

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**Desenvolvimento de Metodologias de Ciclização de
Selenoacetilenos e Selenetos Vinílicos para Formação
de Heterociclos Indólicos**

Felipe Lange Coelho

Porto Alegre, Agosto de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Felipe Lange Coelho

**Desenvolvimento de Metodologias de Ciclização de
Selenoacetenos e Selenetos Vinílicos para Formação
de Heterociclos Indólicos**

Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do grau de Doutor em
química

Prof^ª Dra. Leandra F. Campo
(Orientador)

Prof^º Dr. Paulo H. Schneider
(Co-Orientador)

Porto Alegre, Agosto de 2018.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre agosto de 2014 e agosto de 2018, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob orientação da Professora Doutora Leandra Franciscato Campo e coorientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Antônio Luiz Braga




Prof. Dr. Éder João Lenardão



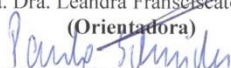
Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo



Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke



Prof. Dra. Leandra Franciscato Campo
(Orientadora)



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
(Coorientador)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Paulo e Liane, e à minha irmã, Fernanda, por todo o suporte ao longo dessa jornada acadêmica e da vida, pelos conselhos, companhia, motivação e por toda a estrutura material e emocional que vocês me proporcionaram.

A Fernanda, minha namorada, pelos momentos de alegria, carinho, pelos desafios enfrentados e principalmente, por me fazer enxergar a vida por um novo ângulo.

A todos os meus familiares pelo incentivo e colaboração.

À Prof^a Dra. Leandra Campo pela orientação desde a iniciação científica, pela oportunidade de trabalhar com pesquisa científica e descobrir o meu futuro profissional, pelo apoio no desenvolvimento de projetos e por todos os ensinamentos e conselhos.

Ao Prof. Dr. Paulo Schneider pelo acolhimento no laboratório, pelas condições necessárias para realizar esse trabalho e principalmente, pelo companheirismo e orientação nos desafios que surgiram nesse período.

Ao Prof. Dr. Fabiano Rodembusch pela amizade e orientação ao longo de todos esses anos e, principalmente, pelos conselhos e reflexões em momentos importantes dessa trajetória.

Aos amigos, pelas risadas e pelos momentos de descontração.

Aos colegas de laboratório, em especial do E208 e LAMOCA 302, pelo excelente convívio, pelas discussões científicas ou não, pelo apoio e por fim, pelo companheirismo, essencial ao desenvolvimento de qualquer trabalho.

A essa universidade, seus professores e técnicos, pela infraestrutura e ensino de qualidade e por me proporcionarem crescimento pessoal e profissional.

Ao longo de quase uma década, é difícil mencionar os nomes de todas as pessoas importantes que tive o privilégio de conviver e aprender, colegas de graduação, de laboratório, técnicos, servidores, pessoas que passam pela nossa vida para somar e fazer os dias mais fáceis.

E por fim, agradeço aos órgãos de fomento CAPES, CNPq, FAPERGS e INCT-Catalise.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Química do selênio e uma breve abordagem da sua evolução	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
2.1 Selenetos alquinílicos e vinílicos.....	7
2.1.1 Selenoacetilenos	7
2.1.2 Selenetos Vinílicos	14
2.2 Indóis	21
2.2.1 Aspectos Gerais	21
2.2.2 Síntese de indóis: ciclização de Fischer	23
2.2.3 Síntese de indóis: ciclização de alquinilanilinas.....	26
2.2.4 Síntese de indóis: ciclização reductiva.....	32
2.2.5 Síntese de indóis: ciclização via amidas, enaminas e estirenos.....	34
2.2.6 Selenilindóis	35
2.3 Compostos de Selênio como Sensores Ópticos.....	39
3. OBJETIVOS.....	46
3.1 Objetivos Gerais	46
3.2 Objetivos Específicos	46
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
4.1 Calcogenoacetilenos.....	48
4.1.1 Calcogenoacetilenos via Catálise por Complexos de Cobre (I).....	49
4.1.2 Aplicação dos Complexos de Cobre (I) para Síntese de Derivados 1-(2-aminoaril)-2-calcogenoacetilenos.....	58
4.1.3 Caracterização Espectroscópica dos Calcogenoacetilenos.....	62
4.2 Calcogenilindóis	66
4.2.1 2-calcogenilindóis a partir de Calcogenoacetilenos	66
4.2.2 3-calcogenilindóis a partir de Calcogenetos Vinílicos	72
4.2.3 Caracterização Espectroscópica dos 2- e 3-calcogenilindóis	77
4.3 Avaliação das Propriedades Fotofísicas e Aplicação	91
5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	105
6. EXPERIMENTAL	106
6.1 Materiais e Métodos	106
6.2 Procedimentos Gerais de Síntese.....	107
6.2.1 Procedimento geral de síntese dos ligantes arilselenilpirazól (180a-d)	107

6.2.2 Procedimento geral de síntese dos selenoacetilenos 32	108
6.2.3 Procedimento geral de síntese das 2-iodoanilinas 178	111
6.2.4 Procedimento geral de síntese dos derivados 2-etinilaminobenzeno 160 ...	113
6.2.5 Procedimento geral de síntese dos selenoacetilenos 176	114
6.2.6 Procedimento geral de síntese dos 2-selenilindóis 162	118
6.2.7 Procedimento geral de síntese dos 3-selenilindóis 159	121
6.3 Estudo Fotofísico.....	123
6.3.1 Estudo de identificação de cátions.....	123
6.3.2 Experimento de identificação de peróxido	123
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124
8. ANEXOS.....	133

Lista de Esquemas

Esquema 1. Rotas sintéticas para a formação de derivados orgânicos de selênio.....	2
Esquema 2. Oxidação de selenetos.....	2
Esquema 3. Sensores contendo selênio e as respectivas reações com analitos.....	6
Esquema 4. Preparação de selenoacetilenos e selenetos vinílicos.....	8
Esquema 5. Síntese de selenoacetilenos via formação de espécies nucleofílicas de selênio.....	8
Esquema 6. Formação de selenoacetilenos como subproduto da síntese de azidas vinílicas.....	9
Esquema 7. Síntese de selenoacetilenos via formação <i>in situ</i> de disselenetos alifáticos.....	9
Esquema 8. Síntese de selenoacetilenos via catálise metálica.....	10
Esquema 9. Emprego de sais de índio (III) e prata (I) na obtenção de selenoacetilenos.....	11
Esquema 10. Obtenção de selenoacetilenos a partir de ácido propiônico auxiliado por espécies de iodo hipervalente.....	12
Esquema 11. Emprego de bromoalcinos para a obtenção de selenoacetilenos.....	12
Esquema 12. Transformações químicas a partir de um selenoacetileno.....	13
Esquema 13. Selenetos vinílicos via reação de Horner.....	14
Esquema 14. Selenetos vinílicos via reação de Wittig.....	15
Esquema 15. Conversão de selenoacetilenos em derivados vinílicos empregando catalisadores de zircônio (IV) e estanho (IV).....	16
Esquema 16. Espécies do tipo selenoceteno como intermediários para a obtenção de selenetos vinílicos.....	16
Esquema 17. Protocolos de síntese de 1,2-bis(arsil)seleênios a partir de alcinos terminais e disselenetos orgânicos.....	17
Esquema 18. Troca bromo-selênio catalisada por níquel (II).....	18
Esquema 19. Protocolo de obtenção de 1,2-bis(arsil)seleênios com estereoquímica definida.....	18
Esquema 20. Utilização de alcenos na preparação de selenetos vinílicos.....	19
Esquema 21. Reação tetracomponente para a síntese de derivados vinílicos de selênio.....	19
Esquema 22. Síntese do Resveratrol a partir de intermediário vinílico de selênio.....	20
Esquema 23. Formação de ligação carbono-carbono utilizando selenetos vinílicos e reagentes de Grignard.....	20
Esquema 24. Formação de selenofenos via derivados vinílicos contendo selênio.....	20
Esquema 25. Preparação de olefinas conjugadas com ligações triplas.....	20
Esquema 26. Estruturas de precursores empregados na síntese de heterociclos indólicos.....	23
Esquema 27. Mecanismo genérico da reação de Fischer.....	24
Esquema 28. Síntese do Eletriptano via reação de Fischer.....	24
Esquema 29. Reação de Japp-Klingemann aplicada à síntese do fármaco 105	25
Esquema 30. Intermediários hidrazona não enolizáveis na formação de indóis.....	25
Esquema 31. Heteroanulação de Larock.....	26
Esquema 32. Reação dominó para síntese de indóis iniciando pela de hidrogenação.....	27

Esquema 33. Ciclização de 2-alquinilanilinas com alcóxidos metálicos.	28
Esquema 34. Síntese de indóis empregando <i>N</i> -metilpirrolidona e bases fortes.	28
Esquema 35. Síntese de Castro.	29
Esquema 36. Exemplo de intermediários ciclizados via reação de Castro.	29
Esquema 37. Indóis construídos a partir de catálise de paládio.	30
Esquema 38. Ciclização de <i>o</i> -alquinilanilinas seguido de funcionalização do indol.	30
Esquema 39. Reação tricomponente para preparação de indóis funcionalizados.	31
Esquema 40. Ciclização de <i>o</i> -alquinilanilidas e funcionalização via reação de Sonogashira.	31
Esquema 41. Reação de Leimgruber-Batcho.	32
Esquema 42. Ciclização redutiva de compostos <i>o</i> -nitrobenzocarbonilados.	33
Esquema 43. Outras reações envolvendo ciclizações redutivas.	34
Esquema 44. Ciclização de amidas, enaminas ou estirenos para síntese de indóis.	35
Esquema 45. Síntese de 3-selenilindóis empregando espécies eletrofílicas de selênio.	36
Esquema 46. Ciclização de indóis catalisada por ferro (0).	36
Esquema 47. Protocolo de síntese de 3-selenilindóis via catálise de ferro (III).	37
Esquema 48. Funcionalização de nucleos indólicos com selenetos orgânicos.	38
Esquema 49. Formação do 2-selenilindól 162 como subproduto da síntese do selenoacetileno correspondente.	39
Esquema 50. Sensor para HOCl em solução.	42
Esquema 51. Inibição do mecanismo de transferência eletrônica fotoinduzida devido a formação de selenóxido.	43
Esquema 52. Exemplo de sensor para peróxido de hidrogênio em solução.	44
Esquema 53. Identificação de mercúrio (II) via eliminação de selênio.	44
Esquema 54. Sensor para espécies sulfuradas.	44
Esquema 55. Sensor para ácidos carboxílicos e carboxilatos, em solução.	45
Esquema 56. Esquema retrossintético dos selenilindóis	47
Esquema 57. Reação teste para a otimização da síntese do selenoacetileno 32	49
Esquema 58. Mecanismo proposto para a síntese do composto 32	56
Esquema 59. Esquema geral de obtenção dos selenoacetilenos 176	59
Esquema 60. Equação da reação de S _E Ar.	59
Esquema 61. Síntese de <i>o</i> -etinilaminobenzeno a partir de diferentes fontes de acetileno.	60
Esquema 62. Proposta de híbrido de ressonância para o selenoacetileno 176a	63
Esquema 63. Esquema genérico para a preparação do 108 via catálise metálica.	66
Esquema 64. Formação de intermediários selenoceteno e reação com aminas.	68
Esquema 65. Formação de indóis via reação <i>one-pot</i> a partir do 2-etinilaminobenzeno.	70
Esquema 66. Proposta de mecanismo para ciclização térmica dos calcogenoacetilenos.	70
Esquema 67. Reação controle para mecanismo.	71
Esquema 68. Rotas sintéticas para preparação do seleneto vinílico 177	72
Esquema 69. Reação <i>one-pot</i> empregada para a síntese dos 3-selenilindóis.	74

Esquema 70. Mecanismo de formação de 3-seleniindóis a partir de 1,2-bisarilselenil alcenos via catálise básica.	76
Esquema 71. Halogenação do selenilindol 162a com NCS.	99
Esquema 72. Adição de peróxido de benzoila a solução do composto 162a em diclorometano.	103

Lista de Figuras

Figura 1. Aminoácidos contendo selênio.	4
Figura 2. Compostos orgânicos de selênio com atividade biológica.....	4
Figura 3. Ligantes empregados em reações catalisadas por cobre (II).....	11
Figura 4. Exemplos de derivados vinílicos contendo selênio.....	14
Figura 5. Exemplos de 1,2-bisarilselenil alcenos com atividade biológica.....	19
Figura 6. Compostos naturais que possuem o núcleo indólico na sua estrutura.	21
Figura 7. Exemplos de indóis na indústria farmacêutica.....	22
Figura 8. Diagrama de Jablonky onde: So – estado eletrônico fundamental, S ₁ – primeiro estado eletrônico excitado singlete, S ₂ – segundo estado eletrônico excitado singlete, T ₁ – primeiro estado eletrônico excitado triplete, T ₂ – primeiro estado eletrônico excitado triplete, CI – conversão interna e CIS – cruzamento intersistemas.	41
Figura 9. Mecanismo de transferência eletrônica fotoinduzida.....	42
Figura 10. Pirazóis contendo selênio investigados nas reações de formação de selenoacetilenos.....	49
Figura 11. Espectro de massas da reação entre CuI e 180a	56
Figura 12. Espectros de RMN de ⁷⁷ Se: (a) ligante 180a , (b) ligante 180a + CuI e (c) ligante 180a + CuI + (PhSe) ₂ em THF a 25 °C.....	57
Figura 13. Espectrômetro de massas da reação entre CuI + ligante 180a + (PhSe) ₂	58
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 176a	63
Figura 15. Comparação entre os espectros de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) dos compostos 176a e 193	64
Figura 16. Espectro de infravermelho (FT-IR) do composto 176a	65
Figura 17 Espectro de massas de alta resolução do composto 176a	65
Figura 18. Ilustração dos anéis A, B e C conforme definido, bem como, da numeração das respectivas posições da estrutura de acordo com a norma padrão.	77
Figura 19. Ampliação do espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 162a	79
Figura 20. Sobreposição dos espectros de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do indol 162a e do disseleneto de difenila.....	80
Figura 21. Ampliação do espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) composto 162a	80
Figura 22. Mapa de contorno do espectro de HSQC ¹ H- ¹³ C do composto 162a	81
Figura 23. Mapa de contorno do espectro de HMBC ¹ H- ¹³ C do composto 162a	82
Figura 24. Mapa de contorno de ¹ H- ¹ H COSY para o composto 162a	83
Figura 25. Ampliação do espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 159a	85
Figura 26. Mapa de contorno do espectro de HSQC ¹ H- ¹³ C do composto 159a	86
Figura 27. Mapa de contorno do espectro de HMBC ¹ H- ¹³ C do composto 159a	87
Figura 28. Formas de ressonância do núcleo indólico.....	88
Figura 29. Comparação dos espectros de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) dos compostos 159a e 162a	88
Figura 30. Comparação dos espectros de RMN de ⁷⁷ Se dos compostos 159a e 162a . ..	89

Figura 31. Espectros de infravermelho (FT-IR) dos compostos 162a , 162e e 194	90
Figura 32. Espectro de massas de alta resolução do composto 162a	90
Figura 33. Série de selenilindóis investigados no estudo fotofísico.....	91
Figura 34. (a) Espectros normalizados de absorção na região do UV-Vis dos compostos 162a-h e 194/195 (b) Espectro de emissão de fluorescência com $\lambda_{\text{ex}} = 285, 300, 315, 330, 345, 360, 375, 390$ nm, respectivamente (c) Espectro de excitação em $\lambda = 436$ nm.	92
Figura 35 (a) Espectros de emissão de fluorescência dos compostos 162a-h e 194/195 em diclorometano (b) Espectro normalizado de emissão de fluorescência dos compostos 162a-h e 194/195	94
Figura 36. Espectro de emissão de fluorescência dos compostos 162a-d em: (a) ciclohexano (b) diclorometano (c) etanol (d) acetonitrila.	95
Figura 37. Estudo de diluição do composto 162b (a-b) e do composto 162d (c-d) em diclorometano.	97
Figura 38. Espectros de (a) emissão de fluorescência e (b) emissão normalizada de fluorescência dos compostos 162a , 194 e 195	98
Figura 39. Influência da adição de <i>N</i> -clorosuccinimida no perfil de emissão de fluorescência do composto 162a	99
Figura 40. Espectros de emissão de fluorescência do experimento de titulação com níquel (II) utilizando $\lambda_{\text{ex}} =$ (a) 345 nm, (b) 395 nm e (c) 420 nm.	101
Figura 41. Espectros de emissão de fluorescência utilizando como excitação $\lambda = 380$ nm com a adição de (a) 0,02 eq. (b) 0,04 eq. (c) 0,06 eq. (d) 0,08 eq. e (e) 0,1 eq. de cobre (II).	102
Figura 42. Coloração das soluções após a adição dos cátions metálicos.	103
Figura 43. Espectros de emissão de fluorescência, após a adição de peróxido de benzoíla, em tempos entre 1-60 min.....	104
Figura 44. Diagrama energético para a reação de oxidação do composto 162a	104

Lista de Tabelas

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para o acoplamento C-Se catalisado por CuI/Arilselenilpirazol	50
Tabela 2. Síntese de calcogenoacetilenos catalisado por Cobre-Arilselenilpirazol.	54
Tabela 3. Exemplos sintetizados dos derivados aminobenzeno-2-selenoacetilenos.	61
Tabela 4. Catalisadores empregados na ciclização da 2-((fenilselenil)etnil)anilina.	67
Tabela 5. Escopo reacional da ciclização térmica de calcogenoacetilenos.	69
Tabela 6. Otimização da reação de ciclização de 1,2-bisarilselenil alcenos.	73
Tabela 7. Escopo reacional dos 3-selenilindóis sintetizados.	75
Tabela 8. Descrição dos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H	78
Tabela 9. Correlações observadas no HSQC ^1H - ^{13}C . Os valores apresentados representam o deslocamento químico, em ppm, dos respectivos espectros unidimensionais.	80
Tabela 10. Atribuição dos sinais observados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear com os núcleos presentes em 162a	83
Tabela 11. Sinais presentes no espectro de RMN de ^1H do composto 159a	85
Tabela 12. Atribuição dos sinais observados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear com os núcleos presentes em 159a	87
Tabela 13. Dados espectroscópicos de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência dos compostos 162a-h e 194/195 , em diclorometano.	93
Tabela 14. Dados espectroscópicos de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência dos compostos 162a-d em diferentes solventes.	96

Abreviaturas

ACAC - Acetilacetona
bmim - 1-butil-3-metilimidazólio
CCD - Cromatografia em Camada Delgada
CG-MS - Cromatografia Gasosa acoplada a detector de Massas
COSY - *Correlation Spectroscopy*
DAP - 2-(metilamino)metilpirrol
DCM - Diclorometano
DMF - Dimetilformamida
DMFDMA - Dimetilformamida Dimetilacetal
DMSO - Dimetilsulfóxido
ESI - *Eletron Spray Ionization*
FTIR - *Fourier-transform Infrared Spectroscopy*
GPx - Glutaciona peroxidase
HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital*
HMBC - *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*
HSQC - *Heteronuclear Single Quantum Correlation*
J - Constante de acoplamento escalar
LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
MeCN - Acetonitrila
NMP - *N*-metilpirrolidona
NCS - *N*-clorosuccinimida
*m*CPBA - Ácido meta-cloroperbenzóico
PEG - Polietilenoglicol
p-TsOH - Ácido *para*-toluenossulfônico
R_f - Fator de Retenção
RMN - Ressonância Magnética Nuclear
S_N - Substituição Nucleofílica
S_EAr - Substituição Eletrofílica Aromática
TEF - Transferência Eletrônica Fotoinduzida
TIPS - Triisopropilsilil éter
THF - Tetraidrofurano
TMS - Trimetilsilano
UV-Vis – Ultravioleta-visível
λ_{abs} - comprimento de onda do máximo de absorção
λ_{em} - comprimento de onda do máximo de emissão

Resumo

O presente trabalho descreve o desenvolvimento de métodos sintéticos para a construção regioseletiva de heterociclos indólicos funcionalizados com grupamentos organoselênio nas posições 2 e 3 do anel. A abordagem sintética envolve reações de hidroaminação intramolecular de selenoacetilenos ou 1,2-bisarilselenil alcenos fornecendo, respectivamente, 2-selenilindóis e 3-selenilindóis. A obtenção regioseletiva dos indóis foi possível explorando a reatividade dos precursores que fornecem a funcionalização nas posições desejadas a partir de suas características estruturais. O desenvolvimento de um protocolo de síntese para 2-selenilindóis é inédito onde foi promovida a ciclização térmica dos selenoacetilenos sem a necessidade de catalisadores ou aditivos. A conversão dos 1,2-bisarilselenil alcenos em 3-selenilindóis reforça a aplicação sintética desses derivados de selênio e foi realizada empregando bases fortes. Além disso, um novo protocolo de síntese de selenoacetilenos foi desenvolvido aplicando estruturas do tipo arilselenilpirazol na formação de complexos catalíticos de cobre (I). A metodologia tolera diversos grupos funcionais fornecendo os produtos finais com excelente rendimento e quimiosseletividade. As propriedades fotofísicas dos selenilindóis foram investigadas e esses foram aplicados como sensores ópticos em solução para cobre (II) e níquel (II), além de peróxido de benzoíla. Ao longo dos experimentos de identificação dos analitos, observou-se que a presença desses promove o aumento da emissão de fluorescência do fluoróforo acompanhado do deslocamento batocrômico da banda de emissão que podem estar associados à restrição da transferência eletrônica fotoinduzida.

Abstract

The present work describes the development of protocols for regioselective synthesis of 2- and 3-substituted indoles with selenium derivatives. The synthetic route involves intramolecular hydroamination of selenoacetylenes and vinyl selenides to afford, respectively, 2-selenylindoles and 3-selenylindoles. The regioselective preparation of indole was performed through different intermediates in which the reactivity was exploited to provide the desired position of functionalization. The unprecedented synthetic methodology for 2-selenylindole preparation was performed by thermal cyclization of selenoacetylenes in absence of catalyst or other additives. The conversion of vinyl selenides in 3-selenylindoles was performed using strong bases and this reaction reinforces the synthetic application of these species. Furthermore, a new protocol for the selenoacetylene synthesis was established in which arylselenenylpyrazole compounds was investigated as copper (I) ligand. The methodology tolerates a wide range of functional groups and affords the desired products in excellent yields and chemoselectivity. The photophysical properties of selenylindoles were investigated and these compounds were applied as optical sensor for copper (II), nickel (II) and benzoyl peroxide. The assays revealed that the presence of analyte promotes a fluorophore fluorescence emission enhancement with redshifted absorption maximum that can be associated with inhibition of photoinduced electron transfer.

1. INTRODUÇÃO

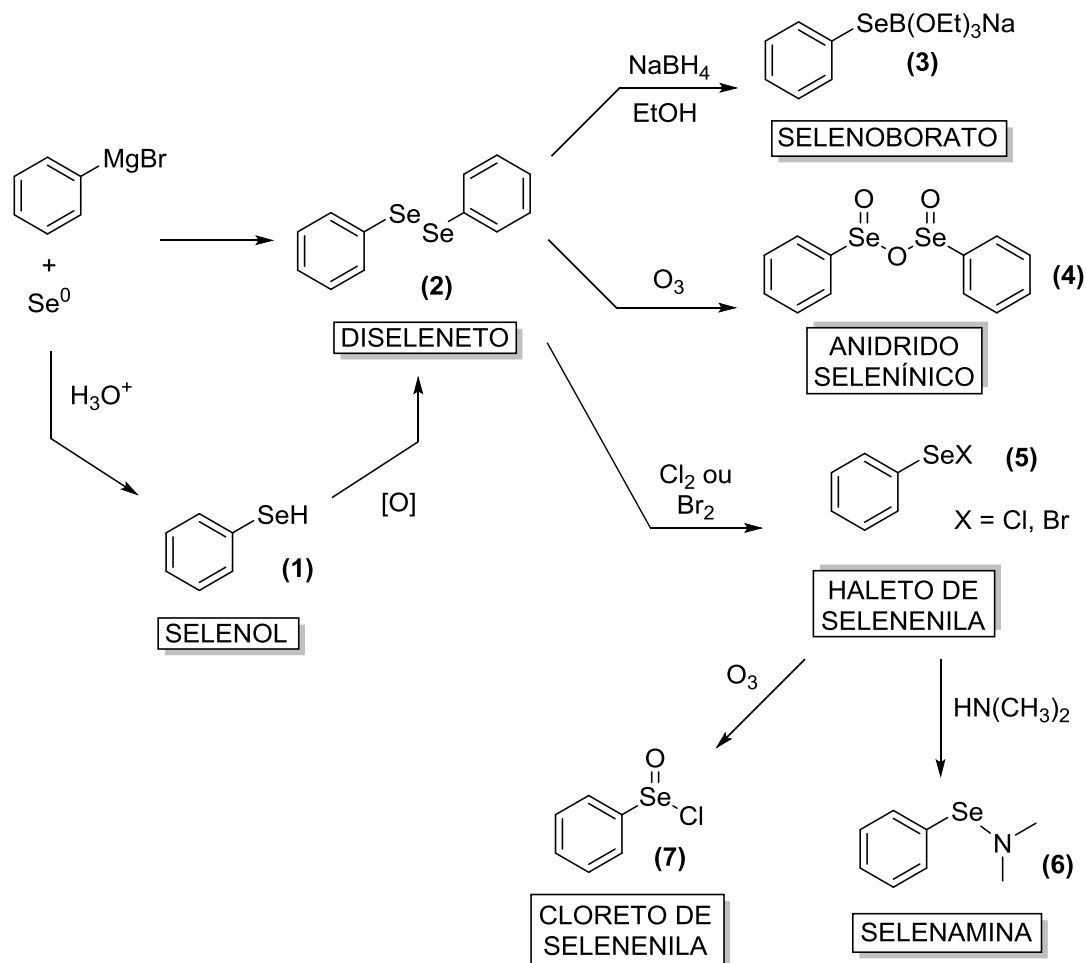
1.1 Química do selênio e uma breve abordagem da sua evolução

Após dois séculos da descoberta do selênio por Jöns Jacob Berzelius, em 1817, é notável a evolução da ciência, e principalmente da química, em torno desse calcogênio. Essa evolução o transformou de agente tóxico a elemento com consolidada relevância em processos químicos e biológicos.¹ Se a primeira síntese de um composto orgânico de selênio, o disseleneto de etila, ocorreu três décadas depois da descoberta de Berzelius, somente a partir de 1950 que começou a surgir o interesse na área com o aparecimento de relatos a respeito de novas reações e estruturas inéditas que possuíam propriedades incomuns.² Antes disso, eram conhecidos, basicamente, selenóis (RSeH), selenetos (RSeR) e disselenetos (RSeSeR) alifáticos. Essa falta de interesse e o período latente pelo qual a química do selênio passou podem estar relacionados, entre outros fatores, a dificuldades de purificação e instabilidade apresentada por alguns derivados, além do odor forte característico de inúmeros derivados de selênio, o que os tornam inconvenientes de manipular.²

Durante a década de 70, os trabalhos pioneiros de pesquisadores como Sharpless, Reich, Seebach, Barton, Petragnani entre outros, acenderam o interesse pelo selênio e provocaram o crescimento rápido da química de derivados do calcogênio.³ O reflexo disso é o alto número de publicações de artigos, revisões e livros abordando esse tópico naquele período. Os Esquemas 1 e 2 ilustram uma parcela do que foi desenvolvido naquela época e que envolve grande parte das classes de compostos orgânicos de selênio conhecidas.³ A formação de disseleneto de difenila (**2**), por exemplo, através da reação entre selênio elementar e reagentes de Grignard é ainda aplicada atualmente visto a versatilidade do produto **2**, que é amplamente empregado no preparo de moléculas mais complexas.⁴

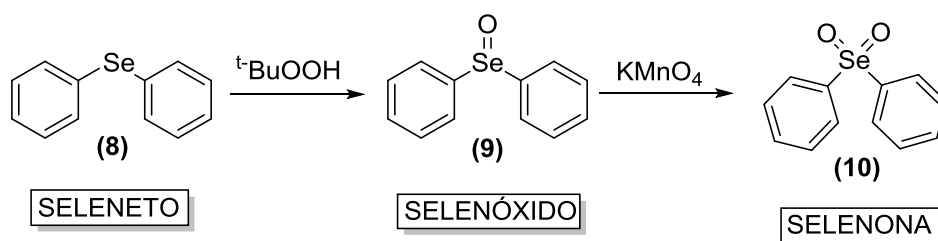
As possibilidades de formação de derivados de compostos de selênio a partir do disseleneto de difenila foi intensamente explorada sendo reportada a preparação de selenoboratos (**3**) através de boroidreto de sódio em etanol,⁵ anidridos selenínicos (**4**) por oxidação com ozônio⁶ e haletos de selenenila (**5**) através da reação com cloro ou bromo molecular.⁷ Com a obtenção de espécies eletrofílicas de selênio, Woodbridge mostrou a reação entre **5** e aminas secundárias para a formação de selenaminas (**6**).⁸ Ainda explorando a reatividade dos haletos de selenenila (**5**), a sua oxidação fornece espécies com número de oxidação 4 como é o caso dos cloretos de selenenila (**7**). Nessa

mesma época, Sharpless reportou a síntese de fenil selenocianatos (PhSeCN) através da adição de selenocianato de potássio (KSeCN) em brometo de fenilmagnésio.



Esquema 1. Rotas sintéticas para a formação de derivados orgânicos de selênio.

Outras classes de compostos foram descobertas à medida que a reatividade do selênio foi sendo investigada. O Esquema 2 apresenta a estrutura dos selenóxidos (9) e selenonas (10) obtidos por meio da oxidação de selenetos (8). Diversos agentes oxidantes foram estudados com o mesmo objetivo. Dessa forma, se escolheu o peróxido de *tert*-butila ($t\text{-BuOOH}$)¹⁰ para exemplificar a oxidação do seleneto a selenóxido e o permanganato de potássio (KMnO_4)¹¹ para a obtenção de selenonas.



Esquema 2. Oxidação de selenetos.

Ao longo das últimas décadas, as publicações geradas na área forneceram informações relevantes a respeito da reatividade do selênio, bem como de suas propriedades físicas e químicas. Sendo assim, são conhecidos, por exemplo, quatro estados de oxidação para o selênio. Os selenetos (Se^{-2}) representam a sua única forma reduzida e são os mais predominantes na síntese orgânica. O selênio elementar (Se^0) pode apresentar diferentes alótropos, onde o mais empregado, o selênio *black*, compreende uma mistura de cristais monoclinicos. Dentre as formas oxidadas, os selenitos (Se^{+4}) são mais facilmente acessados em relação aos selenatos (Se^{+6}).

Dentre os isótopos naturais de selênio, seis são estáveis (^{74}Se , ^{76}Se , ^{77}Se , ^{78}Se e ^{80}Se) e apresentam abundância considerável. Até o presente momento, 24 espécies instáveis de selênio já foram descritas e possuem principal aplicação como fontes emissoras de partículas β^+ e β^- .¹² O isótopo de ^{77}Se apresenta número quântico de spin igual a $\frac{1}{2}$ sendo sensível à ressonância magnética nuclear (RMN). Além da caracterização por RMN, os derivados orgânicos de selênio apresentam padrão isotópico inconfundível observado por espectrometria de massas. A combinação das duas técnicas com outras análises espectroscópicas fornece informações relevantes na caracterização de compostos orgânicos contendo selênio.

Se por um lado, as classes de compostos de selênio são estruturalmente semelhantes aos seus análogos sulfurados, por outro, as propriedades dos dois elementos diferem significativamente. E essas diferenças em termos de distância e força de ligação, como também, de comportamento eletrônico, refletem em diferenças de reatividade apresentadas para cada calcogênio. O selênio forma ligações sigma (σ) mais fracas que o enxofre, assim, reações que envolvem a clivagem de ligações C-Se, O-Se e N-Se são mais rápidas do que reações semelhantes com enxofre. Para exemplificar, mecanismos de eliminação *syn* envolvendo selenóxidos alifáticos ocorrem 1000 vezes mais rápido do que em sulfóxidos. Além disso, os selenóis são mais ácidos que seus análogos sulfurados, fato relacionado à maior polarizabilidade do selênio e, conseqüentemente, os selenolatos (RSe^-) são menos básicos e mais nucleofílicos.¹³

Mas não foram somente os avanços químicos que propulsionaram o interesse no calcogênio. A caracterização de um aminoácido contendo selênio, a selenocisteína em 1976, e de uma selenoenzima, a glutathione peroxidase em 1973, consolidaram o seu papel em funções celulares e intensificou a investigação desses compostos com enfoque biológico.¹⁴ A selenocisteína (**11**), selenocistina (**12**), selenometionina (**13**) e metilselenocisteína (**14**), ilustrados na Figura 1, são exemplos de aminoácidos naturais.

A selenocisteína é considerada o 21º aminoácido essencial e está presente em 25 selenoproteínas, localizadas em tecidos humanos, desempenhando papel homeostático celular. Entre essas proteínas, estão a tioredoxina redutase, a iodotironina deiodinase e a mais estudada delas, a glutathiona peroxidase (GPx). A GPx possui o calcogênio no seu sítio ativo e é responsável por catalisar a redução de peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos lipídicos, gerados na respiração e metabolismo aeróbico.¹⁵

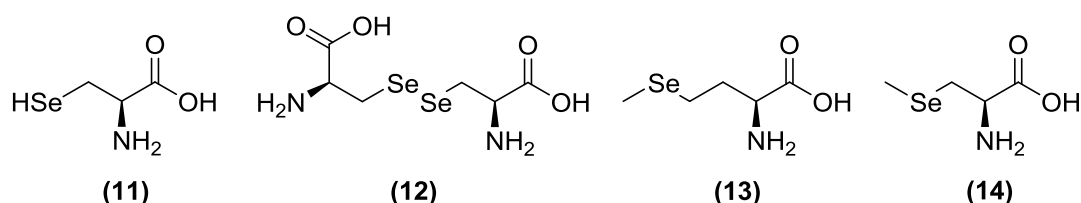


Figura 1. Aminoácidos contendo selênio.

Ainda que diversas selenoproteínas não possuam função enzimática bem estabelecida, uma definição consolidada é a necessidade do selênio na base nutricional dos seres humanos, onde a sua deficiência está relacionada a cardiopatias e doenças neurodegenerativas. Baseado na atividade da glutathiona peroxidase, diversos compostos são reportados na tentativa de mimetizar a sua ação. A Figura 2 apresenta alguns exemplos representativos que foram investigados nesse contexto.¹⁶

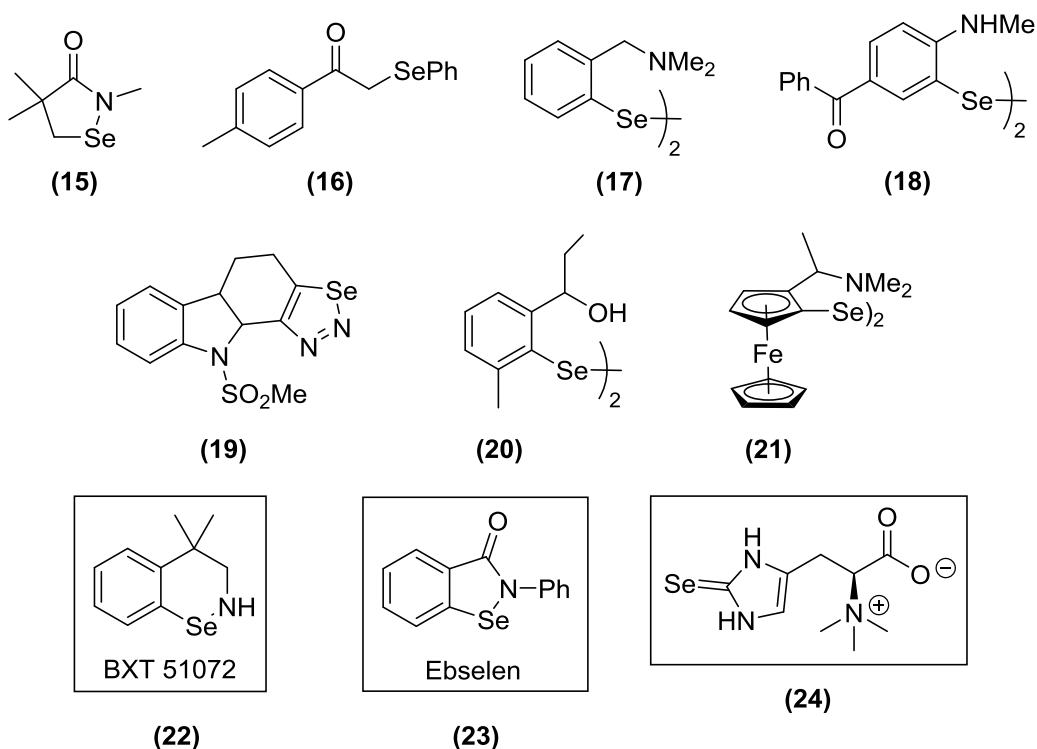


Figura 2. Compostos orgânicos de selênio com atividade biológica.

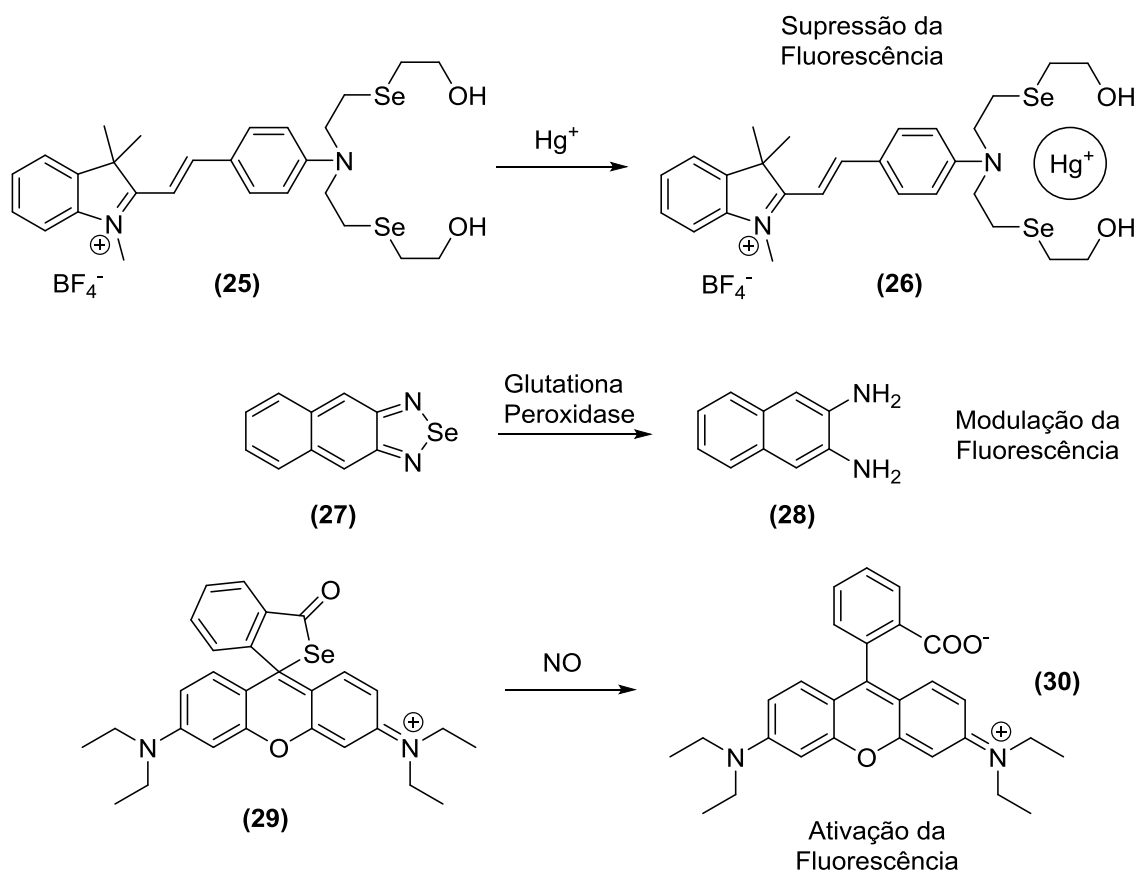
A maioria deles com ligações N-Se ou grupos amino capazes de se coordenar com o calcogênio. Dentre eles, os compostos em destaque, o BXT 51072 (**22**) e o Ebselen (**23**) alcançaram os testes clínicos para diversas aplicações medicinais das suas propriedades antioxidantes.¹⁶ Ainda na Figura 2, o composto **24** é uma droga utilizada para tratamento de problemas na tireóide. De um modo geral, a inserção de porções contendo selênio em moléculas orgânicas, geralmente derivados de fenilselenoéteres, confere atividade biológica ao composto.¹⁷

O interesse nos compostos orgânicos de selênio não se limita a aspectos bioquímicos e farmacológicos. Outras aplicações já foram descritas em dispositivos eletrônicos, como fotocondutores e semicondutores, em pigmentos de plásticos, tintas e borrachas, em cosméticos, fungicidas, e mais recentemente, na indústria alimentícia, como suplemento alimentar.¹ Nesse contexto, o desenvolvimento de sensores fluorescentes baseado nas propriedades do selênio tem demonstrado resultados interessantes na detecção de analitos químicos e biológicos.

Os sensores contendo selênio são moléculas que, geralmente, na ausência do analito possuem baixa ou nenhuma emissão de fluorescência e quando interagem com o mesmo, passam a apresentar fluorescência. Basicamente, a interação sensor-analito resulta na mudança da energia de estados eletrônicos que são responsáveis pelo *quenching* de fluorescência e a nova configuração dos orbitais permite o decaimento radiativo. As propriedades de fluorescência resultantes dependem do analito, pois em alguns casos, o que ocorre é uma reação química que modifica a estrutura inicial do sensor.¹⁸ Nessa linha, a literatura apresenta sensores para cátions, ânions, peróxidos, biomoléculas, diversos oxidantes, entre outros. O Esquema 3 contém alguns exemplos, onde são apresentados os analitos detectados e as reações ocorridas. Nesse Esquema, apesar de menos comuns, são apresentados adicionalmente trabalhos onde há a modulação ou ativação da emissão de fluorescência em decorrência da presença do analito.

A merocianina **25** apresenta fluorescência em solução e na presença de Hg⁺ o complexo resultante **26** não possui mais emissão. O composto **25** é seletivo para mercúrio (I) mesmo na presença de outros cátions.^{19a} Já o benzoselenadiazol **27** é sensível a glutathione peroxidase onde ocorre a reação de redução do composto para a formação do naftaleno substituído **28**. Como ambos os compostos **27** e **28** emitem fluorescência, o que se observa é a mudança dos máximos de emissão.^{19b} Por fim, apresenta-se um sensor em que ocorre a ativação da fluorescência. As rodaminas são

estruturas com intensa emissão de fluorescência, assim, o análogo **29**, que não possui é ativo, quando reage com óxido nítrico (NO) ocorre a abertura do selenoéster e eliminação de selênio. A rodamina gerada ao término da reação possui emissão de fluorescência e indica a presença do analito.²⁰



Esquema 3. Sensores contendo selênio e as respectivas reações com analitos.

Por fim, o desenvolvimento de novos derivados contendo selênio, bem como de novas metodologias de síntese permanecem sendo alvo de estudos, uma vez que a química do selênio ainda está em desenvolvimento e os produtos sintetizados apresentam possível aplicação farmacológica ou tecnológica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Se a química envolvendo o átomo de selênio vem mostrando resultados em áreas diversas na ciência, é natural o empenho pelo desenvolvimento de novos derivados, intermediários reacionais e rotas sintéticas com o intuito de atingir novas descobertas na área. O selênio, através da síntese orgânica, já está presente na estrutura de diversos compostos, variando desde aminoácidos, nucleosídeos e proteínas até compostos aromáticos e alifáticos de baixa e alta complexidade. A sua inserção pode ocorrer através de espécies nucleofílicas, eletrofílicas ou radicalares do calcogênio.²¹ Porém, sabendo da sua bibliografia extensa e da impossibilidade de discutí-la plenamente, focaremos na química dos selenetos e disselenetos e nas possibilidades de explorar a sua reatividade.

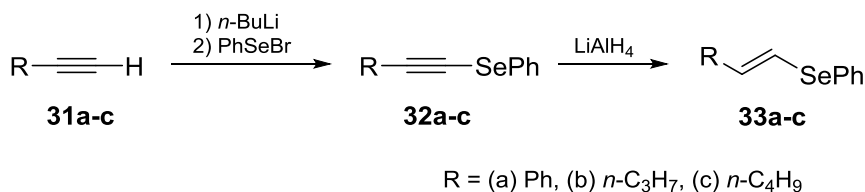
A seguir, serão descritas as principais rotas sintéticas para a obtenção de derivados de selenetos alquinílicos e vinílicos, dando enfoque à reação de calcogenação de alcinos e à aplicação desses compostos como bloco de construção para outras moléculas. Adicionalmente, a mesma abordagem será aplicada ao núcleo indólico, evidenciando o seu potencial sintético e farmacológico, além de apresentar o que já consta na literatura envolvendo a união desses heterociclos com o selênio. A exploração de compostos contendo selênio na área de sensores químicos e biológicos será, por fim, discutida, uma vez que a aplicação desses derivados envolve mecanismos fotoquímicos não usuais.²²

2.1 Selenetos alquinílicos e vinílicos

2.1.1 Selenoacetilenos

Os selenetos alquinílicos, também conhecidos como selenoacetilenos, são estudados desde a década de 80. Os primeiros relatos na literatura descrevem a síntese desse seleneto a partir da reação entre alcinos terminais e butillítio, seguido da adição de haletos de fenilselenenila. A síntese apresentada no Esquema 4, elaborada por Comasseto e colaboradores, tem como etapa de ligação do calcogênio na ligação tripla a reação entre um acetileto de lítio e uma espécie eletrofílica de selênio. Os alcinos terminais **31a-c** forneceram os selenoacetilenos **32a-c** com rendimentos superiores a 90%, sendo esses, aplicados na síntese dos análogos vinílicos **33a-c** através de redução com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH₄).²³ Esse relato também evidencia um ponto comum entre selenetos alquinílicos e vinílicos, que é a possibilidade de obtenção

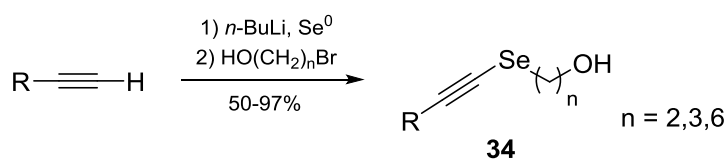
partindo de alcinos terminais. A calcogenação de alcinos terminais será discutida ao longo dessa revisão, visto a sua relevância no presente trabalho.



Esquema 4. Preparação de selenoacetilenos e selenetos vinílicos.

Os selenoacetilenos, cuja estrutura foi mostrada no Esquema 4, se caracterizam pela ligação entre o selênio e um carbono com hibridização sp. A versatilidade desses compostos é atribuída tanto às diversas rotas sintéticas para a sua obtenção, quanto às reações em que são utilizados como material de partida para preparação de outras moléculas. De um modo geral, a reação envolve uma fonte de acetileno e uma de selênio, que podem ser espécies eletrofílicas ou nucleofílicas do calcogênio, onde a exigência de catálise metálica depende da reatividade dos reagentes empregados.

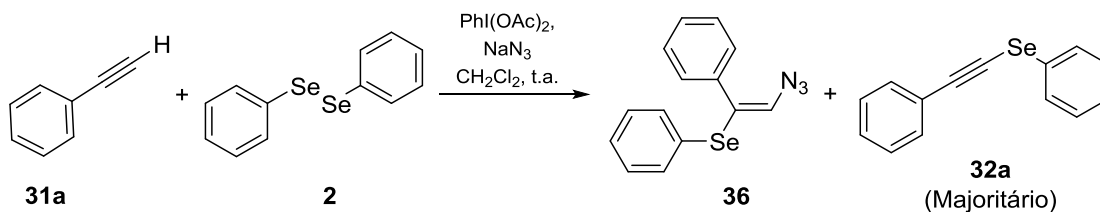
Prosseguindo a discussão das rotas sintéticas que partem de alcinos terminais como fonte de acetileno, no trabalho de Zeni e colaboradores, a preparação dos selenoacetilenos passa por espécies nucleofílicas de selênio, que são formadas pela reação entre o acetileno de lítio e selênio elementar. Uma última etapa de substituição nucleofílica com bromoálcoois leva à formação dos produtos de interesse, com 50-97% de rendimento.²⁴



R = *n*-C_nH_{n+1} (n = 3-8), Ph, ciclohexenila

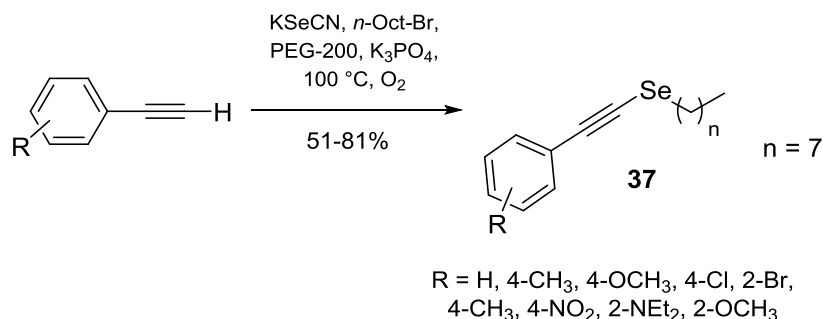
Esquema 5. Síntese de selenoacetilenos via formação de espécies nucleofílicas de selênio.

Em 1993, Tingoli e colaboradores observaram a formação do selenoacetileno **32a** quando tentavam preparar a azida vinílica **36** através da reação entre fenilacetileno (**31a**) e disseleneto de difenila (**2**) com diacetóxi iodobenzeno (PhI(OAc)₂), Esquema 6. Os autores otimizaram o método de formação do seleneto alquínico ampliando o escopo para derivados alifáticos, entre outros, com rendimentos entre 15-81%.²⁵



Esquema 6. Formação de selenoacetilenos como subproduto da síntese de azidas vinílicas.

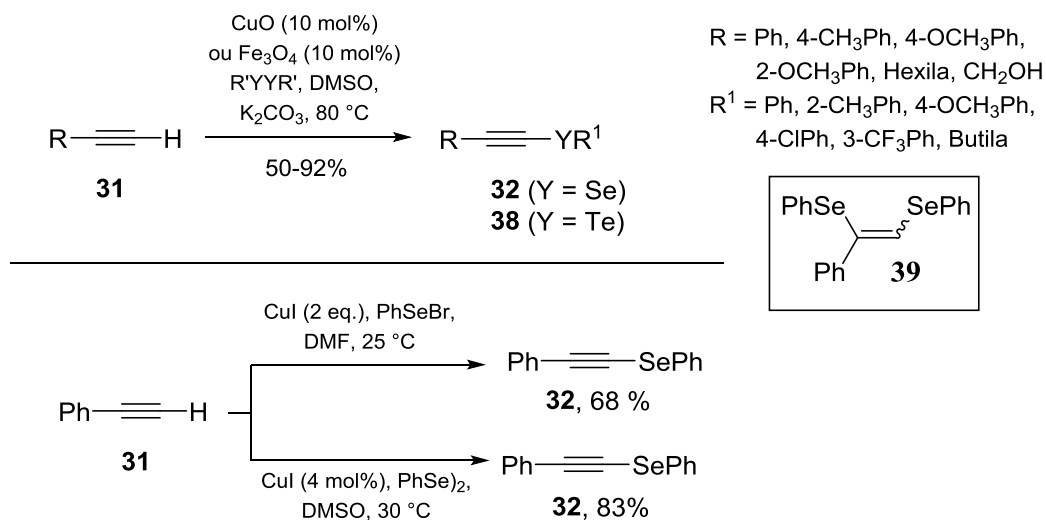
Se diversos protocolos empregam disselenetos orgânicos como fonte de selênio nessas reações, existem também relatos da utilização de selenocianatos orgânicos e inorgânicos com o mesmo objetivo.²⁶ Um desses trabalhos está ilustrado no Esquema 7 onde os autores inicialmente testaram o acoplamento entre fenilacetileno com tosilatos ou haletos alifáticos e selenocianato de potássio (KSeCN), com rendimentos entre 41-79%. Devido ao maior rendimento, foi selecionado o bromoetano para avaliar os substituintes em derivados do fenilacetileno. Essa reação multicomponente gera o disseleneto orgânico *in situ* através de duas etapas, (i) substituição nucleofílica do haleto alifático com o selenocianato e (ii) conversão do selenocianato alifático em disseleneto com o fosfato de potássio (K₃PO₄). Apesar da restrição de substituintes alifáticos no selênio, a reação possui rendimentos entre 51-81%.²⁶



Esquema 7. Síntese de selenoacetilenos via formação *in situ* de disselenetos alifáticos.

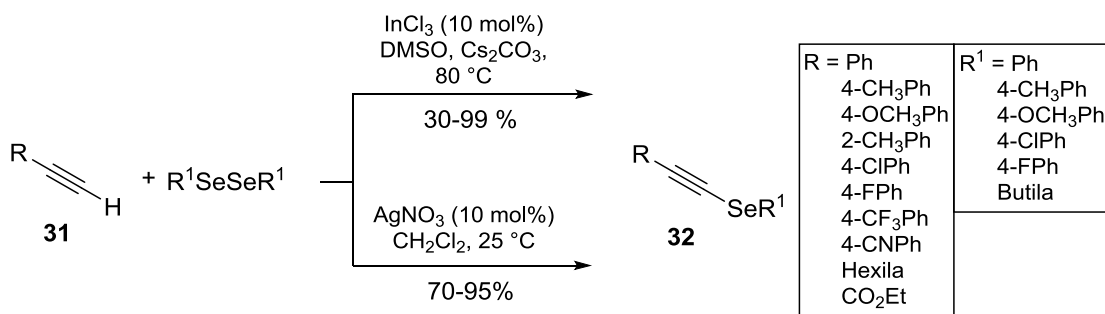
A aplicação de metais de transição no acoplamento entre disselenetos orgânicos e alcinos terminais permite o acesso a um extenso número de derivados de selenoacetilenos com funcionalização variada. Braga e colaboradores, descreveram a utilização de nanopartículas de óxido de cobre (CuO)^{27a} e óxido de ferro (Fe₂O₃)^{27b} como catalisadores heterogêneos, passíveis de reciclo, para esse fim. O estudo possui exemplos contendo selênio (**32**) e telúrio (**38**), com substituintes aromáticos e alifáticos, com rendimentos de moderados a excelentes, como mostra o Esquema 8. Os menores rendimentos das séries foram obtidos com os substituintes alifáticos e com os aromáticos contendo funcionalização na posição *orto* do anel. Nos dois casos, os

estudos revelaram a formação de 1,2-bisarilselenil alcenos **39**, Esquema 8, como subproduto. Para as condições otimizadas de reação, a formação do **39** é baixa, de 11% utilizando CuO e 4% utilizando Fe₂O₃; porém, foi possível obter o produto vinílico com até 83% de rendimento, mudando o solvente para [bmim]BF₄ utilizando Fe₃O₄ como catalisador, e com 60% dobrando a carga catalítica do cobre (II). Em décadas anteriores à publicação desses trabalhos, o emprego de iodeto de cobre (I) já havia se mostrado eficiente na síntese de derivados análogos ao **34**.²⁸ No caso do trabalho descrito por Bieber e colaboradores, Esquema 8, a utilização de 4 mol% de CuI fornece os produtos de interesse, com rendimentos entre 69-97%, a partir de alcinos terminas e disselenetos orgânicos em condições reacionais brandas. O mesmo protocolo pode ser empregado para a obtenção de análogos de enxofre e telúrio com os mesmos resultados satisfatórios.



Esquema 8. Síntese de selenoacetilenos via catálise metálica.

Mais recentemente, a lista de metais que promovem a formação dos selenetos de alquinila foi estendida para índio (III) e prata (I), Esquema 9. As reações catalisadas por sais de índio²⁹ seguem o mesmo padrão das anteriormente abordadas, com escopo e rendimentos semelhantes. A diferença se observa no emprego de nitrato de prata como catalisador.³⁰ Além de não ser reportada a formação do subproduto vinílico, para a condição otimizada, a reação utiliza diclorometano como solvente e é conduzida a temperatura ambiente. Operacionalmente, o método é mais simples de ser realizado e leva a rendimentos altos, entre 70-95%, mesmo para os substratos alifáticos.



Esquema 9. Emprego de sais de índio (III) e prata (I) na obtenção de selenoacetilenos.

Ainda explorando as reações com cobre, a adição dos ligantes bidentados e tridentados³¹, ilustrados na Figura 3, resultou na formação dos selenoacetilenos com excelentes rendimentos, mesmo reduzindo a quantidade de catalisador/ligante para 2 mol% à temperatura de 50 °C. Os autores atribuem o excelente resultado ao aumento da solubilidade do cobre no meio reacional quando está na forma de complexo. Nos dois casos, os substratos testados são semelhantes aos usados na reação apresentada no Esquema 8. Para o ligante **40**,^{31a} por exemplo, os rendimentos obtidos ficaram entre 62-96%. Já para o ligante **41**,^{31b} além de rendimentos maiores, 72-97%, os autores prepararam também análogos de enxofre, os tioacetilenos, e de telúrio, os teluroacetilenos.

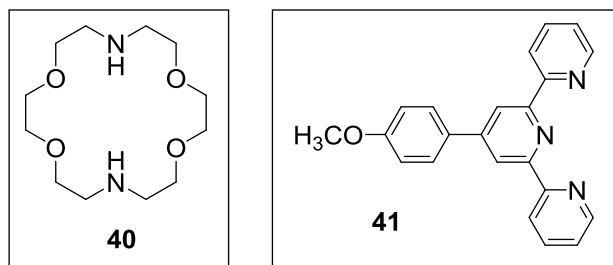
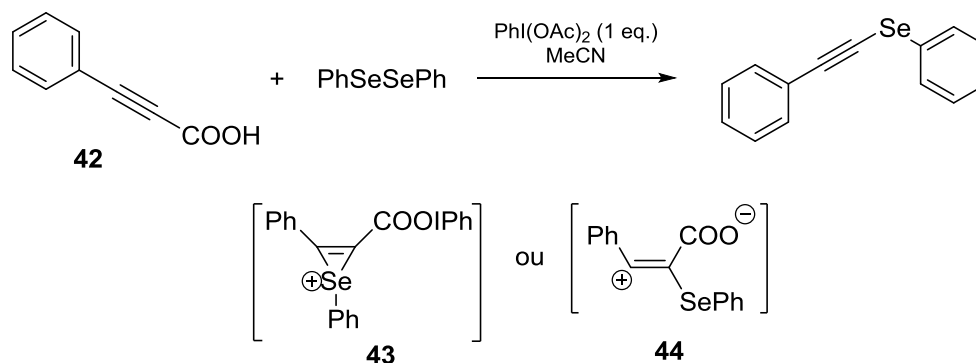


Figura 3. Ligantes empregados em reações catalisadas por cobre (II).

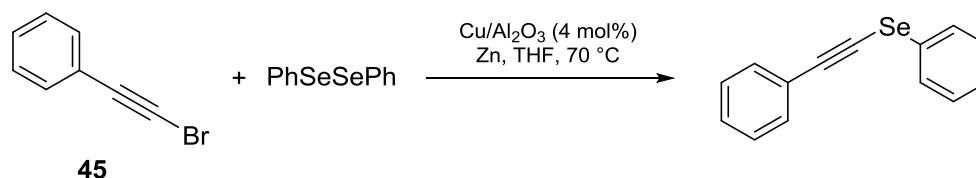
As últimas metodologias que serão apresentadas nesse capítulo compreendendo a síntese de selenoacetilenos possuem uma abordagem diferente quanto à fonte de acetileno na reação. Esses protocolos envolvem a utilização de (i) bromoalcinos³² ou (ii) derivados de ácidos propiólicos.³³ Nesse segundo caso, menos usual, a reação se processa com o auxílio de diacetóxi iodobenzeno. O mecanismo não foi comprovado, mas os autores sugerem que a reação envolva espécies eletrofílicas de selênio. O iodo hipervalente complexa com a carboxila do alcino auxiliando o ataque ao selênio. Nessa etapa, os dois intermediários propostos são ilustrados no Esquema 10. Assim, a etapa de descarboxilação evolui ou a partir do selenirânio **43**, espécie semelhante ao íon

bromônio proposto para reações de adição polar, ou a partir do carbocátion vinílico **44**. Por fim, o rearranjo eletrônico e a descarboxilação levam ao produto de interesse.³³



Esquema 10. Obtenção de selenoacetilenos a partir de ácido propiônico auxiliado por espécies de iodo hipervalente.

As reações com bromoalcinos³² demandam catálise metálica onde cobre (0) foi o único metal reportado. Em um dos exemplos de aplicação desses métodos, Ranu e colaboradores³² adicionaram zinco ao sistema catalítico, Esquema 11, para atuar na redução do disseleneto de difenila e auxiliar na ativação do alcino, gerando brometo de zinco (ZnBr_2) ao final do ciclo. Esse protocolo, de um modo geral produz escopos limitados, porém com bons rendimentos.

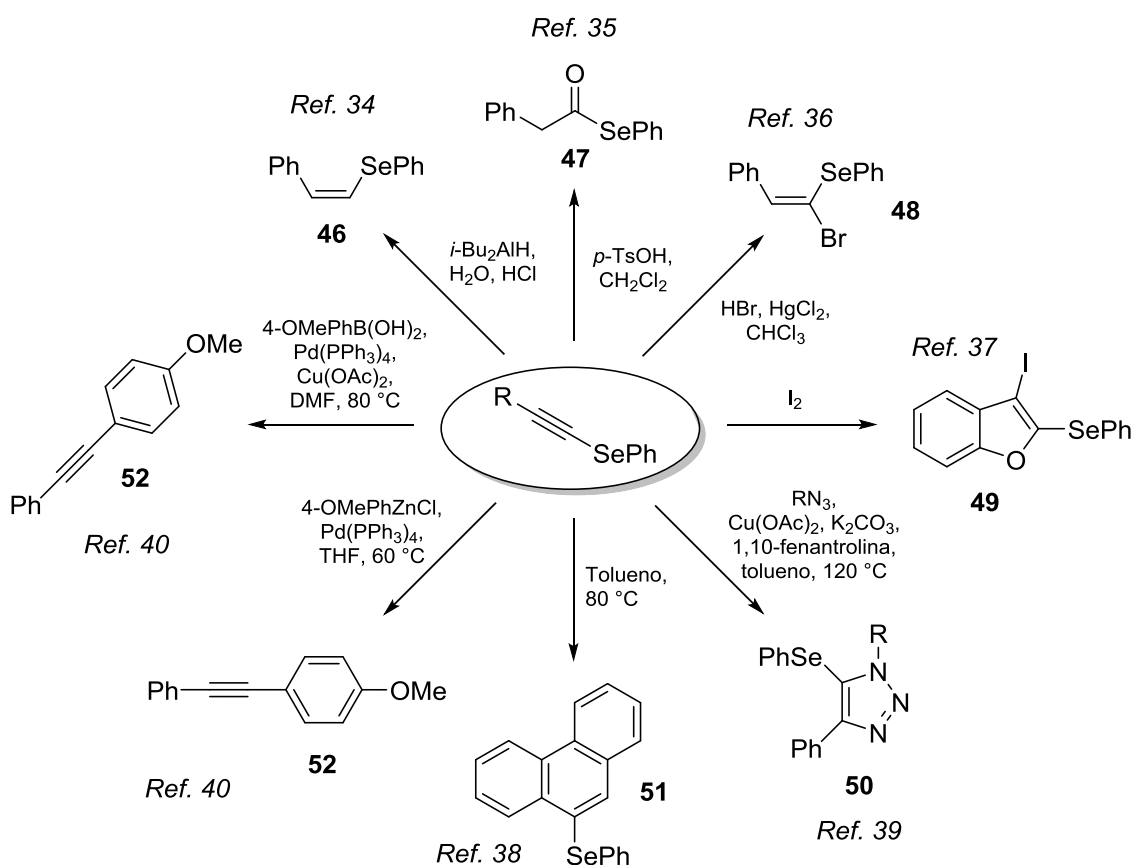


Esquema 11. Emprego de bromoalcinos para a obtenção de selenoacetilenos.

O crescente número de relatos na literatura envolvendo a utilização dos selenoacetilenos como intermediários reacionais ou blocos de construção para outros produtos é um indicativo da aplicabilidade sintética desses compostos. O Esquema 12 compila algumas rotas sintéticas em que esses compostos estão envolvidos. Sendo assim, o seleneto vinílico **46** é o resultado de uma etapa de hidroaluminação, com *i*-BuAlH,³⁴ bem como o selenoéster **47** e o brometo vinílico **48**, são produtos de hidrólise, com ácido *para*-toluenossulfônico,³⁵ e adição de HBr catalisada por HgCl_2 , respectivamente.³⁶ As reações de ciclização eletrofílica³⁷ e eletrociclização,³⁸ para a obtenção dos produtos **49** e **51**, respectivamente, permitem a construção de anéis aromáticos com funcionalização não acessada via reações tradicionais de substituição eletrofílica aromática ou reação de Paal-Knorr (síntese de furanos).

No trabalho desenvolvido por Sun e colaboradores,³⁹ um exemplo de um 5-seleno-1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído foi apresentado. O composto **50** foi obtido através de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e selenoacetilenos, catalisada por complexos de irídio, com apenas 19% de rendimento. Porém, o enfoque do trabalho eram os análogos de enxofre. Baseado nesse trabalho, o grupo de Xu sintetizou 29 exemplos da mesma classe, rendimentos entre 53-81%, através de reação multicomponente entre ácidos propiólicos, disselenetos orgânicos e azidas. Os autores comprovaram que o mecanismo de formação do triazol envolve um intermediário selenoacetileno.⁴⁰

Por fim, a preparação do alcino interno **52** revela a utilização de selenoacetilenos em reações de acoplamento do tipo Suzuki e Negishi.⁴¹ Para isso, um selenoacetileno foi reagido com um organoborano e um organozinco, catalisado por espécies de paládio (0) e cobre (II) quando necessário. O produto da reação de Suzuki foi obtido com 94% de rendimento e o da reação de Negishi, com 83%. Em resumo, a aplicação dessa classe de compostos, na síntese orgânica, não se restringe aos exemplos citados, porém, esses, fornecem um panorama da versatilidade apresentada pelos mesmos.



Esquema 12. Transformações químicas a partir de um selenoacetileno.

2.1.2 Selenetos Vinílicos

Os selenetos vinílicos compreendem uma classe extensa de derivados caracterizados pela ligação entre o átomo de selênio, e um carbono vinílico. Os exemplos presentes na literatura podem apresentar estruturas variadas, onde a porção vinílica está mono (**53**), di (**54**) ou trissubstituída (**55**) com selenetos orgânicos, conforme ilustrado na Figura 4, abaixo.⁴²

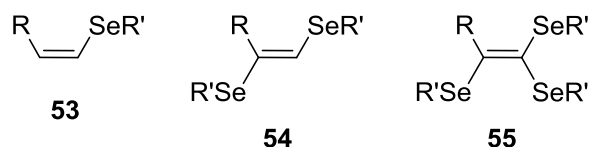
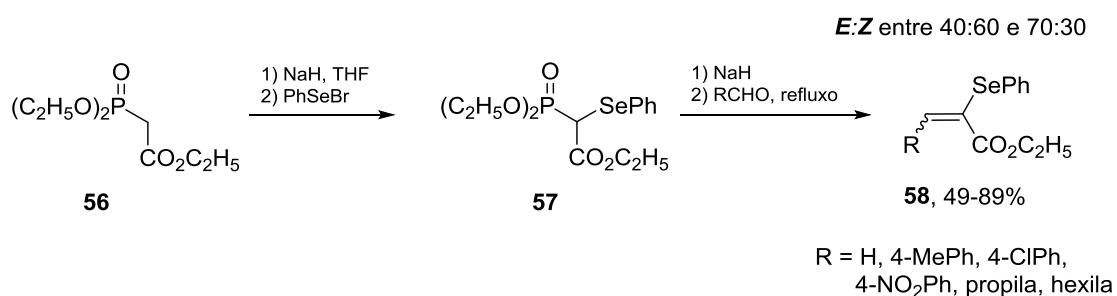


Figura 4. Exemplos de derivados vinílicos contendo selênio.

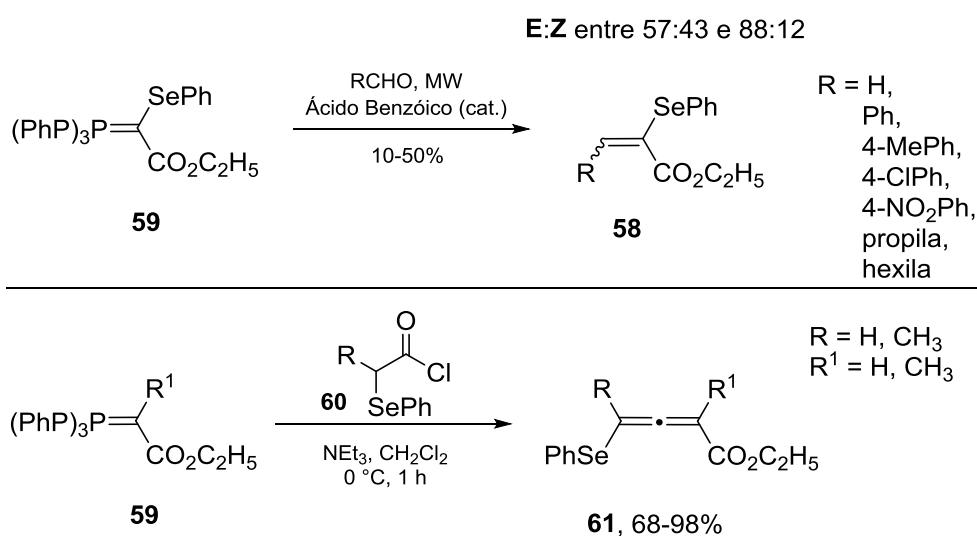
A síntese dos primeiros selenetos vinílicos ocorreu concomitantemente a dos selenoacetilenos, como ilustrado no Esquema 4 e, desde então, inúmeros protocolos foram descritos. Nesse contexto, Perin e colaboradores publicaram uma revisão acerca das rotas já utilizadas para acessar os compostos em questão.⁴³ A discussão a seguir se baseia nessa revisão, onde as diversas metodologias sintéticas para a preparação dos selenetos vinílicos serão separadas em cinco grupos: (i) via reação de Horner ou Wittig, (ii) partindo de selenoacetilenos ou (iii) alcinos terminais ou (iv) alcenos e alenos e por fim, (v) via reações multicomponente.⁴³

As reações de Horner-Wadsworth-Emmons e Wittig, partindo, respectivamente, de fosfonatos ativados e ilídeos, foram exploradas para a síntese de olefinas contendo selênio. O tratamento do fosfonato **56** com hidreto de sódio (NaH) e uma fonte de selênio eletrofílico (PhSeBr) gera o intermediário **57** substituído em alfa com o seleneto, ilustrado no Esquema 13. A etapa seguinte empregando novamente NaH, ou também LDA como alternativa, e aldeídos alifáticos ou aromáticos fornece o produto **58** com rendimentos entre 49-89% e moderado controle estereoquímico.⁴⁴



Esquema 13. Selenetos vinílicos via reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

No segundo caso, via reação de Wittig, um típico protocolo é apresentado no Esquema 14 (cima), envolvendo o íldio **59** com aldeídos aromáticos e alifáticos. Os rendimentos de baixos a moderados (10-50%) são atribuídos, pelos autores, à baixa reatividade da fosforana **59**. A reação é conduzida em micro-ondas sendo possível a preparação de 7 exemplos com estereoquímica preferencial para o isômero *Z*. No Esquema 14 (baixo), mostra-se uma reação específica para a formação de estruturas incomuns de selenetos vinílicos. No caso, os 4 exemplos de 4-fenilseleno alenos **61** foram obtidos a partir de fosforanas estabilizadas e α -selenocetenos, gerados *in situ* a partir do cloreto de ácido **60** e trietilamina.⁴⁴

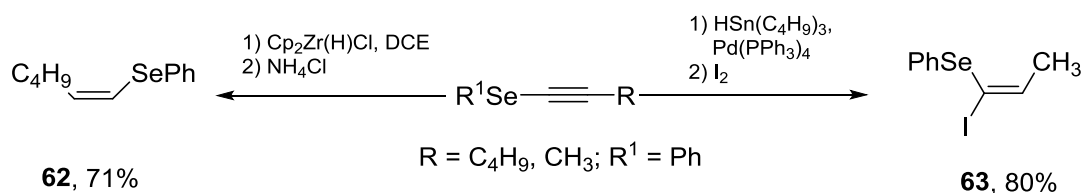


Esquema 14. Selenetos vinílicos via reação de Wittig.

A limitação mais evidente dessas reações é a baixa eficiência atômica levando à formação de uma grande quantidade de resíduos, ao passo que a principal vantagem é a possibilidade de construção de cadeia carbônicas maiores. Em alternativa, Perin e colaboradores relataram a preparação dos mesmos derivados do **58** através de reação de Knoevenagel, protocolo mais limpo e eficiente com rendimentos e estereosseletividade semelhantes.⁴⁵

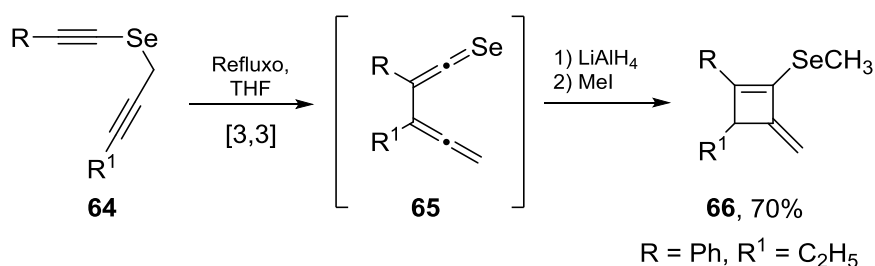
Os métodos partindo de alcinos terminais, funcionalizados ou conjugados são os mais importantes e, conseqüentemente, os mais empregados na preparação seletiva de selenetos vinílicos. O capítulo anterior desse manuscrito discutiu brevemente essa abordagem onde foram abordados os métodos de hidroaluminação, hidrólise ácida e hidrohalogenação a partir de selenetos alquinílicos, no Esquema 12. Adicionalmente, o Esquema 15 exhibe mais duas reações com abordagem semelhante. A reação de hidrozirconação,⁴⁶ empregada para preparar o produto **62**, passa por um intermediário

vinílico de zircônio que pode ser trapeado por eletrófilos. Assim como no o exemplo **62**, onde a espécie de zircônio foi hidrogenada adicionando cloreto de amônio (NH₄Cl) ao meio reacional, a mesma etapa pode dar origem a brometos vinílicos contendo selênio, caso seja utilizado bromo molecular.⁴⁶ A versão dessa reação com estanho foi descrita empregando hidreto de tributilestanho e Pd(PPh₃)₄ como catalisador. A adição de iodo após a formação do intermediário de estanho leva à formação do produto **63**, e derivados, com bons rendimentos.⁴⁷



Esquema 15. Conversão de selenoacetilenos em derivados vinílicos empregando catalisadores de zircônio (IV) e estanho (IV).

Ishihara e colaboradores investigaram a formação de derivados do seleneto vinílico cíclico **66** através do 2-alkinil selenoacetileno **64**. O destaque dessa reação é a formação do selenoaleno **65** através de um rearranjo sigmatrópico [3,3] a partir do **64**, onde o produto **65** foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear e infravermelho. Além do derivado **66**, ilustrado no Esquema 16, outros 7 selenetos vinílicos foram descritos com rendimentos entre 29-74%.⁴⁸

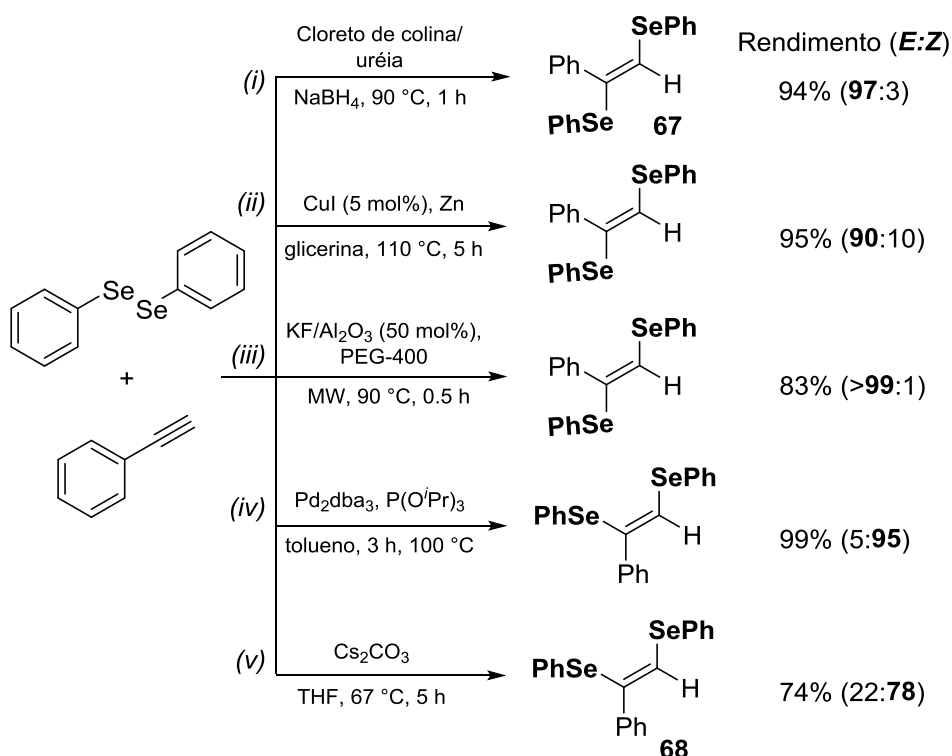


Esquema 16. Espécies do tipo selenoceteno como intermediários para a obtenção de selenetos vinílicos.

Passando para as metodologias seguintes, reações partindo de alcinos terminais englobam muitos dos relatos mais recentes, visto que a utilização de precursores comerciais agrega maior versatilidade e aplicabilidade ao protocolo. Aliado a isso, os resultados descritos mostraram bons rendimentos formando seletivamente os dois isômeros. No Esquema 15, foram selecionadas algumas metodologias representativas,

para esse propósito, a partir de fenilacetileno e disseleneto de difenila. Embora sejam ilustradas as estruturas, rendimento e razão estereoquímica somente para os produtos **67** e **68**, os trabalhos envolvem a preparação de outros derivados.

A síntese estereosseletiva dos *E*-1,2-bisfenilsselenil alcenos **67** foi possível por meio de (i) solventes eutéticos, como o cloreto de colina, e hidreto de boro e sódio,⁴⁹ (ii) CuI/Zn/glicerina como sistema catalítico reciclável⁵⁰ e (iii) reação promovida por microondas utilizando tanto KF/Al₂O₃⁵¹ quanto NaBH₄⁵² em PEG-400, sendo nesse último caso, reportado também a formação de derivados monossustituídos com selenetos. Para a síntese dos produtos com estereoquímica inversa, a síntese estereosseletiva dos *Z*-1,2-bisfenilsselenil alcenos **68** foi possível por meio de (iv) catalisadores de paládio (0) junto de ligantes trialquilfosfitos (P(O^{*i*}Pr)₃), onde foi reportada a caracterização de intermediários formados espécies mono e dinucleares de paládio e selenetos acrílicos.⁵³ Por fim, a entrada (v) do Esquema 17, mostra também a formação dos produtos com estereoquímica *Z* através de espécies nucleofílicas de selênio geradas por disselenetos orgânicos e sais de célio ou hidróxidos metálicos.⁵⁴

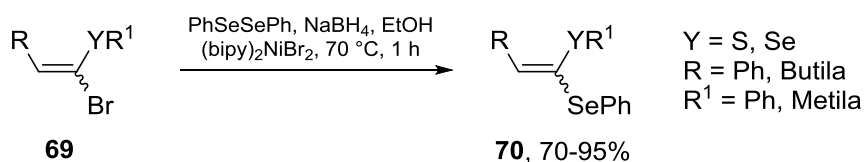


Esquema 17. Protocolos de síntese de 1,2-bis(phenylseleno)alcenos a partir de alcinos terminais e disselenetos orgânicos.

A determinação da estereosseletividade da reação pode ser realizada por RMN de ¹H visto que o deslocamento químico do sinal referente ao hidrogênio olefínico é

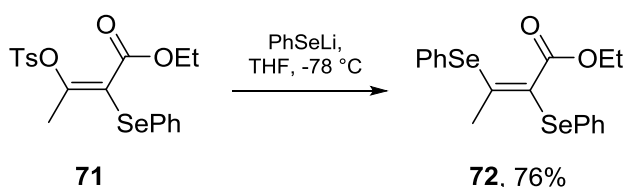
diferente para cada um dos isômeros. Enquanto que o hidrogênio olefínico do isômero *E* está localizado em 7,06 ppm, o mesmo sinal para o isômero *Z* está presente em 7,60 ppm.

Os últimos dois conjuntos de reações envolvendo alcenos e alenos como materiais de partida ou rotas multicomponente são descritos a seguir nos Esquemas 18-21. A transformação de brometos vinílicos nos análogos contendo selênio, relatada por Stefani, foi promovida por níquel, no caso $(bipy)_2NiBr_2$.⁵⁵ As espécies nucleofílicas de selênio são geradas pela redução do disseleneto de difenila com $NaBH_4$ em etanol. Dois destaques para o método são o acesso a produtos funcionalizados com dois tipos de calcogênio, que para o caso do composto **70** são selênio e enxofre, e não são necessárias olefinas eletronicamente deficientes para que a reação ocorra com bons rendimentos.



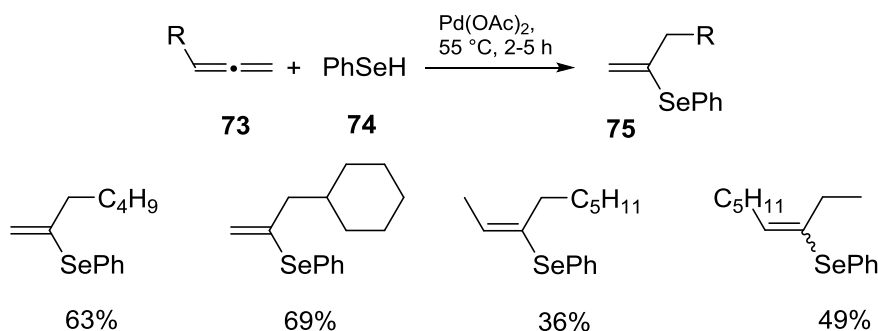
Esquema 18. Troca bromo-selênio catalisada por níquel (II).

Uma variação da metodologia acima apresentada é a utilização de tosilatos vinílicos **71** e selenolatos arílicos de lítio. Um requisito é o emprego de olefinas deficientes em elétrons para atingir rendimentos satisfatórios. O produto **72** foi obtido com 76% de rendimento com estereoquímica controlada para o isômero *E*. Os demais exemplos descritos nesse trabalho possuem rendimentos e estereoquímica semelhantes.⁵⁶



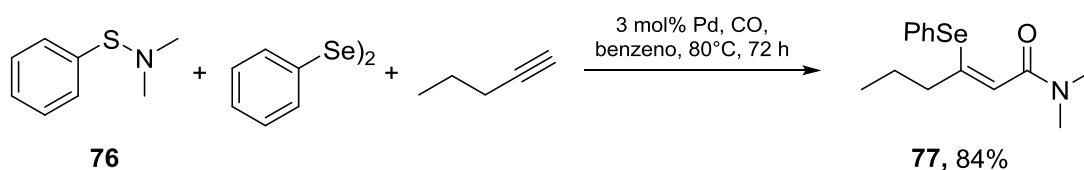
Esquema 19. Protocolo de obtenção de 1,2-bis(phenylseleno) alenos com estereoquímica definida.

Ogawa⁵⁷ e colaboradores descreveram a reação de hidrosselenação de alenos desativados **73** catalisada por acetato de paládio (II), Esquema 20. Ao contrário dos métodos que envolvem a adição radicalar de selenol ($PhSeH$) em alenos que é seletiva no carbono terminal da dupla ligação, a hidrosselenação proposta resulta no aduto interno com rendimentos moderados. O método é complementar aos anteriormente descritos e se mostrou eficiente em alenos internos não simétricos.



Esquema 20. Utilização de alenos na preparação de selenetos vinílicos.

Por fim, descreve-se brevemente a síntese do composto **77** através de uma reação tetracomponente reforçando a versatilidade de obtenção dos selenetos vinílicos. A reação entre a sulfenamida **76**, disseleneto de difenila, alcinos alifáticos e monóxido de carbono possui alta economia atômica e é regio e estereosseletiva levando a β -fenilselenoacriamida **77** com 84% de rendimento. Os autores ressaltam a aplicação de derivados do **77** como blocos de construção para outra rotas sintéticas.⁵⁸



Esquema 21. Reação tetracomponente para a síntese de derivados vinílicos de selênio.

Recentemente alguns derivados 1,2-bisartilselênil alcenos apresentaram atividade antinociceptiva (anestésica) e antioxidante. As estruturas com as suas respectivas atividades farmacológicas estão apresentadas na Figura 5.⁵⁹

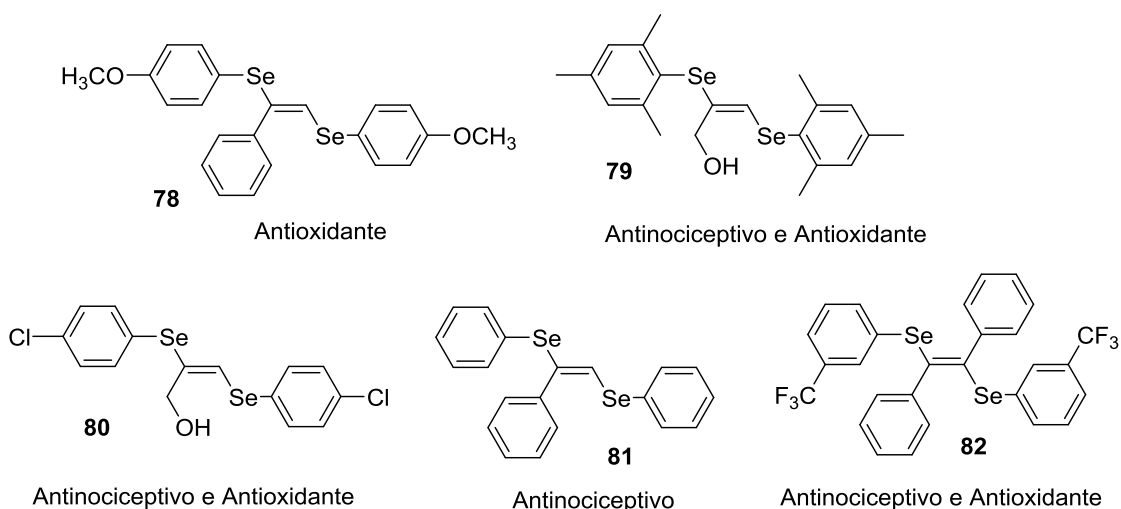
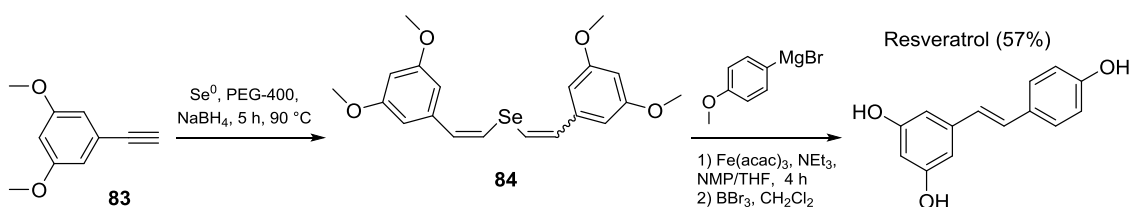
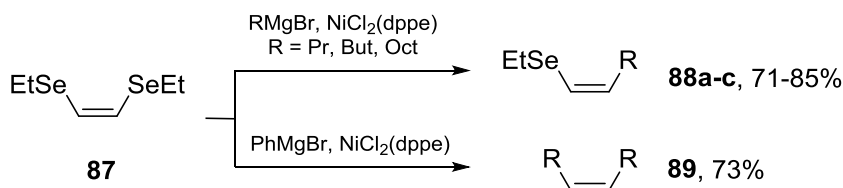


Figura 5. Exemplos de 1,2-bisartilselênil alcenos com atividade biológica.

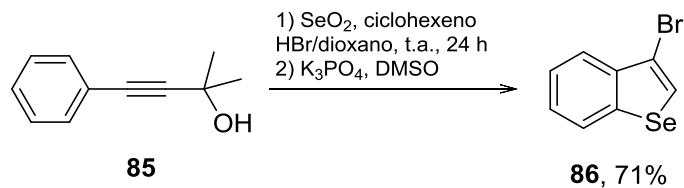
A aplicação sintética desses compostos é restrita. Dentre os exemplos mais citados na literatura estão: (i) a síntese do resveratrol, ilustrado no Esquema 22, a partir do tratamento do seleneto **84** com brometo de *p*-metoxifenilmagnésio catalisado por Fe(acac)₃;⁶⁰ (ii) O primeiro trabalho que envolveu a formação de ligações carbono-carbono a partir de selenetos alquênlicos **87** e reagentes de Grignard arílicos e alquílicos. A formação das olefinas mono e dissustituídas é catalisada por níquel onde a reatividade do organomagnésio governa o número de substituições;⁶¹ (iii) A formação de selenofenos **86**, Esquema 24, envolvendo um intermediário, não isolado, composto por um seleneto vinílico;⁶² e (iv) a formação de olefinas conjugadas com ligações triplas. A reação envolve um dicalcogeneto vinílico, onde a configuração do produto final foi realizada por técnicas espectroscópicas.⁶³



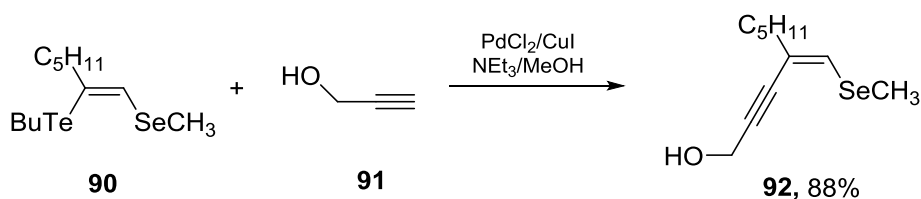
Esquema 22. Síntese do resveratrol a partir de intermediário vinílico de selênio.



Esquema 23. Formação de ligação carbono-carbono utilizando selenetos vinílicos e reagentes de Grignard.



Esquema 24. Formação de selenofenos via derivados vinílicos contendo selênio.



Esquema 25. Preparação de olefinas conjugadas com ligações triplas.

2.2 Indóis

2.2.1 Aspectos Gerais

Em 1869, Adolf von Bayer propôs a estrutura de um heterociclo aromático que trouxe inúmeros avanços à química orgânica e medicinal. Anos antes, na tentativa de elucidar a estrutura do corante índigo, algumas reações de redução levaram a dois produtos, um deles denominado indol.^{64a} O núcleo indólico é considerado um dos mais abundantes e importantes heterociclos na natureza. Encontrado em uma variedade de compostos naturais, ilustrados na Figura 6, que envolvem desde estruturas simples, como a serotonina, um neurotransmissor, até alcaloides complexos, como a vinblastina e a mitomicina C, usados como agentes anticâncer, ou a reserpina, um alcaloide que controla pressão arterial leve. Diversos autores se referem aos indóis como “estruturas privilegiadas”, uma vez que possuem alta capacidade de se ligar com alta afinidade a receptores. Essa propriedade os torna cruciais em processos biológicos como modulação do estresse oxidativo, produção de hormônios em animais, controle de defesa e crescimento de vegetais, comportamento de insetos, entre outros.^{64b}

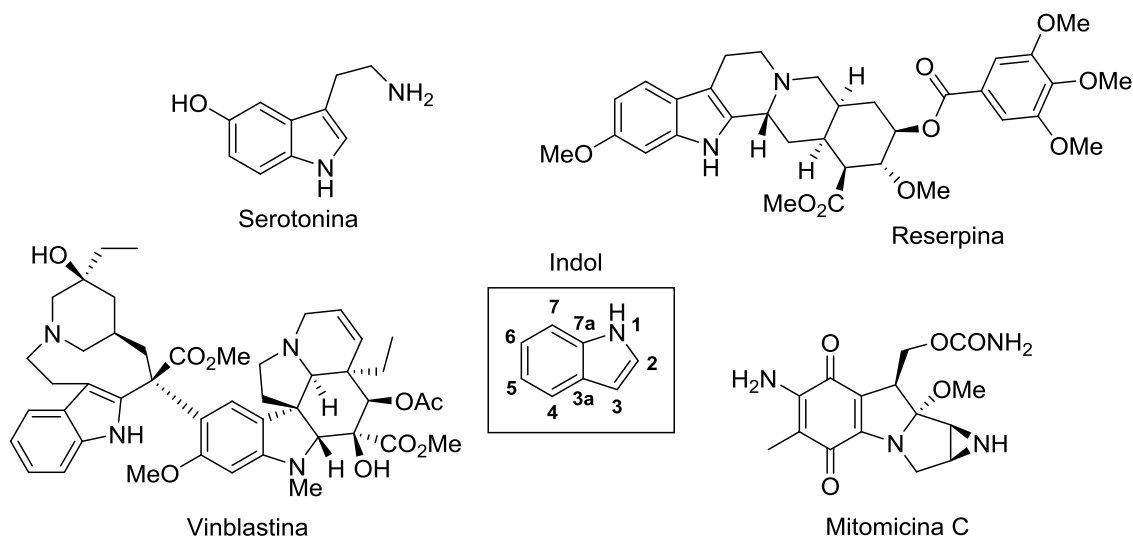


Figura 6. Compostos naturais que possuem o núcleo indólico na sua estrutura.

No mesmo sentido, o número de derivados sintéticos que apresentam atividade biológica segue a mesma proporção. Como resultado, o núcleo indólico está presente na estrutura de diversos fármacos, que estão apresentados na Figura 7, onde podemos exemplificar o Etodolaco e a Indometacina, anti-inflamatórios com ação analgésica e anti-pirética, o Rizatriptano e Sumatriptano, para tratamento de dor de cabeça, a Tadalafila, recomendado para tratamento da disfunção erétil, a Fuvastatina, utilizada no

tratamento de hipercolesterolemia e prevenção de doenças cardiovasculares e a Ondansetrona, composto que reduz os efeitos da quimioterapia. Os compostos citados movimentam quantias anuais na ordem de bilhões de dólares.^{64c}

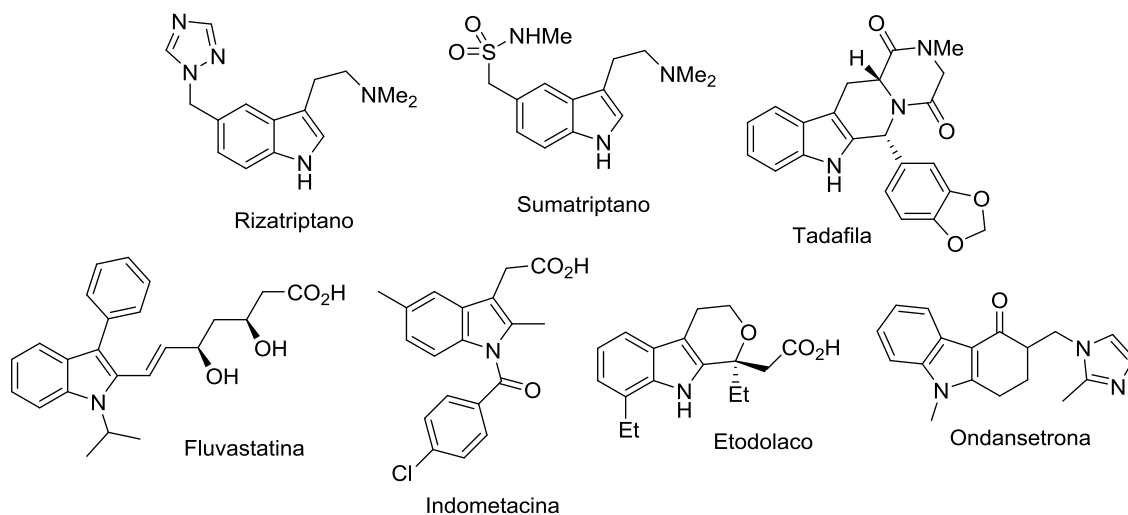
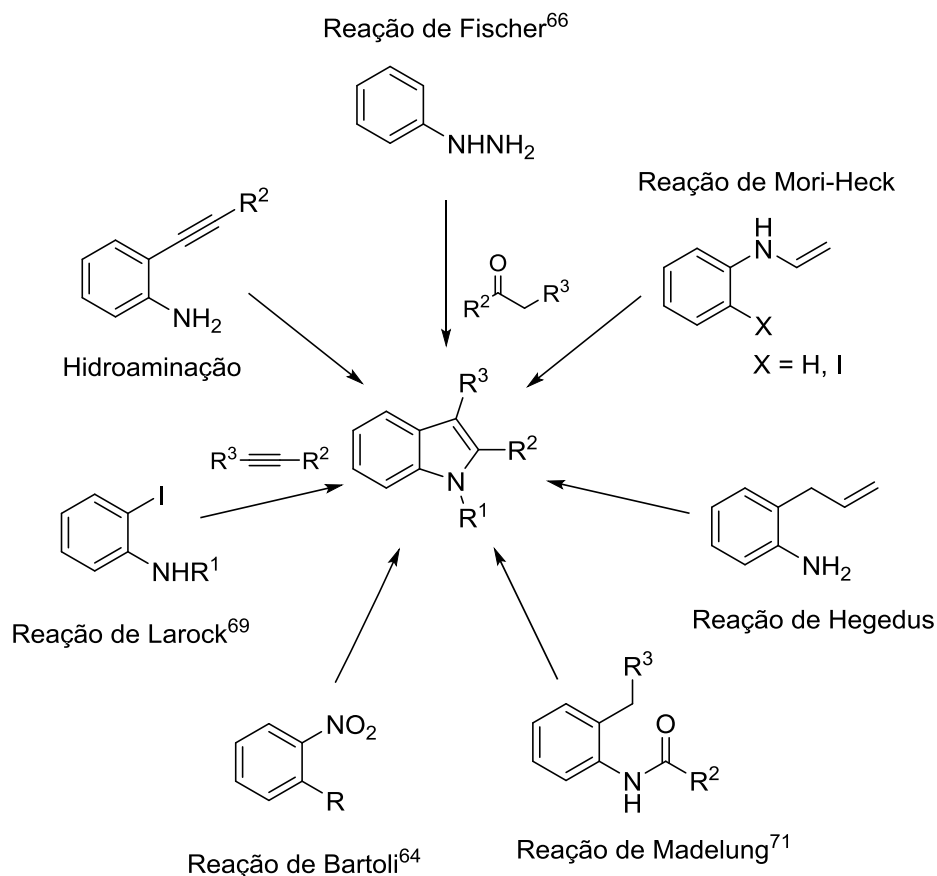


Figura 7. Exemplos de indóis na indústria farmacêutica.

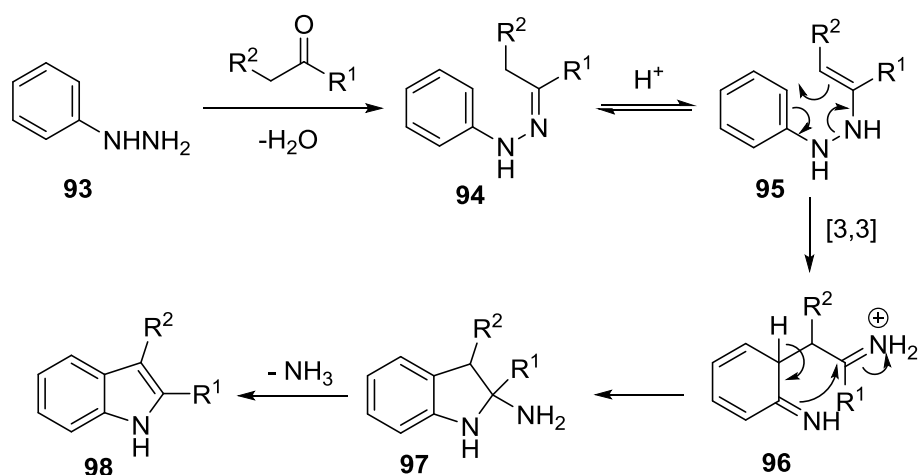
Desde o século passado, a síntese e funcionalização de indóis permanecem sendo alvo de pesquisas na síntese orgânica. As melhorias buscadas, através de novas rotas sintéticas, passam por protocolos brandos, em curtos tempos de reação, que toleram diversos grupos funcionais e que possuam alta economia atômica. Dessa forma, incontáveis protocolos foram reportados para a síntese desses heterociclos, por exemplo, reação de Bartoli,⁶⁵ reação de Fischer,⁶⁶ reação de Hemetsberger,⁶⁷ reação de Julia,⁶⁸ reação de Larock,⁶⁹ reação de Leimgruber-Batcho,⁷⁰ reação de Madelung,⁷¹ reação de Nenitzescu,⁷² reação de Reissert,⁷³ reação de Sundberg,⁷⁴ etc, e seria impraticável a discussão dos mesmos em sua integralidade. Assim, buscou-se selecionar e agrupar as principais metodologias existentes, bem como, as mais relevantes para essa tese. O Esquema 26 apresenta as reações genéricas que serão discutidas a seguir. São elas: (i) ciclização de Fischer, (ii) hidroaminação de alcinos, (iii) ciclização redutiva e (iv) via amidas, enaminas e estirenos.



Esquema 26. Estruturas de precursores empregados na síntese de heterociclos indólicos.

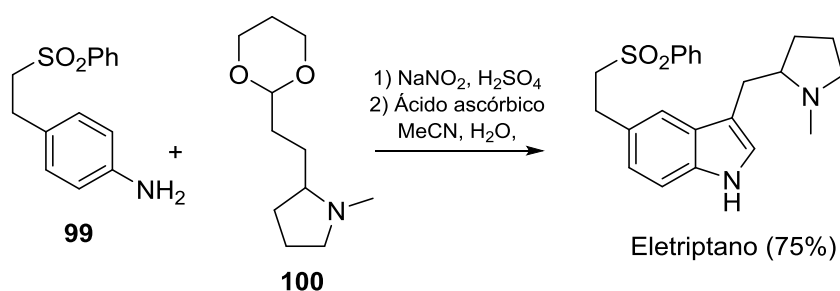
2.2.2 Síntese de indóis: ciclização de Fischer

Descoberta em 1883,⁷⁵ a reação de Fischer foi um dos primeiros métodos sintéticos para a preparação de indóis e, após 100 anos, continua sendo um método extremamente útil e importante para a preparação de uma variedade de indóis funcionalizados. A reação desponta como um método simples e eficiente para a transformação de *N*-aril-hidrazonas enolizáveis nos seus respectivos indóis. O mecanismo clássico da ciclização de Fischer, ilustrado no Esquema 27, envolve o aquecimento de um derivado aril-hidrazina **93** e um aldeído ou cetona em meio ácido. A enolização da aril-hidrazona **94** no intermediário **95** fornece a configuração eletrônica ajustada para o rearranjo sigmatrópico [3,3] e formação de **96**. A segunda etapa de enolização e ciclização intramolecular dá origem a **97** e a eliminação de amônia, na última etapa, confere a aromaticidade do núcleo indólico.⁷⁶



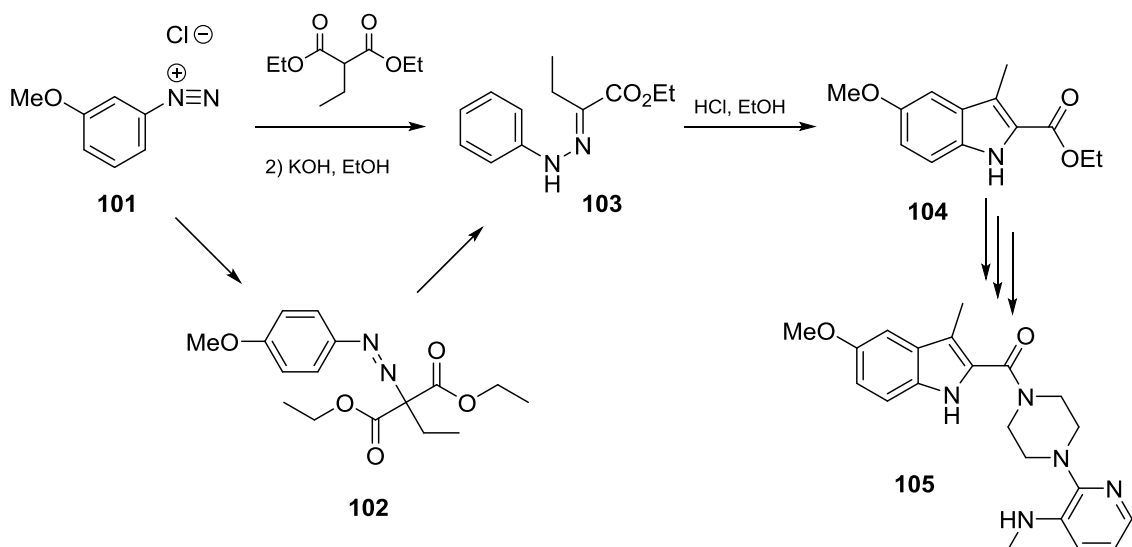
Esquema 27. Mecanismo genérico da reação de Fischer.

Apesar da frequente preferência dos químicos por métodos mais novos e sofisticados, a reação de Fischer possui todos os requisitos das reações modernas. No Esquema 28, a preparação em larga escala do Eletriptano, análogo do Sumatriptano e Rizatriptano, ocorre com 75% de rendimento partindo da anilina **99** e do aldeído protegido **100**. A formação da hidrazina ocorre no meio reacional com a formação do sal de diazônio com nitrito de sódio em meio ácido e redução do mesmo com ácido ascórbico. A única desvantagem da reação de Fischer é a baixa variedade de hidrazinas comerciais, onde durante a sua preparação, podemos lidar com espécies instáveis ou de difícil acesso. Novos protocolos já foram descritos para contornar essa limitação.⁷⁷



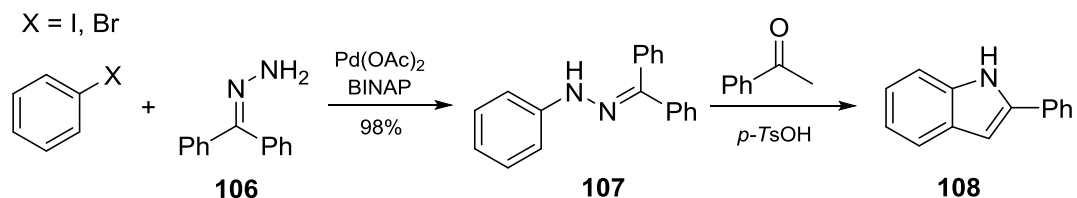
Esquema 28. Síntese do Eletriptano via reação de Fischer.

A reação de Japp-Klingemann é uma rota alternativa que converge ao intermediário aril-hidrazona por outra abordagem. A reação, descrita no Esquema 29, inicia com o sal de diazônio **101** e um β -cetoéster e converge para o composto **103** através do rearranjo de Japp-Klingemann do intermediário **102**.⁷⁸ A formação do indol **104** se desenvolve pelo mesmo mecanismo apresentado, anteriormente, para a reação de Fischer. Nesse exemplo, a reação dá origem ao inibidor enzimático **105** em larga escala.⁷⁹



Esquema 29. Reação de Japp-Klingemann aplicada à síntese do fármaco **105**.

Outro método, que foi desenvolvido para contornar problemas de obtenção da hidrazina, é a arilação de benzofenona-hidrazona catalisada principalmente por paládio (II). Buchwald e colaboradores⁸⁰ reportaram a reação, ilustrada no Esquema 30, onde através da *N*-arilação do iodobenzeno com a benzofenona-hidrazona **106** é formada a aril-hidrazona **107** não enolizável, que por esse motivo não leva à formação do núcleo indólico. Porém, a reação de troca, em meio ácido, com cetonas contendo hidrogênios ácidos em alfa, gera hidrazonas enolizáveis capazes de se converterem no indol desejado **108**.



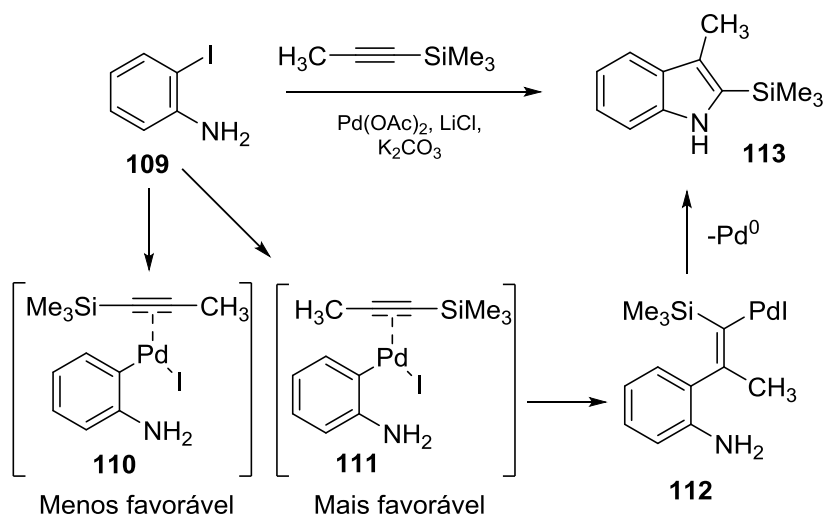
Esquema 30. Intermediários hidrazona não enolizáveis na formação de indóis.

Outros métodos foram reportados para suprir as limitações da reação de Fischer, como a hidroaminação de alcinos⁸¹ e hidroformilação de alcenos,⁸² que são mais específicos e visam aumentar os rendimentos de determinados produtos finais.

2.2.3 Síntese de indóis: ciclização de alquinilanilinas

Outras linhas de pesquisa foram se estabelecendo pensando em métodos eficientes para a construção de indóis funcionalizados. Nesse sentido, o emprego de reações entre 2-haloanilinas e alcinos internos e terminais tem destaque. O grande interesse nessas metodologias se atribui ao fato dos materiais de partida serem comerciais ou de fácil preparo, além, das reações ocorrerem *one-pot* com possibilidade de escalonamento. As ciclizações são promovidas, de um modo geral, por (i) bases fortes, (ii) catalisadores de paládio ou (iii) por ácidos de Lewis, geralmente sais de Cu(I) e Cu(II).

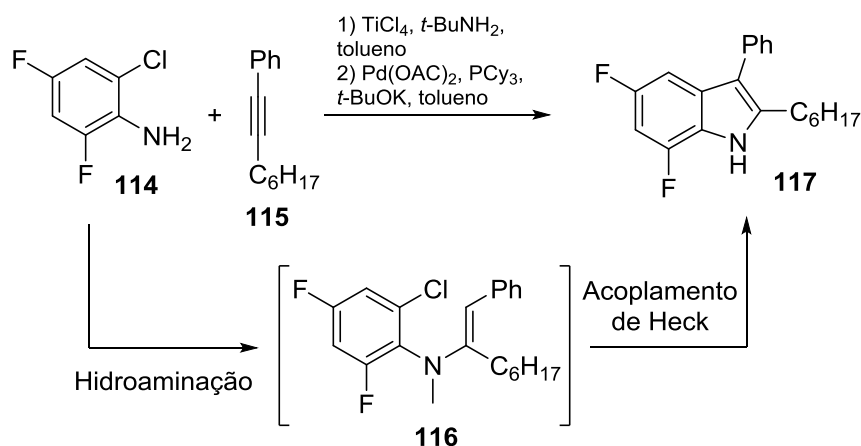
A reação de Larock⁶⁹ é considerada um dos métodos mais atrativos e versáteis para a preparação de indóis 2,3-dissubstituídos, visto que ocorre *one-pot* e tolera materiais de partida com diversificada funcionalização. Esse protocolo consiste na heteroanelação, catalisada por paládio (II), de alcinos internos com *o*-iodoanilinas, conforme ilustrado no Esquema 33. Nesse caso, a formação do indol **113** ocorre de maneira estereosseletiva com o grupo silano na posição 2 do núcleo indólico. A estereosseletividade se explica pela diferença de volume dos substituintes do alcino que confere maior estabilidade ao estado de transição **111** frente ao **110**. O aduto **112** leva ao produto **113** através de hidrogenação. Limitações são observadas para a heteroanelação de Larock quando são empregados alcinos internos em que a diferença de volume não é significativa.⁸³



Esquema 31. Heteroanelação de Larock para preparação de indóis sililados.

A reação de Larock pode ser estendida para os análogos clorados e bromados das *o*-iodoanilinas e permitem a funcionalização das anilinas e alcinos internos com

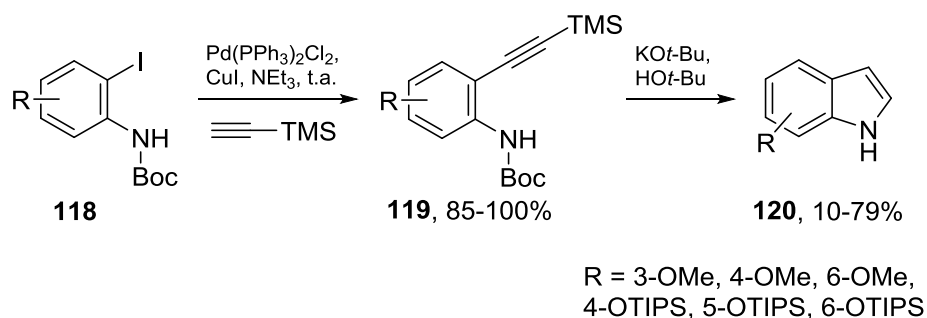
diversos substituintes, desde grupos alifáticos e aromáticos com características doadoras ou retiradoras, até outros heterociclos ou heteroátomos diretamente ligados. Ackerman e colaboradores descreveram a síntese do indol **116** através de reação dominó catalisada por titânio e paládio (II). A etapa de hidroaminação do alcino assimétrico **115**, catalisada por titânio, leva a formação do intermediário **116** seguido do acoplamento intramolecular de Heck para fechamento do anel.⁸⁴



Esquema 32. Reação dominó para síntese de indóis iniciando pela de hidroaminação.

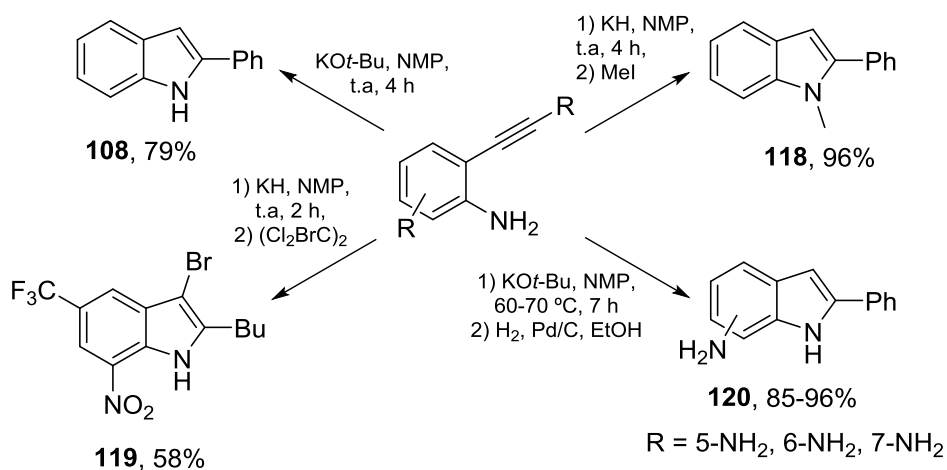
Para os indóis formados via ciclização de 2-alquinilanilinas, a sequência geralmente envolve duas etapas: (i) acoplamento de Sonogashira entre 2-haloanilinas e alcinos terminais, que dá origem ao substrato alquinilanilina e (ii) ciclização intramolecular do substrato. Esse processo é auxiliado por catalisadores metálicos ou não metálicos como relatado anteriormente.

Iniciando a discussão pelos processos mediados por alcóxidos metálicos, os primeiros trabalhos que empregaram essa metodologia com sucesso envolviam reações com aquecimento de 2-alquililanilinas com etóxido de sódio (NaOEt) ou *tert*-butóxido de potássio ($\text{KO}t\text{-Bu}$) em solventes próticos, geralmente os álcoois correspondentes. Koto e Sakamoto demonstraram a utilidade sintética da ciclização de *o*-alquinilanilinas mediada por *tert*-butóxido de potássio para a preparação de indóis contendo substituintes oxigenados.⁸⁵ O intermediário **119**, representado no Esquema 33, é obtido por acoplamento de Sonogashira e isolado com rendimentos entre 85-99% e a etapa de ciclização com $\text{KO}t\text{-Bu}$ em *tert*-butanol produz os indóis oxigenados **120** com rendimento entre 10-79%.



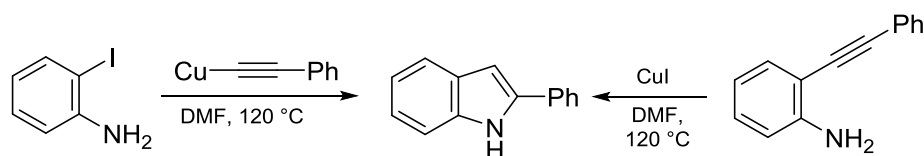
Esquema 33. Ciclização de 2-alquinilanilinas com alcóxidos metálicos.

Knochel e colaboradores reportaram uma variação bastante branda desse procedimento. A troca do solvente por *N*-metilpirrolidona (NMP) permitiu que a reação prosseguisse a temperatura ambiente por curtos tempos e resultando em altos rendimentos para o produto final. O Esquema 34 apresenta a síntese dos indóis **108** e **118-120** utilizando NMP como solvente e *tert*-butóxido de potássio ou hidreto de potássio como base.⁸⁶



Esquema 34. Síntese de indóis empregando *N*-metilpirrolidona e bases fortes.

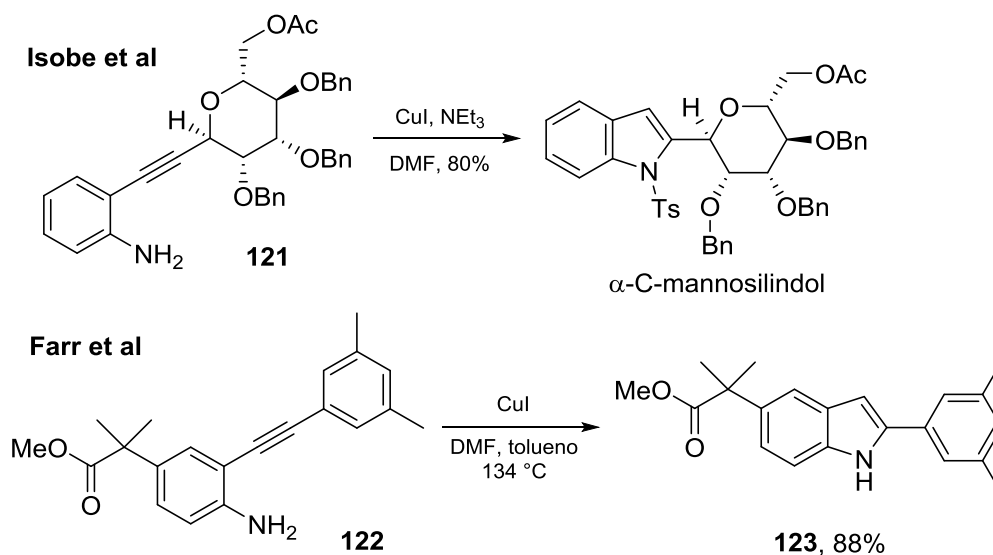
Nos casos onde o precursor é sensível a bases fortes ou o método não promove a ciclização devido à baixa reatividade, existem outros métodos que servem como alternativa. A reação de Castro, por exemplo, envolve a ciclização de *o*-iodoanilinas com acetiletos de cobre ou de 2-alquinilanilinas com sais de cobre (I).⁸⁷ As duas rotas estão representadas no Esquema 35. Enquanto as reações que utilizam acetiletos de cobre tem aplicação reduzida, devido a problemas de escalonamento, as ciclizações de 2-alquinilanilinas com sais de cobre (I) se tornaram mais populares.⁸⁷



Esquema 35. Síntese de Castro.

Na maioria dos casos, é usado um excesso de CuI (I), porém, já existem trabalhos que empregam quantidades menores (< 1 equiv.) ou que usam sistemas catalíticos mistos de sais de Cu (I) e Cu (II). Os principais atrativos do procedimento são, primeiramente econômico, por empregar sais cobre como fonte metálica, e também pelo fato de as anilinas submetidas à reação não necessitarem de proteção.

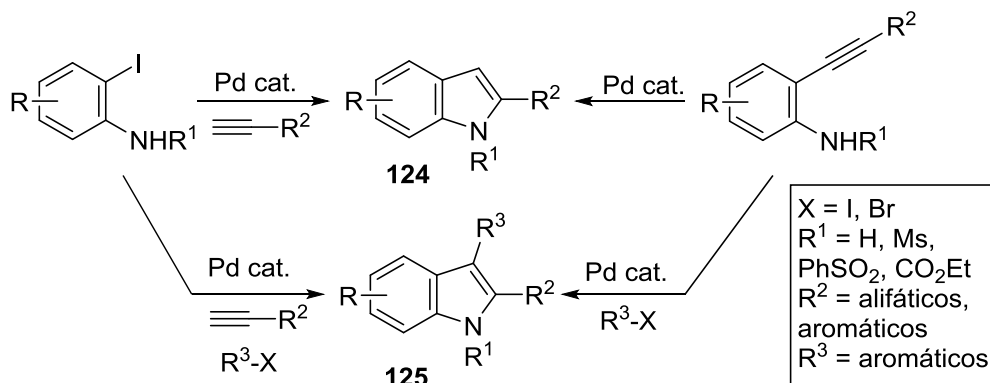
Para ilustrar a versatilidade do método, apresenta-se o trabalho descrito por Isobe, onde a gliconjugação com o núcleo indólico e preparação do α -C-mannosilindol foi realizada com iodeto de cobre (I) e trietilamina em escala de quilogramas com rendimentos de 80%.⁸⁸ A reação de Isobe é apresentada no Esquema 36 junto da reação descrita por Farr para o precursor indólico **123** que apresenta o grupo farmacofórico da gonanotropina.⁸⁹ Apesar das diferenças de funcionalização entre **121** e **122**, a reação apresenta rendimentos altos com condições reacionais semelhantes. Nos últimos anos, surgiram variações da reação de Castro com índio e prata pensando, principalmente, na quantidade de catalisador empregada.



Esquema 36. Exemplo de intermediários ciclizados via reação de Castro.

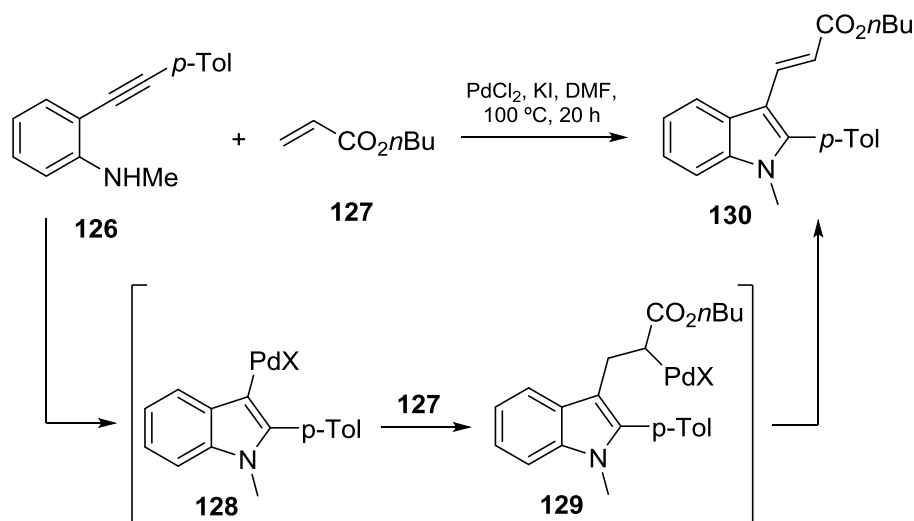
Por fim, a última série de reações empregando *o*-alquinilanilinas envolve catálise por paládio. A mudança do cobre (I) pelo paládio (II) traz uma simplificação no que se refere ao procedimento. A ciclização pode ocorrer, *one-pot*, diretamente a partir de 2-haloanilinas e alcinos terminais, visto que o paládio promove o acoplamento via

Sonogashira entre esses precursores. O Esquema 37 ilustra as possibilidades sintéticas que podem ser acessadas dessa metodologia. Tanto indóis 2-substituídos **124**, quanto 2,3-disubstituídos **125** e **26** podem ser obtidos tanto por 2-haloanilinas quanto por 2-alkinilanilinas, de acordo com as condições reacionais.



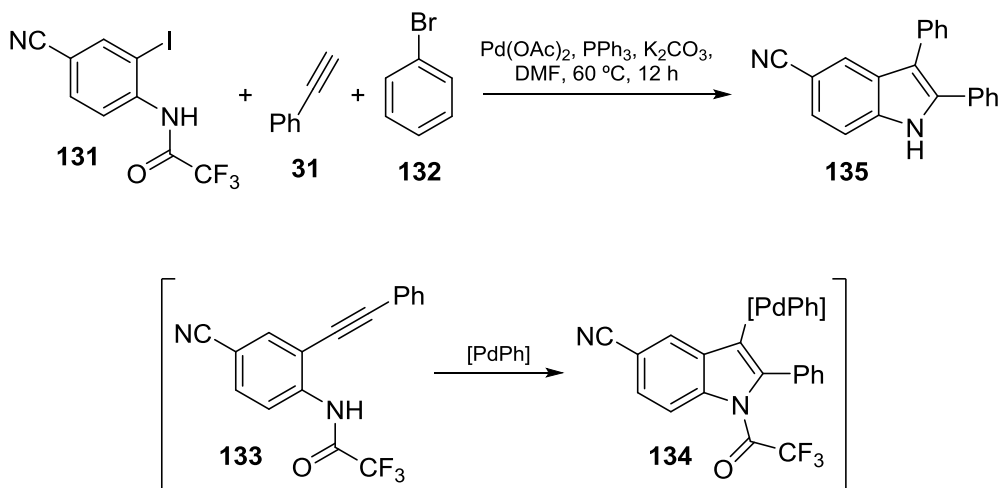
Esquema 37. Indóis construídos a partir de catálise de paládio.

O mecanismo pelo qual a reação evolui é discutido utilizando a reação descrita por Lera e ilustrada no Esquema 38. A coordenação do paládio na ligação tripla do precursor **126**, seguido do ataque nucleofílico do grupo amino e adição oxidativa do paládio, forma o intermediário **128**. A espécie **128** é reativa frente a acoplamentos de Sonogashira e Heck, por exemplo. Assim, a presença do acrilato **127** no meio reacional promove a inserção do alceno na posição 3 do indol e formação do intermediário **129**. O produto **130** é obtido após a etapa de β -eliminação da espécie de paládio que, segundo os autores, é oxidado pelo oxigênio presente na atmosfera reacional. Uma observação interessante dessa reação é que a etapa de β -eliminação é evitada adicionando LiBr à reação e assim, forma-se o 3-alkilindol correspondente.⁹⁰



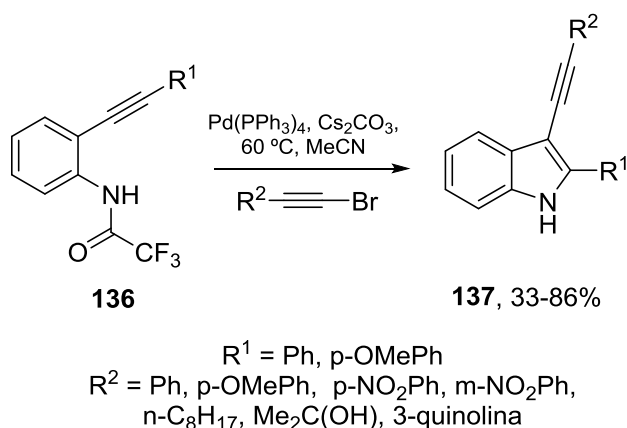
Esquema 38. Ciclização de *o*-alkinilanilinas seguido de funcionalização do indol.

Uma das desvantagens desse método consiste na preparação prévia da *o*-alquinilanilina. Nesse contexto, novas reações foram sendo reportadas a partir de 2-iodoanilinas, como a reação apresentada no Esquema 39. A síntese do indol 2,3-funcionalizado ocorre por um processo multicomponente entre a anilina **131**, fenilacetileno (**31**) e bromobenzeno (**132**). Na primeira etapa ocorre a reação de Sonogashira, onde o produto **133** não precisa ser isolado, seguido da ciclização e formação do intermediário **134** e, a eliminação redutiva gera o produto **135**.⁹¹



Esquema 39. Reação tricompente para preparação de indóis funcionalizados.

Metodologia semelhante foi descrita por Cacchi, Esquema 39, que substituiu o brometo arílico por um brometo alquínico durante a preparação da série de compostos **137**. O objetivo final dos autores era a hidrólise do alcino em meio ácido para obter a cetona correspondente.⁹²

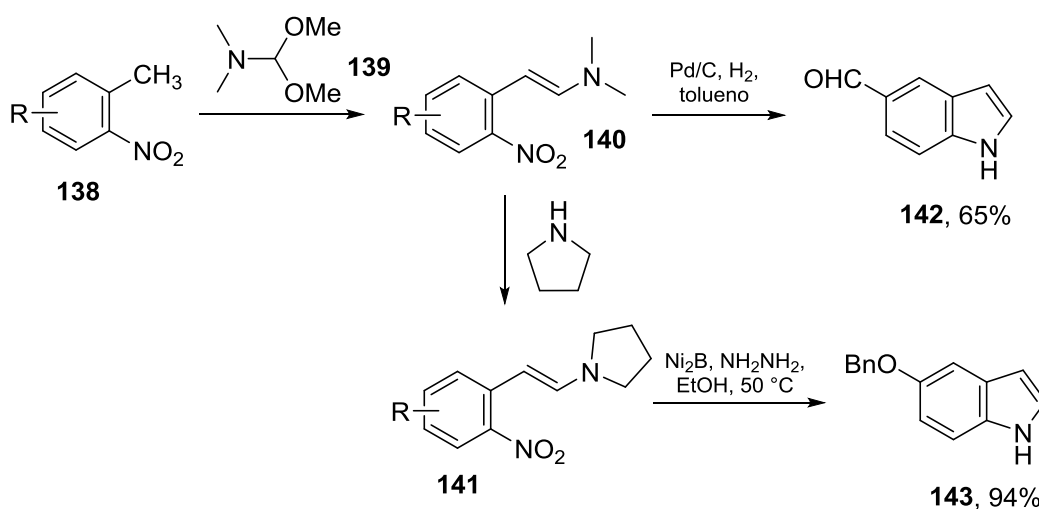


Esquema 40. Ciclização de *o*-alquinilanilidas e funcionalização via reação de Sonogashira.

2.2.4 Síntese de indóis: ciclização redutiva

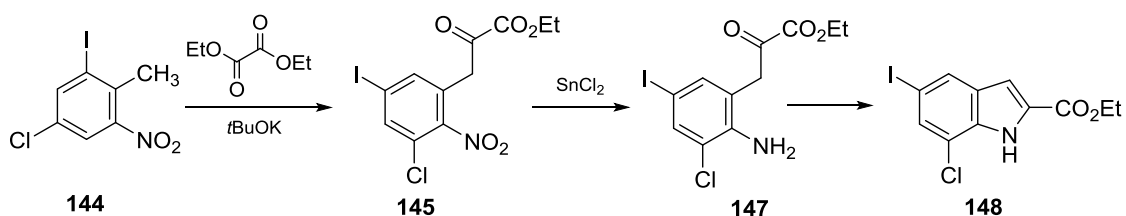
A ciclização redutiva de nitrocompostos aromáticos é uma ferramenta poderosa devido à diversidade de *o*-nitrotoluenos comerciais e também pela facilidade de prepará-los. O método está geralmente relacionado a processos em grandes escalas, seja industrial ou acadêmico. A ciclização redutiva geralmente envolve uma etapas de hidrogenação catalítica com Pd/C, Pt/C, Níquel Raney/Hidrazina entre outros.⁹³

Dentre eles, o mais importante e utilizado é a síntese de Leimgruber-Batcho,⁷⁰ apresentado no Esquema 41. O método converge para a formação do núcleo indólico através de duas etapas e o mecanismo pelo qual se procede não é bem definido. A primeira etapa envolve a condensação entre um derivado *o*-nitrotolueno **138** e dimetilformamida dimetilacetal (**139**). O intermediário formado β -(dimetilamino)-2-nitroestireno **140** é, sequencialmente, submetido à ciclização redutiva. O indol **142** foi sintetizado por Ohkubo⁹⁴ através de hidrogenação catalítica com 65% de rendimento para a etapa de ciclização. A maior acidez dos hidrogênios do grupo metila do *o*-nitrotolueno permite a fácil preparação dos estáveis intermediários. Variações do método empregam aminas, tal como pirrolidina, que trocam com o substituinte dimetilamino no composto **140**. Esse procedimento foi realizado por Simig,⁹⁵ onde a ciclização redutiva, a partir de **141**, ocorreu com boreto de níquel (Ni₂B) e hidrazina com 94% de rendimento. A reação de Leimgruber-Batcho tolera uma ampla gama de substituintes no anel indólico e vem sendo empregado na construção de diversos produtos naturais e farmacêuticos.⁹⁶



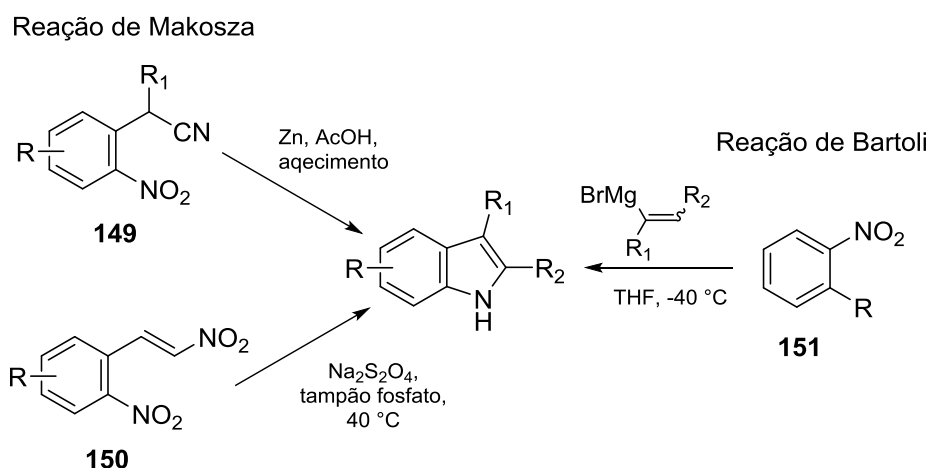
Esquema 41. Reação de Leimgruber-Batcho.

Um dos métodos mais antigos reportados para a construção de indóis é a ciclização redutiva de compostos *o*-nitrobenzocarbonilados, denominada reação de Reissert.⁷³ A metodologia geral é exemplificada pelo trabalho escrito por Katayama,⁹⁷ ilustrado no Esquema 42. A reação inicia com um derivado *o*-nitrotolueno **144** que é desprotonado por uma base, no caso o *tert*-butóxido de potássio, e um éster derivado do ácido oxálico. O intermediário *o*-nitrofenilpiruvato **145** é reduzido, nesse caso por cloreto de estanho (II). A etapa de ciclização ocorre com o ataque nucleofílico do grupo amino a carbonila e produz derivados 2-carboxindol **148**. Em contrapartida às outras reações de método, a metodologia de Reissert foi mais reportada para a síntese em pequenas escalas de produtos naturais.



Esquema 42. Ciclização redutiva de compostos *o*-nitrobenzocarbonilados.

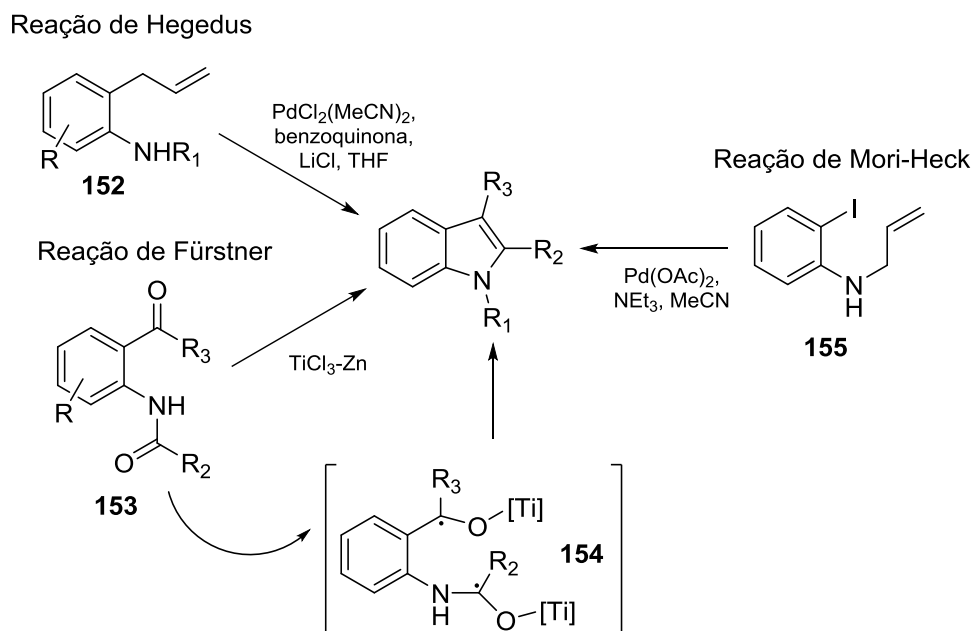
Por fim, as reações genéricas de Makosza,⁹⁸ de Bartoli⁶⁴ e de ciclização de dinitroestirenos⁹⁹ estão apresentadas no Esquema 43. A ciclização redutiva de dinitroestirenos é uma variação da reação de Leimgruber-Batcho muito utilizada para derivados hidroxilados, sem a necessidade de proteção. Os dinitroestirenos **150** tem origem na reação entre *o*-nitrobenzaldeídos e nitrometano e a ciclização ocorre pelos mesmos métodos redutivos citados anteriormente, Pd/C, Pt/C, Niquel Raney/Hidrazina entre outros. A reação de Maskoza é mais específica, possuindo limitações em relação ao escopo apresentado, no entanto, a sua importância se deve pela inversão de regioseletividade da funcionalização. A ciclização de *o*-nitrofenilacetonitrilas **149** gera indóis 3-substituídos. Destaca-se a síntese proposta por Walkington que descreveu a preparação de 3-trifluorometilindóis em escala maior de 100 quilogramas. Na reação de Bartoli, os substituintes do heterociclo indólico são carregados pelo reagente de Grignard empregado. A reação não possui mecanismo bem estabelecido, porém é relatada a necessidade de substituintes na posição *orto* ao grupo nitro do composto **151** para evitar produtos laterais durante a etapa de ciclização.



Esquema 43. Outras reações envolvendo ciclizações redutivas.

2.2.5 Síntese de indóis: ciclização via amidas, enaminas e estirenos

Os protocolos que representam a formação do núcleo indólico através de amidas, enaminas e estirenos, são as reações de Fürstner,¹⁰⁰ Mori-Heck¹⁰¹ e Hegedus,¹⁰² Esquema 44. Iniciando pela reação de Hegedus, a metodologia propõe a aminação catalisada por paládio (II) de olefinas simples monossustituídas por aminas secundárias. Como o processo ocorre intramolecular a partir do substrato **152**, a reação promove a construção do núcleo indólico. A adição de benzoquinona é um dos requisitos para oxidar a espécie de Pd(0), formada ao término do ciclo catalítico, regenerando a espécie de Pd(II). A reação de Fürstner é principalmente catalisada por titânio onde a etapa chave é a formação da espécie diradicalar **154** por transferência de elétron único. A reação radicalar forma a ligação entre os carbonos nas posições 2 e 3 que resulta no produto indólico por redução. A reação de Mori-Heck é uma variação intramolecular do acoplamento de Heck que forma a ligação carbono-carbono entre um haleto arílico e uma olefina.



Esquema 44. Ciclização de amidas, enaminas ou estirenos para síntese de indóis.

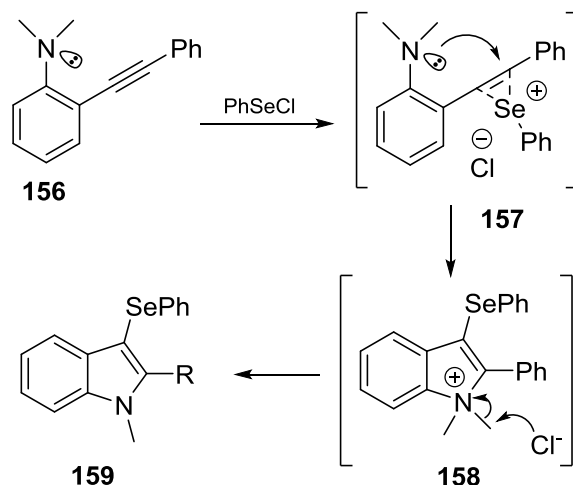
Em conclusão, as reações e materiais de partida apresentados nesse capítulo mostram o quanto os indóis foram estudados pelos químicos orgânicos, nas últimas décadas, e corrobora a sua importância anteriormente mencionada. As possibilidades sintéticas vão além dos protocolos discutidos e envolvem também metodologias que abordam a funcionalização desses heterociclos. Nesse contexto, a seguir serão discutidas as reações que promovem a inserção do átomo de selênio no núcleo indólico.

2.2.6 Selenilindóis

A funcionalização de indóis com substituintes contendo selênio é recente e pouco reportada na literatura. Enquanto os primeiros relatos da síntese de sulfenilindóis datam de 1988, o primeiro trabalho que investigou diretamente a preparação de selenilindóis foi publicado em 2011. As rotas sintéticas dos indóis contendo selênio possuem, em comum, a utilização ou formação *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio e a funcionalização na posição 3 do núcleo indólico.

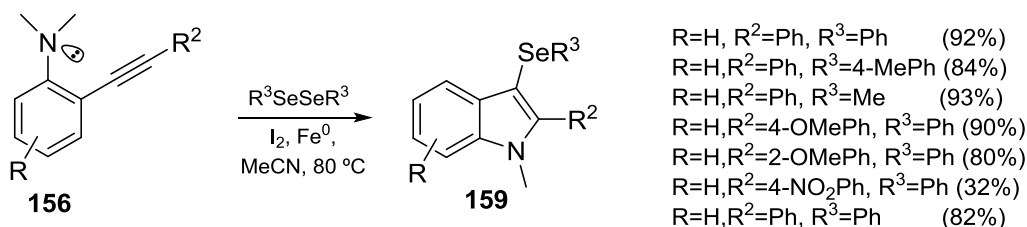
Os trabalhos pioneiros na área foram reportados por Larock¹⁰³ e Zhang.¹⁰⁴ Em 2009, Larock descreveu a ciclização de *N,N*-dimetil-alquinilanilinas (**156**) na presença de cloreto de fenilselenenila, conforme o Esquema 45. A adição de selênio eletrofílico a ligação tripla forma o intermediário do tipo selenirânio **157**. A etapa de ciclização ocorre com o ataque nucleofílico a ligação tripla ativada pelo calcogênio gerando o heterociclo em **158**. O iodeto de tetrabutilamônio promove a eliminação da metila do

nitrogênio, por substituição nucleofílica, neutralizando o heteroátomo. O produto **159** é obtido com 84% de rendimento e foi o único derivado de selênio descrito dentre uma série de sulfenilindóis.¹⁰³



Esquema 45. Síntese de 3-selenilindóis empregando espécies eletrofílicas de selênio.

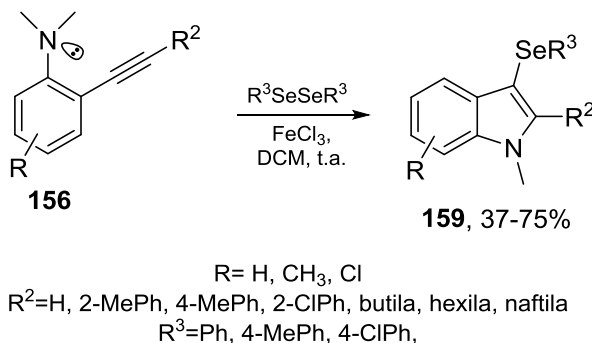
O trabalho de Zhang investigou diretamente a formação dos selenilindóis através de uma abordagem semelhante a proposta por Larock. Os 7 derivados de selênio descritos foram sintetizados empregando *N,N*-dimetil-alquínilanilinas (**156**) com derivados do disseleneto de difenila na presença de iodo molecular e ferro reduzido, conforme o Esquema 46. Os resultados foram satisfatórios uma vez que os rendimentos ficaram entre 32-93% e foi possível a aplicação de um disseleneto alquílico na série investigada. Nessa reação, os autores descrevem a formação do selênio eletrofílico promovida pelo iodo molecular e ferro atuando na etapa de ciclização através da coordenação a ligação tripla.¹⁰⁴



Esquema 46. Ciclização de indóis catalisada por ferro (0).

Uma variação ao protocolo de Larock e Zhang foi reportada por Zeni e colaboradores. A modificação do método original consistiu na ciclização dos derivados **156** com tricloreto de ferro (III). A reação pode ser conduzida a temperatura ambiente sem a presença de atmosfera inerte e levou a formação de 20 exemplos de 3-

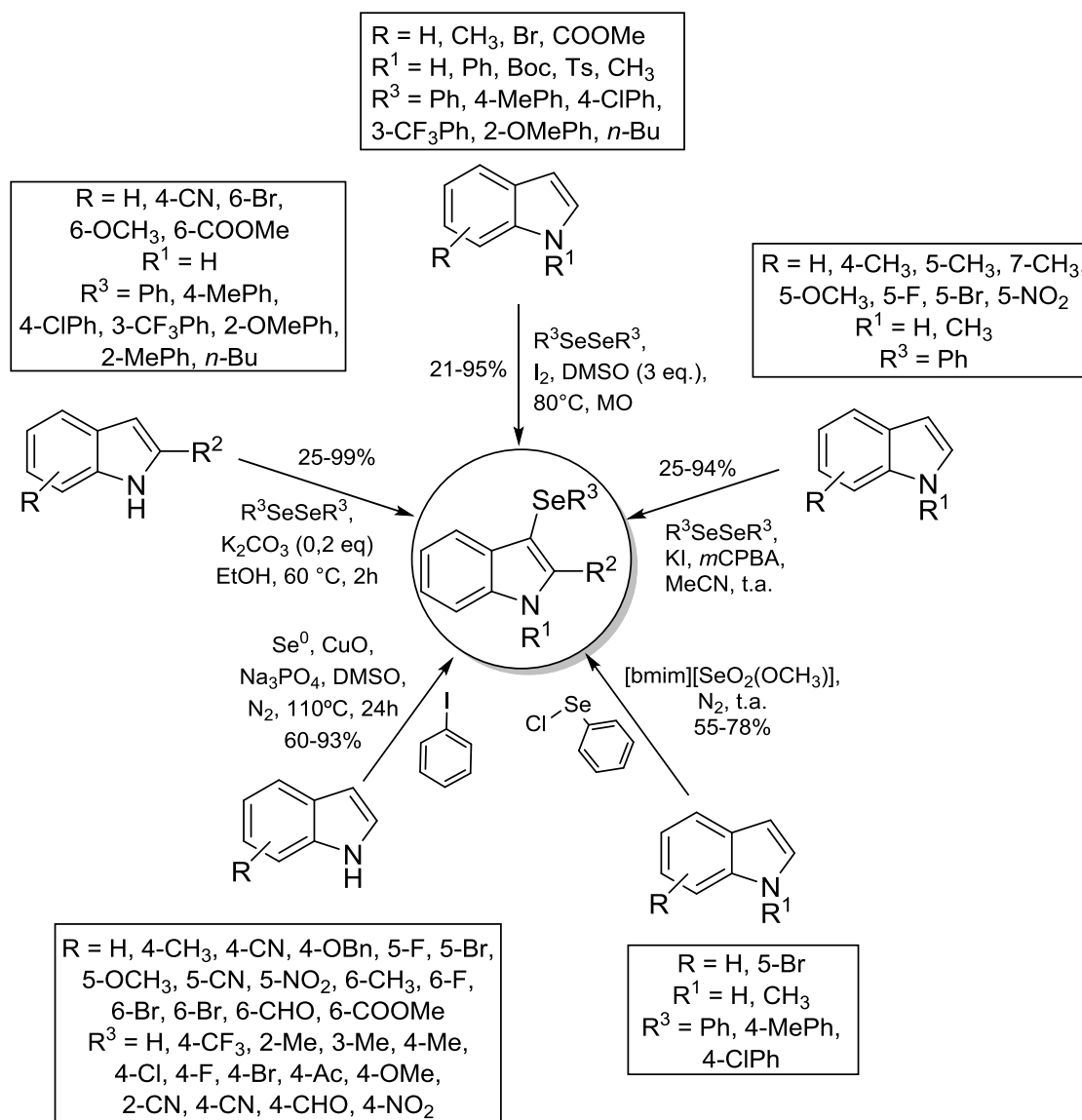
selenilindóis. Os rendimentos obtidos foram bons (37-75%) e os autores ainda aplicaram os produtos **159** em reações de troca selênio-lítio, utilizando *n*-butillítio, e consequente adição de eletrófilos (I₂ e Br₂) para formação dos análogos halogenados.¹⁰⁵



Esquema 47. Protocolo de síntese de 3-selenilindóis via catalise de ferro (III).

As outras metodologias encontradas na literatura iniciam com indóis comerciais e promovem a sua funcionalização. Esses protocolos geralmente necessitam de precursores eletrofílicos de selênio, preparados em etapas anteriores, além das condições reacionais envolverem catálise metálica ou agentes oxidantes. O Esquema 48 compila as condições reacionais, escopos e rendimentos descritos por esses protocolos.

Braga e colaboradores desenvolveram duas reações para a síntese de 3-selenilindóis. Na primeira, a conversão do disseleneto de diarila em iodeto de fenilselenenila foi realizada com iodo molecular, que ao término do ciclo catalítico é reoxidado pelo dimetilsulfóxido (DMSO). Dessa forma, a reação transcorre sem a presença de solvente, sob radiação de microondas, em 5 minutos. O sistema catalítico I₂/DMSO possibilitou a síntese de 15 exemplos com rendimentos entre 21-95%.¹⁰⁶ No segundo trabalho, foi descrita a preparação dos 3-selenilindóis empregando quantidades catalíticas de carbonato de potássio em etanol. Através de reações adicionais para investigação do mecanismo, os autores propuseram que o caminho reacional evolui de forma radicalar. Tanto a adição de inibidor radicalar, quanto a adição de atmosfera inerte causam um decréscimo significativo no rendimento do produto final. Assim, 20 exemplos foram relatados com variação de substituintes tanto no precursor indólico quanto no disseleneto orgânico levando aos produtos com rendimentos entre 25-99%.¹⁰⁷



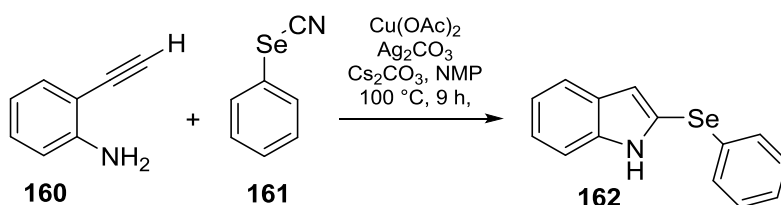
Esquema 48. Funcionalização de núcleos indólicos com selenetos orgânicos.

Com uma abordagem semelhante a proposta por Braga, Yan substituiu o iodo molecular por iodeto de potássio e ácido *meta*-cloroperoxibenzóico. O princípio da reação é o mesmo, porém é o iodo hipervalente, formado pela oxidação do iodeto pelo *mCPBA*, que gera a espécie eletrofílica de selênio *in situ*. Uma vez formado o iodeto de fenilselenenila a reação prossegue pelo mesmo mecanismo de ataque nucleofílico da ligação olefínica, assistido pelo nitrogênio do núcleo indólico.¹⁰⁸

O emprego de líquidos iônicos a base de butilmetilimidazólio com contra-íons compostos por selenóxidos foi descrita na reação entre cloreto de fenilselenenila e indóis. A proposta de solvente reciclável a base de selênio obteve sucesso onde não foi observada a variação de rendimento até a quinta reutilização. Apesar de limitações no escopo, os rendimentos alcançados foram bons.¹⁰⁹

Por fim, o método mais robusto apresentado no Esquema 48 foi realizado por Wu e colaboradores. Através da reação tricomponente entre selênio elementar, iodetos arílicos e indóis foi possível preparar 37 exemplos com rendimentos de moderado a excelentes. O protocolo é versátil uma vez que utiliza reagentes comerciais de fácil acesso. A formação *in situ* de selenocupratos arílicos, a partir de CuO, Se⁰ e iodeto de arila, é a etapa determinante para a reação. O acoplamento dos selenocupratos com os indóis gera os 3-selenilindóis desejados.¹¹⁰

Por mais que existam poucos métodos para a síntese de 3-selenilindóis, a síntese desses compostos já foi viabilizada por diferentes abordagens. Em contrapartida, a preparação de indóis contendo selênio na posição 2 do heterociclo indólico foi relatada uma única vez como um subproduto de reação. Recentemente, Ranu¹¹¹ e colaboradores publicaram um trabalho envolvendo a síntese de selenoacetilenos a partir de selenocianatos arílicos. Durante a avaliação do escopo reacional, quando foi empregado 2-etinilaminobenzeno (**160**) e fenilselenocianato (**161**) na presença de catalisadores de cobre (II) e prata (I), os autores observaram a formação do derivado 2-selenilindol **162** com 91% de rendimento, conforme ilustrado no Esquema 49. Dessa forma, faltam protocolos que acessem a funcionalização de indóis na posição 2 e é nesse ponto que o presente trabalho vem contribuir



Esquema 49. Formação do 2-selenilindól **162** como subproduto da síntese do selenoacetileno correspondente.

2.3 Compostos de Selênio como Sensores Ópticos

A espectroscopia de fluorescência é uma das técnicas mais simples, barata e rápida para a detecção de analitos. Por isso, os sensores baseados nessa técnica têm sido largamente investigados e aplicados em diversos campos devido aos seus altos índices de seletividade e sensibilidade, além de resolução temporal e espacial. Nesse contexto, diversas moléculas foram desenhadas e testadas buscando características estruturais definidas para detectar determinado analito.¹¹²

Uma dessas classes são as moléculas que contêm selênio na sua composição. A inserção de calcogênios em moléculas orgânicas, de um modo geral, causa um deslocamento batocrômico dos máximos de absorção e emissão onde o efeito é mais pronunciado nos elementos mais inferiores da tabela periódica. Além disso, a natureza química do selênio, mais especificamente a sua polarizabilidade, faz com que as suas características sejam dependentes do ambiente químico ao seu redor. Unindo todos esses fatores, os sensores de selênio podem ser modulados para reconhecer um analito específico.¹¹²

Antes de apresentar as estruturas dos sensores, seus analitos e as reações que compõem o processo de marcação, temos que entender como ocorre o surgimento ou desaparecimento da fluorescência em decorrência da presença ou não do analito. No que diz respeito aos sensores de selênio, a resposta fluorimétrica associada à marcação do analito, geralmente, é o surgimento ou intensificação da fluorescência do sensor. Existem alguns casos de modulação dos máximos de emissão ou de desaparecimento da fluorescência, porém, esses compreendem um número menor. Em outras palavras, o sensor de selênio inicialmente não possui emissão e após a marcação, passa a ser fluorescente.¹¹³

Essa tendência é atribuída a dois fatores principais: (i) efeito do átomo pesado¹¹⁴ e (ii) transferência eletrônica fotoinduzida (ou *photoinduced electron transfer (PET)*).²² No primeiro caso, a presença de um átomo de elevado número atômico na estrutura de uma molécula (ou até mesmo nas proximidades da mesma) resulta no aumento do cruzamento intersistemas. Isso significa que essa molécula absorve radiação eletromagnética, um elétron passa de um estado eletrônico fundamental (S_0) para um estado eletrônico excitado (S_1) e então inverte a sua multiplicidade para triplete (T_1). O diagrama de Jablonsky, apresentado na Figura 8 ilustra esses estados eletrônicos e os processos que podem ocorrer com o elétron no estado excitado. Uma vez no estado triplete (T_1), o elétron retorna ao seu estado fundamental por meio de fosforescência ou relaxamento vibracional. Como essa inversão de multiplicidade pode ser parcial ou total, o que se observa é a diminuição ou desaparecimento da fluorescência. Ou seja, se na ausência do átomo pesado, a tendência dos elétrons, quando no estado excitado, era retornar ao estado fundamental emitindo fluorescência, a presença do elemento pesado resulta na inversão de spin de uma parcela (ou da totalidade) desses elétrons que irão decair emitindo fosforescência.

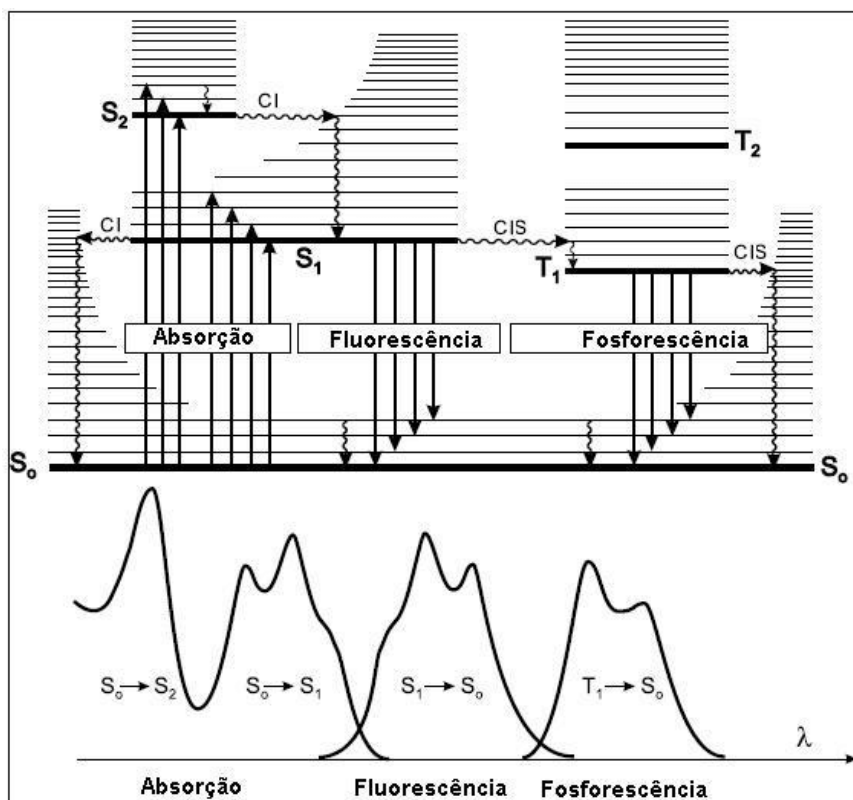
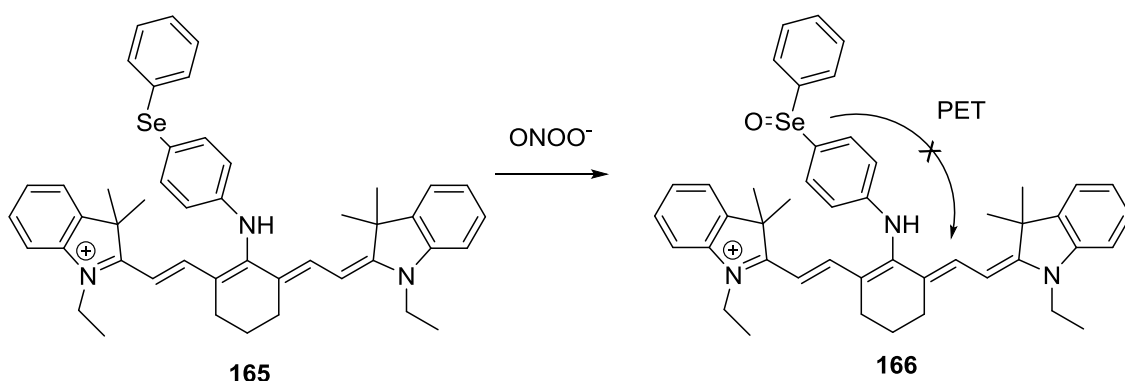


Figura 8. Diagrama de Jablonky onde: S_0 – estado eletrônico fundamental, S_1 – primeiro estado eletrônico excitado singlete, S_2 – segundo estado eletrônico excitado singlete, T_1 – primeiro estado eletrônico excitado triplete, T_2 – primeiro estado eletrônico excitado triplete, CI – conversão interna e CIS – cruzamento intersistemas.

Da mesma forma, a transferência eletrônica fotoinduzida é um mecanismo que resulta na redução da fluorescência. Esse processo foi estudado para moléculas de selênio por Wu¹¹⁵ e outros pesquisadores. No trabalho de Wu, é reportada a utilização do composto **163**, Esquema 50, para detecção de ácido hipocloroso (HOCl). Na ausência do analito, a espécie **163** não apresenta emissão de fluorescência. Porém, na presença de HOCl, passa a emitir em 525 nm. Os autores investigaram, por cálculo teórico, a possibilidade da transferência eletrônica fotoinduzida no composto **163** estar ocasionando a ausência de fluorescência e, através dos cálculos, concluíram que de fato era a causa do *quenching* de fluorescência.

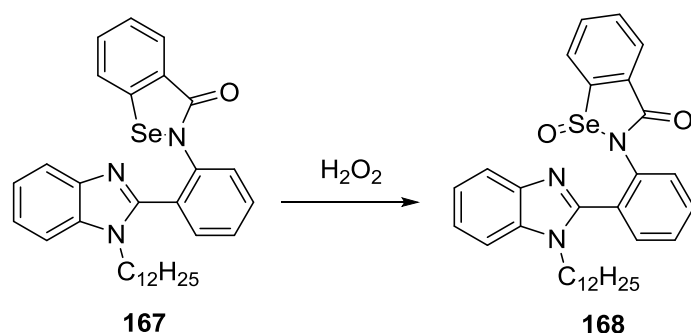
eletrônica elimina a transferência eletrônica aumento o rendimento quântico de fluorescência. No caso do sensor **163**, o selênio é a porção doadora na molécula e os autores observaram que com a oxidação do selênio a selenóxido houve estabilização do HOMO eliminando o FET.

Com isso em mente, são reportados outros sensores na literatura, que seguem o mesmo princípio, aplicando compostos de selênio na detecção de biomoléculas, peróxidos, cátions, ânions e moléculas orgânicas como tióis. A cianina **165**, Esquema 51, funcionalizada com um seleneto na posição meso é outro exemplo de sensor que passa a exibir fluorescência em decorrência da inibição do mecanismo de FET.¹¹⁶ Os autores reportaram a detecção de peroxinitrito (ONOO^-) visto que é um oxidante forte presente em processos fisiológicos e patológicos. Foi possível observar a aumento da intensidade de emissão, associado a **166**, em meio celular após curto tempo de exposição do sensor no meio intracelular. A adição de glutathiona peroxidase resultou no *quenching* de fluorescência, uma vez que regenera o composto **165**.



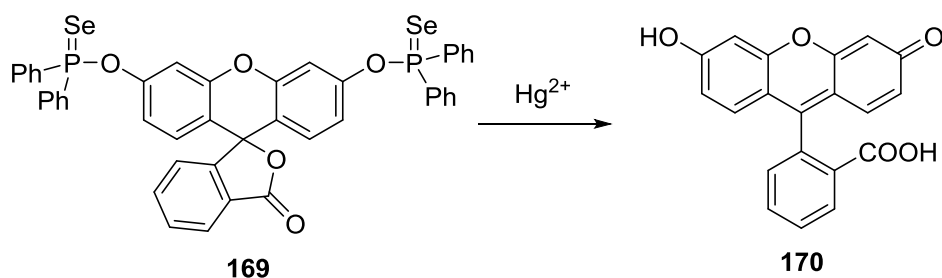
Esquema 51. Inibição do mecanismo de transferência eletrônica fotoinduzida devido a formação de selenóxido.

Seguindo a série, o benzimidazol **167**, ilustrado no Esquema 52, foi avaliado na presença de peróxido de hidrogênio, e outras espécies reativas de oxigênio, apresentando emissão relacionada ao processo de sensibilização. O estudo de sensores de selênio com agentes oxidantes está associado a possível aplicação na detecção de processos biológicos oxidativos. O sensor **167** foi seletivo a peróxido de hidrogênio e a formação do derivado **168** ocorreu de forma irreversível.¹¹⁷



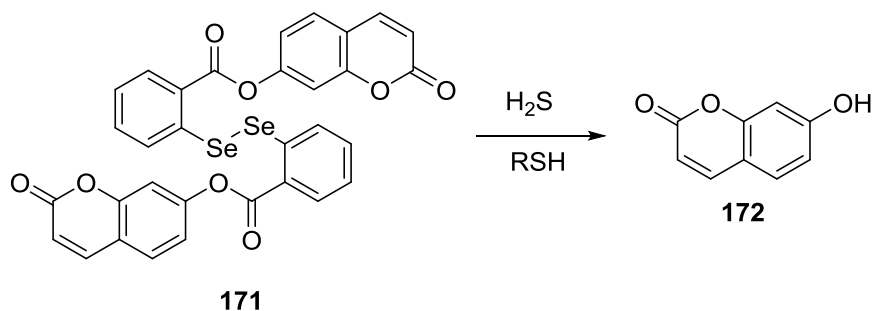
Esquema 52. Exemplo de sensor para peróxido de hidrogênio em solução.

Anteriormente, Esquema 3, foi mostrado um sensor a base de selênio em que a presença de mercúrio(II) resultava no deslocamento dos máximos de emissão. No caso sensor **169**, a presença das mesmas espécies resulta na eliminação de selenóxido e inibe o *quenching* de fluorescência. O xanteno **170** apresenta emissão característica da classe após a reação com HgCl_2 . Uma limitação desse sensor é a irreversibilidade para a espécie de origem, uma vez empregada na detecção de mercúrio, o sensor não retorna ao seu estado inicial.¹¹⁸



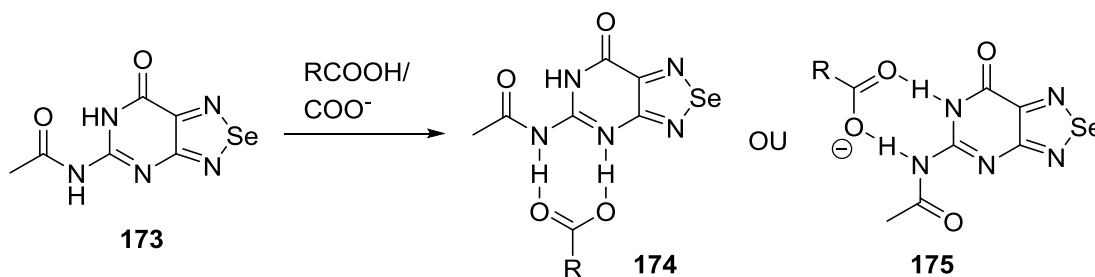
Esquema 53. Identificação de mercúrio (II) via eliminação de selênio.

O mesmo ocorre para o sensor de ácido sulfídrico ou sulfeto, apresentado no Esquema 53. A reação do **171** com derivados de enxofre resulta na eliminação da porção contendo selênio através da formação de sulfenilselenetos.¹¹⁹



Esquema 54. Sensor para espécies sulfuradas.

Por fim, o sensor **173** é apresentado no Esquema 54. Ao contrário dos outros sensores apresentados nesse capítulo onde a presença do analito induz a fluorescência, o núcleo selenadiazol presente no sensor **173** tem intensa emissão. Assim, a presença de ácidos carboxílicos ou carboxilatos causa o deslocamento batocrômico do máximo de emissão do composto. O reconhecimento de carboxilatos foi mais eficiente do que o dos ácidos carboxílicos testados. No Esquema 54, as estruturas **174** e **175** ilustram o complexo agregado do sensor com o seu respectivo analito.¹²⁰



Esquema 55. Sensor para ácidos carboxílicos e carboxilatos, em solução.

Embora tenham surgido diversos sensores a base de selênio nos últimos anos, algumas limitações ainda devem se contornadas, principalmente quanto à aplicação biológica. As principais características buscadas pelos pesquisadores é o aumento da seletividade e sensibilidade, baixa toxicidade, maior solubilidade em água, redução de reações laterais auto-oxidativas e melhor permeabilidade celular.

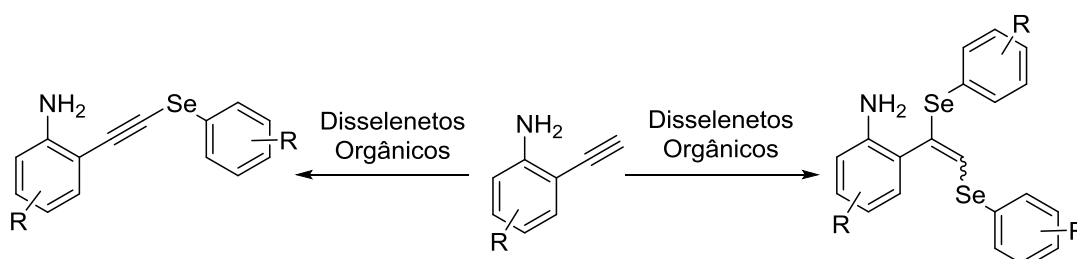
3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

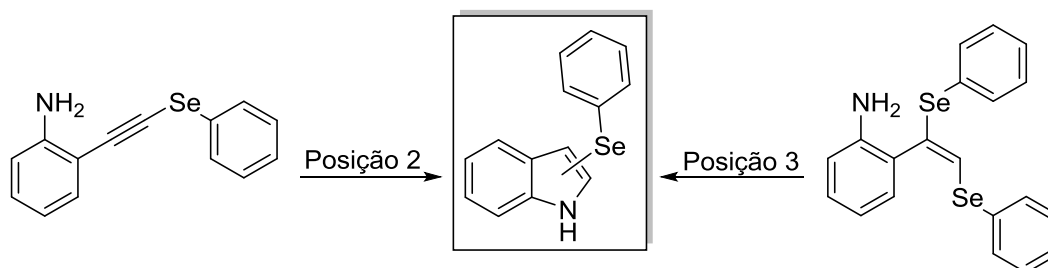
- Desenvolver metodologias regioseletivas para a construção de heterociclos indólicos funcionalizados nas posições 2 e 3, com calcogenetos orgânicos.

3.2 Objetivos Específicos

- Síntese de 1-(2-aminoaril)-2-selenoacetilenos e 2-(1,2-bis(arilselenil)vinil)aminobenzeno via reação entre disselenetos orgânicos e alcinos terminais.



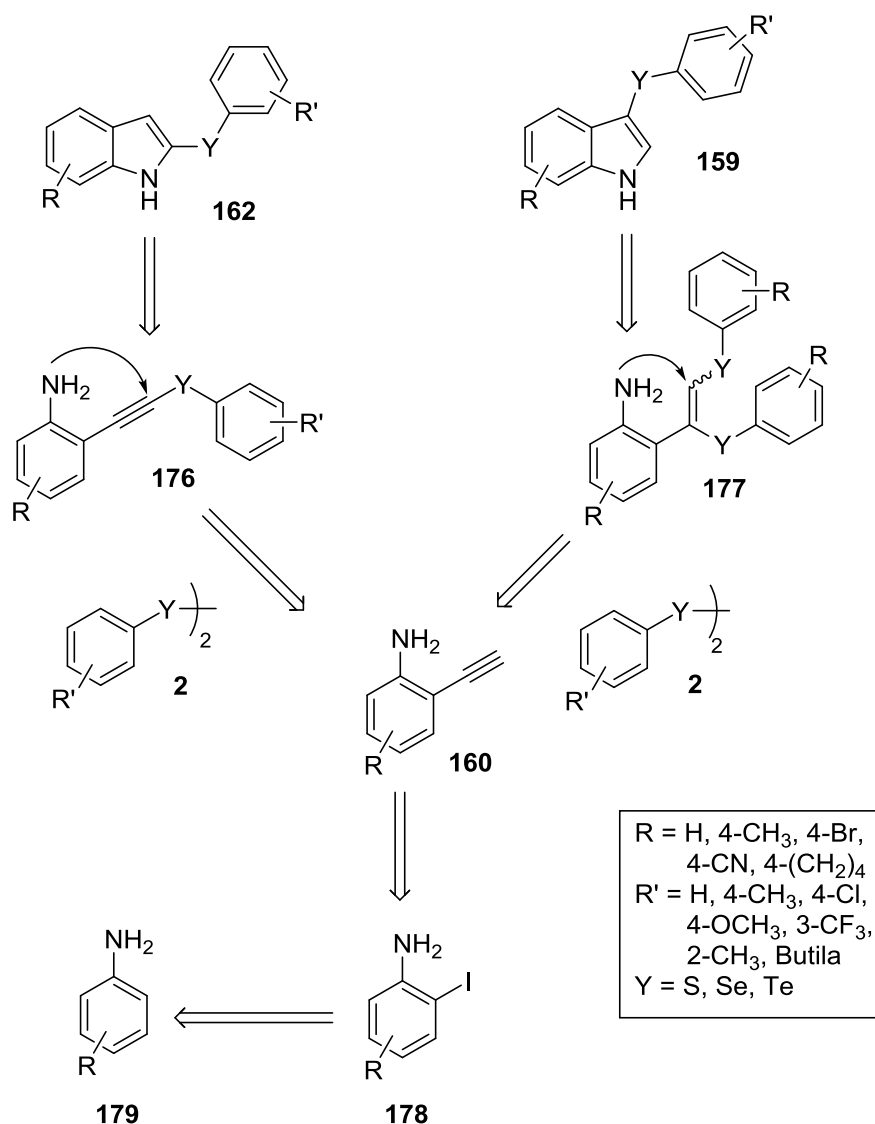
- Obtenção 2-calcogenilindóis a partir de calcogenoacetilenos via reação de hidroaminação e 3-calcogenilindóis a partir de 1,2-bis(arilselenil) alenos.



- Avaliação das propriedades fotofísicas dos calcogenilindóis e aplicação como sensores ópticos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A preparação de novas moléculas contendo selênio é motivada pelos recentes relatos de suas aplicações farmacológicas, sintéticas e tecnológicas, como discutido anteriormente. Nesse contexto, o presente trabalho propõe a síntese de 2-selenilindóis, ainda não reportados na literatura, bem como, a preparação de 3-selenilindóis a partir de 1,2-bis(aryl)selenil alenos, mostrando uma nova aplicação sintética para esses compostos. A retrossíntese dos dois produtos, apresentada no Esquema 56, mostra a estratégia estabelecida para a obtenção de cada regioisômero.



Esquema 56. Esquema retrossintético dos selenilindóis

As rotas de síntese para as duas séries de indóis tem um precursor em comum que é o 2-etinilaminobenzeno (**160**) ou seus derivados. Para a preparação do composto

160 seria utilizado inicialmente uma anilina, estrutura **179** do Esquema 56 e, através de uma substituição eletrofílica aromática, obteria-se os derivados 2-iodoanilina **178**. O acoplamento de Sonogashira do haleto **178** com alcinos terminais, como 2-metil-3-butin-2-ol ou trimetilsililacetileno, seguido de desproteção, levaria ao produto **160**. Partindo do alcino **160**, a reação com disselenetos orgânicos poderia levar à formação tanto de selenoacetilenos **176**, quanto de 1,2-bisarilselenil alcenos **177**. A etapa de ciclização de **176** resultaria na obtenção dos 2-selenilindóis **162**, enquanto que a ciclização dos 1,2-bisarilselenil alcenos **177** resultaria nos 3-selenilindóis **159**.

Dessa forma, pensando na necessidade da preparação dos selenoacetilenos e dos 1,2-bisarilselenil alcenos para serem empregados como materiais de partida na construção dos indóis, o presente trabalho investigou, adicionalmente, a eficiência de pirazóis como ligante para cobre (I) como sistemas catalíticos organometálicos na reação entre alcinos terminais e disselenetos orgânicos. Posteriormente, se iniciaram os testes para a preparação dos indóis desejados a partir dos precursores **177** e **178**.

Uma vez que foram obtidos resultados positivos da aplicação do sistema catalítico formado por cobre (I) e ligantes pirazólicos na preparação de derivados selenoacetilenos, onde foram observados altos rendimentos e seletividade, a seguir serão discutidos os resultados do estudo de avaliação desse novo sistema catalítico, e que foi empregado, posteriormente, na síntese de análogos do composto **176**.

4.1 Calgenoacetilenos

A utilização dos pirazóis **180a-d**, ilustrados na Figura 10, como ligantes para cobre, em reações de acoplamento, foi motivada por resultados anteriores onde essas estruturas apresentaram atividade, junto de níquel (II), em reações de oligomerização de etileno.¹²¹ Além disso, a utilização de moléculas orgânicas como ligantes para metais de transição em síntese orgânica melhora a performance das reações aumentando os rendimentos e seletividade e tornando os processos mais brandos.¹²² Sendo assim, a suposição inicial foi que os complexos de cobre (I) ou (II) com os ligantes selenilpirazol **180** poderiam apresentar atividade semelhante em reações de acoplamento para formação de ligações carbono-selênio e carbono-enxofre. Após os testes, ambas as reações funcionaram sendo que os resultados obtidos para a síntese de selenoacetilenos são discutidos nesse capítulo.

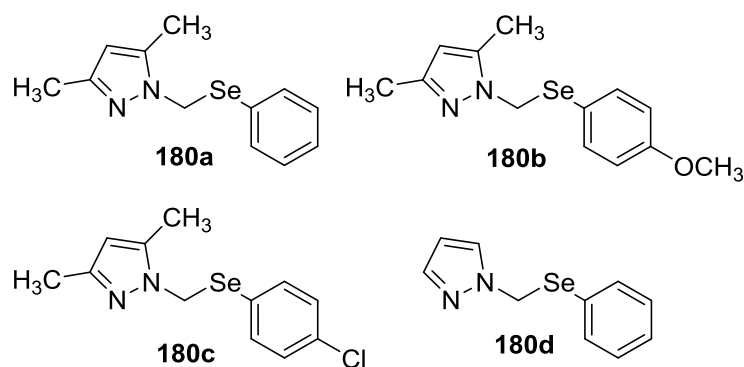
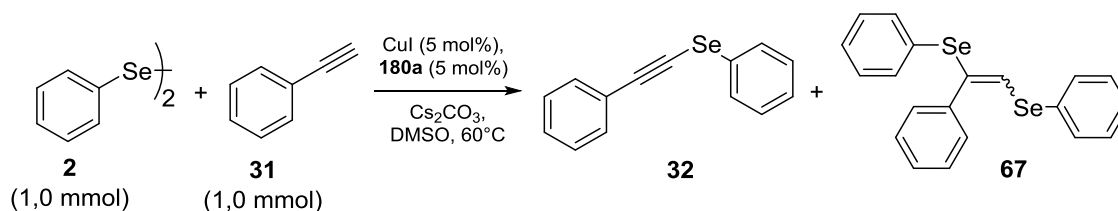


Figura 10. Pirazóis contendo selênio investigados nas reações de formação de selenoacetilenos.

4.1.1 Calcogenoacetilenos via Catálise por Complexos de Cobre (I)

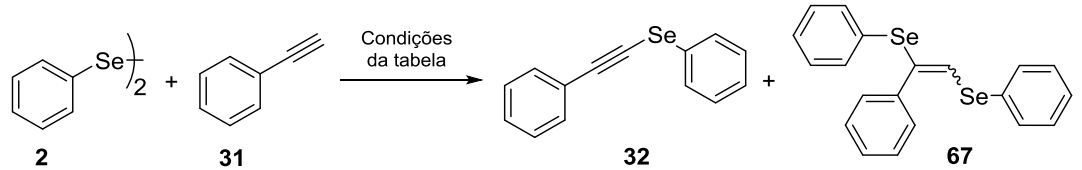
A preparação dos selenilpirazóis **180a-d** foi realizada de acordo com a descrição da literatura, envolvendo a reação entre derivados pirazólicos e disselenetos orgânicos reduzidos com borohidreto de sódio.¹²³ Com os ligantes preparados, a reação escolhida para investigar a sua eficiência foi o acoplamento entre fenilacetileno (**31**) e disseleneto de difenila (**2**), em escala de 0,1 mmol, nas seguintes condições: 5 mol% de iodeto de cobre (CuI) e 5 mol% do ligante **180a**, carbonato de cério (1,0 eq.), em DMSO (0,2 mL) a 60°C (banho pré-aquecido) sob atmosfera de argônio, conforme Esquema 57. A reação foi monitorada durante 60 minutos onde os produtos formados, bem como, os seus rendimentos, foram avaliados por CG-MS, usando undecano como padrão interno.

A primeira alíquota da reação foi retirada com 7 minutos e mostrou a formação do selenoacetileno **32**, com 60% de rendimento, e do seleneto vinílico **67** com rendimento de 9%. O perfil observado à medida que a reação prosseguiu foi a redução do rendimento do selenoacetileno **32** e o aumento da formação do seleneto **67**. Os rendimentos obtidos, em função da variação temporal estão presentes nas Entradas 1-4 da Tabela 1, que também apresenta os demais resultados obtidos com a variação dos demais parâmetros reacionais.



Esquema 57. Reação teste para a otimização da síntese do selenoacetileno **32**.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para o acoplamento C-Se catalisado por CuI/Arilselenilpirazol^a



#	Catalisador (5 mol%)	Ligante (5 mol%)	Base	Solvente	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Rendimento ^b 32 : 67
1	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	60	60	27 : 71
2	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	30	60	29 : 65
3	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	15	60	46 : 45
4	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	60	60 : 9
5	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	25	30 : 0
6	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	80	67 : 11
7	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	115	27 : 68
8	CuI (2 mol%)	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	80	35:4
9	CuI (10 mol%)	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	80	60 : 33
10	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMF	7	80	48 : 45
11	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	CH₂Cl₂	7	80	0 : 2
12	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	Tolueno	7	80	0:0
13	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	MeCN	7	80	0 : 28
14	CuI	180a	KOH	DMSO	7	80	55 : 0
15	CuI	180a	N(Et)₃	DMSO	7	80	7 : 0
16	CuI	180a	NaOMe	DMSO	7	80	23:0
17	CuI	180b	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	80	70:10
18	CuI	180c	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	80	36:40
19	CuI	180d	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	80	24:9
20	-	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	80	0 : 0
21	CuI	-	Cs ₂ CO ₃	DMSO	7	80	14:0
22	CuI	180a	Cs ₂ CO ₃	DMSO	25	25	84:0
23	CuI	180a	KOH	DMSO	30	30	72:0

^a Condições reacionais: alcino (1,0 mmol), dicalcogeneto orgânico (0,5 mmol), CuI, ligante **180a-d**, Cs₂CO₃, DMSO (2 mL). ^b Rendimento isolado.

Uma vez que o produto desejado foi formado, a reação foi reproduzida sem a presença de atmosfera inerte e o rendimento da reação não foi afetado resultando em 59% para o composto **32**. Sendo assim, as demais reações foram conduzidas em atmosfera aberta onde os materiais utilizados eram secos (estufa). A reação teste, inicialmente avaliada por CG-MS e realizada em escala de 0,1 mmol, foi repetida em escala maior, de 1,0 mmol, e em atmosfera aberta, para comprovação dos resultados obtidos. Assim, após o término da reação, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna onde se obteve o produto **32** com 62% de rendimento. Dessa forma, os resultados obtidos via análise em CG-MS são condizentes com os rendimentos calculados após purificação.

Sendo assim, uma vez que o complexo formado por cobre (I) e ligantes arilselenilpirazol promoveu a formação do produto **32**, a influência dos parâmetros reacionais no rendimento e quimiosseletividade da reação foi investigada. Os parâmetros variados foram quantidade de catalisador/ligante, base, solvente, tempo e temperatura. Ressalta-se que as reações foram feitas com quantidades equimolares de fenilacetileno e disseleneto de difenila, uma vez que o emprego de 0,5 equivalente do disseleneto, nas condições da entrada 1, Tabela 1, reduziu o rendimento do produto desejado em 36%.

O primeiro parâmetro modificado foi a temperatura (Entradas 5-7, Tabela 1), onde a sua diminuição, para 25 ° C, levou a formação exclusiva do produto **32**, porém com rendimento de 30%. O aumento para 80 e 120 ° C resultou, para o primeiro caso, no aumento do rendimento de **32** para 67%, mantendo a proporção do produto **67**, e para o segundo, fez com que o rendimento de **32** caísse para 27% aumentando o rendimento de **67** para 68%. Em relação a quantidade de catalisador (Entradas 8-9, Tabela 1), a diminuição da carga catalítica para 2 mol% reduziu o rendimento pela metade e o aumento em 2 vezes da quantidade de catalisador praticamente não alterou o rendimento do **32**.

A mudança do solvente (Entradas 10-13, Tabela 1) gerou resultados interessantes. Enquanto que diclorometano (CH₂Cl₂) e tolueno não levaram a formação de nenhum dos produtos, a utilização de acetonitrila (MeCN) levou a formação exclusiva do produto **67**. No caso da dimetilformamida (DMF) houve a formação dos produtos **32** e **67** na mesma proporção. A troca do carbonato de cézio por hidróxido de potássio (KOH), trietilamina (NEt₃) ou metóxido de sódio (NaOMe) (Entradas 14-16,

Tabela 1) não aumentou o rendimento do produto de interesse, porém, observou-se para o hidróxido de potássio a formação exclusiva do produto **32**.

As mudanças estruturais do ligante arilselenilpirazol (Entradas 17-19, Tabela 1) mostraram que o ambiente químico no ligante, isto é, os substituintes nos grupos arilselenil e pirazol, influenciam a performance do catalisador na reação. A presença dos grupos metila nas posições 3- e 5- do anel pirazólico, nos derivados **180a-c** (Entradas 6,17-18, Tabela 1), resultou na maior atividade do sistema catalítico em comparação com **180d** (Entrada 19, Tabela 1). Essa observação pode estar associada com o maior efeito indutivo do anel pirazólico contendo as metilas, em **180a-c**, que promove a maior estabilização da espécie catalítica e, assim, aumenta a atividade do catalisador. Entre os ligantes **180a-c**, que apresentam variação de substituição no grupo arilselenil, o análogo **180b**, contendo o grupo doador metóxi, apresentou um leve aumento do rendimento para 70%, enquanto que o ligante **180c**, que possui um grupo retirador no mesmo anel, houve a formação dos dois produtos em proporções semelhantes. Assim, o ligante **180a** continuou sendo empregado visto que sua síntese é mais simples e que, dentre os ligantes, é o que possui maior rendimento.

Por fim, na ausência de cobre e somente com o ligante não houve a formação de produtos, sendo que os reagentes foram recuperados ao término de reação, e o inverso, com a ausência do ligante, sendo adicionado somente iodeto de cobre (I) a reação, houve a formação do produto **32** em 14% de rendimento.

Ao término das reações teste e da variação dos parâmetros reacionais, três entradas receberam destaque. A entrada 6, Tabela 1, por ser o maior rendimento, de 67%, e as entradas 5 e 14, Tabela 1, pela quimiosseletividade. Nessas entradas houve formação exclusiva do produto de interesse com rendimento de 30 e 55%, respectivamente. Pensando no curto tempo de reação, essas duas entradas foram avaliadas com tempos reacionais maiores, 15 a 60 minutos.

Para a variação temporal da entrada 5, Tabela 1, o que se obteve foi um aumento do rendimento do **32**, exclusivamente, até os 25 min de reação, chegando a 84% (Entrada 22, Tabela 1). A partir desse momento, o rendimento do produto **32** diminuiu e iniciou a formação do produto **67**. Para a mesma variação da entrada 14, Tabela 1, o que se observou foi que o rendimento de **32**, como único produto, aumentou até os 30 min de reação, para 72% (Entrada 23, Tabela 1), e depois permaneceu praticamente constante até os 60 min. Com esses novos resultados, o 1-fenilseleno-2-fenilacetileno (**32**) foi sintetizado com 84% de rendimento utilizando a seguinte condição reacional: 5

mol% de iodeto de cobre (I)/ligante **180a**, carbonato de céσιο (1,0 eq.), DMSO, à temperatura ambiente durante 25 minutos.

A versatilidade do método foi investigada, utilizando as condições reacionais otimizadas, com diferentes alcinos terminais (**31a-g**) e disselenetos orgânicos alifáticos e aromáticos (**3a-i**). Os exemplos sintetizados, bem como os seus rendimentos estão presentes na Tabela 2. Os disselenetos foram preparados de acordo com protocolos clássicos da literatura envolvendo a preparação de reagentes organomagnésio (reagente de Grignard) e selênio elementar.¹²⁴

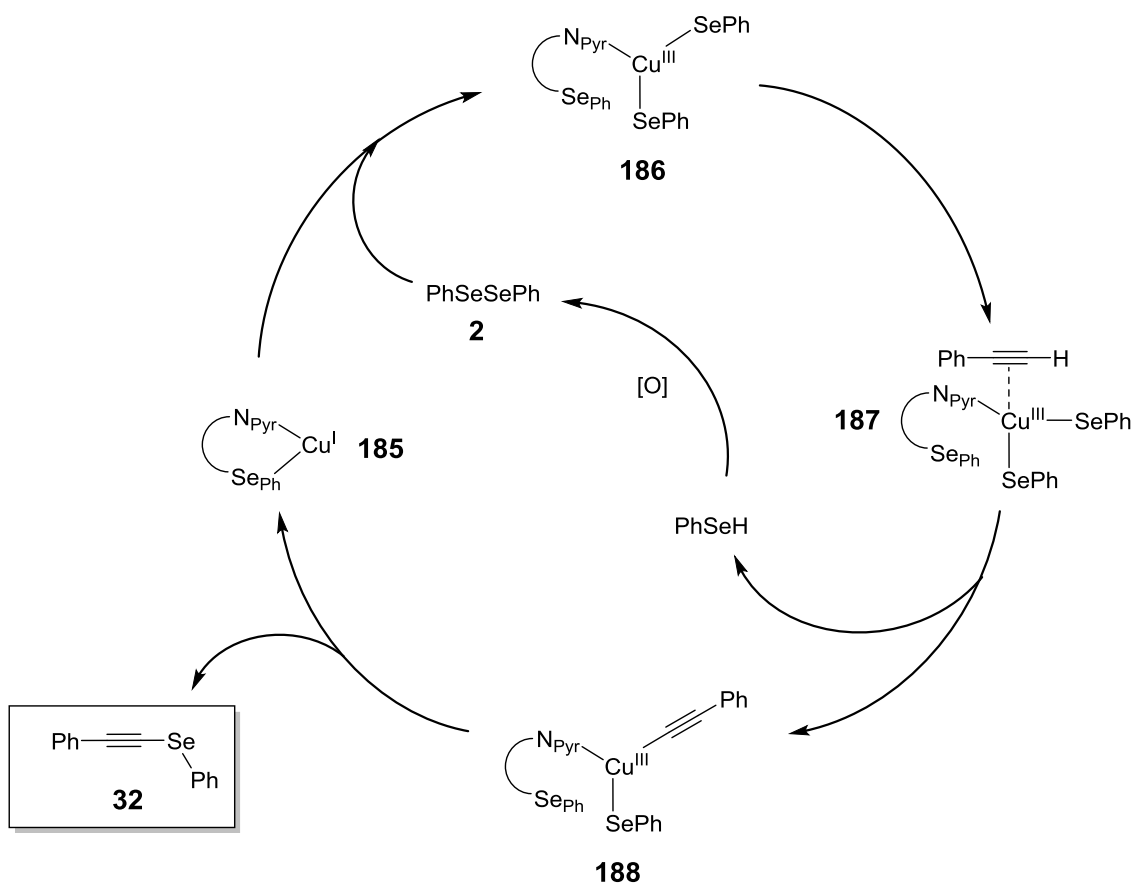
Tanto o disseleneto de difenila (**2a**) quanto o fenilacetileno (**31a**) foram substituídos com sucesso por outros materiais de partida contendo diferentes substituintes como nitro (**32l**) e butila/octila (**32g/32h**), além de calcogenetos de enxofre e terúrio fornecendo os calcogenoacetilenos **32a-l** e **183-184**. A reação foi eficiente em todos os casos embora existam diferenças nos rendimentos observados, entre 14-88%, para os diferentes produtos.

De um modo geral, os aspectos físicos dos calcogenoacetilenos **32a-l/183-184** são de óleos amarelo claro, em contrapartida, os disselenetos tem coloração mais intensa, variando de amarelo a vermelho. Essa característica física fornece informação sobre o andamento da reação através da coloração do bruto reacional. Esse foi o perfil observado para os exemplos **32b-d**, com os substituintes *p*-cloro, *p*-metil e *p*-metóxi, que não tiveram significativa variação de rendimento (76-81%). O derivado **32e** apresentou uma queda de rendimento para 44%, onde o disseleneto correspondente foi recuperado ao término da reação. O menor rendimento da série para o selenoacetileno **32f** (14%) é atribuído a baixa solubilidade apresentada pelo disseleneto de mesitila no meio reacional. Nesse caso em específico, o disseleneto foi solubilizado a quente, porém mostrou precipitação ao retornar a temperatura ambiente. O rendimento de 14% apresentado foi obtido por CG-EM, pois não foi possível separar o produto final do disseleneto adicionado na reação.

que poderiam contornar problemas de reatividade e solubilidade, promovem a formação do subproduto **67**, Esquema 57. Por fim, o exemplo com substituição alifática mostrou bom rendimento. Apesar de obtidos 51% de rendimento, esse valor é um bom resultado frente a outros exemplos reportados na literatura para o mesmo substituinte butila. A mudança do calcogênio também seguiu a tendência esperada. Enquanto o átomo de telúrio, mais volumoso e polarizável, levou a rendimentos em torno de 40%, o átomo de enxofre levou ao melhor rendimento da série, 88%.

A troca do fenilacetileno por análogos funcionalizados levou a rendimentos moderados (40-60%) para os produtos **32i-1** enquanto o alcino alifático alcançou 72% de rendimento. Ao contrário dos demais exemplos aromáticos, o selenoacetileno **176**, com grupo amino em posição *orto* ao acetileno, foi obtido com 88% de rendimento. Esse aumento de rendimento pode estar relacionado ao grupo amino interagir com o catalisador aproximando-o do sítio de reação e favorecendo o acoplamento.

Para a proposição de um mecanismo para a formação dos calcogenoacetilenos pelo complexo catalítico estudado, foram realizados experimentos adicionais de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{77}Se . O ciclo catalítico proposto para a síntese do composto **32** empregando $\text{CuI}/\mathbf{180a}$ é apresentado no Esquema 58. A formação do complexo cobre-arilselenilpirazol (**185**) foi confirmada por espectrometria de massas, Figura 11, e RMN, Figura 12b. No caso desses experimentos, quantidades equimolares de ligante **180a** e iodeto de cobre (I) foram reagidos em THF por 15 min a 25°C. O sinal do íon molecular em $m/z = 329,0946$ no espectro de massas confere com o complexo de cobre **185** (calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{CuN}_2\text{Se} = 328,9618$). O espectro de RMN de ^{77}Se também corrobora a formação do complexo **185**. No espectro do complexo, Figura 12b, é observado um sinal em 406,1 ppm que está deslocado 12 ppm, para frequências mais baixas, em relação ao ligante puro (417,8 ppm). A tendência de deslocamento do sinal entre o complexo e o ligante livre indica que o núcleo de selênio está coordenado ao átomo de cobre. O fato do selênio estar mais blindado depois de coordenado é relacionado a alta densidade eletrônica apresentada pelos metais d^{10} . O mesmo comportamento ocorre com outros metais do grupo 16 e esses resultados são condizentes com os valores encontrados na literatura para complexos de cobre quelados a ligantes de selênio e telúrio.¹²⁵



Esquema 58. Mecanismo proposto para a síntese do composto **32**.

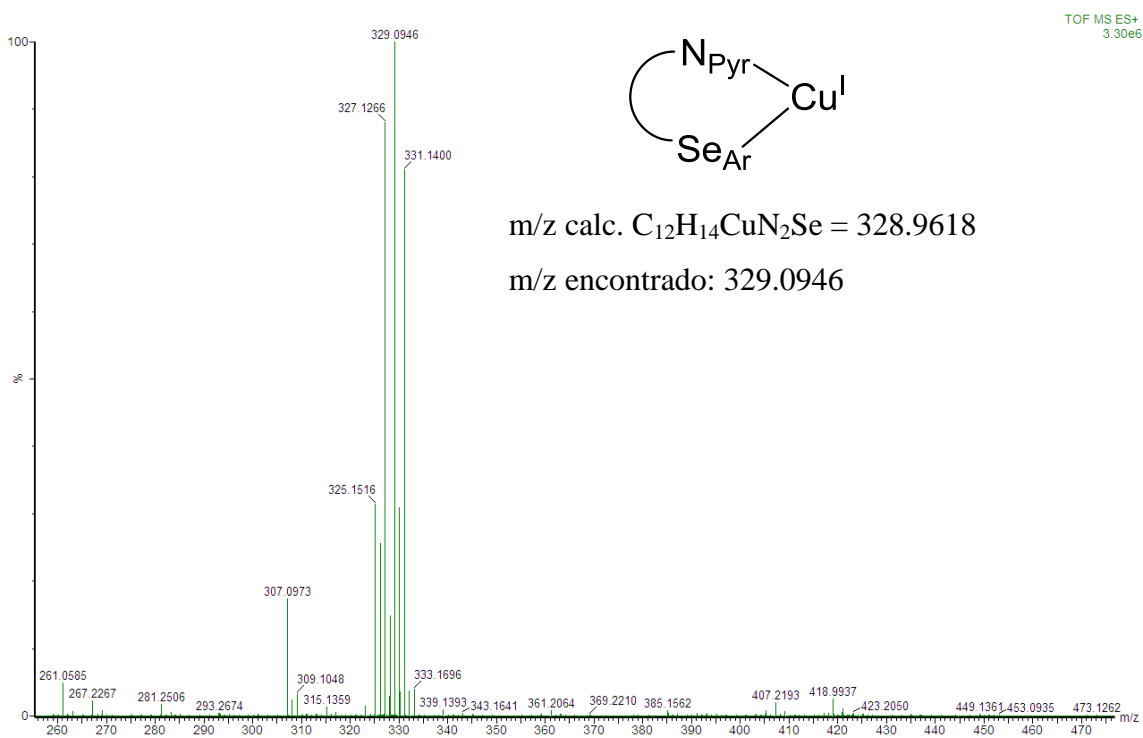


Figura 11. Espectro de massas da reação entre CuI e **180a**.

A etapa inicial do ciclo catalítico envolve a adição oxidativa do disseleneto de difenila no cobre resultando na formação da espécie $[(\text{PhSe})_2\text{Cu}(\text{NPyr-SePh})]^+$ (**186**), também confirmada por espectrometria de massas e RMN. A espécie **186** foi preparada, para as análises, através da adição de três equivalentes de disseleneto de difenila ao complexo **185** em THF, sob agitação, por 15 min a temperatura ambiente. A presença do sinal $m/z = 785,0031$, no espectro de massas, referente ao aduto $[(\text{PhSe})_2\text{Cu}(\text{NPyr-SePh})(\text{THF})_2]^+$ indica a formação da espécie **186** no ciclo catalítico. No espectro de RMN da Figura 12c são observados três sinais: um em 463,0 ppm referente ao disseleneto de difenila, outro em 391,6 ppm referente ao $[\text{PhSe}^-]$ adicionado ao cobre e o último, em 422,0 ppm referente ao ligante fenilselenilpirazol **180a**. Um ponto de destaque é que o sinal correspondente ao selênio do ligante foi deslocado para frequências maiores, em posição semelhante ao ligante livre, sugerindo que, de fato, o **180a** atue como ligante hemilábil. Esse resultado pode estar associado com a interação menos efetiva entre os átomos de cobre e selênio, em que o grupo arilselenil atue de forma hemilábil favorecendo a adição oxidativa do disseleneto de difenila.

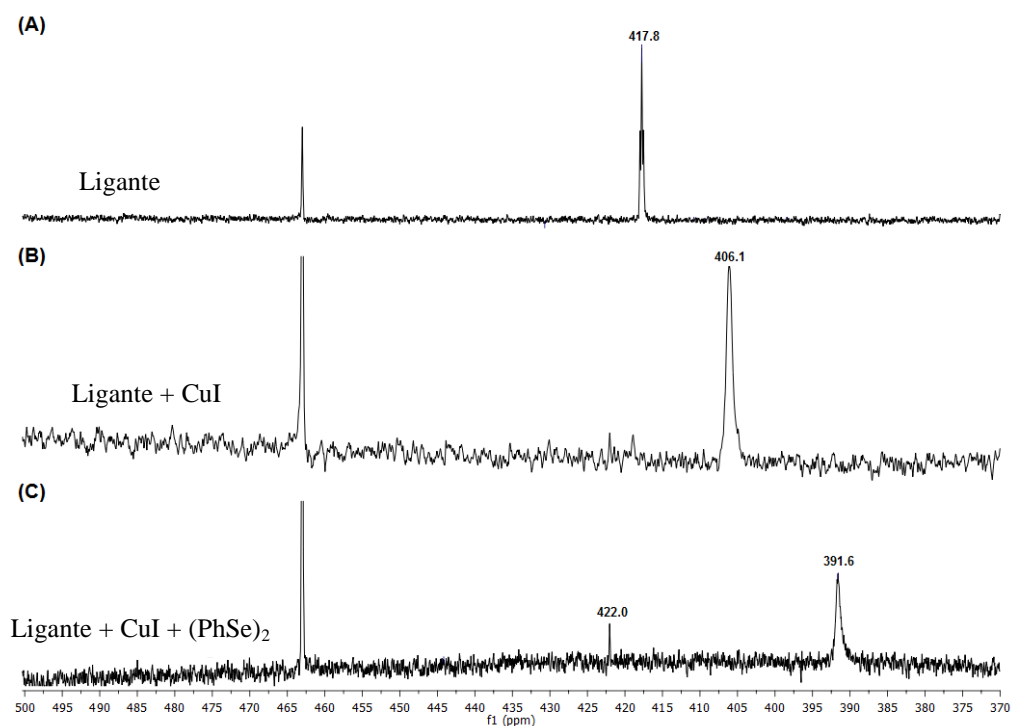


Figura 12. Espectros de RMN de ^{77}Se (125 MHz, capilar DMSO): (a) ligante **180a**, (b) ligante **180a** + CuI e (c) ligante **180a** + CuI + $(\text{PhSe})_2$ em THF a 25 °C.

Prosseguindo no ciclo, a coordenação do alcino terminal com a espécie **186** forma um complexo π , representado por **187** no Esquema 58, que é posteriormente

convertido para **188**, com a eliminação de selenol (PhSeH). A eliminação reductiva no intermediário **188** leva a formação do seleacetileno **32** regenerando o catalisador.

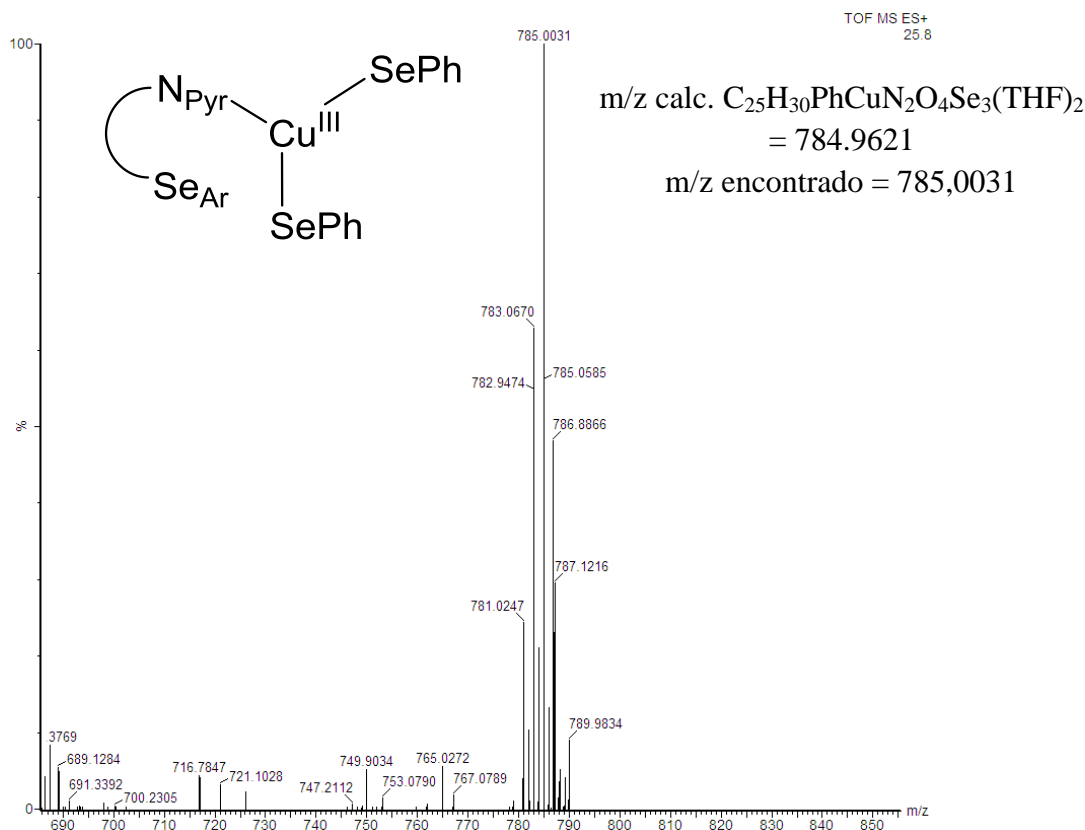
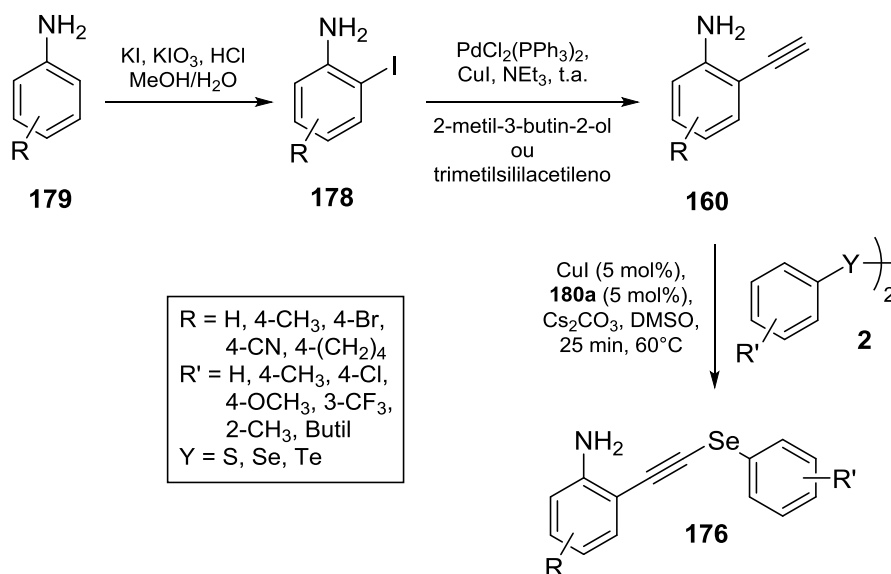


Figura 13. Espectro de massas da reação entre CuI + ligante **180a** + (PhSe)₂.

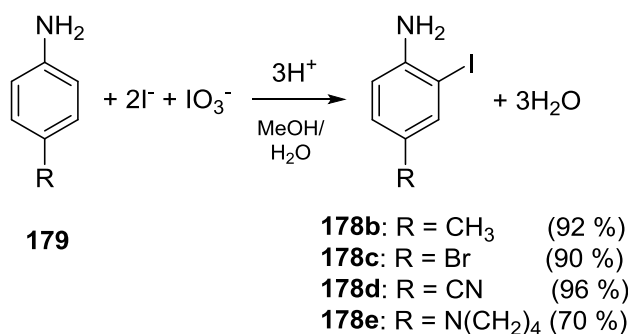
4.1.2 Aplicação dos Complexos de Cobre (I) para Síntese de Derivados 1-(2-aminoaril)-2-calcogenoacetilenos

O protocolo estabelecido e elucidado para a preparação dos calcogenoacetilenos apresentados no capítulo anterior foi aplicado para a síntese de análogos do composto **176** com diversos substituintes. Para a síntese desses compostos, se utiliza como material de partida o 2-etinilaminobenzeno (**160**), ou outros derivados substituídos. Assim, houve a necessidade de prepará-los para empregar na síntese dos compostos de interesse. O Esquema 59 apresenta a rota sintética escolhida para a obtenção dos precursores e produtos finais envolvidos. Para chegar no 2-etinilaminobenzeno, e derivados, foram necessárias duas etapas: uma de substituição eletrofílica aromática (S_EAr) para inserção de iodo em anilinas pensando na segunda etapa, que corresponde ao acoplamento de haletos e alcinos terminais (reação de Sonogashira).



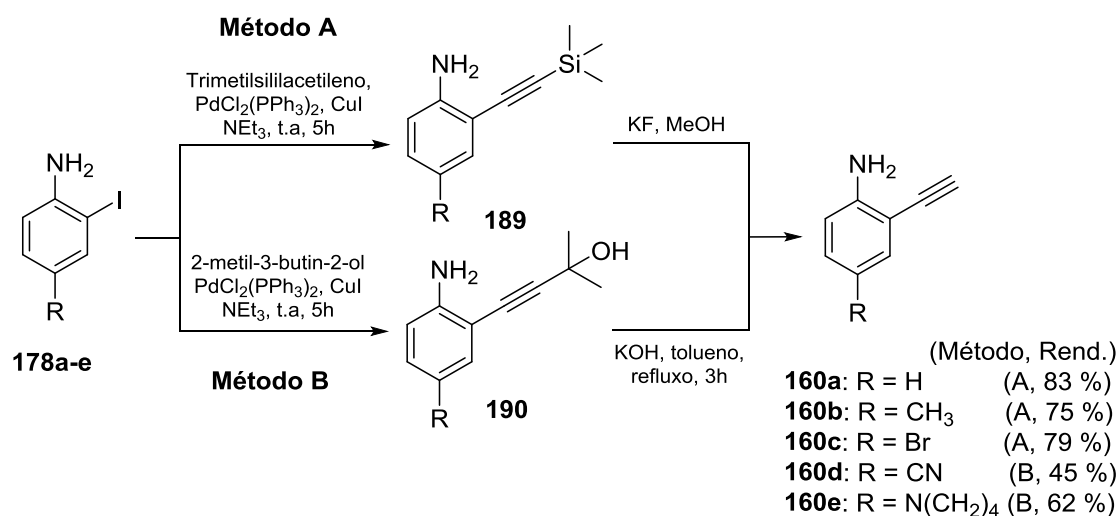
Esquema 59. Esquema geral de obtenção dos selenoacetilenos **176**.

Na primeira etapa de S_{EAr} foram utilizadas anilinas substituídas na posição 4 do anel aromático. Sabendo que as reações de S_{EAr} em substratos com grupo ativador ocorre nas posições 2- e 4- do anel aromático, a utilização de anilinas 4-substituídas deixa livre somente a posição 2 para que ocorra a substituição. A monohalogenação é controlada pela estequiometria da reação. O protocolo escolhido para essa reação utiliza iodeto de potássio, iodato de potássio e ácido clorídrico 1M nas proporções estequiométricas apresentadas pelo Esquema 60.¹²⁶ O iodo eletrofílico é formado *in situ* conforme é adicionado o ácido 1M (lentamente). Os rendimentos, entre 70-96%, são bons onde o menor rendimento observado para o produto **178e** está relacionado a formação do subproduto de substituição na posição 3 devido a competição entre os grupos ativadores amino. A 2-iodoanilina (**178a**) é comercial.



Esquema 60. Equação da reação de S_{EAr} .

Para a segunda etapa, referente ao acoplamento de Sonogashira, as duas rotas utilizadas de acordo com a reatividade dos substratos estão ilustradas no Esquema 61. O que difere as rotas são os alcinos utilizados e, posteriormente, os métodos usados na desproteção.¹²⁷ Ambos os métodos utilizam diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) [PdCl₂(PPh₃)₂] e iodeto de cobre (CuI), como catalisador, e trietilamina (NEt₃) como base e solvente. Para os exemplos **160a-c** foi utilizado a rota B que envolve a reação do iodeto de arila **178a-c** com 2-metil-3-butin-2-ol resultando no alcino **190**. A etapa de desproteção consiste na reação retro-Favorskii onde o intermediário **190** é reagido, sem realizar a purificação, com três equivalentes de hidróxido de potássio (KOH) em tolueno sob refluxo. Os rendimentos obtidos ficaram entre 75-83% para as duas etapas. O método A que emprega trimetilsililacetileno da origem aos intermediários **189** cuja etapa de desproteção ocorre com a adição de três equivalentes de fluoreto de potássio em metanol a temperatura ambiente. Para o produto **160d**, essa rota foi utilizada pois nitrilas em meio básico e aquecimento levam a formação de carboxilatos. Já para o produto **160e**, enquanto o método B levou a formação de diversos subprodutos, o método A foi mais limpo possibilitando a purificação do produto.



Esquema 61. Síntese de *o*-etinilaminobenzeno a partir de diferentes fontes de acetileno.

Com os materiais de partida disponíveis, a preparação dos calcogenoacetilenos foi realizada utilizando as condições definidas para a catálise com os complexos de cobre (I). Os exemplos sintetizados estão presentes na Tabela 3 e a variação do escopo seguiu a mesma lógica empregada aos produtos obtidos anteriormente para verificar os efeitos eletrônicos e estéricos na etapa da formação do indol. Foram empregados diferentes disselenetos orgânicos aromáticos funcionalizados com grupos doadores e

As reações não apresentaram formação dos subprodutos 1,2-bisarilselenil alcenos e os rendimentos da série de selenoacetilenos **176**, entre 42-91% foram superiores à série dos derivados **32**. O efeito estérico foi avaliado utilizando disseleneto de *o*-toluila, ao invés do disseleneto de mesitila que apresentou problemas de solubilidade, onde a mudança do grupo metil da posição 4 do anel para a posição 2 reduziu em 21% o rendimento para o produto de interesse. O substituinte alquílico no selênio deu origem ao composto **176g** com 42% de rendimento, semelhante ao obtido pelo produto **32g**. Enquanto o derivado **191**, contendo enxofre, apresentou rendimento semelhante ao análogo de selênio, se observou um rendimento moderado para o exemplo com telúrio. Para os compostos **176h-k**, os substituintes bromo e nitrila resultaram em rendimentos menores, de 45 e 53%, respectivamente.

4.1.3 Caracterização Espectroscópica dos Calcogenoacetilenos

Os selenoacetilenos **32a-l** e **183-184**, que são reportados, foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C onde os dados espectroscópicos obtidos (em anexo) e as características físicas dos produtos conferem com os dados da literatura.²⁹⁻³⁰ Para os compostos **176a-k** e **191-192**, que são inéditos, a caracterização do produto **176a** é discutida nesse capítulo, visto que é representativa para os demais exemplos. Todos os espectros de RMN apresentados foram realizados em clorofórmio deuterado em um equipamento de 400 MHz com os produtos purificados por cromatografia em coluna. Ao longo do texto, são ilustradas as ampliações desses espectros onde os mesmos na sua integralidade estão contidos nos anexos deste manuscrito.

Os sinais presentes no espectro de RMN de ^1H , ilustrado na Figura 14, apresentaram deslocamento químico entre 7,66-6,68 ppm, condizente com hidrogênios de anel aromático. Também é observado um simpleto largo, em 4,30 ppm com integral igual a 2, característico dos hidrogênios do grupo amino. As integrais conferem com os 11 hidrogênios presentes na molécula. Da mesma forma, os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C do composto **176a**, ilustrado na Figura 15, conferem com a quantidade de carbonos quimicamente não equivalentes na molécula.

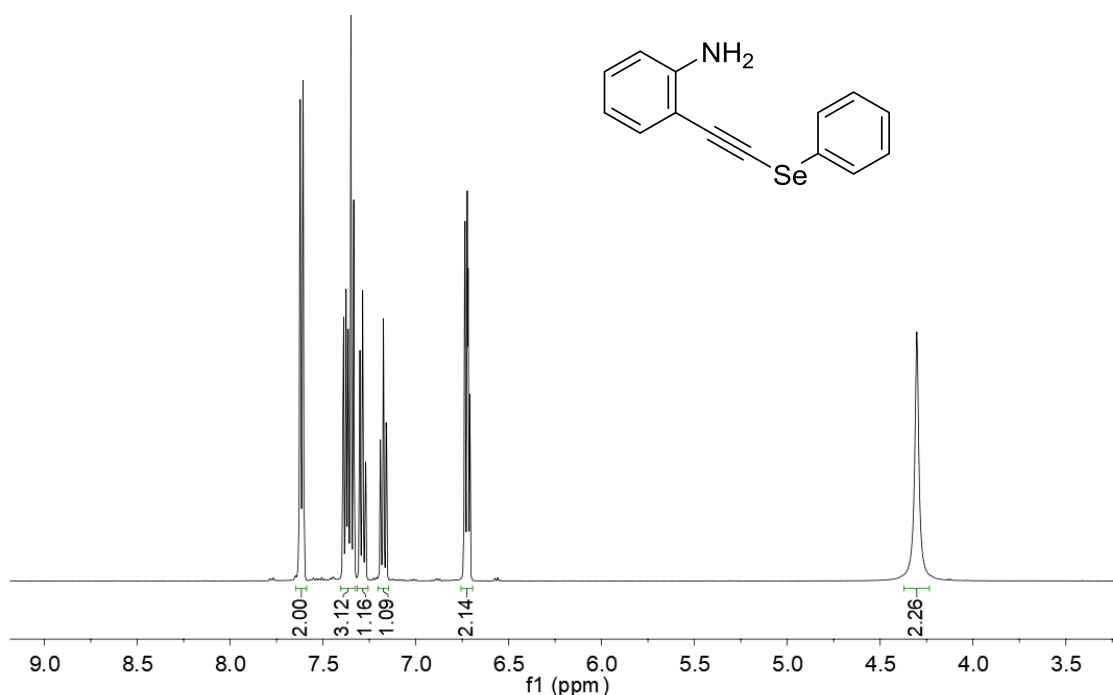
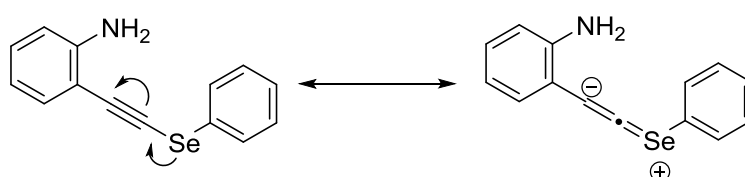


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **176a**.

Na Figura 15, é apresentada uma comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C do **176a** e de um análogo sem selênio, o 2-(feniletinil)aminobenzeno (**193**), para evidenciar o efeito do calcogênio no deslocamento dos sinais dos carbonos da ligação tripla. Comparando os espectros e considerando as faixas de deslocamento químico para os sinais de carbono de ligação tripla, atribui-se, para os carbonos do alcino no composto **193**, os sinais em 85,9 e 94,7 ppm, e os sinais em 99,6 e 73,9 ppm para os mesmos carbonos do composto **176a**. Assim, constata-se que a inserção do selênio na molécula causou a blindagem de um dos carbonos e a desblindagem do outro. A blindagem é atribuída ao efeito do átomo pesado ocasionado pela presença do selênio na estrutura, onde se pode observar os acoplamentos $J_{\text{C-Se}}$ no sinal em 73,9 ppm. A desblindagem do outro sinal é correlacionada com efeitos de deslocamento eletrônico que são possíveis com a presença do selênio. O Esquema 62 apresenta uma proposta de ressonância para o **176a** que condiz com a desblindagem observada e que introduz um possível modo de ativação para a ciclização do composto em questão.



Esquema 62. Proposta de híbrido de ressonância para o selenoacetileno **176a**.

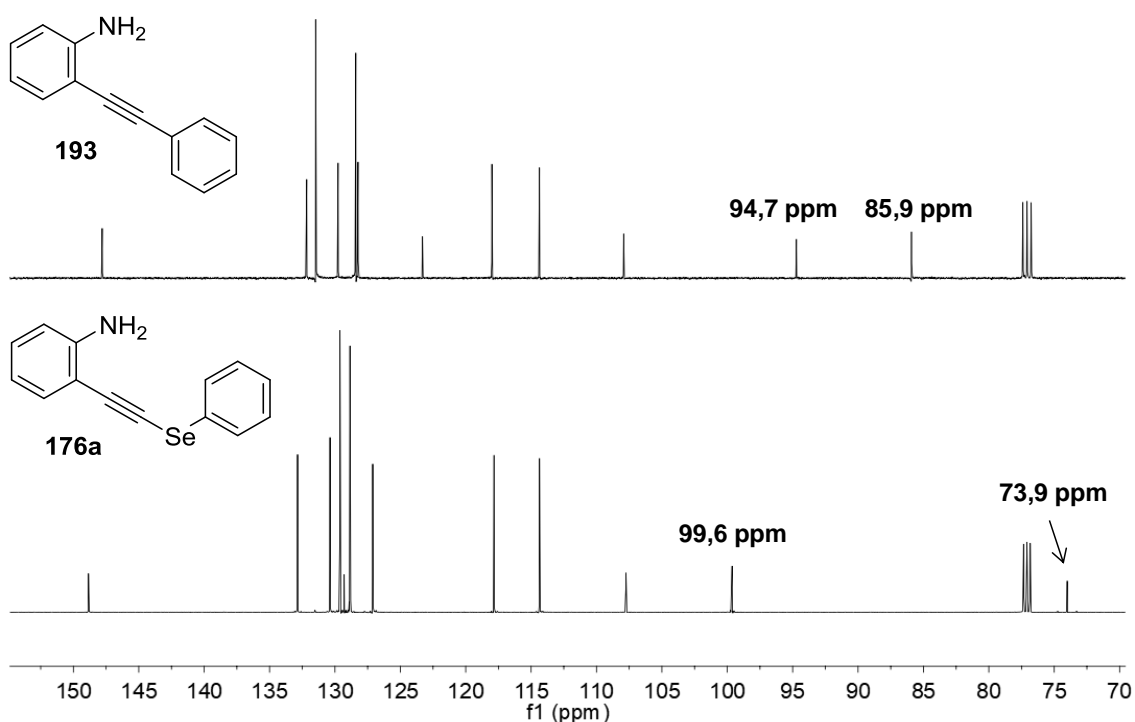


Figura 15. Comparação entre os espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos **176a** e **193**.

O espectro de infravermelho do **176a** é apresentado na Figura 16. Os espectros dos demais compostos apresentam perfil semelhante. Os estiramentos característicos de amina primária são observados em torno de 3467 e 3375 cm^{-1} . Os picos relacionados com os estiramentos simétrico e assimétrico de C-H aromático são observados com intensidade baixa entre 3030-3110 cm^{-1} . O estiramento entre os carbonos da ligação tripla, caracterizando o acetileno, está presente em 2139 cm^{-1} . Os estiramentos C=C aromático, bem como os estiramentos C-C no anel, estão presentes entre 1610-1440 cm^{-1} . Os estiramentos entre carbono e selênio são reportados abaixo de 1000 cm^{-1} , onde a atribuição pode ser equivocada visto que outros modos vibracionais e bandas de *overtone* são também observados nessa região.¹²⁸ O espectro de massas do **176a** é apresentado na Figura 16, onde é possível observar em torno do sinal do íon molecular o padrão isotópico característico de compostos de selênio relacionado com os cinco isótopos estáveis do selênio (^{76}Se , ^{77}Se , ^{78}Se , ^{80}Se e ^{82}Se).

Uma vez que os precursores selenoacetilenos **176** foram preparados, a próxima etapa envolveu os testes para a ciclização dos mesmos e obtenção dos 2-selenilindóis de interesse, conforme ilustrado anteriormente no Esquema geral de síntese (Esquema 56).

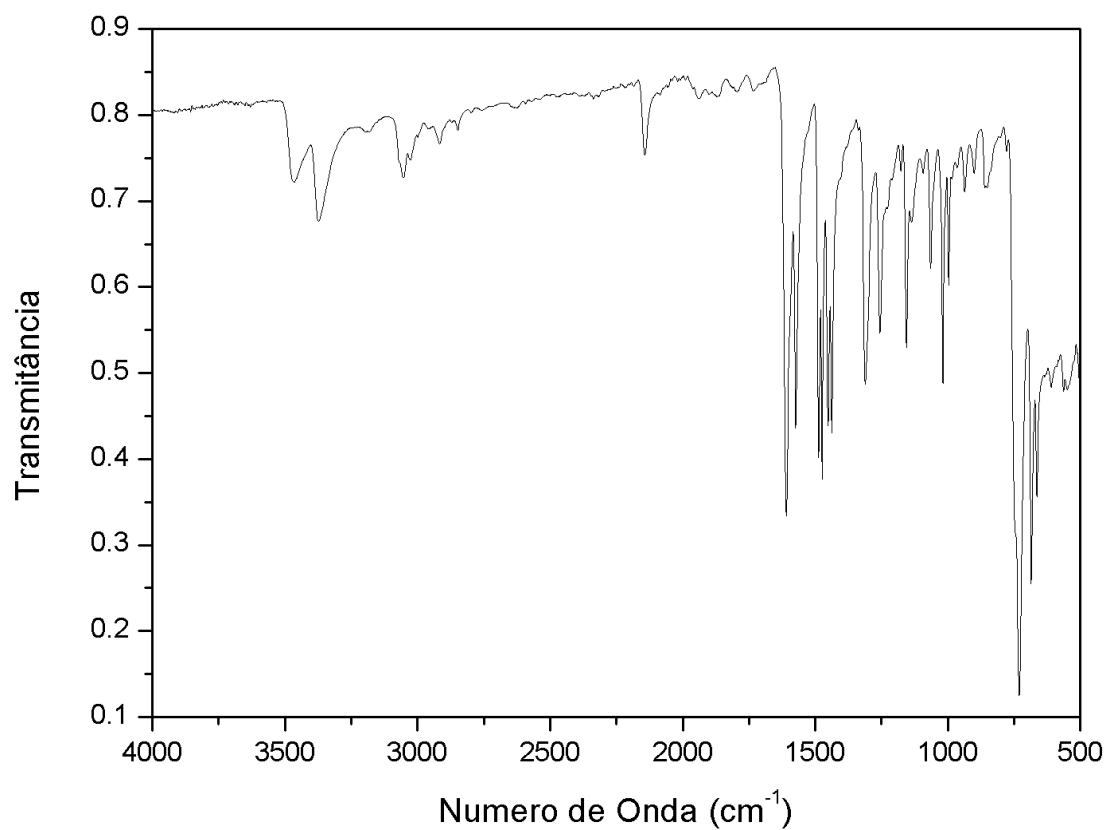


Figura 16. Espectro de infravermelho (FT-IR) do composto **176a**.

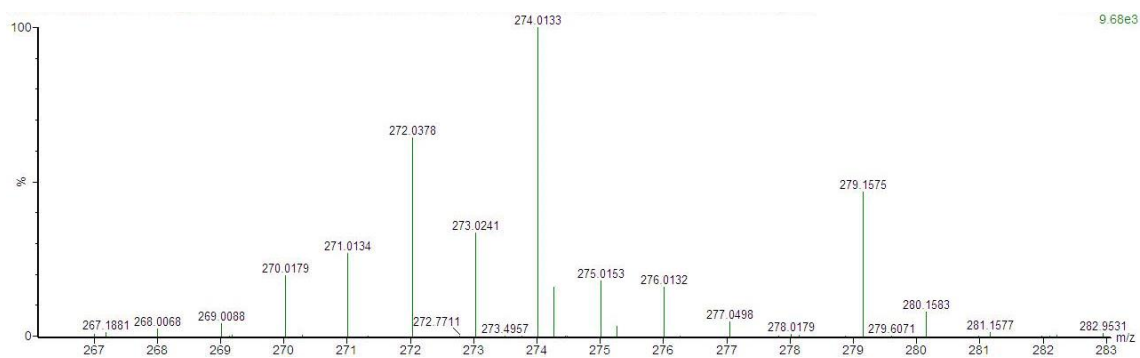
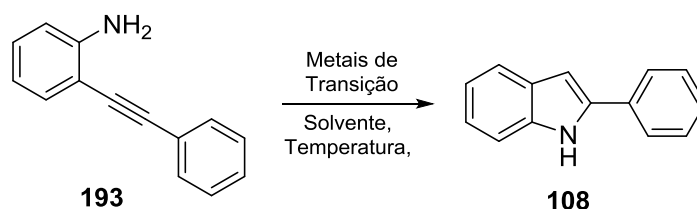


Figura 17 Espectro de massas de alta resolução do composto **176a** (m/z calc. C₁₄H₁₁NSe = 274.0135).

4.2 Calcogenilindóis

4.2.1 2-*Calcogenilindóis a partir de Calcogenoacetilenos*

A preparação dos heterociclos indólicos 2-substituídos a partir dos calcogenoacetilenos **176a-k** e **191-192** foi baseada nas reações de ciclização de um análogo não calcogenado. Na literatura são descritos protocolos de preparação de 2-fenil-1*H*-indol (**108**) a partir de 2-feniletinilaminobenzeno (**193**), Esquema 63, empregando diferentes catalisadores metálicos como prata (I),¹²⁹ ouro (III),¹³⁰ paládio (II),¹³¹ rutênio (II),¹³² irídio (II),¹³³ entre outros. Nesses trabalhos, os indóis são preparados via reação de hidroaminação onde os catalisadores metálicos se coordenam ao alcino, formando um aduto onde os carbonos da ligação tripla possuem maior eletroficidade, assim, possibilitando o ataque nucleofílico do nitrogênio ao alcino.



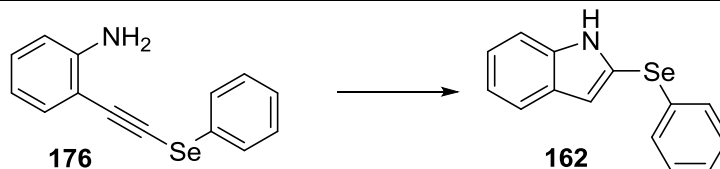
Esquema 63. Esquema genérico para a preparação do **108** via catálise metálica.

Dessa forma, as primeiras tentativas de ciclização foram realizadas com o composto **176a** através da utilização desses e de outros catalisadores metálicos em condições semelhantes às descritas nos trabalhos originais. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 4. O primeiro teste empregou 10 mol% de nitrato de prata (AgNO_3), em acetonitrila a 60 °C (Entrada 1, Tabela 4), onde não houve a formação do produto **162**. Após 8 horas de reação, foi observado, via CG-MS, uma pequena decomposição (~10%) do substrato em seus reagentes de partida, a 2-etinilaminobenzeno e o disseleneto de difenila. Para o segundo catalisador testado, o diclorobis-(trifenilfosfina)paládio(II) [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$], também 10 mol% em acetonitrila, entrada 2, Tabela 4 o que se observou, via CG-MS, após 4 horas de reação foi a decomposição de 50% da quantidade do substrato **176** submetida a reação.

Seguindo os testes, o próximo catalisador empregado foi o tetracloroaurato de sódio (NaAuCl_4) que levou aos primeiros resultados positivos. Apesar da formação de diversos subprodutos, mesmo nas horas iniciais de reação, conseguiu-se identificar o indol **162**, via CG-MS, com um rendimento aproximado de 35%. O isolamento do produto **63**, por cromatografia em coluna, não foi eficiente visto a quantidade de

subprodutos existentes com fator de retenção (Rf) semelhantes. Embora o AuNaCl₄ tenha formado o produto de interesse, outros catalisadores foram testados buscando reações mais limpas e eficientes.

Tabela 4. Catalisadores empregados na ciclização da 2-((fenilselenil)etnil)anilina.

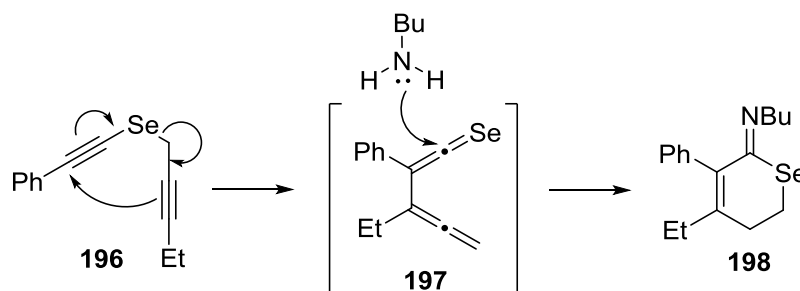


Entrada	Catalisador	Solvente	Tempo/ Temperatura	Rendimento
1	AgNO ₃ (10 mol%)	MeCN	8h / 60 °C	-
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10 mol%)	MeCN	4h / 70 °C	-
3	NaAuCl ₄ (10 mol%)	EtOH	18h / 70 °C	35%
4	InCl ₃ (10 mol%)	DMSO	8h / 60 °C	-
5	InBr ₃ (10 mol%)	DMSO	8h / 60 °C	-
6	AuCl ₃ (5 mol%)	EtOH	6h / 70 °C	-
7	Cu nano (20 mol%)	DMSO	6h / 80 °C	-

* Reações em escala de 0.25 mmol utilizando as condições descritas na tabela.

Os catalisadores de índio são aplicados em diversas reações de hidroaminação entre alcinos e aminas primárias ou secundárias,¹³⁴ e assim, foram selecionados para os testes de ciclização. Os dois catalisadores de índio testados foram cloreto de índio e brometo de índio, entradas 4 e 5, Tabela 4, respectivamente, visto que o contra-íon pode interferir na eficiência do catalisador.¹³⁴ As duas reações foram realizadas em paralelo e em nenhuma delas foi constatado formação de produtos ou degradação de reagentes. Aumentou-se a temperatura da reação para 100 °C e o tempo de reação foi prolongado para mais 12 horas. Ao término, os mesmos resultados foram observados e o catalisador aparentava degradação. Os últimos dois catalisadores testados foram tricloreto de ouro (AuCl₃) e cobre nanoparticulado. O primeiro gerou uma mistura complexa de produtos, onde não foi possível observar o indol desejado. O cobre nanoparticulado também decompôs o substrato **54** nos seus materiais de partida.

Com os resultados frustrados da primeira série de catalisadores testados, um relato da literatura trouxe uma nova abordagem para os testes de ciclização. Em 2001, Ishihara e colaboradores, reportaram a hidroaminação térmica de selenoacetilenos, conforme apresentado no Esquema 64.¹³⁵ O selenoacetileno **196** é convertido ao selenoaleno **197** através de tratamento térmico. Um relato semelhante foi discutido na revisão bibliográfica, no Esquema 16. A adição de aminas primárias ou secundárias ao meio reacional leva à formação do produto **198**.



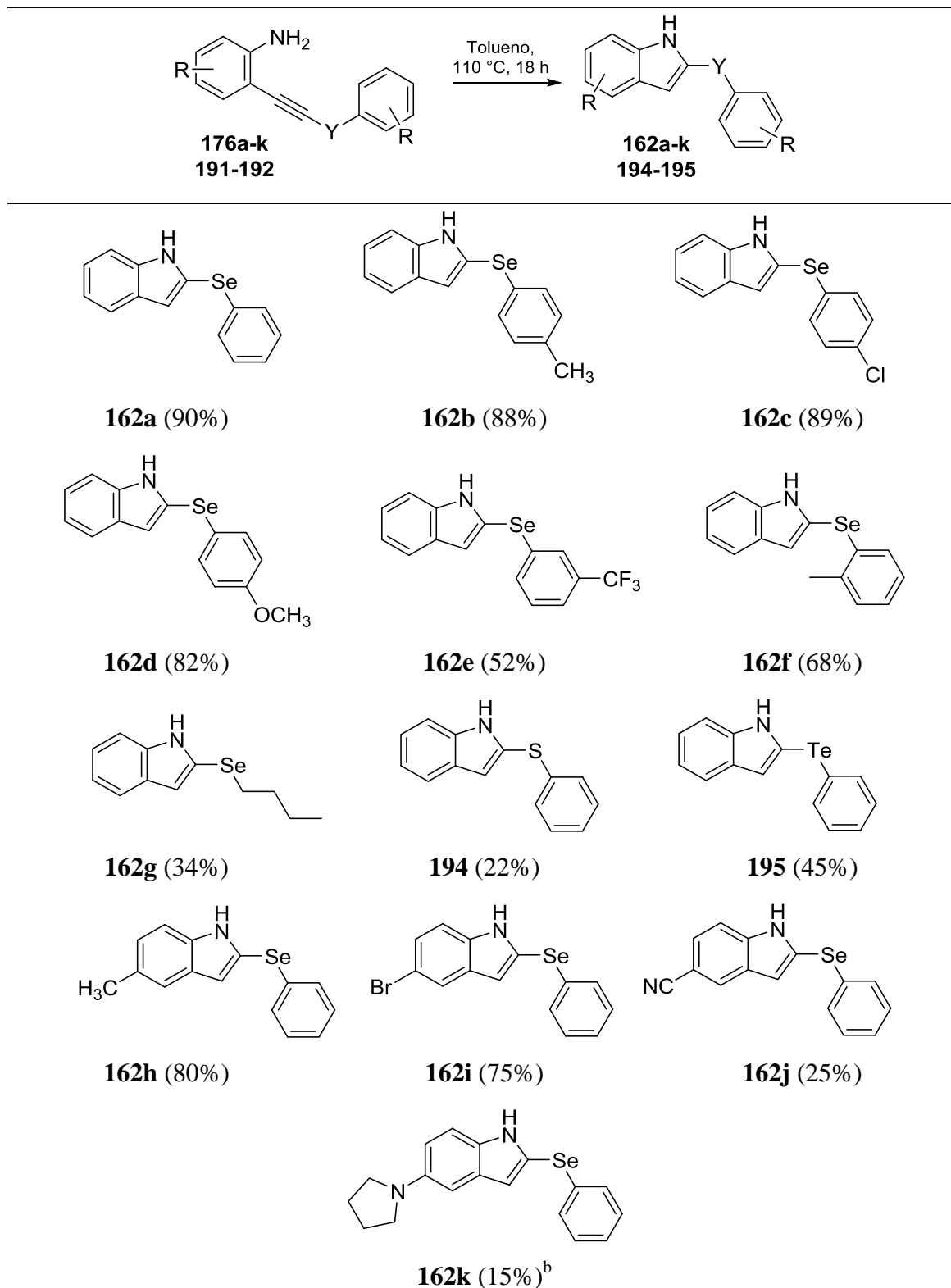
Esquema 64. Formação de intermediários selenoceteno e reação com aminas.

A tentativa de ciclização térmica do selenoacetileno **176** foi realizada em tolueno na temperatura de refluxo (120 °C). Após 18 horas de reação, o 2-selenilindol **162** foi obtido com 90% de rendimento após purificação. A reação não empregou catalisador metálico, base ou qualquer outro aditivo. Com o sucesso na síntese do indol **162**, o mesmo método foi aplicado aos outros derivados calcogenoacetileno **176a-k** e **191-192** para investigar a abrangência da ciclização e verificar a influência de grupos doadores e retiradores, efeitos estérico, troca do calcogênio e, além disso, a funcionalização das porções do disseleneto e etnilaminobenzeno.

Os 2-selenilindóis sintetizados são apresentados na Tabela 5. De um modo geral, a ciclização térmica tolera uma ampla variedade de substituintes tanto no disseleneto quanto no alcino. Os produtos isolados foram obtidos com rendimentos entre 22-90%. Grupos funcionais como metil (**162b**), halogênios (**162c** e **162i**) e metóxi (**162d**) não afetaram significativamente o rendimento da reação. A metodologia foi mais sensível a efeito estérico, no caso do produto orto metilado **162f** (68% de rendimento), de grupos retiradores como nitrila (**162j**) e trifluorometil (**162e**), onde no caso do produto **162j** foi mais significativo. Embora o rendimento baixo apresentado para o **162g**, o resultado é positivo considerando a instabilidade do selenoacetileno **176g**. Para o substrato contendo o grupo *N*-pirrolidina (**162k**) foi necessário a utilização de NaAuCl₄, onde o rendimento apresentado foi obtido após 48 horas de reação. A troca do calcogênio para

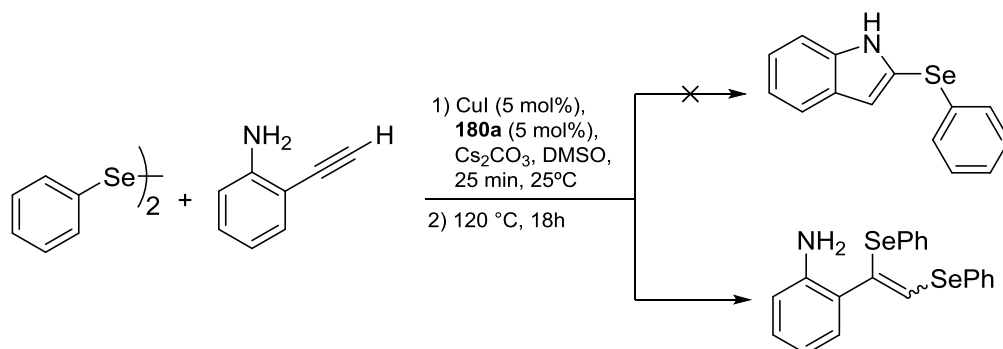
enxofre (**194**) e telúrio (**195**) resultou na redução significativa do rendimento evidenciando que o selênio pode estar assistindo a reação de hidroaminação intramolecular não catalisada.

Tabela 5. Escopo reacional da ciclização térmica de calcogenoacetilenos.



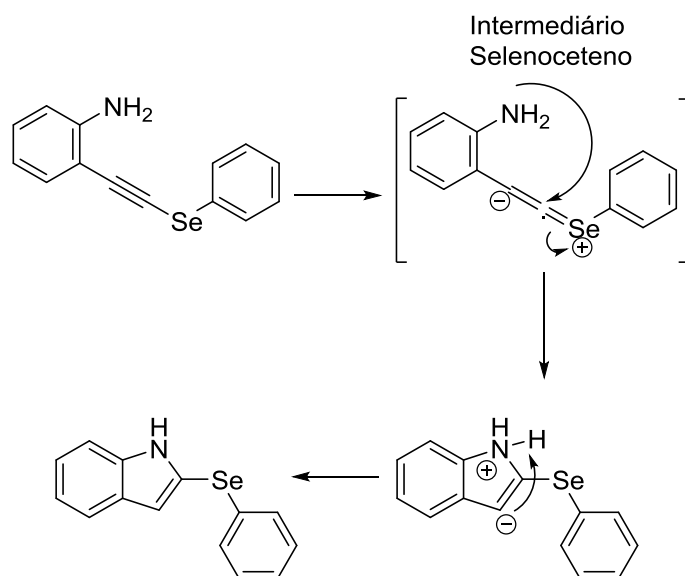
^b Condição reacional: **176ak**, **194-195** (0,5 mmol), NaAuCl₄ (10 mol%), tolueno, 48h.

Sabendo que a ciclização do selenoacetileno **176** e derivados não necessita de catalisador, um teste de ciclização *one-pot* a partir do 2-etinilaminobenzeno foi realizada e é apresentada no Esquema 65. As mesmas condições otimizadas de formação dos selenoacetilenos foram empregadas sendo que depois dos 25 minutos da etapa inicial de reação, o bruto foi aquecido a 110 °C por 18 horas. Após o término da reação não foi observado o produto de interesse. A reação mostrou a formação de 1,2-bisarilselenil alcenos por CG-MS.



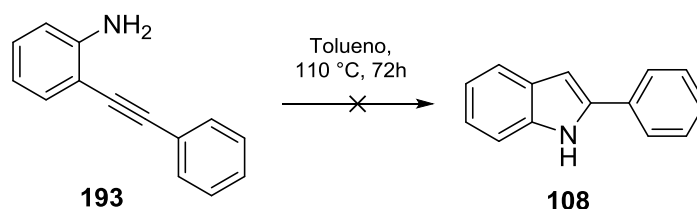
Esquema 65. Formação de indóis via reação *one-pot* a partir do 2-etinilaminobenzeno.

Baseado nos resultados da ciclização térmica, uma proposta de mecanismo foi realizada para a transformação dos calcogenoacetilenos **176a-k** e **191-192** nos respectivos 2-selenilindóis, Esquema 66. O mecanismo envolve a formação de um intermediário selenoceteno que aumenta a eletrofilicidade do carbono alfa-selênio e permite a reação de hidroaminação intramolecular. A segunda etapa de troca protônica leva a formação do indol.



Esquema 66. Proposta de mecanismo para ciclização térmica dos calcogenoacetilenos.

A formação desse intermediário já foi reportada na literatura onde a conversão de selenoacetilenos em selenocetenos estáveis foi realizada, em meio ácido, e caracterizada por RMN.¹³⁶ Além disso, o trabalho de Ishihara, apresentado anteriormente, utilizou essa metodologia para reação entre selenocetenos terminais com aminas primárias e secundárias. O mecanismo proposto é ainda corroborado por algumas observações experimentais. A troca do calcogênio para enxofre ou telúrio resultou na significativa redução do rendimento. Esse fato pode estar associado à dificuldade de formação de intermediários sulfoceteno evidenciando que o átomo de selênio exerce função essencial assistindo a hidreaminação sem a necessidade de catálise. Adicionalmente, o análogo **193**, Esquema 67 foi submetido a tratamento térmico por 72 horas em tolueno e nenhum produto de ciclização ou subproduto foi observado.



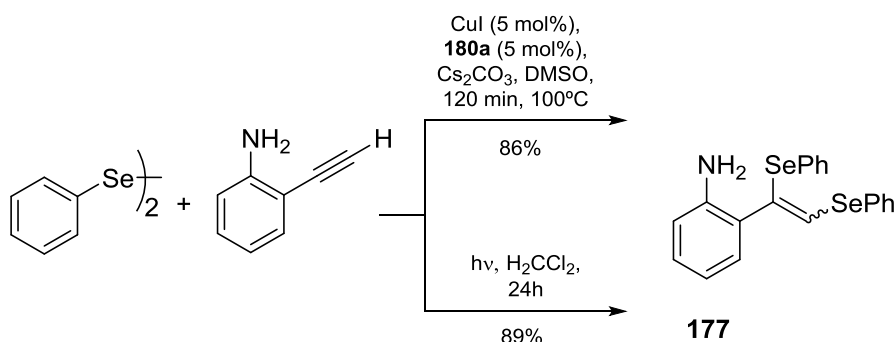
Esquema 67. Reação controle para mecanismo.

A caracterização espectroscópica dos 2-selenilindóis será realizada em comparação aos 3-selenilindóis em um capítulo adiante.

4.2.2 3-Calcogenilindóis a partir de Calcogenetos Vinílicos

Apesar de já existirem protocolos reportados na literatura para a síntese de 3-selenilindóis, a formação do subproduto seleneto vinílico **177**, ao longo dos testes de otimização dos selenoacetilenos, instigou a possibilidade de obtenção de heterociclos indólicos a partir dos derivados vinílicos. Como a aplicação sintética dos selenetos vinílicos é mais restrita que a dos análogos acetilênicos, a proposta é válida uma vez que fornece mais uma abordagem sintética para esses compostos.

Assim, analisando a tabela de otimização dos selenoacetilenos, o aumento da temperatura e prolongamento da reação favorecem a formação dos 1,2-bisartil-selenil alcenos. A utilização das condições reacionais definidas para os selenoacetilenos alterando a temperatura para 100 °C e prolongando a reação para 120 minutos forneceu o produto **177** com 86% de rendimento. Paralelamente, no nosso grupo de pesquisa está sendo desenvolvida a síntese desses compostos vinílicos a partir de alcinos terminais e disselenetos orgânicos via reação fotoinduzida. Como o protocolo desenvolvido é mais brando e atinge resultados semelhantes, a sua aplicação para o produto **177** forneceu o produto com 89% (*E/Z* 9:1). Por se tratar de outro projeto, no grupo de pesquisa, cujos dados ainda não foram publicados, as condições reacionais foram suprimidas do Esquema 68.



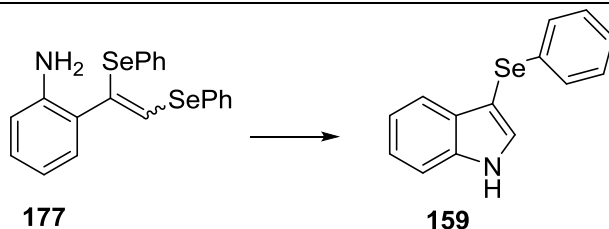
Esquema 68. Rotas sintéticas para preparação do seleneto vinílico **177**.

As tentativas de ciclização do precursor **177** seguiram a mesma linha de raciocínio da série de indóis anterior. A Tabela 6 apresenta os protocolos utilizados e os rendimentos obtidos com os testes. A tentativa inicial de ciclização foi térmica, sem a presença de catalisador, em tolueno (Entrada 1, Tabela 6), seguindo os bons resultados da metodologia anterior. Para esse substrato, não houve formação de nenhum produto indólico, mesmo depois de longos tempos reacionais. Essa reação permaneceu em aquecimento por até 72 horas.

Com o objetivo de verificar se a ciclização de fato era possível, foi escolhido um protocolo menos brando, baseada na reação de Castro, Esquema 34, discutida na revisão desse manuscrito. A reação envolve quantidades equimolares, ou maiores, de um sal de cobre (I) ou (II) e aquecimento. Para o teste foram utilizados dois equivalentes de acetato de cobre [Cu(OAc)₂] em DMSO a 80 °C por 6 horas. O produto **159** foi obtido após purificação com 39% de rendimento. Assim, sabendo da viabilidade de construir o heterociclo indólico a partir do seleneto vinílico **177**, outros métodos foram testados visando reações mais brandas e maiores rendimentos.

Dentre os catalisadores metálicos testados, com exceção de cobre (I) ou (II), não foi possível obter o produto desejado. Os catalisadores utilizados (Entradas 3-4 e 6-8, Tabela 6) foram clorobistrifenilfosfinapaládio(II) [PdCl₂(PPh₃)₂], acetato de paládio [Pd(OAc)₂], tetracloreto de ouro e sódio (NaAuCl₄), brometo de índio (InBr₃) e triflato de prata (AgOTf) onde nenhum dos metais levou a formação do produto desejado. Outro ponto observado foi que apesar de manter as reações a 110 °C por até 18 horas, não houveram subprodutos ou produtos de degradação. O material de partida era recuperado integralmente.

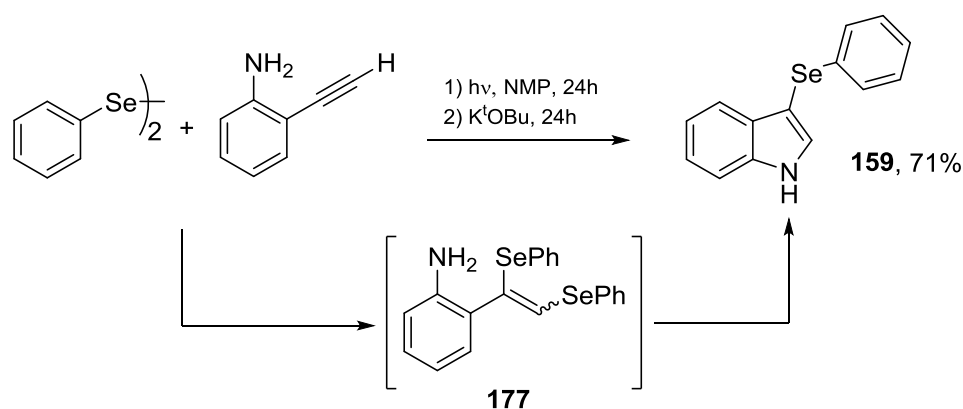
Tabela 6. Otimização da reação de ciclização de 1,2-bisarilselenil alcenos.



#	Catalisador	Solvente	Tempo/Temperatura	Rendimento
1	Sem catalisador	Tolueno	18h / 110 °C	-
2	Cu(OAc) ₂ (200 mol%)	DMSO	6h / 80 °C	39%
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10 mol%)	Tolueno	18h / 110 °C	-
4	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	Tolueno	18h / 110 °C	-
5	CuI/Etilenodiamina (10 mol%)	DMSO	12h / 25 °C	52%
6	NaAuCl ₄ (10 mol%)	Tolueno	12h / 60 °C	-
7	InBr ₃ (10 mol%)	DMSO	12h / 90 °C	-
8	AgOTf (10 mol%)	MeCN	18h / 90 °C	-
9	K ^t OBu (2 eq.)	NMP	12h / 25 °C	63%

* Reações realizadas em escala de 0.25 mmol de acordo com as condições da tabela.

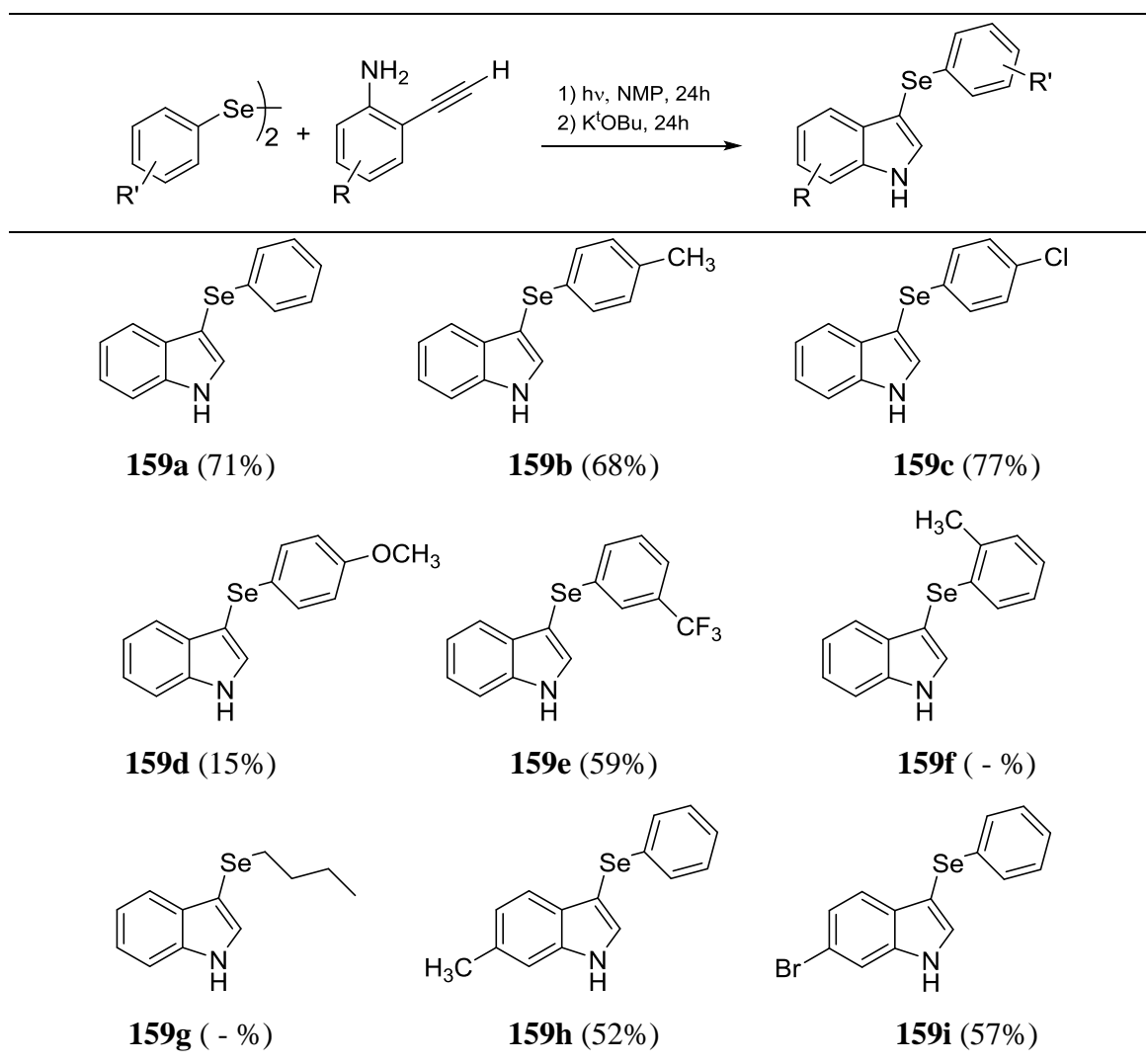
A utilização de cobre (I) e ligante etilenodiamina em DMSO a temperatura ambiente levou a formação do **159** com 52% de rendimento. Infelizmente, a mesma reação utilizando o ligante arilselenilpirazol **180a** não obteve o mesmo sucesso. Por fim, o emprego de uma base forte, o *terc*-butóxido de potássio, em *N*-metilpirrolidona (NMP), atingiu o melhor resultado da série com 63% de rendimento. Com esse resultado, se investigou a preparação do indol **159** diretamente a partir do 2-etinilaminobenzeno (Esquema 69) envolvendo uma etapa inicial de preparação do intermediário **177** em NMP via reação fotoinduzida e posterior adição de base para conversão no indol **159**. A reação *one-pot* levou a formação do produto de interesse com 71% de rendimento.



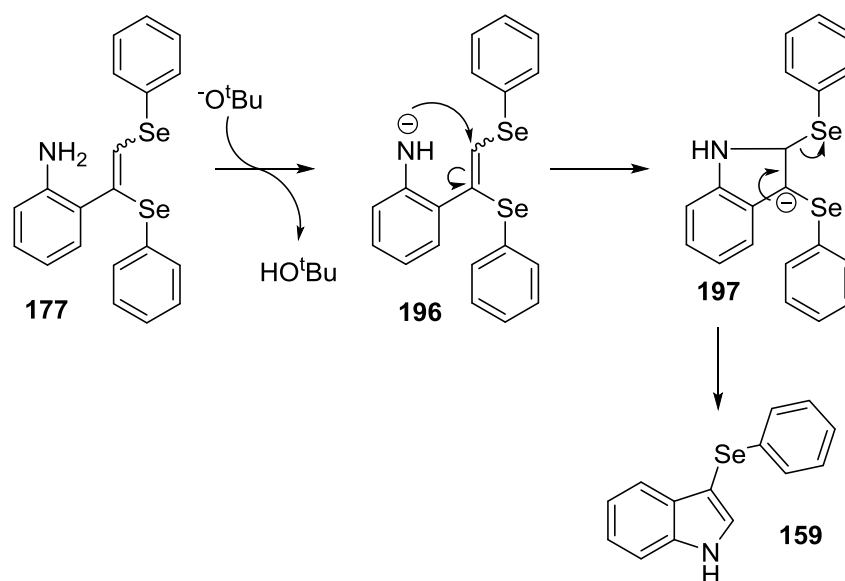
Esquema 69. Reação *one-pot* empregada para a síntese dos 3-selenilindóis.

Os exemplos de 3-selenilindóis sintetizados estão presentes na Tabela 7. Os rendimentos foram moderados, entre 52-77%, com exceção do **159d**, contendo grupo metóxi substituído na porção seleneto, que foi obtido com 15% de rendimento. Os substituintes metil (**159b**) e cloro (**159c**), também substituídos no seleneto, não alteraram significativamente o rendimento. Para os casos dos exemplos **159f-g** foi constatado que o intermediário seleneto vinílico não é formado durante a reação fotoinduzida. Pode-se relacionar a isso, os efeitos estéricos presentes no **159f**. Para o grupo trifluorometil (**159e**) e para os substituintes no alcino, metila (**159h**) e bromo (**159i**), os rendimento permaneceram em torno de 55%. Embora o escopo para os 3-selenilindóis seja menor que o apresentado a série anterior de indóis, os resultados abrem a possibilidade de empregar os selenetos vínlicos em outras rotas sintéticas envolvendo reações de hidroaminação.

Tabela 7. Escopo reacional dos 3-selenilindóis sintetizados.



O mecanismo proposto para a etapa de ciclização do seleneto **177** é apresentado no Esquema 70. Como a reação envolve somente base, a formação do amideto **196** por desprotonação do grupo amino e posterior ataque nucleofílico a olefina leva a formação do intermediário **197**. A regeneração da ligação dupla e eliminação de selenolato fornecem o indol **159** com funcionalização na posição 3 do heterociclo. A formação de disseleneto de difenila é observada ao término da reação.



Esquema 70. Mecanismo de formação de 3-seleniindóis a partir de 1,2-bisartilselenil alcenos via catálise básica.

A comprovação da regioquímica foi possível através de técnicas espectroscópicas e a discussão é apresentada no capítulo seguinte.

4.2.3 Caracterização Espectroscópica dos 2- e 3-calcogenilindóis

As duas séries de indóis funcionalizados com selenetos orgânicos nas posições 2 e 3 do núcleo indólico foram caracterizadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear, de infravermelho e por espectrometria de massas (ESI-MS). Visto que o objetivo principal do presente trabalho é o desenvolvimento de rotas sintéticas regioseletivas para a construção de indóis contendo grupos organosselênio, a confirmação da obtenção de cada um dos regioisômeros se faz necessária e é o ponto inicial da discussão desse capítulo.

Além disso, como a estrutura dos compostos **162a** e **159a** possuem três anéis aromáticos, sendo eles: (i) um anel benzênico e (ii) um anel pirrólico que constituem o núcleo indólico, além de (iii) um anel benzênico ligado ao átomo de selênio, para facilitar a discussão e compreensão das atribuições, esses três anéis serão definidos como anel A, B e C, como ilustrado na Figura 18, onde também se pode observar a numeração das posições na estrutura de acordo com as normas da IUPAC. Dessa forma, os carbonos 3 e 7, conforme a Figura 18, serão descritos como C3 e C7, respectivamente. Analogamente os hidrogênios 3 e 7 serão descritos como H3 e H7.

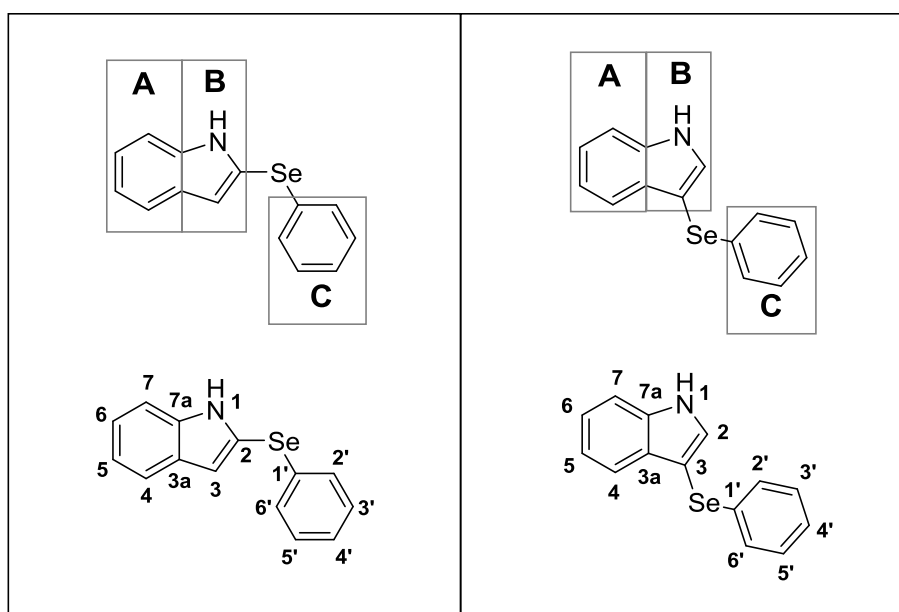


Figura 18. Ilustração dos anéis A, B e C conforme definido, bem como, da numeração das respectivas posições da estrutura de acordo com a norma padrão.

A técnica espectroscópica utilizada para a confirmação dos regioisômeros foi a ressonância magnética nuclear. Como a estrutura dos compostos em questão é formada basicamente por anéis aromáticos, a análise somente de espectros de ressonância magnética nuclear unidimensional não é suficiente para determinar a posição de

substituição do núcleo indólico, principalmente por fornecerem, nesse caso, espectros com sinais presentes em pequenas faixas de deslocamento químico e com sobreposição (caso do RMN de ^1H). Dessa forma, as técnicas de correlação em duas dimensões fornecem informações relevantes para confirmar a regioquímica da reação.

As análises adicionais de ressonância magnética nuclear bidimensional realizadas foram HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*). Enquanto o HSQC detecta a correlação entre dois núcleos distintos ligados diretamente através da transferência de magnetização de um núcleo, geralmente hidrogênio, para o outro núcleo, geralmente carbono, o HMBC detecta as correlações entre núcleos distintos separados por duas, três ou até quatro ligações onde são ajustadas faixas específicas de constante de acoplamento, entre 2-14 Hz, para esse experimento.

Todos os espectros apresentados foram realizados em clorofórmio deuterado em um equipamento de 400 MHz com os produtos purificados por cromatografia em coluna. Ao longo do texto, são ilustradas as ampliações desses espectros onde os mesmos na sua integralidade estão contidos nos anexos deste manuscrito.

Iniciando pelos espectros de RMN unidimensional, a Tabela 8 apresenta os sinais observados no espectro de RMN de ^1H do composto **162a**, que está ilustrado na Figura 19. As integrais conferem com os 10 hidrogênios presentes na molécula e os sinais apresentam o deslocamento químico esperado para compostos aromáticos. Dentre os sinais presentes, o simpleto em 8,16 ppm foi diretamente atribuído ao hidrogênio do grupo NH no anel **B** devido ao seu perfil alargado característico de hidrogênio ligado a heteroátomo.

Tabela 8. Descrição dos sinais presentes no espectro de RMN de ^1H .

Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade (constante de acoplamento) e integral
8,16	Simpleto, 1H
7,65	Dupleto ($J = 7,9$ Hz), 1H
7,35-7,31	Multipleteo, 3H
7,24-7,20	Multipleteo, 4H
7,15	Triplo-dupleto ($J = 7,9$ e $1,1$ Hz), 1H
6,89	Dupleto ($J = 2,1$ Hz), 1H

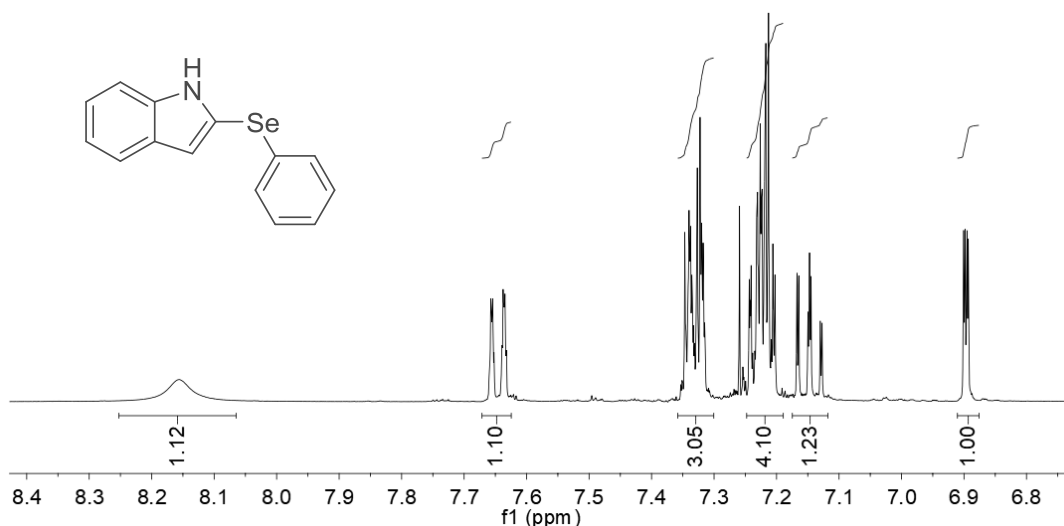


Figura 19. Ampliação do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **162a**.

O espectro de RMN de ^1H do disseleneto de difenila, ilustrado na Figura 20 em comparação ao espectro do indol **162a**, mostra que os 10 hidrogênios presentes no material de partida são representados na forma de dois multipletos. Assim, assume-se que esse perfil não mudará no indol **162a**, onde os hidrogênios do anel **C** estarão representados por dois multipletos, alterando somente o deslocamento químico dos mesmos. Portanto, os hidrogênios do anel **C** são representados pelos multipletos centrados 7,33 e 7,22 ppm e esses, estão sobrepostos com sinais do núcleo indólico.

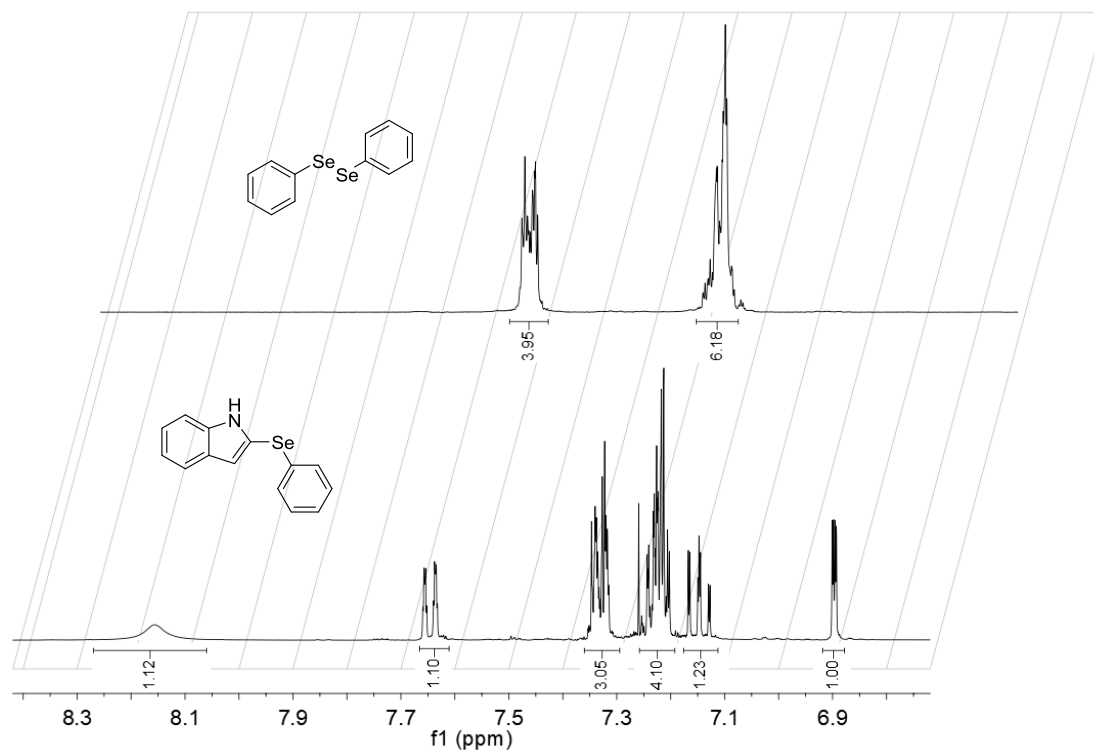


Figura 20. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do indol **162a** e do disseleneto de difenila.

Da mesma forma, os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C do composto **162a**, ilustrado na Figura 21, são: 138,1; 131,6; 130,1; 129,4; 128,8; 126,9; 122,9; 120,5; 120,2; 119,9; 112,5; 110,7. Os sinais apresentados no espectro conferem com a quantidade de carbonos quimicamente não equivalentes para **162a**, visto que no anel C há simetria e os carbonos C_2 e C_6 , por exemplo, são representados por um único sinal.

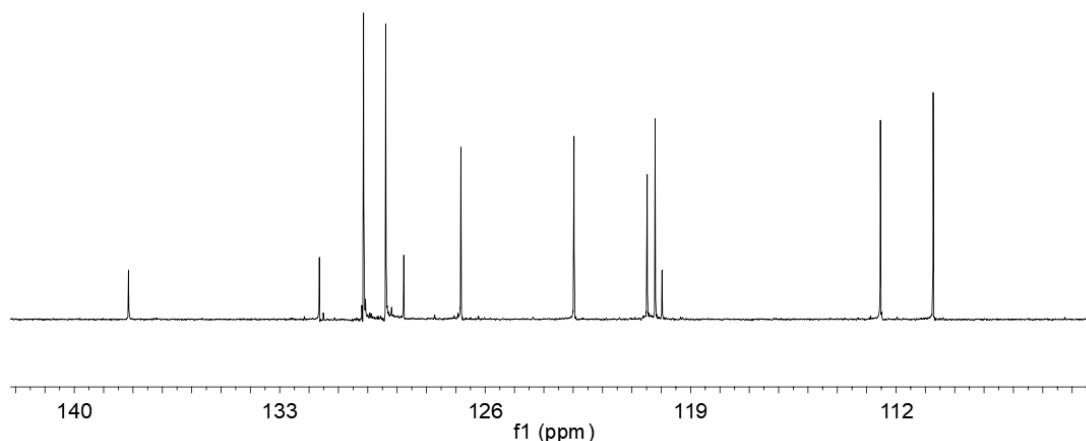


Figura 21. Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) composto **162a**.

A análise do mapa de contorno de HSQC ^1H - ^{13}C , apresentado na Figura 22, indica, inicialmente, a presença de quatro carbonos quaternários, cujos sinais se localizam em 138,1, 131,6, 128,8 e 119,9 ppm, visto a ausência de correlações. Por outro lado, assume-se, por exemplo, que o hidrogênio com sinal em 7,32 ppm está ligado ao carbono cujo sinal é observado em 110,7 ppm pela existência da correlação entre os dois sinais no mapa de contorno. As demais atribuições, obtidas seguindo o mesmo raciocínio, são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9. Correlações observadas no HSQC ^1H - ^{13}C . Os valores apresentados representam o deslocamento químico, em ppm, dos respectivos espectros unidimensionais.

Eixo Y (RMN de ^{13}C)	Eixo X (RMN de ^1H)
138,1	-
131,6	-
130,1	7,33
129,4	7,22
128,8	-
126,9	7,22
122,9	7,22
120,5	7,65
120,2	7,15
119,9	-

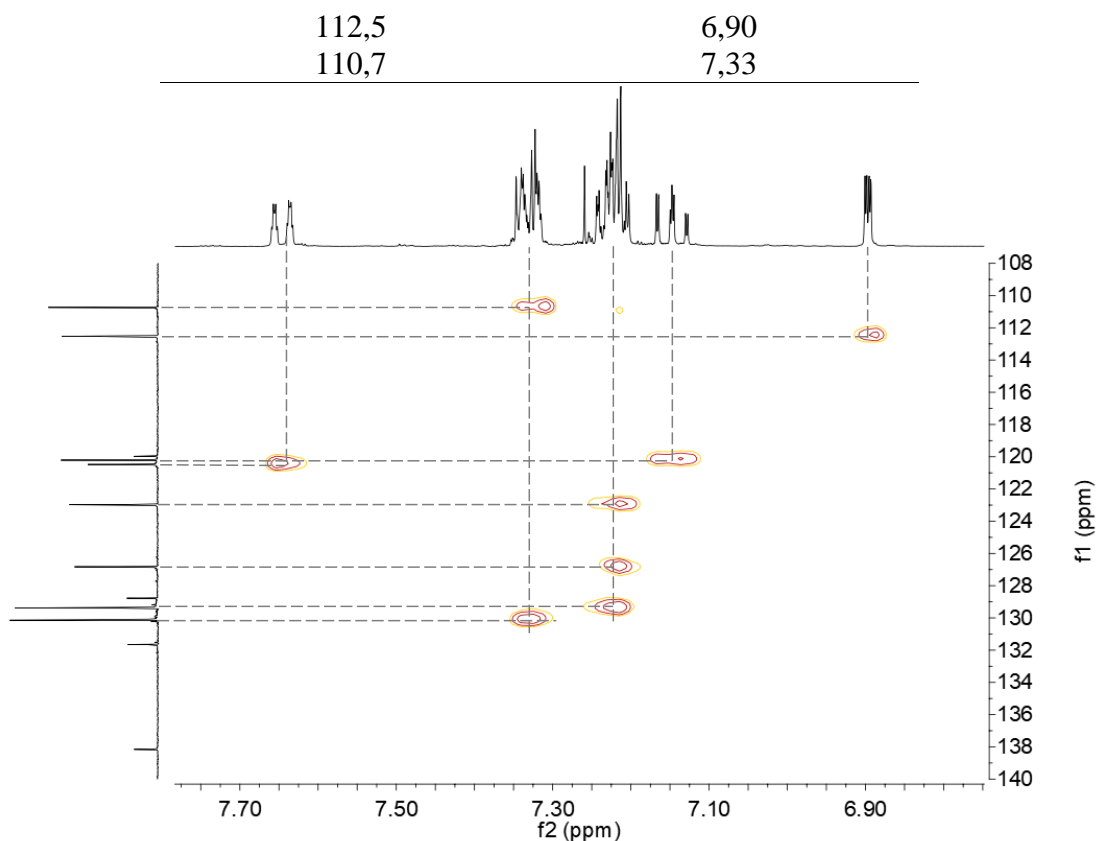


Figura 22. Mapa de contorno do espectro de HSQC ^1H - ^{13}C do composto **162a**.

O mapa de contorno do HMBC ^1H - ^{13}C para o indol **162a** é apresentado na Figura 23 e forneceu as informações necessárias para a confirmação da estrutura do 2-(fenilselenil)-1*H*-indol (**162a**). Iniciando a análise pelo sinal em 6,89 ppm, a presença de correlação entre esse sinal e três carbonos quaternários (138,1, 128,8 e 119,9 ppm) é uma forte evidência para a atribuição do mesmo como H3. Sendo assim, H3 está acoplando com os carbonos C₂, C_{3a} e C_{7a}. Além disso, a atribuição de H₃ é corroborada pela multiplicidade apresentada. O sinal em 6,89 ppm é um duplete com $J = 2.1$ Hz que confere com os valores de 2J entre selênio e hidrogênio reportados na literatura.¹³⁷

Dentre os carbonos quaternários que acoplam com H₃, o sinal em 119,9 é atribuído ao C₂ por apresentar somente um acoplamento com o próprio duplete em 6,89 ppm. O sinal em 138,1 ppm é relacionado a C_{3a} por apresentar acoplamento a três ligações com o duplete em 7,65 ppm (H7) e com o multiplete centrado em 7,22 ppm (H₅). Por fim, para o sinal em 128,8 ppm, atribuído a C_{7a}, observa-se somente um acoplamento a três ligações com o triplo-duplete em 7,15 ppm (H₆). Consequentemente, o sinal de H₃ está contido no multiplete em 7,33 ppm.

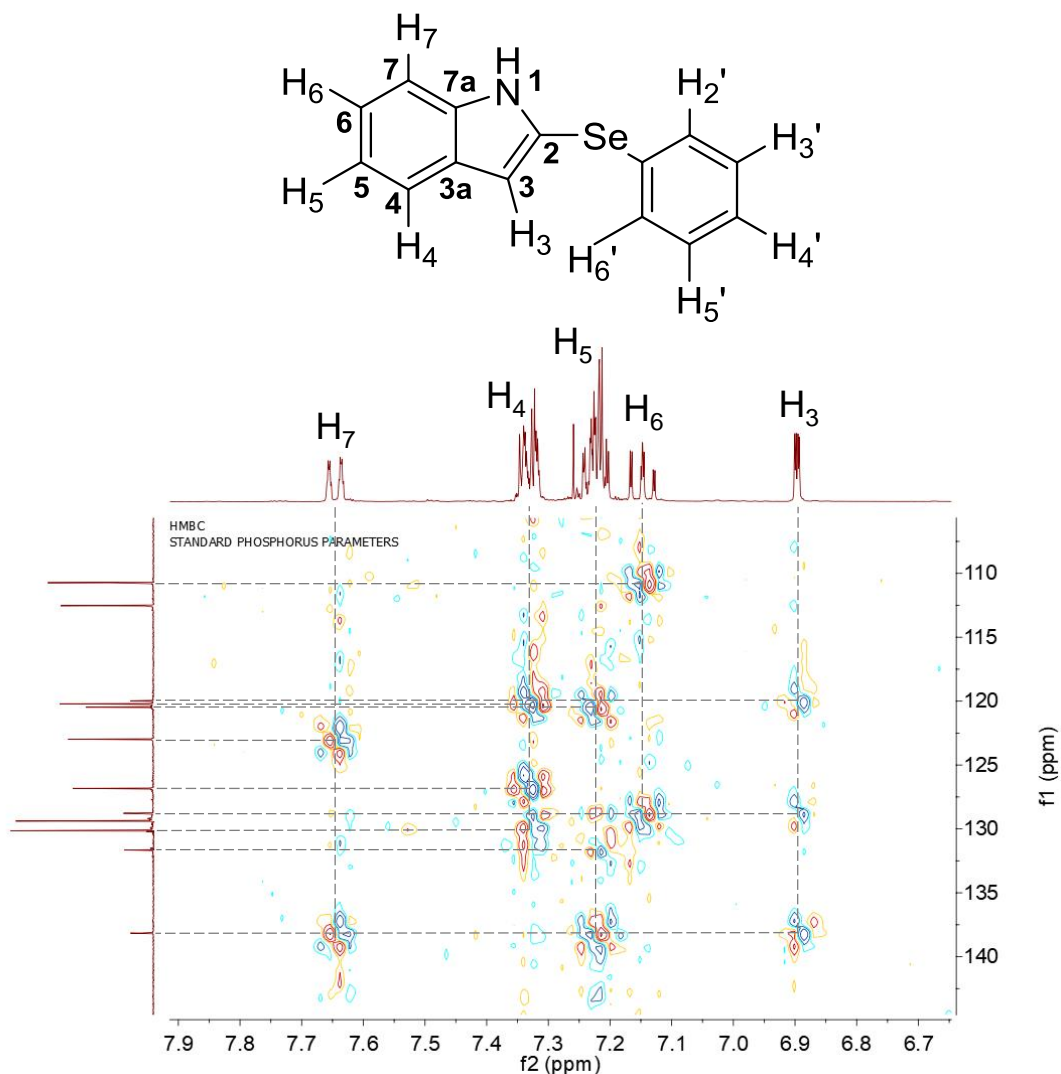


Figura 23. Mapa de contorno do espectro de HMBC ^1H - ^{13}C do composto **162a**.

Comparando o espectro de RMN de ^{13}C de **162a** com o respectivo espectro do disseleneto de difenila, atribui-se os sinais em 131,6, 130,1, 129,4 e 126,9 ppm aos carbonos no anel **C** que não apresentaram significativa mudança de deslocamento químico. Os carbonos restantes, C_4 e C_5 , são atribuídos através do HSQC ^1H - ^{13}C , em 110,7 e 122,9 ppm. Pode-se verificar essa hipótese voltando ao HMBC ^1H - ^{13}C e verificando se as correlações conferem com tal proposição. Assim, observa-se para o sinal de C_4 , em 110,7 ppm, somente uma correlação com o sinal em 7,15 ppm (H_6) e o sinal em 122,9 ppm (C_5) também possui uma única correlação com o duplete em 7,65 ppm (H_7) corroborando com a atribuição realizada. Presume-se que ambas as correlações, de C_4 com H_6 e C_5 com H_7 , são acoplamentos a três ligações. Na Tabela 10, foram relacionados os núcleos presentes em **162a** com os sinais observados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

Tabela 10. Atribuição dos sinais observados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear com os núcleos presentes em **162a**.

Núcleo	Atribuição	Núcleo	Atribuição
C2	119,9	H3	6,89
C3	112,5	H4	7,33
C3a	138,1	H5	7,22
C4	110,7	H6	7,15
C5	122,9	H7	7,65
C6	120,2	H2'-H6'	7,22
C7	120,5		7,33
C7a	128,8		
	131,6		
C1'-C6'	130,1		
	126,9		
	129,4		

O mapa de contorno de ^1H - ^1H COSY (*Correlated Spectroscopy*) é apresentado adicionalmente, na Figura 24, como mais uma ferramenta para comprovar que a metodologia desenvolvida fornece o isômero desejado. O COSY é uma técnica bidimensional homonuclear que indica o acoplamento entre núcleos de hidrogênio ligados até quatro ligações. Os sinais no mapa de contorno representam, geralmente, o acoplamento entre hidrogênios vicinais, separados a três ligações.

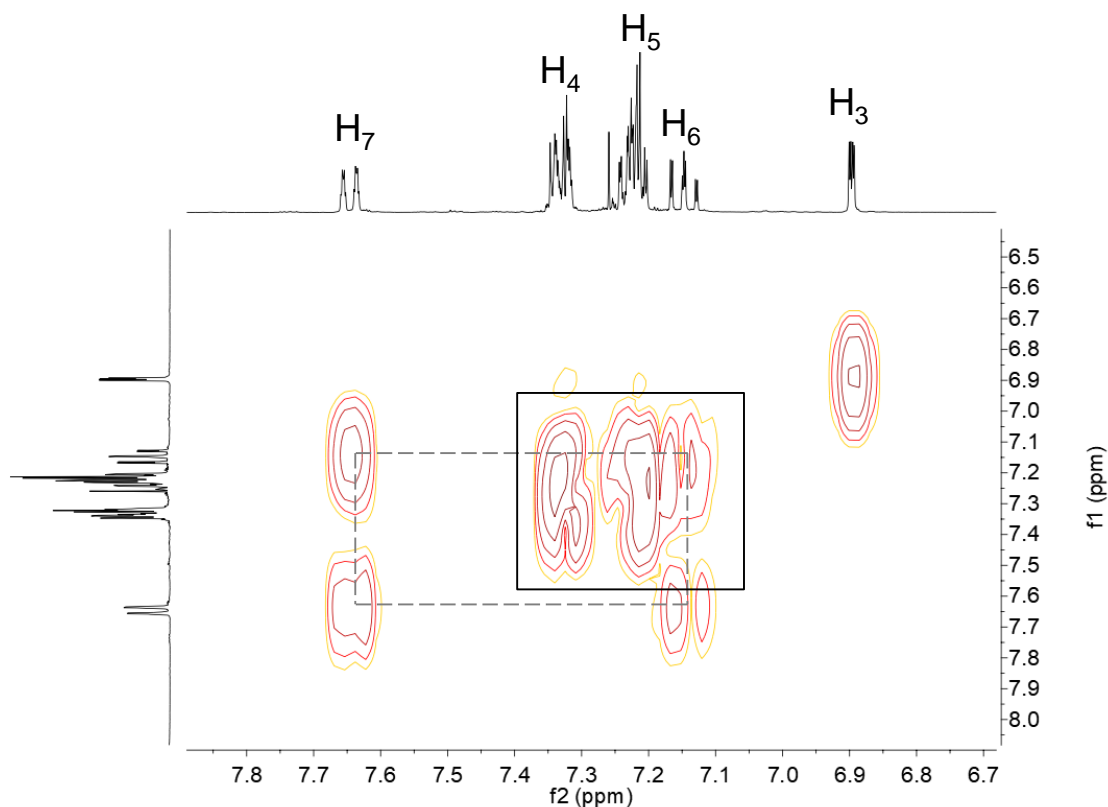


Figura 24. Mapa de contorno de ^1H - ^1H COSY para o composto **162a**.

Analisando o ^1H - ^1H COSY, destaca-se a ausência de acoplamentos do sinal atribuído a H_3 (em 6,89 ppm) visto que o hidrogênio mais próximo, H_4 , está distante a quatro ligações sendo que não foi detectada correlação. A correlação mais evidente, indicada pelas linhas tracejadas, na Figura 24, entre o duplete em 7,65 ppm e o triplo-duplete em 7,15 ppm, refere-se ao acoplamento entre H_7 e H_6 . Nota-se que H_7 só apresenta uma correlação com H_6 e, portanto, a sua atribuição na posição 7 do núcleo indólico está correta. As demais correlações entre H_4 , H_5 e H_6 estão localizadas na região destacada pelas linhas contínuas no mapa de contorno. Essas se concentram numa região pequena e estão sobrepostas. Como H_4 , H_5 e H_6 foram atribuídos aos sinais naquela região, era esperado que as correlações fossem observadas sobrepostas.

Uma vez verificada a obtenção do isômero **162a**, a mesma análise foi realizada para o isômero **159a**. Sendo assim, são apresentados abaixo os espectros e mapas de contorno referente às técnicas uni e bidimensional de ressonância magnética nuclear. Através do espectro de RMN de ^1H do composto **159a**, apresentado na Figura 25, define-se diretamente o sinal de H_2 que se destaca como um duplete em 7.46 ppm com $J = 2,5$ Hz. Primeiramente, esse valor de constante de acoplamento é condizente com os valores de 2J entre selênio e hidrogênio reportados na literatura¹³⁷ e, além disso, se observou sinal semelhante para o indol **162a**, que também foi atribuído ao hidrogênio do anel B. Outro ponto que reforça essa hipótese é o fato das constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H-H}}$) esperadas para os demais hidrogênios dos anéis A e C serem em torno de 6-10 Hz.

Avaliando a estrutura do indol **159a** e comparando com o disseleneto de difenila, cujo espectro de RMN de ^1H foi apresentado anteriormente na Figura 20, também se presume, para esse caso, que os hidrogênios H_2 - H_6 apresentem-se na forma de dois multipletos no espectro de RMN de ^1H do composto em questão. Tais sinais são relacionados com os multipletos centrados em 7,11 e 7,23 ppm. Para o restante dos sinais observados, os dois dupletos em 7,65 e 7,42 ppm são atribuídos a H_4 ou H_7 , no anel B, e o triplo em 7.17 ppm referente a H_5 ou H_6 . O outro triplo esperado para H_5 ou H_6 supõe-se estar centrado em 7,26 ppm. A constante de acoplamento calculada entre os dois sinais não sobrepostos do triplo em questão ($J = 8,0$ Hz) confere com as demais constante apresentadas para os hidrogênios no mesmo anel. Além disso, o mapa de contorno de HSQC ^1H - ^{13}C , Figura 26, apresenta uma correlação centrada nesse sinal em 7,26 ppm, corroborando a proposta.

Ressalta-se que os hidrogênios H₄-H₇ apresentam acoplamento a longa distância (³*J*), em torno de 1.0 Hz, com os demais hidrogênios no anel A, mas serão desconsiderados para simplificar a interpretação. A Tabela 11, apresenta todos os sinais observados no espectro de RMN de ¹H do composto **159a**.

Tabela 11. Sinais presentes no espectro de RMN de ¹H do composto **159a**.

Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade e integral
7,65	Dupleto (<i>J</i> = 8,0 Hz), 1H
7,46	Dupleto (<i>J</i> = 2,5 Hz), 1H
7,42	Dupleto (<i>J</i> = 8,0 Hz), 1H
7,23	Tripleto (<i>J</i> = 8,0 Hz), 1H
7,25-7,22	Multipeto, 2H
7,17	Tripleto (<i>J</i> = 8,0 Hz), 1H
7,15-7,08	Multipeto, 3H

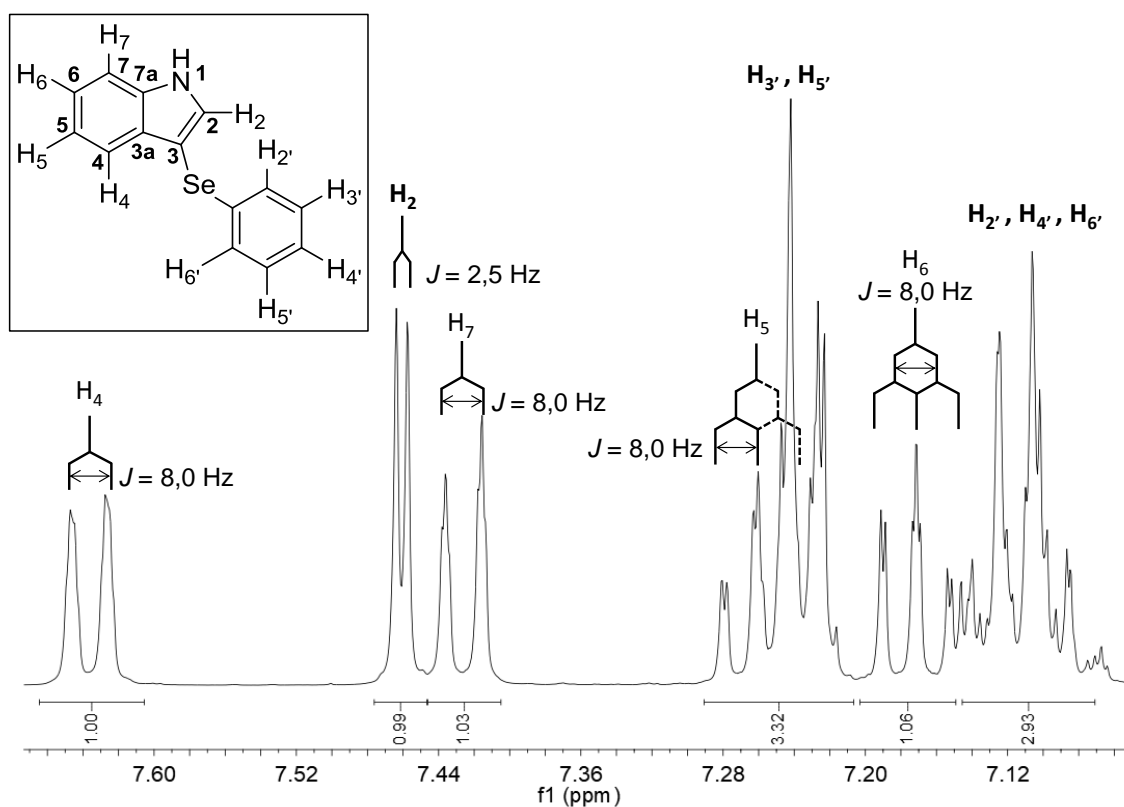


Figura 25. Ampliação do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **159a**.

A análise dos mapas de contorno de HSQC ^1H - ^{13}C e HMBC ^1H - ^{13}C , apresentados nas Figuras 26 e 27, foi realizada em conjunto visto a quantidade de informação obtida com o espectro de RMN de ^1H . Inicialmente, se identificou os carbonos quaternários, cujos sinais estão localizados em 98,2, 129,9, 133,8 e 136,4 ppm. Os sinais que correlacionam diretamente com os dupletos (H_7 e H_4) são 111,4 e 120,4 ppm, sendo que os sinais correspondentes aos tripletos estão localizados em 120,9 e 122,9 ppm. A atribuição dos carbonos quaternários por HMBC ^1H - ^{13}C permite relacionar os todos os sinais com os núcleos em questão.

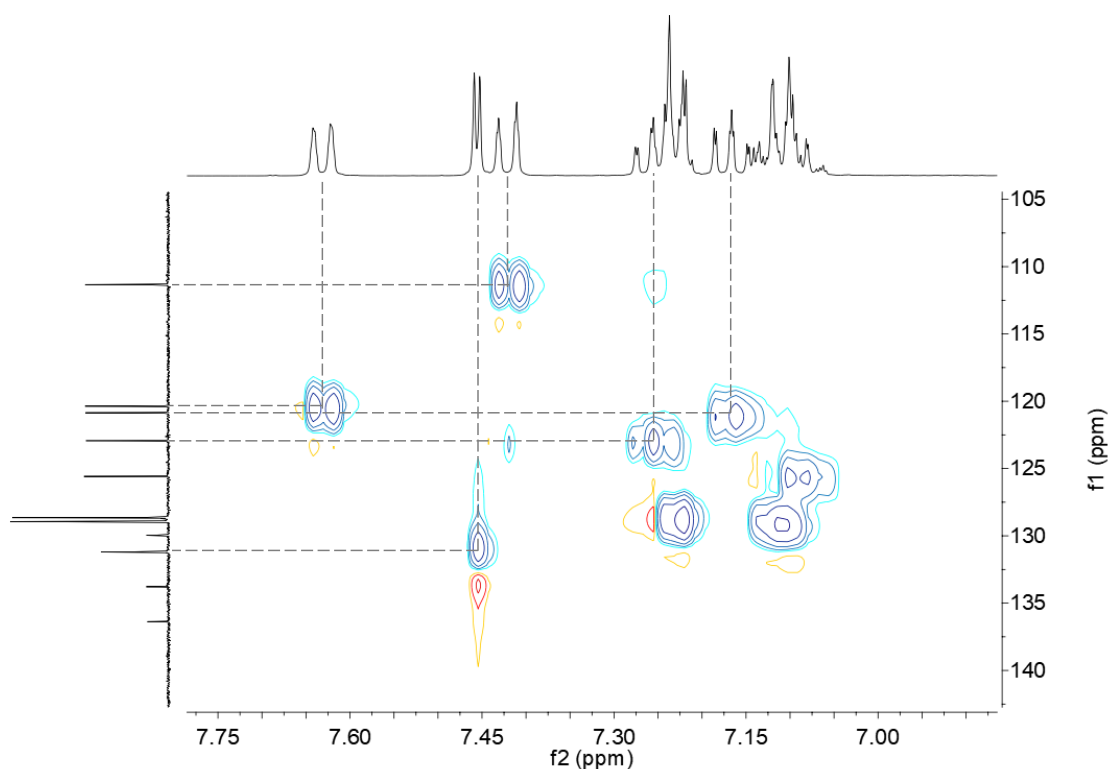


Figura 26. Mapa de contorno do espectro de HSQC ^1H - ^{13}C do composto **159a**.

O sinal em 98,2 ppm é atribuído a C_3 por apresentar única correlação (3J) com o duplete em 7,46 ppm, que conseqüentemente é relacionado a H_4 . O sinal em 136,4 ppm apresenta correlação com H_2 (duplete em 7,42 ppm), H_4 (duplete em 7,46 ppm) e com o triplete em 7,23 ppm, atribuído a H_5 . Assim, os hidrogênios H_6 e H_7 são atribuídos aos sinais em 7,42 e 7,16 ppm. O último carbono quaternário do núcleo indólico é atribuído ao sinal em 129,9 ppm por apresentar correlação com H_2 (duplete em 7,42 ppm), H_7 (duplete em 7,42 ppm) e com H_6 (triplete em 7,16 ppm), corroborando a atribuição dos hidrogênios vicinais H_6 e H_7 . A atribuição dos carbonos do anel C aos sinais em 133,8, 128,9, 128,6, e 125,6 ppm é validada pela presença de correlação entre esses sinais e os

multipletos centrados em 7,23 e 7,11 ppm tanto no mapa de contorno do HSQC ^1H - ^{13}C quanto no HMBC ^1H - ^{13}C .

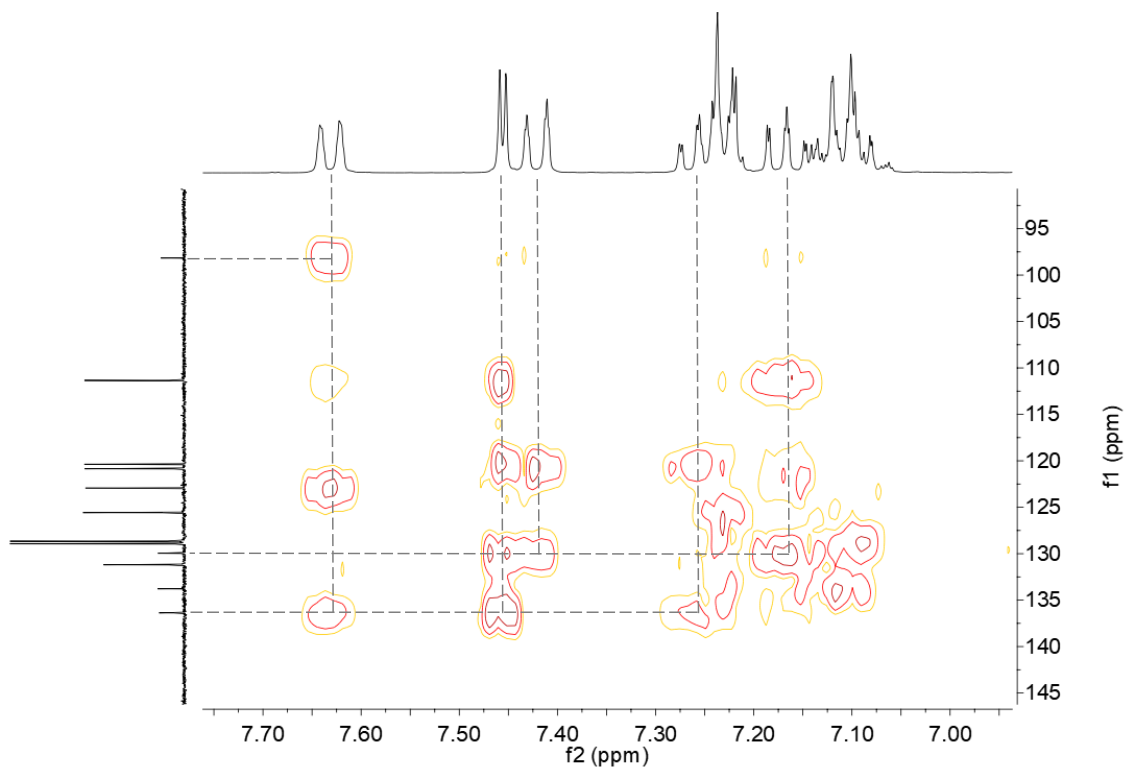


Figura 27. Mapa de contorno do espectro de HMBC ^1H - ^{13}C do composto **159a**.

A Tabela 12 apresenta a atribuição final dos núcleos presentes no isômero **159a** com os sinais observados pelas técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

Tabela 12. Atribuição dos sinais observados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear com os núcleos presentes em **159a**.

Núcleo	Atribuição	Núcleo	Atribuição
C2	131,2	H2	7,46
C3	98,2	H4	7,64
C3a	136,4	H5	7,26
C4	120,4	H6	7,17
C5	122,9	H7	7,64
C6	120,9	H2'-H6'	7,11
C7	111,4		7,23
C7a	129,9		
	133,8		
C1'-C6'	128,9		
	128,6		
	125,6		

As Figuras 30 e 31 trazem, respectivamente, a comparação entre os espectros de RMN de ^1H e ^{77}Se dos dois regioisômeros. A diferença de deslocamento químico observada no sinal referente tanto aos hidrogênios do anel B, H_2 ou H_3 , quanto para o núcleo de selênio é explicada pensando na localização da carga proveniente das formas de ressonância apresentadas pelo núcleo indólico, apresentado na Figura abaixo.

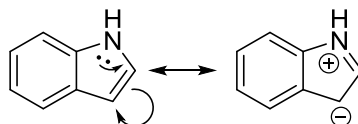


Figura 28. Formas de ressonância do núcleo indólico.

A maior densidade eletrônica na posição 3 do heterociclo indólico causa um efeito de blindagem que resulta no deslocamento de 0,56 ppm para região de menor frequência no sinal referente a esse hidrogênio. Para o caso do sinal no espectro de RMN de ^{77}Se , a mesma tendência é observada com um deslocamento de 94 ppm.

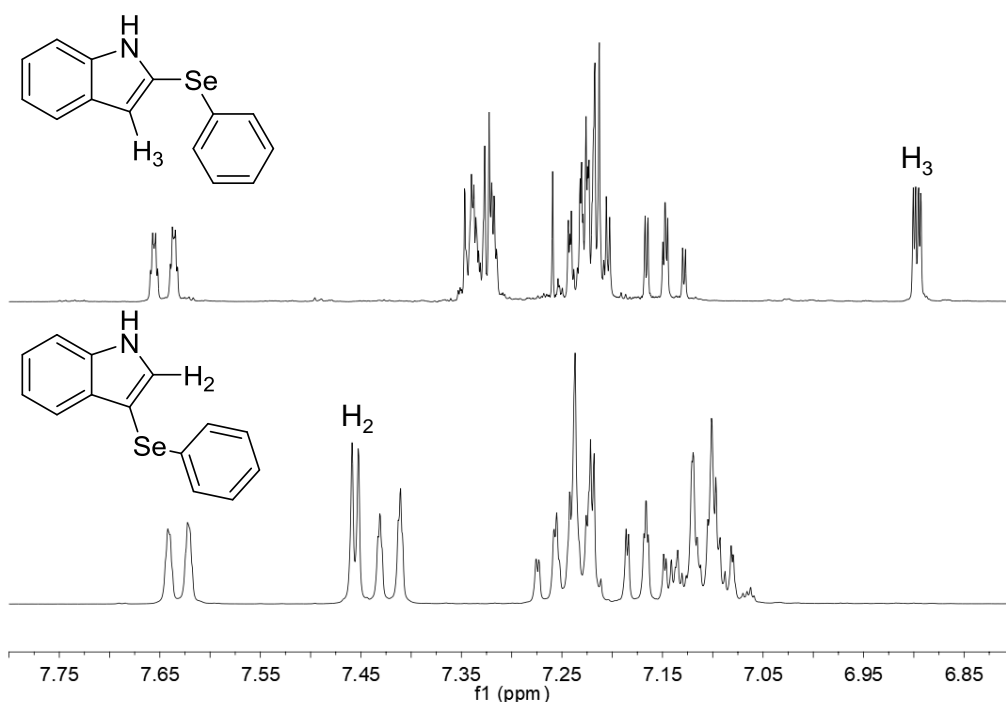


Figura 29. Comparação dos espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos **159a** e **162a**.

Outro fato interessante observado por RMN é a mudança de localização do simpleto referente ao hidrogênio do grupo NH_2 no selenoacetileno para o simpleto do grupo NH no indol. Se para o precursor, o simpleto é observado em 4,30 ppm, após a

ciclização, o simpleto é localizado em 8,16 ppm. Esses dois sinais característicos permitem o acompanhamento da reação por RMN.

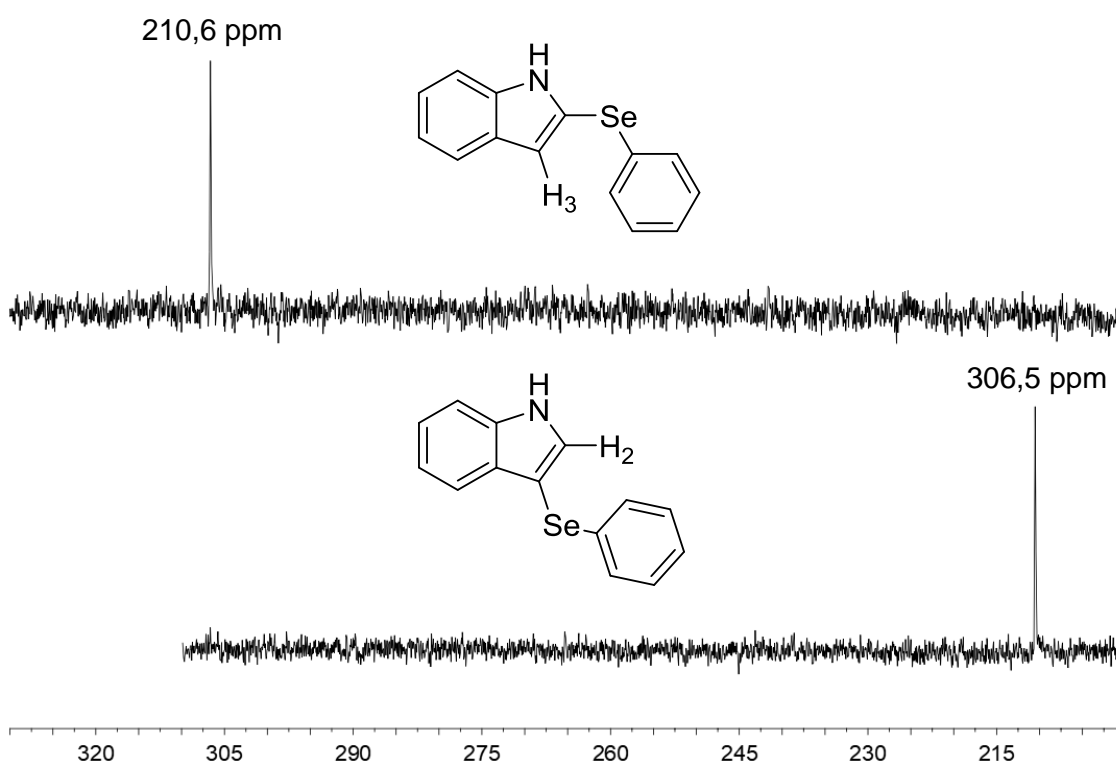


Figura 30. Comparação dos espectros de RMN de ^{77}Se (CDCl_3 , 125 MHz) dos compostos **159a** e **162a**.

Além de ressonância magnética nuclear, os compostos foram caracterizados por infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. O perfil apresentado pelos espectros de infravermelho foi semelhante para a série de indóis preparados. A Figura 31 ilustra os espectros de infravermelho de três compostos (**162a**, **162e** e **194**) que são representativos para a família. O estiramento característico de amina secundária, referente ao NH do núcleo indólico,¹³⁸ é observado em torno de 3400 cm^{-1} . Os picos relacionados com estiramentos C-H simétrico e assimétrico são observados com intensidade baixa entre $3030\text{-}3110\text{ cm}^{-1}$. Os estiramentos C=C aromático, bem como os estiramentos C-C no anel, estão presentes entre $1580\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$. Para o composto **162a**, por exemplo, esses estiramentos são observados em 1470 e 1400 cm^{-1} (C=C) e, 1580 e 1430 cm^{-1} (C-C no anel). Abaixo de 1300 cm^{-1} estão presentes os picos referentes aos modos de dobramentos C-H e =C-H no plano e fora do plano. Os estiramentos entre carbono e selênio são reportados entre $500\text{-}650\text{ cm}^{-1}$, onde a atribuição pode ser equivocada visto que outros modos vibracionais e bandas de *overtone* são também observados nessa região.

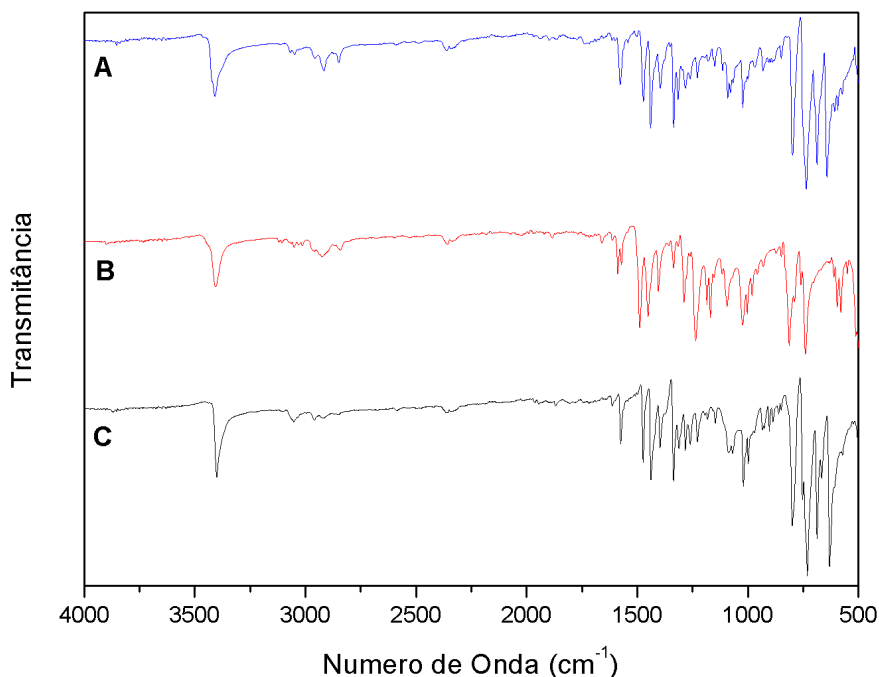


Figura 31. Espectros de infravermelho (FT-IR) dos compostos **162a**, **162e** e **194**.

Por fim, a espectrometria de massas para o composto **162a**, apresentado na Figura 32, revelou o padrão isotópico esperado para compostos que contenham selênio. Foi possível observar na região do íon molecular as diferenças de massa relacionadas aos cinco isótopos estáveis do selênio (^{76}Se , ^{77}Se , ^{78}Se , ^{80}Se e ^{82}Se). O mesmo padrão foi observado para os demais compostos.

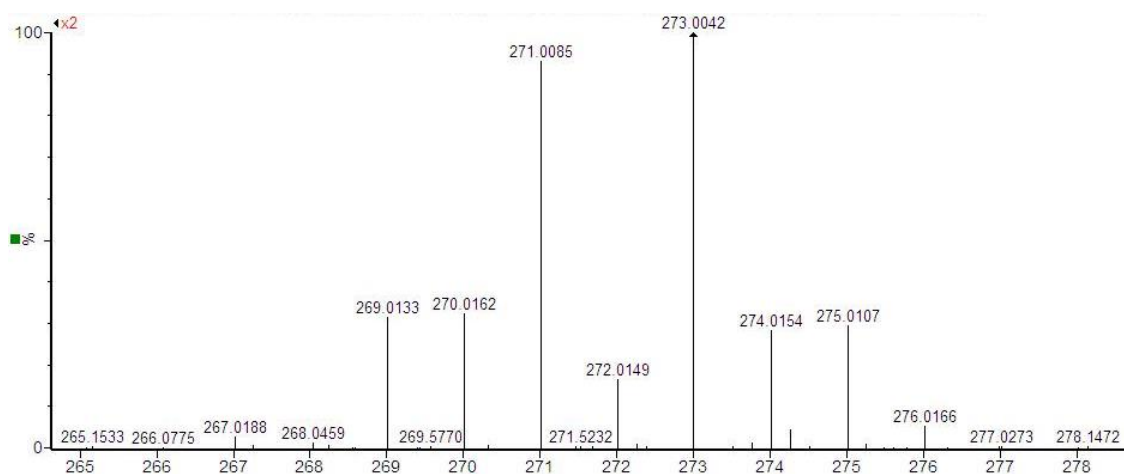


Figura 32. Espectro de massas de alta resolução do composto **162a**.

Finalizada a síntese e caracterização dos heterociclos indólicos contendo selênio, prosseguiu-se o estudo de avaliação das propriedades fotofísicas e aplicação desses compostos como sensores.

4.3 Avaliação das Propriedades Fotofísicas e Aplicação

O estudo da aplicação de um composto orgânico genérico como sensor óptico em solução para a determinação ou reconhecimento de um analito específico compreende duas etapas iniciais. Nessa premissa, o sensor óptico compreende uma unidade sinalizadora, que envolve variações nas intensidades ou na localização dos máximos nos espectros de absorção no UV-Vis ou de emissão de fluorescência. E, de uma unidade de reconhecimento molecular ou iônico, podendo essa ser também a unidade sinalizadora.

Assim, na primeira etapa, os dados espectrofluorimétricos do composto devem ser obtidos em diferentes solventes. Na segunda etapa, o estudo fotofísico deve ser realizado na presença do analito a ser identificado ou quantificado. Dessa forma, devem-se observar mudanças que promovam a variação de intensidade de fluorescência, variação de máximos de absorção e/ou emissão, surgimento de bandas adicionais de absorção e/ou emissão, supressão de fluorescência, entre outros. De um modo geral, o ideal é que o perfil fotofísico do sensor na ausência do analito seja distinguível do seu perfil na presença do analito.

Assim sendo, para o teste das moléculas sintetizadas nessa tese, o primeiro passo foi realizar as medidas de absorção na região do UV-Vis e de emissão de fluorescência dos selenilindóis para traçar o seu perfil fotofísico em solução. As estruturas selecionadas para este estudo estão presentes na Figura 33 e compreendem uma série de compostos contendo substituintes com diferentes características eletrônicas para avaliar a sua influência nas propriedades fotofísicas.

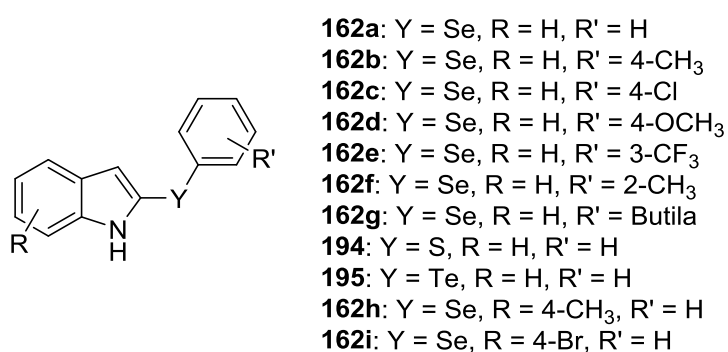


Figura 33. Série de selenilindóis investigados no estudo fotofísico.

Inicialmente, foram preparadas soluções, em diclorometano com concentração na grandeza de 10^{-5} , e realizadas as medidas de absorção na região do UV-Vis. Os

principais dados de absorção na região do UV-Vis dos compostos **162a-h** e **194/195** estão sumarizados na Tabela 13 e as respectivas curvas na Figura 34. As bandas de absorção são monotônicas e estão localizadas na região do ultravioleta, entre 225-305 nm, sendo que os máximos de absorção dos núcleos indólicos são observados entre 260-287 nm. Dentre os indóis estudados, o derivado contendo enxofre (**194**) e o derivado com substituinte alifático no selênio (**162g**) apresentaram maior deslocamento batocrômico, o que é atribuído aos efeitos de doação eletrônica e/ou de conjugação.

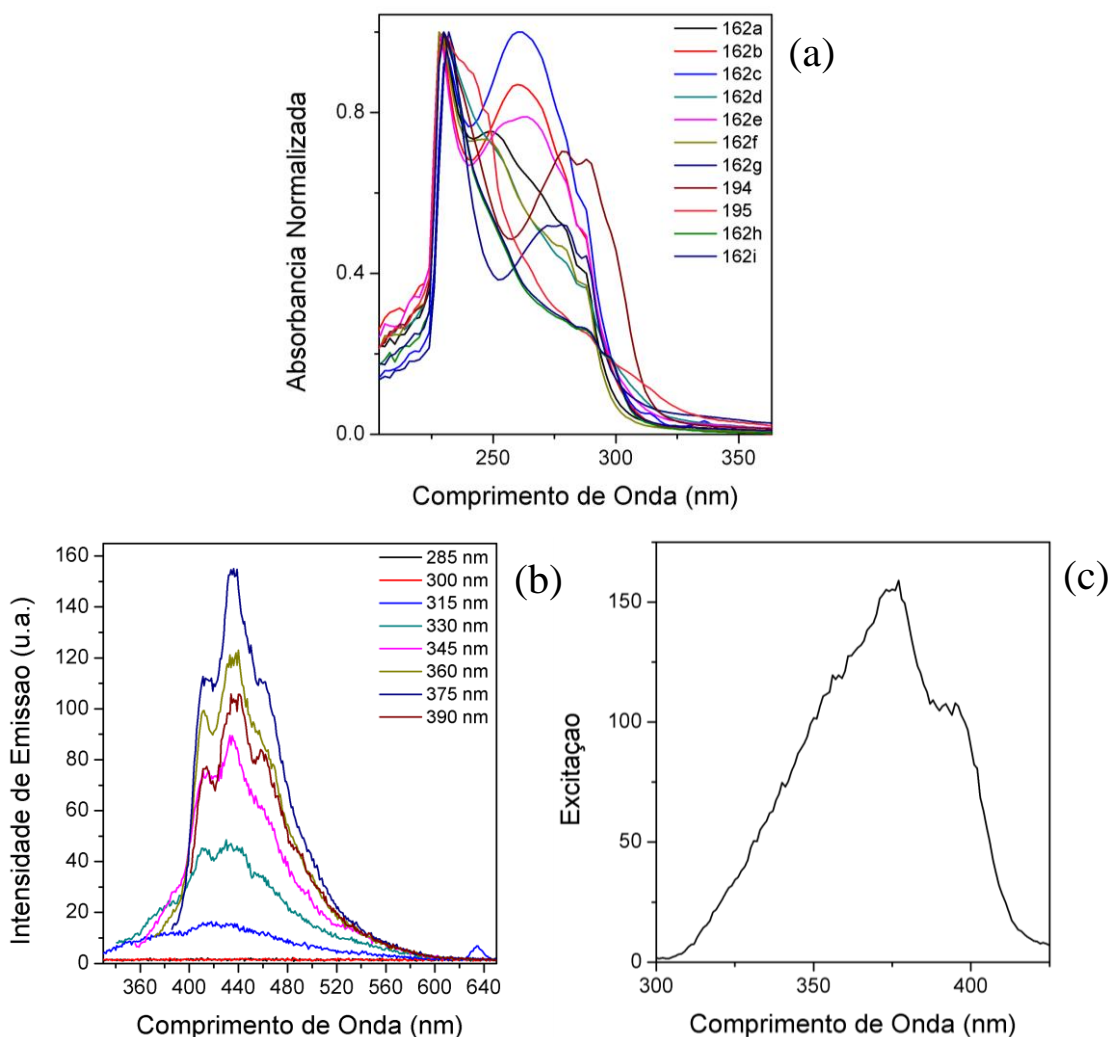


Figura 34. (a) Espectros normalizados de absorção na região do UV-Vis dos compostos **162a-h** e **194/195** (b) Espectro de emissão de fluorescência com $\lambda_{\text{ex}} = 285, 300, 315, 330, 345, 360, 375, 390$ nm, respectivamente (c) Espectro de excitação em $\lambda = 436$ nm.

Os máximos de absorção obtidos foram utilizados para medir as emissões de fluorescência dos compostos. Porém, não foi observada nenhuma emissão utilizando tanto o máximo de absorção quanto os comprimentos de onda dentro da faixa de absorção (225-305 nm). Aumentando a concentração das amostras para grandezas de

10^{-4} e 10^{-3} , constatou-se que a concentração não era responsável pela ausência de emissão. Se por um lado, os experimentos não revelaram emissão de fluorescência para os derivados **162a-h** e **194/195**, por outro, a literatura descreve a emissão de fluorescência de núcleos indólicos, bem como o seu perfil fotofísico. O aminoácido triptofano é um exemplo conhecido de indol que confere fluorescência a proteínas, por exemplo.¹³⁹ Com isso, novos experimentos de emissão de fluorescência foram realizados utilizando uma solução do composto **162b** em diclorometano com concentração de $5,0 \times 10^{-3}$ M e investigando as emissões correspondentes aos comprimentos de onda de excitação entre 285-450 nm (15 em 15 nm).

A Figura 34b apresenta os resultados do experimento de varredura onde se pode observar que a partir de 315 nm, o composto **162b** emite fluorescência com a respectiva banda centrada em 436 nm. A máxima intensidade de emissão foi observada excitando o composto em 375 nm. Com o comprimento de onda do máximo de emissão, o espectro de excitação nesse máximo ($\lambda_{ex} = 436$ nm), Figura 34c, mostra uma banda centrada em 376 nm. Considerando que não existem variações estruturais no estado excitado, o máximo de excitação, Figura 34c, corresponde ao máximo de absorção do composto, o que é corroborado pelos resultados do experimento de varredura.

Tabela 13. Dados espectroscópicos de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência dos compostos **162a-h** e **194/195**, em diclorometano.

Diclorometano				
Composto	λ_{abs}	ϵ	λ_{em}	$\Delta\lambda_{ST}$
162a	345	35	400	55
162b	376	20,4	436	60
162c	370	60	435	65
162d	376	237,9	445	69
162e	386	52	476	90
162f	348	28,4	418	70
162g	347	88,5	420	73
194	373	141,2	412	39
195	374	359,4	438	64
162h	353	11,6	424	71
162i	415	82	460	45

Os comprimentos de onda de absorção apresentados na Tabela 13 para os demais compostos foram obtidos seguindo as mesmas etapas descritas anteriormente para o composto **162b**. Primeiro, avaliando as emissões correspondentes aos

comprimentos de onda de excitação entre 285-450 nm e segundo, obtendo o comprimento de onda de absorção através do espectro de excitação.

Calculando os coeficientes de absorvidade molar (ϵ) dos compostos estudados, verifica-se que os valores situam-se entre 35-360 ($L.cm^{-1}.mol^{-1}$) indicando absorção proibida referente a uma transição do tipo $n-\pi^*$. O fato das transições eletrônicas nos indóis estudados serem proibidas, explicam as baixas emissões apresentadas mesmo em concentrações altas ($10^{-3}M$). Os espectros de emissão dos compostos investigados foram obtidos utilizando como comprimentos de onda de excitação, os respectivos máximos de absorção provenientes dos espectros de excitação. Os espectros, em diclorometano, estão apresentados na Figura 35 e os dados espectroscópicos, na Tabela 13.

As maiores intensidades de emissão, Figura 35a foram referentes aos dois exemplos com substituição no anel benzênico do indol (**162h-i**), ao exemplo substituído com enxofre (**194**), sendo esse o mais intenso, e dois exemplos com selênio, um referente ao seleneto alifático (**162g**) e outro ao seleneto aromático contendo metóxi como substituinte (**162d**). Na Figura 35b as curvas de emissão dos compostos **162a-h** e **194/195** estão normalizadas. Em comparação ao indol **162a** ($\lambda_{em} = 400$ nm), todos os compostos apresentaram deslocamento batocrômico onde o maior deslocamento foi apresentado pelo **162e** (76 nm), seguido do composto **162i** (60 nm). Os comprimentos de onda de emissão situaram-se na região do violeta-azul, entre 400-476 nm onde, de maneira geral, o máximo de emissão se localizou em torno de 430 nm.

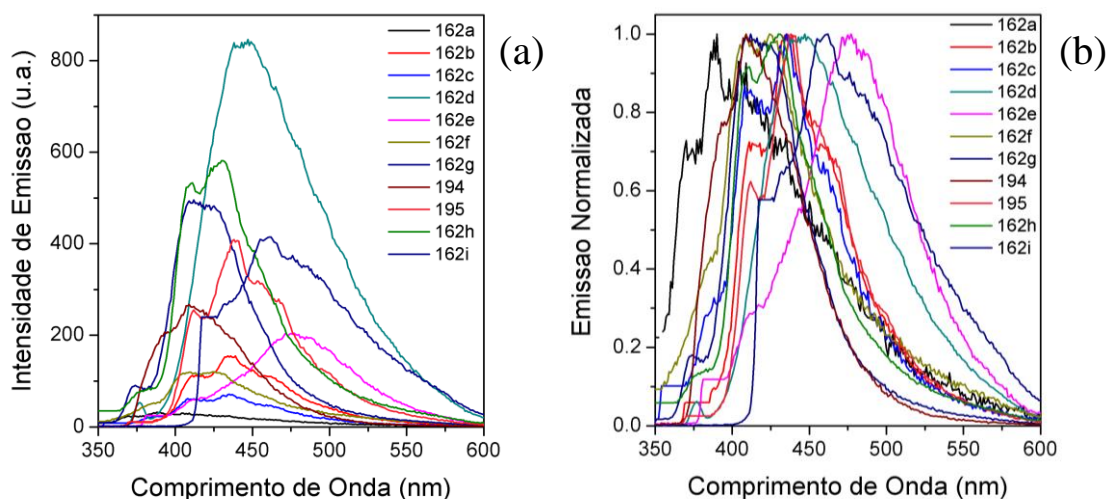


Figura 35 (a) Espectros de emissão de fluorescência dos compostos **162a-h** e **194/195** em diclorometano (b) Espectro normalizado de emissão de fluorescência dos compostos **162a-h** e **194/195**.

As emissões de fluorescência dos compostos **162a-d** foram também analisadas em ciclohexano, etanol e acetonitrila. Os espectros são apresentados na Figura 36 e os dados espectroscópicos, na Tabela 14. De um modo geral, os compostos não apresentaram solvatocromismo no estado excitado e a mesma tendência de deslocamento em diclorometano foi observada nos demais solventes. A emissão de fluorescência do derivado **162a** está deslocada para o azul enquanto a do **162d** está deslocada para o vermelho. Os derivados com substituinte metil (**162b**) e cloro (**162c**) apresentaram perfis de emissão semelhantes nos quatro solventes. Além disso, as análises de absorção na região do UV-Vis foram realizadas, para os exemplos **162a-d**, e como observado anteriormente, em diclorometano, a excitação nos respectivos máximos de absorção não resultou em emissão de fluorescência.

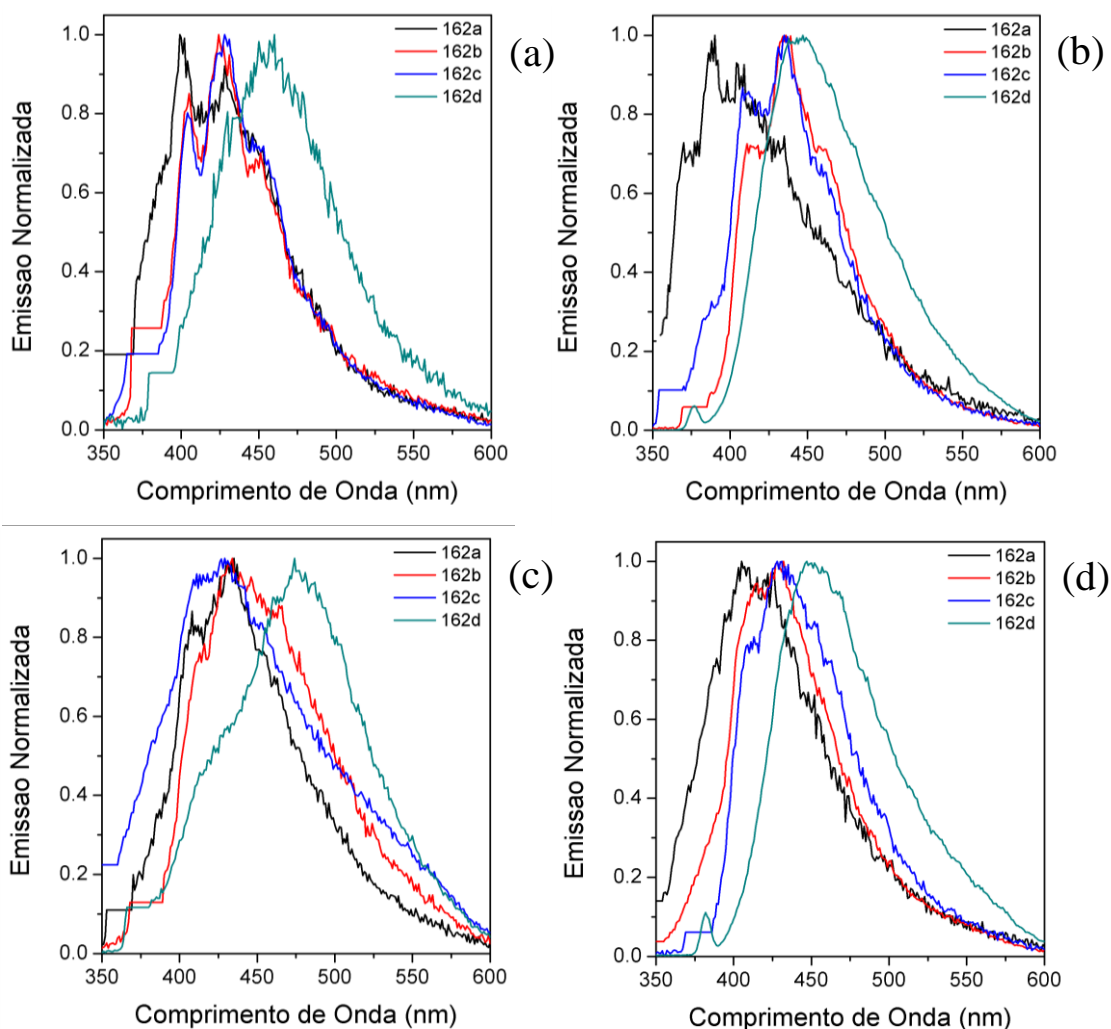


Figura 36. Espectro de emissão de fluorescência dos compostos **162a-d** em: (a) ciclohexano (b) diclorometano (c) etanol (d) acetonitrila.

Tabela 14. Dados espectroscópicos de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência dos compostos **162a-d** em diferentes solventes.

Solvente	Composto	λ_{abs}	λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$
C_6H_{12}	162a	355	410	55
	162b	373	425	52
	162c	372	427	55
	162d	382	450	68
DCM	162a	345	400	55
	162b	376	436	60
	162c	370	435	65
	162d	376	445	69
EtOH	162a	360	425	65
	162b	350	435	85
	162c	350	425	75
	162d	370	475	95
MeCN	162a	341	415	74
	162b	345	422	77
	162c	372	430	58
	162d	380	450	70

Como a concentração das soluções nas análises de emissão de fluorescência foi 10^{-3}M , sendo que usualmente são utilizadas concentrações menores, em torno de 10^{-5}M , um estudo de diluição foi realizado para verificar se a emissão de fluorescência observada não seria proveniente de agregados formados em solução. Para isso, as soluções com concentração 10^{-3}M foram diluídas, analisando cada diluição. O processo foi repetido sequencialmente ao ponto que a intensidade de fluorescência tendesse a zero. As curvas do estudo de diluição dos compostos **162b** e **162d** estão presentes na Figura 37. O mesmo estudo foi realizado para os demais compostos e esses apresentaram o mesmo comportamento dos dois exemplos ilustrados.

Nos dois casos, a diluição causa a atenuação da emissão de fluorescência sendo que o perfil de emissão, independente da diluição, segue o mesmo. Se a emissão fosse relacionada a agregados, à medida que a amostra fosse sendo diluída, haveria desagregação e seria esperado que a diluição causasse o deslocamento da banda de emissão ou modificasse o seu perfil. As curvas dos dois experimentos foram normalizadas (Figura 37b e 37d) mostrando que não há deslocamento para maiores ou menores comprimentos de onda, nem mudança no perfil das curvas. Assim, foi descartado os efeitos de agregação na emissão de fluorescência dos compostos.

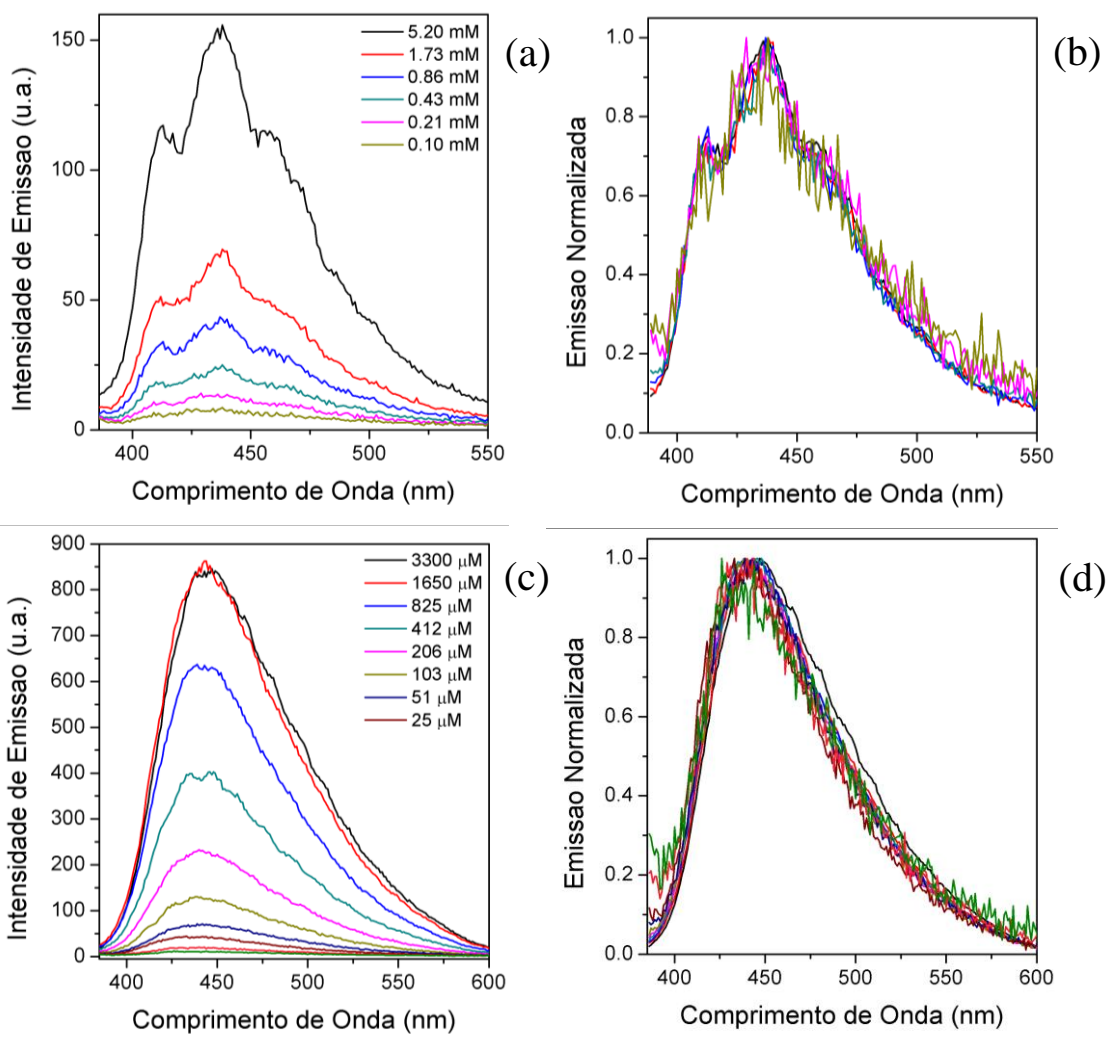


Figura 37. Estudo de diluição do composto **162b** (a-b) e do composto **162d** (c-d) em diclorometano.

A Figura 38 mostra a comparação entre os três calcogênios, enxofre (**194**), selênio (**162a**) e telúrio (**195**) substituídos no anel indólico. Desconsiderando efeitos de concentração, observa-se que a banda de emissão do composto com telúrio está mais deslocada para o vermelho, seguido de selênio e enxofre, mostrando que para os indóis estudados, o telúrio possui maior conjugação com o heterociclo indólico. Dentre os calcogênios, a maior intensidade de emissão foi referente ao composto **194**, com enxofre. Na análise de emissão desse composto, a abertura do obturador, no equipamento, teve que ser ajustada para não haver saturação do sinal. Destaca-se que a intensidade de emissão do composto **194** é maior que a do **195**, ao contrário do que indica a Figura 38a, porque o equipamento foi ajustado para não haver saturação. Seguindo a ordem, o derivado de telúrio apresenta maior intensidade de emissão do que o derivado de selênio.

Se fosse considerado o efeito do átomo pesado, que causa um aumento da população do estado triplete e, com isso, a redução da fluorescência, era esperado que o telúrio apresentasse baixa intensidade de emissão, semelhante ao observado para o selênio. Além disso, relatos na literatura para selenofenos e telurofenos e indacenos contendo selênio e telúrio mostram que os rendimentos quânticos de cruzamento intersistemas para o telúrio são maiores que para o selênio.¹⁴⁰ Porém, o que se observa é que a emissão de fluorescência para o **195** é consideravelmente mais intensa do que para o análogo **162a**.

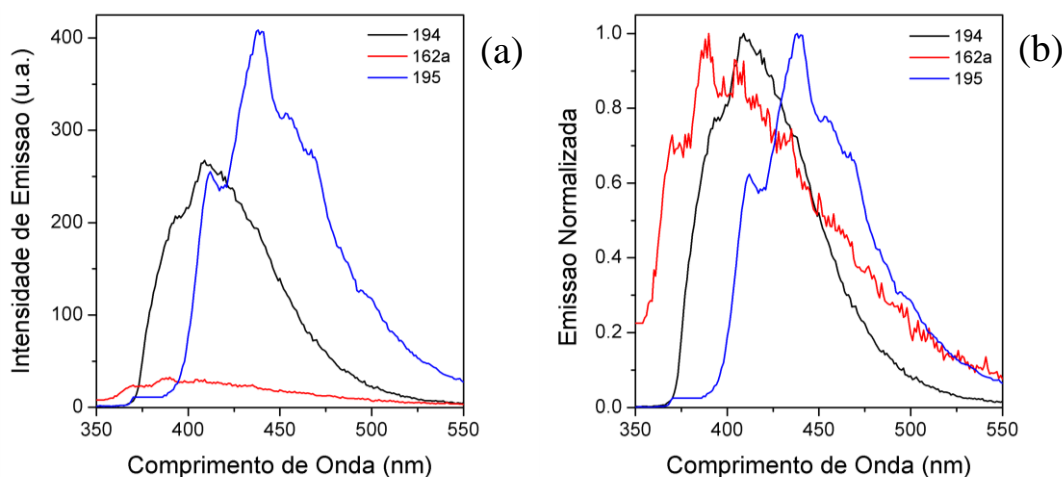
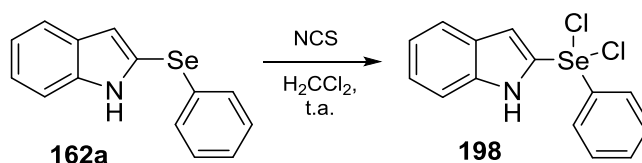


Figura 38. Espectros de (a) emissão de fluorescência e (b) emissão normalizada de fluorescência dos compostos **162a**, **194** e **195**.

Para realizar atribuições inequívocas para os fenômenos observados, seriam necessários cálculos teóricos. Contudo, os resultados indicam que o telúrio não afeta o sistema eletrônico cromofórico, ao contrário do selênio que causa a redução da emissão de fluorescência. Nesse contexto, estudos anteriores descreveram, que após oxidados, compostos de selênio passaram a emitir fluorescência ou tiveram a sua emissão intensificada. Sendo assim, um experimento qualitativo foi realizado adicionando *N*-clorosuccinimida (NCS) a uma solução do composto **162a**, em diclorometano, avaliando o comportamento fotofísico das espécies em solução. O NCS promove a reação de halogenação do selênio, Esquema 71, onde o objetivo do experimento era avaliar essa mudança química do átomo de selênio na emissão de fluorescência do composto resultante **198**.



Esquema 71. Halogenação do selenilindol **162a** com NCS.

A Figura 39 apresenta os resultados da adição de *N*-clorosuccinimida à solução do composto **162a**. Após a adição de dois equivalentes do reagente, se observa o aumento da intensidade da banda de emissão acompanhado do deslocamento batocrômico da respectiva banda. Embora o experimento envolva uma reação química que demanda mais tempo, as análises realizadas logo após a adição do NCS revelaram a formação de espécies que apresentam maior intensidade de emissão com o máximo deslocada para o vermelho. Com esse resultado, a hipótese inicial é que a modificação química no selênio pode ter influenciado o comportamento fotofísico da espécie formada através da (i) diminuição da população do estado triplete, aumentando a emissão, ou (ii) da modificação da geometria fazendo com que o selênio não participe do sistema cromofórico ou (iii) do aumento da conjugação na molécula, entre outros fatores.

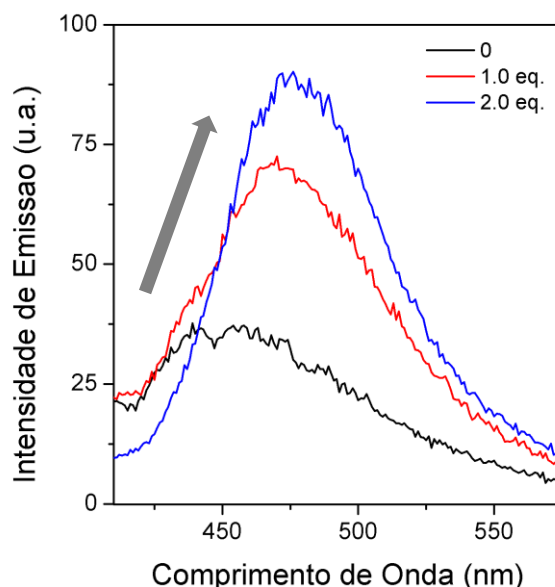


Figura 39. Influência da adição de *N*-clorosuccinimida no perfil de emissão de fluorescência do composto **162a**.

Se por um lado, faltam dados para explicar os fenômenos observados, por outro, o experimento mostrou que o composto **162a** pode ser utilizado para identificar analitos que promovam alguma modificação química ou eletrônica no átomo de selênio. Dessa

forma, foram realizados experimentos para identificação de metais em solução, esperando a formação de complexos entre o metal e o selênio, e de peróxidos, na tentativa de promover a oxidação do **162a** no respectivo selenóxido.

Os metais testados foram prata (I), chumbo (II), cobre (II), mercúrio (II) e níquel(II) onde foram empregadas soluções dos respectivos nitratos metálicos, em acetonitrila. A padronização do ânion elimina os efeitos de contra-íon nos experimentos de identificação dos cátions metálicos. Inicialmente, é realizado um pré-ensaio adicionando cinco equivalentes do metal observando o comportamento fotofísico resultante. Dentre os metais investigados, cobre (II) e níquel (II) apresentaram mudanças no perfil fotofísico na presença do cátion.

Na Figura 40, são apresentados os espectros de emissão de fluorescência das soluções do composto **162a** contendo de 0-1,7 equivalentes de cobre (II) utilizando como comprimento de onda de excitação 345 nm (Fig. 40a), 395 nm (Fig. 40b) e 420 nm (Fig. 40c). Foram escolhidos esses três comprimentos de onda, pois 345 nm é o comprimento de onda de absorção do composto **162a**, 395 nm é o comprimento de onda de absorção do complexo, onde o valor foi obtido por varredura visto que a complexação não alterou o espectro de absorção e, por fim, em 420 nm, o composto **162a** não apresenta emissão e portanto, as emissões observadas são unicamente do complexo formado.

Na Figura 40a, a medida que a concentração do níquel em solução aumenta, o máximo de emissão é deslocado para o vermelho, de 400 nm para 470 nm, com a atenuação da sua intensidade. Nesse caso, não é observada unicamente a atenuação da banda em 400 nm, que indica a conversão do composto 162a livre em solução para a sua forma complexada, pois o complexo também apresenta absorção em 345 nm. Dessa forma, o espectro de emissão de fluorescência utilizando $\lambda_{ex} = 345$ nm apresenta as emissões tanto do complexo quanto do indol livre. Na Figura 40b, o perfil observado é o deslocamento batocromico da curva com a intensificação da banda de emissão, que indica o aumento da concentração do complexo em solução. A Figura 40c, como mencionado anteriormente, as análises foram realizadas em um comprimento de onda que o indol **162a** não apresenta emissão, logo as bandas observadas são referentes aos complexos com níquel.

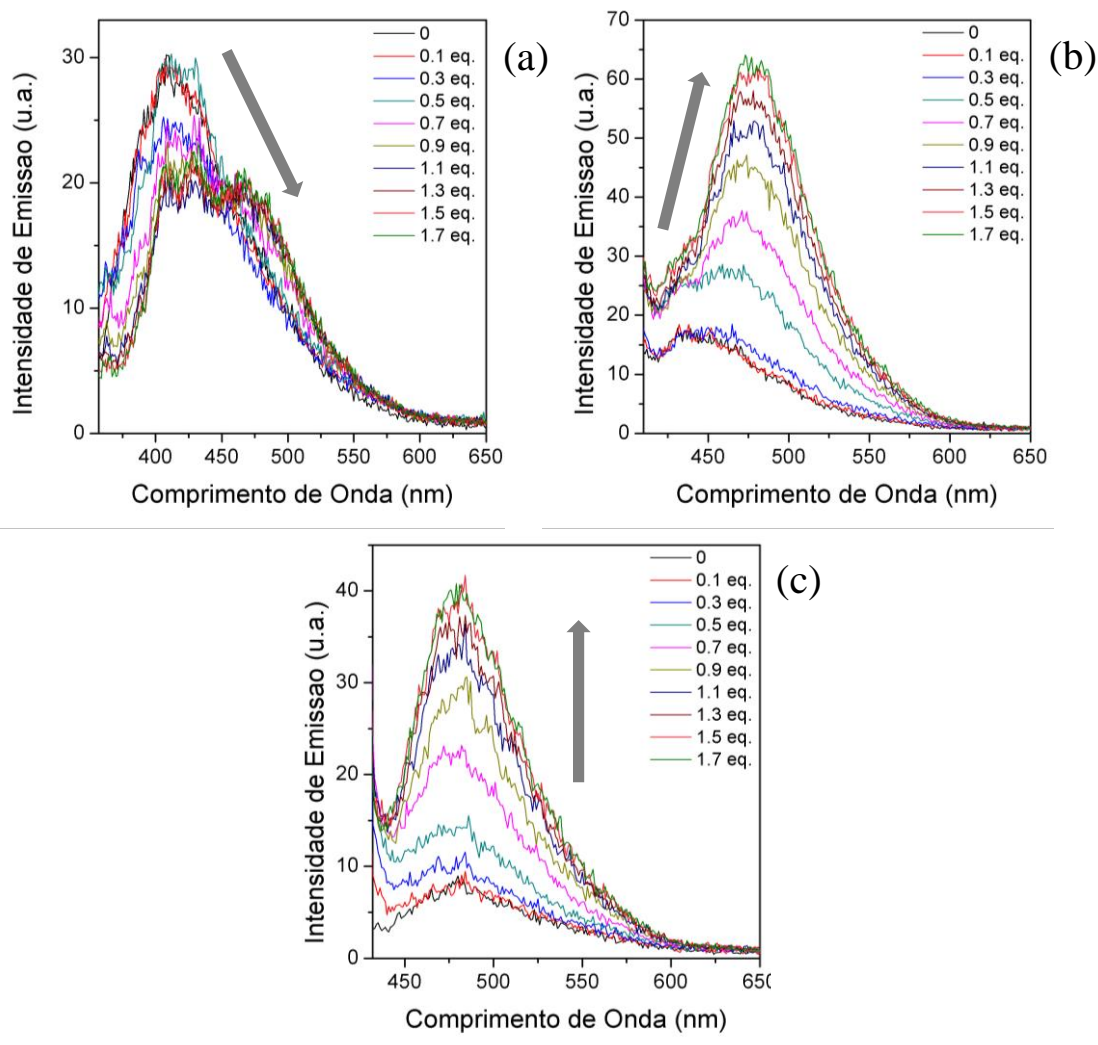


Figura 40. Espectros de emissão de fluorescência do experimento de titulação com níquel (II) utilizando $\lambda_{ex} =$ (a) 345 nm, (b) 395 nm e (c) 420 nm.

No caso das análises de identificação de cobre (II), se observou nos estudos preliminares, que o complexo era formado ao longo do tempo. Portanto, após a primeira adição de cobre (0,02 eq.), foram realizadas análises de emissão de fluorescência ao ponto que a intensidade permanecesse constante, o que ocorreu após 4 minutos. A segunda adição de cobre (0,04 eq.) resultou, inicialmente, na atenuação da intensidade de emissão de fluorescência e ao longo do tempo, a intensidade de emissão foi sendo reestabelecida. Além disso, a presença de uma segunda banda de emissão em 485 nm é confirmada. A intensidade de fluorescência após a terceira e quarta adição de cobre foi permanecendo constante, ao passo que, na quinta adição não houve mais variação. Adicionados 0,1 eq. de cobre, o perfil de emissão observado foi de dupla emissão de fluorescência na região do verde-azul e esse perfil permaneceu inalterado mesmo com novas adições de cobre a solução do corante.

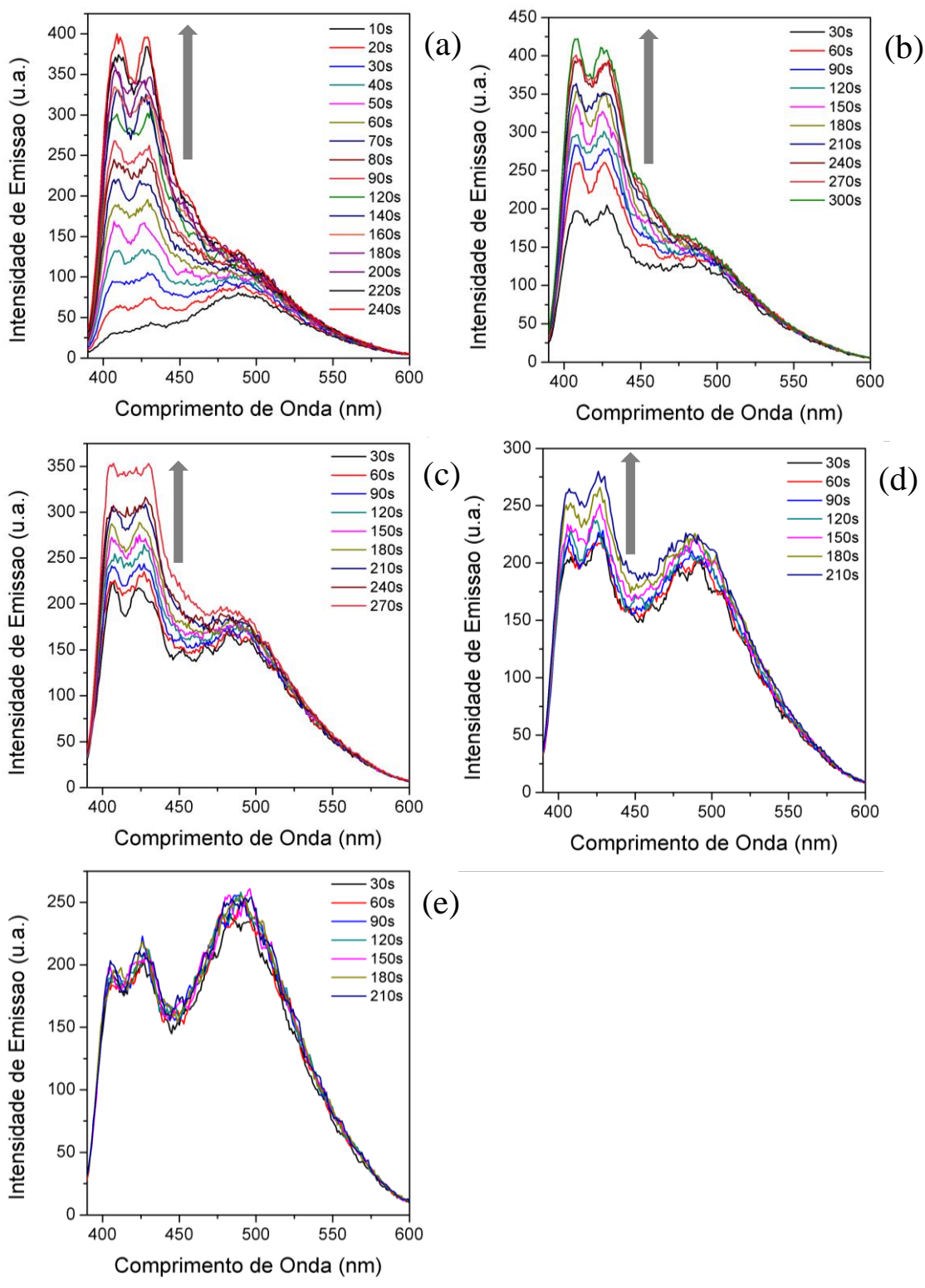


Figura 41. Espectros de emissão de fluorescência utilizando como excitação $\lambda = 380$ nm com a adição de (a) 0,02 eq. (b) 0,04 eq. (c) 0,06 eq. (d) 0,08 eq. e (e) 0,1 eq. de cobre (II).

Ao término dos estudos de complexação, uma evidência colorimétrica reforça a formação dos complexos em solução. Enquanto a adição de cobre tornou a solução do

indol **162a** amarela, a adição de níquel resultou em uma solução avermelhada. A Figura 42 ilustra as mudanças de coloração da solução do corante **162a**. Ressalta-se que as respectivas soluções dos cátions são incolores.

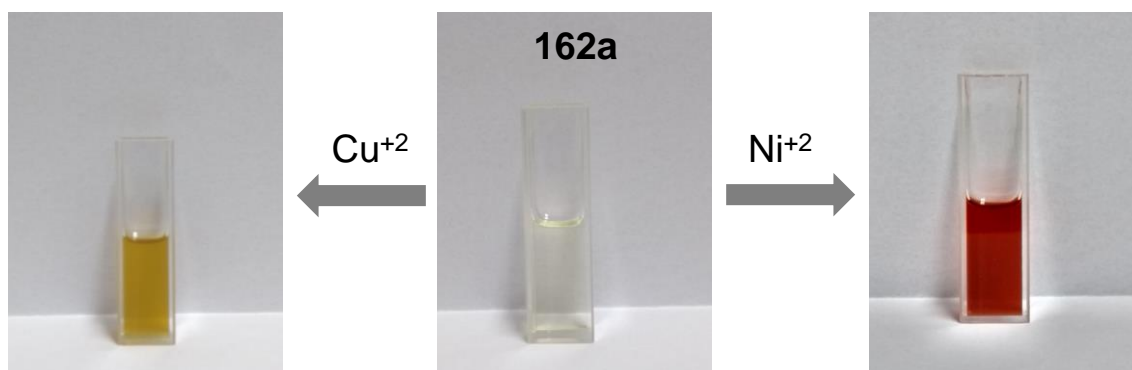
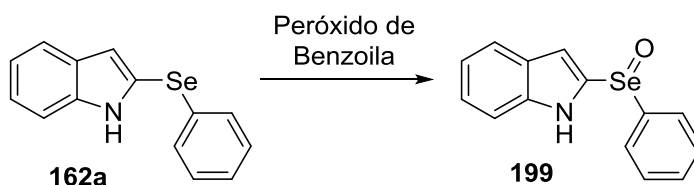


Figura 42. Coloração das soluções após a adição dos cátions metálicos.

Por fim, foi testada a aplicação do indol **162a** na identificação de peróxidos em solução. Como o ensaio envolve uma reação química, Esquema 72, foram adicionados 4 equivalentes de peróxido de benzoila à solução do corante **162a**, em diclorometano, e analisada a emissão de fluorescência de 1-60 minutos. Os espectros obtidos são apresentados na Figura 43.



Esquema 72. Adição de peróxido de benzoila a solução do composto **162a** em diclorometano.

Ao longo do experimento, é observado o contínuo aumento da intensidade de emissão que é atribuída ao composto **199**. Os resultados obtidos são semelhantes aos resultados reportados para outros derivados de selênio onde a oxidação do calcogênio é acompanhada da intensificação da fluorescência. A explicação para o fenômeno está relacionada aos níveis energéticos dos orbitais no sistema cromofórico. Os autores relatam que o orbital HOMO do seleneto (doador eletrônico) possui energia semelhante e orientação com o orbital HOMO do fluoróforo, sendo que a energia do orbital do doador é maior que a do receptor. Conseqüentemente, quando o fluoróforo é fotoexcitado, a transferência eletrônica intramolecular é favorecida o que causa o desaparecimento da emissão de fluorescência. O elétron que passou para o estado

eletrônico excitado, decai de forma não radiativa. Entretanto, após a oxidação, o HOMO do selenóxido é estabilizado e fica com energia inferior ao HOMO do fluoróforo, assim a transferência eletrônica intramolecular é desfavorecida e o fluoróforo passa a emitir fluorescência.

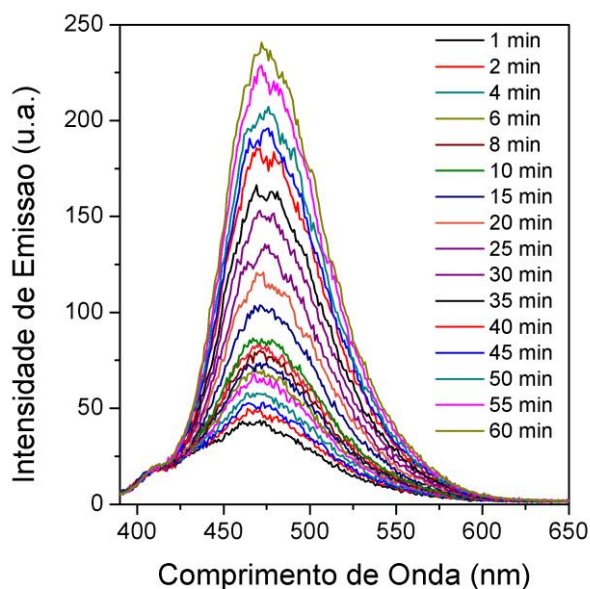


Figura 43. Espectros de emissão de fluorescência, após a adição de peróxido de benzoíla, em tempos entre 1-60 min.

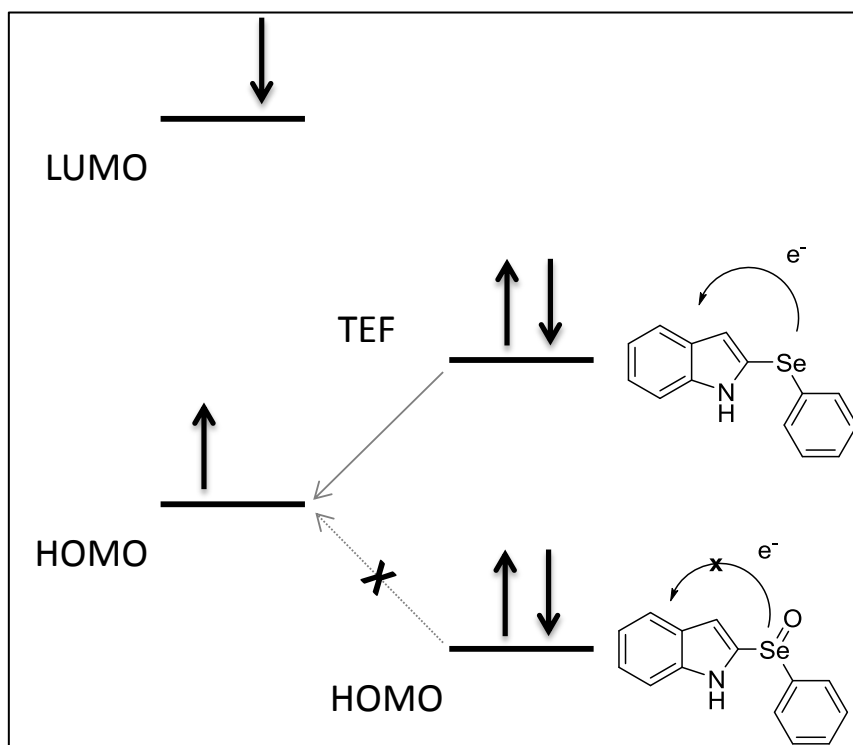


Figura 44. Diagrama energético para a reação de oxidação do composto **162a**.

5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos gerais e específicos do presente projeto, pode-se concluir que:

A obtenção regioselectiva de selenilindóis foi possível utilizando os mesmos materiais de partida, alcinos terminais e disselenetos orgânicos, porém através de intermediários diferentes. Enquanto a conversão de selenoacetilenos levou à formação de 2-selenilindóis, através de ciclização térmica sem a necessidade de catalisador, a obtenção de 3-selenilindóis foi realizada por meio de ciclização de 1,2-bisarilselenil alcenos catalisada por base forte.

O escopo reacional e os rendimentos obtidos mostram que o protocolo de síntese dos 2-selenilindóis é versátil e atinge os produtos finais com a eficiência desejada. Além disso, a preparação de selenilindóis a partir de 1,2-bisarilselenil alcenos mostrou mais uma aplicação sintética para esses compostos. A caracterização dos compostos por técnicas espectroscópicas uni e bidimensionais e técnicas espectrométricas permitiu a confirmação das estruturas dos dois regioisômeros.

A aplicação de arilselenilpirazóis como ligante para cobre (I) na reação de acoplamento entre alcinos terminais e disselenetos orgânicos mostrou excelente quimiosseletividade, rendimentos e escopo reacional. Foi possível determinar o mecanismo de reação através da caracterização de intermediários reacionais envolvendo o complexo catalítico. A presença de substituintes com caráter doador no anel pirazólico exerceu maior influência na atividade catalítica do complexo em comparação com a funcionalização do seleneto arílico.

Por fim, os 2-selenilindóis foram aplicados como sensores ópticos em solução para níquel (II) e cobre (II). Para níquel, foi possível identificar uma nova banda de emissão de fluorescência relacionada à formação de um complexo associado à mudança colorimétrica da solução do corante para o vermelho. No caso do cobre, se observou uma mudança no perfil de emissão após a adição do cátion metálico, onde o complexo formado passou a emitir fluorescência na região do verde-azul. Por fim, a identificação de peróxidos em solução, via processo oxidativo, forneceu indícios a respeito da baixa intensidade de fluorescência apresentada pelo indóis contendo selênio. O aumento da emissão, após a oxidação, pode estar correlacionado com a inibição de transferência eletrônica fotoinduzida.

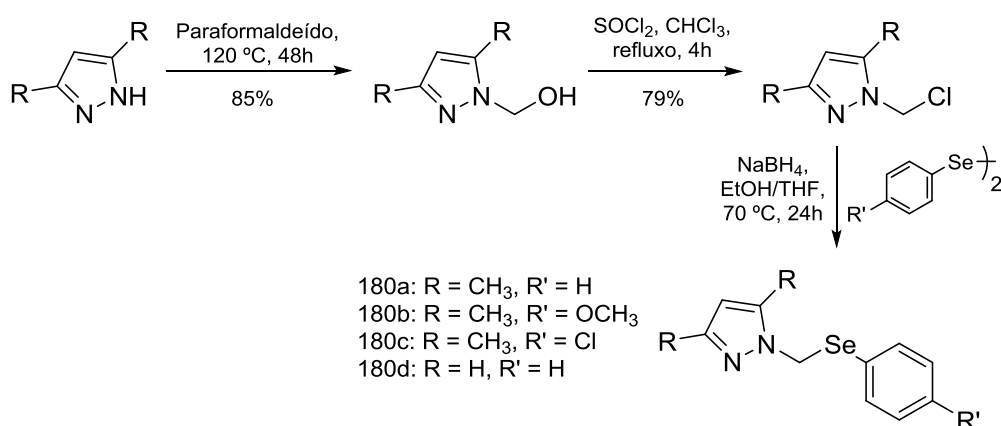
6. EXPERIMENTAL

6.1 Materiais e Métodos

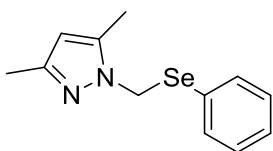
Os solventes de grau analítico e reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos de fonte comercial e utilizados sem nenhum procedimento de purificação, salvo quando indicado, onde foram empregados métodos clássicos¹⁴¹ discutidos a seguir. Dimetilsulfóxido (DMSO) foi refluxado junto a hidreto de cálcio sob argônio e armazenado sob peneira molecular 4A. Trietilamina foi destilada de hidróxido de potássio (KOH) e armazenado sob KOH. Tetraidrofurano (THF) foi refluxado junto a sódio metálico/Benzofenona e utilizado imediatamente após retirada do sistema de destilação. As reações sob atmosfera inerte foram realizadas flambando o sistema sob fluxo de argônio. A purificação por cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel 60 (230-400 mesh). As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada utilizando placas de alumínio com 0,2 mm de sílica gel 60 F-254 e reveladas em vanilina. Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos em espectrômetro Varian VNMRs 400 e Agilent DD2 operando em frequências de 400 e 100 MHz ou 500 e 125 MHz, respectivamente. Os dados dos espectros de RMN foram descritos da seguinte forma: deslocamento químico, relatado em δ (ppm) relativo ao tetrametilsilano (padrão interno, $\delta = 0$), multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto e m = multiplete), constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz) e número de hidrogênios deduzido da integral relativa. As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas em um equipamento Waters Synapt HDMS Micro - QTOF operando em modo ESI (*Electron Spray Ionization*). As soluções utilizadas nas análises foram preparadas em acetonitrila na concentração de 10 μ M. Os espectros no infravermelho por transformada de Fourier foram realizados no espectrômetro Bruker - Alpha P. Os espectros foram obtidos no modo ATR utilizando um cristal de seleneto de zinco (ZnSe). As reações fotoinduzidas foram realizadas empregando uma lâmpada comercial fluorescente compacta de 40 W da marca Taschibra, modelo E-27.

6.2 Procedimentos Gerais de Síntese

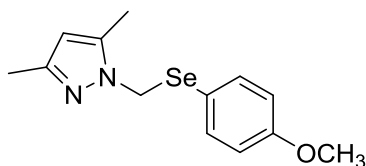
6.2.1 Procedimento geral de síntese dos ligantes arilselenilpirazól (180a-d)



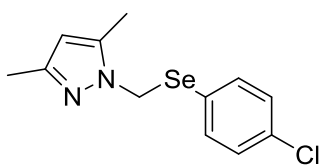
Etapa 1: Em um tubo selado, foram misturados 3,5-dimetilpirazól (1,92 g, 20,0 mmol) e paraformaldeído (0,60 g, 20,0 mmol) e a mistura sólida foi aquecida a 120 °C por 48h. O produto 1-(2-hidroximetil)-3,5-dimetilpirazól sublima e é coletado pelas paredes do tubo selado. Sólido branco. Rendimento = 85%. **Etapa 2:** Em um balão bitubulado, flambado e sob atmosfera de argônio, solubilizou-se 1-(2-hidroximetil)-3,5-dimetilpirazól (1,0 g, 8,0 mmol) em clorofórmio (30 mL) e a mistura foi resfriada a 0 °C. A essa solução foi adicionado, gota-a-gota, cloreto de tionila (1,15 mL, dissolvido em 15 mL de CHCl₃). A mistura final permaneceu em refluxo por 4 horas. Ao término, o sólido formado foi filtrado e lavado com éter etílico. O produto 1-(2-clorometil)-3,5-dimetilpirazól foi obtido com 79% como um sólido branco. **Etapa 3:** Em um balão, flambado e sob atmosfera de argônio, foram adicionados o dicalcogeneto de arila (1,5 mmol), etanol (5,0 mL) e THF (15,0 mL). Em seguida, adicionou-se NaBH₄ (0,126 g, 3,3 mmol) e agitou-se, a temperatura ambiente, até que a reação ficasse incolor. Após, adicionou-se 1-(2-clorometil)-3,5-dimetilpirazól (0,317 g, 2,0 mmol, dissolvido em 5,0 mL de etanol). A reação foi agitada, a 70 °C, por 24 horas. A reação foi diluída com diclorometano (50 mL) e lavada com água (2 x 30 mL). Removido o solvente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e hexano/acetato de etila (90:10).



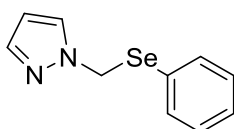
1-((fenilselenil)metil)-3,5-dimetilpirazole (180a): Rendimento = 82%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,49-7,42 (m, 2H); 7,29-7,21 (m, 3H); 5,74 (s, 1H); 5,39 (s, 2H); 2,19 (s, 3H); 1,86 (s, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,7; 139,7; 135,7; 129,1; 128,4; 128,0; 106,2; 45,1; 13,6; 10,8.



1-((4-metoxifenilselenil)metil)-3,5-dimetilpirazole (180b): Rendimento = 77%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 5,27 (s, 2H); 5,70 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,80 (s, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 160,1; 148,5; 139,6; 137,9; 118,1; 114,6; 106,05; 55,2; 45,3; 13,6; 10,7.



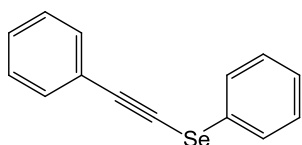
1-((4-clorofenilselenil)metil)-3,5-dimetilpirazole (180c): Rendimento = 57%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,29 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 5,74 (s, 1H); 5,35 (s, 2H); 2,16 (s, 3H); 1,91 (s, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,9; 139,8; 137,2; 135,1; 129,4; 126,4; 106,6; 45,2; 13,8; 11,1.



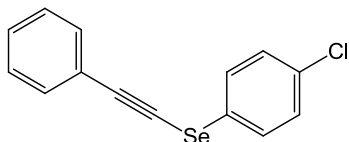
1-((fenilselenil)metil)pirazole (180d): Rendimento = 68%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,49-42 (m, 2H); 7,29-7,21 (m, 3H); 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,19 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 5,52 (s, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 140,2; 134,8; 129,2; 129,1; 128,3; 128,2; 106,3; 48,8.

6.2.2 Procedimento geral de síntese dos selenoacetilenos 32

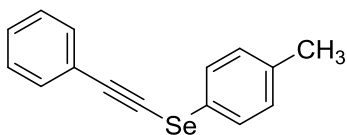
Em um tubo de Schlenk foram adicionados, sob agitação e na respectiva ordem, DMSO (2 mL), fenilacetileno (120 mg, 1,0 mmol, dissolvido em 0,2 mL de DMSO), respectivo dicalcogeneto (1,0 mmol), Carbonato de Césio (650 mg, 1 mmol), ligante selenilpirazol **L1** (13 mg, 0,05 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol). A reação permaneceu sob agitação, a temperatura ambiente, por 25 min. Ao término, adicionou-se água (15 mL) e extraiu-se o bruto reacional com acetato de etila (3x25 mL). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e hexano/acetato de etila (99:1).



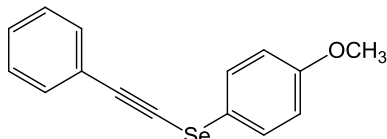
1-fenilseleno-2-fenilacetileno (32a): Rendimento = 87%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,59-7,57 (m, 2H); 7,50-7,48 (m, 2H); 7,33-7,23 (m, 6H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 131,7; 129,5; 128,9; 128,8; 128,5; 128,3; 127,0; 123,1; 102,9; 66,1.



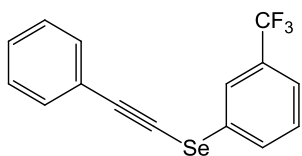
1-(4'-clorofenil)seleno-2-fenilacetileno (32b): Rendimento = 81%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,51-7,46 (m, 4H); 7,34-7,31 (m, 3H); 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 138,8; 131,7; 129,4; 129,0; 128,8; 126,9; 120,0; 103,1; 68,1.



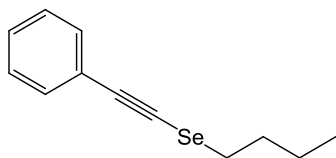
1-(4'-metilfenil)seleno-2-fenilacetileno (32c): Rendimento = 82%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,48-7,46 (m, 4H); 7,32-7,30 (m, 3H); 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 137,2; 131,6; 130,3; 129,4; 128,4; 128,2; 124,8; 123,2; 102,2; 69,7; 21,0.



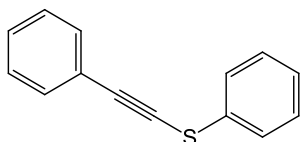
1-(4'-metóxi fenil)seleno-2-fenilacetileno (32d): Rendimento = 76%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,47-7,44 (m, 2H); 7,31-7,30 (m, 3H); 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 159,4; 131,8; 131,6; 128,3; 128,2; 123,2; 118,3; 115,3; 101,5; 70,3; 55,3.



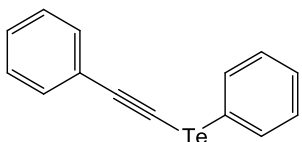
1-(3'-trifluorometilfenil)seleno-2-fenilacetileno (32e): Rendimento = 44%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,56 (dd, J = 8,9; 5,1 Hz, 2H); 7,50-7,44 (m, 2H); 7,34-7,33 (m, 3H); 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 2H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 131,6; 131,0 (q, J = 32,0 Hz); 129,7; 129,4; 128,2; 127,4; 126,9; 125,3 (q, J = 3,8 Hz); 123,9 (q, J = 272,2 Hz); 102,5; 69,2.



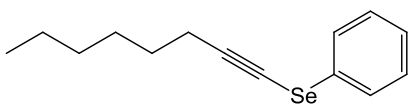
1-butilseleno-2-fenilacetileno (32g): Rendimento = 51%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,43-7,39 (m, 2H); 7,30-7,26 (m, 3H); 2,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,85 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,48 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 131,4; 128,2; 127,9; 123,6; 99,3; 70,5; 32,2; 29,3; 22,4; 13,5.



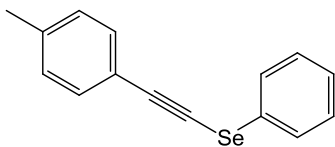
1-feniltio-2-fenilacetileno (183): Rendimento = 88%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,47-7,44 (m, 4H); 7,30-7,14 (m, 6H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 133,4; 132,3; 129,9; 129,8; 129,0; 128,9; 126,7; 123,4; 98,6; 76,2.



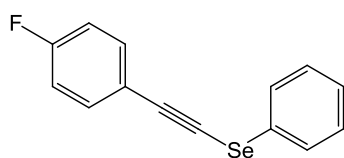
1-fenilteluro-2-fenilacetileno (184): Rendimento = 38%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,78-7,63 (m, 2H); 7,46-7,39 (m, 2H); 7,32-7,15 (m, 6H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 137,8; 134,9; 131,8; 129,6; 128,5; 128,1; 127,8; 123,2; 113,1; 47,6.



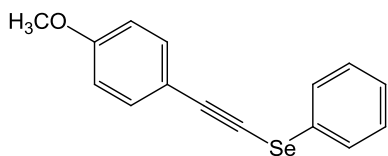
1-fenilseleno-2-hexilacetileno (32h): Rendimento = 73%. Óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,52 - 7,51 (m, 2H); 7,30 - 7,25 (m, 3H); 2,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,60 - 1,55 (m, 2H); 1,48 - 1,26 (m, 6H); 0,90 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 129,3; 129,3; 128,5; 126,6; 104,8; 57,3; 31,3; 28,6; 28,5; 22,55; 20,5; 14,0.



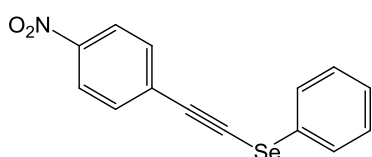
1-fenilseleno-2-(4-metilfenil)acetileno (32i): Rendimento = 42%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,58-7,56 (m, 2H); 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,33-7,29 (m, 2H); 7,26-7,23 (m, 1H); 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 138,8; 131,7; 129,4; 129,0; 128,8; 126,9; 120,0; 103,2; 68,0; 21,5.



1-fenilseleno-2-(4-fluorofenil)acetileno (32j): Rendimento = 60%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,58-7,56 (m, 2H); 7,49-7,46 (m, 2H); 7,34-7,31 (m, 2H); 7,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,02 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 162,6 (q, $J = 250,2$ Hz); 133,7 (q, $J = 8,4$ Hz); 129,5; 129,0; 128,7; 127,1; 119,2; 115,6 (q, $J = 22,1$ Hz); 101,6; 68,9.

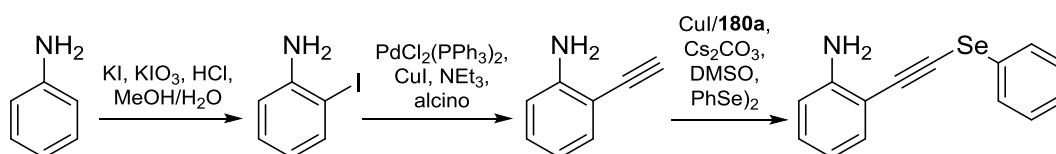


1-fenilseleno-2-(4-metóxfenil)acetileno (32k): Rendimento = 40%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,59-7,56 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,34-7,30 (m, 2H); 7,27-7,25 (m, 1H); 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,82 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 159,9; 133,5; 129,4; 129,2; 128,8; 126,9; 115,2; 113,9; 102,9; 67,1; 55,3.



1-fenilseleno-2-(4-nitrofenil)acetileno (32l): Rendimento = 52%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,60-7,55 (m, 4H); 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,37-7,28 (m, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 131,9; 131,5; 129,6; 129,4; 127,8; 127,5; 118,3; 111,3; 101,1; 75,8.

Síntese dos selenoacetilenos **176**

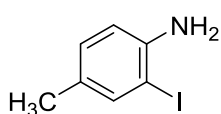


Esquema geral de síntese dos selenoacetilenos **176**.

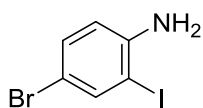
6.2.3 Procedimento geral de síntese das 2-iodoanilinas **178**

Em um balão de duas bocas equipado com um funil de adição são adicionados a respectiva anilina *p*-substituída (6,0 mmol), KI (0,66 g, 4,0 mmol), KIO_3 (0,42 g, 2,0 mmol) e MeOH/ H_2O (20 mL/20 mL). Os reagentes são agitados a temperatura ambiente e nessa suspensão, é adicionado, gota-a-gota, lentamente durante 30 min, 7,0 mL de uma solução de HCl 1N. Durante a adição, a coloração do bruto reacional passa de amarelo para violeta. O bruto reacional permanece agitando durante a noite e, após esse período, é extraído com acetato de etila, sendo a fase orgânica separada e o solvente

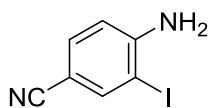
removido em rotaevaporador. A purificação por cromatografia em coluna utilizando acetato de etila/hexano (1:9 v/v) como eluente, fornece a respectiva 2-iodoanilina.



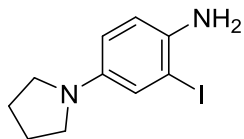
2-iodo-4-metilanilina (176b): Preparado de acordo com o protocolo geral usando 4-metilanilina. Rendimento = 90%. Óleo marrom. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,97 (dd, $J = 8,1, 2,0$, 1H); 6,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 4,04 (s, 2H); 2,23 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 144,4; 139,0; 130,2; 129,5; 114,8; 84,5; 20,0.



2-iodo-4-bromoanilina (176c): Preparado de acordo com o protocolo geral usando 4-bromoanilina. Rendimento = 81%. Sólido marrom. as a brown solid. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,72 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H); 7,21 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H); 6,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 4,09 (s, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 145,9; 140,3; 132,0; 115,5; 109,8; 84,1.



2-iodo-4-cianoanilina (176d): Preparado de acordo com o protocolo geral usando 4-cianoanilina. Rendimento = 92%. Sólido avermelhado. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 7,35 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,70 (s, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 150,7; 142,7; 133,2; 118,5; 113,53; 101,4; 81,8.

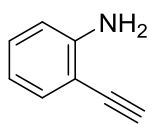


2-iodo-4-(pirrolidin-1-il)anilina (176e): Preparado de acordo com o protocolo geral usando 4-(pirrolidin-1-il)anilina. Rendimento = 63%. Sólido preto. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 6,90 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 6,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,47 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H); 3,59 (s, 2H); 3,16 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H); 1,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 143,0; 136,6; 121,4; 116,3; 113,7; 86,9; 48,2; 25,3.

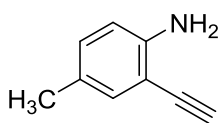
6.2.4 Procedimento geral de síntese dos derivados 2-etinilaminobenzeno **160**

Método A: Em um balão de duas bocas, flambado e sob atmosfera de argônio, são adicionados $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35 mg, 0,05 mmol), 2,0 mL de trietilamina, a respectiva 2-iodoanilina (0,22 g, 1,0 mmol), trimetilsililacetileno (0,015 mL, 1,1 mmol) e CuI (11,5 mg, 0,06 mmol), nesta ordem. A reação permanece, sob agitação, à temperatura ambiente, por 3 horas. Após o término da reação, essa é diluída com 100 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NH_4Cl (3x60 mL). O bruto reacional é seco e concentrado sob pressão reduzida. Sem demais purificações, esse é redissolvido em metanol (10 mL) e adicionado fluoreto de potássio (0,12 g, 2,0 mmol) permanecendo sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente. Removido o solvente, o produto é purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e hexano/acetato de etila (5:95).

Método B: Em um balão de duas bocas, flambado e sob atmosfera de argônio, são adicionados $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (350 mg, 0,5 mmol), 20 mL de trietilamina, a respectiva 2-iodoanilina (2,2g, 10,0 mmol), 2-metil-3-butan-2-ol (1,55 mL, 16,0 mmol) e CuI (115 mg, 0,6 mmol), nesta ordem. A reação permanece sob agitação, a temperatura ambiente, por 5 horas. Após o término da reação, essa é diluída com 100 mL de acetato de etila e lavada com solução saturada de NH_4Cl (3x60 mL). O bruto reacional é seco e concentrado sob pressão reduzida. Sem demais purificações, esse é redissolvido em 20 mL de tolueno, seguido da adição de hidróxido de potássio (1,5 g, 26,7 mmol). O sistema é refluxado por 5 horas. Após o término, o solvente é removido e o bruto reacional é purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e hexano/acetato de etila (5:95).

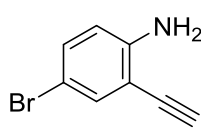


2-etinilaminobenzeno (160a): Rendimento via método A = 94% e via método B = 83%. Óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,70-6,66 (m, 2H); 4,27 (sl, 2H); 3,41 (s, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,5; 132,6; 130,1; 117,8; 114,3; 106,3; 82,5; 80,6.

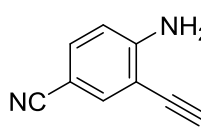


2-etinil-4-metilaminobenzeno (160b): Sintetizado via método A. Rendimento = 87%. Óleo marrom. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,11 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 6,91 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H); 6,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 4,08 (s, 2H); 3,33 (s, 1H); 2,17 (s, 4H). RMN de ^{13}C

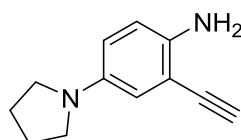
(CDCl₃, 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 146,3; 132,7; 131,4; 131,1; 127,0; 114,9; 114,6; 106,6; 82,4; 80,9; 20,2.



2-etinil-4-bromoaminobenzeno (160c): Sintetizado via método A. Rendimento = 93%. Sólido marrom. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,22 (d, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H); 6,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 4,25 (s, 2H); 3,41 (s, 1H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 147,5; 134,6; 132,9; 115,7; 108,6; 108,4; 83,6; 79,2.



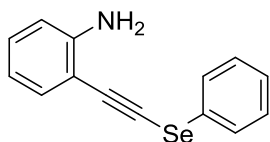
2-etinil-4-cianoaminobenzeno (160d): Sintetizado via método B. Rendimento = 45%. Sólido avermelhado. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,36 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H); 6,69 (d, *J* = 8,5, 1H); 4,79 (s, 2H); 3,44 (s, 1H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 151,7; 136,9; 133,6; 119,2; 114,0; 106,7; 99,9; 84,2; 78,2.



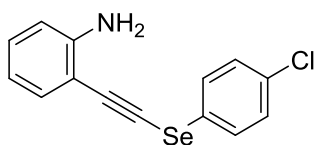
2-etinil-4-pirrolidinilaminobenzeno (160e): Sintetizado via método B. Rendimento = 45%. Sólido preto. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 6,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 6,52 (dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,34 (s, 1H); 3,18 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H); 1,96 (t, *J* = 6,6, 4H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 141,5; 139,0; 116,3; 115,1; 115,0; 107,99; 81,6; 81,5; 48,2; 25,2.

6.2.5 Procedimento geral de síntese dos selenoacetilenos 176

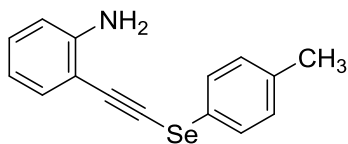
Em um frasco de Schlenk, são adicionados DMSO (2,0 mL), respectivo 2-etinilaminobenzeno (1,0 mmol, dissolvido em 0,2 mL de DMSO), respectivo dicalcogeneto orgânico (0,5 mmol), carbonato de céσιο (650 mg, 1,0 mmol), ligante selenilpirazol **180a** (13 mg, 0,05 mol), CuI (10 mg, 0,05 mmol). A reação permaneceu sob agitação, a temperatura ambiente, por 25 min. Ao término, adicionou-se água (15 mL) e extraiu-se o bruto reacional com acetato de etila (3x25 mL). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e hexano/acetato de etila (5:95).



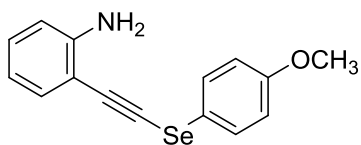
2-((fenilselenil)etnil)aminobenzeno (176a): Rendimento = 87%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,39-7,33 (m, 3H); 7,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,72 (m, 2H); 4,30 (s, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,9; 132,8; 130,4; 129,6; 129,3; 128,8; 127,1; 117,8; 114,4; 107,7; 99,6; 74,0. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3468; 3372; 2139. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NSeH}^+$: 274,0135; encontrado: 274,0133.



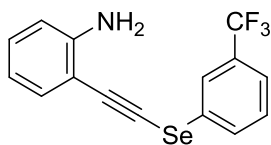
2-((4'-clorofenilselenil)etnil)aminobenzeno (176b): Rendimento = 91%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,53 (m, 2H); 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,72 (m, 2H); 4,29 (s, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,9; 133,3; 132,9; 130,6; 130,1; 129,7; 127,5; 117,9; 114,4; 107,5; 100,1; 73,4. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3463; 3366; 2156. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNSeH}^+$: 307,9745; encontrado: 307,9741.



2-((4'-metilfenilselenil)etnil)aminobenzeno (176c): Rendimento = 84%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,48 (m, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,16-7,12 (m, 2H); 6,69 (m, 2H); 4,27 (sl, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,7; 137,2; 132,7; 130,4; 130,3; 129,2; 125,3; 117,8; 114,3; 107,9; 98,9; 74,5; 21,1. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3468; 3372; 2133. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NSeH}^+$: 288,0291; encontrado: 288,0292.



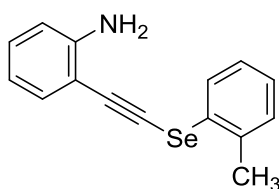
2-((4'-metóxfenilselenil)etnil)aminobenzeno (176d): Rendimento = 77%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,53 (m, 2H); 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,99 (m, 2H); 6,68 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,80 (s, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 159,4; 148,7; 132,7; 131,6; 130,1; 118,7; 117,8; 115,4; 114,3; 107,9; 98,1; 75,2; 55,4. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3457; 3372; 2133. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOSeH}^+$: 304,0241; encontrado: 304,0240.



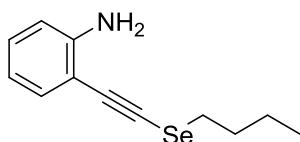
2-((3'-(trifluorometil)fenilselenil)etnil)aminobenzeno (176e):

Rendimento = 85%. Óleo avermelhado. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,86 (s, 1H); 7,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,2 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,74 (m, 2H); 4,31 (s, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,9; 132,9; 131,9; 131,8 (q, $J = 32,6$ Hz), 130,8; 130,7; 129,9; 125,2 (q, $J = 3,7$ Hz); 123,9 (q, $J = 3,7$ Hz); 123,6 (q, $J = 272,8$ Hz); 117,9; 114,5; 107,3; 101,0; 72,6. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3452; 3361; 2150. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NSeH}^+$: 342,0009; encontrado: 342,0006.

2-((2'-metilfenilselenil)etnil)aminobenzeno (176f):

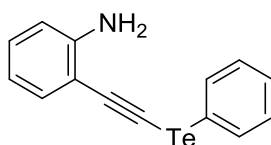


Rendimento = 63%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,87 (m, 1H); 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,26-7,17 (m, 4H); 6,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 4,32 (s, 2H); 2,41 (s, 3H); RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,9; 136,4; 132,9; 132,8; 130,4; 130,0; 129,2; 127,4; 127,2; 117,8; 114,4; 107,8; 99,8; 73,8; 20,9. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3468; 3372; 2145. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NSeH}^+$: 288,0291; encontrado: 288,0292.



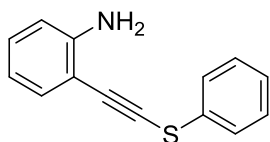
2-((selenobutil)etnil)aminobenzeno (176g):

Rendimento = 42%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 6,69 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 2,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,86 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,50 (sex, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,5; 132,5; 129,7; 117,8; 114,2; 108,5; 95,8; 75,4; 32,2; 29,7; 22,5; 13,6. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3463; 3306; 2145. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NSeH}^+$: 254,0448; encontrado: 254,0445.



2-((fenilteluril)etnil)aminobenzeno (191):

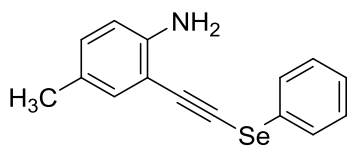
Rendimento = 49%. Óleo amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,75 (m, 2H); 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,28 (m, 3H); 7,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,00 (m, 2H); 4,27 (s, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 148,9; 134,9; 133,8; 133,3; 129,8; 127,9; 117,7; 114,2; 113,5; 110,9; 108,1; 51,9. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3468; 3366; 2139. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NTeH}^+$: 324,0032; encontrado: 324,0041.



2-((feniltio)etnil)aminobenzeno (192): Rendimento = 89%.

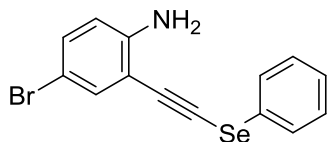
Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,36 (m, 3H); 7,24 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,18 (m, 1H); 6,72 (m, 2H); 4,30 (s, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 149,0; 133,3; 133,1; 130,5; 129,3; 126,5; 126,0; 117,9; 114,4; 107,4; 94,4; 80,3. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3463; 3372; 2139. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NSH}^+$: 226,0690; encontrado: 226,0686.

4-metil-2-((fenilselenil)etnil)aminobenzeno (176h):



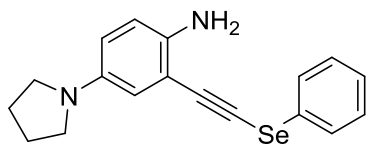
Rendimento = 70%. Óleo marrom. as a brown oil. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7.65-7.58 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 7.6, 3.9$, 1H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 146.5, 132.8, 131.2, 129.6, 129.3, 128.8, 127.0, 127.0, 114.5, 107.7, 99.8, 73.6, 20.2. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3457; 3361; 2133. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NSeH}^+$: 288,0291; encontrado: 288,0289.

4-bromo-2-((fenilselenil)etnil)aminobenzeno (176i):



Rendimento = 45%. Óleo marrom. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7.61-7.56 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 147.7, 134.7, 133.0, 129.6, 129.0, 128.8, 127.3, 115.8, 109.5, 108.7, 98.0, 75.8. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3463; 3372; 2145. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNSeH}^+$: 351,9240; encontrado: 351,9231.

4-(pirrolidin-1-il)- 2-((fenilselenil)etnil)aminobenzeno (176k):

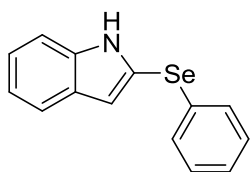


Rendimento = 89%. Óleo marrom. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7.65-7.57 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.20 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 141.5, 139.4, 129.5, 129.4, 128.7, 127.0, 116.3, 115.5, 115.1, 109.0, 100.6, 72.9, 48.2,

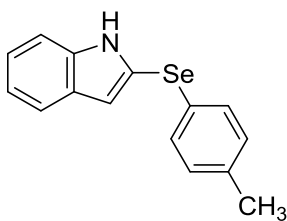
25.2. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3441; 3344; 2133. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SeH}^+$: 343,0713; encontrado: 343,0712.

6.2.6 Procedimento geral de síntese dos 2-selenilindóis **162**

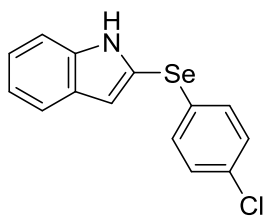
Em um tubo de Schlenk, adicionou-se o respectivo selenoacetileno **176** dissolvido em tolueno. O sistema permaneceu sob refluxo por 18 horas. Ao término, o solvente foi removido e o bruto purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica-gel e hexano/acetato de etila (95:5).



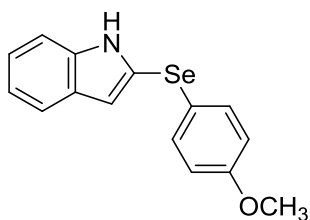
2-(fenilselenil)-1H-indol (162a): Rendimento = 90%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,16 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,35-7,31 (m, 3H); 7,24-7,20 (m, 4H); 7,15 (td, $J = 7,9; 1,1$ Hz, 1H) 6,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 138,1; 131,6; 130,1; 129,4; 128,8; 126,9; 122,9; 120,5; 120,2; 119,9; 112,5; 110,7. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3398; 1572; 1469; 1441. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NSeH}^+$: 274,0135; encontrado: 274,0154.



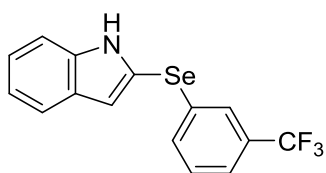
2-(4'-metilfenilselenil)-1H-indol (162b): Rendimento = 88%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,10 (s, 1H); 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,33-7,25 (m, 3H); 7,20 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,08-7,02 (m, 2H); 6,85 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 2,30 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 138,0; 137,0; 130,8; 130,1; 128,8; 127,4; 122,7; 120,7; 120,3; 120,1; 111,7; 110,6; 21,0. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3372; 1497; 1474; 1451. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NSeH}^+$: 288,0291; encontrado: 288,0278.



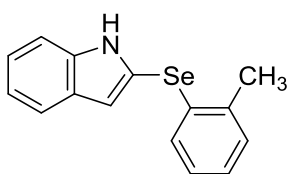
2-(4'-clorofenilselenil)-1H-indol (162c): Rendimento = 89%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,17 (s, 1H); 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,26-7,20 (m, 3H); 7,20-7,11 (m, 3H); 6,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 138,1; 132,9; 131,2; 129,9; 129,4; 128,6; 123,2; 120,5; 120,3; 119,4; 112,8; 110,7. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3378; 1495; 1471; 1450. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNSeH}^+$: 307,9745; encontrado: 307,9743.



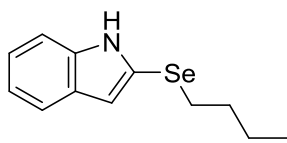
2-(4'-metóxfenilselenil)-1H-indol (162d): Rendimento = 82%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,40 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,26 (m, 3H); 7,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,71 (m, 2H); 3,72 (m, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 158,3; 136,3; 131,2; 130,6; 129,9; 123,4; 122,8; 120,7; 120,3; 114,7; 111,3; 99,5; 55,3; 29,7. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3406; 1593; 1485; 1451. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOSeH}^+$: 304,0241; encontrado: 304,0226.



2-(3'-(trifluorometil)fenilselenil)-1H-indol (162e): Rendimento = 52%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,49 (s, 1H); 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,52 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,37-7,30 (m, 3H); 7,24-7,20 (m, 2H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 136,5; 135,3; 131,8; 131,6; 131,1 (q, $J = 32,1$ Hz); 129,7; 129,2; 125,1 (q, $J = 3,8$ Hz); 123,8 (q, $J = 272,7$ Hz); 123,2; 122,4 (q, $J = 3,8$ Hz); 121,1; 120,1; 111,5; 97,3. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3417; 1701. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NSeH}^+$: 342,0009; encontrado: 342,0005.

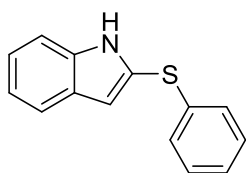


2-(2'-metilfenilselenil)-1H-indol (162f): Rendimento = 68%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,40 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,32 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,17 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,07 (m, 1H); 6,88 (m, 2H); 2,53 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 136,5; 136,1; 134,5; 131,6; 130,1; 129,9; 128,0; 126,5; 125,4; 123,0; 120,9; 120,4; 111,4; 97,3; 21,3. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3401; 1678; 1565; 1451. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NSeH}^+$: 288,0291; encontrado: 288,0273.

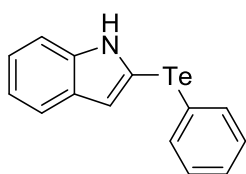


2-(butil)-1H-indol (162g): Rendimento = 34%. Óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,29 (s, 1H); 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,23 (m, 2H); 2,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,61 (m, 2H); 1,41 (sex, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 136,2; 130,4; 130,0; 122,6; 120,4; 120,3; 111,2; 99,0; 32,7; 28,5; 22,7; 13,6. IV (KBr, $\nu =$

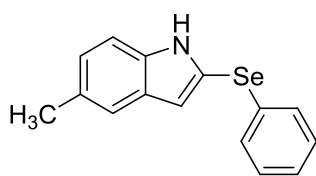
cm^{-1}): 3401; 2951; 2923; 2861; 1713. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NSeH}^+$: 254,0448; encontrado: 254,0427.



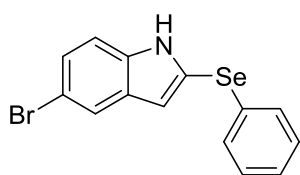
2-(fenilsulfenil)-1H-indol (194): Rendimento = 22%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,10 (s, 1H); 7,65-7,60 (m, 1H); 7,34-7,28 (m, 1H); 7,27-7,20 (m, 3H); 7,19-7,11 (m, 4H); 6,88-6,85 (m, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 137,6; 136,6; 129,1; 128,4; 127,4; 126,2; 125,1; 123,2; 120,7; 120,2; 111,5; 110,8. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3406; 1576; 1474; 1434. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NSH}^+$: 226,0690; encontrado: 226,0623.



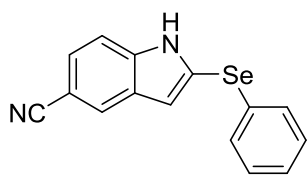
2-(fenitelluril)-1H-indol (195): Rendimento = 55%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,42 (ddd, $J = 7,8, 7,2, 4,8$ Hz, 2H); 7,31 - 7,15 (m, 3H); 7,14 - 7,00 (m, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 136,3; 135,4; 134,3; 132,3; 129,1; 126,5; 122,9; 122,1; 120,8; 116,3; 111,0; 81,1. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3395; 1701. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NTeH}^+$: 324,0032; encontrado: 324,0022.



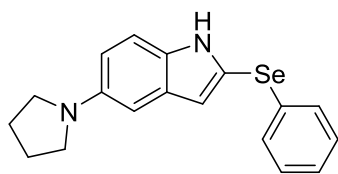
5-metil-2-(fenilselenil)-1H-indol (162h): Rendimento = 80%. Sólido amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,34 (s, 1H); 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,14 (m, 3H); 2,24 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 146,5; 132,8; 131,2; 129,6; 129,3; 128,8; 127,1; 127,0; 114,5; 107,7; 99,8; 73,6; 20,2. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3406; 1565; 1474; 1434. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NSeH}^+$: 288,0291; encontrado: 288,0288.



5-bromo-2-(fenilselenil)-1H-indol (162i): Rendimento = 75%. Sólido preto. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,48 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,38 - 7,11 (m, 7H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 135,0; 133,3; 132,4; 131,8; 129,0; 128,7; 125,9; 125,8; 122,9; 114,3; 112,8; 97,9. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3406; 1570; 1474. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNSeH}^+$: 351,9240; encontrado: 351,9235.



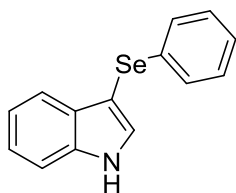
5-bromo-2-(fenilselenil)-1H-indol (162j): Rendimento = 25%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,50 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,45 - 7,33 (m, 3H); 7,29 - 7,23 (m, 3H); 6,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 139,5; 131,2; 130,0; 129,6; 128,4; 127,5; 125,8; 125,6; 123,9; 120,3; 111,9; 111,5; 103,4. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3224; 2224. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{SeH}^+$: 299,0087; encontrado: 299,0059.



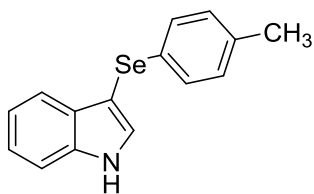
5-(pirrolidin-1-il)-2-(fenilselenil)-1H-indol (5k): Rendimento = 15%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,93 (s, 2H); 7,31-7,25 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,79-6,66 (m, 2H), 3,32 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H), 2,03 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 141,5, 139,4, 129,5, 129,4, 128,7, 127,0, 116,3, 115,5, 115,1, 109,0, 100,6, 72,9, 48,2, 25,2. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3361; 1622; 1570. HRMS-ESI: m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SeH}^+$: 343,0713; encontrado: 343,0702.

6.2.7 Procedimento geral de síntese dos 3-selenilindóis 159

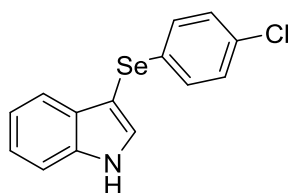
Em um balão, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 2-etinilaminobenzeno (60 mg, 0,5 mmol) e o respectivo disseleneto orgânico (0,5 mmol) em N-metilpirrolidona (1,5 mL). A reação permaneceu agitando sob incidência de luz branca (lâmpada fluorescente compacta, 40W), durante 24 horas. Após esse período, *tert*-butóxido de potássio (112 mg, 1,0 mmol) foi adicionado ao meio reacional e o sistema permaneceu agitando por 24 horas. Ao término a reação foi diluída em acetato de etila e lavada com água deionizada (3 x 20 mL). Após cromatografia em coluna, utilizando acetato de etila:hexano (5:95) como eluente, os respectivos produtos puros foram obtidos.



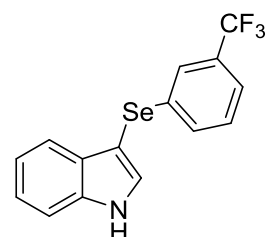
3-(fenilselenil)-1H-indol (159a): Rendimento = 71%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,40 (s, 1H); 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,8 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,30-7,24 (m, 3H); 7,21-7,11 (m, 4H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 136,4; 133,8; 131,2; 129,9; 129,0; 128,6; 125,6; 122,9; 120,9; 120,4; 111,4; 98,1. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3398; 1572; 1469; 1441.



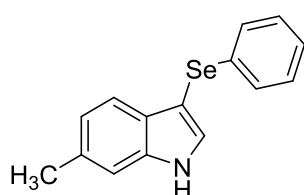
3-(4'-metilfenilselenil)-1H-indol (159b): Rendimento = 68%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,35 (s, 1H); 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,21-7,17 (m, 3H); 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,25 (s, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 136,3; 135,5; 131,0; 130,0; 129,8; 129,1; 122,9; 120,8; 120,4; 111,4; 98,6; 20,9. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3372; 1497; 1474; 1451.



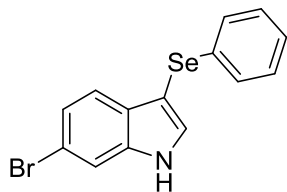
3-(4'-clorofenilselenil)-1H-indol (159c): Rendimento = 77%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,43 (s, 1H); 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,18-7,14 (m, 2H); 7,11-7,09 (m, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 136,4; 132,0; 131,3; 29,9; 129,7; 129,0; 123,1; 121,0; 120,2; 111,5; 97,9. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3378; 1495; 1471; 1450.



3-(3'-(trifluorometil)fenilselenil)-1H-indol (159e): Rendimento = 59%. Sólido branco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,22 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 138,2, 129,6, 128,6, 126,3, 123,4, 122,3, 120,6, 120,4, 113,4, 112,9, 110,8, 105,2, 91,3. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3417; 1701.



5-metil-3-(fenilselenil)-1H-indol (159d): Rendimento = 52%. Sólido amarelo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,34 (s, 1H); 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,14 (m, 3H); 2,24 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 146,5; 132,8; 131,2; 129,6; 129,3; 128,8; 127,1; 127,0; 114,5; 107,7; 99,8; 73,6; 20,2. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3406; 1565; 1474; 1434.



5-bromo-3-(fenilselenil)-1H-indol (159h): Rendimento = 57%. Sólido amarelo escuro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 7,36 - 7,30 (m, 2H); 7,28 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H); 7,25 - 7,21 (m, 3H); 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, TMS): δ (ppm) = 136,6; 130,9; 130,5; 130,3; 129,4; 127,1; 125,7; 122,8; 121,8; 113,4; 112,0; 111,4. IV (KBr, $\nu = \text{cm}^{-1}$): 3406; 1570; 1474.

6.3 Estudo Fotofísico

Os experimentos de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência foram realizadas em solução, com concentração de 10^{-3} M, a 25 °C, utilizando solventes de grau espectroscópico. As medidas de espectroscopia de absorção na região do UV-Vis foram realizadas em espectrofotômetro Shimadzu UV2450 e as de emissão de fluorescência em espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301PC.

6.3.1 Estudo de identificação de cátions

Foram realizados testes preliminares adicionando 10 equivalentes do cátion a solução 10^{-3} do corante. Os metais testados foram prata (I), chumbo (II), cobre (II), mercúrio (II) e níquel (II). As soluções dos cátions metálicos foram preparadas solubilizando os respectivos nitratos metálicos em acetonitrila. Para os cátions que apresentaram mudança de perfil fotofísico, um experimento de titulação foi realizado. Para níquel (II), foram adicionados 0,1-1,7 eq. (0,2 em 0,2 eq.) do nitrato metálico a solução do corante coletando os dados de emissão de fluorescência. Já para cobre (II), foram adicionados 0,02-0,1 eq. (0,02 em 0,02 eq.) e avaliou-se a emissão de fluorescência de acordo com o tempo (0-300 segundos).

6.3.2 Experimento de identificação de peróxido

O experimento foi realizado, em solução, adicionando 5,0 equivalentes (0,2-0,2 eq.) de peróxido de benzoíla a solução do corante (10^{-3}). Uma vez que as análises de emissão de fluorescência, realizadas após cada adição de peróxido, não apresentaram mudança no perfil fotofísico, avaliou-se a emissão de fluorescência de acordo com o tempo (0-60 min). Ao longo da avaliação temporal do perfil fotofísico, não foram realizadas mudanças de temperatura, concentração ou qualquer outro parâmetro.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L.; *New Frontiers in Organoselenium Compounds*, Springer: Cham, Switzerland, 2018. (b) Jain, V. K.; Priyadarsini, K. I.; *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*, RSC: Croydon, United Kingdom, 2017.
2. Back, T. G. *Organoselenium Chemistry: A practical approach*, Oxford Press: New York, 1999.
3. Reich, H. J. *Organoselenium oxidations*. In Trahanovsky, W. S. *Oxidation in organic chemistry, part C*. Academic Press, New York, 1978.
4. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2697.
5. Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *3*, 347.
6. Ayrey, G.; Barnard, D.; Woodbridge, D. T. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2089.
7. Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5434.
8. Reich, H. J.; Renga, J. M. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3313.
9. Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 947.
10. Hori, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1689.
11. Rheinboldt, H.; Giesbrecht, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2671.
12. Vignati, M. et al. *Eur. Phys. J. C*, **2015**, *75*, 591.
13. Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *72*, 22.
14. (a) Pinsent, J. *Biochem. J.*, **1954**, *57*, 10. (b) Shum, A. C.; Murphy, J. C. *J. Bacteriol.*, **1972**, *110*, 447. (c) Bock, A. *PNAS*, **1986**, *83*, 4650.
15. Bartolini, D.; Sancineto, L.; de Bem, A. F.; Tew, Q. D.; Santi, C.; Radi, R.; Toquato, P.; Galli, F. *Adv. Cancer Res.*, **2017**, *136*, 259.
16. (a) Reich, H. J.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5549. (b) Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. M.; Hallberg, A. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2929. (c) Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R.-R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5936. (d) Galet, V.; Bernier, J.-L.; Hénichart, J.-P.; Lesieur, D.; Abadie, C.; Rochette, L.; Lindenbaum, A.; Chalas, J.; Renaud, J. F.; Pfeiffer, B.; Renard, P. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 2903. (e) Ostrovidov, S.; Franck, P.; Joseph, D.; Martarello, L.; Kirsch, G.; Belleville, F.; Nabet, P.; Dousset, B. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1762. (f) Wirth, T. *Molecules*, **1998**, *3*, 164. (g) Muges, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**,

2227. (h) Kumar, S.; Tripathi, S. K.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 3046.
- 17.** (a) Wang, Z.; Wang, Y.; Li, W.; Mao, F.; Sun, Y.; Huang, L.; Li, X. *ACS Chem. Neurosci.*, **2014**, 5, 952. (b) Pavin, N. F.; Donato, F.; Cibin, F. W.; Jesse, C. R.; Schneider, P. H.; de Salles, H. D.; Soares, L. A.; Alves, D.; Savegnago, L. *Eur. J. Pharm.*, **2011**, 668, 169. (c) Del Fabbro, L.; Filho, C. B.; Souza, L. C.; Savegnago, L.; Alves, D.; Schneider, P. H.; de Salles, H. D.; Jesse, C. R.; *Brain Res.*, **2012**, 1475, 31. (d) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.*, **2013**, 205, 100. (e) Jardim, G. A. M.; da Cruz, E. H. G.; Valença, W. O.; Lima, D. J. B.; Cavalcanti, B. C. C.; Rafique, J.; Braga, A. L.; Jacob, C. Júnior, E. N. S. *Molecules*, **2018**, 23, 83. (f) Kumar, S.; Sharma, N.; Maruya, I. K.; Bhasin, A. K. K.; Wangoo, N.; Brandão, P.; Félix, V.; Bhasin, K. K.; Sharma, R. K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 123, 916. (g) Souza, F. S. S.; Seus, N.; Alves, D.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L.; Castro, M.; *Neurosci. Lett.* **2017**, 651, 182. (h) Ramalho, J. B.; Izaguirry, A. P.; Soares, M. B.; Spiazzi, C. C.; Pavin, N. F.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S.; Pinton, S. F.; Santos, W.; Prigol, M. *Physiol. Behav.*, **2018**, 184, 27.
- 18.** Panda, S.; Pandab, A.; Zadea, S. S.; *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 300, 86.
- 19.** (a) Zeng, X.; Zhang, X.; Zhu, B.; Jia, H.; Yang, W.; Li, Y.; Xue, J. *Sens. Actuators B*, **2011**, 159, 142. (b) Li, Y.; He, S.; Lu, Y.; Zeng, X. *Org. Biomol. Chem.*, **2001**, 9, 2606.
- 20.** Sun, C.; Shi, W.; Song, Y.; Chen, W.; Ma, H. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 8638.
- 21.** (a) Wessjohann, L. A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W.; *Biol. Chem.* **2007**, 388, 997. (b) Reich, H. J.; Hondal, R. J. *ACS Chem. Biol.* **2016**, 11, 821.
- 22.** Kowalczyk, T.; Lin, Z.; Voorhis, T. V. *J. Phys. Chem. A*, **2010**, 114, 10427.
- 23.** Petragani, N.; Rodrigues, R.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 114, 281.
- 24.** Okoronkwo, A. E.; Rosário, A. R.; Alves, D.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 3252.
- 25.** Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Balducci, R. *Synlett*, **1993**, 3, 211.
- 26.** (a) Werz, D. B.; Gleiter, R.; Rominger, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4290. (b) Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, 13, 910.

27. (a) Ricardo, E. W.; Frizon, T. E.; Rocha, M. S. T.; Singh, D.; Paixão M. W.; *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10426. (b) Godoi, M.; Liz, D. G.; Ricardo, E. W.; Rocha, M. S. T.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3349.
28. (a) Bieber, L. W.; da Silva, M. F.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2735. (b) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Reckziegel, A.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8041.
29. Rampon, D. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 7066.
30. Xaviera, M. C. D. F.; Goldania, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D. *J. Mol. Catal. A*, **2017**, *427*, 73.
31. (a) Movassagh, B.; Yousefi, A.; Momeni, B. Z.; Heydari, S. *Synlett*, **2014**, *25*, 1385. (b) Mohammadi, E.; Movassagh, B. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 1613.
32. (a) Sharma, A.; Schwab, R. S.; Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5172. (b) Ahammeda, S.; Bhadra, S.; Kundu, D.; Sreedhar, B.; Ranu B. C.; *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10549. (c) Dabdoub, M. J.; Cornasseto, J. V. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1979. (d) Braga, A. L.; Reckziegel, A.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 393.
33. Das, J. P.; Roy, U. K.; Roy, S.; *Organometallics*, **2005**, *24*, 6136.
34. Al-Hassan, M. I. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 3027.
35. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3447.
36. Comasseto, J. V.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Zeni, G.; Braga, A. L. *Tetrahedron*, **1996**, *29*, 9687.
37. Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.*, **2008**, *74*, 2153.
38. Lim, W.; Rhee, Y. H.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 460.
39. Ding, S.; Jia, G.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1877.
40. Cui, F.; Chen, J.; Mo, Z.; Su, S.; Chen, Y.; Ma, X.; Tang, H.; Wang, H. Xu, Y. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 925.
41. Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Zeni G. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 15522.
42. Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *263*, 131.
43. Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 1277.

44. Silveira, C. C.; Nunes, M. R. S.; Wendling, E.; Braga, A. L. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *623*, 131.
45. Perin, G.; Jacob, R. G.; Botteselle, G. V.; Kublik, E. L.; Lenardão, E. J.; Cella, R.; Santos, P. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, 857.
46. (a) Pérez-Balado, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2331. (b) Pérez-Balado, C.; Lucaccioni, F.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4883.
47. Huang, X.; Ma, Y. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 2407.
48. Koketsu, M.; Kanoh, M.; Yamamura, Y.; Ishihara, H. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1479.
49. Lopes, E. F.; Gonçalves, L. C.; Vinueza, J. C. G.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6890.
50. Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 5275.
51. Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G.; *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10414.
52. Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; de Azambuja, F.; dos Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 935.
53. Ananikov, V. P.; Kabeshov, M. A.; Beletskaya, I. P.; Khrustalev, V. N.; Antipin, M. Y. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1275.
54. Nishiyama, Y.; Ohnishi, H.; Koguma, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2009**, *82*, 1170.
55. Stefani, H. A.; Comasseto, J. V.; Petragnani, N.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Gusevskaya, E. V. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **1997**, *126*, 211.
56. Silveira, C. C.; Guerra, R. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5121.
57. Ogawa, A.; Kudo, A.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5213.
58. (a) Knapton, D. J.; Meyer, T. Y. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 687. (b) Knapton, D. J.; Meyer, T. Y. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 785.
59. (a) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1199; (b) Lenardão, E. J.; Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 5275.
60. Perin, G.; Barcellos, A. M.; Luz, E. Q.; Borges, E. L.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Sancineto, L.; Santi, C. *Molecules*, **2017**, *22*, 327.

61. Martynov, A. V.; Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Makhaeva, N. A.; Beletskaya, I. P.; Hevesi, L. *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *674*, 101.
62. Perin, G.; Roehrs, J. A.; Hellwig, P. S.; Stach, G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. Jacob, R. G.; Luz, E. Q. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *18*, 3831.
63. Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Pena, J. M.; Pilissão, C.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Synlett*, **2003**, *4*, 579.
64. (a) Van Order, R. B.; Lindwall, H. G. *Chem. Rev.*, 1942, *30*, 69. (b) Inman, M.; Moody, C. J. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 29. (c) Vicente, R.; *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 6469.
65. Dalpozzo, R.; Bartoli, G. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 163.
66. Fischer, E.; Hess, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, *17*, 559.
67. Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.*, **1969**, *100*, 1599.
68. Baudin, J.-B.; Julia, S. A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 837.
69. (a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6689. (b) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7652.
70. (a) Batcho, A. D.; Leimgruber, W. *Org. Synth.*, **1985**, *63*, 214. (b) Maehr, H.; Smallheer, J. M. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1752.
71. Madelung, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1912**, *45*, 1128.
72. (a) Allen, G. R.; Pidacks, C.; Weiss, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2536. (b) Poletto, J. F.; Allen, G. W.; Sloboda, A. E.; Weiss, M. J. *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 757.
73. Reissert, A. *Ber.*, **1897**, *30*, 1030.
74. Sundberg, R. J.; Laurino, J. P. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 249.
75. Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2241.
76. Phillips, R. R. *Org. React.*, **1959**, *10*, 1143.
77. Browne, D. L.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 10296.
78. (a) Anderson, K.; Perregaard, J.; Arnt, J.; Nielson, J. B.; Begtrup, M. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 4823. (b) Rajur, B.; Merwade, A. Y.; Basanagoudar, L. D. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 421.
79. Perrault, W. R.; Shepard, P.; LaPean, L. A.; Krook, M. A.; Dobrowolski, P. J.; Lyster, M. A.; McMillan, M. W.; Knoechel, D. J.; Evenson, G. N.; Watt, W.; Pearlman, B. A. *Org. Process Res. Dev.*, **1997**, *1*, 106.
80. Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6621.
81. Cao, C.; Shi, Y.; Odom, A. L. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2853.

82. Köhling, P.; Schmidt, A. M.; Eilbracht, P.; *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3213.
83. Larock, R. C.; Yum, A. M.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7652.
84. Ackermann, L.; Kaspar, L. T.; Gschrei, C. *J. Chem. Commun.*, **2004**, 2824. (b) Ackermann, L.; Sandmann, R.; Villar, A.; Kaspar, L. T. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 769.
85. Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6507.
86. (a) Rodriguez, A. L.; Koradin, C.; Dohle, W.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2488. (b) Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel, P. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1571. (c) Dai, W.-M.; Sun, L.-P.; Guo, D.-S. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7699.
87. (a) Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2163. (b) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3313. (c) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4071. (d) Villemin, D.; Goussu, D. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 1255. (e) Kumar, V.; Dority, A. A.; Bacon, E. R.; Singh, B.; Leshner, G. Y. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6995. (f) Katriizky, A. R.; Li, J.; Stevens, C. V. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3401. (g) Soloduchko, J. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2429. (h) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 1305.
88. Nishikawa, T.; Ishikawa, M.; Isobe, M. *Synlett*, **1999**, 123.
89. Farr, R. N.; Alabaster, R. J.; Chung, J. Y. L.; Craig, B.; Edwards, J. S.; Gibson, A. W.; Ho, G.-J.; Humphrey, G. R.; Johnson, S. A.; Grabowski, E. J. *J. Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3503.
90. Álvarez, R.; Martínez, C.; Madich, Y.; Denis, J. G.; Aurrecoechea, J. M.; de Lera, A. R. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12746.
91. Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Parisi, L. M. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6213.
92. Lu, B. Z.; Zhao, W.; Wei, H.-X.; Dufour, M.; Farina V.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3271.
93. Söderberg, B. C. G. *Curr. Org. Chem.*, **2000**, *4*, 727. (b) Tsoungas, P. G.; Diplas, A. I. *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *8*, 1579.
94. Fetter, J.; Bertha, F.; Poszavác, L.; Simig, G. *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 137.
95. Ohkubo, M.; Nishimura, T.; Jona, H.; Honma, T.; Morishima, H. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8009.

96. Akao A.; S. Hiraga S.; Iida T.; Kamatani A.; Kawasaki M.; Mase T.; Nemoto T.; Satake N.; Weissman S. A.; Tschaen D. M.; Rossen K.; Petrillo D.; Reamer R. A.; Volante R. P. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8917
97. Katayama, S.; Ae, N.; Nagata, R. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3474.
98. Wróbel, Z.; Makosza, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5501.
99. Novellino, L.; d'Ischia, M.; Prota, G. *Synthesis*, **1999**, 793.
100. (a) Fürstner, A.; Hupperts, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4468. (b) Fürstner, A.; Jumbam, D. N.; Seidel, G. *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 1125. (c) Fürstner, A.; Ptock, A.; Weintritt, H.; Goddard, R.; Krüger, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 678.
101. (a) Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 1037. (b) Terpkko, M. O.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5281.
102. Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5800.
103. (a) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6802. (b) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 173.
104. Du, H.; Tang, R.; Deng, C.; Liu, Y.; Li, J.; Zhanga, X. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 2739.
105. Sperança, A.; Godoi, B.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Synlett*, **2013**, *24*, 1125.
106. Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4125.
107. Ferreira, N. L.; Azeredo, J. B.; Fiorentin, B. L.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 5070.
108. Li, H. Wang, X.; Yan, J. *Appl Organometal Chem.*, **2017**, *31*, 3864.
109. Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Molecules*, **2013**, *18*, 4081.
110. Luo, D.; Wu, G.; Yang, H.; Liu, M.; Gao, W.; Huang, X.; Chen, J.; Wu, H. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 4485.
111. Mukherjee, N.; Kundu, D.; Ranua, B. C. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 329.
112. Pandaa, S.; Pandab, A.; Zadea, S. S. *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, *300*, 86.
113. Manjare, S. D.; Kim, Y.; Churchill, D. G. *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 2985.
114. Cowan, D. O.; Drisko, R. L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6281.
115. Liu, S.; Wu, S. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 878.
116. Xu, K.; Chen, H.; Tian, J.; Ding, B.; Xie, Y.; Qiang, M.; Tang, B. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 9468.

117. Liao, Y.-X.; Li, K.; Wu, M.-Y.; Wu, T.; Yu, X.-Q. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 3004.
118. Tang, B.; Ding, B.; Xu, K.; Tong, L. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3147.
119. Peng, B.; Zhang, C.; Marutani, E.; Pacheco, A.; Chen, W.; Ichinose, F.; Xian, M. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1541.
120. Goswami, S.; Hazra, A.; Chakrabarty, R.; Fun, H.-K. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4350.
121. de Oliveira, L. L.; Campedelli, R. R.; Kuhna, M. C. A.; Carpentier, J. F.; Casagrande Jr., O. L. *J. Mol. Catal. A*, **2008**, *288*, 58.
122. (a) Gibson, V. C.; Redshaw, C.; Solan, G. A. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 1745. (b) Zhanga, W.-H.; Chiena, S. W.; Hora, T. S. A. *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, *255*, 1991. (c) Lam, F. L.; Kwong, F. Y.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4649.
123. Dresch, L. C.; de Araújo, B. B.; Casagrande Jr., O. L.; Stieler, R. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 104338.
124. Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *85*, 97.
125. (a) Black, J. R.; Levason, W. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 3225; (b) Asatkar, A. K.; Tripathi, M.; Panda, M.; Pande, R.; Zade, S. S. *Spectrochim. Acta A*, **2017**, *171*, 18.
126. Kotha, S.; Shah, V. R.; Mandala, K. *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 1159. (b) Adimurthy, S.; Ramachandraiah, G.; Ghosh, P. K.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5099.
127. Seo, H.; Jun, M. E.; Ranganathan, K.; Lee, K.-H.; Kim, K.-T.; Lim, W.; Rhee, Y. M.; Ahn, K. H. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1374. (b) Nakano, Y.; Ishizuka, K.; Muraoka, K.; Ohtani, H.; Takayama, Y.; Sato, F. *Org. Lett.*, **2014**, *6*, 2373.
128. Jensen, K. A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1972**, *192*, 115.
129. Arcadi, A.; Chiarini, M.; Del Vecchio, L.; Marinelli, F.; Michelet, V.; *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 1458.
130. Majumdar, K.C.; Samanta, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 7213.
131. Xu, C.; Murugan, V. K.; Pullarkat, S. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3875.
132. Varela- Fernández, A.; Varela, J. A.; Saá, C. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1933.
133. Kumaran, E.; Fan, W. Y.; Leong, W. K. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1342.
134. Sakai, N.; Takahashi, N.; Ogiwara, Y. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *23*, 5078.

- 135.** (a) Koketsu, M.; Kanoh, M.; Itoh, E.; Ishihara, H.; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4099. (b) Murai, T.; Ezaka T.; Niwa, N.; Kanda, T.; Kato, S.; *Synlett*, **1996**, *9*, 865.
- 136.** (a) Schaumann, E.; Grabley, F. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4251. (b) Laboy, J. L.; Clouthier D. J. *Chem. Phys. Lett.*, **1995**, *236*, 211. (c) Sukhai, R. S.; Brandsma, L. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **1979**, *98*, 55.
- 137.** (a) Johannsen, L. H.; Eggert, H. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1657. (b) Tan, K. S.; Arnold, A. P.; Rabenstein, D. L. *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 54. (c) Lardon, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5063.
- 138.** (a) Vázquez-Vuelvas, O. F.; Hernández-Madrigal, J. V.; Gaviño, R.; Tlenkopatchev, M. A.; Morales-Morales, D.; Germán-Acacio, J. M.; Gomez-Sandoval, Z.; Garcias-Morales, C.; Ariza-Castolo, A.; Pineda-Contreras, A. *J. Mol. Struct.*, **2011**, *987*, 106. (b) Majoube, M.; Vergoten, G. *J. Raman Spectrosc.*, **1992**, *23*, 431.
- 139.** Chen, Y.; Barkley, M. D. *Biochem.*, **1998**, *37*, 9976.
- 140.** (a) Zander, M. *Z. Naturforsch. A*, **1989**, *44*, 1116. (b) Zander, M.; Kirsch, G.; *Z. Naturforsch. A*, **1989**, *44*, 205.
- 141.** Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* Butterworth-Heinemann, Elsevier, **2009**.

8. ANEXOS

ÍNDICE

Espectros de RMN dos selenoacetilenos 32	134-144
Espectros de RMN das 2-iodoanilinas 178	145-148
Espectros de RMN dos 2-etinilaminobenzeno 160	149-153
Espectros de RMN dos selenoacetilenos 176	154-165
Espectros de RMN dos 2-selenilindóis 162	166-178
Espectros de RMN dos 3-selenilindóis 159	179-183
Espectros de RMN bidimensional.....	184-186
Espectros de Infravermelho (FTIR) dos selenoacetilenos 176	187-192
Espectros de Infravermelho (FTIR) dos 2-selenilindóis 162	193-199

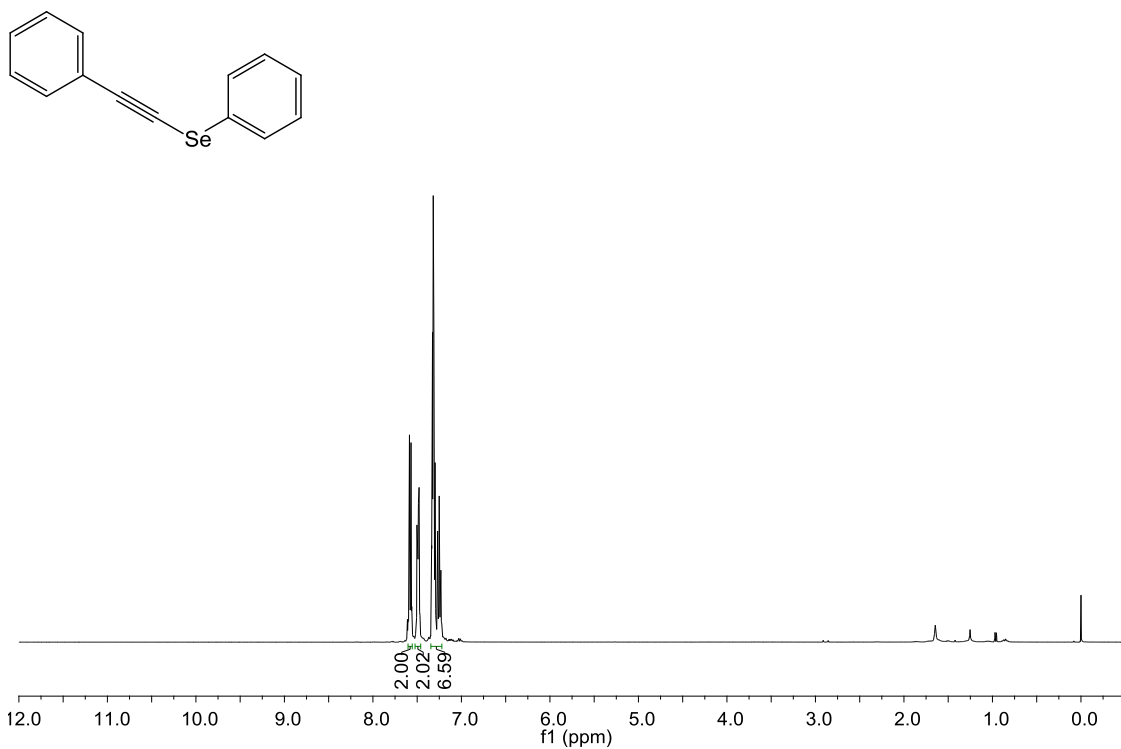


Figura A1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32a**.

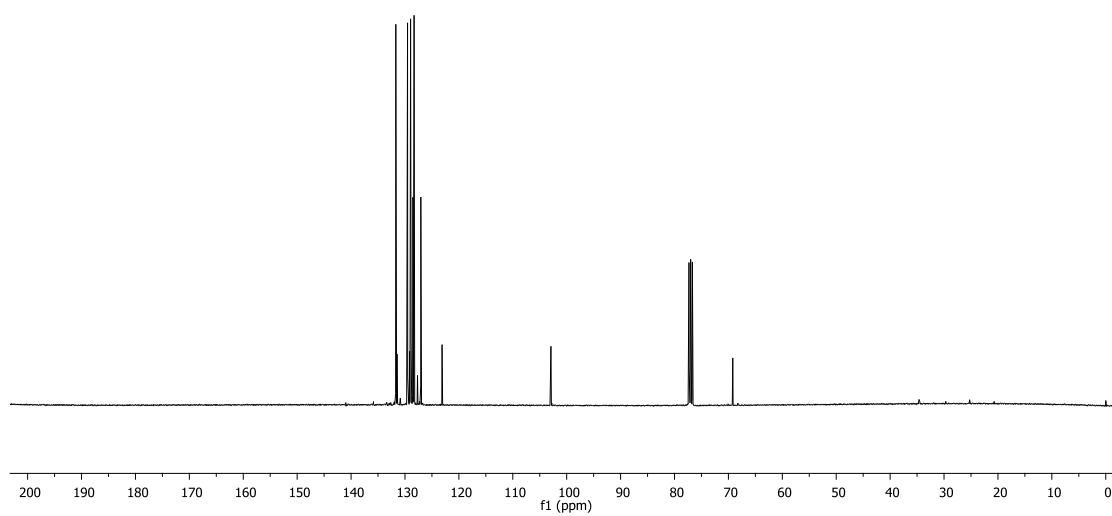


Figura A2. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **32a**.

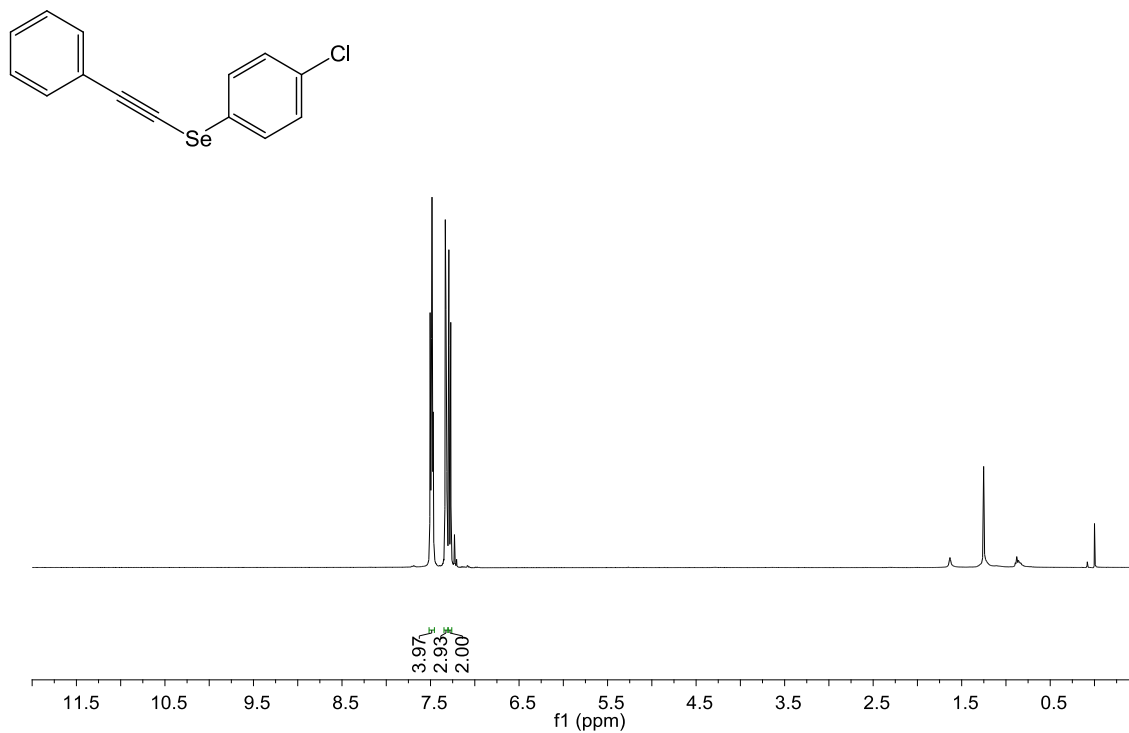


Figura A3. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **32b**.

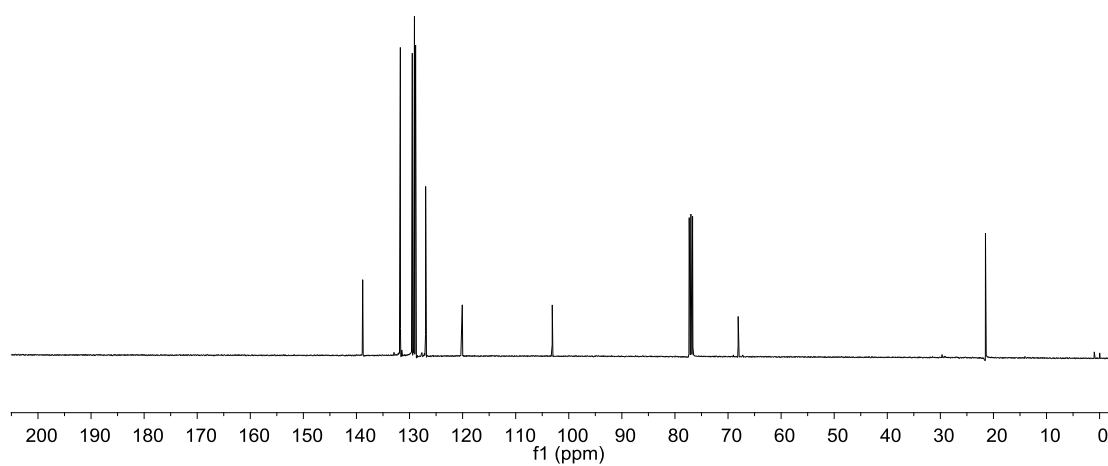


Figura A4. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **32b**.

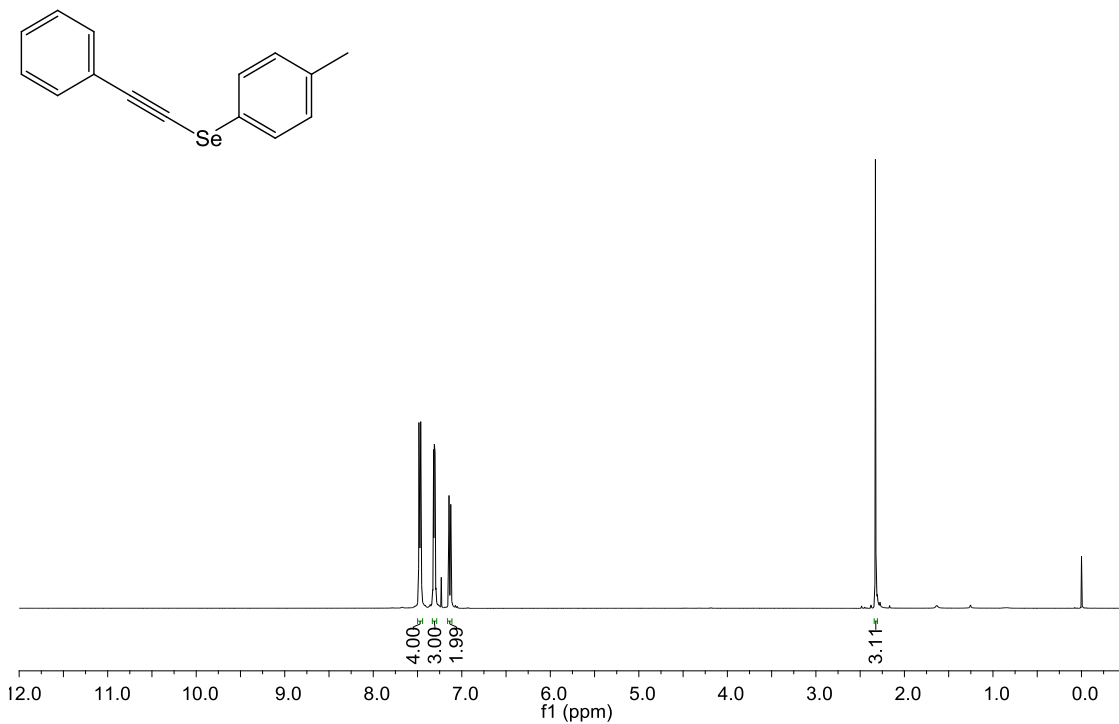


Figura A5. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32c**.

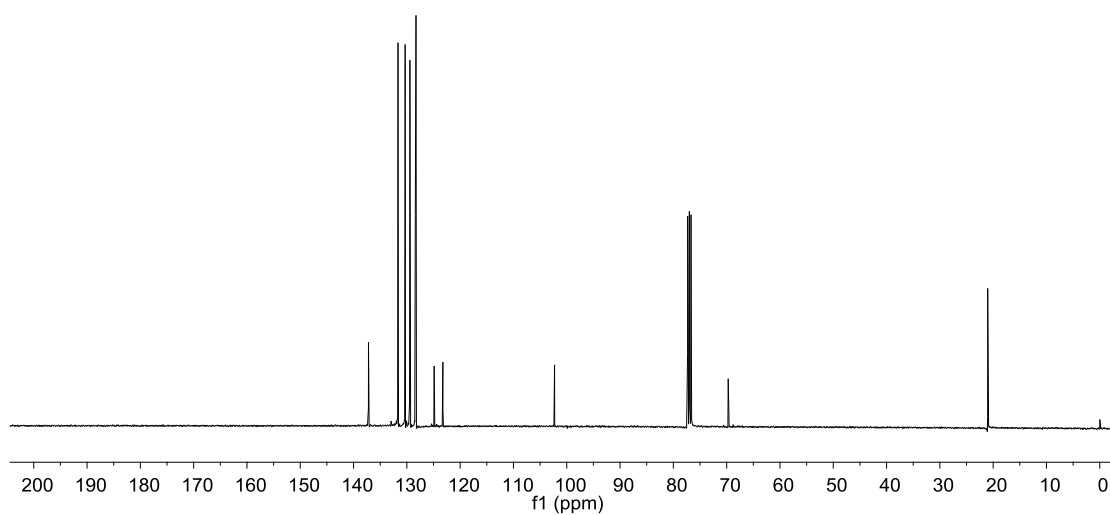


Figura A6. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **32c**.

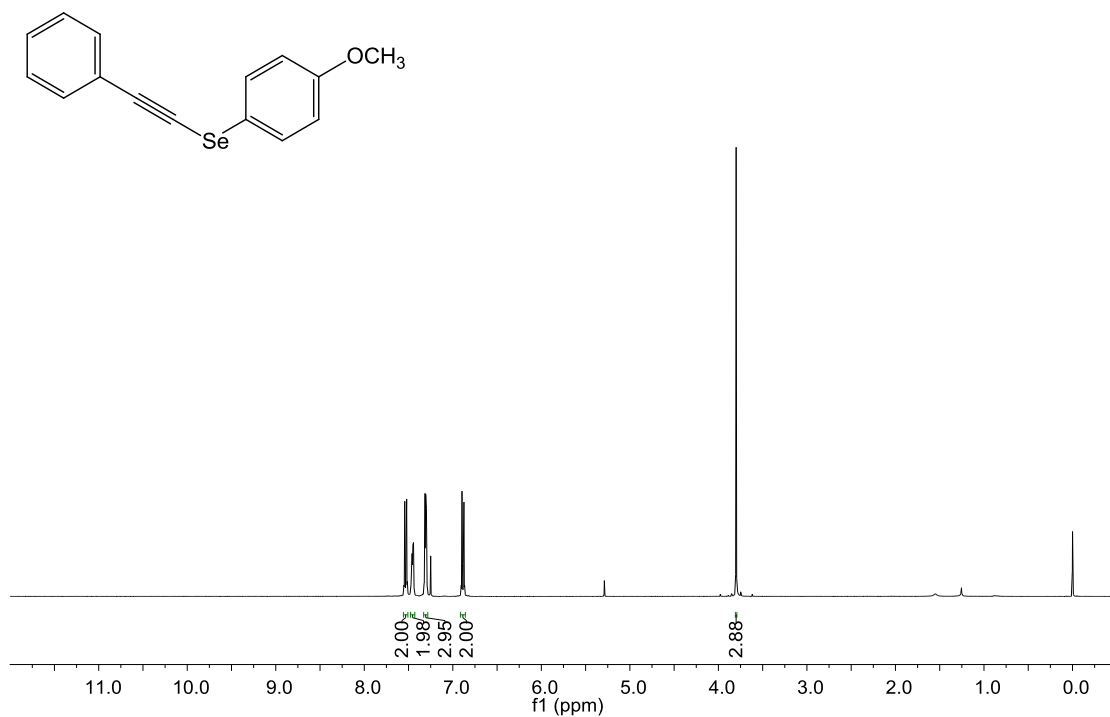


Figura A7. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **32d**.

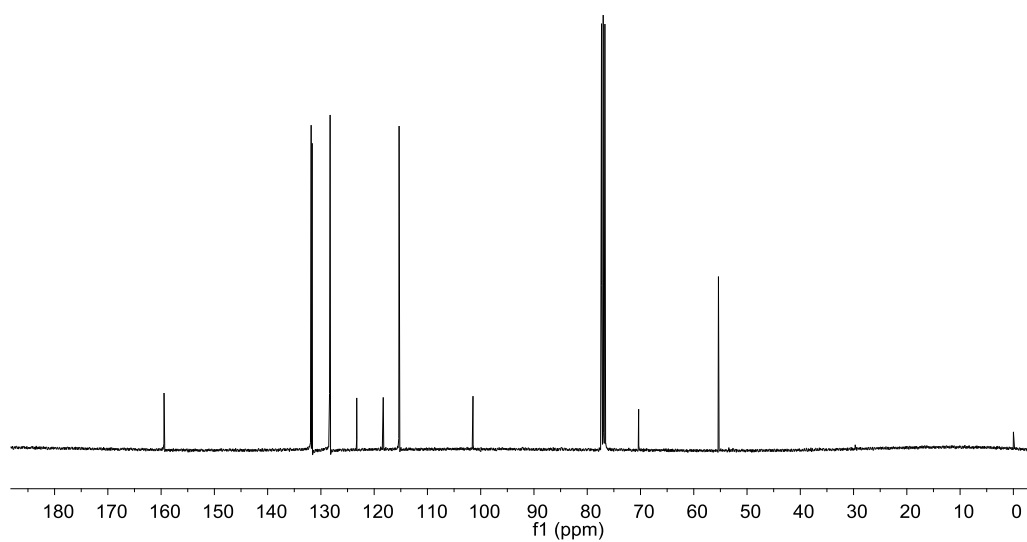


Figura A8. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **32d**.

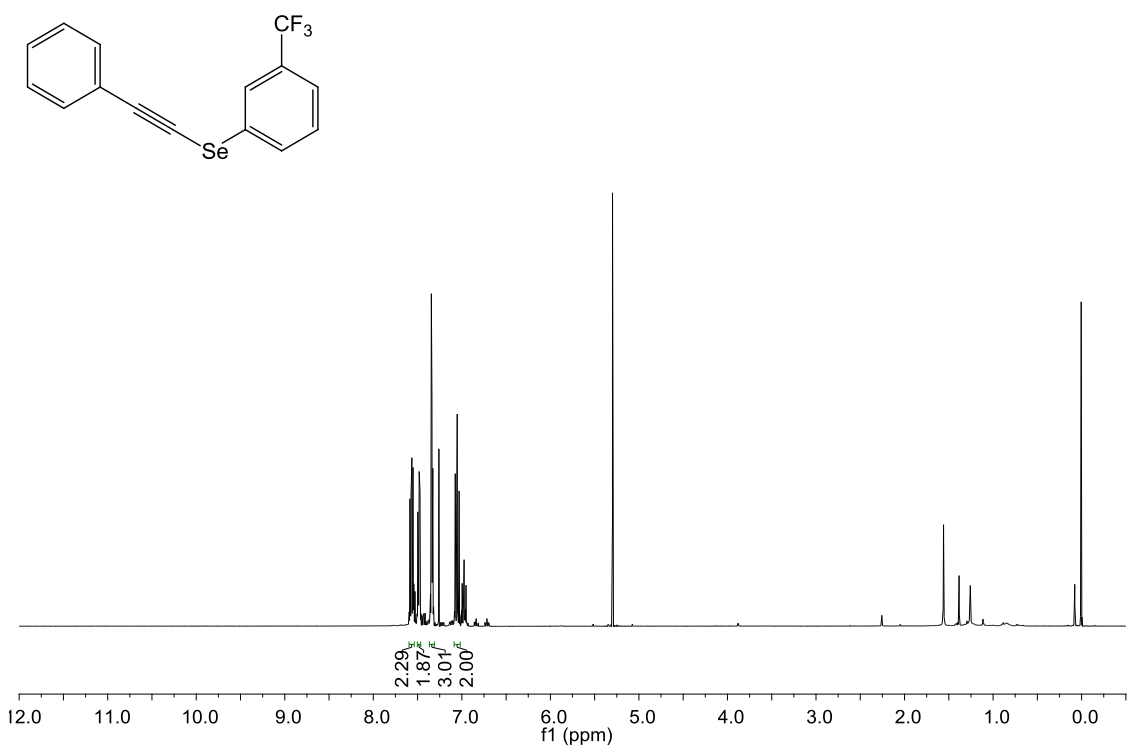


Figura A9. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **32e**.

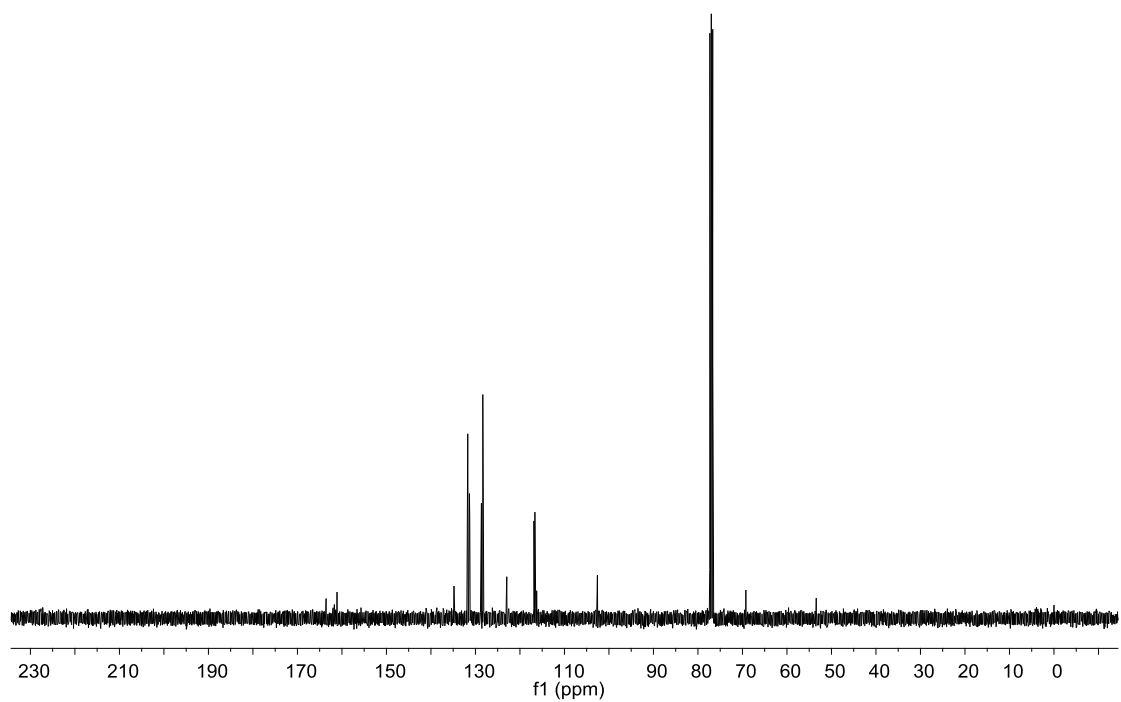


Figura A10. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **32e**.

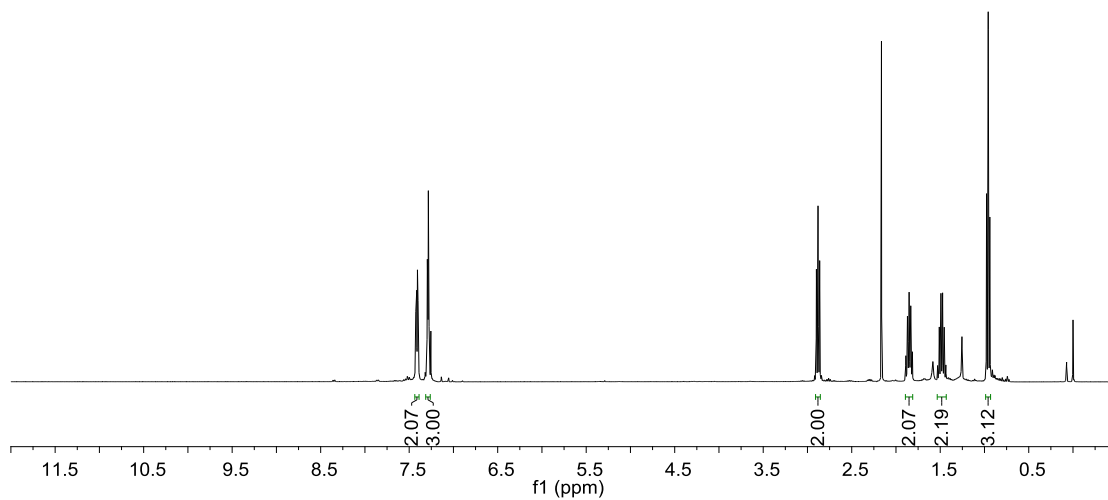
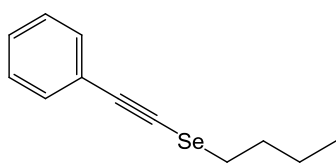


Figura A11. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32g**.

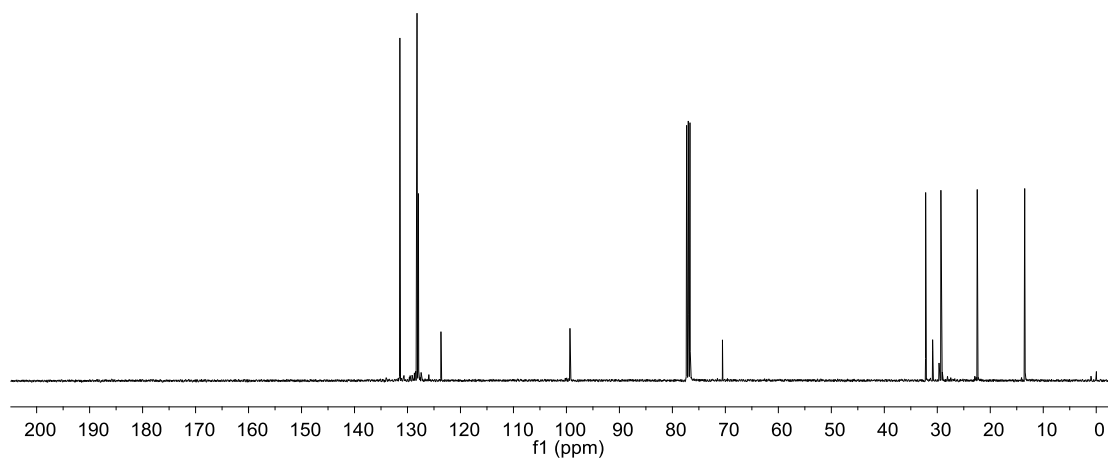


Figura A12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **32g**.

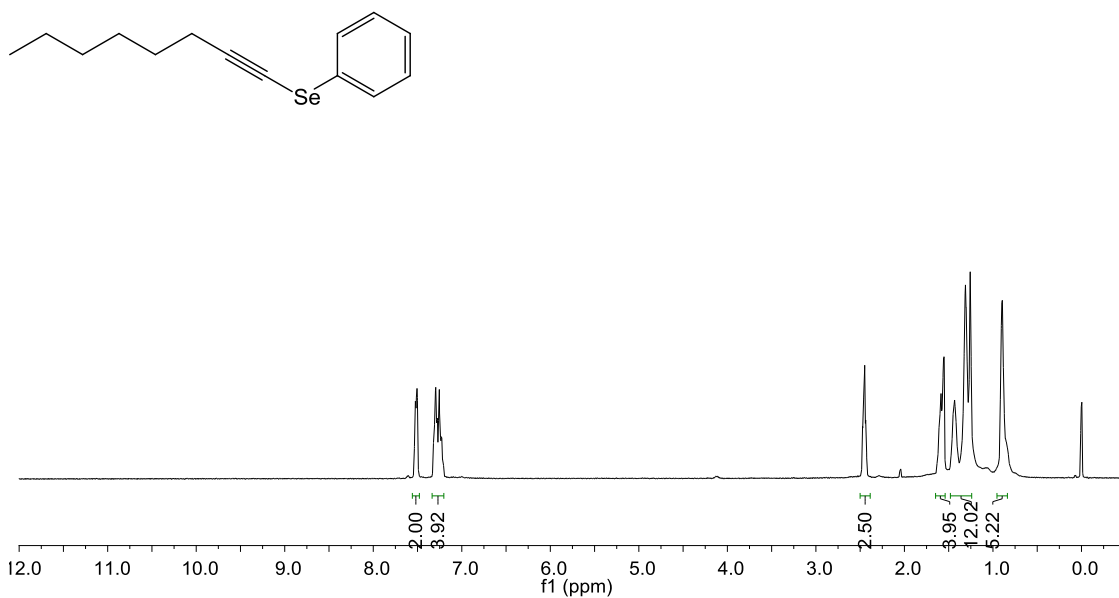


Figura A13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32h**.

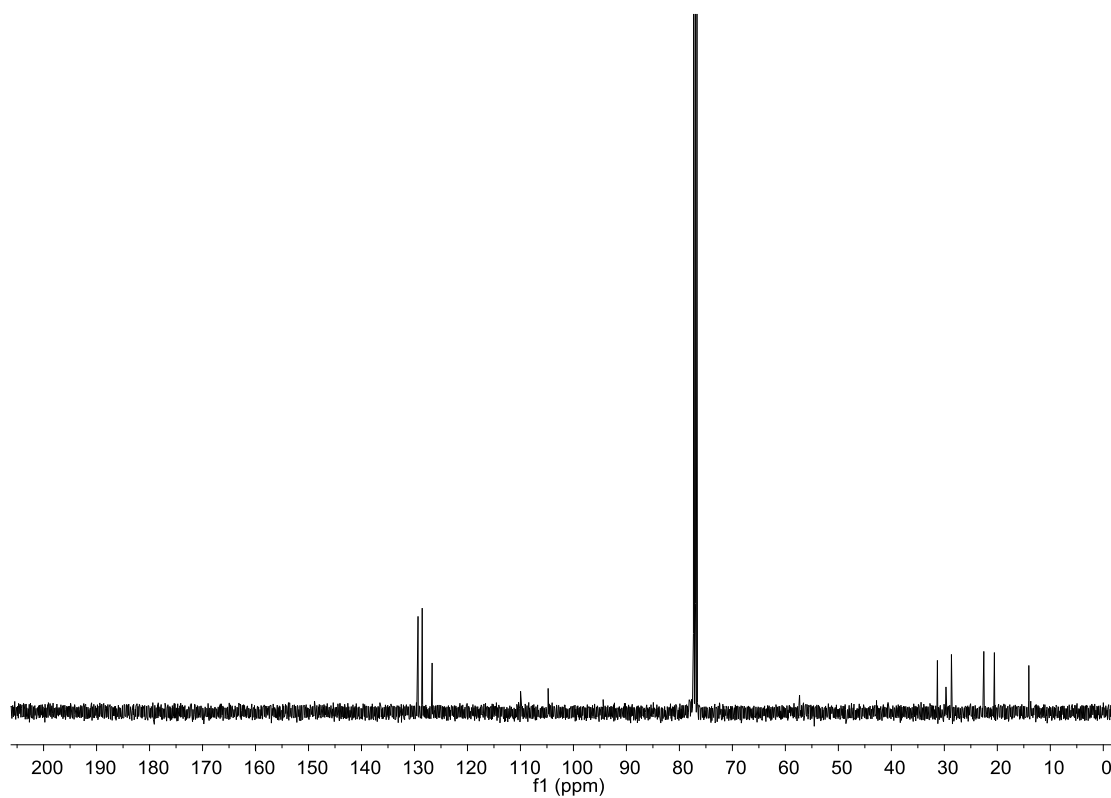


Figura A14. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **32h**.

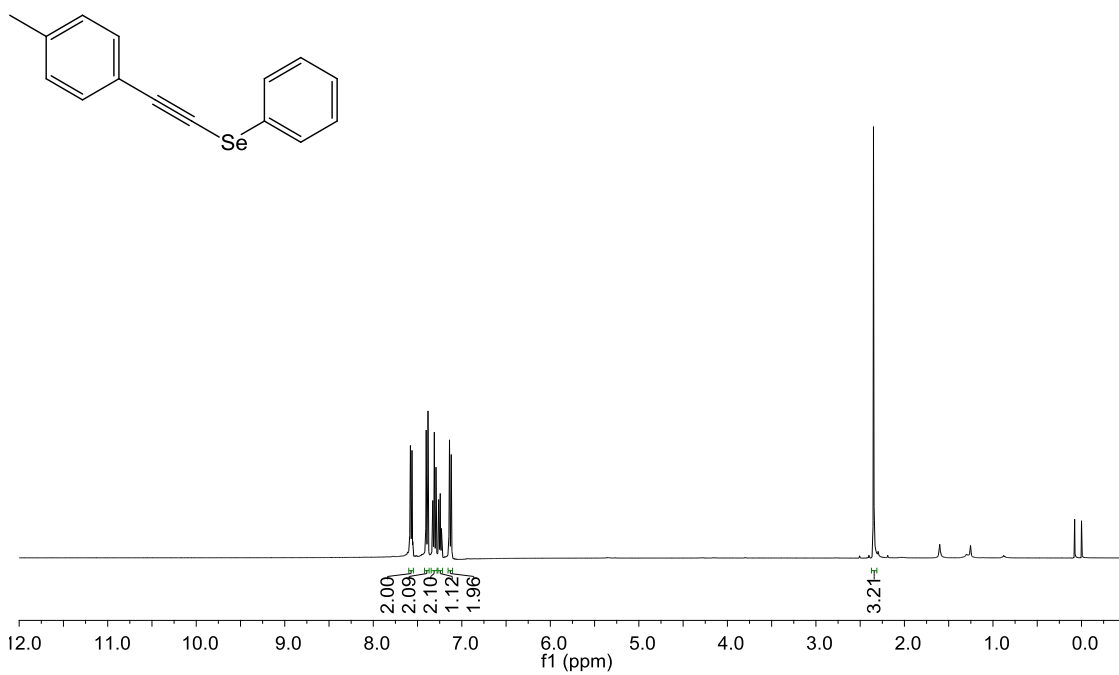


Figura A15. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **32i**.

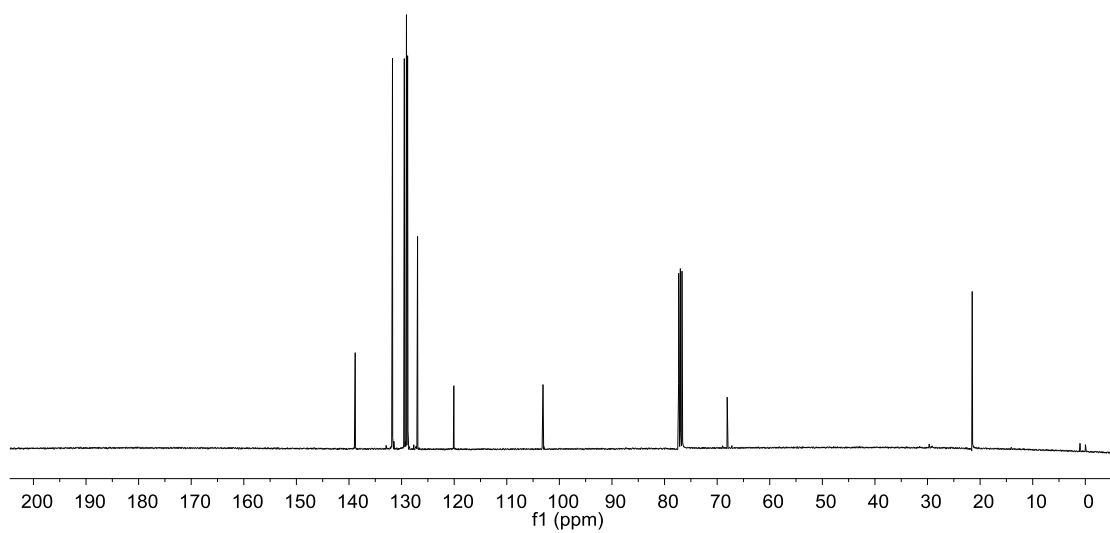


Figura A16. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **32i**.

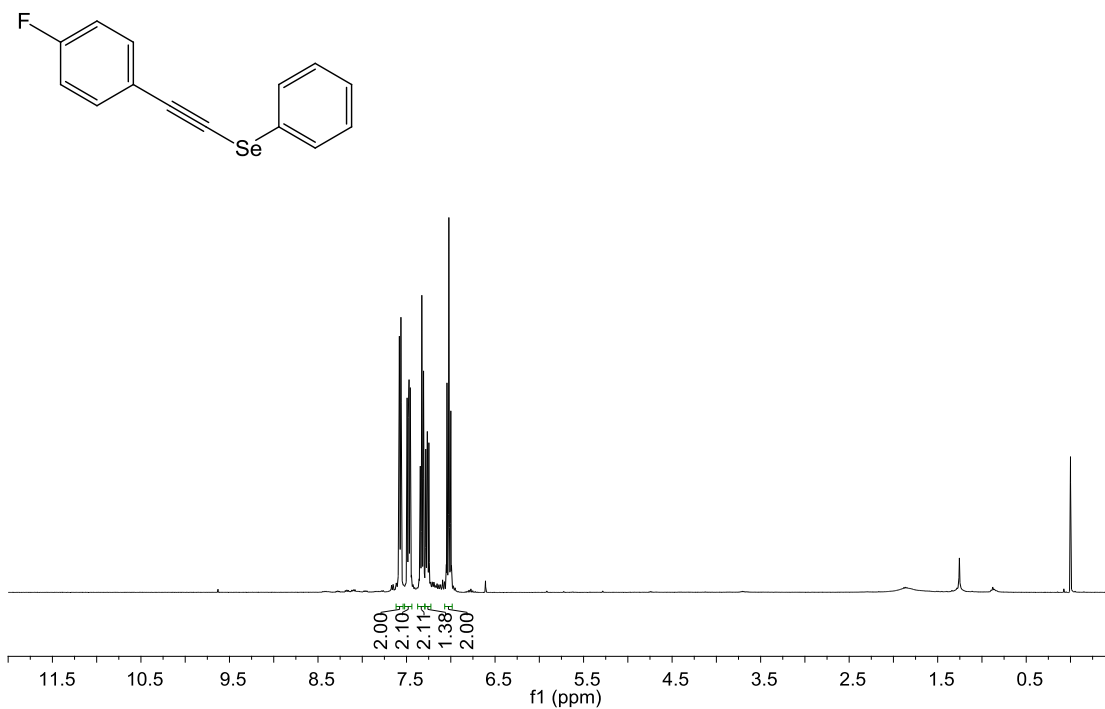


Figura A17. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **32j**.

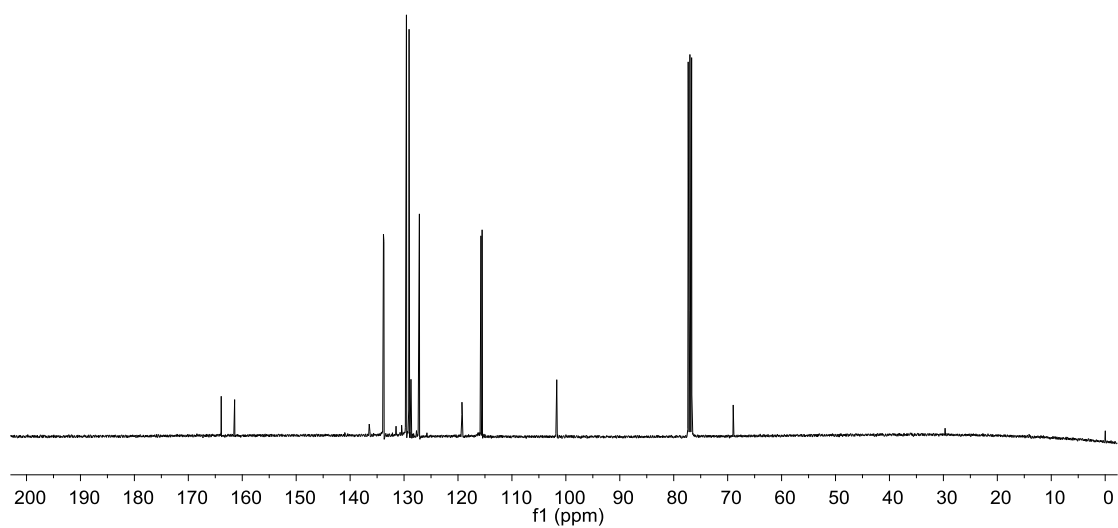


Figura A18. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **32j**.

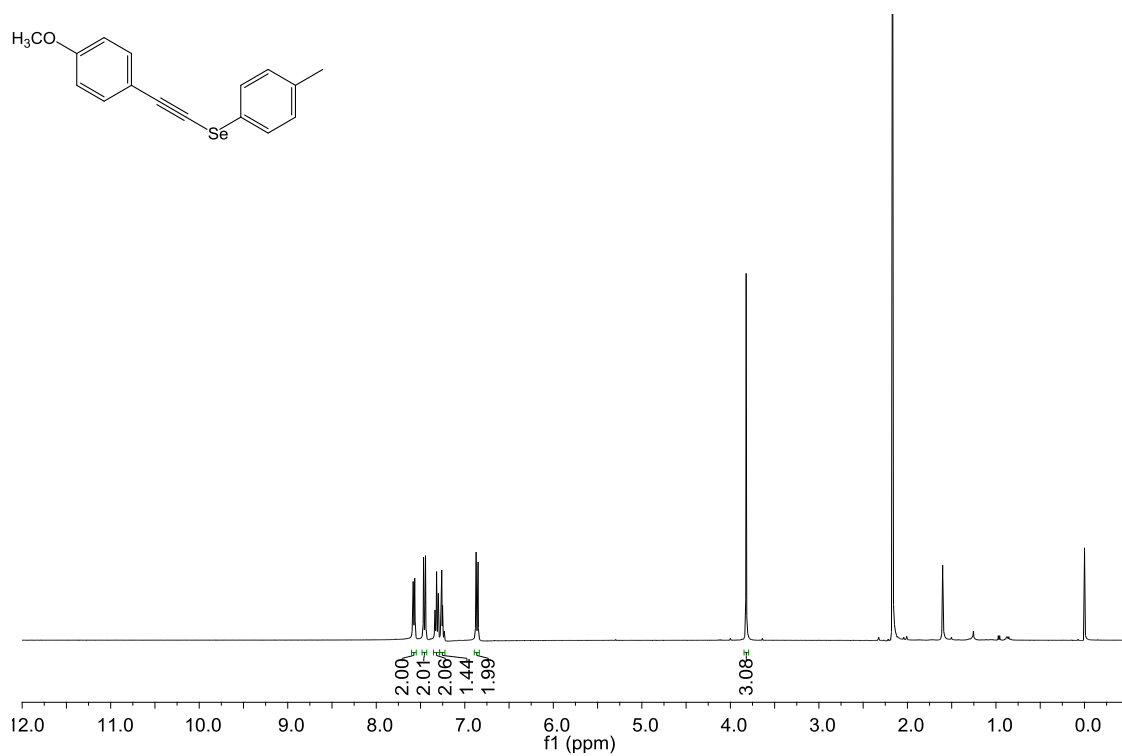


Figura A19. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **32k**.

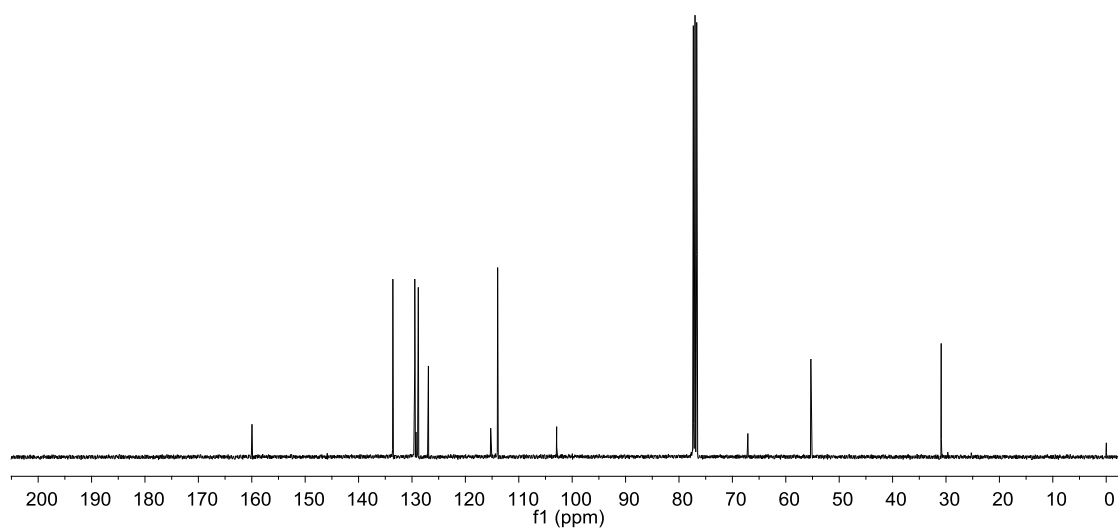


Figura A20. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **32k**.

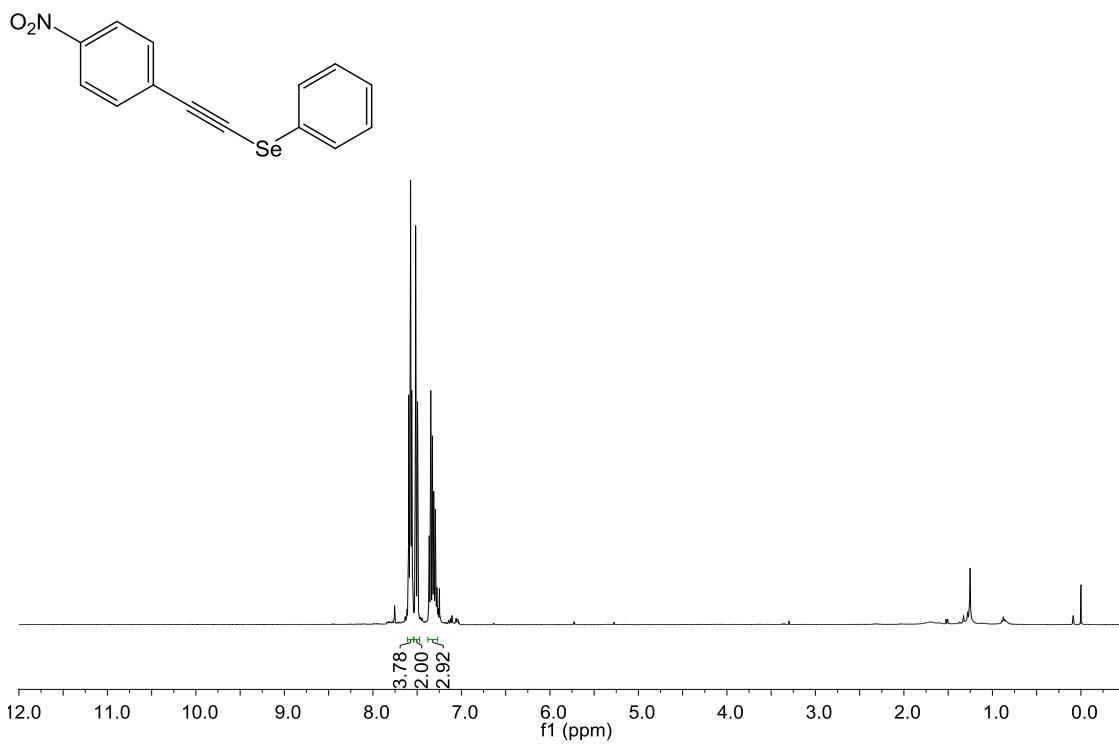


Figura A21. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **321**.

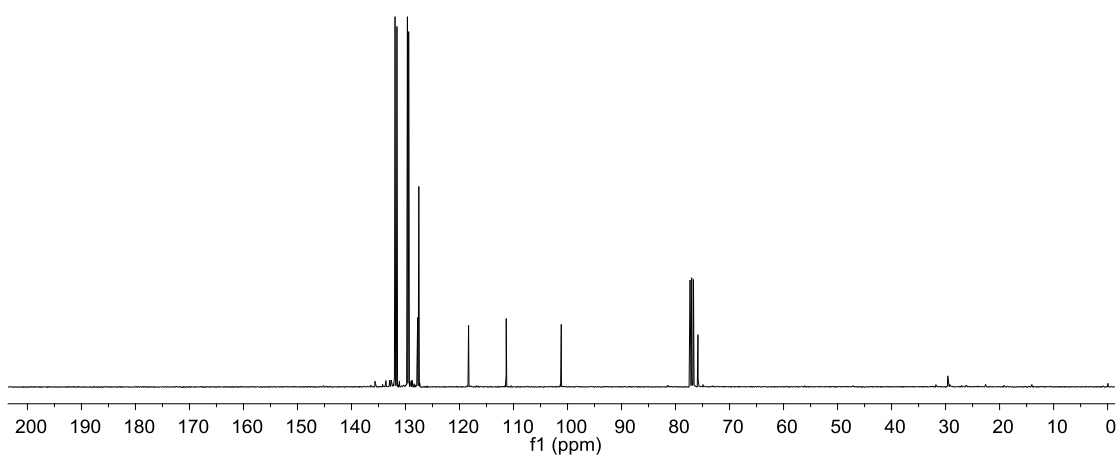


Figura A22. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **321**.

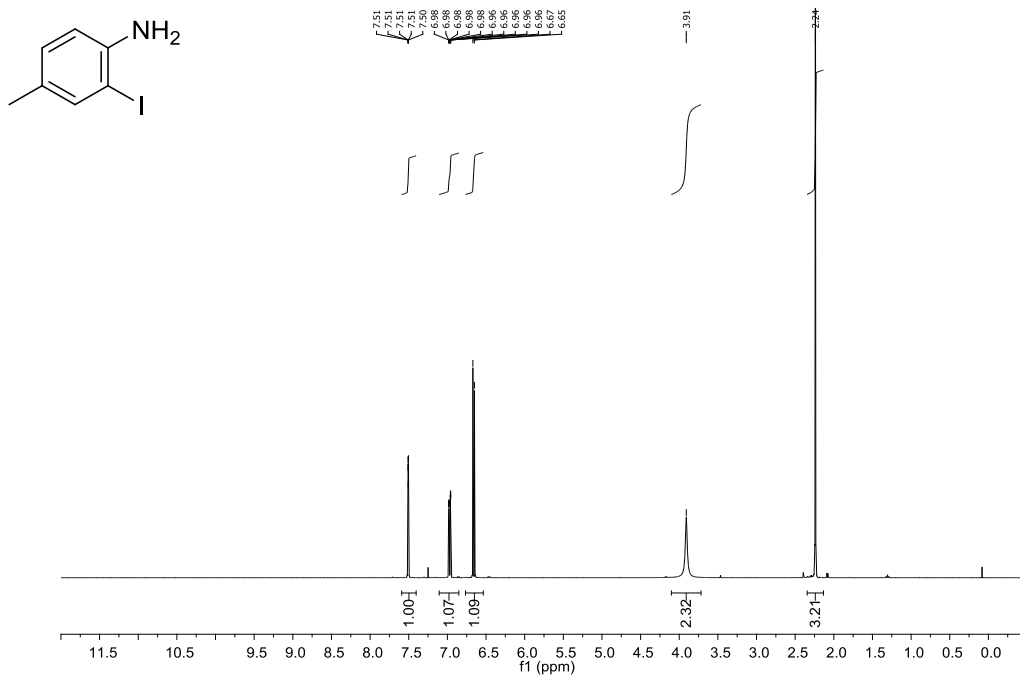


Figura A23. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **178b**.

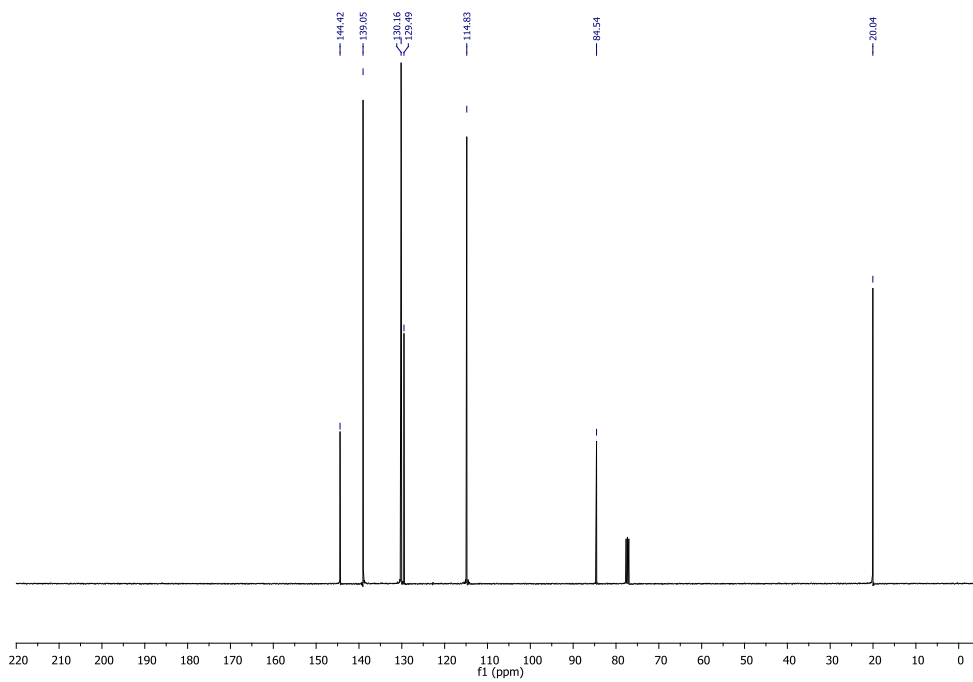


Figura A24. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **178b**.

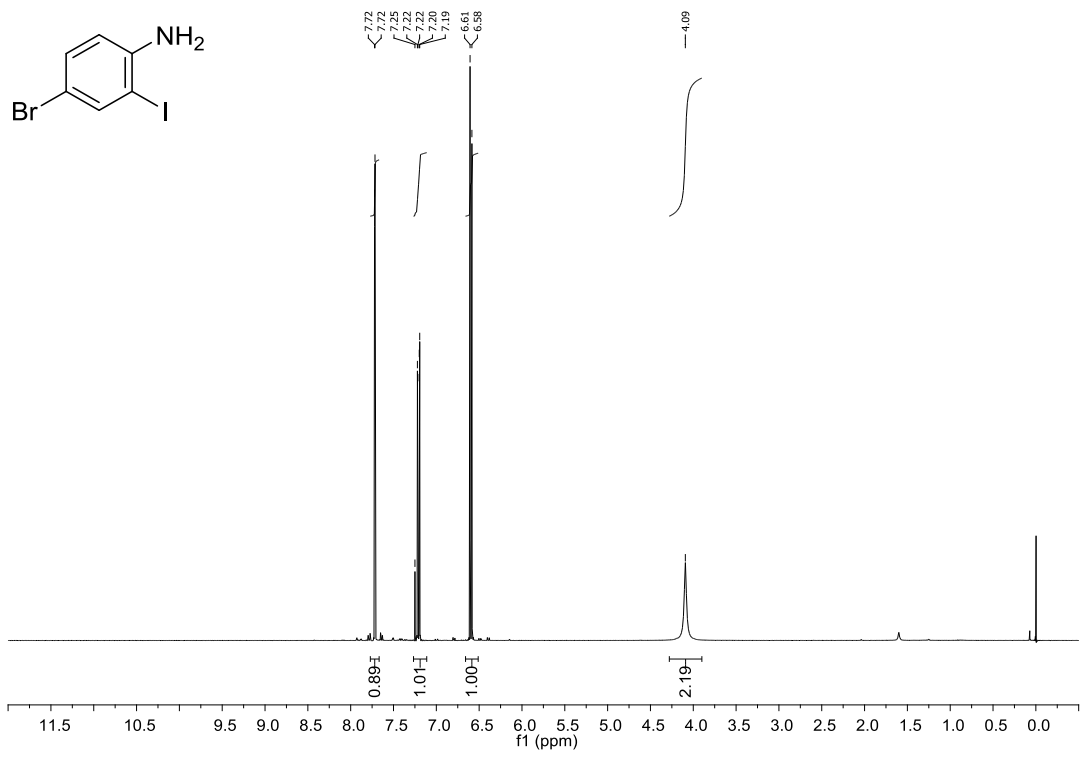


Figura A25. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **178c**.

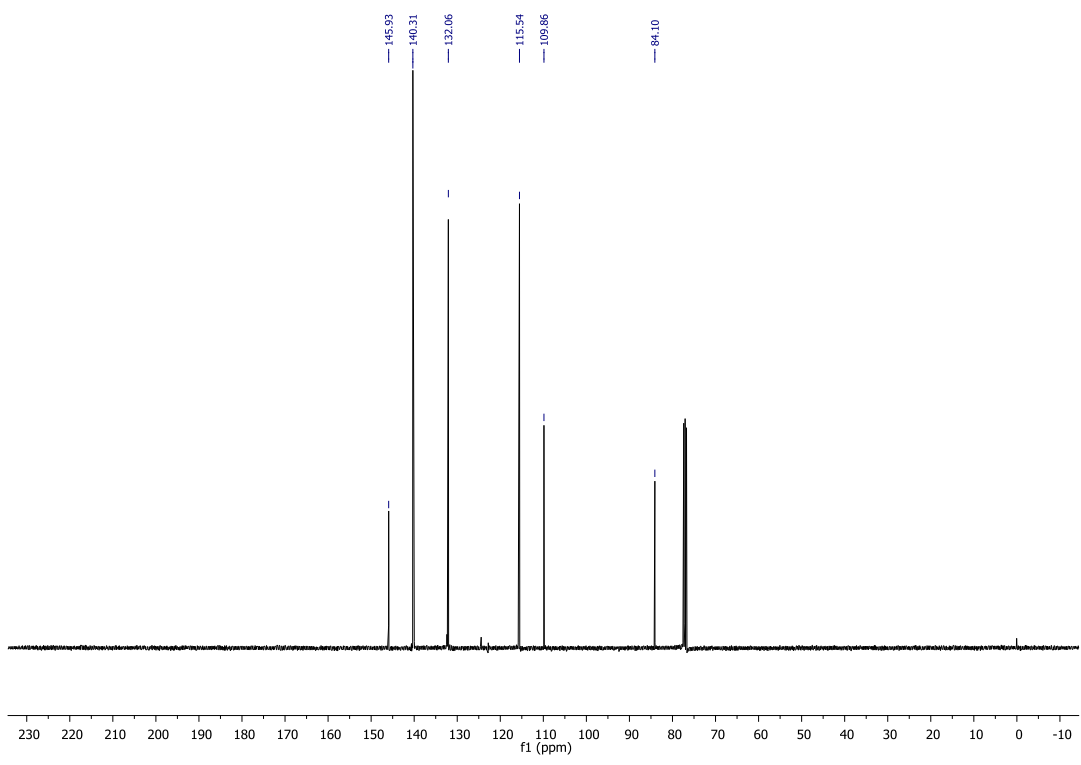


Figura A26. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **178c**.

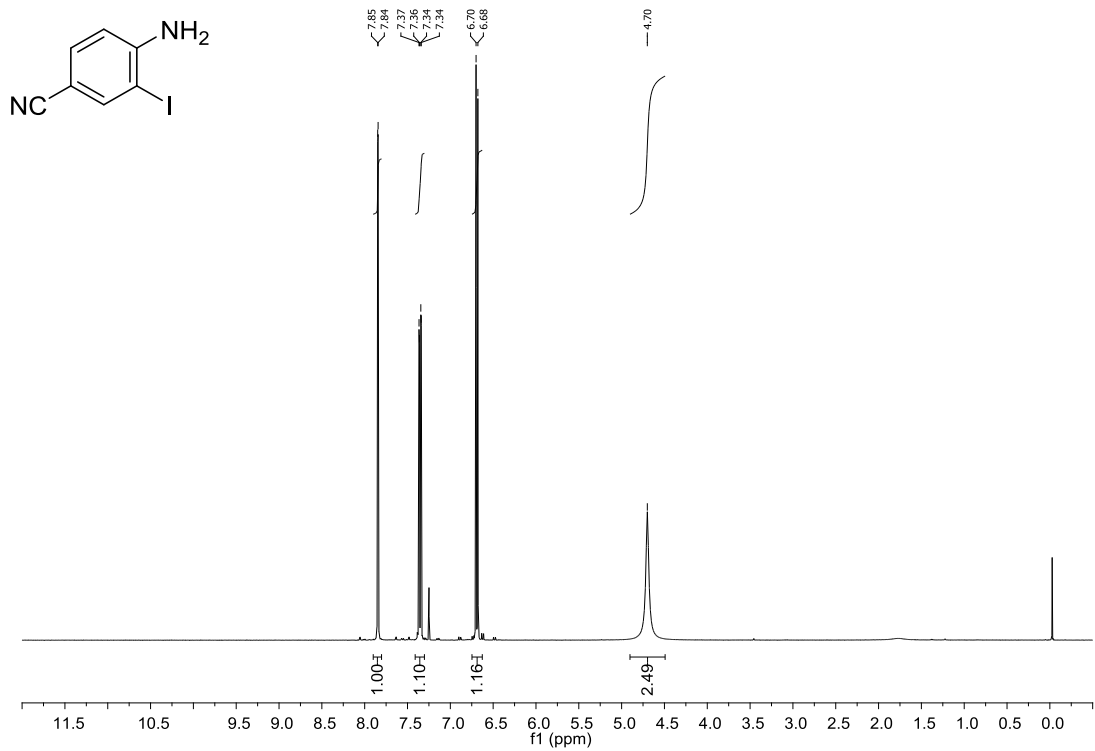


Figura A27. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **178d**.

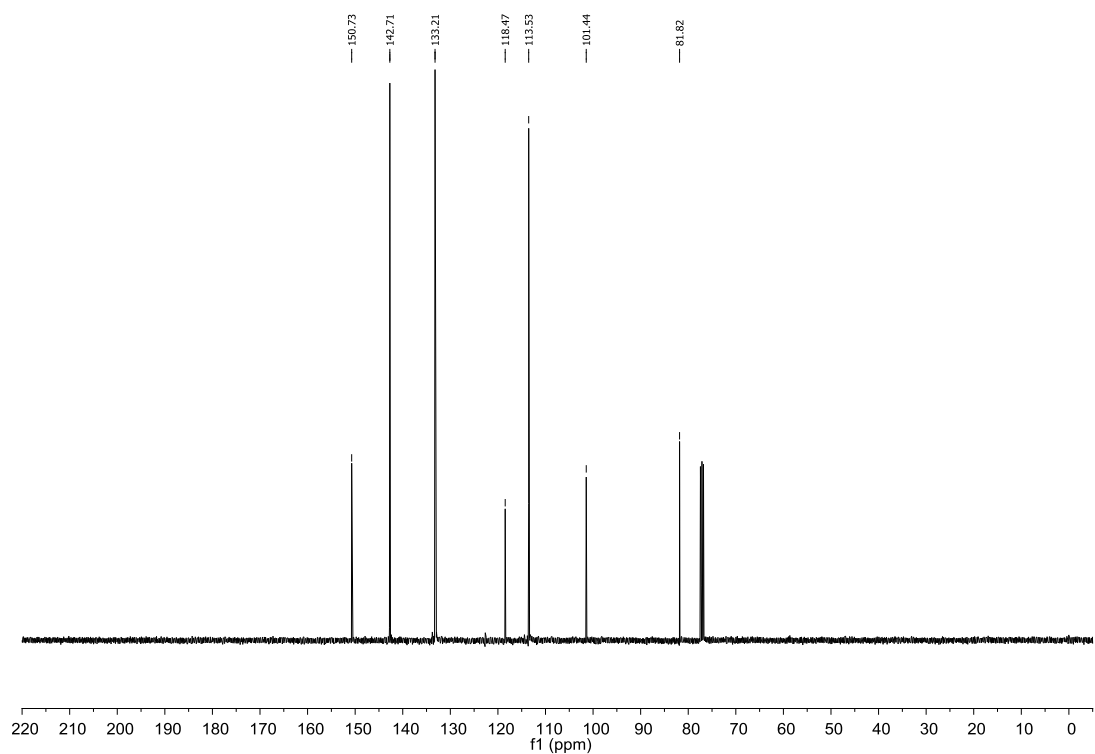


Figura A28. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **178d**.

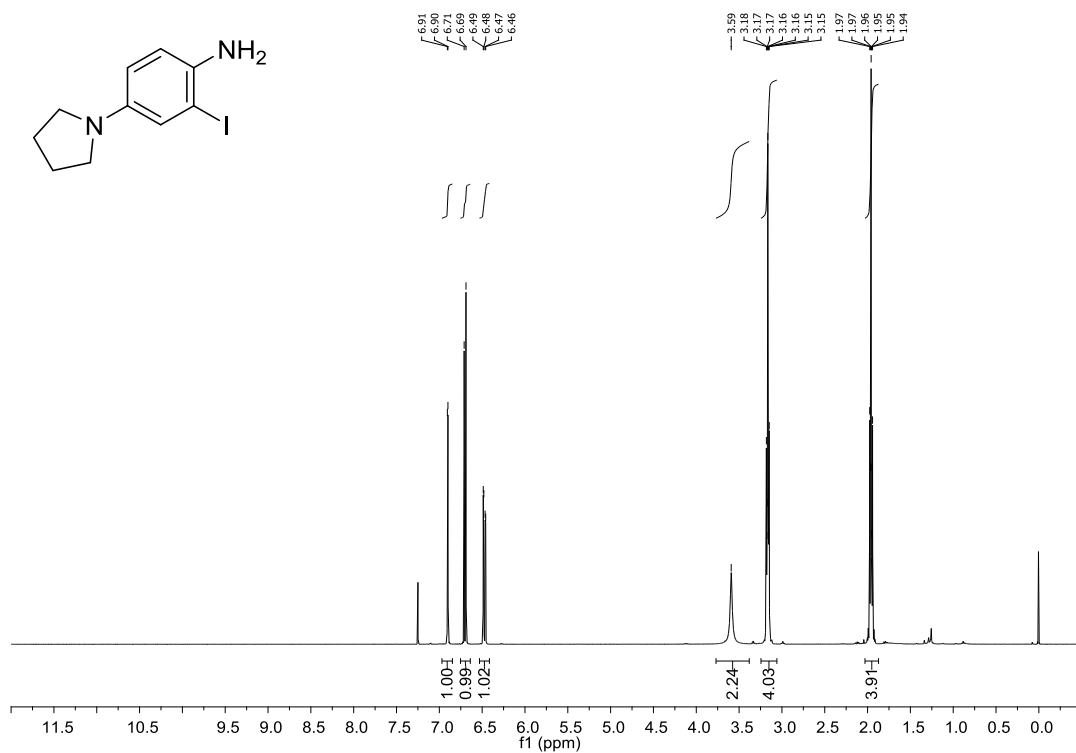


Figura A29. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **178e**.

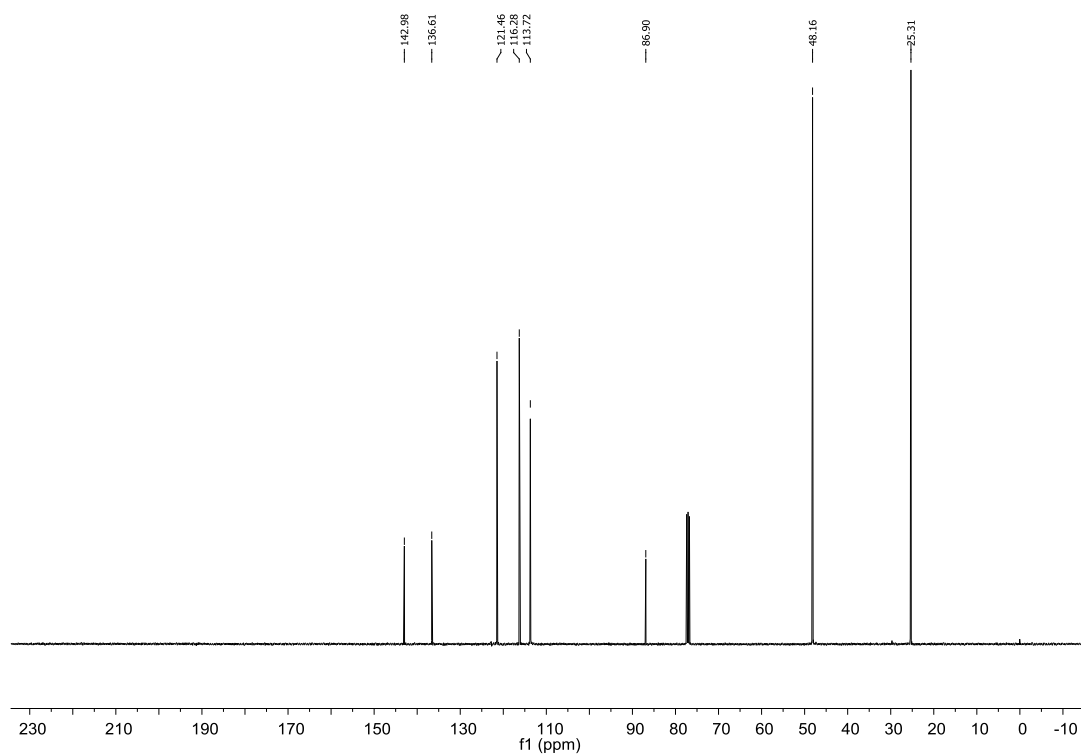


Figura A30. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **178e**.

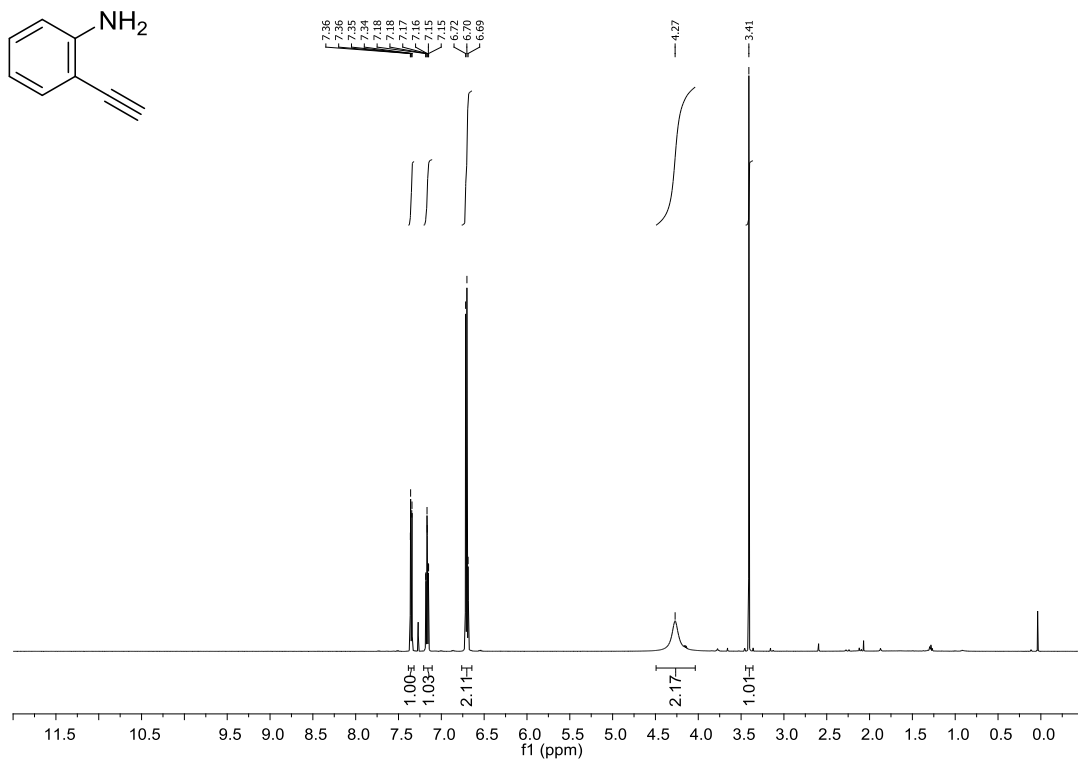


Figura A31. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **160a**.

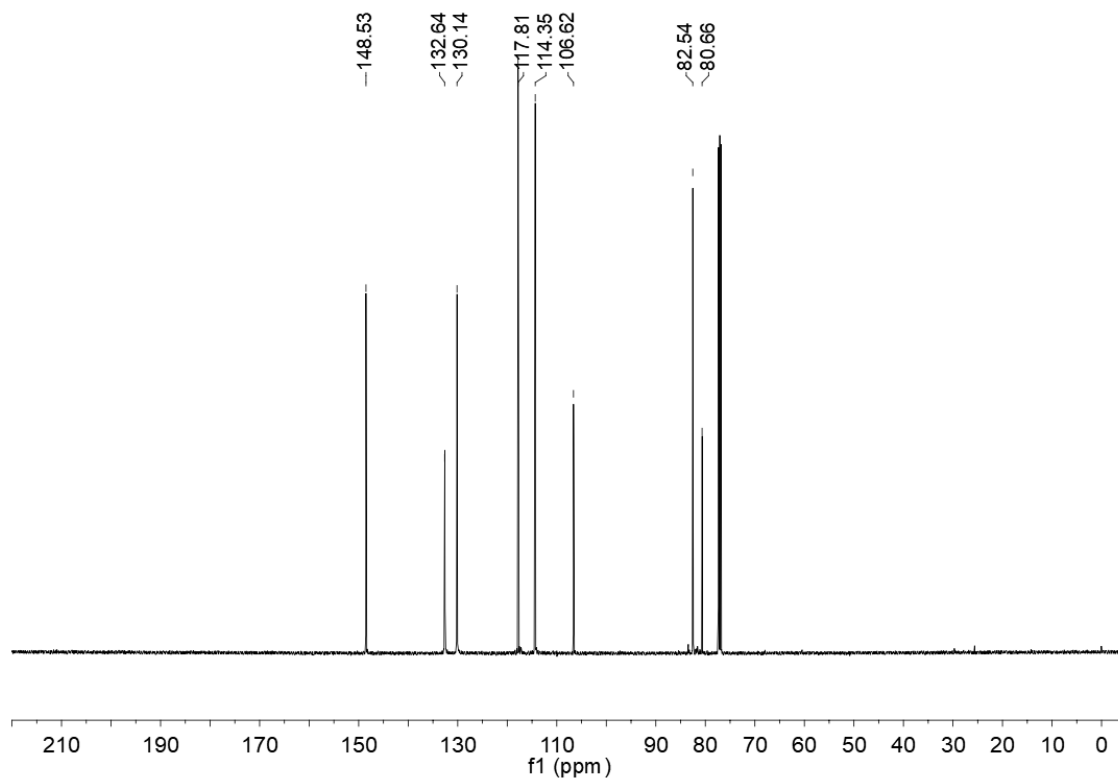


Figura A32. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **160a**.

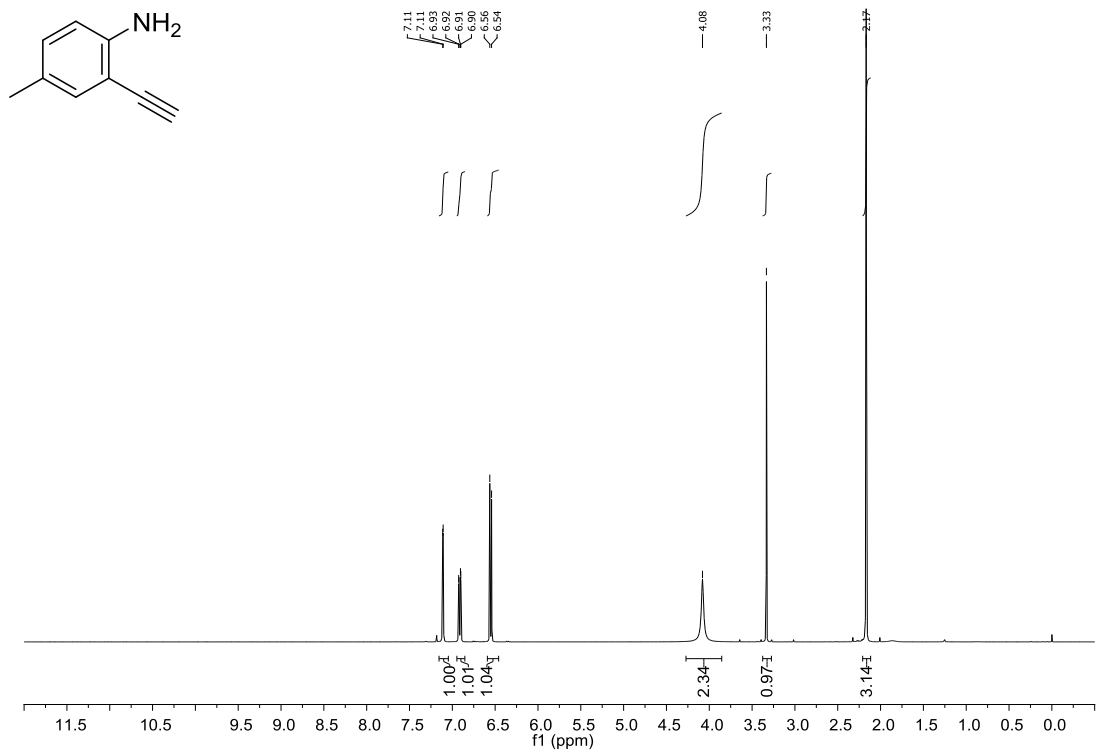


Figura A33. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **160b**.

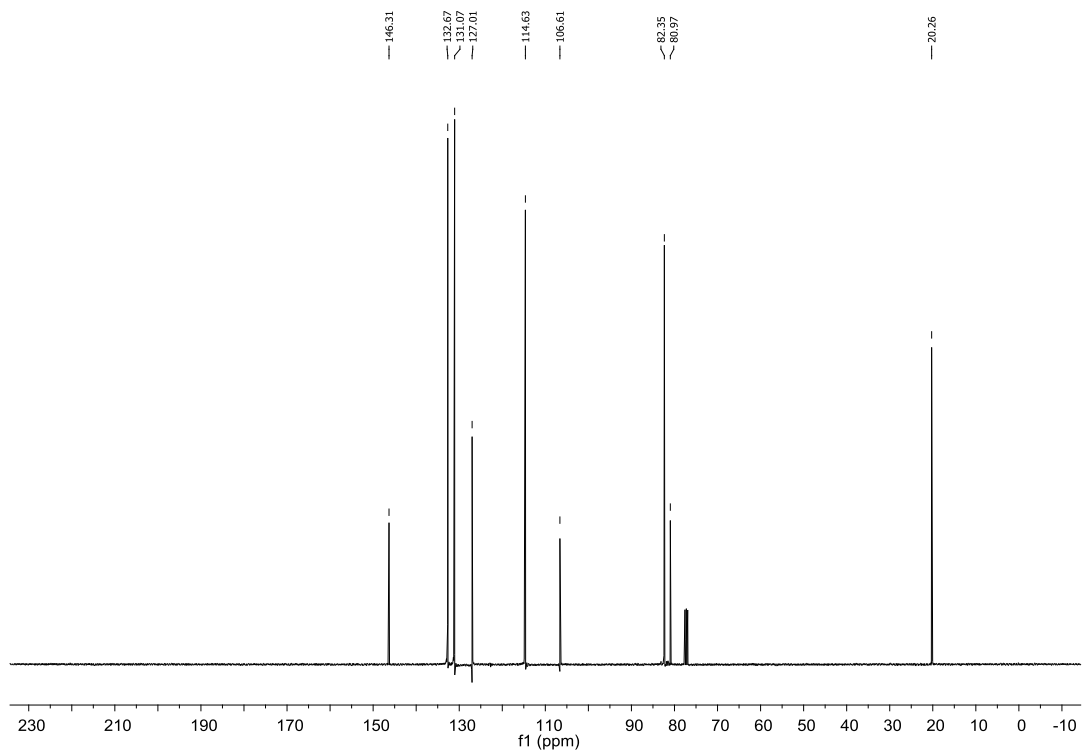


Figura A34. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **160b**.

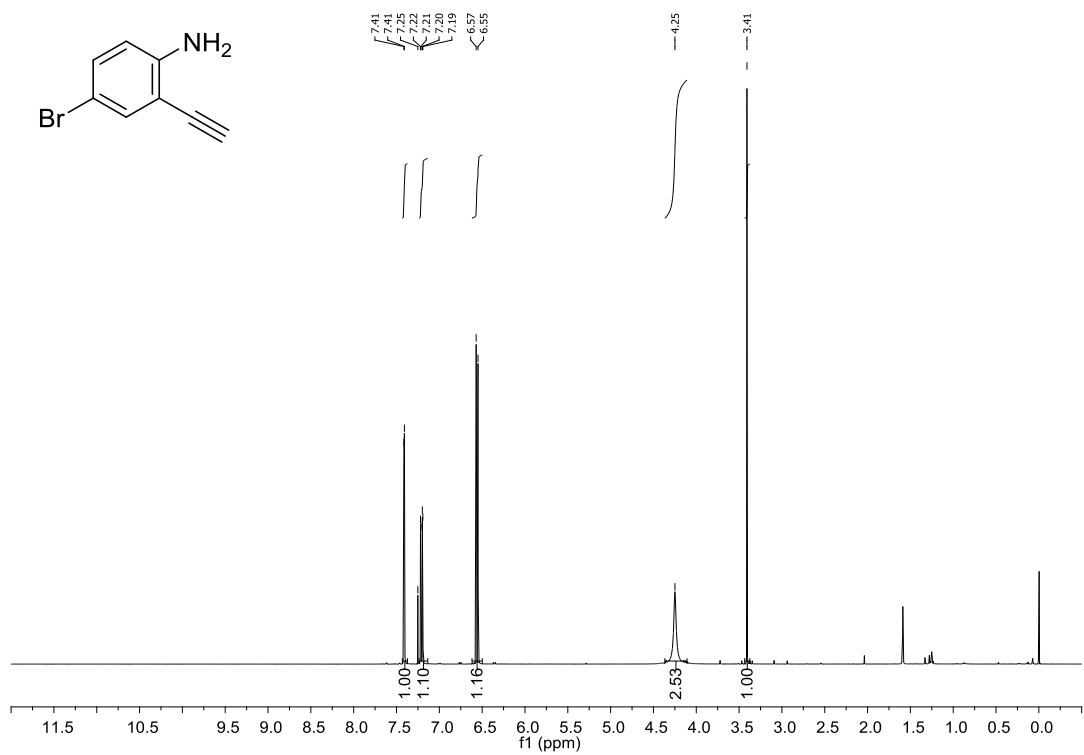


Figura A35. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **160c**.

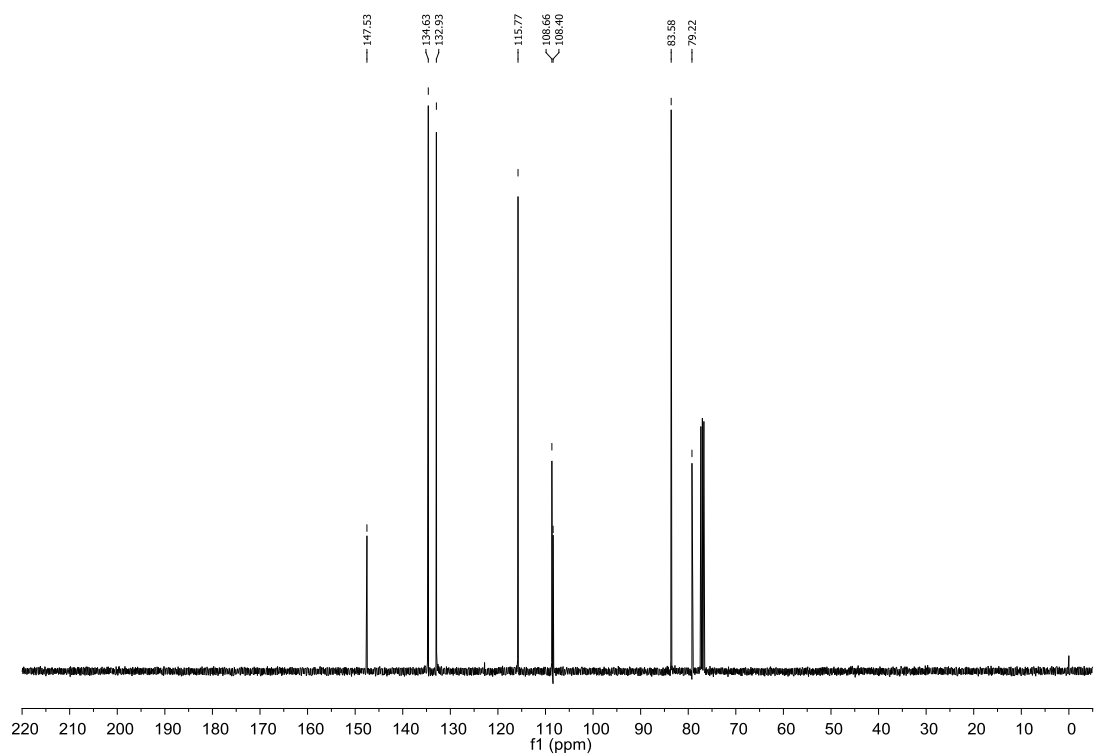


Figura A36. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **160c**.

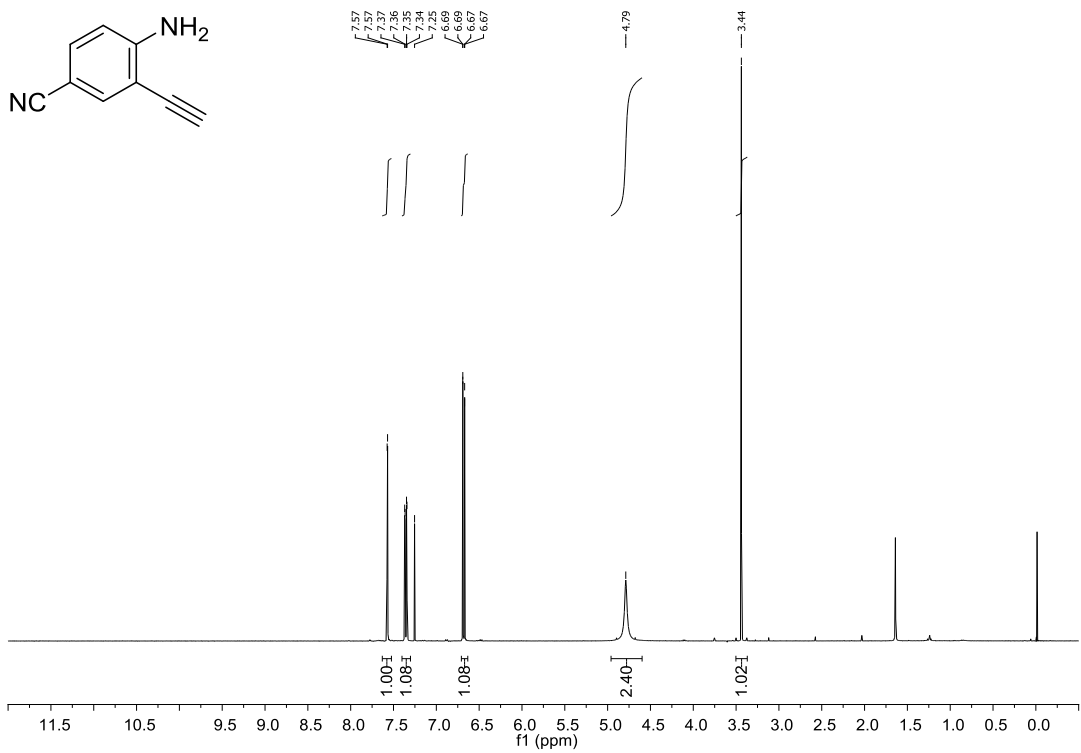


Figura A37. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **160d**.

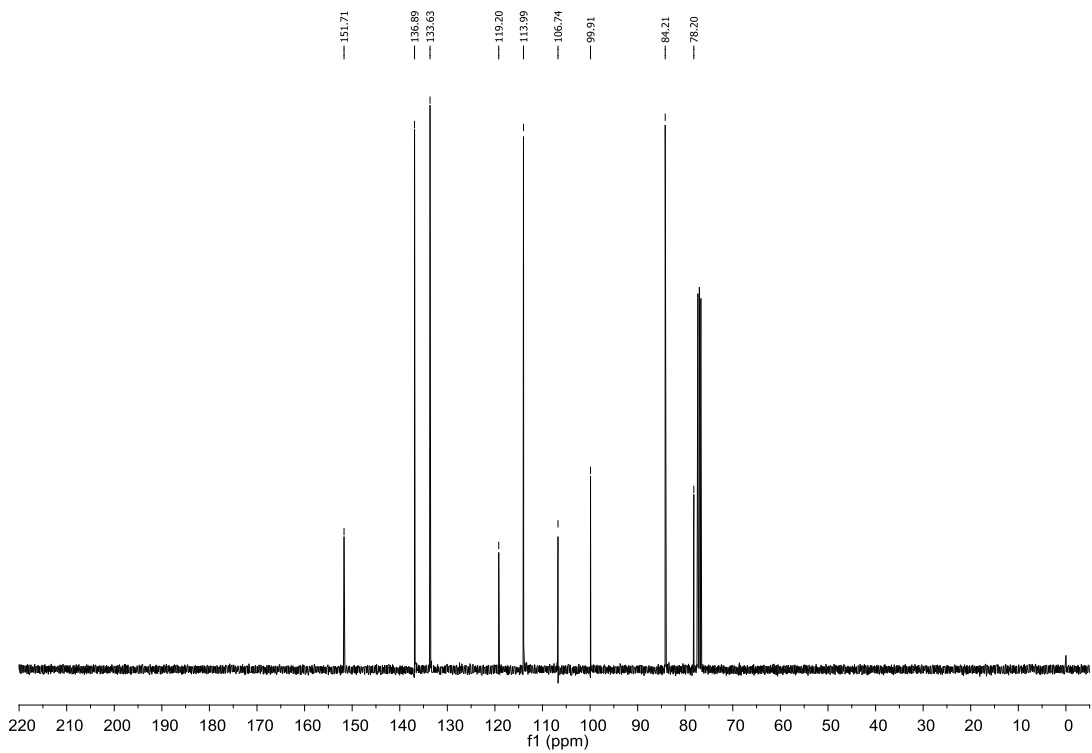


Figura A38. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **160d**.

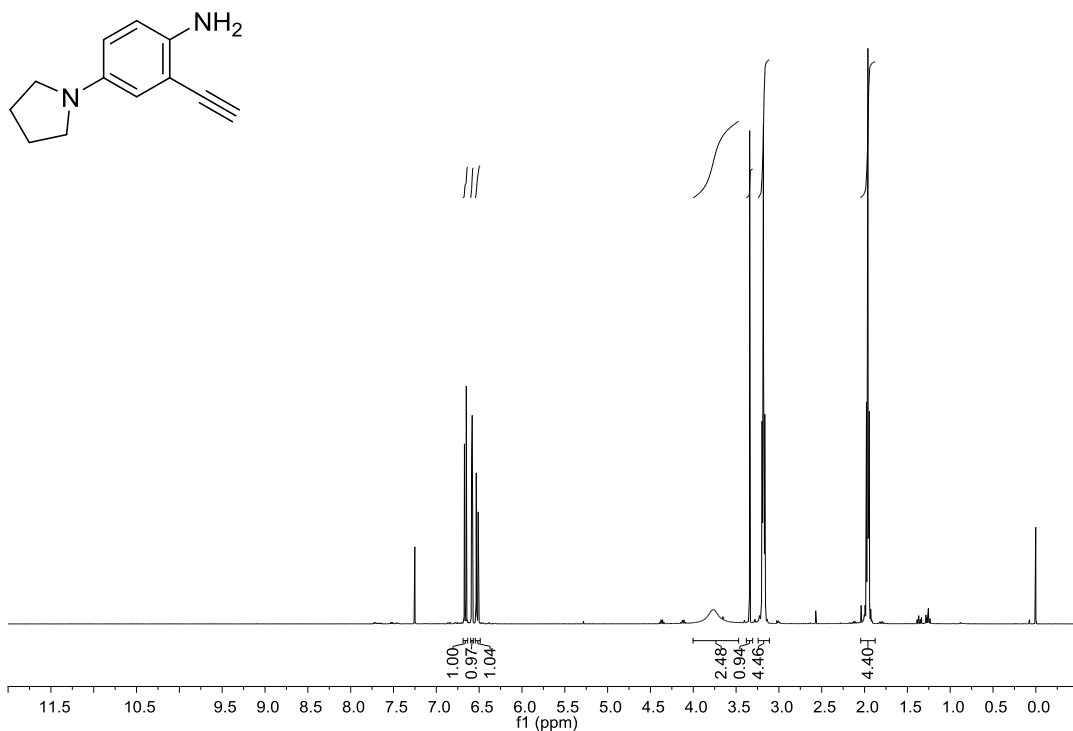


Figura A39. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **160e**.

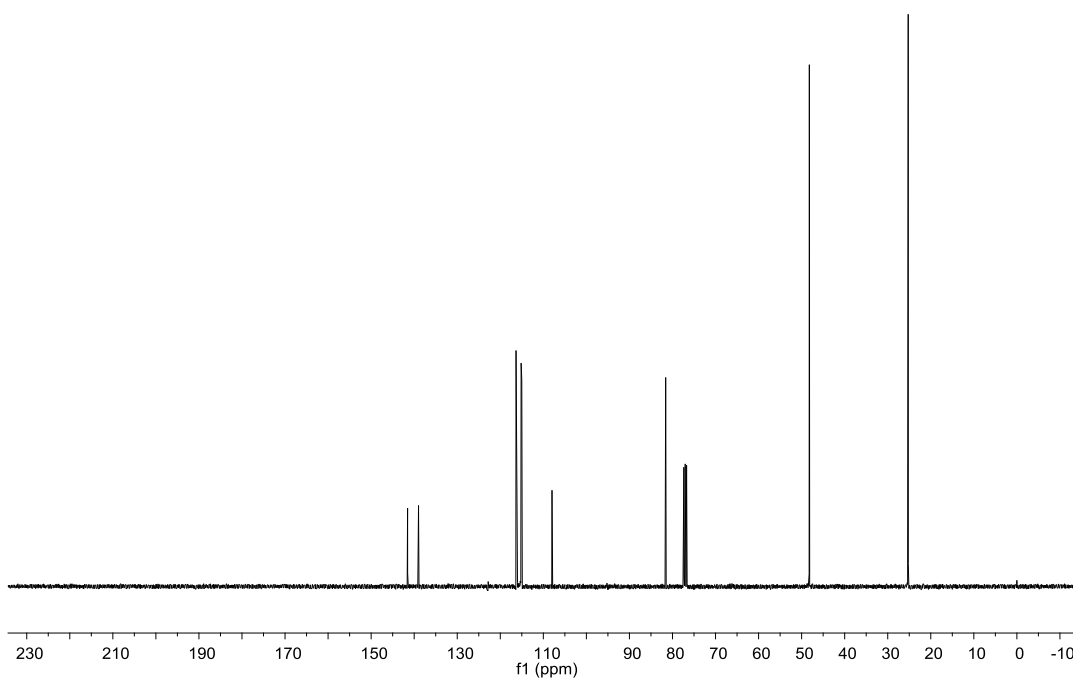


Figura A40. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **160e**.

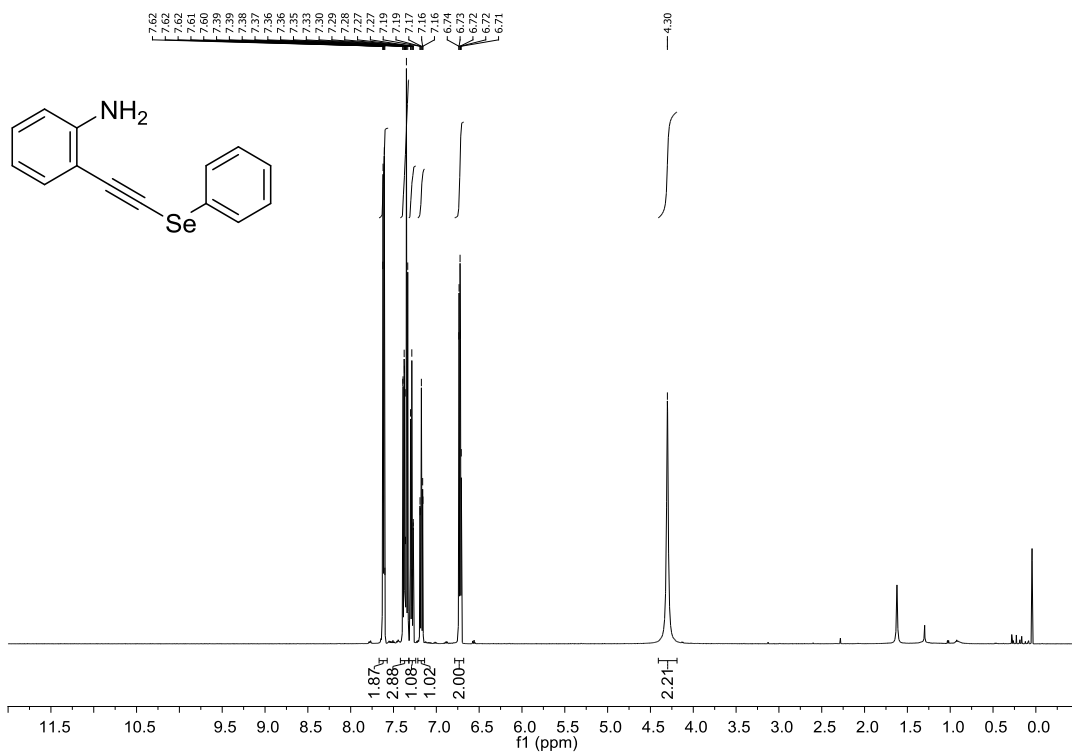


Figura A41. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **176a**.

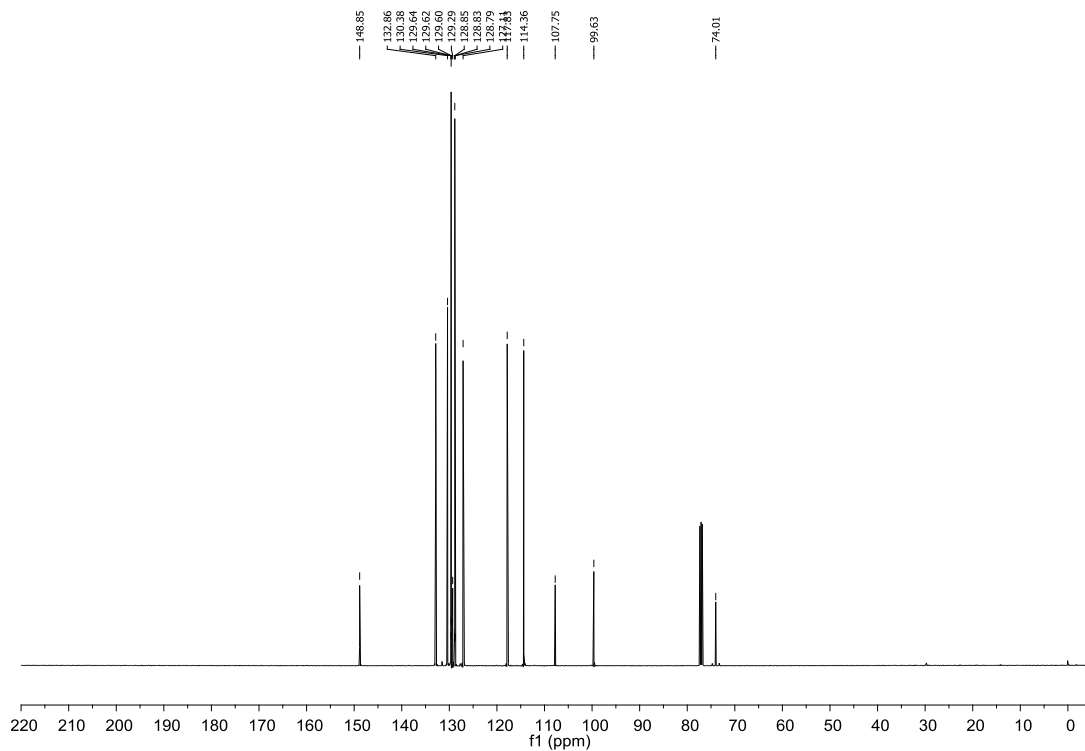


Figura A42. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **176a**.

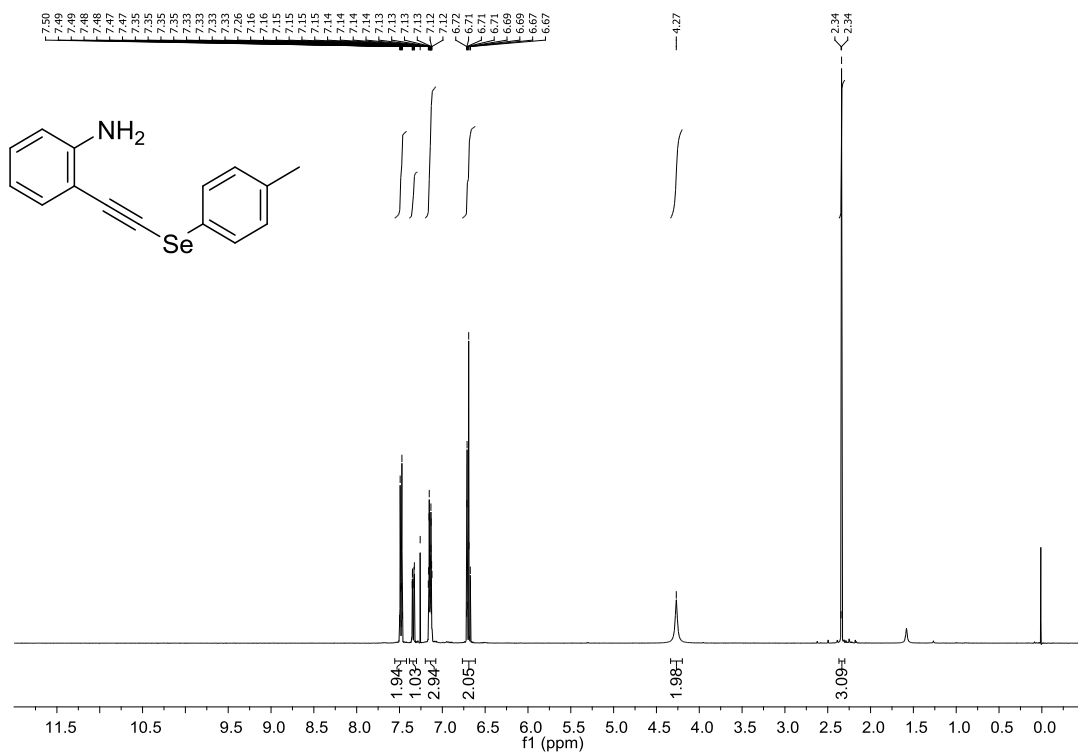


Figura A43. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **176c**.

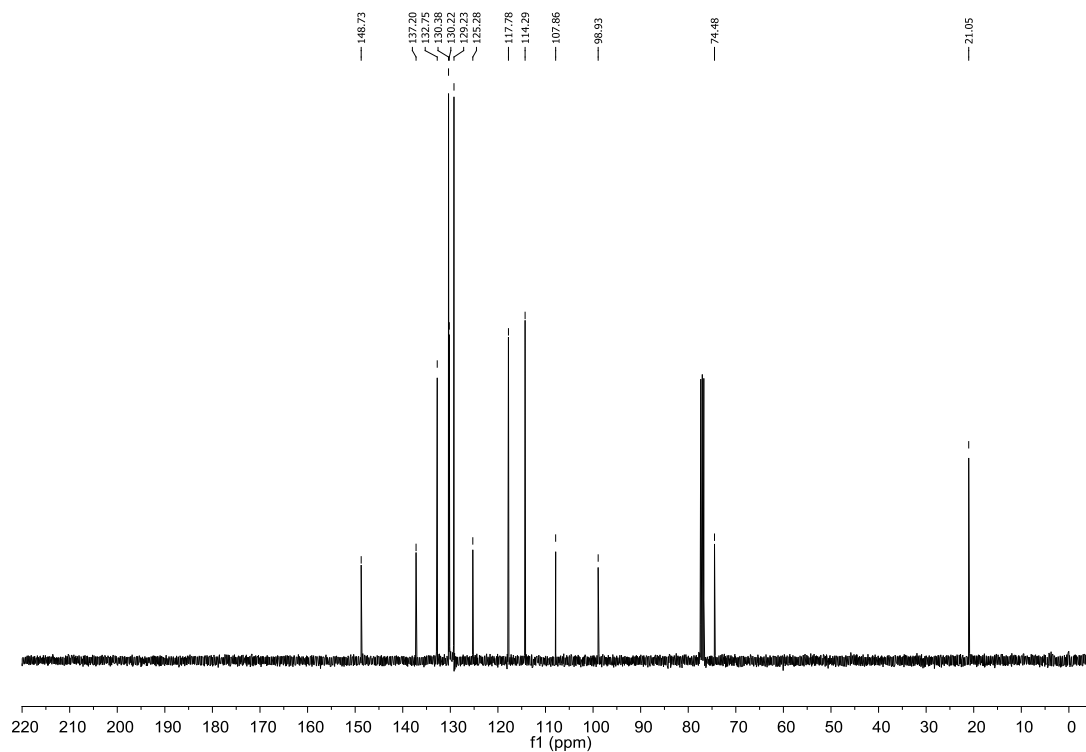


Figura A44. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **176c**.

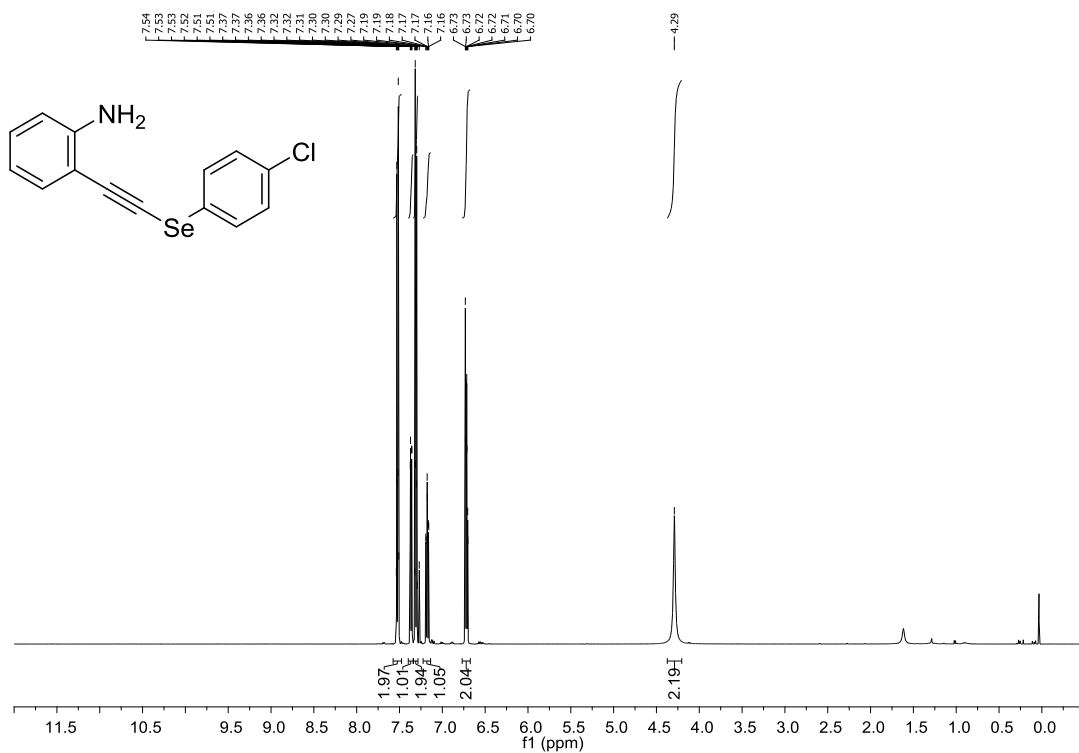


Figura A45. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **176b**.

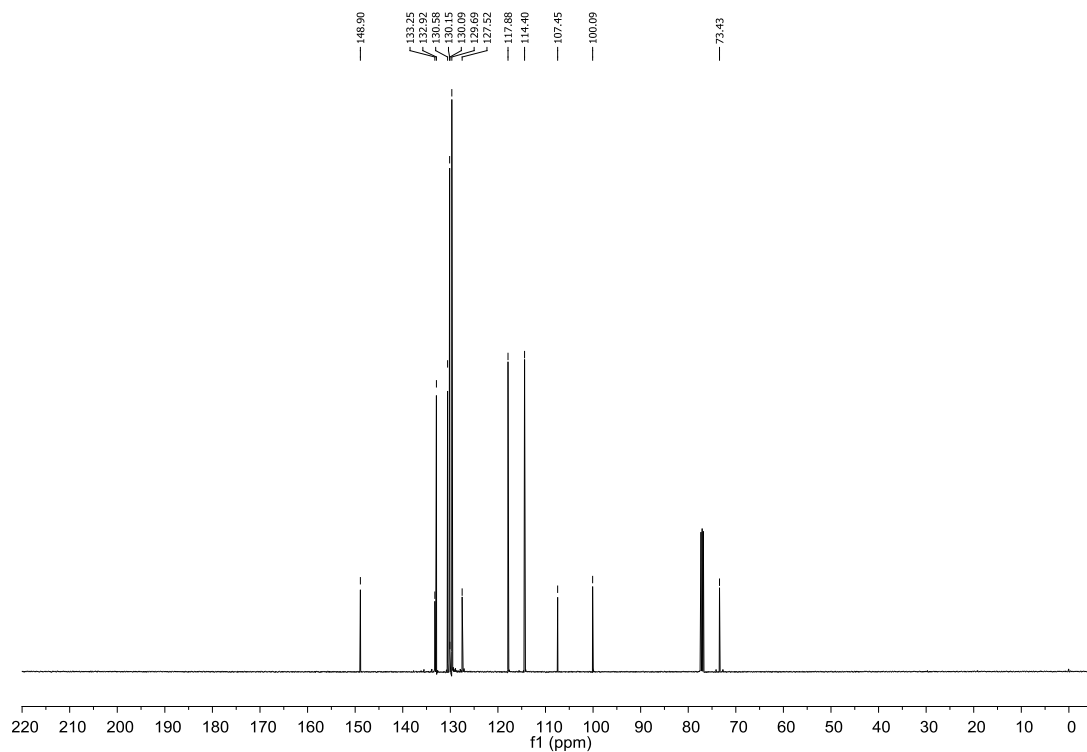


Figura A46. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **176b**.

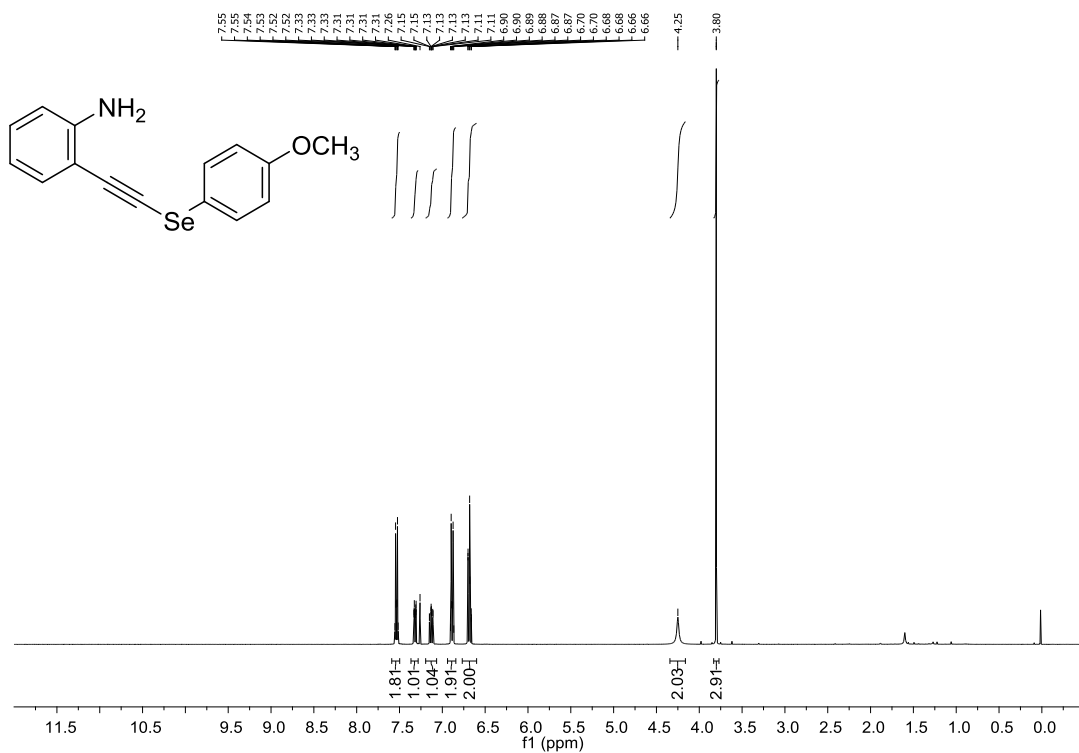


Figura A47. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **176d**.

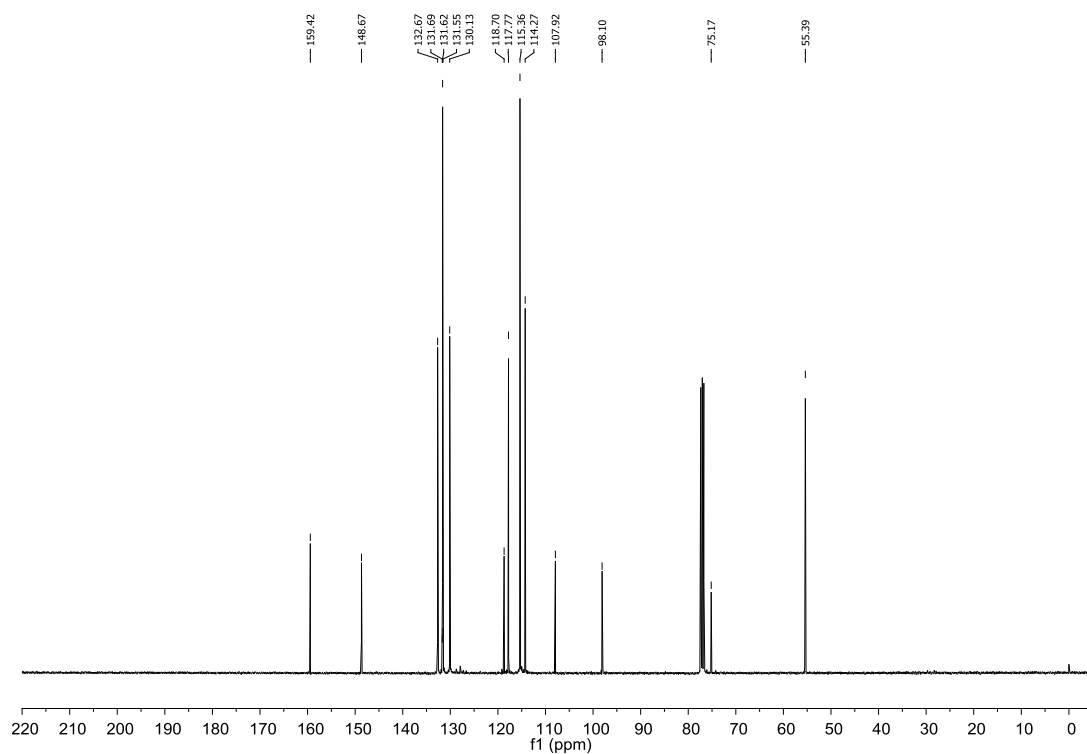


Figura A48. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **176d**.

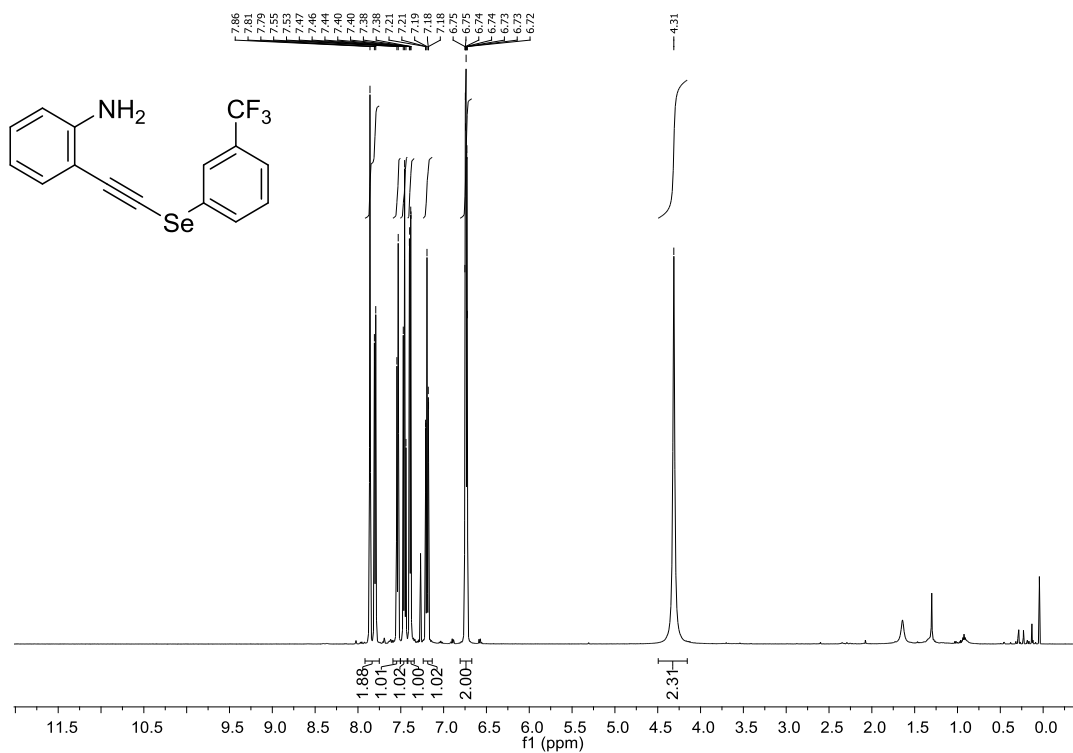


Figura A49. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **176e**.

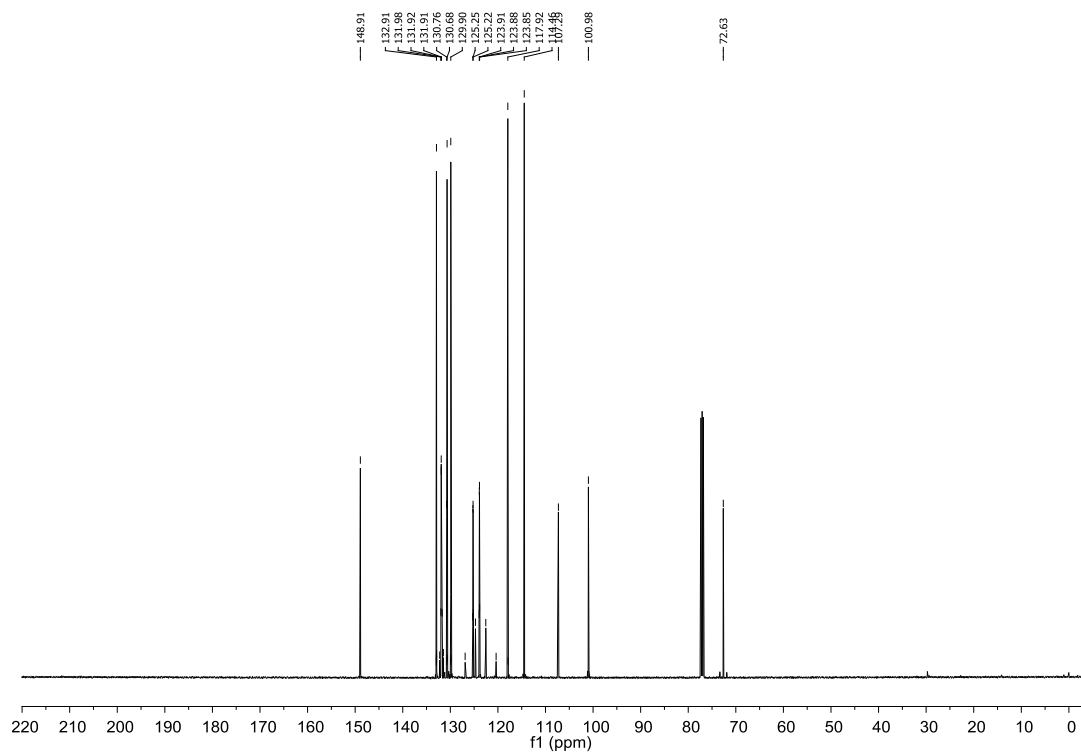


Figura A50. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **176e**.

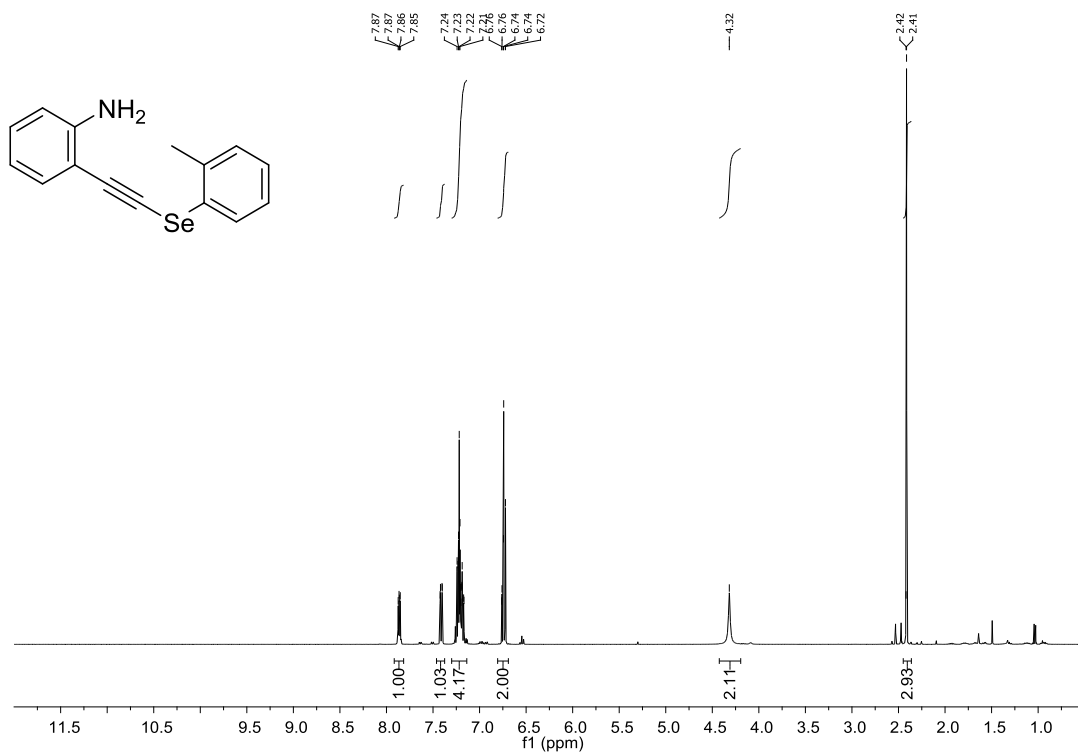


Figura A51. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **176f**.

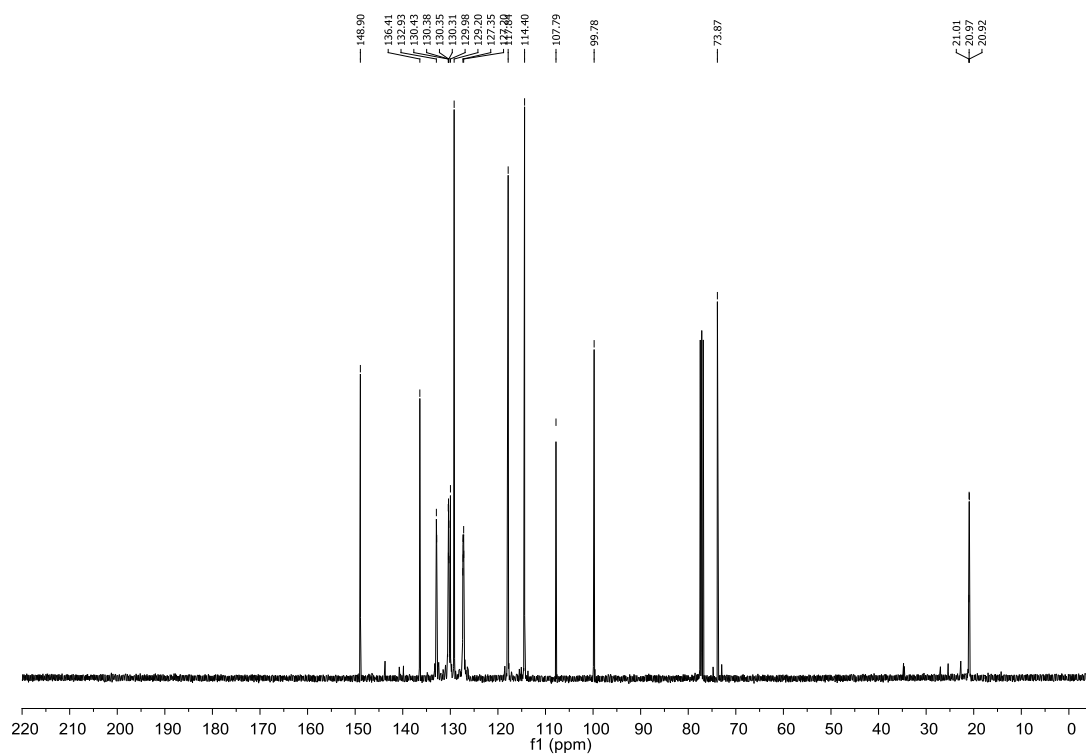


Figura A52. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **176f**.

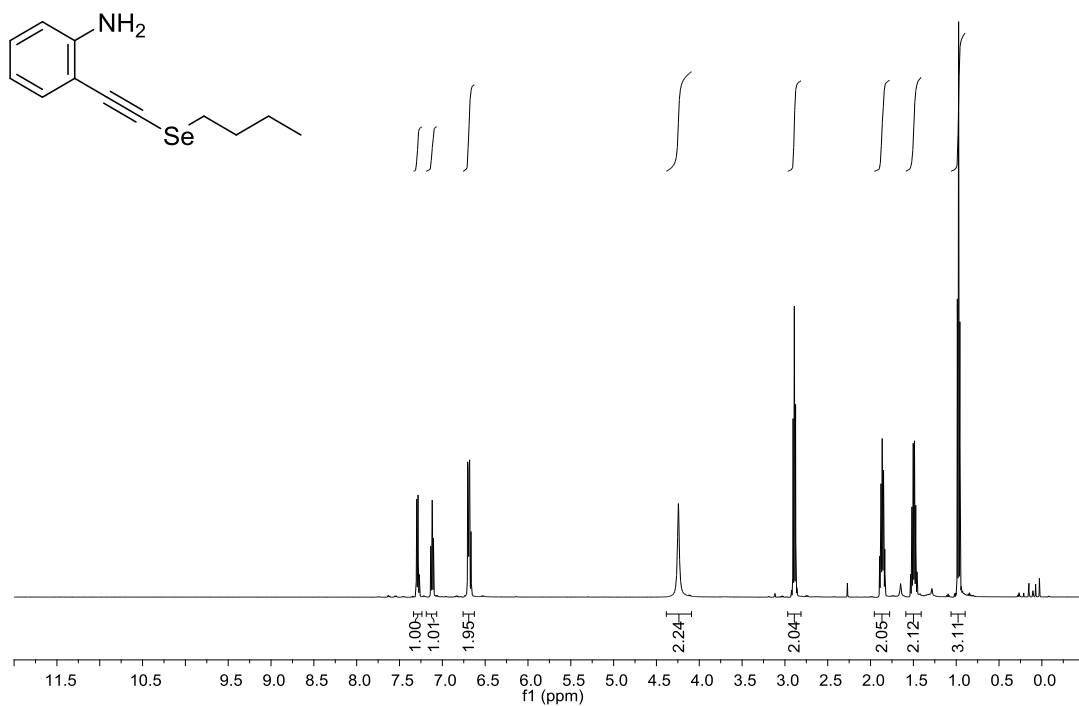


Figura A53. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **176g**.

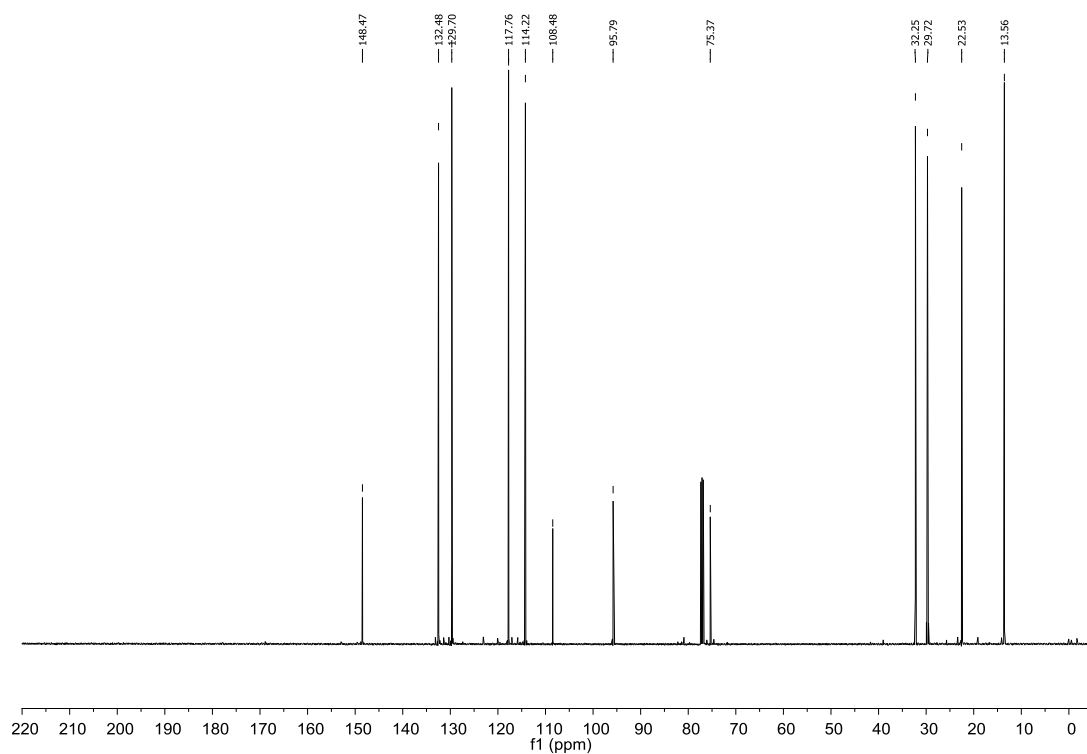


Figura A54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do **176g**.

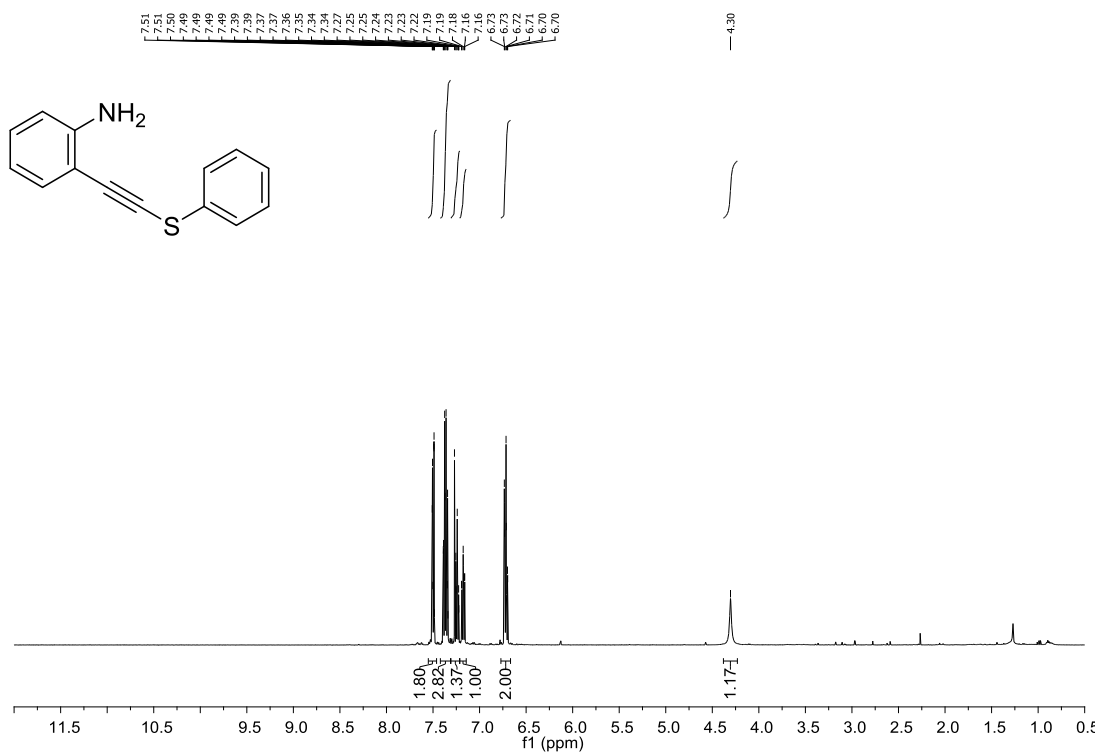


Figura A55. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **191**.

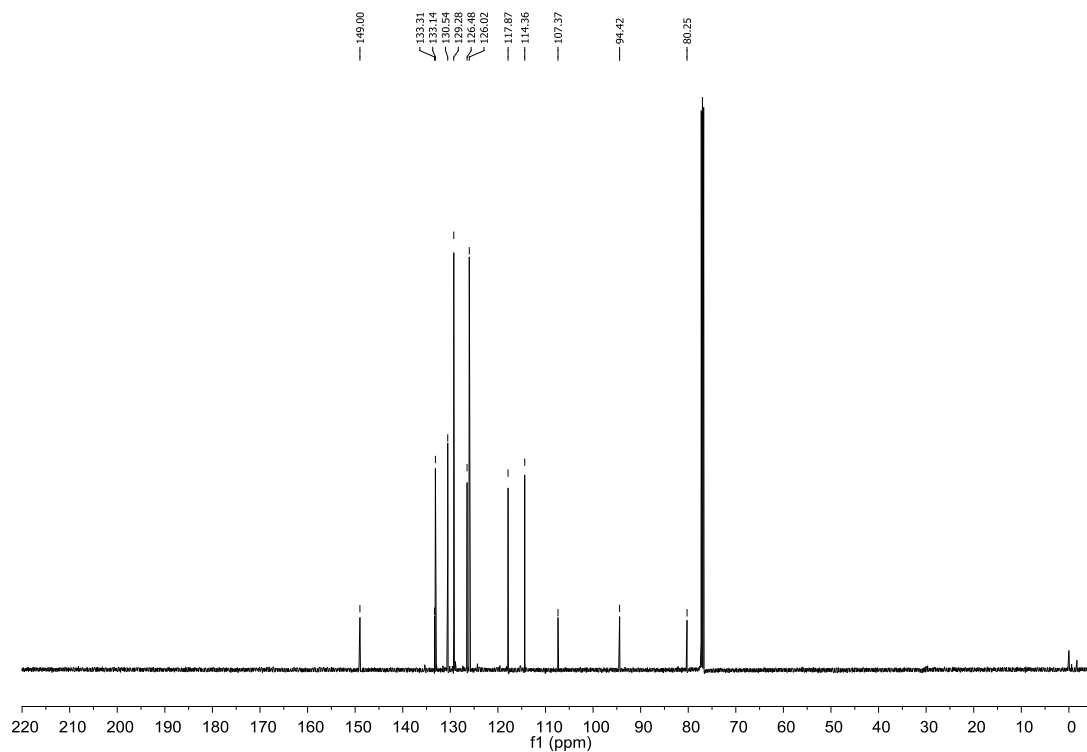


Figura A56. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **191**.

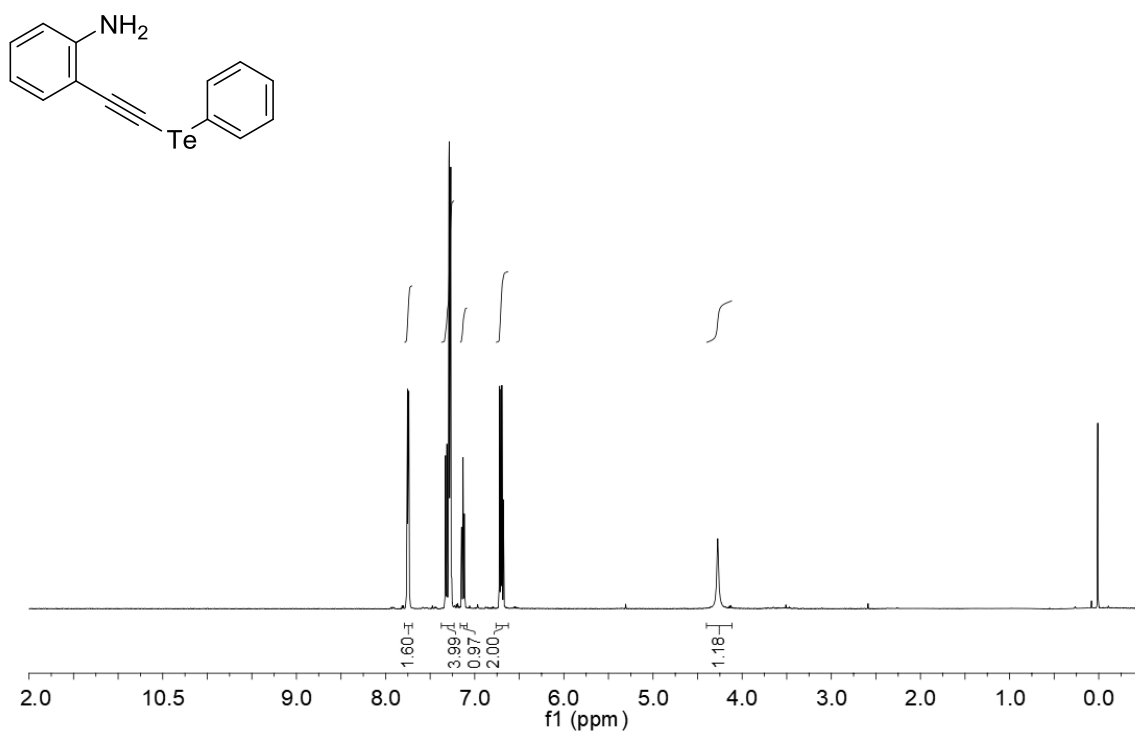


Figura A57. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **192**.

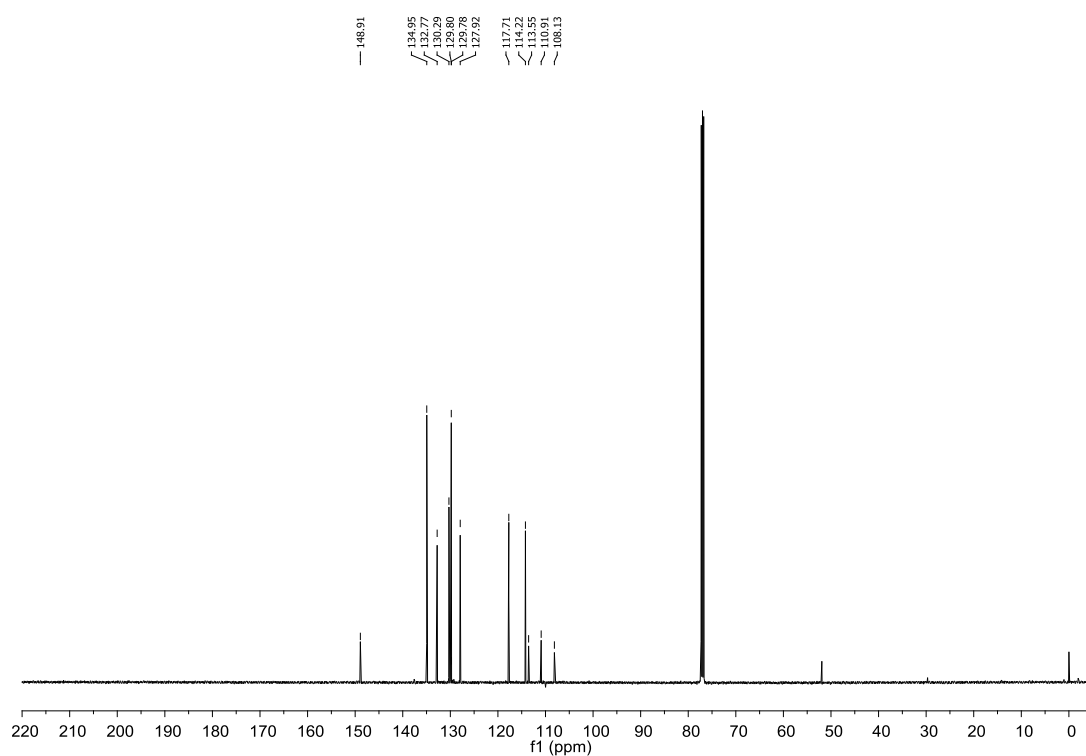


Figura A58. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **192**.

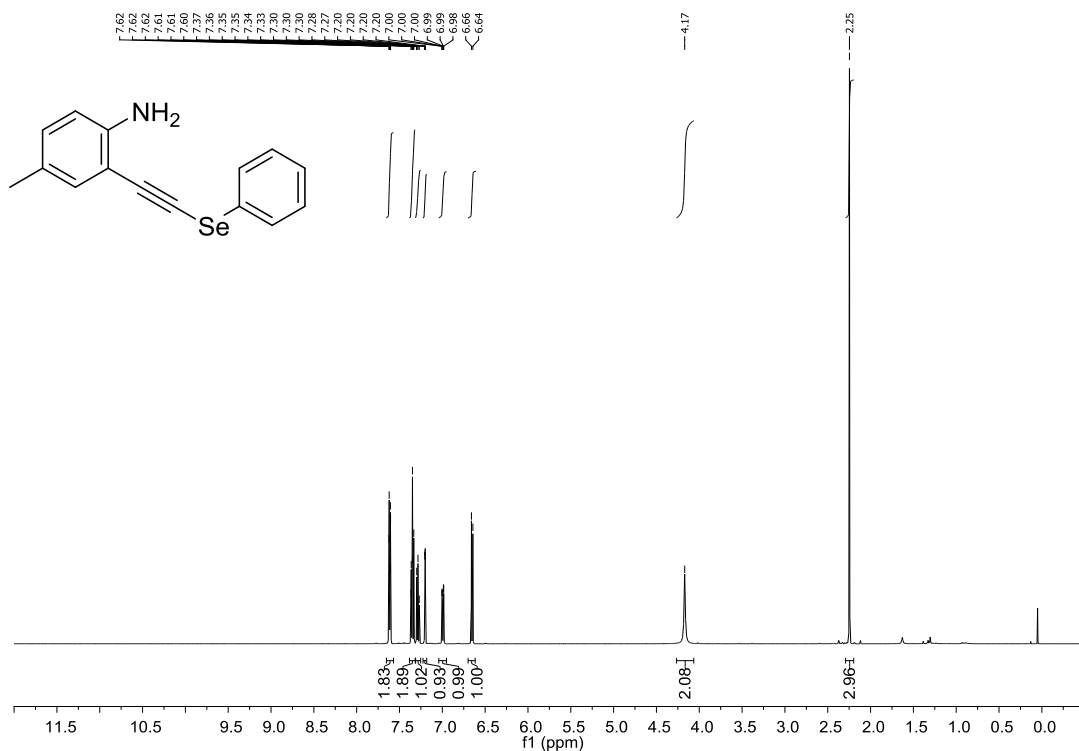


Figura A59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **176h**.

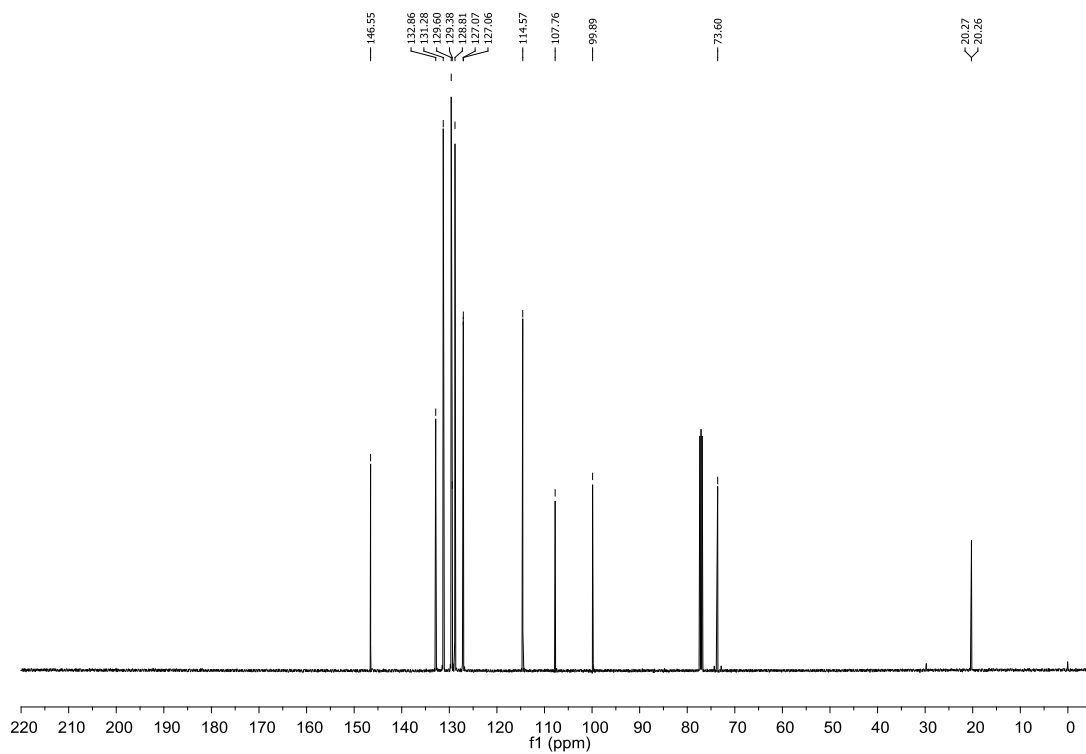


Figura A60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **176h**.

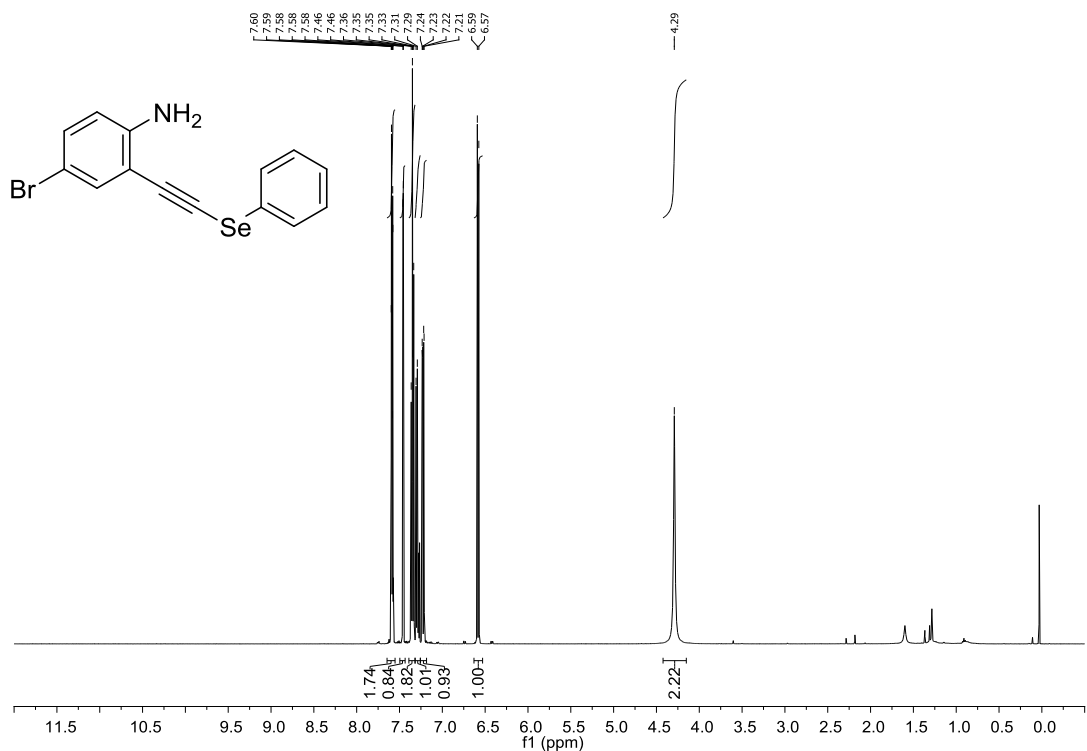


Figura A61. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **176i**.

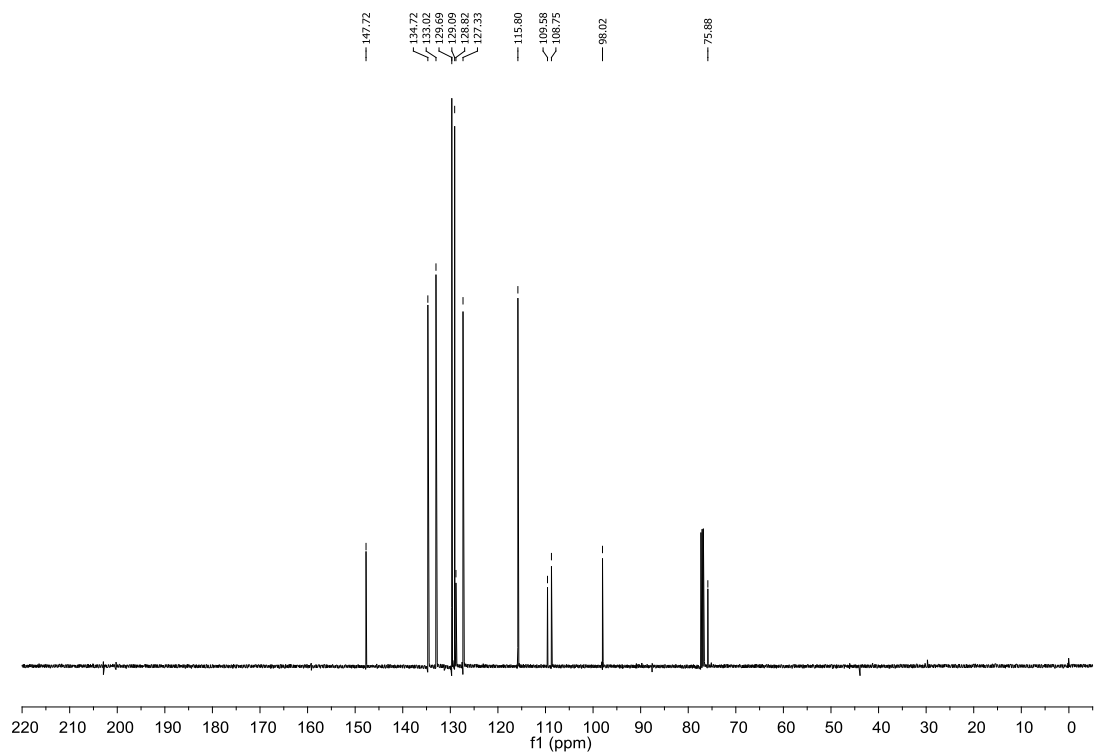


Figura A62. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **176i**.

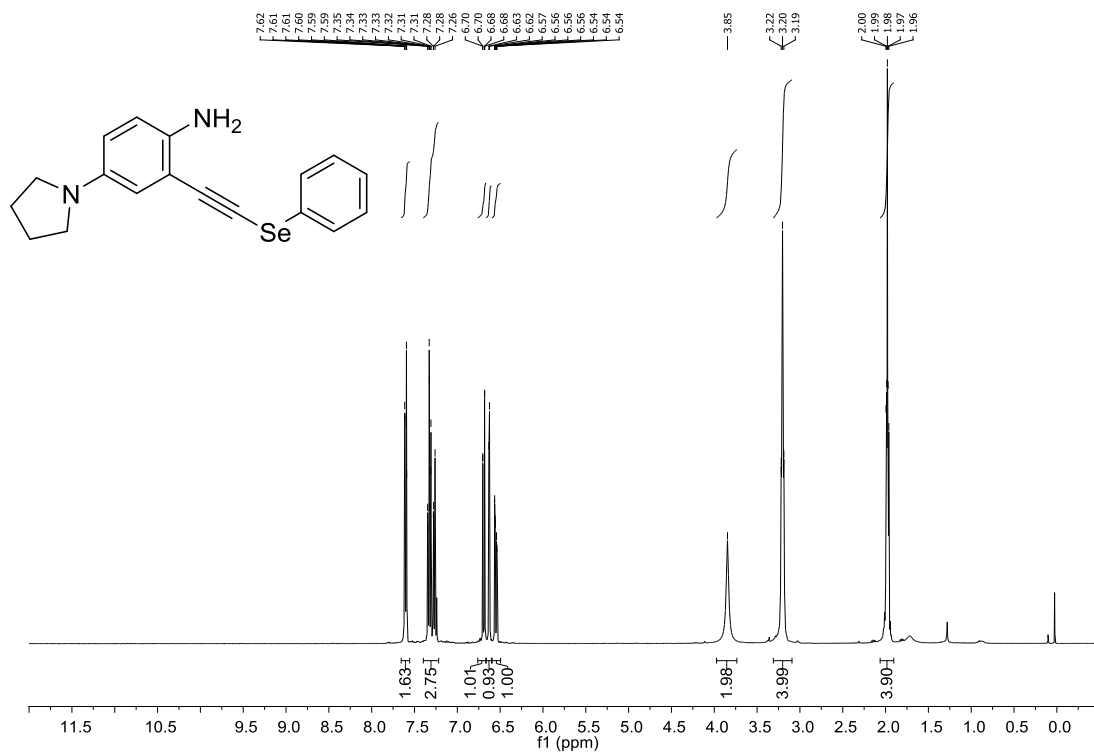


Figura A63. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **176k**.

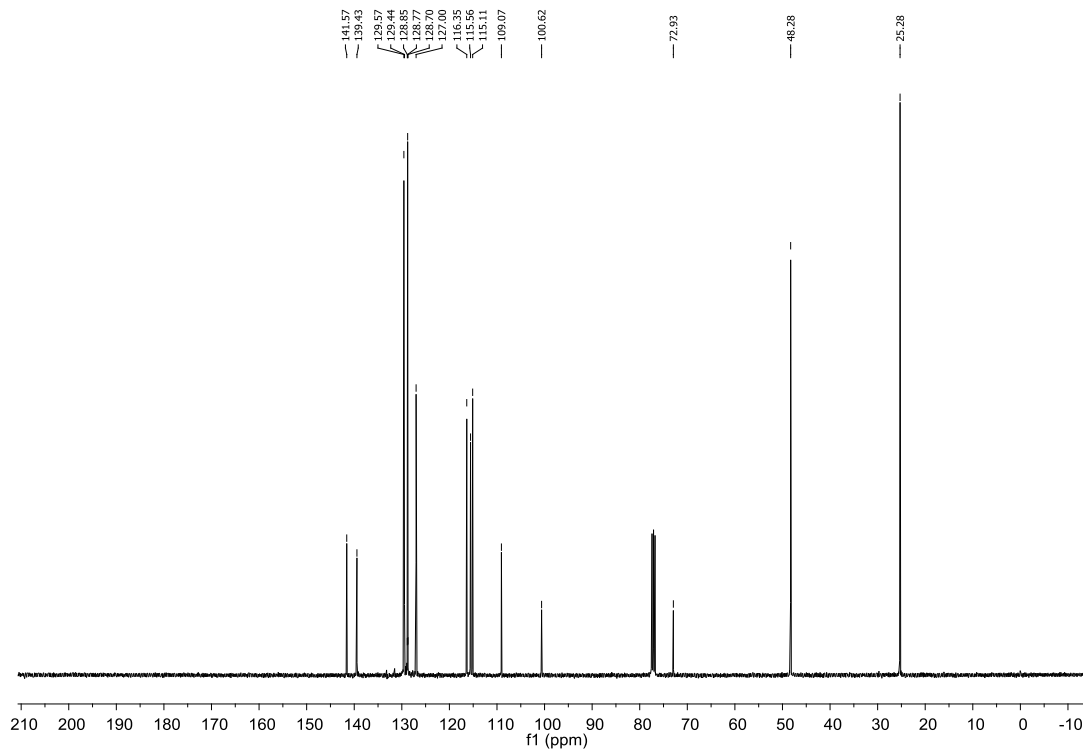


Figura A64. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **176k**.

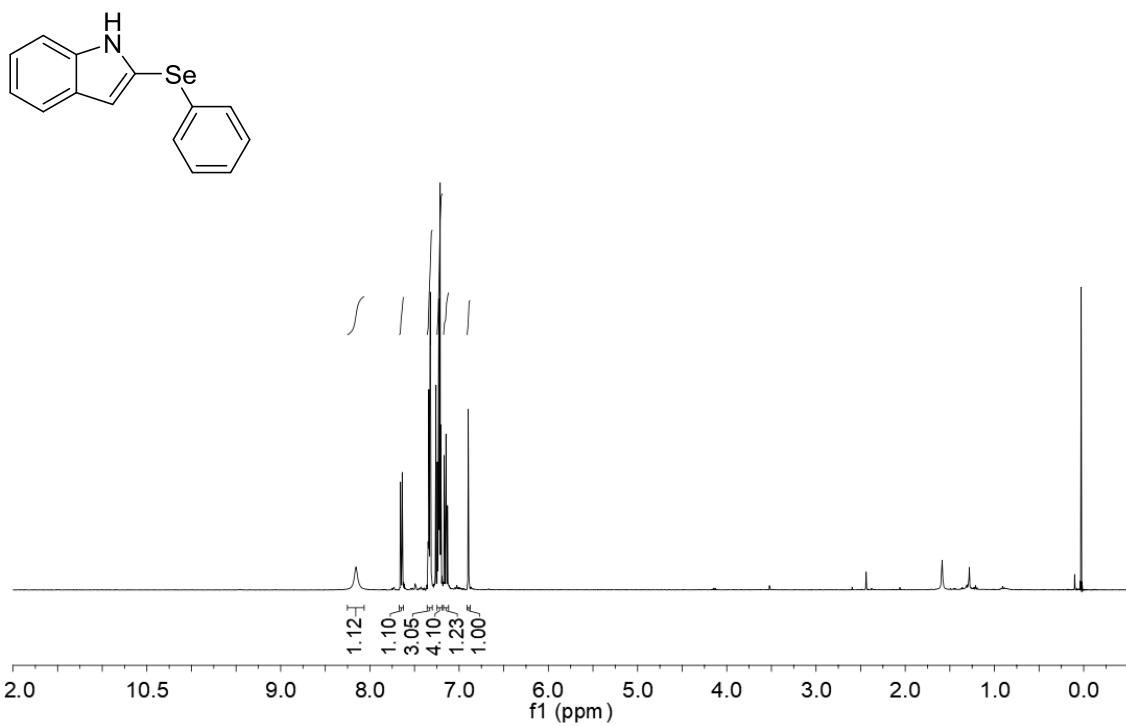


Figura A65. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **162a**.

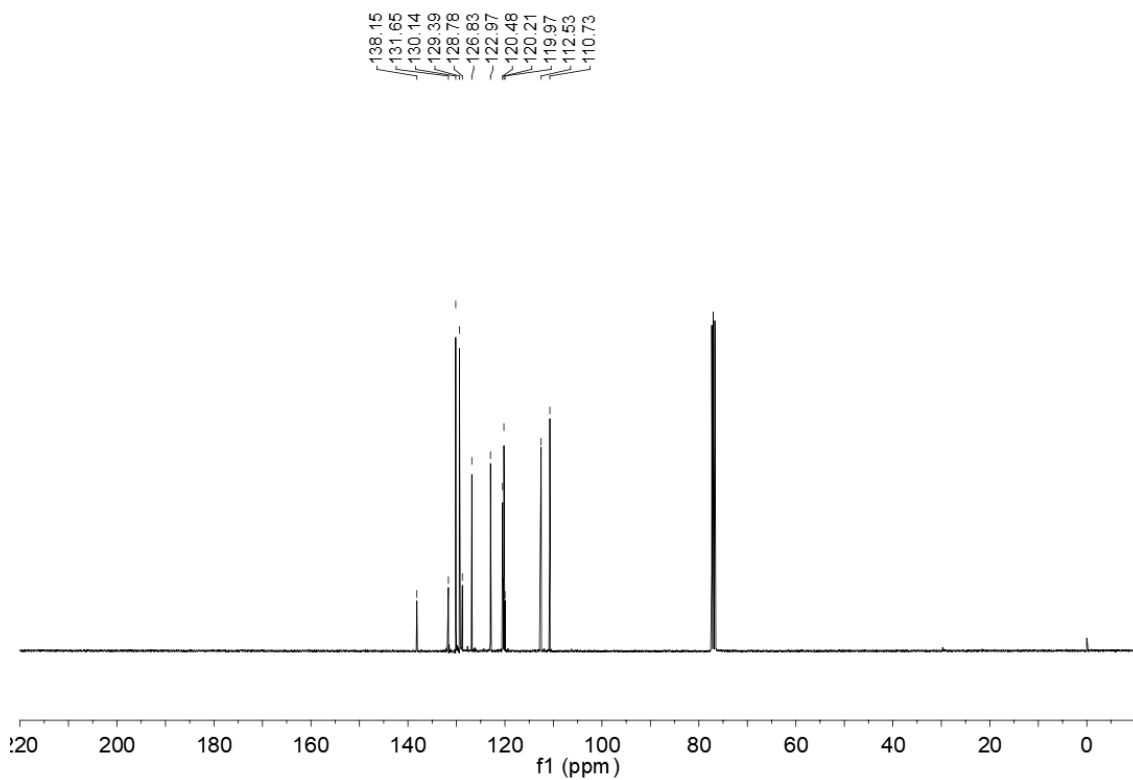


Figura A66. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do **162a**.

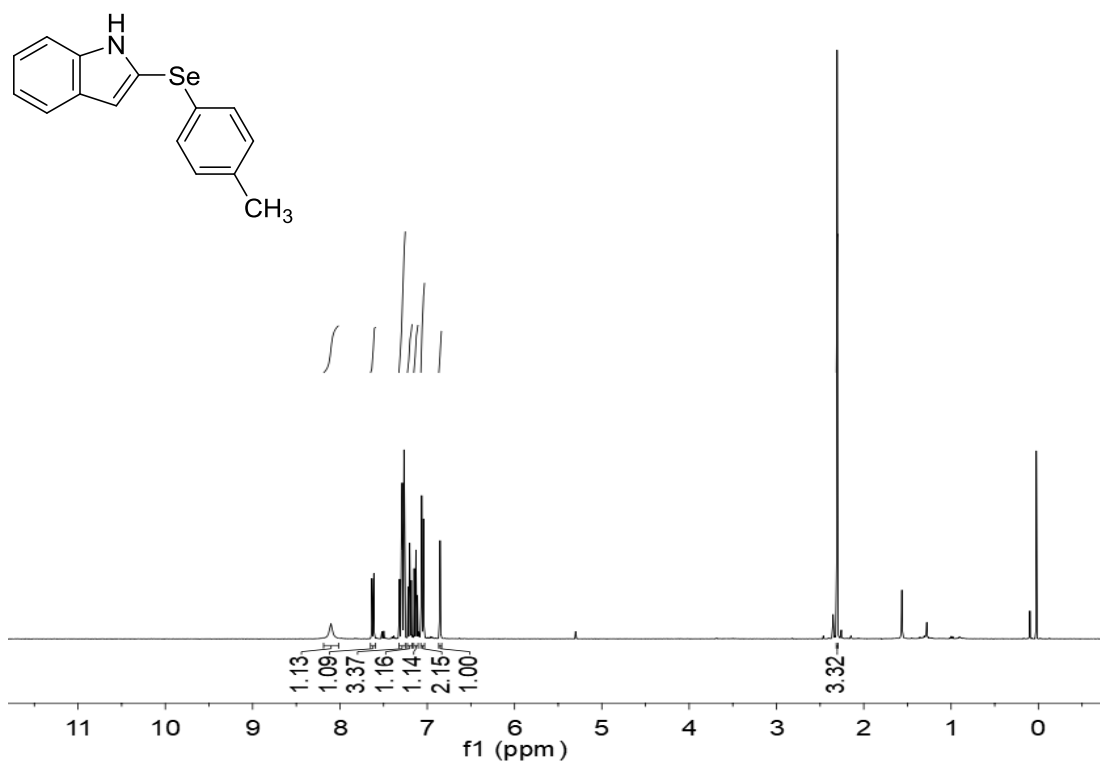


Figura A67. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **162b**.

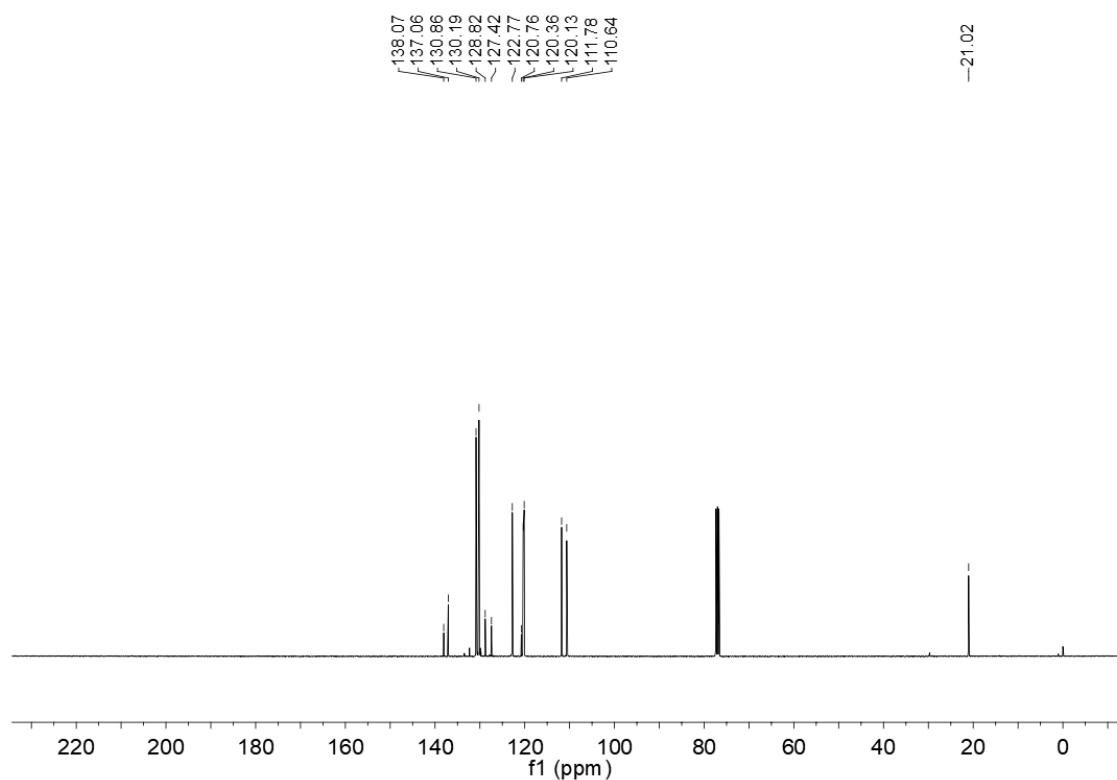


Figura A68. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **162b**.

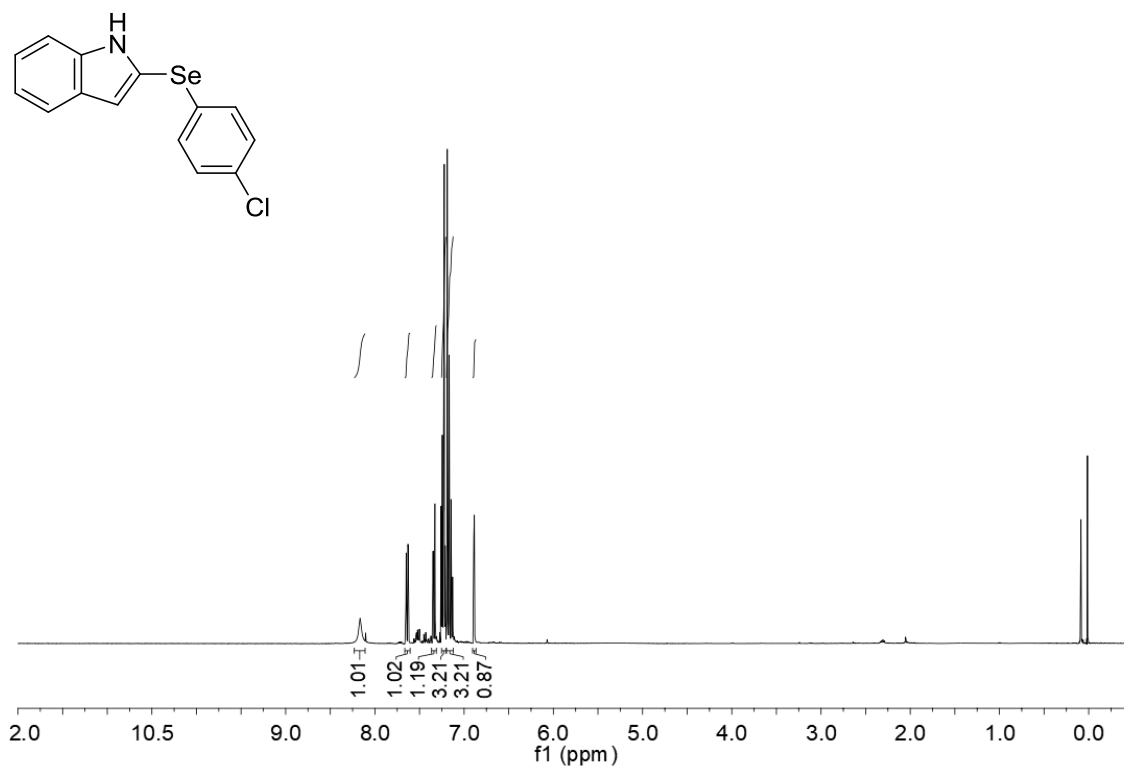


Figura A69. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **162c**.

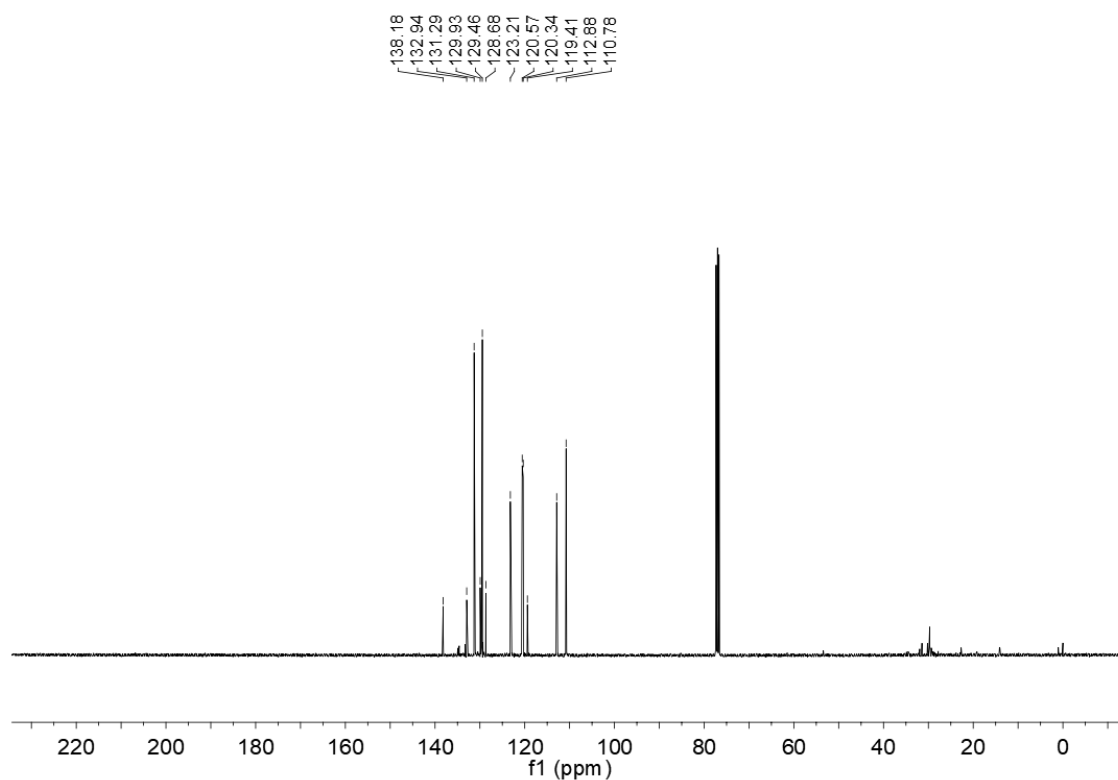


Figura A70. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **162c**.

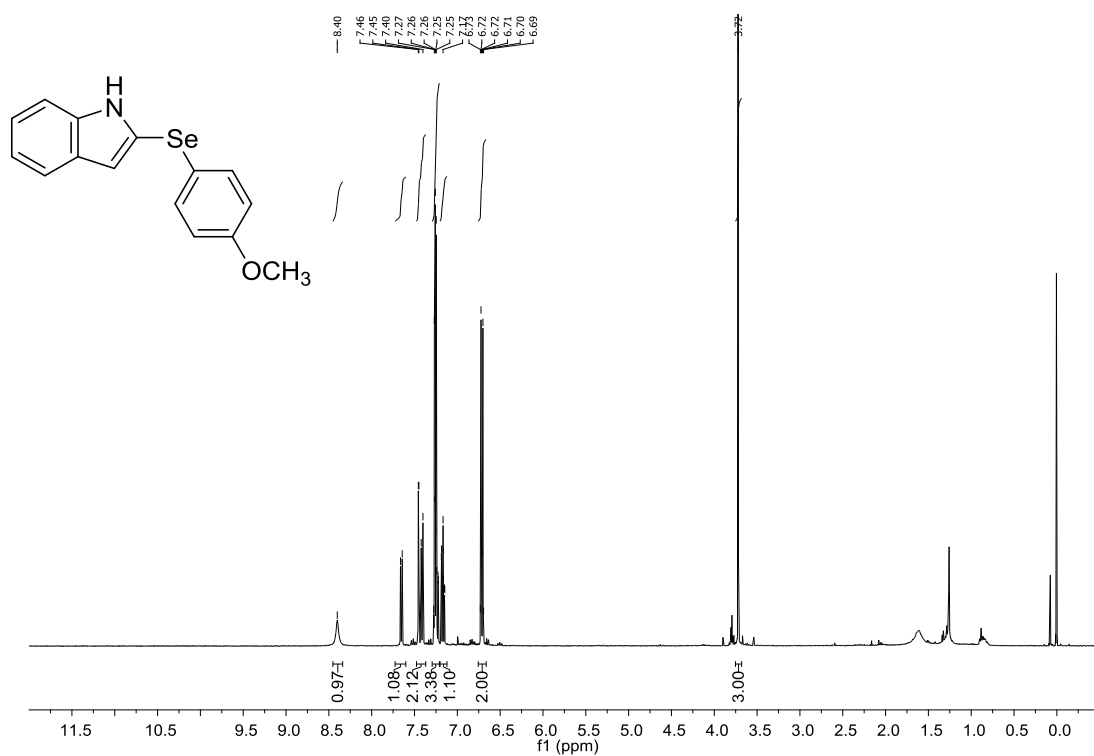


Figura A71. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **162d**.

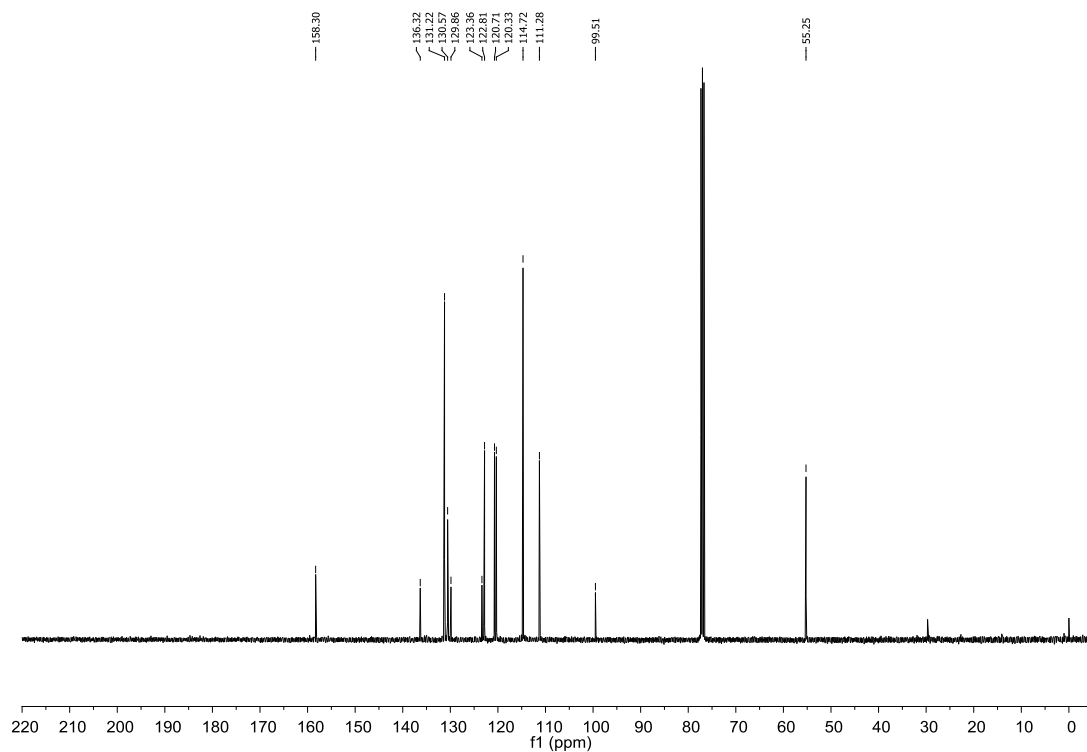


Figura A72. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do **162d**.

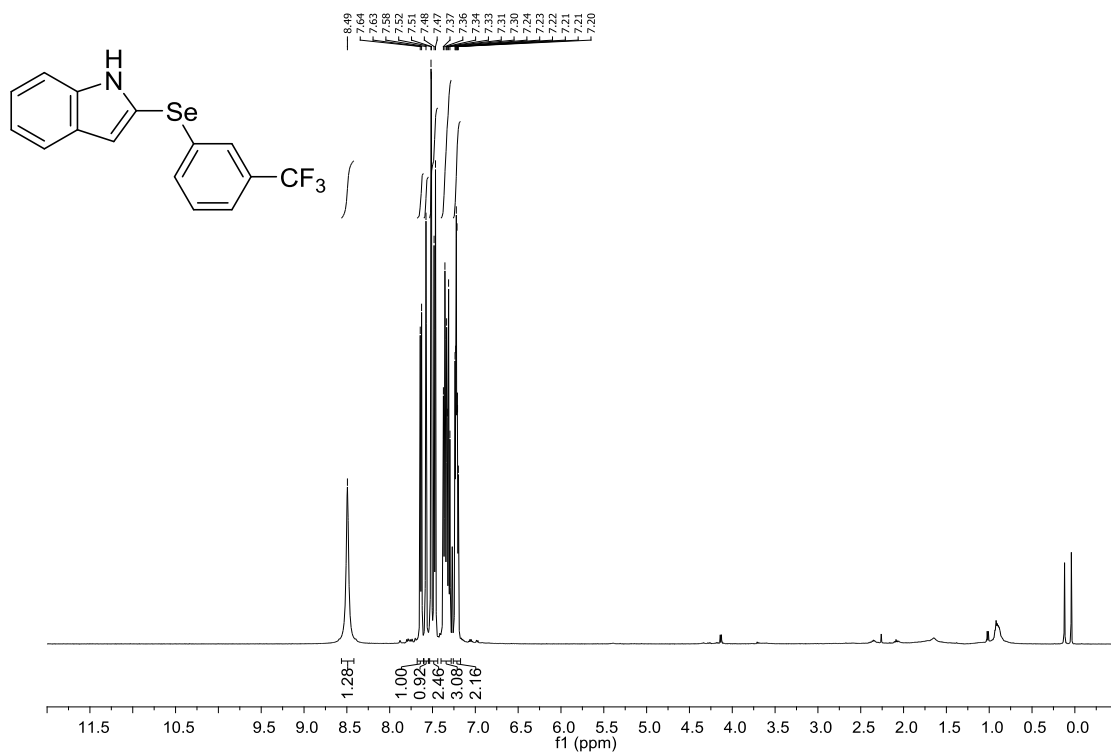


Figura A73. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **162e**.

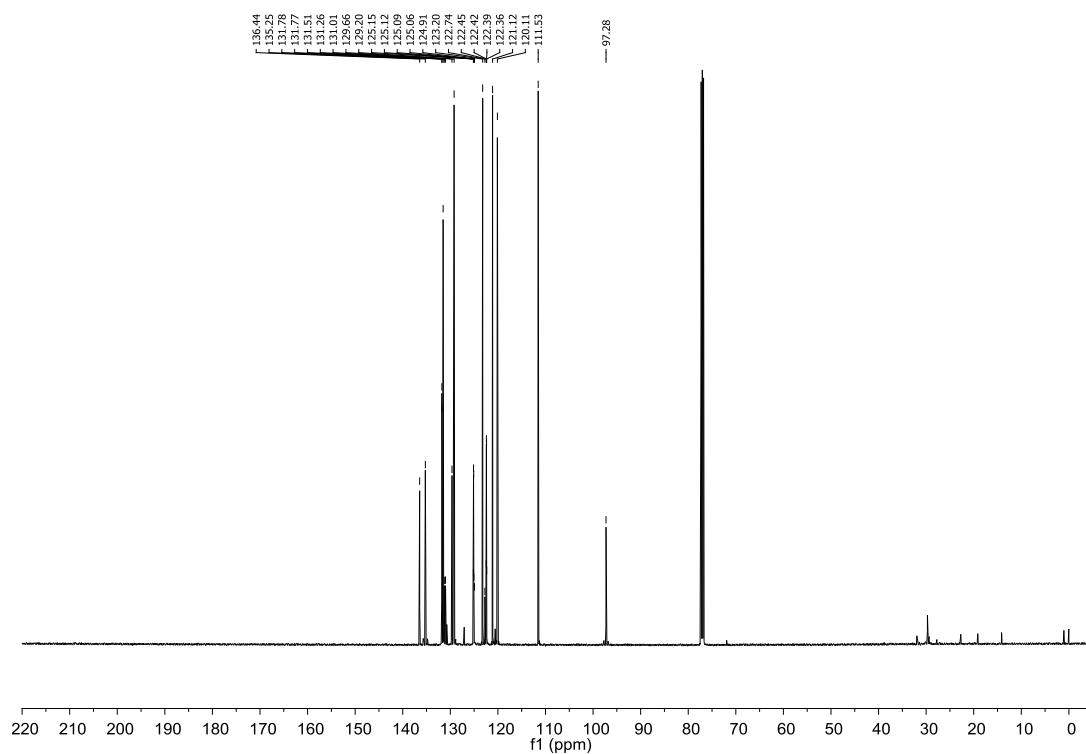


Figura A74. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **162e**.

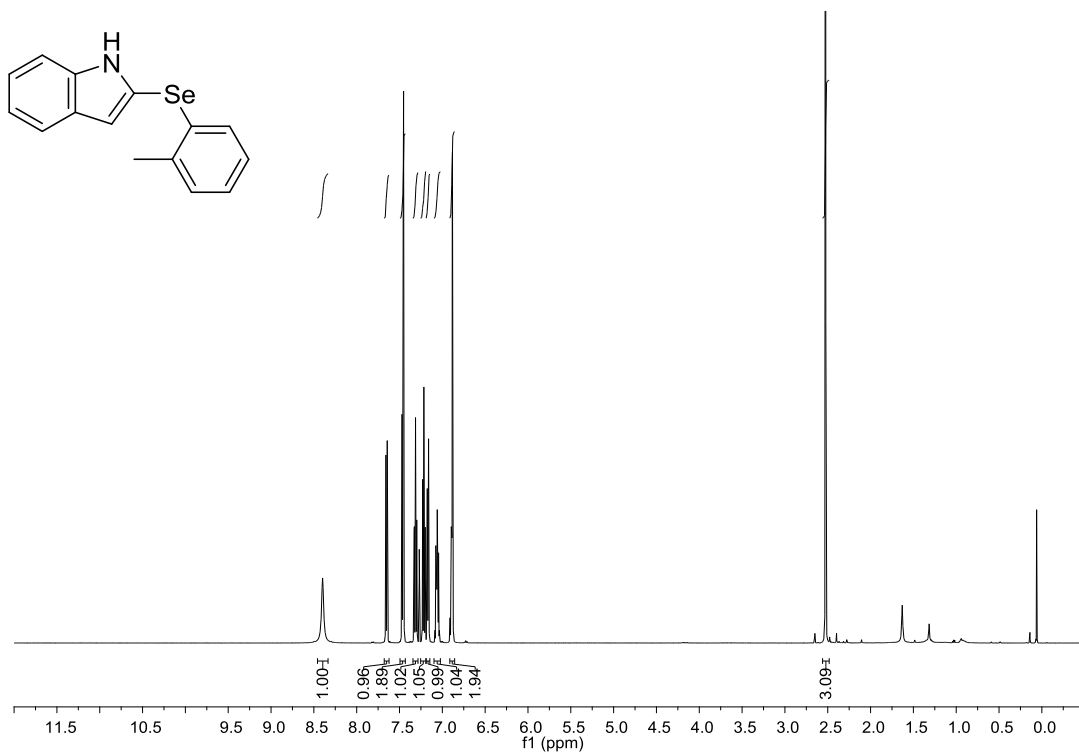


Figura A75. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **162f**.

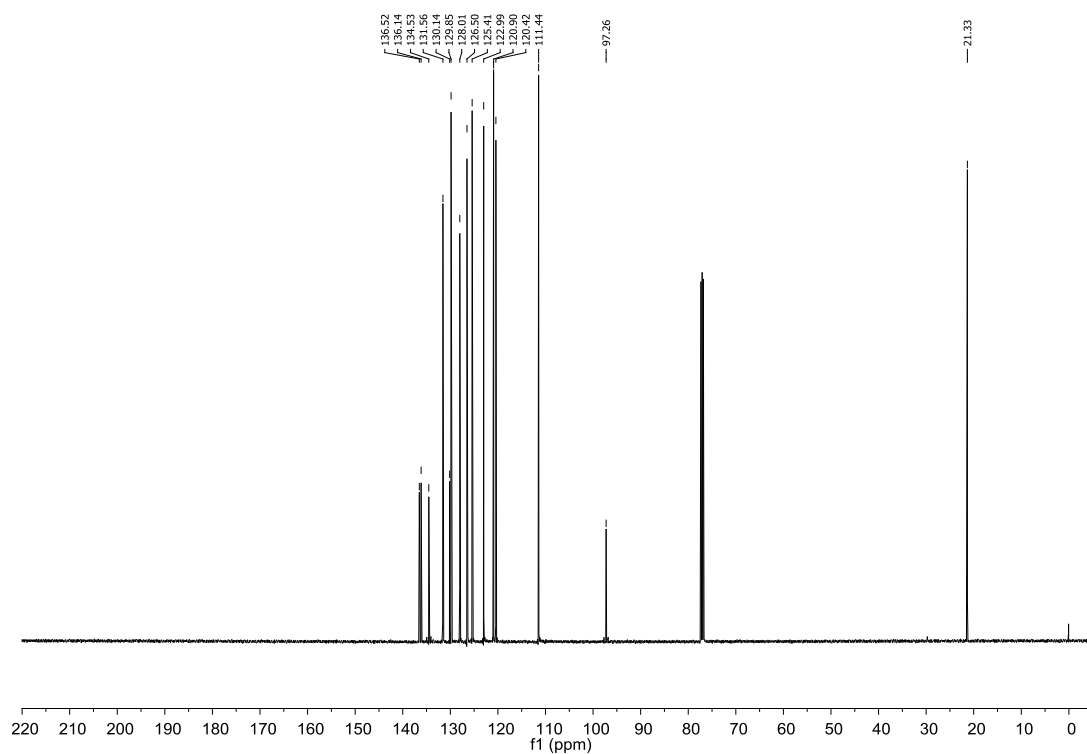


Figura A76. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **162f**.

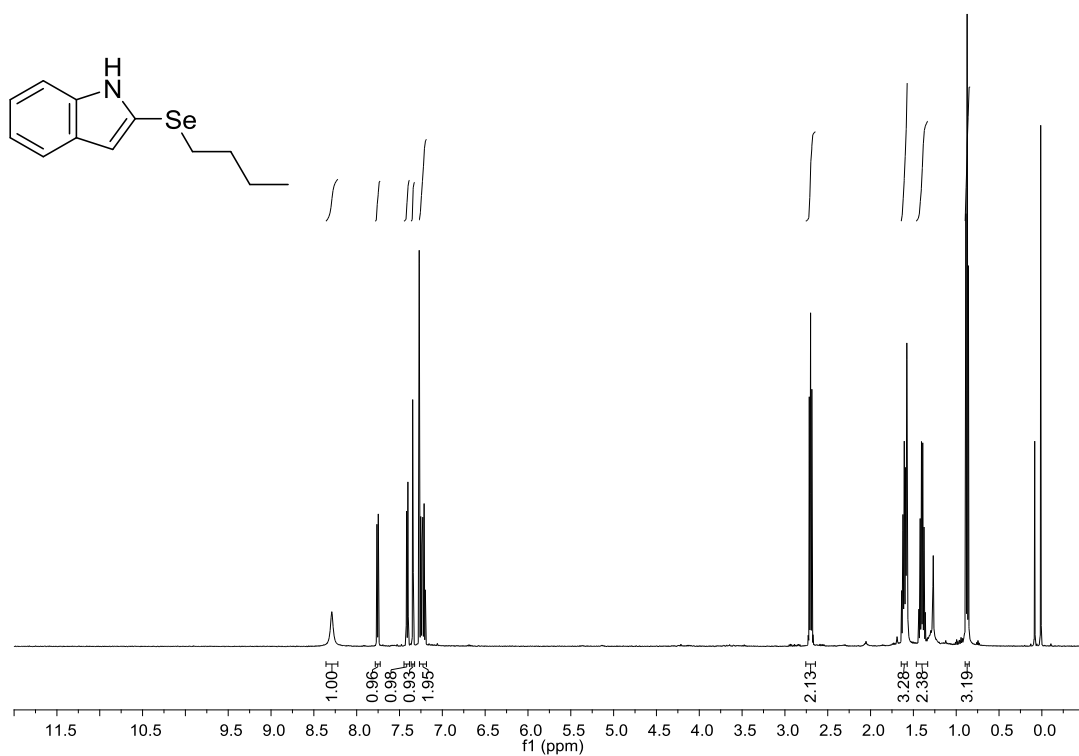


Figura A77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **162g**.

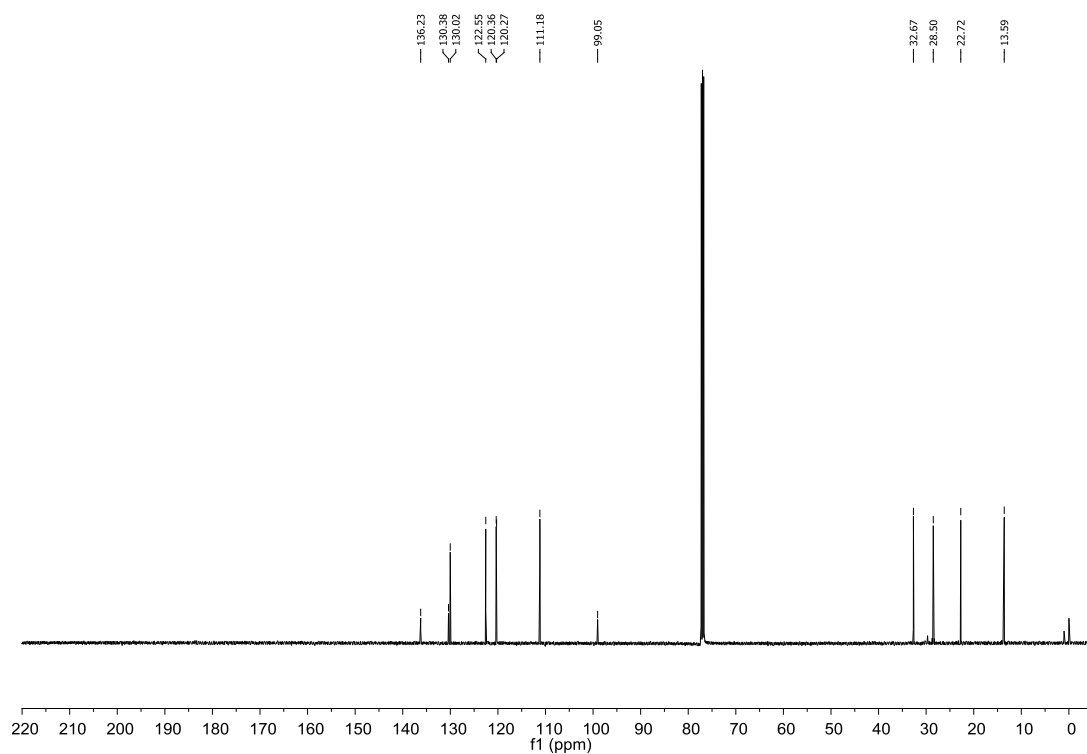


Figura A78. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **162g**.

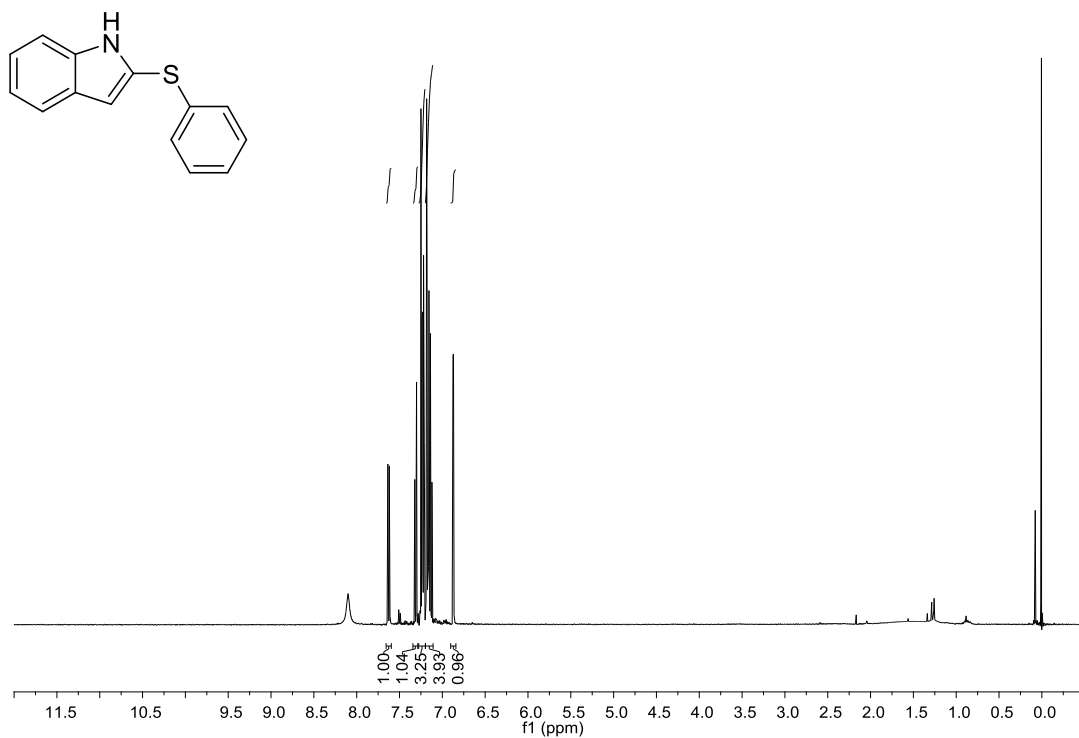


Figura A79. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **194**.

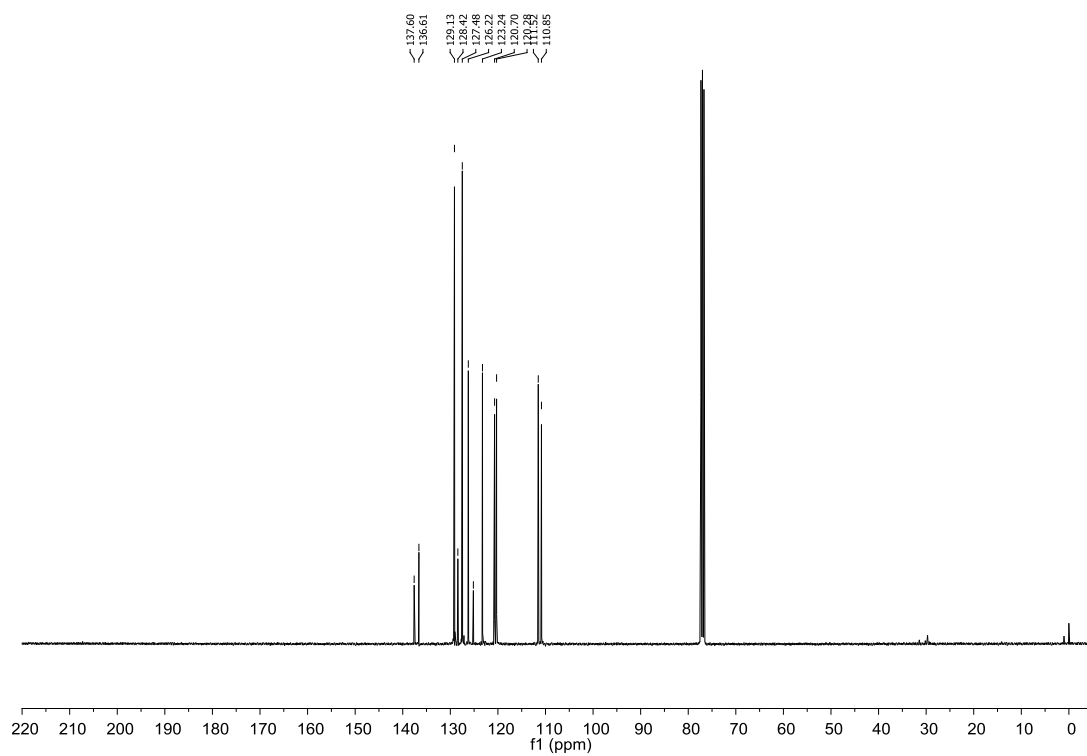


Figura A80. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **194**.

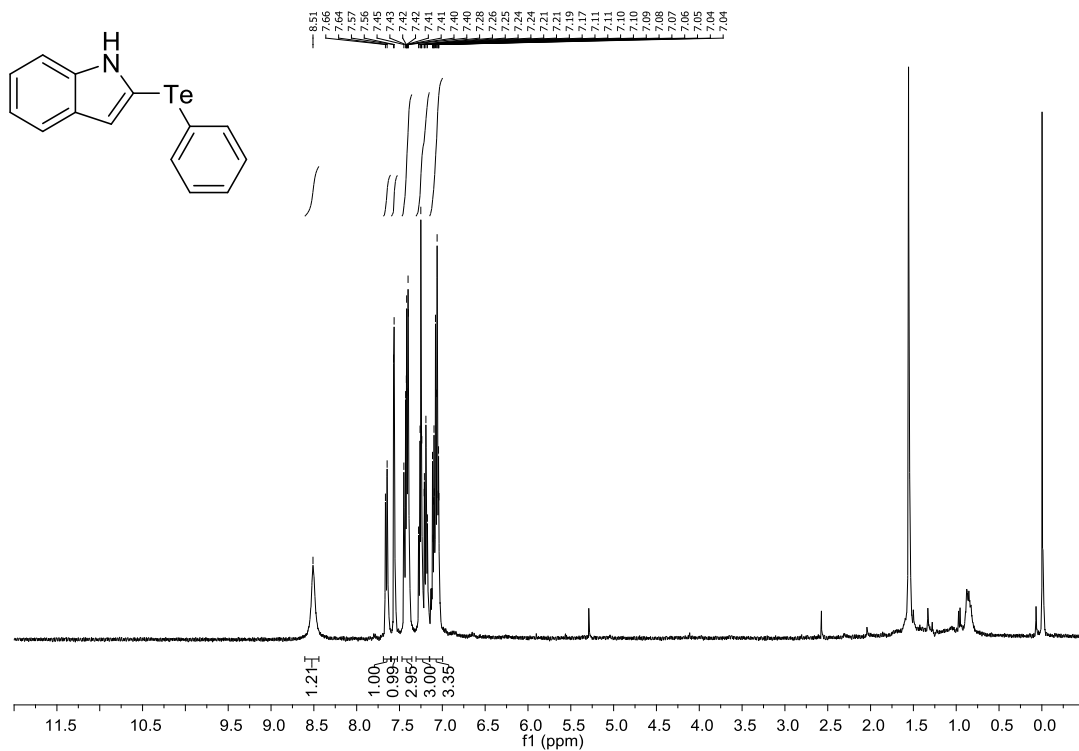


Figura A81. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **195**.

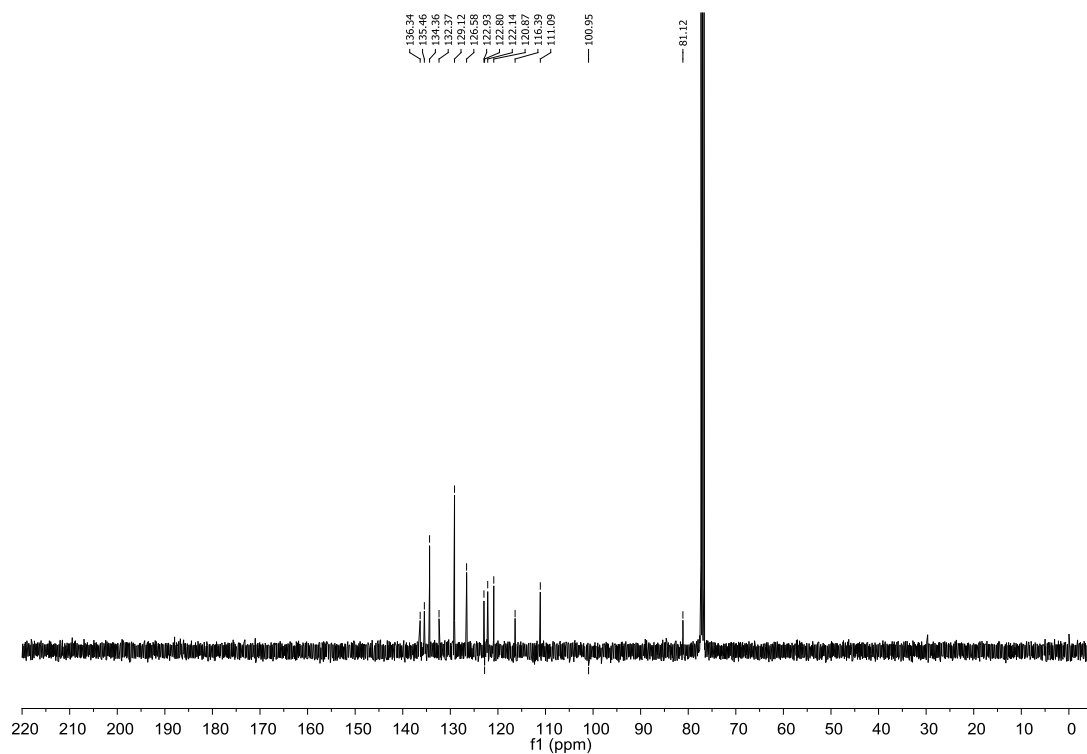


Figura A82. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **195**.

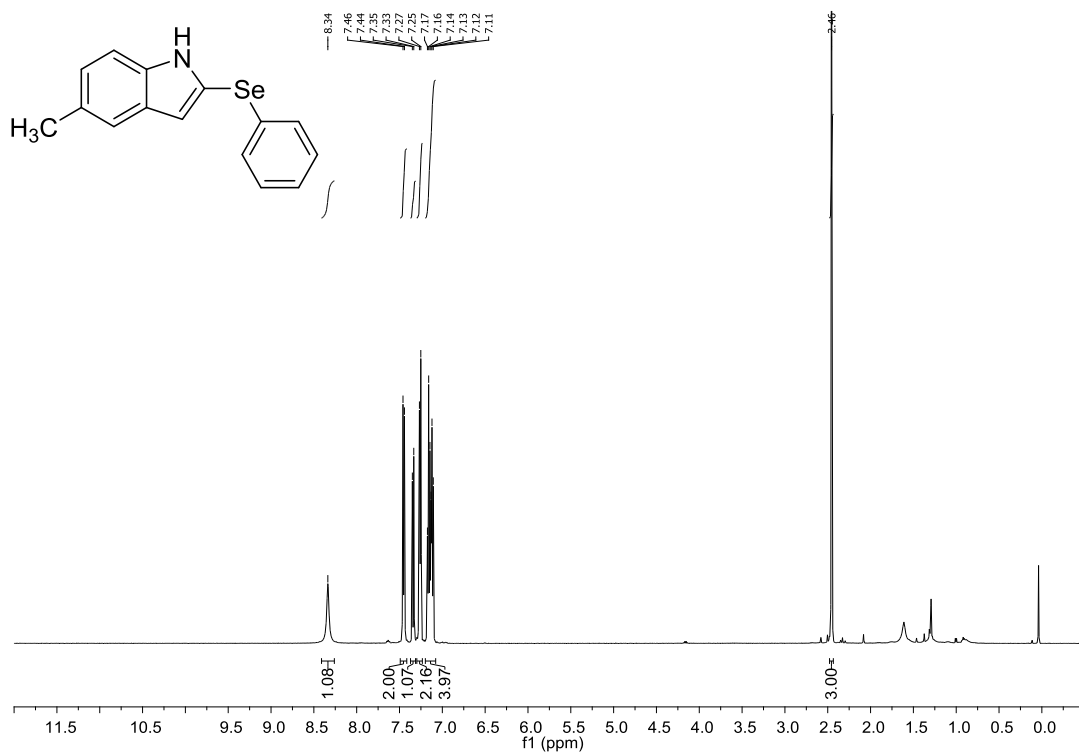


Figura A83. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **162h**.

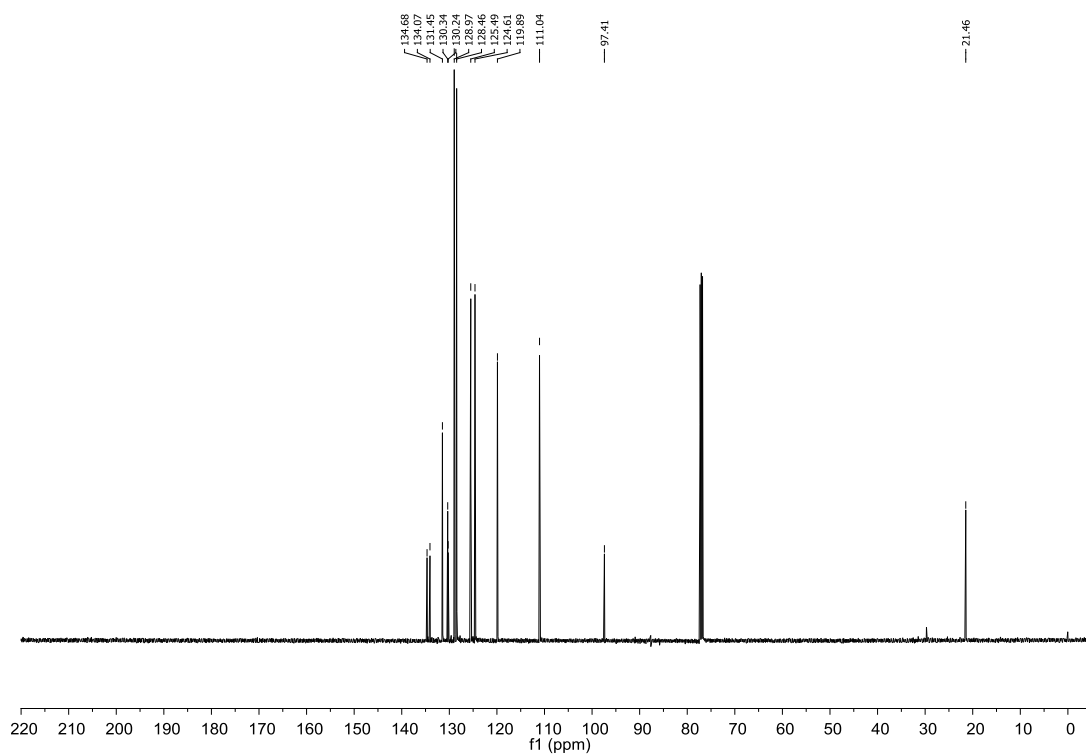


Figura A84. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **162h**.

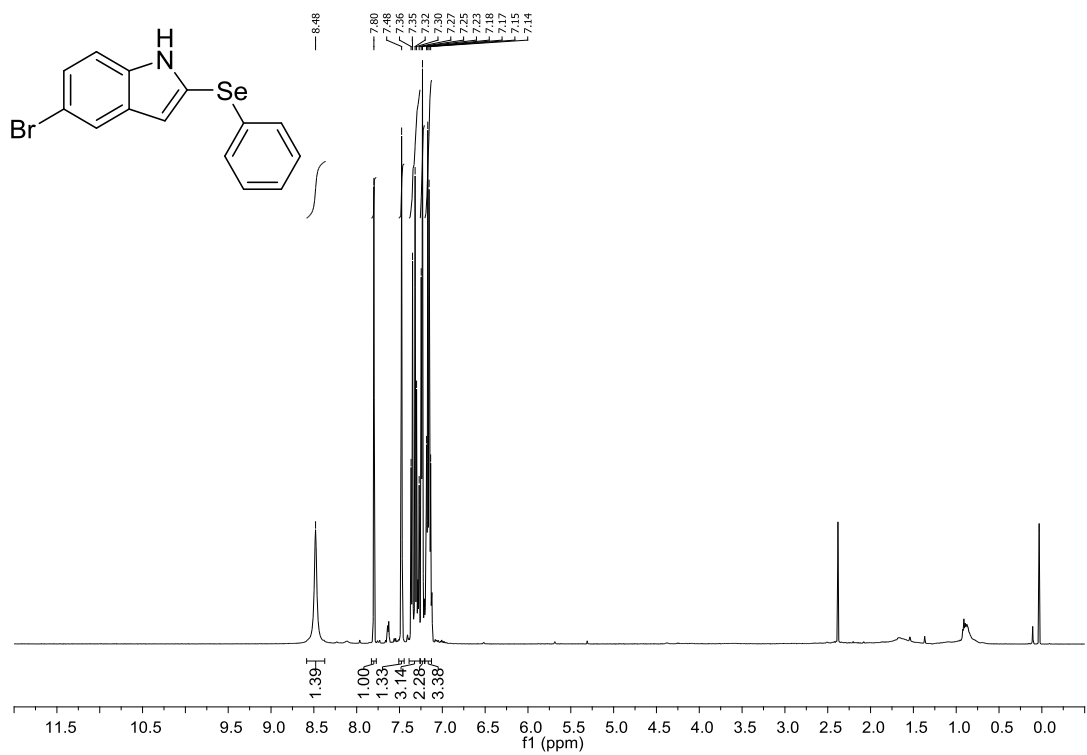


Figura A85. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **162i**.

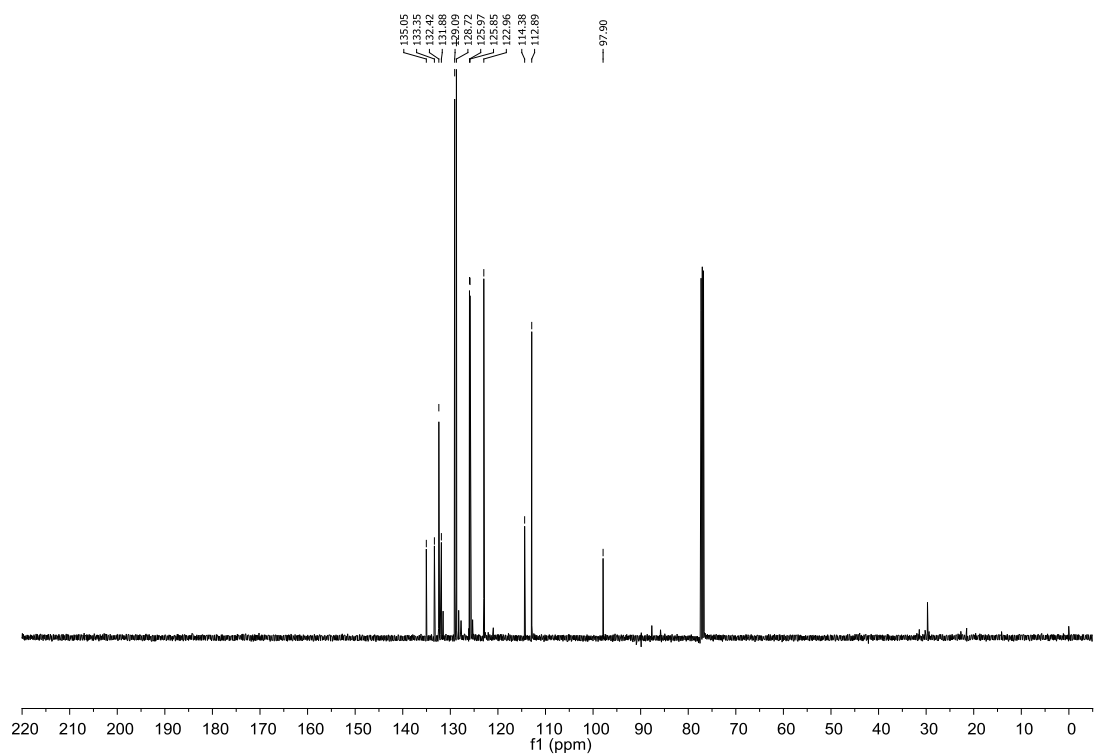


Figura A86. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **162i**.

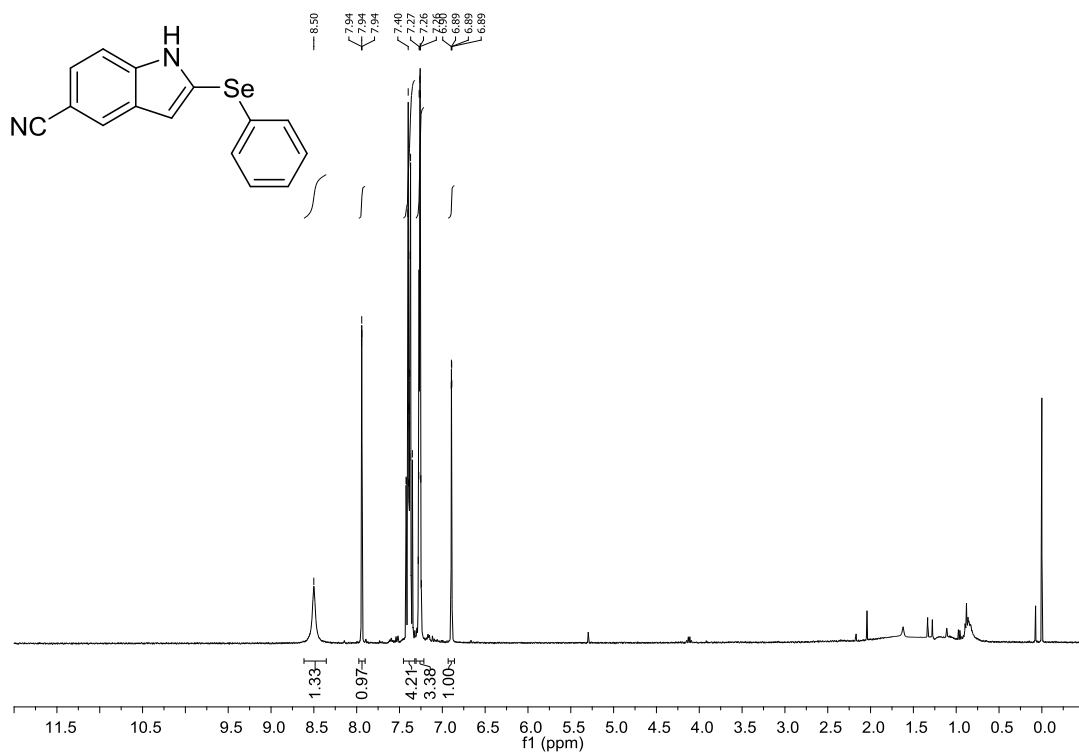


Figura A87. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **162j**.

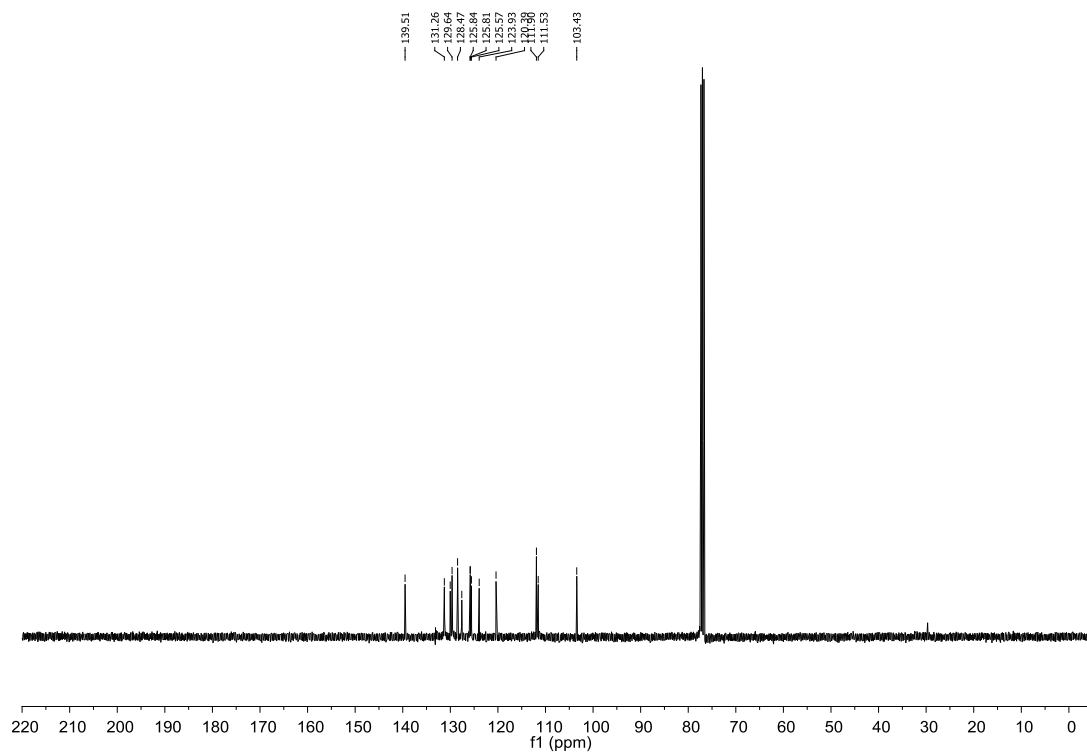


Figura A88. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **162j**.

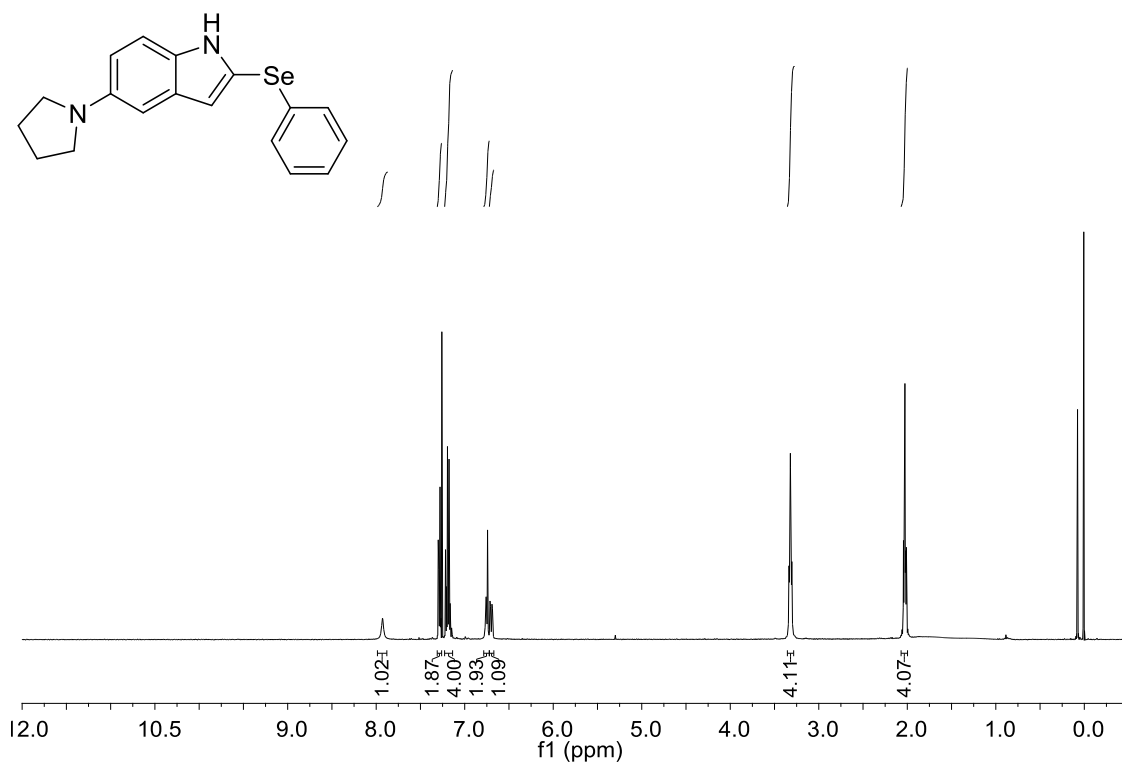


Figura A89. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **162k**.

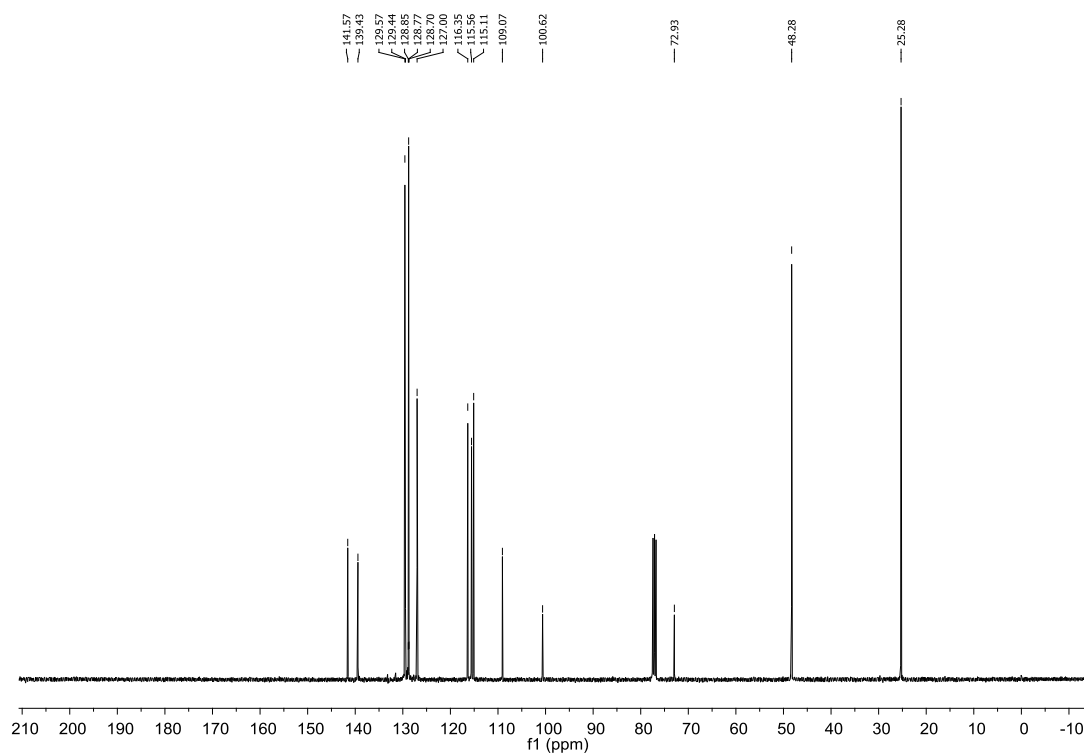


Figura A90. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **162k**.

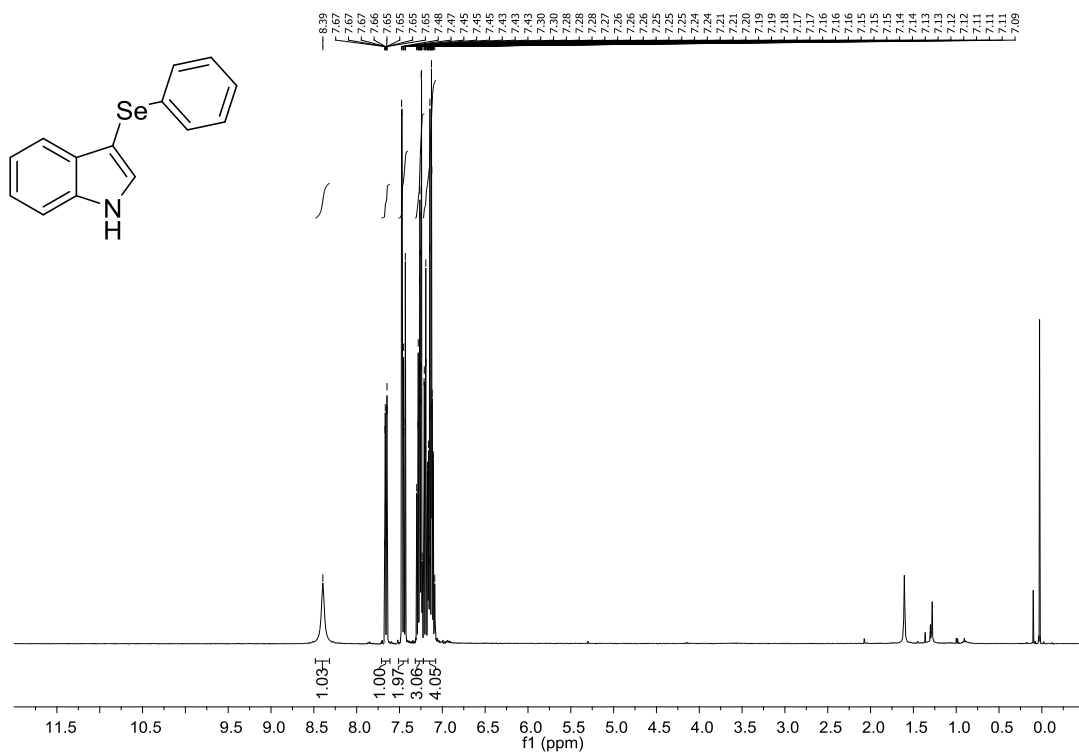


Figura A91. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **159a**.

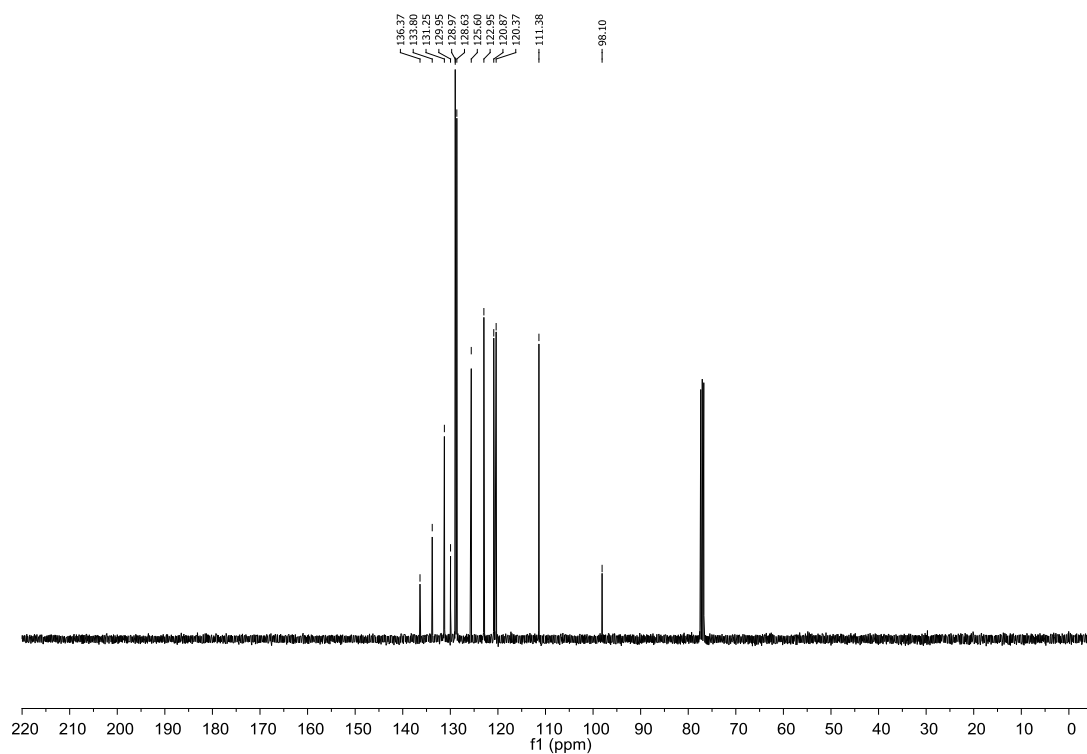


Figura A92. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do **159a**.

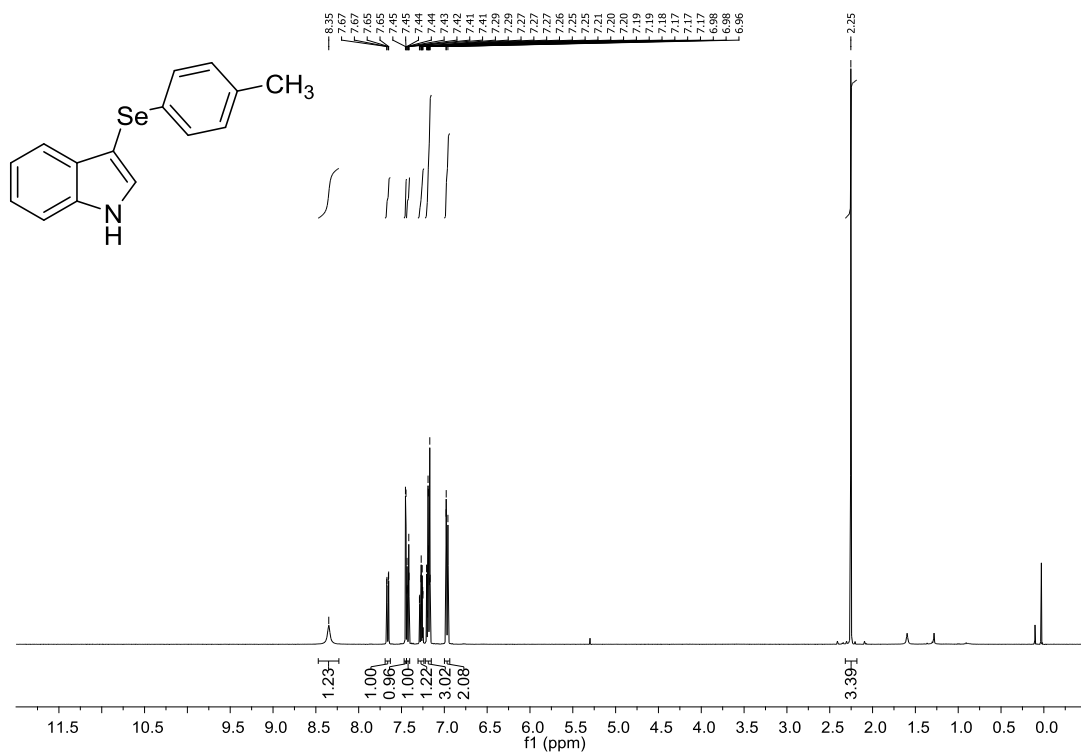


Figura A93. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **159b**.

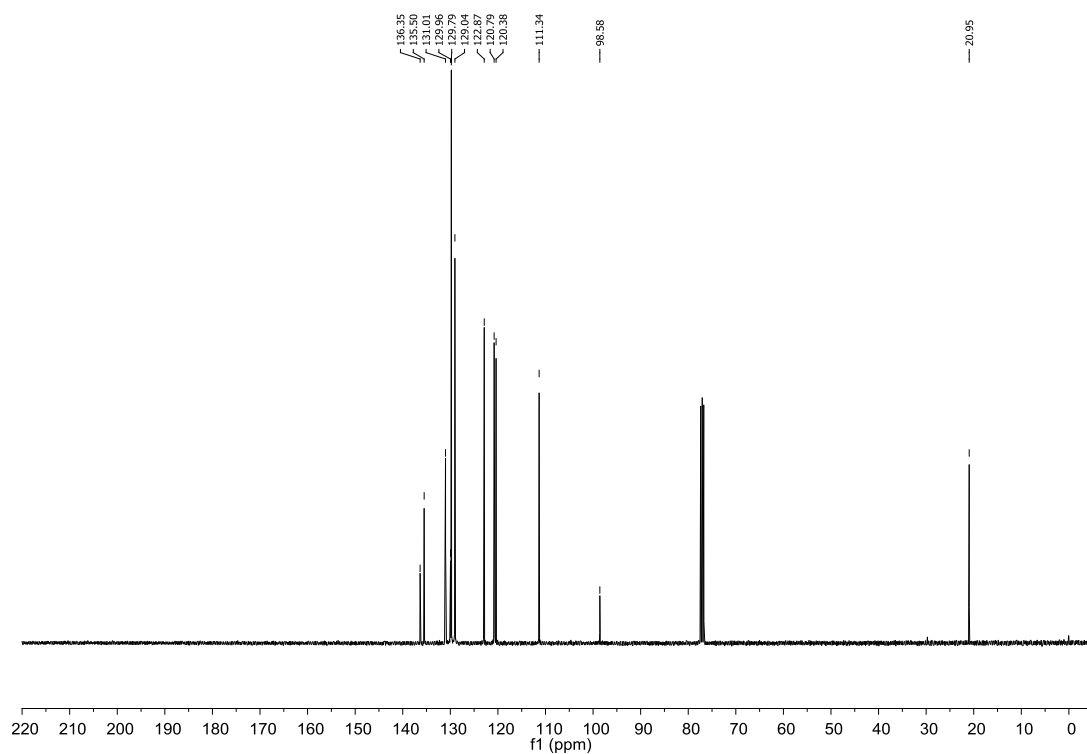


Figura A94. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **159b**.

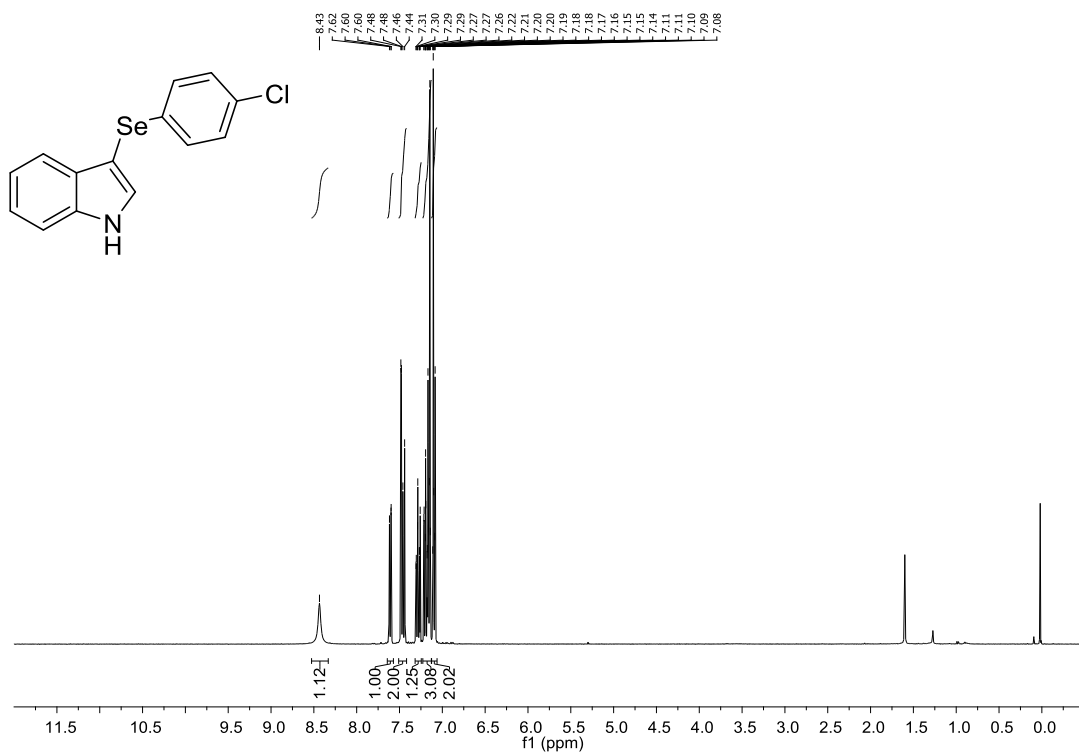


Figura A95. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **159c**.

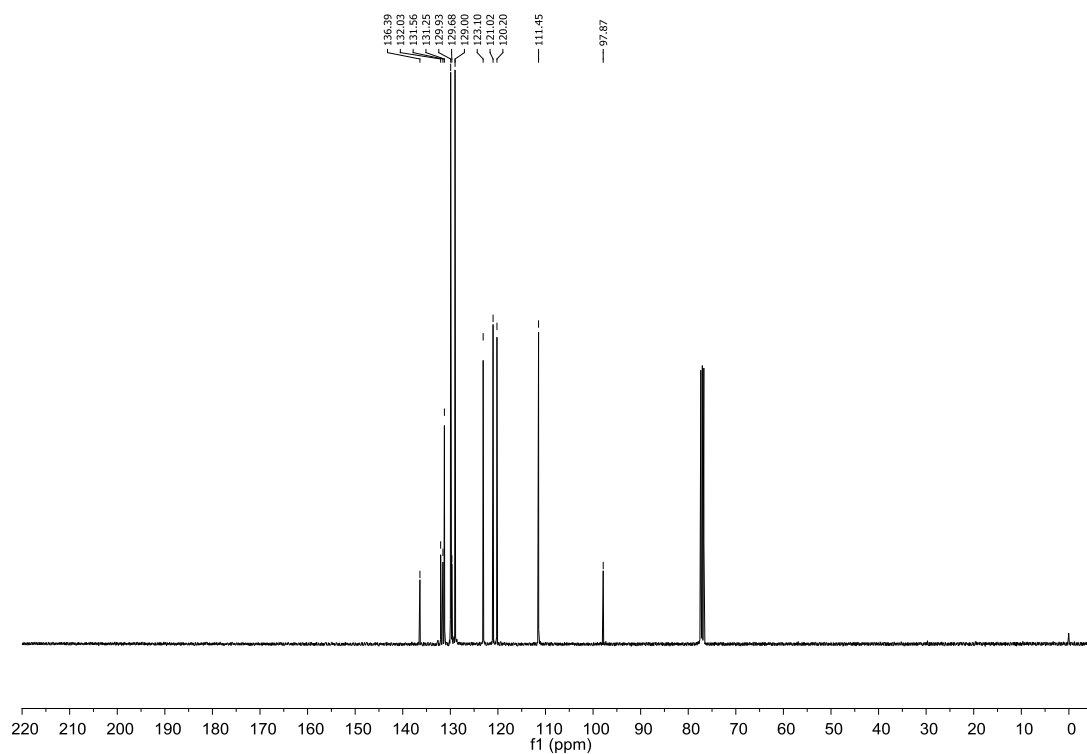


Figura A96. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **159c**.

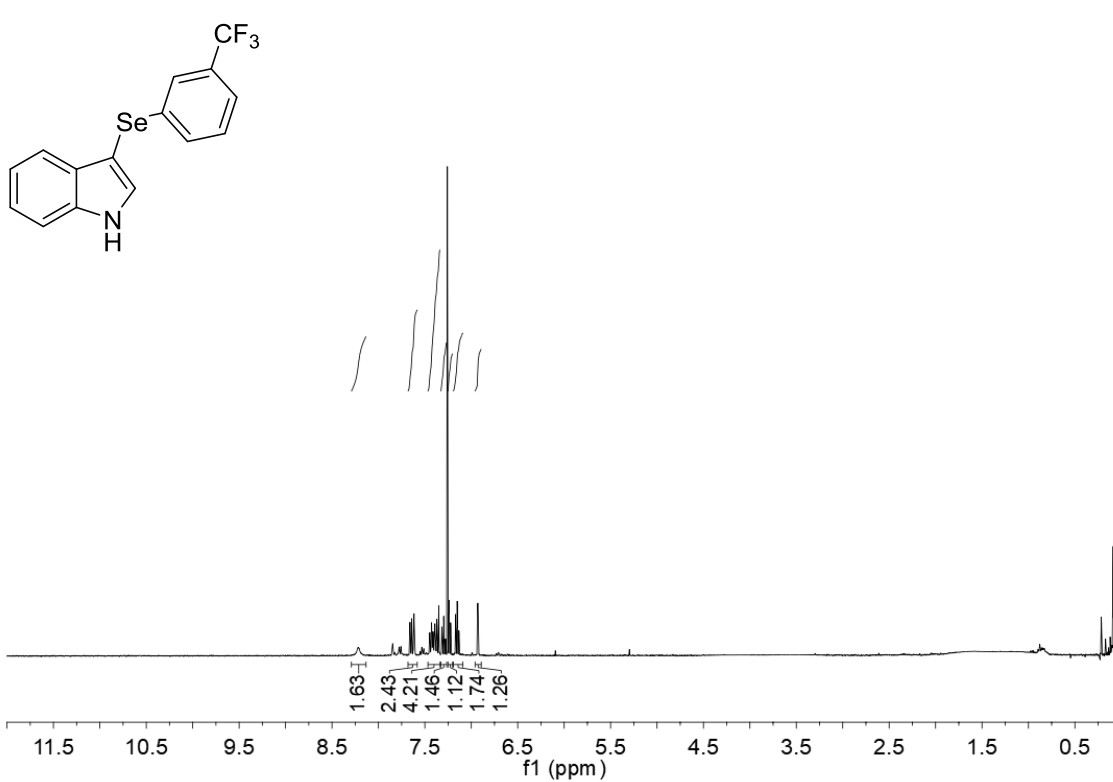


Figura A97. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **159e**.

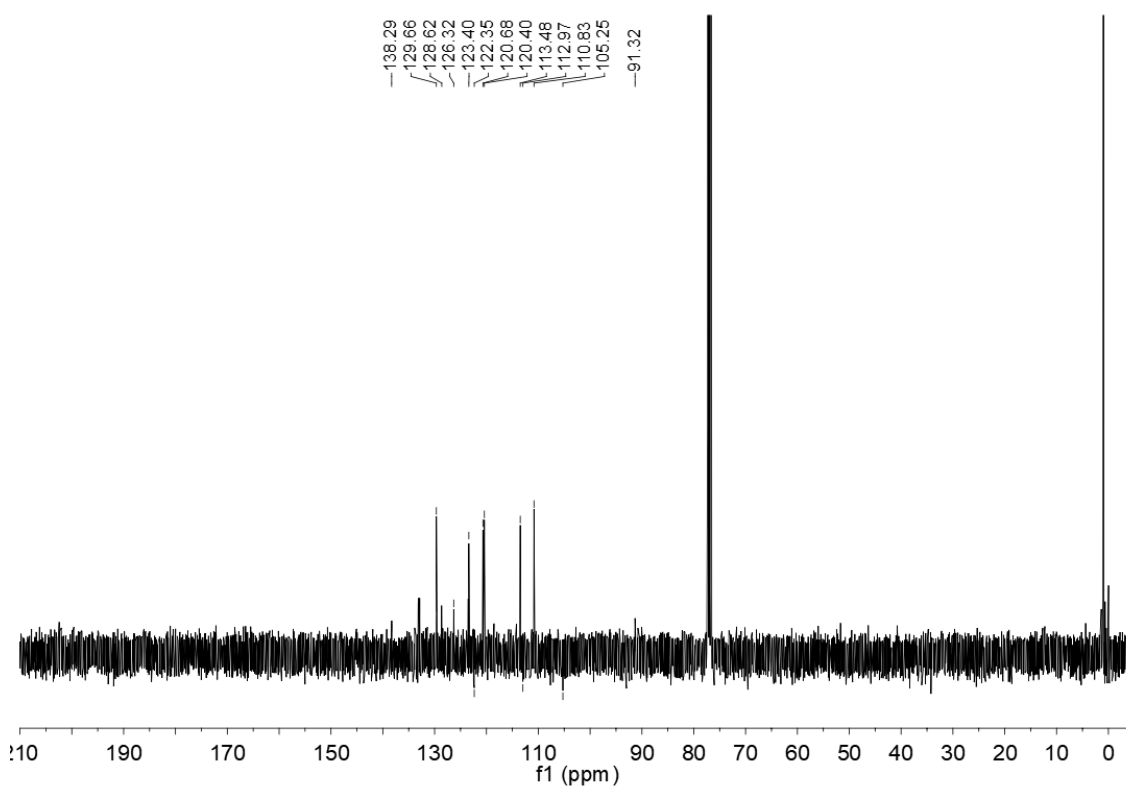


Figura A98. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **159e**.

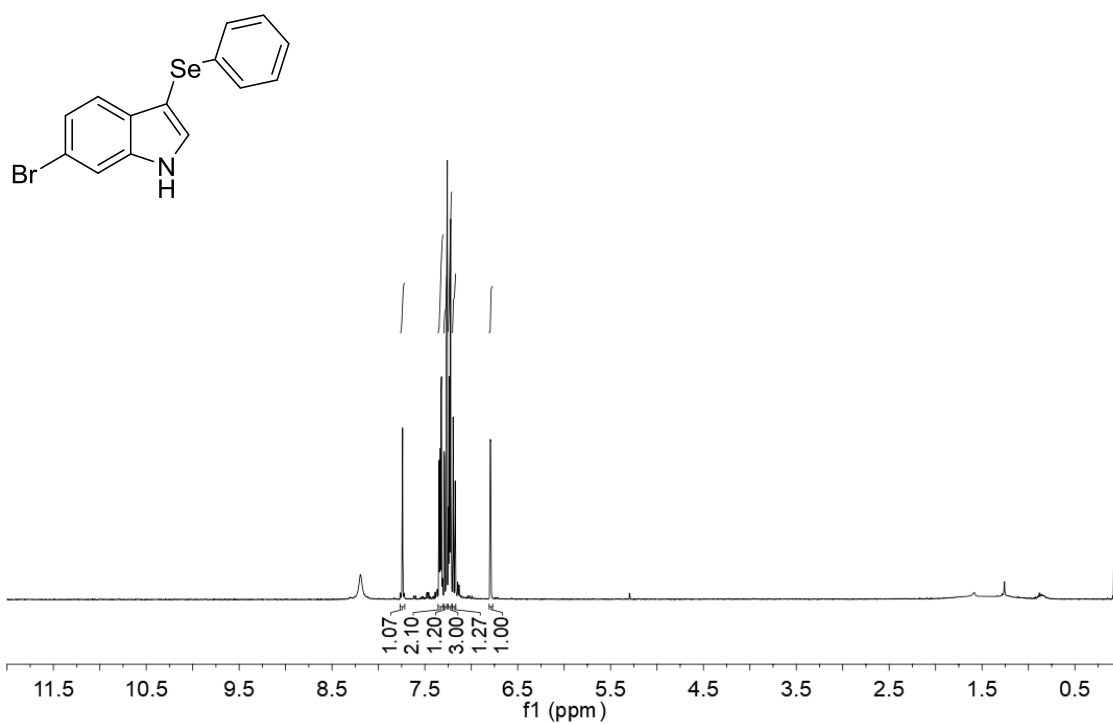


Figura A99. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **159i**.

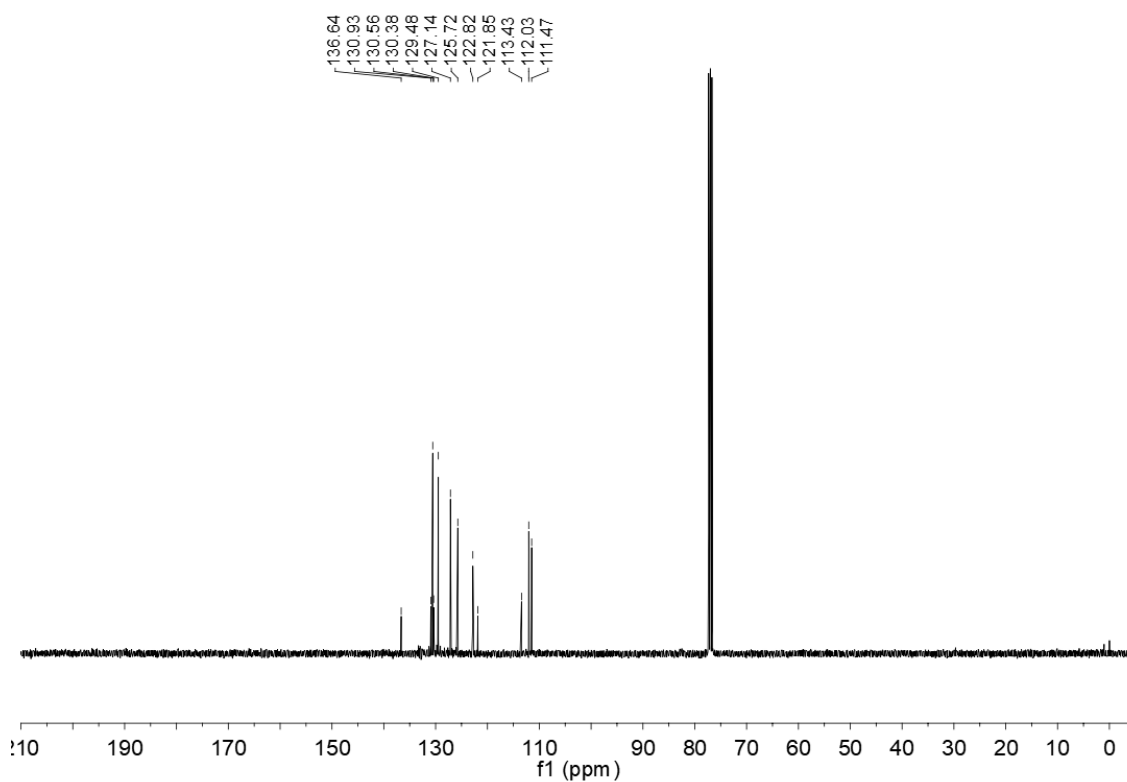


Figura A100. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **159i**.

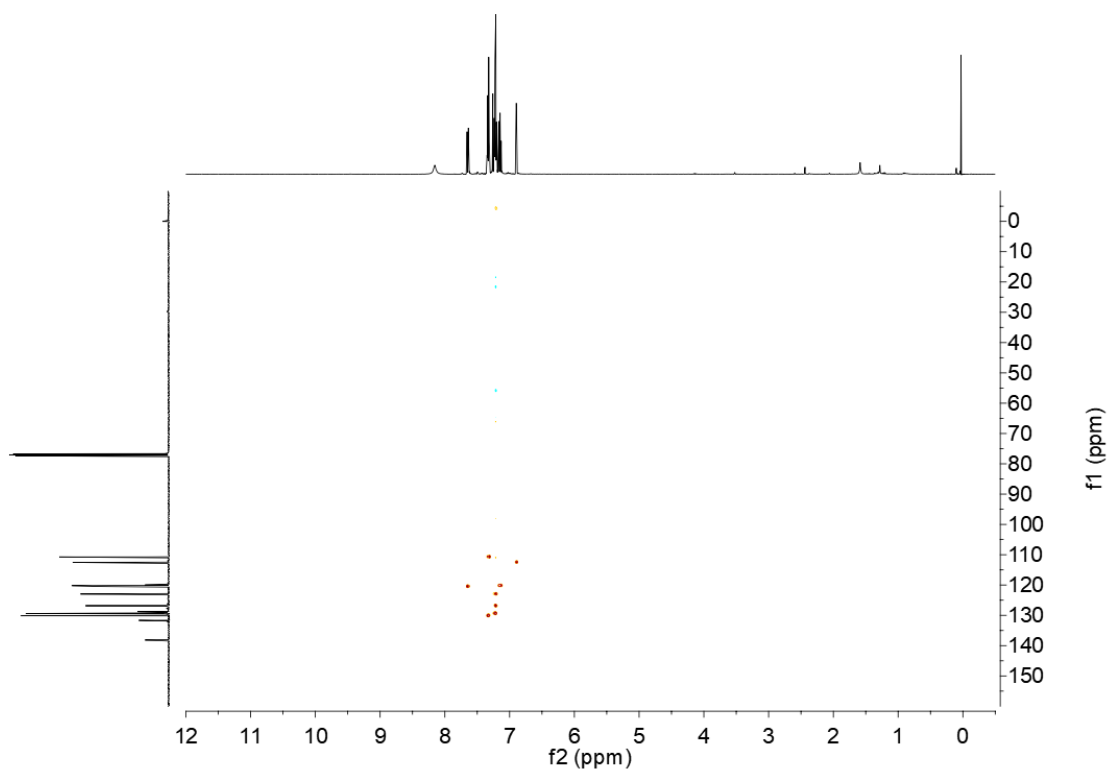


Figura A101. Mapa de Contorno ^1H - ^{13}C -HSQC do composto **162a**.

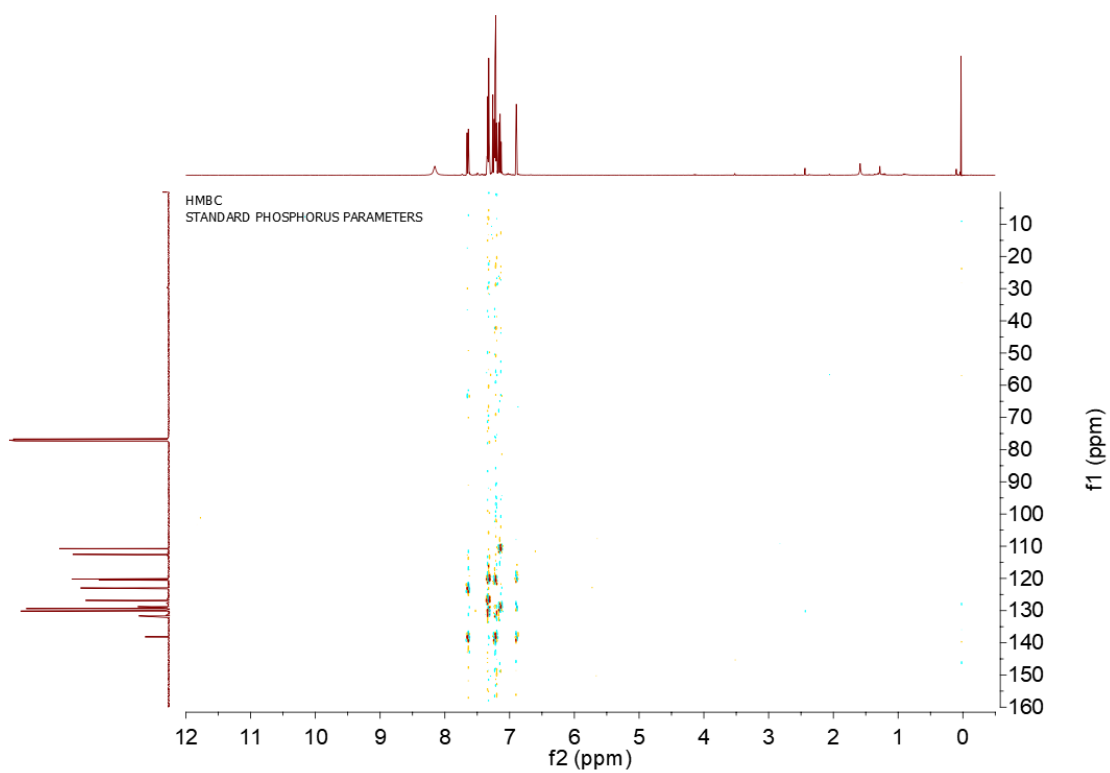


Figura A102. Mapa de Contorno ^1H - ^{13}C -HMBC do composto **162a**.

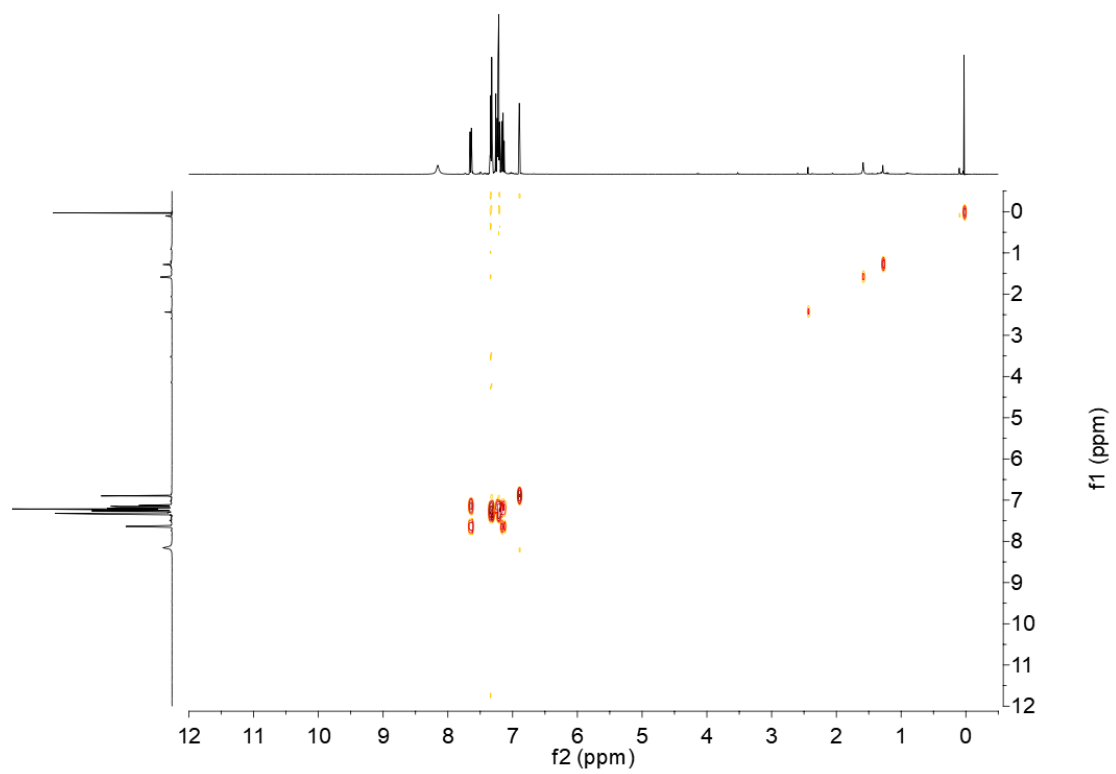


Figura A103. Mapa de Contorno ^1H - ^1H -COSY do composto **162a**.

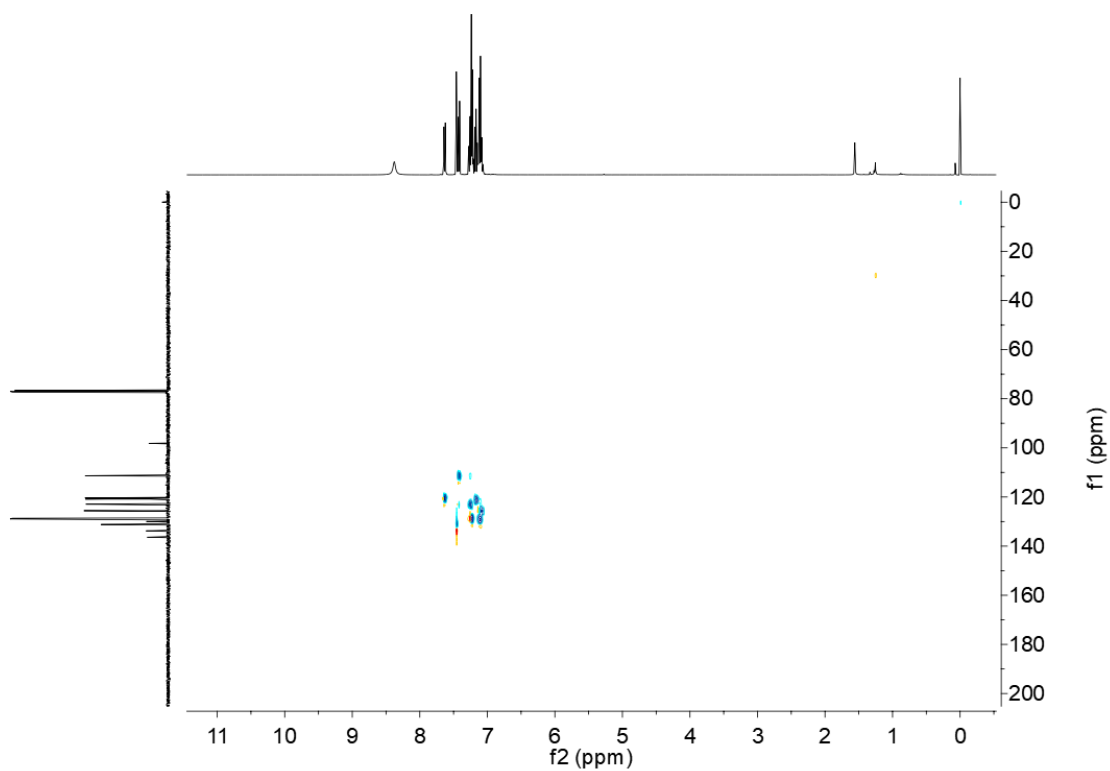


Figura A104. Mapa de Contorno ^1H - ^{13}C -HSQC do composto **159a**.

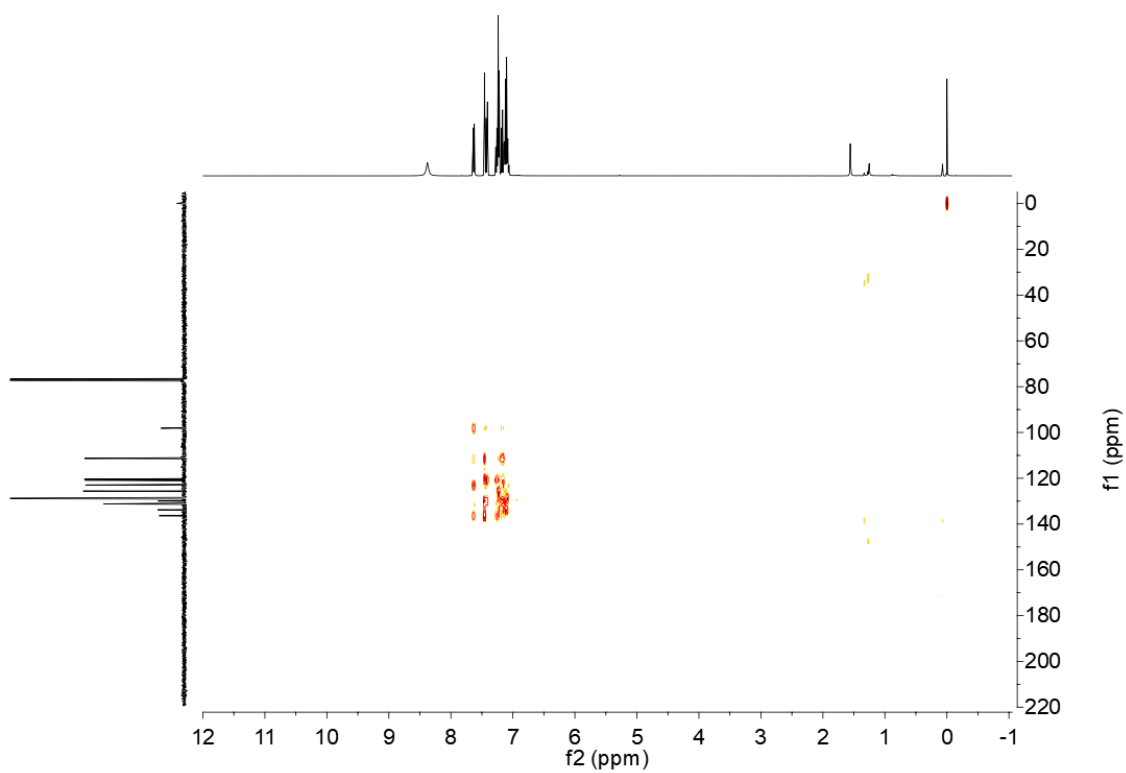


Figura A105. Mapa de Contorno ^1H - ^{13}C -HMBC do composto **159a**.

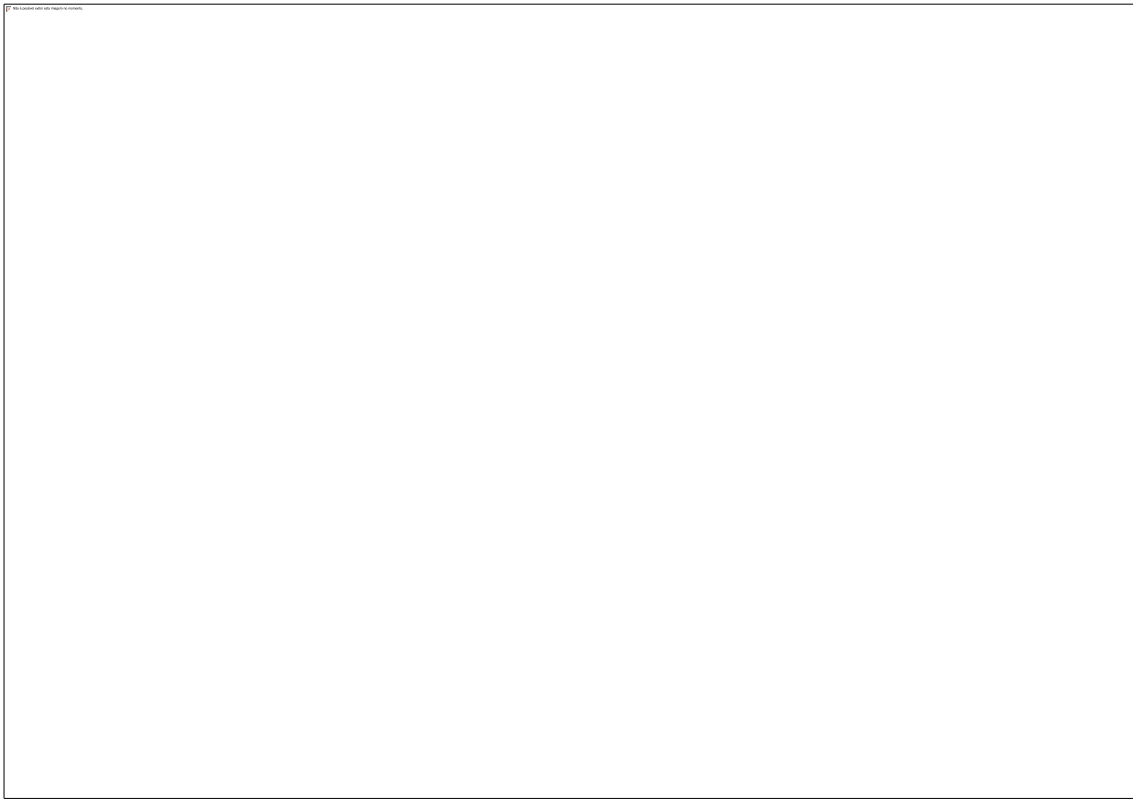


Figura A106. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176a**.

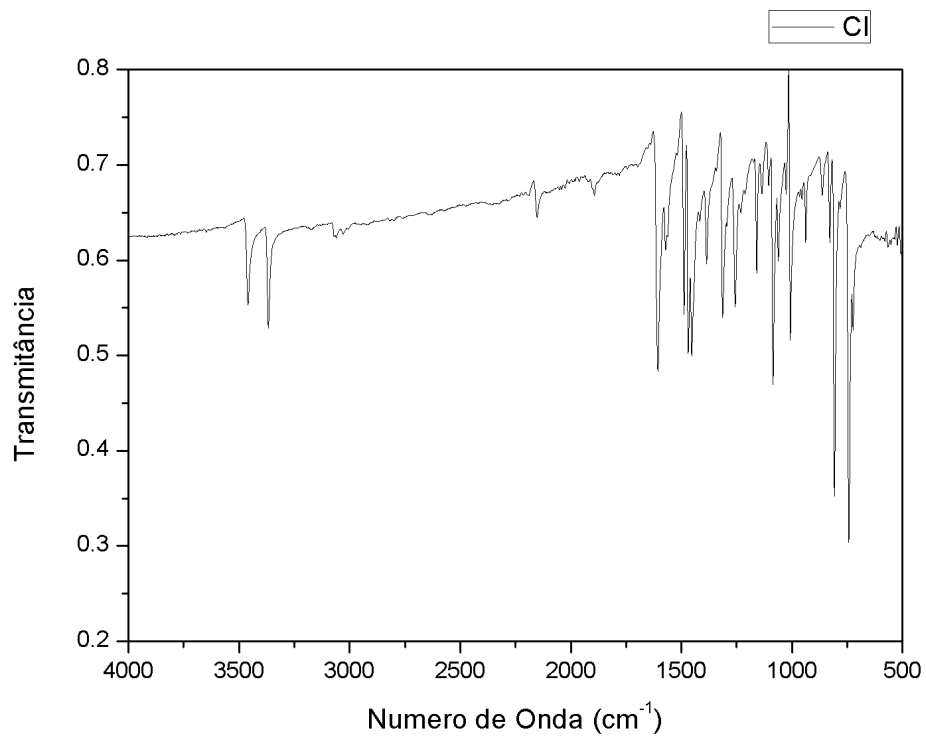


Figura A107. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176b**.

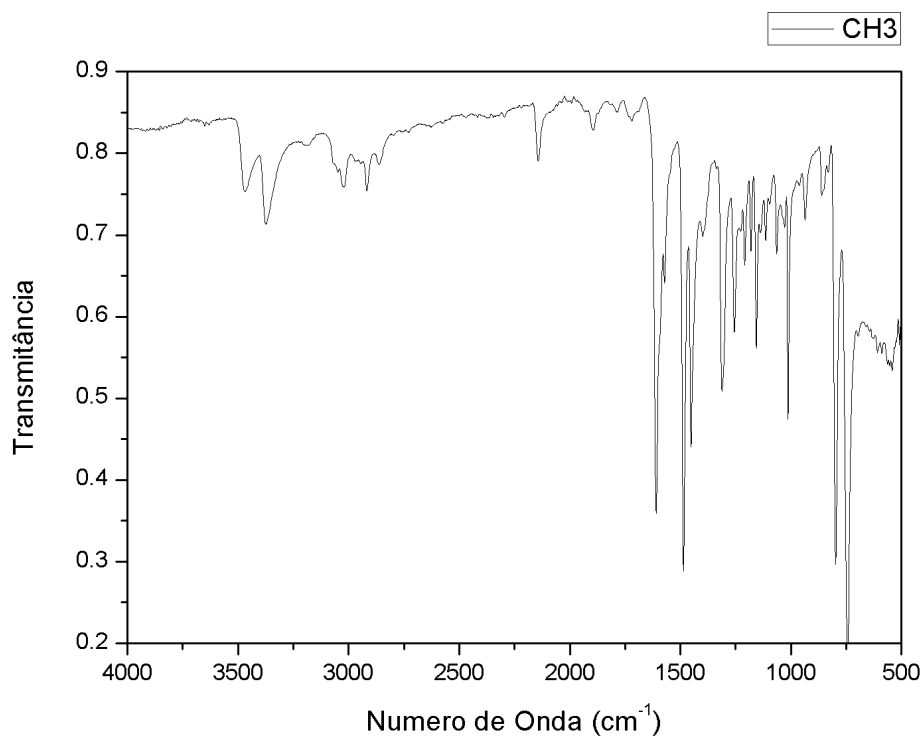


Figura A108. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176c**.

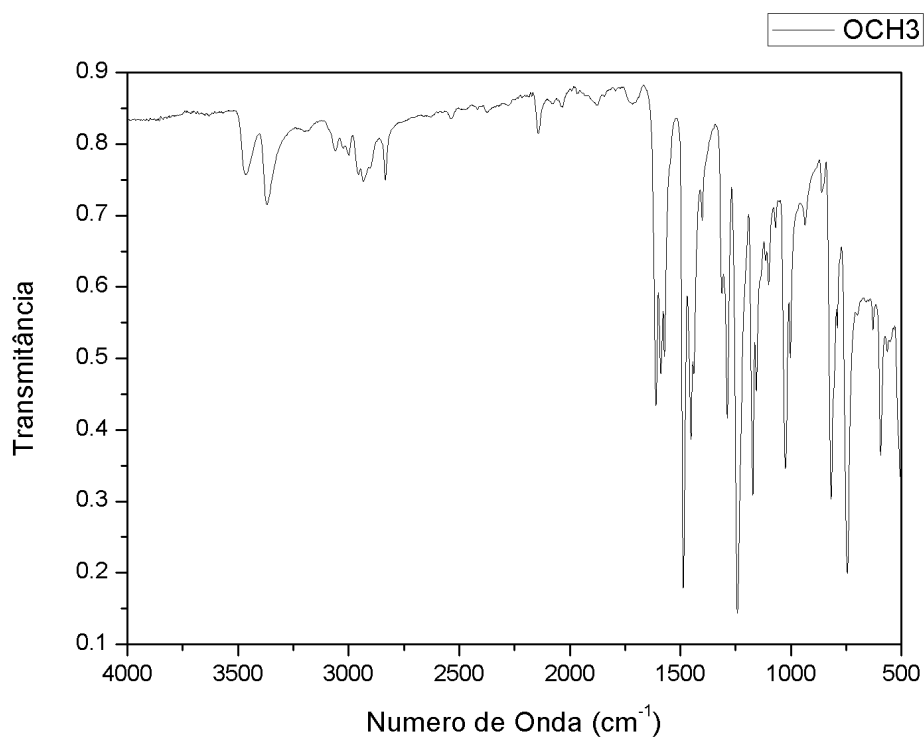


Figura A109. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176d**.

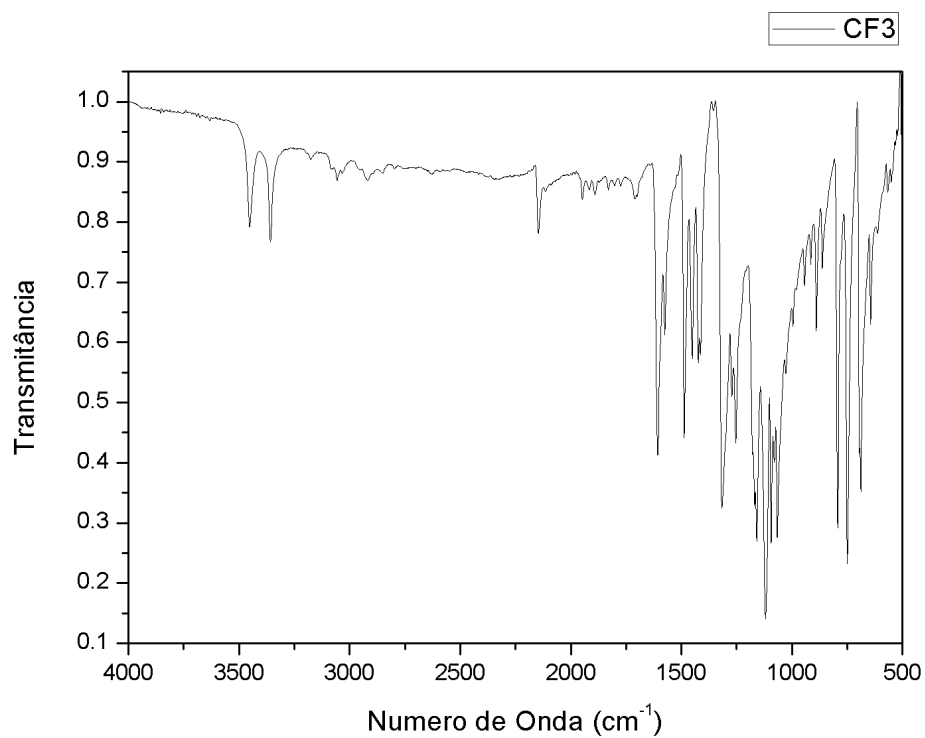


Figura A110. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176e**.

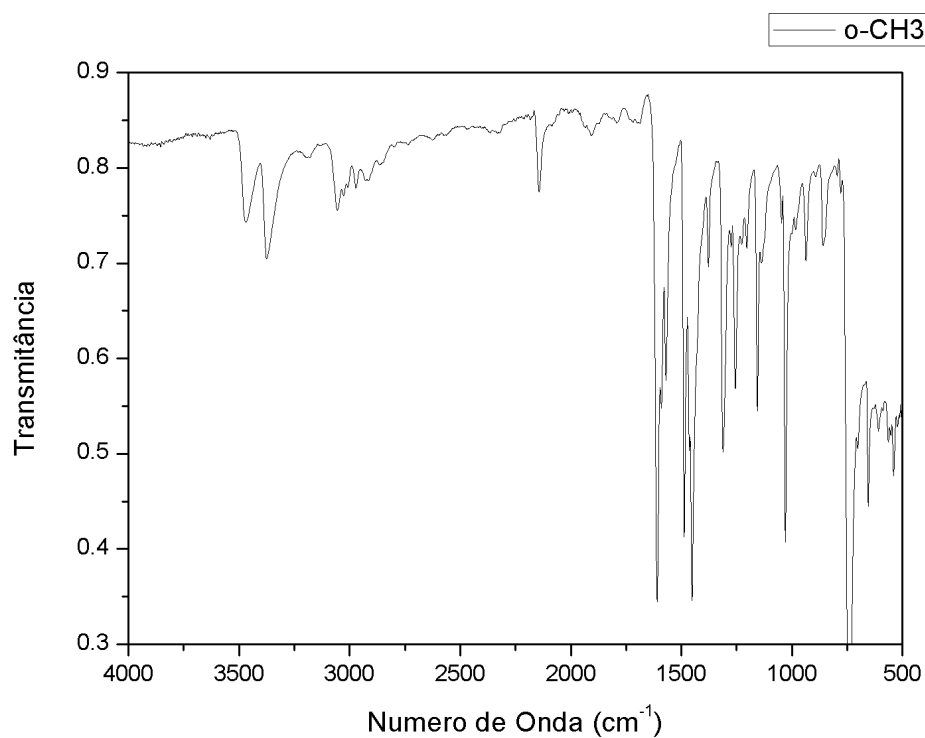


Figura A111. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176f**.

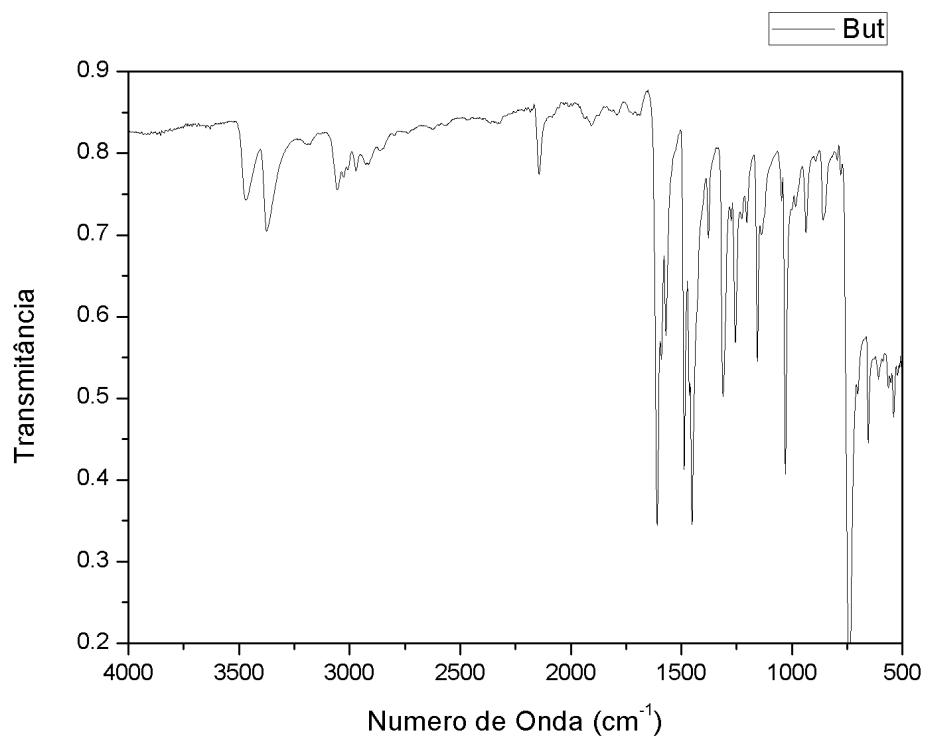


Figura A112. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176g**.

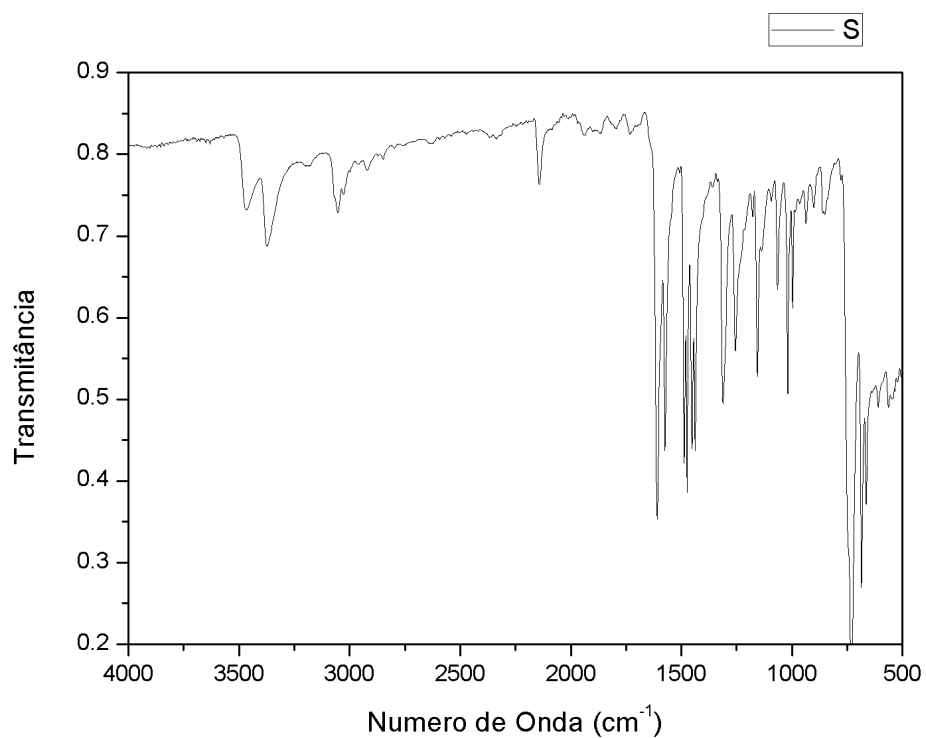


Figura A113. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **191**.

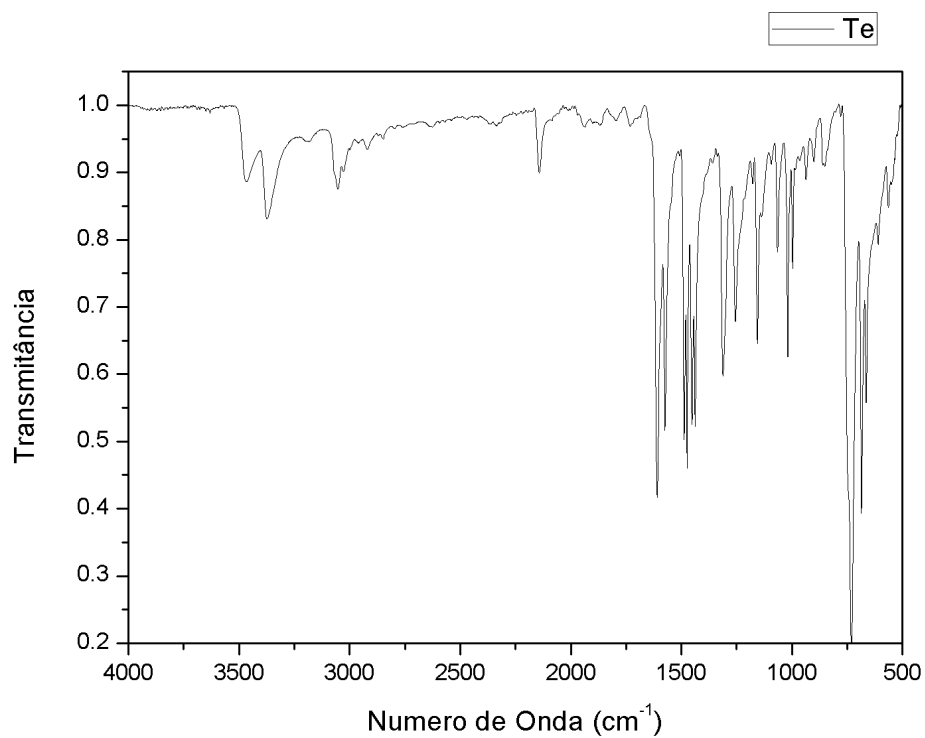


Figura A114. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **192**.

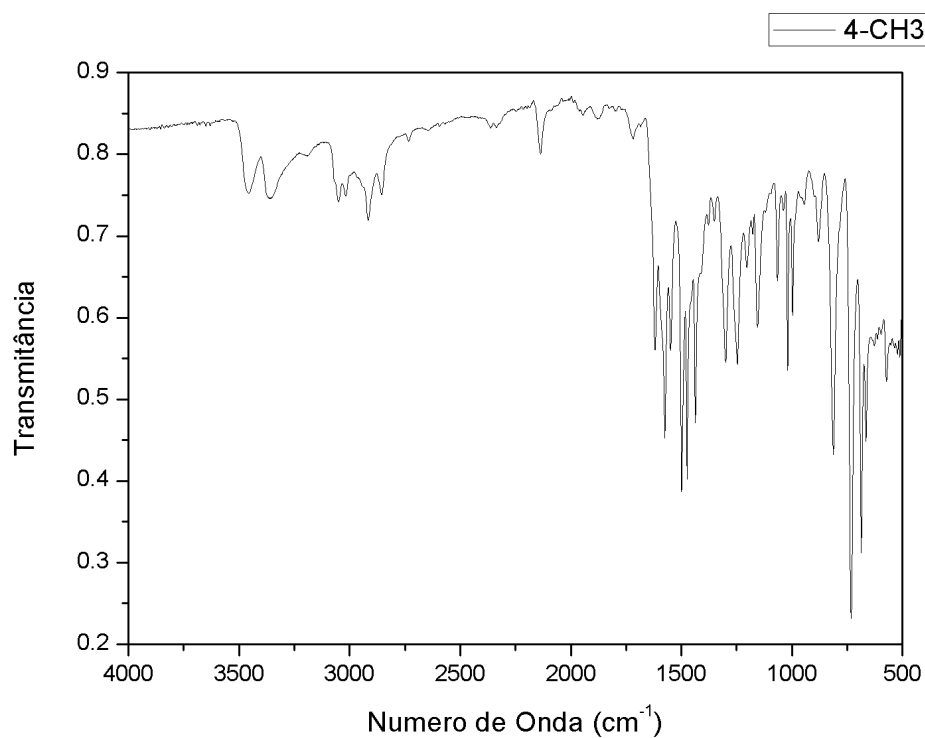


Figura A115. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176h**.

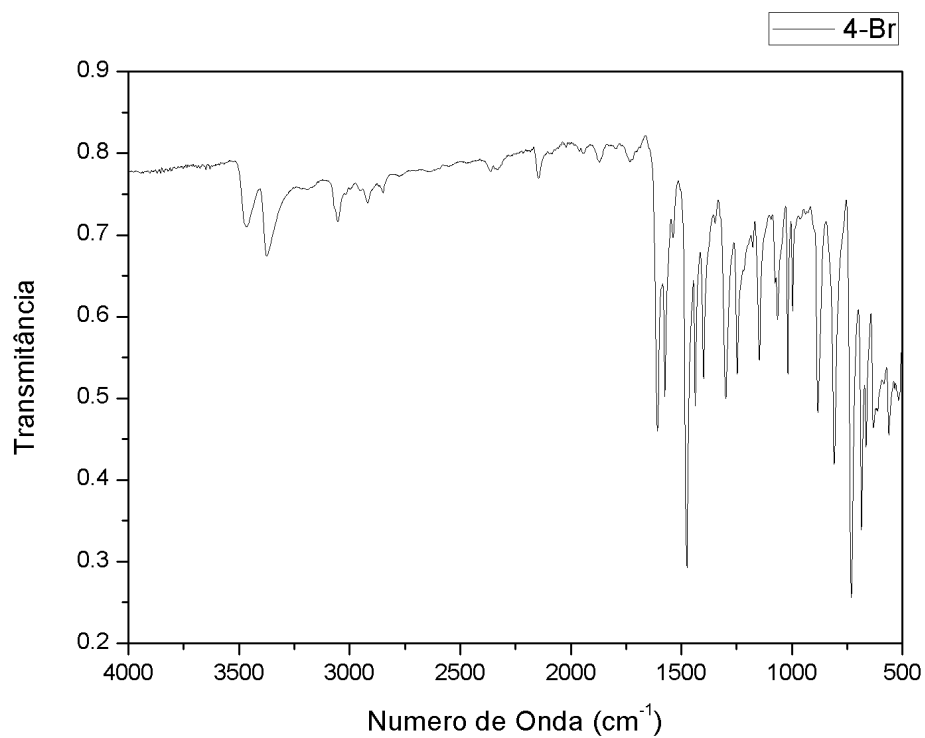


Figura A116. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176i**.

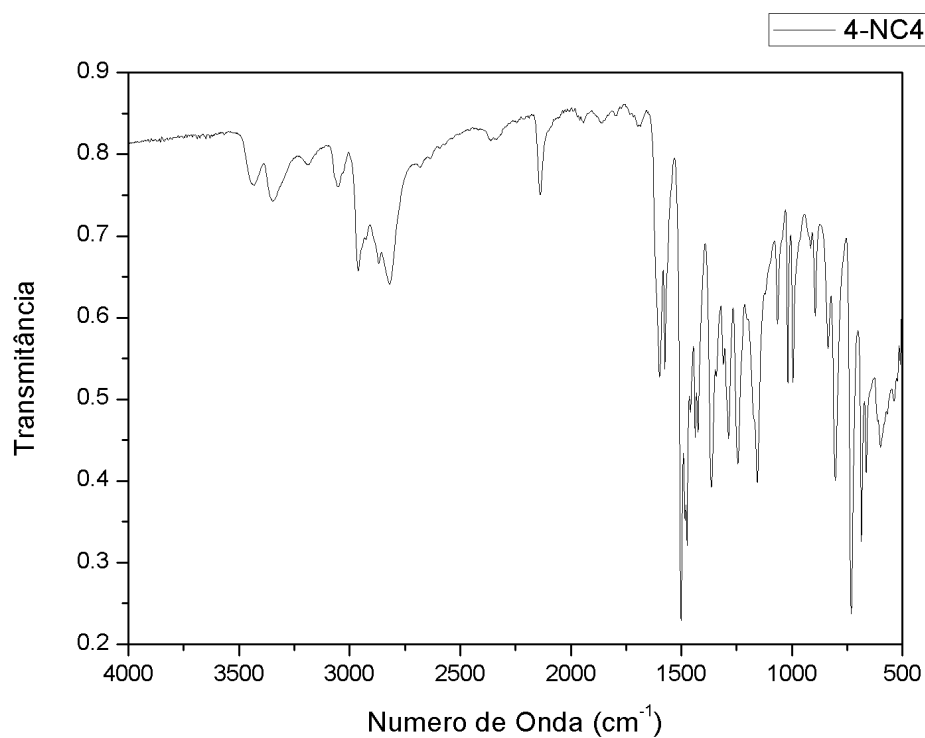


Figura A117. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **176a**.

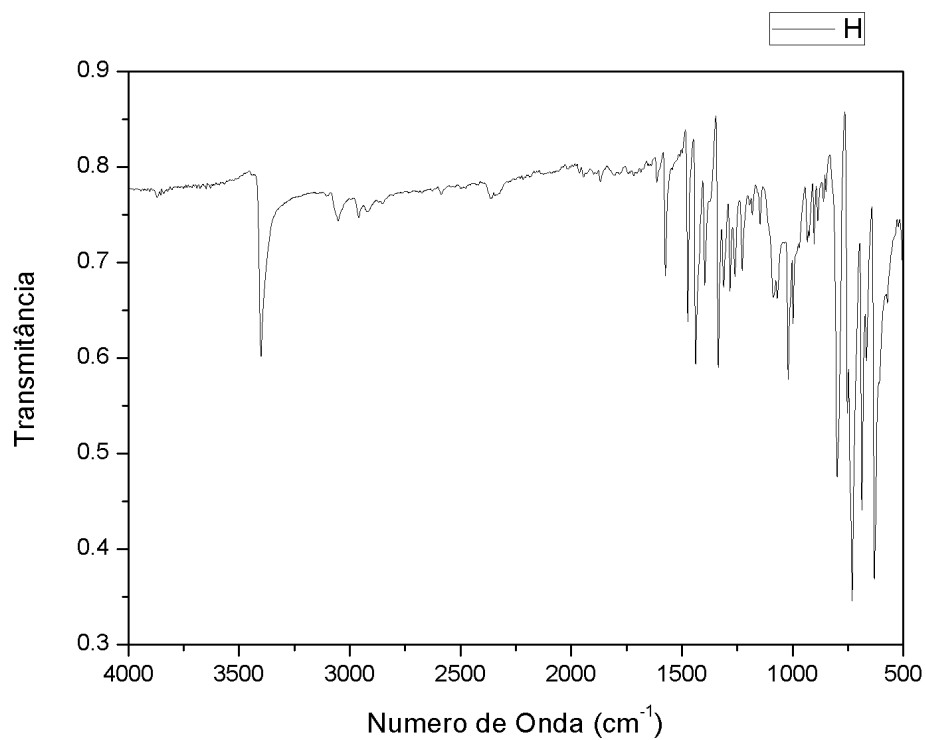


Figura A118. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162a**.

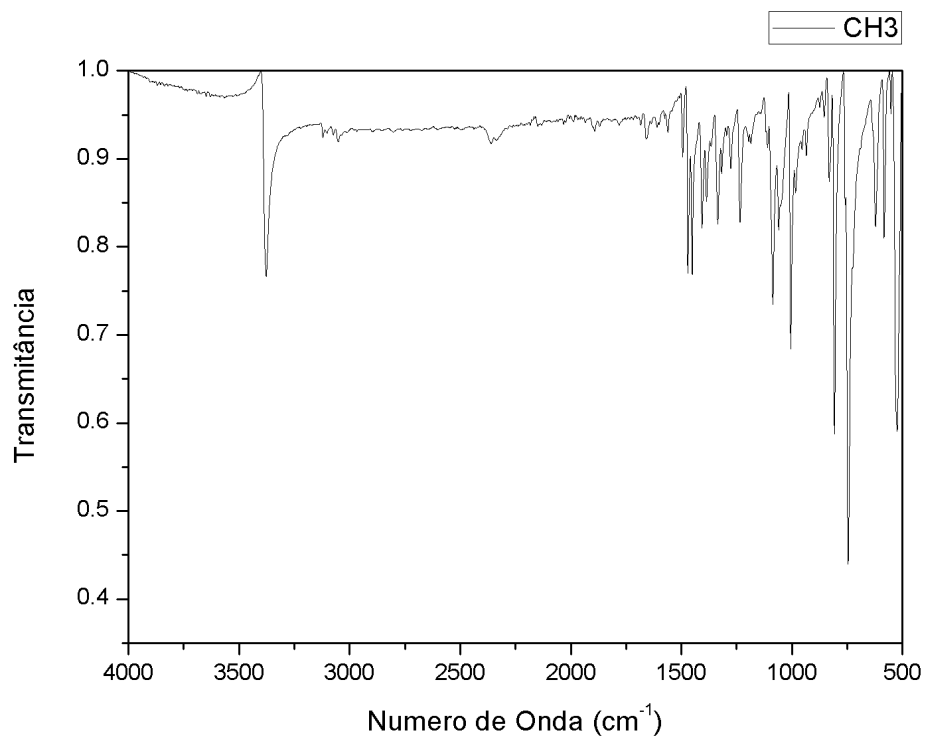


Figura A119. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162b**.

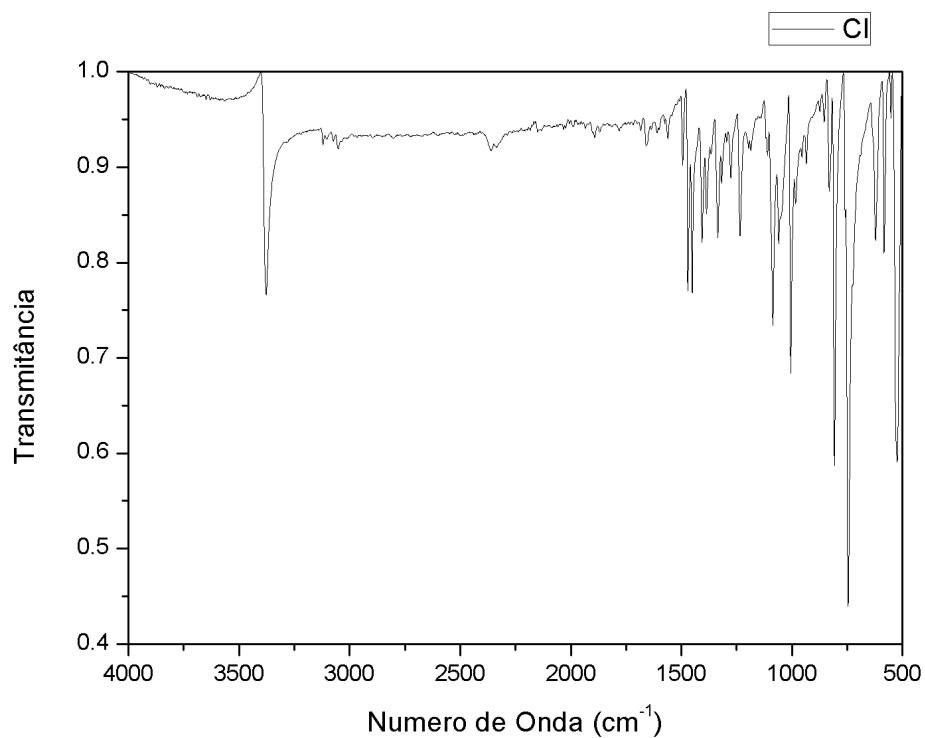


Figura A120. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162c**.

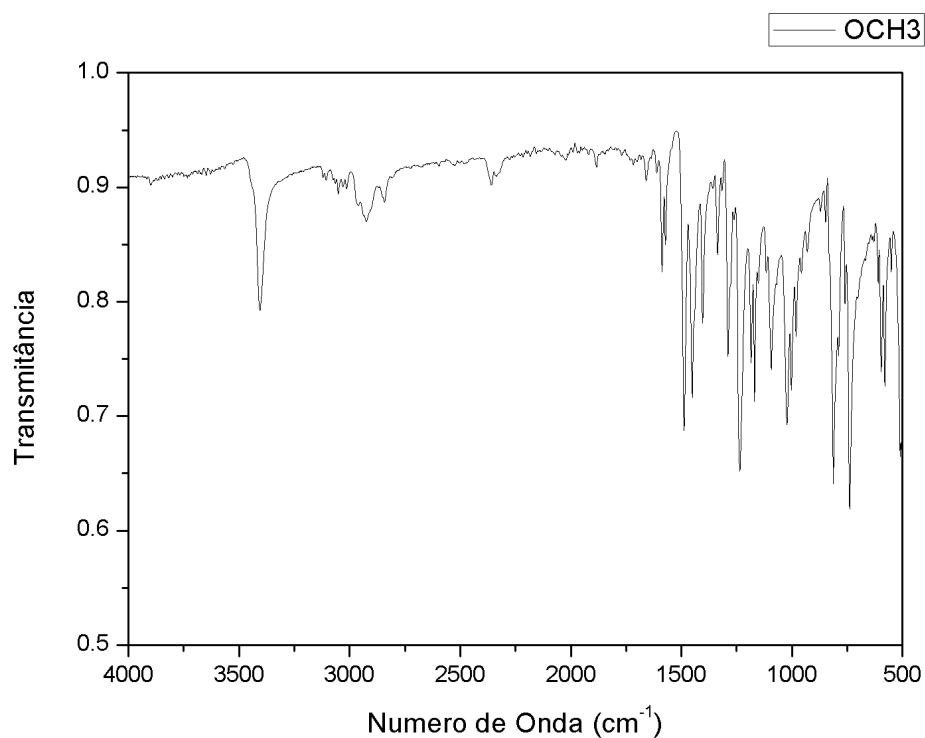


Figura A121. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162d**.

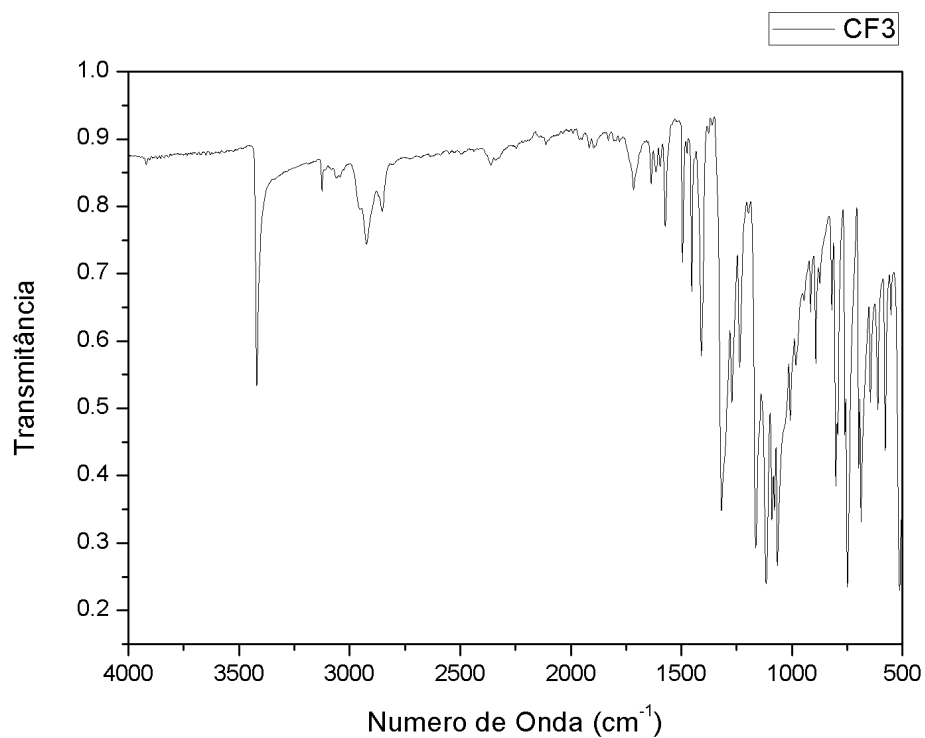


Figura A122. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162e**.

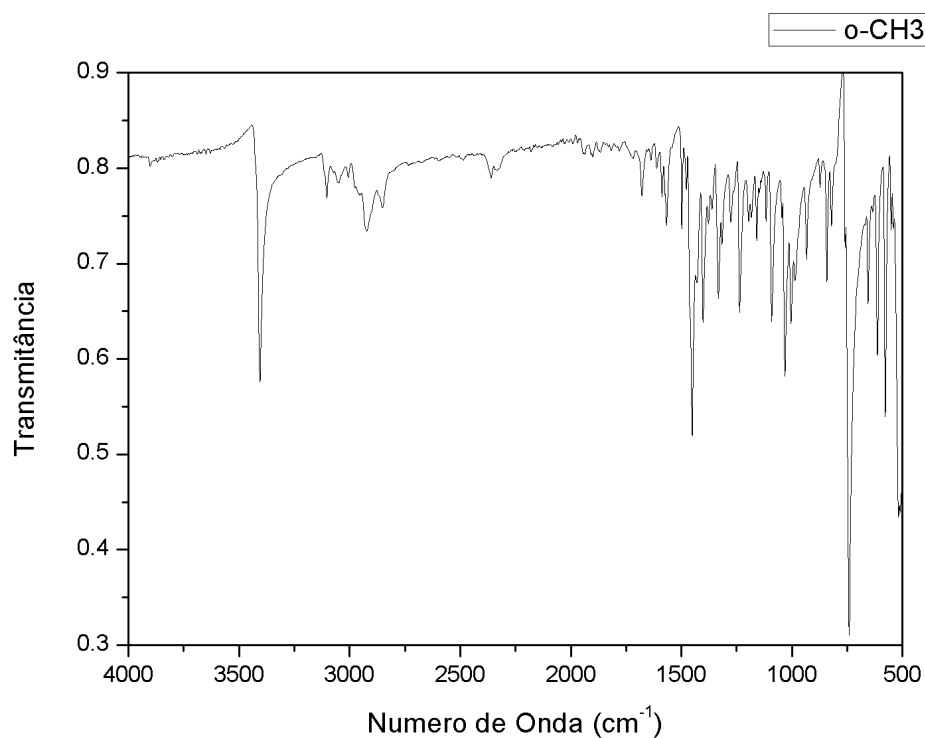


Figura A123. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162f**.

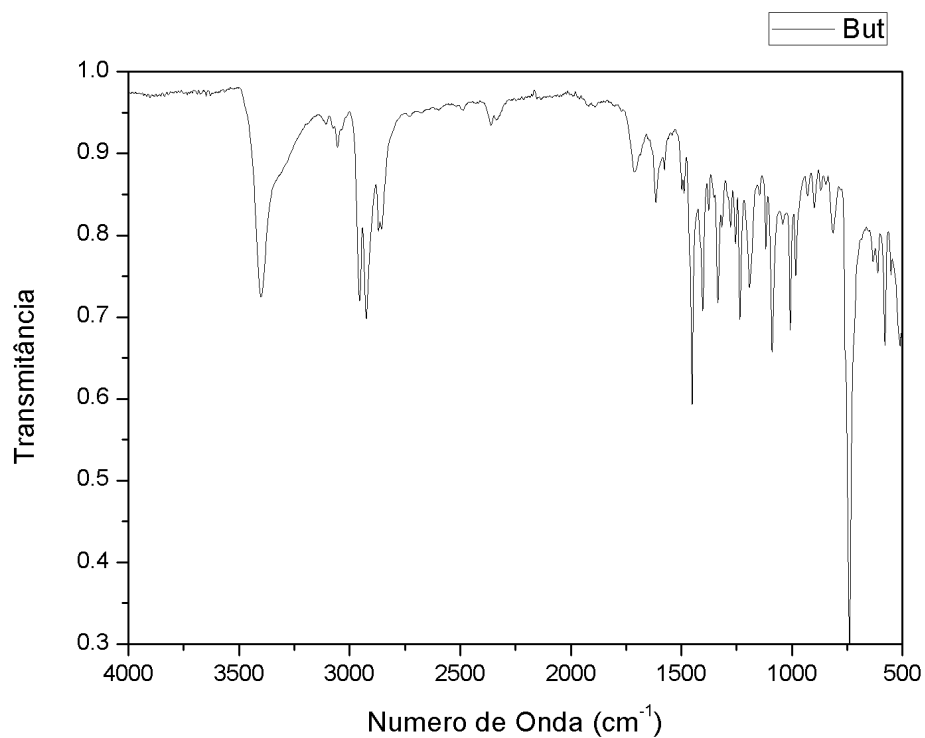


Figura A124. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162g**.

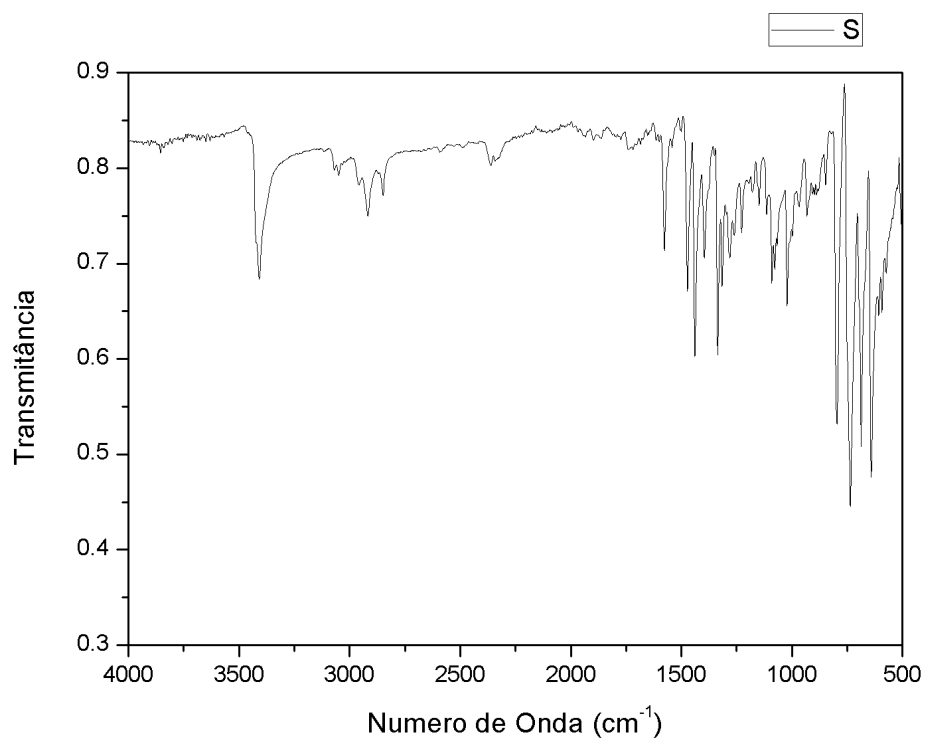


Figura A125. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **194**.

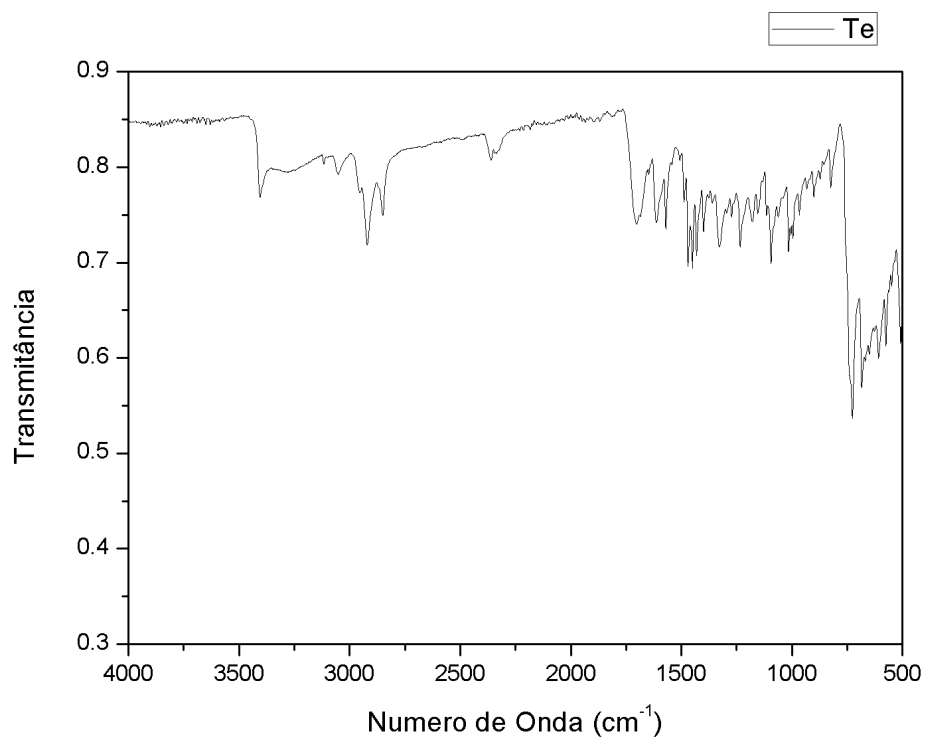


Figura A126. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **195**.

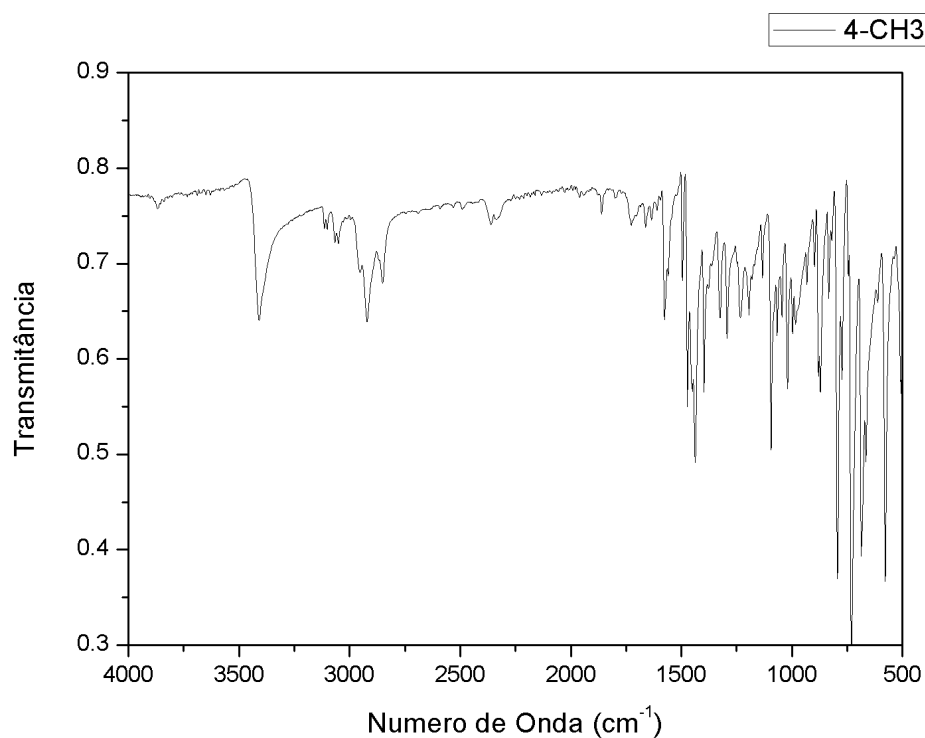


Figura A127. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162h**.

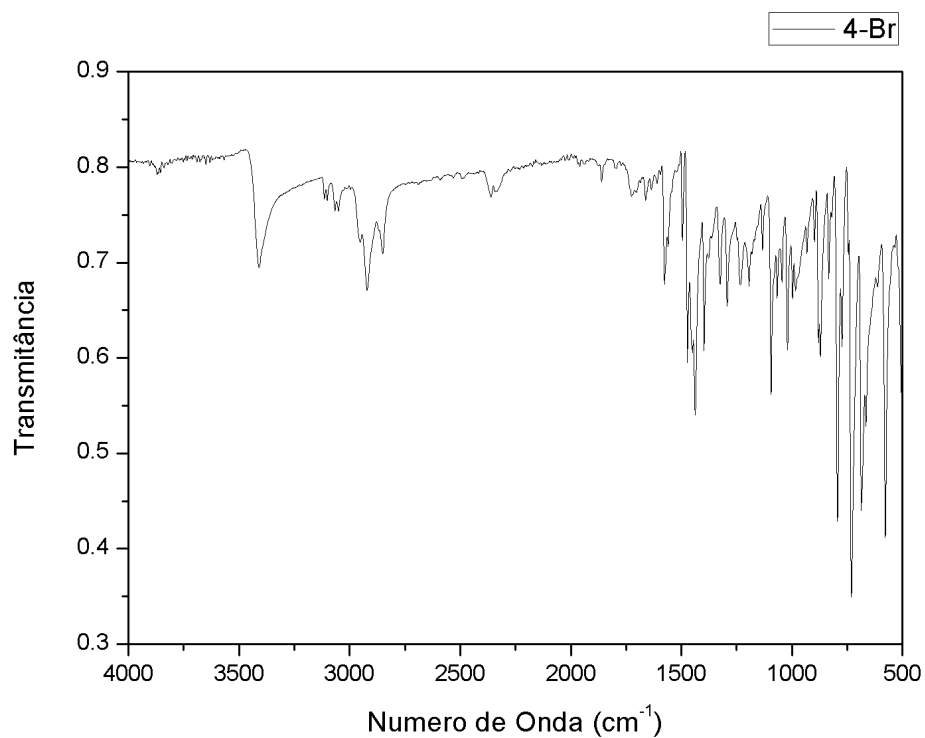


Figura A128. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162i**.

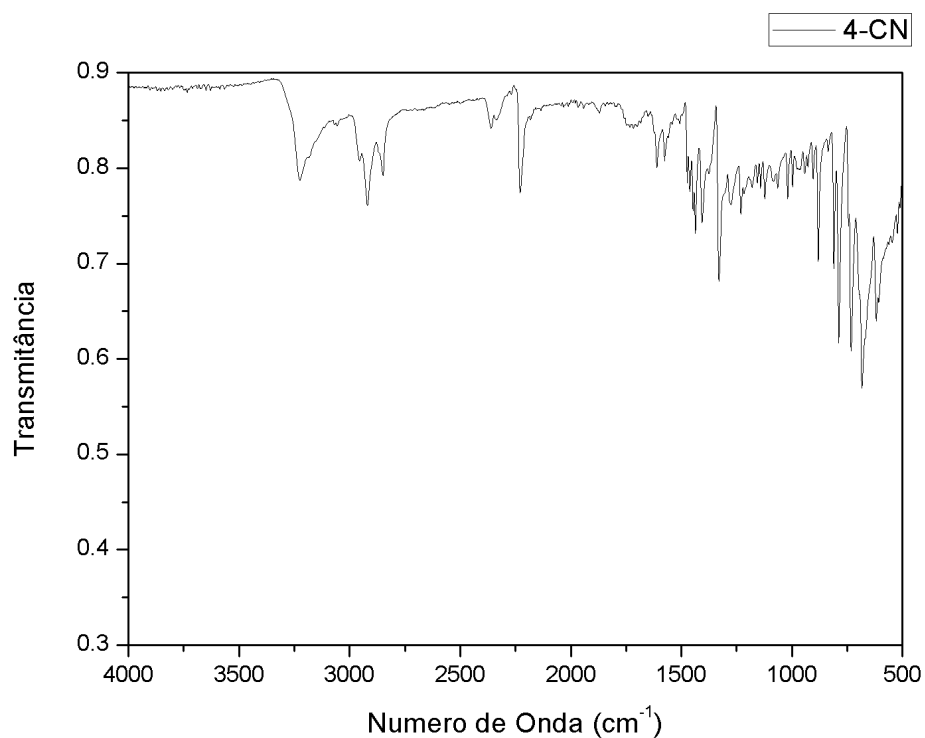


Figura A129. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162j**.

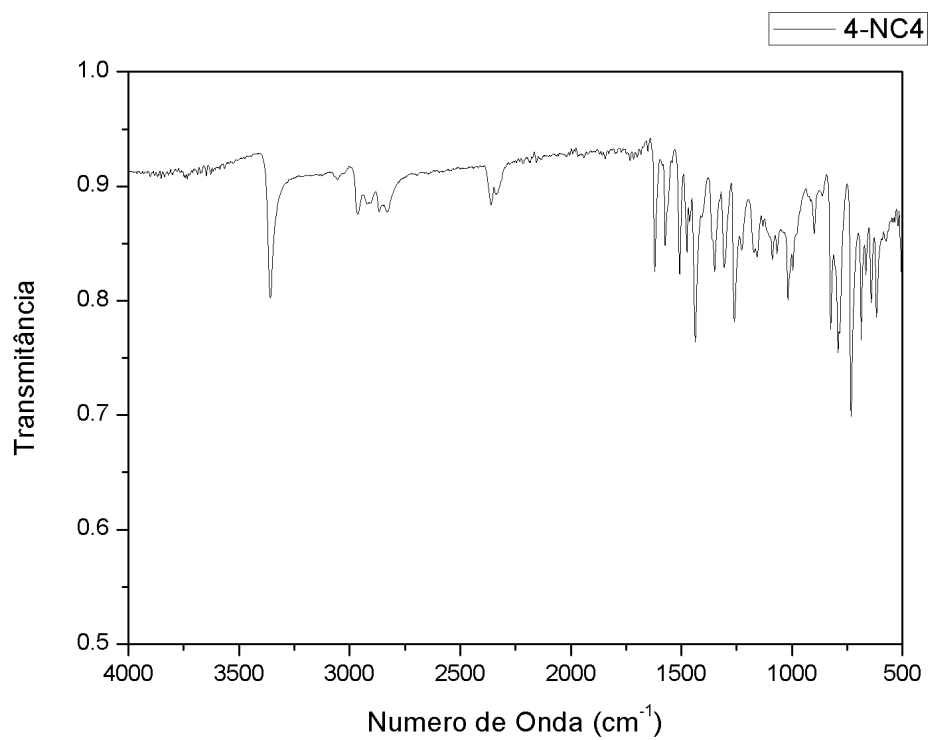


Figura A130. Espectros de infravermelho (FT-IR) do composto **162k**.