



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**Síntese de Enamidas, Selenoésteres e Tioésteres α,β -
Insaturados via Cátions Vinílicos Estabilizados por
Heteroátomos**

Lucas Loss Baldassari

Orientador: Prof. Dr. Diogo S. Lüdtkke

Porto Alegre, março de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Lucas Loss Baldassari

**Síntese de Enamidas, Selenoésteres e Tioésteres α,β -
Insaturados via Cátions Vinílicos Estabilizados por
Heteroátomos**

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

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke
Orientador

Porto Alegre, março de 2020.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (03/2016) e (03/2020), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtkke e no Instituto de Química da Universidade de Viena, sob a orientação do Professor Doutor Nuno Maulide. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke

Lucas Loss Baldassari

*Dedico este trabalho aos meus pais Fernando e
lonete, por todo apoio, amor e motivação para seguir em
frente na busca dos meus sonhos.*

Muito Obrigado por tudo. Amo vocês!!

À Bianca, minha namorada, amiga, companheira de todas as horas, dentro e fora do laboratório. Meu amor, muito obrigado por toda ajuda, apoio, conselhos e por me incentivar nos momentos que mais preciso.

Essa conquista também é sua! Te amo!

Ao prof. Diogo, por todos ensinamentos nestes 10 anos em que estou no grupo. Muito obrigado por todas as oportunidades, pela excelente orientação e por acreditar em mim. Fica aqui meu reconhecimento, agradecimento e amizade!

Agradecimentos

Ao prof. Diogo, pela excelente orientação nestes 10 anos em que estou no grupo. Muito obrigado por toda atenção, paciência, amizade, ensinamentos e por todos os cafés passados. Fica aqui a minha profunda admiração e respeito, não somente como profissional, mas também como pessoa.

A profa. Angélica por sempre estar disposta a me ensinar e ajudar. Muito obrigado por todas as suas contribuições para a minha formação pessoal e profissional. Obrigado também pelas sugestões e correções desse trabalho. É um prazer trabalhar contigo!

Diogo e Angélica, vocês são o exemplo de profissional que eu quero ser!

Ao Prof. Nuno, que me recebeu muito bem em seu grupo e me proporcionou uma grande oportunidade de crescimento pessoal e profissional. Muito obrigado por todos os ensinamentos e pela compreensão nos momentos que precisei.

Ao Prof. Paulo por toda ajuda, amizade e ensinamentos. Obrigado também por todos conselhos e ótimas conversas.

Ao Prof. Francisco pela ajuda na execução dos estudos espectroscópicos, pela orientação na docência, por todos ensinamentos e ótimas conversas.

Aos membros da banca pelas correções e sugestões que enriqueceram esse trabalho.

À minha namorada, Bianca, companheira na vida e na química. Muito obrigado por todo o incentivo, pelos conselhos e pelas inúmeras vezes que dedicou seu tempo para me ajudar, ensinar e ouvir. Te amo meu amor!

Às minhas melhores amigas Duda e Andressa, que saíram do lab mais cedo, mas ficarão na minha vida pra sempre. Não tem um dia que eu não me lembre e sinta falta da nossa convivência diária. Vocês me ajudaram em todos os momentos da pós-graduação, em coisas profissionais e pessoais. Com vocês aprendi o valor que novas amizades podem ter e tenho certeza que será para o resto da vida! Amo vocês!

Aos meus queridos colegas dos laboratórios 306 e 308, obrigado pelo companheirismo diário, discussões químicas, risadas e muitos cafés. Em especial, aos amigos: Nathalia, Marcelo, Carol, Tales, Caren, Bianca, Felipe, Filipe, Maurício, Muso, Douglas, Andressa W., Micaela, Luana, Pedro, Anderson, José, Hamilton, Carol, Maiara, Vic, Camila, Eduam, Lucas, Kelvin e Débora.

Aos amigos de fora da UFRGS: Sidi, Guto, Raony, Ítalo, Tefo e Diego.

À Nath e ao Marcelo, meus queridos amigos! Obrigado pelo companheirismo, preocupação, ajuda e incentivo. Vocês tornam os meus dias mais divertidos.

Ao Muso e ao Paixão, meus amigos de longa data dentro e fora do lab, vocês tornam meus dias muito melhores!

Ao Kelvin e Marcelo, pelas conversas divertidas e troca de conhecimento em química, Fifa e futebol! Vocês são bons alunos! Haha

À Luana, muito obrigado por todas as nossas conversas. Te desejo muita sorte e sucesso em tudo o que você for fazer. Você merece!

À Mica, IC com quem tive a honra de trabalhar, tenho orgulho da tua dedicação e empenho e estou certo de que um futuro brilhante te aguarda.

As pessoas especiais que cruzaram o caminho durante o doutorado: Rodi, Baiano, Cirilo, Cassi, Maneco, Helena e Ricardo.

Um agradecimento especial ao grupo do Prof. Maulide, que me recebeu muito bem em Viena, em especial agradeço: Saad, Aurelien, Alberto, Yong e Giovanni.

Aos colegas e amigos Anderson, Micaela, Samuel, Aurelien e Boris, que me ajudaram de maneira direta na elaboração dos projetos descritos nesta tese.

À minha amada família, em especial meus pais Fernando e Ionete, a a minha irmã Fernanda, que me forneceram amor e compreensão nos momentos em que estive ausente. Muito obrigado por se dedicarem e se importarem tanto com a minha educação. Amo vocês!!

Ao Instituto de Química, à UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela ótima infraestrutura. A todos os professores e técnicos, pela dedicação.

Ao CNPq pela bolsa concedida durante o período de doutorado, e à CAPES pela bolsa de doutorado sanduíche. Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

A Deus pela razão da vida, bondade e por iluminar os meus passos.

Lucas Loss Baldassari

Curriculum Vitae

Formação acadêmica/Titulação

- 2016 – 2020** Doutorado em Química.
Universidade Federal do Rio grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS.
Título: Síntese de Enamidas, Selenoésteres e Tioésteres α,β -Insaturados via Estabilização de Cátions Vinílicos por Heteroátomos.
Orientador: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke. Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.
- 2016** Doutorado Sanduíche em Química.
Universidade de Viena, UniWien, Viena, Áustria.
Orientador: Prof. Dr. Nuno Maulide. Bolsista: CAPES - Projeto Pesquisador Visitante Especial – PVE.
- 2014 – 2016** Mestrado em Química.
Universidade Federal do Rio grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS.
Título: Adição de reagentes organometálicos a sais de cetanimínio - Síntese de cetonas mediante ativação de amidas.
Orientador: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke.
Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.
- 2008 – 2013** Graduação em Química Industrial.
Universidade Federal do Rio grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS.
Título: Uma nova rota estereosseletiva para a obtenção de análogo da efedrina com potencial atividade biológica.
Orientador: Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke.

Artigos completos publicados em periódicos

1. Jardim, M.; Baldassari, L. L.; Contreira, M. E.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. Boron/zinc exchange for the conjugate arylation of unsaturated Meldrum's acid derivatives. *Tetrahedron* **2020**, *in press*. DOI: 10.1016/j.tet.2020.130967. Artigo convidado para edição especial por ocasião do Tetrahedron Young Investigator Award para o prof. Nuno Maulide.
2. Baldassari, L. L.; Cechinatto, E.; Moro, A. V. Triple copper catalysis for the synthesis of vinyl triazoles. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3556.
3. Baldassari, L. L.; Mantovani, A. C.; Senoner, S.; Maryasin, B.; Maulide, N.; Lüdtke, D. S. Redox-Neutral Synthesis of Selenoesters by Oxyarylation of Selenoalkynes under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5881.
4. Baldassari, L. L.; De la Torre, A.; Li, J.; Lüdtke, D. S.; Maulide, N. Ynamide Preactivation Allows a Regio- and Stereoselective Synthesis of α,β -disubstituted Enamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15723.
5. Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S. Synthesis of selenium linked neoglycoconjugates and pseudodisaccharides. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10470.

Apresentação Oral de Trabalho em Congresso

1. Baldassari, L. L.; Mantovani, A. C.; Lüdtke, D. S. Síntese de Selenoésteres mediante rearranjo sigmatrópico entre selenoacetilenos e difenilsulfóxido catalisada por ácido trifílico. 41^a RASBQ, 2018, Foz do Iguaçu, PR.

Prêmio

Prêmio destaque de sessão e indicação ao prêmio Jovem Cientista do XXIII SIC-UFRGS – 2011.

Resumos publicados em anais de eventos

1. Baldassari, L. L.; Mantovani, A. C.; Lüdtke, D. S. Redox-Neutral Synthesis of Selenoesters by Oxyarylation of Selenoalkynes under Mild Conditions. 17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (17th BMOS), 2018, Salvador, BA.
2. Baldassari, L. L.; Cechinatto, E.; Moro, A. V. Triple Copper Catalysis for the Synthesis of Vinyl Triazoles. 17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (17th BMOS), 2018, Salvador, BA.
3. Baldassari, L. L.; Mantovani, A. C.; Lüdtke, D. S. Synthesis of α -Selenium-Substituted α,β -Unsaturated Compounds via Meyer-Schuster Rearrangement from Propargylic Alcohols. VII Encontro sobre Selênio e Telúrio – ESeTe & 7th WSeS, 2018, Santa Maria - RS.
4. Baldassari, L. L.; Mantovani, A. C.; Lüdtke, D. S. Síntese de Selenoésteres mediante rearranjo sigmatrópico entre selenoacetilenos e difenilsulfóxido catalisada por ácido tríflico. 41^a RASBQ, 2018, Foz do Iguaçu, PR.
5. Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S.; Maulide, N. Ketone Synthesis through activation of tertiary amides. 16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (16th BMOS), 2015, Búzios, RJ.
6. Martins, B. S.; Baldassari, L. L.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. The boron/zinc exchange reaction for the chelation-controlled diastereoselective arylation of acyclic α -amino-aldehydes. 16th Tetrahedron symposium, 2015, Berlim.
7. Affeldt, R. F.; Braga, H. C.; Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S. Síntese de Seleno-Pseudodissacarídeos e Neoglicoconjugados. IV Encontro sobre Selênio e Telúrio - ESeTe, 2012, Torres - RS.
8. Baldassari, L. L.; Tebaldi, M. L.; Pohlmann, A. R. Síntese de copolímeros funcionalizados para posterior modificação em reações click-chemistry. 34^a RASBQ, 2011, Florianópolis - SC.
9. Franco, C.; Baldassari, L. L.; Pohlmann, A. R. Síntese e caracterização de copolímeros de tri-bloco obtidos via ATRP: Promissor nanosistema para uso na área biomédica. 34^a RASBQ, 2011, Florianópolis - SC.

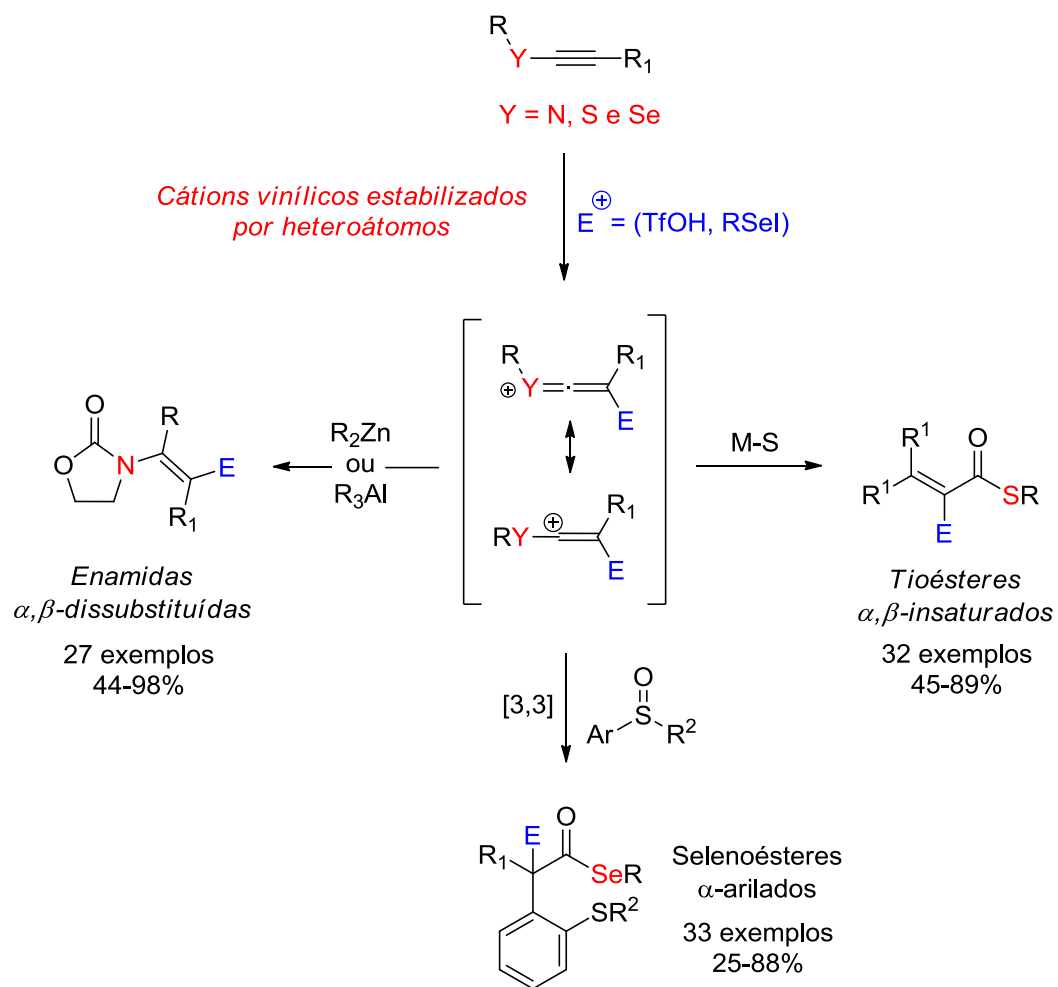
Resumo

A presente tese está centrada no desenvolvimento de metodologias baseadas no conceito de estabilização de cátions vinílicos por átomos de nitrogênio, selênio e enxofre.

Nos estudos envolvendo a síntese de enamidas, cujo grupo funcional apresenta muitas possibilidades de funcionalização, foi analisada a ativação de inamidas com um ácido de Brønsted forte, neste caso ácido trifílico. Dessa maneira, foi gerado o intermediário cetenimínio, o qual é altamente eletrofílico e reage com diferentes reagentes organometálicos do tipo dialquilzinco e trialquilalumínio, formando diversas enamidas α,β -dissubstituídas. Os 27 exemplos inéditos de produtos sintetizados foram obtidos em bons rendimentos e excelente diastereosseletividade para o isômero Z (r.d. > 20:1). Além disso, experimentos de RMN auxiliaram na elucidação do mecanismo e no entendimento da alta seletividade apresentada pela reação.

Posteriormente, o conceito de estabilização foi expandido para o átomo selênio. Para isso, diversos selenoacetilenos foram ativados com quantidades catalíticas de ácido trifílico (TfOH), formando o respectivo cátion vinílico estabilizado por Se. Esse intermediário reage com sulfóxidos arílicos, mediante um rearranjo de Claisen, para a formação dos selenoésteres α -arilados. Dessa maneira, 33 exemplos inéditos foram obtidos em rendimentos moderados a bons. Por fim, foram realizados cálculos computacionais de DFT, que corroboram com a hipótese de estabilização promovida pelo átomo de selênio.

De maneira complementar, no último estudo dessa tese foi avaliada a estabilização conferida pelo átomo de enxofre, no qual foram utilizados tioacetilenos propargílicos para a síntese de tioésteres α,β -insaturados. A transformação estudada ocorre pela ativação da tripla ligação com uma espécie eletrofílica de selênio, seguida de um ataque nucleofílico intramolecular do átomo de oxigênio, formando os tioésteres de interesse através de um rearranjo de Meyer-Schuster. Neste trabalho, foram sintetizados 32 compostos inéditos em bons rendimentos, mas sem seletividade para a formação dos diastereoisômeros. Estudos teóricos auxiliaram na elucidação do mecanismo, bem como sobre a influência do enxofre nessa reação.



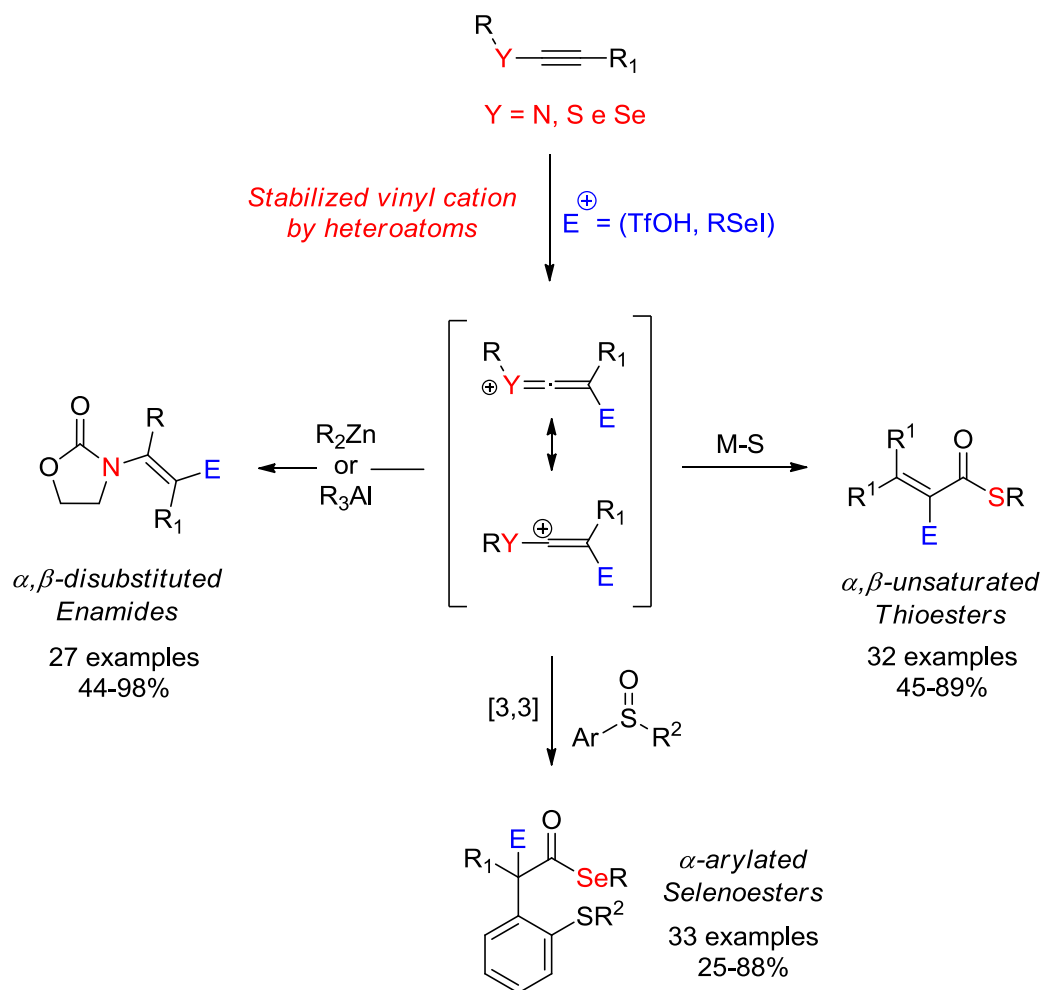
Abstract

This thesis is centered on the development of methodologies based on the concept of stabilization of vinyl cations by nitrogen, selenium and sulfur atoms.

In studies involving the synthesis of enamides, whose functional group shows many possibilities for functionalization, the activation of ynamides with a strong Brønsted acid, in this case triflic acid. In this way, the intermediate keteniminium was generated, which is highly electrophilic and reacts with different organometallic reagents such as dialkylzinc and trialkylalumin, forming several α,β -disubstituted enamides. The 27 unpublished examples of synthesized products were obtained in good yields and excellent diastereoselectivity for the *Z* isomer (r.d. > 20: 1). In addition, NMR experiments helped to elucidate the mechanism and to understand the high selectivity presented by the reaction.

Later, the concept of stabilization was expanded to the selenium atom. For that, several selenoacetylenes were activated with catalytic amounts of triflic acid (TfOH), forming the respective vinyl cation stabilized by Se. This intermediate reacts with aryl sulfoxides, through a Claisen rearrangement, for the formation of α -arylated selenoesters. In this way, 33 unpublished examples were obtained in moderate to good yields. Finally, computational DFT calculations were performed, which corroborate the hypothesis of stabilization promoted by the selenium atom.

Complementarily, in the last study of this thesis the stabilization conferred by the sulfur atom was evaluated, in which propargyl thioacetylenes were used for the synthesis of α,β -unsaturated thioesters. The studied transformation occurs by activating the triple bond with an electrophilic selenium species, followed by an intramolecular nucleophilic attack of the oxygen atom, forming the thioesters of interest through a Meyer-Schuster rearrangement. In this work, 32 new compounds were synthesized in good yields, but without selectivity for the formation of diastereoisomers. Theoretical studies helped to elucidate the mechanism, as well as the influence of sulfur in this reaction.



Índice

<i>Lista de Tabelas</i>	xxi
<i>Lista de Figuras</i>	xxii
<i>Lista de Esquemas</i>	xxiv
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xxviii
Introdução Geral	01
Objetivos Gerais	06
Capítulo 1. Síntese de Enamidas	08
1.1. <i>Revisão da Literatura</i>	09
1.1.1. <i>Estrutura e Reatividade de Inamidas</i>	09
1.1.2. <i>Síntese de Inamidas</i>	11
1.1.3. <i>Sais de Cetenímínio</i>	16
1.1.4. <i>Importância e síntese de Enamidas</i>	19
1.2. <i>Objetivos</i>	30
1.3. <i>Apresentação e Discussão dos Resultados</i>	31
1.3.1. <i>Síntese dos materiais de partida</i>	31
1.3.2. <i>Otimização das condições reacionais</i>	34
1.3.3. <i>Utilização de dietilzínco para a síntese de enamidas</i>	43
1.3.4. <i>Utilização de triálquilalumínio para a síntese de enamidas</i>	47
1.3.5. <i>Estudos mecanísticos e origem da seletividade</i>	51
1.3.6. <i>Reações de derivatização das enamidas sintetizadas</i>	53
1.4. <i>Considerações Finais</i>	55
Capítulo 2. Síntese de Selenoésteres	56
2.1. <i>Revisão da Literatura</i>	57
2.1.1. <i>Importância de Selenoésteres</i>	57
2.1.2. <i>Síntese de Selenoésteres</i>	63
2.1.3. <i>Rearranjo de Claisen</i>	77
2.2. <i>Objetivos</i>	83

2.3. Apresentação e Discussão dos Resultados	84
2.3.1. Síntese dos Materiais de Partida	84
2.3.2. Otimização das condições reacionais	88
2.3.3. Síntese de Selenoésteres α -Arlados	91
2.3.4. Estudos Mecanísticos	97
2.4. Considerações Finais	100
Capítulo 3. Síntese de Tioésteres	101
3.1. Revisão da Literatura	102
3.1.1. Importância de tioésteres α,β -insaturados	102
3.1.2. Síntese de tioésteres α,β -insaturados	106
3.1.3. Rearranjo de Meyer-Schuster	117
3.2. Objetivos	120
3.3. Apresentação e Discussão dos Resultados	121
3.3.1. Síntese dos materiais de partida	121
3.3.2. Otimização das condições reacionais	126
3.3.3. Síntese de tioésteres α,β -Insaturados	132
3.3.4. Estudos Mecanísticos	138
3.3.5. Estudo de abrangência do método	140
3.4. Considerações finais	144
Conclusões Gerais	145
Parte Experimental	148
Capítulo 1	150
Capítulo 2	254
Capítulo 3	354
Referências	443

Lista de Tabelas

Tabela 1	Síntese de produtos de aldol e Mannich	24
Tabela 2	Otimização do ácido de Brønsted	35
Tabela 3	Otimização dos solventes e da concentração	36
Tabela 4	Otimização das condições de geração do intermediário reacional	37
Tabela 5	Otimização da espécie organometálica	38
Tabela 6	Otimização das condições da etapa 2	40
Tabela 7	Otimização da quantidade de ácido trifílico	41
Tabela 8	Reuso do CuO	67
Tabela 9	Reuso do LI	67
Tabela 10	Variações desenvolvidas para o rearranjo de Claisen	79
Tabela 11	Otimização das condições reacionais utilizando o selenoacetileno 282	89
Tabela 12	Otimização das condições reacionais utilizando o selenoacetileno 283	90
Tabela 13	Síntese de tioésteres a partir da reação de Wittig	114
Tabela 14	Otimização das condições de reação para a síntese do tioester 424	127
Tabela 15	Otimização das condições de reação no uso da espécie eletrofílica PhSel ...	131

Lista de Figuras

Figura 1	(A) Cátion vinílico estruturalmente menos substituído. (B) Primeiro cátion vinílico proposto como intermediário em reações orgânicas.	02
Figura 2	Estabilização de cátions vinílicos	03
Figura 3	Tipos de estabilização de cátions vinílicos	03
Figura 4	Estabilização de cátions vinílicos por heteroátomos	04
Figura 5	Estrutura geral das inamidas	09
Figura 6	Perfil do número de publicações por ano referente à utilização de inamidas ...	10
Figura 7	Reatividade geral das Inamidas	10
Figura 8	Enamidas que apresentam atividade biológica	19
Figura 9	Oxazolidinonas substituídas e 2-pirrolidinona	33
Figura 10	Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 89	34
Figura 11	Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do bruto reacional (0,3 mmol de 115) com adição de 0,3 mmol de mesitileno como padrão interno	42
Figura 12	Substratos que não formaram produto na reação de síntese de enamidas	45
Figura 13	Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto 142	46
Figura 14	Espectro de RMN ^1H do composto 125 (CDCl_3 , 400 MHz)	49
Figura 15	Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto 125 (CDCl_3 , 100 MHz)	49
Figura 16	Espectro de RMN ^1H para o composto 120 (CDCl_3 , 400 MHz)	50
Figura 17	Experimento de RMN de NOESY do composto 120 (CDCl_3 , 400 MHz)	51
Figura 18	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): a) inamida 103 , e b) vinil triflatos (E - 3 e (Z)- 3 , obtidos 15 min após a adição de TfOH. Determinação de H_A e H_B foi feita baseada no experimento de NOESY	52
Figura 19	Espectro de RMN ^{19}F dos intermediários (E - 3 e (Z)- 3) (CD_2Cl_2 , 376 MHz)	52
Figura 20	Selenoésteres com característica de cristal líquido	59

Figura 21	Gráfico que correlaciona o número de ciclos por rendimento de produto	69
Figura 22	Estado de transição do rearranjo de Claisen	78
Figura 23	Limitações na obtenção de selenoacetilenos	87
Figura 24	Espectro de RMN ¹ H a 500 MHz em CDCl ₃ do composto 271	88
Figura 25	Limitações na síntese de selenoésteres	94
Figura 26	Espectro de RMN ¹ H do composto 298 (CDCl ₃ , 500 MHz)	95
Figura 27	Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) do composto 298	96
Figura 28	Espectro de infravermelho do composto 298	97
Figura 29	Perfil energético dos intermediários formados na reação de oxiarilação de tio- e selenoacetilenos	98
Figura 30	Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 400	124
Figura 31	Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 425	130
Figura 32	Materiais de partida que não forneceram produto	135
Figura 33	Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 428	136
Figura 34	Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz) do composto 428	137
Figura 35	Espectro de RMN ⁷⁷ Se (CDCl ₃ , 76 MHz, (PhSe) ₂ como padrão interno)	138
Figura 36	Estudo teórico sobre a formação dos tioésteres	138
Figura 37	Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) do composto 429	141

Lista de Esquemas


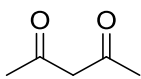
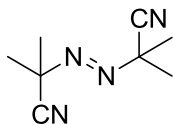
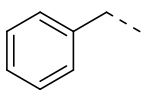
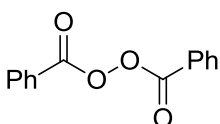
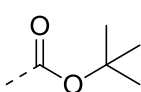
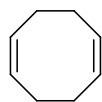
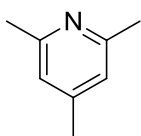

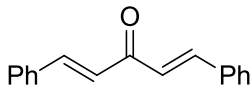
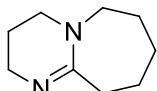
Esquema 1	Comprovação estrutural de cátions vinílicos	03
Esquema 2	Formação de sais de cetenimínio	04
Esquema 3	Síntese de 2-calcogenilindóis	05
Esquema 4	Síntese do primeiro exemplo de inamida	11
Esquema 5	Primeira síntese direta de inamidas	11
Esquema 6	Isomerização de amidas propargílicas	12
Esquema 7	Síntese de inamidas a partir de β,β -dicloro-enamidas	13
Esquema 8	Síntese de inamidas através do uso de sais de iodo hipervalente	14
Esquema 9	Síntese de inamidas mediante acoplamento amidativo	15
Esquema 10	Síntese de Inamidas pelo método de Stahl	16
Esquema 11	Formação de sais de cetenimínio a partir de inamidas ou amidas	16
Esquema 12	Formação de sais de cetenimínio a partir de inamidas	17
Esquema 13	Reação entre sais de cetenimínio com diversos nucleófilos	18
Esquema 14	Formação de Marinoquinolinas	18
Esquema 15	Condensação de amidas e cetonas	19
Esquema 16	Métodos clássicos de obtenção de enamidas	20
Esquema 17	Carbometalação de inamidas	21
Esquema 18	Ciclo catalítico para formação de enamidas β,β -dissubstituídas	22
Esquema 19	Utilização de reações de carbometalação para formação de centros assimétricos	23
Esquema 20	Formação de isocumarinas	25
Esquema 21	Síntese de enamidas α,β -dissubstituídas via catálise de Ru	26
Esquema 22	α -arilação de inamidas	26
Esquema 23	Adição trans de ácidos borônicos a inamidas	27
Esquema 24	Ciclo catalítico para a formação enamidas	28
Esquema 25	Hidro-alquilação de inamidas	29
Esquema 26	Síntese de enamidas α -alquiladas	29
Esquema 27	Escopo de inamidas sintetizadas	31
Esquema 28	Ciclo catalítico para a formação das inamidas	32
Esquema 29	Grupo triflato é deslocado para a formação do intermediário reativo	36
Esquema 30	Síntese de enamidas utilizando Et_2Zn	39
Esquema 31	Condição otimizada para a síntese de enamidas	41
Esquema 32	Escopo de produtos formados na reação entre inamidas e dimetil- ou dietilzinco	44
Esquema 33	Reação de ciclização intramolecular da inamida 100	45

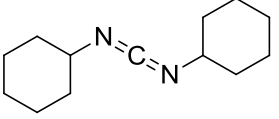
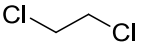
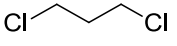
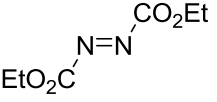
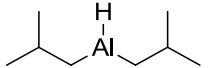
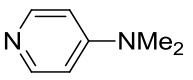
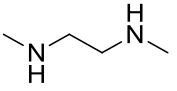
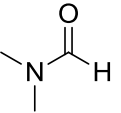
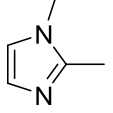

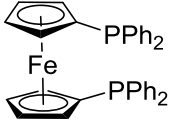
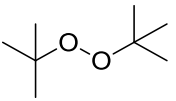
Esquema 34	Formação do produto de hidrólise 143 dos sais de cetenímínio	47
Esquema 35	Escopo de produtos formados na reação entre inamidas e trialquilalumínio	47
Esquema 36	Origem da esterosseletividade	53
Esquema 37	Reações de derivatização da enamida 125	54
Esquema 38	Derivatização das enamidas sintetizadas	54
Esquema 39	Síntese de selenoésteres derivados de diidropirimidinonas	57
Esquema 40	Síntese de selenoésteres descrita por Sanmartín	58
Esquema 41	Síntese de polímeros a partir da γ -butilselenolactona	59
Esquema 42	Formação da Calotrixina B	61
Esquema 43	Formação de macrociclos	61
Esquema 44	Funcionalização de iodoarenos	62
Esquema 45	Utilização de selenoésteres para a construção de peptídeos	63
Esquema 46	Rotas para a síntese de selenoésteres	63
Esquema 47	Método clássico de obtenção de selenoésteres	64
Esquema 48	Formação de selenoésteres catalisada por InI	64
Esquema 49	Síntese de selenoésteres mediante o uso de PhSeZnX	65
Esquema 50	Formação de selenoésteres através do uso de ArSeSnBu ₃	66
Esquema 51	Uso de líquido iônico na síntese de selenoésteres	67
Esquema 52	Formação de selenoésteres sem o uso de metais	68
Esquema 53	Mecanismo reacional para a transformação de ácidos carboxílicos em selenoésteres	70
Esquema 54	Síntese de selenoésteres a partir de ácidos carboxílicos	70
Esquema 55	Síntese de selenoésteres através do uso do reagente de Woollins	71
Esquema 56	Síntese de selenoésteres através de aldeídos	72
Esquema 57	Síntese de selenoésteres pelo método de Lee	72
Esquema 58	Síntese de selenoésteres através do uso de Rongalite [®]	73
Esquema 59	Síntese de selenoésteres a partir de anidridos	74
Esquema 60	Síntese de selenoésteres através de selenoalcinos	75
Esquema 61	Síntese de selenoésteres	75
Esquema 62	Síntese de selenoésteres a partir de α -amino cetonas	76
Esquema 63	Mecanismo para a formação dos selenoésteres	77
Esquema 64	Rearranjo de Claisen de éteres aril-alílicos	77
Esquema 65	Rearranjo de Claisen em sistema alifático	78
Esquema 66	Síntese de éteres alil-vinílicos	80
Esquema 67	Rearranjo de Claisen enantiosseletivo	80

Esquema 68	Obtenção de lactonas α -substituídas através de rearranjo [3,3] sigmatrópico	81
Esquema 69	Escopo de moléculas obtidas através do método desenvolvido	81
Esquema 70	Síntese de Imidas α -ariladas	82
Esquema 71	Escopo de selenoacetilenos sintetizados	84
Esquema 72	Limitação na síntese de selenoacetilenos	85
Esquema 73	Ciclo catalítico para a formação dos selenoacetilenos	85
Esquema 74	Síntese de selenoacetilenos mediante modificação estrutural das espécies 260 e 258	86
Esquema 75	Síntese de selenoacetilenos via desprotonação da tripla ligação	86
Esquema 76	Escopo de selenoalcinos sintetizados	87
Esquema 77	Escopo de selenoésteres sintetizados	92
Esquema 78	Síntese de selenoésteres mediante o uso de diferentes sulfóxidos	93
Esquema 79	Ativação de selenoacetilenos com TfOH	98
Esquema 80	Proposta mecanística para a formação de selenoésteres	99
Esquema 81	Síntese de polímeros mediante o uso de tioésteres	102
Esquema 82	Adição assimétrica de reagentes organozircônio a tioésteres	103
Esquema 83	Aplicação do método de Fletcher na síntese de fragrâncias	103
Esquema 84	Síntese de tiocromenos	105
Esquema 85	Mecanismo para a formação dos tiocromenos	105
Esquema 86	Diferentes nucleófilos utilizados para as adições de Michael em tioésteres	106
Esquema 87	Rotas para a síntese de tioésteres α,β -insaturados	107
Esquema 88	Problemas de regioseletividade na síntese de tioésteres	107
Esquema 89	Síntese de tioésteres em fluxo contínuo	108
Esquema 90	Síntese de tioésteres pelo método de Yadav	108
Esquema 91	Formação de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos	109
Esquema 92	Mecanismo para a formação de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos	109
Esquema 93	Síntese de tioésteres a partir de aldeídos e dissulfetos	110
Esquema 94	Síntese de tioésteres a partir de tioalcinos propargílicos	111
Esquema 95	Síntese de tioésteres por Zhu	111
Esquema 96	Ciclo catalítico para a formação dos tioacetilenos	112
Esquema 97	Hidro-tiocarbonilação de alcinos terminais	113
Esquema 98	Síntese da fosforana 365	113
Esquema 99	Síntese de tioésteres	115
Esquema 100	Formação de tioésteres mediante o uso de alquilidenos	116

Esquema 101	Mecanismo para a formação de tioésteres através de sulfóxidos	116
Esquema 102	Formação de tioésteres através de sulfóxidos	117
Esquema 103	Clássico rearranjo de Meyer-Schuster	117
Esquema 104	Variações utilizadas no rearranjo de Meyer-Schuster	118
Esquema 105	Síntese de tioésteres e eninos via rearranjo de M-S	118
Esquema 106	Formação de tioésteres α,β -insaturados via utilização de PPSE	119
Esquema 107	Síntese de tioacetilenos mediante catálise de cobre	121
Esquema 108	Síntese de tioacetilenos mediante uso de <i>n</i> -BuLi	122
Esquema 109	Síntese de tioacetilenos propargílicos mediante reação de tioacetilenos terminais com cetonas	123
Esquema 110	Síntese de selenoacetilenos propargílicos via catálise de Cu	125
Esquema 111	Síntese de selenoacetilenos propargílicos	125
Esquema 112	Obtenção de tioésteres α,β -insaturados	128
Esquema 113	Reação entre selenoacetilenos e PhSeBr	128
Esquema 114	Diferenças no uso de PhSeBr e PhSel	129
Esquema 115	Formação do produto lateral 429	130
Esquema 116	Redução de iodo molecular para íons iodeto	132
Esquema 117	Escopo de tioésteres sintetizados	133
Esquema 118	Escopo de tioésteres sintetizados utilizando diferentes disselenetos	134
Esquema 119	Escopo de tioésteres sintetizados	135
Esquema 120	Proposta mecanística para a obtenção de tioésteres α,β -insaturados	139
Esquema 121	Formação do subproduto não substituído na posição α -carbonila	140
Esquema 122	Formação de tioésteres α -iodados	141
Esquema 123	Utilização da espécie eletrofílica PhSI	142
Esquema 124	Utilização de reagentes eletrofílicos de enxofre	142
Esquema 125	Reação entre selenoacetilenos e PhSel	143
Esquema 126	Reação entre selenoacetilenos e I ₂ ou PhSX	143

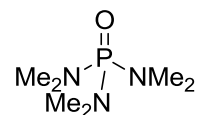
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

Ac -	Acetila	
Acac -	Acetilacetona	
AIBN -	Azobisisobutilnitrila	
Bn -	Benzila	
BPO -	Peróxido de benzoíla	
Boc -	<i>Terc</i> -butiloxicarbonila	
°C -	Graus Celsius	
CCD -	Cromatografia em Camada Delgada	
Cod -	1,5-ciclooctadieno	
Colidina -	2,4,6-trimetilpiridina	
Cp -	Ciclopentadieno	
DBA -	Dibenzilidenoacetona	
DBU -	1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno	

DCC -	Di-cicloexilcarbodiimida	
DCE -	1,2-dicloroetano	
DCM -	Diclorometano	CH_2Cl_2
DCP -	1,3-dicloropropano	
DEAD -	Azodicarboxilato de dietila	
DFT -	Teoria da Densidade Funcional	
DIBAL -	Hidreto de Di-isobutil-alumínio	
DMAP -	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina	
DMEDA -	<i>N,N</i> -Dimetiletilenodiamina	
DMF -	Dimetilformamida	
DMI -	Dimetilimidazol	
DMSO -	Dimetilsulfóxido	
DPPF -	Difenilfosfino ferroceno	
DTBP -	Di- <i>terc</i> -butil peróxido	

ee -	Excesso enantiomérico
EMAR -	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
Equiv. -	Equivalentes
ESI -	Ionização por Eletrospray
GDE -	Grupo Doador de Elétrons
GRE -	Grupo Retirador de Elétrons

HMPA - Hexametilfosforoamida



Hz - Hertz

IV - Infravermelho

J - Constante de acoplamento

LI - Líquido Iônico

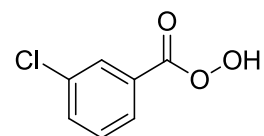
L - Ligante

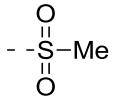
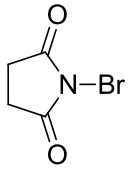
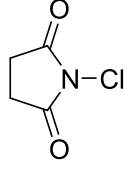
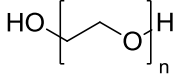
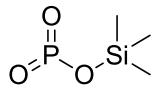
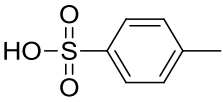

L* - Ligante quiral

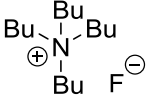
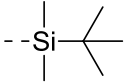
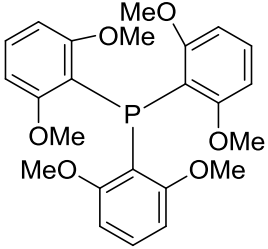
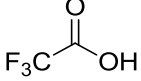
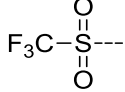
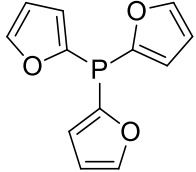
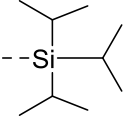
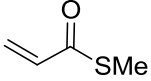

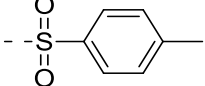
M - Mol/litro

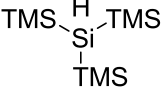
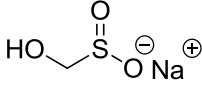
m/z Razão massa/carga

m-CPBA - Ácido *m*-cloroperbenzóico



Ms -	Mesila	
M-S	Meyer-Schuster	
MW -	Microondas	
NBS -	<i>N</i> -bromo-succinimida	
NCS -	<i>N</i> -cloro-succinimida	
NOESY -	Espectroscopia de Efeito Nuclear Overhauser	
OXONE [®] -	Peroximonossulfato de potássio	KHSO ₅
PEG-400 -	Polietilenoglicol 400	
ppm -	Partes por milhão	
PPSE -	Ácido polifosfórico trimetilsilil ester	
PTMA -	Poli tiometilmetacrilato	
PTSA -	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico	
Py -	Piridina	
t.a. -	Temperatura ambiente	

TBAF -	Fluoreto de Tetra Butil Amônio	
TBS -	<i>Terc</i> -butildimetilsilila	
TDMPP -	tris(2,6-dimetoxifenil)-fosfina	
TEA -	Trietilamina	Et ₃ N
TFA -	Ácido trifluoroacético	
Tf -	Trifluorometanossulfonila	
TFP -	Tris(2-furil)fosfina	
TIPS -	Tri-isopropilsilila	
TMA -	Tio-metil metacrilato	
TMS -	Tetrametilsilano	
Ts -	Tosila	

TTMSS -	Trimetilsilililano	
RAFT -	Reversible addition-fragmentation chain-transfer polymerization	
rd -	Razão diastereoisomérica	
RM -	Reagente organometálico	
RMN -	Ressonância Magnética Nuclear	
Rongalite [®] -	Hidroximetanossulfinato de sódio	
rr -	Razão regioisomérica	
δ -	Deslocamento químico	

Introdução Geral

1.1 Introdução Geral

Cátions vinílicos são espécies que apresentam uma carga positiva em um carbono olefínico, cuja hibridização do carbono é sp , sendo $C_2H_3^+$ a estrutura mais simples para essa família de intermediários, conforme pode ser observado na Figura 1A.¹ Durante muitos anos, essas espécies foram consideradas muito energéticas para serem propostas como intermediários de reações orgânicas, até que em 1944, Searles² propôs a formação de um cátion vinílico como intermediário na reação de hidrólise de alcoxiacetenos, em meio ácido, para a formação de acetatos alquílicos e arílicos (Figura 1B).

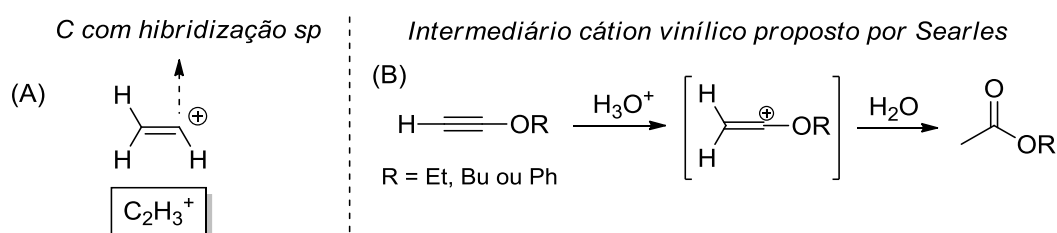


Figura 1. (A) Cátion vinílico estruturalmente menos substituído. (B) Primeiro cátion vinílico proposto como intermediário em reações orgânicas.

Cerca de 20 anos depois, Grob e Cseh revisitaram a proposta feita por Searles, e propuseram a formação de uma espécie catiônica na reação de hidrólise de α -vinil haletos.³ Por essa contribuição, Grob foi considerado “o pai da química de cátions vinílicos”. A evolução dessa química ocorreu na década de 1970, com o desenvolvimento de novos grupos de saída ligados à dupla ligação, como substituintes triflato, nonaflato e iodo hipervalente, que permitiram a formação de uma maior taxa de intermediários no meio reacional e com isso uma maior facilidade na sua identificação.⁴

Além disso, a identificação de cátions vinílicos também foi realizada por Reed,⁵ através de análises de raios-X. Nesse estudo, foi utilizado o conceito de

¹ Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1987**, 137, 10.

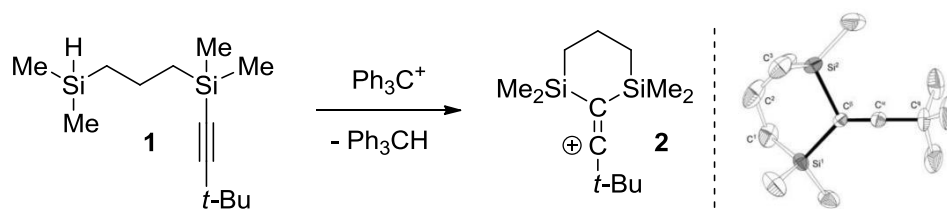
² Jacobs, T. L.; Searles, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 686.

³ Grob, C. A.; Csapilla, J.; Cseh, G. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, 47, 1590.

⁴ Hanack, M.; Carnahan, E. J.; Krowczynski, A.; Schoberth, W.; Subramanian, L. R.; Subramanian, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 100.

⁵ Müller, T.; Juhasz, M.; Reed, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1543. Outros exemplos de cátions vinílicos estabilizados por Si: (a) Müller, T.; Meyer, R.; Lennartz, D.; Sichel, H. -U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3074. (b) Pons, A.; Michalland, J.; Zawodny, W.; Chen, Y.; Tona, V.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 17303. (c) Zhang, W.; Stone, J. A.; Brook, M. A.; McGibbon, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5764.

estabilização promovida por átomos de silício na posição β em relação à carga positiva. Dessa forma, a espécie catiônica **2** foi sintetizada através da reação entre o composto **1** com cátion tritila (Esquema 1).



Esquema 1. Comprovação estrutural de cátions vinílicos.

A estabilidade apresentada por essas espécies está diretamente relacionada aos grupos ligados na posição α do carbono que contém a carga positiva. Grupos retiradores de elétrons desestabilizam e grupos doadores estabilizam a carga positiva (Figura 2).⁶

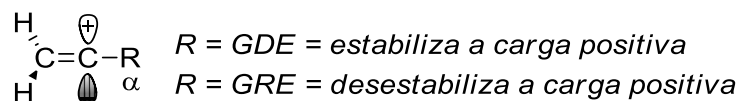


Figura 2. Estabilização de cátions vinílicos.

Nesse contexto, a estabilização conferida pelo grupo adjacente à carga pode ocorrer através de diferentes efeitos eletrônicos, como efeito mesomérico e efeito de hiperconjugação (Figura 3).⁷

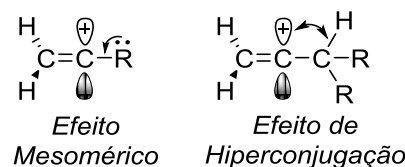


Figura 3. Tipos de estabilização de cátions vinílicos.

Dentre essas possibilidades de estabilização, a utilização de heteroátomos na posição α -carbocátion promove uma alta estabilidade ao cátion vinílico. Nesse contexto, é notável a utilização de átomos como nitrogênio, enxofre e selênio, que doam elétrons e conferem maior estabilidade ao intermediário catiônico através do efeito de ressonância (Figura 4).

⁶ (a) Apeloig, Y.; Biton, R.; Zuilhof, H.; Lodder, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 265. (b) van Alem, K.; Lodder, G. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 2780.

⁷ (a) Hanack, M. *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3, 209. (b) Kobayashi, S.; Nishi, T.; Koyama, I.; Tanigushi, H. *J. C. S. Chem. Comm.* **1980**, 103.

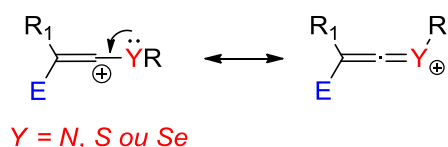
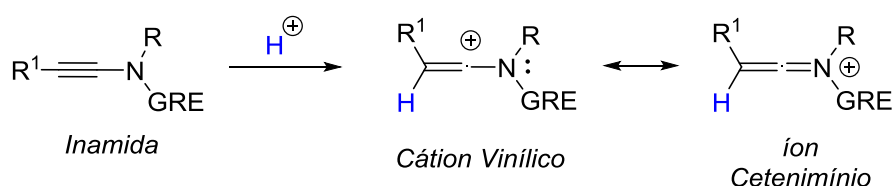


Figura 4. Estabilização de cátions vinílicos por heteroátomos.

Para a formação dos cátions vinílicos estabilizados por esses heteroátomos, uma das estratégias mais utilizadas é a ativação de alcinos com diversos eletrófilos. Recentemente, esse conceito tem sido empregado com sucesso para átomos de nitrogênio adjacentes à tripla ligação, no qual são formados íons cetenimínio mediante a protonação de inamidas, podendo-se utilizar essa espécie em processos que envolvam reações sequenciais e formação de produtos altamente funcionalizados (Esquema 2).⁸

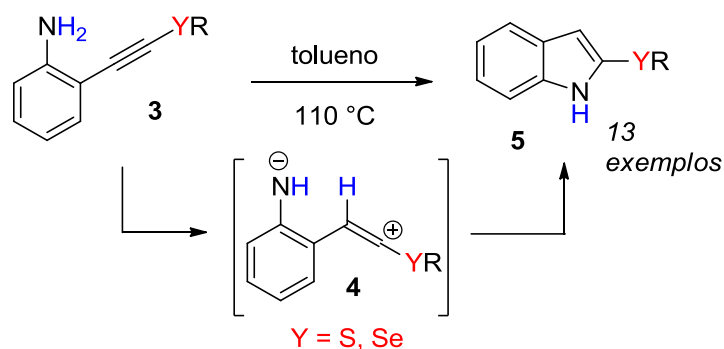


Esquema 2. Formação de sais de cetenimínio.

De maneira similar, esse conceito pode ser estendido a átomos de calcogênio, como S e Se, que são bem menos explorados na literatura se comparados aos análogos nitrogenados. Dentre os poucos trabalhos envolvendo como intermediários cátions vinílicos estabilizados por Se, destaca-se a síntese de 2-calcogenilindóis, formados através da reação de hidroaminação intramolecular de calcogenoacetilenos. Conforme descrito por Schneider,⁹ inicialmente ocorre a transferência de um hidrogênio do grupo amino para o carbono β em relação ao átomo de calcogênio, gerando a espécie catiônica **4**, que sofre um ataque intramolecular do nitrogênio para a formação dos compostos de interesse (Esquema 3).

⁸ (a) Hu, L.; Gui, Q.; Chen, X.; Tan, Z.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4861. (b) Lecomte, M.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4547.

⁹ Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8157.



Esquema 3. Síntese de 2-calcogenilindóis.

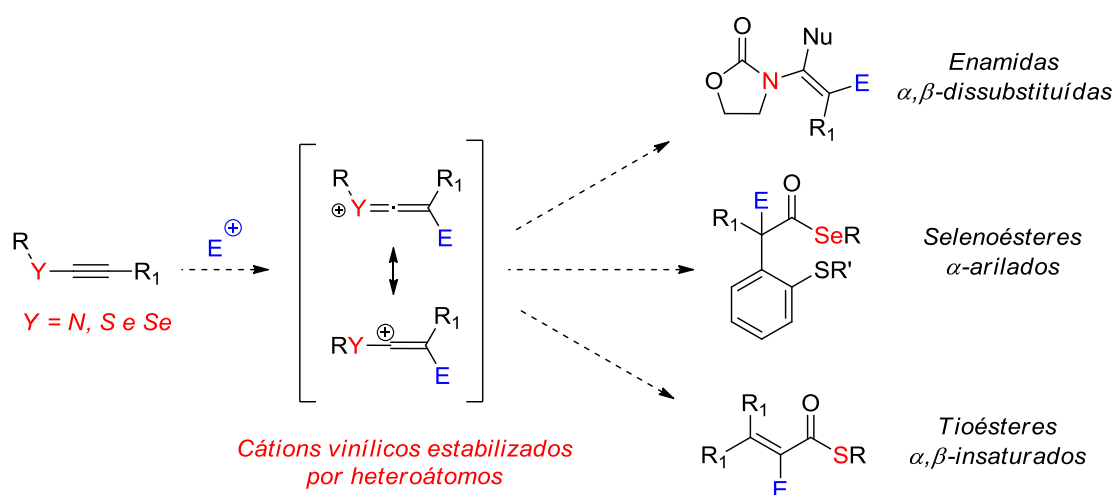
Embora esses recentes avanços tenham sido conquistados, a química decorrente da estabilização de cátions vinílicos por heteroátomos ainda necessita de um estudo mais aprofundado, sobretudo no que diz respeito à utilização desses intermediários em novas aplicações sintéticas, que envolvam diferentes tipos de transformações para a formação de moléculas estruturalmente complexas. Portanto, é dentro desse contexto que o presente trabalho de doutorado está inserido.

Objetivos Gerais

Objetivos Gerais

O objetivo deste trabalho foi estudar e desenvolver a química de estabilização de cátions vinílicos por heteroátomos, como nitrogênio, enxofre e selênio.

- Para isso, foram utilizados alcinos que contêm esses heteroátomos ligados à tripla ligação, sendo gerado um cátion através da reação dessas moléculas com diferentes eletrófilos.
- Os intermediários formados podem reagir com diversos nucleófilos, dando origem a compostos de relevância sintética e biológica, como enamidas α,β -dissubstituídas, selenoésteres α -arilados e tioésteres α,β -insaturados.



Capítulo 1 – Síntese de Enamidas

1.1 Revisão da Literatura

1.1.1 Estrutura e Reatividade de Inamidas

Inamidas são uma classe de compostos caracterizados por apresentar um átomo de nitrogênio ligado a uma tripla ligação e a um grupo retirador de elétrons (GRE). Dentre os grupos nitrogenados, os mais comumente observados na literatura são sulfonamidas, amidas, imidas, carbamatos, ureias, fosforilas, dentre outros (Figura 5). Esses GRE diminuem o potencial doador do átomo de nitrogênio, conferindo a esses compostos um excelente balanço entre reatividade e estabilidade, uma vez que os análogos das inamidas que não apresentam grupos retiradores de elétrons, as inaminas, apresentam alta reatividade e uma baixa estabilidade, sendo suscetíveis a reações de hidrólise.¹⁰

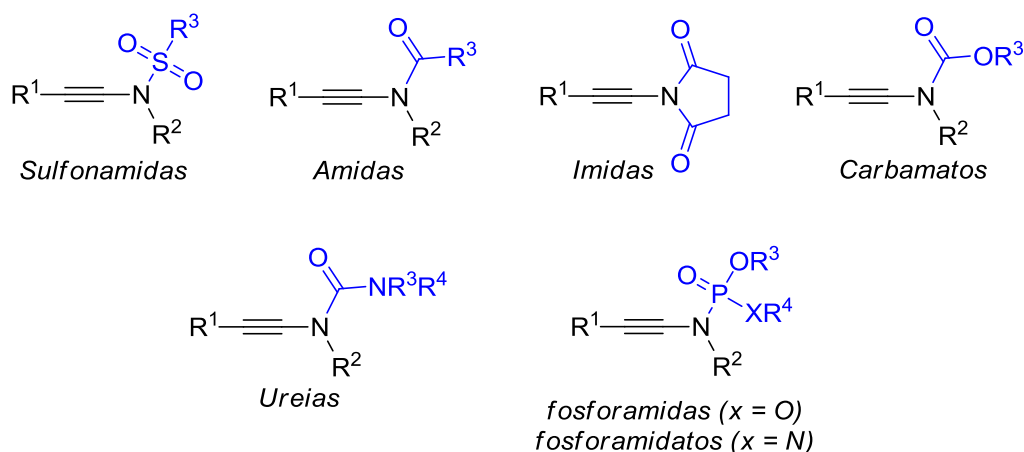


Figura 5. Estrutura geral das inamidas.

A reatividade desses compostos vem sendo explorada de maneira crescente nos últimos anos, conforme pode ser observado no relatório de citações da Web of Science, que evidencia o aumento na utilização dessas moléculas. A Figura 6 mostra que o número de artigos publicados envolvendo a química das inamidas vem crescendo nos últimos 20 anos, chegando ao total de mais de 780 artigos no período de 2000 a 2019.¹¹

¹⁰ Evano, G.; Jouvin, K.; Coste, A. *Synthesis* **2013**, 45, 17.

¹¹ Pesquisa feita na base de dados da Web of Science no dia 21 de janeiro de 2020 utilizando como palavra chave “Ynamide”.

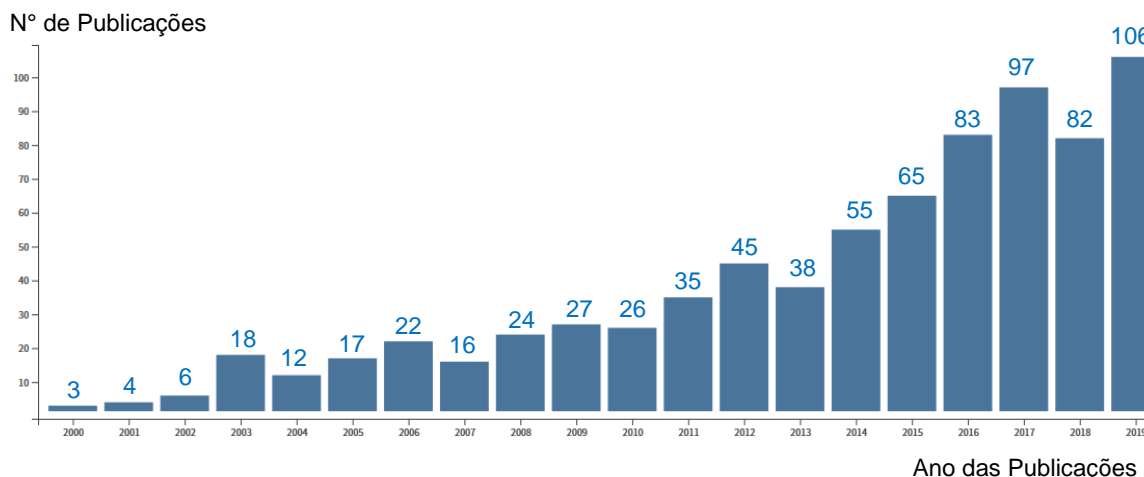


Figura 6. Perfil do número de publicações por ano referente à utilização de enamidas.

O elevado interesse na utilização das enamidas está relacionado as inúmeras possibilidades de funcionalização que essas moléculas possuem. Por exemplo, além de conferir estabilidade, o GRE ligado ao nitrogênio também pode atuar como auxiliar quiral e grupo direcionador em reações de carbometalação. De modo geral, a reatividade das enamidas é explicada pela polarização da ligação tripla pelo átomo de nitrogênio, que permite uma adição regioseletiva de eletrófilos e nucleófilos, ou por uma possível quelação de um reagente com o GRE (Figura 7).¹²

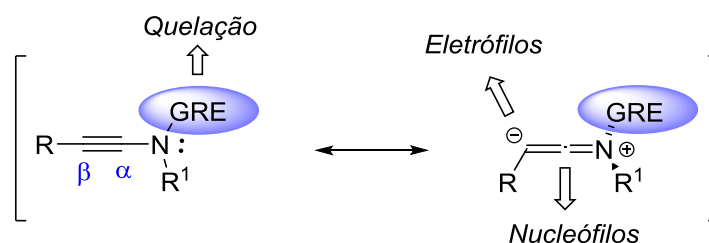


Figura 7. Reatividade geral das Enamidas.

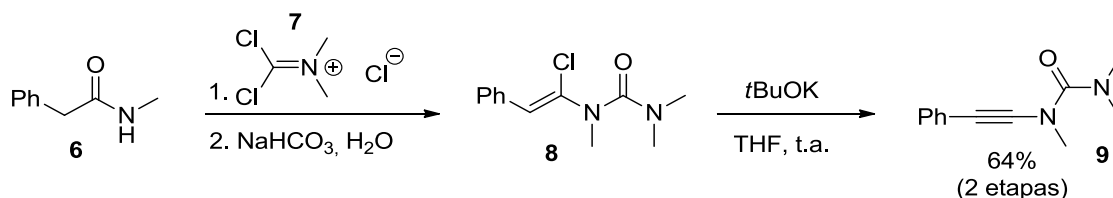
As reações no carbono α -nitrogênio normalmente envolvem a ativação de enamidas com ácidos de Brønsted ou metais de transição e a subsequente adição de diversos nucleófilos no carbono eletrofílico. Já as reações no carbono β -nitrogênio normalmente estão associadas ao uso de metais, em reações de carbometalação, nas quais ocorre a quelação do metal com o GRE, promovendo a formação de uma nova ligação C-C no carbono β .¹³

¹² Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840.

¹³ Evano, G.; Blanchard, N.; Compain, G.; Coste, A.; Demmer, C. S.; Gati, W.; Guissart, C.; Heimburger, J.; Henry, N.; Jouvin, K.; Karthikeyan, G.; Laouiti, A.; Lecomte, M.; Mingot, A. M.; Métayer, B.; Michelet, B.; Nitelet, A.; Theunissen, C.; Thibaudeau, S.; Wang, J.; Zarca, M.; Zhang, C. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 574.

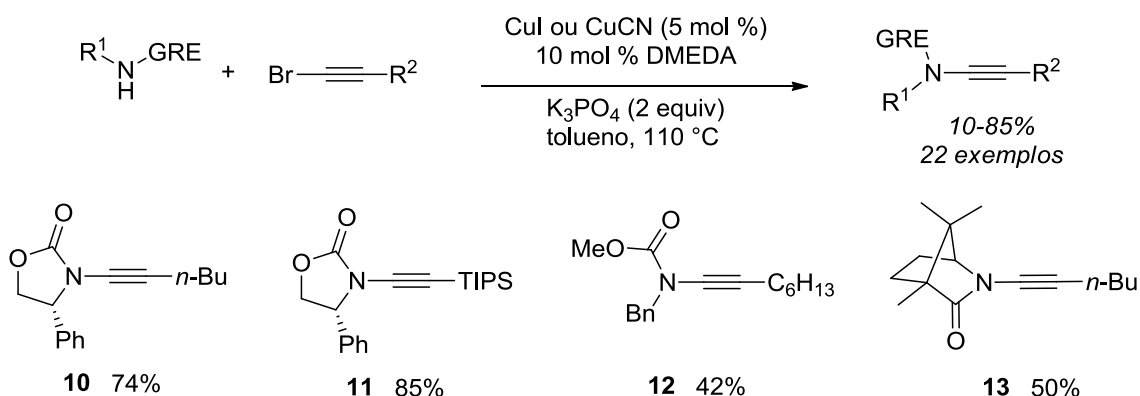
1.1.2 Síntese de Inamidas

O primeiro método que relata a síntese de inamidas foi desenvolvido por Viehe, em 1972.¹⁴ A reação envolve o uso da benzilamida **6**, a qual reage com o íon imínio **7** formando a correspondente α -cloroenamida **8**, que sofre eliminação de HCl para a formação da inamida **9** em 64% de rendimento para duas etapas (Esquema 4).



Esquema 4. Síntese do primeiro exemplo de inamida.

Durante cerca de 30 anos a química desses compostos nitrogenados permaneceu pouco explorada devido ao baixo número de métodos disponíveis para a síntese dessas moléculas. Apenas em 2003 foi desenvolvida a primeira metodologia para a obtenção direta de inamidas, no qual foi observado o acoplamento de bromo alcinos e espécies nitrogenadas, catalisada por sais de cobre. Neste trabalho pioneiro publicado por Hsung,¹⁵ foi descrita a formação de uma nova ligação C-N através do uso de 5 mol % de CuI (ou CuCN) como catalisador e 10 mol % de DMEDA como ligante. No Esquema 5 são mostrados alguns exemplos dos compostos sintetizados, com destaque para a inamida **11**, obtida em 85 % de rendimento.



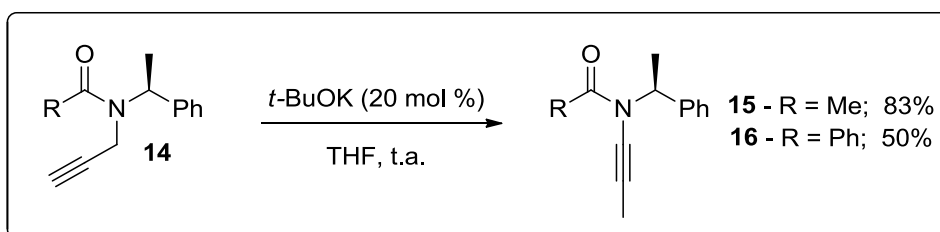
Esquema 5. Primeira síntese direta de inamidas.

¹⁴ Janousek, Z.; Collard, J.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 917.

¹⁵ Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368.

Por se tratarem de importantes blocos de construção, diversos métodos para a síntese de inamidas foram desenvolvidos recentemente. As metodologias podem ser agrupadas em reações de isomerização, eliminação, através do uso de sais de iodo hipervalente e reações de acoplamento cruzado.¹⁶

Hsung e colaboradores reportaram a síntese de inamidas mediante a isomerização de amidas propargílicas, através do uso de quantidades catalíticas de *t*BuOK.¹⁷ O método mostrou-se altamente dependente da natureza do grupo retirador de elétrons ligado ao nitrogênio, não sendo possível a obtenção do produto quando carbamatos propargílicos foram utilizados (Esquema 6).



Esquema 6. Isomerização de amidas propargílicas.

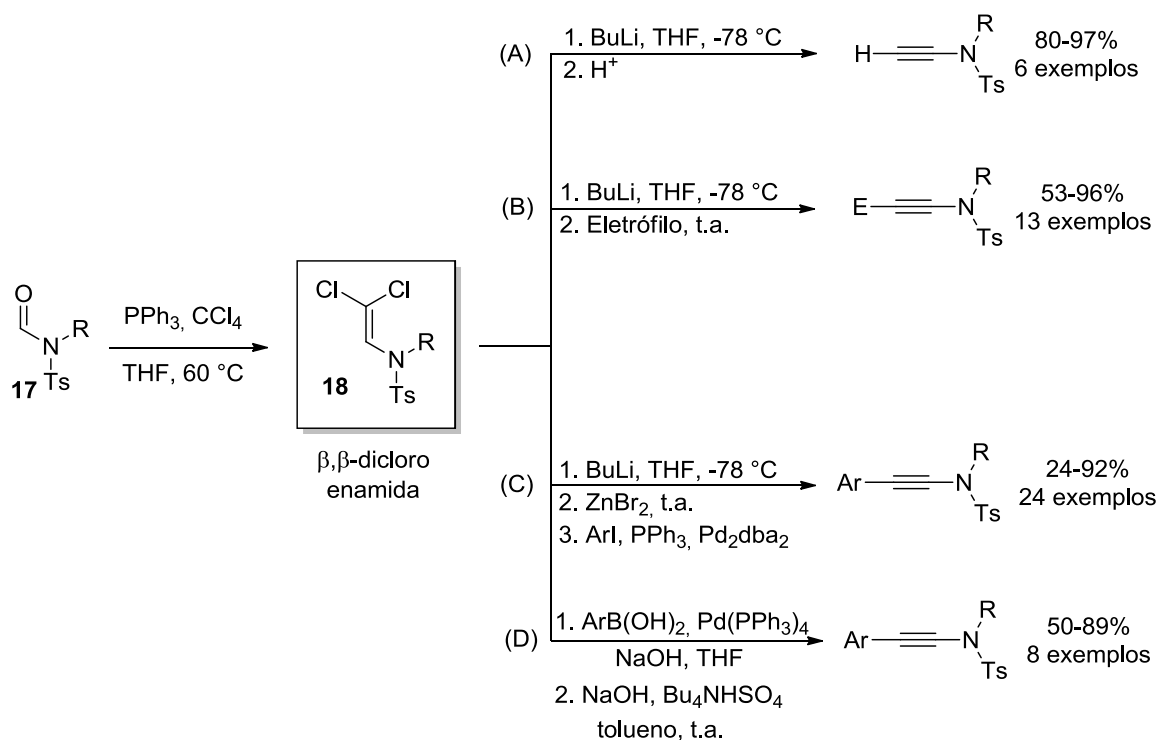
Durante o período de 1970 a 2000, as reações de eliminação foram as principais alternativas na síntese de inamidas.¹⁰ Nesse contexto, destaca-se o trabalho publicado por Hsung,¹⁸ que utilizou β -bromo-enamidas, preparadas a partir da reação entre as respectivas enamidas com bromo molecular ou NBS, em reações de eliminação na presença de *t*-BuOK. Dentre os intermediários utilizados nessas reações, β,β -dicloro-enamidas são os que apresentam maior potencial para a síntese de diferentes tipos de inamidas. Esses compostos são facilmente preparados pela reação de Corey-Fuchs, mediante o tratamento de formamidas com trifenilfosfina e tetracloreto de carbono. As rotas sintéticas mostradas no Esquema 7 relatam a síntese de inamidas por meio dessa estratégia, na qual inicialmente são formadas as β,β -dicloro-enamidas **18**, que

¹⁶ DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064. Exemplos recentes: (a) Zeng, X.; Tu, Y.; Zhang, Z.; You, C.; Wu, J.; Ye, Z.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4458. (b) Tu, Y.; Zeng, X.; Wang, H.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 280. (c) Mansfield, S. J.; Campbell, C. D.; Jones, M. W.; Anderson, E. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316. (d) Mansfield, S. J.; Smith, R. C.; Young, J. R. J.; Garry, O. L.; Anderson, E. A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2918.

¹⁷ J. Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417.

¹⁸ Katritzky, A. R.; Fattah, A. A. A.-; Wang, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7526.

reagem com uma base forte a baixas temperaturas, seguida da etapa de hidrólise do acetileno de lítio para a formação das inamidas terminais (Esquema 7 – A),¹⁹ ou seguida da reação do acetileno de lítio com diversos eletrófilos para a formação de inamidas substituídas (Esquema 7 - B).²⁰ Além disso, também são descritas na literatura reações de transmetalção do acetileno de lítio com brometo de zinco, formando um acetileno de zinco, que é utilizado no acoplamento de Negishi com iodetos arílicos para a síntese de inamidas aril-substituídas (Esquema 7 – C).²¹ No Esquema 7 – D, é mostrada uma inversão dessa sequência reacional, no qual inicialmente é realizado um acoplamento de Suzuki, seguido da reação de eliminação com NaOH, conduzindo a formação de 8 exemplos de inamidas aril-substituídas.²²



Esquema 7. Síntese de inamidas a partir de β, β -dicloro-enamidas.

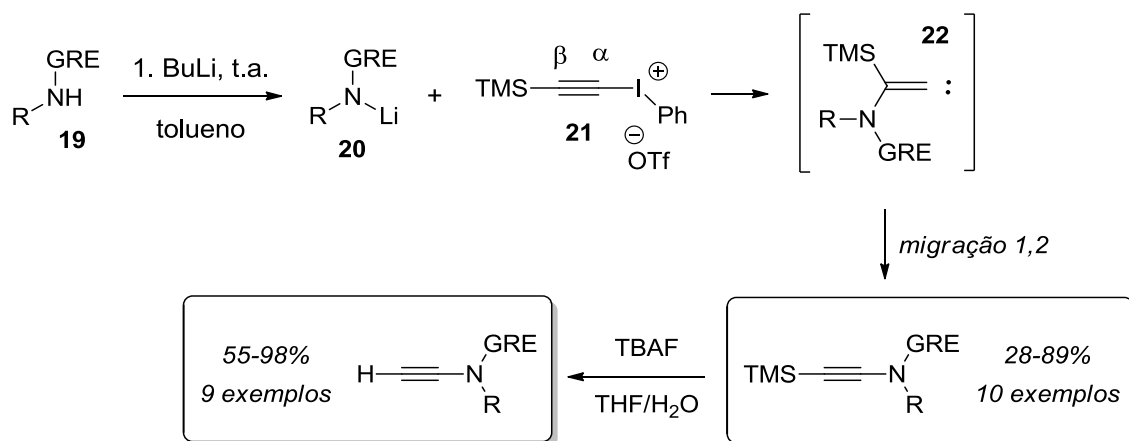
¹⁹ Brückner, D. *Synlett* **2000**, 1402.

²⁰ Rodríguez, D.; Esperón, M. F. M.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2007**, 1963.

²¹ (a) Esperón, M. F. M.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3843. (b) Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett* **2004**, 783.

²² Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. *Synlett* **2005**, 905.

Uma alternativa interessante para a síntese de enamidas é a utilização de sais de iodo hipervalente.²³ Witulski apresentou a reação entre amidas litiadas e sais de alquiniliodônio, ocorrendo inicialmente o ataque nucleofílico do nitrogênio no carbono β do alcino e, assim, formando o intermediário vinilcarbeno **22**, no qual ocorre uma migração 1,2 do grupo silila para a formação das enamidas. Neste trabalho, diversos compostos foram sintetizados em bons rendimentos (Esquema 8).²⁴



Esquema 8. Síntese de enamidas através do uso de sais de iodo hipervalente.

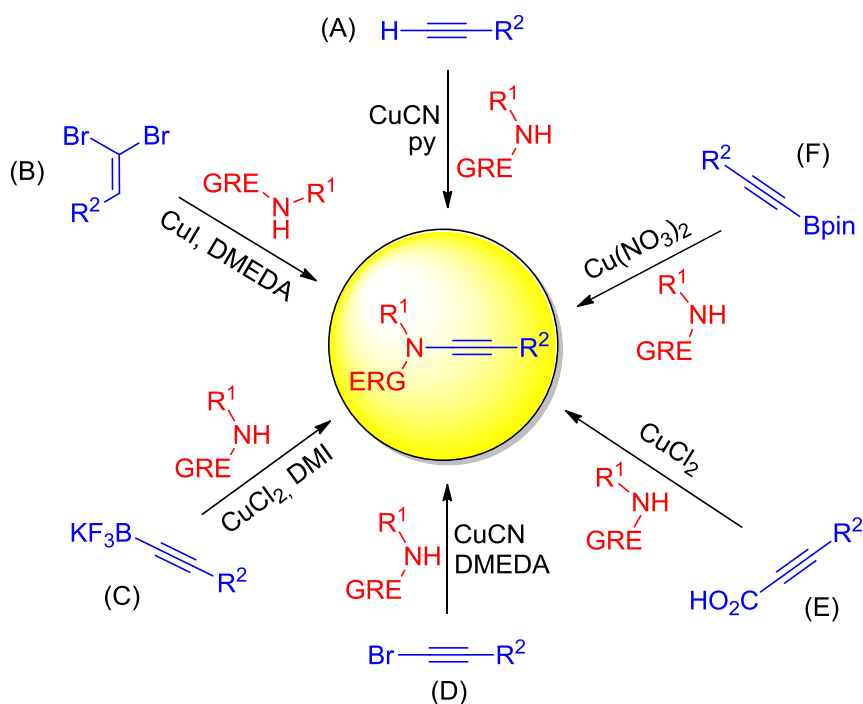
No entanto, esse método apresenta algumas limitações relacionadas à baixa variedade de sais de alquiniliodônio disponíveis, uma vez que a reação não tolera a presença de grupamentos alquila e doadores de elétrons na tripla ligação. Além disso, a reação também resulta em baixos rendimentos quando substratos nitrogenados com alto impedimento estérico são utilizados.³

Dentre todas as metodologias relatadas para a síntese de enamidas, a que oferece maior versatilidade e maiores rendimentos são as reações de acoplamento amidativo catalisadas por cobre. O uso de sais de cobre confere à síntese desses compostos a possibilidade de um maior escopo, tanto pelo ponto de vista das fontes nitrogenadas, quanto pelos alcinos utilizados. Desde o trabalho pioneiro publicado por Hsung,¹⁵ descrito no Esquema 5, muitas condições de reação foram desenvolvidas empregando o uso de diferentes catalisadores e ligantes. O Esquema 9 apresenta algumas dessas

²³ (a) Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknecht, K.; Bohnstedt, A. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440. (b) Witulski, B.; Stengel, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426. (c) Witulski, B.; Lumtscher, J.; Bersträber, U. *Synlett* **2003**, 708.

²⁴ Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489.

metodologias, na qual é possível observar as variadas fontes de compostos insaturados utilizados, como alcinos terminais (Esquema 9 – A),²⁵ dibromoalcenos geminais (Esquema 9 – B),²⁶ alquiltrifluoroboratos de potássio (Esquema 9 – C),²⁷ bromo-alcinos (Esquema 9 – D),^{15,28} alcinos contendo grupos carboxila (Esquema 9 – E)²⁹ e alcinos borilados (Esquema 9 – F).³⁰



Esquema 9. Síntese de inamidas mediante acoplamento amidativo.

Dentre os métodos mais recentemente desenvolvidos, destaca-se o trabalho realizado por Stahl (Esquema 9 – A),²⁵ que promove a formação de inamidas mediante o acoplamento oxidativo de alcinos terminais com diversos compostos nitrogenados, no qual alguns exemplos estão mostrados no Esquema 10.

²⁵ Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833. Para outros exemplos ver: (a) Jin, X.; Yamagushi, K.; Mizuno, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4974. (b) Tong, X.; Ni, G.; Deng, X.; Xia, C. *Synlett* **2012**, 2497.

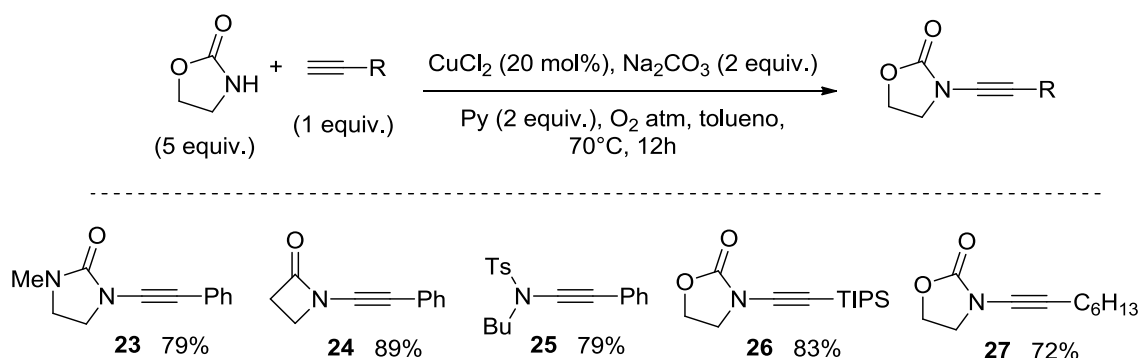
²⁶ Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933.

²⁷ Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272.

²⁸ Para outros exemplos ver: Dooleweerd, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447.

²⁹ Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000.

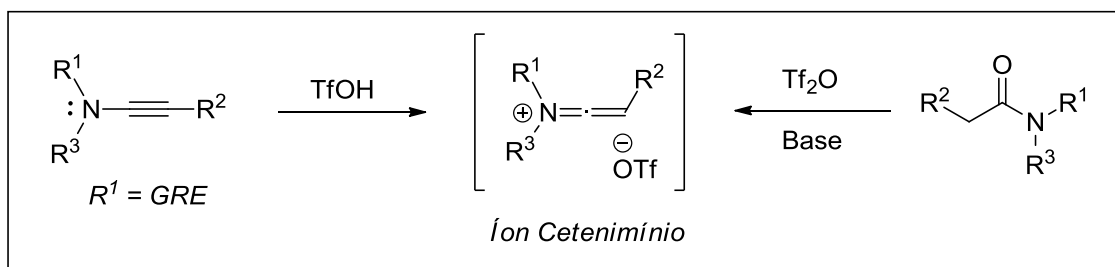
³⁰ Hu, J. -R.; Liu, L. -H.; Hu, X.; Ye, H. -D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5815.



Esquema 10. Síntese de Inamidas pelo método de Stahl.

1.1.3 Sais de Cetenimínio

Sais de cetenimínio são formados a partir do tratamento de amidas terciárias com anidrido trifílico e uma base derivada da piridina, ou pela reação entre inamidas e um eletrófilo, como ácidos de Lewis ou Brønsted. Dentre os eletrófilos mais utilizados destaca-se o uso de ácido trifílico (Esquema 11).³¹

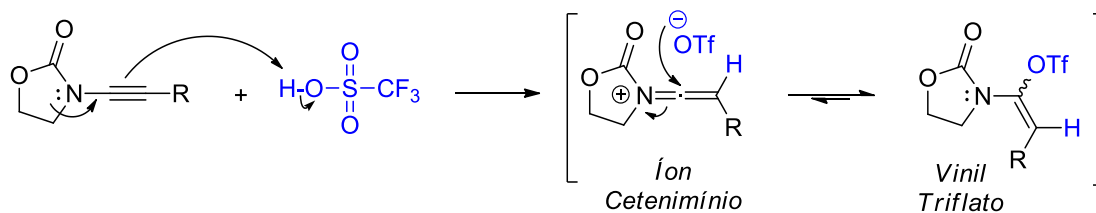


Esquema 11. Formação de sais de cetenimínio a partir de inamidas ou amidas.

Devido à presença de um grupo retirador de elétrons no nitrogênio das inamidas, a espécie eletrofílica formada é ainda mais reativa se comparada àquela formada a partir de amidas, sendo o intermediário formado conhecido como sais de cetenimínio ativados.³² Mecanicamente, no caso das inamidas, ocorre a protonação da ligação tripla, com o auxílio do par de elétrons do átomo de nitrogênio, e a subsequente formação do cetenimínio. O intermediário está em equilíbrio com o respectivo triflato vinílico, formado pelo ataque nucleofílico do ânion triflato no carbono α -nitrogênio (Esquema 12).³¹

³¹ Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224.

³² Evano, G.; Lecomte, M.; Thilmany, P.; Theunissen, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 3183.



Esquema 12. Formação de sais de cetenimínio a partir de inamidas.

Os sais de cetenimínio foram descobertos por Ghosez e colaboradores em 1970,³³ os quais foram utilizados inicialmente em reações de cicloadição [2+2] com alcenos,³⁴ alcinos,³⁵ iminas,³⁶ entre outros, em analogia à química já bem estabelecida para os cetenos. Posteriormente, os sais de cetenimínio foram aplicados em outros tipos de reações,³⁷ como por exemplo, com ânions carboxilato³⁸ (Esquema 13 – A), íons fluoreto³⁹ (Esquema 13 – B) e compostos heteroaromáticos,⁴⁰ na qual foi realizada a formação de novas ligações carbono-carbono (Esquema 13 - C). Uma importante aplicação do uso dos sais de cetenimínio derivados de inamidas foi descrita por Takasu e colaboradores,⁴¹ sendo desenvolvida uma rota sintética de fácil acesso para a síntese de moléculas da classe das marinoquinolinas, que apresentam alto potencial antibacteriano e antifúngico. A estratégia utilizada para a formação de compostos que contêm 3 anéis fundidos em sua estrutura foi a ativação da inamida **28** utilizando Tf₂NH, no qual foi gerado o íon cetenimínio **29**, que é capturado pelo ataque nucleofílico intramolecular do pirrol, formando os compostos de interesse após a desproteção do grupo Boc (Esquema 14).

³³ (a) Rens, M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3765. (b) *Primeira aplicação*: Brynaert, J.- M.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2869.

³⁴ Saimoto, H.; Houge, C.; Frisque, A.; Mochel, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2251.

³⁵ Domingo, L.; Gutiérrez, M.- R.; Pérez, P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2421.

³⁶ Arrieta, A.; Cossío, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1831.

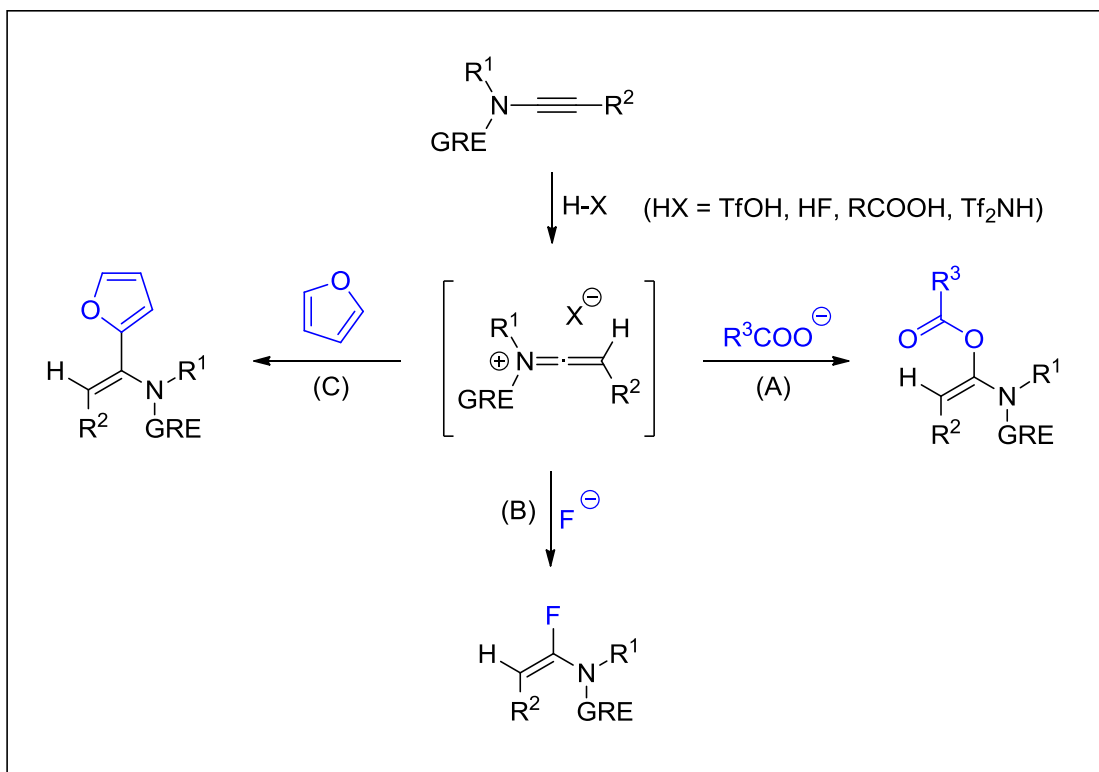
³⁷ Para exemplos recentes ver: (a) Kim, Y.; Dateer, R. B.; Chang, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 190. (b) Chen, L.; Yu, L.; Deng, Y.; Cui, Y.; Bian, G.; Cao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 564.

³⁸ Hu, L.; Xu, S.; Zhao, Z.; Yang, Y.; Peng, Z.; Yang, M.; Wang, C.; Zhao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13135.

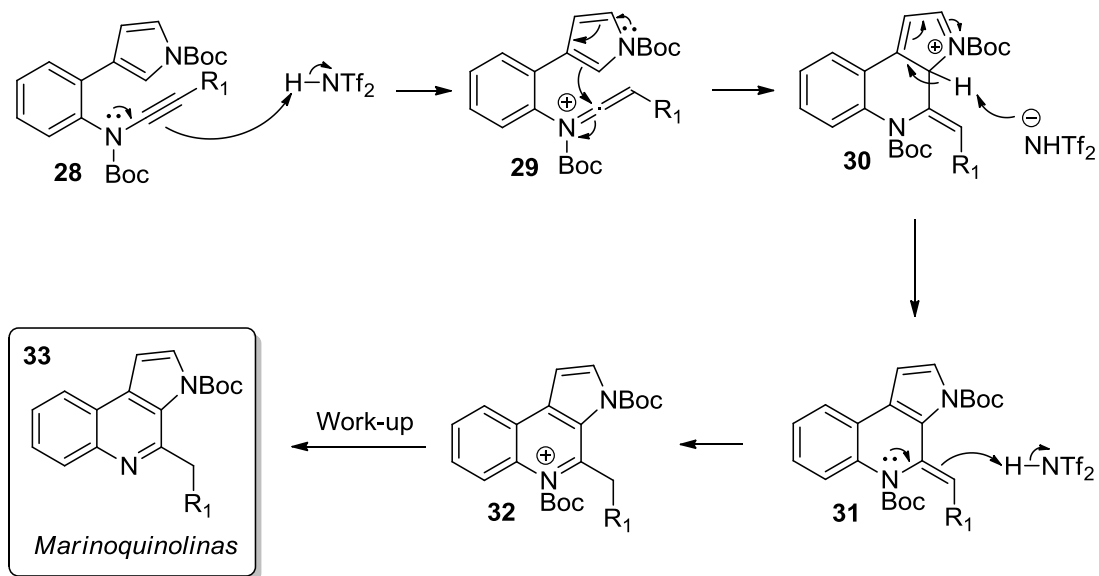
³⁹ Métayer, B.; Compain, G.; Jouvin, K.; Mingot, A. M.-; Bachmann, C.; Marrot, J.; Evano, G.; Thibaudeau, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3397.

⁴⁰ Zhang, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3917.

⁴¹ Yamaoka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957.



Esquema 13. Reação entre sais de cetenímínio com diversos nucleófilos.



Esquema 14. Formação de Marinoquinolinas.

1.1.4 Importância e Síntese de Enamidas

A funcionalidade enamida é de grande relevância em química orgânica, uma vez que está presente em muitos compostos naturais bioativos, como na Salicilialamida A e na Lobotamida C, compostos com destacado potencial no tratamento de tumores, cânceres e doenças relacionadas ao excesso de gordura no sangue (Figura 8).⁴²

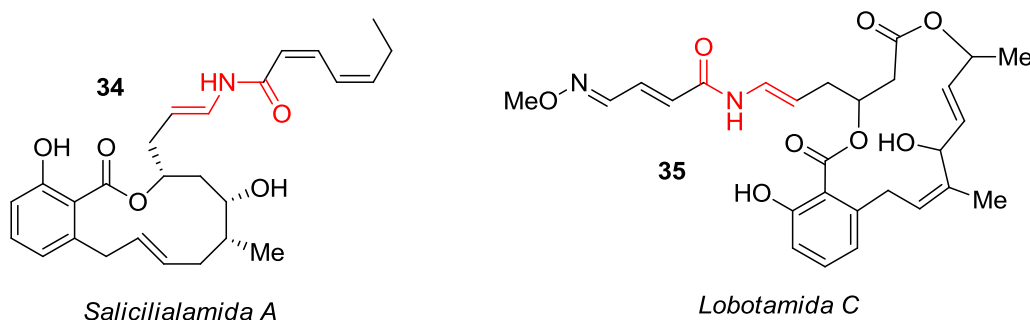
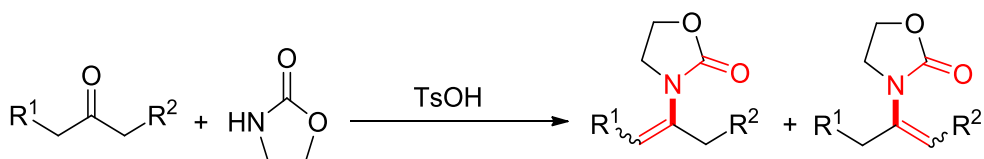


Figura 8. Enamidas que apresentam atividade biológica.

Além disso, enamidas apresentam uma ampla possibilidade de transformações químicas, sendo substratos comumente aplicados em uma gama de diferentes reações, tais como: hidrogenações assimétricas, epoxidações, ciclopropanações e cicloadições, entre outras.⁴³

Dentre os métodos utilizados para a síntese dessa classe de moléculas, destacam-se reações de condensação entre um composto carbonílico e amidas⁴⁴ (Esquema 15), uma rota que comumente apresenta problemas regio- e estereosseletivos quando cetonas não simétricas são empregadas.



Problemas de regio- e estereosseletividade

Esquema 15. Condensação de amidas e cetonas.

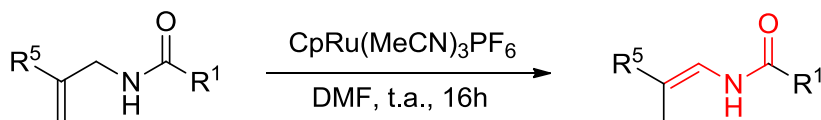
⁴² (a) Yet, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4283. (b) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7889.

⁴³ (a) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4599. (b) Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, 47, 1799.

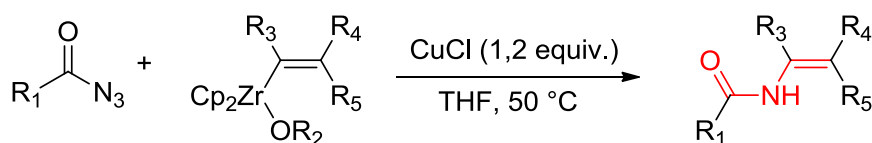
⁴⁴ Zezza, C. A.; Smith, M. B. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 729.

Outras abordagens mais recentes incluem a isomerização de alilamidas⁴⁵ (Esquema 16 – A), hidroaminação de alcinos⁴⁶ e *N*-alquenições catalisadas por metais de transição⁴⁷ (Esquema 16 - B).

(A) - Reações de isomerização de alilamidas



(B) - Reações de *N*-alquenição



Esquema 16. Métodos clássicos de obtenção de enamidas.

Recentemente, a funcionalização de inamidas tornou-se uma atraente ferramenta para a síntese de enamidas, com a formação de ligações carbono-carbono através da carbometalação de inamidas, que fornecem diversas enamidas β,β -dissubstituídas de maneira regioseletiva.⁴⁸ Lam e colaboradores publicaram a síntese de enamidas β,β -dissubstituídas de maneira regio- e estereosseletiva via carbozincagem de inamidas, catalisada por uma espécie de ródio. Abaixo são mostrados alguns exemplos dos compostos sintetizados, evidenciando que a reação forneceu bons resultados tanto para o uso de reagentes organozinco comerciais, quanto para os preparados mediante a transmetalização entre reagentes de Grignard e cloreto de zinco. Além disso, o

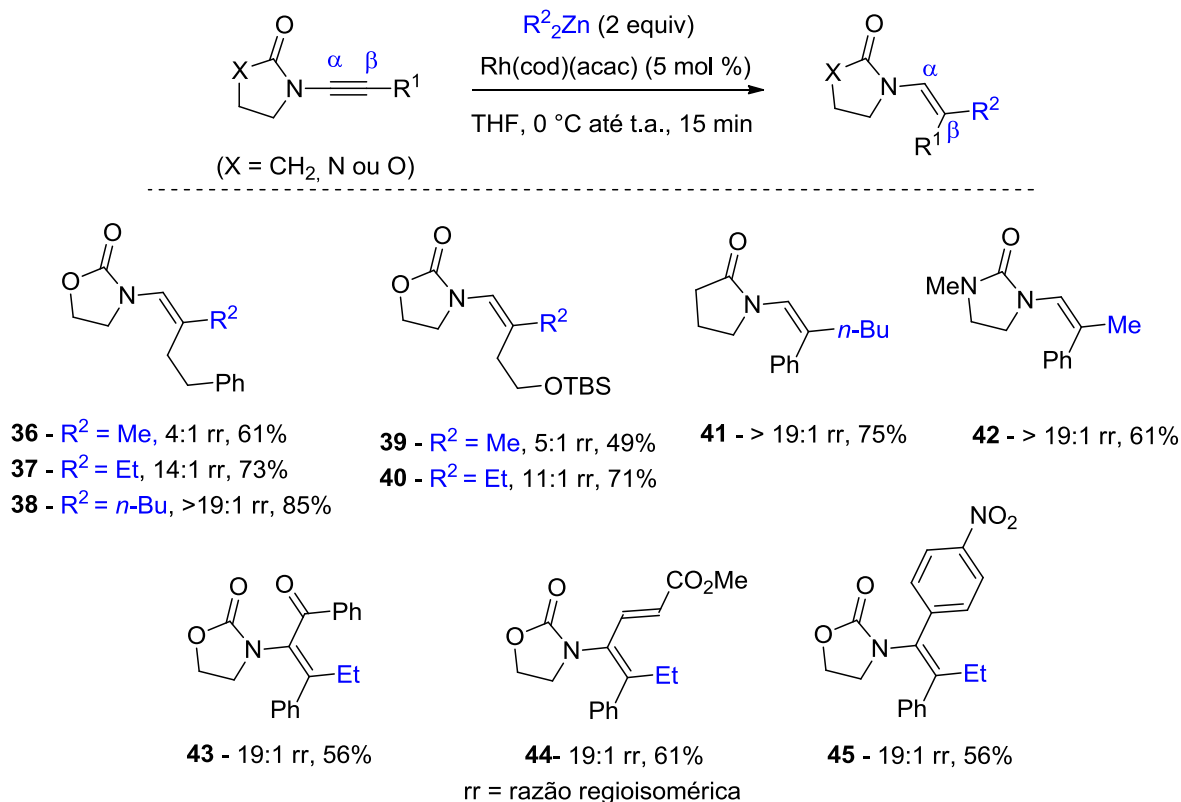
⁴⁵ (a) Wang, L.; Liu, C.; Bai, R.; Pan, Y.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7923. (b) Trost, B. M.; Cregg, J. J.; Quach, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5133.

⁴⁶ Panda, N.; Mothkuri, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9407.

⁴⁷ Liu, H.; Zhou, Y.; Yan, X.; Chen, C.; Liu, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5174.

⁴⁸ (a) Gourdet, B.; Smith, D. L.; Lam, H.W. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6026. (b) Valenta, P.; Caroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14179. (c) Lingua, H.; Vibert, F.; Mouysset, D.; Siri, D.; Bertrand, M. P.; Feray, L. *Tetrahedron* **2017**, 73, 3415. (d) Lankin, H. C.; Livshin, S.; Marek, I. *Synlett* **2005**, 2098. (e) Basheer, A.; Marek, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 77. (f) Das, J. P.; Chechik, H.; Marek, I. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 128. (g) Gati, W.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Evano, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 2214. (h) Gati, W.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Couty, F.; Evano, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9078. (i) Gourdet, B.; Rudkin, M. E.; Watts, C. A.; Lam, H. W. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7849. (j) Gourdet, B.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8733. (k) Nairoukh, Z.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14393. (l) Vercruysse, S.; Jouvin, K.; Riant, O.; Evano, G. *Synthesis* **2016**, 48, 3373. (m) Sallio, R.; Corpet, M.; Habert, L.; Durandetti, M.; Gosmini, C.; Gillaizeau, I. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1254.

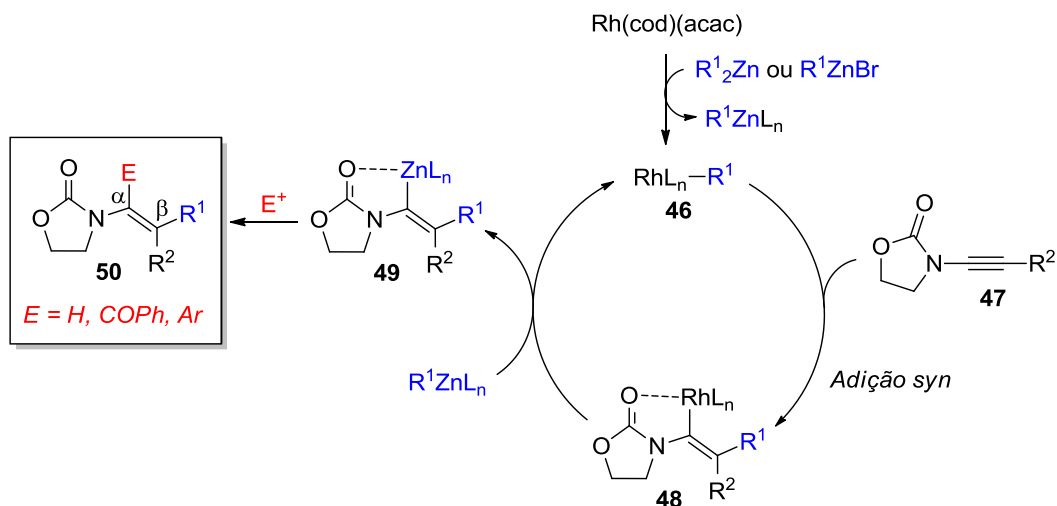
método desenvolvido obteve sucesso para a formação de olefinas tetrassubstituídas, através da reação do intermediário alquenilzinco com diferentes eletrófilos (Esquema 17).⁴⁹



Esquema 17. Carbometalação de inamidas.

Os autores propõem que o ciclo catalítico passa inicialmente pela reação entre o reagente organozinco com o catalisador de ródio, formando a espécie organometálica de ródio **46**. Posteriormente, ocorre uma carbometalação *syn* do reagente organoródio **46**, direcionada pelo grupo carbonila presente na inamida, conduzindo a formação da espécie alquenilródio **48**, que então sofre uma transmetalização com o reagente organozinco, regenerando o catalisador de ródio e formando o intermediário alquenilzinco **49**, o qual pode ser protonado gerando as enamidas trissubstituídas ou reagir com outros eletrófilos formando enamidas tetrassubstituídas (Esquema 18).

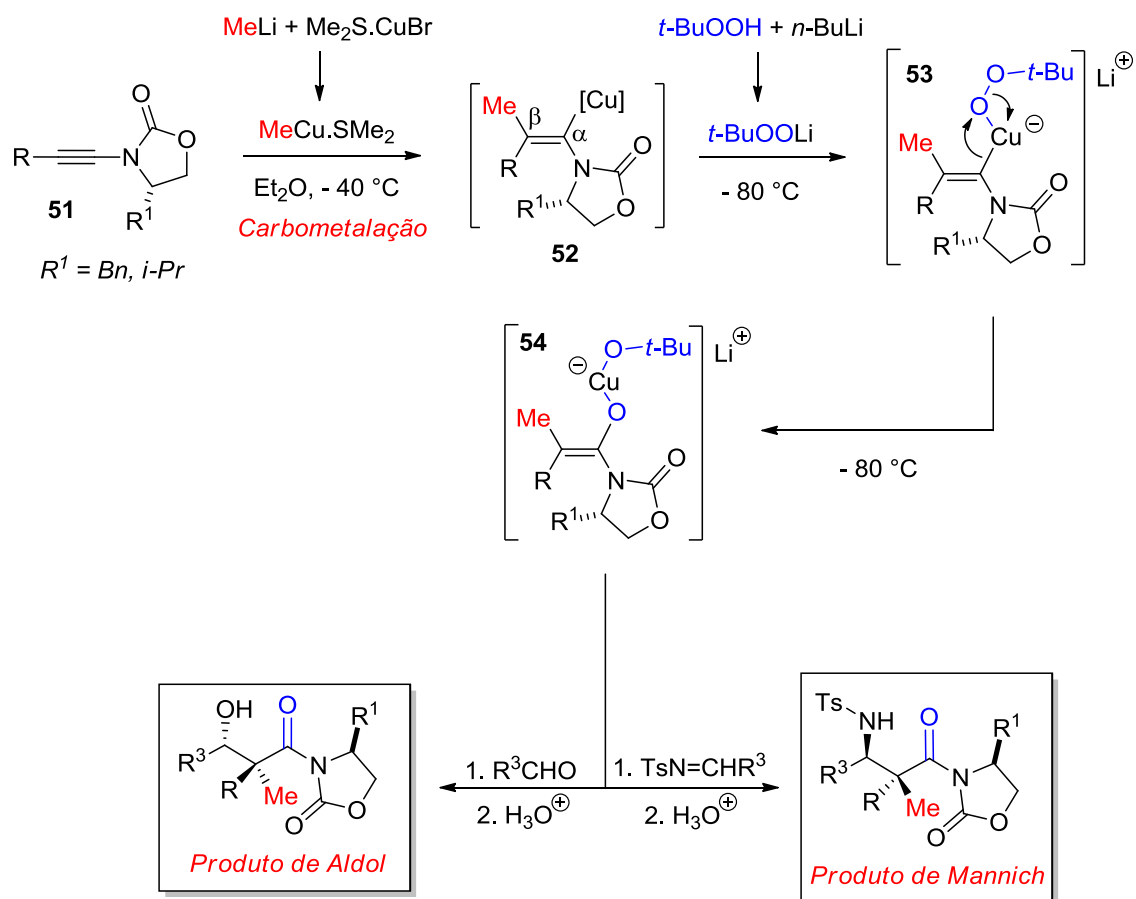
⁴⁹ Gourdet, B.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802.



Esquema 18. Ciclo catalítico para formação de enamidas β,β-dissubstituídas.

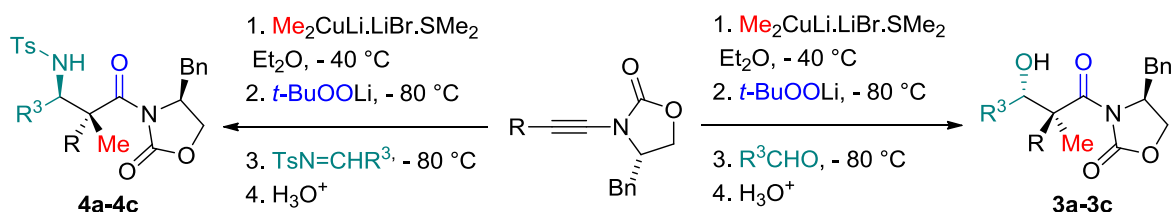
Outro importante trabalho que destaca o uso da carbometalação de inamidas foi descrito por Marek em 2012,⁵⁰ no qual foi possível a formação de dois novos centros estereogênicos adjacentes, sendo um deles quaternário, em reações aldólicas e de Mannich. Para isso, a estratégia utilizada foi a carbocupração de inamidas, fornecendo as respectivas espécies vinílicas de cobre **52**. Posteriormente, é realizada uma oxidação estereoespecífica com *tert*-butil peróxido de lítio, conduzindo a formação *in situ* do enolato de cobre **54**, que reage com aldeídos para a formação do produto de aldol, ou com iminas para a formação do aduto de Mannich. O sucesso na formação dos produtos em elevadas taxas diastereoisoméricas está associado ao uso das inamidas derivadas das oxazolidinonas quirais de Evans, que controlam a estereoquímica absoluta da reação (Esquema 19).

⁵⁰ Minko, Y.; Pasco, M.; Lercher, L.; Botoshansky, M.; Marek, I. *Nature* **2012**, 490, 522.



Esquema 19. Utilização de reações de carbometalação para formação de centros assimétricos.

Através dessa metodologia, diversos compostos foram sintetizados em excelentes razões diastereoisoméricas e moderados rendimentos, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese de produtos de aldol e Mannich.

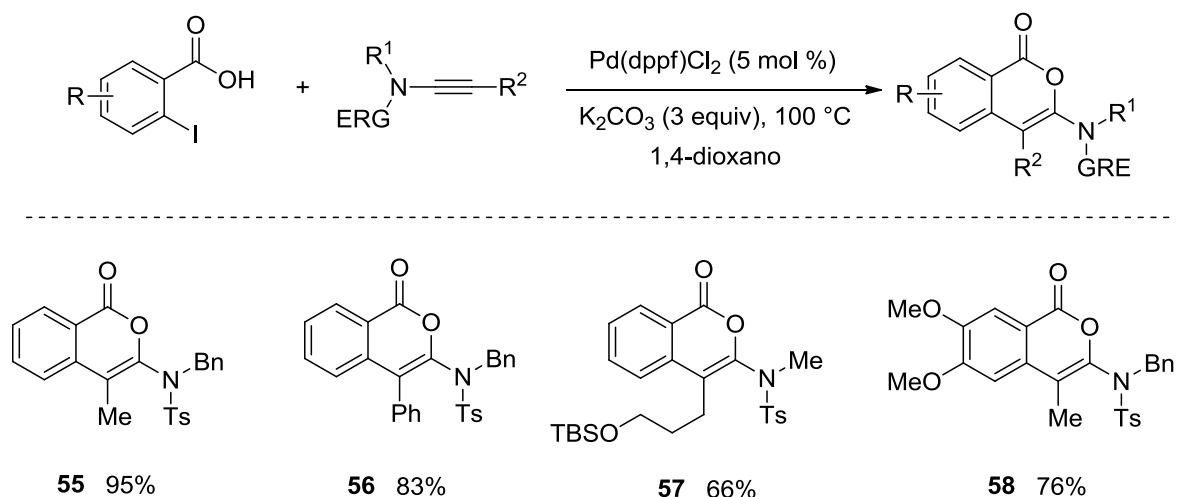
<i>Produto</i>	<i>Inamida (R)</i>	R^3	<i>r.d.^a</i>	<i>Rend. (%)</i>
3a	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	90:2:5:3	52
3b	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	90:1:4:5	54
3c	<i>n</i> -Hex	Ph	94:1:2:3	54
4a	<i>n</i> -Bu	Ph	93:5:2:0	50
4b	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	94:3:2:1	58
4c	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	94:5:1:0	45

^a Razão diastereoisomérica.

Uma interessante aplicação das reações de carbometalação foi empregada na obtenção de Isocumarinas, compostos de reconhecida importância pois constituem a estrutura base de diversos produtos naturais e bioativos. Um dos derivados mais relevantes dessa classe de moléculas são as isocumarinas 3,4-dissubstituídas, que apresentam atividade farmacológica pronunciada, como antifúngica, antitumoral, antimicrobiana e anti-inflamatória. Devido a sua grande aplicabilidade, a síntese dessas moléculas tem atraído atenção dos químicos orgânicos sintéticos, e, nesse contexto, Chang e colaboradores desenvolveram uma nova rota sintética, cuja a síntese das isocumarinas 3,4-dissubstituídas é descrita mediante uma reação de carbometalação de inamidas, catalisada por uma espécie de paládio, sendo formada como intermediário uma enamida β,β -dissubstituída.⁵¹

⁵¹ Liu, H.; Yang, Y.; Wu, J.; Wang, X. –N.; Chang, J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6801.

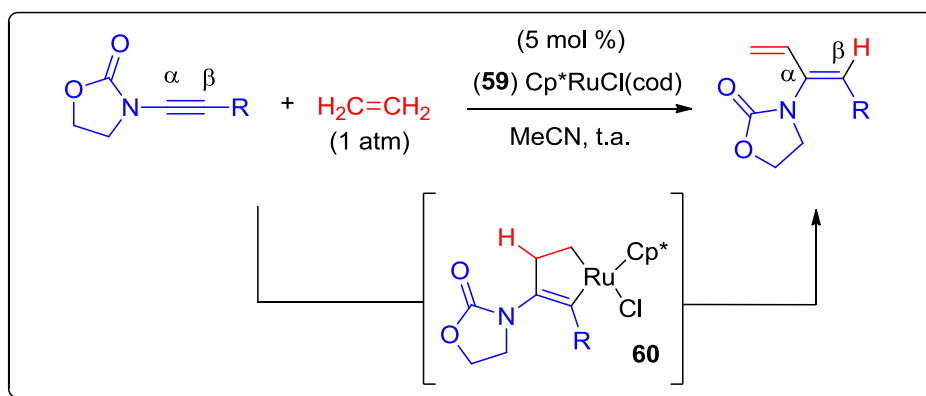
A reação envolve o uso de ácido 2-iodobenzóico, inamida e um catalisador de paládio. Este método permite a formação de novas ligações C-C e C-O, de maneira regioseletiva e com boa tolerância a grupos funcionais. O Esquema 20 apresenta alguns exemplos sintetizados.



Esquema 20. Formação de isocumarinas.

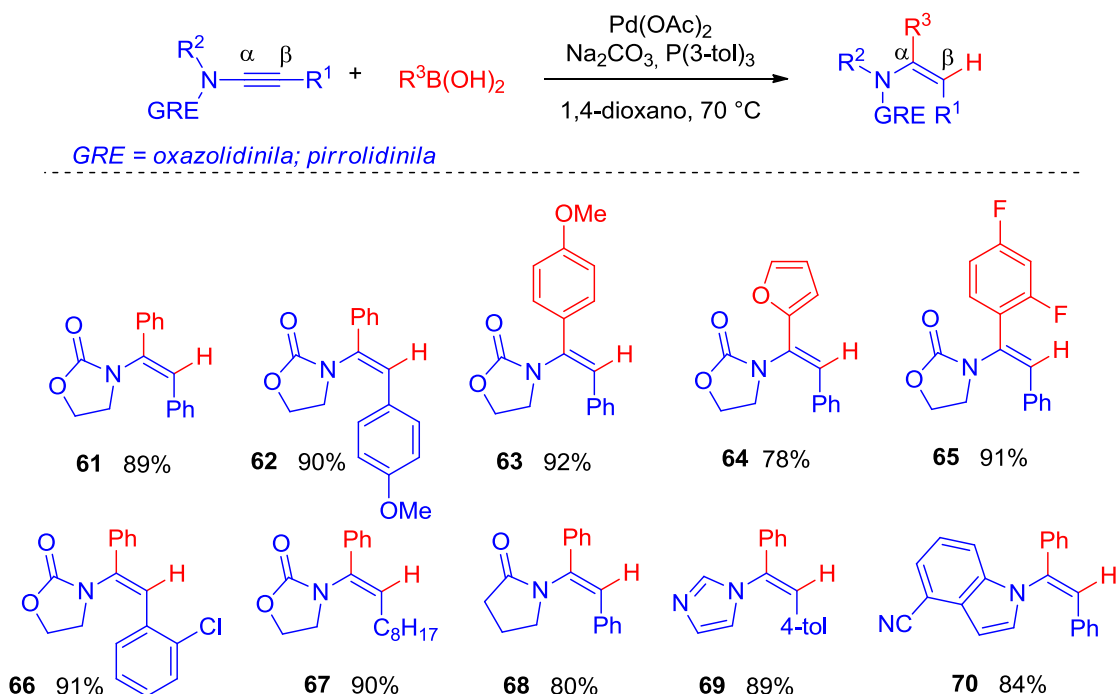
Embora diversas metodologias tenham sido desenvolvidas para a síntese de enamidas β,β -dissubstituídas, métodos que forneçam enamidas α,β -dissubstituídas são muito mais escassos na literatura. Dentre os poucos trabalhos, destaca-se a reação de hidro-vinilação de inamidas, catalisada por uma espécie de ródio, onde foram sintetizadas enamidas funcionalizadas com o grupo etileno na posição α . Essa transformação está baseada no acoplamento regioseletivo de inamidas e etileno, catalisada pela espécie de rutênio **59**, via formação de um intermediário rutenociclo de 5 membros **60** (Esquema 21).⁵²

⁵² Saito, N.; Saito, K.; Shiro, M.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2718.



Esquema 21. Síntese de enamidas α,β -disubstituídas via catálise de Ru.

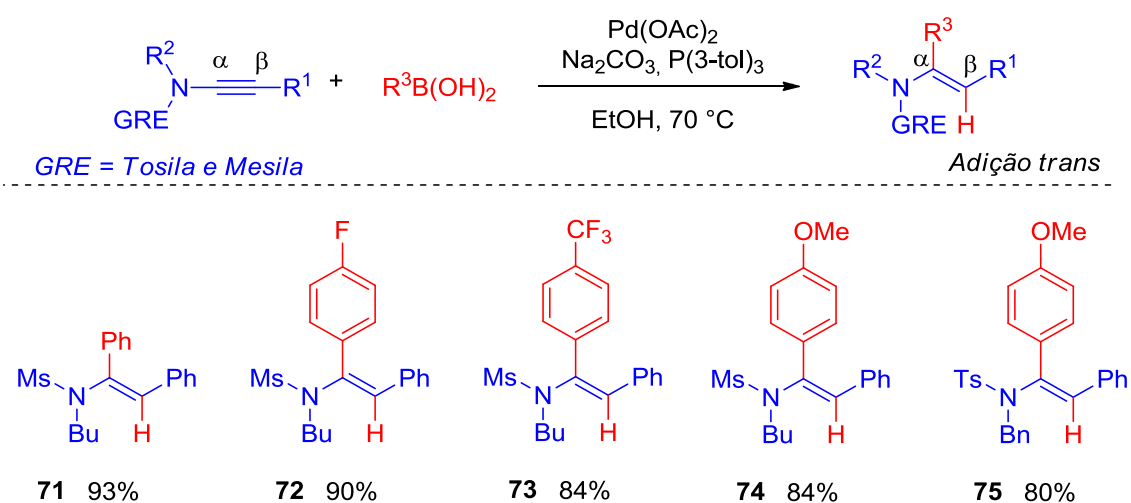
Zhu⁵³ e colaboradores publicaram a síntese de enamidas α,β -disubstituídas, com configuração *Z* da dupla ligação, através da reação entre inamidas e ácidos borônicos, catalisada por acetato de paládio. A reação de arilação tolerou a presença de diversos grupos retiradores de elétrons presentes na inamida, como grupos pirrolidinona e oxazolidinona. Além disso, diversos ácidos borônicos foram utilizados, com diferentes padrões de substituição no anel aromático, sem apresentar decaimento significativo no rendimento da reação (Esquema 22).



Esquema 22. α -arilação de inamidas.

⁵³ Yang, Y.; Wang, L.; Zhang, F.; Zhu, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9319.

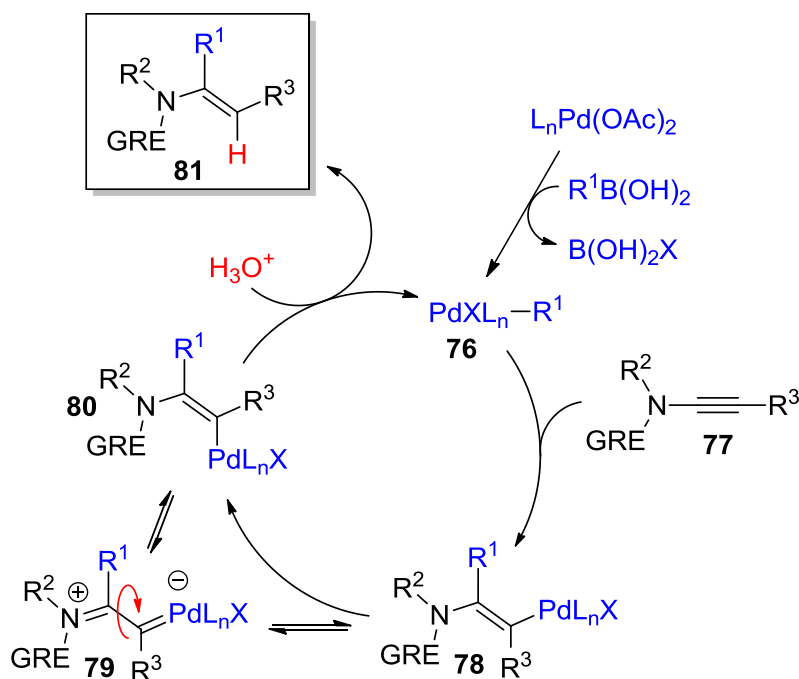
Zhu observou que a estereoquímica da adição se altera, ocorrendo uma adição *trans* do ácido borônico na inamida, quando estão presentes os grupos retiradores de elétrons tosilila e mesila no material de partida. De maneira similar ao relatado no Esquema 22, a reação fornece as enamidas α,β -dissubstituídas de maneira regio- e estereosseletiva, em condições brandas de reação. O Esquema 23 apresenta alguns dos compostos sintetizados, ressaltando a tolerância de diversos grupos funcionais presentes na inamida e nos ácidos borônicos, como grupos aromáticos com substituintes doadores e retirados de elétrons.⁵⁴



Esquema 23. Adição *trans* de ácidos borônicos a inamidas.

A justificativa para a formação dos produtos foi descrita pelos autores através do mecanismo da reação, no qual inicialmente ocorre a transmetalização do catalisador de Pd com o ácido borônico, conduzindo a formação da espécie de Pd **76**, que se adiciona na inamida através de uma carbopaladação *cis* com o paládio se adicionando no carbono β da inamida, formando o intermediário **78**. A espécie **78** está em equilíbrio com **79**, que apresenta uma ligação simples entre o carbono α e β da inamida, permitindo, dessa forma, a isomerização *E-Z* de **78** via a espécie metal carbeno **79**. Após a isomerização, ocorre a protonação do intermediário **80**, levando a formação do produto de adição *trans* **81** e regenerando o catalisador (Esquema 24).

⁵⁴ Yang, Y.; Wang, L.; Zhang, J.; Jin, Y.; Zhu, G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2347.

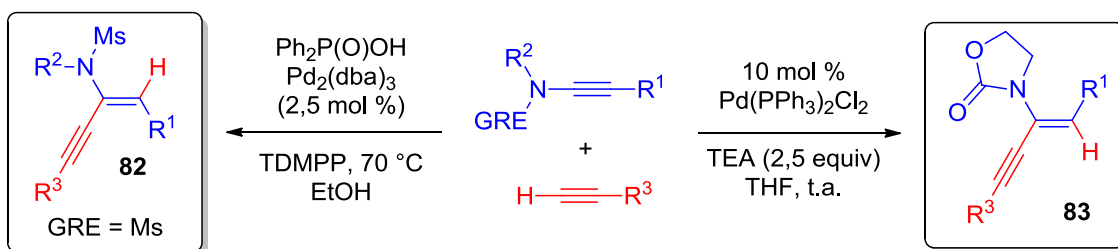


Esquema 24. Ciclo catalítico para a formação enamidas.

Zhu também desenvolveu reações de hidro-alkinilação *trans* de inamidas.⁵⁵ Para isso, ele utilizou alcinos terminais, Pd₂(dba)₃ como catalisador, tris(2,6-dimetoxifenil)-fosfina (TDMPP) como ligante e óxido de difenilfosfina como aditivo, em etanol. A reação alcançou excelentes taxas regio- e estereosseletivas, e os produtos obtidos apresentam diversas utilidades sintéticas, tais como na síntese de naftalenos. Adicionalmente, Reddy⁵⁶ publicou a hidro-alkinilação *syn* de inamidas, através da reação entre inamidas e alcinos terminais, catalisada por Pd(PPh₃)₂Cl₂. A reação apresentou alta regioseletividade para a formação de diversas enamidas α,β-dissubstituídas. Nessa metodologia, a estereoquímica da reação mostrou-se dependente do grupo retirador de elétrons ligado ao átomo de nitrogênio, sendo a adição *syn* observada quando os substituintes oxazolidinona e pirrolidinona foram utilizados (Esquema 25).

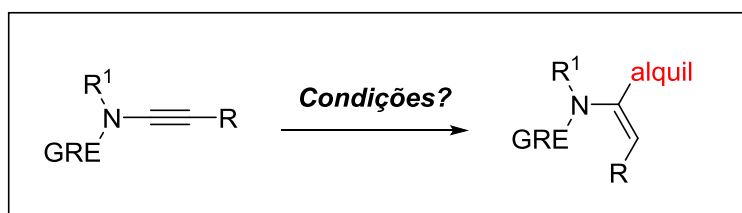
⁵⁵ Liu, G.; Kong, W.; Che, J.; Zhu, G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3314.

⁵⁶ Dwivedi, V.; Babu, M. H.; Kant, R.; Reddy, M. S. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14996.



Esquema 25. Hidro-alkinilação de enamidas.

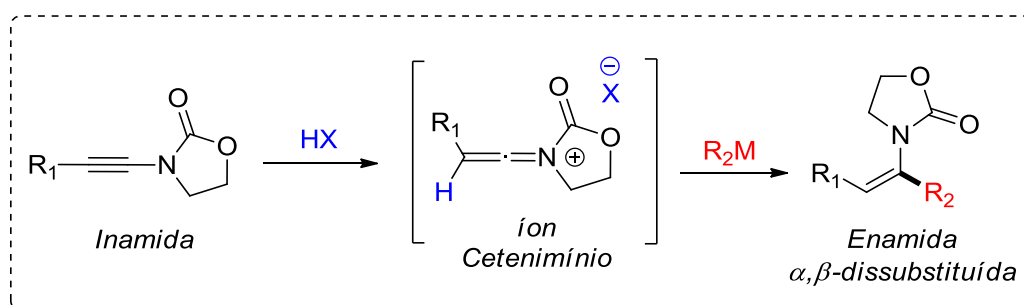
Embora esses notáveis avanços recentes para a síntese de enamidas α,β -dissubstituídas tenham sido alcançados, a literatura ainda apresenta diversas lacunas a serem preenchidas relacionadas à obtenção desses compostos. Uma das principais metodologias que necessita de desenvolvimento é a funcionalização de enamidas para a obtenção de α -alquil-enamidas, uma vez que na grande maioria dos casos apenas grupos aromáticos e alquinila são adicionados (Esquema 26).



Esquema 26. Síntese de enamidas α -alquiladas.

1.2 Objetivos

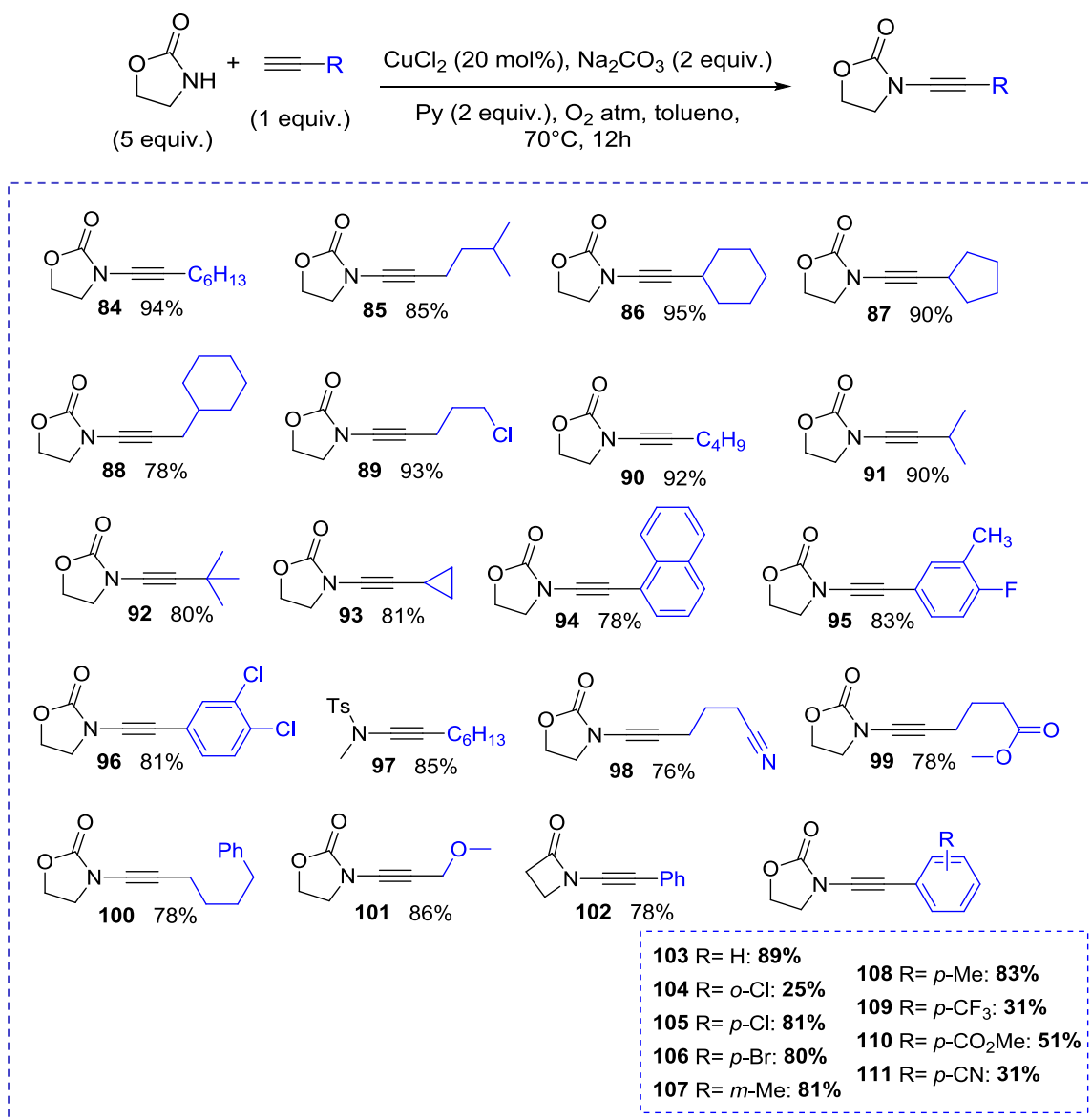
Em vista do grande interesse do nosso grupo na reação de reagentes organometálicos de zinco com diferentes eletrófilos, o objetivo desse trabalho foi realizar a síntese regio- e estereosseletiva de enamidas α,β -dissubstituídas através da adição de espécies organometálicas em sais de cetenimínio formados mediante a ativação de inamidas.



1.3 Apresentação e Discussão dos Resultados

1.3.1 Síntese dos materiais de partida

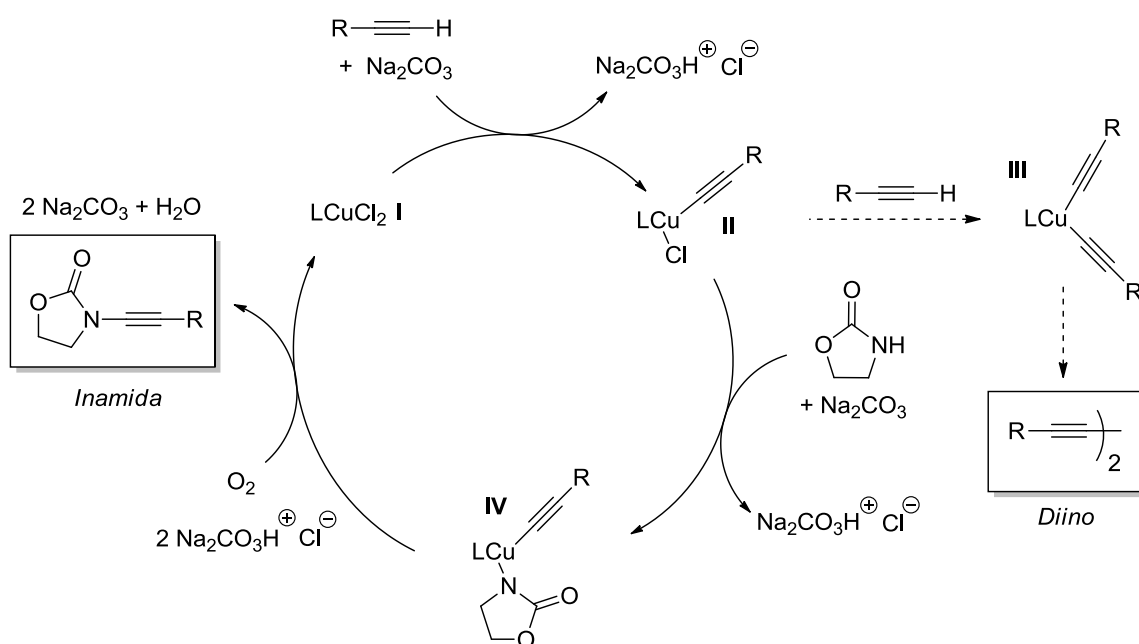
Inicialmente foram preparados os materiais de partida, seguindo o método desenvolvido por Stahl,²⁵ que promove a formação de inamidas através do acoplamento entre átomos de nitrogênio ligados a grupos retiradores de elétrons e alcinos terminais, via reação catalisada por uma espécie de cobre. Dessa forma, foi possível realizar a síntese de diversas inamidas, tanto com grupos alquílicos, quanto com grupos arila, ligados à tripla ligação. Através dessa metodologia, foram sintetizados 28 compostos em bons rendimentos (Esquema 27).



Esquema 27. Escopo de inamidas sintetizadas.

O método utilizado para a síntese dos materiais de partida forneceu as inamidas em ótimos rendimentos quando alcinos terminais ligados a cadeias alquílicas foram usados (**84 – 93**). Também foram alcançados bons resultados na síntese dessas moléculas quando alcinos com anéis aromáticos contendo grupos doadores de elétrons (**107 – 108**) e halogênios (**96, 105 e 106**) foram utilizados. Porém, a presença de grupos retiradores de elétrons moderados (**110** - CO₂Me) e fortes (**111** - CN e **109** - CF₃) leva a formação de grande quantidade dos respectivos diinos, através do acoplamento de Glaser, o qual relata a dimerização de alcinos terminais catalisada por sais de cobre.⁵⁷

O mecanismo para a formação desses compostos inicia-se com a formação do acetileno de cobre **II**, formado mediante a reação entre a base, o alcino terminal e a espécie de cobre. O acetileno de cobre **II** reage com a oxazolidina, levando a formação do intermediário **IV**, que sofre uma eliminação redutiva na presença de oxigênio molecular, fornecendo a inamida de interesse através da formação de uma nova ligação C-N e restaurando o catalisador no meio reacional (Esquema 28).



Esquema 28. Ciclo catalítico para a formação das inamidas.

⁵⁷ Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2632.

O acetileno de cobre **II** também pode reagir com outra molécula de alcino terminal, conduzindo a formação do intermediário **III**, no qual ocorre uma eliminação redutiva que origina os respectivos diinos. Para minimizar a formação do produto de homoacoplamento do alcino é utilizado um grande excesso de 5 equivalentes da espécie nitrogenada, a qual pode ser recuperada na etapa de purificação. Além disso, o alcino é adicionado lentamente na reação, em um intervalo de tempo de 4 horas, visando manter a sua concentração baixa no meio reacional.

A reação apresentou algumas limitações quando lactamas e oxazolidinonas substituídas na posição α -nitrogênio foram empregadas. Nesses casos, foi observada apenas a reação de dimerização dos alcinos. A Figura 9 mostra alguns exemplos de espécies nitrogenadas que não forneceram as inamidas na reação de acoplamento de amidativo.

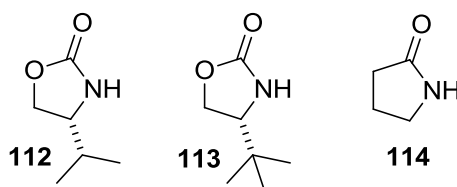


Figura 9. Oxazolidinonas substituídas e 2-pirrolidinona.

As inamidas sintetizadas foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . A título de exemplo, o composto **89** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H , como mostrado na Figura 10. Cabe destacar os sinais do grupo oxazolidinona (**H1** e **H2**), que são observados como multipletos com integral relativa para dois hidrogênios cada na faixa entre 3,85 a 4,45 ppm. Os hidrogênios ligados no carbono vizinho à tripla ligação (**H3**) apresentam-se como um tripleto ($J = 6,8$ Hz) para dois hidrogênios em 2,49 ppm. Já os hidrogênios **H4**, que apresentam 4 hidrogênios vizinhos, são visualizados como um quinteto ($J = 6,6$ Hz) em 1,96 ppm. O sinal pertencente ao CH_2 ligado ao átomo de cloro (**H5**) é observado como um tripleto ($J = 6,3$ Hz) com integral relativa para dois hidrogênios em 3,63 ppm.

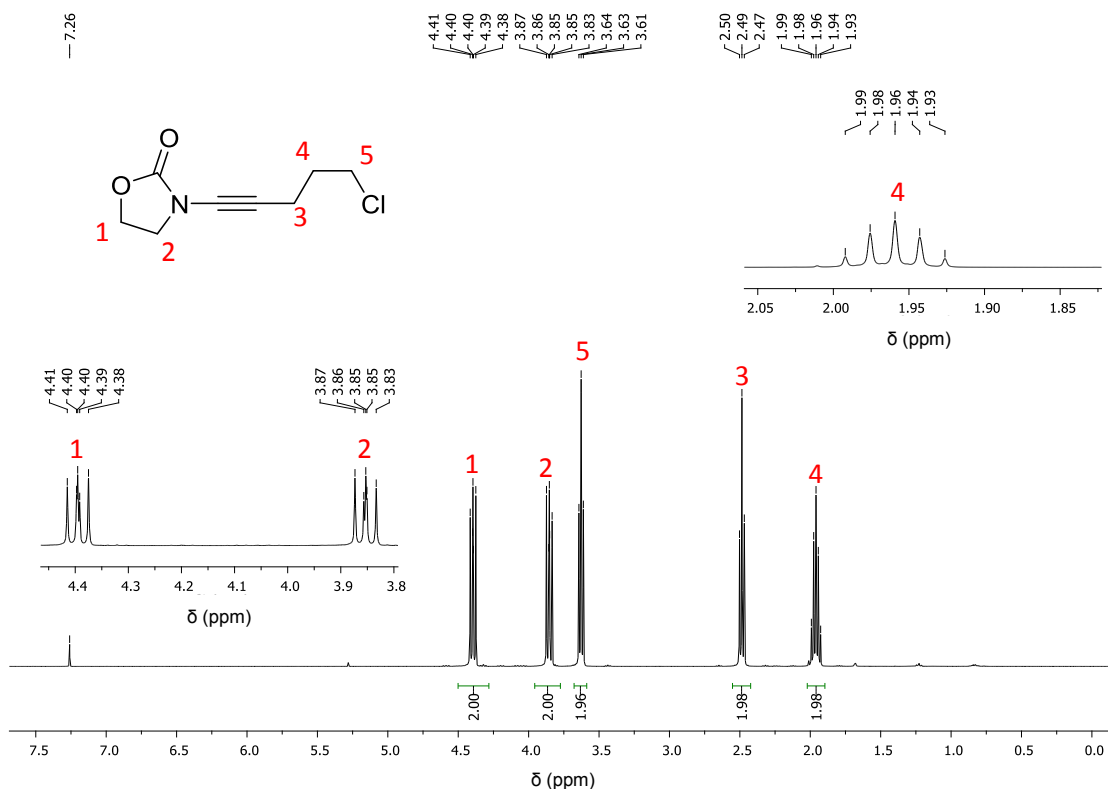


Figura 10. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto **89**.

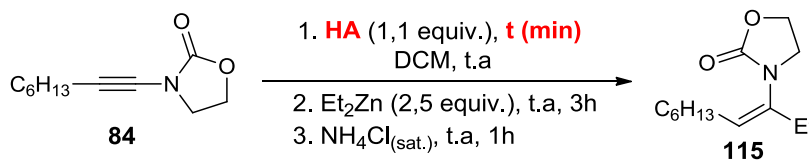
1.3.2 Otimização das condições reacionais

As primeiras condições reacionais testadas foram baseadas em trabalhos de ativação de inamidas publicados pelo grupo de pesquisa do Prof. Maulide.⁵⁸ Os estudos de otimização foram feitos utilizando a inamida **84** ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{13}$) como substrato padrão, e a este composto foi adicionado um ácido de Brønsted, seguido da adição do reagente organometálico dietilzinco (solução 1M em hexano), objetivando a obtenção da enamida **115** (Tabela 2). Nos estudos iniciais foram investigados diferentes ácidos, tais como TfOH, TsOH, MsOH, AcOH, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ e Tf_2NH . A única condição que forneceu o produto de interesse foi mediante o uso de ácido trifílico (entrada 1), em 66% de rendimento. Os demais compostos não conduziram a formação do produto, sendo observado, em alguns casos, a decomposição do material de partida (entradas 3 e 6), ou a obtenção do produto de hidrólise (entrada 5). Quando HCl (solução em éter etílico) e TsOH foram utilizados na etapa de ativação (entradas 2 e 4), foi observada a formação do produto de hidro-halogenação e

⁵⁸ Peng, B.; Huang, X.; Xie, L.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718.

hidro-tosilação, respectivamente. Na ausência de um ácido de Brönsted, não foi observado o consumo do material de partida (entrada 7).

Tabela 2. Otimização do ácido de Brönsted.^a

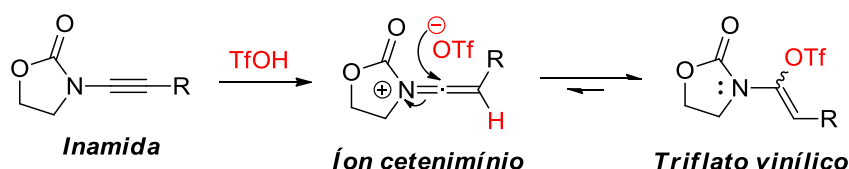


Entrada	HA	pKa de HA ^h	t (min)	Rend. (%) ^f
1	TfOH	-12	15	66
2	TsOH	-2	40	0 ^b
3	MsOH	-2,6	40	0 ^c
4	HCl	-8,0	30	0 ^b
5	Tf ₂ NH	1,7	20	0 ^d
6	TFA	-0,25	60	0 ^c
7	-	-	-	0 ^e

^a Reação realizada na escala de 0,2 mmol de **84**. ^b Formação dos produtos de hidro-tosilação e hidro-halogenação. ^c Decomposição do material de partida. ^d Formação do produto de hidrólise. ^e Todo material de partida foi recuperado. ^f Os rendimentos foram determinados por RMN ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno. ^g Utilização de Et₂Zn 1M em hexano. ^h PKa dos ácidos em meio aquoso.

Uma razão plausível que explica a eficiência do ácido trifílico como agente ativador da tripla ligação está baseada na sua alta acidez, combinada com a baixa nucleofilicidade do ânion triflato. O íon TfO⁻ apresenta uma grande capacidade em acomodar a carga negativa, sendo esse potencial evidenciado pelo baixo valor do pKa do ácido trifílico (-12 em H₂O).⁵⁹ Dessa forma, é possível gerar mais facilmente o intermediário cetenimínio, mediante a eliminação do grupo triflato com o auxílio do par de elétrons do átomo de nitrogênio. A protonação da ligação tripla presumivelmente resulta na formação do íon cetenimínio e do ânion triflato. Essas duas espécies podem se combinar para a formação de um intermediário mais estável, o triflato vinílico, que permaneceria em equilíbrio com as espécies originais (Esquema 29).

⁵⁹ Zhao, W.; Sun, J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10349.

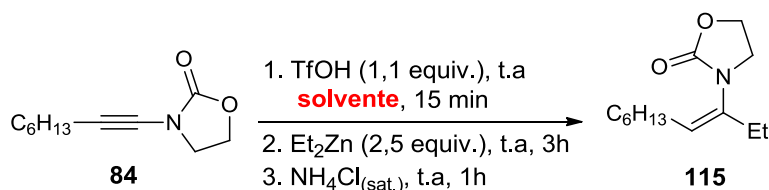


Esquema 29. Grupo triflato é deslocado para a formação do intermediário reativo.

Dessa maneira, a escolha dos ácidos testados na geração do intermediário cetenimínio está relacionada à estabilidade da base conjugada dos mesmos. Portanto, com excessão ao HCl, foram testados ácidos nos quais as bases conjugadas são ânions que apresentam baixa nucleofilicidade, uma vez que quanto mais fraca a ligação da base conjugada com o intermediário, mais facilmente é gerado o íon cetenimínio no meio reacional.

Após a identificação do TfOH como melhor fonte prótica, foi avaliado o uso de diferentes solventes (Tabela 3).

Tabela 3. Otimização dos solventes e da concentração.^a



Entrada	Solvente (M) ^b	Rend. (%) ^e
1	DCM (0,1)	66
2	Tolueno (0,1)	0 ^c
3	THF (0,1)	0 ^d
4	CHCl ₃ (0,1)	41
5	DCE (0,1)	57
6	DMF (0,1)	31
7	DCM (0,2)	44
8	DCM (0,05)	68

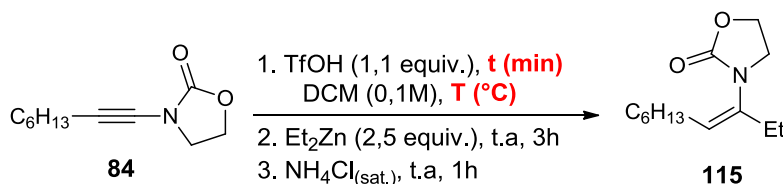
^a Reação realizada na escala de 0,2 mmol de **84**. ^b Concentração do solvente em relação a **84**. ^c Não ocorre formação de produto pois o tolueno reage com cetenimínio. ^d THF polimeriza na presença de TfOH. ^e Os rendimentos foram determinados por RMN ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno. ^f Utilização de Et₂Zn 1M em hexano.

A utilização de diclorometano 0,1 M (concentração em relação ao substrato **84**) forneceu o maior rendimento dentre os solventes testados (entradas 1-6). Quando tolueno foi utilizado na reação (entrada 2) não foi observada a formação de produto, o que pode ser explicado pela possibilidade

de reação entre o solvente e o intermediário cetenimínio.⁶⁰ Já quando o solvente THF foi testado (entrada 3), observou-se a formação de uma grande quantidade de sólido, que é formado mediante a reação de polimerização do THF na presença de ácido trifílico.⁶⁰ Também foi estudada a concentração mais adequada na qual a reação deveria ser conduzida em relação a inamida **84**, e ao executar o experimento com o dobro da concentração, na condição de 0,2 M, foi observado um decréscimo no rendimento, de 66% para 44% (entrada 1 x entrada 7). Já quando a reação foi realizada com o dobro de diluição (entrada 8), na condição de 0,05 M, a formação do produto ocorreu em uma quantidade muito similar ao da entrada 1, sendo utilizado DCM 0,1 M nas etapas subsequentes de otimização.

A determinação do tempo e da melhor temperatura para a geração do intermediário reativo foi realizada na sequência (Tabela 4).

Tabela 4. Otimização das condições de geração do intermediário reacional.^a



Entrada	<i>t</i> (min)	<i>T</i> (°C)	Rend. (%) ^b
1	5	25	56
2	10	25	54
3	15	25	66
4	20	25	50
5	30	25	41
6	15	0 a 25	71
7	20	0 a 25	57
8	15	0	73
9	15	-15	70
10	15	-78	64

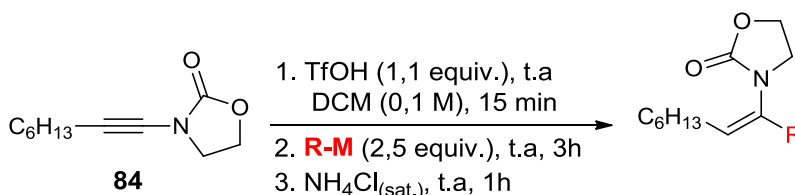
^a Reação realizada na escala de 0,2 mmol de **84**. ^b Os rendimentos foram determinados por RMN ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno. ^c Utilização de Et₂Zn 1M em hexano.

⁶⁰ Pruckmayr, G.; Wu, T. K. *Macromolecules* **1978**, *11*, 165.

Inicialmente foi investigado o tempo de ativação da tripla ligação, sendo estudados tempos de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos (entradas 1 – 5), no qual observou-se que 15 minutos é o melhor tempo para a geração do íon cetenimínio (entrada 3, rendimento de 66%). Posteriormente, foi testada a adição do ácido trifílico a 0 °C (entrada 6) e essa condição forneceu a enamida **115** em 71%. Quando toda etapa de geração foi realizada a 0 °C (entrada 8), o rendimento alcançado foi de 73%. Tentativas de executar a reação em menores temperaturas, como a -15 e -78 °C, não conduziram a maiores taxas de formação de produto (entradas 9 e 10). Dessa forma, as condições da entrada 8 foram utilizadas nas etapas seguintes de otimização.

Além disso, diversos nucleófilos organometálicos foram testados, como reagentes de Grignard (Tabela 5, entradas 1-3), porém, estes não se mostraram eficientes para a formação dos respectivos enecarbamatos, pois esses compostos são utilizados em solução de THF, que conforme mencionado anteriormente não é compatível com a presença de ácido trifílico.

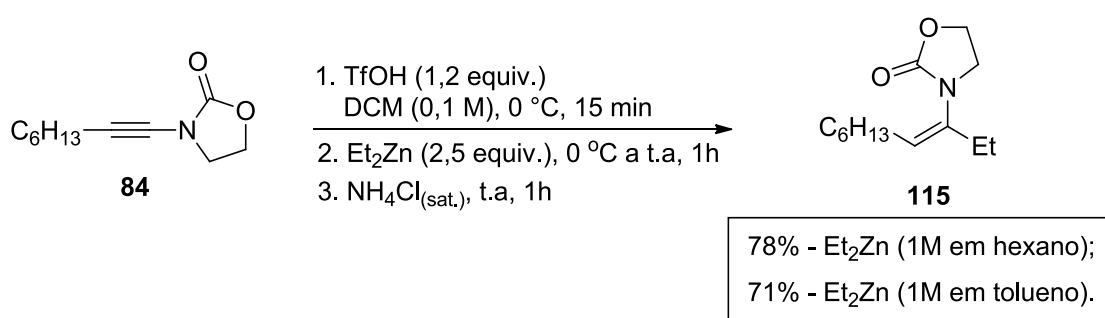
Tabela 5. Otimização da espécie organometálica.^a



Entrada	RMX	Característica da solução RMX	Resultado
1	EtMgBr	1 M em THF	29 % rend.
2	PhMgBr	1 M em THF	Decomposição
3	BnMgCl	1 M em THF	Decomposição
4	Et ₂ AlI	1,1 M em tolueno	Hidrólise
5	CH ₃ (CH ₂) ₄ ZnBr	0,5 M em THF	15 % rend.
6	Et₂Zn	1 M em hexano	66 % rend.
7	PhCH ₂ CH ₂ ZnCl	0,5 M em THF	Hidrólise
8	EtZnBr·MgCl ₂ ·LiCl	0,5 M em THF	Hidrólise
9	EtZnBr·LiCl	0,5 M em THF	Hidrólise
10	PhZnEt	1 M em tolueno	46 % rend. ^b

^a Reação realizada na escala de 0,2 mmol de **84**. ^b Rendimento de 91% (45% adição de etila, 46% adição de Ph).

Compostos organometálicos de alumínio (solução 1,1 M em tolueno), entrada 4, e zinco do tipo RZnX (X = halogênio; entradas 5, 7, 8 e 9 – solução 0,5 M em THF) também não levaram a formação do produto de interesse. No entanto, quando dietilzinco (solução 1 M em hexano) foi utilizado na reação (entrada 6), o produto de interesse foi obtido com rendimento de 66%, sendo este o melhor resultado obtido para a síntese de enamidas, visto que quando utilizou-se o reagente misto de zinco - PhZnEt, formado mediante uma reação de troca boro-zinco entre dietilzinco e ácido fenilborônico,⁶¹ foi observada a formação do produto em um rendimento de 91%, mas sem seletividade na transferência entre os grupos alquila (45%) e fenila (46%). É importante ressaltar que Et₂Zn, solução 1 M em tolueno, foi utilizado em estudos posteriores na reação com os íons cetenímínio levando a formação das enamidas correspondentes em rendimentos levemente inferiores quando comparados ao uso de Et₂Zn em solução 1 M em hexano (Esquema 30).



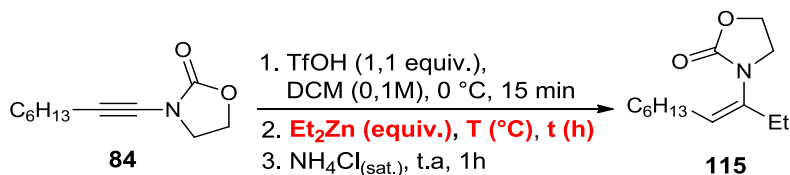
Esquema 30. Síntese de enamidas utilizando Et₂Zn.

Posteriormente, foram otimizadas as condições reacionais da etapa 2. Nesse estudo avaliou-se a quantidade de dietilzinco, a temperatura e o tempo reacional (Tabela 6). Inicialmente foi analisada a estequiometria ideal do reagente organometálico a ser adicionado na reação (entradas 1-4), na qual observou-se que melhores resultados foram obtidos ao utilizar 2,5 equiv. de Et₂Zn, que conduziu a formação de **115** em 68% de rendimento (entrada 3). Após, a temperatura reacional foi estudada (entradas 5-8) e a condição que forneceu o melhor resultado foi a adição do reagente de zinco a 0 °C, com a reação mantida sob agitação à temperatura ambiente (entrada 5, 75% de rendimento). Tentativas de adição a menores temperaturas (entradas 6 e 8)

⁶¹ (a) Carlos, A. M. M.; Stieler, R.; Lüdtke, D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 283. (b) Martins, B. S.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3334.

não conduziram a maiores rendimentos e também não observou-se um melhor resultado quando toda a reação foi realizada a 0 °C (entrada 7). Em relação ao tempo reacional, foi observado que 1 hora de reação fornece o mesmo rendimento do que quando a mesma é mantida por 3 horas (entrada 5 x 10). No entanto, menores tempos reacionais, de 30 minutos, forneceram rendimentos inferiores (entrada 9).

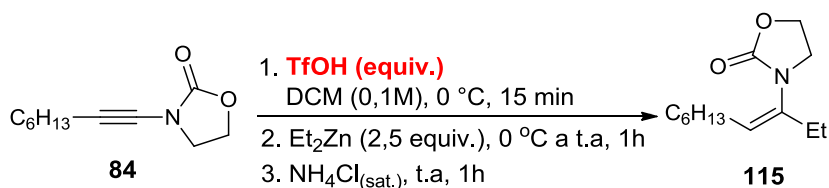
Tabela 6. Otimização das condições da etapa 2.^a



Entrada	Et ₂ Zn (equiv.)	T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b
1	1,2	25	3	40
2	2,0	25	3	60
3	2,5	25	3	68
4	3,0	25	3	56
5	2,5	0 a 25	3	75
6	2,5	-15 a 25	3	69
7	2,5	0	3	59
8	2,5	-35 a 25	3	62
9	2,5	0 a 25	0,5	58
10	2,5	0 a 25	1	75

^a Reação realizada na escala de 0,2 mmol de **84**. ^b Os rendimentos foram determinados por RMN ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno. ^c Utilização de Et₂Zn 1M em hexano.

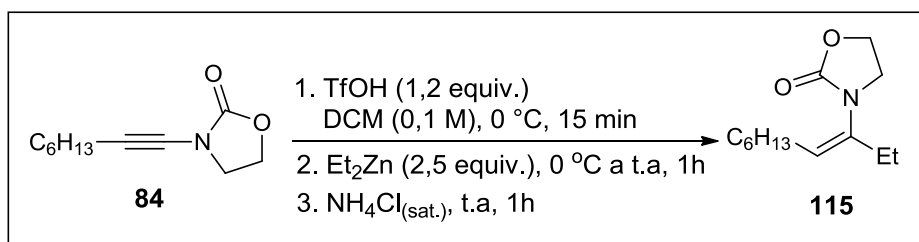
Por fim, a quantidade ideal de ácido tríflico também foi avaliada (Tabela 7), e após testar quantidades que variaram entre 1,1 a 1,5 equivalentes (entradas 1-5), foi observado um leve aumento no rendimento quando 1,2 equiv. de TfOH foi utilizado (entrada 2). Maiores quantidades de ácido tríflico (entrada 6, 2,0 equiv.) levaram a decomposição do material de partida.

Tabela 7. Otimização da quantidade de ácido trifílico.^a

Entrada	TfOH (equiv.)	Rend. (%) ^b
1	1,1	75
2	1,2	78
3	1,3	74
4	1,4	75
5	1,5	75
6	2,0	0

^a Reação realizada na escala de 0,2 mmol de **84**. ^b Os rendimentos foram determinados por RMN ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno. ^c Utilização de Et₂Zn 1M em hexano.

Após este extenso estudo de otimização, no qual mais de 50 condições reacionais foram avaliadas, fixou-se como condições de reação para a avaliação do escopo do método o uso de 1,2 equivalentes de TfOH, DCM (0,1 M em relação a inamida) e 15 minutos a 0 °C na etapa de geração do intermediário reativo. Na segunda etapa foi empregado 2,5 equiv. de Et₂Zn (1 M em hexano), a adição realizada a 0 °C e a reação mantida por 1 hora na temperatura ambiente, conforme o Esquema 31.

**Esquema 31.** Condição otimizada para a síntese de enamidas.

É importante ressaltar que todo o processo de otimização reacional foi realizado por RMN ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno. Esse processo consiste em adicionar, após a etapa de extração, uma quantidade conhecida do padrão e comparar o valor da integral de um dos seus hidrogênios com um dos hidrogênios do produto. Para que esse método forneça resultados confiáveis é necessário que não haja sobreposição de

nenhum pico de qualquer outro composto presente no bruto reacional aos picos analisados. Dessa forma, foram escolhidos como hidrogênios de referência para o cálculo do rendimento, os 3 hidrogênios do anel aromático do mesitileno, que são observados como um quarteto ($J = 0,5$ Hz) em 6,81 ppm e o hidrogênio olefínico da enamida **115**, que é observado como um triplo triplete ($J = 7,1; 1,2$ Hz) em 5,35 ppm (Figura 11).

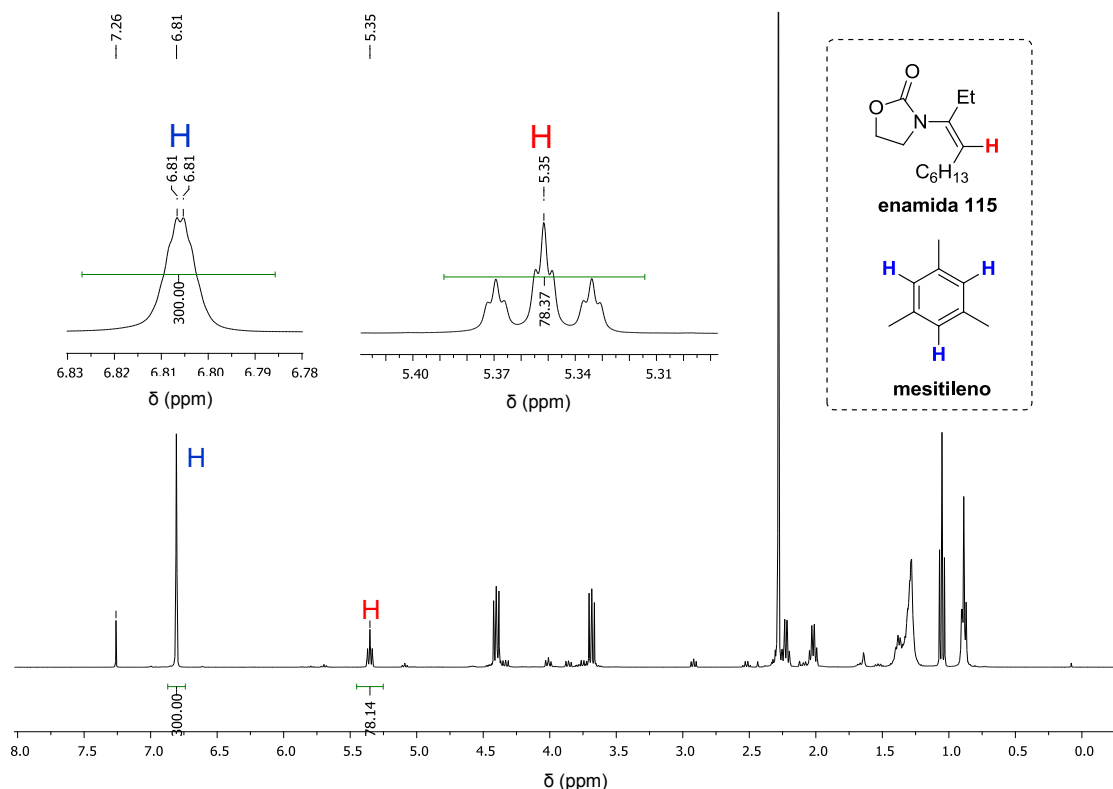
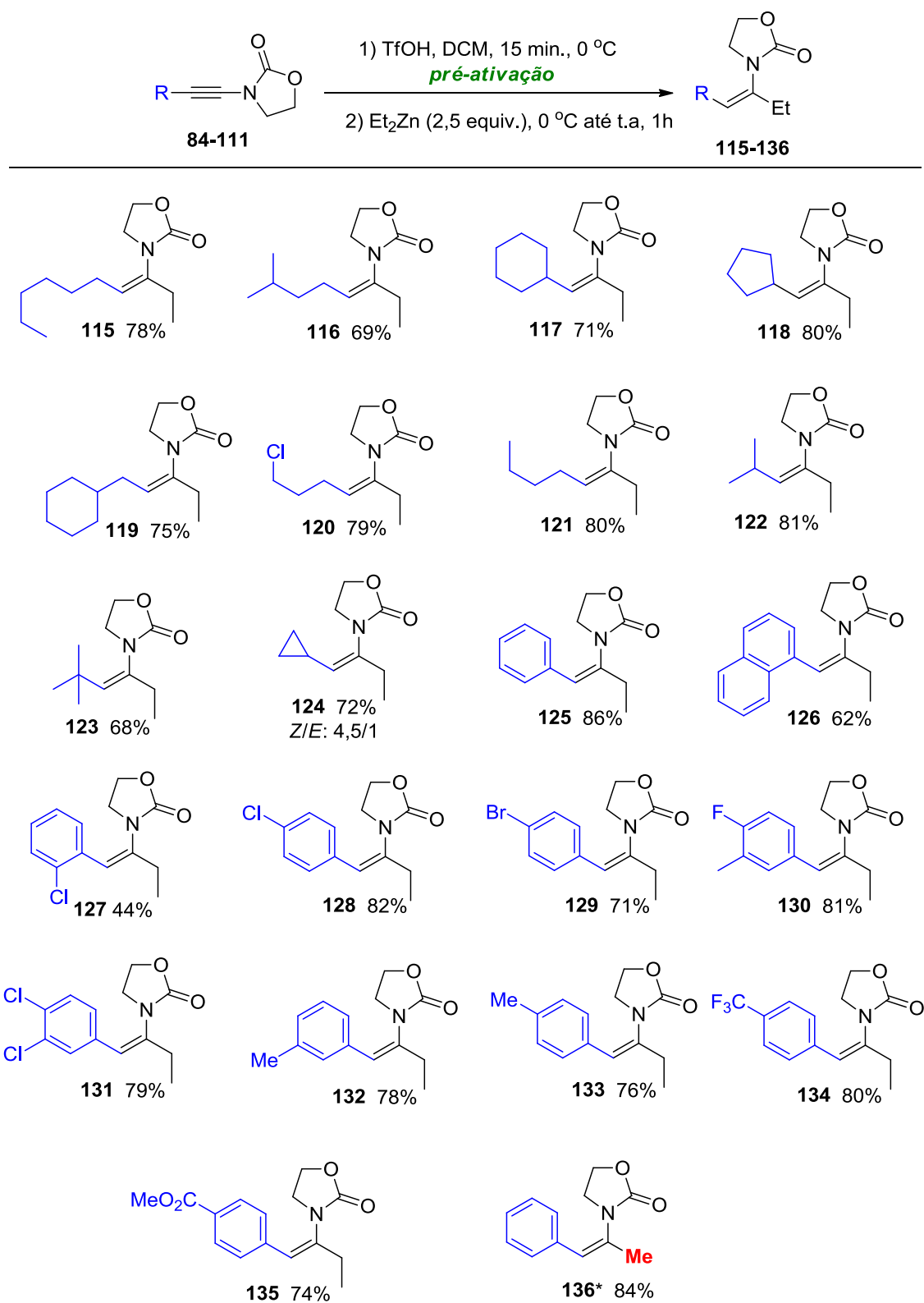


Figura 11. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do bruto reacional (0,3 mmol de **115**) com adição de 0,3 mmol de mesitileno como padrão interno.

Nessa metodologia, foi adicionada uma quantidade equimolar de mesitileno e de enamida, que é o reagente limitante da reação. Conforme pode ser visualizado no espectro acima, o pico dos hidrogênios aromáticos foi integrado para 300, uma vez que este representa 3 vezes mais hidrogênios do que o sinal comparado no produto. Dessa maneira, é possível obter a correlação direta em porcentagem para o rendimento do produto, que neste caso é de 78%, conforme mostra a Figura 11.

1.3.3 Utilização de dietilzinco para a síntese de enamidas

Após a determinação da condição de reação mais adequada para a transformação de inamidas em enamidas, foi investigado o escopo reacional mediante o estudo da abrangência do método em diversas inamidas sintetizadas (Esquema 32). Um grande número de inamidas de cadeia linear, ramificada e com cadeias cíclicas forneceram as correspondentes enamidas **115-124** em bons rendimentos. A reação apresentou tolerância a cloretos de alquila, e com isso a enamida **120** foi obtida com 79% de rendimento, como um único diastereoisômero. Inamidas aromáticas também forneceram bons resultados na formação das enamidas **125-136**. Grupos arila substituídos com grupos retiradores de elétrons (haletos **127-131**, CF_3 **134** e CO_2Me **135**) e com grupos doadores (Me **132-133**) formaram os produtos de interesse em bons rendimentos. Além disso, a enamida **136**, resultante da adição de dimetilzinco, também foi obtida em ótimo rendimento. Com exceção ao produto **124**, que apresenta um substituinte ciclopropila, todos os compostos formados apresentaram excelente diastereosseletividade (com a configuração da dupla ligação Z, em taxas maiores que 20:1). É importante ressaltar que as enamidas **121** (R = C_4H_9 , 79%) e **125** (R = Ph, 88%) foram preparadas em grande escala (> 1,0 g) sem apresentar decaimento na taxa de formação de produto.



* O composto **136** é oriundo da utilização de Me₂Zn (1M em heptano) na reação.

Esquema 32. Escopo de produtos formados na reação entre inamidas e dimetil- ou dietilzinco.

No entanto, alguns substratos não forneceram o produto de interesse (Figura 12), como no caso de inamidas que contêm metoxilas (**101** e **137**), anéis de 4 membros (**102**) e grupos tosila ligados ao átomo de nitrogênio (**139** e **140**). Além desses compostos, a inamida que apresenta na sua estrutura o grupo piridina (**138**) também não conduziu a formação da respectiva enamida, pois o átomo de nitrogênio desfavorece a formação do intermediário reativo, uma vez que reage com o ácido trifílico. Grupos nitrila (**98**) são parceiros reacionais dos sais de cetenimínio,⁶² e devido a este motivo o produto não foi obtido. Grupos Boc ligados ao átomo de nitrogênio (**141**) são removidos em meio fortemente ácido, conduzindo a reações laterais que impedem a formação do composto de interesse.

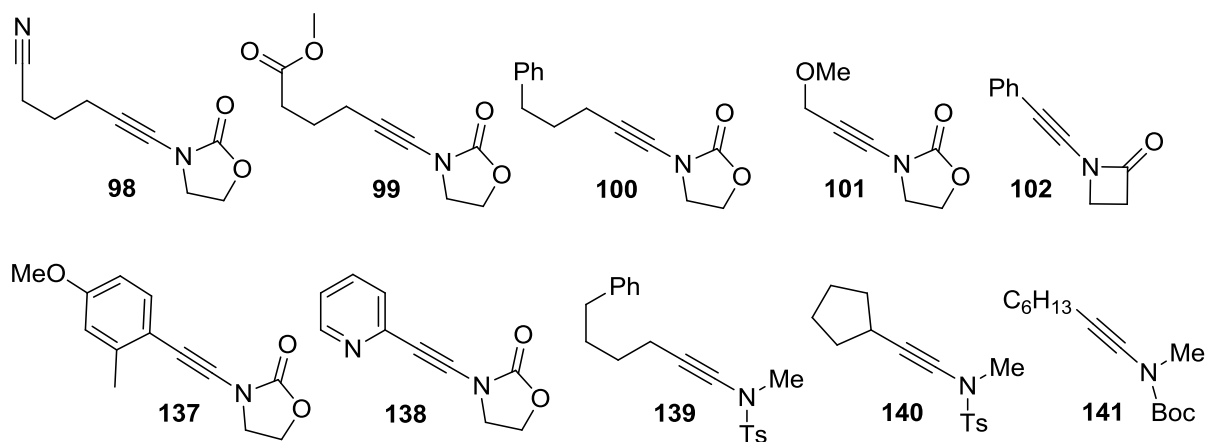
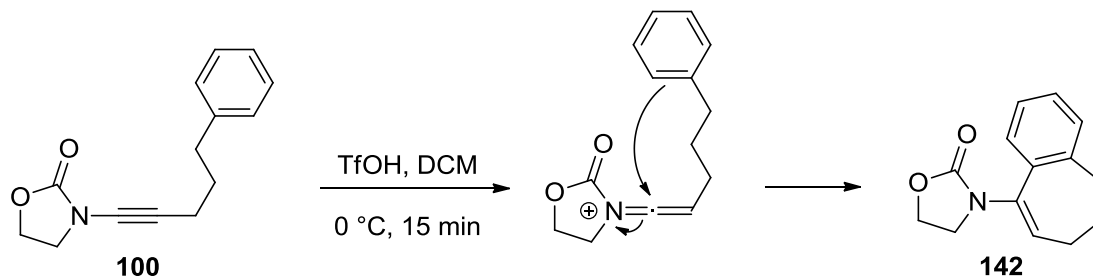


Figura 12. Substratos que não formaram produto na reação de síntese de enamidas.

A inamida **100** conduziu a formação do produto **142**, resultante do ataque nucleofílico intramolecular do anel aromático no intermediário cetenimínio formado (Esquema 33.)⁶³



Esquema 33. Reação de ciclização intramolecular da inamida **100**.

⁶² (a) Xie, L.; Niyonchon, S.; Mota, A. J.; González, L.; Maulide, N. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10914. (b) Xie, L.; Shaaban, S.; Xiangyu, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12864.

⁶³ Brutiu, B. R.; Bubeneck, W. A.; Cvetkovic, O.; Li, J.; Maulide, N. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 3.

O produto **142** teve a sua estrutura comprovada por análise de RMN ^1H , no qual o espectro está apresentado na Figura 13. Cabe destacar os sinais pertencentes ao CH_2 ligado ao anel aromático (**H3**), que é observado como um tripleto ($J = 6,8 \text{ Hz}$) com integral relativa para dois hidrogênios em 2,58 ppm, e o hidrogênio olefínico (**H6**), que se apresenta como um tripleto ($J = 7,1 \text{ Hz}$) com integral relativa para um hidrogênio em 6,16 ppm. Os sinais dos hidrogênios da oxazolidinona (**H5** e **H4**) são observados como multipletos na faixa entre 3,50 a 4,35 ppm. Na região entre 7,12 a 7,20 encontram-se os 4 hidrogênios aromáticos da molécula (**H7**). Por fim, também destacam-se os hidrogênios **H1** e **H2**, que se apresentam como um multipletto e um quinteto ($J = 7,3 \text{ Hz}$), respectivamente, com integral relativa para dois hidrogênios.

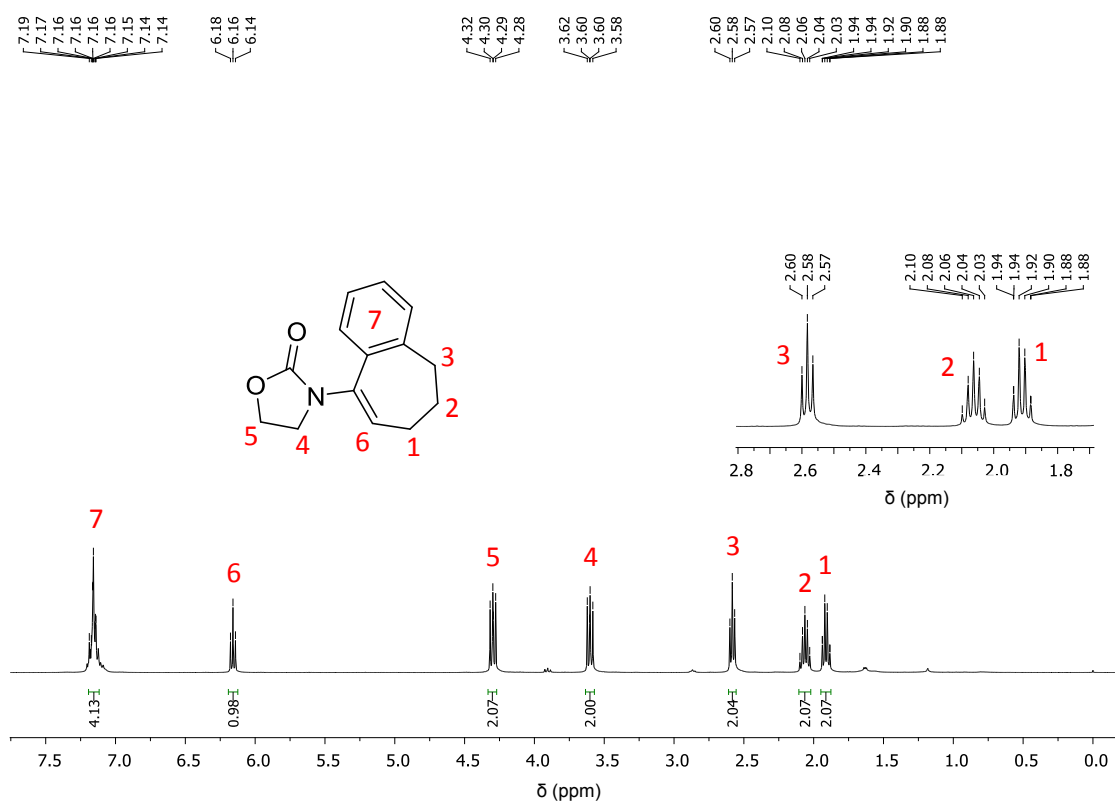
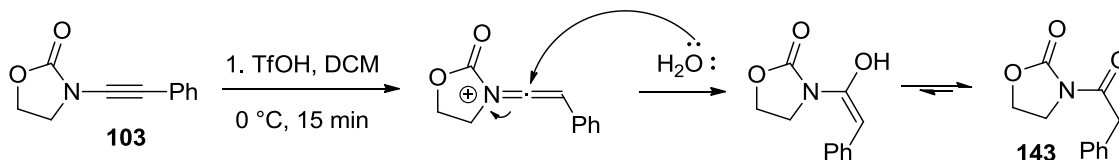


Figura 13. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz em CDCl_3 do composto **142**.

Por outro lado, a reação apresentou ineficiência quando outros reagentes dialquilzinco foram empregados, como por exemplo no uso de dicicloexilzinco (solução 0,4 M em Et_2O), dicitlopentilzinco (solução 0,4 M em Et_2O) e diisopropilzinco (1,0 M em tolueno), os quais não forneceram as enamidas correspondentes. Nesses casos, apenas o produto de hidrólise dos sais de cetenímínio foi observado.

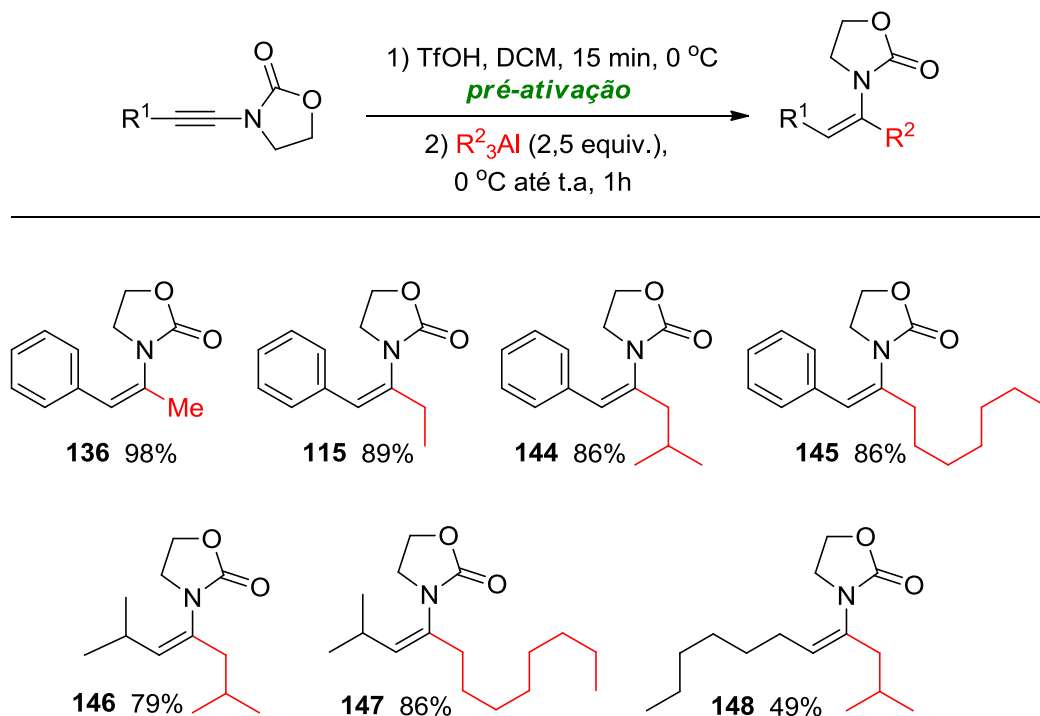
Além disso, alguns aspectos reacionais devem ser destacados. Para a obtenção dos enecarbamatos em altos rendimentos é crucial a utilização de ácido trifílico livre de água. Esse reagente é altamente higroscópico e fotossensível, e, dessa forma, deve ser armazenado a baixas temperaturas, em atmosfera inerte e protegido da luz. Caso seja utilizado um ácido de baixa qualidade, altas taxas do produto de hidrólise dos sais de cetenimínio serão obtidos na reação através do ataque nucleofílico da água (Esquema 34).



Esquema 34. Formação do produto de hidrólise **143** dos sais de cetenimínio.

1.3.4 Utilização de trialquilalumínio para a síntese de enamidas

Para evidenciar a versatilidade da metodologia desenvolvida, voltou-se a atenção para o uso de diferentes reagentes organometálicos. Após alguns testes, encontrou-se que os reagentes trialquilalumínio também são nucleófilos adequados para a transformação química desejada (Esquema 35).



Esquema 35. Escopo de produtos formados na reação entre inamidas e trialquilalumínio.

Tanto inamidas alquílicas, quanto arílicas, puderam ser aplicadas nessa reação, fornecendo as correspondentes enamidas em excelentes rendimentos, com completa regio- e estereosseletividade. Reações utilizando a inamida **103** (R = Ph) com Me₃Al, Et₃Al, *i*-Bu₃Al, e (C₈H₁₇)₃Al forneceram as enamidas **136**, **115**, **144** e **145**, respectivamente, em ótimos rendimentos. As inamidas **84** (R = C₆H₁₃) e **91** (R = *i*-Pr) também conduziram a formação dos produtos (**146**, **147** e **148**) em bons rendimentos.

A comprovação estrutural dos produtos obtidos foi realizada através de análises de RMN de ¹H e ¹³C-APT, infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. Na Figura 14 é apresentado o RMN ¹H para a enamida **125**, na qual é possível observar o pico referente ao hidrogênio olefínico (**H2**), um simpleto largo em 6,21 ppm. Os sinais dos hidrogênios da oxazolidinona (**H5** e **H6**) são observados como multipletos entre 3,35 a 4,25 ppm, e os hidrogênios do grupo etila (CH₂ - **H3** e CH₃ - **H4**) se apresentam como um quarteto de dupletos (*J* = 7,4; 1,3 Hz) em 2,47 ppm e um triplete (*J* = 7,4 Hz) em 1,06 ppm, com integral relativa para dois e três hidrogênios, respectivamente. Os cinco hidrogênios aromáticos (**H1**) são observados como multipletos na faixa de 7,12 a 7,27 ppm. A Figura 15 apresenta a análise de RMN de ¹³C-APT do composto **125**, na qual destacam-se os sinais referentes a carbonila (**C7**) em 156,6 ppm, os carbonos do grupo etila (CH₂ - **C3** em 27,0 ppm e CH₃ - **C4** em 11,8 ppm) e os carbonos da oxazolidinona (C-O - **C6** em 62,6 ppm e C-N - **C5** em 45,6 ppm). Os carbonos da função alceno (N-C - **C8** e CH - **C2**) são observados em 135,5 e em 123,8 ppm, respectivamente, e evidenciam a formação do enecarbamato **125**.

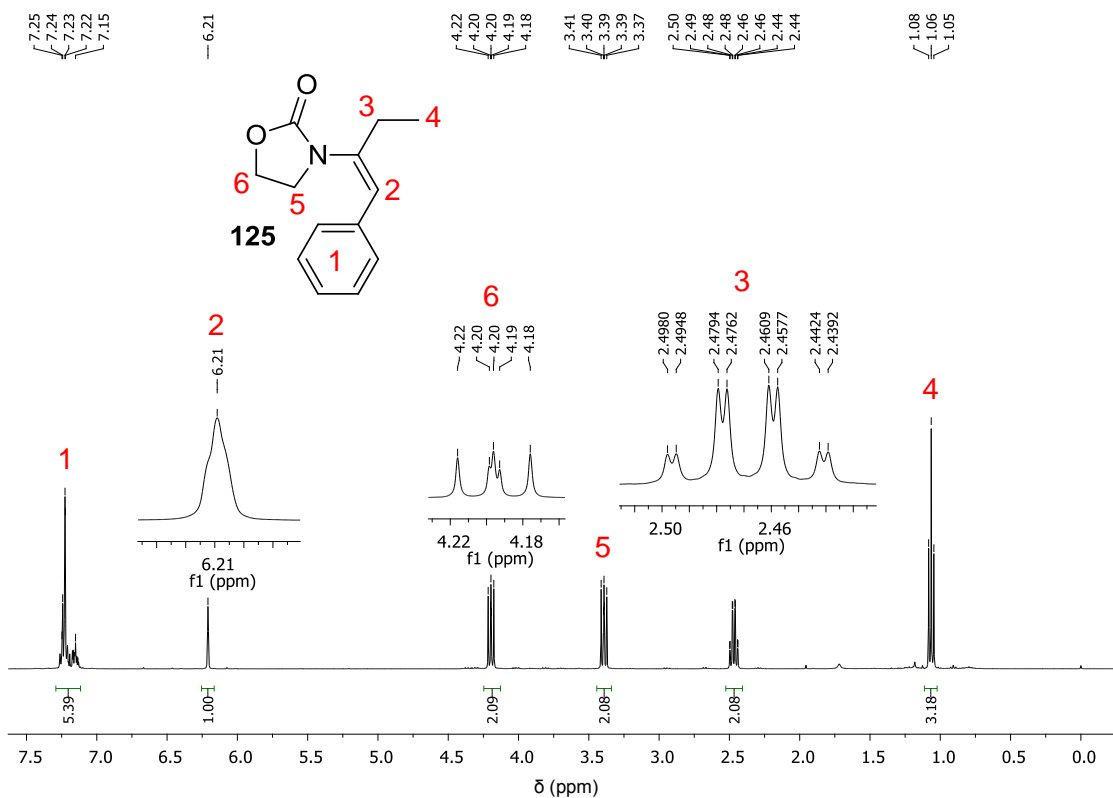


Figura 14. Espectro de RMN ¹H do composto **125** (CDCl₃, 400 MHz).

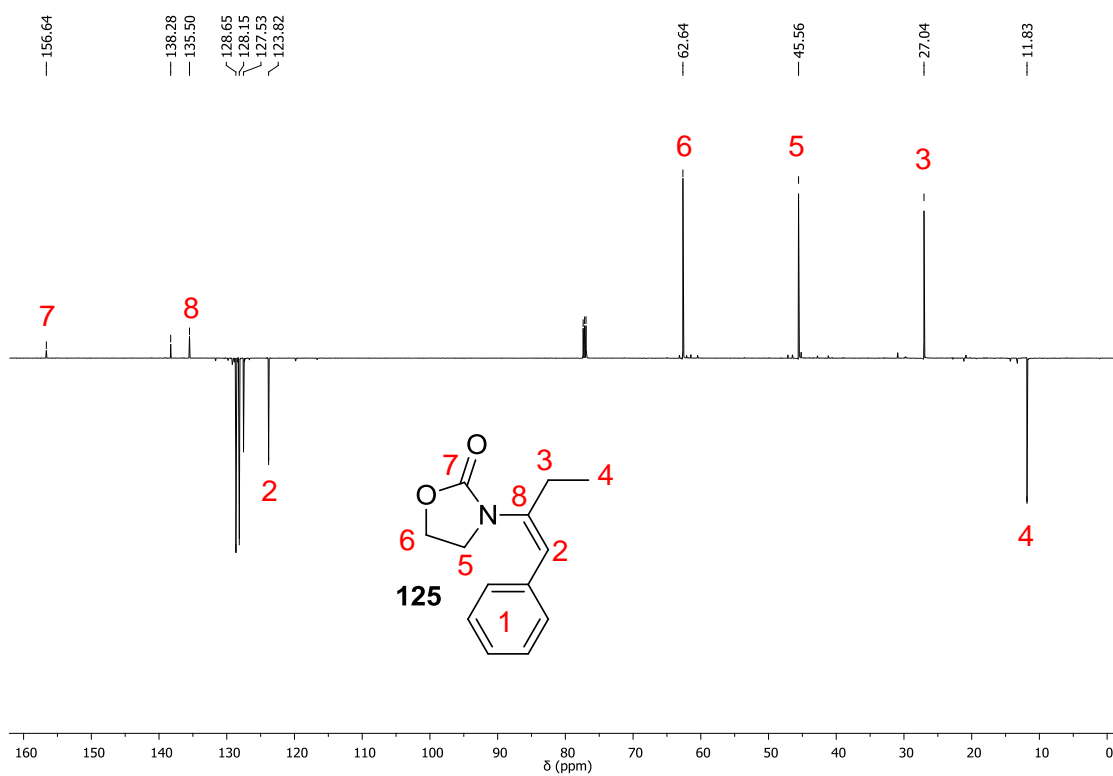


Figura 15. Espectro de RMN ¹³C-APT do composto **125** (CDCl₃, 100 MHz).

A geometria da dupla ligação foi determinada através de um experimento de RMN de NOESY. Nesse estudo foi observada a interação espacial entre o hidrogênio olefínico (H5) e os hidrogênios do grupo etila (CH₂ – H3; CH₃ – H4). Abaixo encontra-se o RMN ¹H da molécula estudada para a determinação da estereoquímica do produto (Figura 16).

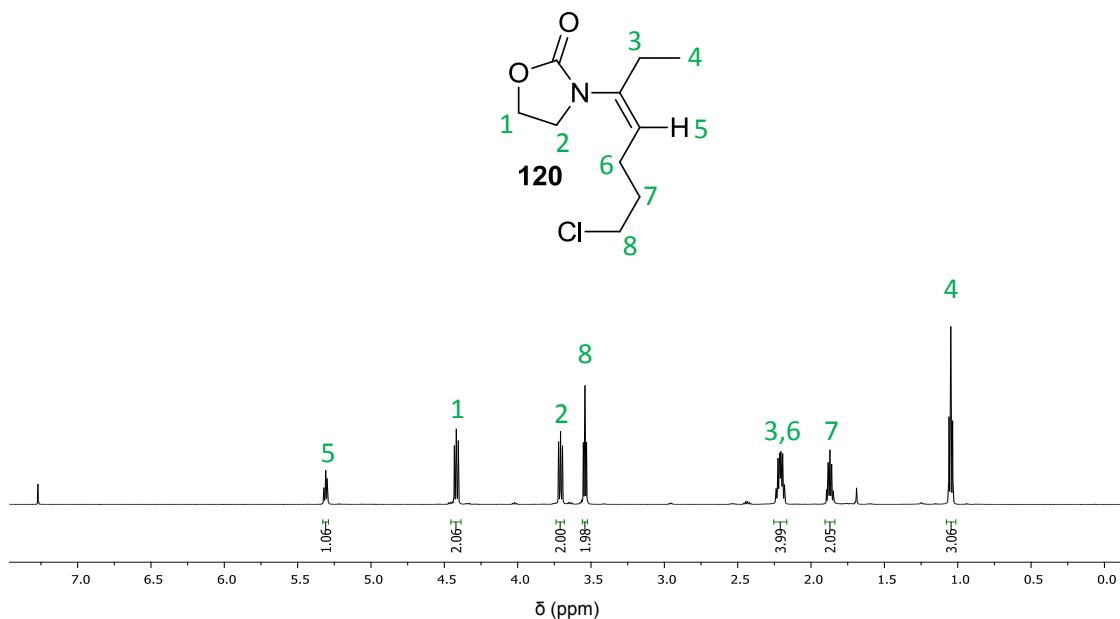


Figura 16. Espectro de RMN ¹H para o composto **120** (CDCl₃, 400 MHz).

No espectro de NOESY foi possível observar a interação entre o hidrogênio olefínico (H5) com os hidrogênios do grupo etila (H3 e H4) e também a interação dos hidrogênios vizinhos ao átomo de nitrogênio (H2) com os hidrogênios próximos a dupla ligação (H6), conforme sinalizado no espectro da Figura 17, comprovando a formação do produto com estereoquímica *Z*.

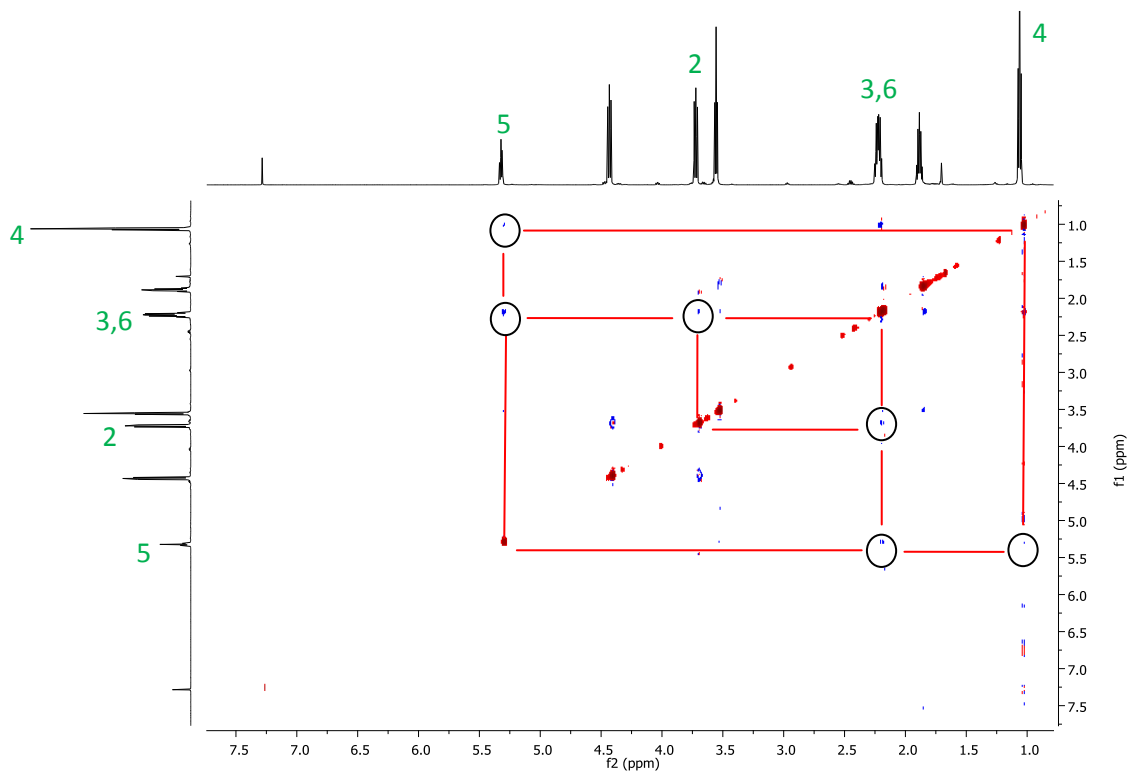


Figura 17. Experimento de RMN de NOESY do composto **120** (CDCl_3 , 400 MHz).

1.3.5 Estudos mecanísticos e origem da seletividade

Para elucidar o mecanismo pelo qual o produto foi formado nessa reação foram realizados alguns experimentos de RMN ^1H *in situ* (Figura 18). Nesse estudo TfOH foi adicionado à uma solução da enamida **103** em CD_2Cl_2 (Figura 18a). No espectro da Figura 18b foi possível observar o consumo do material de partida, que ao reagir com TfOH, leva a formação de 2 novos compostos, os intermediários vinil triflatos (**E**)-**3** e (**Z**)-**3**. A proporção entre os compostos formados foi atribuída por RMN ^{19}F (Figura 19), na qual foi observada uma proporção entre os vinil triflatos de 1,55:1,0 (**E**)-**3**:(**Z**)-**3**, sendo a estereoquímica do intermediário majoritário determinada por RMN de NOESY.

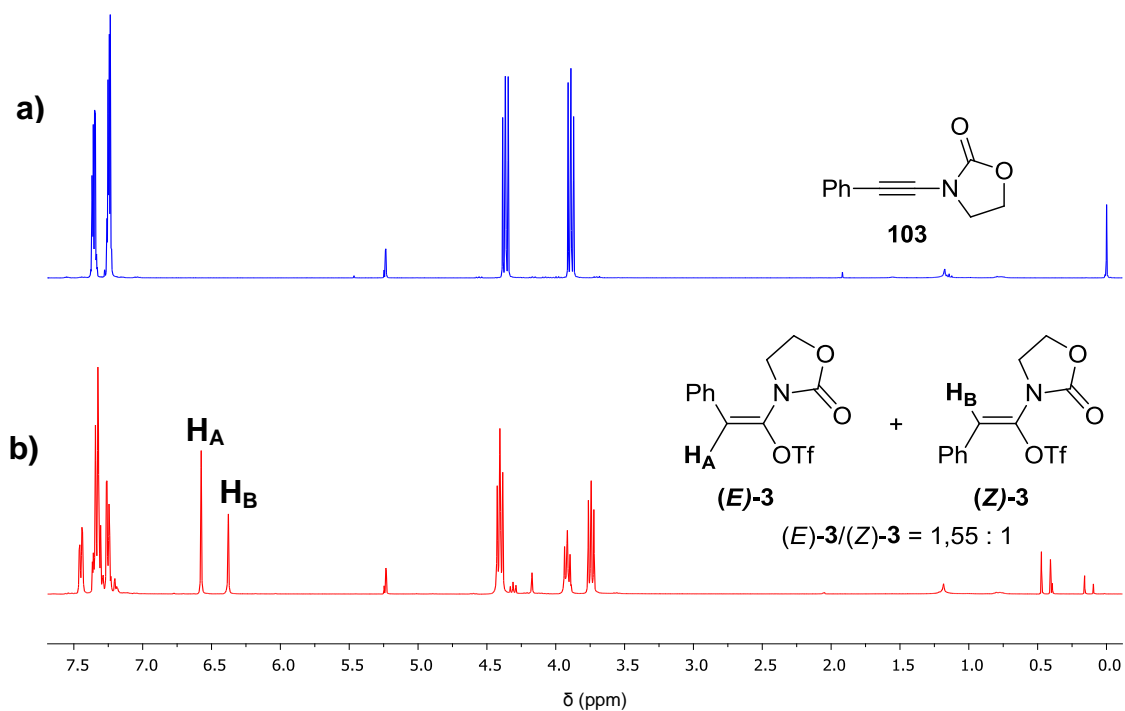


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): **a)** inamida **103**, e **b)** vinil triflatos **(E)-3** e **(Z)-3**, obtidos 15 min após a adição de TfOH. Determinação de H_A e H_B foi feita baseada no experimento de NOESY.

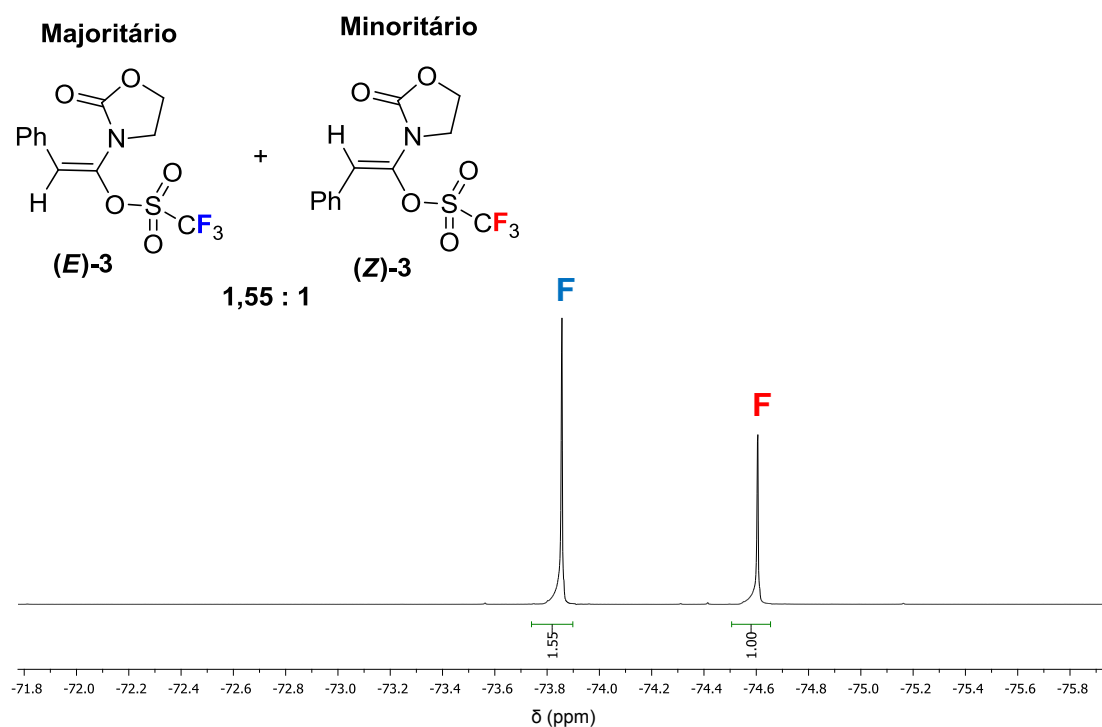
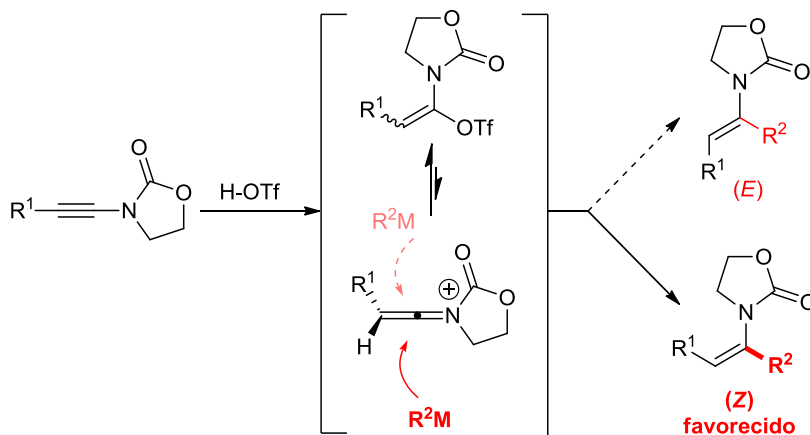


Figura 19. Espectro de RMN ^{19}F dos intermediários **(E)-3** e **(Z)-3** (CD_2Cl_2 , 376 MHz).

É importante ressaltar que os enecarbamatos são formados de maneira estereosseletiva, com altas taxas de formação do produto com configuração *Z* da dupla ligação. Dessa forma, uma vez que os intermediários diastereoisoméricos são formados com baixa estereosseletividade, e os produtos *Z* são formados majoritariamente, observa-se que a formação dos intermediários não reflete na estereosseletividade do produto final, obtido após a adição do reagente organometálico. Devido a isso, acredita-se que a alta estereosseletividade observada foi resultado de um processo estereoconvergente, no qual ambos os compostos (**E**-3 e **Z**-3) convergem para o mesmo intermediário cetenimínio, que foi atacado pelo nucleófilo na face espacialmente menos impedida do íon cetenimínio, levando à enamida *Z* como o produto majoritário da reação, conforme mostrado no Esquema 36. Esses resultados fornecem uma evidência definitiva do envolvimento de intermediários cetenimínio no curso da reação.

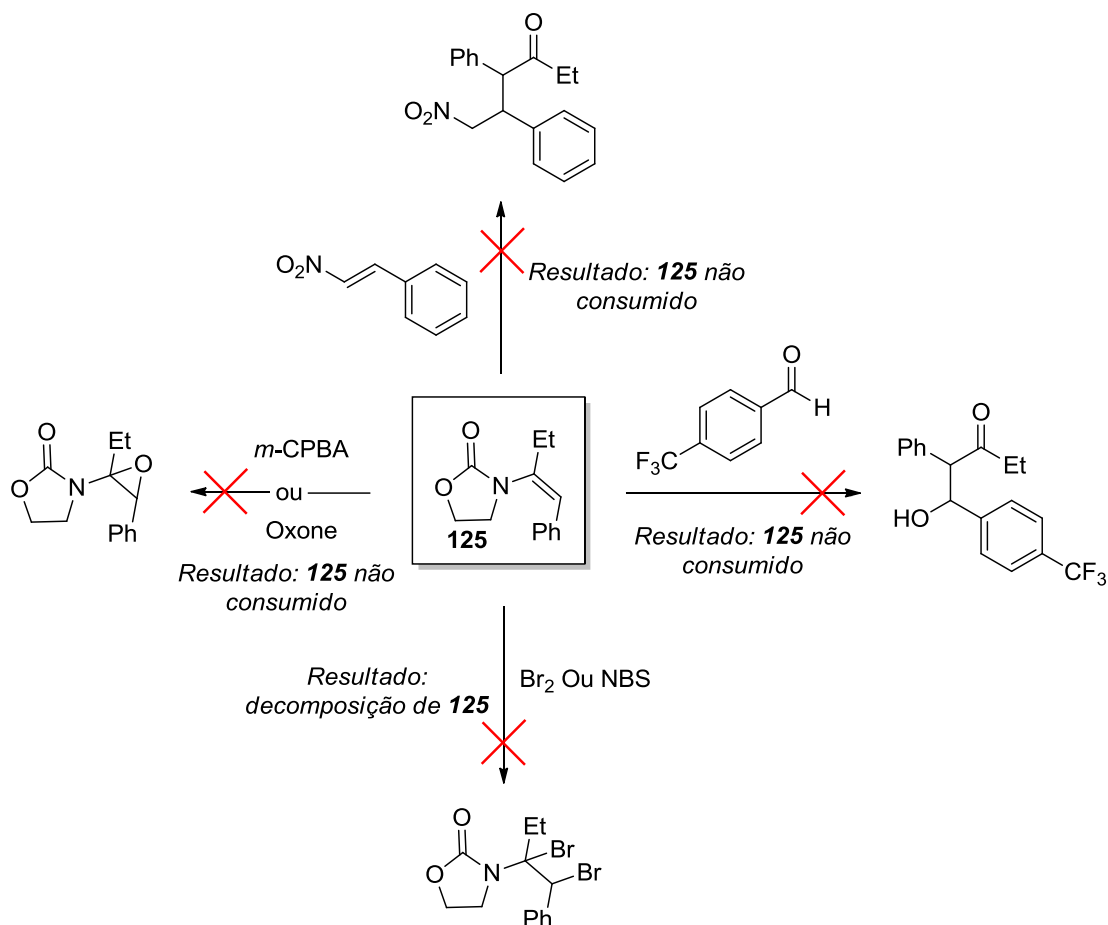


Esquema 36. Origem da estereosseletividade.

1.3.6 Reações de derivatização das enamidas sintetizadas

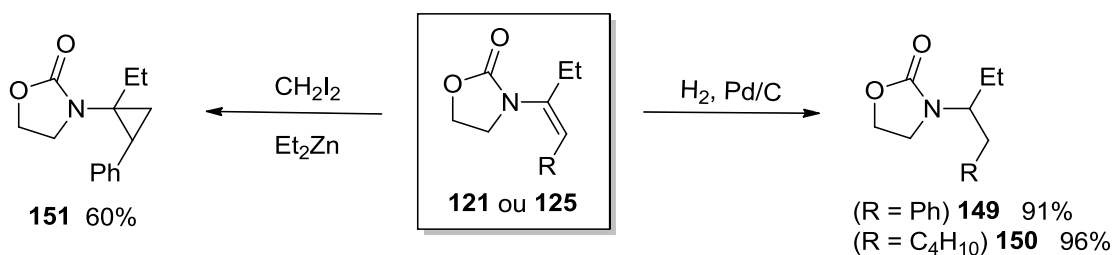
Para evidenciar a utilidade sintética do método desenvolvido, foram estudadas reações de derivatização das enamidas sintetizadas. Diversas reações foram testadas, como reações de epoxidação, reações de adição nucleofílica em aldeídos, halogenações com NBS e bromo molecular e adições de Michael. No entanto, em nenhuma das condições utilizadas foi observada a formação do produto de interesse, sendo que nas reações de epoxidação, adição nucleofílica a aldeídos e adições de Michael não houve o consumo da

enamida **125**, já nas reações de halogenação ocorreu a decomposição do aterial de partida (Esquema 37).



Esquema 37. Reações de derivatização da enamida **125**.

Porém, quando reações de ciclopropanação e hidrogenação foram realizadas, as enamidas **125** e **121** foram convertidas nos respectivos produtos (Esquema 38). A reação de hidrogenação foi realizada utilizando Pd/C, em acetato de etila, e formou os compostos **149** e **150** em ótimos rendimentos de 91% e 96%, respectivamente, após 16h de reação. A reação de ciclopropanação de Simmons-Smith da enamida **125**, realizada na presença de CH_2I_2 e Et_2Zn , levou a formação do composto **151** em 60% de rendimento.



Esquema 38. Derivatização das enamidas sintetizadas.

1.4 Considerações Finais

Neste trabalho, uma série de 28 inamidas foi sintetizada em rendimentos moderados a bons, sendo 2 destes compostos inéditos na literatura. Essas moléculas foram utilizadas como materiais de partida na síntese regio- e estereosseletiva de enamidas α,β -dissubstituídas. A metodologia desenvolvida envolve a pré-ativação de inamidas com TfOH, no qual foi gerado um intermediário cetenimínio, que reage com espécies organometálicas do tipo dialquilzinco ou trialkilalumínio para a formação dos produtos. Dessa forma, foram sintetizados 27 exemplos de enamidas α,β -dissubstituídas em bons rendimentos e excelente diastereosseletividade. Com exceção ao produto **124**, que apresenta um substituinte ciclopropila, todos os compostos formados apresentaram excelente diastereosseletividade (com a configuração da dupla ligação *Z*, em taxas maiores que 20:1). Por fim, com o objetivo de elucidar o mecanismo e a origem da seletividade da reação desenvolvida, foram feitos estudos de RMN de ^1H e ^{19}F , no qual foi observada a formação de dois diferentes intermediários de reação após a adição de ácido trifílico nas inamidas. Como os enecarbamatos foram formados de maneira estereosseletiva, acredita-se que a alta estereosseletividade observada foi resultado de um processo estereoconvergente, no qual ambos os compostos vinil triflatos (**E**-3 e **Z**-3) convergem para o mesmo intermediário, que foi atacado pelo nucleófilo na face menos espacialmente impedida do íon cetenimínio, formando a enamida *Z* como o produto majoritário da reação.

Publicação: É importante ressaltar que o trabalho descrito nesta tese foi publicado na revista *Angewandte Chemie International Edition* e pode ser acessado pela referência: “Ynamide Preactivation Allows a Regio- and Stereoselective Synthesis of α,β -disubstituted Enamides” Baldassari, L. L.; De la Torre, A.; Li, J.; Lüdtkke, D. S.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15723.

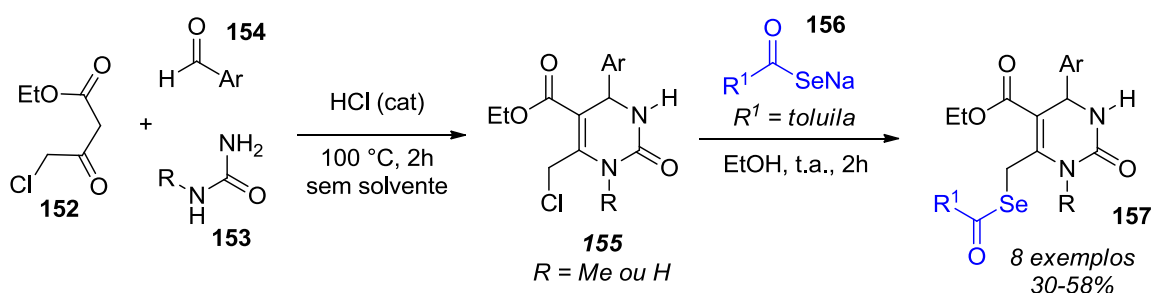
Capítulo 2 – Síntese de Selenoésteres

2.1 Revisão da Literatura

2.1.1 Importância de Selenoésteres

Selenoésteres são importantes moléculas que apresentam diversas aplicações em muitas áreas, tais como no estudo de compostos com atividade biológica, utilização na área de materiais e em química orgânica para a síntese de moléculas mais complexas.

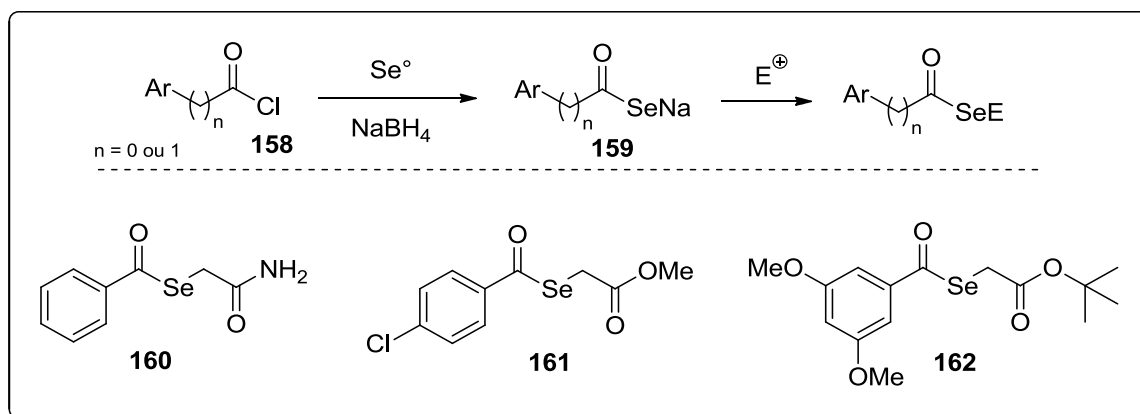
Uma das aplicações de maior relevância dos selenoésteres está no estudo dessa classe de moléculas na área biológica, em compostos que apresentam atividade biológica. Em 2016, Braga⁶⁴ e colaboradores desenvolveram uma rota para a síntese de selenoésteres derivados de diidropirimidinonas, os quais tiveram a sua atividade para o tratamento da doença de Alzheimer avaliada. Para isso, foi estudado o potencial antioxidante e a capacidade em inibir a enzima acetilcolinesterase, sendo observado um elevado potencial na utilização desses compostos em ambas as análises. Por isso, uma série desses compostos foi sintetizada através de curta rota sintética, de duas etapas, na qual a primeira envolve a formação do intermediário **155**, através de uma reação tricomponente de Biginelli entre aldeídos aromáticos, ureias e 4-cloroacetoacetato. Após, a espécie formada reage com o selenocarboxilato **156**, formando as diidropirimidinonas de interesse em rendimentos moderados (Esquema 39).



Esquema 39. Síntese de selenoésteres derivados de diidropirimidinonas.

⁶⁴ Barbosa, F. A. R.; Canto, R. F. S.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5762.

Selenoésteres também foram avaliados frente a inúmeras outras doenças, tais como câncer de mama e próstata,⁶⁵ atividade antibacteriana⁶⁶ e como intermediários avançados para a síntese de compostos que apresentam atividade no tratamento da malária⁶⁷ e diabetes.⁶⁸ Uma destacada aplicação foi publicada por Sanmartín,⁶⁹ que investigou o uso de selenoésteres no tratamento do câncer de próstata e de uma linha de células tumorais, no qual algumas moléculas apresentaram atividades comparadas a compostos que são comercialmente disponíveis. Os produtos foram sintetizados a partir da reação entre cloretos ácidos e selênio elementar, gerando o selenocarboxilato **159**, que reage com diferentes eletrófilos para a formação das moléculas alvo (Esquema 40).



Esquema 40. Síntese de selenoésteres descrita por Sanmartín.

Outra utilização na qual os selenoésteres podem ser empregados está relacionada à química de polímeros. Conforme estudado por Du Prez,⁷⁰ γ -butilselenolactonas podem ser usadas na iniciação de reações de polimerização com aminas, que promovem a abertura do anel e consequente formação dos respectivos selenóis, os quais são oxidados na presença de oxigênio para a formação de disselenetos, obtendo-se mediante esse protocolo polímeros de diversas arquiteturas (Esquema 41).

⁶⁵ Angeli, A.; Trallori, E.; Carta, F.; Manneli, L. Di C.; Ghelardini, C.; Supuran, C. T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 947.

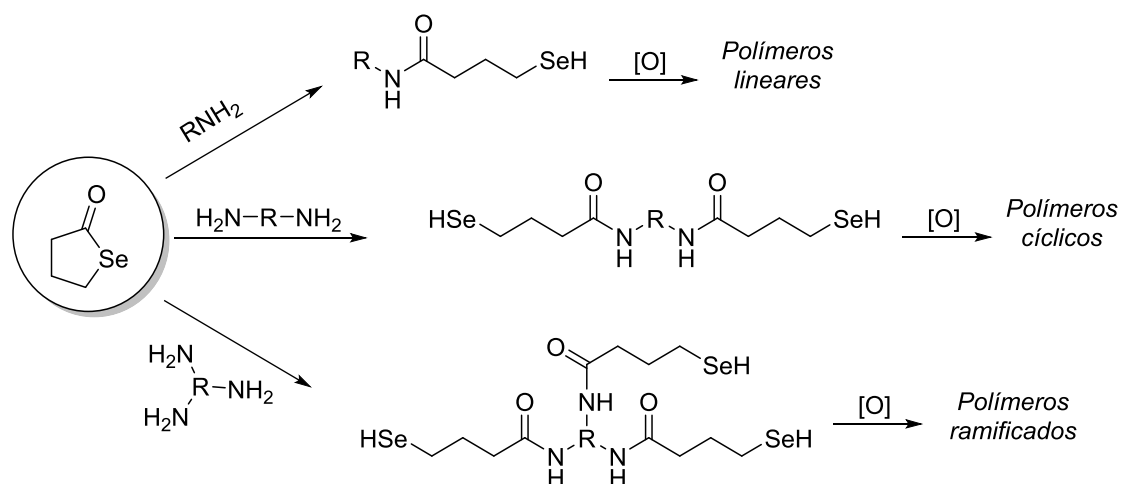
⁶⁶ Radhakrishna, P. M.; Sharadamma, K. C.; Vagdevi, H. M.; Abhilekha, P. M.; Mubeen, S. R.; Nischal, K. *Int. J. Chem.* **2010**, *2*, 149.

⁶⁷ Abdo, M.; Zhang, Y.; Schramm, V. L.; Knapp, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2982.

⁶⁸ Tjin, C. C.; Otley, K. D.; Baguley, T. D.; Kurup, P.; Xu, J.; Nairn, A. C.; Lombroso, P. J.; Ellman, J. A. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1322.

⁶⁹ Álvarez, E. -D.; Plano, D.; Font, M.; Calvo, A.; Prior, C.; Jacob, C.; Palop, J. A.; Sanmartín, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 153.

⁷⁰ Pan, X.; Driessen, F.; Zhu, X.; Prez, F. E. *ACS Macro Lett.* **2017**, *6*, 89.



Esquema 41. Síntese de polímeros a partir da γ -butil-selenolactona.

Demais utilizações estão relacionadas ao potencial uso como materiais semicondutores⁷¹ e na área de eletroquímica.⁷² Além disso, o desenvolvimento de selenoésteres com características de cristal líquido também é relatado na literatura. Neste caso, Schneider⁷³ descreveu a síntese dos cristais líquidos fluorescentes **163** e **164**, sendo as propriedades termotrópicas analisadas por DSC e difração de raios-X. Os compostos sintetizados estão apresentados na Figura 20.

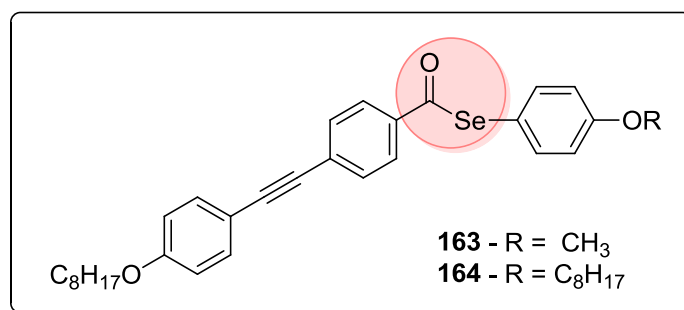


Figura 20. Selenoésteres com característica de cristal líquido.

A principal aplicação de selenoésteres está inserida no contexto da síntese orgânica, uma vez que é reconhecido o potencial dessa classe de compostos como blocos de construção. De fato, na literatura encontram-se diversas transformações químicas envolvendo esse grupo funcional, tais como

⁷¹ Turner, D. L.; Stone, K. H.; Stephens, P. W.; Vaid, T. P. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 5070.

⁷² Taher, D.; Awwadi, F. F.; Pfaff, U.; Speck, J. M.; Ruffer, T.; Lang, H. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 736, 9.

⁷³ Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *J. Mat. Chem.* **2010**, 20, 715.

reações aldólicas assimétricas,⁷⁴ Diels-Alder,⁷⁵ síntese de heterociclos,⁷⁶ formação de disselenetos⁷⁷ e selenetos,⁷⁸ reações com diazometano,⁷⁹ hidrólise para formação de ácidos carboxílicos,⁸⁰ transferência de grupos acila,⁸¹ e como intermediários chave para a incorporação do aminoácido selenocisteína (e outros seleno aminoácidos) em peptídeos, através do método da ligação química nativa.⁸²

Dentre todas as aplicações, uma das que mais se destaca é a utilização de selenoésteres como fontes de radical acila.⁸³ Um exemplo dessa estratégia é a utilização do selenoester **165** na síntese da Calotrixina B, molécula derivada de produtos naturais que apresenta atividade no combate ao câncer e a malária, cuja geração de um radical acila é a etapa chave para a formação do produto (Esquema 42).⁸⁴ Neste trabalho, AIBN (Azobisisobutironitrila) e TTMSS (trimetilsililsilano) foram utilizados para a formação do radical no carbono carbonílico, condição que é normalmente empregada para a geração de radicais acila em selenoésteres.⁸³

⁷⁴ Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1019.

⁷⁵ (a) Jung, M. E.; Roberts, C. A.; Perez, F.; Pham, H. V.; Zou, L.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 32. (b) Byeon, C. -H.; Chen, C. -Y.; Ellis, D. A.; Hart, D. J.; Li, J. *Synlett* **1998**, 596. (c) Jung, M. E.; Perez, F.; Regan, C. F.; Yi, S. W.; Perron, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2060.

⁷⁶ (a) Yamazaki, S.; Kohgami, K.; Okazaki, M.; Yamabe, S.; Arai, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 240. (b) Koketsu, M.; Miyajima, Y.; Ishihara, H. *Chem. Lett.* **1998**, 645.

⁷⁷ (a) Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4577. (b) Movassagh, B. Moradi, M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2010**, *185*, 154.

⁷⁸ Wenkert, E.; Chianelli, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 627.

⁷⁹ (a) Back, T. G.; Kerr, R. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4759. (b) Back, T. G.; Kerr, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3241.

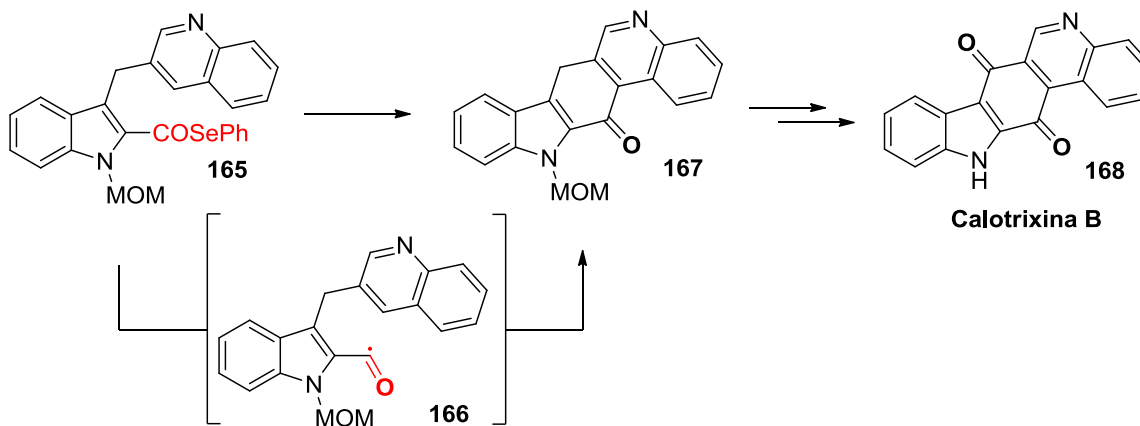
⁸⁰ Dabdoub, M. J.; Viana, L. H. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1619.

⁸¹ (a) Kozikowski, A. P.; Ames, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 860. (b) Kozikowski, A. P.; Ames, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2735. (c) Svirividov, A. F.; Ermolenko, M. S.; Yashunsky, D. V.; Kochetkov, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4355.

⁸² (a) Mcgrath, N. A.; Raines, R. T. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 752. (b) Hondal, R. J.; Nilsson, B. L.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5140. (c) Gielselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1331. (d) Townsend, S. D.; Tan, Z.; Dong, S.; Shang, S.; Brailsford, J. A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3912.

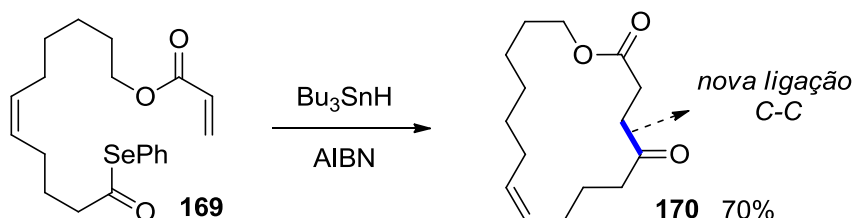
⁸³ (a) Schwartz, C. E.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9272. (b) Boger D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1779. (c) Crich, D.; Eustace, K. A.; Fortt, S. M.; Ritchie, T. j. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2135. (d) Pfenninger, J.; Heuberger, C.; Graf, W. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2328.

⁸⁴ Bennasar, M. -L.; Roca, T.; Ferrando, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 561.



Esquema 42. Formação da Calotrixina B.

O uso de radicais acila provenientes de selenoésteres também é uma atraente ferramenta para a formação de macrociclos. Boger⁸⁵ desenvolveu um método de ciclização intramolecular envolvendo a formação de novas ligações carbono-carbono entre o grupo funcional alceno e radicais acila, no qual anéis de até 16 membros foram formados em bons rendimentos, mediante o uso de AIBN como iniciador radicalar (Esquema 43).



Esquema 43. Formação de macrociclos.

Também se ressalta a utilização de selenoésteres em reações de carbosselenação⁸⁶ e selenocarbonilação,⁸⁷ nas quais são formados compostos que apresentam novas ligações carbono-selênio e carbono-carbono. Nesse contexto, destacam-se os resultados obtidos para a *orto*-acilação/*l*psoselenação de iodoarenos, promovida por cloreto de paládio e norborneno.⁸⁸ A reação combina uma ativação C-H seletiva na posição *orto* com uma reação

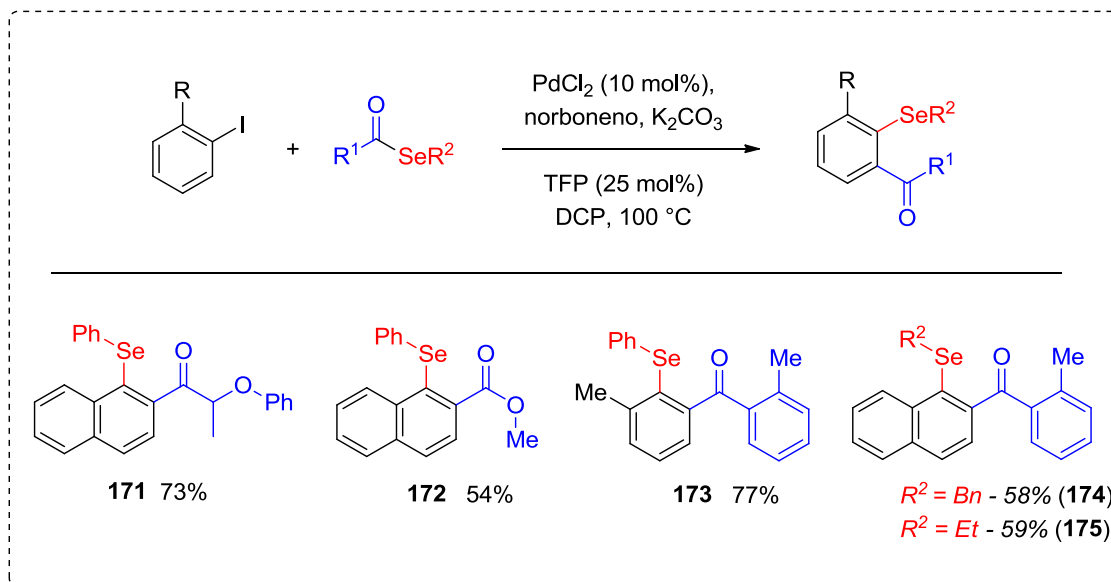
⁸⁵ Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4008.

⁸⁶ Hirai, T.; Kuniyasu, H.; Kato, T.; Kurata, Y.; Kambe, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3871.

⁸⁷ (a) Toyofuku, M.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9706. (b) Zhao, C. -Q.; Huang, X.; Meng, J. -B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1933. (c) Toyofuku, M.; Murase, E.; Fujihara, S.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3957.

⁸⁸ Fan, X.; Gu, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1187.

sequencial de formação de complexos de selênio. A ligação C(O)-Se é clivada, dando origem a diversos compostos aromáticos funcionalizados, em rendimentos moderados e com alta tolerância a grupos funcionais. O Esquema 44 mostra alguns dos compostos sintetizados.

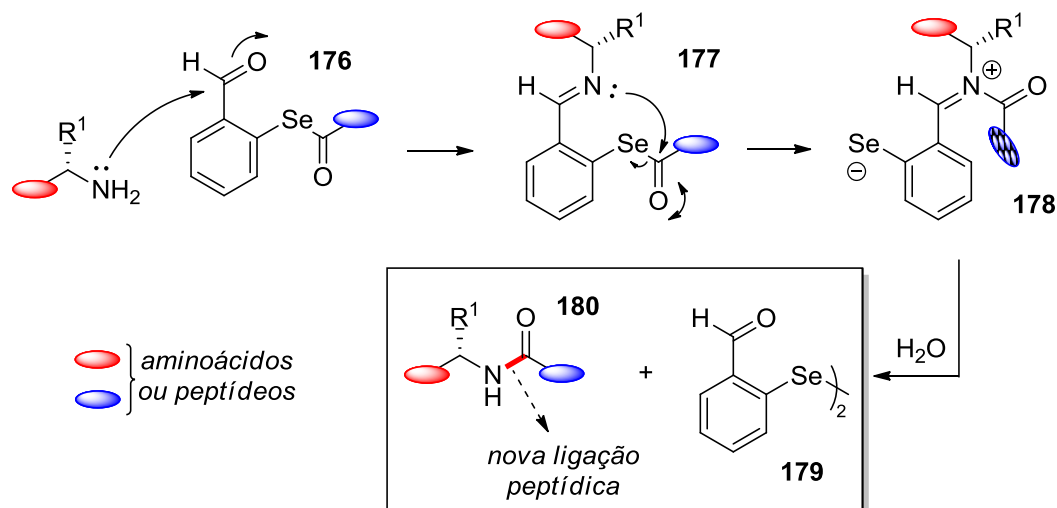


Esquema 44. Funcionalização de iodoarenos.

Por fim, é importante evidenciar o método que permite a formação de novas ligações peptídicas. Esse processo é conhecido como formação da ligação química nativa,⁸⁹ e é uma excelente alternativa para a síntese de proteínas. Arora⁹⁰ descreveu a formação de novas ligações amida mediante o uso de aminas e *o*-benzaldeído selenoésteres, na qual ambas as classes apresentam em sua estrutura aminiácidos ou peptídeos. A reação ocorre inicialmente pelo ataque nucleofílico do nitrogênio no aldeído, conduzindo a formação da imina **177**, na qual o nitrogênio promove uma substituição nucleofílica a carbonila do selenoester, formando o íon imínio **178**, que é hidrolisado para a formação dos peptídeos. O Esquema 45 mostra o mecanismo para a formação dos produtos.

⁸⁹ Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Lewis, I. C.; Kent, S. B. H. *Science* **1994**, 266, 776.

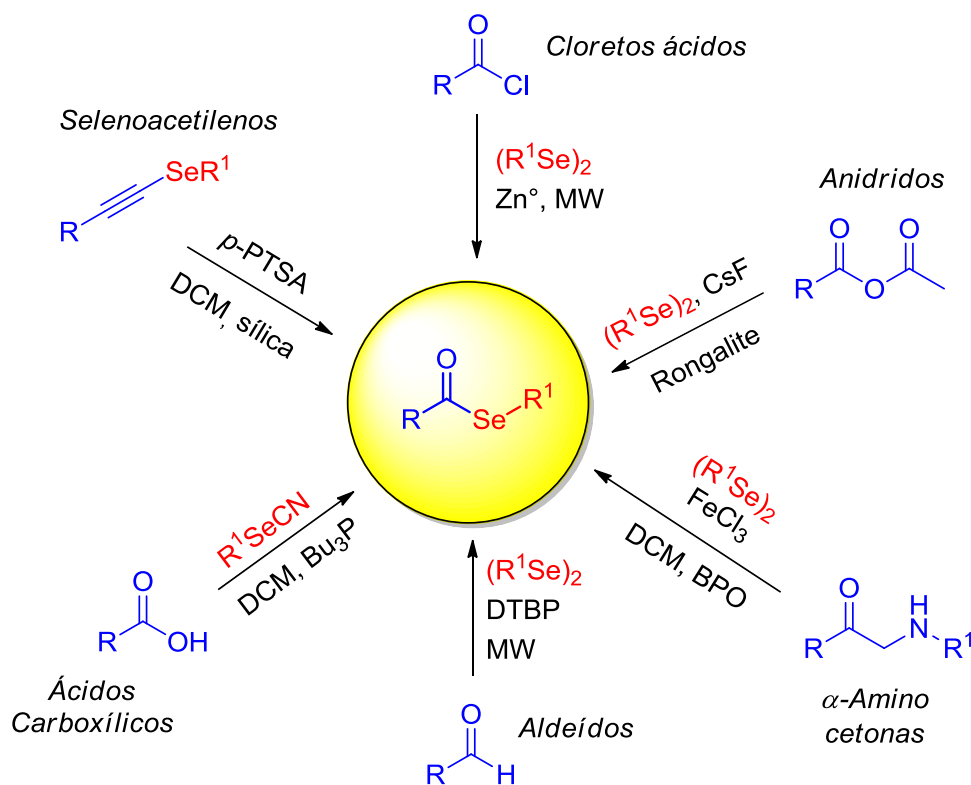
⁹⁰ Raj, M.; Wu, H.; Blosser, S. L.; Vittoria, M. A.; Arora, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6932.



Esquema 45. Utilização de selenoésteres para a construção de peptídeos.

2.1.2 Síntese de Selenoésteres

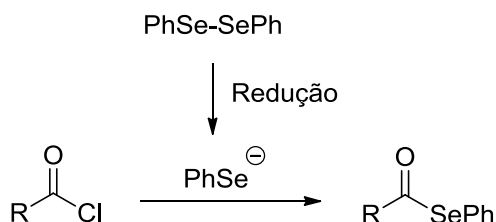
Nessa seção serão abordadas diferentes metodologias descritas para a formação de selenoésteres. Para facilitar a compreensão do leitor, a mesma será dividida conforme os seguintes tópicos: Síntese de selenoésteres a partir de cloretos ácidos, ácidos carboxílicos, aldeídos, anidridos, selenoacetilenos e miscelânea (Esquema 46).



Esquema 46. Rotas para a síntese de selenoésteres.

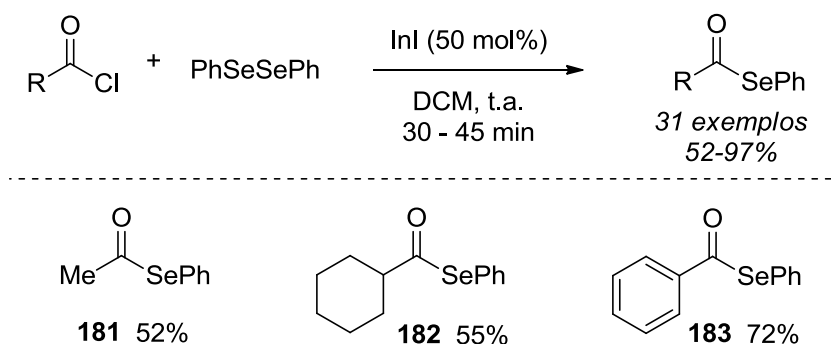
Síntese de selenoésteres a partir de cloretos ácidos

A grande maioria dos métodos disponíveis para a síntese de selenoésteres tipicamente emprega o uso de cloretos ácidos e uma fonte nucleofílica de selênio. Nesse contexto, normalmente são utilizados disselenetos e um agente responsável por gerar o nucleófilo de Se, através da clivagem redutiva da ligação Se-Se (Esquema 47).



Esquema 47. Método clássico de obtenção de selenoésteres.

Dentre os diversos agentes utilizados para promover a formação dos produtos, destaca-se a utilização de sais de In⁹¹ e índio metálico.⁹² Ranu⁹³ e colaboradores apresentaram a utilização de iodeto de índio como catalisador, em quantidades subestequiométricas de 50 mol %, para a reação entre cloretos ácidos e disseleneto de difenila. O método proposto é operacionalmente simples, com condição de reação branda e conduz a formação dos produtos em curtos tempos reacionais e rendimentos moderados (Esquema 48).



Esquema 48. Formação de selenoésteres catalisada por InI.

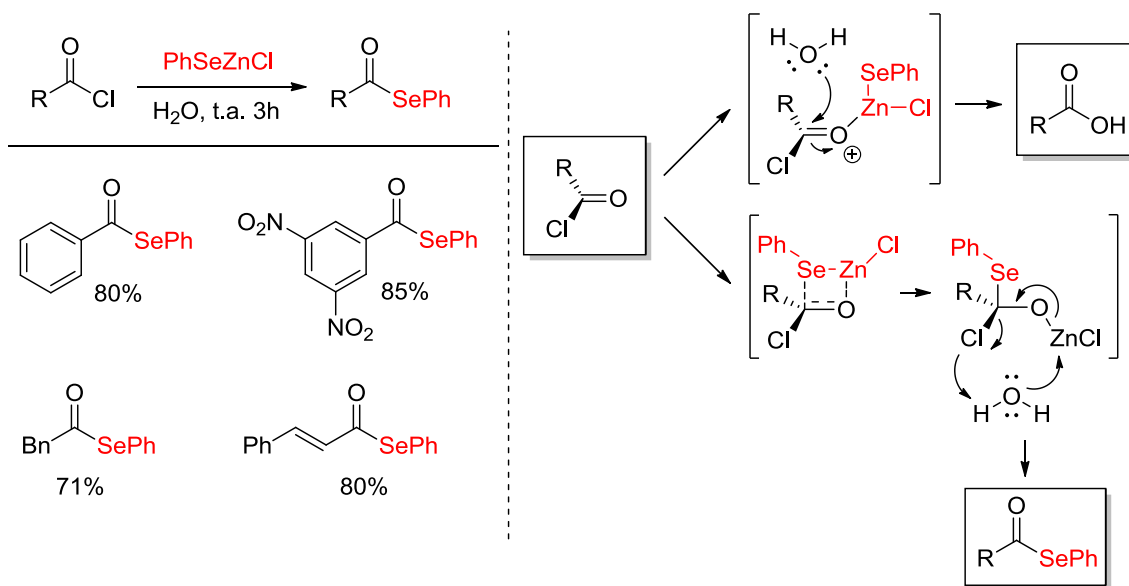
⁹¹ Ranu, B. C.; Mandal, T.; Samanta, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1439.

⁹² (a) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4614. (b) Munbunjong, W.; Lee, E. H.; Ngermaneerat, P.; Kim, S. J.; Singh, G.; Chavasiri, W.; Jang, D. O. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2467. (c) Pepe, C.; de Castro, L. B. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 678.

⁹³ Ranu, B. C.; Mandal, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5793.

Além da utilização de catálise de índio, muitos outros metais/sais metálicos já foram utilizados para favorecer a formação dos selenoésteres, tais como lantânio,⁹⁴ mercúrio,⁹⁵ ródio,⁹⁶ samário,⁹⁷ silício⁹⁸ e ferro.⁹⁹ Destaca-se também a utilização de zinco nessa transformação, no qual tanto zinco metálico¹⁰⁰ quanto reagentes do tipo calcogeno-zinco¹⁰¹ foram usados.

Santi¹⁰¹ utilizou reagentes organometálicos do tipo PhSeZnX (X = Cl ou Br), em meio aquoso, com cloretos de acila, para a formação de selenoésteres benzílicos, vinílicos e aromáticos. É importante ressaltar que o meio aquoso pode ser reutilizado em outras reações, tornando o método ambientalmente amigável. A reação apresentou bons rendimentos para os produtos formados em curtos tempos reacionais, uma vez que nos casos em que o substrato demanda um maior tempo para formar o respectivo selenoéster, ocorre a competição entre a hidrólise do cloreto ácido e a formação do produto de interesse, conforme ilustrado no Esquema 49.



Esquema 49. Síntese de selenoésteres mediante o uso de PhSeZnX.

⁹⁴ Nishino, T.; Okada, M.; Kuroki, T.; Watanabe, T.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8696.

⁹⁵ Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Larghi, E. L. *Organometallics* **1999**, *18*, 5183.

⁹⁶ Ajiki, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4193.

⁹⁷ (a) Zhang, Y.; Yu, Y.; Lin, R. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 189. (b) Chen, R.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1331.

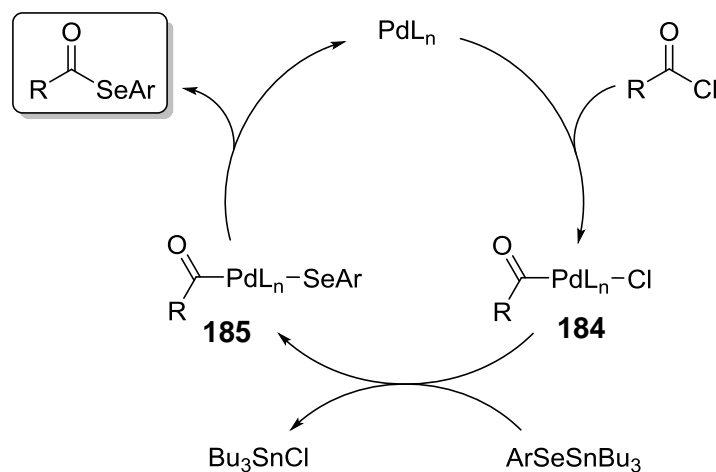
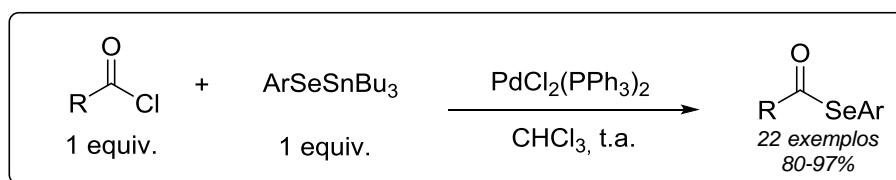
⁹⁸ Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Tiberi, C. *Synlett* **2011**, 2248.

⁹⁹ Ren, K.; Wang, M.; Liu, P.; Wang, L. *Synthesis* **2010**, 1078.

¹⁰⁰ Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Botteselle, G. V.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2012**, *14*, 456.

¹⁰¹ Santi, C.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1277.

Outra interessante alternativa é a utilização de reagentes do tipo ArSeSnBu_3 , formados pela reação entre cloreto de tributilestanho e uma fonte nucleofílica de selênio. Essa espécie reage com cloretos ácidos, na presença de um catalisador de Pd, formando selenoésteres em excelentes rendimentos.¹⁰² Baseando-se nessa estratégia, Petrovskii¹⁰³ desenvolveu a síntese de 22 exemplos de selenoésteres, no qual 17 compostos foram obtidos com rendimentos compreendidos entre 90-97%. A reação ocorre conforme descrito no ciclo catalítico do Esquema 50, cuja primeira etapa envolve a adição oxidativa do catalisador no cloreto ácido, conduzindo a formação do intermediário **184**. Posteriormente, ocorre a inserção do reagente ArSeSnBu_3 , que após uma troca de ligantes, forma o intermediário **185** e cloreto de tributilestanho. O produto é então formado mediante uma eliminação redutiva que ocorre em **185**, restaurando o catalisador.



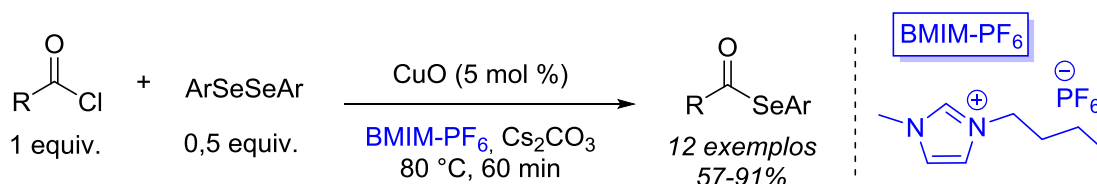
Esquema 50. Formação de selenoésteres através do uso de ArSeSnBu_3 .

Prosseguindo a discussão das rotas sintéticas que partem de cloretos ácidos na síntese de selenoésteres, destacam-se as diversas contribuições feitas por Braga e colaboradores no uso de líquidos iônicos como meios

¹⁰² Nishiyama, Y.; Kawamatsu, H.; Funato, S.; Tokunaga, K.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3599.

¹⁰³ Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudov, A. S.; Petrovskii, P. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1703.

reacionais para a formação dos compostos selenados. Nesse âmbito, diversas condições foram desenvolvidas, com o uso de diferentes metais, como índio, zinco e sistema bimetálico de Sn/Cu.¹⁰⁴ Em 2010, Braga¹⁰⁵ propôs a formação de selenoésteres através do uso de óxido de cobre nano particulado (5 mol%), Cs₂CO₃ como base, na presença do líquido iônico BMIM-PF₆ (Esquema 51). Através dessa estratégia, foram sintetizados 12 compostos em bons rendimentos, variando-se tanto os cloretos ácidos quanto os disselenetos.



Esquema 51. Uso de líquido iônico na síntese de selenoésteres.

A grande vantagem apresentada por essa metodologia foi a possibilidade do reuso tanto do catalisador (que é recuperado em altas taxas), quanto do líquido iônico, sem apresentar grande decaimento na formação dos produtos, conforme pode ser visualizado nas Tabelas 8 e 9.

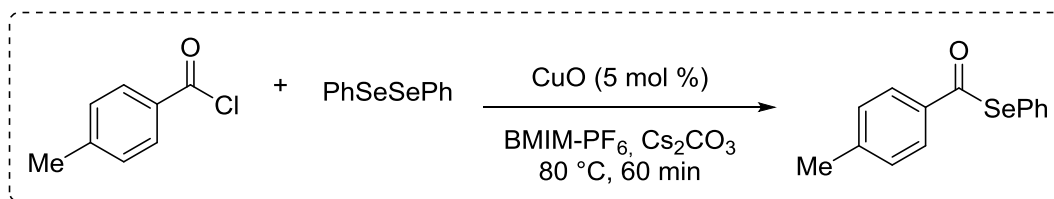


Tabela 8. Reuso do CuO.

Ciclos de CuO	Recuperação do Catalisador (%)	Rend. (%)
1	96	89
2	92	84
3	85	82
4	80	74

Tabela 9. Reuso do LI.

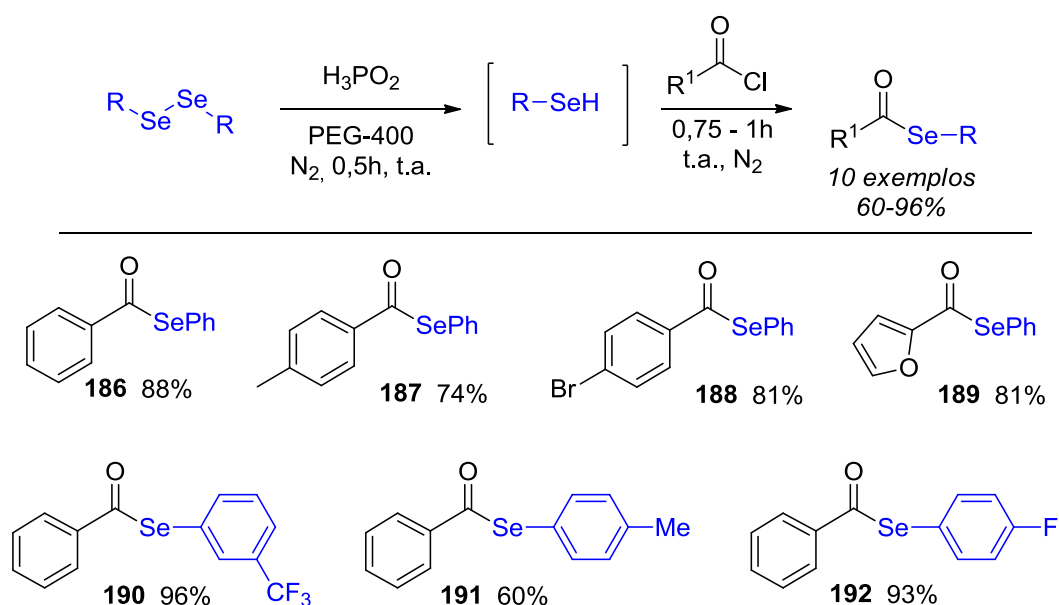
Ciclos do LI*	Rend. (%)
1	90
2	87
3	86
4	86

*LI = líquido iônico

¹⁰⁴ (a) Zinco: Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4723. (b) Índio: Tabarelli, G.; Alberto, E. E.; Deobald, A. M.; Marin, G.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5728. (c) Sistema bimetálico Sn/Cu: Gul, K.; Narayanaperumal, S.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3592.

¹⁰⁵ Singh, D.; Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Godoi, M.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 957.

Por fim, é importante salientar o trabalho de Alves,¹⁰⁶ que apresentou uma nova metodologia de síntese de selenoésteres sem o emprego de metais. Neste caso, a geração da espécie nucleofílica de selênio ocorreu mediante a reação entre disselenetos e ácido hipofosforoso (H_3PO_2), em PEG-400, durante 30 minutos. É interessante observar que o consumo do disseleneto, e a consequente formação de selenol, pode ser visualizada pelo desaparecimento da coloração amarela do meio reacional. Dessa forma, após a geração do nucleófilo de Se, foi adicionado ao meio reacional o cloreto ácido, ocorrendo a formação dos respectivos selenoésteres após 45 minutos de reação. Pelo método de Alves, foram sintetizados 10 produtos em bons rendimentos quando cloretos ácidos e disselenetos aromáticos foram utilizados (Esquema 52).



Esquema 52. Formação de selenoésteres sem o uso de metais.

Outro aspecto positivo deste trabalho foi a possibilidade do reuso do solvente PEG-400, o qual pode ser recuperado e utilizado diversas vezes na reação. A Figura 21 mostra o gráfico de ciclos de reuso por rendimento, no qual é possível verificar que o PEG-400 pode ser usado por até 3 ciclos sem apresentar um grande decaimento na formação do produto.

¹⁰⁶ Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1531.

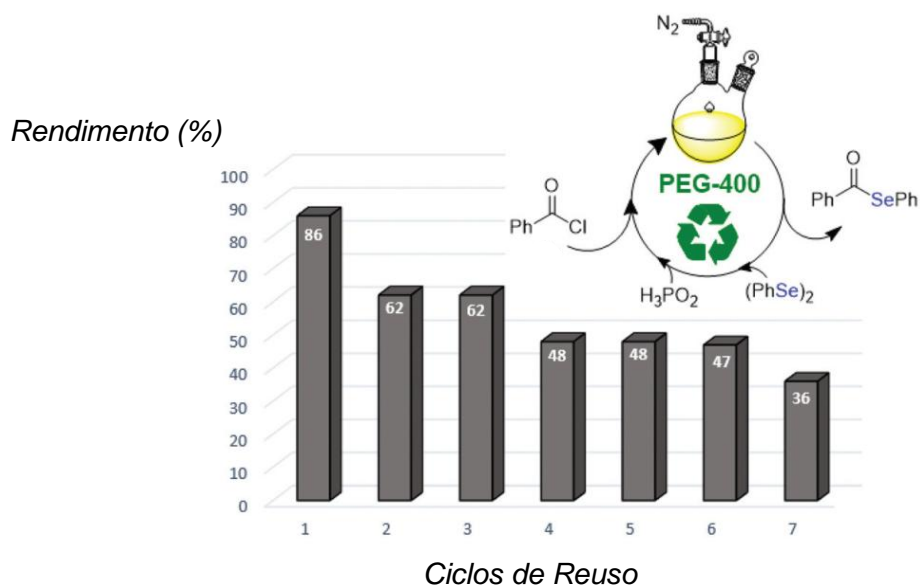


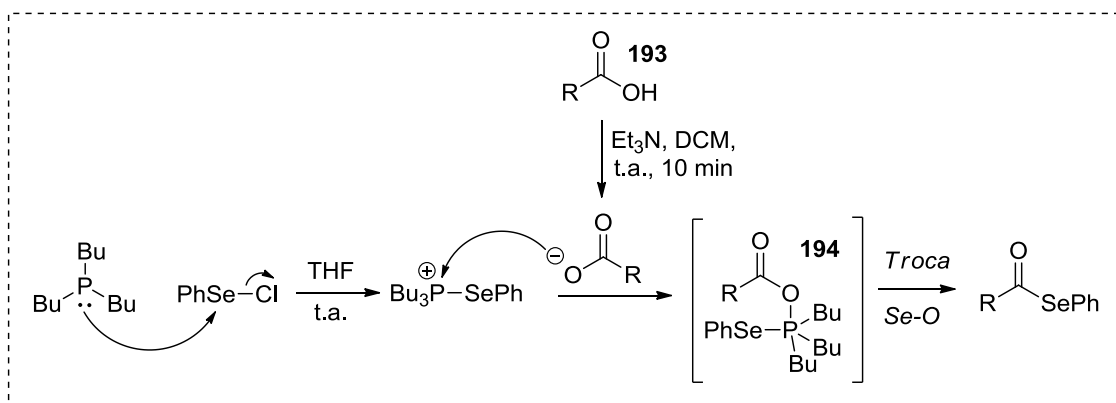
Figura 21. Gráfico que correlaciona o número de ciclos por rendimento de produto.

Síntese de selenoésteres a partir de ácidos carboxílicos

Embora exista um baixo número de metodologias, ácidos carboxílicos também podem ser utilizados como fontes de grupamentos acila na síntese de selenoésteres. Para isso, normalmente são utilizadas fosfinas para auxiliar nessa transformação química.¹⁰⁷ Crich¹⁰⁸ desenvolveu uma interessante metodologia mediante o uso de tributílfosfina (Bu_3P) e uma espécie eletrofílica de selênio, como PhSeCl , cuja reação de interconversão do grupo funcional ácido carboxílico para selenoester ocorre em duas etapas. O mecanismo para a formação dos compostos de interesse está apresentado no Esquema 53, no qual inicialmente foi preparado o sal de fosfônio do tipo $[\text{Bu}_3\text{PSePh}]^+\text{Cl}^-$, mediante a reação entre Bu_3P e PhSeCl . Na sequência, ocorre a reação ácido-base entre o composto **193** e trietilamina, formando trietilamônio e íon carboxilato. Por fim, o sal de fosfônio sofre um ataque nucleofílico do íon carboxilato formando o intermediário **194**, no qual ocorre uma troca oxigênio-selênio, conduzindo a formação dos compostos de interesse.

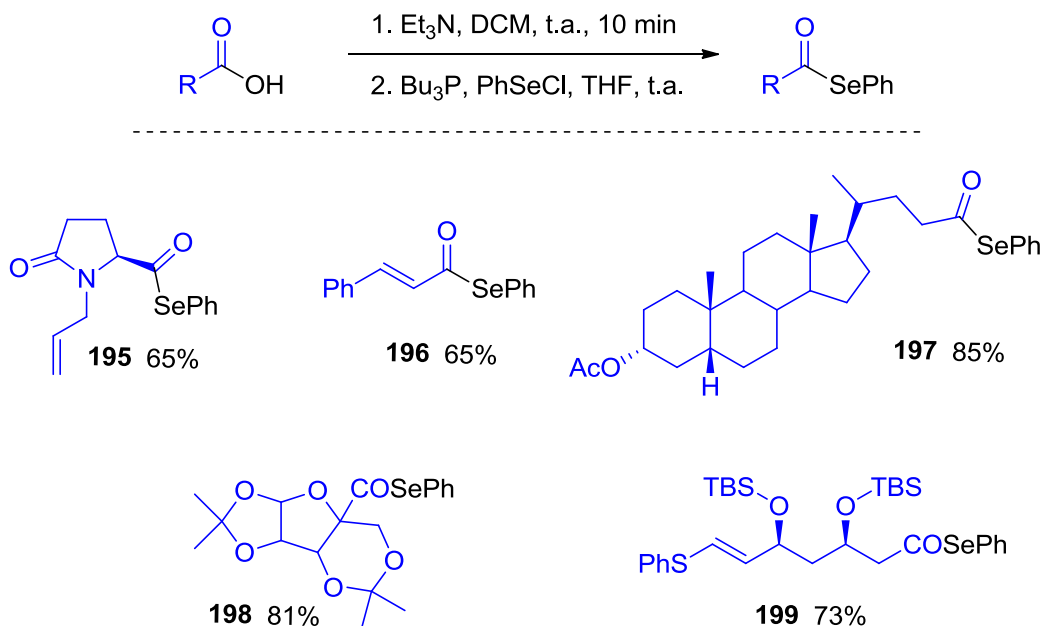
¹⁰⁷ (a) Grieco, P. A.; Yokoyama, Y.; Williams, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1283. (b) Evans, P. A.; Roseman, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 31. (c) Singh, U.; Ghosh, S. K.; Chadha, M. S.; Mamdapur, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 255.

¹⁰⁸ Batty, D.; Crich, D. *Synthesis* **1990**, 273.



Esquema 53. Mecanismo reacional para a transformação de ácidos carboxílicos em selenoésteres.

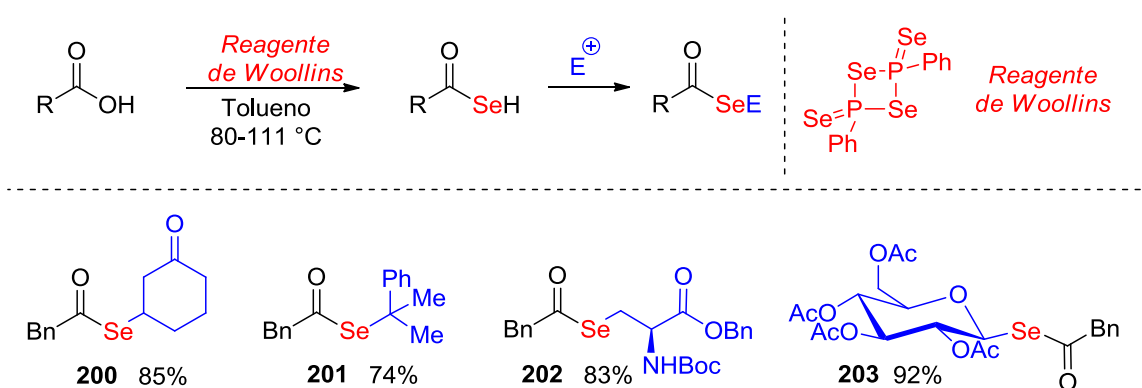
Dessa forma, diversos ácidos carboxílicos derivados de carboidratos, esteroides, compostos α,β -insaturados, entre outros, foram convertidos em selenoésteres (Esquema 54).



Esquema 54. Síntese de selenoésteres a partir de ácidos carboxílicos.

Alternativamente, Knapp¹⁰⁹ utilizou o reagente de Woollins – análogo selenado do reagente de Lawesson - na reação com ácidos carboxílicos, em refluxo de tolueno, levando a formação dos respectivos seleno-ácidos, que reagem com diferentes eletrófilos para a formação de selenoésteres. Valendo-se desse protocolo, diversos carboidratos, aminoácidos, aceptores de Michael e alcenos foram funcionalizados com o grupo selenoester (Esquema 55).

¹⁰⁹ Knapp, S.; Darout, E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 203.

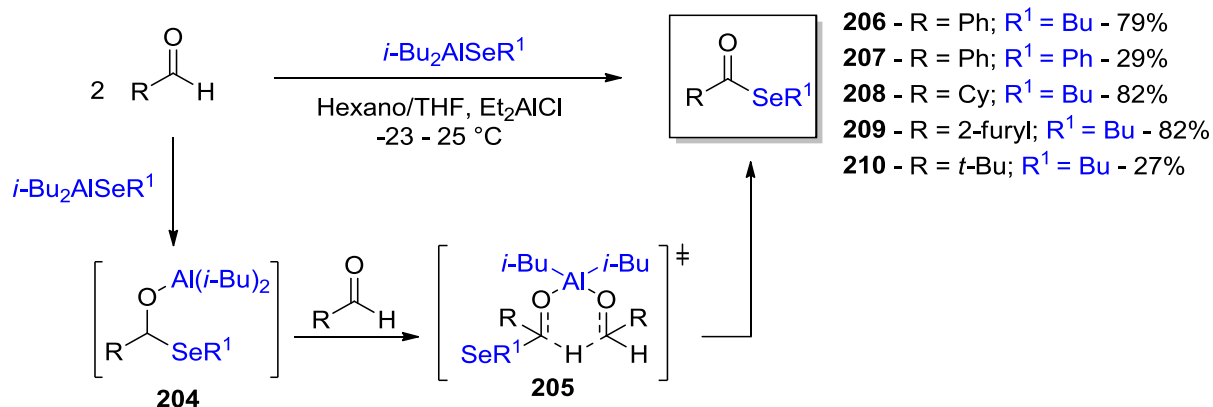


Esquema 55. Síntese de selenoésteres através do uso do reagente de Woollins.

Síntese de selenoésteres a partir de aldeídos

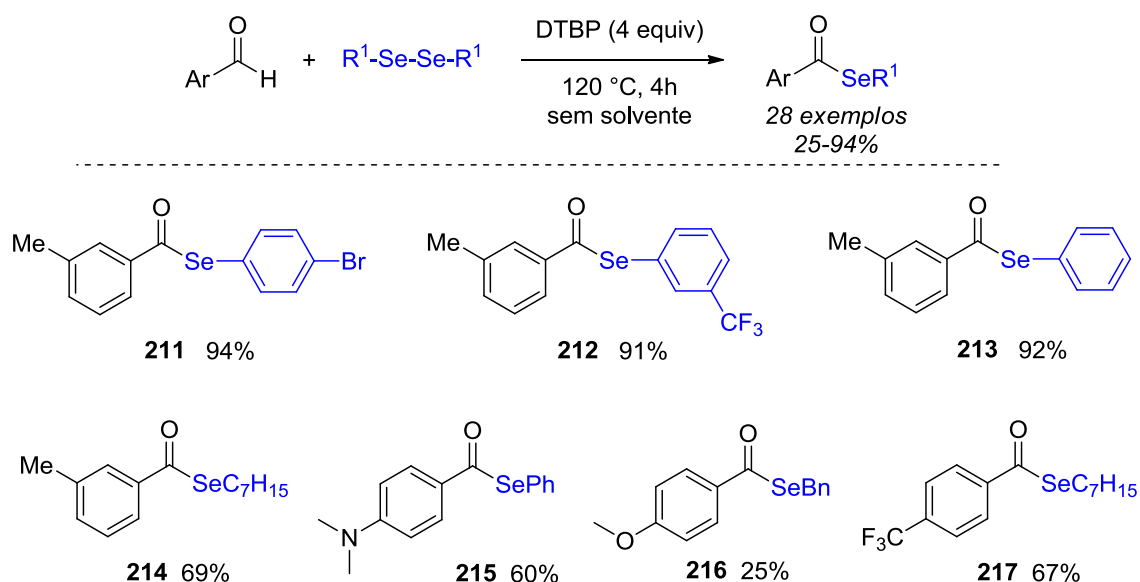
Outra classe de compostos carbonílicos utilizados na síntese de selenoésteres são os aldeídos. Em 1994, Sonoda¹¹⁰ utilizou a reação de Tishchenko, que promoveu a formação de tio-, seleno- e teluroésteres mediante a reação entre aldeídos e calcogenetos de alumínio. Para a síntese dos compostos selenados, foi utilizado o reagente seleneto de di-*iso*-butilalumínio, preparado pela reação entre disselenetos e hidreto de di-*iso*-butilalumínio, e diferentes espécies de aldeídos, formando os respectivos selenoésteres em bons rendimentos. O mecanismo para a obtenção dos produtos ocorre inicialmente pela adição nucleofílica a carbonila pelo reagente organometálico, formando o intermediário tetraédrico **204**, o qual interage com outra molécula de aldeído transferindo um hidreto (intermediário **205**), formando o selenoester e o álcool correspondente (Esquema 56).

¹¹⁰ Inoue, T.; Takeda, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5824.



Esquema 56. Síntese de selenoésteres através de aldeídos.

Outras estratégias estão baseadas no uso de aldeídos, disselenetos e oxidantes, cuja formação do produto ocorre através de um mecanismo radicalar.¹¹¹ Mais recentemente, Lee¹¹² desenvolveu a síntese de selenoésteres através do uso de di-*tert*-butilperóxido (DTBP), aldeídos aromáticos e disselenetos. A reação apresentou tolerância a grupos doadores e retiradores de elétrons tanto para os compostos carbonílicos, quanto para os reagentes de selênio. Dessa forma, foram sintetizadas 28 moléculas com rendimentos compreendidos entre 25-94%. Alguns exemplos selecionados estão apresentados no Esquema 57, no qual destaca-se a versatilidade da metodologia na utilização de disselenetos alquílicos, benzílicos e arílicos.



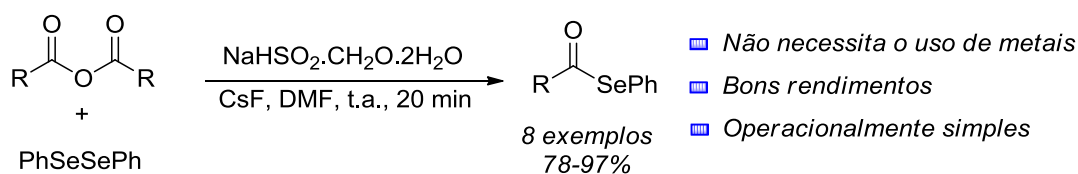
Esquema 57. Síntese de selenoésteres pelo método de Lee.

¹¹¹ (a) Tingoli, M.; Temperini, A.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synlett* **1995**, 1129. (b) He, C.; Qian, X.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6072.

¹¹² Liou, J. -C.; Badsara, S. S.; Huang, Y. -T.; Lee, C. -F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41237.

Síntese de selenoésteres a partir de anidridos

Na sequência será abordada a síntese de selenoésteres a partir de anidridos, cujas rotas sintéticas normalmente envolvem condições similares as descritas para cloretos ácidos. Por exemplo, Wang desenvolveu a síntese de selenoésteres através da catálise de Fe, na presença de magnésio metálico, na qual a condição geral otimizada se aplica tanto para cloretos, quanto para anidridos.⁹⁹ Em 2010, Wu¹¹³ utilizou Rongalite[®] para promover a clivagem da ligação selênio-selênio, gerando espécies aniônicas de selênio, que formam os compostos de interesse através de reações de substituição nucleofílica à carbonila. Dessa maneira, foram sintetizados 8 exemplos de selenoésteres em excelentes rendimentos de 78-97%. A metodologia desenvolvida não necessita o uso de catalisadores metálicos, é operacionalmente simples e de baixo custo (Esquema 58).

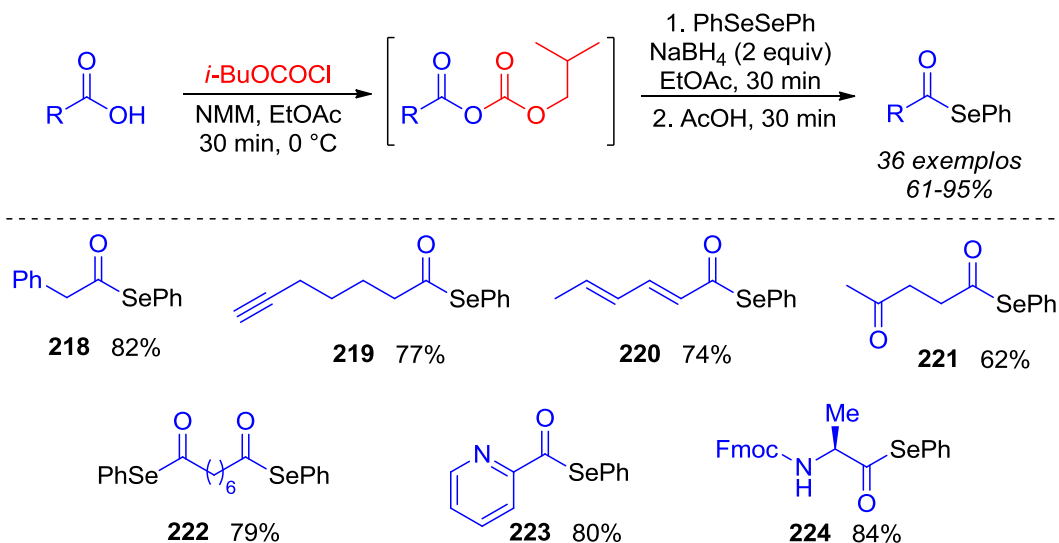
**Esquema 58.** Síntese de selenoésteres através do uso de Rongalite[®].

Temperini¹¹⁴ utilizou anidridos comerciais ou formados *in situ* pela reação entre ácidos carboxílicos e cloroformatos, realizando a reação dos anidridos com espécies nucleofílicas de selênio, para a formação dos selenoésteres. O método segue a sequência de formação do anidrido misto, pela reação entre ácidos carboxílicos, cloroformiato de *iso*-butila, em acetato de etila e *N*-metilmorfolina. O nucleófilo de selênio foi formado através da reação entre disselenetos e borohidreto de sódio, agente responsável por promover a clivagem redutiva da ligação Se-Se, em acetato de etila e ácido acético. A reação dos dois intermediários formados *in situ* forneceu mais de 35 selenoésteres em bons rendimentos, sendo os compostos formados posteriormente aplicados na síntese de oligopeptídeos (Esquema 59). Neste trabalho, destaque-se a tolerância a diversos grupos funcionais, como triplas

¹¹³ Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7384.

¹¹⁴ Temperini, A.; Piazzolla, F.; Minuti, L.; Curini, M.; Siciliano, C. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4588.

ligações terminais (**219**), cetonas (**221**) compostos conjugados (**220**) e a utilização de aminoácidos (**224**).



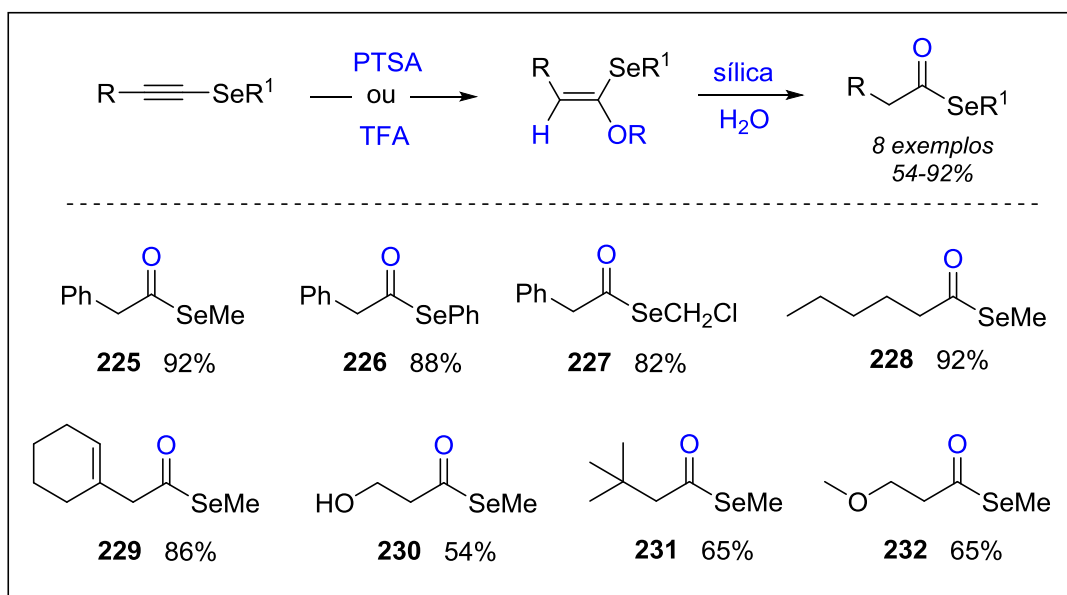
Esquema 59. Síntese de selenoésteres a partir de anidridos.

Síntese de selenoésteres a partir de selenoacetilenos

Os métodos para a síntese de selenoésteres a partir de selenoacetilenos são escassos na literatura. As metodologias encontradas baseiam-se no uso dos selenoalcinos com ácidos de Brønsted, formando como intermediários os respectivos compostos vinílicos que posteriormente hidrolisam fornecendo os produtos de interesse.¹¹⁵ Braga¹¹⁶ apresentou a reação entre selenoacetilenos e ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) para a formação de tosilatos vinílicos, os quais são hidrolisados na presença de sílica, formando os respectivos selenoésteres. A metodologia conduziu a síntese dos produtos com excelente regioseletividade e boa quimiosseletividade, sendo os produtos formados em bons rendimentos. Dos exemplos sintetizados, ressalta-se a obtenção do composto **230**, no qual o produto foi formado sem a necessidade de proteção da hidroxila, e de **229**, que apresenta um substituinte cicloexenila (Esquema 60).

¹¹⁵ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3447.

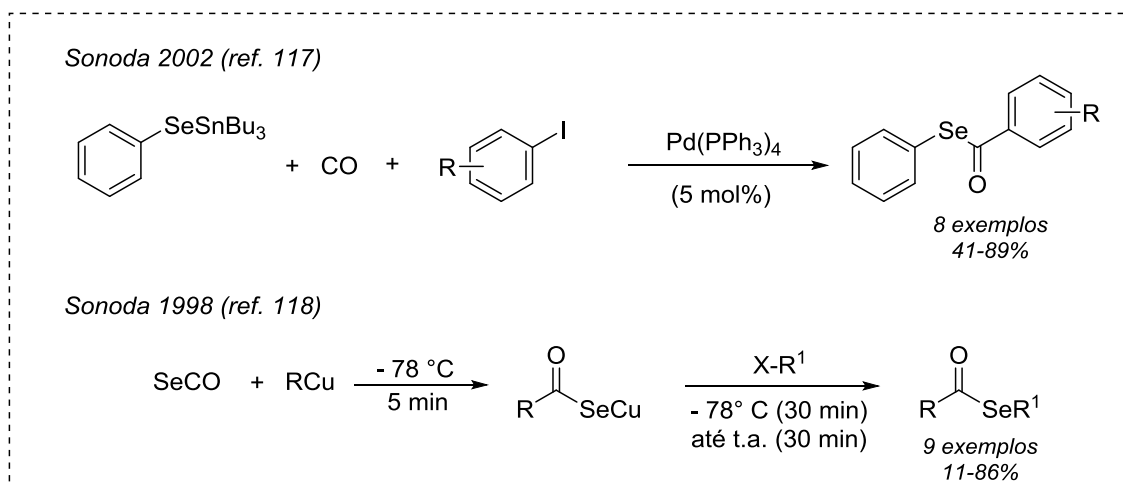
¹¹⁶ Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3297.



Esquema 60. Síntese de selenoésteres através de selenoalcinos.

Síntese de selenoésteres: Métodos diversos

Além dos métodos mencionados nas sessões anteriores, a síntese de selenoésteres pode ser realizada através de diversas outras metodologias descritas na literatura, como por exemplo, mediante a utilização de iodetos arílicos, selenetos de tributilestano e monóxido de carbono, catalisada por uma espécie de Pd.¹¹⁷ Outras abordagens mostram a utilização do reagente SeCO, análogo do gás carbônico, em reações de adição nucleofílica com reagentes organocobre (Esquema 61).¹¹⁸

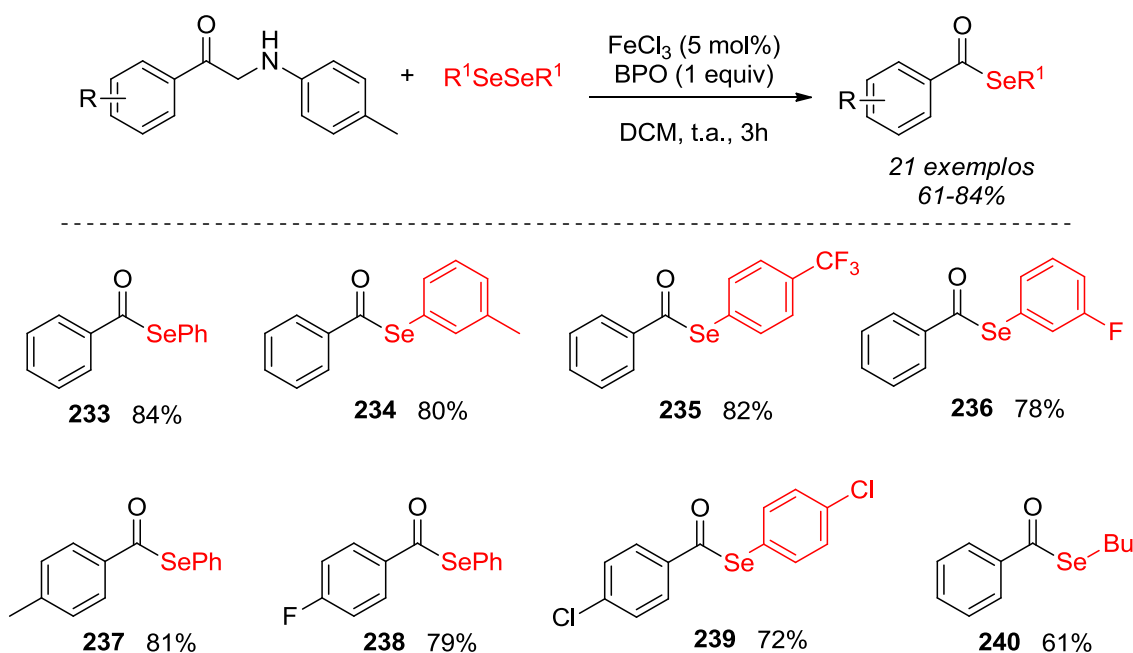


Esquema 61. Síntese de selenoésteres.

¹¹⁷ Nishiyama, Y.; Tokunaga, K.; Kawamatsu, H.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1507.

¹¹⁸ Fujiwara, S. -I.; Asai, A.; Shin-ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1724.

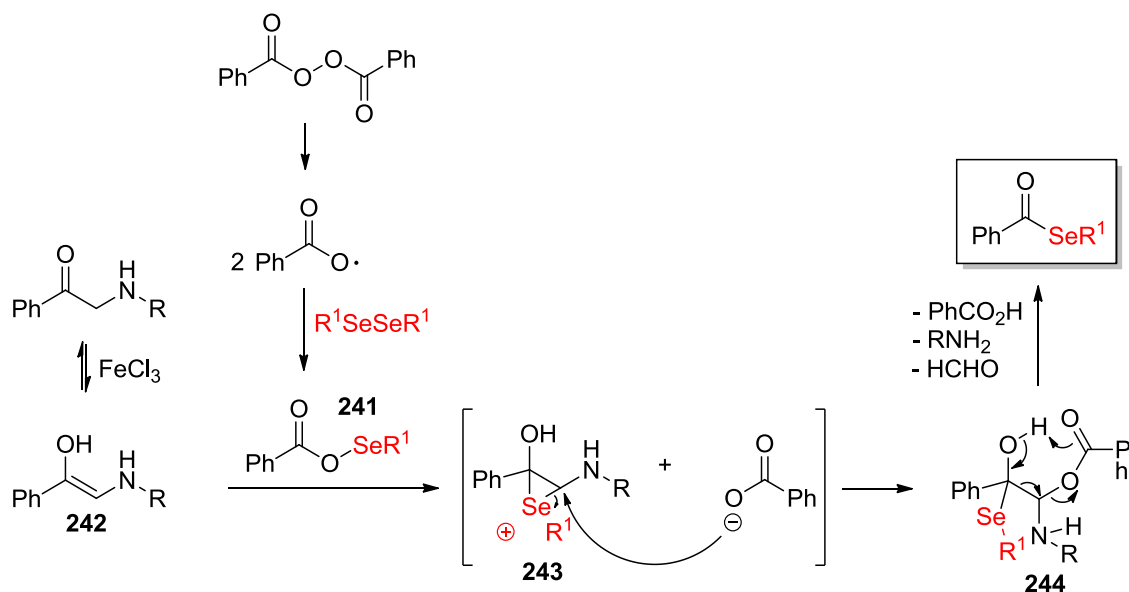
Por fim, um dos mais recentes trabalho sobre a síntese de selenoésteres, no qual Majee¹¹⁹ utilizou α -amino cetonas, disselenetos e peróxido de benzoíla, catalisado por cloreto de ferro (III). A reação é realizada a temperatura ambiente, em frasco aberto, e os produtos são obtidos em altos rendimentos e curtos tempos reacionais. Alguns exemplos selecionados estão descritos no Esquema 62.



Esquema 62. Síntese de selenoésteres a partir de α -amino cetonas.

O mecanismo para formação dos produtos passa inicialmente pela decomposição do peróxido de benzoíla, formando um radical, que reage com disseleneto gerando o seleneto de benzoíla **241**. Essa espécie eletrofílica de Se reage com o enol **242**, formando o íon selenirânio **243**, que é atacado pelo íon carboxilato para a formação do intermediário **244**. O produto é formado mediante a decomposição de **244**, que além dos selenoésteres também forma ácido benzóico e um composto nitrogenado, conforme mostra o Esquema 63.

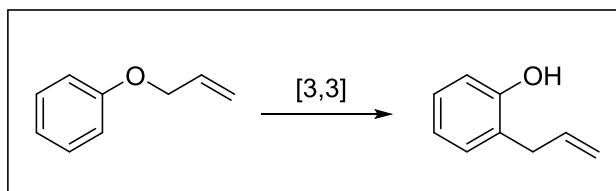
¹¹⁹ Chatterjee, R.; Mukherjee, A.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130624.



Esquema 63. Mecanismo para a formação dos selenoésteres.

2.1.3 Rearranjo de Claisen

O rearranjo de Claisen é um tipo de rearranjo [3,3]-sigmatrópico de éteres vinílicos, descoberto por Ranier Ludwig Claisen em 1912. O primeiro relato desse rearranjo foi na transformação de éteres aril-alílicos em *o*-alil fenóis, após aquecimento (Esquema 64).¹²⁰

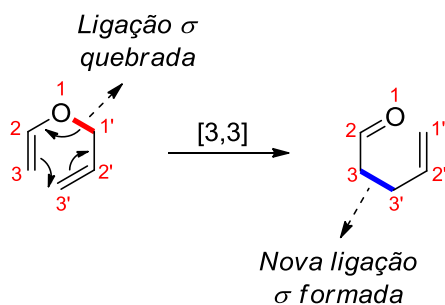


Esquema 64. Rearranjo de Claisen de éteres aril-alílicos.

A formação do produto ocorre através de um mecanismo concertado, sem a presença de intermediários iônicos, no qual todas as ligações são formadas e quebradas em uma única etapa. Esse rearranjo também é observado em sistemas alifáticos, no qual o exemplo mais simples está na transformação de éteres alil-vinílicos em compostos carbonílicos γ,δ -insaturados. Para a formação do produto é necessária a quebra da ligação σ entre o carbono 1' e oxigênio 1 e a formação de uma nova ligação σ entre os carbonos 3' e 3 (Esquema 65).¹²¹

¹²⁰ Claisen, L.; *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.

¹²¹ Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.



Esquema 65. Rearranjo de Claisen em sistema alifático.

O rearranjo [3,3]-sigmatrópico ocorre através de um estado de transição do tipo cadeira, com o equilíbrio da reação deslocado para a formação do composto carbonílico, devido a maior estabilidade apresentada por esse sistema. A Figura 22 apresenta o estado de transição e a orientação dos orbitais no rearranjo de Claisen.¹²²

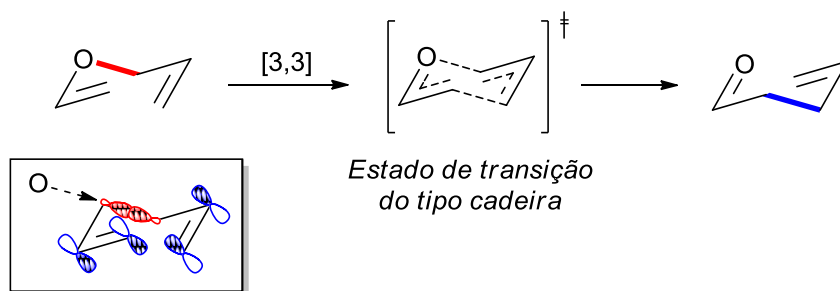
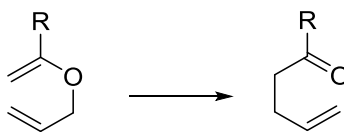


Figura 22. Estado de transição do rearranjo de Claisen.

Com o passar dos anos, uma gama de diferentes substratos foram utilizados no rearranjo de Claisen, sendo as transformações químicas normalmente classificadas conforme o substituinte ligado ao carbono 2. A Tabela 10 apresenta algumas dessas variações, bem como o período em que foram inicialmente desenvolvidas.¹²³

¹²² Merlo, A. A. *Reações Pericíclicas – Uma sinfonia de moléculas e elétrons* **2012**, 107.

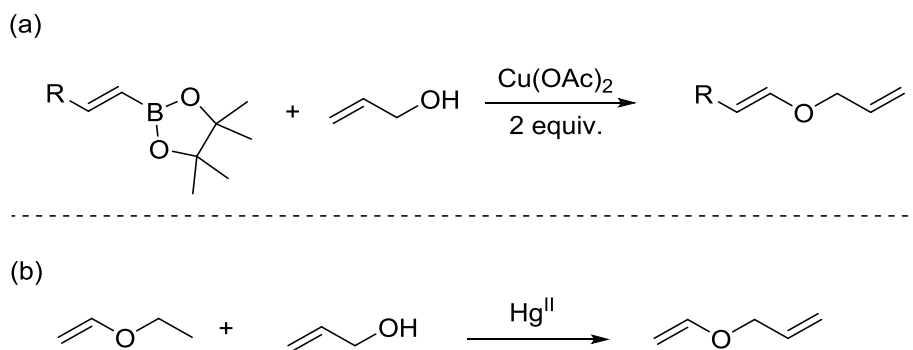
¹²³ Rehbein, J.; Hiersemann, M. *Synthesis* **2013**, 45, 1121.

Tabela 10. Variações no rearranjo de Claisen.

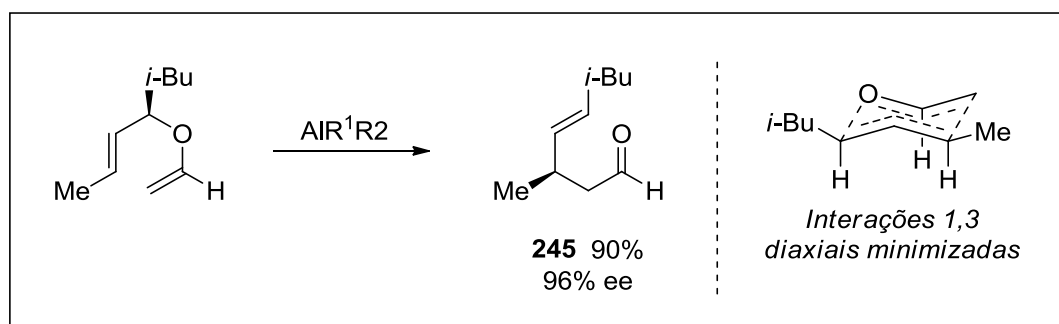
R	Nome	Primeira Publicação
C (sp ³)	Claisen	1912
H	Hurd-Claisen	1938
OH	Carroll-Claisen	1940
OMetal	Arnold-Claisen	1949
NR ₂	Meerwein- Eschenmoser-Claisen	1961
COAr	Barnes-Claisen	1963
OR	Johnson-Claisen	1970
OSiR ₃	Ireland-Claisen	1972
CO ₂ R	Gosteli-Claisen	1972

Do ponto de vista sintético, o rearranjo [3,3]-sigmatrópico é o mais amplamente utilizado em virtude da facilidade de síntese dos substratos. Na literatura são encontradas diversas metodologias para a síntese dos éteres alilvinílicos, como através do acoplamento de pinacol vinilboronatos, alcoóis alílicos e Cu(OAc)₂, ou pela reação de transesterificação do éter etil vinílico com o álcool alílico, catalisada por sais de mercúrio (II) (Esquema 66).¹²⁴

¹²⁴ (a) Shade, R. E.; Hyde, A. M.; Olsen, J. -C. Merlic, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1202. (b) Wilson, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4651.


Esquema 66. Síntese de éteres alil-vinílicos.

Devido ao caráter concertado e o estado de transição do tipo cadeira, a formação do produto apresenta elevada previsibilidade do ponto de vista estereoquímico e, por conseguinte, uma grande aplicabilidade em síntese orgânica. Por exemplo, éteres quirais alifáticos reagem sob a ação de sais de alumínio para a formação dos correspondentes aldeídos em excelentes excessos enantioméricos quando substituintes volumosos estão ligados no carbono vizinho ao oxigênio. Essa alta estereosseletividade da reação é explicada pelo estado de transição em cadeira, na qual o produto formado é aquele que apresenta menores interações 1,3-diaxiais (Esquema 67).¹²⁵

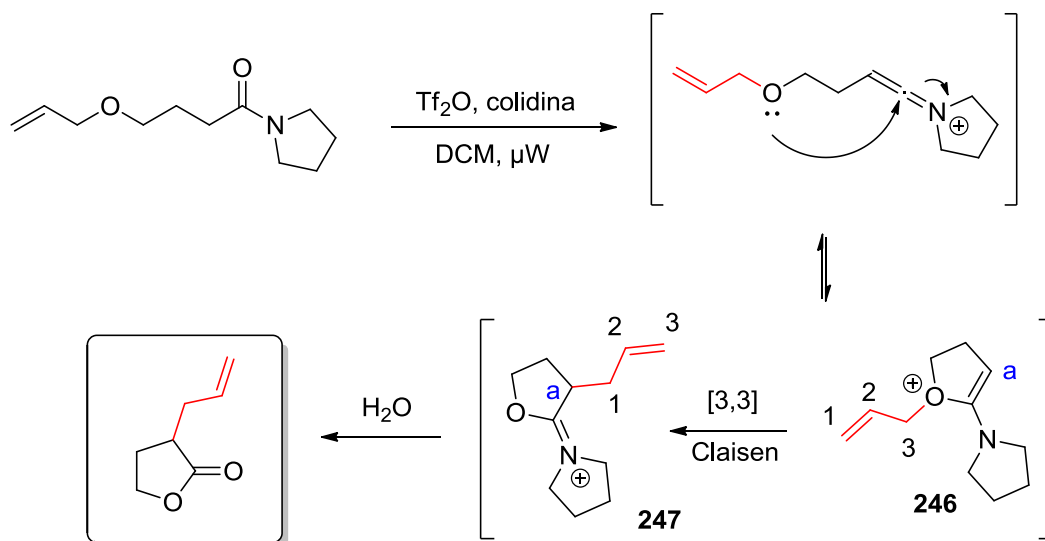

Esquema 67. Rearranjo de Claisen enantiosseletivo.

Outra destacada aplicação sintética do rearranjo de Claisen foi descrita por Maulide, em 2010,¹²⁶ que realizou a síntese de lactonas α -substituídas a partir de amidas que continham na sua estrutura grupos O-alil. A reação ocorre através da ativação eletrofílica das amidas com anidrido trifílico, gerando um intermediário cetenimínio, o qual sofre um ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio no carbono sp, seguido de um rearranjo [3,3]-sigmatrópico do

¹²⁵ Nonoshita, K.; Banno, H.; Marouka, K.; Tamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316.

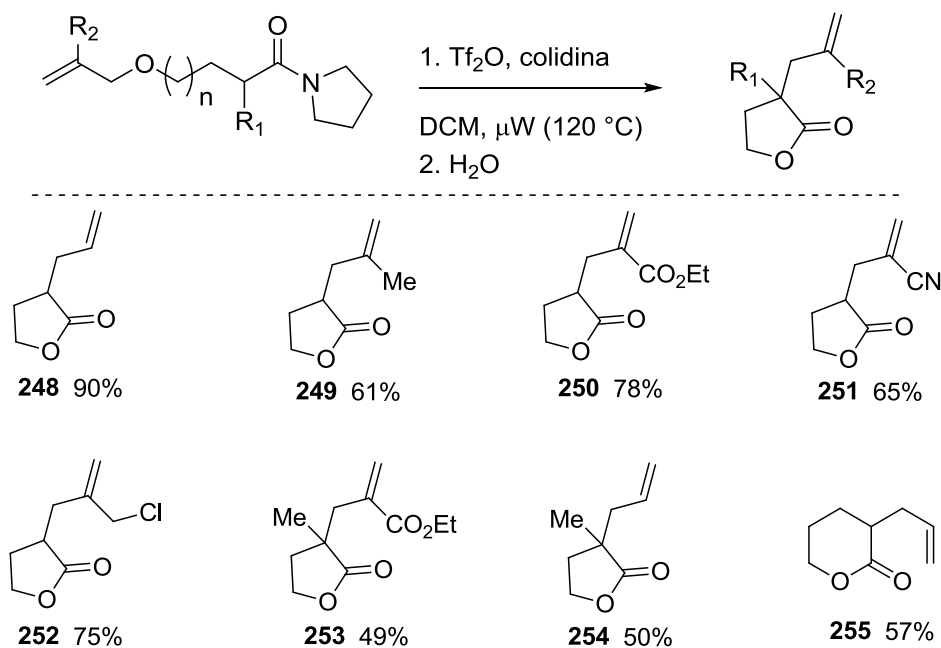
¹²⁶ Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1583.

intermediário **246**, formando assim as lactonas α -substituídas após a hidrólise do íon imínio **247** (Esquema 68).



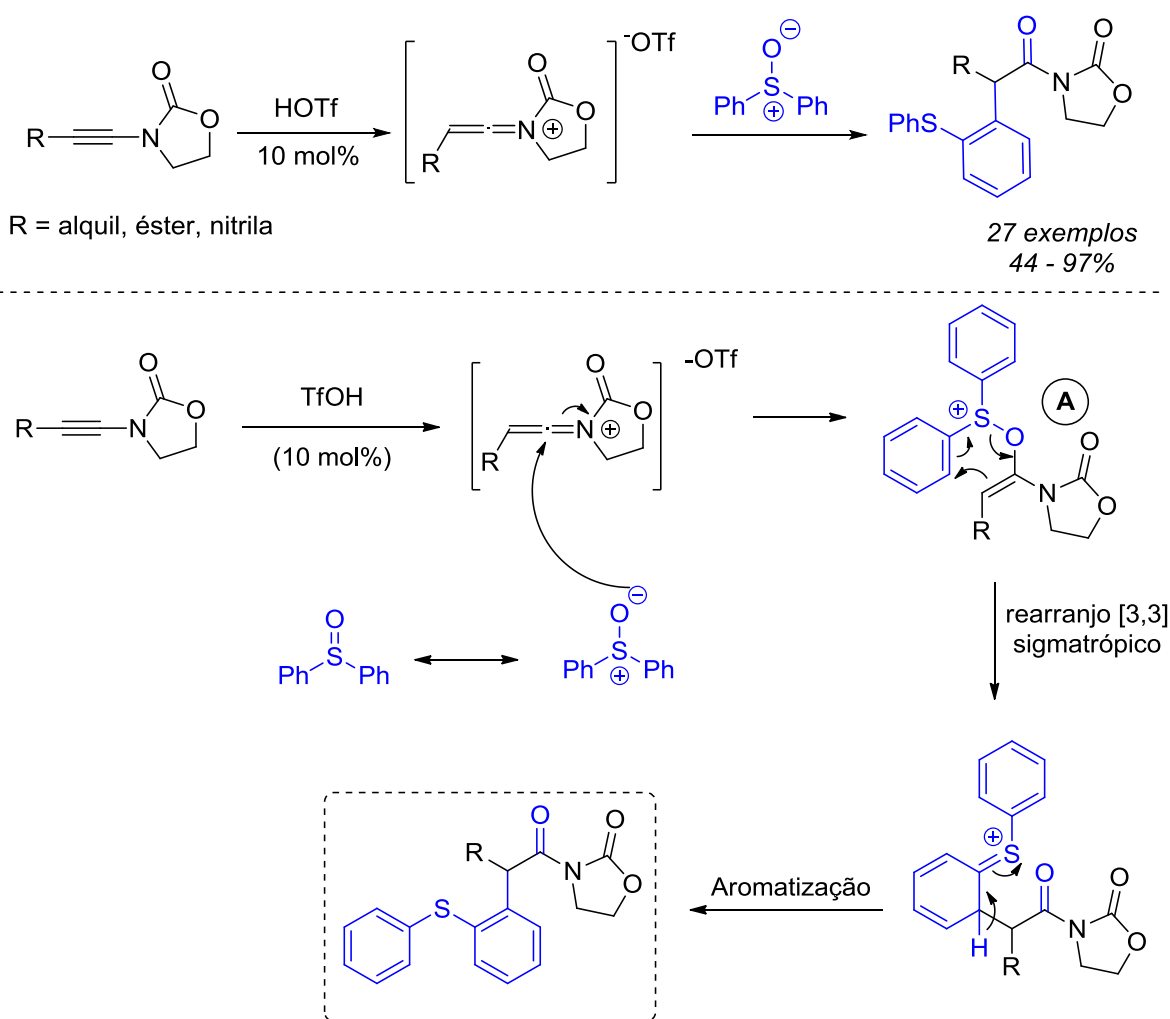
Esquema 68. Obtenção de lactonas α -substituídas através de rearranjo [3,3] sigmatrópico.

Através de uma avaliação dessa metodologia, os autores obtiveram diversas lactonas em bons rendimentos e com tolerância a diversos grupos funcionais, como ésteres, haletos de alquila e nitrilas. Além disso, lactonas com tamanhos maiores de anel também foram sintetizadas com rendimentos moderados e a reação apresentou potencial para gerar produtos que contenham carbonos quaternários na posição alfa carbonila (Esquema 69).



Esquema 69. Escopo de moléculas obtidas através do método desenvolvido.

Maulide também utilizou o rearranjo de Claisen em reações de arilação direta de inamidas⁵⁸ e amidas¹²⁷. No caso das inamidas, a reação ocorre através de duas etapas reacionais: na primeira ocorre a ativação da inamida com quantidades catalíticas de ácido trifílico, e na segunda o ataque nucleofílico do oxigênio do sulfóxido no carbono sp do cetenimínio, gerando o intermediário **A**, que posteriormente sofre um rearranjo de Claisen para dar origem a imidas α -ariladas, conforme o mecanismo mostrado no Esquema 70. A força motriz para a formação dos produtos de interesse é a fraca ligação entre os átomos de enxofre e oxigênio, o que favorece o rearranjo [3,3]-sigmatrópico.



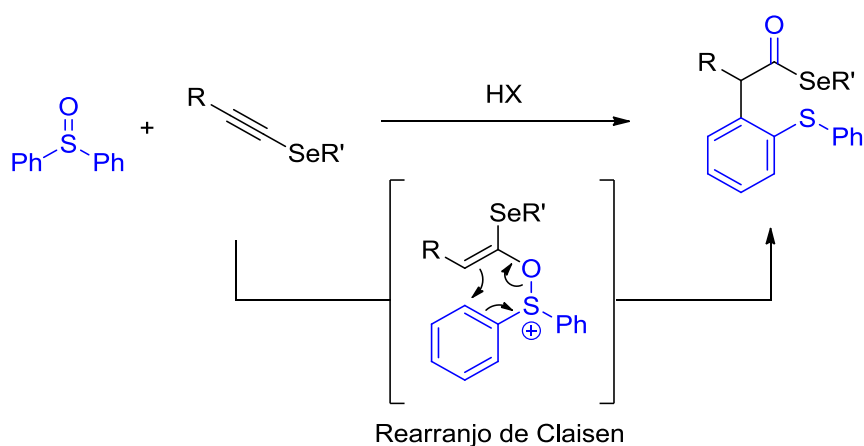
Esquema 70. Síntese de Imidas α -ariladas.

¹²⁷ Peng, B.; Geerdink, D.; Farés, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5462.

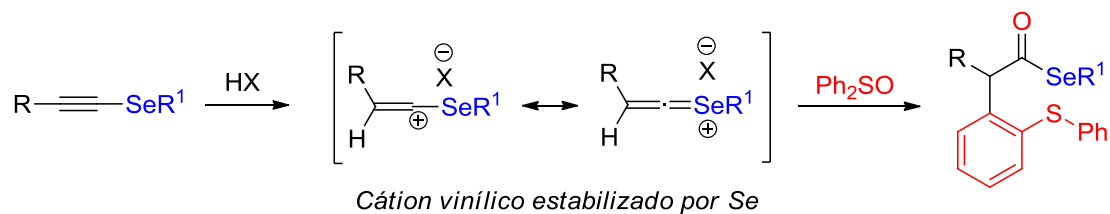
2.2 Objetivos

Em virtude do interesse do nosso grupo com a química de calcogênios, em especial sobre a formação de compostos selenados, os objetivos desse trabalho foram:

- Realizar a síntese de selenoésteres α -arilados através da reação entre sulfóxidos e selenoacetilenos, através de um rearranjo [3,3]-sigmatrópico catalisado por ácido de Brønsted.



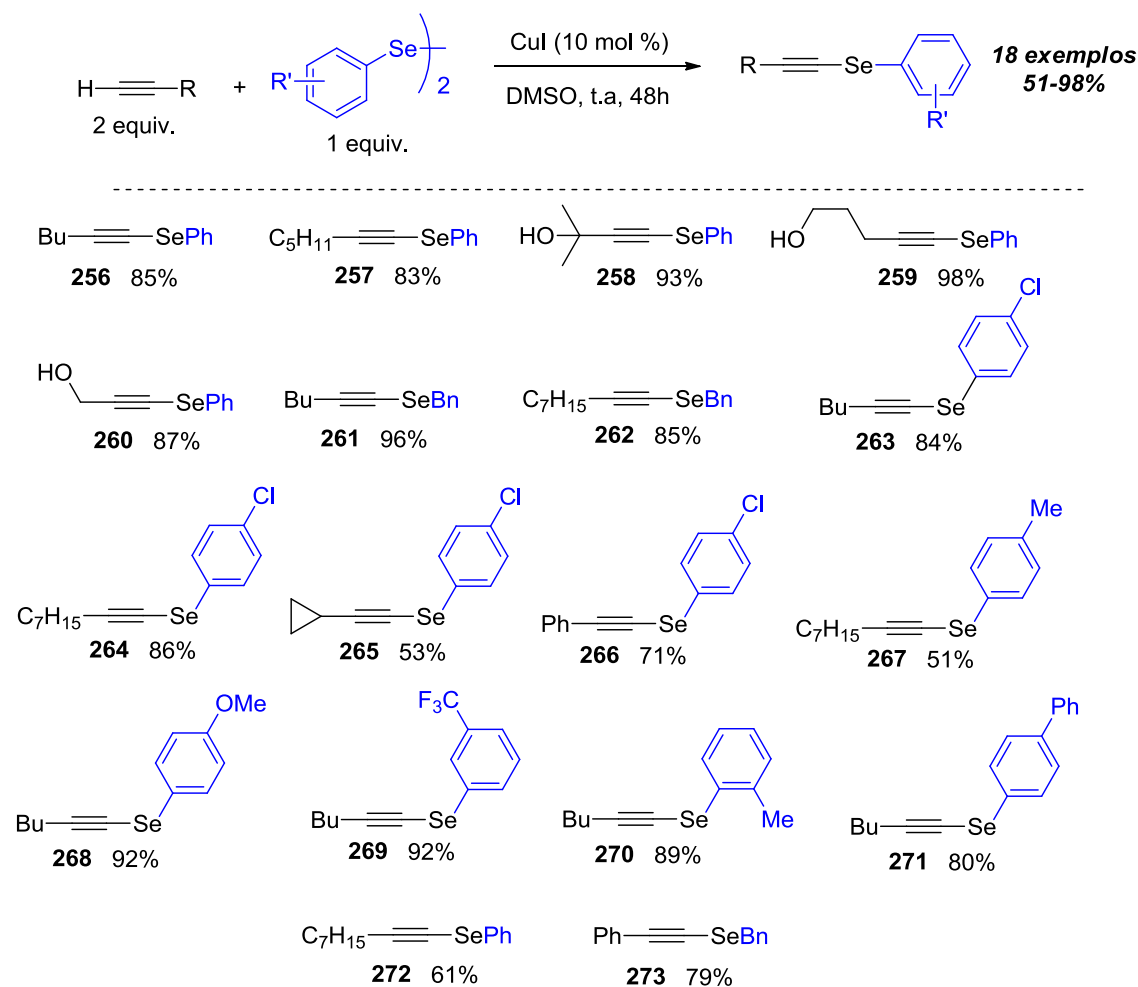
- Estudar o potencial do átomo de selênio na estabilização de cátions vinílicos.



2.3 Apresentação e Discussão dos Resultados

2.3.1 Síntese dos Materiais de Partida

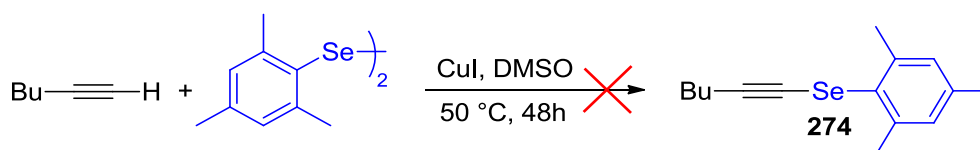
Os selenoacetilenos utilizados como materiais de partida foram sintetizados de duas maneiras diferentes: o primeiro método promove a formação de selenoalcinos mediante o uso de disselenetos, alcinos terminais e iodeto de cobre, em DMSO.¹²⁸ Através dessa metodologia, foram obtidos 18 compostos com rendimentos compreendidos entre 51% a 98 (Esquema 71). As maiores dificuldades encontradas na síntese dessas moléculas estão relacionadas a etapa de purificação, uma vez que o alcino de partida, o disseleneto e o produto da reação apresentam, muitas vezes, polaridades muito semelhantes.



Esquema 71. Escopo de selenoacetilenos sintetizados.

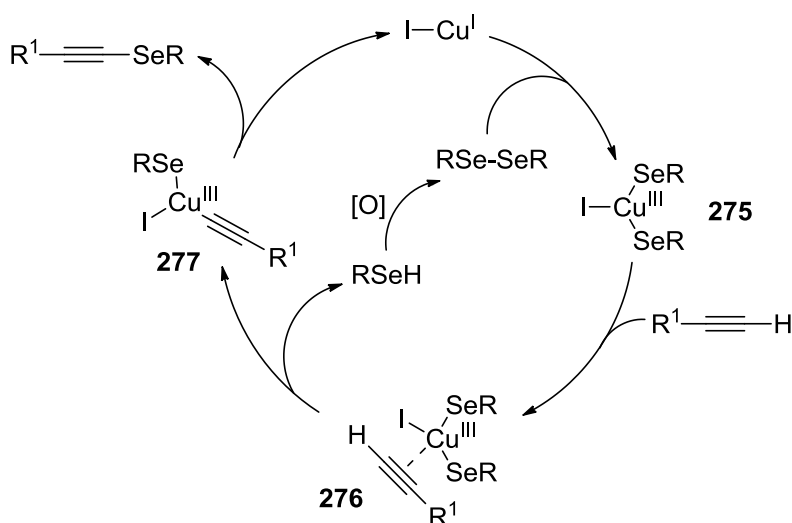
¹²⁸ Bieber, L. W.; Silva, M. F.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2735.

O método utilizado na síntese dos selenoacetenos **256-273** foi eficiente para a formação dos produtos quando disselenetos contendo anéis aromáticos substituídos com grupos doadores (**268** - *p*-OMe, **267** - *p*-Me e **270** - *o*-Me) e retiradores (**269** - *m*-CF₃ e **263** - *p*-Cl) de elétrons foram empregados. A única limitação apresentada na reação foi para a utilização de disseleneto de dimesitila, um substrato com alto impedimento estérico, no qual não foi observado o consumo do alcino e da espécie de selênio, mesmo com a reação sendo conduzida a temperaturas mais elevadas (Esquema 72).



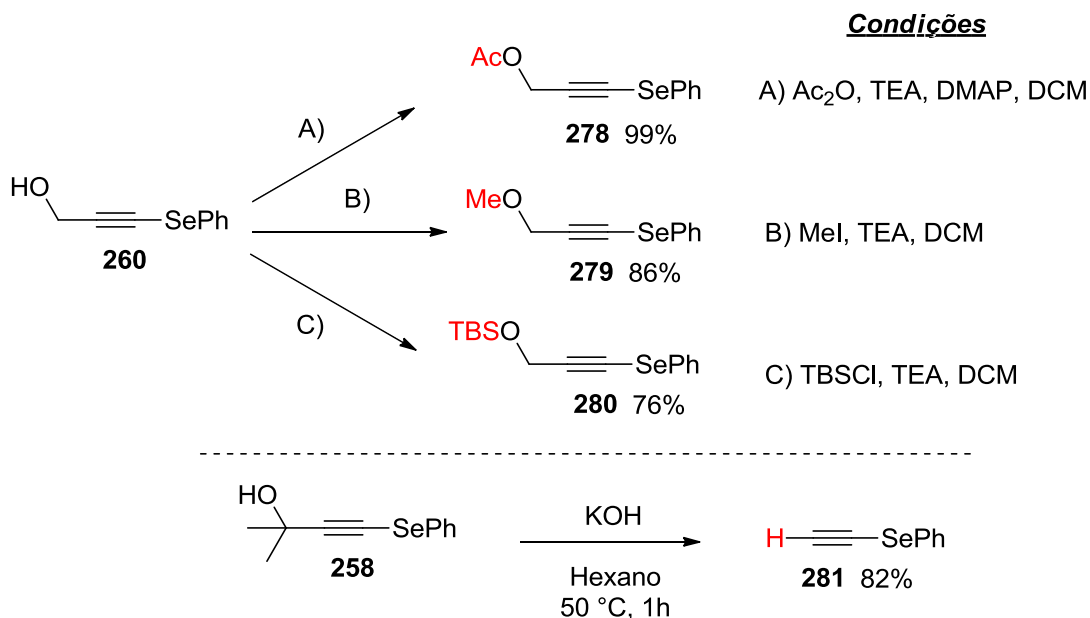
Esquema 72. Limitação na síntese de selenoacetenos.

Os produtos de interesse são formados a partir do ciclo catalítico descrito no Esquema 73. Inicialmente ocorre a inserção oxidativa do catalisador de cobre na ligação Se-Se, conduzindo a formação da espécie **275**. Na sequência, o alcino se coordena com o cobre formando a espécie **276**, liberando selenol, que é oxidado pelo oxigênio atmosférico formando disseleneto, que novamente entra no ciclo catalítico. A espécie **277** formada após a eliminação de selenol sofre uma eliminação reductiva, regenerando o CuI, e formando os selenoacetenos.



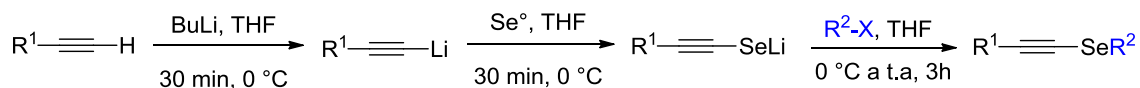
Esquema 73. Ciclo catalítico para a formação dos selenoacetenos.

Além dos selenoalcinos listados no Esquema 71, também foram obtidos materiais de partida através da modificação estrutural do composto **260**, mediante a funcionalização da hidroxila livre com diferentes grupos e pela reação de retro-Favorskii¹²⁹ do composto **258** (Esquema 74).



Esquema 74. Síntese de selenoacetilenos mediante modificação estrutural das espécies **260** e **258**.

A segunda metodologia utilizada para a síntese de selenoacetilenos baseia-se no tratamento de um alcino terminal com *n*-BuLi, para a remoção do hidrogênio acetilênico e consequente geração de um acetileto de lítio, o qual posteriormente reage com selênio elementar para a formação do selenolato de lítio. Por fim, um eletrófilo é adicionado ao meio reacional para a formação do produto de interesse (Esquema 75).

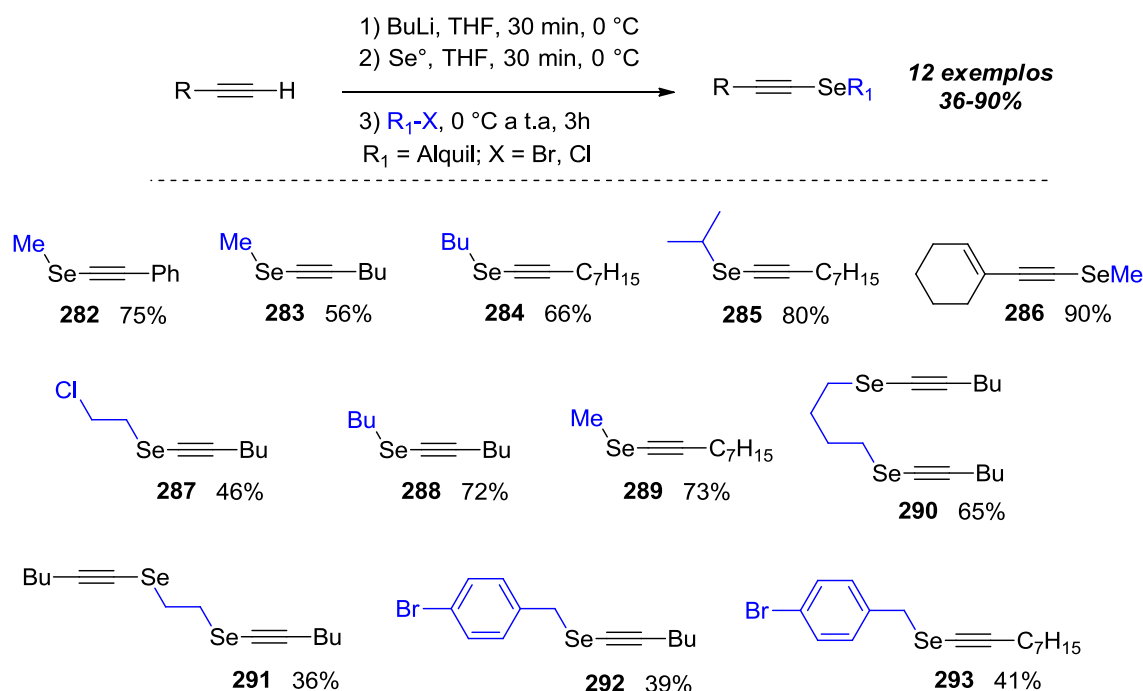


Esquema 75. Síntese de selenoacetilenos via desprotonação da tripla ligação.

Através desse método, 12 diferentes exemplos de selenoalcinos foram sintetizados em rendimentos moderados a bons (Esquema 76). No entanto, a

¹²⁹ Lopes, E. F.; Dalberto, B.; Perin, G.; Alves, D.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13760.

reação apresentou algumas limitações, e eletrófilos como grupos propargila, alila e acetila não forneceram produto (Figura 23).



Esquema 76. Escopo de selenoalcinos sintetizados.

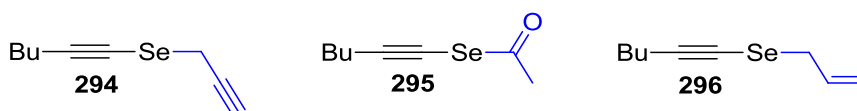


Figura 23. Limitações na obtenção de selenoacetilenos.

Os selenoacetilenos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. A título de exemplo, o composto **271** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H (Figura 24). Cabe destacar o sinal pertencente ao grupo CH_2 ligado à tripla ligação (**H4**), que foi observado como um tripleto ($J = 7,1$ Hz) com integral relativa para dois hidrogênios em 2,50 ppm. Os sinais dos 9 hidrogênios aromáticos (**H5**) são observados na faixa entre 7,35 a 7,62 ppm. Os demais hidrogênios alifáticos (**H1**, **H2** e **H3**) do grupo butila foram observados na região abaixo de 2,00 ppm.

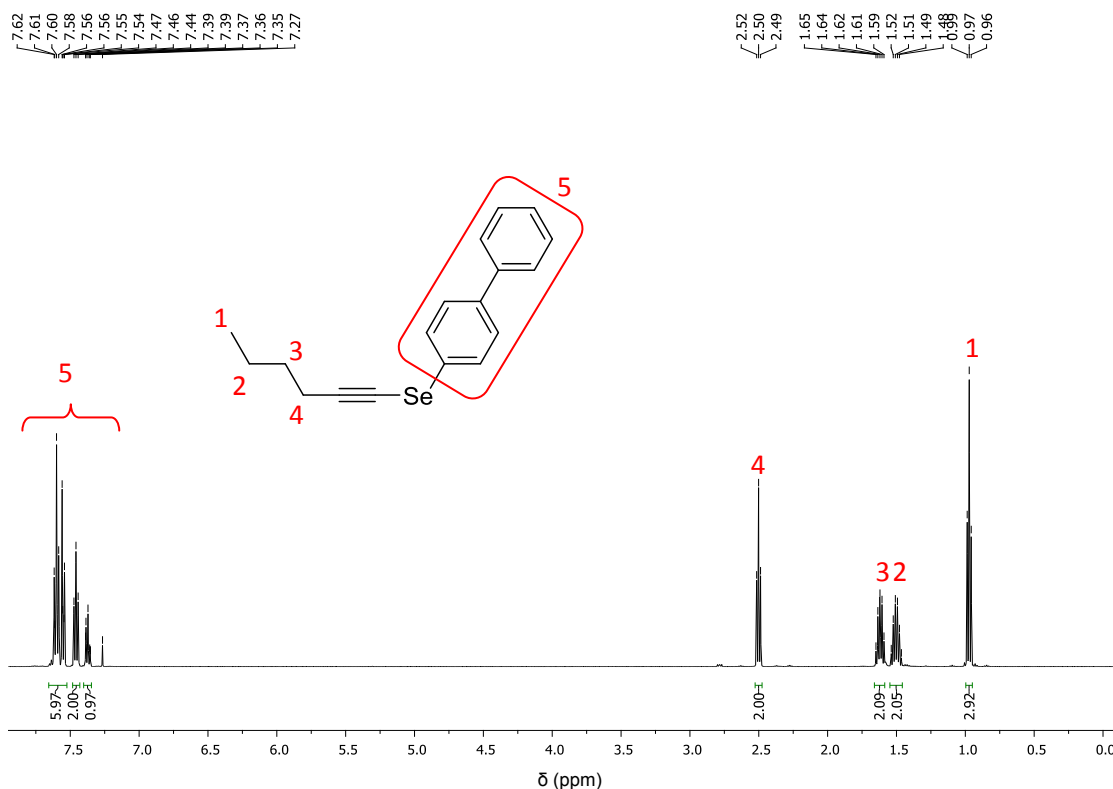


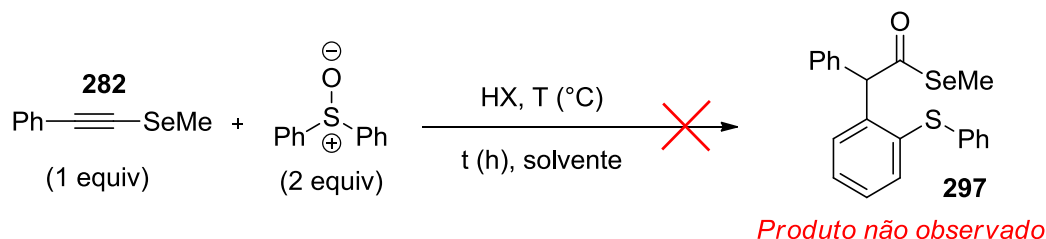
Figura 24. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz em CDCl_3 do composto **271**.

2.3.2 Otimização das condições reacionais

As condições reacionais foram otimizadas utilizando inicialmente o selenoacetileno **282** como substrato padrão. A este composto, na presença de 2 equivalentes de difenilsulfóxido, foi adicionado um ácido de Brønsted, objetivando a obtenção do selenoester **297** (Tabela 11). Nos estudos iniciais foi investigada a utilização de ácido trifílico em diferentes quantidades (entradas 1-6). A primeira condição testada envolveu o uso de 1 equiv. de TfOH e diclorometano como solvente, à temperatura ambiente, e nessa condição verificou-se que não ocorreu o consumo do material de partida (entrada 1). Tentativas de realizar a reação em maiores temperaturas (entradas 2-4) na presença ou ausência de solvente também não conduziram a formação do composto de interesse, observando-se apenas a decomposição do selenoalcino **282** e a redução do difenil sulfóxido para sulfeto de difenila. Buscando evitar a decomposição do material de partida, a reação foi realizada a 0 °C (entradas 5-6), porém novamente não houve a formação do selenoester **297**. Por fim, foram avaliados diferentes ácidos de Brønsted, como TsOH e TFA

(entradas 7-10), e do mesmo modo, não observou-se o consumo do material de partida quando esses ácidos foram utilizados na reação.

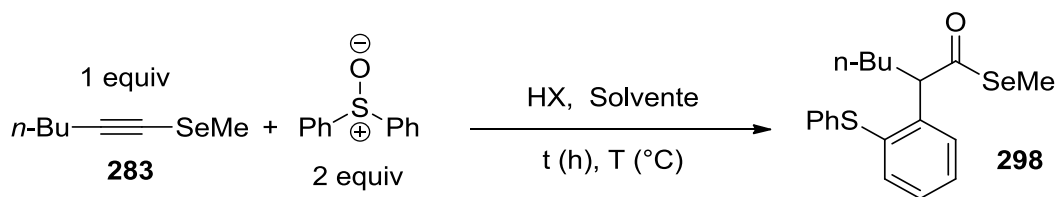
Tabela 11. Otimização das condições reacionais utilizando o selenoacetileno **282**.



Entrada	HX (equiv.)	t (h)	T (°C)	Solvente
1	TfOH (1,0)	2	25	DCM
2	TfOH (1,0)	2	40	DCM
3	TfOH (1,0)	2	70	-
4	TfOH (0,1)	2	70	-
5	TfOH (0,2)	2	0	DCM
6	TfOH (1,0)	2	0	DCM
7	TsOH (1,0)	3	70	-
8	TFA (1,0)	3	70	-
9	TsOH (1,0)	3	40	DCM
10	TFA (1,0)	3	40	DCM

* Todas as reações foram feitas na escala de 0,25 mmol de selenoalcino.

Dessa forma, voltou-se a atenção para a utilização de diferentes selenoacetilenos na etapa de otimização. Após alguns experimentos, observou-se que o selenoacetileno **283** (com grupo butila ligado à tripla ligação e metila ligada ao átomo de selênio) formou o selenoester **298** em 52% de rendimento, quando 1 equiv. de TfOH, diclorometano e dois equivalentes de difenilsulfóxido foram utilizados na reação (Tabela 12, entrada 1). Assim, inicialmente avaliou-se o uso de diferentes ácidos de Brønsted na ativação do selenoalcino **283** (entradas 1-5), e o melhor resultado foi obtido quando TfOH foi utilizado.

Tabela 12. Otimização das condições reacionais utilizando o selenoacetileno **283**.^a

Entrada	HX (equiv.)	t (h)	T (° C)	Solvente	Rend. (%) ^b
1	TfOH (1,0)	3	25	DCM	52
2	TFA (1,0)	3	25	DCM	0
3	AcOH (1,0)	3	25	DCM	0
4	HCl (1,0)	3	25	DCM	0
5	PTSA (1,0)	3	25	DCM	10
6	TfOH (1,0)	1	25	DCM	60
7	TfOH (1,0)	1	40	DCM	49
8	TfOH (1,0)	1	0	DCM	31
9	TfOH (1,0)	1	0 a 25 ^c	DCM	35
10	TfOH (1,0)	10 min	25	DCM	23
11	TfOH (0,5)	1	25	DCM	80
12	TfOH (0,1)	1	25	DCM	91(86)^d
13	TfOH (0,1)	1	0	DCM	27
14	TfOH (0,1)	1	- 35	DCM	17
15	TfOH (0,1)	1	25	Cl-Benzeno	32
16	TfOH (0,1)	1	25	THF	17
17	TfOH (0,1)	1	25	Hexano	18
18	TfOH (0,1)	1	25	Tolueno	35
19	TfOH (0,1)	1	25	DMSO	0
20	TfOH (0,1)	1	25	DCE	40
21	TfOH (0,1)	1	25	-	78(75)¹

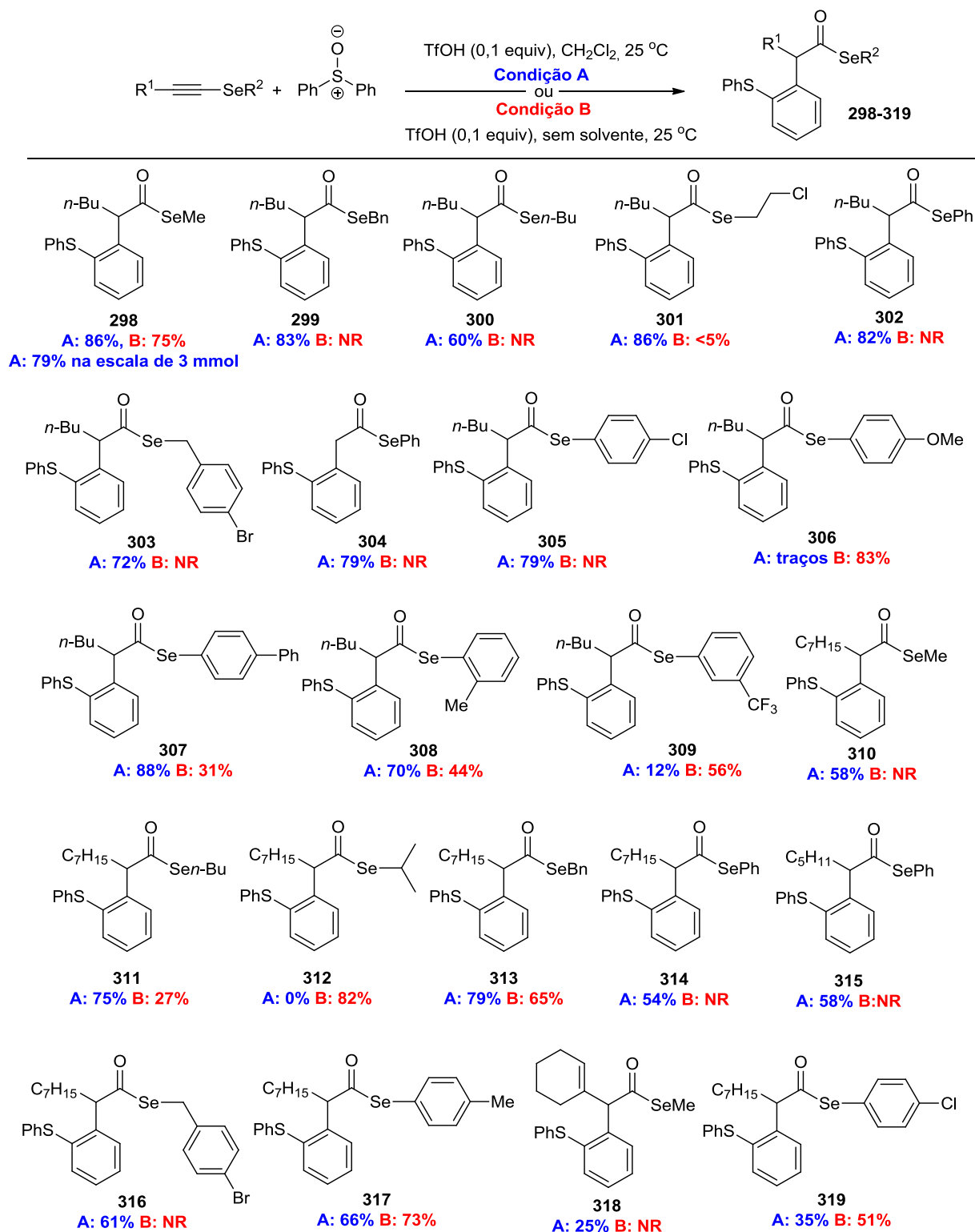
^a Todas as reações foram feitas na escala de 0,25 mmol de selenoalcino. ^b Os rendimentos foram determinados por RMN ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno. ^c Adição de TfOH é feita a 0 °C e a reação permanece sob agitação a t.a por 1h. ^d Rendimento isolado.

A variação na temperatura reacional, tanto com aquecimento (entrada 7), quanto para baixas temperaturas (entradas 8 e 9), não conduziu a maiores rendimentos. Menores tempos reacionais (entrada 10, 10 min) também não levaram a formação de **298** em maiores quantidades. Com o objetivo de tornar a reação catalítica, menores quantidades de ácido tríflico foram testadas, e ao aplicar uma carga de 50 mol% de TfOH, foi verificado um aumento no rendimento e o produto de interesse foi obtido em 80% (entrada 11). Ao diminuir ainda mais a carga de ácido, para 10 mol%, observou-se um acréscimo ainda maior para a formação do selenoéster **298** (entrada 12, 86%). Por fim, o uso de diferentes solventes foi avaliado, revelando que diclorometano mostra-se superior a todos os outros solventes estudados (entradas 15-20). Deve-se ressaltar que a reação feita na ausência de solvente também foi eficiente, embora um rendimento ligeiramente menor tenha sido obtido (entrada 21). Com base nesses estudos, as duas melhores condições obtidas nas entradas 12 (condição A) e 21 (condição B) foram selecionadas para o estudo de abrangência do método, mediante o uso de uma ampla gama de selenoacetilenos.

2.3.3 Síntese de Selenoésteres α -Arlados

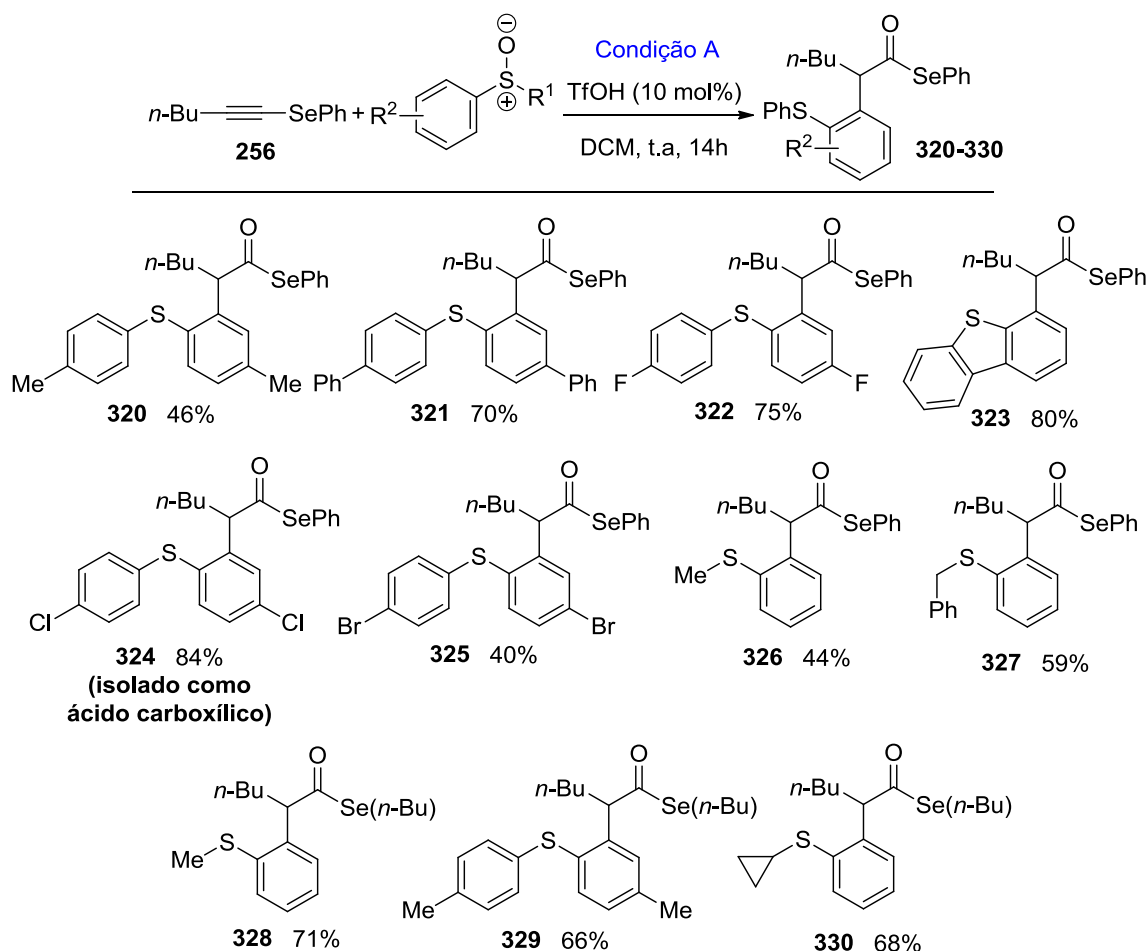
Diversos selenoalcinos com diferentes padrões de substituição foram estudados (Esquema 77). Variações no grupo R² ligado ao átomo de selênio mostraram que substituintes alquila (**298-301**, **310-312**) e benzila (**303** e **313**) foram bem tolerados nas condições de reação. Vale ressaltar a tolerância à presença de um cloreto de alquila primário, com o produto correspondente **301** sendo formado em 86% de rendimento isolado. Arilselenoalcinos também foram examinados e os correspondentes selenoésteres **304** – **309** foram obtidos em bons rendimentos. A presença de substituintes *p*-cloro (**305**), *p*-metóxi (**306**), *p*-fenila (**307**) e *m*-trifluorometila (**309**) foi tolerada, bem como a presença de um substituinte na posição *orto* (**308**). Variações na posição R¹ também foram avaliadas e selenoacetilenos com cadeias alquílicas lineares mais longas forneceram os respectivos produtos **314-316** em bons rendimentos. Além disso, o substituinte cicloexenila também resultou no produto **318**, embora em baixo rendimento. Finalmente, ao utilizar nas

condições de reação um selenoalcino terminal, o produto **304** foi obtido em 79%.



Esquema 77. Escopo de selenoésteres sintetizados.

Em seguida, foi estudada a obtenção de selenoésteres mediante o uso de diferentes sulfóxidos (Esquema 78). Tanto grupos doadores, quanto grupos retiradores de elétrons foram utilizados com sucesso e os produtos **320-330** foram obtidos em bons rendimentos. Destaca-se a obtenção do selenoester **323**, que apresenta em sua estrutura um heterociclo aromático e foi obtido em 80%. É importante ressaltar que sulfóxidos de estrutura mista, com grupos arila e alquila ligados ao átomo de enxofre, foram utilizados na reação e também forneceram os produtos correspondentes em rendimentos moderados. Nesses casos, a reação tolerou a presença de grupos metila (**326** e **328**), ciclopropila (**330**) e benzila (**327**). Devido à sensibilidade a hidrólise de alguns compostos sintetizados, deve-se notar que o selenoester **324** foi isolado na forma do ácido carboxílico correspondente.



Esquema 78. Síntese de selenoésteres mediante o uso de diferentes sulfóxidos.

Os compostos formados se mostraram sensíveis a exposição prolongada à luz, sendo observada a decomposição dos mesmos e a formação dos disselenetos correspondentes. Também observou-se a formação de ácidos carboxílicos, pela hidrólise dos selenoésteres durante a etapa de extração. Dessa forma, visando evitar a decomposição dos produtos obtidos, optou-se por não realizar a etapa de extração, sendo realizada diretamente a purificação dos produtos via cromatografia em coluna. Além disso, as reações foram realizadas protegidas da luz, sendo o meio reacional coberto com papel alumínio antes da adição do ácido trifílico. Também foi testado o aumento da escala da reação, sendo a mesma realizada partindo-se de 3 mmol do selenoacetileno **283**. Após a etapa de purificação, o selenoester **298** foi isolado em 79% de rendimento, apresentando um leve decréscimo se comparado com a escala padrão de 0,25 mmol (86%).

A transformação química estudada apresentou algumas limitações, e o produto de interesse não foi obtido quando selenoacetilenos oxigenados foram empregados na reação, tanto os que apresentam hidroxila livre (**258-260**), quanto os compostos no qual tiveram o grupo OH protegido (**278-280**). Selenoalcinos que apresentam um grupo fenila ligado à tripla ligação (**282**, **273**, **331** e **332**) também não formaram os produtos de interesse, como indicado na Tabela 11. Nesses casos mencionados acima, não foi observado o consumo dos materiais de partida nas condições padrão de reação. Quando condições reacionais mais drásticas foram utilizadas, como o aumento na quantidade de TfOH para 1 equivalente, ocorreu a decomposição dos materiais de partida. No esquema abaixo estão listados alguns compostos que não forneceram produto na reação estudada (Figura 25).

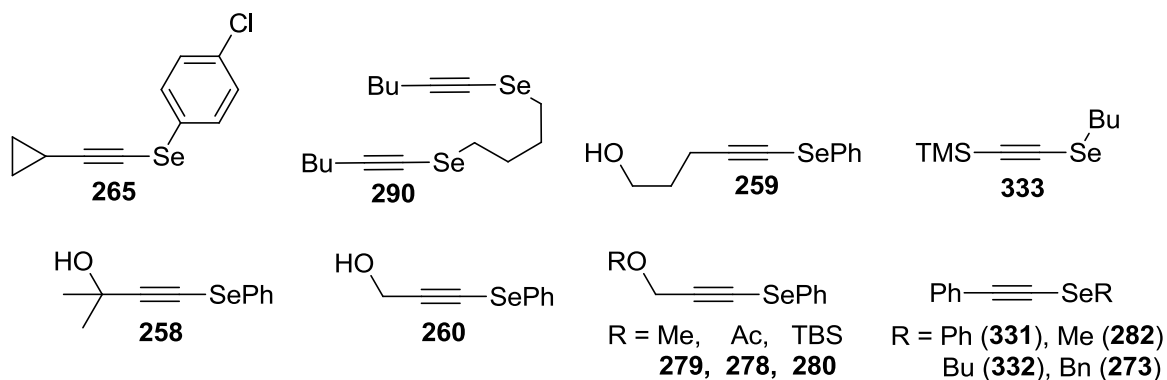


Figura 25. Limitações na síntese de selenoésteres.

A caracterização dos compostos foi realizada através de análises de RMN ^1H e ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. A título de exemplo, o composto **298** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H , como mostrado na Figura 26. Cabe destacar o sinal pertencente ao H adjacente ao grupo carbonila (**H5**), que é observado como um triplete ($J = 7,4$ Hz) com integral relativa para um hidrogênio em 4,66 ppm. Os hidrogênios da metila ligada ao átomo de selênio (**H6**) são observados como um simpleto com integral relativa para três hidrogênios em 2,13 ppm. Já os hidrogênios **H4**, vizinhos ao centro assimétrico, são diastereotópicos, e, dessa forma, apresentam diferentes deslocamentos químicos. Sendo assim, um dos hidrogênios **H4** está sobreposto ao **H6** na região entre 2,09 a 2,15, e o outro **H4** é observado como um multipletto entre 1,70 a 1,76 ppm. Também destacam-se os hidrogênios do grupo metila (**H1**), que se apresentam como um triplete ($J = 7,1$ Hz) com integral relativa para 3 hidrogênios. Os demais hidrogênios alquílicos (**H2** e **H3**) encontram-se na região entre 1,18 a 1,28 ppm. Por fim, também são observados os 9 hidrogênios aromáticos, que se apresentam como multipletos na faixa de 7,16 a 7,45 ppm.

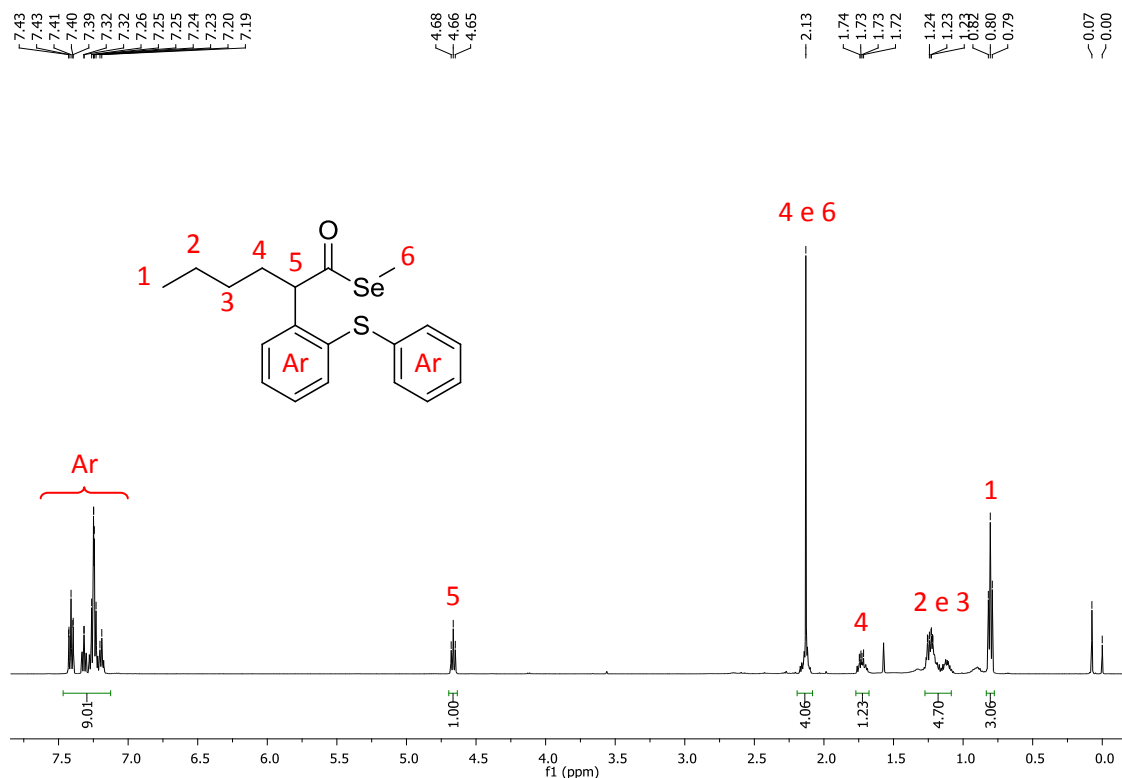


Figura 26. Espectro de RMN ^1H do composto **298** (CDCl_3 , 500 MHz).

A Figura 27 mostra o RMN ^{13}C do composto **298**, na qual destacam-se os sinais referentes ao carbono carbonílico (**C7**) em 203,2 ppm, o carbono α -carbonila (**C5**) em 60,1 ppm e a metila ligada ao átomo de selênio (**C6**), que devido ao efeito do átomo pesado é observada como o carbono mais blindado da molécula em 5,39 ppm. Os outros carbonos alquílicos (**C1**, **C2**, **C3** e **C4**) estão na faixa entre 13,9 a 33,1 ppm, sendo observado um maior efeito de blindagem conforme aumenta a distância para o carbono α -carbonila **C5**. Os 10 carbonos aromáticos não quimicamente equivalentes são observados na região entre 126,6 a 140,2 ppm.

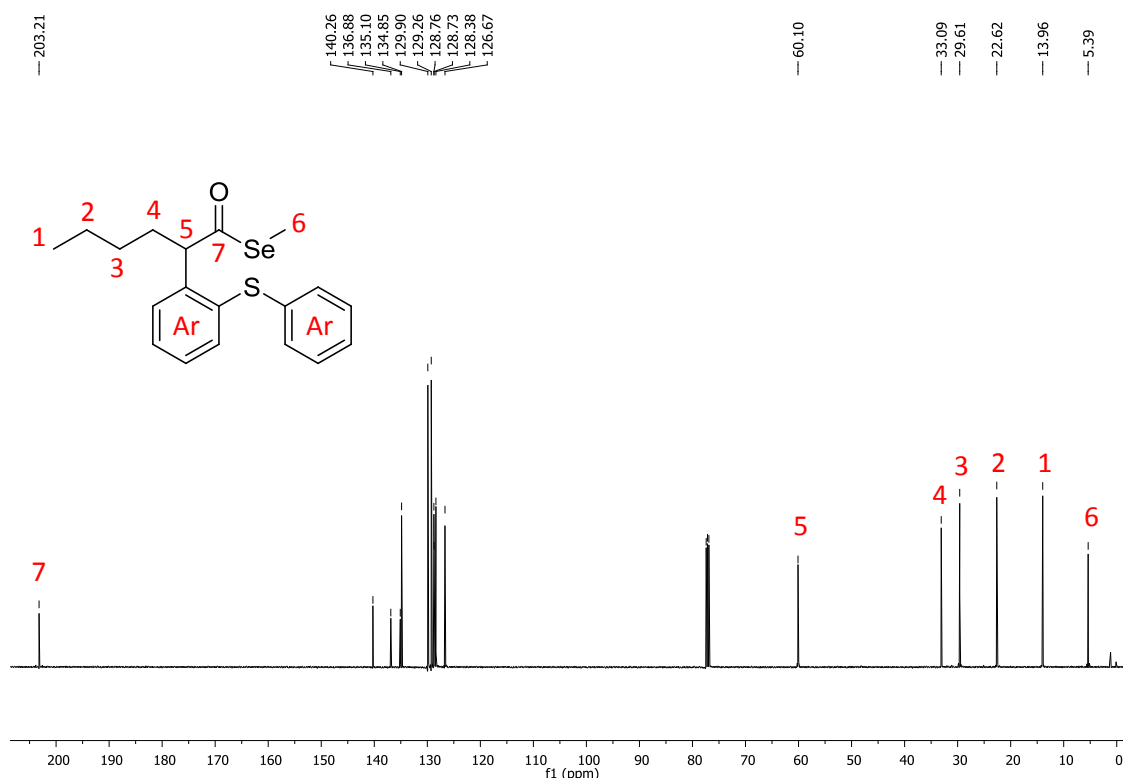


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C do composto **298** (CDCl_3 , 125 MHz).

Por fim, também é apresentado o espectro de infravermelho do produto **298**, no qual destacam-se os estiramentos referentes a presença da carbonila de selenoéster em 1695 cm^{-1} , os estiramentos característicos da ligação C-H aromático em 3067 cm^{-1} e alifático entre 2850 a 2960 cm^{-1} e da ligação C-O em torno de 1400 cm^{-1} (Figura 28).

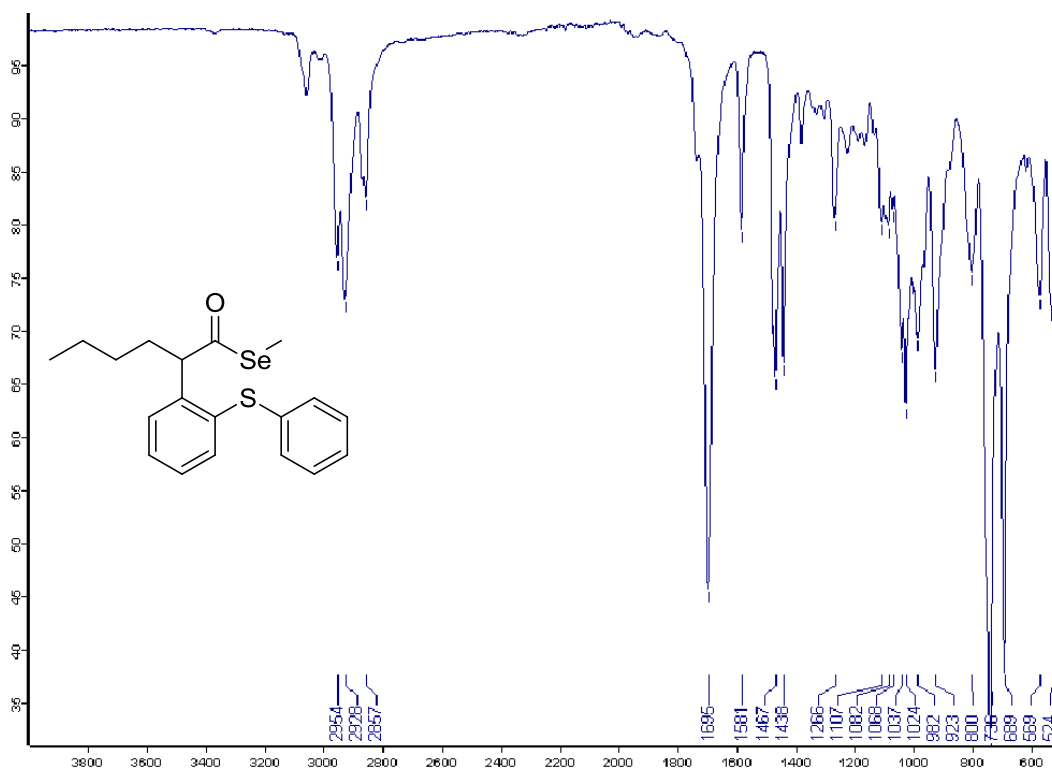


Figura 28. Espectro de infravermelho do composto **298**.

2.3.4 Estudos Mecanísticos

Em contraste com carbocátions alquílicos estabilizados por selênio, há muito tempo bastante explorados na literatura,¹³⁰ relatos de carbocátions vinílicos estabilizados por selênio são raramente encontrados como propostas de intermediários em síntese orgânica. Por isso, a fim de elucidar ainda mais o mecanismo da reação, foi realizado um estudo computacional. Neste estudo, os substratos tio e selenoalcino foram analisados comparativamente. A Figura 29 mostra o perfil energético da reação para a conversão de tio- (vermelho) e selenoacetilenos (azul) no produto final. Os dois substratos apresentam comportamento energético similar. A reação global é exergônica para ambos os sistemas, e as barreiras energéticas são relativamente baixas, o que está de acordo com as condições brandas de reação. A distinção mais significativa entre os dados computados para enxofre e selênio está na estabilidade dos intermediários do complexo **B**, relativo a energia do sulfóxido, do íon triflato e da espécie eletrofílica de calcogênio. Mediante a análise das energias das

¹³⁰ (a) Hevesi, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2001**, 171, 57. (b) Silveira, C. C.; Larghi, E. L. J. *Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 327.

espécies eletrofílicas de selênio ($3,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e de enxofre ($11,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$) é possível observar que o átomo de selênio apresenta maior capacidade de estabilizar cátions vinílicos, devido a menor energia que o mesmo apresenta quando carregado positivamente (Figura 29).

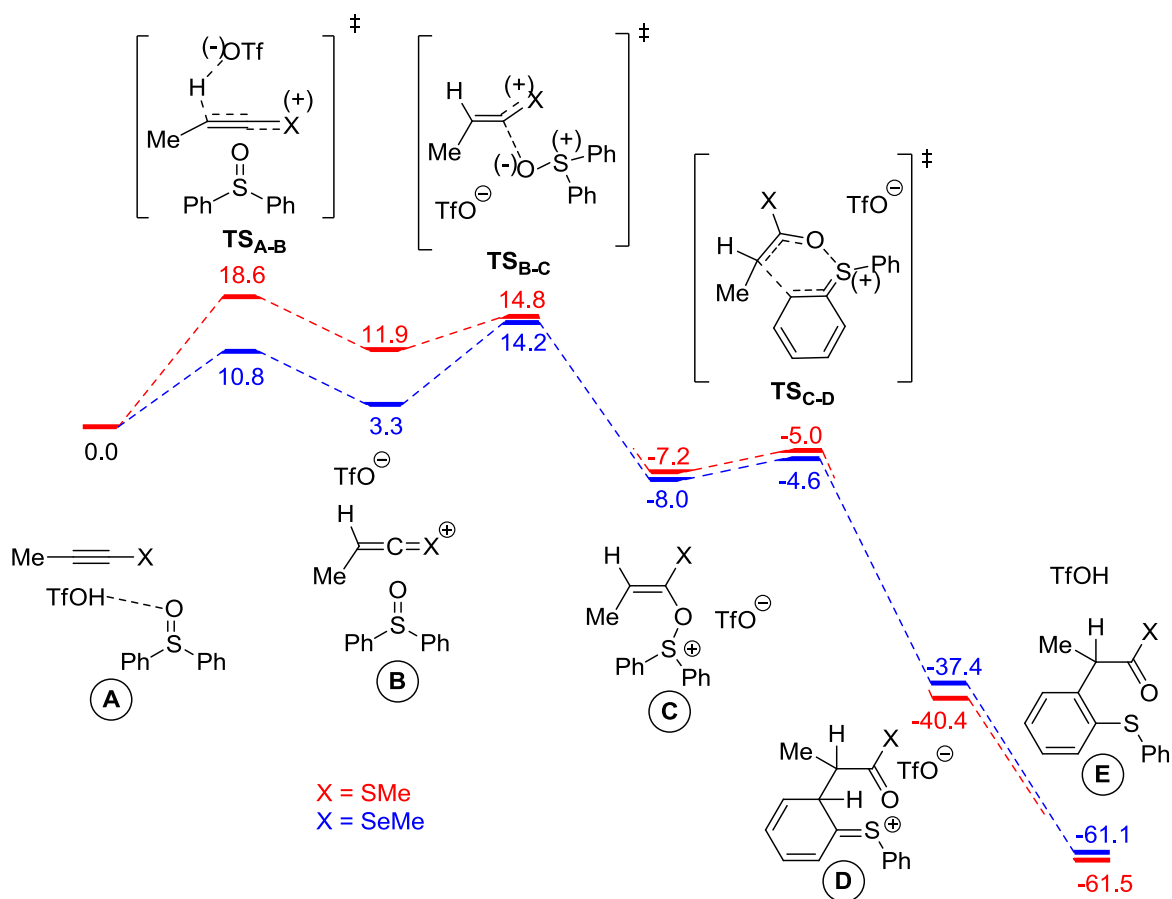
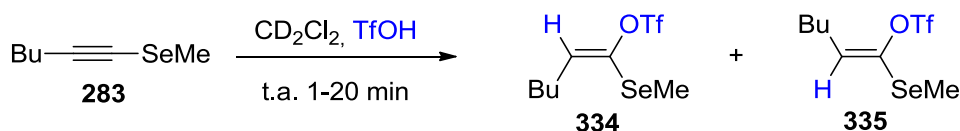


Figura 29. Perfil energético dos intermediários formados na reação de oxirilação de tio- e selenoacetilenos.

Com o intuito de se obter informações adicionais sobre o mecanismo foram feitas análises de RMN de ¹H e ¹⁹F da reação de ativação de selenoacetilenos com ácido trifílico (Esquema 79).

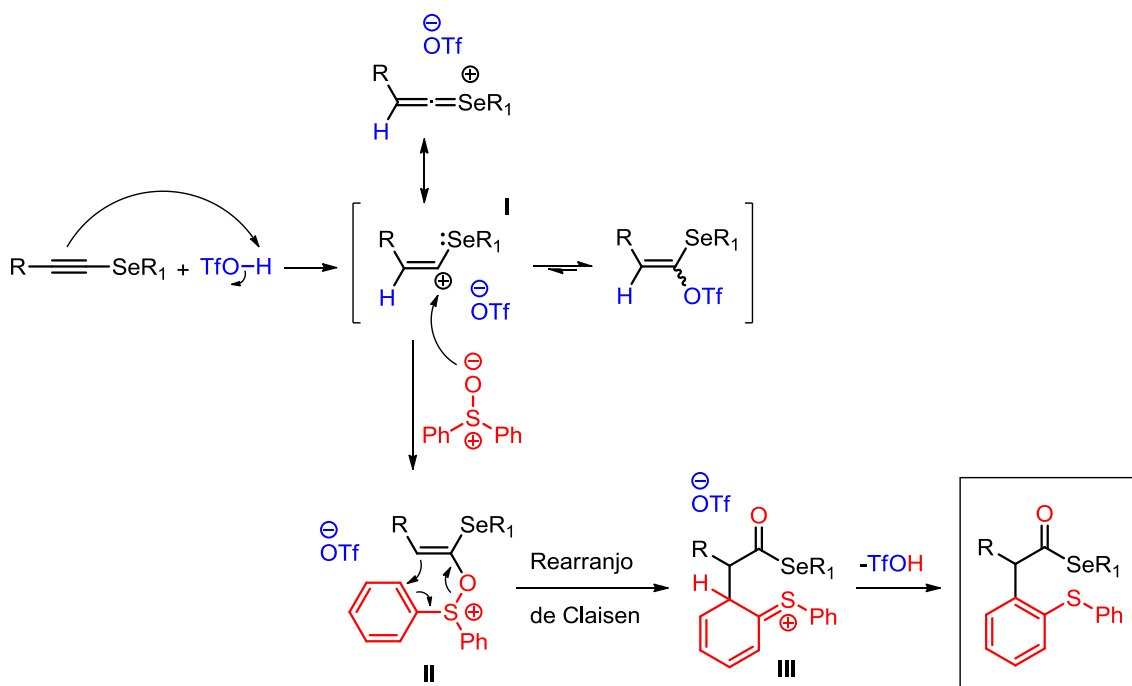


Esquema 79. Ativação de selenoacetilenos com TfOH.

Nesse estudo, foi adicionado 1 equiv. de TfOH em 0,1 mmol do selenoacetileno **283**, com o objetivo de observar a formação dos intermediários

triflatos vinílicos **334** e **335**, que são as espécies precursoras para a espécie eletrofílica de selênio. Foram adquiridos espectros com tempos de 1, 3, 5, 10, 15 e 20 minutos, e, em todos os espectros, não foi possível verificar a formação dos intermediários. Nesses casos, foi observada apenas uma mistura complexa no RMN de ^1H .

A partir dos experimentos adicionais e estudo computacional realizado, pode-se propor o mecanismo reacional envolvido na formação dos selenoésteres. Inicialmente ocorre a protonação do selenoacetileno pelo ácido trifílico, formando o cátion vinílico **I**. Esse intermediário é consumido através do ataque nucleofílico do oxigênio presente no difenilsulfóxido, gerando o intermediário **II**, o qual sofre um rearranjo [3,3]-sigmatrópico, fornecendo o produto de interesse após a aromatização do sistema (Esquema 80).



Esquema 80. Proposta mecanística para a formação de selenoésteres.

2.3 Considerações Finais

Neste trabalho, uma série de 35 selenoacetilenos foi sintetizada em bons rendimentos, sendo 20 destes compostos inéditos na literatura. Essas moléculas foram utilizadas como materiais de partida na síntese de selenoésteres α -arilados, através da ativação dos selenoalcinos com ácido trifílico e a reação do intermediário formado com diferentes sulfóxidos. Dessa forma, foram sintetizados 33 exemplos inéditos de selenoésteres α -arilados em bons rendimentos e com tolerância a diversos grupos funcionais, através de condições brandas de reação. Estudos computacionais revelaram que o átomo de selênio apresenta maior potencial para a estabilização de cátions vinílicos, uma vez que o seu intermediário eletrofílico apresenta menor energia.

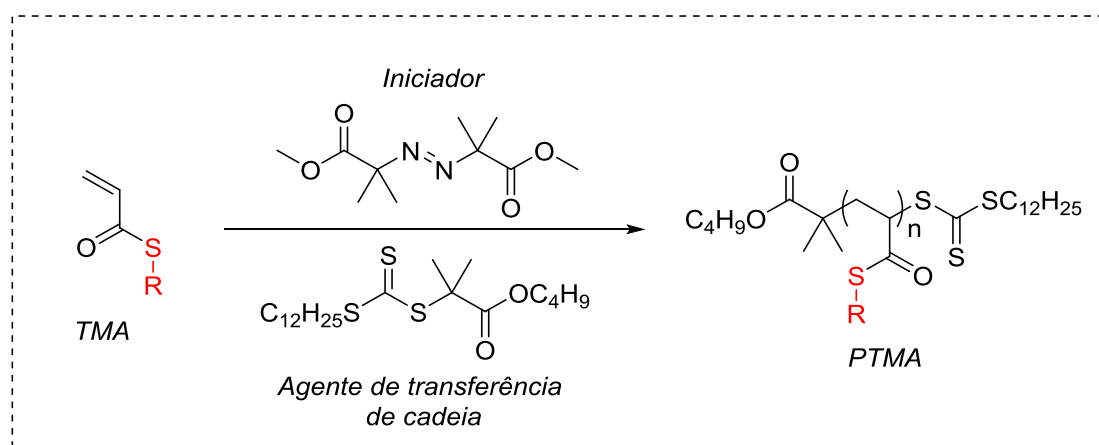
Publicação: É importante ressaltar que o trabalho descrito nesta qualificação foi publicado na revista *Organic Letters* e pode ser acessado pela referência: “Redox-Neutral Synthesis of Selenoesters by Oxyarylation of Selenoalkynes under Mild Conditions”, Baldassari, L. L.; Mantovani, A. C.; Senoner, S.; Maryasin, B.; Maulide, N.; Lüdtke, D. S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5881.

**Capítulo 3 – Síntese de Tioésteres
 α,β -Insaturados**

3.1 Revisão da Literatura

3.1.1 Importância de tioésteres α,β -insaturados

Compostos carbonílicos α,β -insaturados pertencem a uma classe de moléculas muito importante, pois as mesmas apresentam diversas aplicações industriais¹³¹ e estão presentes em muitos compostos naturais bioativos.¹³² Nesse contexto, ressalta-se a importância dos tioésteres α,β -insaturados, uma família de compostos que tem sido estudada pelo seu potencial em inúmeras áreas, como na química de polímeros, cujo monômero tio-metil metacrilato (TMA) foi usado para a síntese da macromolécula PTMA (poli tiometil metacrilato).¹³³ Becer¹³⁴ utilizou diversos tioésteres como monômeros para a síntese de Poli(tioacrilatos) via polimerização radicalar controlada na modalidade RAFT, tais como tioacrilato de fenila, tioacrilato de etila, tioacrilato de *n*-propila e tioacrilato de isopropila. Os polímeros sintetizados foram caracterizados e analisados de maneira comparativa com o poli(acrilato de etila), apresentando características semelhantes (como na temperatura de degradação) e um significativo aumento do ângulo de contato com a água, o que favorece a sua aplicação na confecção de superfícies hidrofóbicas (Esquema 81).



Esquema 81. Síntese de polímeros mediante o uso de tioésteres.

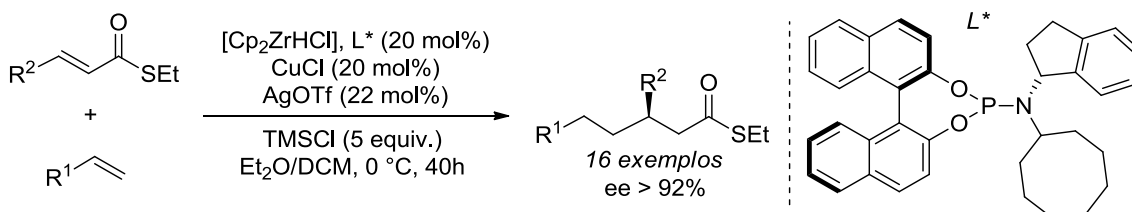
¹³¹ (a) Miao, Y. -P.; Lyu, J.; Yong, H. -Y.; A, S.; Gao, Y. -S.; Wang, W. -X. *Chinese J. Polym. Sci.* **2019**, *37*, 591. (b) Ali, U.; Karim, J. B. A.; Buang, N. A. *Polymer Reviews* **2015**, *55*, 678.

¹³² Amslinger, S. *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 351.

¹³³ Casalini, R.; Snow, A. W.; Roland, C. M. *Macromolecules* **2013**, *46*, 330.

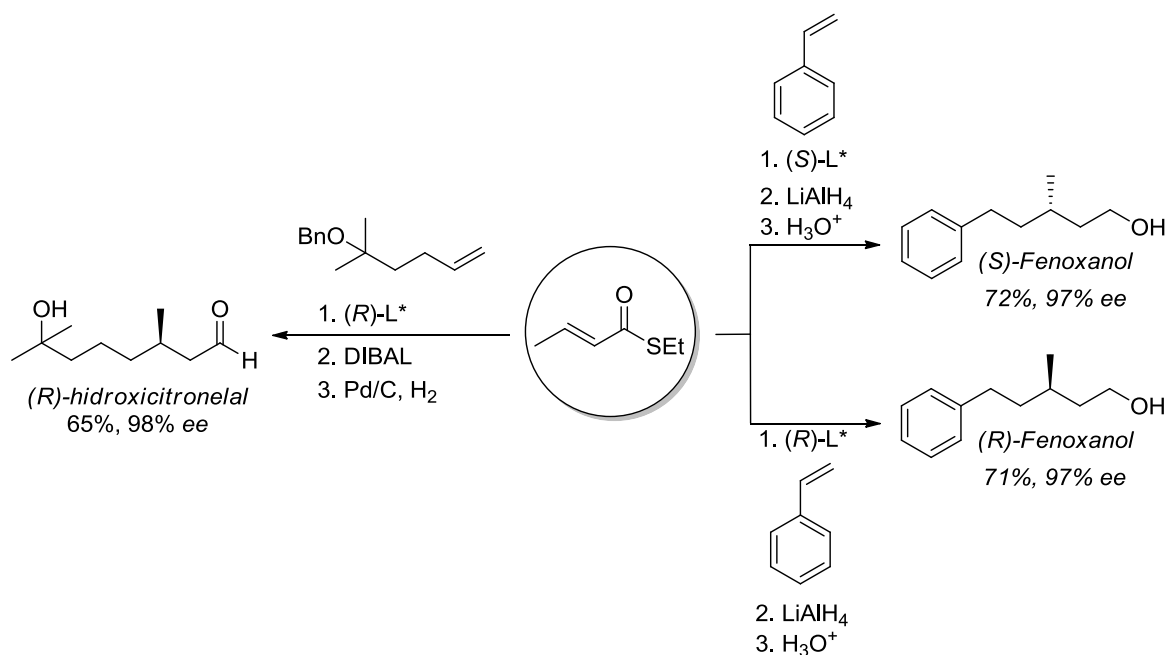
¹³⁴ Aksakal, S.; Becer, C. R. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 7011

Em 2017, Fletcher¹³⁵ utilizou tioésteres α,β -insaturados em reações assimétricas de adição 1,4 com reagentes alquilzircônio, no qual os produtos foram formados com rendimentos médios de 70% e com excessos enantioméricos superiores a 92% (Esquema 82).



Esquema 82. Adição assimétrica de reagentes organozircônio a tioésteres.

O método foi aplicado na síntese de compostos comercialmente importantes, como nas fragrâncias (*S*)-fenoxanol e (*R*)-hidroxicitronelal, conforme apresentado no Esquema 83.



Esquema 83. Aplicação do método de Fletcher na síntese de fragrâncias.

É importante ressaltar que ambos os enantiômeros do fenoxanol, que apresenta fragrância de rosas, foram obtidos em bons rendimentos e excelente excesso enantiomérico, em apenas duas etapas de reação. Já o

¹³⁵ Gao, Z.; Fletcher, S. P. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10216

hidroxicitronelal foi sintetizado em 3 etapas reacionais com rendimento global de 62% e 98% de ee.

Outras aplicações estão focadas no uso dessas moléculas como substratos em reações de catálise enzimática,¹³⁶ e principalmente em síntese orgânica, sendo utilizados em reações de adição conjugada,¹³⁷ α -trifluorometilações,¹³⁸ Diels-Alder,¹³⁹ hidrogenações,¹⁴⁰ rearranjos intramoleculares¹⁴¹ e reações de eliminação de monóxido de carbono.¹⁴²

Dentre as diversas transformações dos tioésteres α,β -insaturados, destaca-se a síntese enantiosseletiva de tiocromenos, catalisada por amidinas.¹⁴³ A estrutura base desses compostos está contida em diversas moléculas com atividade biológica, como na síntese de produtos naturais que apresentam atividade antimicrobiana e anti-HIV. O Esquema 84 apresenta a estratégia para a formação dos tiocromenos, no qual foram sintetizados 17 exemplos em bons rendimentos e excelente seletividade (ee > 95%), bem como diversos compostos relevantes que apresentam a estrutura base dos produtos sintetizados.

¹³⁶ (a) Peter, D. M.; Borzyskowski, L. S.; Kiefer, P.; Christen, P.; Vorholt, J. A.; Erb, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13457. (b) Kundert, J.; Gulder, T. A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 858.

¹³⁷ Reações de adição 1,4: (a) Amoah, E.; Dieter, R. K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2870. Reações de adição conjugada assimétricas: (b) López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179. (c) Ruiz, B. M.; Geurts, K.; Fernández-Ibáñez, M. A.; ter Horst, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5123. (d) Howell, G. P.; Fletcher, S. P.; Geurts, K.; ter Horst, B.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14977.

¹³⁸ Fang, Z.; Ning, Y.; Mi, P.; Liao, P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1522.

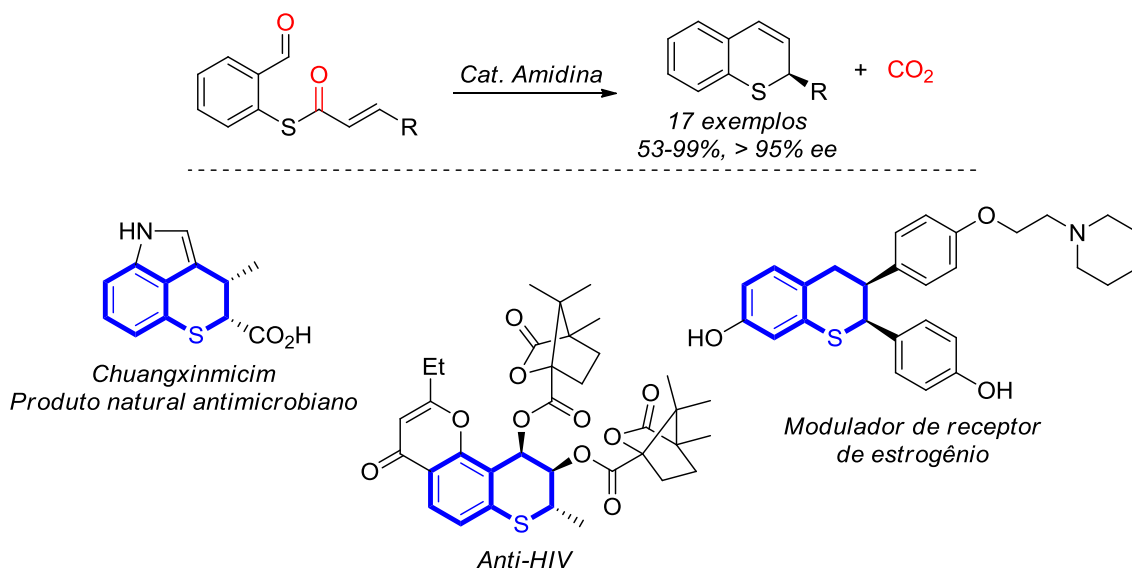
¹³⁹ (a) Camilo, F. F.; Gruber, J. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 394. (b) Syntrivanis, L.; Robertson, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4916. (c) Byeon, C. -H.; Chen, C. -Y.; Ellis, D. A.; Hart, D. J.; Li, J. *Synlett* **1998**, 596. (d) Chen, C. -Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3840.

¹⁴⁰ (a) Li, N.; Ou, J.; Miesch, M.; Chiu, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6143. (b) Fehr, C.; Gradoz, N. C.; Galindo, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 853.

¹⁴¹ (a) Lu, H.; Zhang, J. -L.; Liu, J. -Y.; Li, H. -Y.; Xu, P. -F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7797. (b) Ahlemeyer, N. A.; Streff, E. V.; Muthupandi, P.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6486. (c) Kishimoto, N.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5988. (d) Leace, D. M.; Straub, M. R.; Matz, B. A.; Birman, V. B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7523.

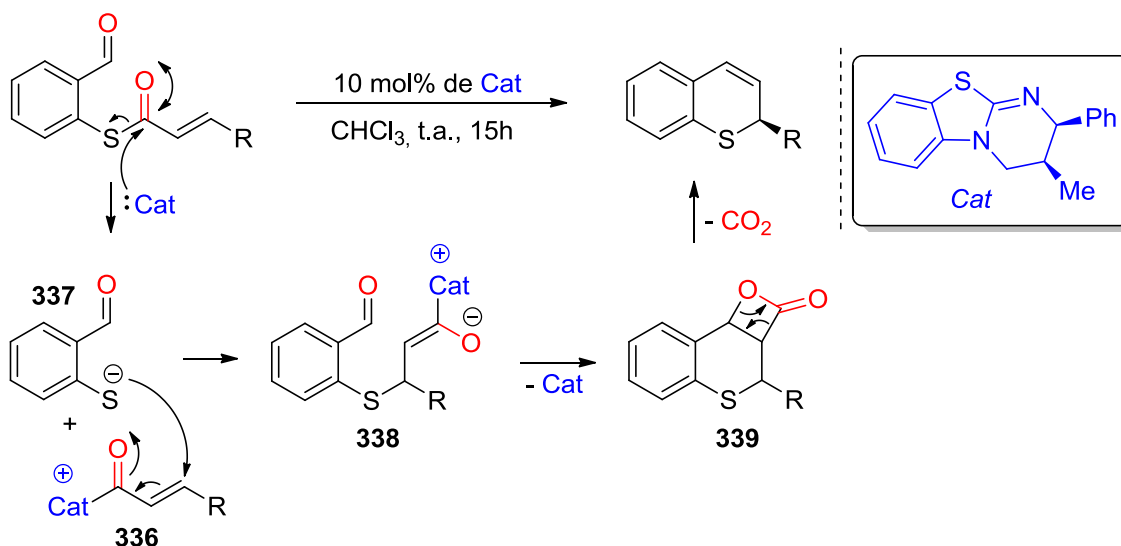
¹⁴² (a) Niwa, T.; Ochiai, H.; Isoda, M.; Hosoya, T. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1315. (b) Osakada, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6321. (c) Wenkert, E.; Chianelli, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 627.

¹⁴³ Ahlemeyer, N. A.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3454.



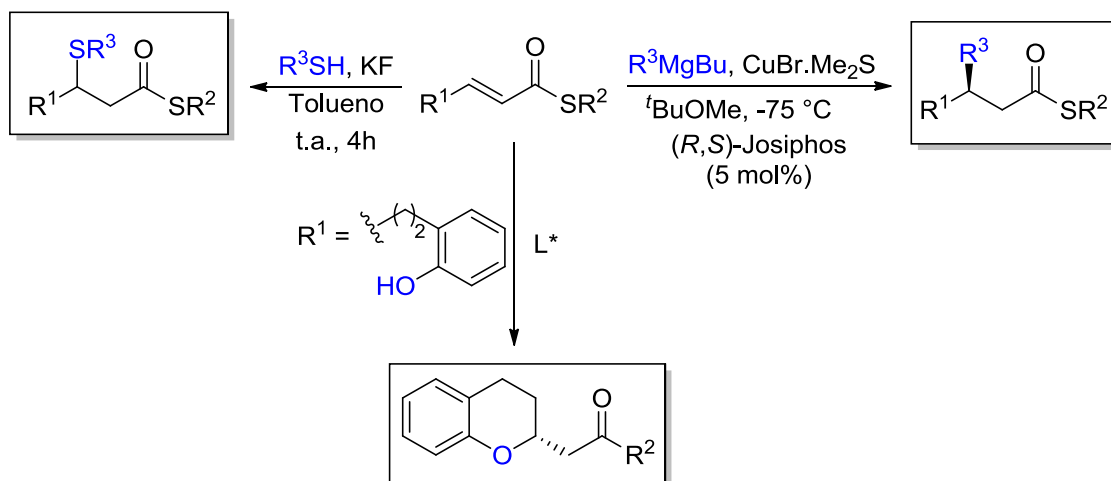
Esquema 84. Síntese de tiocromenos.

O mecanismo reacional está apresentado no Esquema 85. Inicialmente ocorre a reação de substituição nucleofílica à carbonila pelo catalisador, formando o composto α,β -insaturado **336** e o íon tiolato **337**. Na sequência, ocorre a adição conjugada de **337** para a formação do enolato **338**, gerando o composto **339** mediante uma reação aldólica intramolecular e a subsequente liberação do catalisador. Os tiocromenos são formados através da eliminação de CO_2 , único subproduto gerado nessa transformação.



Esquema 85. Mecanismo para a formação dos tiocromenos.

As adições conjugadas são as reações mais frequentemente observadas quando tioésteres α,β -insaturados são usados como materiais de partida. Nesse contexto, diversos nucleófilos foram aplicados, tais como reagentes de Grignard,¹⁴⁴ tióis¹⁴⁵ e fenóis,¹⁴⁶ em reações inter- e intramoleculares (Esquema 86).



Esquema 86. Diferentes nucleófilos utilizados para as adições de Michael em tioésteres.

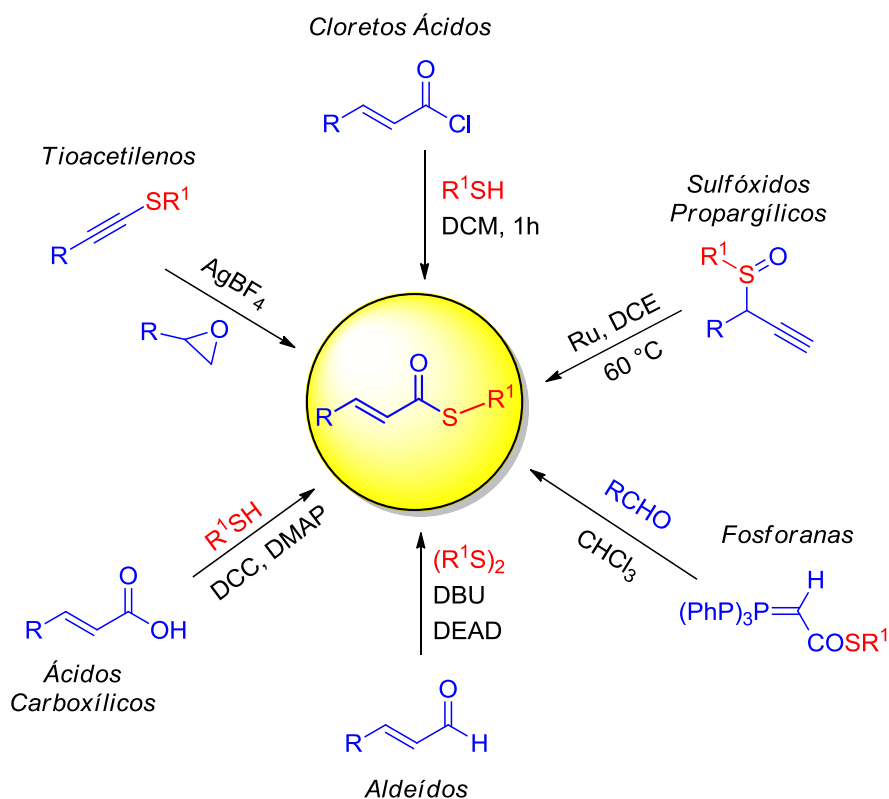
3.1.2 Síntese de tioésteres α,β -insaturados

Nessa seção serão abordadas diferentes metodologias descritas para a formação de tioésteres α,β -insaturados. Para facilitar a compreensão do leitor, a mesma será dividida conforme os seguintes tópicos: Síntese de tioésteres a partir de cloretos ácidos, ácidos carboxílicos e aldeídos, acetilenos e tioacetilenos, reações de olefinação e miscelânea (Esquema 87).

¹⁴⁴ Mazery, R. D.; Pullez, M.; López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966.

¹⁴⁵ Marzorati, L.; de Mattos, M. C.; Wladislaw, B.; Di Vitta, C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1427.

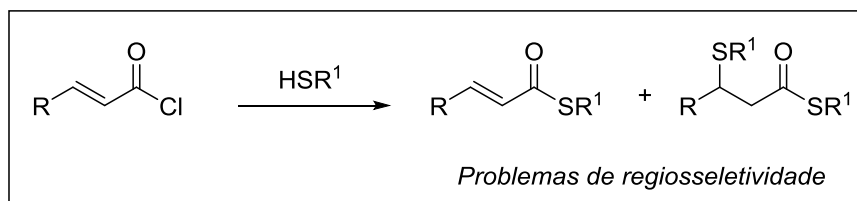
¹⁴⁶ Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 119.



Esquema 87. Rotas para a síntese de tioésteres α,β -insaturados.

Síntese de tioésteres a partir de cloretos ácidos

A metodologia mais encontrada para a formação de tioésteres α,β -insaturados é mediante o uso de cloretos ácidos e tióis.¹⁴⁷ Nesses casos, normalmente é observada a formação do subproduto de adição conjugada do tiol, ocasionando problemas de regioseletividade,¹⁴⁸ conforme apresentado no Esquema 88.



Esquema 88. Problemas de regioseletividade na síntese de tioésteres.

Dessa forma, o desenvolvimento cuidadoso das condições de reação é crucial para a obtenção majoritária dos compostos de interesse. Lupton¹⁴⁹

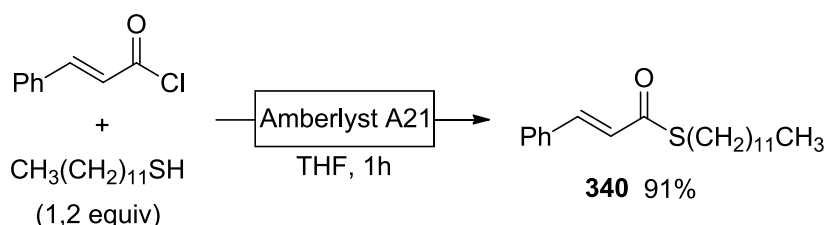
¹⁴⁷ (a) Chen, D. -D.; Zhang, B. -Y.; Liu, X. -X.; Li, X. -Q.; Yang, X. J.; Zhou, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 1149. (b) He, X.; Chen, Y. -Y.; Shi, J. -B.; Tang, W. -J.; Pan, Z. -X.; Dong, Z. -Q.; Song, B. -A.; Li, J.; Liu, X. -H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3732.

¹⁴⁸ (a) Sumrell, G.; Zief, M.; Huber, E. J.; Ham, G. E.; Schramm, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4313.

(b) Schlepplnik, A. A.; Zienty, F. B. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1910.

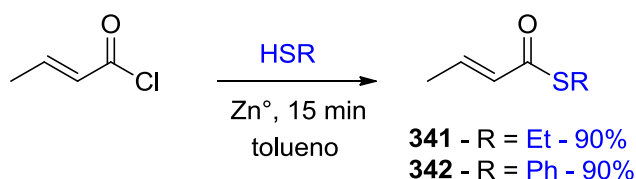
¹⁴⁹ Asadi, M.; Bonke, S.; Polyzos, A.; Lupton, D. W. *ACS Catal.* **2014**, 4, 2070.

desenvolveu um interessante método para a síntese de aldeídos em fluxo contínuo a partir de cloretos ácidos. Nesse sistema, inicialmente são formados tioésteres a partir dos cloretos, os quais são reduzidos a aldeídos. O processo se inicia com a introdução de cloretos ácidos e o respectivo tiol, passando por um polímero que apresenta isocianato e dimetilamina suportados (Amberlyst A21), responsável por promover a formação dos tioésteres e por remover o tiol que não reagiu, evitando a formação de subprodutos de adição conjugada. Apesar do sistema formar aldeídos na parte final do processo, existe a possibilidade de isolar os tioésteres α,β -insaturados formados na primeira etapa (Esquema 89).



Esquema 89. Síntese de tioésteres em fluxo contínuo.

Em 1998, Yadav¹⁵⁰ utilizou zinco em pó para promover a reação entre cloreto de crotonoíla e tiofenol, ou etanotiol, os quais foram formados em excelentes rendimentos de 90% e curtos tempos de 15 minutos. É importante ressaltar que o zinco metálico pode ser recuperado e utilizado novamente após o tratamento da reação (Esquema 90).



Esquema 90. Síntese de tioésteres pelo método de Yadav.

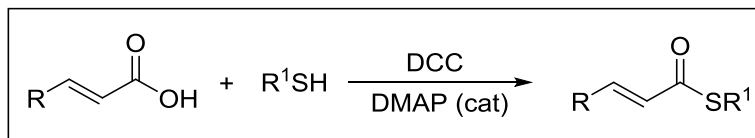
Síntese de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos

Na literatura são encontradas poucas estratégias para a conversão de ácidos carboxílicos em tioésteres α,β -insaturados. Dentre os métodos disponíveis, está a utilização do sistema $\text{Ph}_3\text{SbO}/\text{P}_4\text{S}_{10}$,¹⁵¹ a biossíntese

¹⁵⁰ Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H.; Yadav, J. S. *Synlett* **1998**, 877.

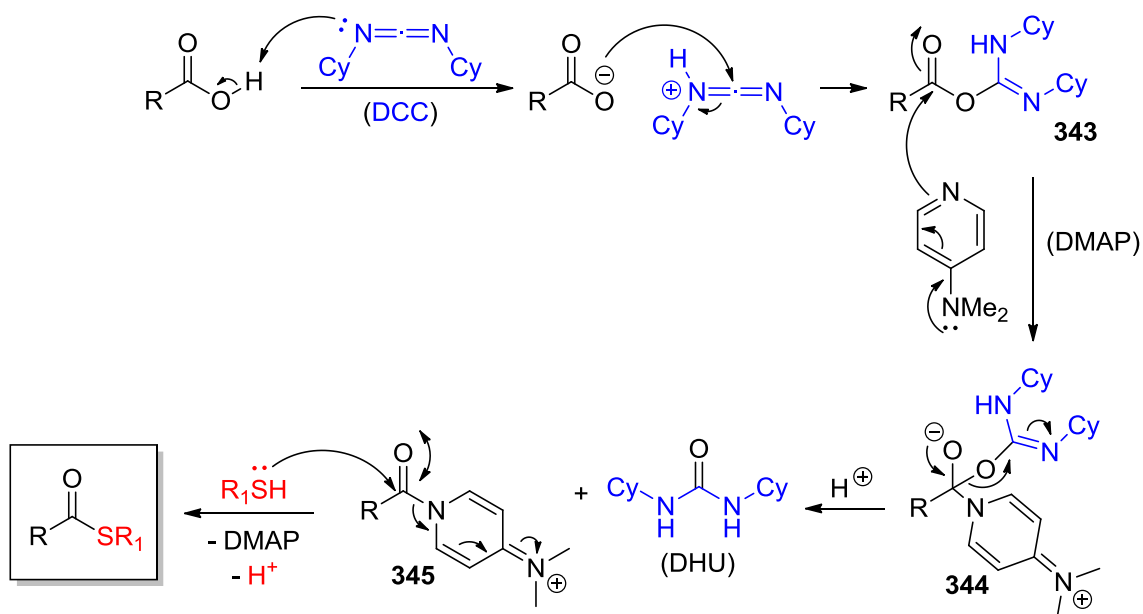
¹⁵¹ Nomura, R.; Miyazaki, S. -I.; Nakano, T.; Matsuda, H. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 2081.

através da catálise enzimática¹⁵² e principalmente o método de Steglich,¹⁵³ que utiliza DCC (dicicloexilcarbodiimida) e 4-DMAP (4-*N,N*-dimetilaminopiridina) para a tioesterificação de ácidos carboxílicos (Esquema 91).



Esquema 91. Formação de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos.

O mecanismo para a formação dos compostos de interesse ocorre inicialmente pela reação entre o ácido carboxílico e DCC, levando a formação do intermediário **343**, que apresenta reatividade similar a anidridos. Após, o 4-DMAP se adiciona à carbonila, formando intermediário tetraédrico **344**, o qual elimina dicicloexilureia para a formação da amida **345**. Por último, ocorre o ataque nucleofílico do tiol, liberando 4-DMAP e fornecendo os respectivos tioésteres (Esquema 92).

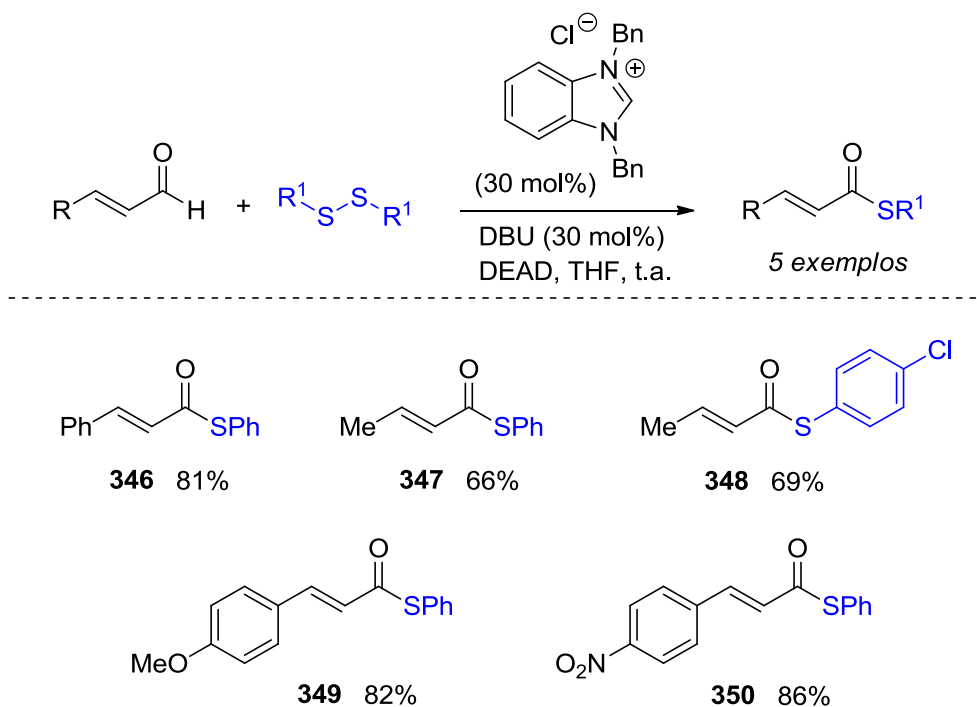


Esquema 92. Mecanismo para a formação de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos.

¹⁵² Yan, Y.; Chen, J.; Zhang, L.; Zheng, Q.; Han, Y.; Zhang, H.; Zhang, D.; Awakawa, T.; Abe, I.; Liu, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12308.

¹⁵³ (a) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522. (b) Mulder, M. P. C.; Fodran, P.; Kemmink, J.; Breukink, E. J.; Kruijtzter, J. A. W.; Minnaard, A. J.; Liskamp, R. M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7491.

Alternativamente, aldeídos reagem com dissulfetos arílicos, via reação catalisada por carbenos *N*-heterocíclicos, para a formação de tioésteres α,β -insaturados.¹⁵⁴ O protocolo envolve o uso de um sistema *umpolung* dos aldeídos, no qual o carbono carbonílico atua como nucleófilo, atacando os dissulfetos para a formação dos produtos. Dessa forma, 5 compostos α,β -insaturados foram sintetizados em rendimentos moderados a bons, conforme apresentado no Esquema 93.



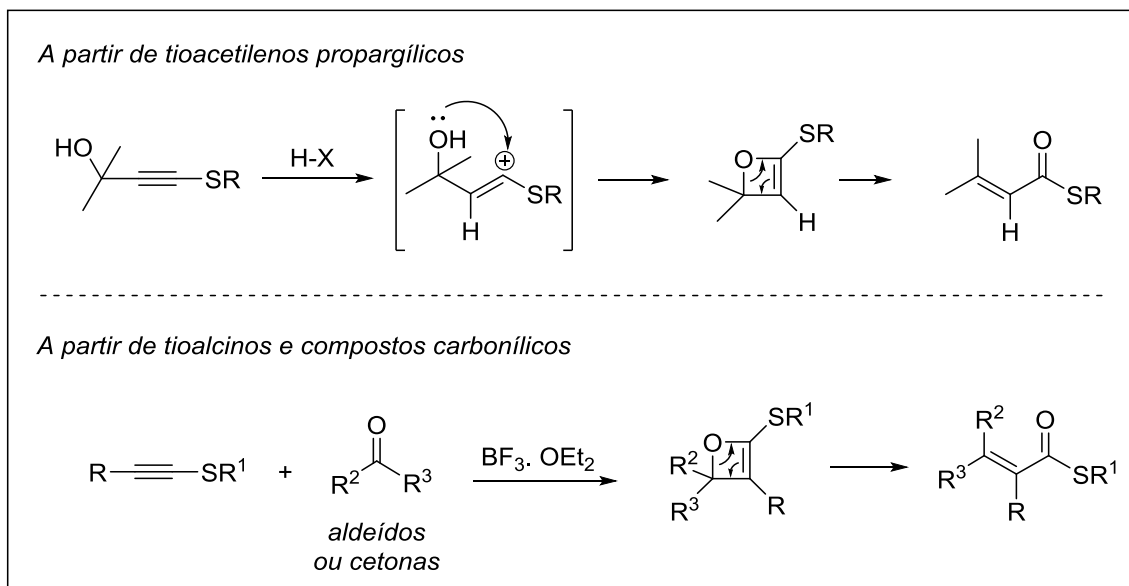
Esquema 93. Síntese de tioésteres a partir de aldeídos e dissulfetos.

Síntese de tioésteres a partir de alcinos

Esta sessão abordará a apresentação das rotas sintéticas para a síntese dos compostos α,β -insaturados a partir de tioacetilenos e alcinos. O uso de tioalcinos é uma boa alternativa para a formação dos tioésteres, os quais podem ser formados através do uso de tioacetilenos propargílicos e um ácido de Brönsted, ou pela reação entre tioacetilenos e compostos carbonílicos, catalisada por um ácido de Lewis, conforme ilustrado no Esquema 94.¹⁵⁵

¹⁵⁴ Singh, S.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5136.

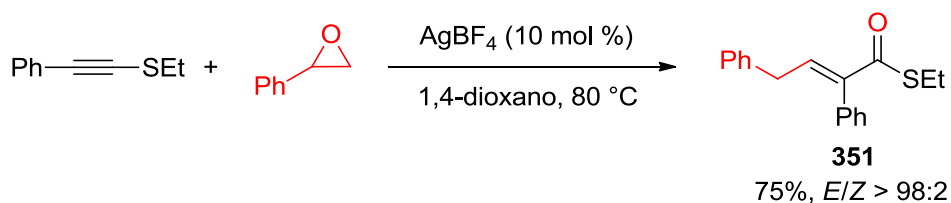
¹⁵⁵ Bos, L. B.; Arens, J. F. *Rec. Trav. Chim.* **1963**, 82, 157.



Esquema 94. Síntese de tioésteres a partir de tioalcinos propargílicos.

O método que emprega o uso de tioacetilenos propargílicos apresenta algumas limitações relacionadas a formação de poucos exemplos de produtos e baixos rendimentos. Além disso, devido a ativação da tripla ligação por um ácido de Brønsted, o substituinte na posição α -carbonila será sempre um átomo de hidrogênio. Já o método que utiliza compostos carbonílicos tem como característica a possibilidade na utilização tanto de aldeídos quanto cetonas, sendo observada uma elevada taxa na formação do alceno com a configuração da dupla ligação *E* quando aldeídos são empregados e uma mistura de produtos *E/Z* quando cetonas são utilizadas.

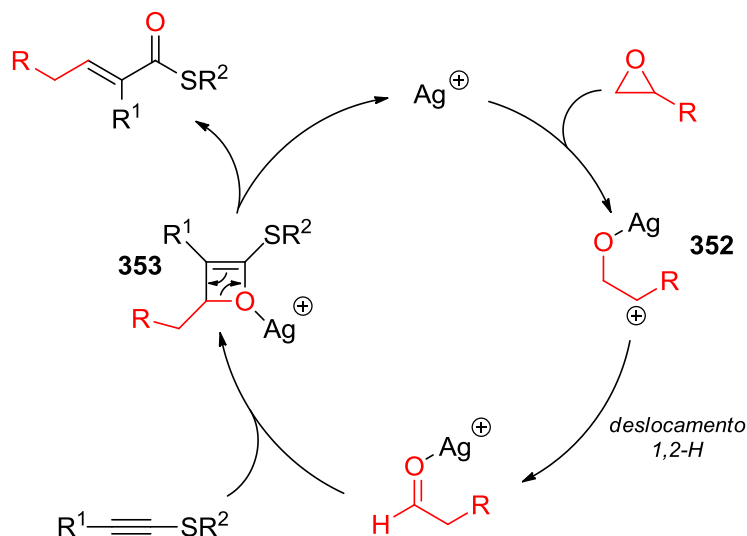
Mais recentemente, Zhu¹⁵⁶ apresentou a reação entre epóxidos e tioacetilenos, catalisada por sais de prata. Neste trabalho, um dos exemplos sintetizados foi o tioéster **351**, obtido em rendimento moderado de 75% e com excelente diastereosseletividade superior a 98:2 para o isômero *E* (Esquema 95).



Esquema 95. Síntese de tioésteres por Zhu.

¹⁵⁶ Zhu, H.; Jin, W.; He, J.; Zhang, Y.; Zhu, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3730.

O mecanismo para a formação do produto passa inicialmente pela abertura do anel epóxido assistida pelo catalisador de prata I, que se complexa ao átomo de oxigênio formando a espécie catiônica **352**. Na sequência, ocorre o deslocamento 1,2 de hidrogênio, formando o aldeído correspondente. O tioacetileno e o composto carbonílico reagem mediante uma cicloadição [2+2], formando o anel oxeteno **353**, que se decompõe para a formação dos tioésteres α,β -insaturados, conforme ilustrado no Esquema 96.

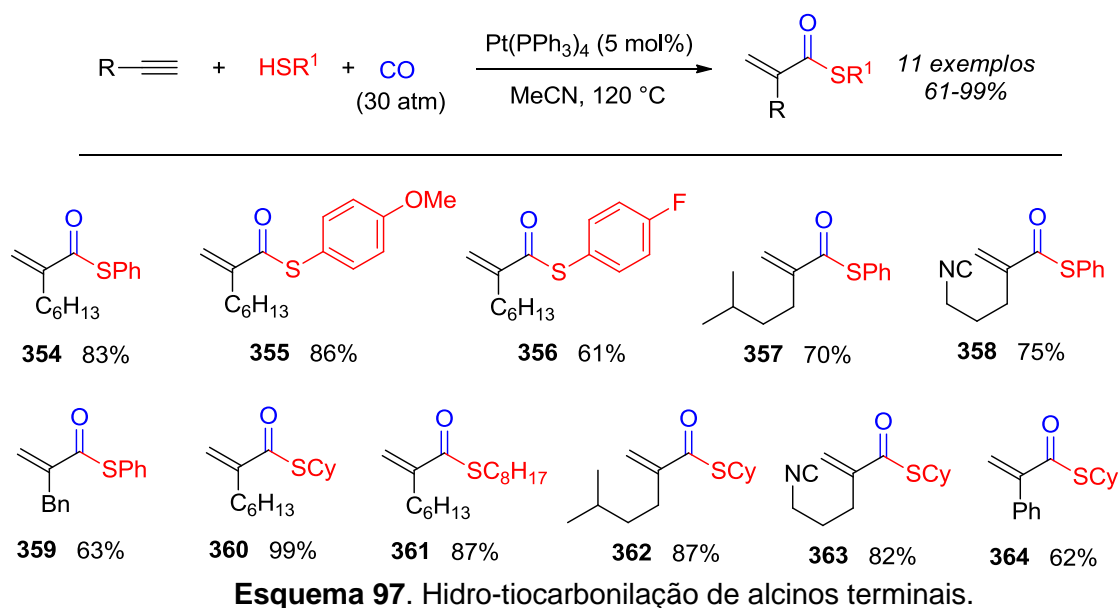


Esquema 96. Ciclo catalítico para a formação dos tioacetilenos.

Alternativamente, alcinos terminais podem ser utilizados em reações de tiocarbonilação para a formação de tioésteres.¹⁵⁷ Valendo-se desse protocolo, Sonoda¹⁵⁸ desenvolveu a síntese de compostos α,β -insaturados através da reação de hidro-tiocarbonilação de alcinos, no qual também são empregados monóxido de carbono e tiois, via reação catalisada por uma espécie de platina. Essa transformação utiliza grandes quantidades de alcino terminal, sendo que na maioria dos casos, os exemplos são obtidos em bons rendimentos quando foi empregado um excesso de 7,5 equivalentes de alcino para 1,0 de tiol. Neste trabalho, foram formados 11 exemplos de tioésteres, com rendimentos compreendidos entre 61 a 99%. No Esquema 97 estão apresentados os compostos formados pelo método de Sonoda.

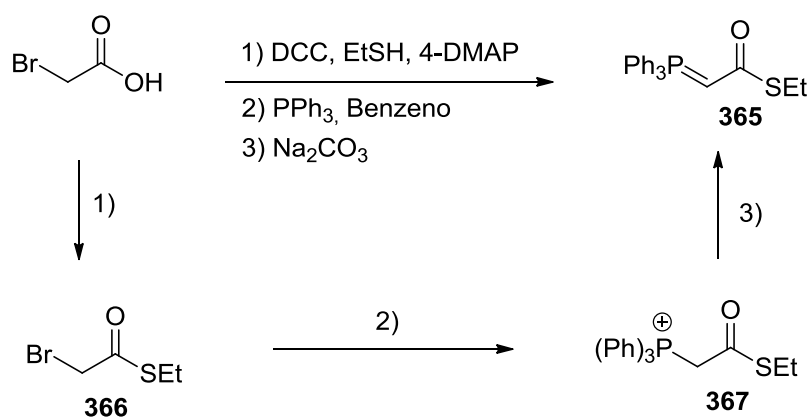
¹⁵⁷ Kawakami, J. -I.; Mihara, M.; Kamiya, I.; Takeba, M.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3521.

¹⁵⁸ Ogawa, A.; Kawakami, J. -I.; Mihara, M.; Ikeda, T.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12380.



Síntese de tioésteres a partir de reações de olefinação

Prosseguindo com a discussão de rotas sintéticas para a síntese de tioésteres α,β -insaturados, destaca-se o uso de reações de olefinação de Wittig¹⁵⁹ e Horner-Emmons¹⁶⁰ para a formação dessas moléculas. Em 1985, Keck¹⁵⁸ utilizou a fosforana **365**, que é formada em 3 etapas: reação entre ácido bromo acético, etanotiol, 4-DMAP e DCC, formando o tioésteres **366**. Na segunda etapa, o composto **366** reage com trifetilfosfina em benzeno, para a síntese do sal de fosfônio **367**, sendo este então tratado com solução aquosa de carbonato de sódio para a formação de **365** (Esquema 98).



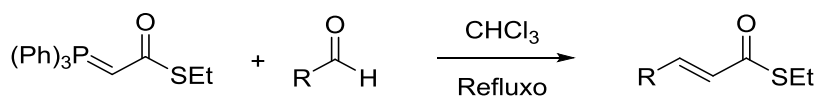
Esquema 98. Síntese da fosforana **365**.

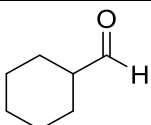
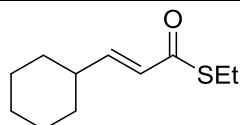
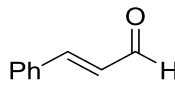
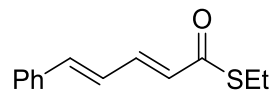
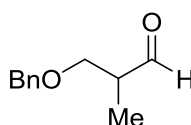
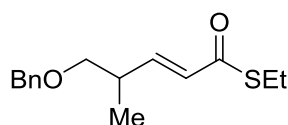
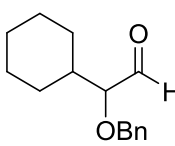
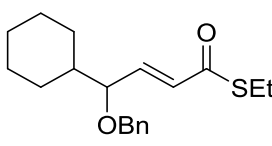
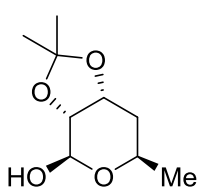
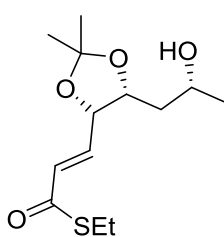
¹⁵⁹ Keck, G. E.; Boden, E. P.; Mabury, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709.

¹⁶⁰ Schaumann, E.; Mergardt, B.; Fittkau, S. *Synthesis* **1990**, 47.

A fosforana é então utilizada em reações de olefinação de Wittig, com diferentes aldeídos, em refluxo de clorofórmio, para a formação dos tioésteres. A Tabela 13 apresenta os resultados obtidos mediante a utilização desse protocolo, no qual é possível verificar que aldeídos com cadeia lateral alquílica, derivados de carboidratos, e até mesmo o cinamaldeído foram utilizados e forneceram os compostos de interesse em bons rendimentos. Destaque para a alta seletividade *trans* apresentada pelos produtos e pela possibilidade de aumentar ainda mais a formação desse isômero mediante o tratamento do isômero *cis*, minoritário na reação, com quantidades catalíticas de 4-DMAP.

Tabela 13. Síntese de tioésteres a partir da reação de Wittig.



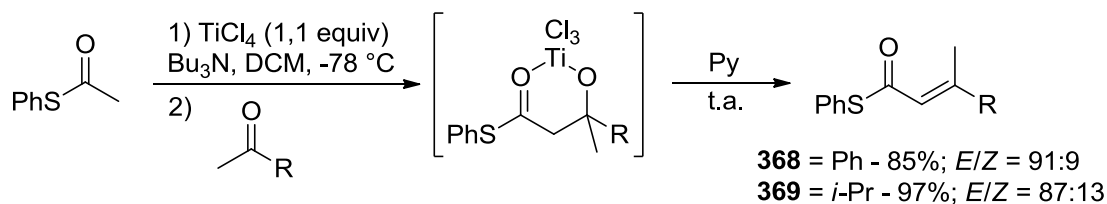
<i>Aldeído</i>	<i>Produto</i>	<i>Rend. (%)</i>	<i>trans:cis*</i>
		91	96:04
		87	96:04
		80	97:03
		78	91:09
		79	80:20

* O isômero *cis* pode ser convertido no isômero *trans* mediante o tratamento desse composto com 4-DMAP.

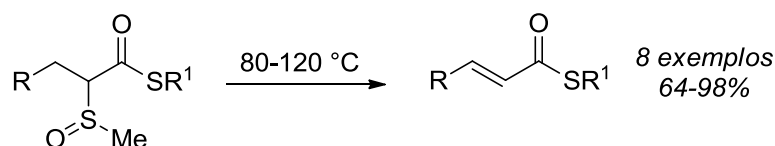
Síntese de tioésteres α,β -insaturados: Métodos diversos

Além dos métodos mencionados nas sessões anteriores, a síntese de tioésteres pode ser realizada através de diversas outras metodologias descritas na literatura, como por exemplo, mediante reações aldólicas promovidas por TiCl_4 ,¹⁶¹ ou por reações de eliminação de α -sulfinil-tioésteres (Esquema 99).¹⁶²

(a) Reações aldólicas promovidas por TiCl_4



(b) Reações de eliminação de α -sulfinil tioésteres



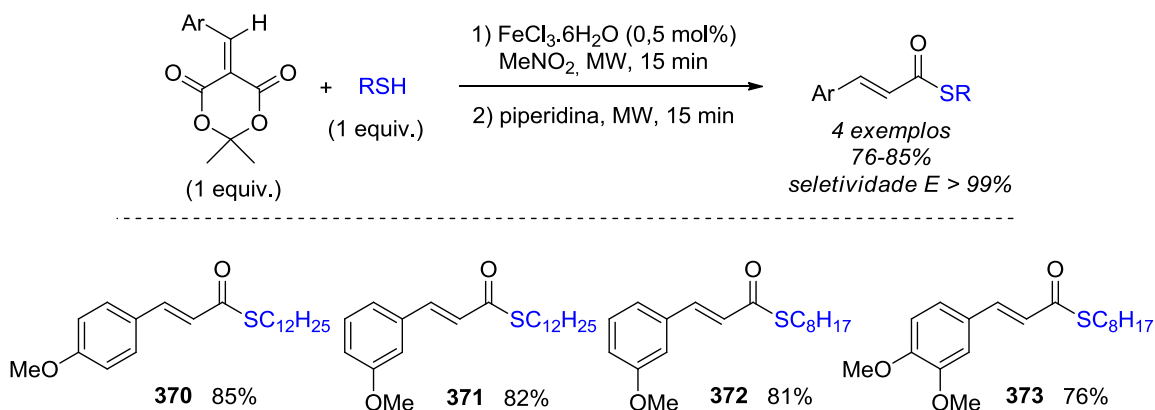
Esquema 99. Síntese de tioésteres.

Outras abordagens envolvem reações de adição 1,2 de tióis em alquilidenos derivados do ácido de Meldrum, via reação catalisada por FeCl_3 .¹⁶³ Nesse caso, foram utilizados tióis de cadeia alquílica linear e alquilidenos aromáticos que contêm metoxilas ligadas em diferentes posições do anel. A sequência reacional está baseada na utilização de quantidades catalíticas de 0,5 mol% de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ na primeira etapa e 6,5 mol% de piperidina na segunda, sendo a reação conduzida em MW por 15 minutos em ambas etapas. O $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ atua como um ácido de Lewis, ativando a carbonila e assim favorecendo reações de adição nucleofílica. Já a piperidina, é utilizada para reduzir a formação do produto de hidrólise. Dessa forma, foram sintetizados 4 exemplos em bons rendimentos e excelente seletividade para a formação do isômero *E*, conforme apresentado no Esquema 100.

¹⁶¹ Sugiura, M.; Ashikari, Y.; Nakajima, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8830

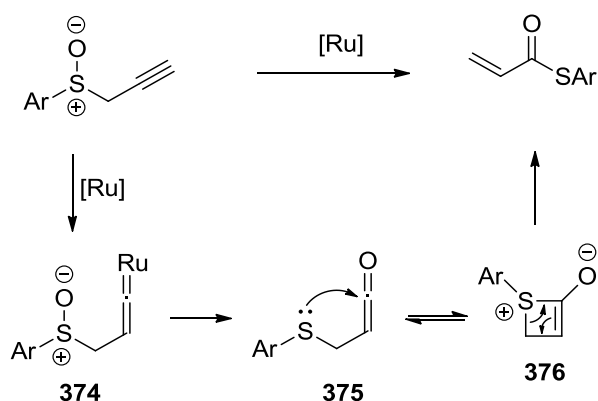
¹⁶² Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Gruber, J. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2937.

¹⁶³ Mohite, A. R.; Mete, T. B.; Bhat, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 770.



Esquema 100. Formação de tioésteres mediante o uso de alquilidenos.

Em 2015, Zhang¹⁶⁴ publicou uma metodologia para a formação de tioésteres α,β -insaturados mediante o rearranjo de sulfóxidos propargílicos, via catalise de rutênio. A estratégia baseia-se na geração de um intermediário ceteno, através da oxidação intramolecular de alcinos terminais. O mecanismo para a formação dos produtos ocorre pela interação do alcino terminal com a espécie de Ru, conduzindo a formação do intermediário **374**, que é oxidado para a formação do ceteno **375**. Na sequência, o átomo de enxofre promove um ataque intramolecular no carbono sp, levando ao intermediário oxeteno **376**. O produto é então formado mediante a abertura do anel **376** (Esquema 101).

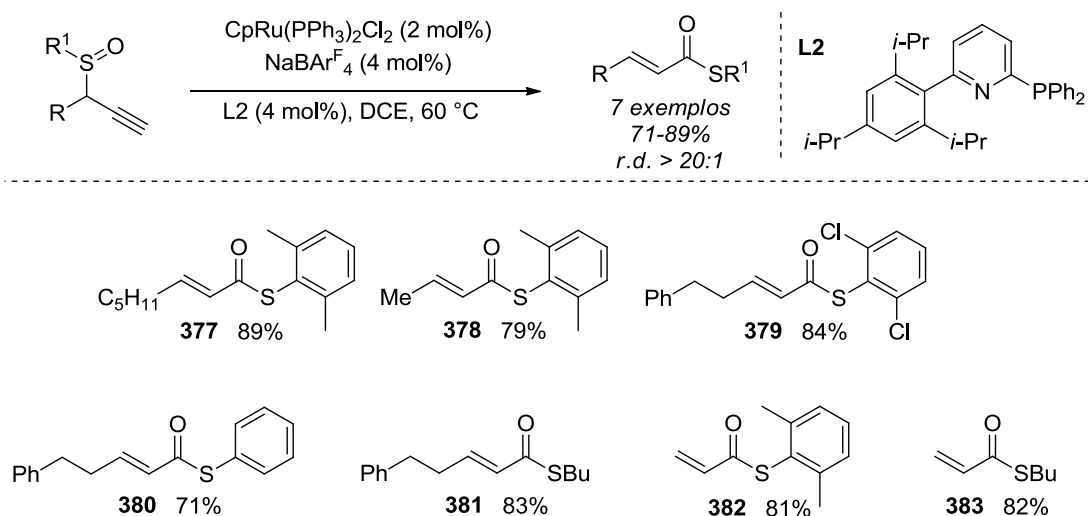


Esquema 101. Mecanismo para a formação de tioésteres através de sulfóxidos.

A partir da condição otimizada, foram obtidos 7 exemplos em bons rendimentos e excelente diastereosseletividade para o isômero E (obtido em todos os casos com r.d. $> 20:1$). O Esquema 102 apresenta os compostos

¹⁶⁴ Zheng, R.; Wang, Y.; Zhang, L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3144.

sintetizados, com destaque para o composto **377**, obtido em 89% de rendimento.

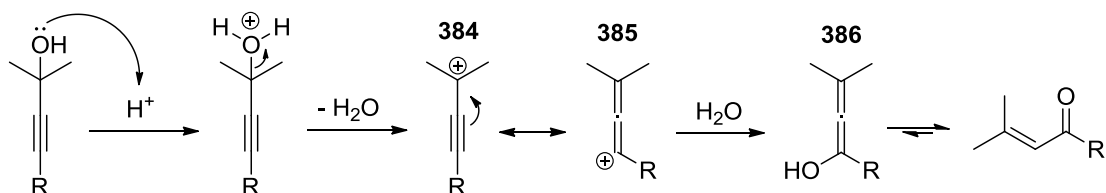


Esquema 102. Formação de tioésteres através de sulfóxidos.

3.1.3 Rearranjo de Meyer-Schuster

Dentre todas as metodologias disponíveis para a formação de compostos carbonílicos α,β -insaturados, o rearranjo de Meyer-Schuster é uma elegante alternativa para síntese dessas moléculas, transformando alcinos propargílicos em compostos α,β -insaturados.

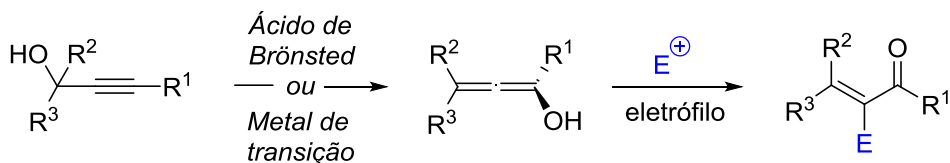
O clássico rearranjo de Meyer-Schuster envolve o uso de uma fonte ácida, responsável pela protonação da hidroxila, tornando-a um melhor grupo de saída e conduzindo a formação da espécie catiônica **384** através da eliminação de H_2O . O intermediário **384** está em ressonância com o aleno **385**, que sofre um ataque nucleofílico de uma molécula de água para a formação do enol **386**. Por fim, a tautomerização do enol leva ao respectivo composto carbonílico, conforme mostrado no Esquema 103.¹⁶⁵



Esquema 103. Clássico rearranjo de Meyer-Schuster.

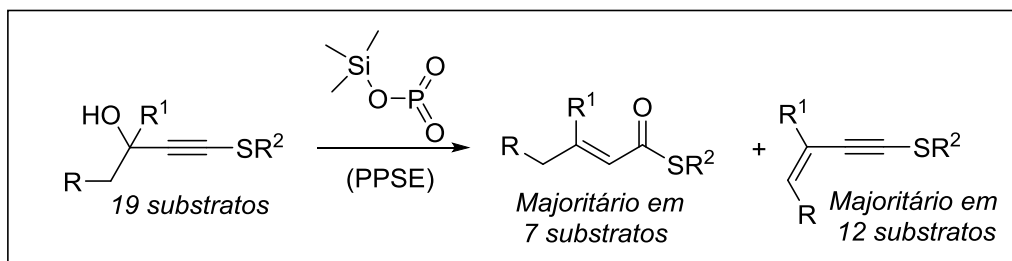
¹⁶⁵ (a) Roy, D.; Tharra, P.; Baire, B. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1015. (b) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 429.

Com o passar dos anos, diversas variações envolvendo esse rearranjo foram desenvolvidas, como o uso de diferentes ácidos de Lewis, especialmente iodo molecular¹⁶⁶ e catalisadores de metais de transição baseados em espécies de ouro,¹⁶⁷ vanádio,¹⁶⁸ cobre,¹⁶⁹ paládio,¹⁷⁰ entre outros. Além disso, a formação de um enol como intermediário da reação abre a possibilidade da interceptação desse nucleófilo com uma gama de eletrófilos, como haletos de alquila, compostos carbonílicos e átomo de halogênio (Esquema 104).¹⁷¹



Esquema 104. Variações utilizadas no rearranjo de Meyer-Schuster.

Kataoka¹⁷² apresentou a síntese de tioésteres α,β -insaturados mediante o rearranjo de Meyer-Schuster catalisado pelo ácido PPSE (ácido polifosfórico trimetilsilil ester). A reação apresentou muitos problemas relacionados à formação do produto de desidratação dos materiais de partida, sendo que dos 19 substratos empregados, 12 formaram como produto majoritário os respectivos eninos (Esquema 105).



Esquema 105. Síntese de tioésteres e eninos via rearranjo de M-S.

Os eninos obtidos apresentaram configuração *Z* da dupla ligação, enquanto que os tioésteres foram formados com grande seletividade para os

¹⁶⁶ Puri, S.; Thirupathi, N.; Reddy, M. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5246.

¹⁶⁷ (a) Yang, Y.; Shen, Y.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, D.; Shi, X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2280. (b) Zhang, B.; Wang, T. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1758.

¹⁶⁸ Trost, B. M.; Oi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1230.

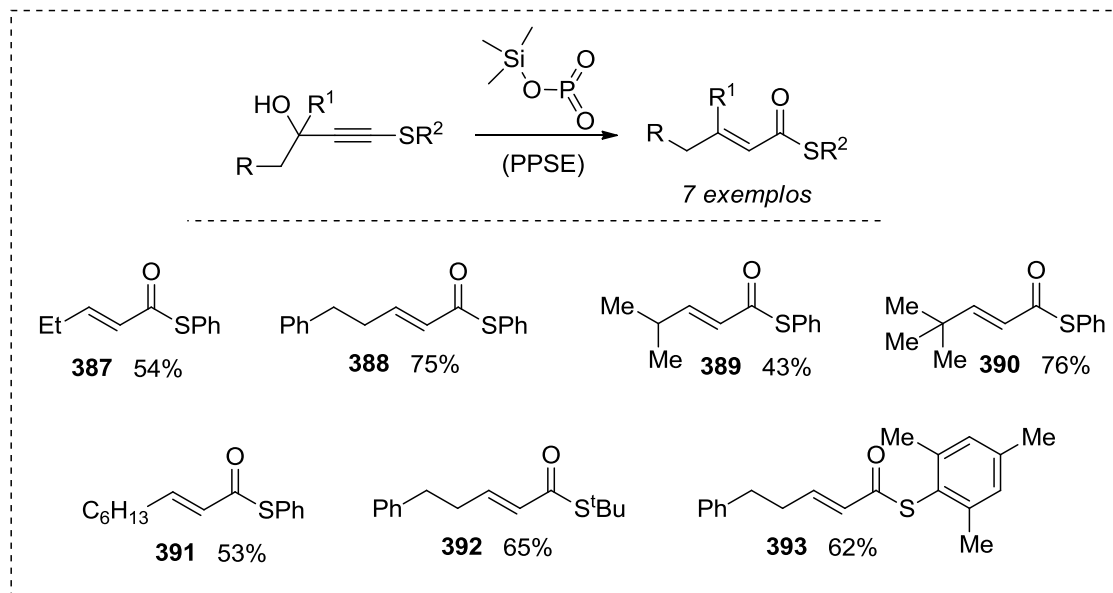
¹⁶⁹ Beatrice, S. L.; Collins, M. G. S.; Matthew, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5799.

¹⁷⁰ Lin, Y.; Kong, W.; Song, Q. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3702.

¹⁷¹ (a) Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4149. (b) Zhu, Y.; Sun, L.; Lu, P.; Wang, Y. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1911.

¹⁷² Yoshimatsu, M.; Naito, M.; Kawahigashi, M.; Shimizu, H.; Kataoka, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4798.

isômeros *E*. Os compostos α,β -insaturados foram obtidos em rendimentos compreendidos entre 43-76%, sendo tolerada a presença de grupos alquílicos e aromáticos ligados ao átomo de enxofre. O Esquema 106 apresenta os exemplos sintetizados.

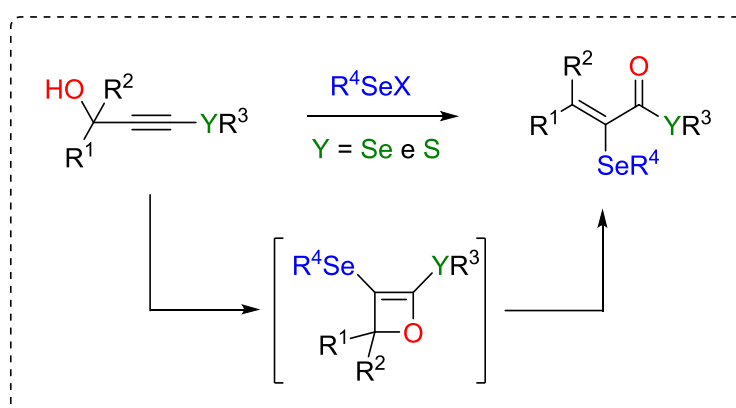


Esquema 106. Formação de tioésteres α,β -insaturados via utilização de PPSE.

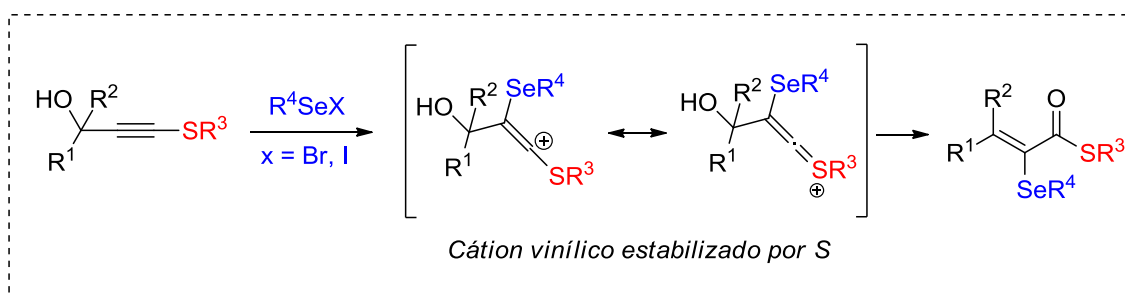
3.2 Objetivos

Em virtude dos resultados obtidos com a estabilização de cátions vinílicos por átomos de Se, e pelo interesse do grupo em reações de funcionalização de compostos com grupos selenados, os objetivos desse trabalho foram:

- Realizar a síntese de seleno- e tioésteres α,β -insaturados através da reação entre seleno- e tioacetilenos propargílicos e uma espécie eletrofílica de selênio, através do rearranjo de Meyer-Schuster.



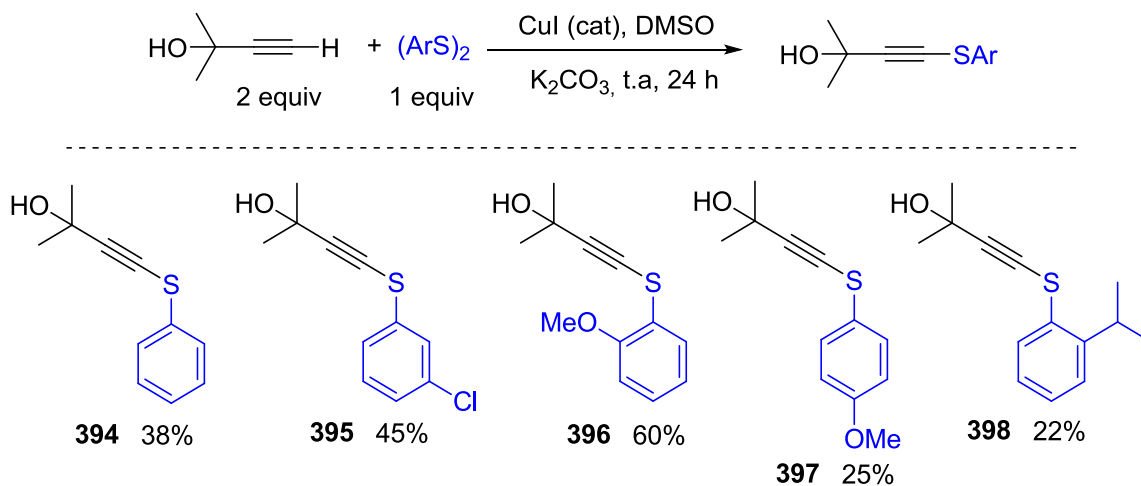
- Estudar o potencial do átomo de enxofre na estabilização de cátions vinílicos.



3.3 Apresentação e Discussão dos Resultados

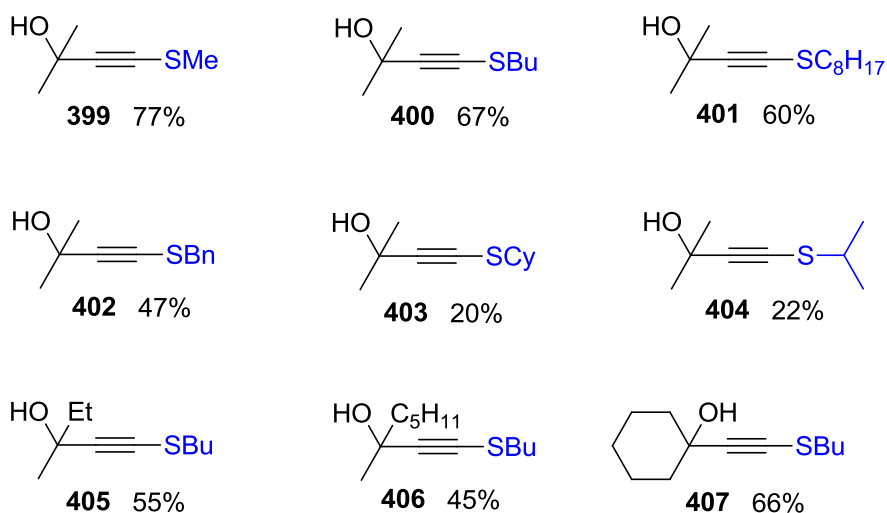
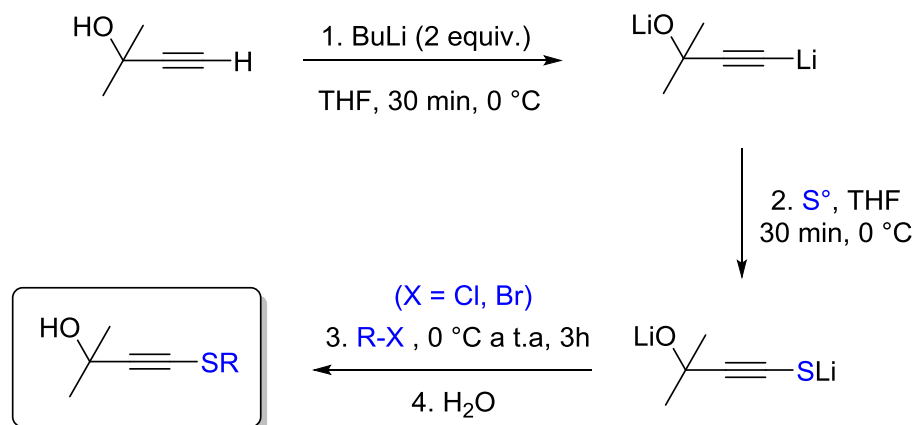
3.3.1 Síntese dos materiais de partida

Os tioacetilenos propargílicos utilizados como materiais de partida foram sintetizados de duas maneiras diferentes: o primeiro método utiliza dissulfetos, alcinos propargílicos terminais, carbonato de potássio e iodeto de cobre, em DMSO.¹²⁷ Através desse método, foram sintetizados 5 compostos com rendimentos compreendidos entre 22 a 60%, conforme mostra o Esquema 107. Essa metodologia foi a mesma utilizada para a síntese de selenoacetilenos, mostrada na sessão 2.3.1 (Capítulo 2). No entanto, quando aplicada à síntese de tioacetilenos, o método mostrou-se menos eficiente devido à formação do subproduto de adição eletrofílica de tióis no tioalcano. Além disso, as purificações por coluna cromatográfica foram muito complexas, uma vez que tanto o produto de interesse quanto o de adição eletrofílica apresentam polaridades muito semelhantes.



Esquema 107. Síntese de tioacetilenos mediante catálise de cobre.

A segunda metodologia envolve o tratamento de alcinos terminais com 2 equivalentes de *n*-BuLi, para a remoção do hidrogênio acetilênico e do hidrogênio da hidroxila. O acetileno de lítio reage com enxofre elementar para a formação do tiolato de lítio. Por fim, um eletrófilo é adicionado ao meio reacional para a formação do produto de interesse via reação de substituição. A partir deste método, 11 exemplos de tioalcinos foram sintetizados em rendimentos moderados a bons (Esquema 108).



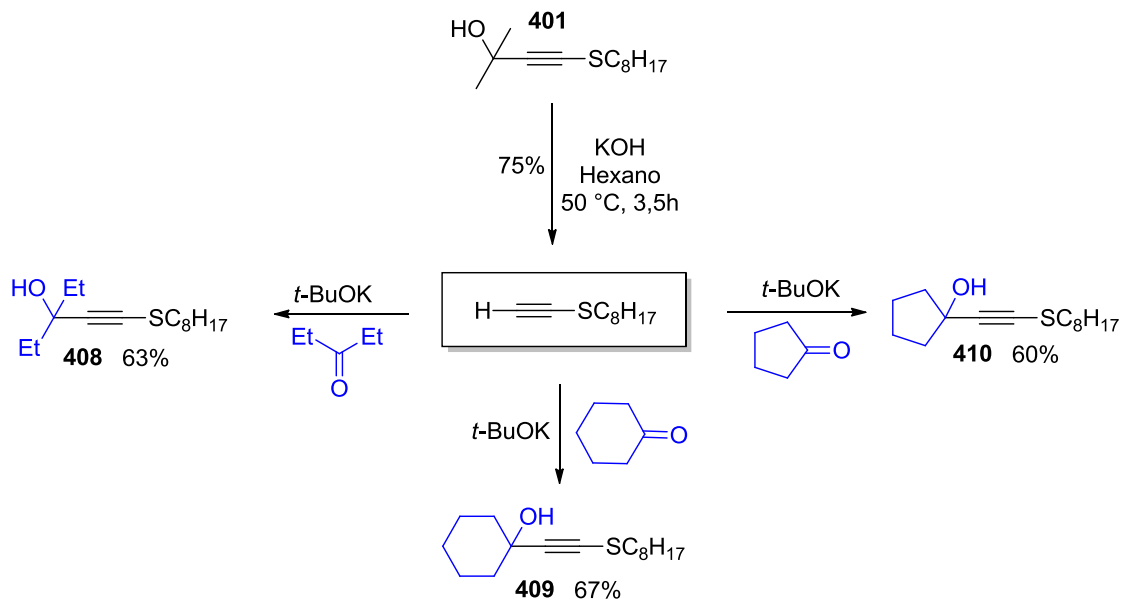
Esquema 108. Síntese de tioacetilenos mediante uso de *n*-BuLi.

Também foram obtidos materiais de partida mediante a modificação estrutural do composto **401**. Para isso, foi realizada inicialmente a reação de retro-Favorskii para a formação do tioacetyleno terminal, seguida da reação do mesmo com diferentes cetonas, em *t*-BuOK, para a formação de diversos tioacetilenos propargílicos (Esquema 109).¹⁷³

Os compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . A título de exemplo, o composto **400** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H , como mostrado na Figura 30. Cabe destacar o sinal pertencente ao grupo CH_2 ligado à tripla ligação (**H1**), que é observado como um tripleto ($J = 7,2 \text{ Hz}$) para dois hidrogênios em 2,71

¹⁷³ Chem, S.; Yuan, F.; Zhao, H.; Li, B. *Res. Chem. Intermediat.* **2013**, 39, 2391-2399.

ppm. Os sinais dos 6 hidrogênios pertencentes as metilas (H5) são observados como um simpleto em 1,53 ppm. O hidrogênio da hidroxila (H6) apresenta-se como um simpleto largo, com integral relativa para um hidrogênio em 2,14 ppm. Os demais hidrogênios alquílicos do grupo butila (H2, H3 e H4) são observados na região abaixo de 2,00 ppm.



Esquema 109. Síntese de tioacetilenos propargílicos mediante reação de tioacetilenos terminais com cetonas.

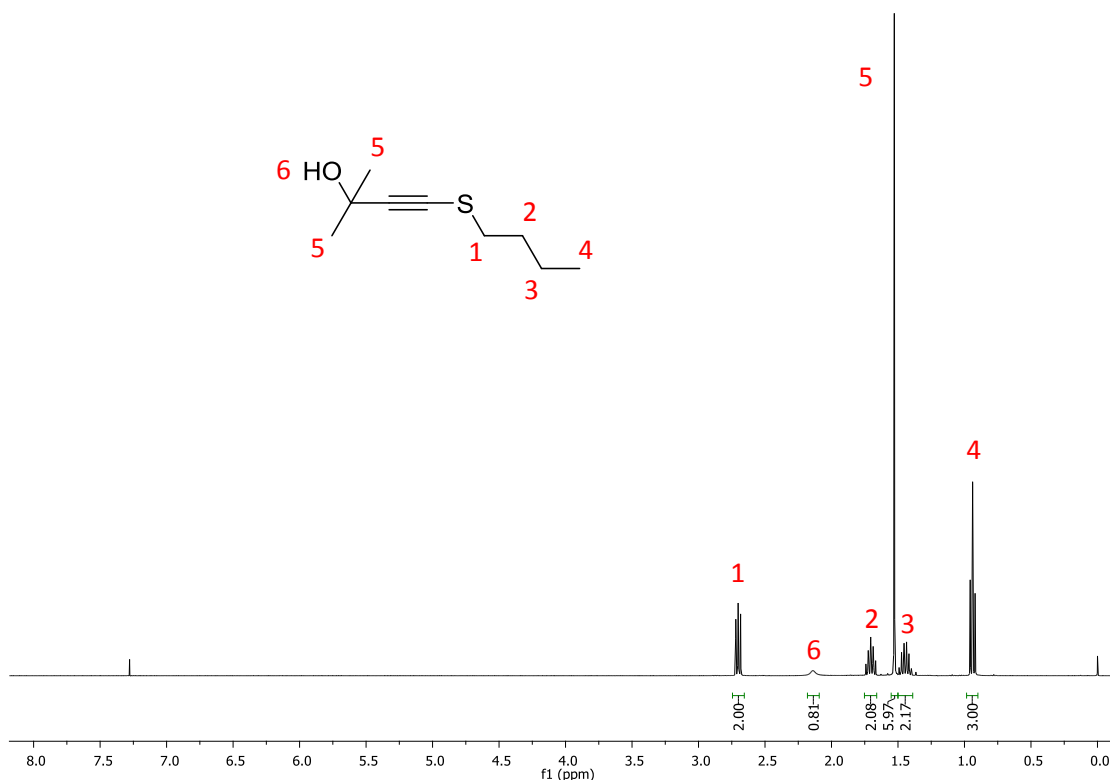
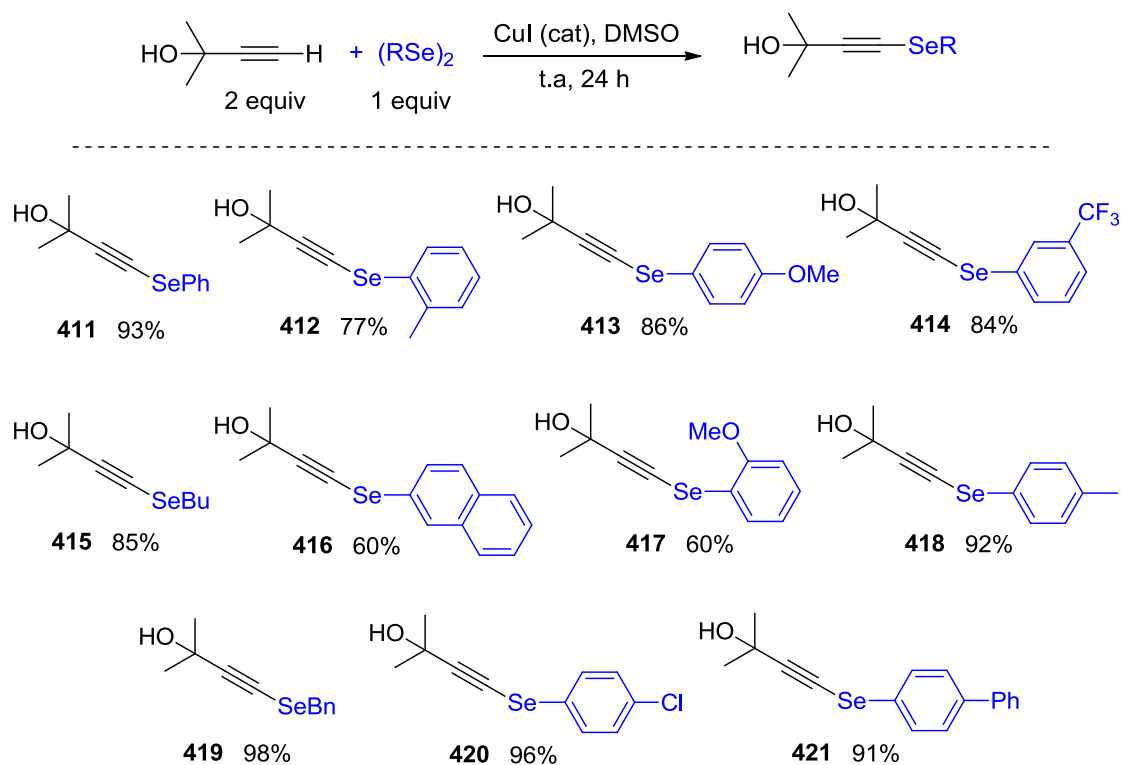


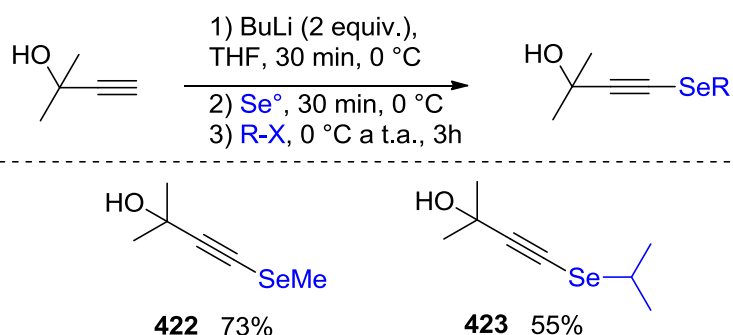
Figura 30. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **400**.

Ao mesmo tempo, também foram sintetizados os selenoalcinos propargílicos, utilizados na síntese de selenoésteres α,β -insaturados. Para isso, foi empregado o mesmo protocolo descrito na síntese de tioacetilenos aromáticos (Esquema 107), mediante o uso de CuI como catalisador, DMSO como solvente, alcinos terminais e disselenetos. O Esquema 110 apresenta os exemplos obtidos mediante a variação de diversos disselenetos, nos quais 11 diferentes exemplos de selenoacetilenos propargílicos foram sintetizados em bons rendimentos. Diferentemente da reação para a formação de tioacetilenos, os produtos foram obtidos em reações limpas e de fácil purificação, mediante separação por cromatografia em coluna do disseleneto remanescente e dos produtos.



Esquema 110. Síntese de selenoacetilenos propargílicos via catálise de Cu.

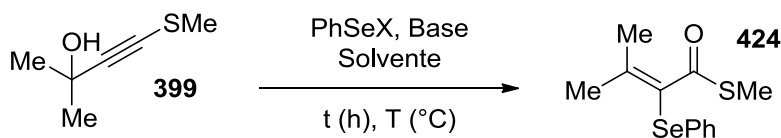
Além disso, outros dois exemplos de selenoalcinos foram sintetizados através da mesma sequência reacional apresentada no Esquema 108. Nesses casos foram usados como eletrófilos o iodometano e o 2-cloropropano na última etapa de reação. Os compostos **422** e **423** foram formados em rendimentos moderados de 73 e 55%, respectivamente (Esquema 111).



Esquema 111. Síntese de selenoacetilenos propargílicos.

3.3.2 Otimização das condições reacionais

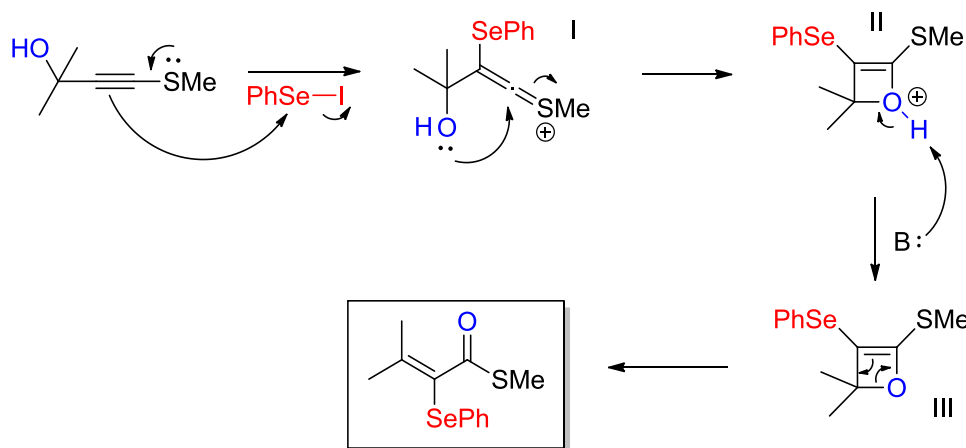
As condições reacionais foram otimizadas utilizando inicialmente o tioacetileno **399** como substrato padrão. A este composto, na presença de uma base, foi adicionada a espécie eletrofílica de selênio, objetivando a obtenção do tioester **424** (Tabela 14). As espécies eletrofílicas de selênio foram formadas mediante a reação entre disselenetos e o halogênio correspondente. Quando iodo foi utilizado, a espécie PhSel foi gerada no momento em que a reação foi realizada. Já quando utiliza-se PhSeBr, esse composto pode ser sintetizado previamente, pois o mesmo é estável e pode ser isolado e armazenado. Nos estudos iniciais, a reação foi conduzida na ausência de base, utilizando PhSel como espécie eletrofílica de Se, e observou-se a formação de produto com rendimento de 39% (entrada 1). Após, foi verificada a influência da presença de base na reação, e observou-se um grande aumento no rendimento para a formação de **424** ao utilizar-se 2,0 equivalentes de Cs_2CO_3 (entrada 2, 74% de rend.). A utilização de outras bases como K_2CO_3 , Et_3N e K_3PO_4 não conduziu a melhores resultados (entradas 3, 7 e 8), porém, a utilização de NaH apresentou resultado similar ao obtido com Cs_2CO_3 (entradas 5 x 6). O uso de diferentes solventes foi avaliado, revelando que diclorometano conduz a melhores resultados quando comparado aos demais solventes estudados (entrada 6 x entradas 9-12). Tentativas utilizando aquecimento levaram a formação do produto em menores rendimentos (entrada 13, 44% de rend.). Posteriormente, foi estudada a estequiometria da espécie eletrofílica na reação e observou-se que ao reduzir a quantidade de PhSel, de 2,0 para 1,5 equivalentes, foram observados menores rendimentos para a formação do tioester (entradas 14 e 15). Por fim, foi alterada a natureza da espécie eletrofílica para PhSeBr (entradas 16-19) e ao utilizar 2 equivalentes dessa espécie, na presença de NaH e Cs_2CO_3 , o produto de interesse foi formado em 81 e 83%, respectivamente, sendo estes os melhores rendimentos alcançados nesta primeira etapa de otimização (entradas 16 e 17). A utilização de menores quantidades de PhSeBr conduziu a menores rendimentos para a formação de **424** (entradas 18 e 19).

Tabela 14. Otimização das condições de reação para a síntese do tioéster **424**.^b

Entrada	PhSeX (equiv.)	Base (equiv.)	Solvente	t (h)	T (°C)	Rend. (%) ^a
1	PhSel (2,0)	-	DCM	1	25	39
2	PhSel (2,0)	Cs ₂ CO ₃ (2,0)	DCM	3	25	74
3	PhSel (2,0)	K ₃ PO ₄ (2,0)	DCM	3	25	35
4	PhSel (2,0)	NaH (2,0)	DCM	3	25	65
5	PhSel(2,0)	Cs ₂ CO ₃ (1,2)	DCM	3	25	79
6	PhSel (2,0)	NaH (1,2)	DCM	3	25	80
7	PhSel (2,0)	Et ₃ N (1,2)	DCM	3	25	0
8	PhSel (2,0)	K ₂ CO ₃ (1,2)	DCM	3	25	59
9	PhSel (2,0)	NaH (1,2)	THF	24	25	NR
10	PhSel (2,0)	NaH (1,2)	DCE	3	25	67
11	PhSel (2,0)	NaH (1,2)	Tolueno	24	25	40 ^c
12	PhSel (2,0)	NaH (1,2)	DCM/THF	3	25	29
13	PhSel (2,0)	NaH (1,2)	DCM	3	40	44
14	PhSel (1,5)	NaH (1,2)	DCM	3	25	71
15	PhSel (1,5)	Cs ₂ CO ₃ (1,2)	DCM	3	25	50
16	PhSeBr (2,0)	NaH (1,2)	DCM	16	25	81 ^c
17	PhSeBr (2,0)	Cs₂CO₃ (1,2)	DCM	16	25	83^c
18	PhSeBr (1,0)	Cs ₂ CO ₃ (1,2)	DCM	16	25	42
19	PhSeBr (1,5)	Cs ₂ CO ₃ (1,2)	DCM	16	25	63

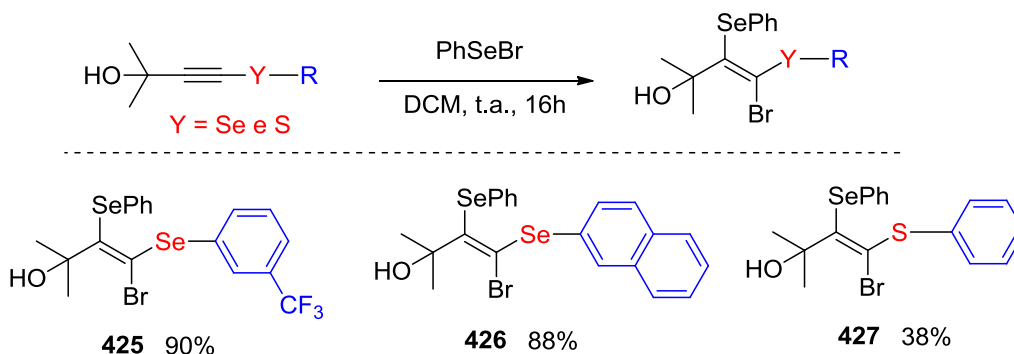
^a Os rendimentos foram determinados por RMN ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno. ^b A reação foi realizada na escala de 0,25 mmol de **399**. ^c Em 2 horas de reação não houve consumo de todo material de partida.

A transformação química estudada envolve a formação de tioésteres α,β -insaturados através da reação entre tioacetilenos propargílicos e espécies eletrofílicas de selênio. Para isso, os produtos seriam formados mediante o ataque da tripla ligação na espécie eletrofílica de selênio, formando o intermediário I, o qual sofre um ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio, formando o intermediário oxeteno III, que se decompõe formando o tioéster α,β -insaturado **424** (Esquema 112).



Esquema 112. Obtenção de tioésteres α,β -insaturados.

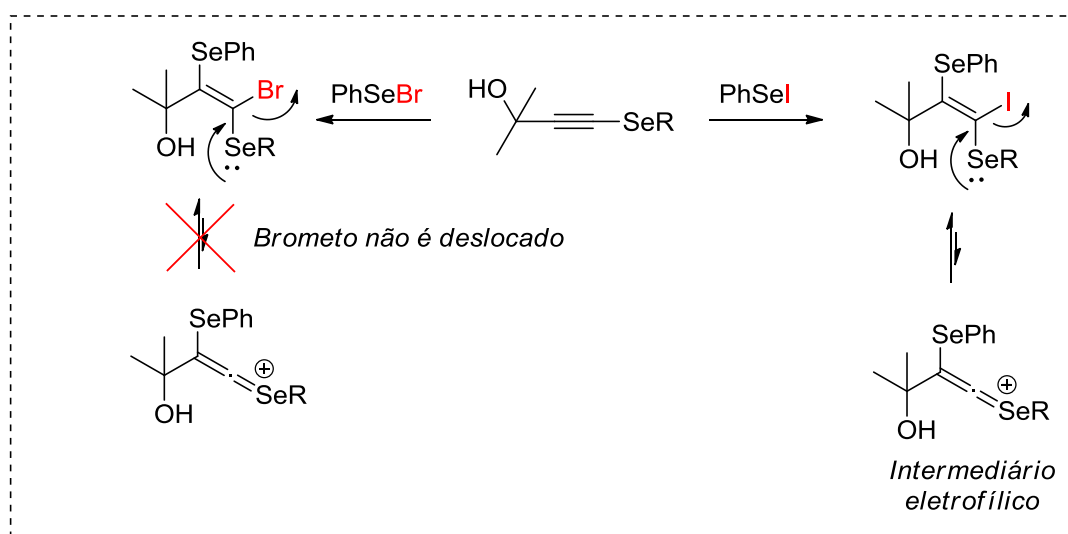
No entanto, quando as condições otimizadas foram utilizadas para a síntese de tio- e selenoésteres, foi observada a formação do produto de adição eletrofílica em alguns casos. Esses materiais de partida se mostraram sensíveis ao uso da espécie eletrofílica PhSeBr, ocorrendo inicialmente o ataque da tripla ligação no átomo de calcogênio, seguido do ataque nucleofílico do íon brometo no intermediário catiônico formado, conforme mostrado no Esquema 113. Os produtos **425-427** são formados como um único diastereoisômero, sendo a estereoquímica dos compostos atribuída arbitrariamente.



Esquema 113. Reação entre selenoacetilenos e PhSeBr.

Os compostos **425** e **426** foram formados em excelentes rendimentos de 90 e 88%, respectivamente. Nessas reações houve o consumo total dos materiais de partida, sendo a reação bastante limpa, cujo bruto reacional apresenta apenas o produto e disseleneto de difenila. Já o composto **427**, foi formado em 38% de rendimento, sendo obtido também o produto de interesse, o tioéster α,β -insaturado, em 45% de rendimento isolado.

Esse problema pode estar relacionado ao fato do bromo ser um pior grupo de saída se comparado ao iodo, uma vez que também existe a possibilidade do ataque nucleofílico do íon iodeto ao cátion vinílico, mas o mesmo é deslocado com maior facilidade (Esquema 114).



Esquema 114. Diferenças no uso de PhSeBr e PhSeI .

A formação desses compostos foi comprovada através de análises de RMN ^1H e ^{13}C . Na Figura 31 está apresentado o espectro de RMN ^1H do produto **425**, no qual destacam-se os sinais referentes as metilas (**H2**), com integral relativa para 6 hidrogênios, em 1,62 ppm. Também são observados o hidrogênio da hidroxila (**H1**), como um simpleto largo com integral relativa para 1 hidrogênio em 3,02 ppm e os 9 hidrogênios aromáticos (**H3** e **H4**) localizados na região mais desblindada do espectro entre 7,25 e 7,90 ppm.

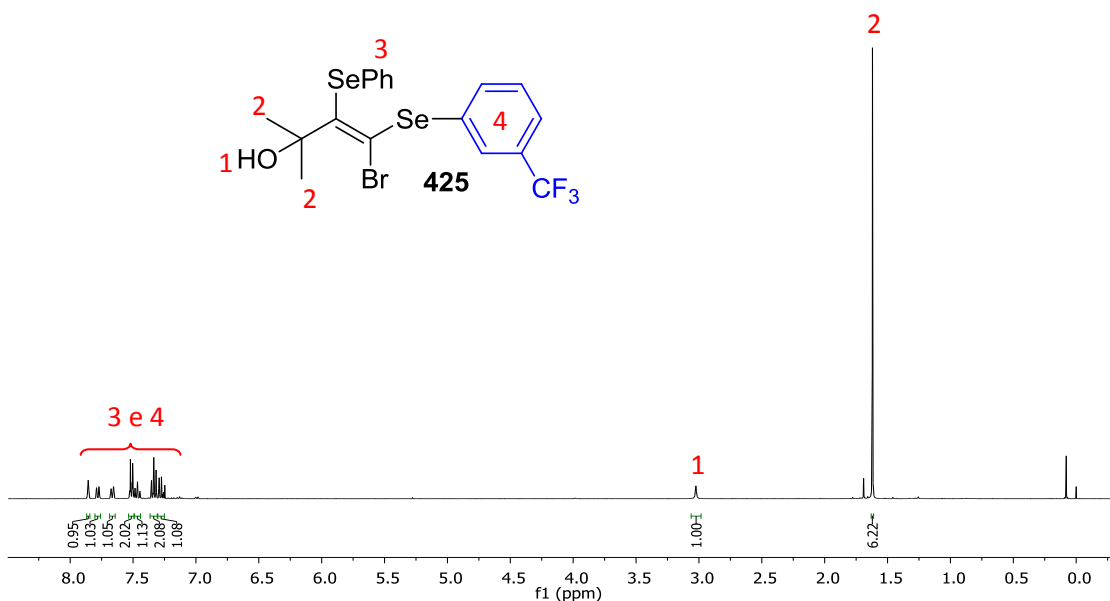
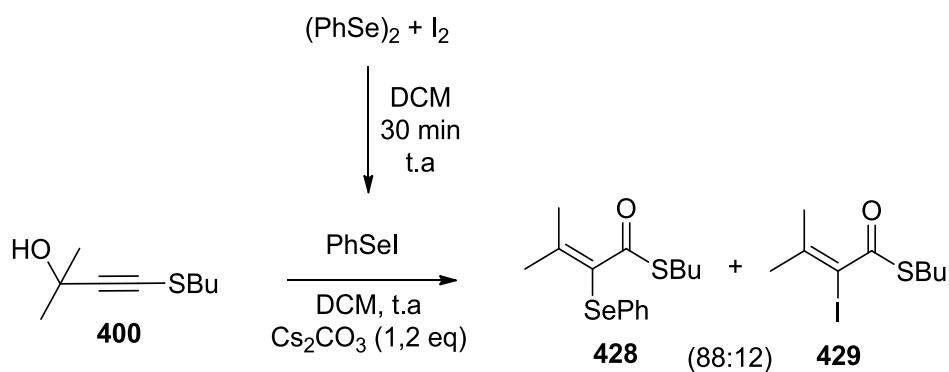


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **425**.

Dessa forma, optou-se por utilizar apenas a espécie PhSel para o estudo de abrangência da metodologia. Porém, quando diferentes tioacetilenos foram aplicados na reação, foi observada a formação de dois produtos: o de interesse com a inserção do grupo SePh na posição α -carbonila e o de iodação, proveniente do iodo molecular remanescente na etapa de geração do intermediário eletrofílico (Esquema 115).

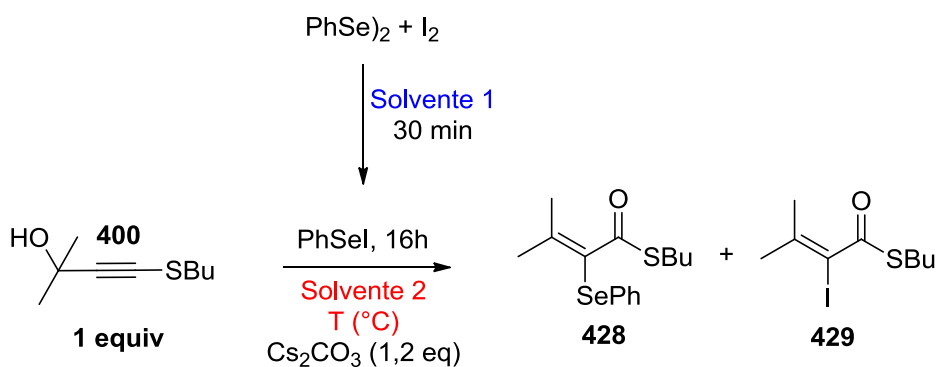


Esquema 115. Formação do produto lateral **429**.

Devido a isso, buscando evitar a formação do subproduto **429** (Esquema 115), uma nova etapa de otimização foi necessária. É importante ressaltar que a formação do composto **429** deve ser minimizada, uma vez que essa espécie apresenta polaridade muito semelhante a do produto de interesse, sendo muito

difícil a separação por cromatografia em coluna. A Tabela 15 mostra os resultados obtidos na nova otimização das condições de reação. Inicialmente, ao utilizar quantidades equimolares de iodo e disseleneto, em diclorometano, foi observada formação do produto em 82%, mas com proporção dos compostos **428:429** em 88:12. A mudança do solvente para tolueno, o qual solubiliza melhor a espécie de iodo molecular, não trouxe melhores resultados, tanto em termos de seletividade, quanto na taxa de formação de produto (entrada 2). Tentativas utilizando excesso de disseleneto de difenila forneceram melhores resultados em termos de seletividade, mas conduziram a rendimentos inferiores (entradas 3-6). Com o objetivo de encontrar uma condição na qual ocorra o consumo total do material de partida, foram feitos testes com aquecimento a 40 °C (entrada 7) e 60 °C (entrada 8), e embora novamente tenha sido alcançada boa seletividade, os rendimentos permaneceram baixos. A melhor condição reacional foi obtida ao utilizar 2 equivalentes de I_2 e $PhSe)_2$, e a adição de 30 mol% de tiosulfato de sódio na etapa de geração do intermediário eletrofílico de selênio (entrada 12).

Tabela 15. Otimização das condições de reação no uso da espécie eletrofílica $PhSeI$.



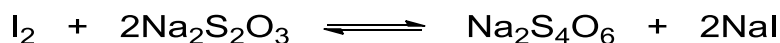
Entrada	$PhSe)_2$ (equiv)	I_2 (equiv)	Solvente 1 (mL)	Solvente 2 (2 mL)	T (°C)	Rend. (%) ^a (428:429)
1	1	1	DCM (3)	DCM	25	82 (88:12)
2	1	1	Tolueno (4)	DCM	25	74 (82:18)
3	1,3	1	Tolueno (4)	DCM	25	72 (85:15)
4	1	0,75	Tolueno (5)	DCM	25	76 (91:9) ^b

Continuação da **Tabela 15**.

5	1	0,75	Tolueno (3)	DCM	25	66 (94:6)
6	1	0,75	Tolueno (3)	Tolueno	25	38 (100:0) ^c
7	1	0,75	Tolueno (3)	Tolueno	60	47 (100:0) ^d
8	1	0,75	DCM (3)	DCM	40	55 (95:5)
9	1	0,75	DCM (3)	DCM	25	39 (100:0) ^e
10	1	0,75	DCM (1,5)	DCM	25	61 (95:5)
11 ^f	2	2	DCM (3)	DCM	25	71 (95:5) ^h
12^g	2	2	DCM (3)	DCM	25	78 (97:3)^h

^a Determinado por RMN ¹H utilizando mesitileno como padrão interno. ^b 23% do material de partida não foi consumido. ^c 61% do material de partida não foi consumido. ^d 53% do material de partida não foi consumido. ^e Tempo de geração do PhSel foi de 1h. ^f Uso de 0,1 mmol de Na₂S₂O₃. ^g Uso de 0,15 mmol de Na₂S₂O₃ (97% produto: 3% iodado). ^h Todo material de partida foi consumido.

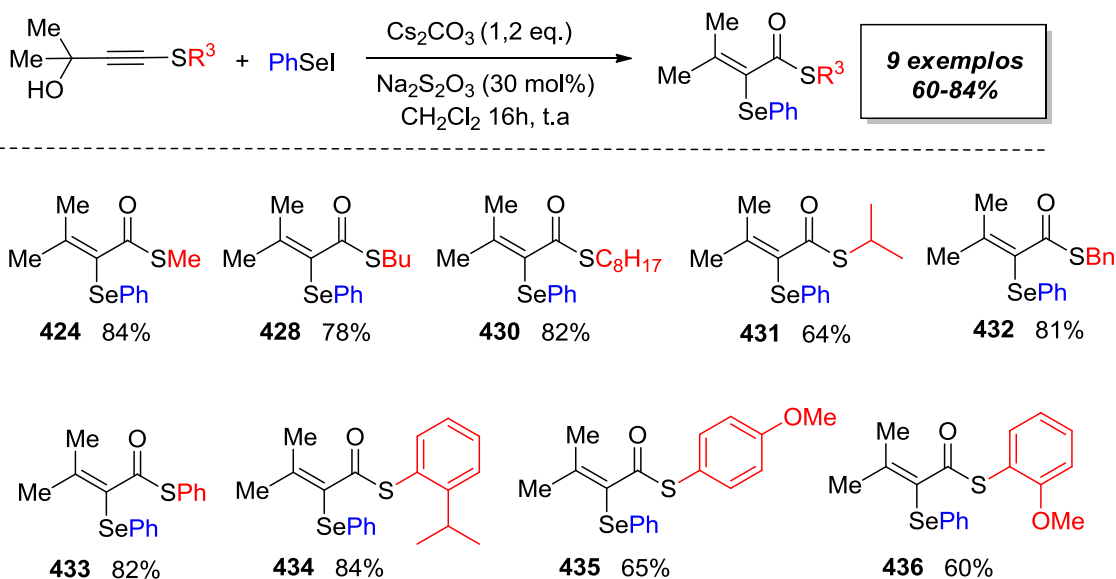
Como demonstrado no Esquema 116, essa espécie é responsável por reduzir o iodo molecular remanescente a íons iodeto, conduzindo a formação do produto **428** em 78% de rendimento e em ótima seletividade (97:3).



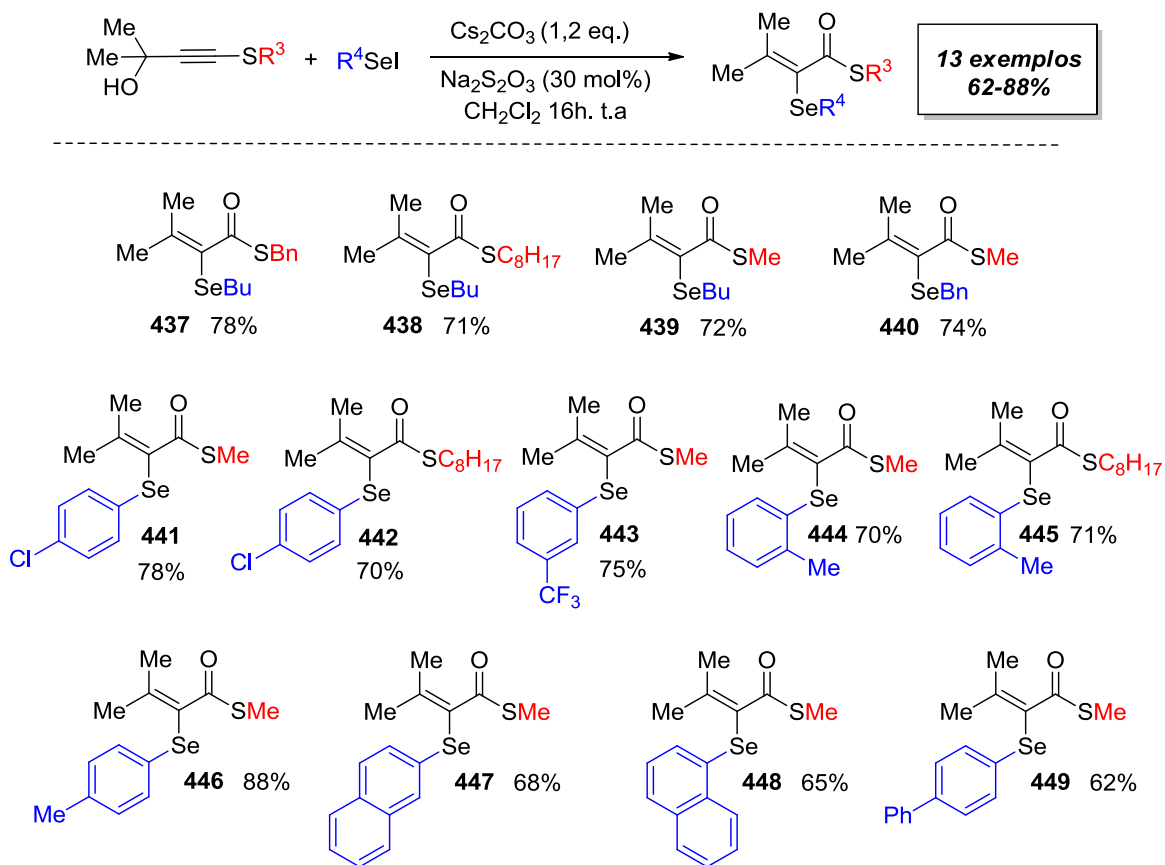
Esquema 116. Redução de iodo molecular para íons iodeto.

3.3.3 Síntese de tioésteres α,β -Insaturados

Após a determinação da melhor condição de reação para a formação do tioéster **428**, uma série de tioacetilenos foram utilizados para a obtenção de diversos tioésteres α,β -insaturados (Esquema 117). A reação tolerou a presença de grupos alquílicos lineares e ramificados (**424**, **428**, **430** e **431**), benzila (**432**) e arílicos (**433-436**) ligados ao átomo de enxofre. Através dessa variação, foram obtidos 9 tioésteres em rendimentos moderados a bons.


Esquema 117. Escopo de tioésteres sintetizados.

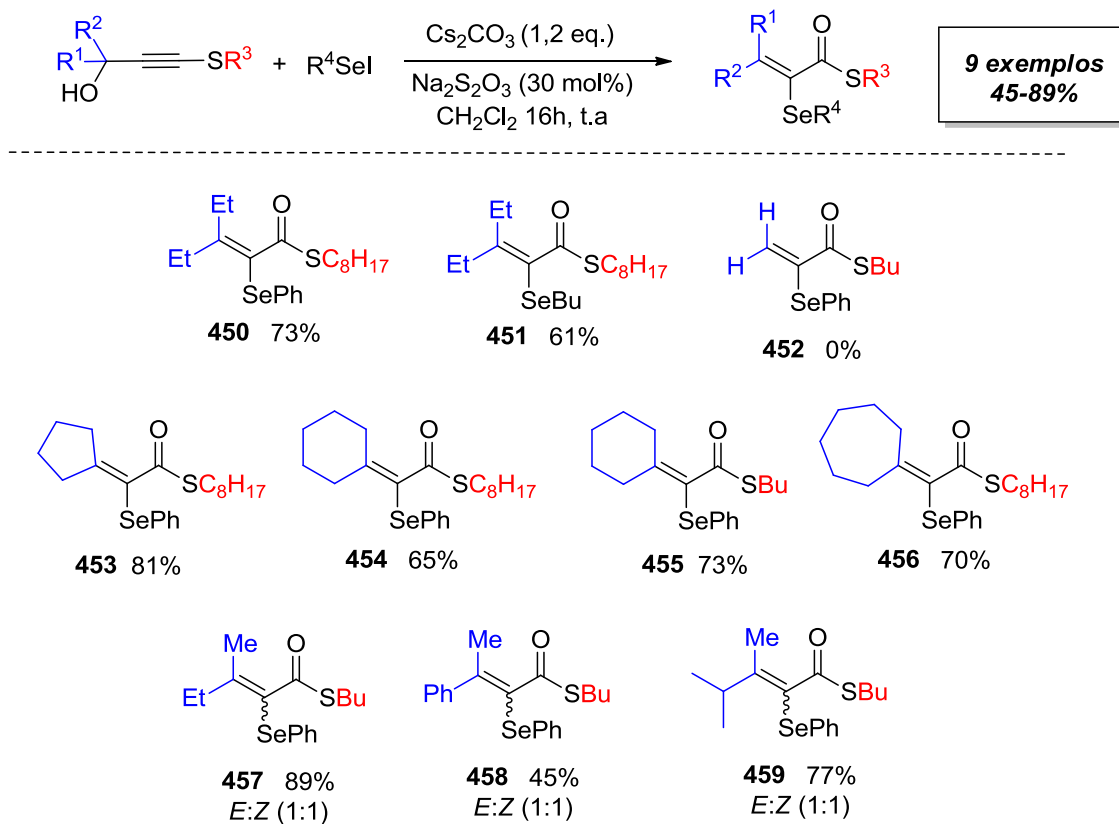
Variações na estrutura do disseleneto também resultaram na formação do produto em bons rendimentos (Esquema 118). Quando disseleneto de dibutila foi utilizado, os tioésteres **437-439** foram obtidos com rendimentos superiores a 70%. A utilização de disseleneto de dibenzila forneceu o produto **440** em 74%. Também foi avaliada a utilização de disselenetos arílicos, e substituintes retiradores de elétrons, como *p*-Cl (**441** e **442**) e *m*-CF₃ (**443**), e doadores de elétrons, como *o*-Me (**444** e **445**) e *p*-Me (**446**), foram utilizados na obtenção dos compostos α,β -insaturados, fornecendo os produtos com rendimentos compreendidos entre 70-88%, evidenciando que não existe um grande efeito estérico/eletrônico quando diferentes disselenetos são empregados. Além disso, a utilização de disselenetos de dinaftila, tanto na posição 1, quanto na posição 2, forneceram os produtos **447** e **448** em rendimentos moderados. Por fim, também foi avaliada a utilização do disseleneto de bifenila, que apresentou baixa solubilidade na etapa de geração da espécie eletrofílica de selênio, sendo o composto **449** formado em um rendimento de 62%.



Esquema 118. Escopo de tioésteres sintetizados utilizando diferentes disselenetos.

Por fim, diferentes substituintes no tioacetileno propargílico foram estudados (Esquema 119). Inicialmente, substituintes iguais foram avaliados, como nos exemplos **450** e **451**, os quais apresentam dois grupos etila ligados a dupla ligação e foram obtidos em rendimentos de 73% e 61%, respectivamente. O uso de tioacetilenos propargílicos não substituídos foi analisado, e embora todo o material de partida tenha sido consumido, o produto **452** não foi isolado em nenhuma das tentativas. Também foram testados substituintes cíclicos, com anéis de 5 (**453**), 6 (**454-455**) e 7 (**456**) membros, que formaram os produtos em rendimentos moderados a bons. Com o objetivo de estudar a seletividade da reação, foram utilizados compostos que apresentam volumes diferentes nos grupos R^1 e R^2 . Quando $R^1 = \text{Me}$ e $R^2 = \text{Et}$, o composto **457** foi obtido em 89%, porém sem seletividade na formação dos diastereoisômeros. Infelizmente, mesmo aumentando a diferença de volume entre os grupos R^1 e R^2 , como nos exemplos **458** e **459**, a reação não

apresentou seletividade, sendo os compostos obtidos como misturas de diastereoisômeros na proporção de 1:1.



Esquema 119. Escopo de tioésteres sintetizados.

No entanto, alguns materiais de partida não forneceram produto sob as condições de reação. Nesses casos, os materiais de partida foram consumidos, mas levaram a formação de outros compostos ou misturas complexas (Figura 32).

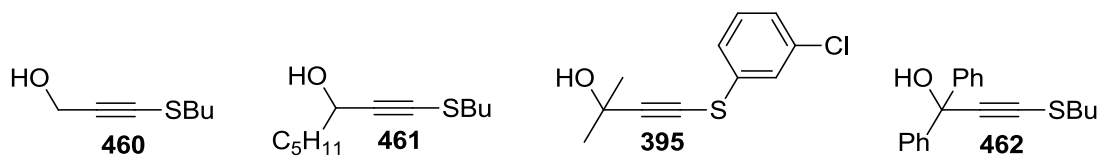


Figura 32. Materiais de partida que não forneceram produto.

Os produtos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . A título de exemplo, o composto **428** foi escolhido para fazer a atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H , como mostrado na Figura 33. Cabe destacar o sinal pertencente ao grupo CH_2 ligado ao átomo de enxofre (**H3**), que é observado como um tripleto ($J = 7,3 \text{ Hz}$), com integral relativa para

dois hidrogênios em 2,80 ppm. Os sinais dos 6 hidrogênios pertencentes as metilas não quimicamente equivalentes (H1 e H2) são observados como dois simpletos em 2,12 e 2,13 ppm. Já os sinais dos 5 hidrogênios aromáticos (H7), que comprovam a inserção do grupo SePh na molécula, se apresentam como multipletos entre 7,45 - 7,15 ppm. Os hidrogênios da metila (H6) são observados como um tripleto ($J = 7,3$ Hz) com integral relativa para 3 hidrogênios, e os demais hidrogênios alquílicos (H4 e H5) são visualizados na faixa entre 1,50 e 1,00 ppm.

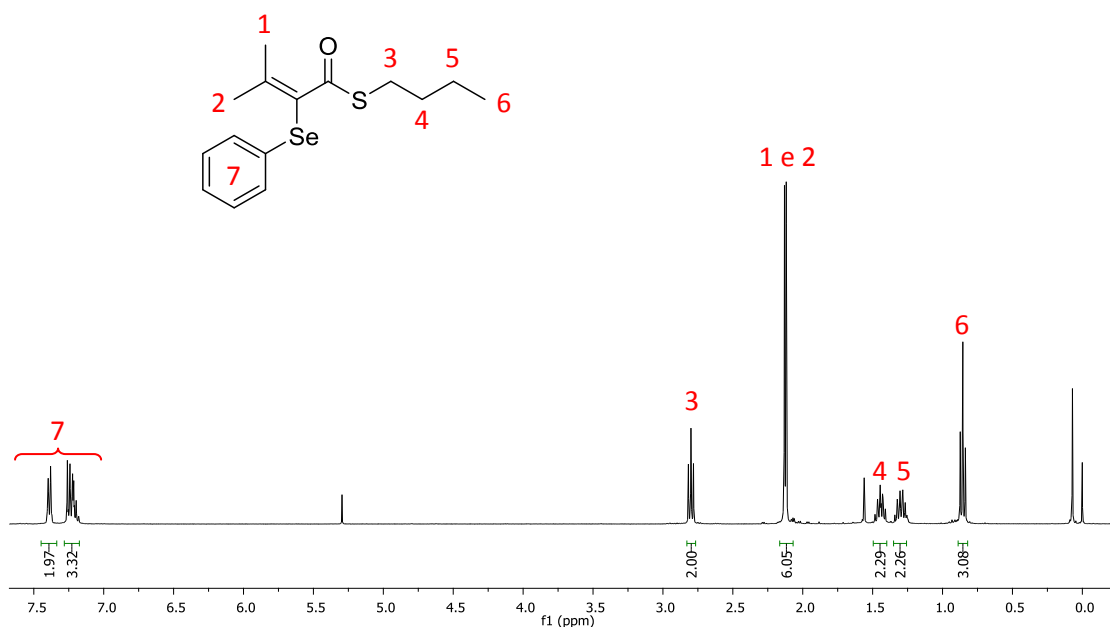


Figura 33. Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **428**.

A Figura 34 mostra o RMN ^{13}C do composto **428**, no qual é possível observar os 13 carbonos não quimicamente equivalentes da molécula. No espectro destacam-se os sinais referentes ao carbono carbonílico (C1) em 194,3 ppm, o carbono ligado ao átomo de S (C2) em 31,4 ppm e o carbono da posição β do sistema α,β -insaturado (C3) em 150,4 ppm. O carbono α -carbonila (C9) é observado em 124,9 ppm e os carbonos alquílicos (C4, C5 e C6) são observados em deslocamentos químicos inferiores a 31 ppm.

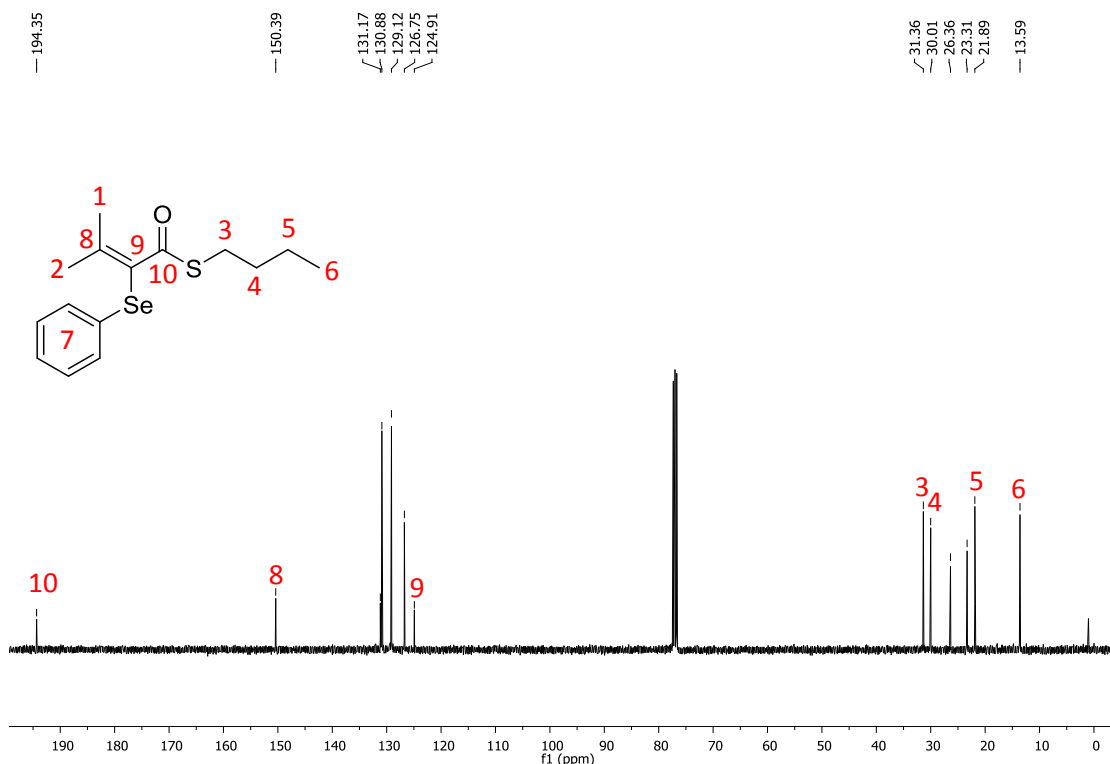


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **428**.

Além das análises de RMN ^1H e ^{13}C , também foi realizada a caracterização do composto **428** por RMN ^{77}Se (Figura 35). Nessa análise foi utilizado disseleneto de difenila como padrão interno, sendo o pico do $(\text{PhSe})_2$ fixado em 459,0 ppm.¹⁷⁴ O sinal do núcleo de selênio, do composto **428**, é observado em 347,9 ppm.

¹⁷⁴ Lopes, E. F.; Penteadó, F.; Thurow, S.; Pinz, M.; Reis, A. S.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Barcellos, T.; Dalberto, B.; Alves, D.; da Silva, M. S.; Lenardão, E. J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12452.

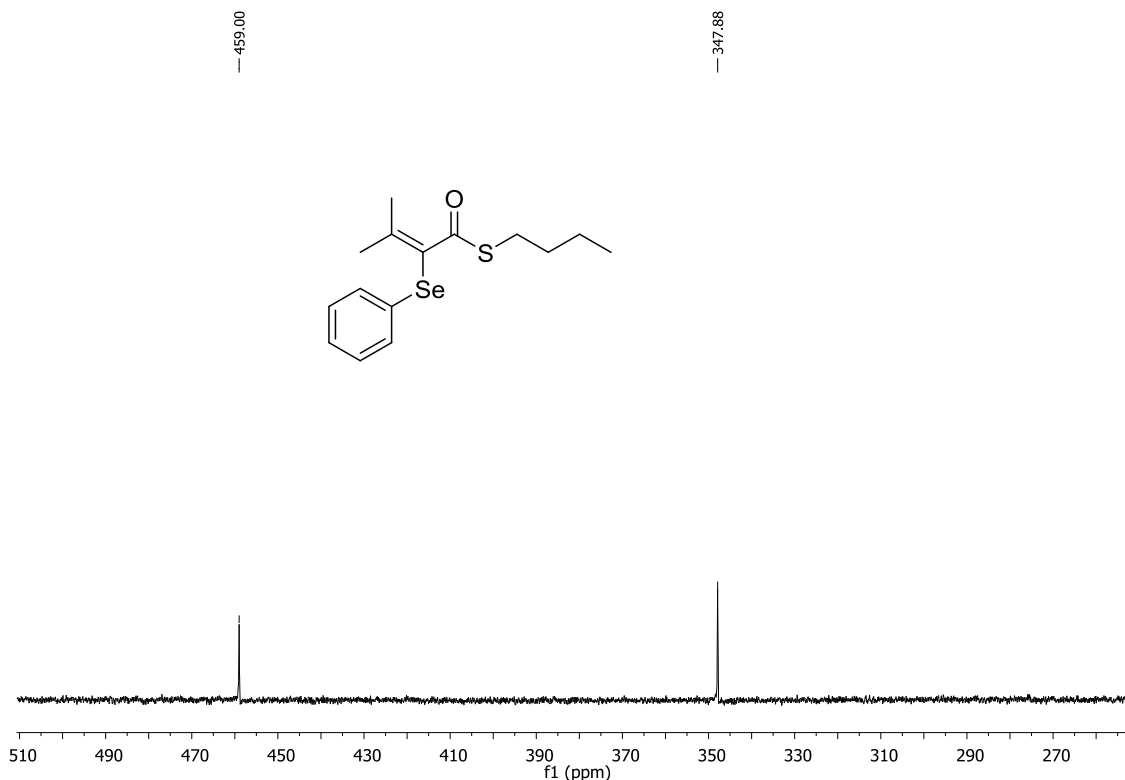


Figura 35. Espectro de RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz, PhSe_2 como padrão interno).

3.3.4 Estudos Mecanísticos

Para elucidar o mecanismo pelo qual o produto é formado foram realizados alguns cálculos teóricos de DFT (Figura 36).

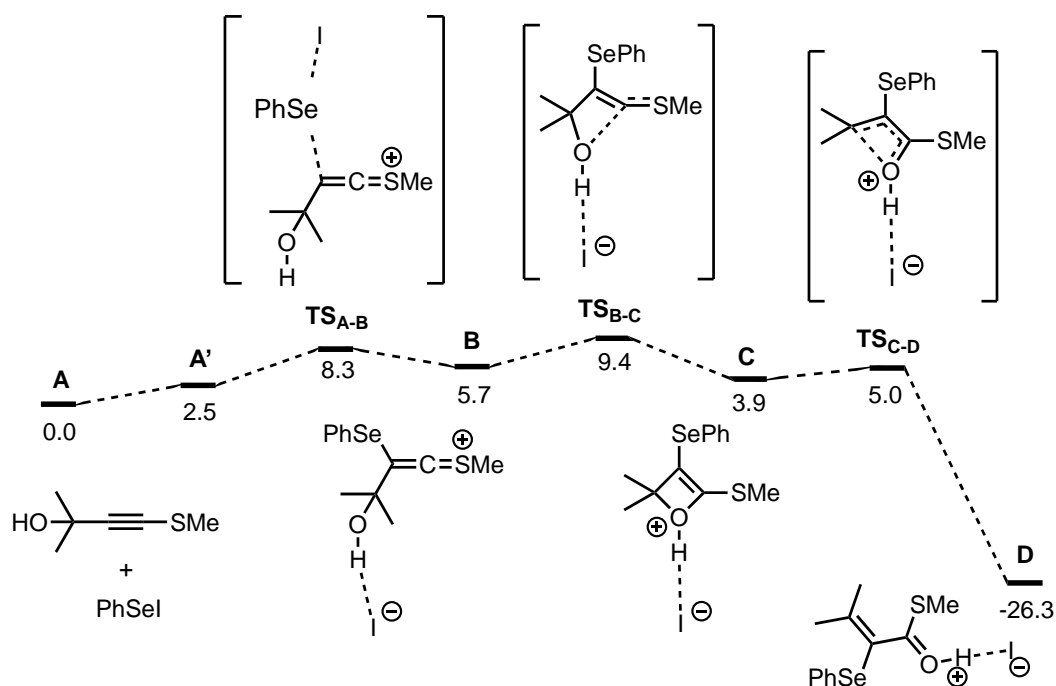
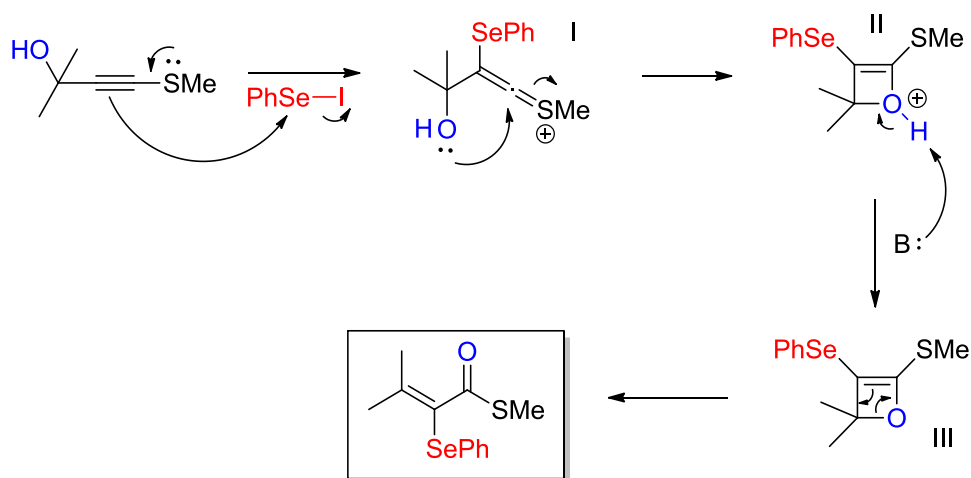


Figura 36. Estudo teórico sobre a formação dos tioésteres.

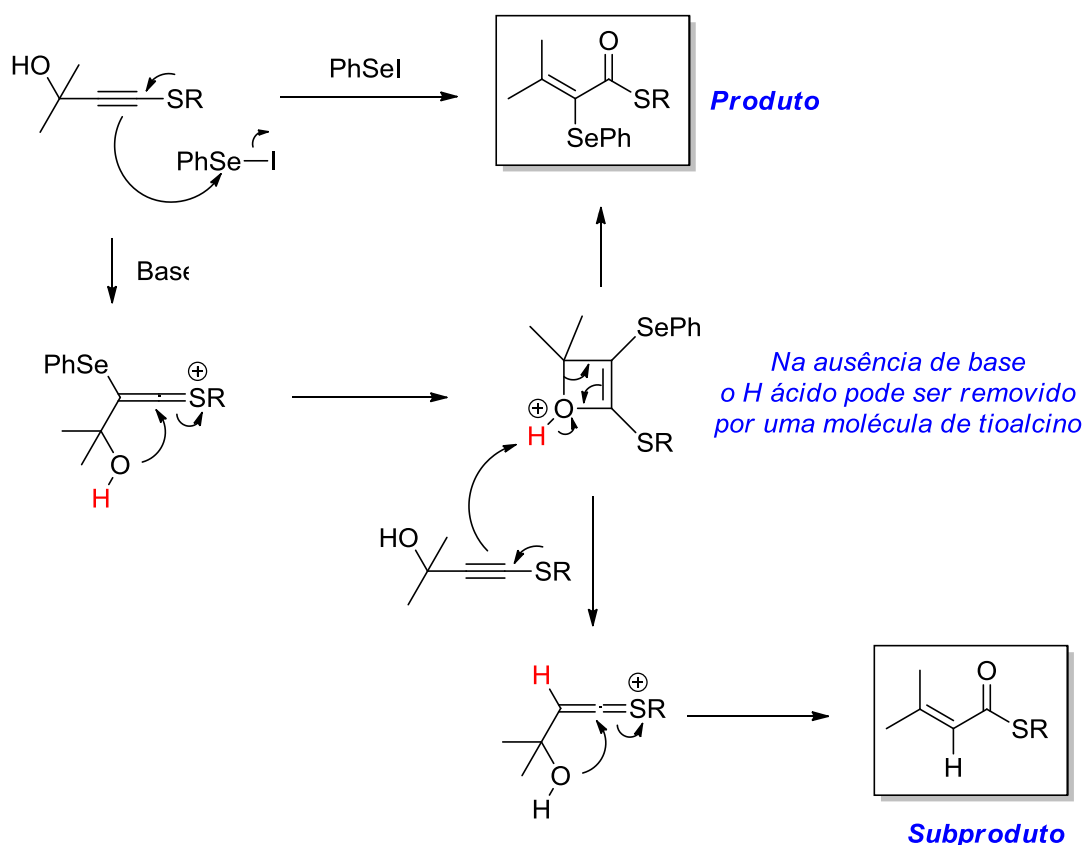
Segundo observado nos estudos de DFT, o primeiro passo da reação, de **A** para **B**, ocorre pela reação entre a espécie eletrofílica de Se com o tioacetileno, com o grupo SePh se ligando ao carbono β em relação ao átomo de S, conforme descrito no estado de transição **AB** (TS_{A-B}). A próxima etapa, de **B** para **C**, consiste na reação de ciclização do intermediário **B**, como ilustrado no estado de transição BC (TS_{B-C}). Na sequência, o anel oxeteno se abre, mediante a clivagem da ligação C-O (TS_{C-D}), sendo essa etapa de reação altamente favorável energeticamente, uma vez que a transformação de **C** para **D** é altamente exergônica ($\Delta G(C \rightarrow D) = -30,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$), o que compensa a formação endergônica do intermediário B na primeira etapa da reação ($\Delta G(A \rightarrow B) = +5,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$). O processo total de formação dos tioésteres α,β -insaturados é favorável termodinamicamente ($\Delta G(A \rightarrow D) = -26,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$), e cineticamente, pois o estado de transição mais energético (TS_{B-C}) é apenas 9,4 kcal.mol^{-1} menos estável energeticamente comparado com a soma dos reagentes. Dessa forma, esse estudo teórico permite que a reação ocorra na temperatura ambiente, o que corrobora com as condições brandas de reação utilizadas na síntese desses compostos.

Baseado nos cálculos teóricos, a proposta mecanística para a formação dos produtos passa inicialmente pelo ataque da tripla ligação na espécie eletrofílica de selênio, formando o intermediário **I**, o qual sofre um ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio, formando o intermediário oxeteno **III**, que se decompõe formando o tioéster α,β -insaturado (Esquema 120).



Esquema 120. Proposta mecanística para a obtenção de tioésteres α,β -insaturados.

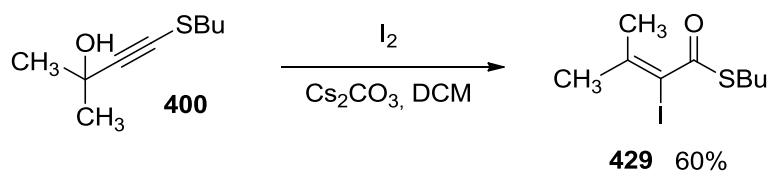
Deve-se ressaltar a importância da utilização de base nessa transformação. Uma vez que a tripla ligação pode ser ativada por espécies eletrofílicas presentes no meio reacional, a presença de hidrogênios ácidos pode conduzir a formação de subprodutos, os quais são tioésteres α,β -insaturados, mas que não apresentam na sua estrutura a presença do grupo SePh. O Esquema 121 mostra a formação do produto e do subproduto, formado na ausência de base.



Esquema 121. Formação do subproduto não substituído na posição α -carbonila.

3.3.5 Estudo de abrangência do método

Além disso, outras combinações envolvendo tioacetilenos propargílicos foram estudadas. Reações na qual empregam-se esses compostos com iodo molecular resultaram na formação do respectivo tioéster com o átomo de iodo na posição α -carbonila em 60% de rendimento (Esquema 122).



Esquema 122. Formação de tioésteres α -iodados.

O produto **429** foi caracterização por RMN ^1H , na qual destaca-se o sinal referente aos hidrogênios do grupo CH_2 vizinho ao átomo de S (**H1**), que se apresentam como um tripleto ($J = 7,3$ Hz), com integral relativa para 2H em 2,95 ppm. Os 6 hidrogênios pertencentes as metilas não quimicamente equivalentes são observados como dois simpletos em 2,07 e 2,06 ppm, e os hidrogênios **H4** se apresentam como um tripleto ($J = 7,4$ Hz) em 0,95 ppm. Os demais hidrogênios alquílicos do composto **429** são visualizados na faixa entre 1,75 a 1,25 ppm (Figura 37).

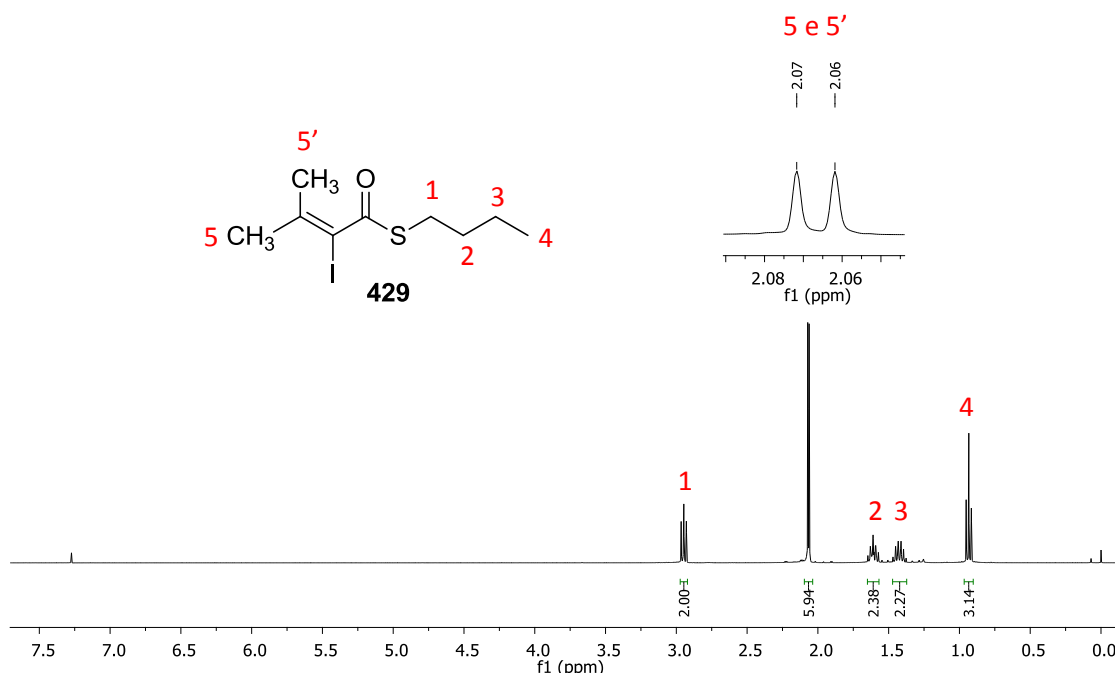
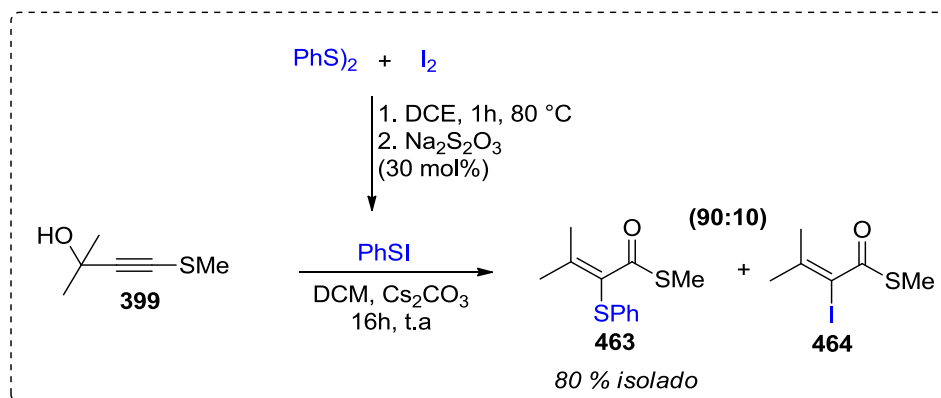


Figura 37. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **429**.

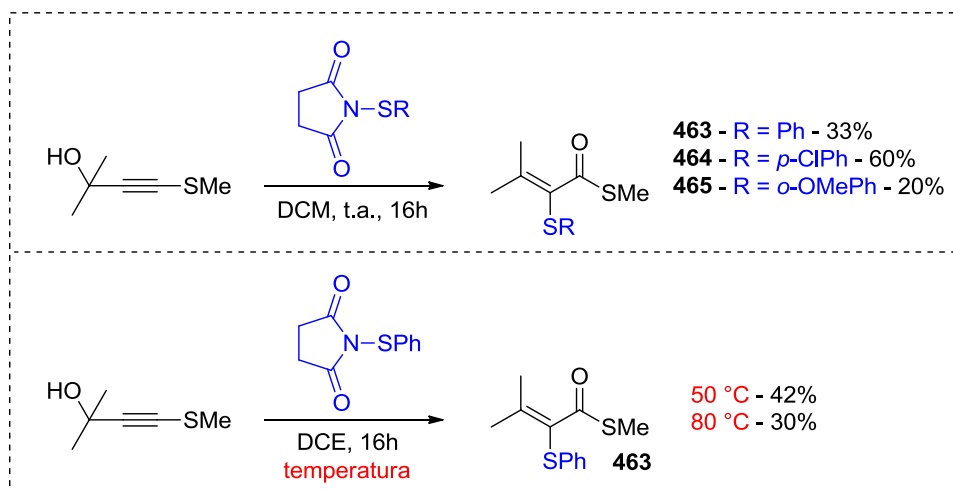
Outra associação que foi investigada nesse projeto está relacionada a utilização da espécie PhSI para a obtenção de compostos α,β -insaturados que contenham grupos SPh na posição α -carbonila. Nas condições testadas até o momento, todo material de partida foi consumido quando a espécie eletrofílica

de enxofre PhSI foi empregada, levando a altas taxas de formação de produto. No entanto, problemas de seletividade ainda necessitam ser contornados. Para solucionar essa dificuldade, o maior desafio está relacionado ao consumo total do iodo molecular na etapa de geração da espécie eletrofílica PhSI (Esquema 123).



Esquema 123. Utilização da espécie eletrofílica PhSI.

Uma alternativa para contornar o problema associado a formação do subproduto **464** está na utilização de espécies eletrofílicas de enxofre que contenham grupos succinimidas. Essas espécies são formadas mediante a reação entre NCS e tióis, na presença de trietilamina, em tolueno.¹⁷⁵ No entanto, a utilização desses reagentes com diferentes substituintes não conduziu a formação dos produtos de interesse em grandes rendimentos, sendo observado, em muitos casos, um baixo consumo do material de partida (Esquema 124).

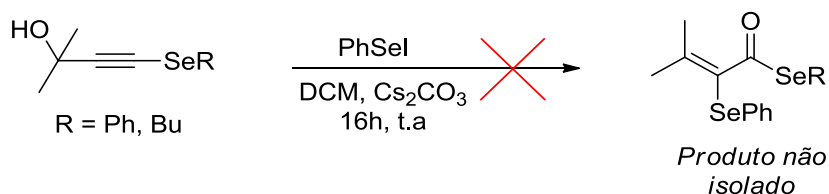


Esquema 124. Utilização de reagentes eletrofílicos de enxofre.

¹⁷⁵ Lin, Y.; Guanghui, L. Ü.; Liu, Y.; Zheng, Y.; Nie, R.; Guo, L.; Wu, Y. *Catal. Commun.* **2018**, 112, 68.

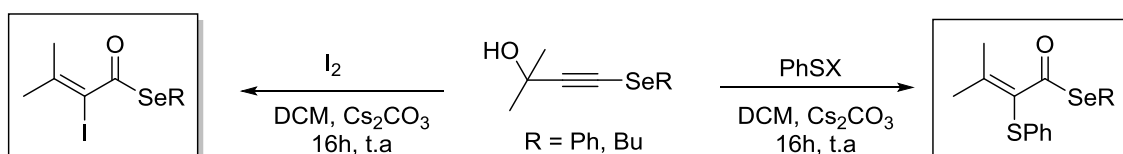
Tentativas de realizar a reação em aquecimento, de 50 e 80 °C, visando o consumo total do material de partida, não conduziram a maiores rendimentos, e novamente grandes quantidades de tioacetileno foram recuperadas após o término da reação.

Posteriormente, foram testados na reação os selenoacetilenos propargílicos. Os testes iniciais utilizando a espécie eletrofílica PhSeBr não conduziram a formação do selenoéster α,β -insaturado. Nessas reações, foi observado o produto de adição eletrofílica, conforme já mencionado no Esquema 113. Quando a espécie PhSel foi utilizada, observou-se a formação do composto de interesse no RMN ^1H do bruto reacional. No entanto, não foi possível isolar a molécula, uma vez que a mesma se decompõe durante a etapa de purificação por cromatografia em coluna (Esquema 125).



Esquema 125. Reação entre selenoacetilenos e PhSel.

Outras combinações ainda estão sendo avaliadas, como a formação de selenoésteres α,β -insaturados com a presença de grupos SPh e iodo na posição α -carbonila, conforme mostrado no Esquema 126. É importante ressaltar que a utilização de selenoacetilenos ainda está sendo investigada e necessita de maiores estudos de otimização.



Esquema 126. Reação entre selenoacetilenos e I_2 ou PhSX.

3.4 Considerações Finais

Neste trabalho, uma série de 20 tioacetilenos propargílicos foi sintetizada em rendimentos moderados, sendo 12 desses compostos inéditos na literatura. Essas moléculas foram utilizadas como materiais de partida na síntese de tioésteres α,β -insaturados através da reação entre tioacetilenos propargílicos e uma espécie eletrofílica de selênio. Dessa forma, mediante a variação entre os tioalcinos e disselenetos, foram sintetizados 32 novos compostos em bons rendimentos. Além disso, a utilização de espécies eletrofílicas de enxofre também conduziu a formação de tioésteres α,β -insaturados em bons rendimentos, o que aumenta a variedade de moléculas que podem ser obtidas através desse método. A realização de estudos teóricos auxiliaram na elaboração da proposta mecanística, revelando a formação de um cátion vinílico estabilizado pelo átomo de enxofre como intermediário reacional.

Por fim, também se destaca a possibilidade de reações similares mediante o uso de selenoacetilenos propargílicos, que embora já tenham sido utilizados em algumas reações sem sucesso, podem levar a formação de selenoésteres α,β -insaturados após a otimização cuidadosa das condições reacionais.

Conclusões Gerais

Conclusões Gerais

- De acordo com os objetivos inicialmente propostos neste trabalho, uma nova rota para a síntese de enamidas α,β -dissubstituídas foi desenvolvida mediante a ativação de inamidas com TfOH e a reação do intermediário formado com reagentes organometálicos de zinco e alumínio. Dessa forma, 27 produtos foram sintetizados em bons rendimentos e excelente diastereosseletividade. Além disso, estudos espectroscópicos sobre a ativação de inamidas com ácido tríflico auxiliaram na elucidação do mecanismo reacional, comprovando que a formação dos produtos de maneira estereosseletiva ocorre através de um intermediário cetenimínio.
- O conceito de estabilização de cátions vinílicos por heteroátomos foi expandido com sucesso mediante o emprego de selenoacetilenos na síntese de selenoésteres α -arilados. Para isso, foi realizada a reação entre selenoalcinos e sulfóxidos, catalisada por TfOH. Dessa maneira, 33 exemplos inéditos de selenoésteres foram sintetizados em bons rendimentos. Além disso, foram realizados estudos computacionais revelando o alto potencial que o átomo de selênio apresenta na estabilização de cátions vinílicos.
- As investigações acerca do potencial dos átomos de calcogênio na estabilização de cátions vinílicos continuaram através das reações entre tioacetilenos propargílicos e espécies eletrofílicas de selênio, nos quais foram sintetizados 33 exemplos inéditos de tioésteres α,β -insaturados em bons rendimentos. Embora tioalcinos com diferentes substituintes tenham sido empregados, a reação não apresentou seletividade para a formação dos diastereoisômeros, obtendo-se produtos com razões diastereoisoméricas de 1:1. Cálculos teóricos foram realizados e auxiliaram a elucidar o mecanismo pelo qual os produtos são formados, bem como a capacidade que o átomo de enxofre apresenta na estabilização do intermediário reacional.

- Como última colocação, cabe ressaltar que o trabalho apresentado nesta tese resultou na produção de três artigos, submetidos em periódicos de nível internacional, sendo que dois deles já se encontram publicados e o trabalho do capítulo 3 está em fase final de preparação.

Parte Experimental

Parte Experimental

Solventes e Reagentes

Os reagentes foram obtidos comercialmente e os solventes foram secos através de métodos clássicos. As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck com 0,2 mm de sílica gel 60 F254 com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta, cuba de iodo e solução de vanilina com ácido sulfúrico em etanol. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica (230-400 mesh) como fase estacionária, usando como eluente um solvente ou mistura de solventes apropriados.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em Varian (VNMRs), operando a frequências de 300, 400 e 500 MHz e 75, 100 e 125 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm utilizado como padrão interno para os espectros de ^1H , e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl_3) para RMN ^{13}C ($\delta = 77,00$ ppm), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, qt = quinteto, m = multiplete e sl = simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

Espectroscopia no Infravermelho

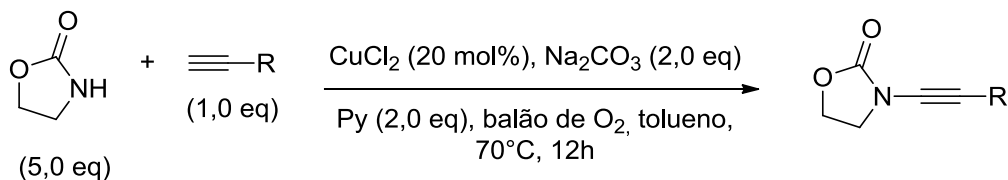
Os espectros de IV foram obtidos em espectrômetro Alpha P da Bruker, no modo ATR.

Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo positivo ESI (*Electrospray Ionization*).

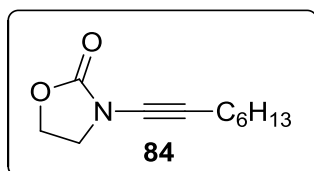
Capítulo 1: Síntese de enamidas

Procedimento experimental para a síntese de Inamidas



Seguindo o método desenvolvido por Stahl,¹¹ em um balão de duas bocas foram adicionados CuCl_2 (20 mol%), 2-oxazolidinona (5,0 equiv.) e Na_2CO_3 (2,0 equiv.). O meio reacional foi purgado com oxigênio por 15 minutos. Após isso, uma solução de piridina (2,0 equiv.) em tolueno seco (0,1 M) foi adicionada. Na sequência, um balão contendo oxigênio foi conectado e a reação foi aquecida até 70°C . Depois de 15 minutos, uma solução do respectivo alcino terminal utilizado na reação (1,0 equiv.) em tolueno seco (0,1 M) foi adicionado lentamente, durante um intervalo de 4 horas. Após o término da adição do alcino, a mistura reacional permaneceu agitando por 12 horas a 70°C . Posteriormente, esta foi resfriada até a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando sílica flash como fase estacionária e heptano/acetato de etila como eluentes.

As inamidas **84-93**, **96**, **103-111** são compostos conhecidos na literatura.¹⁷⁶ As inamidas **94** e **95** são compostos novos e foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C , IV e EMAR, conforme mostrado abaixo.

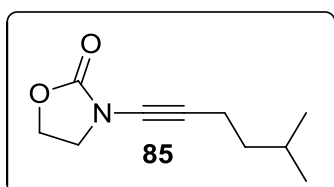


3-(oct-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-ona (**84**)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com oct-1-ino (0,30 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em

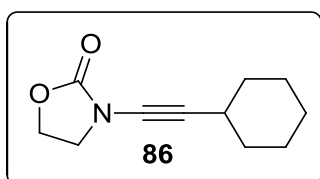
¹⁷⁶ Para **85-87**, **89**, **90**, **92**, **93** e **103** ver: B. Peng, X. Huang, L.-G. Xie, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718. Para **84** e **91** ver: D. Kaldre, B. Maryasin, D. Kaiser, O. Gajsek, L. Gonzales, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8718. Para **88** ver: L.-G. Xie, S. Shaaban, X. Chen, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12864. Para **96**, **107-110** ver: V. Tona, S. Ruider, M. Berger, S. Shaaban, L.-G. Xie, L. Gonzales, N. Maulide, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6032. Para **104** ver: W.-S. Wang, P. Chen, Y. Tang, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2731. Para **106** ver: H. Huang, J. Fan, G. He, Z. Yang, X. Jin, Q. Liu, H. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2532.

coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**94%**, 0,36 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,44 – 4,36 (m, 2H); 3,90 – 3,82 (m, 2H); 2,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,51 (quint, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,43 – 1,22 (m, 6H); 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,6; 71,1; 70,0; 62,7; 47,0; 31,2; 28,7; 28,4; 22,4; 18,3; 13,9.



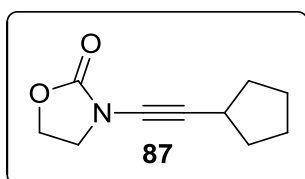
3-(5-metilhex-1-in-1-il)oxazolidin-2-ona (85)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 5-metilhex-1-ino (0,26 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**85%**, 0,31 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,42 – 4,35 (m, 2H); 3,90 – 3,82 (m, 2H); 2,30 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,66 (nonet, *J* = 6,7 Hz, 1H); 1,40 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,6; 71,2; 69,9; 62,7; 47,0; 37,7; 27,2; 22,1; 16,3.



3-(cicloexilacetilil)oxazolidin-2-ona (86)

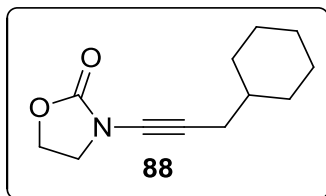
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com cicloexilacetileno (0,26 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**82%**, 0,32 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,42 – 4,35 (m, 2H); 3,89 – 3,82 (m, 2H); 2,53 – 2,42 (m, 1H); 1,84 – 1,76 (m, 2H); 1,74 – 1,63 (m, 2H); 1,57 – 1,37 (m, 3H); 1,36 – 1,22 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,5; 75,0; 70,3; 62,7; 47,1; 32,7; 28,8; 25,8; 24,9.



3-(ciclopentilacetilil)oxazolidin-2-ona (87)

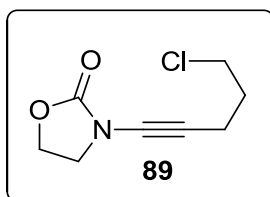
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com ciclopentilacetileno (0,27 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**80%**, 0,29 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,43 – 4,34 (m, 2H); 3,89 – 3,81 (m, 2H); 2,71 (quint, *J* = 7,4 Hz, 1H);

1,98 – 1,86 (m, 2H); 1,76 – 1,66 (m, 2H); 1,64 – 1,50 (m, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,5; 75,0; 69,8; 62,7; 47,1; 33,8; 29,8; 24,8.



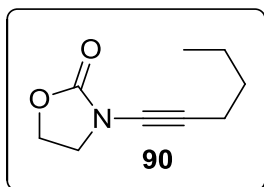
3-(3-cicloexilprop-1-in-1-il)oxazolidin-2-ona (88)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com prop-2-in-1-ilcicloexano (0,3 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**78%**, 0,32 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,42 – 4,36 (m, 2H); 3,89 – 3,82 (m, 2H); 2,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H); 1,83 – 1,74 (m, 2H); 1,74 – 1,59 (m, 3H); 1,51 – 1,38 (m, 1H); 1,30 – 1,05 (m, 3H); 1,03 – 0,90 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,5; 70,8; 69,9; 62,7; 47,0; 37,3; 32,6; 26,1; 26,05; 26,0.



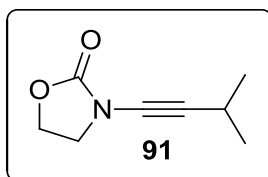
3-(5-cloropent-1-in-1-il)oxazolidin-2-ona (89)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 5-cloropent-1-ino (0,21 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**93%**, 0,35 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,43 – 4,38 (m, 2H); 3,91 – 3,82 (m, 2H); 3,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); 2,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 1,97 (quint, *J* = 6,6 Hz, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,5; 70,9; 69,1; 62,8; 46,8; 43,5; 31,3; 15,8.



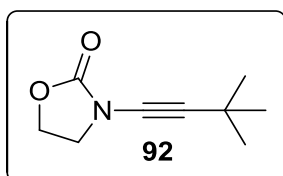
3-(hex-1-in-1-il)oxazolidin-2-ona (90)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,22 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**92%**, 0,31 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,45 – 4,39 (m, 2H); 3,92 – 3,85 (m, 2H); 2,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,56 – 1,47 (m, 2H); 1,46 – 1,36 (m, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,8; 71,1; 70,0; 62,9; 47,1; 30,9; 21,9; 18,1; 13,6.



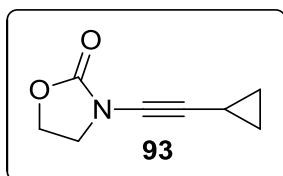
3-(3-metilbut-1-in-1-il)oxazolidin-2-ona (91)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 3-metilbut-1-ino (0,20 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**90%**, 0,28 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,43 – 4,36 (m, 2H); 3,89 – 3,82 (m, 2H); 2,68 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H); 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,5; 76,3; 69,6; 62,7; 47,1; 23,1; 20,3.



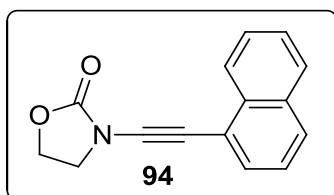
3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)oxazolidin-2-ona (92)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 3,3-dimetilbut-1-ino (0,24 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**80%**, 0,27 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,54 – 4,20 (m, 2H); 3,92 – 3,70 (m, 2H); 1,25 (s, 9H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,3; 78,9; 69,2; 62,6; 47,2; 31,1; 27,3.



3-(ciclopropiletinil)oxazolidin-2-ona (93)

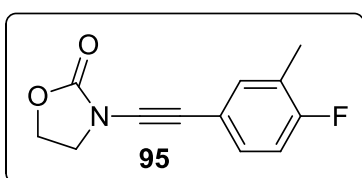
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com etinilciclopropano (0,20 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**81%**, 0,25 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 4,42 – 4,34 (m, 2H); 3,89 – 3,80 (m, 2H); 1,33 (tt, *J* = 8,1; 4,9 Hz, 1H); 0,84 – 0,76 (m, 2H); 0,75 – 0,67 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,7; 75,0; 65,5; 62,7; 47,0; 8,6; -1,0.



3-(naftalen-1-iletinil)oxazolidin-2-ona (94)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1-etinilnaftaleno (0,29 g, 2 mmol) e 2-

oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**75%**, 0,35 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,67 (dd, *J* = 7,2; 1,1 Hz, 1H); 7,58 (ddd, *J* = 8,3; 6,9; 1,4 Hz, 1H); 7,52 (ddd, *J* = 8,1; 6,9; 1,3 Hz, 1H); 7,42 (dd, *J* = 8,2; 7,2, 1H); 4,56 - 4,48 (m, 2H); 4,14 - 4,06 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,0; 133,3; 133,2; 130,1; 128,7; 128,4; 127,0; 126,6; 126,3; 125,3; 120,0; 83,8; 69,7; 63,2; 47,3. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2254, 1763, 1389, 1218, 774, 745. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₅H₁₁NO₂Na) apresenta *m/z* 260,0687, encontrado: *m/z* 260,0676.

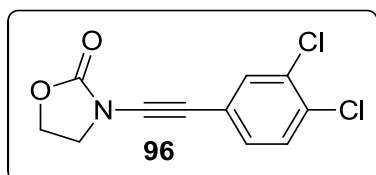


3-((4-fluor-3-metilfenil)etnil)oxazolidin-2-ona (95)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 4-etnil-1-fluor-2-metilbenzeno (0,27 g, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol).

Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**85%**, 0,37 g) como um óleo incolor. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,31 - 7,27 (m, 1H); 7,26 - 7,21 (m, 1H); 6,94 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H); 4,52 - 4,45 (m, 2H); 4,02 - 3,96 (m, 2H); 2,24 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 161,3 (d, *J* = 248 Hz); 156,1; 135,1 (d, *J* = 5,6 Hz); 131,0 (d, *J* = 8,4 Hz); 125,3 (d, *J* = 18,1 Hz); 117,9 (d, *J* = 3,8 Hz); 115,3 (d, *J* = 23,1 Hz); 78,3; 70,5; 63,2; 47,1; 14,4 (d, *J* = 3,4 Hz). **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2260, 1754, 1433, 1219, 1024, 821, 745. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₂H₁₀FNO₂Na) apresenta *m/z* 242,0593, encontrado: *m/z* 242,0584.

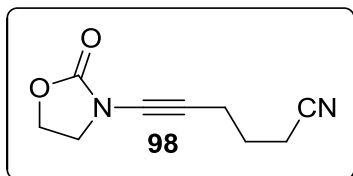
3-((3,4-diclorofenil)etnil)oxazolidin-2-ona (96)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1,2-dicloro-4-etnilbenzeno (0,36 g, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol).

Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 1/1) forneceu o composto (**82%**, 0,42 g) como um sólido amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,52 (d, *J* = 1,9

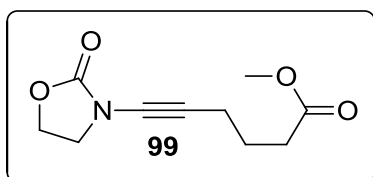
Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,25 (dd, $J = 8,3; 1,9$ Hz, 1H); 4,54 – 4,48 (m, 2H); 4,05 – 3,98 (m, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 155,6; 132,9; 132,5; 132,4; 130,5; 130,3; 122,2; 80,8; 69,3; 63,1; 46,8.



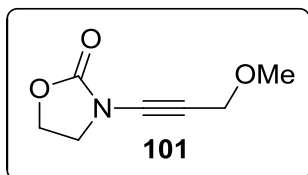
6-(2-oxooxazolidin-3-yl)hex-5-inenitrila (98)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com hex-5-inoitrila (0,24 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 1/1) forneceu o composto (**76%**, 0,27 g) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 4,46 – 4,39 (m, 2H); 3,91 – 3,85 (m, 2H); 2,54 – 2,48 (m, 4H); 1,89 (quint, $J = 7,0$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,4; 119,1; 71,9; 68,3; 62,9; 46,7; 24,5; 17,6; 16,1.

Methyl 6-(2-oxooxazolidin-3-yl)hex-5-ynoate (99)

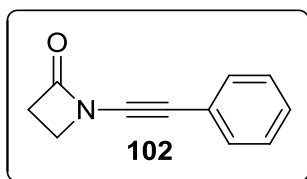


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com metil hex-5-inoato (0,28 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 1/1) forneceu o composto (**78%**, 0,33 g) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 4,43 – 4,37 (m, 2H); 3,88 – 3,83 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,84 (quint, $J = 7,1$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 173,4; 156,5; 70,8; 69,8; 62,8; 51,5; 46,9; 32,7; 23,9; 17,8.

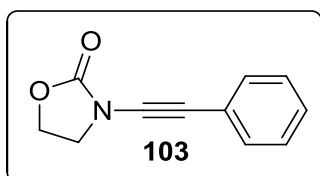


3-(3-metoxiprop-1-yn-1-yl)oxazolidin-2-ona (101)

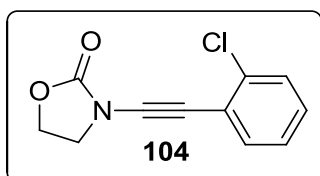
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 3-metoxiprop-1-ino (0,16 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 1/1) forneceu o composto (**86%**, 0,27 g) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 4,47 – 4,39 (m, 2H); 4,22 (s, 2H); 3,96 – 3,88 (m, 2H); 3,35 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,0; 76,3; 67,6; 63,0; 59,7; 57,3; 46,6.

**1-(feniletinil)azetidina-2-ona (102)**

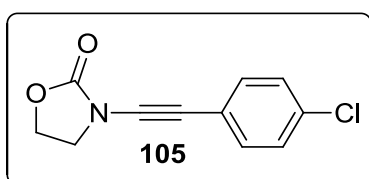
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com etinilbenzeno (0,22 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 1/1) forneceu o composto (**78%**, 0,27 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,47 – 7,36 (m, 2H); 7,33 – 7,26 (m, 3H); 3,68 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H); 3,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 166,6; 131,3; 128,2; 128,0; 122,1; 78,7; 69,7; 43,0; 37,9.

**3-(feniletinil)oxazolidina-2-ona (103)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com etinilbenzeno (0,22 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**95%**, 0,35 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,50 – 7,41 (m, 2H); 7,37 – 7,28 (m, 3H); 4,54 – 4,41 (m, 2H); 4,09 – 3,87 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155,8; 131,5; 128,3; 128,2; 122,1; 78,9; 71,2; 63,0; 47,0.

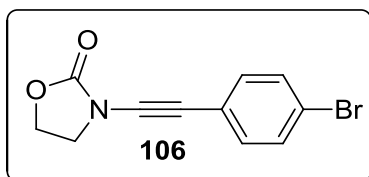
**3-((2-clorofenil)etinil)oxazolidina-2-ona (104)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1-cloro-2-etinilbenzeno (0,24 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**25%**, 0,11 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,51 – 7,47 (m, 1H); 7,41 – 7,38 (m, 1H); 7,27 – 7,18 (m, 2H); 4,55 – 4,48 (m, 2H); 4,10 – 4,02 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155,5; 135,4; 133,0; 129,2; 129,0; 126,4; 122,3; 83,9; 68,5; 63,1; 47,0.

**3-((4-clorofenil)etinil)oxazolidina-2-ona (105)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1-cloro-4-etinilbenzeno (0,24 mL, 2

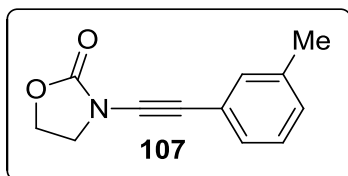
mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**81%**, 0,36 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,53 – 4,46 (m, 2H); 4,04 – 3,98 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155,7; 134,2; 132,7; 128,6; 120,7; 79,8; 70,2; 63,0; 46,9.



3-((4-bromofenil)etnil)oxazolidin-2-ona (106)

Segundo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1-bromo-4-etnilbenzeno (0,26 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol).

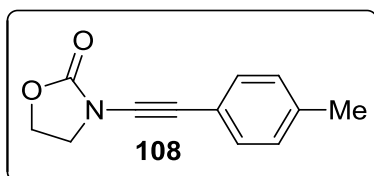
Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**80%**, 0,43 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,54 – 4,47 (m, 2H); 4,04 – 3,98 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155,7; 132,9; 131,6; 122,4; 121,2; 80,0; 70,4; 63,0; 46,9.



3-(m-toluietnil)oxazolidin-2-ona (107)

Segundo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1-etnil-3-metilbenzeno (0,26 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol).

Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**81%**, 0,332 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,30 – 7,27 (m, 1H); 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 4,51 – 4,44 (m, 2H); 4,04 – 3,97 (m, 2H); 2,33 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155,8; 138,0; 132,1; 129,0; 128,5; 128,1; 121,9; 78,6; 71,3; 63,0; 47,0; 21,1.



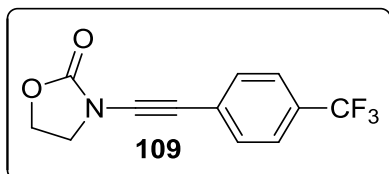
3-(p-toluietnil)oxazolidin-2-ona (108)

Segundo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1-etnil-4-metilbenzeno (0,25 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol).

Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**83%**, 0,334 g) como um sólido

branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 4,51 – 4,44 (m, 2H); 4,04 – 3,97 (m, 2H); 2,34 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 156,0; 138,4; 131,5; 129,0; 118,9; 78,2; 71,1; 63,0; 47,0; 21,4.

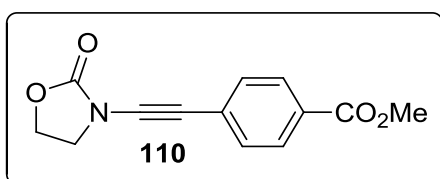
3-((4-(trifluorometil)fenil)etnil)oxazolidin-2-ona (109)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1-etnil-4-(trifluorometil)benzeno (0,33 mL, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna

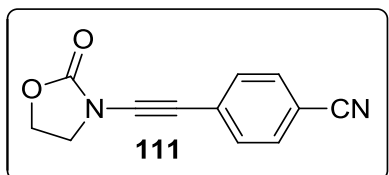
(gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**31%**, 0,16 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,59 – 7,50 (m, 4H); 4,61 – 4,44 (m, 2H); 4,10 – 3,98 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155,6; 131,3; 129,7 (q, *J* = 32,5 Hz); 126,2 (q, *J* = 2,5 Hz); 125,2 (q, *J* = 3,8 Hz); 123,9 (q, *J* = 271,3 Hz); 81,3; 70,4; 63,1; 46,9.

Metil 4-((2-oxooxazolidin-3-il)etnil)benzoato (110)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com metil 4-etnilbenzoato (0,32 g, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol). Purificação por cromatografia em coluna

(gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**51%**, 0,25 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 4,55 – 4,49 (m, 2H); 4,07 – 3,99 (m, 2H); 3,91 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 166,5; 156,0; 131,0; 129,5; 129,2; 127,0; 81,9; 71,0; 63,1; 52,2; 46,9.



4-((2-oxooxazolidin-3-il)etnil)benzonitrila (111)

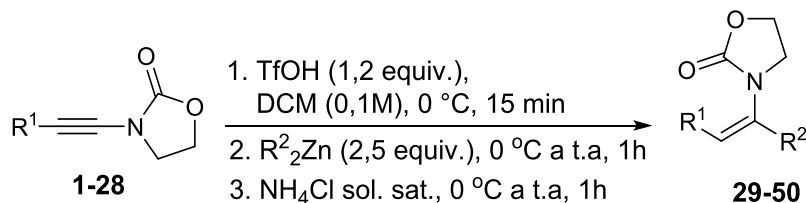
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com 1-etnil-3-metilbenzeno (0,28 g, 2 mmol) e 2-oxazolidinona (0,87 g, 10 mmol).

Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de heptano até heptano/AcOEt = 6/4) forneceu o composto (**31%**, 0,13 g) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,50 (d, *J* = 8,6

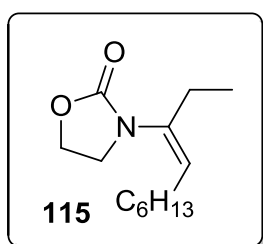
Hz, 2H); 4,61 – 4,45 (m, 2H); 4,14 – 3,99 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 155,4; 132,0; 131,4; 127,4; 118,4; 111,2; 83,4; 70,5; 63,2; 46,8.

Procedimento geral para adição de reagentes organometálicos a inamidas

Reagentes organozinco



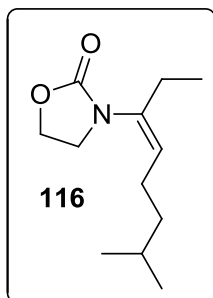
A reação foi realizada na escala de 0,2 mmol de inamida. Foram adicionados a um Schlenk, com sistema seco e atmosfera inerte, inamida (1,0 equiv.) e DCM (0,1 M em relação ao substrato). A solução foi resfriada a 0° C e então ácido trifílico (1,2 equiv.) foi adicionado lentamente. A reação permaneceu sob agitação por 15 minutos e, após esse período, o reagente organozinco (2,5 equiv.) foi adicionado lentamente a 0° C. O banho de gelo foi removido e a reação permaneceu agitando por 1h à temperatura ambiente. Após esse período, foram adicionados 2 mL de solução saturada de NH₄Cl a 0 °C. O banho de gelo foi novamente removido e a reação permaneceu agitando por mais 1h. Após a separação das fases, a fase aquosa foi extraída utilizando diclorometano (3x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, e após esta foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando DCM como eluente.



(Z)-3-(dec-3-en-3-yl)oxazolidin-2-ona (115)

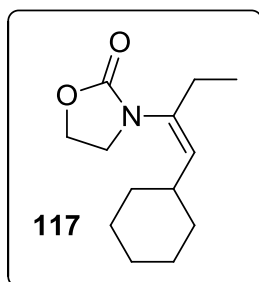
Seguindo o procedimento geral, a inamida **1** (39,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 µL, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et₂Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO₂, DCM) forneceu o composto (28,5 mg; **72%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 5,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); 4,39-4,34 (m, 2H); 3,68-3,62 (m, 2H); 2,18 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,97 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,37-

1,30 (m, 2H); 1,28-1,19 (m, 6H); 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,3; 135,2; 126,8; 62,2; 45,8; 31,7; 29,1; 29,06; 27,4; 26,0; 22,6; 14,1; 11,8. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2958, 2925, 2872, 1744, 1408, 1260, 1220, 1038, 759. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 220,1313, encontrado m/z 220,1303.



(Z)-3-(7-metiloct-3-en-3-il)oxazolidin-2-ona (116)

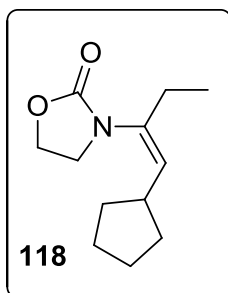
Seguindo o procedimento geral, a inamida **2** (36,2 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (29,1 mg; **69%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,33 (tt, $J = 7,1$; 1,2 Hz, 1H); 4,41-4,37 (m, 2H); 3,70-3,66 (m, 2H); 2,22 (qd, $J = 7,4$, 1,2 Hz, 2H); 2,01 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,54 (sept, $J = 6,6$ Hz, 1H); 1,30-1,23 (m, 2H); 1,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,4; 135,3; 127,1; 62,2; 45,9; 38,4; 27,8; 26,2; 25,4; 22,6; 11,9. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2955, 2926, 1745, 1407, 1262, 1217, 1038, 758. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 234,1465, encontrado m/z 234,1465.



(Z)-3-(1-cicloexilbut-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (117)

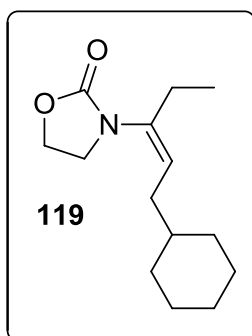
Seguindo o procedimento geral, a inamida **3** (38,6 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (31,7 mg; **71%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,12 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 4,38-4,29 (m, 2H); 3,65-3,57 (m, 2H); 2,18-2,03 (m, 3H); 2,69-2,52 (m, 4H); 1,28-1,00 (m,

6H); 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,8; 134,0; 133,2; 62,2; 46,7; 36,8; 32,9; 26,2; 26,1; 25,9; 11,9. **IV** (v_{max} , cm^{-1}): 2939, 2851, 1744, 1412, 1211, 1121, 749. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 246,1470, encontrado m/z 246,1468.



(Z)-3-(1-ciclopentilbut-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (118)

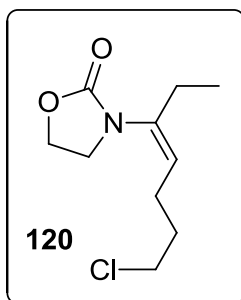
Seguindo o procedimento geral, a inamida **4** (35,8 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (33,5 mg; **80%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,28 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 4,43-4,35 (m, 2H); 3,73-3,65 (m, 2H); 2,65-2,50 (m, 1H); 2,21 (qd, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 2H); 1,89-1,77 (m, 2H); 1,74-1,50 (m, 4H); 1,31-1,18 (m, 2H); 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,8; 134,0; 133,2; 62,2; 46,7; 36,8; 32,9; 26,21; 26,17; 26,1; 25,9; 11,9. **IV** (v_{max} , cm^{-1}): 2951, 2867, 1743, 1407, 1219, 1121, 1059, 756. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 232,1308, encontrado m/z 232,1309.



(Z)-3-(1-cicloexilpent-2-en-3-il)oxazolidin-2-ona (119)

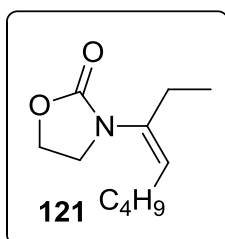
Seguindo o procedimento geral, a inamida **5** (41,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (35,5 mg; **75%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,45-4,37 (m, 2H); 3,72-3,64 (m, 2H); 2,23 (qd, $J = 6,6, 0,8$ Hz, 2H); 1,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,80-1,57 (m, 5H); 1,37-

1,10 (m, 4H); 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,96-0,82 (m, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,4; 135,9; 125,7; 62,2; 45,9; 37,8; 35,2; 33,4; 26,6; 26,4; 26,2; 11,9. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 3314, 2919, 2849, 1736, 1409, 1235, 1078, 1034, 760. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 260,1626, encontrado m/z 260,1621.



(Z)-3-(7-clorohept-3-en-3-il)oxazolidin-2-ona (120)

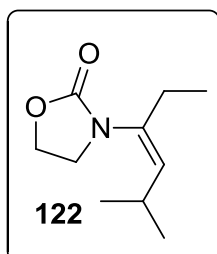
Seguindo o procedimento geral, a inamida **6** (37,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (34,3 mg; **79%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 4,44-4,38 (m, 2H); 3,74-3,68 (m, 2H); 3,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 2,25-2,17 (m, 4H); 1,87 (qt, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,4; 136,9; 124,7; 62,3; 45,7; 44,7; 31,8; 26,1; 24,6; 11,8. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2965, 2916, 1742, 1674, 1408, 1258, 1218, 1037, 757. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{ClNa}$) apresenta m/z 240,6707, encontrado m/z 240,6701.



(Z)-3-(oct-3-en-3-il)oxazolidin-2-ona (121)

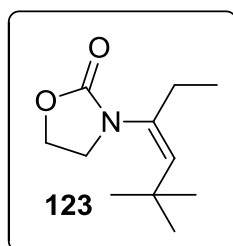
Seguindo o procedimento geral, a inamida **7** (33,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (31,5 mg; **80%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 4,43-4,37 (m, 2H); 3,72-3,65 (m, 2H); 2,21 (qd, $J = 7,4$, 1,0 Hz, 2H); 2,01 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,39-1,27 (m, 4H); 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz,**

CDCl₃): δ 156,5; 135,3; 127,0; 62,2; 45,9; 31,3; 27,2; 26,1; 22,6; 14,0; 11,9. **IV** (ν_{\max} , cm^{-1}): 2958, 2925, 1744, 1408, 1220, 1038, 759; **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 220,1313, encontrado m/z 220,1303.



(Z)-3-(5-metilex-3-en-3-il)oxazolidin-2-ona (122)

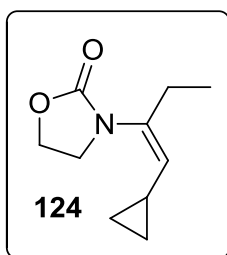
Seguindo o procedimento geral, a inamida **8** (30,6 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (29,6 mg; **81%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 5,19 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H); 4,44-4,37 (m, 2H); 3,73-3,66 (m, 2H); 2,56-2,45 (m, 1H); 2,20 (qd, $J = 7,4$; 1,0 Hz, 2H); 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 156,7; 134,6; 133,5; 62,2; 46,5; 27,1; 26,1; 22,8; 11,8. **IV** (ν_{\max} , cm^{-1}): 2960, 2868, 1744, 1409, 1040, 759. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 206,1257, encontrado m/z 206,1148.



(Z)-3-(5,5-dimetilex-3-en-3-il)oxazolidin-2-ona (123)

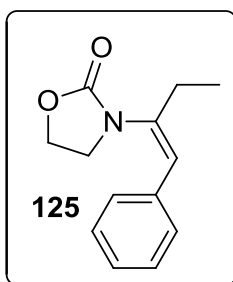
Seguindo o procedimento geral, a inamida **9** (33,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (26,8 mg; **68%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 5,34 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H); 4,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,16 (qd, $J = 7,4$, 1,2 Hz, 2H); 1,12 (s, 9H); 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 157,2; 137,9; 132,7; 62,1; 46,6; 33,2; 30,1; 27,1; 12,0. **IV** (ν_{\max} , cm^{-1}): 2958, 1744, 1410, 1262, 1222, 1199,

1127, 1041, 924, 758. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{11}H_{19}NO_2Na$) apresenta m/z 220,1308, encontrado m/z 220,1304.



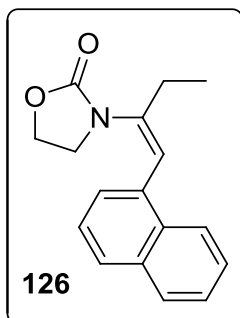
3-(1-ciclopropilbut-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (124)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **10** (30,2 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (26,0 mg; **72%**) como um óleo levemente amarelo. A taxa entre os isômeros **Z:E** – **4,5:1**. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 4,78 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 4,46-4,39 (m, 2H); 3,81-3,76 (m, 2H); 2,24 (qd, $J = 7,4$, 1,2 Hz, 2H); 1,50-1,37 (m, 1H); 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,82-0,75 (m, 2H); 0,42-0,37 (m, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 156,6; 134,9; 130,4; 62,3; 46,1; 26,1; 11,9; 9,8; 6,9. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 3002, 2921, 1744, 1411, 1040, 760. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{10}H_{15}NO_2Na$) apresenta m/z 204,1000, encontrado m/z 204,0992.



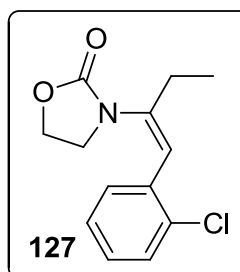
(Z)-3-(1-fenilbut-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (125)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **20** (37,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (37,3 mg; **86%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7,27-7,12 (m, 5H); 6,21 (s, 1H); 4,23-4,17 (m, 2H); 3,42-3,36 (m, 2H); 2,47 (qd, $J = 7,4$, 1,0 Hz, 2H); 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 156,6; 138,3; 135,5; 128,6; 128,1; 127,5; 123,8; 62,6; 45,6; 27,0; 11,8. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 3321, 2977, 2919, 1743, 1407, 1243, 1077, 701. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{13}H_{15}NO_2Na$) apresenta m/z 240,1000, encontrado m/z 240,0992.



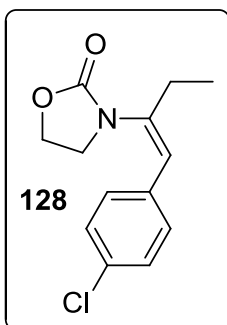
(Z)-3-(1-(naftalen-1-il)but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (126)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **11** (47,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (33,1 mg; **62%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,90-7,84 (m, 1H); 7,81-7,76 (m, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,47-7,34 (m, 4H); 6,62 (s, 1H); 3,98-3,89 (m, 2H); 3,09-2,99 (m, 2H); 2,68 (qd, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 2H); 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,5; 141,1; 133,6; 133,0; 131,4; 128,6; 128,1; 126,4; 126,36; 126,2; 125,7; 124,6; 120,6; 62,6; 46,1; 27,1; 12,3. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2965, 1741, 1652, 1404, 1223, 1034, 779. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 290,1151, encontrado m/z 290,1149.

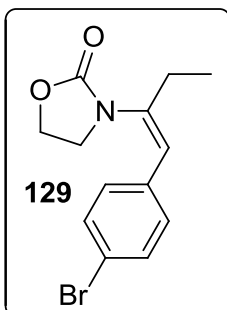


(Z)-3-(1-(2-clorofenil)but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (127)

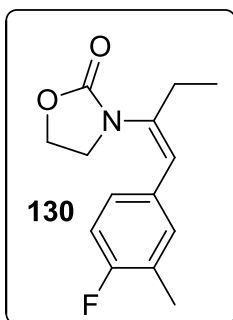
Seguindo o procedimento geral, a inamida **21** (44,2 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (22,1 mg; **44%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,40 (td, $J = 7,8; 2,3$ Hz, 2H); 7,26-7,20 (m, 2H); 6,36 (s, 1H); 4,25-4,18 (m, 2H); 3,40-3,34 (m, 2H); 2,62 (qd, $J = 7,4; 1,3$ Hz, 2H); 1,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,5; 140,7; 134,3; 133,3; 130,1; 129,5; 129,0; 127,1; 120,4; 62,7; 46,0; 27,0; 12,0. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2965, 2922, 2853, 1749, 1407, 1035, 754. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 274,0611, encontrado m/z 274,0602.

**(Z)-3-(1-(4-clorofenil)but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (128)**

Seguindo o procedimento geral, a inamida **22** (44,2 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (41,2 mg; **82%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,24 (s, 1H); 4,36-4,27 (m, 2H); 3,53-3,46 (m, 2H); 2,53 (qd, $J = 7,4; 1,2$ Hz, 2H); 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,5; 139,0; 134,0; 133,2; 129,5; 128,9; 122,7; 62,6; 45,5; 27,0; 11,7. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2969, 2926, 1752, 1489, 1409, 1229, 779, 757. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 274,0611, encontrado m/z 274,0608.

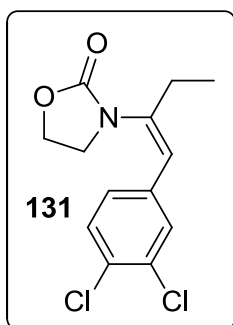
**(Z)-3-(1-(4-bromofenil)but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (129)**

Seguindo o procedimento geral, a inamida **23** (53,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (41,9 mg; **71%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,23 (s, 1H); 4,36-4,27 (m, 2H); 3,58-3,45 (m, 2H); 2,54 (qd, $J = 7,4; 1,3$ Hz, 2H); 1,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,5; 139,1; 134,5; 131,9; 129,8; 122,8; 121,4; 62,6; 45,6; 27,1; 11,8. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2968, 2931, 2890, 1741, 1412, 1139, 1036, 881, 751. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 318,0100, encontrado m/z 318,0095.

(Z)-3-(1-(4-fluor-3-metilfenil)but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (130)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **12** (43,8 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM)

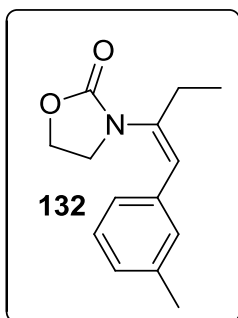
forneceu o composto (40,3 mg; **81%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,15-7,07 (m, 2H); 6,99-6,91 (m, 1H); 6,22 (s, 1H); 4,34-4,26 (m, 2H); 3,54-3,46 (m, 2H); 2,53 (qd, $J = 7,4$; 1,3 Hz, 2H); 2,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H); 1,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 160,6 (d, $J = 246,2$ Hz); 156,6; 137,9 (d, $J = 1,2$ Hz); 131,4 (d, $J = 5,1$ Hz); 131,3 (d, $J = 3,9$ Hz); 127,0 (d, $J = 7,9$ Hz); 125,0 (d, $J = 17,5$ Hz); 123,0; 115,3 (d, $J = 22,5$ Hz); 62,6; 45,5; 27,0; 14,6 (d, $J = 3,4$ Hz); 11,8. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2967, 2924, 1741, 1496, 1405, 1248, 1207, 1115, 1036, 754. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 272,1063, encontrado m/z 272,1063.

(Z)-3-(1-(3,4-diclorofenil)but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (131)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **13** (51,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM)

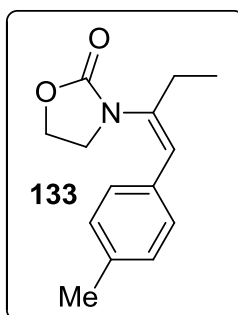
forneceu o composto (45,1 mg; **79%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,39 (dd, $J = 5,1$; 3,2 Hz, 2H); 7,16 (ddd, $J = 8,3$; 2,0; 0,4 Hz, 1H); 6,18 (s, 1H); 4,38-4,30 (m, 2H); 3,59-3,49 (m, 2H); 2,53 (qd, $J = 7,4$; 1,2 Hz, 2H); 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,3; 140,0; 135,6; 132,7; 131,3; 130,6; 129,9; 127,4; 121,5; 62,6; 45,5; 27,0; 11,7. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2969, 2918, 1746, 1656, 1470, 1406, 1223, 1028, 760. **EMAR**

(ESI+): massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{13}H_{13}Cl_2NO_2Na$) apresenta m/z 308,0221, encontrado m/z 308,0214.



(Z)-3-(1-(*m*-toluid))but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (132)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **24** (40,2 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido triflico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (36,1 mg; **78%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,23 (t, $J = 7,5$, 1H); 7,15-7,11 (m, 2H); 7,06 (d, $J = 7,5$, 1H); 6,26 (s, 1H); 4,34-4,24 (m, 2H); 3,53-3,44 (m, 2H); 2,56 (qd, $J = 7,4$; 1,0 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 156,6; 138,2; 138,16; 135,5; 129,0; 128,6; 128,3; 125,1; 123,8; 62,7; 45,6; 27,1; 21,5; 11,9. **IV (v_{max} , cm^{-1}):** 2967, 2917, 1748, 1406, 1242, 1038, 761, 699. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{14}H_{17}NO_2Na$) apresenta m/z 254,1157, encontrado m/z 254,1154.

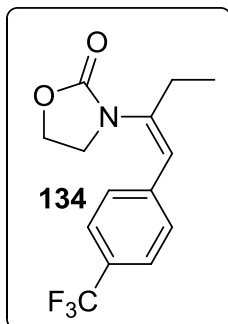


(Z)-3-(1-(*p*-toluid))but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (133)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **25** (40,2 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido triflico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (35,1 mg; **76%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 6,26 (s, 1H); 4,34-4,27 (m, 2H); 3,54-3,47 (m, 2H); 2,55 (qd, $J = 7,4$; 1,3 Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 156,7; 137,5; 137,4; 132,6; 129,4; 128,1; 123,8; 62,7; 45,5; 27,1; 21,4; 11,9. **IV (v_{max} , cm^{-1}):** 2966, 2921, 1748, 1407, 1039, 813,

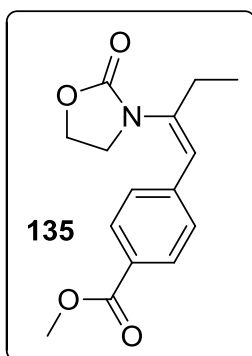
759. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{14}H_{17}NO_2Na$) apresenta m/z 254,1157, encontrado m/z 254,1152.

(Z)-3-(1-(4-(trifluormetil)fenil)but-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (134)



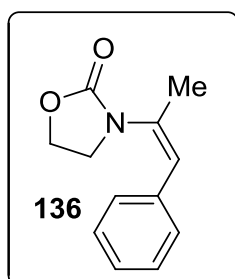
Seguindo o procedimento geral, a inamida **26** (51,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (46,2 mg; **80%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,24 (s, 1H); 4,30-4,20 (m, 2H); 3,50-3,38 (m, 2H); 2,49 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 156,4; 140,4; 139,3 (d, $J = 1,3$ Hz); 129,4 (q, $J = 32,6$ Hz); 128,4; 125,6 (q, $J = 3,8$ Hz); 122,8; 122,5; 62,6; 45,6; 27,1; 11,7. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2967, 2923, 2853, 1745, 1615, 1409, 1321, 1107, 1064, 760. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{14}H_{14}F_3NO_2Na$) apresenta m/z 308,0874, encontrado m/z 308,0866.

Metil (Z)-4-(2-(2-oxooxazolidin-3-il)but-1-en-1-il)benzoato (135)



Seguindo o procedimento geral, a inamida **27** (49,0 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em hexano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (40,7 mg; **74%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,32 (s, 1H); 4,34-4,27 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,54-3,45 (m, 2H); 2,58 (q, $J = 7,4$, 2H); 1,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 166,8; 156,4; 140,4; 140,3; 130,0; 129,1; 128,2; 122,8; 62,6; 52,2; 45,7; 27,2; 11,8. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2952, 2922, 2852, 1748, 1715, 1606, 1409, 1277, 1105, 759, 704. **EMAR**

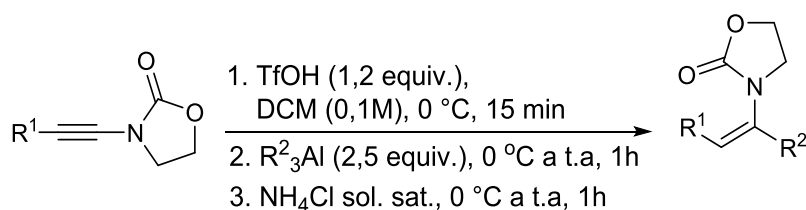
(ESI+): massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{15}H_{17}NO_4Na$) apresenta m/z 298,1055, encontrado m/z 298,1047.



(Z)-3-(1-fenilprop-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (136)

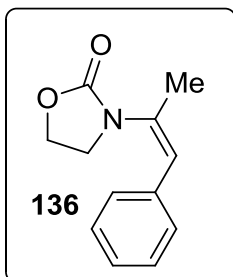
Seguindo o procedimento geral, a inamida **20** (37,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μ L, 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Me_2Zn (0,5 mL de uma solução 1 M em heptano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (34,1 mg; **84%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,27-7,12 (m, 5H); 6,19 (s, 1H); 4,25-4,17 (m, 2H); 3,46-3,36 (m, 2H); 2,07 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 156,6; 135,5; 133,0; 128,6; 128,2; 127,5; 125,1; 62,6; 44,8; 20,3. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2915, 1740, 1655, 1403, 1036, 751, 695. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{12}H_{13}NO_2Na$) apresenta m/z 226,0838, encontrado m/z 226,0834.

Reagentes organoalumínio



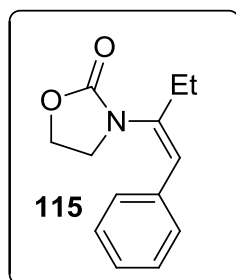
Foram adicionados a um Schlenk, com sistema seco e atm inerte, a inamida (1,0 equiv.) e DCM (0,1 M). A solução foi resfriada a 0° C e então ácido trifílico (1,2 equiv.) foi adicionado lentamente. A reação permaneceu agitando por 15 minutos e, após esse período, o reagente organoalumínio (solução 1M em heptano, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente a 0° C. O banho de gelo foi removido e a reação permaneceu agitando por 1h na temperatura ambiente. Após esse período, foram adicionados 2 mL de solução saturada de NH_4Cl a 0° C. O banho de gelo foi novamente removido e o meio reacional permaneceu sob agitação por mais 1h. Após a separação das fases, a fase aquosa foi

extraída utilizando diclorometano (3x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, esta foi então seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente foi removido no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando DCM como eluente.



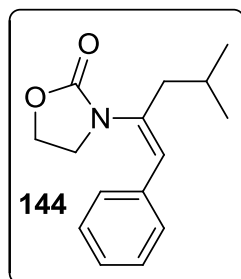
(Z)-3-(1-phenylprop-1-en-2-yl)oxazolidin-2-ona (136)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **20** (37,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Me_3Al (0,5 mL de uma solução 1 M em heptano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (39,8 mg; **98%**) como um óleo levemente amarelo.



(Z)-3-(1-phenylbut-1-en-2-yl)oxazolidin-2-ona (115)

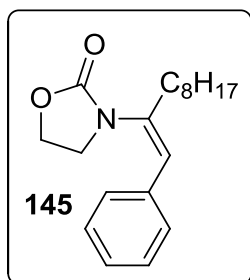
Seguindo o procedimento geral, a inamida **20** (37,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, Et_3Al (0,5 mL de uma solução 1 M em heptano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (38,6 mg; **89%**) como um óleo levemente amarelo.



(Z)-3-(4-metil-1-phenilpent-1-en-2-yl)oxazolidin-2-ona (144)

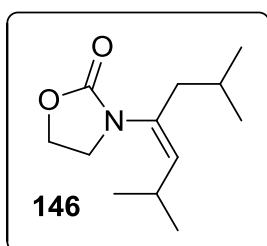
Seguindo o procedimento geral, a inamida **20** (37,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ (0,5 mL de uma solução 1 M em heptano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (42,1 mg; **86%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,28-7,14 (m,

5H); 6,17 (s, 1H); 4,23-4,15 (m, 2H); 3,44-3,35 (m, 2H); 2,36 (dd, $J = 7,2; 0,8$ Hz, 2H); 1,72 (n, $J = 6,7$ Hz, 1H); 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,4; 136,0; 135,56; 128,7; 128,2; 127,5; 125,4; 62,6; 45,5; 43,8; 26,1; 22,6. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2953, 1743, 1403, 1250, 1205, 1075, 1037, 751, 695, 639. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 268,1308, encontrado m/z 268,1304.



(Z)-3-(1-phenildec-1-en-2-il)oxazolidin-2-ona (145)

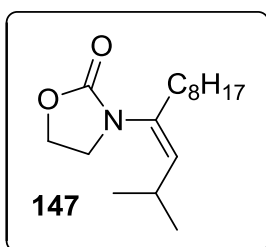
Segundo o procedimento geral, a inamida **20** (37,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, $(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{Al}$ (0,5 mL de uma solução 1 M em heptano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (54,8 mg; **91%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,34-7,17 (m, 5H); 6,25 (s, 1H); 4,29-4,21 (m, 2H); 3,48-3,38 (m, 2H); 2,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,55-1,40 (m, 2H); 1,38-1,21 (m, 10H); 0,92-0,82 (m, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,5; 137,1; 135,6; 128,7; 128,2; 127,5; 124,5; 62,6; 45,6; 34,2; 32,0; 29,5; 29,35; 29,33; 27,3; 22,8; 14,2. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2922, 2853, 1746, 1404, 1245, 1203, 1037, 752, 695. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 324,1934, encontrado m/z 324,1933.



(Z)-3-(2,6-dimetilept-3-en-4-il)oxazolidin-2-ona (146)

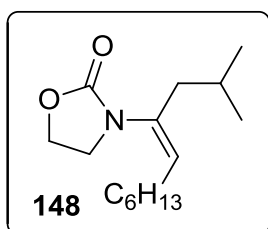
Segundo o procedimento geral, a inamida **8** (30,6 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ (0,5 mL de uma solução 1 M em heptano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (33,3 mg; **79%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,15 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 4,43-4,35 (m, 2H); 3,72-3,64 (m, 2H); 2,55-2,42 (m, 1H); 2,04 (dd, $J = 7,2; 0,8$ Hz, 2H); 1,68

(n, $J = 6,7$ Hz, 1H); 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,5; 136,8; 130,9; 62,1; 46,5; 43,2; 27,3; 26,1; 22,8; 22,5. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2954, 1746, 1409, 1254, 1213, 1104, 1040, 756. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 234,1465, encontrado m/z 234,1461.



(Z)-3-(2-metildodec-3-en-4-il)oxazolidin-2-ona (147)

Seguindo o procedimento geral, a inamida **8** (30,6 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, $(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{Al}$ (0,5 mL de uma solução 1 M em heptano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (43,8 mg; **82%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,16 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 4,42-4,36 (m, 2H); 3,71-3,64 (m, 2H); 2,52-2,43 (m, 1H); 2,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,43-1,36 (m, 2H); 1,33-1,20 (m, 10H); 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,7; 135,4; 132,1; 62,2; 46,5; 33,3; 32,0; 29,5; 29,4; 29,3; 27,3; 27,2; 22,84; 22,78; 14,2. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2955, 2923, 2854, 1747, 1407, 1250, 1040, 756. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 290,2091, encontrado m/z 290,2088.

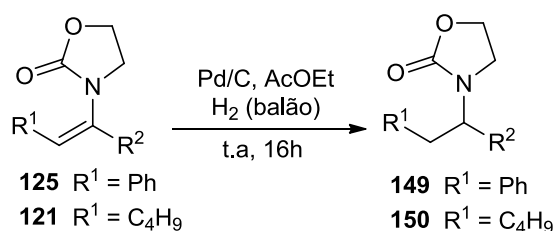


(Z)-3-(2-metilundec-4-en-4-il)oxazolidin-2-ona (148)

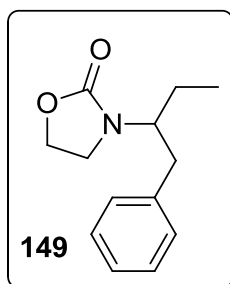
Seguindo o procedimento geral, a inamida **1** (39,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em DCM (2 mL, solução 0,1 M) e então ácido trifílico (22 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. Após 15 minutos, $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ (0,5 mL de uma solução 1 M em heptano, 0,5 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado lentamente e a solução permaneceu agitando por 1h. Purificação por cromatografia em coluna (SiO_2 , DCM) forneceu o composto (24,8 mg; **49%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 5,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,35-4,30 (m, 2H); 3,64-3,58 (m, 2H); 1,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,94 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1.60

(nonet, $J = 6,7$ Hz, 1H); 1,31 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,26-1,15 (m, 8H); 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); 0,80 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 156,1; 132,8; 129,0; 62,2; 45,9; 43,1; 31,8; 29,25; 29,2; 27,7; 26,2; 22,7; 22,5; 14,2. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2953, 2923, 2855, 1747, 1407, 1256, 1213, 1040, 755; **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}$) apresenta m/z 276,1931, encontrado m/z 276,1931.

Procedimento geral para a hidrogenação das enamidas 121 e 125



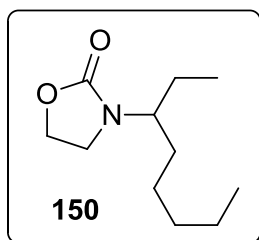
Em um Schlenk foram adicionados 0,2 mmol de enamida e Pd/C (10 mol %). O sistema foi purgado com H_2 por 5 minutos e então um balão preenchido de H_2 foi acoplado a reação. Acetato de etila (2 mL, 0,1 M) foi adicionado e a solução permaneceu agitando por 16h a temperatura ambiente. Após esse período, o bruto reacional foi filtrado sob Celite e concentrado no rotaevaporador. Os compostos hidrogenados foram obtidos puros como um óleo amarelo.



3-(1-fenilbutan-2-il)oxazolidin-2-ona (149)

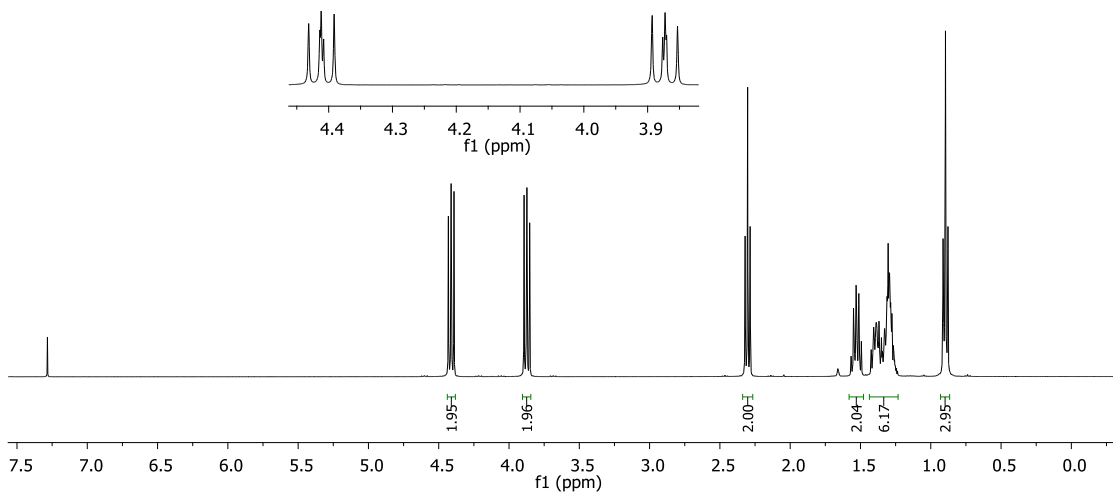
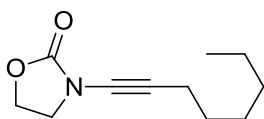
Seguindo o procedimento geral, a enamida **39** (43,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em AcOEt (2 mL, solução 0,1 M) e então Pd sob carbono (4 mg, 0,02mmol, 0,1 equiv.) foi adicionado. O Sistema foi purgado com H_2 por 5 minutos e então um balão preenchido com H_2 foi acoplado na reação, que permaneceu agitando por 16h na temperatura ambiente. O composto foi obtido puro (39,9 mg; **91%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,32-7,24 (m, 2H); 7,24-7,16 (m, 3H); 4,27-4,11 (m, 2H); 4,03-3,92 (m, 1H); 3,44-3,30 (m, 2H); 2,90-2,77 (m, 2H); 1,70-1,49 (m, 2H); 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 158,3; 138,0; 128,9; 128,6; 126,6; 62,0; 56,3; 40,6; 39,0; 24,9; 11,0. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2911, 2878, 1744, 1416, 1261,

1041, 755. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{13}H_{17}NO_2Na$) apresenta m/z 242,1157, encontrado m/z 242,1060.

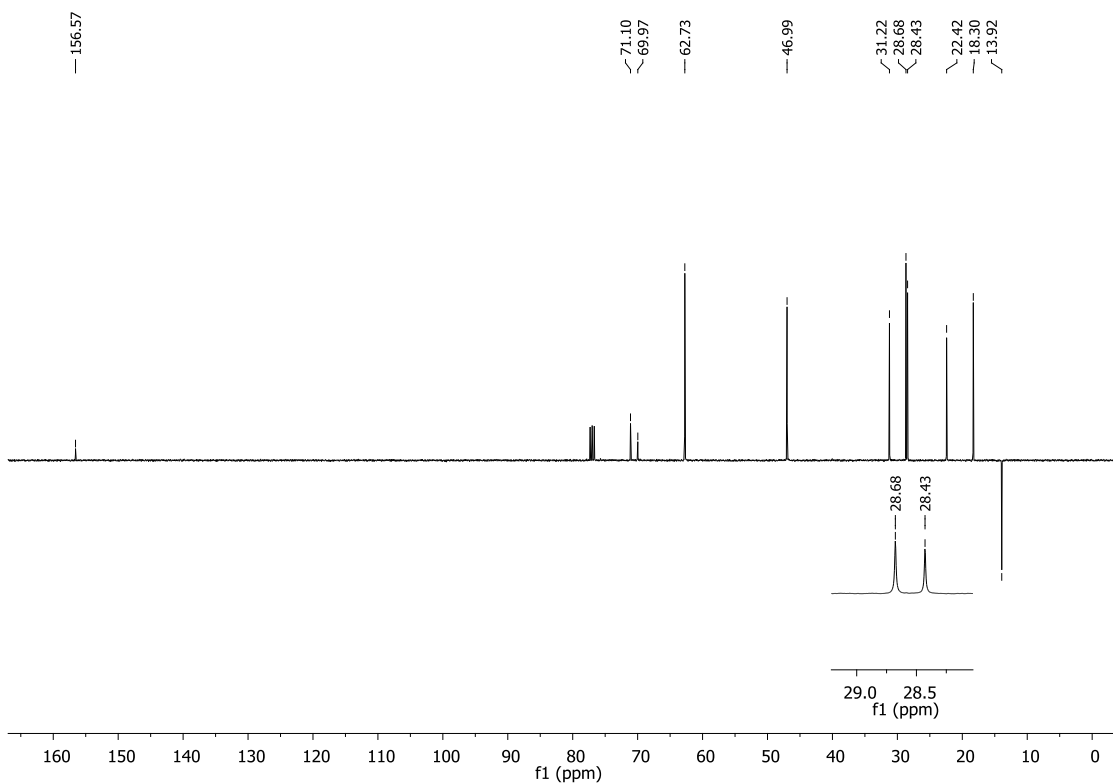


3-(octan-3-yl)oxazolidin-2-ona (150)

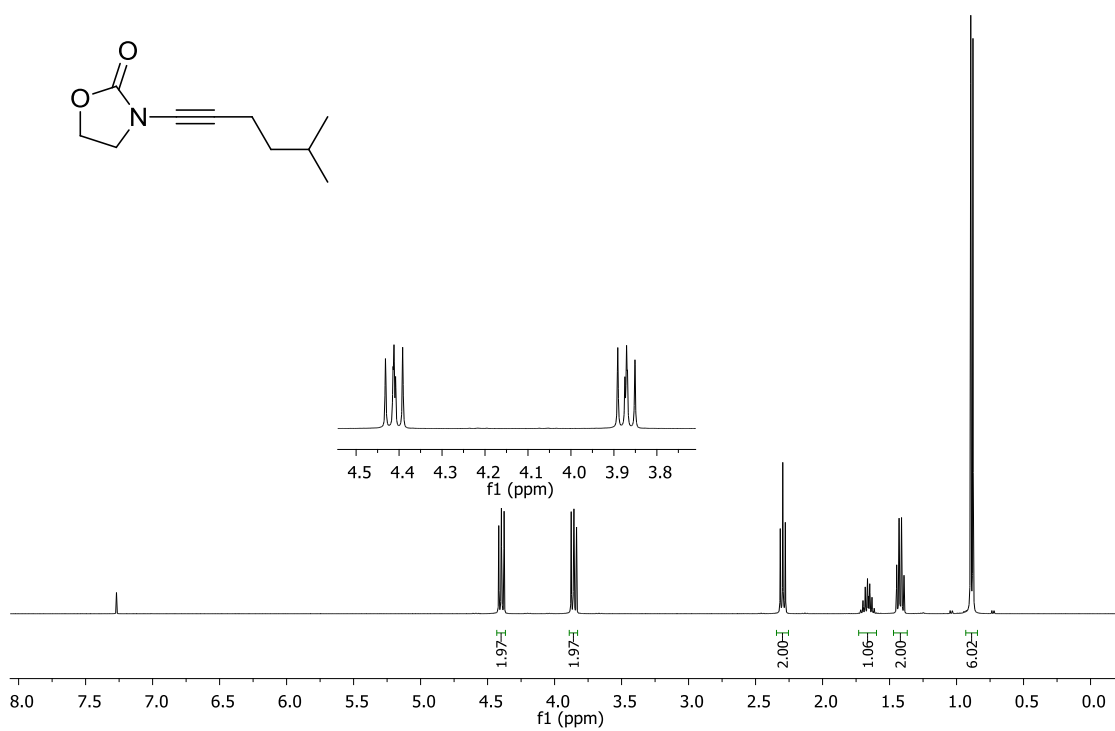
Seguindo o procedimento geral, a enamida **35** (43,4 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) foi dissolvida em AcOEt (2 mL, solução 0,1 M) e então Pd sob carbono (4 mg, 0,02mmol, 0,1 equiv.) foi adicionado. O Sistema foi purgado com H_2 por 5 minutos e então um balão preenchido com H_2 foi acoplado na reação, que permaneceu agitando por 16h na temperatura ambiente. O composto foi obtido puro (38,2 mg; **96%**) como um óleo levemente amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 4,38-4,30 (m, 2H); 3,75-3,64 (m, 1H); 3,48-3,36 (m, 2H); 1,60-1,39 (m, 4H); 1,36-1,22 (m, 6H); 0,95-0,83 (m, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)**: δ 158,7; 62,0; 55,0; 39,6; 32,4; 31,7; 26,0; 25,6; 22,6; 14,1; 10,9. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2946, 2923, 1738, 1416, 1212, 1040, 755. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{11}H_{21}NO_2Na$) apresenta m/z 222,1470, encontrado m/z 222,1550.



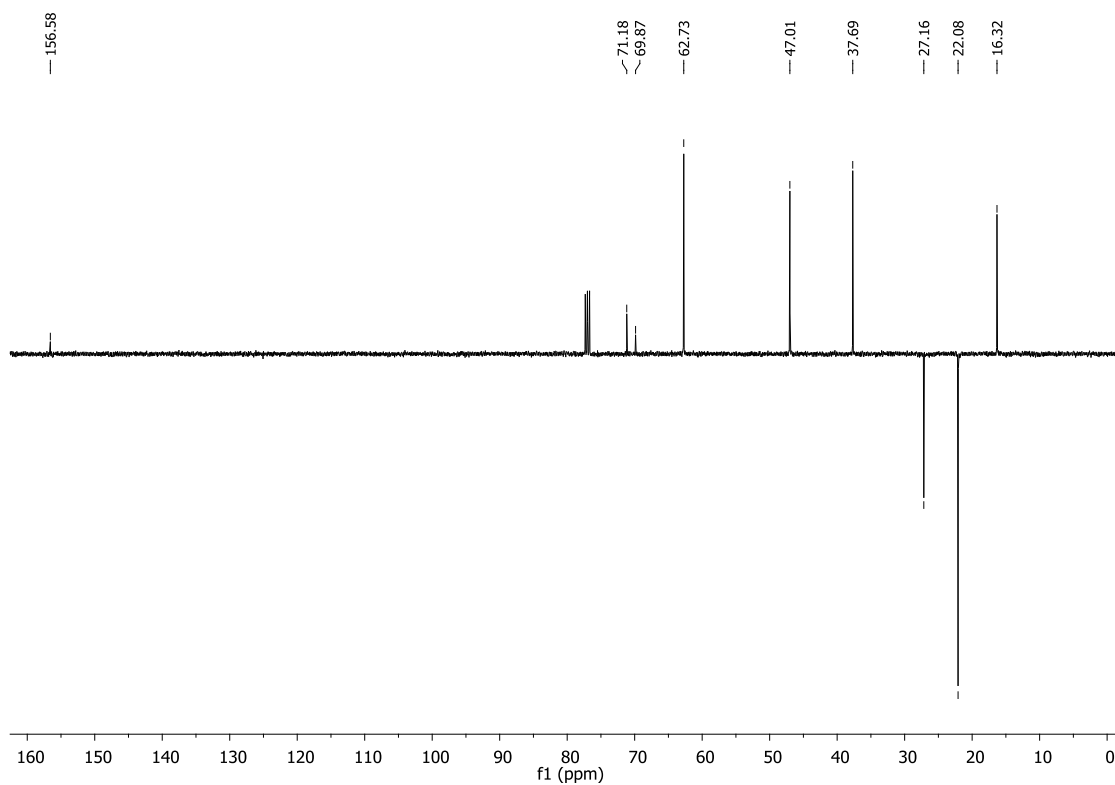
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **84**.



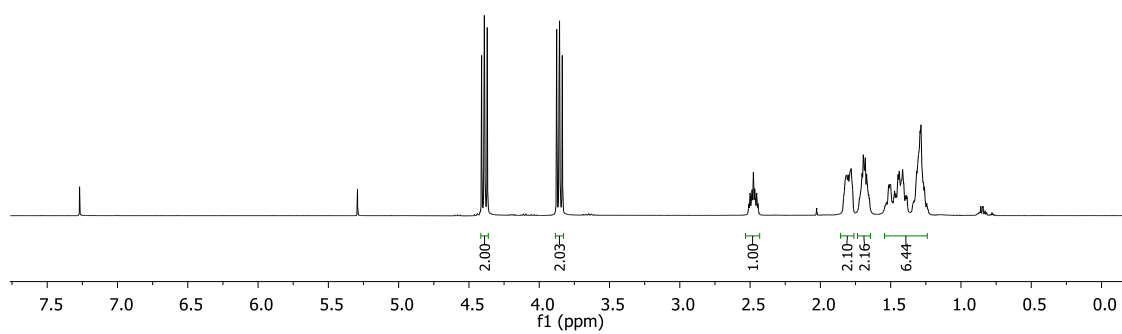
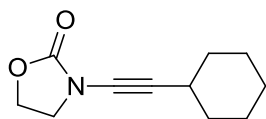
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **84**.



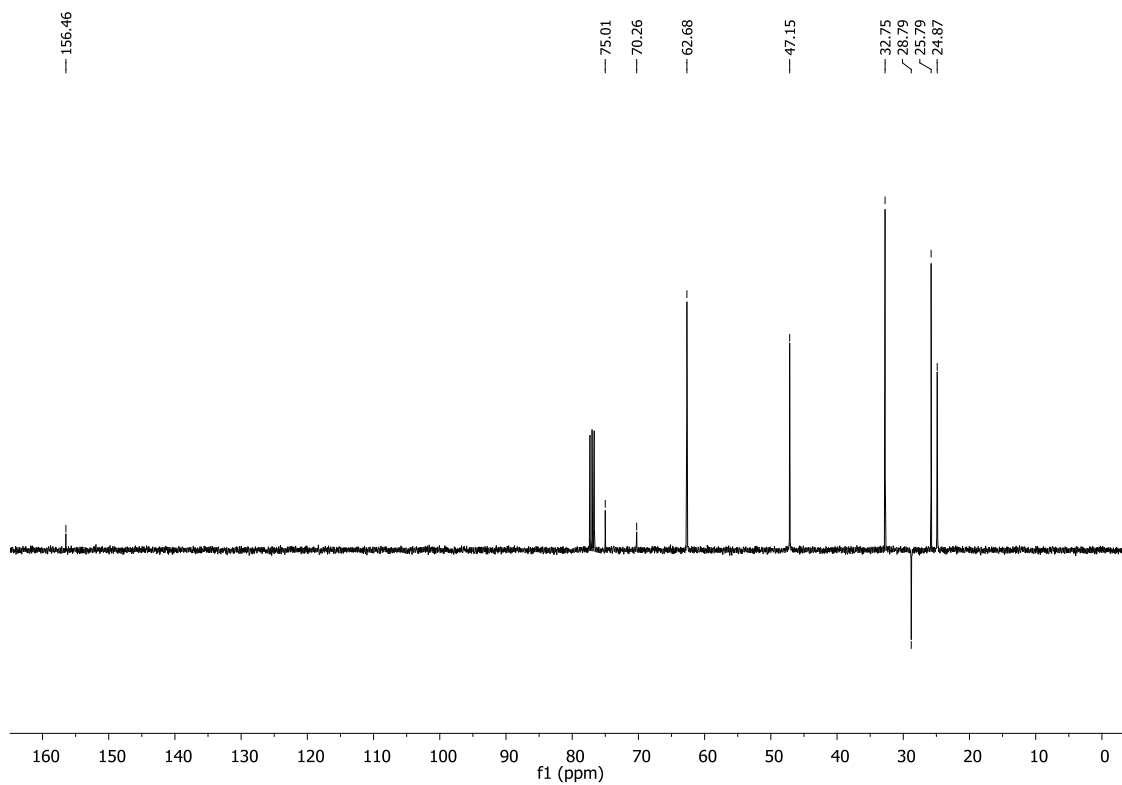
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **85**.



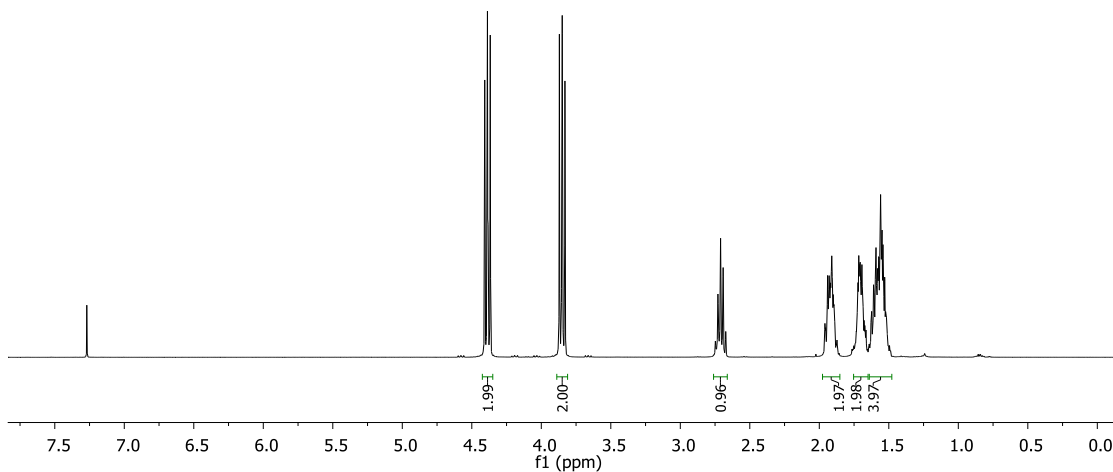
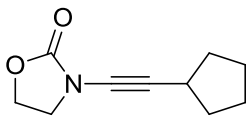
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **85**.



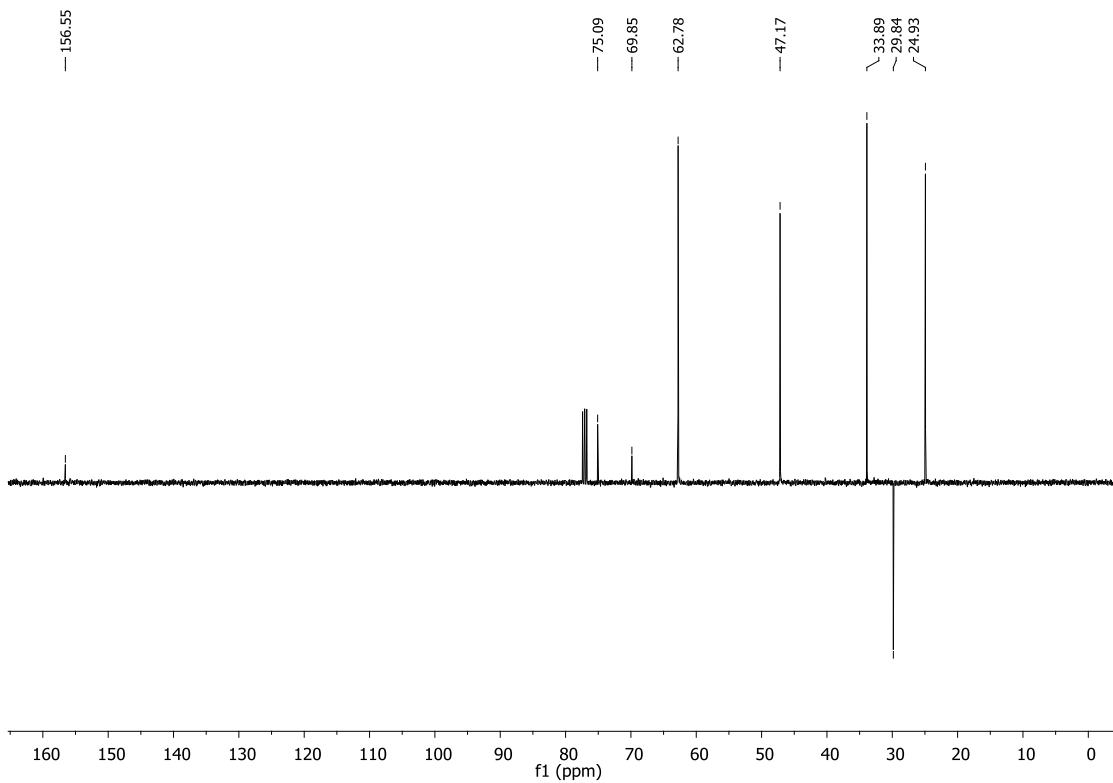
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **86**.



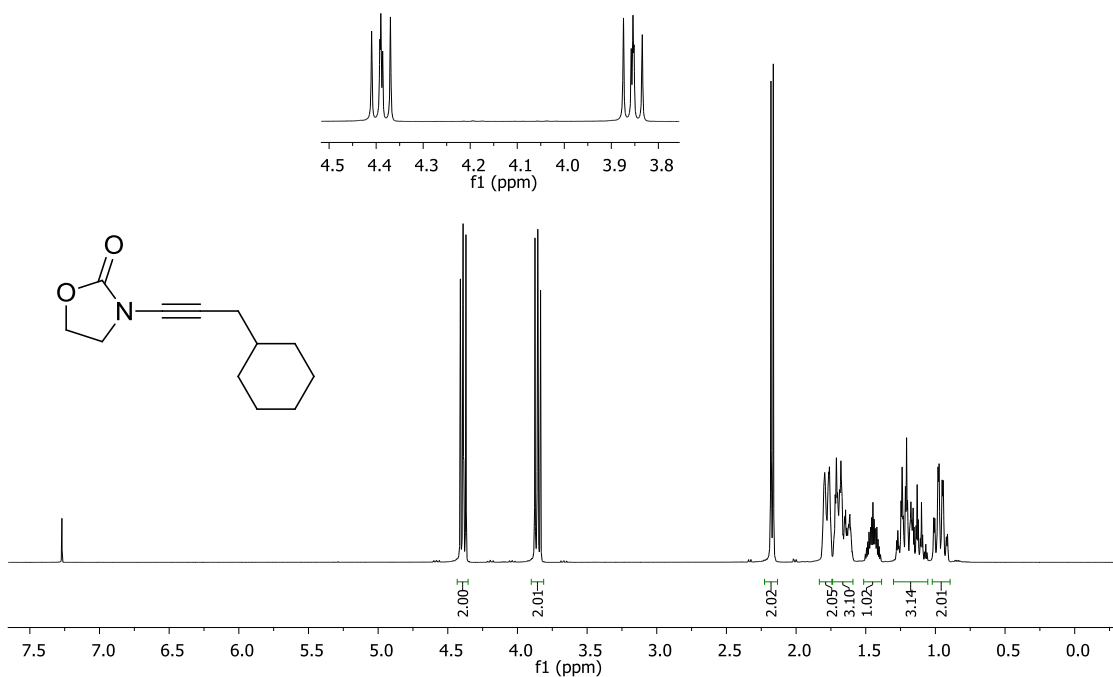
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **86**.



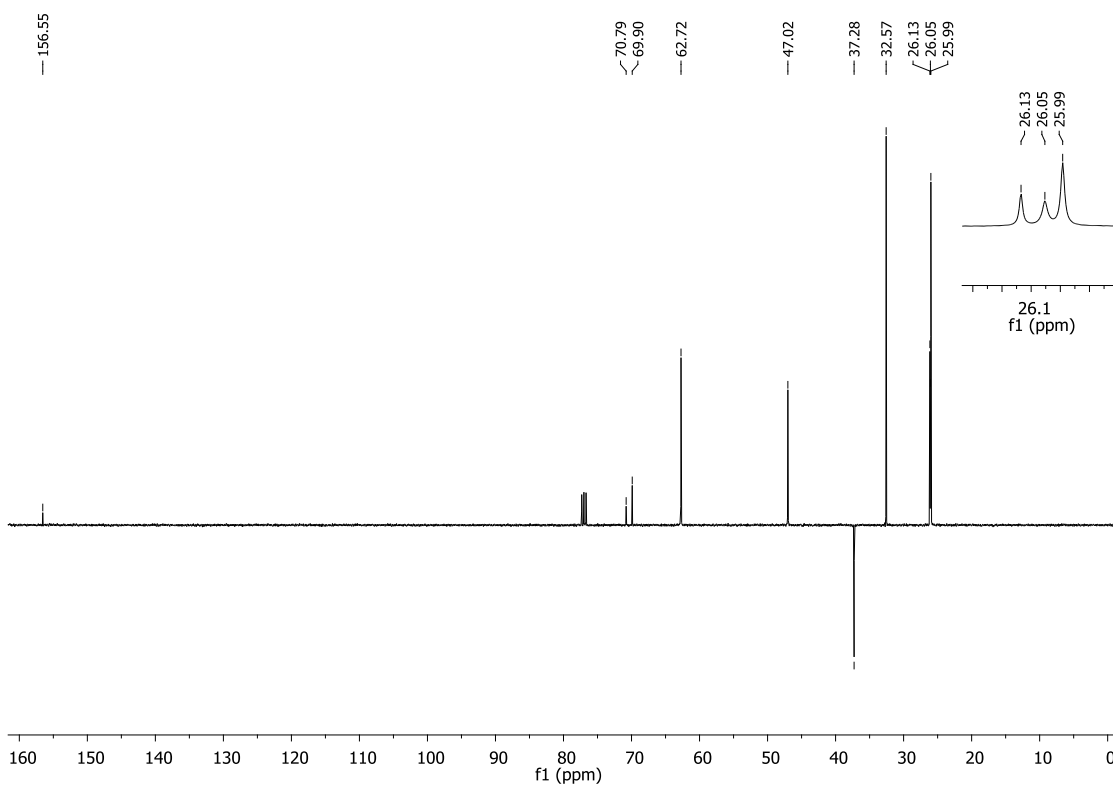
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **87**.



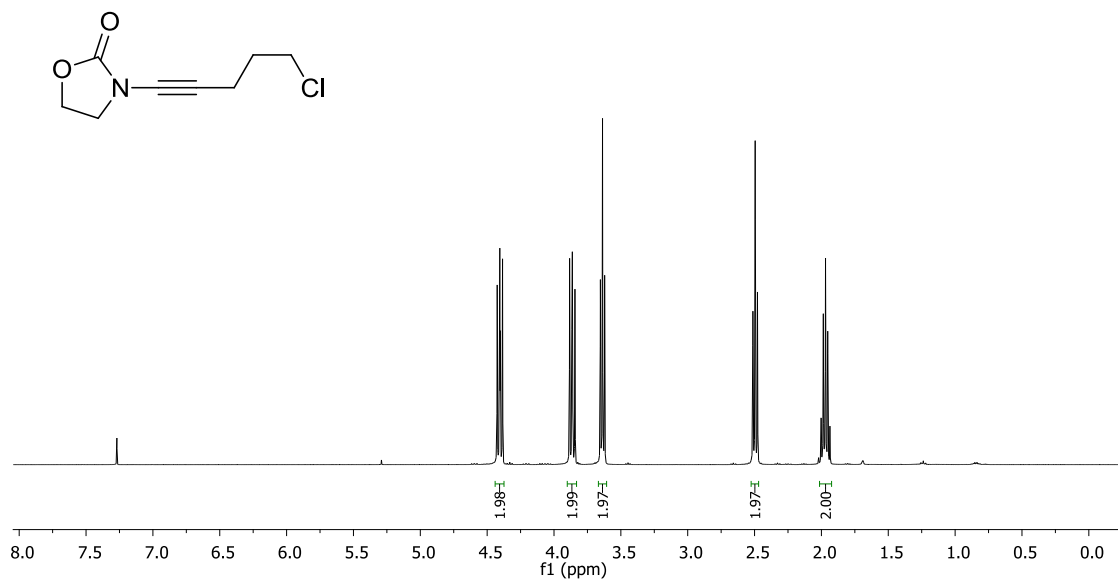
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **87**.



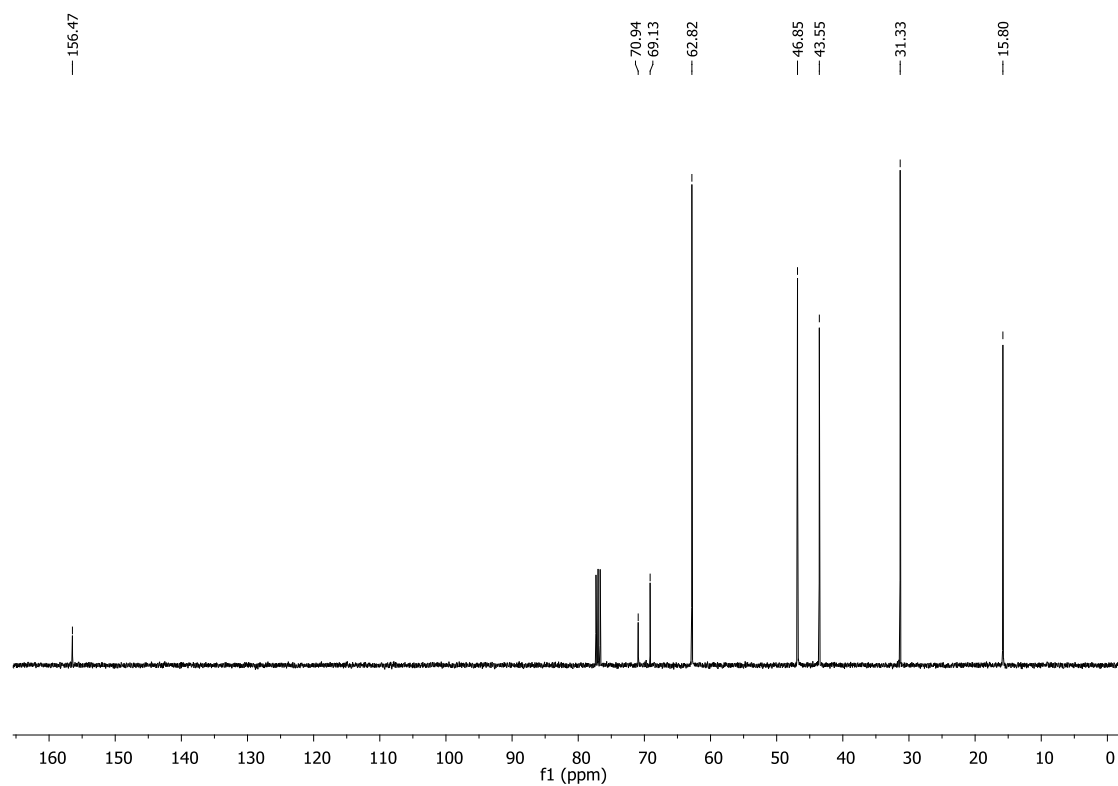
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **88**.



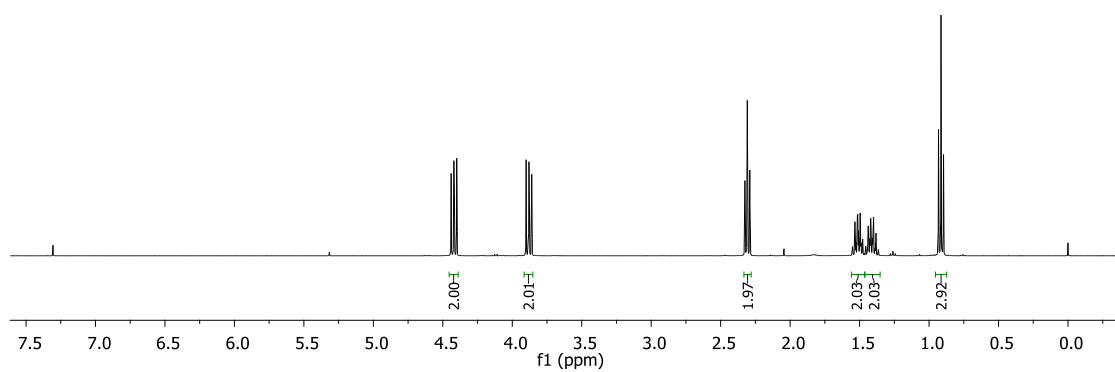
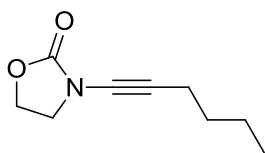
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **88**.



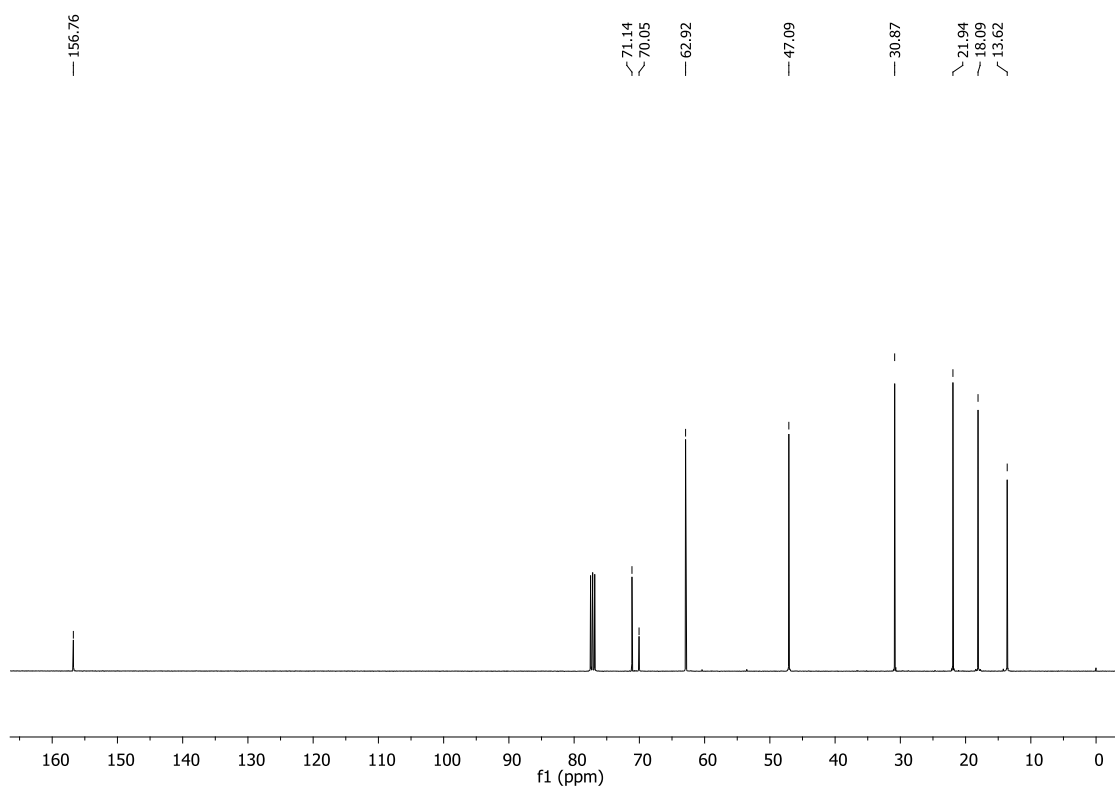
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **89**.



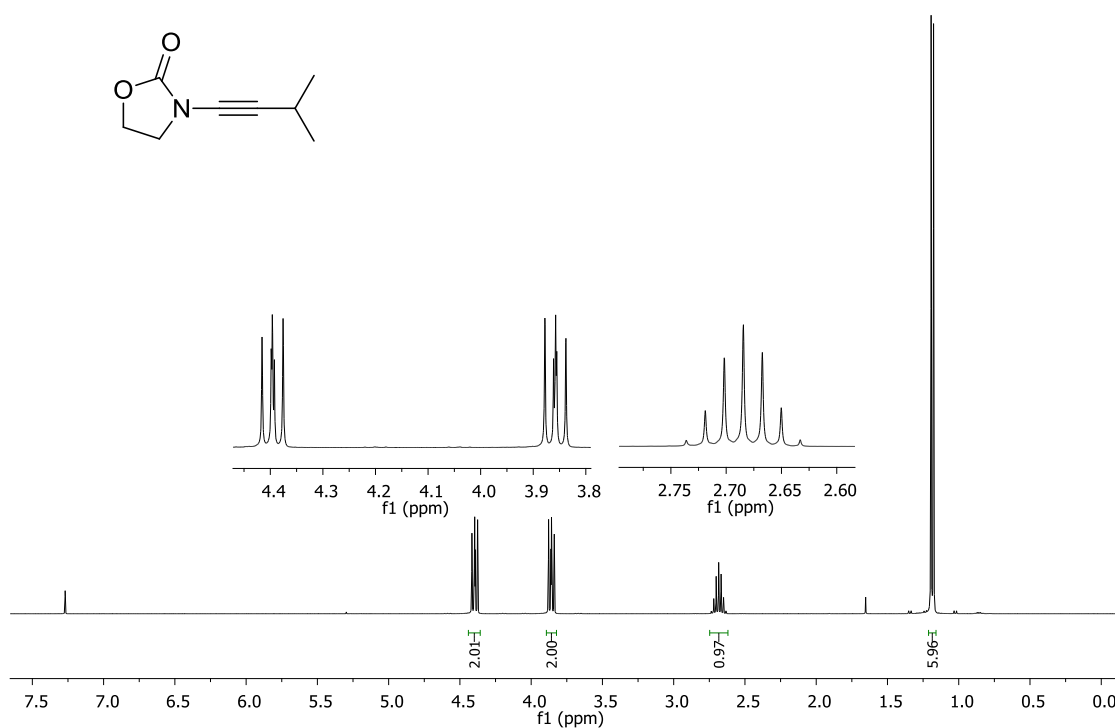
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **89**.



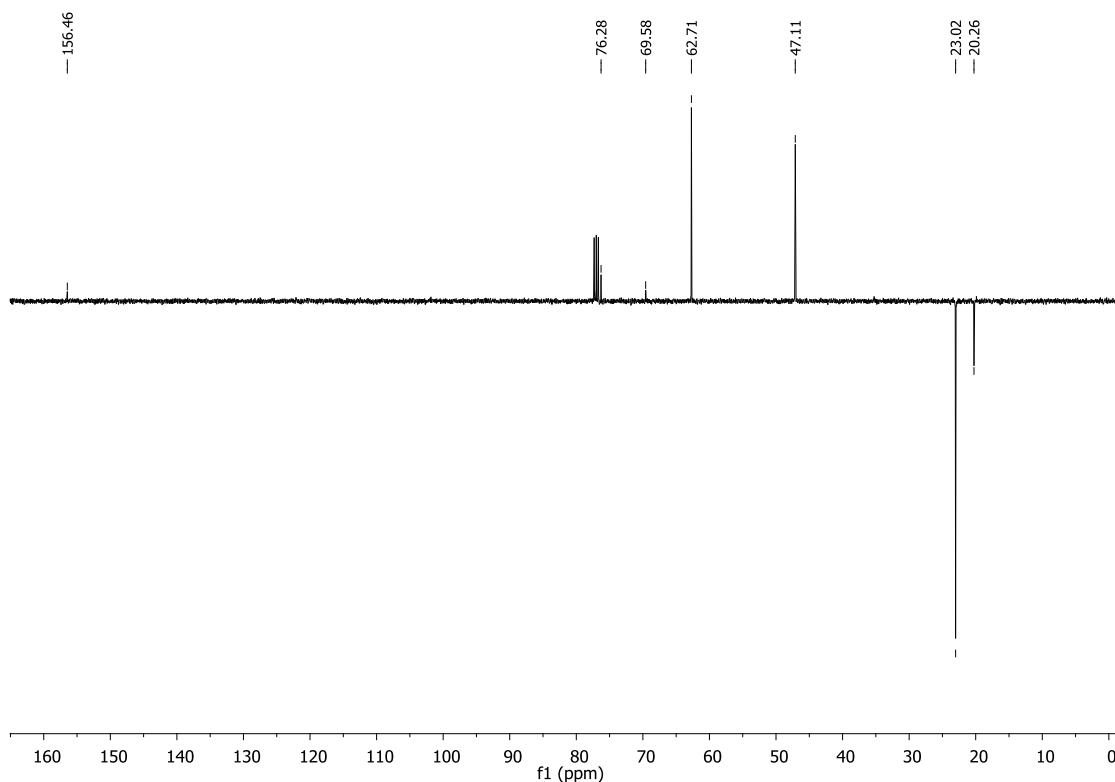
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **90**.



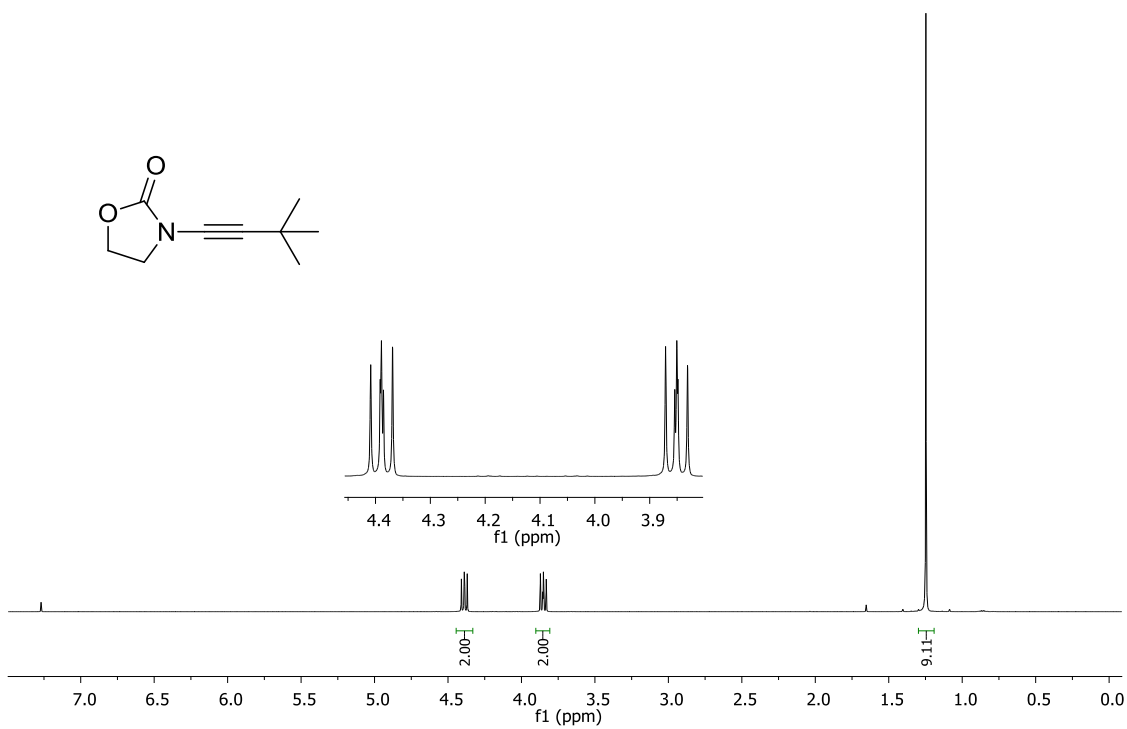
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **90**.



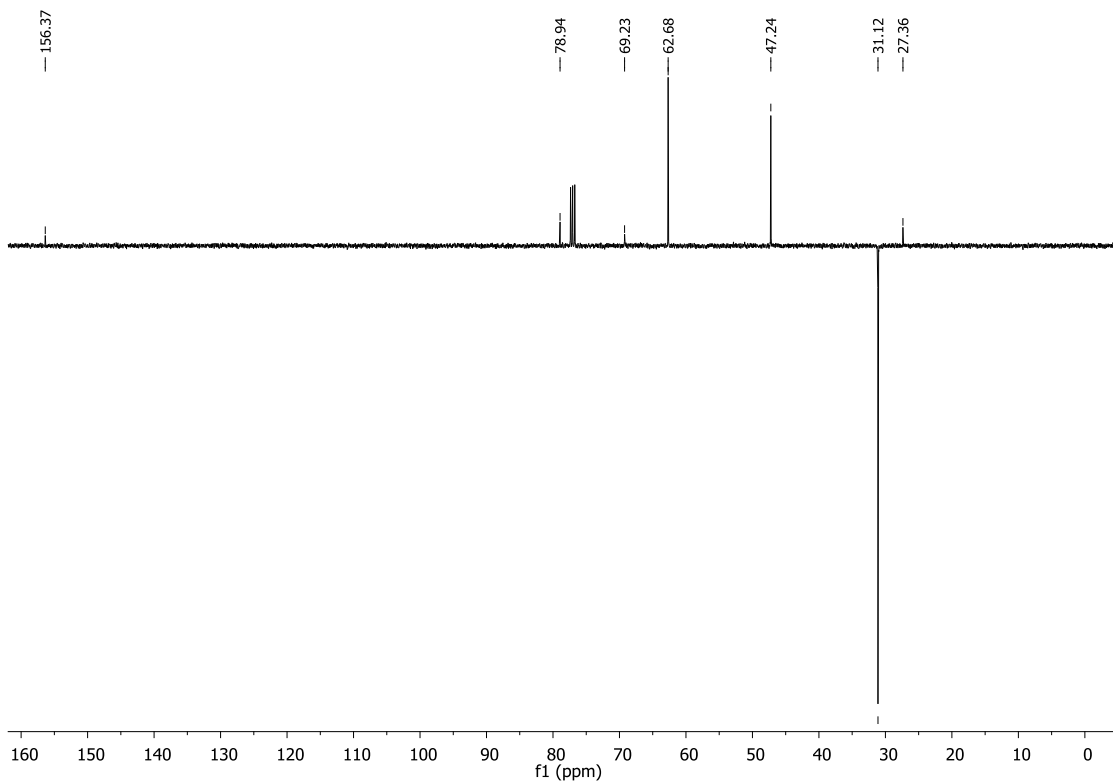
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **91**.



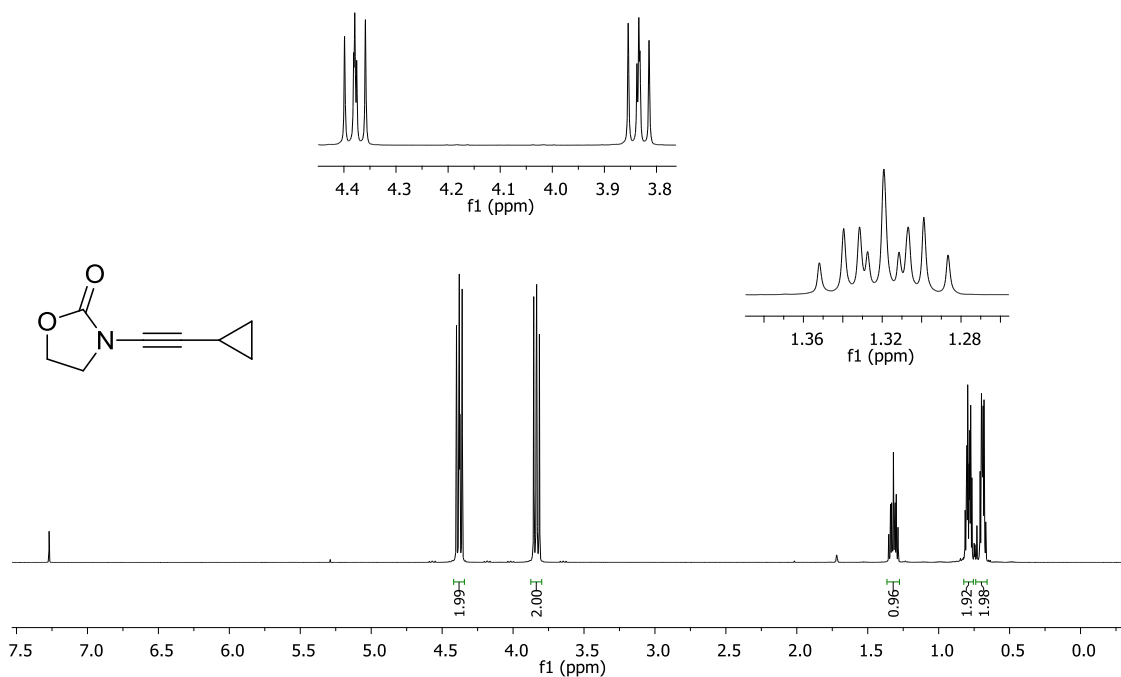
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **91**.



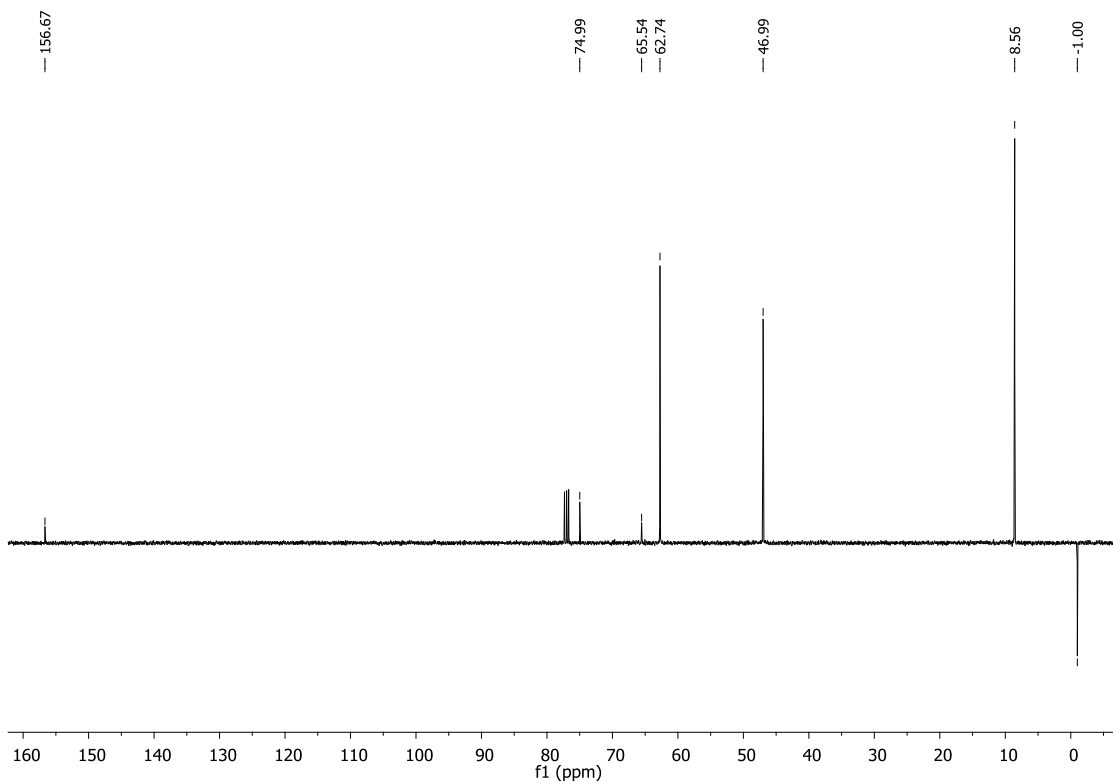
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **92**.



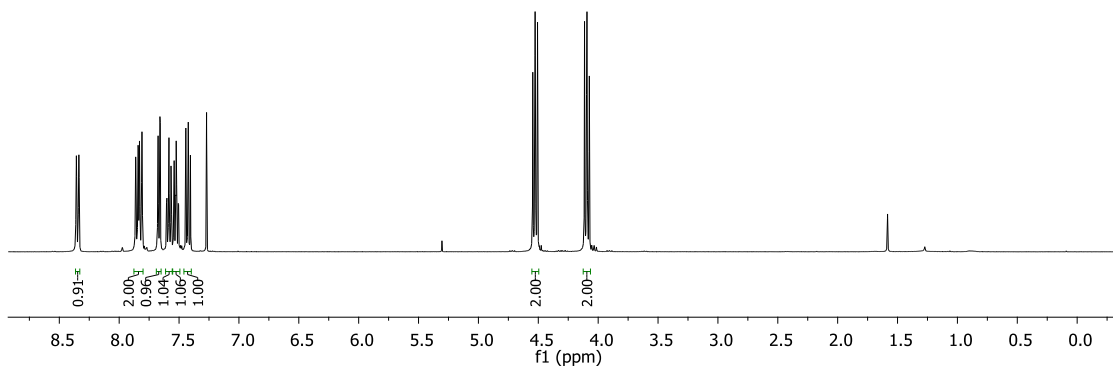
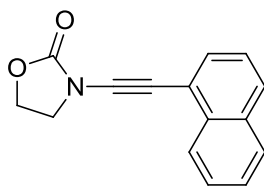
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **92**.



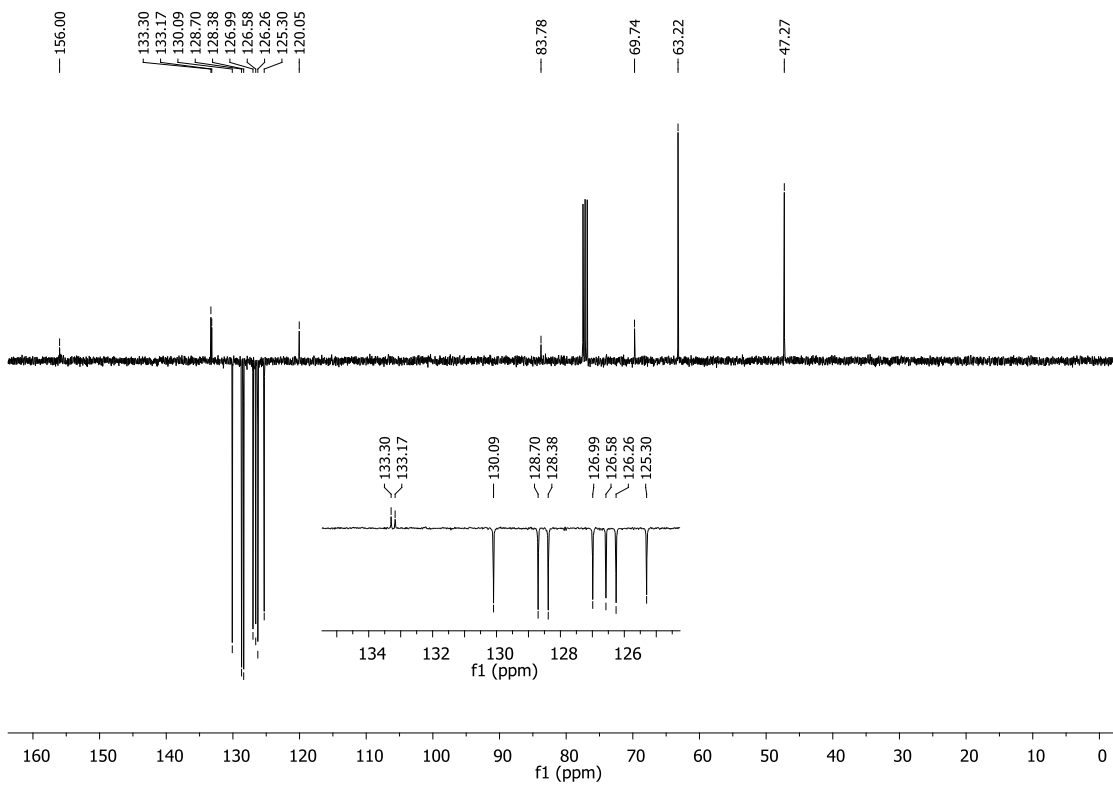
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **93**.



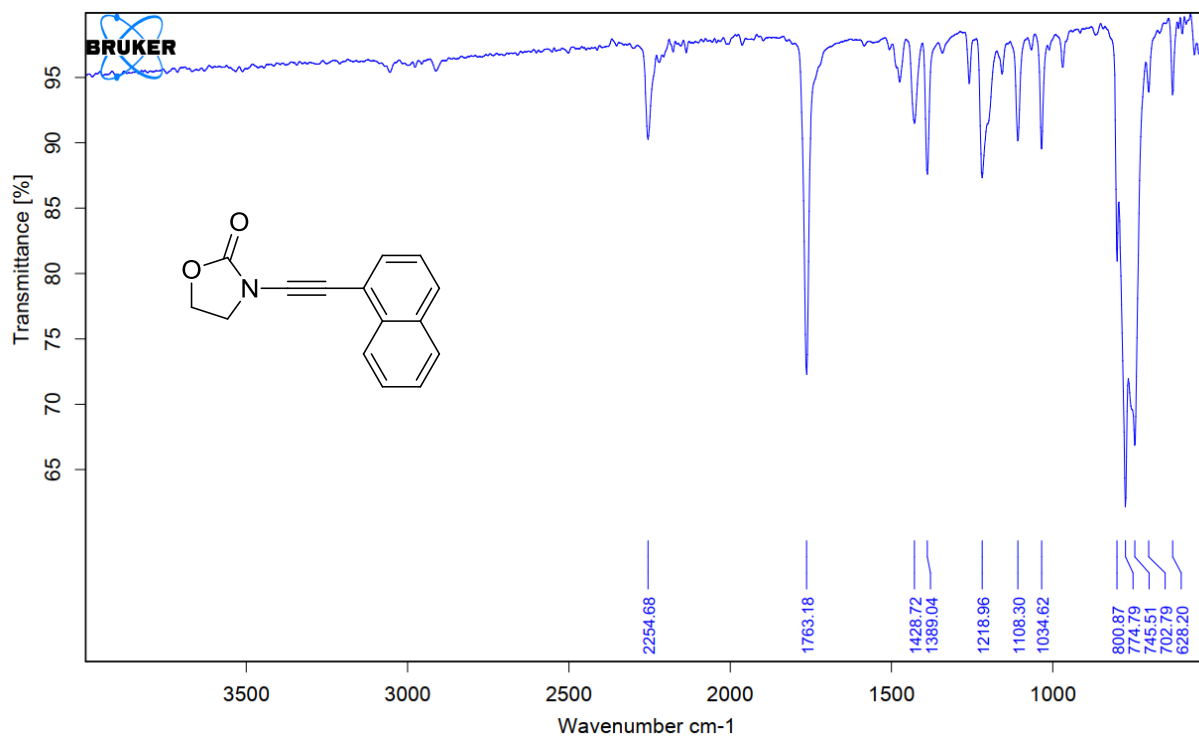
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **93**.



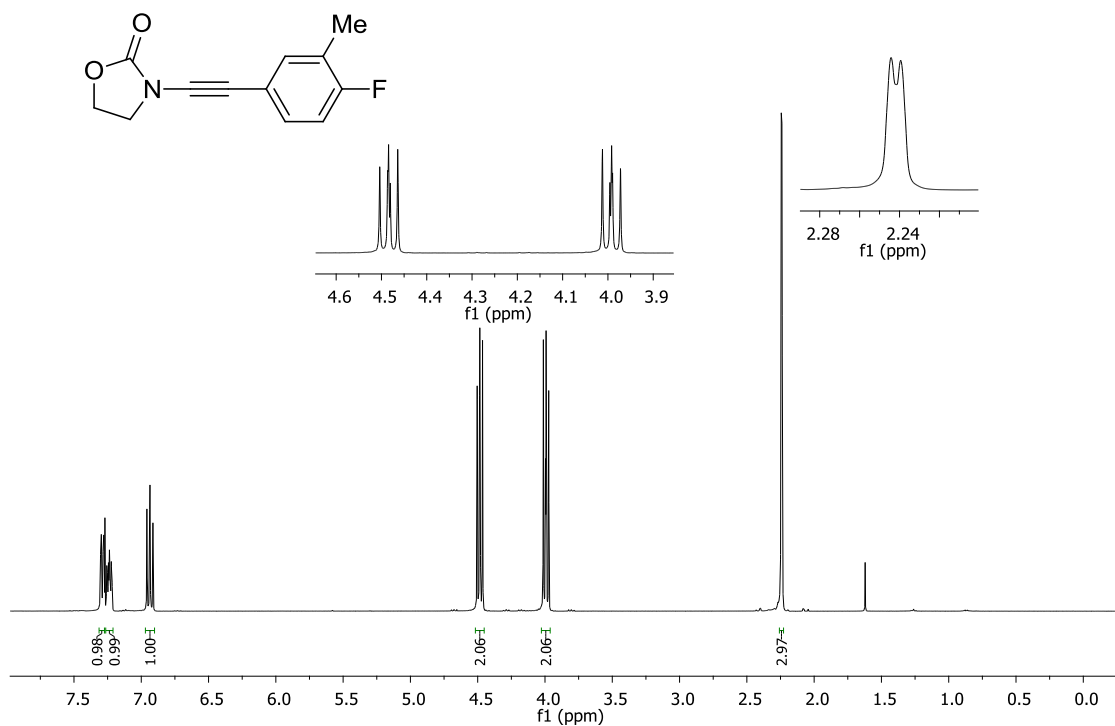
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **94**.



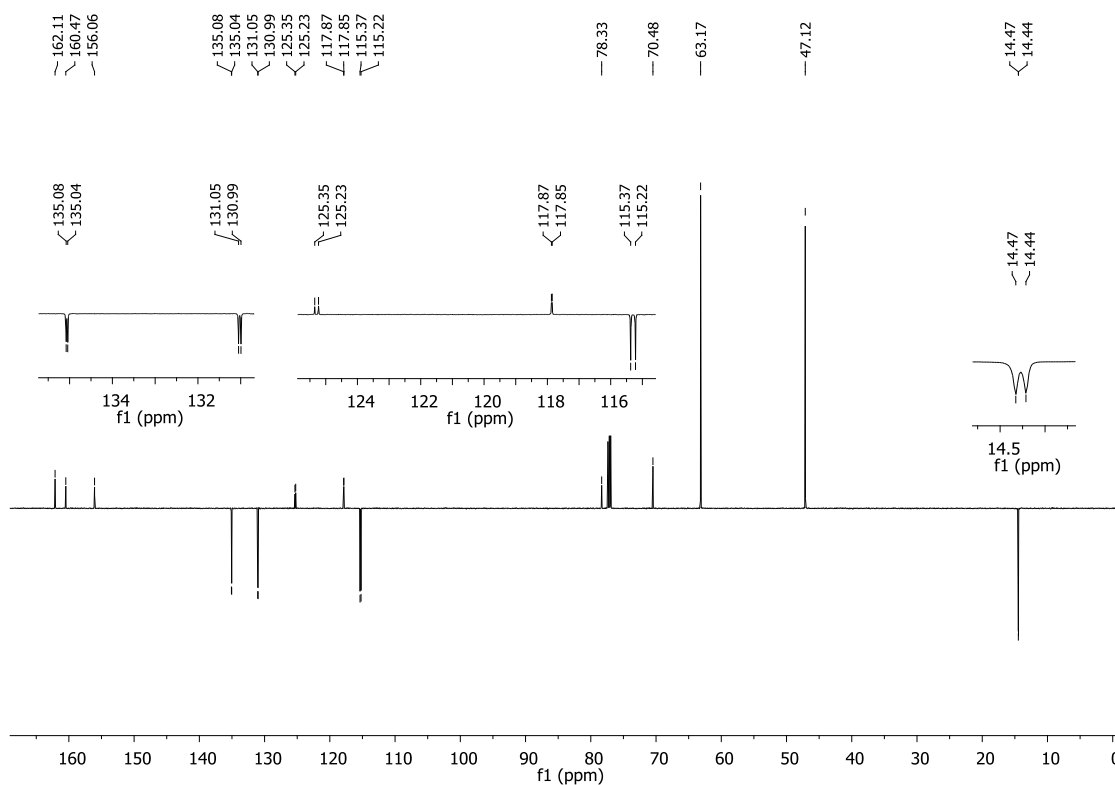
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **94**.



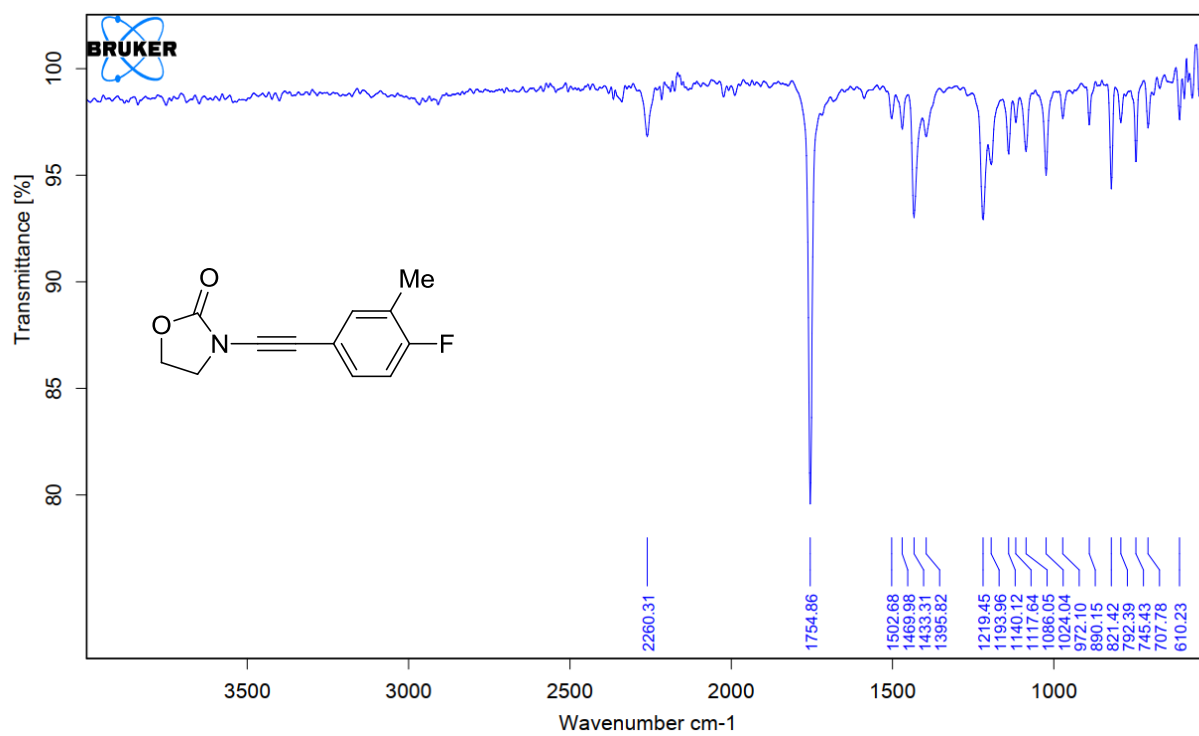
Espectro de Infravermelho do composto **94**.



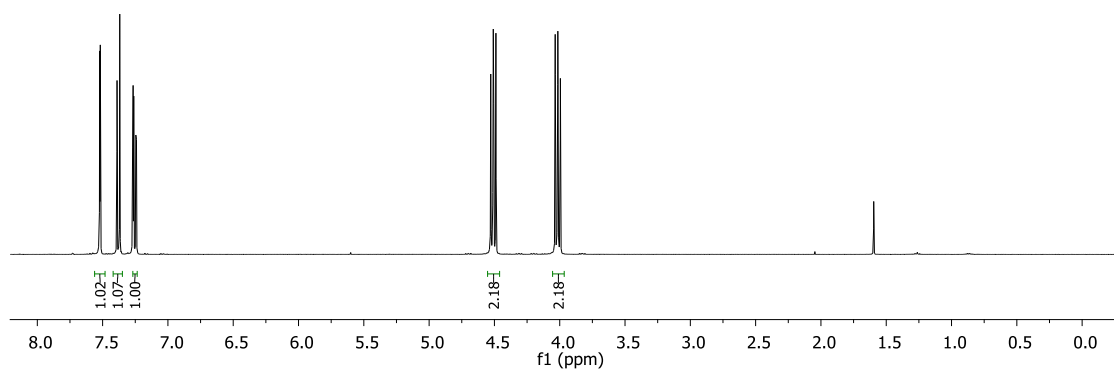
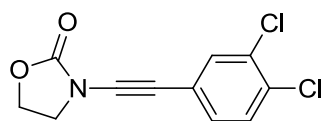
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **95**.



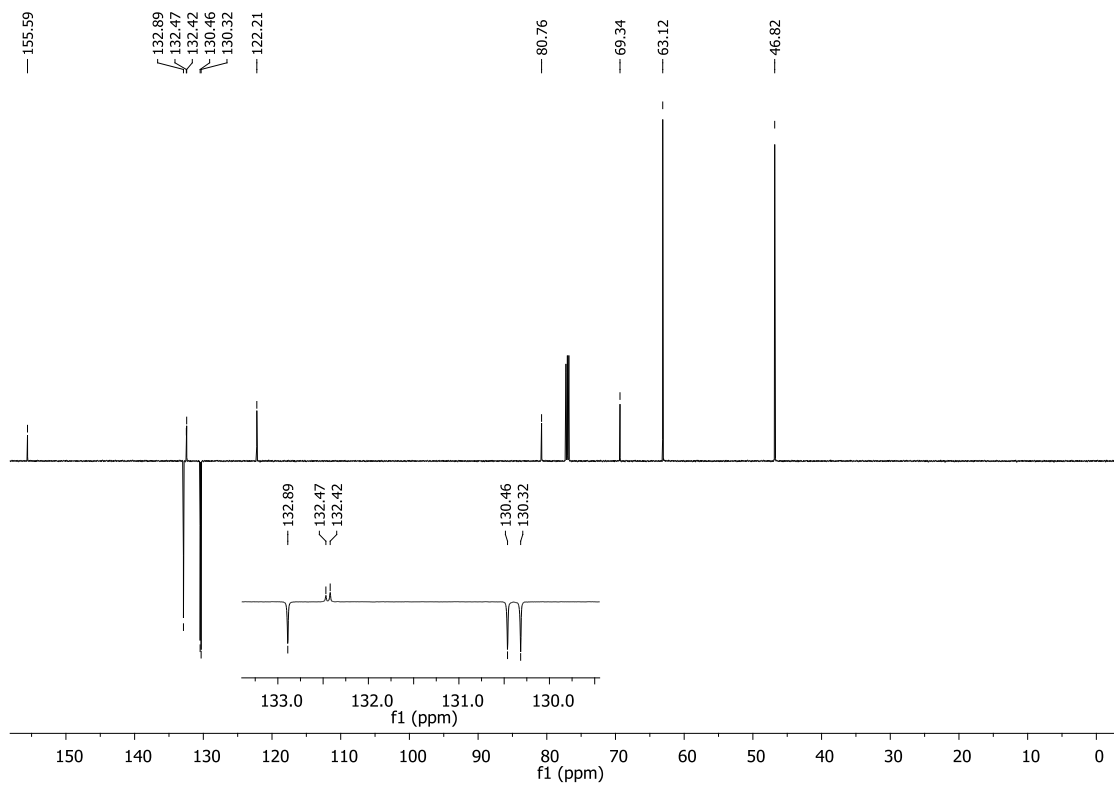
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **95**.



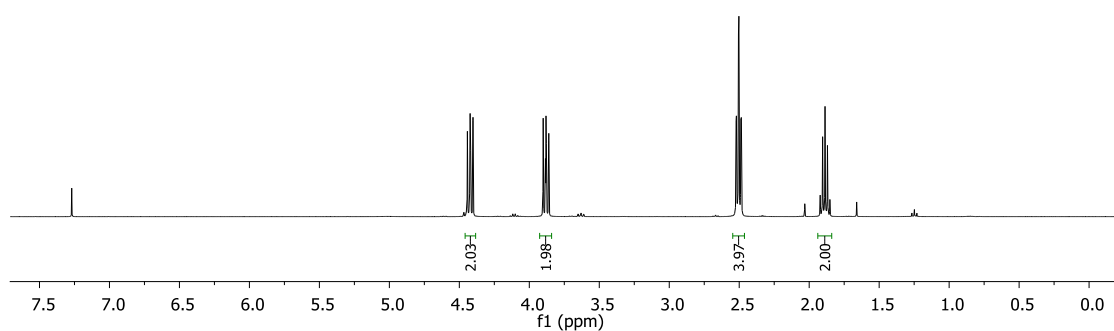
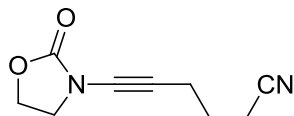
Espectro de Infravermelho do composto **95**.



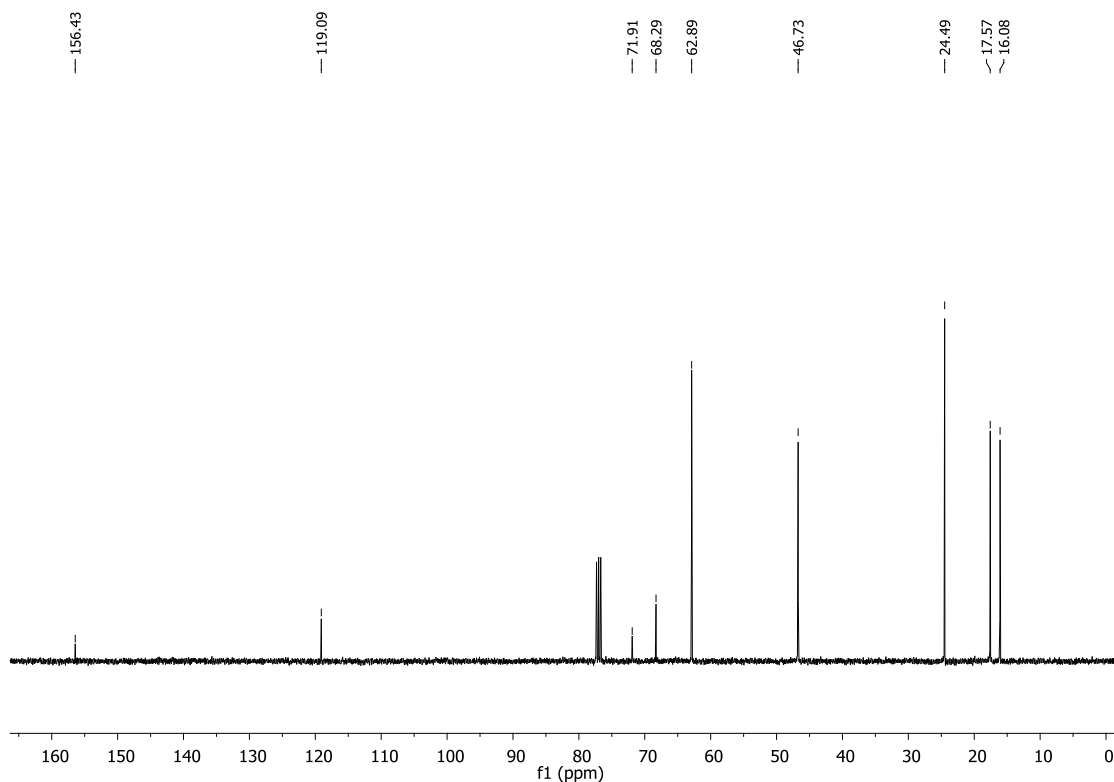
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **96**.



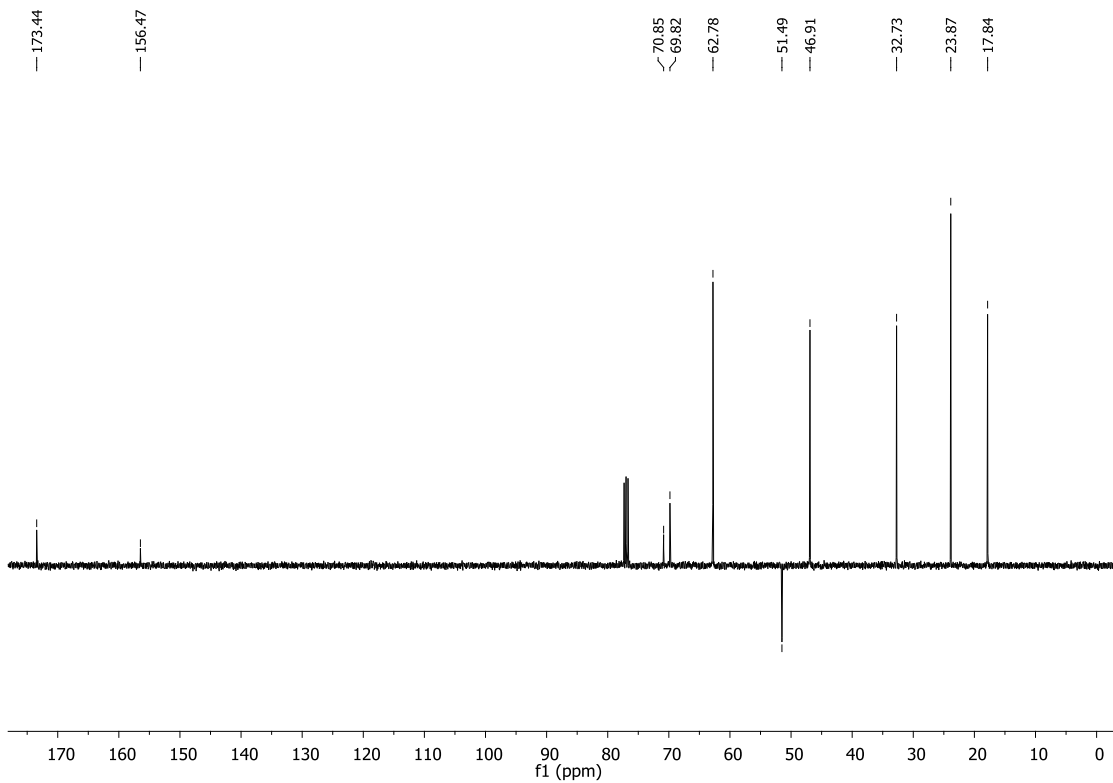
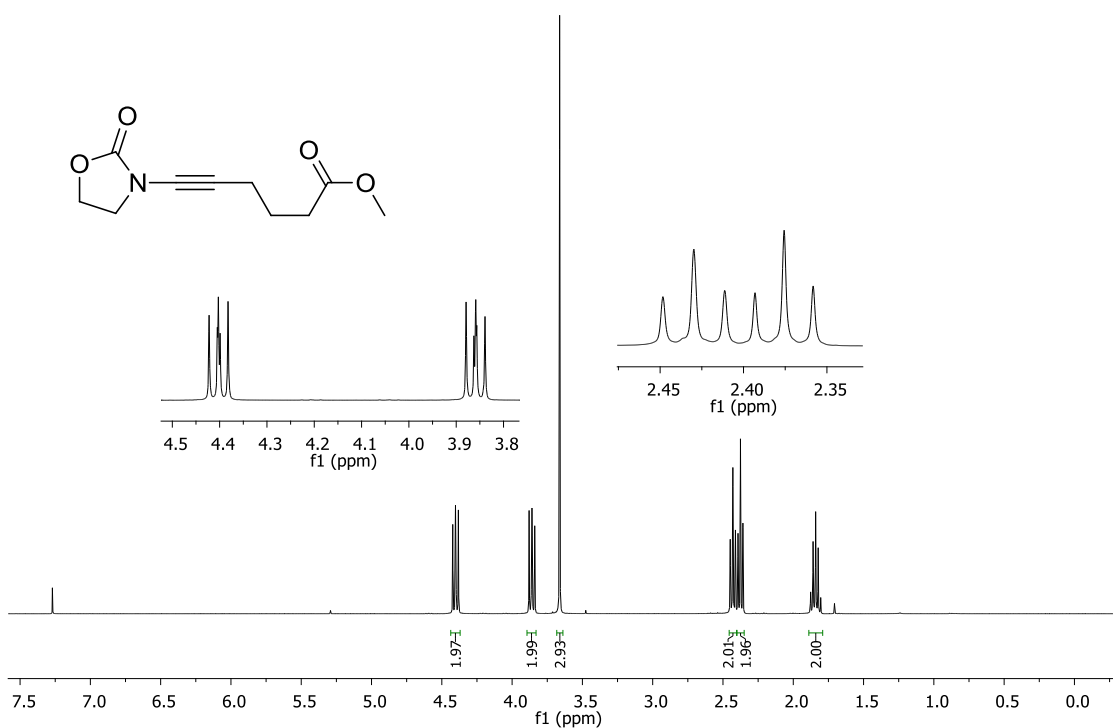
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **96**.

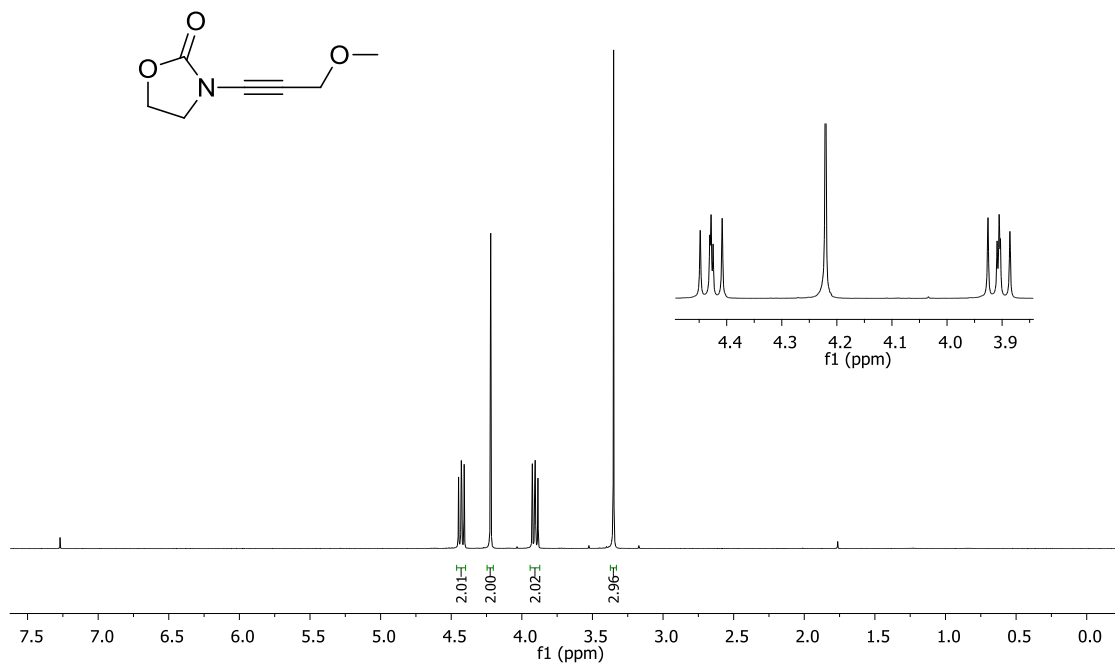


Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **98**.

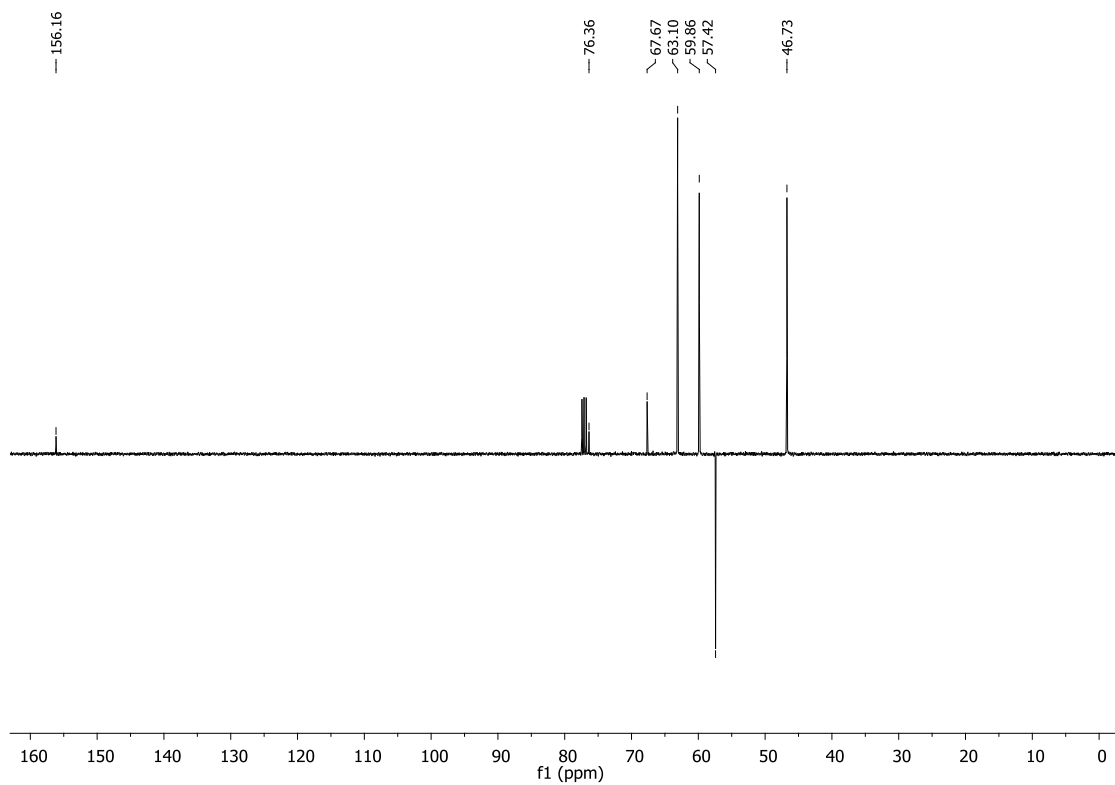


Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **98**.

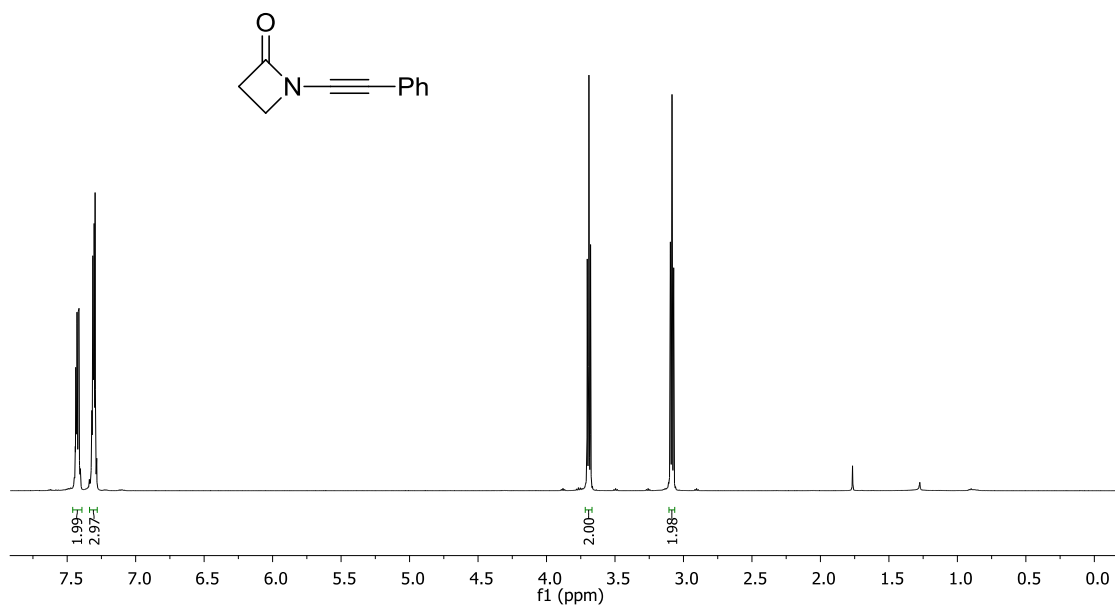




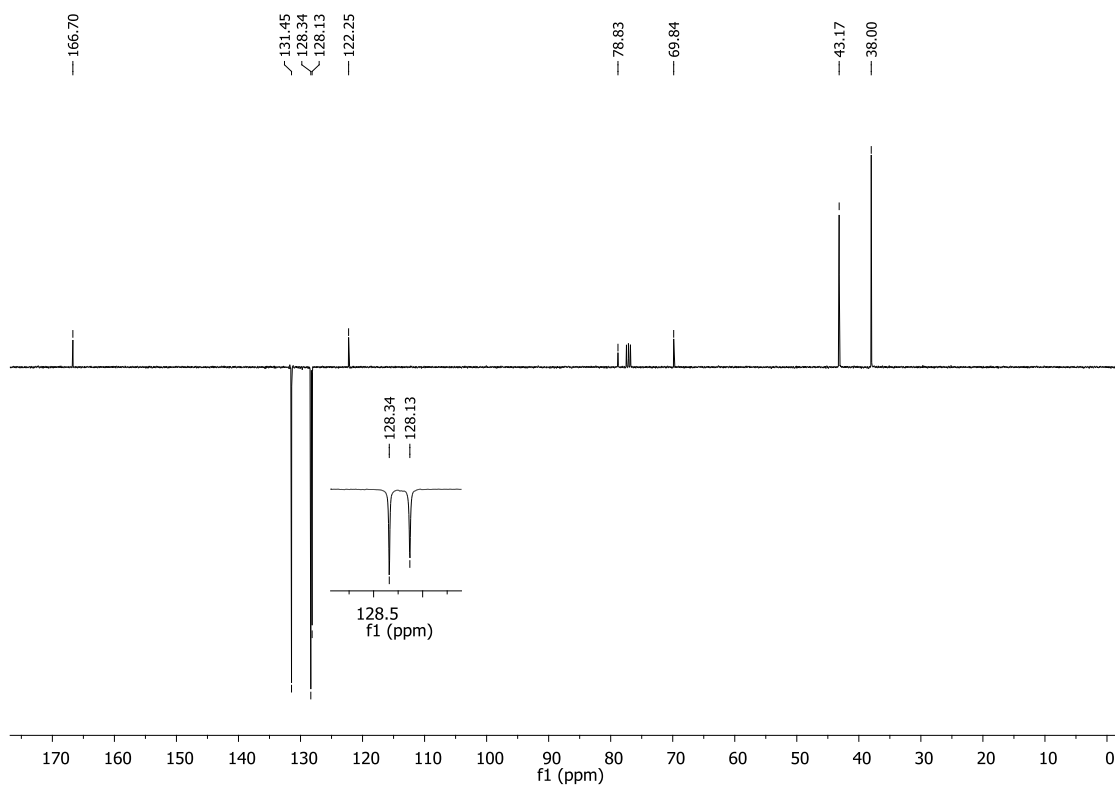
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **101**.



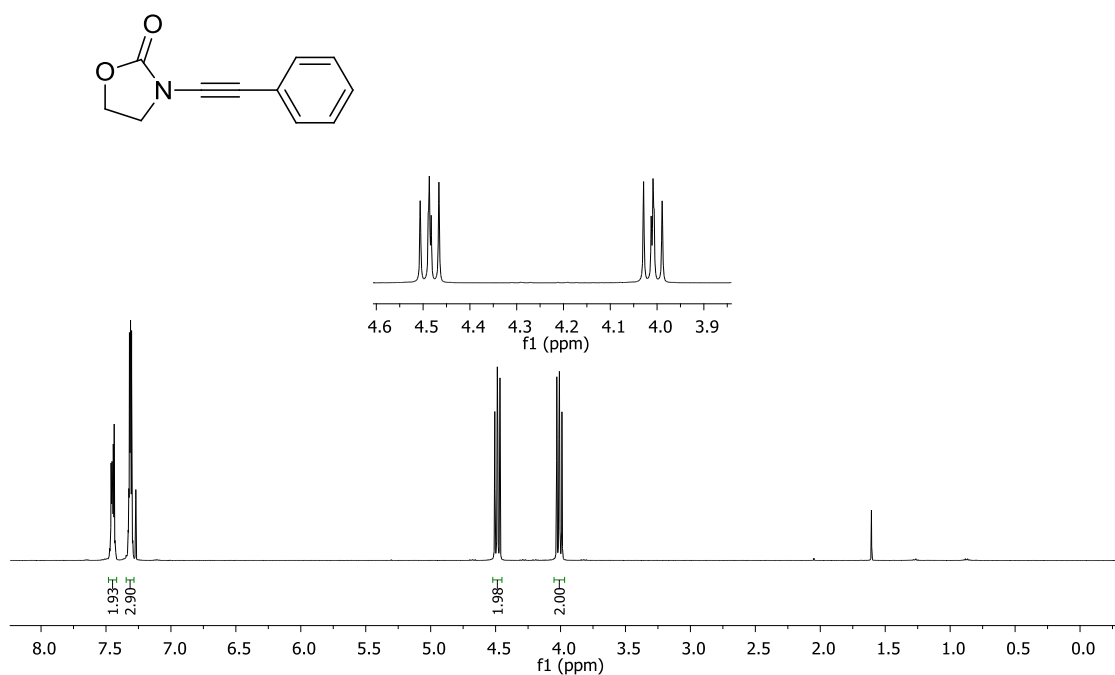
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **101**.



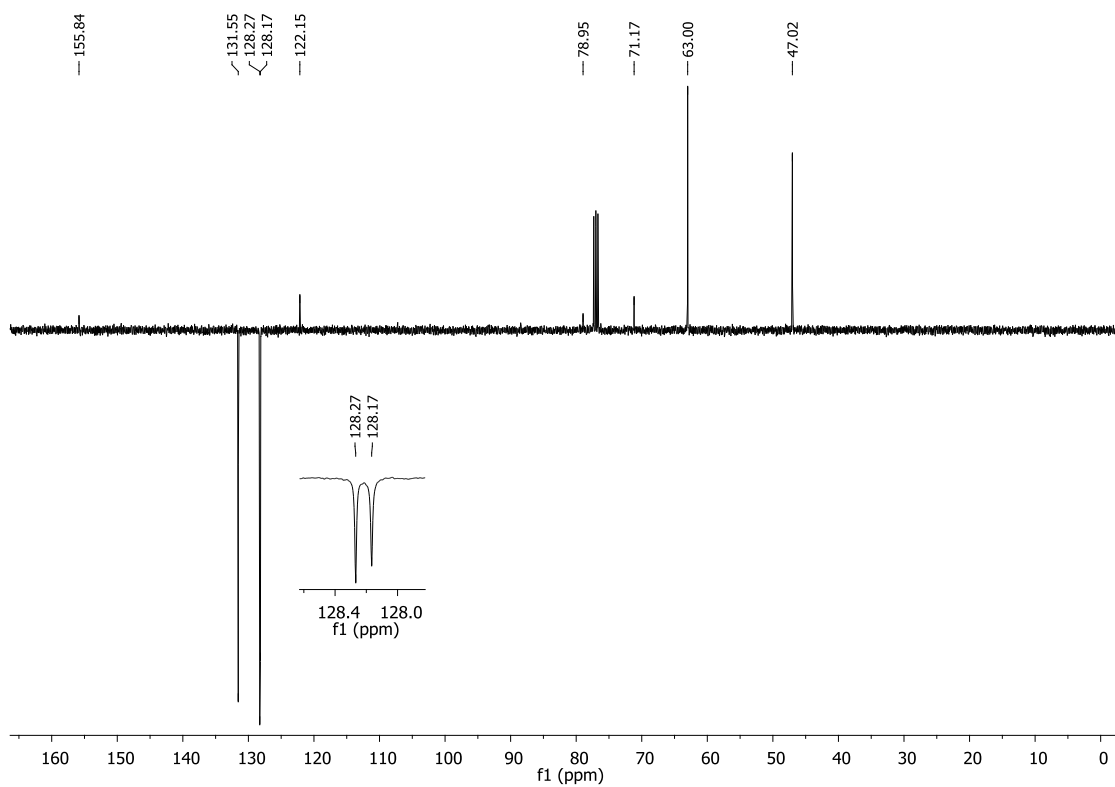
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **102**.



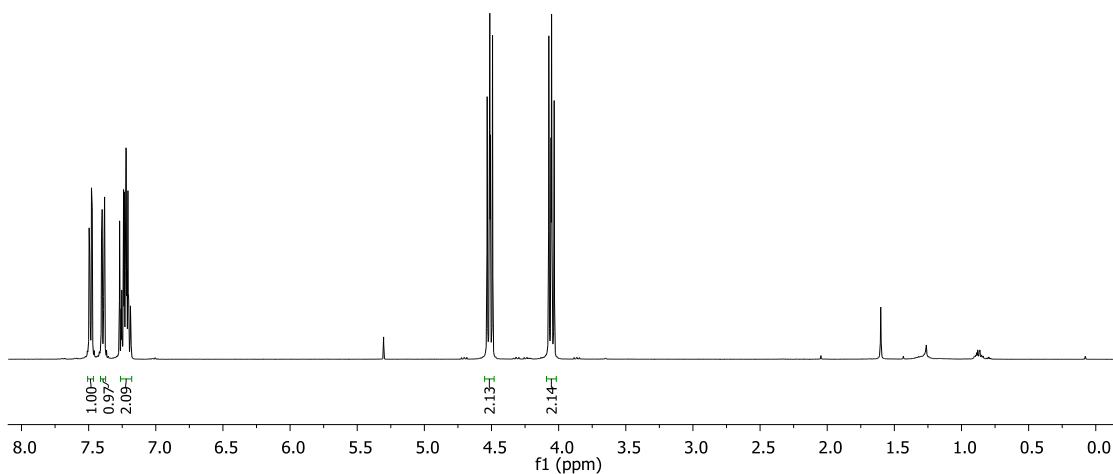
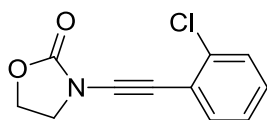
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **102**.



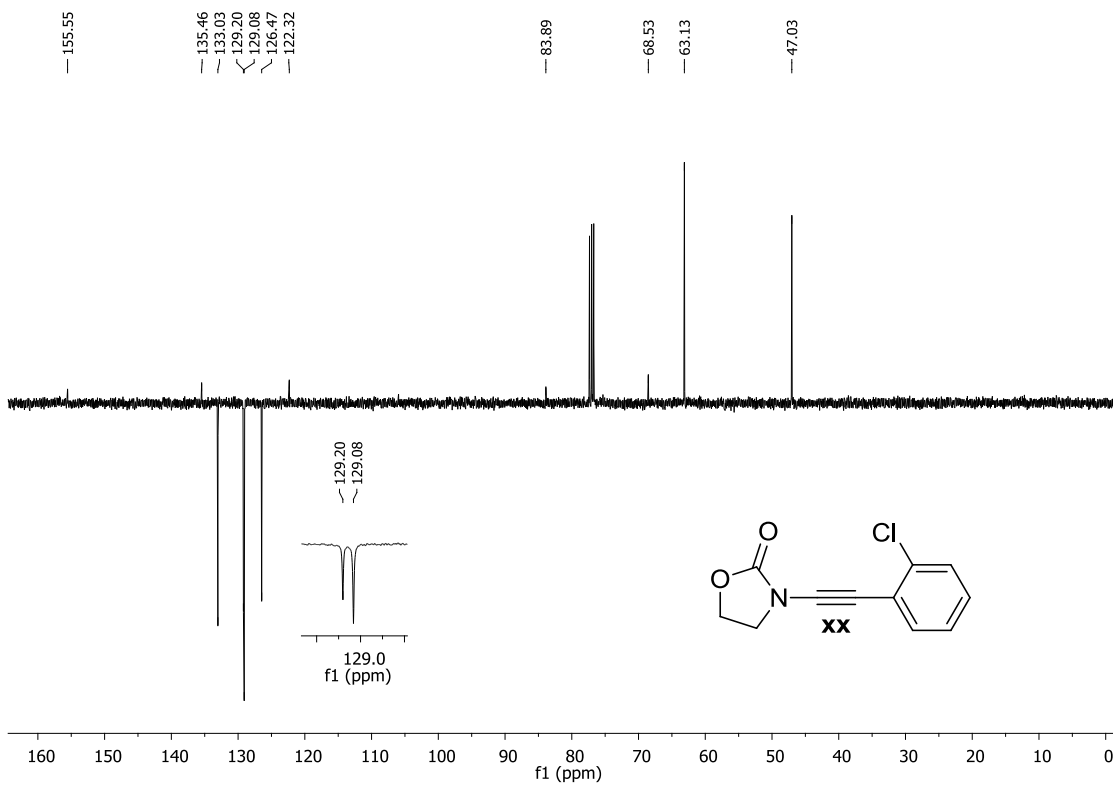
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **103**.



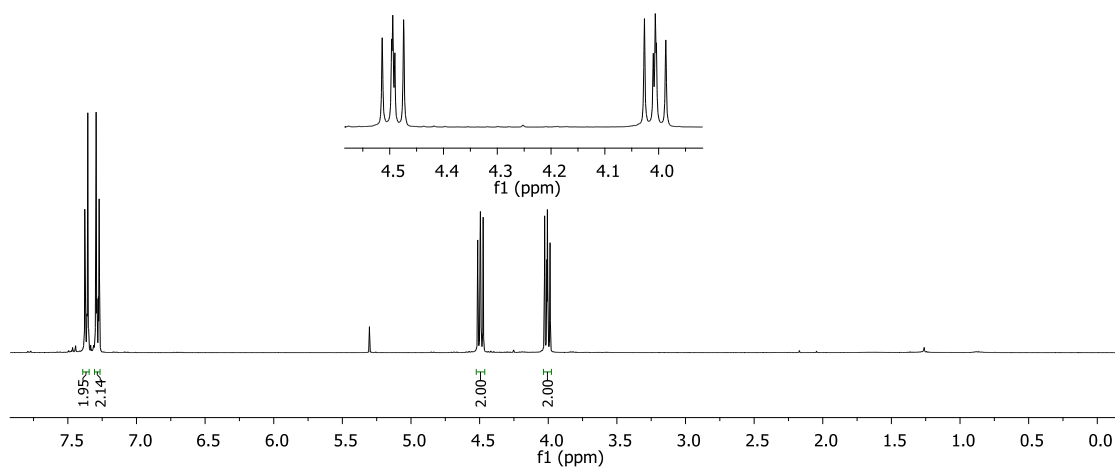
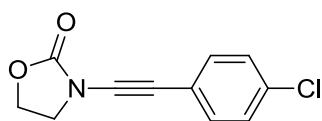
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **103**.



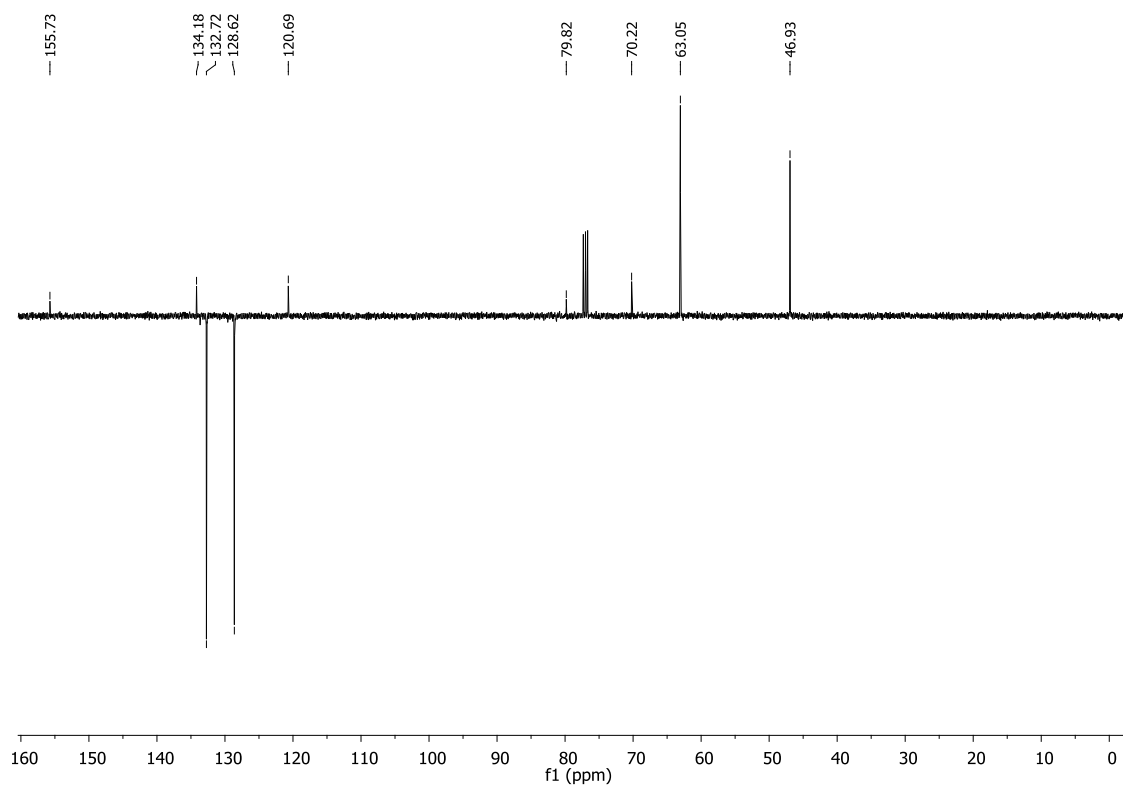
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **104**.



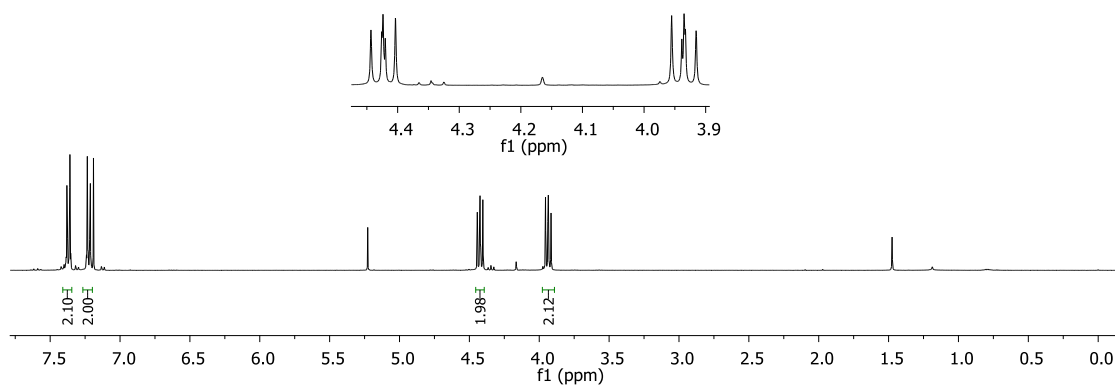
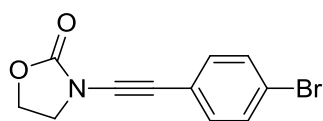
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **104**.



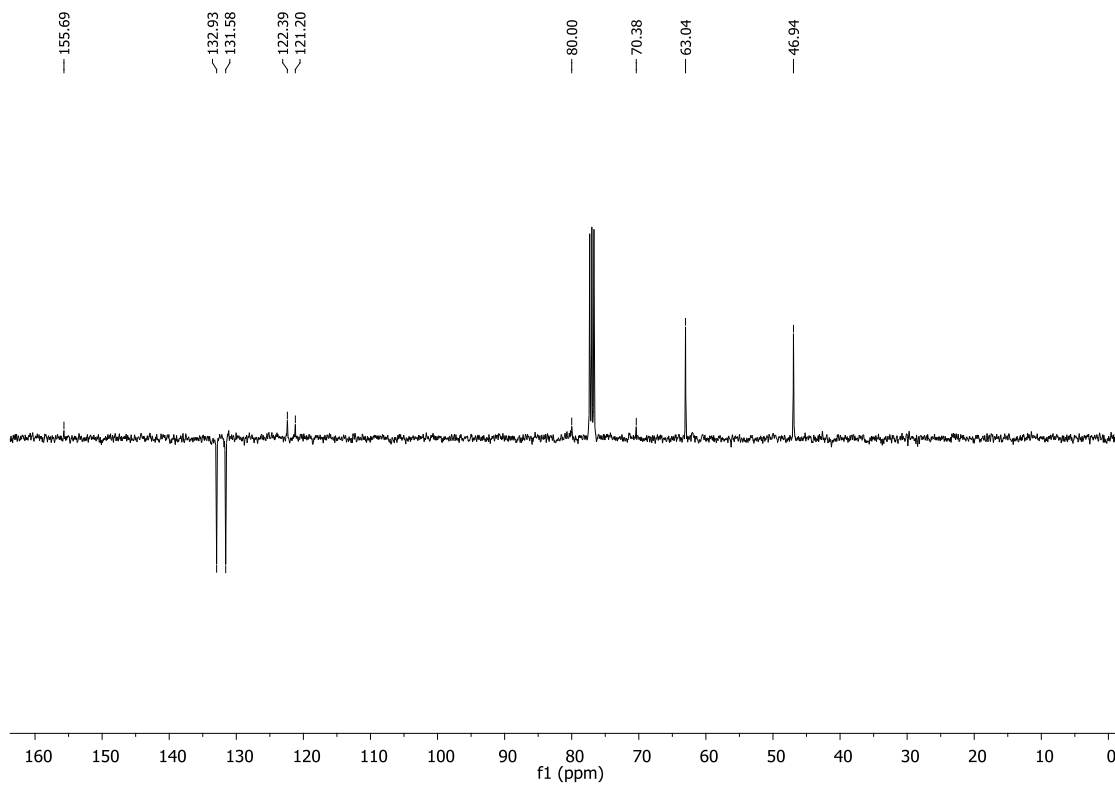
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **105**.



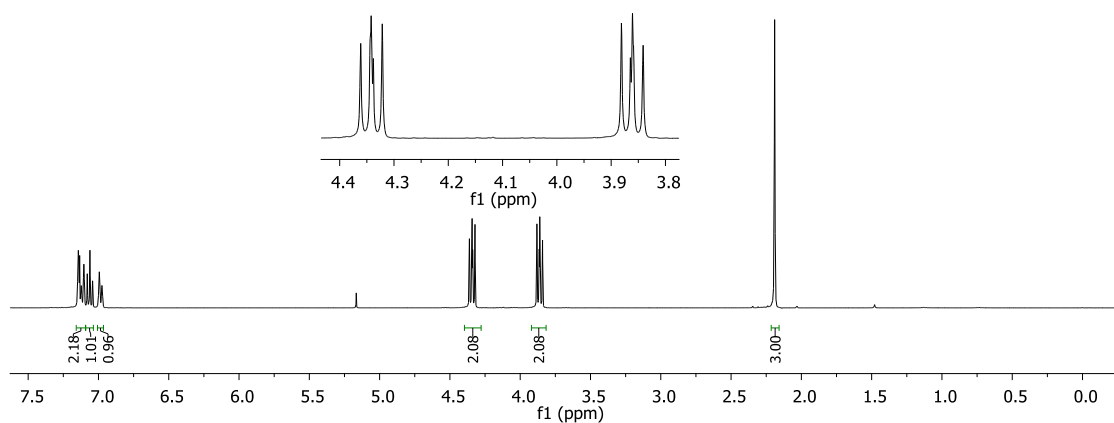
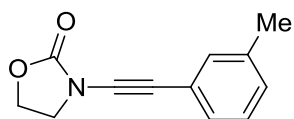
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **105**.



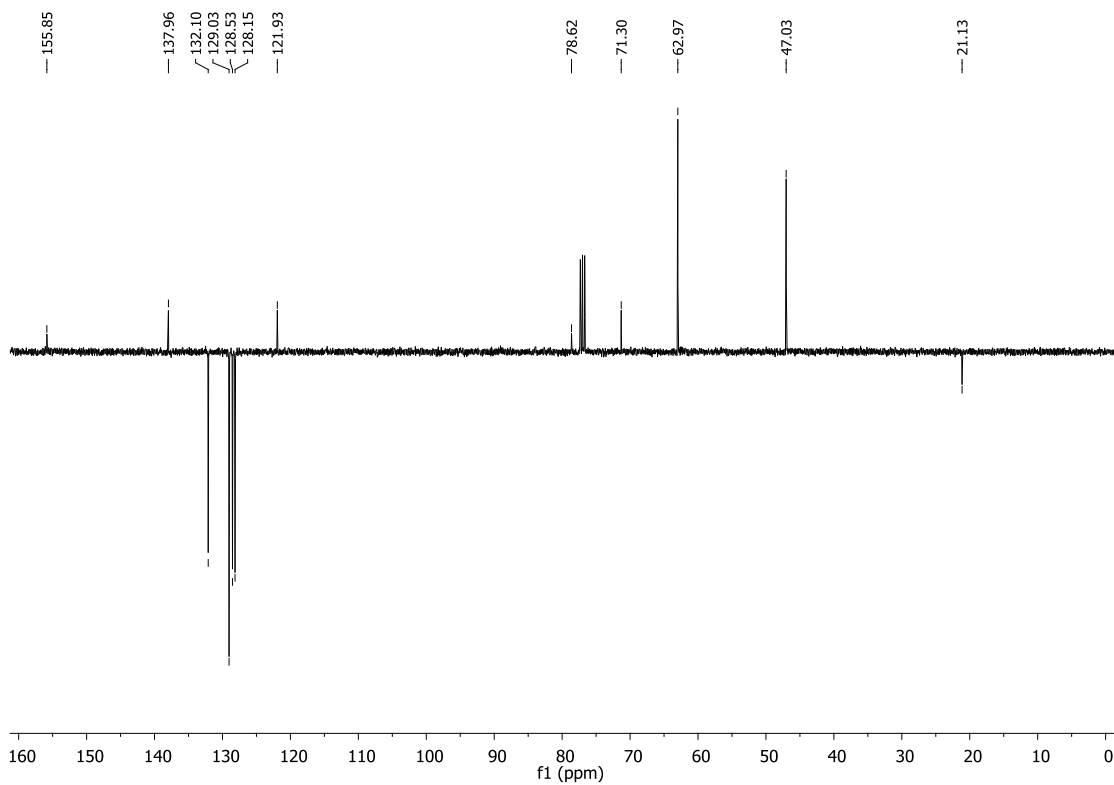
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **106**.



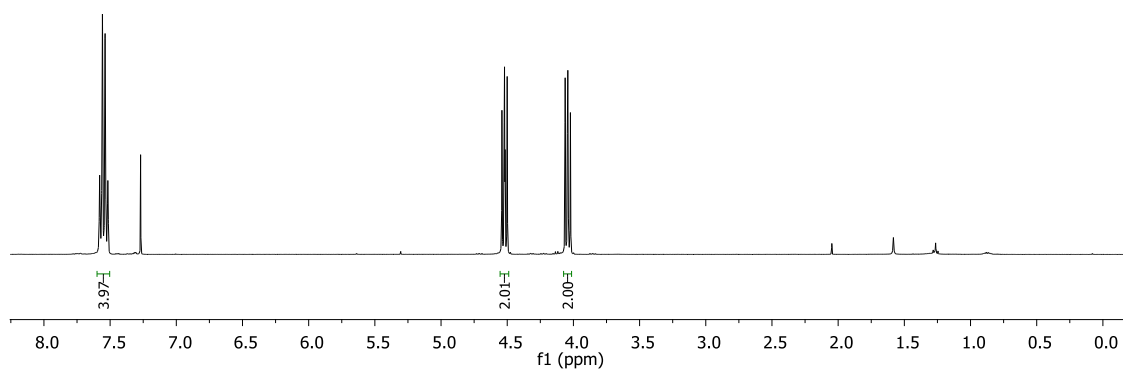
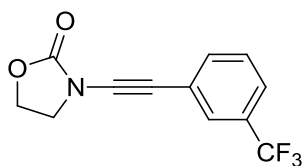
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **106**.



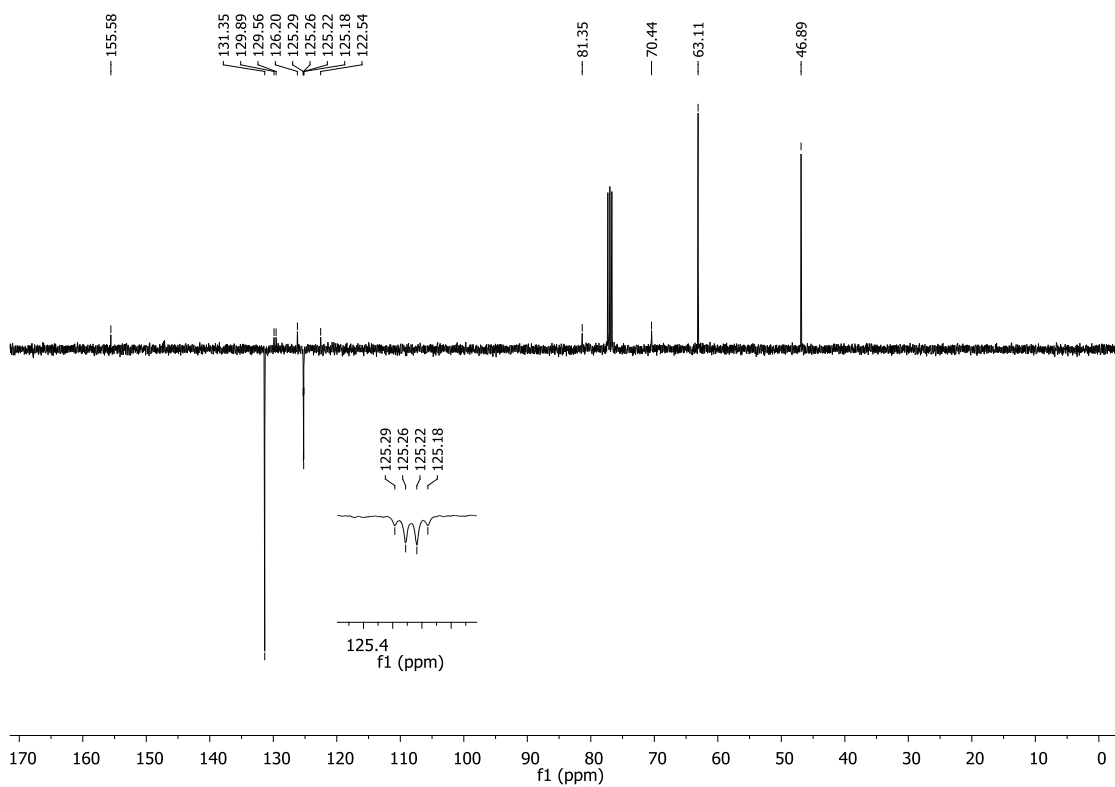
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **107**.



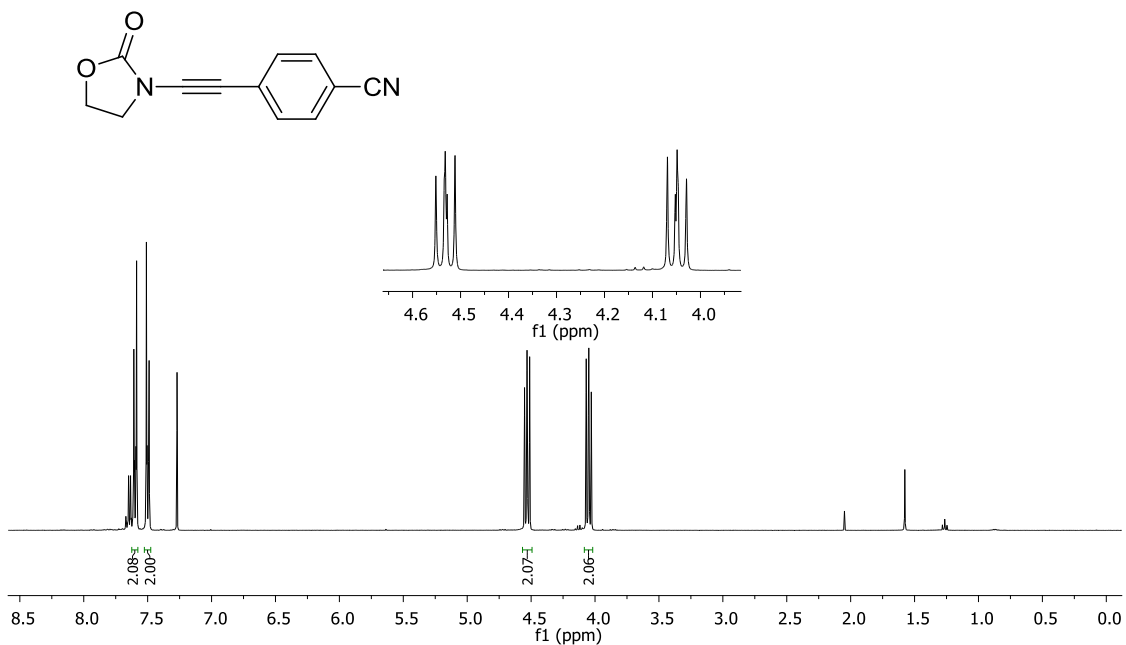
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **107**.



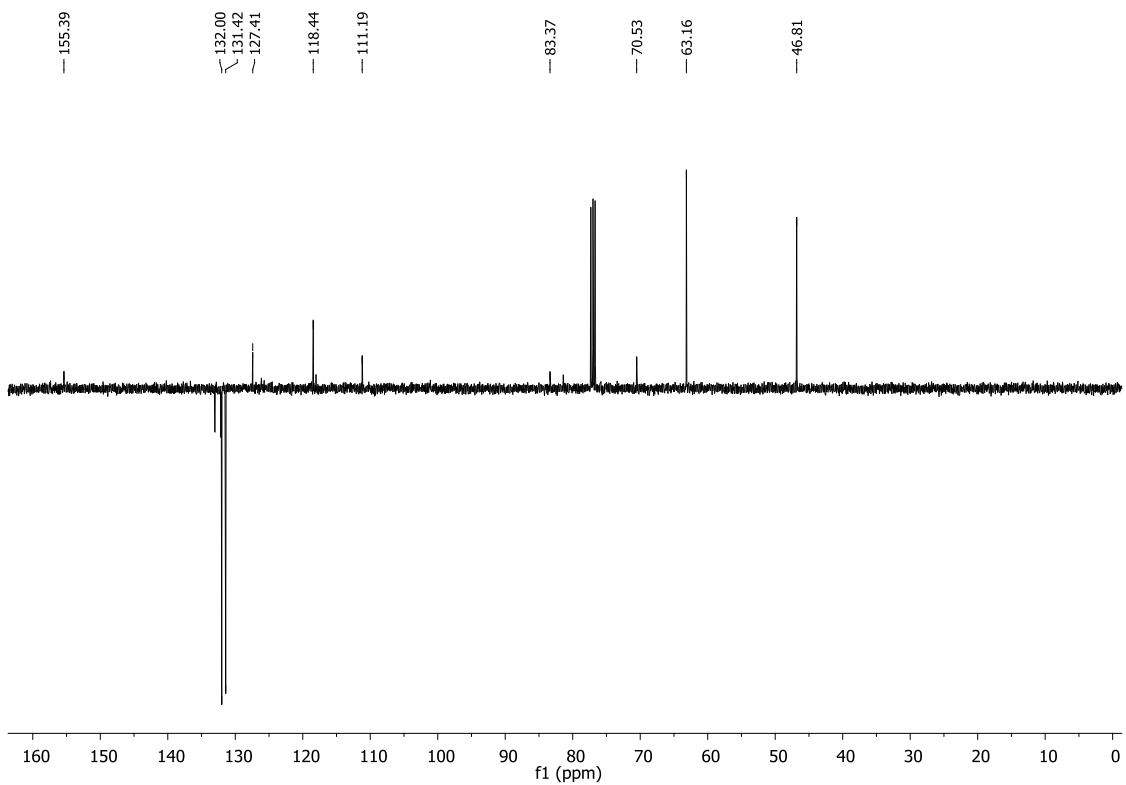
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **109**.



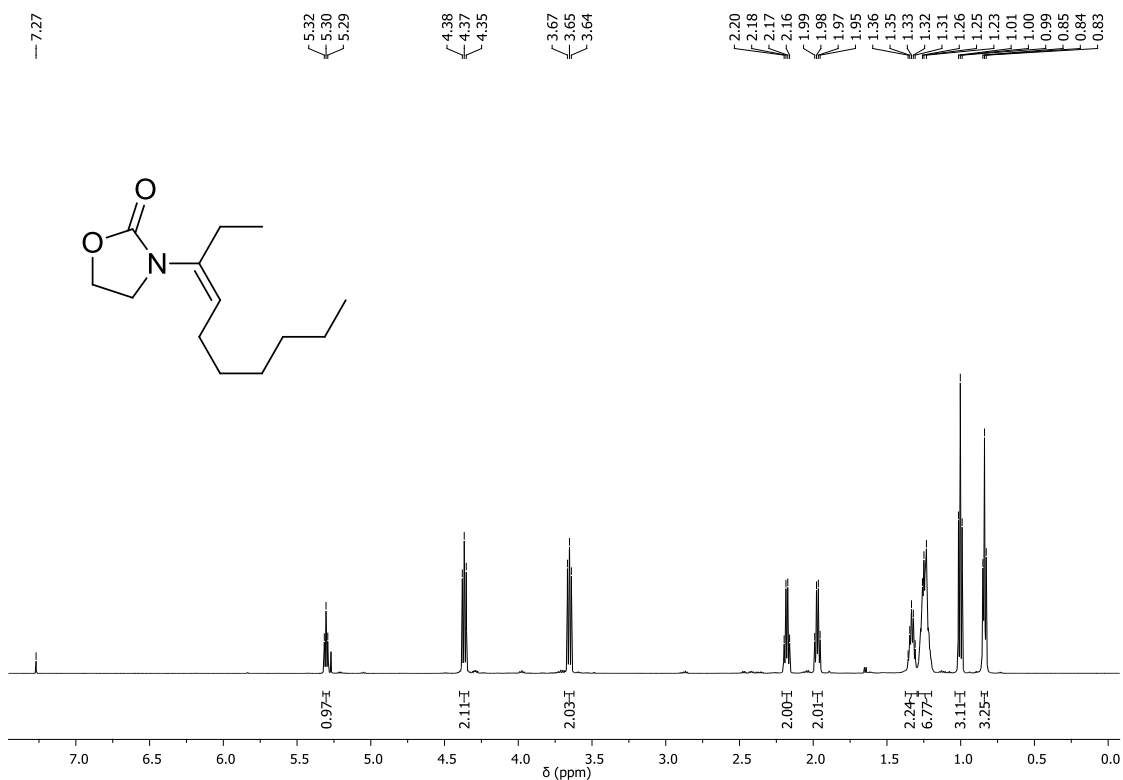
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **109**.



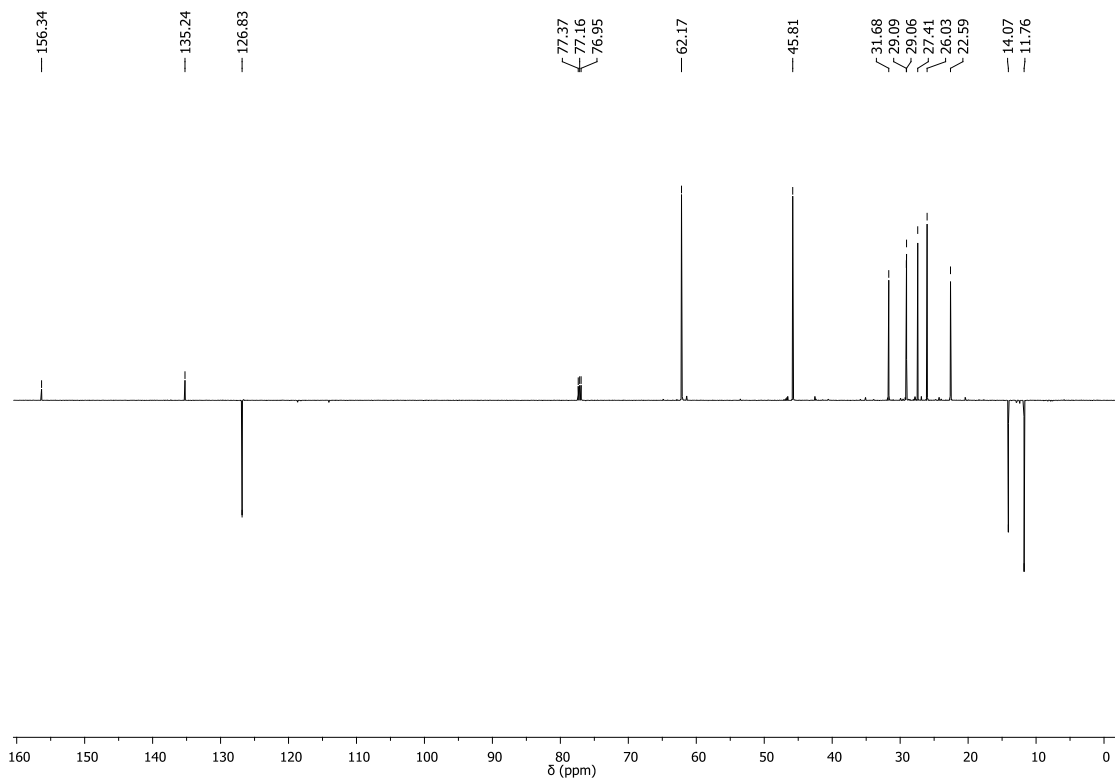
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 111.



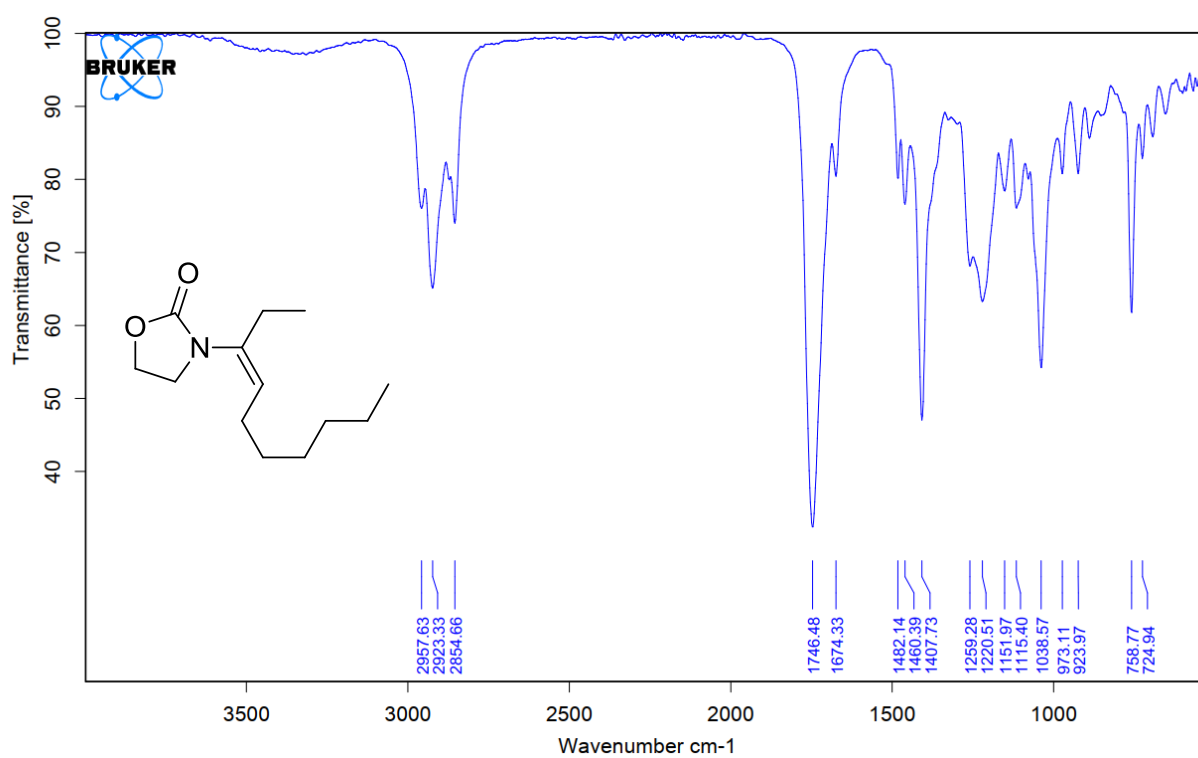
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 111.



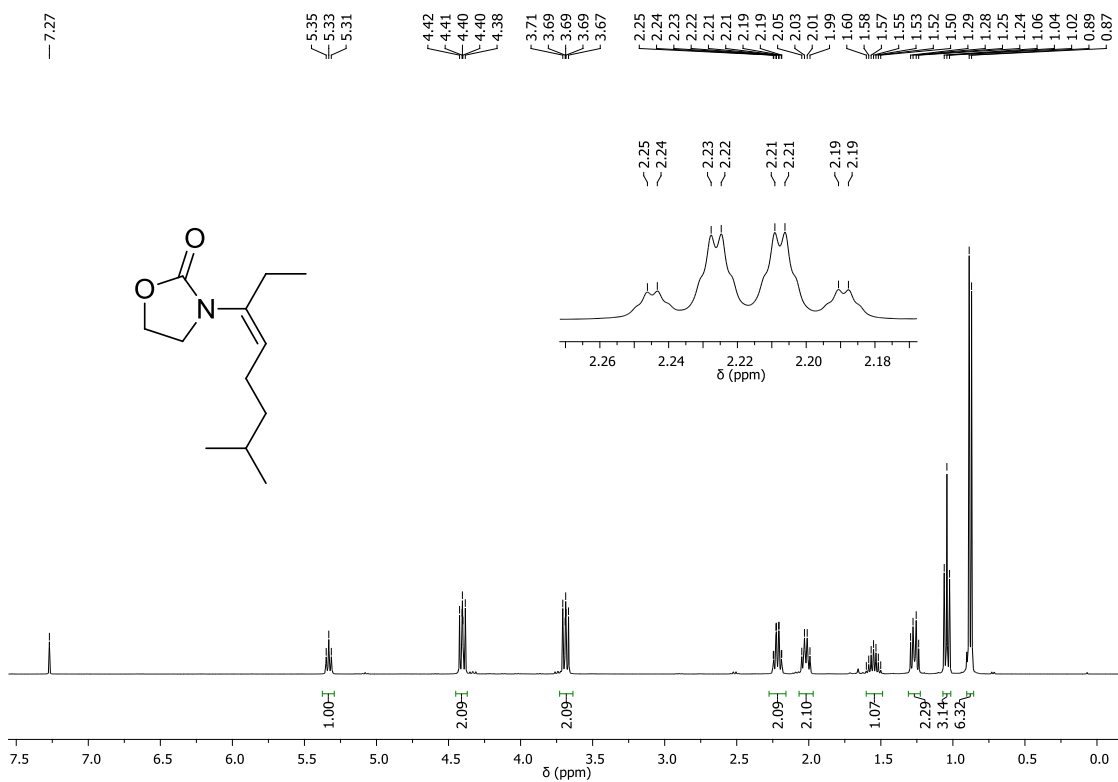
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **115**.



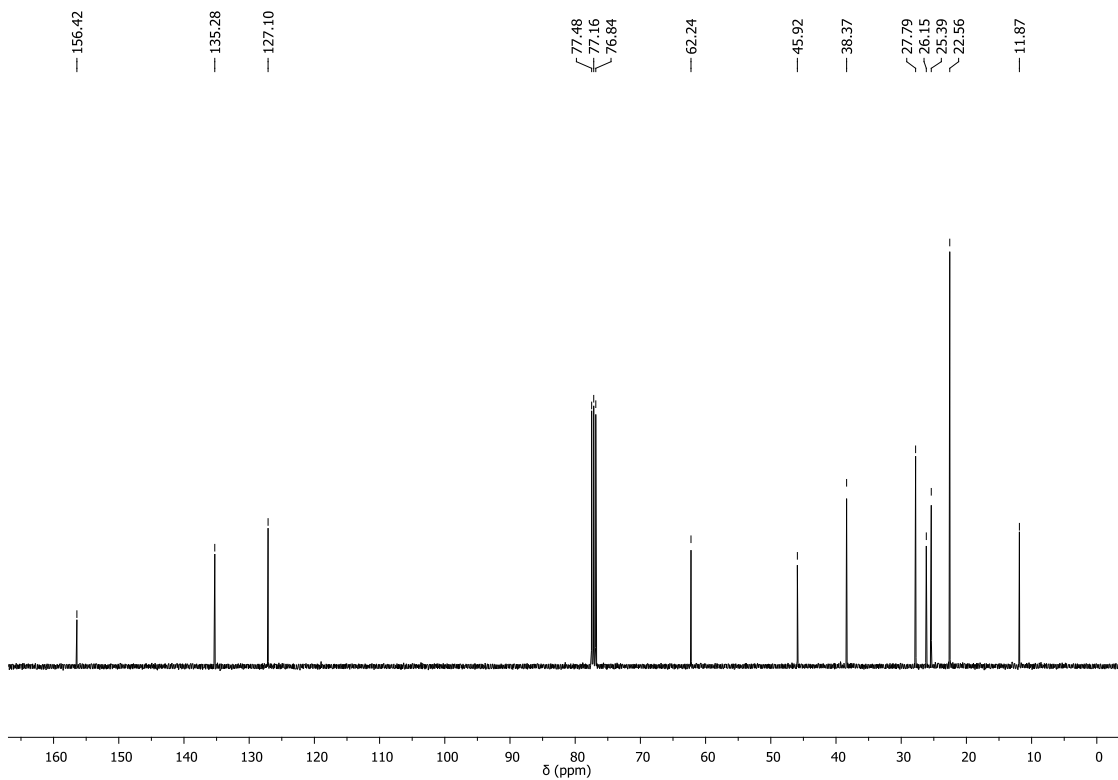
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **115**.



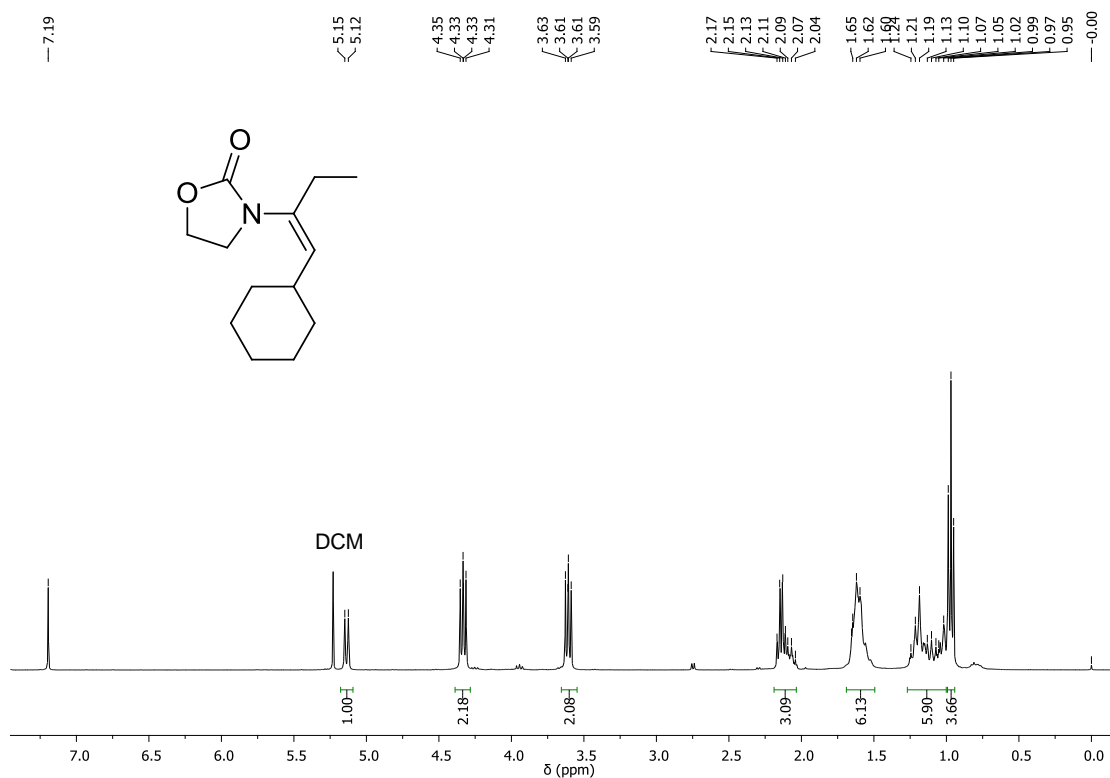
Espectro de infravermelho do composto **115**.



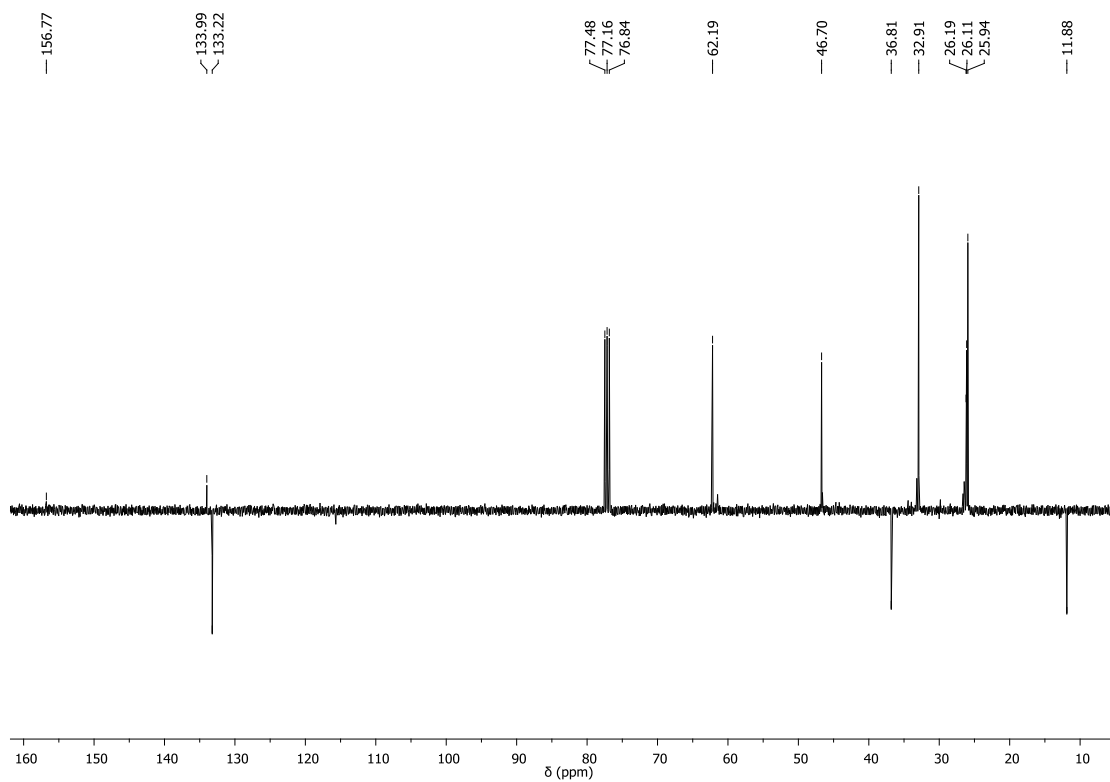
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **116**.



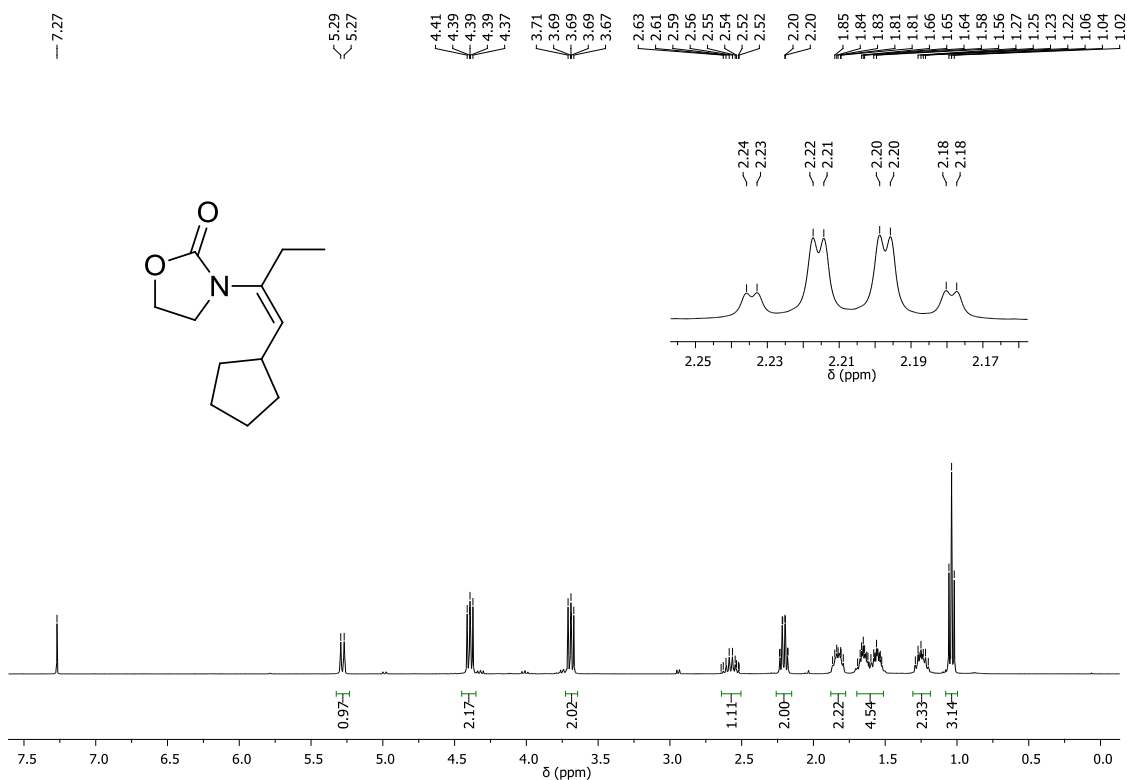
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **116**.



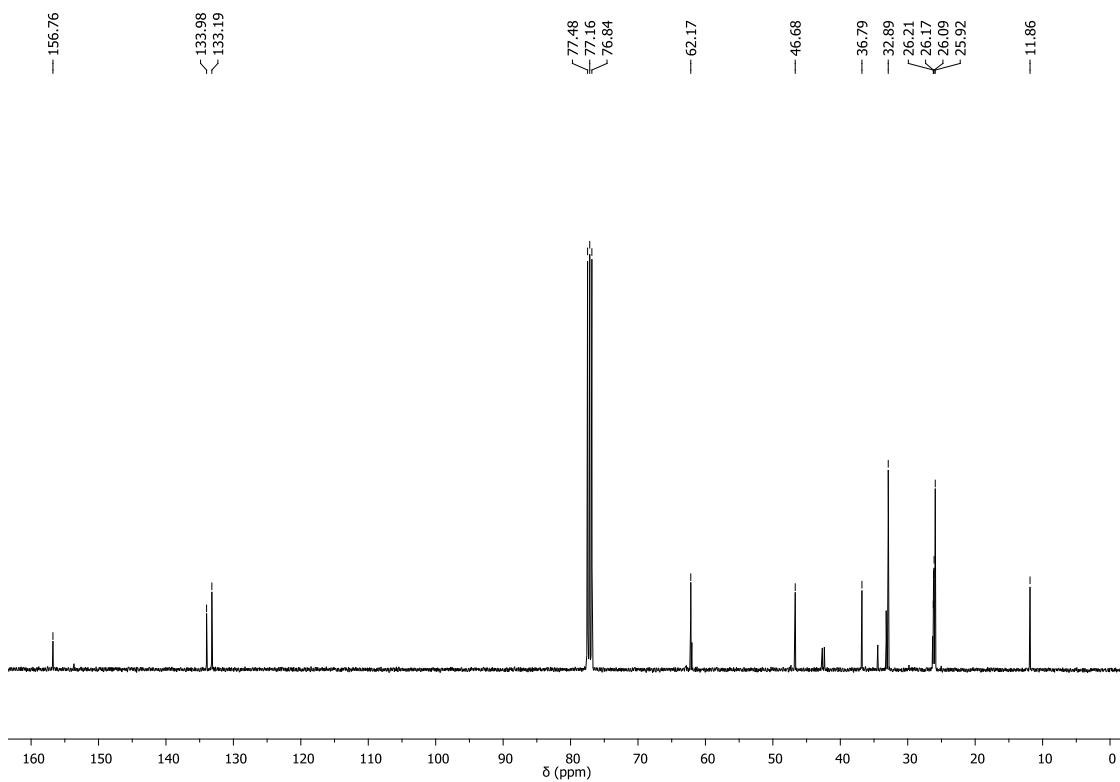
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **117**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **117**.



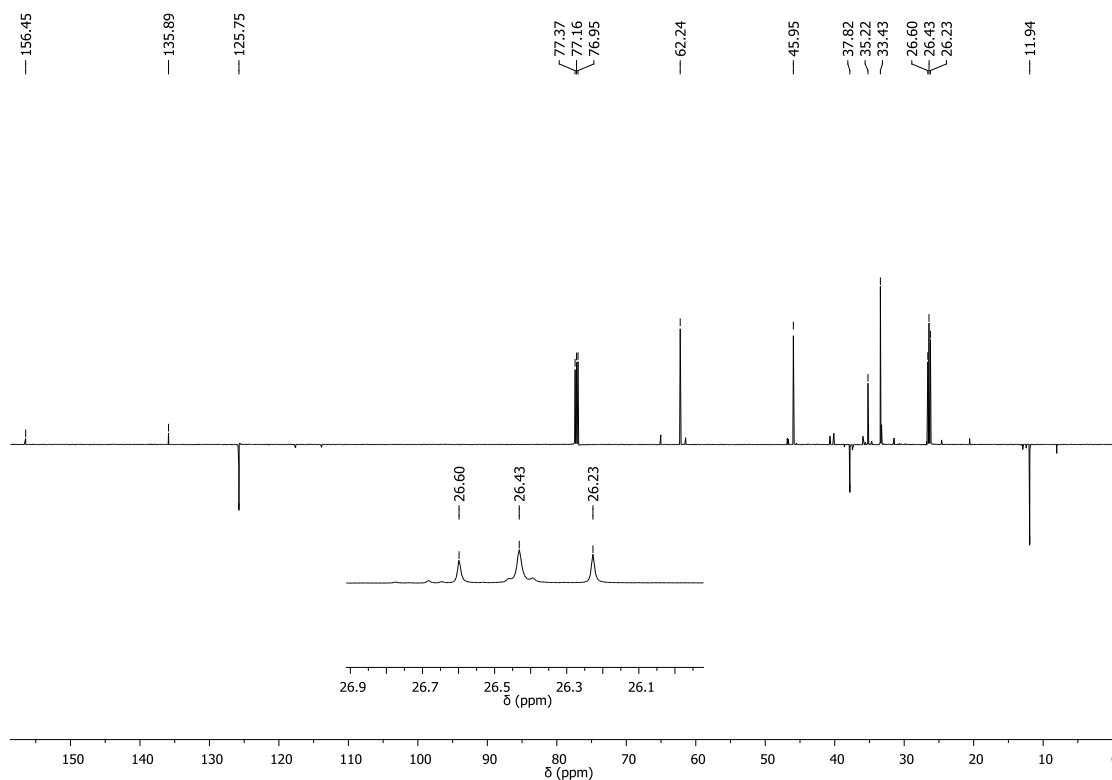
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **118**.



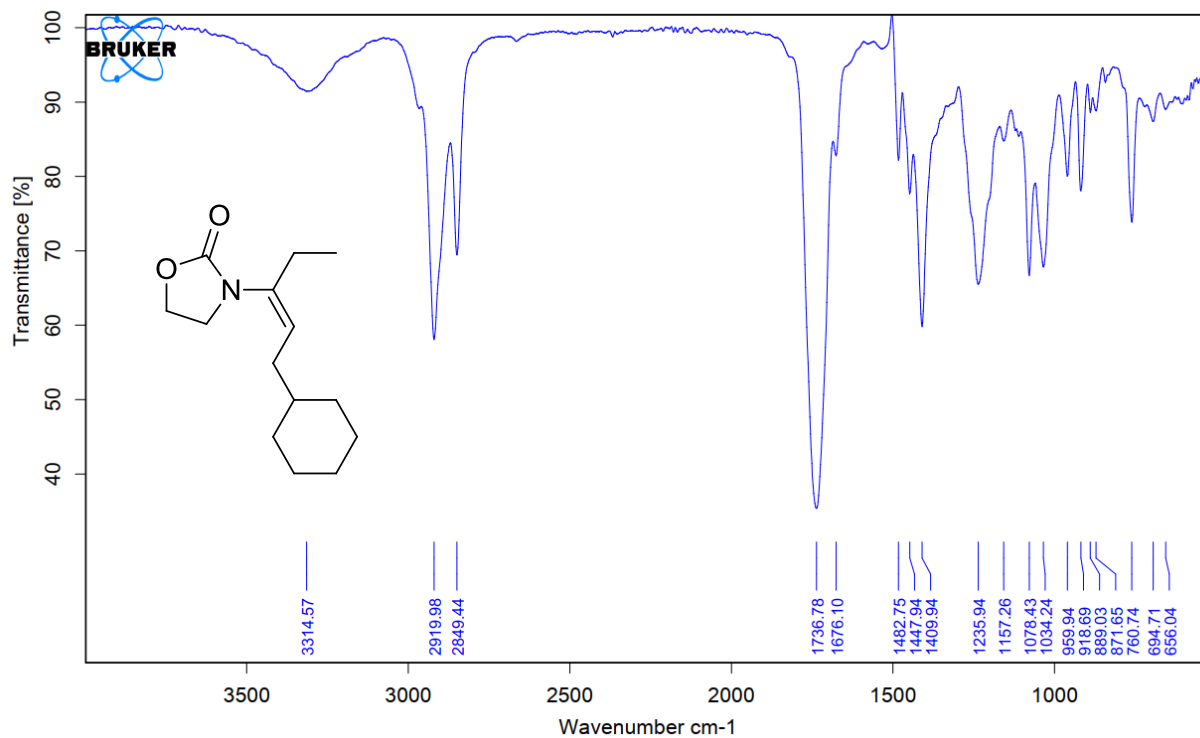
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **118**.



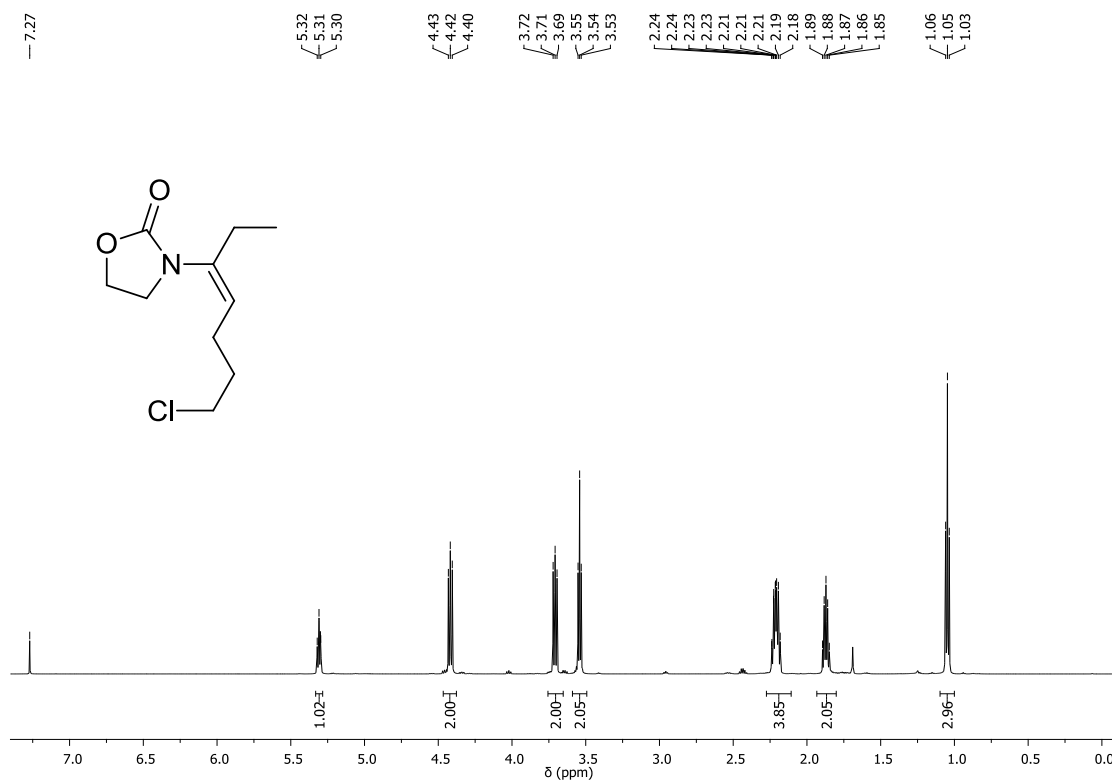
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **119**.



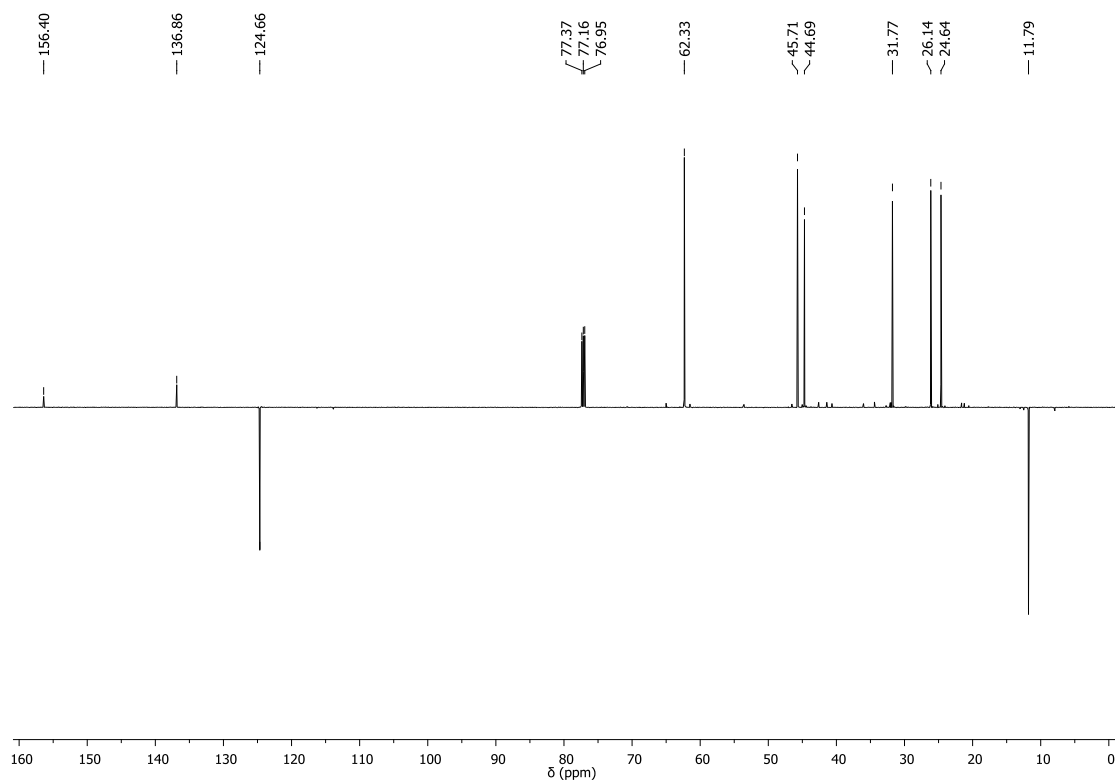
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **119**.



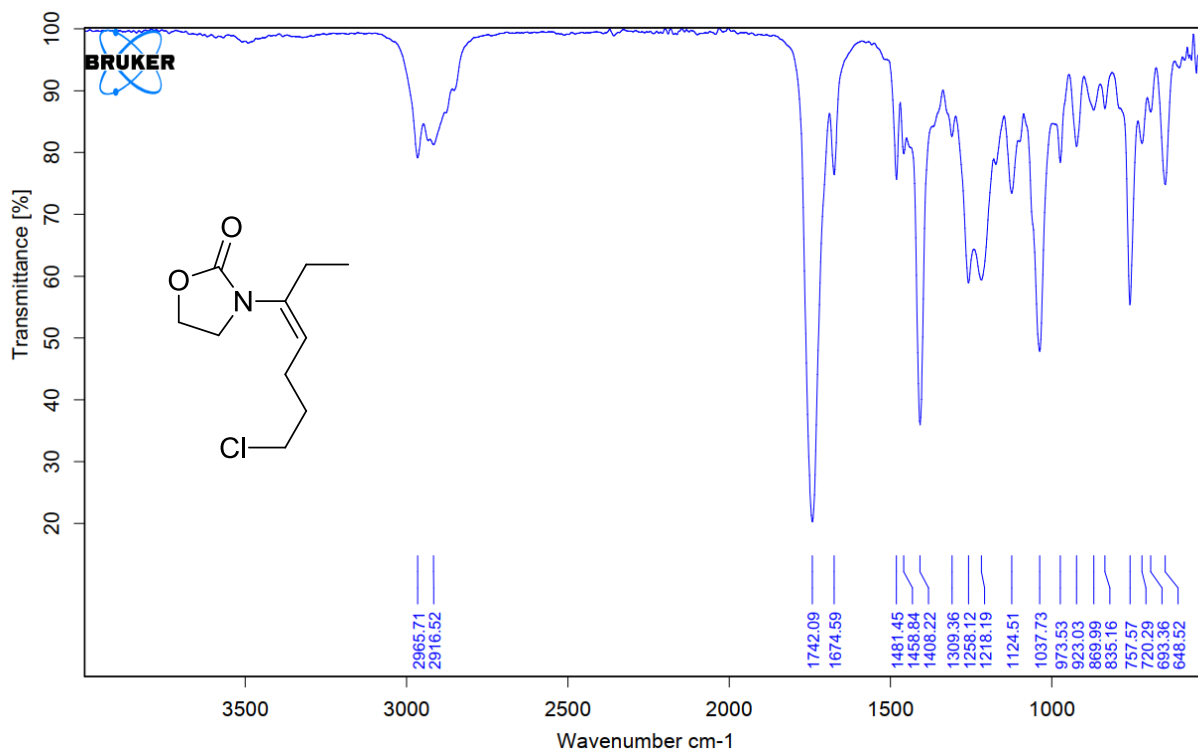
Espectro de infravermelho do composto **119**.



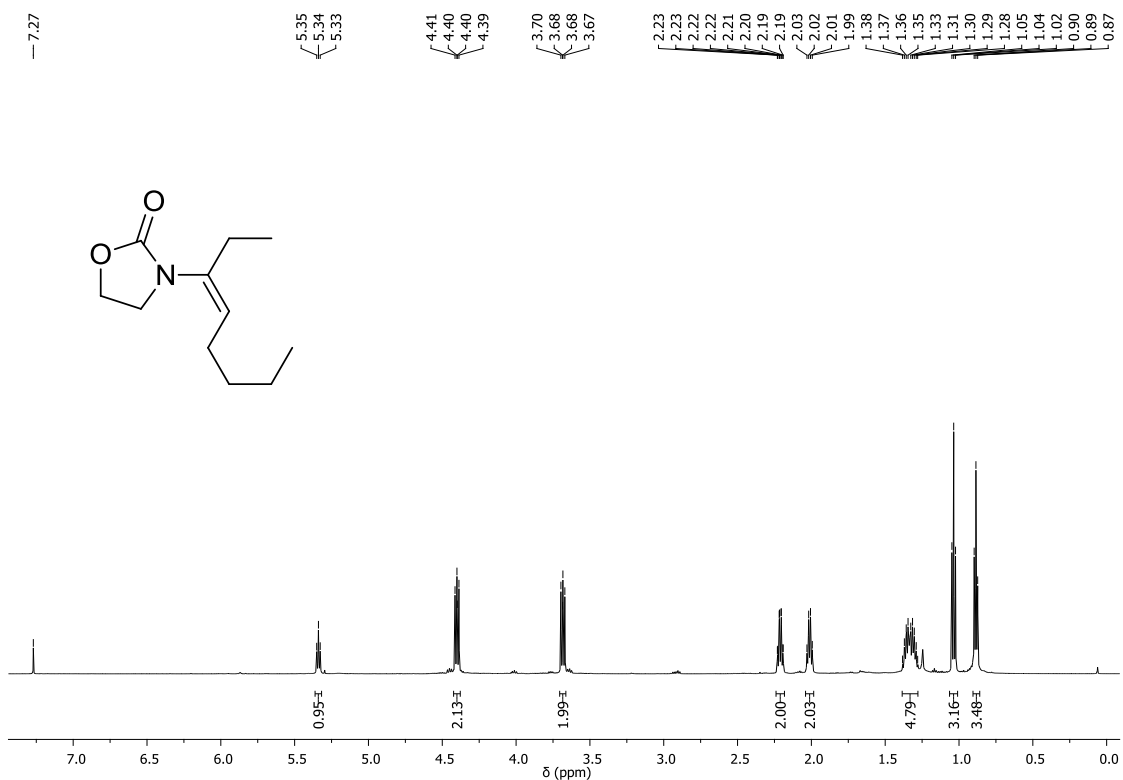
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **120**.



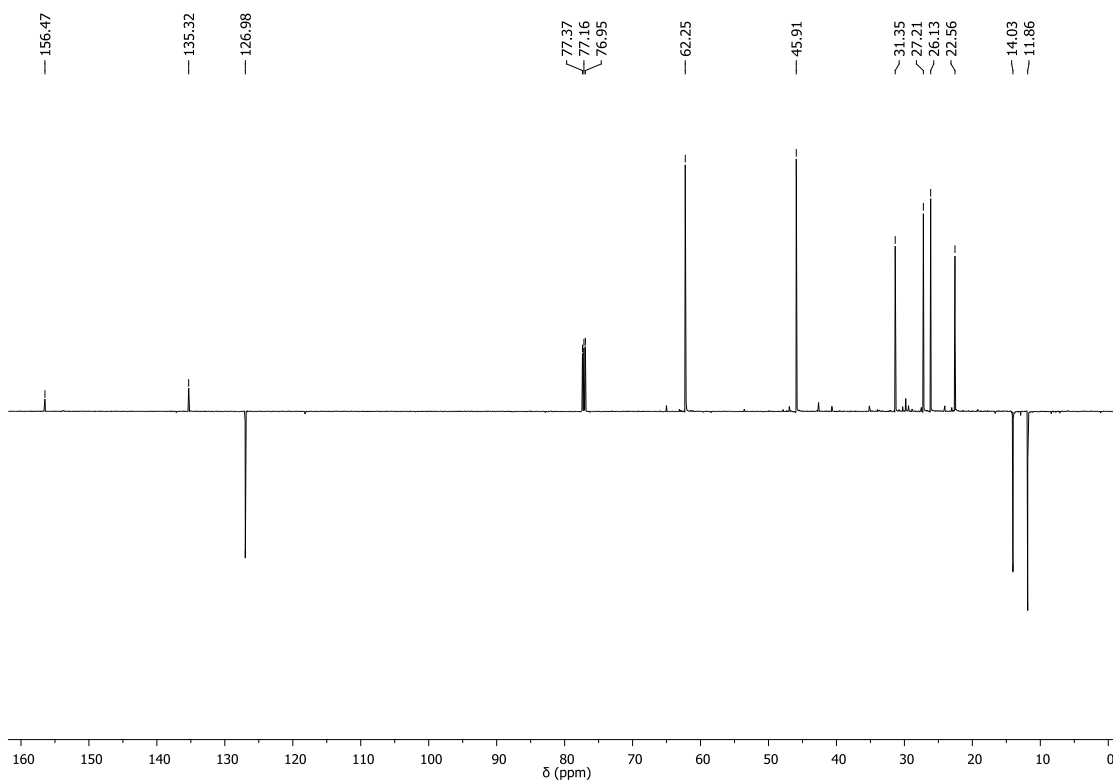
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **120**.



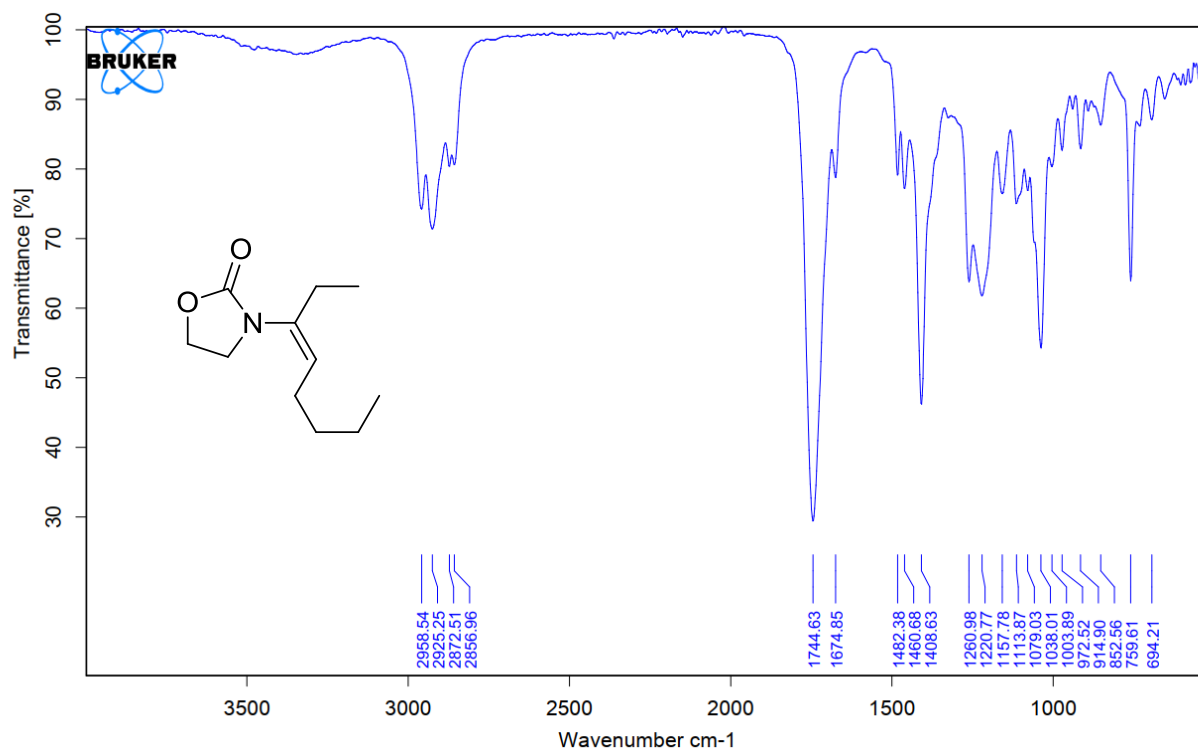
Espectro de infravermelho do composto **120**.



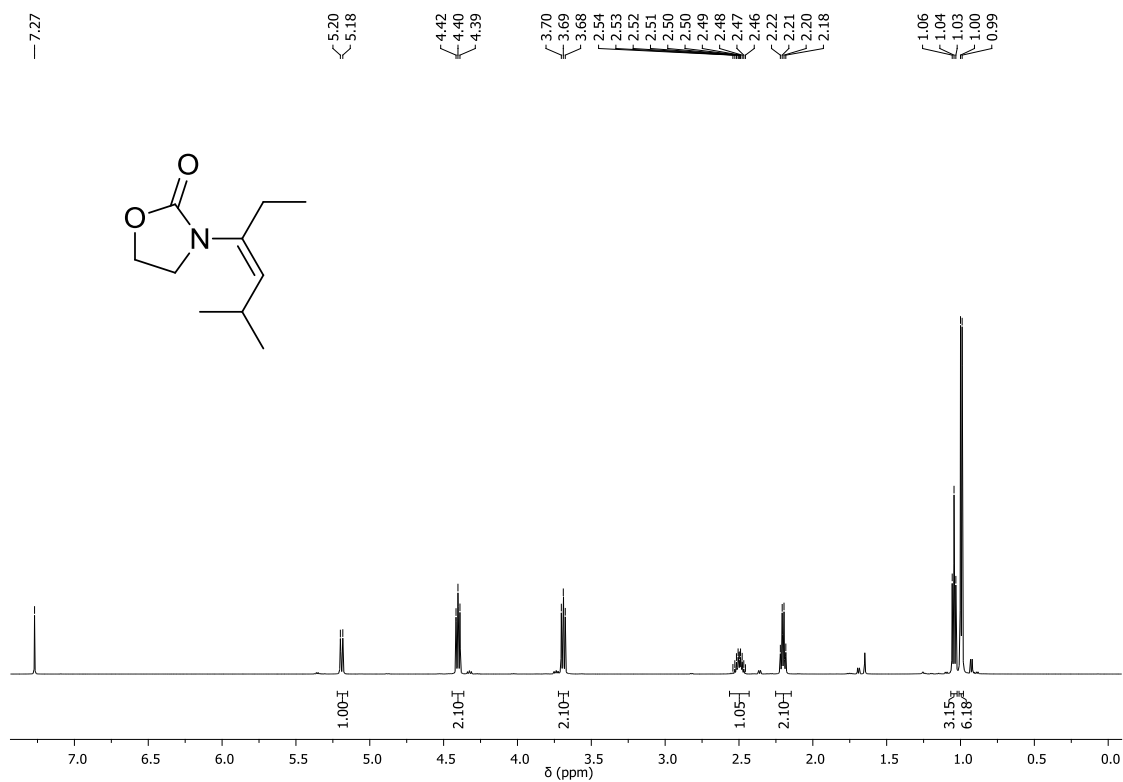
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **121**.



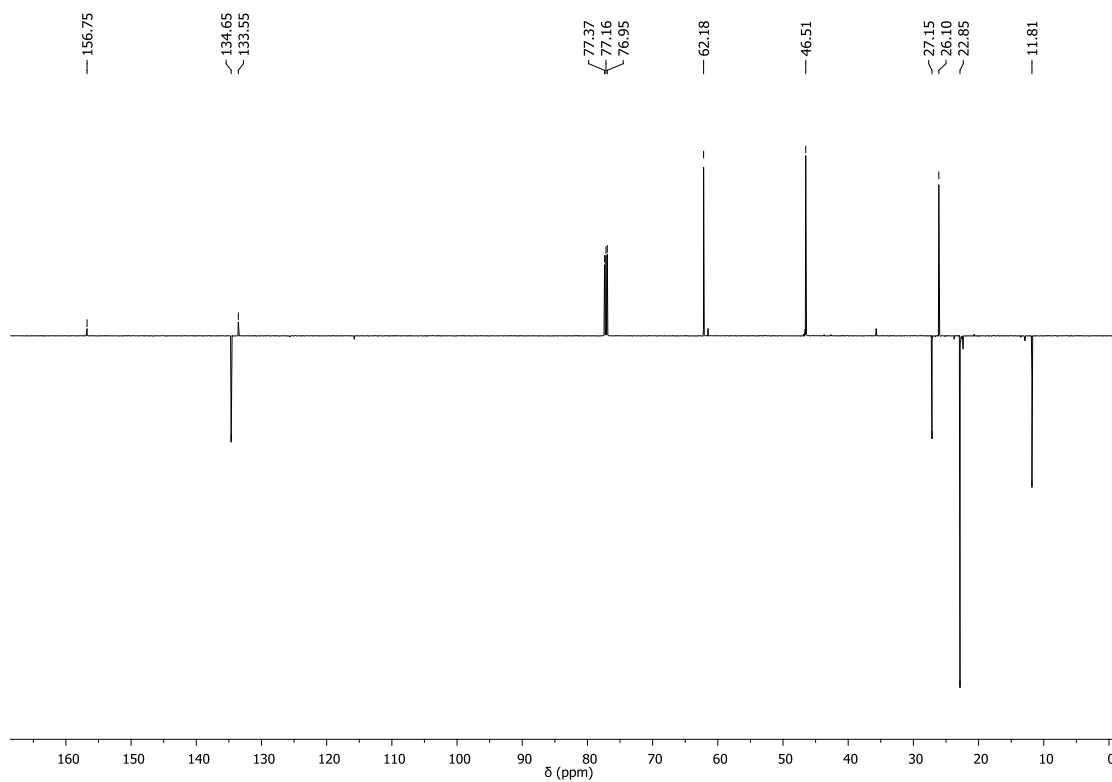
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **121**.



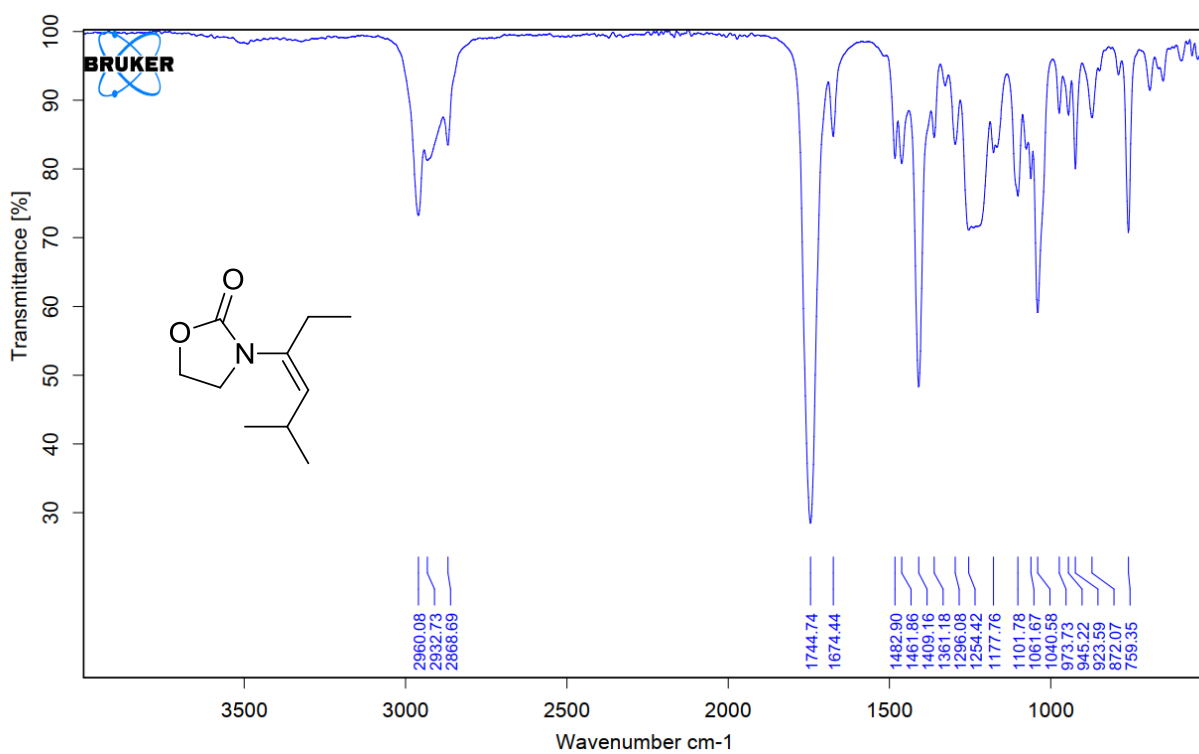
Espectro de infravermelho do composto **121**.



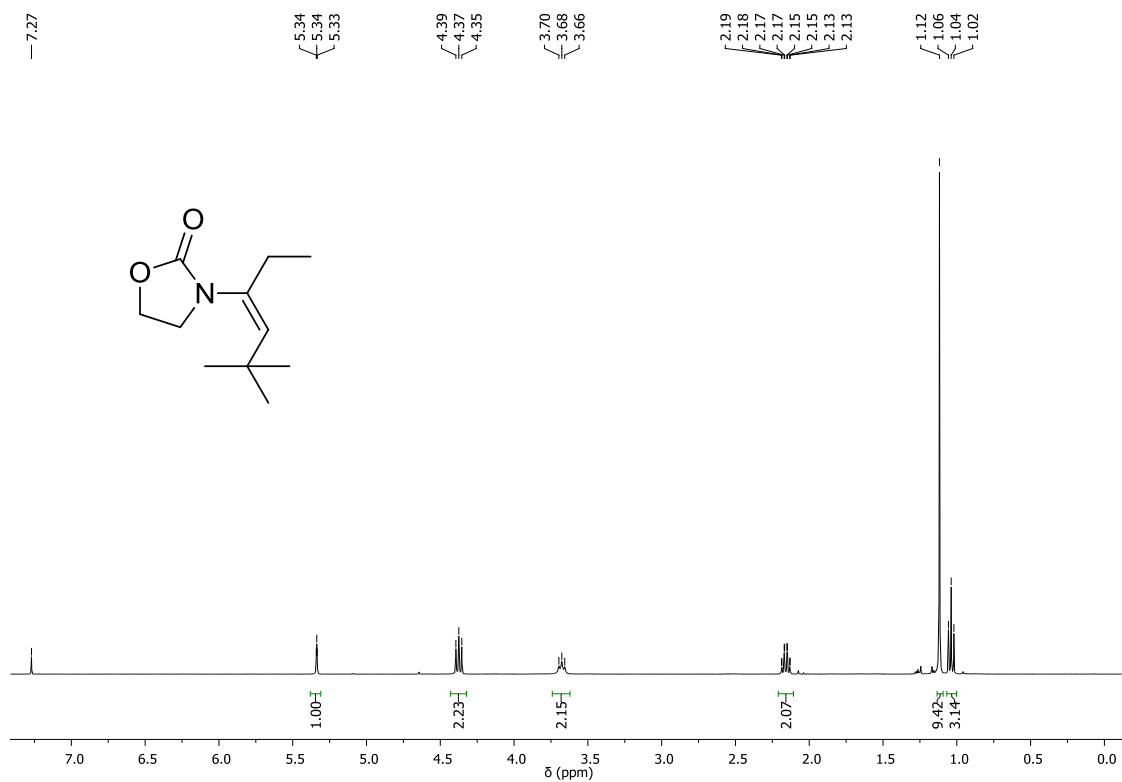
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **122**.



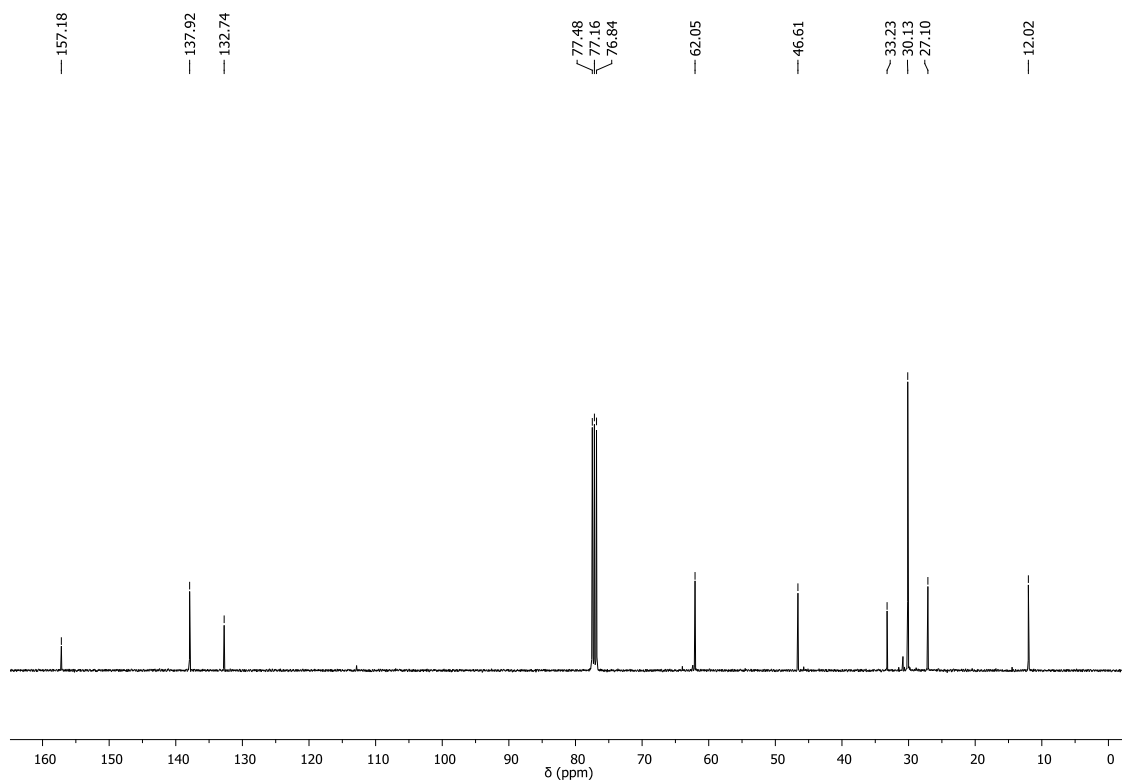
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **122**.



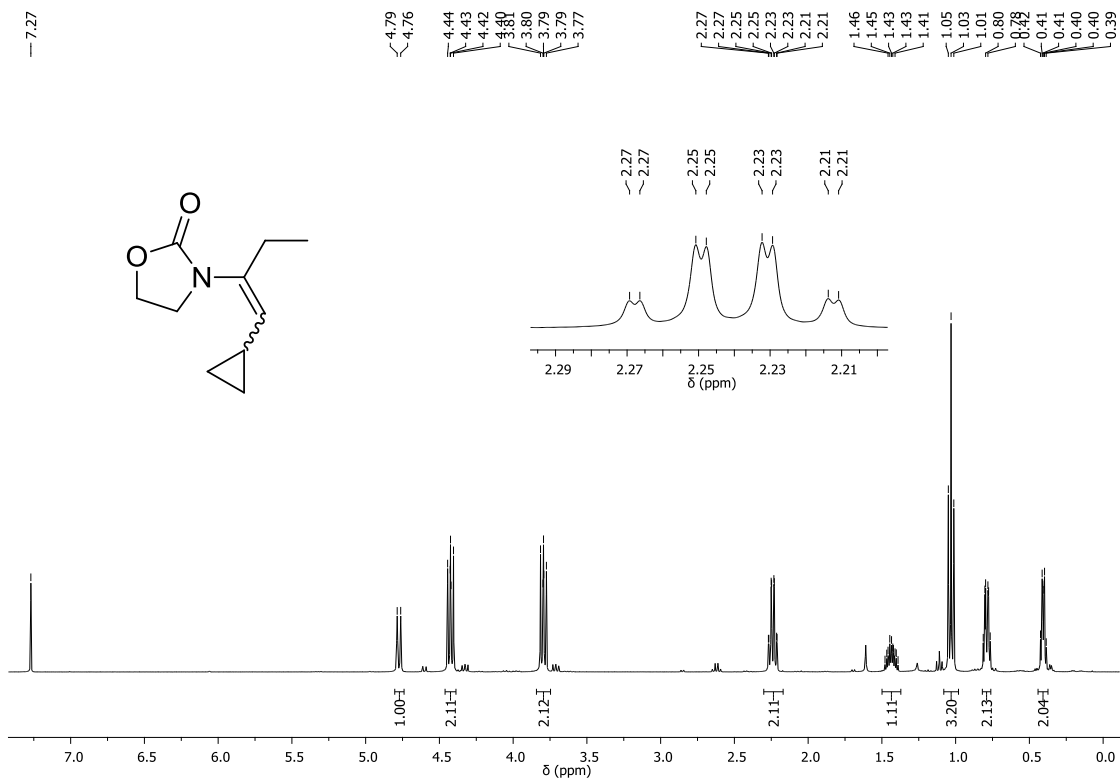
Espectro de infravermelho do composto **122**.



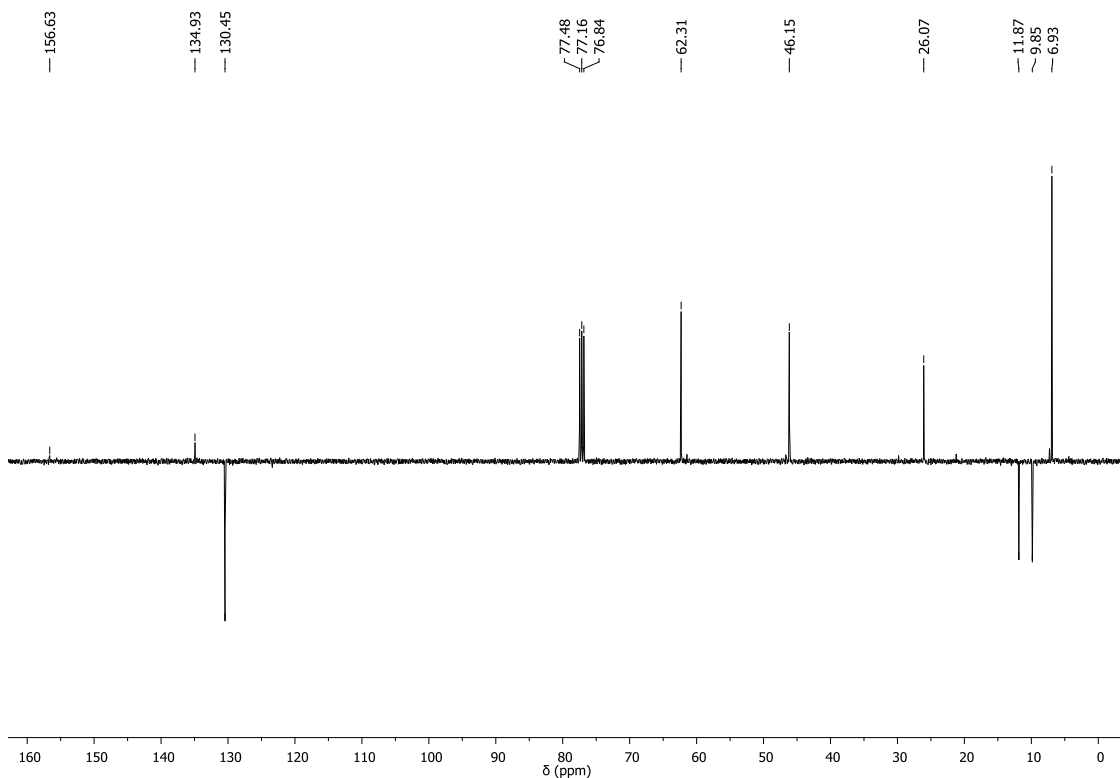
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **123**.



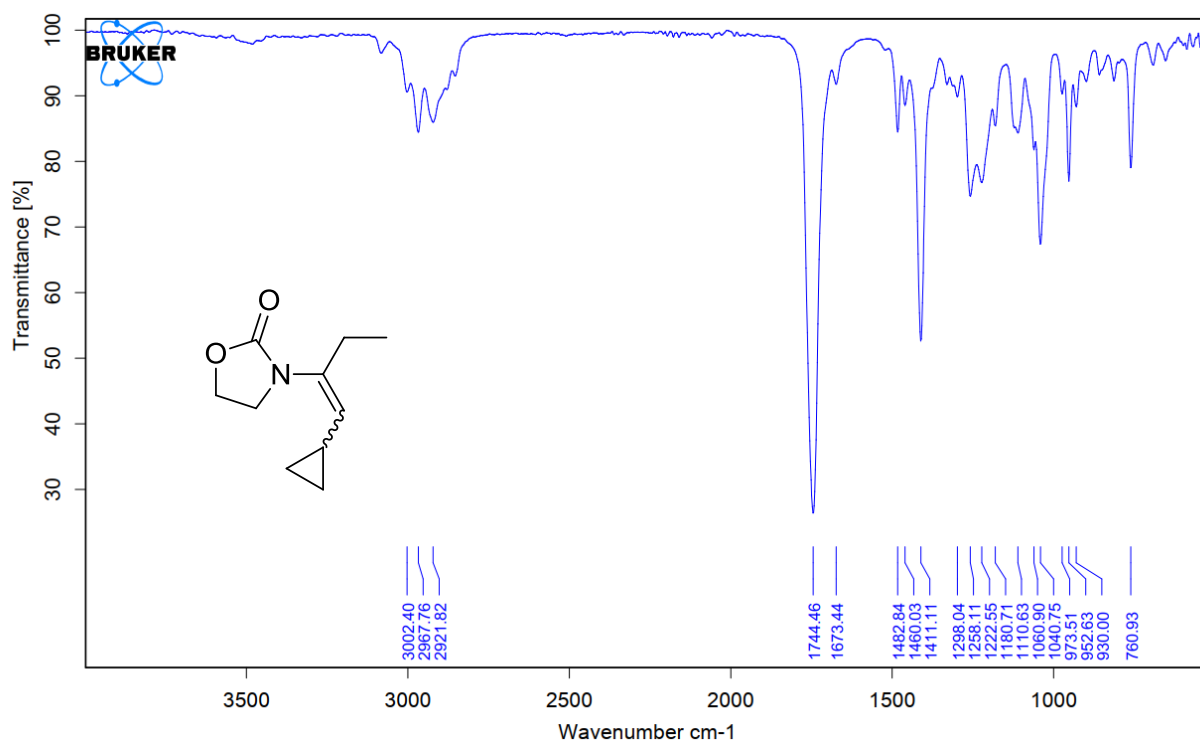
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **123**.



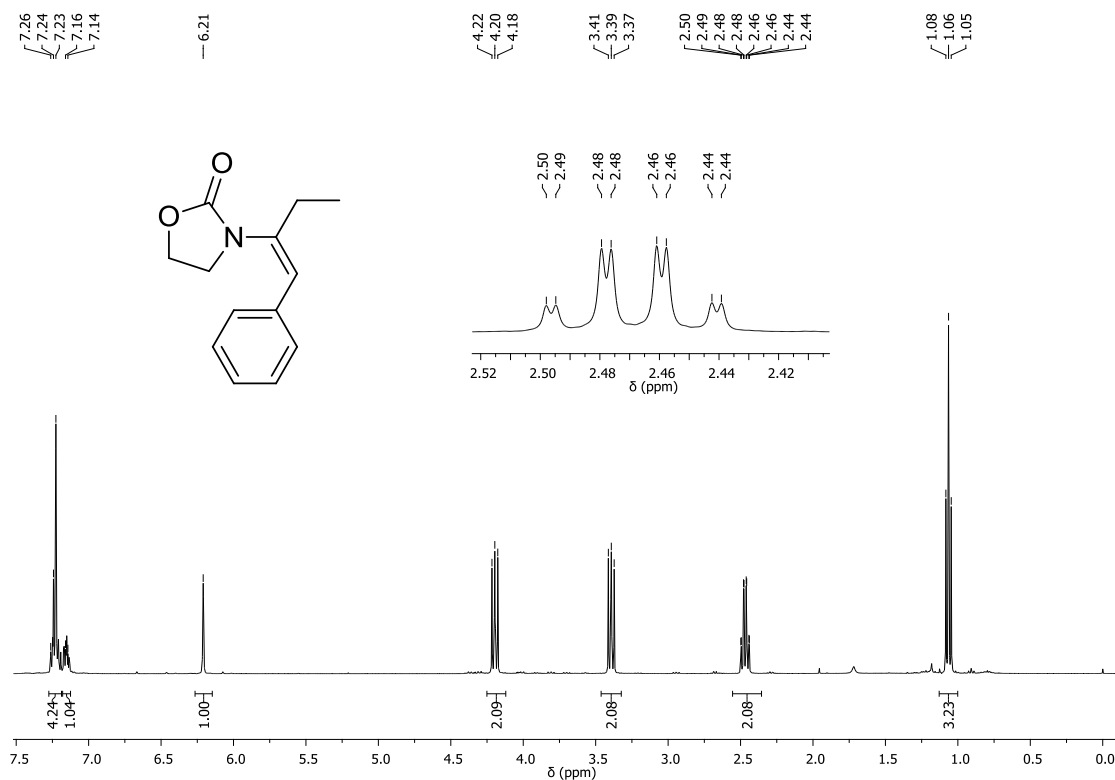
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **124**.



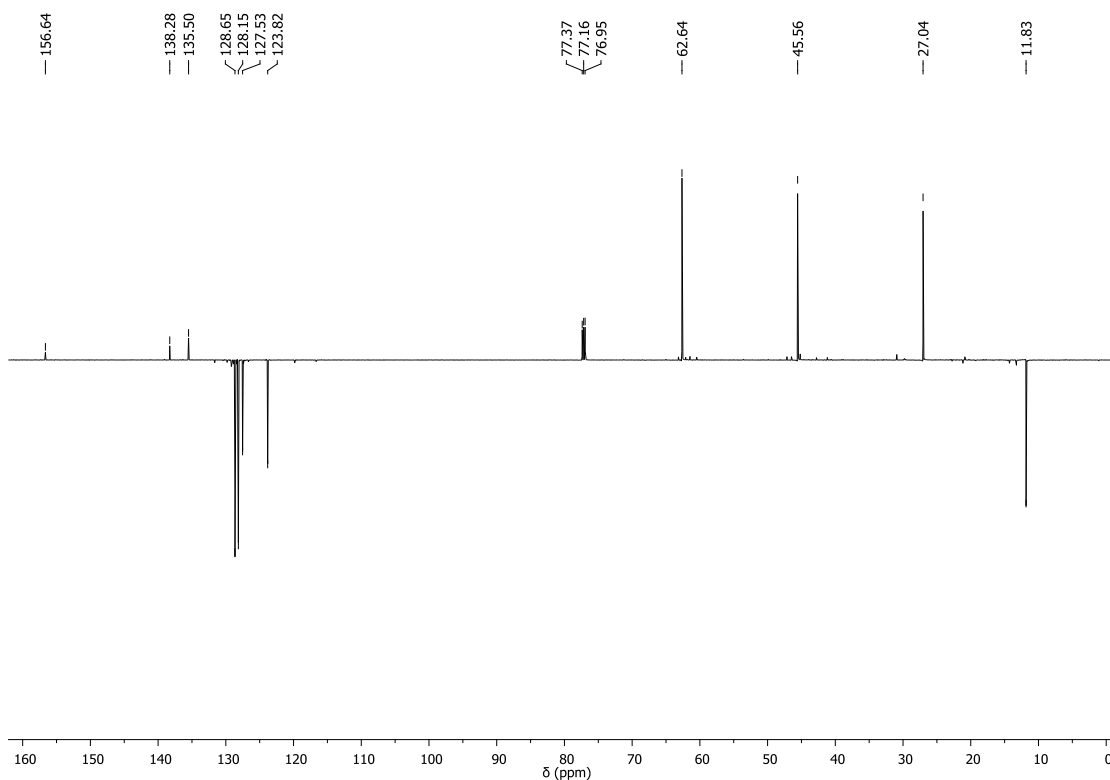
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **124**.



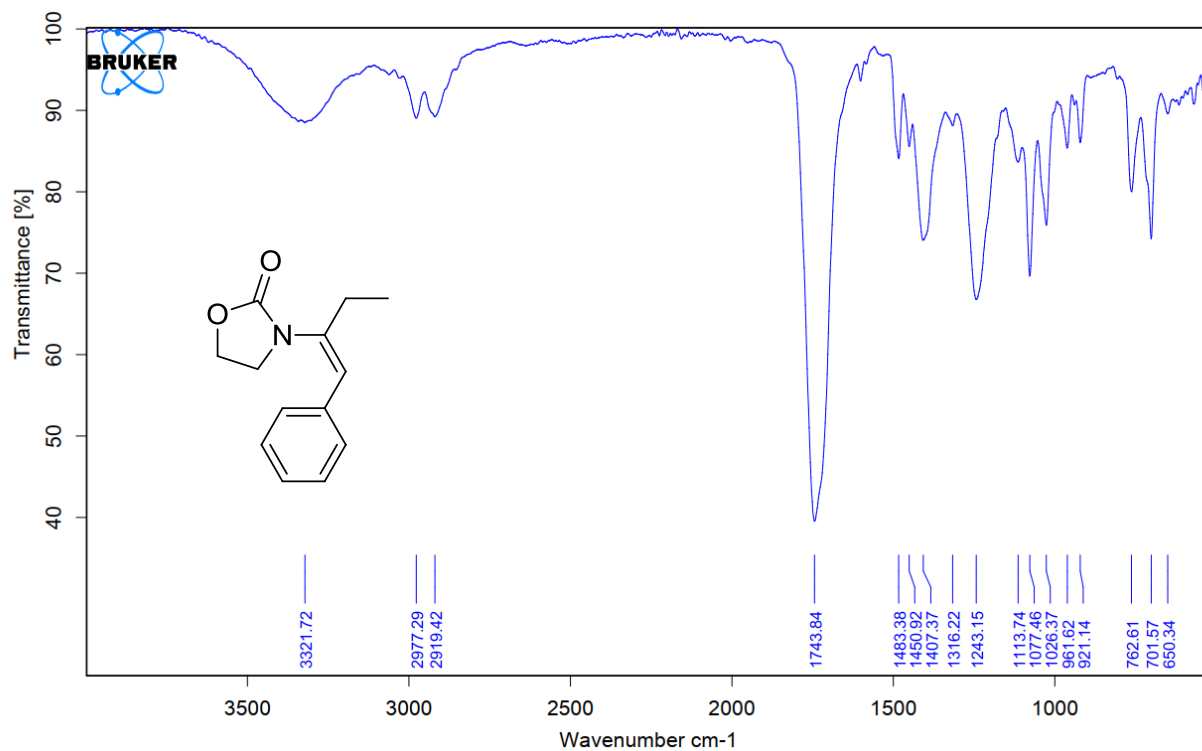
Espectro de infravermelho do composto **124**.



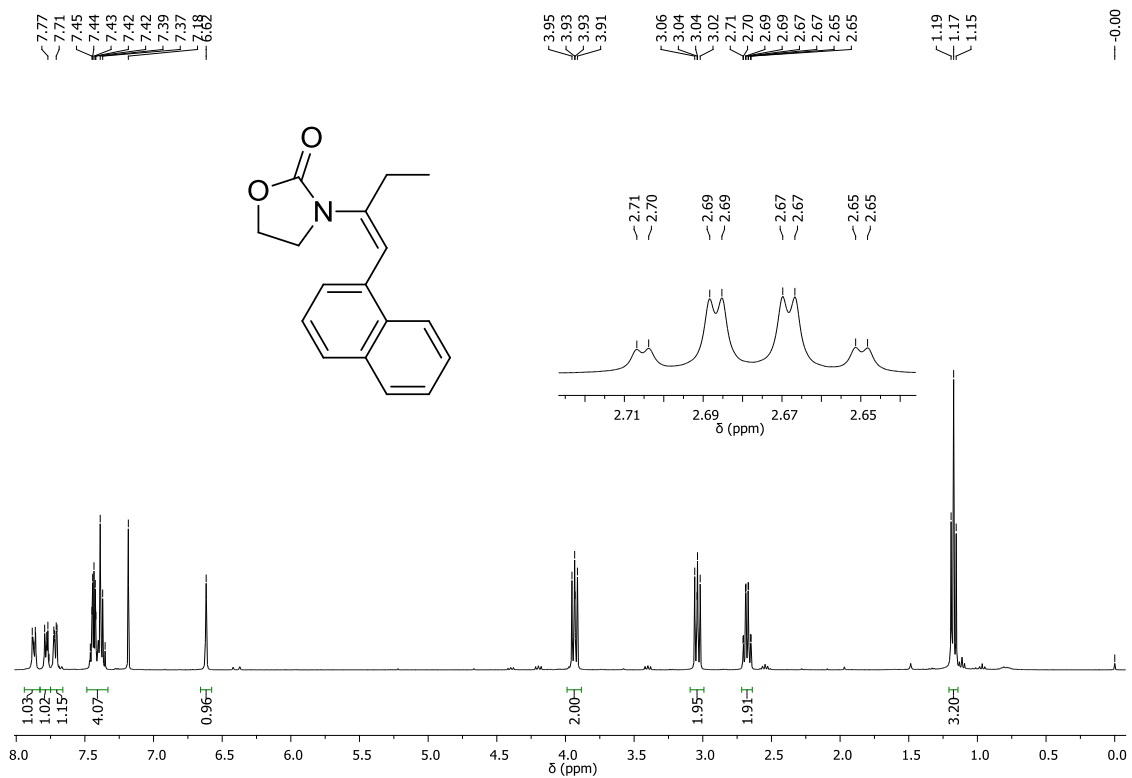
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **125**.



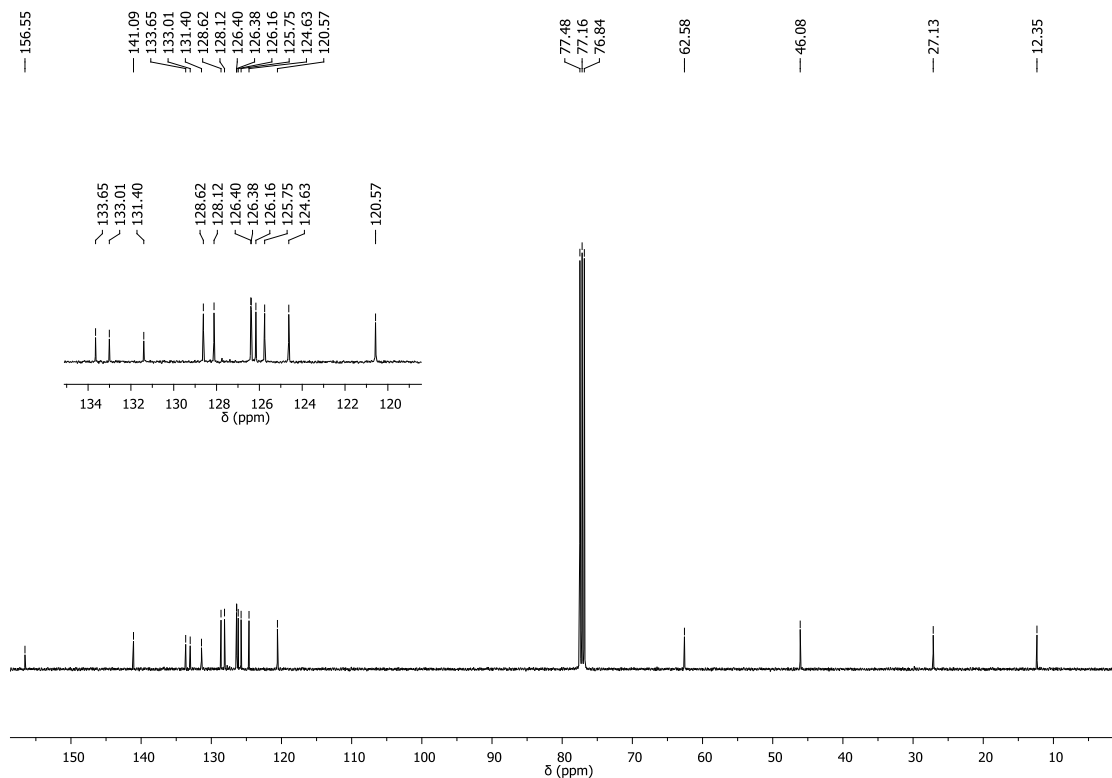
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **125**.



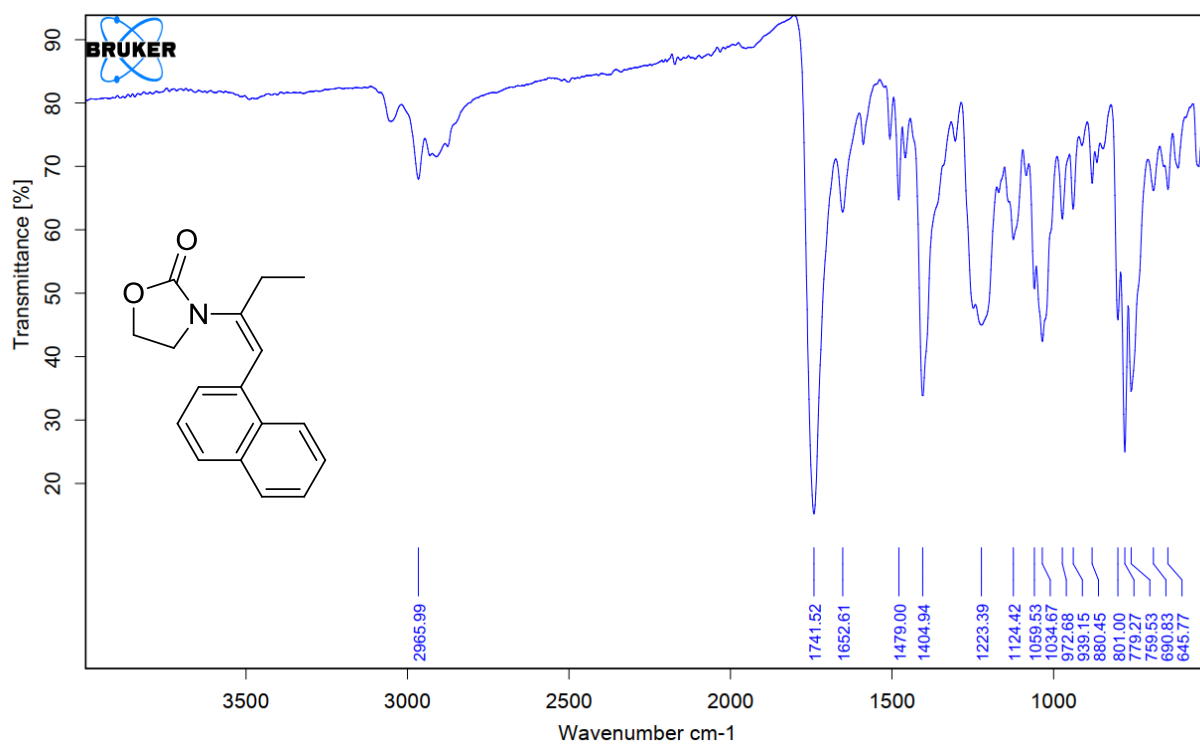
Espectro de infravermelho do composto **125**.



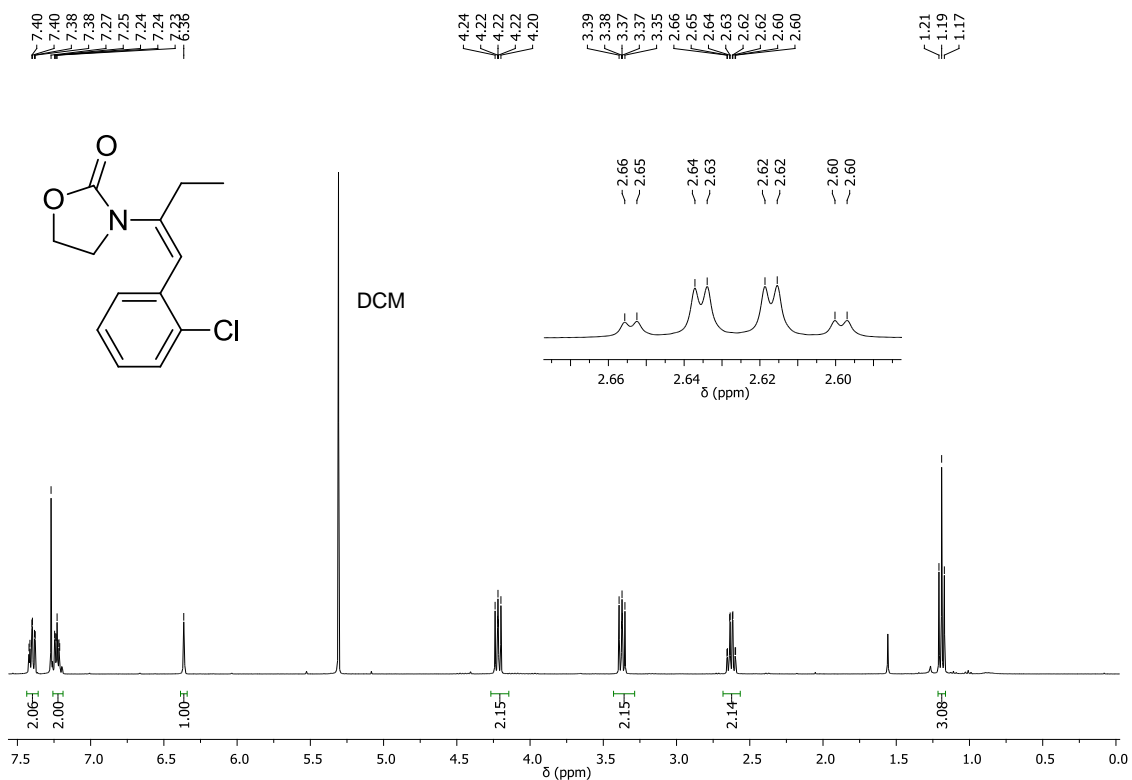
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **126**.



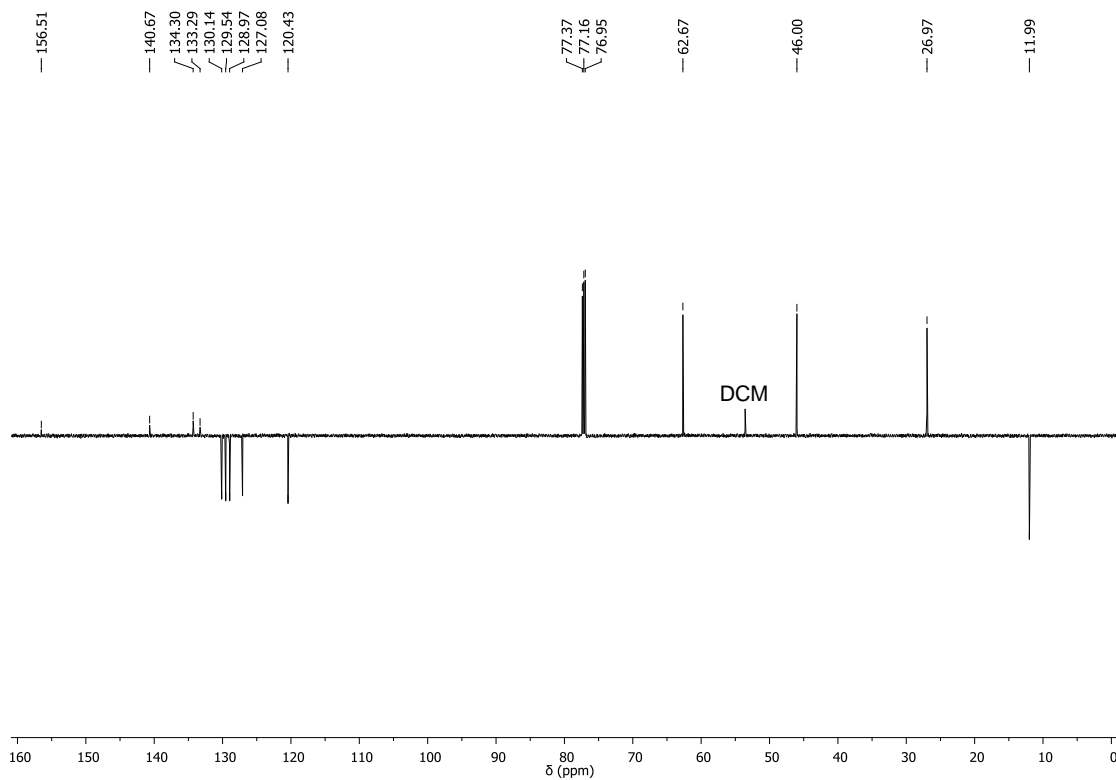
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **126**.



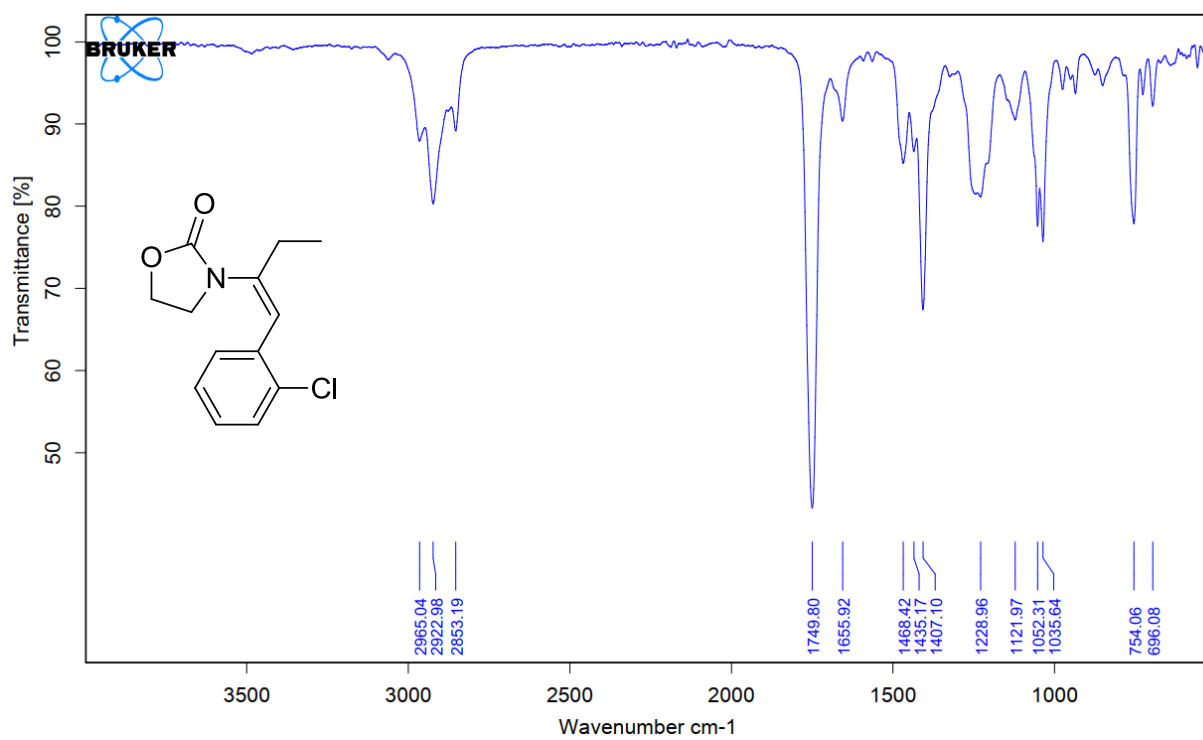
Espectro de infravermelho do composto **126**.



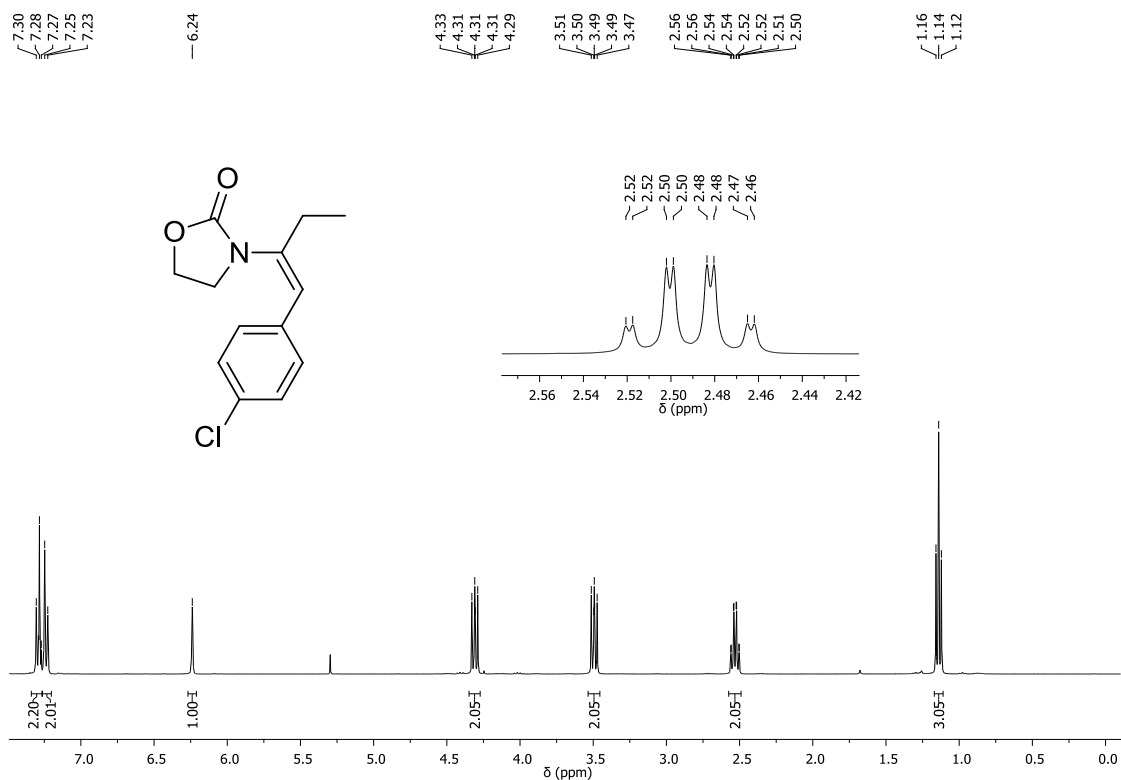
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 127.



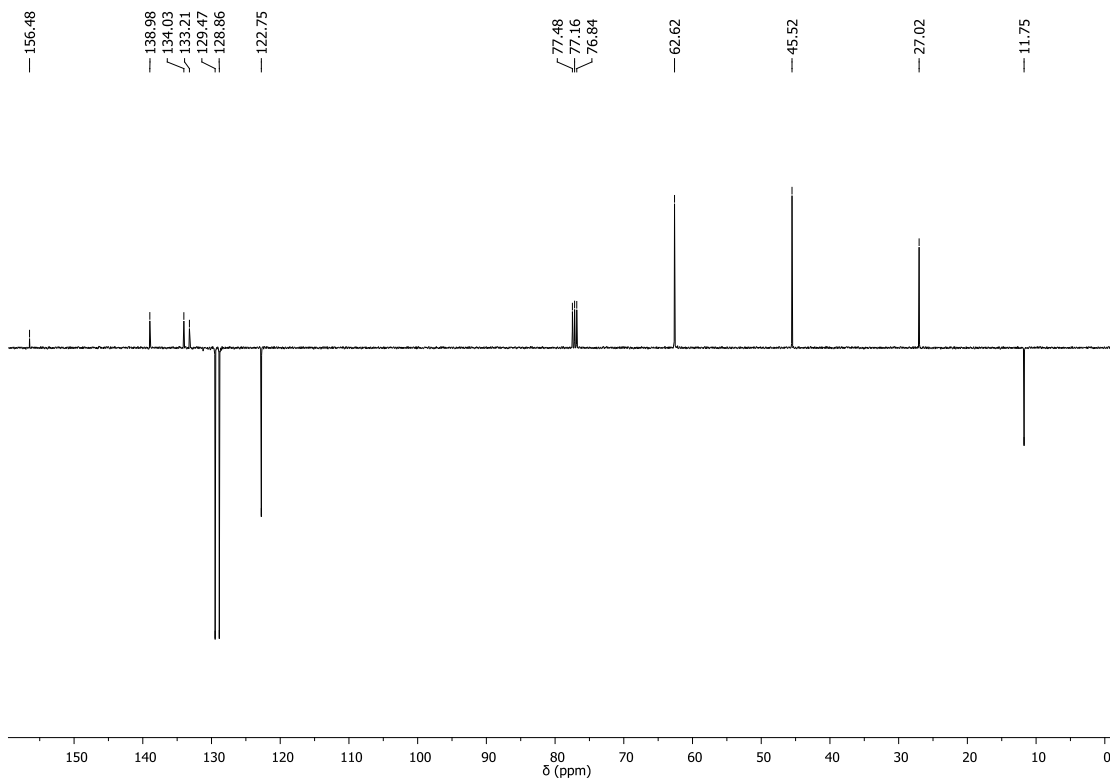
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 127.



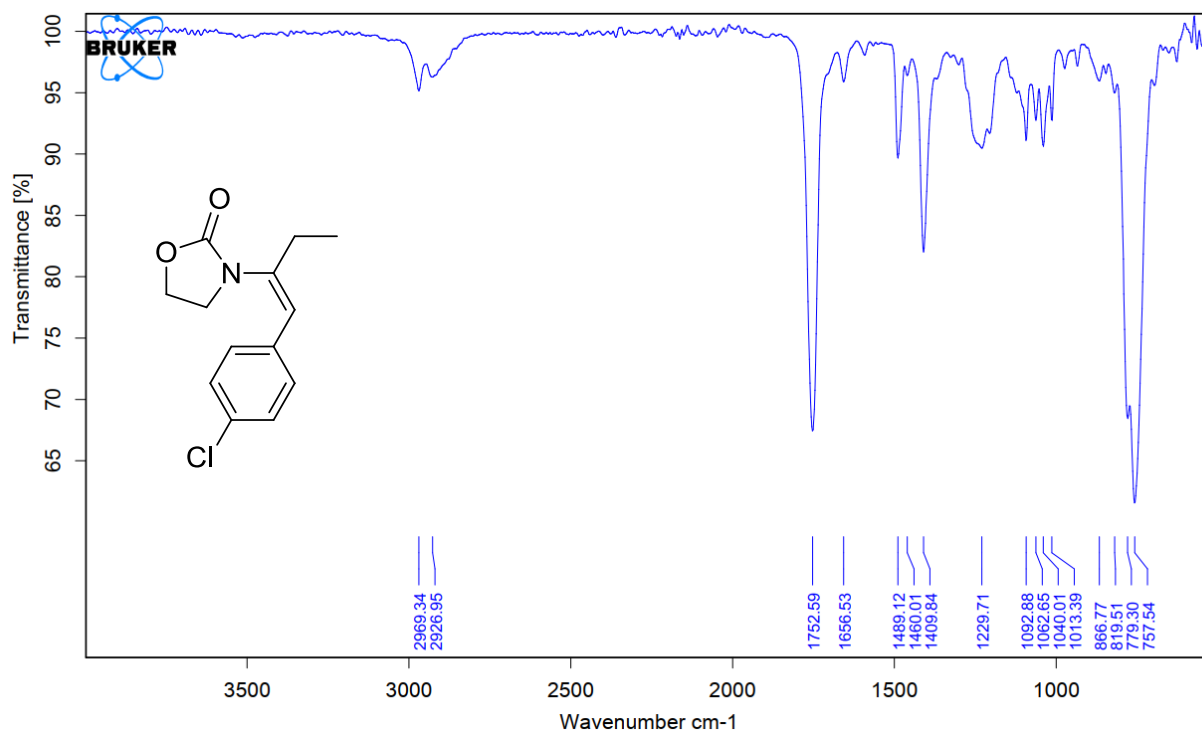
Espectro de infravermelho do composto **127**.



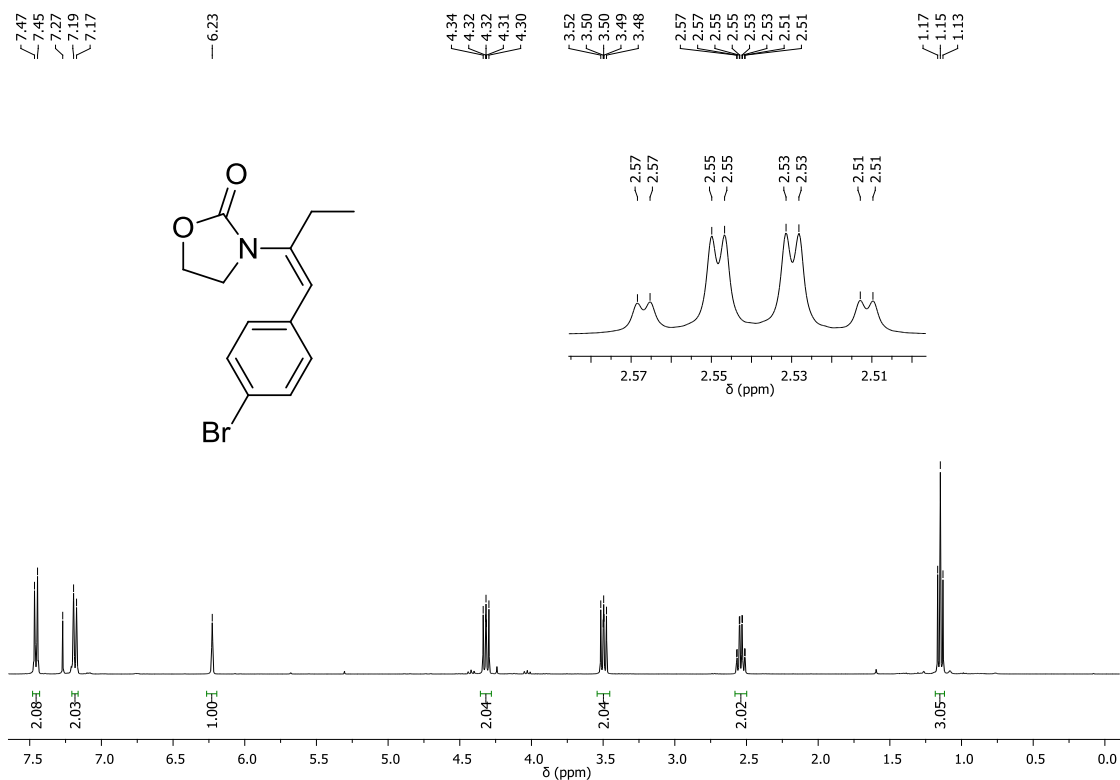
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **128**.



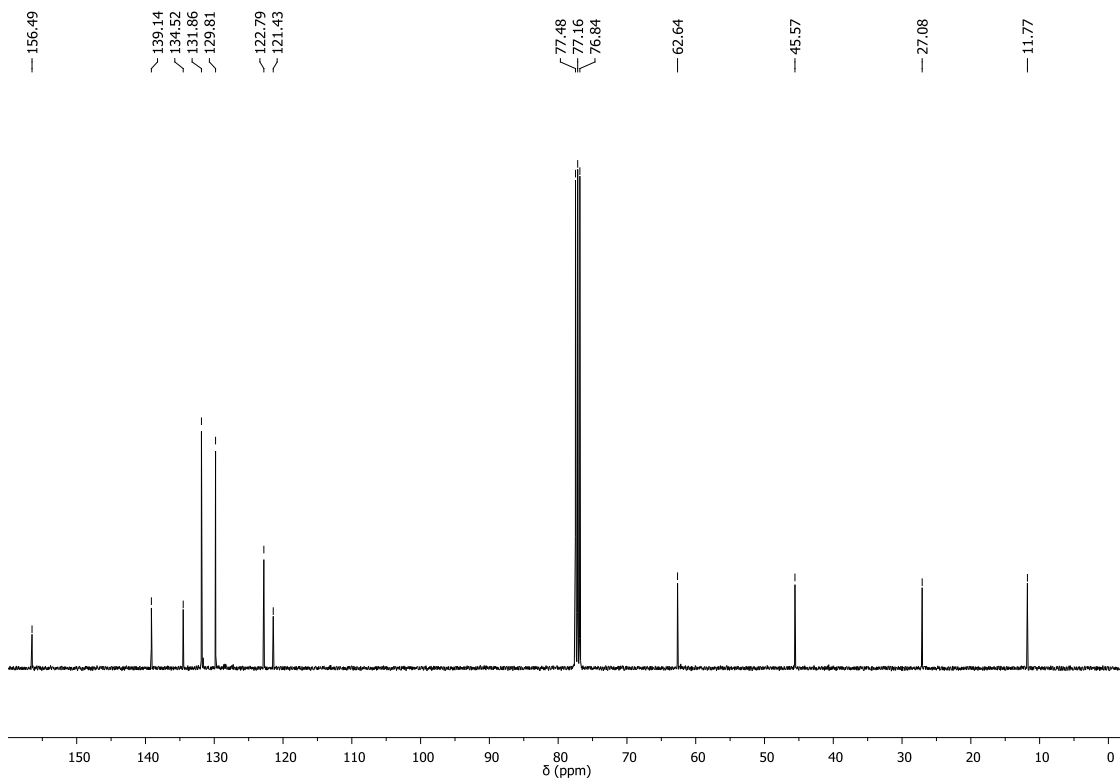
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **128**.



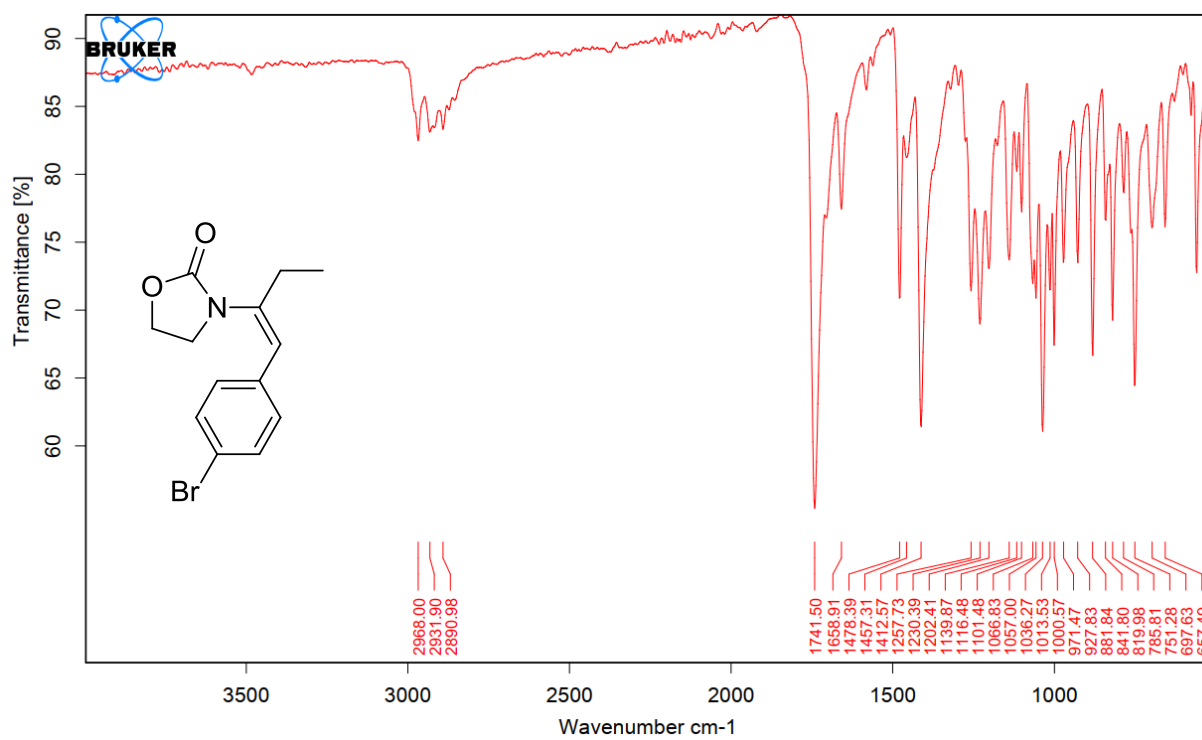
Espectro de infravermelho do composto **128**.



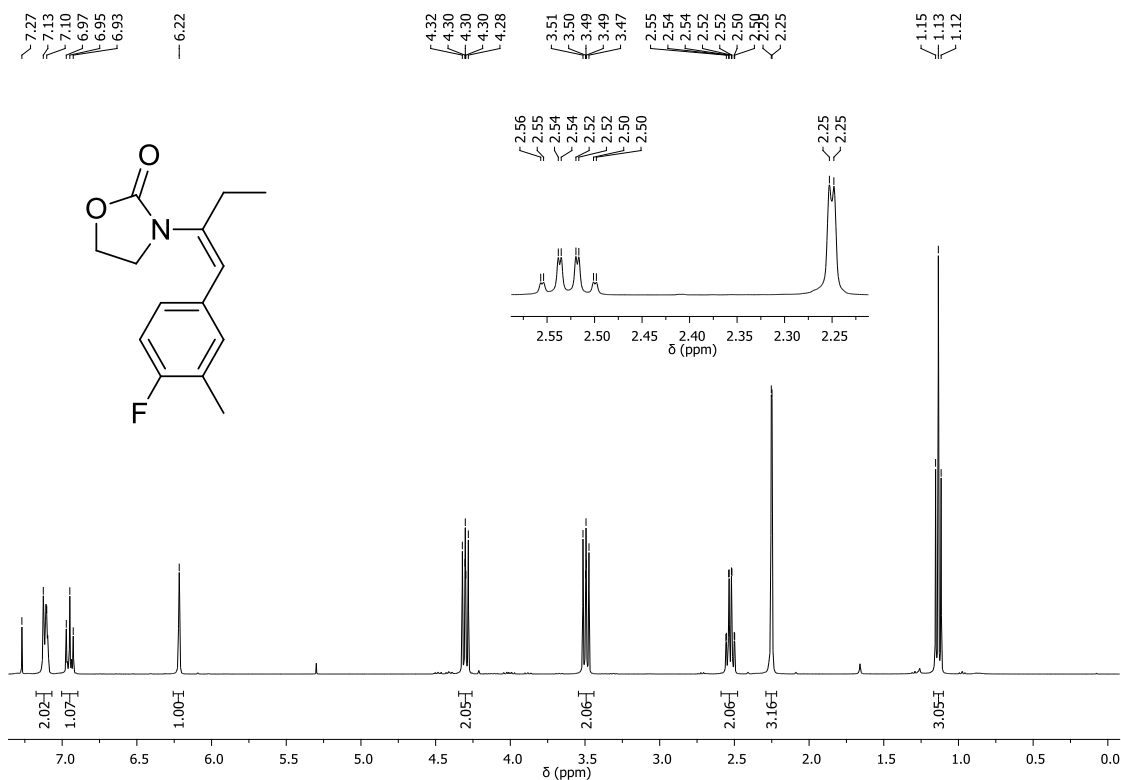
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **129**.



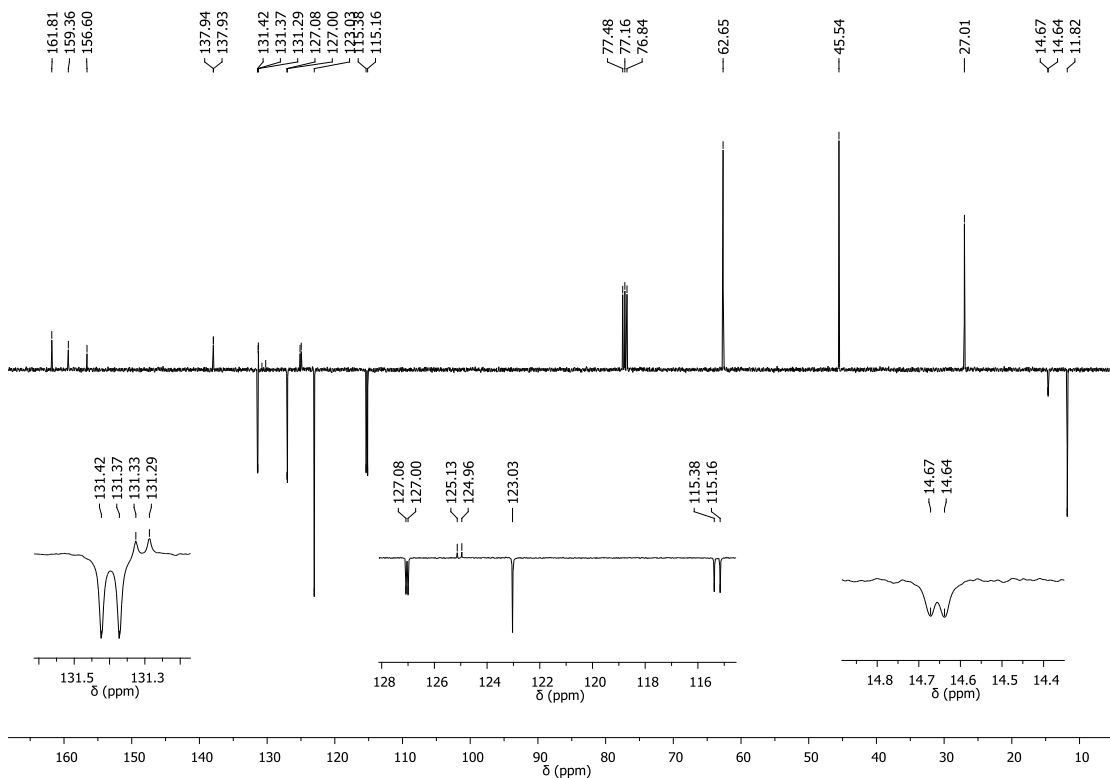
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **129**.



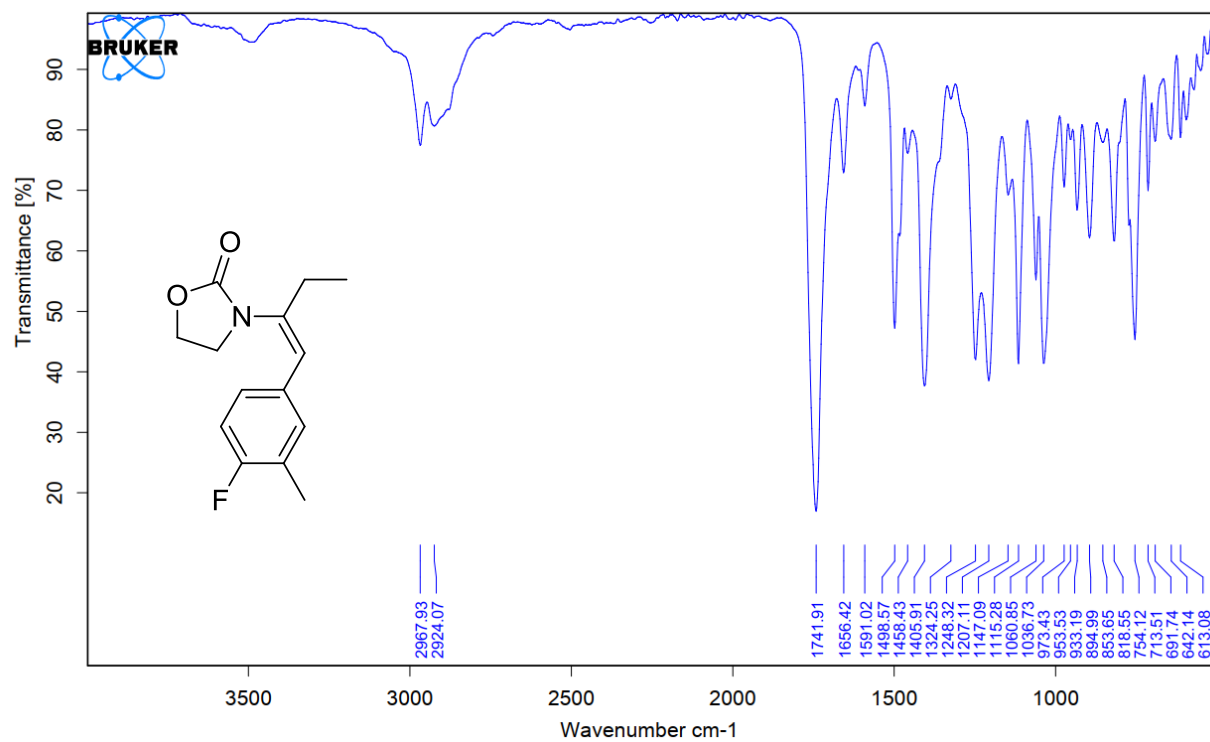
Espectro de infravermelho do composto **129**.



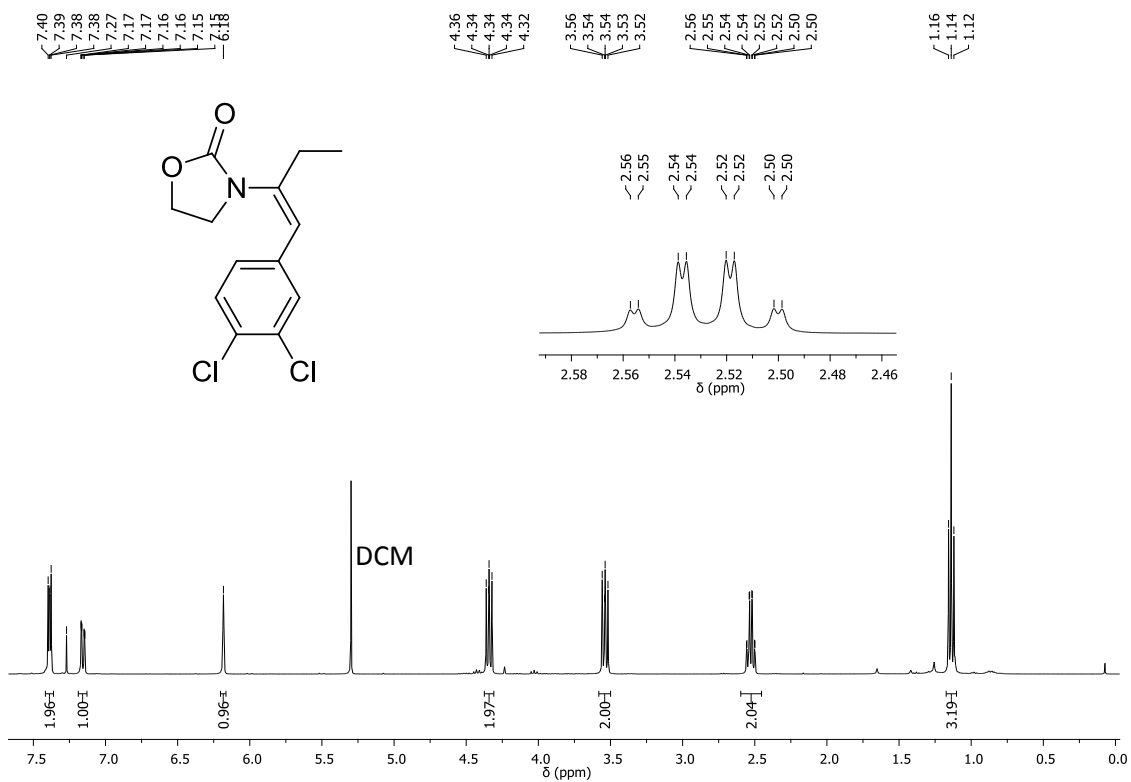
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **130**.



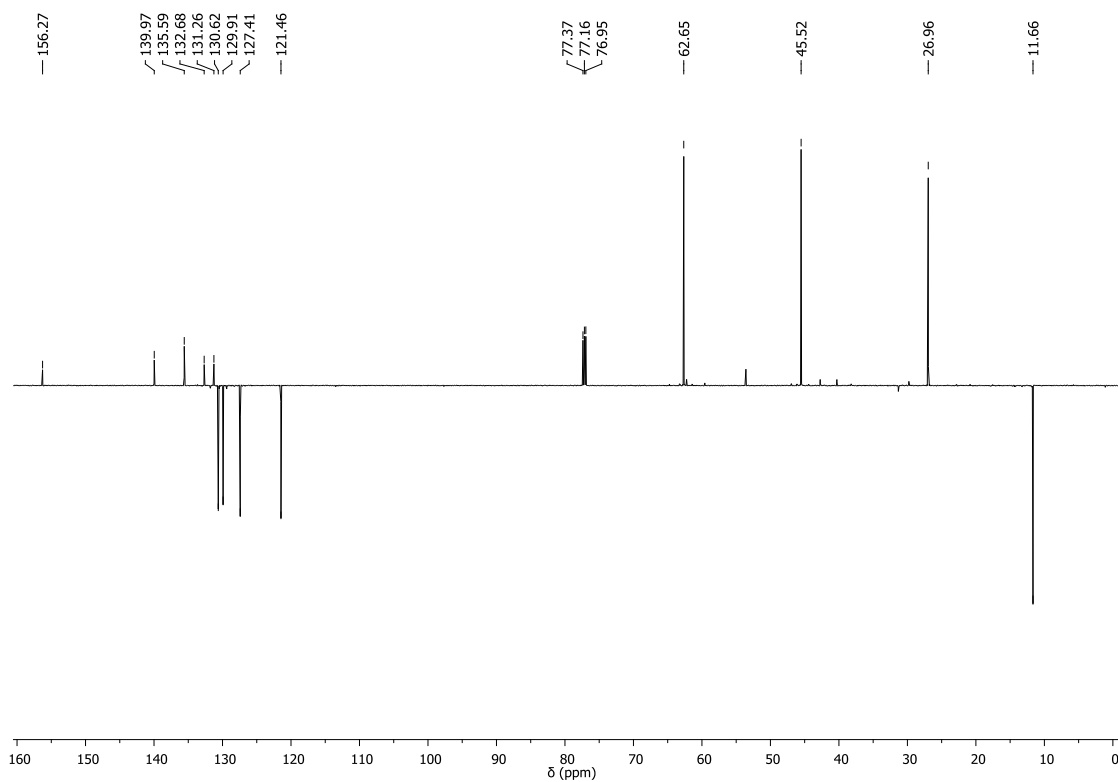
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **130**.



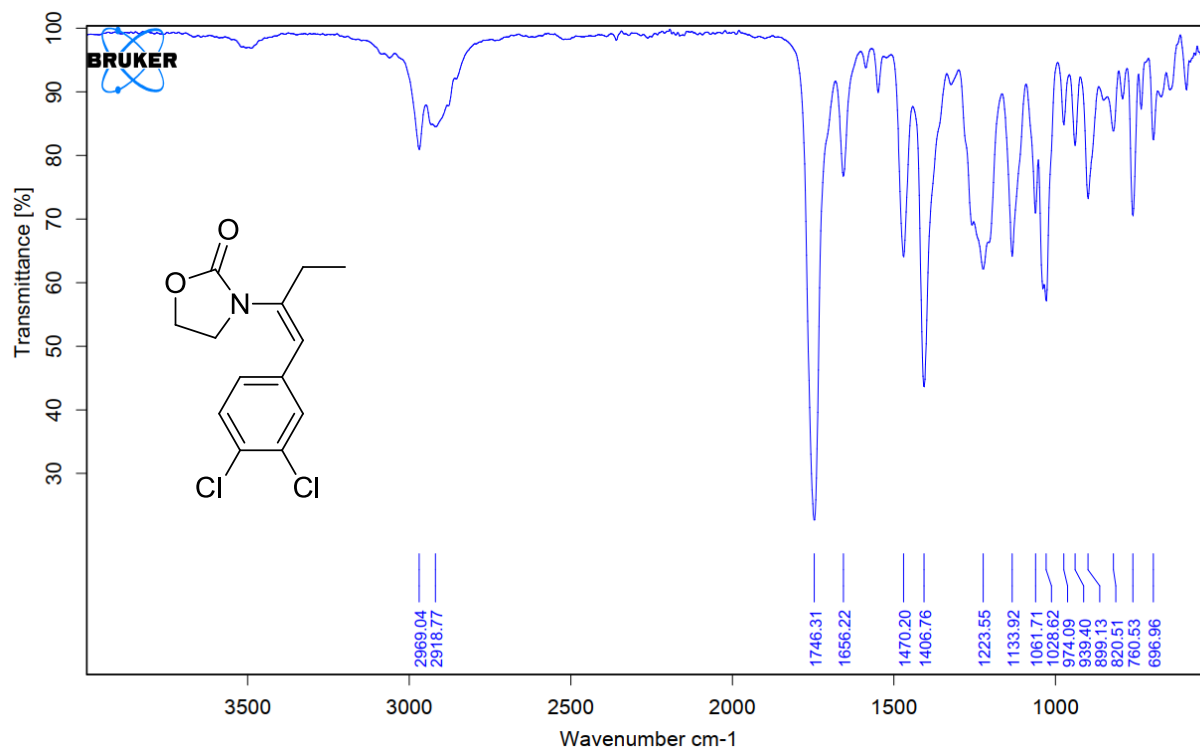
Espectro de infravermelho do composto **130**.



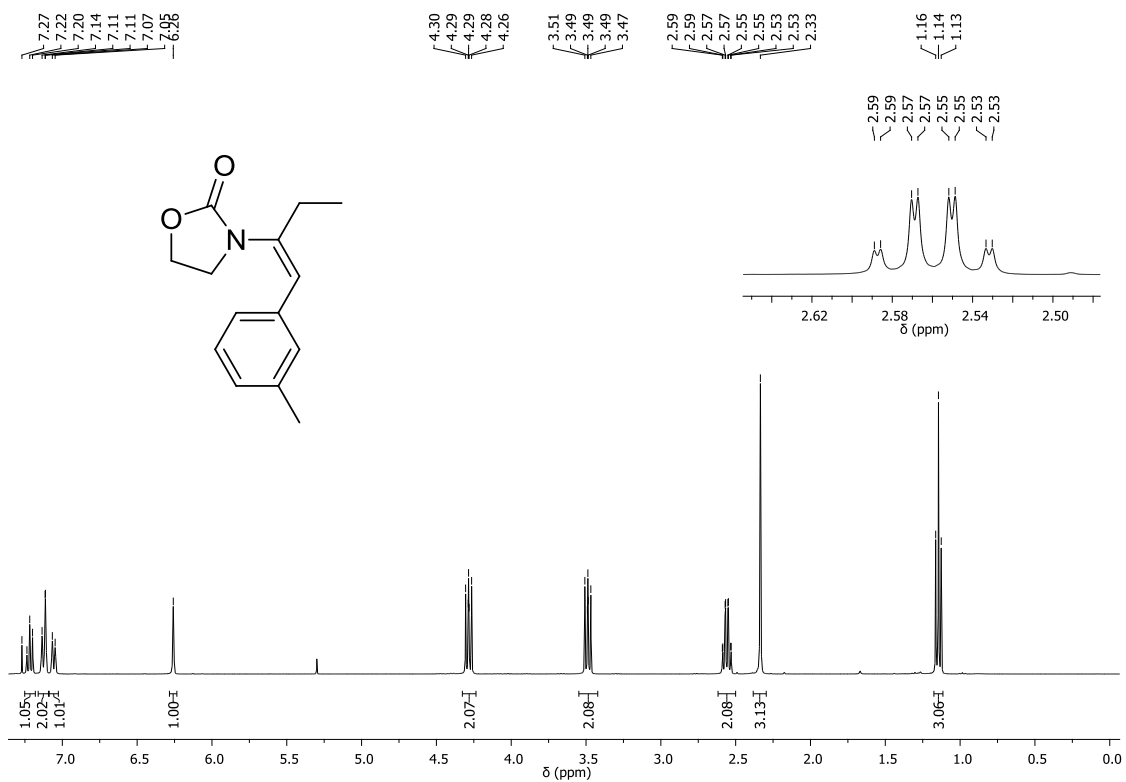
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **131**.



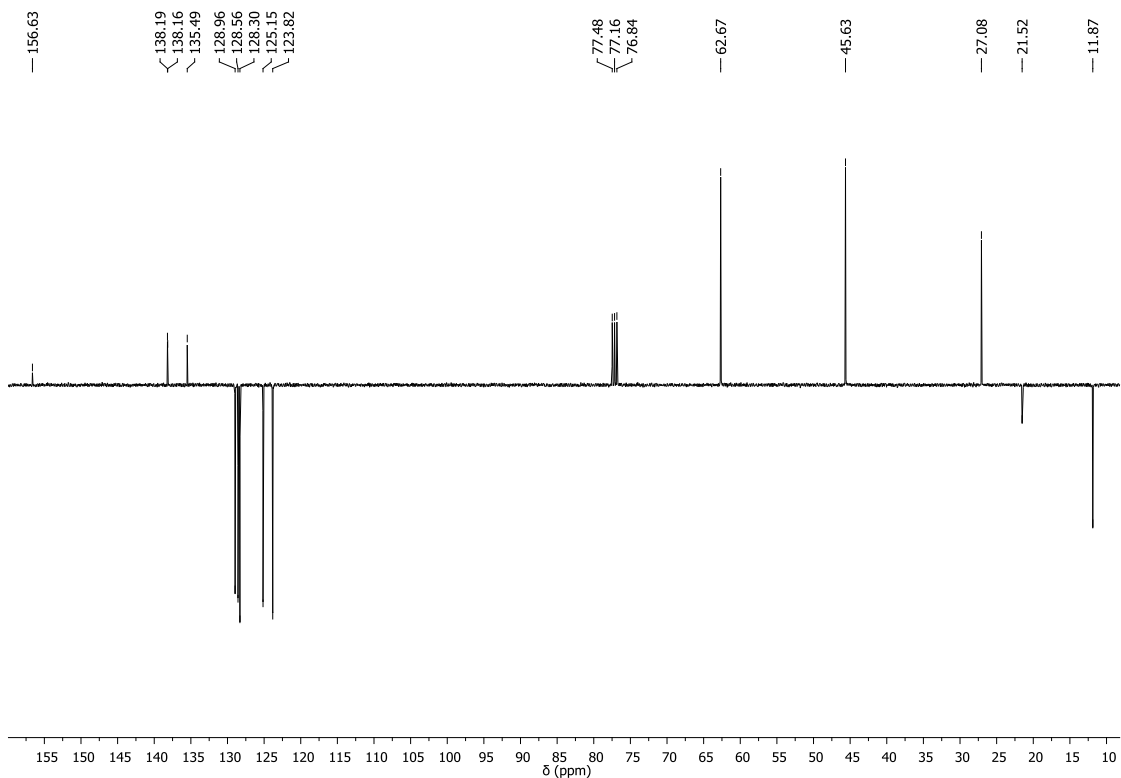
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **131**.



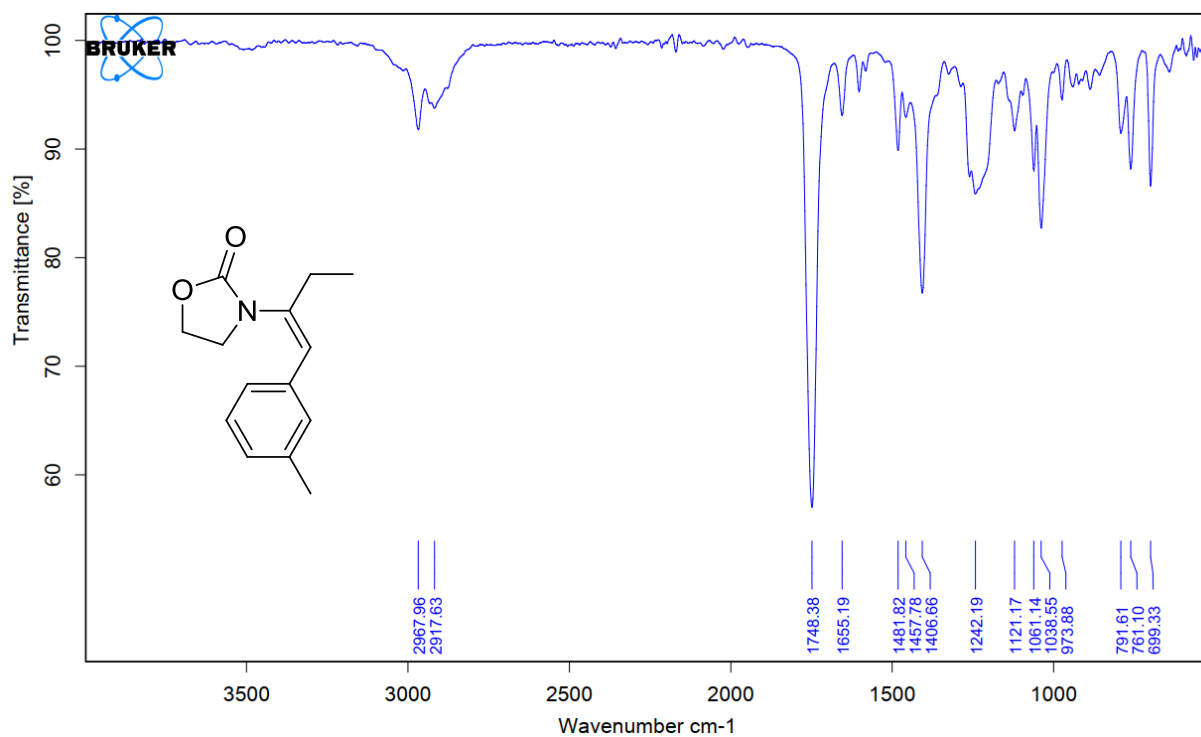
Espectro de infravermelho do composto **131**.



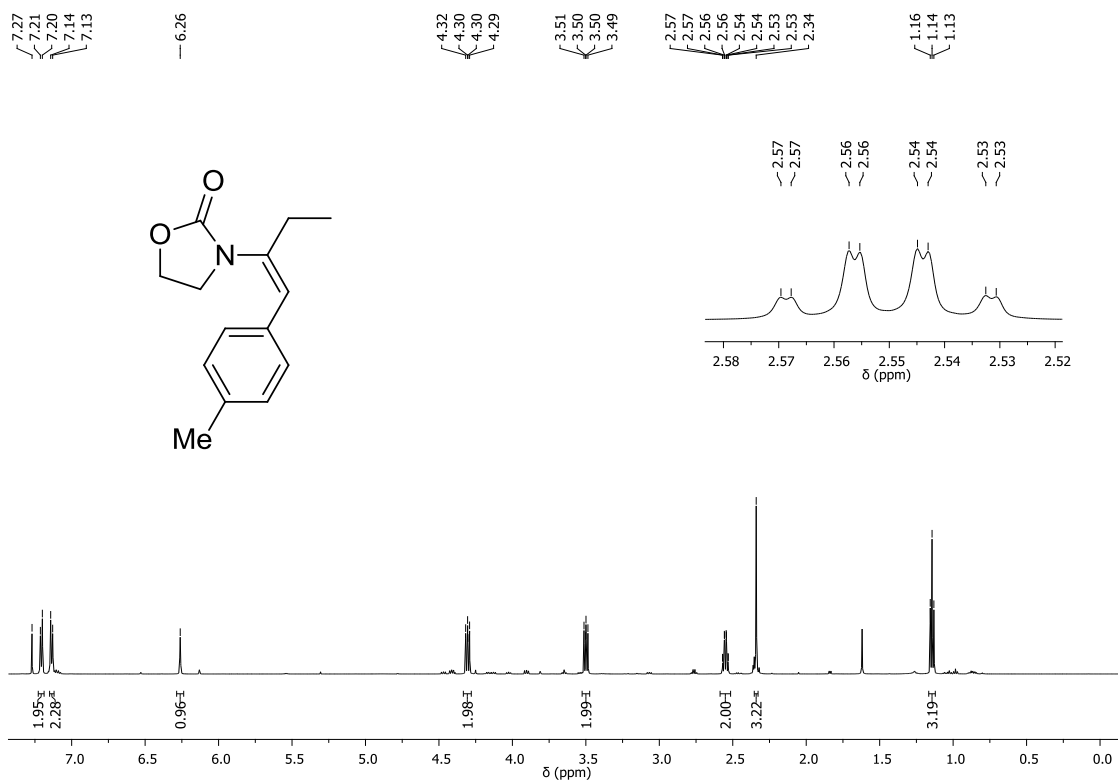
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **132**.



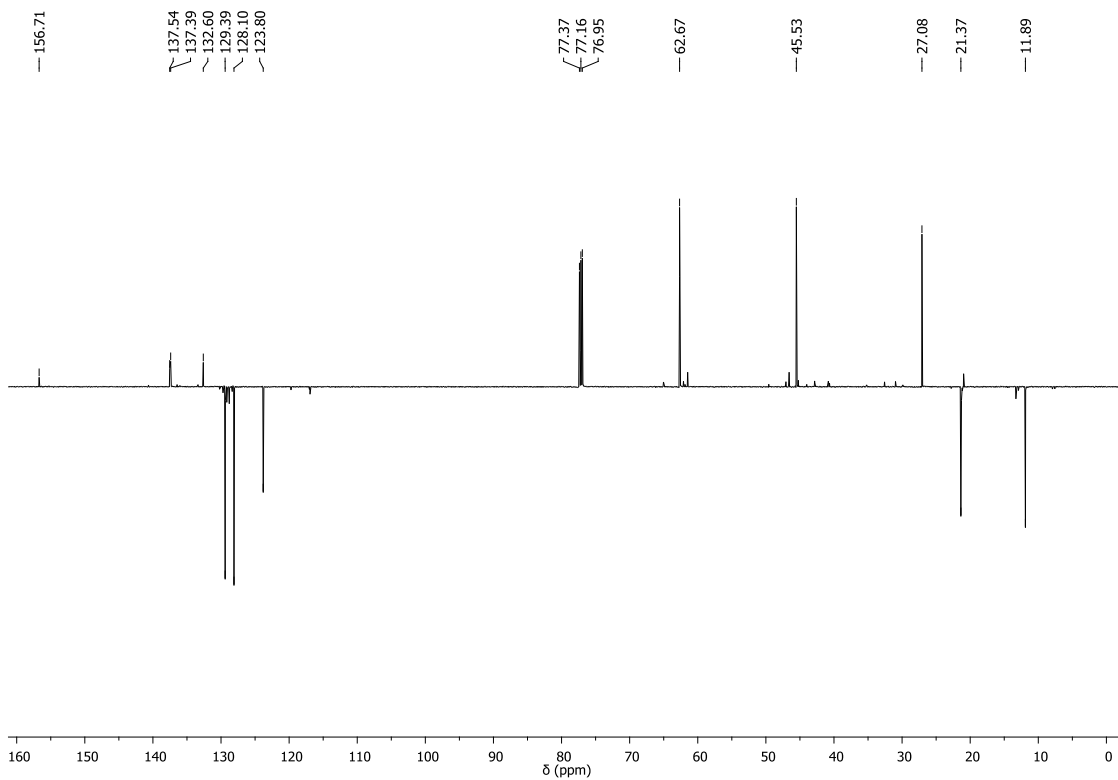
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **132**.



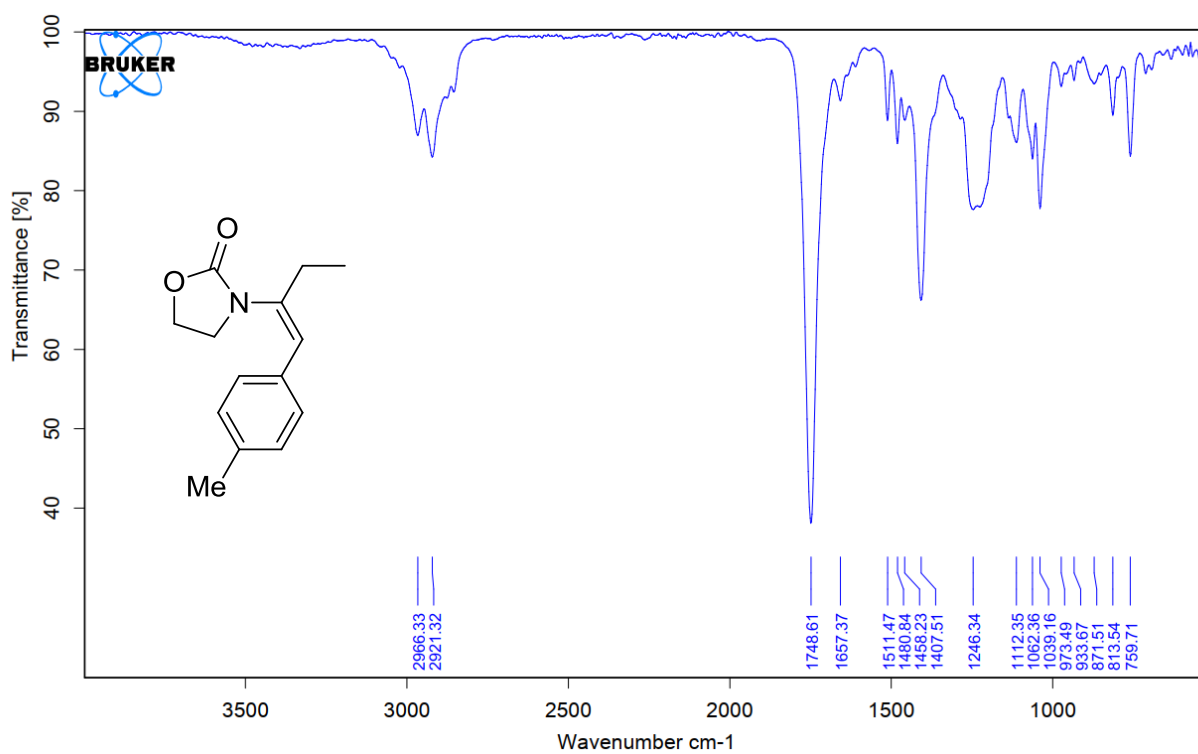
Espectro de infravermelho do composto **132**.



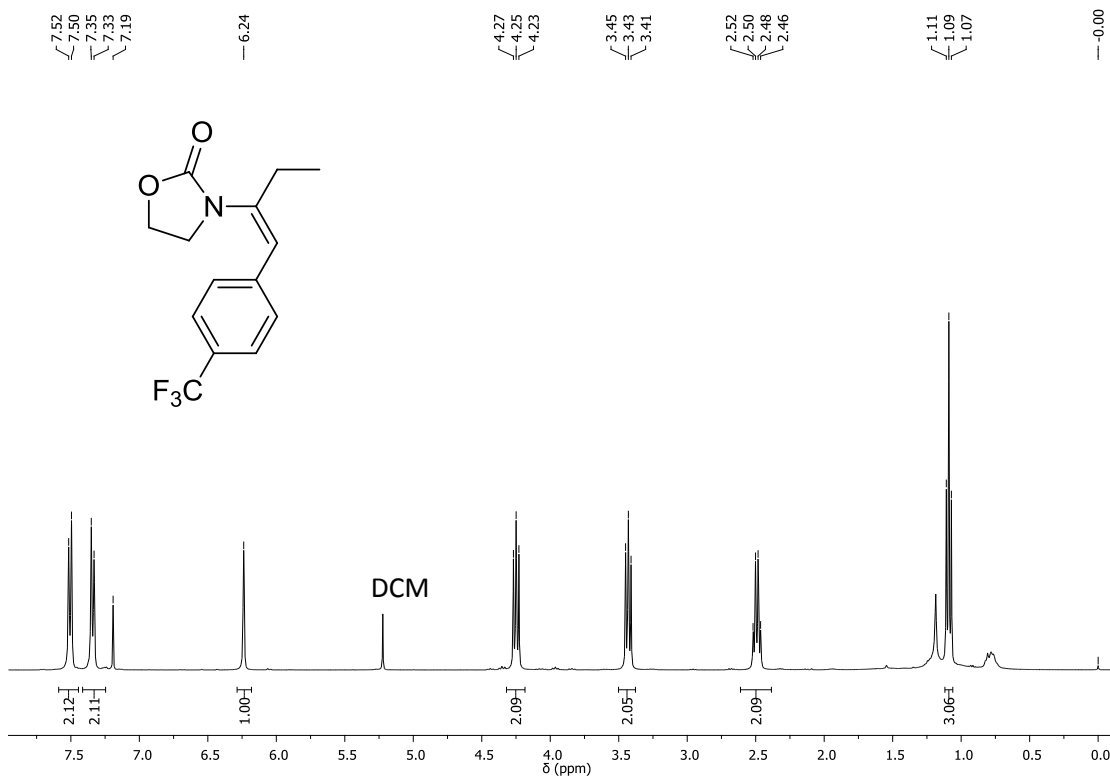
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **133**.



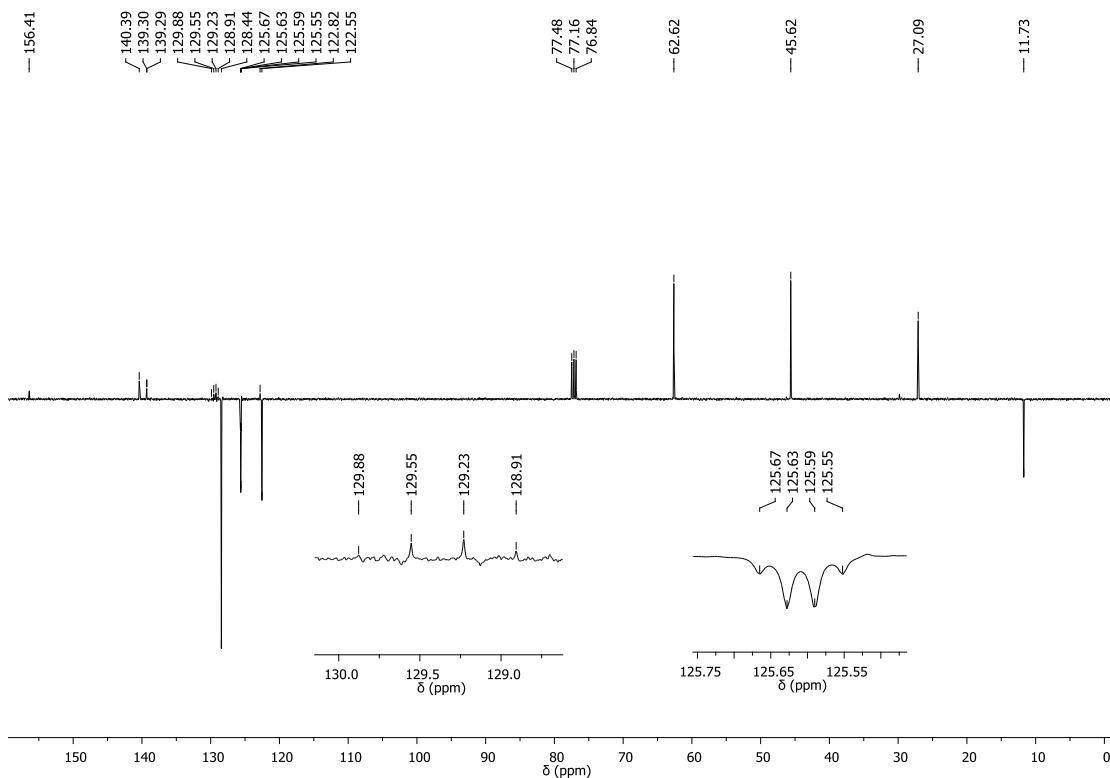
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **133**.



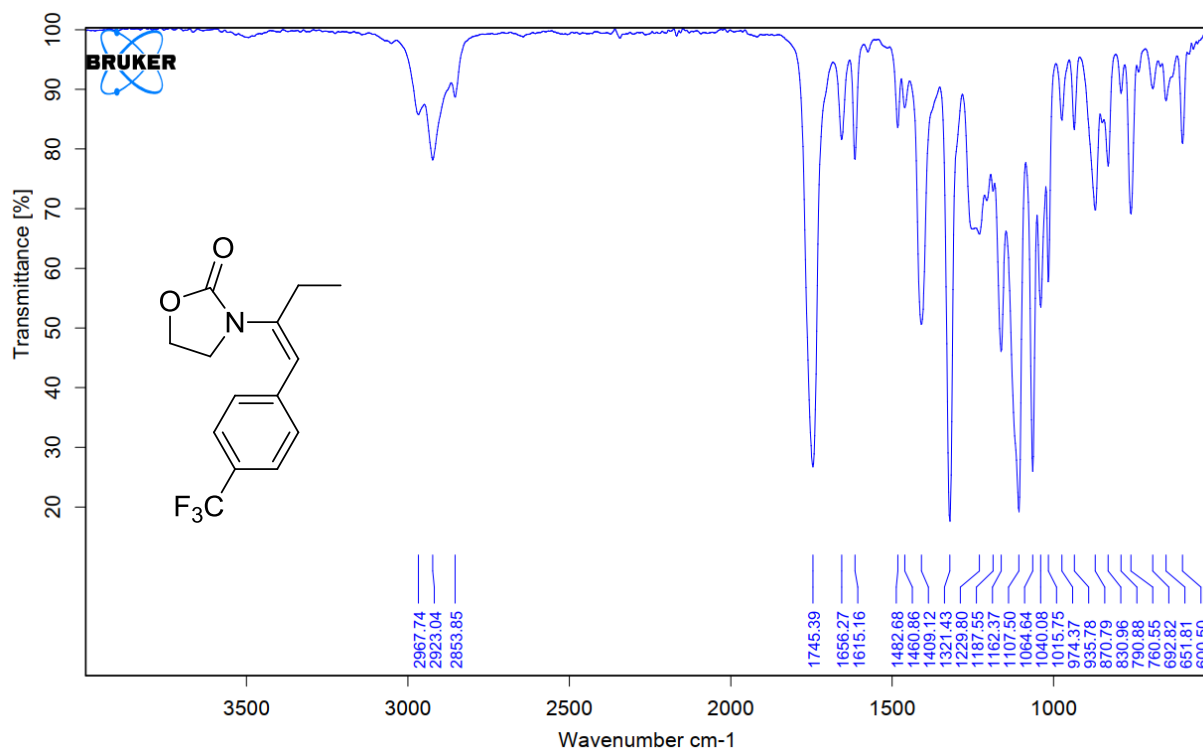
Espectro de infravermelho do composto **133**.



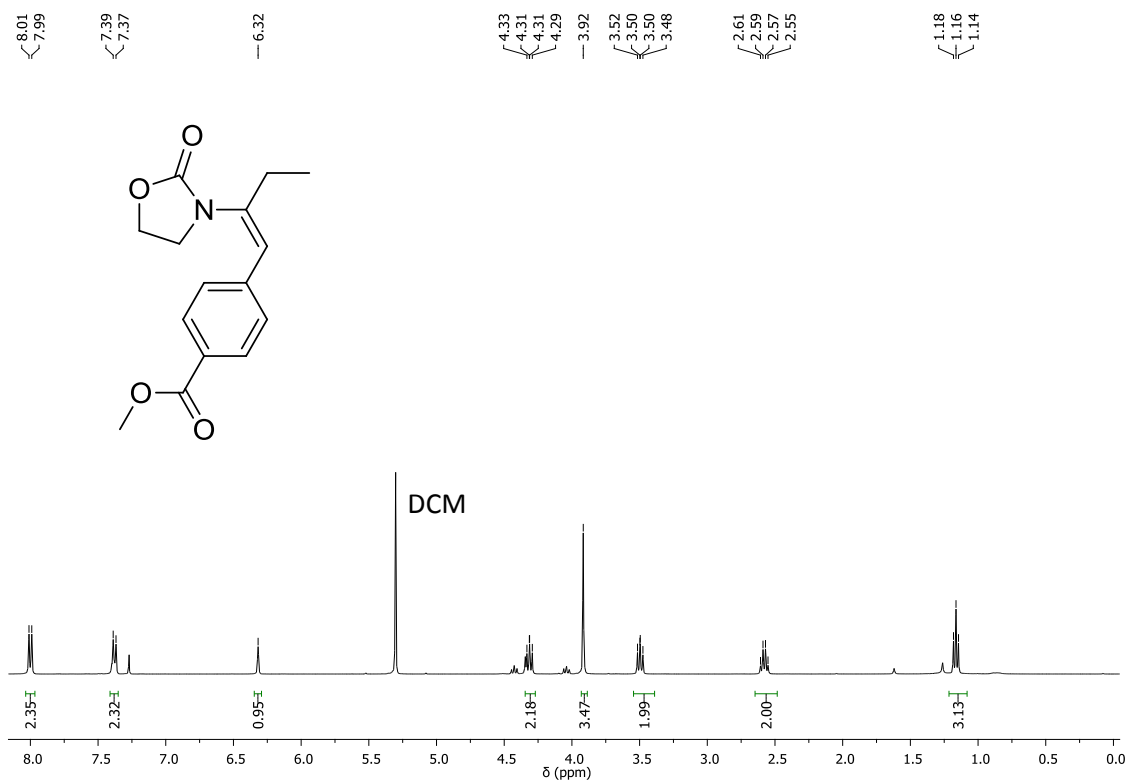
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **134**.



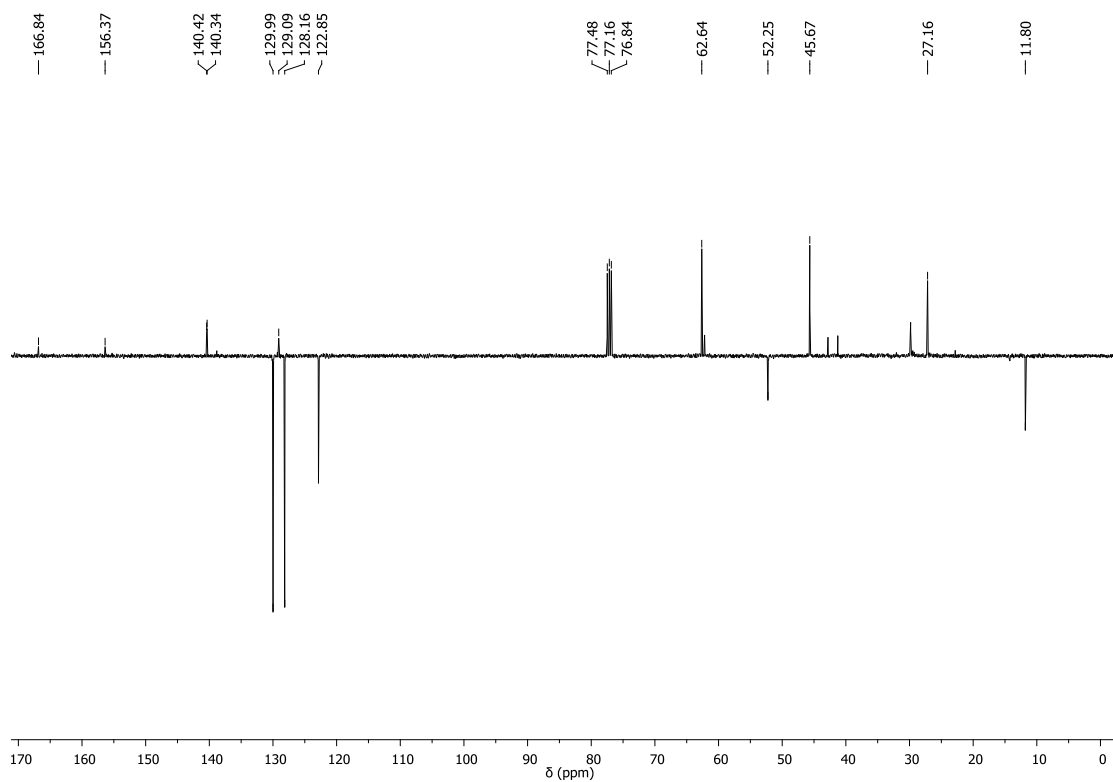
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **134**.



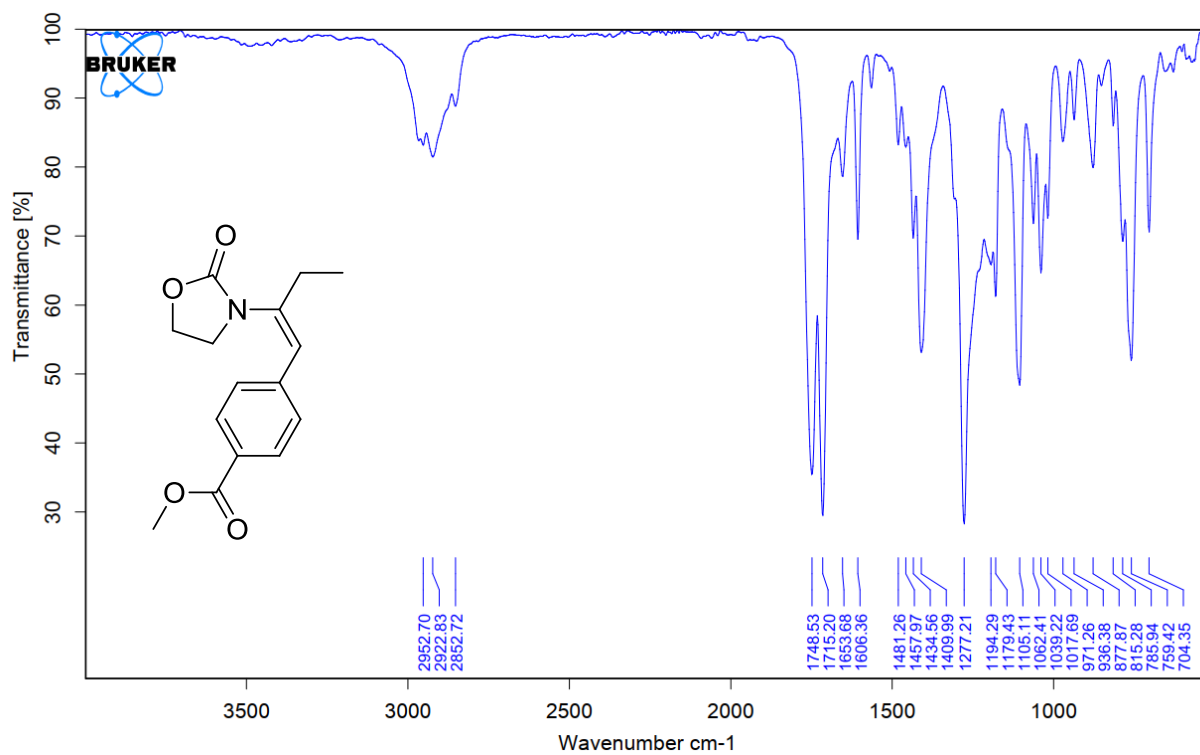
Espectro de infravermelho do composto **134**.



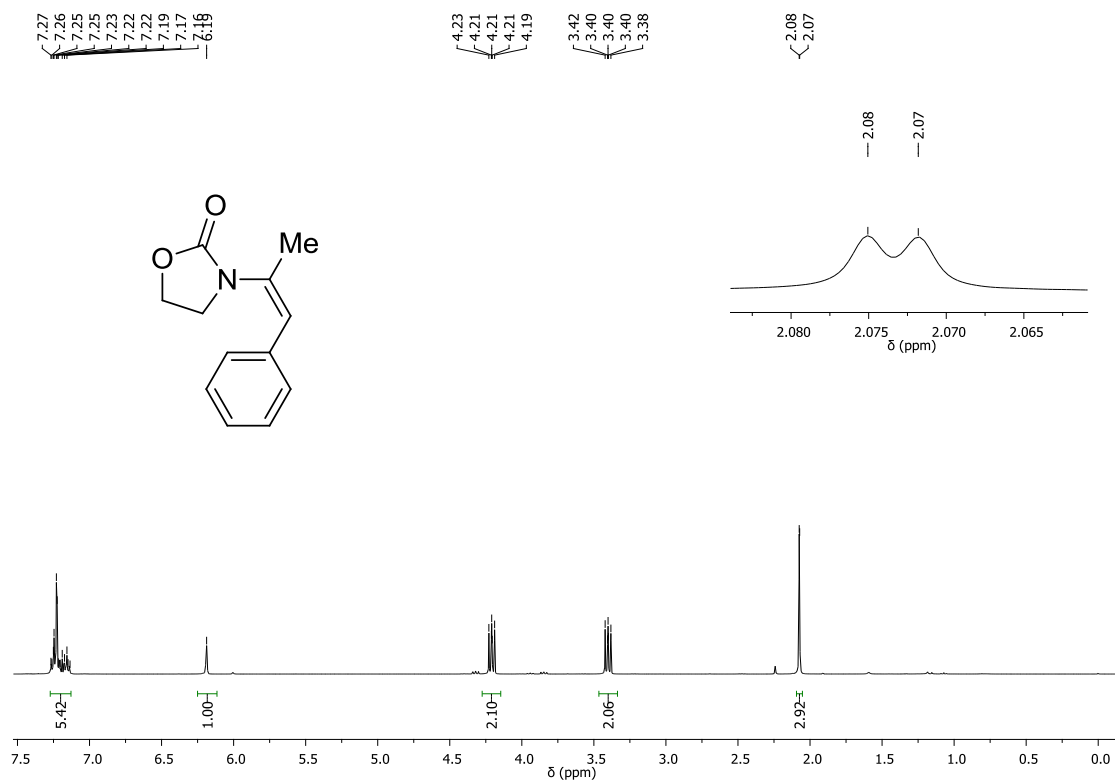
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **135**.



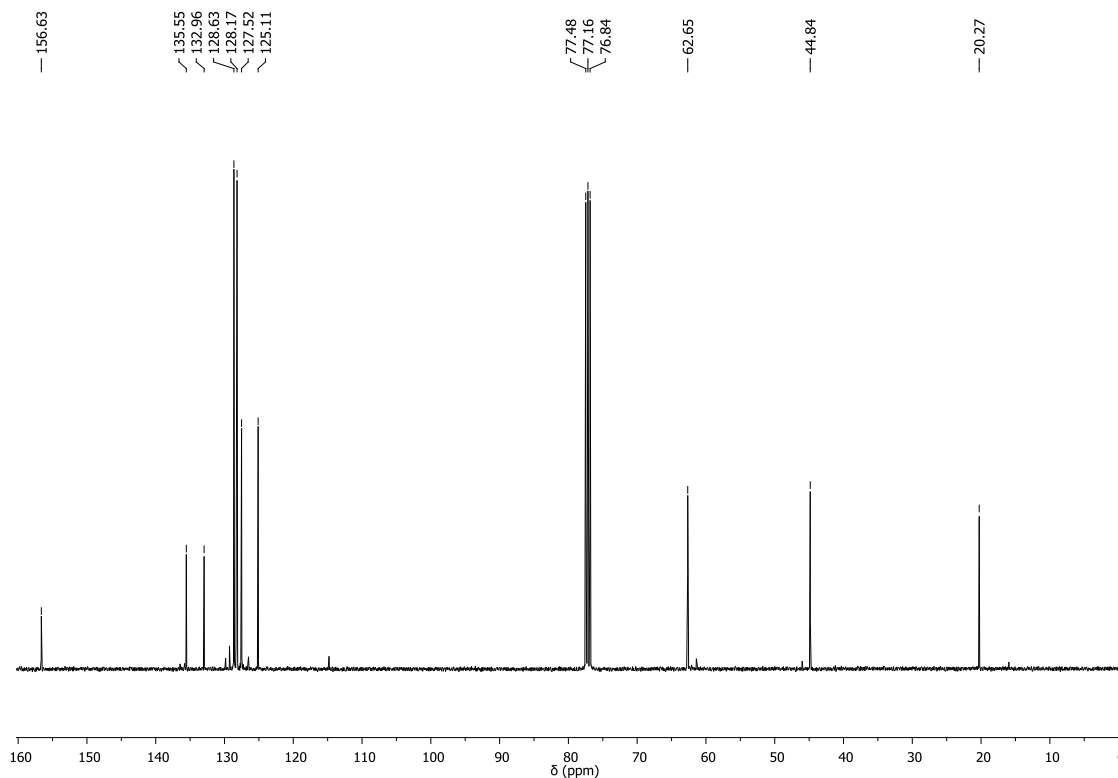
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **135**.



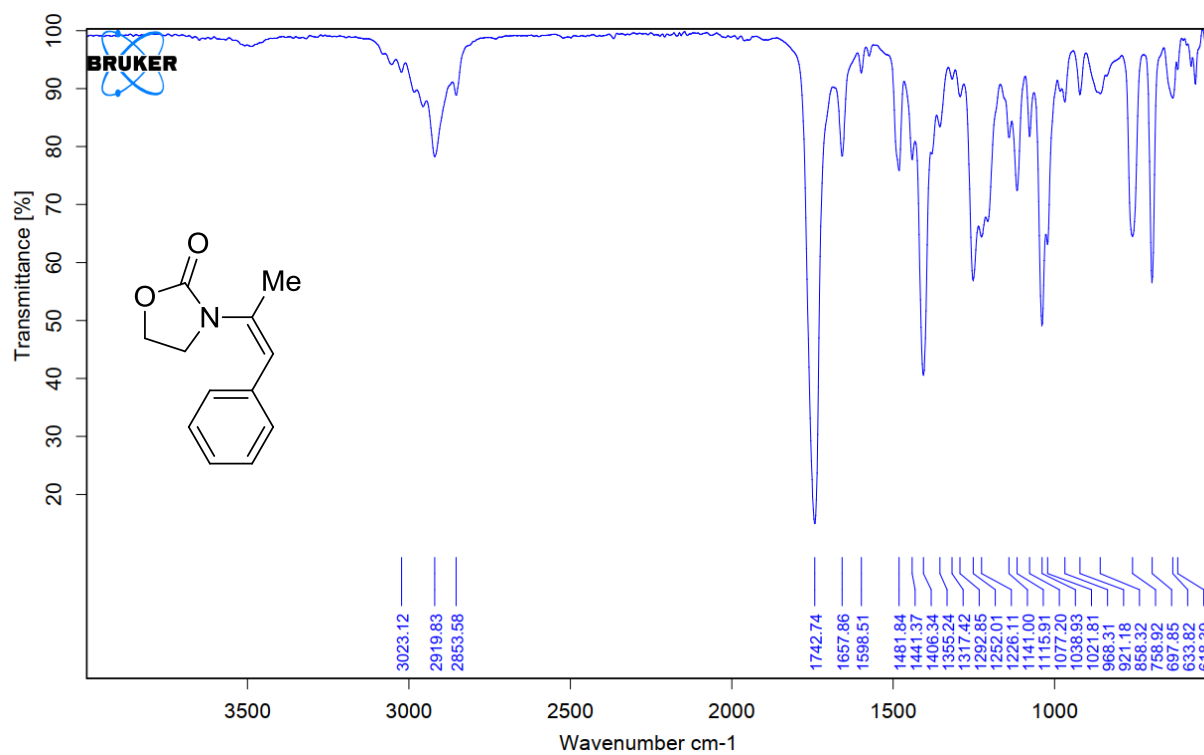
Espectro de infravermelho do composto **135**.



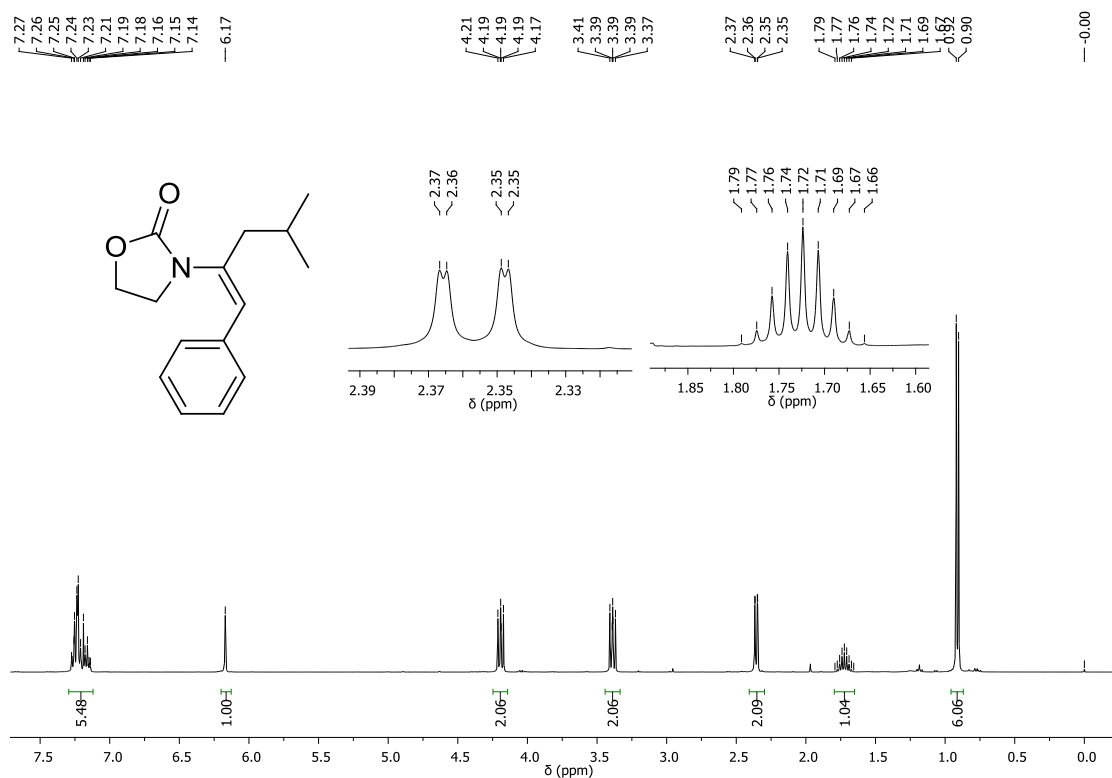
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **136**.



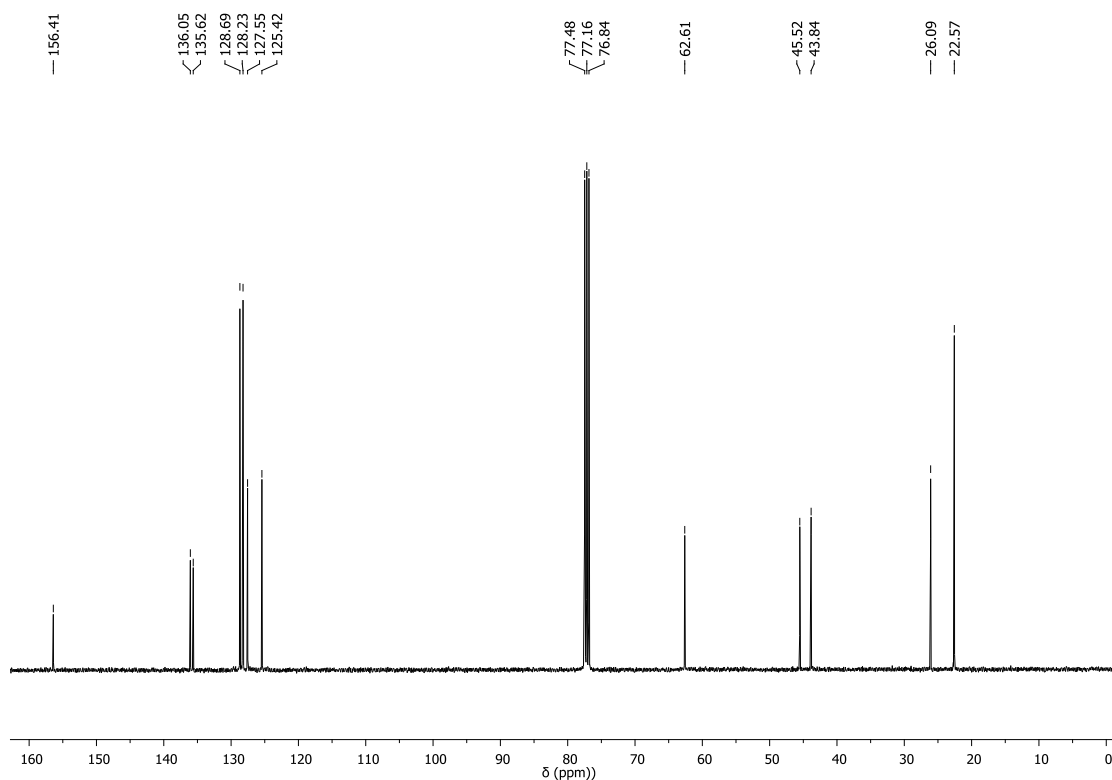
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **136**.



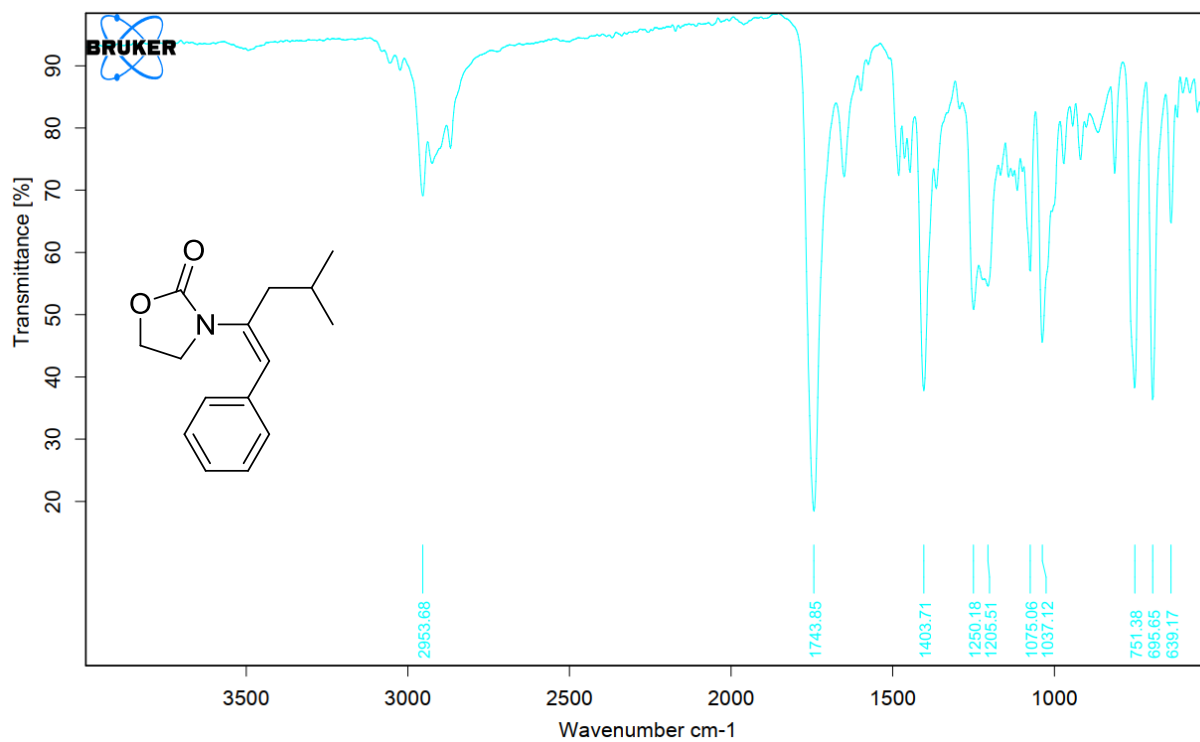
Espectro de infravermelho do composto **136**.



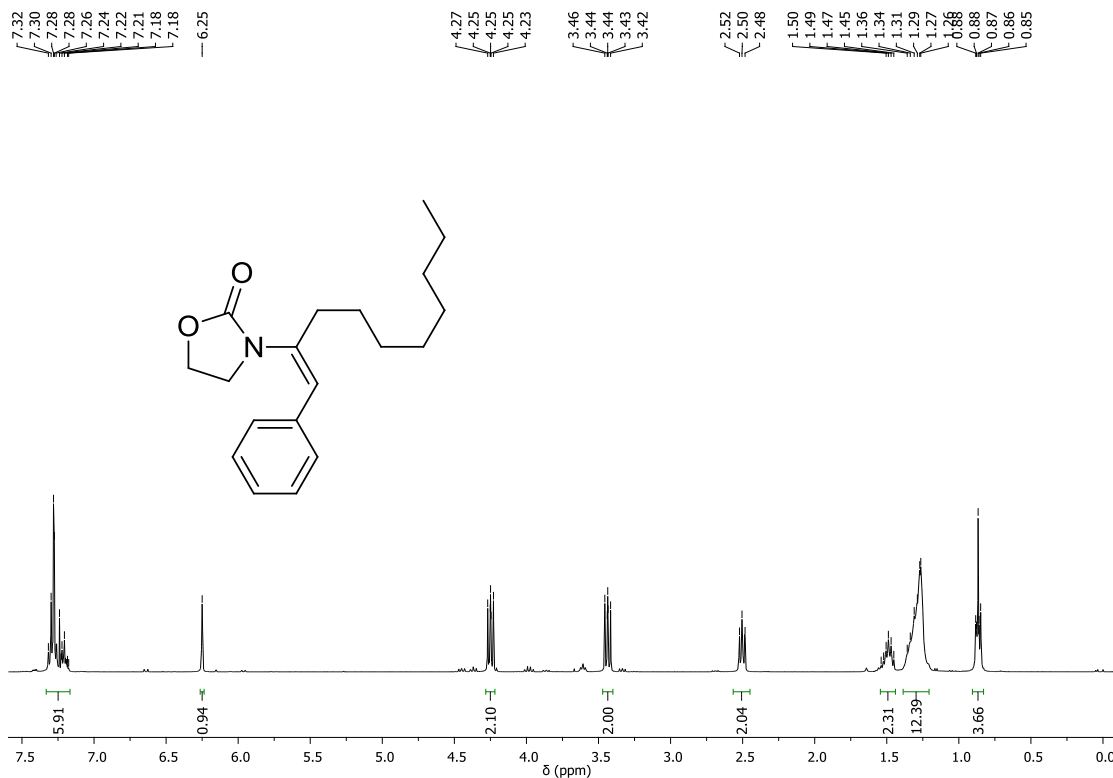
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **144**.



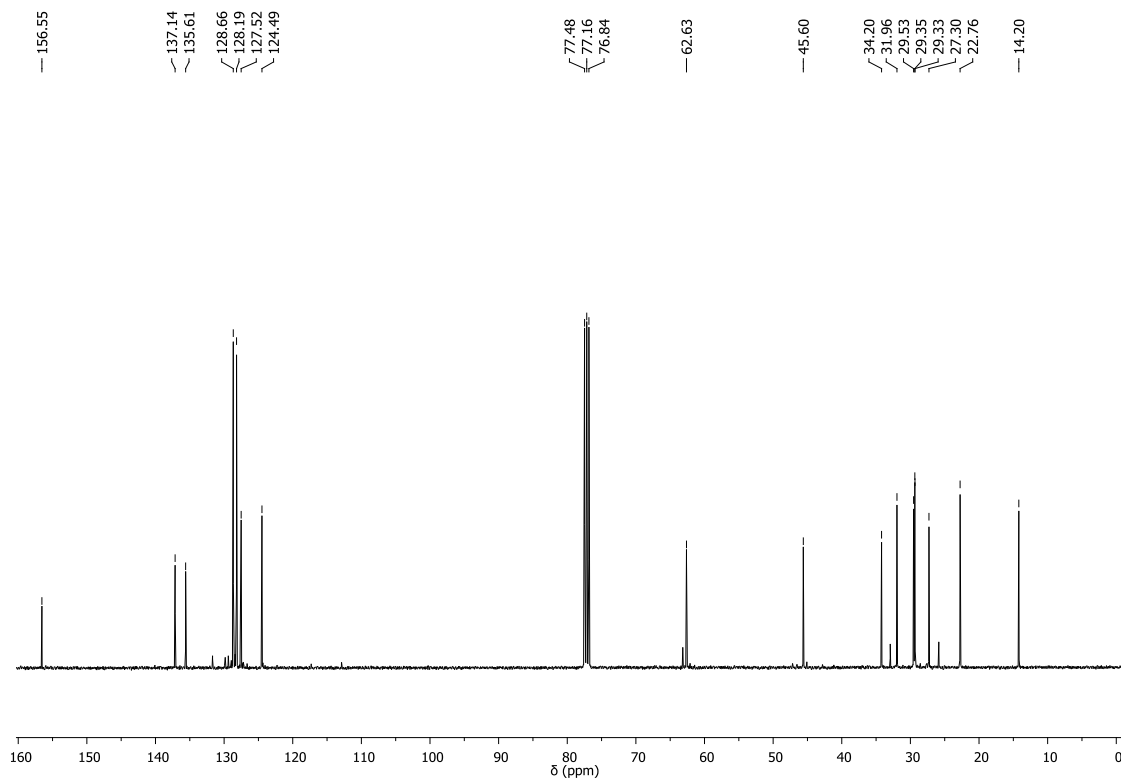
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **144**.



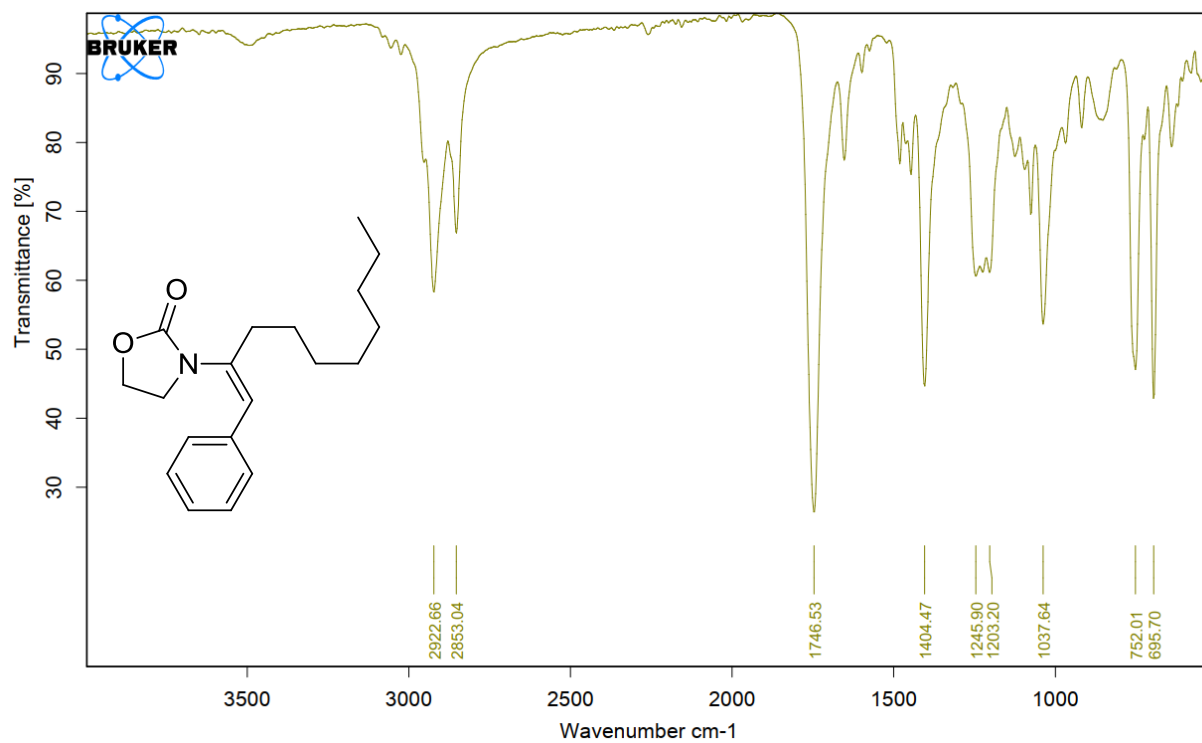
Espectro de infravermelho do composto **144**.



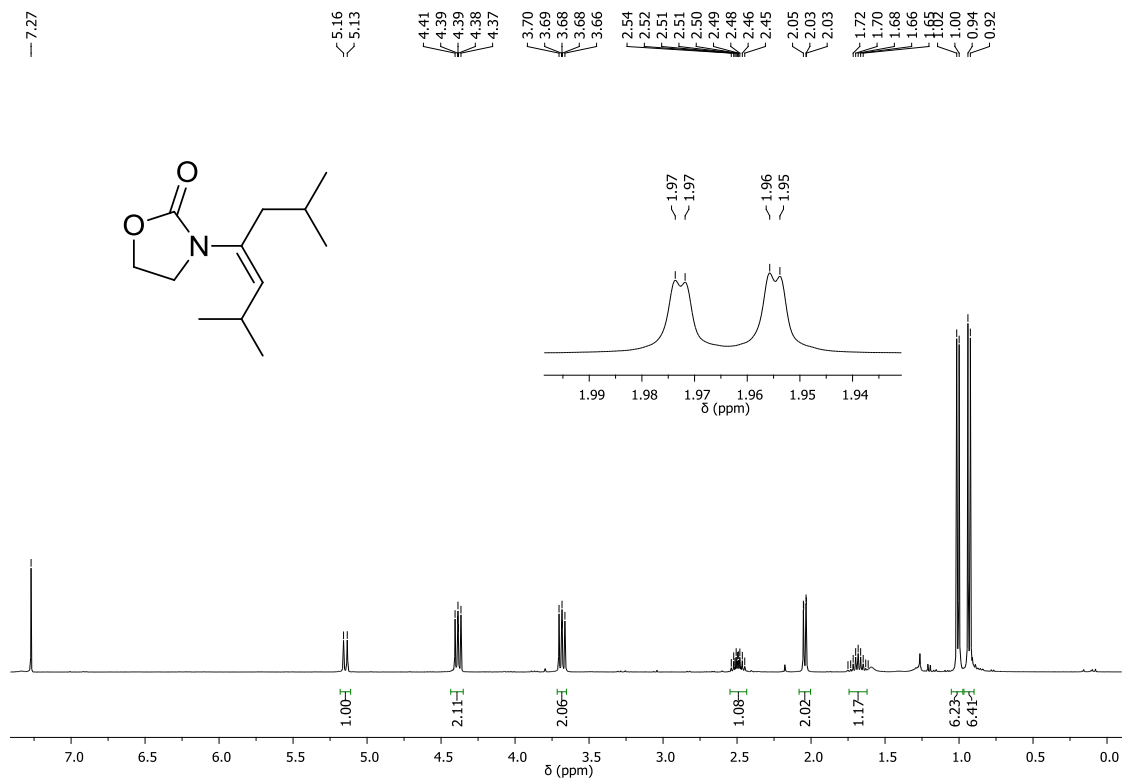
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **145**.



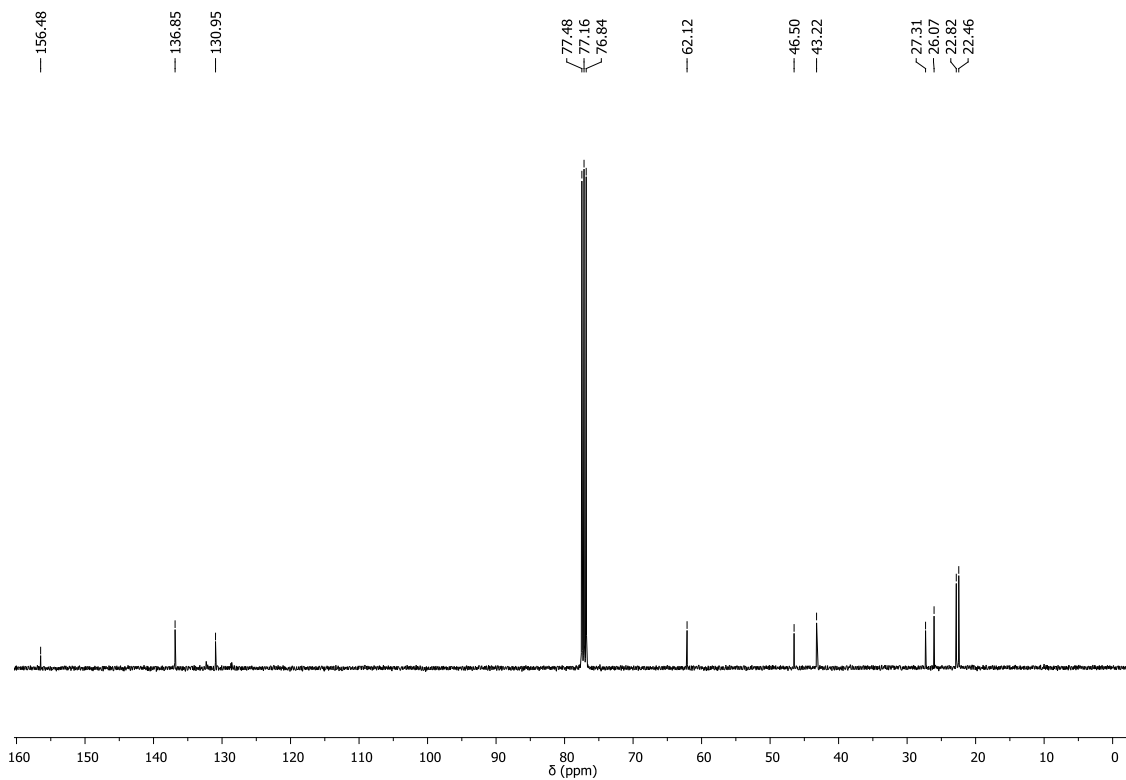
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **145**.



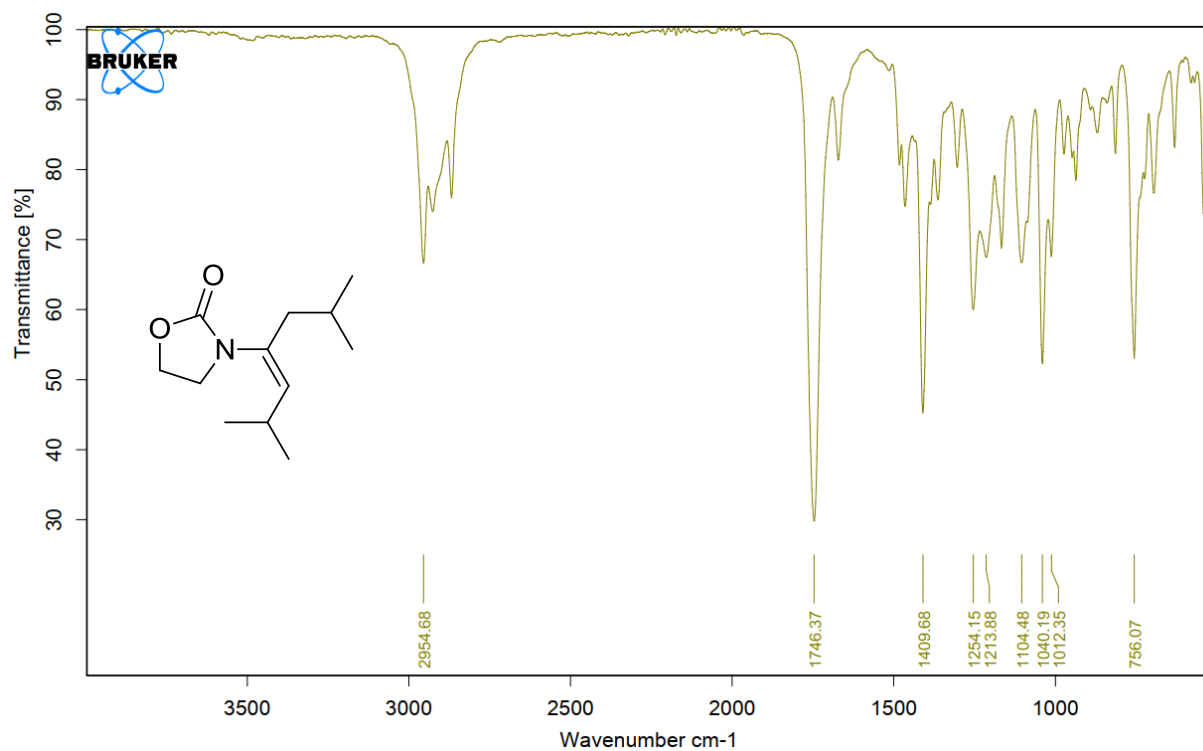
Espectro de infravermelho do composto **145**.



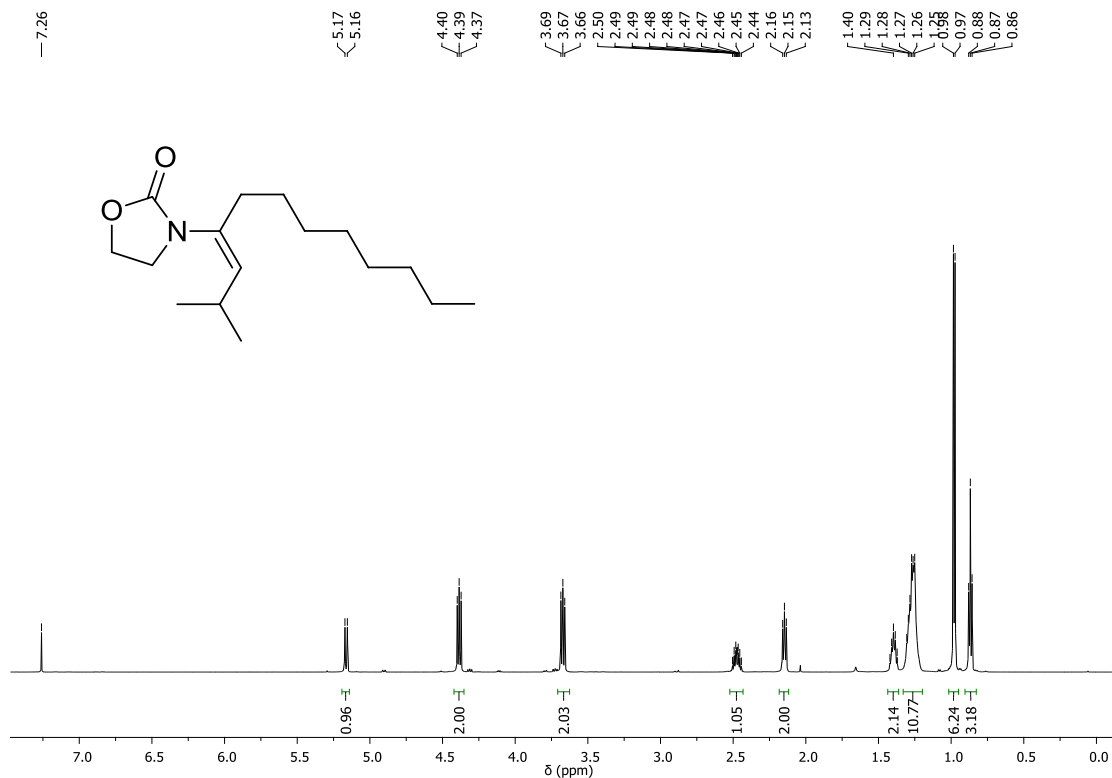
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **146**.



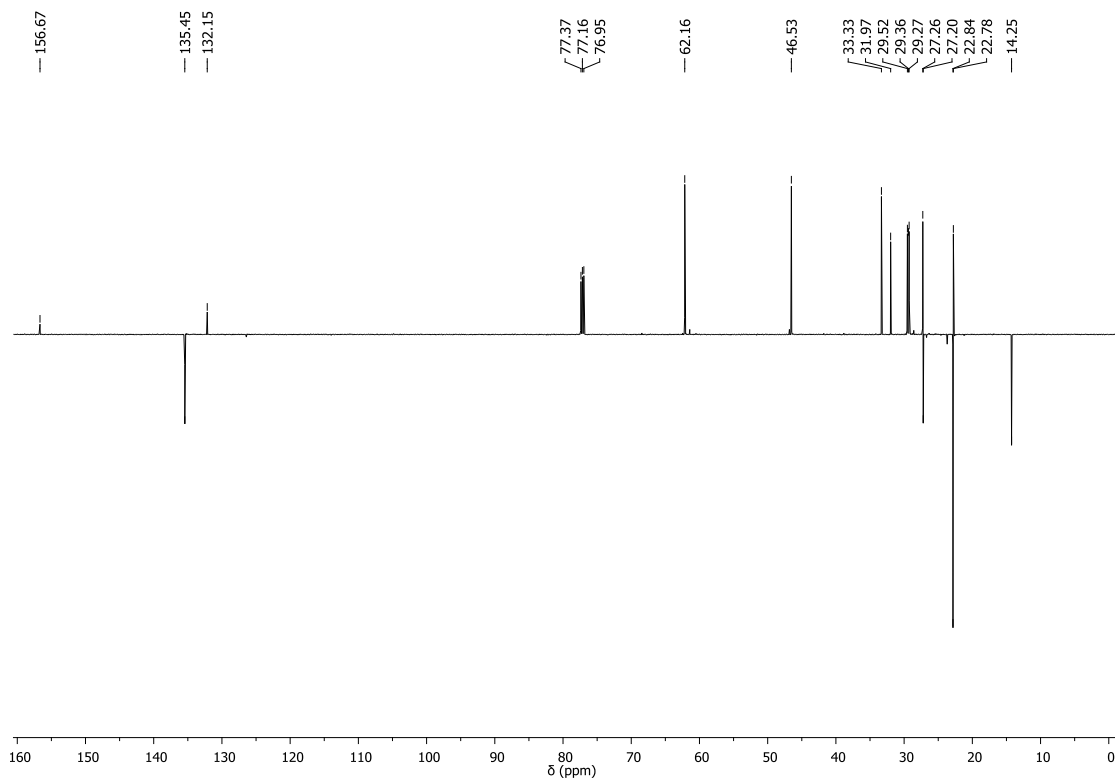
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **146**.



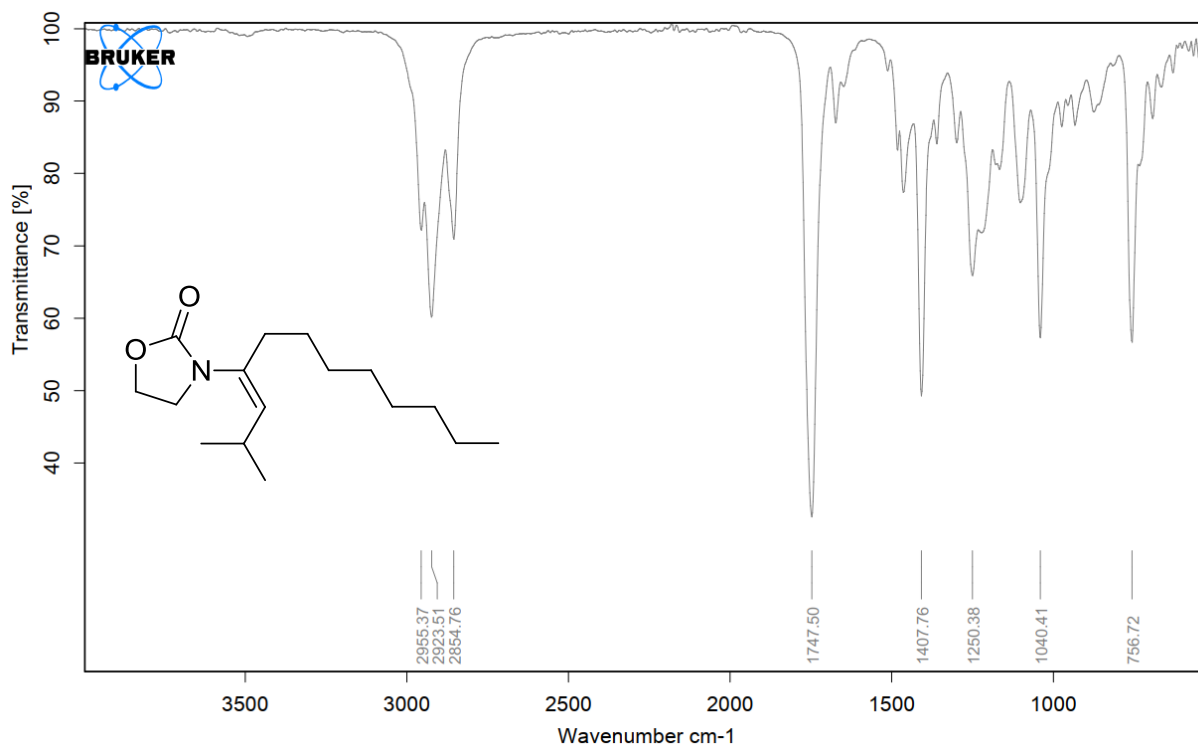
Espectro de infravermelho do composto **146**.



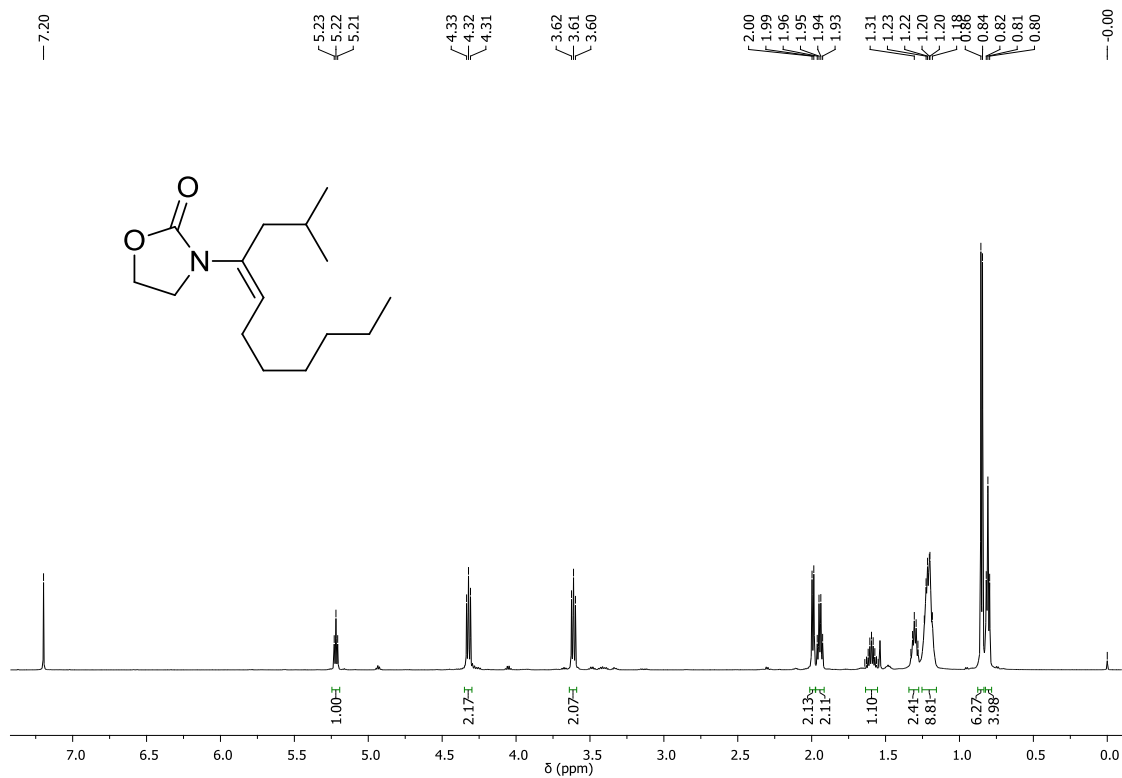
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **147**.



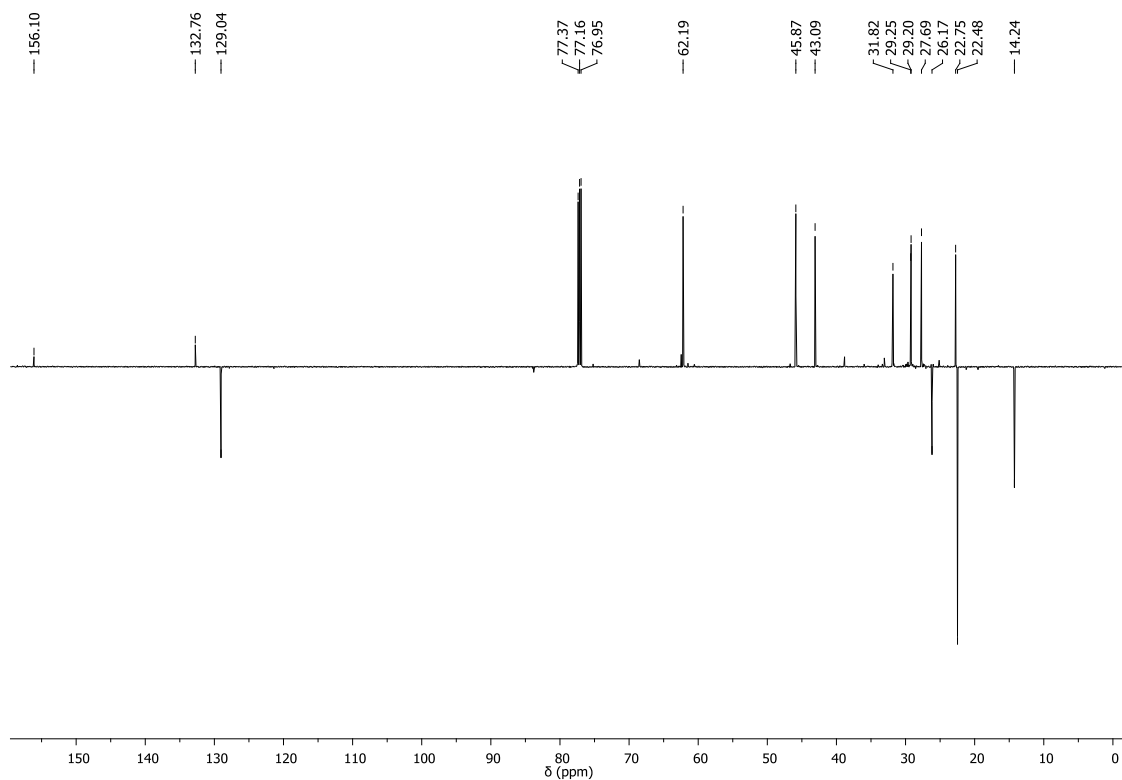
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **147**.



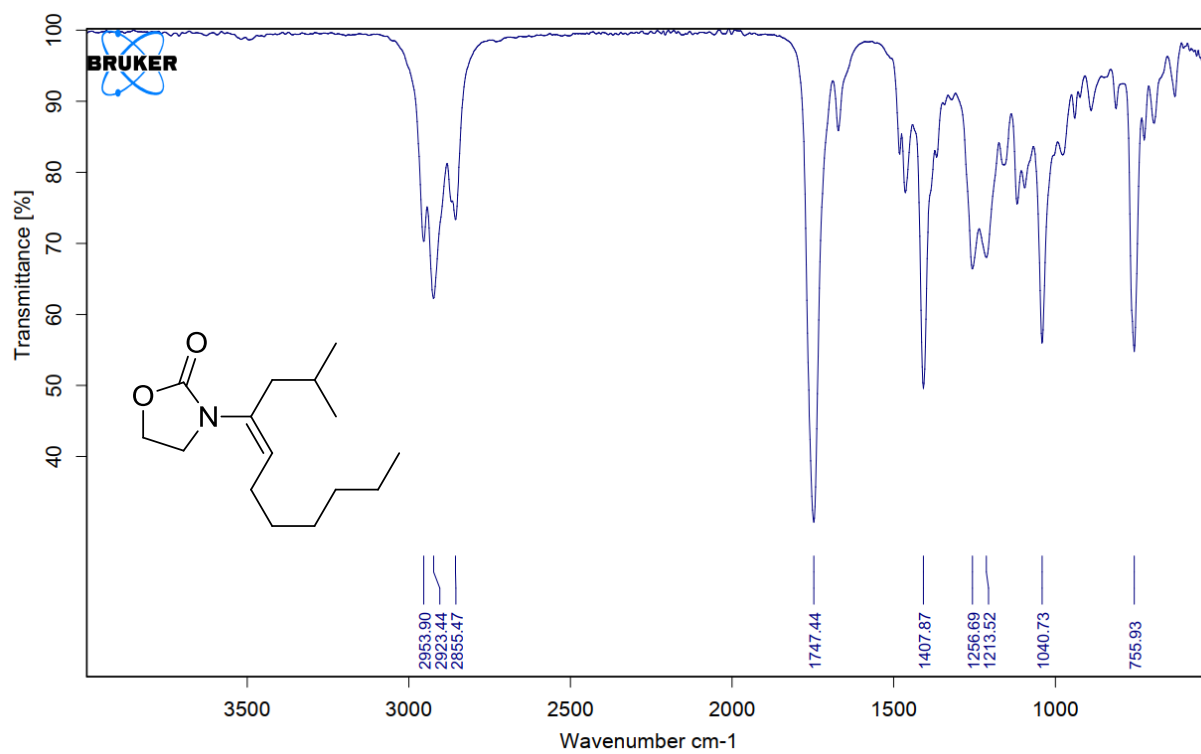
Espectro de infravermelho do composto **147**.



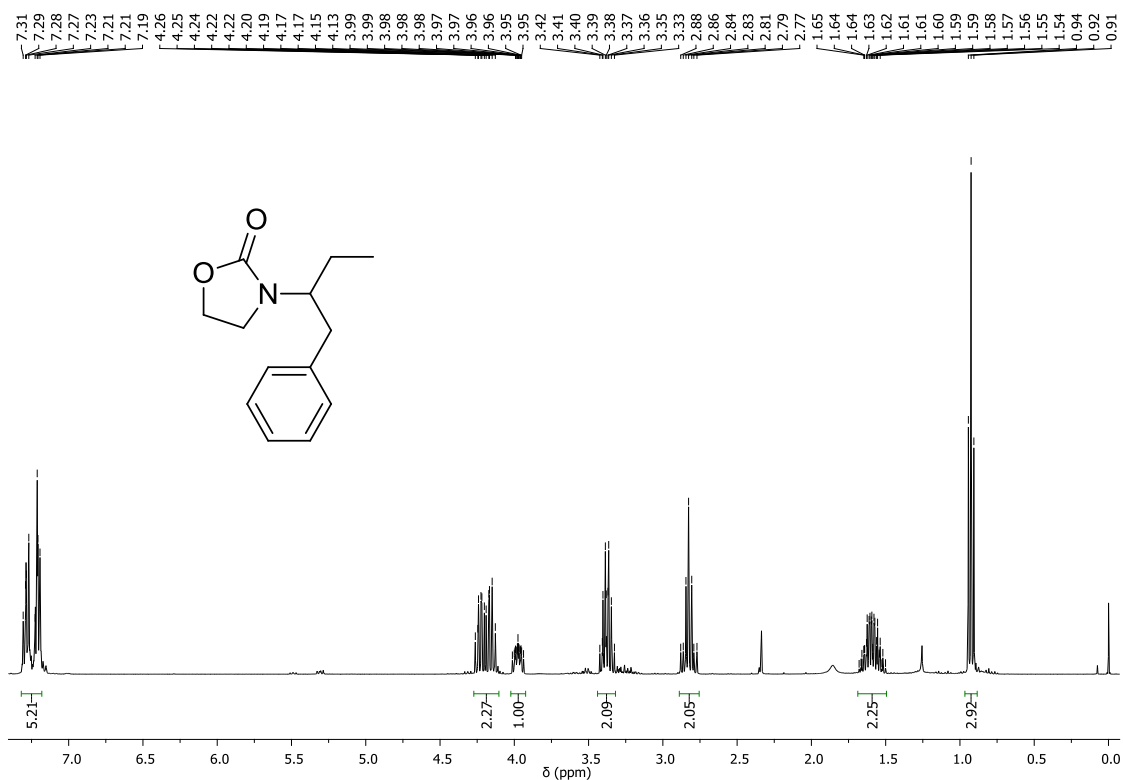
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **148**.



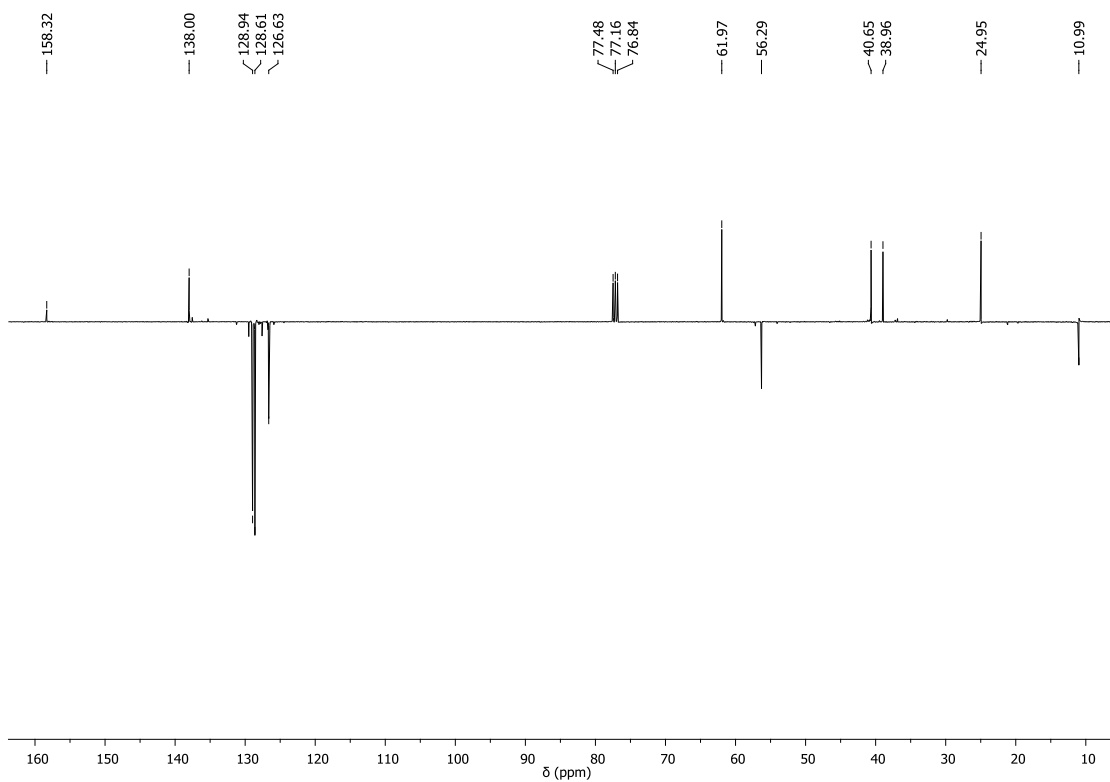
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **148**.



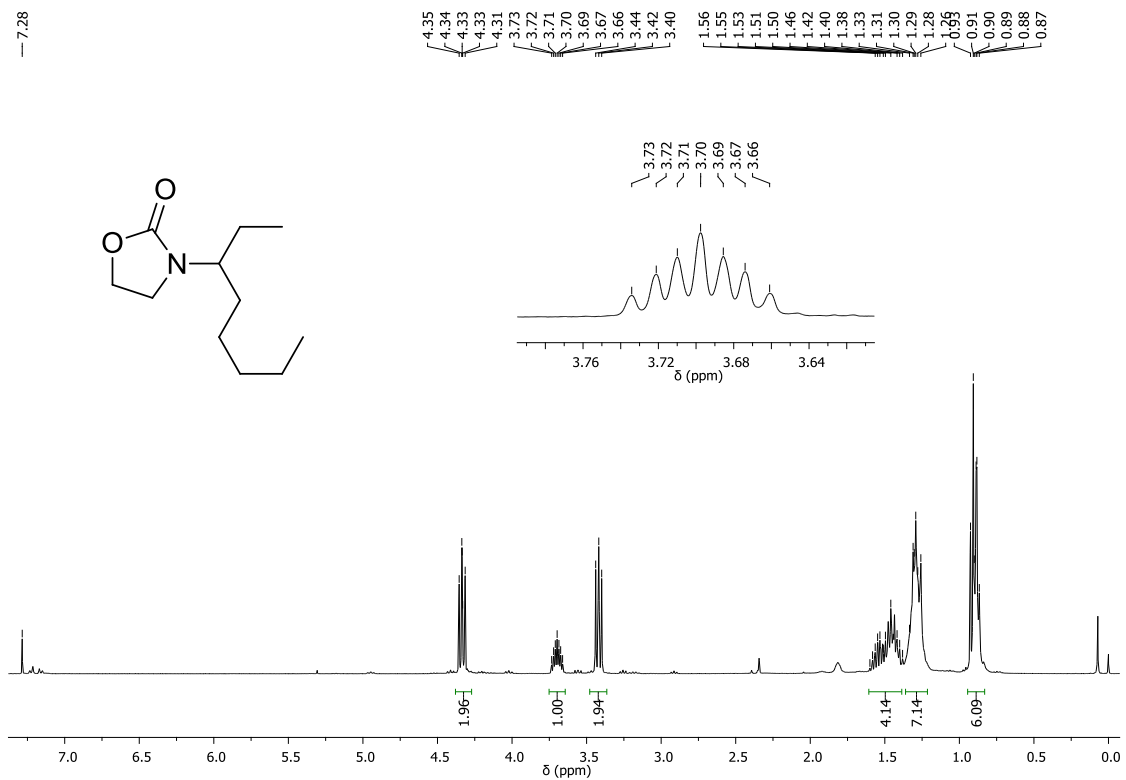
Espectro de infravermelho do composto **148**.



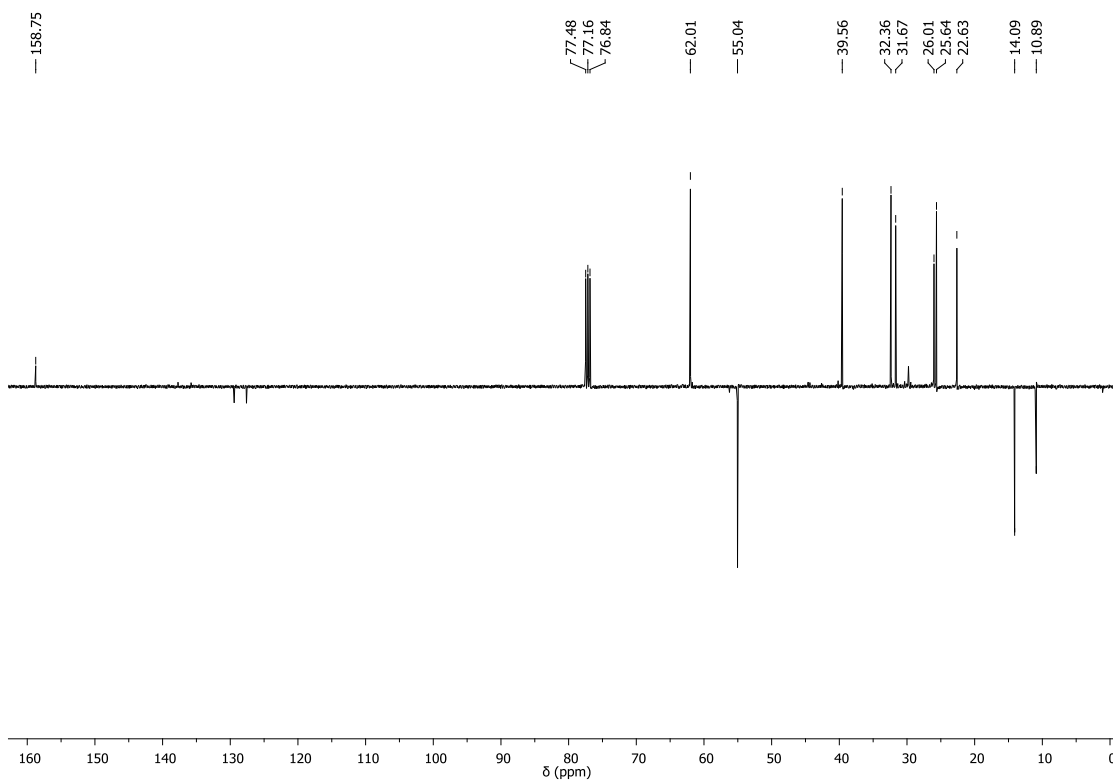
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **149**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **149**.



Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **150**.



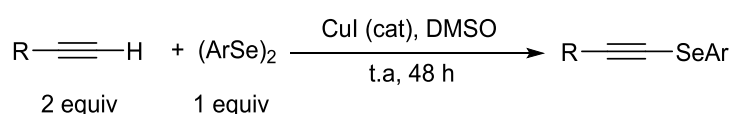
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **150**.

Capítulo 2: Síntese de Selenoésteres α -arilados

2.1 Procedimento geral para a síntese dos materiais de partida

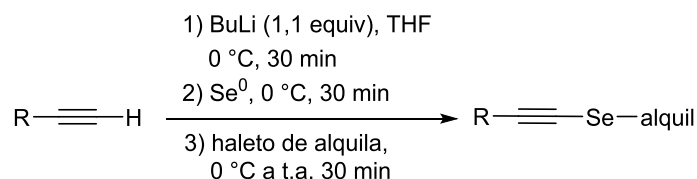
Os selenoacetilenos foram sintetizados através de duas metodologias. Selenoalcinos **283**, **288**, **256**, **268**, **272**, **257** e **281** são compostos conhecidos na literatura.¹⁷⁷ Os compostos inéditos foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C , IV e EMAR.

Método A baseia-se no uso de disselenetos e alcinos terminais, através do uso catalítico de CuI.¹²⁸



Em um balão de 25 mL, foram adicionados disseleneto (1 mmol), alcino (2 mmol), 8 mL de DMSO e CuI (0,1 mmol). O frasco de reação deve permanecer aberto. A solução permaneceu agitando por 48h a temperatura ambiente. Após esse período, o tratamento foi realizado utilizando NH_4Cl (solução saturada) e acetato de etila. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, em sílica flash, usando hexano como eluente.

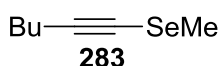
Método B baseia-se no uso de alcinos terminais, $n\text{-BuLi}$, selênio elementar e haletos de alquila.



Em um balão bitubulado, sistema seco e atm inerte, foram adicionados 8 mL de THF e o alcino terminal (2 mmol). A solução foi resfriada a 0°C e $n\text{-BuLi}$ (1,1 equiv, 2,2 mmol) foi adicionado. A reação permaneceu agitando por 40

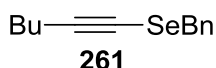
¹⁷⁷ **283**: Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimadzu, H.; Niihata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869. **288**: Kadikova, R. N.; Ramazanov, I. R.; Vyatkin, A. V.; Dzhemilev, U. M. *Synthesis* **2017**, *49*, 4523. **256** ver referência 2. **268**: Huang, X.; Sun, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6561. **272**: Dabdoub, M. J.; Cassol, T. M. Barbosa, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 831. **257**: Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Reckziegel, A.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8041. **281**: Lopes, E. F.; Dalberto, B.; Perin, G.; Alves, D.; Barcellos, T. Lenardão, E. J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13760.

minutos a 0 °C. Após isso, Se elementar (2 mmol, 158 mg) foi adicionado lentamente (em 2-3 porções) e a reação permaneceu agitando por mais 30 minutos a 0° C. Após esse período, o eletrófilo (1,2 equiv., 2,4 mmol) foi adicionado e a reação permaneceu sob agitação por 2 horas. A extração foi realizada utilizando NH₄Cl (solução saturada) e acetato de etila. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, em sílica flash, usando hexano como eluente.



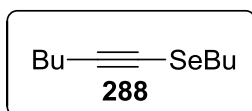
hex-1-in-1-il(metil)seleneto (283)

Seguindo o método B, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e iodometano (0,137 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,197 g; **56%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,50 (quint, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,41 (sext, *J* = 7,0 Hz, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 99,3; 59,1; 30,8; 21,9; 20,0; 13,5; 9,2.

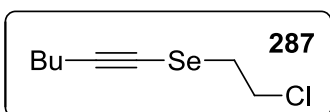


benzil(hex-1-in-1-il)seleneto (261)

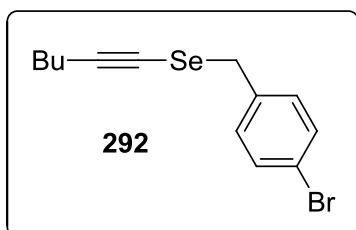
Seguindo o método A, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), disseleneto de benzila (0,341 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,484 g; **96%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,31-7,23 (m, 5H); 3,99 (s, 2H); 2,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,51-1,34 (m, 4H); 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 137,9; 129,0; 128,5; 127,4; 102,5; 59,0; 32,5; 30,9; 22,0; 20,2; 13,7; **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2929, 2970, 1494, 1454, 756, 693, 595, 466, 423. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₃H₁₇Se) apresenta *m/z* 253,0496, encontrado *m/z* 253,0513.

**butil(hex-1-in-1-il)seleneto (288)**

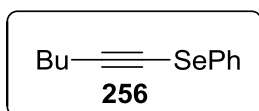
Seguindo o método B, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 1-bromobutano (0,238 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,314 g; **72%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 2,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,77 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,54 – 1,47 (m, 2H); 1,47 – 1,38 (m, 4H); 0,96 – 0,89 (m, 6H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 100,3; 58,2; 32,1; 30,9; 28,6; 22,5; 21,9; 20,1; 13,54; 13,48.

**(2-cloroetil)(hex-1-in-1-il)seleneto (287)**

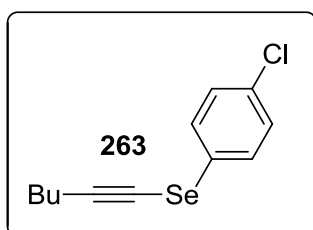
Seguindo o método B, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 1,2-dicloroetano (0,175 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,205 g; **46%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 3,94 – 3,81 (m, 2H); 3,10 – 2,94 (m, 2H); 2,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,58 – 1,34 (m, 4H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 102,0; 56,4; 43,3; 30,9; 29,2; 22,0; 20,2; 13,7. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2956, 2925, 2856, 1463, 1441, 1183, 738, 712, 619, 462, 448. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₈H₁₃ClSeNa) apresenta *m/z* 246,9769, encontrado *m/z* 246,9748.

**(4-bromobenzil)(hex-1-in-1-il)seleneto (292)**

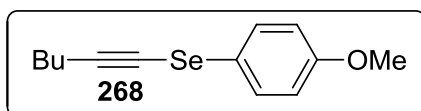
Seguindo o método B, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 1-bromo-4-(bromometil)benzeno (0,6 g, 2,4 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,247 g; **39%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 3,91 (s, 2H); 2,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,50 – 1,43 (m, 2H); 1,36 (qt, *J* = 7,1 Hz, 2H); 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 137,3; 131,7; 130,7; 121,4; 103,1; 58,5; 31,5; 30,9; 22,0; 20,2; 13,7. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2951, 2928, 1485, 1401, 1183, 1069, 1011, 824, 800, 711, 588, 482, 459. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₃H₁₆BrSe) apresenta *m/z* 330,9598, encontrado *m/z* 330,9594.

**hex-1-in-1-il(fenil)seleneto (256)**

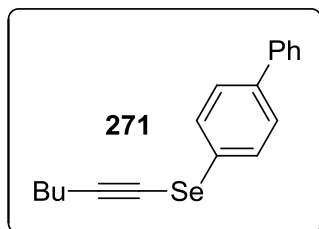
Seguindo o método A, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), disseleneto de fenila (0,314 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,405 g; **85%**) como um óleo amarelo. **¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,54 – 7,49 (m, 2H); 7,33 – 7,27 (m, 2H); 7,25 – 7,20 (m, 1H); 2,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,62 – 1,54 (m, 2H); 1,46 (sext, *J* = 7,0 Hz, 2H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 129,35; 129,33; 128,6; 126,7; 104,7; 57,3; 30,8; 22,0; 20,2; 13,6.

**(4-clorofenil)(hex-1-in-1-il)seleneto (263)**

Seguindo o método A, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4-clorofenil)disseleneto (0,382 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,457 g; **84%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 2,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,60-1,53 (m, 2H); 1,47-1,39 (m, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 132,9; 130,1; 129,5; 127,7; 105,3; 57,1; 30,8; 22,1; 20,4; 13,7. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2956, 2929, 2870, 1473, 1388, 1089, 1064, 1009, 808, 489, 465, 429. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₂H₁₃ClSeNa) apresenta *m/z* 294,9769, encontrado *m/z* 294,9797.

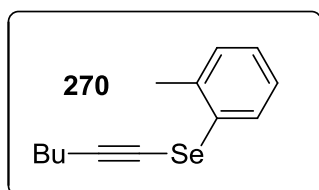
**hex-1-in-1-il(4-metoxifenil)seleneto (268)**

Seguindo o método A, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4-metoxifenil)disseleneto (0,374 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,491 g; **92%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 7,37 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,46 (quint, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,35 (sext, *J* = 7,2 Hz, 2H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 159,1; 131,2; 118,7; 115,1; 103,1; 58,4; 55,3; 30,7; 21,9; 20,2; 13,5.



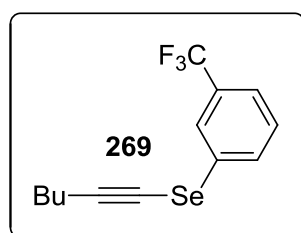
[1,1'-bifenil]-4-yl(hex-1-yn-1-yl)seleneto (271)

Seguindo o método A, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), 1,2-di([1,1'-bifenil]-4-yl)disseleneto (0,466 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,502 g; **80%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,64 – 7,58 (m, 4H); 7,57 – 7,53 (m, 2H); 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,39 – 7,35 (m, 1H); 2,50 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,66 – 1,58 (m, 2H); 1,50 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H); 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 140,5; 140,0; 129,2; 129,0; 128,5; 128,2; 127,6; 127,1; 104,9; 57,5; 30,9; 22,1; 20,4; 13,7. **IV** (ν_{\max} , cm⁻¹): 2955, 2928, 2869, 1477, 1393, 1072, 1004, 824, 755, 694, 465. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₈H₁₉Se) apresenta *m/z* 315,0653, encontrado *m/z* 315,0627.



hex-1-yn-1-yl(o-toluidyl)seleneto (270)

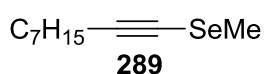
Seguindo o método A, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), 1,2-di-*o*-toluidisseleneto (0,340 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,448 g; **89%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,78 – 7,72 (m, 1H); 7,21 – 7,10 (m, 3H); 2,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,68 – 1,43 (m, 4H); 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 136,3; 130,1; 128,9; 127,7; 127,2; 126,9; 105,0; 57,4; 30,9; 22,1; 20,9; 20,4; 13,7. **IV** (ν_{\max} , cm⁻¹): 2956, 2929, 2870, 1591, 1570, 1464, 1032, 741, 656, 448, 416. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₃H₁₆SeNa) apresenta *m/z* 275,0315, encontrado *m/z* 275,0345.



hex-1-yn-1-yl(3-(trifluorometil)fenil)seleneto (269)

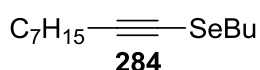
Seguindo o método A, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), 1,2-bis(3-(trifluorometil)fenil)disseleneto (0,450 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,587 g; **92%**)

como um óleo amarelo. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,80 (s, 1H); 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 2,49 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,68 – 1,40 (m, 4H); 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3)** δ 131,7 (q, $J = 32,5$ Hz); 131,4; 130,1; 129,5; 125,0 (q, $J = 3,9$ Hz); 123,8 (q, $J = 272,7$ Hz); 123,4 (q, $J = 3,8$ Hz); 106,3; 56,3; 30,6; 21,9; 20,2; 13,5. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2960, 2922, 2870, 2190, 1599, 1430, 1319, 1125, 790, 470, 450, 441. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{SeNa}$) apresenta m/z 329,0032, encontrado m/z 329,0048.



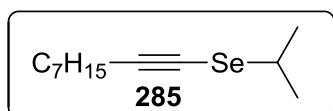
metil(non-1-in-1-il)seleneto (289)

Segundo o método B, a reação foi realizada com non-1-ino (0,33 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e iodometano (0,137 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (usando hexano), forneceu o composto (0,317 g; **73%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 2,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,59 – 1,46 (m, 2H); 1,41 – 1,22 (m, 8H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 99,6; 59,3; 31,8; 28,9; 22,7; 20,5; 14,2; 9,4. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2926, 2854, 1459, 1427, 1269, 915, 723, 486. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{SeNa}$) apresenta m/z 241,0471, encontrado m/z 241,0471.



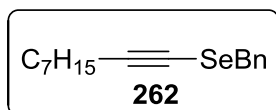
butil(non-1-in-1-il)seleneto (284)

Segundo o método B, a reação foi realizada com non-1-ino (0,33 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 1-bromobutano (0,26 mL, 2,4 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (usando hexano), forneceu o composto (0,343 g; **66%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 2,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,84 – 1,73 (m, 2H); 1,56 – 1,34 (m, 6H); 1,34 – 1,24 (m, 6H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 100,5; 58,3; 32,3; 31,9; 29,0; 28,92; 28,91; 28,7; 22,7; 22,6; 20,5; 14,2; 13,6. **IV** (ν_{max} , cm^{-1}): 2956, 2925, 2855, 1461, 1378, 1257, 1200, 723, 479, 430. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{SeNa}$) apresenta m/z 283,0941, encontrado m/z 283,0919.

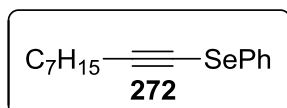
**isopropil(non-1-in-1-il)seleneto (285)**

Seguindo o método B, a reação foi realizada com non-1-ino (0,33 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 2-bromopropano (0,225 mL, 2,4 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (usando hexano), forneceu o composto (0,392 g; **80%**) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,32 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H); 2,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,56 – 1,50 (m, 2H); 1,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 1,35 – 1,23 (m, 6H); 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 102,5; 58,1; 34,6; 31,9; 29,0; 28,92; 28,9; 24,1; 22,7; 20,6; 14,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2923, 2854, 1461, 1214, 1154, 1031, 724, 424. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₂H₂₃Se) apresenta *m/z* 247,0965, encontrado *m/z* 247,0962.

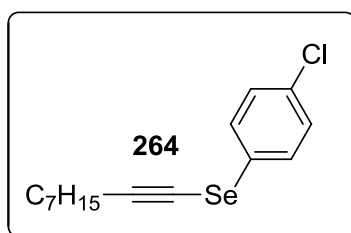
**benzil(non-1-in-1-il)seleneto (262)**

Seguindo o método A, a reação foi realizada com non-1-ino (0,33 mL, 2 mmol), dibenzil disseleneto (0,341 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,50 g; **85%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 7,33 – 7,21 (m, 5H); 3,99 (s, 2H); 2,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,48 (qt, *J* = 7,7 Hz, 2H); 1,35 – 1,27 (m, 8H); 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 138,0; 129,0; 128,6; 127,4; 102,6; 59,0; 32,5; 31,9; 28,94; 28,92; 28,88; 22,8; 20,6; 14,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2925, 2854, 1494, 1454, 1179, 756, 693, 595, 441, 422. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₆H₂₃Se) apresenta *m/z* 295,0966, encontrado *m/z* 295,0942.

**non-1-in-1-il(fenil)seleneto (272)**

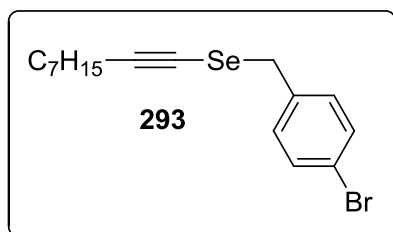
Seguindo o método A, a reação foi realizada com non-1-ino (0,33 mL, 2 mmol), disseleneto de difenila (0,314 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,342 g; **61%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 7,54 – 7,48 (m, 2H); 7,31 – 7,26 (m, 2H); 7,25 – 7,19 (m, 1H); 2,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,59 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,46 – 1,39 (m, 2H); 1,36 – 1,24 (m, 6H); 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ

129,4; 129,3; 128,5; 126,6; 104,7; 57,4; 31,7; 28,83; 28,77; 28,7; 22,6; 20,5; 14,1.



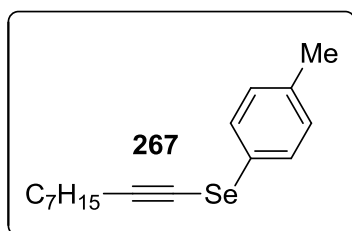
(4-clorofenil)(non-1-in-1-il)seleneto (264)

Seguindo o método A, a reação foi realizada com non-1-ino (0,33 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4-clorofenil)disseleneto (0,382 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,54 g; **86%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 2,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,58 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,44-1,38 (m, 2H); 1,33-1,26 (m, 6H); 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 132,9; 130,0; 129,5; 127,8; 105,4; 57,1; 31,9; 29,0; 28,9; 28,8; 22,7; 20,7; 14,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2925, 2854, 1473, 1089, 1009, 808, 486, 430. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀ClSe) apresenta *m/z* 315,0417, encontrado *m/z* 315,0416.

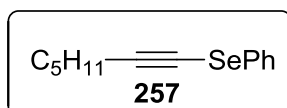


(4-bromobenzil)(non-1-in-1-il)seleneto (293)

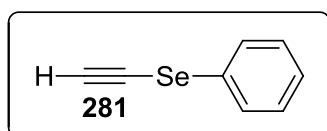
Seguindo o método B, a reação foi realizada com non-1-ino (0,33 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) 1-bromo-4-(bromometil)benzeno (0,6 g, 2,4 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (usando hexano), forneceu o composto (0,305 g; **41%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 3,91 (s, 2H); 2,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,51 – 1,44 (m, 2H); 1,37 – 1,24 (m, 8H); 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 137,3; 131,7; 130,7; 121,4; 103,2; 58,5; 31,9; 31,5; 29,0; 28,95; 28,9; 22,8; 20,6; 14,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2957, 2941, 1481, 1406, 1172, 1069, 1011, 827, 803, 713, 589, 451. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₆H₂₂BrSe) apresenta *m/z* 373,0067, encontrada *m/z* 373,0060.

**non-1-ino-1-yl(p-toluid)seleneto (267)**

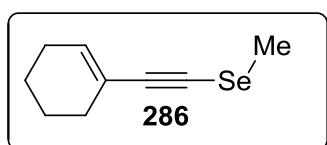
Seguindo o método A, a reação foi realizada com non-1-ino (0,33 mL, 2 mmol), 1,2-di-*p*-toluidisseleneto (0,342 g, 1 mmol e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,30 g; **51%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,56 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,41 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H); 1,34 – 1,25 (m, 6H); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 136,7; 130,1; 129,0; 125,4; 104,1; 57,9; 31,8; 28,9; 28,8; 28,77; 22,7; 21,0; 20,6; 14,1. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2924, 2854, 1488, 1457, 1014, 798, 478. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₆H₂₃Se) apresenta *m/z* 295,0966, encontrado *m/z* 295,0921.

**hept-1-ino-1-yl(fenil)seleneto (257)**

Seguindo o método A, a reação foi realizada com hept-1-ino (0,26 mL, 2 mmol), disseleneto de difenila (0,314 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,418 g; **83%**) como um óleo amarelo.

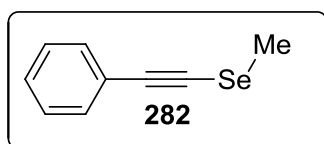
**etinil(fenil)seleneto (281)**

Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-ino-2-ol (0,20 mL, 2 mmol), disseleneto de difenila (0,314 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). O bruto reacional foi tratado na próxima etapa com KOH (1,1 equiv.) e hexano (0,1 M).³¹ Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,441 g; **82%**) como um óleo amarelo.

**(ciclohex-1-en-1-iletinil)(metil)seleneto (286)**

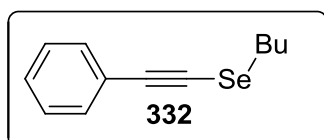
Seguindo o método B, a reação foi realizada com 1-etinilciclohex-1-eno (0,23 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e iodometano (0,137 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,36 g; **90%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 6,15 – 6,02 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,19 –

2,04 (m, 4H); 1,68 – 1,51 (m, 4H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 134,9; 120,9; 100,0; 67,5; 29,1; 25,5; 22,2; 21,4; 9,7.



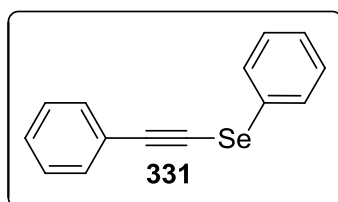
metil(feniletinil)seleneto (282)

Seguindo o método B, a reação foi realizada com fenilacetileno (0,22 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e iodometano (0,137 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,29 g; **75%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 7,49 – 7,35 (m, 2H); 7,35 – 7,24 (m, 3H); 2,36 (s, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 131,4; 128,1; 128,0; 123,4; 98,2; 71,2; 9,7.



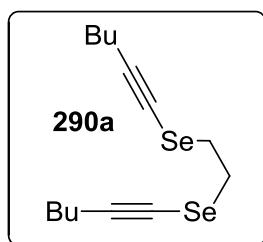
butil(feniletinil)seleneto (332)

Seguindo o método B, a reação foi realizada com fenilacetileno (0,22 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 1-bromobutano (0,238 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,38 g; **80%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,43 – 7,39 (m, 2H); 7,31 – 7,26 (m, 3H); 2,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,85 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,48 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 131,4; 128,2; 127,9; 123,7; 99,3; 70,5; 32,2; 29,3; 22,5; 13,5.

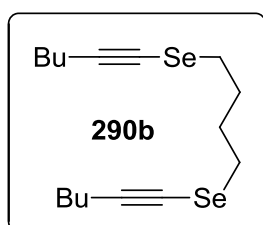


fenil(feniletinil)seleneto (331)

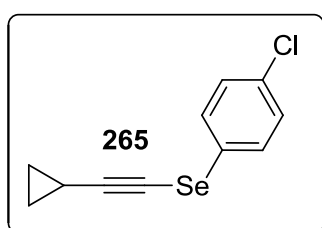
Seguindo o método B, a reação foi realizada com fenilacetileno (0,22 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e PhSeBr (0,52 g, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,38 g; **73%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,62 – 7,56 (m, 2H); 7,53 – 7,46 (m, 2H); 7,36 – 7,21 (m, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 131,7; 129,5; 129,0; 128,9; 128,5; 128,3; 127,1; 123,1; 102,9; 69,2.

**1,2-bis(hex-1-yn-1-yl)selenolane (290a)**

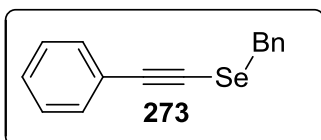
Seguindo o método B, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 1,2-dicloroetano (0,175 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,125 g; **36%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 3,13 (s, 4H); 2,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H); 1,51 (quint, *J* = 7,3 Hz, 4H); 1,41 (sext, *J* = 7,1 Hz, 4H); 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 101,8 (2C); 56,9 (2C); 30,8 (2C); 27,9 (2C); 21,9 (2C); 20,1 (2C); 13,5 (2C).

**1,4-bis(hex-1-yn-1-yl)butane-1,4-diselenolane (290b)**

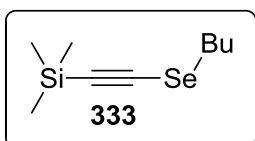
Seguindo o método B, a reação foi realizada com hex-1-ino (0,23 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 1,4-dibromobutano (0,24 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,49 g; **65%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 2,78 – 2,72 (m, 4H); 2,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H); 1,96 – 1,89 (m, 4H); 1,54 – 1,45 (m, 4H); 1,45 – 1,35 (m, 4H); 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 100,7 (2C); 57,8 (2C); 30,8 (2C); 29,6 (2C); 27,9 (2C); 21,9 (2C); 20,1 (2C); 13,5 (2C).

**(4-clorofenil)(ciclopropil)etinoilselenolano (265)**

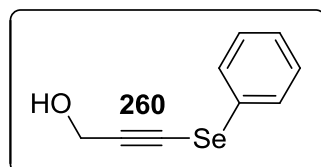
Seguindo o método A, a reação foi realizada com etinilciclopropano (0,17 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4-clorofenil)disselenolano (0,382 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,27 g; **53%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 1,51 – 1,43 (m, 1H); 0,89 – 0,79 (m, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 132,8; 129,8; 129,4; 127,7; 108,8; 53,0; 9,1; 1.1.

**benzil(feniletinil)seleneto (273)**

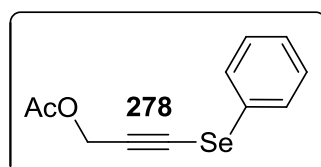
Seguindo o método A, a reação foi realizada com fenilacetileno (0,22 mL, 2 mmol), 1,2-dibenzildisseleneto (0,34 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,43 g; **79%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,44 – 7,24 (m, 10H); 4,10 (s, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 137,4; 131,4; 129,0; 128,5; 128,2; 128,1; 127,5; 123,4; 101,2; 71,0; 33,0.

**((butilselenil)etinil)trimetilsilano (333)**

Seguindo o método B, a reação foi realizada com etiniltrimetilsilano (0,28 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 1-bromobutano (0,238 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,25 g; **54%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2,81 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); 1,78 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,45 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 0,18 (s, 9H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 107,3; 86,3; 31,9; 29,1; 22,4; 13,4; 0,0 (3C).

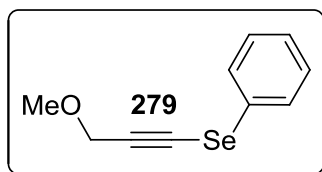
**3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ol (260)**

Seguindo o método A, a reação foi realizada com álcool propargílico (0,12 mL, 2 mmol), disseleneto de fenila (0,314 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 9:1 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,37 g; **87%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,57 – 7,49 (m, 2H); 7,36 – 7,26 (m, 2H); 7,29 – 7,20 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 2,27 (s, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 129,4; 129,1; 128,0; 127,1; 102,0; 66,1; 51,8.

**3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il acetato (278)**

Seguindo o método A, a reação foi realizada com acetato propargílico (0,2 mL, 2 mmol), disseleneto de fenila (0,314 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 9:1 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,33 g; **67%**) como um

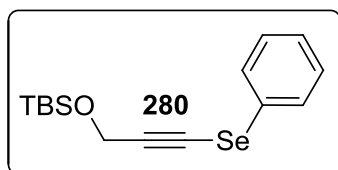
óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,56 – 7,48 (m, 2H); 7,37 – 7,28 (m, 2H); 7,29 – 7,21 (m, 1H); 4,88 (s, 2H); 2,09 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 170,1; 129,5; 129,2; 127,8; 127,2; 97,8; 67,9; 53,0; 20,6.



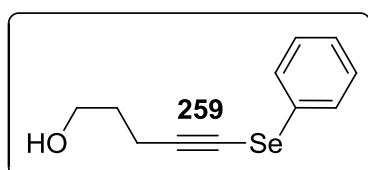
(3-metoxiprop-1-in-1-il)(fenil)seleneto (279)

A reação foi realizada com selenoacetileno **260** (0,21 g, 1 mmol), iodometano (80 μL , 1,2 mmol) e trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,19 g; **86%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,55 – 7,50 (m, 2H); 7,34 – 7,28 (m, 2H); 7,28 – 7,23 (m, 1H); 4,31 (s, 2H); 3,42 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 129,5; 129,2; 128,3; 127,2; 99,8; 66,9; 60,8; 57,6.

terc-butildimetil((3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)oxi)silano (280)



A reação foi realizada com selenoacetileno **260** (0,21 g, 1 mmol), cloreto de *terc*-butildimetil silano (0,181 g, 1,2 mmol) e trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando hexano) forneceu o composto (0,25 g; **76%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,57 – 7,53 (m, 2H); 7,35 – 7,30 (m, 2H); 7,30 – 7,25 (m, 1H); 4,55 (s, 2H); 0,94 (s, 9H); 0,16 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 129,4; 129,2; 128,4; 127,1; 102,6; 65,0; 52,8; 25,8; 18,3; -5,1.

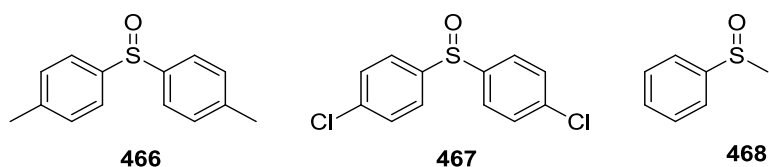


5-(fenilselenil)pent-4-in-1-ol (259)

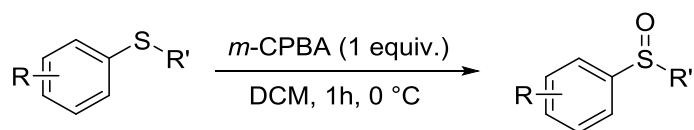
Seguindo o método A, a reação foi realizada com pent-4-in-1-ol (0,19 mL, 2 mmol), disseleneto de fenila (0,314 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 9:1 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,49 g; **98%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,53 – 7,47 (m, 2H); 7,32 – 7,26 (m, 2H); 7,26 – 7,20 (m, 1H); 3,76 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,57 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,83 (quint, $J = 7,0$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 129,3; 129,0; 128,7; 126,8; 103,5; 61,5; 58,3; 31,3; 17,1.

Síntese dos sulfóxidos

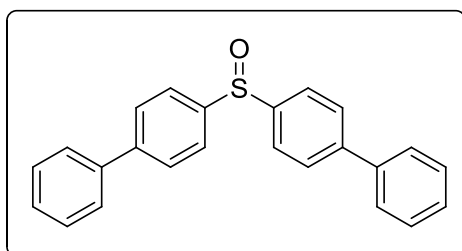
Os seguintes sulfóxidos são comercialmente disponíveis



Procedimento geral para a síntese de sulfóxidos a partir de sulfetos



Os sulfóxidos listados a seguir foram preparados de acordo com procedimento adaptado da literatura.¹⁷⁸ Em um balão bitubulado, sistema seco e atm inerte, foram adicionados o sulfeto (5,0 mmol, 1,0 equiv.) e DCM (10 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C, e então, *m*CPBA (5,0 mmol, 1,0 equiv.) foi adicionado em pequenas porções. A reação permaneceu agitando por 1h a 0 °C. Após, NaOH 1M (10 mL) foi adicionado, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e os voláteis foram removidos no rotaevaporador. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, em sílica flash, usando gradiente de 10-20 % EtOAc em Heptano).



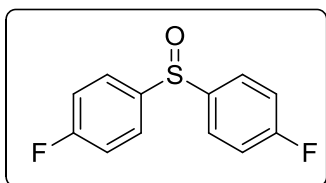
4,4''-sulfinildi-1,1'-bifenil (469)

Foi sintetizado de acordo com o procedimento geral e obtido como um sólido branco (1,23 g, **70 %**). Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na

literatura.¹⁷⁹

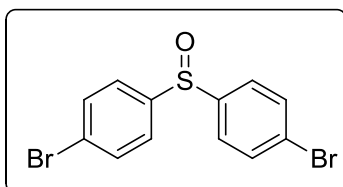
¹⁷⁸ Chun, J.-H.; Morse, C. L.; Chin, F. T.; Pike, V. W. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2151.

¹⁷⁹ Li, X.; Sun, Y.; Huang, X.; Zhang, L.; Kong, L.; Peng, B. *Org. Lett.* **2017**, 19, 838.



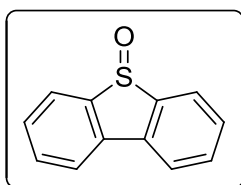
4,4'-sulfinilbis(fluorbenzeno) (470)

Foi preparado de acordo com procedimento presente na literatura.³⁸ Em um balão bitubulado, sistema seco e atm inerte, foram adicionados cloreto de alumínio - AlCl_3 - (20,0 mmol, 2,67 g, 2,0 equiv.), sílica gel (1,0 g) e fluorbenzeno (20,0 mmol, 1,92 g, 2,0 equiv.). Cloreto de tionila (10,0 mmol, 1,2 g, 1,0 equiv.) foi adicionado lentamente e a mistura resultante agitada por 5 minutos. A mistura amarela foi cuidadosamente tratada com HCl 1 M (50 mL) e extraída com DCM (3x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e os voláteis foram removidos no rotaevaporador. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, em sílica flash (10 % MeOH em DCM), fornecendo o composto (1,29 g; **54%**) como um sólido branco.¹⁸⁰



4,4'-sulfinilbis(bromobenzeno) (471)

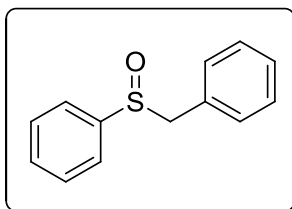
Foi preparado de acordo com procedimento presente na literatura.³⁸ Em um balão bitubulado, sistema seco e atm inerte, foram adicionados cloreto de alumínio - AlCl_3 - (20,0 mmol, 2,67 g, 2,0 equiv.), sílica gel (1,0 g) e bromobenzeno (20,0 mmol, 2,11 mL, 2,0 equiv.). Cloreto de tionila (10,0 mmol, 1,2 g, 1,0 equiv.) foi adicionado lentamente e a mistura resultante agitada por 4 minutos. A mistura rosa e a sílica foram coletados mediante filtração a vácuo. A amostra foi diluída em DCM (50 mL), filtrada e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 . Os voláteis foram removidos no rotaevaporador e o bruto reacional foi purificado por recristalização em etanol, fornecendo o composto (1,21 g, **34%**) como sólido branco.³⁸



dibenzo[b,d]tiofeno 5-oxido (472)

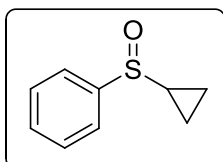
Foi sintetizado de acordo com o procedimento geral e obtido como um sólido branco (0,56 g, **56 %**). Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.³⁸

¹⁸⁰ Rama, R. B.; Sarkar, S.; Chandramoulali, R. U.; Saikia, A. K. *J. Mol. Catal. Chem.* **2009**, 308, 169.

**(Benzilsulfinil)benzene (473)**

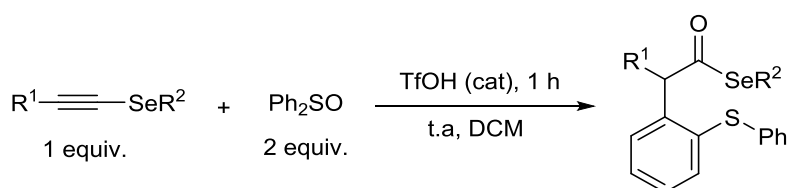
Foi sintetizado de acordo com o procedimento geral e obtido como um sólido branco (0,74 g, **68%**). Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na

literatura.⁴⁰

**(Ciclopropilsulfinil)benzene (474)**

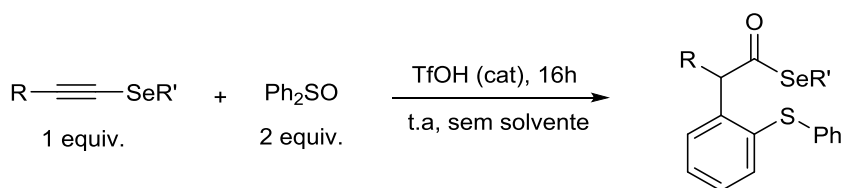
Foi sintetizado de acordo com o procedimento geral e obtido como um óleo incolor (0,70 g, **84%**). Os dados espectrais estão de acordo com os publicados na literatura.¹⁸¹

Procedimento geral para a reação entre selenoacetenos e difenilsulfóxido

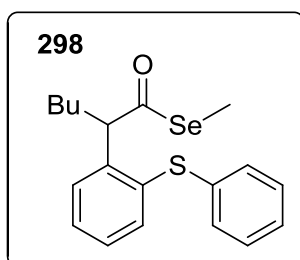
Método A:

Em um Schlenk, sistema seco e atm inerte, foram adicionados selenoalcino (0,25 mmol, 1 equiv.), difenilsulfóxido (0,5 mmol, 2 equiv.) e DCM (3 mL). O meio reacional foi coberto com papel alumínio e, então, TfOH (0,025 mmol, 10 mol%) foi adicionado. A reação permaneceu agitando por 1h (substratos contendo grupos arila ligados ao átomo de selênio normalmente necessitam de tempos reacionais mais longos). Após esse período, Et₃N (0,025 mmol, 10 mol%) foi adicionada. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, em sílica flash, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluente (iniciando com 100% hexano para remover o material de partida remanescente e então aplicando 5% AcOEt em hexano para coletar o produto).

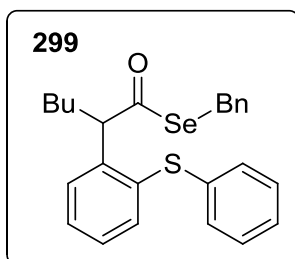
¹⁸¹ Gan, S.; Yin, J.; Yao, Y.; Liu, Y.; Chang, D.; Zhu, D.; Shi, L. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2647.

Método B:

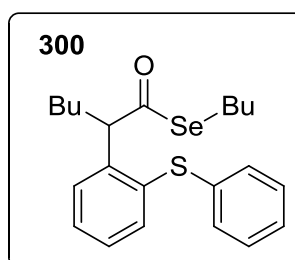
Em um Schlenk, sistema seco e atm inerte, foram adicionados selenoalcino (0,25 mmol, 1 equiv.) e difenilsulfóxido (0,5 mmol, 2 equiv.). O meio reacional foi coberto com papel alumínio e, então, TfOH (0,025 mmol, 10 mol%) foi adicionado. A reação permaneceu agitando por 1h. Após esse período, Et₃N (0,025 mmol, 10 mol%) foi adicionada. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, em sílica flash, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluente (iniciando com 100% hexano para remover o material de partida remanescente e então aplicando 5% AcOEt em hexano para coletar o produto).

**Se-metil 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselenoato (298)**

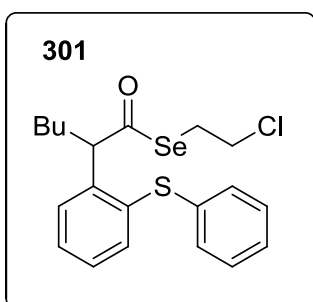
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **283** (53 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**86%**, 81 mg, pelo método A; **75%**, 71 mg, pelo método B) como um óleo amarelo. Quando a reação foi realizada em uma escala de 3 mmol (método A), **3a** foi obtido em **79%** de rendimento (75 mg). **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,44 – 7,39 (m, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,29 – 7,17 (m, 6H); 4,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,13 – 2,09 (m, 4H); 1,79 – 1,65 (m, 1H); 1,32 – 1,04 (m, 4H); 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 203,2; 140,3; 136,9; 135,1; 134,8; 129,9; 129,3; 128,8; 128,7; 128,4; 126,7; 60,1; 33,1; 29,6; 22,6; 14,0; 5,4. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2954, 2928, 1695, 1467, 1438, 1024, 923, 736, 689. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₂OSSeNa) apresenta *m/z* 401,0454, encontrado *m/z* 401,0452.

**Se-benzil 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselenoato (299)**

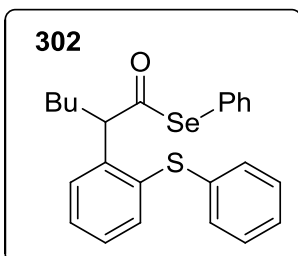
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **261** (76 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**83%**, 94 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,42 – 7,37 (m, 2H); 7,30 (td, *J* = 7,5; 1,5 Hz, 1H); 7,27 – 7,13 (m, 11H); 4,63 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); 4,11 – 4,02 (m, 2H); 2,20 – 2,09 (m, 1H); 1,82 – 1,70 (m, 1H); 1,20 (m, 4H); 0,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 202,9; 139,9; 139,1; 136,7; 135,3; 134,8; 129,9; 129,2; 129,0; 128,9; 128,7; 128,6; 128,4; 126,9; 126,7; 60,1; 32,3; 29,6; 29,3; 22,6; 14,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2926, 2857, 1694, 1581, 1467, 1438, 1024, 917, 736, 690, 462. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₅H₂₆OSSeNa) apresenta *m/z* 477,0767, encontrado *m/z* 477,0764.

**Se-butil 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselenoato (300)**

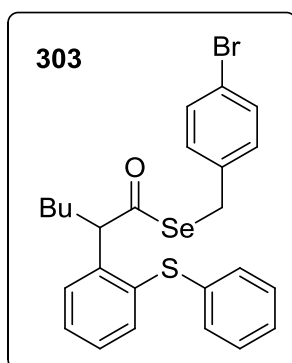
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **288** (66 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**60%**, 63 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,34 – 7,29 (m, 1H); 7,29 – 7,16 (m, 6H); 4,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,76 – 2,89 (m, 2H); 2,18 – 2,07 (m, 1H); 1,77 – 1,68 (m, 1H); 1,62 – 1,52 (m, 2H); 1,38 – 1,09 (m, 6H); 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 0,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 203,4; 140,4; 137,0; 135,0; 134,9; 129,8; 129,2; 128,7; 128,3; 126,6; 60,3; 33,1; 32,5; 29,6; 25,6; 23,2; 22,6; 14,0; 13,7. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2955, 2927, 1693, 1466, 1438, 1036, 1024, 980, 919, 736, 689. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₂H₂₈OSSeNa) apresenta *m/z* 443,0924, encontrado *m/z* 443,0921.

Se-(2-cloroetil) 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselenoato (301)

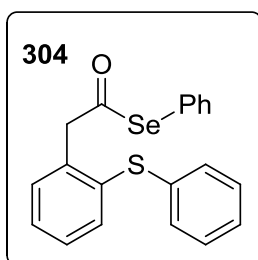
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **287** (67 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**86%**, 92 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7,35 (dd, *J* = 7,8; 1,2 Hz, 1H); 7,30 (dd, *J* = 7,8; 1,5 Hz, 1H); 7,25 (td, *J* = 7,5; 1,3 Hz, 1H); 7,20-7,09 (m, 6H); 4,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,50-3,47 (m, 2H); 3,05-3,02 (m, 2H); 2,09-2,00 (m, 1H); 1,70-1,63 (m, 1H); 1,20-1,00 (m, 4H); 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)**: δ 201,8; 139,7; 136,7; 135,2; 135,0; 129,85; 129,3; 128,86; 128,84; 128,6; 126,7; 60,3; 43,5; 32,9; 29,5; 27,0; 22,6; 13,9. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2954, 2927, 2858, 1698, 1581, 1467, 1438, 1024, 912, 735, 711, 689, 631. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₀H₂₃OSSeClNa) apresenta *m/z* 449,0219, encontrado *m/z* 449,0212.

**Se-fenil 2-(2-(fenoltio)fenil)hexanoselenoato (302)**

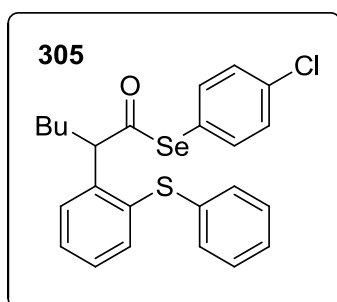
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**82%**, 90 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,47 – 7,17 (m, 14H); 4,75 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,24 – 2,06 (m, 1H); 1,84 – 1,65 (m, 1H); 1,33 – 1,10 (m, 4H); 0,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,4; 139,9; 136,8; 135,8; 135,1; 135,0; 129,8; 129,3; 129,28; 129,0; 128,9; 128,8; 128,5; 127,0; 126,7; 60,0; 33,2; 29,6; 22,6; 14,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3057, 2954, 2925, 2856, 1708, 1579, 1475, 1467, 1022, 911, 734, 687, 671, 566, 525. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₄H₂₄OSSeNa) apresenta *m/z* 463,0612, encontrado *m/z* 463,0630.

Se-(4-bromobenzil) 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselenoato (303)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **292** (99 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**72%**, 96 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,41 – 7,14 (m, 11H); 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 4,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 4,04 – 3,92 (m, 2H); 2,14 (m, 1H); 1,82 – 1,70 (m, 1H); 1,28 – 1,07 (m, 4H); 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 202,6; 139,7; 138,4; 136,6; 135,4; 134,7; 131,6; 130,7; 129,9; 129,2; 128,9; 128,7; 128,5; 126,7; 120,7; 60,1; 32,8; 29,5; 28,5; 22,6; 14,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3057, 2953, 2857, 1694, 1581, 1486, 1476, 1010, 736, 688, 468, 454, 424, 429, 415. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₅H₂₅BrOSSeNa) apresenta *m/z* 554,9872, encontrado *m/z* 554,9866.

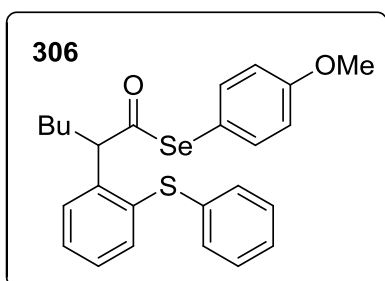
**Se-fenil 2-(2-(feniltio)fenil)etanoselenoato (304)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **281** (55 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**79%**, 76 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,49 – 7,19 (m, 14H); 4,15 (s, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 198,2; 136,2; 135,9; 135,5; 135,3; 134,4; 132,0; 129,8; 129,35; 129,33; 129,2; 128,9; 128,5; 126,8; 126,7; 52,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3049, 1706, 1578, 1476, 1438, 1028, 1015, 998, 733, 686, 564, 473. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₀H₁₆OSSeNa) apresenta *m/z* 406,9985, encontrado *m/z* 406,9983.

Se-(4-clorofenil) 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselênioato (305)

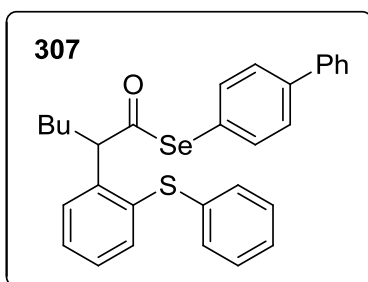
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **263** (82 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**79%**, 94 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN**

¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, *J* = 7,8; 1,3 Hz, 1H); 7,41 (dd, *J* = 7,8; 1,4 Hz, 1H); 7,34 (td, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H); 7,32 – 7,19 (m, 10H); 4,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,18 – 2,10 (m, 1H); 1,80 – 1,70 (m, 1H); 1,27 – 1,11 (m, 4H); 0,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 200,9; 139,6; 137,1; 136,7; 135,24; 135,20; 135,0; 129,9; 129,5; 129,3; 129,0; 128,9; 128,7; 126,8; 125,2; 60,1; 33,1; 29,6; 22,6; 13,9. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2954, 2926, 1710, 1581, 1473, 1438, 1088, 1010, 911, 811, 736, 689, 565. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₄H₂₃OSSeClNa) apresenta *m/z* 497,0221, encontrado *m/z* 497,0219.

Se-(4-metoxifenil) 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselênioato (306)

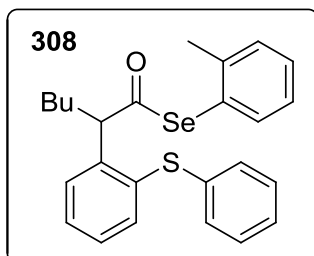
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **268** (81 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**83%**, 97 mg, pelo método B) como um óleo

amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,51 – 7,16 (m, 11H); 6,87 – 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,19 – 2,07 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,30 – 1,07 (m, 4H); 0,80 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,0; 142,1; 140,1; 137,4; 136,9; 135,3; 130,0; 129,8; 129,7; 129,3; 128,8; 128,5; 128,0; 126,7; 126,6; 60,0; 33,3; 29,6; 22,9; 22,6; 14,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2958, 2927, 1707, 1586, 1490, 1438, 1289, 1245, 1173, 1025, 821, 737, 689. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₅H₂₆O₂SSeNa) apresenta *m/z* 493,0716, encontrado *m/z* 493,0721.

Se-([1,1'-bifenil]-4-il) 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselênioato (307)

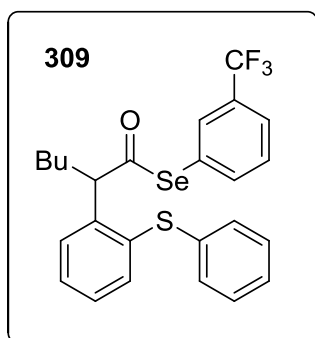
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **271** (95 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**88%**, 113 mg, pelo método A, **31%** pelo método B)

como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,76 – 7,20 (m, 18H); 4,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,27 – 2,15 (m, 1H); 1,86 – 1,74 (m, 1H); 1,35 – 1,16 (m, 4H); 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,5; 141,7; 140,5; 139,8; 136,8; 136,1; 135,1; 135,0; 132,2; 129,8; 129,3; 128,9; 128,5; 128,0; 127,7; 127,2; 127,1; 126,7; 125,9; 60,0; 33,2; 29,6; 22,6; 13,9. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3056, 2926, 2857, 1708, 1580, 1475, 1438, 1004, 910, 826, 754, 690, 435. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₃₀H₂₈OSSeNa) apresenta *m/z* 539,0924, encontrado *m/z* 539,0922.

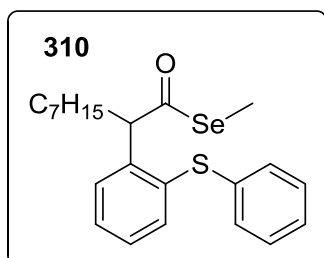
Se-(*o*-toluol) 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselênioato (308)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **270** (74 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**70%**, 90 mg, pelo

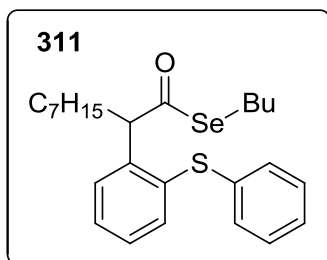
método A; **44%**, 57 mg, pelo método B) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,46 (dd, *J* = 7,6; 1,5 Hz, 1H); 7,44 – 7,39 (m, 2H); 7,35 – 7,30 (m, 1H); 7,29 – 7,08 (m, 9H); 4,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,21 – 2,06 (m, 1H); 1,79 – 1,65 (m, 1H); 1,27-1,12 (m, 4H); 0,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,0; 142,1; 140,1; 137,4; 136,9; 135,02; 135,0; 130,4; 129,8; 129,6; 129,3; 128,8; 128,5; 128,0; 126,7; 126,6; 60,0; 33,2; 29,6; 22,9; 22,6; 14,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3040, 2925, 1707, 1581, 1467, 1438, 1024, 911, 737, 688, 474. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₅H₂₆OSSeNa) apresenta *m/z* 477,0767, encontrado *m/z* 477,0756.

Se-(3-(trifluormetil)fenil) 2-(2-(feniltio)fenil)hexanoselenoato (309)

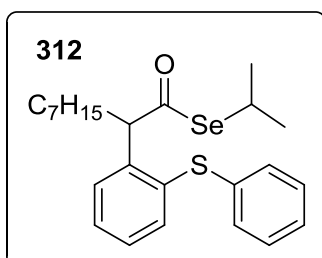
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **269** (92 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**12%**, 15 mg, pelo método A; **56%**, 72 mg, pelo método B) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ 7,65 (s, 1H); 7,60-7,56 (m, 2H); 7,48 (dd, *J* = 7,7; 1,2 Hz, 1H); 7,45-7,41 (m, 2H); 7,36 (td, *J* = 7,6; 1,3 Hz, 1H); 7,31-7,20 (m, 6H); 4,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,20-2,14 (m, 1H); 1,81-1,72 (m, 1H); 1,28-1,12 (m, 4H); 0,82 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃):** δ 200,3; 139,5; 139,19; 139,18; 136,7; 135,3; 135,2; 132,4 (q, *J* = 3,8 Hz); 131,5 (q, *J* = 32,4 Hz); 129,9; 129,5; 129,4; 129,1; 129,0; 128,8; 128,0; 126,8; 125,6 (q, *J* = 3,7 Hz); 123,7 (q, *J* = 272 Hz); 60,2; 33,1; 29,6; 22,6; 13,9. **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃):** δ -63,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2956, 2929, 1715, 1320, 1160, 1125, 1100, 1081, 1067, 910, 794, 736, 691. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₅H₂₃OSSeF₃Na) apresenta *m/z* 531,0485, encontrado *m/z* 531,0487.

**Se-metil 2-(2-(feniltio)fenil)nonanoselenoato (310)**

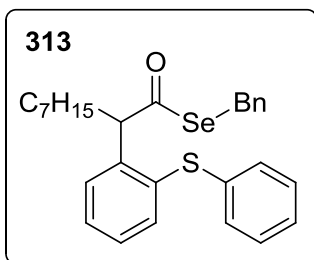
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **289** (66 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**58%**, 61 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,41 (td, *J* = 7,6; 1,5 Hz, 2H); 7,34 – 7,16 (m, 7H); 4,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,19 – 2,06 (m, 4H); 1,76 – 1,66 (m, 1H); 1,28-1,12 (m, 10H); 0,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 203,1; 140,2; 136,8; 134,9; 134,8; 129,7; 129,1; 128,64; 128,59; 128,2; 126,5; 60,0; 33,2; 31,7; 29,3; 29,0; 27,3; 22,6; 14,1; 5,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2923, 2853, 1696, 1466, 1438, 1038, 1024, 972, 736, 689, 572, 527. **EMAR (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₂H₂₈OSSeNa) apresenta *m/z* 443,0924, encontrado *m/z* 443,0924.

**Se-butil 2-(2-(feniltio)fenil)nonanoselenoato (311)**

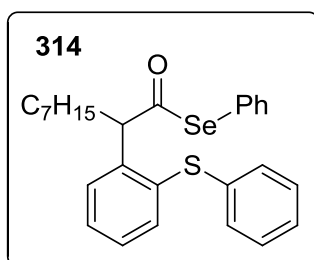
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **284** (78 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**75%**, 86 mg, pelo método A; **27%**, 31 mg, pelo método B) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,31 (td, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H); 7,28 – 7,14 (m, 6H); 4,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,89 – 2,77 (m, 2H); 2,15 – 2,08 (m, 1H); 1,73 – 1,67 (m, 1H); 1,61 – 1,54 (m, 2H); 1,31 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,26 – 1,11 (m, 10H); 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 203,3; 140,5; 137,0; 135,0; 134,9; 129,8; 129,2; 128,7; 128,3; 126,6; 60,4; 33,4; 32,6; 31,9; 29,5; 29,1; 27,5; 25,6; 23,2; 22,7; 14,2; 13,7. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2954, 2924, 2854, 1694, 1465, 1438, 1024, 968, 736, 689. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₅H₃₄OSSeNa) apresenta *m/z* 485,1394, encontrado *m/z* 485,1392.

Se-isopropil 2-(2-(feniltio)fenil)nonanoselenoato (312)

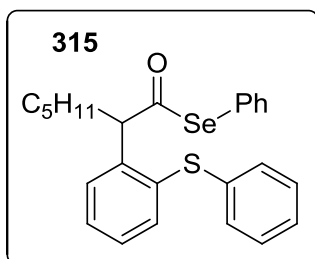
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **285** (74 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**82%**, 92 mg, pelo método B) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,43 – 7,38 (m, 2H); 7,31 (td, *J* = 7,5; 1,4 Hz, 1H); 7,28 – 7,15 (m, 6H); 4,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,56 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H); 2,17 – 2,04 (m, 1H); 1,76 – 1,64 (m, 1H); 1,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,29 – 1,06 (m, 10H); 0,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 203,8; 140,3; 136,9; 134,9; 134,7; 129,7; 129,1; 128,6; 128,56; 128,1; 126,4; 60,4; 33,4; 33,2; 31,7; 29,3; 29,0; 27,3; 24,2; 24,0; 22,6; 14,1. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2923, 2855, 1630, 1466, 1438, 1221, 1037, 1024, 736, 689. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₄H₃₂OSSeNa) apresenta *m/z* 471,1237, encontrado *m/z* 471,1229.

**Se-benzil 2-(2-(feniltio)fenil)nonanoselenoato (313)**

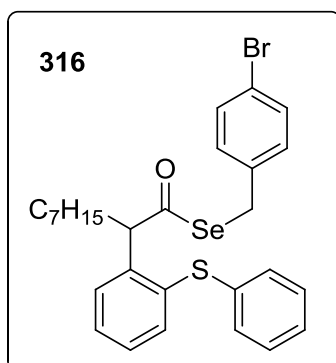
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **262** (88 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**79%**, 98 mg, pelo método A; **65%**, 81 mg, pelo método B) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,33 – 7,29 (m, 2H); 7,24 – 7,18 (m, 1H); 7,04 – 7,18 (m, 11H); 4,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 4,02–3,93 (m, 2H); 2,11 – 2,00 (m, 1H); 1,74 – 1,60 (m, 1H); 1,22 – 1,01 (m, 10H); 0,76 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 202,9; 140,0; 139,1; 136,8; 135,2; 134,8; 129,8; 129,2; 129,0; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 126,9; 126,6; 60,1; 33,2; 31,8; 29,4; 29,3; 29,1; 27,4; 22,7; 14,2; **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3059, 2923, 2853, 1693, 1581, 1466, 1438, 1024, 966, 910, 750, 736, 692, 611, 553. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₈H₃₂OSSeNa) apresenta *m/z* 519,1238, encontrado *m/z* 519,1226.

**Se-fenil 2-(2-(feniltio)fenil)nonanoselenoato (314)**

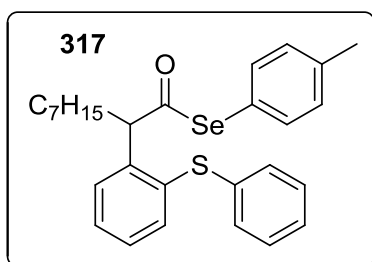
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **272** (84 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**54%**, 65 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,48 – 7,17 (m, 14H); 4,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,21 – 2,07 (m, 1H); 1,69 – 1,76 (m, 1H); 1,29 – 1,13 (m, 10H); 0,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,4; 140,0; 136,9; 135,8; 135,05; 135,02; 129,8; 129,3; 129,28; 129,0; 128,9; 128,8; 128,5; 127,0; 126,7; 60,0; 33,5; 31,8; 29,4; 29,1; 27,5; 22,7; 14,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2923, 2853, 1711, 1476, 1438, 1022, 962, 906, 734, 687, 671, 571, 526. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₇H₃₀OSSeNa) apresenta *m/z* 505,1082, encontrado *m/z* 505,1067.

**Se-fenil 2-(2-(feniltio)fenil)heptanoselenoato (315)**

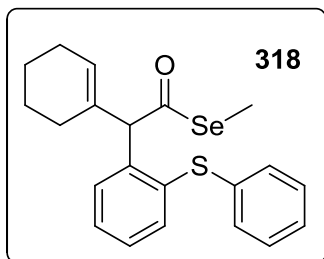
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **257** (76 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**58%**, 66 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,48 – 7,17 (m, 14H); 4,75 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,08 – 2,18 (m, 1H); 1,80 – 1,66 (m, 1H); 1,28 – 1,11 (m, 6H); 0,81 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,4; 140,0; 136,9; 135,8; 135,1; 135,0; 129,8; 129,31; 129,29; 129,0; 128,9; 128,8; 128,6; 127,0; 126,7; 60,1; 33,5; 31,7; 27,1; 22,5; 14,1. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2953, 2925, 2856, 1710, 1580, 1476, 1467, 1037, 928, 734, 688. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₆H₂₈OSSeNa) apresenta *m/z* 477,0768, encontrado *m/z* 477,0742.

Se-(4-bromobenzil) 2-(2-(feniltio)fenil)nonanoselenoato (316)

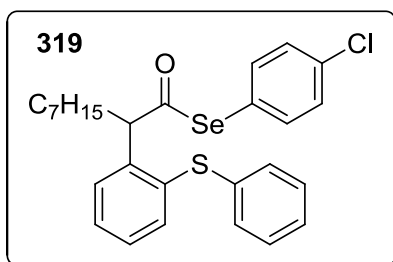
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **293** (112 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**61%**, 88 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,41 – 7,36 (m, 2H); 7,35 – 7,28 (m, 3H); 7,26 – 7,15 (m, 6H); 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 4,02-3,95 (m, 2H); 2,18 – 2,08 (m, 1H); 1,78 – 1,74 (m, 1H); 1,29 – 1,10 (m, 10H); 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ 202,6; 139,8; 138,5; 136,7; 135,3; 134,8; 131,7; 130,7; 129,9; 129,2; 128,9; 128,7; 128,5; 126,7; 120,7; 60,2; 33,1; 31,8; 29,4; 29,1; 28,5; 27,4; 22,7; 14,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2923, 2853, 1694, 1486, 1476, 1406, 1068, 1011, 736, 689. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₈H₃₁BrOSSeNa) apresenta *m/z* 597,0342, encontrado *m/z* 597,0334.

Se-(p-toluil) 2-(2-(feniltio)fenil)nonanoselenoato (317)

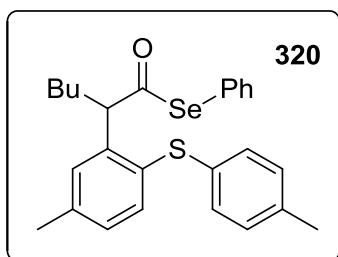
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **267** (88 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**66%**, 82 mg, pelo método A; **73%**, 90 mg, pelo método B) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,37 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 7,34 (dd, *J* = 7,8; 1,5 Hz, 1H); 7,24 (td, *J* = 7,5; 1,5 Hz, 1H); 7,21 – 7,02 (m, 10H); 4,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,11 – 1,99 (m, 1H); 1,70 – 1,58 (m, 1H); 1,22 – 1,04 (m, 10H); 0,77 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,8; 140,1; 138,9; 136,9; 135,9; 135,0; 134,98; 130,1; 129,8; 129,3; 129,0; 128,9; 128,5; 126,6; 123,4; 60,0; 33,5; 31,8; 29,4; 29,1; 27,5; 22,7; 21,4; 14,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2922, 2853, 1710, 1466, 1438, 801, 736, 689. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₈H₃₂OSSeNa) apresenta *m/z* 519,1238, encontrado *m/z* 519,1227.

Se-metil 2-(cicloex-1-en-1-il)-2-(2-(feniltio)fenil)etanoselenoato (318)

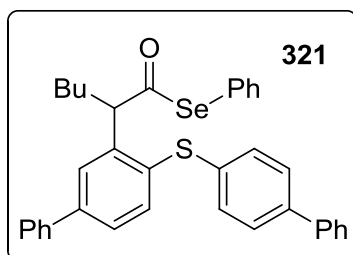
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **286** (60 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**25%**, 25 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,44 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 2H); 7,35 – 7,20 (m, 7H); 5,58 – 5,53 (m, 1H); 5,18 (s, 1H); 2,21 (s, 3H); 1,90 – 1,83 (m, 4H); 1,61 – 1,50 (m, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 202,7; 140,9; 140,2; 135,8; 135,1; 134,1; 131,3; 131,0; 129,3; 129,2; 129,0; 126,3; 124,3; 66,8; 34,2; 31,2; 28,1; 25,6; 5,4. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2928, 2855, 1680, 1610, 1476, 1439, 1049, 1016, 973, 738. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₁H₂₂OSSeNa) apresenta *m/z* 425,0454, encontrado *m/z* 425,0451.

Se-(4-clorofenil) 2-(2-(feniltio)fenil)nonanoselenoato (319)

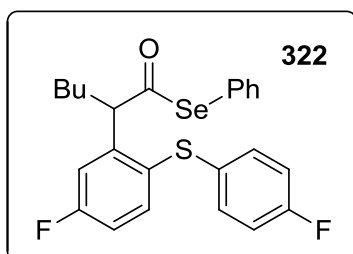
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **264** (95 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**35%**, 45 mg, pelo método A; **51%**, 66 mg, pelo método B) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,46 (dd, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H); 7,41 (dd, *J* = 7,7; 1,6 Hz, 1H); 7,37 – 7,18 (m, 11H); 4,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,19 – 2,08 (m, 1H); 1,77 – 1,70 (m, 1H); 1,29 – 1,11 (m, 10H); 0,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 200,9; 139,7; 137,1; 136,8; 135,2; 135,14; 135,07; 129,8; 129,5; 129,3; 129,0; 128,9; 128,7; 126,8; 125,2; 60,1; 33,4; 31,9; 29,4; 29,1; 27,4; 22,7; 14,2. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2923, 2853, 1713, 1473, 1438, 1088, 1011, 812, 736, 688, 487. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₇H₂₉OSSeClNa) apresenta *m/z* 539,0691, encontrado *m/z* 539,0674.

Se-fenil 2-(5-metil-2-(*p*-toluiltio)fenil)hexanoselenoato (320)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto (**46%**, 54 mg, pelo método A) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,46 – 7,41 (m, 2H); 7,38 – 7,32 (m, 4H); 7,24 – 7,22 (m, 1H); 7,20 – 7,16 (m, 2H); 7,13 – 7,06 (m, 3H); 4,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,21 – 2,10 (m, 1H); 1,76 – 1,66 (m, 1H); 1,32 – 1,11 (m, 4H); 0,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,5; 139,8; 138,9; 136,5; 135,8; 135,0; 133,7; 132,0; 130,0; 129,9; 129,5; 129,4; 129,3; 128,7; 127,2; 60,0; 33,3; 29,7; 22,6; 21,4; 21,1; 13,9. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2955, 2926, 2860, 1714, 1491, 1476, 1439, 1037, 1018, 1000, 978, 908, 806, 738, 690. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₆H₂₈OSSeNa) apresenta *m/z* 491,0918, encontrado *m/z* 491,0915.

Se-fenil-2-(4-([1,1'-bifenil]-4-iltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)hexanoselenoato (321)

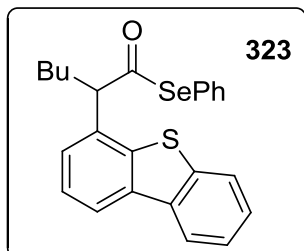
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**70%**, 103 mg, pelo método A). **RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)** δ 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,62 – 7,52 (m, 8H); 7,47 – 7,30 (m, 13H); 4,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,26 – 2,19 (m, 1H); 1,87 – 1,79 (m, 1H); 1,32 – 1,25 (m, 3H); 1,24 – 1,19 (m, 1H); 0,82 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃)** δ 201,4; 141,8; 140,5; 140,3; 140,1; 139,8; 136,0; 135,8; 135,4; 133,9; 130,2; 129,3; 129,0; 128,9; 128,1; 128,0; 127,7; 127,6; 127,3; 127,2; 127,1; 127,0; 60,1; 33,5; 29,7; 22,7; 14,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2957, 2928, 1713, 1477, 1066, 1039, 1006, 913, 829, 760, 739, 695. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₃₆H₃₂OSSeNa) apresenta *m/z* 615,1231, encontrado *m/z* 615,1238.

Se-fenil 2-(5-fluor-2-((4-fluorofenil)tio)fenil)hexanoselenoato (322)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**75%**, 89 mg, pelo método A). **RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)** δ 7,46 (dd, *J* = 8,6; 5,7 Hz, 1H); 7,41 – 7,39 (m, 2H); 7,37 – 7,34 (m, 3H); 7,24 – 7,21 (m, 2H); 7,17 (dd, *J* = 9,8; 2,8 Hz, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 3H); 4,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 2,16 – 2,09 (m, 1H); 1,73 – 1,66 (m, 1H); 1,29 – 1,22 (m, 3H); 1,18 – 1,11 (m, 1H); 0,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃)** δ 200,9; 163,1 (d, *J* = 250,7 Hz); 162,0 (d, *J* = 247,2 Hz); 142,6 (d, *J* = 7,7 Hz); 137,0 (d, *J* = 8,2 Hz); 135,8; 132,0 (d, *J* = 3,4 Hz); 131,5 (d, *J* = 8,1 Hz); 130,1 (d, *J* = 3,3 Hz); 129,4; 129,0; 126,6; 116,6 (d, *J* = 22,0 Hz); 116,2 (d, *J* = 23,1 Hz); 116,0 (d, *J* = 22,1 Hz); 60,0; 33,5; 29,5; 22,6; 13,9. **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)**: δ -110,9. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2958, 2929, 1714, 1578, 1489, 1468,

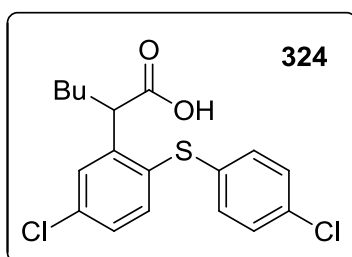
1229, 1157, 912, 824, 738. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{24}H_{22}F_2OSSeNa$) apresenta m/z 499,0417, encontrado m/z 499,0422.

Se-fenil 2-(dibenzo[b,d]tiofen-4-il)hexanoselenoato (323)

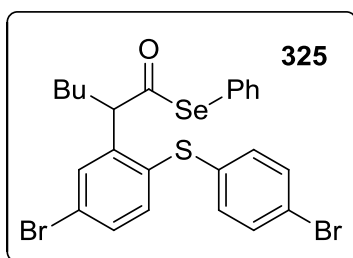


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**80%**, 88 mg, pelo método A). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 8,20 – 8,13 (m, 2H); 7,93 -7,88 (m, 1H); 7,54 – 7,47 (m, 4H); 7,45 – 7,40 (m, 2H); 7,36 – 7,30 (m, 3H); 4,22 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 2,40 – 2,23 (m, 1H); 2,15 – 2,03 (m, 1H); 1,42 – 1,26 (m, 4H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 200,7; 140,6; 139,0; 136,4; 136,2; 135,8; 132,1; 129,4; 128,9; 127,1; 126,8; 126,1; 125,4; 124,8; 123,0; 122,0; 121,2; 62,8; 32,2; 29,6; 22,6; 14,0. **IV** (v_{max} , cm^{-1}): 2956, 2928, 2870, 1713, 1441, 1402, 1066, 1044, 1021, 913, 751, 739, 689. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{24}H_{22}OSSeNa$) apresenta m/z 461,0449, encontrado m/z 461,0446.

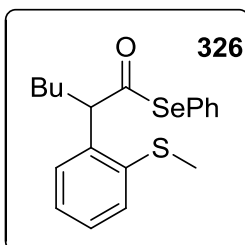
Ácido 2-(5-cloro-2-((4-clorofenil)tio)fenil)hexanoico (324)



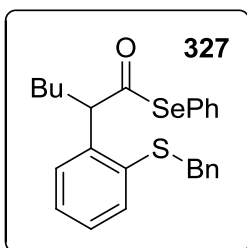
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**84%**, 78 mg, pelo método A). **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,48 – 7,43 (m, 1H); 7,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,25 – 7,20 (m, 3H); 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 4,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 2,1 – 2,04 (m, 1H); 1,72 – 1,62 (m, 1H); 1,34 – 1,08 (m, 4H); 0,84 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 178,1; 143,5; 137,7; 135,9; 135,0; 132,7; 132,3; 130,7; 129,3; 128,5; 128,4; 47,7; 32,9; 29,5; 22,4; 13,8. **IV** (v_{max} , cm^{-1}): 3082, 3061, 2955, 2928, 2870, 1706, 1576, 1474, 1391, 1217, 1187, 1090, 1047, 1010, 815, 742. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{18}H_{18}Cl_2O_2SNa$) apresenta m/z 391,0297, encontrado m/z 391,0291.

Se-fenil 2-(5-bromo-2-((4-bromofenil)tio)fenil)hexanoselenoato (325)

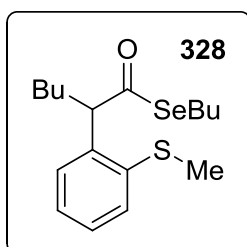
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**40%**, 60 mg, pelo método A). **RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)** δ 7,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,44 – 7,39 (m, 5H); 7,38 – 7,34 (m, 3H); 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,12 – 7,09 (m, 2H); 4,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,20 – 2,21 (m, 1H); 1,76 – 1,68 (m, 1H); 1,30 – 1,22 (m, 3H); 1,20 – 1,12 (m, 1H); 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃)** δ 200,7; 142,0; 136,3; 135,8; 135,6; 133,4; 132,5; 132,1; 131,9; 131,2; 129,4; 129,1; 126,6; 123,6; 121,0; 59,8; 33,5; 29,6; 22,6; 13,9. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3739, 2987, 2969, 2927, 2902, 1714, 1471, 1384, 1067, 1056, 1008, 913, 741. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₄H₂₂Br₂OSSeNa) apresenta *m/z* 618,8816, encontrado *m/z* 618,8804.

**Se-fenil 2-(2-(metiltio)fenil)hexanoselenoato (326)**

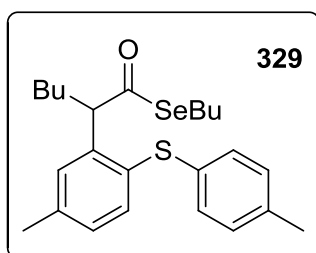
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**44%**, 41 mg, pelo método A). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,46 – 7,42 (m, 2H); 7,38 – 7,28 (m, 6H); 7,21 (td, *J* = 7,5; 1,4 Hz, 1H); 4,58 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,25 – 2,15 (m, 1H); 1,89 – 1,78 (m, 1H); 1,39 – 1,22 (m, 4H); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 201,4; 138,7; 136,6; 135,8; 129,3; 128,8; 128,42; 128,4; 128,0; 127,1; 126,2; 59,6; 32,9; 29,6; 22,7; 17,4; 14,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2995, 2925, 1711, 1469, 1438, 1021, 968, 912, 738, 389. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₂OSSeNa) apresenta *m/z* 401,0449, encontrado *m/z* 401,0447.

**Se-fenil 2-(2-(benziltio)fenil)hexanoselênioato (327)**

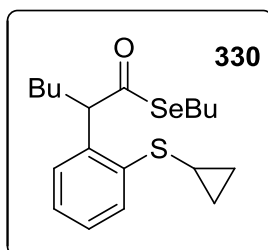
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **256** (72 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**59%**, 67 mg, pelo método A). **RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃)** δ 7,45 – 7,41 (m, 3H); 7,36 – 7,32 (m, 4H); 7,32 – 7,28 (m, 4H); 7,26 – 7,23 (m, 3H); 4,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,18 – 4,12 (m, 2H); 2,18 – 2,10 (m, 1H); 1,68 – 1,61 (m, 1H); 1,34 – 1,22 (m, 3H); 1,20 – 1,10 (m, 1H); 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H). **RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃)** δ 201,5; 139,1; 137,4; 136,4; 135,8; 132,6; 129,3; 129,1; 128,8; 128,7; 128,6; 128,2; 127,8; 127,5; 127,1; 59,9; 40,7; 33,1; 29,6; 22,7; 14,0. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 2955, 2927, 1712, 1468, 1454, 1438, 1067, 1041, 913, 739, 693. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₅H₂₆OSSeNa) apresenta *m/z* 477,0762, encontrado *m/z* 477,0765.

**Se-butil 2-(2-(metiltio)fenil)hexanoselênioato (328)**

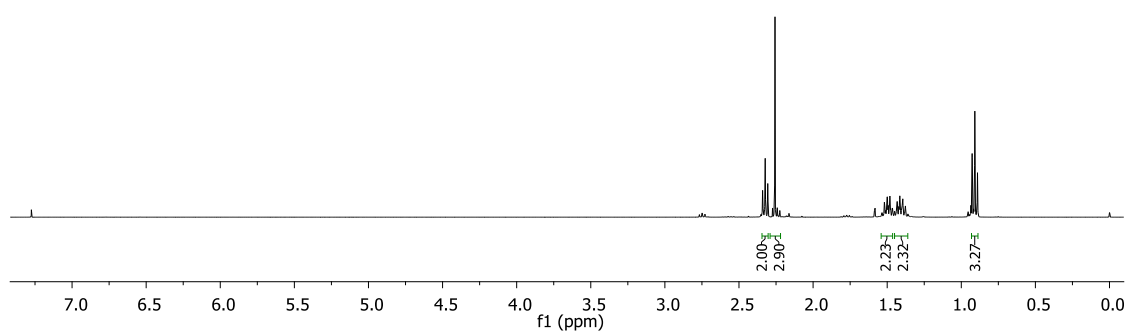
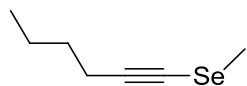
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **288** (66 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**71%**, 63 mg, pelo método A). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,34 – 7,24 (m, 3H); 7,18 (td, *J* = 7,4; 1,5 Hz, 1H); 4,48 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,91 – 2,80 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 2,21 – 2,10 (m, 1H); 1,85 – 1,74 (m, 1H); 1,64 – 1,55 (m, 2H); 1,37 – 1,28 (m, 5H); 1,27 – 1,18 (m, 1H); 0,91 – 0,84 (m, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 203,4; 138,6; 137,2; 128,2; 128,17; 127,9; 126,1; 59,9; 32,9; 32,5; 29,6; 25,6; 23,2; 22,7; 17,4; 14,0; 13,7. **IV** (*v*_{max}, cm⁻¹): 3729, 3703, 3627, 2957, 2929, 2871, 1697, 1467, 1438, 1408, 1380, 1256, 1106, 1066, 1045, 977, 915, 744. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₅H₂₆OSSeNa) apresenta *m/z* 381,0762, encontrado *m/z* 381,0766.

Se-butil 2-(5-metil-2-(*p*-toluiltio)fenil)hexanoselenoato (329)

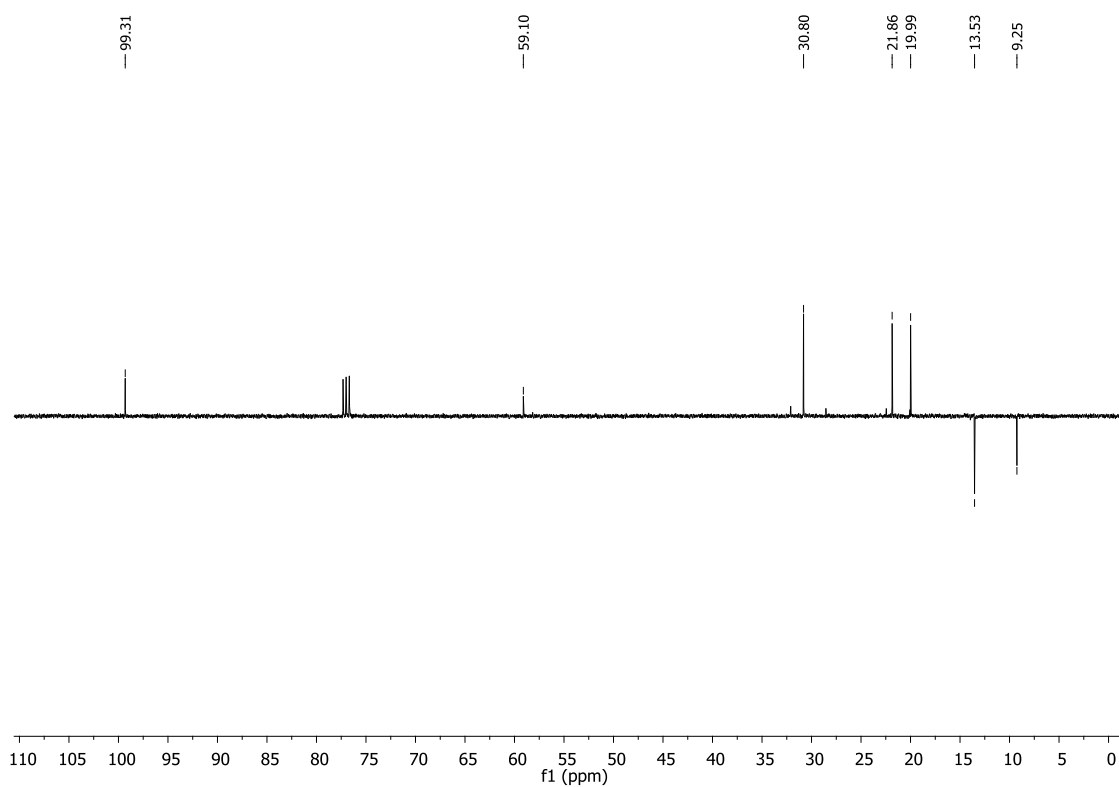
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **288** (66 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**66%**, 79 mg, pelo método A). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,19 – 7,17 (m, 1H); 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,05 – 7,01 (m, 1H); 4,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,90 – 2,76 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 2,17 – 2,05 (m, 1H); 1,73 – 1,63 (m, 1H); 1,63 – 1,52 (m, 2H); 1,39 – 1,29 (m, 2H); 1,29 – 1,17 (m, 3H); 1,17 – 1,04 (m, 1H); 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 0,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 203,5; 140,3; 138,7; 136,4; 134,8; 133,8; 132,0; 129,9; 129,22; 129,2; 60,3; 33,2; 32,6; 29,7; 25,6; 23,2; 22,7; 21,4; 21,1; 14,0; 13,7. **IV** (ν_{\max} , cm⁻¹): 2955, 2927, 2870, 1695, 1491, 1464, 1041, 1016, 983, 915, 805. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₄H₃₂OSSeNa) apresenta *m/z* 471,1231, encontrado *m/z* 471,1234.

Se-butil 2-(2-(ciclopropiltio)fenil)hexanoselenoato (330)

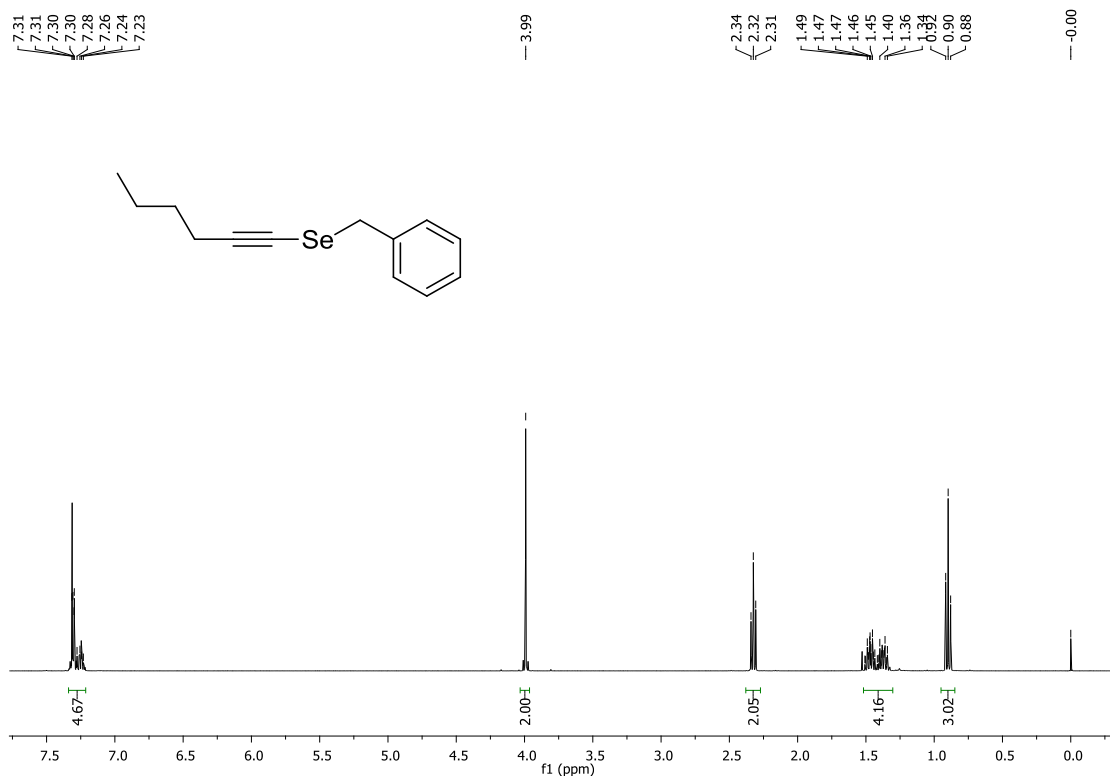
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o selenoalcino **288** (66 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna, em sílica flash (utilizando 100% hexano até 95:5 hexano/acetato de etila), forneceu o composto como um óleo amarelo (**68%**, 67 mg, pelo método A). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,63 – 7,59 (m, 1H); 7,31 – 7,24 (m, 2H); 7,20 – 7,13 (m, 1H); 4,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,90 – 2,77 (m, 2H); 2,24 – 2,16 (m, 1H); 2,16 – 2,07 (m, 1H); 1,83 – 1,72 (m, 1H); 1,64 – 1,54 (m, 2H); 1,37 – 1,18 (m, 6H); 1,10 – 1,04 (m, 2H); 0,91 – 0,79 (m, 6H); 0,79 – 0,68 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 203,4; 139,1; 136,1; 128,0; 127,94; 127,9; 125,8; 59,8; 32,8; 32,6; 29,5; 25,6; 23,2; 22,7; 14,0; 13,7; 13,1; 8,9; 8,8. **IV** (ν_{\max} , cm⁻¹): 2957, 2929, 2871, 1696, 1466, 1441, 1041, 1029, 919, 744. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₈OSSeNa) apresenta *m/z* 407,0918, encontrado *m/z* 407,0918.



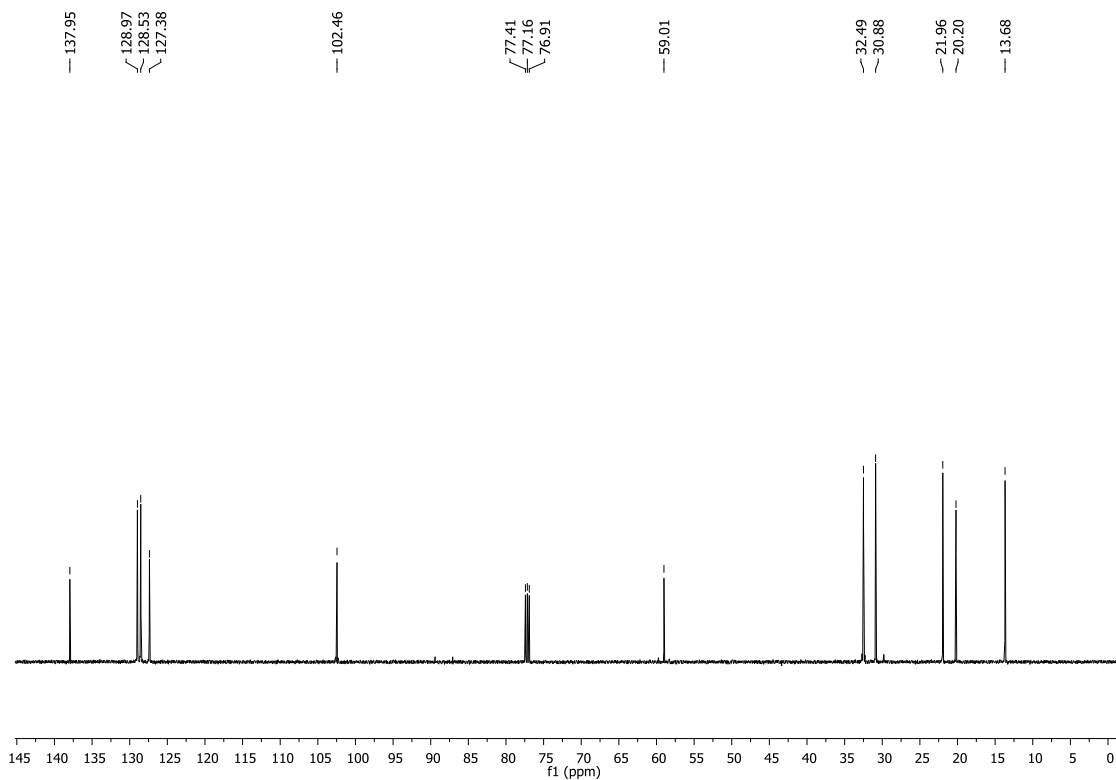
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **283**.



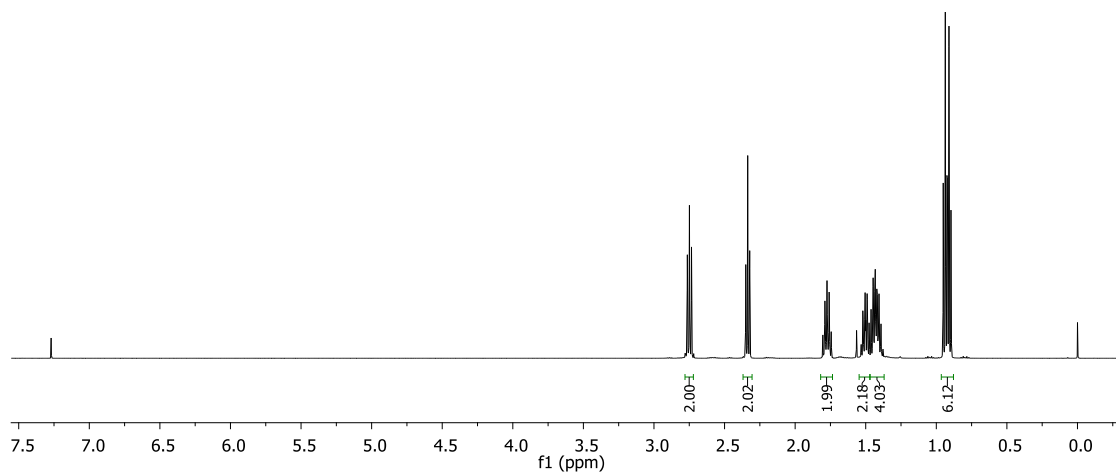
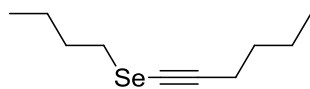
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **283**.



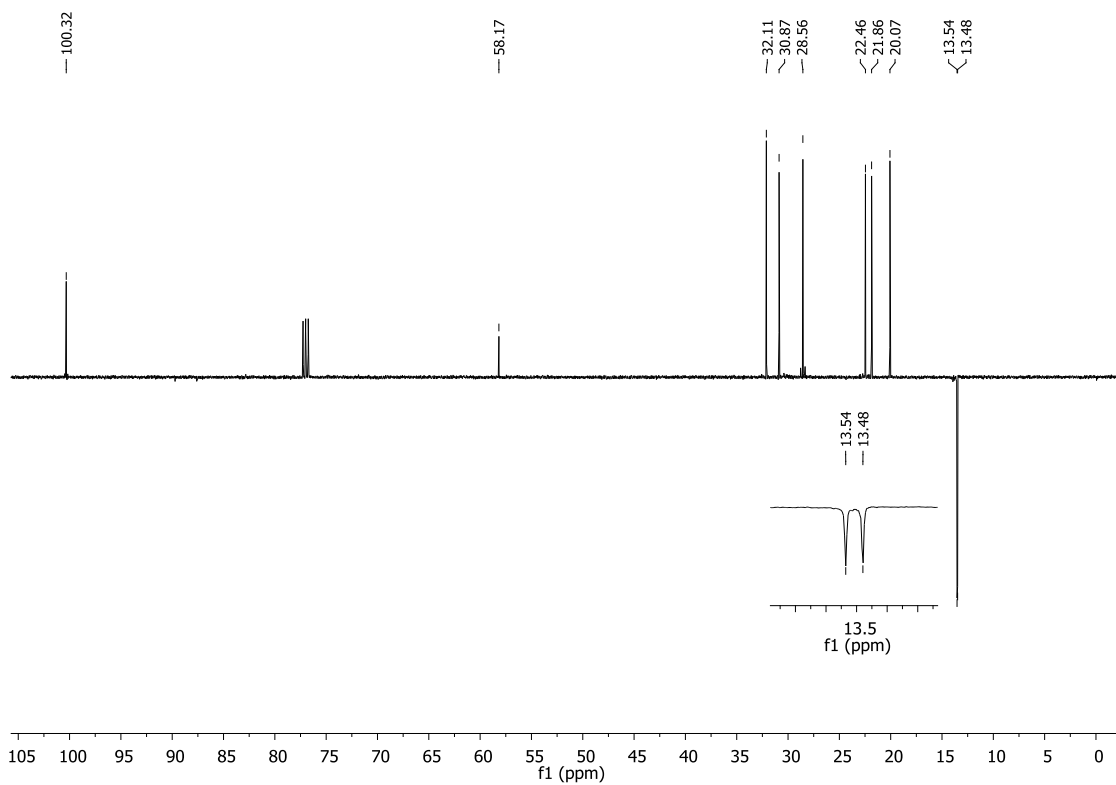
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **261**.



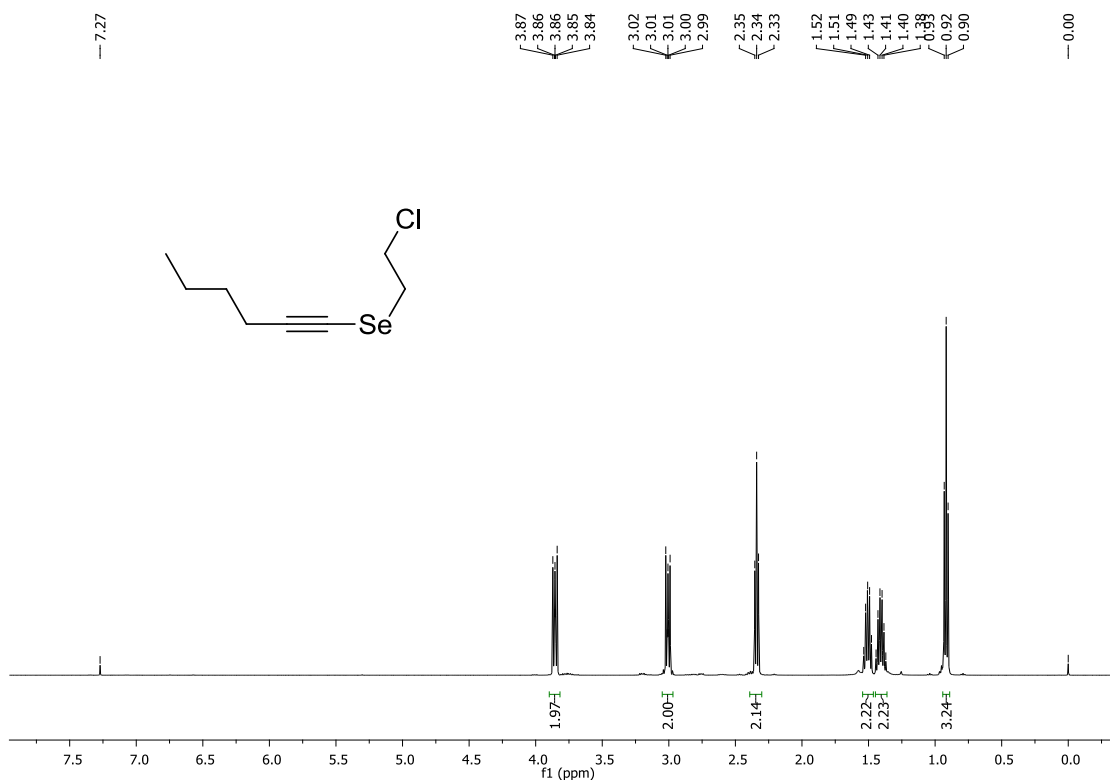
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **261**.



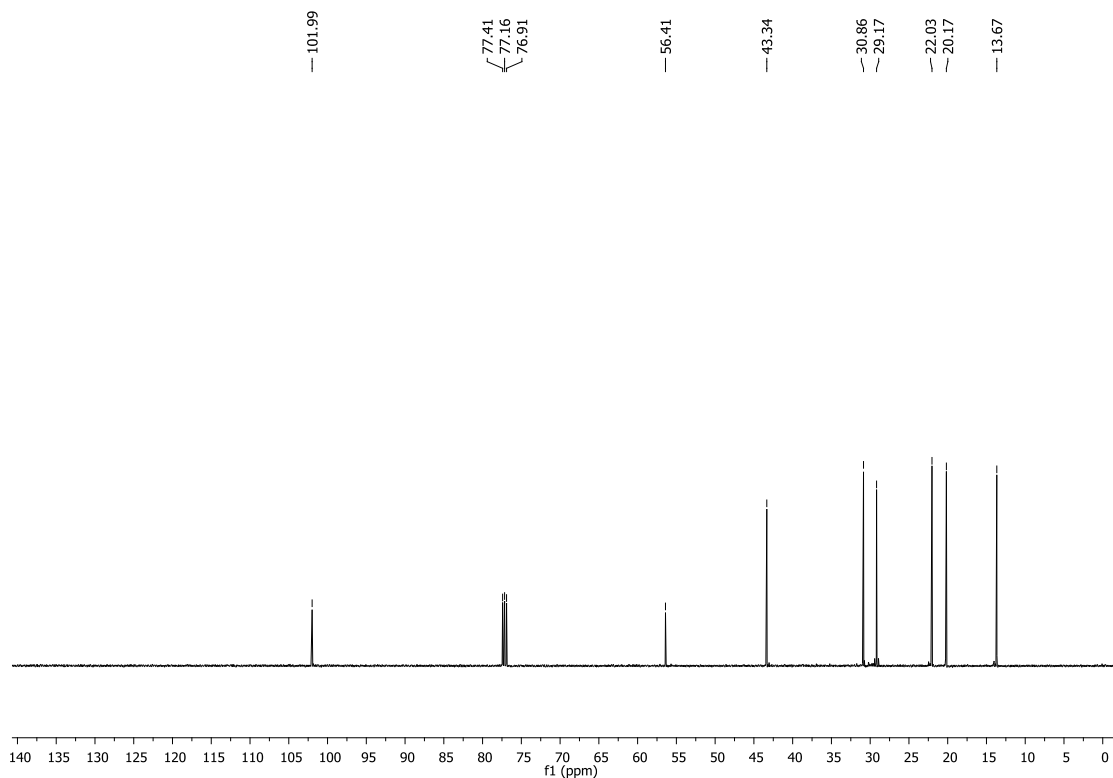
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **288**.



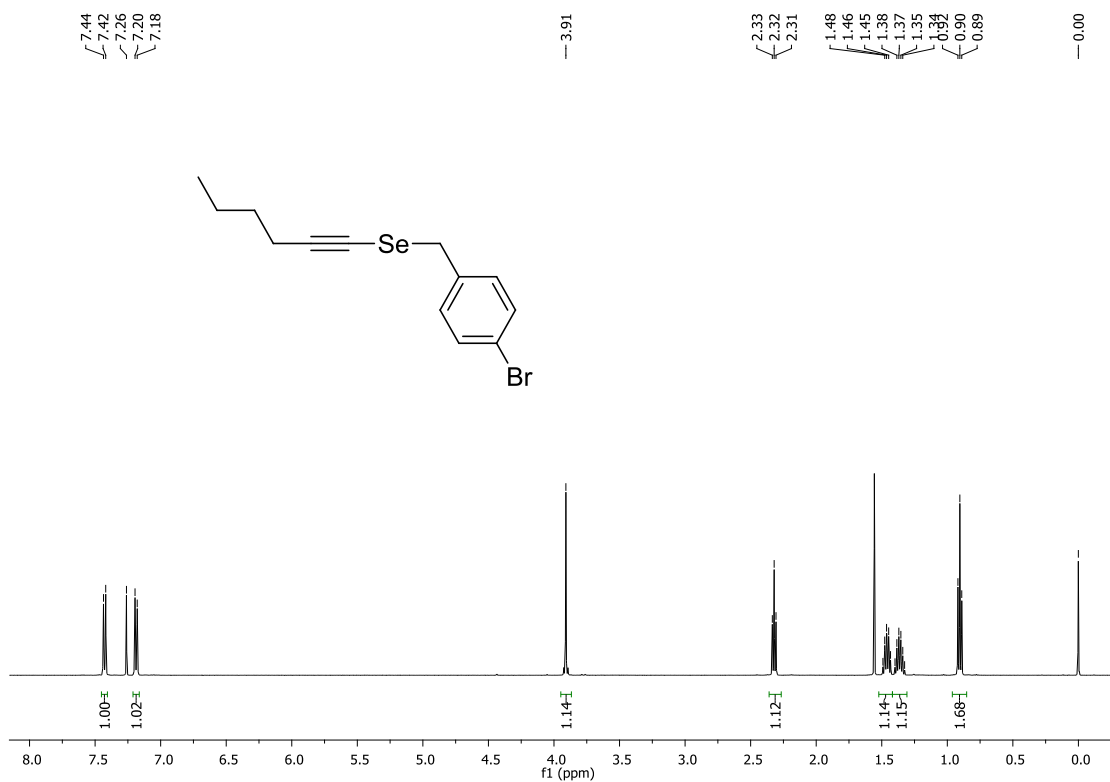
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **288**.



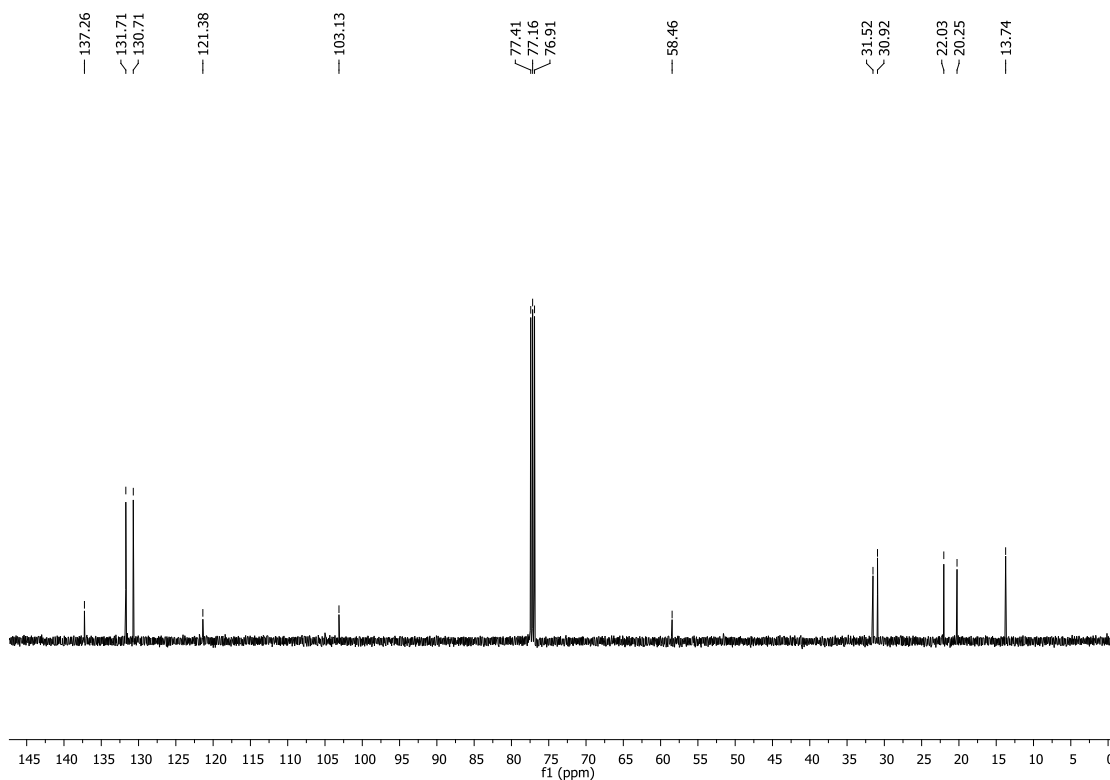
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **287**.



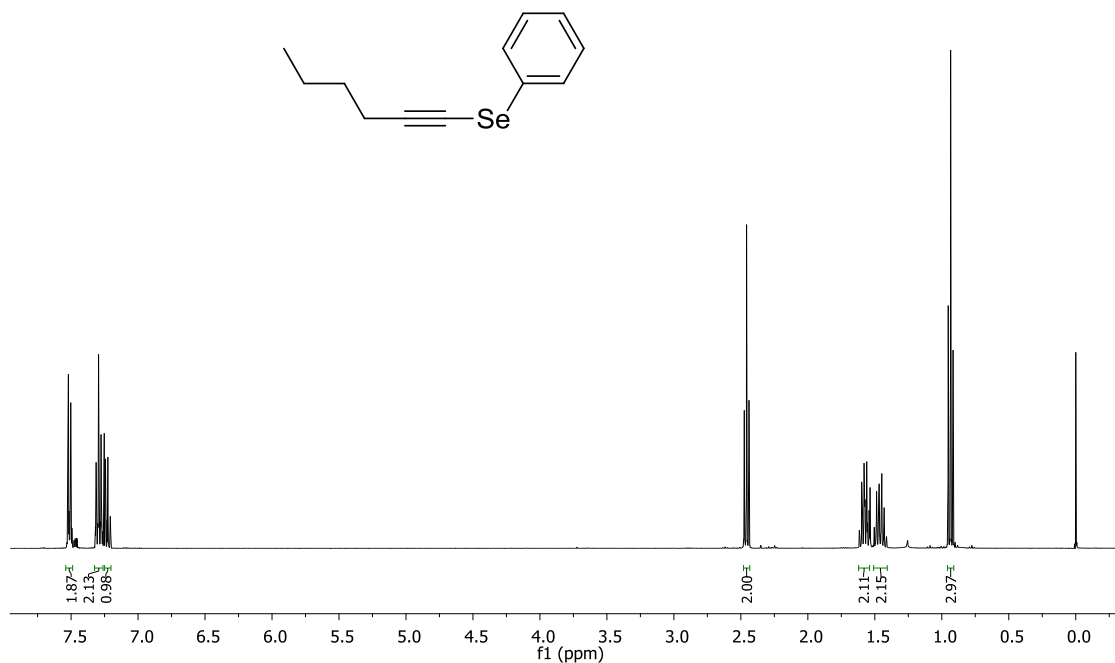
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **288**.



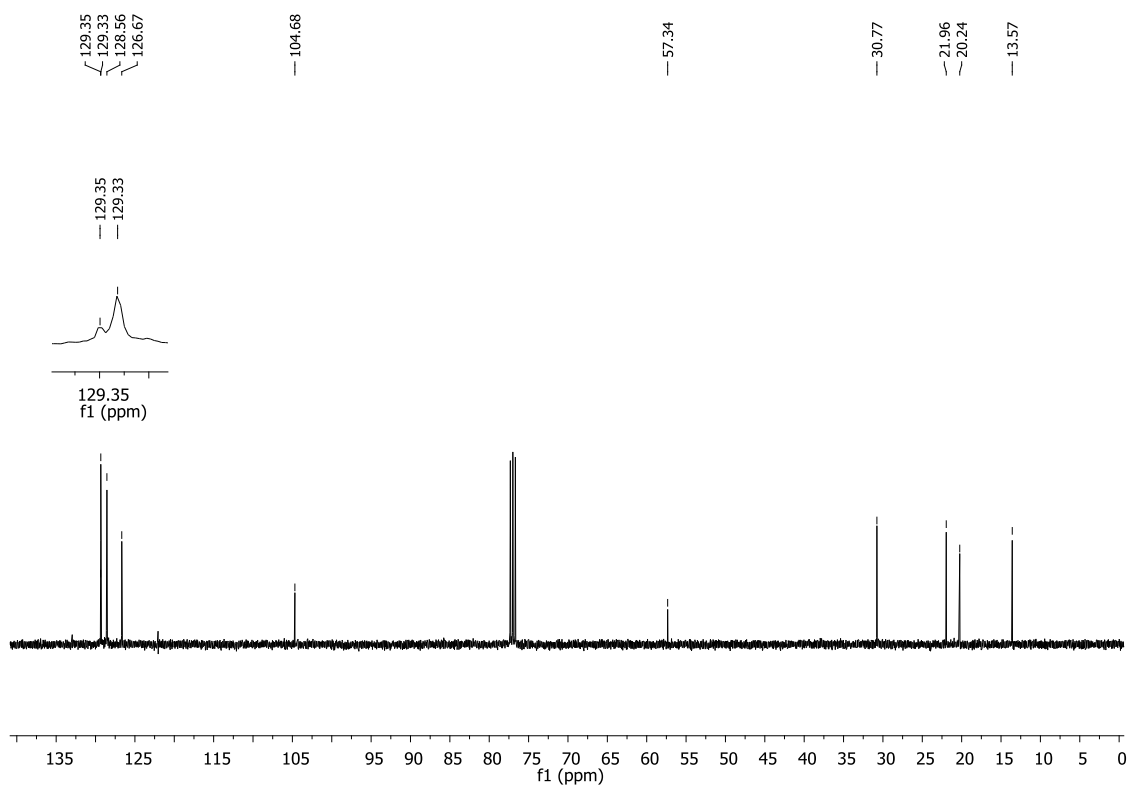
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **292**.



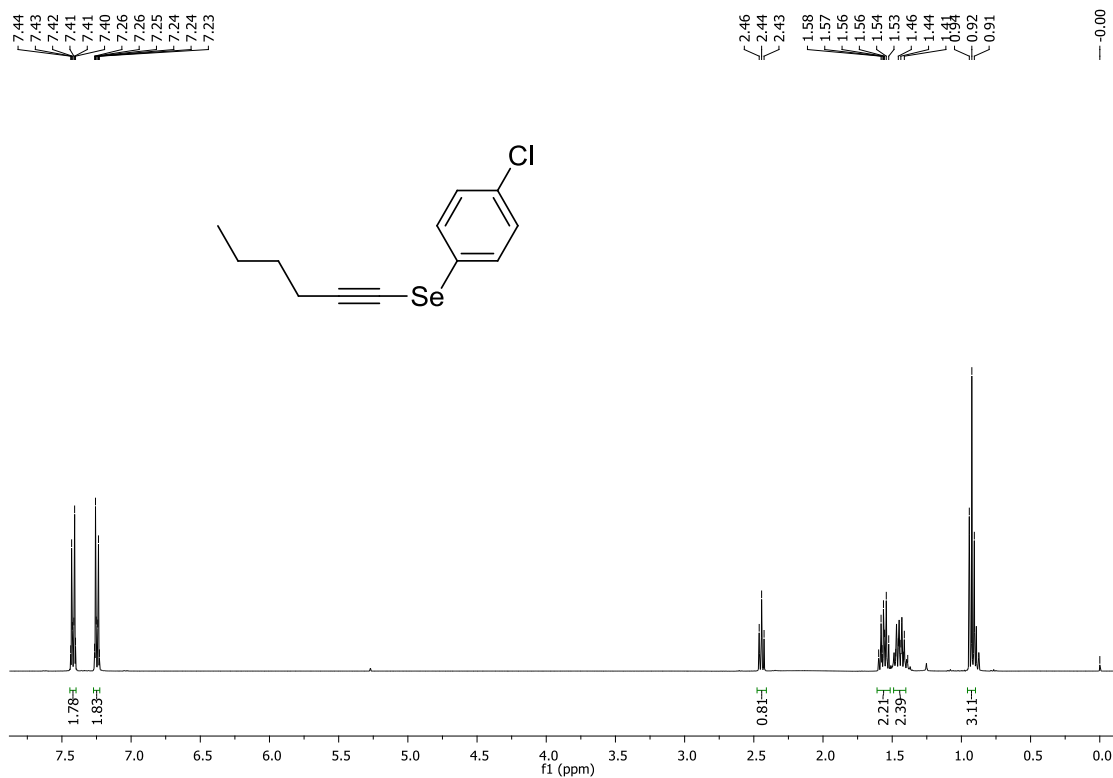
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **292**.



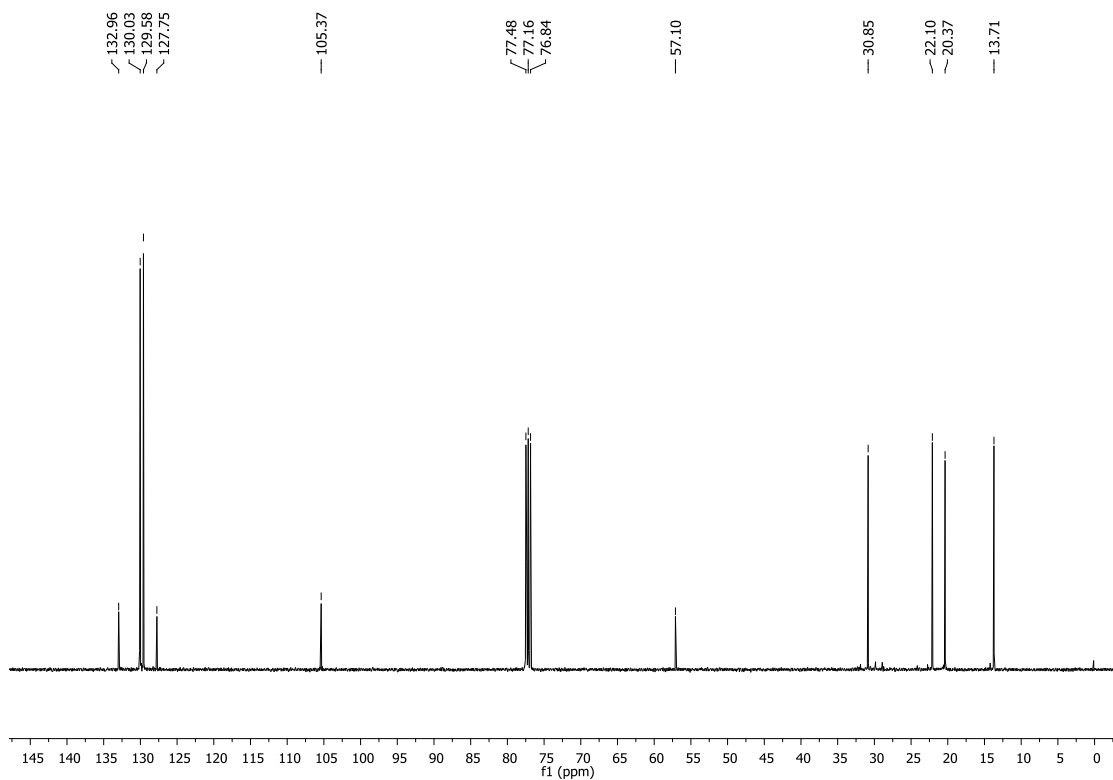
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **256**.



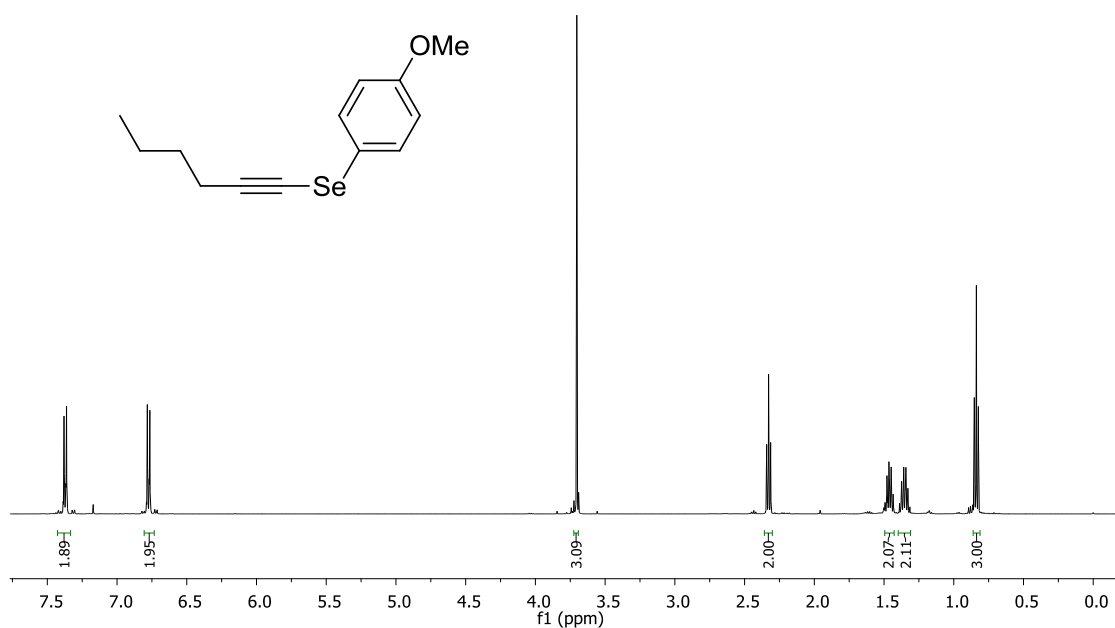
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **256**.



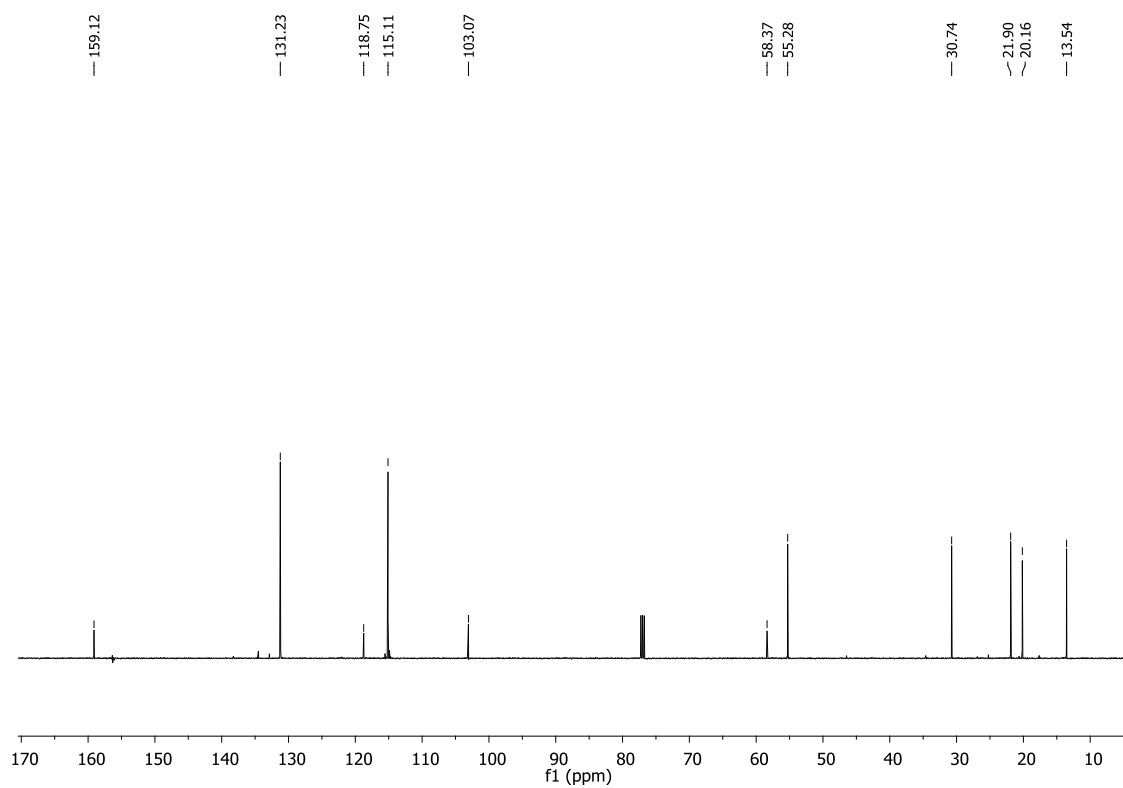
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **263**.



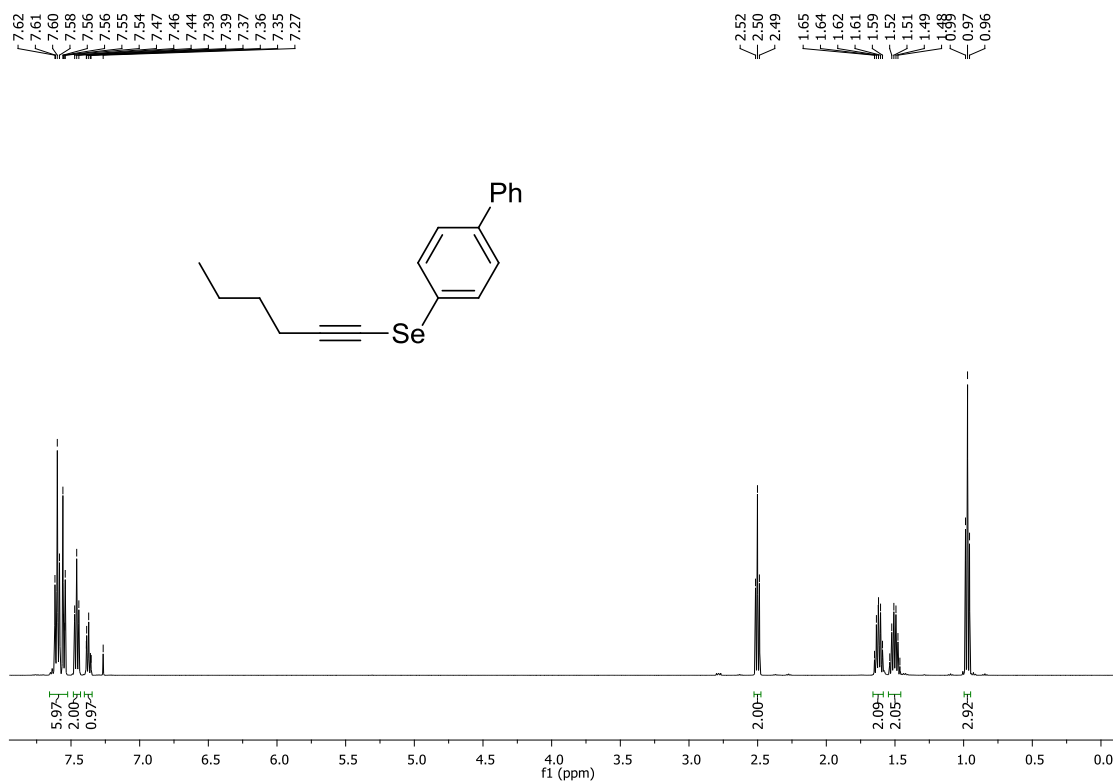
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **263**.



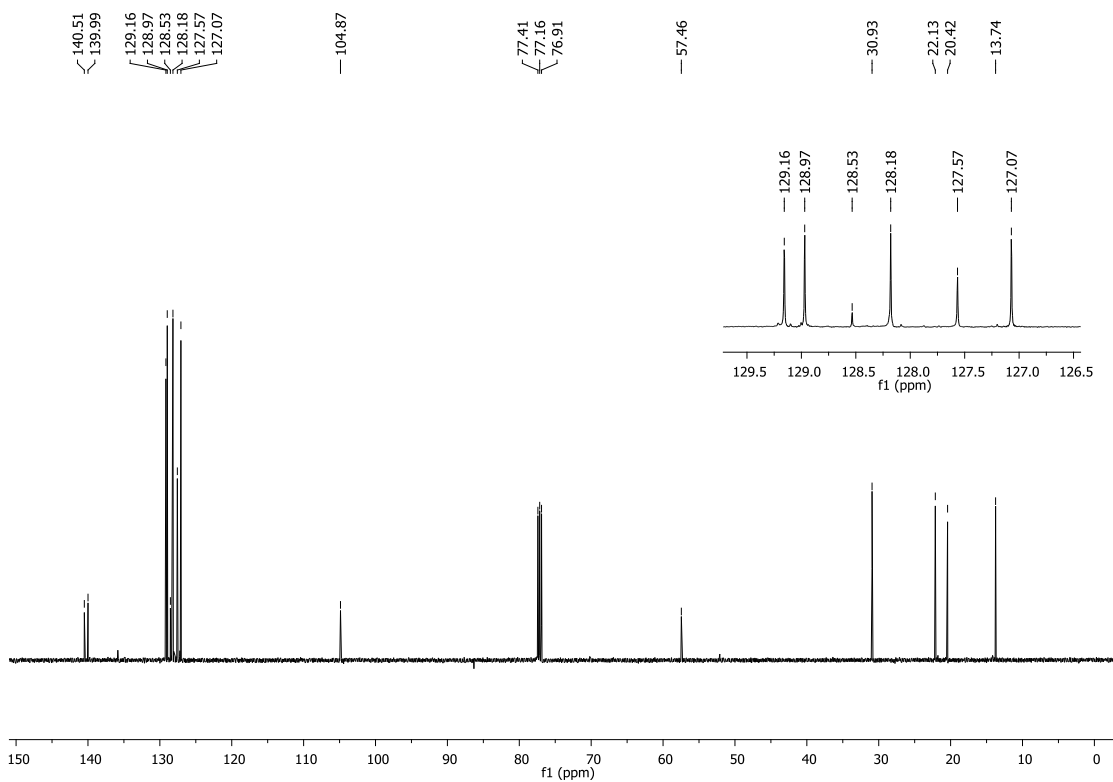
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **268**.



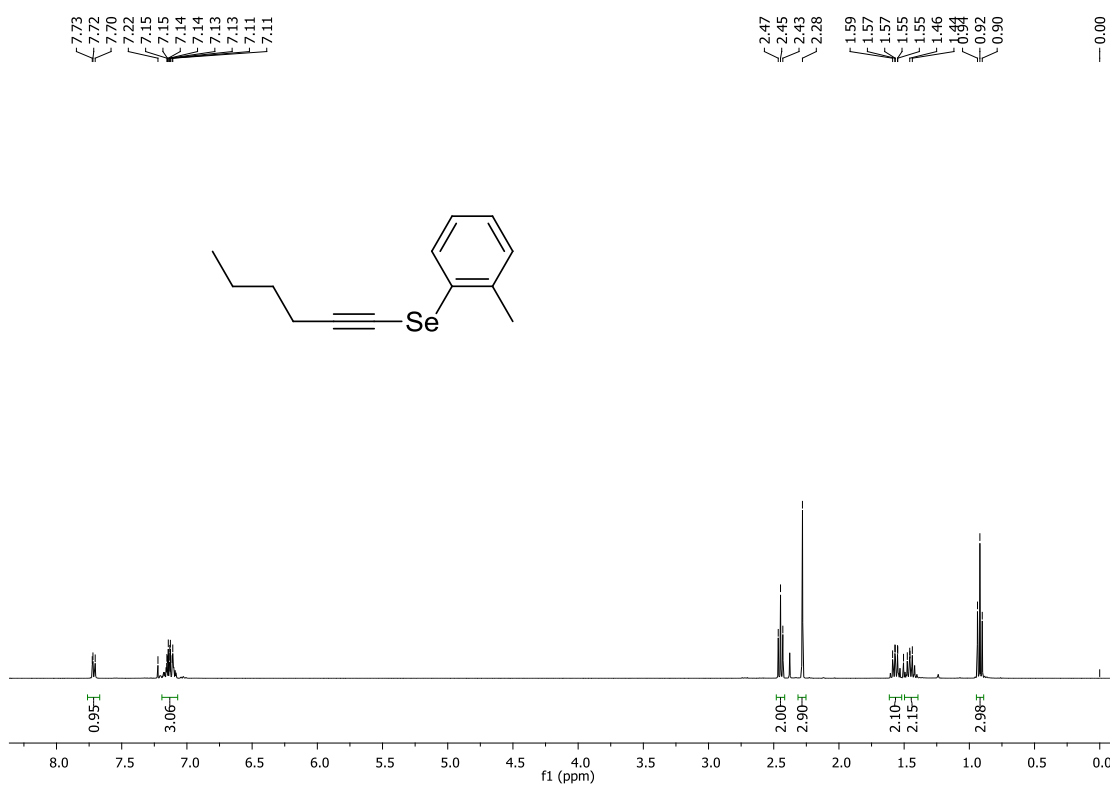
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **268**.



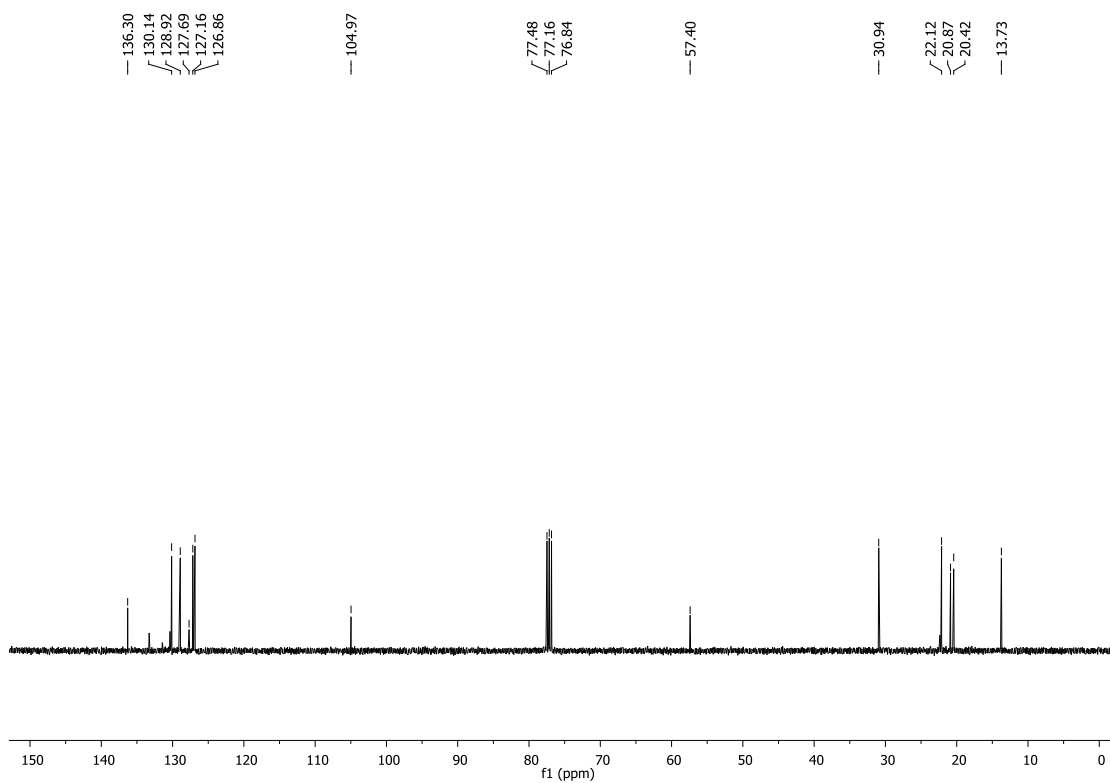
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 271.



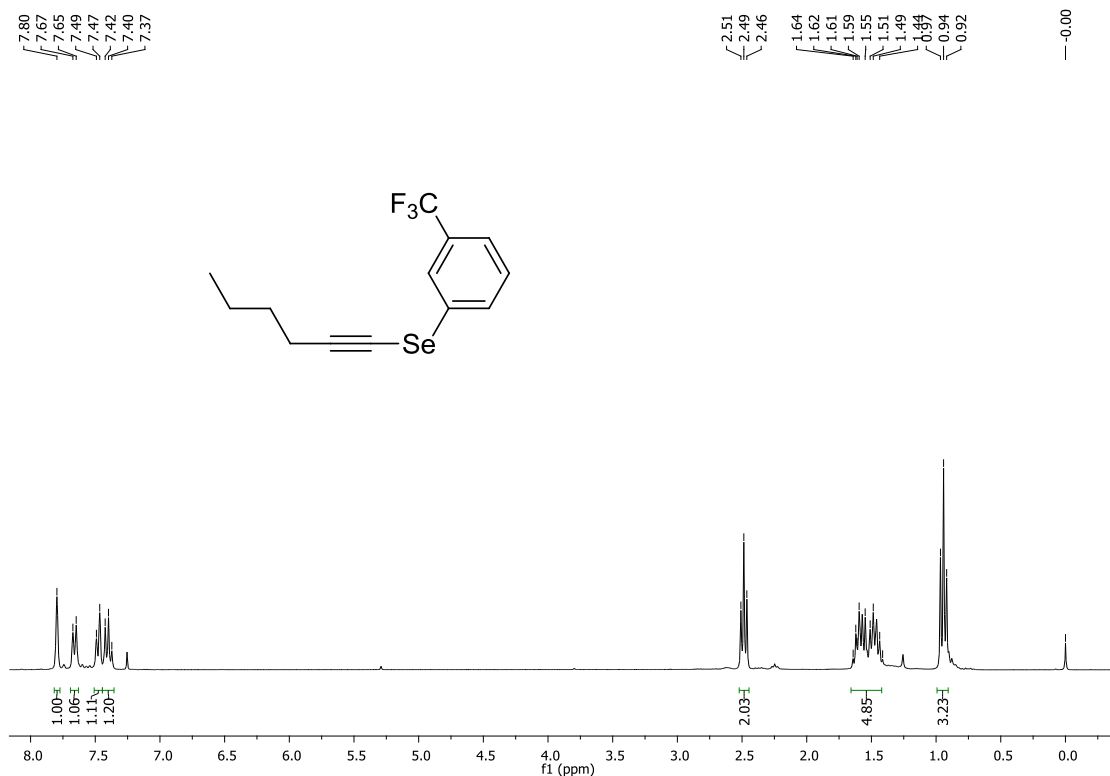
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto 271.



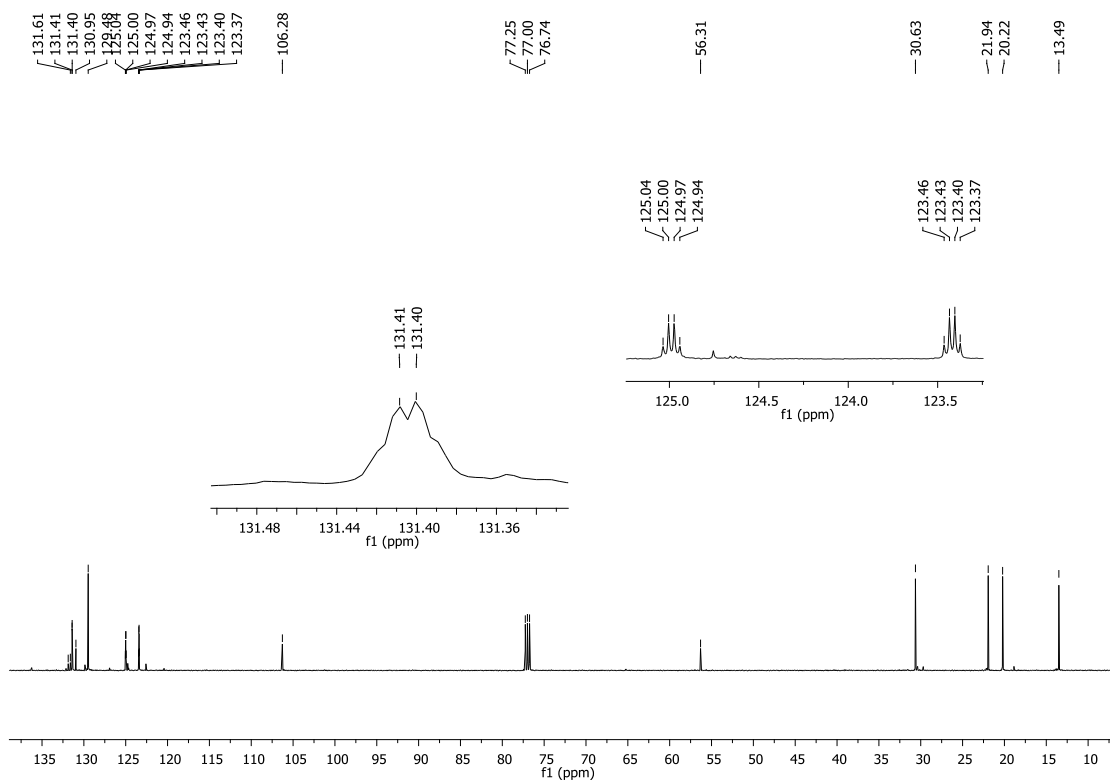
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **270**.



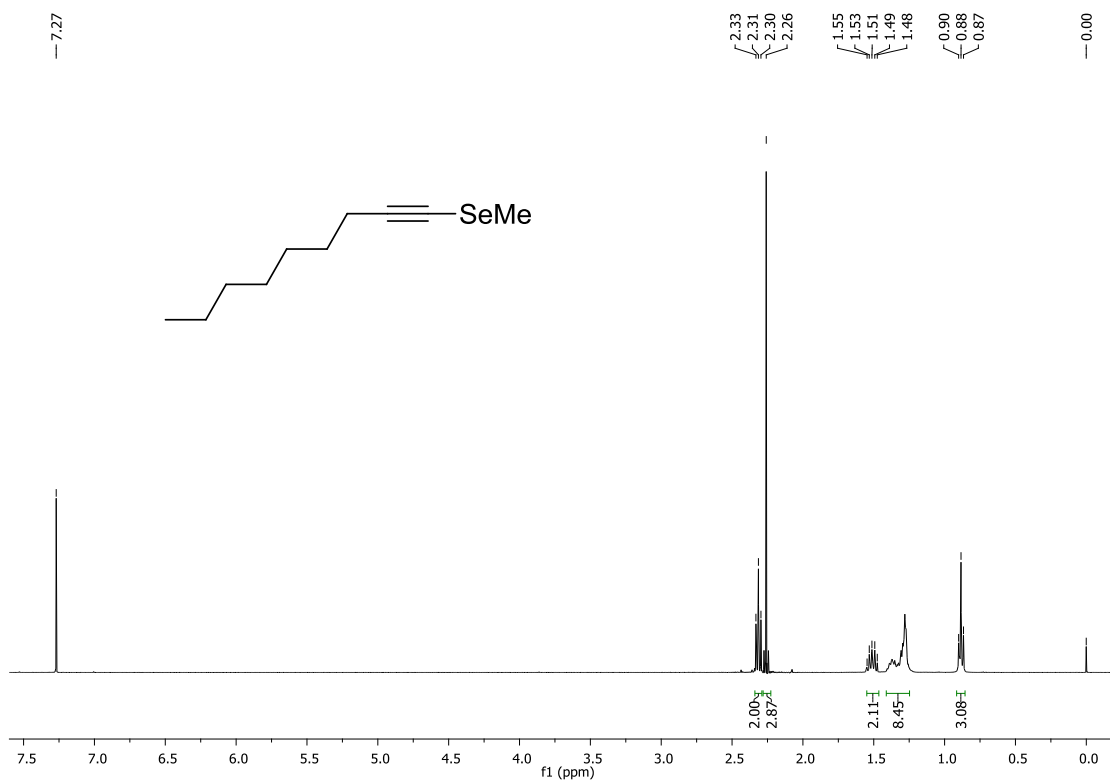
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **270**.



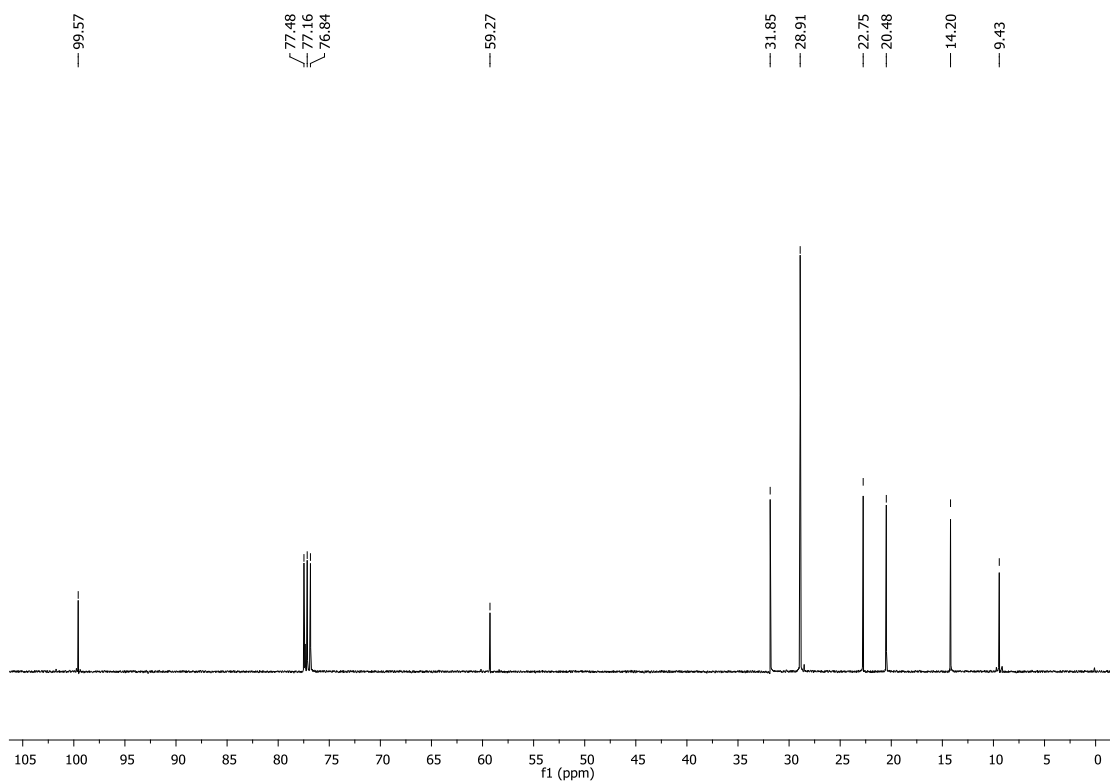
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **269**.



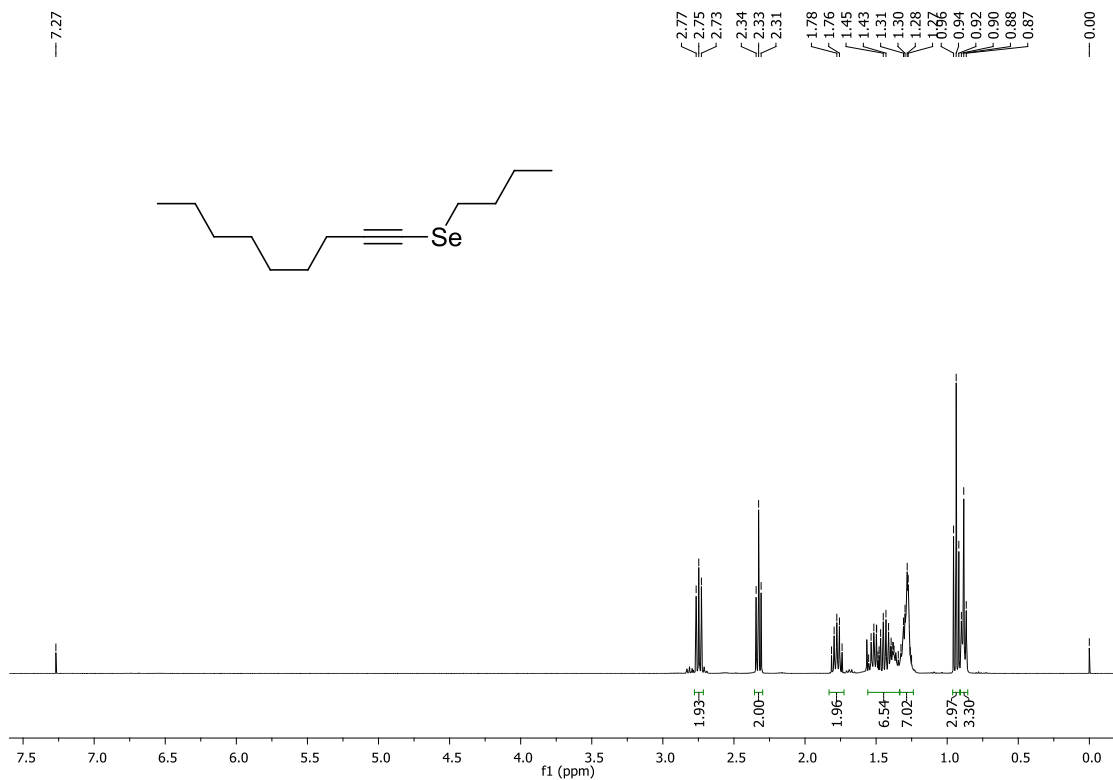
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **269**.



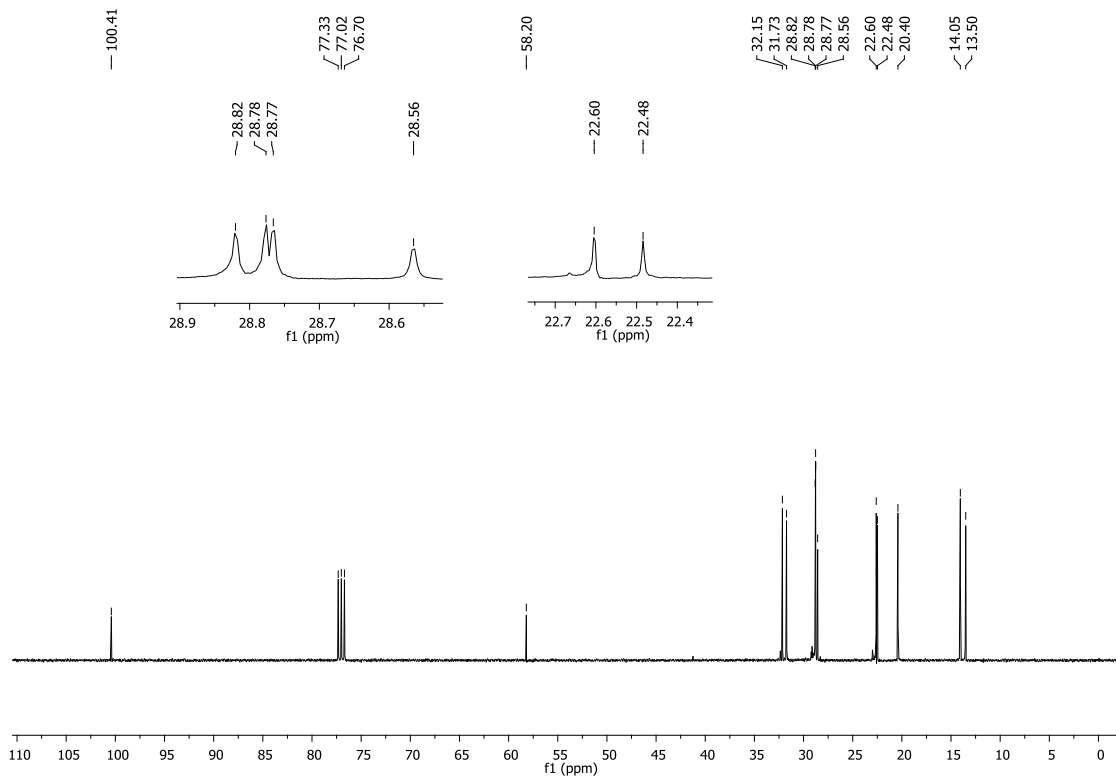
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **289**.



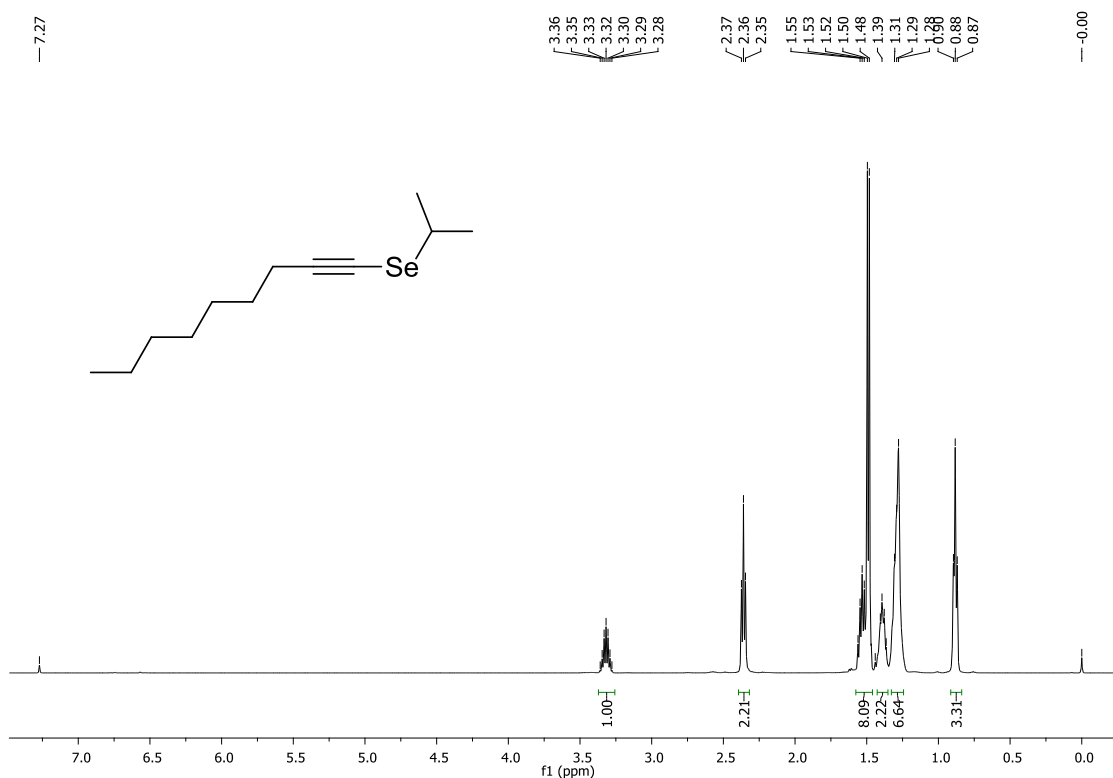
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **289**.



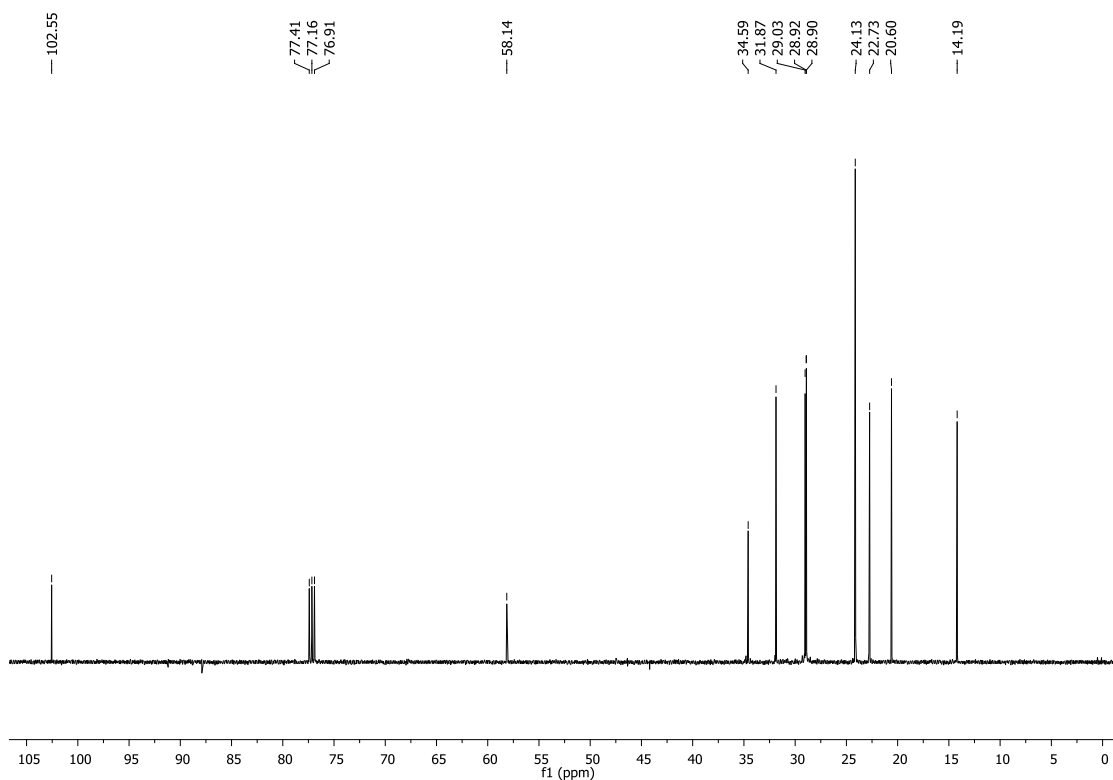
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **284**.



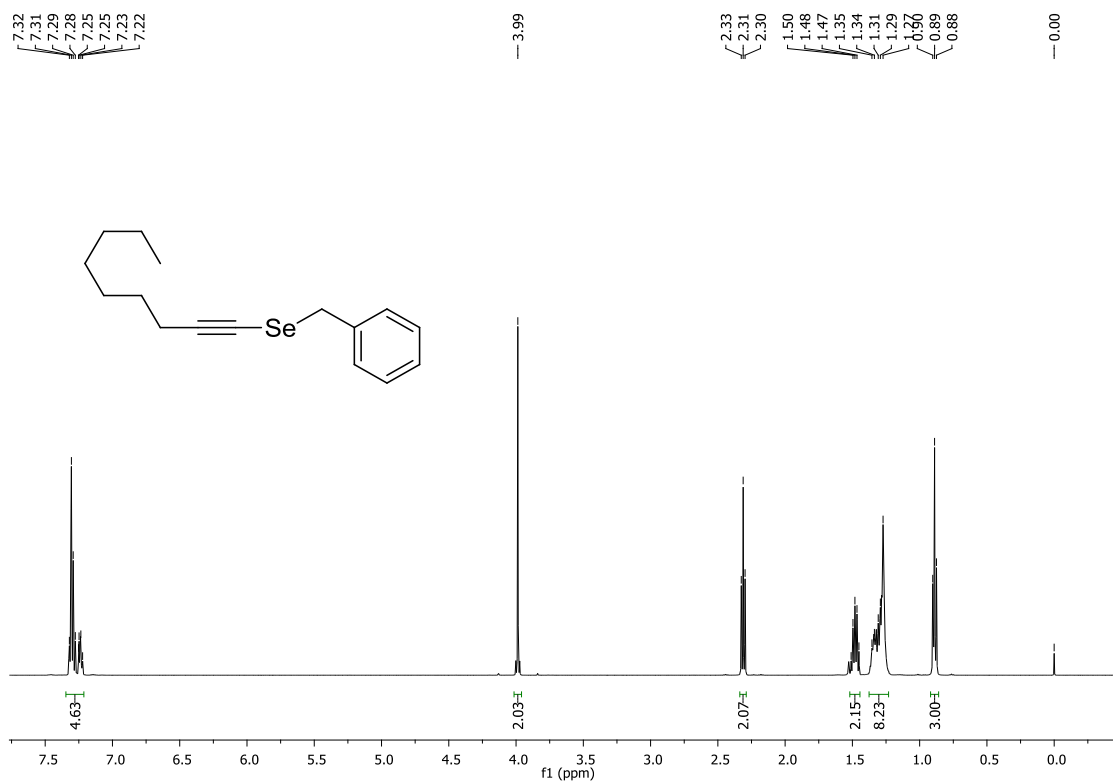
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **284**.



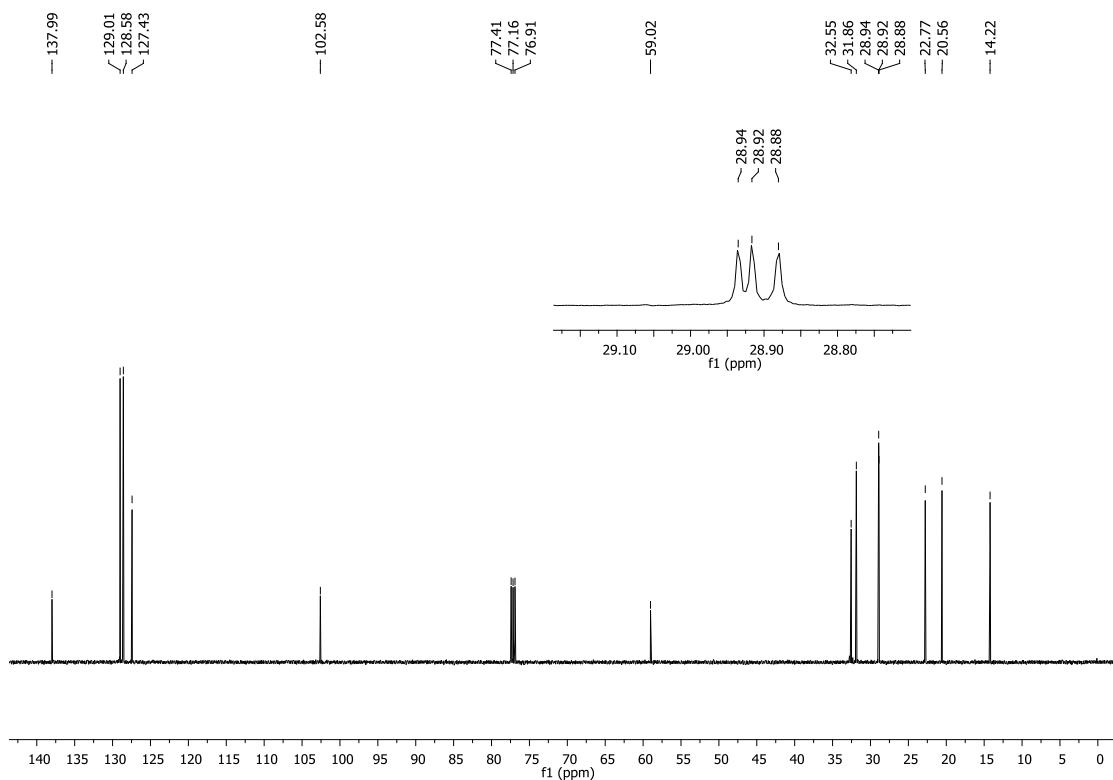
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **285**.



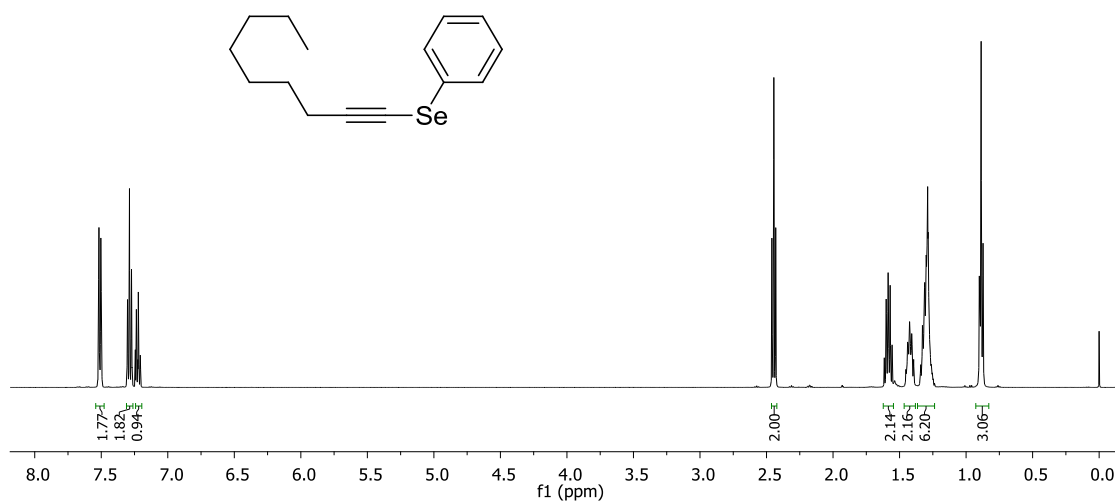
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **285**.



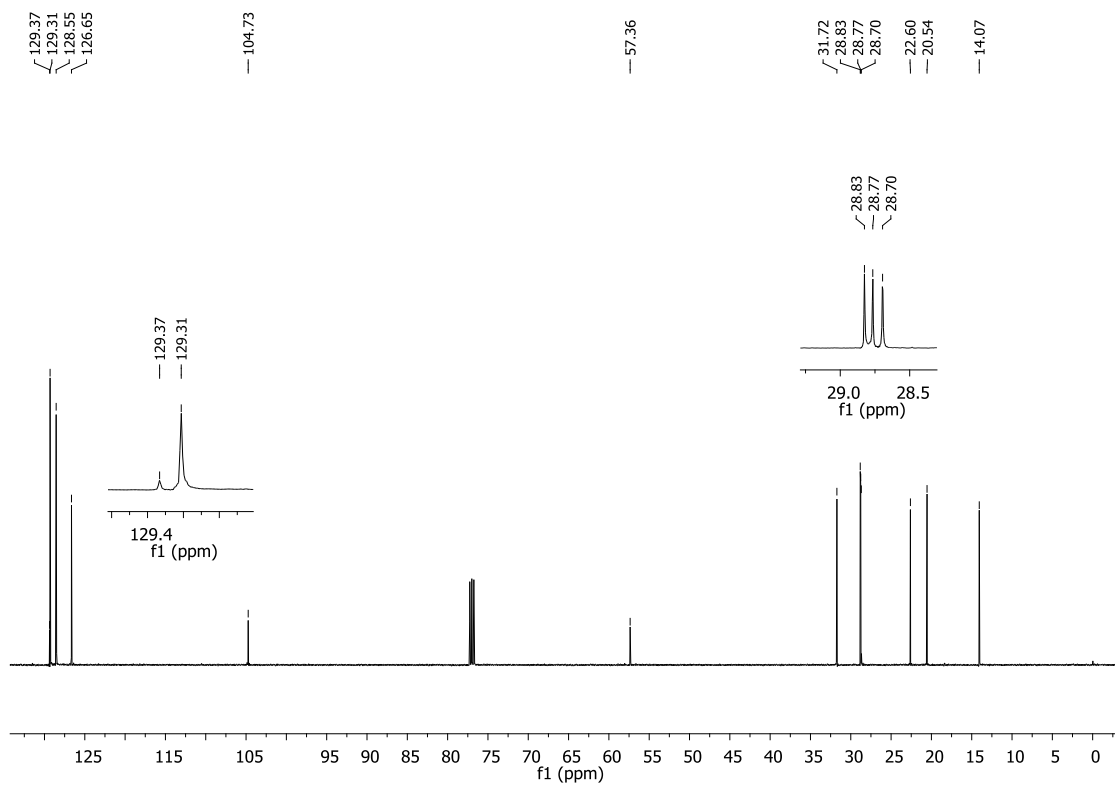
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **262**.



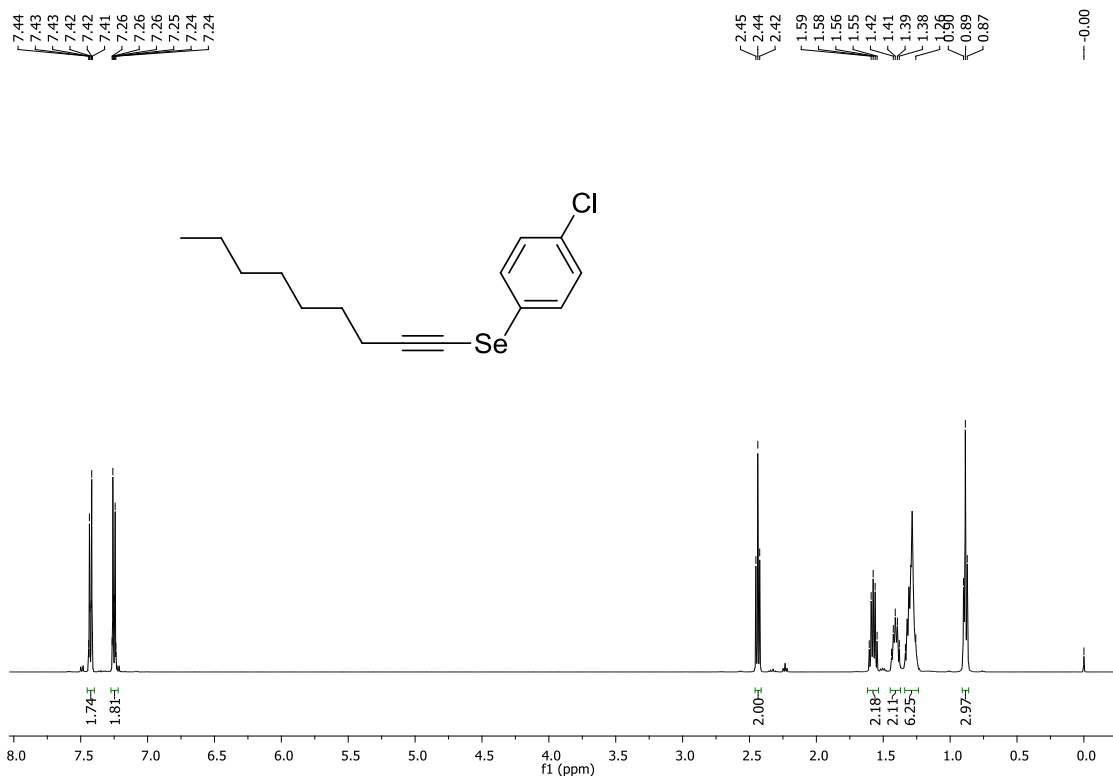
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **262**.



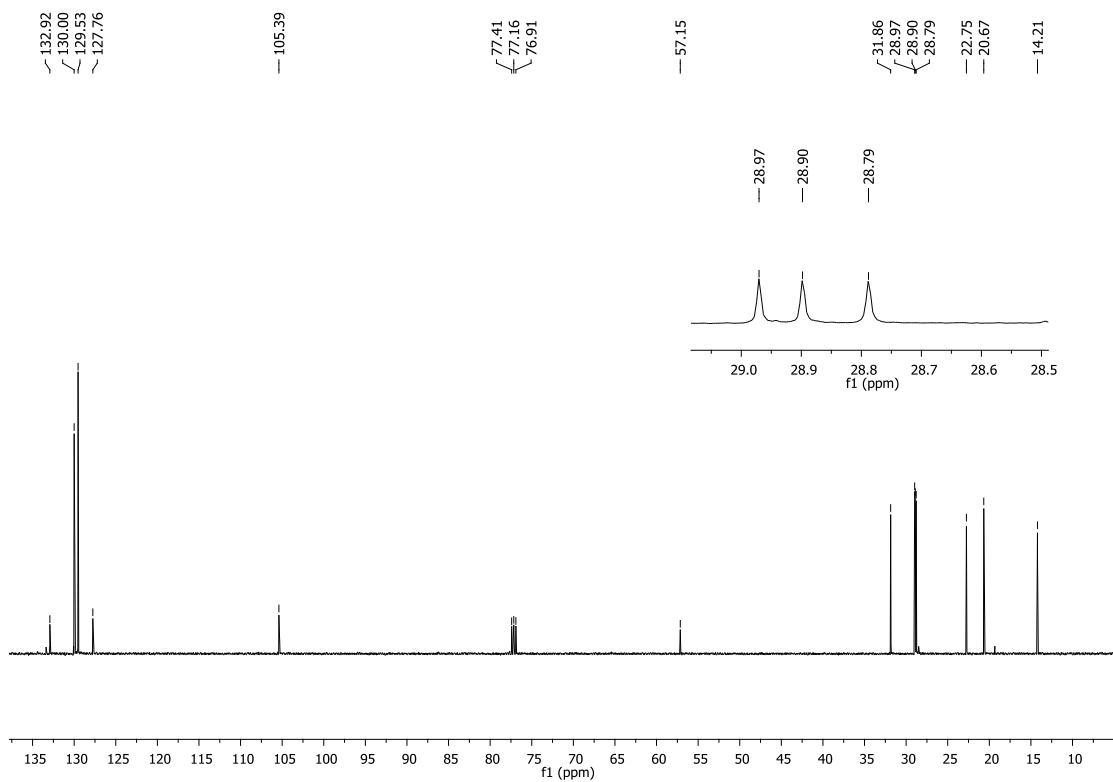
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **272**.



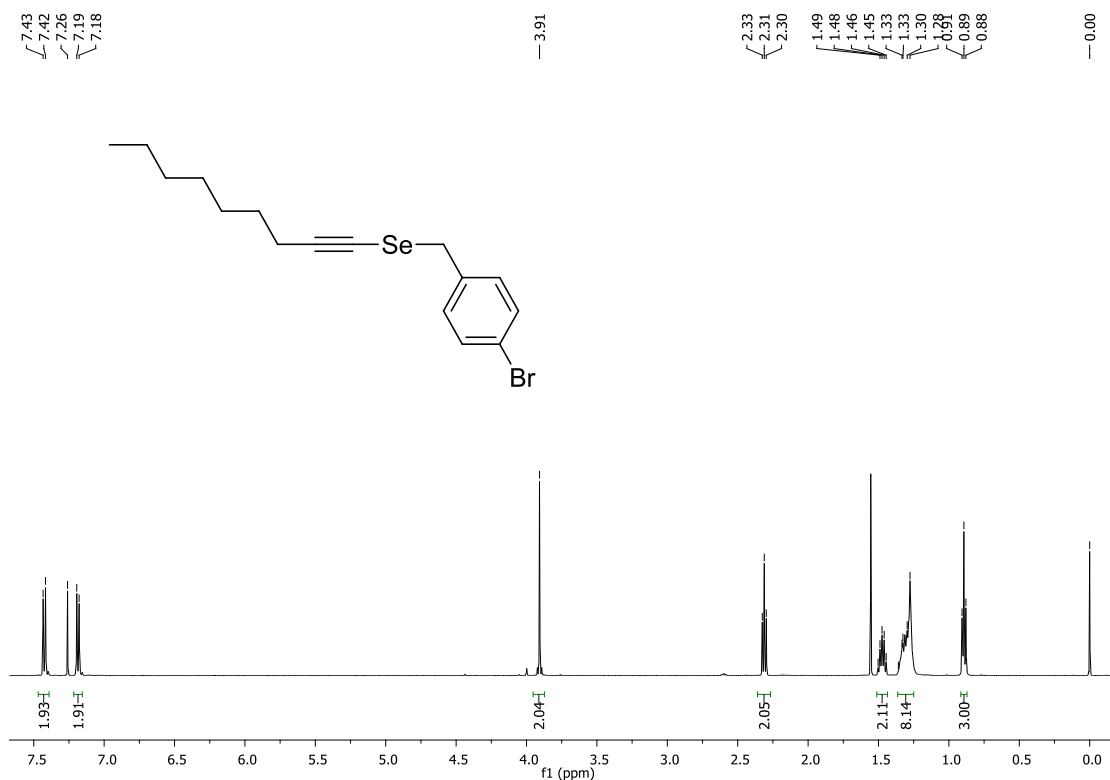
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **272**.



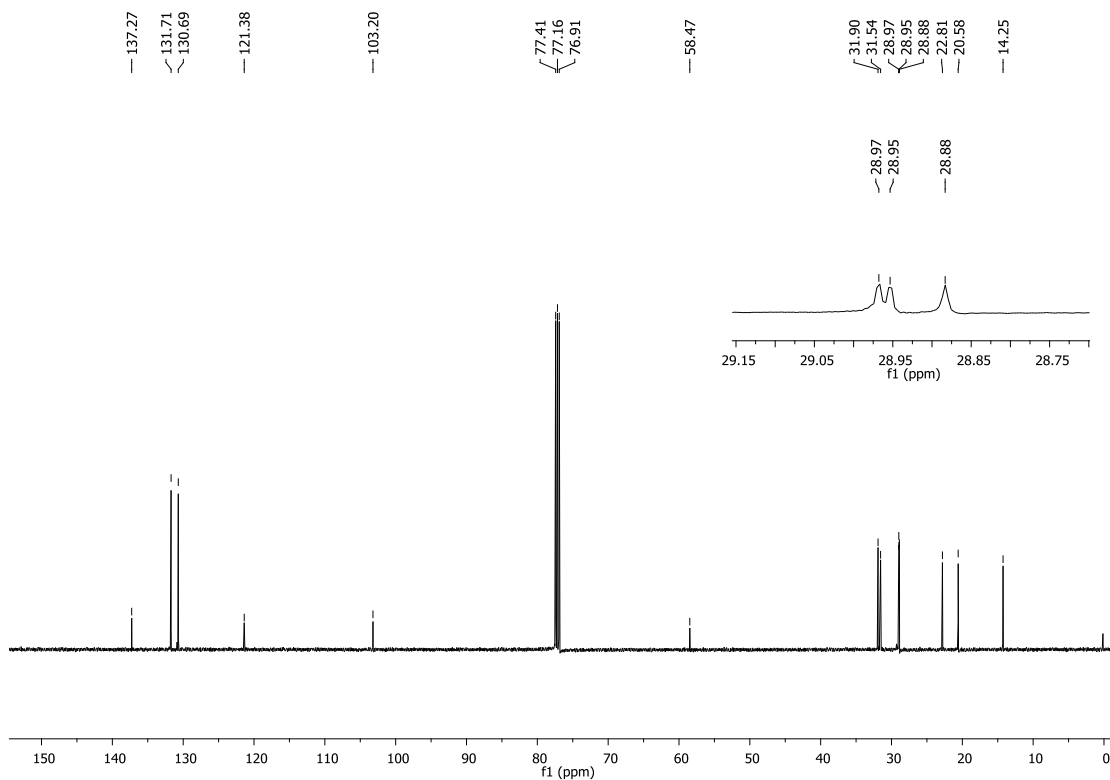
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **264**.



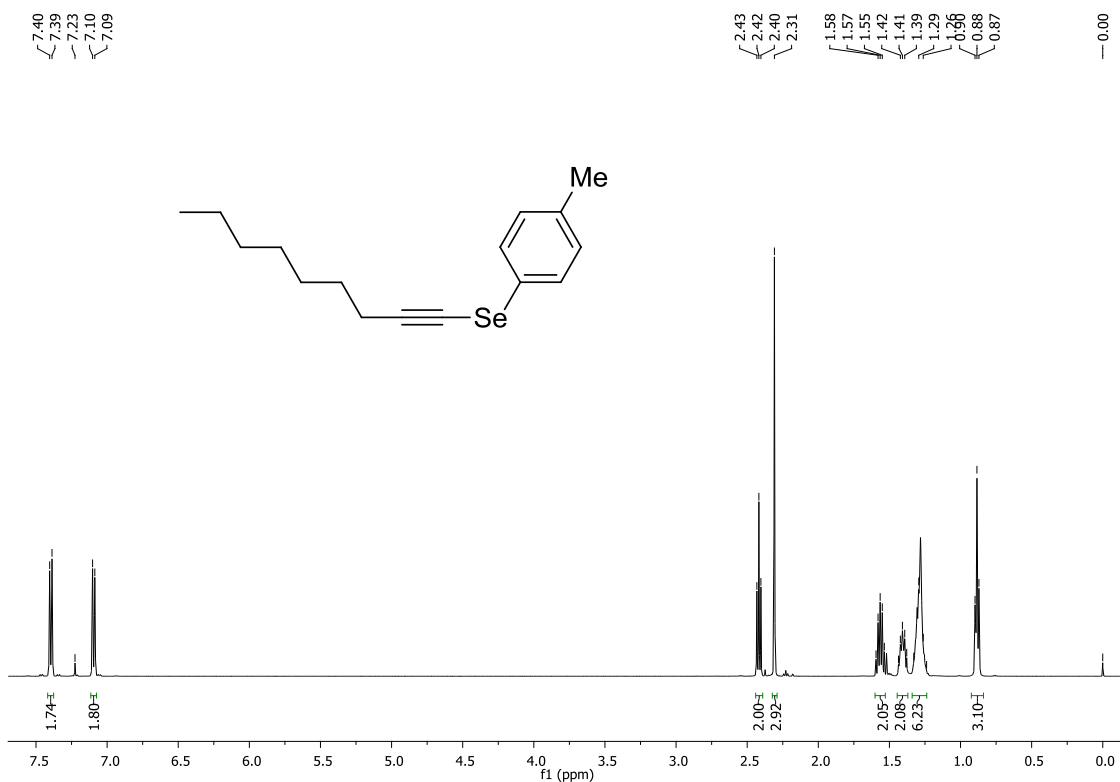
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **264**.



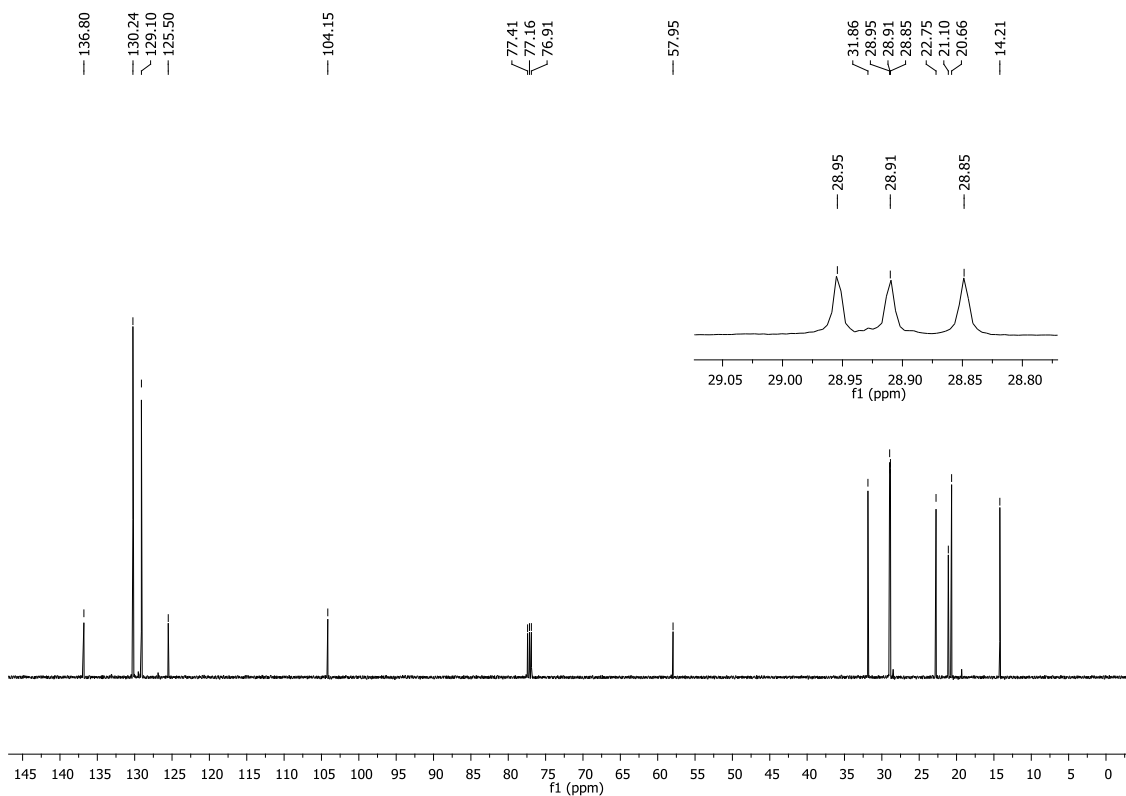
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **293**.



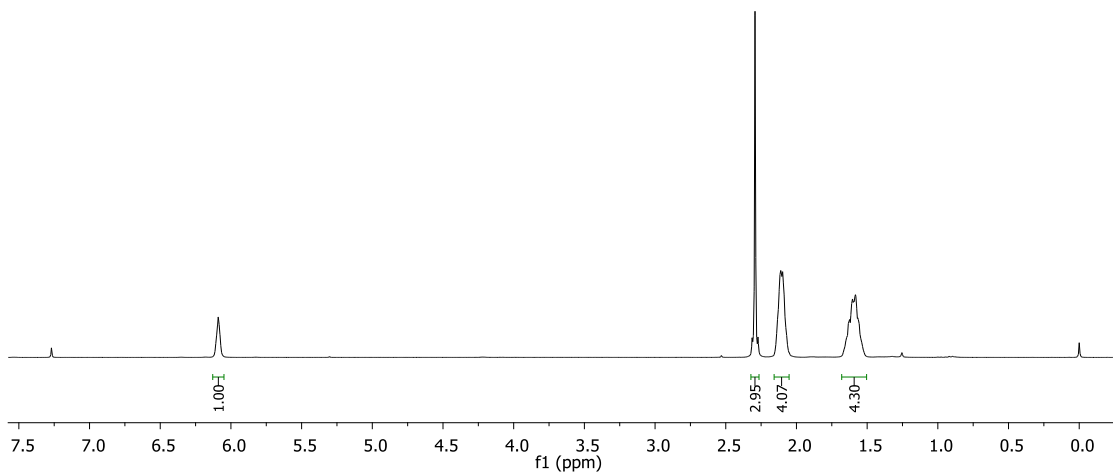
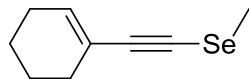
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **293**.



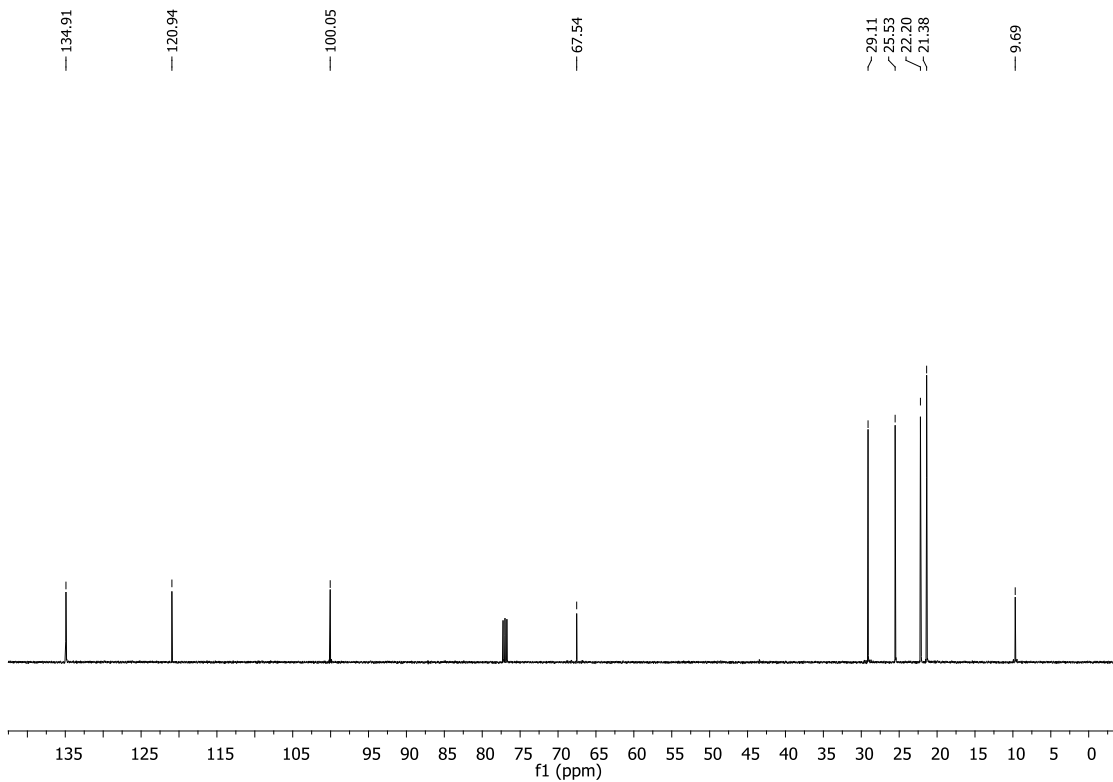
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **267**.



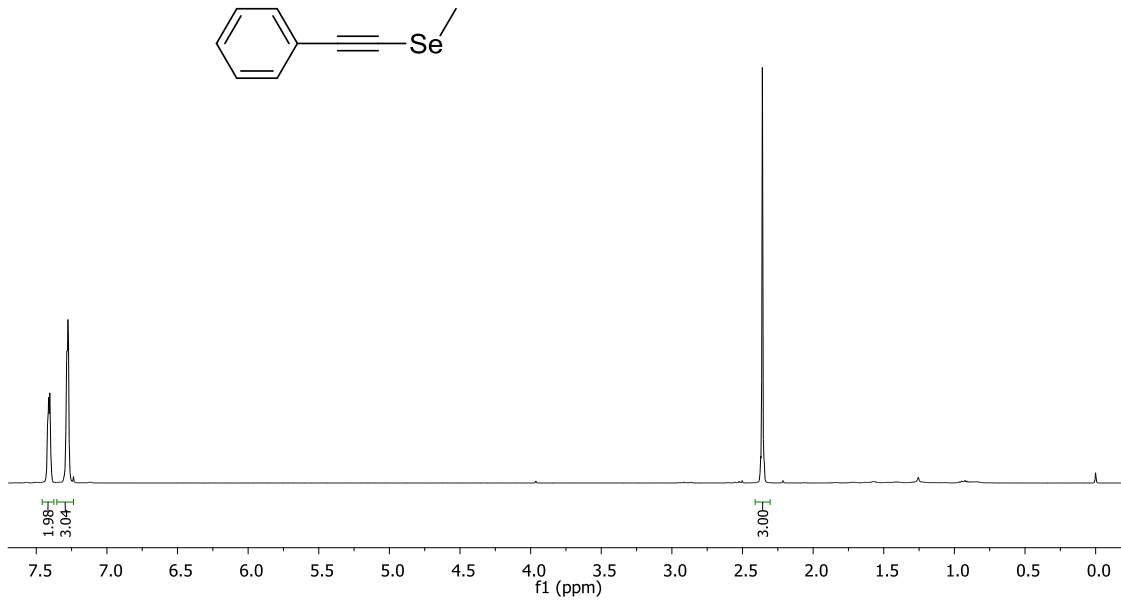
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **267**.



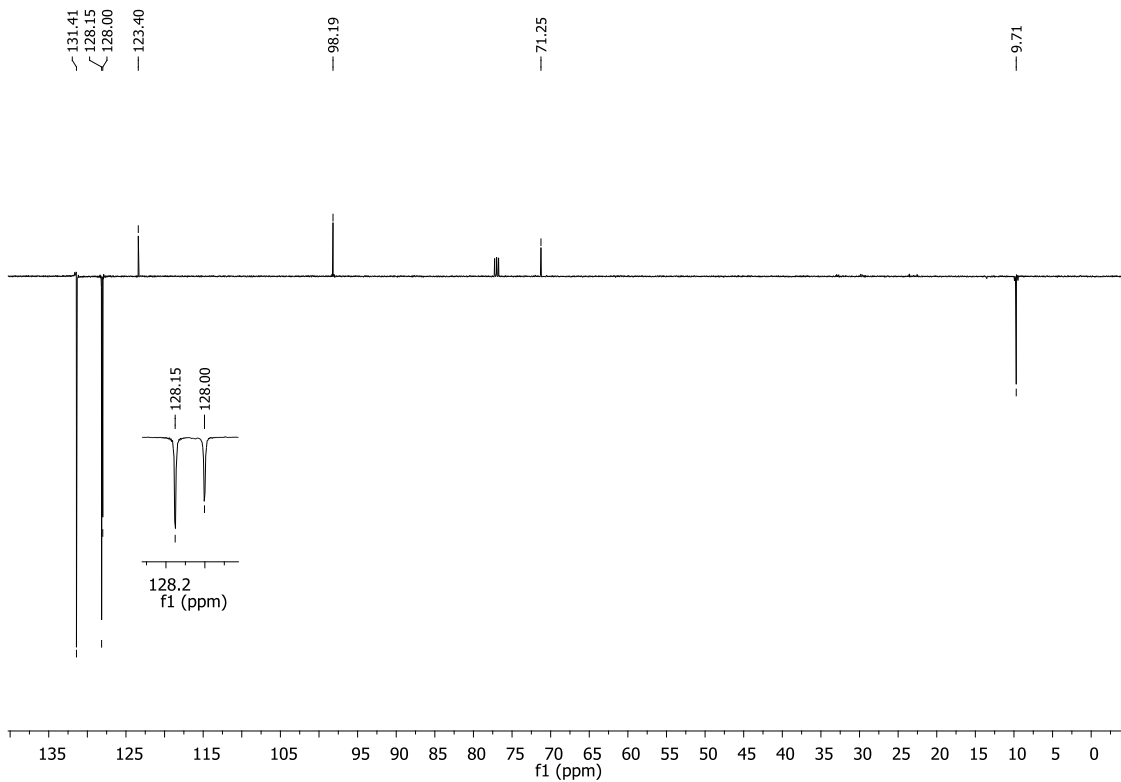
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **286**.



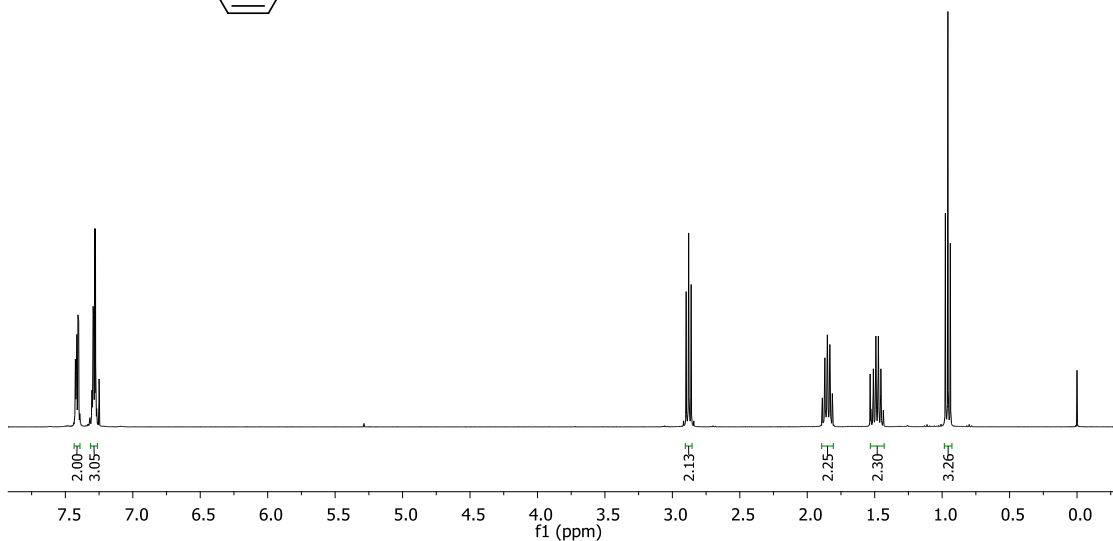
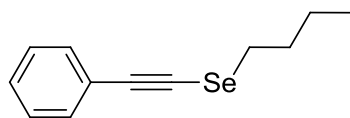
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **286**.



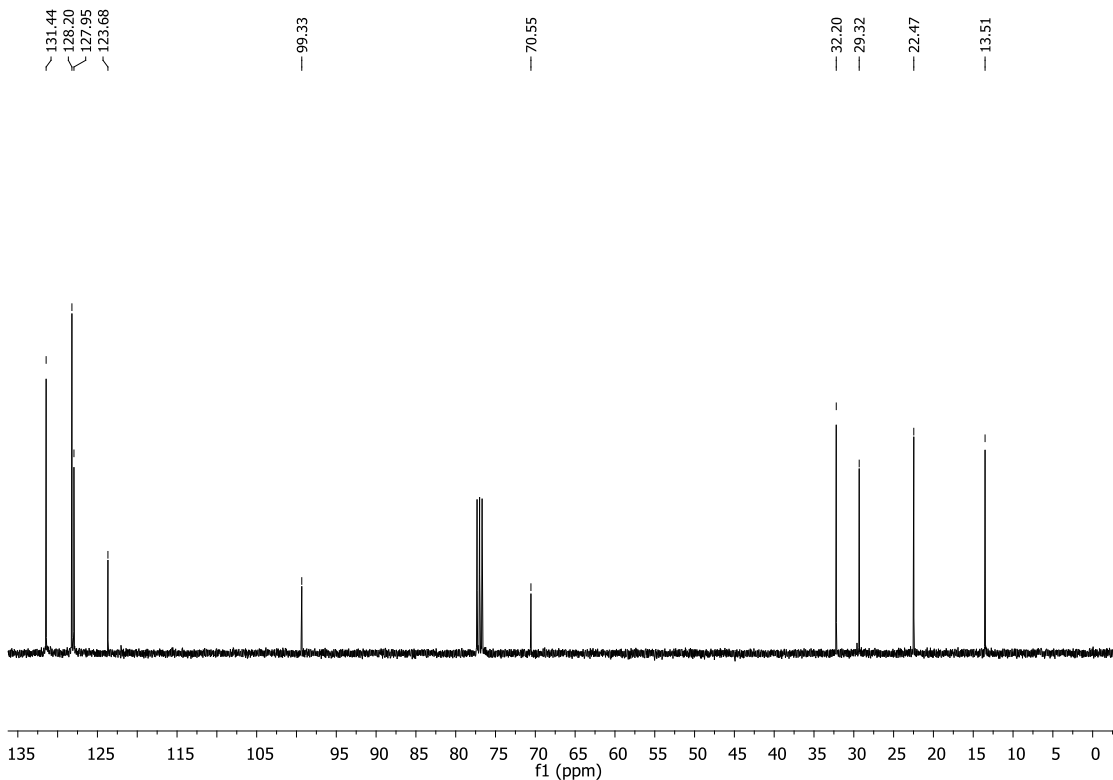
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **282**.



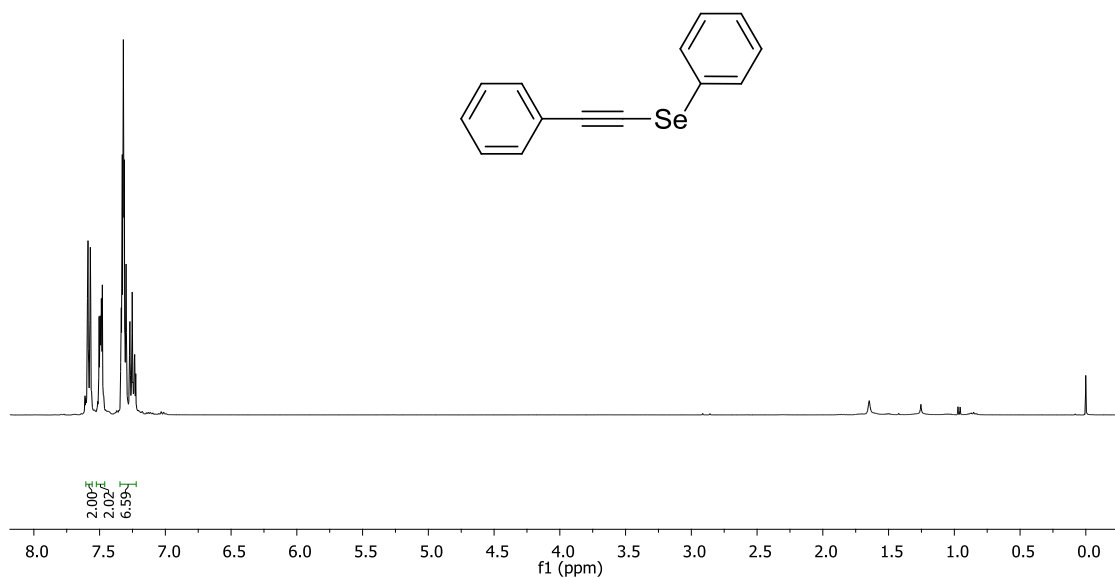
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **282**.



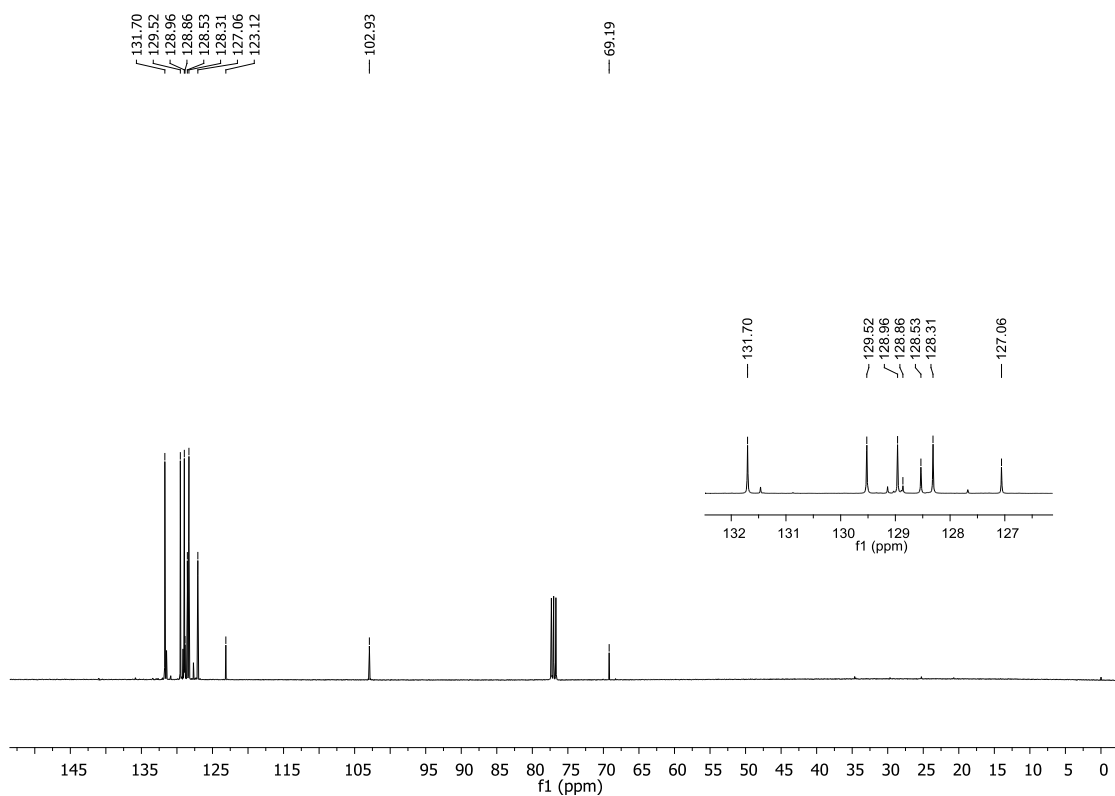
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **332**.



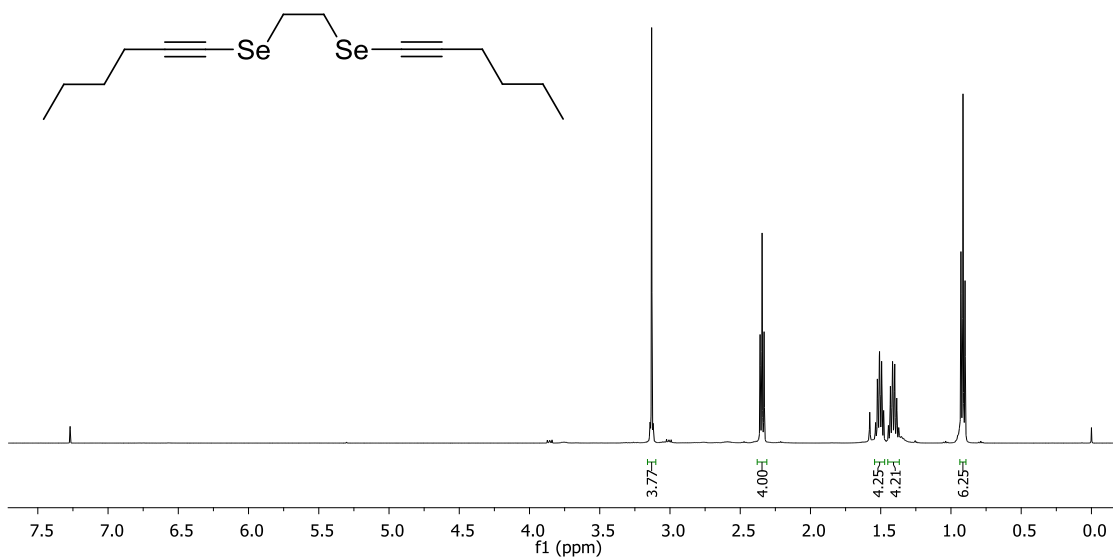
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **332**.



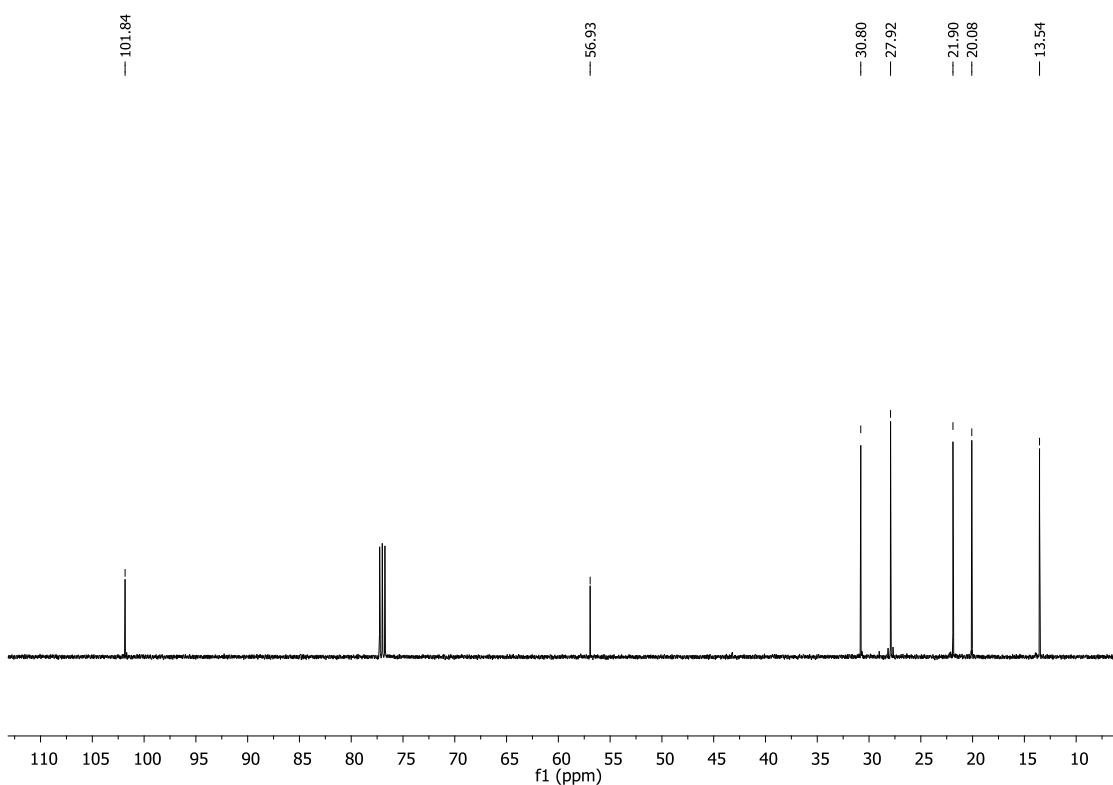
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **331**.



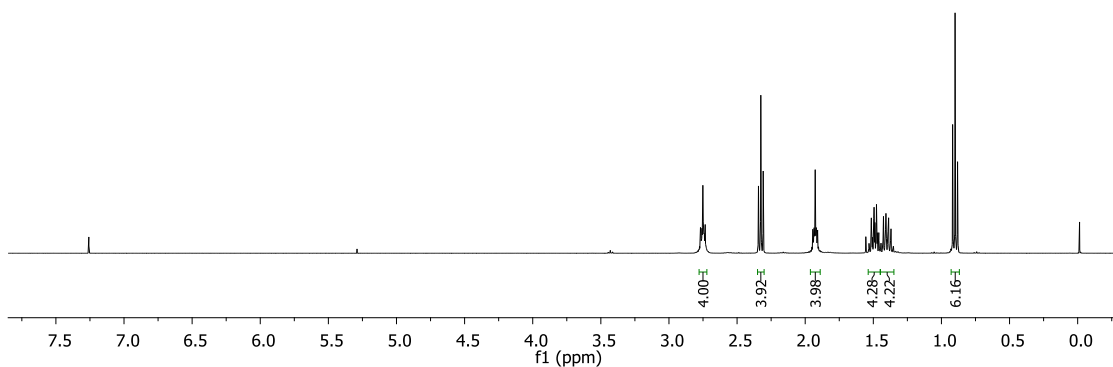
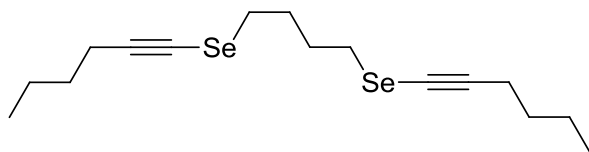
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **331**.



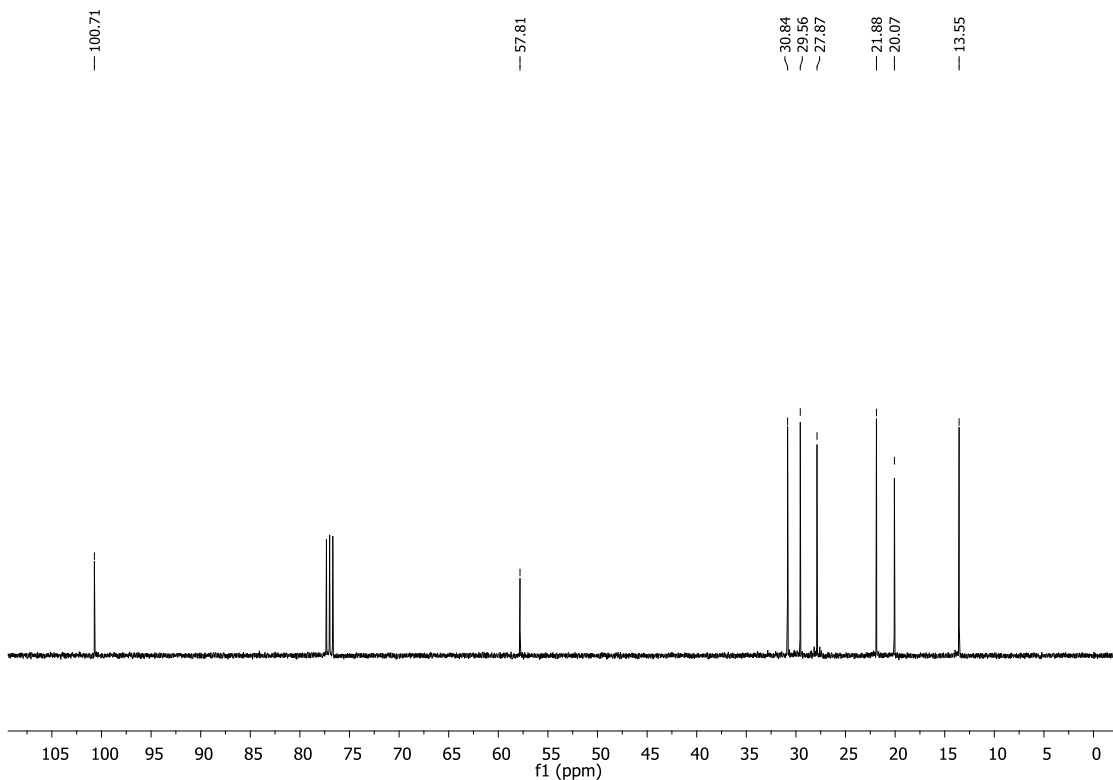
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **290a**.



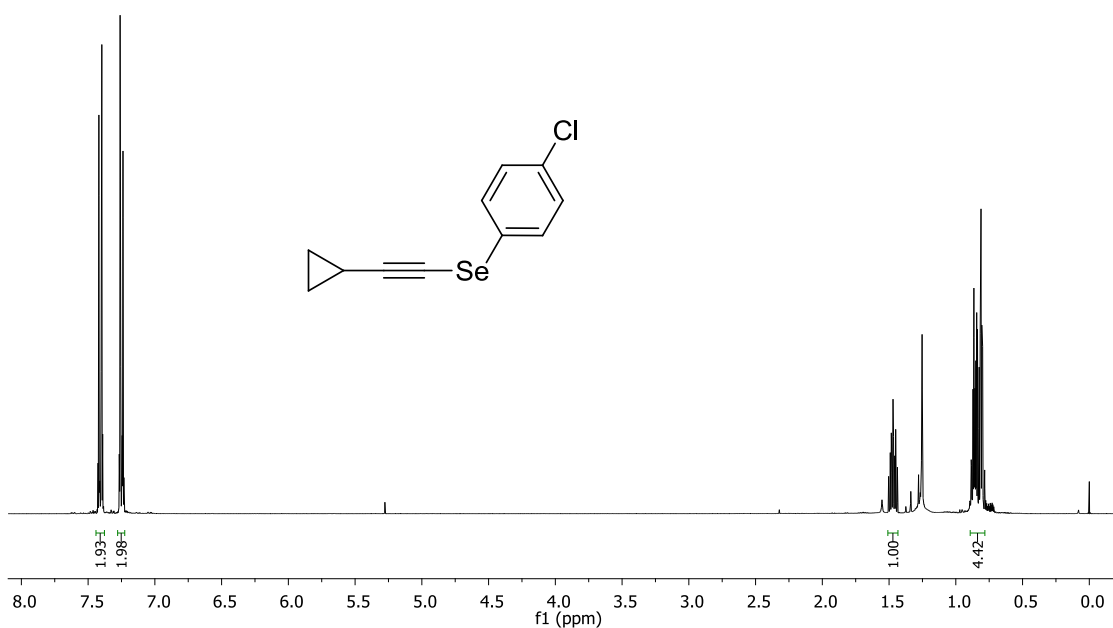
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **290a**.



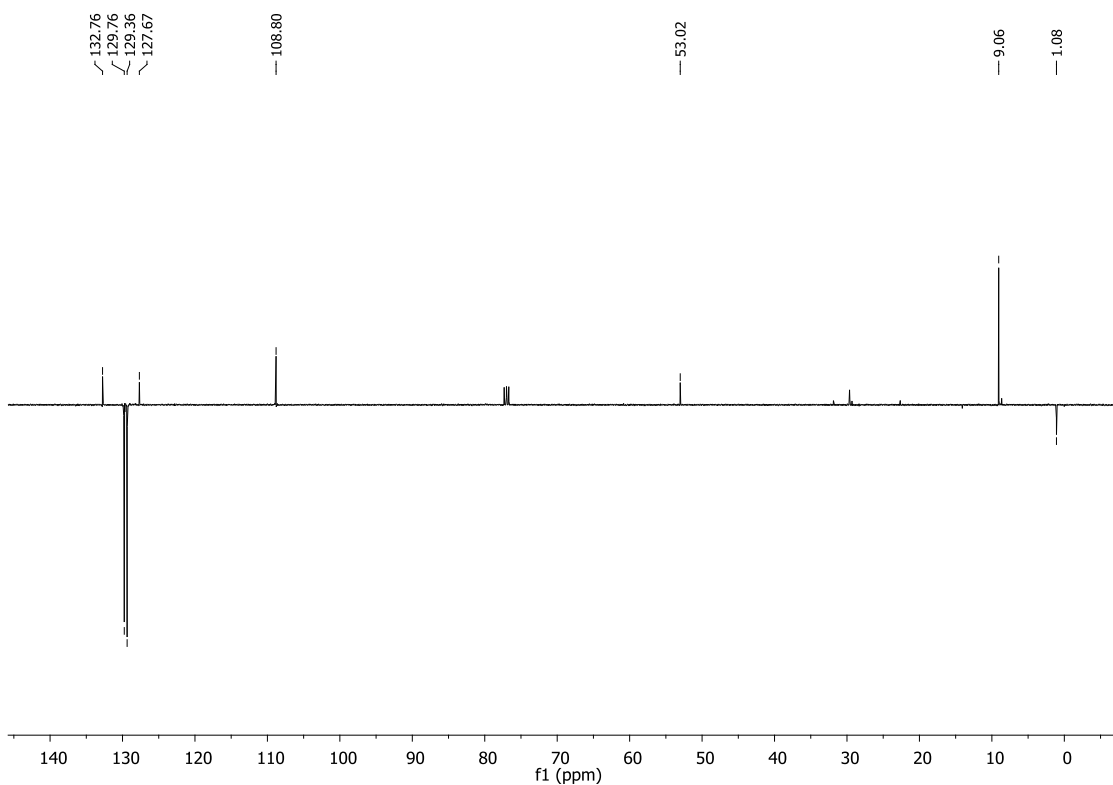
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **290b**.



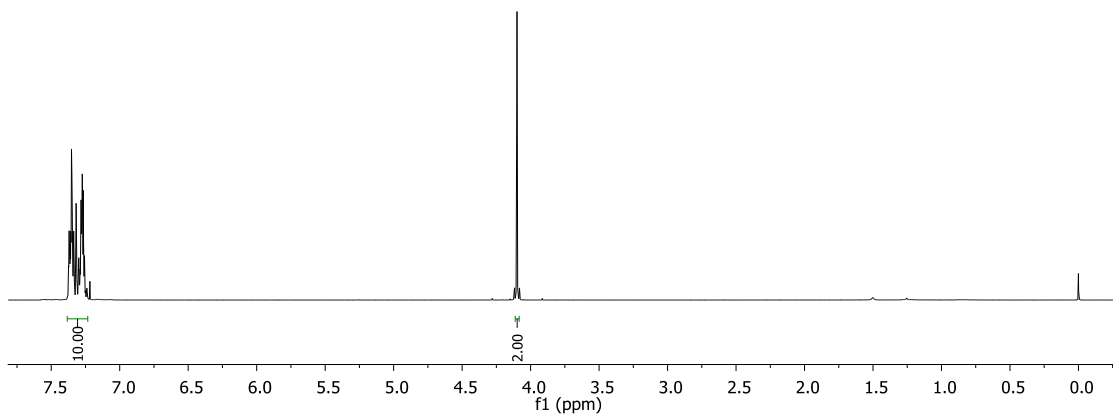
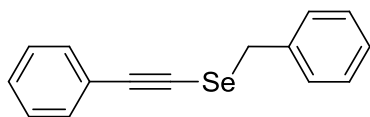
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **290b**.



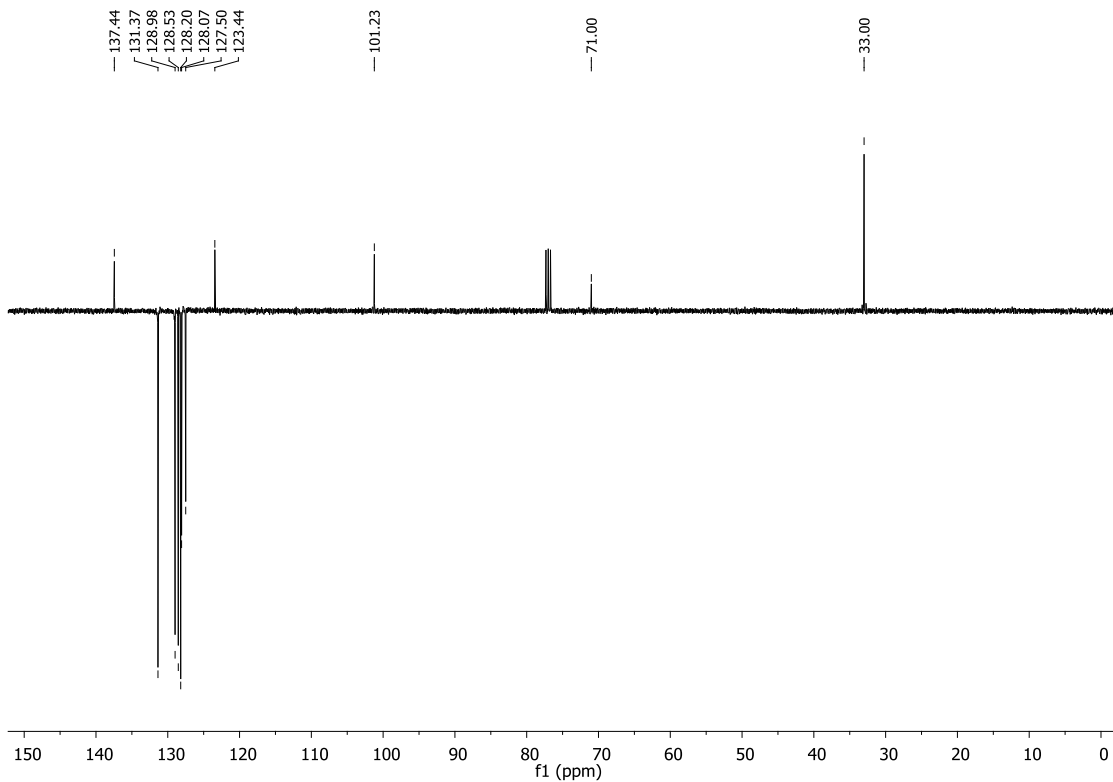
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **265**.



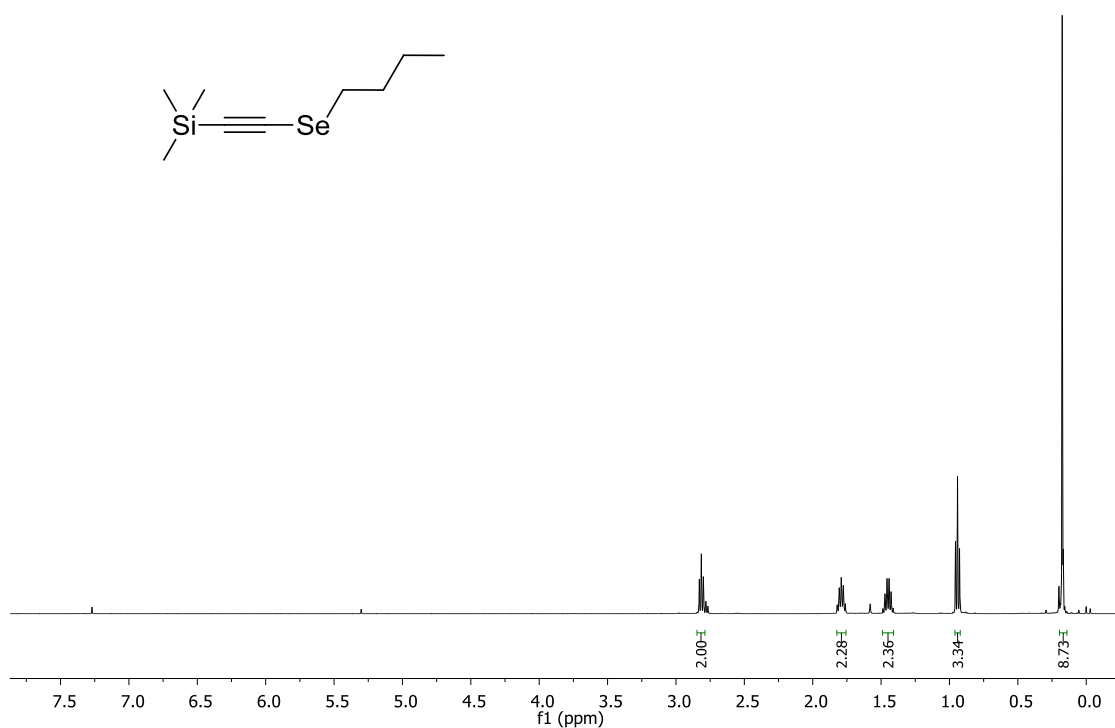
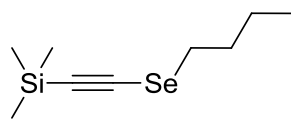
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **265**.



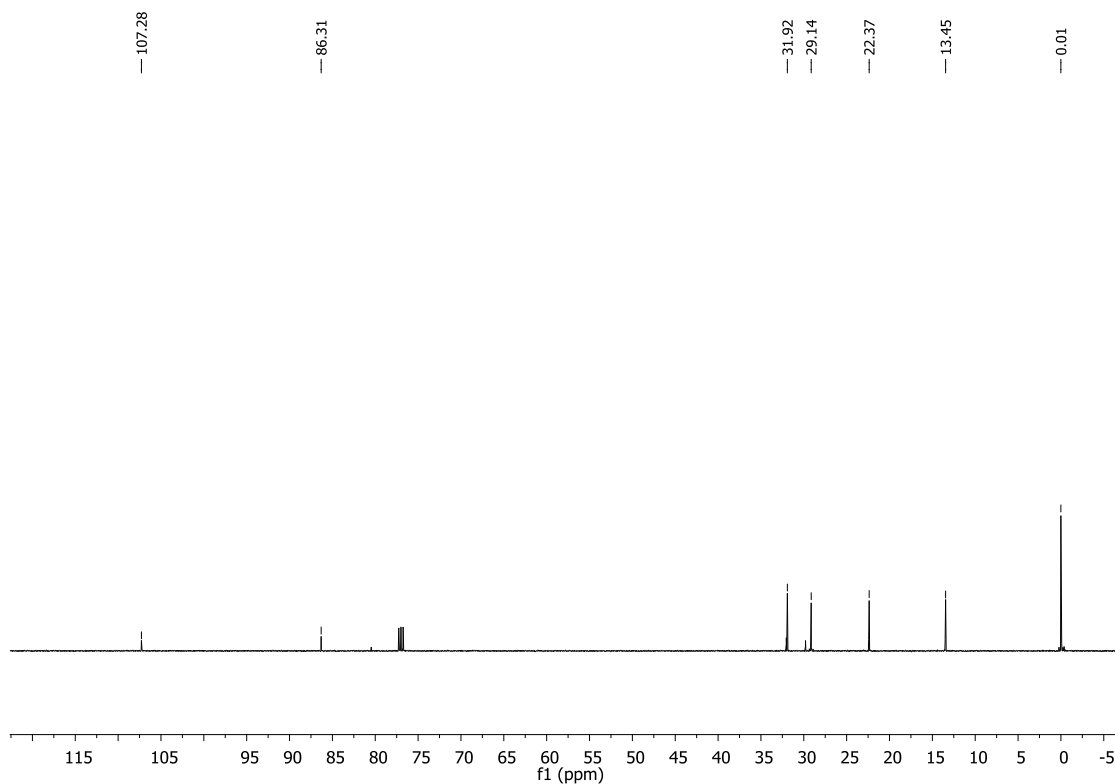
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **273**.



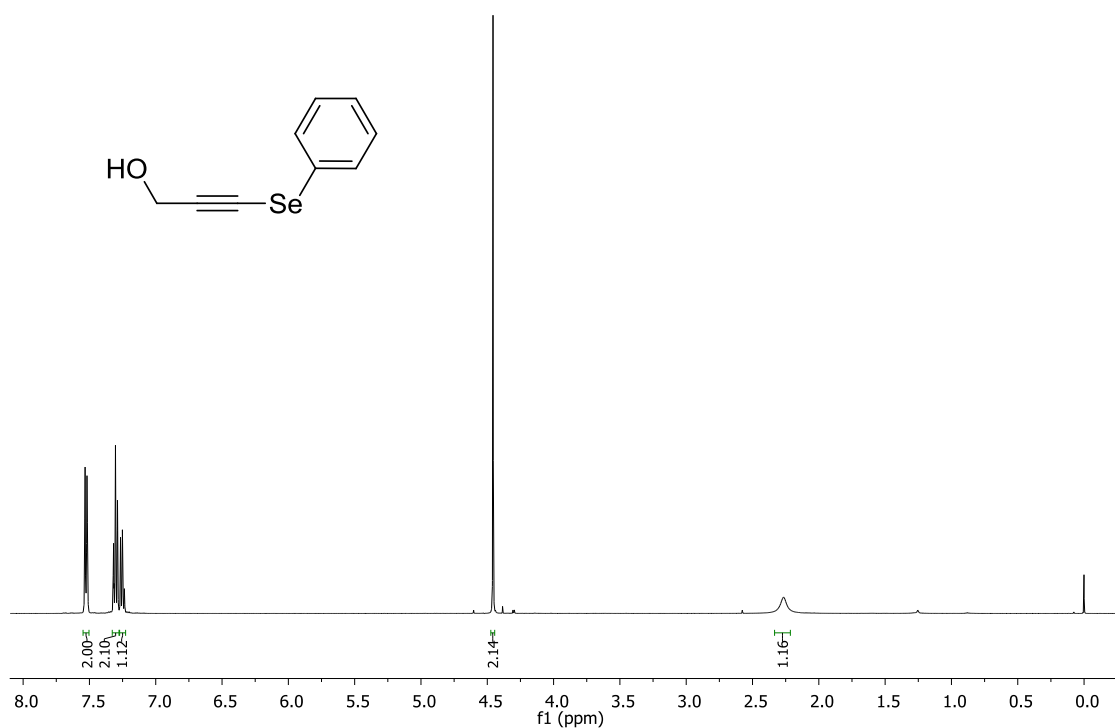
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **273**.



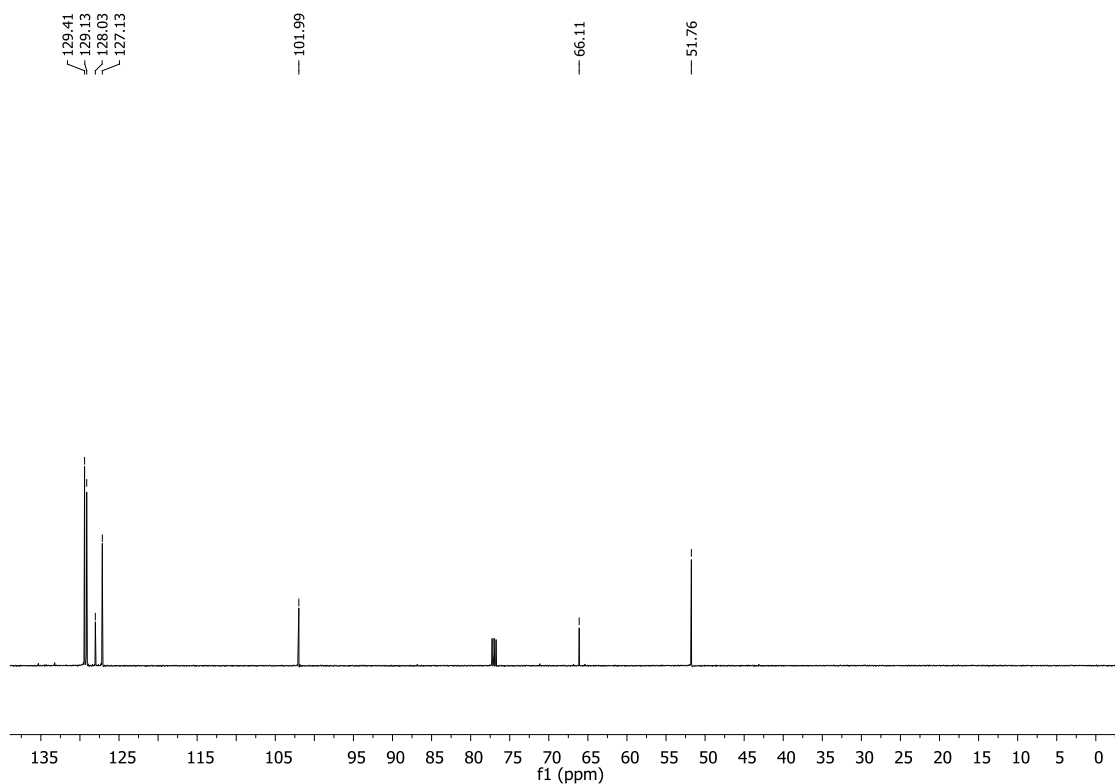
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **333**.



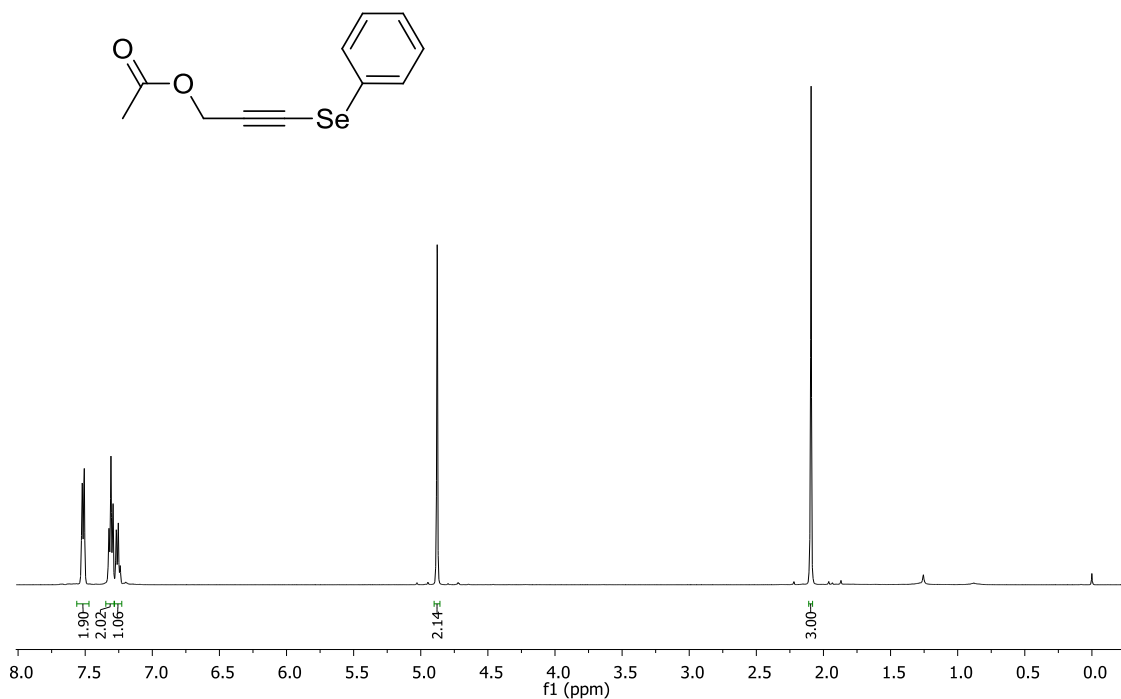
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **333**.



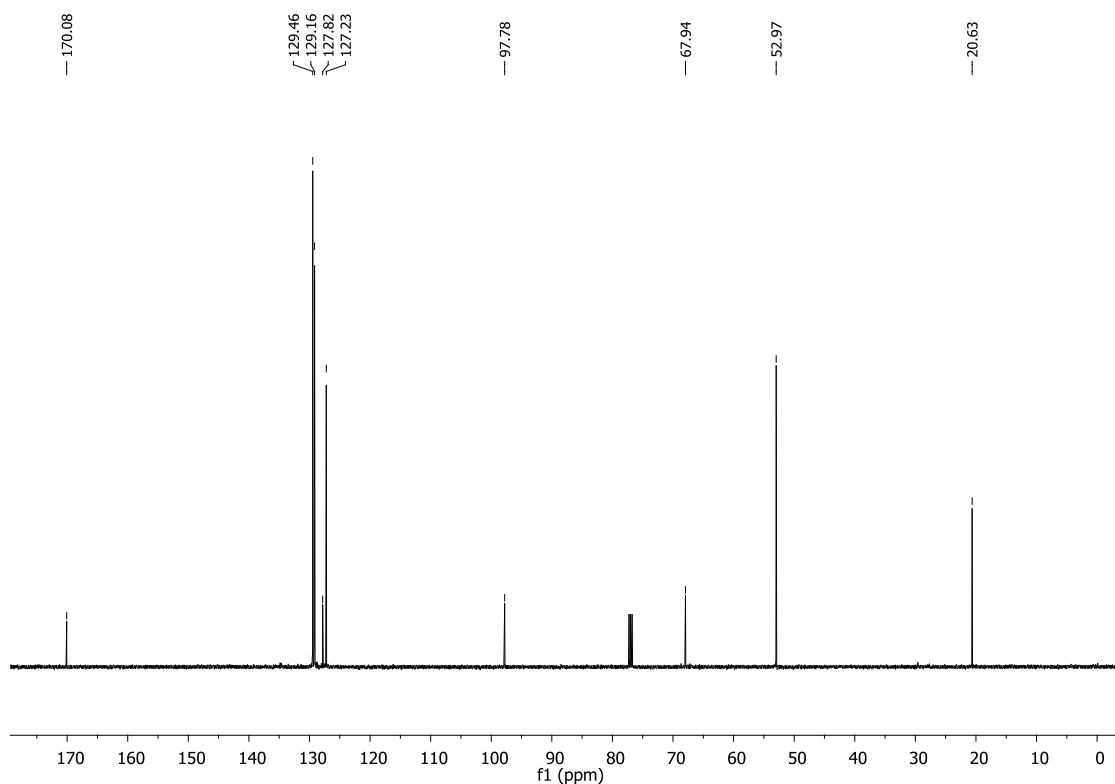
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **260**.



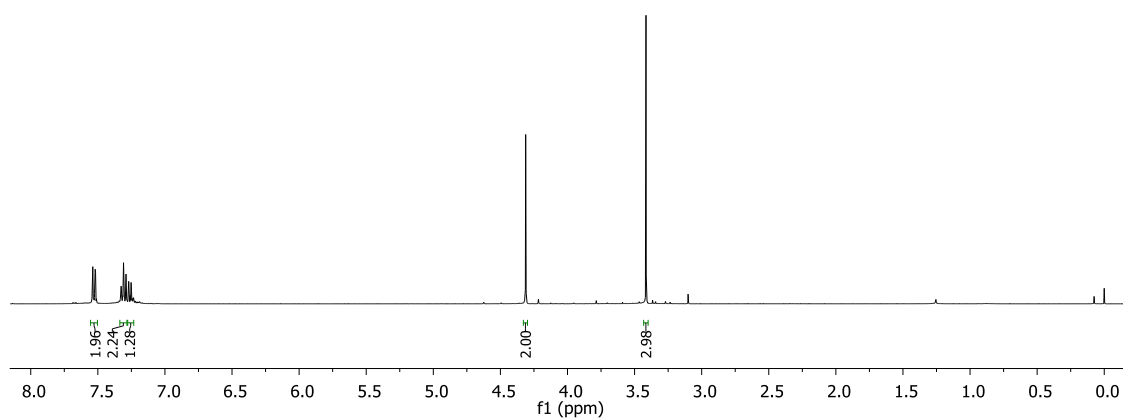
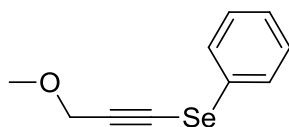
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **260**.



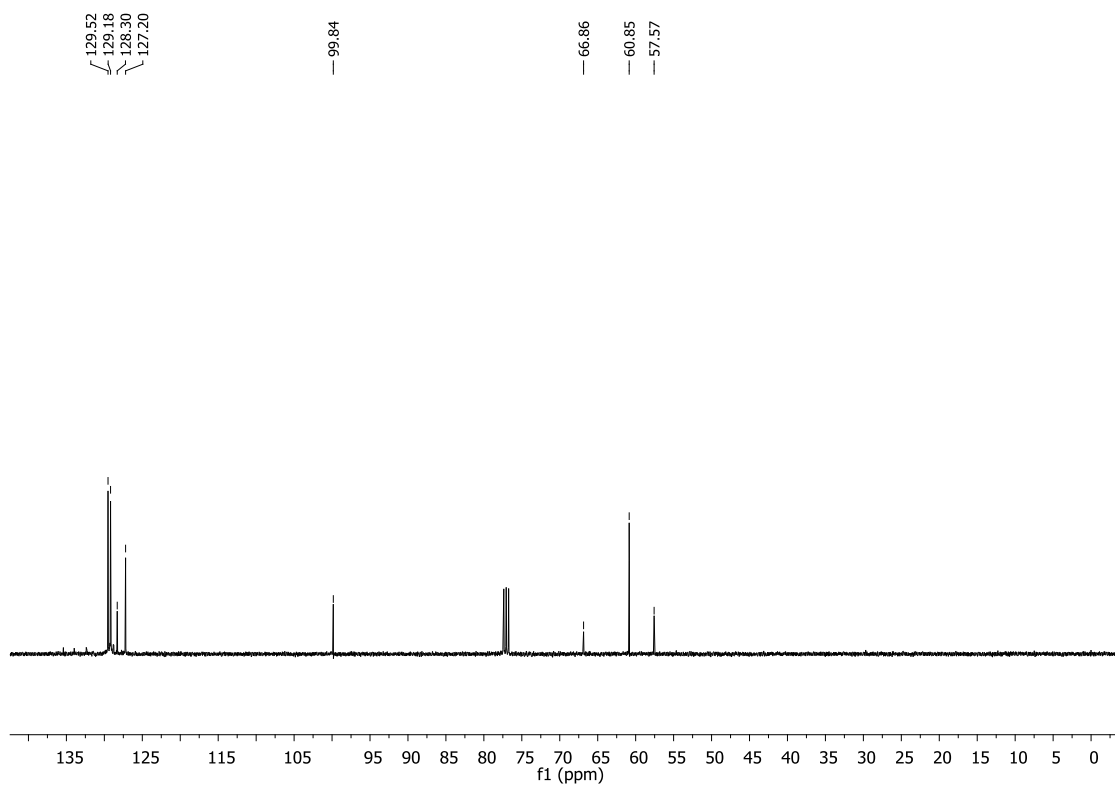
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **278**.



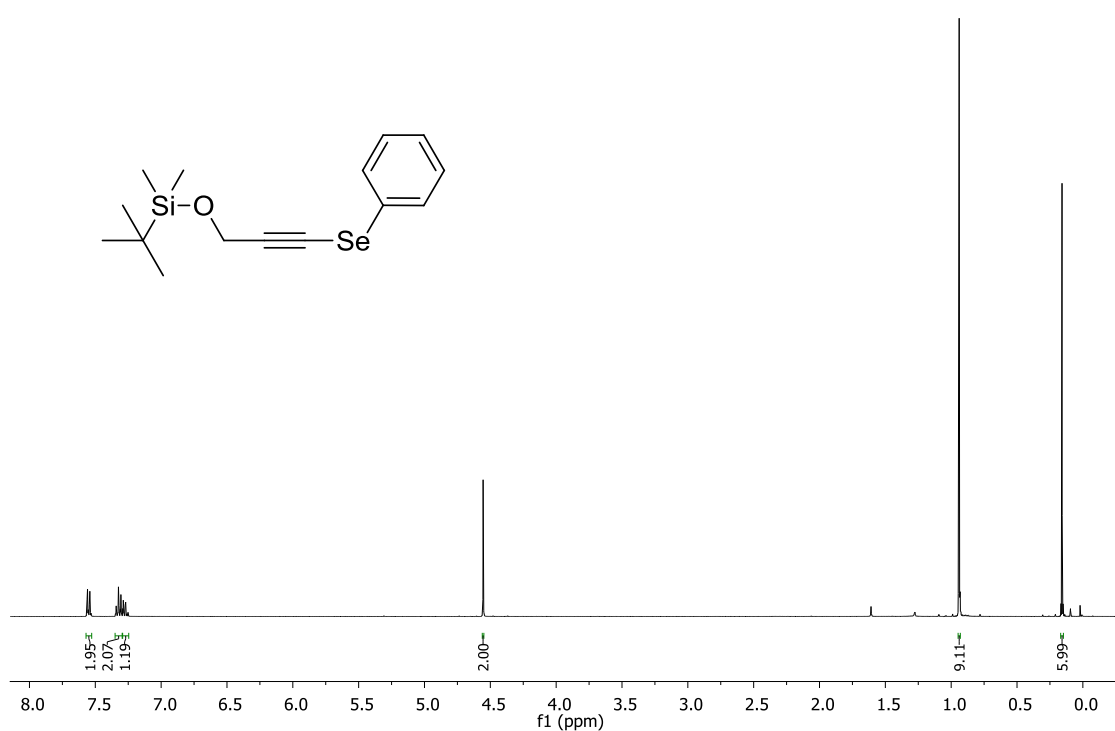
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **278**.



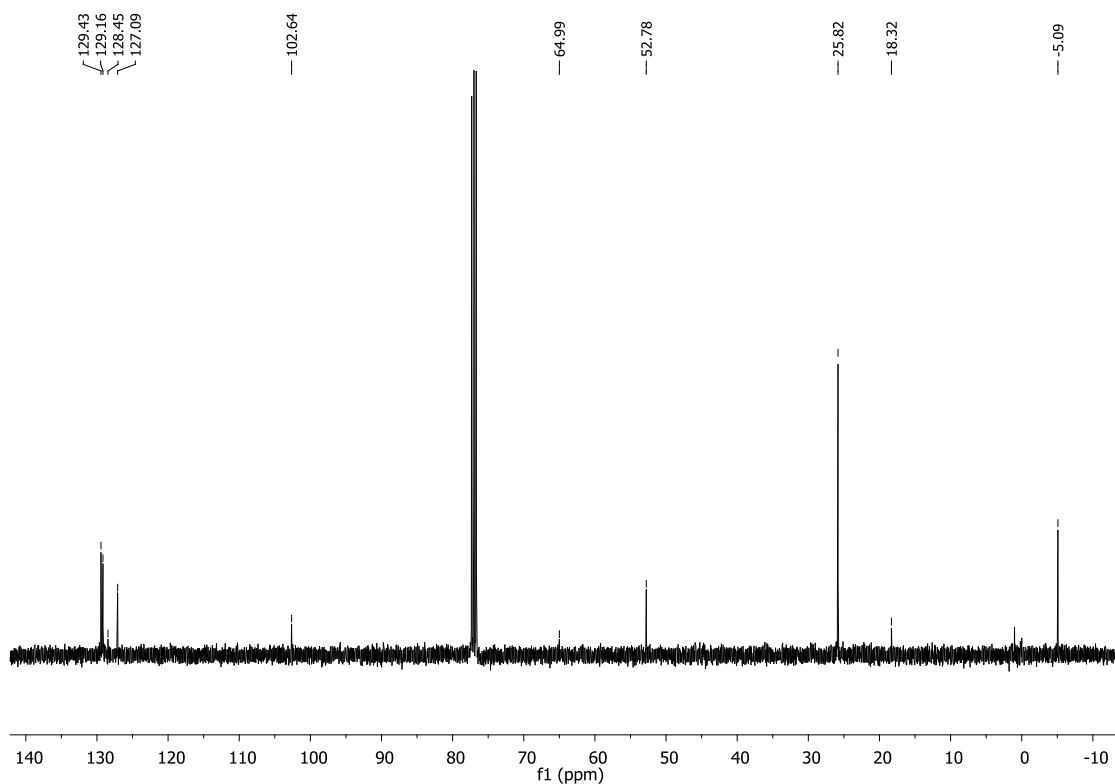
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **279**.



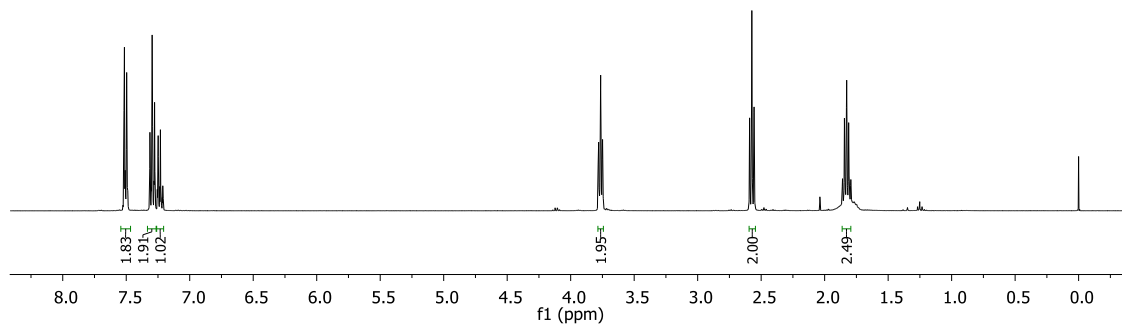
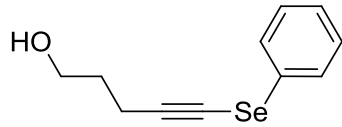
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **279**.



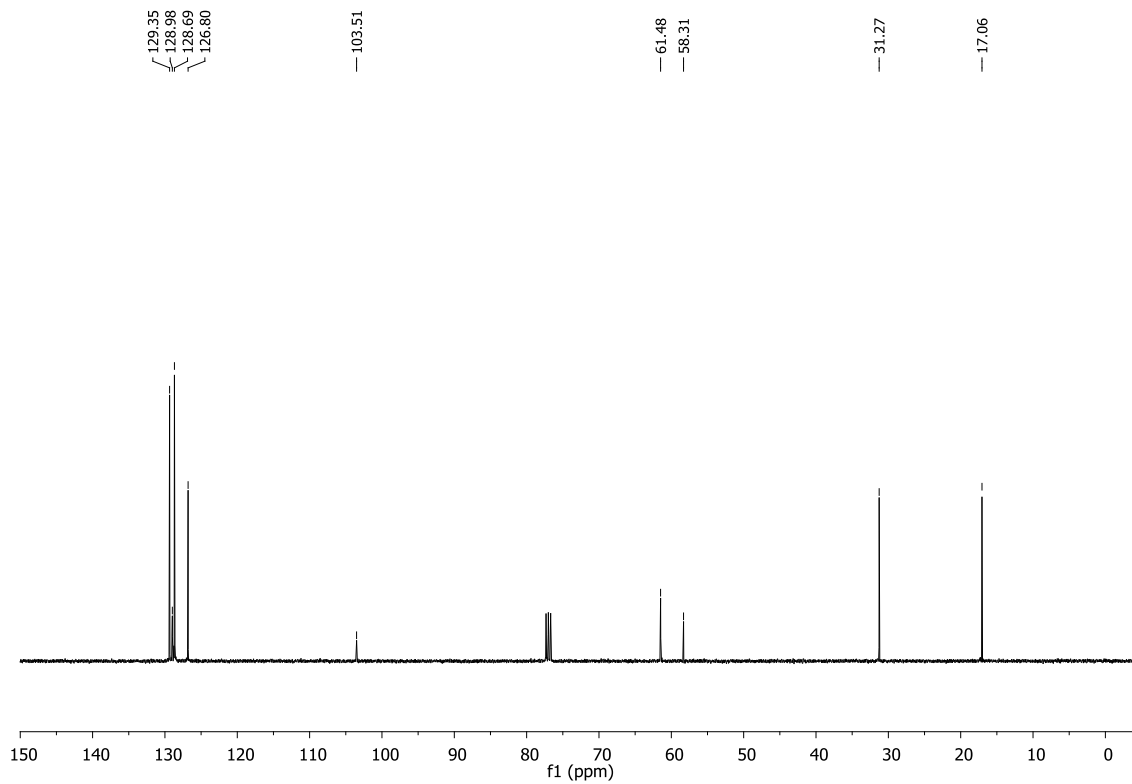
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **280**.



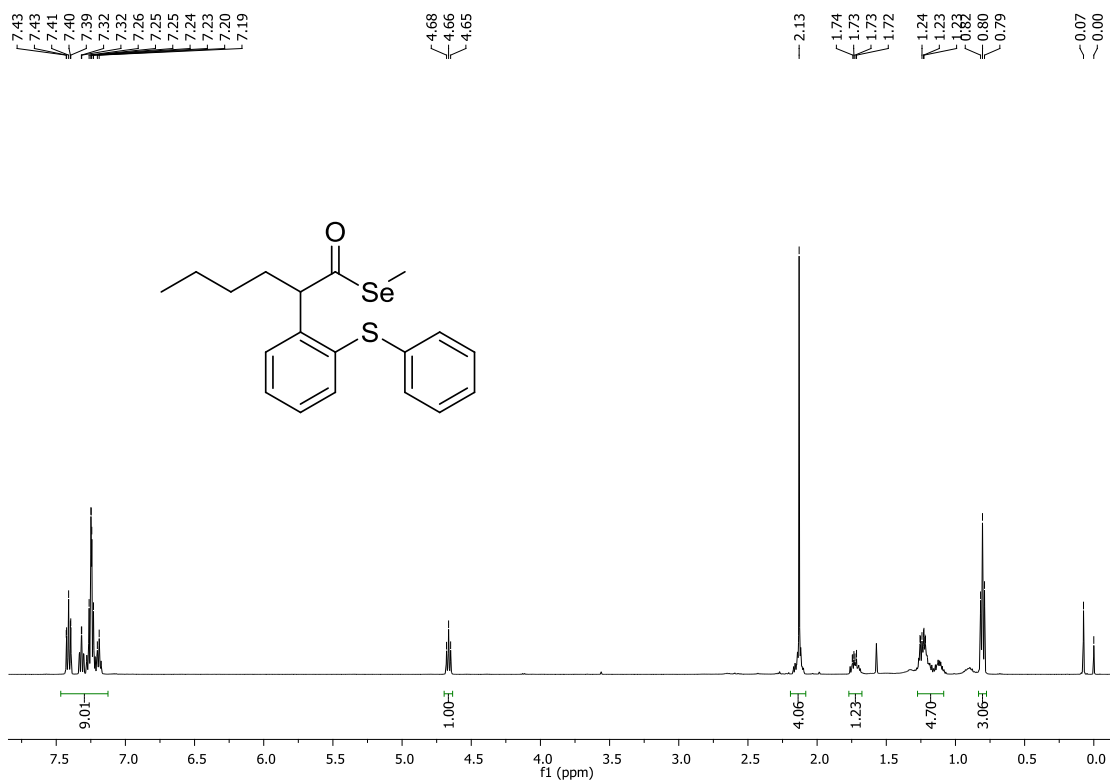
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **280**.



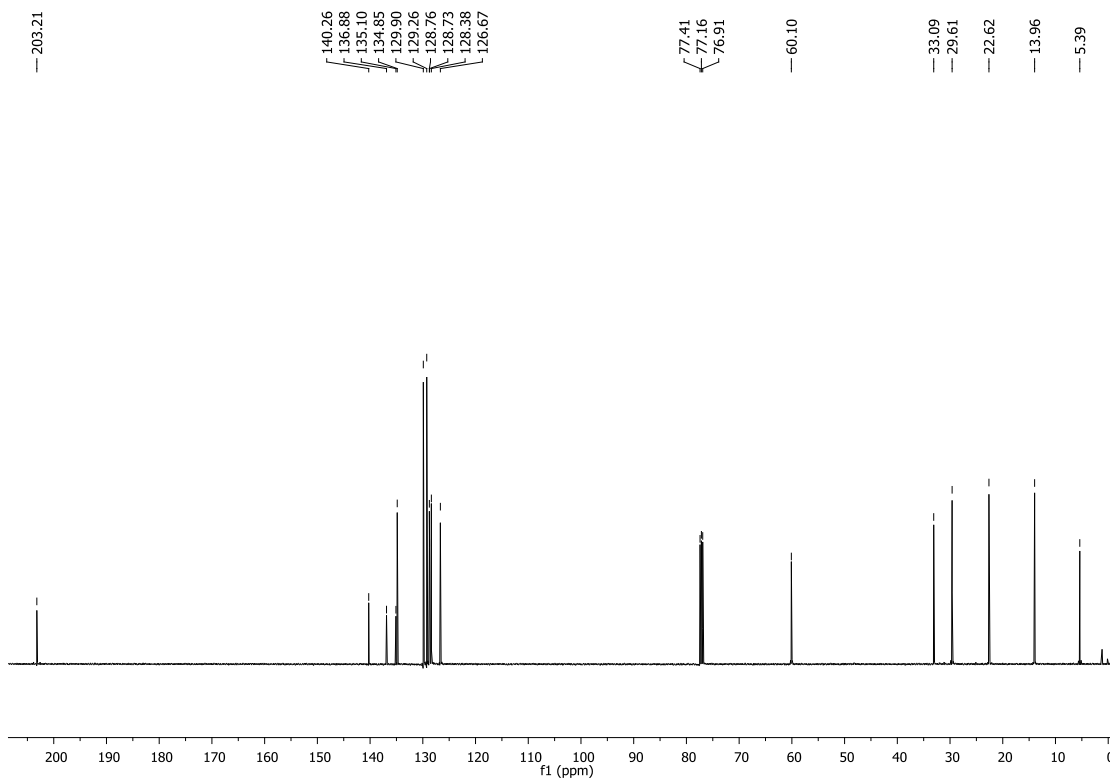
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **259**.



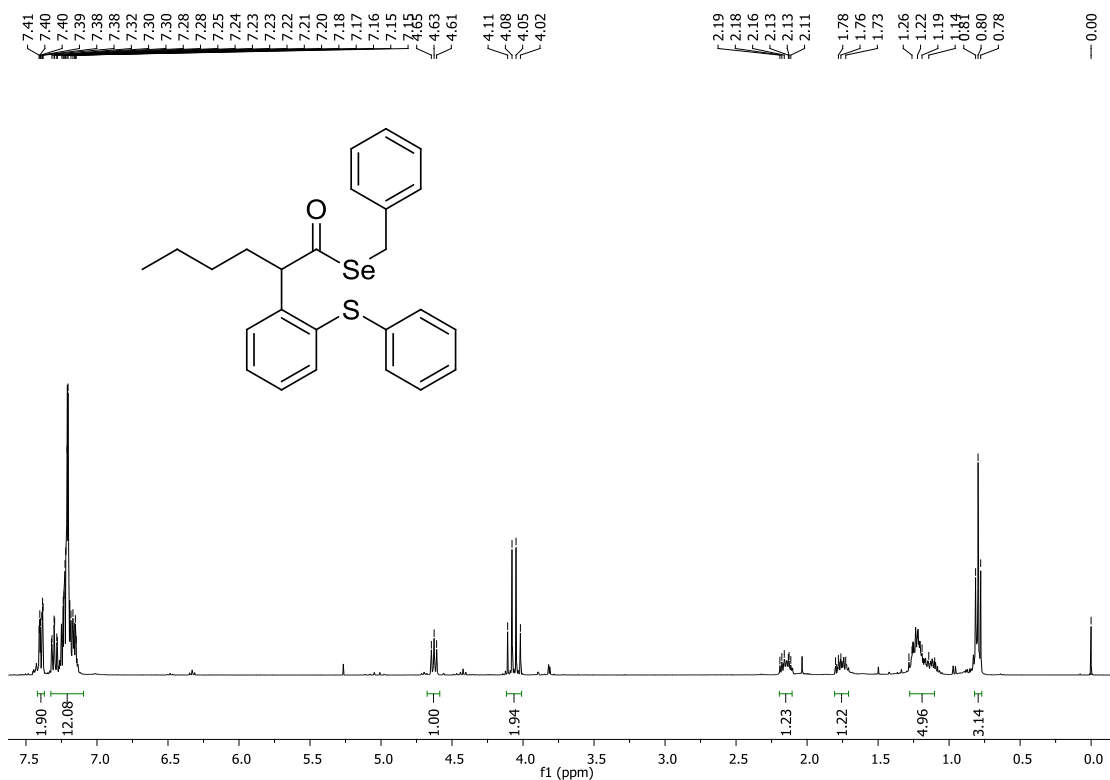
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **259**.



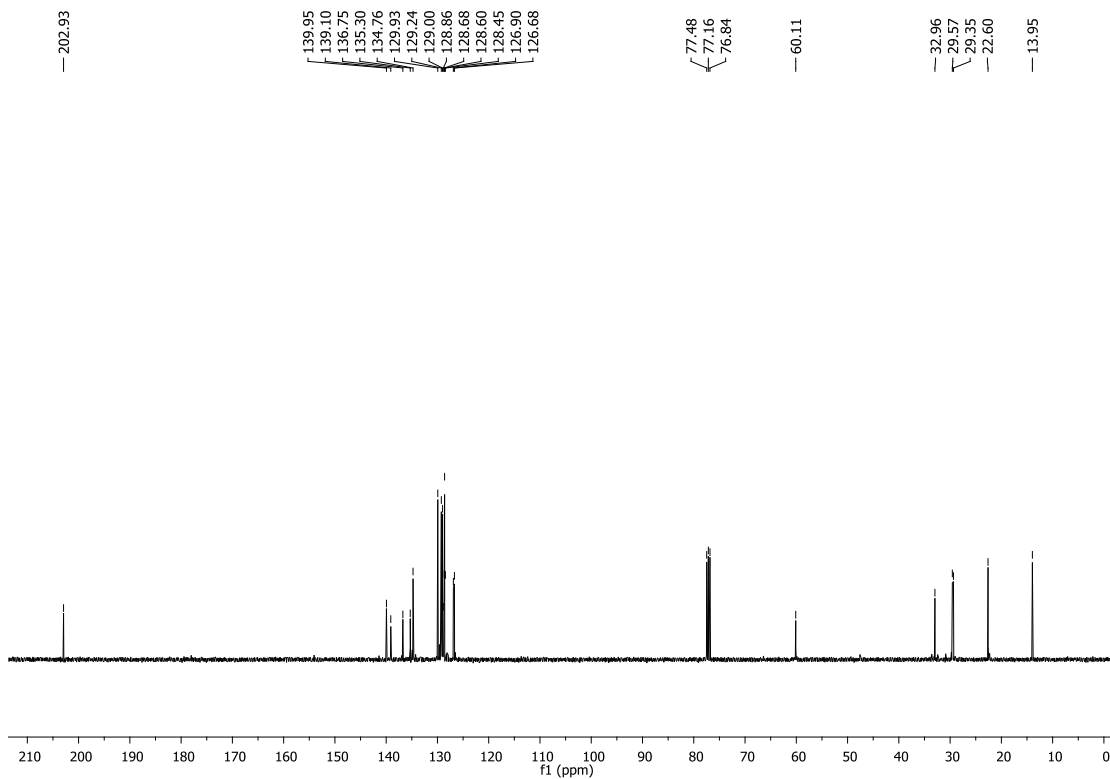
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **298**.



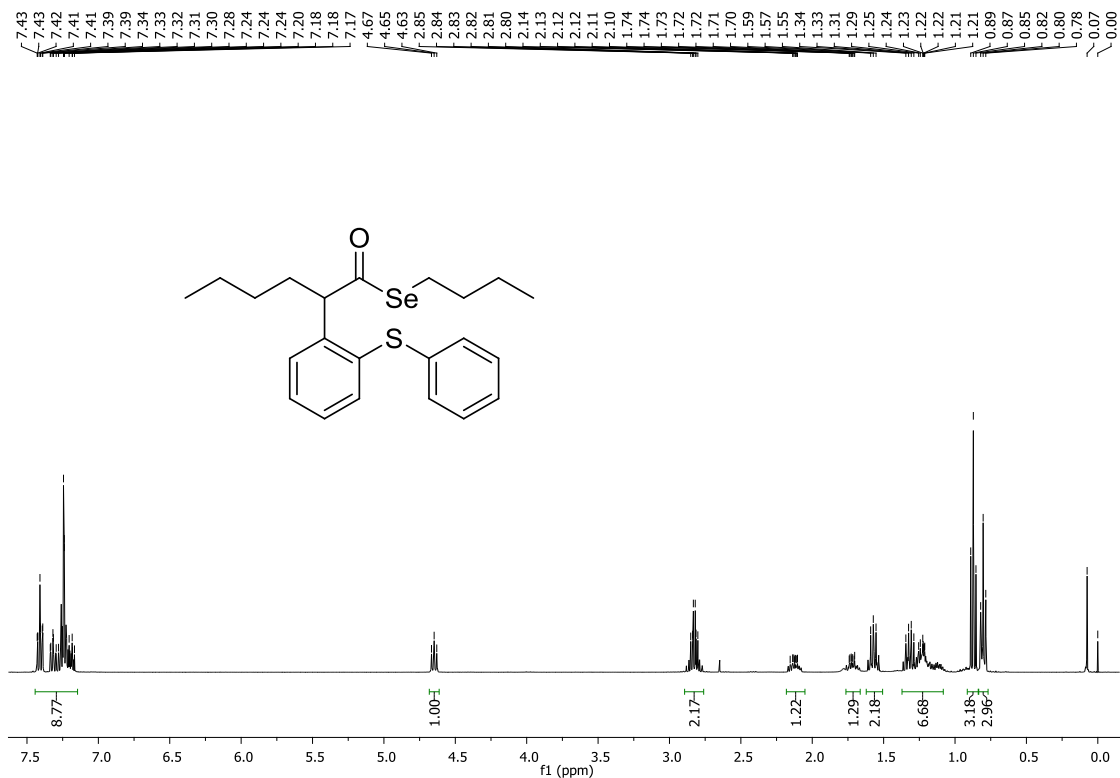
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **298**.



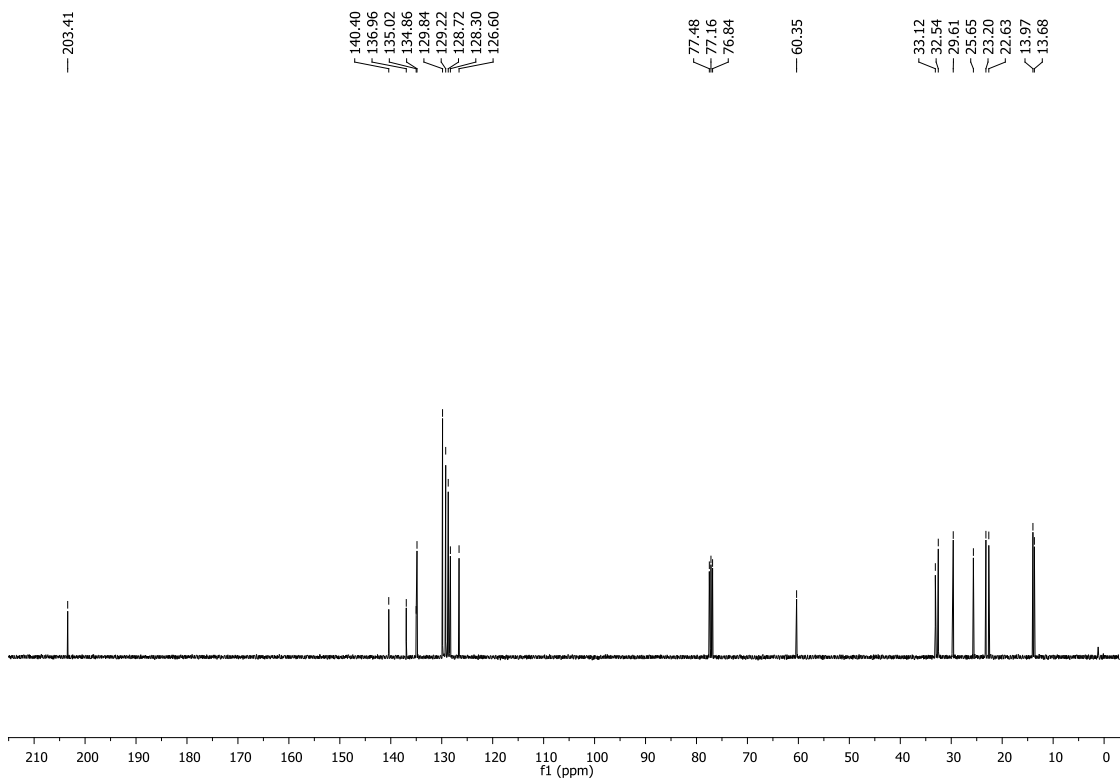
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **299**.



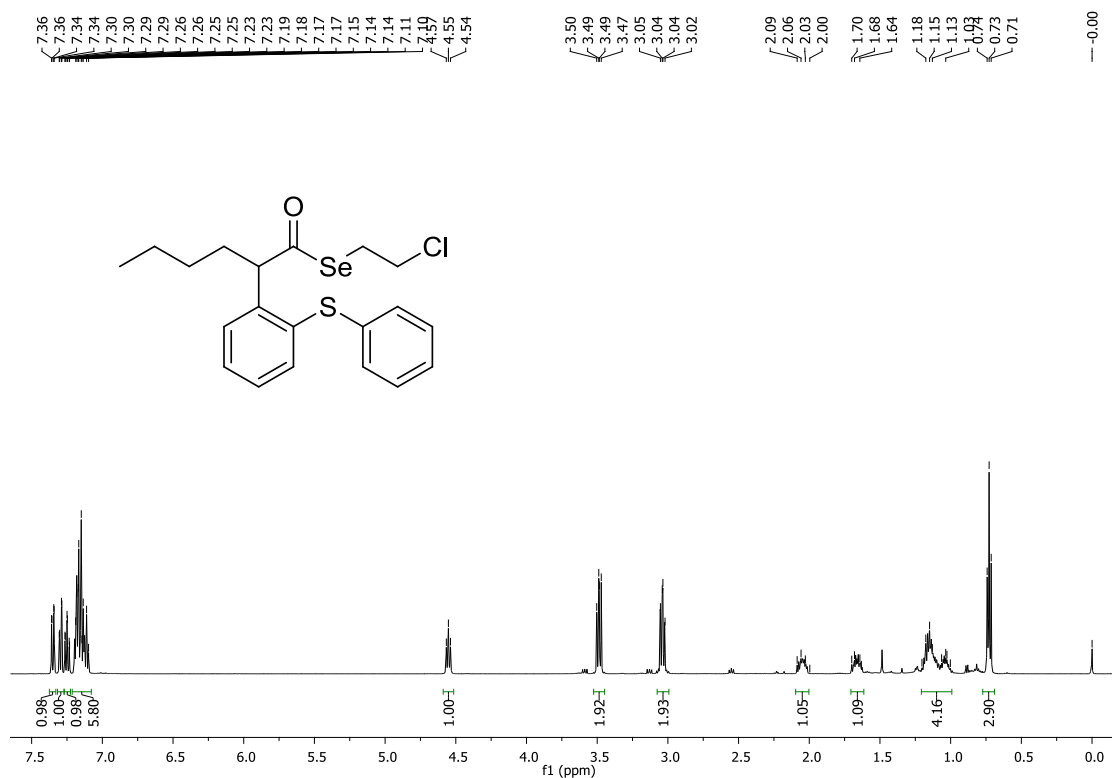
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **299**.



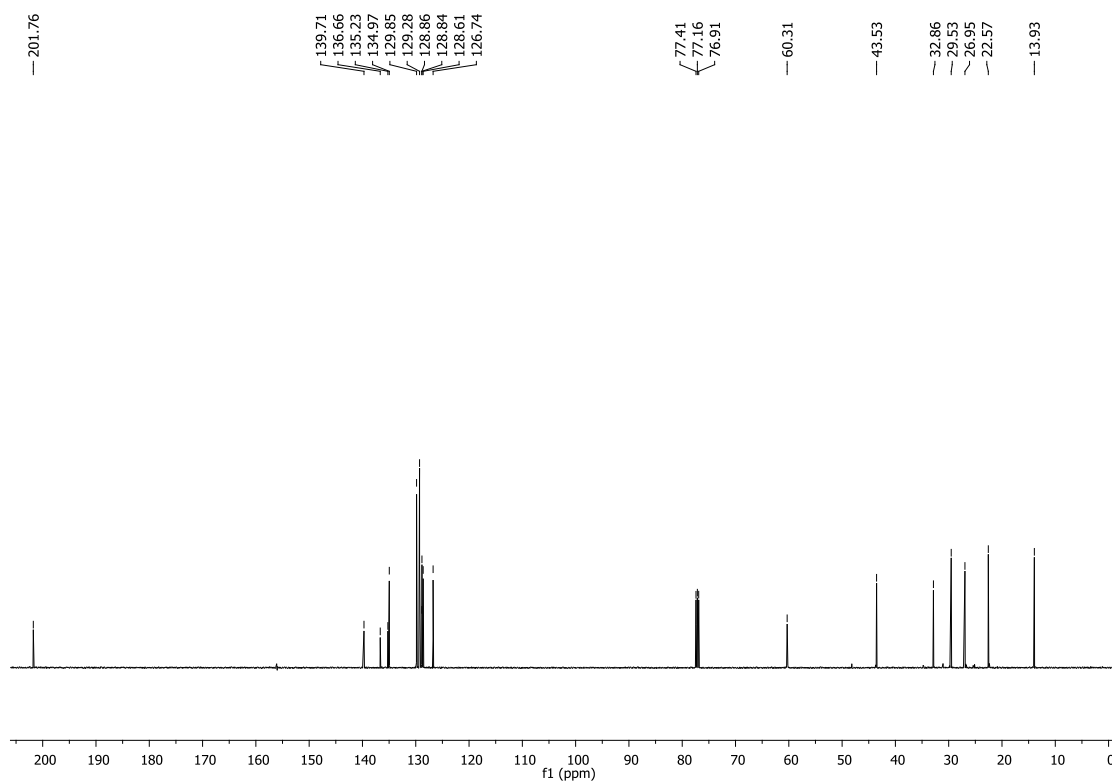
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **300**.



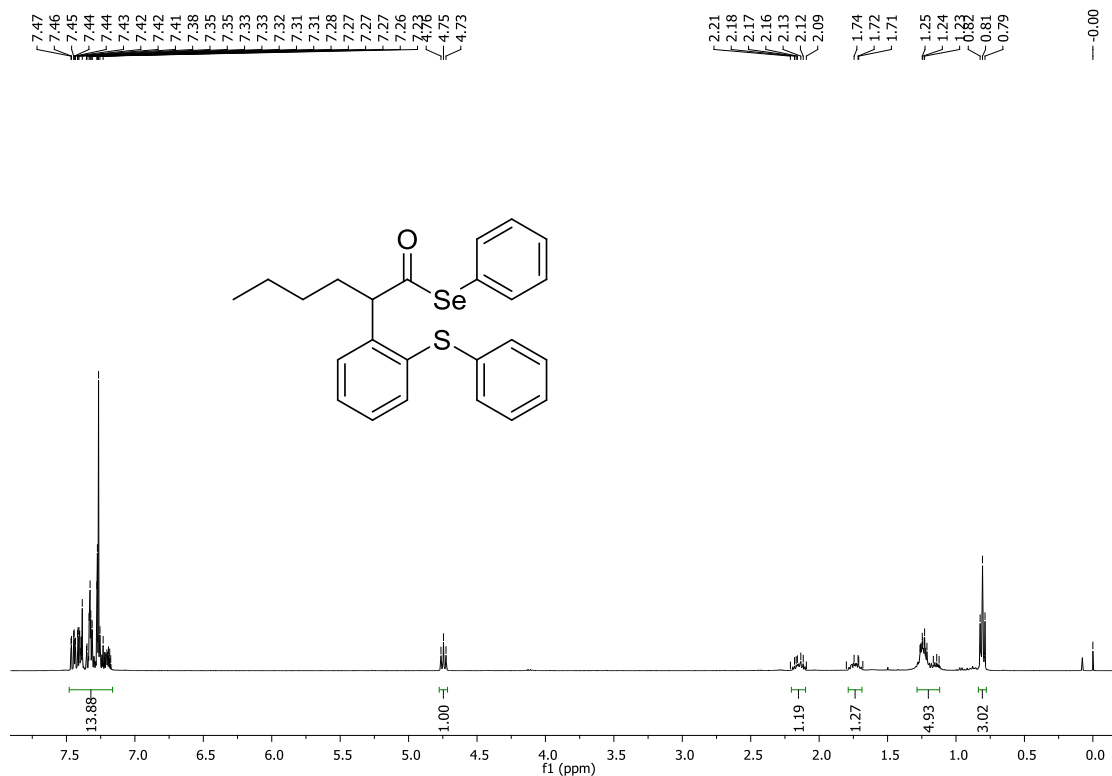
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **300**.



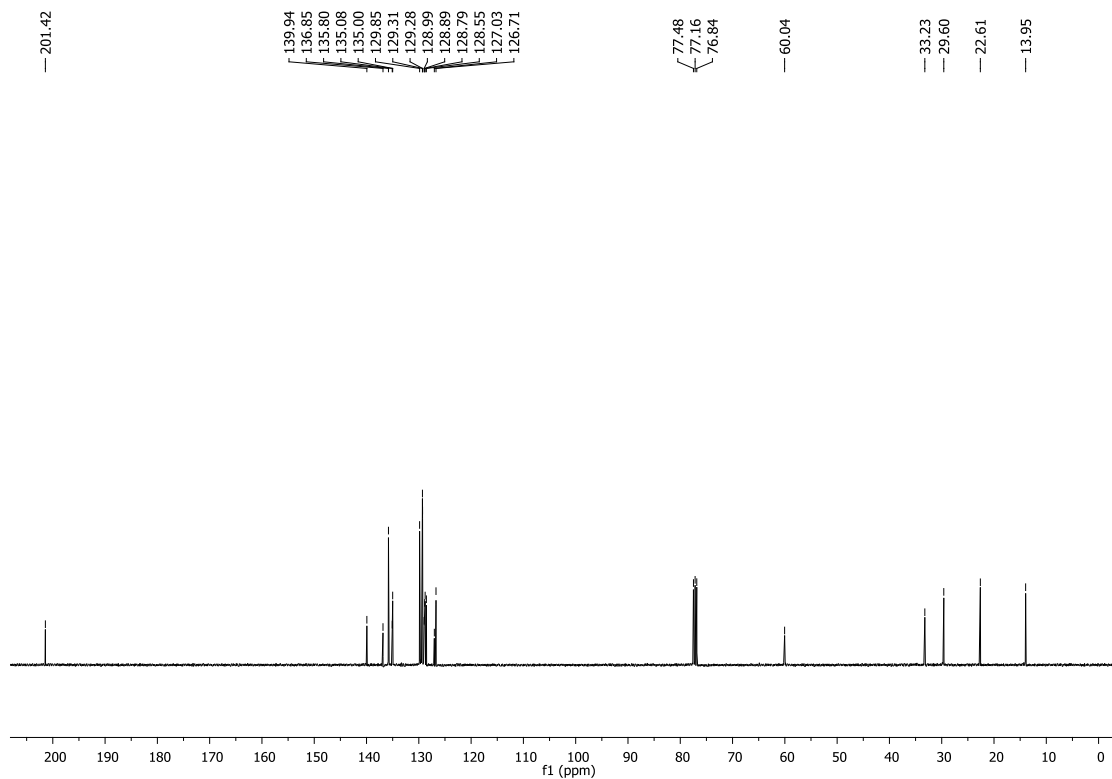
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **301**.



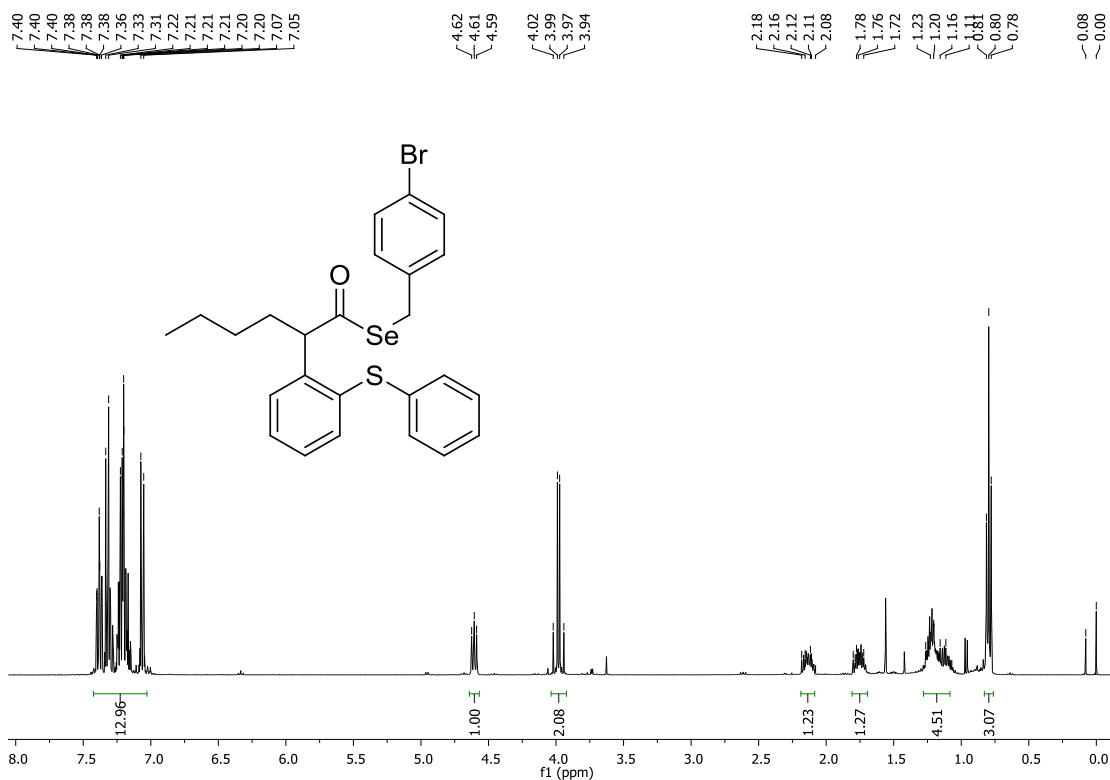
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **301**.



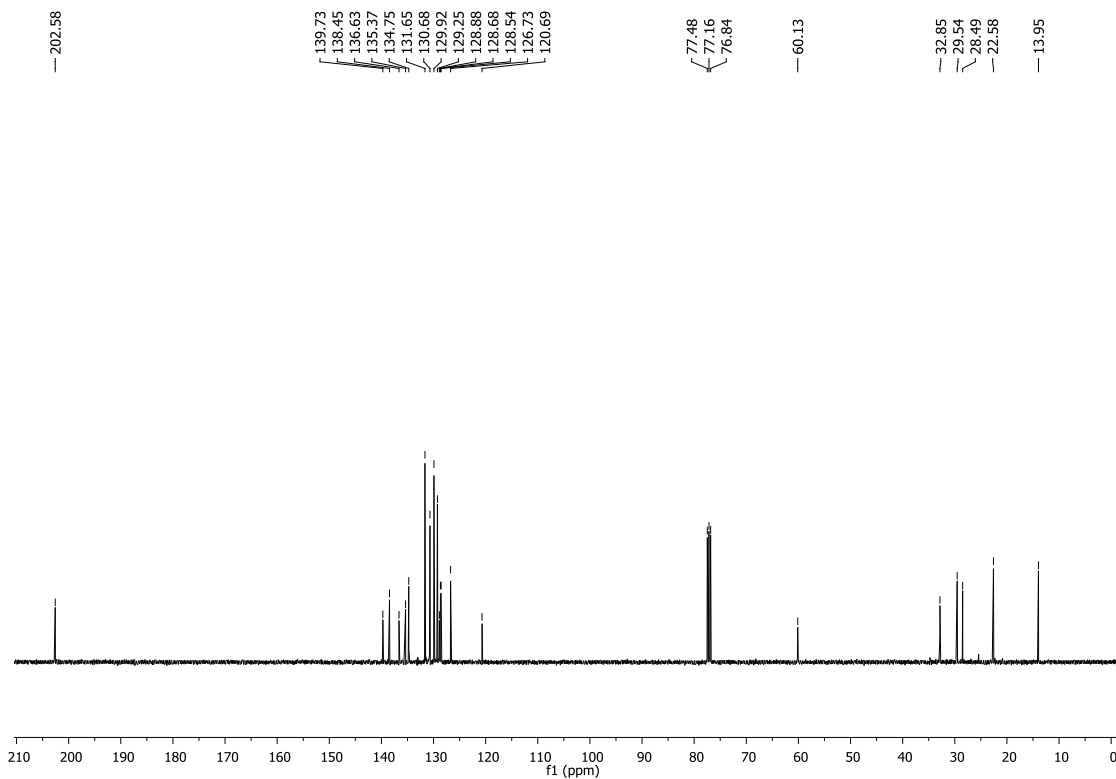
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **302**.



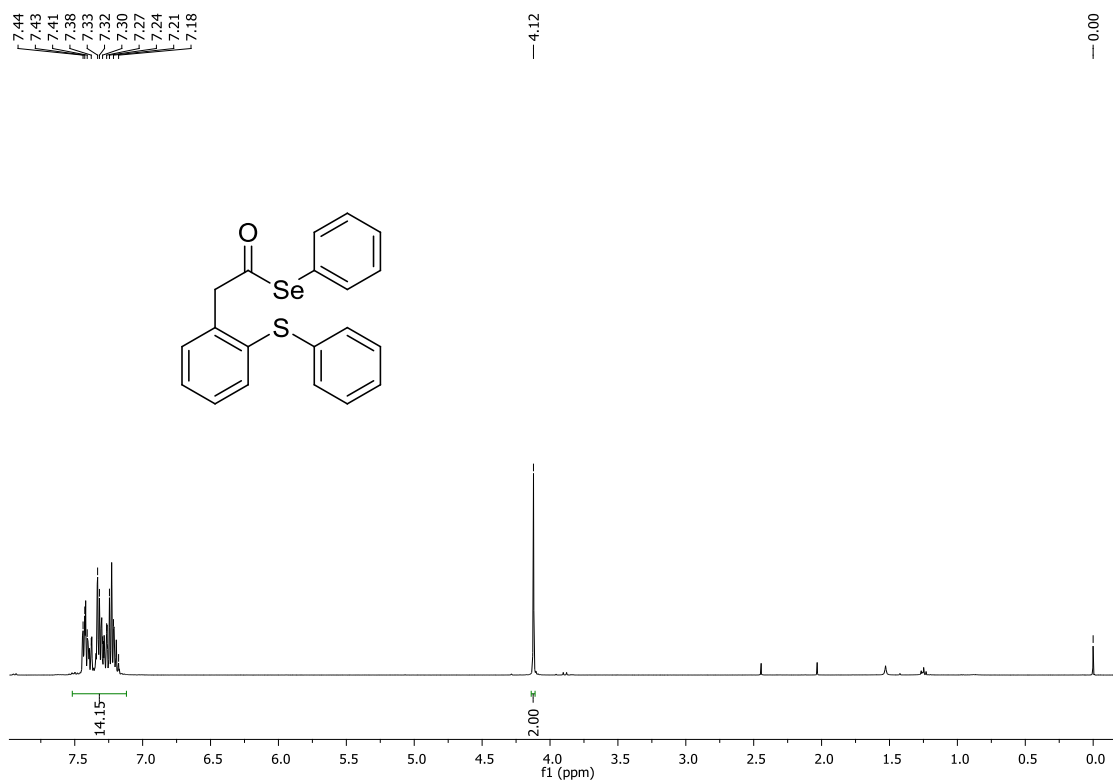
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **302**.



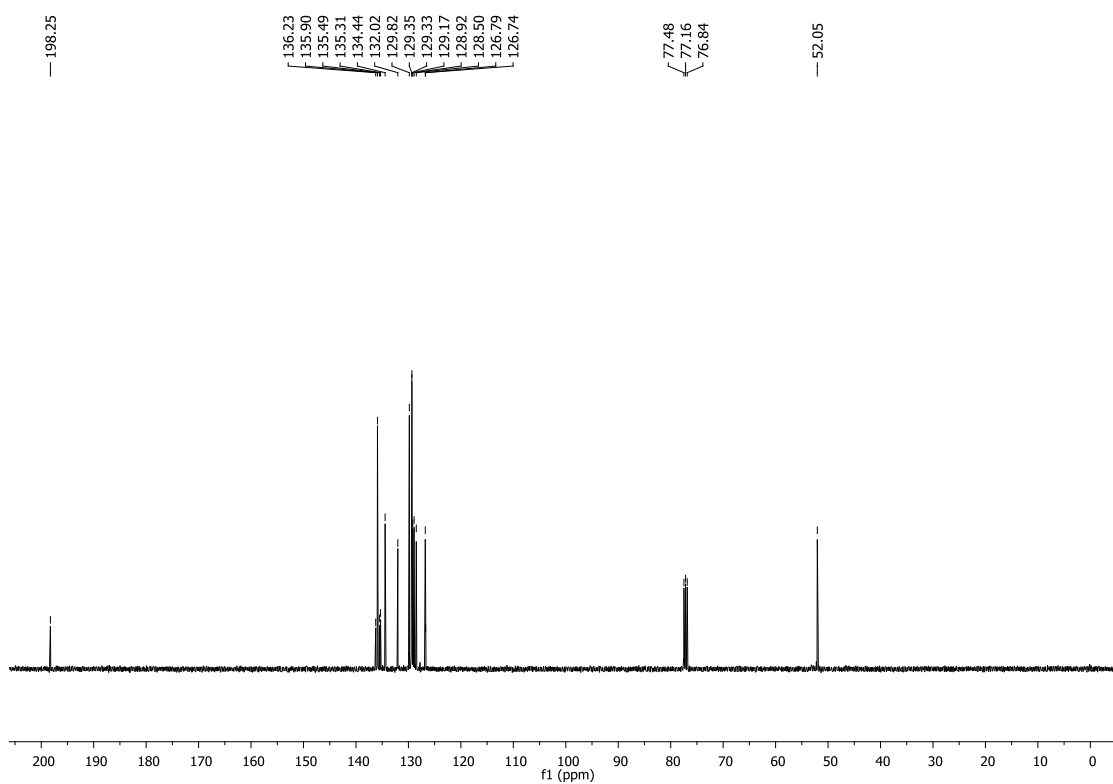
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **303**.



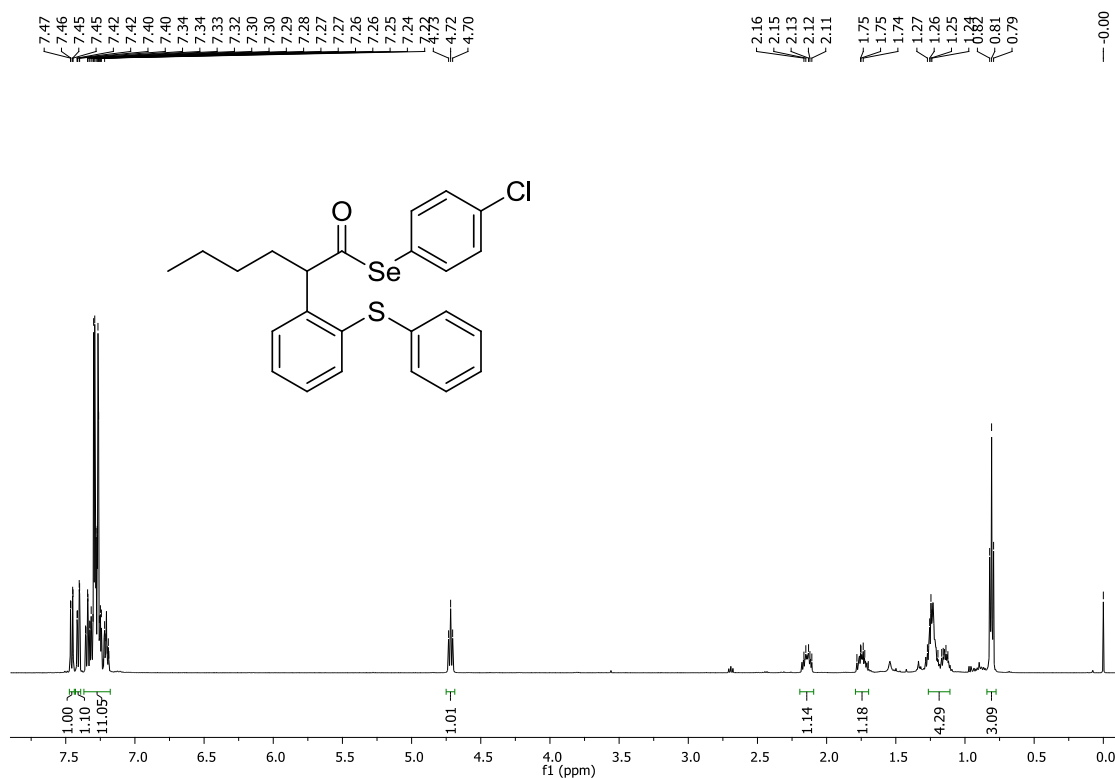
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **303**.



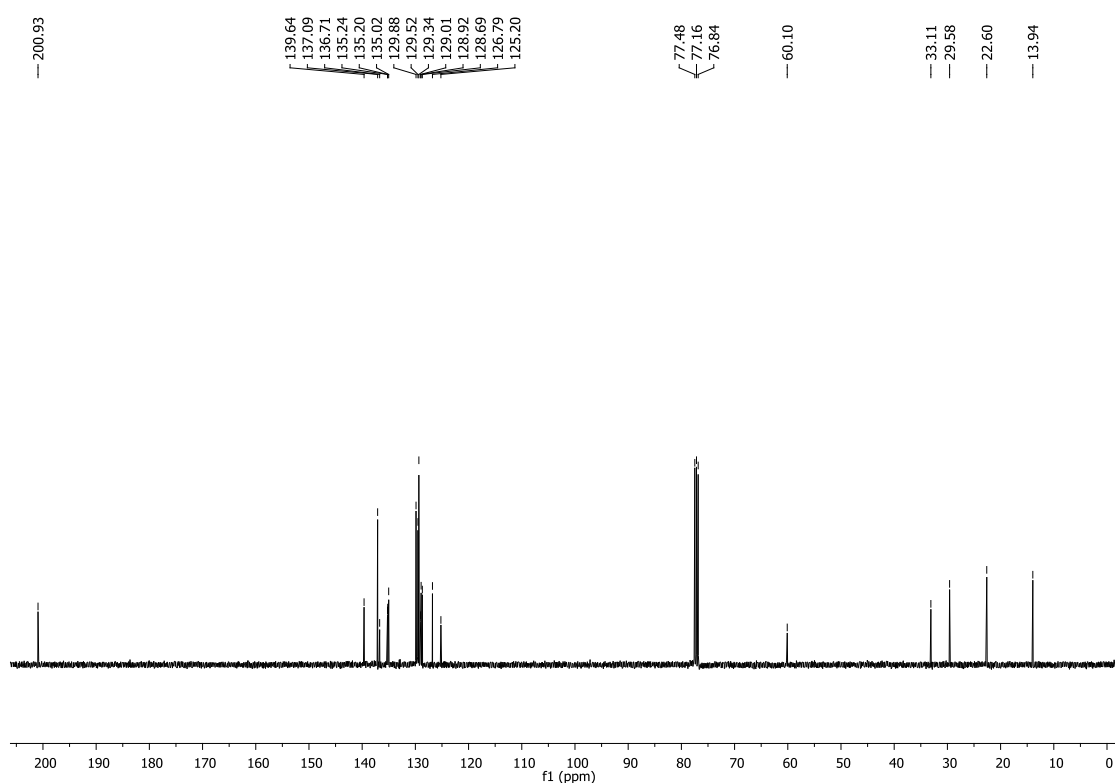
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **304**.



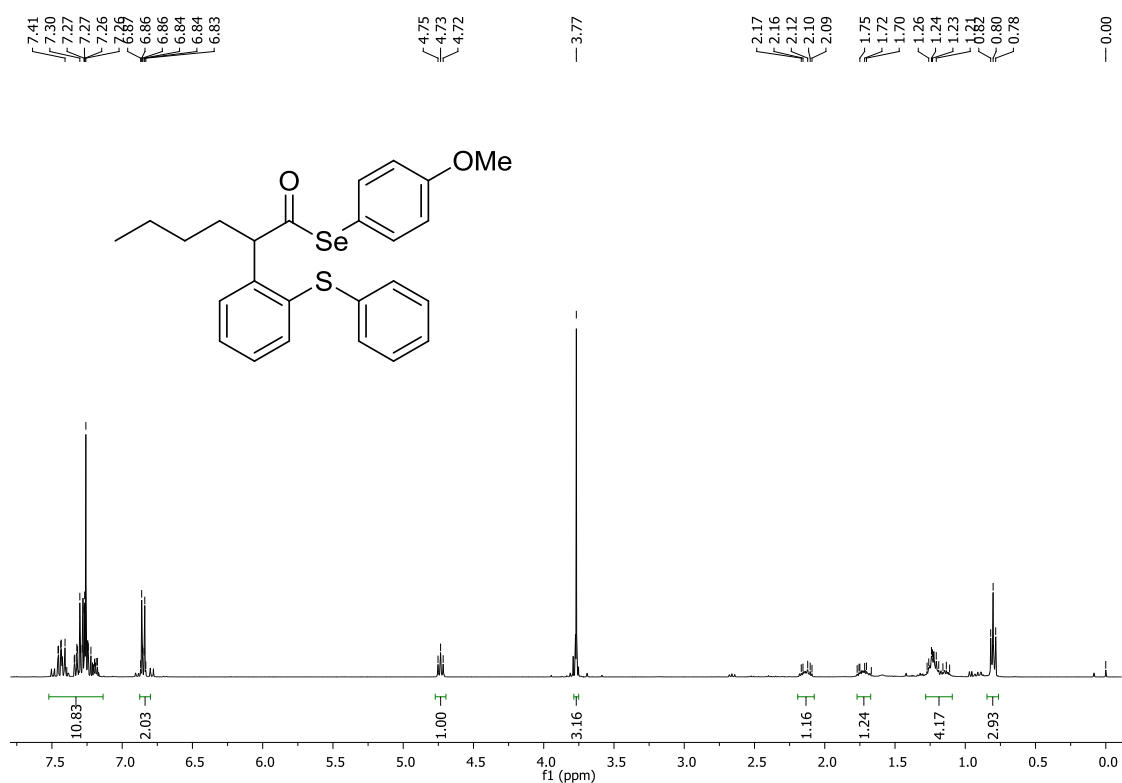
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **304**.



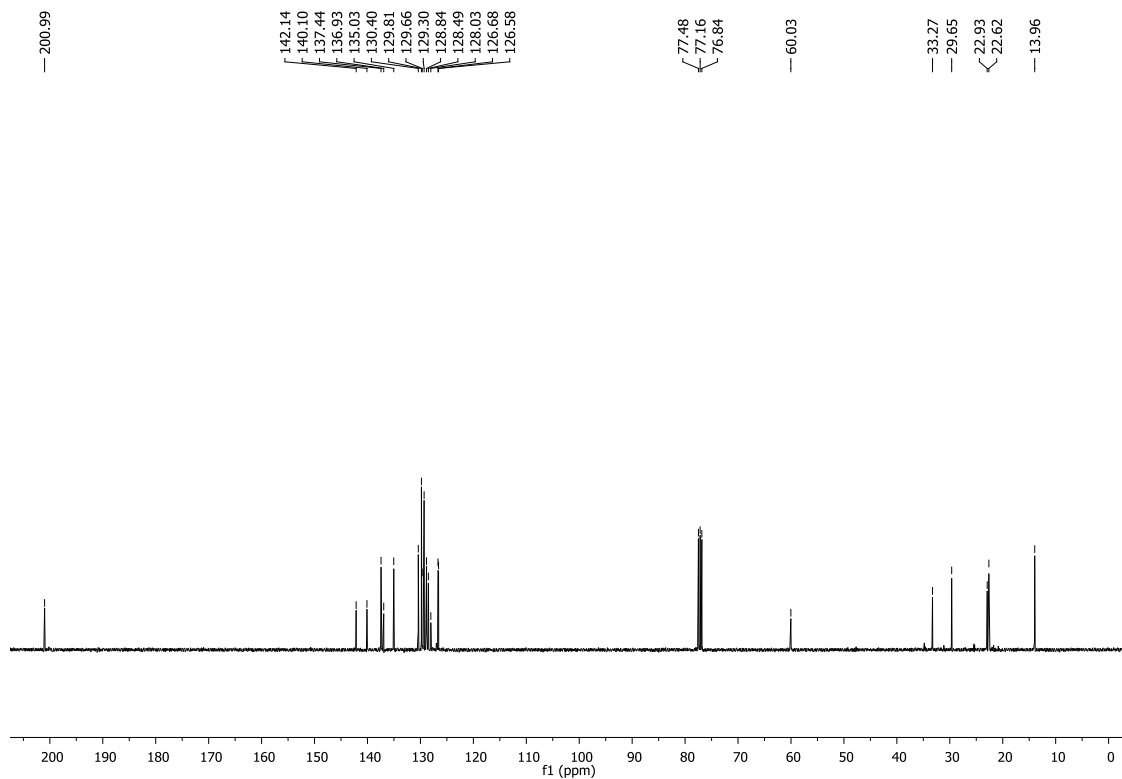
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **305**.



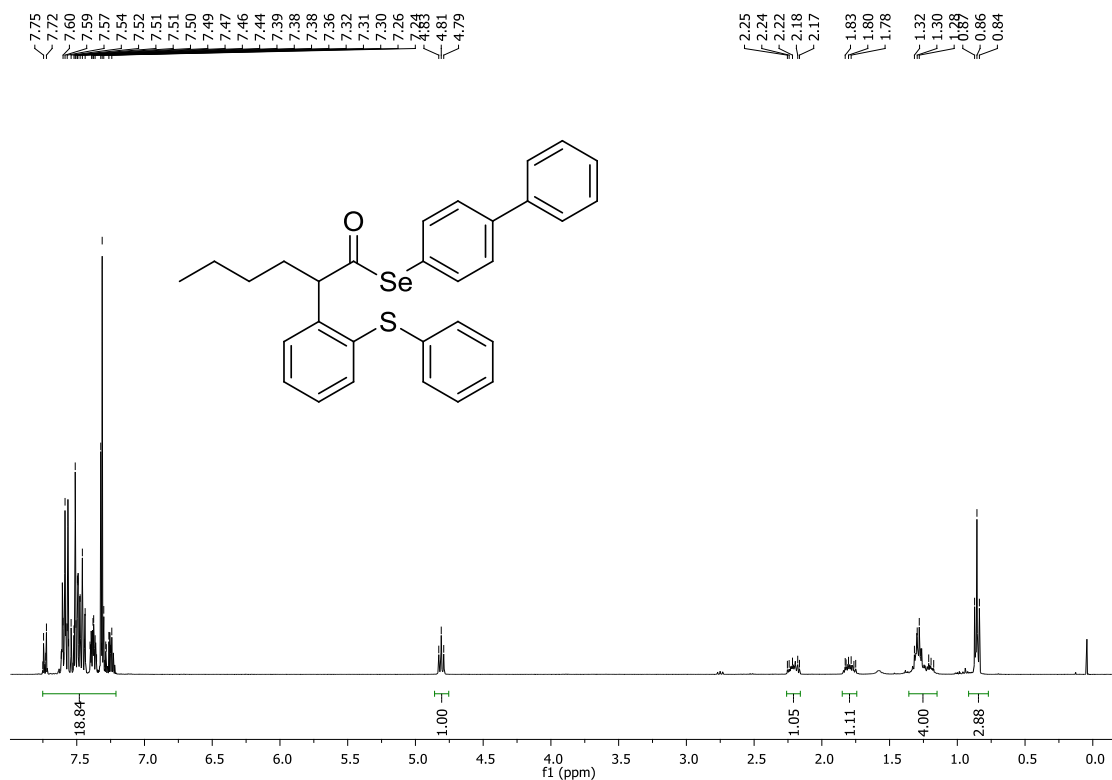
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **305**.



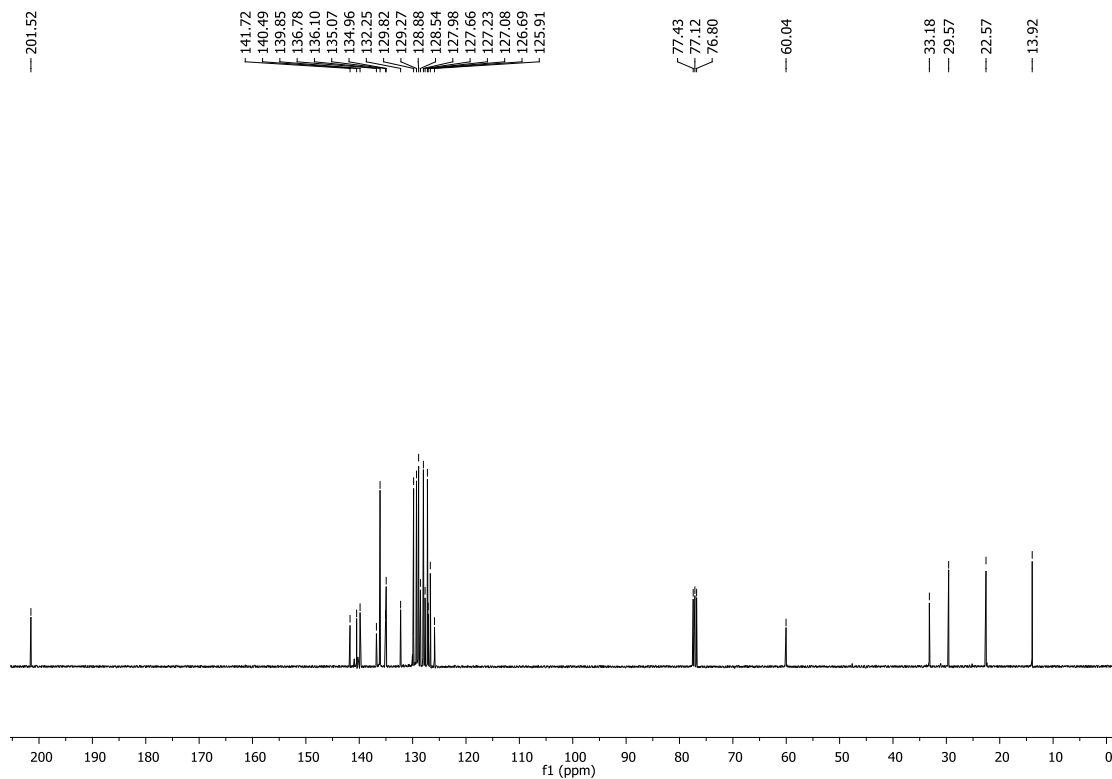
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **306**.



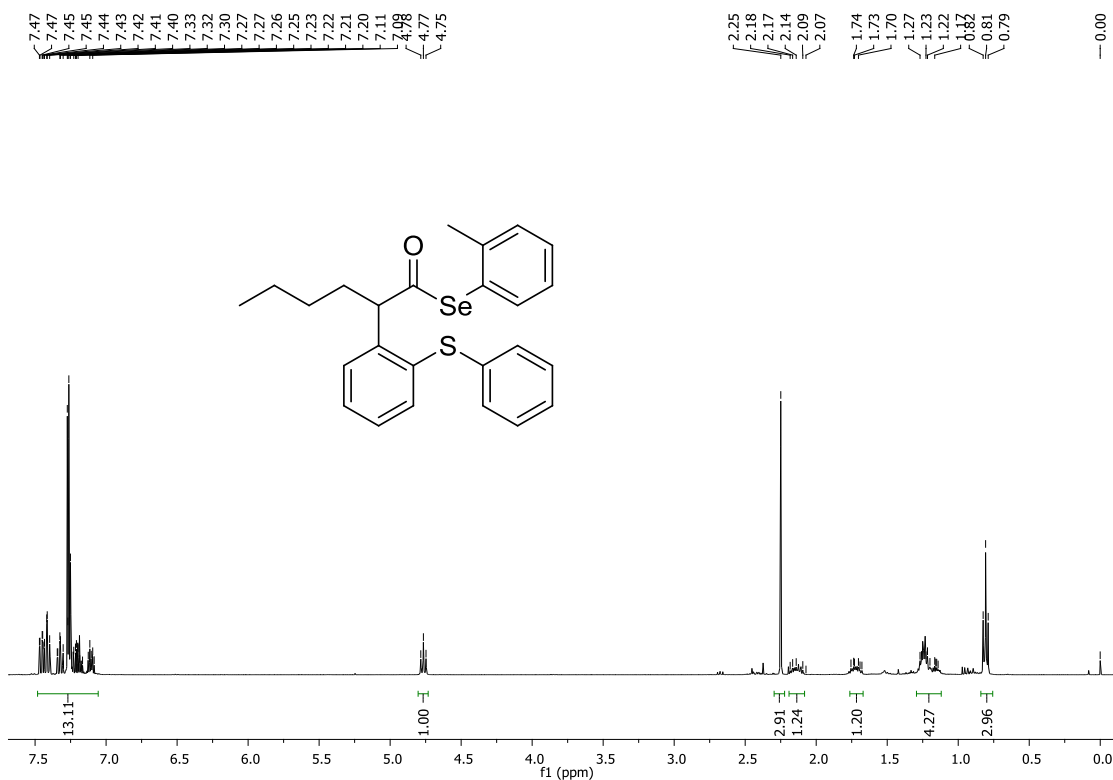
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **306**.



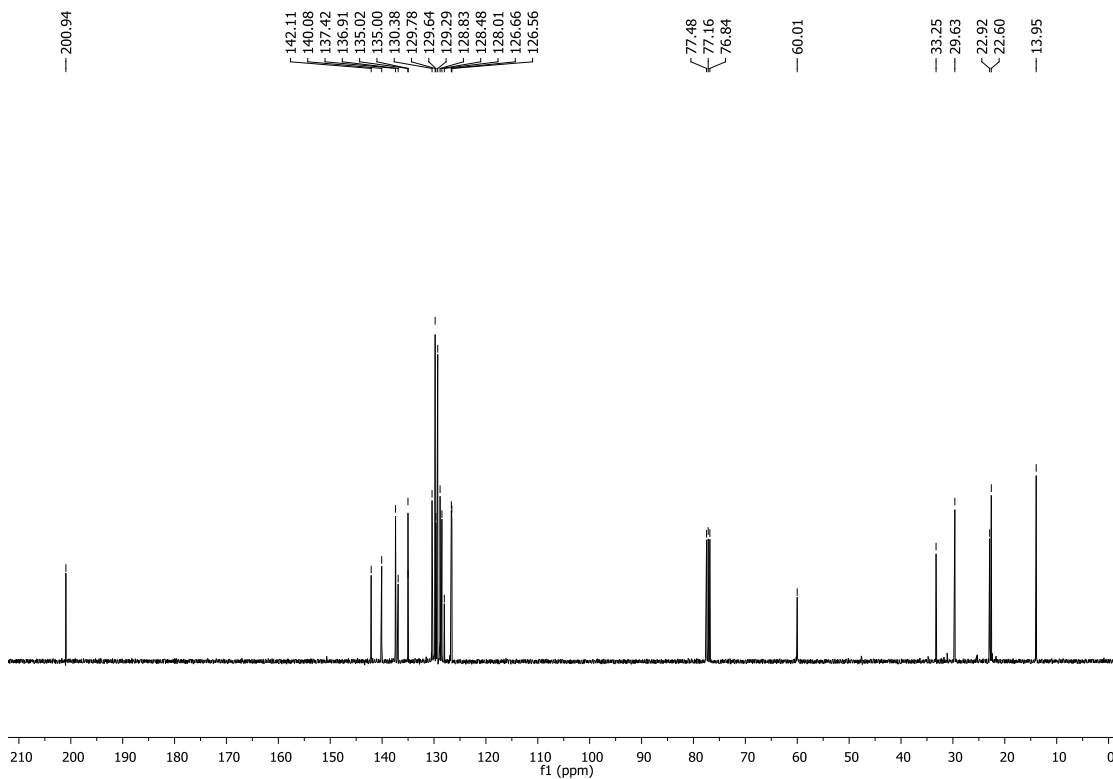
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **307**.



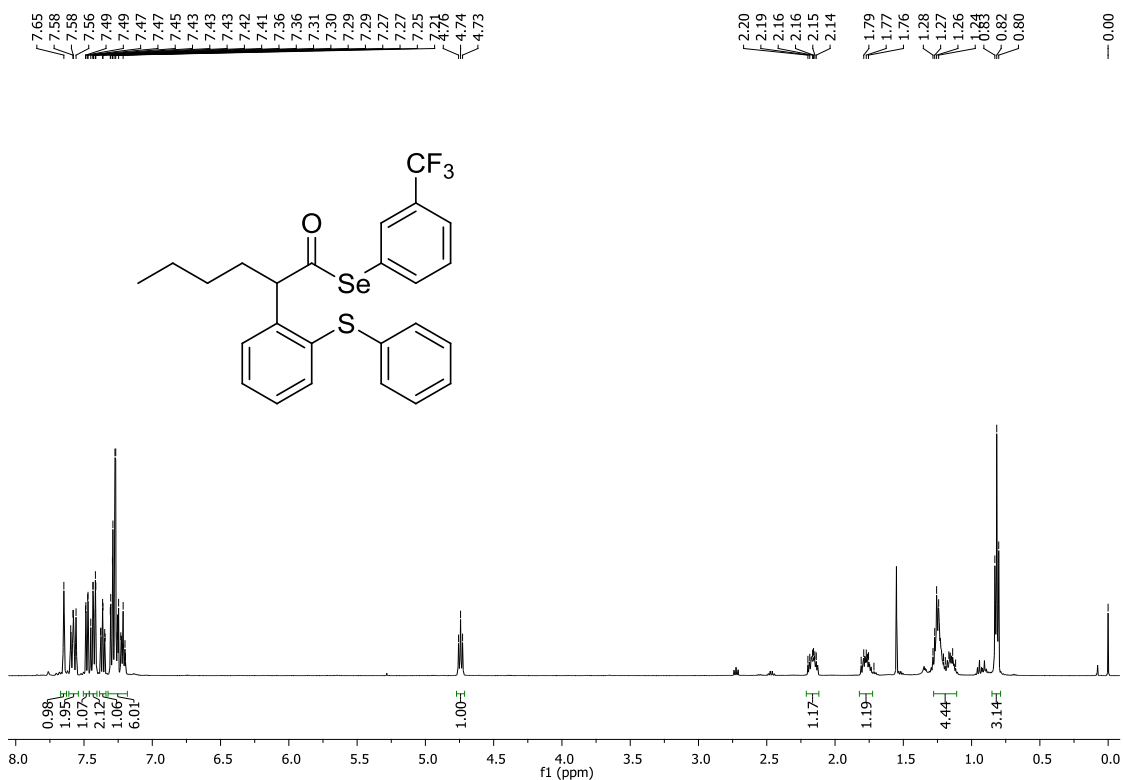
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **307**.



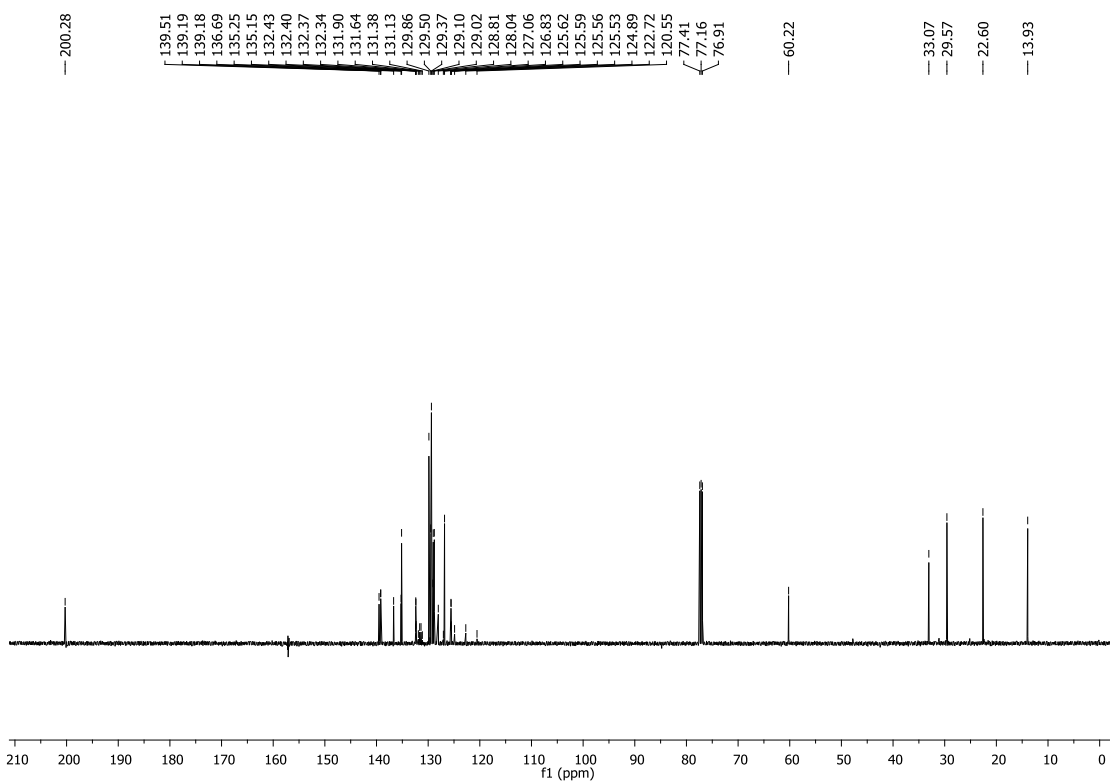
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **308**.



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **308**.



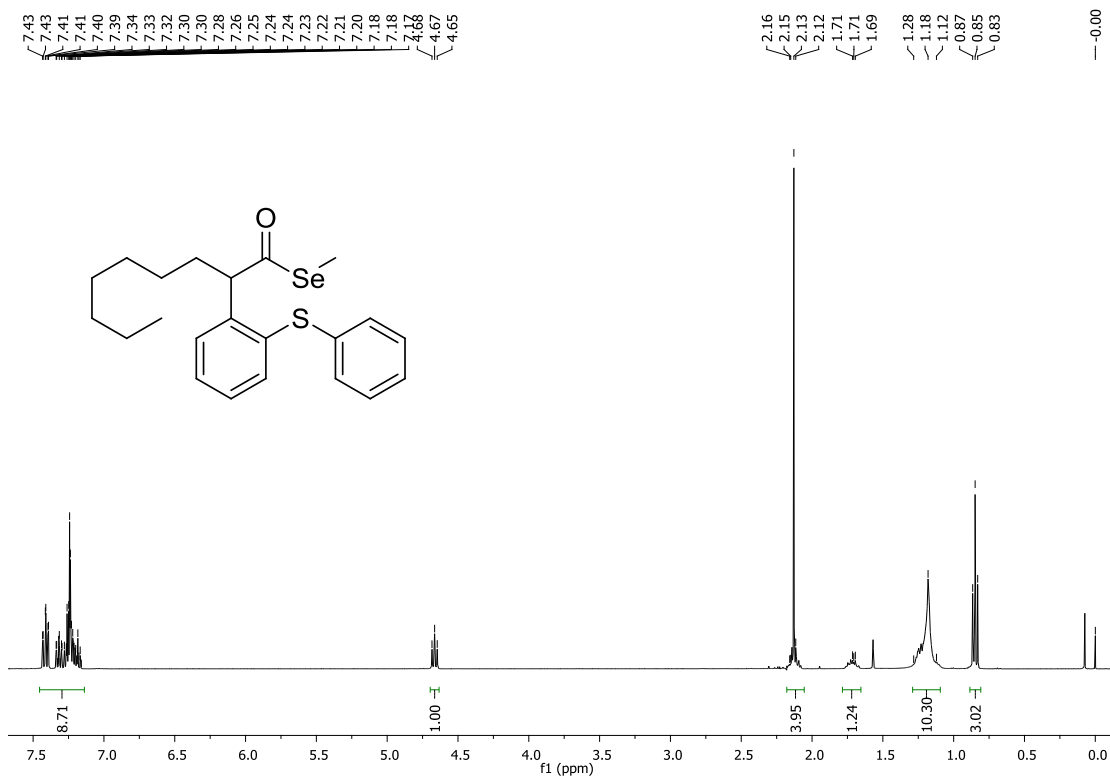
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 309.



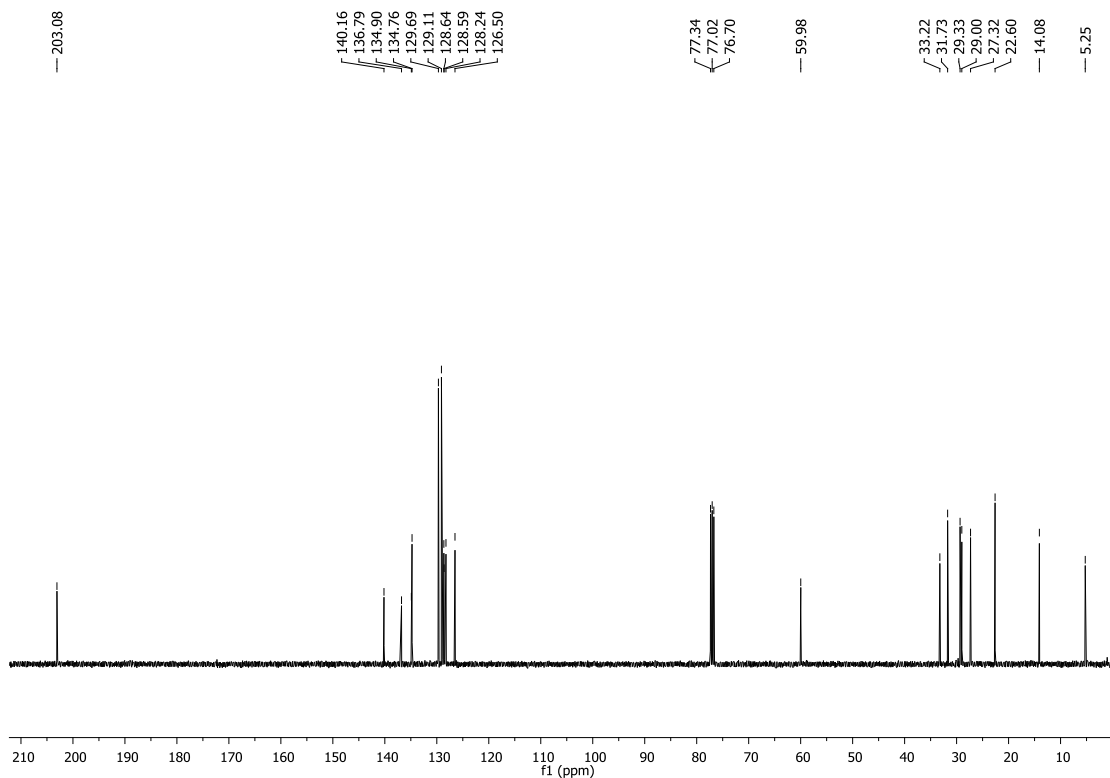
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto 309.



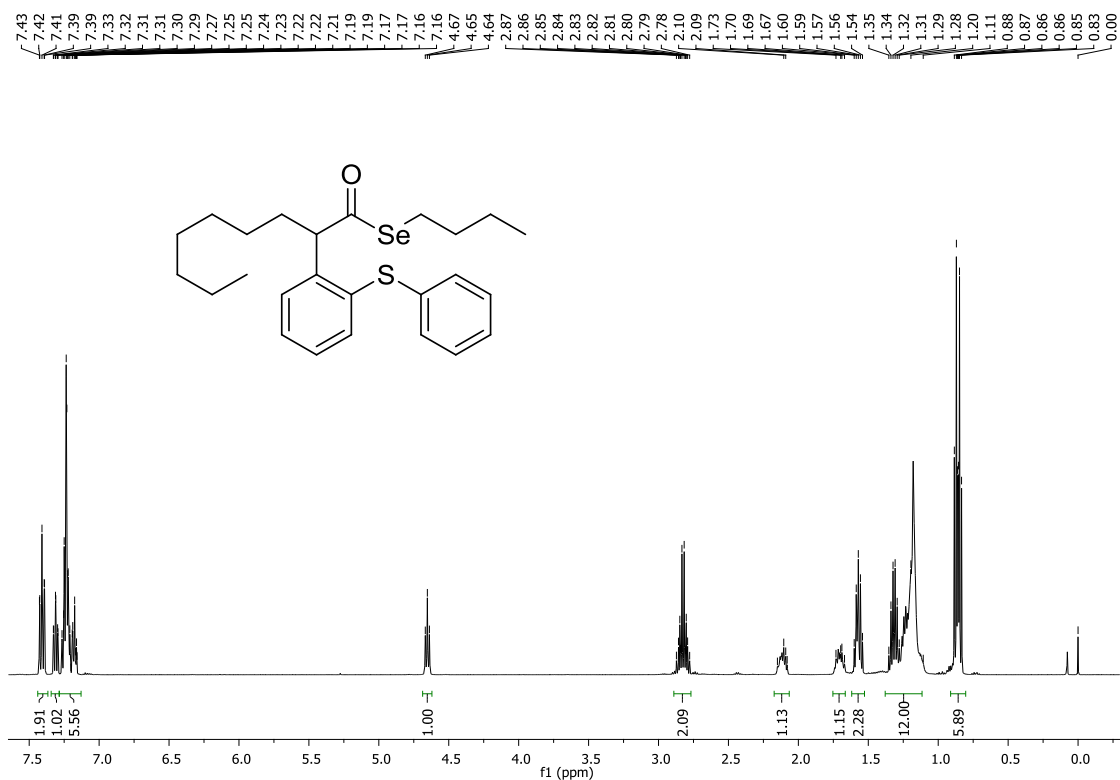
Espectro de RMN ^{19}F (CDCl₃, 376 MHz, CF₃CO₂H como padrão interno) do composto **309**.



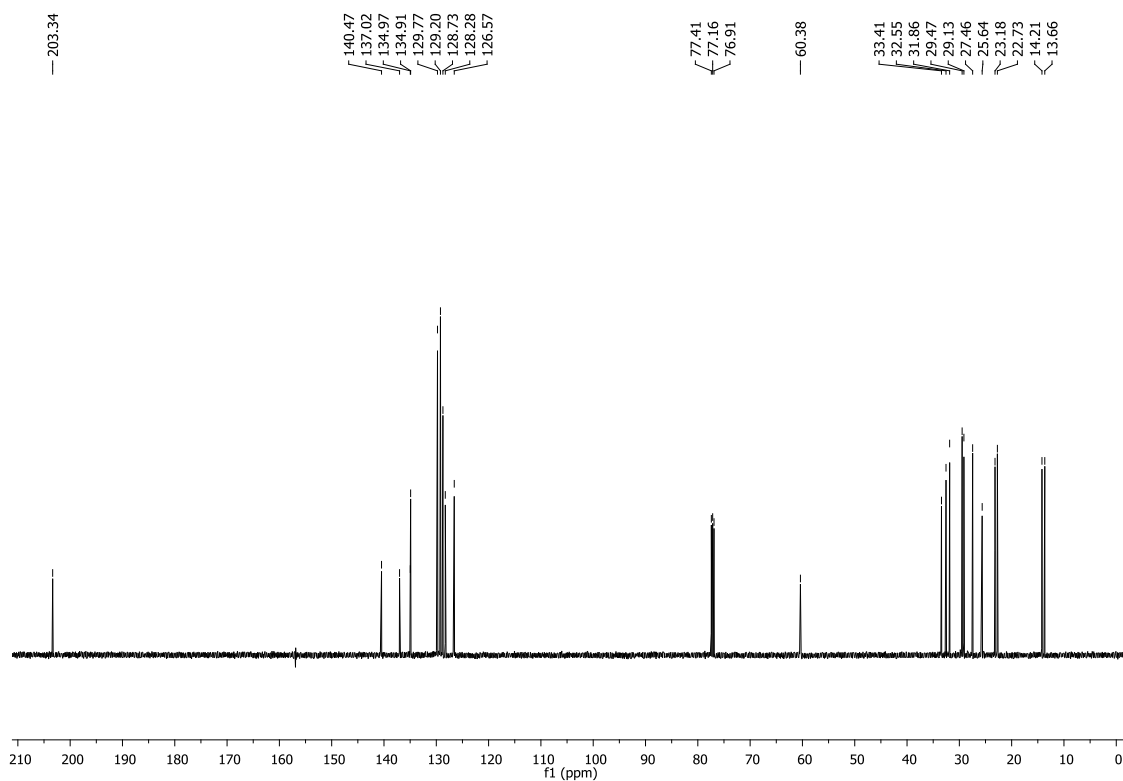
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **310**.



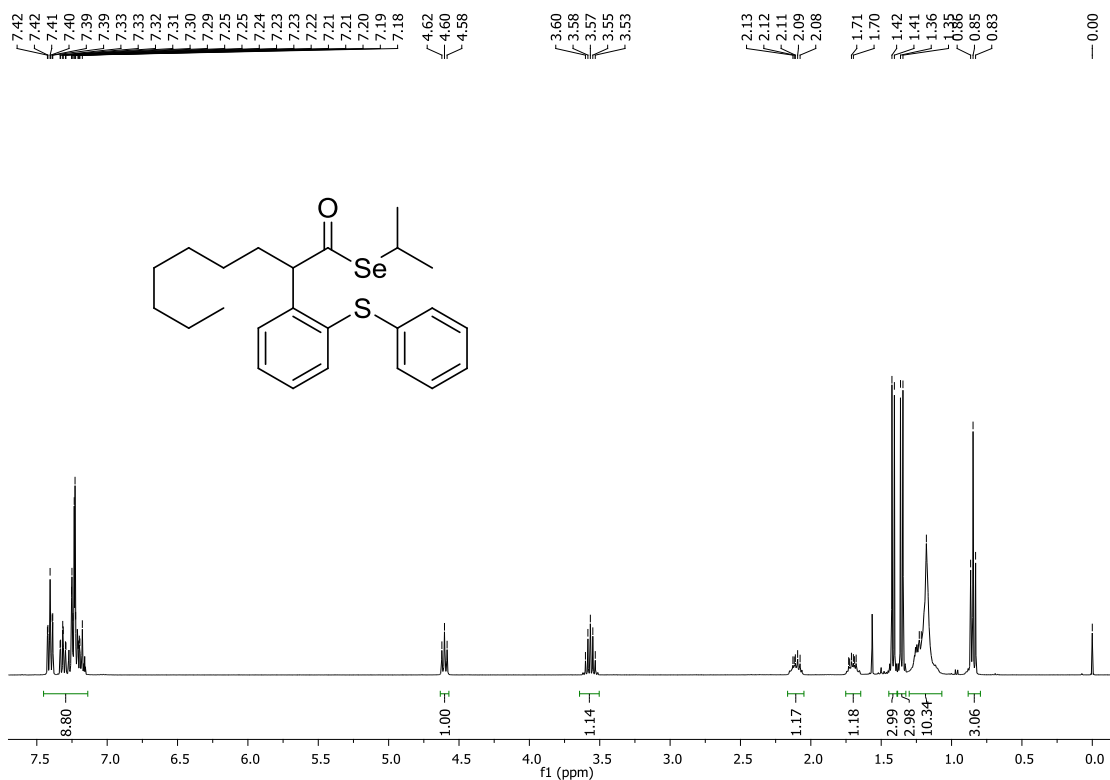
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **310**.



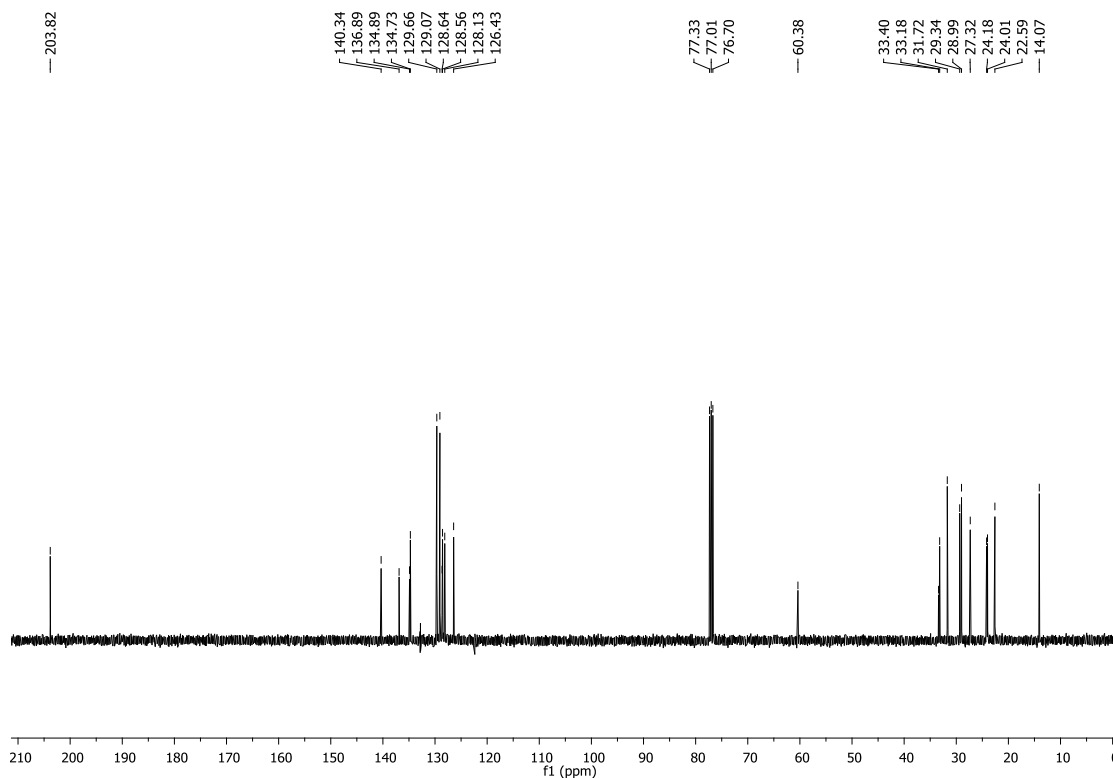
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 311.



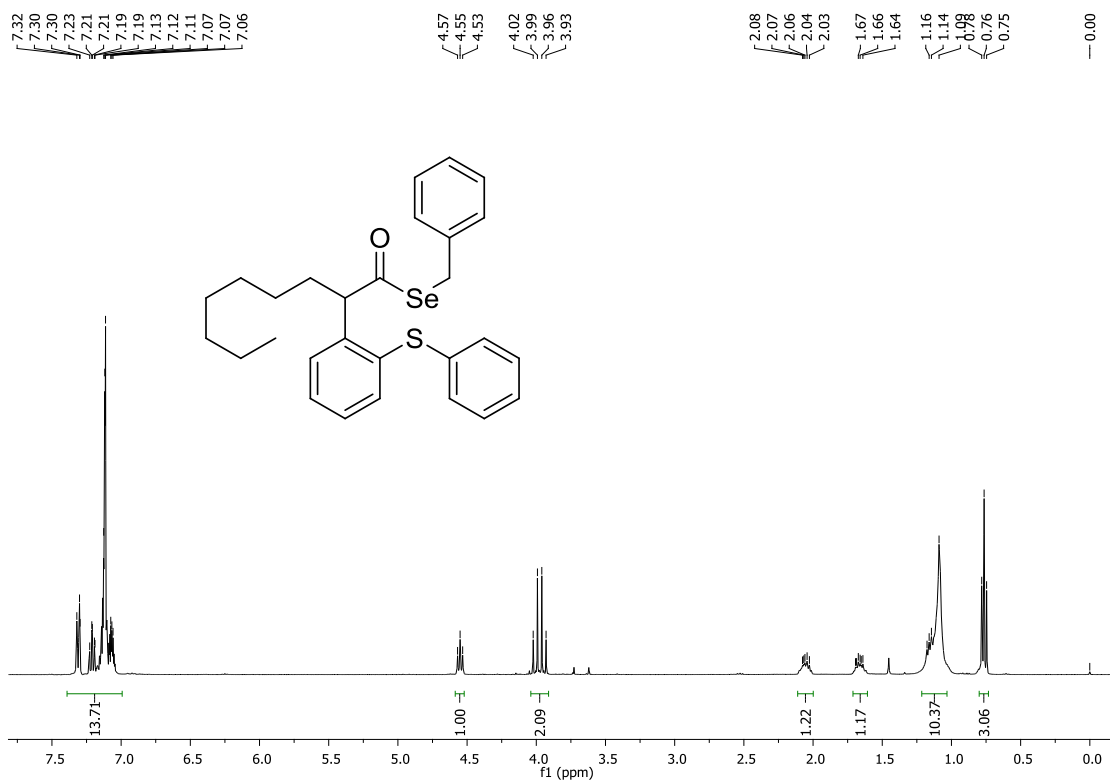
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto 311.



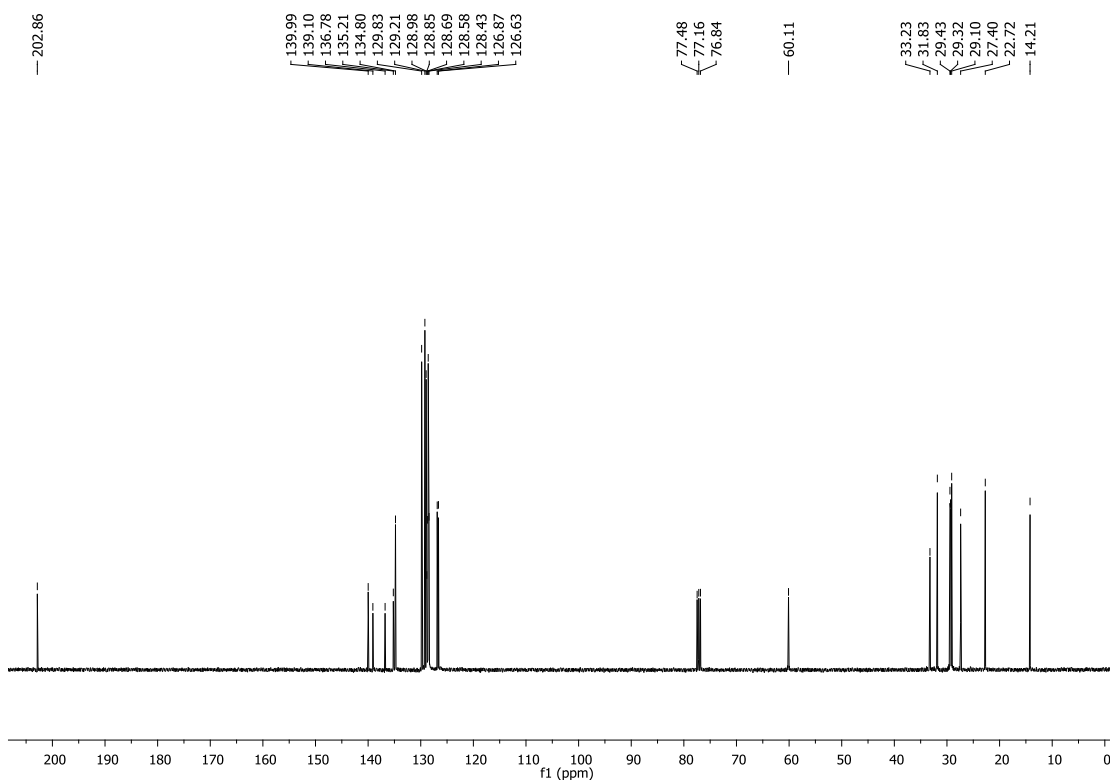
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 312.



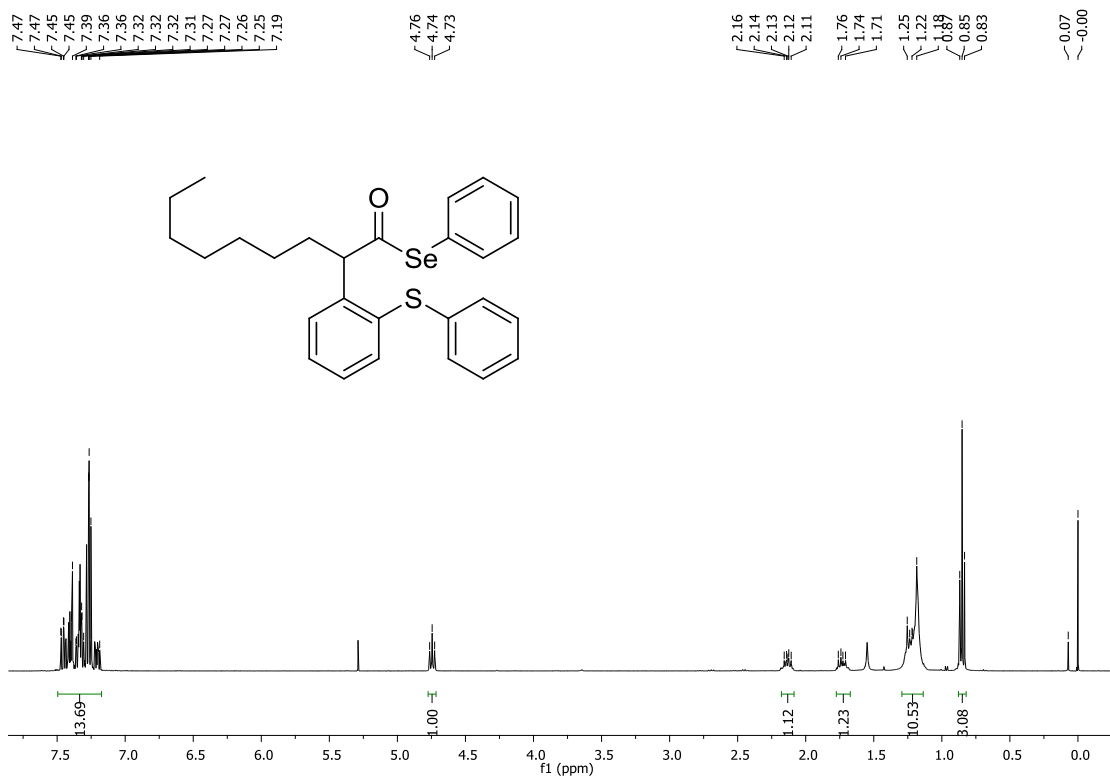
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 312.



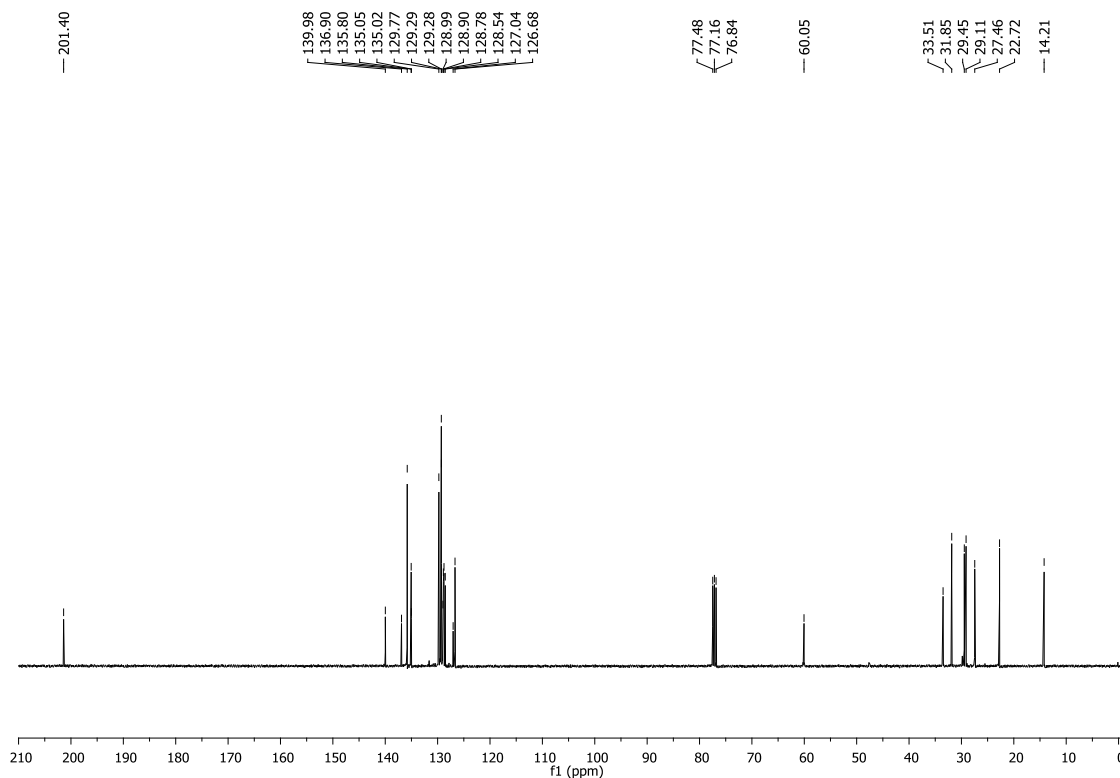
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 313.



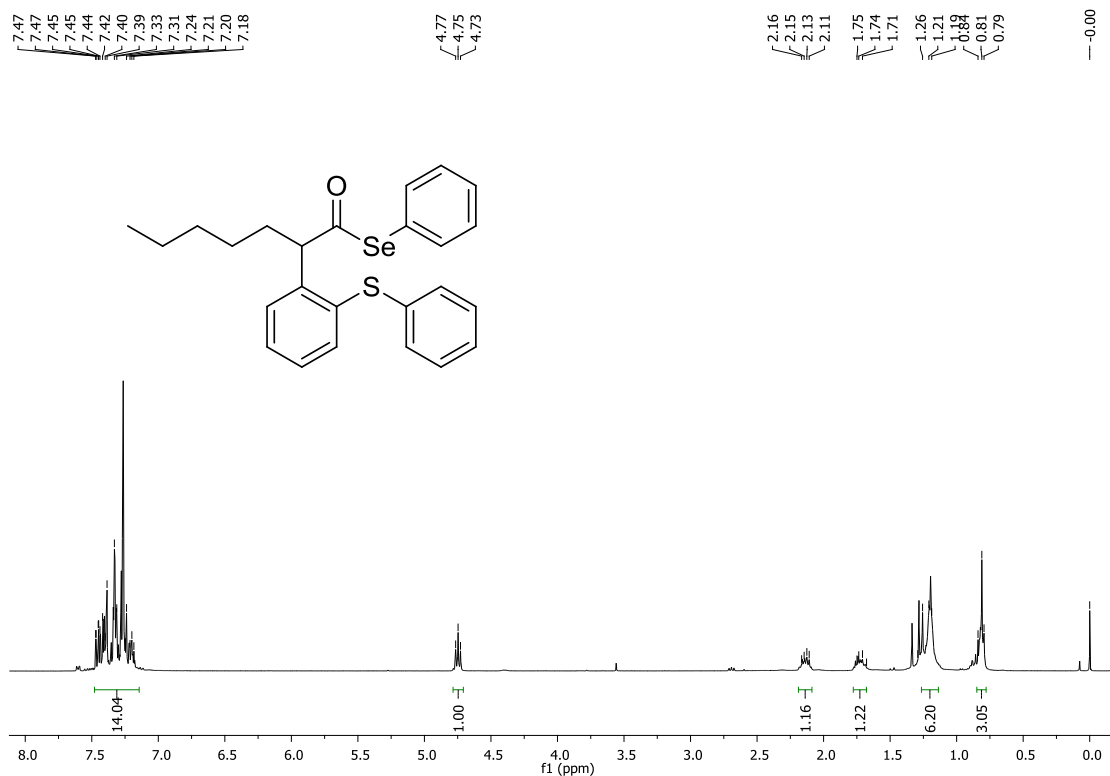
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 313.



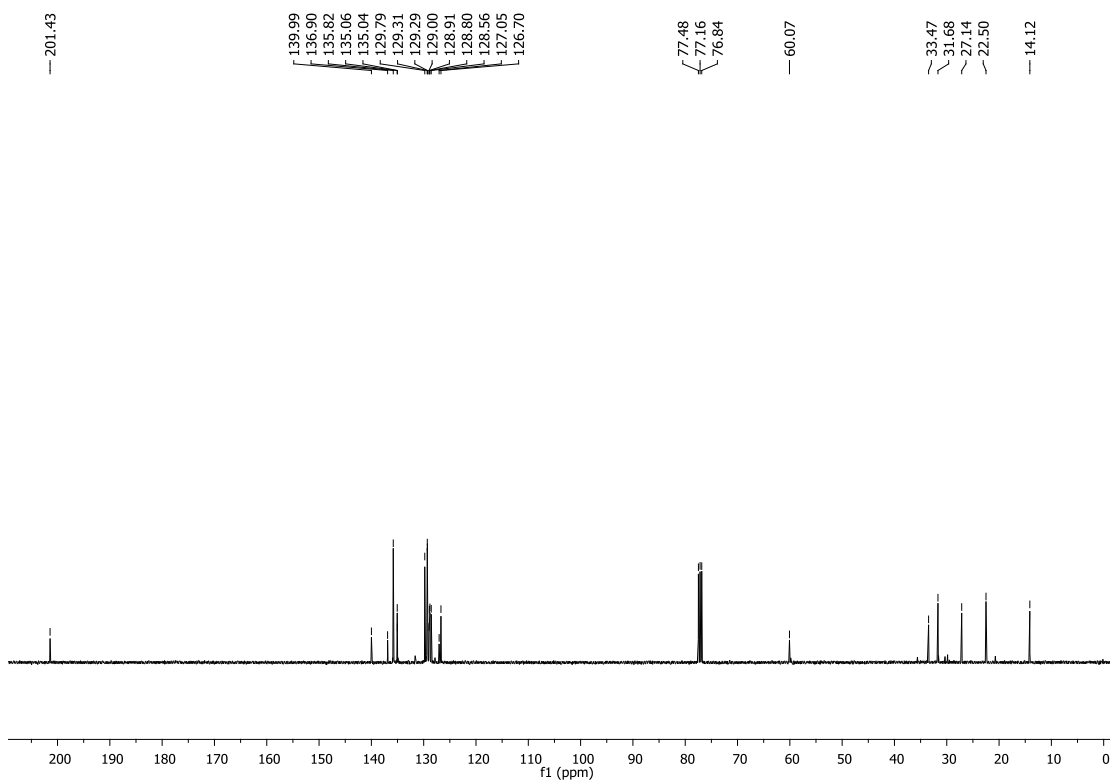
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **314**.



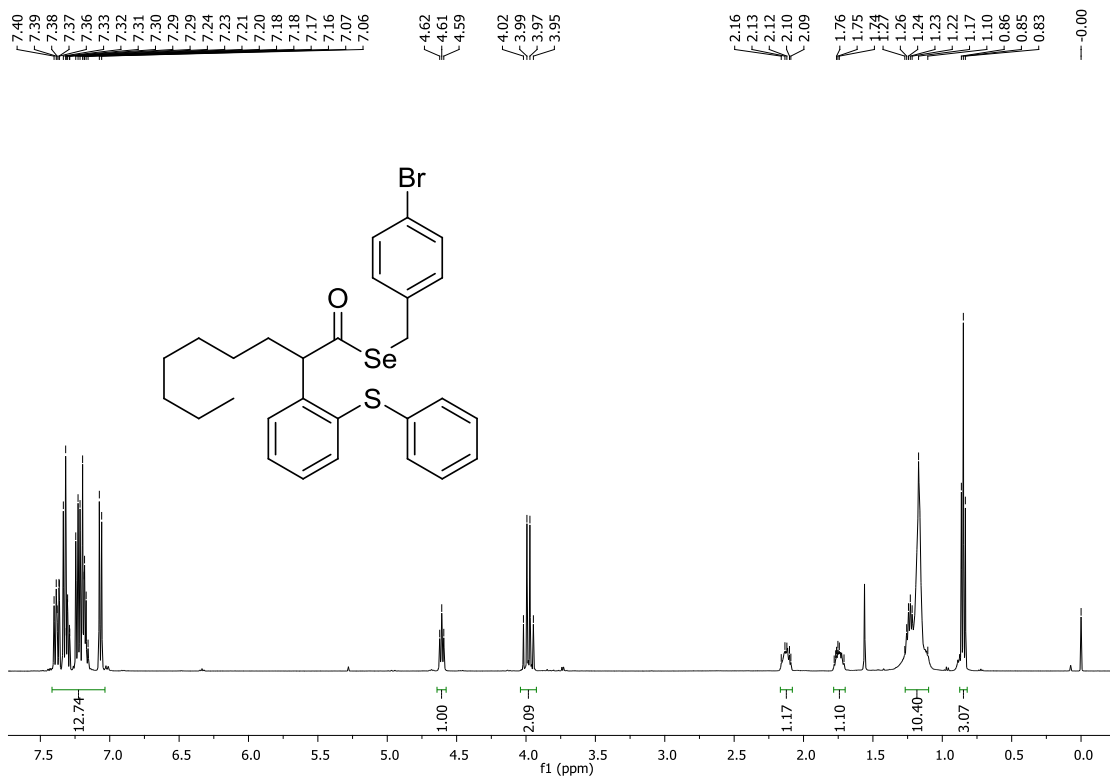
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **314**.



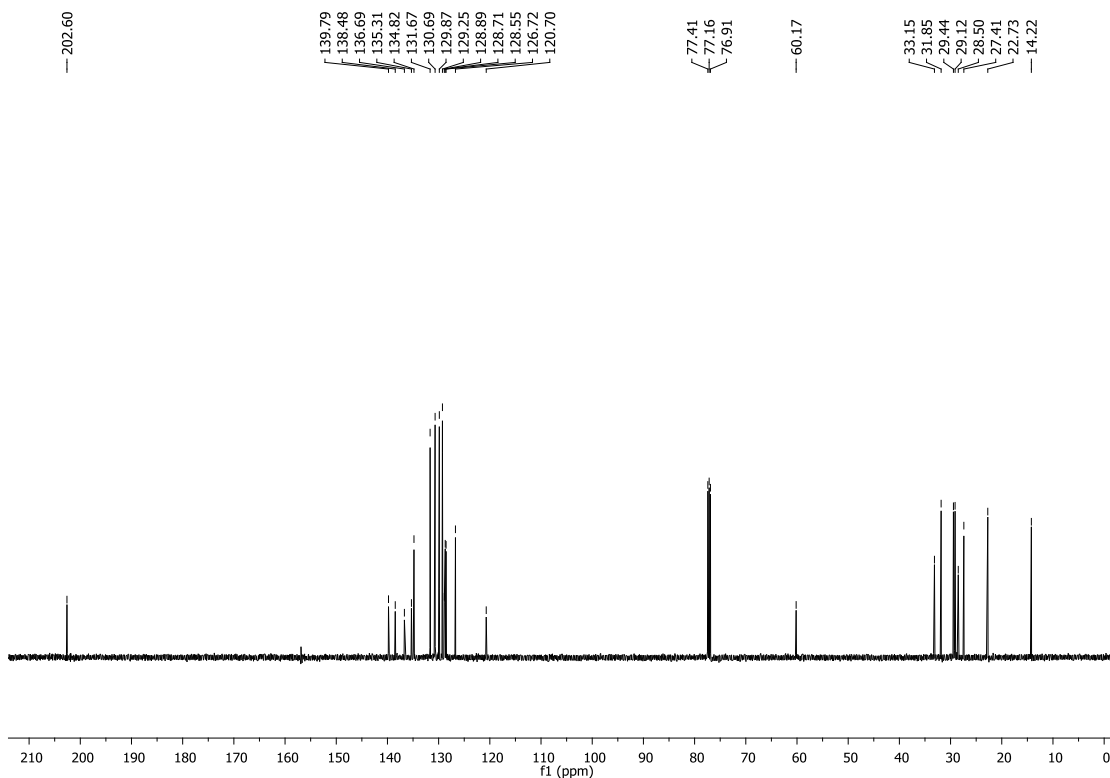
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 315.



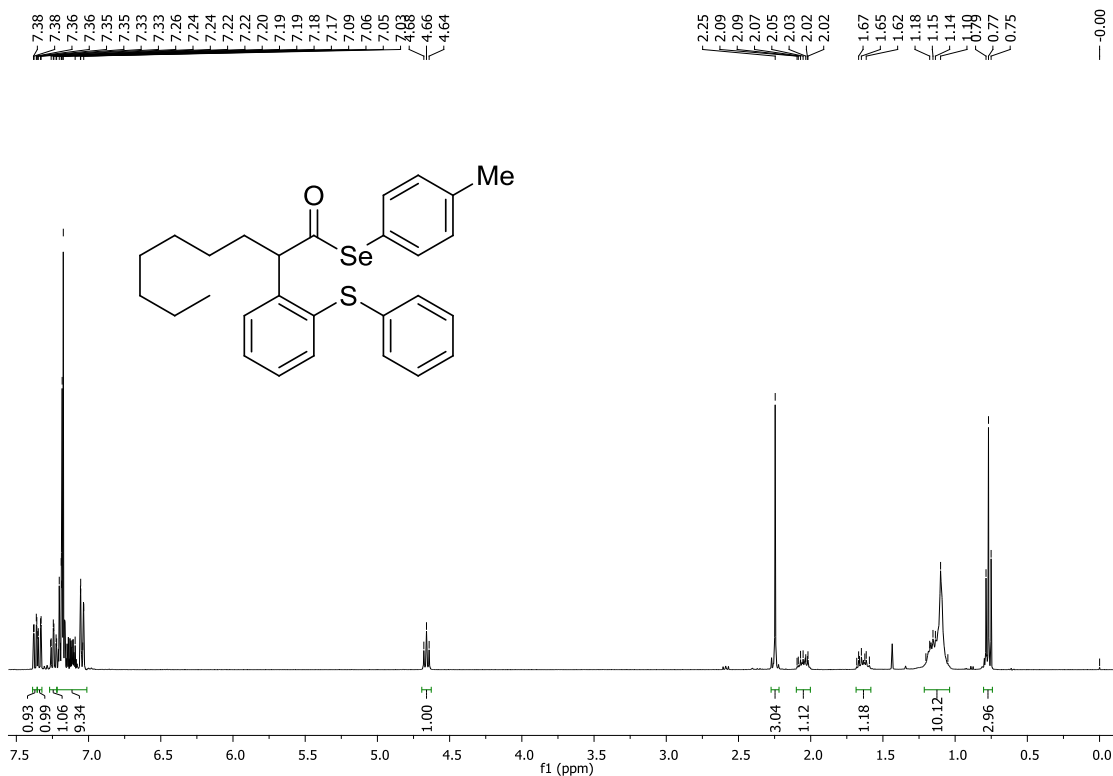
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 315.



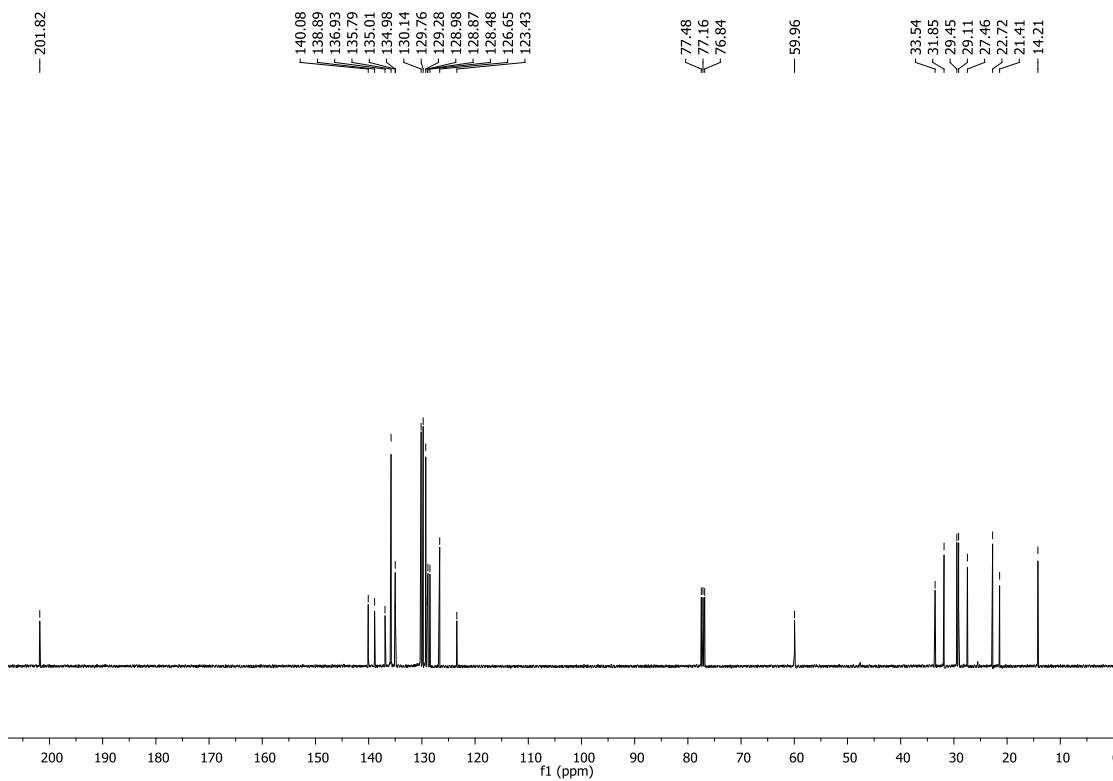
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **316**.



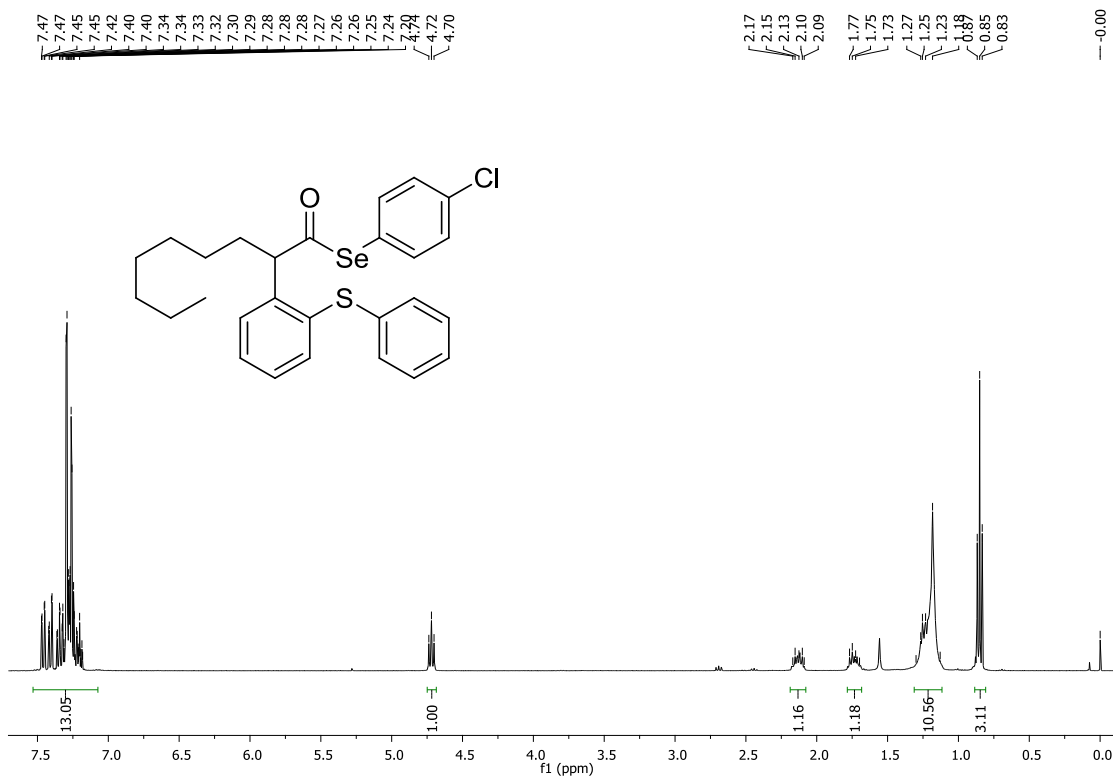
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) do composto **316**.



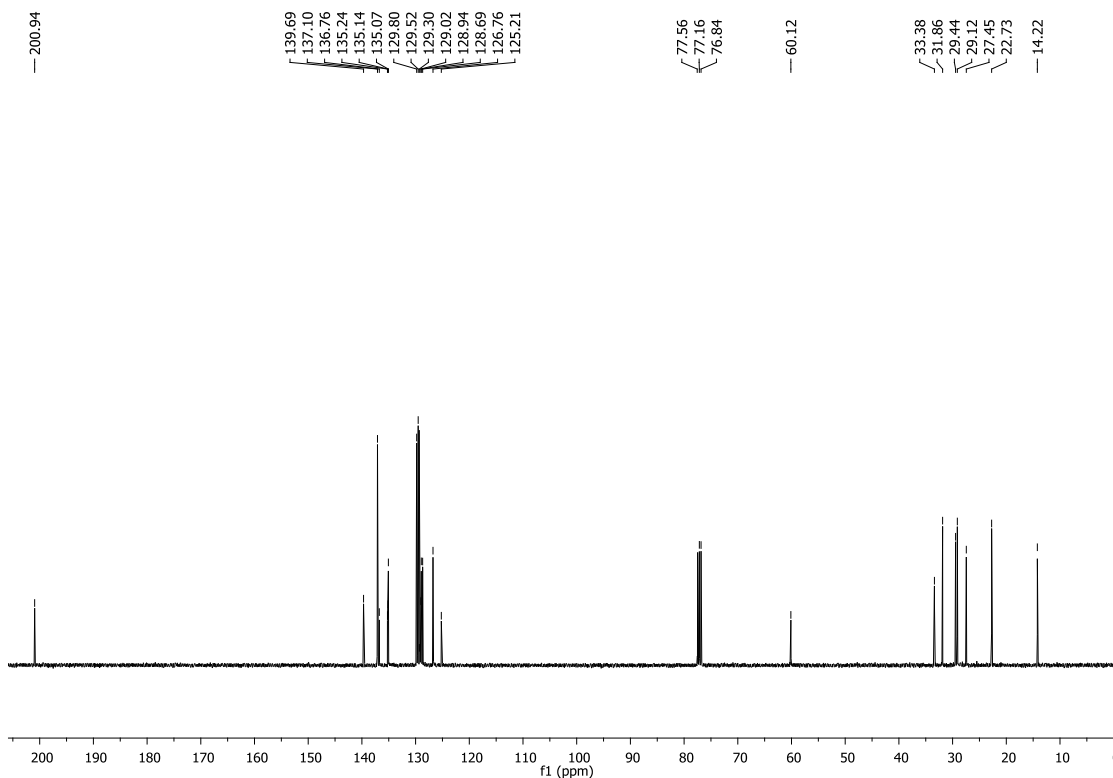
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **317**.



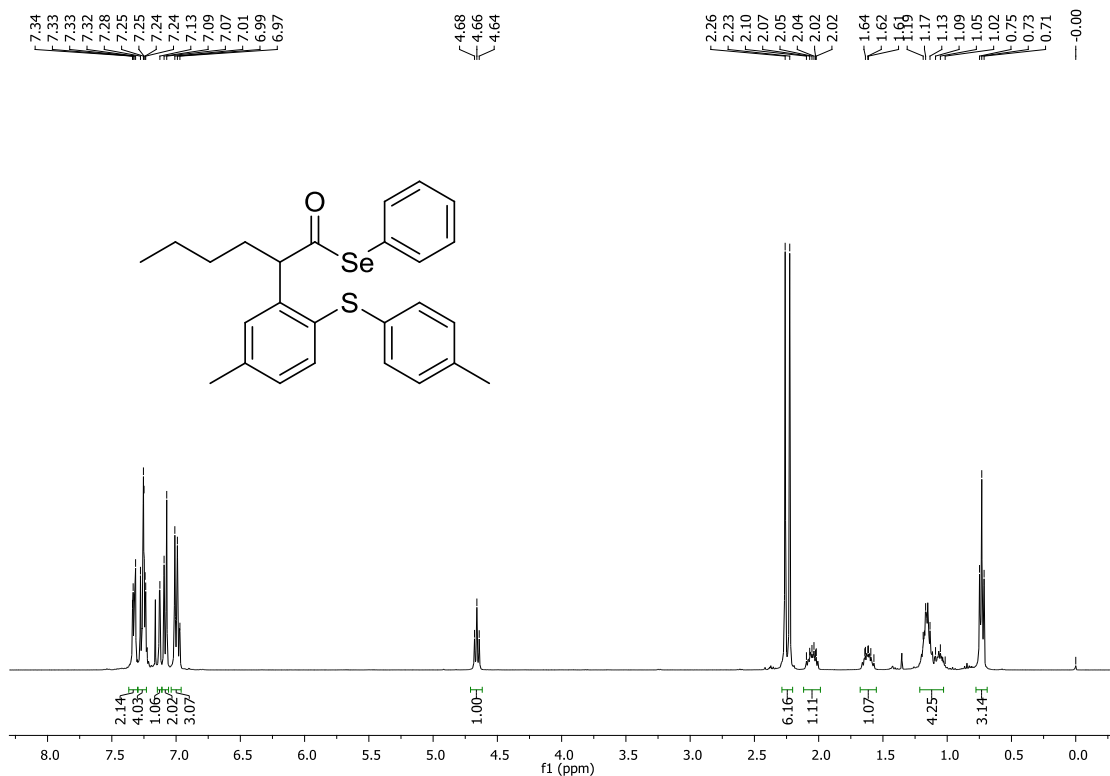
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **317**.



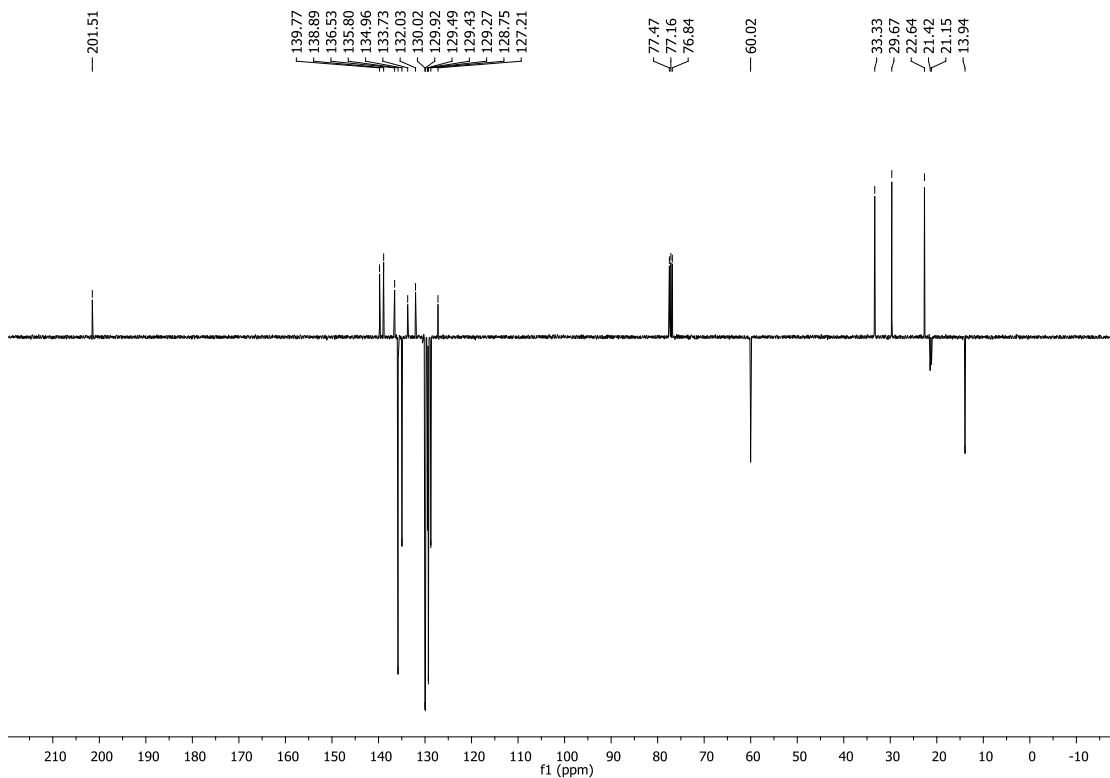
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 319.



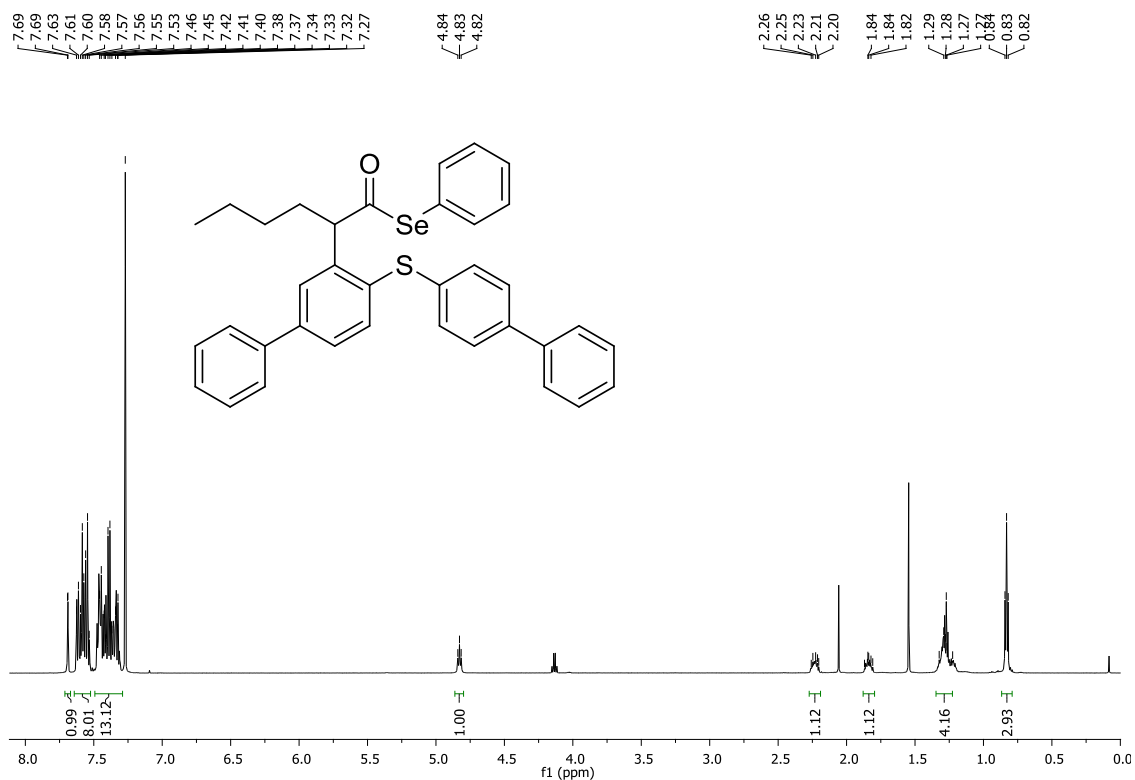
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 319.



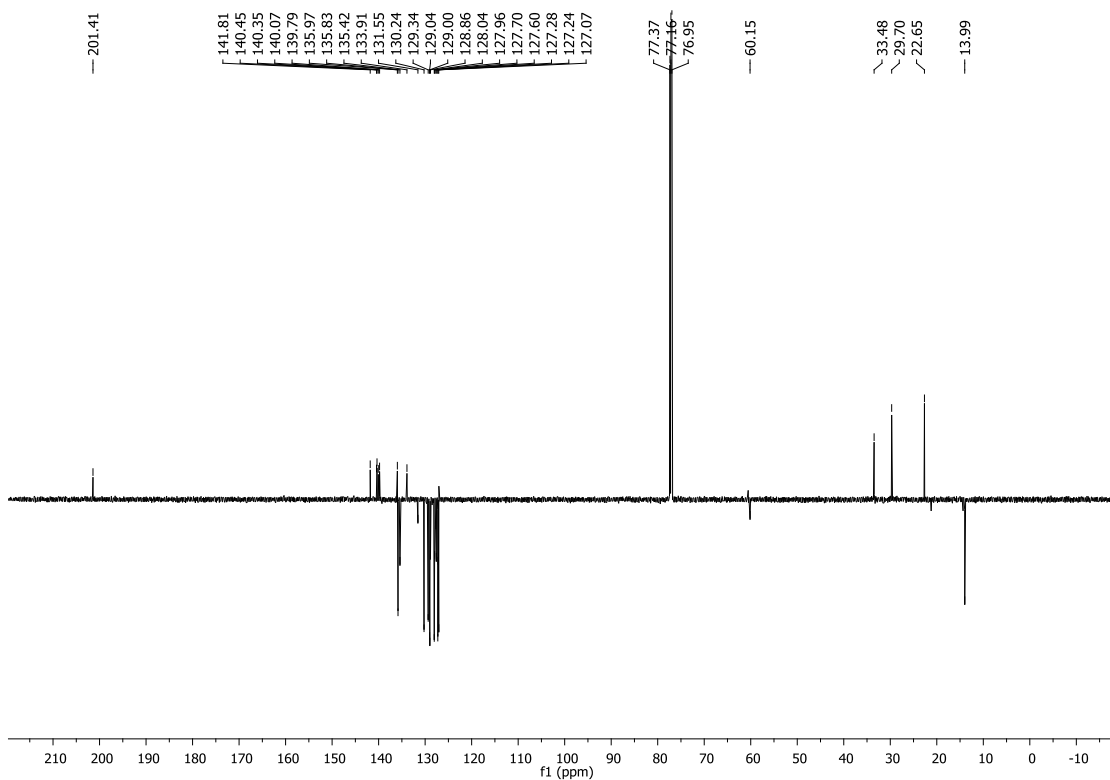
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **320**.



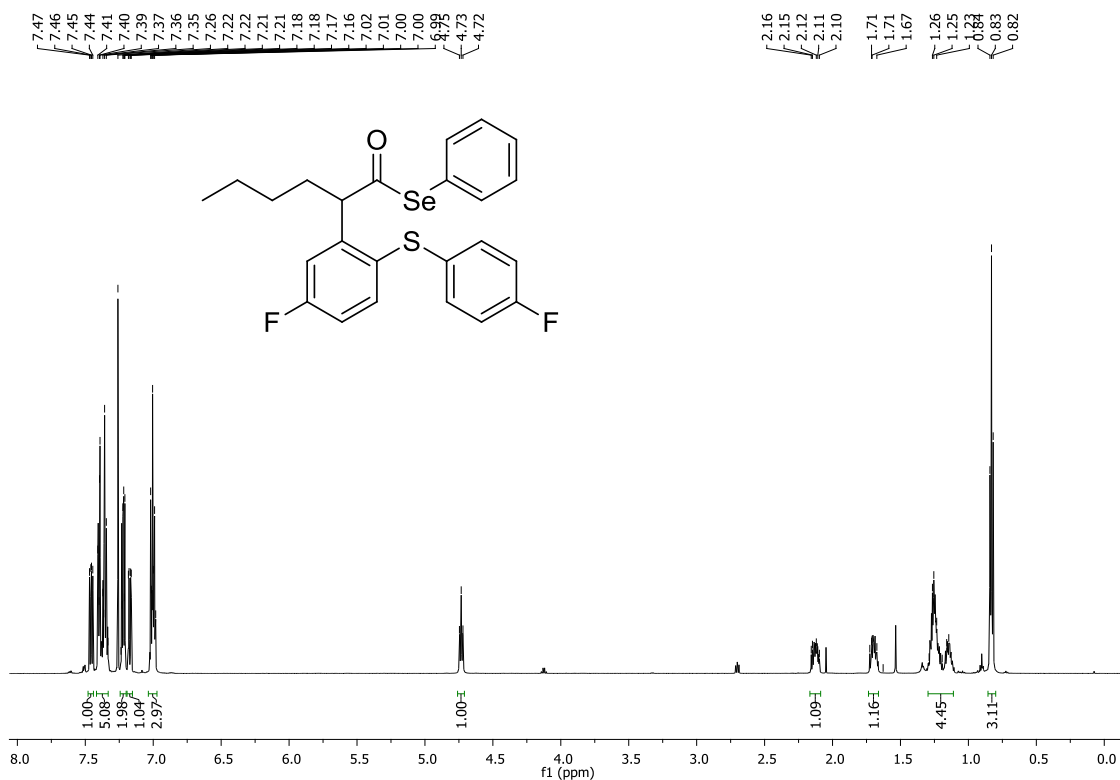
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **320**.



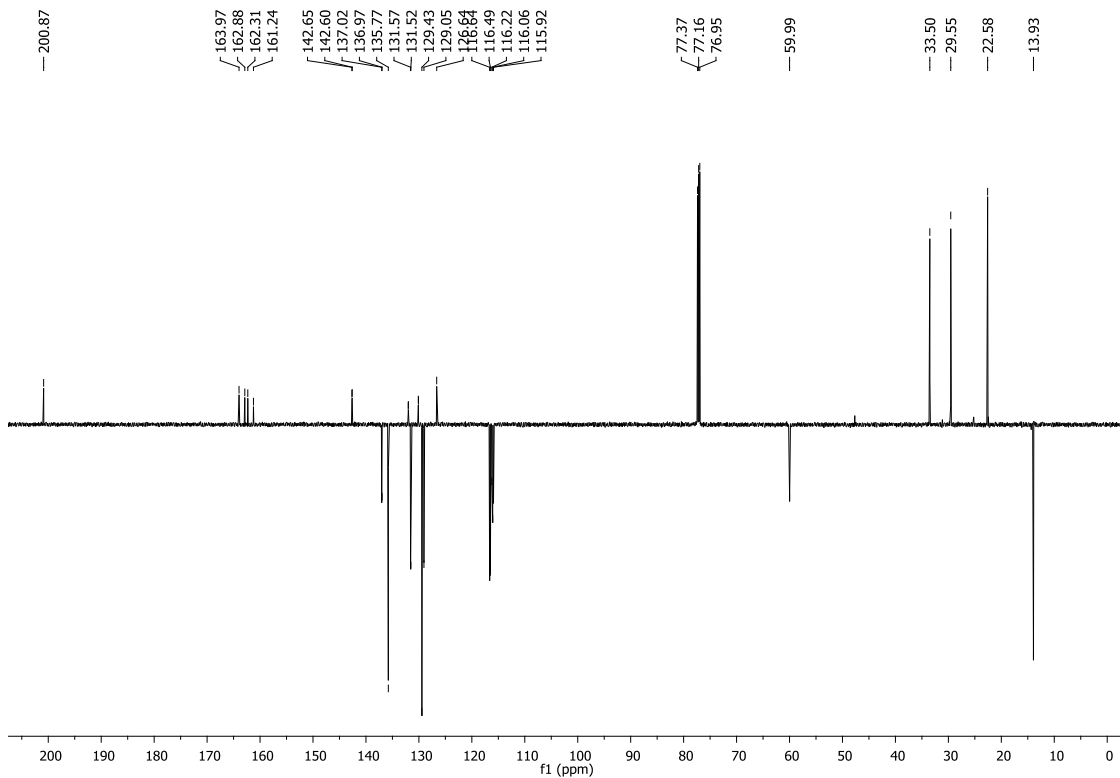
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) do composto **321**.



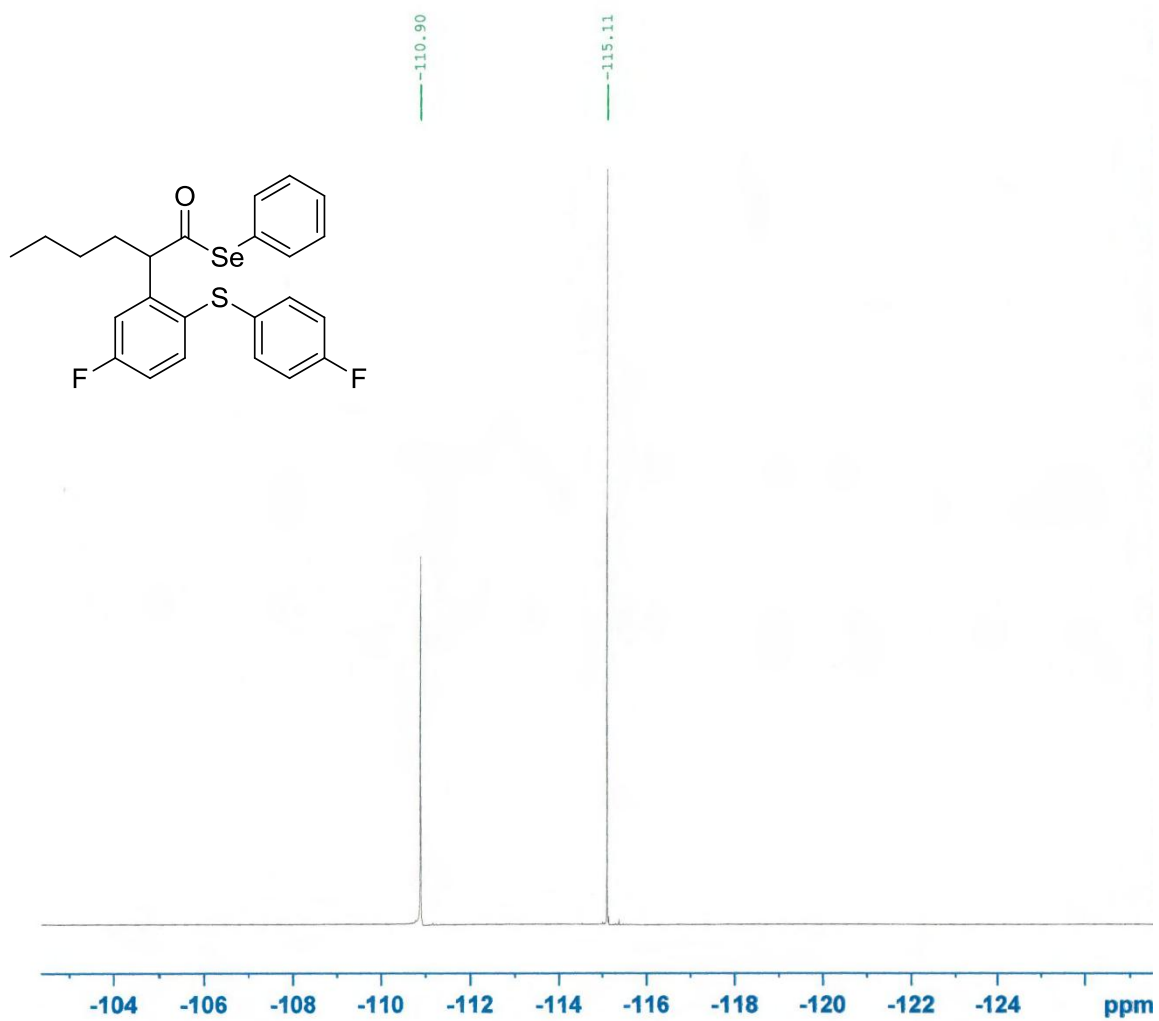
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) do composto **321**.



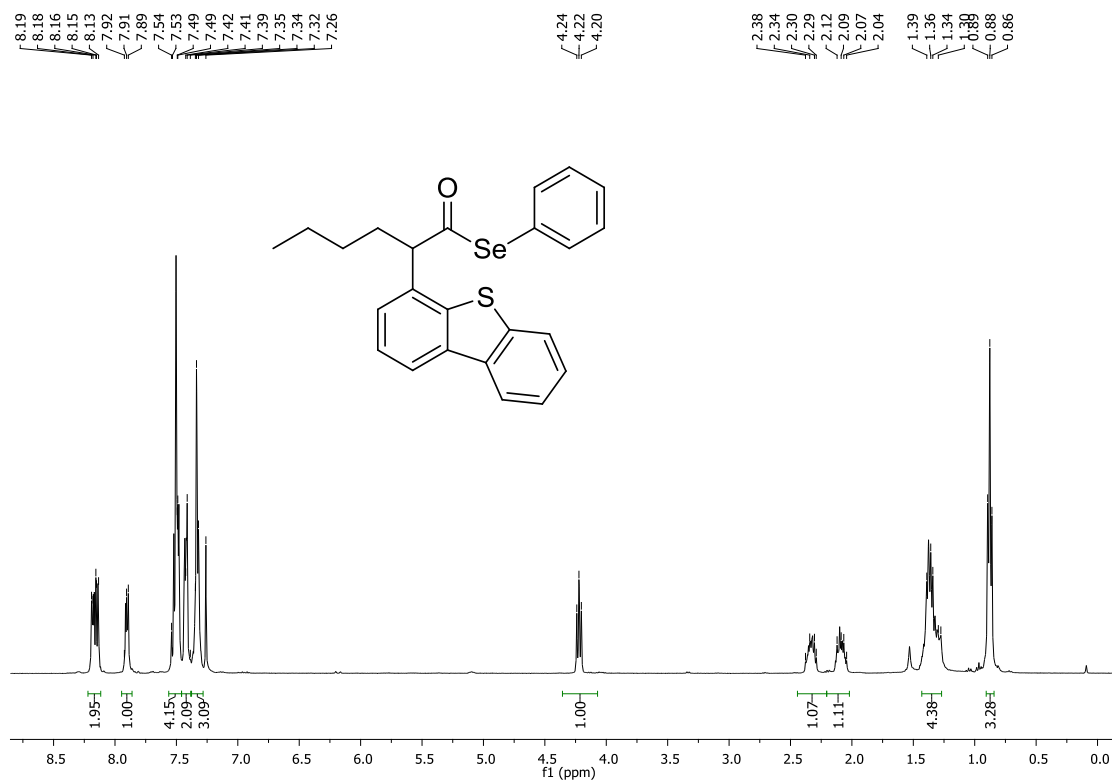
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto **322**.



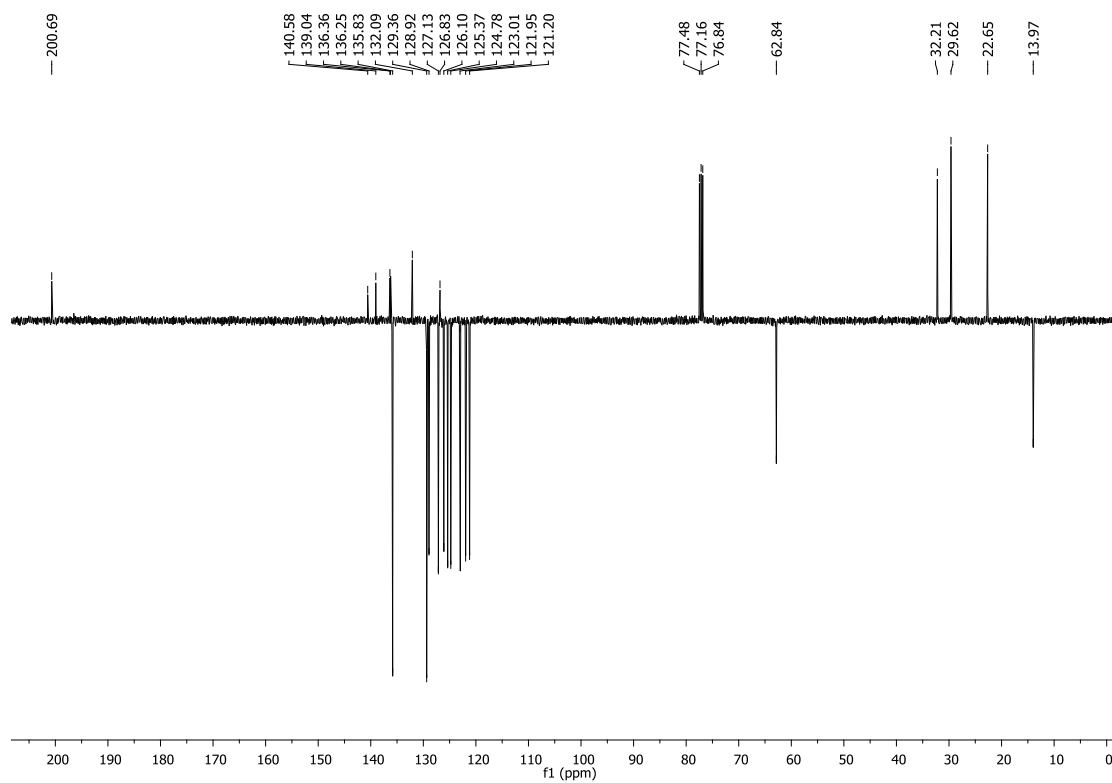
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) do composto **322**.



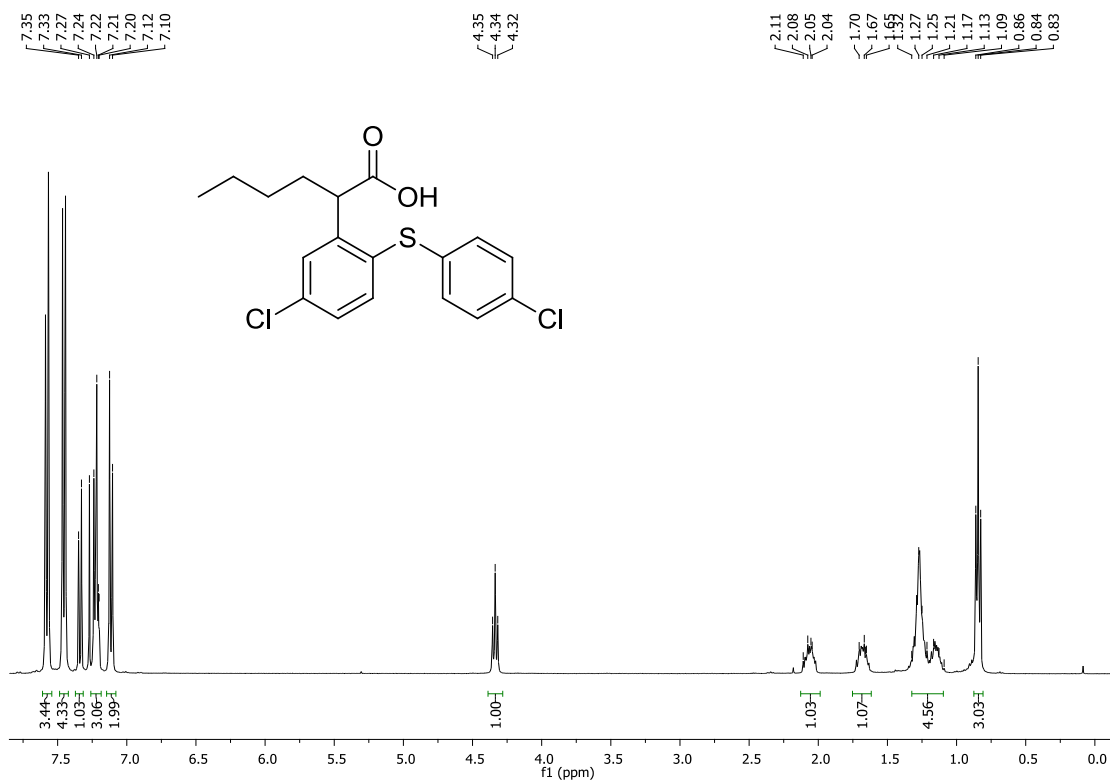
Espectro de RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376 MHz) do composto **322**.



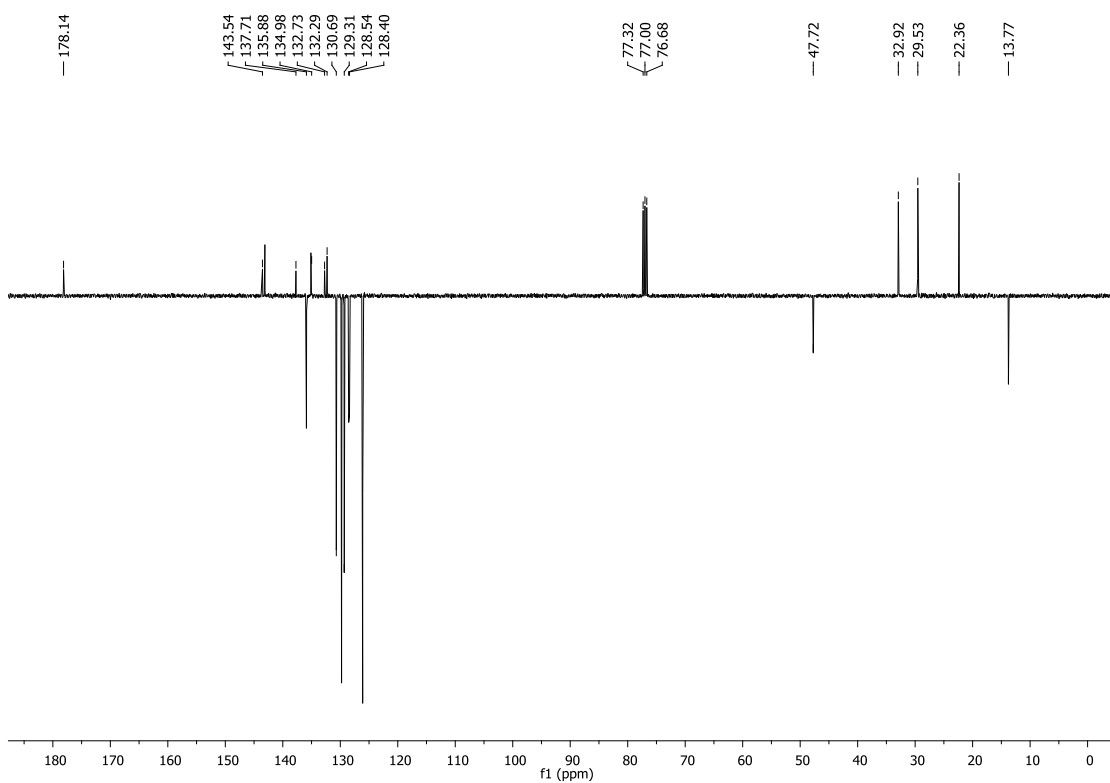
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **323**.



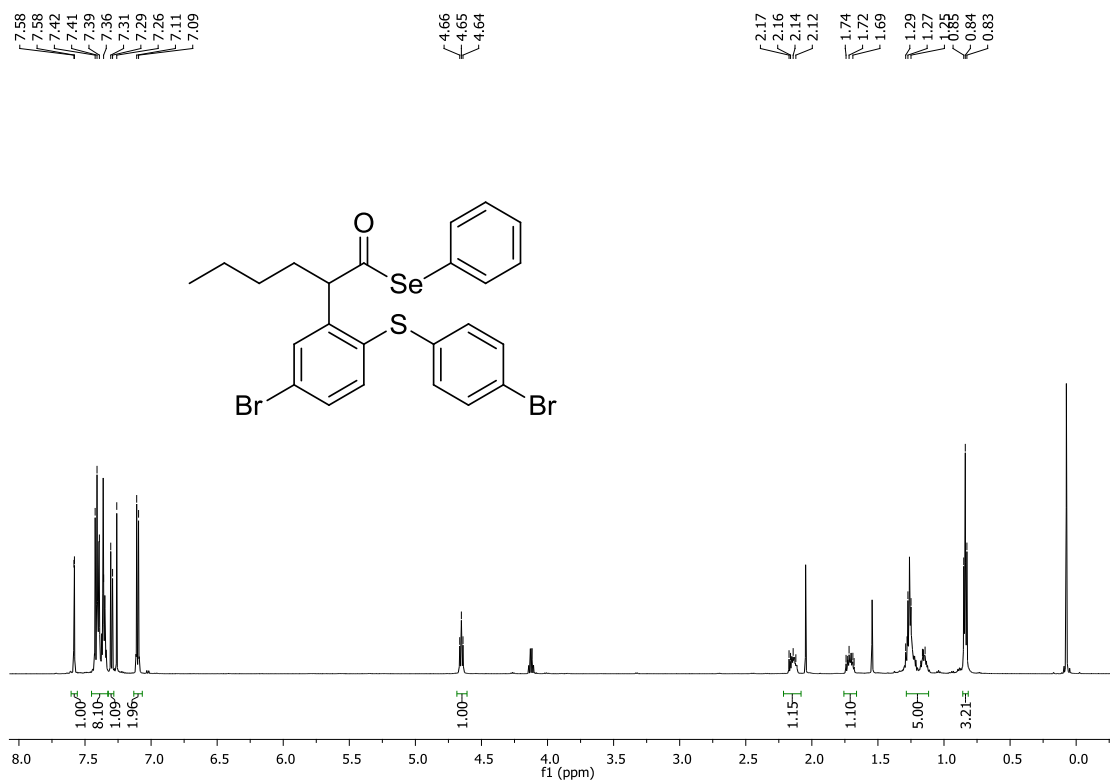
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **323**.



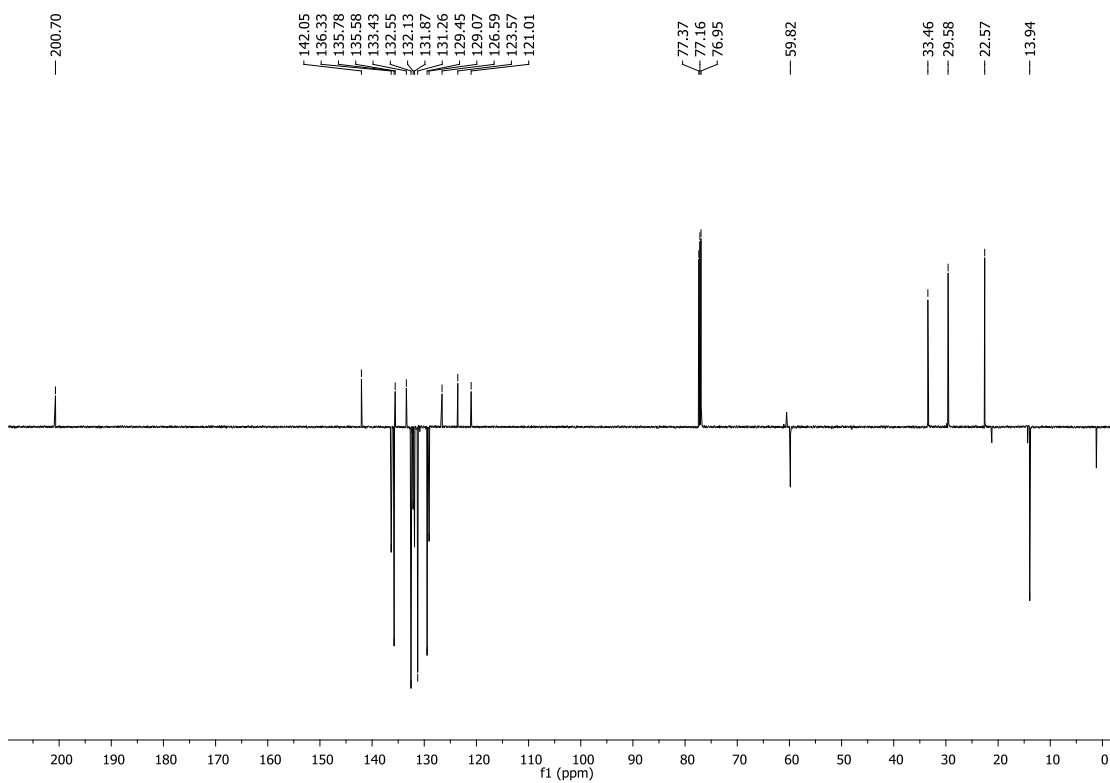
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **324**.



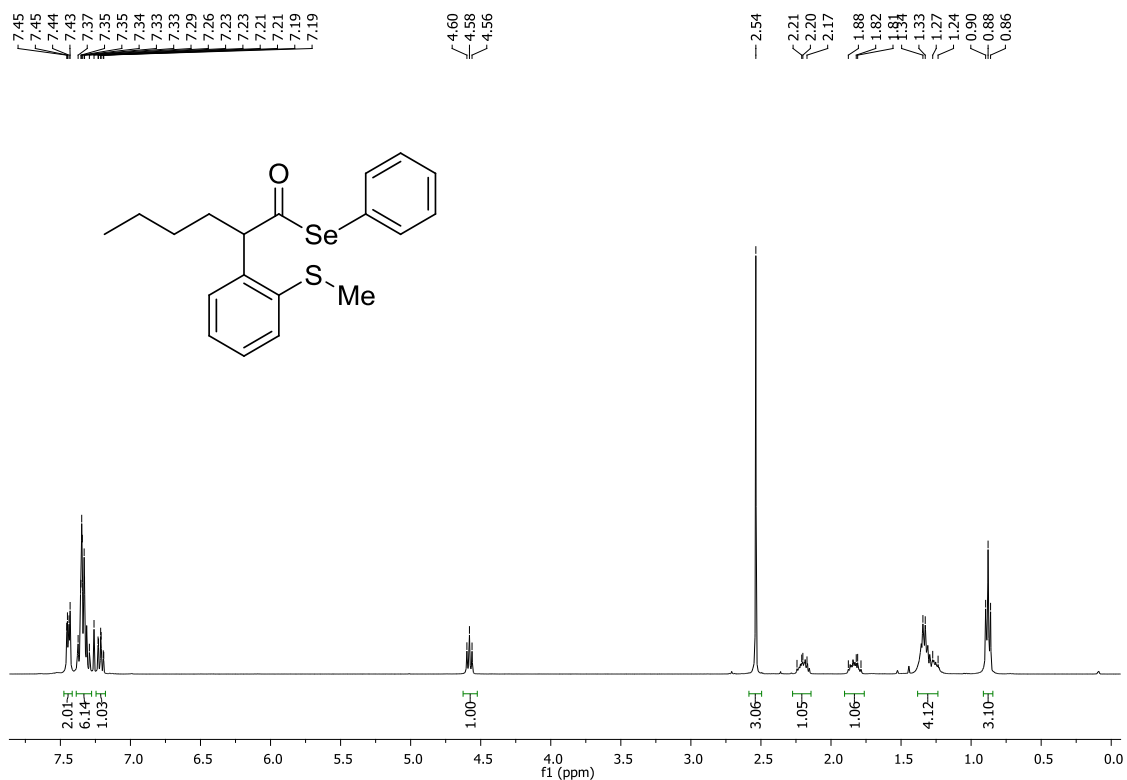
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **324**.



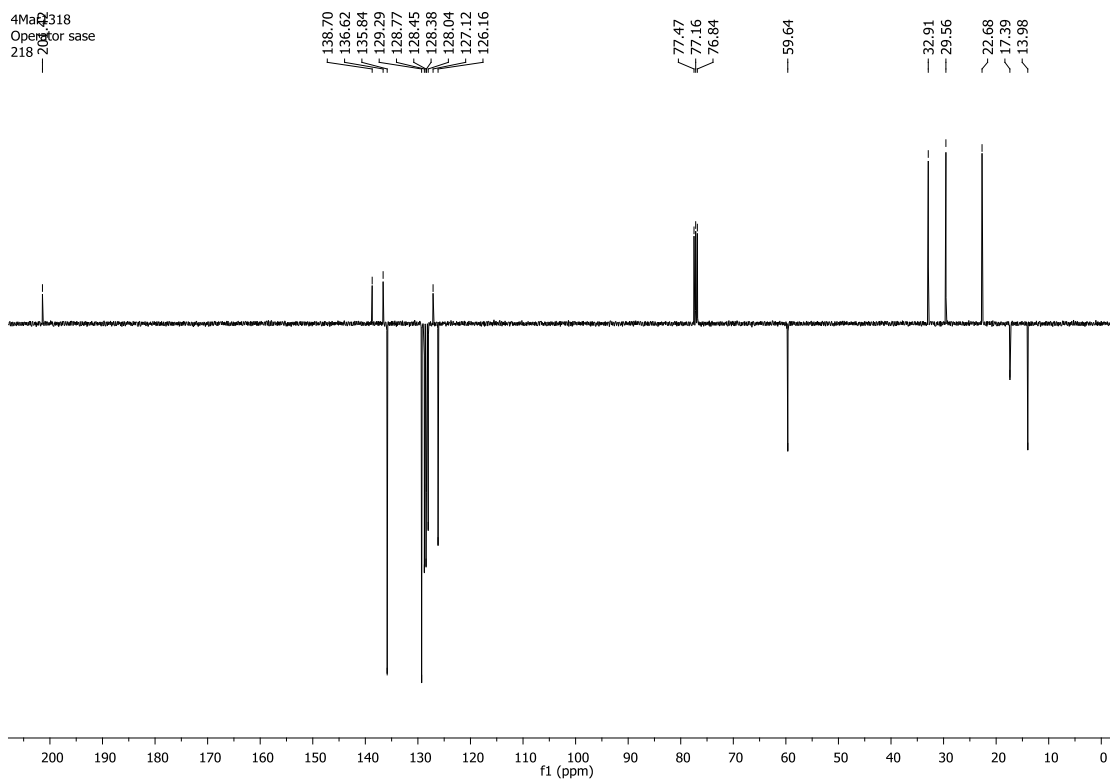
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) do composto **325**.



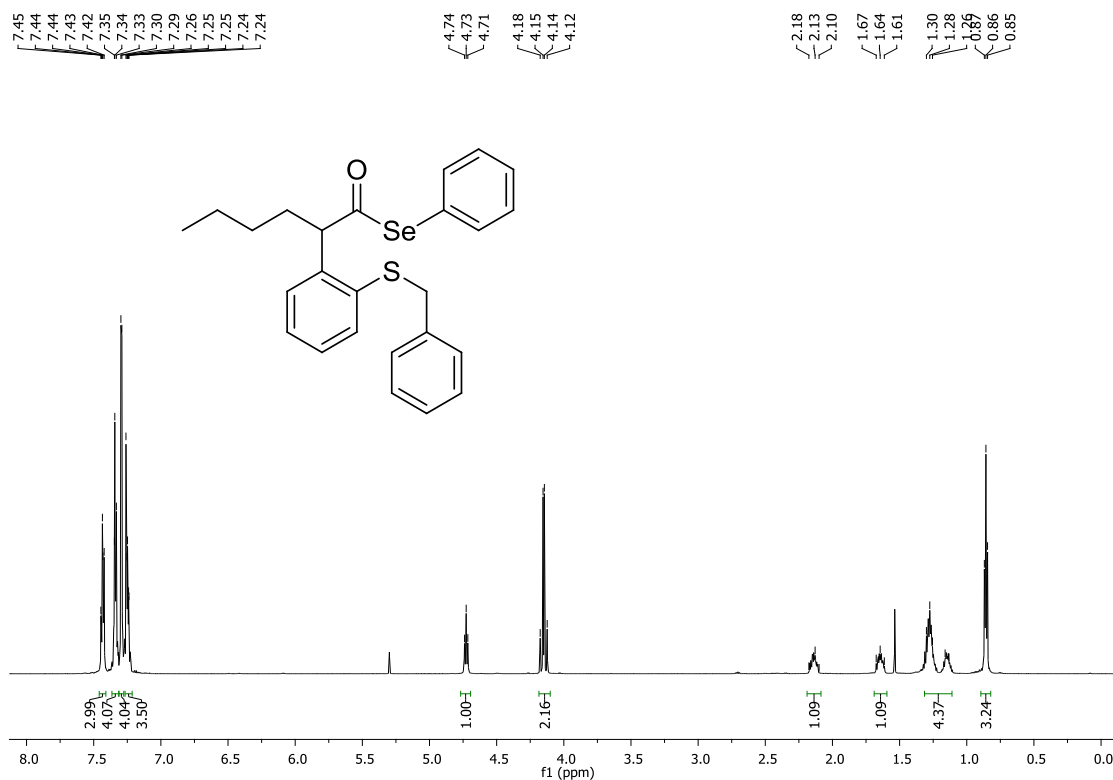
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) do composto **325**.



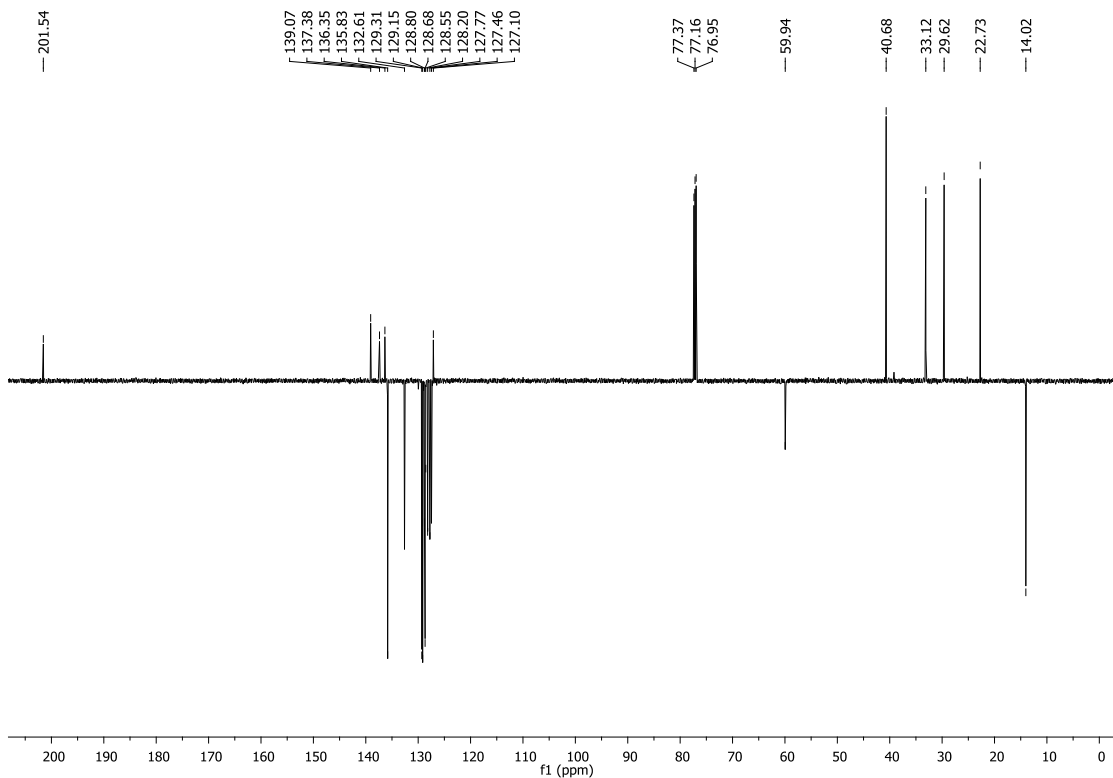
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **326**.



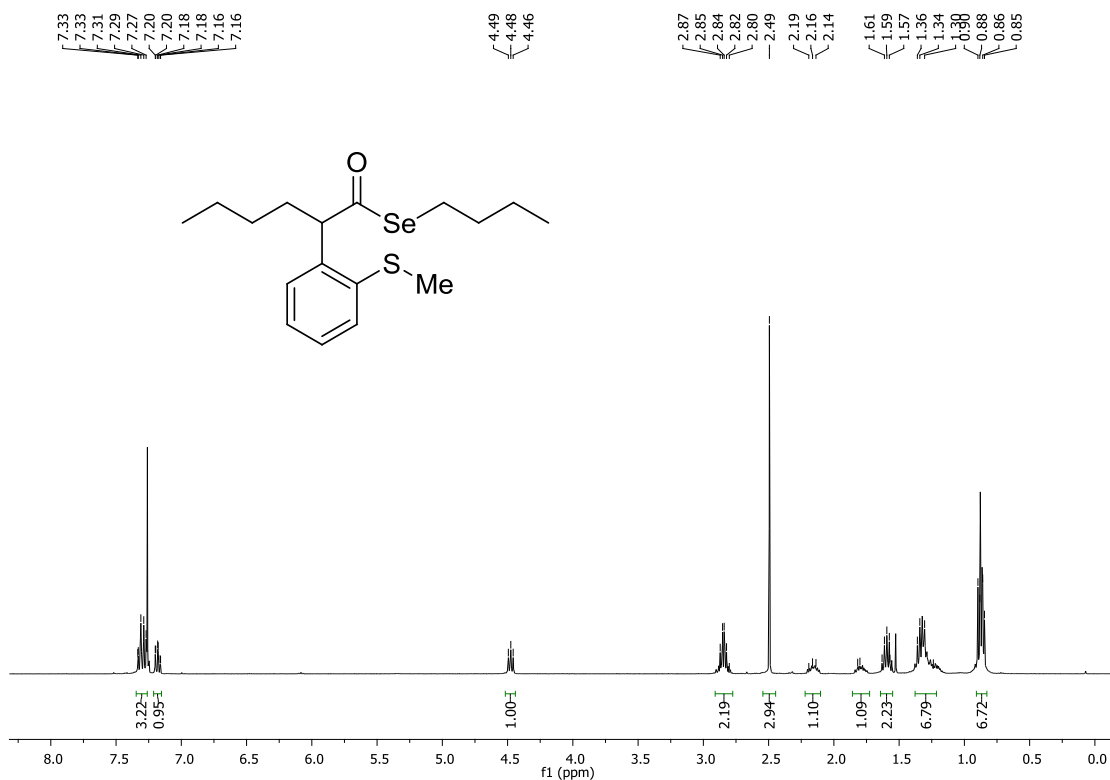
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **326**.



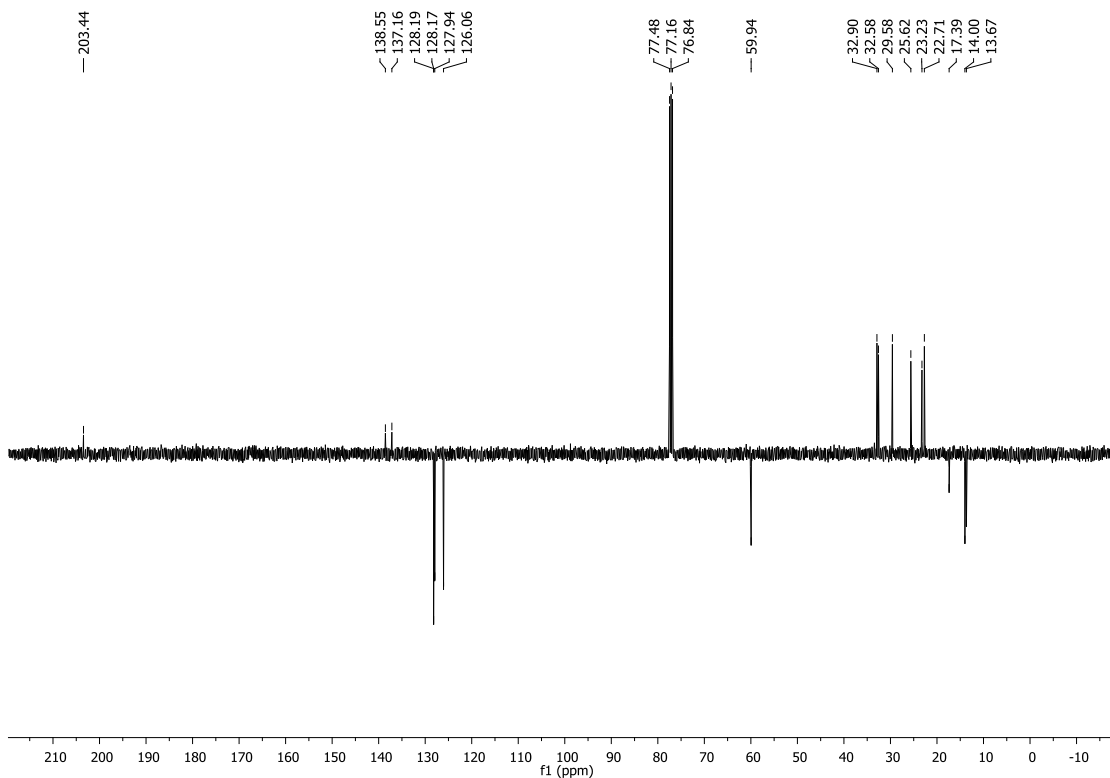
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 600 MHz) do composto **327**.



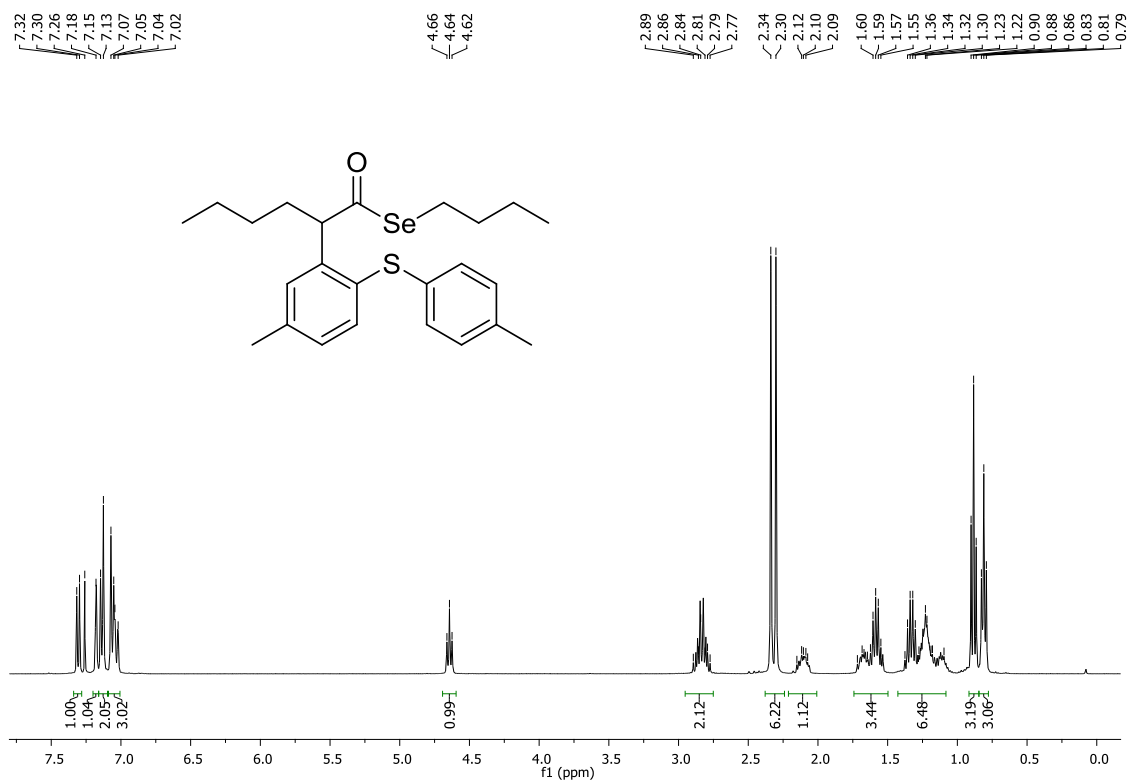
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 150 MHz) do composto **327**.



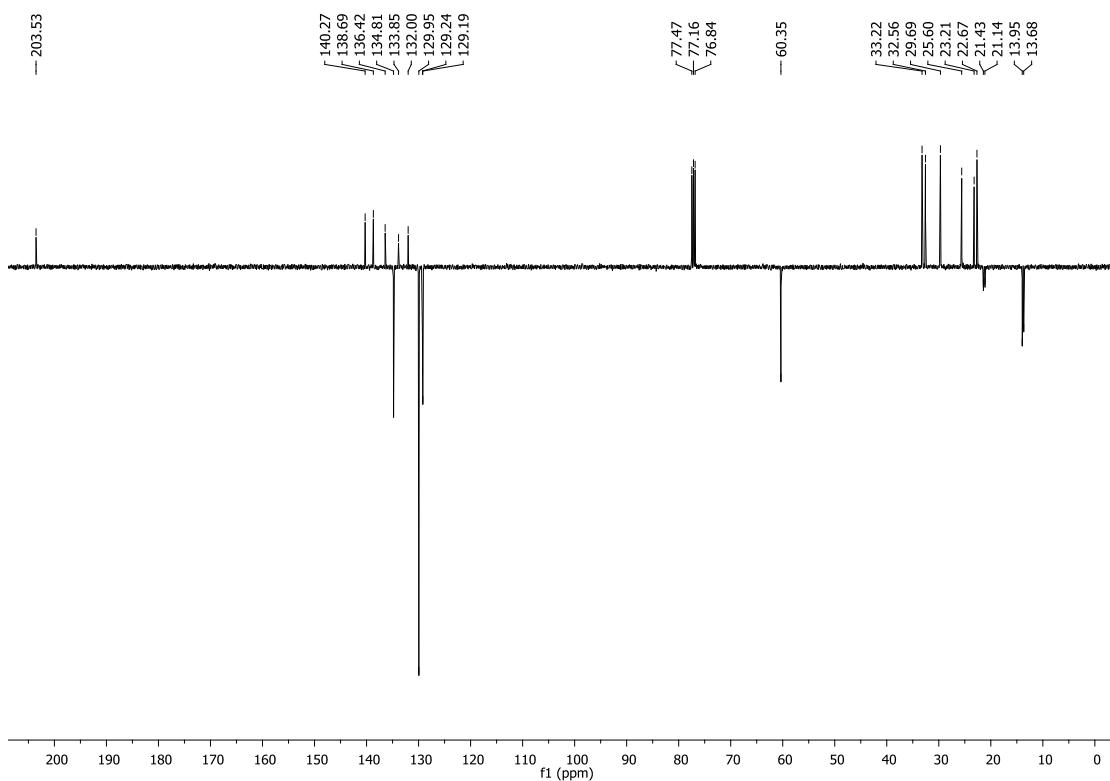
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **328**.



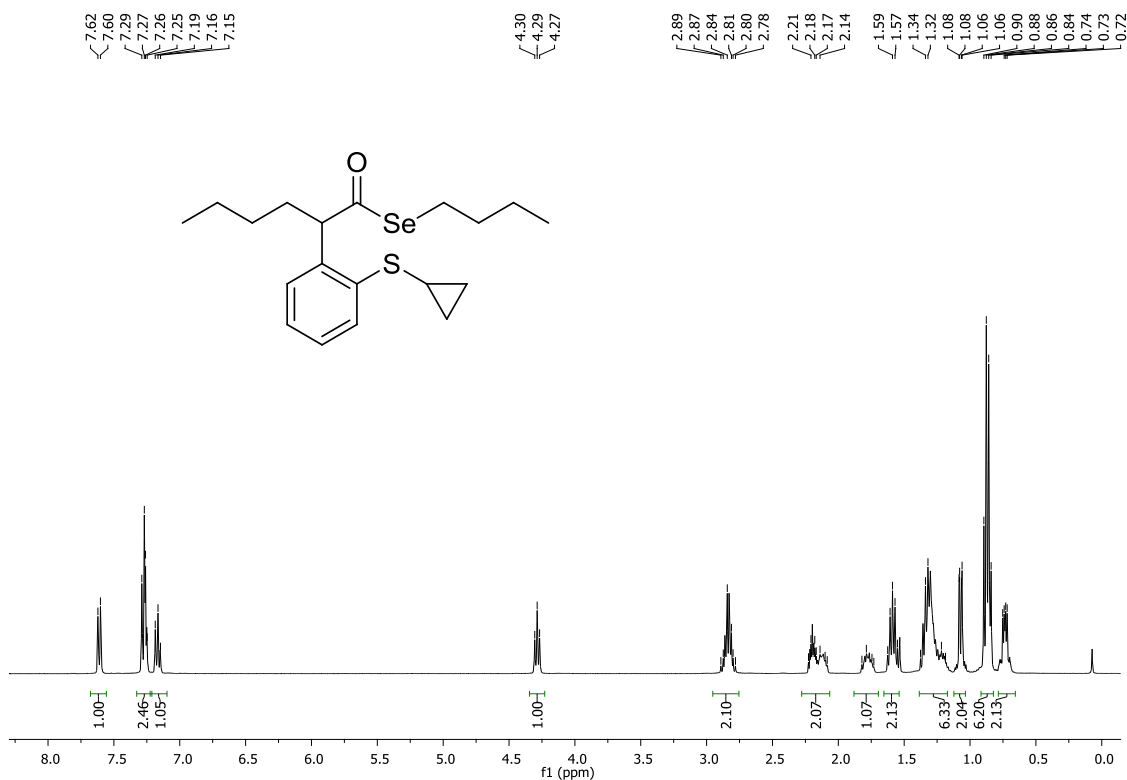
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **328**.



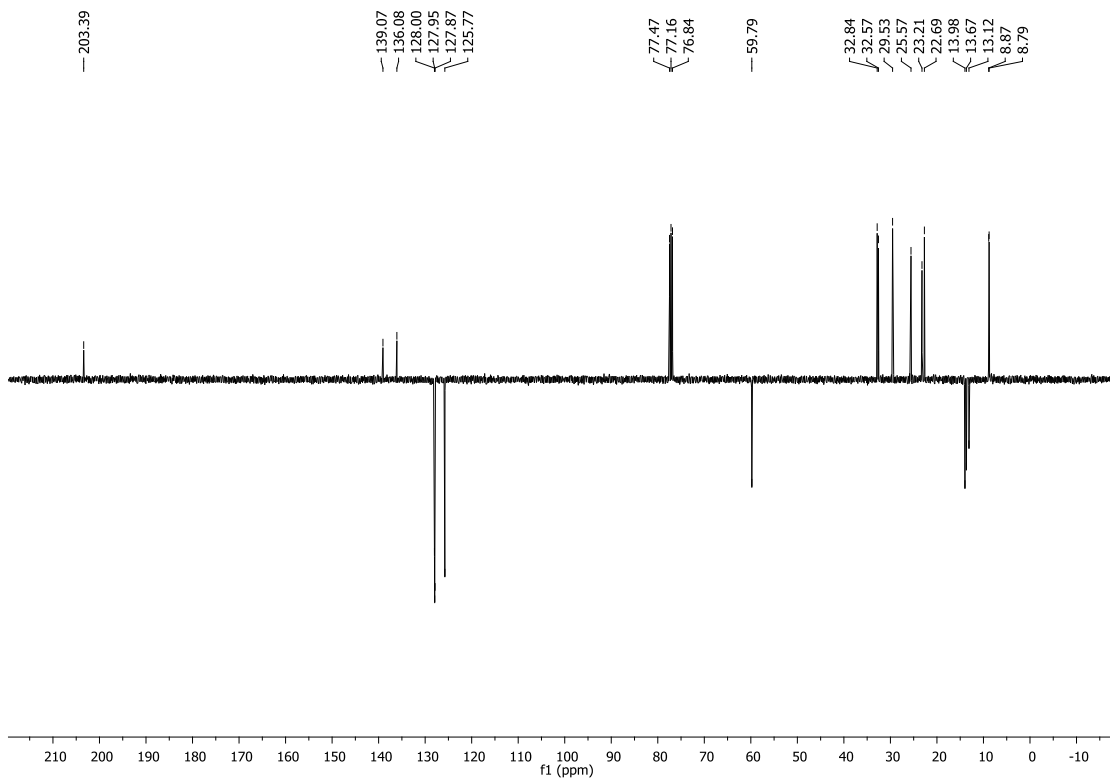
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **329**.



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **329**.



Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **330**.

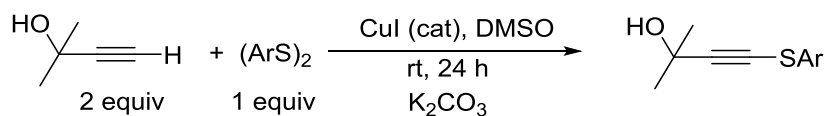


Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **330**.

Capítulo 3: Síntese de Tioésteres

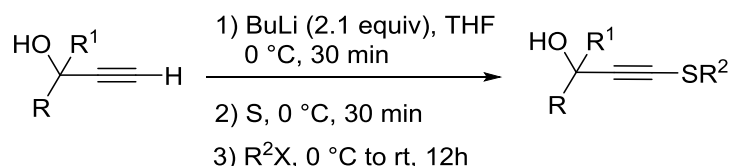
1. Procedimento geral para a síntese dos materiais de partida

O **método A** baseia-se no uso de dissulfetos e alcinos terminais, por catálise de cobre.¹²⁷

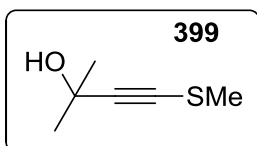


Procedimento: Em um balão reacional de 25 mL sob atmosfera aberta foram adicionados o dissulfeto (2,5 mmol), alcino (5,0 mmol), 20 mL de DMSO seco, K₂CO₃ (10 mmol) e Cul (0,25 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após, o tratamento da reação foi realizado com NH₄Cl (solução saturada) e acetato de etila. Os produtos purificados foram obtidos por cromatografia em coluna utilizando sílica flash como fase estacionária e gradiente de hexano e acetato de etila como fase móvel.

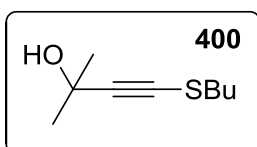
O **método B** é baseado no uso de alcinos terminais, *n*-BuLi, halogenetos de alquila e enxofre.



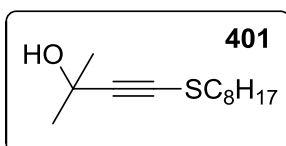
Procedimento: Em um balão reacional de duas bocas previamente flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se 8 mL de THF e alcino terminal (2 mmol). A solução foi resfriada a 0 °C e *n*-BuLi (2,1 equiv, 4,2 mmol) foi adicionado. A reação permaneceu sob agitação por 30 minutos a 0 °C. Após, foi adicionado lentamente enxofre (2 mmol, 158 mg) (2-3 porções) e a solução foi mantida por mais 30 minutos a 0 °C. Em seguida, adicionou-se o eletrófilo (1,2 equiv., 2,4 mmol) a 0 °C e a reação foi agitada por 12 horas à temperatura ambiente. Após, o tratamento da reação foi realizado com NH₄Cl (solução saturada) e acetato de etila. Os produtos purificados foram obtidos por cromatografia em coluna utilizando sílica flash como fase estacionária e gradiente de hexano e acetato de etila como fase móvel.

**2-metil-4-(metiltio)but-3-in-2-ol (399)**

Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (1,95 mL, 20 mmol), enxofre (0,67 g, 21 mmol) e iodometano (1,37 mL, 22 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **77%** de rendimento (2,0 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,67 (s, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,46 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 96,9; 73,7; 65,7; 31,2; 19,0. **IR (neat) vmax**: 3346, 2980, 2929, 1362, 1219, 1158, 976, 925, 806. **EMAR (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₆H₁₀NaSO) apresenta *m/z* 153,0350, encontrado: *m/z* 153,0349.

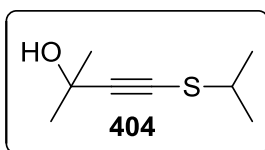
**4-(butiltio)-2-metilbut-3-in-2-ol (400)**

Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), enxofre (0,067 g, 2,1 mmol) e 1-bromobutano (0,216 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **77%** de rendimento (0,23 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,14 (s, 1H); 1,70 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,53 (s, 6H); 1,45 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 98,0; 72,6; 65,9; 35,1; 31,3; 31,2; 21,3; 13,5. **IR (neat) vmax**: 3344, 2959, 2930, 2872, 1459, 1361, 1221, 1159, 978, 807, 739. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₉H₁₆NaSO) apresenta *m/z* 195,0820, encontrado: *m/z* 195,0817.

**2-metil-4-(octiltio)but-3-in-2-ol (401)**

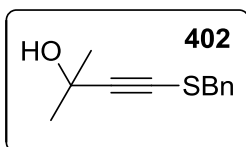
Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), enxofre (0,067 g, 2,1 mmol) e 1-bromo-octano (0,38 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **60%** de rendimento (0,274 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,94 (s, 1H); 1,72 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,53 (s, 6H); 1,44 – 1,37 (m, 2H); 1,33 – 1,21 (m, 8H); 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 97,9; 72,7; 66,0; 35,4; 31,8; 31,4; 29,13; 29,06; 28,2; 22,6; 14,1. **IR (neat) vmax**: 3344, 2924, 2854, 1458, 1362, 1221,

1160, 978, 927, 807, 722. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{13}H_{24}NaSO$) apresenta m/z 251,1446, encontrada: m/z 251,1446.



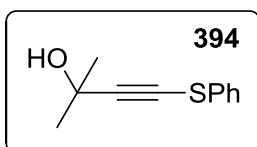
4-(isopropiltio)-2-metilbut-3-in-2-ol (404)

Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), enxofre (0,067 g, 2,1 mmol) e 2-bromopropano (0,21 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **22%** yield (0,070 g) como um óleo amarelo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,14 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H); 1,95 (s, 1H); 1,55 (s, 6H); 1,36 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 100,0; 71,6; 66,0; 39,2; 31,4; 22,8. **IR (neat) v_{max}**: 3357, 2977, 2928, 1453, 1365, 1222, 1156, 1053, 978, 926, 807. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_8H_{14}NaSO$) apresenta m/z 181,0663, encontrada: m/z 181,0656.



4-(benziltio)-2-metilbut-3-in-2-ol (402)

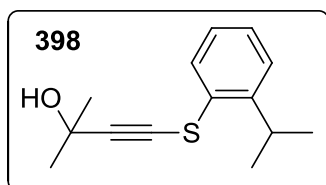
Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), enxofre (0,067 g, 2,1 mmol) e brometo de benzila (0,26 mL, 2,2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **47%** de rendimento (0,189 g) como um sólido vermelho. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 – 7,23 (m, 5H); 3,88 (s, 2H); 2,10 (s, 1H); 1,45 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136,5; 129,1; 128,4; 127,7; 99,9; 72,1; 65,8; 39,8; 31,2. **IR (neat) v_{max}**: 3241, 2876, 1543, 1361, 1218, 1163, 1145, 976, 934, 763, 694. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{12}H_{14}NaSO$) apresenta m/z 229,0663, encontrada: m/z 229,0662.



2-metil-4-(feniltio)but-3-in-2-ol (394)¹²⁸

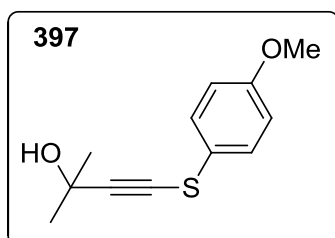
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,5 mL, 5 mmol), dissulfeto de difenila (0,55 g, 2,5 mmol) e iodeto de cobre (47 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 92:8) forneceu o composto em **38%** de rendimento (0,365 g) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 – 7,37 (m, 2H); 7,35 – 7,27 (m, 2H); 7,23 – 7,16 (m, 1H); 2,62 (s, 1H); 1,60 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 132,5; 129,1; 126,4; 125,9; 103,3; 68,7; 66,0; 31,2. **IR (neat) vmax:** 3340, 2980, 1583, 1478, 1440, 1362, 1218, 1158, 1023, 979, 925, 808, 735, 686.



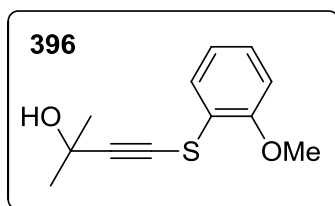
4-((2-isopropilfenil)tio)-2-metilbut-3-in-2-ol (398)

Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,5 mL, 5 mmol), 1,2-bis(2-isopropilfenil)disulfano (0,76 g, 2,5 mmol) e iodeto de cobre (47 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 92:8) forneceu o composto em **22%** de rendimento (0,258 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 – 7,61 (m, 1H); 7,26 – 7,18 (m, 3H); 3,14 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H); 2,42 (s, 1H); 1,60 (s, 6H); 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 145,6; 130,4; 126,9; 126,8; 125,4; 102,9; 69,4; 66,1; 31,2; 30,1; 22,9. **IR (neat) vmax:** 2963, 1471, 1363, 1220, 1160, 1044, 979, 926, 751, 730. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₄H₁₈NaSO) apresenta *m/z* 257,0976, encontrada: *m/z* 257,0971.

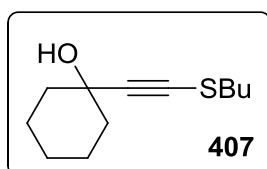


4-((4-metoxifenil)tio)-2-metilbut-3-in-2-ol (397)

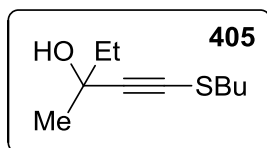
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,5 mL, 5 mmol), 1,2-bis(4-metoxifenil)disulfano (0,696 g, 2,5 mmol) e iodeto de cobre (47 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **25%** de rendimento (0,278 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,31 (s, 1H); 1,58 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 158,9; 128,7; 122,7; 115,0; 101,6; 70,3; 66,0; 55,4; 31,3. **IR (neat) vmax:** 3365, 2979, 1592, 1482, 1289, 1242, 1172, 1028, 925, 821, 622. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₂H₁₄NaSO₂) apresenta *m/z* 245,0612, encontrada: *m/z* 245,0611.

**4-((2-metoxifenil)tio)-2-metilbut-3-in-2-ol (396)**

Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,5 mL, 5 mmol), 1,2-bis(2-metoxifenil)disulfano (0,696 g, 2,5 mmol) e iodeto de cobre (47 mg, 0,25 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **60%** de rendimento (0,67 g) como um óleo laranja. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H); 7,19 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 1,6 Hz, 1H); 7,01 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 6,83 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 2,21 (s, 1H); 1,63 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 155,1; 127,2; 126,1; 121,6; 121,2; 110,3; 103,8; 68,6; 66,1; 55,8; 31,3. **IR (neat) v_{max}**: 3371, 2979, 1477, 1241, 1153, 1062, 1021, 926, 745. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₂H₁₄NaSO₂) apresenta *m/z* 245,0612, encontrada: *m/z* 245,0611.

**1-((butiltio)etnil)ciclohexan-1-ol (407)**

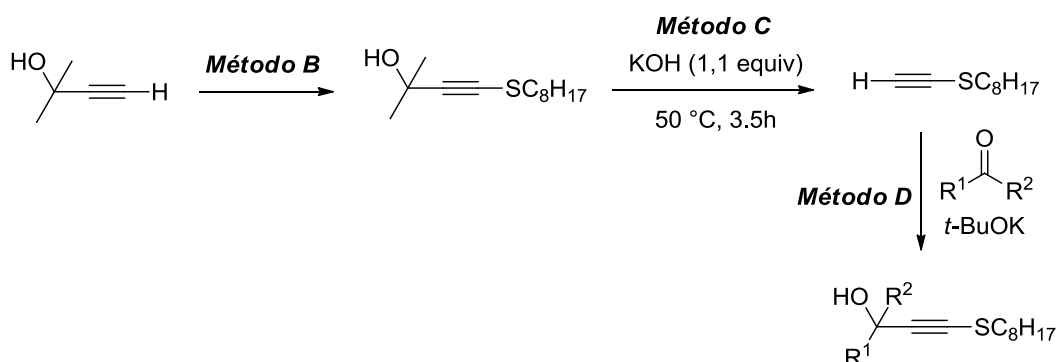
Seguindo o método B, a reação foi realizada com 1-etinilciclohexan-1-ol (0,65 mL, 5 mmol), enxofre (0,16 g, 5 mmol) e 1-bromobutano (0,6 mL, 5,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **66%** de rendimento (0,7 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,71 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,07 (s, 1H); 1,96 – 1,86 (m, 2H); 1,77 – 1,64 (m, 4H); 1,61 – 1,51 (m, 5H); 1,44 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,35 – 1,20 (m, 1H); 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 97,0; 74,5; 69,5; 39,9; 35,2; 31,2; 25,1; 23,3; 21,3; 13,5. **IR (neat) v_{max}**: 3347, 2930, 2856, 1447, 1339, 1257, 1155, 1057, 1033, 961, 903, 781. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₂H₂₀NaSO) apresenta *m/z* 235,1133, encontrada: *m/z* 235,1132.

**1-(butiltio)-3-metilpent-1-in-3-ol (405)**

Seguindo o método B, a reação foi realizada com 3-metilpent-1-in-3-ol (0,57 mL, 5 mmol), enxofre (0,16 g, 5 mmol) e bromobutano (0,6 mL, 5,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até 9:1 hexano:AcOEt) forneceu o composto em **55%** de rendimento (0,511 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz,

CDCl₃): δ 2,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,05 (s, 1H); 1,75 – 1,66 (m, 4H); 1,48 (s, 3H); 1,44 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 97,0; 73,7; 69,5; 36,5; 35,2; 31,2; 29,3; 21,3; 13,5; 9,0. **IR (neat) v_{max}**: 3363, 2962, 2931, 1460, 1377, 1126, 1000, 951, 908, 808. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₀H₁₉SO) apresenta *m/z* 187,1157, encontrada: *m/z* 187,1153.

Os tioalcinos **408-410** e **475-477** foram preparados de acordo com a rota sintética indicada abaixo. O composto **401** foi obtido a partir do método B. Este tioalcino é utilizado em uma reação envolvendo o uso de KOH e hexano para formar tioacetileno terminal, que é então aplicado em reações com diferentes cetonas para formar os materiais de partida.



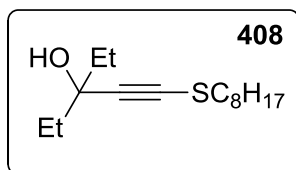
Rota sintética utilizada para síntese de tioalcinos **408-410** e **475-477**.

Método C:³ Em um balão reacional de duas bocas munido com condensador de refluxo foram adicionados o tioalcino **401** (0,46 g, 2 mmol, 1 equiv.), KOH (124 mg, 2,2 mmol, 1,1 equiv.) e 6 mL de hexano. O sistema foi aquecido a 50 °C e agitado por 3,5 h. O produto purificado foi obtido por cromatografia em coluna utilizando sílica flash como fase estacionária e hexano como eluente.

Method D:¹⁸² Em um balão reacional de duas bocas foi adicionado o tioacetileno terminal (0,256 g, 1,5 mmol, 1,5 equiv.), *t*-BuOK (112 mg, 1 mmol, 1 equiv.) e o composto carbonílico (1 mmol, 1 equiv.). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Os produtos purificados foram obtidos por

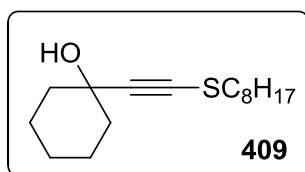
¹⁸² Chem, S.; Yuan, F.; Zhao, H.; Li, B. *Res. Chem. Intermediat.* **2013**, 39, 2391-2399.

cromatografia em coluna utilizando sílica flash como fase estacionária e gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.



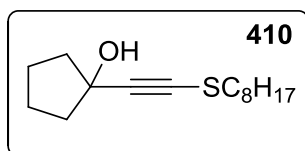
3-etil-1-(octiltio)pent-1-in-3-ol (408)

Seguindo o procedimento geral, o composto foi obtido com um rendimento de **63%** (162 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,87 (s, 1H); 1,77 – 1,60 (m, 6H); 1,48 – 1,34 (m, 2H); 1,34 – 1,22 (m, 8H); 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 96,1; 74,6; 73,0; 35,6; 34,5; 31,8; 29,2; 29,12; 29,08; 28,2; 22,6; 14,1; 8,6. **IR (neat) v_{max}**: 3385, 2962, 2854, 2024, 1453, 1317, 1142, 1045, 984, 951, 820, 723. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₅H₂₉SO) apresenta *m/z* 257,1938, encontrada: *m/z* 257,1931.



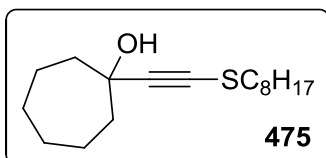
1-((octiltio)etnil)ciclohexan-1-ol (409)

Seguindo o procedimento geral, o composto foi obtido com um rendimento de **67%** (0,27 g) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,97 (s, 1H); 1,95 – 1,85 (m, 2H); 1,78 – 1,63 (m, 4H); 1,64 – 1,48 (m, 5H); 1,48 – 1,36 (m, 2H); 1,37 – 1,18 (m, 9H); 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 97,1; 74,5; 69,5; 40,0; 35,5; 31,8; 29,2; 29,12; 29,08; 28,2; 25,2; 23,3; 22,6; 14,1. **IR (neat) v_{max}**: 3349, 2940, 2921, 1448, 1207, 1154, 1071, 990, 722. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₆H₂₈NaSO) apresenta *m/z* 291,1758, encontrada: *m/z* 291,1756.

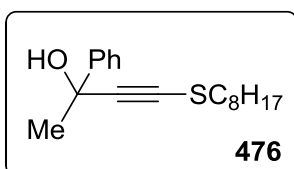


1-((octiltio)etnil)ciclopentan-1-ol (410)

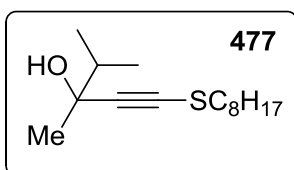
Seguindo o procedimento geral, o composto foi obtido com um rendimento de **60%** (153 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,02 – 1,66 (m, 11H); 1,46 – 1,33 (m, 2H); 1,34 – 1,22 (m, 8H); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 97,1; 75,3; 73,5; 42,5; 35,5; 31,8; 29,2; 29,13; 29,07; 28,2; 23,5; 22,6; 14,1. **IR (neat) v_{max}**: 3353, 2955, 2924, 2854, 1456, 1209, 1074, 992, 722. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₅H₂₆NaSO) apresenta *m/z* 277,1602, encontrada: *m/z* 277,1595.

**1-((octiltio)etnil)cicloheptan-1-ol (475)**

Seguindo o procedimento geral, o composto foi obtido com um rendimento de **60%** (170 mg) como um óleo incolor. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,05 – 1,97 (m, 2H); 1,94 (s, 1H); 1,87 – 1,80 (m, 2H); 1,78 – 1,48 (m, 10H); 1,47 – 1,36 (m, 2H); 1,36 – 1,21 (m, 8H); 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 98,1; 73,7; 72,6; 43,1; 35,5; 31,8; 29,2; 29,1; 29,07; 28,2; 27,9; 22,6; 22,2; 14,1. **IR (neat) vmax:** 3365, 2923, 2853, 1458, 1190, 1021, 908. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₇H₃₁SO) apresenta *m/z* 283,2096, encontrada: *m/z* 283.2095.

**4-((octiltio)-2-fenilbut-3-in-2-ol (476)**

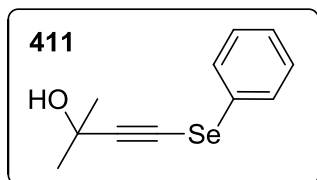
Seguindo o procedimento geral, o composto foi obtido com um rendimento de **51%** (148 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 – 7,62 (m, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 2H); 7,32 – 7,26 (m, 1H); 2,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,46 (s, 1H); 1,78 (s, 3H); 1,79 – 1,70 (m, 2H); 1,41 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H); 1,35 – 1,25 (m, 8H); 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 145,5; 128,2; 127,6; 124,9; 96,7; 75,7; 70,7; 35,5; 33,2; 31,7; 29,3; 29,1; 29,06; 28,2; 22,6; 14,1. **IR (neat) vmax:** 2924, 2853, 1447, 1164, 1089, 1027, 900, 762, 697. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₈H₂₆NaSO) apresenta *m/z* 313,1602, encontrada: *m/z* 313,1598.

**3,4-dimetil-1-((octiltio)pent-1-in-3-ol (477)**

Seguindo o procedimento geral, o composto foi obtido com um rendimento de **49%** (126 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,92 (s, 1H); 1,81 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H); 1,72 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,44 (s, 3H); 1,43 – 1,36 (m, 2H); 1,32 – 1,23 (m, 8H); 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 96,3; 74,1; 72,5; 39,0; 35,5; 31,7; 29,2; 29,1; 29,06; 28,2; 27,2; 22,6; 18,0; 17,5; 14,1. **IR (neat) vmax:** 3410, 2958, 2925, 2854, 1460, 1370, 1141, 1096, 1066, 927, 876, 723. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺

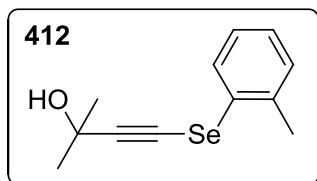
($C_{15}H_{28}NaSO$) apresenta m/z 279,1759, encontrada: m/z 279,1756.

Os selenoacetenos propargílicos **411-423** foram preparados de acordo com o procedimento experimental descrito na parte experimental do capítulo 2 (sessão 2.1).



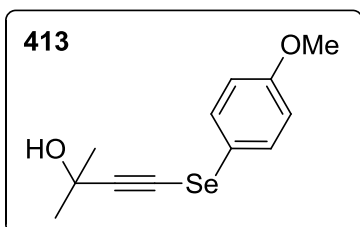
2-metil-4-(fenilselanil)but-3-in-2-ol (411)

Segundo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), disseleneto de dibutila (0,312 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,44 g; **93%**) como um óleo amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,53 – 7,47 (m, 2H); 7,34 – 7,22 (m, 3H); 2,21 (s, 1H); 1,60 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 129,5; 128,8; 128,5; 127,0; 108,2; 66,2; 62,2; 31,3.



2-metil-4-(fenilselanil)but-3-in-2-ol (412)

Segundo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-di-*o*-toluildisseleneto (0,341 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,39 g; **77%**) como um óleo amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,72 – 7,66 (m, 1H); 7,21 – 7,10 (m, 3H); 2,36 (s, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,60 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 136,4; 130,1; 129,1; 128,9; 127,1; 127,1; 108,3; 66,2; 62,0; 31,3; 20,8.

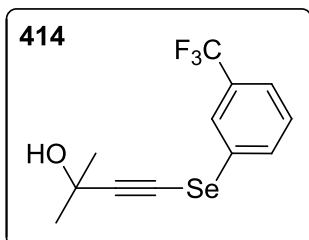


4-((4-metoxifenil)selanil)-2-metilbut-3-in-2-ol (413)

Segundo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4-metoxifenil)disseleneto (0,372 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,46 g; **86%**) como um óleo amarelo. **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 6,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H);

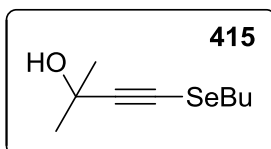
3,79 (s, 3H); 2,29 (s, 1H); 1,56 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 159,3; 131,5; 117,9; 115,2; 106,7; 66,1; 63,2; 55,3; 31,3.

2-metil-4-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)but-3-in-2-ol (414)



Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-bis(3-(trifluorometil)fenil)disseleneto (0,448 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano

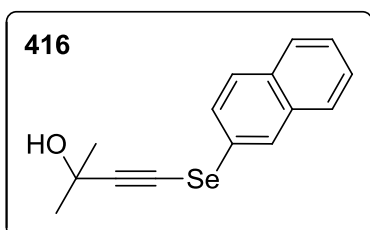
a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,51 g; **84%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,80 – 7,76 (m, 1H); 7,68 – 7,63 (m, 1H); 7,52 – 7,47 (m, 1H); 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 2,41 (s, 1H); 1,62 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 131,8 (q, $J = 32,7$ Hz); 131,6 (q, $J = 1,2$ Hz); 130,0; 129,7; 125,1 (q, $J = 4,0$ Hz); 123,7 (q, $J = 3,7$ Hz); 123,6 (q, $J = 272,8$ Hz); 109,8; 66,2; 61,1; 31,2.



4-(butilselanil)-2-metilbut-3-in-2-ol (415)

Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), disseleneto de butila (0,272 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,37 g; **85%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 2,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,20 (s, 1H); 1,82 – 1,73 (m, 2H); 1,53 (s, 6H); 1,48 – 1,39 (m, 2H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 104,4; 66,1; 63,1; 32,0; 31,4; 28,8; 22,4; 13,5.

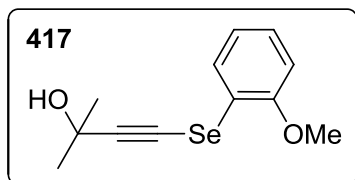
2-metil-4-(naftalen-2-ilselanil)but-3-in-2-ol (416)



Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-di(naftalen-2-il)disseleneto (0,412 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de

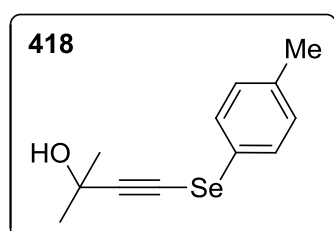
hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,35 g; **60%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,97 – 7,95 (m, 1H); 7,81

– 7,72 (m, 3H); 7,55 (dd, $J = 8,6; 1,8$ Hz, 1H); 7,51 – 7,42 (m, 2H); 2,25 (s, 1H); 1,62 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 133,9; 132,2; 129,0; 127,8; 127,5; 127,1; 126,7; 126,3; 126,1; 125,8; 108,3; 66,2; 62,3; 31,3.



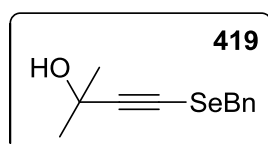
4-((2-metoxifenil)selanil)-2-metilbut-3-in-2-ol (417)

Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-bis(2-metoxifenil)disseleneto (0,372 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,31 g; **60%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,61 (dd, $J = 7,7; 1,6$ Hz, 1H); 7,20 (ddd, $J = 8,1; 7,4; 1,6$ Hz, 1H); 6,98 (dd, $J = 7,7; 1,2$ Hz, 1H); 6,78 (dd, $J = 8,1; 1,1$ Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,58 (s, 1H); 1,62 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 155,5; 127,9; 127,6; 122,1; 118,0; 110,1; 109,6; 66,1; 61,5; 55,8; 31,3.



2-metil-4-(p-toluilselanil)but-3-in-2-ol (418)

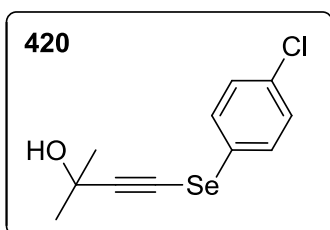
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4-metilfenil)disseleneto (0,341 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,47 g; **92%**) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 2,72 (s, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,56 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3):** δ 136,9; 130,1; 129,0; 124,5; 107,6; 66,0; 62,4; 31,2; 20,9.



4-(benzilselanil)-2-metilbut-3-in-2-ol (419)

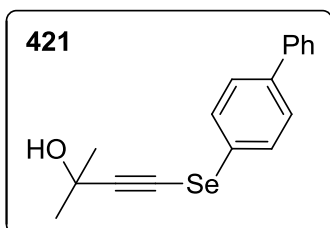
Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), disseleneto de dibenzila (0,34 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,5 g; **98%**) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 – 7,23 (m, 5H); 4,01 (s, 2H); 1,89 (s, 1H); 1,48 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 137,5; 129,0; 128,5; 127,5; 106,5; 66,0; 63,5; 32,4; 31,3.



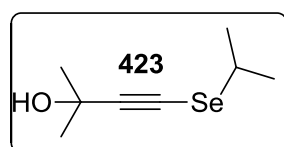
4-((4-clorofenil)selanil)-2-metilbut-3-in-2-ol (420)

Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-bis(4-clorofenil)disseleneto (0,381 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,52 g; **96%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 2,10 (s, 1H); 1,59 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 133,2; 130,1; 129,6; 126,7; 108,6; 66,2; 61,8; 31,3.



4-([1,1'-bifenil]-4-ilselanil)-2-metilbut-3-in-2-ol (421)

Seguindo o método A, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), 1,2-di([1,1'-bifenil]-4-il)disseleneto (0,464 g, 1 mmol) e iodeto de cobre (19 mg, 0,1 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,86 g; **91%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,58 – 7,49 (m, 6H); 7,45 – 7,38 (m, 2H); 7,37 – 7,30 (m, 1H); 2,38 (s, 1H); 1,60 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 140,1; 129,1; 128,8; 128,1; 127,5; 127,4; 126,8; 108,2; 66,2; 62,1; 31,3.

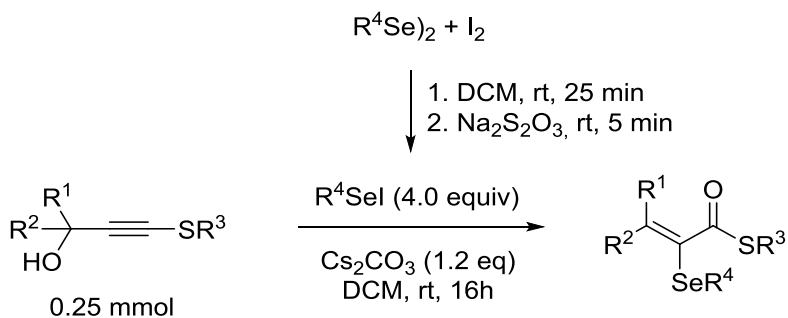


4-(isopropilselanil)-2-metilbut-3-in-2-ol (423)

Seguindo o método B, a reação foi realizada com 2-metilbut-3-in-2-ol (0,2 mL, 2 mmol), selênio (0,158 g, 2 mmol) e 2-cloropropano (0,18 mL, 2 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (usando gradiente de hexano a 85:15 hexano e acetato de etila) forneceu o composto (0,22 g; **55%**) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz,**

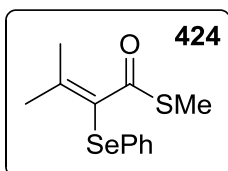
CDCl₃): δ 3,37 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H); 2,35 (s, 1H); 1,55 (s, 6H); 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**: δ 106,5; 66,1; 62,8; 34,9; 31,4; 23,9.

Procedimento geral para a síntese de tioésteres

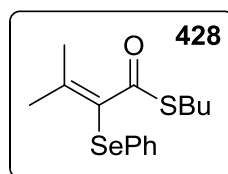


Parte A - Preparação das espécies eletrofílicas: Em um tubo de Schlenk previamente seco e sob atmosfera de argônio foram adicionados os respectivos disselenetos (0,5 mmol, 2 equiv.), 3 mL de DCM seco e iodo (0,5 mmol, 2 equiv, 127 mg). A reação foi agitada por 25 minutos. Em seguida, Na₂S₂O₃ (0,15 mmol, 0,6 equiv, 24 mg) foi adicionado e a reação foi mantida em agitação por mais 5 minutos. As espécies eletrofílicas de selênio são geradas *in situ* e adicionadas ao balão contendo o tioalcino.

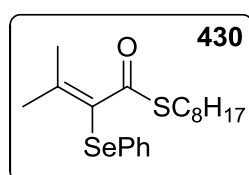
Parte B - Síntese de tioésteres: Em um tubo de Schlenk previamente seco e sob atmosfera de argônio foram adicionados os respectivos tioalcinos (0,25 mmol, 1 equiv.), Cs₂CO₃ (0,3 mmol, 1,2 equiv, 98 mg) e 2,5 mL de DCM seco. As espécies eletrofílicas de selênio foram adicionadas e a reação mantida em agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Após esse período, a reação foi tratada com Na₂S₂O₃ (solução saturada) e acetato de etila. Os produtos purificados foram obtidos por cromatografia em coluna utilizando sílica flash como fase estacionária e gradiente de hexano e acetato de etila como fase móvel. (iniciando com hexano para remover subprodutos e após 2% de acetato de etila / hexano para coletar o produto).

**S-metil 3-metil-2-(fenilselanyl)but-2-enotioato (424)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **88%** de rendimento (75 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39 – 7,35 (m, 2H); 7,28 – 7,19 (m, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,156 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,6; 152,3; 131,3; 130,3; 129,2; 126,6; 124,5; 26,8; 23,4; 13,4. **IR (neat) v_{max}**: 2923, 1737, 1649, 1576, 1475, 1437, 1366, 1127, 1068, 888, 732, 688. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₂H₁₄NaOSSe) apresenta *m/z* 308,9828, encontrada: *m/z* 308,9826.

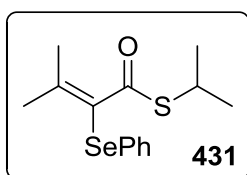
**S-butyl 3-metil-2-(fenilselanyl)but-2-enotioato (428)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **400** (43 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **78%** de rendimento (64 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41 – 7,36 (m, 2H); 7,27 – 7,19 (m, 3H); 2,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,45 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,29 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,3; 150,4; 131,2; 130,9; 129,1; 126,7; 124,9; 31,4; 30,0; 26,4; 23,3; 21,9; 13,6. **IR (neat) v_{max}**: 2925, 2852, 1651, 1577, 1471, 1366, 1127, 1073, 889, 733, 688. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+H]⁺ (C₁₅H₂₁OSSe) apresenta *m/z* 329,0478, encontrada: *m/z* 329,0475.

**S-octil 3-metil-2-(fenilselanyl)but-2-enotioato (430)**

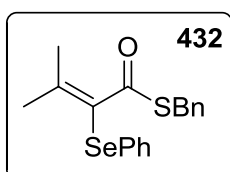
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **401** (57 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **82%** de rendimento (79 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H**

(400 MHz, CDCl_3): δ 7,42 – 7,36 (m, 2H); 7,27 – 7,17 (m, 3H); 2,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,50 – 1,41 (m, 2H); 1,29 – 1,21 (m, 10H); 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 194,3; 150,4; 131,2; 130,8; 129,1; 126,7; 124,9; 31,7; 30,3; 29,3; 29,1; 29,06; 28,8; 26,3; 23,3; 22,6; 14,1. **IR (neat) v_{max}**: 2923, 2852, 1650, 1577, 1476, 1437, 1366, 1127, 1068, 1022, 889, 733, 688. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaOSSe}$) apresenta m/z 407,0924, encontrada: m/z 407,0919.



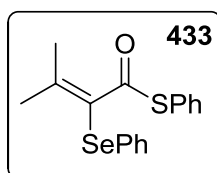
S-isopropil 3-metil-2-(fenilselânil)but-2-enotioato (431)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **404** (40 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **75%** de rendimento (70 mg) como um óleo amarelo. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 7,41 – 7,38 (m, 2H); 7,26 – 7,18 (m, 3H); 3,52 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H); 2,12 – 2,10 (m, 6H); 1,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 194,3; 149,6; 131,1; 131,0; 129,1; 126,8; 124,9; 35,7; 26,2; 23,2; 22,7. **IR (neat) v_{max}**: 2961, 1645, 1577, 1476, 1438, 1366, 1242, 1032, 889, 734, 689. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaOSSe}$) apresenta m/z 337,0141, encontrada: m/z 337,0138.

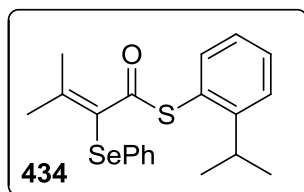


S-benzil 3-metil-2-(fenilselânil)but-2-enotioato (432)

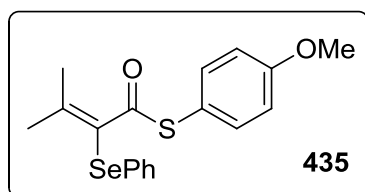
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **402** (52 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **81%** de rendimento (73 mg) como um óleo amarelo. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 – 7,34 (m, 2H); 7,25 – 7,14 (m, 8H); 4,04 (s, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,14 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3): δ 193,4; 152,2; 137,6; 131,1; 130,7; 129,2; 128,8; 128,4; 126,9; 126,8; 124,5; 34,9; 26,8; 23,5. **IR (neat) v_{max}**: 3056, 2913, 1642, 1590, 1474, 1452, 1125, 1071, 1026, 888, 795, 688. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NaOSSe}$) apresenta m/z 385,0141, encontrada: m/z 385,0139.

**S-fenil 3-metil-2-(fenilselanyl)but-2-enotioato (433)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **394** (48 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **82%** de rendimento (71 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48 – 7,43 (m, 2H); 7,38 – 7,34 (m, 3H); 7,30 – 7,22 (m, 5H); 2,18 (s, 3H); 2,17 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 192,2; 152,4; 134,5; 131,1; 129,6; 129,3; 129,1; 129,0; 127,0; 124,5; 26,8; 23,7. **IR (neat) v_{max}**: 3056, 2917, 1663, 1576, 1476, 1438, 1123, 1021, 955, 787, 703. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₇H₁₆NaOSSe) apresenta *m/z* 370,9985, encontrada: *m/z* 370,9983.

S-(2-isopropilfenil) 3-metil-2-(fenilselanyl)but-2-enotioato (434)

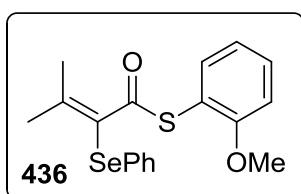
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **398** (59 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **84%** de rendimento (82 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,38 – 7,23 (m, 5H); 7,19 – 7,12 (m, 2H); 2,95 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 192,2; 152,3; 151,3; 136,2; 131,2; 131,17; 130,2; 129,2; 127,5; 126,9; 126,2; 126,1; 125,1; 30,8; 26,7; 23,6; 23,5. **IR (neat) v_{max}**: 2958, 2921, 2864, 1664, 1577, 1473, 1436, 1260, 1124, 1066, 883, 780, 735. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₀H₂₂NaOSSe) apresenta *m/z* 413,0454, encontrada: *m/z* 413,0464.

S-(4-metoxifenil) 3-metil-2-(fenilselanyl)but-2-enotioato (435)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **397** (56 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em

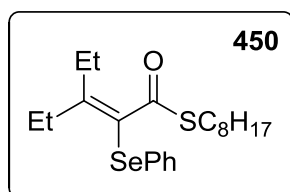
65% de rendimento (61 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48 – 7,42 (m, 2H); 7,31 – 7,22 (m, 3H); 7,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,15 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 193,1; 160,4; 152,0; 136,0; 131,09; 131,07; 129,2; 126,9; 124,4; 120,2; 114,7; 55,3; 26,7; 23,6. **IR (neat) v_{max}**: 2908, 2835, 1662, 1591, 1573, 1492, 1476, 1437, 1285, 1122, 1022, 825, 732. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₈H₁₈NaO₂SSe) apresenta *m/z* 401,0091, encontrada: *m/z* 401,0092.

***S*-(2-metoxifenil) 3-metil-2-(fenilselanyl)but-2-enotioato (436)**



Segundo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **396** (56 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **60%** de rendimento (57 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 1H); 7,30 – 7,18 (m, 4H); 6,95 – 6,89 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,17 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 191,4; 159,3; 152,2; 136,6; 131,3; 131,3; 130,9; 129,1; 126,8; 124,5; 120,9; 117,6; 111,4; 55,8; 26,6; 23,4. **IR (neat) v_{max}**: 2906, 2865, 1651, 1494, 1453, 1366, 1257, 1125, 1029, 890, 795. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₈H₁₈NaO₂SSe) apresenta *m/z* 401,0091, encontrada: *m/z* 401,0088.

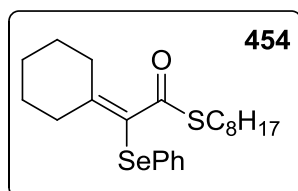
***S*-octil 3-etil-2-(fenilselanyl)pent-2-enotioato (450)**



Segundo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **408** (64 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **73%** de rendimento (75 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 – 7,37 (m, 2H); 7,27 – 7,16 (m, 3H); 2,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,51 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,42 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,48 – 1,37 (m, 2H); 1,35 – 1,20 (m, 10H); 1,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 1,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,0;

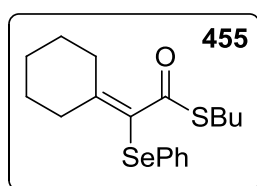
159,6; 131,1; 131,0; 129,0; 126,7; 124,2; 31,7; 30,2; 29,6; 29,2; 29,1; 29,0; 28,7; 27,4; 22,6; 14,1; 13,5; 12,9. **IR (neat) v_{max}**: 2960, 2924, 2853, 1651, 1577, 1476, 1461, 1131, 1053, 1022, 803, 763, 732, 688. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₁H₃₂NaOSSe) apresenta *m/z* 435,1237, encontrada: *m/z* 435,1237.

S-octil 2-ciclohexilideno-2-(fenilselanil)etanotioato (454)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **409** (67 mg, 0.25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **81%** de rendimento (86 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 – 7,40 (m, 2H); 7,27 – 7,18 (m, 3H); 2,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,59 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H); 2,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H); 1,71 – 1,57 (m, 6H); 1,45 (quint, *J* = 6,6 Hz, 2H); 1,31 – 1,21 (m, 10H); 0,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,4; 155,8; 131,2; 131,1; 129,0; 126,7; 121,4; 35,6; 33,7; 31,7; 30,0; 29,3; 29,1; 29,0; 28,7; 28,4; 28,1; 26,2; 22,6; 14,1. **IR (neat) v_{max}**: 2923, 2852, 1662, 1577, 1476, 1438, 1115, 1058, 1021, 984, 908, 830, 732, 688. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₂H₃₂NaOSSe) apresenta *m/z* 447,1237, encontrada: *m/z* 447,1244.

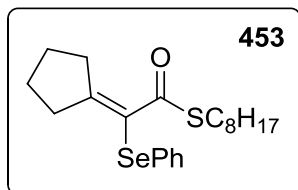
S-butil 2-ciclohexilideno-2-(fenilselanil)etanotioato (455)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **407** (53 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **73%** de rendimento (67 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 – 7,38 (m, 2H); 7,26 – 7,17 (m, 3H); 2,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,62 – 2,57 (m, 2H); 2,53 – 2,47 (m, 2H); 1,69 – 1,59 (m, 6H); 1,48 – 1,40 (m, 2H); 1,36 – 1,24 (m, 2H); 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,5; 155,8; 131,23; 131,19; 129,1; 126,8; 121,5; 35,7; 33,7; 31,4; 29,7; 28,4; 28,1; 26,2; 21,9; 13,6. **IR (neat) v_{max}**: 2927, 2854, 1661, 1577, 1476, 1438, 1114, 1056, 1021, 983, 830, 732, 688.

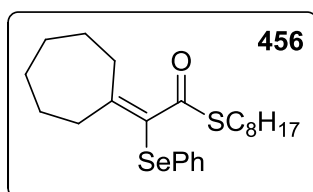
HRMS (ESI+): massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{18}H_{24}NaOSSe$) apresenta m/z 391,0611, encontrada: m/z 391,0605.

S-octil 2-ciclopentilideno-2-(fenilselanyl)etanotioato (453)

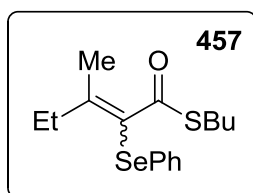


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **410** (64 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **81%** de rendimento (83 mg) como um óleo amarelo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 – 7,30 (m, 2H); 7,26 – 7,14 (m, 3H); 2,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,82 (quint, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,67 (quint, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,51 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,33 – 1,20 (m, 10H); 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193,2; 172,1; 131,9; 129,5; 129,2; 126,3; 120,2; 39,1; 36,2; 31,7; 31,1; 29,2; 29,1; 28,9; 27,5; 25,1; 22,6; 14,1. **IR (neat) v_{max}:** 2922, 2852, 1645, 1575, 1476, 1156, 1084, 1021, 824, 732, 688. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{21}H_{30}NaOSSe$) apresenta m/z 433,1080, encontrada: m/z 433,1080.

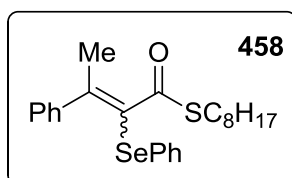
S-octil 2-cicloheptilideno-2-(fenilselanyl)etanotioato (456)



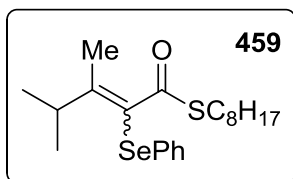
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **475** (71 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **70%** de rendimento (77 mg) como um óleo amarelo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 – 7,39 (m, 2H); 7,26 – 7,17 (m, 3H); 2,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,68 – 2,64 (m, 2H); 2,62 – 2,58 (m, 2H); 1,75 – 1,68 (m, 2H); 1,68 – 1,61 (m, 2H); 1,60 – 1,51 (m, 4H); 1,46 – 1,37 (m, 2H); 1,31 – 1,19 (m, 10H); 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194,1; 157,4; 131,3; 131,0; 129,0; 126,8; 124,8; 37,1; 34,4; 31,7; 30,2; 29,3; 29,1; 29,06; 29,0; 28,75; 28,73; 27,9; 26,8; 22,6; 14,1. **IR (neat) v_{max}:** 2921, 2851, 1649, 1476, 1438, 1079, 790, 732, 688. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{23}H_{34}NaOSSe$) apresenta m/z 461,1393, encontrada: m/z 461,1384.

**S-butyl 3-metil-2-(fenilselanyl)pent-2-enotioato (457)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **405** (47 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **89%** de rendimento (76 mg) como um óleo amarelo. A razão entre os isômeros é de 1:1.25. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 – 7,37 (m, 4H); 7,26 – 7,17 (m, 6H); 2,83 – 2,75 (m, 4H); 2,53 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,42 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,48 – 1,38 (m, 4H); 1,34 – 1,24 (m, 4H); 1,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 1,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); 0,88 – 0,82 (m, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,4; 194,0; 155,0; 154,7; 131,3; 130,94; 130,93; 129,1; 129,06; 126,7; 124,5; 124,2; 32,9; 31,33; 31,32; 30,0; 29,93; 29,89; 23,2; 21,9; 21,8; 20,8; 13,6; 13,2; 12,4. **IR (neat) v_{max}**: 2959, 2929, 2871, 1659, 1577, 1476, 1461, 1437, 1128, 1046, 1021, 998, 864, 793, 732, 688. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₆H₂₂NaOSSe) apresenta *m/z* 365,0454, encontrada: *m/z* 365,0448.

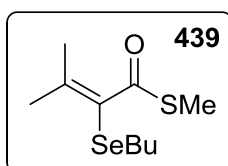
**S-octil 3-fenil-2-(fenilselanyl)but-2-enotioato (458)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **476** (73 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **45%** de rendimento (50 mg) como um óleo amarelo. A razão entre os isômeros é de 1:1. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58 – 7,51 (m, 4H); 7,42 – 7,17 (m, 16H); 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,55 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,45 – 1,35 (m, 4H); 1,31 – 1,06 (m, 20H); 0,91 – 0,85 (m, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,21; 194,12; 14,21; 147,50; 142,86; 141,56; 132,82; 132,59; 130,39; 129,75; 129,11; 128,91; 128,23; 128,11; 127,97; 127,90; 127,60; 127,41; 127,35; 127,16; 31,79; 30,03; 29,83; 29,25; 29,11; 29,0; 29,01; 28,91; 28,74; 28,51; 25,62; 23,93; 22,64; 22,63; 14,10. **IR (neat) v_{max}**: 2922, 2852, 1717, 1662, 1576, 1438, 1325, 1128, 1056, 1021, 757, 734, 688, 612. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₄H₃₀NaOSSe) apresenta *m/z* 469,1081, encontrada: *m/z* 469,1080.

**S-octil 3,4-dimetil-2-(fenilselanyl)pent-2-enotioato (459)**

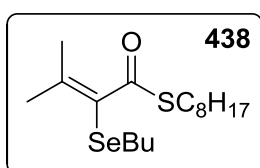
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **477** (64 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de difenila (156 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia

em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **77%** de rendimento (79 mg) como um óleo amarelo. A razão entre os isômeros é de 1:1. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43 – 7,38 (m, 4H); 7,27 – 7,17 (m, 6H); 3,43 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H); 3,09 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H); 2,82 – 2,75 (m, 4H); 1,95 (s, 6H); 1,43 (quint, *J* = 7,3 Hz, 4H); 1,32 – 1,20 (m, 20H); 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,5; 194,2; 156,8; 155,9; 131,21; 131,19; 131,16; 130,7; 129,06; 129,05; 126,8; 123,6; 123,5; 35,8; 33,7; 31,76; 31,75; 30,1; 29,9; 29,3; 29,25; 29,12; 29,1; 29,06; 29,04; 28,7; 22,6; 21,0; 20,4; 17,0; 15,8; 14,1. **IR (neat) v_{max}**: 2958, 2923, 2853, 1653, 1476, 1438, 1120, 1063, 1022, 874, 833, 732, 688. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₁H₃₂NaOSSe) apresenta *m/z* 435,1237, encontrada: *m/z* 435,1236.

**S-metil 2-(butilselanyl)-3-metilbut-2-enotioato (439)**

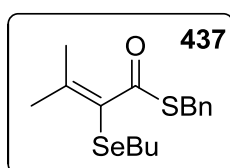
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de dibutila

(136 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **72%** de rendimento (48 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 1,61 (quint, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,39 (sext, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 195,2; 147,0; 123,7; 32,1; 28,3; 25,8; 22,9; 22,8; 13,5; 13,0. **IR (neat) v_{max}**: 2958, 2926, 2854, 1654, 1460, 1260, 1127, 1032, 889, 798, 722. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₀H₁₈NaOSSe) apresenta *m/z* 289,0141, encontrada: *m/z* 289,0138.

**S-octil 2-(butilselanyl)-3-metilbut-2-enotioato (438)**

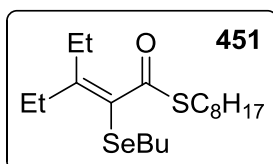
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **401** (57 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de dibutila (136 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna

(começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **71%** de rendimento (65 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,69 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,98 (s, 3H); 1,66 – 1,57 (m, 4H); 1,44 – 1,34 (m, 4H); 1,33 – 1,22 (m, 8H); 0,94 – 0,85 (m, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,9; 145,8; 123,8; 32,2; 31,8; 30,1; 29,5; 29,14; 29,1; 28,9; 28,1; 25,5; 22,85; 22,79; 22,6; 14,1; 13,5. **IR (neat) vmax:** 2956, 2954, 2824, 1656, 1461, 1367, 1127, 1032, 889, 798, 722. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₇H₃₂NaOSSe) apresenta *m/z* 387,1237, encontrada: *m/z* 387,1235.



S-benzil 2-(butylselanyl)-3-metilbut-2-enotioato (437)

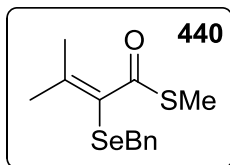
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **402** (52 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de dibutila (136 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **78%** de rendimento (67 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 – 7,30 (m, 2H); 7,30 – 7,26 (m, 2H); 7,24 – 7,20 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 2,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 1,64 – 1,54 (m, 2H); 1,39 – 1,30 (m, 2H); 0,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 193,9; 147,5; 137,9; 128,8; 128,5; 127,0; 123,4; 34,7; 32,1; 28,3; 25,9; 23,0; 22,8; 13,5. **IR (neat) vmax:** 2928, 1651, 1494, 1453, 1366, 1257, 1125, 1029, 890, 795, 697. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₆H₂₂NaOSSe) apresenta *m/z* 365,0454, encontrada: *m/z* 365,0447.



S-octil 2-(butylselanyl)-3-etilpent-2-enotioato (451)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **408** (64 mg, 0,25 mmol) e disseleneto de dibutila (136 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **61%** de rendimento (60 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,43 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,29 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,67 – 1,56 (m, 4H); 1,46 – 1,22 (m, 12H); 1,10 – 1,00 (m, 6H); 0,94 – 0,85 (m, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,6; 155,4; 123,2; 32,1; 31,8; 30,0; 29,5; 29,2; 29,1; 28,9; 28,6; 27,9; 27,1; 22,8; 22,6; 14,1;

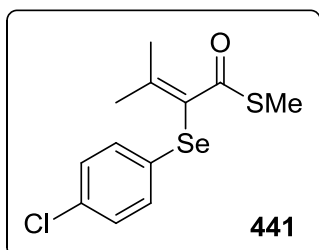
13,55; 13,49; 12,9. **IR (neat) vmax:** 2959, 2924, 2854, 1656, 1461, 1373, 1259, 1132, 1080, 1055, 803, 762, 734. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{19}H_{36}NaOSSe$) apresenta m/z 415,1550, encontrada: m/z 415,1541.



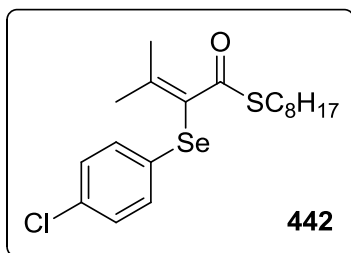
S-metil 2-(benzilselanil)-3-metilbut-2-enotioato (440)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0.25 mmol) e disseleneto de dibenzila (170 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **74%** de rendimento (55 mg) como um óleo amarelo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 – 7,11 (m, 5H); 3,90 (s, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 1,72 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 195,2; 151,0; 138,3; 129,0; 128,2; 126,7; 123,1; 32,4; 25,7; 22,9; 13,2. **IR (neat) vmax:** 2923, 1737, 1650, 1493, 1452, 1366, 1307, 1238, 1127, 1033, 959, 783, 757, 695. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{13}H_{16}NaOSSe$) apresenta m/z 322,9985, encontrada: m/z 322,9982.

S-metil 2-((4-clorofenil)selanil)-3-metilbut-2-enotioato (441)

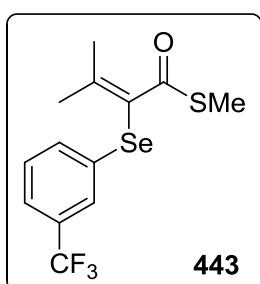


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e 1,2-bis(4-clorofenil)diselano (191 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **78%** de rendimento (62 mg) como um óleo amarelo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 2,24 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,15 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194,4; 152,4; 132,9; 131,8; 129,5; 129,3; 124,4; 26,7; 23,5; 13,4. **IR (neat) vmax:** 2912, 1650, 1589, 1470, 1422, 1386, 1364, 1128, 1085, 1029, 882, 810, 725. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{12}H_{13}ClNaOSSe$) apresenta m/z 342,9439, encontrada: m/z 342,9429.

S-octil 2-((4-clorofenil)selanil)-3-metilbut-2-enotioato (442)

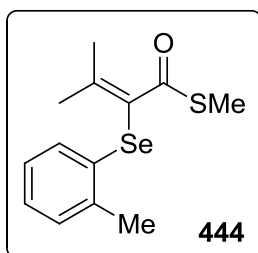
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **401** (57 mg, 0,25 mmol) e 1,2-bis(4-clorofenil)diselano (191 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2)

forneceu o composto em **70%** de rendimento (73 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 1,49 – 1,41 (m, 2H); 1,32 – 1,20 (m, 10H); 0,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,1; 150,5; 133,0; 132,3; 129,3; 129,2; 124,7; 31,8; 30,3; 29,3; 29,1; 29,06; 28,8; 26,3; 23,3; 22,6; 14,1. **IR (neat) vmax**: 2923, 2852, 1650, 1473, 1127, 1089, 1030, 1010, 799, 728. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₉H₂₇ClNaOSSe) apresenta *m/z* 441,0534, encontrada: *m/z* 441,0530.

S-metil 3-metil-2-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)but-2-enotioato (443)

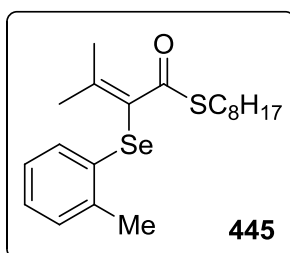
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e 1,2-bis(3-(trifluorometil)fenil)diselano (224 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **75%** de rendimento (66 mg) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (s, 1H); 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,36 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,16 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,3; 153,3; 133,4 (q, *J* = 1,1 Hz); 132,6; 131,4 (q, *J* = 32,4 Hz); 129,5; 126,9 (q, *J* = 3,9 Hz); 123,8; 123,7 (q, *J* = 272,7 Hz); 123,5 (q, *J* = 3,8 Hz); 26,7; 23,5; 13,3. **¹⁹F RMN** (378 MHz, CDCl₃): δ – 62,8. **IR (neat) vmax**: 2926, 1652, 1422, 1319, 1272, 1122, 1087, 1034, 889, 792, 692. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₃H₁₃F₃NaOSSe) apresenta *m/z* 376,9702, encontrada: *m/z* 376,9697.



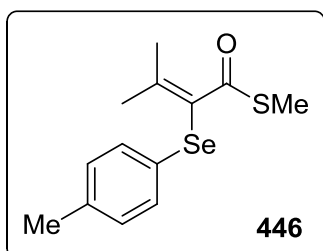
S-metil 3-metil-2-(o-tolilselanil)but-2-enotioato (444)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e 1,2-di-o-tolil diselano (170 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **70%** de rendimento (52 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,26 – 7,21 (m, 1H); 7,16 – 7,03 (m, 3H); 2,38 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 2,14 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,6; 152,7; 137,7; 131,9; 130,1; 129,6; 126,7; 126,6; 123,9; 26,7; 23,5; 21,6; 13,4. **IR (neat) v_{max}**: 3048, 2916, 1640, 1563, 1452, 1355, 1122, 1030, 881, 798, 746, 684. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₃H₁₆NaOSSe) apresenta *m/z* 322,9985, encontrada: *m/z* 322,9991.



S-octil 3-metil-2-(o-tolilselanil)but-2-enotioato (445)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **401** (57 mg, 0,25 mmol) e 1,2-di-o-tolil diselano (170 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **71%** de rendimento (71 mg) como um óleo laranja. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28 – 7,26 (m, 1H); 7,16 – 7,03 (m, 3H); 2,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,46 – 1,39 (m, 2H); 1,32 – 1,20 (m, 10H); 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,3; 150,7; 138,1; 131,7; 130,4; 130,1; 126,7; 126,6; 124,3; 31,8; 30,3; 29,3; 29,1; 29,07; 28,8; 26,3; 23,4; 22,6; 21,8; 14,1. **IR (neat) v_{max}**: 2922, 2852, 1651, 1456, 1127, 1031, 799, 743. **HRMS (ESI⁺)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₂₀H₃₀NaOSSe) apresenta *m/z* 421,1080, encontrada: *m/z* 421,1089.

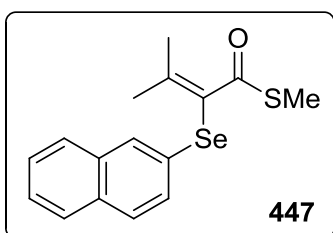


S-metil 3-metil-2-(p-tolilselanil)but-2-enotioato (446)

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e 1,2-di-p-tolil diselano (170 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até

hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **88%** de rendimento (66 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,13 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,7; 151,2; 136,7; 130,9; 129,9; 127,3; 124,9; 26,6; 23,4; 21,0; 13,4. **IR (neat) vmax**: 2971, 1649, 1429, 1366, 1127, 1033, 1014, 888, 797, 732. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₃H₁₆NaOSSe) apresenta *m/z* 322,9985, encontrada: *m/z* 322,9977.

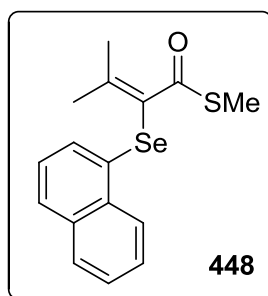
***S*-metil 3-metil-2-(naftalen-2-ilselanil)but-2-enotioato (447)**



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e 1,2-di(naftalen-2-il)diselano (206 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o

composto em **68%** de rendimento (57 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 – 7,82 (m, 1H); 7,79 – 7,69 (m, 3H); 7,49 – 7,40 (m, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,19 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,7; 152,6; 140,3; 139,6; 133,3; 130,6; 130,4; 128,8; 128,7; 127,8; 127,3; 126,8; 124,5; 26,9; 23,5; 13,5. **IR (neat) vmax**: 2900, 1644, 1582, 1128, 1035, 938, 889, 858, 804, 764, 740, 679. **HRMS (ESI+)**: massa exata calculada para [M+Na]⁺ (C₁₆H₁₆NaOSSe) apresenta *m/z* 358,9985, encontrada: *m/z* 358,9983.

***S*-metil 3-metil-2-(naftalen-1-ilselanil)but-2-enotioato (448)**

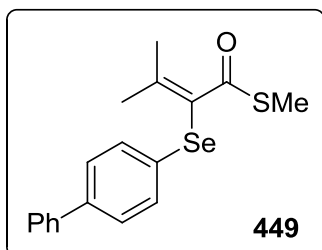


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e 1,2-di(naftalen-1-il)diselano (206 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **65%** de rendimento (55 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (400

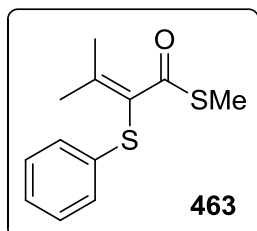
MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,83 – 7,78 (m, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,55 – 7,45 (m, 3H); 7,32 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 2,19 (s, 6H); 2,15 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 194,6; 152,6; 133,9; 132,8; 130,2; 128,5; 127,4; 126,4; 126,1; 126,06; 126,0; 124,1; 26,8; 23,6; 13,4. **IR (neat) vmax**: 3048, 2918, 1646, 1499, 1374, 1250, 1197, 1133, 1021, 954, 788, 764, 648. **HRMS**

(ESI+): massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{16}H_{16}NaOSSe$) apresenta m/z 358,9985, encontrada: m/z 358,9982.

***S*-metil 2-([1,1'-bifenil]-4-ilselanyl)-3-metilbut-2-enotioato (449)**

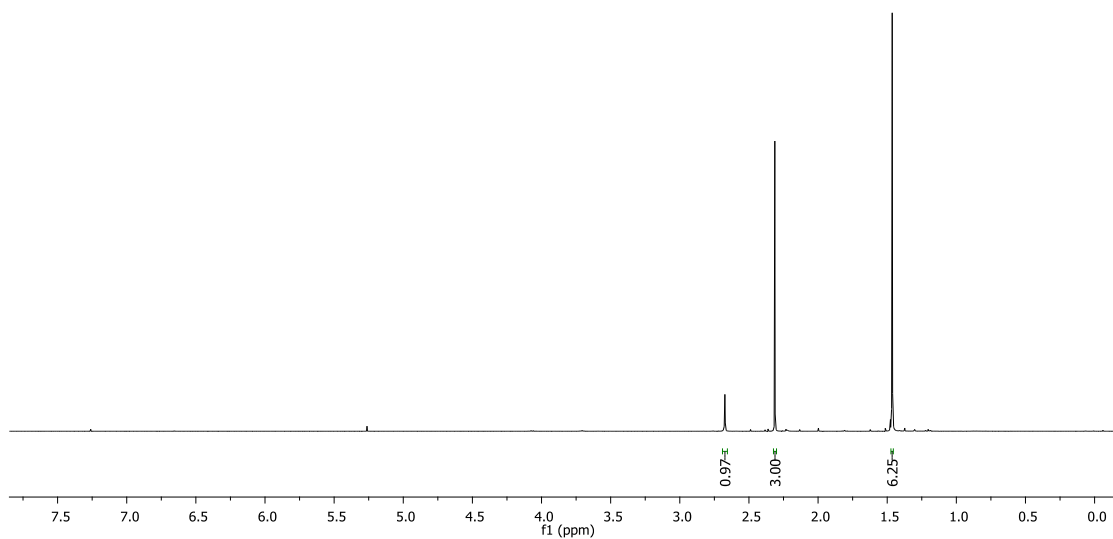
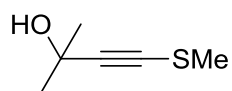


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e 1,2-di([1,1'-bifenil]-4-il)diselano (232 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **62%** de rendimento (56 mg) como um sólido amarelo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 – 7,53 (m, 2H); 7,50 – 7,39 (m, 6H); 7,35 – 7,30 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,18 (s, 6H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 194,7; 152,6; 140,3; 139,6; 133,3; 130,6; 128,7; 127,8; 127,3; 126,8; 124,5; 26,9; 23,5; 13,5. **IR (neat) ν_{max} :** 2913, 1644, 1575, 1474, 1125, 1072, 1027, 1004, 889, 825, 795, 760, 713, 697, 680. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{18}H_{18}NaOSSe$) apresenta m/z 385,0141, encontrada: m/z 385,0138.

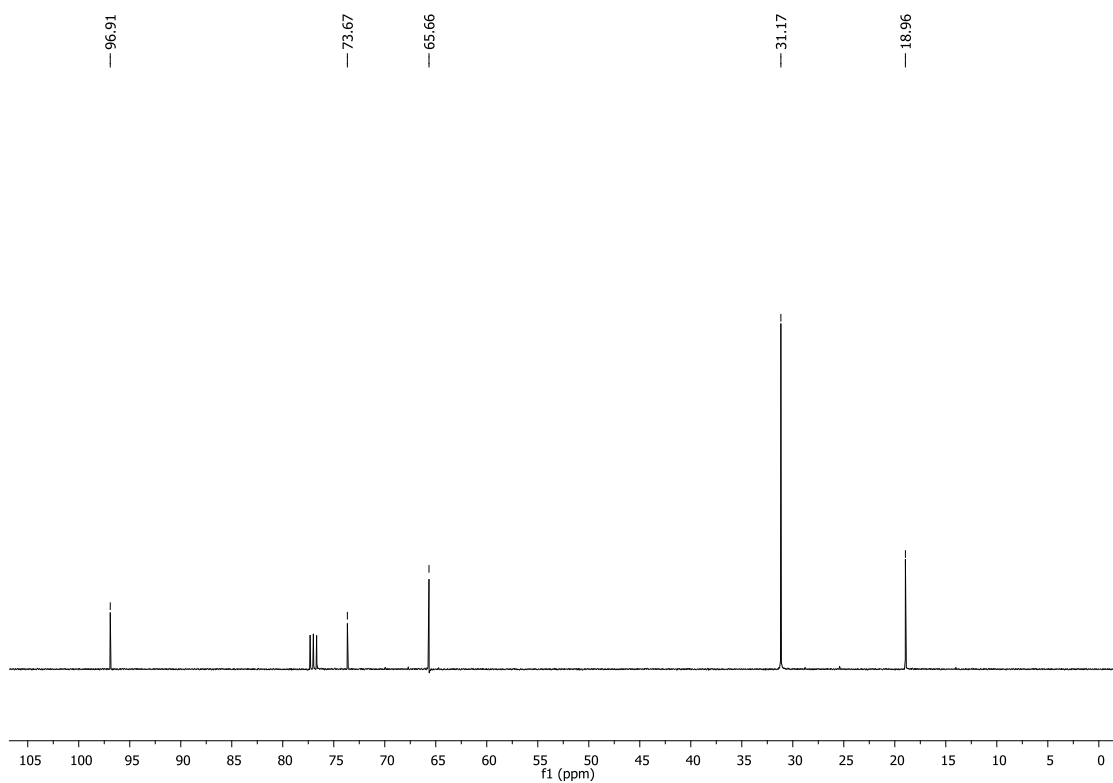


***S*-metil 3-metil-2-(feniltio)but-2-enotioato (463)**

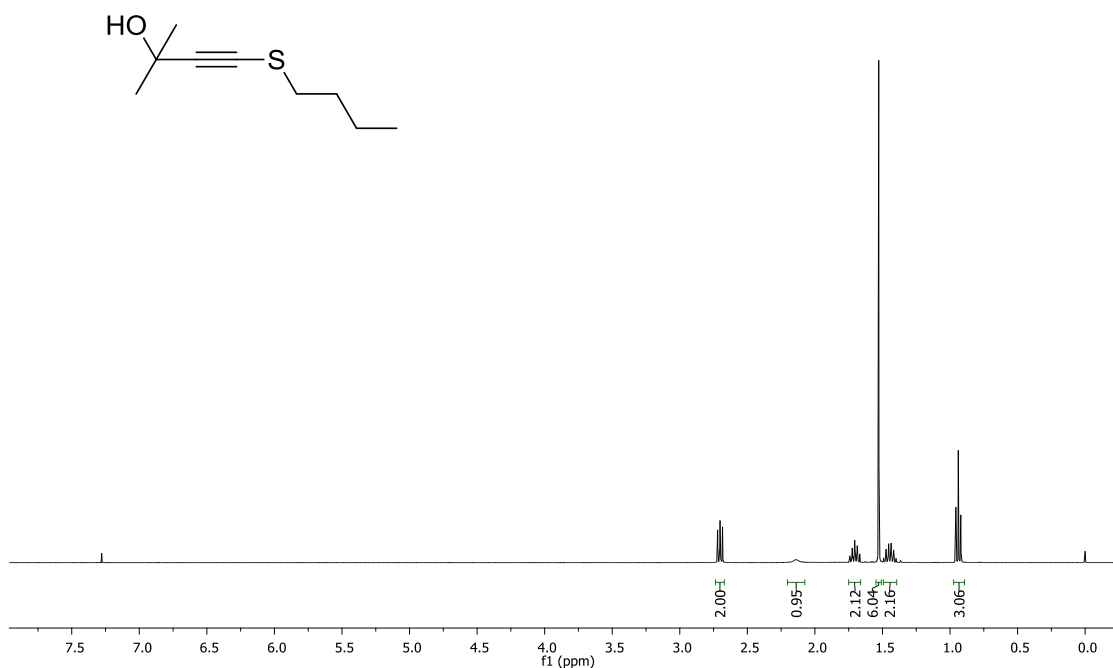
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada com o tioalcino **399** (33 mg, 0,25 mmol) e dissulfeto de difenila (109 mg, 0,5 mmol). Purificação por cromatografia em coluna (começando com hexano até hexano/AcOEt = 98:2) forneceu o composto em **80%** de rendimento (48 mg) como um óleo amarelo. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 – 7,23 (m, 2H); 7,20 – 7,10 (m, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,18 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193,9; 156,7; 136,2; 129,0; 126,8; 126,2; 125,7; 25,7; 23,7; 13,3. **IR (neat) ν_{max} :** 2923, 1653, 1580, 1477, 1438, 1129, 1045, 1023, 914, 804, 736, 697, 594. **HRMS (ESI+):** massa exata calculada para $[M+Na]^+$ ($C_{12}H_{14}NaOS_2$) apresenta m/z 261,0384, encontrada: m/z 261,0382.



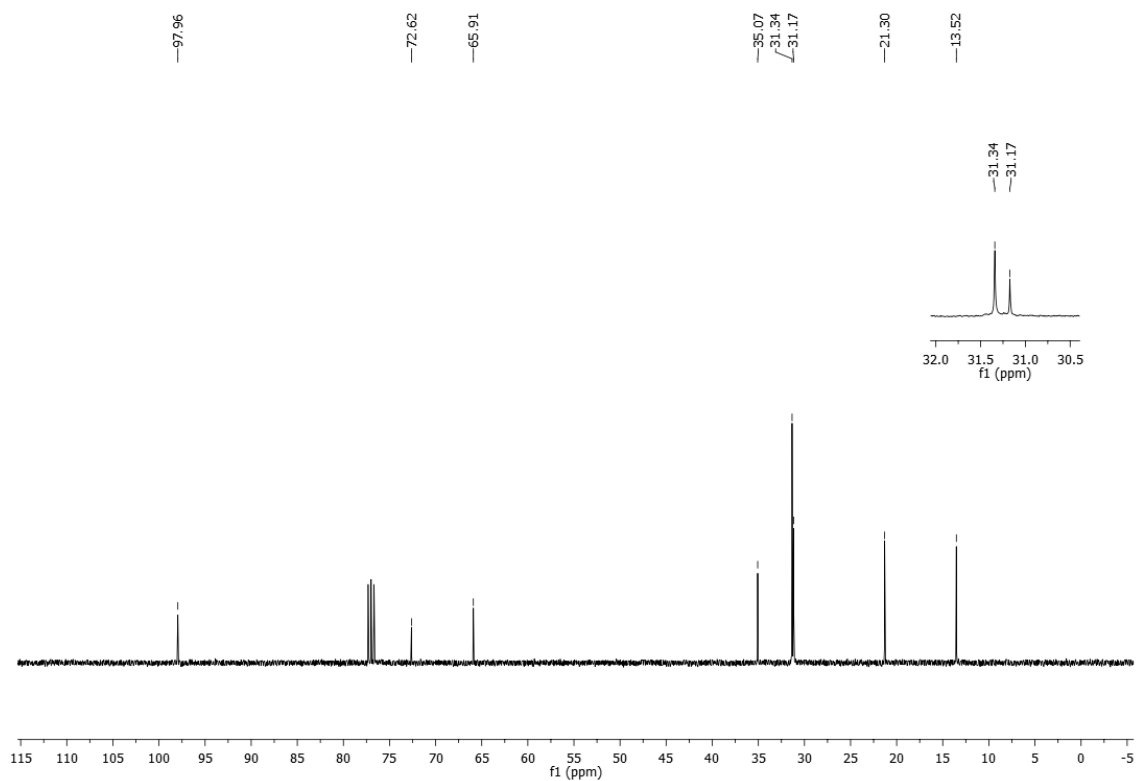
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **399**.



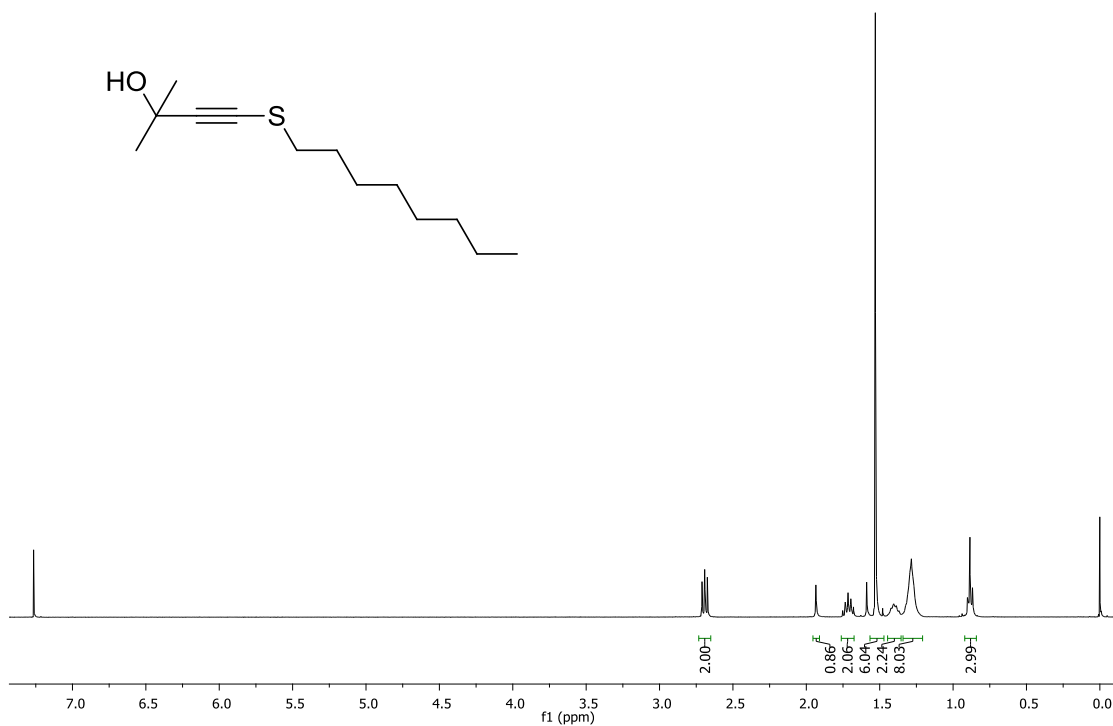
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **399**.



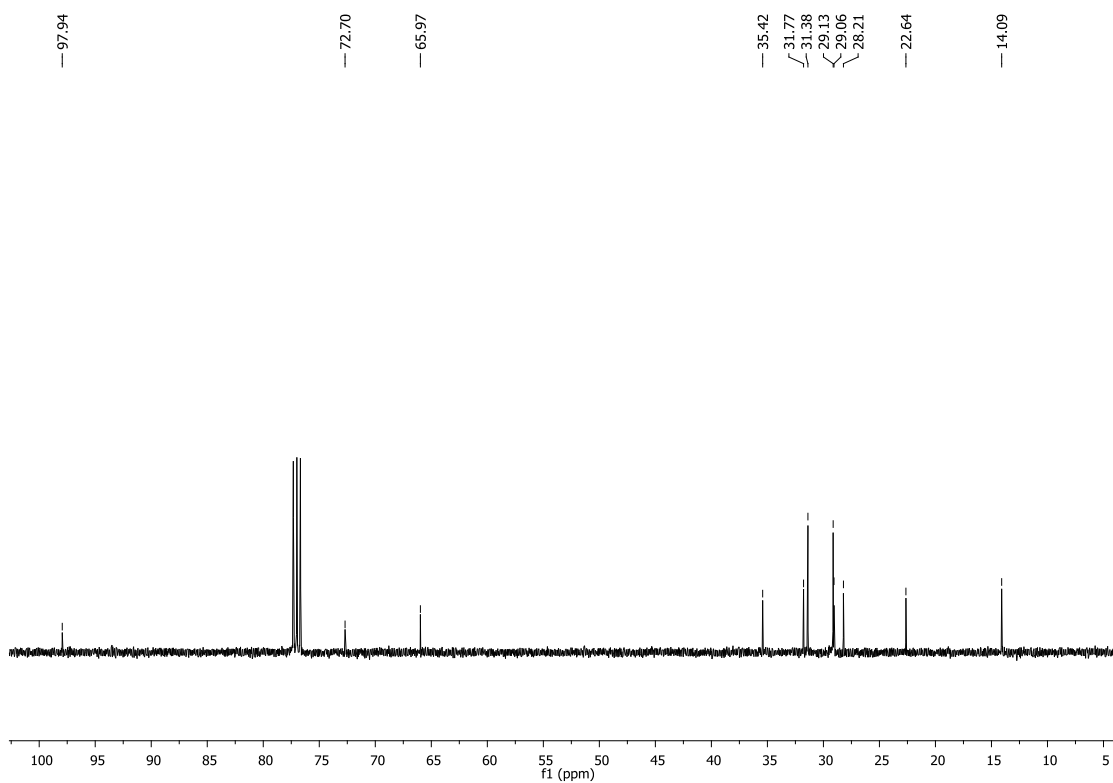
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **400**.



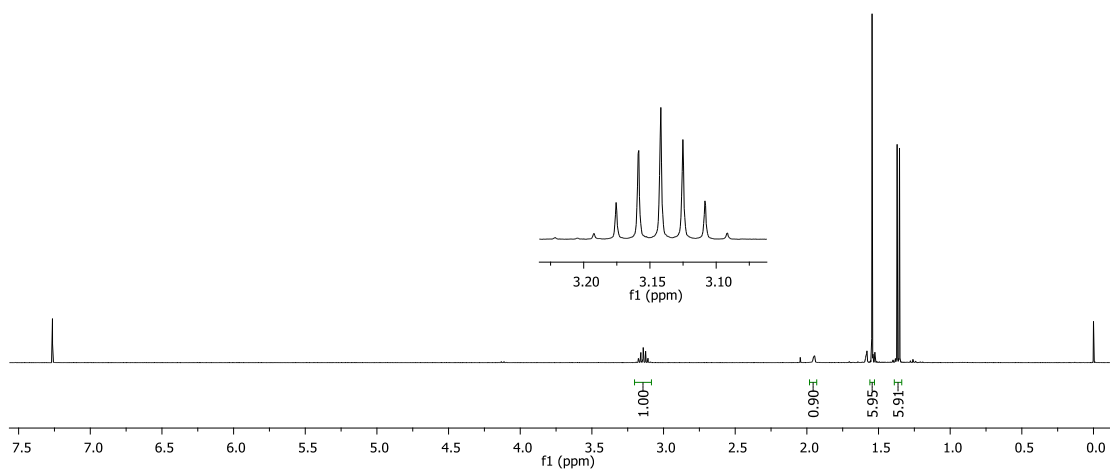
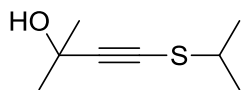
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **400**.



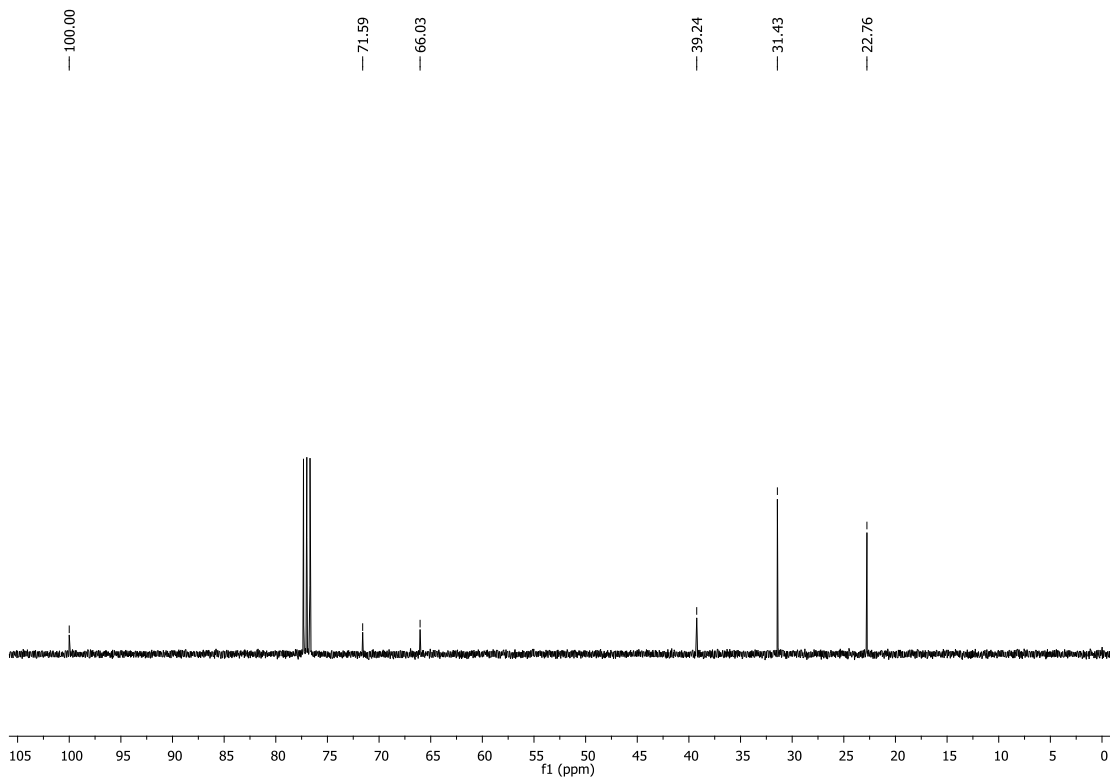
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **401**.



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **401**.



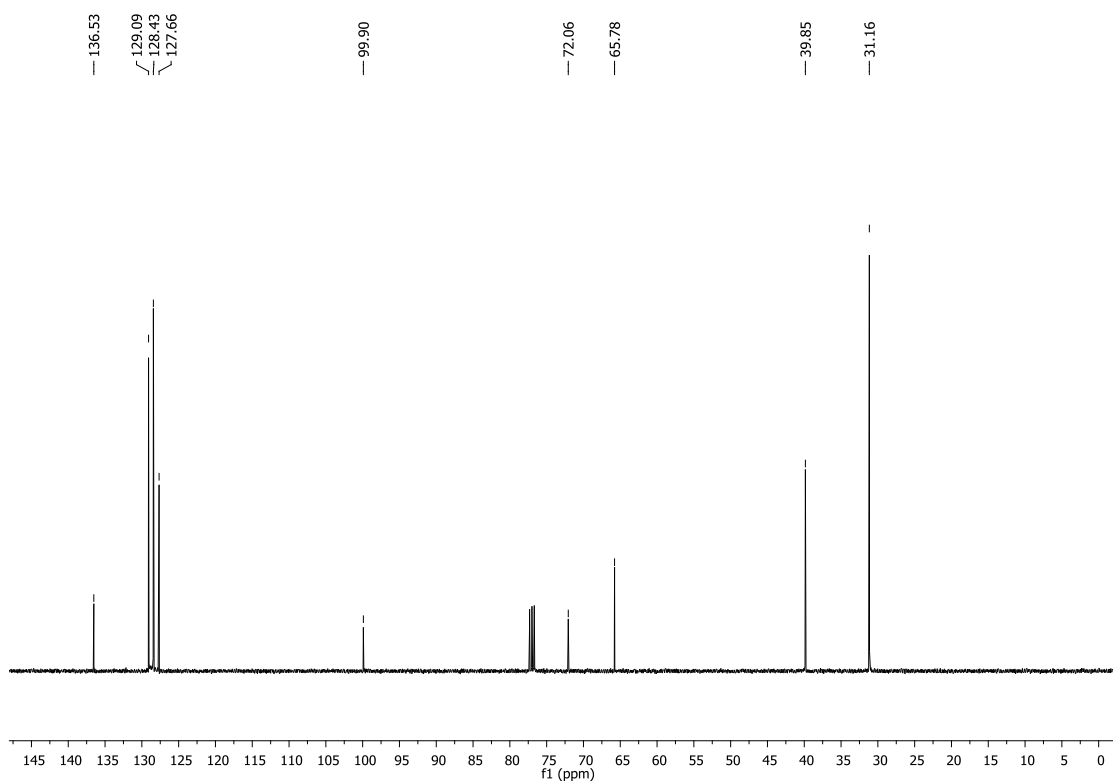
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **404**.



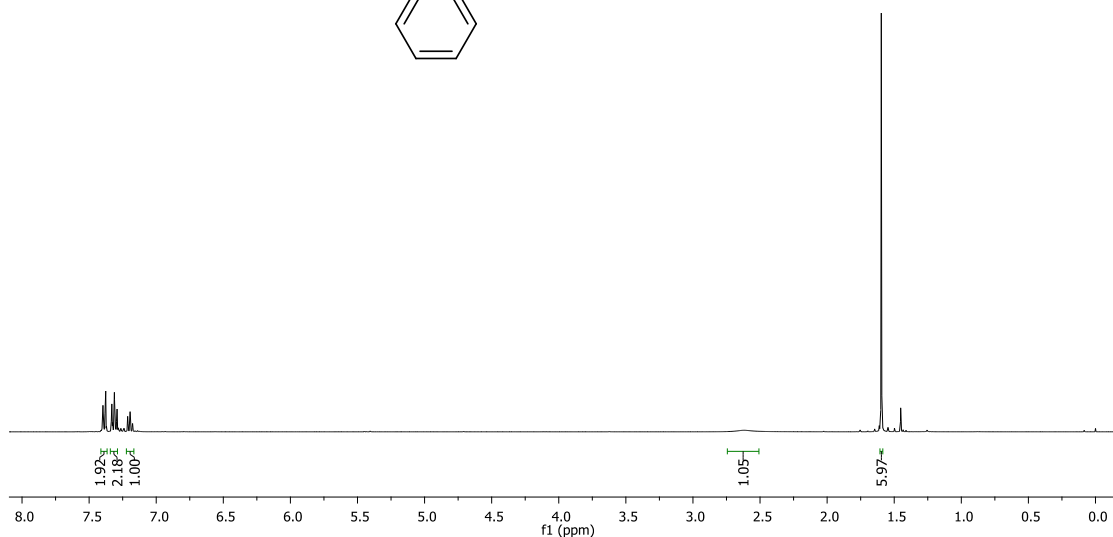
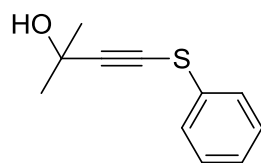
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **404**.



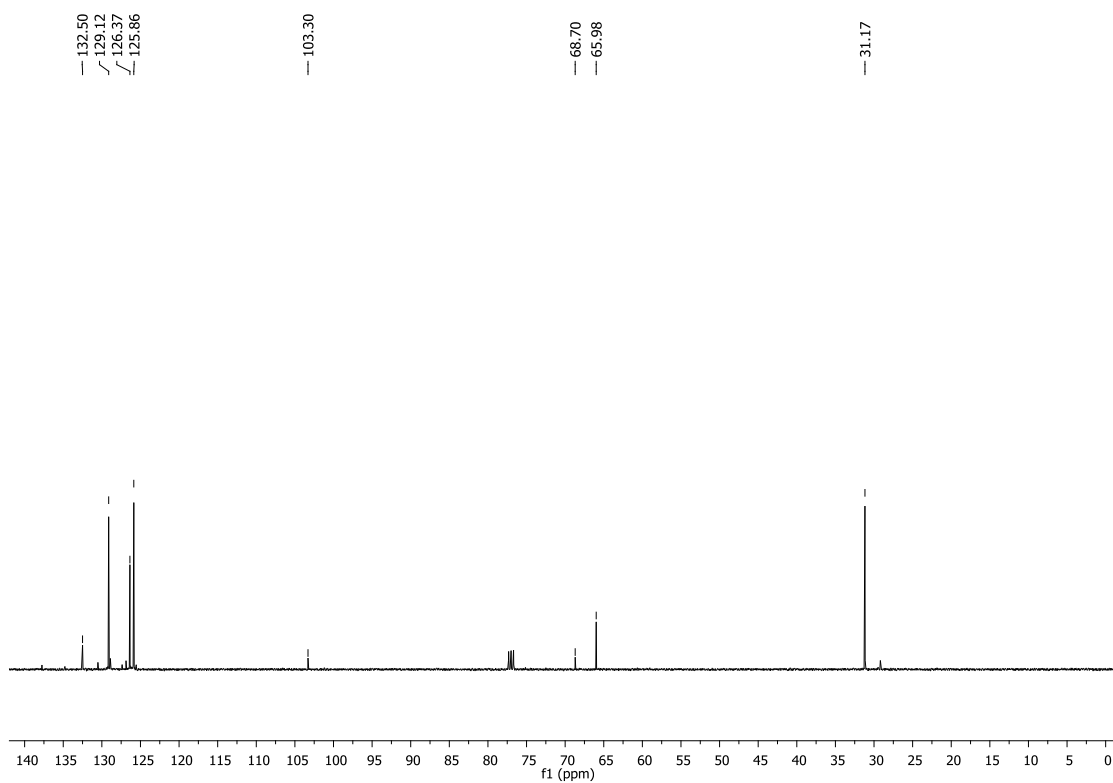
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **402**.



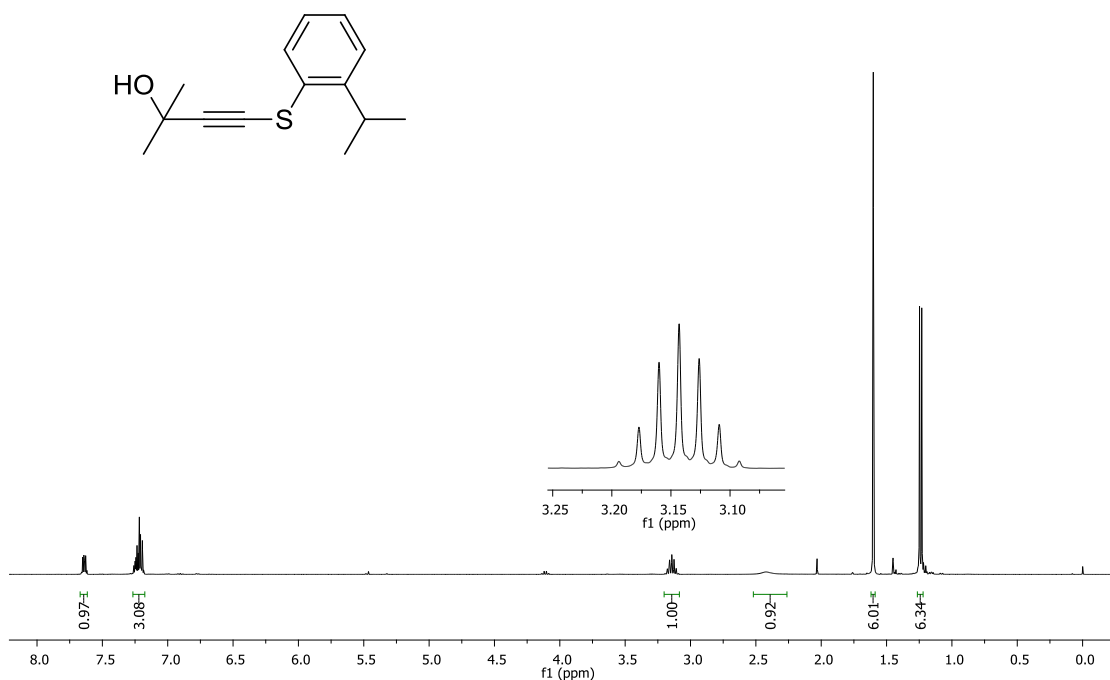
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **402**.



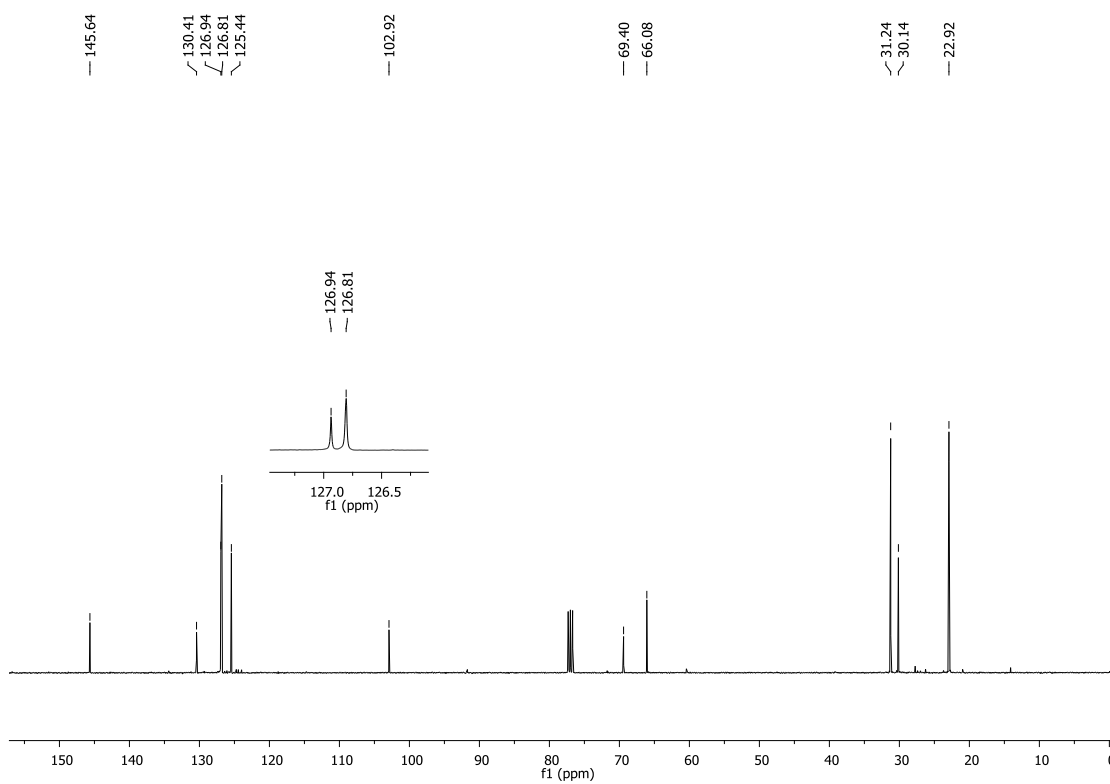
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **394**.



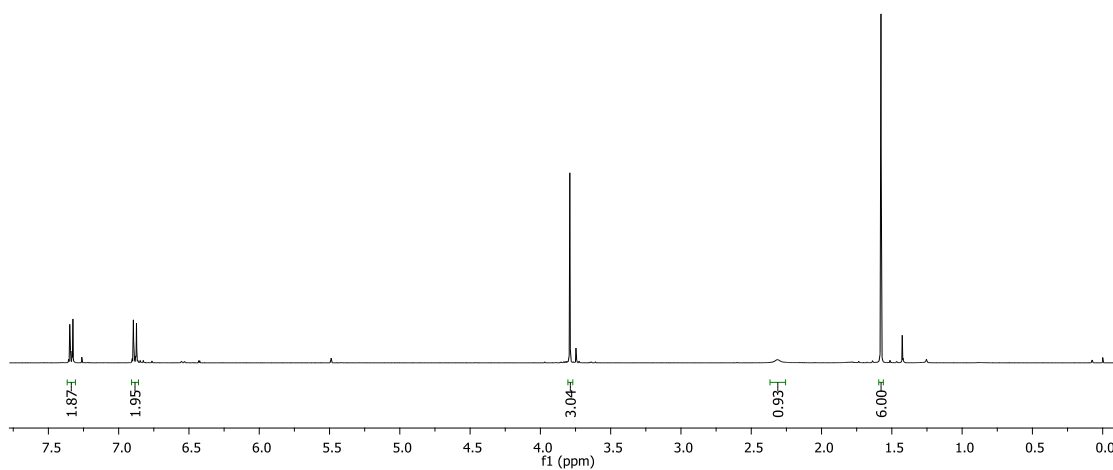
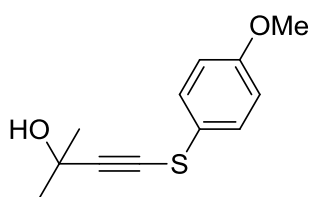
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **394**.



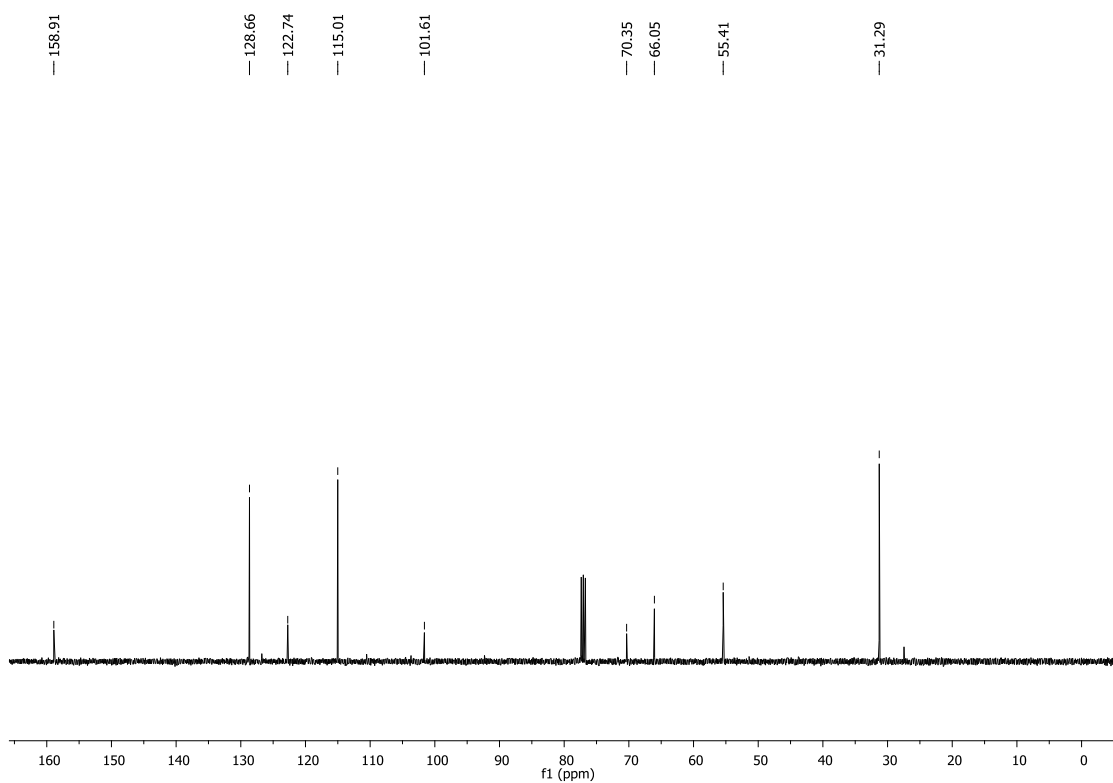
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **398**.



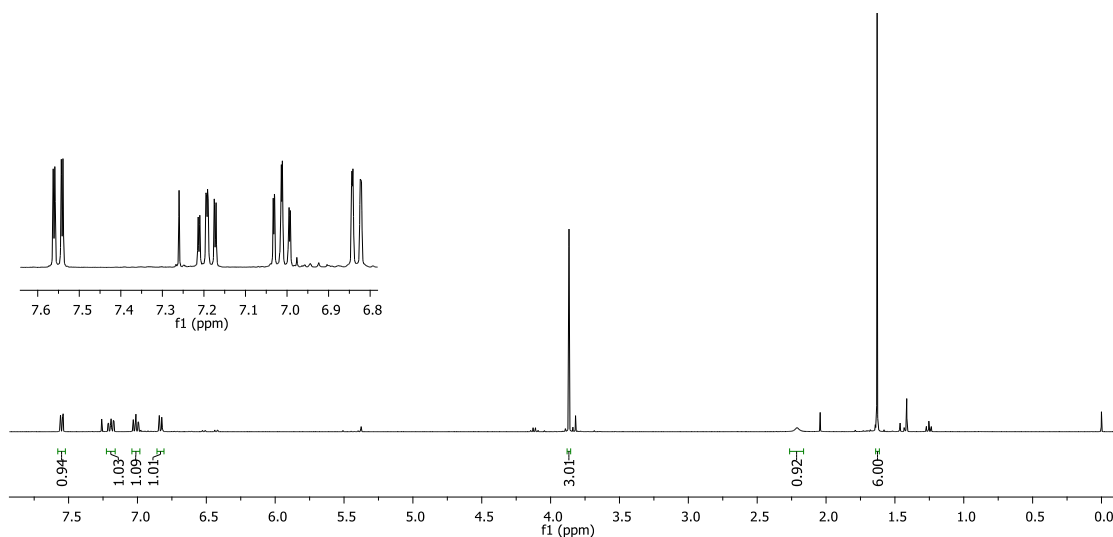
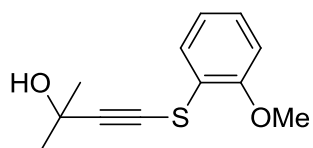
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **398**.



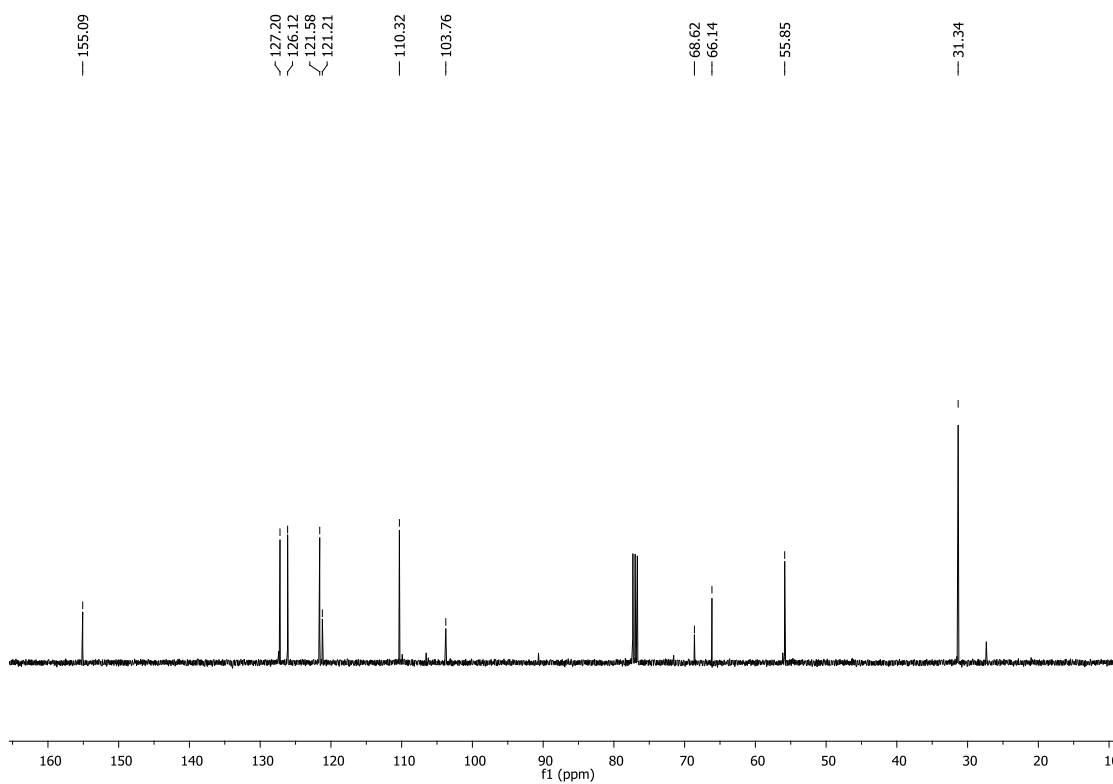
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **397**.



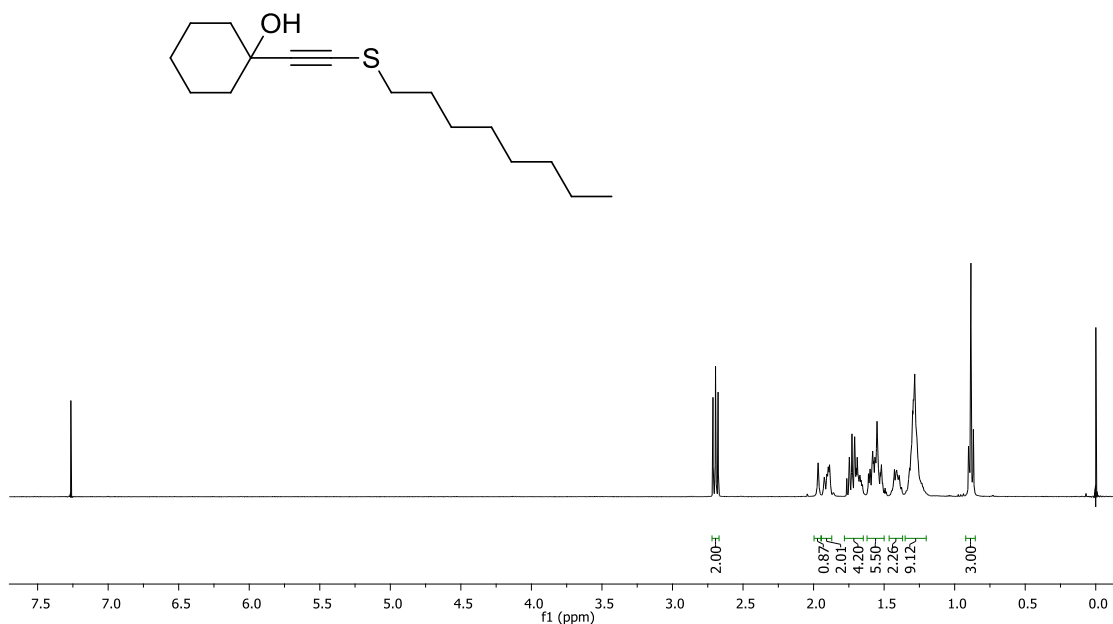
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **397**.



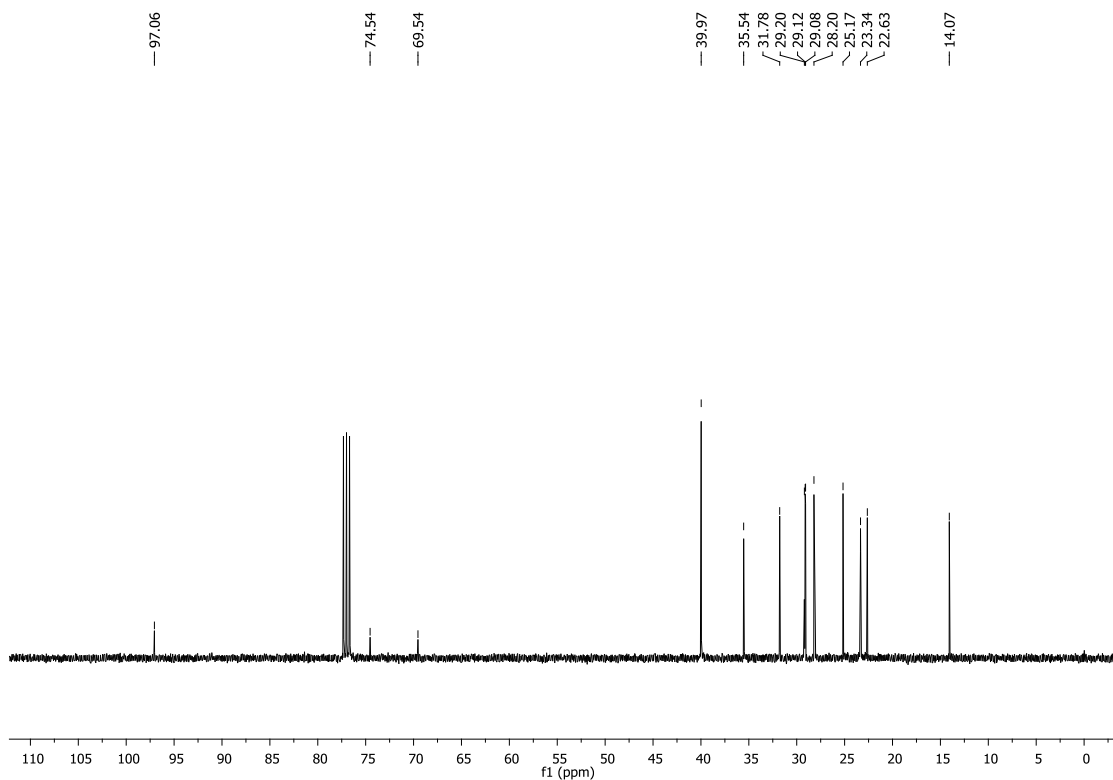
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **396**.



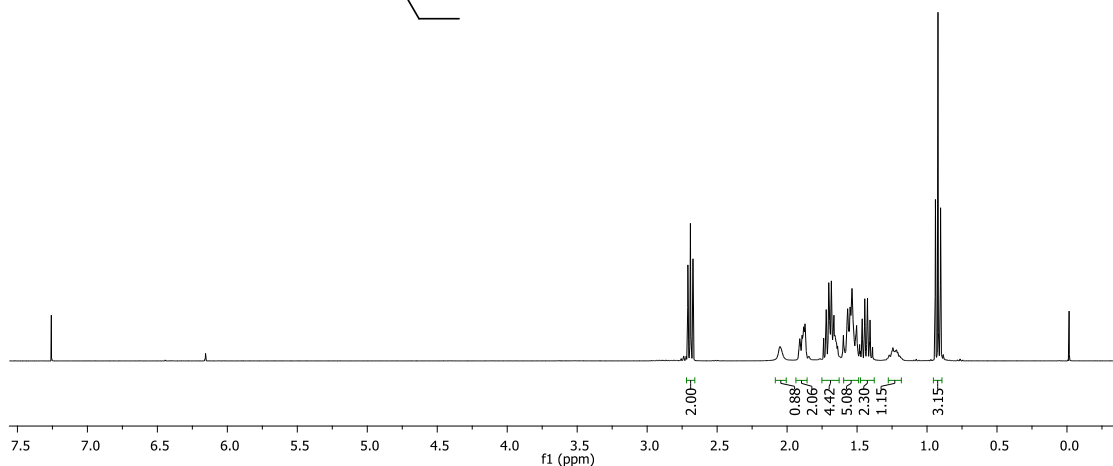
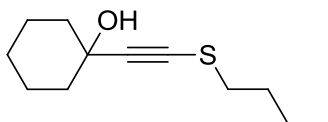
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **396**.



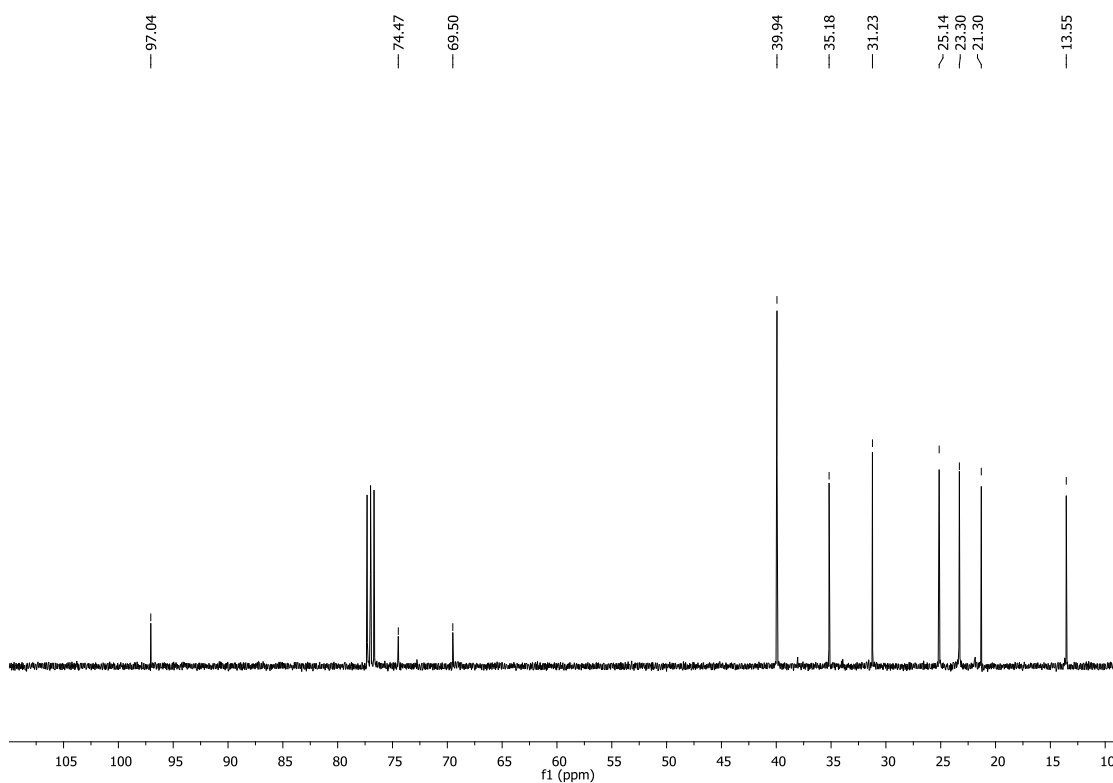
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 409.



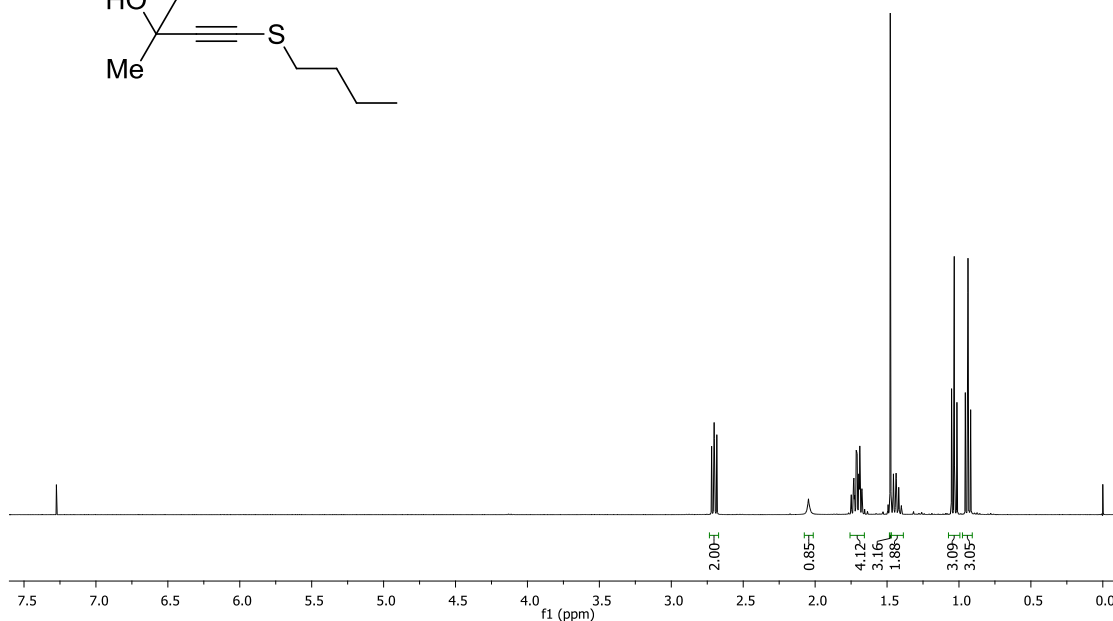
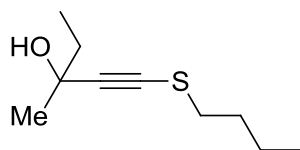
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 409.



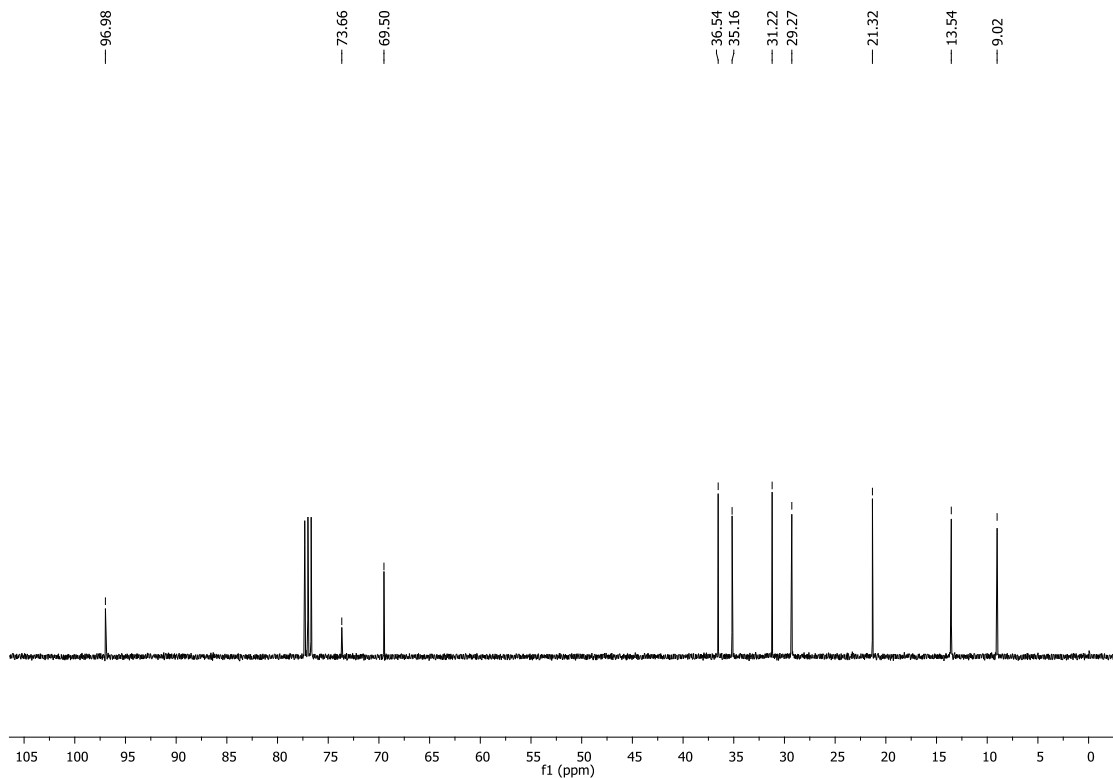
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **407**.



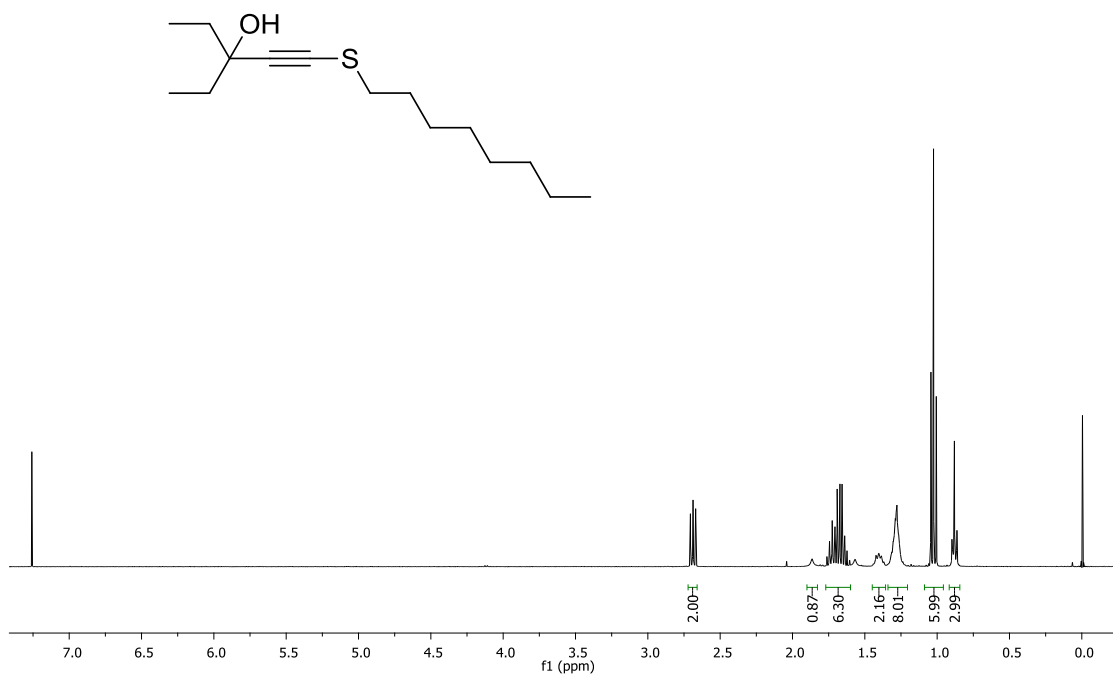
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **407**.



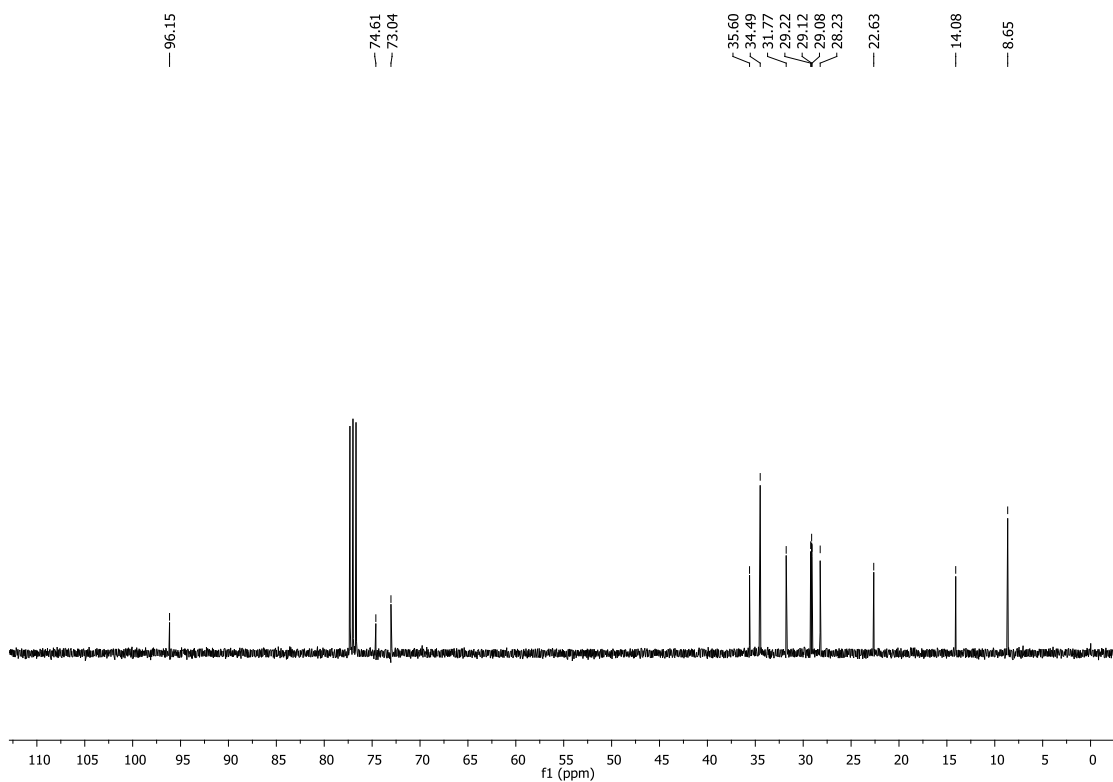
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **405**.



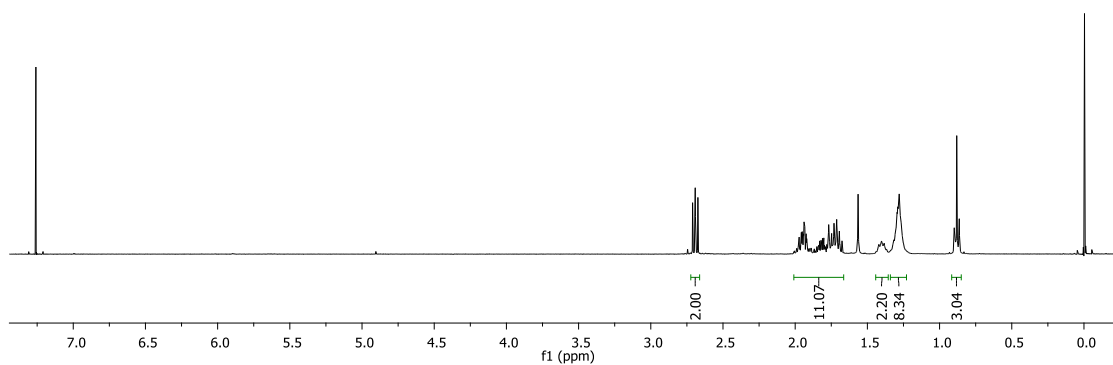
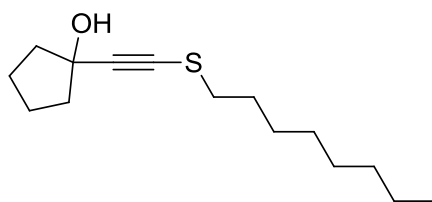
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **405**.



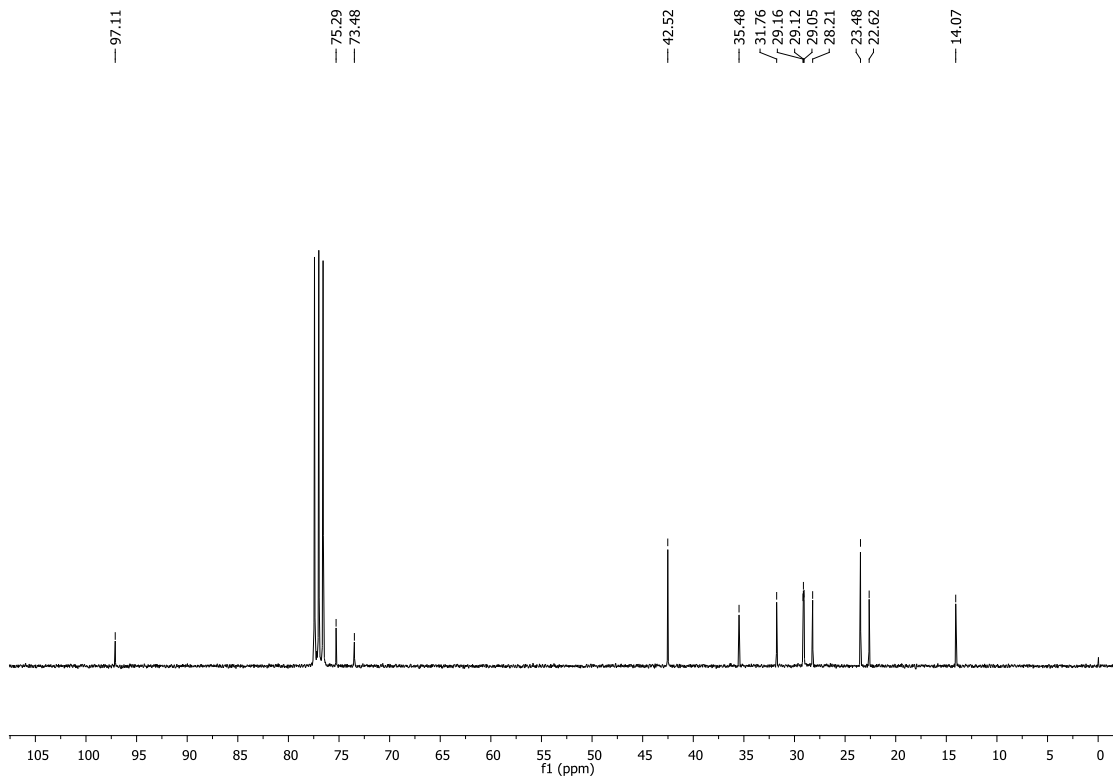
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **408**.



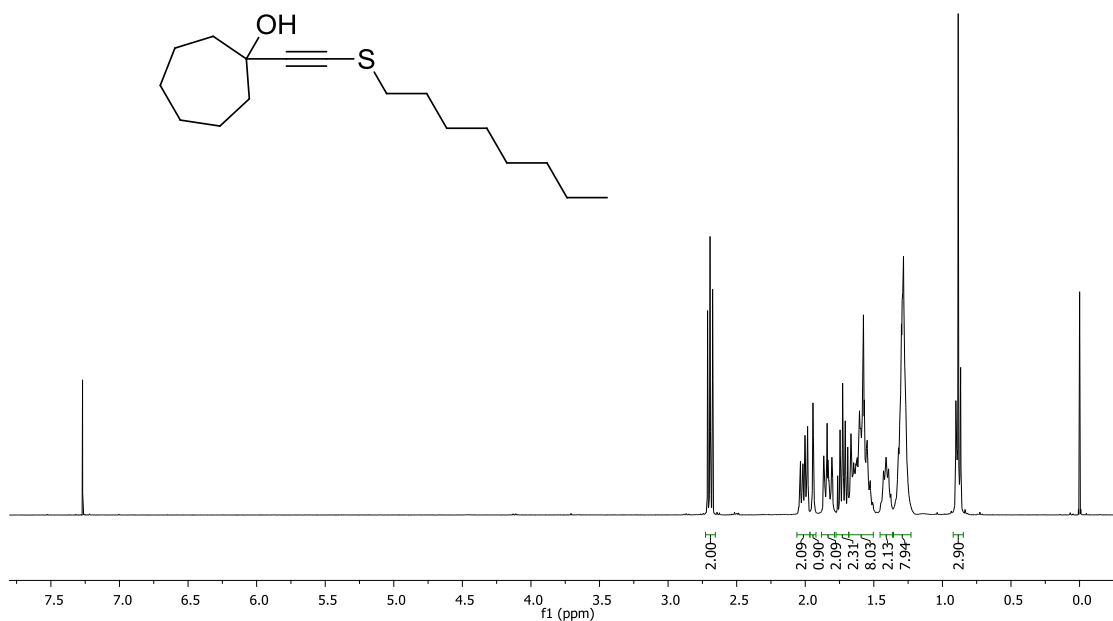
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **408**.



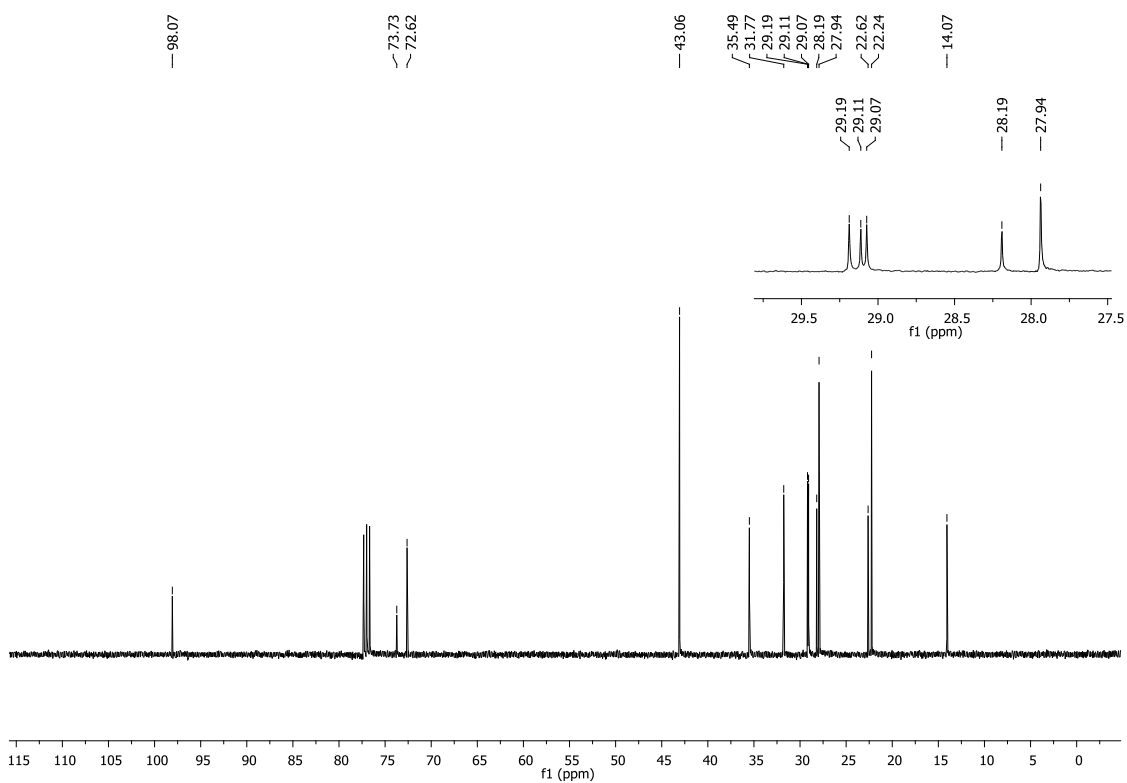
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **410**.



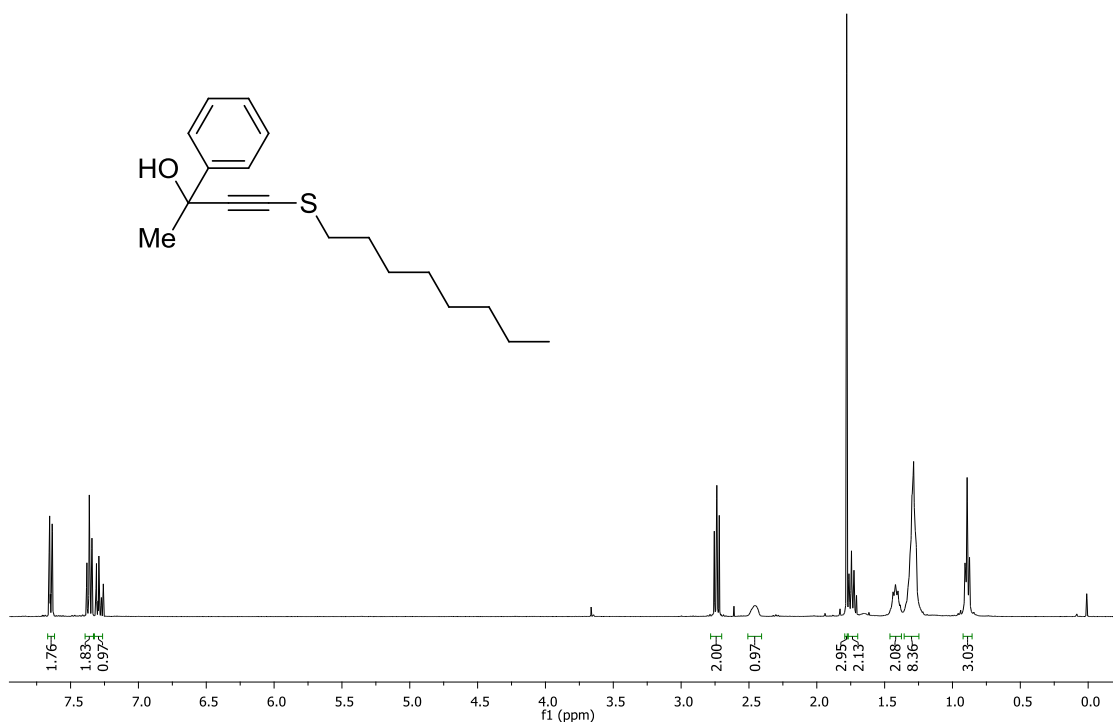
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **410**.



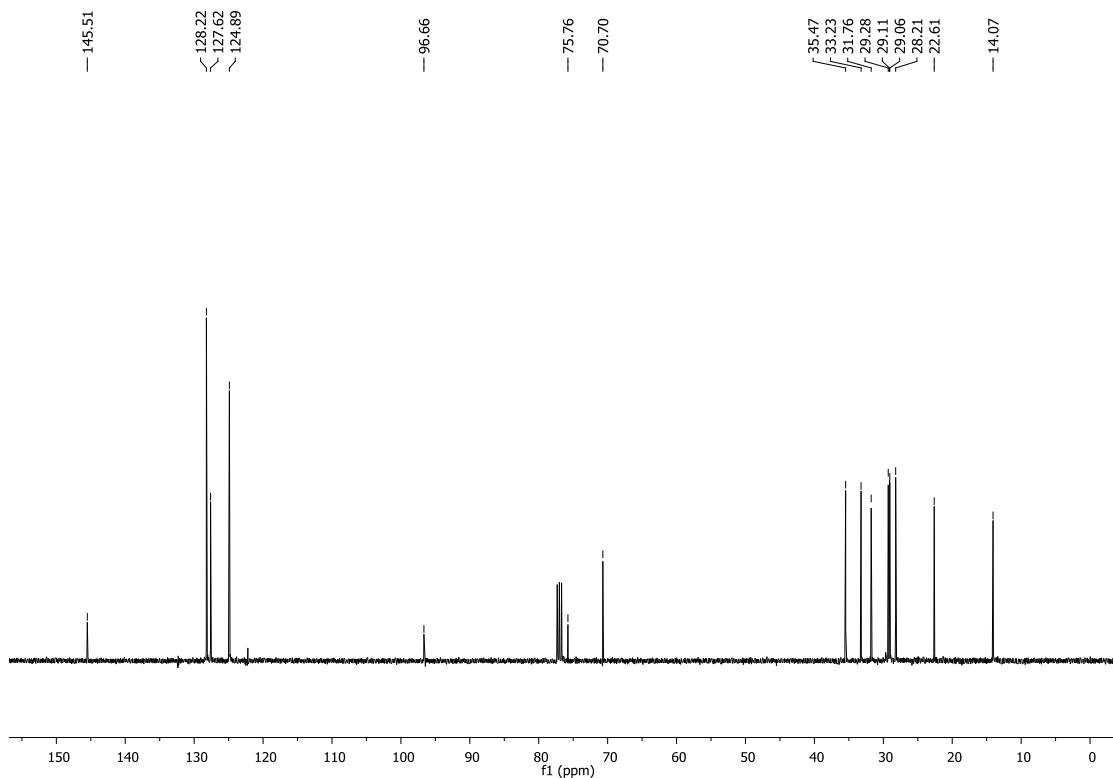
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **475**.



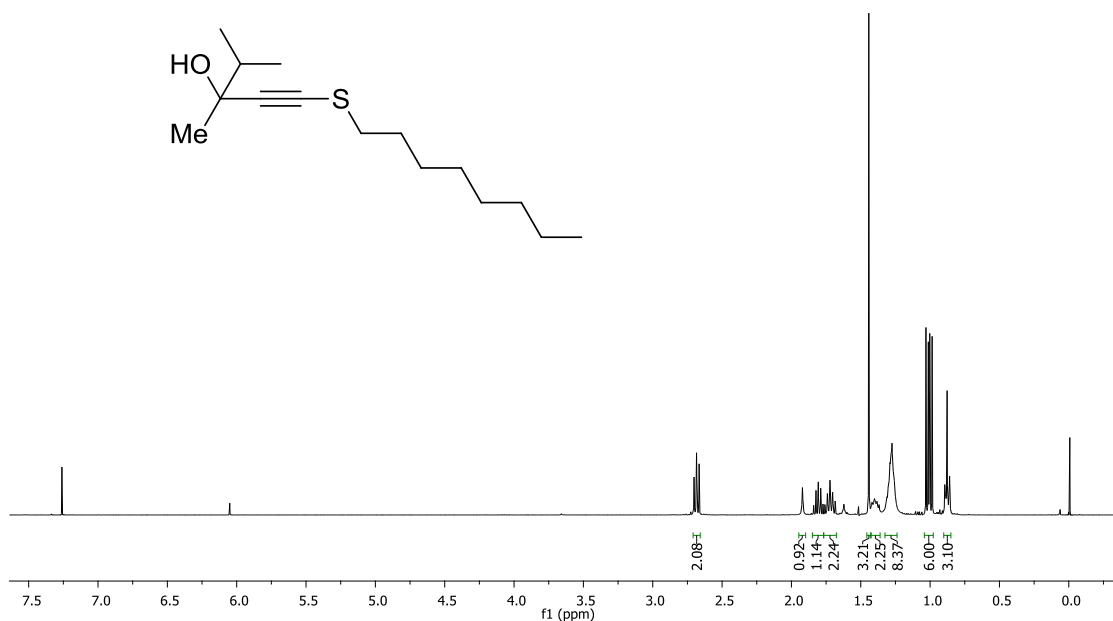
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **475**.



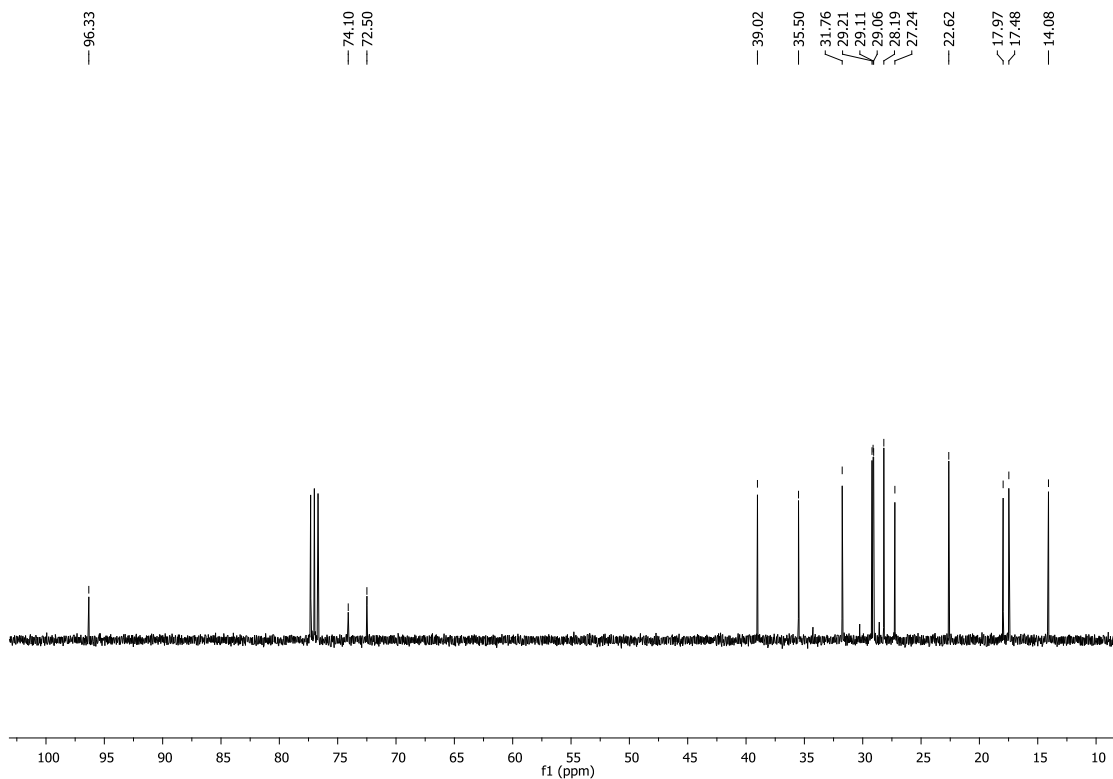
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 476.



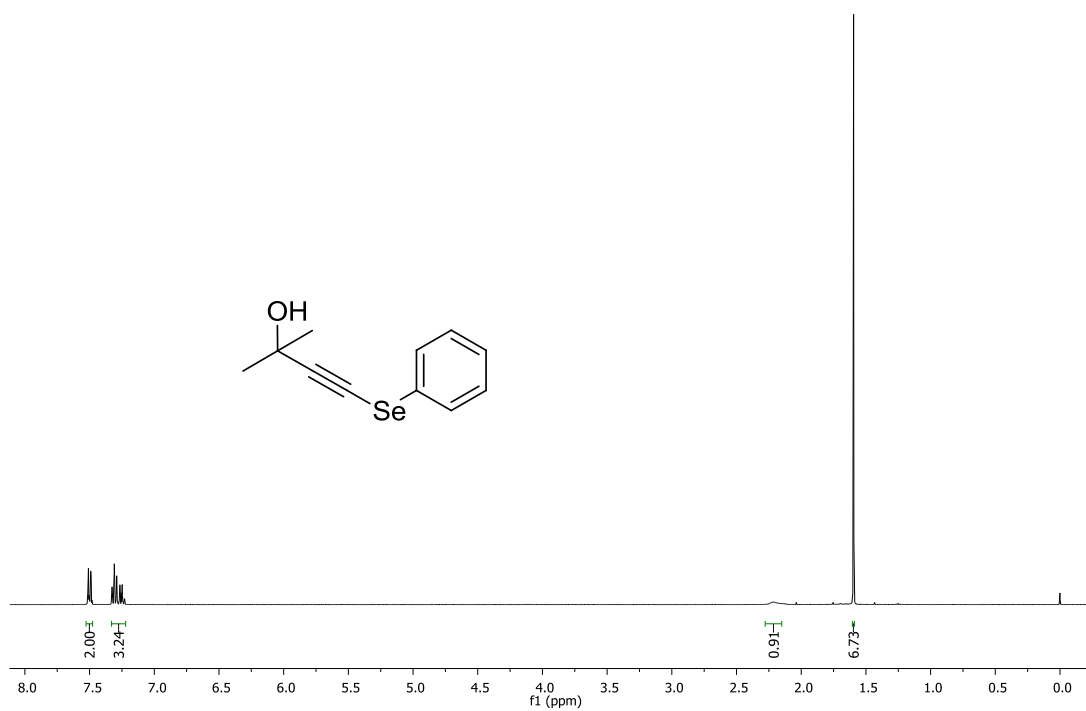
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 476.



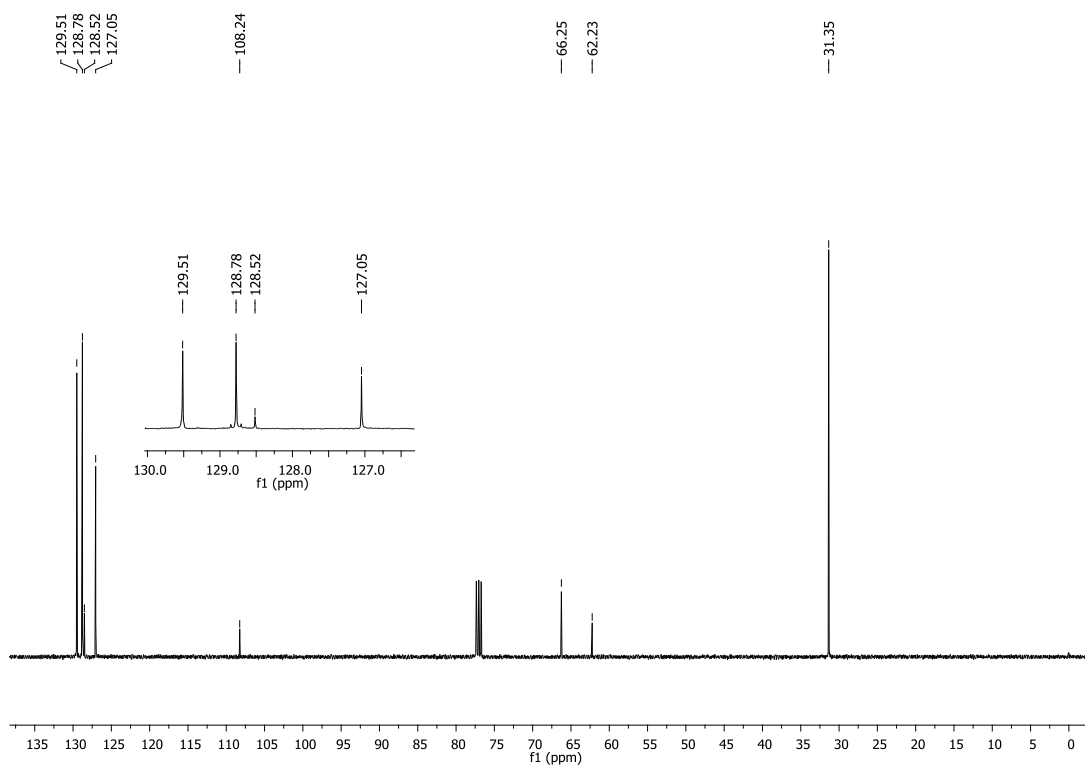
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **477**.



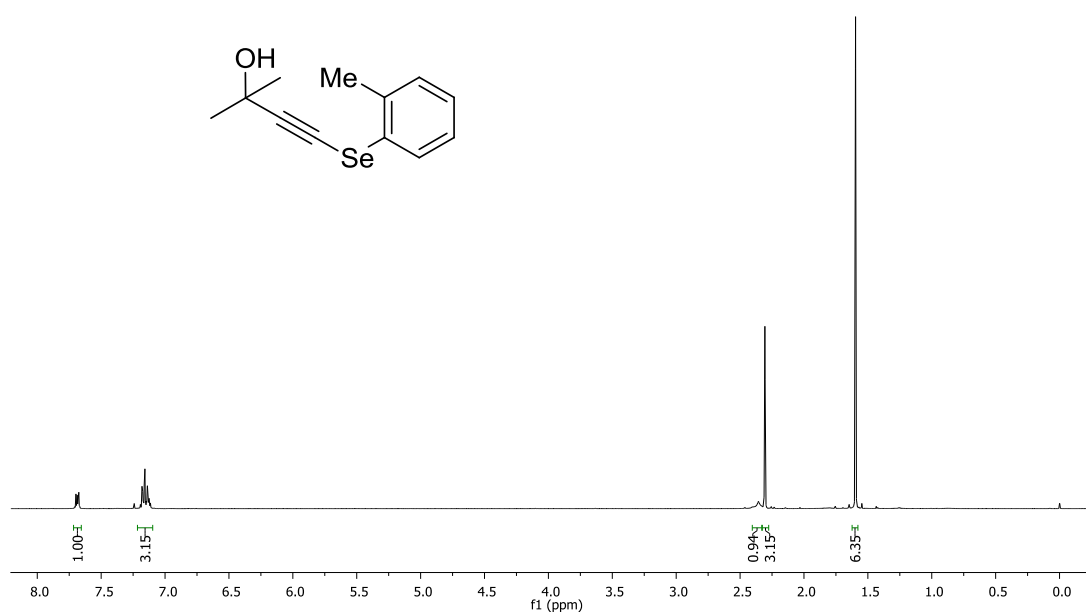
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **477**.



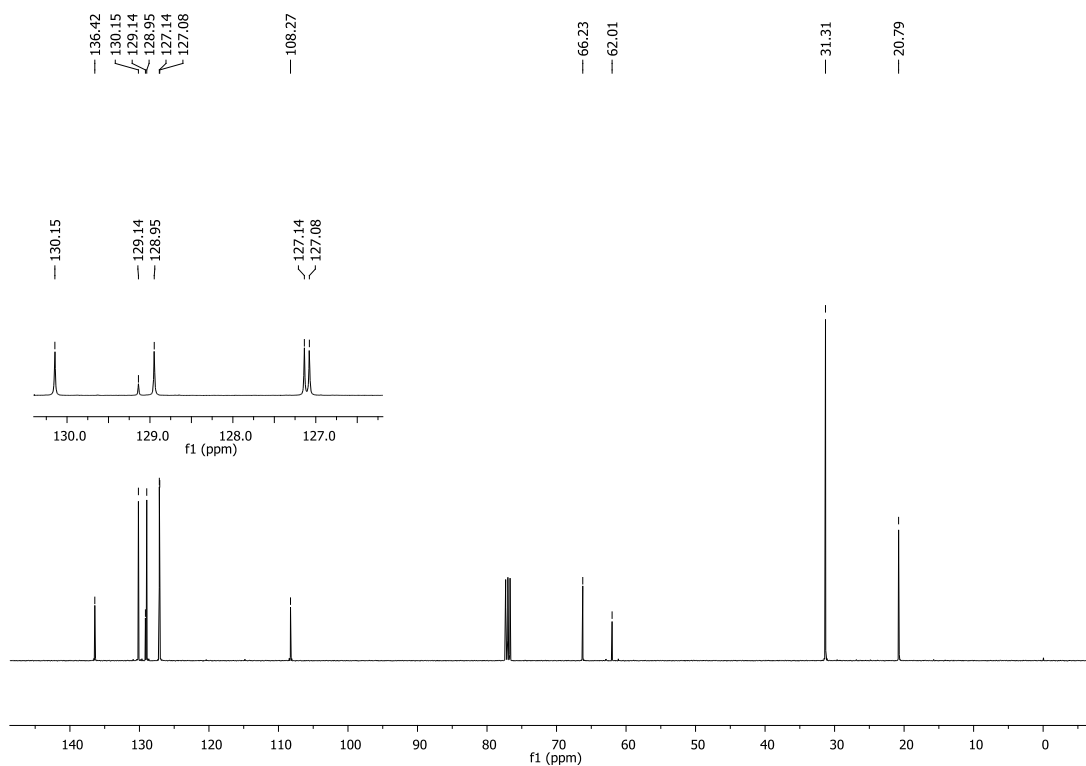
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 411.



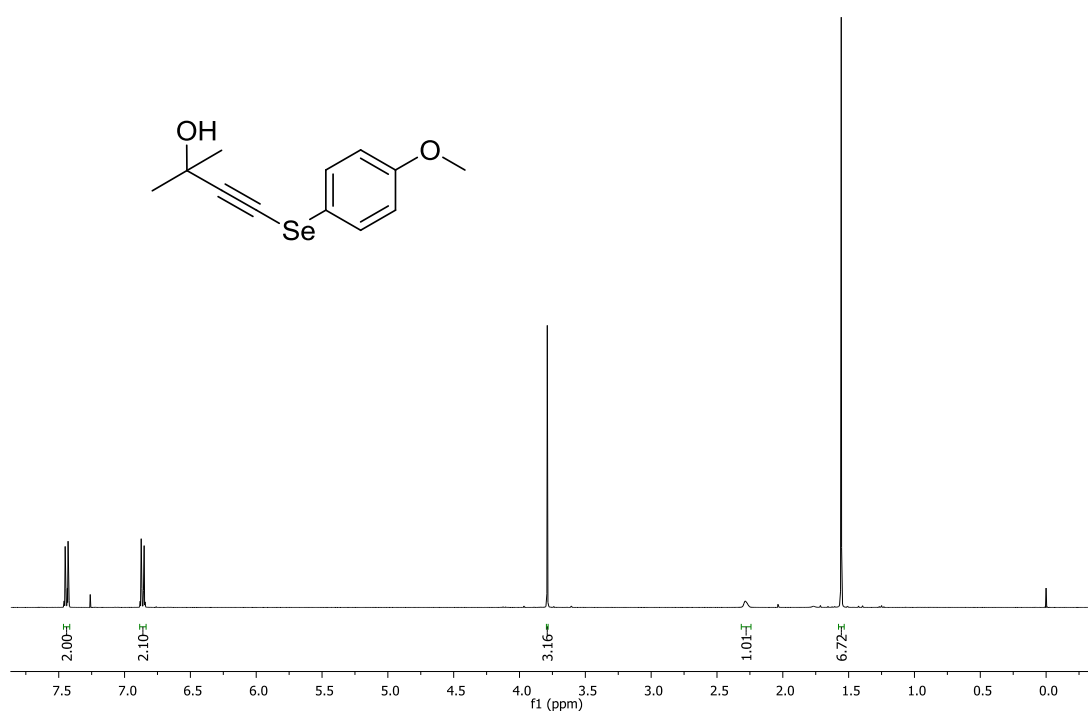
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 411.



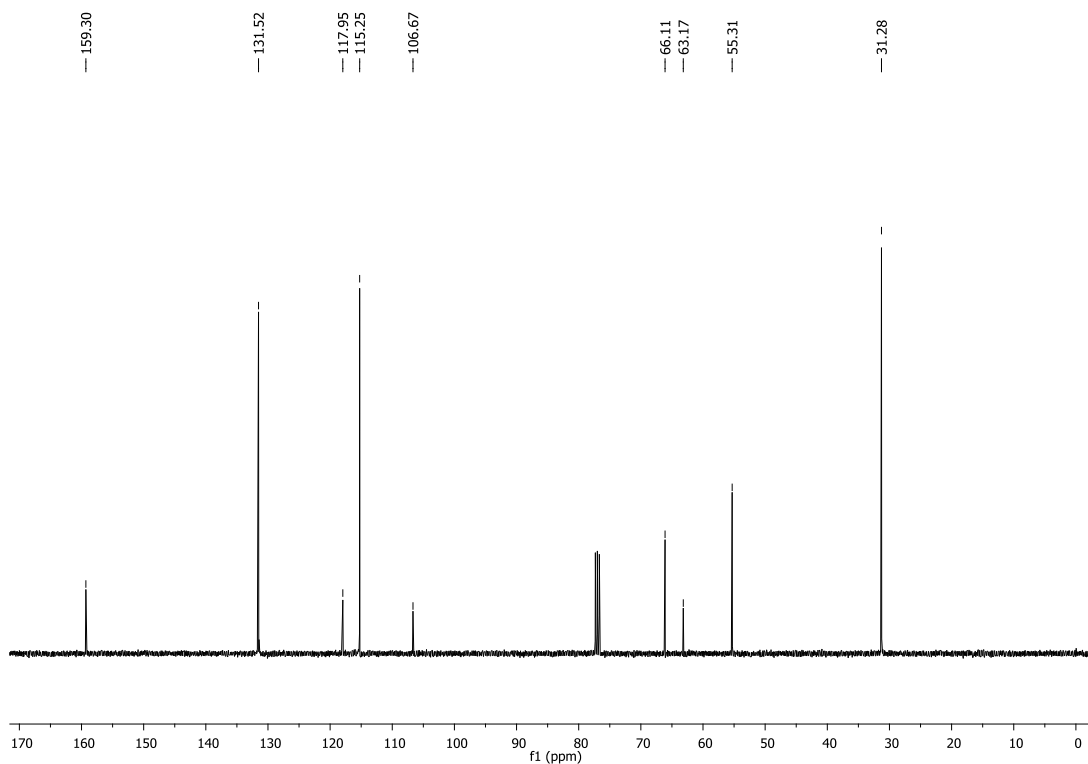
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **412**.



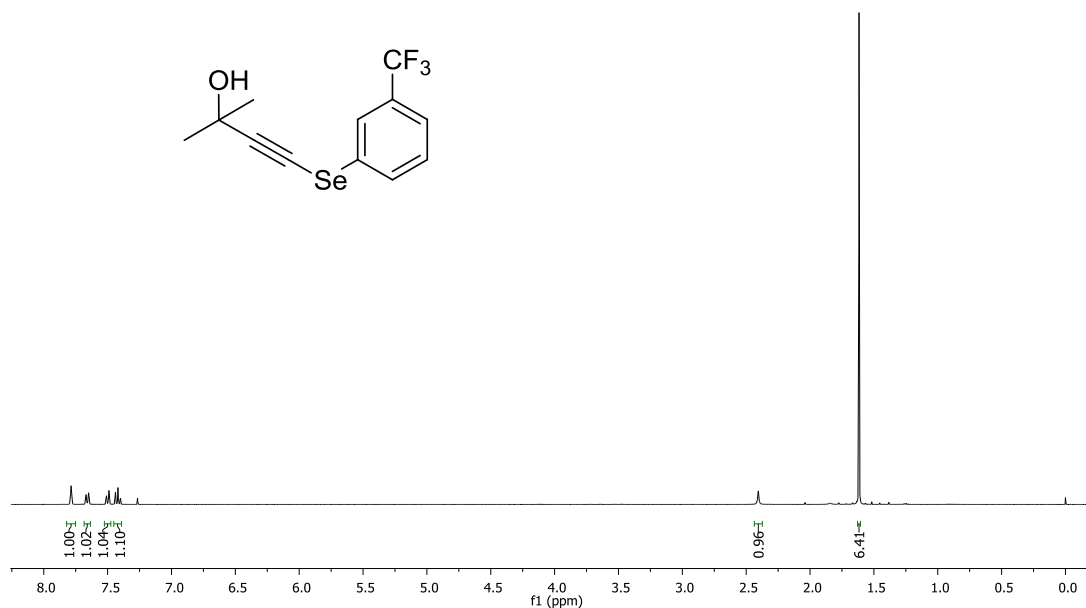
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **412**.



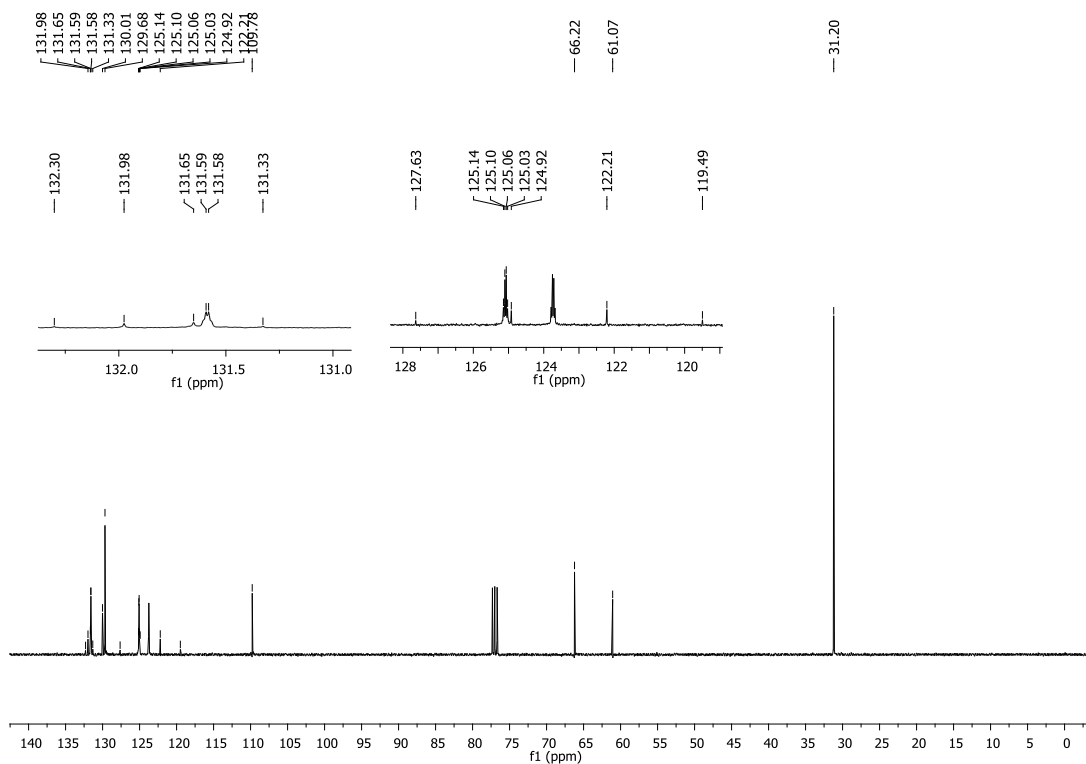
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **413**.



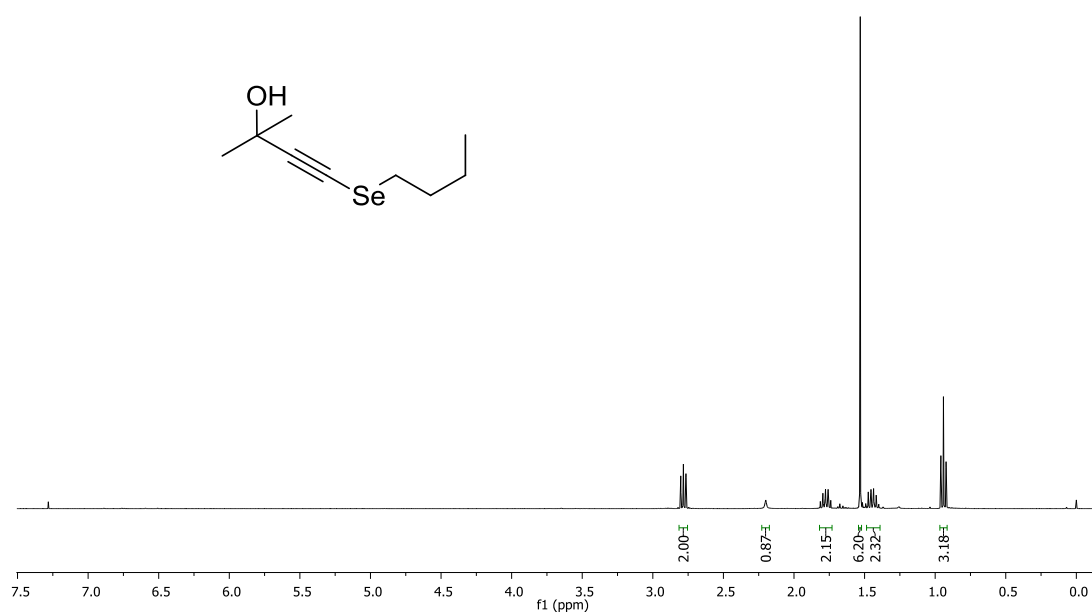
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **413**.



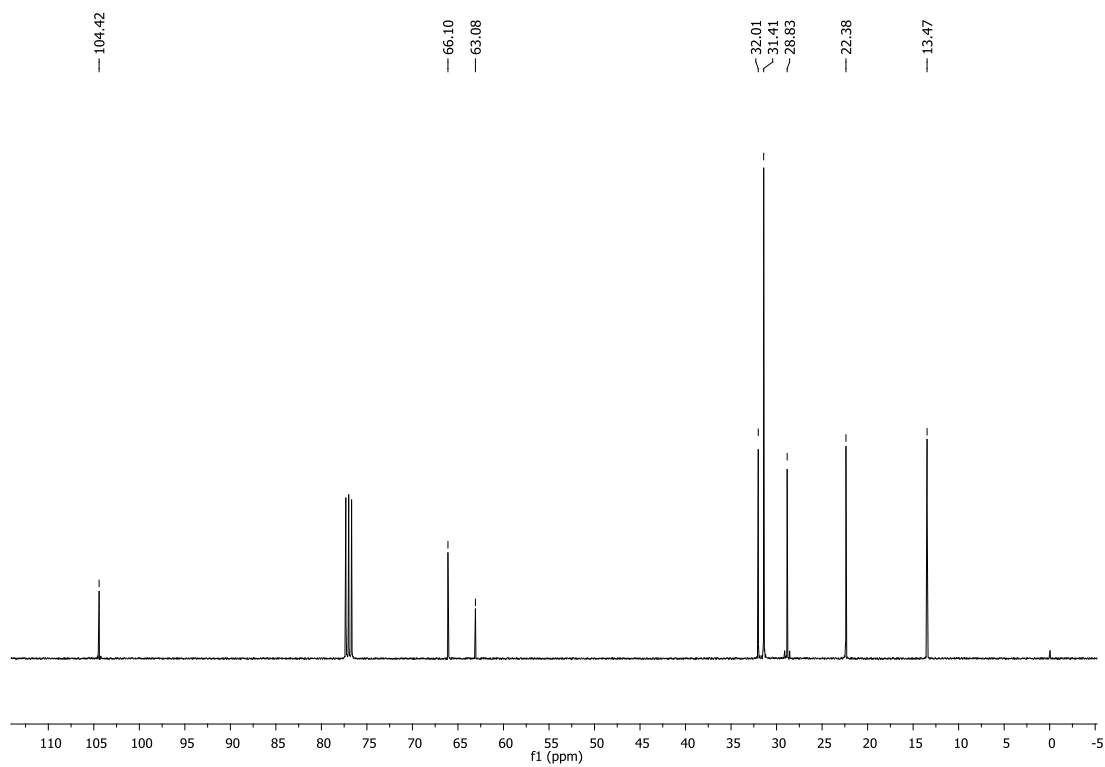
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **414**.



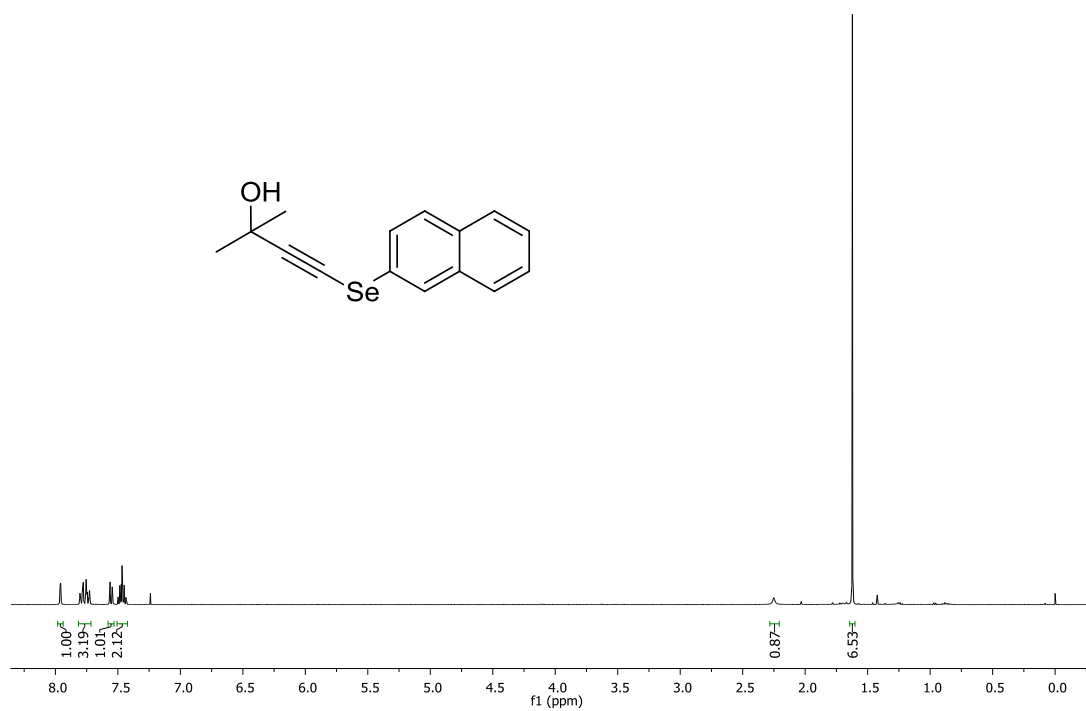
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **414**.



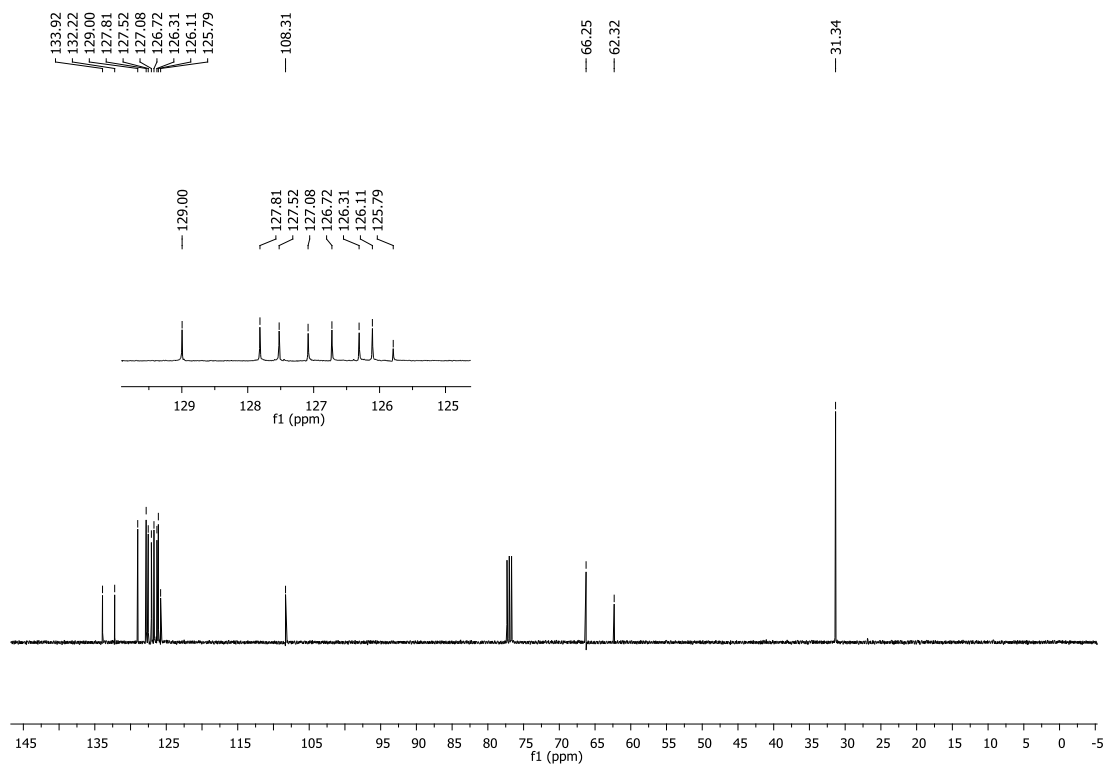
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **415**.



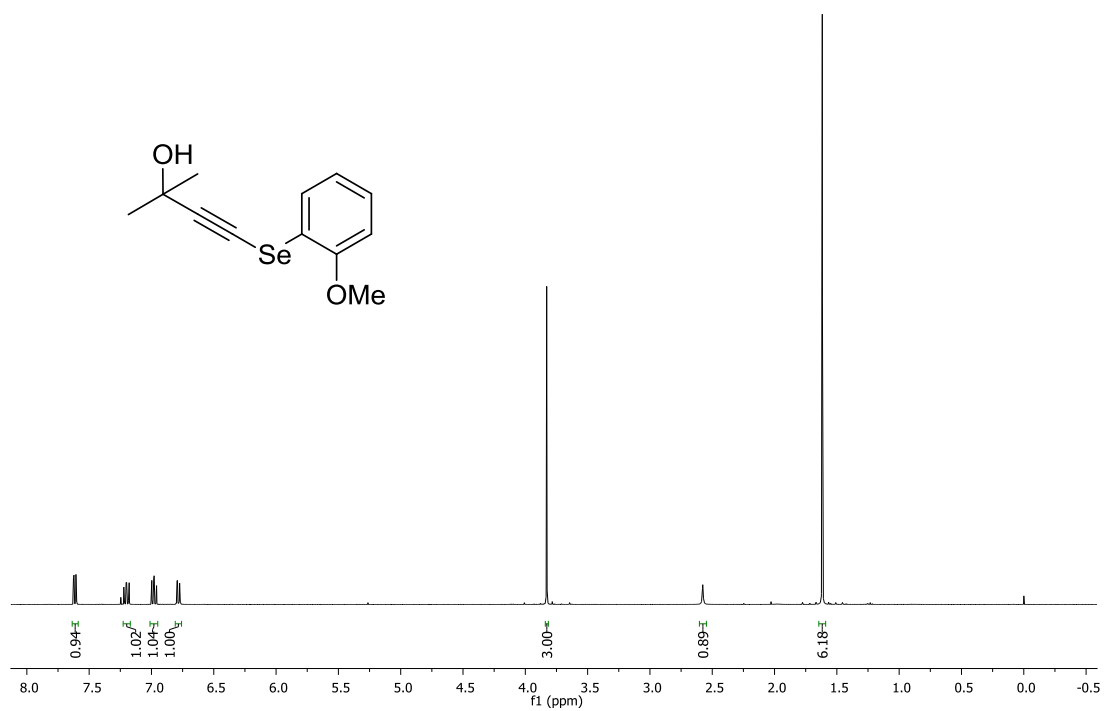
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **415**.



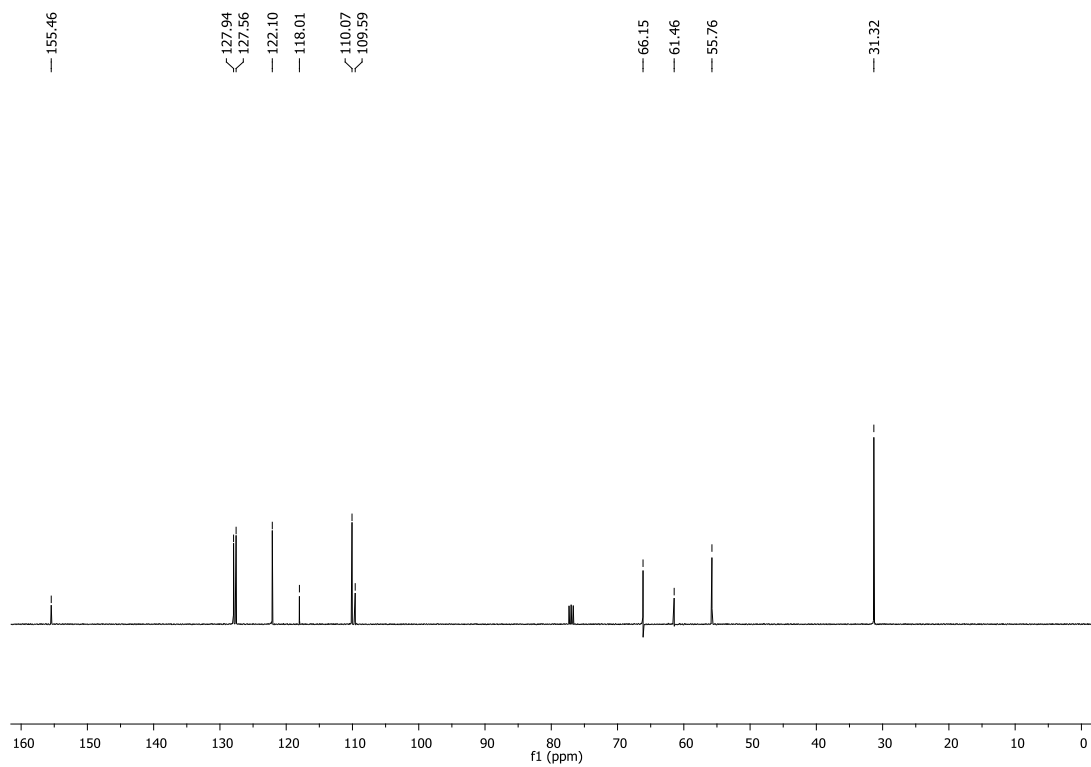
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **416**.



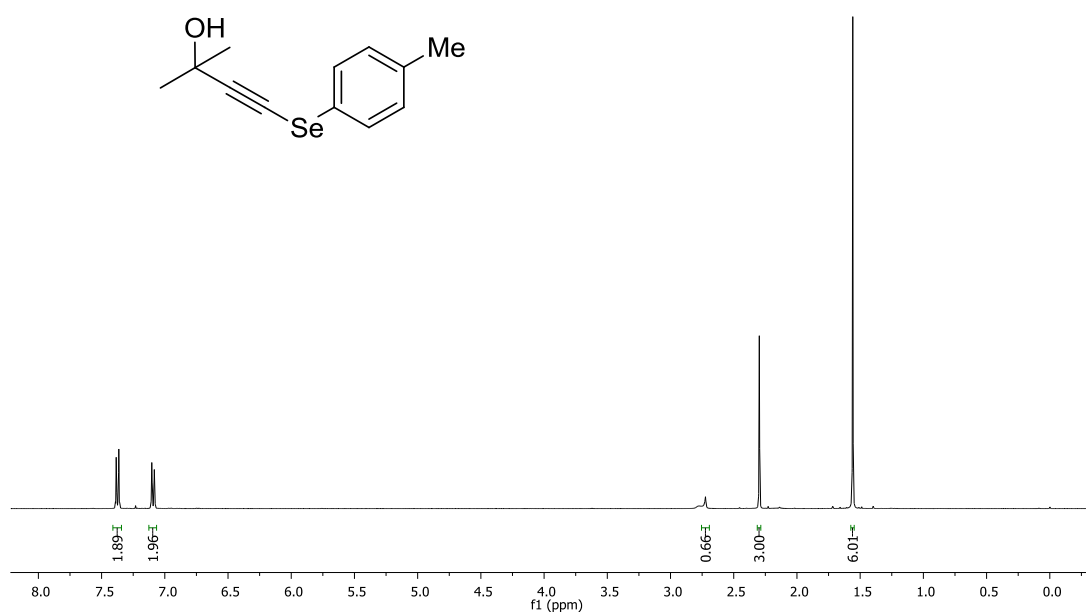
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **416**.



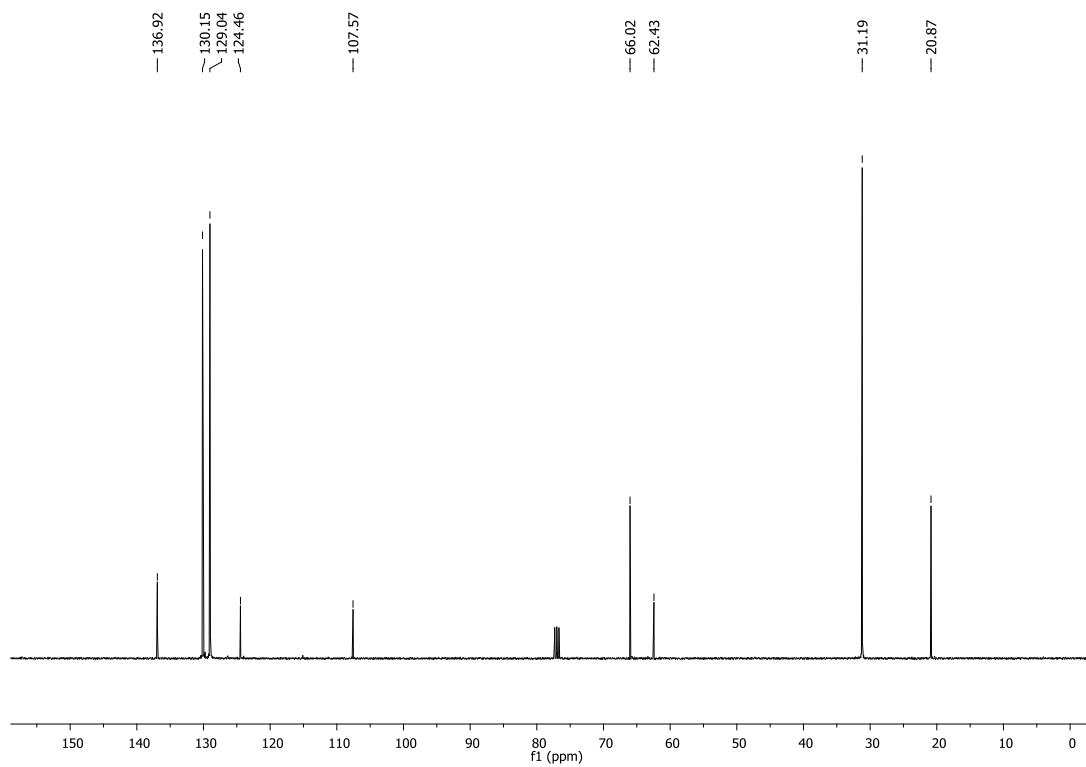
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **417**.



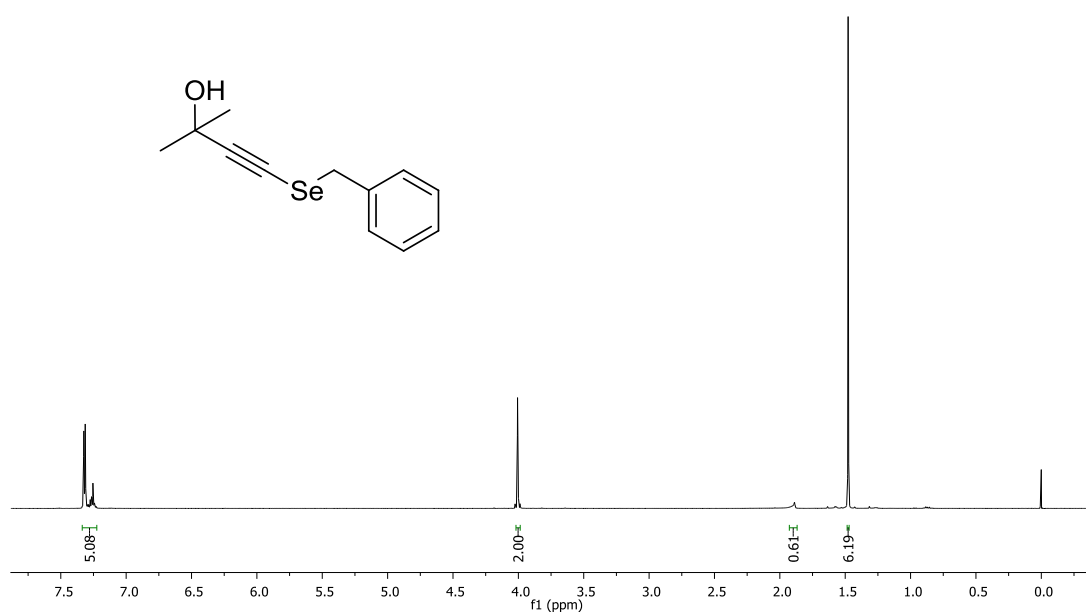
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **417**.



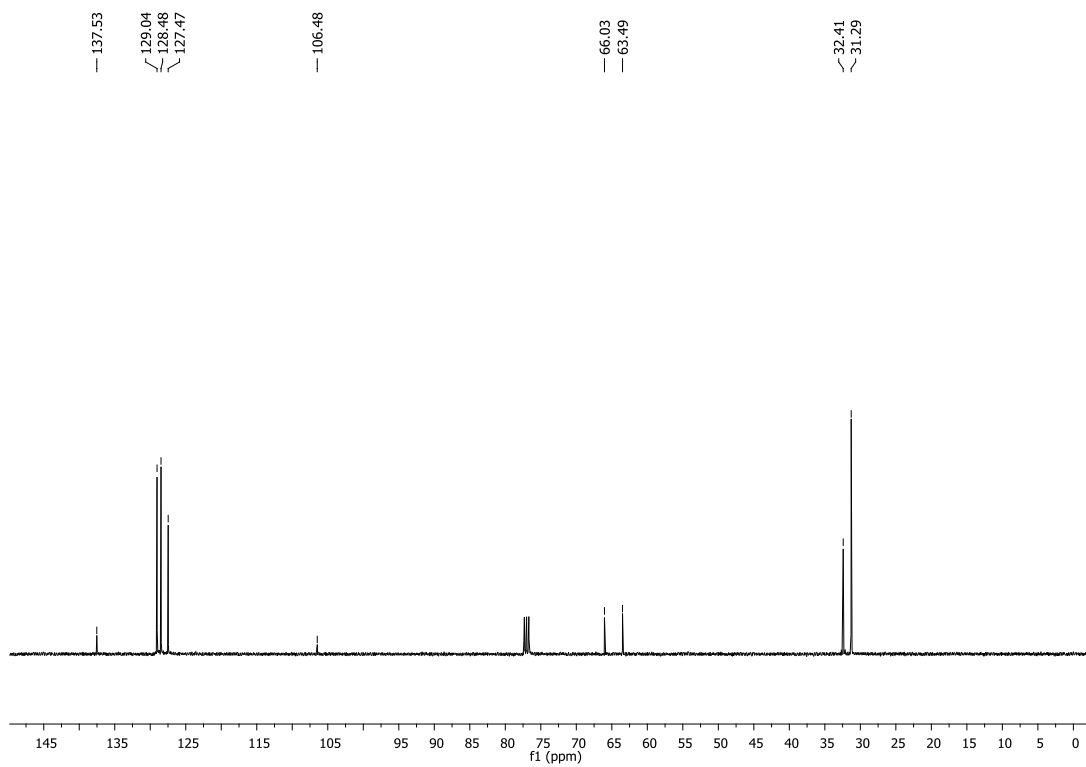
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **418**.



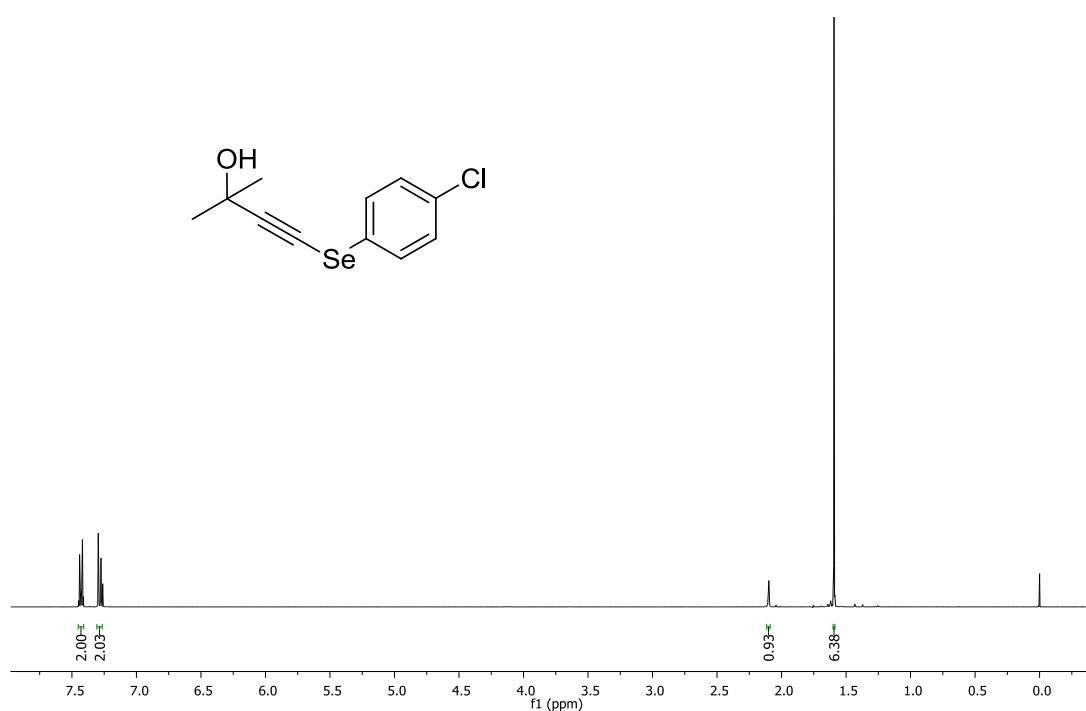
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **418**.



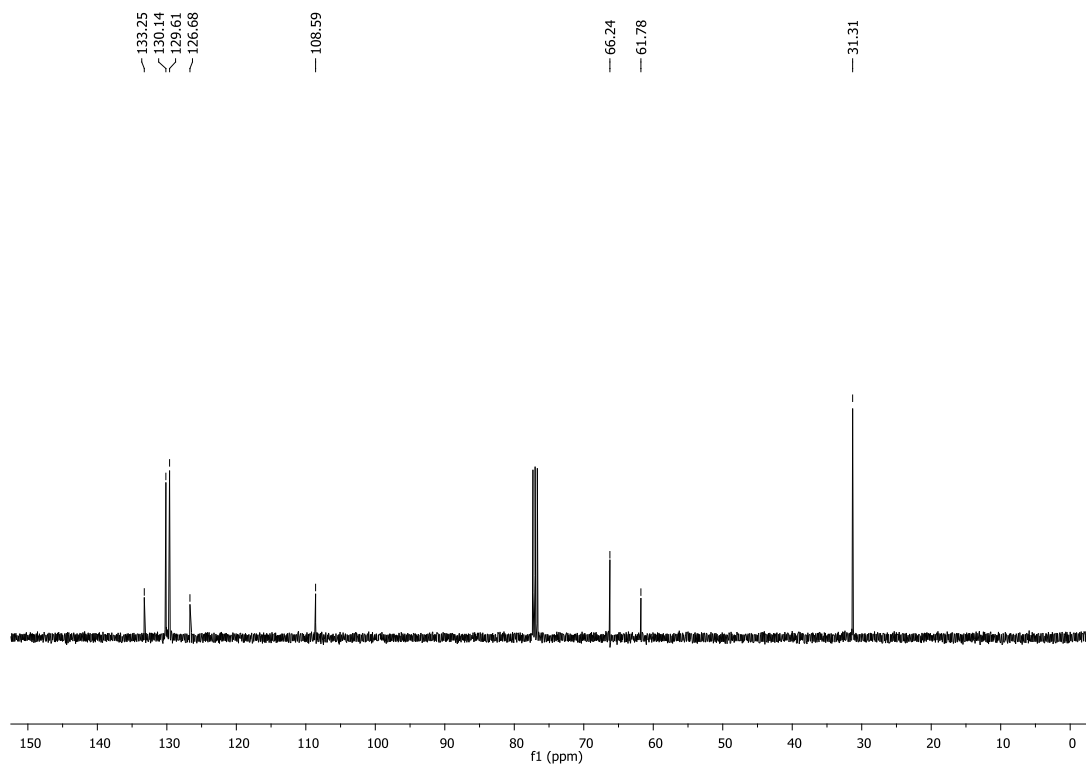
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **419**.



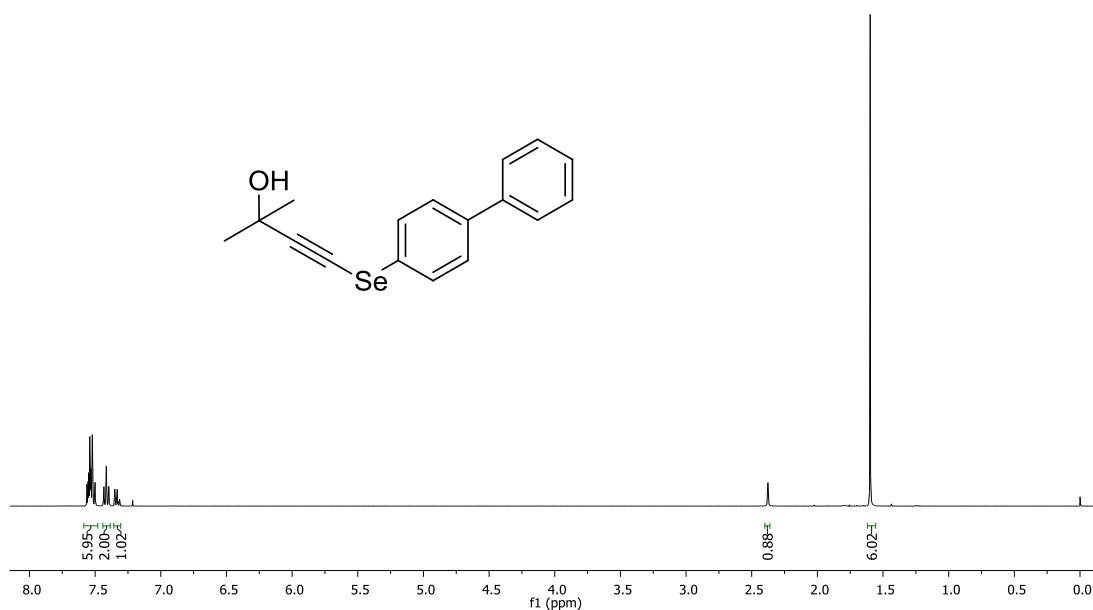
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **419**.



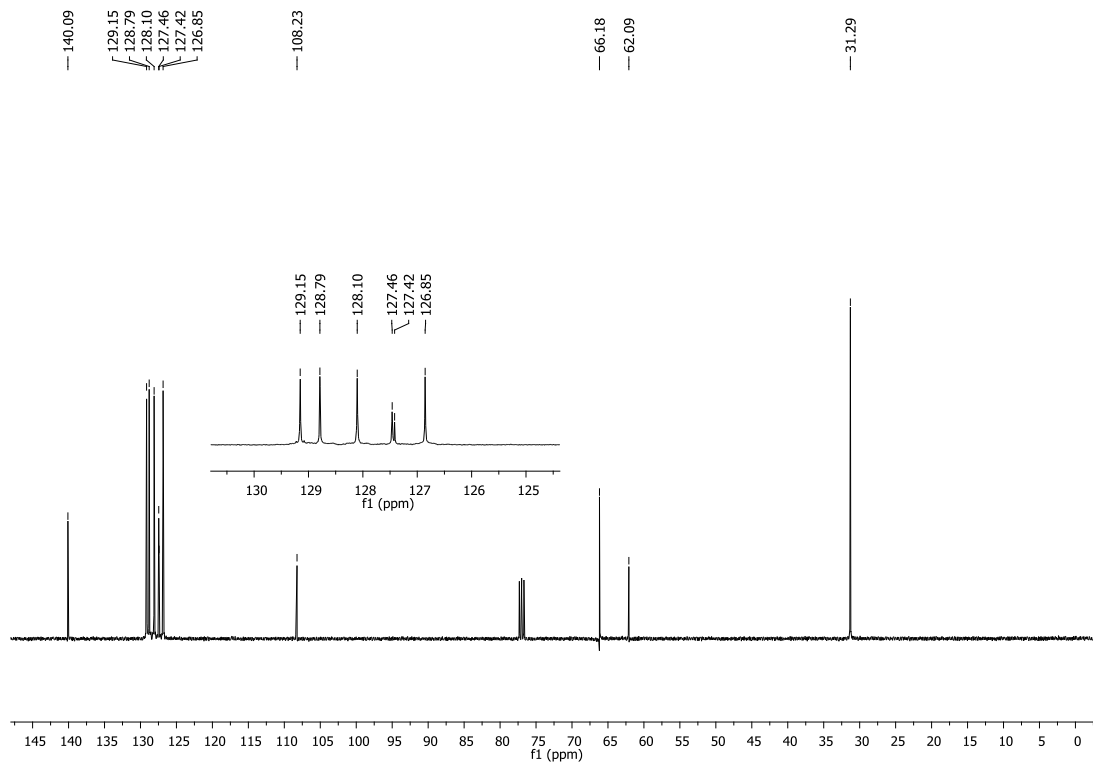
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **420**.



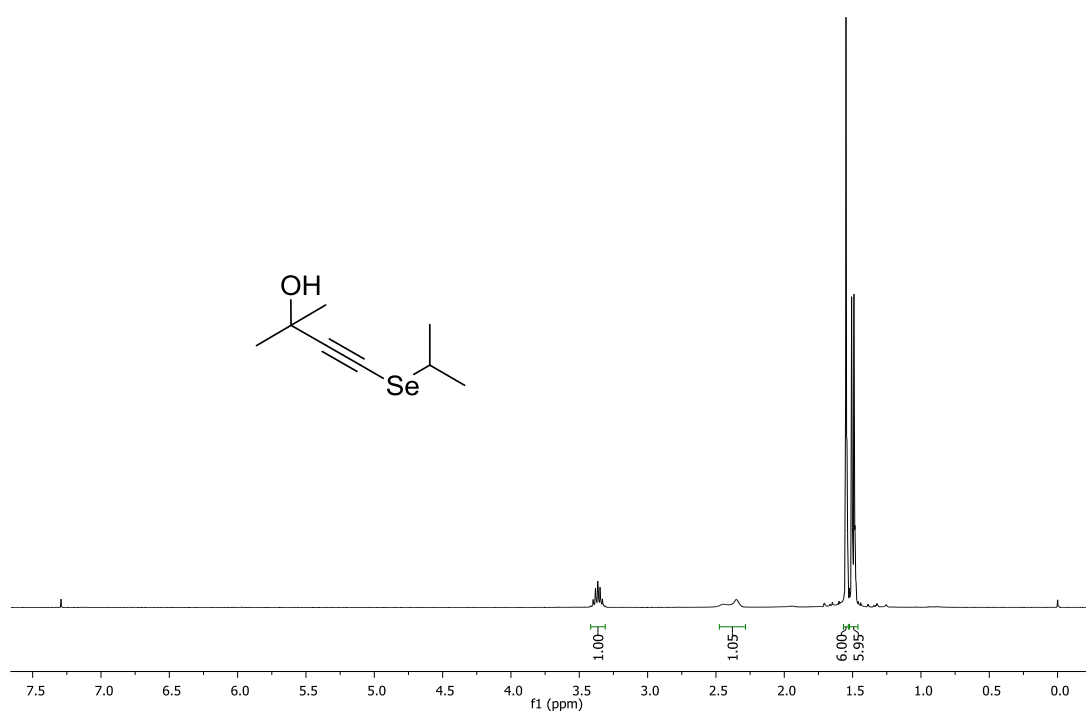
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **420**.



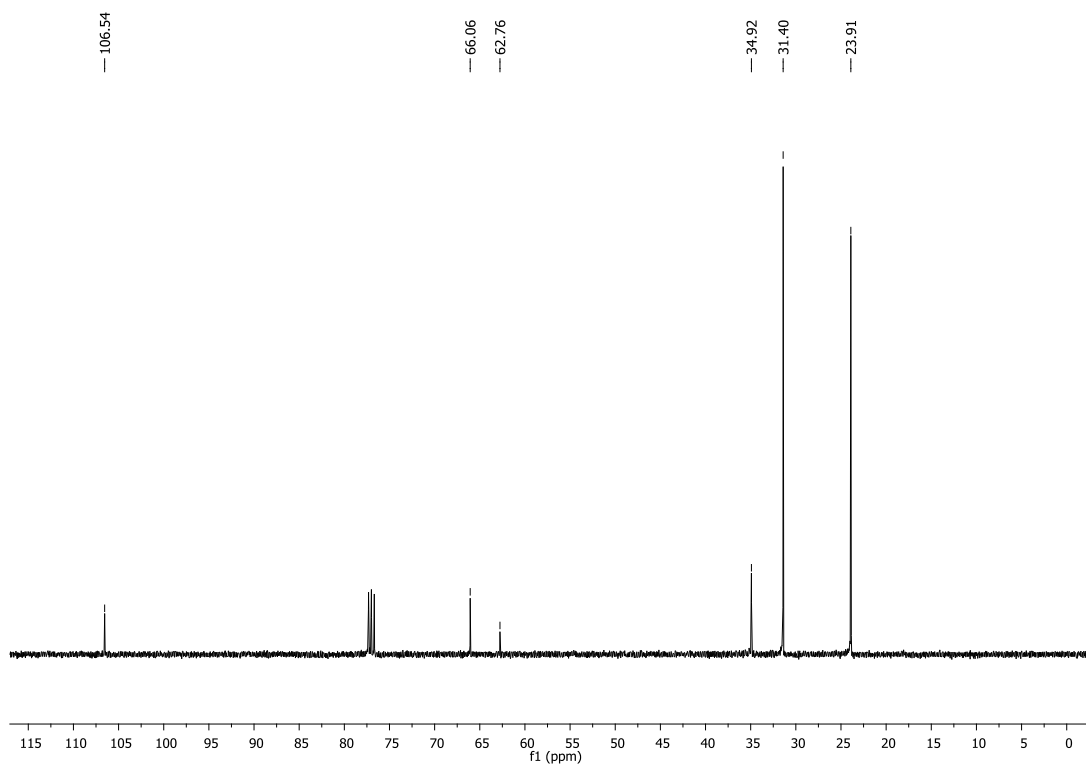
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **421**.



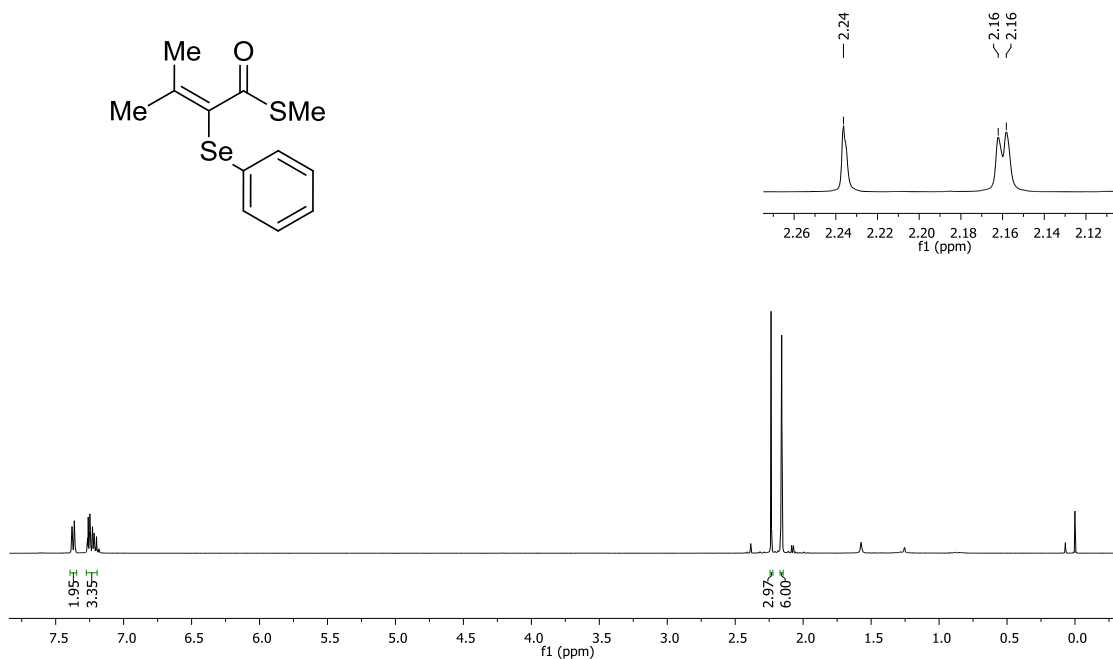
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **421**.



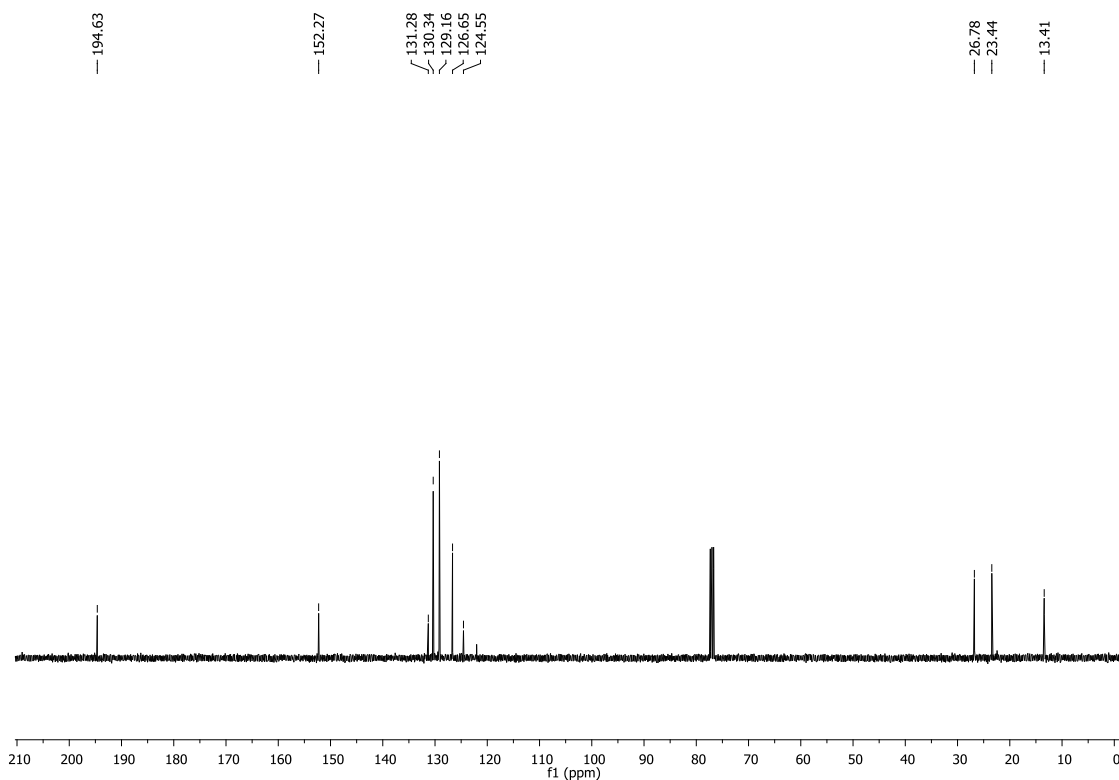
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **423**.



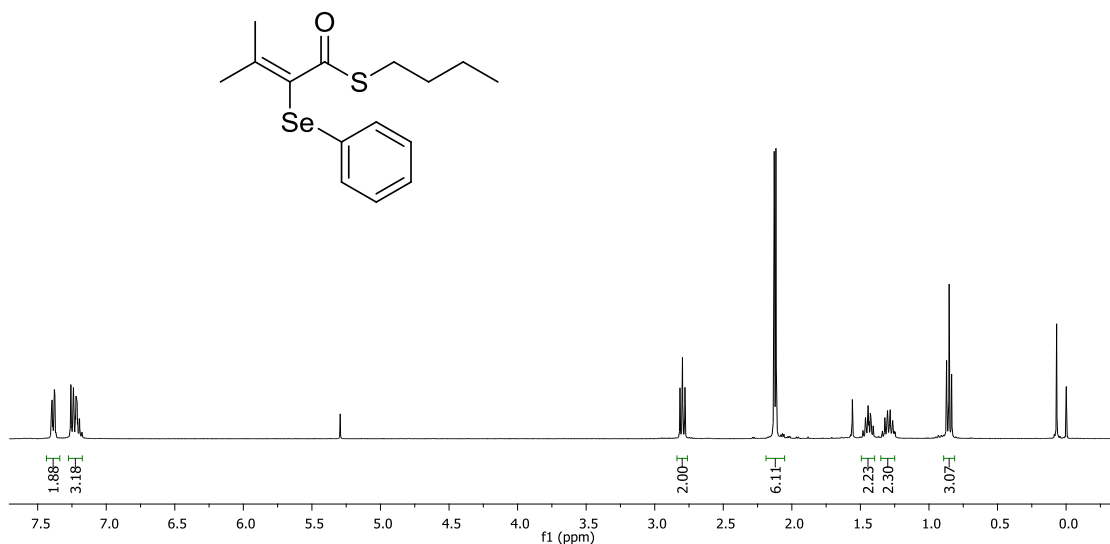
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **423**.



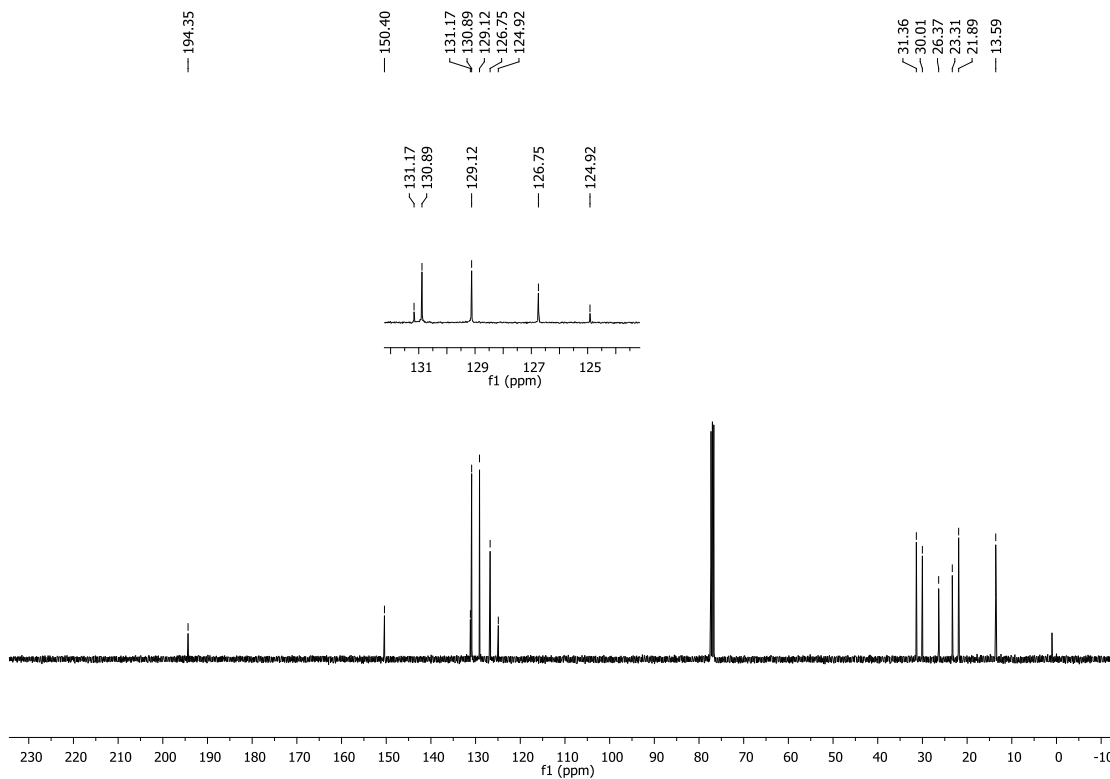
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **424**.



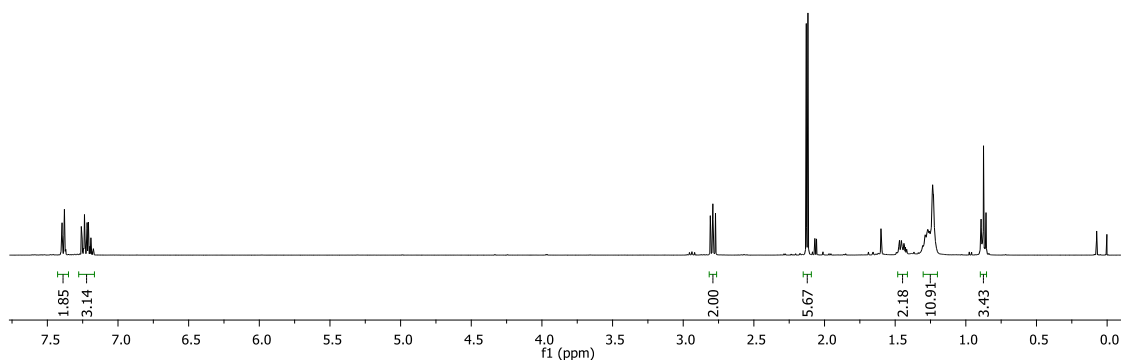
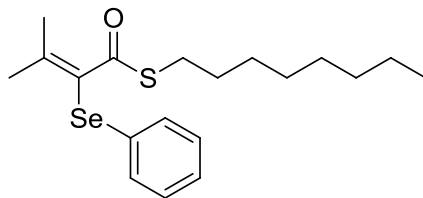
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **424**.



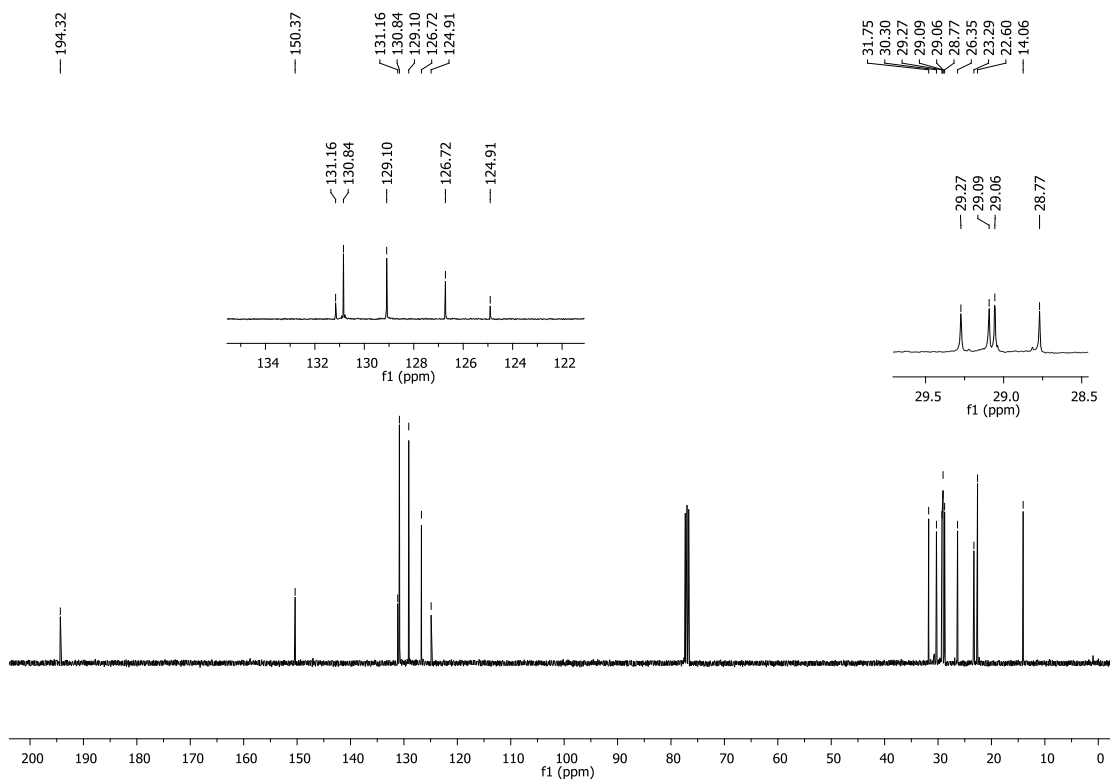
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **428**.



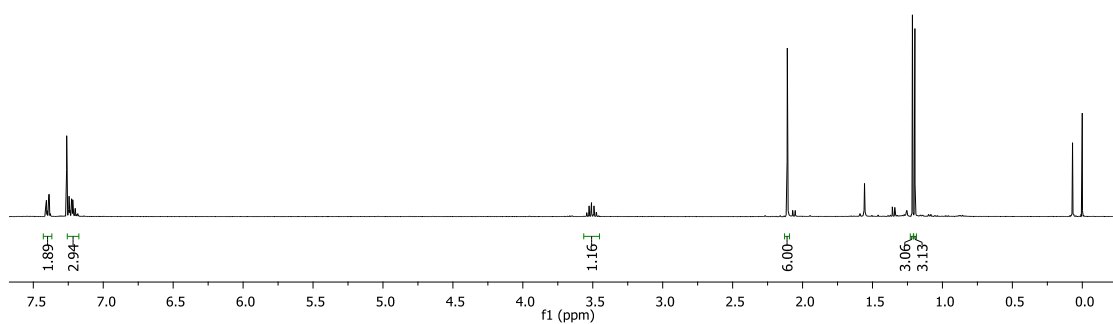
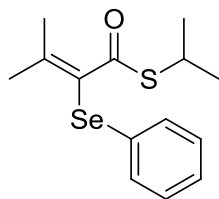
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **428**.



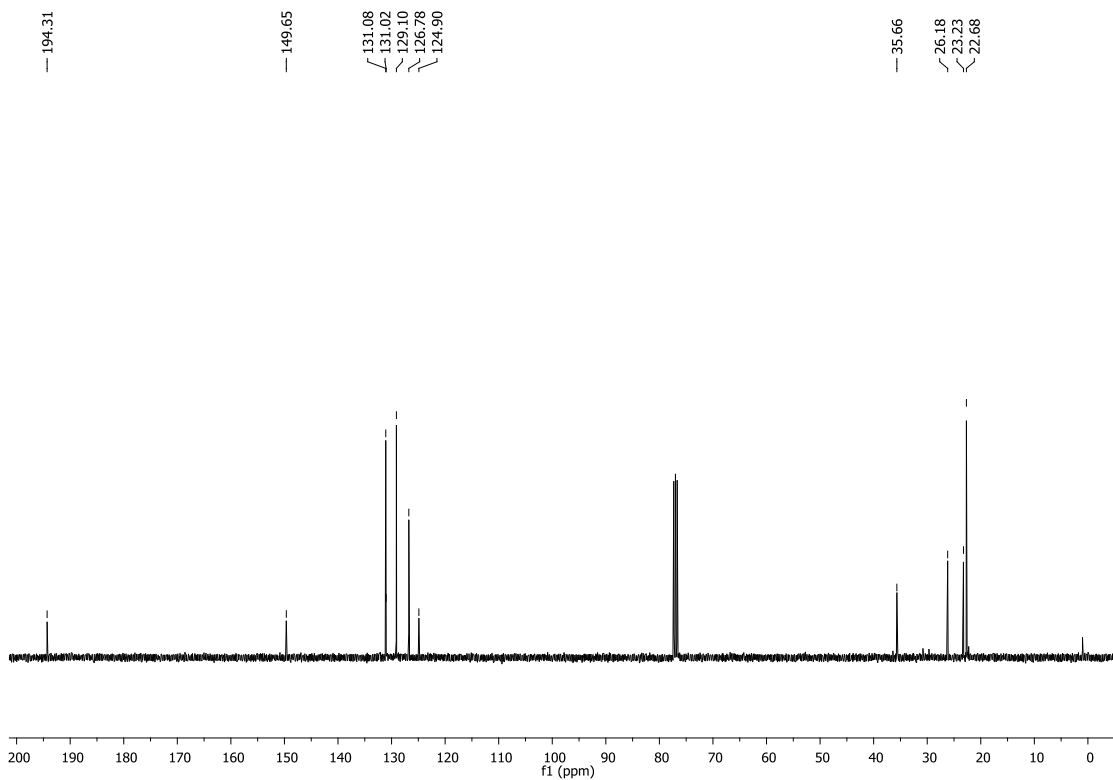
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **430**.



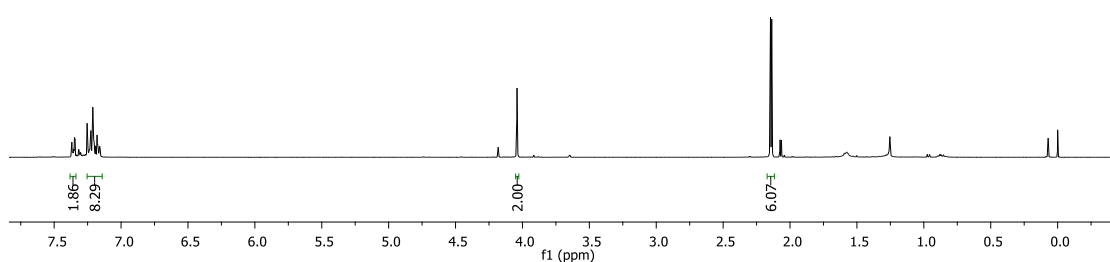
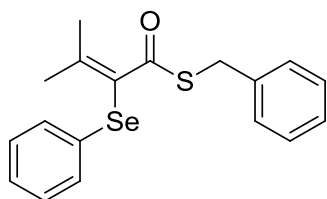
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **430**.



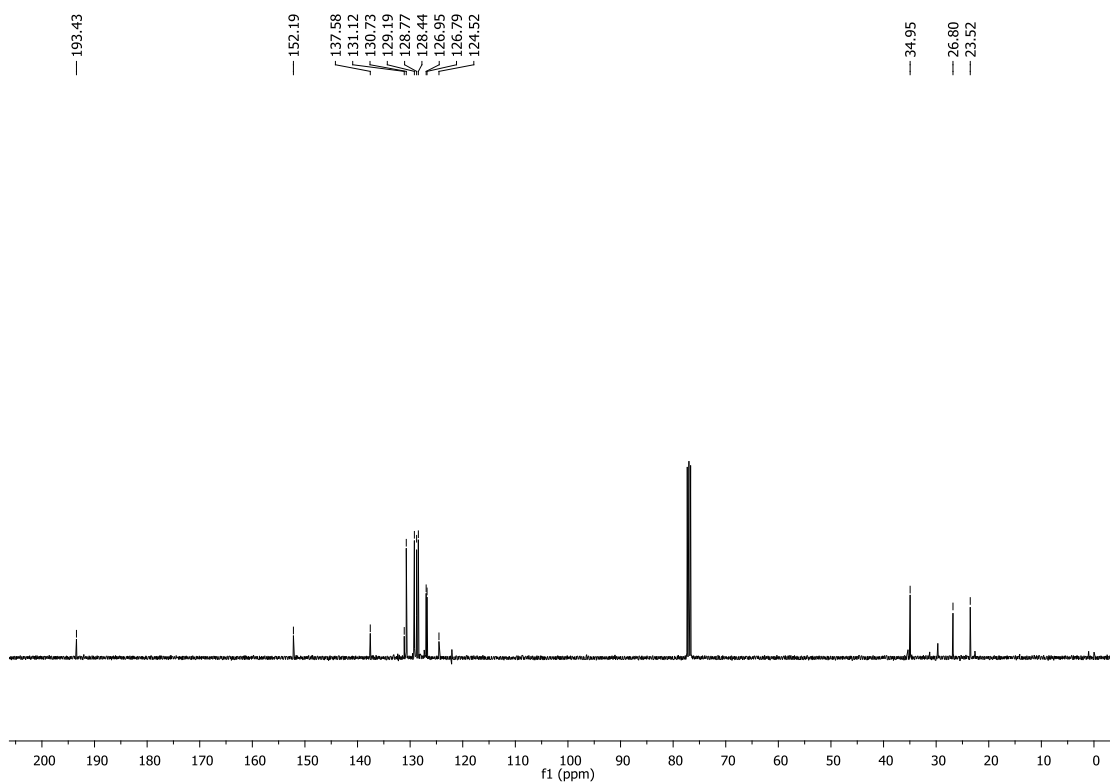
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **431**.



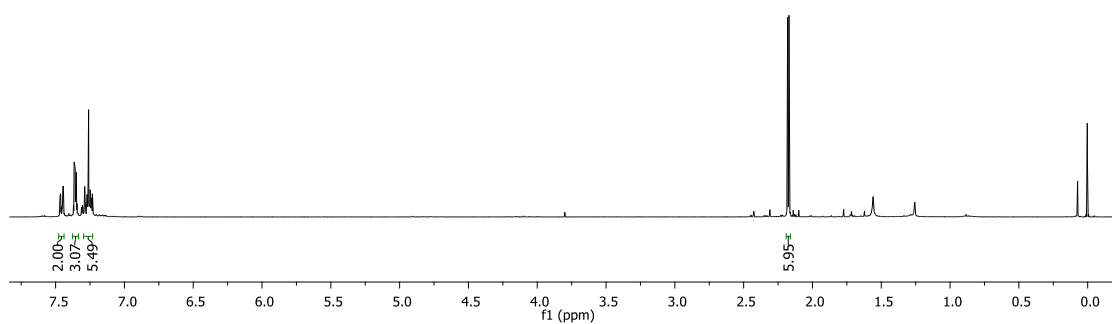
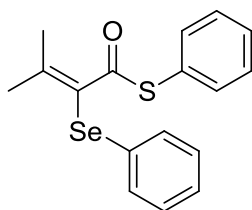
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **431**.



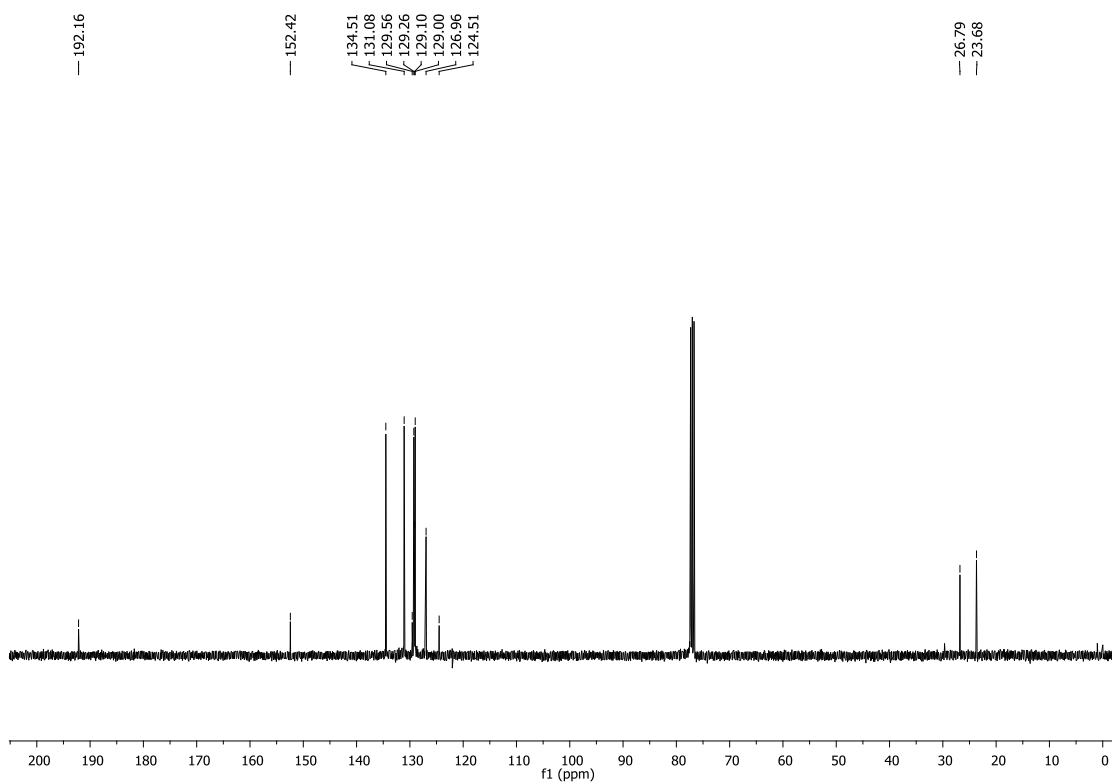
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **432**.



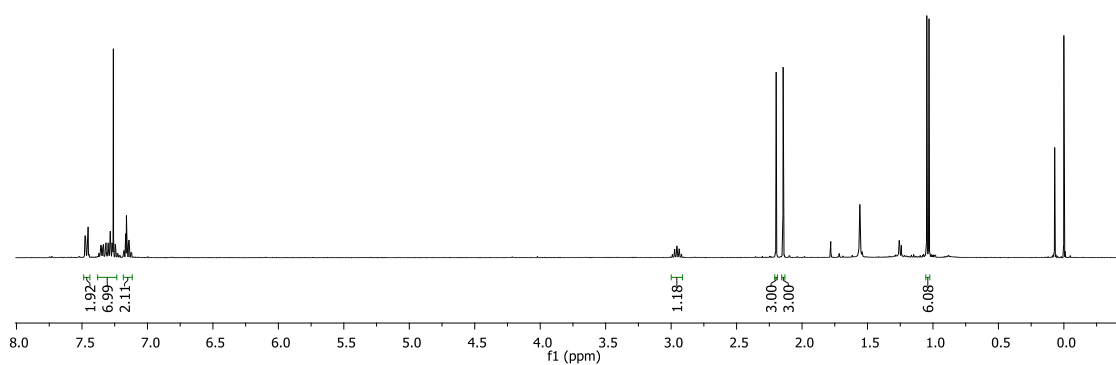
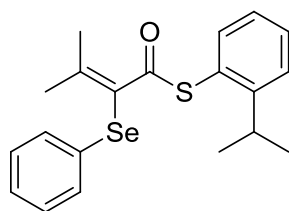
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **432**.



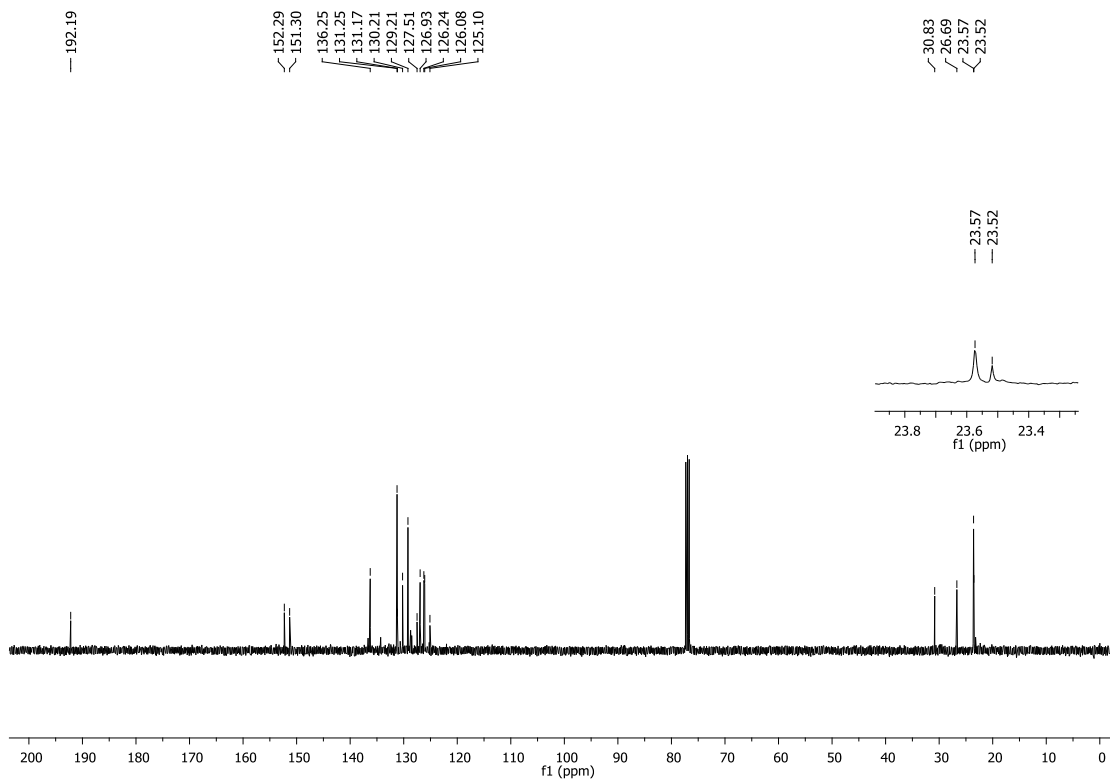
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **433**.



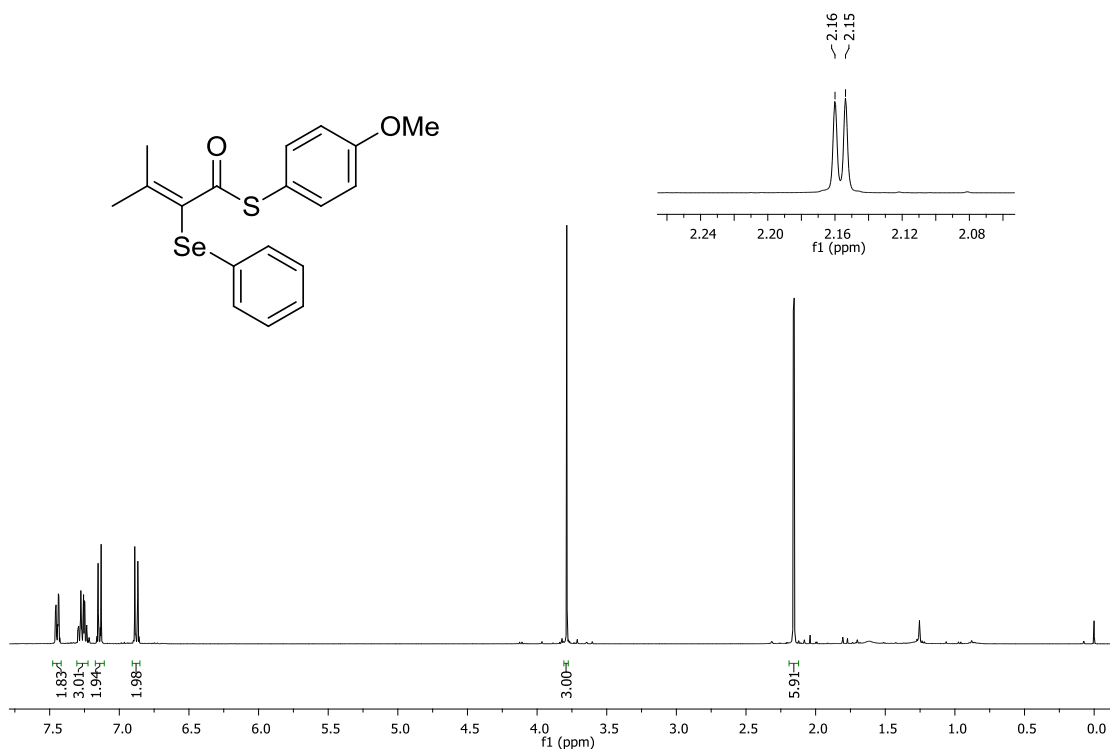
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **433**.



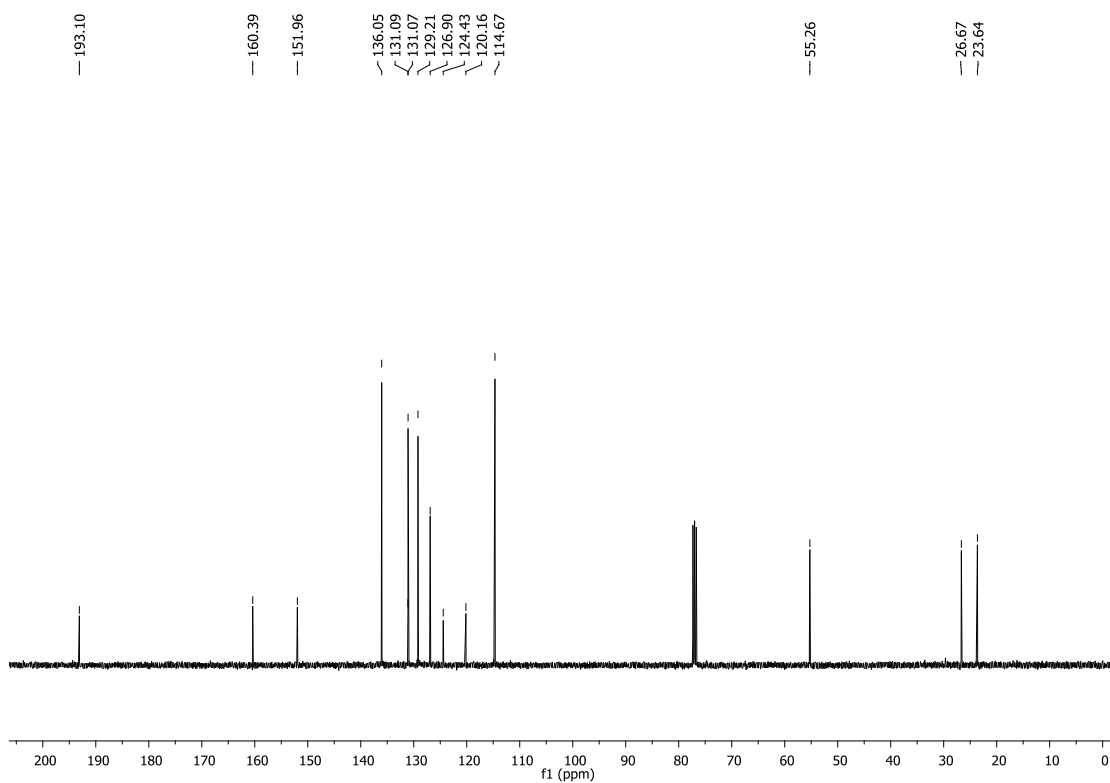
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **434**.



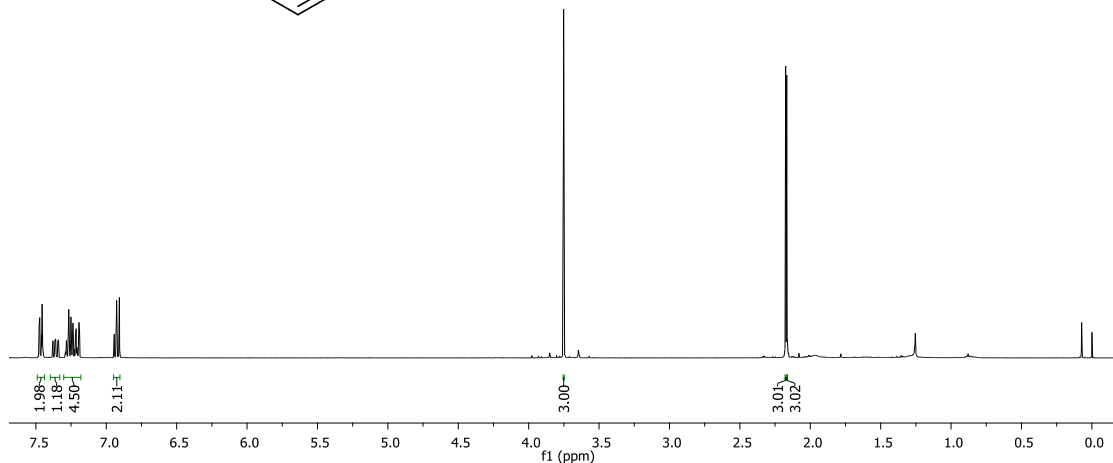
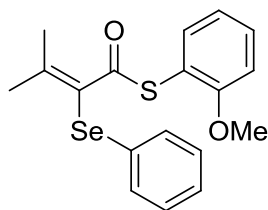
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **434**.



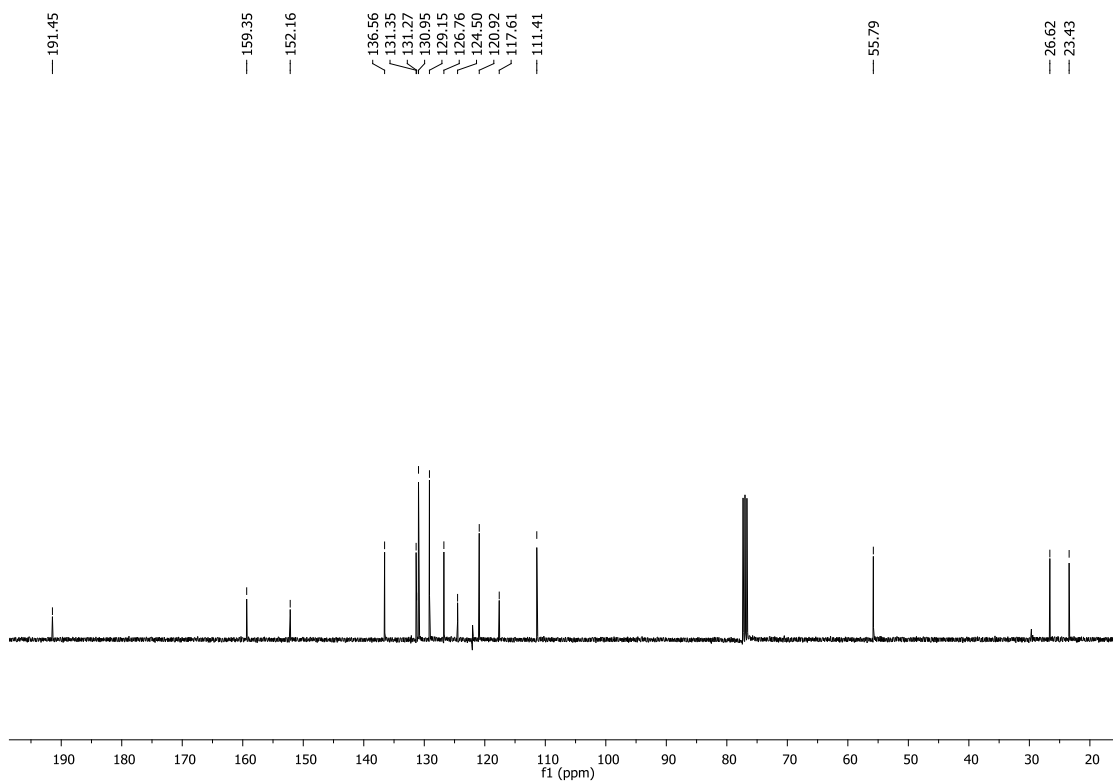
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **435**.



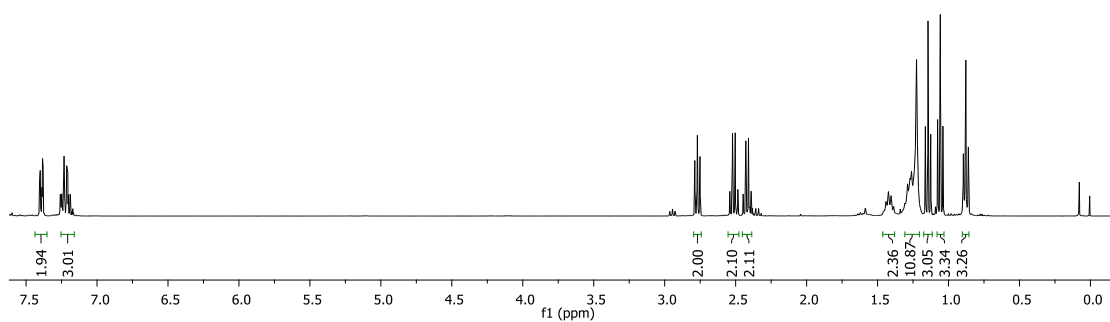
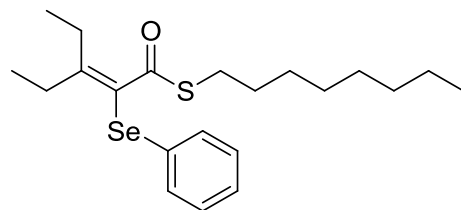
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **435**.



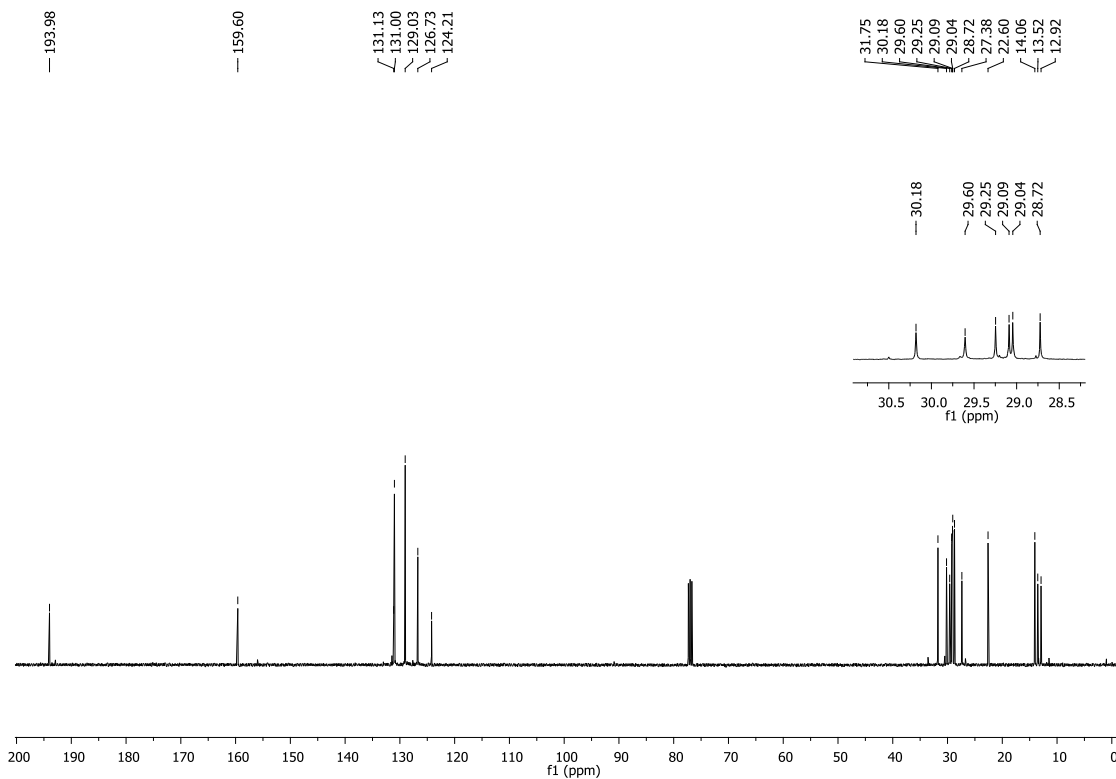
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **436**.



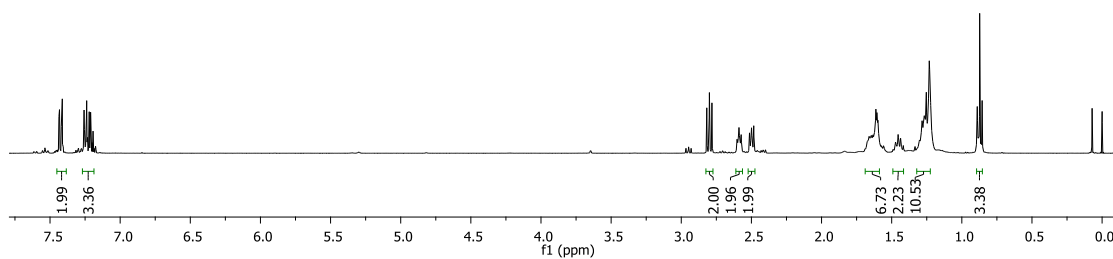
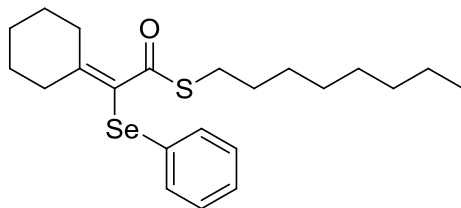
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **436**.



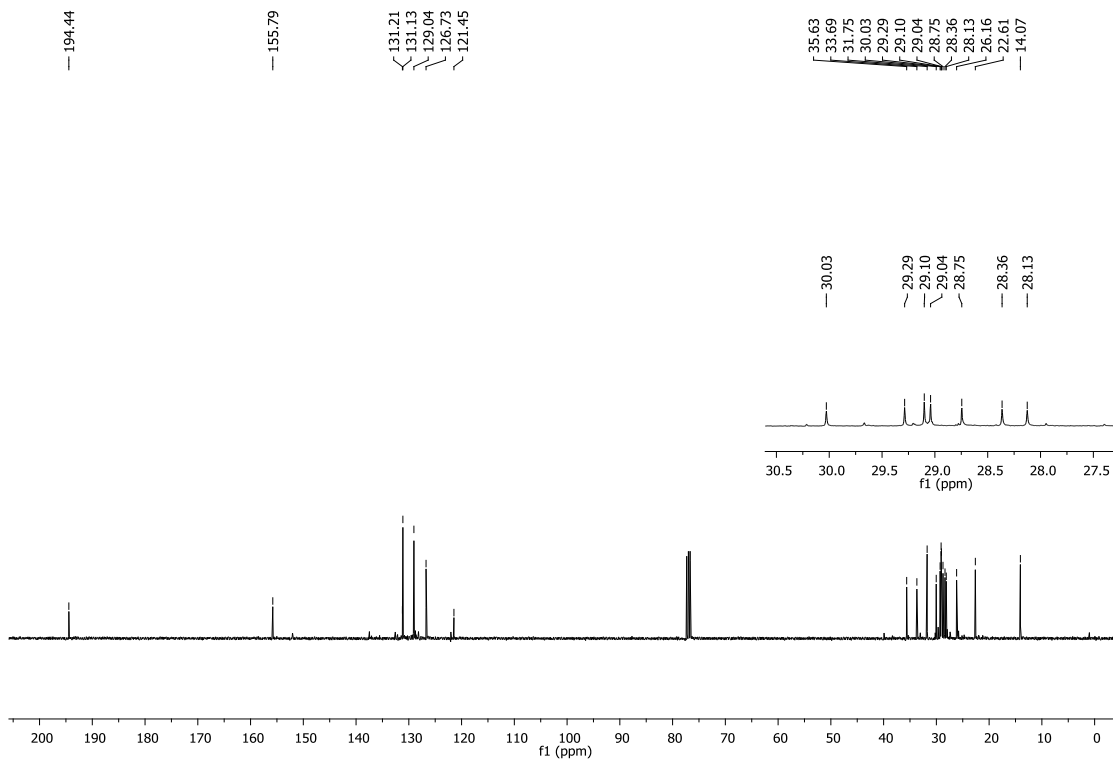
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **450**.



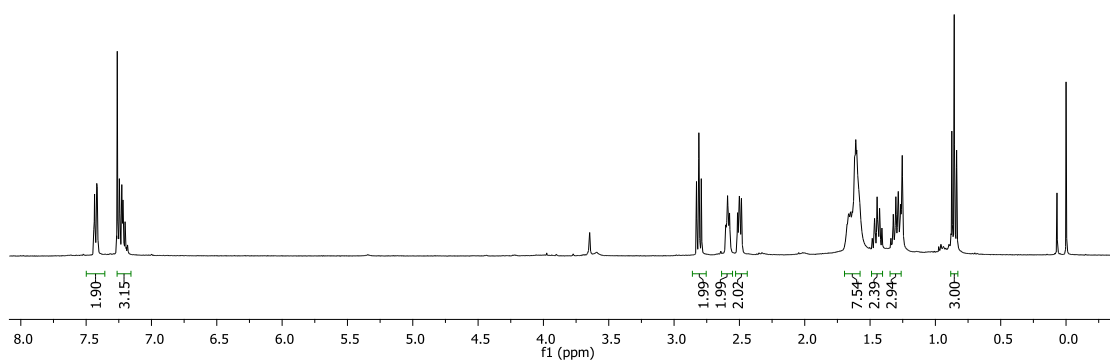
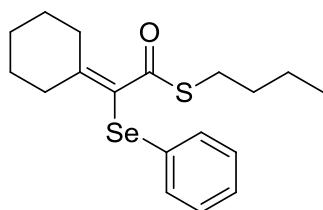
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **450**.



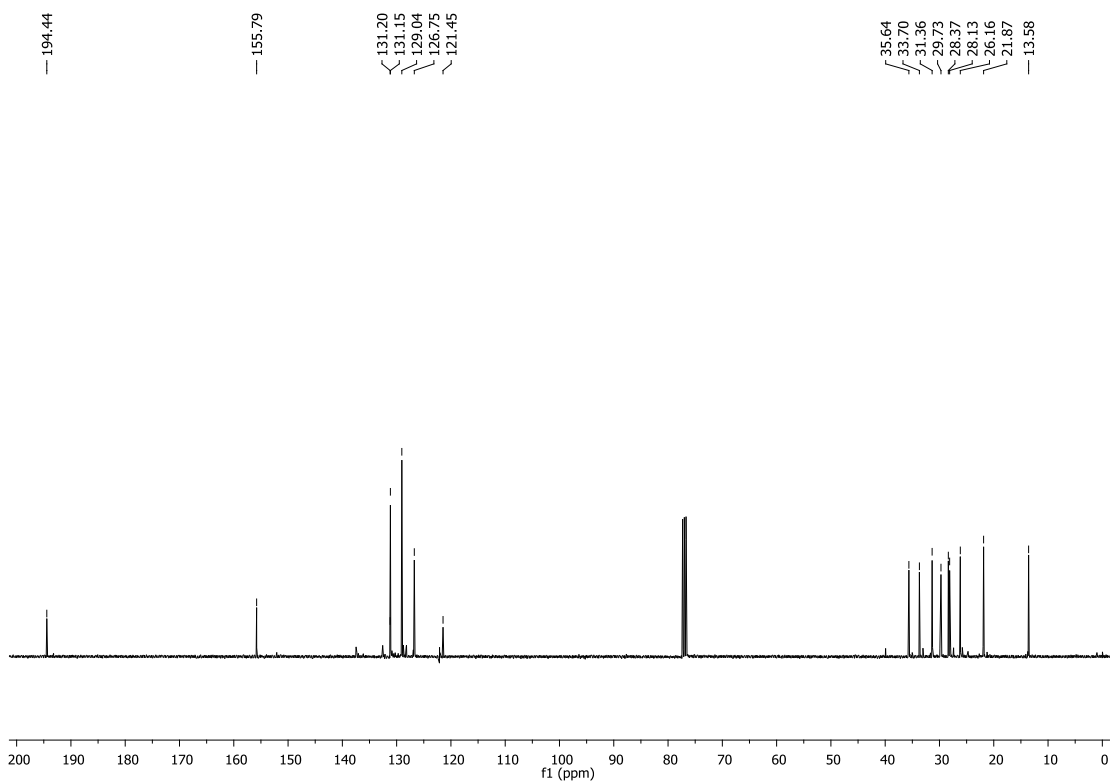
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **454**.



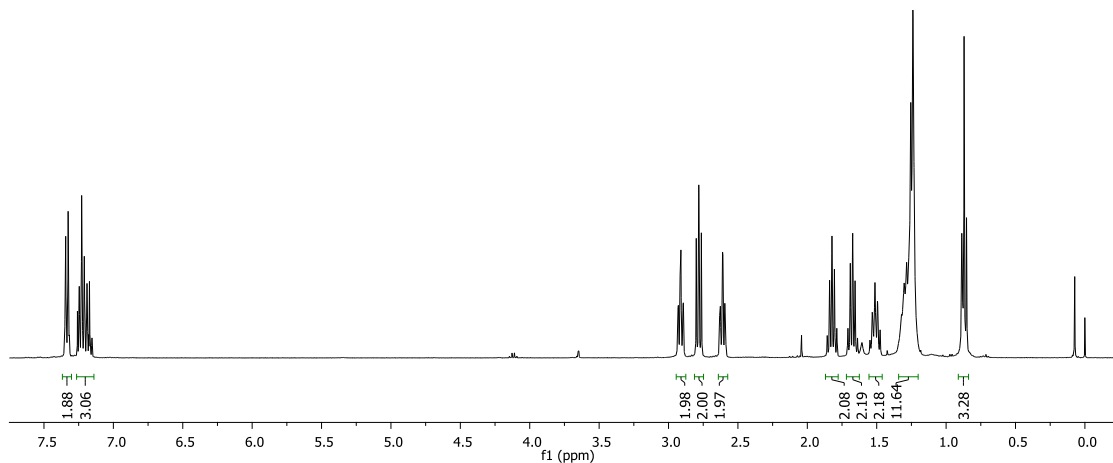
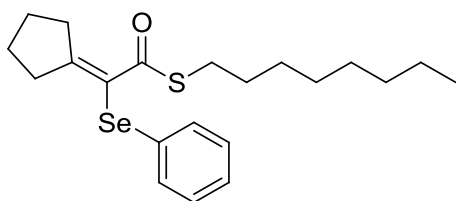
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **454**.



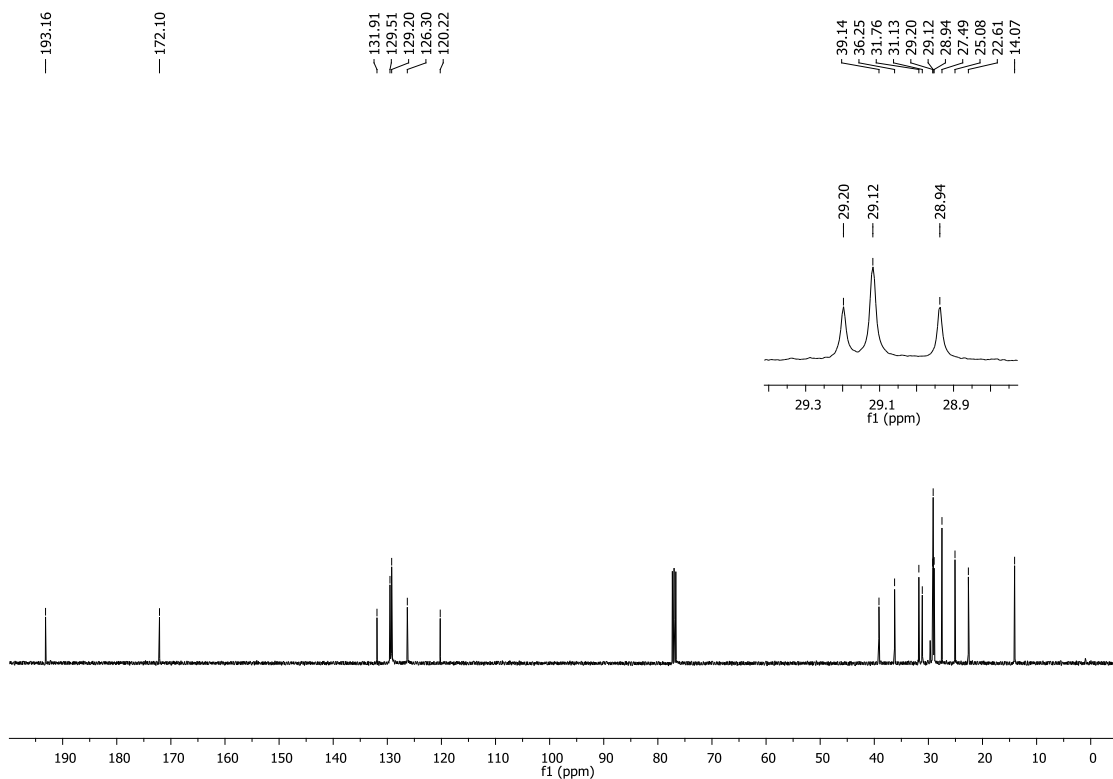
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **455**.



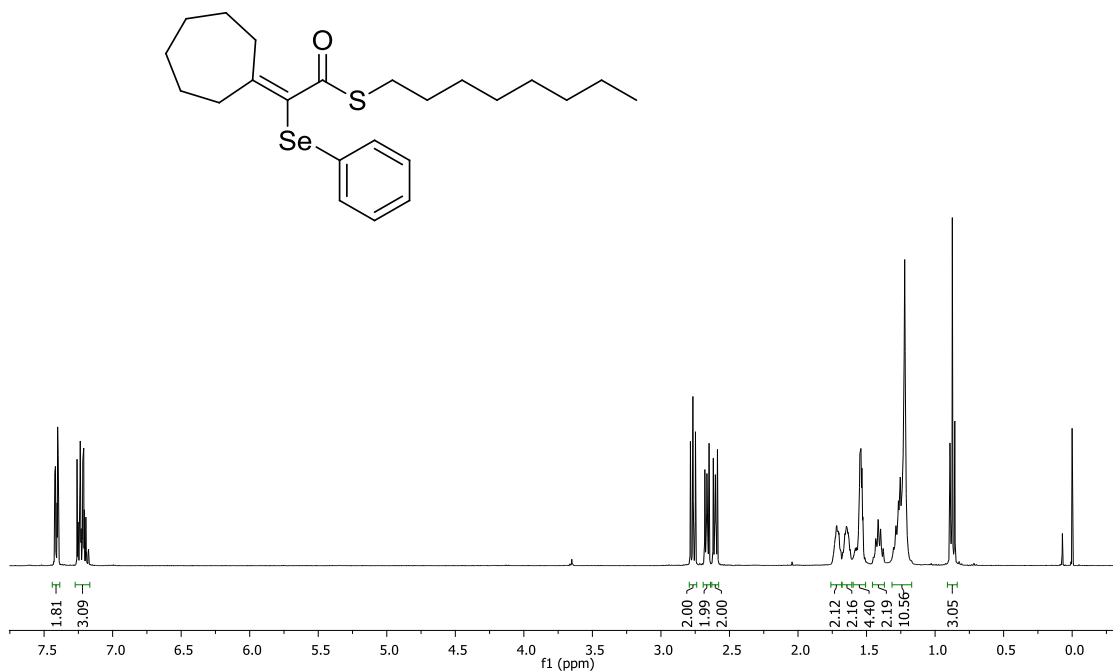
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **455**.



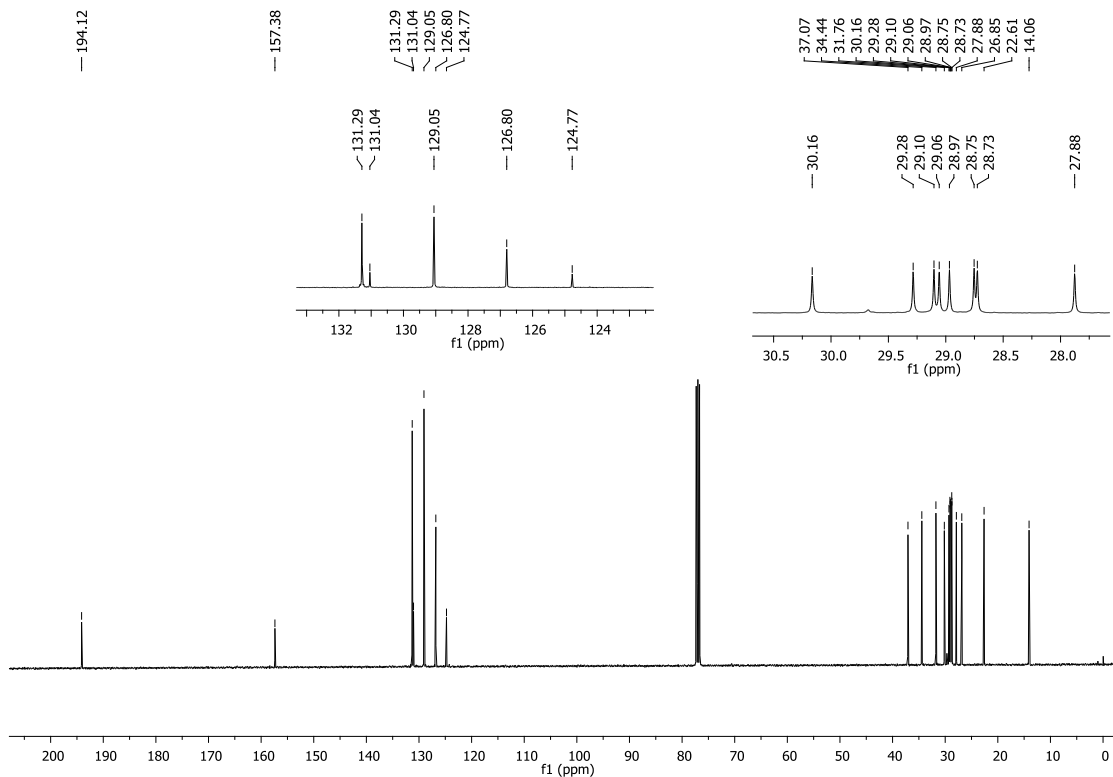
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **453**.



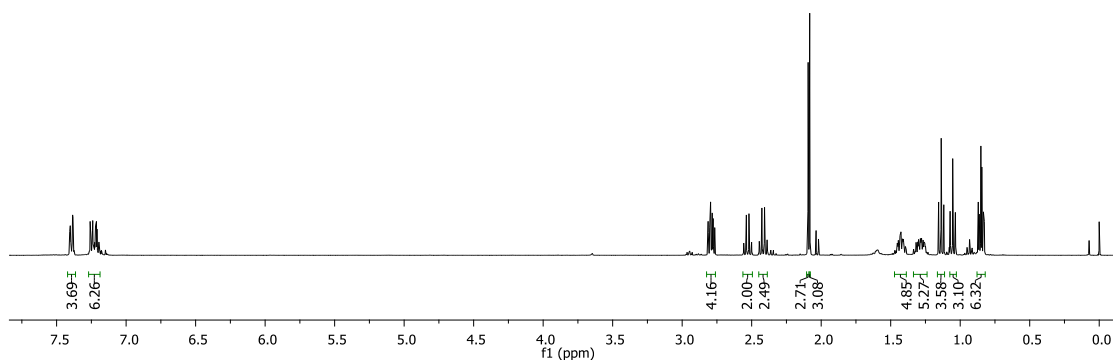
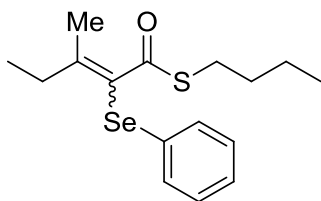
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **453**.



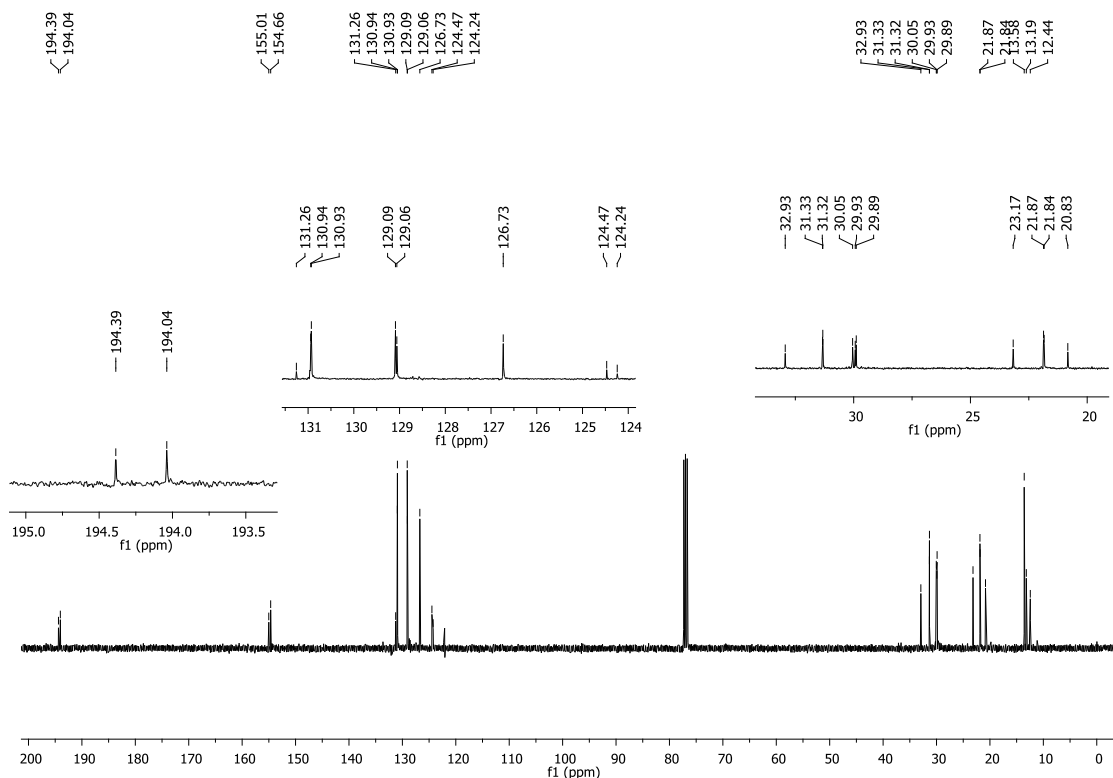
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **456**.



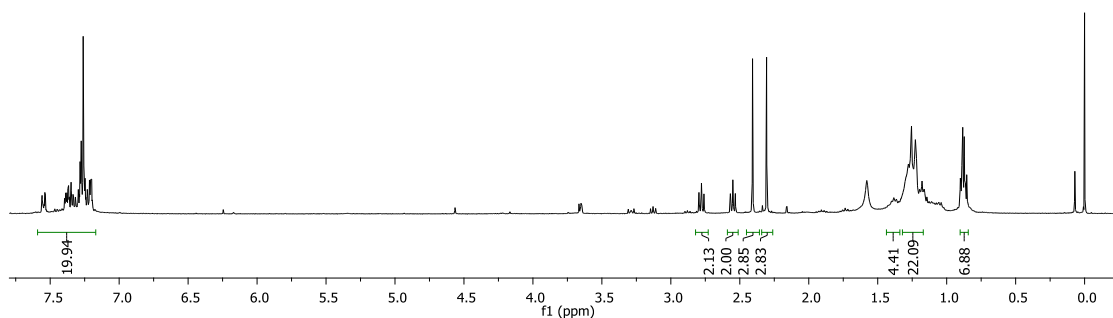
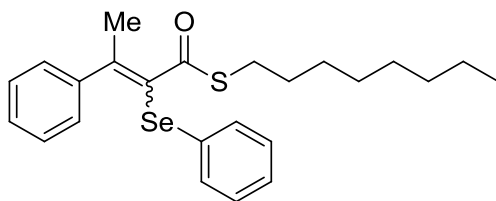
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **456**.



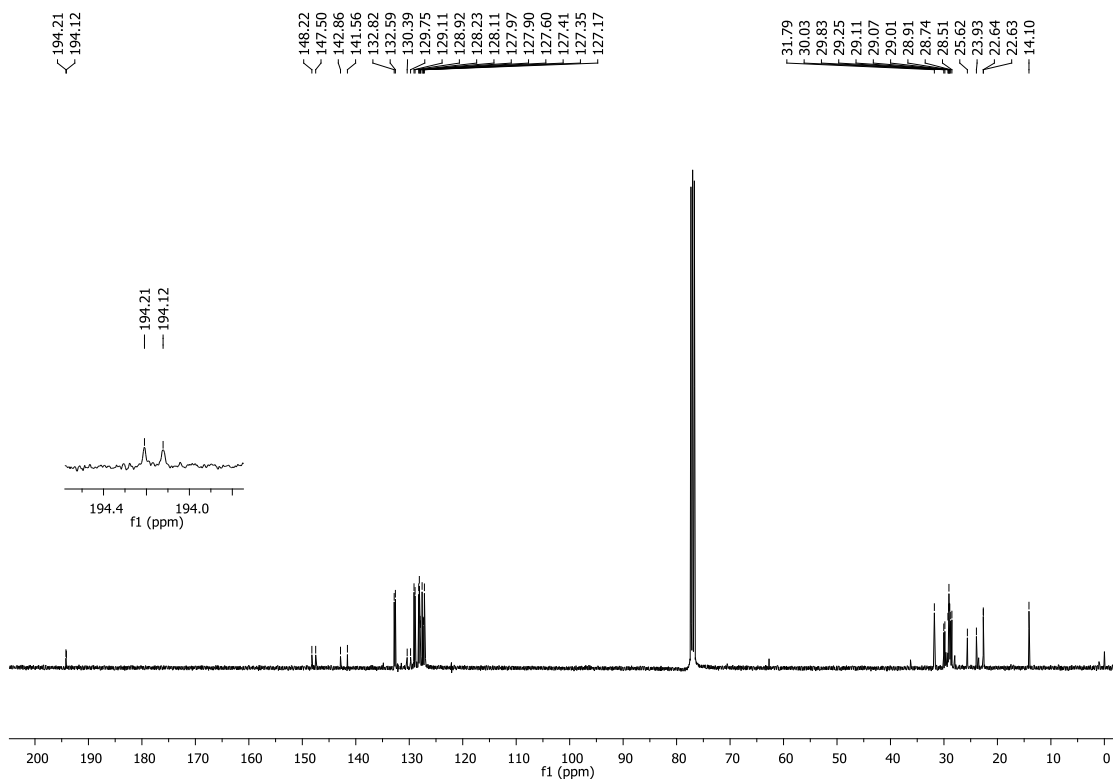
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **457**.



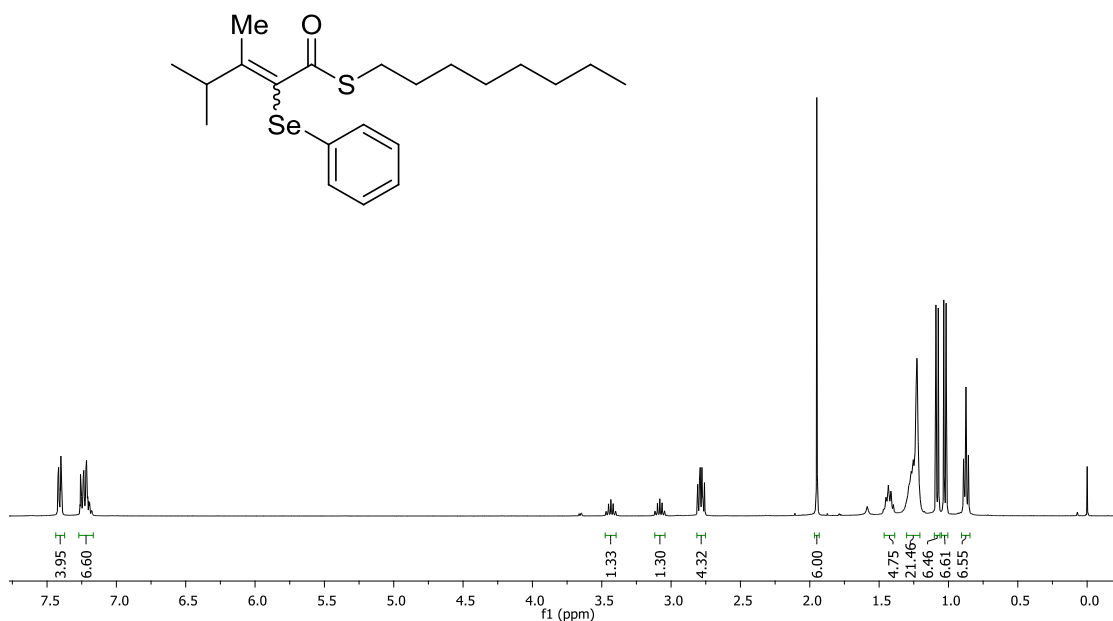
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **457**.



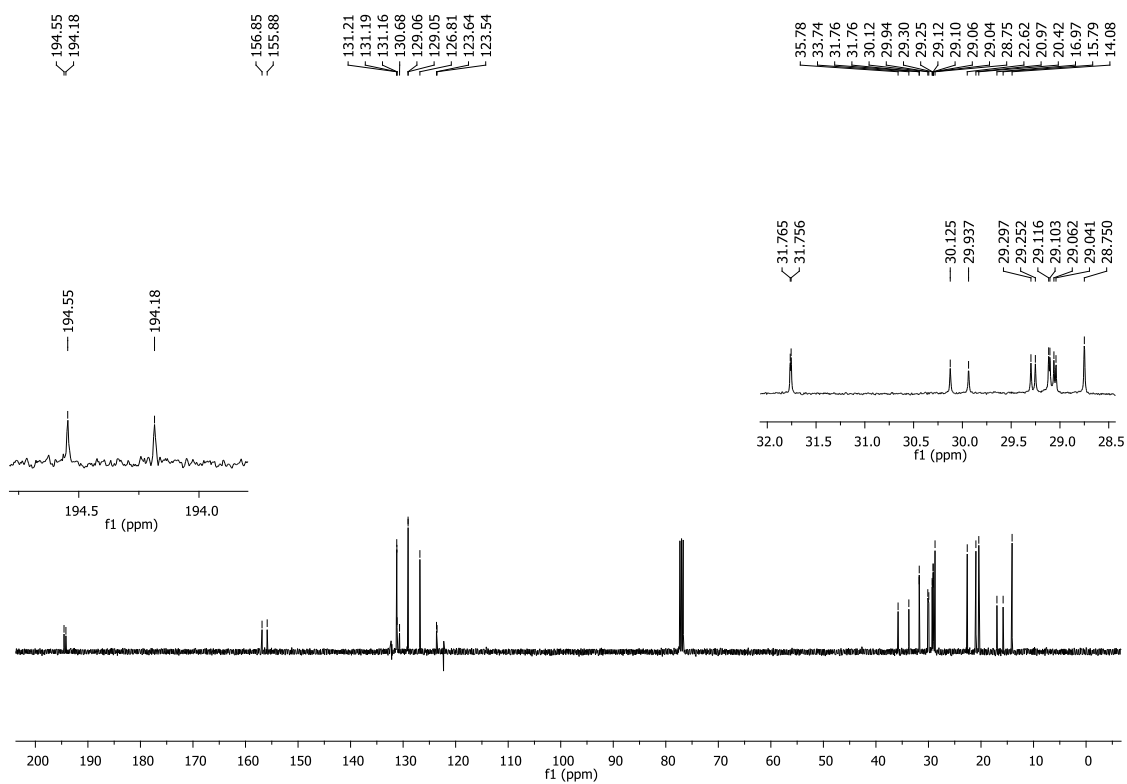
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **458**.



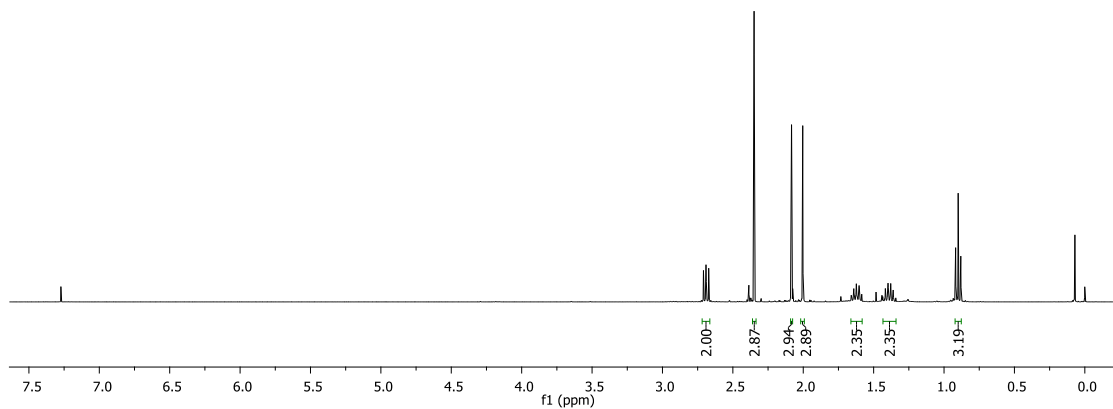
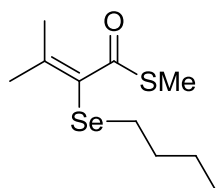
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **458**.



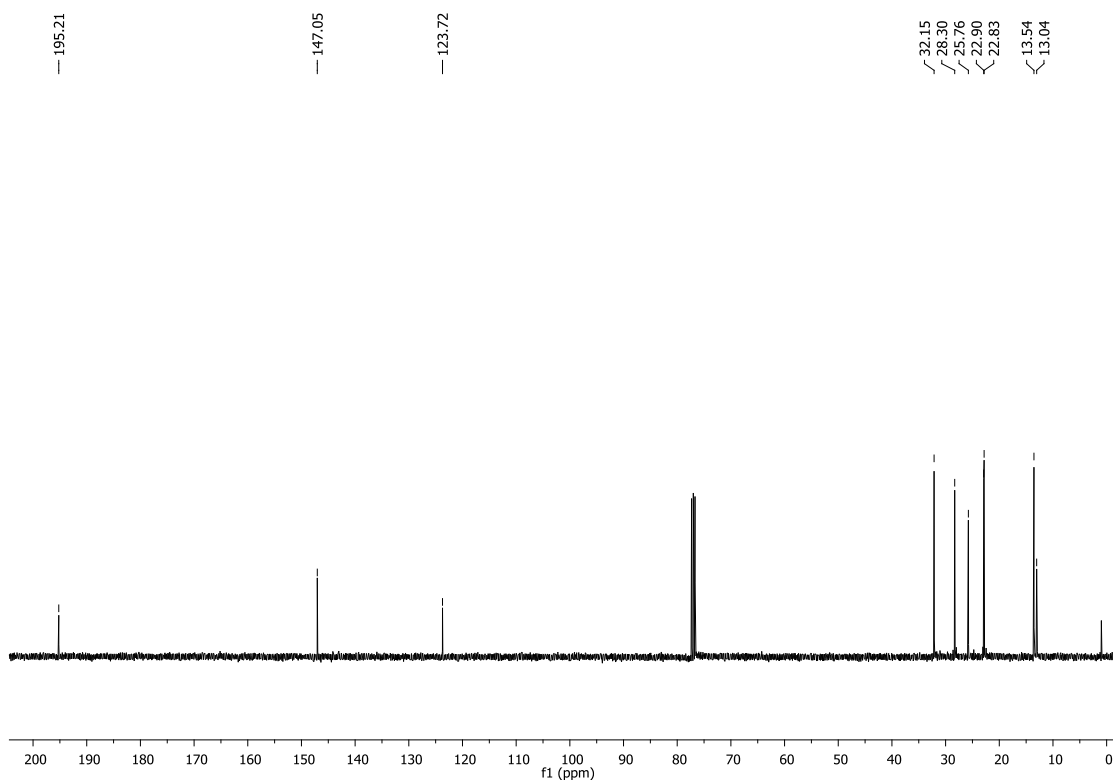
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **459**.



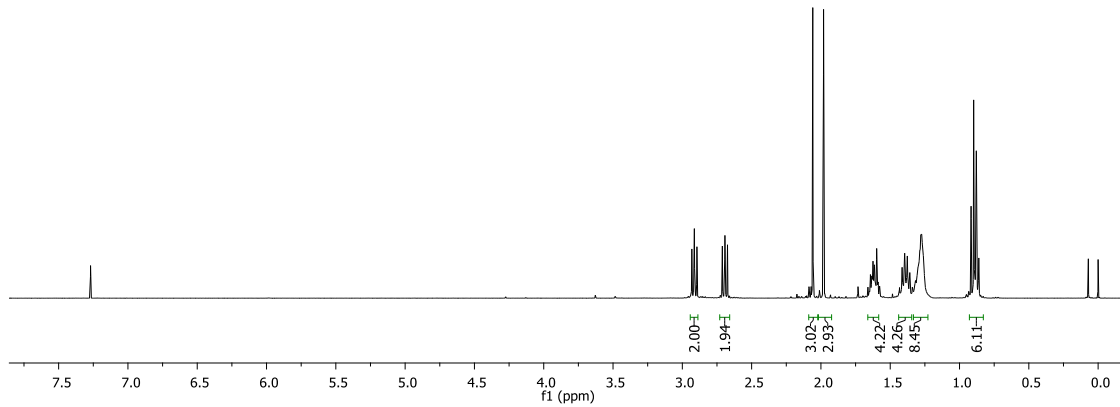
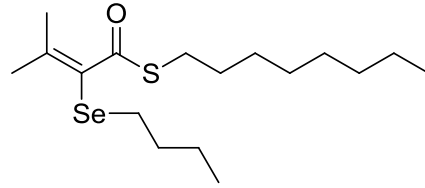
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **459**.



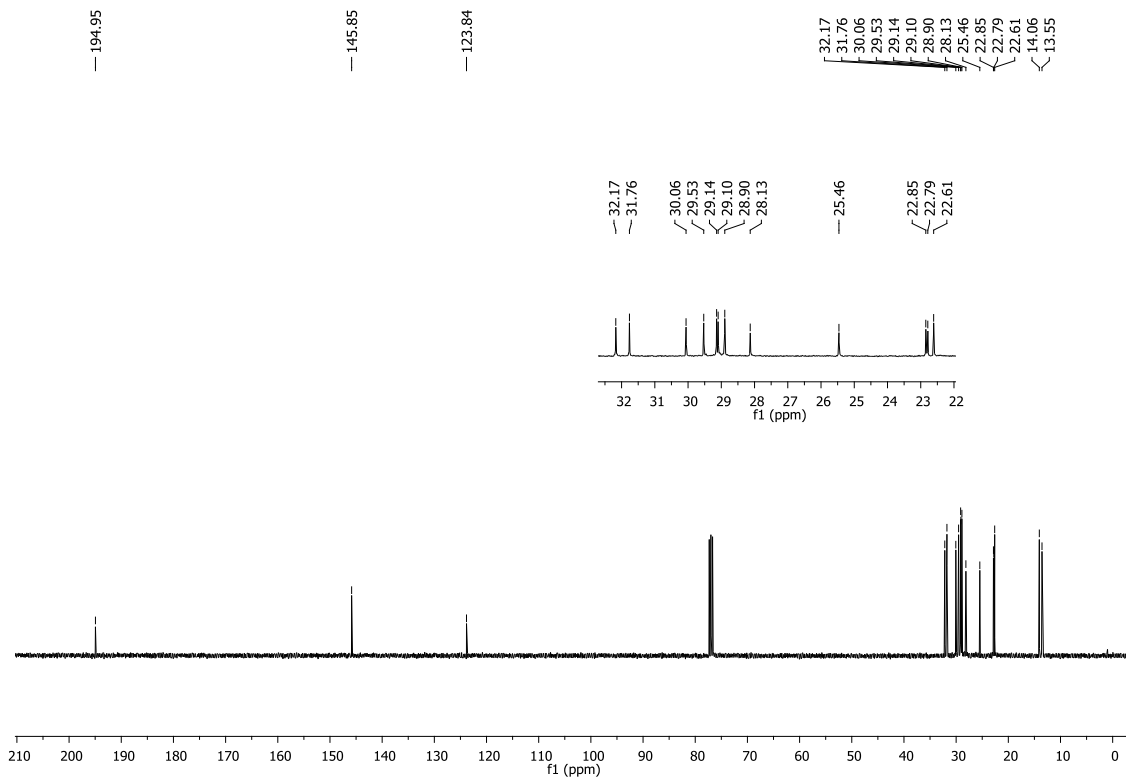
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **439**.



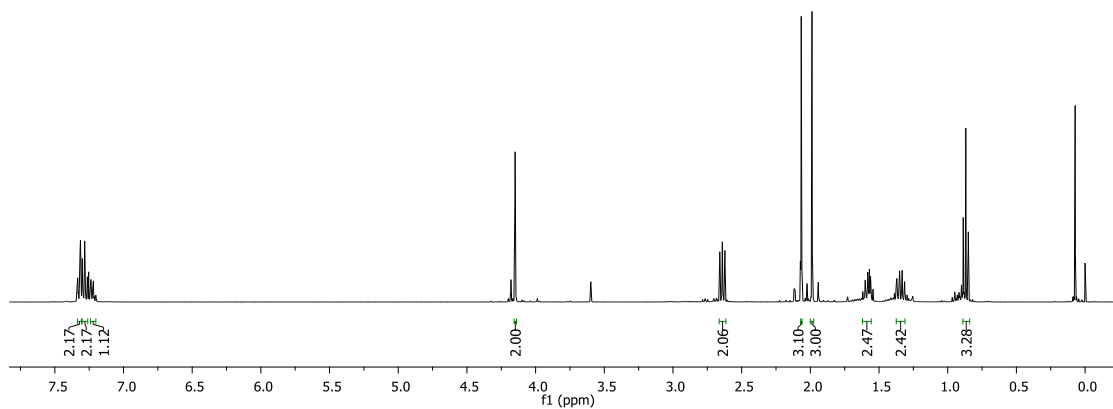
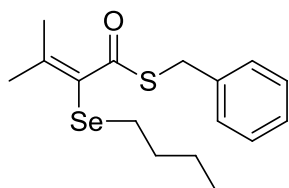
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **439**.



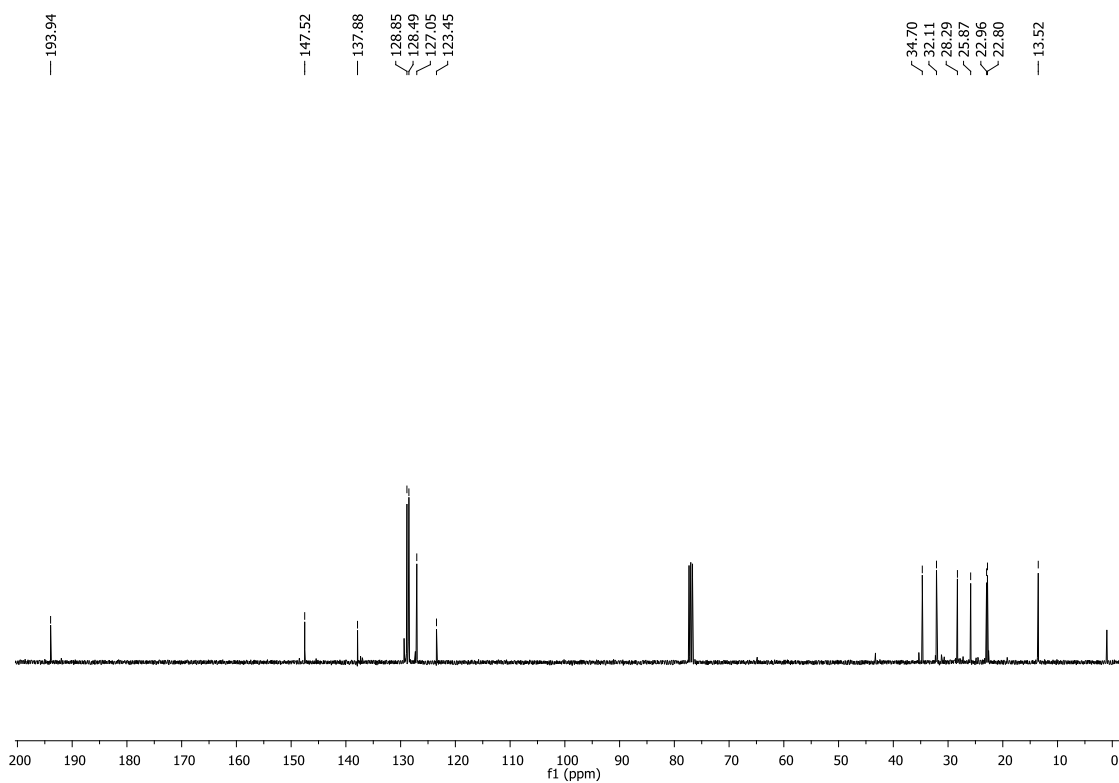
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **438**.



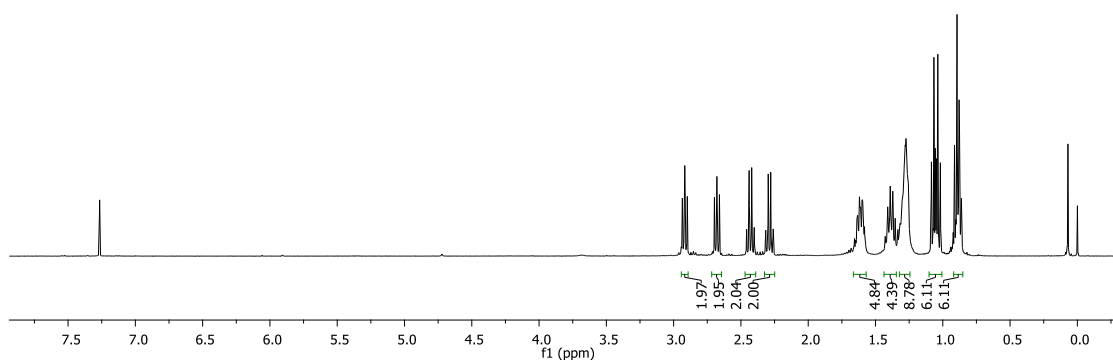
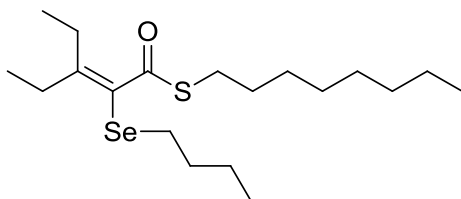
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **438**.



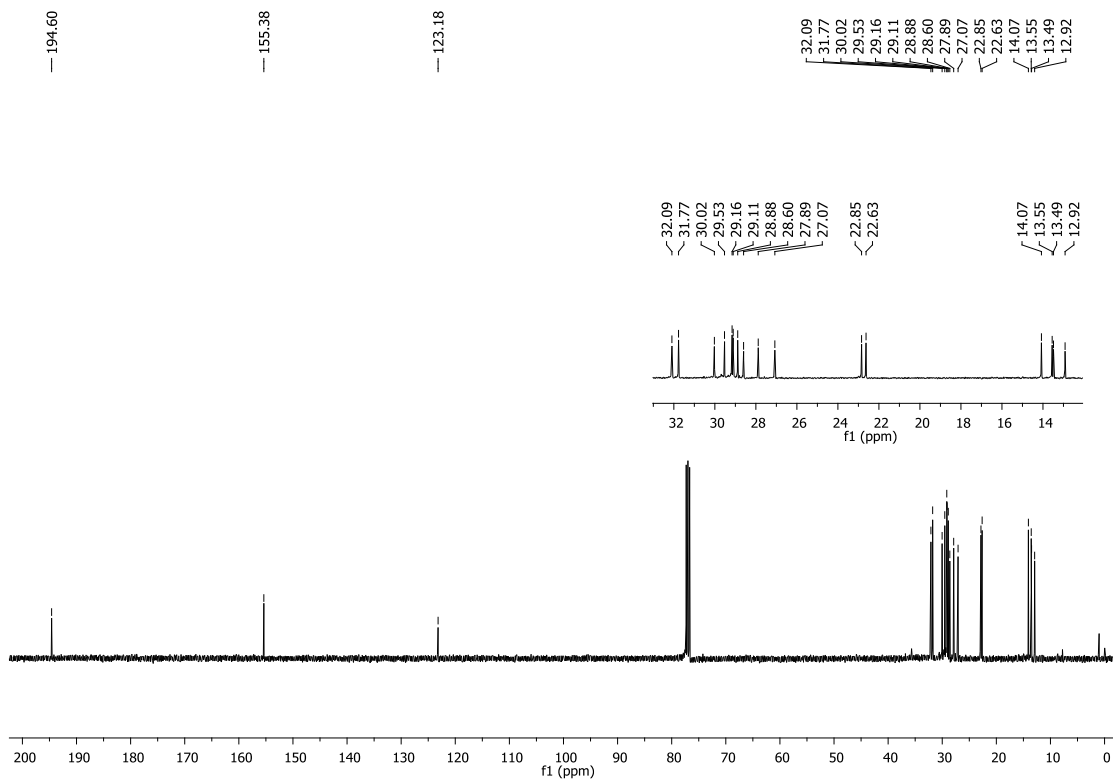
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **437**.



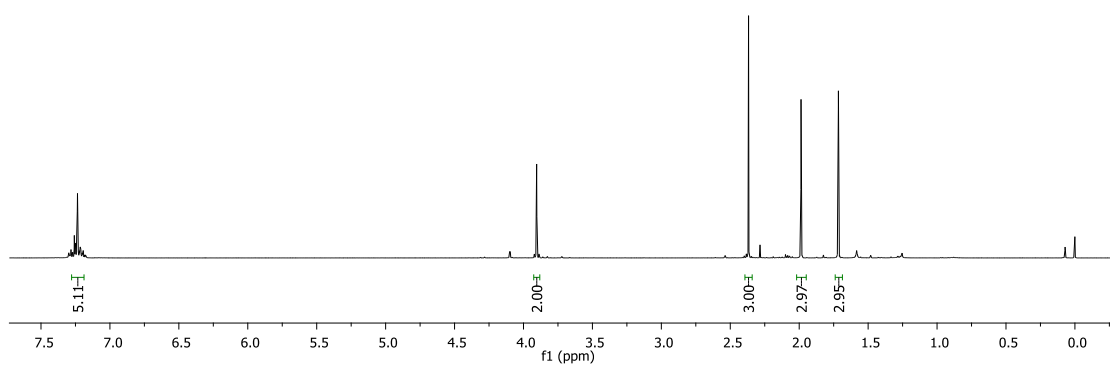
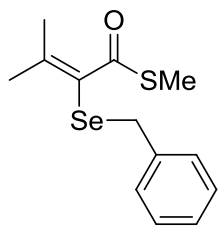
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **437**.



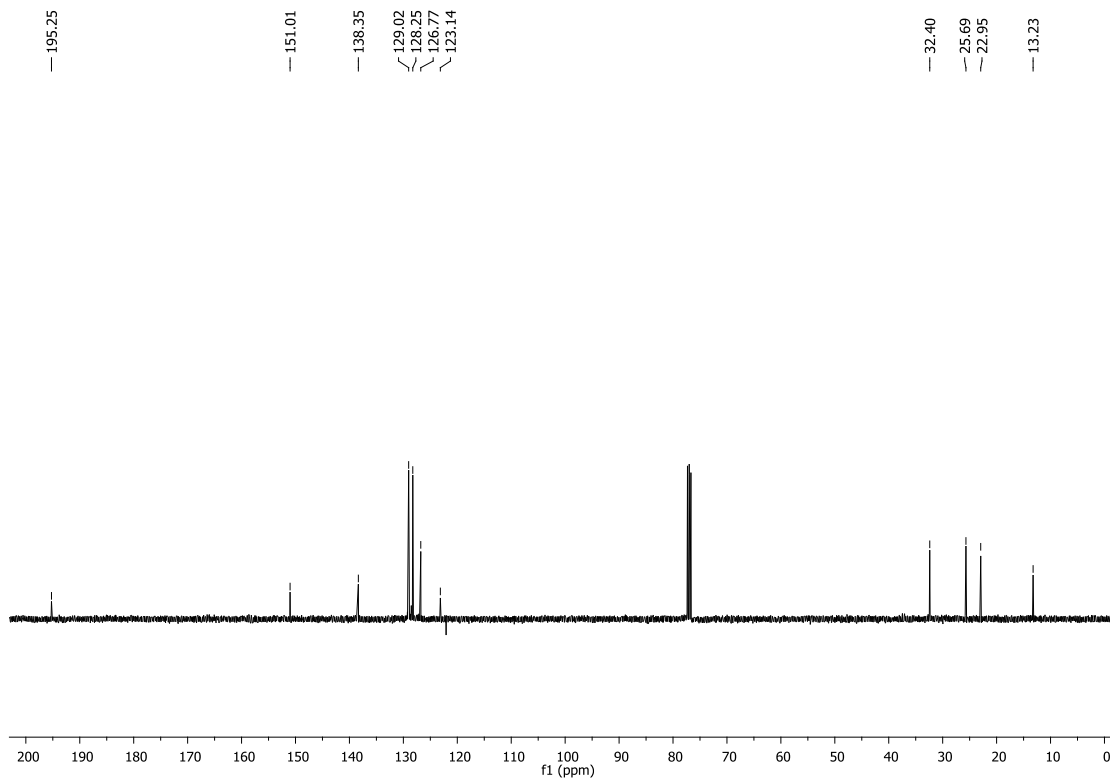
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **451**.



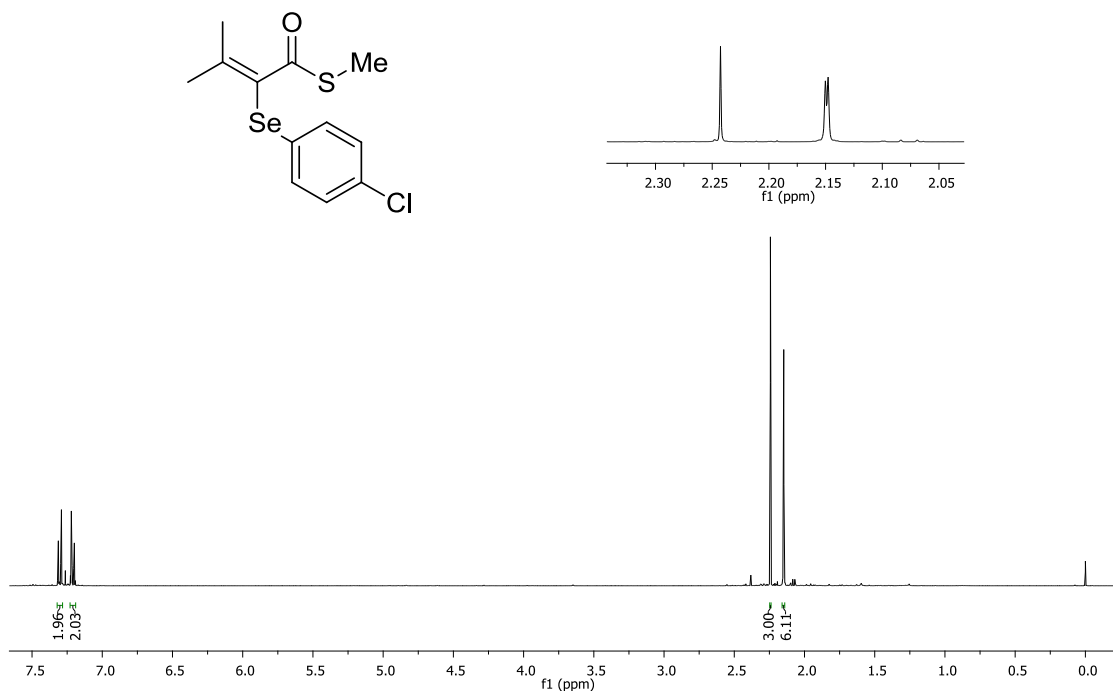
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **451**.



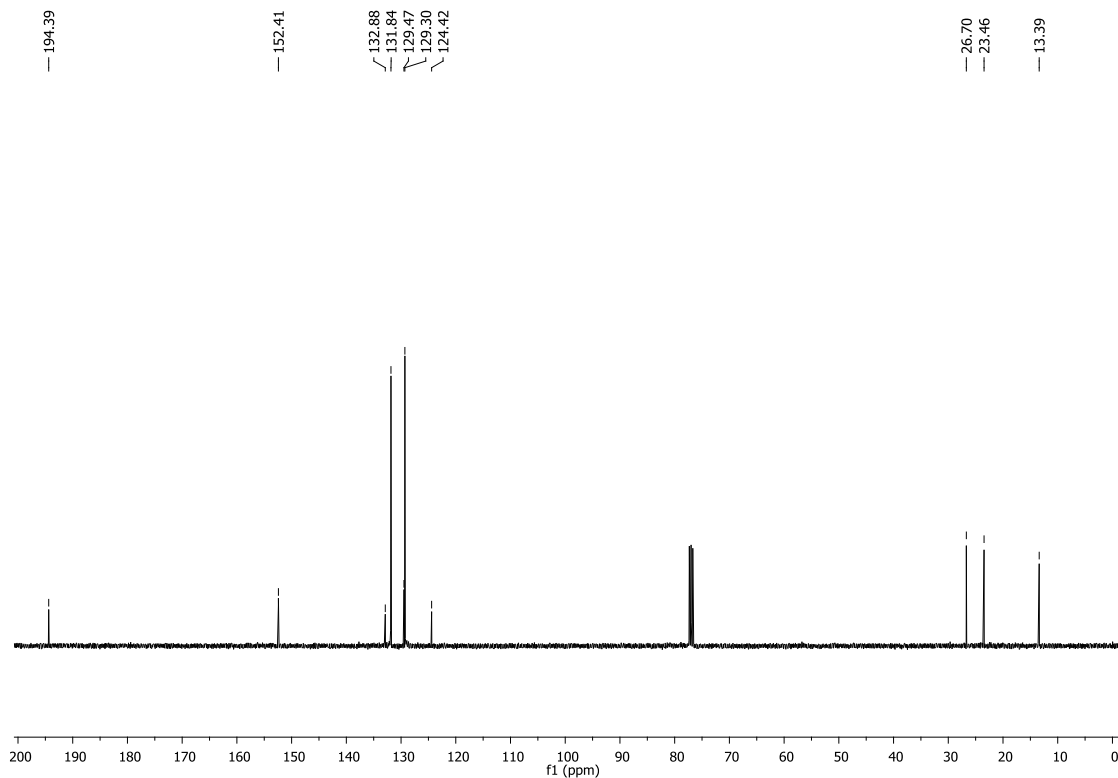
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **440**.



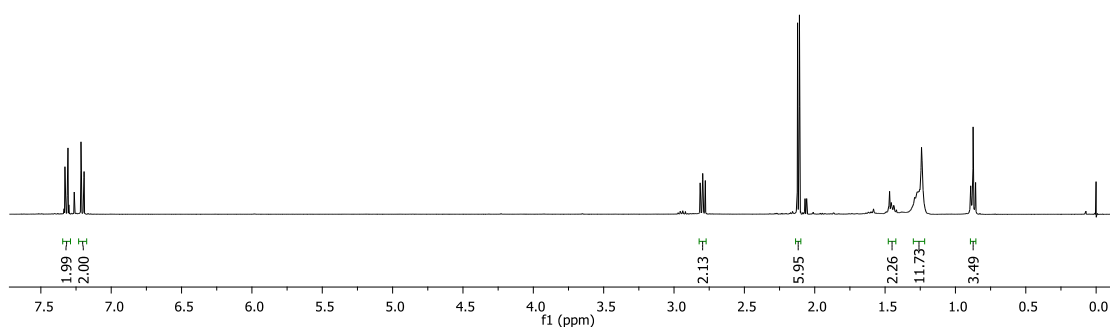
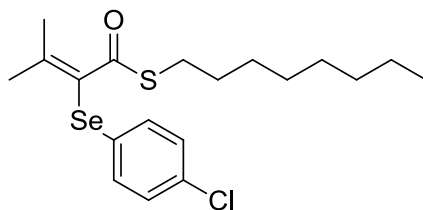
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **440**.



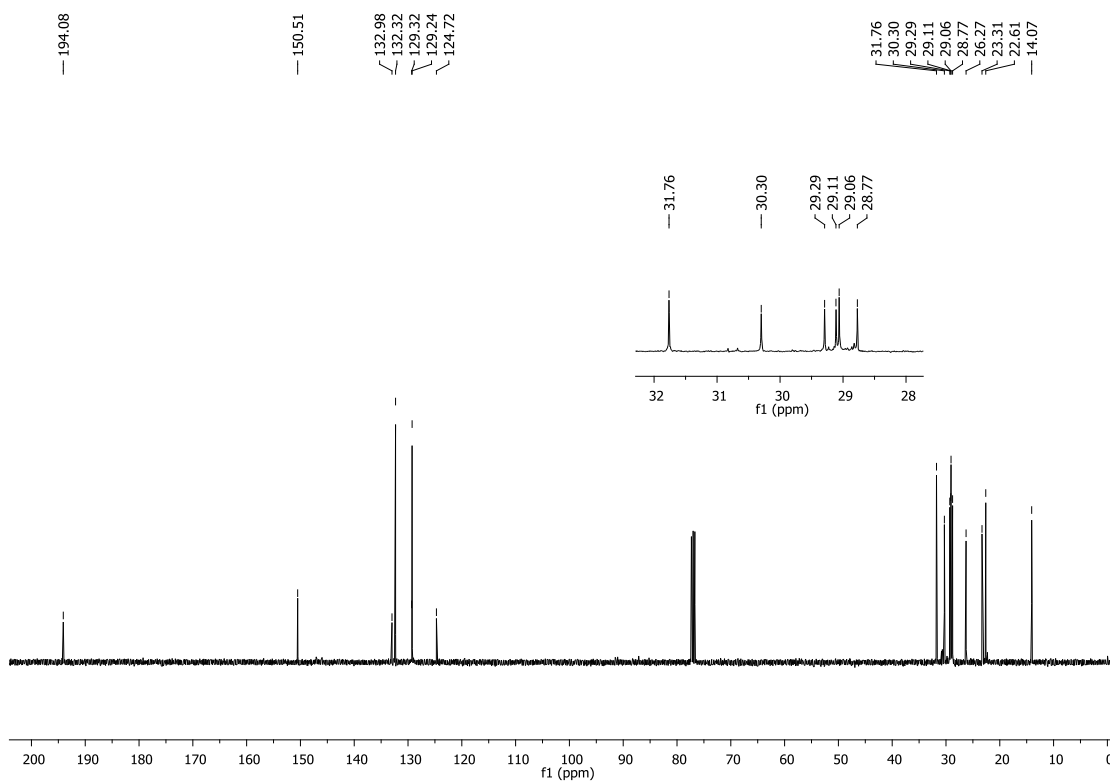
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **441**.



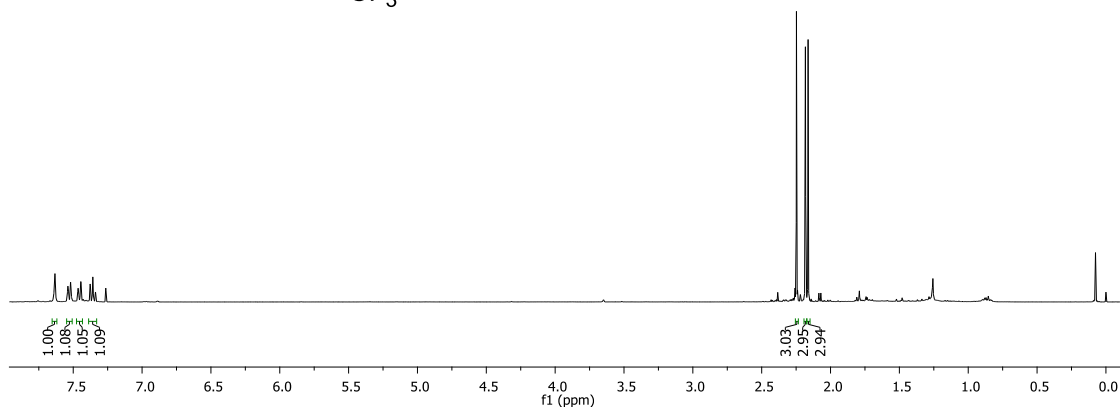
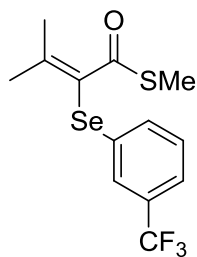
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **441**.



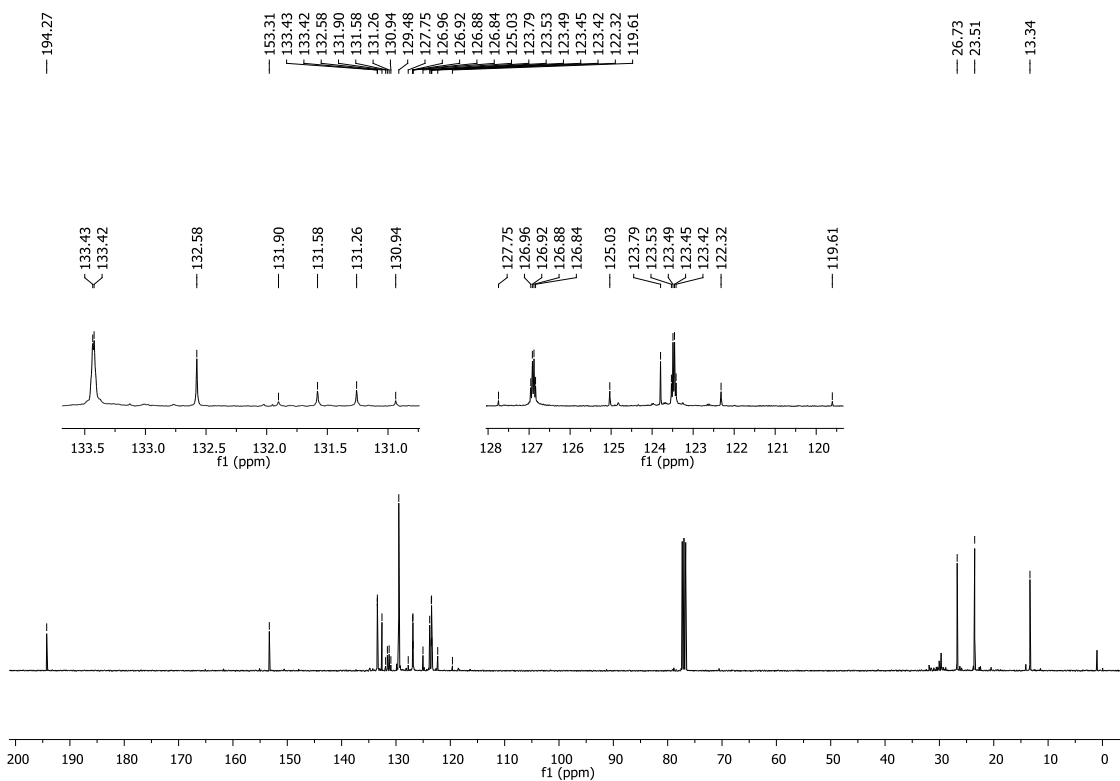
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **442**.



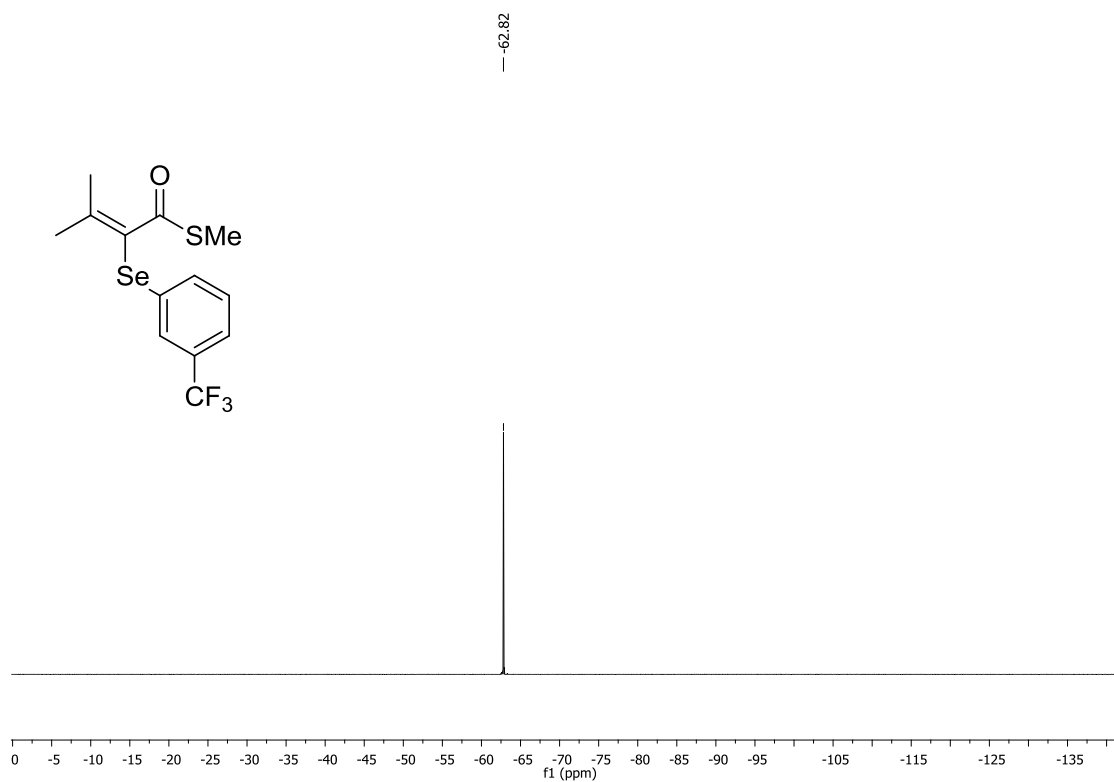
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **442**.



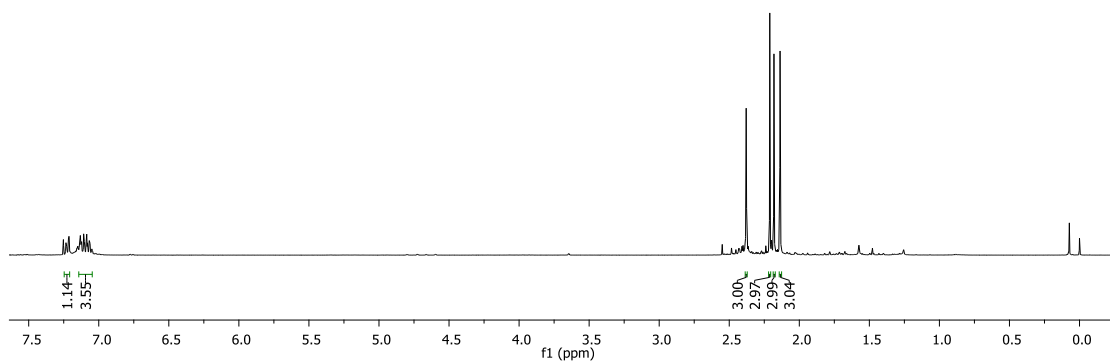
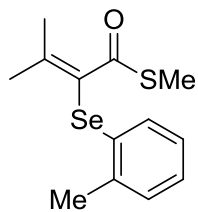
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **443**.



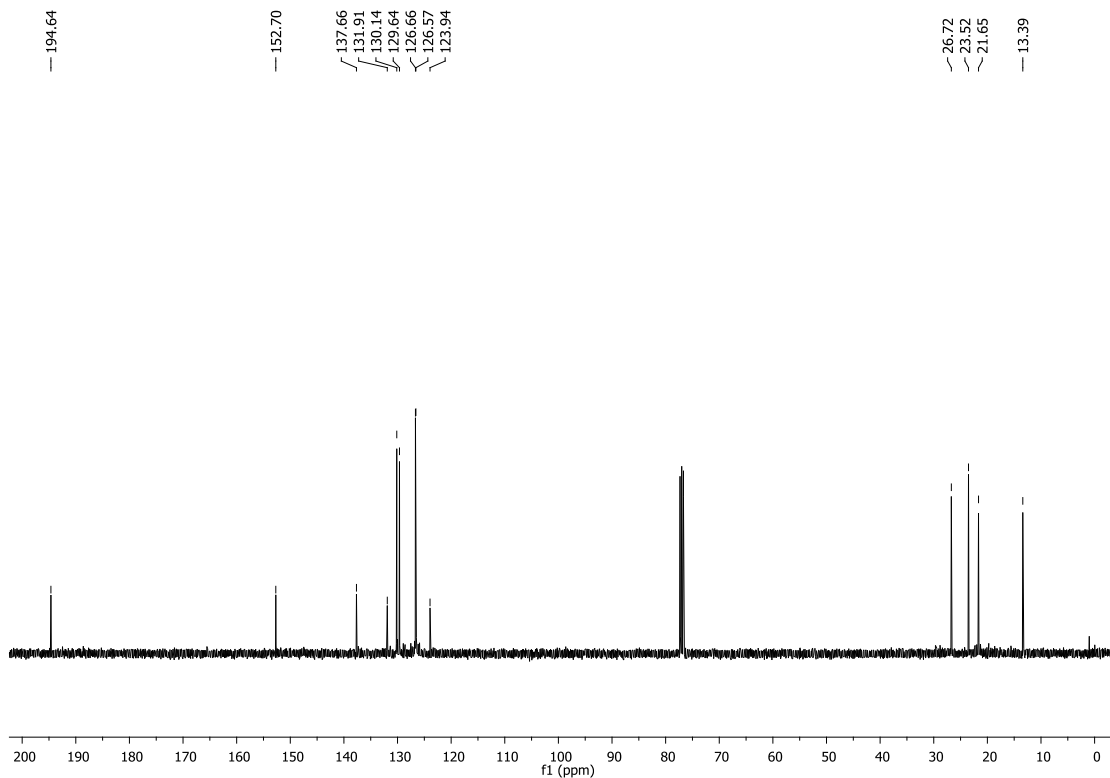
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **443**.



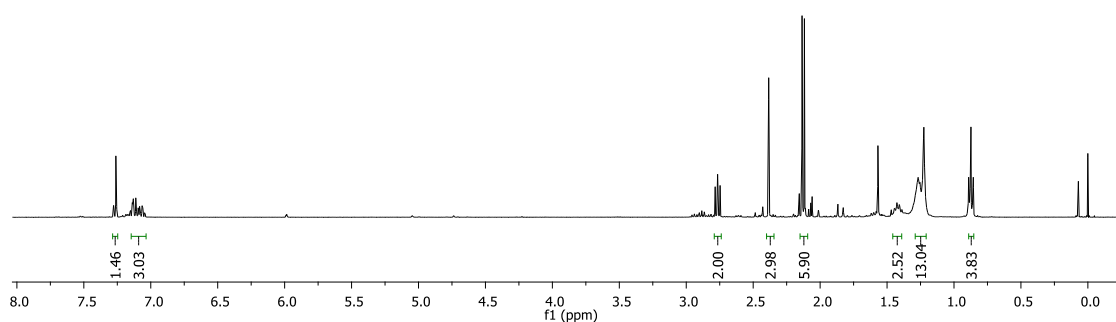
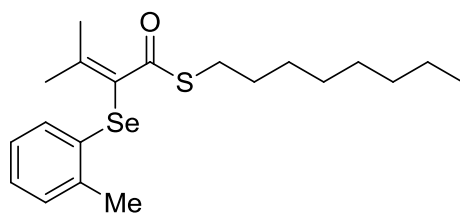
Espectro de RMN ^{19}F (CDCl_3 , 378 MHz) do composto **443**.



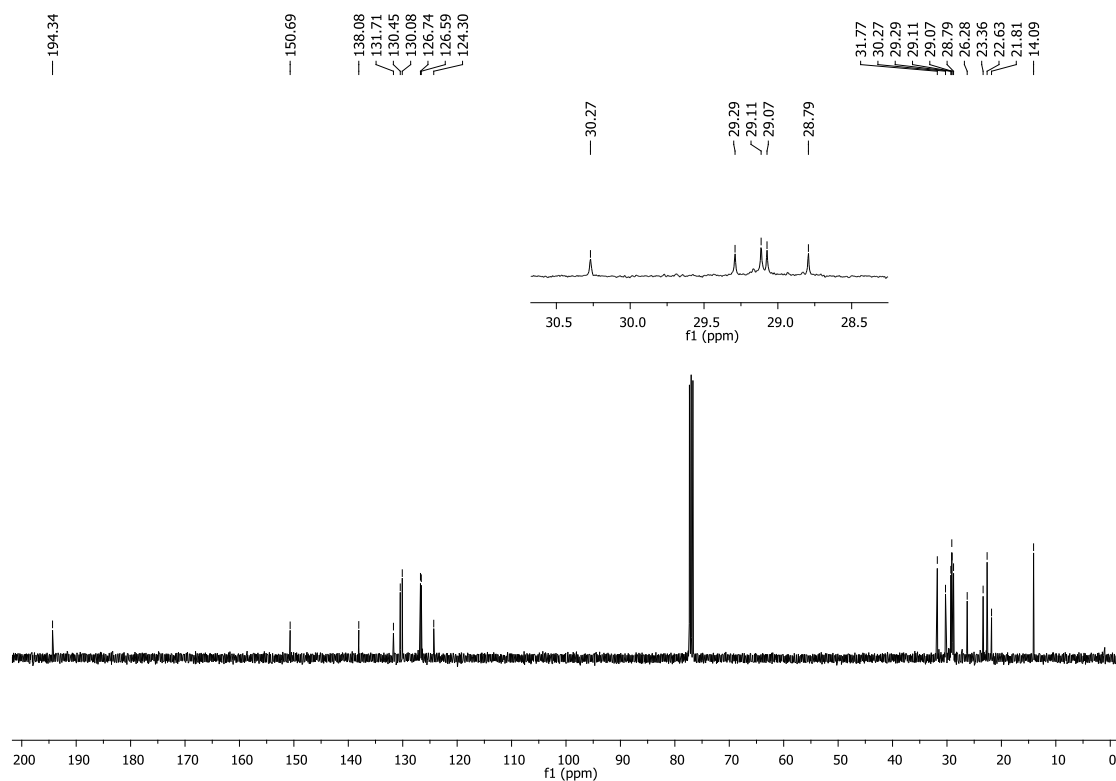
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **444**.



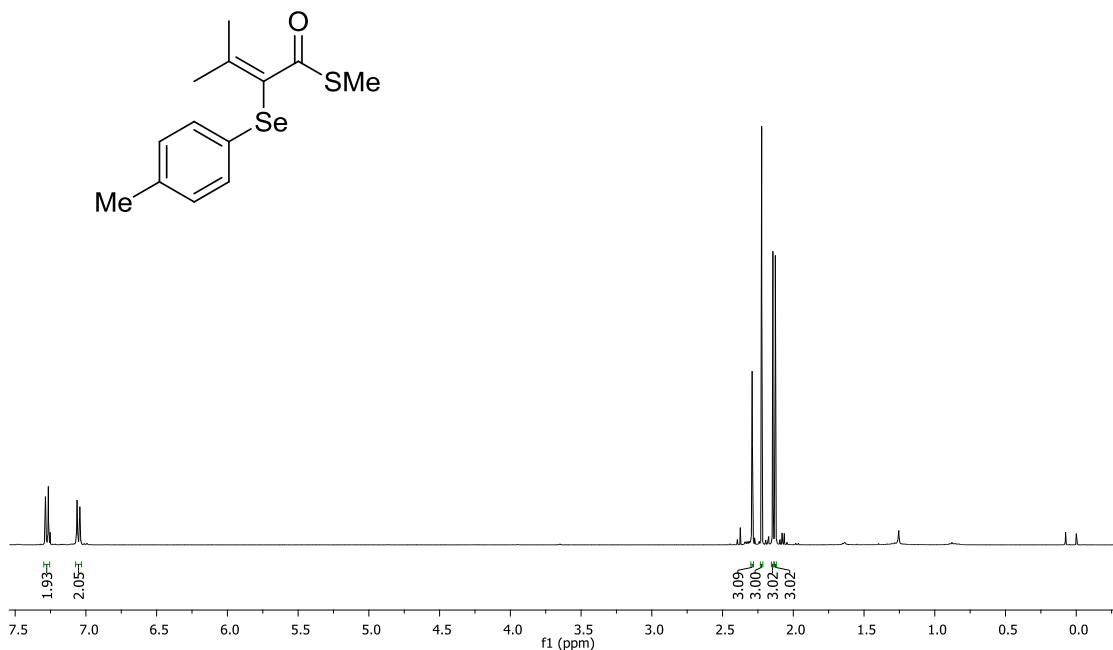
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **444**.



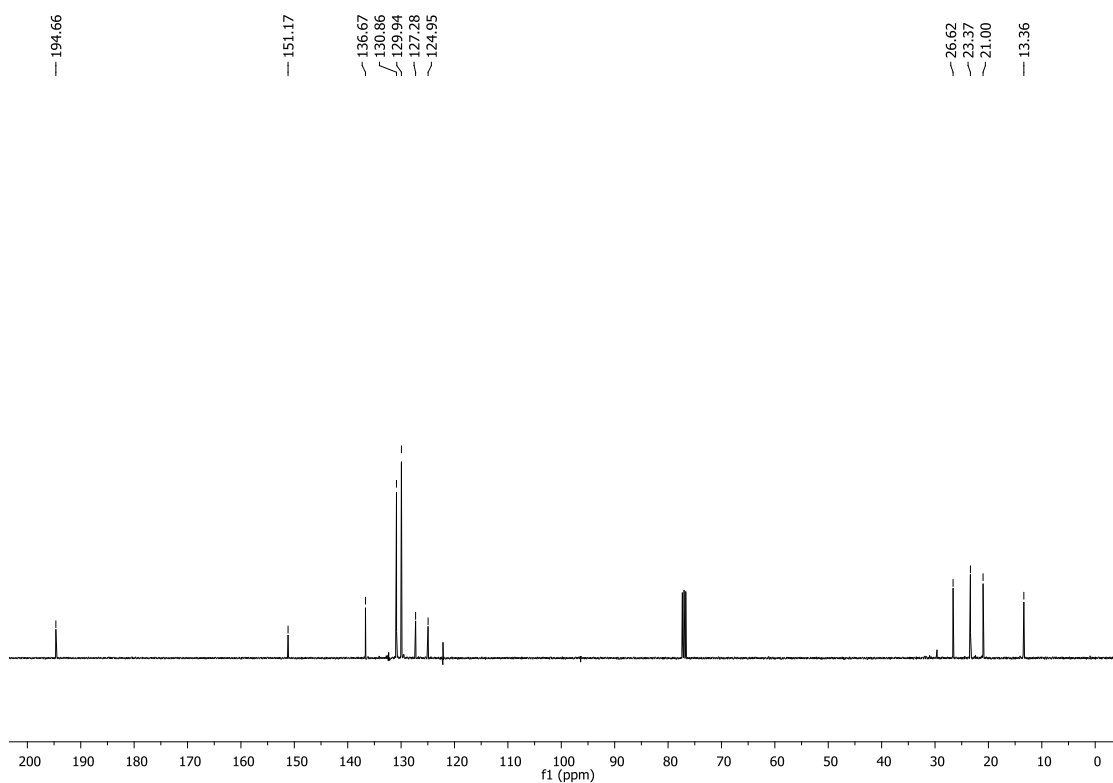
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **445**.



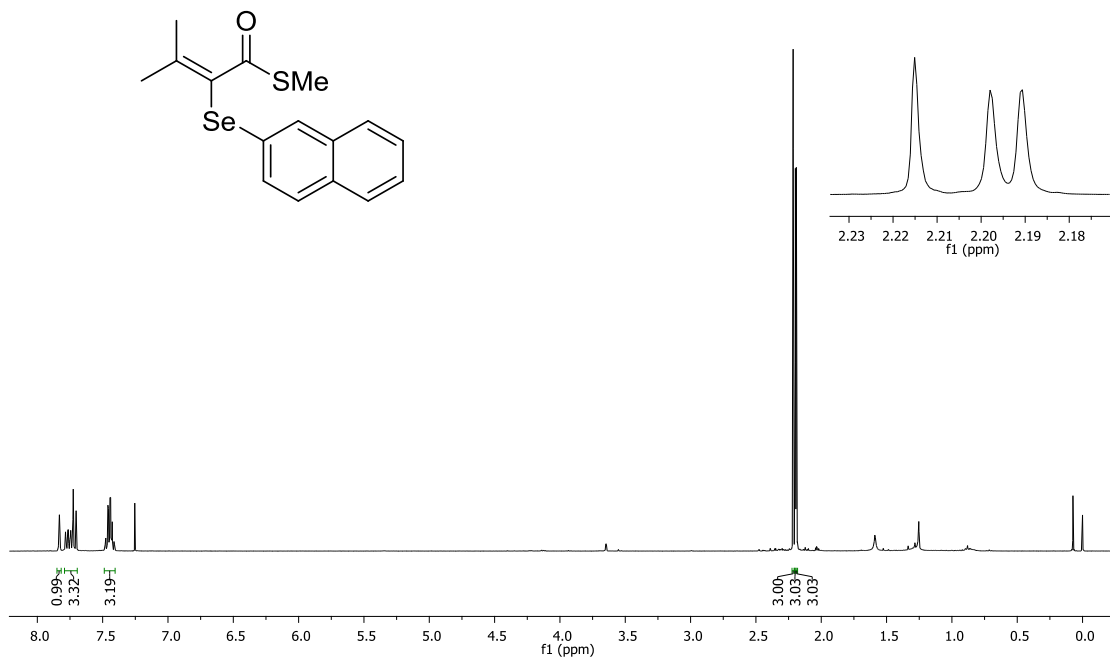
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **445**.



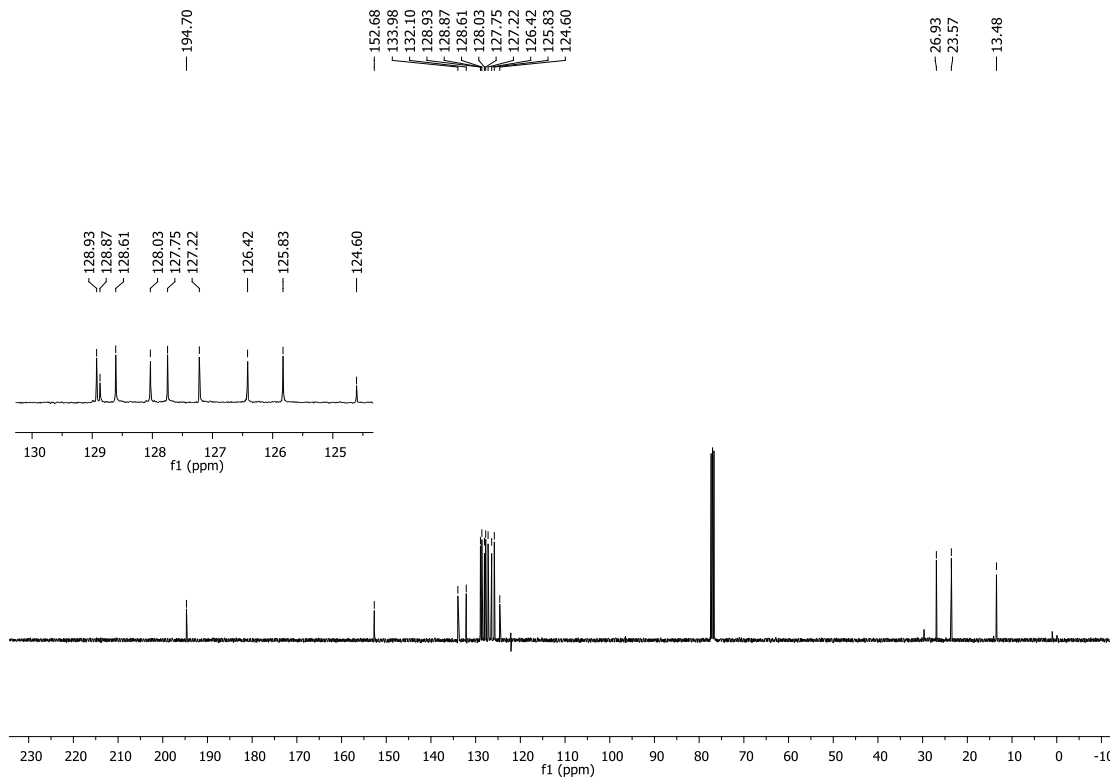
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **446**.



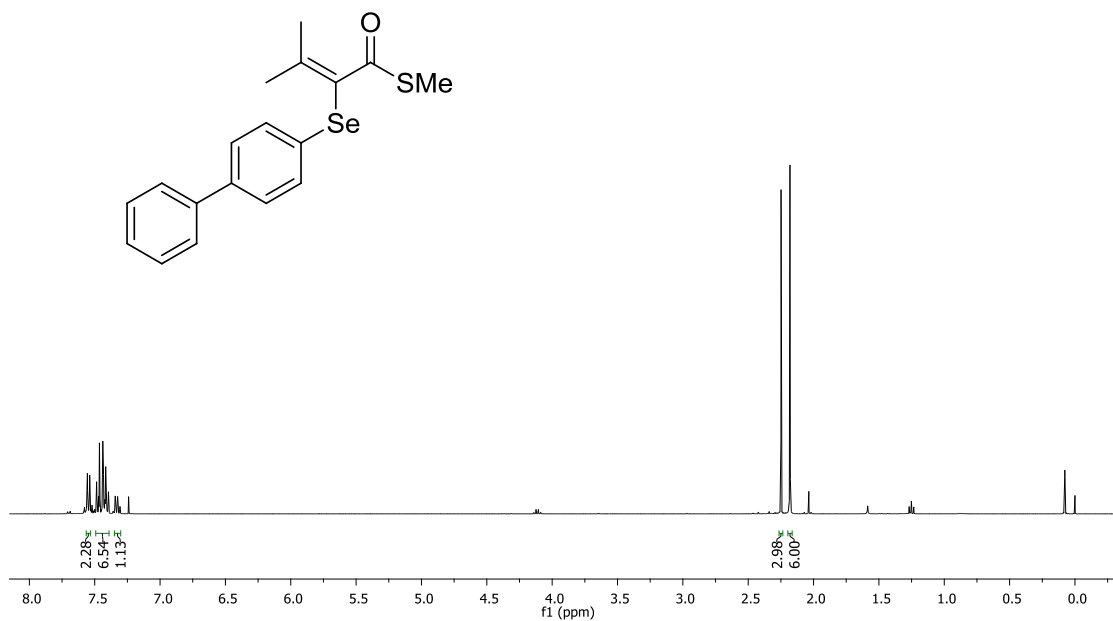
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **446**.



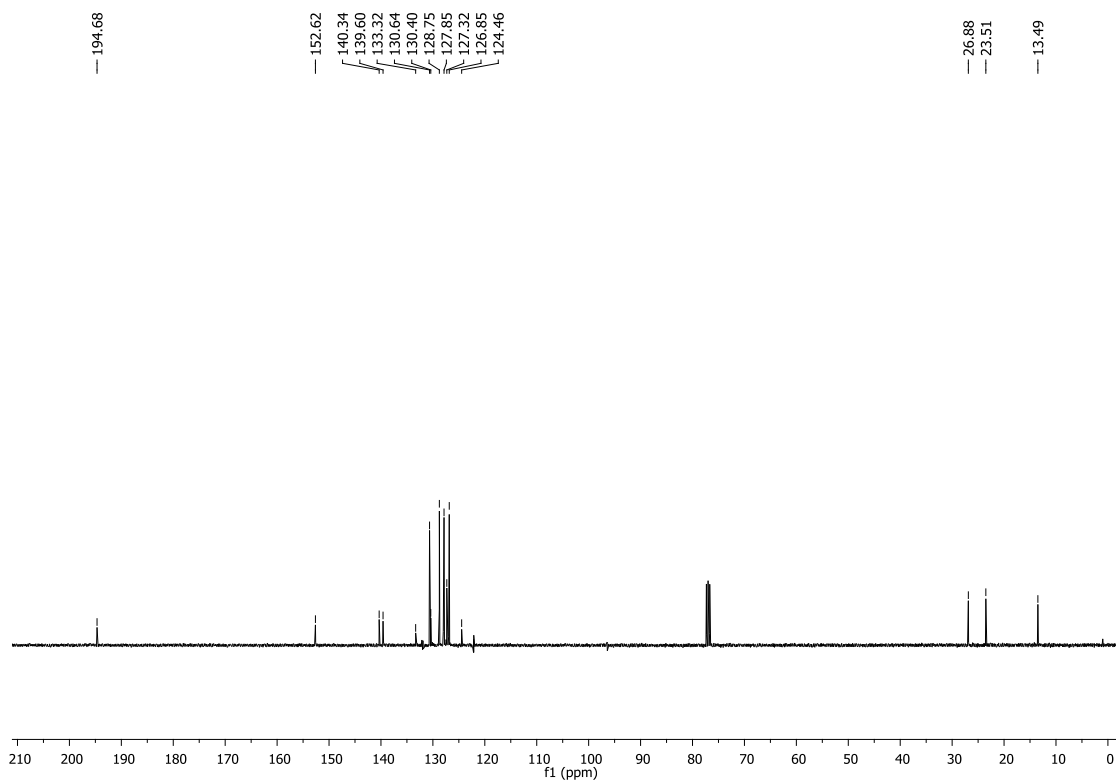
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **447**.



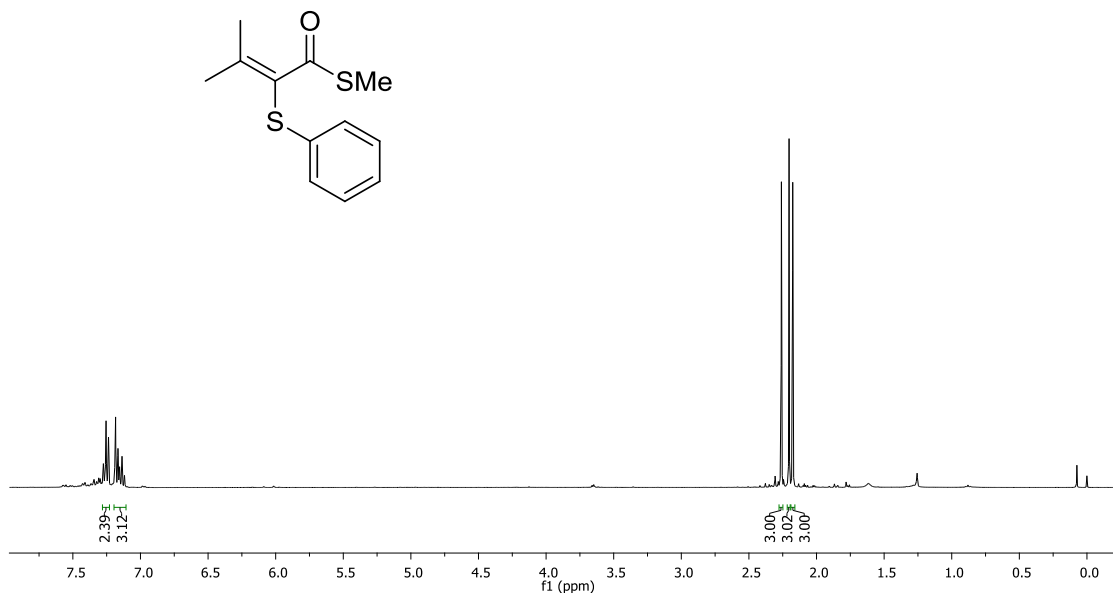
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **447**.



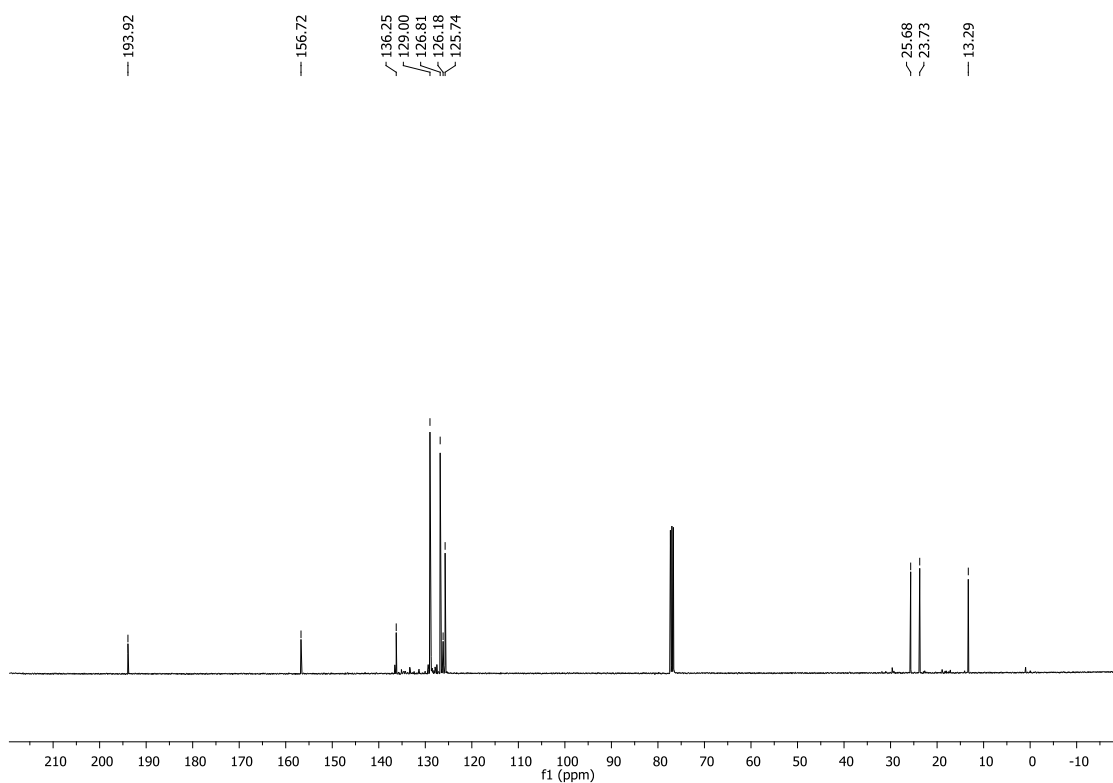
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **449**.



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **449**.



Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **463**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **463**.

Referências

Referências

- 1) Pople, J. A. The structure of the vinyl cation. *Chem. Phys. Lett.* **1987**, *137*, 10.
- 2) Jacobs, T. L.; Searles, S. Acetylenic Ethers. IV.1 Hydration. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 686.
- 3) Grob, C. A.; Csapilla, J.; Cseh, G. Die Solvolytische Decarboxylierung von α,β -Ungesättigten β -Halogensäuren Fragmentierungsreaktionen, 9. Mitteilung. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47*, 1590.
- 4) Hanack, M.; Carnahan, E. J.; Krowczynski, A.; Schoberth, W.; Subramanian, L. R.; Subramanian, K. Vinyl Cations. 30.1 Preparation and Solvolysis of 1-Cyclobutenyl Nonaflates. Generation of Stabilized Vinyl Cation Specie. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 100.
- 5) Müller, T.; Juhasz, M.; Reed, C. A. The X-ray Structure of a Vinyl Cation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1543. Outros exemplos de cátions vinílicos estabilizados por Si ver: (a) Müller, T.; Meyer, R.; Lennartz, D.; Siehl, H. -U. Unusually Unstable Vinyl Cations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3074. (b) Pons, A.; Michalland, J.; Zawodny, W.; Chen, Y.; Tona, V.; Maulide, N. Vinyl Cation Stabilization by Silicon Enables a Formal Metal-Free α Arylation of Alkyl Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17303. (c) Zhang, W.; Stone, J. A.; Brook, M. A.; McGibbon, G. A. Stabilization of Vinyl Cations by β -Silicon: A Quantitative Mass Spectrometric Study. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5764.
- 6) (a) Apeloig, Y.; Biton, R.; Zuilhof, H.; Lodder, G. Destabilized Vinyl Cations. An MO Study of the Influence of Electron-Withdrawing Substituents. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 265. (b) van Alem, K.; Lodder, G. α -Substituted Vinyl Cations: Stabilities and Electronic Properties. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2780.
- 7) (a) Hanack, M. Vinyl cations in solvolysis reactions. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 209. (b) Kobayashi, S.; Nishi, T.; Koyama, I.; Tanigushi, H. α -Substituent Effect of a Triple Bond on a Vinyl Cation. *J. C. S. Chem. Comm.* **1980**, 103.
- 8) (a) Hu, L.; Gui, Q.; Chen, X.; Tan, Z.; Zhu, G. HOTf-Catalyzed, Solvent-Free Oxyarylation of Ynol Ethers and Thioethers. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4861. (b) Lecomte, M.; Evano, G. Harnessing the Electrophilicity of Keteniminium

- Ions: A Simple and Straightforward Entry to Tetrahydropyridines and Piperidines from Ynamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4547.
- 9) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. Intramolecular Hydroamination of Selenoalkynes to 2-Selenylindoles in the Absence of Catalyst. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8157.
- 10) Evano, G.; Jouvin, K.; Coste, A. General amination reactions for the synthesis of ynamides. *Synthesis* **2013**, *45*, 17.
- 11) Pesquisa feita na base de dados da Web of Science no dia 21 de janeiro de 2020 utilizando como palavra chave "Ynamide".
- 12) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. Ynamides: versatile tools in organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840.
- 13) Evano, G.; Blanchard, N.; Compain, G.; Coste, A.; Demmer, C. S.; Gati, W.; Guissart, C.; Heimbürger, J.; Henry, N.; Jouvin, K.; Karthikeyan, G.; Laouiti, A.; Lecomte, M.; Mingot, A. M.; Métayer, B.; Michelet, B.; Nitelet, A.; Theunissen, C.; Thibaudeau, S.; Wang, J.; Zarca, M.; Zhang, C. A Journey in the Chemistry of Ynamides: from Synthesis to Applications. *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 574.
- 14) Janousek, Z.; Collard, J.; Viehe, H. G. Reaction of Secondary Acetamides with *N*-Dichloromethylene-*N,N*-dimethylammonium Chloride. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 917.
- 15) Frederick, M. O.; Mulder, J. A.; Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Kurtz, K. C. M.; Shen, L.; Douglas, C. J. A copper-catalyzed C–N bond formation involving sp-hybridized carbons. A direct entry to chiral ynamides via *N*-alkynylation of amides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368.
- 16) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. Ynamides: a modern functional group for the new millennium. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064. Exemplos recentes: (a) Zeng, X.; Tu, Y.; Zhang, Z.; You, C.; Wu, J.; Ye, Z.; Zhao, J. Transition-Metal-Free One-Step Synthesis of Ynamides. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4458. (b) Tu, Y.; Zeng, X.; Wang, H.; Zhao, J. A Robust One-Step Approach to Ynamides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 280. (c) Mansfield, S. J.; Campbell, C. D.; Jones, M. W.; Anderson, E. A. A robust and modular synthesis of ynamides. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316. (d) Mansfield, S. J.; Smith, R. C.; Young, J. R. J.; Garry, O. L.;

- Anderson, E. A. A General Copper-Catalyzed Synthesis of Ynamides from 1,2-Dichloroenamides. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2918.
- 17) J. Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. The First Successful Base-Promoted Isomerization of Propargyl Amides to Chiral Ynamides. Applications in Ring-Closing Metathesis of Ene-Ynamides and Tandem RCM of Diene-Ynamides. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2417.
- 18) Katritzky, A. R.; Fattah, A. A. A. A.; Wang, M. A novel access to disubstituted acetylenes. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7526.
- 19) Brückner, D. Synthesis of ynamides and ynol ethers via formamides and formates. *Synlett* **2000**, 1402.
- 20) Rodríguez, D.; Esperón, M. F. M.; Castedo, L.; Saá, C. Synthesis of Disubstituted Ynamides from β , β -Dichloroenamides and Electrophiles. *Synlett* **2007**, 1963.
- 21) (a) Esperón, M. F. M.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. Coupling and cycloaddition of ynamides: homo- and Negishi coupling of tosylynamides and intramolecular [4+2] cycloaddition of *N*-(*o*-ethynyl)phenyl ynamides and arylynamides. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3843. (b) Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. New alkynyl amides by Negishi coupling. *Synlett* **2004**, 783.
- 22) Couty, S.; Barbazanges, M.; Meyer, C.; Cossy, J. Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling reactions involving β,β -dihaloenamides: Application to the synthesis of disubstituted ynamides. *Synlett* **2005**, 905.
- 23) (a) Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknecht, K.; Bohnstedt, A. C. Inter- and Intramolecular Addition/Cyclizations of Sulfonamide Anions with Alkynyliodonium Triflates. Synthesis of Dihydropyrrole, Pyrrole, Indole, and Tosylenamide Heterocycles. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440. (b) Witulski, B.; Stengel, B. Rhodium(I)-Catalyzed [2+2+2] Cycloadditions with *N*-Functionalized 1-Alkynylamides: A Conceptually New Strategy for the Regiospecific Synthesis of Substituted Indolines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426. (c) Witulski, B.; Lumtscher, J.; Bersträber, U. First thermal and transition metal catalysed intramolecular [4+2] cycloaddition reactions with *N*-tethered ynamides. *Synlett* **2003**, 708.

- 24) Witulski, B.; Stengel, T. *N*-Functionalized 1-Alkynylamides: New Building Blocks for Transition Metal Mediated Inter-and Intramolecular [2+2+1] Cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489.
- 25) Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. Copper-catalyzed aerobic oxidative amidation of terminal alkynes: efficient synthesis of ynamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833. Para outros exemplos ver: (a) Jin, X.; Yamagushi, K.; Mizuno, N. Heterogeneously catalyzed selective aerobic oxidative cross-coupling of terminal alkynes and amides with simple copper (ii) hydroxide. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4974. (b) Tong, X.; Ni, G.; Deng, X.; Xia, C. Access to Ynamides via CuO-Mediated Oxidative Amidation of Alkynes. *Synlett* **2012**, 2497.
- 26) Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. Copper-Mediated Selective Cross-Coupling of 1,1-Dibromo-1-alkenes and Heteronucleophiles: Development of General Routes to Heterosubstituted Alkynes and Alkenes. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933.
- 27) Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. Copper-catalyzed alkynylation of amides with potassium alkynyltrifluoroborates: A room-temperature, base-free synthesis of ynamides. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272.
- 28) Para outros exemplos ver: Dooleweerd, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. Irregularities in the effect of potassium phosphate in ynamide synthesis. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447.
- 29) Jia, W.; Jiao, N. Cu-catalyzed oxidative amidation of propiolic acids under air via decarboxylative coupling. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000.
- 30) Hu, J.-R.; Liu, L. -H.; Hu, X.; Ye, H.-D. Ag (I)-catalyzed C–H borylation of terminal alkynes. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5815.
- 31) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide, N. Revisiting keteniminium salts: More than the nitrogen analogs of ketenes. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2224.
- 32) Evano, G.; Lecomte, M.; Thilmany, P.; Theunissen, C. Keteniminium ions: unique and versatile reactive intermediates for chemical synthesis. *Synthesis* **2017**, *49*, 3183.
- 33) (a) Rens, M.; Ghosez, L. Synthesis and reactions of 2-amino-1-azirines. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3765. (b) *Primeira aplicação*: Brynaert, J. M.; Ghosez, L. Electrophilic aminoalkenylation of aromatics with α -chloroenamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2869.

- 34) Saimoto, H.; Houge, C.; Frisque, A.; Mochel, A.; Ghosez, L. Nonstereospecificity in the cycloadditions of keteneiminium salts to olefins. Evidence for a stepwise mechanism. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2251.
- 35) Domingo, L.; Gutiérrez, M. -R.; Pérez, P. A DFT study of the ionic [2+2] cycloaddition reactions of keteniminium cations with terminal acetylenes. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2421.
- 36) Arrieta, A.; Cossío, F. Competitive Mechanisms and Origins of Stereocontrol in the [2 + 2] Thermal Cycloaddition between Imines and Keteniminium Cations. A Complementary Entry to 2-Azetidinones (β -Lactams) and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1831.
- 37) Para exemplos recentes ver: (a) Kim, Y.; Dateer, R. B.; Chang, S. Borane-Catalyzed Selective Hydrosilylation of Internal Ynamides Leading to β -Silyl (*Z*)-Enamides. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 190. (b) Chen, L.; Yu, L.; Deng, Y.; Cui, Y.; Bian, G.; Cao, J. Synthesis of α -haloenamides *via* zinc halide mediated direct addition of benzhydryl halides to ynamides. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 564.
- 38) Hu, L.; Xu, S.; Zhao, Z.; Yang, Y.; Peng, Z.; Yang, M.; Wang, C.; Zhao, J. Ynamides as Racemization-Free Coupling Reagents for Amide and Peptide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13135.
- 39) Métayer, B.; Compain, G.; Jouvin, K.; Mingot, A. -M.; Bachmann, C.; Marrot, J.; Evano, G.; Thibaudeau, S. Chemo- and Stereoselective Synthesis of Fluorinated Enamides from Ynamides in HF/Pyridine: Second-Generation Approach to Potent Ureas Bioisosteres. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3397.
- 40) Zhang, Y. Synthesis of vinylpyrroles, vinylfurans and vinylindoles via a Brønsted acid catalyzed highly regio- and stereoselective cis-hydroarylation of ynamides. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3917.
- 41) Yamaoka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K.; Takasu, K. Development of a Brønsted Acid-Promoted Arene–Ynamide Cyclization toward the Total Syntheses of Marinoquinolines A and C and Aplidiopsamine A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 957.
- 42) (a) Yet, L. Chemistry and Biology of Salicylhalamide A and Related Compounds. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283. (b) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. Lobatamide C: Total Synthesis,

- Stereochemical Assignment, Preparation of Simplified Analogues, and V-ATPase Inhibition Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889.
- 43) (a) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. Use of Nonfunctionalized Enamides and Enecarbamates in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599. b) Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. Enamide Derivatives: Versatile Building Blocks for Total Synthesis. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799.
- 44) Zezza, C. A.; Smith, M. B. Stereoselective Synthesis of *N*-Augenyl Lactams. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 729.
- 45) (a) Wang, L.; Liu, C.; Bai, R.; Pan, Y. A. Lei, A. Easy access to enamides: a mild nickel-catalysed alkene isomerization of allylamides. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7923. (b) Trost, B. M.; Cregg, J. J.; Quach, N. Isomerization of *N*-Allyl Amides To Form Geometrically Defined Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Enamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5133.
- 46) Panda, N.; Mothkuri, R. Stereoselective Synthesis of Enamides by Pd-Catalyzed Hydroamidation of Electron Deficient Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9407.
- 47) Liu, H.; Zhou, Y.; Yan, X.; Chen, C.; Liu, Q.; Xi, C. Copper-Mediated Amidation of Alkenylzirconocenes with Acyl Azides: Formation of Enamides. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5174.
- 48) (a) Gourdet, B.; Smith, D. L.; Lam, H. W. Rhodium-catalyzed carbometalation of ynamides with organoboron reagents. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6026. (b) Valenta, P.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. Stereoselective Synthesis of β -Hydroxy Enamines, Aminocyclopropanes, and 1,3-Amino Alcohols via Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14179. (c) Lingua, H.; Vibert, F.; Mouysset, D.; Siri, D.; Bertrand, M. P.; Feray, L. Iron(II)/copper(I)-mediated stereoselective carbocyclization of ynamides. One-pot synthesis of α -allyl-tetrasubstituted-enamides. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3415. (d) Lankin, H. -C.; Livshin, S.; Marek, I. Regiocontrolled Carbometallation Reactions of Ynamides. *Synlett* **2005**, 2098. (e) Basheer, A.; Marek, I. Recent advances in carbocyclization of α -heterosubstituted alkynes. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 77. (f) Das, J. P.; Chechik, H.; Marek, I. A unique approach to aldol products for the creation of all-carbon quaternary stereocentres. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128. (g) Gati, W.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Evano, G. Intramolecular carbolithiation of *N*-allyl-

- ynamides: an efficient entry to 1,4-dihydropyridines and pyridines – application to a formal synthesis of sarizotan. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2214. (h) Gati, W.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Couty, F.; Evano, G. De Novo Synthesis of 1,4-Dihydropyridines and Pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9078. (i) Gourdet, B.; Rudkin, M. E.; Watts, C. A.; Lam, H. W. Preparation of Multisubstituted Enamides via Rhodium-Catalyzed Carbozincation and Hydrozincation of Ynamides. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7849. (j) Gourdet, B.; Lam, H. W. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of Enamides and Application to the Total Synthesis of (+)-Tanikolide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8733. (k) Nairoukh, Z.; Marek, I. Stereodefined Acyclic Polysubstituted Silyl Ketene Aminals: Asymmetric Formation of Aldol Products with Quaternary Carbon Stereocenters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14393. (l) Vercruyssen, S.; Jouvin, K.; Riant, O.; Evano, G. Copper-Catalyzed Silylcupration of Activated Alkynes. *Synthesis* **2016**, *48*, 3373. (m) Sallio, R.; Corpet, M.; Habert, L.; Durandetti, M.; Gosmini, C.; Gillaizeau, I. Cobalt-Catalyzed Carbozincation of Ynamides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1254.
- 49) Gourdet, B.; Lam, H. W. Stereoselective Synthesis of Multisubstituted Enamides via Rhodium-Catalyzed Carbozincation of Ynamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802.
- 50) Minko, Y.; Pasco, M.; Lercher, L.; Botoshansky, M.; Marek, I. Forming all-carbon quaternary stereogenic centres in acyclic systems from alkynes. *Nature* **2012**, *490*, 522.
- 51) Liu, H.; Yang, Y.; Wu, J.; Wang, X. –N.; Chang, J. Regioselective synthesis of 3,4-disubstituted isocoumarins through the Pd-catalyzed annulation of 2-iodoaromatic acids with ynamides. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6801.
- 52) Saito, N.; Saito, K.; Shiro, M.; Sato, Y. Regio- and Stereoselective Synthesis of 2-Amino-1,3-diene Derivatives by Ruthenium-Catalyzed Coupling of Ynamides and Ethylene. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2718.
- 53) Yang, Y.; Wang, L.; Zhang, F.; Zhu, G. Preparation of (*Z*)- α,β -Disubstituted Enamides via Palladium-Catalyzed Addition of Boronic Acids to Ynamides. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9319.

- 54) Yang, Y.; Wang, L.; Zhang, J.; Jin, Y.; Zhu, G. An unprecedented Pd-catalyzed *trans*-addition of boronic acids to ynamides. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2347.
- 55) Liu, G.; Kong, W.; Che, J.; Zhu, G. Palladium-Catalyzed Cross Addition of Terminal Alkynes to Aryl Ynamides: An Unusual *trans*-Hydroalkynylation Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3314.
- 56) Dwivedi, V.; Babu, M. H.; Kant, R.; Reddy, M. S. *N*-Substitution dependent stereoselectivity switch in palladium catalyzed hydroalkynylation of ynamides: a regio and stereoselective synthesis of ynenamides. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14996.
- 57) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. Acetylenic Coupling: a powerful tool in molecular construction. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2632.
- 58) Peng, B.; Huang, X.; Xie, L.; Maulide, N. A Brønsted acid catalyzed redox arylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8718.
- 59) Zhao, W.; Sun, J. Triflimide (HNTf₂) in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10349.
- 60) Pruckmayr, G.; Wu, T. K. Dielectric Relaxation Studies of Bisphenol A-Diphenyl Carbonate/Lexan Polycarbonate Solid Solutions. *Macromolecules* **1978**, *11*, 165.
- 61) (a) Carlos, A. M. M.; Stieler, R.; Lüdtkke, D. S. Catalytic asymmetric synthesis of 3-aryl phthalides enabled by arylation–lactonization of 2-formylbenzoates. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 283. (b) Martins, B. S.; Moro, A. V.; Lüdtkke, D. S. Stereoselective Arylation of Amino Aldehydes: Overriding Natural Substrate Control through Chelation. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3334.
- 62) (a) Xie, L.; Niyonchon, S.; Mota, A. J.; González, L.; Maulide, N. Metal-free intermolecular formal cycloadditions enable an orthogonal access to nitrogen heterocycles. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10914. (b) Xie, L.; Shaaban, S.; Xiangyu, C.; Maulide, N. Metal-Free Synthesis of Highly Substituted Pyridines by Formal [2+2+2] Cycloaddition under Mild Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12864.
- 63) Brutiu, B. R.; Bubeneck, W. A.; Cvetkovic, O.; Li, J.; Maulide, N. On the formation of seven-membered rings by arene-ynamide cyclization. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 3.

- 64) Barbosa, F. A. R.; Canto, R. F. S.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Synthesis and evaluation of dihydropyrimidinone-derived selenoesters as multi-targeted directed compounds against Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5762.
- 65) Angeli, A.; Trallori, E.; Carta, F.; Manneli, L. Di C.; Ghelardini, C.; Supuran, C. T. Design, Synthesis, and X-ray of Selenides as New Class of Agents for Prevention of Diabetic Cerebrovascular Pathology. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 947.
- 66) Radhakrishna, P. M.; Sharadamma, K. C.; Vagdevi, H. M.; Abhilekha, P. M.; Mubeen, S. R.; Nischal, K. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Organoselenium Compounds. *Int. J. Chem.* **2010**, *2*, 149.
- 67) Abdo, M.; Zhang, Y.; Schramm, V, L.; Knapp, S. Electrophilic Aromatic Selenylation: New OPRT Inhibitors. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2982.
- 68) Tjin, C. C.; Otley, K. D.; Baguley, T. D.; Kurup, p.; Xu, J.; Nairn, A. C.; Lombroso, P. J.; Ellman, J A. Glutathione-Responsive Selenosulfide Prodrugs as a Platform Strategy for Potent and Selective Mechanism-Based Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatases. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1322.
- 69) Álvarez, E. -D.; Plano, D.; Font, M.; Calvo, A.; Prior, C.; Jacob, C.; Palop, J. A.; Sanmartín, C. Synthesis and antiproliferative activity of novel selenoester derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 153.
- 70) Pan, X.; Driessen, F.; Zhu, X.; Prez, F. E. Selenolactone as a Building Block toward Dynamic Diselenide-Containing Polymer Architectures with Controllable Topology. *ACS Macro Lett.* **2017**, *6*, 89.
- 71) Turner, D. L.; Stone, K. H.; Stephens, P. W.; Vaid, T. P. Cadmium and zinc thiolate and selenolate metal–organic frameworks. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5070.
- 72) Taher, D.; Awwadi, F. F.; Pfaff, U.; Speck, J. M.; Ruffer, T.; Lang, H. A series of Se-ferrocenyl thiophene carboselenoates – Synthesis, solid-state structure and electrochemistry. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *736*, 9.
- 73) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. Novel selenoesters fluorescent liquid crystalline exhibiting a rich phase polymorphism. *J. Mat. Chem.* **2010**, *20*, 715.

- 74) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Kobayashi, S. Facile Synthesis of Optically Active anti- α,β -Dihydroxy Ester Derivatives. *Chem. Lett.* **1990**, 1019.
- 75) (a) Jung, M. E.; Roberts, C. A.; Perez, F.; Pham, H. V.; Zou, L.; Houk, K. N. Thermodynamic Control of Isomerizations of Bicyclic Radicals: Interplay of Ring Strain and Radical Stabilization. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 32. (b) Byeon, C. - H.; Chen, C. -Y.; Ellis, D. A.; Hart, D. J.; Li, J. Diels-Alder Reactions of α,β -Unsaturated Thioesters and α,β -Unsaturated Selenoesters. *Synlett* **1998**, 596. (c) Jung, M. E.; Perez, F.; Regan, C. F.; Yi, S. W.; Perron, Q. Se-Phenyl Prop-2-eneselenoate: An Ethylene Equivalent for Diels–Alder Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2060.
- 76) (a) Yamazaki, S.; Kohgami, K.; Okazaki, M.; Yamabe, S.; Arai, T. Photochemical dimerization of a benzoselenete derivative. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 240. (b) Koketsu, M.; Miyajima, Y.; Ishihara, H. Syntheses of 4,5-Dihydroselenophenes by Using TiCl_4 and Zn. *Chem. Lett.* **1998**, 645.
- 77) (a) Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D. Stereospecific synthesis of divinyl diselenides from vinyl acetyl selenides. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4577. (b) Movassagh, B. Moradi, M. Highly Efficient One-Step Conversion of Selenol Esters into Symmetrical Diselenides in the Presence of Elemental Iodine in Methanolic Solution. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2010**, *185*, 154.
- 78) Wenkert, E.; Chianelli, D. Nickel-catalysed Decarbonylation of Thioesters. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 627.
- 79) (a) Back, T. G.; Kerr, R. G. Reaction of diazomethane with selenoesters : Preparation of α -(alkyl- or arylseleno)methyl ketones and methyl ketones. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4759. (b) Back, T. G.; Kerr, R. G. Homologation of selenoesters to (phenylseleno)- or (methylseleno)methyl ketones with diazomethane. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3241.
- 80) Dabdoub, M. J.; Viana, L. H. Mild Transformation of Telluro and Seleno Esters into Carboxylic Acid and Esters. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1619.
- 81) (a) Kozikowski, A. P.; Ames, A. Copper(I) promoted acylation reactions. A transition metal mediated version of the Friedel-Crafts reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 860. (b) Kozikowski, A. P.; Ames, A. Dimethylaluminum methylselenolate: a remarkable reagent for the

- preparation of active acyl-transfer agents. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2735. (c) Svirividov, A. F.; Ermolenko, M. S.; Yashunsky, D. V.; Kochetkov, N. K. Selenoesters in organic synthesis. 1. A novel synthesis of ketones. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4355.
- 82) (a) Mcgrath, N. A.; Raines, R. T. Chemoselectivity in Chemical Biology: Acyl Transfer Reactions with Sulfur and Selenium. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 752. (b) Hondal, R. J.; Nilsson, B. L.; Raines, R. T. Selenocysteine in Native Chemical Ligation and Expressed Protein Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5140. (c) Gielselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A. Synthesis of a Selenocysteine-Containing Peptide by Native Chemical Ligation. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1331. (d) Townsend, S. D.; Tan, Z.; Dong, S.; Shang, S.; Brailsford, J. A.; Danishefsky, S. J. Advances in Proline Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3912.
- 83) (a) Schwartz, C. E.; Curran, D. P. New tandem radical cyclizations directed toward the synthesis of crinipellin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9272. (b) Boger D. L.; Mathvink, R. J. Axial chirality by asymmetric induction. Diastereomeric allene formation via silicon as a chiral auxiliary. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1779. (c) Crich, D.; Eustace, K. A.; Fortt, S. M.; Ritchie, T. j. Acyl radical cyclizations in synthesis. part 2 further substituent effects on the mode and efficiency of cyclizaion of 6-heptenoyl radicals. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2135. (d) Pfenninger, J.; Heuberger, C.; Graf, W. Steroids and sex hormones. Part 262. The radical induced stannane reduction of selenoesters and selenocarbonates: A new method for the degradation of carboxylic acids to nor-alkanes and for desoxygenation of alcohols to alkanes. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2328.
- 84) Bennasar, M. -L.; Roca, T.; Ferrando, F. A New Radical-Based Route to Calothrixin B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 561.
- 85) Boger, D. L.; Mathvink, R. J. Intramolecular acyl radical-alkene addition reactions: macrocyclization reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4008.
- 86) Hirai, T.; Kuniyasu, H.; Kato, T.; Kurata, Y.; Kambe, N. The Pt-Catalyzed Carboselenation of Alkynes by Selenoesters. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3871.
- 87) (a) Toyofuku, M.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. Palladium-Catalyzed Intramolecular Selenocarbonylation of Alkynes with Carbamoselenoates: Formation of α -Alkylidene- β -lactam Framework. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9706. (b) Zhao, C. –Q.; Huang, X.; Meng, J. –B. Stereo and regioselective synthesis of (Z)- β -arylseleno- α,β -unsaturated ketones *via* selenocarbonylation addition of arylselenoesters to alkynes catalyzed by copper(I). *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1933. (c) Toyofuku, M.; Murase, E.; Fujihara, S.; Shin, T. I.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. Palladium-Catalyzed Selenoacylation of Allenes Leading to the Regioselective Formation of Functionalized Allyl Selenides. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3957.
- 88) Fan, X.; Gu, Z. Palladium/Norbornene-Catalyzed *Ortho*-Acylation and *Ipso*-Selenation via C(O)–Se Bond Cleavage: Synthesis of α -Carbonyl Selenide. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1187.
- 89) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Lewis, I. C.; Kent, S. B. H. Synthesis of Proteins by Native Chemical Ligation. *Science* **1994**, *266*, 776.
- 90) Raj, M.; Wu, H.; Blosser, S. L.; Vittoria, M. A.; Arora, P. S. Aldehyde Capture Ligation for Synthesis of Native Peptide Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6932.
- 91) Ranu, B. C.; Mandal, T.; Samanta, S. Indium(I) Iodide-Mediated Cleavage of Diphenyl Diselenide. An Efficient One-Pot Procedure for the Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Selenides. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1439.
- 92) (a) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. Efficient synthesis of selenol esters from acid chlorides mediated by indium metal. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4614. (b) Munbunjong, W.; Lee, E. H.; Ngermaneerat, P.; Kim, S. J.; Singh, G.; Chavasiri, W.; Jang, D. O. Indium-mediated cleavage of diphenyl diselenide and diphenyl disulfide: efficient one-pot synthesis of unsymmetrical diorganyl selenides, sulfides, and selenoesters. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2467. (c) Pepe, C.; de Castro, L. B. On the reactivity of indium(III) benzenechalcogenolates (chalcogen = sulfur and selenium) towards organyl halides for the synthesis of organyl phenyl chalcogenides. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 678.
- 93) Ranu, B. C.; Mandal, T. Indium(I) Iodide-Promoted Cleavage of Diaryl Diselenides and Disulfides and Subsequent Condensation with Alkyl or Acyl Halides. One-Pot Efficient Synthesis of Diorganyl Selenides, Sulfides, Selenoesters, and Thioesters. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5793.
- 94) Nishino, T.; Okada, M.; Kuroki, T.; Watanabe, T.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. One-Pot Synthetic Method of Unsymmetrical Diorganyl Selenides: Reaction

- of Diphenyl Diselenide with Alkyl Halides in the Presence of Lanthanum Metal. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8696.
- 95) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Larghi, E. L. Synthesis of Thiol, Selenol, and Tellurol Esters by the Reaction of Organochalcogeno Mercurials with Acid Chlorides. *Organometallics* **1999**, *18*, 5183.
- 96) Ajiki, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. Rhodium-Catalyzed Reductive Coupling of Disulfides and Diselenides with Alkyl Halides, Using Hydrogen as a Reducing Agent. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4193.
- 97) (a) Zhang, Y.; Yu, Y.; Lin, R. Reductive Cleavage of Se-Se and Te-Te Bond by Samarium Diiodide: Synthesis of Selenoesters, Telluroesters, Unsymmetrical Alkylphenyl Selenides and Tellurides. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 189. (b) Chen, R.; Zhang, Y. Cleavage of Se-Se Bond by Sm/cat. CoCl₂ System: A Novel Method for the Synthesis of Selenoesters. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1331.
- 98) Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Tiberi, C. Organoselenosilane-Mediated Selective Mild Access to Selenoesters, Selenoanhydrides and Diacyl Diselenides. *Synlett* **2011**, 2248.
- 99) Ren, K.; Wang, M.; Liu, P.; Wang, L. Iron-Catalyzed Synthesis of Selenoesters from Diselenides and Acyl Chlorides or Acid Anhydrides in the Presence of Magnesium Dust. *Synthesis* **2010**, 1078.
- 100) Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Botteselle, G. V.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation. *Green Chem.* **2012**, *14*, 456.
- 101) Santi, C.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. On water preparation of phenylselenoesters. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1277
- 102) Nishiyama, Y.; Kawamatsu, H.; Funato, S.; Tokunaga, K.; Sonoda, N. Phenyl tributylstannyl selenide as a promising reagent for introduction of the phenylseleno group. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3599.
- 103) Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudov, A. S.; Petrovskii, P. V. Tributylstannyl Aryl Selenides as Efficient Arylselenating Agents in the Synthesis of Seleno Esters. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1703.
- 104) (a) Zinco: Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Zn in ionic liquid: an

- efficient reaction media for the synthesis of diorganyl chalcogenides and chalcogenoesters. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4723. (b) Indio: Tabarelli, G.; Alberto, E. E.; Deobald, A. M.; Marin, G.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, A. L. Ionic liquid: an efficient and reusable media for seleno- and thioester synthesis promoted by indium. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5728. (c) Sistema bimetálico Sn/Cu: Gul, K.; Narayanaperumal, S.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Bimetallic system for the synthesis of diorganyl selenides and sulfides, chiral β -seleno amines, and seleno- and thioesters. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3592
- 105) Singh, D.; : Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Godoi, M.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. Efficient synthesis of selenoesters from acyl chlorides mediated by CuO nanopowder in ionic liquid. *Green Chem.* **2010**, *12*, 957.
- 106) Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Alves, D. Polyethylene glycol-400/H₃PO₂: an eco-friendly reductive system for the synthesis of selenylesters. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1531.
- 107) (a) Grieco, P. A.; Yokoyama, Y.; Williams, E. Aryl selenocyanates and aryl thiocyanates: reagents for the preparation of activated esters. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1283. (b) Evans, P. A.; Roseman, J. D. Stereoselective synthesis of cis-2, 5-disubstituted tetrahydrofuran-3-ones via an acyl radical cyclization. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 31. (c) Singh, U.; Ghosh, S. K.; Chadha, M. S.; Mamdapur, V. R. A new convenient approach to peptide synthesis using a diselenide and a phosphine. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 255.
- 108) Batty, D.; Crich, D. An improved procedure of the formation of Se-phenyl selenoesters. *Synthesis* **1990**, 273.
- 109) Knapp, S.; Darout, E. New reactions of selenocarboxylates. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 203.
- 110) Inoue, T.; Takeda, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N. Synthesis of thiol, selenol, and tellurol esters from aldehydes by the reaction with *i*-Bu₂AlYR (Y = S, Se, Te). *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5824.
- 111) (a) Tingoli, M.; Temperini, A.; Testaferri, L.; Tiecco, M. A Useful Preparation of S-Phenyl Carbothioates, Se-Phenyl Carboselenoates from Aldehydes and Mixed (O, S; O, Se) Acetals from Dialkyl Ethers. *Synlett* **1995**, 1129. (b) He, C.; Qian, X.; Sun, P. Syntheses of thiol and selenol

- esters by oxidative coupling reaction of aldehydes with RYYR (Y= S, Se) under metal-free conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6072.
- 112) Liou, J. -C.; Badsara, S. S.; Huang, Y. -T.; Lee, C. -F. Rhodium-catalyzed reductive coupling of disulfides and diselenides with alkyl halides, using hydrogen as a reducing agent. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41237.
- 113) Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. A new odorless one-pot synthesis of thioesters and selenoesters promoted by Rongalite®. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7384.
- 114) Temperini, A.; Piazzolla, F.; Minuti, L.; Curini, M.; Siciliano, C. General, mild, and metal-free synthesis of phenyl selenoesters from anhydrides and their use in peptide synthesis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4588.
- 115) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. Synthesis of Substituted Se-Phenyl Selenocarboxylates from Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3447.
- 116) Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. Synthesis of chalcogenol esters from chalcogenoacetylenes. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3297.
- 117) Nishiyama, Y.; Tokunaga, K.; Kawamatsu, H.; Sonoda, N. Synthesis of selenol esters: palladium-catalyzed coupling of phenyl tributylstannyl selenide with aryl iodides and carbon monoxide. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1507.
- 118) Fujiwara, S. -I.; Asai, A.; Shin-ike, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. A New Synthesis of Selenol Esters via Carbophilic Addition of Organocopper Reagents to Carbonyl Selenide. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1724.
- 119) Chatterjee, R.; Mukherjee, A.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A. Iron (III)-catalyzed synthesis of selenoesters from α -amino carbonyl derivatives at room temperature. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130624.
- 120) Claisen, L. Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.
- 121) Castro, A. M. M. Claisen rearrangement over the past nine decades. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.
- 122) Merlo, A. A. *Reações Pericíclicas – Uma sinfonia de moléculas e elétrons* **2012**, 107.

- 123) Rehbein, J.; Hiersemann, M. Claisen rearrangement of aliphatic allyl vinyl ethers from 1912 to 2012: 100 years of electrophilic catalysis. *Synthesis* **2013**, *45*, 1121.
- 124) (a) Shade, R. E.; Hyde, A. M.; Olsen, J. -C. Merlic, C. A. Copper-Promoted Coupling of Vinyl Boronates and Alcohols: A Mild Synthesis of Allyl Vinyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1202. (b) Wilson, S. E. Intramolecular cyclizations of organometallic compounds. I. The thermal rearrangement of 4-lithio-1,7-octadiene. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4651.
- 125) Nonoshita, K.; Banno, H.; Marouka, K.; Tamamoto, H. Organoaluminum-promoted Claisen rearrangement of allyl vinyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316.
- 126) Madelaine, C.; Valerio, V.; Maulide N. Unexpected electrophilic rearrangements of amides: a stereoselective entry to challenging substituted lactones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1583.
- 127) Peng, B.; Geerdink, D.; Farés, C.; Maulide, N. Chemoselective Intermolecular α -Arylation of Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462.
- 128) Bieber, L. W.; Silva, M. F.; Menezes, P. H. Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2735.
- 129) Lopes, E. F.; Dalberto, B.; Perin, G.; Alves, D.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. Synthesis of Terminal Ethynyl Aryl Selenides and Sulfides Based on the Retro-Favorskii Reaction of Hydroxypropargyl Precursors. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13760.
- 130) (a) Hevesi, L. Twenty Years of Chemistry of Selenium Stabilized Carbenium Ions. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2001**, *171*, 57. (b) Silveira, C. C.; Larghi, E. L. Selenium Stabilized Carbenium Ions on Organic Synthesis. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 327.
- 131) (a) Miao, Y. -P.; Lyu, J.; Yong, H. -Y.; A, S.; Gao, Y. -S.; Wang, W. -X. Controlled Polymerization of Methyl Methacrylate and Styrene via Cu(0)-Mediated RDRP by Selecting the Optimal Reaction Conditions. *Chinese J. Polym. Sci.* **2019**, *37*, 591. (b) Ali, U.; Karim, J. B. A.; Buang, N. A. A review of the properties and applications of poly (methyl methacrylate)(PMMA). *Polymer Reviews* **2015**, *55*, 678.

- 132) Amslinger, S. The tunable functionality of α , β -unsaturated carbonyl compounds enables their differential application in biological systems. *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 351.
- 133) Casalini, R.; Snow, A. W.; Roland, C. M. Temperature dependence of the Johari–Goldstein relaxation in poly (methyl methacrylate) and poly (thiomethyl methacrylate). *Macromolecules* **2013**, *46*, 330.
- 134) Aksakal, S.; Becer, C. R. Poly (thioacrylate) s: expanding the monomer toolbox of functional polymers. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 7011.
- 135) Gao, Z.; Fletcher, S. P. Asymmetric conjugate addition of alkylzirconium reagents to α , β -unsaturated thioesters: access to fragrances and acyclic stereochemical arrays. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10216.
- 136) (a) Peter, D. M.; Borzyskowski, L. S.; Kiefer, P.; Christen, P.; Vorholt, J. A.; Erb, T. J. Screening and engineering the synthetic potential of carboxylating reductases from central metabolism and polyketide biosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13457. (b) Kundert, J.; Gulder, T. A. M. Extending polyketide structural diversity by using engineered carboxylase/reductase enzymes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 858.
- 137) Reações de adição 1,4: (a) Amoah, E.; Dieter, R. K. Regioselective 1,4-Conjugate Addition of Grignard Reagents to α , β - γ , δ -Dienones and α , β - γ , δ -Dienyl Thiol Esters. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2870. Reações de adição conjugada assimétricas: (b) López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. Catalytic enantioselective conjugate addition with Grignard reagents. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179. (c) Ruiz, B. M.; Geurts, K.; Fernández-Ibáñez, M. A.; ter Horst, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. Highly Versatile Enantioselective Conjugate Addition of Grignard Reagents to α , β -Unsaturated Thioesters. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5123. (d) Howell, G. P.; Fletcher, S. P.; Geurts, K.; ter Horst, B.; Feringa, B. L. Catalytic asymmetric synthesis of acyclic arrays by tandem 1,4-addition-aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14977.
- 138) Fang, Z.; Ning, Y.; Mi, P.; Liao, P.; Bi, X. Catalytic C–H α -Trifluoromethylation of α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1522.

- 139) (a) Camilo, F. F.; Gruber, J. Stereoselective Synthesis of Novel Diels–Alder Adducts of *p*-Substituted Methyl Thiocinnamates and Cyclopentadiene. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 394. (b) Syntrivanis, L.; Robertson, J. Highly Versatile Enantioselective Conjugate Addition of Grignard Reagents to α,β -Unsaturated Thioesters. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4916. (c) Byeon, C. -H.; Chen, C. -Y.; Ellis, D. A.; Hart, D. J.; Li, J. Diels-Alder Reactions of α , β -Unsaturated Thioesters and α , β -Unsaturated Selenoesters. *Synlett* **1998**, 596. (d) Chen, C-Y.; Hart, D. J. A Diels-Alder approach to *Stemona* alkaloids: Total synthesis of stenine. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3840.
- 140) (a) Li, N.; Ou, J.; Miesch, M.; Chiu, P. Conjugate reduction and reductive aldol cyclization of α , β -unsaturated thioesters catalyzed by (BDP) CuH. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6143. (b) Fehr, C.; Chaptal-Gradoz, N.; Galindo, J. Synthesis of (-)-Vulcanolide by Enantioselective Protonation. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 853.
- 141) (a) Lu, H.; Zhang, J. -L.; Liu, J. -Y.; Li, H. -Y.; Xu, P. -F. *N*-heterocyclic carbene-catalyzed atom-economical and enantioselective construction of the C–S bond: asymmetric synthesis of functionalized thiochromans. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7797. (b) Ahlemeyer, N. A.; Streff, E. V.; Muthupandi, P.; Birman, V. B. Dramatic Acceleration of an Acyl Transfer-Initiated Cascade by Using Electron-Rich Amidine-Based Catalysts. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6486. (c) Kishimoto, N.; Fujimoto, T.; Yamamoto, I. Reaction of a Cyclic Phosphonium Ylide with α,β -Unsaturated Thioesters. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5988. (d) Leace, D. M.; Straub, M. R.; Matz, B. A.; Birman, V. B. Organocatalyzed Rearrangement of *S*-(2-Oxoalkyl)-thioenoates. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7523.
- 142) (a) Niwa, T.; Ochiai, H.; Isoda, M.; Hosoya, T. Facile Transformation of α , β -Unsaturated Carboxylic Acids to Alkenylboronic Esters via Rhodium-catalyzed Decarbonylative Borylation of α,β -Unsaturated Thioesters. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1315. (b) Osakada, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. Decarbonylation of thiol esters to give sulfides promoted by transition metal complexes. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6321. (c) Wenkert, E.; Chianelli, D. Trifluoromethylations and related reactions in Organic Chemistry. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 627.

- 143) Ahlemeyer, N. A.; Birman, V. B. Asymmetric catalytic synthesis of thiochromenes via an acyl transfer-initiated cascade. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3454.
- 144) Mazery, R. D.; Pullez, M.; López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. An iterative catalytic route to enantiopure deoxypropionate subunits: Asymmetric conjugate addition of Grignard reagents to α , β -unsaturated thioesters. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966.
- 145) Marzorati, L.; de Mattos, M. C.; Wladislaw, B.; Di Vitta, C. Conjugate addition of thiols and malonates to thiocinnamates under PTC conditions. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1427.
- 146) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. Asymmetric chroman synthesis via an intramolecular oxy-Michael addition by bifunctional organocatalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 119.
- 147) (a) Chen, D. -D.; Zhang, B. -Y.; Liu, X. -X.; Li, X. -Q.; Yang, X. J.; Zhou, L. Bioactivity and structure–activity relationship of cinnamic acid derivatives and its heteroaromatic ring analogues as potential high-efficient acaricides against *Psoroptes cuniculi*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1149. (b) He, X.; Chen, Y. -Y.; Shi, J. -B.; Tang, W. -J.; Pan, Z. -X.; Dong, Z. -Q.; Song, B. -A.; Li, J.; Liu, X. -H. New coumarin derivatives: Design, synthesis and use as inhibitors of hMAO. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3732.
- 148) (a) Sumrell, G.; Zief, M.; Huber, E. J.; Ham, G. E.; Schramm, C. H. Some New Thiol Esters. Preparation of Dithiofumarates. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4313. (b) Schleppe, A. A.; Zienty, F. B. Thioesters. Reaction of Thiols with Acrylyl and Crotonyl Chlorides. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1910.
- 149) Asadi, M.; Bonke, S.; Polyzos, A.; Lupton, D. W. Fukuyama reduction and integrated thioesterification/Fukuyama reduction of thioesters and acyl chlorides using continuous flow. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2070.
- 150) Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H.; Yadav, J. S. Zinc promoted convenient and general synthesis of thiol esters. *Synlett* **1998**, 877.
- 151) Nomura, R.; Miyazaki, S. -I.; Nakano, T.; Matsuda, H. Facile catalytic conversion of carboxylic acids into thiocarboxylic S-acids by the $\text{Ph}_3\text{SbO}/\text{P}_4\text{S}_{10}$ system. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2081.
- 152) Yan, Y.; Chen, J.; Zhang, L.; Zheng, Q.; Han, Y.; Zhang, H.; Zhang, D.; Awakawa, T.; Abe, I.; Liu, W. Multiplexing of combinatorial chemistry in

- antimycin biosynthesis: expansion of molecular diversity and utility. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12308.
- 153) (a) Neises, B.; Steglich, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522. (b) Mulder, M. P. C.; Fodran, P.; Kemmink, J.; Breukink, E. J.; Kruijtzter, J. A. W.; Minnaard, A. J.; Liskamp, R. M. J. Mutual influence of backbone proline substitution and lipophilic tail character on the biological activity of simplified analogues of caspofungin. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7491.
- 154) Singh, S.; Yadav, L. D. S. The direct thioesterification of aldehydes with disulfides via NHC-catalyzed carbonyl umpolung strategy. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5136.
- 155) Bos, L. B.; Arens, J. F. The synthesis of α , β -unsaturated thioesters from carbonyl compounds, acetylenic thioethers, and boron trifluoride. *Rec. Trav. Chim.* **1963**, *82*, 157.
- 156) Zhu, H.; Jin, W.; He, J.; Zhang, Y.; Zhu, G. Synthesis of (*E*)- α,β -Unsaturated Carbonyls via Silver-Catalyzed Tandem Epoxide Rearrangement/Intermolecular Carbonyl- Heteroalkyne Metathesis. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3730.
- 157) Kawakami, J. -I.; Mihara, M.; Kamiya, I.; Takeba, M.; Ogawa, A.; Sonoda, N. Platinum-catalyzed highly selective thiocarbonylation of acetylenes with thiols and carbon monoxide. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3521.
- 158) Ogawa, A.; Kawakami, J. -I.; Mihara, M.; Ikeda, T.; Sonoda, N.; Hirao, T. Highly Regioselective Hydrothiocarboxylation of Acetylenes with Carbon Monoxide and Thiols Catalyzed by Pt(PPh₃)₄. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12380.
- 159) Keck, G. E.; Boden, E. P.; Mabury, S. A. A useful Wittig reagent for the stereoselective synthesis of trans- α,β -unsaturated thiol esters. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709.
- 160) Schaumann, E.; Mergardt, B.; Fittkau, S. Synthesis of α,β -Unsaturated Thiocarboxylic Acid S-Esters via Horner Emmons Olefination. *Synthesis* **1990**, 47.
- 161) Sugiura, M.; Ashikari, Y.; Nakajima, M. *One-Pot* Synthesis of β,β -Disubstituted α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8830.

- 162) Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Gruber, J. New α -Sulfinyl-thioesters, as Precursors to Thioacrylates. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2937.
- 163) Mohite, A. R.; Mete, T. B.; Bhat, R. G. An expedient stereoselective synthesis of (*E*)- α,β -unsaturated esters and thioesters using $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 770.
- 164) Zheng, R.; Wang, Y.; Zhang, L. Ruthenium-catalyzed rearrangement of propargyl sulfoxides: formation of α,β -unsaturated thioesters. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3144.
- 165) (a) Roy, D.; Tharras, P.; Baire, B. Intercepted Meyer–Schuster Rearrangements in Organic Synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1015. (b) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. Rupe and meyer-schuster rearrangements. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429.
- 166) Puri, S.; Thirupathi, N.; Reddy, M. S. Iodo Meyer–Schuster Rearrangement of 3-Alkoxy-2-yn-1-ols for β -Mono (Exclusively *Z*-Selective)-/Disubstituted α -Iodo- α,β -Unsaturated Esters. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5246.
- 167) (a) Yang, Y.; Shen, Y.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, D. Shi, X. Triazole acetyl gold (III) catalyzed Meyer–Schuster rearrangement of propargyl alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2280. (b) Zhang, B.; Wang, T. Gold-Catalyzed Transformations of Propargyl Alcohols and Propargyl Amines. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1758.
- 168) Trost, B. M.; Oi, S. Atom economy: aldol-type products by vanadium-catalyzed additions of propargyl alcohols and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1230.
- 169) Beatrice, S. L.; Collins, M. G. S.; Matthew, J. G. Copper-Catalyzed Arylative Meyer–Schuster Rearrangement of Propargylic Alcohols to Complex Enones Using Diaryliodonium Salts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5799.
- 170) Lin, Y.; Kong, W.; Song, Q. Palladium-Catalyzed Nitration of Meyer–Schuster Intermediates with $t\text{BuONO}$ as Nitrogen Source at Ambient Temperature. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3702.
- 171) (a) Engel, D. A.; Dudley, G. B. The Meyer–Schuster rearrangement for the synthesis of α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4149. (b) Zhu, Y.; Sun, L.; Lu, P.; Wang, Y. Recent advances on

- the Lewis acid-catalyzed cascade rearrangements of propargylic alcohols and their derivatives. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1911.
- 172) Yoshimatsu, M.; Naito, M.; Kawahigashi, M.; Shimizu, H.; Kataoka, T. Meyer-Schuster Rearrangement of γ -Sulfur-Substituted Propargyl Alcohols: A Convenient Synthesis of α,β -Unsaturated Thioesters. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4798.
- 173) Chem, S.; Yuan, F.; Zhao, H.; Li, B. Efficient solvent-free synthesis of tertiary propargylic alcohols from arylacetylenes and ketones promoted by *tert*-BuOK. *Res. Chem. Intermediat.* **2013**, *39*, 2391.
- 174) Lopes, E. F.; Penteado, F.; Thurow, S.; Pinz, M.; Reis, A. S.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Barcellos, T.; Dalberto, B.; Alves, D.; da Silva, M. S.; Lenardão, E. J. Synthesis of Isoxazolines by the Electrophilic Chalcogenation of β,γ -Unsaturated Oximes: Fishing Novel Anti-Inflammatory Agents. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12452.
- 175) Lin, Y.; Guanghui, L. Ü.; Liu, Y.; Zheng, Y.; Nie, R.; Guo, L.; Wu, Y. h-BN@Copper(II) nanomaterial catalyzed cross-coupling reactions between sulfoximines and *N*-(phenylthio)-succinimide under mild condition *Catal. Commun.* **2018**, *112*, 68.