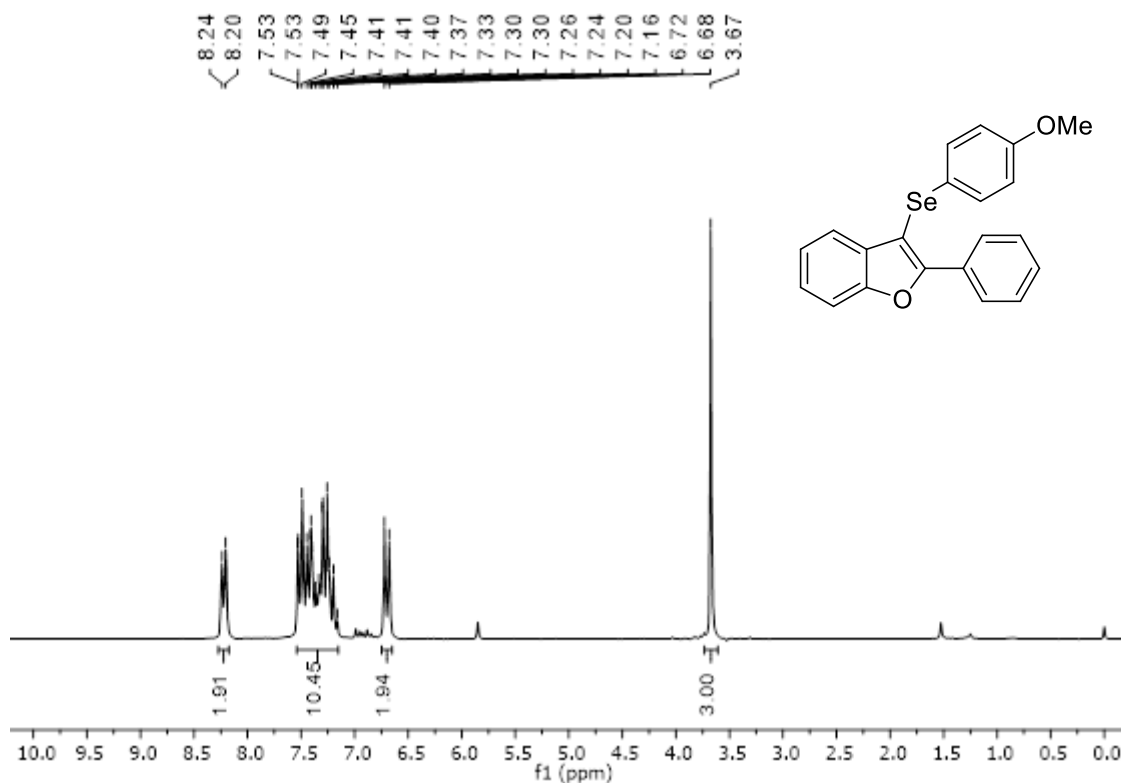


Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

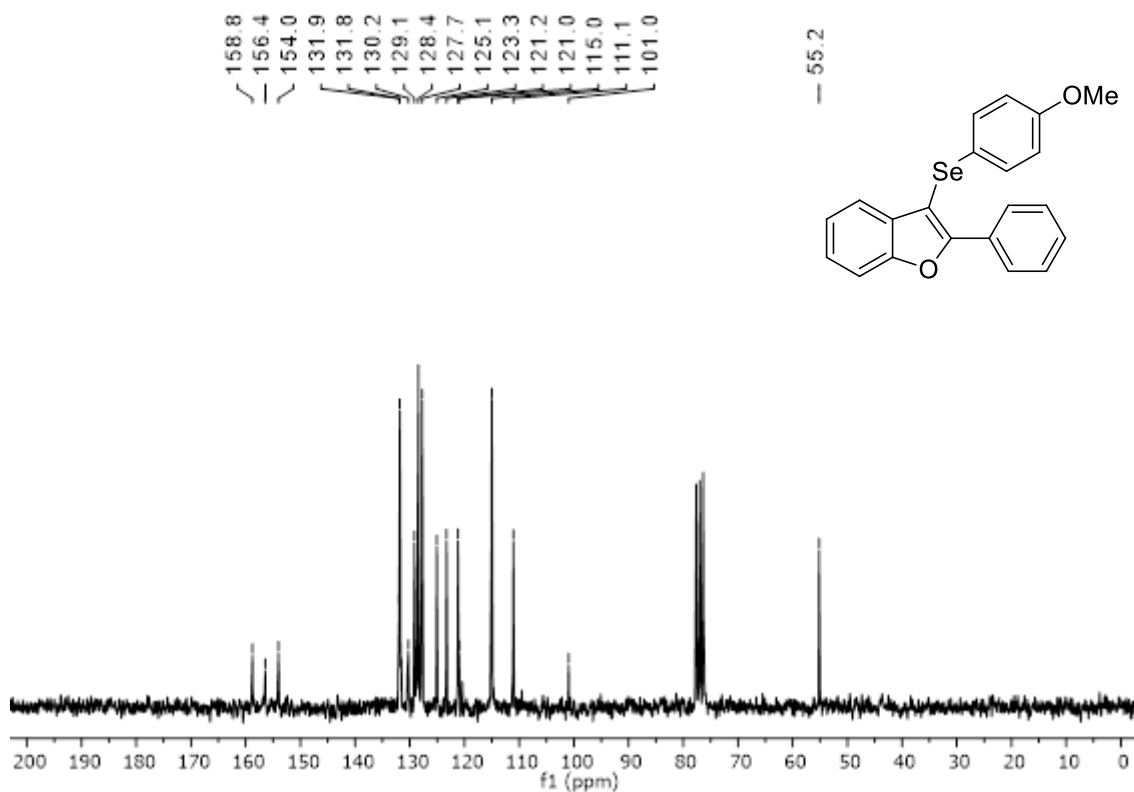


Figura 31: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.

6. Espectros Seleccionados

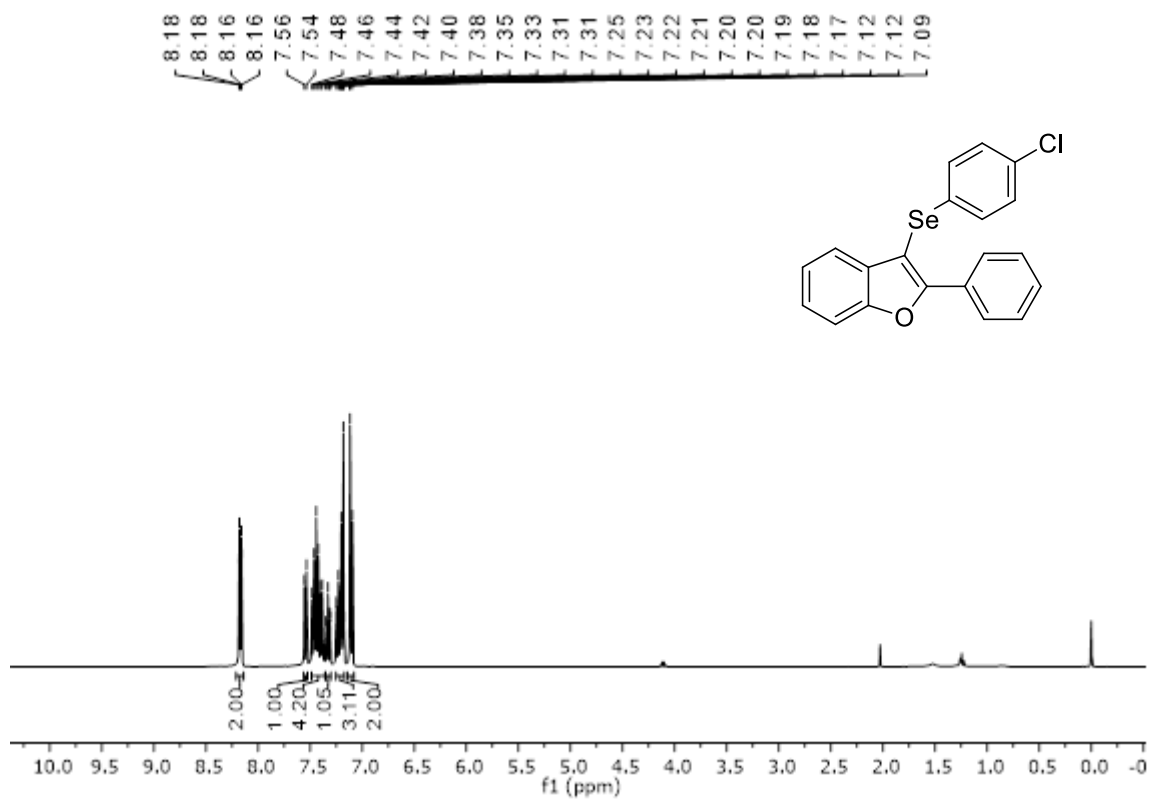


Figura 32: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6d.

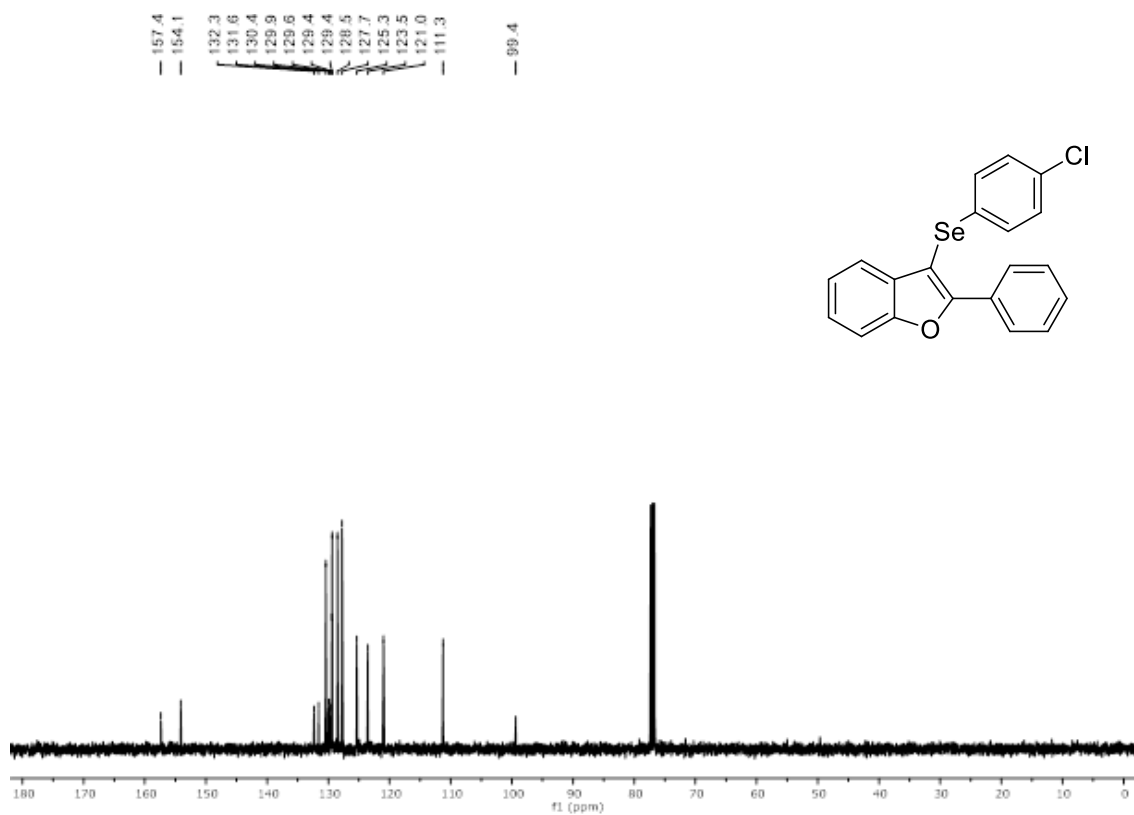


Figura 33: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 6d.

6. Espectros Seleccionados

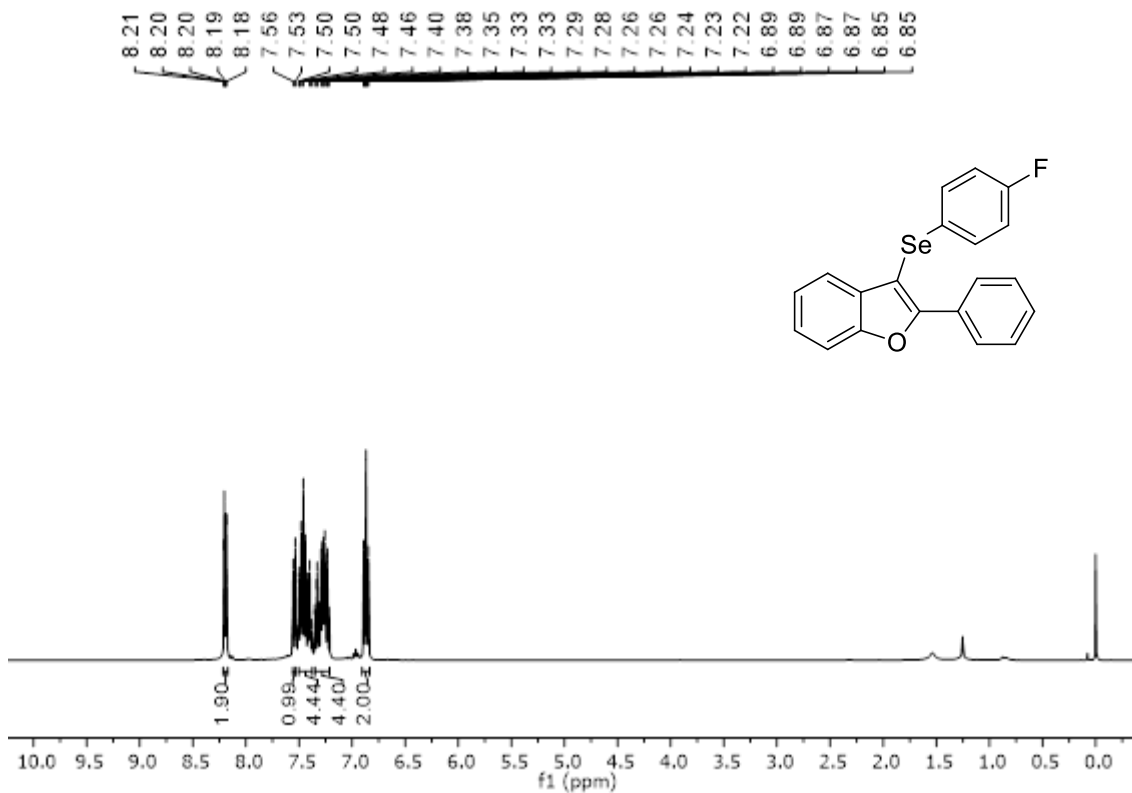


Figura 34: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6e.

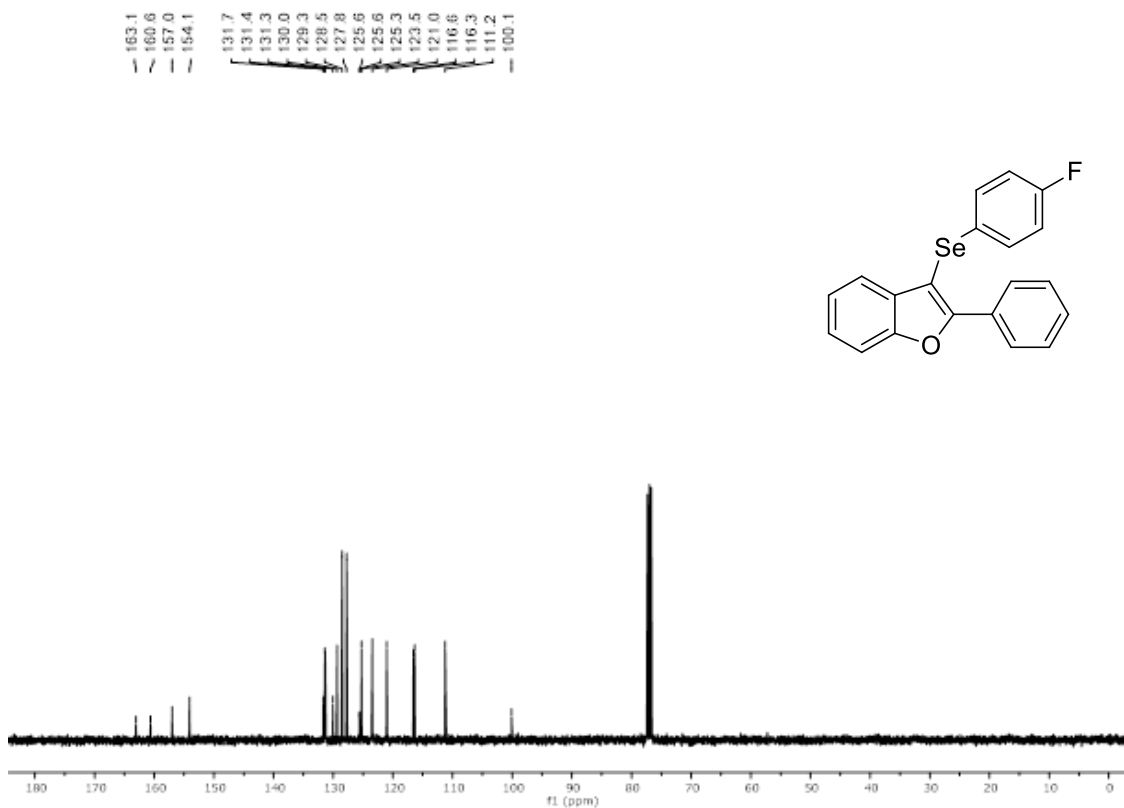


Figura 35: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 6e.

6. Espectros Seleccionados

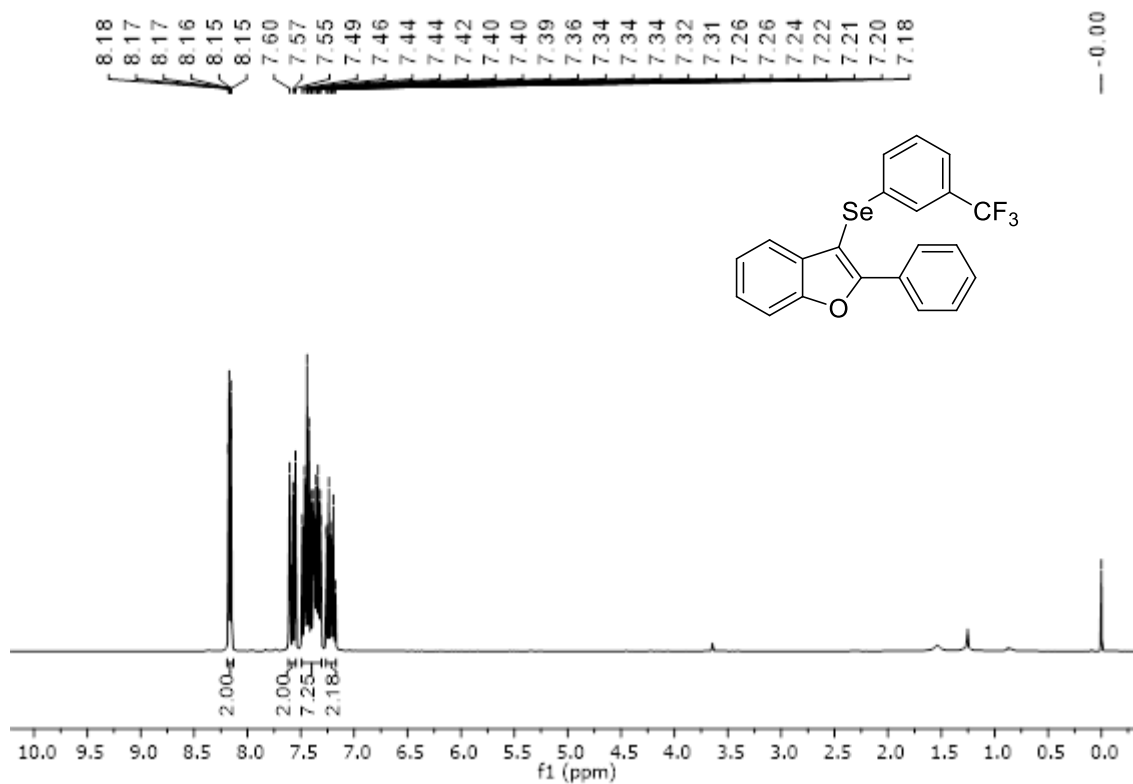


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

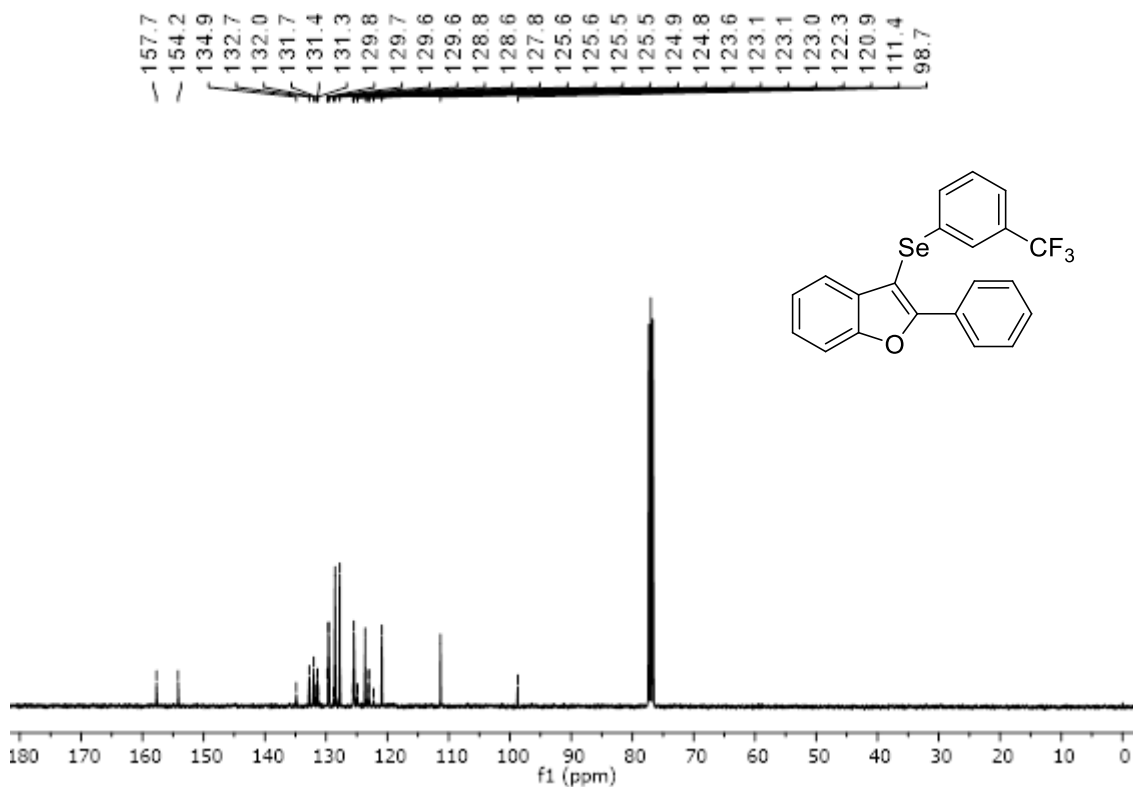


Figura 37: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

6. Espectros Seleccionados

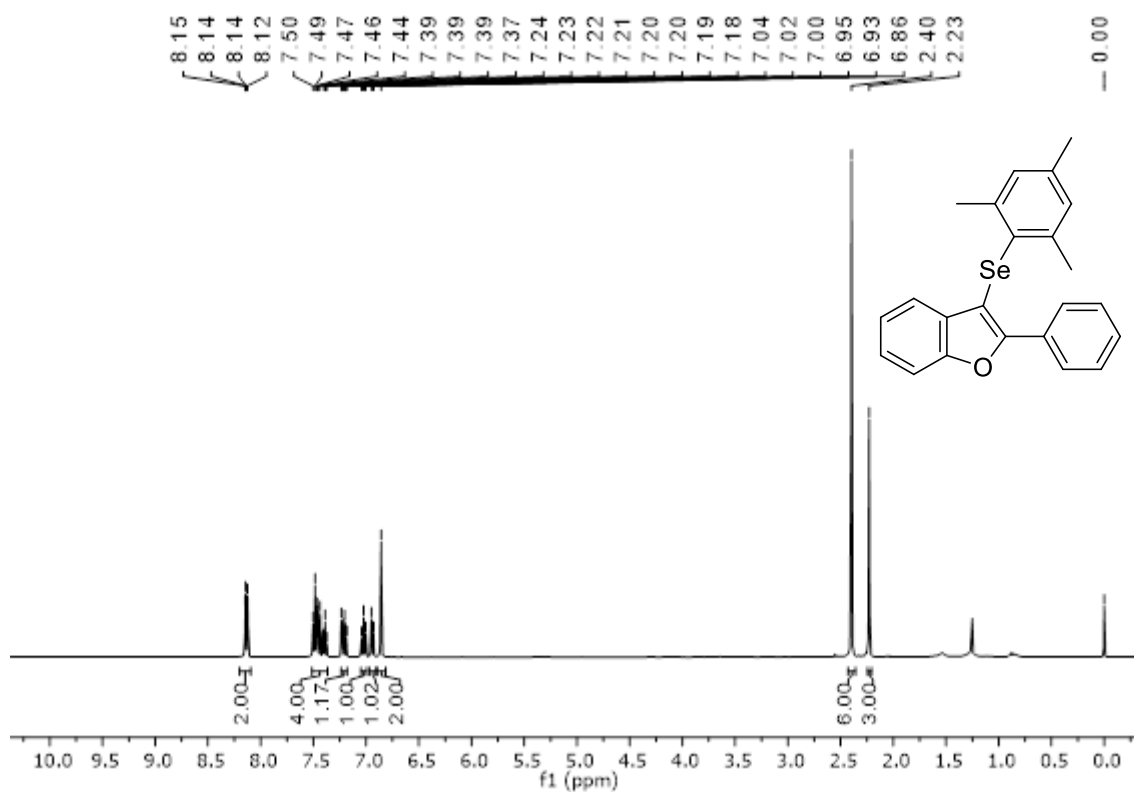


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6g**.

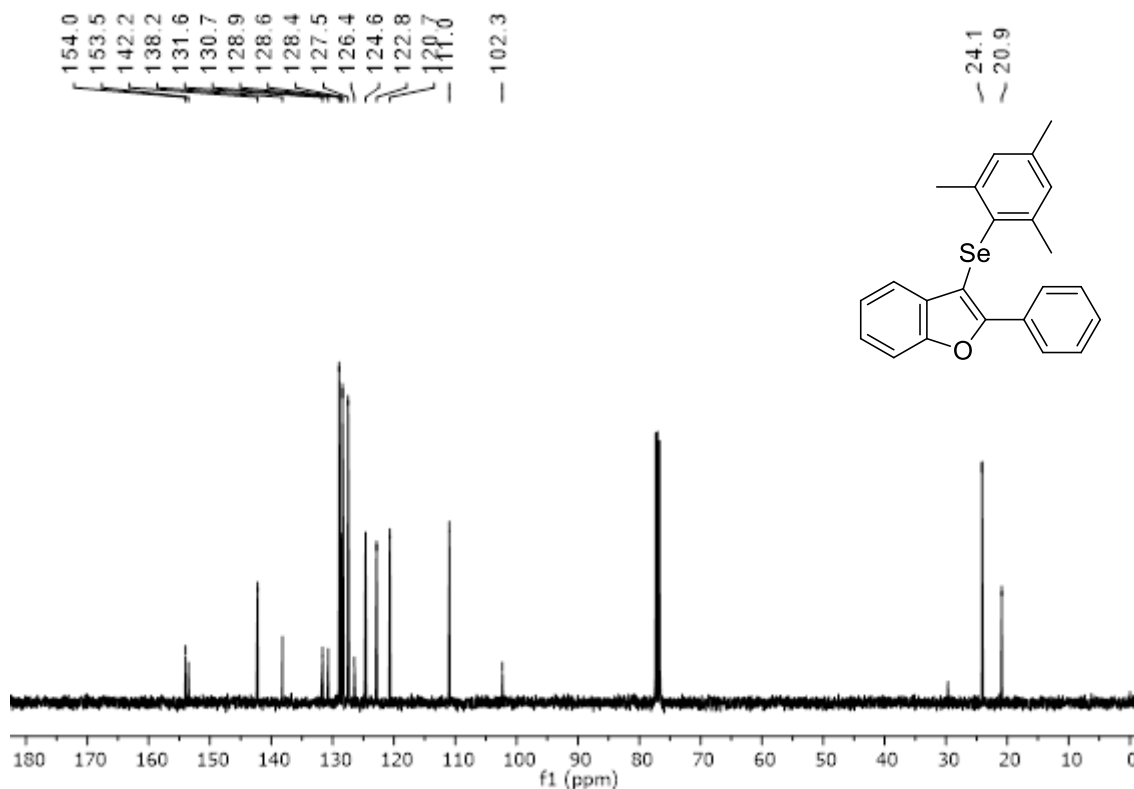


Figura 39: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6g**.

6. Espectros Seleccionados

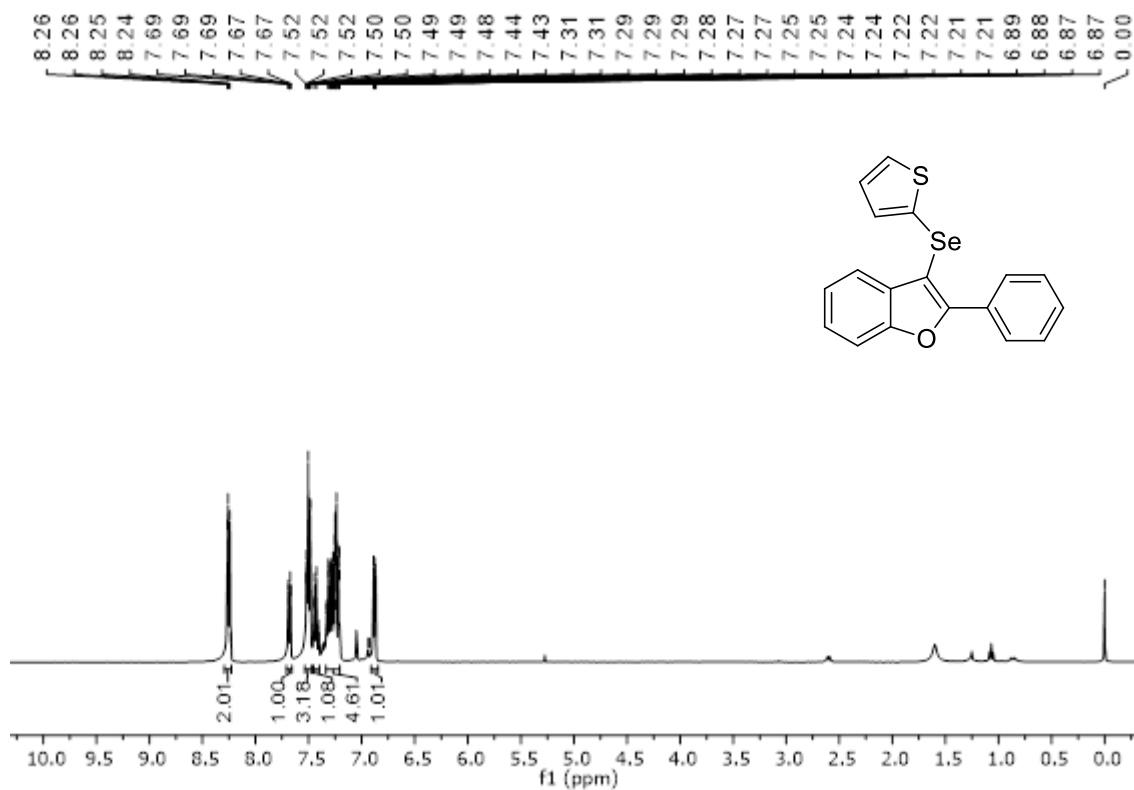


Figura 40: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6h.

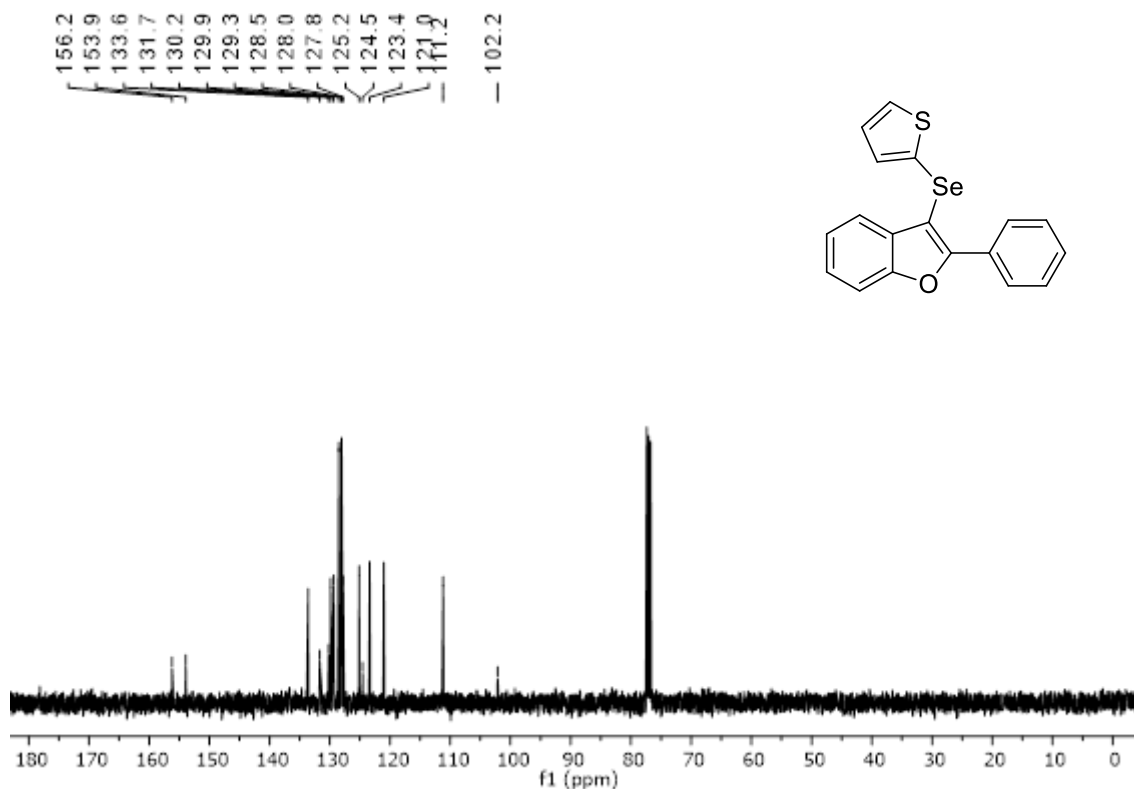


Figura 41: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 6h.

6. Espectros Seleccionados

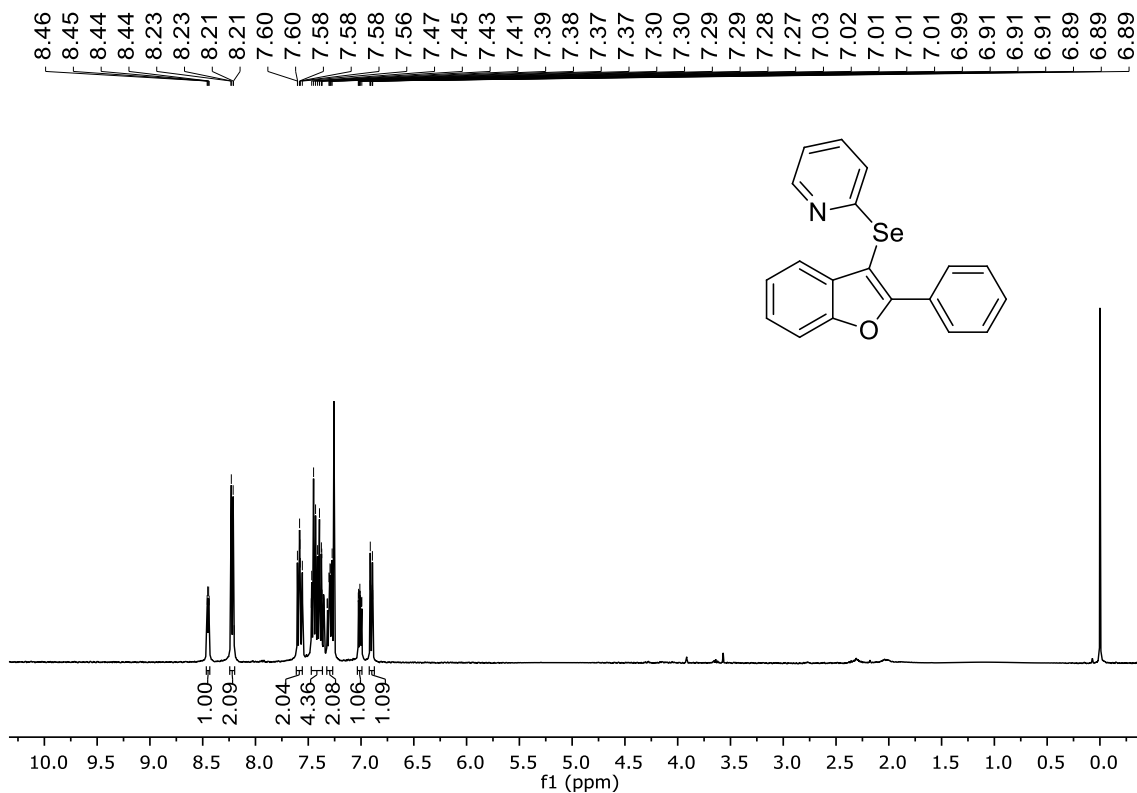


Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6i**.

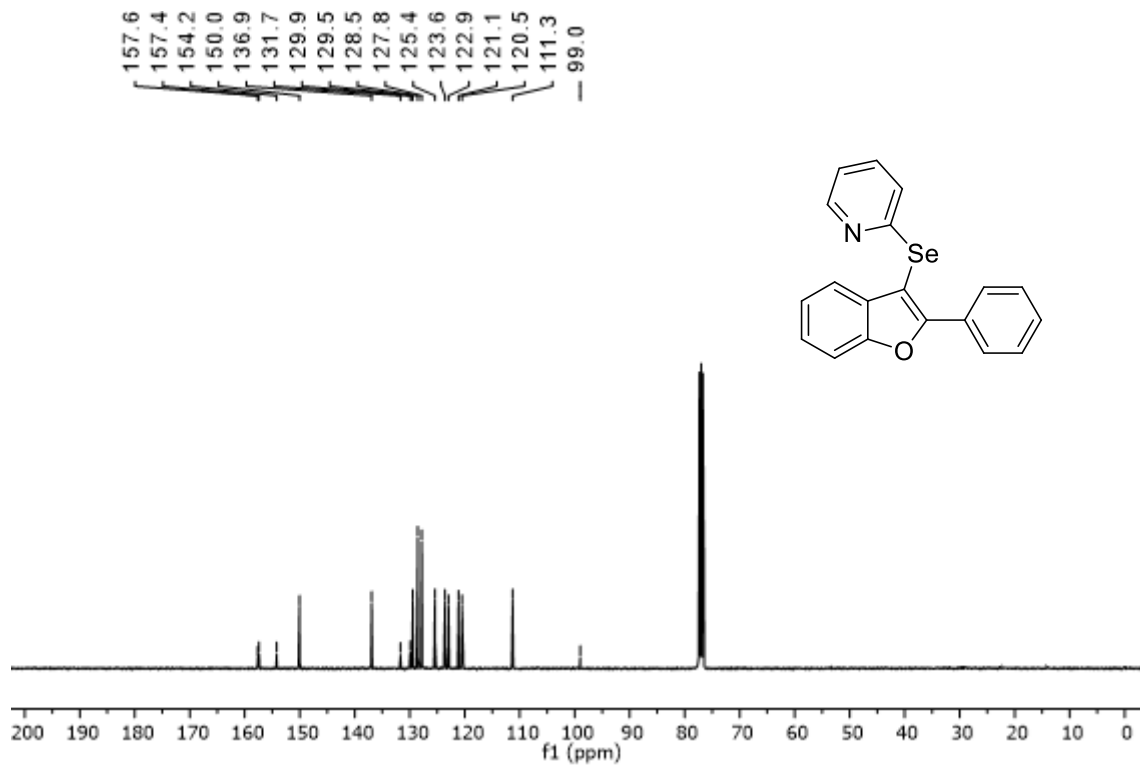


Figura 43: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6i**.

6. Espectros Seleccionados

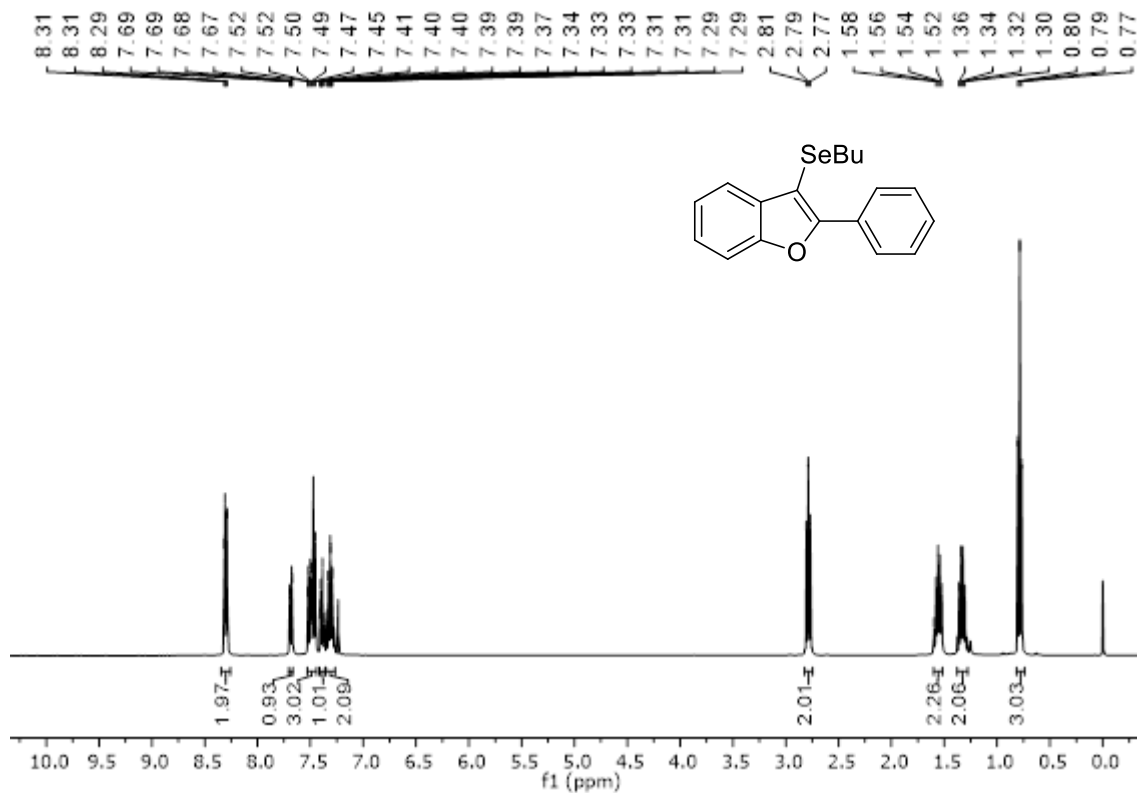


Figura 44: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6j**.

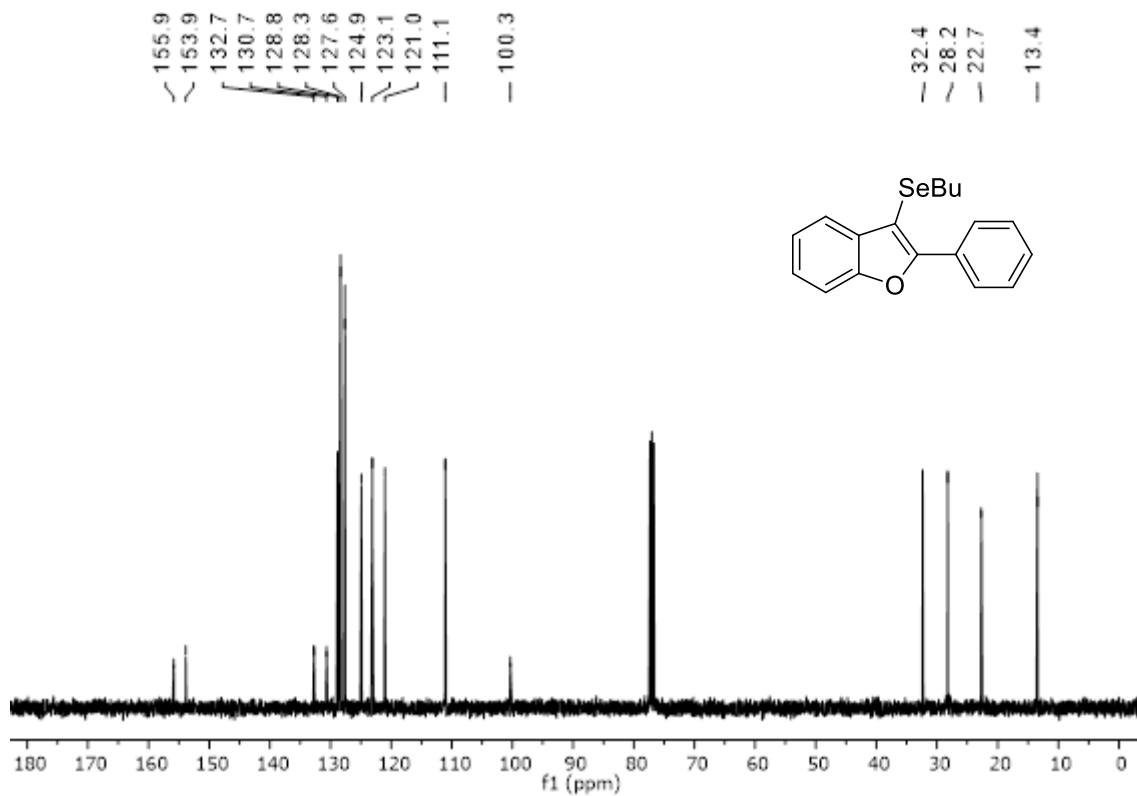


Figura 45: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6j**.

6. Espectros Seleccionados

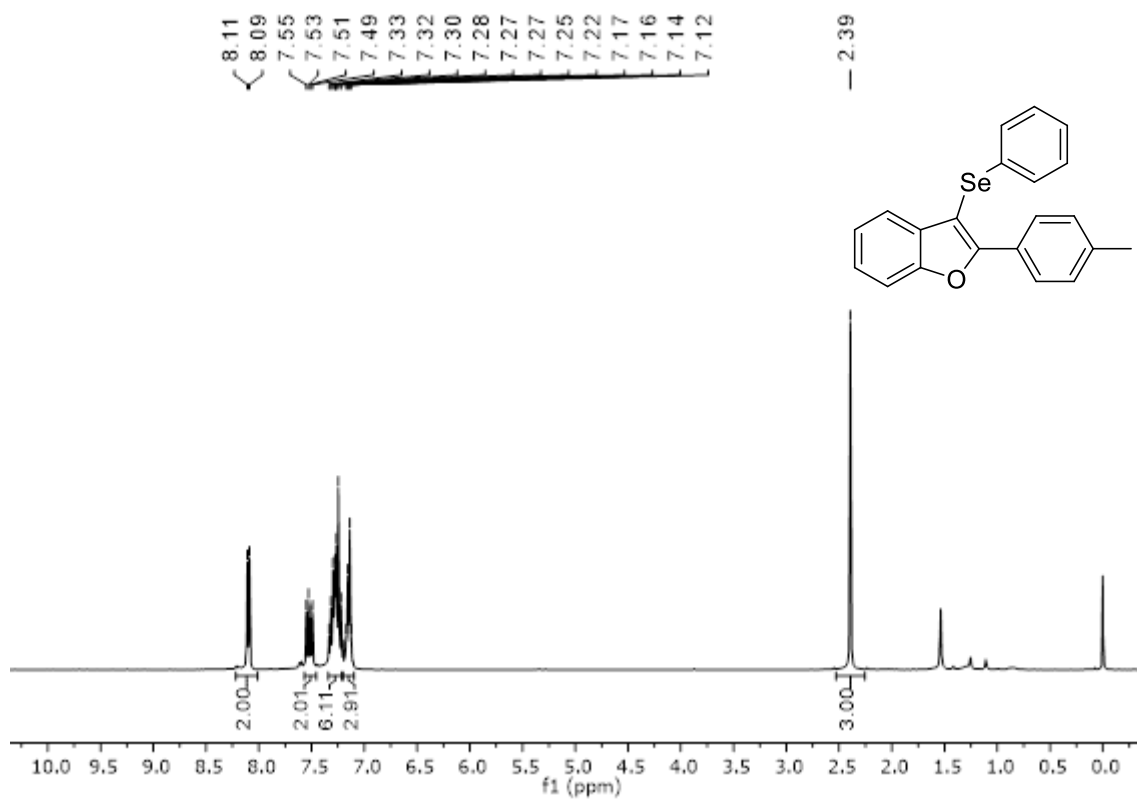


Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6k**.

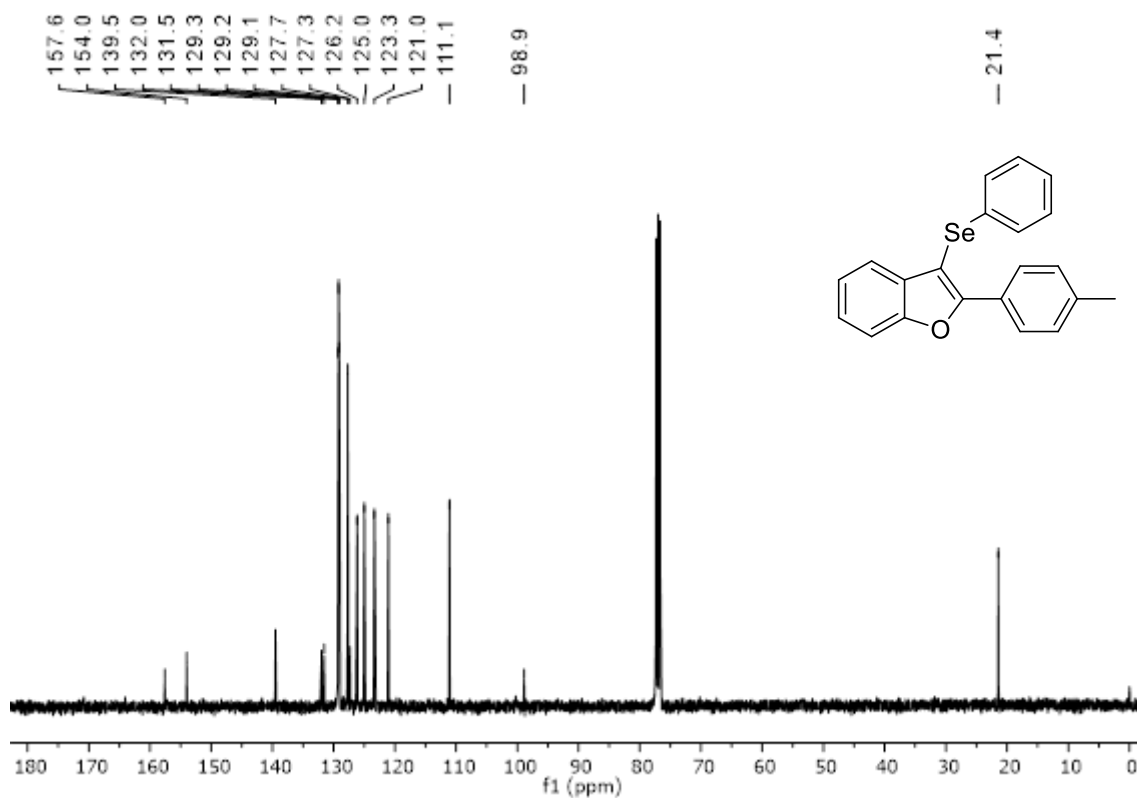


Figura 47: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6k**.

6. Espectros Seleccionados

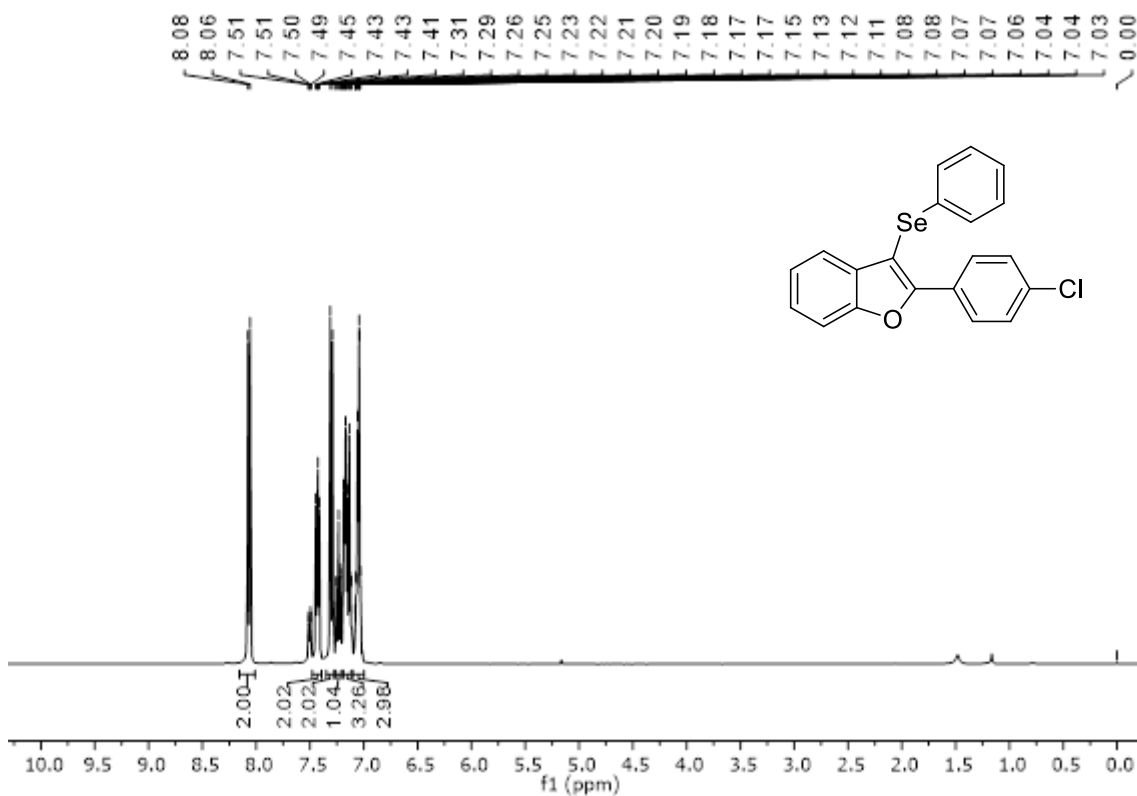


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6I**.

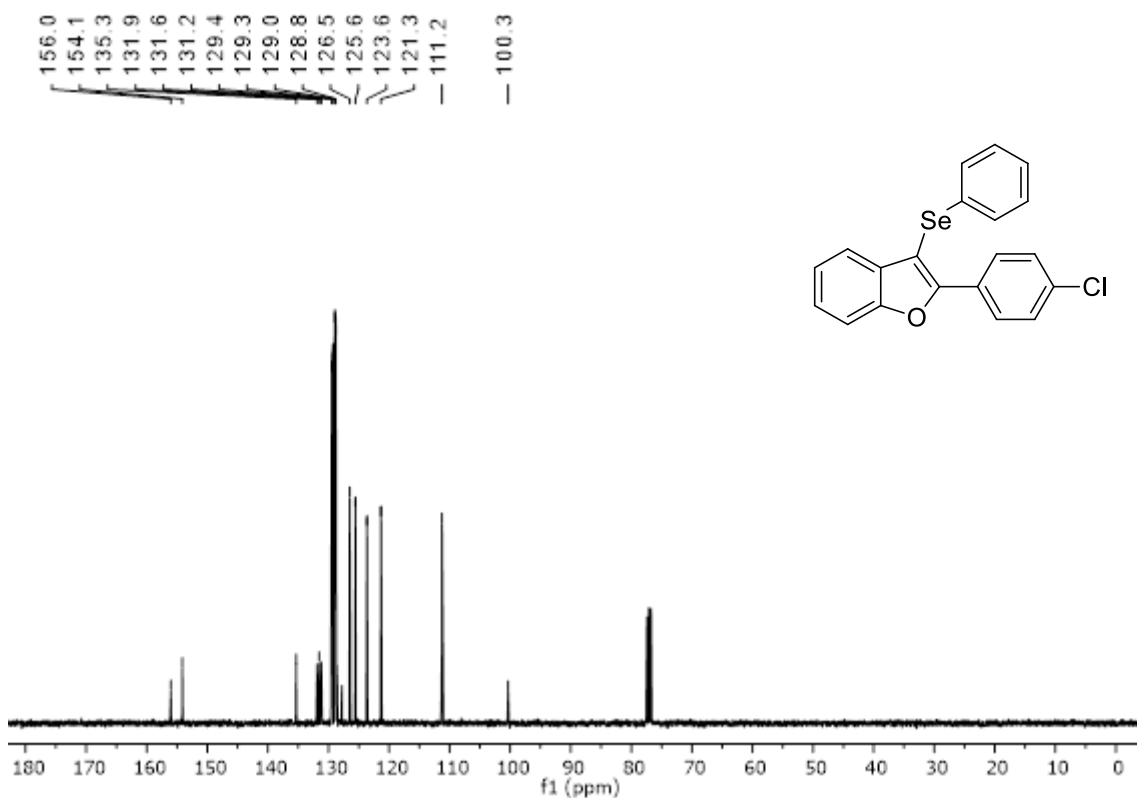


Figura 49: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6I**.

6. Espectros Seleccionados

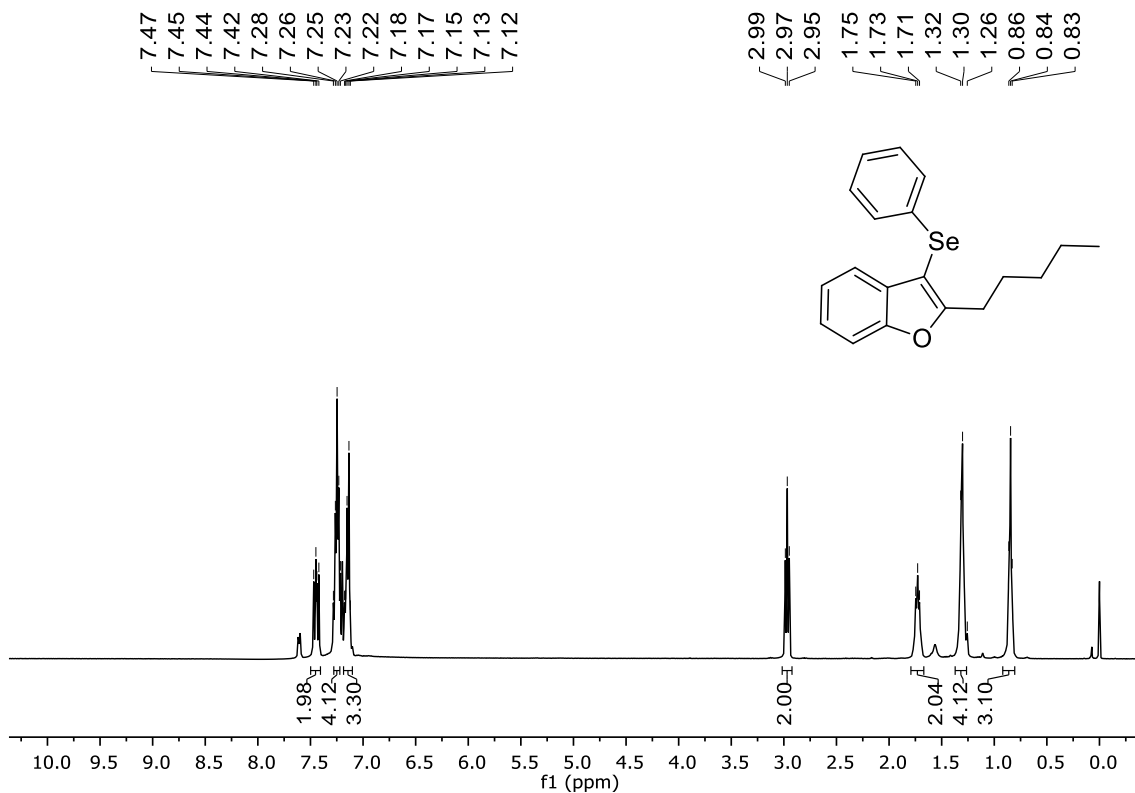


Figura 50: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6m.

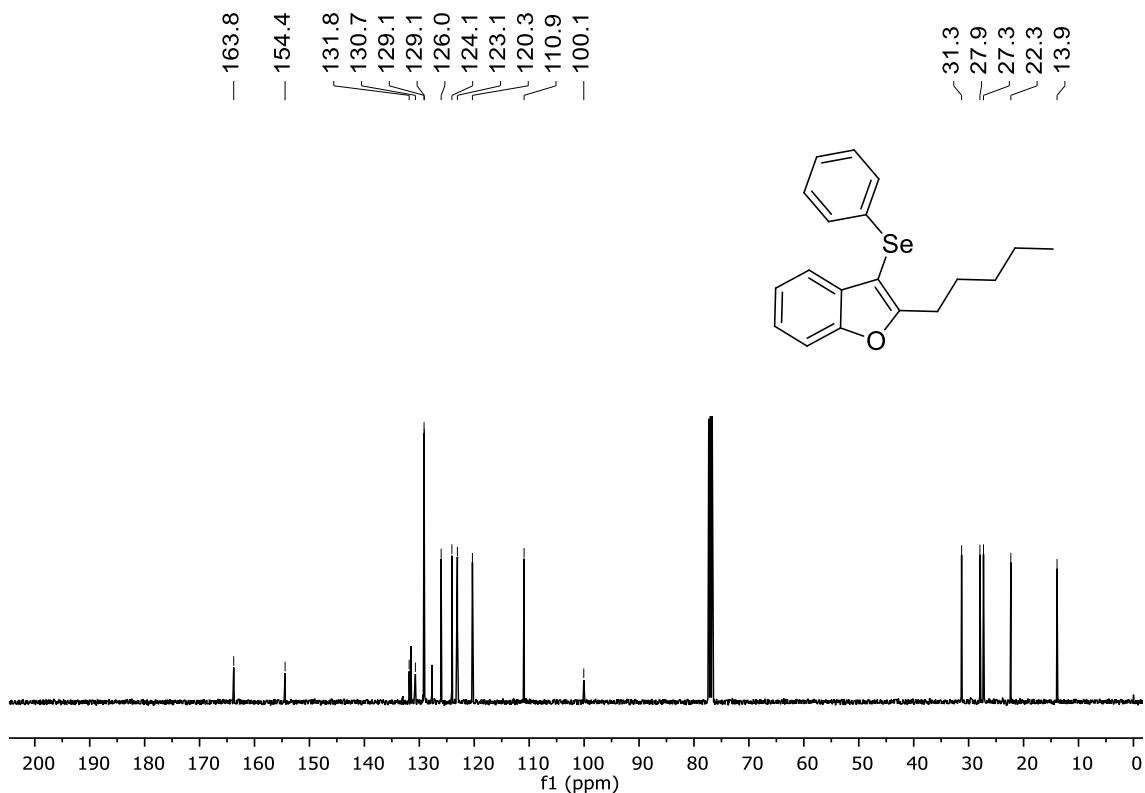


Figura 51: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 6m.

6. Espectros Seleccionados

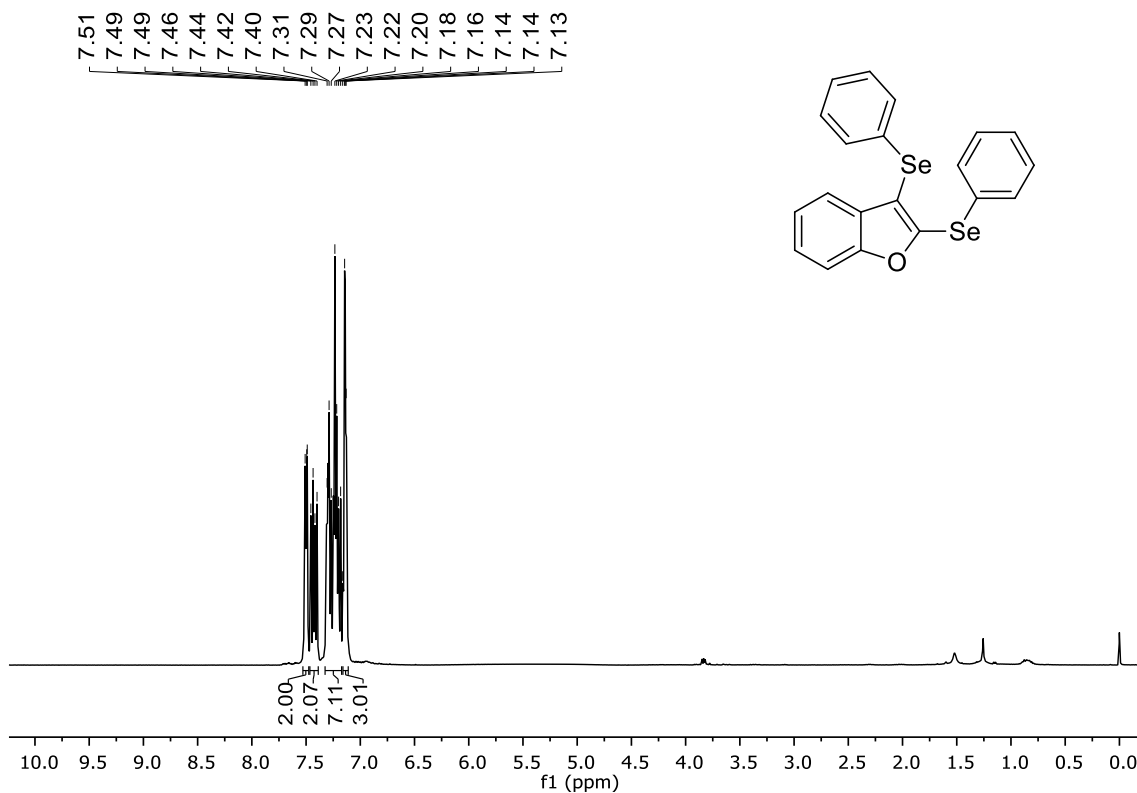


Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6n**.

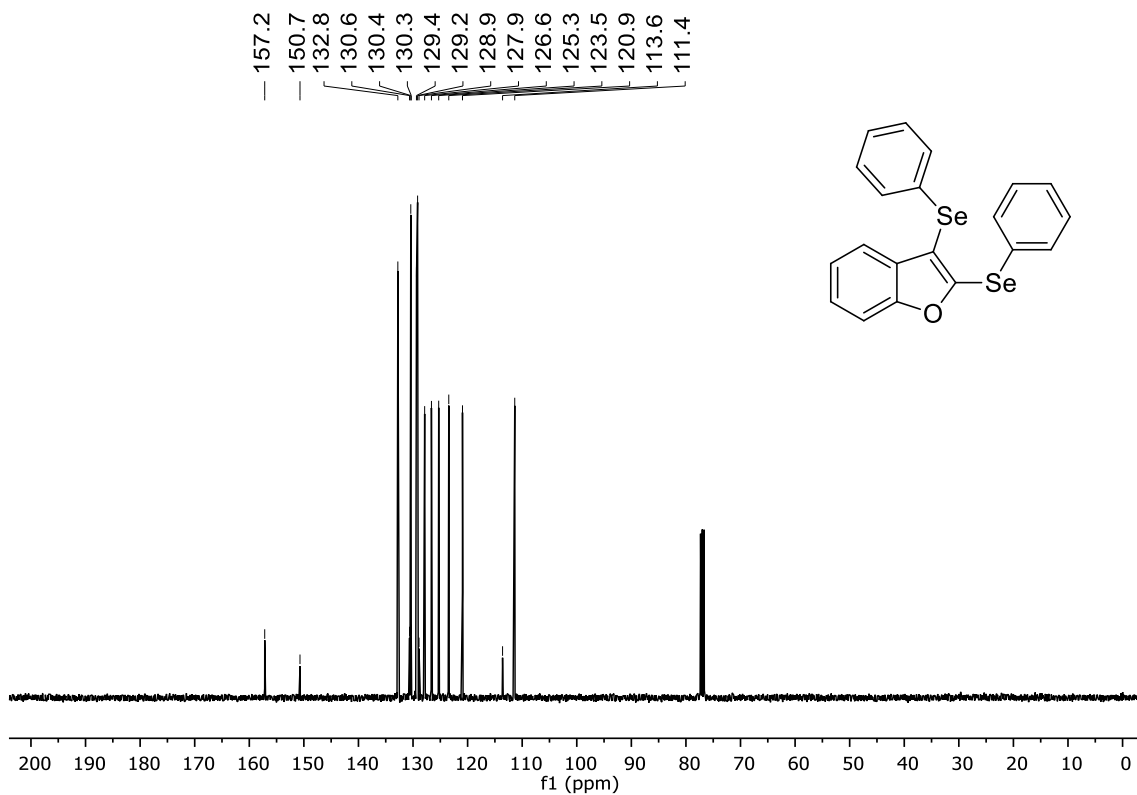


Figura 53: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **6n**.

6. Espectros Seleccionados

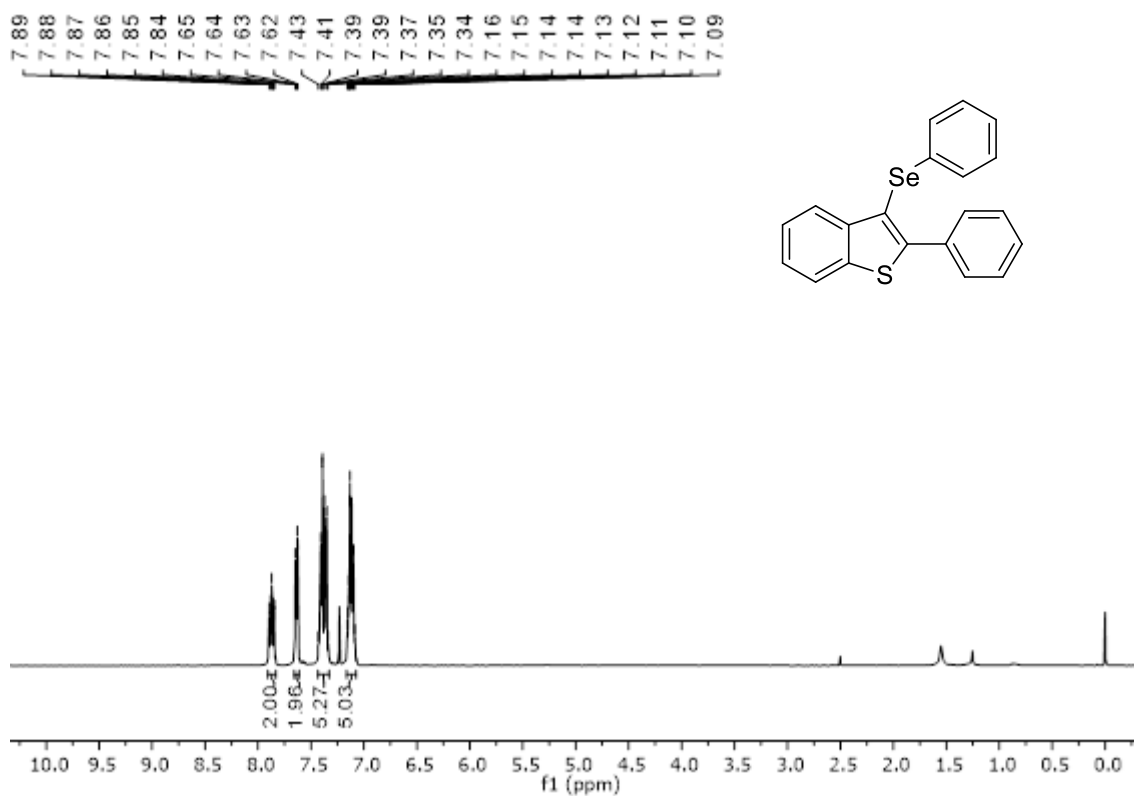


Figura 54: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 7a.

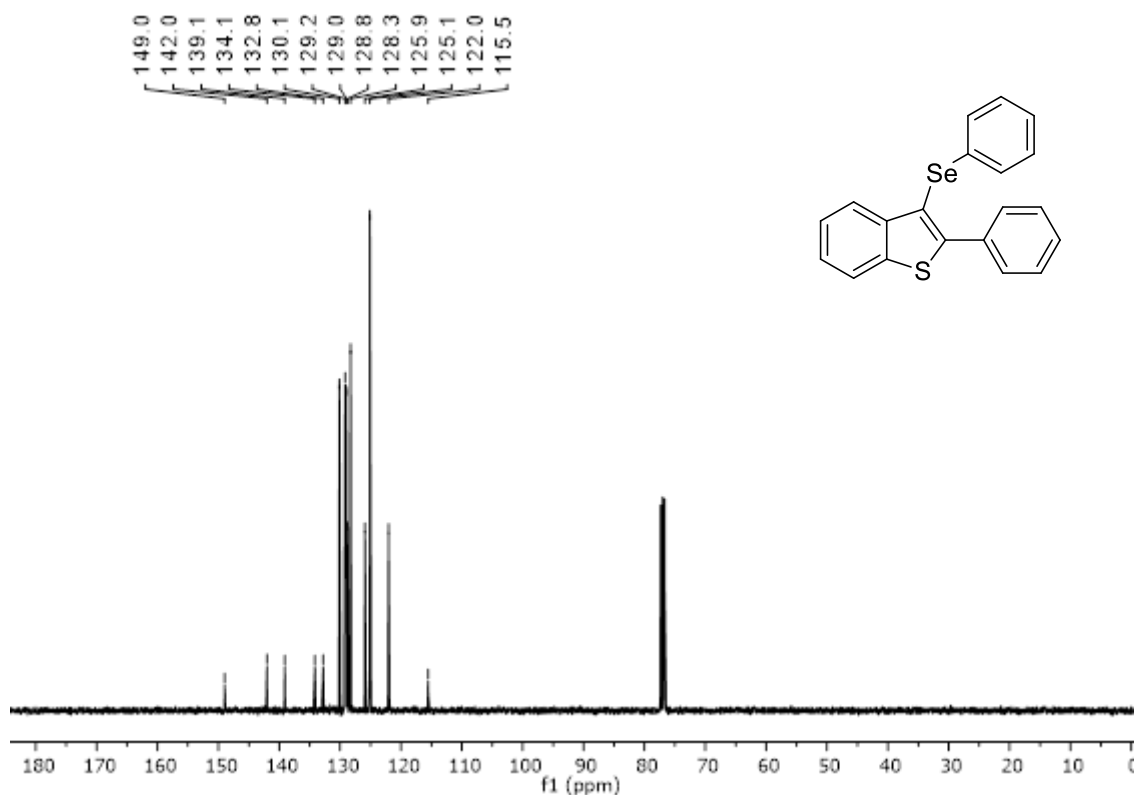


Figura 55: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 7a.

6. Espectros Seleccionados

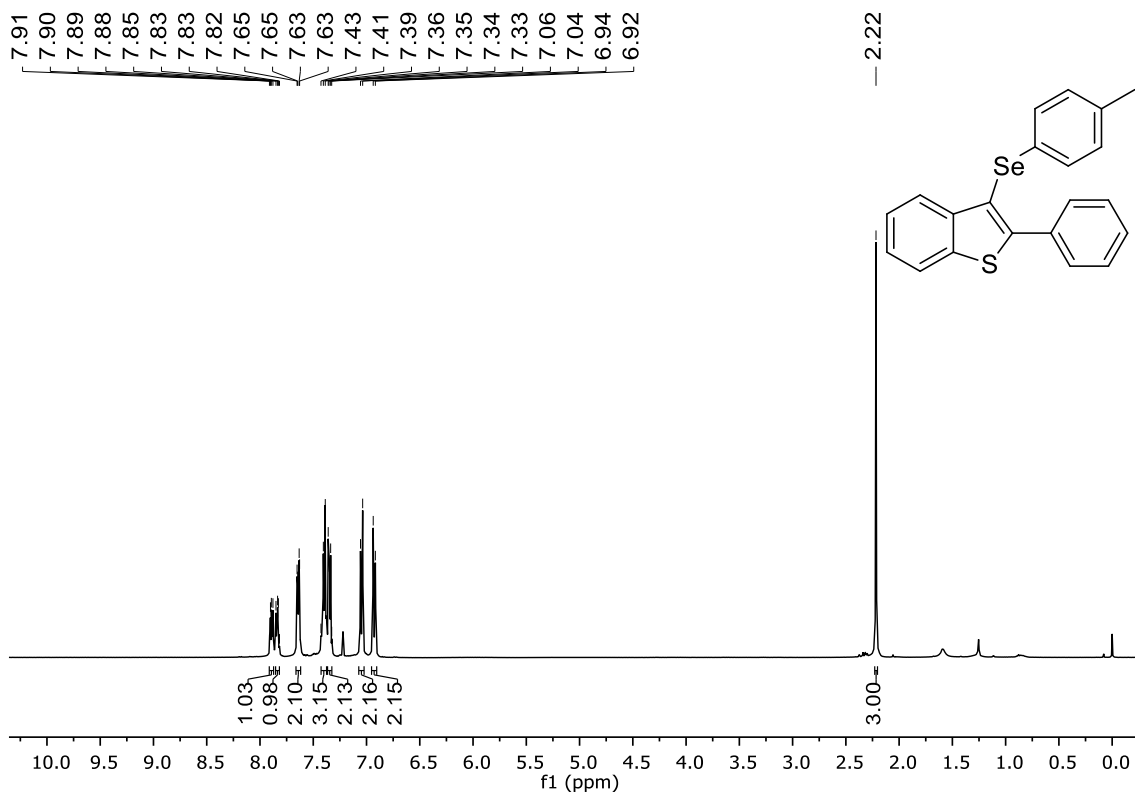


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7b**.

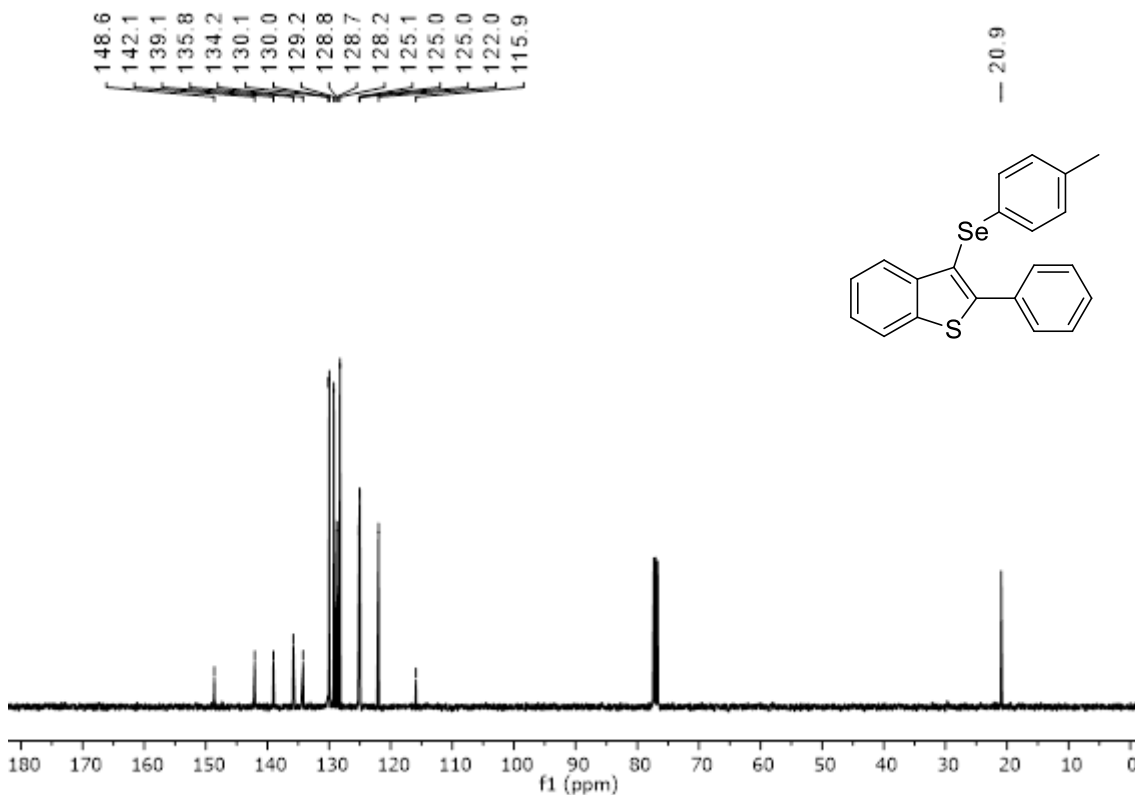


Figura 57: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **7b**.

6. Espectros Seleccionados

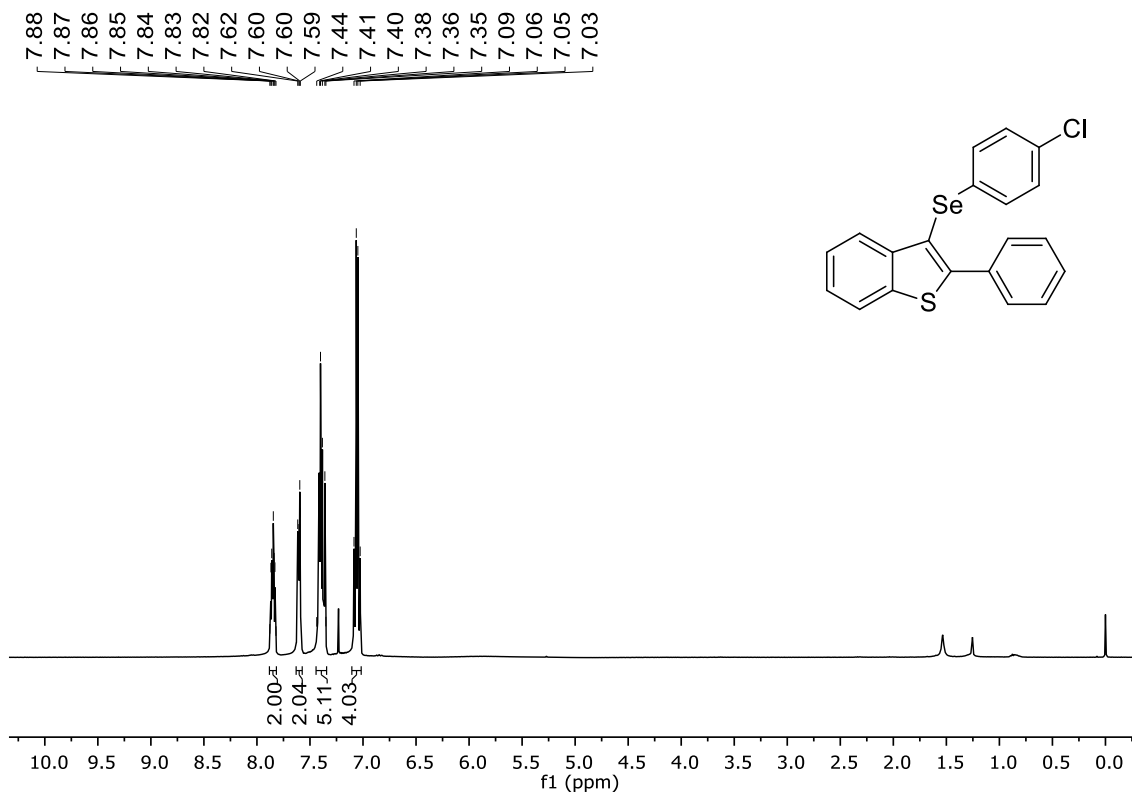


Figura 58: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7c**.

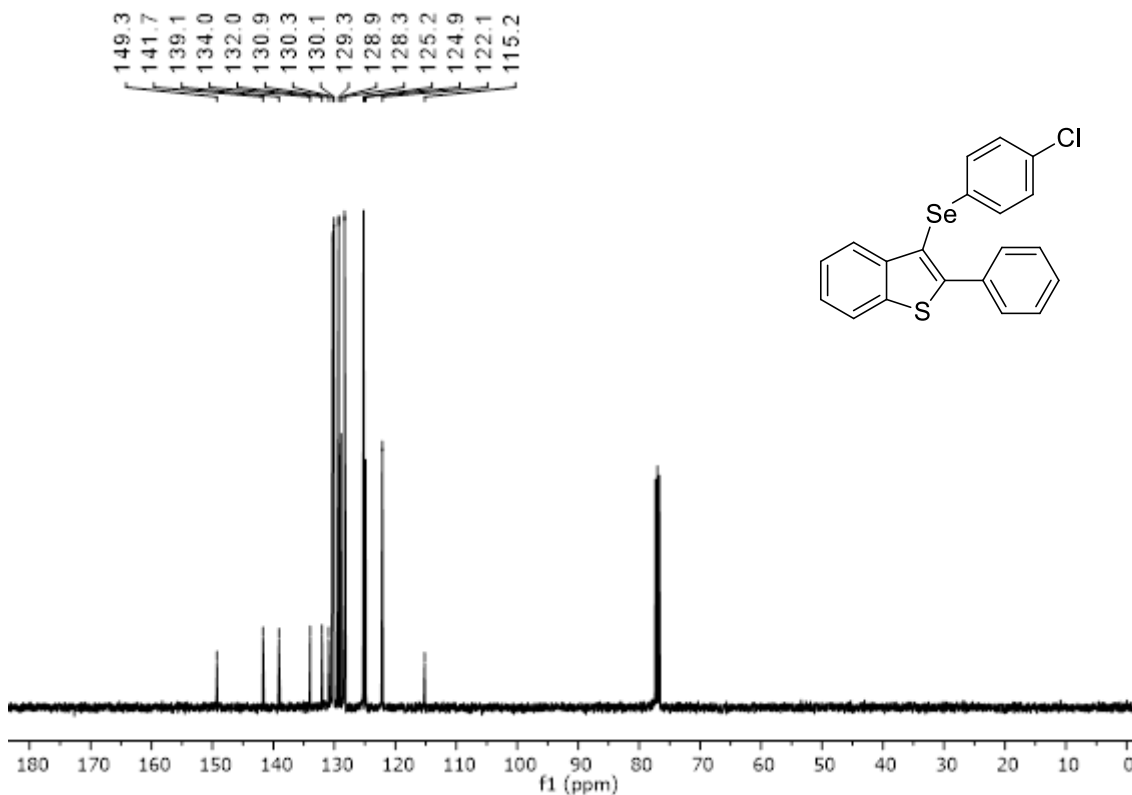


Figura 59: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **7c**.

6. Espectros Seleccionados

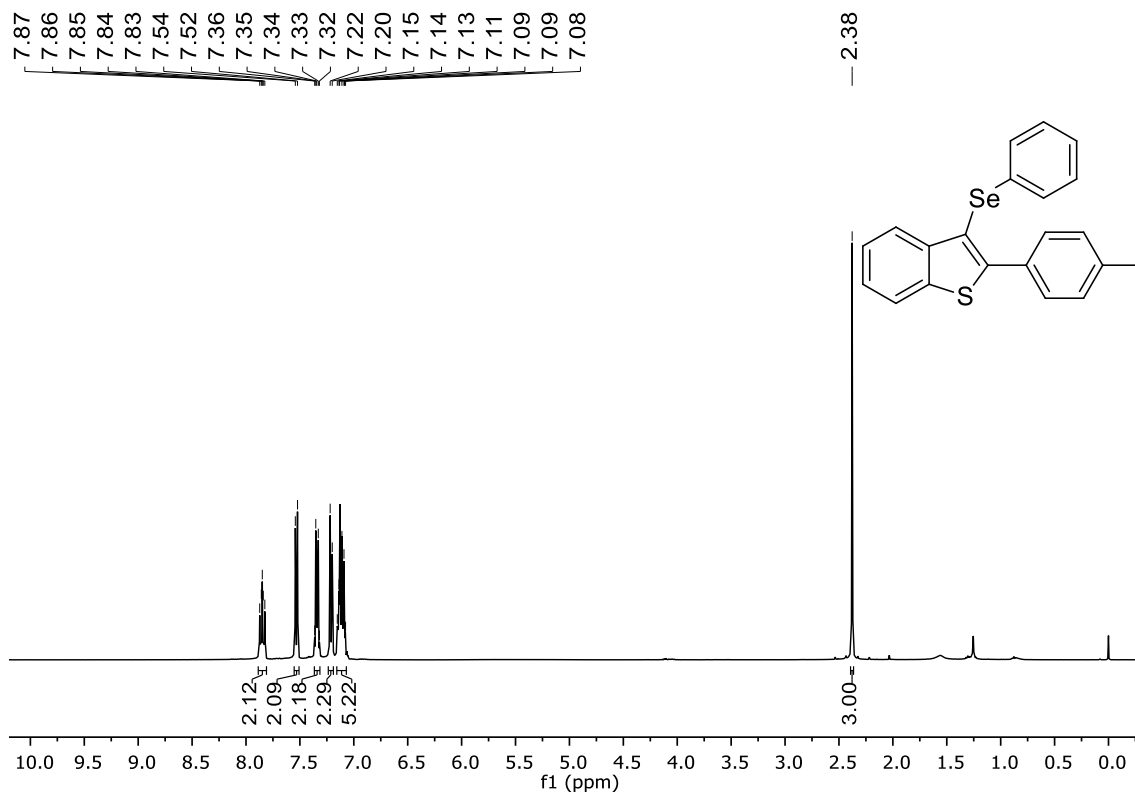


Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7d.

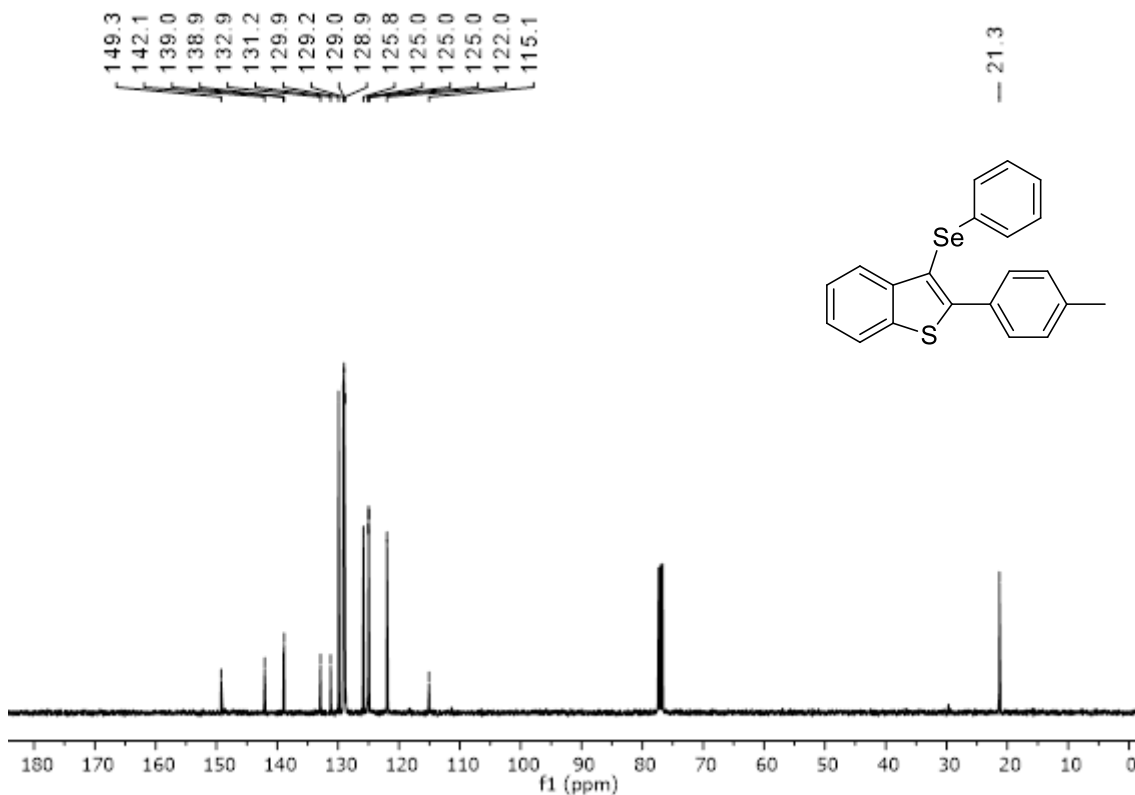


Figura 61: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto 7d.

6. Espectros Seleccionados

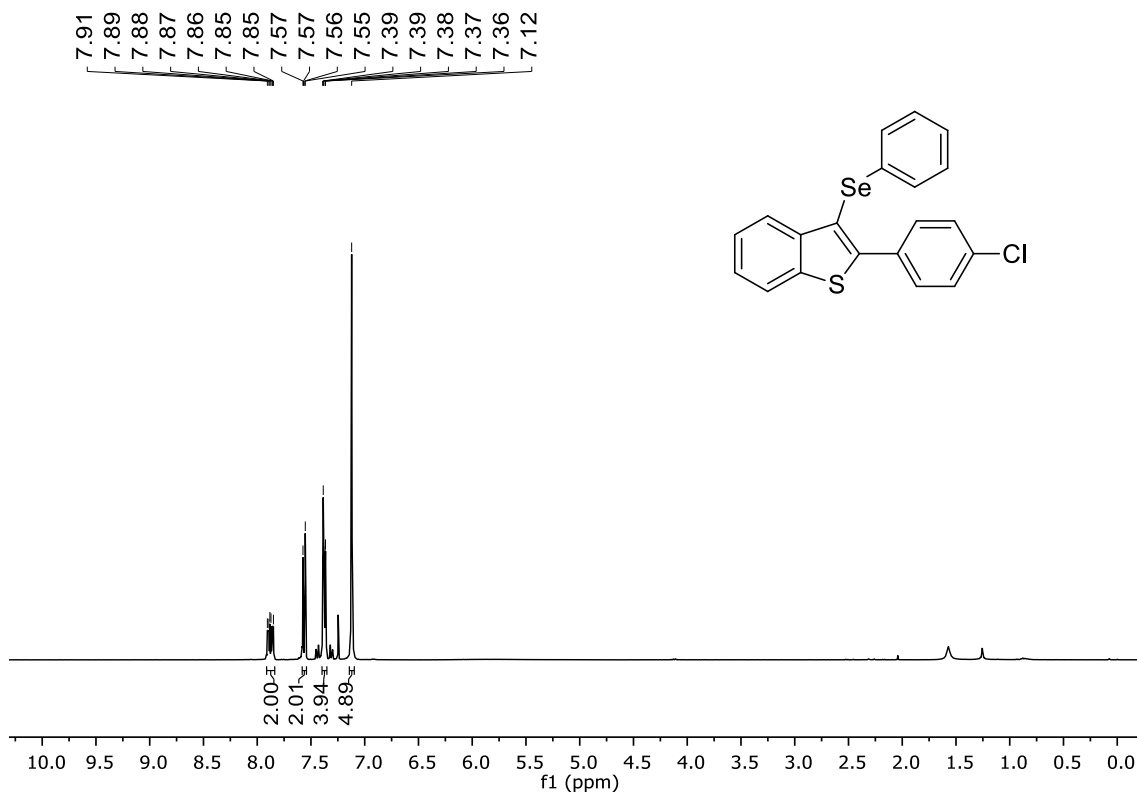


Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7e**.

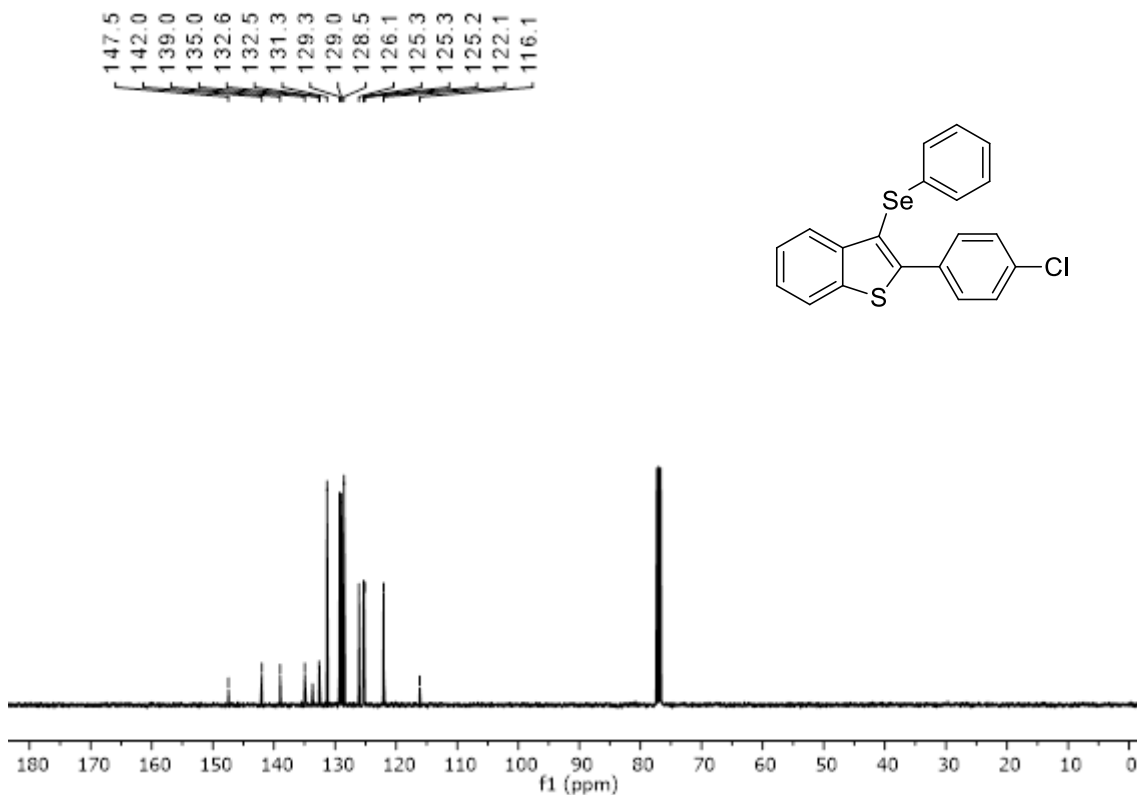


Figura 63: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **7e**.

6. Espectros Seleccionados

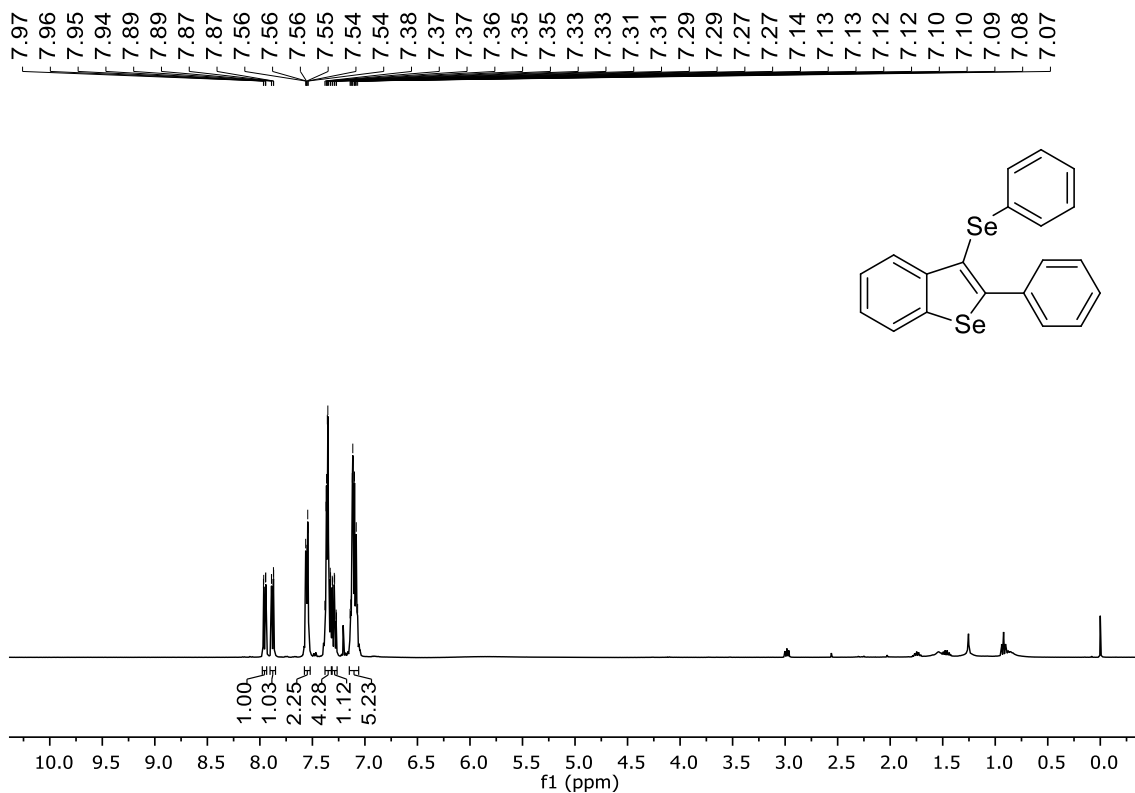


Figura 64: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 8a.

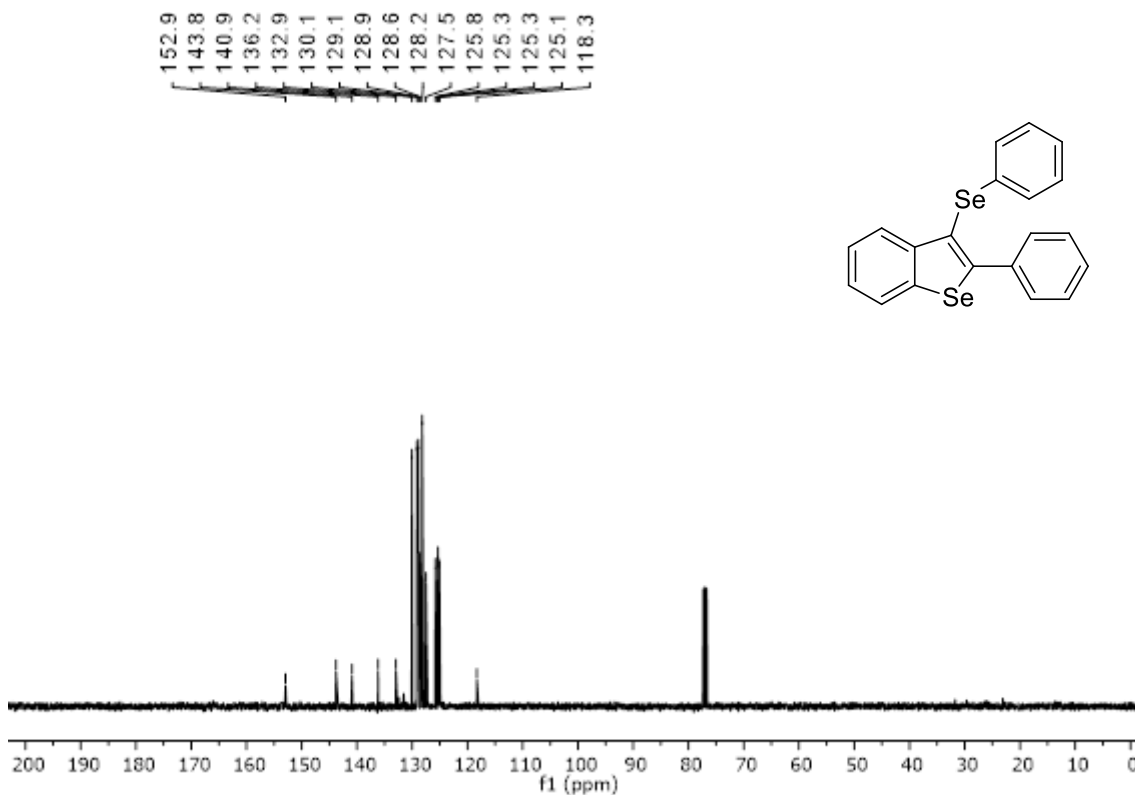


Figura 65: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 8a.

6. Espectros Seleccionados

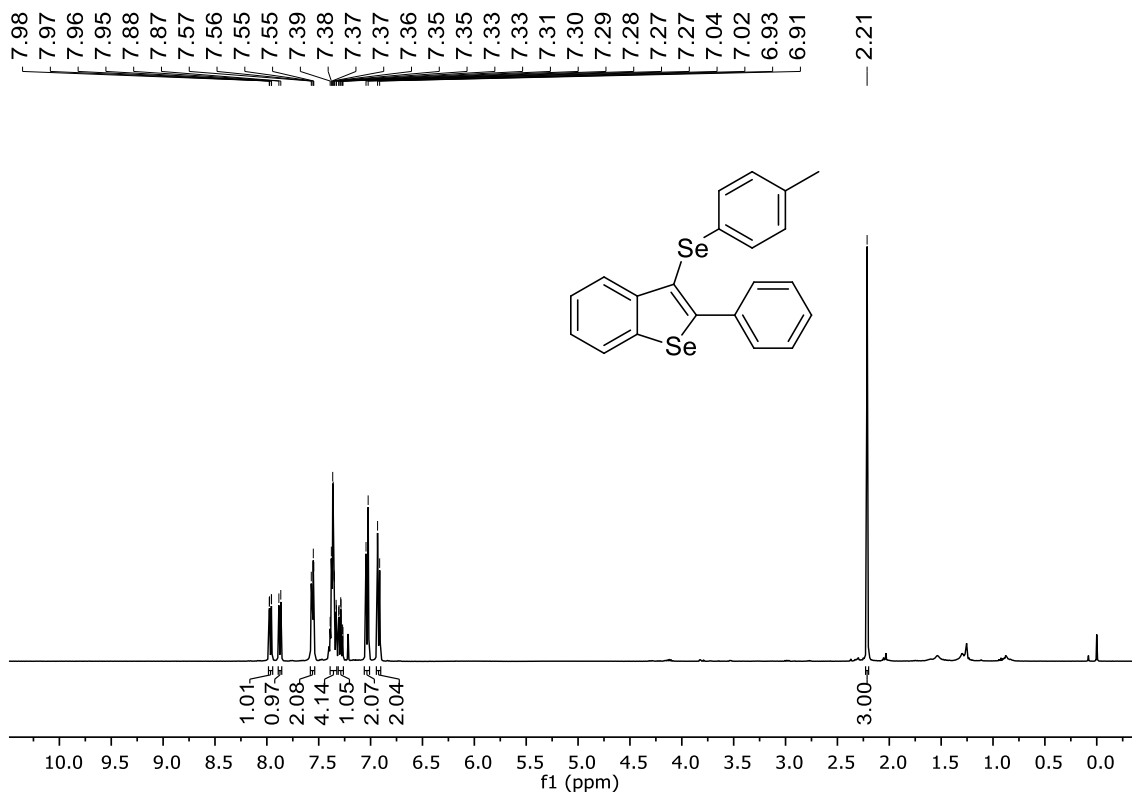


Figura 66: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 8b.

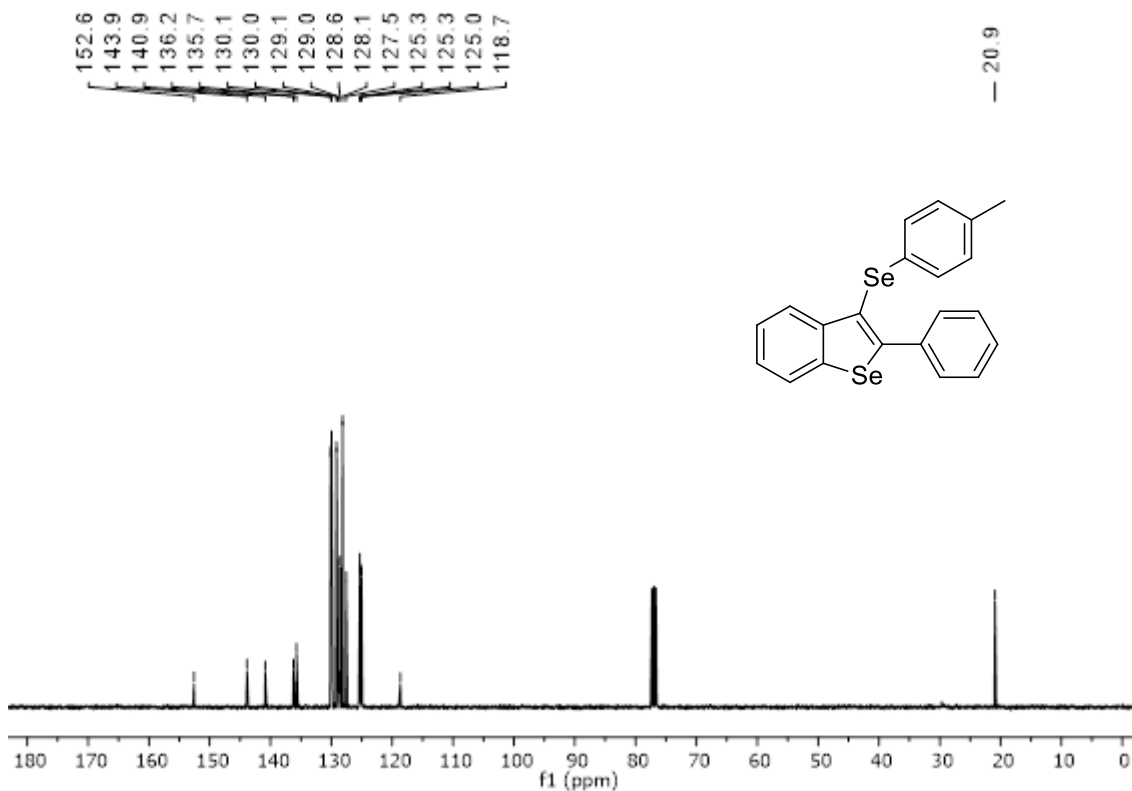


Figura 67: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 8b.

6. Espectros Seleccionados

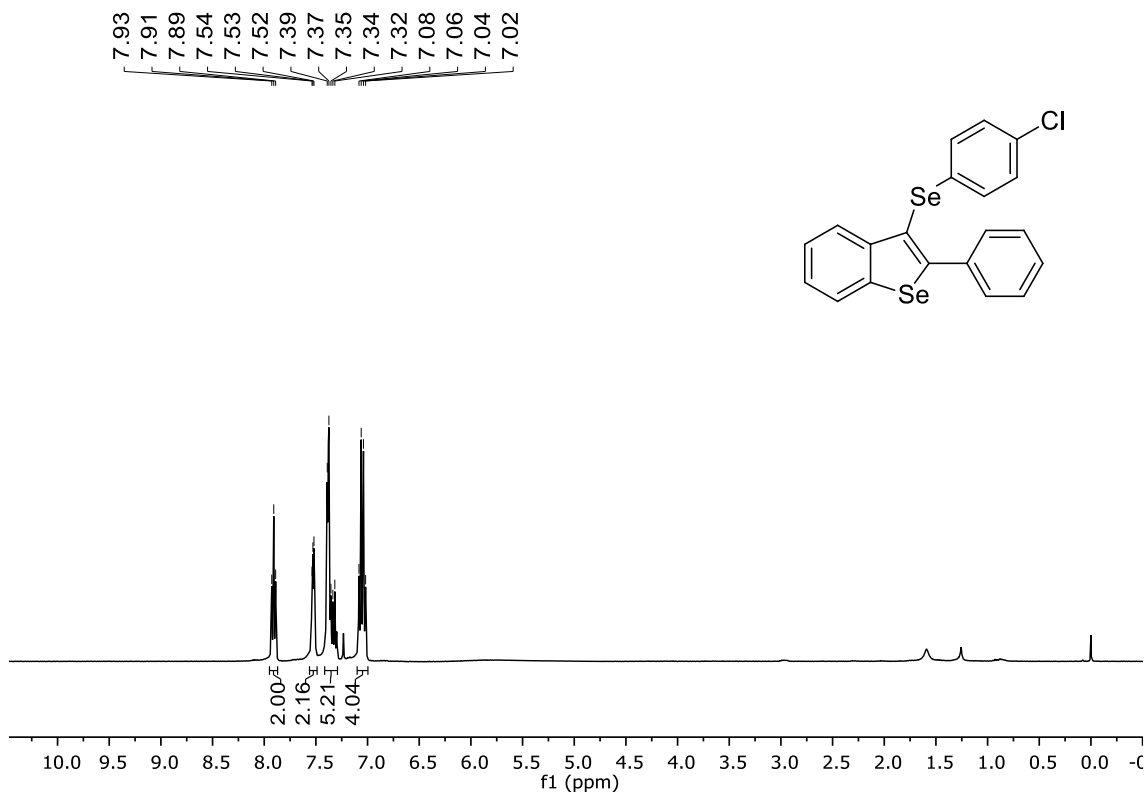


Figura 68: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.

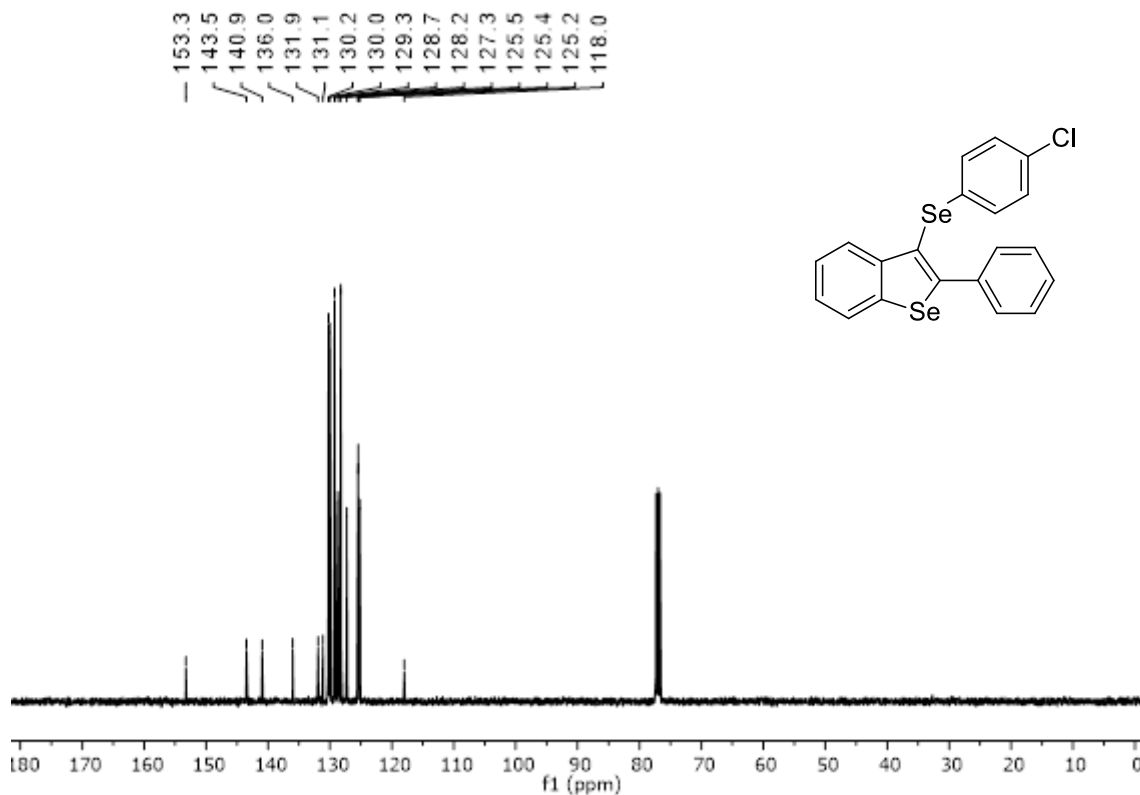


Figura 69: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.

6. Espectros Seleccionados

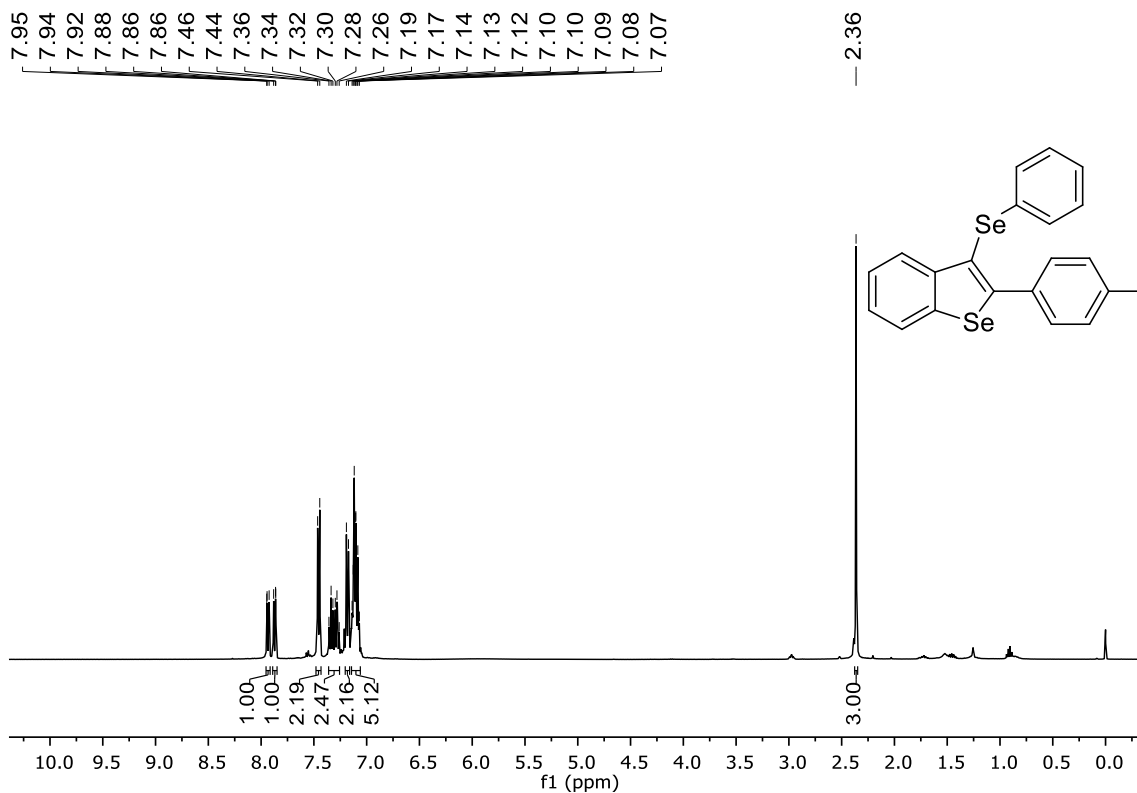


Figura 70: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 8d.

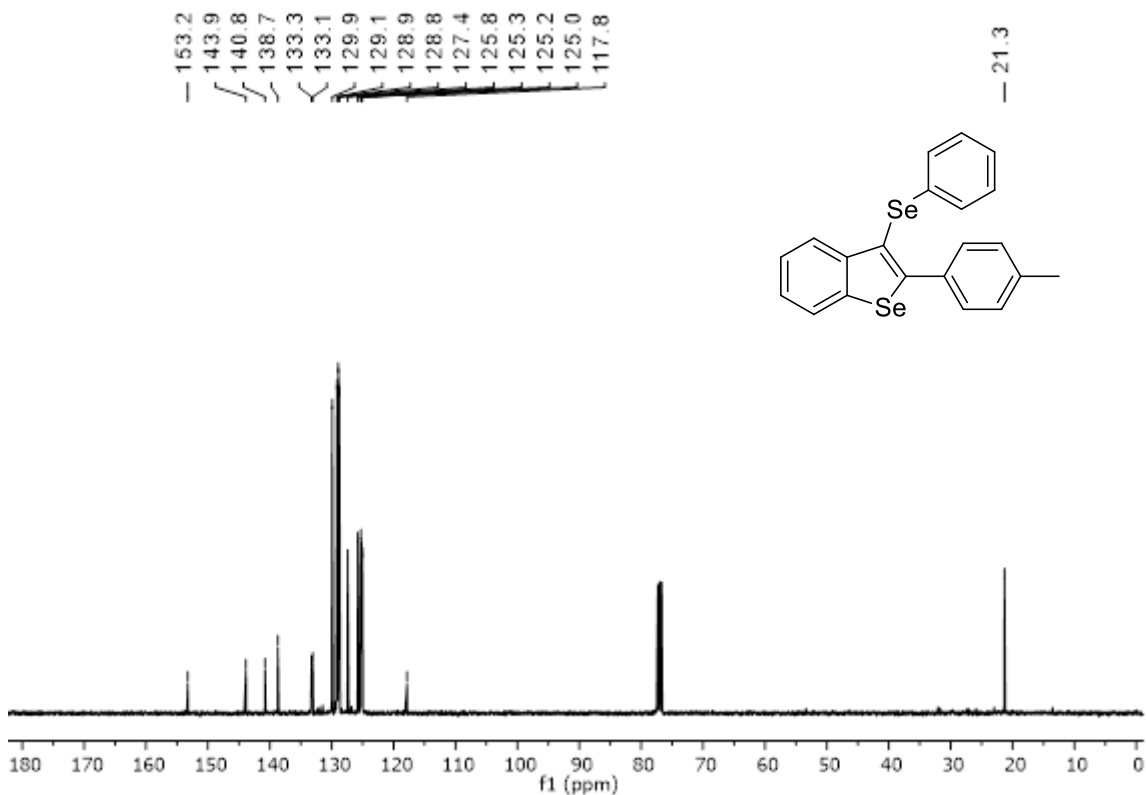


Figura 71: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 8d.

6. Espectros Seleccionados

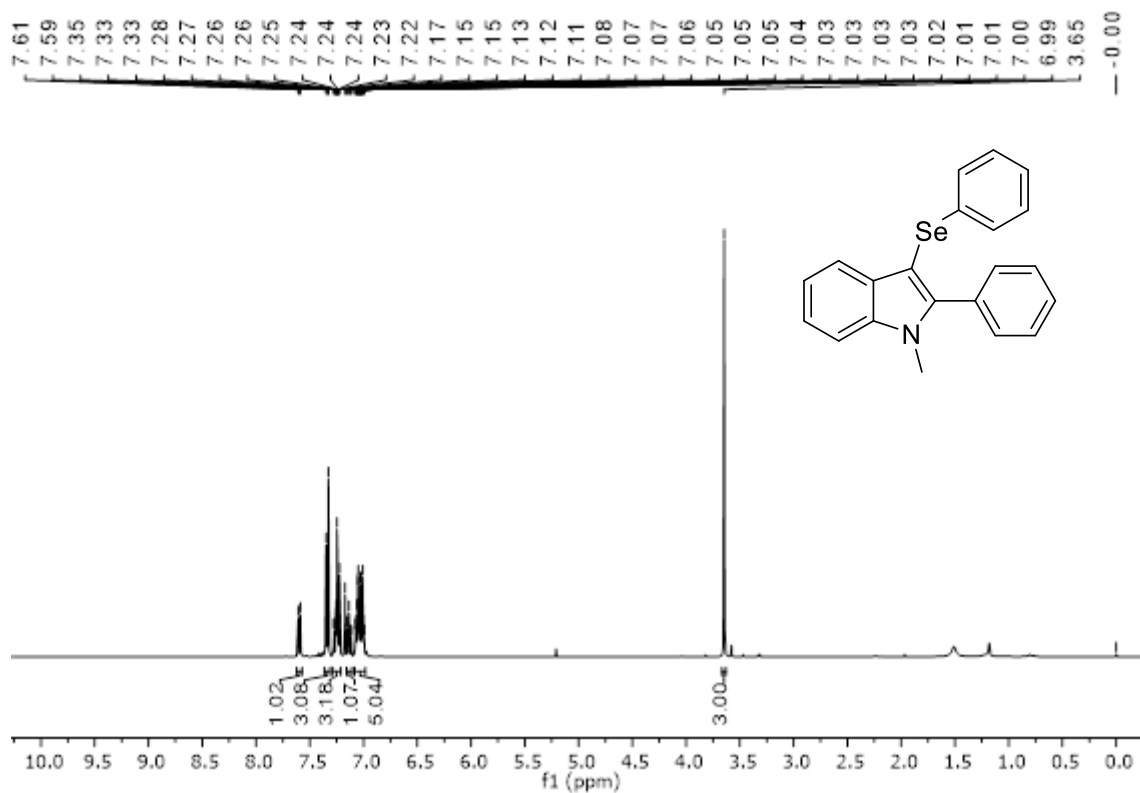


Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 17.

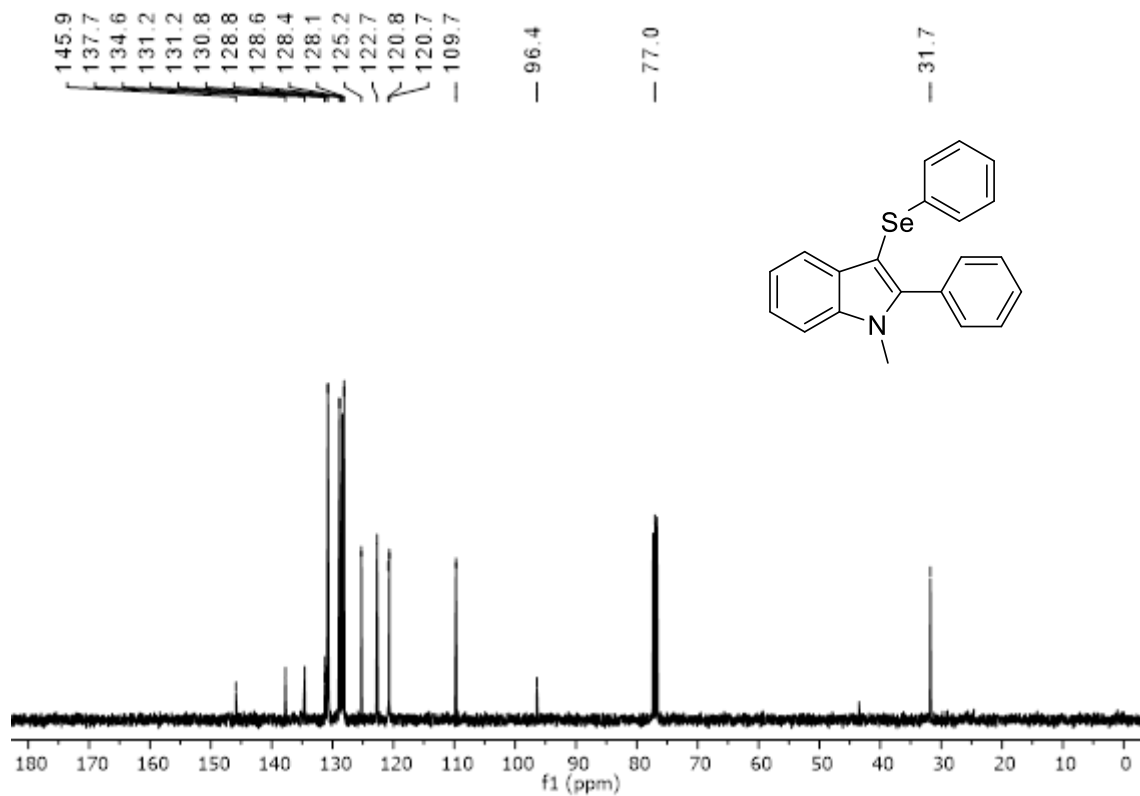


Figura 73: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto 17.

6. Espectros Seleccionados

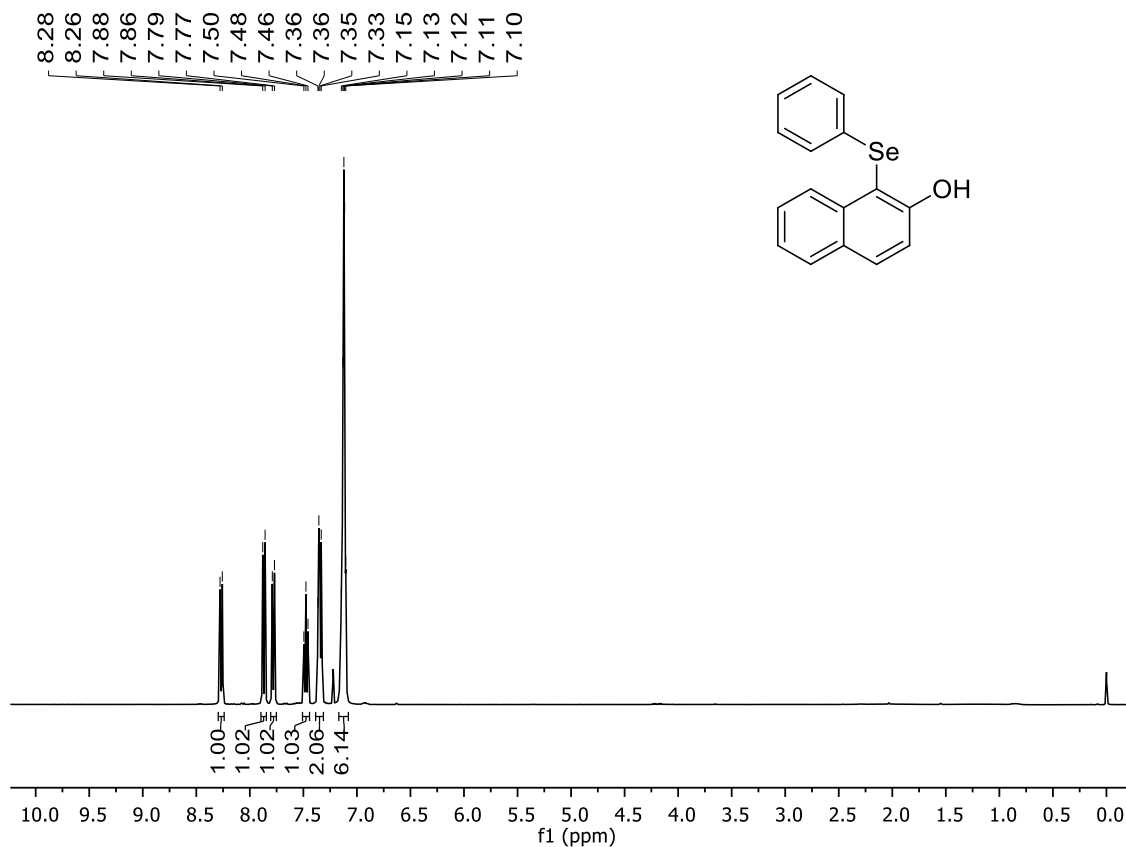


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 10a.

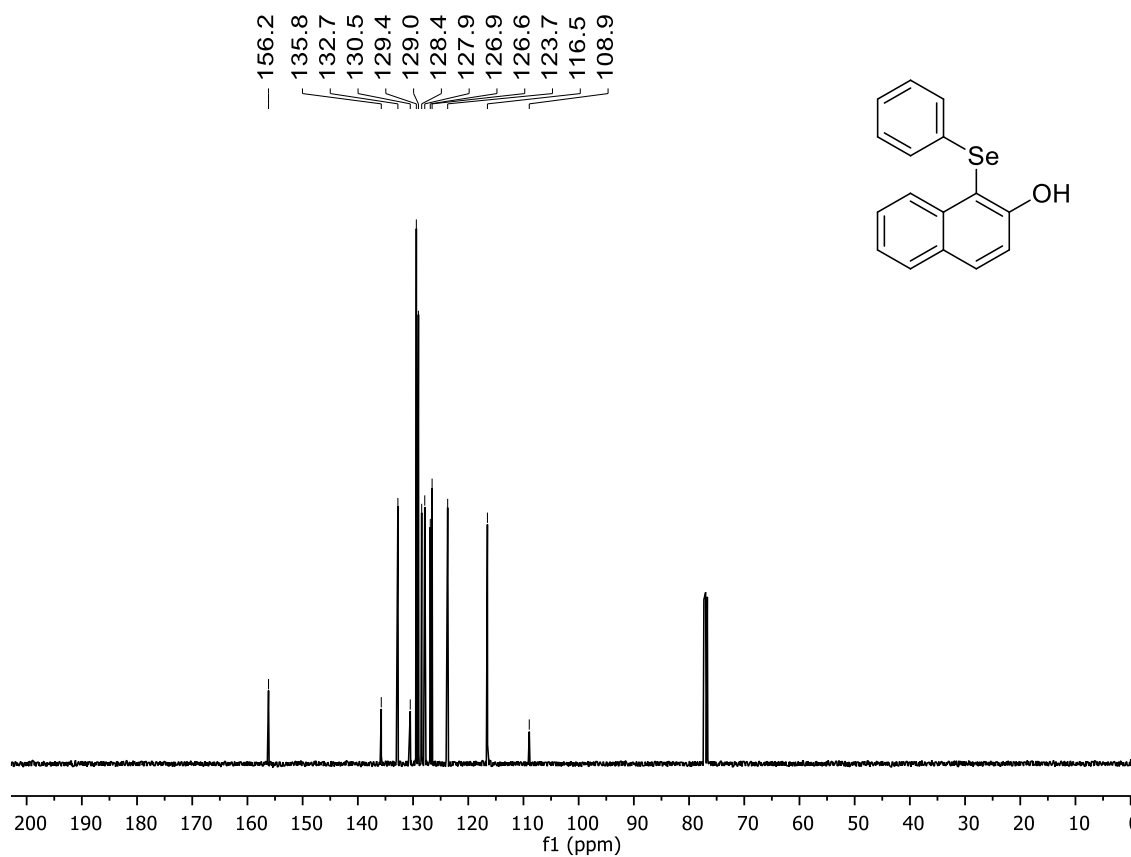


Figura 75: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto 10a.

6. Espectros Seleccionados

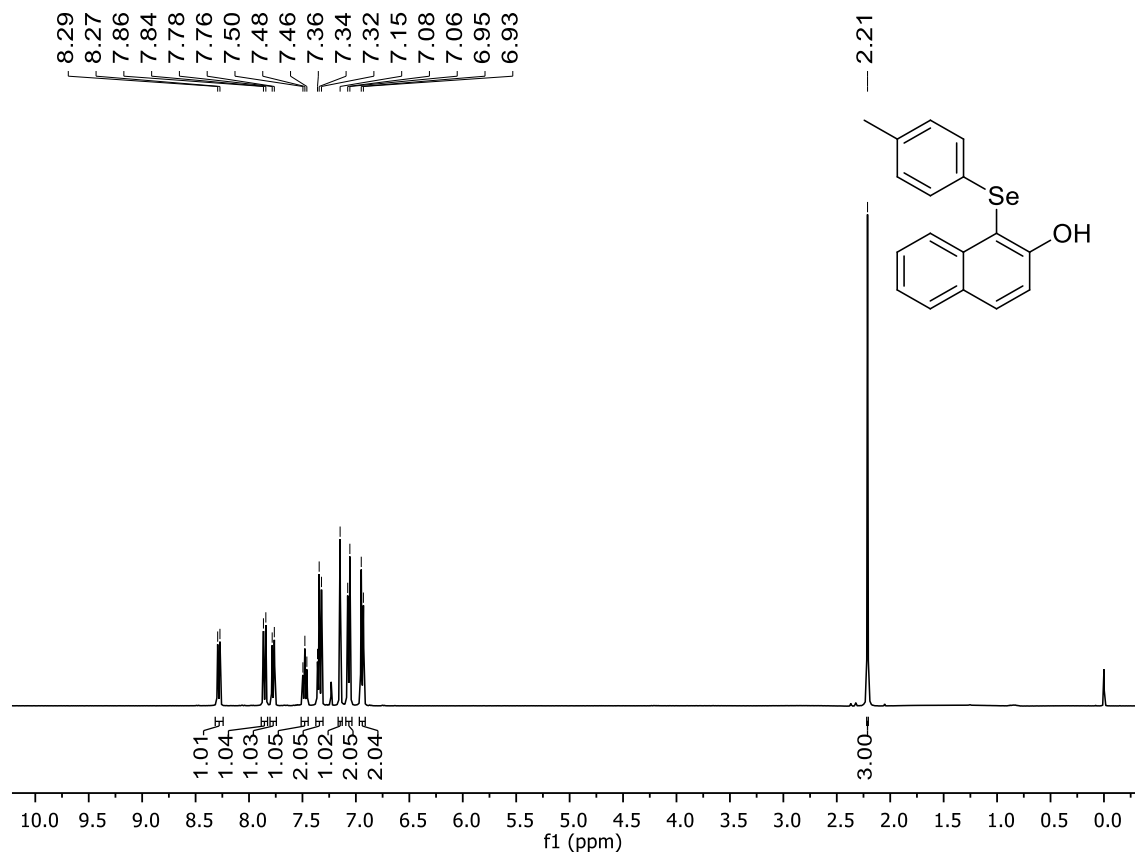


Figura 76: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **10b**.

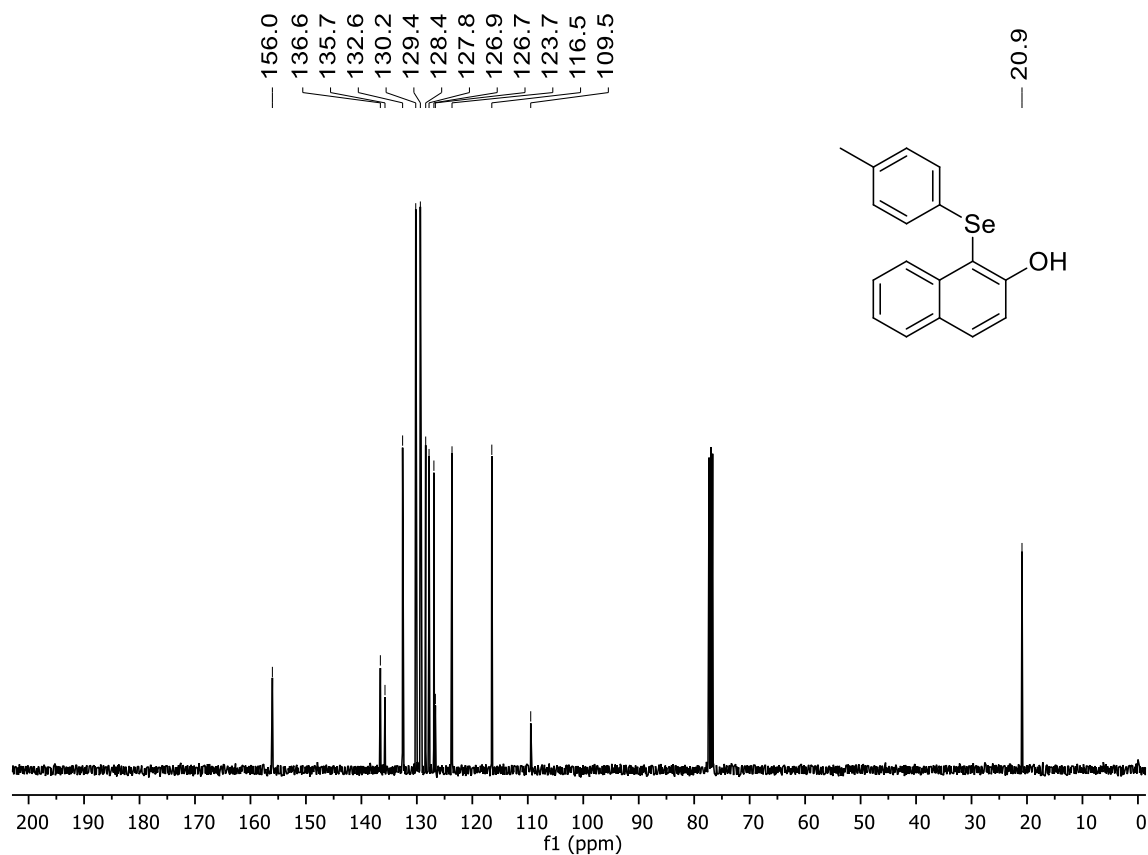


Figura 77: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto **10b**.

6. Espectros Seleccionados

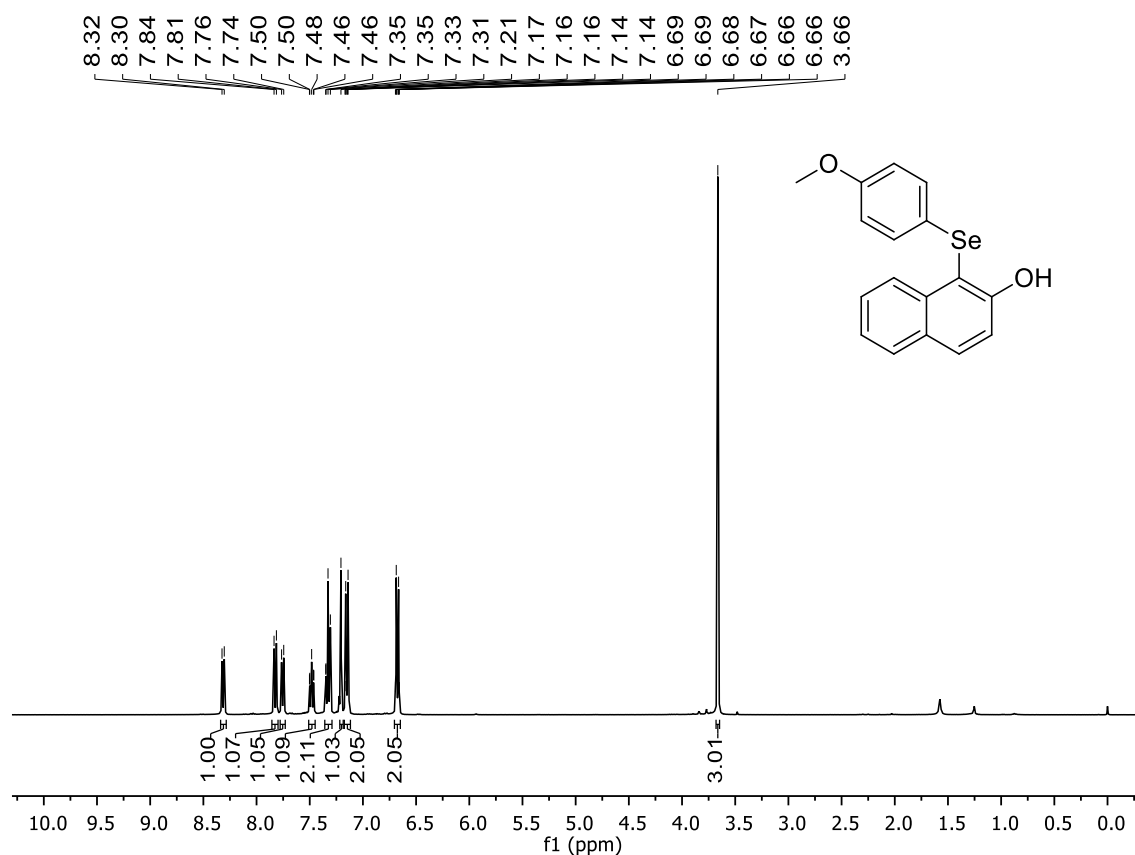


Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

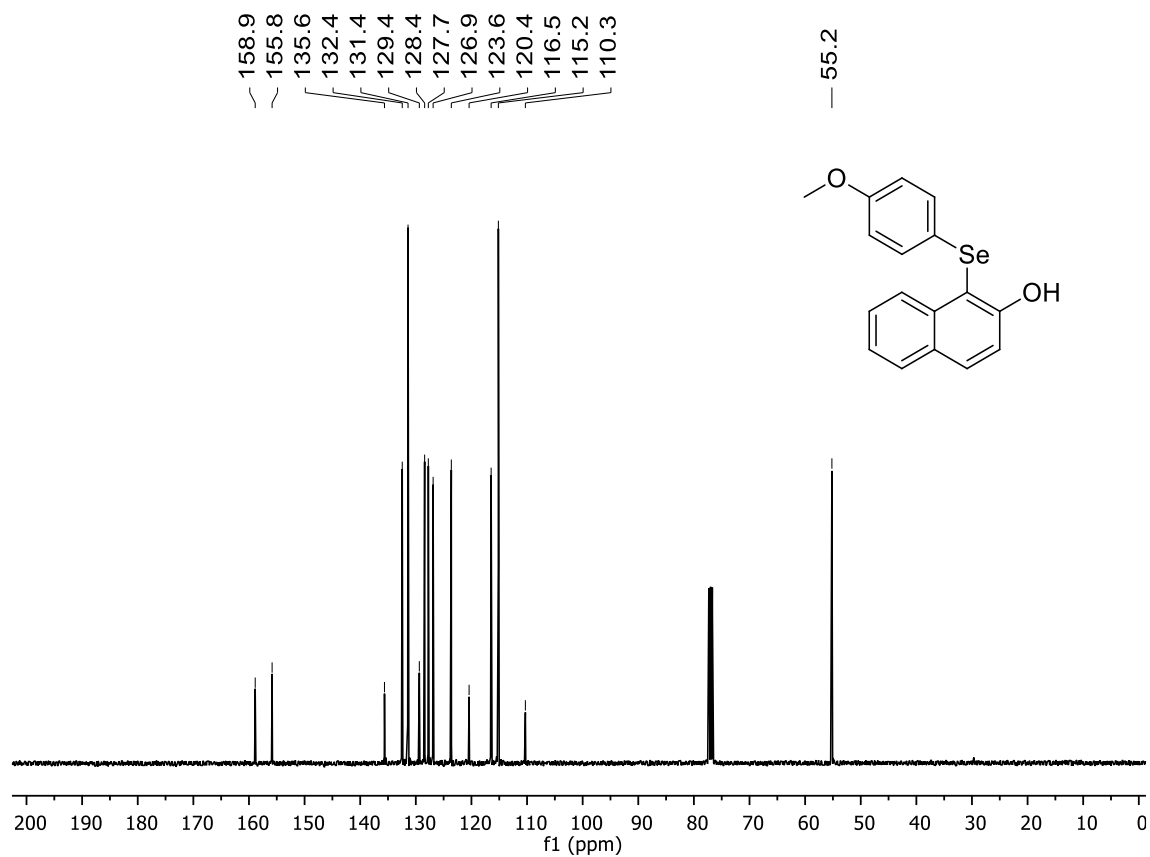


Figura 79: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10c**.

6. Espectros Seleccionados

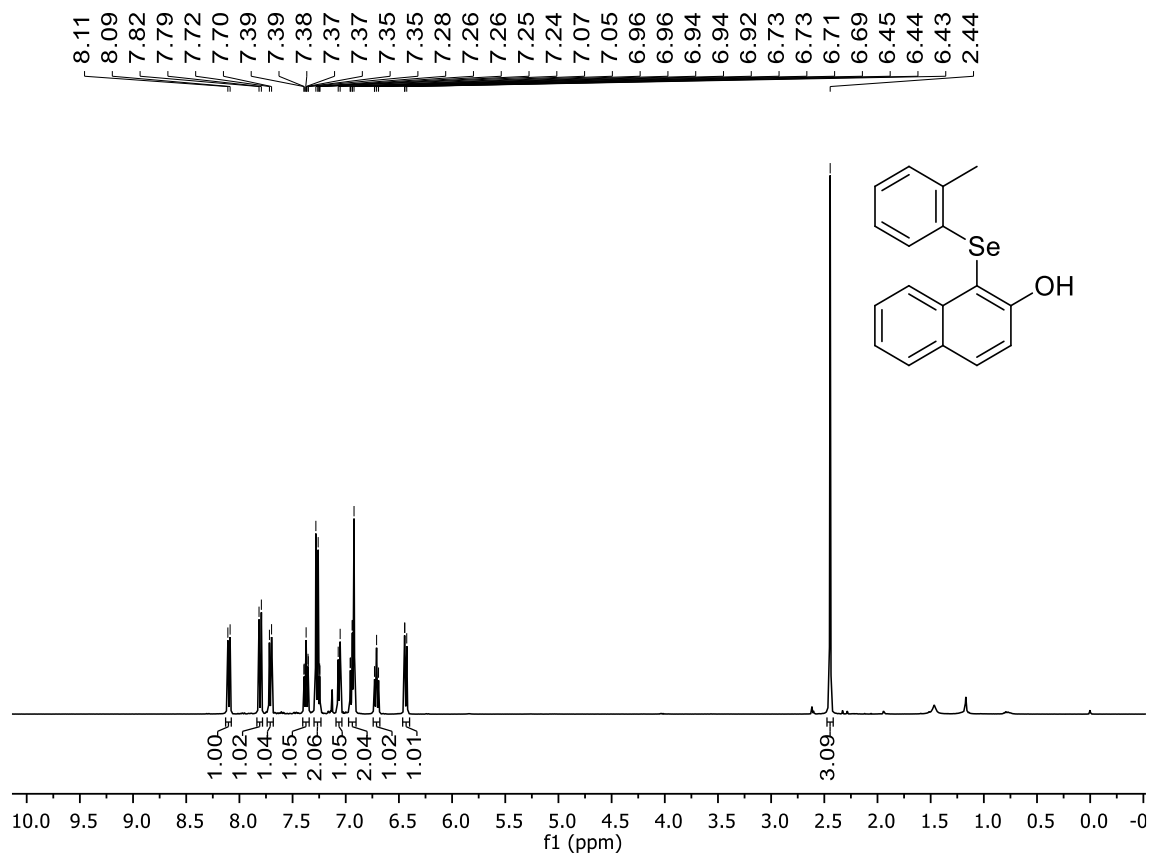


Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10d**.

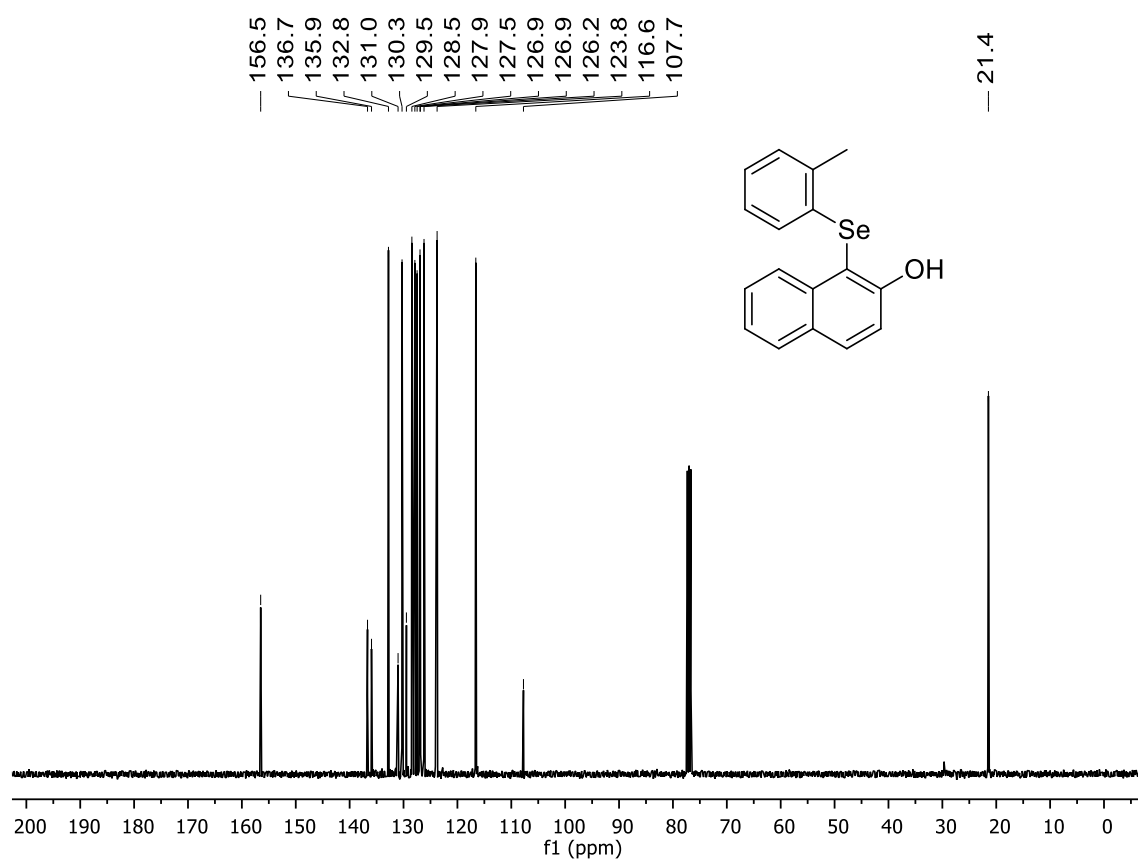


Figura 81: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10d**.

6. Espectros Seleccionados

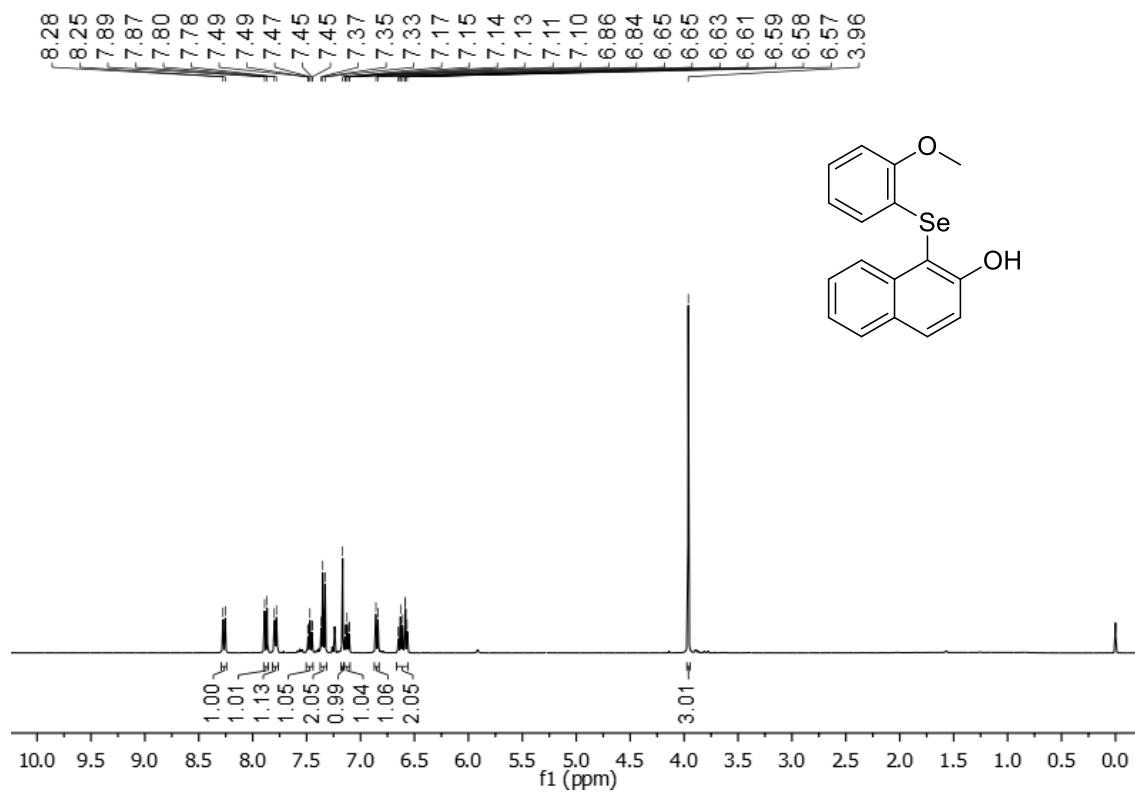


Figura 82: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

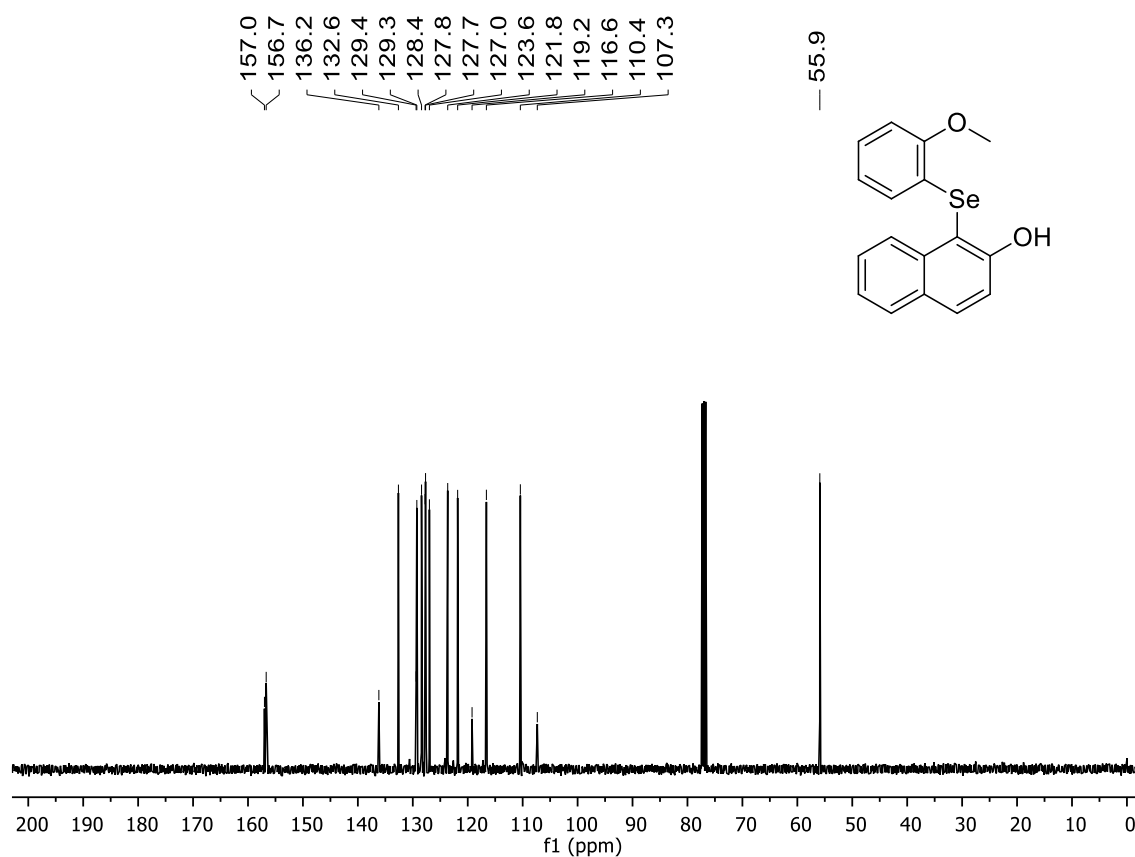


Figura 83: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

6. Espectros Seleccionados

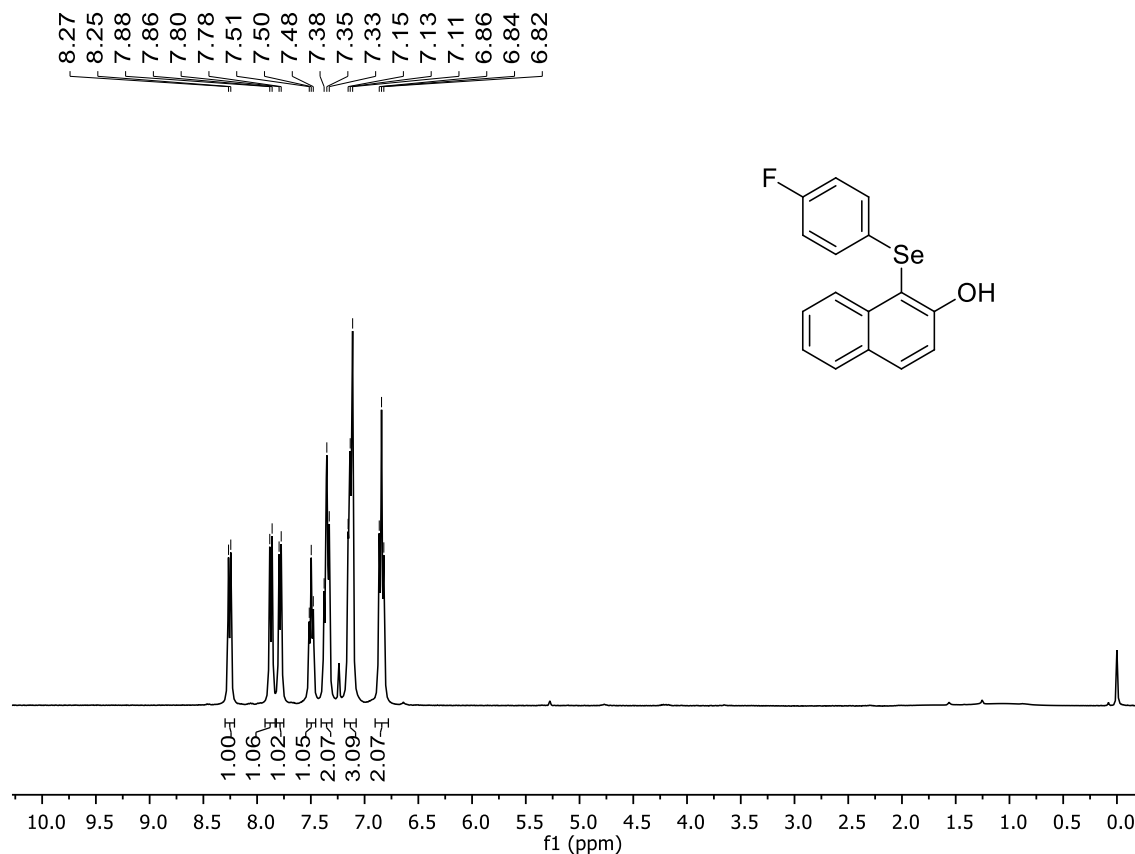


Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10f**.

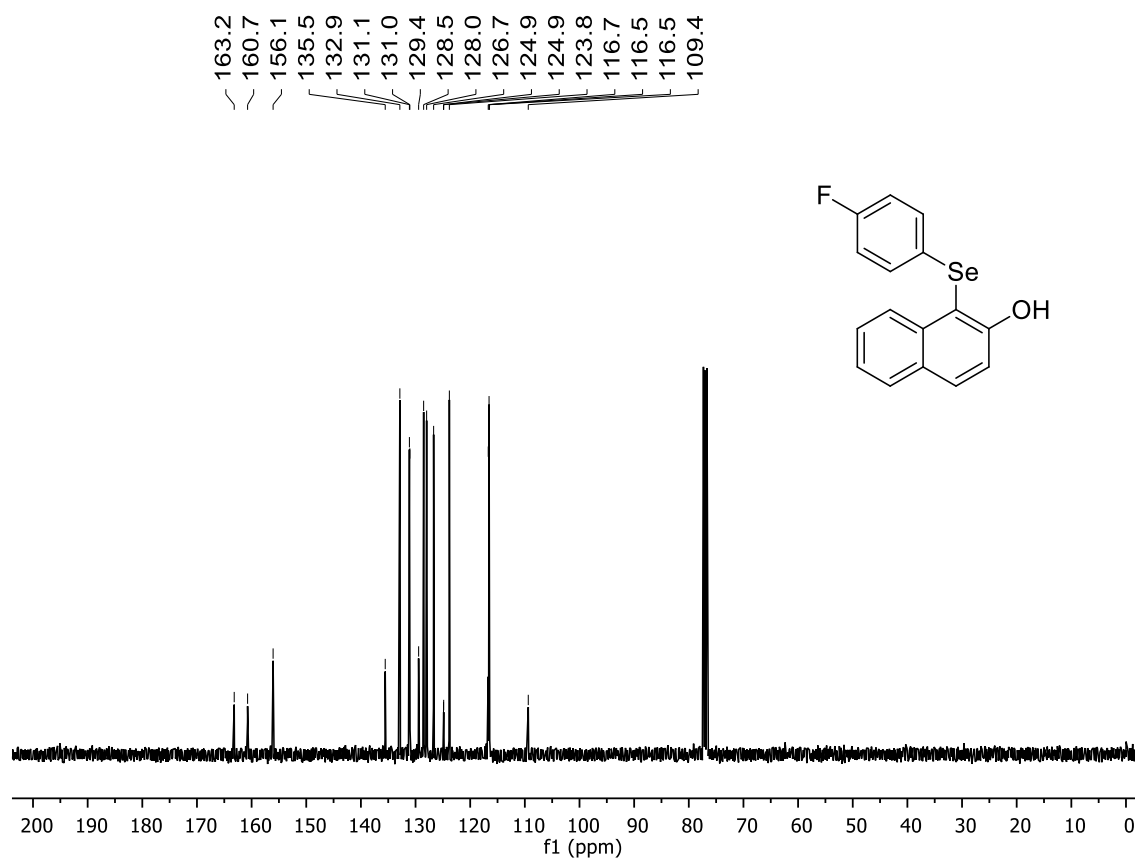


Figura 85: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10f**.

6. Espectros Seleccionados

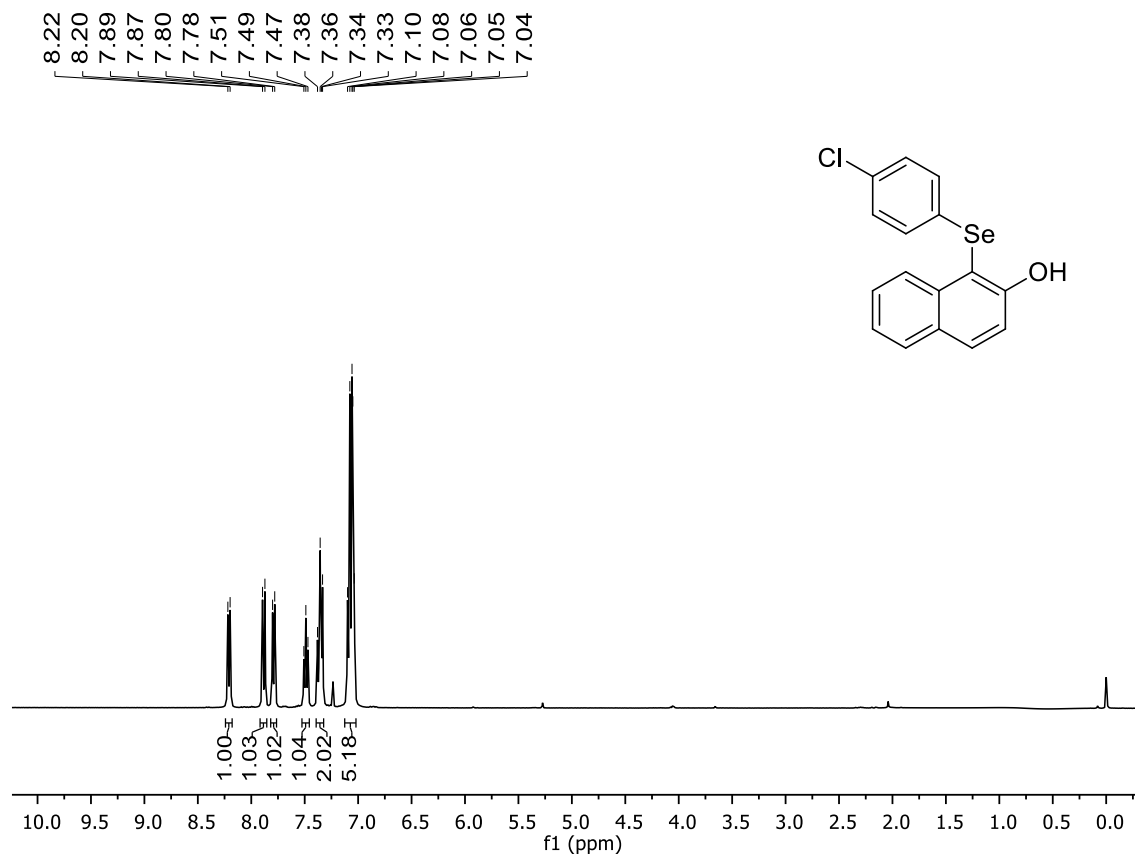


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10g**.

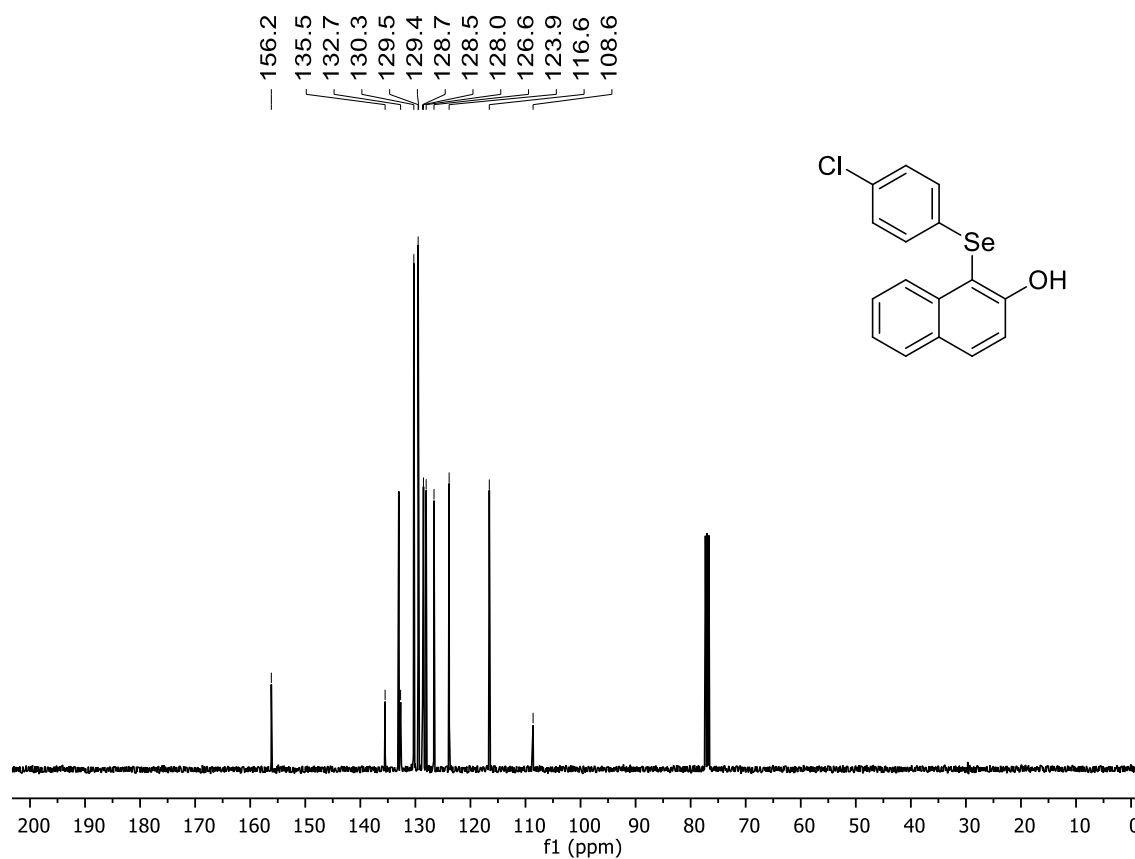


Figura 87: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10g**.

6. Espectros Seleccionados

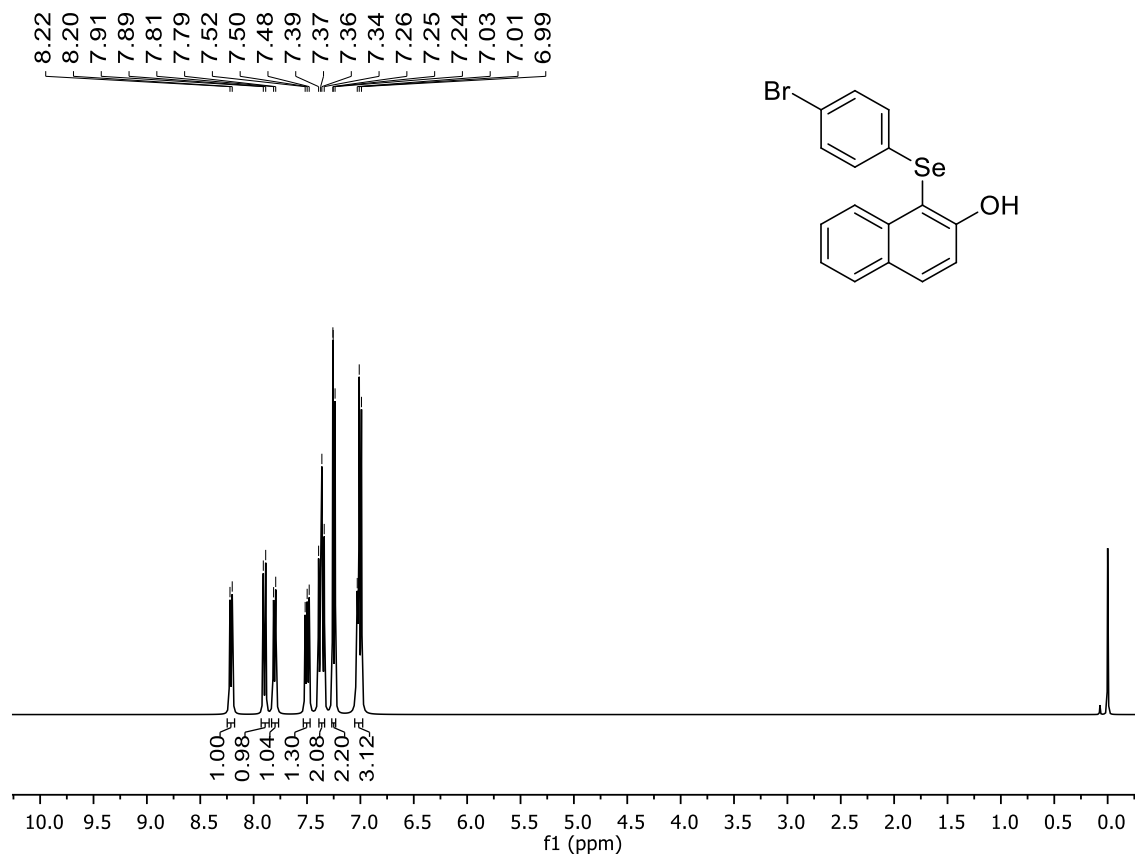


Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10h**.

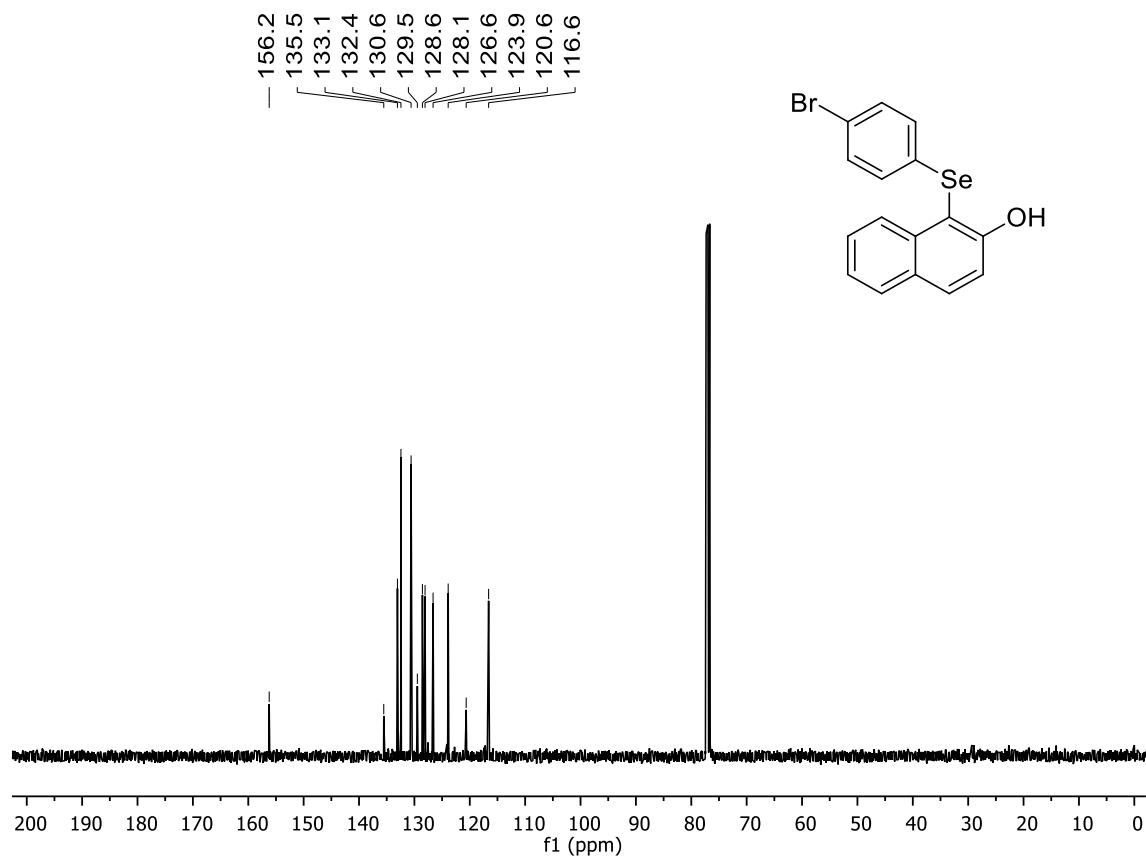


Figura 89: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10h**.

6. Espectros Seleccionados

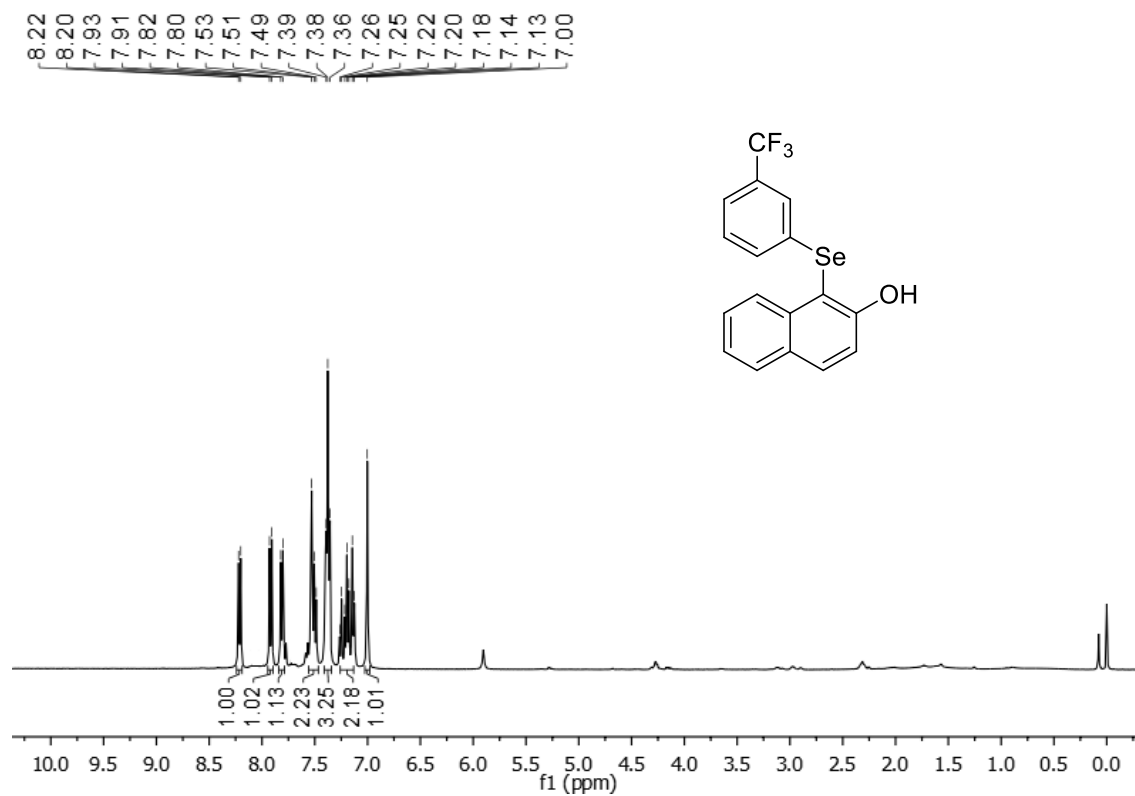


Figura 90: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10i**.

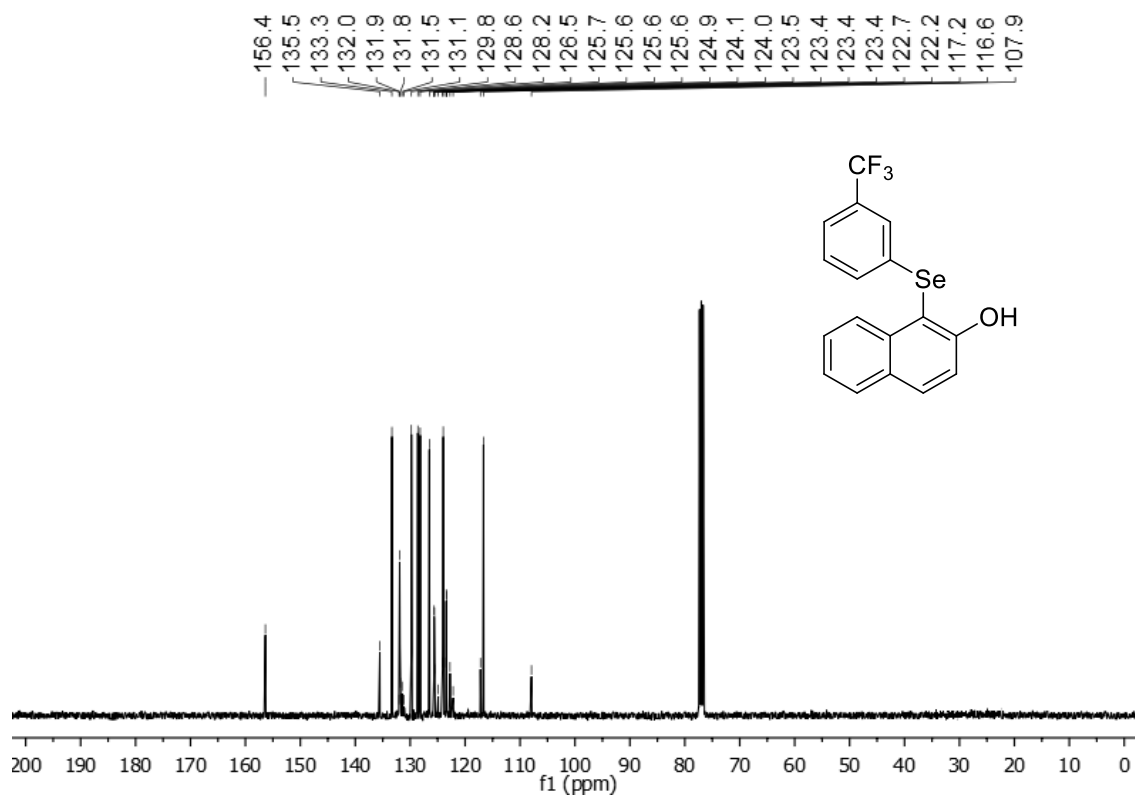


Figura 91: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10i**.

6. Espectros Seleccionados

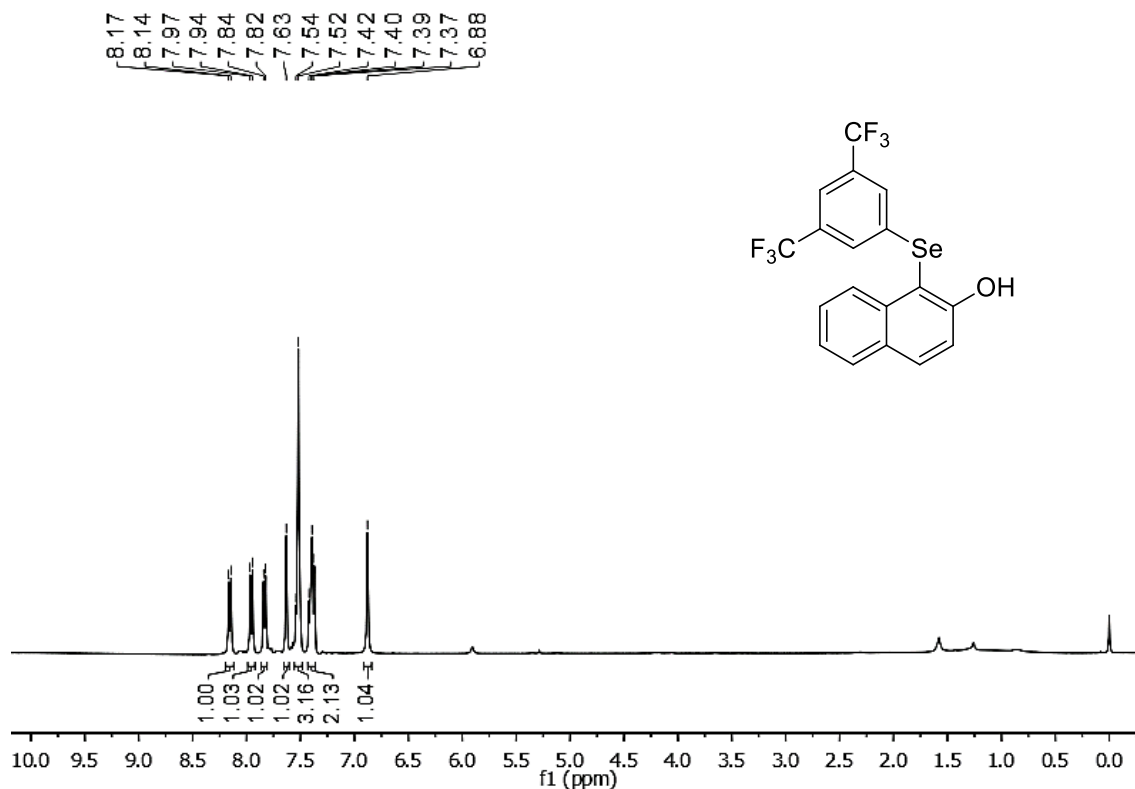


Figura 92: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10j**.

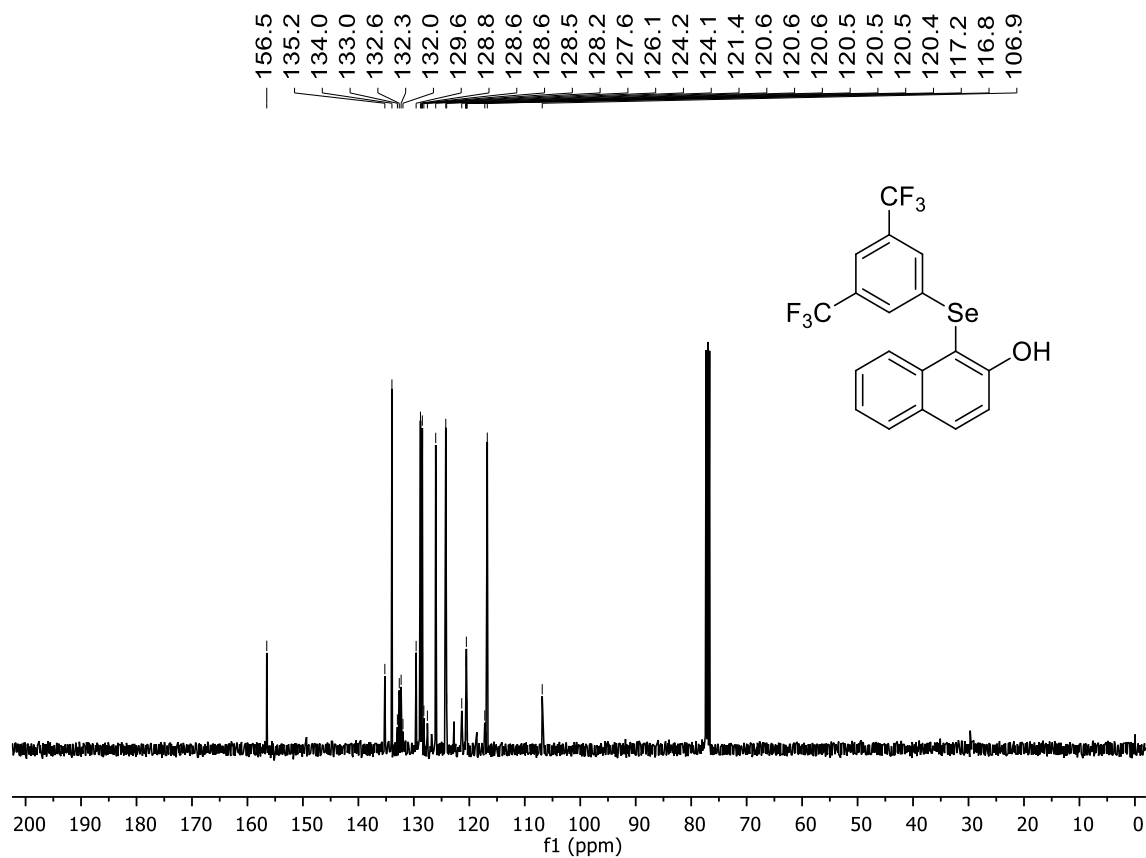


Figura 93: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10j**.

6. Espectros Seleccionados

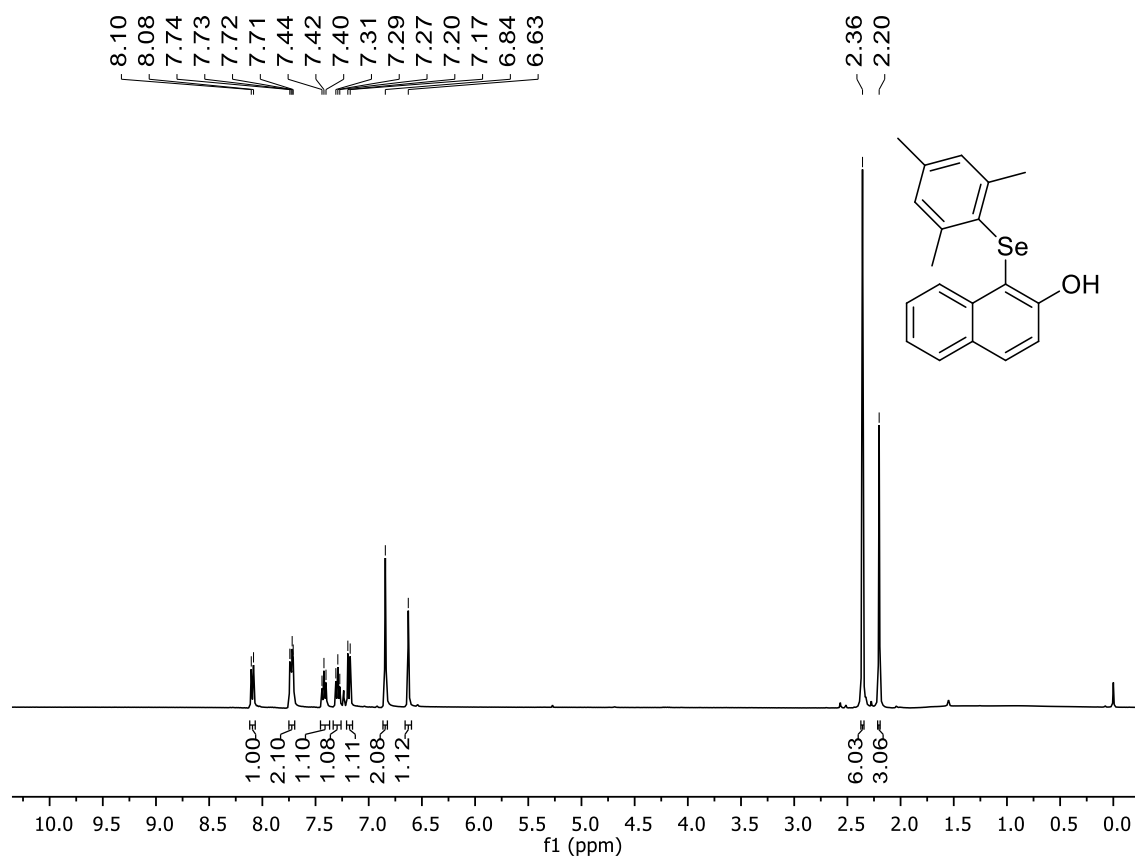


Figura 94: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10k**.

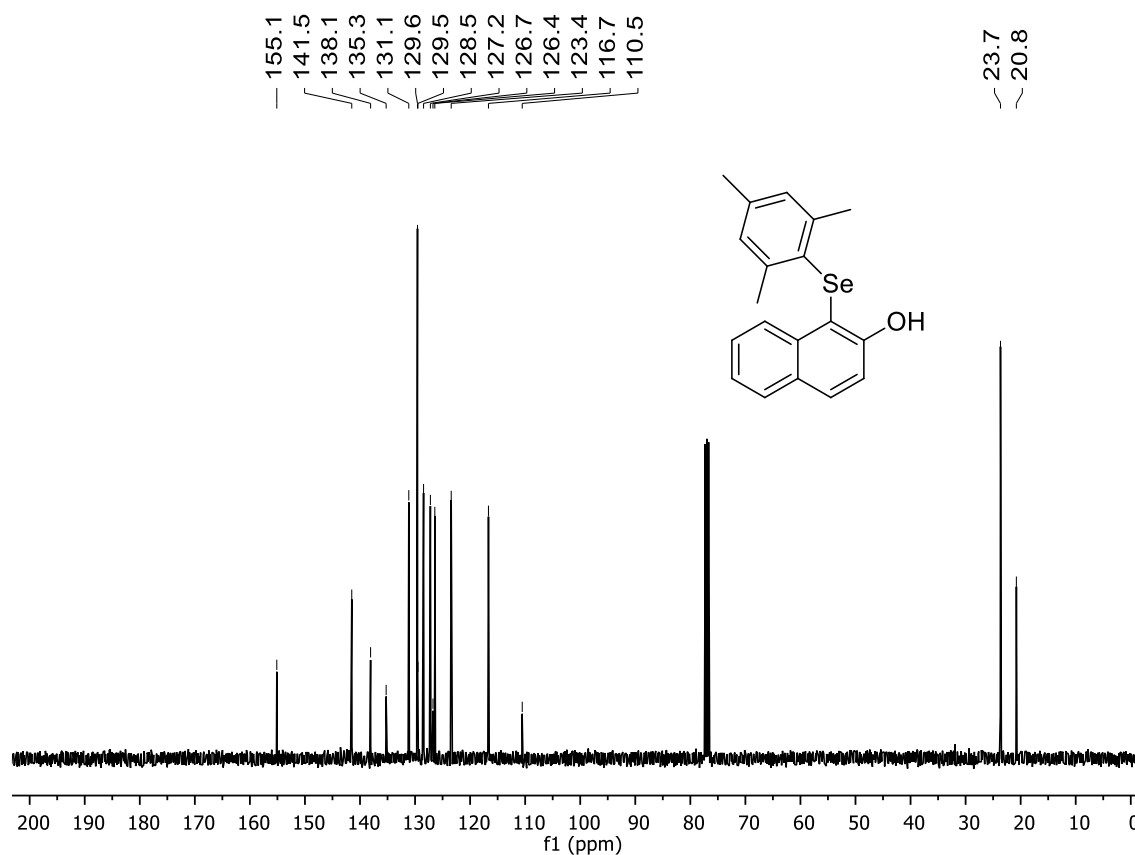


Figura 95: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10k**.

6. Espectros Seleccionados

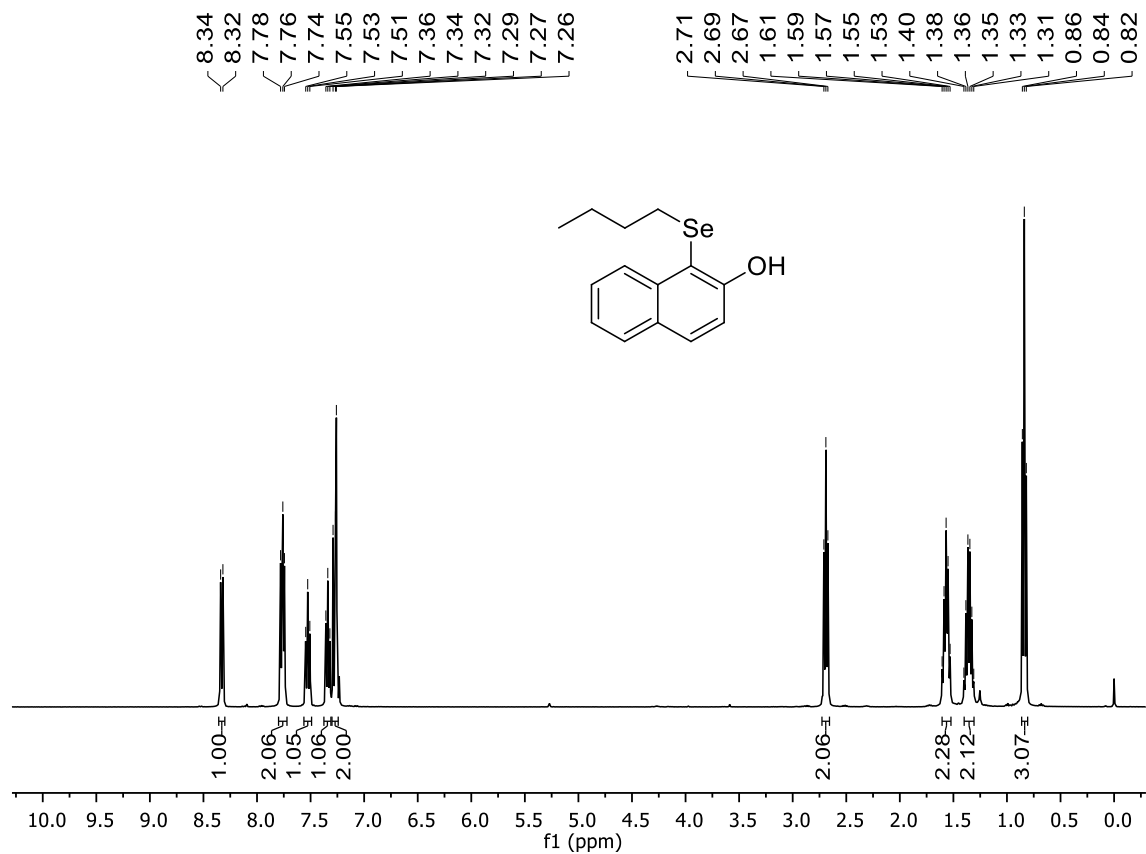


Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 10I.

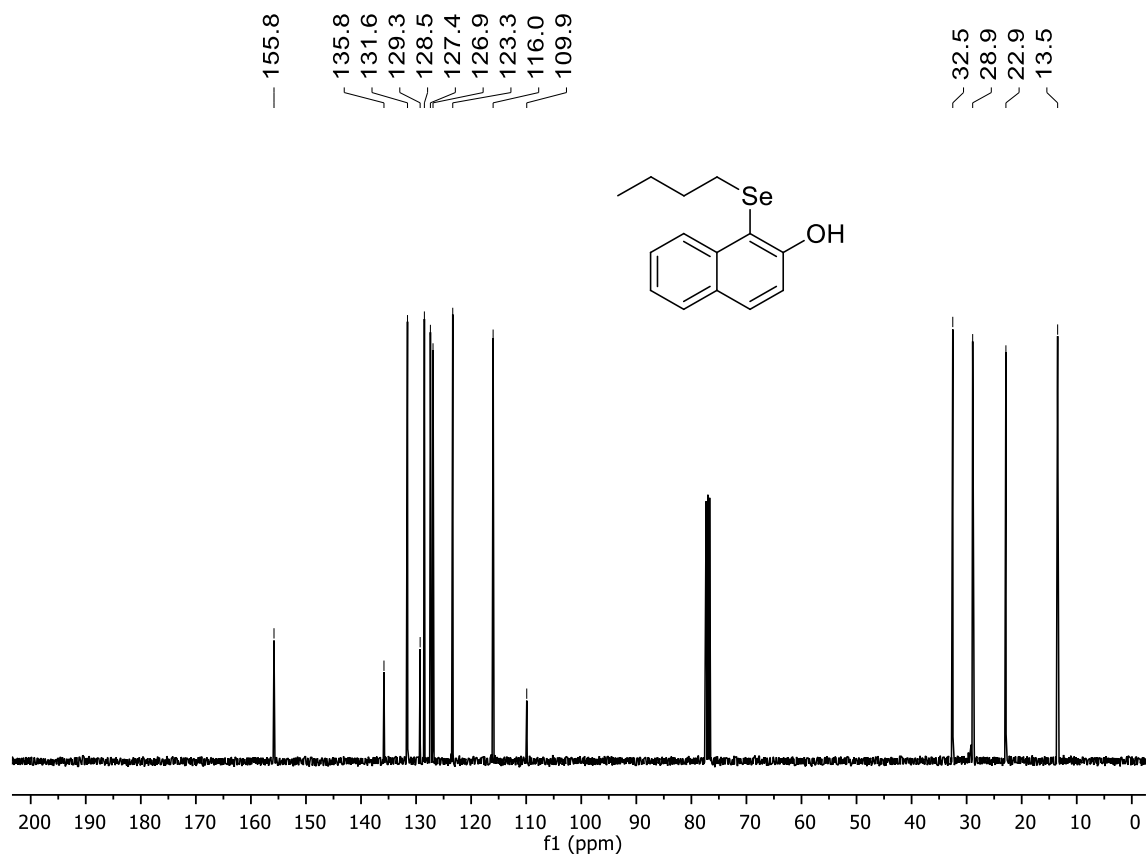


Figura 97: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto 10I.

6. Espectros Seleccionados

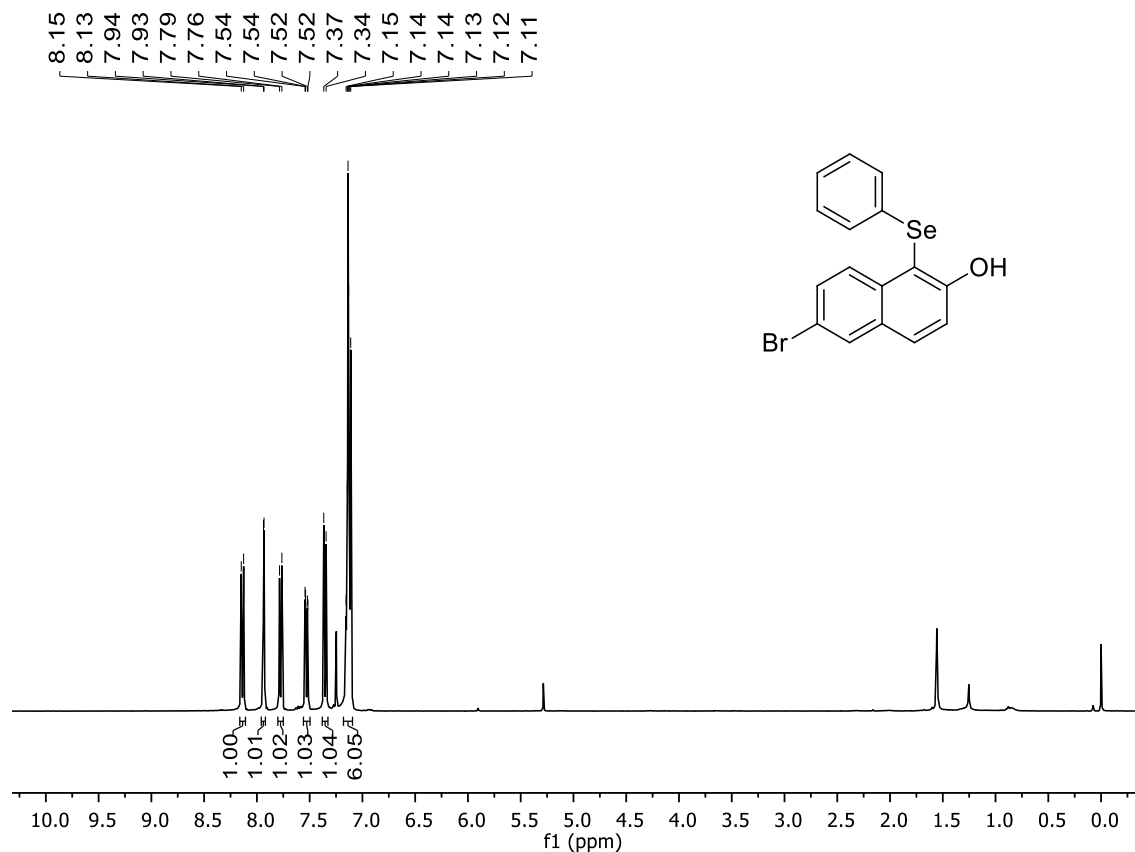


Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10m**.

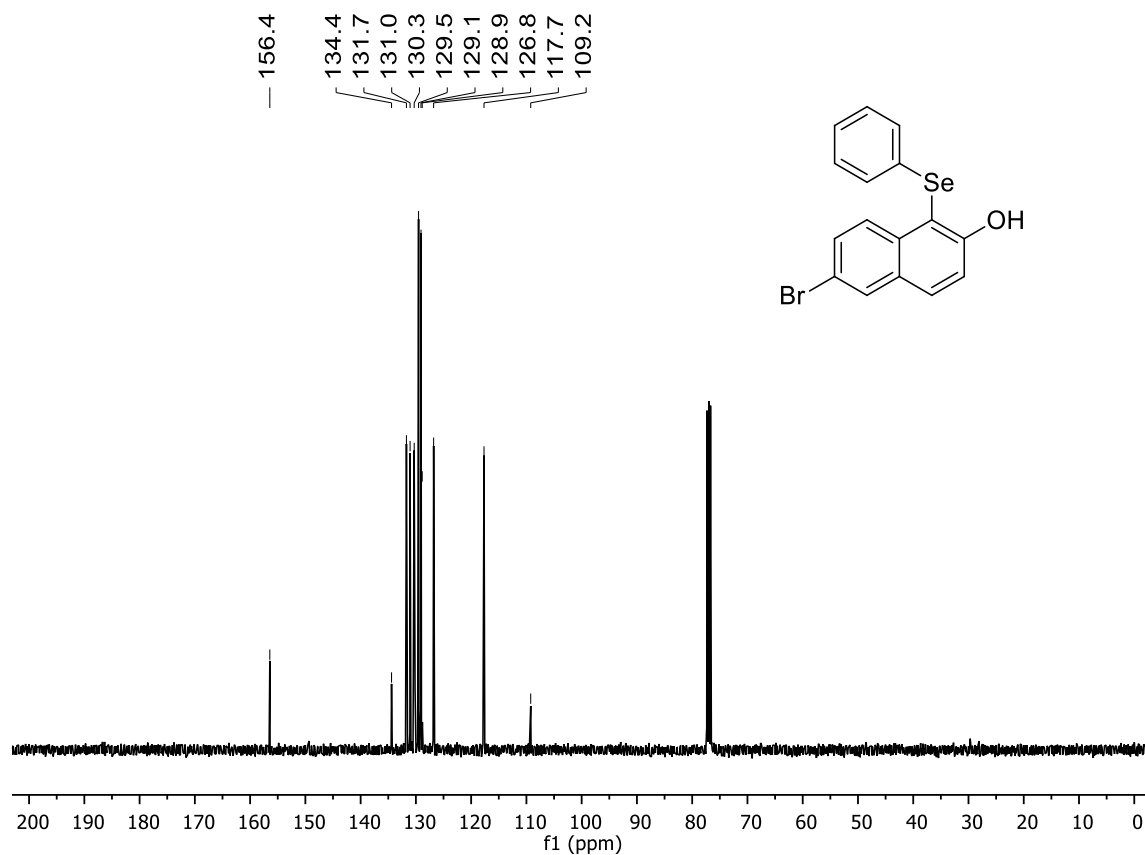


Figura 99: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10m**.

6. Espectros Seleccionados

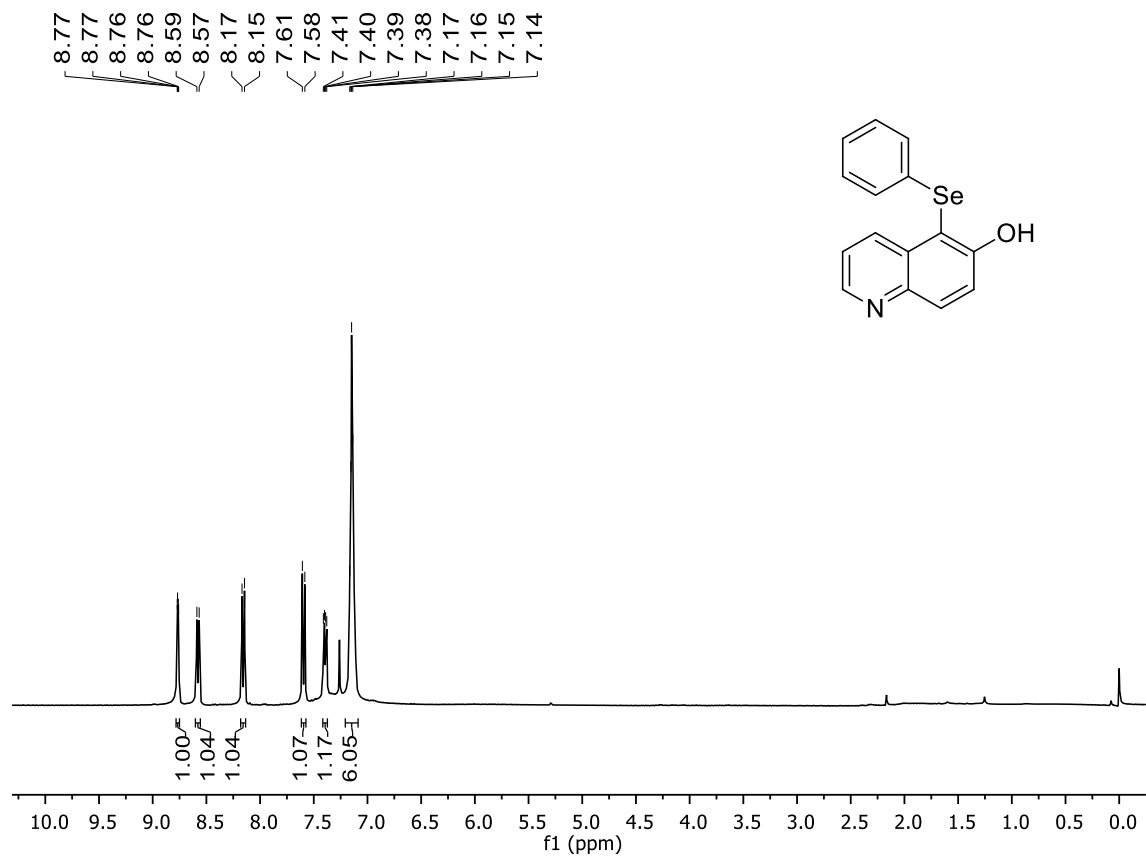


Figura 100: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 10n.

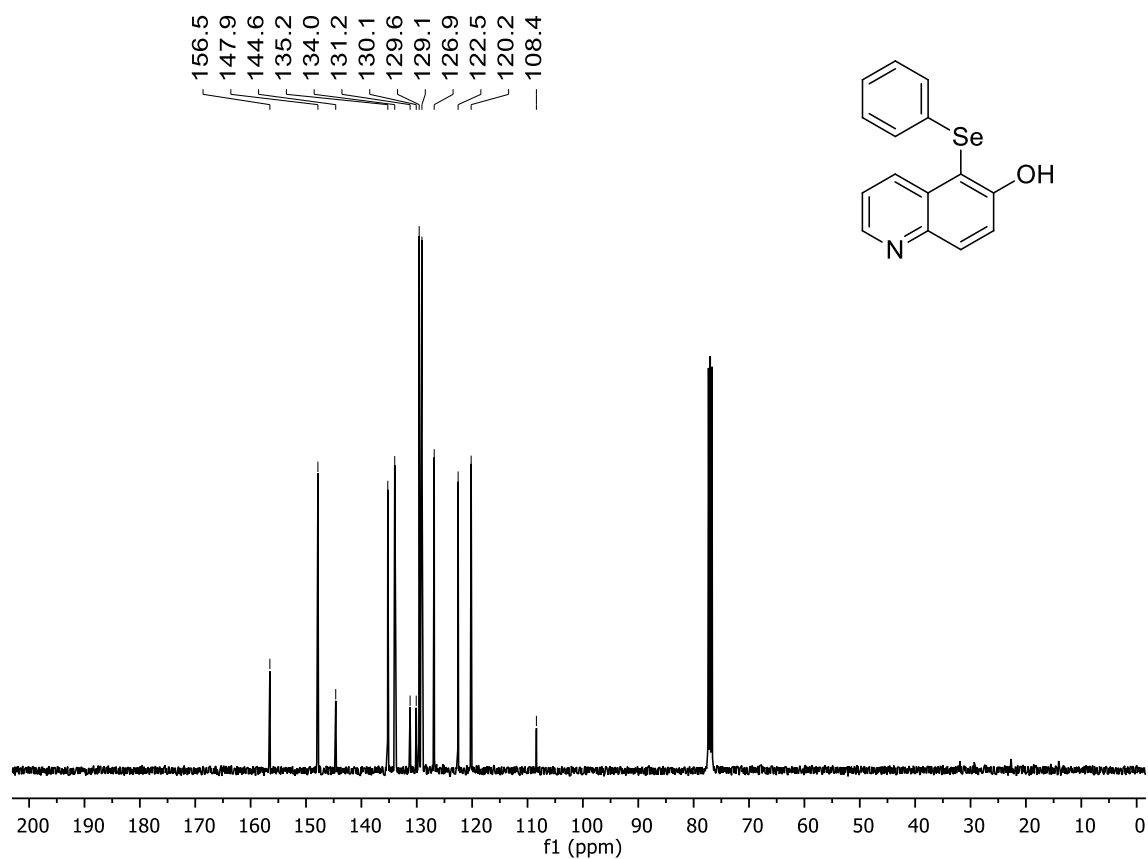


Figura 101: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (101 MHz, CDCl₃) do composto 10n.

6. Espectros Seleccionados

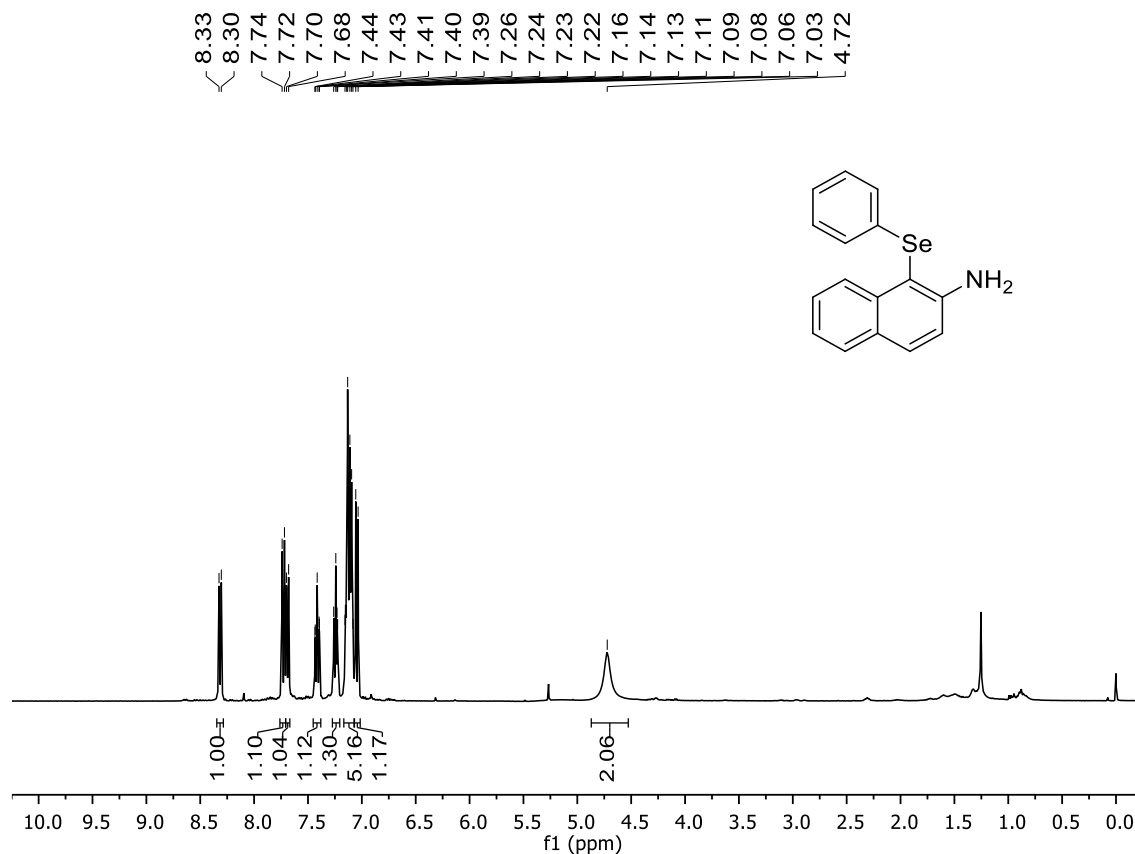


Figura 102: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10o**.

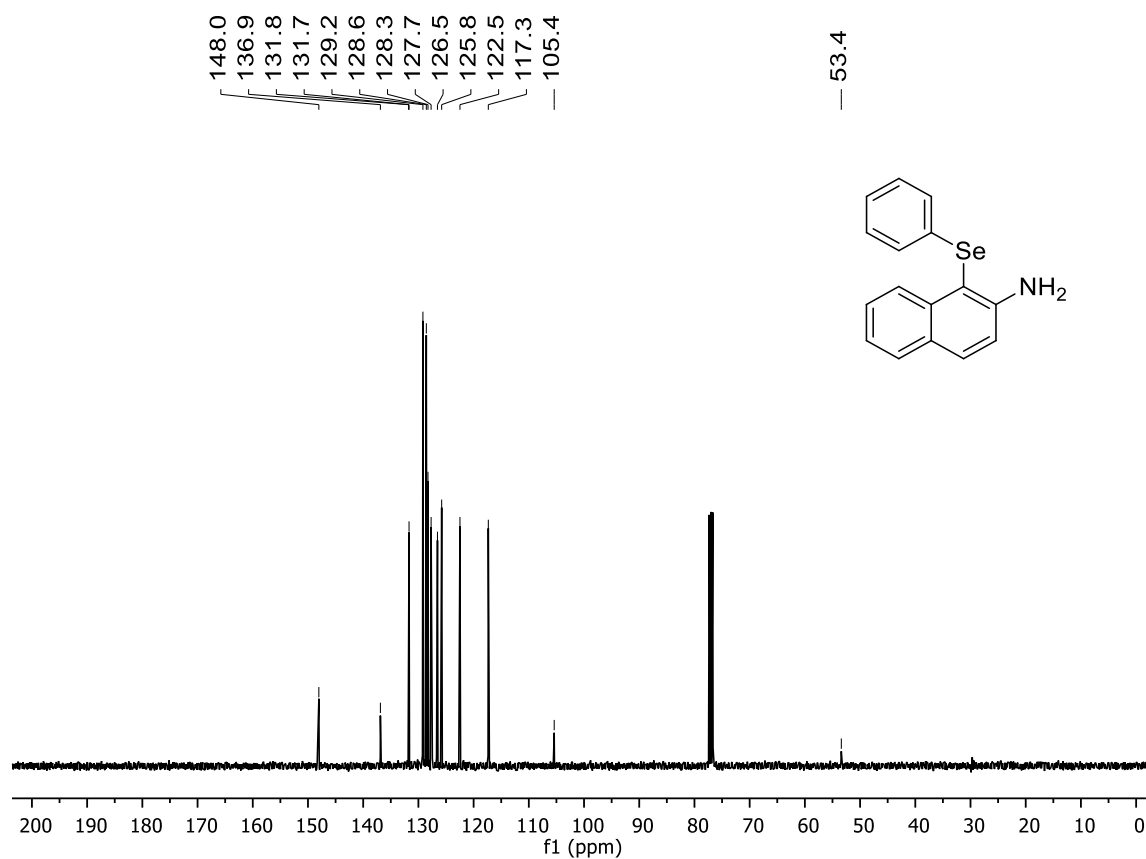


Figura 103: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10o**.

6. Espectros Seleccionados

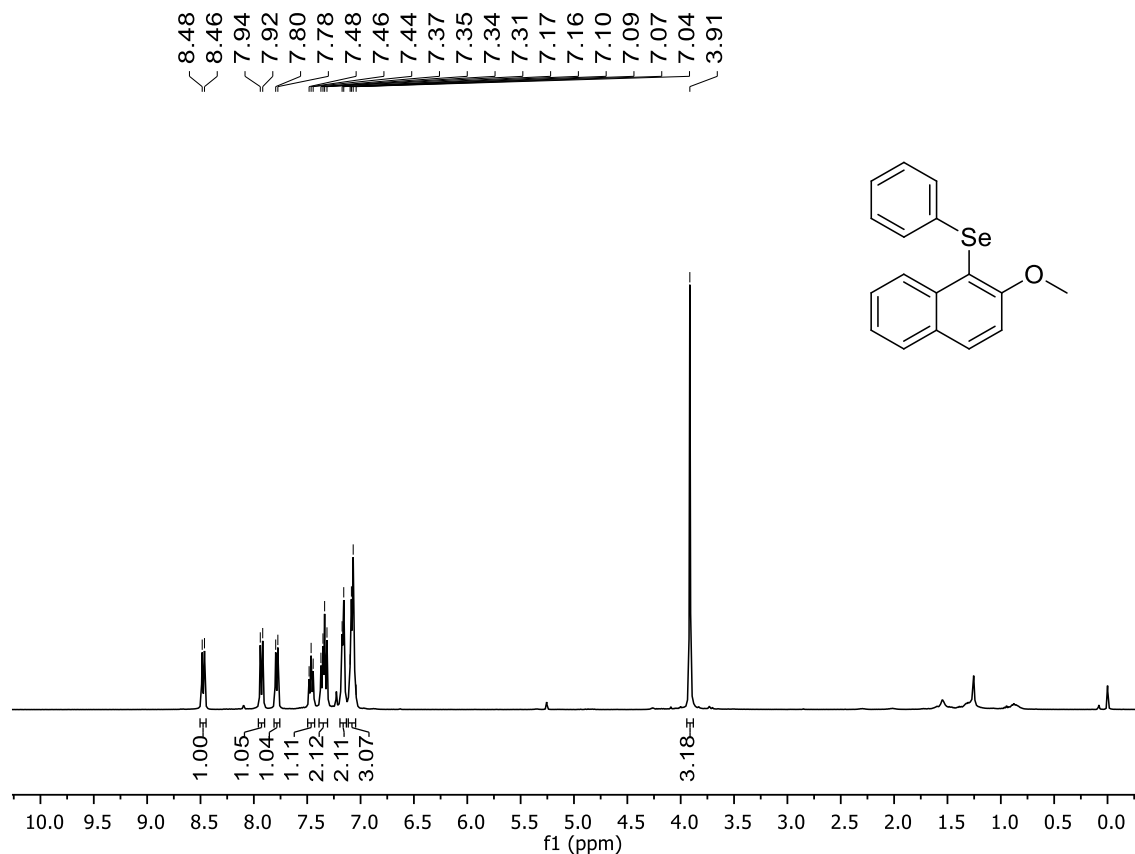


Figura 104: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10p**.

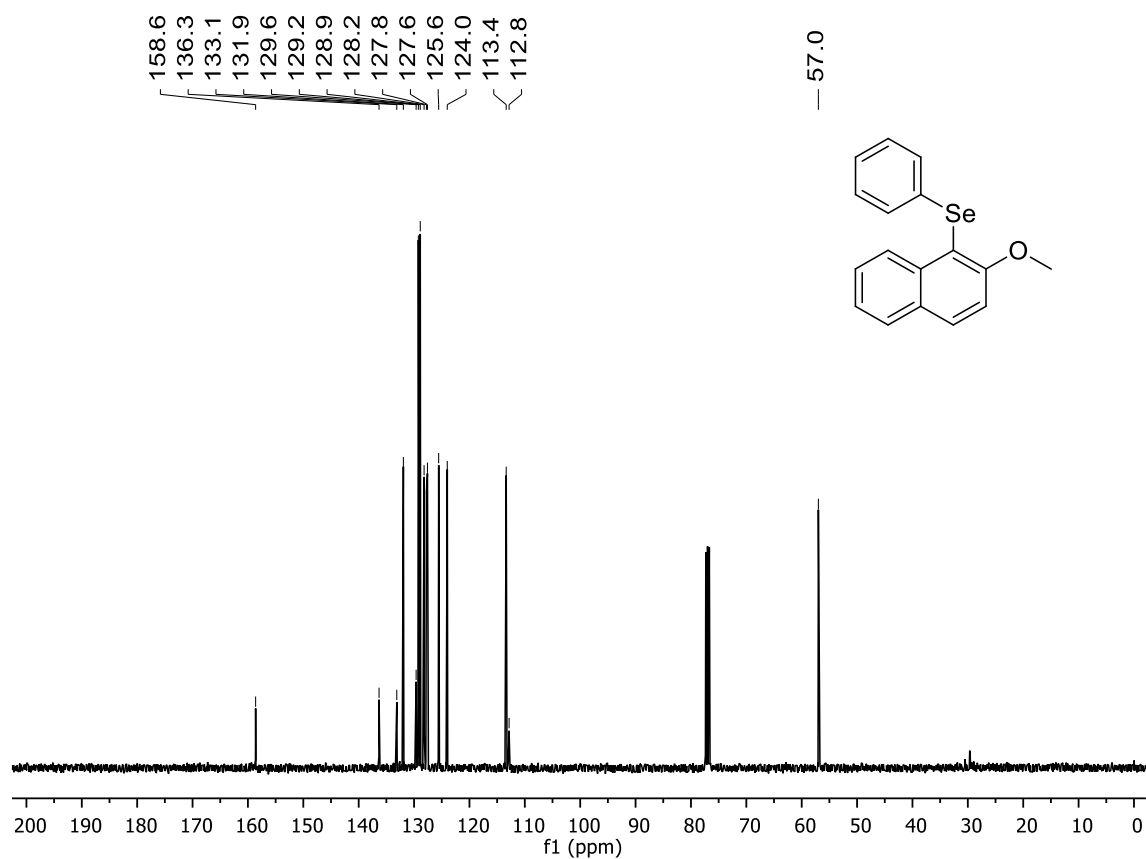


Figura 105: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10p**.

6. Espectros Seleccionados

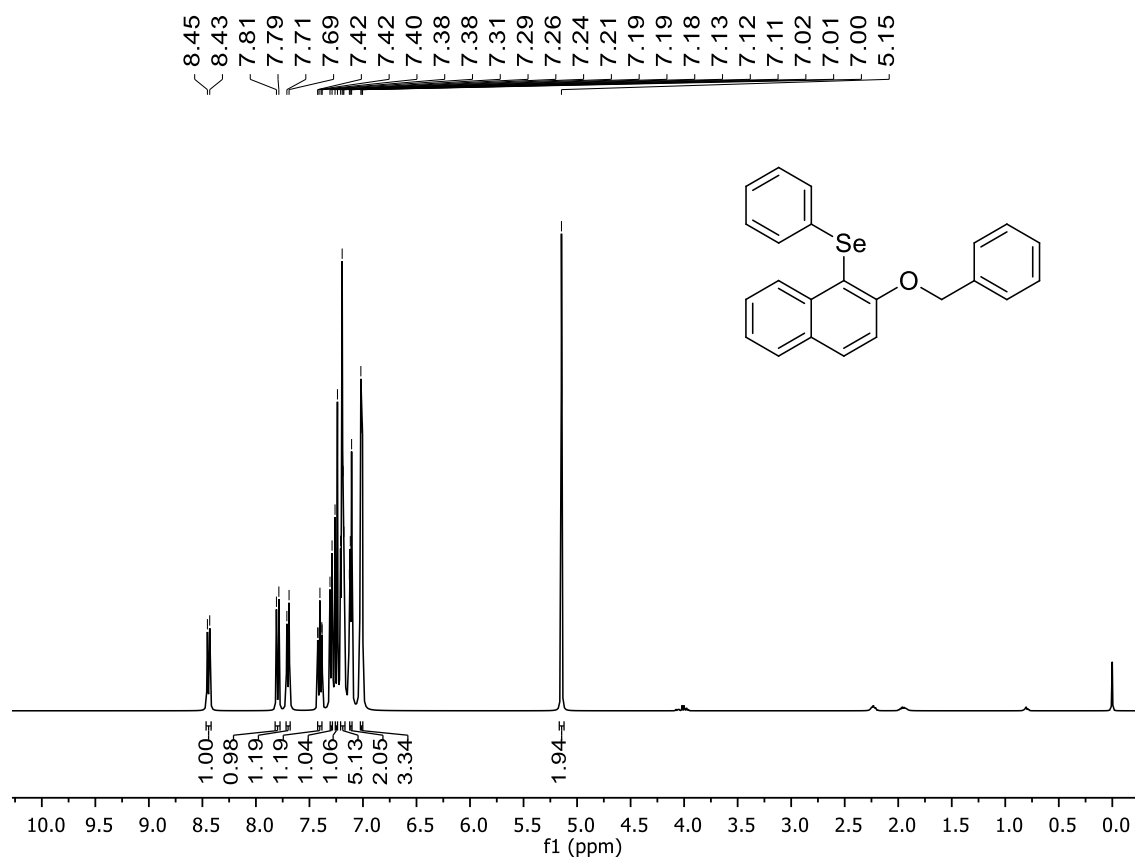


Figura 106: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10q**.

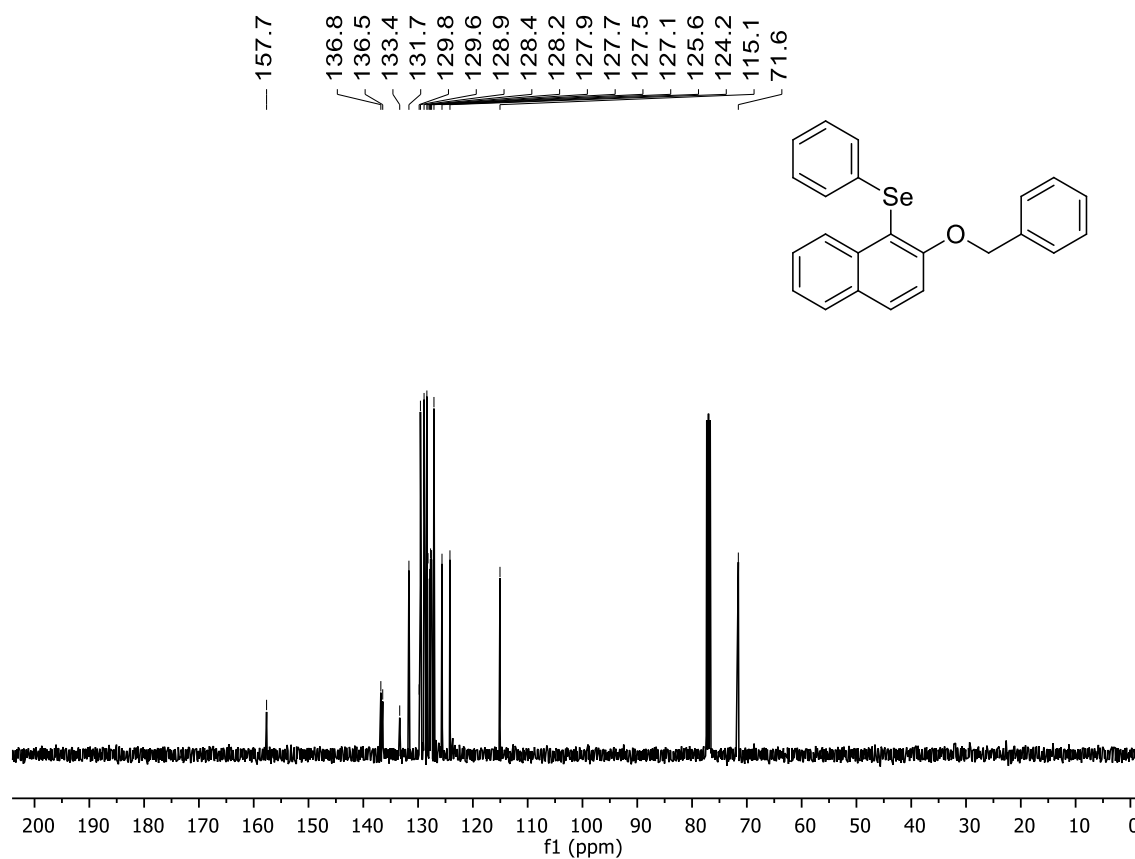


Figura 107: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10q**.

6. Espectros Seleccionados

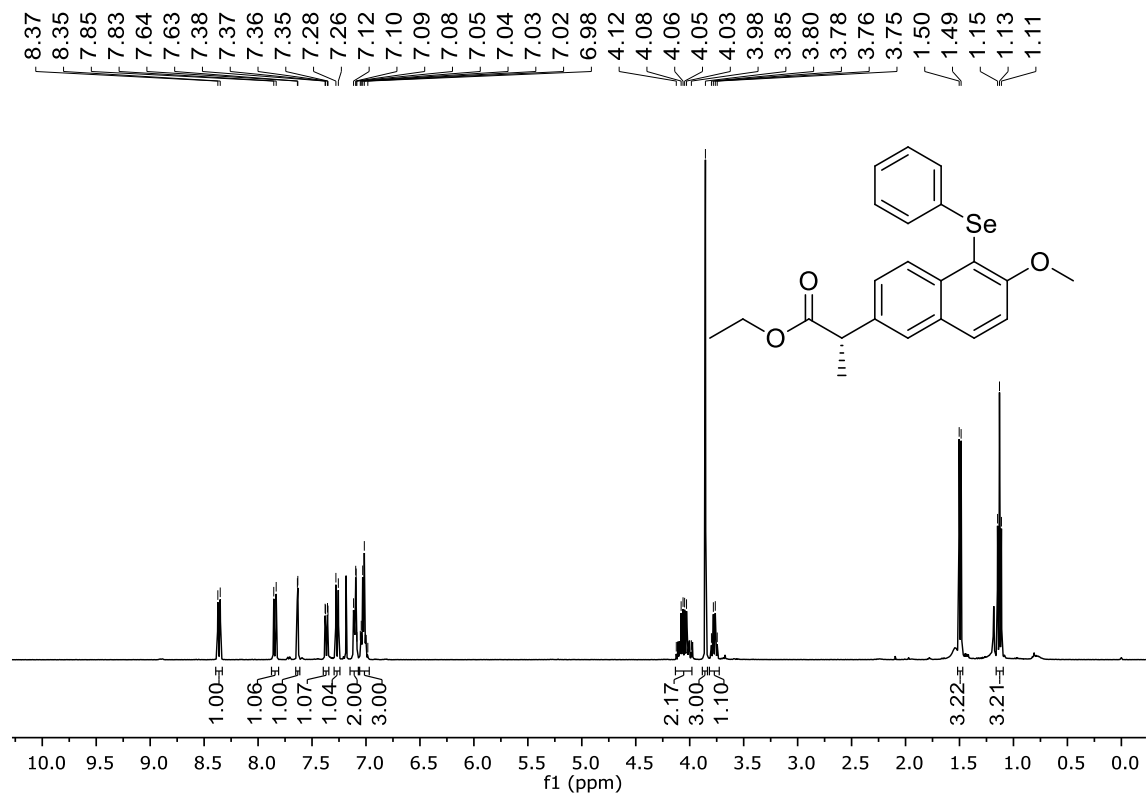


Figura 108: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 10r.

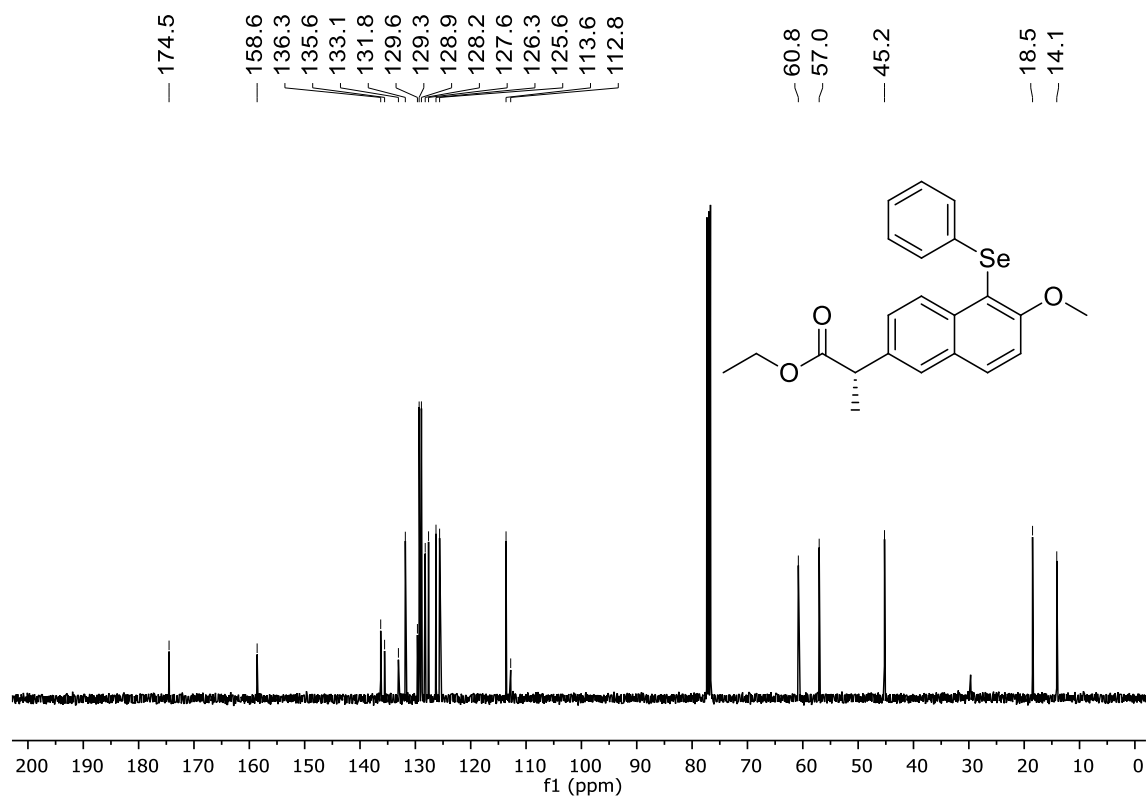


Figura 109: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto 10r.

6. Espectros Seleccionados

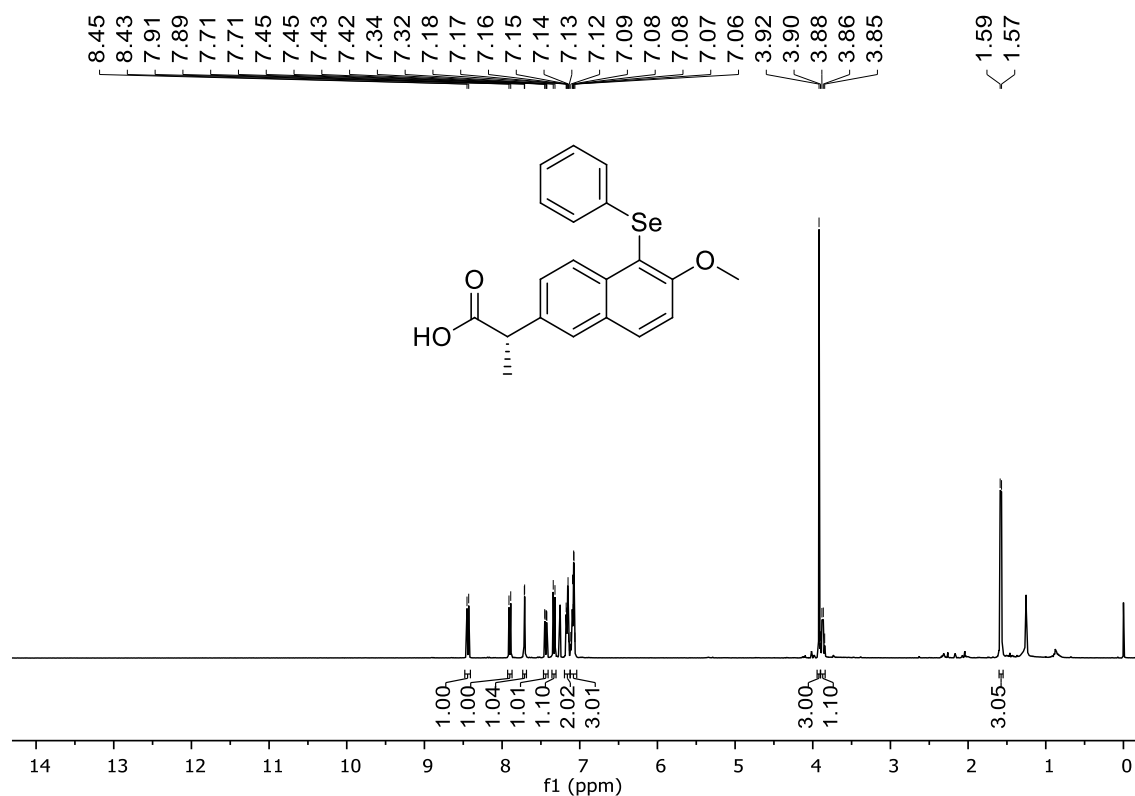


Figura 110: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10s**.

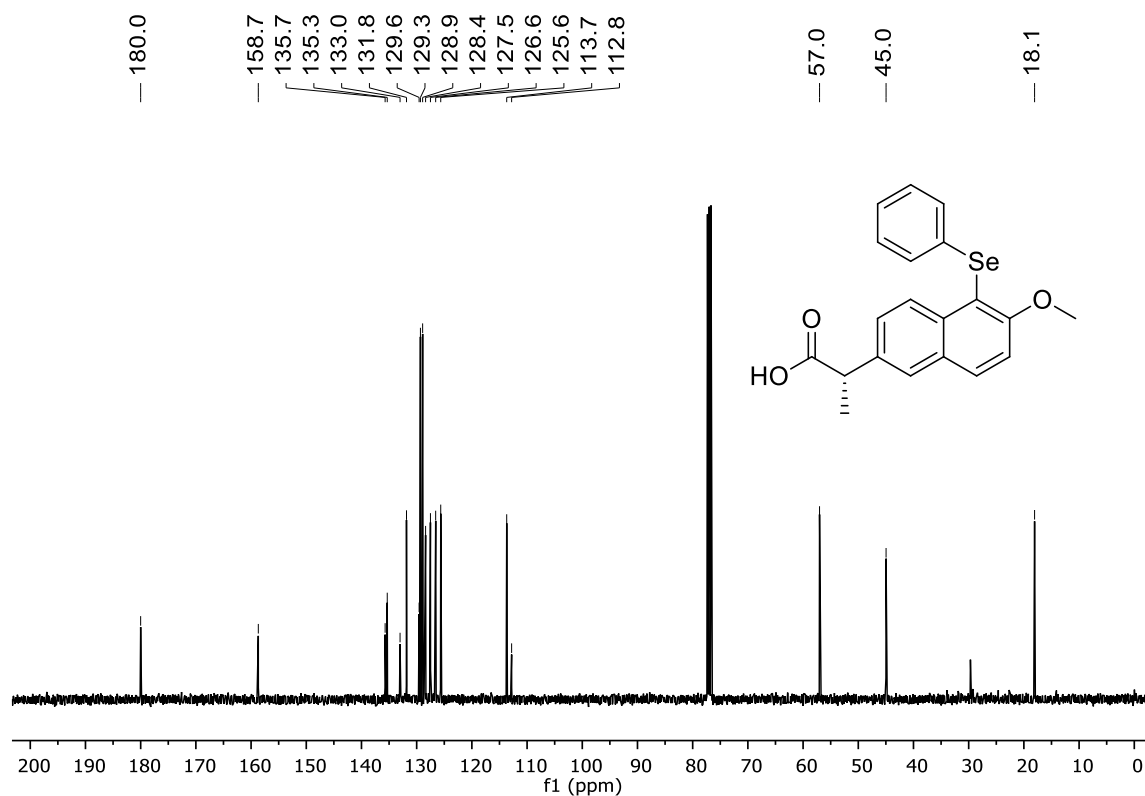


Figura 111: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 MHz, CDCl_3) do composto **10s**.

8. Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

- 1 - Kieliszek, M.; Sandoval, S. N. S.; *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2023**, *79*, 127260.
- 2 - Barchielli, G.; Capperucci, A.; Tanini, D.; *Antioxidants* **2022**, *11*, 251.
- 3 - Kieliszek, M.; Bano, I.; Zare, H.; *Biol. Trace Elem. Res.* **2021**, *200*, 971.
- 4 - Genchi, G.; Lauria, G.; Catalano, A.; Sinicropi, M. S.; Carocci, A.; *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 2633.
- 5 - Karthik, K. K.; Cheriyan, B. V.; Rajeshkumar, S.; Gopalakrishnan, M.; *Biomed. Technol.* **2024**, *6*, 61.
- 6 - Filippini, T.; Urbano, T.; Grill, P.; Malagoli, C.; Ferrari, A.; Marchesi, C.; Natalini, N.; Michalke, B.; Vinceti, M.; *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2023**, *79*, 127266.
- 7 - Schomburg, L.; *Nat. Rev. Endocrinol.* **2012**, *8*, 160.
- 8 - (a) Lee, S.; Lee, E.-K.; Kang, D. H.; Lee, J.; Hong, S. H.; Jeong, W.; Kang, S. W.; *Exp. Mol. Med.* **2021**, *53*, 1080. (b) Pacciti, D.; Wang, T.; Page, M. M.; Martin, S. A. M.; Sweetman, J.; Feldmann, J.; Secombes, C. J.; *Aquat. Toxicol.* **2013**, *130*, 97.
- 9 - Gencheva, R.; Cheng, Q.; Arnér, E. S. J.; *Free Radic. Biol. Med.* **2022**, *190*, 320.
- 10 - Xia, L.; Nordman, T.; Olsson, J. M.; Damdimopoulos, A.; Bergman, L. B.; Nalvarte, I.; Eriksson, L. C.; Arnér, E. S. J.; Spyrou, G.; Björnstedt, M.; *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 2141.
- 11 - (a) Feng M.; Tang B.; Liang S. H.; Jiang X.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200. (b) Nogueira C. W.; Zeni G.; Rocha J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Mahmoud A. B. A.; Kirsch G.; Peagle E.; *Curr. Org. Synth.*, **2017**, *14*, 1091.
- 12 - Lenardão E. J.; Santi C.; Perin G.; Alves D.; *Organochalcogen compounds: Synthesis, catalysis, and new protocols with greener perspectives*, Elsevier, 2022.
- 13 - (a) Liang Y.; Tao Z.; Chen J.; *Adv. Energy Mater.* **2012**, *2*, 742. (b) Choi N.-M.; Chen Z.; Freunberger S. A.; Ji X.; Sun Y.-K.; Amine K.; Yushin G.; Nazar L. F.; Cho J.; Bruce P. G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9994. (c) Cao F.-Y.; Lin F.-Y.; Tseng C.-C.; Hung K.-E.; Hsu J.-Y.; Su Y.-C.; Cheng Y.-J.; *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 11674.

8. Referências Bibliográficas

- 14 - Jain V. K.; Priyadarsini K. I.; *Organoselenium compounds in biology and medicine: synthesis, biological and therapeutic treatments*, The Royal Society of Chemistry, 2018
- 15 - Desai, D.; Kaushal, N.; Gandhi, U. H.; Arner, R. J.; D'Souza, C.; Vunta, G. C. H.; El-Bayoumy, K.; Amin, S.; Prabhu, K. S.; *Chem.-Biol. Interact.* **2010**, *188*, 446.
- 16 - Gandin, V.; Khalkar, P.; Braude, J.; Fernandes, A. P. *Free Radic. Biol. Med.* **2018**, *127*, 80.
- 17 - Gall, J. I.; Alves, A. G.; Júnior, L. R. C.; Rech, T. S. T.; Neto, J. S. S.; Alves, D.; Soares, M. S. P.; Spohr, L.; Spanevello, R. M.; Brüning, C. A.; Bortolatto, C. F. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry.* **2020**, *102*, 109956.
- 18 - Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 2055.
- 19 - Ivanova, A.; Arsenyan, P.; *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, *370*, 55.
- 20 - (a) Kildahl, N. K.; *J. Chem. Educ.* **1995**, *72*, 423. (b) Ji, S.; Cao, W.; Xu, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6781.
- 21 - Wirth, T.; *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, Wiley-VCH, 2012.
- 22 - Jurinic, C. K.; Belladonna, A. L.; Schumacher, R. F.; Godoi, B.; *Synthesis*, **2021**, *53*, 2545.
- 23 - Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Sperança, A.; Kazmierczak J. C.; Anjos, T.; Hartmann, C. M.; Godoi, B.; *Curr. Org. Chem.*, **2021**, *25*, 2068.
- 24 - Zeni, G.; Godoi, B.; Jurinic, C. K.; Belladonna, A. L.; Schumacher, R. F.; *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2880.
- 25 - Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.-H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 192.
- 26 - (a) Perin, G.; Soares, L. K.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 6323. (b) Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; *Molecules*, **2021**, *26*, 2378. (c) Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 596. (d) Araujo, D. R.; Goulart, H. A.; Barcellos, A. M.; Cargnelutti R.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 1721.
- 27 - Hussain H.; Green, I. R.; Ahmed, I.; *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 3329.

8. Referências Bibliográficas

- 28 - (a) Sathsih M.; Sakla, A. P.; Nachtigall, F. M.; Santos, L. S.; Shankaraiah, N.; *RSC Adv.* **2021**, *11*, 16537. (b) Gaspa, S.; Raposo, I.; Pereira, L.; Mulas, G.; Ricci, P. C.; Porcheddu, A.; Luca, L. D.; *New J. Chem.* **2019**, *43*, 10711. (c) Neto, J. S. S.; Balaguez, R. A.; Franco, M. S.; Machado, V. C. S.; Saba, S.; Rafique, J.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L.; *Green Chem.* **2020**, *22*, 3410.
- 29 - Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; Oliboni, R. S.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D.; *New J. Chem.* **2020**, *44*, 2768.
- 30 - Sun, N.; Zheng, K.; Sun, P.; Chen, Y.; Jin, L.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3577.
- 31 - (a) Bornemann, D.; Pitts, C. R.; Ziegler, C. J.; Pietrasiak, E.; Trapp, N.; Kueng, S.; Santschi, N.; Togni, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12604. (b) Pitts, C. R.; Bornemann, D.; Liebing, P.; Santschi, N.; Togni, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1950.
- 32 - Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F.; *Química Medicinal: As bases moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
- 33 - (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F.; *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S.; *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH 2003.
- 34 - (a) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Mahmoud, A. B. A.; Kirsch, G.; Peagle, E.; *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1091.
- 35 - (a) Wei, Y.; Tao, Y.; Kong, Z.; Liu, L.; Wang, J.; Qiao, W.; Ling, L.; Long, D.; *Energy Storage Mater.* **2016**, *5*, 171. (b) Zheng, B.; Huo, L.; *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 358.
- 36 - (a) Liang, Y.; Tao, Z.; Chen, J.; *Adv. Energy Mater.* **2012**, *2*, 742. (b) Choi, N.-M.; Chen, Z.; Freunberger, S. A.; Ji, X.; Sun, Y.-K.; Amine, K.; Yushin, G.; Nazar, L. F.; Cho, J.; Bruce, P. G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9994.
- 37 - (a) Matsumura, M.; Muranaka, A.; Kurihara, R.; Kanai, M.; Yoshida, K.; Kakusawa, N.; Hashizume, D.; Uchiyama, M.; Yasuike S.; *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8085. (b) Matsumura, M.; Yamada, M.; Muranaka, A.; Kanai, M.; Kakusawa, N.; Hashizume, D.; Uchiyama, M.; Yasuike, S.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2304. (c) M. Mohankumar, B. Chattopadhyay, R. Hadji, L. Sanguinet, A. R.

8. Referências Bibliográficas

Kennedy, V. Lemaur, J. Cornil, O. Fenwick, P. Samorì, Y. Geerts *ChemPlusChem* **2019**, *84*, 1263–1269.

38 - (a) Liu, H.; Ma, F. X.; Xu, C. Y.; Yang, L.; Du, Y.; Wang, P. P.; Yang, S.; Zhen, L.; *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 11634. (b) Hu, Z.; Wang, J.; Ma, X.; Gao, J.; Xu, C.; Yang, K.; Wang, Z.; Zhang, J.; Zhang, F.; *Nano Energy* **2020**, *78*, 105376. (c) Li, S.; Li, C. Z.; Shi, M.; Chen, H.; *ACS Energy Lett.* **2020**, *5*, 1554.

39 - (a) Li, J.; Pu, K.; *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 38. (b) Okamoto, T.; Yu, C. P.; Mitsui, C.; Yamagishi, M.; Ishii, H.; Takeya, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9083.

40 - Arsenyan, P.; Paegle, E.; Domracheva, I.; Gulbe, A.; Lapsa, I. K.; Shestakova, I.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 471.

41 - (a) McCormack, P. L. *Drugs* **2015**, *75*, 1915. (b) Rickli, A.; Kopf, S.; Hoener, M. C.; Liechti, M. E. *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 3412.

42 - (a) Ramesh, E.; Shankar, M.; Dana, S.; Sahoo, A. K.; *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1126. (b) Wan, D.; Yang, Y.; Liu, X.; Li, M.; Zhao, S.; You, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 55. (c) Singh, P. P.; Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5496.

43 - (a) Zhang, B.; Li, X.; Li, X.; Yu, Z.; Zhao, B.; Wang, X.; Du, Y.; Zhao, K.; *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17274. (b) Lu, S. C.; Zheng, P. R.; Liu, G.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7711.

44 - (a) Zhang, P.; Wang, C.; Cui, M.; Du, M.; Li, W.; Jia, Z.; Zhao, Q.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1149. (b) Ma, J.; Chen, K.; Fu, H.; Zhang, L.; Wu, W.; Jiang, H.; Zhu, S.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1322.

45 - (a) Shoji, T.; Tanaka, M.; Takagaki, S.; Miura, K.; Ohta, A.; Sekiguchi, R.; Ito, S.; Moric, S.; Okujima, T.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 480. (b) Kashiki, T.; Shinamura, S.; Kohara, M.; Miyazaki, E.; Takimiya, K.; Ikeda, M.; Kuwabara, H.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2473.

46 - Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

47 - (a) Chen, S.; Flynn, B.; *Aust. J. Chem.* **2021**, *74*, 65. (b) Li, Y.; Gryn'ova, G.; Saenz, F.; Jeanbourquin, X.; Sivula, K.; Corminboeuf, C.; Waser, J.; *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9501. (c) Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6800. (d) Aurelio, L.; Volpe, R.; Halim, R.; Scammell,

8. Referências Bibliográficas

P. J.; Flynn, B. L.; *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1974. (e) Glenadel, Q.; Ismalaj, E.; Billard, T.; *Org. Lett.* **2018**, 20, 56.

48 - Shah, N. K.; Shah, N. M.; Patel, M. P.; Patel, R. G.; *J. Chem. Sci.* **2013**, 125, 525.

49 - (a) Re, P. Da; Primofiore, G. P.; Bertelli, A.; *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 868. (b) Shetty, H. U.; Nelson, W. L.; *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2004.

50 - (a) Rautio, J.; Nevalainen, T.; Taipale, H.; Vepsäläinen, J.; Gynther, J.; Laine, K.; Järvinen, T.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1489. (b) Sarigol, D.; Baran, A. U.; Tel, B. C.; Somuncuoglu, E. I.; Kazkayasi, I.; Sari, K. O.; Tan, O. U.; Okay, G.; Ertan, M.; Tozkoparan, B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 2518.

51 - (a) Araújo, M. J.; Bom, J.; Capela, R.; Casimiro, C.; Chambel, P.; Gomes, P.; Iley, J.; Lopes, F.; Morais, J.; Moreira, R.; Oliveira, E.; Rosário, V.; Vale, N.; *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 888. (b) Salas, P. F.; Herrmann, C.; Orvig, C.; *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3450.

52 - Tyman, J. H. P. *Synthetic and Natural Phenols*. New York: Elsevier, 1996.

53 - Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2285.

54 - (a) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292. (b) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2307.

55 - Gay, R. F.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G.; *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701.

56 - Perin, G.; Soares, L. K.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; *New J. Chem.* **2019**, 43, 6323.

57 - Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 596.

58 - Xavier, M. C. D. F.; Sandagorda, E. M. A.; Neto, J. S. S.; Schumacher, R. F.; Silva, M. S.; *RSC Adv.* **2020**, 10, 13975.

59 - Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 83^o ed. Boca Raton: CRC Press, 2003.

60 - Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.

61 - Chattaraj, P. K. *Chemical Reactivity Theory*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, 2009.

62 - Sreekanth, R.; Prasanthkumar, K. P.; sunil paul, M. M.; Aravind, U. K.; Aravindakumar, C. T.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, 117, 11261.

8. Referências Bibliográficas

- 63 - Silva, L. T.; Azeredo, J. B.; Saba, S.; Rafique, J.; Bortoluzzi, A. J.; Braga, A. L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4740.
- 64 - Ghosh, T.; Mukherjee, N.; Ranu, B. C.; *ACS Omega* **2018**, 3, 17540.
- 65 - Lima, D. B.; Santos, P. H. V.; Fiori, P.; Badshah, G.; Luz, E. Q.; Seckler, D.; Rampon, D. S.; *ChemistrySelect* **2019**, 4, 13558.
- 66 - Panja, S.; Paul, B.; Jalal, S.; Ghosh, T.; Ranu, B. C.; *ChemistrySelect* **2020**, 5, 14198.
- 67 - Seckler, D.; Luz, E. Q.; Silvério, G. L.; Badshah, G.; Lima, D. B.; Abreu, E. A.; Albach, B.; Ribeiro, R. R.; Rampon, D. S.; *Synlett* **2021**, 31, 940.
- 68 - (a) Mendoca, G. T.; Mattos, M. C. S.; *Curr. Org. Synth.* **2013**, 10, 820. (b) Tilstam, U.; Weinmann, H.; *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 384.
- 69 - (a) Monticelli, S.; Urban, E.; Langer, T.; Holzer, W.; Pace, V.; *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1001. (b) Ielo, L.; Touqueer, S.; Roller, A.; Langer, T.; Holzer, W.; Pace, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2479.
- 70 - (a) Walters, T. R.; Zajac, W. W. Jr.; Woods, J. M.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 316. (b) Sendo, Y.; Konoike, T.; Murakami, M.; Yoshioka, M.; *Heterocycles* **1981**, 16, 599. (c) Aoki, T.; Yoshioka, M.; Kamata, S.; Konoike, T.; Haga, N.; Nagata, W.; *Heterocycles* **1981**, 15, 409. (d) Back, T. G.; Chau, J. H.-L.; Dyck, B. P.; Gladstone, P. L.; *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 1482. (e) Juenge, E. C.; Beal, D. A.; Duncan, W. P.; *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 719. (f) Hiegel, G. A.; Peyton, K. B.; *Synth. Commun.* **1985**, 15, 385.
- 71 - Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; Mühlen, L.; *Tetrahedron* **2012**, 68, 10464.
- 72 - Hamel, P.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2854.
- 73 - Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; Oliboni, R. S.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D.; *New J. Chem.* **2020**, 44, 2768.
- 74 - Sun, N.; Zheng, K.; Sun, P.; Chen, Y.; Jin, L.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1.
- 75 - Doerner, C. V.; Neto, J. S. S.; Cabreira, C. R.; Saba, S.; Sandjo, L. P.; Rafique, J.; Braga, A. L.; Assis, F. F.; *New J. Chem.* **2023**, 47, 5598.
- 76 - Neto, J. S. S.; Granja, I. J. A.; Scheide, M. R.; Franco, M. S.; Moraes, C. A. O.; Beatriz, A.; Lima, D. P.; Botteselle, G. V.; Frizon, T. E. A.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L.; *Sci. Rep.* **2023**, 13, 14251.

8. Referências Bibliográficas

77 - Liu, Q.; Gele, J.; Zhao, K.; Zhang, S.; Gu, W.; Zhao, Z.; Li, X.; *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 15529.

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

79 - Murata, Y.; Otake, N.; Sano, M.; Matsumura, M.; Yasuike, S. *Asian J. Org. Chem* **2021**, *10*, 2975.

80 - Kazmierczak, J. C.; Recchi, A. M. S.; Gritzenco, F.; Balbom, E. B.; Barcellos, T.; Sperança, A.; Godoi, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6382.

81 - 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.

82 - Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.