UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

ISADORA MARIA DE OLIVEIRA

**Alquinos calcogênicos: Síntese e aplicações em reações
multicomponentes para a obtenção de núcleos quinolínico,
propargilaminas e ésteres vinil β -borilados**

Versão corrigida da Tese

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

04/03/2020

ISADORA MARIA DE OLIVEIRA

Alquinos calcogênicos: Síntese e aplicações em reações multicomponentes para a obtenção de núcleos quinolínico, propargilaminas e ésteres vinil β -borilados

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutora em Ciências (Química).

Orientador: Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

O48a Oliveira, Isadora Maria de
Alquinos calcogênicos: Síntese e aplicações em reações multicomponentes para a obtenção de núcleos quinolínico, propargilaminas e ésteres vinil β -borilados. / Isadora Maria de Oliveira. -- São Paulo, 2020.
387p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Stefani, Hélio Alexandre

1. Síntese : Química orgânica. I. T. II. Stefani, Hélio Alexandre, orientador.

547.2 CDD

Universidade de São Paulo
Instituto de Química

"Alquinos calcogênicos: síntese e aplicações em reações multicomponentes para a obtenção de núcleos quinolínicos, propargilaminas e ésteres vinil β -borilados"

ISADORA MARIA DE OLIVEIRA

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutora em Ciências - no Programa de Química.

Prof. Dr. Helio Alexandre Stefani
(Orientador e Presidente)

APROVADO(A) POR:

Prof. Dr. Erick Leite Bastos
IQ - USP

Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso
IQSC - USP

Prof. Dr. Marcio Weber Paixão
UFSCar

SÃO PAULO
28 de abril de 2020

À minha família, por estar sempre comigo nas vitórias e derrotas da vida, por não terem desistido. Isso é por vocês e para vocês!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Hélio Alexandre Stefani pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa. Pelas conversas, risadas e pelas orientações que foram essenciais para minha formação. Obrigada pela confiança e ajuda nesses anos. Obrigada e obrigada! Serei eternamente grata pelos ensinamentos dia após dia.

À Fundação de Amparo a Pesquisado Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de doutorado e apoio financeiro para a realização dessa pesquisa (Processo 2016/04289-3). Obrigada.

À Universidade de São Paulo, onde vivi e aprendi tanto. Onde foi minha escola e minha casa.

À professora Flávia que, além de orientadora, tornou-se nesses anos uma amiga. Obrigada por tudo! Pelos puxões de orelha e conselhos nos momentos que precisei. Agradeço por abrir a porta do meu futuro, obrigada por me apresentar o Prof. Hélio. Sem sua ajuda, a Universidade de São Paulo ficaria apenas nos meus sonhos e hoje faz parte da minha realidade.

Aos meus professores, tanto do Instituto de Química, quanto da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, meu muito obrigada, pois sem a presença de vocês não teria alcançado tamanha conquista. Obrigada por terem exercido tão bem a profissão de vocês. Em especial a Prof. Conceição Olguin e ao Prof. Maurício Ferreira, que me apresentaram essa parte linda da química que é a orgânica.

Aos meus colaboradores Dr. Daniel Pimenta (Instituto Butantã), Prof. Tiago Rodrigues (UFABC), Prof. Thiago Correra (Instituto de Química), Prof. Julio Zukerman-Schpector (UFSCAR), Prof. Antonio Gilberto Ferreira (UFSCAR) e a Profa. Kelli Ishida (ICB-USP) sem a ajuda de vocês não teria aprendido e descoberto tantas coisas, as quais foram fundamentais para a importância do trabalho. Muito obrigada!

Aos meus colegas de laboratório Antônio, Cristiane, Stanley, Frederico, Anwar, Luiz e Ali, deixo aqui boas lembranças e risadas no decorrer desse tempo. Tenham certeza que cada um contribuiu um pouco nesses anos.

Em especial aos meus colegas Henrique e Joel, meu eterno agradecimento pelos conhecimentos de química, sem dúvidas carregarei pelo resto da vida acadêmica. Muito obrigada!!

Aos meus colegas da graduação Carlos e Deysi, com vocês aprendi muito sobre amizade, sobre lutar juntos e aproveitar a vida. Obrigada.

À minha colega e amiga Mariana, que me suportou durante todo esse tempo, nos momentos de alegria e tristeza, serei eternamente grata por ter te conhecido e aprendido tanto com você.

Ao meu aluno de iniciação científica Raul, que aprendi muito mais do que ensinei. Obrigada pela sua paciência enquanto eu estava acelerada.

À Dra. Maria Inês que foi uma mãe do RMN, salvando dia após dia. Inês, você é top da balada! Obrigada pelas conversas e ajuda em todo esse tempo.

Aos colegas do bloco 13, por terem quebrado um galho quando precisei. Aos funcionários da FCF que sempre estiverem dispostos a ajudar, meu muito obrigada!

Aos secretários do IQ, Milton e Vanderlei, obrigada por toda ajuda e paciência!

À minha amiga Fátima, do alojamento do CRUSP para a vida. Obrigada por todas as conversas, preocupações e conselhos, tenha certeza que a levarei sempre comigo.

Às minhas amigas e irmãs de coração, Andréia e Andressa, por sempre torcerem mesmo distantes e tão perto ao mesmo tempo, obrigada pela torcida e ajuda! Amo vocês.

Ao meu amado, Everton, pelos anos de paciência e ombro amigo quando precisei, pelos conselhos e tranquilidade, obrigada! Sem você nada disso teria sido tão leve.

À minha família, meu pai Antônio, minha mãe Inêz, minha irmã Jaqueline, meus sobrinhos Marco e João, e ao meu cunhado Andrey, que me apoiaram em tudo nessa vida, sempre me dando forças para seguir meus sonhos, torcendo por mim e para o meu melhor. Obrigada, amo vocês sem medidas e limites.

E meu muito obrigada a banca por ter aceito o convite de ter participado da minha defesa de doutorado, em meio a uma situação complicada que vivemos. Obrigada professor Dr. Erick Bastos Leite, professor Dr. Marcio Weber Paixão e o professor Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso. Obrigada mesmo por terem participado e somado a minha formação.

***“We are the champions my friends and
we’ll keep on fighting ‘till the end.”***

-Freddie Mercury

RESUMO

de Oliveira, I.M. **Alquinos calcogênicos: Síntese e aplicações em reações multicomponentes para a obtenção de núcleos quinolínicos, propargilaminas e ésteres vinil β -borilados**. 2020. 387p. Tese - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

No presente trabalho, foram desenvolvidas metodologias para a obtenção de alquinos calcogênicos internos e terminais contendo enxofre, selênio e telúrio, além de apresentarem grupos arila e alquila. Esses compostos foram utilizados na síntese de quinolinas calcogênicas, propargilaminas calcogênicas e ésteres calcogênicos vinil β -borilados. Os derivados de quinolinas calcogênicas tanto 2,4 dissustituídos (28 exemplos, 15-69%) quanto 2,3,4-trissustituídos (13 exemplos, 20-62%) foram obtidos em bons rendimentos, assim como funcionalizações para os mesmos foram descritas com sucesso. As bibliotecas de quinolinas calcogênicas 2,4-dissustituídas foram submetidas a testes antifúngicos e anticâncer, e os resultados obtidos até o momento mostraram-se promissores para essa classe de compostos. O acoplamento A^3 para a obtenção de propargilaminas calcogênicas (20 exemplos, 15-85%) foi descrito utilizando alquinos calcogênicos internos, sendo que uma reação de desililação ocorre *in situ* com um sistema bicatalítico combinando CuCl e ácido succínico. As propargilaminas calcogênicas foram funcionalizadas com diferentes metodologias, como por exemplo, a reação de hidroalogenação (3 exemplos, 70-93%) com posterior acoplamento de Sonogashira para a obtenção de eninos calcogênicos (6 exemplos, 46-66%), e também em reações de ciclização com FeCl₃ e dicalcogenetos de diarila, para a formação de cromenos calcogênicos (15 exemplos, 22-94%). Por fim, são descritas reações de hidroboração dos alquinos calcogênicos internos para a obtenção regioseletiva de ésteres calcogênicos vinil β -borilados (18 exemplos, 20-85%) sob catálise de cobre e com ligantes de carbenos com núcleos imidazólicos. Esses ligantes permitiram que os produtos fossem obtidos como apenas um isômero, mostrando assim a sua alta regioseletividade. Em seguida, os ésteres calcogênicos vinil β -borilados foram oxidados em condições brandas para a formação de α -calcogenocetonas (16 exemplos, 43-93%), que são intermediários sintéticos versáteis.

Palavras-chave: Quinolinas calcogênicas, propargilaminas calcogênicas, reações multicomponentes, ésteres calcogênicos vinil β -borilados.

ABSTRACT

de Oliveira, I.M. **Chalcogen-alkynes: Synthesis and application in multicomponent reactions to achieve quinolines, propargyl amines and vinyl β -borylated esters.** 2020. 387p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Chemistry Institute, University of São Paulo, São Paulo.

Chalcogen-alkynes had shown a high regioselectivity and proven that they are versatile intermediaries. Methodologies were developed to obtain internal and terminal chalcogen alkynes containing sulfur, selenium and tellurium, as well as aryl and alkyl groups. These compounds were used in the synthesis of 4-chalcogen-quinolines, chalcogen-propargyl amines and vinyl β -borylated chalcogen esters. Chalcogen-quinolines derivatives both 2,4 disubstituted (28 examples, 15-69%) and 2,3,4-trisubstituted (13 examples, 20-62%) good yields were obtained, as well as their functionalizations have been successfully described. The 2,4-disubstituted chalcogen-quinoline libraries were submitted for antifungal and anticancer tests, and the observed results have demonstrated a promising potential. The A^3 -coupling for obtaining chalcogen-propargylamine (20 examples, 15-85%) has been described in use of internal chalcogen-alkyne, the desilylation reaction occurs *in situ* using a biocatalytic system combining CuCl and succinic acid. The chalcogen-propargylamine were functionalized employing different methodologies, such as the hydrohalogenation reaction (3 examples, 70-93%) with the subsequent coupling of Sonogashira to reach chalcogen-enynes (6 examples, 46-66%), and also in cyclization reactions with FeCl₃ and diaryl dichalcogenides, for the formation of 4*H*-chalcogenchromenes (15 examples, 22-94%). Finally, hydroboration reactions of the internal chalcogen-alkyne were described to achieve regioselective vinyl β -borylated chalcogen esters (18 examples, 20-85%) under copper catalysis and with carbene ligands with imidazole nucleus. These ligands had allowed the obtention of products with only one isomer, thus showing their high regioselectivity. Then, the β -borylated chalcogen vinyl esters were oxidized under mild conditions to form α -chalcogen-ketones (16 examples, 43-93%), which are versatile synthetic intermediates.

Keywords: Chalcogen-quinolines, chalcogen-propargylamines, multicomponent reactions, vinyl β -borylated chalcogen esters.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN/ MeCN	Acetonitrila
Ac	Grupo acetila
AcOH	Ácido acético
Bn	Grupo benzila
Bu	Grupo butila
CCD	Cromatografia em camada delgada
Cy	Grupo cicloexila
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
dt	Duplo tripleto
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPA	Di-isopropilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
E ⁺	Eletrófilo
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
EMAR (IES-TDV)	Espectrometria de massas de alta resolução (Ionização por eletrospray por tempo de voo)
Et	Grupo etila
EtOH	Etanol
FCZ	Fluconazol
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
GSH-Px	Glutathionas peroxidases
HMBC	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
M	Metal
Me	Grupo metila
MeOH	Metanol
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
MHz	Mega-Hertz
MPT	Transição da permeabilidade mitocondrial
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazol
mw	Micro-ondas
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butilítio

nm	Nanômetro
OEt	Grupo etóxido
<i>Ot</i> -Bu	Grupo <i>tert</i> -butóxido
PF	Ponto de fusão
Pin	Pinacol éster
Ph	Grupo fenila
Phen	1,10-Fenantrolina
ppm	Parte por milhão
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
q	Quinteto
R	Grupo orgânico
Rf	Fator de retenção
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de ¹ H
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de ¹³ C
RMN ⁷⁷ Se	Ressonância magnética nuclear de ⁷⁷ Se
RMN ¹³ C APT	Ressonância magnética nuclear de ¹³ C – <i>Attached Proton Test</i>
NHC	Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
s	Singleto
<i>sp</i>	Carbono com hibridização dos orbitais <i>s</i> e <i>p</i>
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
TEMPO	<i>N</i> -Oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Tf	Grupo trifluorometilsulfonila
TfOH	Ácido trifluorometanosulfônico
THF	Tetraidrofurano
TMS	Trimetilsilano
Ts	Grupo toсила
X	Halogênio
Y	Calcogênio
δ	Deslocamento químico

Lista de Esquemas

Esquema 1. Reações utilizando reagentes de selênio	20
Esquema 2. Preparação de espécies eletrofílicas e nucleofílicas de selênio e telúrio	21
Esquema 3. Troca Te/Li com a adição de diversos eletrófilos	21
Esquema 4. Acoplamento cruzado de Suzuki utilizando o grupo –TeBu	21
Esquema 5. Acoplamento cruzado de Negishi, empregando o grupo –SeBu	22
Esquema 6. Esquema geral para a reação de acoplamento C-C	22
Esquema 7. Reação multicomponente na síntese de compostos seleno indóis	23
Esquema 8. Síntese multicomponente de núcleos triazólicos substituídos com selênio	23
Esquema 9. Reação de diaminação enantiosseletiva utilizando disseleneto enantiomericamente enriquecido	24
Esquema 10. Primeira síntese multicomponente de amino-ácidos	25
Esquema 11. Métodos clássicos para a síntese de núcleos quinolínicos	26
Esquema 12. Reação de Povarov	27
Esquema 13. Síntese de núcleos quinolínicos via reação multicomponente	28
Esquema 14. Metodologias para a síntese de núcleos quinolínicos 2,3,4-trissubstituídos	29
Esquema 15. Síntese de propargilaminas utilizando bases fortes	30
Esquema 16. Síntese de propargilaminas via reação de acoplamento A^3	31
Esquema 17. Reação multicomponente para síntese de propargilaminas (acoplamento A^3)	31
Esquema 18. Síntese e aplicação dos alquinos calcogênicos para a obtenção de importantes núcleos orgânicos via reações multicomponentes	32
Esquema 19. Síntese dos alquinos calcogênicos	33
Esquema 20. Síntese de brometos de arilcalcogênicos	34
Esquema 21. Síntese dos seleno-teluro alquinos terminais	36
Esquema 22. Proposta de mecanismo para a reação de Povarov	47
Esquema 23. Proposta de mecanismo para a reação de Sonogashira	54
Esquema 24. Densidades de carga dos alquinos calcogênicos utilizados	61
Esquema 25. Reação e raio-x confirmando a regioseletividade	62
Esquema 26. Síntese em larga escala e reutilização do catalisador	62
Esquema 27. Acoplamento de Hiyama utilizando o composto 15a	63
Esquema 28. Reação em larga escala	71
Esquema 29. Mecanismo proposto para a reação acoplamento A^3	73

Esquema 30. Obtenção de 3-(4-metóxfenil)-1-(fenilselenil)-3-(piperidin-1-yl)prop-1-en-1-yl 4-metilbenzenesulfonato 26c	75
Esquema 31. Determinação da estereoquímica do composto 26b	79
Esquema 32. Reação para determinação da estereoquímica do composto 9c iniciando com a troca do grupo OTs por Br e em seguida a reação com <i>n</i> -BuLi	79
Esquema 33. Ciclização utilizando dicalcogenetos e fontes de ferro	85
Esquema 34. Proposta de mecanismo para a reação de ciclização	94
Esquema 35. Hidroboração desenvolvida por Miyaura e colaboradores	100
Esquema 36. Hidroboração sob catálise de cobre e NHC como ligante	101
Esquema 37. Hidroboração em alquinos internos ativados	101
Esquema 38. Hidroboração em alquinos propargílicos	102
Esquema 39. Síntese de ésteres vinilborilados	102
Esquema 40. Ligantes de carbeno (NHC)	103
Esquema 41. Síntese do composto 38a na escala de 3 mmol	111
Esquema 42. Síntese do composto 38z utilizando MeOD como fonte de deutério	112
Esquema 43. Proposta mecanística para a síntese do composto 38a	112
Esquema 46. Metodologias para a síntese de α -calcogenocetonas	114
Esquema 47. Proposta mecanística para a síntese das α -calcogenocetonas	116

Lista de Tabelas

Tabela 1. Otimização das condições reacionais da reação de Povarov	37
Tabela 02. Reação de Povarov com diferentes anilinas	43
Tabela 03. Reação de Povarov com diferentes aldeídos	45
Tabela 4. Reação de Povarov com diferentes alquinos calcogênicos	45
Tabela 5. Otimização das condições reacionais para o acoplamento de Sonogashira	50
Tabela 6. Reação de Sonogashira com diferentes alquinos	56
Tabela 7. Otimização da reação para a reação de síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas	58
Tabela 8. Produtos obtidos utilizando alquinos calcogênicos internos	60
Tabela 9. Produtos obtidos utilizando diferentes anilinas	61
Tabela 10. Otimização das condições reacionais para o acoplamento A ³	66
Tabela 11. Síntese de propargilaminas calcogênicas via reação de acoplamento A ³	68
Tabela 12. Otimização reacional para a síntese de seleno-éster	74
Tabela 13. Obtenção dos selenetos vinílicos frente a diferentes ácidos	77
Tabela 14. Valores de pKa dos ácidos utilizados	78
Tabela 15. Reação do composto 26b com <i>n</i> -BuLi e adição de diferentes eletrófilos	80
Tabela 16. Eninos obtidos a partir da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira	81
Tabela 17. Otimização da reação de ciclização	86
Tabela 18. Avaliação dos substituintes R na reação de ciclização	87
Tabela 19. Exemplos obtidos a partir de diferentes propargilaminas calcogênicas	87
Tabela 20. Exemplos obtidos a partir de diferentes dicalcogenetos	88
Tabela 21. Adição de diferentes eletrófilos na troca selênio/lítio	97
Tabela 22. Otimização da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura	98
Tabela 23. Exemplos obtidos da reação de Suzuki-Miyaura	99
Tabela 24. Otimização da reação de hidroboração	104
Tabela 25. Exemplos obtidos a partir de diferentes seleno alquinos	109
Tabela 26. Produtos obtidos utilizando diferentes tio alquinos	110
Tabela 27. Síntese de compostos α -calcogenocetonas	115

Lista de Figuras

Figura 1. Composto Ebselen e semiconductor contendo selênio	19
Figura 2. Representação de reações multicomponentes	24
Figura 3. Fármacos antimaláricos	28
Figura 4. Compostos biologicamente ativos derivados de propargilaminas	30
Figura 5. Alquinos calcogênicos	34
Figura 6. Alquinos calcogênicos	35
Figura 7. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto 10a	40
Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto 10a	41
Figura 9. Espectro de RMN ^{77}Se em CDCl_3 a 57 MHz do composto 10a	42
Figura 10. Ortep do composto etil 6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10a)	42
Figura 11. Espectros de RMN ^1H da reação de Povarov	46
Figura 12. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto 14a	52
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto 14a	53
Figura 14. Raio-x do composto etil 4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-in-1-il)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14a)	53
Figura 15. Espectros de EMAR dos intermediários	55
Figura 16. Espectro dos padrões isotópicos	55
Figura 17. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto 24h	69
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto 24h	70
Figura 19. Raio-x do composto 1-(1-(2,6-dimetoxifenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24h)	71
Figura 20. Dados das três dimensões do monitoramento utilizando FTIR	72
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto 26c	76
Figura 22. Espectro de RMN de ^{77}Se a 57 MHz dos selenetos vinílicos	78
Figura 23. Espectro de RMN de ^{77}Se a 57 MHz dos selenetos vinílicos para determinação da estereoquímica	80
Figura 24. Núcleos derivados do cromeno	83
Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto 32a	89
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto 32a	90
Figura 27. Raio-x do composto 32b	90
Figura 28. Espectro de RMN de ^{77}Se a 57 MHz do composto 32a em CDCl_3	91

Figura 29. Espectro de RMN de ^{77}Se a 57 MHz do composto 32b em CDCl_3	92
Figura 30. Curva de Karplus e a <i>like</i> -Karplus para calcogênios	93
Figura 31. RMN HMBC $^{77}\text{Se}/^1\text{H}$ a 400 MHz do composto 32a em CDCl_3	93
Figura 32. Espectrograma com identificação dos intermediários	95
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto 34a comprovando a quimiosseletividade	96
Figura 34. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do composto 38 em CDCl_3	103
Figura 35. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do composto 38a em CDCl_3	104
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do composto 38a em CDCl_3	106
Figura 37. Raio-x do composto 38v	111
Figura 38. Intermediário identificado por EMAR e simulação para confirmação da espécie	113
Figura 39. Compostos com propriedades biológicas	113

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1 <i>Calcogênios</i>	18
1.2 <i>Reações multicomponentes</i>	24
2. OBJETIVOS	32
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	33
CAPÍTULO 1	33
1.1 <i>Síntese dos materiais de partida alquinos calcogênicos internos</i>	33
1.2 <i>Síntese dos alquinos calcogênicos terminais</i>	35
CAPÍTULO 2	37
2.1 <i>Síntese de quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas</i>	37
2.2 <i>Reações de acoplamento cruzado de Sonogashira</i>	49
2.3 <i>Conclusão parcial</i>	57
CAPÍTULO 3	58
3.1 <i>Síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas</i>	58
3.2 <i>Conclusão parcial</i>	64
CAPÍTULO 4	65
4.1 <i>Síntese de propargilaminas calcogênicas</i>	65
4.2 <i>Reações de funcionalização das propargilaminas calcogênicas</i>	73
4.3 <i>Conclusão parcial</i>	82
CAPÍTULO 5	83
5.1 <i>Síntese de 4H-cromenos calcogênicos</i>	83
5.2 <i>Troca Se/Li</i>	95
5.3 <i>Reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura</i>	97
5.4 <i>Conclusão parcial</i>	99
CAPÍTULO 6	100
6.1 <i>Hidroboração de alquinos calcogênicos internos</i>	100
6.2 <i>Síntese de α-calcogenocetonas</i>	113
6.3 <i>Conclusão parcial</i>	116
4. CONCLUSÃO GERAL	118
5. PARTE EXPERIMENTAL	120
5.1 <i>Métodos gerais</i>	120

5.2 Síntese dos materiais de partida	121
5.3 Reação de desililação	130
5.4 Síntese de quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas	132
5.5 Síntese dos compostos da reação de Sonogashira	141
5.6 Síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas	144
5.7 Confirmação da regioquímica das quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas	148
5.8 Síntese de propargilaminas calcogênicas	149
5.9 Síntese dos selenetos halovinílicos.....	154
5.10 Síntese do seleneto vinílico.....	156
5.11 Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira	156
5.12 Síntese de 4H-cromenos calcogênicos	159
5.13 Reação de adição de eletrófilos em selenocromenos.....	164
5.14 Reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.....	166
5.15 Síntese dos catalisadores de carbeno.....	168
5.16 Reação de hidroboração	168
5.17 Síntese de α -calcogenocetonas	176
6. ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H , ^{13}C E ^{77}Se	181
7. REFERÊNCIAS	377
8. CURRÍCULO	384

1. INTRODUÇÃO

1.1 Calcogênios

O ano de 2019 foi eleito o Ano Internacional da tabela periódica, devido a descoberta do sistema periódico publicado e organizado por Dmitri Ivanovich Mendeleev em 1869, completando assim 150 anos.^{1a} Vale salientar que Mendeleev não foi o primeiro a tentar encontrar uma ordem para os elementos, mas foi sua tentativa bem-sucedida que agora forma a base da tabela periódica moderna.

Mendeleev é considerado o “pai da tabela periódica”, organizando-a em filas horizontais e em ordem crescente de massa atômica, mostrando que as linhas verticais haviam elementos com propriedades químicas e físicas semelhantes. Entretanto, atualmente, a tabela periódica é baseada na sequência de números atômicos e ditada pelo número de prótons existentes no átomo.^{1b}

As linhas verticais presentes na tabela periódica também são conhecidas como famílias. Destaca-se aqui a família 16, conhecida como calcogênios que é composta pelos elementos oxigênio, enxofre, selênio, telúrio, polônio e livermório. Todos possuem 6 elétrons na camada de valência.

O termo calcogênio tem origem do grego “Khalkos” que significa cobre ou minério e “genos” aquilo que dá origem. Sendo assim, calcogênios significa “originário do cobre” ou “que vem do minério”. Mas antes deles formarem essa família na tabela periódica, ambos foram descobertos em épocas e ocasiões diferentes.²

Em 1817, Jöns Jacob Berzelius identificou pela primeira vez o selênio como um subproduto da produção de ácido sulfúrico.³ Por muitos anos, o selênio foi negligenciado por acreditarem que o mesmo possuía altos efeitos tóxicos aos humanos. No início da década de 30 descobriu-se que altos teores de selênio eram capazes de deformar os embriões de aves que se alimentavam com plantas que acumulavam o mesmo.⁴

¹(a)Disponível em: <http://www.unesco.org/new/pt/brasil/abou-this-office/prizes-and-celebrations/2019-international-year-of-the-periodic-table-of-chemical-elements/> Acessado 17/02/2020. (b)Toma, H. E. *Quim. Nova* **2019**, 42, 468.

² Jensen, W. B. *J. Chem. Educ.* **1997**, 74, 1063.

³ Wrobel, J. K.; Power, R.; Toborek, M. *IUBMB* **2016**, 68, 97.

⁴ Comasseo, J. V.; Ferreira, J. T. B.; Canto, M. M. *Quim. Nova* **1979**, 58.

Apenas na década de 50 que o selênio, em quantidades muito pequenas, tornou-se um elemento essencial na dieta animal, porém uma dieta isenta pode trazer sérios danos. Em 1957, com trabalhos pioneiros, Schwarz e colaboradores demonstraram que a necrose hepática em ratos poderia ser prevenida com suplementação de baixas concentrações de selênio, dando assim outro rumo ao microelemento e o tornando um micronutriente essencial. Outra descoberta importante foi em 1973, quando se constatou que o resíduo de selenocisteína é incorporado no sítio ativo das glutatona peroxidases (GSH-Px) na defesa contra radicais livres.⁵

Em relação à aplicação de selênio em síntese orgânica, apenas em 1975 que se iniciou o uso desse elemento, impulsionando a pesquisa nessa área. Nos últimos anos, os compostos contendo o átomo de selênio se tornaram uma alternativa interessante nas diversas classes de compostos que vêm sendo sintetizados, são espécies que podem ser eficientemente introduzidas e/ou manipuladas sob condições brandas. Além disso, possuem grande potencial farmacológico, tais como: antioxidantes, antitumoral, antivirais, antimicrobianos, anti-hipertensivos e indutores de citocinas.⁶ Também podemos destacar o uso de compostos organoselênio em nanomateriais, como semicondutores (Figura 1).⁷

Figura 1. Ebselen e um semicondutor contendo selênio.

Vale destacar que o Ebselen (Figura 1) foi o primeiro composto contendo selênio que possui a mínima toxicidade e está em estudos clínicos no tratamento de doenças inflamatórias. O que encoraja as novas pesquisas por compostos contendo selênio.⁸

Um pouco antes, em 1782 na Transilvânia (Romênia), Franz Müller von Reichenstein havia descoberto o telúrio, que do latim *tellus* significa terra, sendo uma impureza dos minérios de ouro. Em relação à aplicação desse elemento em reações químicas, apenas em 1840 Woëhler descreveu a síntese de teluretos de dietila. A síntese e aplicação dos compostos organotelúrio

⁵ Huber, P. C.; de Fátima, A.; Almeida, W. P. *Quim. Nova*, **2008**, *31*, 1170.

⁶ Mlochowski, J.; Kloc, K.; Lisiak, R.; Potaczal, P.; Wójtowicz, H. *Arkivoc* **2007**, (vi), 14.

⁷ (a) Artem'ev, A. V.; Gusarova, N. K.; Malysheva, S. F.; Kraikivskii, P. B.; Belogorlova, N. A.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **2010**, *21*, 3724. (b) Zheng, D.; Guo, Y.; Zhang, M.; Feng, X.; Zhu, L.; Qiu, L.; Jin, X.; Zhao, G. *J. Comput. Chem.* **2020**, *1*.

⁸ Balkrishna, S. J.; Bhakuni, B. S.; Chopra, D.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5394.

demorou a ser desenvolvida, mas nos últimos 30 anos, numerosos livros e artigos apareceram com ampla utilização desses derivados.⁹

Os compostos orgânicos de selênio e telúrio reagem similarmente, na maioria das vezes, e têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido ao seu emprego em reações de formação de ligações carbono-carbono¹⁰, carbono-metal, carbono-halogênio e carbono-heteroátomo,¹¹ bem como, reagentes de selênio serem amplamente utilizados em reações como oxidação de alquenos e β -eliminação de hidreto (Esquema 1), além de apresentarem propriedades farmacológicas e toxicológicas semelhantes.⁹

Esquema 1. Reações utilizando reagentes de selênio.

O átomo de selênio ou de telúrio podem ser introduzidos em um substrato orgânico via espécies nucleofílicas ou eletrofílicas. Os ânions de organoselênio e organotelúrio são nucleófilos eficientes e usualmente são preparados *in situ*, pois são espécies sensíveis ao ar (oxidação).¹²

As espécies nucleofílicas são preparadas a partir de disselenetos ou diteluretos de diarila ou dialquila com agentes redutores como NaBH_4 ¹³ ou a partir da inserção de selênio ou telúrio elementar em reagentes de organolítio ou Grignard (Esquema 2).¹⁴

Os compostos eletrofílicos contém grupos de saída como: cloro e bromo que atuam como espécies extremamente reativas e podem ser preparadas via reação entre disselenetos (diteluretos) de diarila (dialquila) e fontes de halogênios (Esquema 2).¹⁵

⁹ (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, *84*, 69.

¹⁰ (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662. (b) Manarin, F.; Gay, R. M.; Schneider, C. C.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701. (c) Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6495.

¹¹ (a) Petragani, N.; Stefani, H. A. *Tellurium in Organic Synthesis, Second Updated and Enlarged Edition* 2 ed. Elsevier, 2007. (b) Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1301. (c) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803. (d) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 944. (e) Reich, H. J.; Bevan, M. J.; Gudmundsson, B. Ö.; Puckett, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3436. (f) Reich, H. J.; Bowe, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8994.

¹² Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.

¹³ Pearson, R. G.; Sobel, H.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 319.

¹⁴ Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoski, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.

¹⁵ Arase, A.; Masuda, Y. *Chem. Lett.* **1976**, 785.

Esquema 2. Preparação de espécies eletrofílicas e nucleofílicas de selênio e telúrio.

Além dos compostos contendo calcogênios (Se e Te) serem interessantes em vários ramos da química, também podem ser utilizados como intermediários versáteis na síntese de uma gama de compostos. Por exemplo, nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese de teluro-1,2,3-triazóis com posterior funcionalização desses compostos via troca Te/Li. Com isso, é possível adicionar diversos eletrófilos ao ânion gerado, expandido assim, a biblioteca de núcleos triazólicos (Esquema 3).¹⁶

Esquema 3. Troca Te/Li com a adição de diversos eletrófilos.

Também mostramos a utilização do grupo -TeBu frente a reações de acoplamento cruzado de Suzuki (Esquema 4). Nessa metodologia, foram utilizados sais de arilatrifluoroboratos de potássio sob catálise de paládio, utilizando Et₃N como base e Ag₂O como aditivo em metanol, obtendo assim biarilas como produtos.¹⁷

Esquema 4. Acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura utilizando o grupo -TeBu.

Outra reação de acoplamento realizada pelo nosso grupo foi a reação de acoplamento cruzado de Negishi (Esquema 5). Nesse procedimento, utilizou-se como eletrófilo o substituinte

¹⁶ Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Vasconcelos, S. N. S.; Manarin, F.; Souza, F. B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2809.

¹⁷ Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani, H. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 244.

-SeBu com organocloreto de zinco sob catálise de níquel com adição de triciclohexil fosfina como ligante em THF, obtendo-se núcleos triazólicos funcionalizados.^{10c}

Esquema 5. Acoplamento cruzado de Negishi, empregando o grupo -SeBu.

As reações de acoplamento cruzado (Suzuki-Miyaura, Negishi, Stille, Kumada e Sonogashira) proporcionam a formação de novas ligações carbono-carbono catalisadas por paládio (ou as versões mais recentes que utilizam platina, níquel ou zinco) estando entre as reações mais importantes e úteis na síntese orgânica, devido a sua ampla aplicação e sua seletividade sob condições brandas.

Essas reações permitem a formação de novas ligações carbono-carbono entre um composto eletrofílico (iodetos, brometos e triflatos) e um composto organometálico, na presença de um catalisador metálico. A classificação dessas reações está relacionada ao metal ou semimetal presente no nucleófilo, por exemplo, Suzuki-Miyaura é mediada por boro, Sonogashira por cobre e Stille por estanho (esquema 6).¹⁸

Esquema 6. Esquema geral para a reação de acoplamento C-C.

O uso de compostos contendo selênio ou telúrio frente a reações de acoplamento cruzado proporcionam uma maior variedade de produtos, mostrando a viabilidade sintética de espécies calcogênicas em reações importantes da química orgânica.¹⁹

¹⁸ García-Melchor, M.; Braga, A. A. C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 2626.

¹⁹ Laitinen, R.; Oilunkaniemi, R. *Selenium and Tellurium reagents: In Chemistry and Materials Science*. De Gruyter, **2019**.

Além dessas reações de acoplamento cruzado, nos últimos anos a síntese de compostos calcogênicos também tem sido realizada por metodologias que se baseiam em reações multicomponentes. As quais envolvem a adição de três ou mais reagentes de maneira *one-pot* a fim de obter um único produto com a inserção de todos ou a maior parte dos reagentes. Por exemplo, Ji e colaboradores²⁰ sintetizaram compostos de seleno indóis empregando isocianeto, aminas secundárias, núcleos indólicos e selênio elementar sob catálise de TEMPO e utilizando Cs₂CO₃ como base em THF (Esquema 7).

Esquema 7. Reação multicomponente na síntese de compostos seleno indóis.

Outra reação multicomponente é a síntese de compostos organoselênio-1,4-disubstituídos 1,2,3-triazólicos via descarboxilação na reação de *click chemistry* descrita por Pan, Xu e colaboradores.²¹ Nesse procedimento utilizou-se o ácido propiônico, disselenetos e organo-azidas, sob catálise de cobre, 1,10-fenantrolina como ligante e carbonato de potássio como base em tolueno (Esquema 8). Com isso, obteve-se uma biblioteca de núcleos triazólicos os quais foram testados *in vitro* na atividade anticâncer, mostrando-se potentes na inibição do crescimento dessas células.

Esquema 8. Síntese multicomponente de núcleos triazólicos substituídos com selênio.

Recentemente, Denmark e colaboradores²² reportaram a utilização de disselenetos enantiomericamente enriquecidos como catalisadores na diaminação *syn* enantiosseletiva de alquenos e uréias para a obtenção de imidazolidinonas enantiomericamente puras (Esquema 9).

²⁰ (a) Shabaan, S.; Ba, L. A.; Abbas, M.; Burkholz, T.; Denkert, A.; Gohr, A.; Wessjohann, L. A.; Sasse, F.; Weber, W.; Jacob, C. *Chem. Commun.* **2009**, 4702. (b) Cui, F.; Chen, J.; Mo, Z.; Su, S.; Chen, Y.; Ma, X.; Tang, H.; Wang, H.; Pan, Y.; Xu, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 930. (c) Liu, H.; Fang, Y.; Yin, L.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10866. (d) Shaaban, S.; Sasse, F.; Burkholz, T.; Jacob, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3610.

²¹ Cui, F.-h.; Chen, J.; Mo, Z.-y.; Su, S.-x.; Chen, Y.-y.; Ma, X.-l.; Tang, H.-t.; Wang, H.-s.; Pan, Y.-m.; Xu, Y.-l. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 925.

²² Tao, Z.; Gilbert, B. B.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19161.

Esquema 9. Reação de diaminação enantiosseletiva utilizando disseleneto enantiomericamente enriquecido.

1.2 Reações Multicomponentes

Um dos maiores desafios para os químicos sintéticos tem sido o uso de rotas que sejam econômicas, eficazes e ambientalmente corretas. Sendo assim, busca-se cada vez mais minimizar o número de etapas, reduzir custos das reações, facilidade operacional, economia atômica e ser ecologicamente correta.²³ Dessa forma, surgem as reações multicomponentes (RMC's), que são caracterizadas como processos convergentes em que três ou mais materiais de partida reagem formando apenas um produto, com a incorporação de todos ou da maior parte dos precursores na molécula final, sendo possível obter uma ampla diversidade de compostos (Figura 2).²⁴

Figura 2. Representação de reações multicomponentes

A primeira reação multicomponente descrita foi a síntese de aminoácidos desenvolvida por Strecker²⁵ em 1850. Nessa metodologia, utilizou-se um aldeído, cloreto de amônia como fonte de nitrogênio e cianeto de sódio, gerando o grupo aminonitrila. O grupo nitrila é rapidamente convertido em ácido carboxílico ocorrendo uma reação de hidrólise em pH ácido, fornecendo o aminoácido correspondente (Esquema 10).

²³ Bharate, J. B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *RSC Adv.* **2015**, 5, 42020.

²⁴ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.

²⁵ Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

Esquema 10. Primeira síntese multicomponente de amino-ácidos.

Dentre as várias reações multicomponentes descritas na literatura, a síntese de quinolinas é também uma delas. Entretanto, sua síntese nem sempre foi realizada na versão multicomponente e após a elucidação da estrutura da quinolina, muitos pesquisadores desenvolveram diversas síntese para esse núcleo (Esquema 11).²³

Z. H. Skraup em 1880 conseguiu obter, além do núcleo quinolínico, uma série desses núcleos com diferentes substituintes. A síntese de Skraup, como ficou conhecida, consiste no aquecimento de uma anilina (substituída ou não) e glicerol em presença de ácido sulfúrico e um agente oxidante, sendo esse último reagente, usualmente, óxido férrico ou arsênico. Essa metodologia permite a obtenção de quinolinas substituídas na porção proveniente da amina aromática; porém, anilinas *meta* ou 3,4-dissubstituídas levam a formação de regioisômeros de difícil separação. O inconveniente de sua metodologia era a presença de uma grande quantidade de ácido sulfúrico que pode restringir o uso de alguns substratos.²⁶

Alguns anos mais tarde, O. Doebner e W. Miller, através de algumas modificações conseguiram aprimorar a síntese de quinolinas de Skraup. Nessa metodologia utiliza aldeídos α,β -insaturados, cetonas ou 1,2-dióis ao invés de glicerol, tornando o processo mais eficiente e brando. Com essa modificação os pesquisadores ampliaram a diversidade dos produtos obtidos, com a possibilidade de substituintes em outras posições do anel quinolínico. Além disso, o ácido sulfúrico é substituído por HCl ou ZnCl_2 (a reação pode ser catalisada por ácidos de Lewis e Bronsted).

Diferente da reação de Skraup e Doebner-Miller, a síntese de Combes parte de um composto 1,3-dicarbonílico, na presença de uma anilina gerando um intermediário imínico. Vale destacar que o intermediário imínico é muito importante em muitas metodologias para obtenção de quinolinas, o qual cicliza para formação do produto.

Outra reação clássica datada de 1882, é a síntese de Friedländer, que emprega anilinas *orto* substituídas, na presença de ácidos ou bases de Lewis e um composto carbonílico. Nesse protocolo, é possível obter quinolinas 2,3,4-trissubstituídas, porém com longos tempos de reação e condições drásticas (temperatura em torno 150 - 220 °C).^{23,27}

²⁶ Skraup, Z. H. *Berichte* **1880**, 13, 2086.

²⁷ Gao, G.; Niu, Y.; Yan, Z.; Wang, H.; Wang, G.; Shaukat, A.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1305.

Esquema 11. Métodos clássicos para a síntese de núcleos quinolínicos.

Recentemente vários estudos foram relatados sobre a síntese de núcleos quinolínicos, com o objetivo de encontrar catalisadores que aumentem os rendimentos dessa metodologia e diminuam o tempo de reação. Alguns exemplos de ácidos de Lewis estudados nos últimos anos são: sistemas CuI/pirrolidina, $\text{SnCl}_2/\text{ZnCl}_2$ e $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.²⁸

Com o uso de ácido de Lewis como catalisadores (em específico o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), Povarov desenvolveu seu próprio método para obtenção de quinolinas utilizando iminas como substratos em reações do tipo imino-Diels-Alder.

A reação de Povarov (aza-Diels-Alder) tem provado ser uma das metodologias mais eficientes para a preparação de quinolinas.²⁹ Foi originalmente descrita em 1963, caracterizando-se pela reação entre uma imina, derivada de aldeídos e anilinas, com olefinas ricas em elétrons, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, como ácido de Lewis. Essa reação consiste na obtenção dos compostos quinolínicos em duas etapas: na primeira a formação de tetraidroquinolinas por uma reação tipo imino-Diels-Alder e, posteriormente, uma etapa de eliminação e oxidação dessa espécie (Esquema 12).²³

Esquema 12. Reação de Povarov.

²⁸ Zheng, Z.; Deng, G.; Liang, Y. *RSC Adv.* **2016**, 6, 103478.

²⁹ Povarov, L. *S. Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656.

A metodologia sofreu uma série de aprimoramentos nas últimas décadas, sendo possível gerar a imina *in situ*.³⁰ Neste sentido, a reação de Povarov pode ser considerada um dos protocolos *one-pot* mais elegantes para a síntese de quinolinas funcionalizadas.

Cabe ressaltar que diversos grupos têm relatado a síntese de quinolinas 2,4-dissubstituídas com alquinos como dienófilos no protocolo de Povarov (Aza-Diels-Alder) seguido de uma oxidação aeróbica ou usando oxidantes adicionais. Iminas, os substratos da reação de Povarov, são conhecidas por atuar como oxidantes para produzir quinolinas a partir das tetraidroquinolinas, podendo, também, formar aminas como subprodutos.^{30,31}

Além disso, a reação de Povarov pode ser catalisada por uma grande variedade de reagentes, tais como ácidos de Lewis (BF₃.OEt₂, SnCl₄, triflatos de lantanídeos), ácidos de Bronsted e sais metálicos.^{30b,32} Metodologias que empregam os triflatos de lantanídeos têm sido buscadas, uma vez que esses catalisadores apresentam uma vantagem interessante em relação aos convencionais, pois alguns podem ser facilmente reciclados e reutilizados, além de serem compatíveis com reações em meio aquoso.³²

Nesse sentido, a reação de Povarov é um excelente exemplo de reação multicomponente com alta economia atômica, por inserir praticamente todos os átomos no produto final e grande versatilidade no que diz respeito aos catalisadores.

Variações dessa reação vêm sendo realizadas, por exemplo, Larsen e colaboradores³³ desenvolveram uma metodologia para a síntese de núcleos quinolínicos utilizando como catalisador o Cu(OTf)₂, sem a adição de solvente à 100 °C (Esquema 13).

Esquema 13. Síntese de núcleos quinolínicos via reação multicomponente.

³⁰ (a) Pericherla, K.; Kumar, A.; Jha, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4078. (b) Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthilkumaran, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1468. (c) Chen, M.; Sun, N.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5574.

³¹ (a) Leardini, R.; Nanni, D.; Tundo, A.; Zanardi, G.; Ruggieri, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1842. (b) Heather, H.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2004**, *06*, 4913.

³² Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1562.

³³ Meyet, C. E.; Larsen, C. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9835.

Essa classe de compostos é privilegiada por apresentarem inúmeras atividades biológicas, tais como: antiprotozoária, antituberculostática, anticâncer, antipsicótica, anti-inflamatória, antioxidante, anti-HIV, antifúngica, antibacteriana, antimicrobiana e também para o tratamento de doenças neurodegenerativas.^{30b,33,34}

A quinina é um derivado quinolínico que se destaca por ter sido o fármaco mais difundido entre os antimaláricos. A quinina foi extraída da casca da *Cinchona sp* e foi o primeiro fármaco no tratamento eficaz contra a malária e permaneceu até 1940 como o principal medicamento. Entretanto, devido à toxicidade e efeitos colaterais foi gradativamente substituído por outros análogos quinolínicos (Figura 3).³⁵

Figura 3. Fármacos antimaláricos.

Nos últimos anos, o crescente interesse na síntese de quinolinas desencadeou o desenvolvimento de uma variedade de metodologias³⁶ e, nesse contexto, os alquinos têm sido empregados como matéria-prima para a construção deste núcleo heterocíclico.^{35d,37} Entretanto, as metodologias para a síntese desses núcleos utilizando alquinos internos ainda é escassa e a maioria

³⁴ (a) Liu, G.; Qian, J.; Hua, J.; Cai, F.; Li, X.; Leu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1147. (b) Liu, G.; Qian, J.; Hua, J.; Cai, F.; Li, X.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1147.

³⁵ (a) Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245. (b) Foley, M.; Tilley, L. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 55. (c) Gorka, A. P.; Dios, A.; Roepe, P. D. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5231. (d) McNulty, J.; Vemula, R.; Bordón, C.; Yolken, R.; Jones-Brando, L. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 255.

³⁶ (a) Jin, J.; Guidi, S.; Abada, Z.; Amara, Z.; Selva, M.; George, M. W.; Poliakov, M. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2439. (b) Bao, L.; Liu, J.; Xu, L.; Hu, Z.; Xu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1870. (c) Ahmed, W.; Zhang, S.; Yu, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 261.

³⁷ (a) Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5476. (b) Bharate, J. B.; Wani, A.; Sharma, S.; Reja, S. I.; Kumar, M.; Vishwakarma, R.; Kumar, A.; Bharate, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6267. (d) Sakai, N.; Tamura, K.; Shimamura, K.; Ikeda, R.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 836. (f) Li, X.; Mao, Z.; Wang, Y.; Chen, W.; Lin, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3858.

dos exemplos ainda é limitada a alquinos ativados ou que requerem altas temperaturas.³⁸ Alguns exemplos notáveis envolvem a ciclização de 2-aryl-cetonas com alquinos internos catalisadas por Cu(OTf)₂ ou por nano partículas de CuO (Esquema 14).³⁹

Esquema 14. Síntese de núcleos quinolínicos 2,3,4-trissubstituídos.

Outra reação multicomponente descrita na literatura é o acoplamento A³, o qual envolve uma amina secundária, um aldeído e um alquino, gerando derivados de propargilaminas como produtos. Em meados de 1960, o primeiro artigo sobre propargilaminas foi publicado e, desde então, esses compostos vêm sendo utilizados,⁴⁰ pois são estruturas chaves de produtos naturais e farmacêuticos, sendo estes β-lactamas, análogos de oxotremorina, peptídeos e isósteros (Figura 4).^{41,42} Além disso, propargilaminas são estruturas privilegiadas por inibirem enzimas que estão diretamente relacionadas com o Alzheimer.⁴³

³⁸ Bagdi, A. K.; Santra, S.; Rahman, M.; Majee, A.; Hajra, A. *RSC Adv.* **2013**, 3, 24034.

³⁹ (a) Esmaeilpour, M.; Javidi, J.; Chin, J. *Chem. Soc.* **2015**, 62, 328. (b) Venkanna, A.; Swapna, K.; Rao, P. V. *RSC Adv.* **2014**, 4, 15154.

⁴⁰ (a) Lauder, K.; Toscani, A.; Scalacci, N.; Castagnolo, D. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 14091. (b) Easton, N. R.; Donald, R. C.; Dillard, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 448.

⁴¹ (a) Pinhua, L.; Zhang, Y.; Wang, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2045. (b) Islam, M. M.; Roy, A. S.; Islam, S. M. *Catal. Lett.* **2016**, 146, 1128.

⁴² (a) Zhang, Q.; Chen, J.; Gao, W.; Ding, J.; Wu, H. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, 24, 809. (b) Ju, Y.; Li, C.; Varma, R. S. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, 23, 891.

⁴³ (a) Wünsch, M.; Senger, J.; Schultheisz, P.; Schwarzbich, S.; Schmidtkunz, K.; Michalek, C.; Klab, M.; Goskowitz, S.; Borchet, P.; Praetorius, L.; Sippl, W.; Jung, M.; Sewald, N. *Chem. Med. Chem.* **2017**, 12, 2044. (b) Mao, F.; Li, J.; Wei, H.; Huang, L.; Li, X. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 995. (c) Di Pietro, O.; Alencar, N.; Esteban, G.; Viayna, E.; Szalaj, N.; Vázquez, J.; Juárez-Jiménez, J.; Sola, I.; Pérez, B.; Solé, M.; Unzeta, M.; Muñoz-Torrero, D.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 4835.

Figura 4. Compostos biologicamente ativos derivados de propargilaminas.

O método clássico para a síntese de propargilaminas é baseado na adição de alquinos metálicos na ligação eletrofílica C=N. Devido à baixa acidez do hidrogênio da ligação C-H do alquino terminal, várias bases fortes são necessárias para a desprotonação e formação do acetileto metálico. As bases mais comuns utilizadas são alquilmetais, amidas metálicas, alcoóxidos e hidróxidos. Entretanto, é necessário utilizar em quantidades estequiométricas, sob condições anidras e em baixas temperaturas devido à instabilidade do acetileto metálico formado.⁴⁴ Após a formação do acetileto metálico, adiciona-se a imina ou íon imínio (Esquema 15).

Esquema 15. Síntese de propargilaminas utilizando bases fortes.

Com o passar dos anos, essa reação foi aprimorada com o uso de catalisadores metálicos, sendo um método mais eficiente e que procedia com maior economia atômica se comparado com o protocolo anterior, o qual utilizava bases fortes para a desprotonação do alquino terminal. Essa reação tornou-se mais atrativa e versátil com o desenvolvimento da versão multicomponente, a qual explora a preparação da imina ou íon imínio *in situ*, a partir da condensação da amina e do aldeído e também a formação do acetileto metálico no mesmo sistema reacional (Esquema 16).⁴⁵

⁴⁴ (a) Peshkov, V.; Pereshivko, O.; Eychen, E. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3790. (b) Yoo, W.; Zhao, L.; Li, C. *Aldrichimica Acta* **2011**, 44, 43.

⁴⁵ (a) Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; Moglie, Y.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3093. (b) Ren, G.; Zhang, J.; Duan, Z.; Cui, M.; Wu, Y. *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 75.

Esquema 16. Síntese de propargilaminas via reação de acoplamento A³.

Diferentes catalisadores são empregados na síntese desses compostos alquilados, dentre os quais podemos citar fontes de cobre, prata, ouro, índio, níquel e ródio.^{41a,46} Embora, o mais comum seja o uso de sais de cobre (I). Em 2016, Chandak e colaboradores⁴⁷ mostraram o emprego de Zn(OTf)₂ sem a presença de solventes à 100 °C, aumentando a diversidade dos metais que podem ser utilizados (Esquema 17).

Esquema 17. Reação multicomponente para síntese de propargilaminas (acoplamento A³).

Como discutido, é evidente a importância dos compostos calcogênicos no emprego em reações químicas, como por exemplo, como intermediários frente a reações de acoplamento cruzado possibilitando a formação de novas ligações C-C e também no que diz a respeito no ramo biológico que ainda é pouco explorado. Também é importante destacar as reações multicomponentes, as quais tornaram-se uma ferramenta valiosa que fornece o produto desejado em apenas uma etapa reacional, eliminando etapas de purificação dos intermediários. Essas reações, como destacado, fornecem produtos de grande interesse no campo farmacológico, como é o caso de núcleos quinolínicos e derivados de propargilaminas, além de incorporarem a maior parte dos reagentes no produto final, evidenciando a economia atômica nesses processos.

⁴⁶ (a) Wei, C.; Li, Z.; Li, C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4473. (b) Feng, H.; Ermolat'ev, D. S.; Song, G.; Van der Eycken, E. V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7608.

⁴⁷ Sarode, P. B.; Bahekar, S. P.; Chandak, H. S. *Synlett* **2016**, 27, 2209.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos:

- A) Síntese dos materiais de partidas: alquinos calcogênicos internos e terminais;
- B) Síntese de quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas e posterior funcionalização;
- C) Síntese da biblioteca de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas e reações de funcionalização;
- D) Síntese de propargilaminas calcogênicas e suas funcionalizações em reações de hidroalogenação e ciclização;
- E) E por fim, o emprego dos alquinos calcogênicos internos na reação de hidroboração, seguida da funcionalização em reações de oxidação.

Esquema 18. Síntese e aplicação dos alquinos calcogênicos para a obtenção de núcleos orgânicos via reações multicomponentes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Serão apresentados e discutidos a seguir os resultados obtidos durante o desenvolvimento do presente trabalho, os quais foram divididos em capítulos e cada um tem como enfoque um tipo de reação para a síntese de diferentes núcleos além de todas as suas funcionalizações e estudos realizados.

CAPÍTULO 1

1.1 Síntese dos materiais de partida alquinos calcogênicos internos

Os selenetos e teluretos alquinílicos foram obtidos por duas rotas distintas (Esquema 19, rota (a) e rota (b)).⁴⁸ Partindo do acetileto de lítio, o qual é obtido através da desprotonação do alquino terminal com a utilização do *n*-BuLi em baixas temperaturas, solvente aprótico (THF), por aproximadamente uma hora.

Esquema 19. Síntese dos alquinos calcogênicos.

Em seguida, a espécie litiada é tratada com uma espécie eletrofílica de brometo de arila calcogênico - rota (a) – levando a formação dos alquinos calcogênicos (Figura 5).

⁴⁸ Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.

Figura 5. Alquinos calcogênicos.

As espécies eletrofílicas de enxofre, selênio e telúrio empregadas na rota (a) são geradas via reação entre o dicalcogeneto de diarila e bromo em solventes apróticos, tais como: diclorometano, tetracloreto de carbono e THF (Esquema 20). Os compostos brometo de fenilselenenila e o brometo de feniltiolato são passíveis de isolamento e foram obtidos como um sólido roxo e um sólido vermelho, respectivamente. Enquanto os demais são gerados *in situ* e transferidos via cânula para reagirem com o acetileto de lítio.

Esquema 20. Síntese de brometos de arila calcogênicos.

Outra forma de se obter compostos acetilênicos funcionalizados com enxofre, selênio ou telúrio é através da adição dos mesmos na forma elementar seguido pela adição de um substrato eletrofílico (brometo de benzila, brometo de butila, brometo de ciclohexila e iodometano) – rota (b) – formando, assim, os alquinos calcogênicos mostrados na figura 6.

Figura 6. Alquinos calcogênicos.

1.2 Síntese dos alquinos calcogênicos terminais

Algumas metodologias que serão estudadas nesse trabalho, necessitam de alquinos calcogênicos terminais como precursor. Para a síntese desses compostos é necessário utilizar os alquinos calcogênicos internos contendo o grupo trimetilsilano ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), que é passível a reação de desililação⁴⁹ gerando os alquinos calcogênicos terminais correspondentes. De maneira geral, a reação de desililação dos substratos com carbonato de potássio em metanol à temperatura ambiente, leva à desproteção dos alquinos calcogênicos em excelentes rendimentos e sem formação de subprodutos (Esquema 21).

⁴⁹ (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662. (b) Manarin, F.; Gay, R. M.; Schneider, C. C.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701. (c) Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6495.

Esquema 21. Síntese dos seleno- e teluro alquinos terminais.

Todos os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos, porém um aspecto interessante da reação de desililação é que ao utilizar alquinos calcogênicos contendo o grupo butila, os mesmos não forneceram os produtos correspondentes, pois são instáveis e formam facilmente o dicalcogeneto de dibutila correspondentes.

CAPÍTULO 2

2.1 Síntese de quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas

Tendo em vista o grande potencial terapêutico do núcleo quinolínico e dos compostos calcogênicos, planejou-se unir as características dos dois substratos em uma nova molécula. Para isso, foi necessário realizar um estudo sistemático das condições reacionais visando a síntese de derivados quinolinas 4-calcogênicas **10a**. Desta forma, empregou-se a *p*-anisidina **8a**, glioalato de etila **9a** e o seleno alquino **7a**, como substratos padrões para essas reações na presença de diferentes catalisadores, solventes e temperaturas, conforme a tabela 1. A reação foi acompanhada por CCD até o consumo da imina (intermediário).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais da reação de Povarov.

#	catalisador (mol%)	tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	Yb(OTf) ₃ (10)	4	69
2	FeCl ₃ (10)	18	40
3	Sc(OTf) ₃ (10)	20	60
4	Ag(OTf) (10)	19	47
5	In(OTf) ₃ (10)	19	53
6	SnCl ₂ (10)	20	45
7	TfOH (10)	3	35
8	I ₂ (10)	22	42
9	AuCl ₃ (10)	18	40
10	Yb(OTf) ₃ (10)	22	65
11	Yb(OTf) ₃ (10)	10	60 ^b
12	Yb(OTf) ₃ (10)	18	62 ^c
13	Yb(OTf) ₃ (20)	2	75
14	Yb(OTf) ₃ (10)	20	50 ^d
15	Yb(OTf) ₃ (10)	17	47 ^e

Condição: *p*-anisidina (1,0 eq.), glioalato de etila (1,0 eq.), catalisador (10 - 20 mol%), solvente (3,0 mL), etinil(fenil)selênio (1,1 eq.), em atmosfera de N₂. ^arendimento isolado, ACN 80 °C; ^bTEMPO; ^cAtmosfera ambiente; ^dDCM 45 °C; ^eTolueno 100 °C.

Primeiramente, foram utilizados os substratos **7a**, **8a** e **9a** na presença de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 mol%) em acetonitrila sob refluxo por 3:20 hrs, o composto **10a** foi isolado em 69% de rendimento (Tabela 1, entrada 1). Outros ácidos de Lewis e Bronsted foram testados, tais como FeCl_3 , SnCl_2 , TfOH , I_2 e AuCl_3 , porém os mesmos levaram a formação do produto **4a** em rendimentos baixos (Tabela 1, entradas 2, 6-9). Os triflatos de lantanídeos são ácidos de Lewis, bem como excelentes catalisadores para a síntese de importantes compostos heterocíclicos que apresentam atividades biológicas.⁵⁰ Esses catalisadores possuem propriedades distintas, como grande estabilidade, não serem sensíveis ao ar, reutilizáveis e com alta atividade catalítica, o que os tornam ainda mais interessantes.^{35d,37a} Sendo assim, foram utilizados diferentes triflatos, tais como: $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Ag}(\text{OTf})$ e $\text{In}(\text{OTf})_3$ (Tabela 1, entradas 1, 3-5), a fim de avaliar sua eficácia. Entretanto, o catalisador $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ foi o mais efetivo quando comparado com todos os catalisadores estudados.

Recentemente, o uso de triflato de itérbio na síntese orgânica tem atraído vasta atenção, pois este apresenta grande potencial na catálise para preparação de compostos biologicamente ativos. Além do mais, o itérbio tem o menor raio na série dos lantanídeos, causando uma alta acidez, isso ocorre por possuir orbitais 4f vazios, havendo uma alta tendência em aceitar elétrons. Nosso grupo de pesquisa já descreveu um método simples de recuperação do $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ a partir das misturas reacionais e foi reutilizado com capacidade catalítica equivalente.^{51,52,53} Outra vantagem é que o mesmo não reage com a água para a formação de hidróxido e pode também ser utilizado sem a presença de solventes.

Continuando com os estudos para encontrar a condição reacional que fornece o produto em um melhor rendimento, foi prolongado os tempos reacionais, no entanto, não houve melhora dos rendimentos (Tabela 1, entrada 10). Em seguida, foi suposto que o rendimento desta reação poderia ser melhorado pela adição de um oxidante ao sistema reacional, devido ao mecanismo passar por uma etapa de oxidação para obtenção do produto final. Contudo, não foram vistas alterações na quantidade de produto formado quando utilizado TEMPO como agente oxidante (Tabela 1, entrada 11).

Nesse caminho, a reação ocorreu em atmosfera ambiente, a fim de verificar a influência da mesma na etapa de oxidação, porém não houve grandes mudanças no rendimento (Tabela 1, entrada 12), portanto, foi dada continuidade no uso da atmosfera de nitrogênio. Ao aumentar o

⁵⁰ Samanta, P. K.; Banerjee, R.; Richards, R. M.; Biswas, P. *Appl. Organometal Chem.* **2018**, 32, 1.

⁵¹ Stefani, H. A.; Manarin, F.; Khan, A. N.; Vasconcelos, S. N. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6, 1236.

⁵² Sakhuja, R.; Pereicherla, K.; Bajaj, K.; Khungar, B.; Kumar, A. *Synthesis* **2016**, 48, 4305.

⁵³ Lakehal, S.; Ouddai, N.; Hannachi, D.; Bououdina, M. *Int. J. Quantum Chem.* **2013**, 113, 1447.

catalisador para 20 mol%, o rendimento de **10a** aumentou para 75% (Tabela 1, entrada 13). Por fim, foi investigado os solventes (acetonitrila, diclorometano e tolueno) para o processo catalisado com triflato de itérbio. Contudo, a acetonitrila foi o solvente mais adequado para essa reação de ciclização (Tabela 1, entradas 1, 14 e 15).

Entre as condições testadas, o melhor resultado foi obtido utilizando Yb(OTf)₃ (10 mol%) como catalisador, acetonitrila como solvente a 80 °C, proporcionando o produto de ciclização em 69% (Tabela 1, entrada 1). Outros catalisadores levaram à obtenção do produto, mas em rendimentos modestos, o que foi determinante para seguir utilizando Yb(OTf)₃ na síntese da biblioteca de compostos.

A determinação da estrutura do composto **10a** foi obtido inicialmente através da ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H), carbono (¹³C), selênio (⁷⁷Se) e espectrometria de massas, além da cristalografia de raio-x de monocristal.

No espectro de RMN ¹H do composto **10a** (Figura 7), é possível observar os sinais na região de 8,13-7,19 ppm referente aos hidrogênios aromáticos. O sinal em 7,81 ppm é um singlete referente ao hidrogênio da posição 3 do núcleo quinolínico, comprovando que o composto obtido é 2,4-dissubstituído. No próximo sinal, em 4,35 ppm, integrado para 2 hidrogênios, sendo um quarteto referente ao grupo CH₂ do grupo etila do éster. Um singlete foi observado em 3,82 ppm, integrado para três hidrogênios, é referente a metoxila ligada na posição 6 do núcleo quinolínico. E por último, menos deslocado, está presente o sinal com deslocamento de 1,30 ppm, integrado para 3 hidrogênios, referentes aos hidrogênios do CH₃ do grupo etila do éster.

Figura 7. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10a**.

No espectro de RMN ¹³C do mesmo composto (Figura 8), por sua vez, são observados todos os sinais referentes aos carbonos da molécula totalizando 16 sinais, conforme o esperado. O sinal em 165,2 ppm é atribuído ao carbono da carboxila do éster, os demais sinais que estão concentrados na região entre 123,2 – 159,7 ppm são referentes aos carbonos aromáticos em campo baixo. Por fim, os três sinais em campo alto são referentes ao –OCH₂ (62,0 ppm), –OCH₃ (55,7 ppm) e –CH₃ (14,2 ppm) do composto.

Figura 8. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10a**.

No espectro de RMN de ⁷⁷Se do mesmo composto (Figura 9), é notado o sinal em 462 ppm referente ao padrão PhSeSePh e, em 384 ppm, o sinal referente ao composto **10a**, comprovando, portanto, a presença de selênio na molécula.

Figura 9. Espectro de RMN ⁷⁷Se em CDCl₃ a 57 MHz do composto **10a**.

E por fim, foi realizada a cristalografia de raio-x de monocristal (figura 10), tornando possível confirmar a estrutura do composto.

Figura 10. Ortep do composto etil 6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (**10a**).

Com a melhor condição para a reação multicomponente de Povarov em mãos, foi iniciada a obtenção de diferentes quinolinas 4-calcogênicas. Primeiramente foi investigada a generalidade da metodologia iniciando com anilinas substituídas (Tabela 2, entradas a-g).

Tabela 02. Reação de Povarov com diferentes anilinas.

Os resultados indicaram que os substituintes arila ricos e pobres em elétrons são bem tolerados. Por exemplo, anilinas substituídas *p*-Cl, *p*-Br e *o*-Cl produziram os produtos correspondentes **10c**, **10d** e **10f** com rendimentos de 30-40%. As anilinas substituídas *p*-OMe, *p*-OH e *p*-Me, proporcionaram os produtos correspondentes **10a**, **10e** e **10g** em bons rendimentos de 40-69%. Quando foi utilizada a anilina substituída *p*-NO₂, não houve a formação do intermediário imina, sendo assim o núcleo quinolínico também não foi obtido.

Observou-se também o efeito da posição do substituinte, na posição *orto* o rendimento do produto **10f** foi comparativamente mais baixo do que o produto **10c** *para*-substituído.

De forma semelhante, foram aplicados diferentes aldeídos para a síntese de diversos núcleos quinolinas 4-calcogênicas (Tabela 3). Os aldeídos que conduziram a formação dos produtos, apresentaram rendimentos entre bons e moderados, sendo possível verificar a grande

viabilidade da utilização de aldeídos alifáticos (**10a**), arílicos (**11b-11d**, **11g-11k**) e heteroaromáticos (**11e** e **11f**).

Tabela 03. Reação de Povarov com diferentes aldeídos.

No caso de grupos altamente retiradores de elétrons, (Tabela 3, **11l** e **11m**) e com grupos *orto* volumosos (Tabela 3, **11n**), a reação não levou a formação dos produtos de ciclicação, e sim, a imina reduzida. Ocorre a formação da imina reduzida pela instabilidade da mesma, por conter grupos fortemente retiradores e grupos volumosos, podendo atuar também com agentes oxidantes, levando, desta forma, à formação de aminas.

Posteriormente, foram testados diferentes alquinos calcogênicos contendo selênio e telúrio para a síntese de quinolinas 4-calcogênicas (Tabela 4).

Tabela 4. Reação de Povarov com diferentes alquinos calcogênicos.

Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos variando de 30% a 69%. Foram utilizados inicialmente alquinos calcogênicos que possuem o grupo -Ph e -Bn. Para verificar a influência do grupo ligado ao selênio, foi observado que os alquinos calcogênicos contendo o grupo -Ph (**10a**) conduziram a formação do produto com rendimento comparativamente maior do que com o grupo -Bn (**12b**).

Alquinos calcogênicos com grupos doadores de elétrons também foram testados, sendo eles os grupos -OMe e -Me, nas posições *para* e *orto*, levando a formação dos produtos **12c** e **12d** em rendimentos de 40% e 45%, respectivamente. Alquinos calcogênicos contendo o grupo naftaleno foram utilizados obtendo os compostos **12e** e **12f**, porém não foi observado nenhuma diferença nos rendimentos. Também foi possível obter o produto **11j** utilizando o alquino com o grupo -OMe e com o aldeído fenólico em 40% de rendimento.

Alquinos calcogênicos contendo grupos retiradores de elétrons como -CF₃ e -F foram usados, todos na posição *para*, levando aos respectivos produtos **12h** e **12i**, com rendimentos que variaram de 45% e 30%, respectivamente. O alquino que contém telúrio levou ao produto **12j** com

15% de rendimento, isso pode ser explicado pelo fato de que o telúrio é um átomo que possui um raio atômico maior que o selênio, ocorrendo um impedimento no carbono ligado a esse átomo, dificultando a ciclização para a formação do produto.

Experimentos de RMN ^1H foram realizados com o intuito de auxiliar na elucidação do mecanismo vigente. Com isso, foi possível afirmar que na reação não ocorre a alquilação e posterior ciclização, pois não é possível observar o sinal do hidrogênio referente ao carbono alquílico na região de 4,5 a 5,5 ppm (Figura 11). Além de observar o desaparecimento dos sinais referentes ao aldeído (9,20 ppm) e a imina (8 ppm).

Figura 11. Espectros de RMN ^1H da reação de Povarov.

Uma proposta mecanística para a reação de Povarov é mostrada no esquema 22, iniciando com a formação da imina **A** via reação de condensação entre a anilina e o glioxalato de etila **I**. Na sequência, a imina é ativada pelo catalisador ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$), formando o complexo **B**. O qual favorece a ciclização com o alquino calcogênico, gerando o intermediário **C**. Logo após, ocorre a regeneração da aromaticidade, formando o produto **10a**. Estudos apontam que a hidroquinolina **C** é oxidada a quinolina **10a** com auxílio da acetonitrila usada como solvente presente no meio

reacional.⁵⁴ Vale ressaltar que nesses experimentos aqui descritos para a reação de Povarov, não foi observada a formação da hidroquinolina como produto final, apenas a quinolina na sua forma aromática e sem a necessidade de adição de agentes oxidantes como TEMPO. Por fim, o catalisador de itérbio retorna ao ciclo catalítico. Esse mecanismo foi proposto com dados de RMN ¹H, confirmando que a reação é do tipo imino Diels-Alder.⁵⁵

Esquema 22. Proposta de mecanismo para a reação de Povarov.

Em termos de orbitais, grupos doadores provenientes da porção da anilina aumentam a energia do orbital HOMO do dieno (imina) ficando próximo em energia do orbital LUMO do dienófilo (alquino), favorecem assim a reação. Já grupos retiradores, diminuem a energia do orbital HOMO ocorrendo assim um distanciamento do orbital LUMO, desfavorecendo a reação.

Vale destacar que todos os derivados quinolinas calcogênicas foram enviados para estudos biológicos. Em um primeiro momento, foi realizado o estudo como antifúngico supervisionado pela Prof^a. Kelly Ishida do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e sua aluna de mestrado Aline Luiza Duarte de Freitas, sendo esses resultados de sua dissertação de mestrado.⁵⁶

⁵⁴ Zheng, B.; Gong, Y.; Xu, H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5342.

⁵⁵ Shindoh, N.; Tokuyama, H.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7451.

⁵⁶ Freitas, A. L. D. de; *Análise do efeito antifúngico de compostos sintéticos sobre Cryptococcus spp.* **2019**, 97 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Biotecnologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A importância desses estudos deve-se ao fato que a terapia da criptococose é limitada por problemas de toxicidade, tolerância aos antifúngicos e alto custo. Os estudos feitos com os compostos **10a-i**, **11b-k** e **12b-j** mostram que esses compostos apresentam considerável atividade contra microrganismos incluindo os fungos. Após a triagem desses compostos sobre *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium solani*, *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* para determinar atividade antifúngica e avaliação de toxicidade sobre hemácias, o composto **10i** foi o que mais se destacou e foi selecionado para avaliar a atividade anticriptocócica.

Esse composto apresentou atividade antifúngica sobre *C. neoformans* H99 e *C. gattii* R265 e suas linhagens tolerantes ao fluconazol (FCZ) e também sobre isolados clínicos das duas espécies (atividade inibitória de 50% [CI₅₀] 1 a 8 µg/mL). As concentrações de 4x e 8x CI₅₀ de **10i** apresentaram efeito fungicida sobre *C. neoformans* H99 após 8h e 4h de exposição à molécula, respectivamente. O tratamento das leveduras com o composto mostrou que este, em geral, causou a diminuição na espessura da cápsula e volume celular de *Cryptococcus* spp. Além de ter aumentado a permeabilidade de membrana das leveduras da linhagem de *C. neoformans* H99 tolerante ao FCZ.

As células em dispersão do biofilme maduro da linhagem não adaptada de *C. neoformans* H99 foram inibidas por concentrações semelhantes às que inibiram as células planctônicas da mesma linhagem. Entretanto, esta molécula não foi capaz de interferir nas células sésseis dos biofilmes maduros. Os experimentos em modelo invertebrado de *Galleria mellonella* mostraram que doses abaixo de 46,5 mg/kg de **10i**, apesar de não serem tóxicas no modelo testado, não foram significativas no tratamento da infecção por *C. neoformans* mesmo aumentando a sobrevivência das larvas. Esses resultados indicam que o composto **10i** apresenta efeito fungicida, baixa toxicidade e efeitos morfofisiológicos sobre leveduras de *Cryptococcus* spp. e destacam o potencial desse composto sintético como molécula líder no desenvolvimento de uma opção terapêutica sobre os agentes da criptococose.

A atividade antitumoral desses compostos também foi avaliada através de ensaios realizados em parceria com o Prof. Tiago Rodrigues da Universidade Federal do ABC. O composto que mais se destacou frente a esses testes foi o **10g**, sendo o estudo contra linhagens de células humanas de leucemia e melanoma *in vitro*. A viabilidade celular foi avaliada através do ensaio MTT (ensaio colorimétrico para avaliar a atividade metabólica celular) e as concentrações efetivas médias máximas [IC₅₀] foram calculadas a partir das curvas de concentração-resposta variando de 1 a 150 µM para todos os derivados em ambas as linhas celulares.

O composto **10g** exibiu a maior citotoxicidade, sendo selecionado para os estudos subsequentes em células de melanoma. Ambos os derivados induziram a externalização da fosfatidilserina, sugestiva de apoptose dependente da caspase, a qual foi associada à dissipação do potencial transmembranar mitocondrial ($\Delta\Psi$) e geração de ERO (espécies reativas de oxigênio). A morte celular induzida por derivados quinolínicos calcogênicos foi dependente de cálcio, associada à oxidação de tiol e ativação de cisteína protease. Estudos com mitocôndrias isoladas mostraram que esses compostos promoveram a permeabilização mitocondrial por diferentes mecanismos, uma vez que os inibidores 'clássicos' da transição da permeabilidade mitocondrial (MPT) apenas impediram a permeabilização desencadeada pelo composto **10g**. O venetoclax inibidor do BCL-2 (ABT-199) aumentaram a citotoxicidade induzida por **10g**. Esses dados apontam para o potencial terapêutico das quinolinas calcogênicas como drogas antitumorais.

2.2 Reações de acoplamento cruzado de Sonogashira

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição é um dos métodos mais importantes na síntese orgânica, pois a partir dessas reações que ocorre a formação de novas ligações carbono-carbono, sendo possível a construção de moléculas com alta complexidade. Os compostos contendo selênio têm sido descritos como ferramentas úteis na síntese de moléculas mais complexas, devido à labilidade da ligação selênio-carbono.

O composto etil 6-metóxi-4-(fenilselenil) quinolina-2-carboxilato (**10a**) foi submetido à reação de acoplamento de Sonogashira, na qual foi utilizado o 2-metilbut-3-in-ol (**13a**), diferentes catalisadores de paládio, sais de cobre, bases e solventes.

Na otimização da condição reacional, todas as condições levaram a formação do produto **14a**. Inicialmente foi utilizado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$, acetato de cobre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) e trietilamina (Et_3N) como base em DMF como solvente, obtendo o produto **14a** em 65% de rendimento (Tabela 5, entrada 1). Em seguida, foram variados os complexos de paládio, sendo que o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ foi o que forneceu melhor rendimento (Tabela 5, entradas 3 e 4). Em seguida, foram investigadas as fontes de cobre, as bases e a quantidade catalítica de paládio e cobre (Tabela 5, entradas 4, 5 e 6). Ao diminuir as quantidades dos catalisadores o produto **14a** foi obtido em 76% de rendimento.

A fim de melhorar os rendimentos obtidos, foi preferível utilizar uma fonte de paládio diferente, tendo como ligantes derivados de núcleos oxazolínicos.⁵⁷ Essa nova fonte de paládio é

⁵⁷ Barbeiro, C. S.; Vasconcelos, S. N. S.; de Oliveira, I. M.; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Maganhi, S. H.; Stefani, H. A. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 8173.

obtida *in situ* com PdCl₂ e o núcleo oxazolinico. Esse complexo tem como vantagem a não utilização de fontes de cobre para a reação de acoplamento cruzado. Ao não utilizar fontes de cobre evita-se a formação de homo-acoplamento⁵⁸ do alquino, resultando em uma economia na quantidade desse reagente.

O homo-acoplamento é a formação da ligação C-C do alquino com ele mesmo, com isso 2 equivalentes desse reagente são consumidos, o que resulta na necessidade de utilizar em grandes quantidades de alquino.

Tabela 5. Otimização reacional para o acoplamento de Sonogashira.

10a + 13a → 14a

#	catalisador (mol%)	Base	solvente	Rend. (%) ^a
1	Pd(PPh ₃)Cl ₂ (10)/Cu(OAc) ₂ (20)	Et ₃ N	DMF	65 ^b
2	Pd(Ph ₃) ₄ (10)/Cu(OAc) ₂ (20)	Et ₃ N	DMF	50 ^b
3	Pd(OAc) ₂ (10)/Cu(OAc) ₂ (20)	Et ₃ N	DMF	15 ^b
4	Pd(PPh ₃)Cl ₂ (10)/CuI (20)	Et ₃ N	DMF	50 ^b
5	Pd(PPh ₃)Cl ₂ (10)/Cu(OAc) ₂ (20)	DIPA	DMF	57 ^b
6	Pd(PPh ₃)Cl ₂ (5)/Cu(OAc) ₂ (10)	Et ₃ N	DMF	76 ^b
7	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	Et ₃ N	DMF	75 ^b
8	PdCl ₂ (10)/ligante 2 (20)	Et ₃ N	DMF	10 ^b
9	PdCl ₂ (10)/ligante 3 (20)	Et ₃ N	DMF	30 ^b
10	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	Et ₃ N	DMF	10 ^d
11	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	Et ₃ N	DMF	63 ^{b,h}
12	PdCl ₂	Et ₃ N	DMF	20 ^b
13	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	Cs ₂ CO ₃	DMF	15 ^b
14	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	DIPA	DMF	25 ^b
15	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	Et ₃ N	ACN	37 ^b
16	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	Et ₃ N	MeOH	57 ^e
17	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	Et ₃ N	THF	27 ^c
18	PdCl ₂ (10)/ligante 1 (20)	Et ₃ N	DMF	28 ^{b,f,g,h}

Ligante 1

Ligante 2

Ligante 3

Condição: ligante (20 mol%), paládio (10 mol%), solvente (5 mL), após 15 minutos, **10a** (1 eq.), alquino (2 eq.) e base (2 eq.) em atmosfera de N₂.

^aRendimento isolado ^bTemperatura 80 °C; ^cTemperatura 60 °C; ^dTemperatura ambiente; ^eTemperatura 50 °C; ^fmo; ^gTempo 1h; ^hAtmosfera ambiente.

⁵⁸ (a) Stefani, H. A.; Guarezemini, A. S.; Cella, R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7871. (b) Vasconcelos, S. N. S.; Reis, J. S.; de Oliveira, I. M.; Balfour, M. N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2019**, 75, 1865.

Nas entradas 7 e 12, é possível observar a importância da utilização desses ligantes, pois ao utilizar apenas o cloreto de paládio, o produto **14a** é obtido apenas em 20% de rendimento. Por outro lado, ao utilizar o núcleo oxazolínico como ligante, o produto **14a** é obtido em 75%, aumentando o rendimento (Tabela 5, entrada 7). Ao avaliar os ligantes oxazolínicos utilizados (Tabela 5, entradas 7-9) foi possível observar que o ligante que contém um grupo éster benzílico (L1) na função éster, forneceu o maior rendimento de 75%, já os demais ligantes com porção do éster metílico (L2) e etilamina (L3) levaram a formação do produto; porém, com baixos rendimentos 10% e 30% (Tabela 5, entradas 8 e 9).

Diferentes bases e solventes foram também analisados. De modo geral as bases avaliadas levaram à formação do produto de acoplamento, como por exemplo, bases nitrogenadas: DIPA e TEA, forneceram o produto **14a** com 25% e 75% (Tabela 5, entradas 14 e 7). O emprego de bases inorgânicas, Cs_2CO_3 levou a formação do produto com apenas 15% (Tabela 4, entrada 13).

Solventes apróticos como: ACN, THF e DMF conduziram ao produto **14a** com 37% e 27% de rendimento (Tabela 5, entradas 15, 17 e 7). Solventes próticos como o MeOH levou ao produto desejado com 57% (Tabela 5, entrada 16). Por fim, ao utilizar a irradiação de micro-ondas a uma temperatura de 80 °C em 1 hora, o produto foi obtido apenas com 28% de rendimento (Tabela 5, entrada 18).

A determinação da estrutural do composto **14a** obtido inicialmente, foi confirmada através da ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C), espectrometria de massas de alta resolução, além da cristalografia de raio-x de monocristal.

No espectro de RMN ^1H do composto **14a** (Figura 12) é possível observar em 8,14-8,11 ppm, um tripleto referente aos hidrogênios da posição 6 e 7 do núcleo quinolínico. O sinal em 7,40 ppm é um singlete referente ao hidrogênio da posição 5, e o sinal em 7,34 ppm um singlete referente ao hidrogênio da posição 3 do núcleo. No próximo sinal, em 4,47 ppm, integrado para 2 hidrogênios, sendo um quarteto referente ao grupo $-\text{OCH}_2$ do éster (1). Um singlete é observado em 3,91 ppm, integrado para três hidrogênios, é referente a $-\text{OMe}$ da posição 6 do núcleo. O próximo sinal é referente aos 6 hidrogênios dos dois grupos CH_3 do alquino com deslocamento de 1,67 ppm. O último sinal, menos deslocado, está presente o sinal com deslocamento de 1,41 ppm, integrado relativamente para 3 hidrogênios, referentes aos hidrogênios do grupo CH_3 do éster.

Figura 12. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **14a**.

No espectro de RMN ¹³C do mesmo composto (Figura 13), por sua vez, observa-se todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, conforme o esperado. O sinal em 165,1 ppm é atribuível ao carbono da carboxila do éster. Os demais sinais estão concentrados na região entre 160,1-123,4 ppm e são referentes aos carbonos aromáticos. Em 103,9 e 103,2 ppm os sinais referentes aos carbonos sp, e em 65,8 ppm o sinal atribuível ao carbono quaternário ligado ao grupo -OH. O sinal em 62,1 ppm é referente ao carbono -OCH₂ e, em 14,4 ppm, o sinal do carbono do -CH₃ do grupo éster. Em 55,5 ppm o sinal é referente ao carbono do grupo -OCH₃ ligado ao núcleo quinolínico. E o último sinal em 31,4 ppm o sinal das duas metilas (-CH₃) provenientes do alquino utilizado.

Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **14a**.

E por fim, foi realizada a cristalografia de raio-x de monocristal (figura 14), na qual é possível confirmar a estrutura do composto.

Figura 14. Raio-x do etil 4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-in-1-il)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (**14a**).

Diante da formação do produto **14a** via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira utilizando como eletrófilo o composto **10a**, foi empregado um derivado oxazolinico como ligante

e sem a adição de fontes de cobre. Uma proposta de mecanismo foi realizada baseada em análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), como mostra o esquema 23.

Esquema 23. Proposta de mecanismo para a reação de Sonogashira.

Inicialmente ocorre a formação *in situ* do complexo **A**, a partir do ligante oxazolínicos e cloreto de paládio, detectado por espectrometria de massas $[m/z\ 535.975]^+$. Em seguida, ocorre a quebra das ligações paládio-cloro, formando o complexo **B** $[m/z\ 466.010]^+$. A adição da quinolina calcogênica **10a** favorece a adição oxidativa, levando à espécie **C** $[m/z\ 853.064]^+$ seguido da coordenação com os elétrons π do alquino **13a**. Acredita-se que a coordenação do paládio com o alquino (complexo **D**) acidifique o hidrogênio terminal facilitando sua remoção após adição da base, gerando o complexo **E**. Na sequência uma eliminação redutiva leva ao produto de acoplamento **14a** e a regeneração do catalisador **B**.

Os espectros na figura 15 confirmam a formação do complexo **A**, **B** e **C** do ciclo catalítico, que foram detectados por espectrometria de massas.

Figura 15. Espectros de EMAR dos intermediários.

Além de detectar o complexo **C** por espectrometria de massas, foi possível avaliar a distribuição isotópica desse complexo comparando com o espectro simulado para a fórmula molecular $C_{41}H_{35}N_2O_7PdSe$, utilizando o programa DataAnalysis (Figura 16).

Figura 16. Espectro dos padrões isotópicos.

Com a condição reacional determinada, foi possível verificar a versatilidade da reação de acoplamento com diferentes substratos acetilênicos.

Tabela 6. Reação de Sonogashira com diferentes alquinos.

Na reação de acoplamento de Sonogashira foi empregado o grupo –SePh e diferentes alquinos, tanto aromáticos quanto alquílicos, para obtenção dos compostos **14a-h** desejados.

Dentre os alquinos contendo o grupo -OH, o que forneceu melhor rendimento foi o 2-metilbut-3-in-ol levando a formação do produto **14a** com 75% de rendimento. Os demais álcoois levaram a formação do produto **14c** e **14d** com 53% e 57%. O alquino que contém o grupo trimetilsilano levou a formação do produto **14b** com 45% de rendimento.

Todos os compostos foram obtidos com bons rendimentos, os alquinos aromáticos levaram a formação do produto **14e** e **14g** de acoplamento cruzado com rendimentos de 62% e 64%, respectivamente. Além disso, foi testado também um alquino com um grupo retirador de elétrons, sendo ele o grupo -NO₂, ligado na posição *orto* do anel aromático. Este alquino levou a formação do produto **14h** com 38% de rendimento.

2.3 Conclusão Parcial

Nesta etapa do trabalho foi desenvolvido um método eficiente para a preparação de quinolinas calcogênicas 2,4-disubstituídas via reação de Povarov. O catalisador que mais se destacou foi o triflato de itérbio dando bons rendimentos. Este foi empregado para obter uma biblioteca de compostos quinolínicos calcogênicos, utilizando diferentes anilinas, aldeídos e alquinos calcogênicos terminais. A viabilidade sintética desta metodologia foi mostrada com rendimentos satisfatórios, que variaram de 30-69%. Todos os produtos foram identificados por espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de ressonância nuclear de hidrogênio e de carbono, espectrometria de massas e cristalografia de raio-x de monocristal.

De maneira satisfatória, a reação de acoplamento de Sonogashira teve bons resultados no emprego de ligantes oxazolínicos para a catálise sem a utilização de fontes de cobre. Com diferentes alquinos foi possível obter produtos distintos de acoplamento mostrando a viabilidade sintética dessa metodologia, além de que todos os produtos foram obtidos em rendimentos bons a moderados. Portanto, é possível verificar a versatilidade no emprego de compostos contendo selênio e ligantes oxazolínicos na reação de acoplamento de Sonogashira. Além disso, também foi possível propor um mecanismo plausível para a formação do produto de acoplamento de Sonogashira com o auxílio da espectrometria de massas de alta resolução.

Os resultados obtidos nesse trabalho foram publicados no *New Journal of Chemistry* **2017**, *41*, 9884-9888.

Os resultados obtidos dos ensaios biológicos anticâncer dos compostos quinolínicos calcogênicos foram publicados na revista *Bioorganic & Medicinal Chemistry* DOI: doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115511.

CAPÍTULO 3

3.1 Síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas

Para a síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas foram empregados a *p*-anisidina **8a**, o glioxalato de etila **9a** e o trimetil((fenilselanyl)etinizil) silano **3a**, como substratos padrões para determinar a melhor condição reacional (Tabela 7). Vale salientar que o alquino calcogênico contendo o grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (trimetilsilila) foi escolhido por conferir uma maior estabilidade.⁵⁹ As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD) até observar o consumo total do intermediário imina, que é gerado a partir da condensação da amina e do aldeído em questão.

Tabela 7. Otimização da reação para a síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas.

entrada	catalisador (mol%)	solvente	temperatura (°C)	tempo (h)	rend. 46a (%) ^a
1	AgNTf ₂ (10)	DCM	45	0.75	54
2	In(OTf) ₃ (10)	DCM	45	0.75	51
3	Sc(OTf) ₃ (10)	DCM	45	4	47
4	Cu(OTf) ₂ (10)	DCM	45	4	48
5	Yb(OTf) ₃ (10)	DCM	45	4	62
6	AuCl ₃ (10)	DCM	45	8	31
7	FeCl ₃ (10)	DCM	45	0.75	58
8	HOTf (10)	DCM	45	0.75	52
9	Yb(OTf) ₃ (10)	PhCH ₃	100	0.66	50
10	Yb(OTf) ₃ (10)	MeCN	80	0.75	51
11	Yb(OTf) ₃ (10)	THF	60	22	36
12	Yb(OTf) ₃ (10)	-	45	2	43
13	Yb(OTf) ₃ (5)	DCM	45	20	51
14	Yb(OTf) ₃ (2.5)	DCM	45	20	51
15	-	DCM	45	20	n.o.
16	Yb(OTf) ₃ (10)	DCM	45	1.5	37 ^b
17	Yb(OTf) ₃ (10)	DCM	45	1.5	49 ^c

Condição: *p*-anisidina (1,0 eq.), etilglioxalato (1,0 eq.), catalisador (2,5 - 10 mol%), solvente (3,0 mL), **3a** (1,2 eq.), em atmosfera de N₂. n.o. = nada observado; ^arendimentos isolados; ^birradiação de microondas; ^cirradiação de ultrassom.

⁵⁹ Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.

Inicialmente, foi utilizado o AgNTf₂ como catalisador em DCM a 45 °C como descrito na literatura por Zhu e colaboradores,⁶⁰ e o produto **15a** foi obtido em 54% de rendimento. Sendo assim, foi testada uma série de ácidos de Lewis como catalisadores, tais como: In(OTf)₃, Sc(OTf)₂, Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₃, AuCl₃ e FeCl₃ (Tabela 7, entradas 2-7). Além disso, também foi estudado o uso do ácido trifílico (TfOH) como exemplo de ácido de Brønsted (Tabela 7, entrada 8), porém dentre todos os catalisadores utilizados o que mais se destacou foi o Yb(OTf)₃, fornecendo o produto **15a** em 62%.

Em seguida, foi avaliado o efeito do solvente nessa reação, tais como: diclorometano (DCM), tolueno, tetraidrofurano (THF) e na ausência de solvente (Tabela 7, entradas 5,9-12), e o solvente que formou o produto **15a** em melhor rendimento foi o DCM. Do mesmo modo, foi avaliada a quantidade de catalisador de 10; 5; 2,5 mol% e até mesmo sem catalisador, sendo possível verificar que é necessário utilizar 10 mol% de Yb(OTf)₃ (Tabela 7, entradas 5, 13-15). Por fim, foram investigadas as fontes de energia, sendo elas: micro-ondas e ultrassom (Tabela 7, entradas 16, 17), não ocorrendo um aumento no rendimento do produto **15a**.

Com a melhor condição em mãos para a síntese de derivados quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas, foi avaliada a versatilidade da reação variando os alquinos calcogênicos e utilizando o catalisador Yb(OTf)₃ 10 mol% em diclorometano a 45 °C (Tabela 8).

A reação de ciclização tolera alquinos calcogênicos tanto com grupo neutro, onde o produto **15a** foi obtido em 62%, quanto como com grupos doadores, os quais forneceram os produtos **15b** (55%), **15c** (40%) e **15d** (47%). Essa metodologia também permite a obtenção de núcleos quinolínicos, utilizando alquinos calcogênicos com grupos alquílicos fornecendo os produtos **15e** (56%) e **15f** (56%) em bons rendimentos.

Por fim, foi verificado o emprego de alquinos calcogênicos contendo telúrio, os quais forneceram os produtos **15g** (44%) e **15h** (40%). Os rendimentos são inferiores se comparados aos alquinos calcogênicos contendo selênio, como já mencionado anteriormente, pelo fato de que o telúrio é um átomo que possui um raio atômico maior que o selênio, ocorrendo um impedimento no carbono ligado a esse átomo dificultando desse modo a formação do produto.

⁶⁰ Zhang, X.; Liu, Baoqing, L.; Shu, X.; Gao, Y.; Lv, H.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 501.

Tabela 8. Produtos obtidos utilizando alquinos calcogênicos internos.

A próxima etapa, foi o estudo empregando anilinas com diferentes substituintes, utilizando grupo doador como –Me, o produto **15i** foi obtido em 52% de rendimento. Quando os substituintes eram halogênios (Cl, Br e I) os produtos **15j**, **15k** e **15l** foram obtidos em 35%, 39% e 32% de rendimento, respectivamente. A anilina forneceu o produto **15m** em 20% e, quando o substituinte era o grupo $-\text{NO}_2$, o produto **15n** não foi obtido.

Tabela 9. Produtos obtidos utilizando diferentes anilinas.

A proposta mecanística para essa transformação é igual a descrita no capítulo 2 utilizando alquinos calcogênicos terminais. Por outro lado, ao analisar os alquinos calcogênicos internos utilizados, já que os mesmos não são simétricos, os produtos poderiam ser obtidos como uma mistura de regioisômero; entretanto, apenas um produto foi formado. Uma possível explicação para essa seletividade seria devido ao fato de que o selênio/telúrio possuíam elétrons livres fazendo com que o carbono β da ligação tripla se torne ligeiramente mais nucleofílico que o carbono α . Isso porque ao ocorrer a reação [4+2] o sítio da imina é eletrofílico sendo necessário que o carbono que ao qual se ligará seja ligeiramente nucleofílico, fornecendo o produto com o grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ na posição 3 e na posição 4 o grupo $-\text{SePh}$ do anel (Esquema 24). Além disso, o silício é conhecido por estabilizar carga positiva em beta.

Ao calcular as densidades de carga com o auxílio do programa ChemBio 3D Ultra, foi possível confirmar um caráter mais eletrofílico no carbono 2 e mais nucleofílico para o carbono 1. Ao comparar com os valores calculados para o alquino calcogênico com telúrio, foi observado que o carbono α tem densidade de carga (-0,137) enquanto o carbono β tem (-0,423), comprovando assim que o alquino calcogênico contendo selênio é mais reativo do que contendo telúrio (Esquema 24).

E isso é confirmado ao realizar a remoção do grupo trimetilsilano ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) do composto **15a** utilizando fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF),⁶¹ obtendo a quinolina **10a**, cuja estrutura foi inequivocamente determinada por análise de raio-x, confirmando a regioseletividade da reação a qual o grupo $-\text{SePh}$ encontra-se na posição 4 do núcleo quinolínico (Esquema 25).

Esquema 25. Reação e raio-x confirmando a regioseletividade.

Por fim, foi investigada a robustez do sistema catalítico executando uma reação em escala de 5 mmol com a *p*-anisidina **8a**, glioxalato de etila **9a** e o selênio alquino **3a**, obtendo a quinolina **15a** com 50% de rendimento. O catalisador $(\text{Yb}(\text{OTf})_3)$ foi filtrado e reutilizado, sendo possível obter o produto **15a** em 47% de rendimento (Esquema 26).⁵¹

Esquema 26. Síntese em larga escala e reutilização do catalisador.

⁶¹ Lasányi, D.; Mészáros, A.; Novák, Z.; Tolnai, G. L. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8281.

Para mostrar a reatividade do grupo trimetilsilano ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), o composto **15a** foi empregado frente a reações de acoplamento cruzado de Hiyama (Esquema 27).^{59,62} Nessa metodologia, foram utilizados sais de paládio como catalisadores, haletos de arila ou alquila como eletrófilos e fontes de flúor para a remoção do grupo trimetilsilano ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), além de diferentes solventes e temperaturas.

Esquema 27. Acoplamento de Hiyama utilizando o composto **15a**.

Dentre as diversas condições estudadas, tanto com sais de Pd(II) e Pd(0) quanto com haletos de arila e alquila, não foi possível obter os produtos desejados. Uma explicação para a não funcionalização desse composto é dada por Gros e colaboradores⁶³ que verificaram que piridinas que tinham o grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ na posição 3 eram inativas frente ao acoplamento cruzado de Hiyama. Ao calcular as densidades de carga para o nitrogênio do núcleo foi observado que o mesmo possui uma carga negativa maior quando o grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ está na posição 3 do anel. Sendo assim, o nitrogênio se complexa mais facilmente com o paládio, desativando o mesmo (envenenamento do catalisador). Quando isso ocorre, o paládio não consegue se aproximar da ligação C-Si para realizar a transmetalização, então não ocorre o ciclo catalítico e o produto esperado não é obtido.

⁶² (a) Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254. (b) Szudkowska-Freatczal, J.; Hreczycho, G.; Pawluc, P. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 730.

⁶³ Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 697.

Com esse estudo é possível explicar porque não ocorre a reação com o composto **15a**, uma vez que quinolinas são análogos a piridinas e o núcleo aqui utilizado é similar ao núcleo de estudo feito por Gros e colaboradores.

Ao verificar a densidade eletrônica para o composto **15a**, foi obtido que o nitrogênio possui densidade de carga (-0,243) quando o grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ está na posição 3. Por outro lado, se esse grupo estivesse na posição 4, o nitrogênio teria um caráter menos nucleofílico (-0,172), comprovando os resultados obtidos experimentalmente.

3.2 Conclusão Parcial

Nesta etapa do trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas, empregando diferentes anilinas, alquinos calcogênicos internos e o glioxalato de etila. Com uma variedade de alquinos calcogênicos foi possível sintetizar diferentes núcleos quinolínicos substituídos na posição 2, 3 e 4 e diferentes anilinas permitiram uma variação na posição 6. A regioseletividade dessa transformação foi confirmada por raio-x e também pelas densidades de cargas calculadas com o auxílio do programa ChemBio 3D Ultra.

Algumas reações para a funcionalização do grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, que está na posição 3 do núcleo quinolínico foram realizadas, porém não foi possível obter nenhuma transformação desejada, uma vez que o N do núcleo quinolínico envenena o paládio, tornando-o inativo.

Com esses resultados em mãos, submetemos os mesmos para a revista *Tetrahedron Letters* o qual nos forneceu a publicação: *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 3907–3911.

CAPÍTULO 4

4.1 Síntese de propargilaminas calcogênicas

Os estudos do acoplamento A³ foram iniciados utilizando piperidina **23a**, anisaldeído **9d** e trimetil ((fenilselanil)etil) silano **3a** como substratos padrões. Além disso, foi verificado o poder de sistemas bicatalíticos na presença de aditivos, bem como o estudo de diferentes solventes e temperaturas (Tabela 10).

Para a síntese de propargilaminas calcogênicas foi utilizado o trimetil((fenilselanil)etil) silano⁶⁴ **3a**, que sob catálise de cobre é possível realizar *in situ* a reação de desililação⁶⁵ e formar o intermediário acetileto calcogênico de cobre que, na sequência, se adiciona ao íon imínio, formando o composto **24a**.

Inicialmente, foi verificado o emprego de fontes de cobre para obter o produto **24a**, e ao proceder a reação utilizando apenas CuCl (10 mol%) em ACN a 80 °C, o produto correspondente foi obtido em 36% de rendimento (Tabela 10, entrada 1). Como descrito na literatura,⁶⁵ é necessário o uso do cloreto de cobre para a reação de desililação; sendo assim, foi adicionado mais uma fonte de cobre.

Nesse sentido, foi testado CuCl(10)/CuI(10) em ACN e o produto foi obtido com rendimento de 54% (Tabela 10, entrada 2). Com esse resultado em mãos, foram avaliadas outras combinações de catalisadores com o CuCl, sendo estes: Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₃, CuBr, CuCN e Cu(OAc)₂ em ACN a 80 °C (Tabela 10, entradas 3- 7), porém não houve aumento significativo no rendimento do produto **24a**. A fim de verificar a influência do pH do meio, foi empregado o ácido succínico e com um tempo reacional de 7 horas, o produto foi obtido em 70% de rendimento (Tabela 10, entrada 9).

⁶⁴ De Oliveira, I. M.; Vasconcelos, S. S. N.; Barbeiro, C. S.; Correra, T. C.; Shamim, A.; Pimenta, D. C.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Manarin, F. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 9884.

⁶⁵ Ito, H.; Arimoto, K.; Sensui, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3977.

Tabela 10. Otimização das condições reacionais para o acoplamento A³.

entrada	catalisador (mol%)	Tempo (h)	Solvente	Rend. (%) ^a
1	CuCl	18	ACN	36 ^b
2	CuCl/ CuI	18	ACN	54 ^b
3	CuCl/ Cu(OTf) ₂	18	ACN	30 ^b
4	CuCl/ Yb(OTf) ₃	18	ACN	30 ^b
5	CuCl/ CuBr	15	ACN	50 ^b
6	CuCl/ CuCN	14	ACN	35 ^b
7	CuCl/ Cu(OAc) ₂	16	ACN	35 ^b
8	CuCl/ CuI	14	Tolueno	10 ^c
9	CuCl/ CuI/ ácido succínico	7	Tolueno	70 ^c
10	CuCl/ Ác. acético	14	ACN	40 ^d
11	CuCl/ CuI/ ácido fumárico	18	Tolueno	38 ^c
12	CuCl/ CuI/ ácido maléico	18	Tolueno	45 ^c
13	CuCl/ CuI/ ácido malônico	18	Tolueno	55 ^c
14	CuCl/ CuI/ ácido acético	18	Tolueno	47 ^c
15	CuCl/ ácido succínico	8	Tolueno	40 ^c
16	Ácido succínico	9	Tolueno	43 ^c
17	CuCl/ CuI/ ácido succínico	18	Tolueno	35 ^{c,f}
18	CuCl/ CuI/ ácido succínico	24	Tolueno	40 ^c
19	CuCl/ CuI/ ácido succínico	24	Tolueno	n.o. ^d
20	CuCl/ CuI/ ácido succínico	16	H ₂ O	10 ^c
21	CuCl/ CuI/ ácido succínico	16	DCM	78 ^e
22	CuCl/ CuI/ ácido succínico	16	THF	50 ^e
23	CuCl/ CuI/ ácido succínico	16	ACN	60 ^b
24	CuCl (20)/ ácido succínico	3	DCM	85 ^{e,g}

Condição: piperidina (1,0 eq.), anisaldeído (1,0 eq.), catalisador (10 - 20 mol%), solvente (3,0 mL), alquino **3a** (1,2 eq.), em atmosfera de N₂.^aRendimento isolado e catalisador (10 mol%) ^bTemperatura 80 °C; ^cTemperatura 100 °C; ^dTemperatura ambiente; ^eTemperatura 50 °C; ^fAtmosfera ambiente; ^gReação monitorada por FTIR.

Com isso, foi avaliado apenas ácido acético com cloreto de cobre em ACN em temperatura ambiente e o produto **24a** foi obtido com apenas 40% de rendimento (Tabela 10, entrada 10). Do mesmo modo, foi verificado o uso de diferentes ácidos, tais como: ácido fumárico, ácido maléico, ácido malônico e ácido acético em tolueno a 100 °C (Tabela 10, entradas 11-14), porém não houve aumento nos rendimentos. O ácido succínico promoveu a obtenção do produto com bons rendimentos, esse resultado pode ser explicado não só pela protonação do aldeído, mas pela

coordenação e do ângulo de ligação entre o ácido succínico e o CuCl, formando o complexo **A**.⁶⁶ O complexo **A** é formado *in situ* a partir do cloreto de cobre e ácido succínico.

Com o intuito de verificar a necessidade do uso de duas fontes de cobre, a reação foi então conduzida utilizando apenas CuCl (10 mol%) e ácido succínico (Tabela 10, entrada 15) e o produto foi obtido com 40% de rendimento. Ao utilizar apenas o ácido succínico (Tabela 10, entrada 16), o produto foi adquirido com apenas 43% de rendimento. Ao verificar a influência da atmosfera do meio reacional (nitrogênio ou ambiente), em tempo maior de reação e temperatura, foi observado que nenhum desses parâmetros aumenta o rendimento do produto **24a** (Tabela 10, entrada 17, 18 e 19).

Por fim, foi verificado o uso de diferentes solventes, como H₂O, DCM, THF e ACN (Tabela 10, entradas 20- 23), porém o solvente DCM nos forneceu um rendimento de 78%, então foi examinado o uso de CuCl (20 mol%) e ácido succínico, sob atmosfera de nitrogênio em DCM a 50 °C, obtendo 85% de rendimento (Tabela 10, entrada 24), sendo essa a condição que forneceu o produto **24a** em maior rendimento.

Com a otimização em mãos, foi iniciada a síntese dos exemplos empregando diferentes aminas, aldeídos e alquinos calcogênicos sob catálise de CuCl (20 mol%), ácido succínico (10 mol%) em DCM a 50 °C sob atmosfera de nitrogênio (Tabela 11).

Inicialmente, foi examinado o efeito das aminas na reação, e ao avaliar o emprego da piperidina e da pirrolidina, os produtos **24a** e **24b** foram obtidos com 85% e 80% de rendimento, respectivamente. Já o produto **24c** foi adquirido em 40% de rendimento utilizando a morfolina como substrato.

Em seguida, foram avaliados o emprego de diferentes aldeídos na reação, tais como, aldeído aromático neutro, benzaldeído e o produto **24d** foi obtido com 61% de rendimento. Adicionalmente, os aldeídos aromáticos com um ou dois grupos -OMe aumentaram o rendimento dos produtos **24a** (85%), **24h** (80%) e **24q** (64%) por outro lado com um ou dois grupos -Me os produtos **24i** (53%) e **24k** (43%) foram obtidos com um decréscimo no rendimento. Já aldeídos aromáticos com grupos retiradores de elétrons, como é o caso dos substituintes (-NO₂, -COOH), os produtos **24m** e **24n** não foram obtidos, isso se deve ao fato de que esses grupos não favorecem a formação do produto.

⁶⁶ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.

Tabela 11. Síntese de propargilaminas calcogênicas via reação de acoplamento A³.

Na tentativa de ampliar a variedade dos produtos obtidos nessa metodologia, foi estendida a condição padrão para aldeídos que continham átomos de halogênio, como é o caso do 4-bromobenzaldeído, 2,6-diclorobenzaldeído e 2-clorobenzaldeído levando a obtenção dos produtos **24e** (53%), **24f** (77%) e **24g** (78%) com bons rendimentos. Também foi investigado o uso de aldeídos heteroaromáticos, que é o caso do furan-2-carboxialdeído, o qual forneceu o produto **24j** com 53% de rendimento. Entretanto, aldeídos alquílicos, como é o caso do isobutiraldeído, o produto **24l** foi obtido com apenas 15% de rendimento. Ao avaliar o grupo ligado ao selênio, foi observado que, ao utilizar o grupo butila, o produto **24o** foi obtido com um rendimento superior (95%) comparado com o grupo –Ph. Já ao utilizar telúrio e enxofre, os produtos **24p** (58%) e **24t** (72%) foram adquiridos com rendimentos menores que com selênio. Por fim, foram utilizados seleno alquinos com –F e –CF₃, e os respectivos produtos **24r** (54%) e **24s** (50%) foram obtidos com bons rendimentos.

Todos os produtos foram purificados utilizando a coluna cromatográfica e suas estruturas confirmadas pelas análises de RMN ^1H , ^{13}C e ^{77}Se , além da espectrometria de massas de alta resolução. Aqui estão dispostas as análises de RMN ^1H e ^{13}C (Figura 17 e 18), o composto **24a** também foi submetido a análise de α_D no polarímetro Anton Paar MCP 200, porém o valor foi próximo a zero confirmando a mistura racêmica desses compostos.

No espectro de RMN de ^1H do composto **24h** (Figura 17), é possível observar na região de 7,57 ppm até 6,85 ppm os sinais referentes aos 9 hidrogênios aromáticos presentes na molécula. Em 4,74 ppm com integral para 1 é atribuível ao hidrogênio alquílico, um singleto em 3,79 ppm com integral para 3 hidrogênios é atribuível ao grupo -OMe. Em seguida, um multipletto com deslocamento químico de 2,53 - 2,48 ppm com integral para 4 hidrogênios que é referente aos dois grupos -CH₂ α ao nitrogênio do anel piperidínico. Um quinteto em 1,56 ppm é observado, integrado para 3 hidrogênios, referente aos dois grupos -CH₂ β . E por último, menos deslocado, está presente o sinal com deslocamento de 1,42 ppm, integrado relativamente para 2 hidrogênios, referentes aos hidrogênios do grupo CH₂ na posição γ em relação ao nitrogênio do anel.

Figura 17. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **24h**.

No espectro de RMN de ^{13}C do mesmo composto (Figura 18), por sua vez, observam-se todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 15 sinais, conforme o esperado. O sinal em 159,1 ppm é atribuído ao carbono ligado ao grupo metoxila, os demais sinais estão concentrados na região entre 130,5 – 113,5 ppm e são referentes aos carbonos aromáticos. Os carbonos referentes a tripla ligação estão localizados em 101,0 ppm e 65,6 ppm, em campo baixo. E os cinco sinais em campo alto são referentes ao carbono do anél piperidínico 50,6; 26,2; 24,5 ppm e o sinal referente ao carbono alquílico em 62,8 ppm, e o último sinal é referente ao carbono do grupo –OMe 55,3 ppm.

Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **24h**.

A cristalografia de raio-x de monocristal (Figura 19) do composto **24h** foi realizada, na qual é possível confirmar a estrutura do composto. Vale salientar que o composto **24a** é um óleo; e o composto **24h**, um sólido.

Figura 19. Raio-x do composto 1-(1-(2,6-dimetóxicofenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (**24h**).

A reação de acoplamento A³ foi realizada em larga escala, 5,75 mmol, na qual foi empregada a piperidina **23a**, o *p*-metóxi benzaldeído **9d**, e trimetil((fenilselenil)etnil)silano **3a** nas condições já otimizadas e o produto **24a** foi obtido com 82% de rendimento (Esquema 28). Com isso, esse protocolo pode ser utilizado em grande escala para a síntese de propargilaminas calcogênicas.

Esquema 28. Reação em larga escala.

Para investigar o progresso da reação, foi utilizada a técnica *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) (Figura 20).^{51,67} A região de interesse é de 1690-1590 cm⁻¹, na qual está localizado o estiramento vibracional da ligação C=N do íon imínio. Em t = 10 min, o alquino calcogênico foi adicionado na reação, sendo possível assim observar rapidamente o decréscimo da intensidade da banda da ligação C=N. Na figura 20, é mostrado o decréscimo da banda C=N característico do pico em 1602 cm⁻¹, após 2h30min não observamos nenhuma mudança significativa, portanto, a reação foi realizada em 3 horas.

⁶⁷ Gall, E. L.; Sengmany, S.; Hauréna, C.; Léonel, E.; Martens, T. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 736, 27.

Figura 20. Dados das três dimensões do monitoramento utilizando FTIR.

Uma proposta de mecanismo para a catálise utilizando CuCl/ác. succínico na reação de acoplamento A^3 , é mostrada no Esquema 29. A primeira etapa é a desililação *in situ* do seleno alquino, na qual ocorre a formação da ligação Cl-Si, gerando o complexo com ácido succínico e selenoacetileto de cobre (I) **A**, e como subproduto o cloreto de trimetilsilila **B**. O ácido succínico permite a formação de um complexo que auxilia na formação do selenoacetileto de cobre. O íon cloreto pode ser regenerado via formação da ligação Si-Si.⁶⁸ O selenoacetileto de cobre (I) **A** reage com o íon imínio **C**, o qual foi gerado *in situ* a partir da condensação entre a piperidina e o *p*-metóxi-benzaldeído, obtendo-se o produto correspondente **24a**, com a regeneração do cobre (I).

⁶⁸ (a) Soualmi, S.; Dieng, M.; Ourari, A.; Gningue-Sall, D.; Jouikov, V. *Electrochimica Acta* **2015**, 158, 457. (b) Ahmed, M. A. K.; Wragg, D. S.; Nilsen, O.; Fjellvag, H. Z. *Anorg. Chem.* **2014**, 640, 2956.

Esquema 29. Proposta mecanística para a reação acoplamento A³.

4.2 Reações de funcionalização das propargilaminas calcogênicas

Métodos para a preparação de seleno-ésteres são limitados. Embora existam poucas exceções,⁶⁹ ainda é baseado na metodologia convencional (substituição no carbono carbonílico de ácidos carboxílicos e seus derivados ou adição em nitrilas). Esses compostos são conhecidos por serem intermediários importantes em síntese orgânica, sendo empregados como reagentes de transferência de acila, bem como intermediários na síntese de cetonas.⁷⁰

Pensando nisso, o composto **24a** foi empregado em diferentes condições reacionais para obtenção do seleno-éster (Tabela 12).

⁶⁹ Darbem, M. P.; Esteves, H. A.; de Oliveira, I. M.; Pimenta, D. C.; Stefani, H. A. *ChemCatChem*. **2020**, *12*, 576.

⁷⁰ Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3297.

Tabela 12. Otimização reacional para a síntese de seleno-éster.

entrada	catalisador (mol%)	solvente	temperatura (°C)	rend. 25 (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂ (10)	AcOH	t.a.	n.o.
2	In(OTf) ₃ (2)/ <i>p</i> -TsOH (30)	DCE	110	n.o.
3	I ₂ (2 equiv.)	H ₂ O/ACN	80	n.o.
4	TFA (1 equiv.)	DCE	110	n.o.
5	<i>p</i> -TsOH (1equiv.)	AcOH/DCE	110	n.o.
6	TFA (1 equiv.)	DCM)))	t.a.	n.o.

n.o. = nada observado; ^arendimento isolado; ^birradiação de micro-ondas; ^cirradiação ultrasônica.

Foram utilizadas metodologias descritas na literatura para a funcionalização do composto **24a**. Primeiramente, foi empregado acetato de paládio (5 mol%) em ácido acético, porém ao acompanhar o progresso reacional, observou-se que não ocorreu o consumo do material de partida, o qual foi recuperado (Tabela 12, entrada 1).⁷¹ Em seguida, outra metodologia foi testada empregando triflato de índio (2 mol%), ácido *p*-toluenosulfônico (30 mol%), água e dicloroetano, porém também não foi obtido o produto **25** como esperado (Tabela 12, entrada 2).⁷² Outra condição testada foi utilizando iodo em água, mas novamente não foi possível obter o produto **25** (Tabela 12, entrada 3).⁷³ Essas condições não foram favoráveis para a formação do seleno-éster **25**, sendo a forma mais estável o composto **24a**, o qual foi recuperado nas reações na mesma quantidade que foi utilizado no início da reação.

Também se utilizou o emprego de ácido trifluoroacético em dicloroetano a 110 °C, ácido *p*-toluenosulfônico em ácido acético e dicloroetano a 110 °C, respectivamente (Tabela 12, entrada 4 e 5).⁷⁴ Ao acompanhar o progresso da reação por CCD não foi observado o consumo do material de partida. Enfim, foi utilizado ácido trifluoroacético e sílica em DCM, a reação foi submetida a sonda ultrasônica, não sendo possível visualizar o consumo do material de partida. Ao prolongar o tempo reacional para 48 horas, não ocorreu a formação do produto **25** (Tabela 12, entrada 6).

⁷¹ Zhang, Z.; Wu, L.; Liao, J.; Wu, W.; Jiang, H.; Li, J.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7594.

⁷² Gao, Q.; Li, S.; Pan, Y.; Xu, Y.; Wang, H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3775.

⁷³ (a) Sakthivel, K.; Srinivasan, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3386. (b) Sakthivel, K.; Srinivasan, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2781.

⁷⁴ Liu, H.; Wei, Y.; Cai, C. *Synlett* **2016**, 27, 2778.

Finalmente, o composto **24a** foi submetido a dois equivalentes de ácido *p*-toluenosulfônico em DCM a 40 °C,⁷⁵ e, ao verificar o progresso reacional, foi possível observar o consumo do material de partida. O produto formado foi identificado sendo o seleneto vinílico com o grupo OTs (Esquema 30), o qual foi obtido como uma mistura de isômeros *Z* e *E* de difícil separação, confirmado com o auxílio do espectro de RMN de ¹H (Figura 21).

Esquema 30. Obtenção de 3-(4-metóxfenil)-1-(fenilselenil)-3-(piperidin-1-yl)prop-1-en-1-yl 4-metilbenzenesulfonato **26c**.

No espectro de RMN de ¹H os sinais que comprovam a mistura de isômeros estão na região de aproximadamente 6,00 ppm e na região de 4,00 ppm. Sendo que para um dos isômeros o duplete em 6,13 - 6,10 ppm é referente ao hidrogênio vinílico e o sinal atribuível ao hidrogênio alquílico é em 4,13 - 4,12 ppm. E para o outro isômero, o sinal do hidrogênio vinílico é em 6,02 - 5,99 ppm e do hidrogênio alquílico em 4,24 - 4,21 ppm.

⁷⁵ Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4691.

Figura 21. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto **26c**.

Como mencionado anteriormente, o interesse em compostos calcogênicos vem atraindo cada vez mais a atenção por possuírem potencial farmacológico e serem também intermediários sintéticos atrativos. Compostos alquenos calcogênicos são conhecidos por terem efeitos antioxidantes, além dos efeitos antidepressivos e ação neuroprotetora. Recentemente, métodos para a síntese de calcogenetos vinílicos foram desenvolvidos.⁷⁶

Muitas das metodologias utilizadas empregam catálise de metais na adição nucleofílica ou eletrofílica de espécies calcogênicas em alquinos terminais ou internos. Foi desenvolvida uma nova metodologia para obtenção desses compostos sem a utilização de metais, apenas utilizando diferentes ácidos. Com isso, investigou-se a utilização de outros ácidos, como está descrito na tabela 13.

⁷⁶ Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.

Tabela 13. Obtenção dos selenetos vinílicos frente a diferentes ácidos.

Foi possível obter os produtos **26a** e **26b**, com apenas a formação de um isômero, em excelentes rendimentos. Já o produto **26c** foi obtido com mistura de isômeros (Tabela 13), de difícil separação. O produto **26d**, devido à alta acidez do ácido trifluorometanosulfônico, foi obtido em baixo rendimento pelo fato do mesmo reagir rapidamente, formando uma série de subprodutos.

Os produtos **26e-i** não foram obtidos, o que leva a concluir que não é apenas o efeito da acidez que rege a reatividade, mas também o efeito da nucleofilicidade da base conjugada, pois os pKa's de alguns ácidos são muito parecidos, como é o caso do HBr e do HCl, porém o Br⁻ é mais nucleofílico que o Cl⁻ (Tabela 14). Outro caso interessante, é do ácido *p*-toluenosulfônico (-2,8) e do ácido metanosulfônico (-2,6), que possuem pKa's muito próximos, porém a nucleofilicidade das bases conjugadas é muito diferente. Por esse motivo que foi obtido o produto **26a** e não o produto **26f**, por exemplo.

Tabela 14. Valores de pKa dos ácidos utilizados.

entry	Ácidos	pKa
1	Ácido trifluorometanosulfônico	-14
2	Ácido iodídrico	-10
3	Ácido bromídrico	-9
4	Ácido clorídrico	-7
5	Ácido p-toluenosulfônico	-2,8
6	Ácido metanosulfônico	-2,6
7	Ácido trifluoroacético	0,23
8	Ácido fluorídrico	3,17
9	Ácido acético	4-5

Com as análises de RMN de ^{77}Se , foi possível ver a presença de selênio em todos os compostos, além de auxiliar na determinação dos isômeros formados. Primeiramente, foi obtido uma pequena alíquota de um dos isômeros do produto **26c** (sendo possível obter as análises de RMN ^1H e ^{13}C de apenas um isômero e não da mistura) e, em seguida, verificou-se que o deslocamento químico é bem próximo do padrão (A). No espectro B, a mistura dos produtos **26c** forneceu diferentes deslocamentos químicos. Os compostos **26a** (D) e **26b** (E) forneceram deslocamentos químicos maiores que o padrão (diseleneto de difenila), por outro lado, os produtos **26c** (B) e **27** (C) encontram-se em deslocamentos químicos menores (Figura 22).

Figura 22. Espectro de RMN de ^{77}Se a 57 MHz dos selenetos vinílicos.

A regio- e estereoseletividade dessa reação, foi determinada com o tratamento do composto **26b** a -78°C com *n*-butil lítio em THF seguido da hidrólise com retenção de configuração, determinando que o composto é o (*E*)-1-(1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)alil)piperidina (Esquema 31). O isômero foi identificado pelo valor da constante de acoplamento (*J*), a qual foi de 15,3 Hz indicando assim a estereoquímica *E*.

Esquema 31. Determinação da estereoquímica do composto **26b**.

Para determinação da estereoquímica dos compostos **26c**, foi utilizado um procedimento descrito na literatura,⁷⁵ que é baseado na troca do grupo OTs por Br, o qual mantém a configuração do isômero. Após a troca dos grupos, na CCD foi possível ver a diferença de fator de retenção dos produtos, uma vez que quando possuem os grupos OTs é difícil observar a diferença de R_f. Em seguida, os isômeros foram submetidos a troca com *n*-BuLi e adição de ácido, pois com um simples cálculo de constante de acoplamento (*J*) no espectro de RMN de ^1H , seria possível a determinação da proporção de cada isômero.

Esquema 32. Reação para determinação da estereoquímica do composto **9c** iniciando com a troca do grupo OTs por Br e em seguida a reação com *n*-BuLi.

Infelizmente, a troca Br/Li não ocorreu, portanto, os isômeros contendo Br foram submetidos separadamente a análises de RMN de ^{77}Se , sendo possível determinar qual dos isômeros teria a mesma regioseletividade do composto proveniente da adição de HBr (**26a**). Com isso, foi possível determinar a proporção dos isômeros e os deslocamentos químicos de cada composto *E/Z* (1:2).

Figura 23. Espectro de RMN de ^{77}Se a 57 MHz dos selenetos vinílicos para determinação da estereoquímica.

Ao ter sucesso na troca do iodo por hidrogênio com *n*-BuLi, foi estudado a adição de diferentes eletrófilos, como por exemplo, aldeídos, DMF e cloreto de acila (Tabela 15).

Tabela 15. Reação do composto **26b** com *n*-BuLi e adição de diferentes eletrófilos.

Sendo assim, foi utilizado DMF para obtenção de um aldeído como produto (Tabela 15, **30a**). Em seguida, foram empregados dois aldeídos, *p*-metóxi-benzaldeído e o isobutiraldeído, para

obtenção de álcoois secundários (Tabela 15, **30b** e **30d**). Também foi utilizado cloreto de acila, para obtenção de uma cetona como produto final (Tabela 15, **30c**). Entretanto, não foi obtido nenhum dos produtos, apenas o produto protonado formado na extração da reação (composto **27**).

Por fim, empregamos o composto **26b** frente a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira na presença de diferentes alquinos, os quais forneceram eninos calcogênicos como produtos e os resultados estão dispostos na tabela 16.

Tabela 16. Eninos obtidos a partir da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.

Na reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, foi utilizado como catalisador o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 10 mol% e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 20 mol% em presença de trietilamina em DMF a 80 °C. A reação tolera o uso de diferentes alquinos aromáticos e alquílicos. Em um primeiro momento, foram utilizados diferentes alquinos com o grupo álcool, como o 2-metil-3-butin-2-ol, álcool propargílico e 3-butin-1-ol, com isso foi obtido os produtos **31a** (57%), **31b** (47%) and **31c** (46%), respectivamente. Adicionalmente, quando a reação foi realizada usando 1-hexino o produto **31d** foi obtido com 49% de rendimento. Finalmente, ao utilizar alquinos aromáticos os produtos **31e** e **31f** foram obtidos em 66% e 57% de rendimento.

4.3 Conclusão parcial

Nesse capítulo, foi desenvolvido um método eficiente para a preparação de propargilaminas calcogênicas via acoplamento A^3 . Foram empregadas aminas secundárias, aldeídos e alquinos calcogênicos sob catálise de cobre e ácido succínico. A viabilidade sintética desta metodologia foi demonstrada com rendimentos que variaram de 15-95%. O sistema bicatalítico que mais se destacou foi o cloreto de cobre e o ácido succínico, o qual leva a formação do intermediário calcogênio acetileto de cobre via reação de desililação *in situ*. Todos os produtos foram identificados por espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de ressonância nuclear de hidrogênio, carbono e selênio, espectrometria de massas e cristalografia de raio-x de monocristal.

Além disso, foi possível propor um mecanismo plausível para a formação do produto via reação de acoplamento A^3 e monitoramento do tempo reacional utilizando o *FTIR*.

A reação de adição gerou bons resultados no emprego de diferentes ácidos. Com isso, foi obtido uma biblioteca de compostos enínicos, a partir da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira utilizando o substrato iodeto vinilselenínico. Vale ressaltar, que todas as estereoquímicas foram determinadas com o auxílio do valor da constante de acoplamento (*J*) no RMN de ^1H ou o deslocamento químico nas análises de RMN de ^{77}Se .

Os resultados desse trabalho foram submetidos e publicados no *New Journal of Chemistry* **2018**, *42*, 10118-10123.

CAPÍTULO 5

5.1 Síntese de 4H-cromenos calcogênicos

As propargilaminas calcogênicas sintetizadas nessa tese, mostraram-se promissoras frente a reações de hidroalogenação. Foi pensando nesse caminho que esses compostos também foram estudados em reações de ciclização. Inicialmente, em reações testes utilizando FeCl_3 e disseleneto de difenila obteve-se um composto, sendo ele em forma de cristal, determinando inequivocadamente a estrutura do composto obtido, uma vez que vários produtos poderiam ser formados. Os compostos obtidos via ciclização utilizando FeCl_3 e dicalcogenetos de diarila aqui utilizada foram caracterizados como 4H-cromeno calcogênico.

Derivados de cromenos fazem parte de uma importante classe de compostos encontrados em produtos naturais e moléculas biologicamente ativas. Algumas das atividades descritas na literatura incluem anticâncer, antiprotozoária, antibacteriana, antiviral e inseticida.⁷⁷ Os membros mais comuns dessa família são: o 4H-cromeno, o 2H-cromeno, o cromenon-2-ona (cumarinas) e 4H-cromen-4-ona (cromonas), cujas sínteses foram realizadas através de diferentes rotas.⁷⁸ Outros cromenos calcogênicos, tais como 4H-seleno- e 4H-telurocromenos, são muito incomuns, com poucos exemplos descritos na literatura (Figura 24).⁷⁹

Figura 24. Núcleos derivados do cromeno.

⁷⁷ (a) Kumar, D.; Sharma, P.; Singh, H.; Nepali, K.; Gupta, G. K.; Jain, S. K.; Ntie-Kang, F. *RSC Adv.* **2017**, 7, 36977. (b) Harel, D.; Schepmann, D.; Prinz, H.; Brun, R.; Schmidt, T. J.; Wünsch, B. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 7442. (c) Machado, N. F. L.; Marques, M. P. M. *Curr. Bioact. Compd.* **2010**, 6, 76. (d) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3469. (e) van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9996. (f) Joulain, D.; Tabacchi, R. *Phytochemistry* **1994**, 37, 1769.

⁷⁸ Pratap, R.; Ram, V. J. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 10476.

⁷⁹ (a) Sashida, H.; Yoshida, M.; Minamida, H.; Teranishi, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 405. (b) Sashida, H.; Minamida, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, 12, 1665.

Apesar dessa escassez, o potencial dessas moléculas não pode ser ignorado, já que muitos compostos de organoselênio e organotelúrio, possuem atividade biológica pronunciada em estudos anteriores.⁸⁰

Pensando nisso, foi planejada uma rota simples e útil para a síntese dos compostos 4H-cromenos calcogênicos. A metodologia proposta deveria ser versátil, a fim de acomodar uma ampla variedade de grupos funcionais, com base em materiais de partida simples e, ao mesmo tempo, permitir a rápida funcionalização do produto final. Foi esperado que um rápido processo de ciclização, incorporando substituintes calcogênicos, satisfaria esses critérios, uma vez que esses grupos são facilmente substituídos por ligações carbono-carbono, carbono-halogênio e carbono-heteroátomo.^{64,81}

Esses pré-requisitos levaram a investigação de metodologias de ciclização promovidas por ferro (III), nas quais os alquinos presentes em compostos são ciclizados em anéis carbocíclicos, na presença de dicalcogenetos. Essas transformações têm sido exploradas como uma forma de introduzir grupos organocalogênicos em estruturas cíclicas usando fontes de ferro, que é um elemento não tóxico, ambientalmente correto e abundante na Terra.⁸² Por exemplo, Zeni e colaboradores,⁸³ relataram a síntese de 3-(organoselanil)-1,2-di-hidroquinolinas empregando arilpropargilaminas usando FeCl₃ em nitrometano (Esquema 33A) enquanto Zhang e colaboradores, obtiveram 3-selênio indóis funcionalizados de alquinilanilinas em acetonitrila (Esquema 33B)⁸⁴ usando esta abordagem. Ambas as metodologias dependem de materiais simples, são altamente modulares e incorporam grupos organocalogênicos no produto heterocíclico final.

⁸⁰ (a) Sayers, J.; Payne, R. J.; Winssinger, N. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 896. (b) Engman, L.; Persson, J.; Vessman, T. K.; Ekstrom, M.; Berglund, M.; Andersson, C.-M. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, 19, 441. (c) Nyska, A.; Waner, T.; Pirak, M.; Albeck, M.; Sredni, M. *Arch. Toxicol.* **1989**, 63, 386.

⁸¹ (a) Mousa, R.; Dardashti, R. N.; Metanis, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15818. (b) Weekley, C. M.; Harris, H. H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8870. (c) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596. (d) Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2027.

⁸² (a) He, X.; Wang, H.; Cai, X.; Li, Q.; Tao, J.; Shang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 7191. (b) Fürstner, A. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 778-789; (c) Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3170. (d) Wang, M.; Ren, K.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1586. (e) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2113. (f) Cantagrel, G.; de Carné-Carnavalet, B.; Mayer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4262.

⁸³ Goulart, T. A. C.; Kazmirski, J. A. G.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 96.

⁸⁴ Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2739.

Esquema 33. Ciclização utilizando dicalcogenetos e fontes de ferro.

Inspirados por esses métodos, foi investigada a ciclização de propargilaminas calcogênicas **24** (facilmente obtidas via reação de acoplamento A³) na presença de FeCl₃ e dicalgenetos de diorganoífla. Foi descoberto que sob certas condições de reação, para a formação dos 4*H*-cromenos calcogênicos **32** densamente substituídos, foram obtidos através de um processo em cascata que forneceu concomitantemente 3 diferentes ligações C-C.

Inicialmente, foram estudadas as condições reacionais para a formação do composto 4*H*-cromenos calcogênicos **32a**, a partir dos substratos modelos **24a** e **5a** (Tabela 17). As reações foram seguidas por CCD, a fim de assegurar a conversão completa de **24a**.

Foi iniciada a investigação da quantidade de FeCl₃ a ser utilizada na reação de ciclização. Usando 1 equivalente de FeCl₃, 2 equivalentes de disseleneto de difenila **5a** em DCE a 70 °C, o produto **32a** foi obtido com 71% de rendimento (entrada 2). As diferentes estequiometrias de FeCl₃ foram ineficazes e nenhum produto **32a** foi observado com 1,5; 0,75 e 0,6 equivalentes (entradas 1, 3 e 4). Em seguida, diferentes quantidades de disseleneto de difenila **5a** foram avaliadas, e com 1,2 equivalentes provou ser a melhor quantidade para a obtenção do produto **32a** (entradas 5-7).

Um aumento no rendimento da reação foi observado quando o MeNO₂ foi usado como solvente, enquanto DCM, MeCN, THF e H₂O produziram o efeito oposto (entradas 8-12). A fonte de ferro de escolha foi crucial para o resultado da reação, com Fe(SO₄)₂, Fe₂O₃, Fe(NO₃)₃, Fe(acac)₃, FeCl₂ não levaram a formação do produto **32a**. Por outro lado, FeBr₃ e FeCl₃·6H₂O forneceram o substrato **32a** em 49% e 72% de rendimento, respectivamente (entradas 13-19).

Foi estudada a influência da atmosfera reacional e um decréscimo no rendimento foi observado (entrada 20). Em seguida, o efeito da temperatura foi avaliado e o produto não foi obtido quando a reação é realizada em temperatura ambiente (entrada 21). Também foi verificado como a reação se comportava sob irradiação de micro-ondas e um rendimento menor foi obtido (entrada

22). Enfim, foi avaliado o FeCl_3 em quantidades catalíticas, porém a reação não forneceu o produto **32a** (entrada 23).

Tabela 17. Otimização da reação de ciclização.

Entrada	[Fe] (equiv.)	$(\text{PhSe})_2$ (equiv.)	Solvente	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	FeCl_3 (1,5)	2	DCE	70	1	20
2	FeCl_3 (1)	2	DCE	70	1	71
3	FeCl_3 (0,75)	2	DCE	70	4	n.o.
4	FeCl_3 (0,6)	2	DCE	70	4	n.o.
5	FeCl_3 (1)	1,5	DCE	70	8	73
6	FeCl_3 (1)	1,2	DCE	70	1	87
7	FeCl_3 (1)	1	DCE	70	1	67
8	FeCl_3 (1)	1,2	MeNO_2	70	1	94
9	FeCl_3 (1)	1,2	DCM	45	1	20
10	FeCl_3 (1)	1,2	ACN	80	22	80
11	FeCl_3 (1)	1,2	THF	60	2	traços
12	FeCl_3 (1)	1,2	H_2O	100	20	n.o.
13	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ (1)	1,2	MeNO_2	70	20	n.o.
14	Fe_2O_3 (1)	1,2	MeNO_2	70	20	n.o.
15	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ (1)	1,2	MeNO_2	70	2	n.o.
16	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ (1)	1,2	MeNO_2	70	2	n.o.
17	FeCl_2 (1)	1,2	MeNO_2	70	2	n.o.
18	FeBr_3 (1)	1,2	MeNO_2	70	2	49
19	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1,2	MeNO_2	70	5	72
20	FeCl_3 (1)	1,2	MeNO_2	70	2	88 ^b
21	FeCl_3 (1)	1,2	MeNO_2	t.a.	2	n.o.
22	FeCl_3 (1)	1,2	MeNO_2	70	2	41 ^c
23	FeCl_3 (0.1)	1,2	MeNO_2	70	5	n.o.

Condição: ferro (0,6 - 1,5 eq.), $(\text{PhSe})_2$ (1,2 eq.), **24a** (1 eq.), solvente (3,0 mL), , em atmosfera de N_2 . n.o. = nada observado; t.a. = temperatura ambiente; ^arendimentos isolados; ^bsob atmosfera ambiente; ^cirradiação micro-ondas.

Finalmente, o efeito dos substituintes das aminas nas propargilaminas selenínicas **24** foi examinado (Tabela 18): a pirrolidinila e a morfolinila foram testadas (entradas 2 e 3), no entanto, a piperidinila (entrada 1) foi confirmada como o melhor grupo de saída.

Tabela 18. Avaliação dos substituintes R na reação de ciclização.

Entrada	R	Rend. (%)
1	piperidinila	94
2	pirrolidinila	72
3	morfolinila	67

Com as condições otimizadas em mãos, foi utilizado diferentes propargilaminas calcogênicas para a obtenção dos produtos. Os resultados estão resumidos na Tabela 19.

Tabela 19. Exemplos obtidos a partir de diferentes propargilaminas calcogênicas.

^a reação em escala de gramas (3,0 mmol - 1,155 g), n.o.= nada observado.

As propargilaminas selenínicas com substituintes eletronicamente neutro (**24e**) e doadores, tais como metila (**24d**) e metoxila (**24a-c**), proporcionaram os produtos **62a-e** com rendimentos bons a excelentes. Reações envolvendo substratos contendo substituintes retiradores de elétrons (**24f**), por outro lado, forneceram o produto **32f** em apenas 22%, enquanto **24g-h** não forneceram os produtos **32g-h**. Esses exemplos sugerem uma preferência por anéis doadores de elétrons com a posição *orto* livre. A substituição no anel carbocíclico foi tolerada e o produto **32i** obtido com um rendimento de 67%. Quando foi utilizado feniltio e fenilteluro propargilaminas também proporcionaram os respectivos produtos 4*H*-tiocromeno **32j** e 4*H*-telurocromeno **32k** com bons rendimentos. Uma reação entre **24a** e **5a** foi realizada em escala de grama e forneceu o produto **32a** em 89% rendimento, indicando que este protocolo é adequado para processos em escala de gramas.

Diferentes dicalcogenetos de diarila foram avaliados sob as condições padrões de reação utilizando o composto **24a**. Na tabela 20 estão os produtos obtidos.

Tabela 20. Exemplos obtidos a partir de diferentes dicalcogenetos.

A reação prosseguiu bem com os disselenetos ricos em elétrons **5b** e **5c**, que permitiram o isolamento dos produtos **33b** e **33c** em 74% e 59%, respectivamente. Disselenetos **5d** e **5e** pobres em elétrons também foram compatíveis com essa reação, fornecendo **33d** e **33e** em 61% e 54% de rendimento. De maneira satisfatória, as condições reacionais também toleraram o dissulfeto de difenila **5f** e o ditelureto de difenila **5g** gerando os produtos **33f** e **33g** isolados em 73% e 47% de rendimento, respectivamente.

No espectro de RMN ^1H do composto **32a** (Figura 25), é possível observar na região de 7,53-6,68 ppm os 18 hidrogênios aromáticos da molécula. Já o sinal em 4,93 ppm é referente ao hidrogênio ligado ao carbono sp^3 , com integral para 1. E o último sinal, em 3,71 ppm com integral para 3 hidrogênios, atribuível ao grupo $-\text{OCH}_3$.

Figura 25. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 300 MHz do composto **32a**.

No espectro de RMN ^{13}C do mesmo composto (Figura 26), por sua vez, são observados todos os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 22 sinais, conforme o esperado. Na região aromática de 158,3 ppm a 113,4 ppm, é observado os 20 carbonos com hibridização sp^2 .

E em campo alto, estão localizados os dois carbonos sp^3 com deslocamento químico de 56,1 ppm e 55,2 ppm (carbono alquílico e o carbono do grupo $-OCH_3$).

Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C em $CDCl_3$ a 75 MHz do composto **32a**.

A estrutura de **32b** foi confirmada por análise de raio-x, a qual permitiu todo o desenvolvimento do trabalho (Figura 27).

Figura 27. Raio-x do composto **32b**.

Todos os outros compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas padrão. Adicionalmente, os compostos **32a** e **32b** foram submetidos a análise de RMN de ^{77}Se , porém, como visto nas figuras 5 e 6, observa-se um dubleto em um dos sinais do selênio presente nos compostos. A fim de investigar a ocorrência desses dubletos, muitas referências foram encontradas indicando que é possível que ocorra um acoplamento entre H-Se, nesse caso dos átomos em destaque (Figura 28 e 29).⁸⁵

Figura 28. Espectro de RMN de ^{77}Se a 57 MHz do composto **32a** em CDCl_3 .

⁸⁵ (a) Rusakova, I. L.; Rusakov, Y. Y.; Krivdin, L. B. *Magn. Reson. Chem.* **2014**, 52, 500. (b) Rusakov, Y. Y.; Krivdin, L. B.; Orlov, N. V.; Ananikov, V. P. *Magn. Reson. Chem.* **2011**, 49, 570. (c) Ramaswamy, K.; Tulskey, E. G.; Long, J. R.; Kao, J. L.-F.; Hayes, S. E. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1177. (d) Krivdin, L. B.; Rusakov, Y. Y. *eMagRes.* **2014**, 3, 87.

Figura 29. Espectro de RMN de ^{77}Se a 57 MHz do composto **32b** em CDCl_3 .

Em uma pesquisa mais detalhada sobre esse acoplamento, foram medidos os ângulos diedrais, encontrando um ângulo de 110° (**32a**) e 103° (**32b**) (foram calculados os ângulos diedrais com o auxílio do programa *Chembio3D ultra 12.0*). Os resultados não são explicados com a curva de Karplus, pois nessa curva temos que quanto mais próximo de 90° o ângulo diedral, a constante de acoplamento (J) será mais próxima de 0. Já na curva *like-Karplus*, que serve para acoplamentos calcogênio-hidrogênio, indica que quanto mais próximo de 90° o ângulo diedral maior o valor de J , sendo isso que observamos nesses compostos (Figura 30).⁸⁶

⁸⁶ Rusakov, Y. Y.; Rusakova, I. L. *Int. J. Quantum Chem.* **2019**, *119*, 1.

Figura 30. Curva de Karplus e a *like*-Karplus para calcogênios.

Com esses resultados em mãos e em parceria com o Prof. Antonio Gilberto Ferreira da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), foi descrito pela primeira vez um experimento HMBC (^{77}Se - ^1H) do composto **32a** (Figura 31).

Figura 31. Espectro de RMN HMBC $^{77}\text{Se}/^1\text{H}$ a 400 MHz do composto **32a** em CDCl_3 .

Na análise de RMN de ^{77}Se acoplado, observou-se um dubleto em um dos selênios, que possui uma constante na ordem de 7 Hz. Por outro lado, nos demais selênios a largura à meia altura é de pelo menos 10 Hz, ou seja, uma constante de acoplamento pequena que não é possível mensurar. Já no espectro de HMBC ^1H - ^{77}Se (acoplado), não foi observado os sinais dobrados

referentes a isso, nos selênios que possuem constante de acoplamento menores. A correlação ^1H - ^{77}Se a longa distância utilizada é de ordem de 4 Hz, e no espectro de HMBC utilizado não há resolução para ver o acoplamento de 7 Hz desejado, apenas os de longa distância com constantes próximas a 4 Hz.

Um mecanismo plausível para a ciclização das propargilaminas calcogênicas, com base em informações coletadas por espectrometria de massa de alta resolução (Figura 32), é ilustrado no esquema 34. Ativação do disseleneto de difenila por FeCl_3 em MeNO_2 , gera o complexo ativado **A** (m/z : 454,8591 $[\text{M}+\text{Na}]^+$), que é interceptado por **24a** para formar o íon selenônio **C** (m/z : 542,0496 $[\text{M}]^+$).⁸⁷ O ataque pelo grupo $-\text{SePh}$ leva ao intermediário **D**, que então elimina o grupo de saída piperidinila ativado para formar o cátion estabilizado **E**. Uma rápida ciclização intramolecular segue para dar **F**. Na etapa final, a aromaticidade é restabelecida pela abstração de prótons, fornecendo o produto **32a** (m/z : 614,9239 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Esquema 34. Proposta de mecanismo para a reação de ciclização.

⁸⁷ Denmark, S. E.; Collins, W. R.; Cullen, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3490.

Figura 32. Espectrograma com identificação dos intermediários.

Este mecanismo é coerente com algumas das observações experimentais como: grupos que doam fortemente elétrons em R_1 (Tabela 19) facilitam a expulsão do grupo de saída da piperidinila no intermediário **D**. Por outro lado, substituintes na posição *orto* em R_1 ocorre um impedimento estérico entre esses grupos, o SePh mostrado em vermelho e a porção piperidinila, tornando **D** mais instável. Similarmente, o rendimento significativamente menor observado quando a porção piperidinila foi substituída por um grupo morfolinila no substrato **24** (Tabela 4, entrada 3), pode ser devido à quelação competitiva do ácido de Lewis, $FeCl_3$, no intermediário **D**. Finalmente, a detecção do complexo **A** indica que um solvente polar é necessário para estabilizar as espécies contendo ferro, o que está de acordo com os resultados observados nas entradas 7-9 (Tabela 17).

5.2 Troca Se/Li

Uma característica interessante das ligações $C(sp^2)-Se$ é a capacidade de sofrer reações de troca com reagentes de organolítio. Essa abordagem torna a formação de novas ligações carbono-carbono, carbono-metal, carbono-halogênio e carbono-heteroátomo acessíveis através de intermediários de lítio.¹¹ Com esse objetivo em mente, o composto **32a** foi tratado com *n*-butil lítio em THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, seguido da adição de eletrófilos (Tabela 21). A quimiosseletividade para o substituinte $-SePh$ na posição 2, foi confirmada pelo espectro de RMN 1H de **34a** (Figura 33) o

qual mostra um singlete característico em 3,80 ppm. Esse resultado está de acordo com a estabilização esperada do intermediário aniônico fornecido pelo átomo de selênio adjacente.

Figura 33. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto **34a** comprovando a quimiosseletividade.

A adição dos eletrófilos na posição 2, indicados na Tabela 8, foram obtidas com sucesso, os quais são: o hidrogênio (**34a**) proveniente de uma solução ácida, o deutério (**34b**) que foi adicionado via D_2O , o álcool secundário (**34c**) a partir do aldeído correspondente e o grupo trimetilsilano ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) (**34d**) derivado do TMS-Cl. Esses exemplos mostram a versatilidade do grupo $-\text{SePh}$ na formação de novas ligações.

Tabela 21. Adição de diferentes eletrófilos na troca selênio/lítio.

5.3 Reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura

Por fim, o composto **32a** foi submetido frente a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, uma transformação ainda sem precedentes para o grupo -SePh.¹⁷ Realizou-se um estudo das condições reacionais com o substrato **24a** e 4-metóxfeniltrifluoroborato de potássio **35a** (Tabela 22).

Inicialmente, foram utilizadas condições previamente descritas para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, entre teluretos de arila e sais de ariltrifluoroboratos de potássio, obtendo-se **36a** em 41% de rendimento (entrada 1). Diminuir a quantidade de Ag₂O e Et₃N na reação proporcionou um aumento do rendimento isolado de **36a** para 52% (entrada 2). Um levantamento de alguns catalisadores e ligantes de paládio mostrou que o Pd(dppf)Cl₂ foi o mais ativo (entradas 3-7), no entanto, quantidades significativas de produto diarilado também foram isoladas. Sendo esse o motivo de escolher o PEPPSI-*i*Pr para continuar os estudos, esse catalisador forneceu unicamente o produto **36a**, ou seja, sem traços do produto diarilado. Diminuir a temperatura da reação para 60 °C aumentou significativamente o rendimento da reação, de 47% para 80% (entrada 9). Variações no aditivo (entradas 11 e 12) ou na base (entradas 12 e 13) não foram produtivas. Resultado semelhante foi observado com variações no solvente da reação (entradas 14 a 16).

Tabela 22. Otimização da reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Entrada	[Pd] (mol%)	Aditivo (equiv.)	Solvente	Temperatura (°C)	Base (eq.)	Rend. (%) ^a
1	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	Ag ₂ O (2)	MeOH/DMF	80	Et ₃ N (4)	41
2	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	80	Et ₃ N (2)	52
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	80	Et ₃ N (2)	40
4	Pd(dppf)Cl ₂ (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	80	Et ₃ N (2)	56
5	PdCl ₂ (10)/ XantPhos (20)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	80	Et ₃ N (2)	48
6	PdCl ₂ (10)/ XPhos (20)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	80	Et ₃ N (2)	36
7	PdCl ₂ (10)/ RuPhos (20)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	80	Et ₃ N (2)	36
8	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	80	Et ₃ N (2)	47
9	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	60	Et ₃ N (2)	80
10	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	AgOAc (10)	MeOH/DMF	60	Et ₃ N (2)	41
11	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	CuI (1)	MeOH/DMF	60	Et ₃ N (2)	n.o.
12	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	60	K ₂ CO ₃ (2)	n.o.
13	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/DMF	60	DIPEA	51
14	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	Ag ₂ O (1)	DMF	60	Et ₃ N (2)	18
15	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/ THF	60	Et ₃ N (2)	20
16	PEPPSI- <i>i</i> Pr (10)	Ag ₂ O (1)	MeOH/ PhCH ₃	60	Et ₃ N (2)	39

^arendimentos isolados. n.o. = nada observado.

Tendo estabelecido as condições reacionais, foram utilizados vários sais de ariltrifluoroboratos de potássio **35** e os resultados estão resumidos na Tabela 23.

Os resultados mostrados abaixo, indicam que a natureza eletrônica dos sais de ariltrifluoroboratos de potássio influenciam diretamente os rendimentos isolados. Enquanto **35a** com substituinte rico em elétrons forneceu **36a** com 80% de rendimento, sais de ariltrifluoroboratos de potássio contendo grupos retiradores de elétrons como *p*-Cl (**35b**), *p*-CN (**35c**), *p*-COMe (**35d**) e *m*-CHO (**35e**) produziram os produtos 2-aryl-4*H*-selenocromeno **36b-e** em apenas rendimentos baixos a modestos.

Tabela 23. Exemplos obtidos da reação de Suzuki-Miyaura.

5.4 Conclusão Parcial

Foi descrita a síntese de 4*H*-cromenos calcogênicos preparados através da ciclização promovida por Fe(III) de propargilaminas calcogênicas, na presença de dicalcogenetos de diarila. Produtos com variações no anel carbocíclico e nas posições 2, 3 e 4 foram obtidos em rendimentos de moderados a excelentes. Além disso, realizamos a funcionalização quimiosseletiva de C2 com quatro diferentes eletrófilos, bem como a arilação da mesma posição com sais de ariltrifluoroboratos de potássio, via reação de Suzuki-Miyaura, adicionando mais nove exemplos a funcionalização desse núcleo. Com o auxílio da espectrometria de massas de alta resolução, foi possível propor um mecanismo para a reação de ciclização, na qual algumas espécies foram identificadas.

Vale salientar, que esses resultados da síntese de 4*H*-cromenos calcogênicos foram publicados na revista *Advances Synthesis & Catalysis* **2019**, 361, 3163-3172.

CAPÍTULO 6

6.1 Hidroboração de alquinos calcogênicos internos

Alquinos são muito utilizados como intermediários versáteis na síntese orgânica, porque participam de interessantes transformações. A mais comum é a funcionalização C-H em alquinos terminais, devido ao H ser ácido, o que facilita a remoção. Outras transformações podem ser realizadas, como a adição em uma ligação π , e também pode ocorrer uma segunda adição na ligação π . Entretanto, essas adições nas duas ligações π que levam a diferentes transformações são, significativamente, menos comuns.⁸⁸

Nos últimos anos, uma transformação que vem chamando a atenção é a hidroboração de alquinos em condições brandas. O trabalho pioneiro foi desenvolvido por Miyaura e colaboradores⁸⁹ em 2000, utilizando alquinos terminais com B₂pin₂ como fonte de boro, na presença de quantidades estequiométricas de CuCl e AcOK em DMF (*N,N*-dimetilformamida) (Esquema 35).

Esquema 35. Hidroboração desenvolvida por Miyaura e colaboradores.

Sob essas condições reacionais é obtida uma mistura de regioisômeros e a adição dos aditivos LiCl ou fosfinas ($P(t-Bu)_3$) afetam os rendimentos e a regioseletividade dos produtos. A fim de controlar a regioseletividade das reações de hidroboração, em 2011 Hoveyda e colaboradores⁹⁰ relataram o uso de NHC como ligantes na presença de alquinos terminais utilizando catálise de cobre (Esquema 36).

⁸⁸ Armstrong, M. K.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6173.

⁸⁹ Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, T. *Chem. Lett.* **2000**, 982.

⁹⁰ Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.

Esquema 36. Hidroboração sob catálise de cobre e NHC como ligante.

Com essa metodologia desenvolvida, muitas outras variações foram descritas, obtendo o produto regioseletivo e em rendimentos ótimos. Mas foi Yun e colaboradores⁹¹ que desenvolveram a primeira hidroboração utilizando alquinos internos ativados (Esquema 37).

Esquema 37. Hidroboração em alquinos internos ativados.

Em 2012, Carretero e colaboradores⁹² desenvolveram uma metodologia de hidroboração utilizando tio alquinos propargílicos, além de estender a metodologia para espécies como álcoois ou éteres propargílicos (Esquema 38). O inconveniente dessa metodologia é a mistura de regioisômeros obtida, isso porque o grupo $-Bpin$ pode se adicionar em qualquer dos dois carbonos se a seletividade do catalisador não for pronunciada.

⁹¹ Lee, J.-E.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2008**, 733.

⁹² Moure, A. L.; Arrayás, R. G.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219.

Esquema 38. Hidroboração em alquinos propargílicos.

Nesse sentido, foi empregado o composto **4c** utilizando a metodologia descrita por Carretero, a qual emprega $\text{CuCl}/\text{P(Cy)}_3$ como catalisador/ligante, NaOt-Bu como base, MeOH como fonte de H, em tolueno a temperatura ambiente (Esquema 39).

Esquema 39. Síntese de ésteres vinilborilados.

O produto foi obtido com 62% de rendimento, em um tempo de 30 minutos, porém ao analisar o espectro de RMN de ^1H (Figura 34), foi possível observar uma mistura de isômeros, na proporção 3:1.

Figura 34. Espectro de RMN ^1H a 300 MHz do composto **38** em CDCl_3 .

Com esses resultados em mãos, resolvemos realizar reações de hidroboração em alquinos calcogênicos internos utilizando catalisadores do tipo NHC-Cu (Esquema 40). Os complexos metálicos de NHC surgiram como uma ferramenta versátil em diversas reações, fornecendo produtos com alta seletividade.⁹³

Esquema 40. Ligantes de carbeno (NHC).

⁹³ (a) Armstrong, M. K.; Goodstein, M. B.; Lalic, G. *J. Am. Chem.* **2018**, *140*, 10233. (b) Cheng, L.-J.; Mankad, N. P. *J. Am. Chem.* **2017**, *139*, 10200-10203. (c) Cheng, L.-J.; Islam, S. M.; Mankad, N. P. *J. Am. Chem.* **2018**, *140*, 1159. (d) Uehling, M. R.; Suess, A. M.; Lalic, G. *J. Am. Chem.* **2015**, *137*, 1424. (e) Flanagan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307. (f) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.

Inicialmente, foi investigada a melhor condição reacional utilizando o composto **4c** como substrato padrão, bispinacolato de diboro (B_2pin_2) **37** como fonte de boro. Além de diversos catalisadores/ligantes (NHC), bases, solventes e fontes de H. A investigação dos solventes e temperaturas para promover a reação foram essenciais para a obtenção do produto desejado.

Tabela 24. Otimização da reação de hidroboração.

Entrada	Variações a partir da condição "padrão"	Rend. ^a (%)
1	-	63
2	IMesCuCl em vez de IPrCuCl	28
3	CuCl em vez de IPrCuCl	n.r.
4	IPrCuI em vez de IPrCuCl	36
5	LiOt-Bu em vez de NaOt-Bu	n.r.
6	KOt-Bu em vez de NaOt-Bu	54
7	K ₂ CO ₃ em vez de NaOt-Bu	29
8	1 equiv. MeOH em vez de 2 equiv. MeOH	44
9	<i>i</i> PrOH em vez de MeOH	37
10	<i>t</i> -BuOH em vez de MeOH	33
11	PhOH em vez de MeOH	n.r.
12	MeOH em vez de Tolueno	n.r.
13	THF em vez de Tolueno	n.r.
14	Benzeno em vez de Tolueno	49
15	50 °C em vez de temperatura ambiente	n.r.
16	2 mol% em vez de 10 mol%	34
17	40 min em vez de 30 min	55
18	60 min em vez de 30 min	51
19	sem aditivo em vez de Na ₂ SO ₄	27

Condições: **1a** (1 eq.), B_2pin_2 (1,2 eq.), catalisador (10 mol%), base (15 mol%), ROH (2 eq.), Na₂SO₄ (6 eq.), solvente (3 mL), t.a. 30 min. ^aRendimento Isolado.

Considerando os estudos já descritos na literatura⁹⁰ sobre hidroboração de alquinos, a primeira reação para a obtenção do produto **38a** foi realizada utilizando IPrCuCl (10 mol%) como catalisador, NaOt-Bu (15 mol%) como base, MeOH como fonte de H, e em tolueno a temperatura ambiente e com o uso de Na₂SO₄ como aditivo. O uso do aditivo permite que o meio reacional fique isento de água, com isso o produto foi obtido em 63% de rendimento (Tabela 24, entrada 1).

Ao analisar o espectro de RMN de ¹H (Figura 35), foi verificado que o produto formado era apenas um isômero, comprovando assim a regioselectividade desses catalisadores de NHC. O sinal referente ao hidrogênio vinílico está localizado em campo baixo com deslocamento de 7,61 ppm. Já na região aromática de 7,26-7,12 ppm estão os 5 hidrogênios aromáticos referentes ao

grupo fenila. Os demais sinais do composto **38a** estão situados na região de campo alto do espectro, sendo o primeiro sinal em 2,74-2,69 ppm um tripleto com integral para 2 hidrogênios referente ao -CH₂ ligado diretamente ao selênio do grupo -SeBu. Em 1,68-1,58 ppm é observado um penteto referente aos 2 hidrogênios do grupo CH₂. Na sequência, encontra-se o sexteto atribuível aos 2 hidrogênios do CH₂. Já em 1,20 ppm estão os 12 hidrogênios do pinacolato de boro. E o último sinal é um tripleto com integral para 3 hidrogênios atribuíveis ao -CH₃ do grupo butila, completando, contudo, os 23 hidrogênios do composto **38a**.

Figura 35. Espectro de RMN ¹H a 300 MHz do composto **38a** em CDCl₃.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 36) do composto **38a** não é observado os 12 carbonos e sim apenas 11 sinais. Isso ocorre porque o carbono diretamente ligado ao boro não aparece no espectro por conta do efeito quadrupolar do átomo de boro. Com isso todos os compostos aqui obtidos possuem um carbono a menos.

Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C a 75 MHz do composto **38a** em CDCl_3 .

O efeito quadrupolar ocorre em núcleos com $I > 1/2$ (B, $I = 3/2$) isso faz com que as distribuições de cargas sejam elipsoidais, e não esféricas, dentro de seus núcleos (momento quadrupolar), o que torna os núcleos assimétricos resultando em um grande momento de quadrupolo, pois são mais sensíveis tanto à interação com o campo magnético quanto às perturbações magnéticas e elétricas de seus elétrons de valência ou de seu ambiente. Os núcleos com grandes momentos de quadrupolo sofrem transições de *spin* nuclear com maior velocidade o que resulta em transições nucleares rápidas e levam a um desacoplamento efetivo do núcleo com um momento de quadrupolo e dos núcleos adjacentes ativos na RMN.⁹⁴

O acoplamento entre ^{13}C e o boro causa perda de sinal e intensidade e geralmente um grande número de aquisição é necessário para observar a ressonância do átomo de carbono ligado diretamente ao boro. Outro parâmetro que influencia o aparecimento ou não do sinal é a temperatura, quando a mesma for mais baixa a relação sinal/ruído é menor, levando ao aparecimento do sinal. Já em temperaturas altas ocorre o alargamento do sinal.

⁹⁴ Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. Introdução à Espectroscopia, Cengage Learning, 2010.

Nesse trabalho, os espectros de RMN de ^{13}C foram processados em poucas aquisições, uma vez que as amostras estavam concentradas e as análises foram realizadas a temperatura ambiente, levando a não observação dos sinais do carbono ligado diretamente ao boro.⁹⁵

Os 4 carbonos sp^2 do anel aromático e o carbono sp^2 ligado ao selênio encontram-se na região de 143,2-126,7 ppm. Já os 2 carbonos quaternários do pinacolato de boro têm deslocamento químico de 83,7 ppm. Na região de campo alto temos os 4 carbonos do grupo butila e os 4 carbonos que são quimicamente equivalentes (CH_3) do grupo pinacolato de boro.

Prosseguindo com os estudos para o aumento do rendimento, foi investigado o uso do catalisador IMesCuCl ao invés do IPrCuCl (Tabela 24, entrada 2), porém o produto foi obtido apenas em 28% de rendimento. A fim de verificar a influência do ligante de NHC, foi utilizado apenas CuCl para a obtenção do produto proveniente da reação de hidroboração, o qual não foi obtido, confirmando a necessidade do uso de ligantes. Em seguida, foi investigado o haleto proveniente da fonte de cobre, IPrCuI ao invés de IPrCuCl, e o produto foi obtido com 36% de rendimento (Tabela 24, entrada 4).

A reação inicialmente foi conduzida com NaOt-Bu como base, ao investigar o uso de outras como por exemplo, LiOt-Bu e KOt-Bu, foi observado que ao utilizar lítio como cátion o produto não foi obtido, por outro lado, ao empregar potássio como cátion não foi observado o aumento no rendimento do produto **38a** (Tabela 24, entrada 5 e 6). Já ao utilizar base inorgânica como é o caso e K_2CO_3 , o produto foi obtido com apenas 29% de rendimento.

Como descrito na literatura, é necessário a utilização de fontes de H para a formação do produto e regeneração do catalisador. Com isso em mente, foi investigado o uso de 1 equiv. de metanol ao invés de 2 equivalentes como foi utilizado na reação padrão. Entretanto, ao diminuir a quantidade de metanol, o produto foi obtido com apenas 44% de rendimento, sendo assim é necessário o uso em excesso (Tabela 24, entrada 8). Vale salientar que outros álcoois foram estudados para o fornecimento do H, como é o caso do *i*PrOH e *t*-BuOH, porém não houve aumento no rendimento e o produto **38a** foi obtido em 37% e 33% de rendimento, respectivamente (Tabela 24, entrada 9 e 10). Por outro lado, quando foi utilizado PhOH como fonte de H, o produto desejado não foi obtido (Tabela 24, 11). Isso porque a base conjugada do PhOH é mais estável que a dos outros álcoois, ou seja, menos reativa para regenerar o catalisador.

Outro parâmetro importante foi o estudo do solvente do meio reacional, ao invés de utilizar tolueno, foi empregado MeOH já que foi necessário o uso em excesso e THF, porém o

⁹⁵ Wrackmeyer, B. *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* **1978**, *12*, 227.

produto proveniente da hidroboração não foi obtido (Tabela 24, entrada 12 e 13). Por outro lado, ao utilizar benzeno, o produto foi obtido com 49% de rendimento (Tabela 24, entrada 14). Todas as reações foram realizadas a temperatura ambiente, sendo verificado o aumento da mesma para 50 °C, entretanto, não houve a formação do produto desejado (Tabela 24, entrada 15).

A quantidade de catalisador também foi estudada e, ao conduzir a reação com 2 mol%, o produto **38a** foi obtido em apenas 34% de rendimento (Tabela 24, entrada 16). Além disso, foi observado que a reação se processa rapidamente, portanto, foi prolongado o tempo reacional para 40 minutos e 60 minutos e o produto foi obtido em 55% e 51% de rendimento, respectivamente (Tabela 24, entradas 17 e 18). O decréscimo do rendimento pode ser explicado por ocorrer a formação do produto e o mesmo ser passível de reagir novamente sob as condições reacionais, formando subprodutos, como é o caso da formação do alqueno *cis* (proto-deborilação). Por fim, a reação foi realizada sem a adição de aditivo (Na₂SO₄), e o produto foi obtido com apenas 27% de rendimento (Tabela 24, entrada 19).

Com a melhor condição reacional estabelecida, a qual utiliza 10 mol% do IPrCuCl, 15 mol% de NaO*t*-Bu, 2 equivalentes de MeOH, tolueno como solvente à temperatura ambiente e Na₂SO₄ como aditivo, foi investigado o uso de outros alquinos calcogênicos, obtendo assim diversos produtos, como pode ser visto na tabela 25.

Primeiramente, foram utilizados seleno alquinos e a variação estrutural foi avaliada na porção do anel aromático ligada diretamente ao carbono β, e na outra porção o grupo -SeBu foi fixado no carbono α. Foi avaliado sem substituintes e com grupos doadores, como por exemplo -OMe, -Me e -Ph, em que os produtos **38a**, **38b**, **38c** e **38d** foram obtidos com 63%, 70%, 24% e 40% de rendimento, respectivamente. A reação tolera alquinos calcogênicos com halogênios como substituintes, fornecendo os produtos **38e** (48%), **38f** (41%), **38g** (30%) e **38h** (29%). Entretanto, ao utilizar o grupo retirador de elétrons como é o caso do grupo -CN, o produto **38i** não foi obtido como esperado.

Ao utilizar grupos alquilas ligados no carbono β, como é o caso da butila (**38j**, 85%), ciclopropila (**38k**, 55%) e etilbenzeno (**38l**, 53%), os respectivos produtos foram obtidos em bons rendimentos. Ao invés de utilizar o grupo -SeBu, foi estudado o uso de substituintes como -SeBn, -SePh e -Se*o*-OMePh, obtendo os produtos **38m** (46%), **38n** (35%), e **38o** (41%) sem grandes variações nos rendimentos, porém ao comparar com o produto **38a**, temos que o grupo -SeBu fornece os produtos em maiores rendimentos. E ao empregar o alquino calcogênico com o grupo

butila ligado ao carbono β e o grupo -SePh no carbono α , o produto **38p** foi obtido com apenas 38% de rendimento, sendo necessário o uso do grupo -SeBu no carbono α .

Tabela 25. Exemplos obtidos a partir de diferentes seleno alquinos.

Enfim, é possível afirmar novamente que o grupo -SeBu fornece os produtos em maiores rendimentos, ao comparar o produto **38j** (85%) com os produtos **38q** (23%) e **38r** (20%) provenientes de grupos pequeno (metila) e grande (ciclohexila).

Com a grande variedade de compostos selênio alquinos utilizados na reação de hidroboração, é possível observar a viabilidade sintética desses compostos frente a essas reações que fornecem produtos com grande importância sintética e biológica. Além de utilizar o selênio como heteroátomo nessas reações, foi empregado tio alquinos como é mostrado na Tabela 26, ampliando a variedade de produtos obtidos.

Tabela 26. Produtos obtidos utilizando diferentes tio alquinos.

Como já visto nos selênio alquinos, grupos arilas nas duas porções do tio alquino fornecem o produto **38s** com apenas 20% de rendimento. Já com dois grupos alquila, como é o caso da butila, o produto **38t** (79%) foi obtido com ótimo rendimento. Ao utilizar o alquino com o grupo -SBu fixo e variar os substituintes no grupo arila do carbono β , os produtos correspondentes **38u** (64%), **38v** (82%) e **38w** (74%) são obtidos com ótimos rendimentos. Contudo, ao utilizar o grupo ciclopropila, o produto **38x** é obtido com apenas 22% de rendimento. Finalmente, foi utilizado o grupo -SCy (ciclohexila) e diferente do exemplo **38r**, o produto **38y** (64%) foi obtido em bom rendimento.

Na figura 37 está disposto o raio-x do composto **38v** comprovando assim o regioisômero obtido nessas reações de hidroboração.

Figura 37. Raio-x do composto **38v**.

Além de tio alquinos e seleno alquinos, os teluro alquinos também foram estudados, porém não forneceram os produtos desejados, apenas o material de partida foi recuperado. Com isso é possível observar tanto um efeito estérico ao utilizar grupos volumosos (na porção da cadeia carbônica) quanto eletrônico dos heteroátomos utilizados. Uma vez que o telúrio possui um raio atômico maior, o qual pode dificultar a aproximação do LCu-Bpin para permitir a adição *syn*.

A reação de hidroboração foi realizada em larga escala sob condições reacionais já otimizadas (Esquema 41), a qual utiliza 3 mmol do material de partida **4c**, bispinacolato de diboro **37**, IPrCuCl (10 mol%) como catalisador, NaOt-Bu (5 mol%), MeOH 2 equiv, em tolueno à temperatura ambiente e como aditivo Na₂SO₄. O produto **38a** foi obtido em 42% de rendimento, comprovando que essa reação é robusta e é aplicável em escalas reacionais maiores.

Esquema 41. Síntese do composto **38a** na escala de 3 mmol.

A fim de elucidar o mecanismo dessa reação de hidroboração, foi utilizado metanol-*d*₄ como forma de comprovar a troca LCu com o deutério (Esquema 42). Ao analisar o produto formado, foi observado o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio vinílico, comprovando a captura do deutério nesse passo reacional, e o produto deuterado foi obtido com 61% de rendimento.

Esquema 42. Síntese do composto **38z** utilizando MeOD como fonte de deutério.

Com esse resultado em mãos, é possível propor um mecanismo plausível com o auxílio da espectrometria de massas para essa transformação. A qual utiliza IPrCuCl (10 mol%) como catalisador, NaOt-Bu (15 mol%) como base, alquinos calcogênicos assimétricos (1 equiv.), bis(pinacolato) de diboro (1,2 equiv.), metanol (2 equiv.) em tolueno à temperatura ambiente e com o uso de Na₂SO₄ (6 equiv.) como aditivo.

Esquema 43. Proposta mecanística para a síntese do composto **38a**.

O catalisador LCuCl **A** reage primeiro com a base NaOt-Bu, gerando o intermediário **B**, onde é possível observar um análogo na EM (Figura 38). Em seguida, a adição do bis(pinacolato) de diboro favorece a formação do intermediário **C**. Posteriormente, ocorre a hidroboração do alquino, gerando o intermediário **D** que rapidamente é convertido no produto com a adição de metanol para o fornecimento do hidrogênio e regeneração do catalisador. A espécie análoga

identificada pela espectrometria de massas indica fortes indícios que a reação ocorre nesse caminho.

Figura 38. Intermediário identificado por EMAR e simulação para confirmação da espécie.

6.2 Síntese de α -calcogenocetonas

Essa classe de compostos atrai a atenção por serem intermediários sintéticos em uma série de compostos biologicamente ativos (Figura 39).⁹⁶

Figura 39. Compostos com propriedades biológicas.

Com isso, os métodos para essa transformação vêm sendo estudados e a cada vez tenta-se utilizar condições mais brandas, porém, na maioria das vezes, é necessários materiais muito específicos. Como por exemplo, Spagno e seu grupo,⁹⁷ descreveram a síntese de α - tiocetonas a partir de azidas alílicas utilizando O_2 e SiO_2 para a obtenção desses compostos. Já em 2013, Bolm

⁹⁶ (a) Arikawa, Y.; Hasuoka, A.; Nishida, H.; Hirase, K.; Inatomi, N.; Takagi, T.; Tarui, N.; Kawamoto, M.; Imanishi, A.; Itoh, F.; Kajino, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2037. (b) Schulz, R.; Atef, A.; Becker, D.; Gottschalk, F.; Tauber, C.; Wagner, S.; Arkona, C.; Abdel-Hafez, A. A.; Farag, H. H.; Rademnn, J.; Wolber, G. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 1218. (c) Xu, X.-B.; Lin, Z.-H.; Liu, Y.; Guo, J.; He, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2716.

⁹⁷ Montecvecchio, P. C.; Navacchi, M. L.; Spagnolo, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5846.

e colaboradores⁹⁸ descrevem a síntese utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos e compostos de disulfetos sob catálise de cobre, entretanto, essa metodologia requer altas temperaturas. Já Burtoloso *et al.*⁹⁹ descreveram o uso de compostos tioarilas e ílidas sulfônicas em acetonitrila, porém, longos tempos reacionais foram necessários para a obtenção do produto desejado. Em 2018, Pace e colaboradores¹⁰⁰ empregaram diseleno acetais e amidas de Weinreb, no entanto, nessa reação é necessário utilizar condições extremamente anídras e baixas temperaturas (Esquema 46).

Esquema 46. Metodologias para a síntese de α -calcogenocetonas.

Com isso, nesse trabalho foi empregada a metodologia já descrita¹⁰¹ para oxidação de compostos de boro na síntese de α -calcogenocetonas, em que foram utilizados os compostos obtidos da hidroboração dos alquinos calcogênicos, perborato de sódio ($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) em THF/ H_2O , e em apenas 1 hora as α -calcogenocetonas são obtidas. A oxidação das espécies de boro levou a formação de álcoois, porém, nesse caso, leva a formação de enóis, que são mais estáveis na forma de cetonas (Tabela 27).

⁹⁸ Zou, L.-H.; Priebbenow, D. L.; Wang, L.; Mottweiler, J.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2558.

⁹⁹ Dias, R. M. P.; Burtoloso, A. C. B. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3034.

¹⁰⁰ (a) Senatore, R.; Castoldi, L.; Ielo, L.; Holzer, W.; Pace, V. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2685.

¹⁰¹ Radomkit, S.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3387.

Tabela 27. Síntese de α -calcogenocetonas.

Primeiramente, foi estudado o emprego de seleno alquenos com variações nos substituintes do grupo arila ligados ao carbono cetônico. O produto **39a** com grupo neutro foi obtido com 72% de rendimento, enquanto grupos como $-p\text{-Me}$, $-p\text{-OMe}$, $-m\text{-F}$ e $-p\text{-Ph}$ foram obtidos com **39b** (53%), **39c** (44%), **39d** (43%) e **39e** (43%) de rendimento, respectivamente. Ao utilizar grupos alquilas como o ciclopropila (**39f**, 51%), etilfenila (**39g**, 67%) e butila (**39h**, 77%) os produtos foram obtidos em bons rendimentos.

Ao avaliar o grupo ligado ao átomo de selênio, observou-se que os produtos com substituintes $-\text{Bn}$ (**39i**, 47%) e $-\text{Ph}$ (**39j**, 64%) foram obtidos em bons rendimentos, porém, rendimentos mais baixos do que quando utilizado o grupo $-\text{Bu}$ (**39h**). Por outro lado, ao utilizar os dois substituintes fenila, o produto **39k** foi obtido com 93% de rendimento. E, por último, ao utilizar a ciclohexila como substituinte, o produto **39l** foi obtido em 78% de rendimento, não sendo observado nenhum efeito desse grupo volumoso.

No mesmo caminho, avaliou-se o uso de tio alquenos nessa metodologia, e foi possível obter bons a ótimos rendimentos com esses substratos. Ao utilizar dois grupos butilas como substituintes, o produto **39m** foi obtido com 63% de rendimento. Ao passo que quando utilizados

grupos arila ligados ao carbono cetônico, o produto **39n** sem substituinte foi obtido com 89% de rendimento. O substituinte flúor na posição meta, forneceu o produto **39o** em 78% e enfim, o substituinte metila na posição *para* forneceu o produto **39p** em 82% de rendimento.

Uma proposta mecanística para a oxidação desses compostos está descrita no esquema 47. O perborato de sódio com 4 águas em sua coordenação encontra-se na forma de um complexo, conforme mostrado na estrutura **A**. Essa espécie reage com a água do meio reacional formando uma espécie de peróxido que é instável (**B-C**) e gera hidroperóxido (HOO^-). Essa espécie reage rapidamente com o pinacolato de boro do alqueno formando o intermediário **D**, o qual rapidamente se rearranja formando a espécie **E**. Esse intermediário reage novamente com a água do meio reacional gerando assim o enol **F**, que está em equilíbrio na sua forma cetônica, formando o produto **39a-p**.

Esquema 47. Proposta mecanística para a síntese das α -calcogenocetonas.

6.3 Conclusão parcial

Nessa última etapa do trabalho, desenvolveu-se uma metodologia para a reação de hidroboração utilizando alquinos calcogênicos assimétricos sob catálise de IPrCuCl (10 mol%), NaOt-Bu (15 mol%) como base, bis(pinacolato) de diboro (1,2 equiv.), utilizando MeOH (2 equiv.) como fonte de hidrogênio, Na_2SO_4 (6 equiv.) como aditivo em tolueno à temperatura ambiente. Foram obtidos 25 exemplos, dentre eles 18 são alquenos contendo selênio e 7 contendo enxofre, além das variações dos grupos ligados ao carbono α (-YR), e o do carbono β . Dentre os grupos

utilizados, estão arilas com substituintes doadores e retiradores de elétrons, alquílicas com cadeias lineares e cíclicas e com cadeias parcialmente alquílicas e arílicas, fornecendo os produtos e ampliando a diversidade dos produtos obtidos mostrando a versatilidade dessa reação.

Além disso, a reação foi realizada em larga escala e o produto desejado foi obtido em bom rendimento, comprovando a eficácia dessa metodologia. Também foi realizado um estudo utilizando metanol- d_4 como fonte de deutério, para confirmar o fornecimento do deutério/hidrogênio proveniente do metanol adicionado na reação. Isso também auxiliou na proposta mecanística que foi desenvolvida com o auxílio da espectrometria de massas, onde análogos dos intermediários foram obtidos proporcionando um indicativo da proposta mecanística.

E finalmente, os alquenos calcogênicos foram submetidos a reação de oxidação de espécies de boro para a formação de álcoois, os quais são obtidos na forma cetônica. Com essa metodologia branda e simples, foi possível obter 16 exemplos dos quais 12 são α -selenocetonas e 4 α -tiocetonas. Um mecanismo foi proposto para mostrar essa transformação utilizando perborato de sódio ($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) em THF/ H_2O .

Os resultados que foram aceitos para publicação na revista *ChemCatChem* DOI: 10.1002/cctc.202000395R1.

4. CONCLUSÃO GERAL

Nesta tese de doutorado foram desenvolvidas diversas metodologias multicomponentes para a síntese e funcionalização de compostos contendo enxofre, selênio e telúrio.

Primeiramente, realizou-se a síntese dos materiais de partida os quais foram essenciais para o desenvolvimento de todo o trabalho. Os materiais de partida são alquinos calcogênicos internos assimétricos contendo diversos grupos arila, alquila e o grupo $(-\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$ na posição β . Já na posição α , foram inseridos os elementos enxofre, selênio e telúrio, além dos diferentes grupos arila e alquila. Os alquinos calcogênicos terminais foram obtidos via reação de desililação dos alquinos calcogênicos internos contendo o grupo trimetilsilano $(-\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$.

Com esses materiais em mãos, foi possível sintetizar duas classes de núcleos quinolínicos calcogênicos: 2,4-dissubstituídas e 2,3,4-trissubstituídas. Os núcleos 2,4-dissubstituídos foram obtidos utilizando diferentes aminas primárias, aldeídos e alquinos calcogênicos terminais sob catálise de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ em acetonitrila a 80 °C. Essa reação possibilitou a obtenção de 28 exemplos, os quais foram enviados para avaliação antifúngica e anticâncer. Com os resultados obtidos até então, foi possível verificar o potencial desses compostos. Ao realizar a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira nesses núcleos especificadamente na posição 4 (onde está o grupo $-\text{SePh}$), foi possível obter 8 exemplos sob catálise de PdCl_2 , núcleos oxazolínicos como ligantes e sem a adição de cobre. Além disso, foi proposto um mecanismo para essa transformação com o auxílio da espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

Em seguida, realizou-se a síntese dos núcleos quinolínicos calcogênicos 2,3,4-trissubstituídos, fornecendo 13 exemplos, dentre eles utilizadas diferentes anilinas e alquinos calcogênicos assimétricos. Vale salientar que os alquinos calcogênicos aqui utilizados possuíam o grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. A fim de confirmar a regioquímica da reação, foi adicionado TBAF para a remoção desse grupo, confirmando a localização na posição 3. Nesse trabalho também tornou-se possível realizar o estudo da reciclagem do catalisador $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, pois ao utilizar diclorometano como solvente o catalisador, se torna insolúvel a temperatura ambiente, facilitando a filtração e recuperação do mesmo.

Outra vertente do trabalho foi a síntese de propargilaminas calcogênicas, as quais foram obtidas utilizando diferentes aminas secundárias, aldeídos e alquinos calcogênicos internos, totalizando 20 exemplos. Foram utilizados os alquinos calcogênicos também contendo o grupo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, pois foi utilizada uma metodologia para que ocorra a desililação e a formação do

calcogênio acetilato de cobre *in situ*, com posterior adição ao íon imínio gerado *in situ* também, pela condensação do amina e do aldeído. Com as propargilaminas calcogênicas em mãos, foram submetidas a reações de funcionalizações, sendo a primeira a reação de hidroalogenação. Com essa reação foi possível adicionar 3 diferentes ácidos: HBr, HI e *p*-TsOH. O produto formado a partir do ácido HI permitiu a formação de eninos calcogênicos via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, fornecendo 6 exemplos. Já o produto obtido a partir da adição de *p*-TsOH forneceu isômeros de difícil separação e caracterização. Porém, com o auxílio de metodologias já descritas na literatura e com a ajuda dos deslocamentos de RMN de ^{77}Se , foi possível determinar a proporção de cada isômero obtido.

Outra reação de funcionalização das propargilaminas calcogênicas é a reação de ciclização com FeCl_3 e dicalcogenetos de diarila/dialquila. Essa metodologia forneceu 15 cromenos calcogênicos como produtos, utilizando diferentes propargilaminas calcogênicas e dicalcogenetos de diarila. O mecanismo para essa transformação também foi estudado com o auxílio da espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e alguns intermediários importantes foram identificados. Também foi identificado nesses compostos o acoplamento entre selênio e hidrogênio no RMN de ^{77}Se , além de realizar a análise de HMBC Se-H. A fim de ampliar a variedade reacional, foi realizada a troca $-\text{SePh/Li}$ com posterior adição de diferentes eletrófilos, os quais forneceram mais 4 exemplos. Por fim, foram obtidos 5 exemplos ao empregar os cromenos calcogênicos em reações de acoplamento cruzado de Suzuki.

A última metodologia desenvolvida nessa tese, foi o emprego dos alquinos calcogênicos internos em reações de hidroboração sob catálise de IPrCuCl , esses catalisadores mostraram grande seletividade nessas reações. Com essa metodologia foram alcançados 18 produtos contendo selênio e 7 com enxofre, ambos na posição α do produto obtido. Também foi proposto um mecanismo para essa reação, o qual contou com a ajuda da espectrometria de massas para a determinação de análogos dos intermediários. A fim de mostrar a viabilidade sintética desses compostos, os mesmos foram empregados em reações de oxidação da espécie de boro para a formação de álcoois, obtendo enóis que se convertem rapidamente em α -calcogenocetonas. E foram obtidas 12 α -selenocetonas e 4 α -tiocetonas, as quais comprovam a viabilidade sintética desses compostos.

Dentre todas essas metodologias, os compostos aqui descritos e com as publicações obtidas, apenas confirmam a grande aplicabilidade e interesse dos compostos calcogênicos na área de síntese orgânica. O que torna esse campo passível de exploração na síntese de outros compostos e desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção de moléculas de interesse.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Métodos gerais

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos a 300 MHz e registrados em solução de CDCl_3 . Os deslocamentos químicos são apresentados em ppm, tendo como referência o sinal de CDCl_3 ou tetrametilsilano (TMS) como referência externa. Os dados são apresentados da seguinte maneira: deslocamento químico (δ), multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hertz e quantidade de hidrogênio. Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C e APT) foram obtidos a 75 MHz.

Abreviações para denotar a multiplicidade de um sinal em particular são: s (simpleto), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), quint (quinteto), dd (duplo dubleto), dt (duplo triplete) e m (multiplete). A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (230-400 mesh). A Cromatografia em Camada Delgada (CCD) foi realizada utilizando sílica gel UV 254, 0,20 mm de espessura (fabricante Merck). Para a respectiva visualização, placas de CCD foram colocadas sob luz ultravioleta e reveladas posteriormente com iodo e solução de vanilina.

O solvente THF foi seco e destilado, utilizando sódio e benzofenona como substância indicadora. Outros solventes utilizados como metanol, éter etílico e tolueno, foram purificados através do sistema de purificação de solventes (fabricante PureSolv, modelo MDS5 Solvent System 24/40). Reagentes usados foram de grau analítico ou o mais elevado grau comercialmente disponível e foram utilizados sem a necessidade de purificação adicional.

Reações sensíveis ao ar e a umidade foram realizadas em recipientes de vidro seco em estufa (fabricante Fanen, modelo Orion 520) e equipado com septos de borracha sob uma atmosfera positiva de nitrogênio. Temperaturas acima do ambiente foram mantidas através da utilização de banho em óleo com uma chapa de aquecimento elétrico ligado a um controlador (fabricante Fisatom, modelo 572A). Para a realização das reações também foi utilizado o equipamento estação de carrossel de 6 posições (fabricante Radleys, modelo Carousel 6 Plus). Após a extração e purificação, os produtos foram secos no rotaevaporador (fabricante Büchi, modelo R-205). Os produtos foram purificados no colunador automático (Biotage, IsoleraOne) utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh - Merck) e um solvente ou mistura de solventes com gradiente adequado para cada produto. Os valores de ponto de fusão foram determinados em aparelho Büchi B-545, não aferidos.

5.2 Síntese dos materiais de partida alquinos calcogênicos internos

Em um balão de 100 mL, de duas bocas, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio adicionou-se uma solução de etiniltrimetilsilano (1 eq.) em THF. A solução foi resfriada a -78 °C para a adição gota a gota de *n*-butil lítio. A solução foi mantida a essa temperatura por uma hora. Então, o brometo de arilselenenila (1 eq.) foi transferido lentamente ao balão (brometo de arilselenenila através de seringa diluído em THF) depois permitiu-se que atingisse à temperatura ambiente, mantendo a agitação por aproximadamente 4 horas nessa mesma temperatura. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada com água e uma solução saturada de cloreto de amônia. A fase orgânica foi recolhida e seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo reacional foi submetido diretamente a cromatografia de coluna utilizando sílica flash e hexano como solvente de eluição.

Trimetil((fenilselanil)etinil)silano (3a): Produto **3a** foi isolado como um óleo laranja, 88%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3062, 2959, 2900, 1579, 1479, 1441, 1251, 1069, 1024, 842, 761, 734, 689. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 – 7,41 (m, 2H); 7,26 – 7,14 (m, 3H); 0,20 (s, 9H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 129,5; 128,8; 127,0; 111,5; 84,6; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para C₁₁H₁₄SeSi (ESI-TOF, [M + H]⁺): 254,0030. Encontrado: 254,9929.

(((4-Metóxfenil)selanil)etinil)trimetilsilano (3b): Produto **3b** foi isolado como um óleo laranja, 83%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2959, 2900, 2838, 2089, 1592, 1575, 1492, 1290, 1246, 1175, 1033, 843, 825, 760. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,56 (s, 3H); 0,03 (s, 9H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,4; 131,5; 122,1; 115,3; 109,8; 85,8; 55,2; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para C₁₂H₁₆OSeSi (ESI-TOF, [M + H]⁺): 285,0215. Encontrado: 285,0035.

Trimetil(((4-(trifluorometil)fenil)selanil)etinil)silano (3c): Produto **3c** foi isolado como um óleo amarelo, 93%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2963, 2095, 1603, 1402, 1322, 1166, 1123, 1106, 1074, 1015, 845, 825, 761. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H); 0,06 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 133,2; 128,6; 126,5; 126,4; 126,4; 113,6; 82,8; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 322,9983. Encontrado: 322,9803.

Trimetil((naftalen-2-il)selanil)etinil)silano (3d): Produto **3d** foi isolado como um sólido marrom, 80%. **PF**: 51-55 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3054, 2959, 2898, 2089, 1622, 1585, 1501, 1249, 819, 741. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 2H); 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,55 – 7,50 (m, 2H); 0,40 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 134,0; 132,2; 130,3; 128,9; 127,8; 127,8; 127,6; 127,1; 126,7; 126,3; 126,1; 125,7; 111,7; 84,7; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 305,0265. Encontrado: 305,0101.

(((6-Metóxinaftalen-2-il)selanil)etinil)trimetilsilano (3e): Produto **3e** foi isolado como um sólido amarelo, 80%. **PF**: 58-62 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2959, 2840, 2088, 1622, 1587, 1499, 1387, 1264, 1251, 1212, 1030, 840, 760. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H); 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,14 (s, 1H); 3,94 (s, 3H); 0,31 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157,9; 133,6; 129,6; 128,7; 127,9; 127,3; 122,5; 119,5; 111,2; 105,9; 85,0; 55,3; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OSeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 335,0371. Encontrado: 335,0137.

Trimetil((o-toluil)selanil)etinil)silano (3f): Produto **3f** foi isolado como um óleo amarelo, 74%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3285, 3062, 2959, 2091, 1592, 1572, 1467, 1460, 1382, 1251, 856, 842, 745. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 2H); 7,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 2,23 (s, 3H); 0,20 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 139,7; 133,2; 129,2; 127,6; 126,8; 111,5; 84,6; 22,2; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 268,0186. Encontrado: 268,9615.

(((4-Fluorofenil)selanil)etinin)trimetilsilano (3g): Produto **3g** foi isolado como um óleo amarelo, 77%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2959, 2091, 1587, 1488, 1251, 1229, 1160, 1015, 843, 823, 761. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (dd, $J = 8,5; 5,3$ Hz, 2H); 7,06 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H); 0,25 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,1; 131,3; 131,2; 122,8; 117,0; 116,7; 111,5; 84,5; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FSeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 271,9936. Encontrado: 271,9843.

Hex-1-in-1-il(fenil)selano (3h): O produto **3h** foi isolado como um óleo amarelo, 64%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2957, 2857, 2833, 2766, 1527, 1428, 1393, 989, 709, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,42 – 7,21 (m, 3H); 2,50 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,62 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H); 1,50 (h, $J = 6,9$ Hz, 2H); 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 129,5; 129,5; 128,7; 126,8; 104,8; 57,6; 30,9; 22,1; 20,4; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 239,0334. Encontrado: 239,0339.

Fenil(feniletinil)selano (3i): O produto **3i** foi isolado como um óleo amarelo, 74%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2954, 1525, 1428, 1393, 989, 730, 707, 665. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64 – 7,17 (m, 10H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 131,8; 129,6; 129,1; 129,0; 128,6; 128,4; 127,2; 123,3; 103,1; 69,4. **EMAR** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M}]^+$): 257,9948. Encontrado: 257,9949.

(2-Metóxfenil)(feniletinil)selano (3j): O produto **3j** foi isolado como um óleo alaranjado, 81%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2838, 2741, 1521, 1426, 1413, 1385, 1199, 1020, 989, 720, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (dd, $J = 7,7; 1,5$ Hz, 1H); 7,58 – 7,46 (m, 2H); 7,39 – 7,27 (m, 3H); 7,27 – 7,15 (m, 1H); 7,04 – 6,92 (m, 1H); 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 3,83 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 155,8; 131,8; 128,6; 128,5; 128,4; 127,8; 123,4; 122,3; 118,6; 110,4; 104,4; 68,9; 56,0. **EMAR** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{OSe}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 289,0126. Encontrado: 289,0128.

Fenil(feniletinil)sulfano (3k): O produto **3k** foi isolado como um óleo amarelo, 98%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2954, 2097, 1527, 1428, 1393, 991, 711, 665. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 – 7,22 (m, 10H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 133,1; 131,9;

129,4; 128,7; 128,5; 126,7; 126,4; 123,1; 98,0; 75,7. **EMAR** calculado para C₁₄H₁₀S (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 211,0576. Encontrado: 211,0586.

Trimetil((tiofenil)etynilsilano (3l): Produto **3l** foi isolado como um óleo laranja, 93%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3066, 2957, 2900, 1581, 1479, 1444, 1253, 1069, 1028, 844, 764, 736, 689. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 0,06 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 132,4; 129,3; 126,6; 126,2; 106,4; 90,3; 0,0. **EMAR** calculado para C₁₄H₁₄SSi (IQPA-TOF, [M]⁺): 206,0585. Encontrado: 206,0589.

Trimetil((feniltelanil)etynilsilano (3m): Produto **3m** foi isolado como um óleo laranja, 77%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3067, 3054, 2959, 2898, 2076, 1575, 1477, 1438, 1251, 1020, 1000, 840, 724, 691. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 2,3 Hz, 2H); 7,32 (t, J = 2,4 Hz, 3H); 0,30 (s, 9H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 134,7; 129,6; 127,7; 124,3; 112,6; 64,4; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para C₁₁H₁₄SiTe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 305,0000. Encontrado: 304,9791.

Butil(hex-1-in-1-il)selano (4a): O produto **4a** foi isolado como um óleo amarelo, 74%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2831, 2777, 2767, 1411, 1218, 1162, 717. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,33 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 1,77 (p, J = 7,2 Hz, 2H); 1,57 – 1,35 (m, 6H); 0,91 (q, J = 7,0; 6,5 Hz, 6H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 100,5; 58,4; 32,3; 31,1; 28,7; 22,6; 22,0; 20,2; 13,7; 13,6. **EMAR** calculado para C₁₀H₁₈Se (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 219,0647. Encontrado: 219,0648.

Benzil(hex-1-in-1-il)selano (4b): O produto **4b** foi isolado como um óleo amarelo, 67%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2857, 2833, 2775, 2766, 1445, 1406, 734, 672. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 5H); 4,04 (s, 2H); 2,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 1,63 – 1,32 (m, 4H); 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138,0; 129,0; 128,6; 127,4; 102,5; 59,0; 32,6; 30,9; 22,0; 20,2; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₃H₁₆Se (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 253,0490. Encontrado: 253,0489.

Butil(feniletinil)selano (4c): O produto **4c** foi isolado como um óleo amarelo, 90%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2831, 2859, 2777, 2086, 1540, 1438, 1393, 1216, 1162, 728, 668. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46 – 7,35 (m, 2H); 7,32 – 7,22 (m, 3H); 2,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,84 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,47 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 131,5; 128,3, 128,0; 123,8, 99,5; 70,8, 32,3; 29,4, 22,6; 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 239,0334. Encontrado: 239,0337.

Butil((4-metóxfenil)etinil)selano (4d): O produto **4d** foi isolado como um óleo amarelo, 76%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2833, 2743, 1551, 1458, 1246, 1205, 1132, 998, 804, 728. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,83 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,47 (h, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159,6; 133,3; 116,0; 114,0; 99,2; 68,6; 55,3; 32,3; 29,4; 22,6; 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OSe}$ (IQPA-TOF; $[\text{M} + \text{H}]^+$): 269,0439. Encontrado: 269,0431.

Butil(p-toliletinil)selano (4e): O produto **4e** foi isolado como um óleo amarelo, 78%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2831, 2775, 2084, 1460, 789. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 2,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,86 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,49 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138,2, 131,6, 129,1, 120,8, 99,6, 69,6, 32,4, 29,5, 22,6, 21,6, 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 253,0490. Encontrado: 253,0486.

Butil((2,4-difluorofenil)etinil)selano (4f): O produto **4f** foi isolado como um óleo amarelo, 87%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2861, 2834, 2779, 2091, 1534, 1451, 1380, 1225, 1106, 1061, 937, 823, 709. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H); 6,81 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H); 2,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,86 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,48 (h, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,3 (dd, $J = 253,9$; 12,1 Hz); 162,5 (dd, $J = 251,9$; 11,3 Hz); 134,2 (dd, $J = 9,7$; 2,6 Hz); 111,5 (dd, $J = 21,9$; 3,8 Hz); 108,9 (dd, $J = 16,0$; 4,0 Hz); 104,2 (t, $J = 25,4$ Hz); 103,9; 91,6; 76,4 (q, $J = 2,1$ Hz); 32,3; 29,6; 22,6; 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 275,0145. Encontrado: 275,0149.

([1,1'-Bifenil]-4-yletynil)(butyl)seleno (4g): O produto **4g** foi isolado como um óleo amarelo, 94%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2831, 2777, 2078, 1438, 812, 737, 674. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 – 7,33 (m, 9H); 2,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,88 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,51 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140,9; 140,5; 132,0; 129,0; 127,7; 127,1; 127,1; 122,8; 99,4; 71,5; 32,4; 29,6; 22,6; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 315,0647. Encontrado: 315,0647.

Butil((3-clorofenil)etynil)seleno (4h): O produto **4h** foi isolado como um óleo amarelo, 98%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2833, 2777, 2089, 1534, 1425, 1411, 1056, 853, 756, 659. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (s, 1H); 7,37 – 7,21 (m, 3H); 2,92 (t, 2H); 1,88 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,51 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 134,2; 131,3; 129,6; 128,3; 125,5; 98,2; 72,9; 32,4; 29,6; 22,6; 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClSe}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 272,9951. Encontrado: 272,9945.

Butil((3-fluorofenil)etynil)seleno (4i): O produto **4i** foi isolado como um óleo alaranjado, 78%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2861, 2833, 2777, 2086, 1527, 1436, 1222, 1104, 918, 756, 659. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 6,94 (m, 4H); 2,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,88 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,51 (h, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 162,3 (d, $J = 246,4$ Hz); 129,8 (d, $J = 8,8$ Hz); 127,2 (d, $J = 3,0$ Hz); 125,5 (d, $J = 9,5$ Hz); 118,1 (d, $J = 22,7$ Hz); 115,2 (d, $J = 21,1$ Hz); 98,3; 72,4; 32,2; 29,4; 22,5; 13,5. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FSe}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 257,0240. Encontrado: 257,0236.

Butil((4-fluorofenil)etynil)seleno (4j): O produto **4j** foi isolado como um óleo amarelo, 77%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2861, 2833, 2777, 2091, 1547, 1454, 1190, 1173, 1119, 806, 743. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (dd, $J = 8,4$; 5,6 Hz, 2H); 6,99 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H); 2,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,84 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,48 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 162,5 (d, $J = 249,3$ Hz); 133,6 (d, $J = 8,3$ Hz); 120,0 (d, $J = 3,5$ Hz); 115,6 (d, $J = 22,2$ Hz); 98,3; 70,5; 32,4; 29,5; 22,6; 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FSe}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 257,0240. Encontrado: 257,0235.

4-((Butilselanyl)etnil)benzonitrila (4k): O produto **4k** foi isolado como um óleo amarelo, 85%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2833, 2777, 2153, 2080, 1547, 1451, 1136, 810. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 2,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,86 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,47 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 132,0; 131,6; 131,3; 128,0; 118,6; 111,0; 98,4; 32,3; 29,8; 22,5; 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NSe}$ (IQPA-TOF, $[\text{M}]^+$): 263,0213. Encontrado: 263,0217.

Butil(ciclopropiletinil)selano (4l): O produto **4l** foi isolado como um óleo amarelo, 74%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2909, 2861, 2833, 2777, 2102, 1411, 1216, 1162, 994, 940, 799, 734. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,74 (p, $J = 8,2, 7,5$ Hz, 2H), 1,49 – 1,30 (m, 3H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,81 – 0,65 (m, 4H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 104,0, 54,5, 32,2, 28,9, 22,6, 13,6, 8,9, 1,2. **EMAR** calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 203,0334. Encontrado: 203,0327.

Butil(4-fenilbut-1-in-1-il)selano (4m): O produto **4m** foi isolado como um óleo amarelo, 82%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2926, 2859, 2831, 2766, 1549, 1406, 1216, 1162, 722, 676. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50 – 7,13 (m, 5H); 2,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,78 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,47 (h, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140,7; 128,5; 128,4; 126,3; 99,5; 59,7; 35,4; 32,3; 28,7; 22,7; 22,6; 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 267,0647. Encontrado: 267,0653.

Hex-1-in-1-il(metil)selano (4n): O produto **4n** foi isolado como um óleo amarelo, 54%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2833, 2775, 2786, 1411, 1380, 1229, 886. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,53 – 1,36 (m, 4H); 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 99,5; 59,3; 31,0; 22,0; 20,2; 13,7; 9,4. **EMAR** calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 177,0177. Encontrado: 177,0179.

Ciclohexil(hex-1-in-1-il)selano (4o): O produto **4o** foi isolado como um óleo marrom, 42%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2831, 2758, 1402, 1216, 1145, 961. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,20 – 3,05 (m, 1H); 2,35 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,13 – 2,03 (m, 2H); 1,74 – 1,32

(m, 12H); 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 102,1; 57,9; 43,6; 34,0; 31,1; 30,6; 27,0; 25,7; 22,1; 20,3; 20,2; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 245,0803. Encontrado: 245,0814.

((Benzilselanil)etnil)trimetilsilano (**4p**): Produto **4p** foi isolado como um óleo amarelo, 85%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3030, 2959, 2898, 2088, 1497, 1456, 1251, 1181, 840, 760, 698. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,39 (m, 2H); 7,38 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H); 4,12 (s, 2H); 0,31 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137,4; 129,0; 128,4; 127,4; 109,2; 86,8; 32,8; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 269,0265. Encontrado: 269,0085.

((Butilselanil)etnil)Trimetilsilano (**4q**): Produto **4q** foi isolado como um óleo amarelo, 94%. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,78 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,45 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,17 (s, 9H).¹⁰²

Butil(hex-1-in-1-il)sulfano (**4r**): O produto **4r** foi isolado como um óleo amarelo, 79%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2859, 2831, 2777, 2767, 1411, 1218, 1162, 717. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,69 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,57 – 1,29 (m, 6H); 0,90 (q, $J = 7,1$ Hz, 6H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 94,2; 68,5; 35,3; 31,4; 31,0; 22,0; 21,5; 19,9; 13,7; 13,6. **EMAR** calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{S}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 171,1202. Encontrado: 171,1201.

Butil(feniletinil)sulfano (**4s**): O produto **4s** foi isolado como um óleo amarelo, 64%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2861, 2831, 2777, 2095, 1544, 1438, 728, 668. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 – 7,27 (m, 2H); 7,27 – 7,18 (m, 3H); 2,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,70 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,40 (h, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 5,6$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 131,5; 128,4; 128,0; 123,8; 93,0; 79,9; 35,7; 31,6; 21,6; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{S}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 191,0889. Encontrado: 191,0892.

¹⁰² Leal, D. M. *Síntese de 4-organocalcogenoil-1H-1,2,3-triazol: funcionalização da unidade triazólica via acoplamento de Negishi catalisado por níquel*. 2012. 162 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Butil(ciclopropiletinil)sulfano (4t): O produto **4t** foi isolado como um óleo amarelo, 38%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2861, 2833, 2777, 1411, 1307, 1018, 994, 814, 786. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,66 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,47 – 1,24 (m, 3H); 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,76 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H); 0,68 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 98,0; 64,4; 35,4; 31,4; 21,5; 13,7; 8,9; 0,9. **EMAR** calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{S}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 155,0889. Encontrado: 155,0887.

Butil((3-fluorofenil)etinil)sulfano (4u): O produto **4u** foi isolado como um óleo amarelo, 61%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2861, 2833, 2089, 1553, 1527, 1436, 1129, 1108, 931, 840, 756, 659. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 6,89 (m, 4H); 2,81 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,78 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,48 (h, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 162,5 (d, $J = 246,5$ Hz); 129,9 (d, $J = 8,7$ Hz); 127,2 (d, $J = 3,0$ Hz); 125,6 (d, $J = 9,6$ Hz); 118,1 (d, $J = 22,8$ Hz); 115,3 (d, $J = 21,2$ Hz); 91,8; 81,5; 35,7; 31,6; 21,5; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FS}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 209,0795. Encontrado: 209,0797.

Butil(p-toliletinil)sulfano (4v): O produto **4v** foi isolado como um óleo amarelo, 69%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2861, 2831, 2775, 2095, 1458, 788. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 2,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,80 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,50 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138,2; 131,6; 129,1; 120,7; 93,0; 78,8; 35,7; 31,5; 21,6; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{S}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 205,1046. Encontrado: 205,1051.

Ciclohexil(hex-1-in-1-il)sulfano (4w): O produto **4w** foi isolado como um óleo alaranjado, 25%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2831, 2760, 1402, 1222, 1162, 964, 860. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,89 – 2,76 (m, 1H); 2,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 2,03 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H); 1,87 – 1,74 (m, 2H); 1,66 – 1,57 (m, 1H); 1,53 – 1,20 (m, 9H); 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 95,8; 77,2; 67,2; 47,1; 33,1; 31,1; 26,2; 25,7; 22,1; 20,0; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{S}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 197,1359. Encontrado: 197,1361.

5.3 Reação de desililação

Em um balão de 50 mL, previamente flambado e sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução do seleneto acetilênico (1 eq.) em metanol (5 mL) adicionou-se o carbonato de potássio (1 eq.). Deixando reagir a temperatura ambiente por uma hora. Em seguida a solução foi extraída com água e acetato de etila, a fase orgânica recolhida e seca com sulfato de magnésio, sendo filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo reacional foi impregnado em sílica submetido à cromatografia de coluna utilizando sílica flash e hexano como solvente de eluição.

Etinil(fenil)selano (7a): Produto **7a** foi isolado como um óleo amarelo, 89%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3280, 3060, 2035, 1579, 1479, 1441, 1069, 1022, 734, 687. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); 7,29 – 7,23 (m, 3H); 3,14 (s, 1H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 129,7; 129,5; 127,5; 91,7; 64,7 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 182,9714. Encontrado: 182,9534.

Benzil(etinil)selano (7b): Produto **7b** foi isolado como um óleo amarelo, 84%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3278, 3028, 1495, 1454, 1181, 1069, 1032, 760. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H); 7,22 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H); 3,97 (s, 2H), 2,83 (s, 1H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137,6; 129,1; 128,8; 127,8; 90,1; 66,3; 32,6 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 196,9870. Encontrado: 197,0153.

Etinil(4-metóxi)fenil)selano (7c): Produto **7c** foi isolado como um óleo laranja, 89%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3278, 2836, 2034, 1590, 1575, 1490, 1462, 1290, 1244, 1175, 1030, 823. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,13 (s, 1H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159,7; 132,4; 122,2; 115,5; 90,3; 65,9; 55,4 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{OSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 212,9819. Encontrado: 212,9471.

Etinil(o-toluil)selano (7d): Produto **7d** foi isolado como um óleo amarelo, 95%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3278, 3060, 2974, 2920, 1592, 1572, 1458, 1382, 1033, 745. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (s, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,17 (s, 2H); 3,26 (s, 1H); 2,46 (s,

3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140,0; 130,4; 130,0; 127,4; 127,0; 91,8; 64,6; 21,2 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 196,9870. Encontrado: 196,9658.

Etinil(naftalen-2-il)selano (7e): Produto **7e** foi isolado como um sólido branco, 70%. **PF**: 116-119 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 32,68 3052, 1571, 1499, 1352, 1343, 1132, 988, 890, 858, 821, 739, 691. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H); 3,12 (s, 1H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 134,1; 132,5; 129,2; 128,4; 128,0; 127,3; 126,9; 126,8; 126,4; 124,9; 92,1; 65,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 232,9870. Encontrado: 233,0046.

Etinil(6-metóxinaftalen-2-il)selano (7f): Produto **7f** foi isolado como um sólido branco, 89%. **PF**: 119-121 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3257, 2970, 2939, 2114, 1620, 1262, 1212, 1164, 1028, 884, 855, 817. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (s, 1H); 7,61 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H); 7,52 (s, 1H); 7,09 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,10 (s, 1H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,1; 133,8; 129,6; 128,8; 128,0; 121,5; 119,6; 105,9; 91,0; 65,0; 55,4 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{OSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 262,9976. Encontrado: 262,9438.

Etinil(4-(trifluorometil)fenil)selano (7g): Produto **7g** foi isolado como um óleo amarelo, 88%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3300, 1603, 1402, 1322, 1164, 1104, 1074, 1015, 827, 691. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H); 3,17 (s, 1H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 133,1; 128,8; 126,6; 122,1; 93,1; 63,2 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 250,9588. Encontrado: 250,9408.

Etinil(4-fluorofenil)selano (7h): Produto **7h** foi isolado como um óleo laranja, 84%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3296, 2855, 1883, 1585, 1486, 1223, 1158, 1015, 821. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H); 6,98 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H); 3,13 (s, 1H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,2; 135,0; 134,9; 125,8; 116,7; 116,4; 91,2; 84,7 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_8\text{H}_5\text{FSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 200,9619. Encontrado: 200,9081.

Etinil(fenil)telano (7i): Produto **7i** foi isolado como um sólido laranja, 71%. **PF**: 65-69 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3272, 3054, 2114, 1570, 1471, 1434, 1015, 998, 732, 689, 959. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); 7,16 – 7,07 (m, 3H); 3,05 (s,

1H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137,7; 135,7; 129,3; 128,1; 43,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 232,9604. Encontrado: 232,9073.

5.4 Síntese de quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas

Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio e aparelho de aquecimento (condensador de refluxo e banho de silicone) foi adicionado a *p*-anisidina (1 eq.), o catalisador, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 mol%), o solvente CH_3CN (5 mL), o etilglioalato (1 eq.), o seleneto acetilênico (1,2 eq.). A solução foi agitada a 80 °C até o consumo total do material de partida (CCD). Na mistura foi adicionada uma solução saturada de NaHCO_3 e extraída com acetato de etila por três vezes. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi evaporado por pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica eluindo com hexano e acetato de etila (9:1).

Etil 6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10a): Produto **10a** foi isolado como um sólido amarelo, 69%. **PF**: 118–123 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2987, 2972, 2929, 2836, 1709, 1620, 1501, 1225, 1022, 825, 745. **RMN** ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 8,18 (d; J = 9,3 Hz; 1H); 7,91 (d; J = 1,4 Hz; 1H); 7,63 (d; J = 7,5 Hz; 2H); 7,42 (d; J = 6,5 Hz; 4H); 7,31 (s; 1H); 4,44 (q; J = 7,0; 6,5 Hz; 2H); 3,92 (s; 3H); 1,39 (t; J = 6,8 Hz; 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 165,2; 159,6; 145,0; 144,0; 143,0; 135,6; 133,0; 130,1; 129,2; 126,8; 123,4; 123,1; 103,4; 62,0; 55,7; 14,3 ppm. **RMN** ^{77}Se (57 MHz; CDCl_3) δ 384.21. **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 388,0453. Encontrado: 388,0273.

Etil 4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10b): Produto **10b** foi isolado como um sólido amarelo, 25%. **PF**: 97–99 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3358 3054, 2980, 2929, 2905, 1717, 1689, 1495, 1441, 1369, 1311, 1195, 1147, 1110, 1022. **RMN** ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 8,29 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 8,12 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,80 (s; 2H); 7,69 (d; J = 7,5 Hz; 3H); 7,47 (t; J = 6,9 Hz; 3H); 4,44 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 1,39 (t; J = 7,1 Hz; 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 165,1; 147,6; 147,4; 147,0; 136,3; 131,4; 130,5; 132

130,2; 129,6; 128,6; 126,0; 125,2; 121,6; 62,2; 14,2 ppm. **EMAR** calculado para C₁₈H₁₅NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 358,0347. Encontrado: 357,9950.

Etil 6-cloro-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10c): Produto **10c** foi isolado como um sólido amarelo, 40%. **PF**: 147–149 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3077, 3058, 2985, 2942, 2877, 1719, 1480, 1367, 1315, 1181, 832, 737, 693. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,70 (dd, *J* = 12,9, 8,7 Hz, 2H); 7,47 (q, *J* = 7,0, 6,6 Hz, 3H); 7,26 (s, 1H); 4,43 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164,8; 147,5; 146,6; 145,4; 136,3; 134,9; 132,9; 131,5; 130,3; 129,8; 129,5; 124,3; 122,5; 62,3; 14,2 ppm. **EMAR** calculado para C₁₈H₁₄ClNO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 391,9957. Encontrado: 392,0070.

Etil 6-bromo-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10d): Produto **10d** foi isolado como um sólido amarelo, 35%. **PF**: 133–136 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3054, 2939, 2983, 1715, 1479, 1367, 1311, 1181, 830, 817, 739, 691. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H); 8,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); 7,39 (q, *J* = 6,9, 5,9 Hz, 3H); 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164,8; 147,6; 146,6; 145,6; 136,3; 134,1; 132,9; 130,3; 129,8; 127,6; 125,7; 123,2; 122,4; 62,3; 14,2 ppm. **EMAR** calculado para C₁₈H₁₄BrNO₂Se (ESI-TOF, [M+H]⁺): 435,9452. Encontrado: 435,8030.

Etil 6-hidróxi-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10e): Produto **10e** foi isolado como um sólido amarelo, 40%. **PF**: 191–193 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2920, 2851, 1723, 1631, 1505, 1322, 1274, 1222, 1113, 1022, 829, 745, 689. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,58 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H); 7,48 – 7,32 (m, 4H); 7,26 (s, 1H); 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,0; 157,7; 145,4; 143,7; 141,5; 135,9; 131,9; 130,9; 130,1; 129,4; 126,2; 123,9; 122,1; 107,4; 62,2; 14,1 ppm. **EMAR** calculado para C₁₈H₁₅NO₃Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 374,0296. Encontrado: 374,0500.

Etil 8-cloro-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10f): Produto **10f** foi isolado como um sólido amarelo. Rendimento: 30%. **PF**: 144–146 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2982, 2926, 1728, 1689, 1594, 1525, 1441, 1369, 1298, 1194, 1156, 748, 735, 693. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 7,5 Hz,

1H); 7,82 (s, 1H); 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,52 (dt, $J = 27,0, 7,7$ Hz, 4H); 4,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,8; 148,5; 147,7; 143,6; 136,3; 135,5; 130,6; 130,3; 129,9; 129,8; 128,3; 125,8; 124,2; 122,3; 62,2; 14,1 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 391,9957. Encontrado: 391,9300.

Etil 6-metil-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10g): Produto **10g** foi isolado como um sólido amarelo, 55%. **PF**: 119-121 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3058, 2926, 2983, 1737, 1493, 1441, 1216, 1240, 1175, 1112, 1032, 1024, 836, 819, 745, 689. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,63 (dd, $J = 19,2, 7,1$ Hz, 3H); 7,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,57 (s, 3H); 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,2; 146,6; 146,2; 145,5; 139,1; 136,2; 132,8; 131,1; 130,1; 129,5; 128,8; 126,2; 124,1; 121,7; 62,0; 22,0; 14,22 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 372,0504. Encontrado: 371,9020.

Etil 6-cloro-4-((6-metóxinaftalen-2-il)selanil)quinolina-2-carboxilato (10h): Produto **10h** foi isolado como um sólido branco, 40%. **PF**: 189-192 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2985, 2965, 1721, 1628, 1315, 1261, 1210, 1184, 1028, 858, 836. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,22 – 8,02 (m, 2H); 7,69 (dq, $J = 15,8, 7,7, 6,7$ Hz, 4H); 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,25 – 7,00 (m, 3H); 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 164,8; 158,9; 147,6; 147,2; 145,4; 136,5; 134,9; 134,8; 133,0; 132,9; 131,5; 129,8; 129,5; 129,4; 128,8; 124,6; 122,6; 119,9; 119,7; 105,9; 62,2; 55,4; 14,1 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 472,0219. Encontrado: 471,9740.

Etil 6-bromo-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10i): Produto **10i** foi isolado como um sólido amarelo, 35%. **PF**: 133–136 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3054, 2939, 2983, 1715, 1479, 1367, 1311, 1181, 830, 817, 739, 691. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 8,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,35 – 7,28 (m, 4H); 4,55 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,38 (s, 2H); 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175,4; 163,9; 146,3; 144,5; 143,8; 135,0; 133,0; 131,9; 131,3; 128,1; 127,8; 127,1; 126,7; 121,9; 61,5; 30,4; 13,3. **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 448,9530. Encontrado: 448,9536.

6-Metóxi-2-fenil-4-(fenilselanil)quinolina (11b): Produto **11b** foi isolado como um sólido branco, 50%. **PF:** 107-110 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3060, 2928, 2853, 1620, 1564, 1495, 1458, 1441, 1229, 1032, 823, 743, 693. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 9,4 Hz, 3H); 7,47 – 7,32 (m, 8H); 3,91 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,0; 154,3; 143,9; 142,9; 139,3; 135,1; 131,8; 129,9; 128,8; 127,7; 127,2; 122,6; 121,6; 103,8; 55,6 ppm. **EMAR** calculado para C₂₂H₁₇NOSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 392,0545. Encontrado: 392,0760.

4-(6-Metóxi-4-(fenilselanil)quinolin-2-il)fenol (11c): Produto **11c** foi isolado como um sólido laranja, 60%. **PF:** 196-199 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3010, 2932, 1607, 1572, 1499, 1238, 1181, 1035, 834, 745, 694. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H); 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,79 (s, 2H); 6,78 – 6,74 (m, 3H); 6,73 (s, 2H); 6,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 3,74 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 155,1; 152,3; 142,5; 131,4; 130,8; 129,1; 128,4; 115,5; 115,4; 115,2; 115,0; 114,8; 114,5; 55,9 ppm. **EMAR** calculado para C₂₂H₁₇NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 408,0504. Encontrado: 407,9070.

6-Metóxi-2-(4-metóxfenil)-4-(fenilselanil)quinolina (11d): Produto **11d** foi isolado como um sólido amarelo, 65%. **PF:** 90-93 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2952, 2916, 2838, 1609, 1512, 1493, 1452, 1441, 1251, 1229, 1175, 1032, 823, 743, 734, 691. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (dd, J = 40,4, 8,8 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 7,41 – 7,24 (m, 4H); 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,72 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 160,6; 158,9; 157,8; 142,6; 135,0; 131,8; 129,9; 128,8; 128,5; 122,4; 121,4; 114,2; 104,1; 55,3 ppm. **EMAR** calculado para C₂₃H₁₉NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 422,0660. Encontrado: 422,0140.

6-Metóxi-4-(fenilselanil)-2-(tiofen-2-il)quinolina (11e): Produto **11e** foi isolado como um sólido amarelo, 50%. **PF:** 109-112 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2929, 2833, 1620, 1564, 1495, 1441, 1236, 1220, 1164, 1033, 825, 747, 694, 681, 674. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,46 – 7,30 (m, 6H); 7,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,9; 149,5; 145,0; 143,6; 142,8; 135,3; 131,4; 130,0; 128,9;

128,0; 127,9; 125,0; 122,5; 120,0; 104,0; 55,6 ppm. **EMAR** calculado para C₂₀H₁₅NOSse (ESI-TOF, [M + H]⁺): 398,0119. Encontrado: 397,8650.

2-(Furan-2-yl)-6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina (11f): Produto **11f** foi isolado como um óleo amarelo, 54%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2933, 2833, 1620, 1512, 1233, 1033, 1013, 819, 737. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,61 (d, J = 11,0 Hz, 3H); 7,50 (s, 1H); 7,38 (d, J = 7,1 Hz, 5H); 7,29 (s, 1H); 6,93 (d, J = 3,4 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,0; 153,3; 143,72; 141,8; 135,1; 131,5; 129,9; 128,8; 128,1; 127,7; 122,6; 120,1; 112,1; 106,9; 104,2; 55,6 ppm. **EMAR** calculado para C₂₀H₁₅NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 382,0347. Encontrado: 381,9290.

2-(2,5-Dimetóxi-fenil)-6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina (11g): Produto **11g** foi isolado como um óleo amarelo, 58%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3058, 2998, 2935, 2833, 1620, 1570, 1495, 1462, 1434, 1262, 1227, 1208, 1179, 1024, 827, 735, 693. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,72 – 7,61 (m, 2H); 7,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,43 – 7,25 (m, 5H); 6,93 – 6,81 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,58 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,0; 154,1; 153,4; 151,5; 143,9; 141,4; 135,6; 131,8; 129,8; 128,7; 127,9; 127,7; 125,5; 122,1; 116,4; 116,0; 114,9; 113,1; 103,7; 56,1; 55,9; 55,6 ppm. **EMAR** calculado para C₂₄H₂₁NO₃Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 452,0766. Encontrado: 452,0350.

2-(2,6-Diclorofenil)-6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina (11h): Produto **11h** foi isolado como um sólido amarelo, 65%. **PF**: 132-136°C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2970, 2937, 1620, 1560, 1493, 1428, 1404, 1229, 1032, 827, 789, 754, 739, 698, 668. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 7,59 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 2H); 7,42 – 7,30 (m, 8H); 7,22 (d, J = 4,1 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,6; 152,5; 143,5; 142,8; 138,4; 135,1; 134,8; 131,8; 129,9; 129,8; 128,8; 128,5; 128,2; 127,7; 125,0; 122,8; 103,9; 55,7 ppm. **EMAR** calculado para C₂₂H₁₅Cl₂NOSse (ESI-TOF, [M + H]⁺): 459,9775. Encontrado: 459,8510.

2-(2,6-Dimetilfenil)-6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina (11i): Produto **11i** foi isolado como um sólido amarelo, 45%. **PF:** 125-127 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3058, 2918, 2853, 1620, 1570, 1492, 1477, 1441, 1231, 1166, 1028, 925, 834, 775, 739, 693, 681. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H); 7,45 – 7,28 (m, 5H); 7,19 – 6,97 (m, 4H); 3,93 (s, 3H); 2,01 (s, 6H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 158,2; 157,0; 143,8; 142,9; 140,3; 136,0; 135,3; 131,7; 129,9; 128,9; 128,0; 127,7; 127,7; 125,1; 125,0; 122,5; 103,8; 103,8; 55,7; 20,3 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 420,0867. Encontrado: 420,0410.

4-(6-Metóxi-4-((4-metóxfenil)selanil)quinolin-2-il)fenol (11j): Produto **11j** foi isolado como um sólido amarelo, 40%. **PF:** 187-191 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3358, 2961, 2920, 2840, 1572, 1493, 1443, 1251, 1229, 1173, 1030, 825.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H); 7,37 (s, 1H); 7,34 – 7,21 (m, 2H); 7,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,71 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,84 (s, 3H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 160,8; 157,8; 157,5; 154,8; 138,2; 130,8; 129,1; 128,5; 122,7; 120,1; 116,7; 116,0; 115,9; 115,5; 115,3; 114,9; 103,6; 55,8 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 438,0609. Encontrado: 438,0930.

6-Metóxi-2-(2-nitrofenil)-4-(fenilselanil)quinolina (11k): Produto **11k** foi isolado como um óleo laranja, 35%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2931, 2834, 1713, 1609, 1510, 1344, 1238, 1181, 1035, 823, 743. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,67 – 7,55 (m, 4H); 7,47 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H); 7,33 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 3,92 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 160,1; 159,4; 144,8; 143,8; 143,6; 140,7; 134,5; 132,6; 132,5; 130,3; 129,2; 128,6; 128,2; 125,5; 124,2; 123,7; 122,9; 103,1; 55,7 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 437,0405. Encontrado: 436,9470.

4-Metóxi-N-(4-nitrobenzil)anilina (11l): Produto **11l** foi isolado como um sólido laranja, 50%. **PF:** 94-97 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3378, 2918, 2851, 1603, 1512, 1462, 1343, 1229, 1086, 1037, 821, 743. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 6,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,93 (s, 1H); 3,72 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,2; 157,0; 143,8; 142,9; 140,3; 136,0; 135,3; 131,7; 129,9; 128,9; 128,0; 127,7; 127,7; 125,1; 125,0; 122,5; 103,8; 103,8; 55,7; 20,3 ppm.

CDCl₃) δ 152,6; 147,9; 147,2; 141,6; 127,8; 123,8; 115,0; 114,2; 55,8; 48,5 ppm. **EMAR** calculado para C₁₄H₁₄N₂O₃ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 259,1077. Encontrado: 259,0780.

4-Metóxi-N-(3-nitrobenzil)anilina (11m): Produto **11m** foi isolado como um sólido laranja, 37%. **PF:** 73-76 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3367, 3084, 2957, 2834, 1510, 1348, 1236, 1182, 1035, 825, 810, 735. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H); 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,47 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 6,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,72 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 152,6; 148,6; 142,4; 141,6; 133,3; 129,5; 122,1; 122,1; 115,0; 114,3; 55,8; 48,4 ppm. **EMAR** calculado para C₁₄H₁₄N₂O₃ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 259,1077. Encontrado: 259,1268.

N-(2,6-Dimetóxi-benzil)-4-metóxi-anilina (11n): Produto **11n** foi isolado como um sólido amarelo, 25%. **PF:** 87-89 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3393, 2937, 2834, 1594, 1512, 1475, 1227, 1110, 1032, 812. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,74 (s, 4H); 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H); 4,32 (s, 2H); 3,82 (s, 6H); 3,72 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,7; 152,2; 143,2; 129,2; 128,6; 115,7; 115,0; 114,7; 103,9; 55,8; 37,9 ppm. **EMAR** calculado para C₁₆H₁₉NO₃ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 274,1438. Encontrado: 274,173.

Etil 4-(benzilselanil)-6-metóxi-quinolina-2-carboxilato (12b): Produto **12b** foi isolado como um sólido amarelo, 60%. **PF:** 95-99°C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3438, 2931, 2838, 1706, 1618, 1497, 1322, 1274, 1227, 1117, 1020, 825, 698. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H); 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 4H); 4,53 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,35 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,4; 159,6; 144,8; 143,0; 142,9; 133,0; 131,0; 129,1; 128,7; 127,5; 123,3; 122,8; 103,6; 62,1; 55,6; 31,2; 14,4 ppm. **EMAR** calculado para C₂₀H₁₉NO₃Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 402,0609. Encontrado: 402,0209.

Etil 6-metóxi-4-((4-metóxi-fenil)selanil)quinolina-2-carboxilato (12c): Produto **12c** foi isolado como um sólido laranja, 48%. **PF:** 139-143 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2961, 2937, 2838, 1709, 1512, 1492, 1229, 1248, 1171, 1108, 1026, 825. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,68 (s,

1H); 7,51 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,36 – 7,29 (m, 1H); 7,17 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H); 6,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 165,3; 160,9; 159,5; 145,8; 145,0; 142,8; 138,1; 132,9; 130,0; 123,2; 121,6; 115,9; 103,0; 61,9; 55,7; 55,3; 14,2 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 418,0558. Encontrado: 418,0900.

Etil 6-metóxi-4-(o-tolilselanil)quinolina-2-carboxilato (12d): Produto **12d** foi isolado como um sólido amarelo, 45%. **PF**: 92-96 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2985, 2959, 2937, 2838, 1711, 1680, 1620, 1505, 1469, 1216, 1182, 1168, 1032, 823, 750. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,35 – 7,28 (m, 3H); 7,21 (s, 1H); 7,11 (s, 1H); 4,34 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 165,2; 159,6; 145,0; 143,8; 143,0; 142,2; 137,0; 133,0; 131,0; 130,5; 130,0; 127,4; 127,4; 123,3; 122,2; 103,3; 62,0; 55,7; 22,7; 14,2 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 402,0609. Encontrado: 402,0170.

Etil 6-metóxi-4-(naftalen-2-ilselanil)quinolina-2-carboxilato (12e): Produto **12e** foi isolado como um sólido laranja, 40%. **PF**: 124-128 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 3105, 3052, 2987, 1739, 1706, 1613, 1469, 1372, 1220, 1195, 1104, 1020, 830, 814, 747. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); 7,88 (s, 1H); 7,77 – 7,67 (m, 3H); 7,52 – 7,42 (m, 3H); 7,34 – 7,25 (m, 2H); 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 165,2; 159,7; 145,0; 143,1; 135,1; 134,1; 133,1; 133,0; 131,6; 130,6; 129,7; 127,9; 127,7; 127,1; 126,9; 124,2; 123,5; 123,4; 114,3; 103,5; 62,0; 55,7; 14,2 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 438,0609. Encontrado: 438,0140.

Etil 6-metóxi-4-((6-metóxi-naftalen-2-il)selanil)quinolina-2-carboxilato (12f): Produto **12f** foi isolado como um sólido amarelo, 45%. **PF**: 169-172 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2920, 2853, 1706, 1620, 1512, 1499, 1264, 1227, 1212, 1108, 1024, 827. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 – 8,02 (m, 2H); 7,81 (s, 1H); 7,65 (dd, $J = 11,8, 8,8$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,11 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H); 7,07 (s, 1H); 4,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,85 (s, 6H); 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 165,2; 159,6; 158,7; 145,0;

144,7; 143,0; 135,7; 134,7; 132,9; 132,7; 130,4; 129,7; 129,3; 128,6; 123,7; 122,8; 120,7; 119,7; 105,9; 103,4; 61,9; 55,7; 55,4; 14,2 ppm. **EMAR** calculado para C₂₄H₂₁NO₄Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 468,0715. Encontrado: 467,9210.

Etil 6-metóxi-4-((4-(trifluorometil)fenil)selanil)quinolina-2-carboxilato

(12h): Produto **12h** foi isolado como um sólido amarelo, 45%. **PF**: 132-135

°C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2972, 2836, 1736, 1682, 1618, 1501, 1324, 1223, 1164,

1026, 1017, 840, 823. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H);

8,04 (s, 1H); 7,58 – 7,45 (m, 4H); 7,36 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H); 7,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 4,40 (q,

J = 7,1 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,0;

160,1; 145,1; 143,5; 140,9; 133,8; 133,2; 130,9; 126,6; 126,5; 125,5; 123,7; 103,9; 62,2; 55,7; 14,2

ppm. **EMAR** calculado para C₂₀H₁₆F₃NO₃Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 456,0327. Encontrado:

455,9150.

Etil 4-((4-fluorofenil)selanil)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (12i): Produto

12i foi isolado como um sólido amarelo, 30%. **PF**: 162-165 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹)

¹): 2976, 2939, 2840, 1732, 1616, 1581, 1486, 1462, 1223, 1216, 1112, 1024,

843, 830, 817. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); 7,82 (s,

1H); 7,72 – 7,57 (m, 2H); 7,43 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 4,45 (q,

J = 7,0 Hz, 2H); 3,96 (s, 3H); 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,2;

161,9; 159,7; 145,0; 144,2; 143,0; 138,2; 138,1; 138,1; 133,0; 130,1; 123,4; 122,4; 117,6; 117,3;

103,1; 62,1; 55,7; 14,3 ppm. **EMAR** calculado para C₁₉H₁₆FNO₃Se [M + H]⁺: 406,0359.

Encontrado: 405,9900.

Etil 6-metóxi-4-(feniltelanil)quinolina-2-carboxilato (12j): Produto **12j** foi

isolado como um óleo vermelho, 15%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3051, 2980, 2903, 1730,

1616, 1486, 1303, 1210, 1181, 1113, 1018, 832, 732, 693. **RMN** ¹H (300

MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,43 (d, *J*

= 7,2 Hz, 1H); 7,22 (dd, *J* = 14,8; 7,3 Hz, 4H); 7,15 (s, 1H); 7,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,42 (q, *J*

= 7,0 Hz, 2H); 3,37 (s, 3H); 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167,7; 159,2;

147,9; 141,6; 137,5; 136,9; 132,2; 129,9; 129,8; 128,1; 125,6; 123,7; 120,6; 120,0; 115,0; 112,3;

62,5; 55,3; 14,2 ppm. **EMAR** calculado para C₁₉H₁₇NO₃Te (ESI-TOF, [M + H]⁺): 438,0443. Encontrado: 438,0170.

5.5 Síntese dos compostos da reação de Sonogashira

Em um balão de duas bocas, 25 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio e aparelho de aquecimento (condensador de refluxo e banho de silicone) foi adicionado os compostos oxazolínico (20 mol%), cloreto de paládio (10 mol%) e o solvente DMF (5 mL). Após 15 minutos foi adicionado o composto etil 6-metóxi-4-(fenilselenil) quinolina-2-carboxilato **10a** (1 eq.), em seguida o composto 2-metilbut-3-in-ol (2 eq.) e Et₃N (2 eq.). A solução foi agitada a 80 °C até o consumo total do material de partida (CCD) (24 horas). Na mistura foi adicionada uma solução saturada de NH₄Cl e extraída com acetato de etila por três vezes. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi evaporado por pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica eluindo com hexano/acetato de etila (9:1).

Etil 4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-in-1-il)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14a): Produto **14a** foi isolado como um sólido laranja, 75%. **PF**: 138-141 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3367, 3326, 2980, 2929, 1717, 1620, 1479, 1372, 1272, 1227, 1112, 1017, 830. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 4,47 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 1,67 (s, 6H); 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,1; 160,1; 145,2; 143,7; 132,8; 130,4; 128,6; 124,1; 123,4; 103,2; 65,8; 62,1; 55,5; 31,4; 14,4 ppm. **EMAR** calculado para C₁₈H₁₉NO₄ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 314,1393. Encontrado: 314,1213.

Etil 6-metóxi-4-((trimetilsilil)etnil)quinolina-2-carboxilato (14b): Produto **14b** foi isolado como um óleo laranja, 45%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2957, 2928, 2853, 1717, 1620, 1477, 1223, 1106, 1024, 845, 836. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,27 – 8,15 (m, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 4,54 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,99 (s, 3H); 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,36 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,3; 160,3; 145,3; 143,9; 135,8; 132,9; 128,8; 124,3; 123,8; 103,5; 100,4; 62,3; 55,7; 14,6; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Si}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 328,1370. Encontrado: 328,0970.

Etil 4-(3-hidróxi-prop-1-in-1-il)-6-metóxi-quinolina-2-carboxilato (14c): Produto **14c** foi isolado como um sólido laranja, 53%. **PF**: 130-133 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3324, 2976, 2933, 2851, 1711, 1620, 1477, 1439, 1371, 1223, 1110, 1022, 834, 730, 694. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H); 7,44 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,97 (s, 3H); 3,59 (s, 1H); 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,0; 160,1; 144,8; 134,5; 132,5; 129,2; 128,6; 124,2; 123,7; 103,1; 97,9; 66,9; 62,2; 55,7; 51,4; 14,4 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 286,1080. Encontrado: 286,1150.

Etil 4-(4-hidróxi-but-1-in-1-il)-6-metóxi-quinolina-2-carboxilato (14d): Produto **14d** foi isolado como um sólido laranja, 57%. **PF**: 101-105 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3328, 2931, 2885, 2227, 1719, 1620, 1477, 1371, 1220, 1110, 1032, 845. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,35 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H); 4,52 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,74 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H); 2,51 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H); 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,0; 159,9; 144,6; 143,3; 132,2; 130,6; 129,5; 123,8; 123,2; 103,2; 98,5; 62,1; 60,8; 60,6; 55,6; 23,5; 14,3 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 300,1237. Encontrado: 300,0870.

Etil 6-metóxi-4-((4-metóxi-fenil)etnil)quinolina-2-carboxilato (14e): Produto **14e** foi isolado como um sólido marrom, 62%. **PF**: 101-105 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3451, 2931, 2836, 2201, 1709, 1607, 1512, 1223, 1110, 1018, 832. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H); 8,21 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,69 – 7,56 (m, 4H); 6,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 4,55 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 165,3; 160,6; 160,0; 145,3; 143,8; 135,5; 133,5; 132,7; 130,3; 130,0; 129,6; 123,7; 123,4; 114,3; 103,5; 99,7;

84,1; 76,6; 62,1; 55,6; 55,4; 14,4 ppm. **EMAR** calculado para C₂₂H₁₉NO₄ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 362,1393. Encontrado: 362,0950.

Etil 4-(hex-1-in-1-il)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14f): Produto **14f** foi isolado como um sólido laranja, 55%. **PF**: 52-55 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2963, 2931, 2231, 1734, 1715, 1618, 1479, 1216, 1108, 1022, 851, 840. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,53 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 4,54 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,98 (s, 3H); 2,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 1,70 (q, *J* = 7,4, 7,0 Hz, 2H); 1,59 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,3; 159,9; 145,2; 143,7; 132,6; 130,8; 130,1; 124,0; 123,4; 103,3; 101,4; 62,1; 55,6; 30,6; 22,1; 19,5; 14,4; 13,6 ppm. **EMAR** calculado para C₁₉H₂₁NO₃ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 312,3828. Encontrado: 312,1760.

Etil 4-((4-aminofenil)etnil)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14g): Produto **14g** foi isolado como um sólido marrom, 64%. **PF**: 154-159 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3373, 2929, 2197, 1700, 1605, 1510, 1480, 1270, 1225, 1112, 1018, 836, 829. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H); 8,19 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,64 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,26 (s, 1H); 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 4,55 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,01 (s, 3H); 1,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,3; 159,9; 147,9; 145,2; 143,8; 133,9; 133,5; 132,6; 130,3; 130,0; 123,4; 123,3; 114,7; 114,6; 111,1; 103,6; 101,0; 83,5; 62,1; 55,6; 14,4 ppm. **EMAR** calculado para C₂₁H₁₈N₂O₃ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 347,1396. Encontrado: 347,0980.

Etil 6-metóxi-4-((2-nitrofenil)etnil)quinolina-2-carboxilato (14h): Produto **14h** foi isolado como um sólido marrom, 38%. **PF**: 143-146 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2970, 2082, 1709, 1607, 1525, 1475, 1439, 1343, 1270, 1229, 1199, 1106, 1018, 856, 836, 788, 694. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H); 8,18 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); 4,56 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 1,50 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165,1; 160,7; 149,4; 144,9; 143,9; 135,3; 133,3; 132,5; 130,6; 129,8; 127,9; 125,0; 124,6; 124,4; 117,7; 103,3; 93,6; 92,4; 62,2; 56,3; 14,4 ppm. **EMAR** calculado para C₂₁H₁₆N₂O₅ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 377,1138. Encontrado: 377,0958.

5.6 Síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas

Em um tubo selado de 10 mL, foram adicionados a anilina (1 eq.), diclorometano (3 mL), glioxalato de etila (1 eq.), Yb(OTf)₃ (10 mol%) e o alquino (1,2 eq.). A solução foi agitada a 45 °C até a conversão total do material de partida, o qual foi acompanhado por CCD. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna com uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1) como eluentes.

Etil-6-metóxi-4-(fenilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15a):

Produto **15a** foi isolado como um sólido amarelo, 62%. **PF**: 83-87 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2883, 2801, 1676, 1566, 1462, 1428, 1354, 1259, 1171, 1143, 994, 804, 717. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 – 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,05 (s, 5H); 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 3,51 (s, 3H); 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 0,41 (s, 9H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166,3; 156,9; 151,2; 145,7; 140,5; 136,4; 130,7; 129,5; 128,6; 127,7; 127,3; 124,4; 121,5; 104,2; 60,0; 53,2; 11,9; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para C₂₂H₂₆NO₃SeSi (ESI-TOF, [M + H]⁺): 460,0847. Encontrada: 460,0870.

Etil-6-metóxi-4-((4-metóxfenil)selanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-

carboxilato (15b): Produto **15b** foi isolado como um sólido marrom, 55%. **PF**: 85-89 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2885, 2844, 2807, 2741, 1663, 1462, 1439, 1203, 1173, 1141, 994, 801, 784. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 0,53 (s, 9H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166,4; 156,7; 151,1; 146,6; 140,5; 135,8; 129,7; 128,4; 121,3; 120,6; 113,0; 112,7; 112,1; 104,2; 59,8; 53,1; 52,9; 11,9; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para C₂₃H₂₈NO₄SeSi (ESI-TOF, [M + H]⁺): 490,0953. Encontrada: 490,0957.

Etil-6-metóxi-4-(o-tolilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15c):

Produto **15c** foi isolado como um sólido marrom, 40%. **PF**: 86-88 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2861, 2838, 2803, 1674, 1564, 1436, 1413, 1203, 1169, 1102, 998, 799, 722. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,40 – 7,25 (m, 2H); 6,96 – 6,75 (m, 2H); 6,57 (dd, $J = 8,4; 4,0$ Hz, 2H); 4,48 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,55 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,49 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,4; 156,9; 151,4; 146,0; 140,5; 134,4; 131,5; 129,6; 128,0; 127,8; 124,9; 124,4; 121,5; 112,8; 112,2; 104,1; 60,0; 53,0; 19,7; 11,9; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 474,1004. Encontrada: 474,0930.

Etil-6-metóxi-4-(naftalen-2-ilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15d):

Produto **5d** foi isolado como um sólido marrom, 47%. **PF**: 122-126 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2883, 2864, 2840, 1669, 1462, 1436, 1169, 992, 804, 717, 661. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,76 – 7,53 (m, 5H); 7,46 – 7,34 (m, 2H); 7,32 – 7,11 (m, 2H); 4,50 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,47 (s, 3H); 1,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,52 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,3; 156,9; 151,3; 145,3; 140,5; 136,4; 131,7; 129,5; 128,7; 128,0; 126,7; 126,1; 125,5; 124,7; 124,4; 123,7; 121,4; 112,7; 112,1; 104,1; 59,9; 53,0; 11,9; 0,00 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 510,1004. Encontrada: 510,0997.

Etil-4-(benzilselanil)-6-metóxi-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15e):

Produto **15e** foi isolado como um sólido marrom, 56%. **PF**: 98-100 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2885, 2855, 2805, 1661, 1564, 1434, 1266, 1205, 1168, 1140, 994, 804, 741. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,38 (dd, $J = 9,1; 2,7$ Hz, 1H); 7,26 – 7,10 (m, 3H); 6,99 – 6,84 (m, 2H); 4,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,95 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,39 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,3; 157,3; 151,1; 140,3; 137,3; 135,6; 129,8; 129,2; 126,4; 125,0; 121,2; 112,8; 112,2; 104,2; 59,8; 53,4; 32,7; 12,0; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 474,1004. Encontrada: 474,0966.

Etil-4-(butilselanil)-6-metóxi-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15f):

Produto **15f** foi isolado como um óleo vermelho, 56%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2836, 2807, 1665, 1564, 1464, 1436, 1168, 1141, 1076, 998, 806, 665. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,38 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 4,56 – 4,36 (m, 2H); 3,97 (s, 3H); 2,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,41 – 1,32 (m, 2H); 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,49 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,2; 157,0; 150,9; 140,1; 136,3; 129,7; 120,9; 112,6; 112,0; 104,1; 59,7; 53,3; 30,0; 29,0; 20,7; 11,8; 11,2; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 440,1160. Encontrada: 440,1177.

Etil-6-metóxi-4-(feniltelanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15g):

Produto **15g** foi isolado como um sólido amarelo, 44%. **PF**: 90-94 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2885, 2874, 2799, 1674, 1564, 1462, 1438, 1257, 1169, 1141, 994, 804, 715. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,27 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,10 (dd, $J = 13,7$; 7,0 Hz, 3H); 4,60 – 4,39 (m, 2H); 3,59 (s, 3H); 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,53 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,0; 156,6; 150,7; 140,3; 139,1; 136,8; 133,0; 129,5; 127,2; 125,1; 121,2; 112,5; 111,9; 109,3; 59,6; 52,9; 11,7; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{SiTe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 510,0744. Encontrada: 510,0779.

Etil-4-(butiltelanil)-6-metóxi-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15h):

Produto **15h** foi isolado como um óleo vermelho, 40%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2834, 1663, 1564, 1438, 1168, 1140, 1076, 996, 808. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,37 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 4,47 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,98 (s, 3H); 2,76 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,70 – 1,60 (m, 2H); 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,28 (dd, $J = 7,2$; 5,2 Hz, 2H); 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,49 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,1; 157,0; 150,5; 141,3; 138,9; 135,9; 130,5; 129,9; 120,8; 109,7; 59,7; 53,3; 31,2; 22,5; 11,8; 10,9; 10,0; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SiTe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 490,1057. Encontrada: 490,0938.

Etil-6-metil-4-(fenilselanyl)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (**15i**):

Produto **15i** foi isolado como um óleo vermelho, 52%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2881, 2853, 2805, 1665, 1430, 1264, 1199, 1140, 1113, 1078, 998, 814, 801, 711, 665.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H); 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,09 (s, 5H); 4,49 (q, J = 6,6 Hz, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,46 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 0,49 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,3; 152,9; 146,3; 143,1; 136,5; 131,1; 130,7; 127,8; 127,5; 127,2; 127,2; 125,3; 124,2; 111,0; 60,0; 19,7; 11,9; 0,0 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 444,0898. Encontrada: 444,0751.

Etil-6-cloro-4-(fenilselanyl)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (**15j**):

Produto **15j** foi isolado como um óleo amarelo, 35%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2881, 2805, 1665, 1631, 1428, 1417, 1261, 1186, 1110, 1078, 804, 713, 668. **RMN**

^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H); 8,04 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 11,1 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,23 (s, 2H); 7,16 – 7,13 (m, 2H); 4,49 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 0,48 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,1; 154,0; 143,0; 137,9; 133,7; 132,4; 130,6; 129,5; 127,6; 127,1; 125,6; 124,8; 121,2; 115,1; 60,3; 12,1; 0,0. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M}]^+$): 463,0273. Encontrada: 463,0421.

Etil-6-bromo-4-(fenilselanyl)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (**15k**):

Produto **15k** foi isolado como um óleo amarelo, 39%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2879, 2857, 1665, 1631, 1413, 1259, 1186, 1110, 1076, 801, 711, 668. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H); 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 7,23 – 7,07 (m, 5H); 4,49 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 0,48 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,1; 154,1; 146,6; 143,3; 137,8; 132,1; 130,6; 129,8; 129,0; 127,6; 124,8; 121,6; 120,8; 115,5; 60,3; 12,0; 0,0. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 507,9847. Encontrada: 507,9570.

Etil-6-iodo-4-(fenilselanyl)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (**15l**):

Produto **15l** foi isolado como um sólido amarelo, 32%. **PF**: 84-90 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2883, 2861, 2803, 1663, 1413, 1264, 1188, 1113, 1078, 799, 711, 666.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H); 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,18 – 7,09 (m, 5H); 4,49 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 0,48 (s, 9H)

ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166,2; 143,7; 137,3; 135,8; 130,6; 129,7; 129,0; 128,0; 127,6; 124,9; 123,2; 115,9; 105,3; 92,7; 60,4; 12,1; 0,0. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{INO}_2\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 555,9708. Encontrada: 555,9608.

Etil-4-(fenilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (5m): Produto **15m** foi isolado como um óleo amarelo, 20%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2883, 2857, 2805, 1665, 1631, 1421, 1207, 1104, 1074, 989, 821, 737, 713, 668. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,67 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,12 (m, 3H), 7,09 – 7,04 (m, 2H); 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,48 (s, 9H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 182,8; 166,3; 153,8; 144,6; 136,5; 131,1; 128,5; 128,1; 127,3; 127,2; 126,5; 126,3; 124,3; 119,9; 60,1; 11,9; 0,0. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{SeSi}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 430,0742. Encontrada: 430,0751.

5.7 Confirmação da regioquímica das quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas

Em um tubo de 10 mL, foi adicionado a quinolina **15a** (1 eq.), *N,N*-dimetilformamida (3 mL) e TBAF (2 eq.). A solução foi agitada em temperatura ambiente até a total conversão do material de partida que foi observado utilizando cromatografia em camada delgada (CCD). O solvente então foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

O produto foi obtido como um sólido amarelo, 65%. **PF**: 118-223 °C. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2987, 2972, 2929, 2836, 1709, 1620, 1501, 1225, 1022, 825, 745. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H); 7,28 (s, 1H); 4,43 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 388.0453. Encontrado: 388.0459.

5.8 Síntese de propargilaminas calcogênicas

Em um tubo selado, 10 mL, sob fluxo de nitrogênio e aparelho de aquecimento (banho de silicone) foi adicionado a amina secundária (1,1 eq.), o solvente diclorometano (3 mL), o aldeído (1 eq.), os catalisadores CuCl (20 mol%), o ácido succínico (10 mol%) e o seleneto acetilênico (1,2 eq.). A solução foi agitada a 50 °C até o consumo total do material de partida (CCD). O solvente foi evaporado por pressão reduzida e o produto foi purificado em coluna cromatográfica eluindo com hexano e acetato de etila (95:5).

1-(1-(4-Metóxifenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (**24a**):

Produto **24a** foi isolado como um óleo laranja, 85%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2834, 2706, 1631, 1527, 1460, 2021, 1393, 1205, 1121, 711, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,37 – 7,17 (m, 3H); 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,74 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,50 (q, $J = 5,1$ Hz, 4H); 1,56 (q, $J = 5,6$ Hz, 4H); 1,42 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159,1; 130,5; 129,6; 129,5; 129,2; 129,0; 126,9; 113,5; 101,0; 65,6; 62,8; 55,7; 50,7; 26,2; 24,5 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 386,1029. Encontrado: 386,1045.

1-(1-(4-Metóxifenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)pyrrolidina (**24b**):

Produto **24b** foi isolado como um óleo vermelho, 80%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2857, 2834, 2021, 1557, 1460, 1393, 1205, 1134, 711, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 – 7,49 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,36 – 7,16 (m, 3H); 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4,84 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,63 (s, 4H); 1,75 (s, 4H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159,1; 131,5; 129,5; 129,3; 129,0; 127,0; 113,7; 101,6; 65,1; 59,5; 55,3; 50,3; 50,3; 23,6 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 372,0878. Encontrado: 372,0889.

4-(1-(4-Metóxi-fenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)morfolina (24c):

Produto **24c** foi isolado como um óleo amarelo, 50%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2957, 2822, 2741, 2021, 1557, 1460, 1393, 1205, 1080, 961, 711, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,39 – 7,18 (m, 3H); 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,72 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,70 (q, $J = 4,6$ Hz, 4H); 2,57 (q, $J = 5,1$ Hz, 4H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159,3; 129,7; 129,5; 129,1; 128,8; 127,1; 113,6; 99,9; 67,1; 66,8; 62,4; 55,3; 49,9 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 388,0828. Encontrado: 388,0847.

1-(1-Fenil-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24d):

Produto **24d** foi isolado por um óleo vermelho, 61%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2957, 2834, 2756, 2712, 2021, 1527, 1430, 1293, 989, 709, 680. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H); 7,44 – 7,28 (m, 6H); 4,88 (s, 1H); 2,61 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H); 1,66 (q, $J = 5,0$ Hz, 4H); 1,51 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 138,5; 129,5; 129,2; 129,0; 128,5; 128,1; 127,5; 127,0; 100,7; 66,0; 63,5; 50,8; 26,2; 24,5 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 356,0929. Encontrado: 356,0948.

1-(1-(4-Bromofenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24e):

Produto **24e** foi isolado como um óleo amarelo, 50%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2956, 2833, 2756, 2713, 2021, 1527, 1430, 1035, 955, 709, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,37 (s, 4H); 7,29 – 7,11 (m, 3H); 4,65 (s, 1H); 2,41 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H); 1,48 (q, $J = 5,8$ Hz, 5H); 1,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 136,6; 130,1; 129,0; 128,5; 128,0; 126,0; 120,4; 98,8; 65,6; 61,7; 49,6; 25,1; 23,3 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 434,0024. Encontrado: 434,0042.

1-(1-(2,6-Diclorofenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24f):

Produto **24f** foi isolado como um óleo vermelho, 77%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 957, 2834, 2758, 2659, 2021, 1654, 1510, 1389, 1056, 745, 709, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 5H); 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,26 (s, 1H); 2,87 – 2,71 (m, 2H); 2,39 (dt, $J = 10,8, 5,2$ Hz, 2H); 1,55 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H); 1,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 136,3; 134,3; 129,7; 129,4; 129,3; 129,0; 126,9; 100,2; 65,5;

59,3; 52,0; 26,1; 24,5 ppm. **EMAR** calculado para C₂₀H₁₉Cl₂NSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 424,0148. Encontrado: 424,0152.

1-(1-(2-Clorofenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24g): Produto **24g** foi isolado como um óleo amarelo, 78%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2959, 2834, 2758, 2704, 2021, 1527, 1428, 1393, 955, 709, 666. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (dd, J = 6,8 2,6 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,32 – 7,17 (m, 5H); 5,09 (s, 1H); 2,70 – 2,49 (m, 4H); 1,53 (q, J = 6,1 Hz, 4H); 1,40 (q, J = 5,7 Hz, 2H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz; CDCl₃) δ 136,2; 134,6; 1306; 129,9; 129,5; 129,0; 129,0; 128,9; 127,0; 126,2; 100,3; 66,2; 60,3; 50,8; 26,2; 24,5 ppm. **EMAR** calculado para C₂₀H₂₀ClNSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 390,0535. Encontrado: 390,0558.

1-(1-(2,6-Dimetóxfenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24h): Produto **24h** foi isolado como um sólido amarelo, 80%. **PF**: 87-90 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2829, 2704, 2021, 1527, 1425, 1387, 1207, 1054, 951, 711, 667. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,21 (dd, J = 15,3, 6,2 Hz, 4H); 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,36 (s, 1H); 3,76 (s, 6H); 2,80 – 2,49 (m, 4H); 1,57 (q, J = 5,5 Hz, 4H); 1,36 (t, J = 5,8 Hz, 2H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,9; 130,0; 129,3; 129,2; 128,6; 126,5; 114,8; 105,0; 103,9; 60,8; 56,1; 52,8; 51,5; 26,3; 24,4 ppm. **EMAR** calculado para C₂₂H₂₅NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 416,1135. Encontrado: 416,1150.

1-(1-(2,6-Dimetilfenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24i): Produto **24i** foi isolado como um óleo vermelho, 53%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2958, 2834, 2021, 1527, 1428, 1393, 989, 707, 665. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 – 7,50 (m, 3H); 7,30 – 7,23 (m, 5H); 4,66 (s, 1H); 2,51 (s, 6H); 2,40 – 2,17 (m, 2H); 1,51 (q, J = 5,2, 4,7 Hz, 4H); 1,41 (d, J = 6,2 Hz, 2H); 0,23 (s, 2H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,7; 133,0; 129,7; 129,6; 129,4; 129,1; 128,8; 128,8; 127,2; 126,8; 102,7; 84,8; 59,0; 52,3; 26,3; 24,7; 21,2 ppm. **EMAR** calculado para C₂₂H₂₅NSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 384,1232. Encontrado: 384,1246.

1-(1-(Furan-2-il)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24j): Produto **24j** foi isolado como um óleo vermelho, 40%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2957, 2834, 2758, 2712, 1527, 1430, 1393, 959, 709, 666. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 7,2

Hz, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,27 (dq, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 3H); 6,41 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 6,33 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 4,87 (s, 1H); 2,55 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H); 1,61 (dq, $J = 11,4, 6,2, 5,8$ Hz, 4H); 1,43 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 151,32; 142,55; 129,49; 129,05; 128,76; 127,04; 110,03; 109,27; 98,28; 57,52; 50,53; 25,95; 24,27 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 346,0719. Encontrado: 346,0749.

1-(3-(Fenilselenil)-1-(p-tolil)prop-2-in-1-il)piperidina (24k): Produto **24k** foi isolado como um óleo amarelo, 43%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2857, 2834, 2758, 2708, 2021, 1527, 1430, 1393, 966, 709, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 – 7,51 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,38 – 7,20 (m, 3H); 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 4,76 (s, 1H); 2,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 4H); 2,34 (s, 3H); 1,56 (q, $J = 5,6$ Hz, 4H); 1,42 (q, $J = 5,4$ Hz, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137,2; 135,4; 129,5; 129,0; 128,8; 128,4; 126,9; 101,0; 65,6; 63,2; 50,7; 26,2; 24,5; 21,1 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 370,1076. Encontrado: 370,1080.

1-(4-Metil-1-(fenilselenil)pent-1-in-3-il)piperidina (24l): Produto **24l** foi isolado como um óleo amarelo, 15%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2833, 2760, 2710, 2021, 1631, 1557, 1460, 1205, 1132, 1004, 750, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,26 (dq, $J = 14,9, 7,1$ Hz, 3H); 3,00 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H); 2,59 (td, $J = 6,9, 3,6$ Hz, 2H); 2,44 – 2,34 (m, 2H); 1,57 (q, $J = 6,3$ Hz, 5H); 1,43 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H); 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,98 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 129,3; 128,7; 126,7; 102,7; 66,7; 50,8; 30,5; 26,3; 24,7; 20,8; 19,8 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 322,1076. Encontrado: 322,1090.

1-(3-(Butilselanil)-1-(4-metóxifenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24o): Produto **24b** foi isolado como um óleo laranja, 95%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2833, 2760, 2710, 2021, 1631, 1557, 1460, 1205, 1132, 1004, 750, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 6,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 4,63 (s, 1H); 3,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H); 2,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,52 – 2,34 (m, 4H); 1,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,54 (q, $J = 10,6, 8,2$ Hz, 5H); 1,44 (dd, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 3H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,9; 130,9; 129,5; 113,3; 96,8; 66,7; 62,6; 55,2; 50,5; 32,4; 29,0; 26,2; 24,5;

22,5; 13,6 ppm. **EMAR** calculado para C₁₉H₂₇NOSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 366,1348. Encontrado: 366,1377.

1-(1-(4-Metóxfenil)-3-(feniltelenil)prop-2-in-1-il)piperidina (**24p**):

Produto **24p** foi isolado como um óleo laranja, 58%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2833, 2756, 2710, 2021, 1523, 1460, 1389, 1205, 1132, 948, 706, 668. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 – 7,64 (m, 2H); 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 5,3 Hz, 3H); 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,82 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,49 (t, J = 5,3 Hz, 4H); 1,55 (q, J = 5,6 Hz, 4H); 1,41 (q, J = 5,6 Hz, 2H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,1; 135,1; 130,7; 129,7; 129,6; 127,8; 113,5; 113,3; 112,9; 63,2; 55,3; 50,6; 43,2; 26,2; 24,5 ppm. **EMAR** calculado para C₂₁H₂₃NOTe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 436,0922. Encontrado: 434,0947.

1-(1-(2,5-Dimetóxfenil)-3-(fenilselanil)prop-2-in-1-il)piperidina (**24q**):

Produto **24q** foi isolado como um óleo marrom, 64%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2829, 2704, 2021, 1527, 1425, 1387, 1207, 1054, 951, 711, 667. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,22 – 7,11 (m, 5H); 6,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 5,09 (s, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 2,53 (d, J = 20,9 Hz, 4H); 1,51 (s, 4H); 1,35 (s, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 153,4; 151,6; 129,4; 129,2; 129,0; 126,9; 116,1; 113,9; 113,0; 77,3; 57,0; 56,5; 55,8; 51,0; 25,8; 24,3. **EMAR** calculado para C₂₂H₂₆NO₂Se (ESI-TOF, [M + H]⁺): 416,1123. Encontrado: 416,1146.

1-(3-((4-Fluorofenil)selanil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-in-1-il)piperidina (**24r**):

Produto **24r** foi isolado como um óleo laranja, 54%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2853, 2022, 1565, 1432, 1210, 1057, 954, 750, 662. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 – 7,49 (m, 2H); 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,07 – 6,96 (m, 2H); 6,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 4,72 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,49 (s, 4H); 1,62 – 1,48 (m, 4H); 1,48 – 1,36 (m, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 162,3 (d, J = 247,4 Hz); 159,1; 131,3 (d, J = 7,6 Hz); 130,3; 129,5; 123,3 (d, J = 3,5 Hz); 116,6 (d, J = 22,1 Hz); 113,5; 100,7; 65,8; 62,7; 55,3; 50,6; 26,1; 24,4. **EMAR** calculado para C₂₁H₂₃FNOSe (ESI-TOF, [M + H]⁺): 404,0923. Encontrado: 404,0939.

1-(1-(4-Metóxfenil)-3-((4-(trifluorometil)fenil)selanil)prop-2-in-1-il)piperidina (24s): Produto **24s** foi isolado como um óleo amarelo, 50%. **PF**: 69 – 72 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2834, 2708, 1547, 1460, 1276, 1212, 1091, 1039, 799, 748. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (2H, d, J = 8,1 Hz); 7,55 (2H, d, J = 8,2 Hz); 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz); 6,89 (2H, d, J = 8,7 Hz); 4,77 (1H, s); 3,82 (3H, s); 2,61 – 2,43 (4H, m); 1,68 – 1,53 (4H, m); 1,49 – 1,39 (2H, m). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,2; 134,7; 130,2; 129,5; 129,1 (q, J = 30 Hz); 128,5; 126,1 (J = 3.7 Hz); 124,0 (J = 270 Hz); 113,5; 102,8; 64,2; 62,9; 55,3; 50,7; 26,2; 24,5. **EMAR** calculado para C₂₂H₂₂F₃N₂OSe (ESI-TOF, [M – C₅H₁₀N]⁺): 369,0005. Encontrado: 368,9909.

1-(1-(4-Metóxfenil)-3-(feniltio)prop-2-in-1-il)piperidina (24t): Produto **24t** foi isolado como um óleo amarelo, 72%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2834, 2706, 1631, 1527, 1460, 2021, 1393, 1205, 1121, 711, 666. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, J = 8,1 Hz, 4H); 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,24 – 7,16 (m, 1H); 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 4,74 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,62 – 2,43 (m, 4H); 1,66 – 1,50 (m, 4H); 1,42 (q, J = 5,2 Hz, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,1; 133,4; 130,5; 129,6; 129,2; 126,4; 126,2; 113,5; 96,4; 72,7; 62,7; 55,3; 50,7; 26,3; 24,5. **EMAR** calculado para C₂₁H₂₄NOS (ESI-TOF, [M + H]⁺): 338,1573. Encontrado: 338,1589.

5.9 Síntese dos selenetos halovinílicos

Em um tubo selado, 10 mL, e aparelho de aquecimento (banho de silicone) foi adicionado a seleno-propargilamina (1eq.), o solvente diclorometano (3 mL) e o ácido respectivo (HI, HBr, *p*-TsOH, 2 eq.). A solução foi agitada a 50 °C até o consumo total do material de partida (CCD). O solvente foi evaporado por pressão reduzida e o produto foi purificado em coluna cromatográfica eluindo com hexano e acetato de etila (95:5).

1-(3-Bromo-1-(4-metóxiifenil)-3-(fenilselenil)alil)piperidina (26a): Produto **26a** foi isolado como um óleo vermelho, 93%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2956, 2834, 2699, 1557, 1460, 1393, 1203, 1002, 804, 713, 668. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50 – 7,40 (m, 2H); 7,34 – 7,21 (m, 5H); 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 4,15 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,50 – 2,29 (m, 4H); 1,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H); 1,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 159,0; 142,9; 133,1; 132,3; 132,0; 129,4; 129,1; 128,1; 114,0; 108,3; 72,3; 55,3; 52,2; 26,1; 24,7 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 466,0285. Encontrado: 466,0291.

1-(3-Iodo-1-(4-metóxiifenil)-3-(fenilselenil)alil)piperidina (26b): Produto **26b** foi isolado como um óleo vermelho, 93%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2834, 2756, 2699, 2658, 1631, 1547, 1460, 1393, 1203, 1002, 804, 713. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,42 (m, 2H); 7,31 (dd, $J = 8,0, 3,7$ Hz, 5H); 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 3,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,42 (tt, $J = 11,3, 6,1$ Hz, 4H); 1,55 (p, $J = 5,4$ Hz, 4H); 1,45 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 158,0; 147,0; 133,4; 132,0; 131,7; 129,4; 129,2; 128,2; 114,0; 80,1; 77,0; 55,3; 52,2; 26,1; 24,7 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{INOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 514,0158. Encontrado: 514,0177.

3-(4-Metóxiifenil)-1-(fenilselenil)-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-1-il 4-metilbenzosulfonato (26c): Produto **26c** foi isolado como um óleo amarelo, 70%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2956, 2834, 2700, 1557, 1460, 1393, 1330, 1203, 1138, 927, 715, 66. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,30 – 7,06 (m, 9H); 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,01 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 4,22 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,39 (s, 4H); 1,50 (p, $J = 5,4$ Hz, 4H); 1,40 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H) ppm. **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 206,8; 158,8; 145,1; 136,6; 136,1; 134,0; 132,7; 132,0; 129,7; 129,5; 129,1; 129,0; 128,5; 127,4; 113,8; 66,7; 55,2; 52,0; 30,9; 26,1; 24,6; 21,7 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 558,1220. Encontrado: 558,1248.

5.10 Síntese do seleneto vinílico

Em um tubo de 10 mL, previamente flambado e sob fluxo de nitrogênio adicionou-se uma solução de seleno-vinil iodeto (1 eq.) em THF. A solução foi resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para a adição gota a gota de *n*-butil lítio. A solução foi mantida a essa temperatura por uma hora. Então uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionado a mistura, depois permitiu-se que atingisse à temperatura ambiente, mantendo a agitação por aproximadamente 1 hora nessa mesma temperatura. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila, a fase orgânica foi recolhida e seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo reacional foi submetido diretamente a cromatografia de coluna utilizando sílica flash e hexano/acetato de etila (95/5) como solvente de eluição.

(E)-1-(1-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselenil)alil)piperidina (**27**): Produto **27** foi isolado como um sólido amarelo, 50%. **PF**: $63\text{--}66\text{ }^{\circ}\text{C}$. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2831, 1555, 1527, 1460, 1393, 1203, 1000, 715, 670. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 – 7,37 (m, 2H); 7,27 – 7,18 (m, 5H); 6,85 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H); 6,56 (d, $J = 15,3\text{ Hz}$, 1H); 6,14 (dd, $J = 15,3, 8,6\text{ Hz}$, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,75 (d, $J = 8,3\text{ Hz}$, 1H); 2,43 (dd, $J = 10,9, 5,3\text{ Hz}$, 2H); 2,36 – 2,24 (m, 2H); 1,58 – 1,51 (m, 4H); 1,45 – 1,37 (m, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,7; 139,4; 133,5; 132,0; 130,7; 129,5; 129,2; 129,0; 127,0; 118,8; 113,8; 113,4; 74,4; 55,3; 52,3; 26,2; 24,7 ppm. **RMN** ^{77}Se (57 MHz, CDCl_3) δ 462,68 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 388,1180. Encontrado: 388,1198.

5.11 Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira

Em um tubo, 10 mL, previamente flambado, sob fluxo de nitrogênio e aparelho de aquecimento (banho de silicone) foi adicionado o seleneto-vinil iodeto (1 eq.), o solvente DMF (3 mL), Pd(PPh₃)₂ Cl₂ (10 mol%), o acetileno (2 eq.), Cu(OAc)₂ (20 mol%) e a base Et₃N (2 eq.). A solução foi agitada a 80 °C até o consumo total do material de partida (CCD) (24 horas). Na mistura foi adicionada uma solução saturada de NH₄Cl e extraída com acetato de etila por três vezes. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi evaporado por pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica eluindo com hexano/acetato de etila (95:5).

(E)-7-(4-Metóxifenil)-2-metil-5-(fenilselenil)-7-(piperidin-1-il)hept-5-en-3-in-2-ol (**31a**): Produto **31a** foi isolado como um óleo vermelho, 57%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3257, 2834, 2047, 1557, 1460, 1393, 1203, 1132, 1002, 806, 715, 666. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 – 7,38 (m, 2H); 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 5H); 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 4,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,40 – 2,23 (m, 4H); 1,54 – 1,46 (m, 4H); 1,44 (s, 3H); 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 1,31 (s, 3H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,9; 135,8; 134,6; 129,4; 129,1; 129,0; 127,9; 114,0; 102,5; 84,1; 78,9; 71,4; 66,3; 65,4; 55,3; 52,3; 52,1; 31,1; 25,8; 24,5 ppm. **RMN** ⁷⁷Se (57 MHz, CDCl₃) δ 370,6 ppm. **EMAR** calculado para C₂₆H₃₁NO₂Se (ESI-TOF, [M - C₅H₁₀N]⁺): 385,0710. Encontrado: 385,0728.

(E)-6-(4-Metóxifenil)-4-(fenilselenil)-6-(piperidin-1-il)hex-4-en-2-in-1-ol (**31b**): Produto **31b** foi isolado como um óleo marrom, 47%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3254, 2831, 2760, 2002, 1510, 1460, 1393, 1205, 1138, 989, 713, 668. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,38 (m, 2H); 7,21 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 5H); 6,81 – 6,77 (m, 2H); 6,36 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 4,25 (d, J = 4,1 Hz, 3H); 3,73 (s, 3H); 2,45 – 2,33 (m, 4H); 1,57 – 1,50 (m, 4H); 1,38 (s, 2H) ppm. **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,3; 135,1; 134,4; 131,5; 129,4; 129,2; 129,1; 128,8; 128,1; 114,2; 71,3; 55,3; 52,1; 51,4; 29,7; 25,1; 24,0 ppm. **EMAR** calculado para C₂₄H₂₇NO₂Se (ESI-TOF, [M - C₅H₁₀N]⁺): 357,0397. Encontrado: 357,0413.

(E)-7-(4-Metóxifenil)-5-(fenilselenil)-7-(piperidin-1-il)hept-5-en-3-in-1-ol (**31c**): Produto **31c** foi isolado como um óleo vermelho, 46%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3255, 2833, 2758, 2045, 1555, 1460, 1393, 1203, 1203, 1000, 715, 668. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 3,7 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 7,0 Hz, 5H); 6,79 (s, 2H); 6,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 4,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,47 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 2,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H); 2,41 – 2,28 (m, 4H); 1,50 (t, J = 5,7 Hz, 4H); 1,37 (d, J

= 5,6 Hz, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159,0; 135,0; 134,1; 129,7; 129,1; 129,1; 128,9; 127,9; 114,0; 95,6; 79,3; 71,3; 60,8; 55,3; 52,2; 25,7; 24,4; 24,1 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$): 371,0553. Encontrado: 371,0562.

(E)-1-(1-(4-Metóxifenil)-3-(fenilselenil)non-2-en-4-in-1-il)piperidina

(31d): Produto **31d** foi isolado como um óleo vermelho, 49%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2833, 2760, 2045, 1553, 1460, 1393, 1203, 1134, 991, 713, 668. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 – 7,46 (m, 2H); 7,32 – 7,26 (m, 5H); 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,29 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 4,31 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,45 (d, J = 16,8 Hz, 4H); 2,33 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 1,62 – 1,55 (m, 4H); 1,46 (d, J = 4,2 Hz, 2H); 1,41 – 1,34 (m, 2H); 1,31 (d, J = 4,7 Hz, 2H); 0,90 (s, 3H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,9; 133,9; 129,1; 129,0; 127,6; 114,0; 71,3; 55,3; 52,4; 30,5; 29,7; 25,7; 24,5; 21,9; 13,6 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$): 383,0397. Encontrado: 383,0407.

(E)-1-(1-(4-Metóxifenil)-5-(naftalen-1-il)-3-(fenilselenil)pent-2-en-4-in-1-il)piperidina (**31e**): Produto **31e** foi isolado como um óleo marrom, 66%.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 2834, 2741, 2032, 1460, 1393, 1203, 739, 670. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (t, J = 5,8 Hz, 6H); 7,50 – 7,47 (m, 2H); 7,40 – 7,35 (m, 6H); 6,96 – 6,90 (m, 2H); 6,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 4,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,60 – 2,47 (m, 4H); 1,65 (t, J = 6,1 Hz, 4H); 1,55 – 1,48 (m, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159,0; 141,3; 140,3; 135,5; 134,3; 133,0; 132,1; 131,9; 131,8; 129,5; 129,1; 128,9; 128,9; 128,8; 128,6; 127,9; 127,8; 127,1; 127,1; 127,0; 127,0; 126,9; 126; 121,7; 114,1; 89,0; 87,0; 71, 8; 55,3; 52,6; 52,3; 25,9; 24,6 ppm. **EMAR** calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NOSe}$ (ESI-TOF, $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$): 453,0761. Encontrado: 453,0772.

(E)-1-(1-(4-Metóxifenil)-3-(fenilselenil)-5-(p-tolil)pent-2-en-4-in-1-il)piperidina (**31f**): Produto **31f** foi isolado como um óleo marrom, 57%.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 2834, 2741, 2037, 1551, 1460, 1393, 1205, 1136, 989, 715, 670. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 2H); 7,39 – 7,32 (m, 5H); 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,46 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 4,42 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 3,83 (d, J = 2,6 Hz, 3H); 2,63 – 2,44 (m, 4H); 2,38 (s, 3H); 1,64 (t, J = 6,1 Hz, 4H); 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H) ppm. **RMN** ^{13}C (75 MHz, Acetone) δ 160,1; 140,0;

135,1; 132,8; 132,6; 132,2; 130,2; 130,1; 130,1; 130,0; 129,8; 129,5; 129,4; 129,0; 120,4; 114,9; 86,2; 72,3; 55,6; 53,1; 26,7; 25,2; 21,5 ppm. **EMAR** calculado para C₃₀H₃₁NOS₂ (ESI-TOF, [M - C₅H₁₀N]⁺): 417,0761. Encontrado: 417,0783.

5.12 Síntese dos 4H-cromenos calcogênicos

Em um tubo de 10 mL, foi adicionado FeCl₃ (1 eq.), o dicalcogeneto de diarila (1,2 eq.) em nitrometano. O tubo sob fluxo de nitrogênio e após a mistura ser agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, foi então adicionado o composto propargilamina calcogênica (1 eq.) diluída em 2 mL de nitrometano e adicionada ao tubo de reação via seringa. A mistura foi agitada a 70 °C sob fluxo de nitrogênio até o consumo total do material de partida fosse observado por CCD. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo reacional foi purificado por cromatografia de coluna utilizando a mistura de solventes hexano e acetato de etila (95:5) como eluentes.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (32a): Produto **32a** foi isolado como um óleo amarelo, 94%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2954, 2853, 2833, 2939, 1525, 1458, 1428, 1391, 1207, 1141, 989, 713, 668. **RMN**¹**H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 – 7,49 (m, 2H); 7,46 – 7,41 (m, 2H); 7,26 (m, 7H); 7,18 – 7,11 (m, 2H); 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,87 (dd, J = 7,1; 1,7 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 3,71 (s, 3H). **RMN**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃) δ 158,3; 137,2; 133,8; 133,8; 132,0; 131,9; 131,5; 130,5; 130,3; 129,7; 129,3; 129,2; 128,7; 128,4; 128,1; 127,9; 127,5; 126,9; 120,2; 113,4; 56,1; 55,2. **RMN**⁷⁷**Se** (57 MHz, CDCl₃) δ 484,0; 475,1; 463,6 (d, $J_{\text{Se-H}}$ = 7,9 Hz). **EMAR** calculado para C₂₈H₂₄OS₃ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 614,9239; Encontrada: 614,9258.

4-(2,6-Dimetóxfenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (32b): Produto **32b** isolado como um sólido amarelo, 61%. **PF**: 162-164 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2892, 2831, 2738, 1521, 1423, 1387, 1197, 1071, 711, 668. **RMN**¹**H** (300 MHz, CDCl₃)

δ 7,74 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 17,0$ Hz, 6H); 7,19 (s, 3H); 7,01 (s, 1H); 6,96 - 6,84 (m, 3H); 6,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 5,76 (s, 1H); 3,68 (s, 6H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,4, 136,6, 136,1, 132,6, 131,6, 130,6, 129,9, 129,4, 128,9, 128,9, 128,8, 128,3, 127,2, 126,5, 126,3, 126,2, 126,1, 123,4, 120,7, 104,0, 55,6, 46,6. **RMN** ^{77}Se (57 MHz, CDCl_3) δ 519,1, 423,7, 415,7 (d, $J_{\text{Se-H}} = 9,8$ Hz). **EMAR** calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Se}_3$ (ESI-TOF, $[\text{M}]^+$): 643,9272. Encontrada: 643,9256.

4-(2,5-Dimetóxi-fenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (32c): Produto **32c** isolado como um óleo marrom, 52%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2956, 2831, 2738, 1497, 1443, 1391, 1173, 989, 709, 668. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,35 (dd, $J = 19,3$; 6,8 Hz, 5H); 7,19 (dd, $J = 15,2$; 7,5 Hz, 6H); 7,09 – 6,96 (m, 2H); 6,63 (s, 2H); 5,55 (s, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,60 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153,5; 150,4; 136,8; 135,2; 134,6; 133,5; 130,8; 130,7; 130,2; 129,8; 129,6; 129,3; 129,0; 128,7; 127,9; 127,5; 127,3; 126,7; 122,2; 115,0; 112,8; 111,7; 55,8; 55,7; 51,0. **EMAR** calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Se}_3$ (ESI-TOF, $[\text{M}]^+$): 643,9272. Encontrada: 643,9298.

2,3-bis(Fenilselanil)-4-(p-tolil)-4H-selenocromeno (32d): Produto **32d** foi isolado como um óleo amarelo, 67%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2952, 2823, 2758, 1601, 1585, 1426, 1391, 989, 707, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H); 7,20 (dd, $J = 13,8$; 5,6 Hz, 7H); 7,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,88 (s, 1H); 2,18 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 137,2; 136,7; 136,2; 133,8; 133,6; 132,0; 131,4; 130,5; 130,4; 129,7; 129,3; 129,2; 128,7; 128,4; 128,1; 127,9; 127,5; 127,4; 126,9; 120,4; 56,4; 21,0. **EMAR** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Se}_3$ (ESI-TOF, $[\text{M}]^+$): 597,9217. Encontrada: 597,9235.

4-Fenil-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (32e): Produto **32e** foi isolado como um óleo amarelo, 59%. **IV** ν_{max} (cm^{-1}): 2954, 1521, 1426, 1391, 989, 707, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (dd, $J = 8,7$; 6,4 Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,27 – 7,16 (m, 11H); 7,14 (s, 1H); 6,87 – 6,79 (m, 1H); 4,92 (s, 1H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 139,7; 137,0; 133,8; 133,8; 133,6; 131,6;

130,4; 129,8; 129,3; 129,2; 129,2; 128,8; 128,4; 128,1; 128,0; 127,6; 127,5; 126,9; 126,6; 120,6; 56,7. **EMAR** calculado para C₂₇H₂₀Se₃ (ESI-TOF, [M]⁺): 583,9061. Encontrada: 583,9085.

4-(4-Bromofenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (32f): Produto **32f** foi isolado como um óleo amarelo, 22%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2950, 2825, 1521, 1426, 1391, 978, 707, 666. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (dd, J = 6,3; 2,9 Hz, 3H); 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,44 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 7,34 – 7,29 (m, 5H); 7,20 – 7,15 (m, 3H); 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 4,91 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 138,8; 136,6; 134,1; 134,1; 133,8; 132,3; 131,7; 131,2; 129,6; 129,5; 129,4; 129,3; 128,9; 128,6; 128,5; 128,3; 127,9; 127,7; 127,3; 120,7; 56,3. **EMAR** calculado para C₂₇H₁₉BrSe₃ (ESI-TOF, [M]⁺): 661,8166. Encontrada: 661,8143.

6-Fluoro-4-(4-metóxfenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (32i):

Produto **32i** foi isolado como um óleo vermelho, 67%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 2900, 2739, 1680, 1529, 1458, 1436, 1184, 1119, 709, 668. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (q, J = 3,0 Hz, 2H); 7,45 – 7,40 (m, 2H); 7,24 (d, J = 6,1 Hz, 4H); 7,13 – 7,04 (m, 4H); 6,99 – 6,88 (m, 3H); 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 3,67 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 164,8 (d, J = 248,8 Hz); 158,5; 137,3; 136,6 (d, J = 8,0 Hz); 136,2 (d, J = 8,0 Hz); 133,8 (d, J = 4,9 Hz); 133,6; 132,0; 131,7; 129,8; 129,5; 129,3; 128,7; 128,5; 128,0; 127,7; 127,0; 116,7 (d, J = 21,7 Hz); 116,6 (d, J = 21,7 Hz); 113,6; 56,4; 55,2.

EMAR calculado para C₂₈H₂₁FOSe₃ (ESI-TOF, [M]⁺): 631,9072. Encontrada: 631,9093.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-tiocromeno (32j): Produto **32j** foi

isolado como um óleo amarelo, 51%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2954, 2739, 1527, 1458, 1393, 1207, 991, 713, 666. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 7,32 – 7,23 (m, 9H); 7,19 – 7,08 (m, 5H); 6,96 (d, J = 3,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,81 (s, 1H); 3,72 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,5;

134,8; 133,5; 132,8; 132,3; 131,6; 129,9; 129,7; 129,4; 128,5; 128,1; 128,0; 127,5; 127,4; 126,4; 125,8; 125,7; 124,6; 112,7; 112,6; 54,1; 51,2. **EMAR** calculado para C₂₈H₂₂OSe₂ (ESI-TOF, [M]⁺): 565,9722. Encontrada: 565,9740.

(4-(4-Metóxiifenil)-4H-telurocromeno-2,3-di-il)bis(fenilselano) (**32k**): Produto **32k** foi isolado como um óleo marrom, 56%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2952, 2739, 1527, 1458, 1391, 1207, 989, 709, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H); 7,33 – 7,20 (m, 7H); 7,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 3,71 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,4; 137,3; 133,8; 133,8; 132,0; 131,9; 131,5; 130,5; 130,4; 129,7; 129,4; 129,3; 128,7; 128,4; 128,2; 127,9; 127,5; 126,9; 120,2; 113,4; 56,1; 55,2. **EMAR** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{OSe}_2\text{Te}$ (ESI-TOF, $[\text{M}]^+$): 663,9063. Encontrada: 663,9053.

4-(4-Metóxiifenil)-2,3-bis(naftalen-2-ilselanil)-4H-selenocromeno (**33b**): Produto **33b** foi isolado como um sólido marrom, 74%. PF: 104-107 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2944, 2887, 2743, 1456, 1205, 1141, 1000, 782, 715, 670. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H); 7,73 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,59 (dd, $J = 14,4$; 8,5 Hz, 2H); 7,54 – 7,37 (m, 7H); 7,33 – 7,23 (m, 4H); 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,78 – 6,70 (m, 1H); 6,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 5,96 (s, 1H); 3,65 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,3; 134,5; 134,1; 133,8; 133,3; 133,2; 133,1; 132,8; 132,8; 132,0; 131,8; 131,1; 130,9; 130,7; 129,7; 129,3; 129,2; 128,9; 128,6; 128,0; 127,7; 127,7; 127,6; 127,3; 126,6; 126,5; 126,3; 125,4; 125,4; 122,3; 119,9; 113,4; 55,1; 49,4. **EMAR** calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{OSe}_3$ (ESI-TOF, $[\text{M}]^+$): 713,9479. Encontrada: 713,9265.

4-(4-Metóxiifenil)-2,3-bis(o-tolilselanil)-4H-selenocromeno (**33c**): Produto **33c** foi isolado como um óleo alaranjado, 59%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2950, 2739, 1458, 1413, 1393, 1207, 1140, 1000, 709, 668. **RMN** ^1H (300 MHz CDCl_3) δ 7,43 – 7,35 (m, 2H); 7,20 – 7,10 (m, 6H); 7,04 – 6,93 (m, 6H); 6,61 (s, 2H); 4,71 (s, 1H); 3,61 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,11 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,4; 141,3; 137,0; 136,1; 135,3; 133,6; 133,2; 131,9; 130,9; 130,5; 129,4; 129,3; 128,7; 128,6; 128,0; 127,9; 127,4; 127,3; 126,9; 126,8; 126,7; 118,3; 113,5; 113,4; 55,9; 55,2; 22,8; 21,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{OSe}_3$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 642,9552. Encontrada: 642,9563.

2,3-bis((4-Fluorofenil)selanil)-4-(4-metóxfenil)-4H-selenocromeno (33d):

Produto **33d** foi isolado como um óleo marrom, 61%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2959, 2741, 1529, 1458, 1436, 1182, 1119, 981, 799, 711. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 – 7,51 (m, 2H); 7,46 – 7,41 (m, 2H); 7,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,21 – 7,13 (m, 3H); 6,99 (dd, $J = 18,1$; 6,5 Hz, 5H); 6,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 4,87 (s, 1H); 3,72 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,5 (d, $J = 248$ Hz); 161,2 (d, $J = 248$ Hz); 158,4; 137,1; 136,5 (d, $J = 8,0$ Hz); 136,0 (d, $J = 8,0$ Hz); 133,6 (d, $J = 18,0$ Hz); 131,6 (d, $J = 17,7$ Hz); 130,4; 129,6; 129,3; 128,5; 128,4; 128,2; 127,6; 127,0; 120,7; 116,6 (d, $J = 5,1$ Hz); 116,3 (d, $J = 5,1$ Hz); 113,5; 56,2; 55,2. **EMAR** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{OSe}_3$ (ESI-TOF, $[\text{M}]^+$): 649,8978. Encontrada: 649,8953.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis((4-(trifluorometil)fenil)selanil)-4H-selenocromeno (33e):

Produto **33e** foi isolado como um óleo marrom, 54%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2959, 2743, 1549, 1460, 1277, 1084, 1039, 979, 799, 709. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 – 7,34 (m, 8H); 7,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 7,14 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,90 (s, 1H); 3,65 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,8; 136,9; 135,9; 135,4; 135,2; 134,7; 133,1; 132,7; 131,9; 131,6; 131,6; 131,4; 129,8; 128,7 (q, $J = 32$ Hz); 128,5; 128,2; 127,5; 126,2 (q, $J = 2,3$ Hz); 125,9 (q, $J = 284$ Hz); 122,3 (q, $J = 284$ Hz); 113,7; 113,5; 57,1; 55,3. **EMAR** calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{OSe}_3$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 750,8987. Encontrada: 750,8965.

(4-(4-Metóxfenil)-4H-selenocromeno-2,3-di-il)bis(fenilsulfano) (33f):

Produto **33f** foi isolado como um óleo marrom, 73%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2952, 2739, 1458, 1426, 1391, 1207, 989, 709, 666. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 7H), 7,16 (s, 2H), 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,73 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,5; 135,4; 135,0; 133,8; 133,6; 133,3; 132,0; 131,6; 129,3; 129,2; 129,0; 128,5; 127,9; 127,8; 127,3; 126,7; 125,7; 123,6; 113,6; 113,4; 55,2; 53,2. **EMAR** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{OS}_2\text{Se}$ (ESI-TOF, $[\text{M}]^+$): 518,0277. Encontrada: 518,0293.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis((4-(trifluorometil)fenil)telanil)-4H-selenocromeno (33g): Produto **33g** foi isolado como um óleo marrom, 47%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2952, 2739, 1458, 1391, 1205, 1140, 989, 709, 606. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,34 – 7,22 (m, 5H); 7,15 (s, 2H); 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 3,73 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,4; 137,3; 134,6; 133,8; 133,8; 132,0; 131,9; 131,5; 130,4 (q, $J = 32$ Hz); 130,4; 129,7; 129,5; 129,4; 129,3; 128,7; 128,4; 128,2; 127,9; 127,4 (q, $J = 2,3$ Hz); 126,9 (q, $J = 284$ Hz); 120,2 (q, $J = 284$ Hz); 113,4; 56,1; 55,2. **EMAR** calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{OSeTe}_2$ (ESI-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 850,8781. Encontrada: 850.8778.

5.13 Reação de adição de eletrófilos em selenocromenos

Uma solução do composto **32a** (1 eq.) em THF (1 mL) foi adicionada em um tubo de 10 mL previamente sob fluxo de nitrogênio. A solução foi resfriada a -78 °C e depois foi adicionado *n*-butil lítio (1.2 eq.) gota a gota. A solução foi agitada nesta temperatura durante uma hora e depois o eletrófilo (1.2 eq.) foi adicionado lentamente. A mistura foi aquecida para à temperatura ambiente e agitada durante 1h. A reação foi diluída com acetato de etila e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando a mistura hexano e acetato de etila (95:5) como eluentes.

4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromeno (34a): Produto **34a** foi isolado como um óleo amarelo, 79%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2833, 2739, 1458, 1207, 1140, 998, 711, 668. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 – 7,49 (m, 2H); 7,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 5H); 7,18 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H); 7,03 (s, 1H); 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,90 (s, 1H); 3,80 (s, 1H); 3,77 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,6; 137,0; 133,6; 132,9; 130,3; 129,7; 129,4; 129,1; 128,8; 127,8; 127,5; 127,4; 127,1; 126,9;

117,4; 113,7; 55,2; 54,5. **EMAR** calculado para $C_{22}H_{17}OSe_2$ (ESI-TOF, $[M - H]^+$): 456,9610. Encontrada: 456,9636.

4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-2-deutério-4H-selenocromeno (34b): Produto **34b** foi isolado como um óleo amarelo, 70%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2952, 2739, 2501, 1458, 1205, 1140, 1000, 713, 670. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); 7,31 – 7,19 (m, 6H); 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H);

6,80 – 6,71 (m, 2H); 4,88 (s, 1H); 3,74 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158,5; 137,0; 133,6; 132,9; 130,3; 129,7; 129,4; 129,0; 128,7; 127,8; 127,4; 127,4; 126,9; 126,8; 113,7; 55,2; 54,4.

EMAR calculado para $C_{22}H_{19}DOSe_2$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 459,9824. Encontrada: 459,9845.

(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)(4-nitrofenil)metanol (34c): Produto **34c** foi isolado como um sólido amarelo, 49%. **PF**: 151-153 °C. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3416, 2831, 1458, 1296, 1208, 1143, 991, 720, 676. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H); 7,32 – 7,24 (m, 3H); 7,22 – 7,16

(m, 2H); 7,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,51 (s, 1H); 5,02 (s, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,74 (s, 1H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158,5; 148,2; 147,6; 139,9; 138,0; 133,1; 131,6; 129,6; 129,6; 129,4; 128,8; 128,4; 128,0; 127,7; 127,4; 127,1; 126,9; 126,4; 123,7; 113,5; 75,0; 56,7; 55,2. **EMAR** calculado para $C_{29}H_{21}NO_2Se_2$ (ESI-TOF, $[M - OH]^+$): 591,9930. Encontrada: 591,9946.

(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)trimetilsilano (34d):

Produto **34d** foi isolado como um óleo amarelo, 70%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2956, 2851, 2831, 1458, 1205, 1140, 1002, 806, 711, 668. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 – 7,40 (m, 1H); 7,33 (dd, $J = 5,5; 2,0$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,21 – 7,15 (m, 4H); 7,13 – 7,08 (m, 2H); 6,94 – 6,89 (m, 1H); 6,74 – 6,63 (m,

2H); 5,02 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 0,39 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157,9; 137,5; 133,3; 133,2; 131,5; 131,2; 131,1; 129,9; 128,9; 128,8; 128,2; 126,9; 126,7; 126,2; 113,3; 113,0; 57,9; 54,7; 0,0. **EMAR** calculado para $C_{25}H_{27}OSe_2Si$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 531,0156. Encontrada: 531,0138.

5.14 Reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura

Em um tubo de 10 mL, sob fluxo de nitrogênio, foram adicionados na sequência **32a** (1 eq.), sais de ariltrifluoroboratos de potássio (2 eq.), PEPPSI-*i*Pr (10 mol%), óxido de prata (1 eq.), MeOH/DMF (1:3) (4 mL) e trietilamina (2 eq.). A mistura foi agitada a 60 °C até o consumo total de **32a**, o qual foi acompanhado por CCD. Após o arrefecimento até a temperatura ambiente, a reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi recolhida e seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluentes.

2,4-bis(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromeno (36a): Produto **36a** foi isolado como um óleo amarelo, 80%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 2741, 1553, 1456, 1205, 1136, 998, 879, 804, 706. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 – 7,40 (m, 1H); 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H); 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,18 – 7,11 (m, 5H); 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H); 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,00 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,67 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 160,0; 158,3; 138,1; 134,3; 133,5; 132,3; 132,3; 131,3; 131,0; 130,6; 129,6; 129,1; 128,7; 128,6; 127,5; 127,3; 126,9; 122,8; 113,7; 113,5; 55,7; 55,3; 55,2. **EMAR** calculado para C₂₉H₂₅O₂Se₂ (ESI-TOF, [M + H]⁺): 565,0180. Encontrada: 565,0162.

2-(4-Clorofenil)-4-(4-metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromeno (36b): Produto **36b** foi isolado como um óleo amarelo, 54%. **IV** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 2739, 1680, 1458, 1207, 1140, 981, 715, 668. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (dd, *J* = 9,1; 5,4 Hz, 2H); 7,35 – 7,32 (m, 3H); 7,25 – 7,17 (m, 9H); 6,96 – 6,89 (m, 1H); 6,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 5,02 (s, 1H); 3,72 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 158,4; 138,4; 137,7; 134,6; 134,0; 133,6; 132,1; 130,9; 130,2; 129,7; 129,2; 129,1; 128,6;

128,4; 127,7; 127,4; 126,9; 124,5; 113,7; 113,6; 55,7; 55,2. **EMAR** calculado para $C_{28}H_{21}ClOSe_2$ (ESI-TOF, $[M]^+$): 567,9611. Encontrada: 567,9640.

4-(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)benzonitrila (36c):

Produto **36c** foi isolado como um óleo amarelo, 39%. **IV** v_{max} (cm^{-1}): 2956, 2741, 2155, 1458, 1393, 1207, 1140, 806, 709, 670. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,55 – 7,45 (m, 3H); 7,31 – 7,17 (m, 9H); 6,98 – 6,92 (m, 1H); 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,06 (s, 1H); 3,74 (d, $J = 3,4$ Hz,

3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158,5; 144,7; 137,5; 134,0; 133,6; 132,1; 131,8; 130,5; 130,3; 129,8; 129,3; 129,2; 128,5; 128,6; 127,9; 127,6; 127,1; 126,2; 118,6; 113,8; 112,1; 56,0; 55,2.

EMAR calculado para $C_{29}H_{22}NOSe_2$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 560,0026. Encontrada: 560,0013.

1-(4-(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)fenil)etanona (36d):

Produto **36d** foi isolado como um óleo amarelo, 41%. **IV** v_{max} (cm^{-1}): 2954, 2741, 1626, 1458, 1207, 1141, 802, 715, 670. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,49 – 7,44 (m, 1H); 7,33 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,25 – 7,17 (m, 7H); 6,94 (q, $J = 4,2$ Hz, 1H); 6,80 – 6,73 (m, 2H); 5,04 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,60 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 197,4; 158,4;

144,8; 137,7; 136,9; 133,6; 133,0; 132,0; 130,8; 130,0; 129,8; 129,7; 129,2; 128,8; 128,6; 128,3; 127,8; 127,5; 127,0; 125,2; 113,6; 55,8; 55,2; 26,7. **EMAR** calculado para $C_{30}H_{24}O_2Se_2$ (ESI-TOF, $[M]^+$): 576,0107. Encontrada: 576,0124.

3-(4-(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)benzaldeído (36e):

Produto **36e** foi isolado como um óleo amarelo, 43%. **IV** v_{max} (cm^{-1}): 2954, 2739, 2635, 1643, 1458, 1207, 1141, 756, 713, 670. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,01 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,48 (dd, $J = 6,7$; 2,7 Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H); 7,27 – 7,16 (m, 7H); 6,95 (dd, $J = 5,8$; 3,2 Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,06 (s, 1H); 3,75 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191,7; 158,4; 141,1; 137,6; 136,4; 135,5; 133,5; 132,8; 131,9; 130,9; 130,7;

130,0; 129,7; 129,5; 129,2; 129,0; 128,6; 128,6; 127,7; 127,5; 127,0; 125,4; 113,6; 55,9; 55,2.

EMAR calculado para $C_{29}H_{23}O_2Se_2$ (ESI-TOF, $[M + H]^+$): 563,0023. Encontrada: 563,0046.

5.15 Síntese dos catalisadores de carbeno

Etapa A) Em um balão de 250 mL, foi adicionado uma solução da amina (2 equiv), 10 mol% de AcOH em metanol (25 mL) à 50 °C e , em seguida, uma solução de glioxal (1 equiv.) em 25 mL de MeOH. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos a 50 °C e depois à 25°C por 10 horas. Posteriormente, a reação foi filtrada e o filtrado foi lavado com metanol (3x 10 mL) e seco sob vácuo, obtendo um sólido amarelo.

Etapa B) Em um balão de 250 mL, o sólido amarelo (1 equiv.) e paraformaldeído (1,03 equiv.) em AcOEt (100 mL) à 70 °C foi adicionado uma solução de TMSCl (1,03 equiv.) em AcOEt (5 mL) gota a gota por 20 minutos. A reação foi agitada à 70 °C por 2 horas. Após isso, a reação foi resfriada a 10 °C e filtrada. O filtrado foi lavado com AcOEt e seco sob vácuo obtendo o correspondente produto como um sólido incolor.

Etapa C) Em um tubo, foi adicionado NHC.HCl (1 equiv.) correspondente, CuCl (1 equiv.) e K₂CO₃ (2 equiv.). A mistura foi dissolvida em acetona e agitada à 60 °C por 24h. Após o tempo reacional, a solução foi filtrada através de sílica e lavada com diclorometano. O solvente foi removido sob vácuo e hexano foi adicionado, resultado no produto precipitado que foi filtrado e lavado em porções de hexano e seco sob vácuo.

5.16 Reação de hidroboração

Em um tubo schlenk equipado com uma barra magnética foi adicionado CuCl (10 mol%), NaOt-Bu (15 mol%), Na₂SO₄ (6 equiv.) e tolueno (1 mL) sob nitrogênio em temperatura ambiente e agitada. Em seguida, foi adicionado o bis(pinacolato)diboro (1,2 equiv.) em 1 mL de tolueno. Então foi adicionado o alquino interno (1 equiv.) em 1 mL de tolueno e, em seguida, adicionado

MeOH (2 equiv.). A reação foi agitada por 30 minutos e o solvente foi removido sob vácuo, e o produto foi obtido por purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, no eluente de hexano/acetato de etila (95:5).

(*Z*)-2-(2-(*Butylselanyl*)-1-fenilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(**38a**): O produto **38a** foi isolado como um óleo marrom, 63%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2862, 2877, 2831, 1493, 1443, 1318, 1264, 1222, 1104, 946, 826, 674. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H); 7,31 – 7,22 (m, 4H); 7,22 – 7,08 (m, 1H); 2,71

(t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,63 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,33 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,20 (s, 12H); 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143,2; 141,1; 128,3; 128,1; 126,7; 83,7; 33,0; 27,8; 24,9; 22,9; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 367,1342. Encontrado: 367,1338.

(*Z*)-2-(2-(*Butylselanyl*)-1-(4-metóxfenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolano (**38b**): O produto **38b** foi isolado como um óleo marrom, 70%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2877, 2861, 1553, 1460, 1313, 1203, 1104, 946, 829. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H); 7,25 – 7,16 (m, 3H); 6,85 – 6,75 (m, 3H); 3,73 (s, 3H); 2,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,33 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H);

1,20 (s, 12H); 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,4; 142,0; 129,5; 128,6; 114,1; 113,6; 83,7; 55,3; 33,0; 27,8; 24,9; 23,0; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BO}_3\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 397,1448. Encontrado: 397,1448.

(*Z*)-2-(2-(*Butylselanyl*)-1-(*p*-tolil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(**38c**): O produto **38c** foi isolado como um óleo marrom, 34%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2875, 2829, 1492, 1460, 1317, 1222, 1102, 948. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H); 7,17 – 7,04 (m, 4H); 2,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,25 (s, 2H); 1,63 (p,

$J = 7,3$ Hz, 3H); 1,40 – 1,27 (m, 2H); 1,20 (s, 12H); 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142,5; 138,1; 136,3; 128,9; 128,2; 83,7; 33,0; 27,7; 24,9; 23,0; 21,4; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BO}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 381,1499. Encontrado: 381,1490.

(*Z*)-2-(1-([1,1'-Bifenil]-4-yl)-2-(butylselanyl)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38d**): O produto **38d** foi isolado como um sólido marrom, 40%.

IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2861, 2831, 2775, 1438, 1307, 1106, 819, 739, 676. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H); 7,57 – 7,46 (m, 5H); 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H); 2,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,64 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,40 – 1,29 (m, 2H); 1,22 (s, 12H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144,7; 142,9; 134,0; 129,4; 128,4; 127,4; 127,1; 126,8; 126,5; 83,9; 33,0; 28,0; 24,9; 22,9; 13,7. **EMAR** calculado para C₂₄H₃₁BO₂Se (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 443,1655. Encontrado: 465,1487.

(*Z*)-2-(2-(Butylselanyl)-1-(3-clorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38e**): O produto **38e** foi isolado como um óleo marrom, 48%.

IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2877, 2862, 2831, 1510, 1492, 1313, 1270, 1222, 1104, 829. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,18 – 7,08 (m, 3H); 2,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,63 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,39 – 1,27 (m, 3H); 1,20 (s, 12H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142,6; 140,6; 128,7; 128,2; 125,7; 83,3; 35,4; 34,7; 33,3; 29,8; 26,8; 24,9; 23,0; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₈H₂₆BClO₂Se (IQPA-TOF, [M]⁺): 400,0880. Encontrado: 400,0871.

(*Z*)-2-(2-(Butylselanyl)-1-(3-fluorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38f**): O produto **38f** foi isolado como um óleo marrom, 41%.

IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2877, 2833, 1529, 1317, 1272, 1225, 1106, 843, 825, 763. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H); 7,27 – 7,13 (m, 2H); 7,09 – 6,93 (m, 2H); 6,89 – 6,77 (m, 1H); 2,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,63 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,35 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,21 (s, 12H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 162,8 (d, *J* = 245;1 Hz), 144,4; 143,3 (d, *J* = 7,7 Hz); 129,5 (d, *J* = 8,4 Hz); 124,0 (d, *J* = 2,8 Hz); 115,3 (d, *J* = 21,5 Hz); 113,5 (d, *J* = 21,0 Hz); 83,9; 33,0; 28,0; 24,9; 22,9; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₈H₂₆BFO₂Se (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 384,1175. Encontrado: 384,1187.

(*Z*)-2-(2-(Butylselanyl)-1-(4-fluorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38g**): O produto **38g** foi isolado como um sólido marrom, 30%.

IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2879, 2861, 2825, 2760, 1492, 1454, 1315, 1173, 1100, 948, 817, 666. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H); 7,28 – 7,14 (m, 2H); 6,93 (t, *J*

= 8,8 Hz, 2H); 2,72 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,63 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,41 – 1,26 (m, 2H); 1,20 (s, 12H); 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 161,7 (d, $J = 245,1$ Hz); 143,4; 137,0 (d, $J = 3,3$ Hz); 130,0 (d, $J = 8,0$ Hz); 115,0 (d, $J = 21,2$ Hz); 83,9; 33,0; 27,9; 24,9; 22,9; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BFO}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M}]^+$): 384,1175. Encontrado: 384,1187.

(*Z*)-2-(2-(Butilselanil)-1-(2,4-difluorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38h**): O produto **38h** foi isolado como um óleo marrom, 29%. **IR**

ν_{max} (cm^{-1}): 2877, 2862,3 2831, 1503, 1451, 1320, 1274, 1222, 1100, 937, 821.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H); 7,23 – 7,09 (m, 1H); 6,81 – 6,65 (m, 2H); 2,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,63 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,31 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,19 (s, 12H); 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 162,1 (dd, $J = 247,4$; 11,8 Hz); 159,3 (dd, $J = 247,4$; 11,8 Hz); 145,5; 130,8 (dd, $J = 9,5$; 5,5 Hz); 124,8 (dd, $J = 16,4$; 3,8 Hz); 111,1 (dd, $J = 21,0$; 3,7 Hz); 104,2 (t, $J = 26,1$ Hz); 83,9; 33,0; 29,9; 27,5; 24,8; 22,9; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BF}_2\text{O}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M}]^+$): 402.1081. Encontrado: 402.1083.

(*Z*)-2-(1-(Butilselanil)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38j**): O produto **38j** foi isolado como um óleo marrom, 85%. **IR** ν_{max} (cm^{-1}):

2859, 2831, 1516, 1411, 1320, 1262, 1108, 1086, 838, 830. **RMN** ^1H (300 MHz,

CDCl_3) δ 7,20 (s, 1H); 2,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,70 – 1,57 (m, 2H); 1,42 – 1,23 (m, 6H); 1,17 (s, 12H); 0,84 (q, $J = 6,7$ Hz, 6H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 139,6; 83,3; 33,2; 31,0; 26,6; 24,9; 24,8; 23,0; 22,8; 14,2; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{BO}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 347,1655. Encontrado: 347.1660.

(*Z*)-2-(2-(Butilselanil)-1-ciclopropilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38k**): O produto **38k** foi isolado como um óleo marrom, 55%. **IR**

ν_{max} (cm^{-1}): 2877, 2862, 2831, 1499, 1335, 1257, 1102, 959, 830, 657. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H); 2,72 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,66 (p, $J = 7,4$ Hz,

2H); 1,42 – 1,24 (m, 4H); 1,15 (s, 12H); 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,69 – 0,57 (m, 4H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140,1; 83,0; 33,2; 26,8; 24,8; 24,8; 23,0; 15,6; 13,7; 6,3. **EMAR** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{BO}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 331,1342. Encontrado: 331,1344.

(*Z*)-2-(1-(Butilselanil)-4-fenilbut-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38l**): O produto **38l** foi isolado como um óleo marrom, 53%.

IR $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2861, 2831, 1516, 1320, 1262, 1106, 933, 676. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (s, 1H); 7,23 – 7,12 (m, 4H); 7,12 – 7,04 (m, 1H); 2,76 – 2,59 (m, 4H); 2,47 – 2,35 (m, 2H); 1,63 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,34 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,14 (s, 12H); 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142,6; 140,6; 128,7; 128,2; 125,7; 83,3; 35,4; 34,7; 33,3; 29,8; 26,8; 24,9; 23,0; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BO}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 395,1655. Encontrado: 395,1654.

(*Z*)-2-(1-(Benzilselanil)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(**38m**): O produto **38m** foi isolado como um óleo marrom, 46%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2859, 2831, 2762, 1516, 1320, 1264, 1108, 1084, 830, 734, 674. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (s, 1H); 7,29 – 7,09 (m, 6H); 3,94 (s, 2H), 2,06 (t, $J = 7,2$

Hz, 2H); 1,33 – 1,22 (m, 4H); 1,17 (s, 12H); 0,80 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 139,0; 138,8; 128,9; 128,7; 127,0; 83,4; 33,3; 31,0; 30,2; 24,8; 22,8; 14,2. **EMAR** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BO}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 381,1499. Encontrado: 381,1496.

(*Z*)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(1-fenil-2-(fenilselanil)vinil)-1,3,2-dioxaborolano

(**38n**): O produto **38n** foi isolado como um óleo marrom, 35%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2879, 2833, 1493, 1313, 1240, 1104, 950, 8231, 720, 663. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H); 7,55 – 7,50 (m, 2H); 7,32 – 7,17 (m, 8H); 1,19 (s, 12H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143,5; 140,8; 133,6; 131,1; 131,1; 129,4; 128,3; 128,3; 127,9; 127,1; 83,9; 24,9. **EMAR** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BO}_2\text{Se}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 387,1029. Encontrado: 387,1035.

(*Z*)-2-(2-((2-Metóxfenil)selanil)-1-fenilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38o**): O produto **38o** foi isolado como um óleo marrom, 41%. **IR**

$\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2883, 2834, 1523, 1486, 1425, 1413, 1311, 1272, 1203, 1100, 987, 829, 726. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H); 7,48 – 7,42 (m, 1H); 7,31

– 7,27 (m, 3H); 7,24 – 7,13 (m, 3H); 6,92 – 6,85 (m, 1H); 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 1,19 (s, 12H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 158,0; 141,8; 140,8; 133,1; 128,9; 128,4; 128,2;

126,9; 121,8; 120,3; 110,9; 83,8; 56,0; 24,9. **EMAR** calculado para $C_{21}H_{25}BO_3Se$ (IQPA-TOF, $[M + H]^+$): 417,1135. Encontrado: 417,1129.

(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(1-(fenilselanyl)hex-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano

(**38p**): O produto **38p** foi isolado como um óleo marrom, 38%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2877, 2861, 2827, 2762, 1520, 1313, 1268, 1106, 1078, 991, 836, 711. **RMN** 1H

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 – 7,43 (m, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,28 – 7,13 (m, 3H); 2,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,44 – 1,24 (m, 2H); 1,16 (s, 12H); 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139,6; 133,4; 130,6; 129,3; 127,6; 83,5; 33,3; 31,2; 24,8; 22,8; 14,2. **EMAR** calculado para $C_{18}H_{27}BO_2Se$ (IQPA-TOF, $[M + H]^+$): 367,1342. Encontrado: 367,1347.

(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(1-(metilselanyl)hex-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**38q**):

O produto **38q** foi isolado como um óleo marrom, 23%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2877, 2859, 2831, 1518, 1320, 1264, 1108, 1086, 830. **RMN** (1H 300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (s,

1H); 2,30 – 2,09 (m, 4H); 1,25 (s, 17H); 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140,6; 83,3; 33,1; 30,9; 24,8; 22,8; 14,2; 6,5. **EMAR** calculado para $C_{13}H_{25}BO_2Se$ (IQPA-TOF, $[M + H]^+$): 305,1186. Encontrado: 305,1189.

(Z)-2-(1-(Ciclohexilselanyl)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolano (**38r**): O produto **38r** foi isolado como um óleo marrom, 20%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2829, 2758, 1510, 1320, 1262, 1108, 1086, 830. **RMN** 1H (300

MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 1H); 3,15 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H); 2,19 – 2,05 (m, 4H); 1,84 – 1,69 (m, 2H); 1,65 – 1,54 (m, 3H); 1,39 – 1,31 (m, 7H); 1,25 (s, 12H); 0,92 – 0,88 (m, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138,3; 83,2; 42,0; 34,9; 33,3; 31,0; 26,8; 25,8; 24,8; 22,8; 14,2. **EMAR** calculado para $C_{18}H_{33}BO_2Se$ (IQPA-TOF, $[M + H]^+$): 373,1812. Encontrado: 373,1811.

(Z)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(1-fenil-2-(feniltio)vinil)-1,3,2-dioxaborolano (**38s**): O

produto **38s** foi isolado como um óleo marrom, 20%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2879, 2827, 2758, 1678, 1324, 1106, 1089, 670. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 – 7,17 (m, 11H); 1,20 (s, 12H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,9; 131,0; 129,3;

128,9; 128,1; 127,6; 126,9; 83,9; 29,9; 25,2; 24,9. **EMAR** calculado para $C_{20}H_{23}BO_2S$ (IQPA-TOF, $[M]^+$): 338,1512. Encontrado: 338,1505.

(*Z*)-2-(1-(Butiltio)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38t**):

O produto **38t** foi isolado como um óleo marrom, 79%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2831, 2777, 2764, 1510, 1326, 1257, 1108, 1089, 933, 834, 661. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,88 (s, 1H); 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,63 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,47 – 1,30 (m, 6H); 1,24 (s, 12H); 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142,7; 83,2; 33,9; 32,8; 31,1; 30,8; 24,9; 22,8; 21,9; 14,2; 13,8. **EMAR** calculado para C₁₆H₃₁BO₂S (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 299,2211. Encontrado: 299,2215.

(*Z*)-2-(2-(Butoltio)-1-fenilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38u**):

O produto **38u** foi isolado como um óleo marrom, 64%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2877, 2861, 2831, 1492, 1445, 1324, 1262, 1229, 1104, 950, 832, 678. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 – 7,11 (m, 6H); 2,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,62 (p, *J* = 7,7 Hz, 2H); 1,52 – 1,36 (m, 2H); 1,27 (s, 12H); 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145,7; 139,8; 128,8; 127,9; 126,4; 83,6; 34,8; 32,4; 24,8; 21,8; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₈H₂₇BO₂S (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 319,1898. Encontrado: 319,1895.

(*Z*)-2-(2-(Butiltio)-1-(p-tolil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38v**):

O produto **38v** foi como um óleo marrom, 82%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2877, 2831, 1460, 1326, 1244, 1087, 823, 795. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,14 (m, 5H); 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,66 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,48 – 1,38 (m, 2H); 1,30 (s, 12H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145,1; 136,9; 136,0; 128,7; 83,6; 34,8; 32,4; 25,2; 24,9; 21,9; 21,4; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₉H₂₉BO₂S (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 333,2054. Encontrado: 333,2056.

(*Z*)-2-(2-(Butiltio)-1-(3-fluorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolano (**38w**): O produto **38w** foi como um óleo marrom, 74%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2885, 2829, 2773, 1527, 1486, 1326, 1249, 1223, 1099, 959, 845, 827.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 – 7,25 (m, 2H); 7,22 – 7,07 (m, 2H); 6,99 – 6,84 (m, 1H); 2,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,66 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,43 (h, *J* = 7,8 Hz, 2H); 1,29 (s, 12H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 162,7 (d, *J* = 244,3 Hz); 146,9; 142,1 (d, *J* = 7,8 Hz); 129,30 (d, *J* = 8,5 Hz); 124,6 (d, *J* = 2,7 Hz); 115,8 (d, *J* = 21,3 Hz); 113,3 (d, *J* =

21,2 Hz); 83,8; 35,0; 32,4; 24,9; 21,8; 13,7. **EMAR** calculado para $C_{18}H_{26}BFO_2S$ (IQPA-TOF, $[M + H]^+$): 336,1731. Encontrado: 336,1731.

(*Z*)-2-(2-(*Butiltio*)-1-ciclopropilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(**38x**): O produto **38x** foi isolado como um óleo marrom, 22%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

2877, 2861, 2833, 1501, 1343, 1247, 1104, 931, 834, 659. **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,90 (s, 1H); 2,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,64 (p, $J = 8,2$ Hz, 2H); 1,43 (h,

$J = 7,2$ Hz, 3H); 1,20 (s, 12H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,77 – 0,62 (m, 4H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,2; 82,9; 34,0; 32,7; 24,8; 21,9; 13,7; 13,5; 6,5. **EMAR** calculado para $C_{15}H_{27}BO_2S$ (IQPA-TOF, $[M + H]^+$): 283,1898. Encontrado: 283,1896.

(*Z*)-2-(1-(*Ciclohexiltio*)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(**38y**): O produto **38y** foi isolado como um óleo marrom, 64%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm^{-1}):

2831, 2760, 1510, 1326, 1257, 1225, 1108, 933, 836, 661. **RMN** 1H (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 6,95 (s, 1H); 2,97 – 2,81 (m, 1H); 2,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,01 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H); 1,83 – 1,69 (m, 2H); 1,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 1,45 – 1,29 (m, 9H); 1,23 (s, 12H); 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141,0; 83,1; 46,1; 34,2; 31,1; 30,8; 26,1; 25,7; 24,8; 22,8; 14,2.

EMAR calculado para $C_{18}H_{33}BO_2S$ (IQPA-TOF, $[M + H]^+$): 325.2367. Encontrado: 325.2365.

(*Z*)-2-(2-(*Butilselanil*)-deuterio-1-fenilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolano (**38z**): O produto **38b** foi isolado como um óleo marrom, 61%. **IR**

$\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 2877, 2861, 2831, 1492, 1443, 1311, 1264, 1104, 827, 678. **RMN** 1H

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 – 7,20 (m, 4H); 7,20 – 7,10 (m, 1H); 2,71 (t, $J = 7,4$

Hz, 2H); 1,62 (p, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,34 (h, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,20 (s, 12H); 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,2; 141,1; 128,3; 128,1; 126,7; 83,7; 33,0; 27,7; 24,9; 22,9; 13,7.

EMAR calculado para $C_{18}H_{26}DBO_2Se$ (IQPA-TOF, $[M]^+$): 367,1332. Encontrado: 367,1326.

5.17 Síntese de α -calcogenocetonas

Em um tubo foi adicionado $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5 equiv.), THF (1 mL), alquenos calcogênicos (1 equiv.) e H_2O (1 mL). A reação foi agitada vigorosamente por 1 hora à temperatura ambiente e foi realizada a extração com acetato de etila (3 x 1 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente foi removido. Por fim, o produto foi obtido por purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, no eluente de hexano/acetato de etila (95:5).

2-(Butilselanil)-1-feniletanona (39a): O produto **39a** foi isolado como um óleo marrom, 72%. **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 2859, 2831, 1611, 1231, 978, 685, 665. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,56 – 7,31 (m, 3H); 3,69 (s, 2H); 2,60 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,58 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,31 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 195,1; 135,5; 133,2; 128,8; 128,7; 32,1; 26,7; 25,6; 23,0; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OSe}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 257,0439. Encontrado: 257,0433.

2-(Butilselanil)-1-(p-tolil)etanona (39b): O produto **39b** foi isolado como um óleo marrom, 53%. **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 2859, 2829, 1609, 1553, 1235, 1145, 979, 722. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 3,74 (s, 2H); 2,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,64 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,38 (h, $J = 8,3$ Hz, 3H); 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 195,0; 144,1; 132,9; 129,4; 128,9; 32,1; 26,7; 25,6; 23,0; 21,8; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OSe}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 271,0596. Encontrado: 271,0594.

2-(Butilselanil)-1-(4-metóxfenil)etanona (39c): O produto **39c** foi isolado como um óleo marrom, 44%. **IR** ν_{max} (cm^{-1}): 2859, 2831, 1601, 1546, 1460, 1212, 1132, 983, 814, 739. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); 3,73 (s, 2H); 2,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,66 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,40 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 194,2;

163,7; 131,1; 128,4; 114,0; 55,6; 32,2; 26,6; 25,6; 23,1; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₃H₁₈O₂Se (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 287,0545. Encontrado: 287,0541.

2-(Butilselanil)-1-(3-fluorofenil)etanona (39d): O produto **39d** foi isolado como um óleo marrom, 43%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2831, 2777, 1616, 1534, 1393, 1229, 1158, 855, 722. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 – 7,61 (m, 2H);

7,44 (q, J = 7,8 Hz, 1H); 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 3,74 (s, 2H); 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,66 (p, J = 7,3 Hz, 2H); 1,39 (h, J = 7,0 Hz, 2H); 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193,7; 163,0 (d, J = 247,9 Hz); 137,6; 130,4 (d, J = 7,7 Hz); 124,5 (d, J = 3,0 Hz); 120,2 (d, J = 21,5 Hz); 115,6 (d, J = 22,4 Hz); 32,0; 26,6; 25,8; 23,0; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₂H₁₅FOSe (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 245,0345. Encontrado: 275,0341.

1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-(butilselanil)etanona (39e): O produto **39e** foi isolado como um óleo marrom, 43%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2829, 1609, 1549, 1233, 974, 815, 720, 674, 657. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03

(d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,71 – 7,60 (m, 4H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 3,80 (s, 2H); 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,68 (p, J = 7,4 Hz, 2H); 1,40 (h, J = 7,5 Hz, 2H); 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 194,7; 146,0; 140,0; 134,2; 132,0; 129,4; 129,1; 128,4; 127,4; 32,1; 26,7; 25,7; 23,1; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₈H₂₀OSe (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 333,0752. Encontrado: 333,0754.

2-(butilselanil)-1-ciclopropiletanona (39f): O produto **39f** foi isolado como um óleo marrom, 51%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2861, 2831, 1629, 1335, 1158, 1149, 873.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,34 (s, 2H); 2,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,21 – 2,08 (m, 1H); 1,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H); 1,38 (h, J = 7,4 Hz, 4H); 1,09 – 1,01 (m, 2H); 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206,0; 32,1; 31,9; 24,8; 23,0; 19,3; 13,6; 11,6. **EMAR** calculado para C₉H₁₆OSe (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 221,0439. Encontrado: 221,0443.

1-(Butilselanil)-4-fenilbutan-2-ona (39g): O produto **39g** foi isolado como um óleo marrom, 67%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2831, 1646, 1406, 722, 676.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 – 7,16 (m, 5H); 3,17 (s, 2H); 3,07 – 2,87 (m, 4H); 2,53 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,66 – 1,55 (m, 2H); 1,43 – 1,32 (m, 2H); 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75

MHz, CDCl₃) δ 205,1; 141,1; 128,6; 128,5; 126,3; 41,5; 32,0; 31,1; 30,5; 25,1; 23,0; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₄H₂₀OSe (IQPA-TOF, [M + Na]⁺): 307,0578. Encontrado: 307,0572.

1-(Butilselanil)hexan-2-ona (39h): O produto **39h** foi isolado como um óleo marrom, 77%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2833, 2777, 1642, 1411, 1147, 1004. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,18 (s, 2H); 2,61 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H); 1,69 – 1,54 (m, 4H); 1,43 – 1,28 (m, 4H); 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206,3; 39,8; 32,1; 30,9; 26,5; 25,0; 23,0; 22,4; 13,9; 13,6. **EMAR** calculado para C₁₀H₂₀OSe (IQPA-TOF, [M]⁺): 236,0679. Encontrado: 236,0689.

1-(Benzilselanil)hexan-2-ona (39i): O produto **39i** foi isolado como um óleo marrom, 47%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2833, 1642, 1406, 1149, 735, 676. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 – 7,12 (m, 5H); 3,72 (s, 2H); 3,06 (s, 2H); 2,52 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,55 – 1,44 (m, 2H); 1,29 – 1,20 (m, 2H); 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206,2; 138,5; 129,3; 128,7; 127,1; 40,2; 30,9; 28,2; 26,4; 22,4; 14,0. **EMAR** calculado para C₁₃H₁₈OSe (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 271,0596. Encontrado: 271,0599.

1-(Fenilselanil)hexan-2-ona (39j): O produto **39j** foi isolado como um óleo marrom, 64%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2833, 2775, 1646, 1430, 1391, 1007, 991, 711, 668. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 – 7,45 (m, 2H); 7,38 – 7,23 (m, 3H); 3,59 (s, 2H); 2,56 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,54 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,28 (h, *J* = 7,2 Hz, 3H); 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206,0; 133,4; 129,4; 129,1; 128,0; 40,6; 36,2; 26,2; 22,4; 13,9. **EMAR** calculado para C₁₂H₁₆OSe (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 257,0439. Encontrado: 279,0443.

1-Fenil-2-(fenilselanil)etanona (39k): O produto **39k** foi isolado como um óleo marrom, 93%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2956, 1615, 1527, 1229, 1141, 713, 685, 665. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,35 – 7,20 (m, 3H); 4,17 (s, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 195,1; 135,6; 134,1; 133,4; 133,4; 129,2; 128,8; 128,7; 128,2; 32,8. **EMAR** calculado para C₁₄H₁₂OSe (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 277,0126. Encontrado: 277,0130.

1-(Ciclohexilselanil)hexan-2-ona (39l): O produto **39l** foi isolado como um óleo marrom, 78%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2829, 2758, 1646, 1400, 1216, 1145, 1005, 961.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,23 (s, 2H); 3,01 – 2,91 (m, 1H); 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,08 – 1,94 (m, 2H); 1,71 (s, 2H); 1,60 – 1,56 (m, 2H); 1,52 – 1,44 (m, 2H); 1,37 – 1,26 (m, 6H); 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 207,0; 40,3; 40,0; 34,2; 30,3; 26,8; 26,5; 25,9; 22,4; 14,0. **EMAR** calculado para C₁₂H₂₂OSe (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 263.0909. Encontrado: 263.0913.

1-(Butiltio)hexan-2-ona (39m): O produto **39m** foi isolado como um óleo marrom, 63%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2861, 2833, 2777, 1665, 1411, 1009, 970. **RMN**

¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.18 (s, 2H), 2.59 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,47 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,55 (h, J = 7,9 Hz, 4H); 1,47 – 1,25 (m, 4H); 0,96 – 0,84 (m, 6H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206,3; 41,2; 40,1; 32,1; 31,2; 26,2; 22,4; 22,0; 13,9; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₀H₂₀OS (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 189,1308. Encontrado: 189,1312.

2-(Butiltio)-1-feniletanona (39n): O produto **39n** foi isolado como um óleo marrom, 89%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2861, 2833, 1618, 1402, 1227, 938, 665. **RMN**

¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,51 (dt, J = 7,3 Hz, 3H); 3,77 (s, 2H); 2,56 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,57 (p, J = 7,4 Hz, 2H); 1,38 (h, J = 7,2 Hz, 2H); 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 194,7; 135,5; 133,3; 128,9; 128,7; 37,3; 32,2; 31,2; 22,0; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₂H₁₆OS (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 209,0995. Encontrado: 209,0993.

2-(Butiltio)-1-(3-fluorofenil)etanona (39o): O produto **39o** foi isolado como um óleo marrom, 78%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2861, 2833, 1622, 1536, 1393, 1229,

853, 761, 741. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 7,45 – 7,35 (m, 1H); 7,24 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 3,72 (s, 2H); 2,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 1,55 (p, J = 7,5 Hz, 2H); 1,36 (h, J = 7,2 Hz, 2H); 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193,3; 163,0 (d, J = 248,0 Hz); 137,6 (d, J = 6,2 Hz); 130,4 (d, J = 7,6 Hz); 124,7 (d, J = 3,0 Hz); 120,4 (d, J = 21,5 Hz); 115,6 (d, J = 22,5 Hz); 37,3; 32,2; 31,1; 22,0; 13,7. **EMAR** calculado para C₁₂H₁₅FOS (IQPA-TOF, [M + H]⁺): 227,0901. Encontrado: 227,0896.

2-(Butiltio)-1-(p-tolil)etanona (39p): O produto **39p** foi isolado como um óleo marrom, 82%. **IR** $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 2859, 2829, 1618, 1553, 1235, 1145,

743, 720. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 3,75 (s, 2H); 2,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,57 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,38 (h, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 194,5; 144,2; 133,0; 129,4; 129,0; 37,3; 32,2; 31,2; 22,0; 21,8; 13,7. **EMAR** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OS}$ (IQPA-TOF, $[\text{M} + \text{H}]^+$): 223,1151. Encontrado: 223,1153.

6. ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H , ^{13}C e ^{77}Se .

Trimetil((fenilselanil)etnil)silano (3a)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **3a**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **3a**.

((4-metóxi)fenil)selanil)etino(trimetilsilano) (**3b**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **3b**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **3b**.

Trimetil(((4-(trifluorometil)fenil)selanil)etnil)silano (**3c**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3c**.

Trimetil((naftalen-2-ilselanil)etnil)silano (**3d**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3d**.

(((6-metóxinaftalen-2-il)selanil)etnil)trimetilsilano (3e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3e**.

Trimetil((*o*-toluilselanil)etnil)silano (**3f**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3f**.

(((4-fluorofenil)selanil)etnil)trimetilsilano (3g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3g**.

Hex-1-in-1-il(fenil)seleno (3h)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3h**.

Fenil(feniletinil)selano (3i)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3i**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3i**.

(2-metóxfenil)(feniletinil)selano (**3j**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3j**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3j**.

Fenil(feniletinil)sulfano (**3k**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3k**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3k**.

Trimetil((tiofenil)etinilsilano (**3l**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3l**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3l**.

Trimetil((feniltelanil)etnil)silano (**3m**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **3m**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **3m**.

Butil(hex-1-in-1-il)selano (4a)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4a**.

Benzil(hex-1-in-1-il)selano (4b)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4b**.

Butil(feniletinil)selano (4c)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4c**.

Butil((4-metóxfenil)etnil)selano (4d)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4d**.

Butil(p-toliletilinil)selano (4e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4e**.

Butil((2,4-difluorofenil)etnil)selano (4f)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4f**.

([1,1'-bifenil]-4-iletinil)(butil)selano (4g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4g**.

Butil((3-clorofenil)etnil)selano (4h)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4h**.

Butil((3-fluorofenil)etnil)selano (4i)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **4i**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **4i**.

Butil((4-fluorofenil)etnil)selano (4j)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4j**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4j**.

4-((butilselanyl)etnil)benzonitrila (**4k**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4k**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4k**.

Butil(ciclopropiletinil)selano (4I)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4I**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4I**.

Butil(4-fenilbut-1-in-1-il)selano (4m)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4m**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4m**.

Hex-1-in-1-il(metil)selano (**4n**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4n**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4n**.

Ciclohexil(hex-1-in-1-il)selano (**4o**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4o**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4o**.

((Benzilselanil)etnil)trimetilsilano (**4p**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4p**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4p**.

((Butilselanil)etnil)Trimetilsilano (**4q**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4q**.

Butil(hex-1-in-1-il)sulfano (4r)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4r**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4r**.

Butil(feniletinil)sulfano (4s)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4s**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4s**.

Butil(ciclopropiletinil)sulfano (4t)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4t**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4t**.

Butil((3-fluorofenil)etnil)sulfano (4u)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4u**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4u**.

Butil(p-toliletinil)sulfano (4v)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **4v**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **4v**.

Ciclohexil(hex-1-in-1-il)sulfano (**4w**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **4w**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **4w**.

Etinil(fenil)selano (7a)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7a**.

Benzil(etinil)selano (7b)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7b**.

Etinil(4-metóxfenil)selano (7c)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7c**.

Etinil(o-toluil)selano (7d)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7d**.

Etinil(naftalen-2-il)selano (7e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7e**.

Etinil(6-metóxinaftalen-2-il)selano (7f)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7f**.

Etinil(4-(trifluorometil)fenil)selano (7g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7g**.

Etinil(4-fluorofenil)selano (7h)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7h**.

Etinil(fenil)telano (7i)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **7i**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **7i**.

Etil 6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10a)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10a**.

Etil 4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10b)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10b**.

Etil 6-cloro-4-(fenilselânil)quinolina-2-carboxilato (10c)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10c**.

Etil 6-bromo-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10d)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10d**.

Etil 6-hidróxi-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10e**.

Etil 8-cloro-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10f)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10f**.

Etil 6-metil-4-(fenilselanyl)quinolina-2-carboxilato (10g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10g**.

Etil 6-cloro-4-((6-metóxinaftalen-2-il)selanil)quinolina-2-carboxilato (10h)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10h**.

Etil 6-bromo-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10i)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10i.**

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **10i.**

6-metóxi-2-fenil-4-(fenilselanil)quinolina (**11b**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11b**.

4-(6-metóxi-4-(fenilselanyl)quinolin-2-il)fenol (**11c**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11c**.

6-Metóxi-2-(4-metóxfenil)-4-(fenilselanil)quinolina (**11d**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11d**.

6-Metóxi-4-(fenilselanil)-2-(tiofen-2-il)quinolina (**11e**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11e**.

2-(Furan-2-il)-6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina (**11f**):

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11f**.

2-(2,5-Dimetóxi-4-(fenilselanil)quinolina (11g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11g**.

2-(2,6-Diclorofenil)-6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina (**11h**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11h**.

2-(2,6-Dimetilfenil)-6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina (**11i**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11i**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11i**.

4-(6-Metóxi-4-((4-metóxifenil)selanil)quinolin-2-il)fenol (**11j**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11j**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11j**.

6-Metóxi-2-(2-nitrofenil)-4-(fenilselanil)quinolina (**11k**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11k**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11k**.

4-Metóxi-N-(4-nitrobenzil)anilina (**11l**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11l**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11l**.

4-Metóxi-N-(3-nitrobenzil)anilina (**11m**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11m**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11m**.

N-(2,6-Dimetóxiбензил)-4-metóxiанilina (**11n**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **11n**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **11n**.

Etil 4-(benzilselanil)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (12b)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **12b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **12b**.

Etil 6-metóxi-4-((4-metóxi-fenil)selanil)quinolina-2-carboxilato (12c)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **12c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **12c**.

Etil 6-metóxi-4-(o-tolilselânil)quinolina-2-carboxilato (12d)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **12d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **12d**.

Etil 6-metóxi-4-(naftalen-2-ilselanil)quinolina-2-carboxilato (12e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **12e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **12e**.

Etil 6-metóxi-4-((6-metóxinaftalen-2-il)selanil)quinolina-2-carboxilato (12f)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **12e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **12f**.

Etil 6-metóxi-4-((4-(trifluorometil)fenil)selanil)quinolina-2-carboxilato (12h)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **12h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **12h**.

Etil 4-((4-fluorofenil)selanil)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (12i)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **12i**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **12i**.

Etil 6-metóxi-4-(feniltelanil)quinolina-2-carboxilato (12j)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **12j**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **12j**.

Etil 4-(3-hidróxi-3-metilbut-1-in-1-il)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14a)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **14a**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **14a**.

Etil 6-metóxi-4-((trimetilsilil)etnil)quinolina-2-carboxilato (14b)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **14b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **14b**.

Etil 4-(3-hidróxiprop-1-in-1-il)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14c)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **14c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **14c**.

Etil 4-(4-hidróxibut-1-in-1-il)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14d)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **14d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **14d**.

Etil 6-metóxi-4-((4-metóxfenil)etnil)quinolina-2-carboxilato (14e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **14e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **14e**.

Etil 4-(hex-1-in-1-il)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14f)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **14f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **14f**.

Etil 4-((4-aminofenil)etinil)-6-metóxiquinolina-2-carboxilato (14g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **14g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **14g**.

Etil 6-metóxi-4-((2-nitrofenil)etnil)quinolina-2-carboxilato (14h)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **14h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **14h**.

Etil-6-metóxi-4-(fenilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15a)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15a**.

Etil-6-metóxi-4-((4-metóxfenil)selanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15b)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **15b**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **15b**.

Etil-6-metóxi-4-(o-tolilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15c)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15c**.

Etil-6-metóxi-4-(naftalen-2-ilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15d)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **15d**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **15d**.

Etil-4-(benzilselanil)-6-metóxi-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15e**.

Etil-4-(butilselanil)-6-metóxi-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15f)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15f**.

Etil-6-metóxi-4-(feniltelanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15g**.

Etil-4-(butiltelanil)-6-metóxi-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15h)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15h**.

Etil-6-metil-4-(fenilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15i)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15i**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15i**.

Etil-6-cloro-4-(fenilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15j)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15j**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15j**.

Etil-6-bromo-4-(fenilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15k)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15k**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15k**.

Etil-6-iodo-4-(fenilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (15I)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **15I**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **15I**.

Etil-4-(fenilselanil)-3-(trimetilsilil)quinolina-2-carboxilato (5m)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **5m**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **5m**.

Etil 6-metóxi-4-(fenilselanil)quinolina-2-carboxilato (10a)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **10a**.

1-(1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24a)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24a**.

Espectro de RMN de ⁷⁷Se em CDCl₃ a 57 MHz do composto **24a**.

1-(1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)pyrrolidina (24b)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24b**.

4-(1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)morfolina (**24c**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24c**.

1-(1-fenil-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24d)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24d**.

1-(1-(4-bromofenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24e**.

1-(1-(2,6-diclorofenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24f)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24f**.

1-(1-(2-clorofenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24g**.

1-(1-(2,6-dimetóxiifenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24h)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **24h**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **24h**.

1-(1-(2,6-dimetilfenil)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24i)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24i**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24i**.

1-(1-(furan-2-il)-3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24j)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24j**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24j**.

1-(3-(fenilselenil)-1-(p-tolil)prop-2-in-1-il)piperidina (24k)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24k**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24k**.

1-(4-metil-1-(fenilselenil)pent-1-in-3-il)piperidina (24I)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24I**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24I**.

1-(3-(butilselanyl)-1-(4-metóxfenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24o)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24o**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24o**.

1-(1-(4-metóxfenil)-3-(feniltelenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24p)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24p**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24p**.

1-(1-(2,5-Dimetóxifenil)-3-(fenilselanil)prop-2-in-1-il)piperidina (24q)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24q**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24q**.

1-(3-((4-Fluorofenil)selanil)-1-(4-metóxfenil)prop-2-in-1-il)piperidina (24r)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24r**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24r**.

1-(1-(4-Metóxfenil)-3-((4-(trifluorometil)fenil)selanil)prop-2-in-1-il)piperidi-na (24s)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24s**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24s**.

1-(1-(4-Metóxfenil)-3-(feniltio)prop-2-in-1-il)piperidina (24t)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **24t**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **24t**.

1-(3-bromo-1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)alil)piperidina (26a)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **26a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **26a**.

Espectro de RMN de ⁷⁷Se em CDCl₃ a 57 MHz do composto **26a**.

1-(3-iodo-1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)alil)piperidina (26b)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **26b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **26b**.

Espectro de RMN de ^{77}Se em CDCl_3 a 57 MHz do composto **26b**.

(E)-1-(1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)alil)piperidina (**27**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **27**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **27**.

Espectro de RMN de ^{77}Se em CDCl_3 a 57 MHz do composto **27**.

(E)-7-(4-metóxfenil)-2-metil-5-(fenilselenil)-7-(piperidin-1-il)hept-5-en-3-in-2-ol (**31a**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **31a**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **31a**.

Espectro de RMN de ^{77}Se em CDCl_3 a 57 MHz do composto **31a**.

(E)-6-(4-metóxfenil)-4-(fenilselenil)-6-(piperidin-1-il)hex-4-en-2-in-1-ol (**31b**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **31b**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **31b**.

(E)-7-(4-metóxfenil)-5-(fenilselenil)-7-(piperidin-1-il)hept-5-en-3-in-1-ol (**31c**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **31c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **31c**.

(E)-1-(1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)non-2-en-4-in-1-il)piperidina (**31d**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **31d**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **31d**.

(E)-1-(1-(4-metóxfenil)-5-(naftalen-1-il)-3-(fenilselenil)pent-2-en-4-in-1-il)piperidina (**31e**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **31e**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **31e**.

(*E*)-1-(1-(4-metóxfenil)-3-(fenilselenil)-5-(*p*-tolil)pent-2-en-4-in-1-il)piperidina (**31f**).

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **31f**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **31f**.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (**32a**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **32a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **32a**.

Espectro de RMN de ^{77}Se em CDCl₃ a 57 MHz do composto **32a**.

Espectro de HMBC $^{77}\text{Se}/^1\text{H}$ em CDCl₃ a 400 MHz do composto **32a**.

4-(2,6-Dimetóxilfenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (**32b**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **32b**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **32b**.

Espectro de RMN de ^{77}Se em CDCl_3 a 57 MHz do composto **32b**.

Espectro de HMBC $^{77}\text{Se}/^1\text{H}$ em CDCl_3 a 400 MHz do composto **32b**.

4-(2,5-Dimetóxiifenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (**32c**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **32c**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **32c**.

2,3-bis(Fenilselanyl)-4-(p-tolil)-4H-selenocromeno (**32d**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **32d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **32d**.

4-Fenil-2,3-bis(fenilselanyl)-4H-selenocromeno (**32e**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **32e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **32e**.

4-(4-Bromofenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (**32f**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **32f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **32f**.

6-Fluoro-4-(4-metóxfenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-selenocromeno (**32i**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **32i**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **32i**.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis(fenilselanil)-4H-tiocromeno (**32j**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **32j**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **32j**.

(4-(4-Metóxfenil)-4H-telurocromeno-2,3-di-il)bis(fenilselano) (**32k**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **32k**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **32k**.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis(naftalen-2-ilselanyl)-4H-selenocromeno (**33b**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **33b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **33b**.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis(o-tolilselanil)-4H-selenocromeno (**33c**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **33c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **33c**.

2,3-bis((4-Fluorofenil)selanil)-4-(4-metóxfenil)-4H-selenocromeno (**33d**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **33d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **33d**.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis((4-(trifluorometil)fenil)selanil)-4H-selenocromeno (**33e**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **33e**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **33e**.

(4-(4-Metóxfenil)-4H-selenocromeno-2,3-di-il)bis(fenilsulfano) (**33f**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **33f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **33f**.

4-(4-Metóxfenil)-2,3-bis((4-(trifluorometil)fenil)telanil)-4H-selenocromeno (**33g**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **33g**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **33g**.

4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanyl)-4H-selenocromeno (**34a**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **34a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **34a**.

4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanyl)-2-deutério-4H-selenocromeno (**34b**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **34b**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **34b**.

(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)(4-nitrofenil)metanol (**34c**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **34c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **34c**.

(4-(4-Metóxifenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)trimetilsilano (**34d**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **34d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **34d**.

2,4-bis(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromeno (**36a**):

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **36a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **36a**.

2-(4-Clorofenil)-4-(4-metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromeno (**36b**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **36b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **36b**.

4-(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)benzonitrila (**36c**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **36c**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **36c**.

1-(4-(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanil)-4H-selenocromen-2-il)fenil)etanona (36d)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **36d**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **36d**.

3-(4-(4-Metóxfenil)-3-(fenilselanyl)-4H-selenocromen-2-il)benzaldeído (**36e**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **36e**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **36e**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-1-fenilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38a**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38a**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-1-(4-metóxfenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38b**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38b**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-1-(p-tolil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38c**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **38c**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **38c**.

(Z)-2-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(butilselanil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38d**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38d**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-1-(3-clorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38e**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **38e**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **38e**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-1-(3-fluorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38f**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38f**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-1-(4-fluorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38g**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38g**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-1-(2,4-difluorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38h**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38h**.

(Z)-2-(1-(butilselanil)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38j**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **38j**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **38j**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-1-ciclopropilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38k**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **38k**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **38k**.

(Z)-2-(1-(butilselanil)-4-fenilbut-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38I**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38I**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38I**.

(Z)-2-(1-(benzilselanil)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38m**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38m**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38m**.

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenil-2-(fenilselanil)vinil)-1,3,2-dioxaborolano (**38n**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **38n**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **38n**.

(Z)-2-(2-((2-metóxfenil)selanil)-1-fenilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38o**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38o**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38o**.

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(fenilselanil)hex-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**38p**):

Espectro de RMN ^1H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38p**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38p**.

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(metilselanil)hex-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (**38q**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38q**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38q**.

(Z)-2-(1-(ciclohexilselanil)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38r**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38r**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38r**.

(Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenil-2-(feniltio)vinil)-1,3,2-dioxaborolano (**38s**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **38s**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **38s**.

(Z)-2-(1-(butiltio)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38t**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38t**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38t**.

(Z)-2-(2-(butiltio)-1-fenilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38u**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38u**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38u**.

(Z)-2-(2-(butiltio)-1-(p-tolil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38v**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38v**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38v**.

(Z)-2-(2-(butiltio)-1-(3-fluorofenil)vinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38w**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **38w**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **38w**.

(Z)-2-(2-(butiltio)-1-ciclopropilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38x**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38x**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38x**.

(Z)-2-(1-(ciclohexiltio)hex-1-en-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38y**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **38y**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **38y**.

(Z)-2-(2-(butilselanil)-deuterio-1-fenilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**38z**)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **38z**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **38z**.

2-(butilselanil)-1-feniletanona (**39a**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39a**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39a**.

2-(butilselanil)-1-(p-tolil)etanona (**39b**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39b**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39b**.

2-(butilselanil)-1-(4-metóxfenil)etanona (**39c**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39c**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39c**.

2-(butilselanyl)-1-(3-fluorofenil)etanona (**39d**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39d**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39d**.

1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(butilselanil)etanona (39e)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39e**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39e**.

2-(butilselanyl)-1-ciclopropiletanona (**39f**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39f**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39f**.

1-(butilselanil)-4-fenilbutan-2-ona (39g)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39g**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39g**.

1-(butilselanil)hexan-2-ona (39h)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39h**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39h**.

1-(benzilselanil)hexan-2-ona (**39i**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39i**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39i**.

1-(fenilselânil)hexan-2-ona (39j)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **39j**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **39j**.

1-fenil-2-(fenilselanil)etanona (39k)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39k**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39k**.

1-(ciclohexilselanil)hexan-2-ona (39I)

Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 , a 300 MHz do composto **39I**.

Espectro RMN ^{13}C em CDCl_3 a 75 MHz do composto **39I**.

1-(butiltio)hexan-2-ona (**39m**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39m**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39m**.

2-(butiltio)-1-feniletanona (**39n**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39n**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39n**.

2-(butiltio)-1-(3-fluorofenil)etanona (**39o**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39o**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39o**.

2-(butiltio)-1-(p-tolil)etanona (**39p**)

Espectro de RMN ¹H em CDCl₃, a 300 MHz do composto **39p**.

Espectro RMN ¹³C em CDCl₃ a 75 MHz do composto **39p**.

7. REFERÊNCIAS

1. Disponível em: <http://www.unesco.org/new/pt/brasil/pt/about-this-office/prizes-and-celebrations/2019-international-year-of-the-periodic-table-of-chemical-elements/> Acessado 17/02/2020. (b)Toma, H. E. *Quim. Nova* **2019**, 42, 468.
2. Jensen, W. B. *J. Chem. Educ.* **1997**, 74, 1063.
3. Wrobel, J. K.; Power, R.; Toborek, M. *IUBMB* **2016**, 68, 97.
4. Comasseo, J. V.; Ferreira, J. T. B.; Canto, M. M. *Quim. Nova* **1979**, 58.
5. Huber, P. C.; de Fátima, A.; Almeida, W. P. *Quim. Nova*, **2008**, 31, 1170.
6. Mlochowski, J.; Kloc, K.; Lisiak, R.; Potaczal, P.; Wójtowicz, H. *Arkivoc* **2007**, (vi), 14.
7. Artem'ev, A. V.; Gusarova, N. K.; Malysheva, S. F.; Kraikivskii, P. B.; Belogorlova, N. A.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **2010**, 21, 3724.
8. Balkrishna, S. J.; Bhakuni, B. S.; Chopra, D.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5394.
9. (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (b) Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, 84, 69.
10. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662. (b) Manarin, F.; Gay, R. M.; Schneider, C. C.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701. (c) Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6495.
11. Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1301. (b) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2803. (c) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 944. (d) Reich, H. J.; Bevan, M. J.; Gudmundsson, B. Ö.; Puckett, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3436. (e) Reich, H. J.; Bowe, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8994.
12. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.
13. Pearson, R. G.; Sobel, H.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 319.
14. Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoski, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469.
15. Arase, A.; Masuda, Y. *Chem. Lett.* **1976**, 785.
16. Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Vasconcelos, S. N. S.; Manarin, F.; Souza, F. B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2809.
17. Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani, H. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 244.

18. García-Melchor, M.; Braga, A. A. C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626.
19. Laitinen, R.; Oilunkaniemi, R. *Selenium and Tellurium reagents: In Chemistry and Materials Science*. De Gruyter, **2019**.
20. Shabaan, S.; Ba, L. A.; Abbas, M.; Burkholz, T.; Denkert, A.; Gohr, A.; Wessjohann, L. A.; Sasse, F.; Weber, W.; Jacob, C. *Chem. Commun.* **2009**, 4702. (b) Cui, F.; Chen, J.; Mo, Z.; Su, S.; Chen, Y.; Ma, X.; Tang, H.; Wang, H.; Pan, Y.; Xu, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 930. (c) Liu, H.; Fang, Y.; Yin, L.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10866. (d) Shaaban, S.; Sasse, F.; Burkholz, T.; Jacob, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3610.
21. Cui, F.-h.; Chen, J.; Mo, Z.-y.; Su, S.-x.; Chen, Y.-y.; Ma, X.-l.; Tang, H.-t.; Wang, H.-s.; Pan, Y.-m.; Xu, Y.-l. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 925.
22. Tao, Z.; Gilbert, B. B.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19161.
23. Bharate, J. B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42020.
24. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
25. Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
26. Skraup, Z. H. *Berichte* **1880**, *13*, 2086.
27. Gao, G.; Niu, Y.; Yan, Z.; Wang, H.; Wang, G.; Shaukat, A.; Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1305.
28. Povarov, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.
29. (a) Pericherla, K.; Kumar, A.; Jha, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4078. (b) Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthilkumaran, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1468. (c) Chen, M.; Sun, N.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5574.
30. (a) Leardini, R.; Nanni, D.; Tundo, A.; Zanardi, G.; Ruggieri, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1842. (b) Heather, H.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2004**, *06*, 4913.
31. Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1562.
32. Meyet, C. E.; Larsen, C. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9835.
33. (a) Liu, G.; Qian, J.; Hua, J.; Cai, F.; Li, X.; Leu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1147. (b) Liu, G.; Qian, J.; Hua, J.; Cai, F.; Li, X.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1147.
34. Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245. (b) Foley, M.; Tilley, L. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 55. (c) Gorka, A. P.; Dios, A.; Roepe, P. D. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5231. (d) McNulty, J.; Vemula, R.; Bordón, C.; Yolken, R.; Jones-Brando, L. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 255.

35. Jin, J.; Guidi, S.; Abada, Z.; Amara, Z.; Selva, M.; George, M. W.; Poliakoff, M. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2439. (b) Bao, L.; Liu, J.; Xu, L.; Hu, Z.; Xu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1870. (c) Ahmed, W.; Zhang, S.; Yu, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 261.
36. Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5476. (b) Bharate, J. B.; Wani, A.; Sharma, S.; Reja, S. I.; Kumar, M.; Vishwakarma, R.; Kumar, A.; Bharate, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6267. (d) Sakai, N.; Tamura, K.; Shimamura, K.; Ikeda, R.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 836. (f) Li, X.; Mao, Z.; Wang, Y.; Chen, W.; Lin, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3858.
37. Bagdi, A. K.; Santra, S.; Rahman, M.; Majee, A.; Hajra, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 24034.
38. (a) Esmaeilpour, M.; Javidi, J.; Chin, J. *Chem. Soc.* **2015**, *62*, 328. (b) Venkanna, A.; Swapna, K.; Rao, P. V. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 15154.
39. Lauder, K.; Toscani, A.; Scalacci, N.; Castagnolo, D. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14091. (b) Easton, N. R.; Donald, R. C.; Dillard, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 448.
40. Pinhua, L.; Zhang, Y.; Wang, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2045. (b) Islam, M. M.; Roy, A. S.; Islam, S. M. *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 1128.
41. Zhang, Q.; Chen, J.; Gao, W.; Ding, J.; Wu, H. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 809. (b) Ju, Y.; Li, C.; Varma, R. S. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 891.
42. Wünsch, M.; Senger, J.; Schultheisz, P.; Schwarzbich, S.; Schmidtkunz, K.; Michalek, C.; Klab, M.; Goskowitz, S.; Borchet, P.; Praetorius, L.; Sippl, W.; Jung, M.; Sewald, N. *Chem. Med. Chem.* **2017**, *12*, 2044. (b) Mao, F.; Li, J.; Wei, H.; Huang, L.; Li, X. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*, 995. (c) Di Pietro, O.; Alencar, N.; Esteban, G.; Viayna, E.; Szalaj, N.; Vázquez, J.; Juárez-Jiménez, J.; Sola, I.; Pérez, B.; Solé, M.; Unzeta, M.; Muñoz-Torrero, D.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4835.
43. Peshkov, V.; Pereshivko, O.; Eychen, E. V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3790. (b) Yoo, W.; Zhao, L.; Li, C. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 43.
44. Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; Moglie, Y.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3093. (b) Ren, G.; Zhang, J.; Duan, Z.; Cui, M.; Wu, Y. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 75.
45. Wei, C.; Li, Z.; Li, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473. (b) Feng, H.; Ermolat'ev, D. S.; Song, G.; Van der Eycken, E. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7608.
46. Sarode, P. B.; Bahekar, S. P.; Chandak, H. S. *Synlett* **2016**, *27*, 2209.
47. Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153.

48. (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662. (b) Manarin, F.; Gay, R. M.; Schneider, C. C.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701. (c) Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6495.
49. Samanta, P. K.; Banerjee, R.; Richards, R. M.; Biswas, P. *Appl. Organometal Chem.* **2018**, 32, 1.
50. Stefani, H. A.; Manarin, F.; Khan, A. N.; Vasconcelos, S. N. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6, 1236.
51. Sakhuja, R.; Pereicherla, K.; Bajaj, K.; Khungar, B.; Kumar, A. *Synthesis* **2016**, 48, 4305.
52. Lakehal, S.; Ouddai, N.; Hannachi, D.; Bououdina, M. *Int. J. Quantum Chem.* **2013**, 113, 1447.
53. Zheng, B.; Gong, Y.; Xu, H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5342.
54. Shindoh, N.; Tokuyama, H.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7451.
55. Freitas, A. L. D. de; *Análise do efeito antifúngico de compostos sintéticos sobre Cryptococcus spp.* **2019**, 97 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Biotecnologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
56. Stefani, H. A.; Guarezemini, A. S.; Cella, R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7871. (b) Vasconcelos, S. N. S.; Reis, J. S.; de Oliveira, I. M.; Balfour, M. N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2019**, 75, 1865.
57. Barbeiro, C. S.; Vasconcelos, S. N. S.; de Oliveira, I. M.; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Maganhi, S. H.; Stefani, H. A. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 8173.
58. Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4893.
59. Zhang, X.; Liu, Baoqing, L.; Shu, X.; Gao, Y.; Lv, H.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 501.
60. Lasányi, D.; Mészáros, A.; Novák, Z.; Tolnai, G. L. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8281.
61. Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 254. (b) Szudkowska-Freatczal, J.; Hreczycho, G.; Pawluc, P. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 730.
62. Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 697.
63. De Oliveira, I. M.; Vasconcelos, S. S. N.; Barbeiro, C. S.; Correra, T. C.; Shamim, A.; Pimenta, D. C.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Manarin, F. *New J. Chem.* **2017**, 41, 9884.
64. Ito, H.; Arimoto, K.; Sensui, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3977.
65. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.
66. Gall, E. L.; Sengmany, S.; Hauréna, C.; Léonel, E.; Martens, T. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 736, 27.

- 67.** (a) Soualmi, S.; Dieng, M.; Ourari, A.; Gningue-Sall, D.; Jouikov, V. *Electrochimica Acta* **2015**, *158*, 457. (b) Ahmed, M. A. K.; Wragg, D. S.; Nilsen, O.; Fjellvag, H. *Z. Anorg. Chem.* **2014**, *640*, 2956.
- 68.** Darbem, M. P.; Esteves, H. A.; de Oliveira, I. M.; Pimenta, D. C.; Stefani, H. A. *ChemCatChem*. **2020**, *12*, 576.
- 69.** Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3297.
- 70.** Zhang, Z.; Wu, L.; Liao, J.; Wu, W.; Jiang, H.; Li, J.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7594.
- 71.** Gao, Q.; Li, S.; Pan, Y.; Xu, Y.; Wang, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3775.
- 72.** Sakthivel, K.; Srinivasan, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3386. (b) Sakthivel, K.; Srinivasan, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2781.
- 73.** Liu, H.; Wei, Y.; Cai, C. *Synlett* **2016**, *27*, 2778.
- 74.** Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4691.
- 75.** Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.
- 76.** (a) Kumar, D.; Sharma, P.; Singh, H.; Nepali, K.; Gupta, G. K.; Jain, S. K.; Ntie-Kang, F. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 36977. (b) Harel, D.; Schepmann, D.; Prinz, H.; Brun, R.; Schmidt, T. J.; Wünsch, B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7442. (c) Machado, N. F. L.; Marques, M. P. M. *Curr. Bioact. Compd.* **2010**, *6*, 76. (d) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469. (e) van Otterlo, W. A. L.; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996. (f) Joulain, D.; Tabacchi, R. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1769.
- 77.** Pratap, R.; Ram, V. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476.
- 78.** (a) Sashida, H.; Yoshida, M.; Minamida, H.; Teranishi, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 405. (b) Sashida, H.; Minamida, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, *12*, 1665.
- 79.** Sayers, J.; Payne, R. J.; Winssinger, N. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 896. (b) Engman, L.; Persson, J.; Vessman, T. K.; Ekstrom, M.; Berglund, M.; Andersson, C.-M. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, *19*, 441. (c) Nyska, A.; Waner, T.; Pirak, M.; Albeck, M.; Sredni, M. *Arch. Toxicol.* **1989**, *63*, 386.
- 80.** Mousa, R.; Dardashti, R. N.; Metanis, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15818. (b) Weekley, C. M.; Harris, H. H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8870. (c) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596. (d) Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2027.

81. He, X.; Wang, H.; Cai, X.; Li, Q.; Tao, J.; Shang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7191. (b) Fürstner, A. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 778-789; (c) Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170. (d) Wang, M.; Ren, K.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1586. (e) Xu, T.; Yu, Z.; Wang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2113. (f) Cantagrel, G.; de Carné-Carnavalet, B.; Mayer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262.
82. Goulart, T. A. C.; Kazmirski, J. A. G.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 96.
83. Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.-L.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2739.
84. Rusakova, I. L.; Rusakov, Y. Y.; Krivdin, L. B. *Magn. Reson. Chem.* **2014**, *52*, 500. (b) Rusakov, Y. Y.; Krivdin, L. B.; Orlov, N. V.; Ananikov, V. P. *Magn. Reson. Chem.* **2011**, *49*, 570. (c) Ramaswamy, K.; Tulskey, E. G.; Long, J. R.; Kao, J. L.-F.; Hayes, S. E. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1177. (d) Krivdin, L. B.; Rusakov, Y. Y. *eMagRes.* **2014**, *3*, 87.
85. Rusakov, Y. Y.; Rusakova, I. L. *Int. J. Quantum Chem.* **2019**, *119*, 1.
86. Denmark, S. E.; Collins, W. R.; Cullen, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3490.
87. Armstrong, M. K.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6173.
88. Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, T. *Chem. Lett.* **2000**, 982.
89. Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.
90. Lee, J.-E.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2008**, 733.
91. Moure, A. L.; Arrayás, R. G.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219.
92. (a) Armstrong, M. K.; Goodstein, M. B.; Lalic, G. *J. Am. Chem.* **2018**, *140*, 10233. (b) Cheng, L.-J.; Mankad N. P. *J. Am. Chem.* **2017**, *139*, 10200-10203. (c) Cheng, L.-J.; Islam, S. M.; Mankad, N. P. *J. Am. Chem.* **2018**, *140*, 1159. (d) Uehling, M. R.; Suess, A. M.; Lalic, G. *J. Am. Chem.* **2015**, *137*, 1424. (e) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307. (f) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
93. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*, Cengage Learning, 2010.
94. Wrackmeyer, B. *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* **1978**, *12*, 227.
95. (a) Arikawa, Y.; Hasuoka, A.; Nishida, H.; Hirase, K.; Inatomi, N.; Takagi, T.; Tarui, N.; Kawamoto, M.; Imanishi, A.; Itoh, F.; Kajino, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2037. (b) Schulz, R.; Atef, A.; Becker, D.; Gottschalk, F.; Tauber, C.; Wagner, S.; Arkona, C.; Abdel-Hafez,

- A. A.; Farag, H. H.; Rademnn, J.; Wolber, G. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1218. (c) Xu, X.-B.; Lin, Z.-H.; Liu, Y.; Guo, J.; He, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2716.
- 96.** Montecvecchio, P. C.; Navacchi, M. L.; Spagnolo, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5846.
- 97.** Zou, L.-H.; Priebbenow, D. L.; Wang, L.; Mottweiler, J.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2558.
- 98.** Dias, R. M. P.; Burtoloso, A. C. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3034.
- a.Senatore, R.; Castoldi, L.; Ielo, L.; Holzer, W.; Pace, V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2685.
- 99.** Leal, D. M. *Síntese de 4-organocalcogenoil-1H-1,2,3-triazol: funcionalização da unidade triazólica via acoplamento de Negishi catalisado por níquel.* **2012**. 162 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

8. CURRÍCULO

Isadora Maria de Oliveira

email: isadorismaria@gmail.com

Telefone: +55 11 98120-5109

Formação

Universidade de São Paulo

São Paulo, Brasil

Doutorado em Química Fundamental (Química Orgânica)

2016-2020

- Projeto de Pesquisa: Alquinos calcogênicos: Síntese e aplicações em reações multicomponentes para a obtenção de núcleos quinolínicos, propargilaminas e ésteres vinil β -borilados.
- Orientador: Prof. Dr. Hélio A. Stefani
- Bolsista: FAPESP

Universidade do Oeste do Paraná – Unioeste

Paraná, Brasil

Bacharel – Química

2011- 2016

- Projeto de pesquisa: Reações multicomponentes: Síntese de derivados quinolínicos
- Orientadora: Prof. Dr^a. Flávia Manarin

Publicações

• Publicações da tese:

- 1) **Ytterbium(III)-catalyzed three-component reactions: synthesis of 4-organoselenium-quinolines**
2016 Isadora M. de Oliveira, Stanley S. N. Vasconcelos, Cristiane S. Barbeiro, Thiago C. Correra, Anwar Shamim, Daniel C. Pimenta, Ignez Caracelli, Julio Zukerman-Schpector, Hélio A. Stefani, Flávia Manarin.
New Journal of Chemistry, DOI: 10.1039/c7nj01803g
- 2) **Copper(I)/succinic acid cooperatively catalyzed one-pot synthesis of organoselenium-propargylamines via A^3 -coupling**
2017 Isadora M. de Oliveira, Daniel C. Pimenta, Julio Zukerman-Schpector, Hélio A. Stefani, Flávia Manarin.
New Journal of Chemistry, DOI: 10.1039/c8nj01543k
- 3) **Ytterbium-catalyzed formal [4+2] cycloaddition: Synthesis of chalcogen-quinolines 3-unsubstituted**
2018 Isadora M. de Oliveira, Mariana P. Darbem, C. Henrique A. Esteves, Daniel C. Pimenta, Julio Zukerman-Schpector, Hélio A. Stefani, Flávia Manarin.
Tetrahedron Letters, DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.09.022

- 4) **Iron (III)-Promoted Synthesis of Substituted 4H-Chalcogenochromenes and Chemoselective Functionalization**
2019 Isadora M. de Oliveira, C. Henrique A. Esteves, Mariana P. Darbem, Daniel C. Pimenta, Julio Zukerman-Schpector, Antonio G. Ferreira, Hélio A. Stefani, Flávia Manarin.
Advanced Synthesis & Catalysis, DOI: 10.1002/adsc.201900142

- 5) **Stereo- and Regioselective Cu-Catalyzed Hydroboration of Alkynyl Chalcogenoethers**
2020 Isadora M. de Oliveira, C. Henrique A. Esteves, Mariana P. Darbem, Arthur Sartorelli, Thiago C. Correra, André F. Rodrigues-Oliveira, Daniel C. Pimenta, Julio Zukerman-Schpector, Hélio A. Stefani, Flávia Manarin.
ChemCatChem, DOI: 10.1002/cctc.202000395R1

• Publicações em colaboração

- 6) **Functionalization of protected tyrosine via Sonogashira reaction: synthesis of 3-(1,2,3-triazolyl)-tyrosine**
2016 Stanley N. S. Vasconcelos, Anwar Shamim, Bakhat Ali, Isadora M. de Oliveira, Hélio A. Stefani.
Molecular Divers, DOI: 10.1007/s11030-015-9642-y

- 7) **Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Palladium Complexes of Hydroxynaphthalene-2-Oxazolines**
2017 Cristiane S. Barbeiro, Stanley N. S. Vasconcelos, Isadora M. de Oliveira, Julio Zukerman-Schpector, Ignez Caracelli, Stella H. Maganhi, Hélio A. Stefani.
Chemistry Select, DOI: 10.1002/slct.201701197

- 8) **Synthesis of Glycosyl Azides and Their Applications Using CuAAC Click Chemistry to Generate Bis- and Tris(triazolyl)glycosyl Derivatives**
2017 Anwar Shamim, Stanley N. S. Vasconcelos, Isadora M. de Oliveira, Joel S. Reis, Daniel C. Pimenta, Julio Zukerman-Schpector, Hélio A. Stefani.
Synthesis, DOI: 10.1055/s-0036-1589090

- 9) **Ytterbium (III) triflate/Sodium Dodecyl Sulfate: A Versatile Recyclable and Water-Tolerant Catalyst for the Synthesis of Bis(indolyl)methanes (BIMs)**
2018 Bruna Luisa Tornquist, Gabriel de Paula Bueno, Julia Caroline Manzano Willig, Isadora M. de Oliveira, Hélio A. Stefani, Jamal Rafique, Sumbal Saba, Bernardo Almeida Iglesias, Giancarlo V. Botteselle, Flávia Manarin.
Chemistry Select, DOI: 10.1002/slct.201800673

- 10) **Síntese de Bis(indolil)metanos Utilizando Fe₃O₄ Nanoparticulado como um Catalisador Robusto, Eficiente e Recuperável Magneticamente sob Condição Livre de Solvente**
2018 Julia Caroline Manzano Willig, Alexandra A Amaral, Jamal Rafique, Sumbal Saba, Stéfani Valiati, Isadora M. de Oliveira, Hélio A. Stefani, Flávia Manarin, Giancarlo V. Botteselle.
Revista Virtual de Química, DOI: 10.21577/1984-6835.20180108

- 11) **Synthesis of amidoglucals and glucal esters via carbonylative coupling reactions of 2-iodoglucal using Mo(CO)₆ as a CO source**
 2019 Mariana P. Darbem, Karina S. Kanno, **Isadora M. de Oliveira**, C. Henrique A. Esteves, Daniel C. Pimenta, Hélio A. Stefani.
New Journal of Chemistry, DOI: 10.1039/c8nj04540b
- 12) **Synthesis of symmetrical biaryl compounds by homocoupling reaction**
 2019 Stanley N. S. Vasconcelos, Joel S. Reis, **Isadora M. de Oliveira**, Michael N. Balfour, Hélio A. Stefani.
Tetrahedron, DOI: 10.1016/j.tet.2019.02.001
- 13) **Stereoselective Oxa-Michael Addition of Tyrosine to Propargyl Aldehyde/Esters: Formation of Benzofurans and Flavones**
 2019 Stanley N. S. Vasconcelos, **Isadora M. de Oliveira**, Anwar Shamim, Julio Zukerman-Schpector, Daniel C. Pimenta, Hélio A. Stefani.
Advanced Synthesis & Catalysis, DOI: 10.1002/adsc.201900564
- 14) **Synthesis of amidoglucals and glucal esters via carbonylative coupling reactions of 2-iodoglucal using Mo(CO)₆ as a CO source**
 2019 Mariana P. Darbem, C. Henrique A. Esteves, **Isadora M. de Oliveira**, Joel S. Reis, Daniel C. Pimenta, Hélio A. Stefani.
RSC Advances, DOI: 10.1039/c9ra00523d
- 15) **Palladium-Catalyzed Thio- and Selenocarbonylation of 2-Iodoglycals**
 2019 Mariana P. Darbem, C. Henrique A. Esteves, **Isadora M. de Oliveira**, Daniel C. Pimenta, Hélio A. Stefani.
ChemCatChem, DOI: 10.1002/cctc.201901403
- 16) **A comparative study between Cu(INA)₂-MOF and [Cu(INA)₂(H₂O)₄] complex for a click reaction and the Biginelli reaction under solvent-free conditions**
 2020 Julia C. Mansano Willig, Gustavo Granetto, Danielly Reginato, Felipe R. Dutra, Érica Fernanda Poruczinski, **Isadora M. de Oliveira**, Hélio A. Stefani, Sílvia D. de Campos, Élvio A. de Campos, Flávia Manarin, Giancarlo V. Botteselle.
RSC Adv., DOI: 10.1039/C9RA10171C
- 17) **Cytotoxicity of 4-substituted quinoline derivatives: Anticancer and antileishmanial**
 2020 Claudia A. Costa, Rayssa M. Lopes, Leticia S. Ferraz, Gabriela N. N. Esteves, Juliana F. Di Iorio, Aline A. Souza, **Isadora M. de Oliveira**, Flávia Manarin, Wagner, A. S. Judice, Helio A. Stefani, Tiago Rodrigues.
Bioorganic & Medicinal Chemistry, DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115511

Habilidades

- 1) **Laboratório:** Pesquisa na literatura (plataformas Scifinder e Reaxys), Experiência em compra e armazenamento de reagentes, Interpretação e operação das técnicas como: pesquisa, Infravermelho *in situ*, Espectroscopia no infravermelho, Ressonância magnética nuclear, Espectrometria de massas, Cromatografia líquida de alta performance, Gerenciamento de projetos.
- 2) **Computador:** Microsoft Office, ChemBio Draw, MestReNova, MestReC, Avogadro.

- 3) **Idiomas:** Português nativo, Inglês intermediário e Espanhol básico.

Pôsteres

- 1) *Synthesis of 4-Organoselenium-quinolines via Povarov Reaction: Application in the Copper-Free Sonogashira Cross-coupling Reaction.* IUPAC 49th General Assembly (2017) – São Paulo – Brasil.
- 2) *One-pot Synthesis of Organochalcogen-propargylamines via A³-coupling Employing Copper(I)/Succinic Acid Cooperative Catalyst System.* 19th Tetrahedron Symposium (2018) - Riva del Garda – Itália.
- 3) *Ytterbium-catalyzed formal [4+2] Cycloaddition: Synthesis of 3-unsubstituted Chalcogen-quinolines.* 20th Tetrahedron Symposium (2019) – Bangkok – Tailândia.

Voluntário/Ensino

- Palestrante no Projeto Rondon: Iniciativa brasileira para levar conhecimentos em regiões menos privilegiadas (2014).
- Bolsista pelo MEC no programa de PETq (Programa de Ensino Tutorial de Química) (2013-2016) – UNIOESTE.
- Monitora na disciplina de Compostos Heterocíclicos (2017 e 2019) – USP.
- Avaliadora no 27º Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP – SIICUSP.