

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 2-CALCOGENILINDOLIZINAS
PROMOVIDA POR ULTRASSOM**

MARCELO MARQUES VIEIRA

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, 19 de dezembro de 2019

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE 2-CALCOGENILINDOLIZINAS
PROMOVIDA POR ULTRASSOM**

MARCELO MARQUES VIEIRA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, 19 de dezembro de 2019.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre 05/2018 e 12/2019, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

*Aos meus pais, Eris e Marilete, minha irmã
Amanda por todo o apoio e nunca
medirem esforços para eu ter uma ótima vida.
Esta conquista também é de vocês*

*A minha namorada Nathalia, por todo o seu
companheirismo e amor durante todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por sempre ter guiado todos meus passos.

Ao meu orientador, professor Paulo, por toda sua orientação, ajuda e amizade. Você me ajudou a crescer como pessoa e profissional. Obrigado pela oportunidade, pelos conhecimentos e conselhos passados. Também pelo seu exemplo de orientador, me inspirando a ser como você no futuro.

Ao professor Diogo, por ter aceitado participar da minha banca e contribuir para o trabalho, além de sua amizade e sempre estar disposto a me ajudar.

Ao professor Fabiano, muito obrigado por aceitar ser minha banca podendo contribuir para o trabalho, por sua amizade e sempre estar disposto a me ajudar quando foi necessário.

Ao professor Diego, por ter aceitado se deslocar de seus afazeres e ser minha banca, ajudando na contribuição do trabalho. Obrigado por toda amizade e ajuda desde quando fui seu aluno na UFPEL.

A professora Angélica, por toda sua amizade e disposição para me ajudar.

Ao professor Renato pela orientação no estágio docente. Muito obrigado pela ajuda, contribuições e conversas durante as aulas.

Á Bianca, por toda ajuda na realização do trabalho, preocupação e incentivo. Além de nossa amizade a qual vem cada vez mais se fortalecendo desde o início de nossa caminhada científica.

Ao colega e amigo Felipe, por toda a ajuda durante a realização do trabalho, além das conversas, conselhos e sempre estar disposto a me ajudar em tudo.

Aos meus queridos colegas do Laboratório 306, obrigada pelo companheirismo diário, discussões químicas, risadas e cafés. Em especial, aos amigos: Nathalia, Bianca, Carol, Caren, Felipe, Alegrete, Maurício, Eduardo, Douglas, Lucas, Anderson, Hamilton e José.

Aos meus amigos Kelvin e Lucas, por toda amizade e ajuda durante esta jornada, além das inúmeras vitórias que obtive no FIFA.

Aos colegas e amigos do Laboratório 308.

As pessoas especiais que cruzaram o caminho durante o mestrado: Helena, Ricardo, Cassi, Rodrigo, Duda, Andressa M. e Mari.

Aos meus amigos da época da UFPEL: Samuel, Bia, David, Zé, Gabriel, Ney, Manu, Thiago, Somália, Rafa.

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 mestrado, e aos demais órgãos de fomento - CAPES e FAPERGS.

“Se você quer fazer do mundo um lugar melhor
Olhe para si mesmo e faça essa mudança”

Michael Jackson – Man In The Mirror

Sumário

1. Introdução.....	0
2. Revisão Bibliográfica	0
2.1. Compostos Organocalcogênicos	0
2.2. Indolizinas	1
2.2.1. Síntese de Indolizinas.....	1
2.2.2. Síntese de selenilindolizinas.....	3
2.3. Ultrassom	5
3. Objetivos.....	11
3.1. Objetivo Geral	11
3.2. Objetivos Específicos	11
4. Resultados e Discussão	13
4.1. Síntese dos Materiais de Partida.....	13
4.2. Síntese de 2-Selenilindolizinas.....	15
4.2.1. Otimização das condições reacionais.....	16
4.2.2. Variação do escopo reacional para a síntese de 2- calcogenilindolizinas.	19
4.2.3. Experimentos adicionais.....	23
4.2.4. Dados espectrais	24
4.2.5. Proposta mecanística	31
5. Conclusões	33
6. Parte Experimental	35
7. Referências Bibliográficas	47
Anexos.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Núcleo indolizínico.	1
Figura 2: Alguns exemplos de propriedades biológicas das indolizinas.	2
Figura 3: Alguns exemplos de aplicações fotofísicas do núcleo indolizínico.	2
Figura 4: Estrutura do Ebselen.	1
Figura 5: Estrutura do Fluselenamil.	1
Figura 6: Diferentes frequências de onda.	6
Figura 7: Gráfico comparativo entre aquecimento convencional e ultrassom. ..	9
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 34a	25
Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) composto 34a	26
Figura 10: Mapa de contorno do espectro de HSQC ^1H - ^{13}C do composto 34a	27
Figura 11: Mapa de contorno do espectro de HMBC ^1H - ^{13}C do composto 34a	28
Figura 12: Mapa de contorno do espectro de NOESY ^1H - ^1H do composto 34a	29
Figura 13: Ampliação do mapa de contorno do espectro de NOESY ^1H - ^1H do composto 34a	30
Figura 14: Ampliação do EMAR para o composto 34a	30

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Metodologias para obtenção de indolizinas.....	2
Esquema 2: Metodologia desenvolvida por Chai e colaboradores.....	2
Esquema 3: Metodologia desenvolvida por Zhang e colaboradores.....	3
Esquema 4: Metodologia desenvolvida por Cai e colaboradores.....	3
Esquema 5: Metodologia desenvolvida por Zeni e colaboradores.....	4
Esquema 6: Metodologia desenvolvida por Lenardão e colaboradores.....	5
Esquema 7: Metodologia desenvolvida por Ando e colaboradores.....	7
Esquema 8: Demonstração de mudança no mecanismo ao utilizar ultrassom.	8
Esquema 9: Metodologia desenvolvida por Vieira e colaboradores.....	9
Esquema 10: Metodologia proposta para a formação de 2- calcogenilindolizinas.....	11
Esquema 11: Métodos para síntese dos alcinos.....	14
Esquema 12: Estratégia sintética.....	16
Esquema 13: Reação via one-pot e multicomponente..	24
Esquema 14: Proposta mecanística.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Variação do escopo para os sais de piridínio.	13
Tabela II: Variação do escopo para os alcinos.	15
Tabela III: Otimização das condições reacionais.....	17
Tabela IV: Otimização reacional no equipamento de ultrassom.	19
Tabela V: Variação do escopo para o produto 34a	20

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

RMN 2D – Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional

APT – Attached Proton Test

CAN - Nitrato de cério e amônio

COSY - Homonuclear correlation spectroscopy

DMSO – Dimetilsulfóxido

DMF - Dimetilformamida

Et - Etila

EMAR – Espectrometria de Massas de Alta Resolução

FTIR - Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier

HSQC – Heteronuclear single quantum correlation

HMBC - Heteronuclear Multiple Bond Correlation

Hz - Hertz

IV – Infravermelho

J – Constante de acoplamento

kHz - Quilohertz

Me - Metila

M.O. – Microondas

m/z – Razão massa/carga

MHz – Megahertz

NOESY - Nuclear Overhauser Spectroscopy

Ph - Fenil

Ppm – Partes por milhão

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SONAR - *Sound Navigation and Ranging*

TMS - Tetrametilsilano

US – Ultrassom

UV Vis - Espectroscopia no ultravioleta visível

W - Watts

δ – Deslocamento químico

RESUMO

A síntese de novos compostos organocalcogênicos é importante pois permite expandir os estudos sobre suas propriedades químicas e farmacológicas. Além disso, núcleos indolizínicos são estruturas que vem se destacando na literatura por possuírem diversas propriedades de interesse, como por exemplo, na área da catálise, biológica e de ciência dos materiais.

Neste contexto, o presente trabalho aborda a síntese de 2-calcogenilindolizinas, uma interessante classe de moléculas com potencial aplicações fotofísicas e propriedades biológicas, através da reação entre sais de piridínio e calcogenilalcinos, utilizando carbonato de céσιο como base, sob irradiação de ultrassom. Acredita-se que a estratégia sintética desenvolvida para a obtenção dessas estruturas, envolve reações do tipo ciclizações 1,3-dipolar entre sais de piridínio e alcinos contendo selênio em sua estrutura, formando então as 2-calcogenilindolizinas. Também foi empregado ultrassom nas reações, fonte alternativa que teve como objetivo a obtenção dos produtos de interesse em tempos reacionais reduzidos em relação a utilização do aquecimento convencional.

Através deste protocolo desenvolvido e otimizado, 20 diferentes 2-calcogenilindolizinas foram sintetizadas, todas moléculas inéditas, em rendimentos bons à excelentes. Cabe ressaltar que puderam ser sintetizadas indoliziinas contendo telúrio em sua estrutura, as quais são inéditas na literatura. Além disso uma variedade de alcinos inéditos foram sintetizados neste trabalho. Também foram realizados estudos de RMN 2D para a elucidação da seletividade das estruturas.

ABSTRACT

The synthesis of new organic compounds is important, since it allows expanding studies on their chemical and chemical properties. In addition, the indolitic nuclei are structures that have been highlighted in the literature for having several characteristics of interest, such as in the area of catalysis, biological and scientific materials.

In this context, the present work addresses the demonstration of 2-calcogenylindolizines, an interesting class of molecules with potential photographic and chemical applications, through the reaction between pyridinates and calcogenil alkynes, using carbonate as a base, under ultrasound irradiation. It is believed that the synthetic strategy developed for these structures, involves the type of 1,3-dipolar cycling between the pyridinates and the alkynes that select selenium in their structure, then forming as 2-calcogenylindolizines. Ultrasound was also used in the following alternatives: an alternative source that aimed to use products of interest in reduced reactive times in relation to the use of conventional heating.

Through this developed and optimized protocol, 20 different 2-calcogenated indolizines were synthesized, all new molecules, in good and excellent quantities. It is noteworthy that they could be synthesized indolizably including tellurium in its structure, as what are the main publications in the literature. In addition, a variety of alkaline credits were synthesized in this work. 2D NMR studies were also carried out to elucidate the selectivity of structures.

Capítulo 1

Introdução



1. Introdução

Os compostos heterocíclicos vêm sendo considerados uma das classes de compostos orgânicos mais importantes na atualidade. Estes núcleos são encontrados em diversos processos biológicos indispensáveis para a vida no planeta e em estruturas de vários fármacos de origem sintética, bem como, em compostos de origem natural.¹ Pelo menos dois terços dos compostos orgânicos possuem em sua estrutura núcleos heterocíclicos. Sua importância é datada do século 16, com o relato da utilização da quinina na prevenção da malária. Posteriormente, em 1887, o relato da primeira droga sintética, a antipirina, que foi utilizada para a diminuição de febre.²

Além disso, os heterociclos contendo átomos de selênio em sua estrutura, têm atraído considerável atenção por exibirem interessantes propriedades farmacológicas,³ tais como: antioxidante,⁴ antinociceptiva⁵ e antidepressiva.⁶ Destaca-se ainda que o selênio é um elemento traço essencial, o qual encontra-se presente na constituição de importantes selenoproteínas com atividade antioxidante, como parte importante do ciclo da glutathiona peroxidase.⁷

Seguindo nesta linha, a síntese de derivados aza-heterocíclicos contendo selênio tem se mostrado uma área de pesquisa interessante, uma vez que a combinação de duas ou mais partes bioativas em uma molécula é uma estratégia efetiva para projetar novas moléculas com propriedades biológicas.⁸ Nesse

¹ a) Gribble, G. W.; Joule, J. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 18; Elsevier: Oxford, UK, 2007.

² Clayden, J.; Nick G.; Warren, S. G.. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2012.

³a) Ninomiya, M.; Garudb, D. R.; Koketsua, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968; b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313; c) Pacuła, A. J.; Mangiacacchi, F.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Ścianowski, J. Santi, C. *Curr. Chem. Biol.* **2015**, 9, 97; d) Santi, C. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, **2014**, <http://dx.doi.org/10.2174/97816080583891140101>. e-book.

⁴a) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, 205, 100; b) Satoh, T.; Ishige, K.; Sagara, Y. *Neurosci. Lett.* **2004**, 371, 1.

⁵Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, 555, 129.

⁶a) Posser, T.; Kaster, M. P.; Baraúna, S. C.; Rocha, J. B.; Rodrigues, A. L. S.; Leal, R. B. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 602, 85; b) Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; de Gomes, M. G.; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, 102, 21.

⁷a) Bhowmick, D.; Muges, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10262.

⁸a) Choi, S. K. *in Synthetic Multivalent Molecules*. Wiley-Interscience, New York, 2004; b) Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2243; c) Souza, D.; Mariano, D. O.

contexto abordado, o núcleo indolizínico vem demonstrando ser uma estrutura com amplo espectro de aplicação em diversas áreas de interesse, como na área da biologia⁹ e ciências dos materiais.¹⁰

A indolizina apresenta um sistema com a deslocalização de 10 elétrons π , onde o átomo de nitrogênio contribui para a aromatização do sistema em ambos os anéis fundidos. O anel de 6 membros possui característica deficiente em elétrons. Já o anel de 5 membros, apresenta características muito semelhantes a do pirrol, sendo nesse caso rico em elétrons (Figura 1).

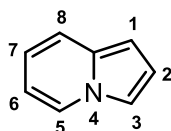


Figura 1: Núcleo indolizínico.

Assim núcleo indolizínico vem apresentando grande interesse quanto a sua atividade biológica, demonstrando possuir propriedades antibacteriana,¹¹ antifúngica,¹² anti-inflamatória¹³, dentre outras propriedades medicinais (Figura 2).¹⁴

C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3329.

⁹ Sandeep, C.; Venugopala K. N.; Khedr, M. A.; Attimarad, M.; Padmashali, B.; Kulkarni, R. S.; Venugopala. R.; Odhav, B. *J. Basic. Clin. Pharma.* **2017**, *8*, 49.

¹⁰ Wu, X.; Cao H.; Li, B.; Yin G. *Nanotechnology.* **2011**, *22*, 7.

¹¹ Hazra, A.; Mondal, S.; Maity, A.; Naskar, S.; Saha, P.; Paira, R.; Sahu, K. B.; Paira, P.; Ghosh, S.; Sinha, C.; Samanta, A.; Banerjee, S.; Mondal, N. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2132.

¹² Faghieh-Mirzaei, E.; Seifi, M.; Abaszadeh, M.; Zomorodian, K.; Helalid, H. *Iran J Pharm Res.* **2018**, *17*, 883.

¹³ Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Ellithey, M.; Mohamed, H. A.; Hegazi, B. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 133.

¹⁴ a) Bloch, W. M.; Derwent-Smith, S. M.; Issa, F.; Morris, J. C.; Rendina, L. M.; Sumbly, C. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9368. b) Gupta, S. P.; Mathur, A. N.; Nagappa, A. N.; Kumar, D.; Kumaran, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 867. c) Weide, T.; Arve, L.; Prinz, H.; Waldmann, H.; Kessler, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 59. d) Weide, T.; Arve, L.; Prinz, H.; Waldmann, H.; Kessler, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 59.

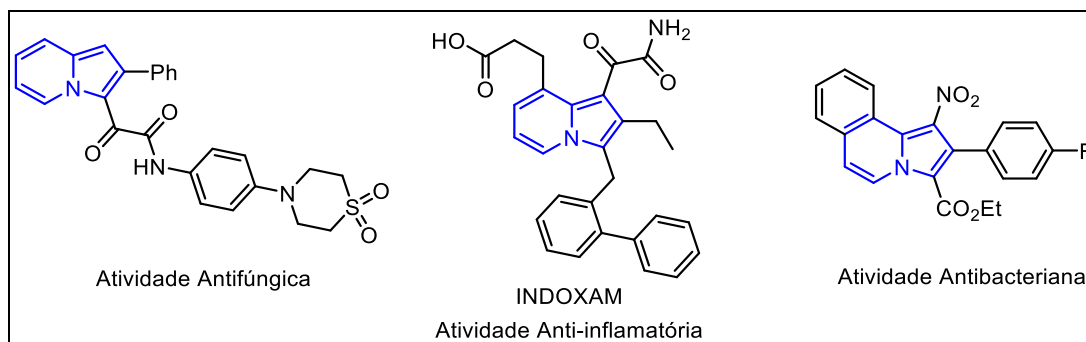


Figura 2: Alguns exemplos de propriedades biológicas das indolizinas.

Além destes compostos possuem grande interesse na área biológica, também vem apresentando resultados promissores quanto suas propriedades ópticas, possuindo alta eficiência quântica. Podendo ser utilizadas como sensores do tipo “*turn on/ turn off*”, sensibilizadores para utilização em células solares e sondas fluorescentes para a utilização em exames de bioimagem (Figura 3).¹⁵

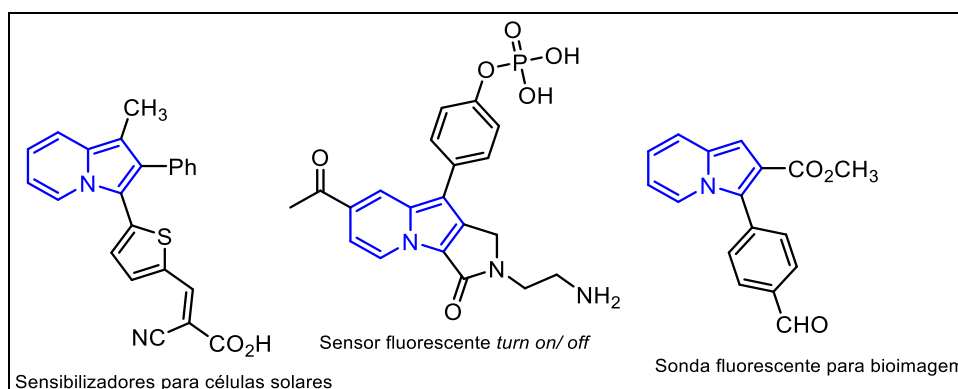


Figura 3: Alguns exemplos de aplicações fotofísicas do núcleo indolizínico.

¹⁵ a) Sarkar, R.; Chaudhuri, T.; Karmakarb, A.; Mukhopadhyay, C.; *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 11674. b) Song, Y. R.; Lim, C. W.; Kim, T. W. *Luminescence*, **2015**, 31(2), 364

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

2. Revisão Bibliográfica

Primeiramente, será apresentada uma breve revisão sobre compostos organocalcogênio. Em seguida as principais rotas de síntese de indolizinas, a partir da utilização de diversas metodologias. Por fim, uma breve revisão sobre utilização de ultrassom em síntese orgânica. Note que esta revisão apresentada não possui o intuito de esgotar nenhum dos temas propostos na mesma, mas sim demonstrar os trabalhos científicos mais relevantes realizados até o presente, servindo assim como base teórica para que o leitor possa se situar com relação à importância deste trabalho.

2.1. Compostos Organocalcogênios

Organocalcogênios, são compostos orgânicos que possuem em sua estrutura pelo menos um átomo de calcogênio. Dentre os compostos que estão presentes nesta classe, destacam-se os que possuem enxofre, selênio e telúrio em sua estrutura. Estes compostos demonstram cada vez mais possuírem grande importância para diversas aplicações, como por exemplo, aplicação na catálise,¹⁶ atividade biológica¹⁷ e em diversos tipos de reações orgânicas.

Na literatura é possível encontrar alguns compostos organocalcogênio que possuem maior destaque por apresentarem atividade biológica. Uma molécula que serve como exemplo é o Ebselen **1** o qual é uma estrutura que possui atividade anti-inflamatória, anti-oxidante e citoprotetora, agindo como um mimético da glutathione peroxidase, enzima que possui grande importância devido participar do sistema de defesa enzimático.¹⁸ Está sendo investigado como possível tratamento para acidente vascular cerebral,¹⁹ perda auditiva e zumbido,²⁰ além de transtorno bipolar (Figura 4).²¹

¹⁶ McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V.K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841.

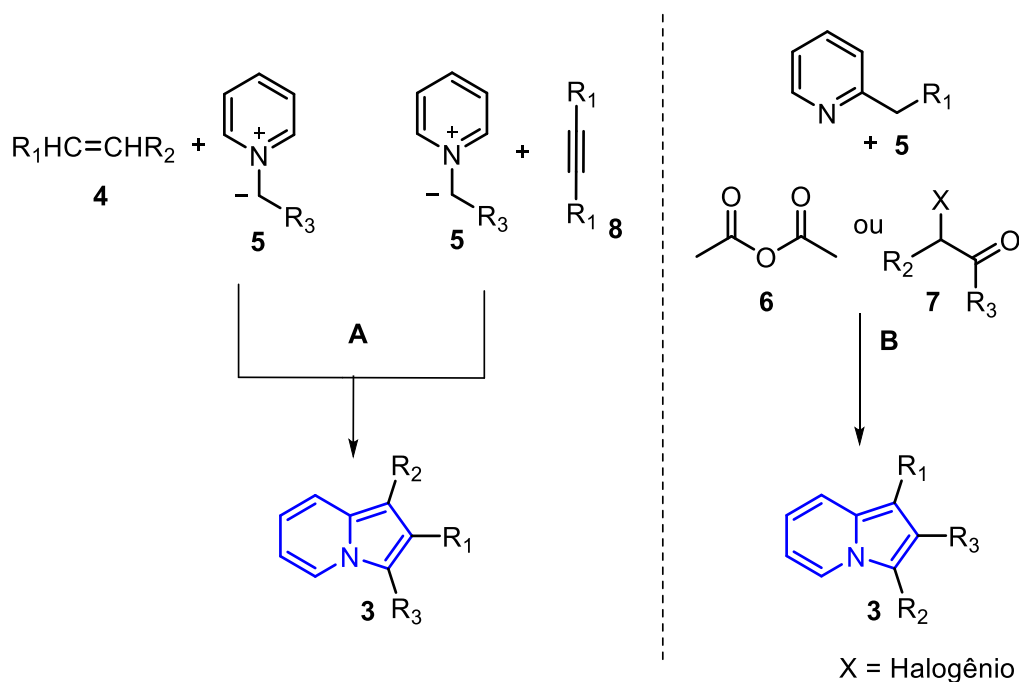
¹⁷ Casaril, A.M., Domingues, M., Bampi, S.R.; Lourenço, D. A.; Padilha N.B.; Lenardão, E.J.; Sonogo M.; Seixá, F. K.; Collares, T.; Nogueira, C. W.; Dantzer, R.; Savegnago, L. *Psychopharmacology.* **2019**, *236*, 2867.

¹⁸ Schewe, T. *Gen. Pharmac.* **1995**, *6*, 1153.

¹⁹ Parnham, M.; Sies, H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**. ISSN 1354-3784

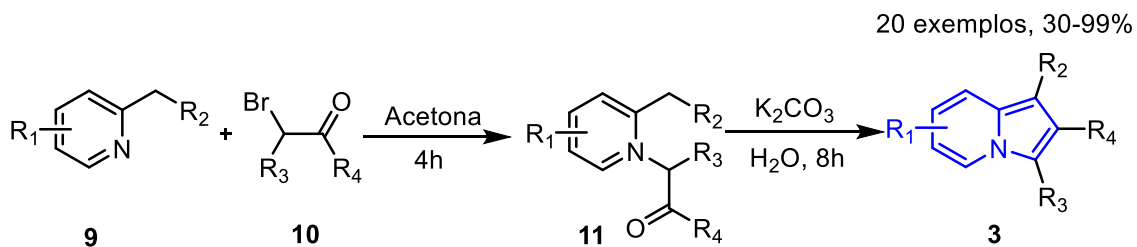
²⁰ Kil, J.; Pierce, C.; Tran, H.; Gu, R.; Lynch, E. D. *Hearing Research* **2007**, *226*, 44-51.

²¹ Singh, N.; Halliday, A. C.; Thomas, J. M.; Kuznetsova, O.; Baldwin, R.; Woon, E. C. Y.; Aley, P. K.; Antoniadou, I.; Sharp, T.; Vasudevan, S. R.; Churchill, G. C. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1332.



Esquema 1: Metodologias para obtenção de indolizinas.

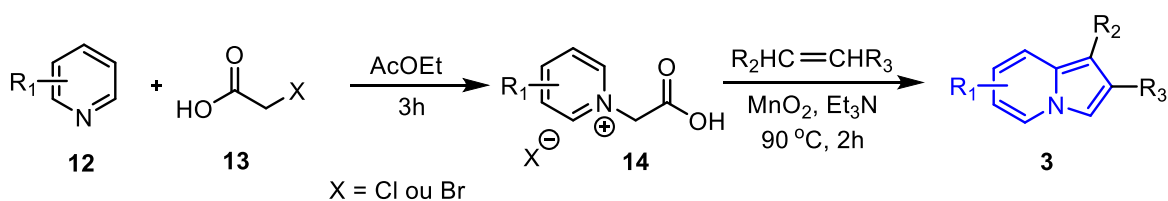
A reação de Chichibabin é um dos métodos mais utilizados ao passar dos anos para a síntese de núcleos indolizínicos. Mas a grande desvantagem dessa metodologia é que sempre ocorrerá a formação de indolizinas com substituintes no anel pirrólico. Essa metodologia ocorre pela formação de um sal quaternário de piridínio a partir de 2-alkil piridinas e α -halocetonas, seguida de uma ciclização intramolecular promovida por base. No trabalho de Chai e colaboradores,²³ foram sintetizadas indolizinas substituídas na posição 2 através da utilização de picolinas **9**, reagindo com α -bromocetonas **10**, utilizando K_2CO_3 como base e água como solvente reacional. O grupo sintetizou 20 exemplos, com rendimentos que variaram entre 30-99% (Esquema 2).



Esquema 2: Metodologia desenvolvida por Chai e colaboradores.

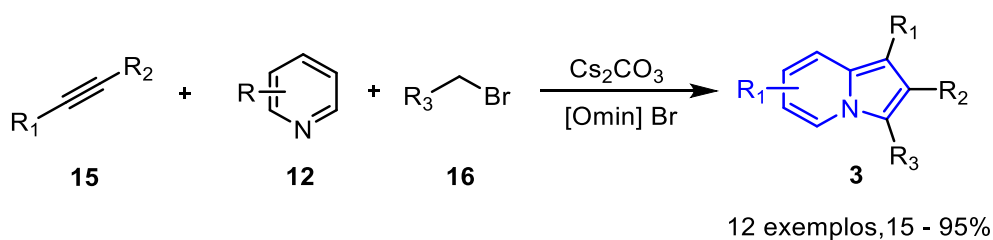
²³ Chai, W.; Kwok, A.; Wong, V.; Carruthers, N. I.; Wu J.; *Synlett*. **2003**, 35, 2086

Outra metodologia que é amplamente utilizada para a síntese de indolizinas é a reação de cicloadição 1,3-dipolar. Essa reação envolve a presença de sais de piridínio reagindo com alcinos ou alcenos. Geralmente se forem utilizados alcenos na reação para obtenção das indolizinas, é necessário adicionar-se oxidante ao meio reacional. Nesse sentido, Zhang e colaboradores²⁴ sintetizaram indolizinas não substituídas na posição 3, com rendimentos que variaram entre 57-92%. Para a obtenção dos compostos, foram utilizados haletos de carboximetilpiridínios **14** os quais reagiram primeiramente com piridinas levando a formação de sais quaternários que posteriormente reagiram com alcenos, utilizando Et₃N e MnO₂ (Esquema 3).



Esquema 3: Metodologia desenvolvida por Zhang e colaboradores.

Outra maneira de obter-se indolizinas a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar, é reagindo sais de piridínio com alcinos. Neste trabalho de Cai e colaboradores,²⁵ piridinas **12** reagiram com brometos de benzila **16** os quais posteriormente reagiram com alcinos **15**, levando a formação de 12 exemplos de indolizinas, onde os rendimentos variaram de 15 – 95% (Esquema 4).



Esquema 4: Metodologia desenvolvida por Cai e colaboradores.

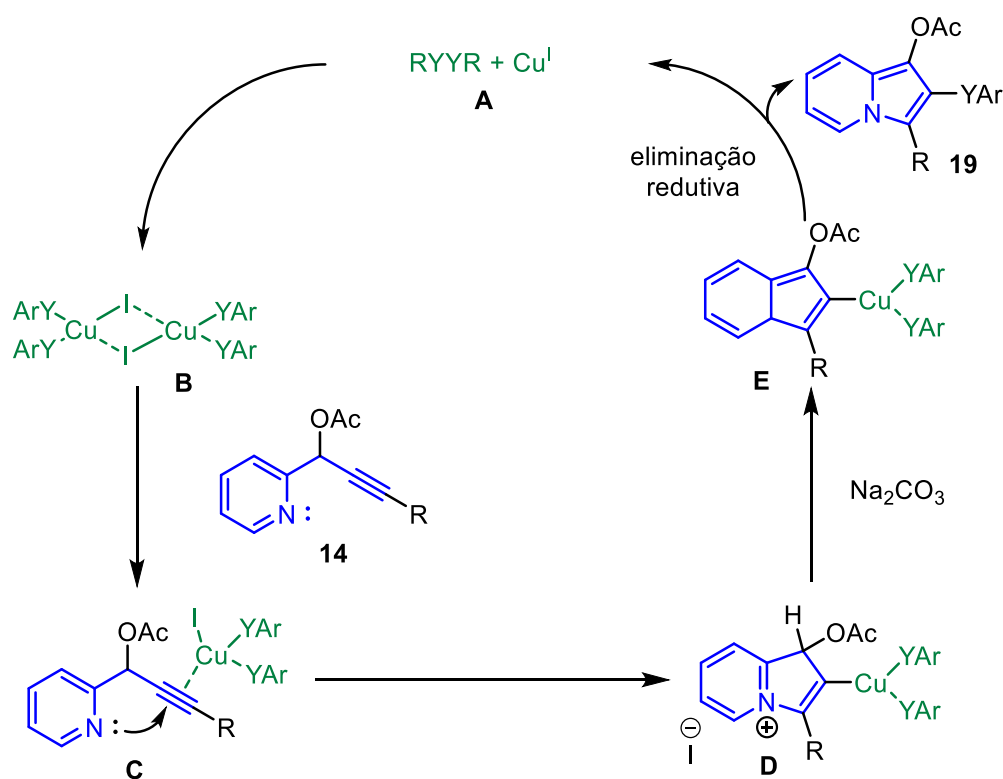
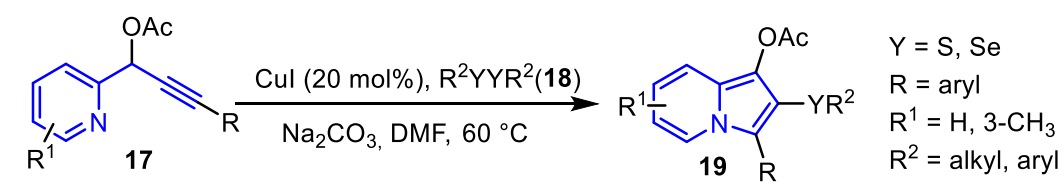
2.2.2. Síntese de selenilindolizinas

Embora os métodos para a síntese de indolizinas serem diversos, não são encontrados tantos protocolos para a síntese destes núcleos com a incorporação de átomos de calcogênio em sua estrutura.

²⁴ Zhang, L.; Liang, F.; Sun, L.; Hu, Y.; Hu, H.; *Synthesis*, **2000**, 12, 1733.

²⁵ Zhang, X.; Lu, G.; Xu, Z.; Cai, C. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, 5, 9279.

Neste contexto, Zeni e colaboradores, desenvolveram a síntese de 2-(organocalcogenil)-indolizinas através da ciclização de piridinas propargílicas **17** com dicalcogenetos de diorganoíla **18**, catalisadas por CuI, utilizando carbonato de céσιο como base e DMF como solvente.²⁶ Com esse protocolo reacional, puderam ser obtidos pelo grupo 30 exemplos, com rendimentos de 21-84% (Esquema 5).



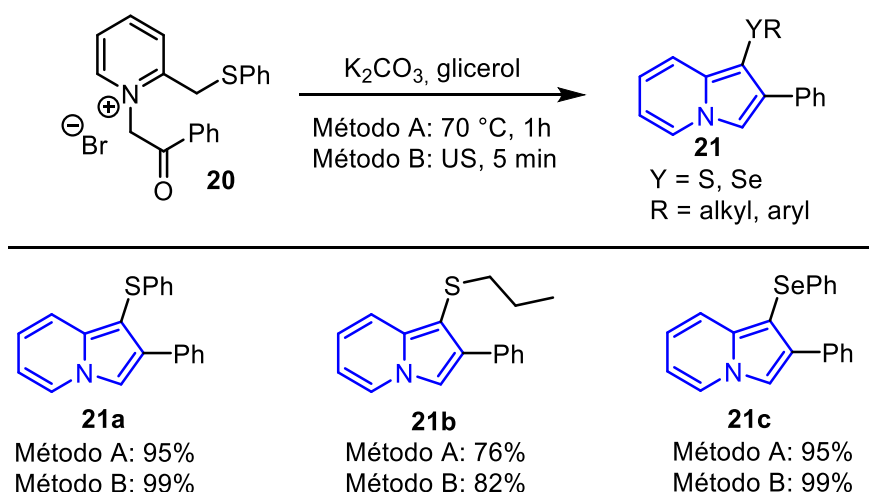
Esquema 5: Metodologia desenvolvida por Zeni e colaboradores.

O grupo propôs um mecanismo reacional para ciclização, que inicia a partir da coordenação da espécie de cobre **A** à ligação Se-Se, gerando o intermediário **B**. O ataque do átomo de nitrogênio ao intermediário ativado **C** leva a formação do sal **D** que através da ocorrência de uma desprotonação leva a formação do núcleo indolizínico **E** com cobre substituído na posição 2. A

²⁶ Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1901.

eliminação redutiva do cobre leva a formação do produto **19** com a inserção de uma porção com selênio no C-2 da indolizina.

Em 2019, Lenardão e colaboradores,²⁷ propuseram a síntese de 1-sulfanil e 1-selenilindolizinas, através da anelação intramolecular de sais de piridina **20** contendo calcogênios, utilizando K₂CO₃ e glicerol como solvente. O grupo obteve 14 exemplos, onde os rendimentos do escopo variaram de 74-99% (Esquema 6).



Esquema 6: Metodologia desenvolvida por Lenardão e colaboradores.

Neste trabalho o grupo utiliza duas metodologias para o preparo dos produtos. O método A onde é utilizado aquecimento convencional à 70 °C durante 1h e o método B onde é utilizado irradiação de ultrassom durante 5 minutos para a obtenção do produto **21**.

2.3. Ultrassom

A tentativa de utilização de fontes de energia mais limpas na área da química é um grande desafio para pesquisadores ao redor do mundo. Dentre as diversas fontes de energia as quais vem sendo utilizadas, o ultrassom vem recebendo bastante destaque na comunidade. A utilização de ondas ultrassônicas para promover reações químicas é denominado de *sonoquímica*, e esta, vem ao longo do tempo apresentando grande evolução.²⁸

²⁷ Penteado, F.; Gomes, C. S.; Perin, G.; Garcia, C. S.; Bertolatto, C. F.; Bruning, C. A.; Lenardão, E. J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11, 7189.

²⁸ a) Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Jungnickel, A; Müller, U. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 579.
b) Varma, R. S.; Baig, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1559.

As ondas de ultrassom encontram-se em frequências acima de 20 kHz, e devido a isso não são audíveis pelos seres humanos, mas possuem diversas aplicações no cotidiano. Esse efeito é muito utilizado na detecção de objetos e em medições, tal como funciona o equipamento SONAR, e também na ultrassonografia, utilizada na visualização de estruturas internas do corpo humano (Figura 6).

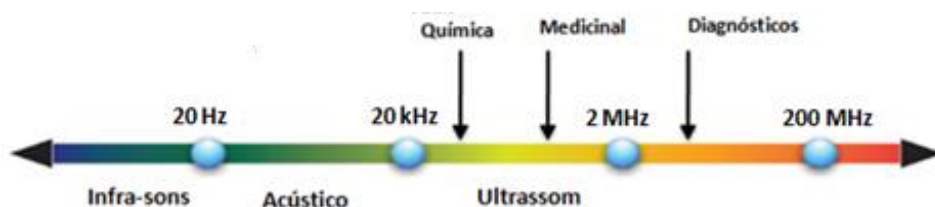


Figura 6: Diferentes frequências de onda.

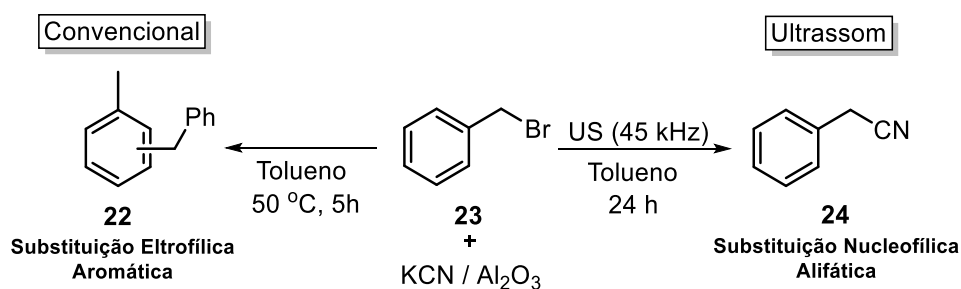
As reações promovidas por ultrassom como fonte de energia, ocorrem em menor tempo reacional devido a turbulência gerada na fase líquida através do efeito de cavitação, aumentando a transferência de massa entre as fases heterogêneas.²⁹ O efeito de cavitação, o qual é responsável pela eficiência do ultrassom, envolve a sequencial formação, crescimento e colapso de inúmeras microbolhas. Esse efeito foi detectado pela primeira vez em 1885, quando um navio da marinha inglesa teve sua hélice deteriorada devido a sua movimentação muito rápida.³⁰

Um dos primeiros relatos utilizando o ultrassom na síntese orgânica, foi no ano de 1927, onde Richards e colaboradores, realizaram um estudo preliminar dos efeitos de ondas em altas frequências, demonstrando que o ultrassom já vem sendo estudado e utilizado em química orgânica por quase um século. Além de ser capaz de reduzir drasticamente o tempo reacional, a utilização do ultrassom também pode mudar totalmente o curso das reações, levando a formação de produtos, os quais não seriam observados utilizando aquecimento convencional. A primeira observação desse efeito, foi retratada em

²⁹ Chen, D., Sharma, S. K., Mudhoo, S. K. (Eds.) *Handbook on Applications of Ultrasound. Sonochemistry for Sustainability*, CRC Press, Boca Raton, **2012**;

³⁰ Thornycroft, J. I., Barnaby, S. W., *Proc. Inst. Civ. Eng.* **1895**, 122, 51

1984 por Ando e colaboradores³¹ para a reação de brometo de benzila **23**, cianeto de potássio e alumina, em tolueno (Esquema 7).



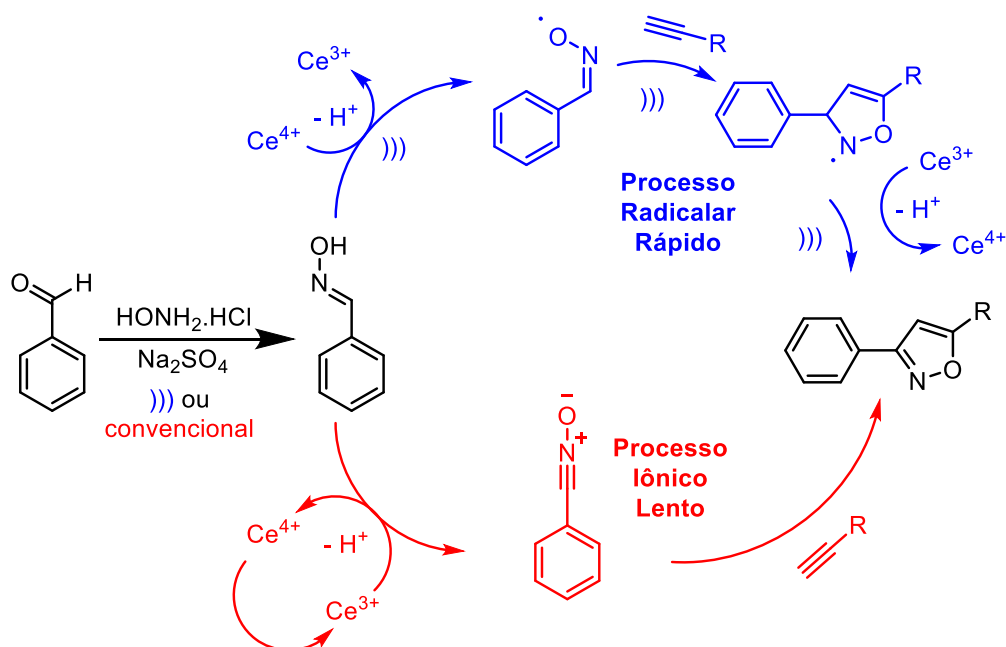
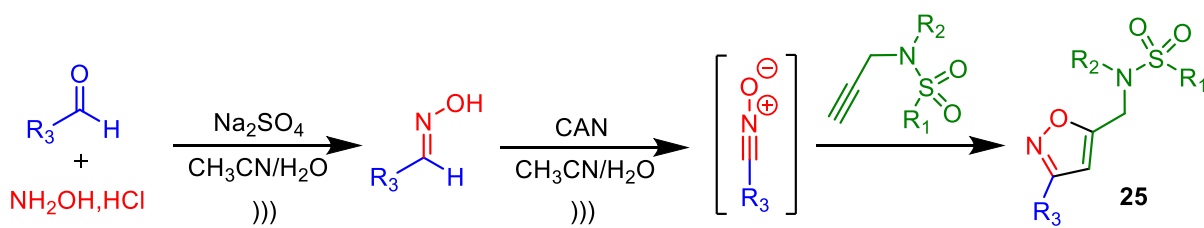
Esquema 7: Metodologia desenvolvida por Ando e colaboradores.

Os autores descrevem que a reação em aquecimento térmico levou à formação do produto **22**, através de uma substituição eletrofílica aromática, enquanto isso, ao ser utilizada irradiação de ultrassom levou a formação do produto **24**, a partir de uma reação de substituição nucleofílica alifática.

Outro relato mostrando que o ultrassom pode levar a mudança do curso das reações, é o trabalho publicado mais recentemente por Bougrin e colaboradores,³² onde a partir de uma reação one-pot sequencial realizaram a síntese de isoxazóis-sulfonamidas **25** utilizando nitrato de cério e amônio em meio aquoso (Esquema 8).

³¹ Ando, T.; Sumi, S.; Kawat, T.; Ichihara, J.; Hanafusa, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 439

³² Alaoui, S.; Driowya, M.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, 40, 289.

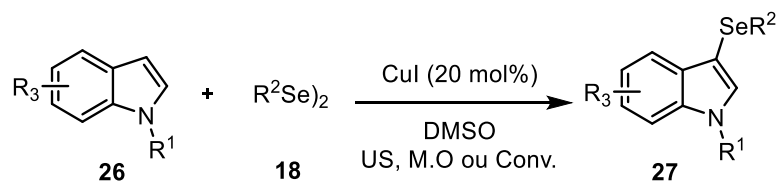


Esquema 8: Demonstração de mudança no mecanismo ao utilizar ultrassom.

Nesse contexto, ao ser utilizado aquecimento convencional o mecanismo da reação ocorre a partir de um processo iônico lento, já ao ocorrer a utilização do ultrassom o produto é formado a partir de um processo radicalar rápido, demonstrando então como o ultrassom pode influenciar no mecanismo da reação.

Como já foi citado anteriormente, uma das grandes vantagens da utilização do US é a diminuição do tempo reacional. Nesse sentido, Vieira e colaboradores,³³ propuseram um estudo comparativo entre aquecimento convencional, micro-ondas e ultrassom. No trabalho, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de 3-selenilindóis **27** através da selenação direta de indóis **26** reagindo com disselenetos de diorganoíla **18** com CuI (20 mol%) como catalisador e DMSO como solvente (Esquema 9).

³³ Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. J.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 27, 192.



11 Exemplos, 7-96%.

Esquema 9: Metodologia desenvolvida por Vieira e colaboradores.

O efeito do ultrassom nesta reação é destacado, apesar dos rendimentos semelhantes que foram obtidos em vários exemplos, o tempo de reação é drasticamente reduzido quando utilizado ultrassom em comparação com o aquecimento convencional. Na figura 6, o gráfico apresenta a comparação dos tempos reacionais em diferentes exemplos (a-k), quando utilizado aquecimento convencional e ultrassom.

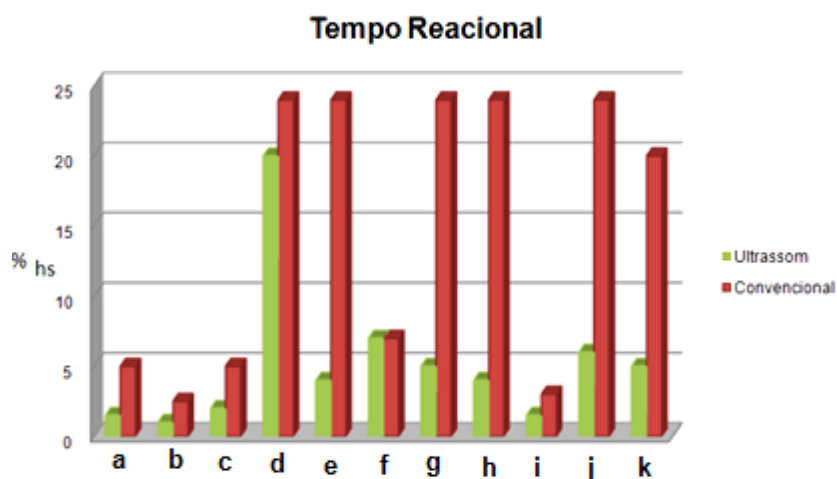


Figura 7: Gráfico comparativo entre aquecimento convencional e ultrassom.

Capítulo 3

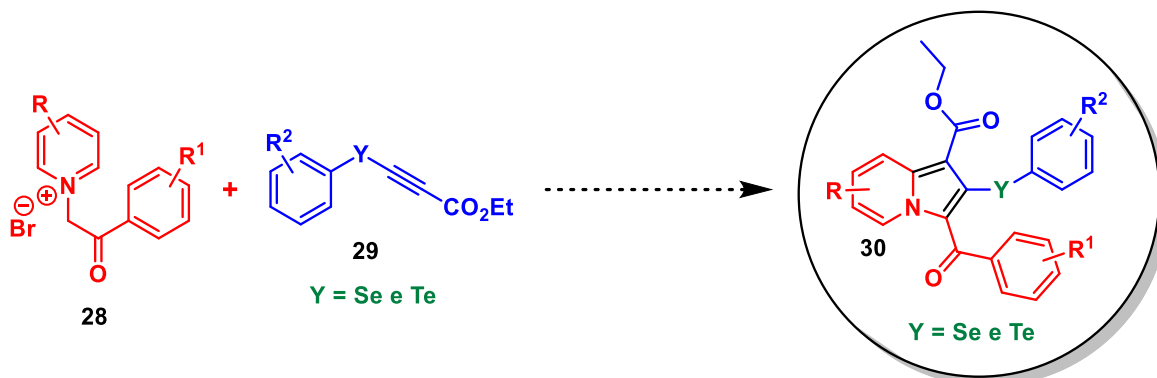
Objetivo



3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo principal a elaboração de uma estratégia para a formação de 2-calcogenilindolizinas **30** a partir de sais de piridínio **28** e alcinos deficientes em elétrons contendo selênio **29**. Os compostos de interesse irão ser formados a partir de reações do tipo cicloadição 1,3-dipolar. (Esquema 10).



Esquema 10: Metodologia proposta para a formação de 2-calcogenilindolizinas.

3.2. Objetivos Específicos

- Estudo da rota sintética, síntese e otimização das condições reacionais para 2-calcogenilindolizinas;
- Ampliação do escopo reacional para calcogênios com diversas características estéricas e eletrônicas;
- Ampliação do escopo reacional para diferentes sais de piridina com substituintes no anel piridínico e aromático da acetofenona;
- Empregar a utilização de fontes de energia alternativas, tais como ultrassom.

Capítulo 4

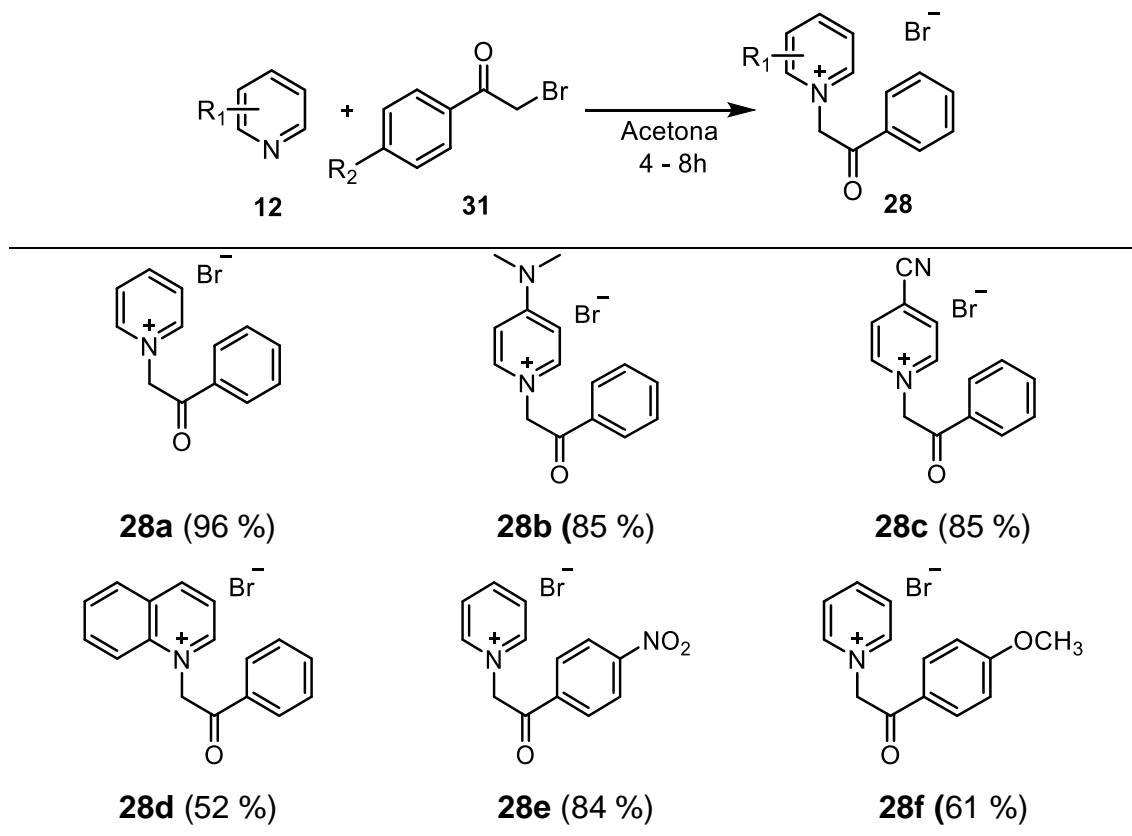
Resultados e Discussão

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese dos Materiais de Partida

A partir de metodologias já presentes na literatura,³⁴ foram sintetizados seis sais de piridínio substituídos em diferentes posições. Os materiais de partida foram obtidos a partir da reação entre bromoacetofenonas **31** e piridinas **12**, utilizando acetona como solvente (Tabela I).

Tabela I: Variação do escopo para os sais de piridínio.



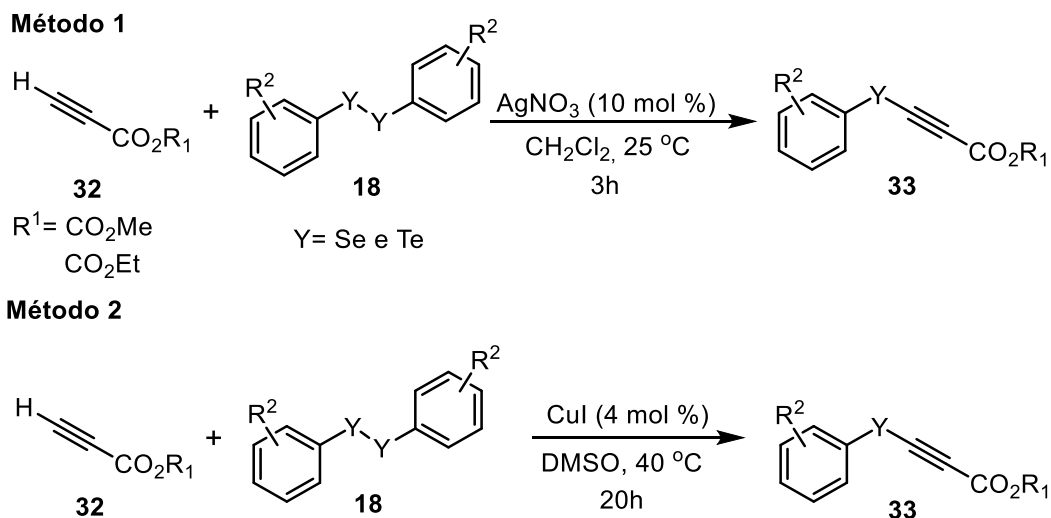
^a Rendimento isolado

Foram sintetizados seis diferentes sais de piridínio, **28a-f** com rendimentos que variaram entre 52 a 96%, obtendo-se diferentes tipos de substituintes.

Outro momento deste trabalho foi destinado para a síntese dos respectivos propiolatos de metila e propiolatos de etila substituídos com calcogênios em sua estrutura **33**. A síntese destes materiais de partida foi

³⁴Dumea, C.; Belei, D.; Ghinet, A.; Dubois, J.; Farce, A.; Bîcu, E. *Bioorg Med Chem Lett.* **2014**, *24*, 5777.

baseada em métodos já descritos na literatura, os quais foram adaptados para a obtenção dos compostos de interesse (Esquema 11).



Esquema 11: Métodos para síntese dos alcinos.

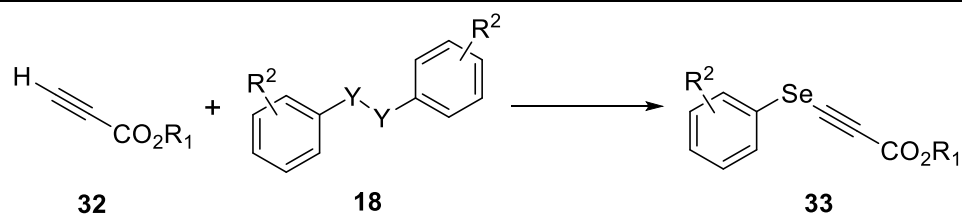
Prioritariamente foi utilizado o método 1 para a síntese dos materiais de partida, o qual foi baseado na metodologia de Alves e colaboradores,³⁵ onde a partir da utilização de alcinos terminais **32**, reagindo com disselenetos de diorganoila **18** catalisados por nitrato de prata e utilizando como solvente diclorometano, puderam ser obtidos três alcinos **33** com rendimentos que variaram de 59-95 % (Tabela II). Este método não pôde ser utilizado para a síntese de todos os materiais de partida, porém foi dada prioridade a essa metodologia devido menor tempo reacional e facilidade na purificação dos produtos. Devido em alguns exemplos terem sido adaptado para os produtos necessários, não levado a formação do produto desejado.

Já o método 2, foi baseado na metodologia descrita por Menezes e colaboradores,³⁶ na qual a partir da utilização desse protocolo pôde-se obter nove alcinos **33** com rendimentos que variaram de 60-90%, a partir da utilização de alcinos terminais **32** reagindo com dicalcogenetos de diorganoíla **18**, utilizando CuI como catalisador e DMSO como solvente (Tabela II).

³⁵ Xavier, M. C. D. F.; Goldani, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D. *Mol. Catal.*, **2017**, *427*, 73.

³⁶ Bieber, L. W.; da Silva, M.F.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2735.

Tabela II: Variação do escopo para os alcinos.



Alcino	Y	R ₁	R ₂	Método	Rend. (%)
33a	Se	Me	H	1	90
33b	Se	Et	H	2	95
33c	Se	Me	4-Cl	1	80
33d	Se	Et	4-Cl	1	78
33e	Se	Et	4-CH ₃	2	88
33f	Se	Et	3-CF ₃	1	60
33g	Se	Et	2-OCH ₃	1	62
33h	Se	Me	2-Me	1	72
33i	Se	Et	Naftila	2	59
33j	Se	Et	Mesitila	1	69
33k	Te	Et	H	1	65
33l	Te	Et	4-CH ₃	1	62

Método 1: 0,25 mmol do alcino, 0,125 mmol de dicalcogeneto de difenila, 0,01 mmol de CuI em 1,0 ml de DMSO. **Método 2:** CH₂Cl₂ (1,5 mL), alcino terminal (1,0 mmol), dicalcogeneto de diorganila correspondente (0,5 mmol) e AgNO₃ (10% em mol).

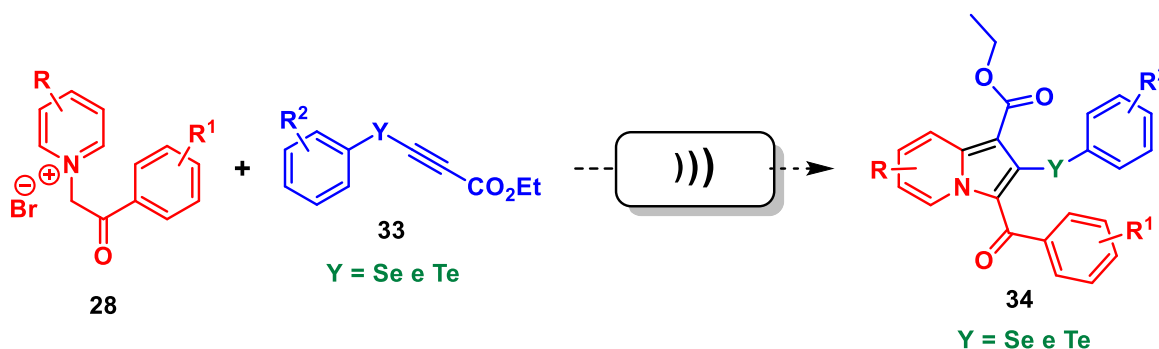
Cabe ressaltar, que a partir das duas metodologias utilizadas, não foi possível a síntese dos alcinos com grupos retiradores contendo o átomo de enxofre em sua estrutura.

4.2. Síntese de 2-Selenilindolizinas

Aliado a busca do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos organocalcogênios de grande interesse sintético e farmacológico,³⁷ o esquema para a síntese de 2-calcogenilindolizinas é apresentado no esquema 10, onde a partir da utilização de sais de piridínio **28** reagindo com alcinos retiradores

³⁷ a) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, 1. b) Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 6945. c) Radatz, C. S.; Alves, D. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1316.

contendo calcogênio **33** utilizando ultrassom como fonte de energia, pretendíamos levar a formação dos produtos **34** esperados (Esquema 12).



Esquema 12: Estratégia sintética.

4.2.1. Otimização das condições reacionais

Afim de investigar a melhor condição reacional para promover a síntese de 2-calcogenilindolizinas, foi selecionada uma reação modelo envolvendo como substratos o sal de piridínio **28** e o propiolato de metila contendo selênio **33**. Diversos parâmetros reacionais foram estudados, como tempo reacional, solvente e estequiometria. Os rendimentos do produto **34** foram obtidos através do experimento de RMN de ¹H utilizando mesitileno como padrão interno (Tabela III).

A primeira etapa deste processo teve como objetivo avaliar a estequiometria ideal para promover a síntese do produto desejado. Primeiramente, baseado em trabalhos reportados na literatura, adicionou-se 0,2 mmol do sal de piridina na presença de 1,2 equivalentes de Cs₂CO₃, em DMF como solvente, sob atmosfera aberta. O sistema permaneceu sob agitação durante 15 min à temperatura ambiente, e após decorrido o tempo, foi adicionado 0,1 mmol do alcino. A reação permaneceu sob agitação à temperatura de 70 °C durante 1h, e, pode-se obter a 2-selenilindolizina **34** com 65% de rendimento, conforme determinado por RMN de ¹H (Tabela III, entrada 1). Esta reação modelo, realizada em escala de 0,1 mmol, cujo rendimento do produto foi obtido por RMN de ¹H, utilizando mesitileno como padrão interno, foi repetida em escala maior, de 0,5 mmol, para comprovação dos resultados obtidos.

Tabela III: Otimização das condições reacionais.

28a + 33a $\xrightarrow[\text{Reacionais}]{\text{Condições}}$ 34a

#	ilida	alcino	Base	T (°C)	Solvente	t	Rend. (%) ^a
1 ^b	2	1	Cs ₂ CO ₃	70	DMF	1h	65
2 ^b	1	1	Cs ₂ CO ₃	70	DMF	1h	43
3 ^b	2	1	Cs ₂ CO ₃	110	DMF	1h	56
4 ^b	2	1	K ₂ CO ₃	70	DMF	1h	58
5 ^c	2	1	KO ^t Bu	70	DMF	1h	52
6	2	1	-	70	DMF	1h	-
7 ^c	2	1	Cs ₂ CO ₃	70	DMF	1h	97
8 ^c	2	1	Cs ₂ CO ₃	70	DMSO	1h	75
9 ^c	2	1	Cs ₂ CO ₃	70	MeOH	1h	68
10 ^c	2	1	Cs ₂ CO ₃	70	DMF	30 min	60
11 ^c	2	1	Cs ₂ CO ₃	70	DMF	1,5 h	75
12 ^d	2	1	Cs ₂ CO ₃	70	DMF	1h	-

^a Rendimento obtido por RMN de ¹H utilizando mesitileno como padrão interno ^b1,2 eq. de base ^c2,4 eq. de base ^dSob atmosfera de argônio

Assim, após o término da reação, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, obtendo-se o produto desejado com 66 % de rendimento. Dessa forma, os resultados obtidos via análise de RMN são condizentes com os rendimentos calculados após purificação.

Uma vez que o produto desejado foi obtido, o efeito da estequiometria foi agora avaliado utilizando quantidades equivalentes de **28** e **33**, obtendo-se então um decréscimo no rendimento para 43 % (Tabela III, entrada 2).

Fixada então a melhor estequiometria, realizaram-se testes afim de estudar o efeito da base no meio reacional. Primeiramente foram variadas as bases utilizadas para K₂CO₃ e KO^tBu, e foram obtidos 58% e 52% de rendimento respectivamente, demonstrando que Cs₂CO₃ é a melhor base a ser utilizada (Tabela III, entradas 4 e 5). Afim de comprovar a importância da base para a

reação, foi realizado um teste na ausência de Cs_2CO_3 , no qual após decorrido determinado tempo reacional não pode ser observado a formação do produto **34**, demonstrando a importância da base para que a reação ocorra (Tabela III, entrada 6). Outro teste realizado, foi a utilização do dobro de base, e ao utilizar-se 2,4 equivalentes de Cs_2CO_3 pôde-se verificar um grande acréscimo no rendimento, obtendo-se 97 % do produto, sendo essa a melhor condição observada para a otimização da base (Tabela III, entrada 7).

Outro parâmetro estudado, foi a influência do solvente no meio reacional. Foram utilizados DMSO e metanol, obtendo-se como resultado, decréscimo no rendimento da reação para 75% e 68 %, respectivamente. Demonstrando nesse caso que DMF é o melhor solvente para essa metodologia, possivelmente por realizar uma melhor solubilização dos materiais de partida (Tabela II, entradas 8-9).

Para estudo da influência do tempo na formação do produto, foi realizado um teste no qual a reação foi realizada no tempo de 30 minutos e 1,5 horas, obtendo-se então um decréscimo no rendimento reacional em ambos os tempos (Tabela III, entrada 10 - 11).

Também foi realizado uma reação sob atmosfera de argônio no sistema reacional, onde então não ocorreu a formação do produto. Demonstrando que o oxigênio é necessário para levar a formação do produto (Tabela III, entrada 12).

Procurando por uma diminuição no tempo reacional, o aquecimento térmico convencional foi substituído pela utilização de irradiação de ultrassom. Além de ser mais eficiente devido a diminuição do tempo reacional, a utilização do equipamento de ultrassom é correlacionado a um dos princípios da química verde, a *busca pela eficiência de energia*. A partir da melhor condição reacional obtida via aquecimento convencional (Tabela II, entrada 7), a mesma foi repetida via irradiação de ultrassom, com amplitude do equipamento selecionada em 20%. Em apenas 3 minutos decorridos, foi possível a obtenção de 71 % de rendimento do produto **34**, demonstrando a grande eficiência na aceleração da formação do produto (Tabela IV, entrada 1). Foi realizado outro teste com o mesmo tempo reacional, mas com a amplitude selecionada em 40%, obtendo-se então aumento no rendimento para 86% (Tabela IV, entrada 2). Para uma melhor determinação do tempo reacional, foram realizados dois experimentos com tempo reacional de 5, 7 e 10 minutos, obtendo-se 93, 92 e 85% de

rendimento, respectivamente, mostrando que o tempo de 5 minutos é o ideal para obter-se o melhor rendimento (Tabela IV, entradas 3-5).

Tabela IV: Otimização reacional no equipamento de ultrassom.

#	Amplitude (%)	t	Rend. (%) ^a
1	20	3 min	71
2	40	3 min	86
3	40	5 min	93
4	40	7 min	92
5	40	10 min	85

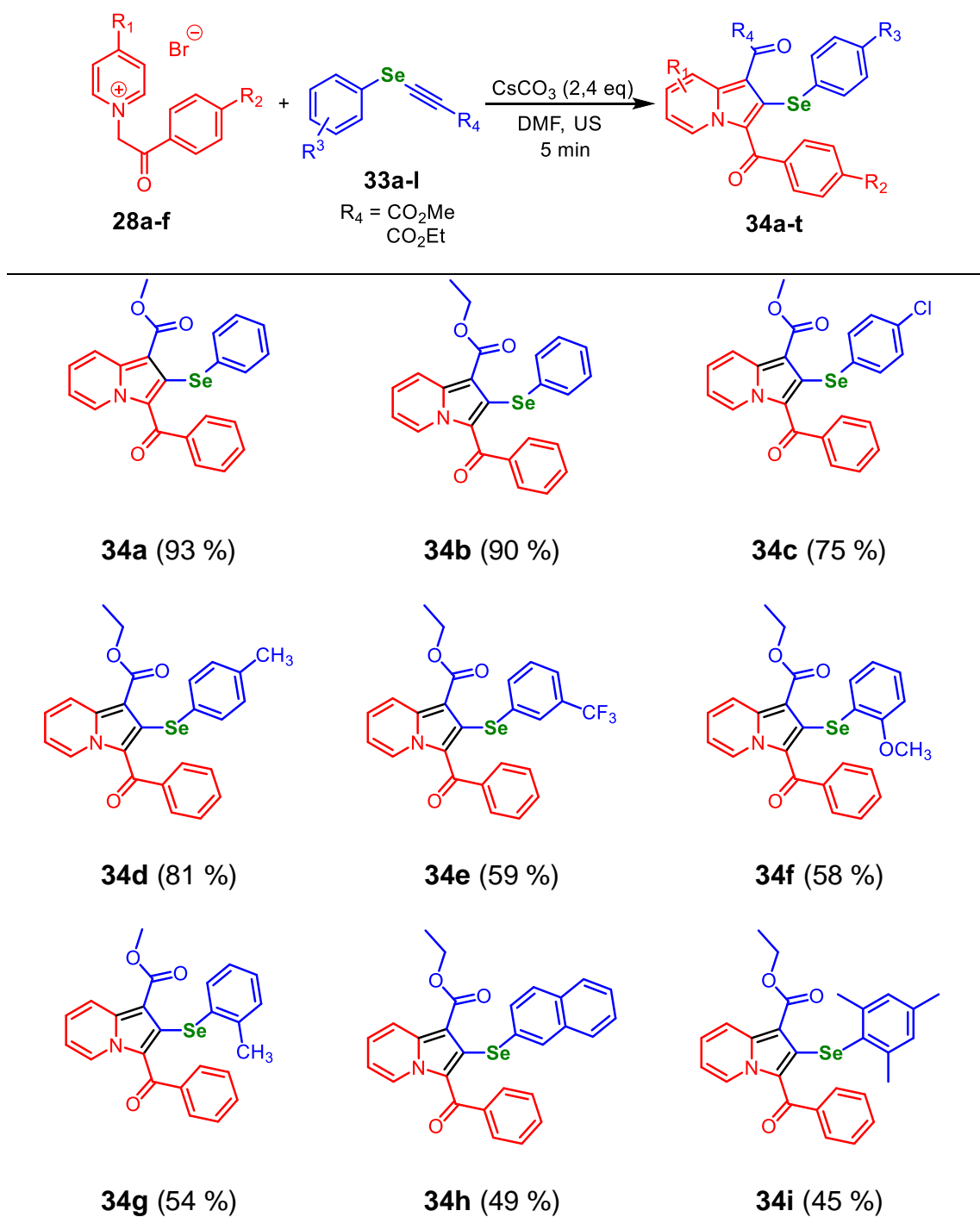
^a Rendimento obtido por RMN de ¹H utilizando mesitileno como padrão interno

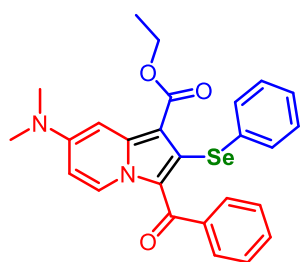
Desta maneira, após realizar a variação de diversos parâmetros reacionais ligados a síntese do produto, foi possível observar que a melhor condição reacional encontrada para a formação desse composto é descrita na entrada 3 da Tabela IV. Nessa condição, após 5 min de irradiação de ultrassom utilizando 2 equivalentes do sal de piridínio **28a** para 1 equivalente do respectivo alcino **33a**, 2,4 equivalentes de Cs₂CO₃ e DMF como solvente, o produto desejado **34a** foi formado com 93 % de rendimento.

4.2.2. Variação do escopo reacional para a síntese de 2-calcogenilindolizinas.

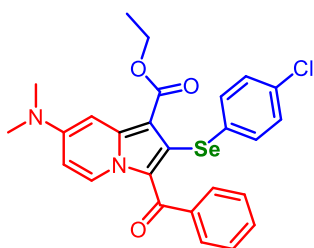
Uma vez estabelecidas as melhores condições experimentais para a síntese do composto **34a**, visando ampliar o escopo de 2-selenilindolizinas, foi avaliada a generalidade do método desenvolvido frente a diferentes sais de piridínio **28a-f** e alcinos elétron-deficientes **33a-l**. O protocolo foi promovido de maneira eficiente e proporcionou a síntese de 20 novos compostos **34 a-t**, com bons a excelentes rendimentos. As 2-calcogenilindolizinas foram isoladas a partir da técnica de cromatografia em coluna, para a obtenção do rendimento isolado. Os resultados obtidos estão indicados na Tabela V.

Tabela V: Variação do escopo para o produto 34.^a

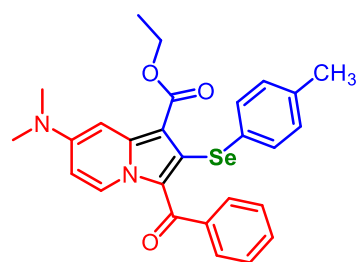




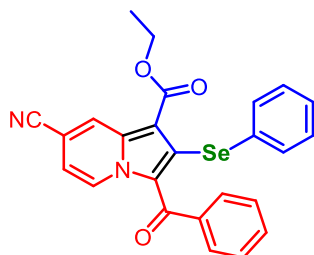
34j (37 %)^b



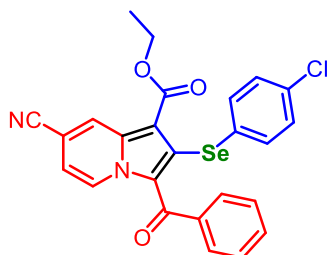
34k (34 %)^b



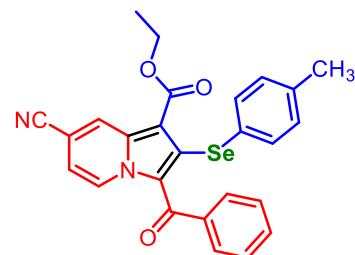
34l (35 %)^b



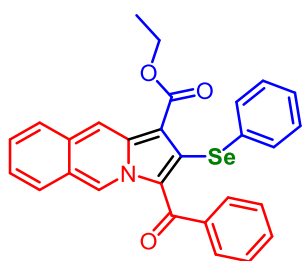
34m (76 %)



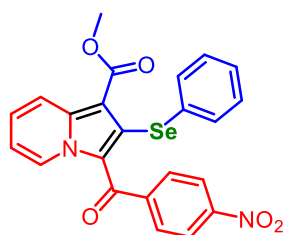
34n (73 %)



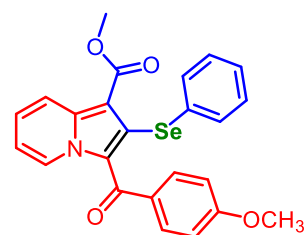
34o (90 %)



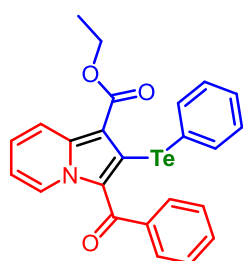
34p (22 %)



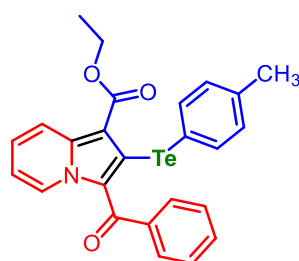
34q (60 %)



34r (72 %)



34s (61 %)



34t (56 %)

^a Rendimentos isolados. ^b Tempo reacional de 10 minutos.

De modo geral, esse protocolo permite uma ampla variedade de substituintes tanto nos sais de piridínio **28a-f** quanto nos alcinos **33a-l**. Os produtos **34a-t** foram isolados com rendimentos que variaram entre 32- 93 %.

Primeiramente, tanto propiolato de metila **33a** quanto propiolato de etila **33b** foram empregados nas reações, levando a rendimentos para a formação dos produtos **34a** e **34b**, de 93% e 90 %, respectivamente. Levando-se em conta que o propiolato de etila é um precursor mais barato para a formação do alcino selenado, além do fato dos resultados terem sido muitos similares na formação dos produtos, a grande maioria dos produtos foram sintetizados utilizando este reagente.

Ao serem utilizados substituintes na posição *-para* no anel aromático ligado ao selênio, tanto retiradores fracos como *p*-Cl **34c** e doadores fracos como *p*-Me **34d** levaram a formação dos produtos com pequeno decréscimo no rendimento, sendo formados em 75% e 81%, respectivamente. Já ao utilizar um retirador forte, como é o caso do substituinte *m*-CF₃, foi obtido 59 % de rendimento do produto **34e**, sofrendo um razoável decréscimo na formação da indolizina.

O método mostrou-se eficiente também, frente a efeitos estéricos. Quando foram utilizados alcinos com grupos ligados na posição *orto* ao anel aromático ligado ao selênio, tais como *o*-OMe e *o*-Me, os rendimentos apresentaram decréscimo para 58% e 54% para a formação das indolizinas **34f** e **34g**, respectivamente. Ao utilizar estruturas ainda mais volumosas como naftil e mesitil, os rendimentos das indolizinas **34h** e **34i** foram de 49 e 45% respectivamente, mostrando boa tolerância tanto a substituintes volumosos, quanto impedidos.

Porém, a introdução de substituintes ao anel piridínico do sal, revelou uma influência significativa no desempenho da reação. Ao ser utilizado na posição *para* ao átomo de nitrogênio o substituinte NMe₂, ocorreu um decréscimo geral no rendimento dos produtos, independentemente da combinação utilizada, com os rendimentos dos produtos **34j-l** variando entre 17-23% em 5 minutos. Aumentando-se o tempo reacional para 10 minutos ocorreu um leve acréscimo de rendimento, levando aos produtos com 34-37% de rendimento. Em tempos maiores que 10 minutos, ocorre novamente um decréscimo nos rendimentos dos produtos **34j-l**. Esse baixo rendimento pode ser devido a natureza eletrônica do substituinte NMe₂, que por ser um forte doador de elétrons pode dificultar a segunda etapa da reação, que é uma substituição nucleofílica aromática no anel piridíneo.

No caso da utilização do substituinte CN na posição *para* do anel piridínico do sal, ocorreu um grande acréscimo no rendimento dos produtos em relação aos que possuíam o substituinte NMe₂, visto que agora temos um grupo fortemente retirador de elétrons, o que pode facilitar a etapa de S_NAr. Os produtos **34m-o** foram sintetizados com rendimentos que variaram entre 76-90%.

Além disso, também foi sintetizado a partir da quinolina o sal de piridina **34d**, através do qual pôde ser sintetizado o produto **34p** com 22% de rendimento. Da mesma forma, esse baixo rendimento também pode ser relacionado ao anel conjugado da piridina ser um doador de elétrons. Por fim, foram explorados substituintes doadores e retiradores de elétrons no outro anel aromático presente no sal de piridina. Ao ser utilizado na posição *para* grupamentos nitro e metóxi, puderam ser obtidas as indolizinas **34q** e **34r**, com rendimentos reacionais de 60 e 72%, respectivamente.

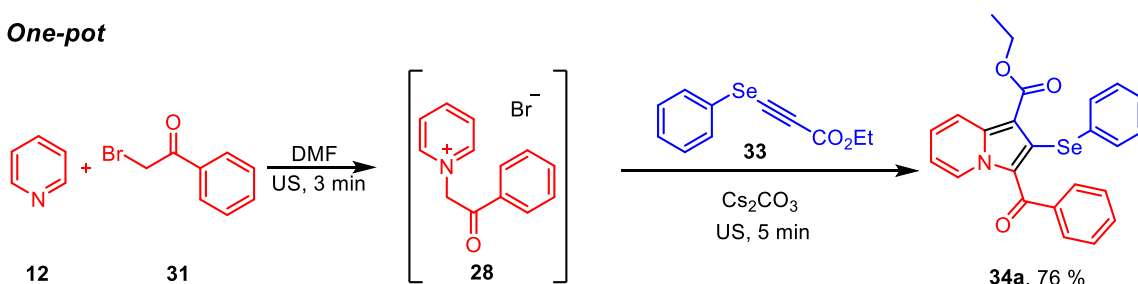
Outro resultado muito importante e que agrega muito ao trabalho, foi a possibilidade de síntese de indozilinas com o átomo de telúrio substituído no produto, não existe na literatura relatados trabalhos para a síntese de indolizinas com o átomo de telúrio. Dessa forma, mediante o uso de teluro acetilenos, foram sintetizadas as indozilinas **34s** (Ph) e **34t** (*p*-Me) com rendimentos de 61 e 56%, respectivamente, mostrando assim a grande versatilidade deste método para síntese de indolizinas com diferentes átomos de calcogênio em sua estrutura.

4.2.3. Experimentos adicionais

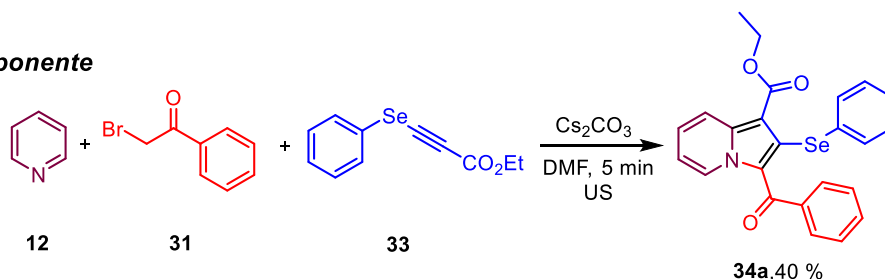
Também foram testadas variações no método de síntese das 2-calcogenilindolizinas presentes neste trabalho. Primeiramente foi testada uma metodologia *one-pot*, na qual o sal de piridínio **28** foi formado no mesmo solvente em que ocorre a segunda etapa da reação. Primeiramente uma quantidade equivalente de 2-bromoacetofenona **31** e piridina **12** foi adicionada em DMF como solvente, esse sistema foi submetido a irradiação de ultrassom durante 3 minutos. Após decorrido esse tempo o Cs₂CO₃ foi adicionado seguido da adição do alcino **33**. Novamente o sistema foi mantido sob irradiação de ultrassom por um tempo de 5 minutos, que é o tempo otimizado para a condição reacional. O produto **34a** pôde ser isolado com um rendimento de 76%.

Outro experimento realizado para uma variação de metodologia, foi a tentativa da síntese do produto através de uma metodologia multicomponente, que são reações que partem de três ou mais substratos para a obtenção de um único produto. Nesse caso, piridina **12**, 2-bromoacetofenona **31**, alcino **33** foram adicionados juntamente, seguidos da adição de Cs₂CO₃ e DMF como solvente. Após a irradiação de ultrassom por 5 minutos, a indolizina **34a** pode ser obtida com rendimento de 40%. Mostrando que mesmo com um decréscimo no rendimento, ambas as metodologias são possíveis para a obtenção do produto.

One-pot



Multicomponente



Esquema 13: Reação via *one-pot* e multicomponente.

4.2.4. Dados espectrais

Para todos os produtos sintetizados apresentados nas tabelas I,II e V, foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e carbono (RMN de ¹³C). Para os compostos inéditos, como as estruturas **34a-t**, além das análises de RMN de ¹H e de ¹³C estes também foram caracterizados através de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e espectroscopia de infravermelho (FTIR), cujos dados estão apresentados no Anexo. A título de exemplo, a caracterização do composto **34a**, através de análises de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, APT, RMN 2D e HRMS é apresentada e discutida nesta sessão.

Primeiramente apresentando os experimentos de RMN unidimensional, os sinais observados no espectro de RMN de ^1H do composto **34a**, que está apresentado na Figura 8. As integrais conferem com os 17 hidrogênios presentes na molécula e os sinais apresentam o deslocamento químico esperado para o composto sintetizado. Primeiramente o duplo tripleto em 9,12 ppm ($J = 7,1; 1,1$ Hz) refere-se ao **H₁** e o outro duplo tripleto localizado em 8,27 ppm ($J = 9,1; 1,2$ Hz), refere-se ao **H₄**, os quais são dois sinais característicos das indolizinas. Também pode-se atribuir o simpleto com integral relativa a três hidrogênios, referente a metila **H₁₁**. O multipletto com integral relativa a dois hidrogênios entre 7,56 – 7,52 ppm, o qual é referente aos hidrogênios **H₅** e **H_{5'}**. Já o triplo tripleto com integral relativa um em 7,48 ppm ($J = 7,5; 1,2$ Hz) é referente ao hidrogênio **H₇**. O multipletto com integral relativa três, é referente aos hidrogênios **H₂**, **H₈** e **H_{8'}**. O triplo tripleto com integral relativa a um localizado em 7,08 ppm ($J = 7,4; 1,3$ Hz) é referente ao hidrogênio **H₁₀**. Já o multipletto localizado entre 7,03 – 6,98 ppm com integral relativa aos dois hidrogênios **H₆** e **H_{6'}** e o multipletto entre 6,95 - 6,91 ppm é referente aos hidrogênios **H₉** e **H_{9'}**. O triplo dupletto em 6,88 ppm ($J = 7,0; 1,4$ Hz) é referente ao hidrogênio **H₃**.

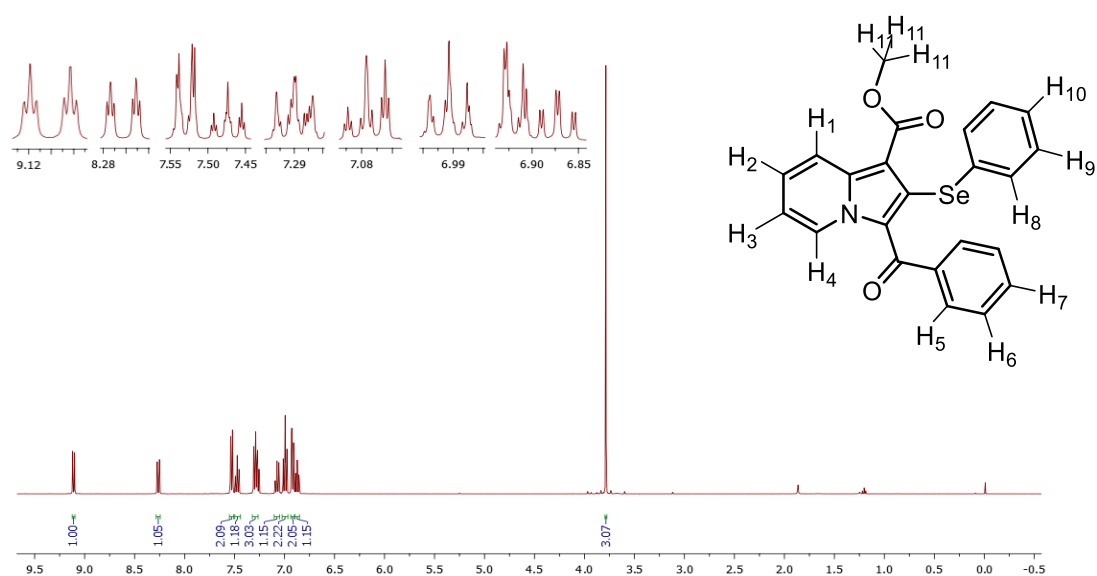


Figura 8: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34a**.

Da mesma forma, os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C do composto **26a**, ilustrado na Figura 9, são: 187,9; 164,4; 139,0; 139,0; 133,2; 132,5; 131,1; 129,4; 129,0; 128,2; 126,8; 126,6; 126,5; 126,5; 123,6; 119,1; 114,4; 107,4; 51,2. Os sinais apresentados no espectro conferem com a quantidade de carbonos para **34a**.

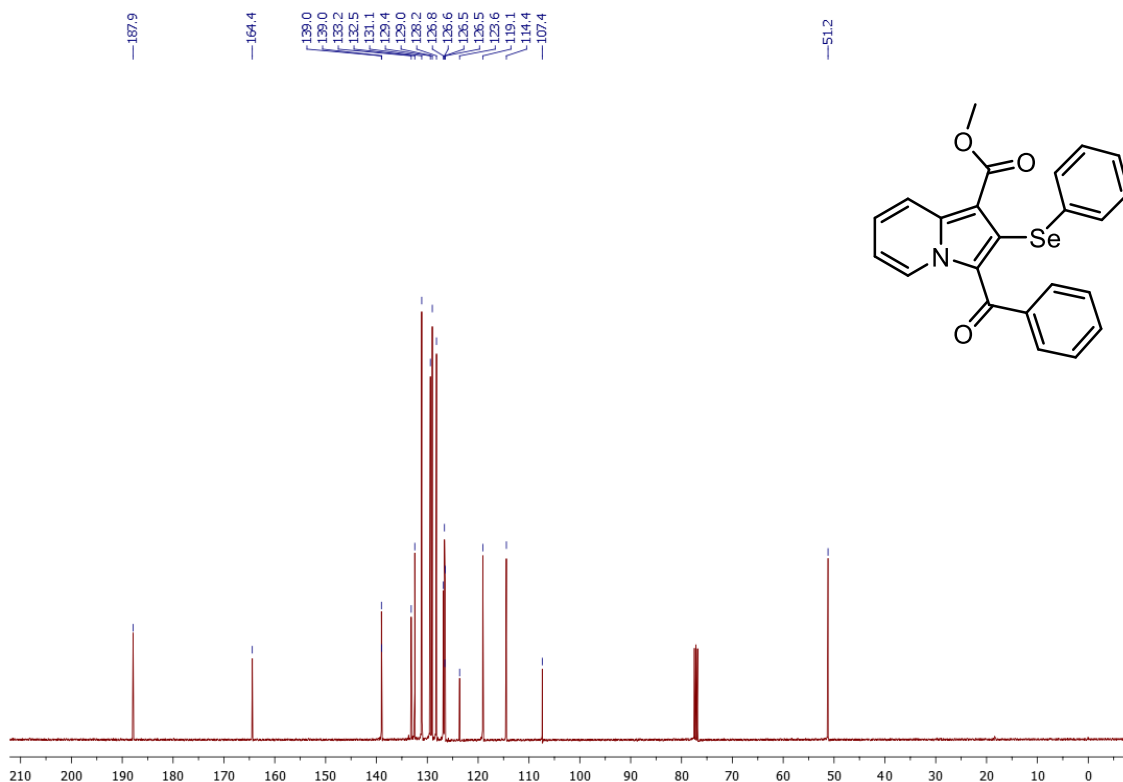


Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) composto **34a**.

Os sinais foram atribuídos a partir da utilização das técnicas de RMN bidimensionais, tais como, COSY, HSQC e HMBC. A análise do mapa de contorno de HSQC $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, apresentado na Figura 10, indica que por exemplo o hidrogênio com sinal no deslocamento químico de 3,80 ppm está ligado ao carbono cujo sinal é observado em 51,2 ppm.

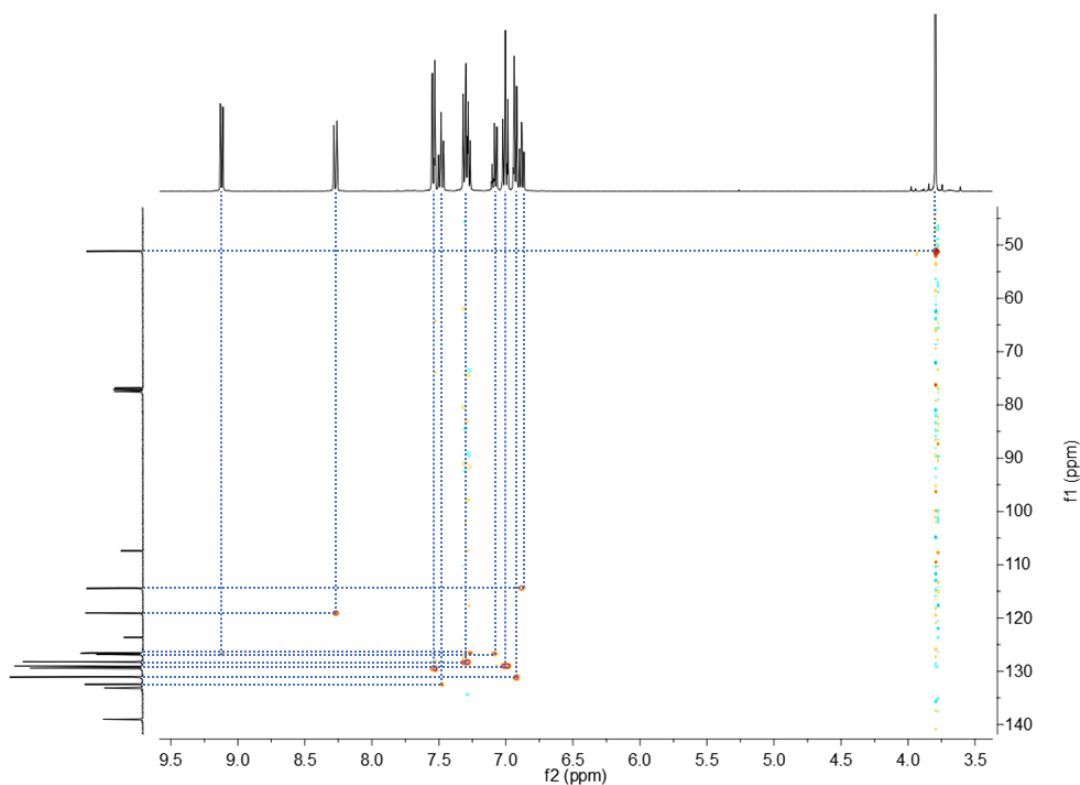


Figura 10: Mapa de contorno do espectro de HSQC ^1H - ^{13}C do composto **34a**

O mapa de contorno do HMBC ^1H - ^{13}C para a indolizina **34a** é apresentado na Figura 11 e forneceu as informações necessárias para a confirmação da estrutura da **34a**. Iniciando a análise pelo sinal em 187,9 ppm (**C-13**), devido a carbonila de cetonas serem mais fortemente retiradoras, gerando então um sinal mais desblindado, há presença de correlação entre esse sinal e o hidrogênio localizado em 7,53 ppm, que possui integral relativa a dois hidrogênios. Ao ser analisado a correlação desse sinal em 7,53 ppm, pode-se verificar que o mesmo acopla com dois carbonos (132,5 e 129,4 ppm). Ao ser analisado via experimento de HSQC o sinal de hidrogênio em 7,53 ppm pode-se notar que o mesmo acopla 1J com o carbono 129,4 ppm, mas também através do experimento de HMBC pode-se notar que o mesmo sinal de hidrogênio acopla 3J com o carbono com o mesmo deslocamento em 129,4 ppm, mostrando através disso que referem-se aos carbonos equivalente **C-4** e **C-4'** e o carbono em 132,5 ppm pode ser referente ao **C-6** presente no anel aromático.

Partindo agora da análise do hidrogênio em 9,12 ppm, que por estar localizado na posição alfa-nitrogênio, e baseado em relatos da literatura mostrando que esse sinal é referente ao hidrogênio presente na posição **H-19**. Através da análise desse sinal por HMBC pode-se correlacionar que existe

acoplamento com três carbonos, em 114,4 ppm, 126,6 ppm e 139,0 ppm. Sendo que o carbono em 139,0 ppm é quaternário devido não ocorrer nenhuma correlação com hidrogênios no experimento de HSQC, podendo então dizer que é o sinal da posição **C-12**. Ao ser analisado o sinal em 114,4 ppm por HSQC, ele possui uma correlação com o hidrogênio em 6,87 ppm, que através do HMBC acopla com os mesmos sinais, dando indícios de ser o **H-18**. Devido ocorrerem correlações parecidas ao ser analisado, também pode-se conferir que o **H-16** e **C-16** estão em 8,27 ppm e 119,1 ppm, respectivamente. Através da mesma lógica todos os sinais foram atribuídos.

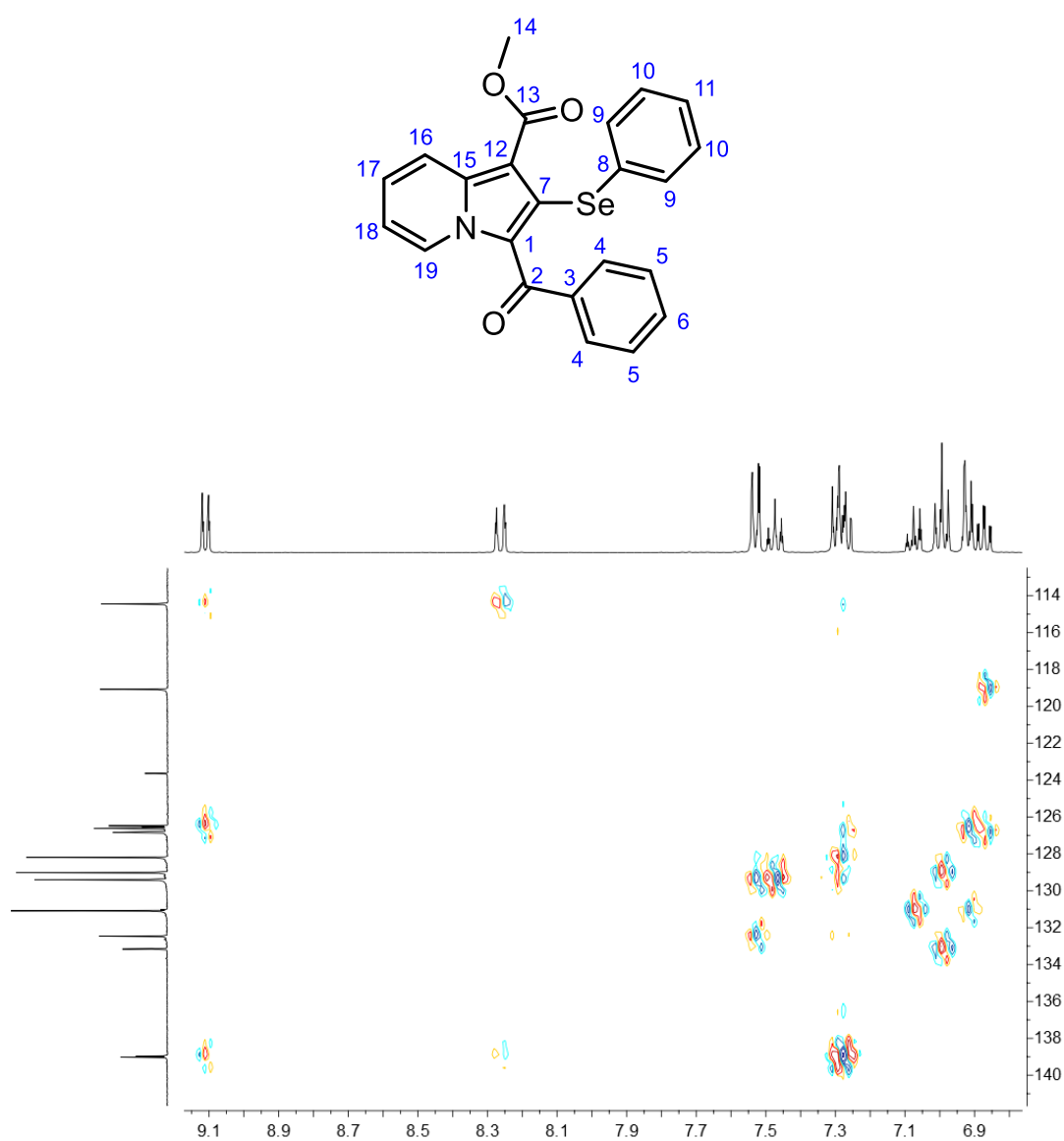


Figura 11: Mapa de contorno do espectro de HMBC ¹H -¹³C do composto **34a**.

A regioseletividade do produto foi confirmada por RMN bidimensional através do experimento de NOESY apresentado na figura 12-13, onde pode-se encontrar interação espacial entre o hidrogênio com multiplicidade triplo triplete em 7,48 ppm do anel da acetofenona com o hidrogênio na posição *orto* ao selênio em 7,28 ppm. Também foi encontrada interação entre o hidrogênio da metila, presente no éster e o hidrogênio com multiplicidade duplo triplete, presente no anel piridínico em 8,26 ppm.

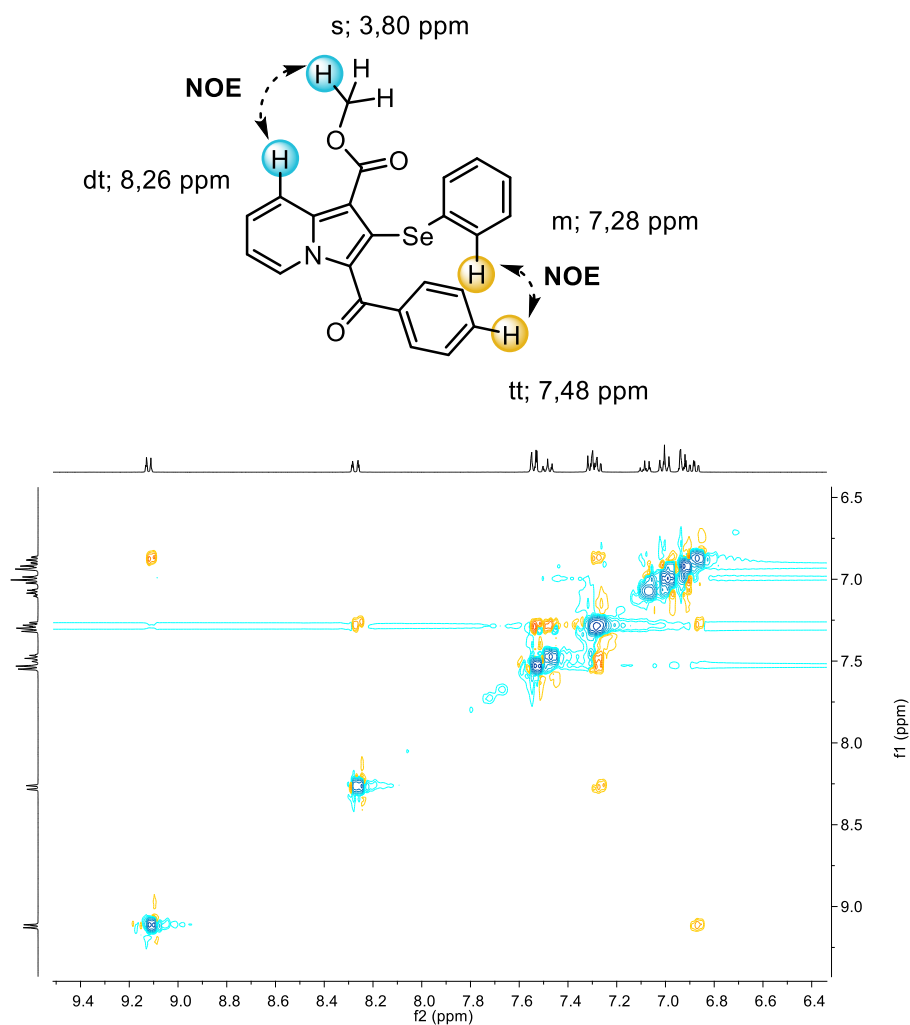


Figura 12: Mapa de contorno do espectro de NOESY ¹H - ¹H do composto **34a**.

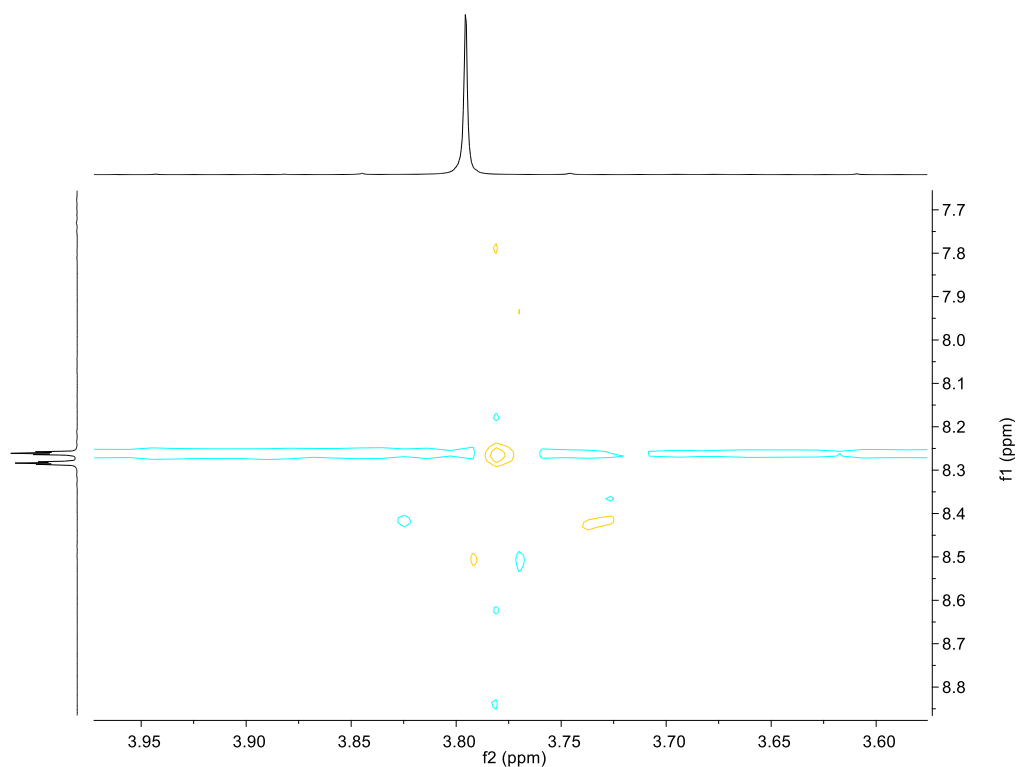


Figura 13: Ampliação do mapa de contorno do espectro de NOESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do composto **34a**.

Por fim, a espectrometria de massas de alta resolução para o composto **34a**, revelou o padrão isotópico esperado para compostos que contém selênio. Foi possível observar na região do íon molecular as diferenças de massa relacionadas aos cinco isótopos estáveis do selênio (^{76}Se , ^{77}Se , ^{78}Se , ^{80}Se e ^{82}Se), no qual o m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{Se} (\text{M}+\text{Na})^+$ é 458,0273 e foi encontrado 458,0274, descrito na Figura 14.

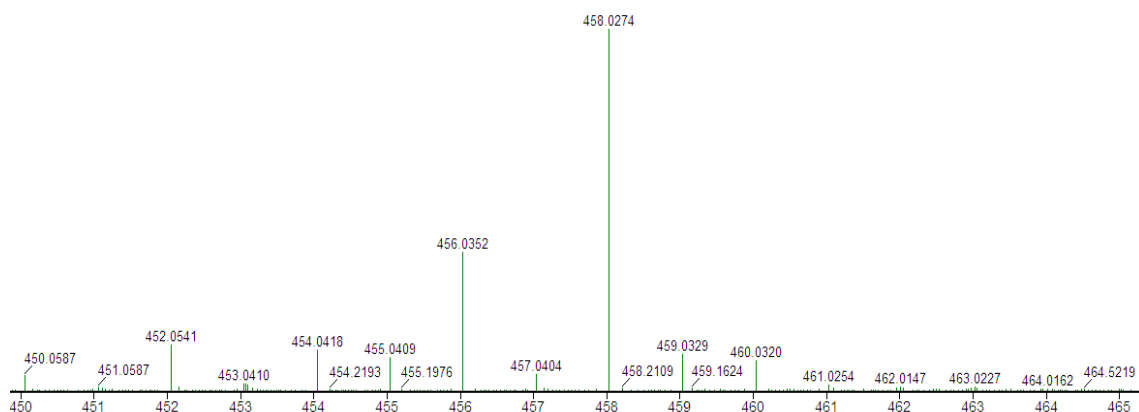
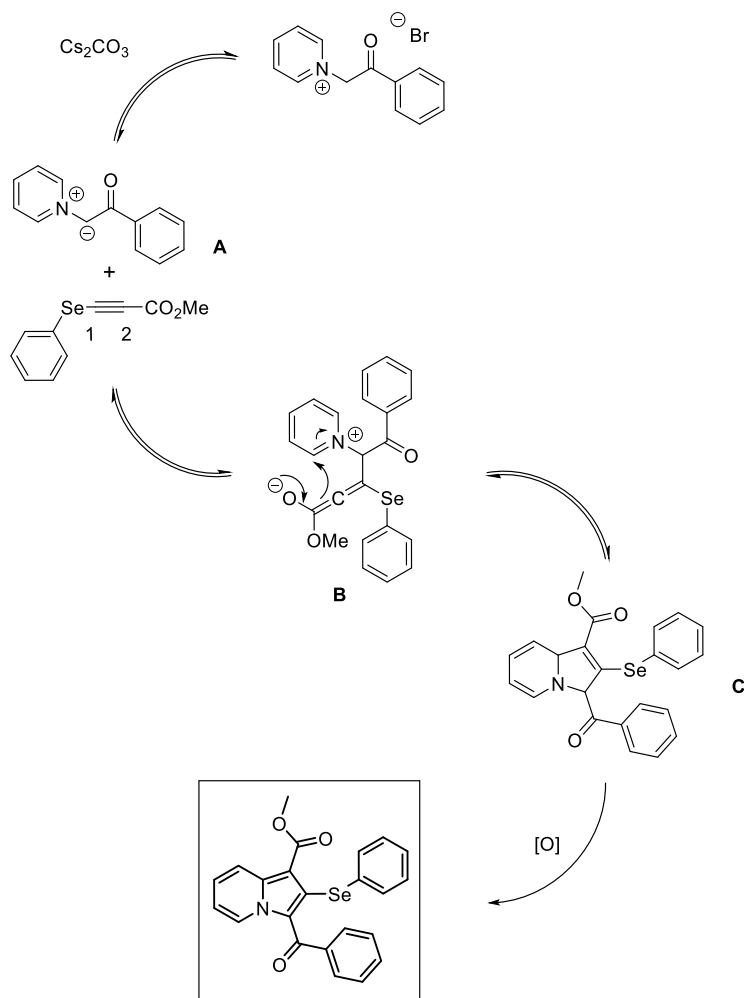


Figura 14: Ampliação do EMAR para o composto **34a**

4.2.5. Proposta mecanística

O mecanismo geral da cicloadição 1,3-dipolar apresentada para o composto no Esquema 14 envolve duas etapas principais. Primeiro, o sal de piridínio **A** desprotonado ataca o selenil-alcino **33a** para gerar um intermediário alenoato **B**. Este passo explica a regioseletividade observada da reação, uma vez que o ataque ao carbono 1 do selenil-alcino permite a estabilização da carga negativa pelo grupo carboximetila. Provavelmente, a menor estabilização da carga pela porção de selênio torna o ataque regioseletivo ao carbono 1. O próximo passo é a ocorrência de uma ciclização intramolecular do alenoato ao anel piridínio, fornecendo o biciclo de nitrogênio **C** que após a oxidação chega ao núcleo da indolizina **34a**. Acredita-se que os rendimentos mais baixos da série para a indolizina **34j-l** contendo substituintes fortemente doadores de elétrons estejam relacionados à alta densidade de elétrons no anel de piridina que desfavoreceria o ataque a esse anel.



Esquema 14: Proposta mecanística.

Capítulo 5

Conclusões

5. Conclusões

Tendo em vista a síntese via ultrassom de 2-calcogenilindolizinas, considerando os objetivos gerais e específicos traçados, análise e discussão dos resultados alcançados, é possível chegar as seguintes conclusões:

Foi desenvolvido neste trabalho uma nova rota sintética para a obtenção de 2-calcogenilindolizinas inéditas na literatura, que utiliza irradiação de ultrassom para realizar a formação dos produtos, de maneira simples e branda, sem o uso de meios fortemente ácidos ou básicos ou necessidade da utilização de metais de transição.

Através de estudos detalhados da metodologia reacional, diversos parâmetros reacionais foram investigados, tais como a estequiometria dos reagentes, tempo reacional, temperatura, solvente, quantidades e tipos de base, pode-se encontrar a melhor condição para a síntese do composto **34a**, na qual, após 5 minutos de reação sob irradiação de energia de ultrassom, o produto foi formado em 93%, demonstrando um ótimo rendimento para um curto tempo reacional.

Ao total, 20 calcogenilindolizinas foram sintetizadas, com rendimentos bons à excelentes, que variaram de 32 - 93 %. Cabe destacar que todas as estruturas são inéditas, ou seja, este é o primeiro relato para sua síntese. Todos os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , e, as moléculas inéditas, além das análises de RMN, também foram caracterizadas por IV e Espectrometria de Massas de Alta resolução. Foi elucidada a regioquímica da estrutura através da utilização do experimento de RMN bidimensional. Além disso cabe ressaltar que a formação do produto pode ocorrer através de diferentes métodos, como a síntese *one-pot* e também multicomponente. As moléculas puderam ser obtidas em tempos reacionais curtos, além da utilização de uma fonte de energia mais branda.

Os resultados obtidos neste trabalho podem ser considerados bastante promissores, uma vez que ainda são escassos trabalhos contendo a síntese de indolizinas contendo calcogênio em sua estrutura. Além disso não há relatos na literatura da formação desse núcleo contendo o átomo de selênio.

Capítulo 6

Parte experimental

6. Parte Experimental

Informações Gerais

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN de ^{13}C) foram realizados em soluções CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$ em espectrômetros Varian 400 MHz e Bruker 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são dados em parte por milhão a partir do pico de tetrametilsilano ($\delta = 0,00$ ppm) como padrão interno em RMN de ^1H ou do pico de solvente de CDCl_3 ($\delta = 77,23$ ppm) em RMN de ^{13}C . Os dados são relatados da seguinte forma: deslocamento químico (δ), multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hertz e intensidade integrada. Os espectros de massa de alta resolução (HMRS) foram realizados em um espectrômetro Micromass Q-ToF, usando ionização por eletropulverização (ESI). Os pontos de fusão foram determinados em um ponto de fusão Buchi M-545. A cromatografia em coluna foi realizada usando sílica gel (230-400). As reações promovidas por ultrassom foram realizadas usando um sonda digital Branson modelo W-450 D, com potência máxima de 400W, operando em amplitude de 40% e frequência de 20kHz.

Procedimento geral para a síntese dos sais de piridina 28a-f

Em um balão de fundo redondo sob atmosfera de ar, 1 mmol de 2-bromoacetofenona correspondente foi dissolvido em 3 mL de acetona, seguido pela adição de 1 mmol de derivado de piridina. A reação foi agitada durante 4-8 horas à temperatura de refluxo. O precipitado foi filtrado e lavado com acetato de etilo frio (25 mL) proporcionando o sal de piridínio desejado.

Brometo de 1-(2-oxo-2-feniletíl) piridínio (28a): Rendimento = 96 %. Sólido branco. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,05 (dd, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H); 8,75 (tt, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H); 8,29 (dd, $J = 7,8, 6,7$ Hz, 1H); 8,11 – 8,05 (m, 1H); 7,83 – 7,78 (m, 1H); 7,70 – 7,65 (m, 1H); 6,55 (s, 1H). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 191,2; 146,8; 146,7; 135,2; 134,0; 129,6; 128,7; 128,3; 66,7.

Brometo de 4-(dimetilamino)-1-(2-oxo-2-feniletíl) piridínio (28b): Rendimento = 85 %. Sólido branco. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 8,08 – 8,01 (m, 2H); 7,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,64 (t, $J = 7,8$

Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 6,04 (s, 2H); 3,24 (s, 6H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 192,8; 156,5; 143,7; 134,9; 134,3; 129,5; 128,5; 107,8; 62,8.

Brometo de 4-(ciano)-1-(2-oxo-2-feniletil) piridínio (28c): Rendimento = 85 %. Sólido branco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,28 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H); 8,80 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H); 8,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,67 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 6,58 (s, 2H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 190,3; 148,1; 135,4; 133,8; 131,2; 129,7; 128,8; 128,4; 115,3; 67,6.

Brometo de 1-(2-oxo-2-feniletil) quinolínio (2d): Rendimento = 52 %. Sólido branco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,55 – 9,48 (m, 1H); 9,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 8,56 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H); 8,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 8,33 (dd, $J = 8,4, 5,8$ Hz, 1H); 8,23 (ddd, $J = 8,8, 7,0, 1,5$ Hz, 1H); 8,16 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 2H); 8,10 – 8,04 (m, 1H); 7,87 – 7,80 (m, 1H); 7,74 – 7,66 (m, 2H); 7,01 (s, 2H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 191,2; 151,5; 149,1; 139,1; 136,4; 135,3; 134,1; 131,1; 130,5; 129,9; 129,6; 129,1; 122,7; 119,7; 63,7.

Brometo de 1-(2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil) piridínio (28e): Rendimento = 84 %. Sólido branco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,02 (dd, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 2H); 8,77 (tt, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H); 8,53 – 8,45 (m, 2H); 8,31 (m, 4H); 6,57 (s, 1H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 190,5; 151,1; 147,1; 146,8; 138,7; 130,2; 128,4; 124,7; 66,9.

Brometo de 1-(2-(4-metoxi)-2-oxoetil) piridínio (28f): Rendimento = 61 %. Sólido branco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H); 8,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 8,05 (dd, $J = 9,4, 2,3$ Hz, 2H); 7,27 – 7,14 (m, 2H); 6,44 (s, 2H); 3,91 (s, 3H). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 189,4; 164,8; 146,8; 131,2; 128,3; 126,8; 114,9; 66,4; 56,3.

Procedimento geral para a preparação de calcogenil alcinos 33a-l

Método 1: Em um balão de fundo redondo foi adicionado como 0,25 mmol do alcino, 0,125 mmol de dicalcogeneto de difenils, 0,01 mmol de CuI em 1,0 ml de DMSO. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O

produto bruto foi diluído com água, extraído com AcOEt (3x25 mL), seco e purificado por cromatografia em coluna (Hex: AcOEt, 99: 1).

Método 2: Em um balão de fundo redondo foi adicionado CH₂Cl₂ (1,5 mL), alcino terminal (1,0 mmol), dicalcogeneto de diorganila correspondente (0,5 mmol) e AgNO₃ (10% em mol). A mistura foi agitada a 25 ° C até o consumo completo de alcino terminal (por TLC). Depois disso, o solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel usando uma mistura de hexano / acetato de etila como eluente para produzir os produtos desejados.

propiolato 3-(fenilselanil) de metila (33a): Rendimento = 90 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,56 – 7,51 (m, 2H); 7,37 – 7,28 (m, 3H), 3,77 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,8; 130,0; 129,8; 128,1; 125,9; 95,9; 75,3; 52,5. HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₀H₈NaO₂Se (M+Na)⁺ 262.9587, encontrado 262.9582.

propiolato 3-(fenilselanil) de etila (33b): Rendimento = 88 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,59 – 7,53 (m, 2H); 7,41 – 7,29 (m, 3H); 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,63; 130,19; 129,90; 128,21; 126,04; 96,32; 74,80; 62,00; 14,09. HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₁H₁₀NaO₂Se (M+H)⁺ 276.9744, encontrado 276.9741.

propiolato 3-((4-clorofenil) selanil) de metila (33c): Rendimento = 85 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,45 – 7,42 (m, 1H); 7,29 – 7,26 (m, 1H); 3,76 (s, 2H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,8; 134,6; 131,5; 130,0; 124,1; 96,3; 74,6; 52,7. HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₀H₈ClO₂Se (M+H)⁺ 274.9376, encontrado 274.9377.

propiolato 3-((4-clorofenil) selanil) de etila (33d): Rendimento = 78 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,52 – 7,47 (m, 2H); 7,37 – 7,31 (m, 2H); 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,4; 134,5; 131,5; 130,0; 124,1; 96,5;

73,9; 62,0; 14,0. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{11}H_9ClNaO_2Se$ (M+H)⁺ 310.9352, encontrado 310.9354.

propiolato 3-(p-tolilselanil) de etila (33e): Rendimento = 85 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,51 – 7,36 (m, 2H); 7,21 – 7,10 (m, 2H); 4,31 – 4,16 (m, 2H) 2,34 (s, 3H); 1,38 – 1,25 (m, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,7 138,5; 130,7; 122,1; 95,7; 75,5; 61,9; 21,1; 14,1. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{12}H_{12}NaO_2Se$ (M+H)⁺ 290.9901, encontrado 326.9902.

propiolato 3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil) de etila (33f): Rendimento = 60 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,82 – 7,74 (m, 2H); 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,5; 133,3; 132,2 (q, *J* = 32,9 Hz), 130,4; 126,6 (q, *J* = 3,9 Hz); 125,1 (q, *J* = 3,7 Hz); 123,5 (q, *J* = 272,8 Hz); 97,4; 73,0; 62,2; 14,1. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{12}H_9F_3NaO_2Se$ (M+H)⁺ 344.9618, encontrado 344.9617.

propiolato 3-((2-metoxifenil)selanil) de etila (33g): Rendimento = 62 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,68 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 7,27 (ddd, *J* = 8,3, 6,2, 1,5 Hz, 1H); 7,03 (td, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H); 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 155,6 152,6; 128,7; 128,6; 122,4; 115,8, 110,4; 98,0; 74,1; 61,9; 55,9; 14,0. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{12}H_{12}NaO_3Se$ (M+H)⁺ 306.9850, encontrado 306.9853.

propiolato 3-(2-toluiselanil) de metila (33h): Rendimento = 72 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,76 – 7,72 (m, 1H); 7,30 – 7,20 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 2,40 (s, 3H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 153,1; 137,8; 130,9; 130,7; 128,6; 127,6; 126,8; 95,8; 75,2; 52,7; 21,4. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{11}H_{10}NaO_2Se$ (M+Na)⁺ 276.9744, encontrada 276.9739.

propiolato 3-(naftalen-2-ilselanil) de etila (33i): Rendimento = 60 %. Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,08 – 8,02 (m, 1H);

8,02 – 7,97 (m, 1H); 7,90 – 7,85 (m, 2H); 7,61 (ddd, $J = 8,4, 69, 1,5$ Hz, 1H); 7,56 (ddd, $J = 8,1, 7,0, 1,3$ Hz, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 1H); 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,7; 134,2; 132,5; 131,2; 129,7; 128,8; 127,3; 126,7; 126,3; 125,7; 124,5; 95,4; 74,7; 62,0; 14,1. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaO}_2\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 326.9901, encontrado 326.9901.

propiolato 3-(mesitilselanil) de etila (33j): Rendimento = 69 %. Óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 6,99 (s, 1H); 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,57 (s, 6H); 2,31 (s, 3H); 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,8; 142,4; 140,1; 129,3; 123,6; 91,1; 61,8 24,2; 21,0; 14,1. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_2\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 319.0214, encontrado 319.0211.

propiolato 3-(feniltelanil) de etila (33k): Rendimento = 65 %. Óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,79 – 7,74 (m, 1H); 7,38 – 7,30 (m, 2H); 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H); 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,2; 139,2; 136,5; 130,1 128,9 110,9; 107,4 6,1; 55,3; 29,7; 14,1. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NaO}_2\text{Te}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 326.9641, encontrado 326.9638.

propiolato 3-(p-toluitelanil) de etila (33l): Rendimento = 62 %. Óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 7,68 – 7,64 (m, 2H); 7,16 – 7,11 (m, 2H); 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,38 (s, $J = 7,7$ Hz, 3H); 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 152,3; 139,3; 137,2 130,1; 106,8; 62,0; 55,5 29,7 21,3; 14,1. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NaO}_2\text{Te}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 340.9796, encontrado 340.9798.

Procedimento geral para a preparação de calcogenilindolizinas 34a-t

O sal de piridínio (1,0 mmol) e o carbonato de céσιο (1,2 mmol) foram dissolvidos em 1 mL de DMF em um tubo de vidro seguido pela adição do calcogenil alcino (0,5 mmol). Uma sonda de ultrassom foi colocada no tubo de vidro contendo a mistura de reação. A amplitude das ondas de ultrassom foi fixada em 40%. Em seguida, a mistura de reação foi sonicada por 5 min. O produto bruto foi diluído

com água, extraído com AcOEt (3x25 mL), seco e purificado por cromatografia em coluna (Hex: AcOEt, 95: 5).

3-benzoil-2- (fenilselanil) indolizina-1-carboxilato de metila (34a):

Rendimento = 93 %. Sólido amarelo. P.f: 153-155 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,12 (dt, $J = 7,1, 1,1$ Hz, 1H); 8,27 (dt, $J = 9,1, 1,2$ Hz, 1H); 7,56 – 7,52 (m, 2H); 7,48 (tt, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H); 7,33 – 7,26 (m, 3H) 7,08 (tt, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 2H); 6,95 – 6,91 (m, 2H); 6,88 (td, $J = 7,0, 1,4$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 187,8; 164,4; 139,0; 138,9; 133,1; 132,4; 131,1; 129,4; 129,0; 128,2; 126,8; 126,6; 126,5; 126,4; 123,6; 119,0; 114,4; 107,4; 51,2. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 458.0273, encontrado 458.0274.

3-benzoil-2- (fenilselanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34b):

Rendimento = 90 %. Sólido amarelo. P.f: 151-153 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,12 (dt, $J = 7,1, 1,1$ Hz, 1H); 8,27 (dt, $J = 9,1, 1,2$ Hz, 1H); 7,56 – 7,52 (m, 3H); 7,33 – 7,26 (m, 3H); 7,08 (tt, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 2H); 6,94 – 6,88 (m, 3H); 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 118,0; 164,1; 139,0; 138,9; 132,4; 131,0; 129,5; 129,0; 128,2; 126,5; 126,4; 119,2; 114,4 107,7; 60,3; 14,4. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 472.0429, encontrado 472.0420.

3-benzoil-2 -((4-clorofenil) selanil) indolizina-1-carboxilato de metila (34c):

Rendimento = 75 %. Sólido amarelo. P.f: 146-148 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,60 – 7,55 (m, 2H); 7,51 (td, $J = 2,2, 1,7$ Hz, 1H); 7,38 – 7,29 (m, 3H) 7,02 – 6,96 (m, 2H); 6,93 (td, $J = 6,9, 1,1$ Hz, 1H); 6,89 – 6,83 (m, 2H) 3,85 (s, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 187,7; 164,3; 138,9; 132,7; 132,6; 132,5; 131,3; 129,4; 129,1; 128,3; 119,1; 114,5; 107,2; 51,2. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 486.0586, encontrado 486.0589.

3-benzoil-2- (p-tolilselanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34d):

Rendimento = 81 %. Sólido amarelo. P.f: 151-153 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,08 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 8,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H) 7,28 (m, 3H); 6,87 (t, 1H); 6,80 (s, 3H); 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400

MHz, TMS): δ (ppm) = 187,9; 164,2; 138,9; 138,8; 136,5; 132,4; 131,4; 129,8; 129,5; 128,1; 127,2; 126,7; 126,2; 123,3; 119,1; 114,2; 107,6; 60,3; 29,7; 21,0; 14,5. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{25}H_{21}NNaO_3Se$ (M+Na)⁺ 486.0586, encontrado 486.0589.

3-benzoil-2-((3-(trifluorometil) fenil) selanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34e): Rendimento = 58 %. Sólido amarelo. P.f: 139-141 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 8,34 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,52 (dd, *J* = 7,2, 5,7 Hz, 3H); 7,40 – 7,29 (m, 5H); 7,20 (p, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,09 (s, 1H); 6,96 (td, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1H); 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 187,7; 164,0; 138,8; 138,6; 138,4 (*J*=4,1 Hz); 132,7; 131,1 (*J*=32,4 Hz); 129,4; 129,3; 128,3; 127,3 (*J*=3,9 Hz); 126,9; 126,6; 125,7; 125,5 (*J*=272,8 Hz); 123,4 (*J*=3,7 Hz); 119,3; 114,6; 107,6; 60,5; 14,4. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{25}H_{18}F_3NNaO_3Se$ (M+Na)⁺ 540.0303, encontrado 540.0302.

3-benzoil-2-((2-metoxifenil) selanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34f): Rendimento = 59 %. Sólido amarelo. P.f: 149-151 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,11 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 8,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,57 – 7,52 (m, 2H); 7,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,35 – 7,27 (m, 2H); 7,11 – 7,05 (m, 1H); 6,94 – 6,83 (m, 2H); 6,68– 6,59 (m, 2H); 4,32 – 4,24 (m, 2H); 3,58 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 188,4; 164,2; 156,6; 139,3; 132,2, 131,2; 129,2; 128,1; 127,6; 126,8; 126,2; 124,6; 124,4; 122,9; 121,5; 119,3; 114,4; 110,2; 108,2; 60,3; 55,4; 29,7; 14,2. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{25}H_{21}NNaO_4Se$ (M+H)⁺ 502.0535, encontrado 502.0533.

3-benzoil-2-(o-tolilselanil)indolizina-1-carboxilato de metila (34g): Rendimento = 54 %. Sólido amarelo. P.f: 143-145 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,07 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 8,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 7,48 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H); 7,36 – 7,15 (m, 2H); 7,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 6,87 (m, 2H); 3,84 (s, 2H); 1,87 (s, 2H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 188,1; 164,5; 139,1; 138,9; 138,4; 133,9; 132,5; 132,0; 129,9; 129,3; 128,1; 126,9; 126,8; 126,6; 126,4; 126,2; 123,8; 119,1; 114,4; 107,6; 51,2; 21,6. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{24}H_{19}NaO_3Se$ (M+Na)⁺ 472.0429, encontrado 472.0423.

3-benzoil-2-(naftalen-2-ilselanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34h):

Rendimento = 49 %. Sólido amarelo. P.f: 162-164 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,95 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 8,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,69 (t, 2H); 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,41 – 7,15 (m, 7H); 7,11 (t, 7,7 Hz, 1H); 7,02 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 6,85 (td, $J = 7,0, 1,1$ Hz, 1H); 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 187,8; 164,3; 138,7; 138,4; 133,7; 132,7; 132,5; 132,3; 131,1; 128,9; 128,2; 127,8; 127,8; 126,8; 126,6; 126,3; 126,2; 126,1; 126,0; 125,9; 123,3; 119,1; 114,2; 107,5; 60,4; 29,7; 14,4. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 500.0767, encontrado 500.0766.

3-benzoil-2-(mesitilselanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34i):

Rendimento = 45 %. Sólido amarelo. P.f: 152-154 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,70 – 8,63 (m, 1H); 8,22 (dt, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H); 7,55 – 7,43 (m, 3H); 7,34 (dd, $J = 11,0, 4,4$ Hz, 2H); 7,30 – 7,20 (m, 1H); 6,79 (td, $J = 6,9, 1,3$ Hz, 1H); 6,62 (s, 2H); 4,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,21 (d, $J = 12,7$ Hz, 3H); 1,84 (s, 6H); 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 187,7; 164,5; 141,7; 138,4; 138,1; 137,8; 132,8; 129,4; 129,3; 128,7; 128,2; 128,0; 125,8; 125,6; 122,5; 118,8; 113,6; 106,1; 60,3; 23,1; 20,8; 14,6. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 514.0899, encontrado 514.0890.

3-benzoil-7-(dimetilamino)-2-(fenilselanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34j):

Rendimento = 37 %. Sólido amarelo. P.f: 140-142 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,55 – 7,52 (m, 2H); 7,47 – 7,50 (m, 1H); 7,38 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H); 7,33 – 7,27 (m, 2H); 7,09 – 7,00 (m, 3H); 6,98 – 6,92 (m, 2H); 6,59 (dd, $J = 7,9, 2,9$ Hz, 1H); 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 186,9; 164,7; 148,9; 142,7; 140,4; 135,9; 131,5; 130,6; 130,5; 129,6; 129,3; 128,6; 128,4; 128,0; 122,1; 104,2; 95,1; 59,8; 39,9; 21,0; 14,4. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 493.1032, encontrado 493.1032.

3-benzoil-2-((4-clorofenil) selanil)-7-(dimetilamino) indolizina-1-carboxilato de etila (34k):

Rendimento = 34 %. Sólido amarelo. P.f: 133-135 °C. RMN de ^1H

(CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,19 (dd, *J* = 7,9, 0,4 Hz, 1H); 7,56 – 7,50 (m, 2H); 7,49 – 7,42 (m, 1H); 7,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,32 – 7,27 (m, 2H); 7,00 – 6,95 (m, 2H); 6,87 – 6,83 (m, 2H); 6,57 (dd, *J* = 7,9, 2,9 Hz, 1H); 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 186,8; 164,5; 149,9; 142,6; 140,3; 132,6; 132,0; 131,7; 131,6; 129,3; 128,9; 128,4; 128,1; 127,1; 122,2; 104,4; 104,1; 95,1; 59,8; 58,5; 39,9; 18,4; 14,4. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₆H₂₃ClN₂NaO₃Se (M+Na)⁺ 549.0460 encontrado 549.0457.

3-benzoil-7-(dimetilamino)-2-(*p*-toluilselanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34l): Rendimento = 35 %. Sólido amarelo. P.f: 125-127 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,57 – 7,51 (m, 2H); 7,51 – 7,43 (m, 1H); 7,36 (d, *J* = 28 Hz, 1H); 7,34 – 7,29 (m, 2H); 6,87 – 6,81 (m, 4H); 6,57 (dd, *J* = 7,9, 2,9 Hz, 1H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,16 (d, *J* = 12,0 Hz, 6H); 2,25 (s, 3H); 1,30 (dt, *J* = 6,9, 5,0 Hz, 4H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 186,9; 164,7; 148,8; 142,6; 140,3; 135,9; 131,5; 130,5; 129,6; 129,2; 128,6; 128,3; 127,9; 122,1; 104,1; 95,0; 59,8; 39,9; 21,0; 14,4. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₇H₂₇N₂O₃Se (M+H)⁺ 507.1189, encontrado 507.1189.

3-benzoil-7-ciano-2- (fenilselanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34m): Rendimento = 76 %. Sólido amarelo. P.f: 132-134 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 8,68 (s, 1H); 7,60 – 7,46 (m, 3H); 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,14 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 6,96 (dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 187,8; 163,3; 137,5; 135,6; 133,3; 132,0; 131,7; 129,5; 129,3; 128,4; 128,2; 127,2; 126,7; 125,3; 124,9; 117,5; 113,7; 110,4; 108,1; 61,1; 14,5. HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₅H₁₈N₂NaO₃Se (M+Na)⁺ 497.0382, encontrado 497.0382.

3-benzoil-2-((4-clorofenil) selanil) -7-cianoindolizina-1-carboxilato de etila (34n): Rendimento = 73 %. Sólido amarelo. P.f: 150-153 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 8,67 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H); 7,60 – 7,51 (m, 3H); 7,42 – 7,31 (m, 2H); 7,03 – 6,91 (m, 3H); 6,88 – 6,78 (m, 2H); 4,45 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,52 – 1,39 (m, 3H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 187,5; 163,2; 137,4; 135,5; 133,5; 133,4; 133,1; 131,7; 130,0; 129,5;

129,4; 129,3; 128,8; 128,6; 128,4; 127,7; 126,7; 125,2; 124,7; 117,4; 113,7; 110,2; 108,3; 61,1; 29,7; 14,5. HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₆H₂₁N₂O₃Se (M+H)⁺ 89,0719, encontrado 489,0720,

3-benzoil-7-ciano-2- (p-toluilselanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34o):

Rendimento = 90 %. Sólido amarelo. P.f: 135-137 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 8,66 (s, 1H); 7,59 – 7,49 (m, 3H); 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 6,93 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H); 6,80 (q, J = 8,2 Hz, 4H); 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 188,0; 165,0; 138,8; 137,9; 137,4; 132,4; 130,1; 129,8; 128,1; 126,4; 125,9; 124,5; 118,8; 114,6; 113,7; 113,4; 60,6; 21,2; 14,6. HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₅H₁₇CIN₂NaO₃Se (M+H)⁺ 530.9990, encontrado 530.9990.

3-benzoil-2-(fenilselanil) pirrolo[1,2-b] isoquinolina-1-carboxilato de etila (34p):

Rendimento = 22 %. Sólido amarelo. P.f: 167-170 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,32 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,75 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H); 7,59 – 7,47 (m, 3H), 7,40 – 7,30 (m, 4H); 7,16 – 7,12 (m, 2H); 7,11 – 7,05 (m, 3H); 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 191,0; 164,0; 138,1; 137,4; 134,0; 133,2; 132,2; 130,6; 130,2; 130,0; 129,1; 128,8; 126,2; 125,2; 124,9; 118,2; 118,1; 115,6; 109,7; 60,2; 14,2. HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₈H₂₁NNaO₃Se (M+H)⁺ 522.0587, encontrado 522.0582.

3- (4-nitrobenzoil)-2-(fenilselanil) indolizina-1-carboxilato de metila (34q):

Rendimento = 52 %. Sólido amarelo. P.f: 147-150 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,34 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H); 8,33 (dd, J = 9,0, 1,1 Hz, 1H); 8,11 – 8,06 (m, 2H); 7,62 – 7,57 (m, 2H); 7,42 (ddd, J = 9,0, 6,9, 1,0 Hz, 1H); 7,17 – 7,11 (m, 1H); 7,06 – 7,00 (m, 3H); 6,89 – 6,85 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 185,5; 164,2; 149,5; 143,8; 139,3; 133,2; 130,6; 130,0; 129,4; 127,9; 127,6; 127,3; 126,9; 123,1; 119,2; 115,2; 108,7; 51,4. HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₃H₁₇N₂O₅Se (M+H)⁺ 481.0304, encontrado 481.0314.

3- (4-metoxibenzoil)-2-(fenilselanil) indolizina-1-carboxilato de metila (34r):

Rendimento = 72 %. Sólido amarelo. P.f: 143-149 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400

MHz, TMS): δ (ppm) = 8.99 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,8 Hz; 2H); 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,1 Hz, 1H); 7,02 (dt, J = 8,4, 4,5 Hz, 4H); 6,89 (td, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 186,7; 164,6; 163,5; 138,7; 133,0; 131,9; 131,8; 131,3; 129,0; 126,7; 126,0; 126,0; 125,6; 123,8; 119,1; 114,1; 113,5; 106,8; 55,5; 51,2; 29,7. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4\text{Se}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 488.0378, encontrado 488.0375.

3-benzoil-2-(feniltelanil) indolizina-1-carboxilato de etila (34s): Rendimento = 61 %. Sólido amarelo. P.f: 135-137 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 9,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,56 – 7,45 (m, 3H); 7,31 – 7,24 (m, 4H); 7,17 (dd, J = 16,0, 7,2 Hz, 3H); 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 6,86 (td, J = 7,0, 1,3 Hz, 1H); 4,51 – 4,37 (m, 2H); 1,52 – 1,42 (m, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 188,0; 165,0; 138,8; 137,9; 137,1; 132,4; 129,8; 129,2; 128,2; 127,3; 126,5; 126,0; 124,6; 118,8; 118,8; 113,8; 113,1; 109,6; 60,6; 14,6. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{Te}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 522.0327, encontrado 522.0323.

3-benzoil-2-(p-toluitelanil)indolizina-1-carboxilato de etila (34t): Rendimento = 56 %. Sólido amarelo. P.f: 141-143 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 8,99 (dt, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H); 8,24 (dt, J = 9,0, 1,1 Hz, 1H); 7,57 – 7,43 (m, 3H); 7,33 – 7,22 (m, 3H); 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,83 (ddd, J = 12,5, 9,0, 4,5 Hz, 3H); 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz, TMS): δ (ppm) = 188,0; 165,0; 138,8; 137,9; 137,4; 137,3; 132,4; 130,1; 129,8; 128,1; 126,4; 125,9; 124,5; 118,8; 114,6; 113,7; 113,4; 109,5; 60,6; 21,2; 14,6. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3\text{Te}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 536.0483, encontrado 536.0483.

Capítulo 7

Referências Bibliográficas

7. Referências Bibliográficas

- 1 - Gribble, G. W.; Joule, J. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 18; Elsevier: Oxford, UK, 2007.
- 2 - Clayden, J.; Nick G.; S. G. Warren. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, Oxford, UK, **2012**.
- 3 - a) Ninomiya, M.; Garudb, D. R.; Koketsua, M. Biologically significant selenium-containing heterocycles. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2968; b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313; c) Pacuła, A. J.; Mangiavacchi, F.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Ścianowski, J. Santi, C. New chiral Ebselen analogues with antioxidant and cytotoxic potential. *Curr. Chem. Biol.* **2015**, *9*, 97; d) Santi, C. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, **2014**, <http://dx.doi.org/10.2174/97816080583891140101>. e-book.
- 5 - a) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. Antioxidant properties of (R)-Se-aryl thiazolidine-4-carboselenoate. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *205*, 100; b) Satoh, T.; Ishige, K.; Sagara, Y. Protective effects on neuronal cells of mouse afforded by ebselen against oxidative stress at multiple steps. *Neurosci. Lett.* **2004**, *371*, 1.
- 6 - Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Antinociceptive properties of diphenyl diselenide: Evidences for the mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *555*, 129.
- 6 - a) Posser, T.; Kaster, M. P.; Baraúna, S. C.; Rocha, J. B.; Rodrigues, A. L. S.; Leal, R. B. Antidepressant-like effect of the organoselenium compound ebselen in mice: Evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *602*, 85; b) Gerzson, M. F. B.; Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; de Gomes, M. G.; Boeira, S. P.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. Synthesis, Characterization and in vitro Antioxidant Activity of New Chiral N-boc Organotellurium Compounds, (CH₃)₃OC(O)NHCH(R)C(O)NHCH₂-CH₂Te-C₆H₄-4-OCH₃, Containing Carbamate and Peptide Groups *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, *102*, 21.
- 7 - Bhowmick, D.; Muges, G. Insights into the catalytic mechanism of synthetic glutathione peroxidase mimetics. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10262.

- 8 - a) Choi, S. K. *in Synthetic Multivalent Molecules*. Wiley-Interscience, New York, 2004; b) Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. Twice acting antioxidants: synthesis and antioxidant properties of selenium and sulfur-containing zingerone derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2243; c) Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3329.
- 9 - Sandeep, C.; Venugopala K. N.; Khedr, M. A.; Attimarad, M.; Padmashali, B.; Kulkarni, R. S.; Venugopala. R.; Odhav, B. Review on Chemistry of Natural and Synthetic Indolizines with their Chemical and Pharmacological Properties. *J. Basic. Clin. Pharma.* **2017**, *8*, 49.
- 10 - Wu, X.; Cao H.; Li, B.; Yin G. The synthesis and fluorescence quenching properties of well soluble hybrid graphene material covalently functionalized with indolizine. *Nanotechnology.* **2011**, *22*, 7.
- 11 - Hazra, A.; Mondal, S.; Maity, A.; Naskar, S.; Saha, P.; Paira, R.; Sahu, K. B.; Paira, P.; Ghosh, S.; Sinha, C.; Samanta, A.; Banerjee, S.; Mondal, N. B. Amberlite-IRA-402 (OH) ion exchange resin mediated synthesis of indolizines, pyrrolo [1,2-a] quinolines and isoquinolines: antibacterial and antifungal evaluation of the products. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2132.
- 12 - Faghieh-Mirzaei, E.; Seifi, M.; Abaszadeh, M.; Zomorodian, K.; Helalid, H. Design, Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Study of Novel Indolizine-1-Carbonitrile Derivatives as Potential Anti-Microbial Agents Iran J Pharm Res. 2018, *17*, 883.
- 13 - Dawood, K. M.; Abdel-Gawad, H.; Ellithey, M.; Mohamed, H. A.; Hegazi, B. Synthesis, Anticonvulsant, and Anti-inflammatory Activities of Some New Benzofuran-Based Heterocycles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 133.
- 14 - a) Bloch, W. M.; Derwent-Smith, S. M.; Issa, F.; Morris, J. C.; Rendina, L. M.; Sumbly, C. J. Fused pyrazino[2,3-b]indolizine and indolizino[2,3-b]quinoxaline derivatives; synthesis, structures, and properties. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9368. b) Gupta, S. P.; Mathur, A. N.; Nagappa, A. N.; Kumar, D.; Kumaran, S. A quantitative structure-activity relationship study on a novel class of calcium-entry

blockers: 1-[(4-(aminoalkoxy)phenyl)sulphonyl]indolizines. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 867. c) Weide, T.; Arve, L.; Prinz, H.; Waldmann, H.; Kessler, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 59. d) Weide, T.; Arve, L.; Prinz, H.; Waldmann, H.; Kessler, H. *Bioorg. 3-Substituted indolizine-1-carbonitrile derivatives as phosphatase inhibitors. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 59.

15 - a) Sarkar, R.; Chaudhuri, T.; Karmakarb, A.; Mukhopadhyay, C. Synthesis and photophysics of selective functionalized π -conjugated, blue light emitting, highly fluorescent C7-imidazo indolizine derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 11674. b) Song, Y. R.; Lim, C. W.; Kim, T. W. Synthesis and photophysical properties of 1,2-diphenylindolizine derivatives: fluorescent blue-emitting materials for organic light-emitting device *Luminescence*, **2015**, *31(2)*, 364.

16 - McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. Chalcogenides as organocatalysts *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841.

17 - Casaril, A.M., Domingues, M., Bampi, S.R.; Lourenço, D. A.; Padilha N.B.; Lenardão, E.J.; Sonogo M.; Seixa, F. K.; Collares, T.; Nogueira, C. W.; Dantzer, R.; Savegnago, L. The selenium-containing compound 3-((4-chlorophenyl)selenyl)-1-methyl-1H-indole reverses depressive-like behavior induced by acute restraint stress in mice: modulation of oxido-nitrosative stress and inflammatory pathway. *Psychopharmacology*. **2019**, *236*, 2867.

18 - Schewe, T. Molecular actions of ebselen - an antiinflammatory antioxidant. *Gen. Pharmac.* **1995**, *6*, 1153.

19 - Parnham, M.; Sies, H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**. ISSN 1354-3784

20 - Kil, J.; Pierce, C.; Tran, H.; Gu, R.; Lynch, E. D. Ebselen treatment reduces noise induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxidase. *Hearing Research* **2007**, *226*, 44.

21 - Singh, N.; Halliday, A. C.; Thomas, J. M.; Kuznetsova, O.; Baldwin, R.; Woon, E. C. Y.; Aley, P. K.; Antoniadou, I.; Sharp, T.; Vasudevan, S. R.; Churchill, G. C. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 133

22 - Sharma, V.; Sundaram, G. S. M.; Dhavale, D. D.; Prior, J. L.; Yan, P.; Cirrito, J.; Rath, N. P.; Laforest, R.; Cairns, N. J.; Lee, J-M.; Kotzbauer, P. T. Fluselenamyl: A Novel Benzoselenazole Derivative for PET Detection of Amyloid Plaques (A β) in Alzheimer's Disease. *Nature* **2016**, *6*, 35636.

- 23 - Chai, W.; Kwok, A.; Wong, V.; Carruthers, N. I.; Wu J.; *Synlett*. **2003**, 35, 2086.
- 24 - Zhang, L.; Liang, F.; Sun, L.; Hu, Y.; Hu, H. A Novel and Practical Synthesis of 3-Unsubstituted Indolizines. *Synthesis*, **2000**, 12, 1733.
- 25 - Zhang, X.; Lu, G.; Xu, Z.; Cai, C. Facile Synthesis of Indolizines via 1,3-Dipolar Cycloadditions in [Omim]Br: The Promotion of the Reaction through Noncovalent Interactions. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, 5, 9279.
- 26 - Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Zeni, G. Copper-Catalyzed Carbon-Nitrogen/Carbon-Selenium Bonds Formation: Synthesis of 2-(Organochalcogenyl)-indolizines. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1901.
- 27 - Penteado, F.; Gomes, C. S.; Perin, G.; Garcia, C. S.; Bertolatto, C. F.; Bruning, C. A.; Lenardão, E. J. Regioselective Synthesis of 1-Sulfanyl- and 1-Selanylindolizines. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 11, 7189.
- 28 - a) Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Jungnickel, A; Müller, U. Organic processes initiated by non-classical energy sources. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 579. b) Varma, R. S.; Baig, N. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1559.
- 29 - D. Chen, S. K. Sharma, A. Mudhoo (Eds.) *Handbook on Applications of Ultrasound. Sonochemistry for Sustainability*, CRC Press, Boca Raton, **2012**;
- 30 - J. I. Thornycroft, S. W. Barnaby. Torpedo-Boat Destroyers *Proc. Inst. Civ. Eng.* **1895**, 122, 51.
- 31 - Ando, T.; Sumi, S.; Kawat, T.; Ichihara, J.; Hanafusa, T. Sonochemical switching of reaction pathways in slid-liquid two-phase reactions *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 439.
- 32 - Alaoui, S.; Driowya, M.; Demange, L.; Benhida, R.; Bougrin, K. Ultrasound-assisted facile one-pot sequential synthesis of novel sulfonamide-isoxazoles using cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) as an efficient oxidant in aqueous medium. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, 40, 289.
- 33 - Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. J.; Santi, C.; Lenardão, E. J. Sonochemistry: An efficient alternative to the synthesis of 3-selanylindoles using CuI as catalyst. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 27, 192.
- 34 - Dumea, C.; Belei, D.; Ghinet, A.; Dubois, J.; Farce, A.; Bîcu, E. Novel

indolizine derivatives with unprecedented inhibitory activity on human farnesyltransferase *Bioorg Med Chem Lett.* **2014**, *24*, 5777.

35 - Xavier, M. C. D. F.; Goldani, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D. Silver-catalyzed direct selenylation of terminal alkynes through CH bond functionalization *Mol. Catal.*, **2017**, *427*, 73.

36 - Bieber, L. W.; da Silva, M.F.; Menezes, P. H. Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2735.

37 - a) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. Intramolecular hydroamination of selenoalkynes to 2-selenylindole in absence of catalyst. *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 1. b) Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. Synthesis of 2-acyl-benzo[1,3-d]selenazoles via domino oxidative cyclization of methyl ketones with bis(2-aminophenyl) diselenide. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 6945. c) Radatz, C. S.; Alves, D. S.; Schneider, P. H. Direct synthesis of 2-aryl-1,3-benzoselenazoles by reaction of bis(2-aminophenyl) diselenides with aryl aldehydes using sodium metabisulfite. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1316.

Capítulo 8

Anexos

8. Anexos

Índice

RMN 2D de 34a	60 - 62
Caracterização espectroscópica de 28a-f (^1H e ^{13}C RMN).....	63 - 74
Caracterização espectroscópica de 33a-l (^1H e ^{13}C RMN).....	75 - 98
Caracterização espectroscópica de 34a-t (^1H e ^{13}C RMN).....	99 - 138
Caracterização espectroscópica de 34a-t (FTIR).....	139 - 148

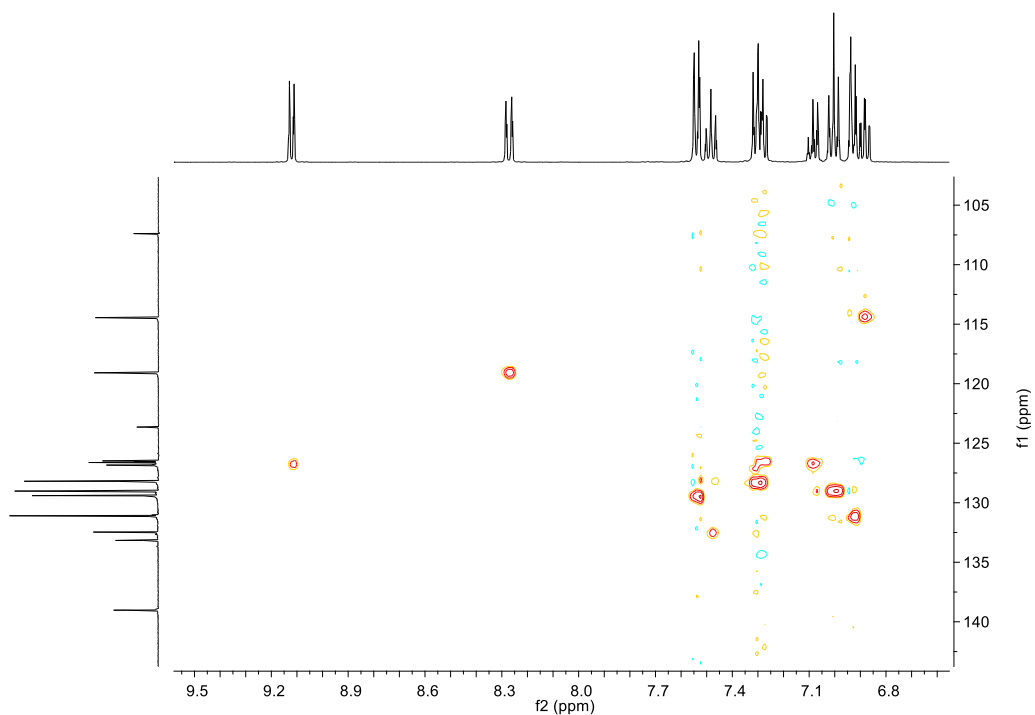


Figura A1: Mapa de contorno do espectro de HSQC ^1H - ^{13}C do composto **34a**

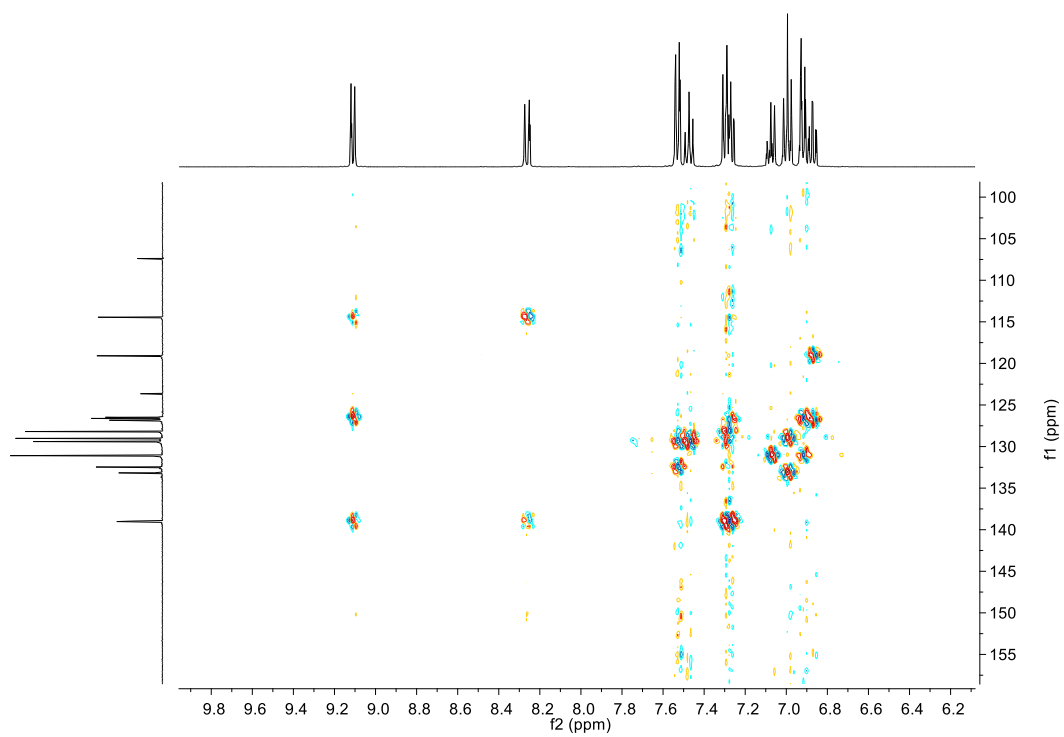


Figura A2: Mapa de contorno do espectro de HMBC ^1H - ^{13}C do composto **34a**.

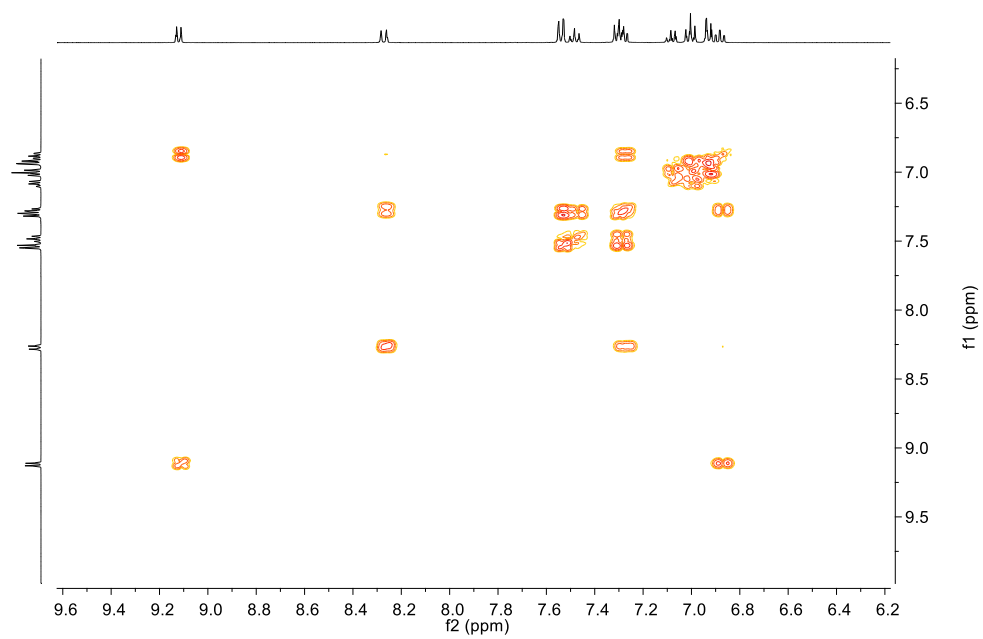


Figura A3: Mapa de contorno do espectro de COSY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do composto **34a**.

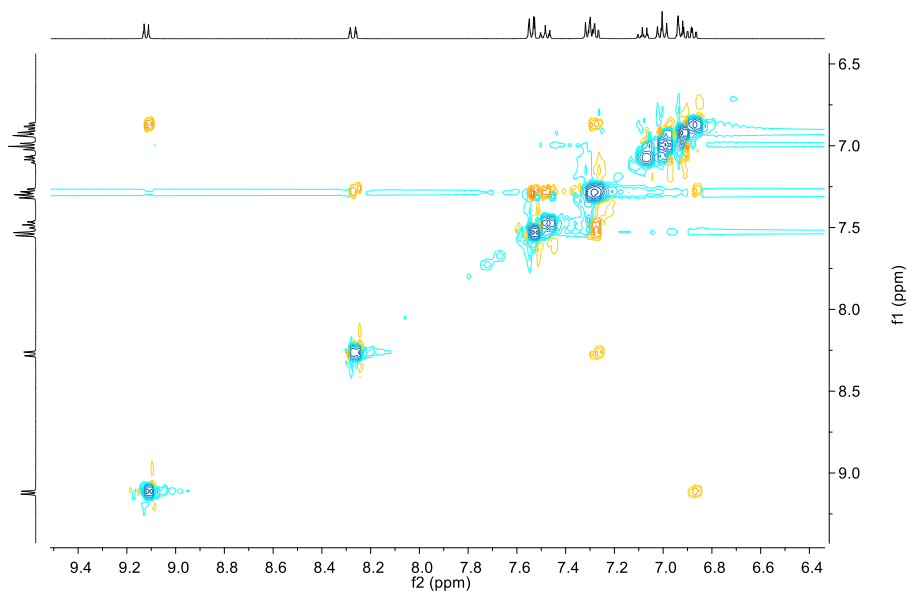


Figura A1: Mapa de contorno do espectro de NOESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do composto **34a**.

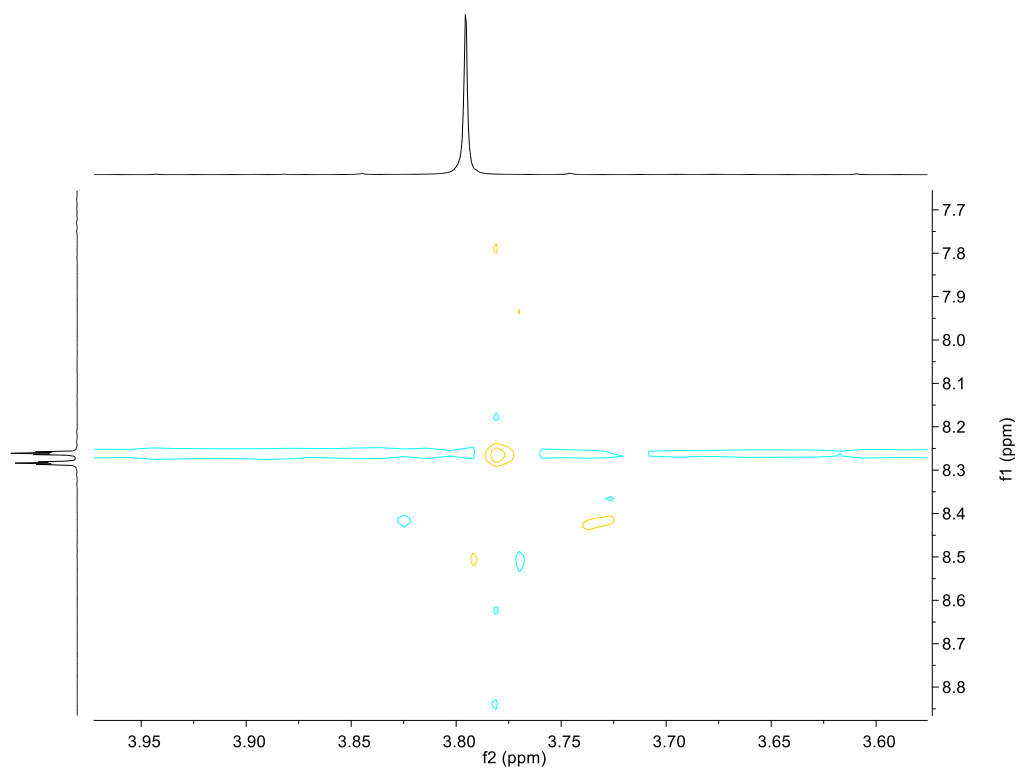


Figura A5: Mapa de contorno do espectro de NOESY $^1\text{H} - ^1\text{H}$ do composto **34a**.

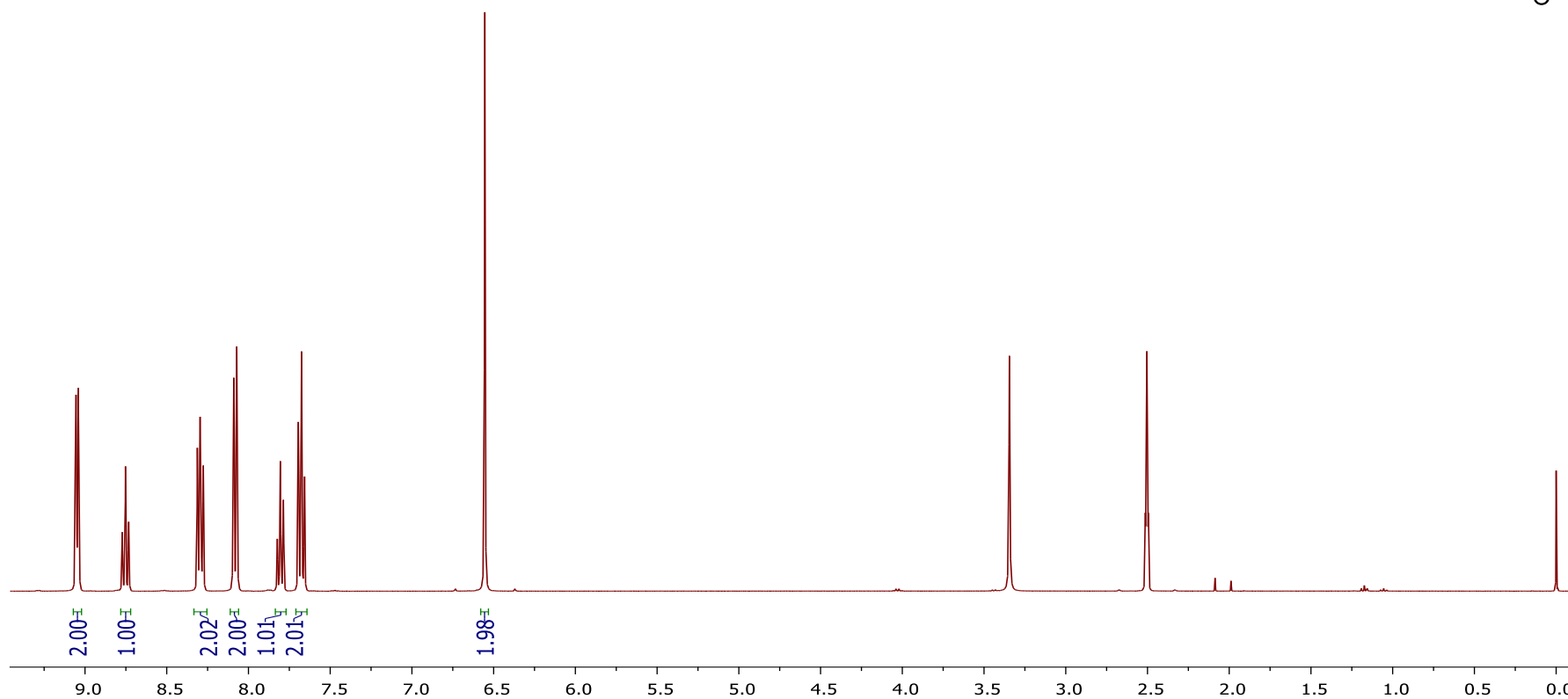
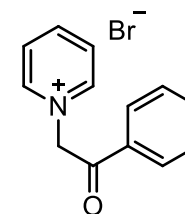


Figura A6: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) do composto 28a.

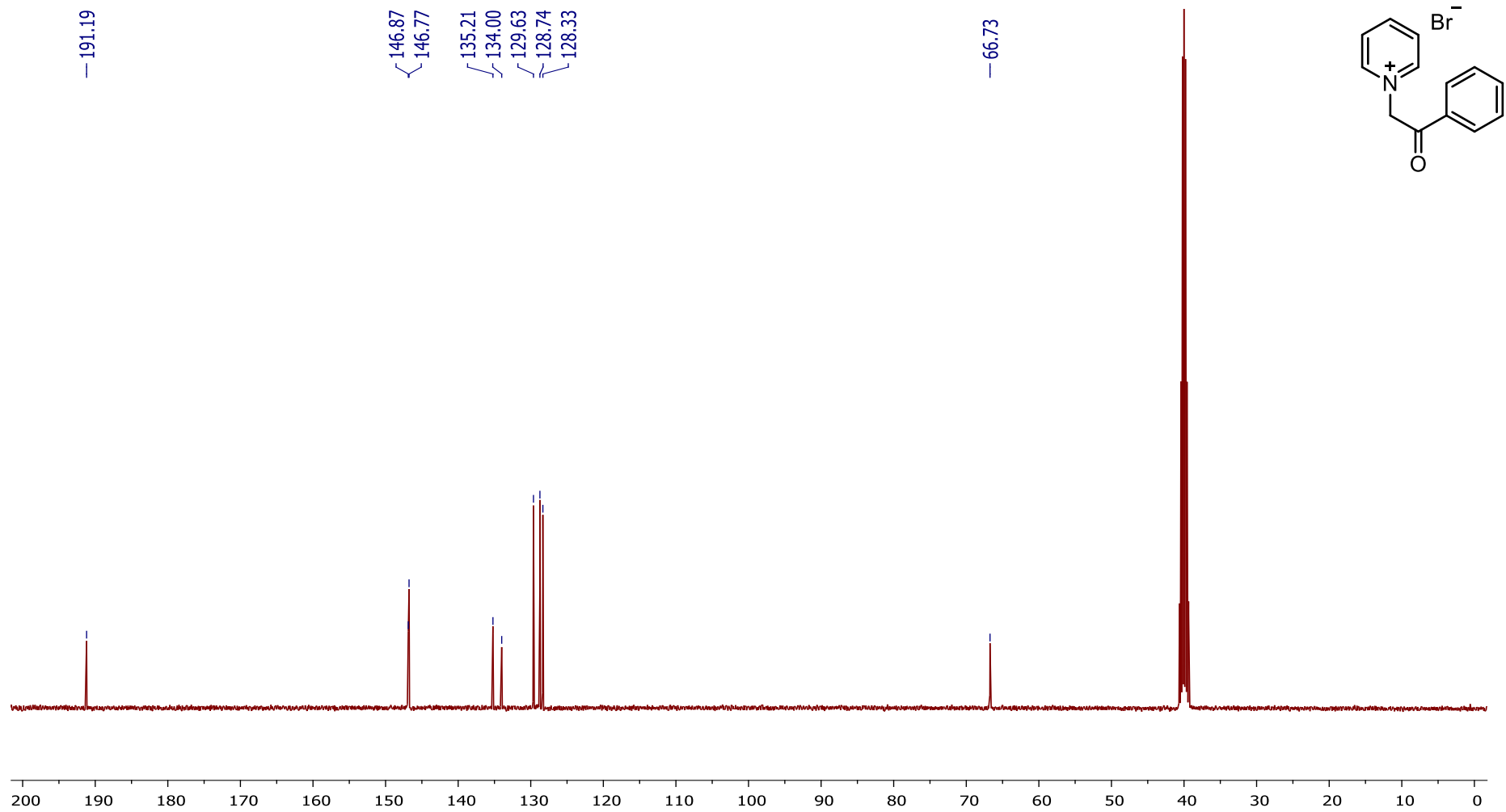


Figura A7: RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO - d^6) do composto 28a

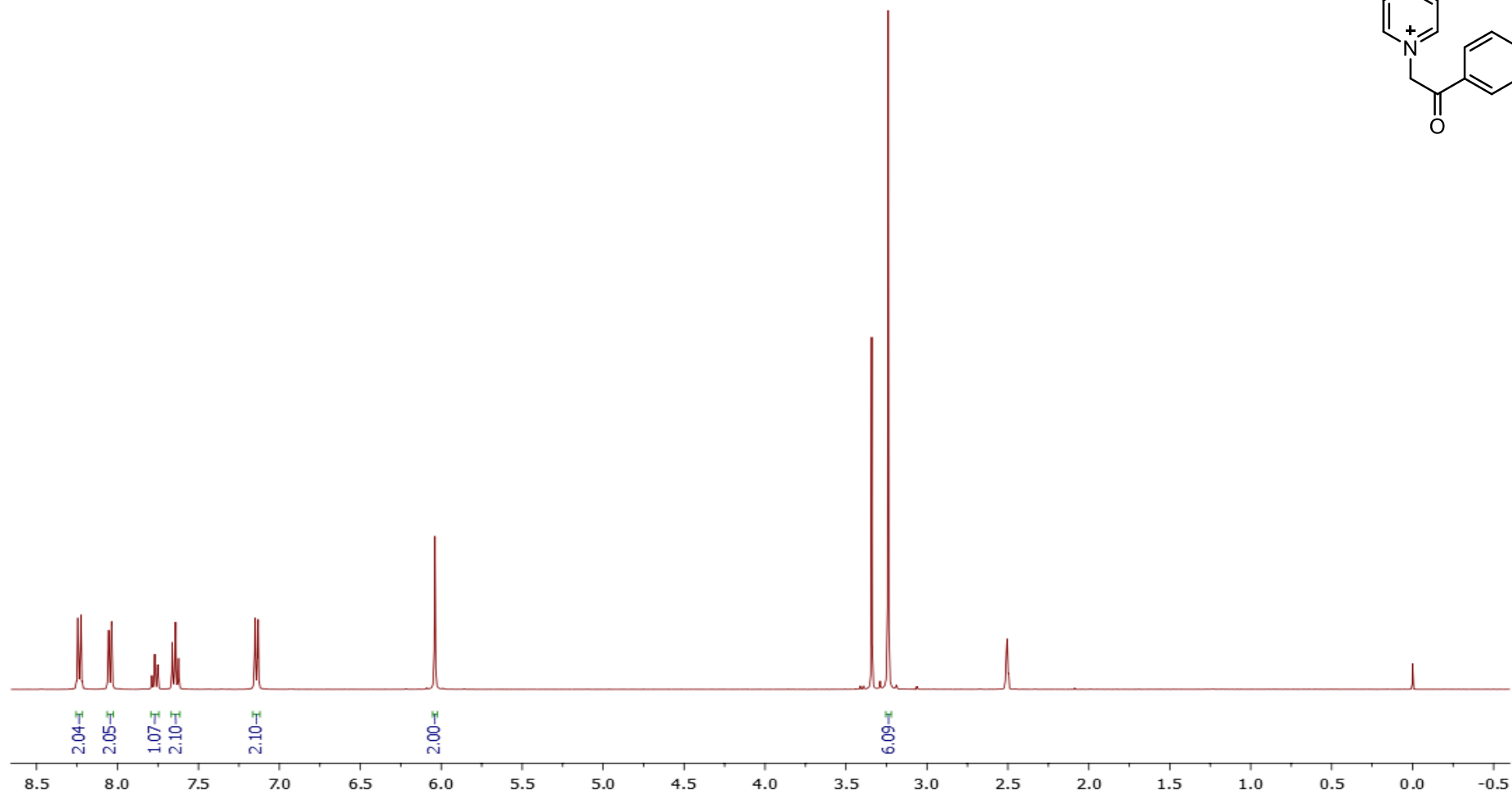
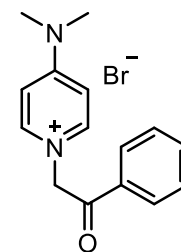


Figura A8: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO - d⁶) do composto **28b**.

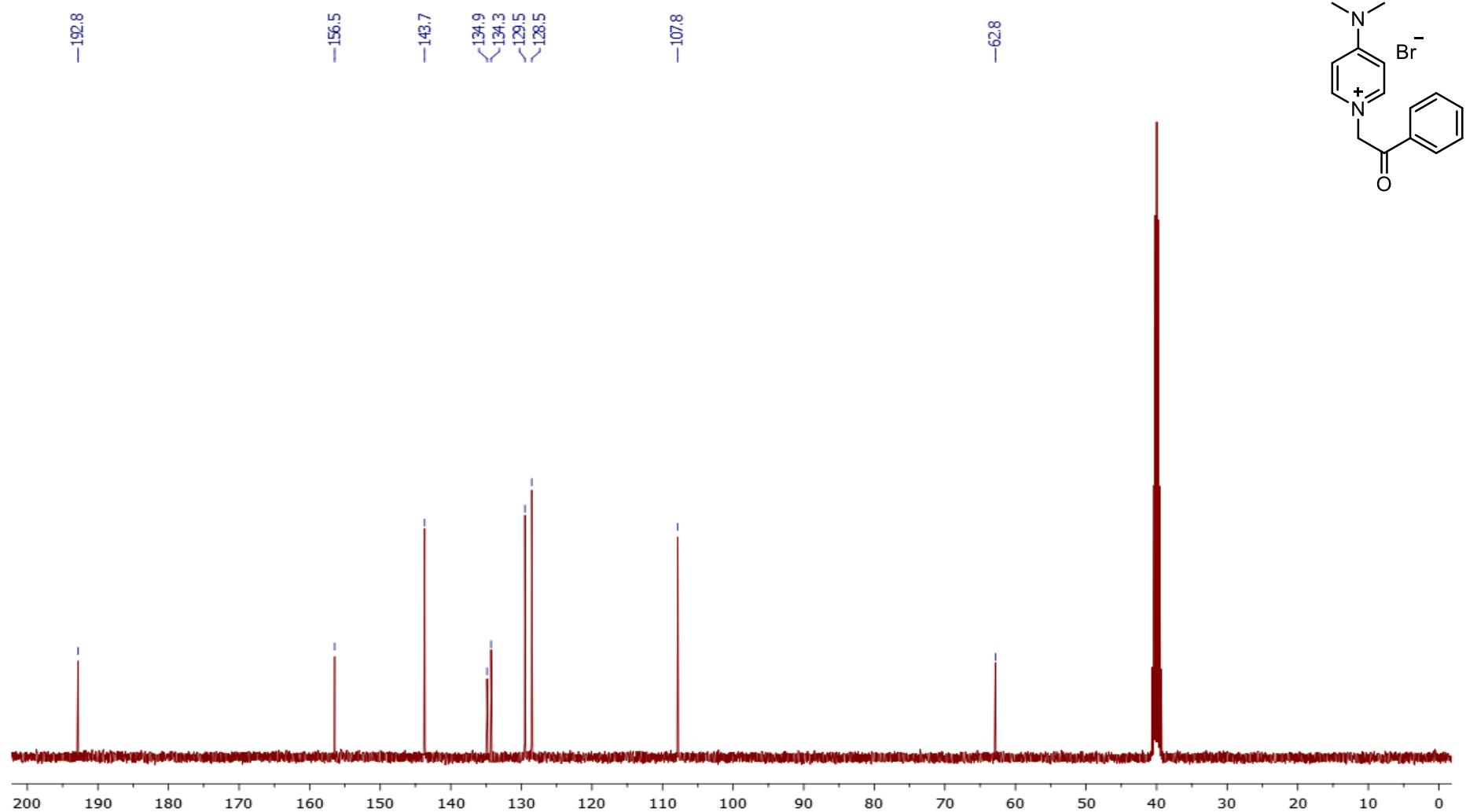


Figura A9: RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO - d⁶) do composto 28b.

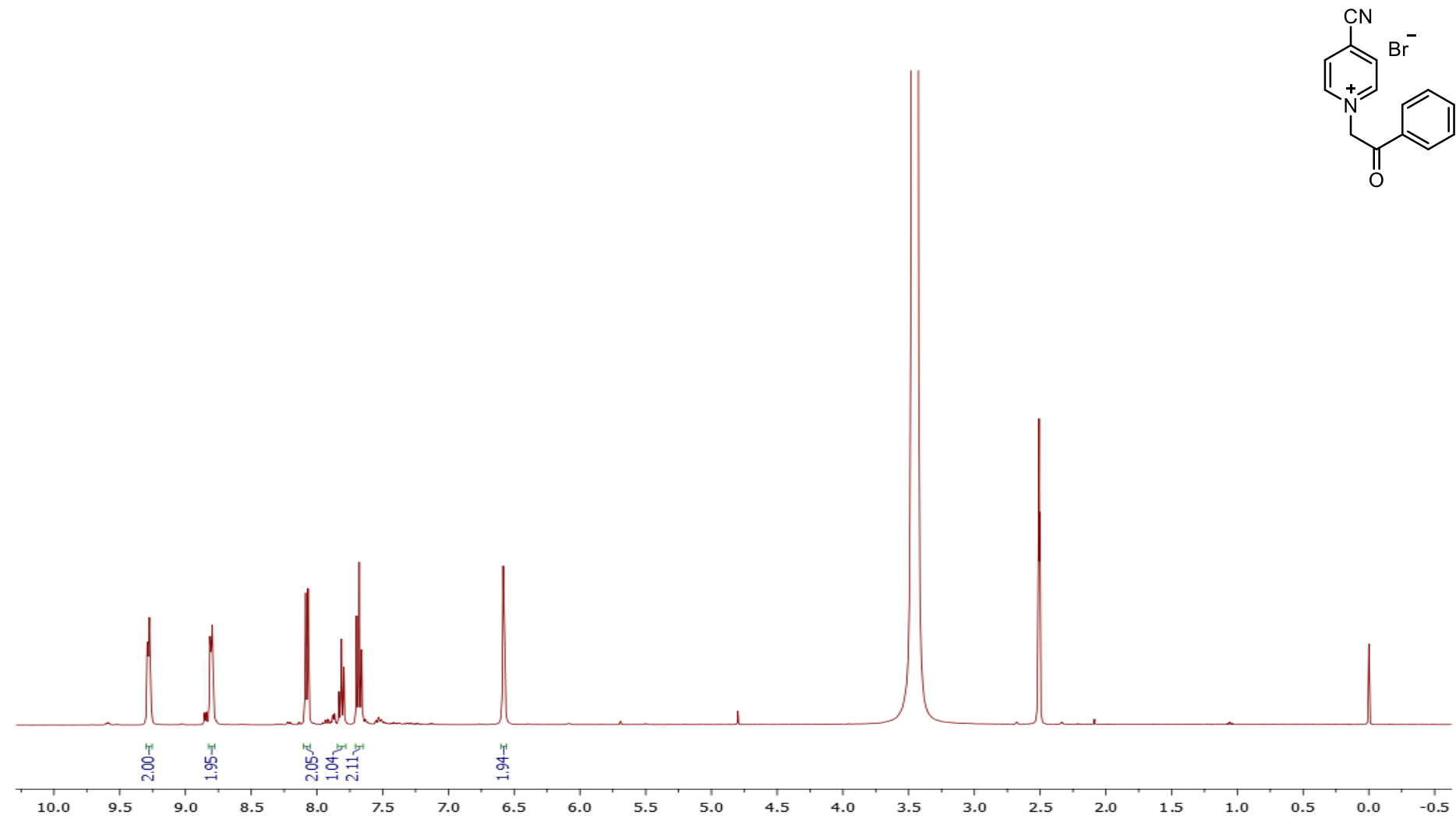


Figura A10: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO - d⁶) do composto 28c.

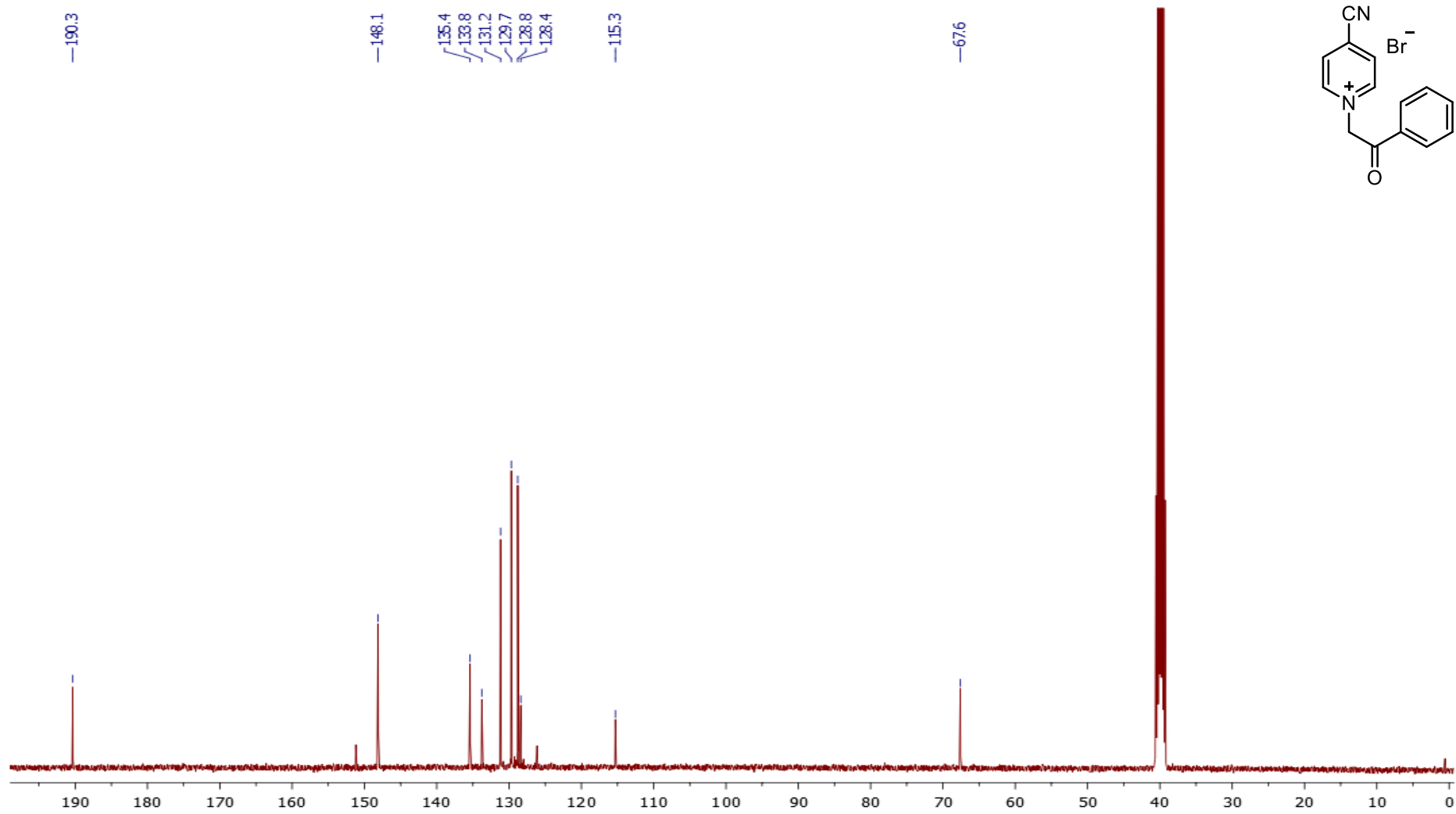


Figura A11: RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO - d^6) do composto **28c**.

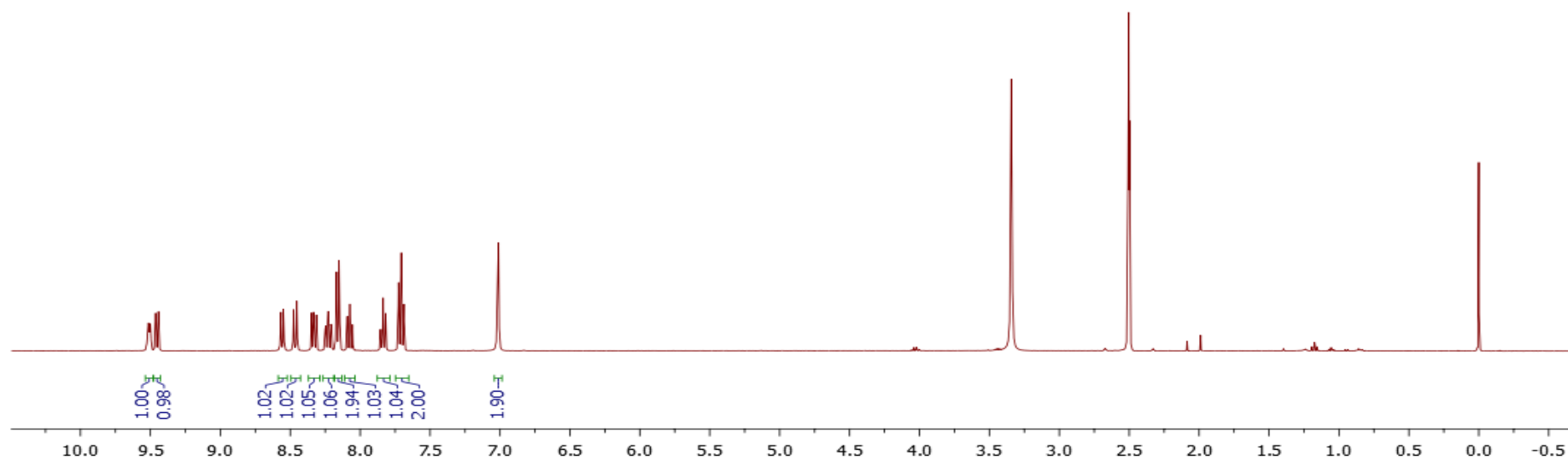
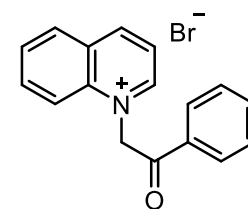


Figura A12: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO - d₆) do composto 28d.

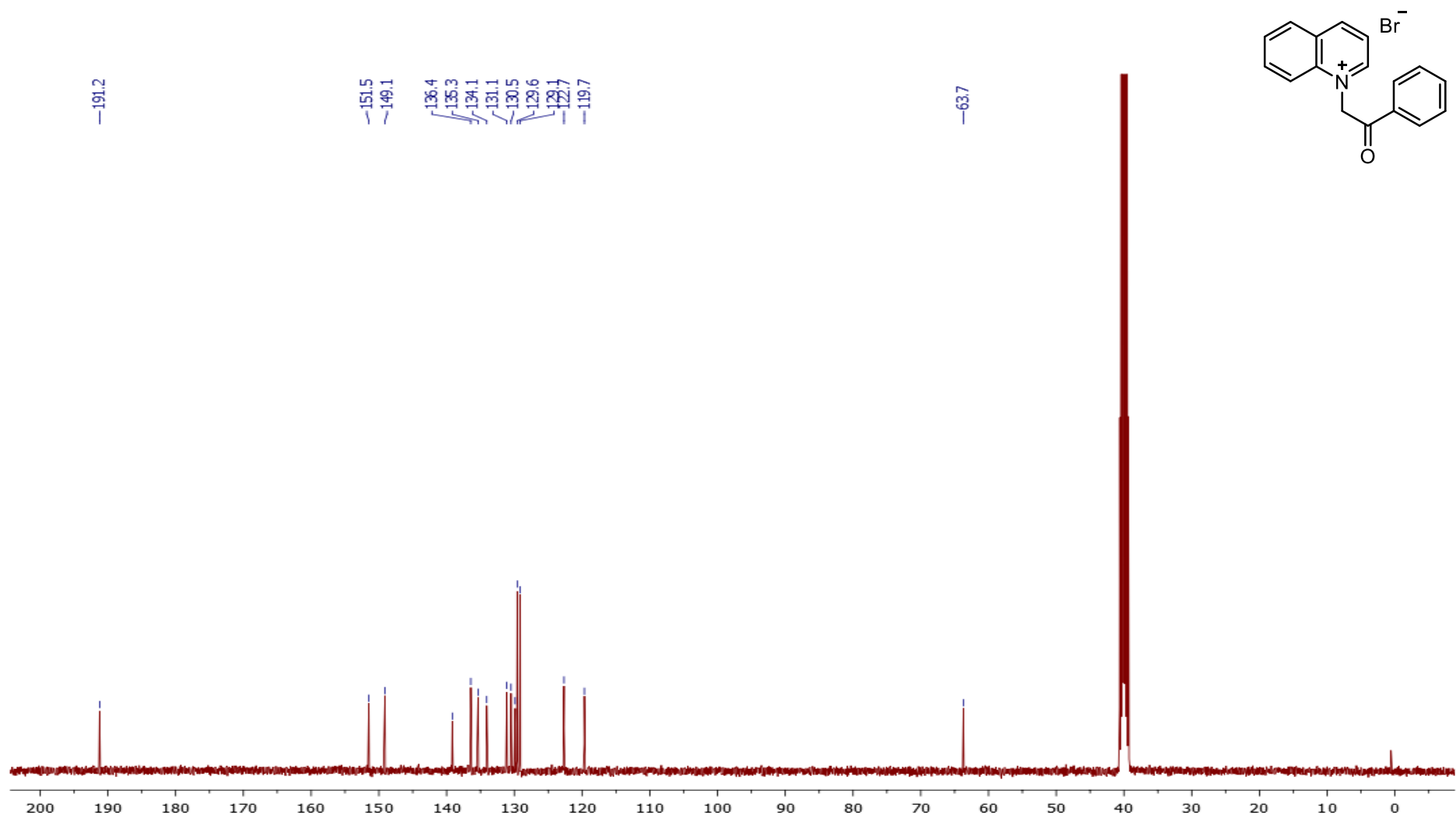


Figura A13: RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO} - d^6$) do composto **28d**.

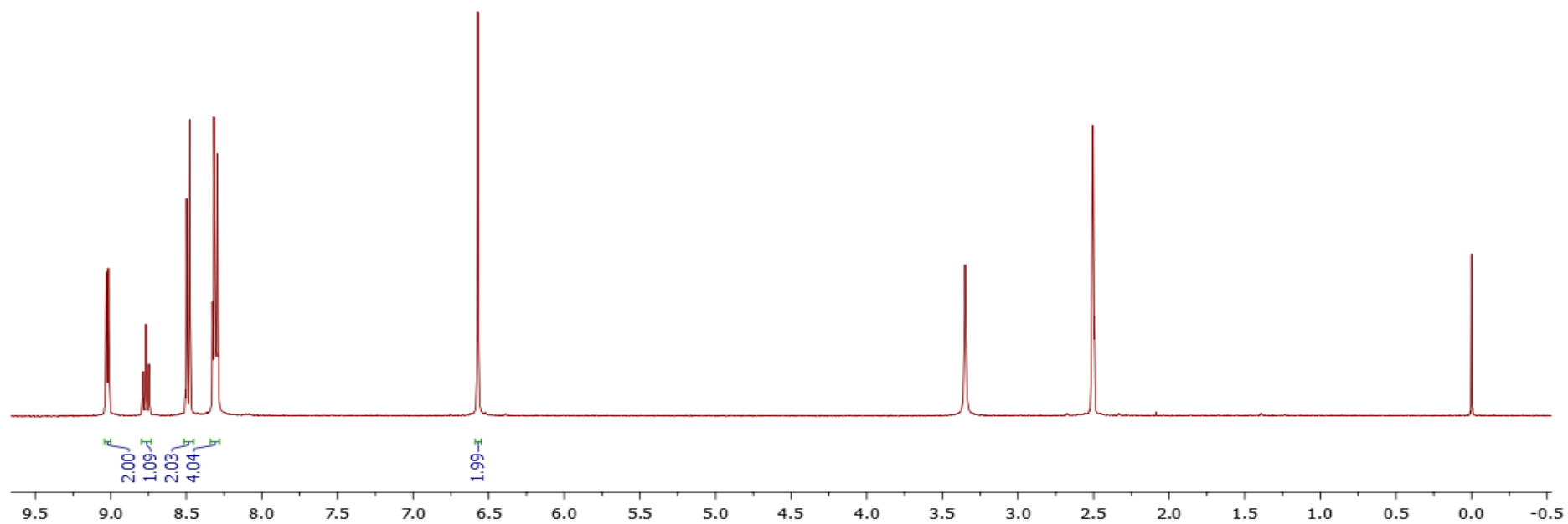
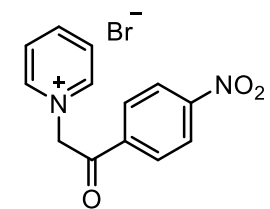


Figura A14: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2e**.

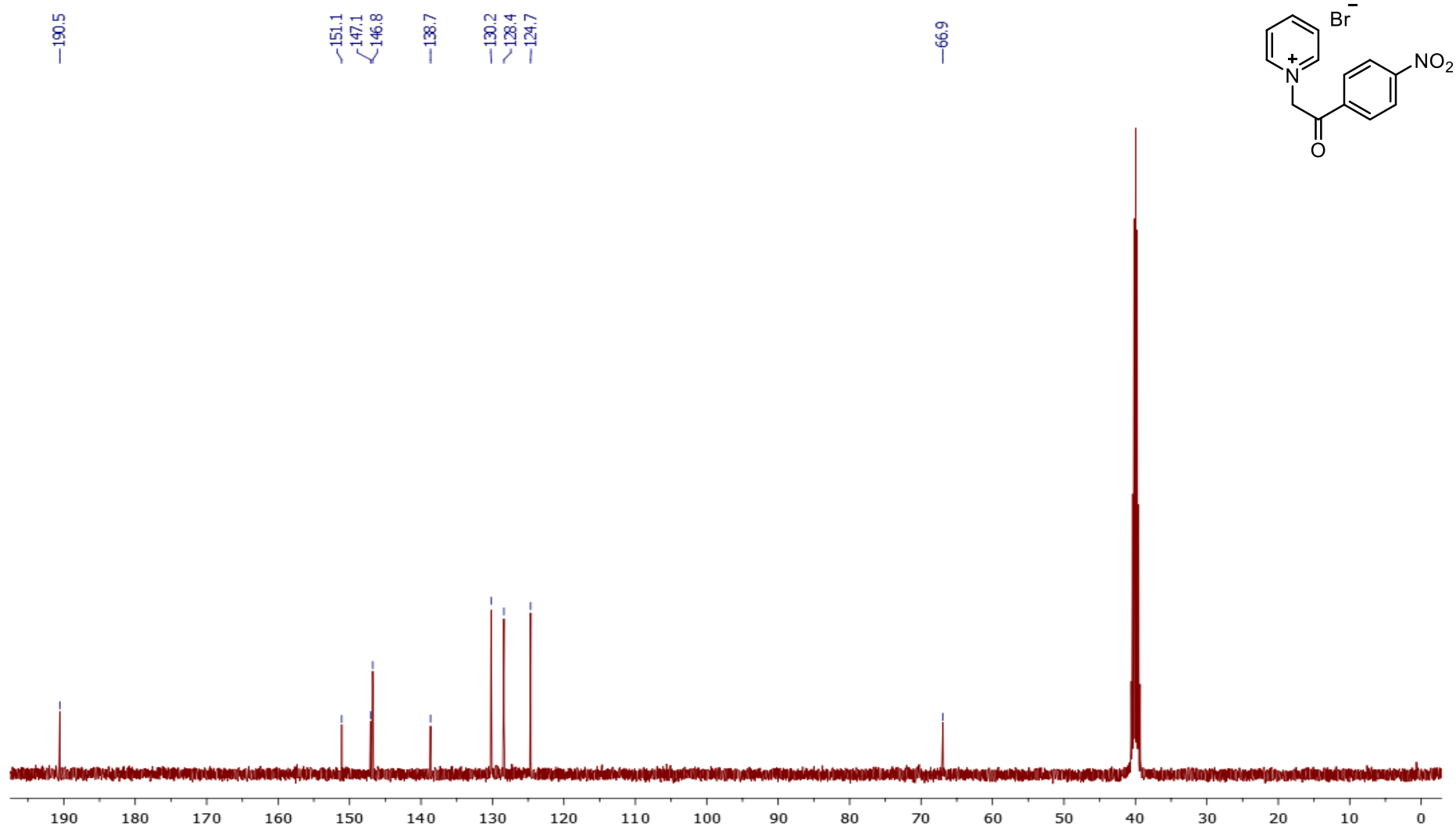


Figura A15: RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **28e**.

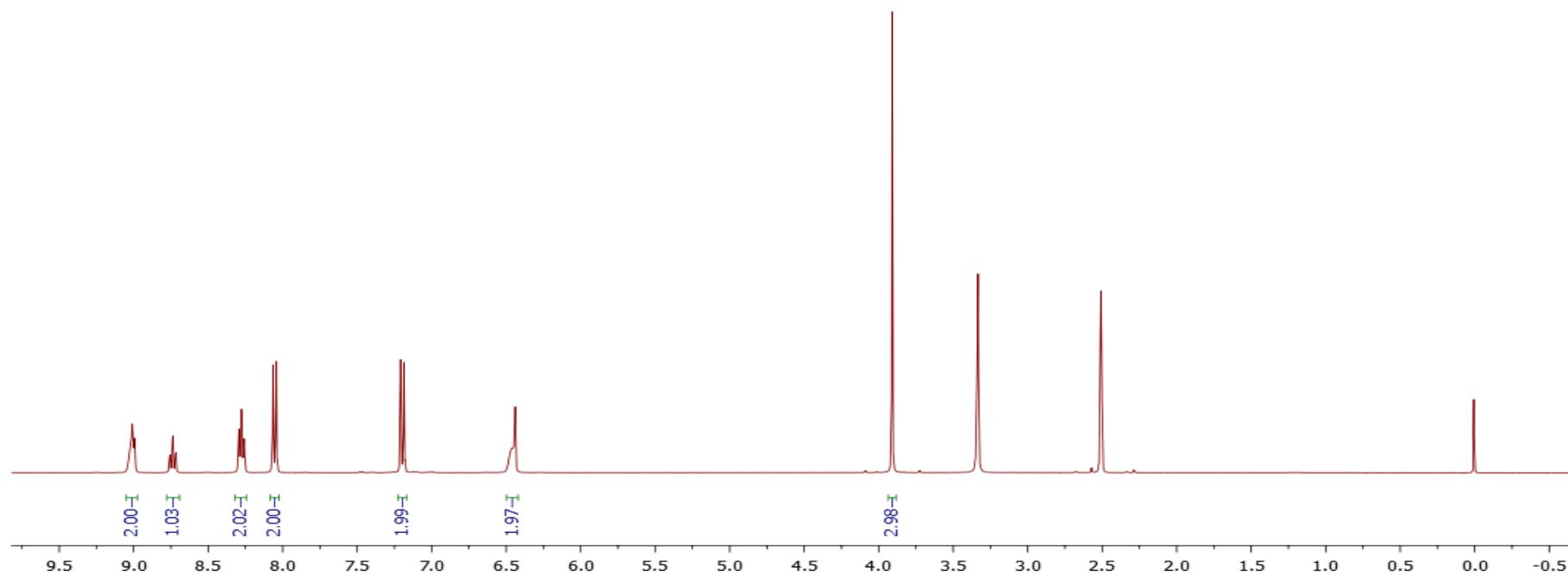
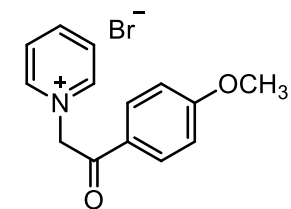


Figura A16: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) do composto **28f**.

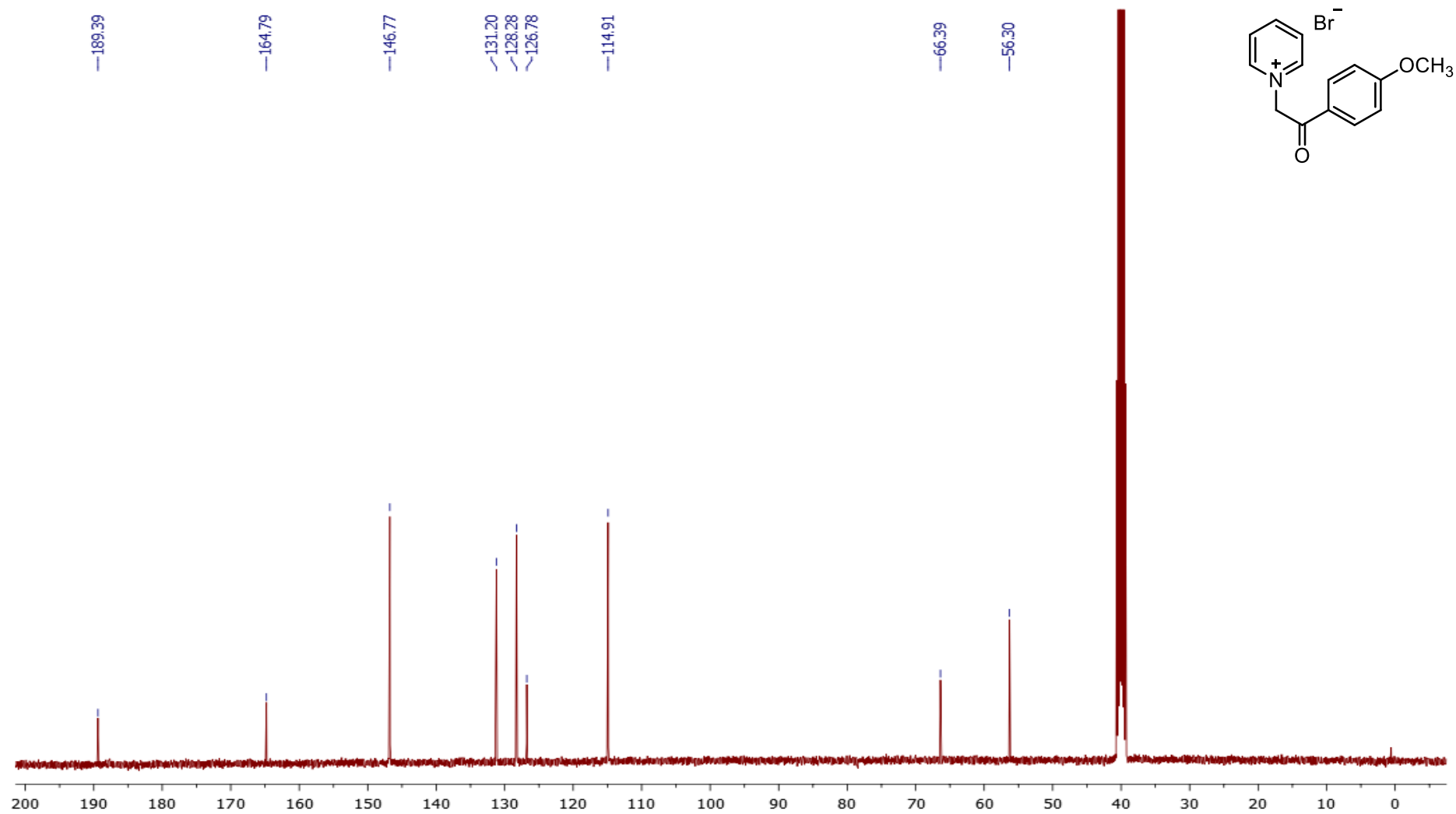


Figura A17: RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO - d^6) do composto **28f**.

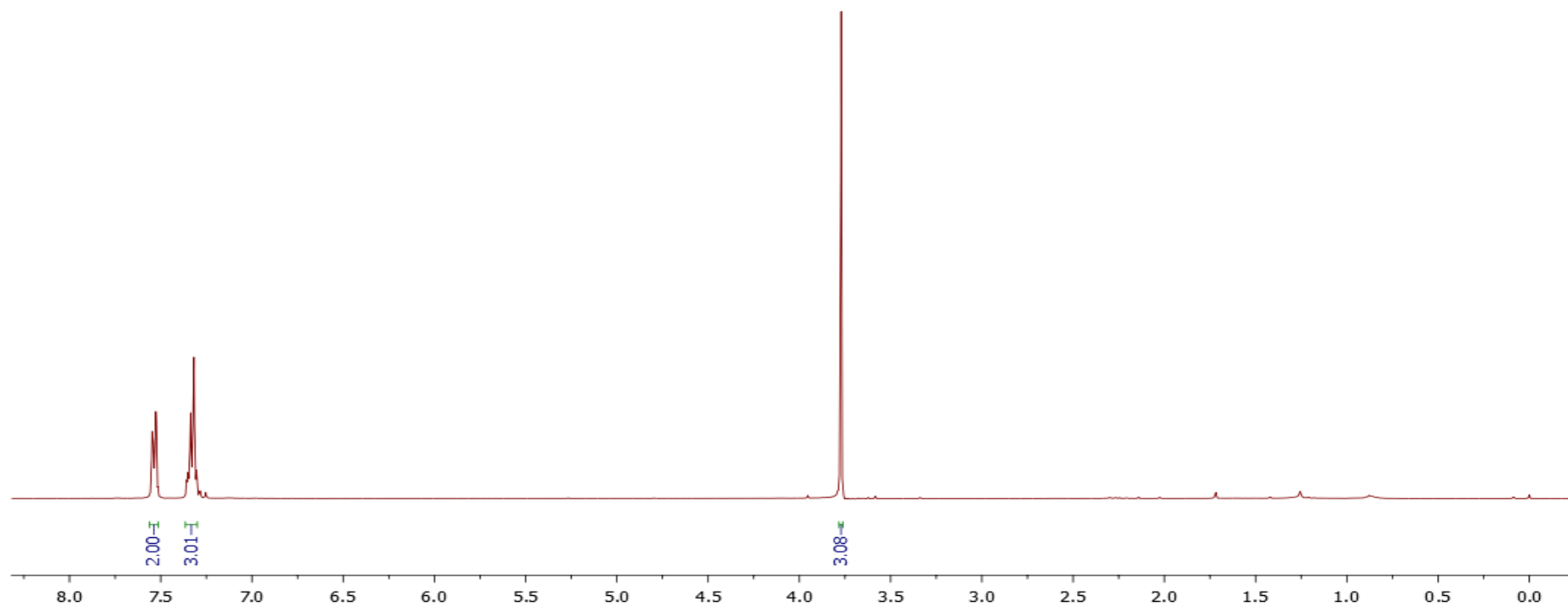
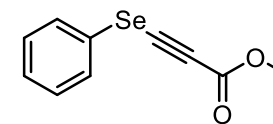


Figura A18: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 33a.

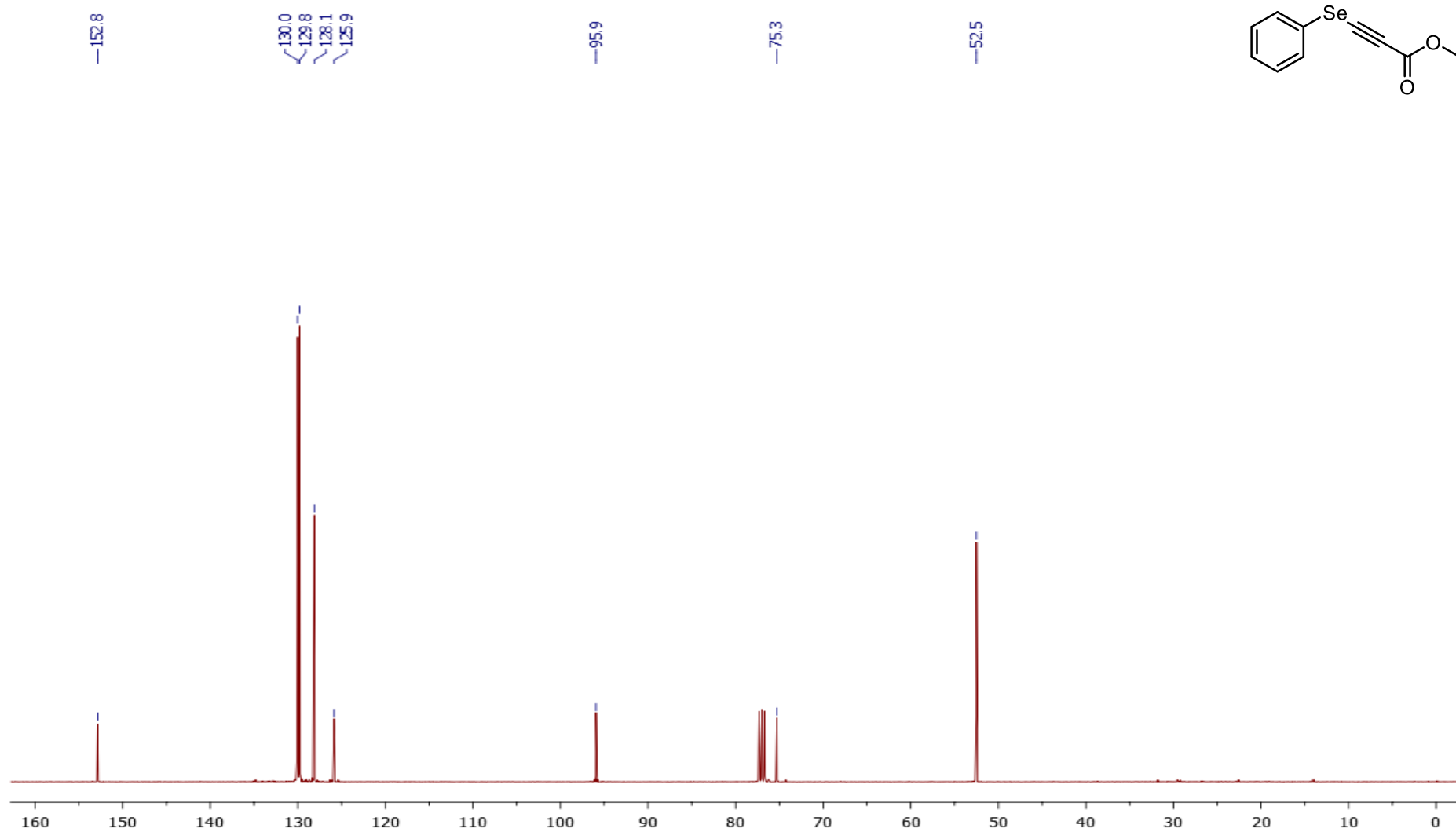


Figura A19: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 33a.

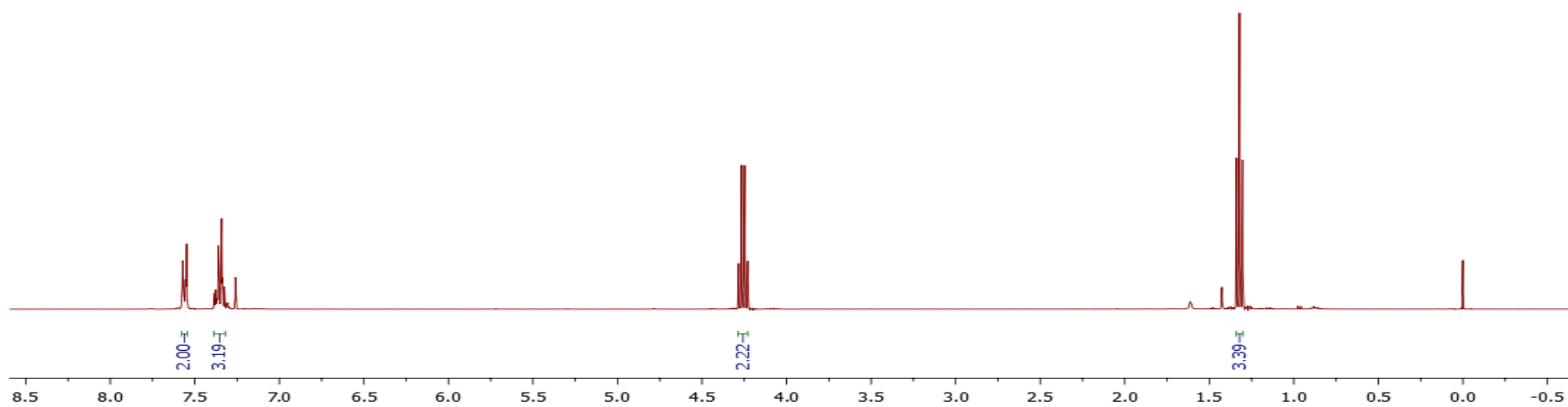
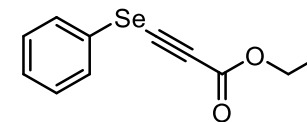


Figura A20: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **33b**.

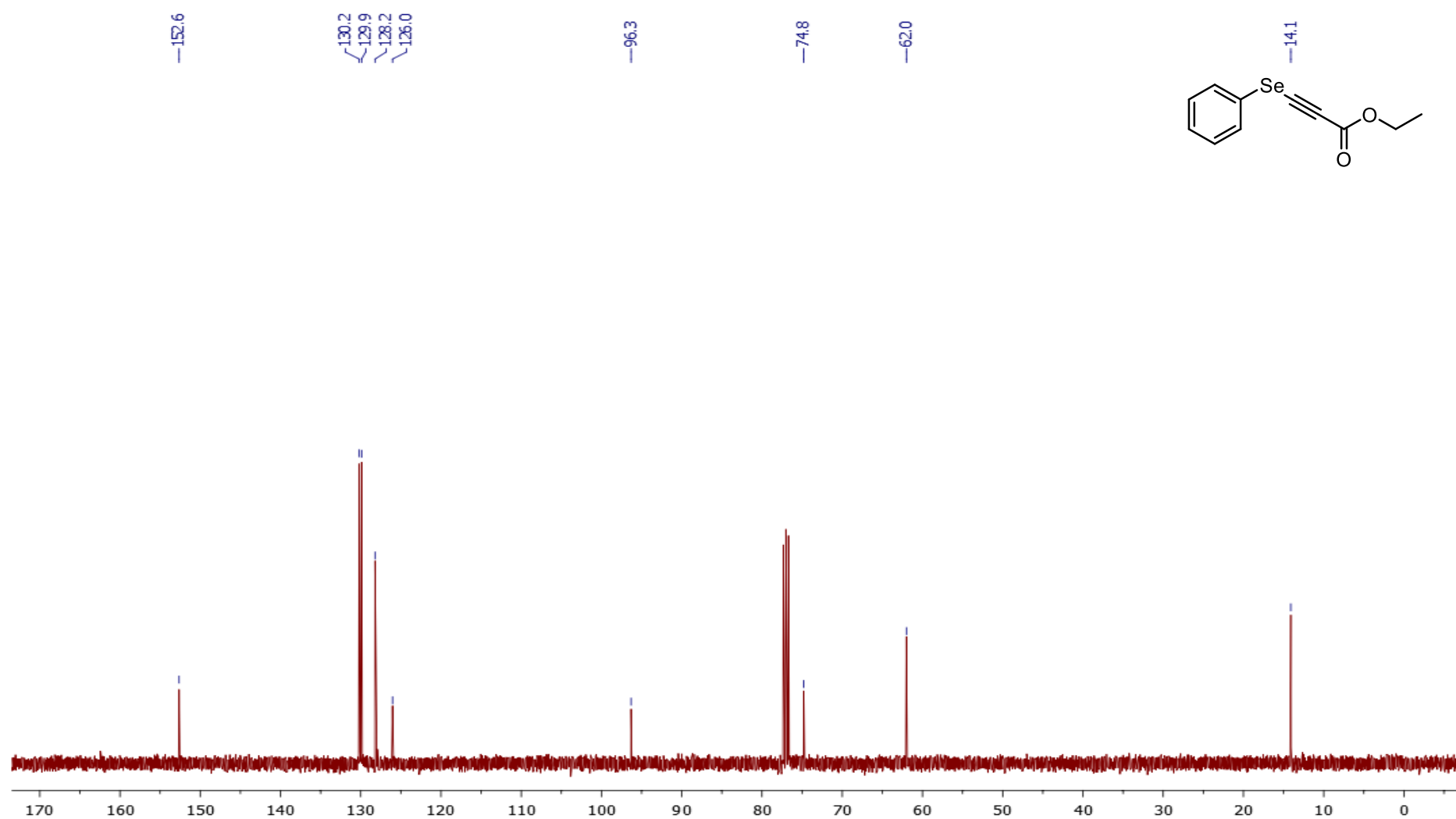


Figura A21: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 33b.

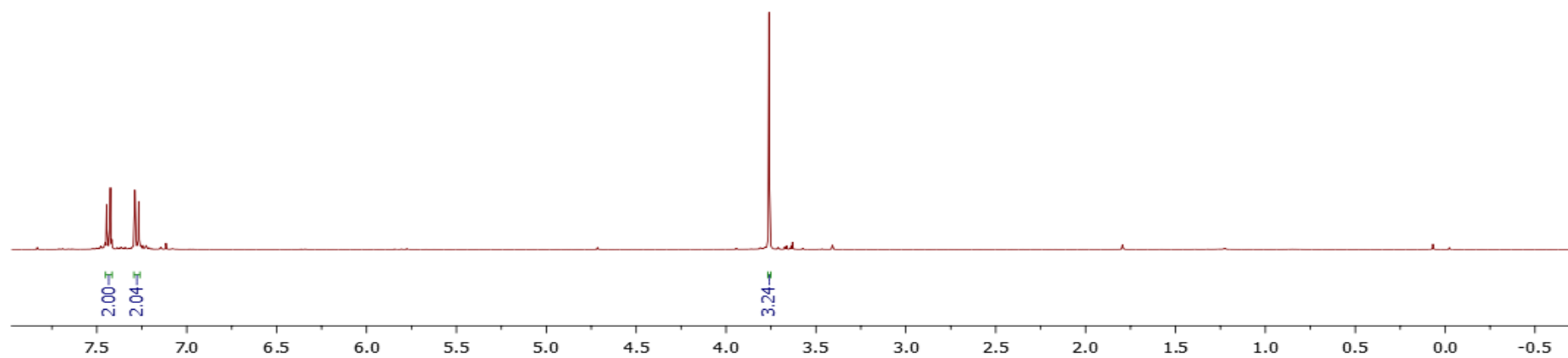
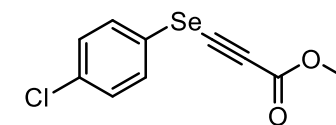


Figura A22: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 33c.

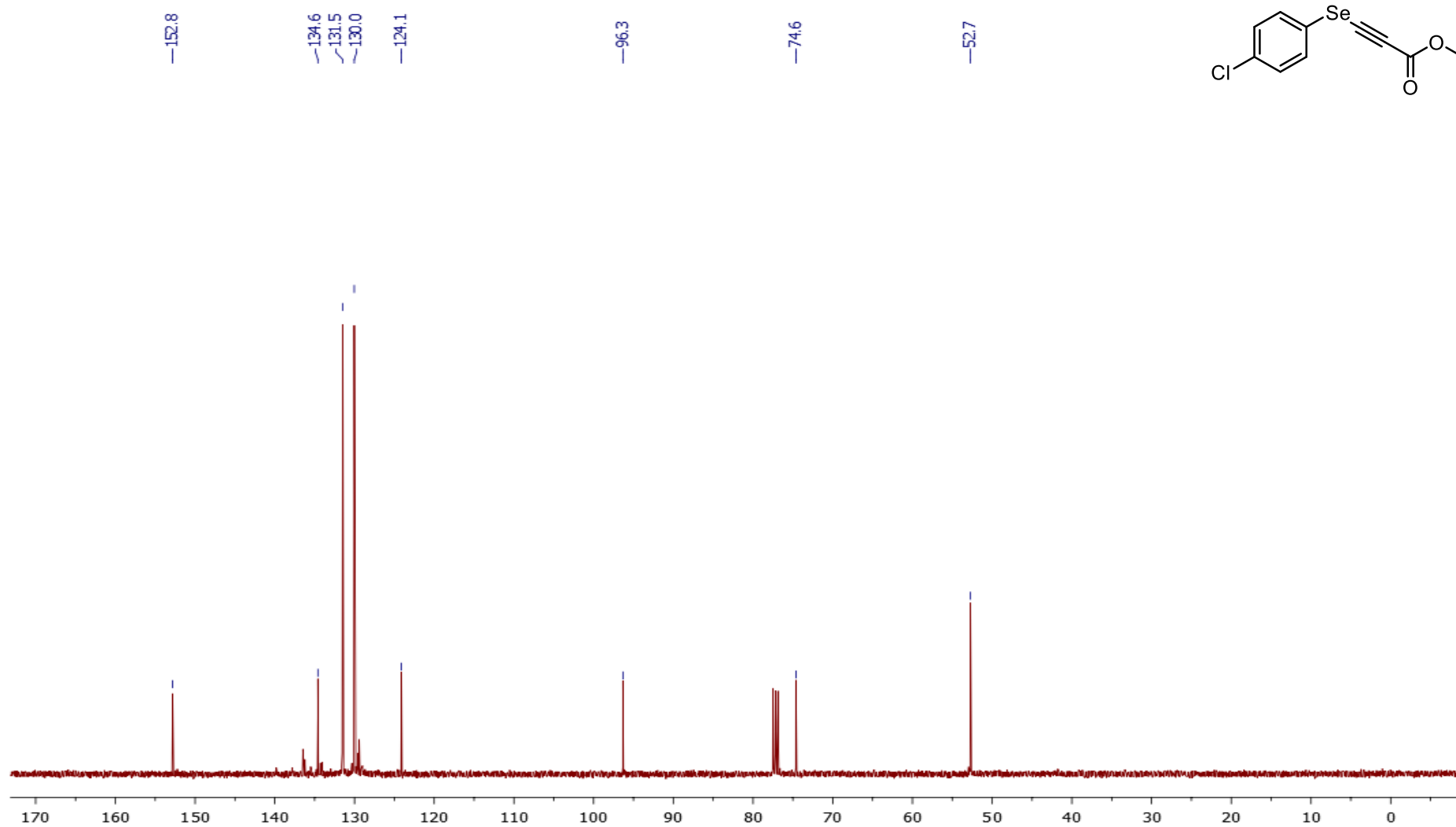


Figura A23: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **33c**.

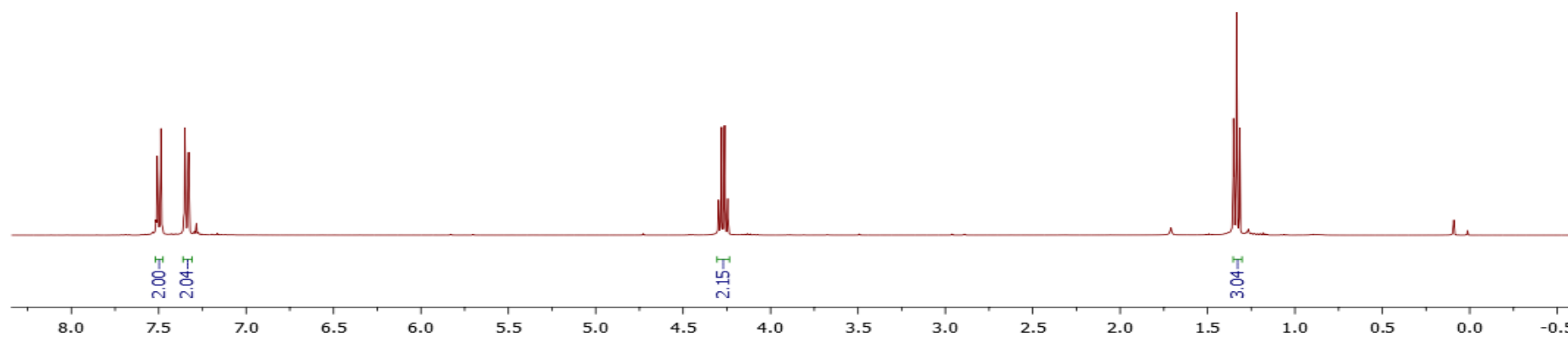
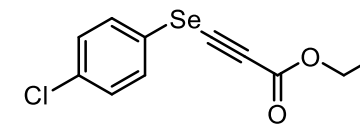


Figura A24: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 33d.

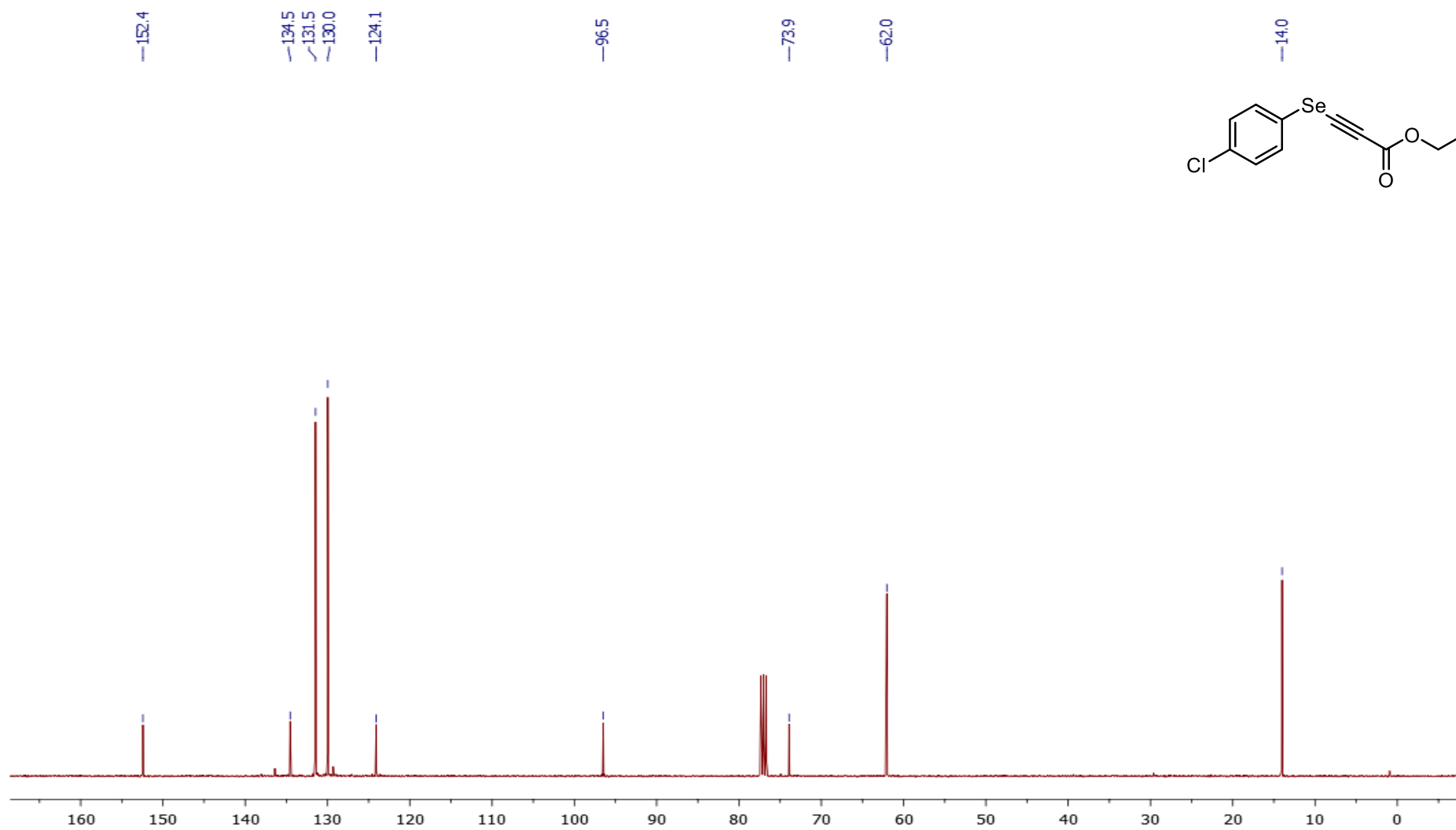


Figura A25: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 33d.

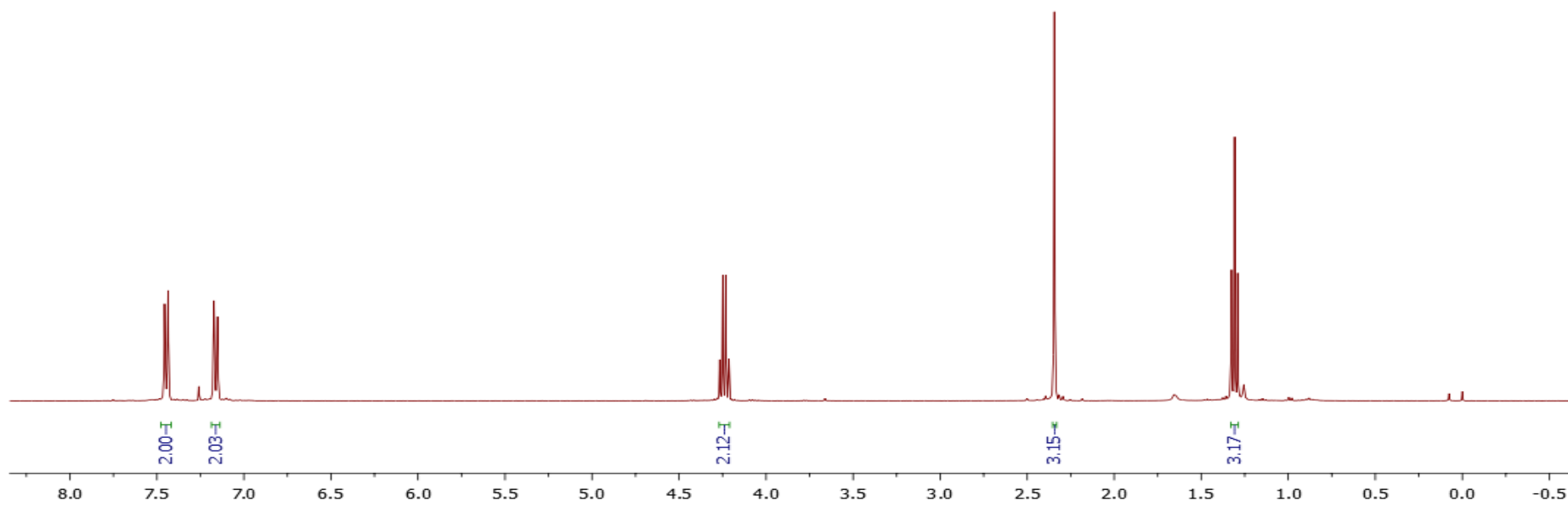
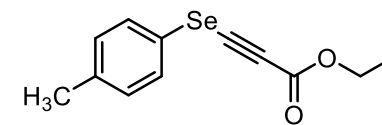


Figura A26: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 33e.

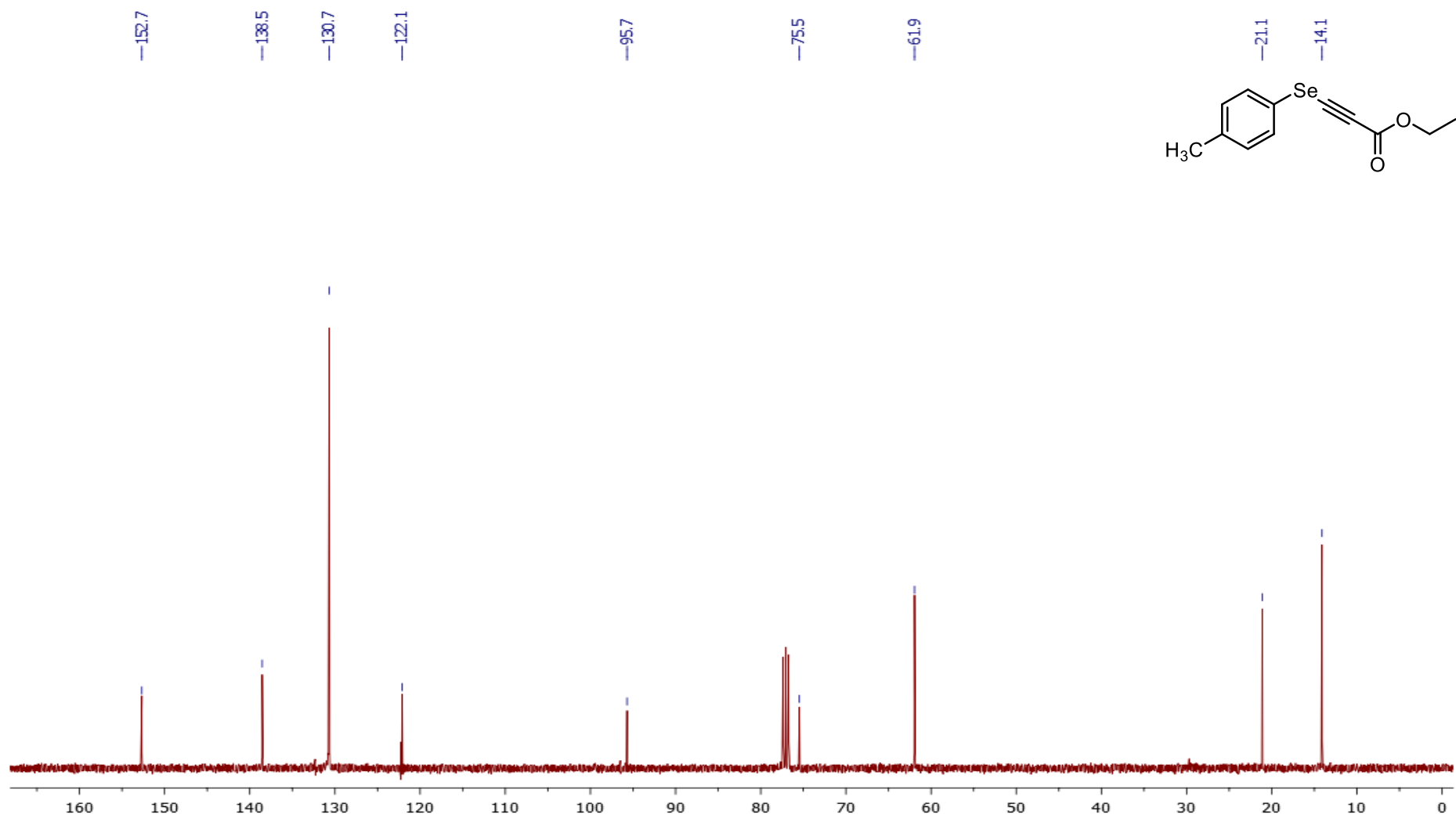


Figura A27: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 33e.

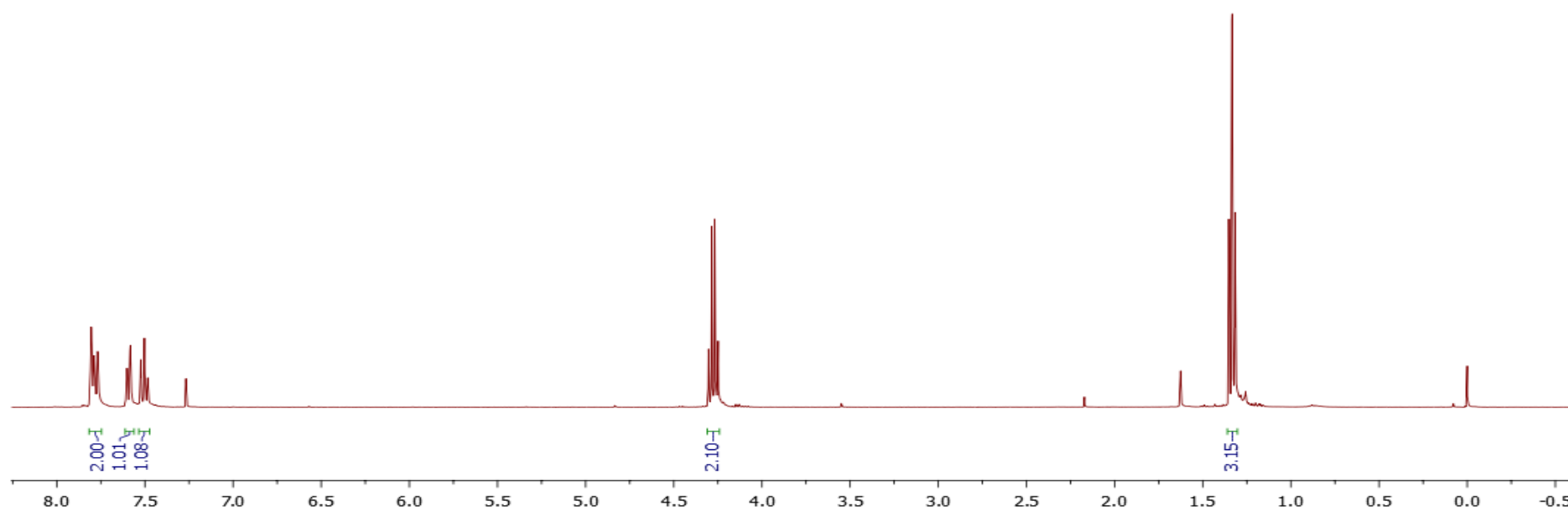
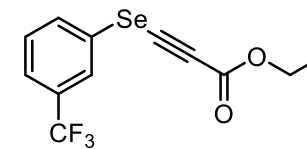


Figura A28: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 33f.

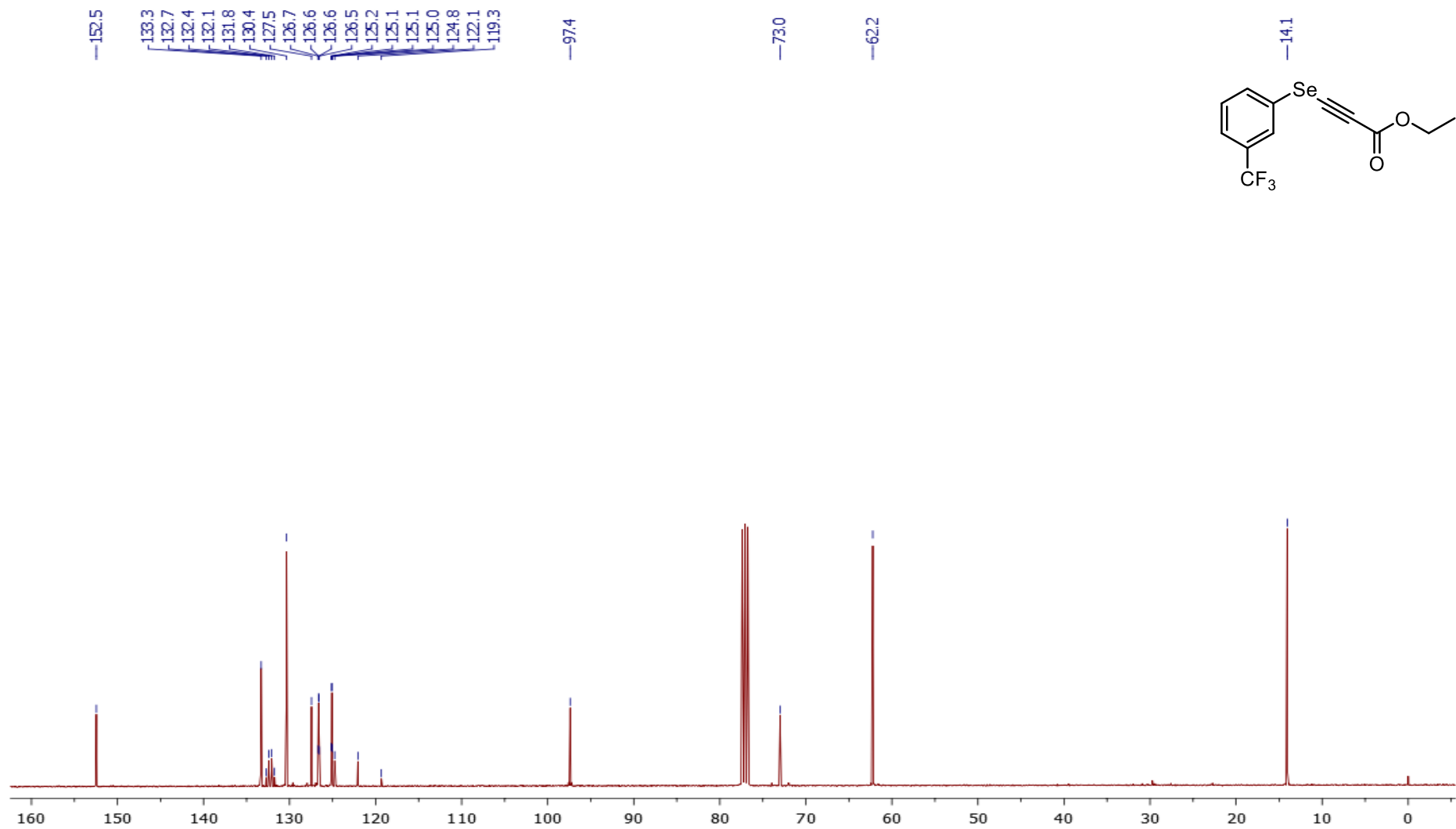


Figura A29: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 33f.

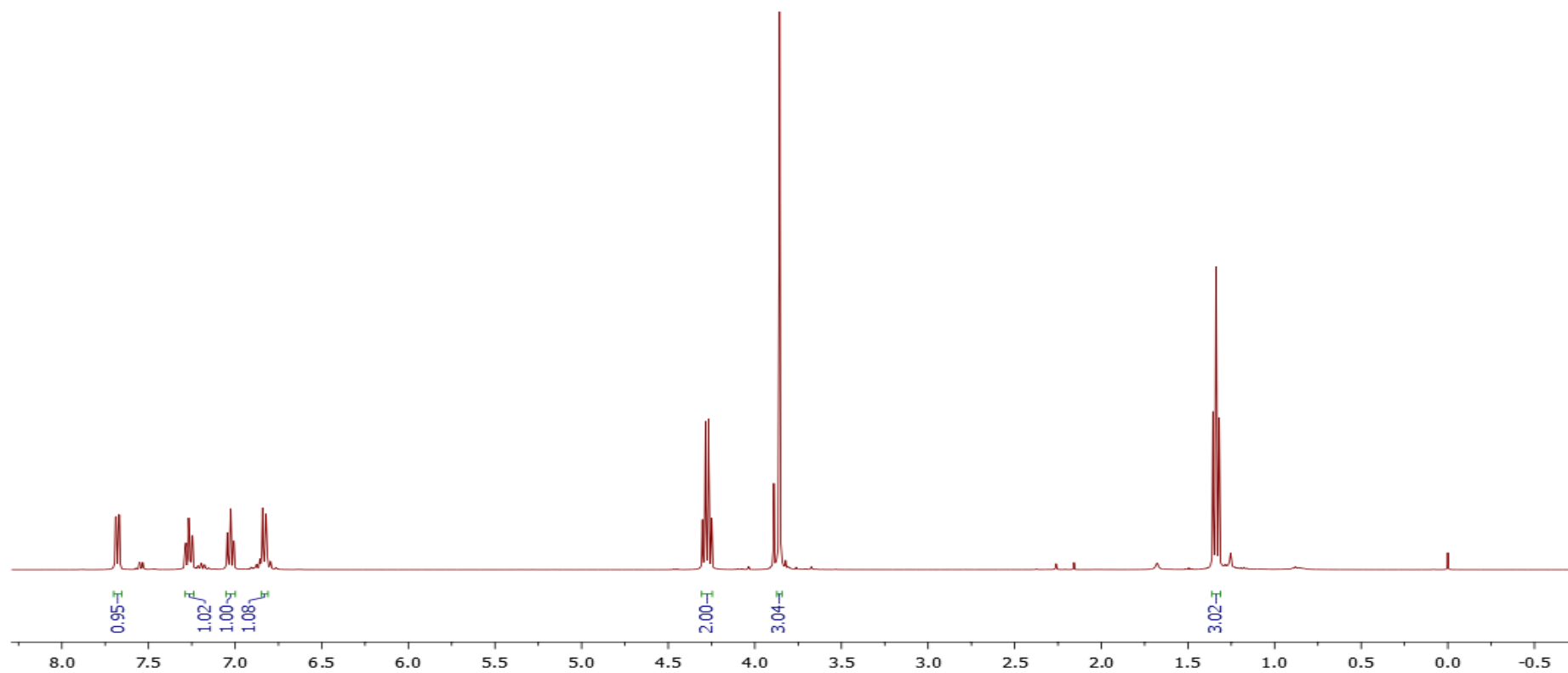
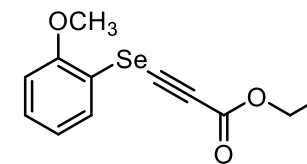


Figura A30: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 33g.

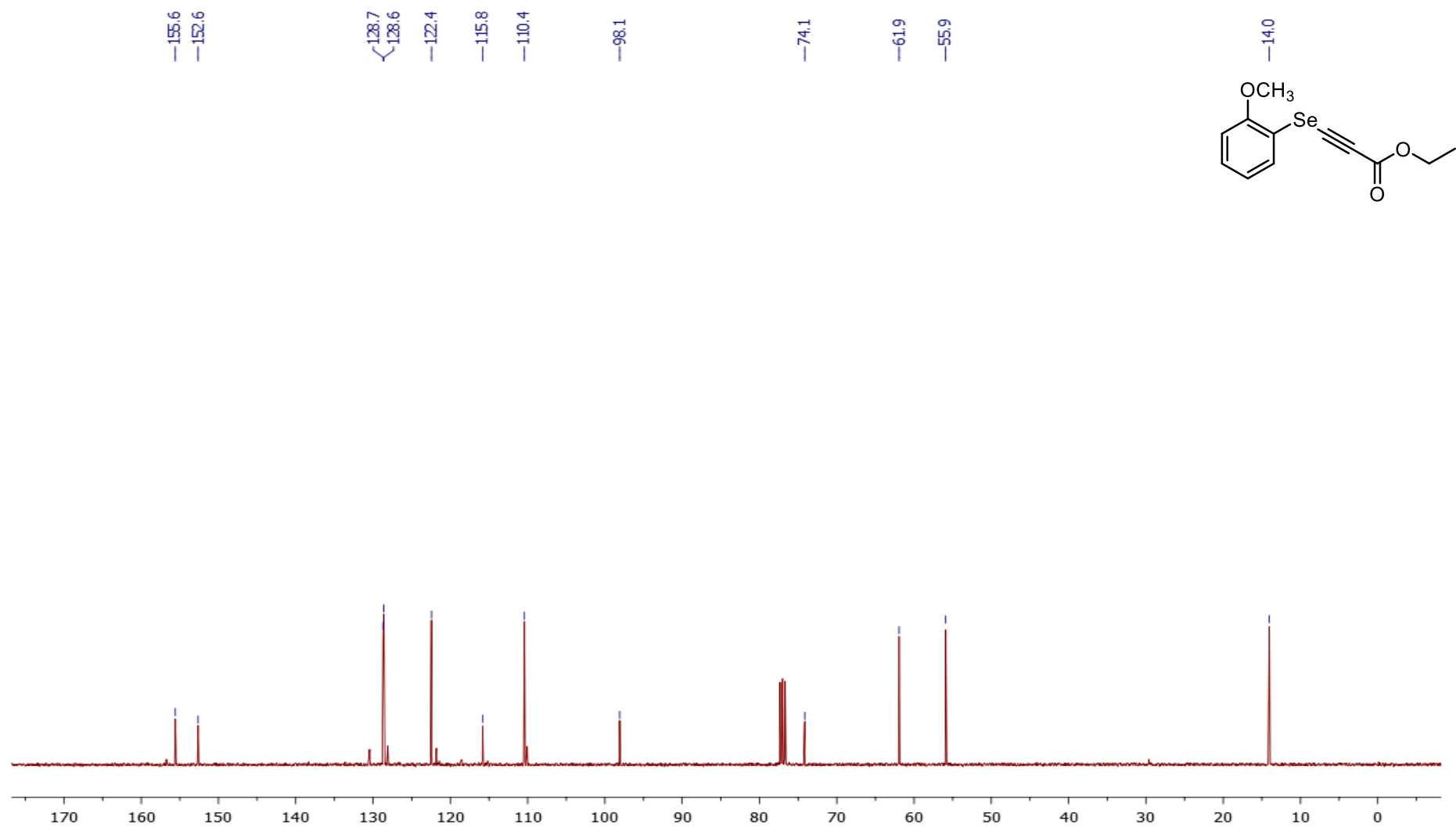


Figura A31: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 33g.

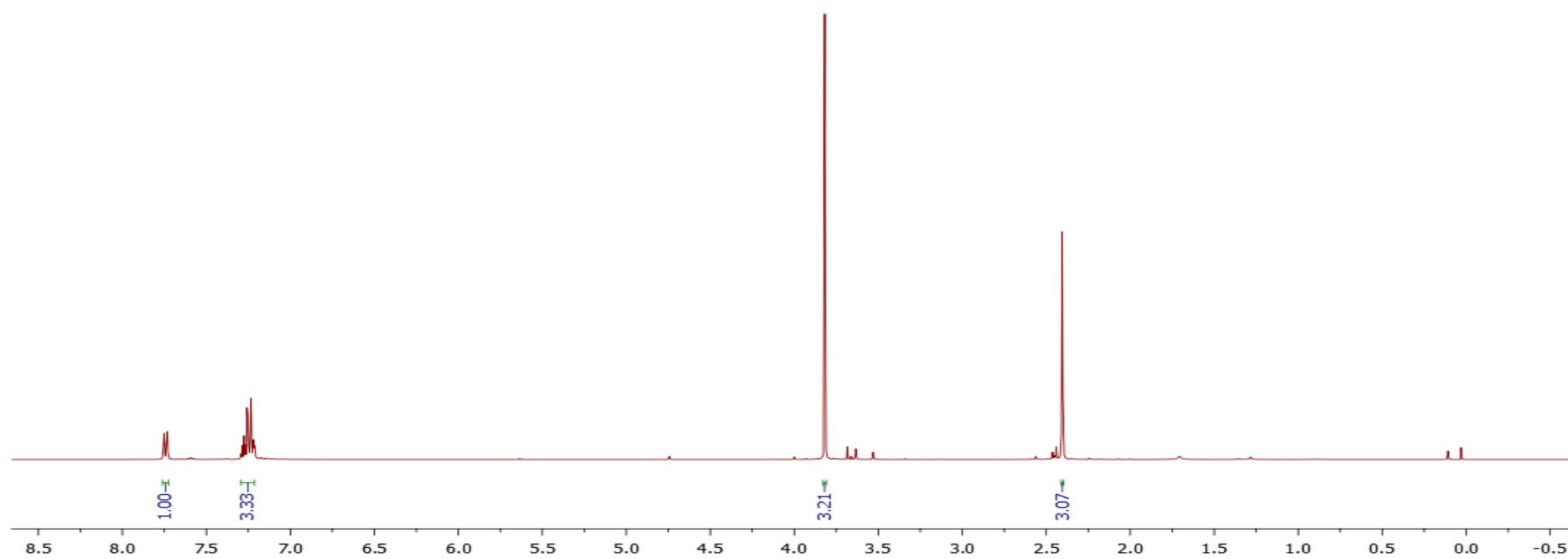
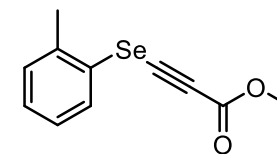


Figura A32: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 33h.

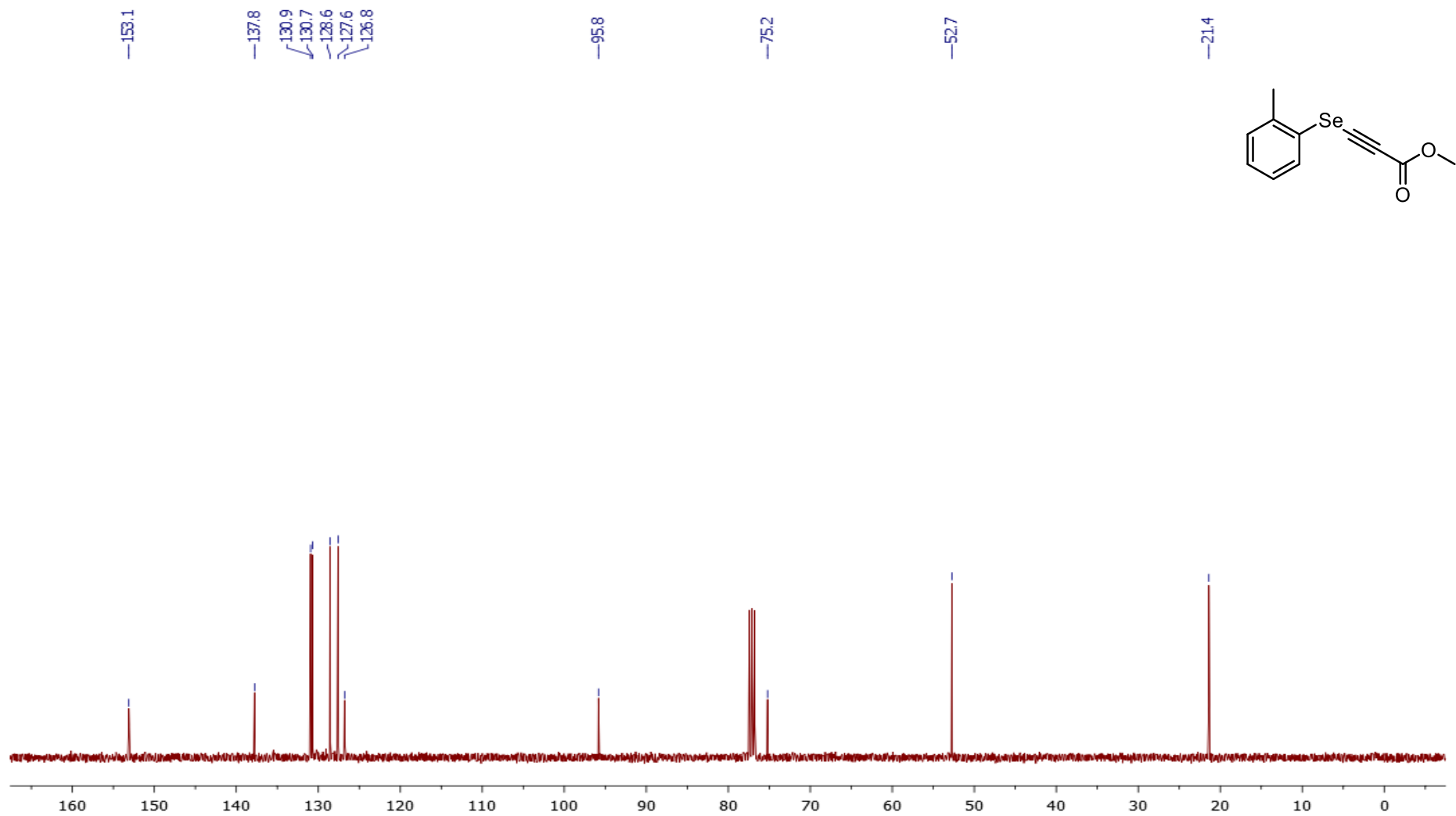


Figura A33: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 33h.

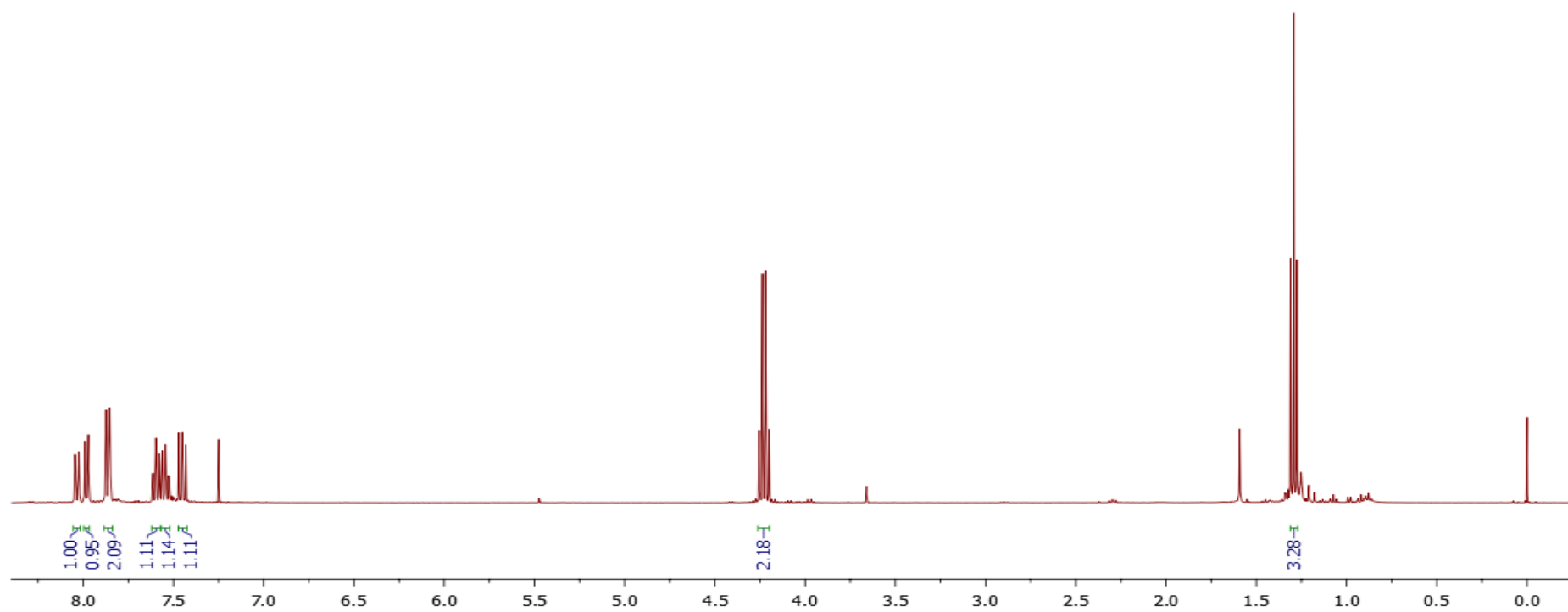
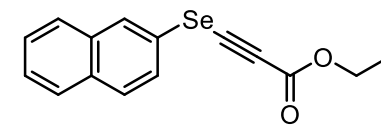


Figura A34: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 33i.

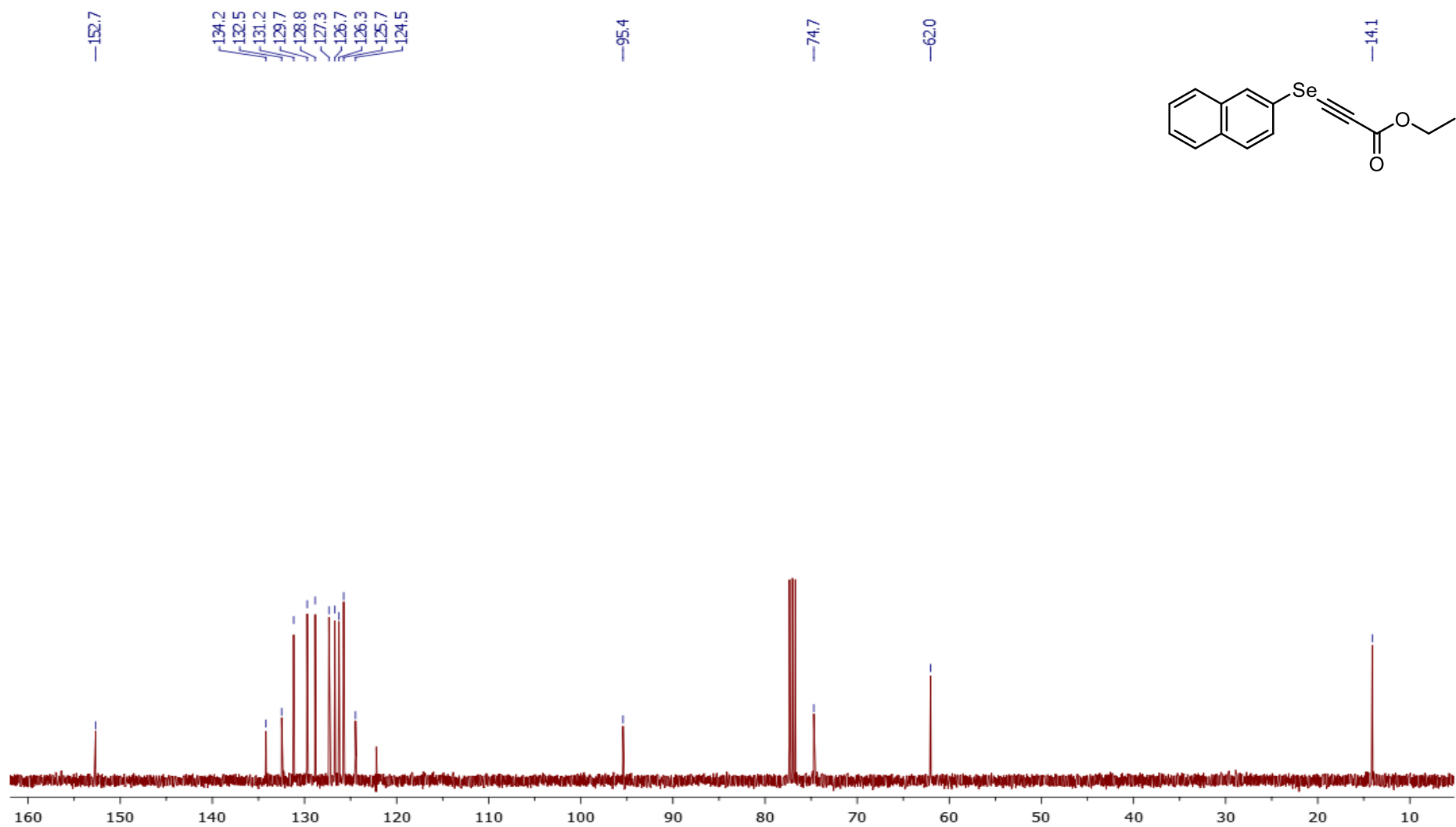


Figura A35: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 33i.

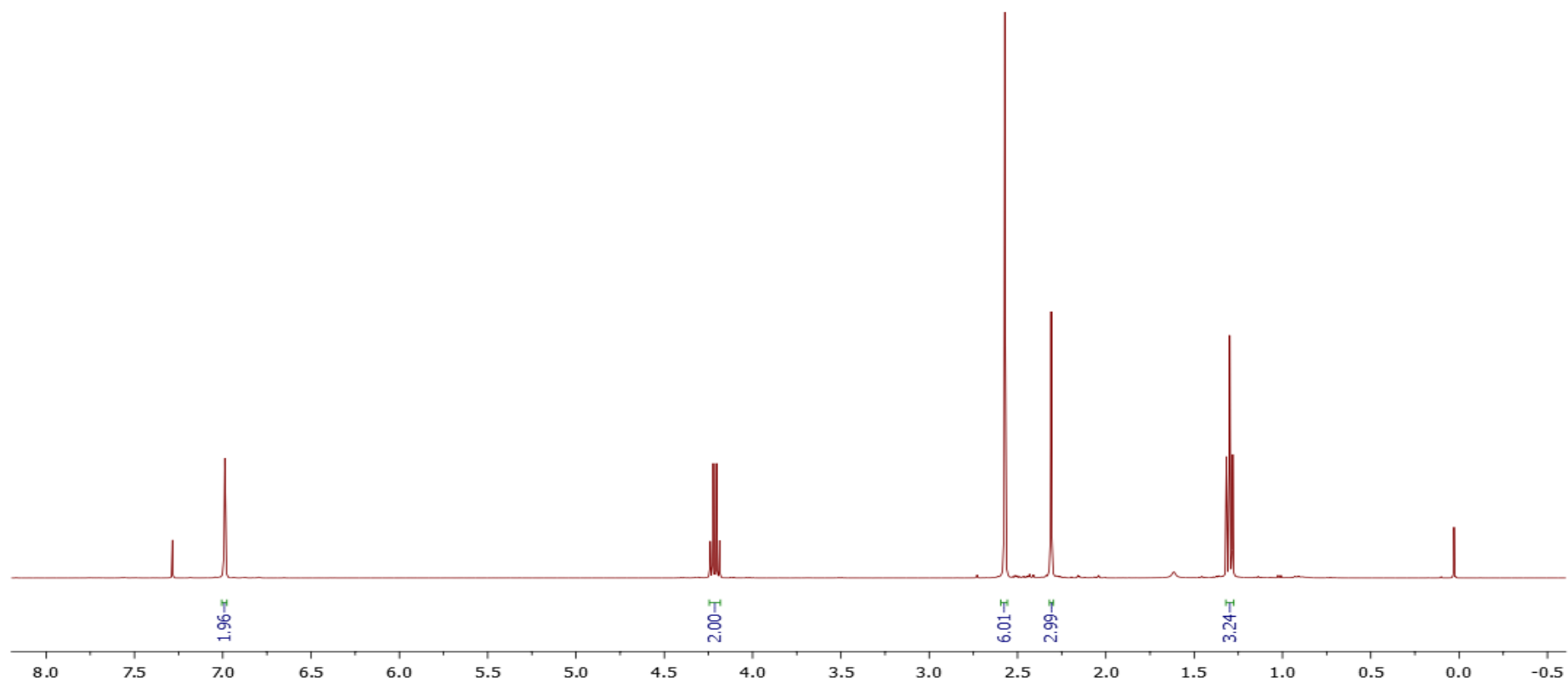
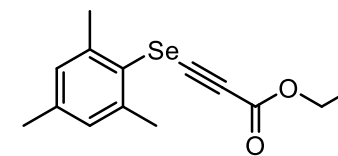


Figura A36: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 33j.

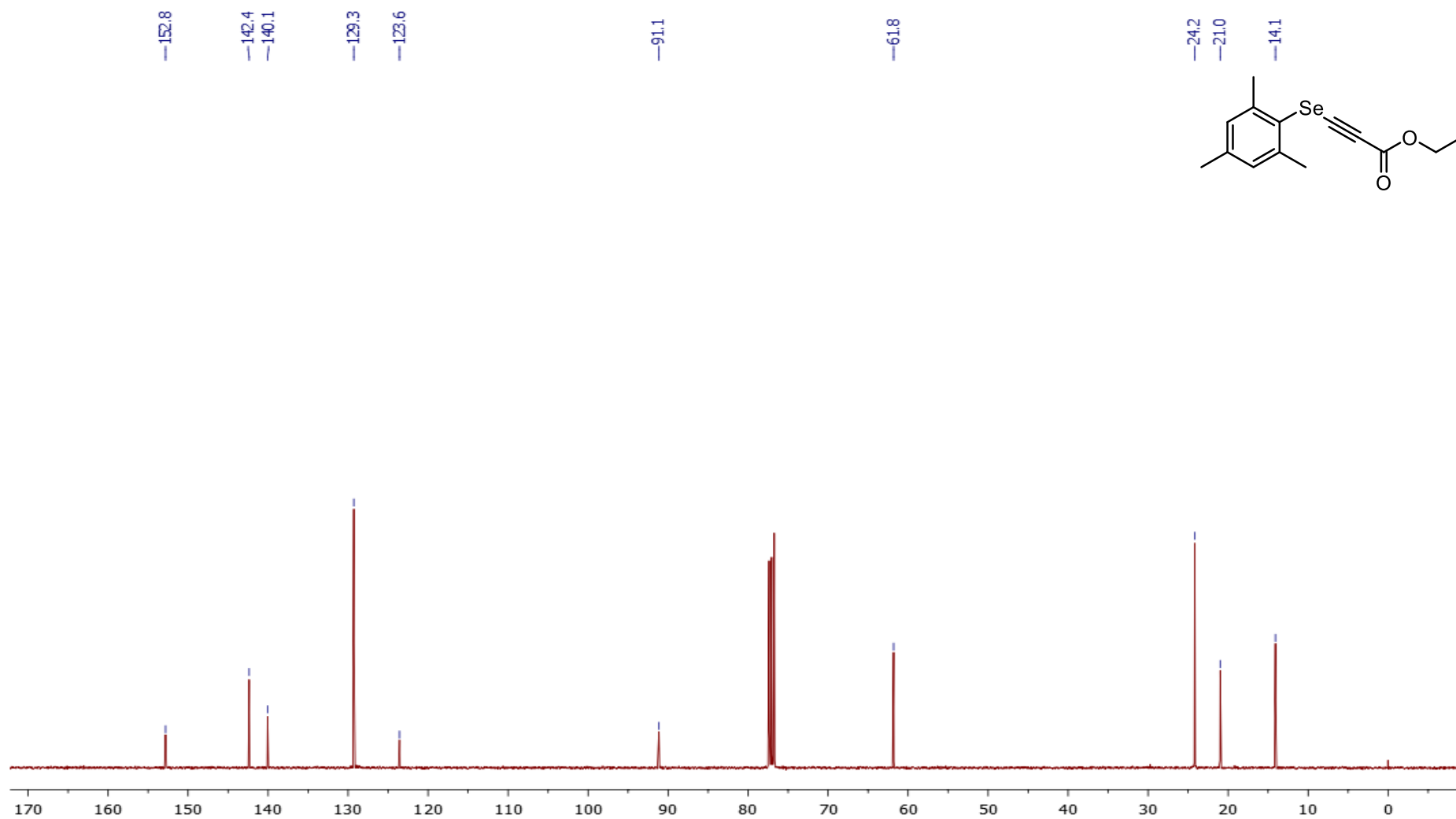


Figura A37: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 33j.

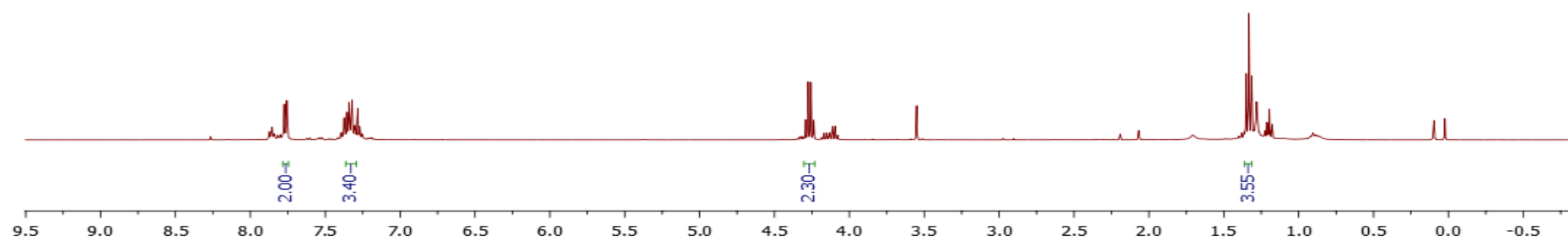
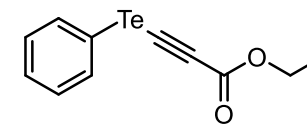


Figura A38: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **33k**.

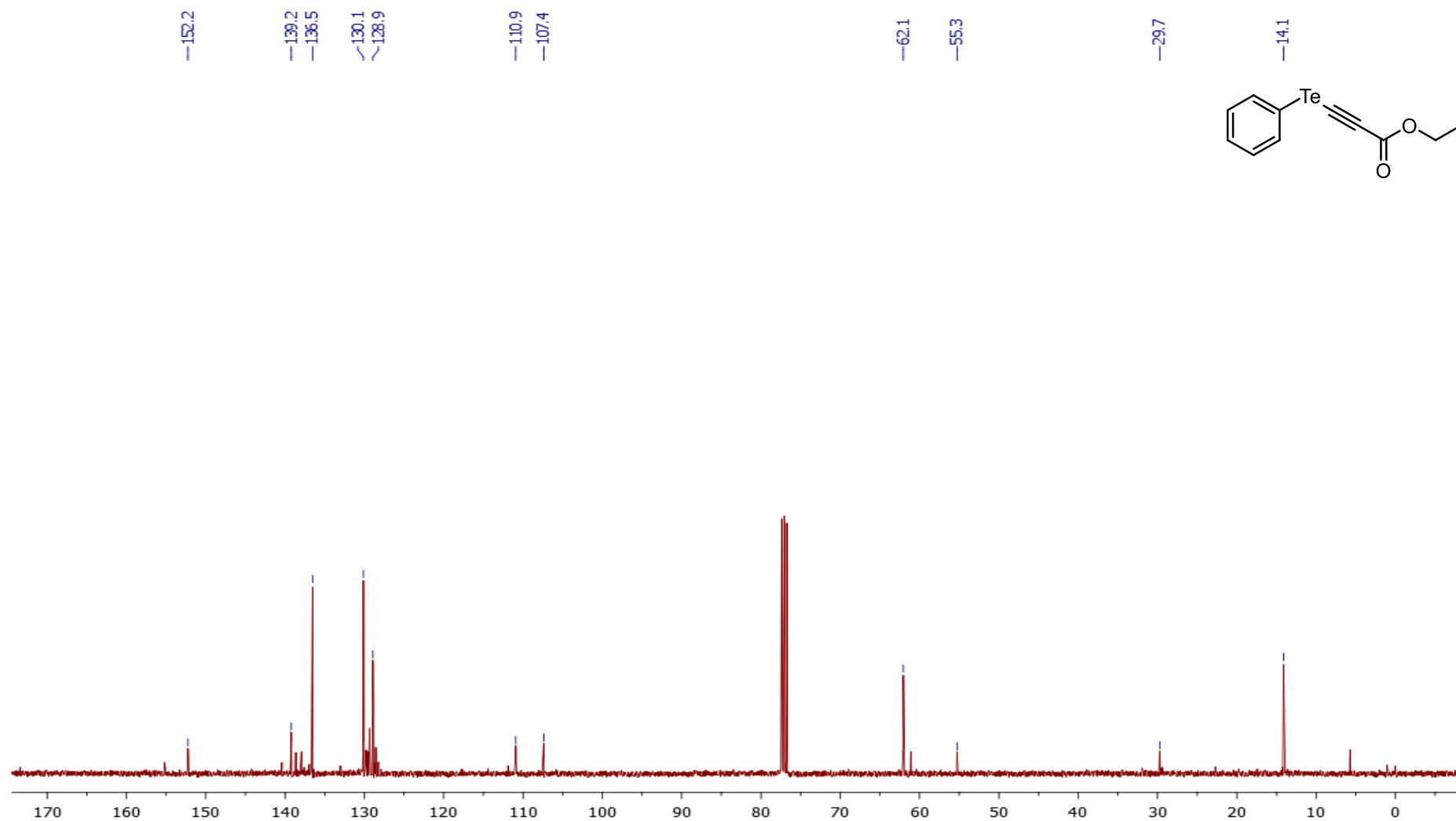


Figura A39: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **33k**.

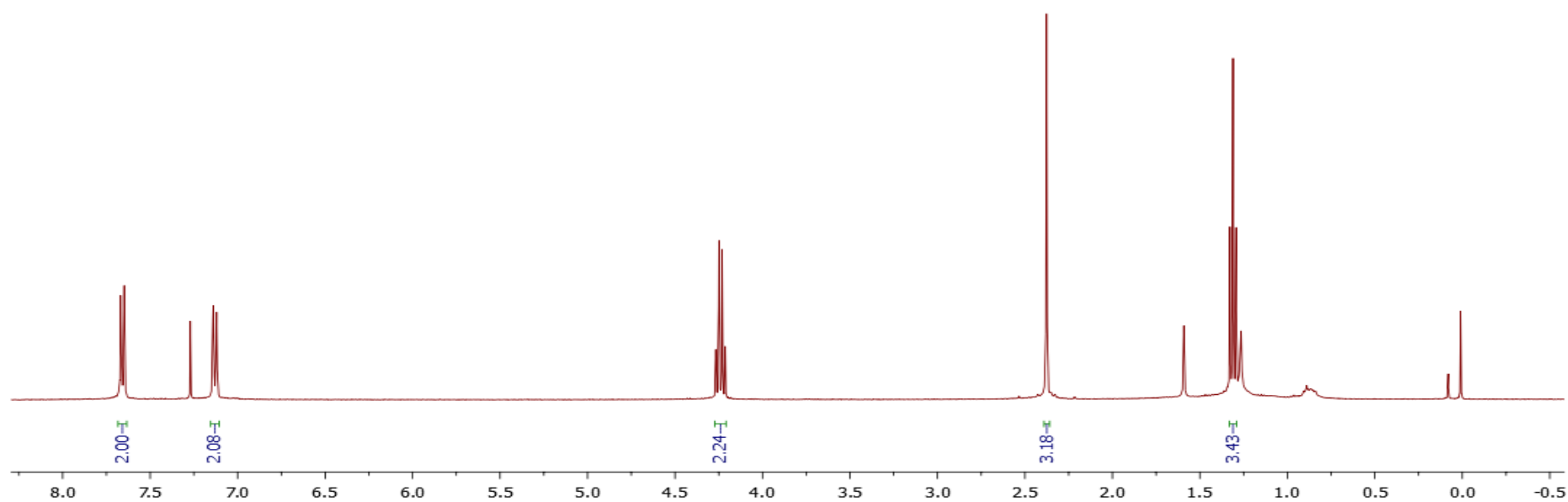
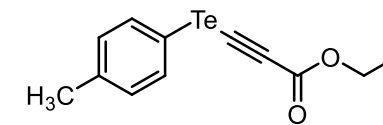


Figura A40: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 33I.

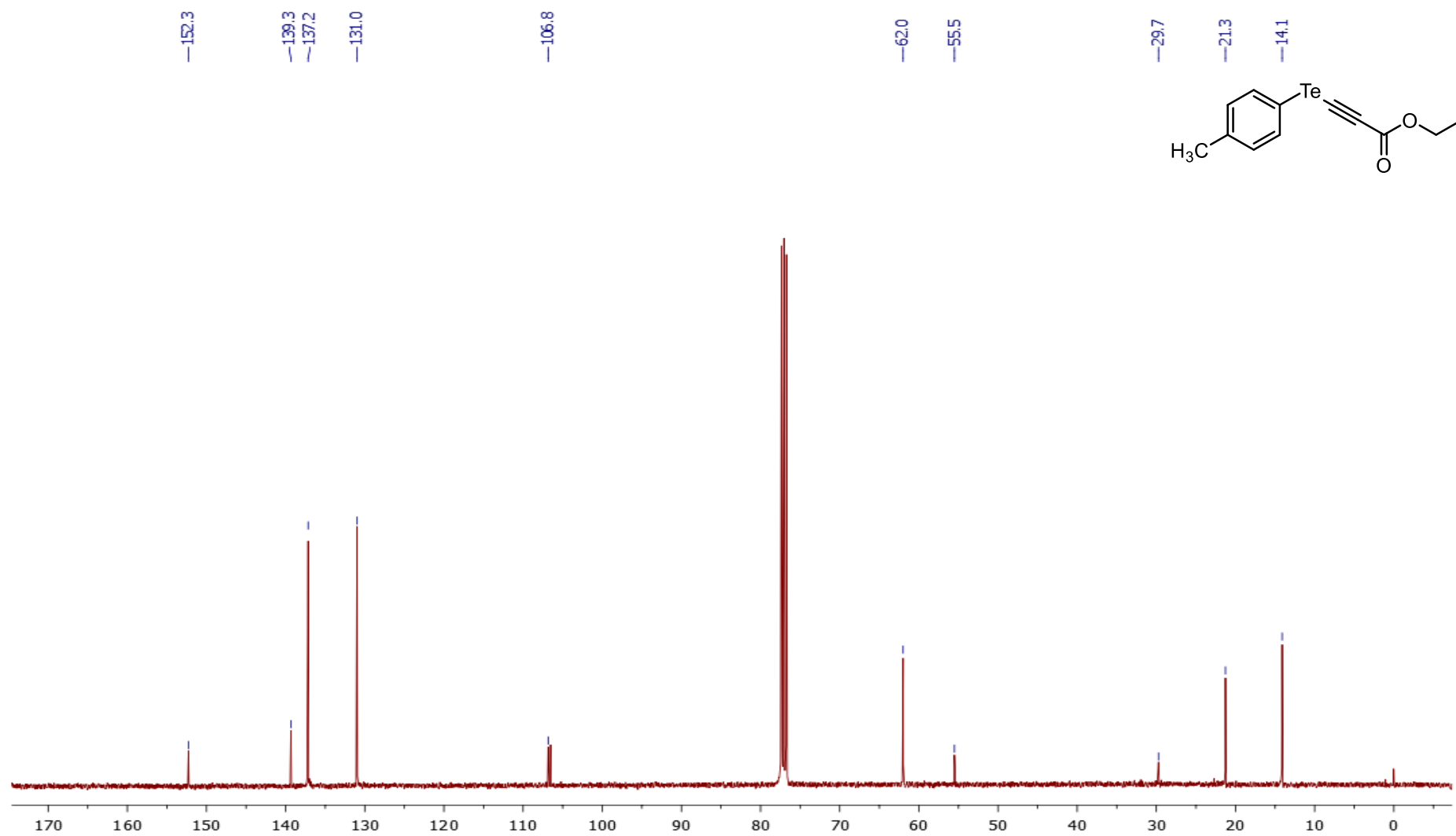


Figura A41: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 331.

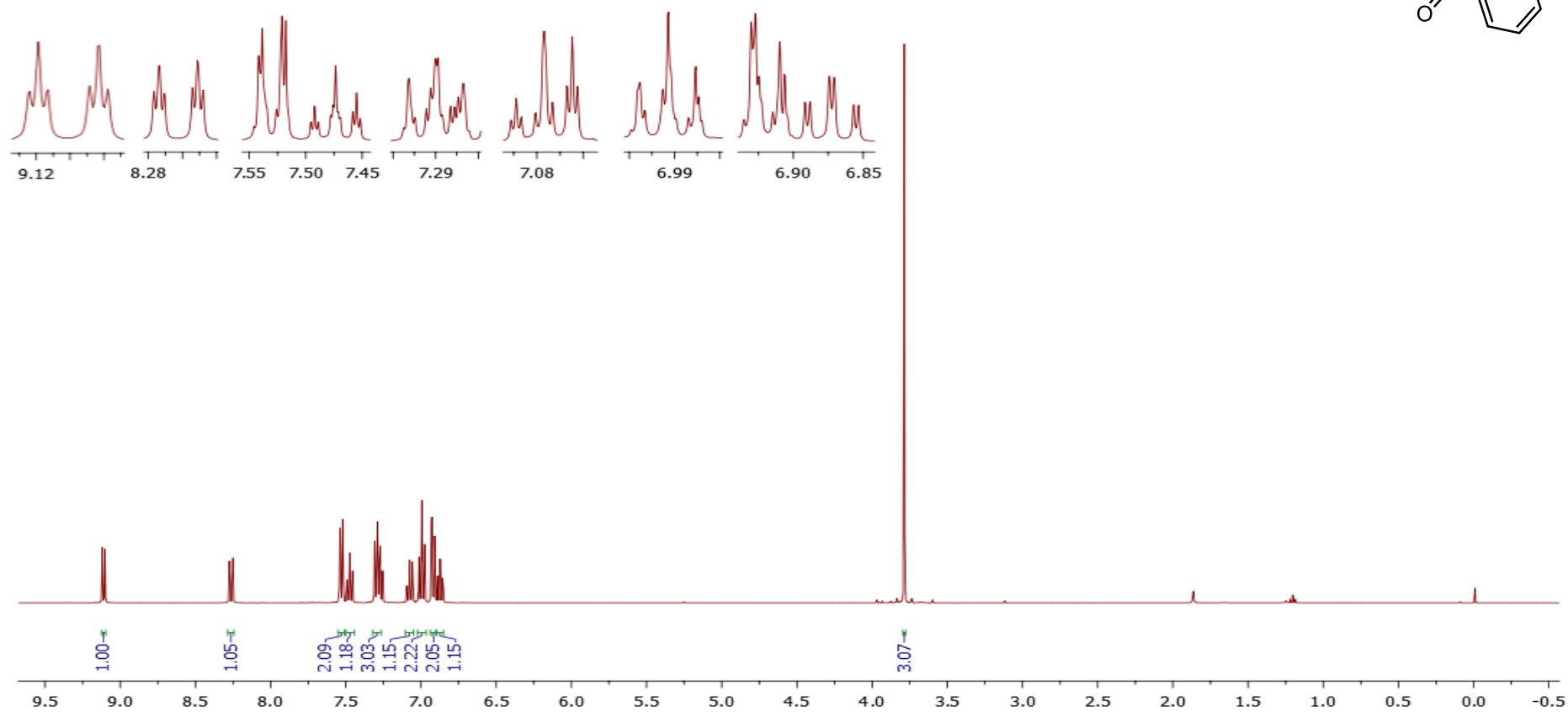
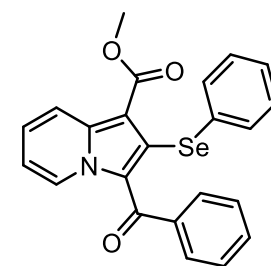


Figura A42: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34a**.

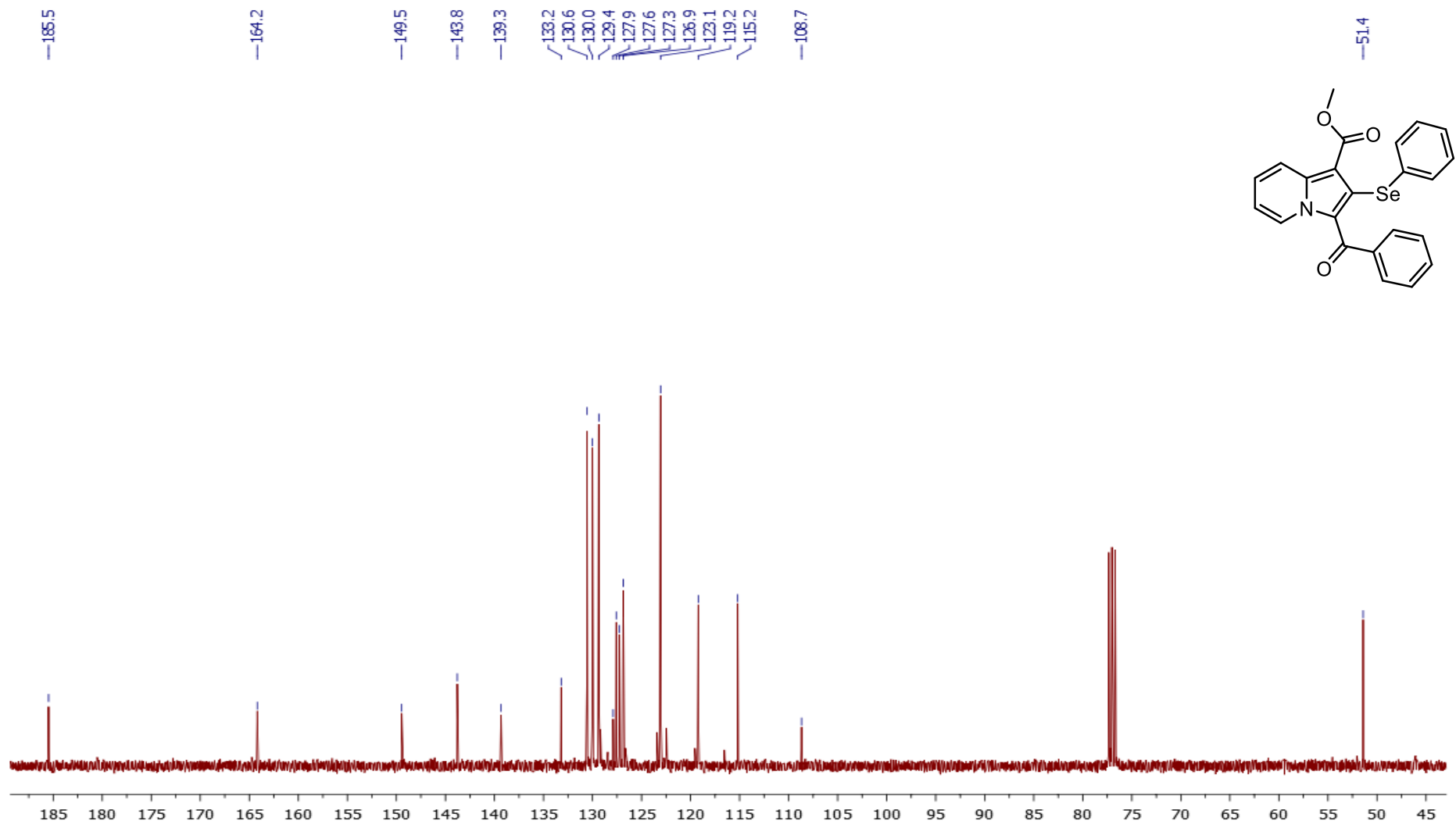


Figura A43: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34a**.

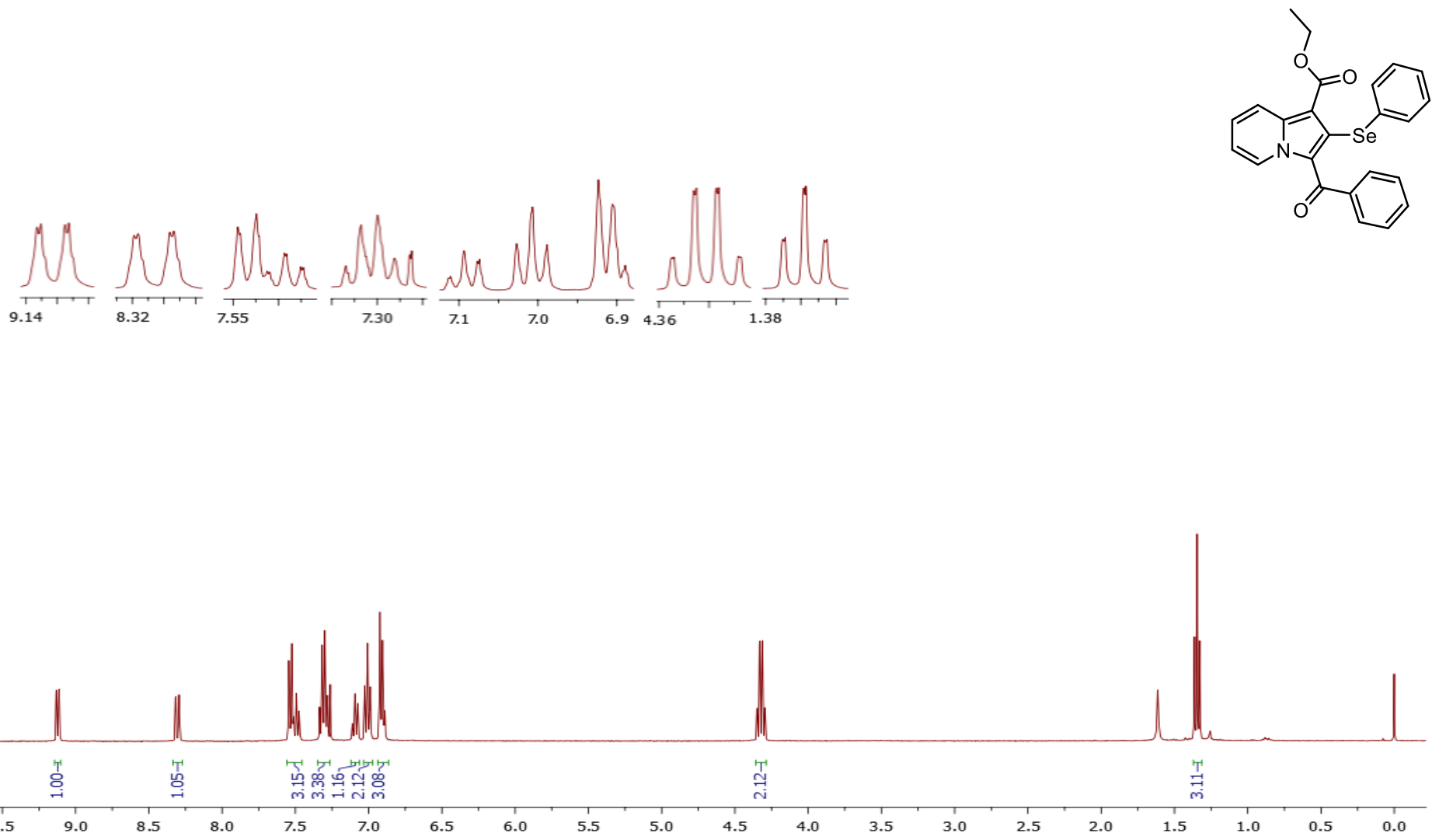


Figura A44: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34b.

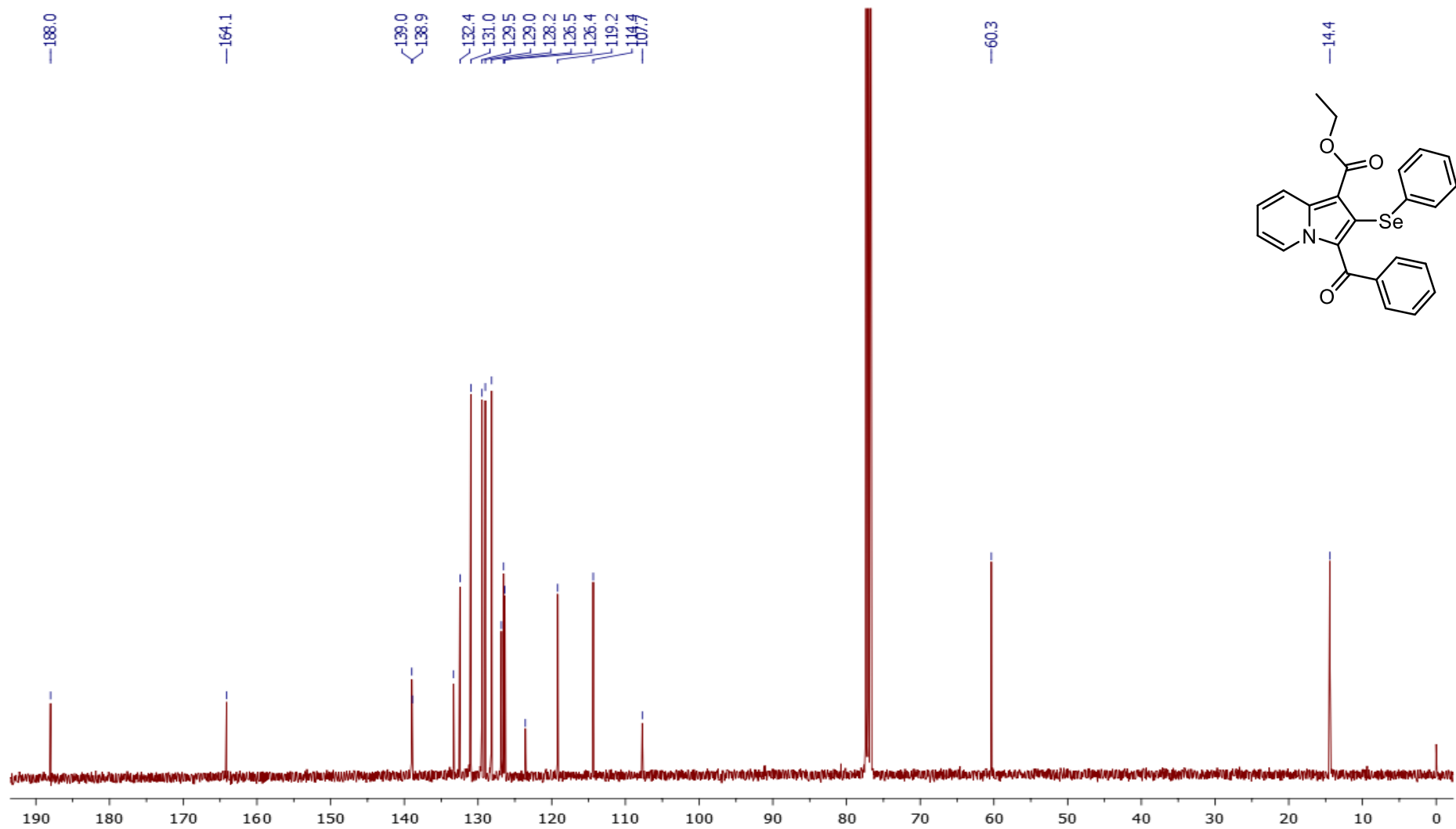


Figura A45: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34b**.

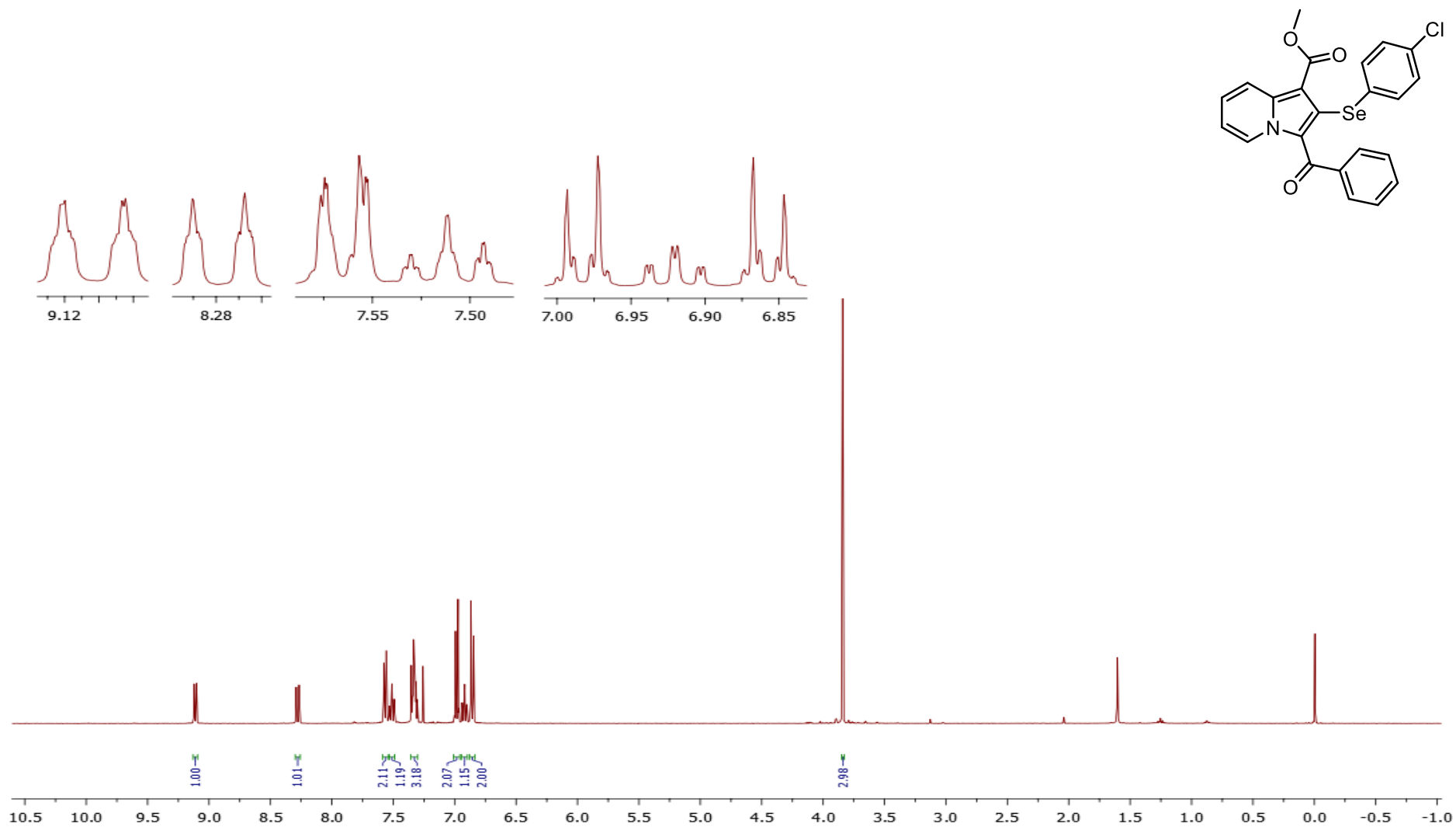


Figura A46: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **34c**.

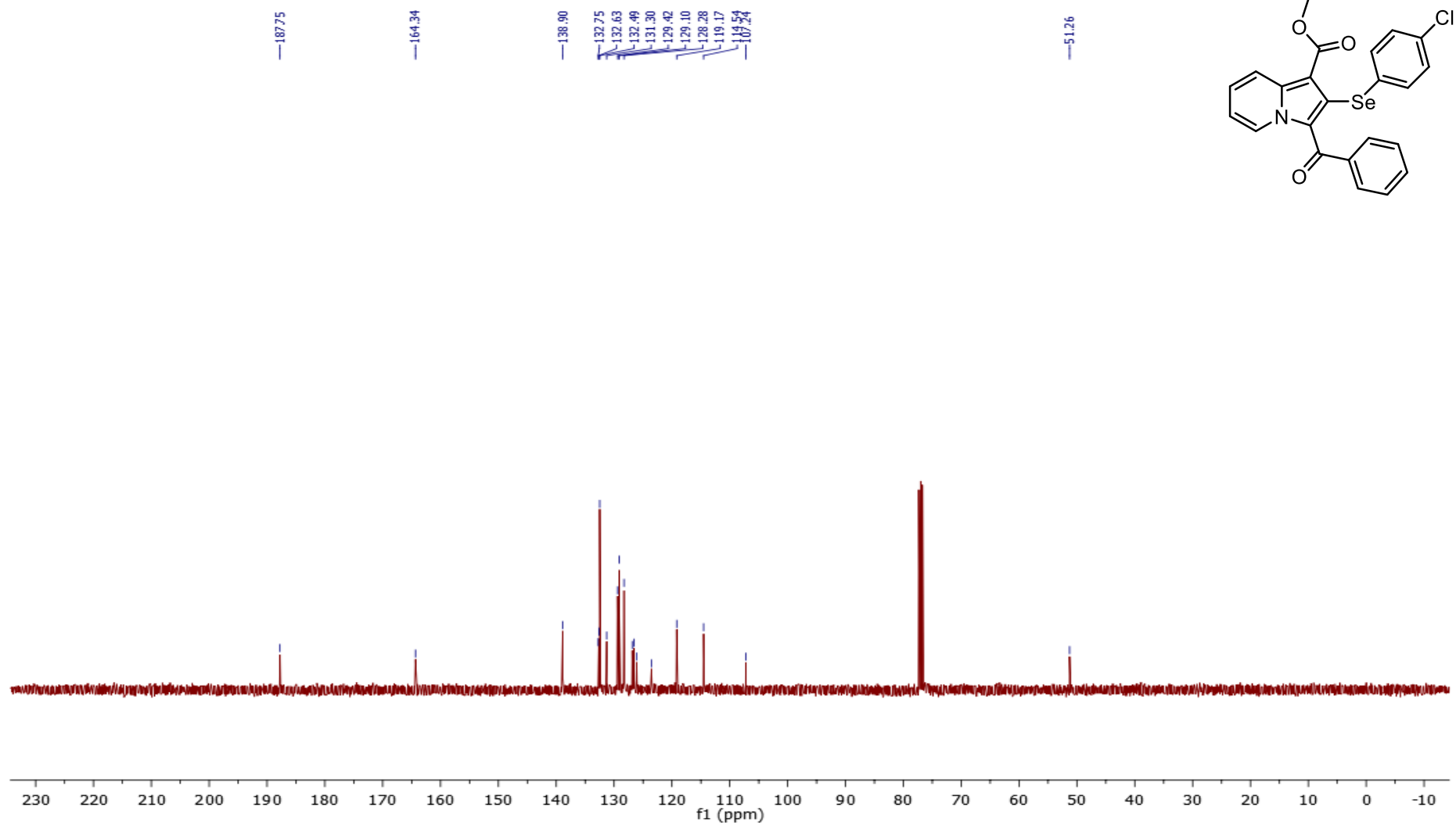


Figura A47: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34c**.

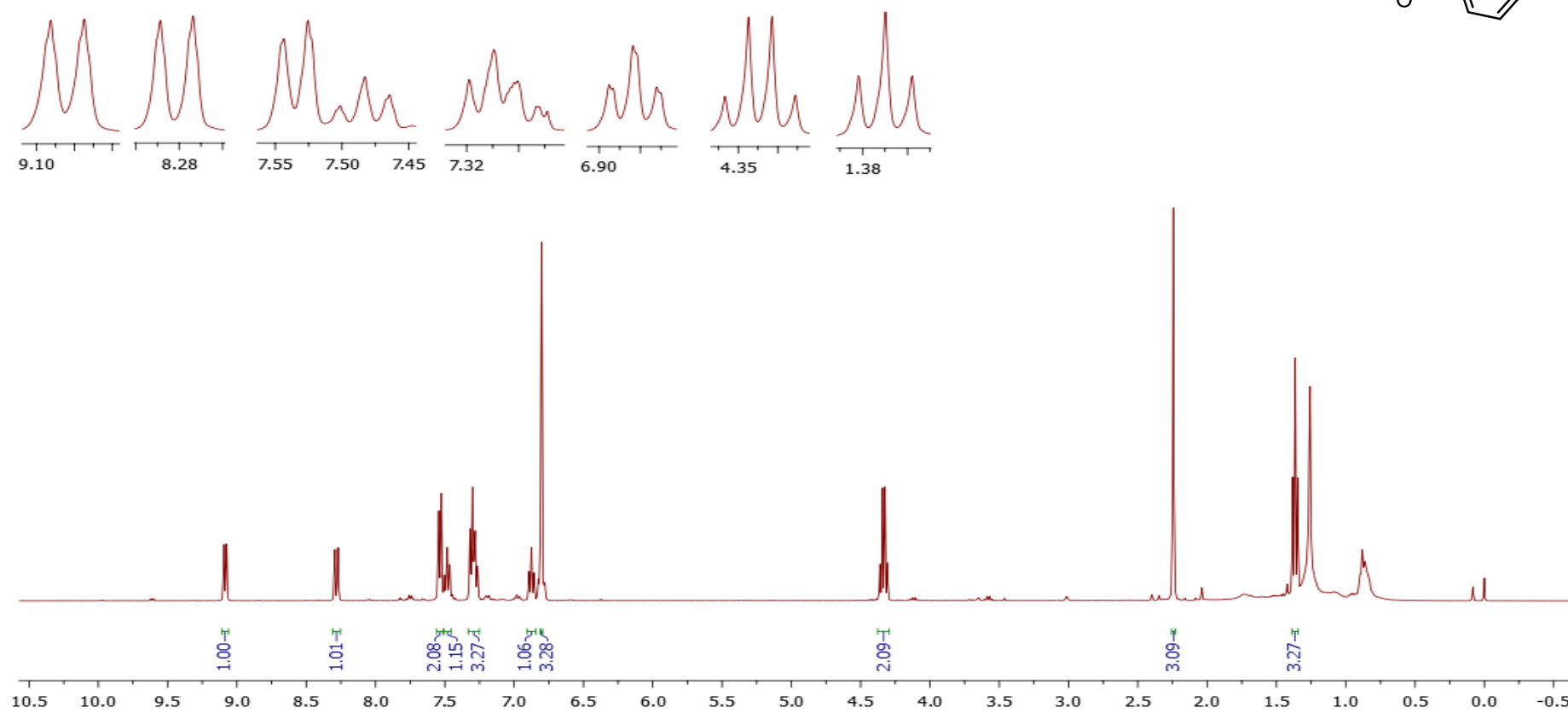
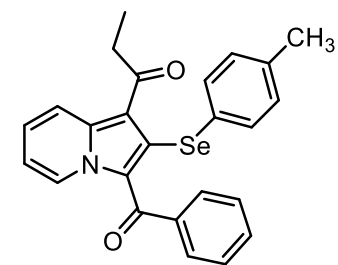


Figura A48: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34d**.

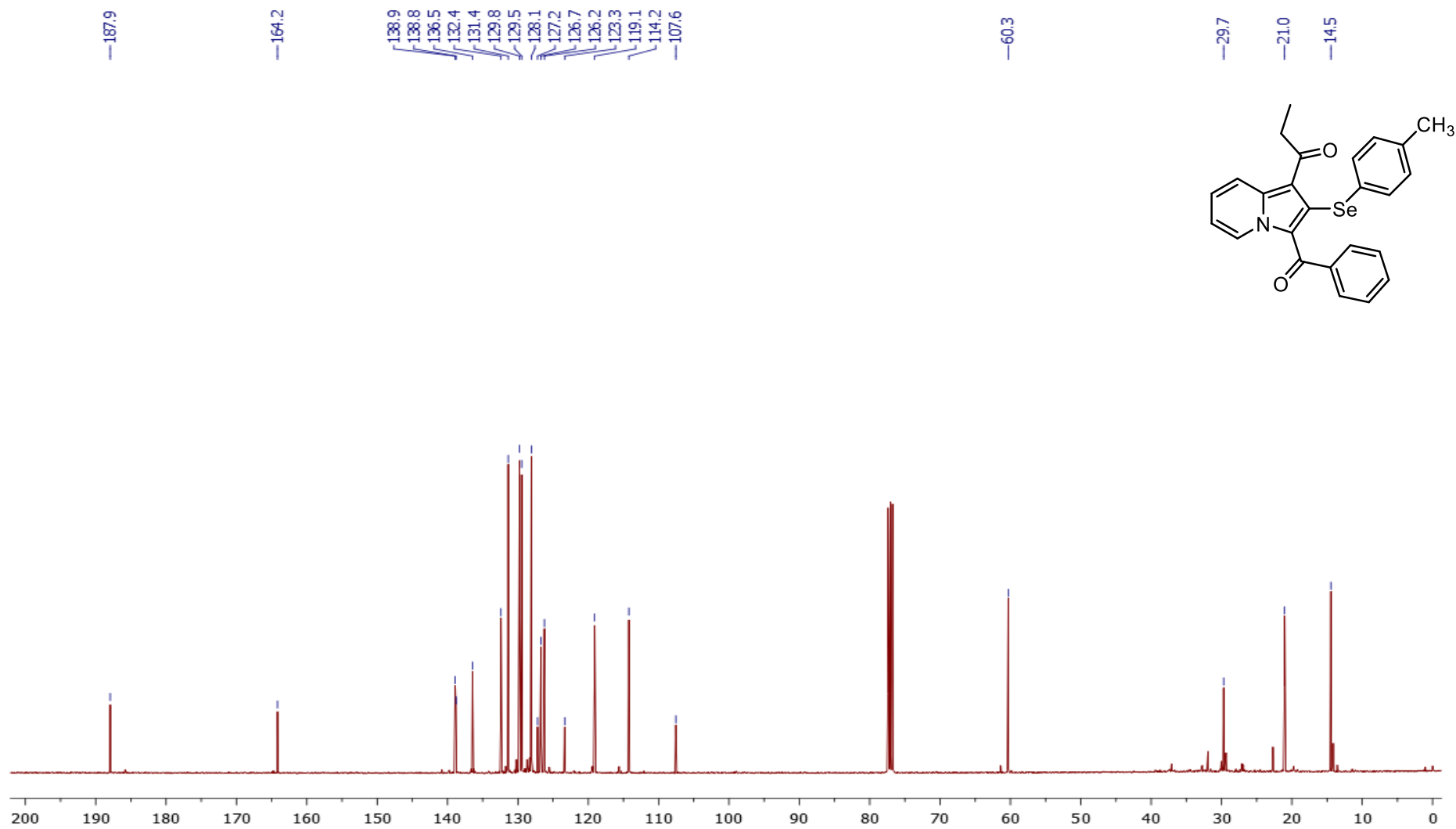


Figura A49: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34d**.

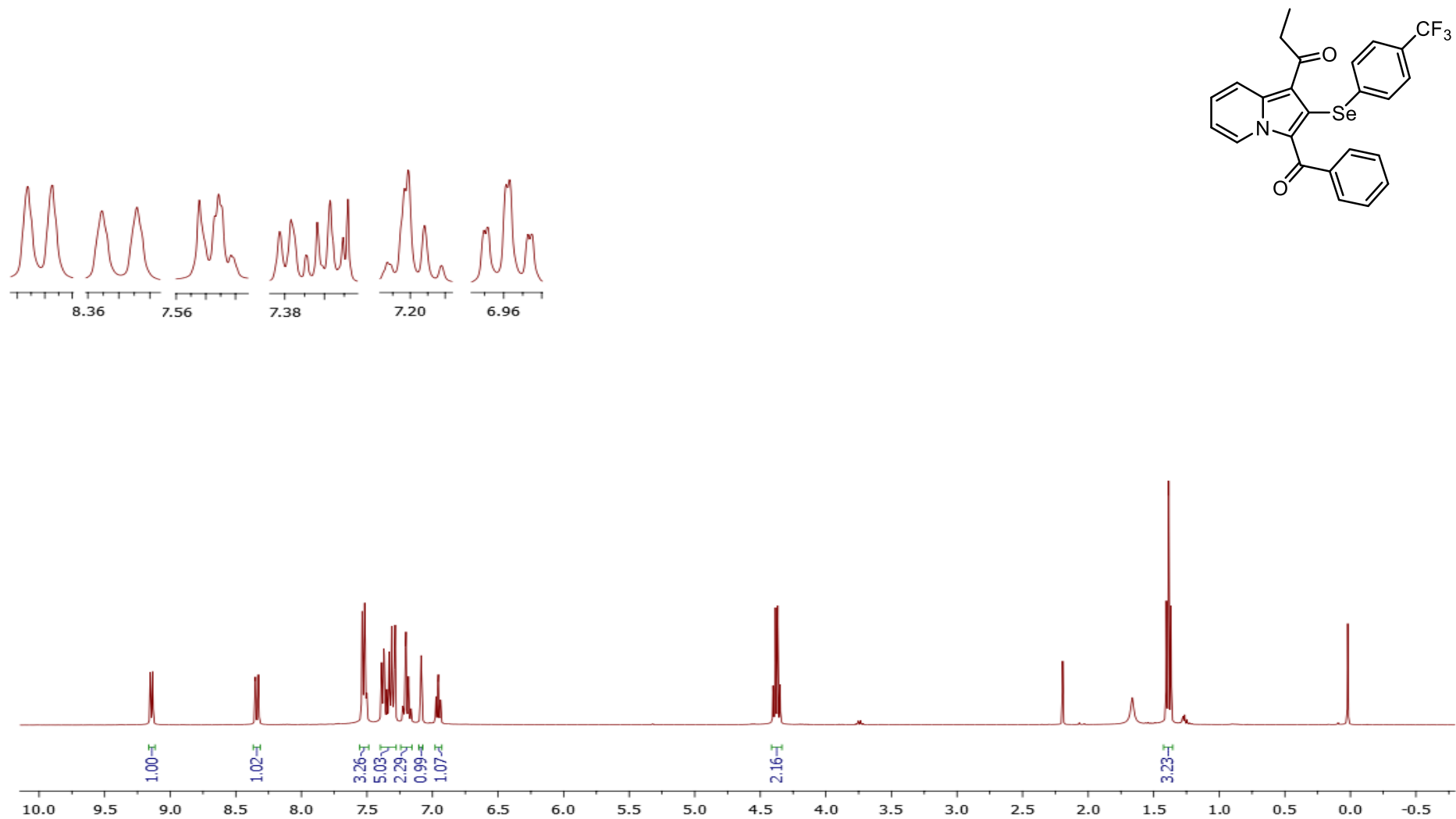


Figura A50: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34e.

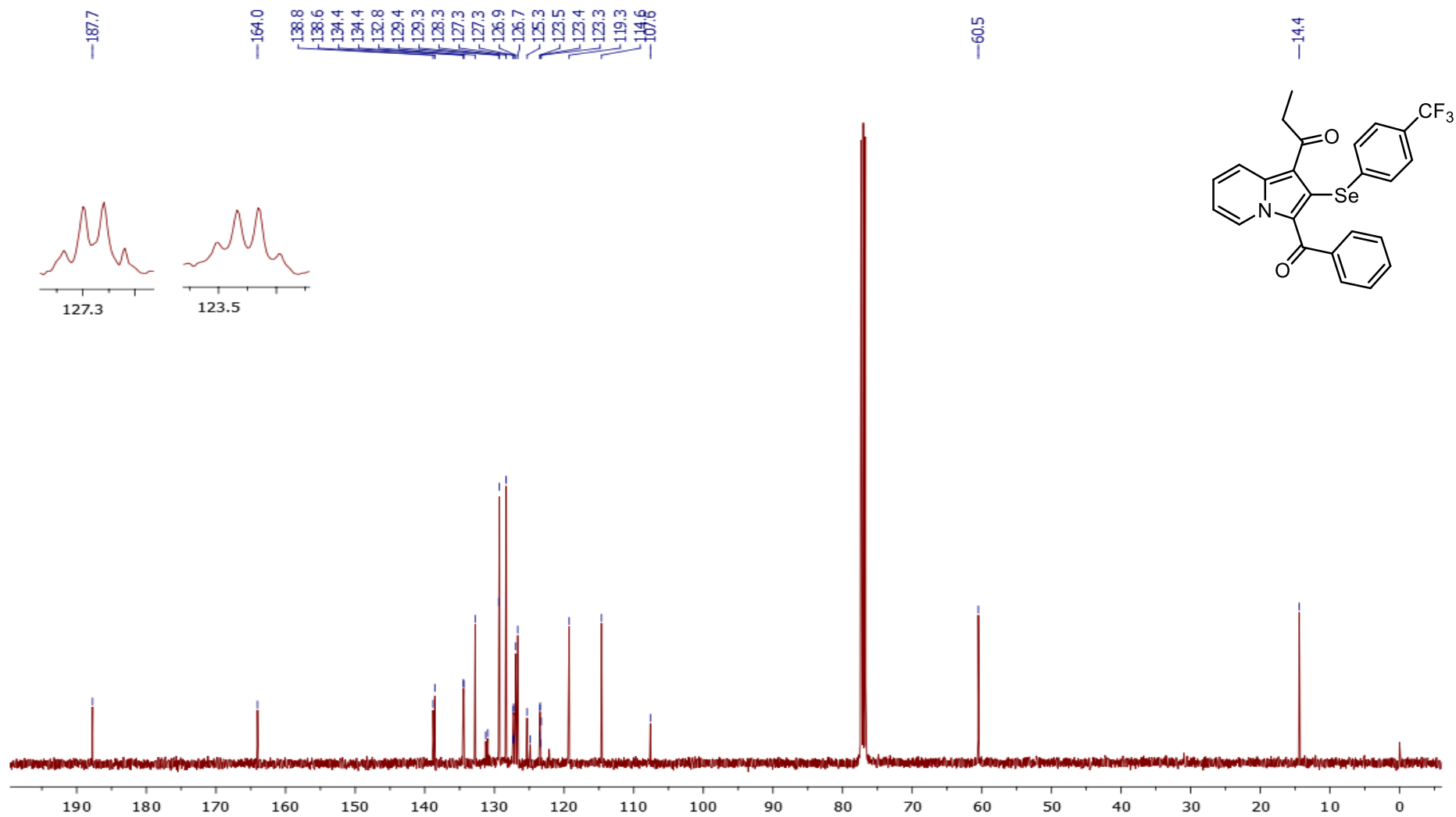


Figura A51: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 34e.

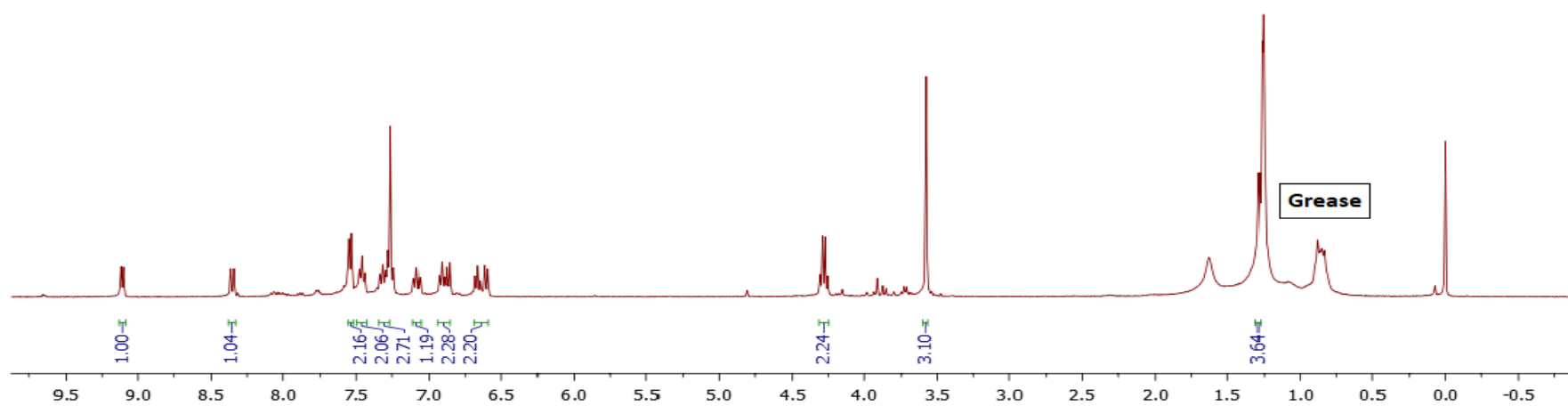
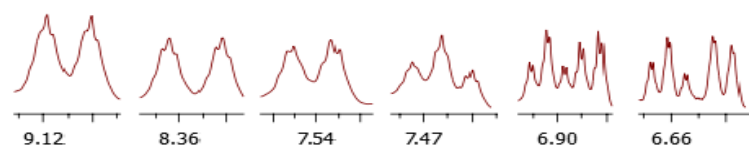
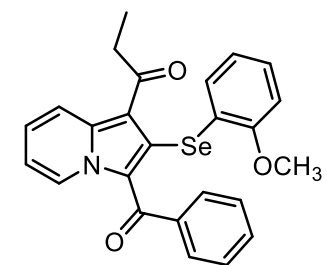


Figura A52: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34f**.

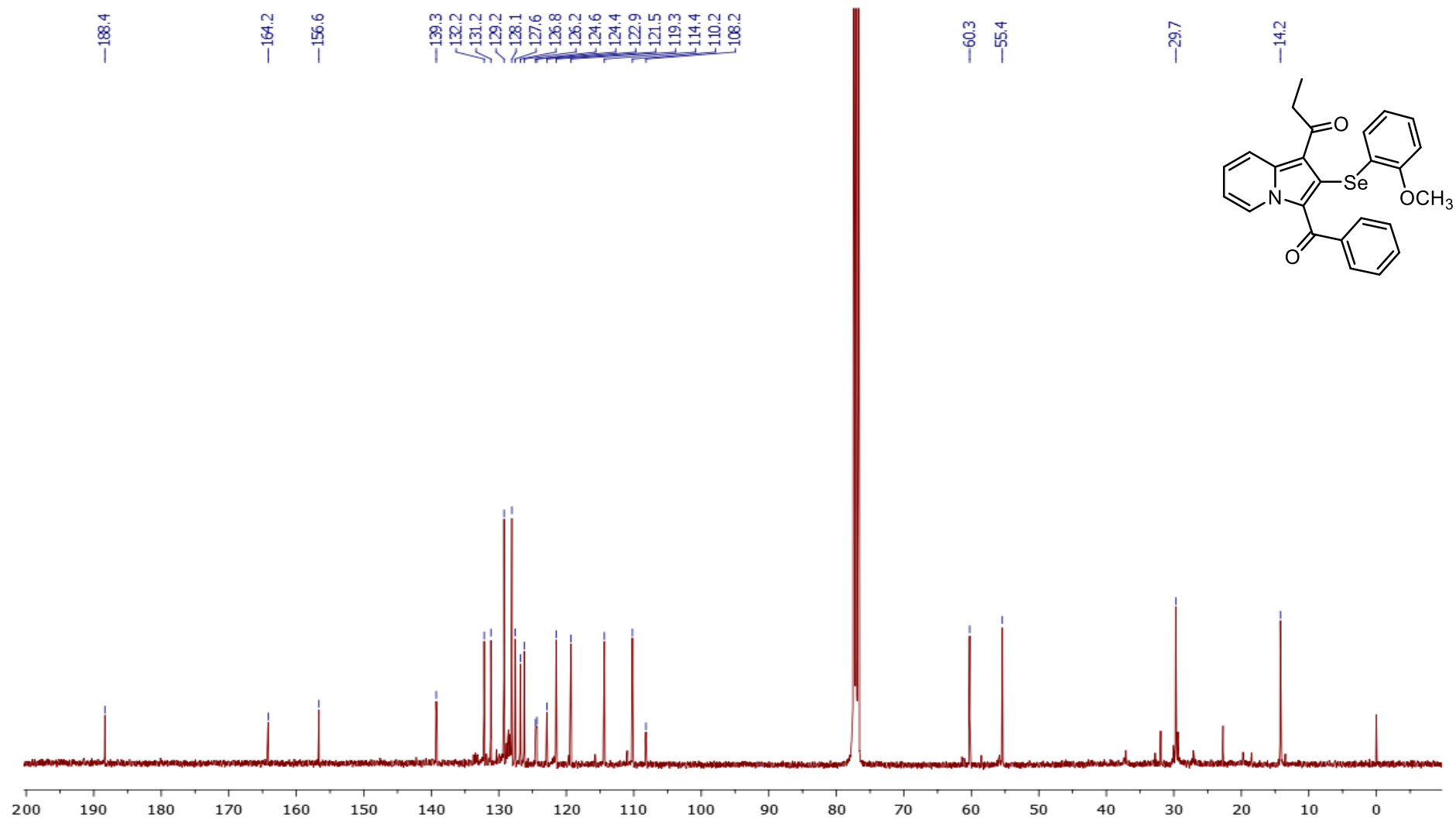


Figura A53: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 34f.

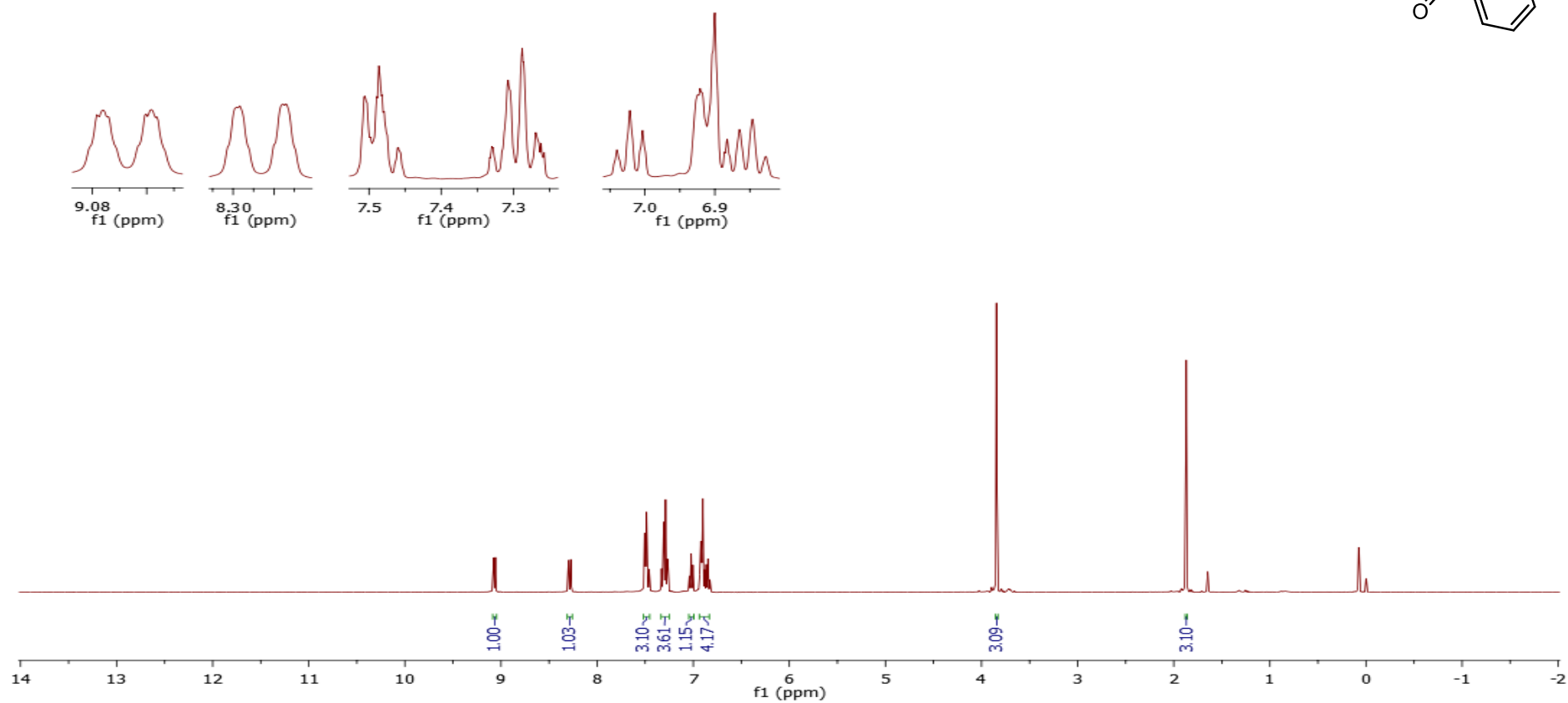
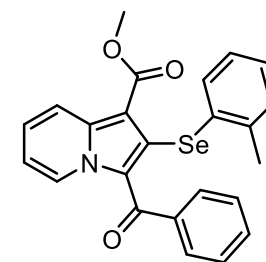


Figura A54: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34g.

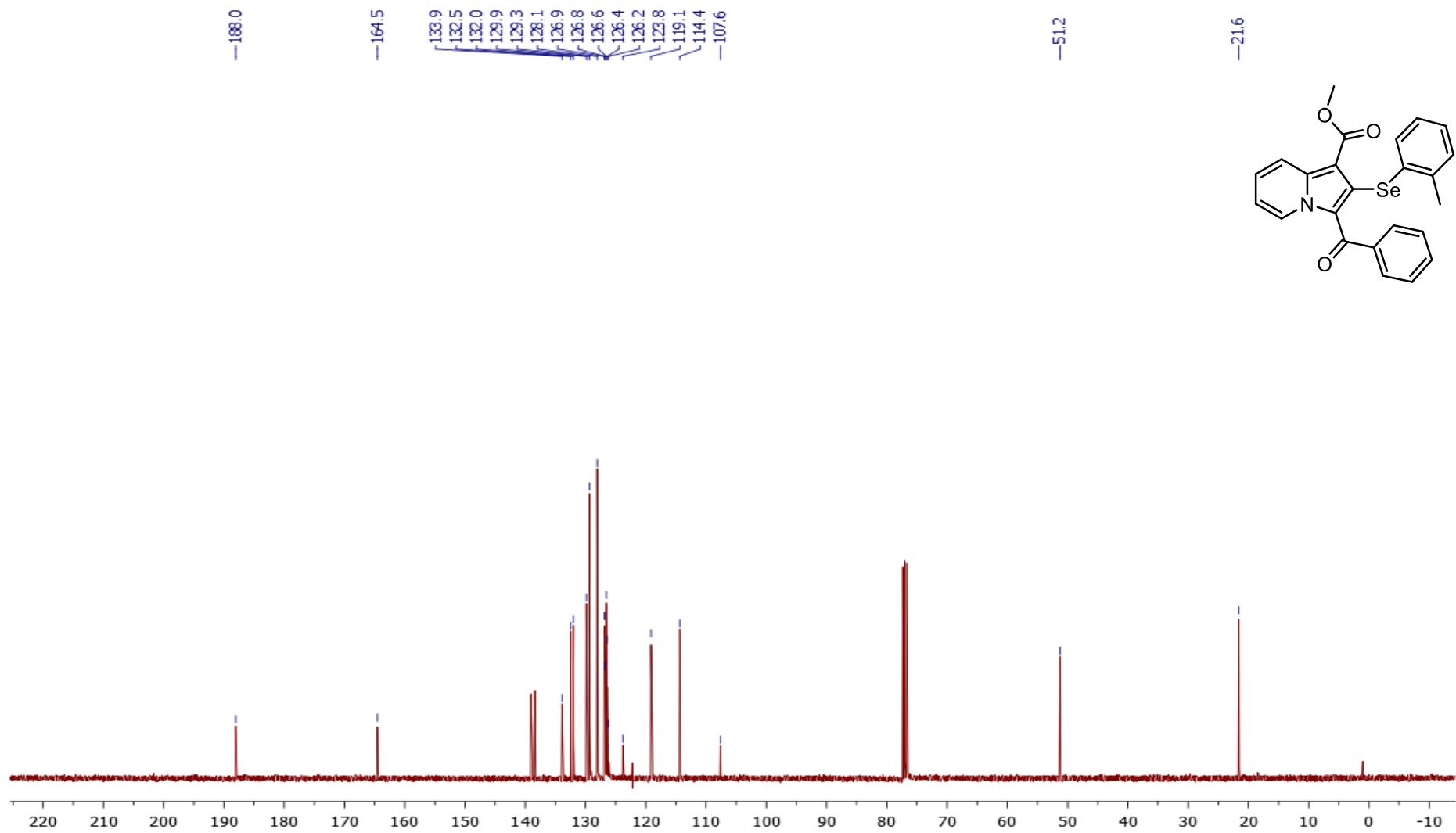


Figura A55: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34g**.

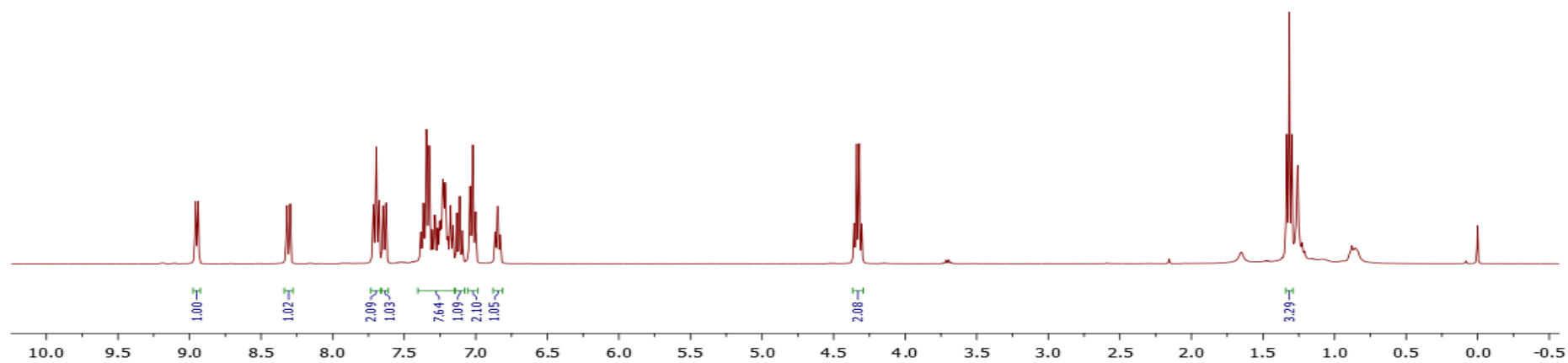
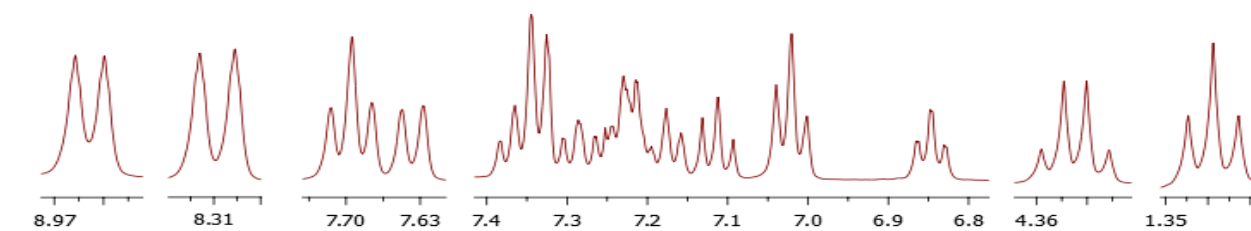
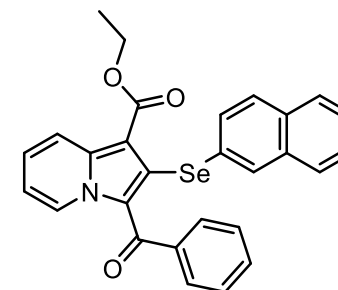


Figura A56: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34h**.

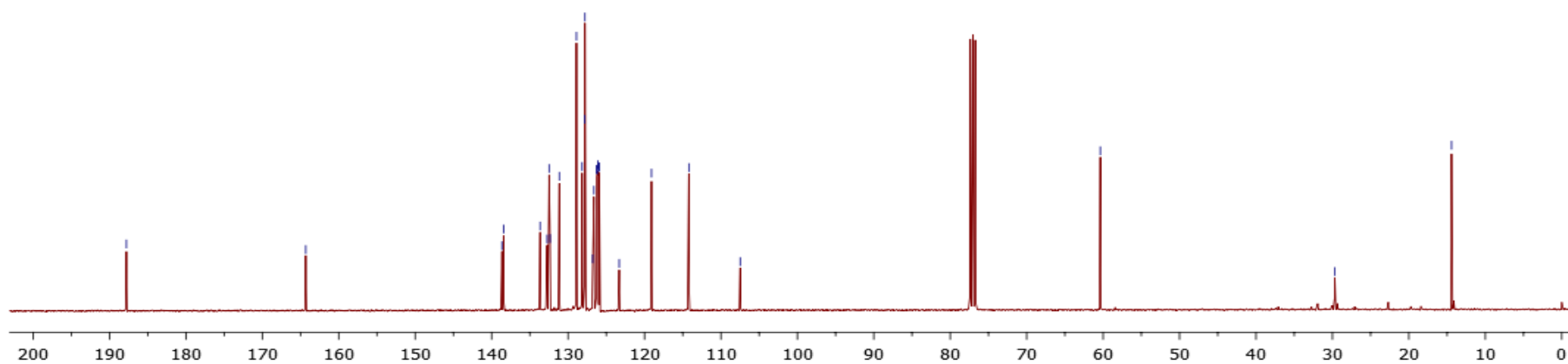
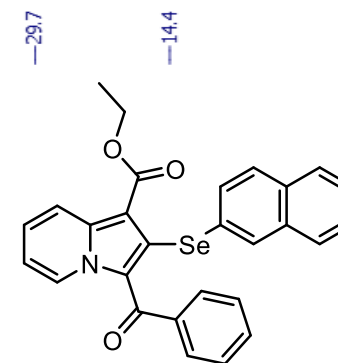
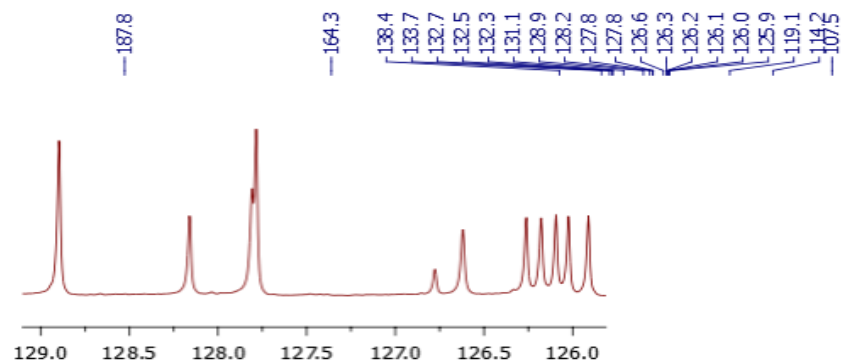


Figura A57: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34h**.

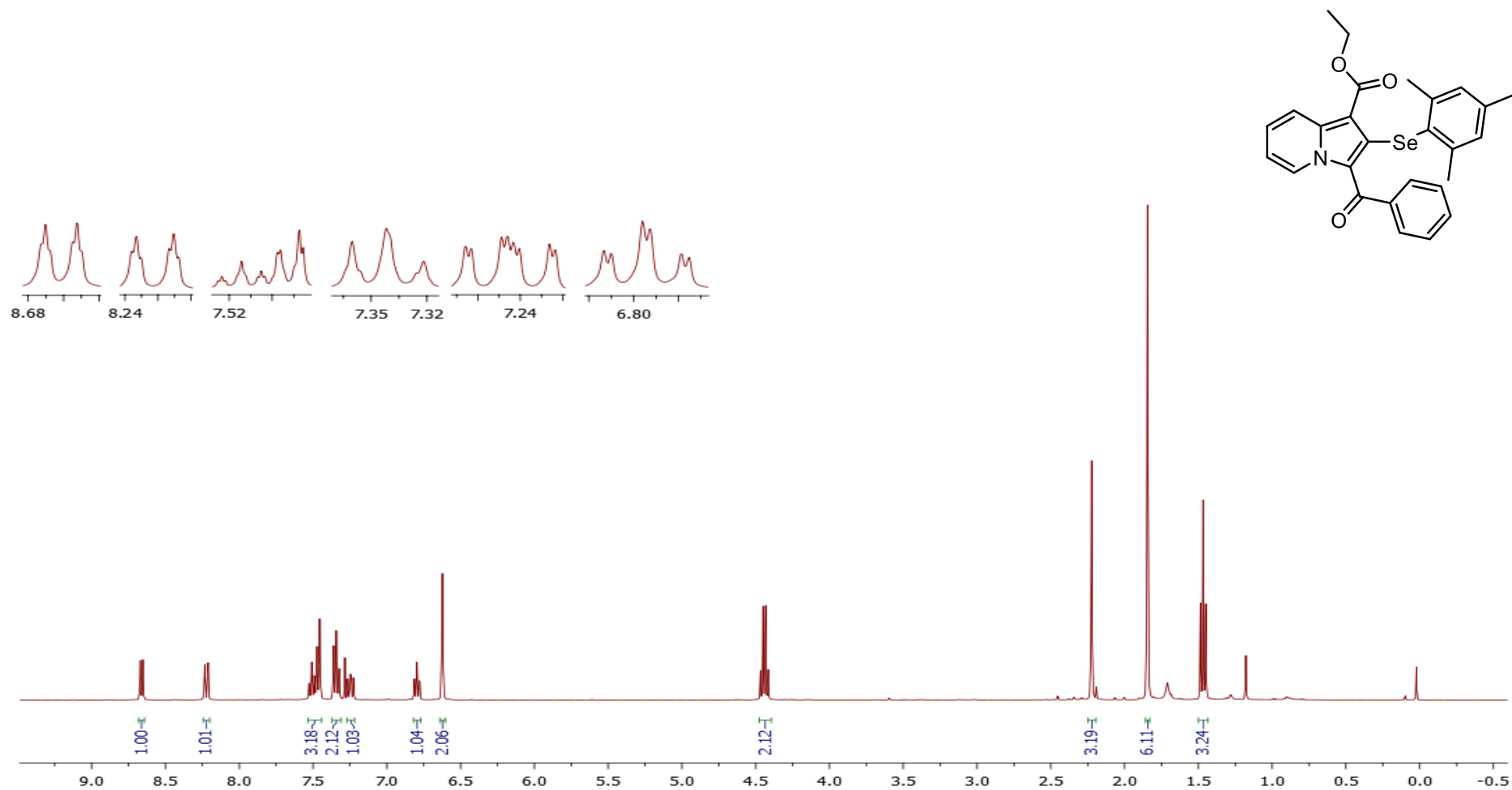


Figura A58: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34i.

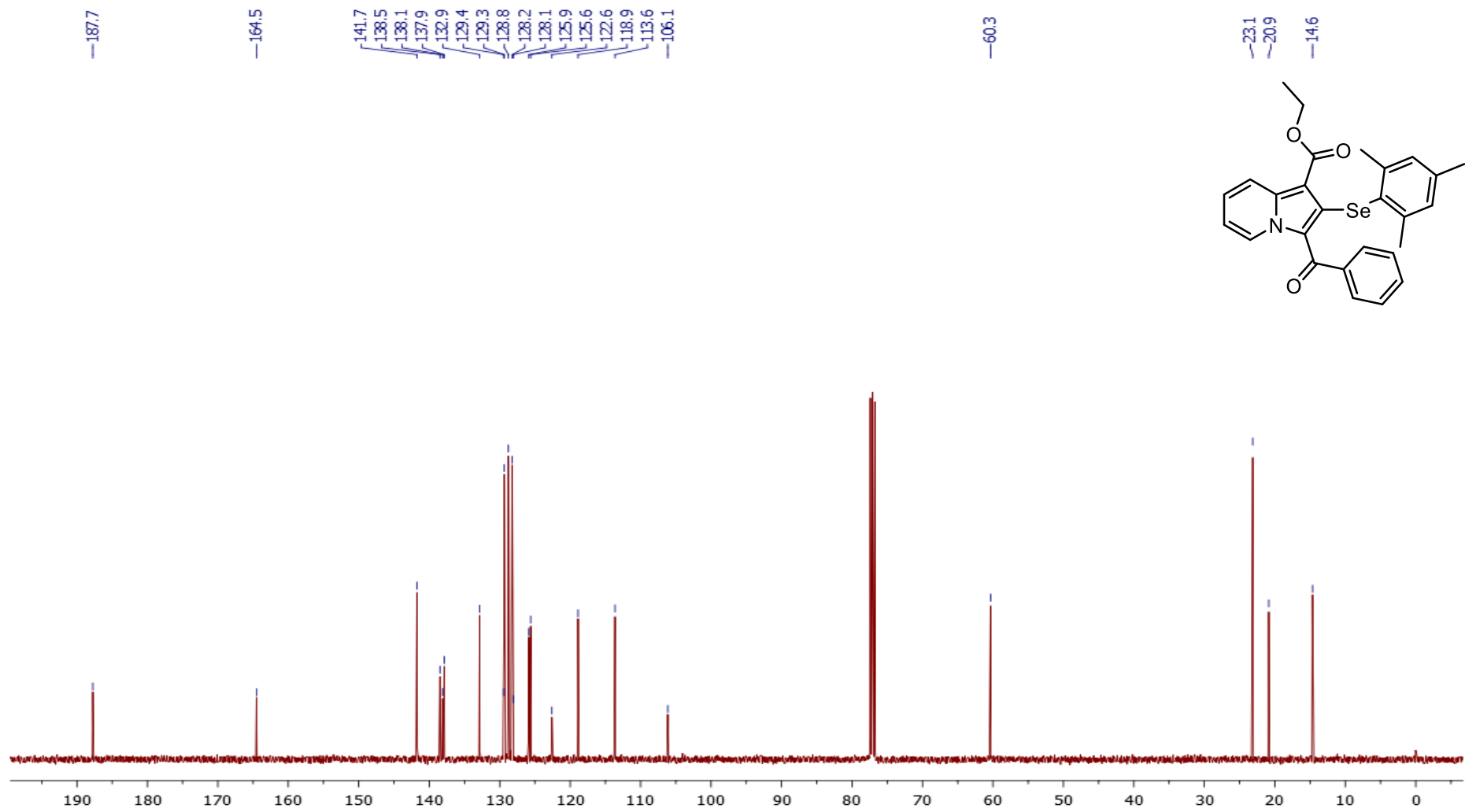


Figura A59: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 34i.

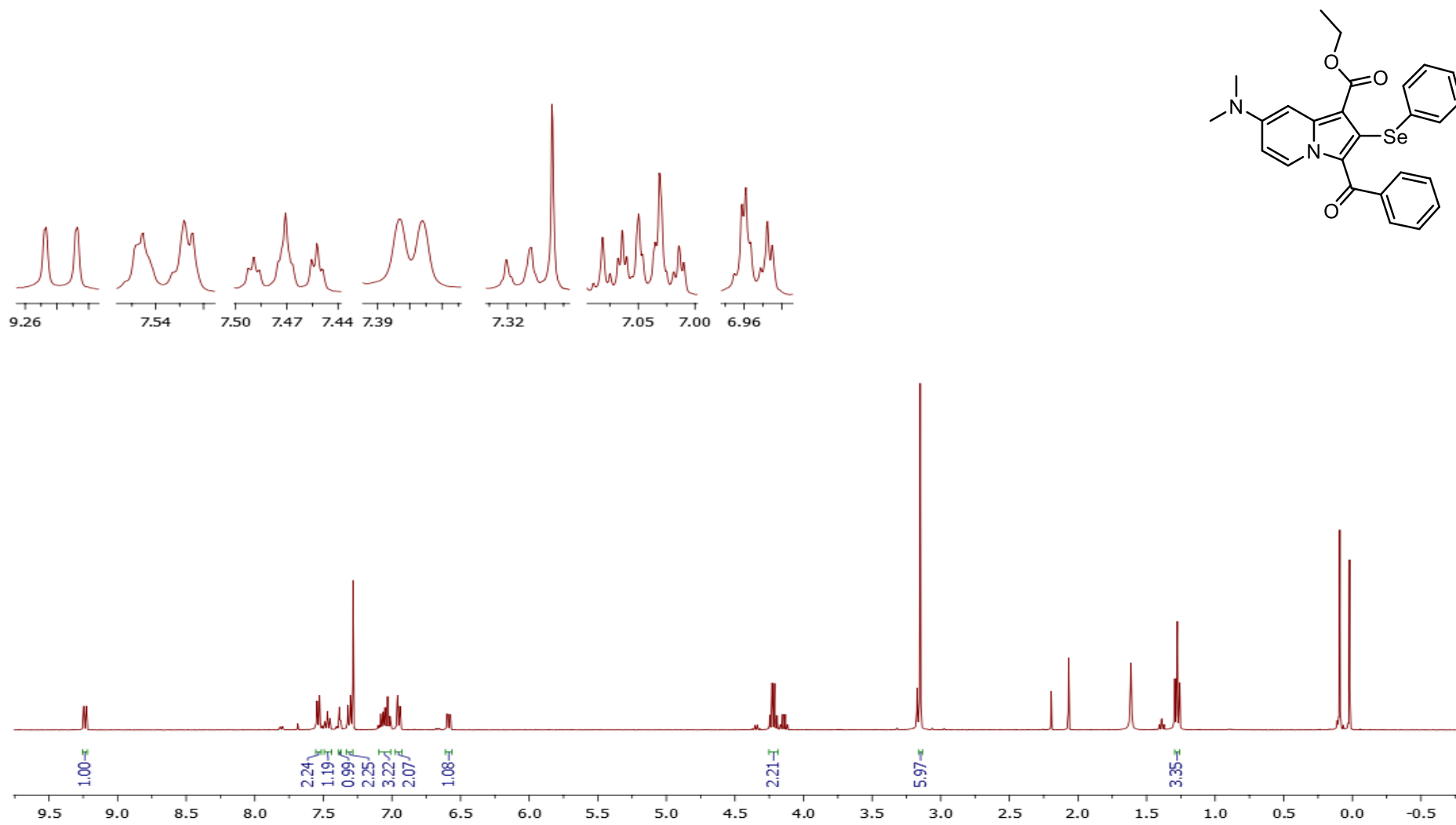


Figura A60: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34j.

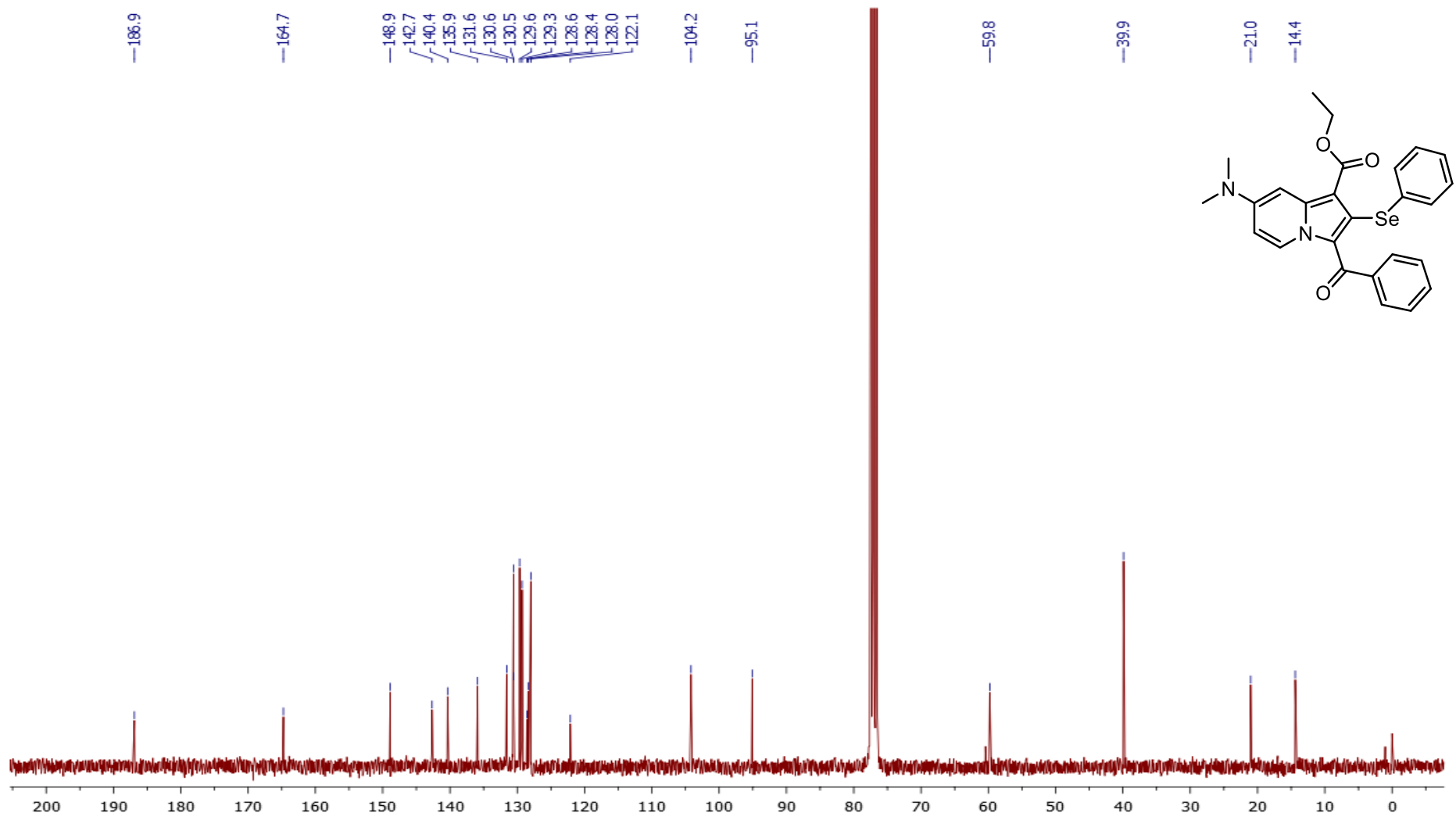


Figura A61: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 34j.

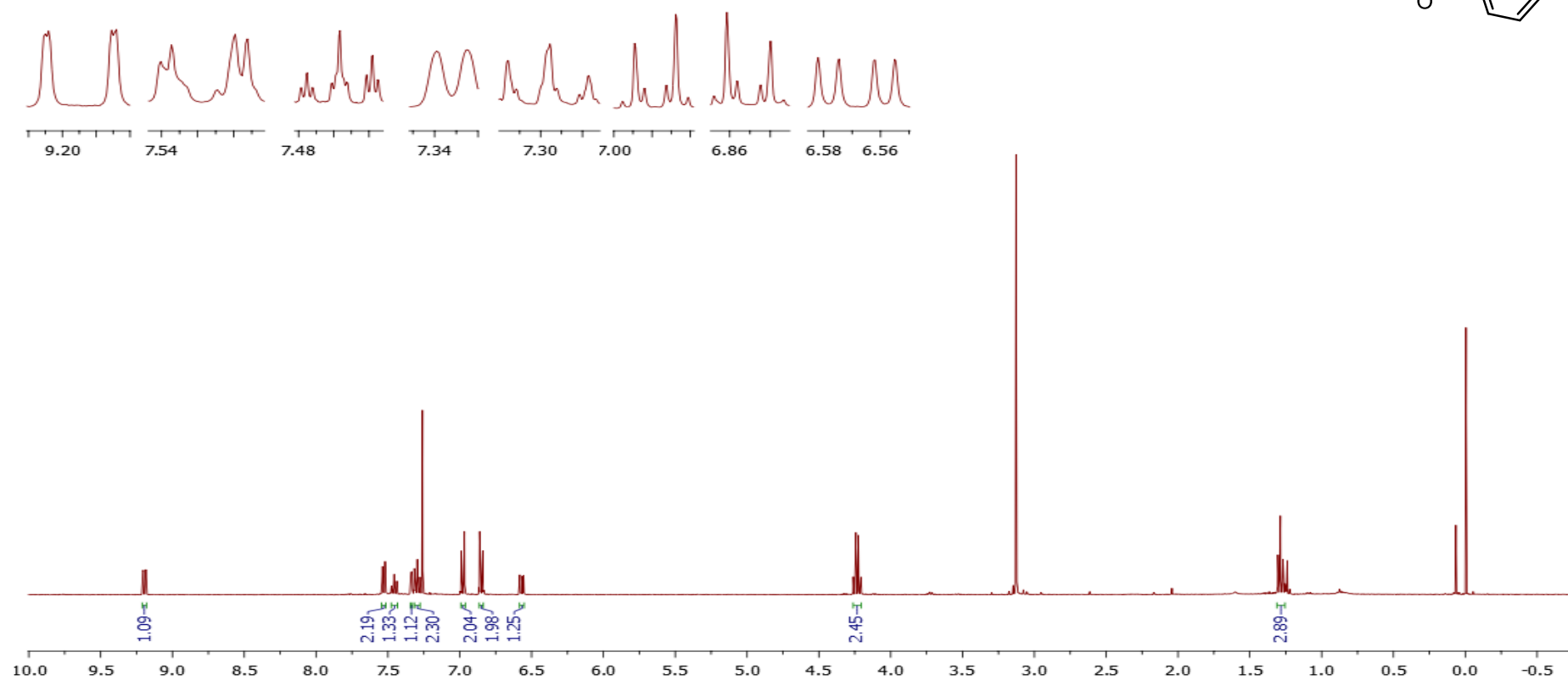
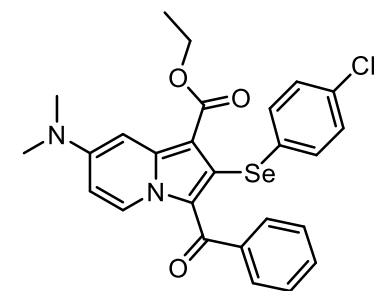


Figura A62: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34k.

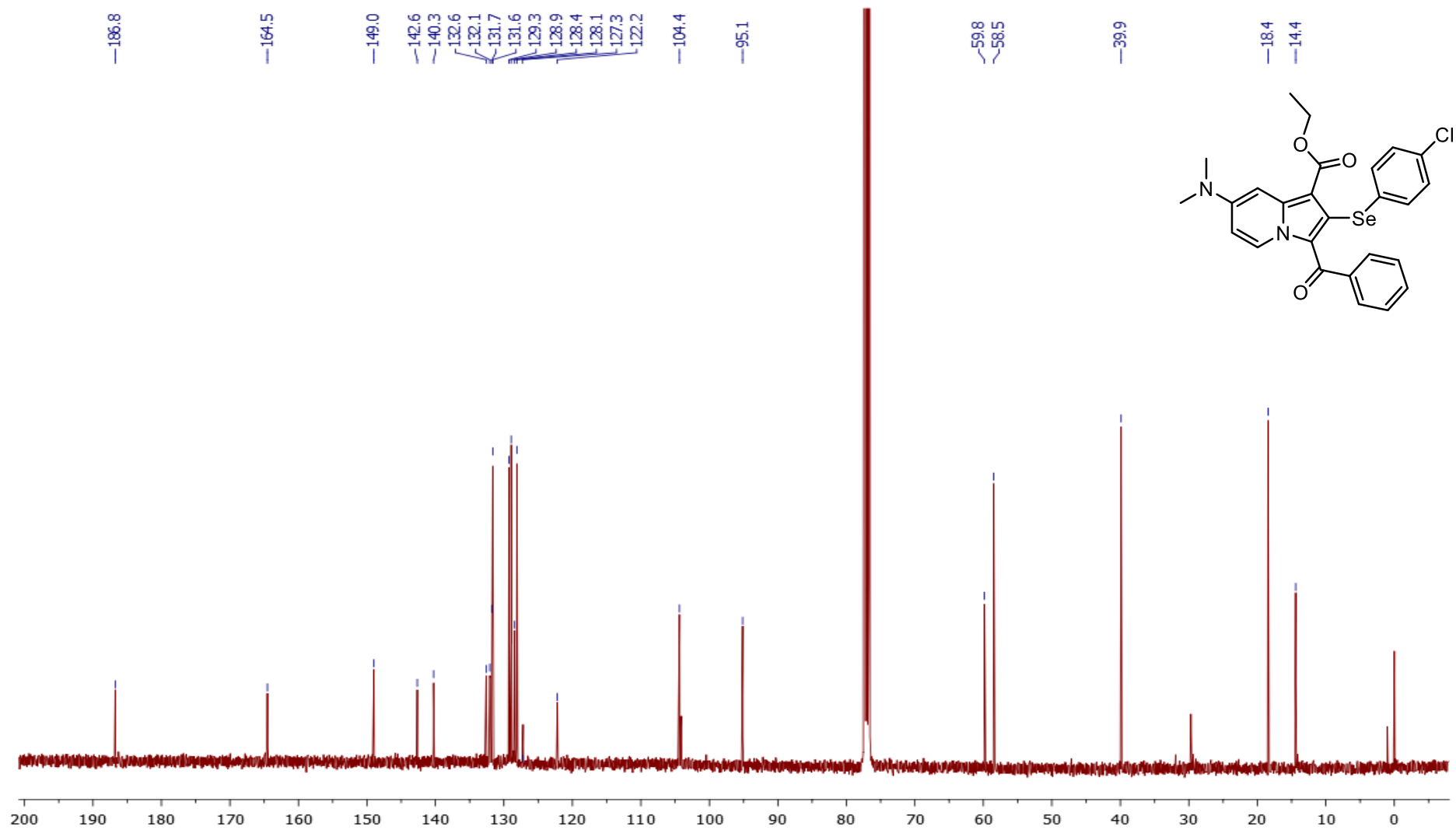


Figura A63: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34k**.

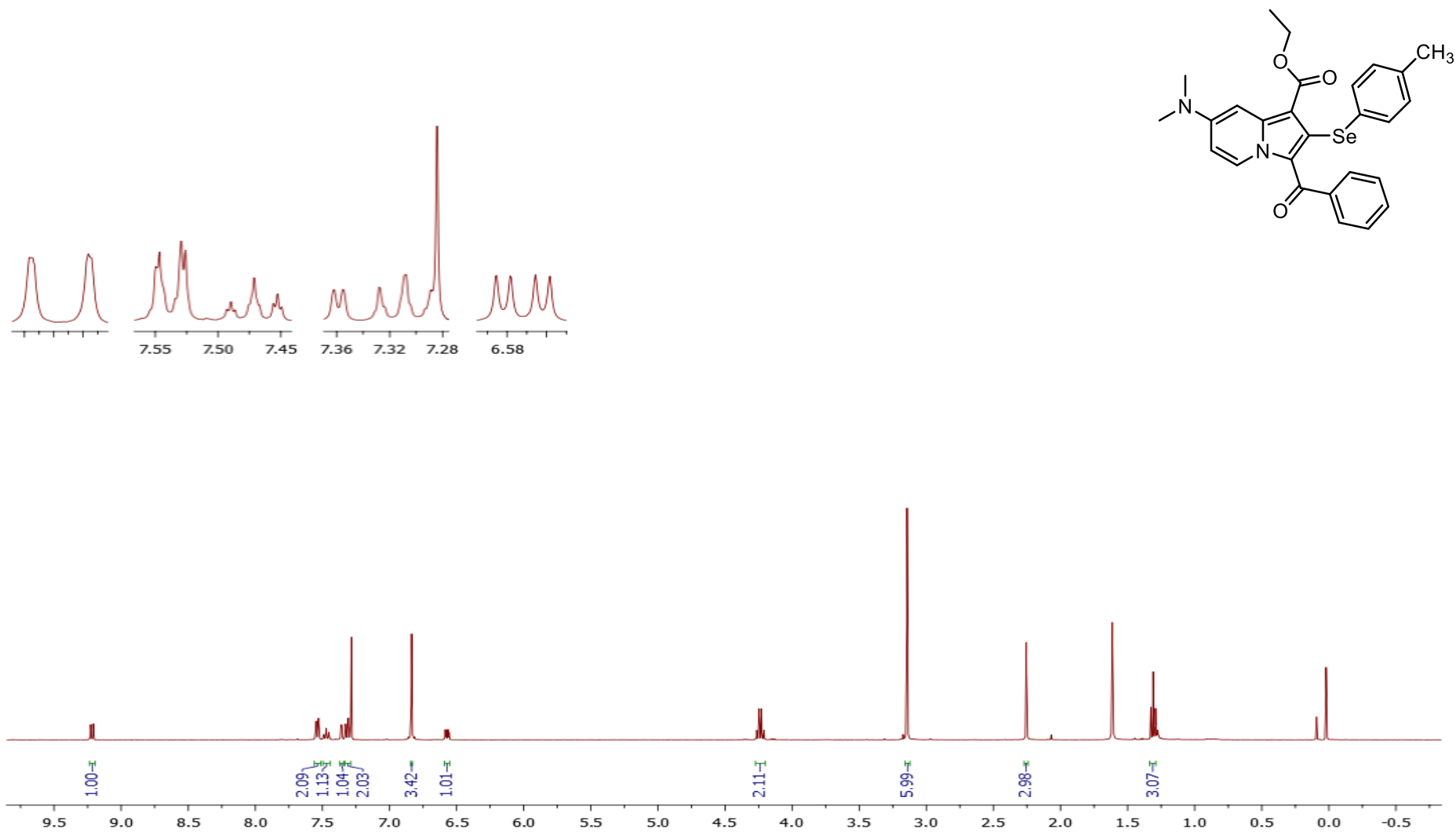


Figura A64: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 341.

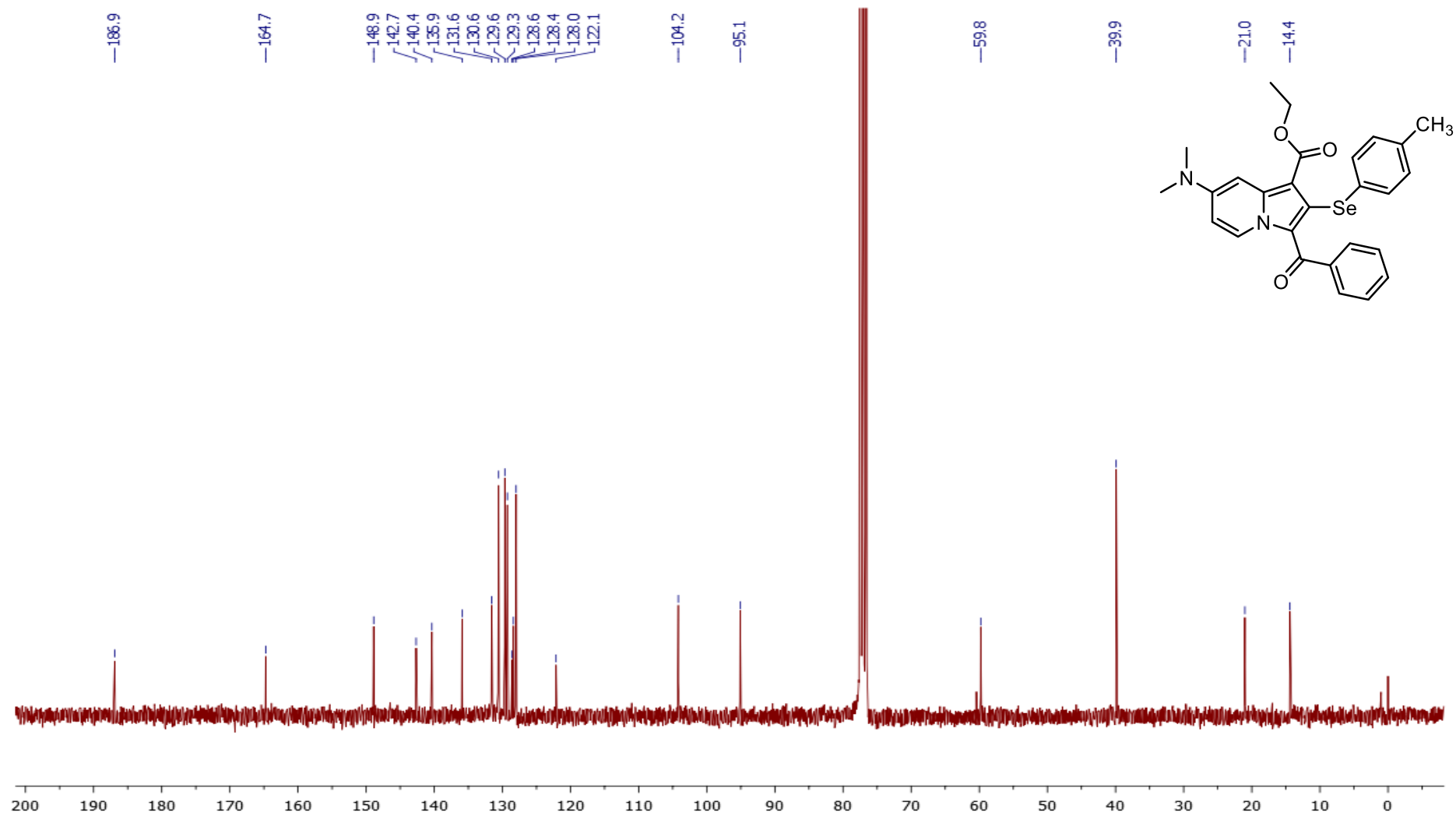


Figura A65: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34I**.

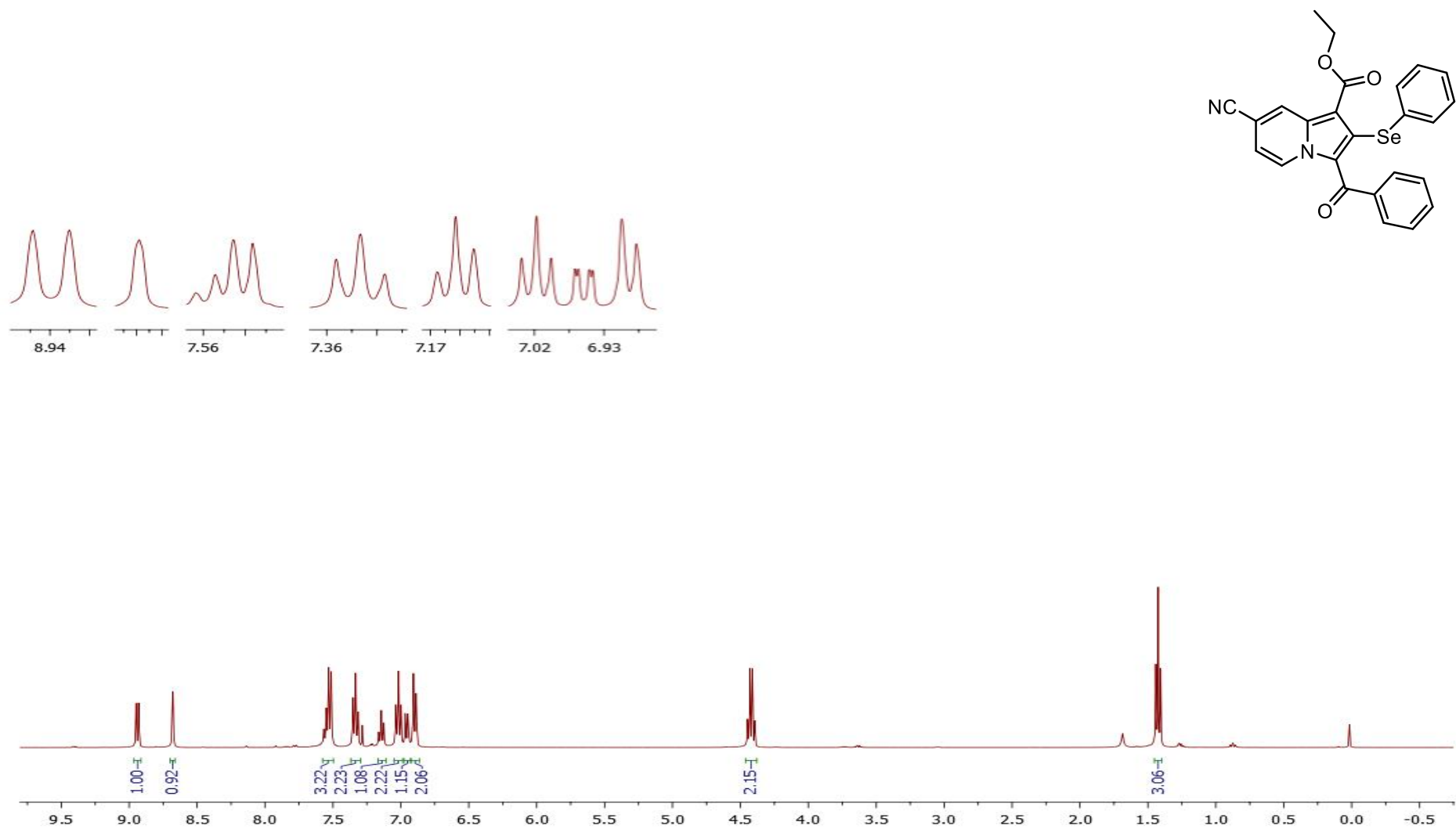


Figura A66: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **34m**.

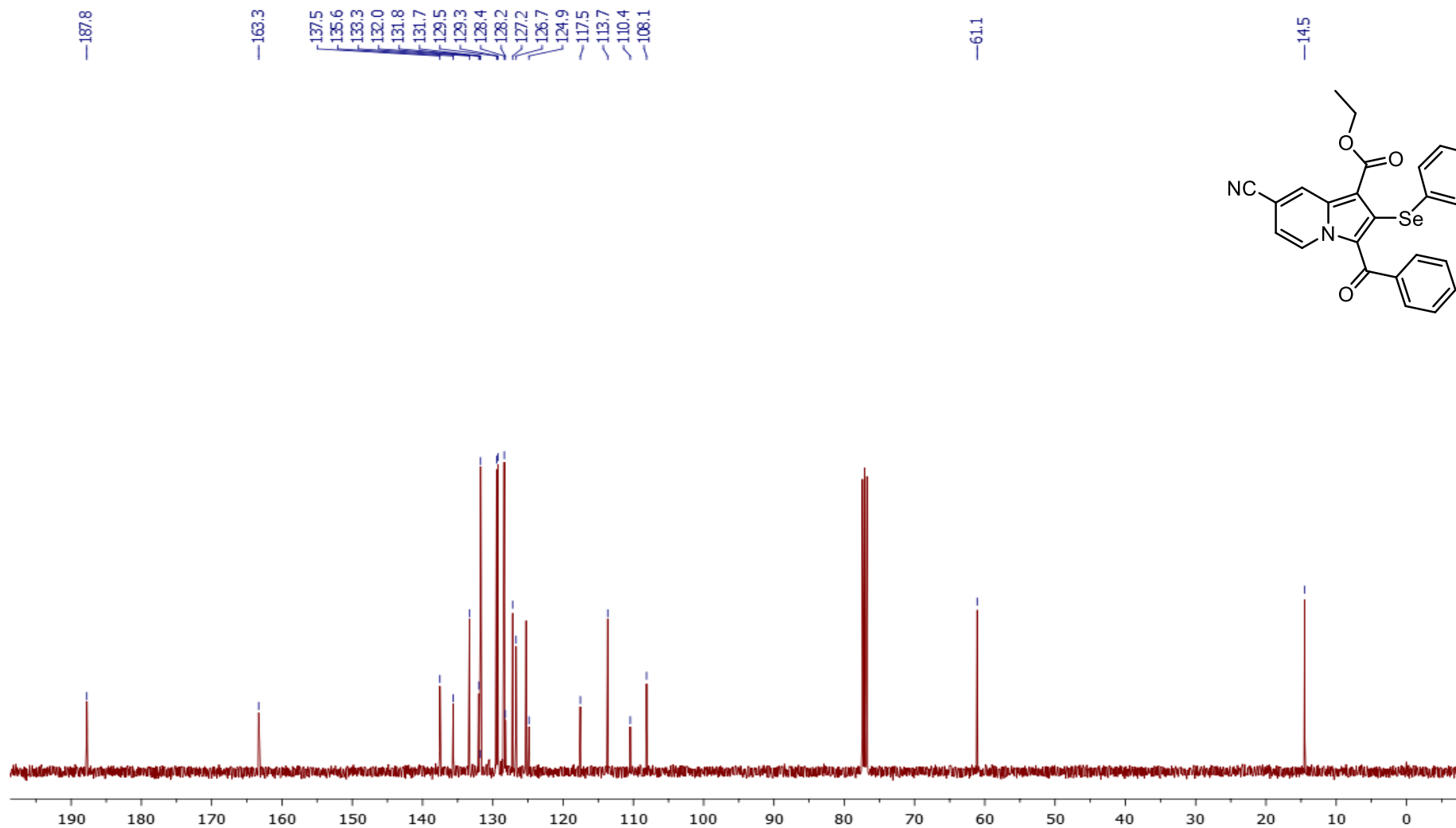


Figura A67: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34m**.



Figura A68: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34n.

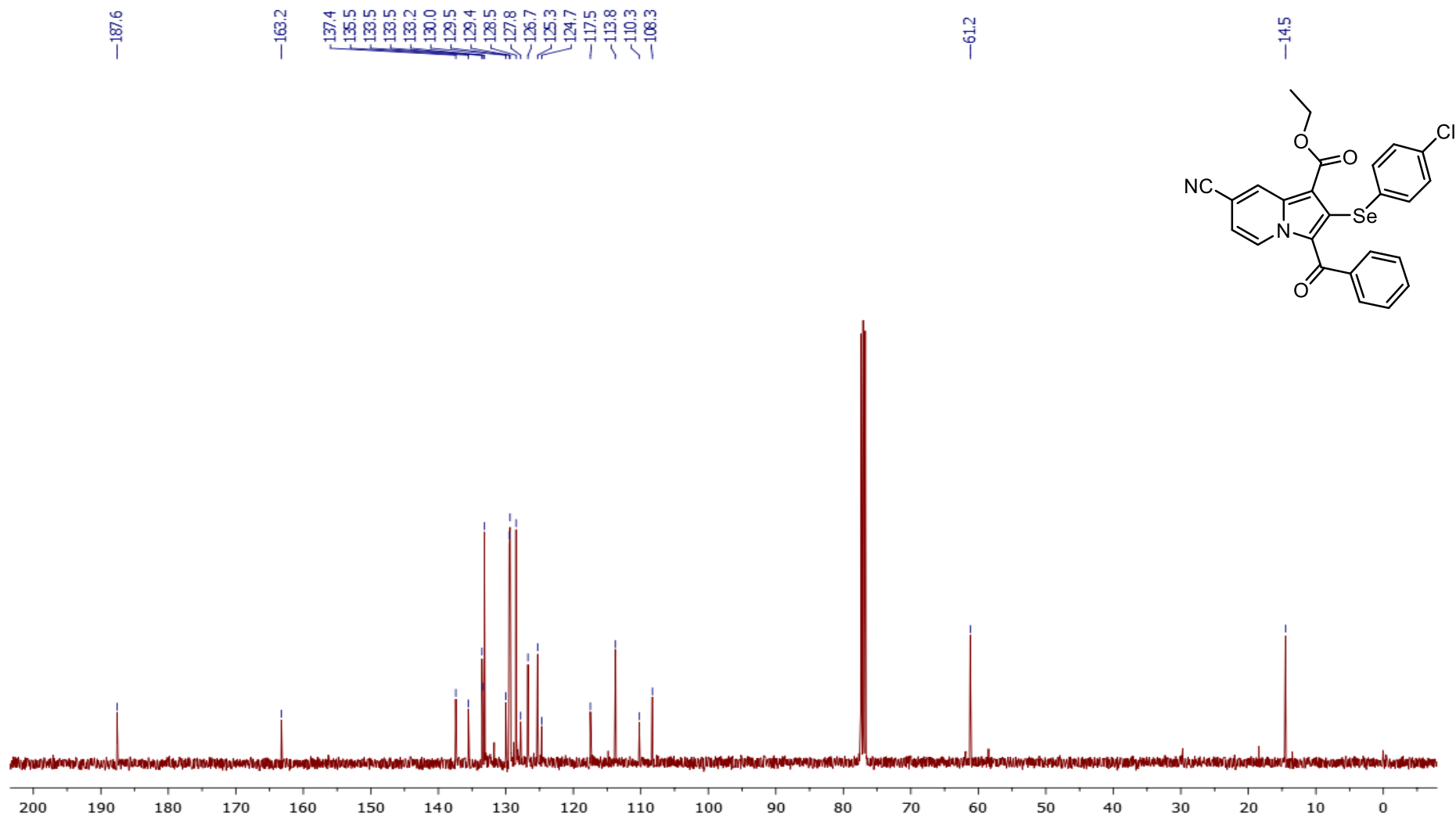


Figura A69: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34n**.

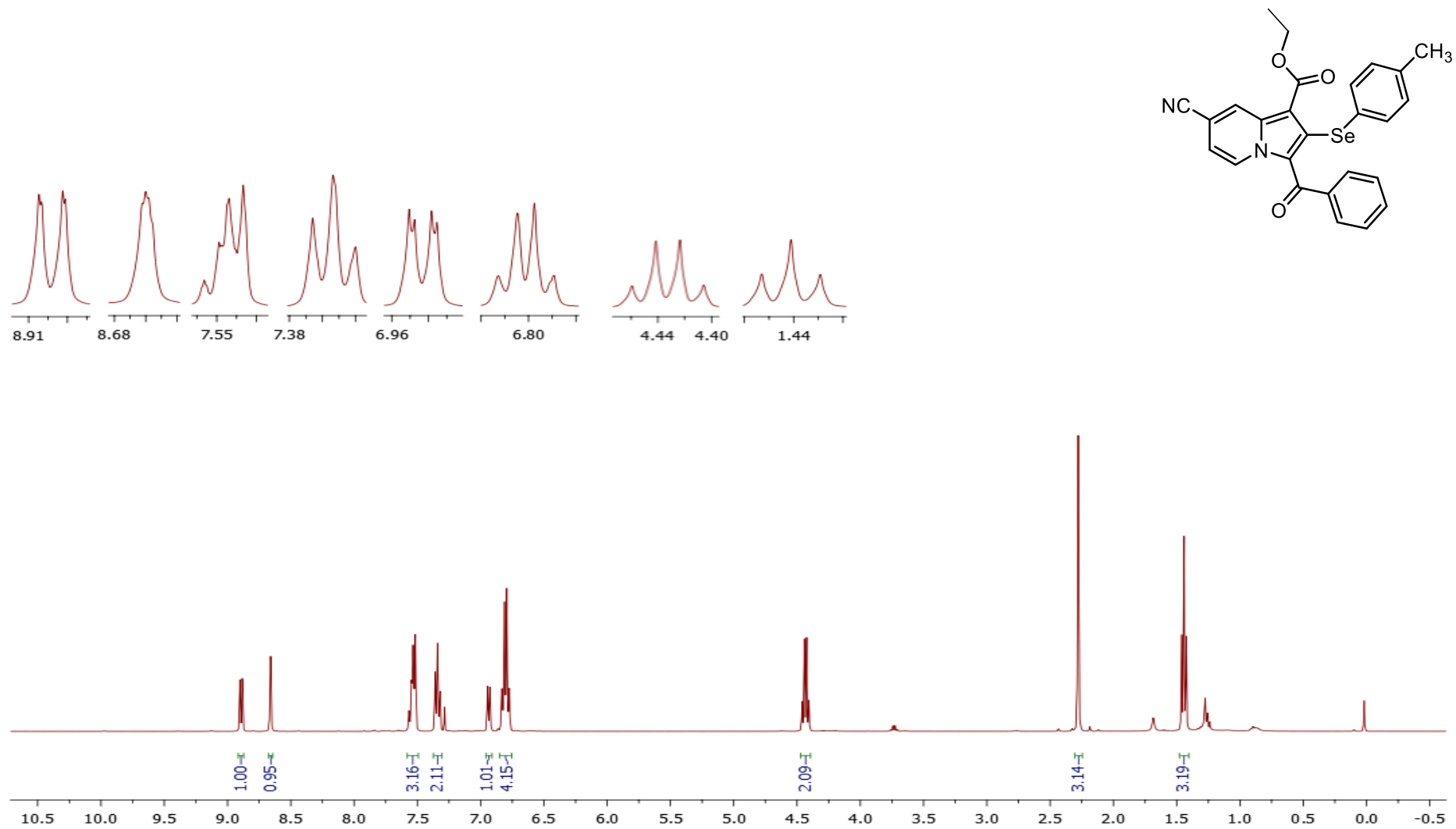


Figura A70: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34o.

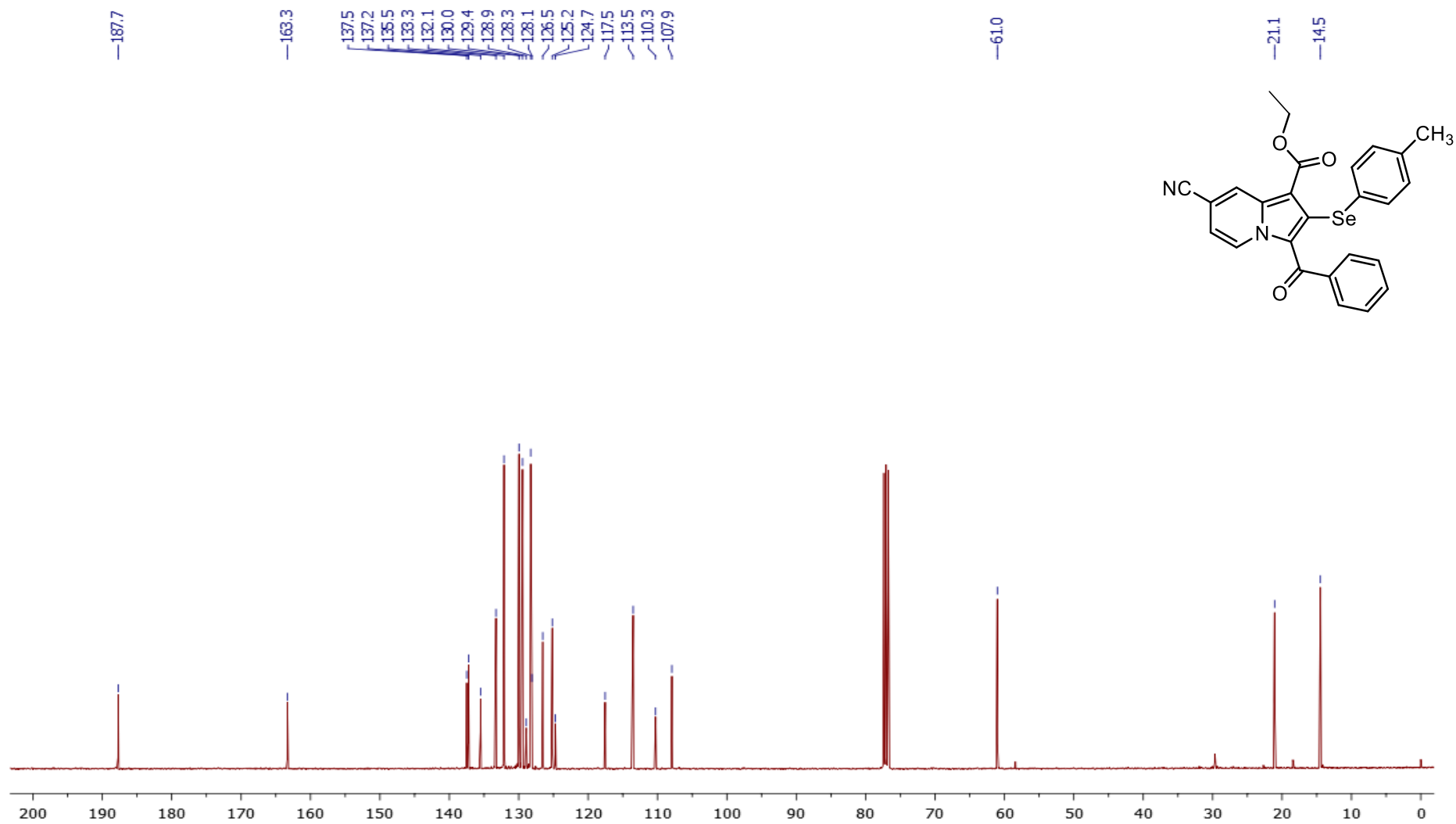


Figura A71: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34o**.

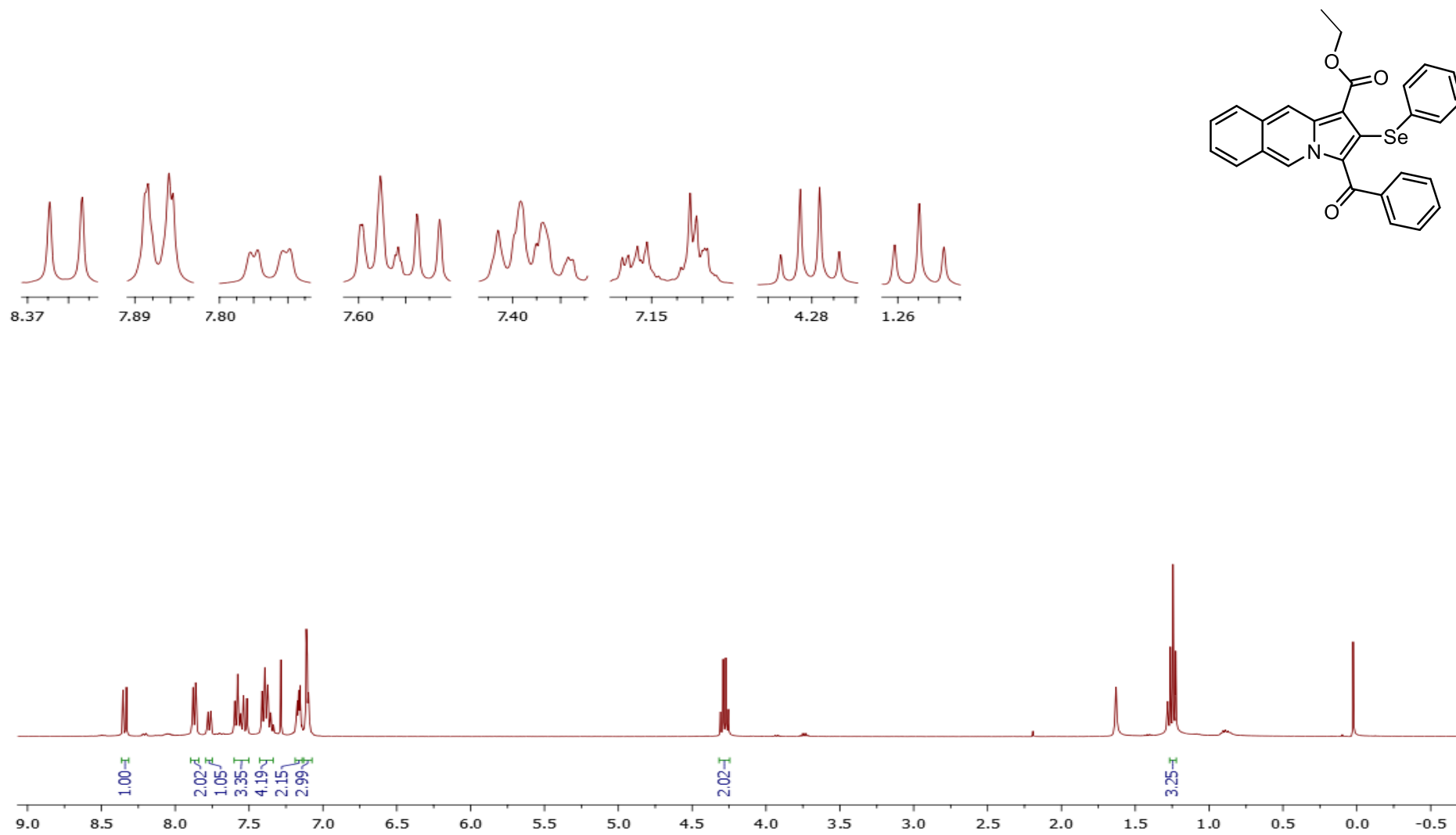


Figura A72: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34p.

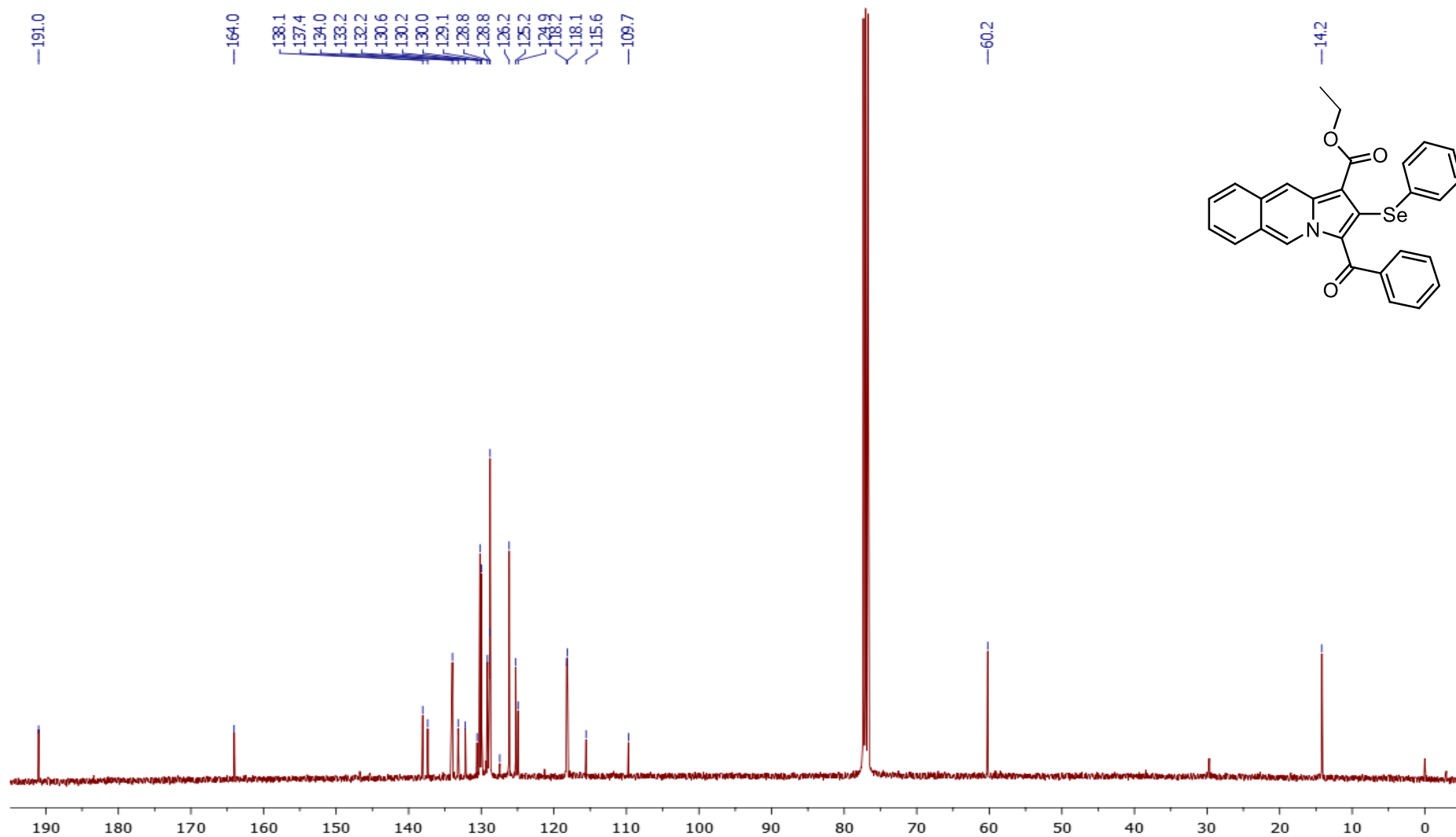


Figura A73: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34p**.

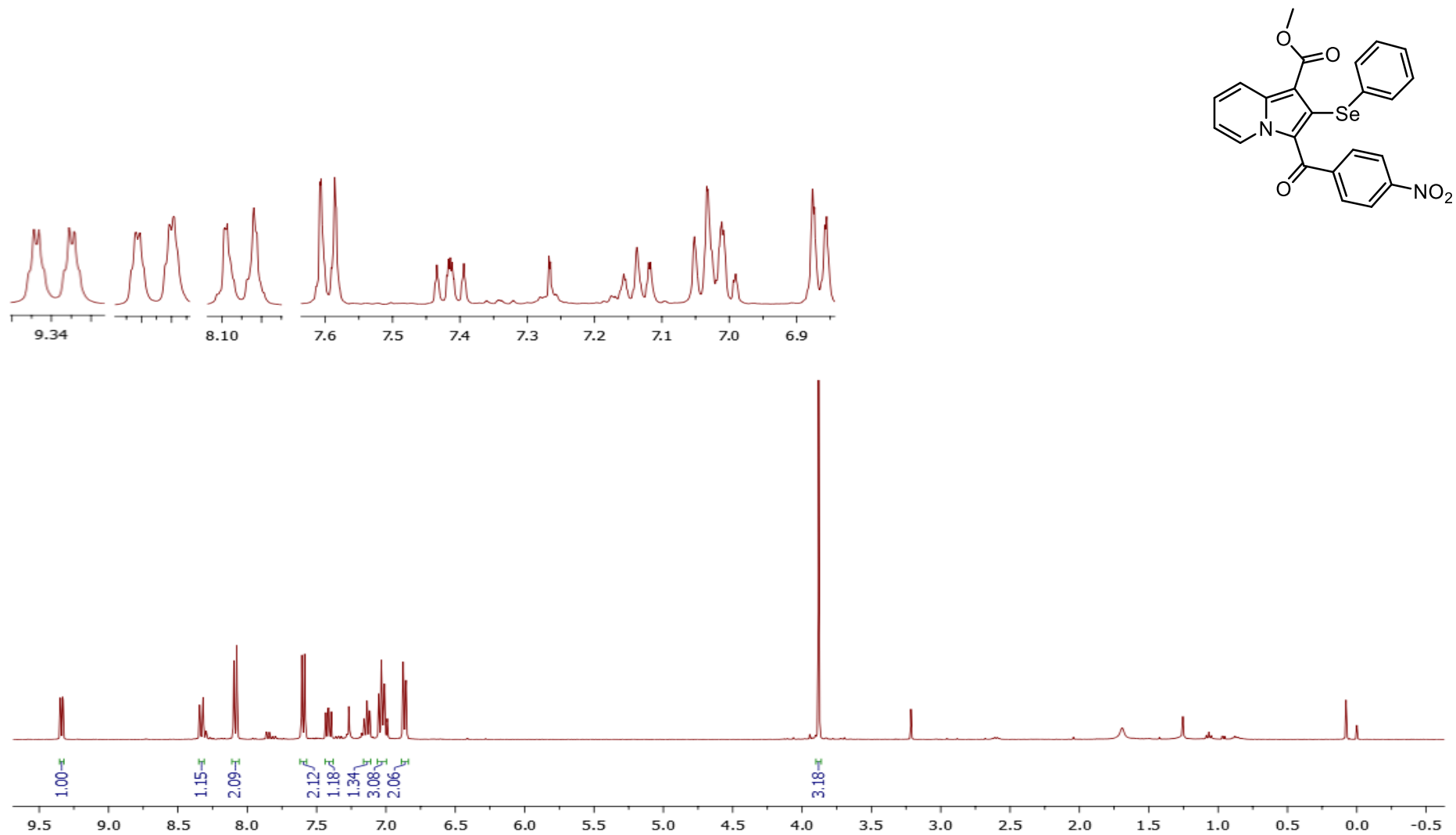


Figura A74: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34q**.

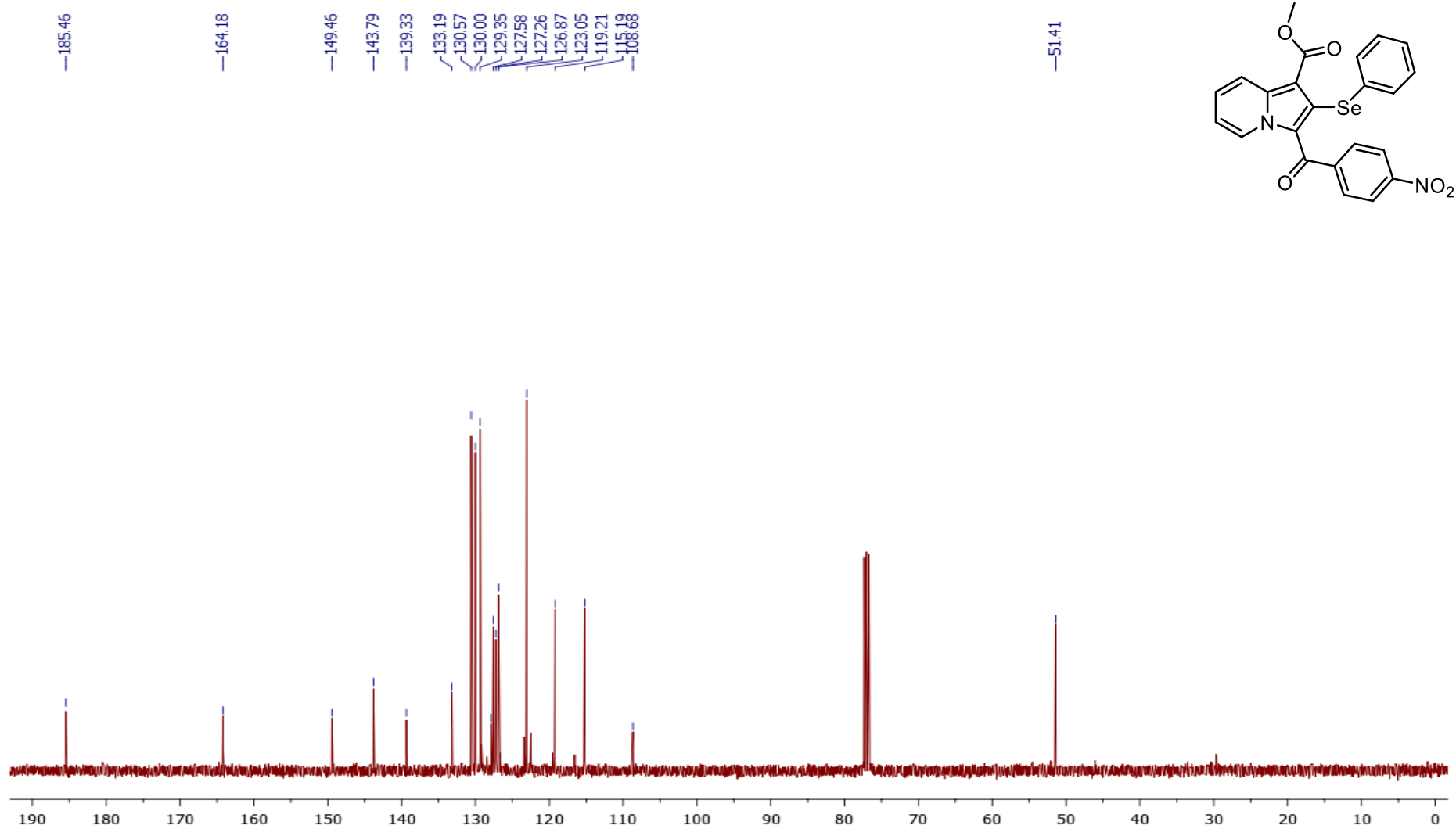


Figura A75: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34q**.

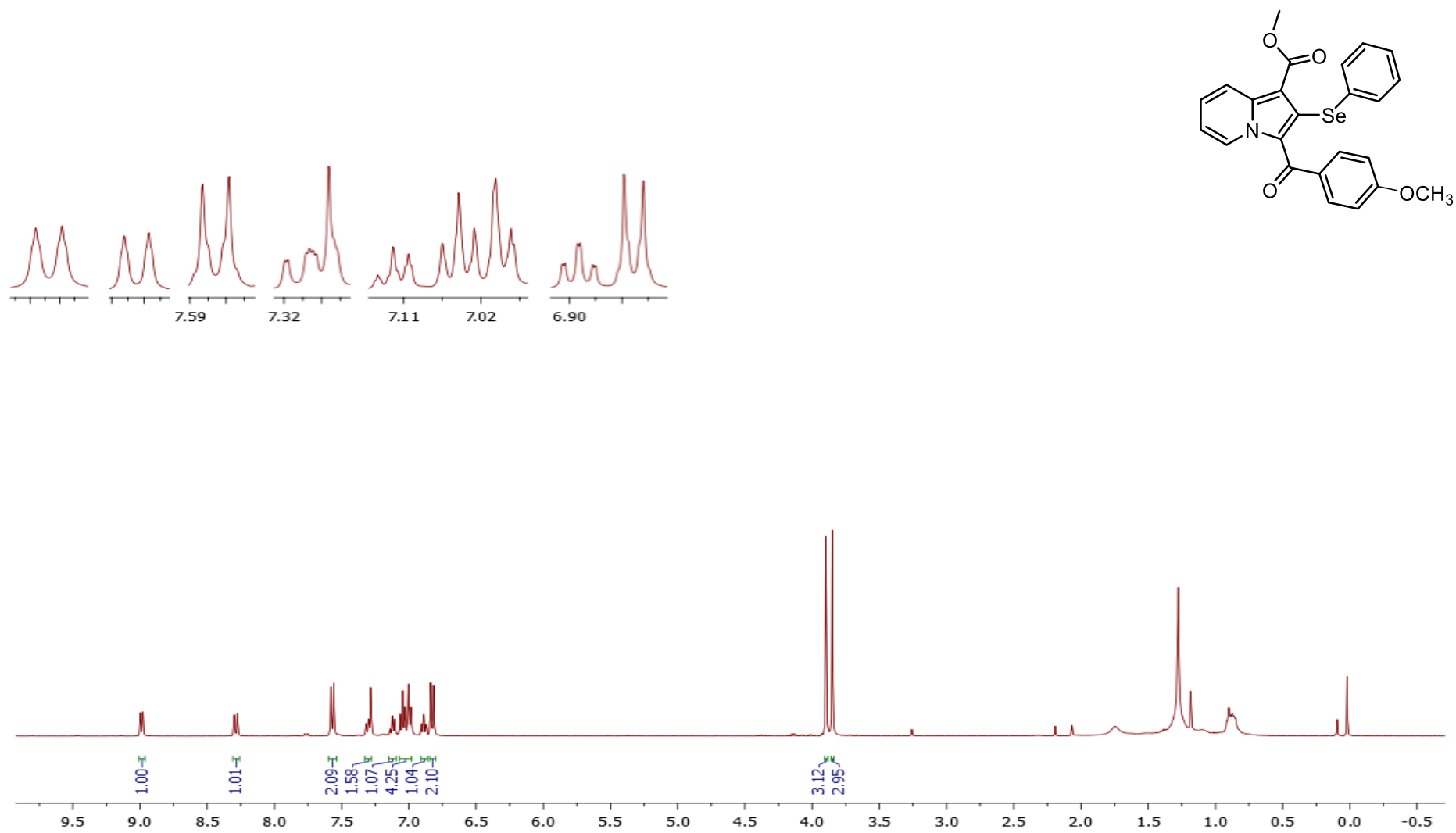


Figura A76: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34r**.

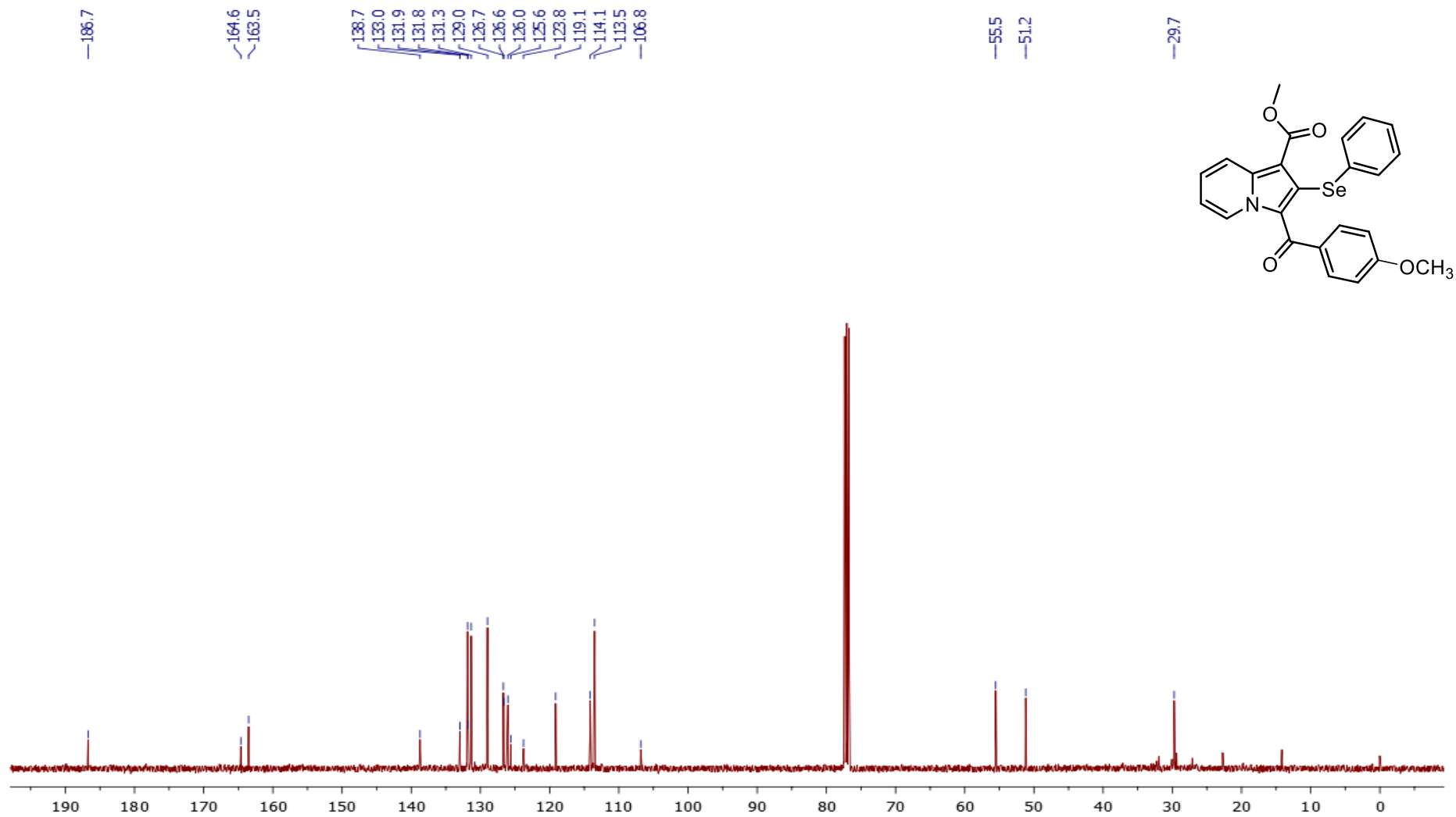


Figura A77: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 34r.

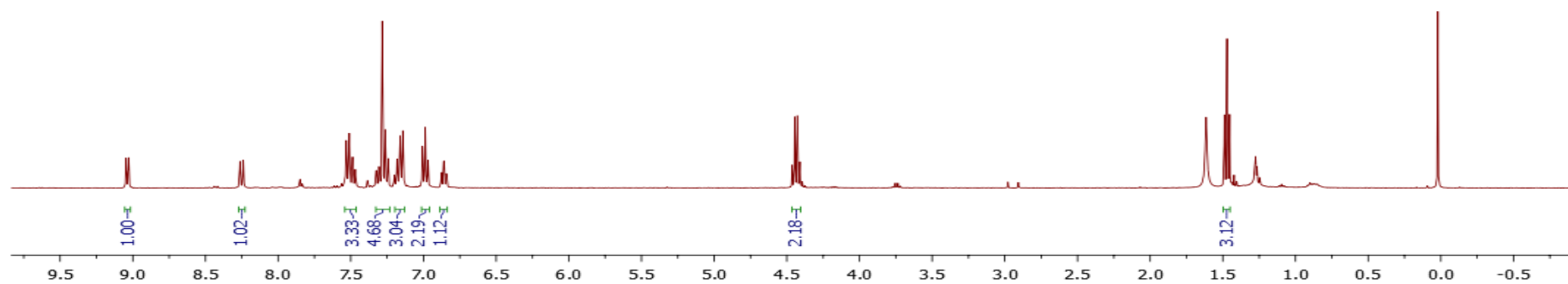
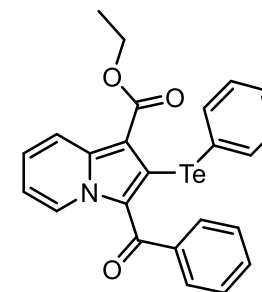
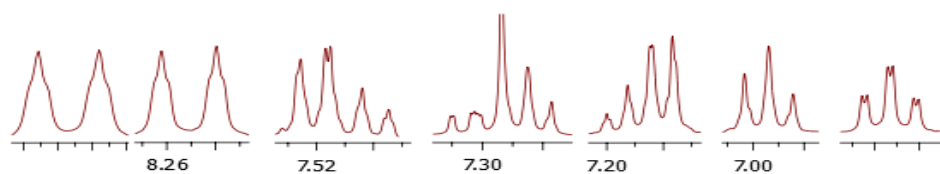


Figura A78: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 34s.

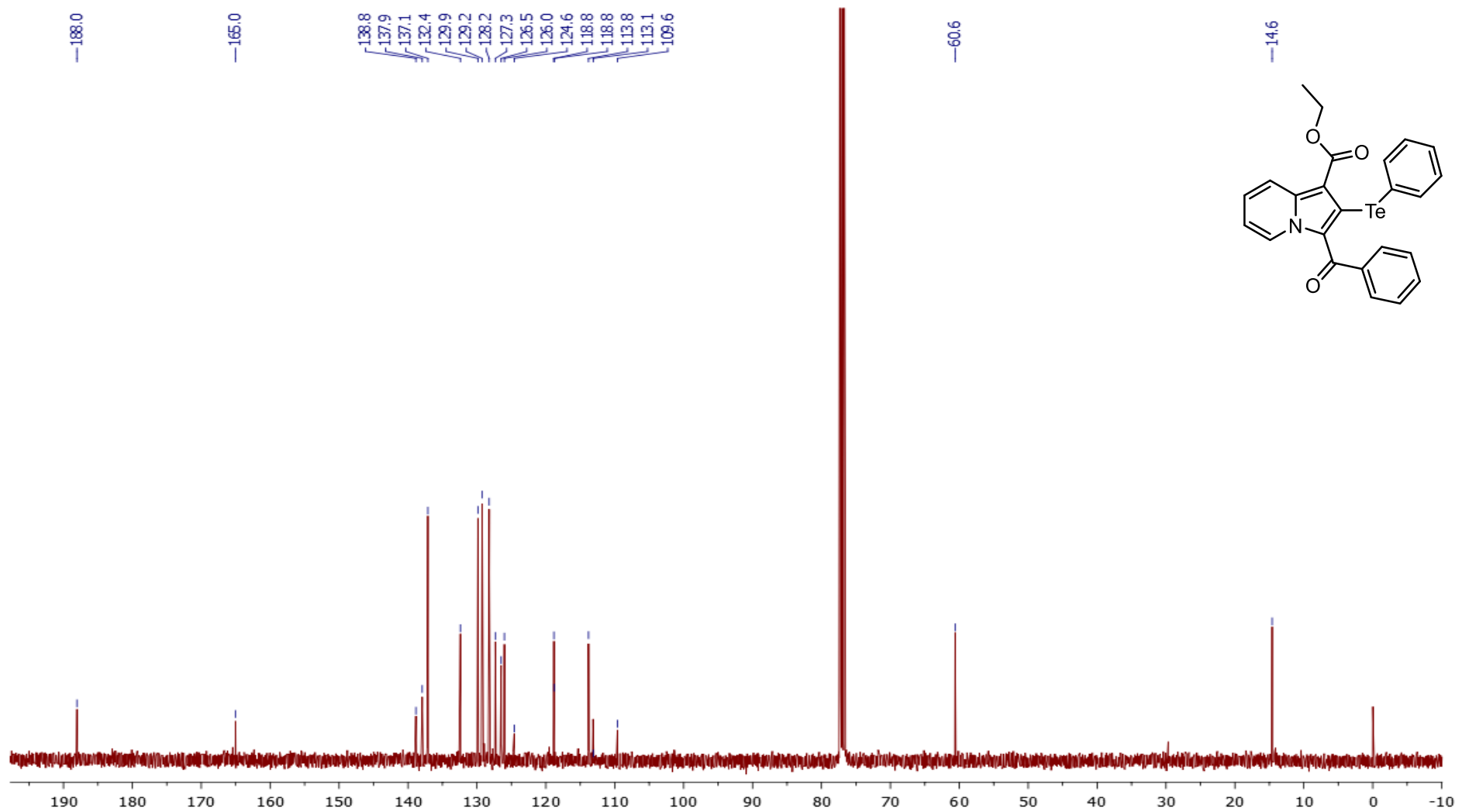


Figura A79: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34s**.

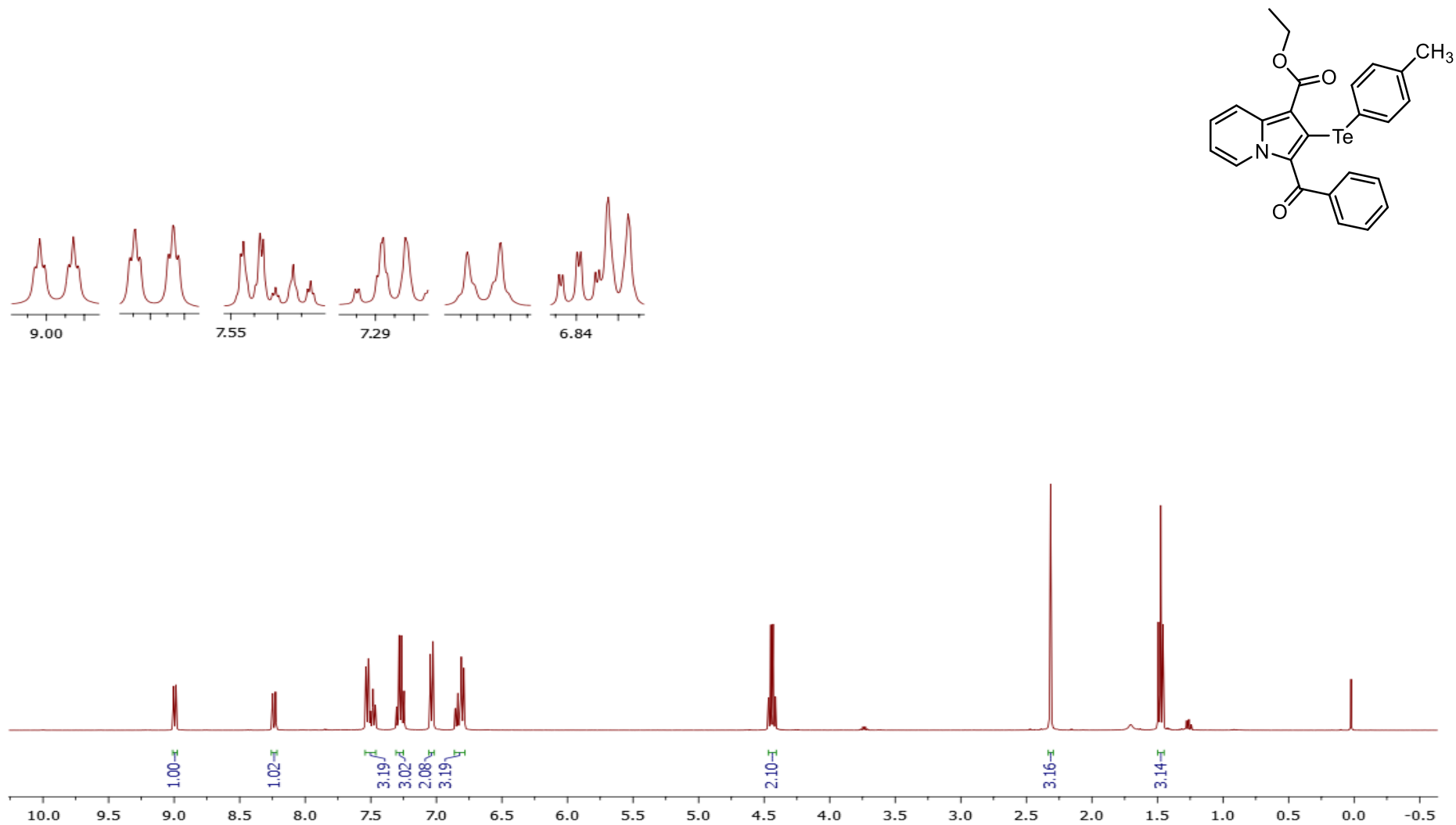


Figura A81: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34t**.

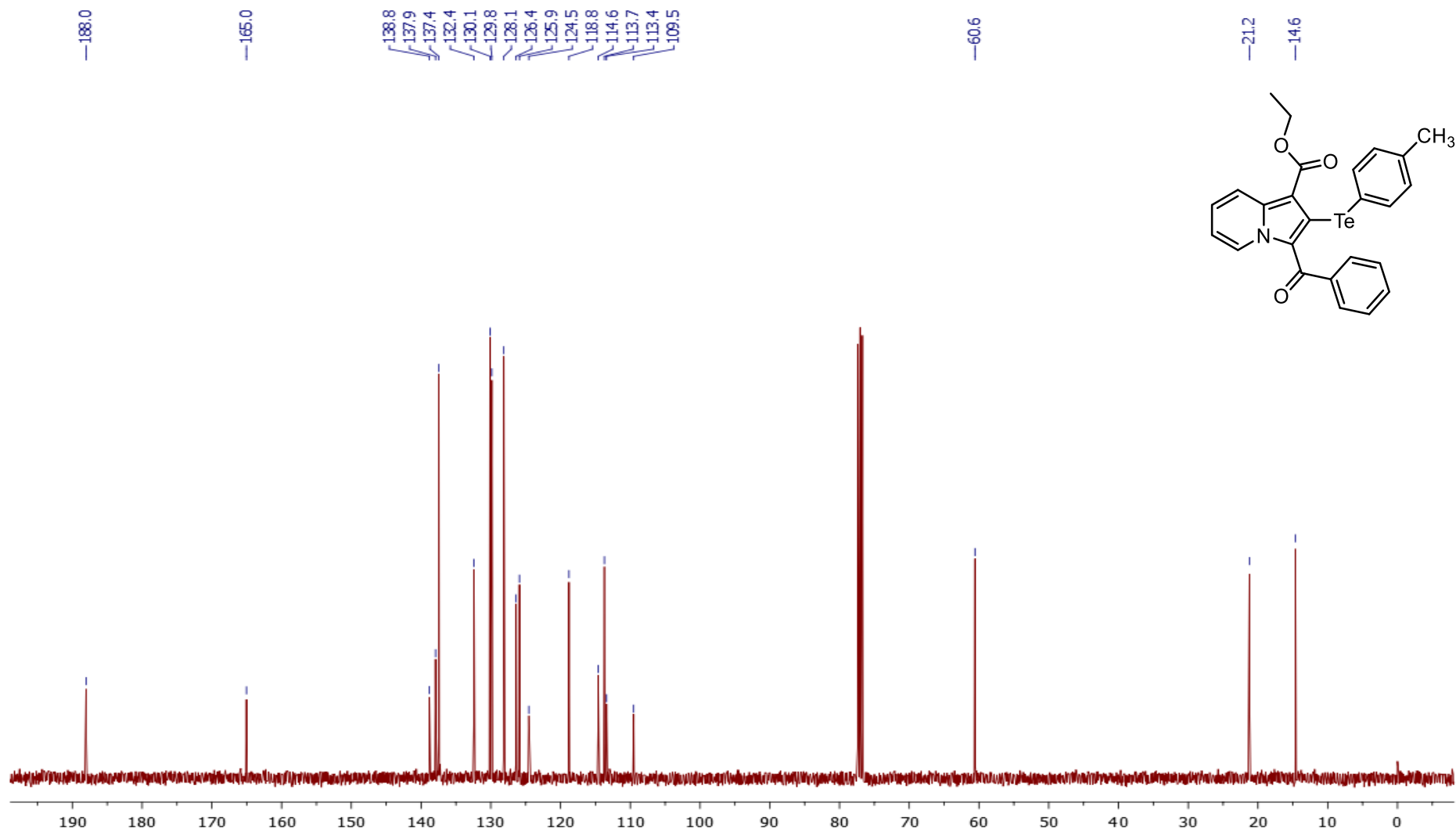


Figura A82: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34t**

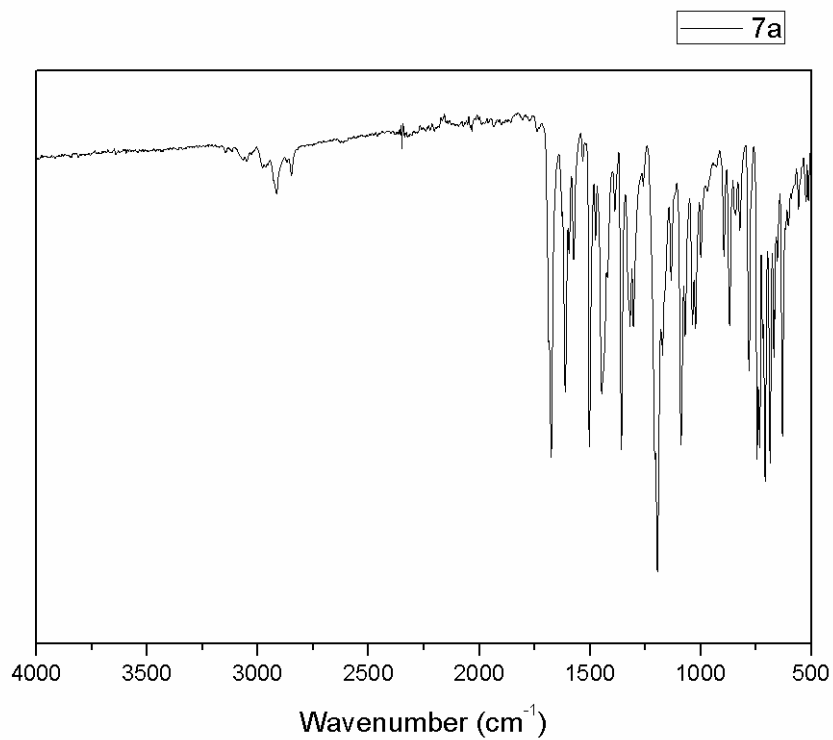


Figura A83: FTIR do composto 34a.

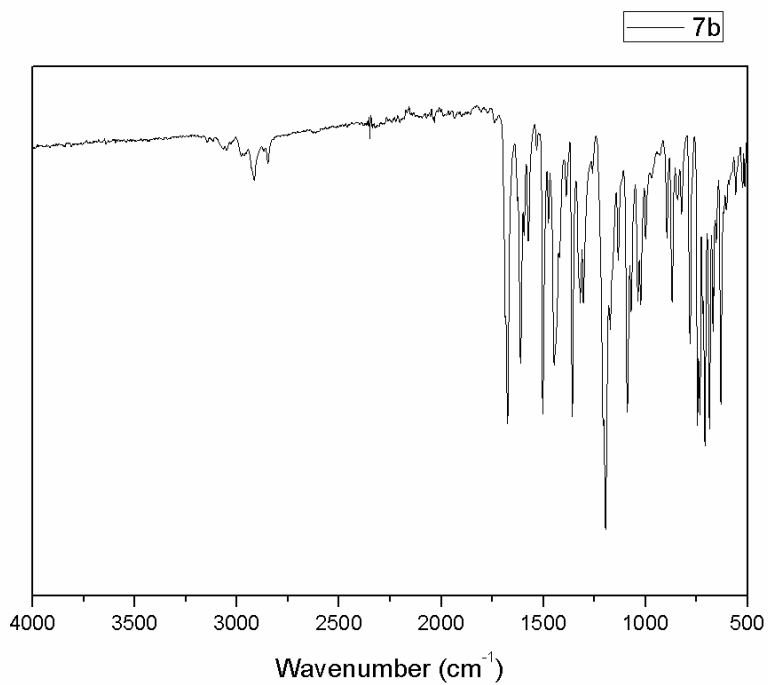


Figura A84: FTIR do composto 34b.

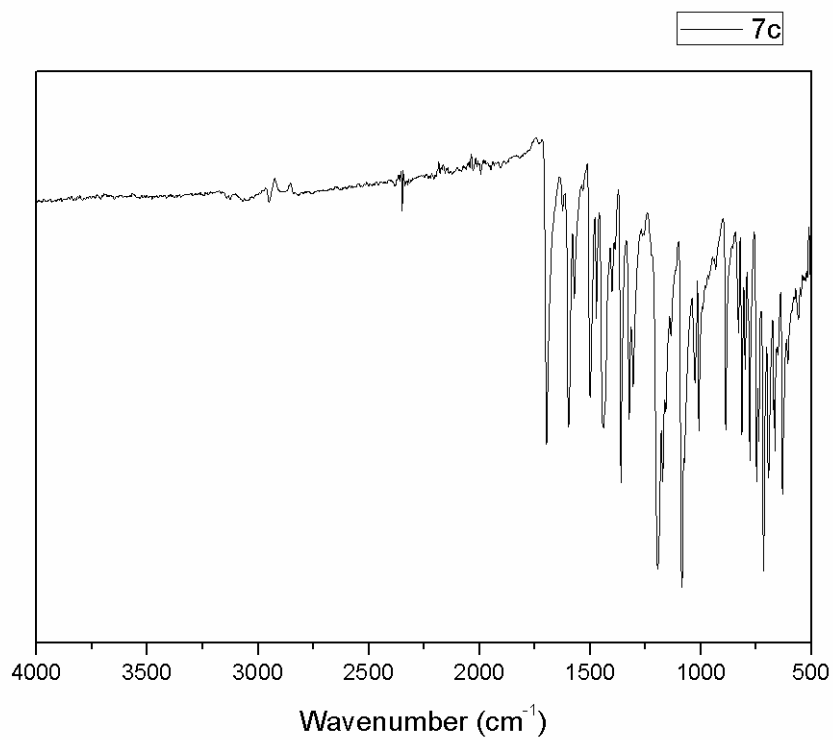


Figura A85: FTIR do composto 34c.

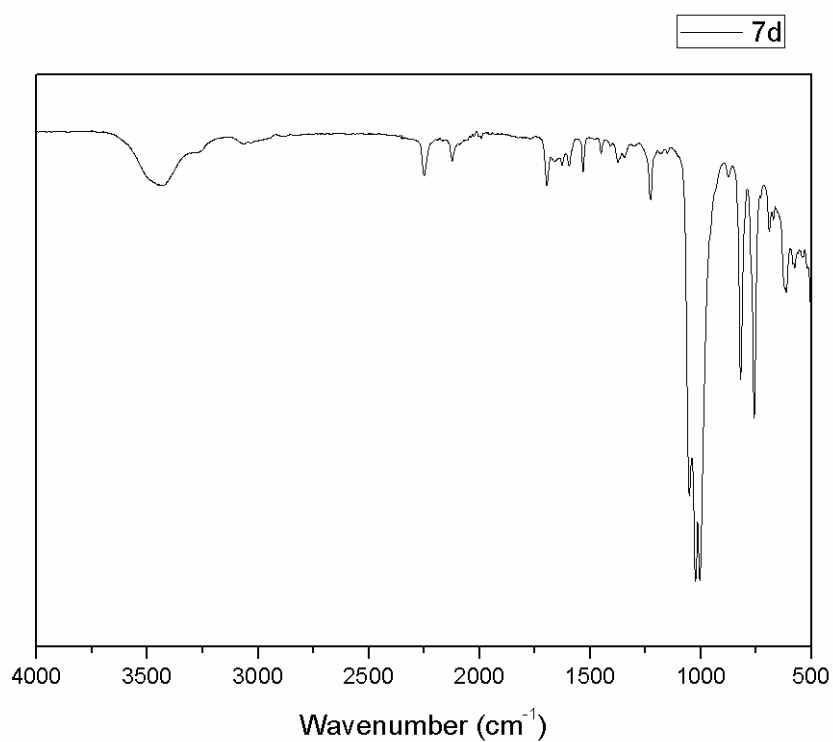


Figura A86: FTIR do composto 34d.

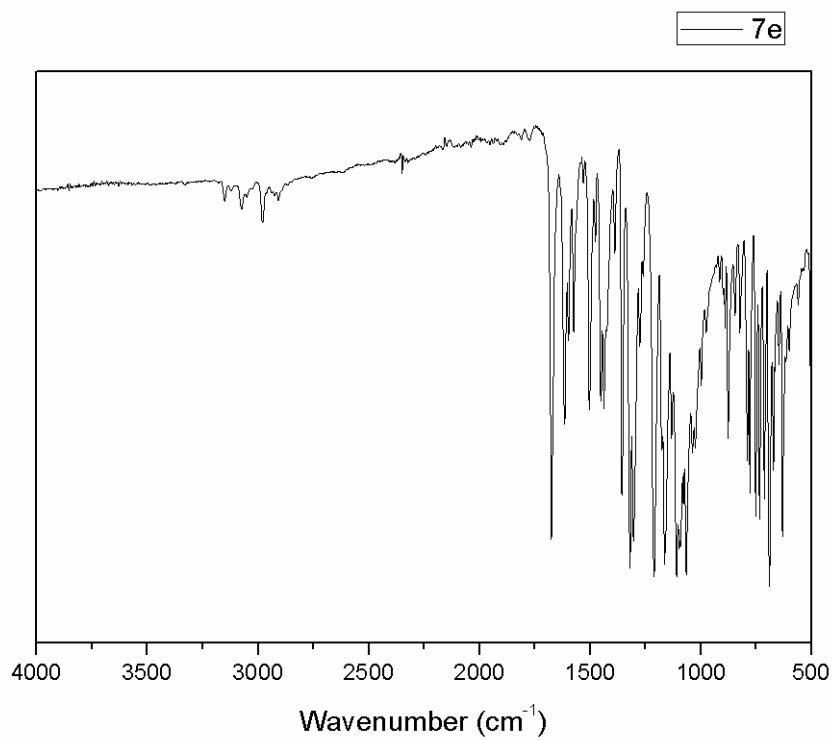


Figura A87: FTIR do composto 34e.

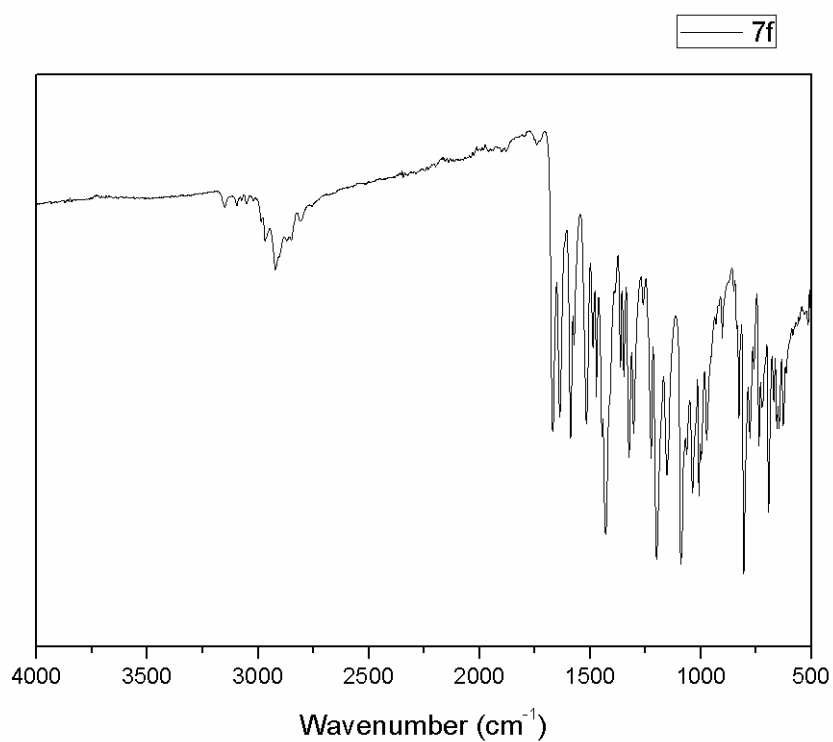


Figura A88: FTIR do composto 34f.

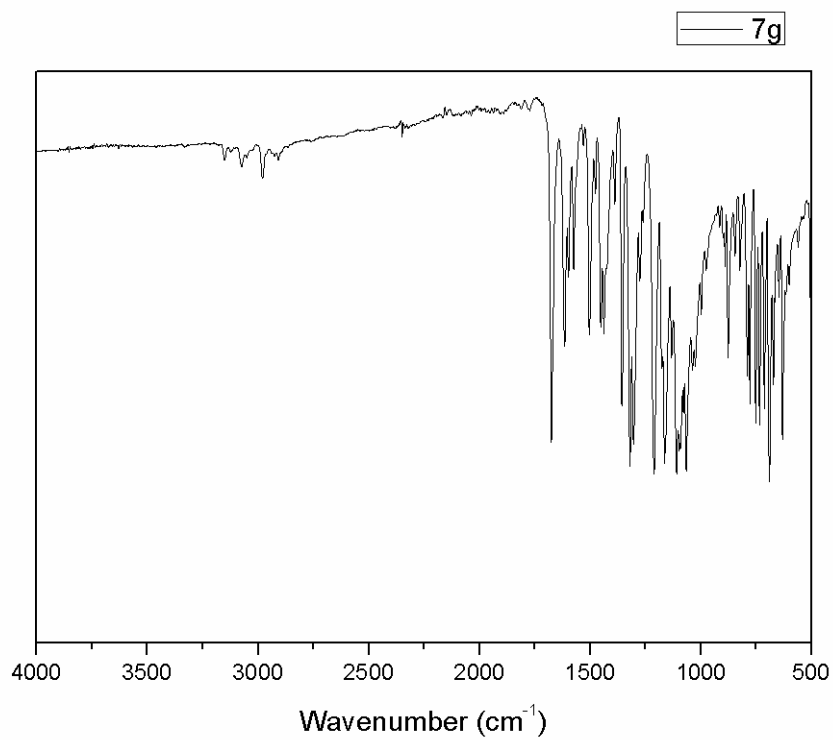


Figura A89: FTIR do composto 34g.

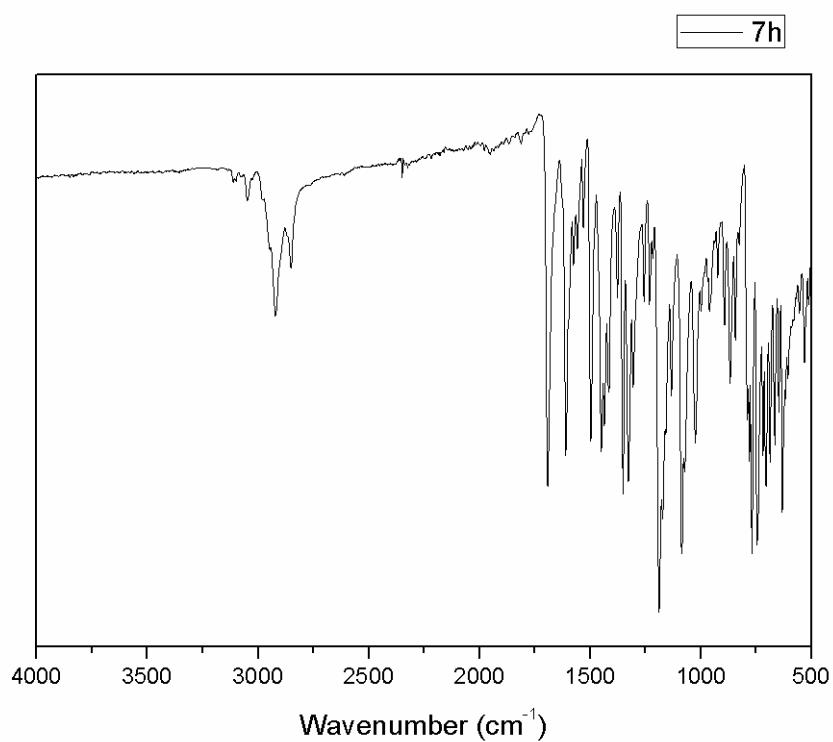


Figura A90: FTIR do composto 34h.

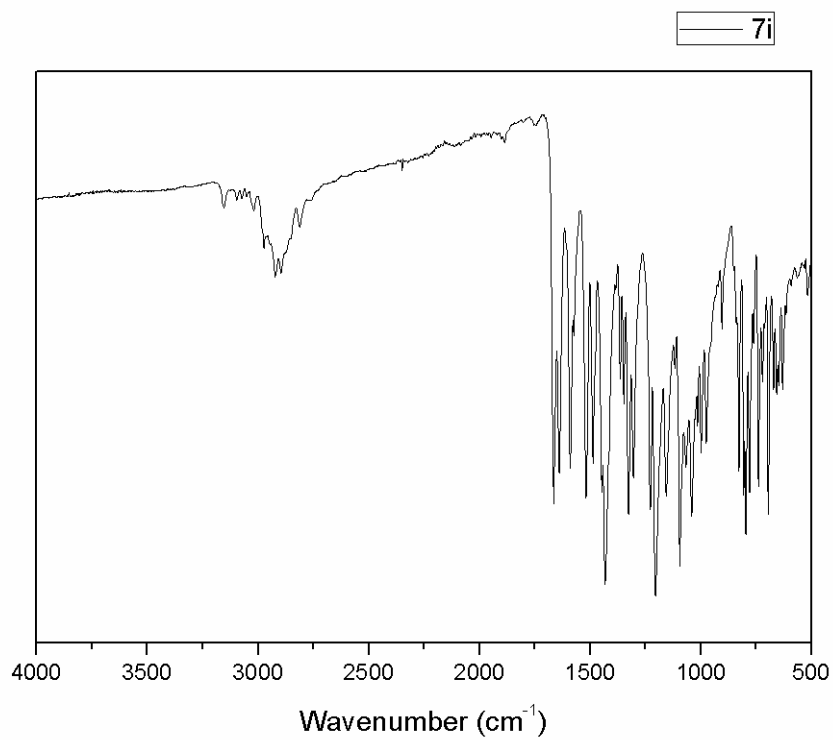


Figura A91: FTIR do composto 34i.

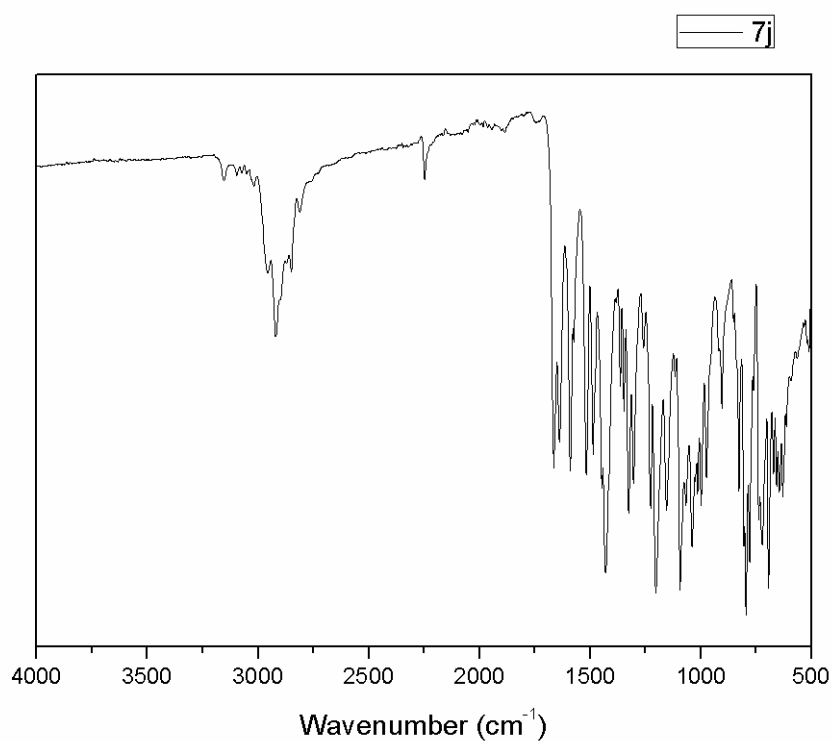


Figura A92: FTIR do composto 34j.

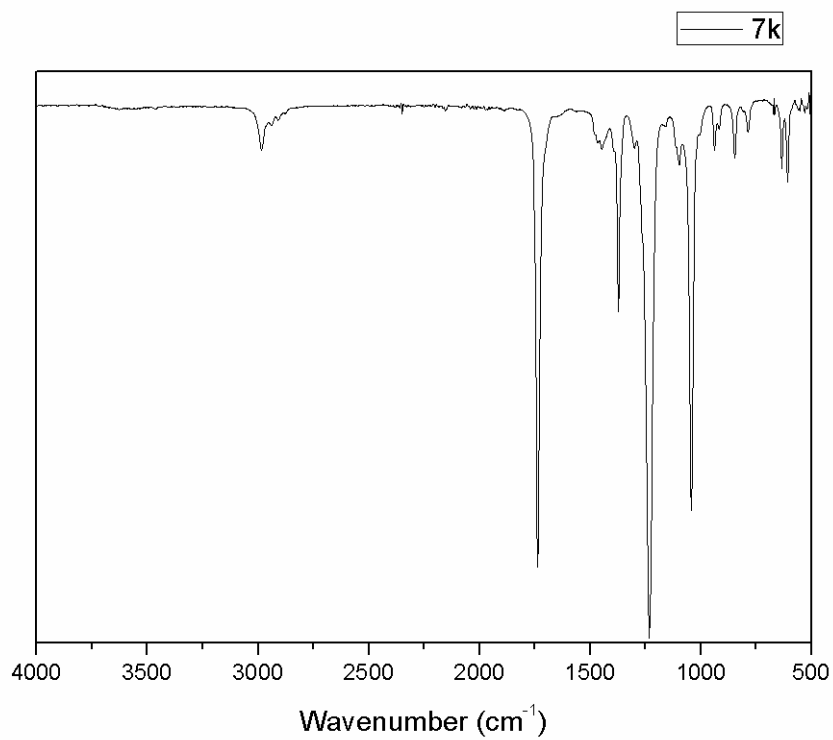


Figura A93: FTIR do composto 34k.

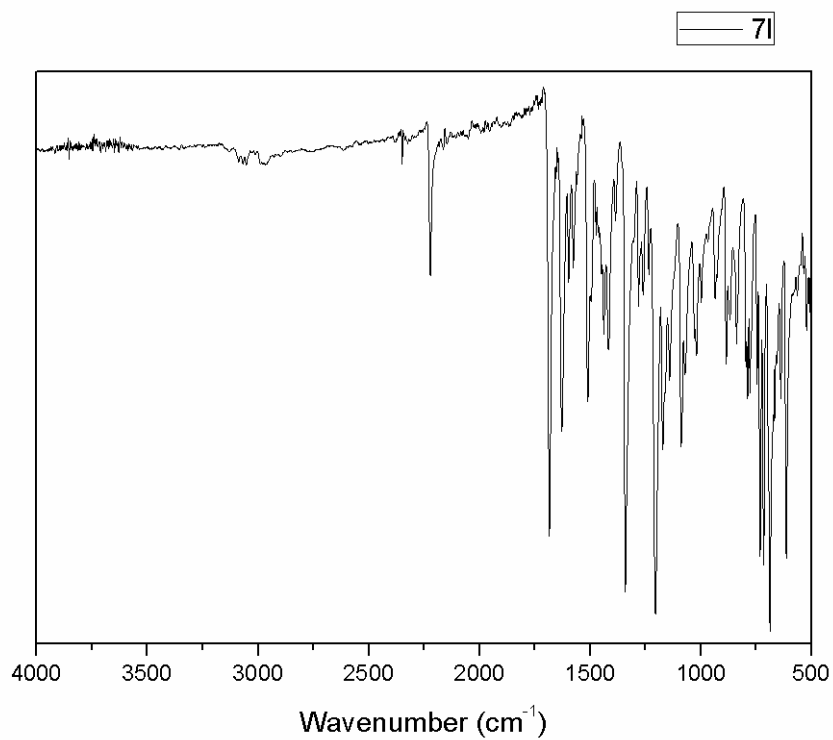


Figura A94: FTIR do composto 34l.

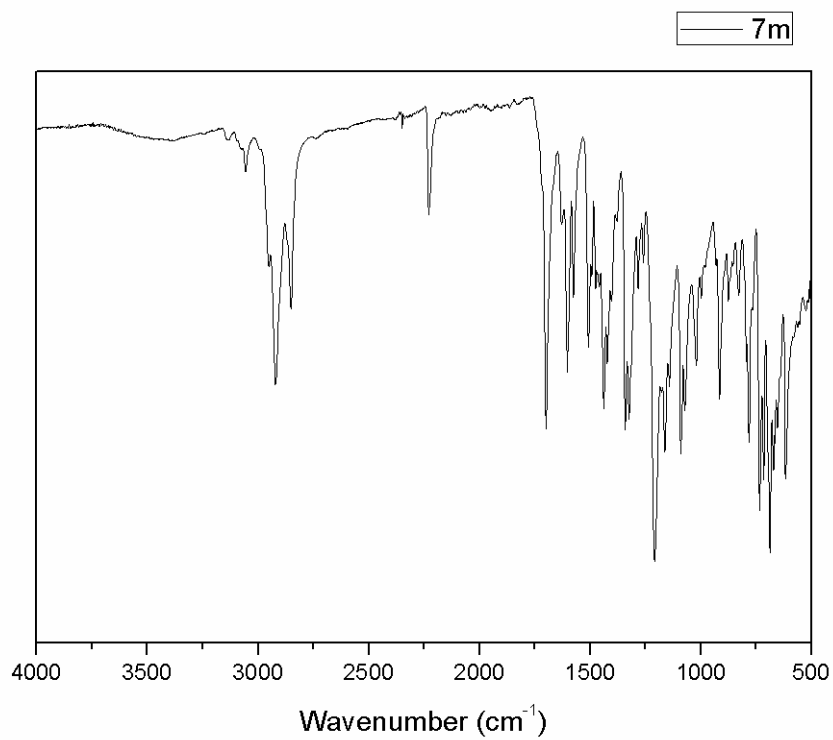


Figura A95: FTIR do composto **34m**.

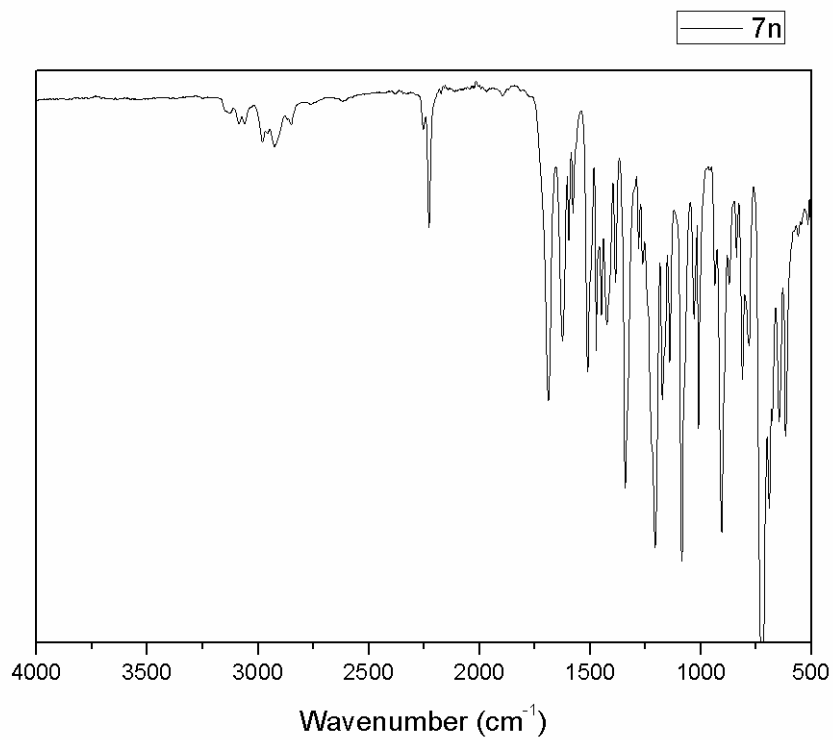


Figura A96: FTIR do composto **34n**.

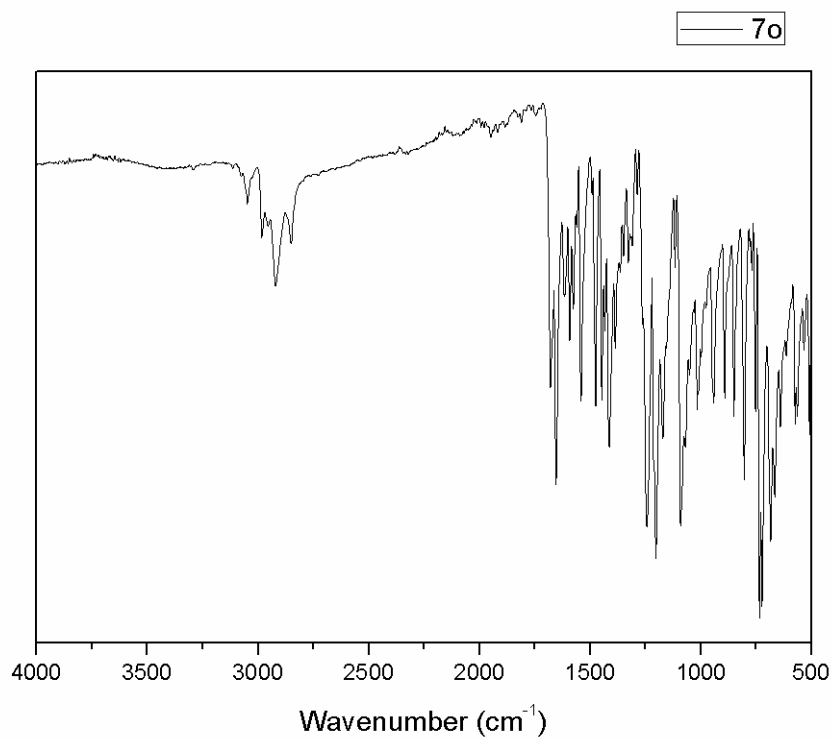


Figura A97: FTIR do composto 34o.

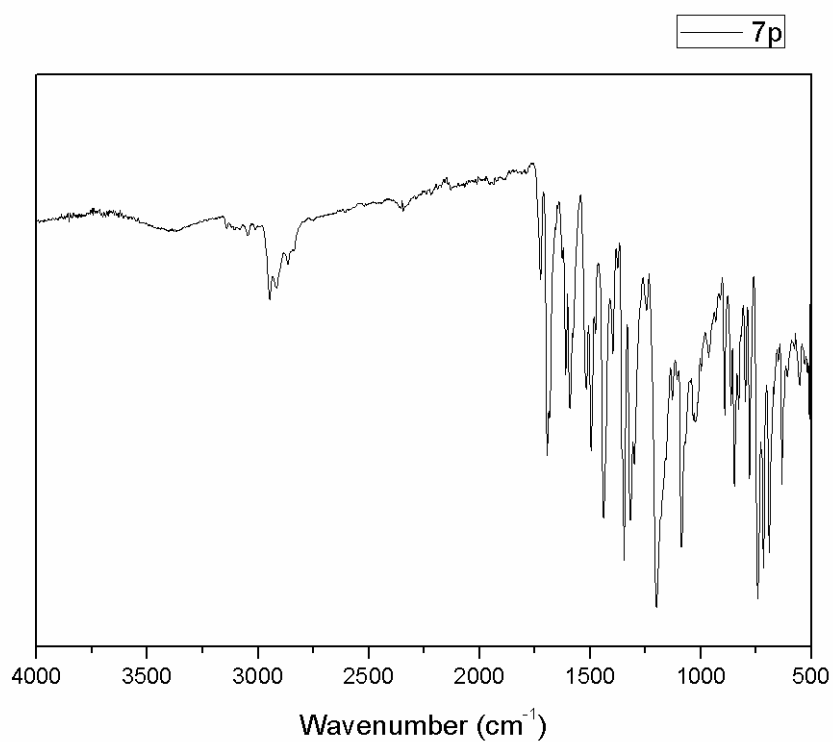


Figura A98: FTIR do composto 34p.

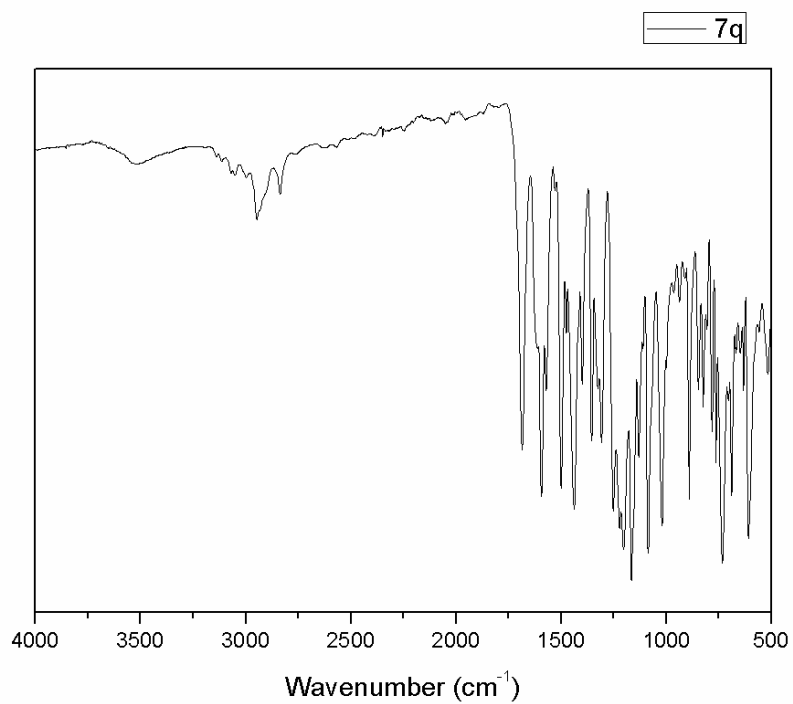
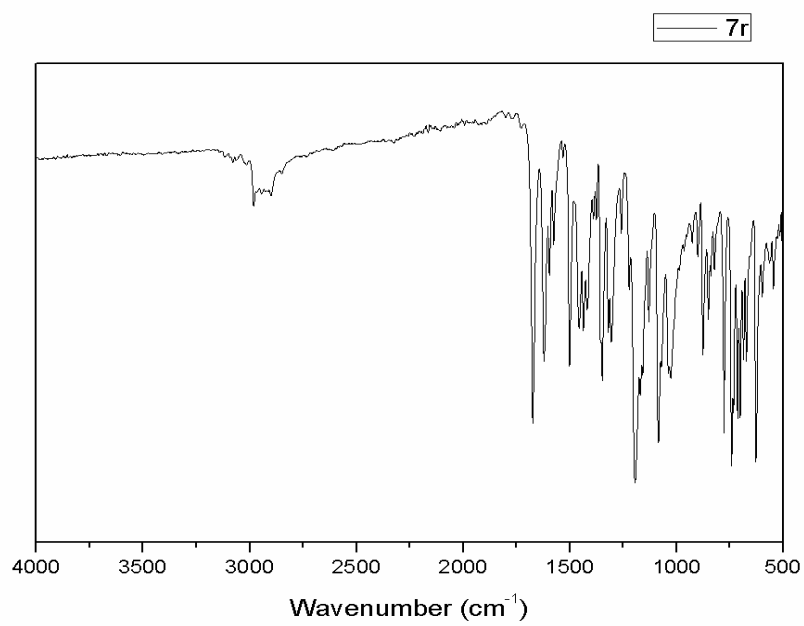


Figura A99: FTIR do composto 34q.



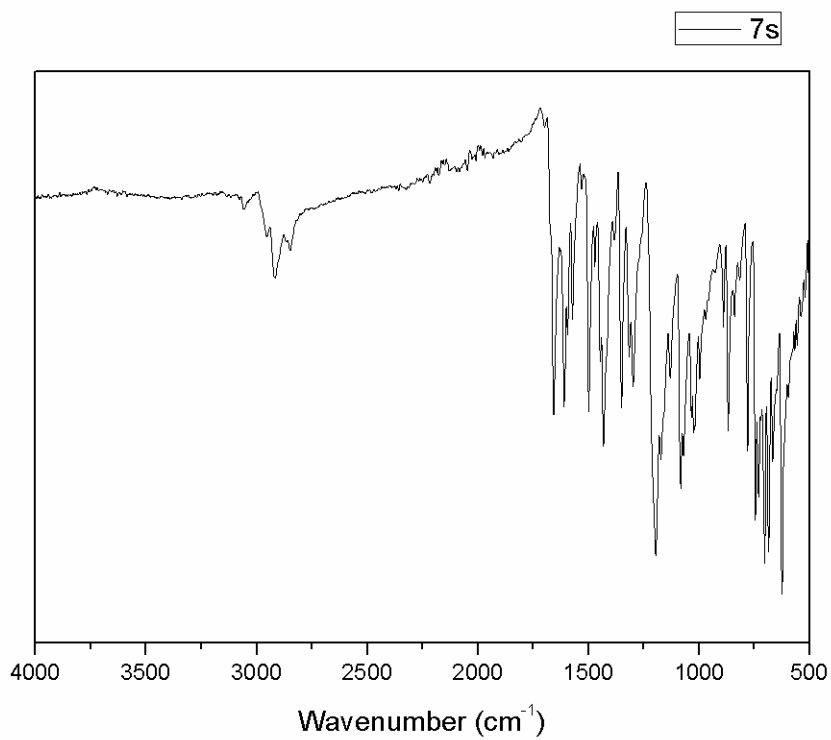


Figura A101: FTIR do composto 34s.

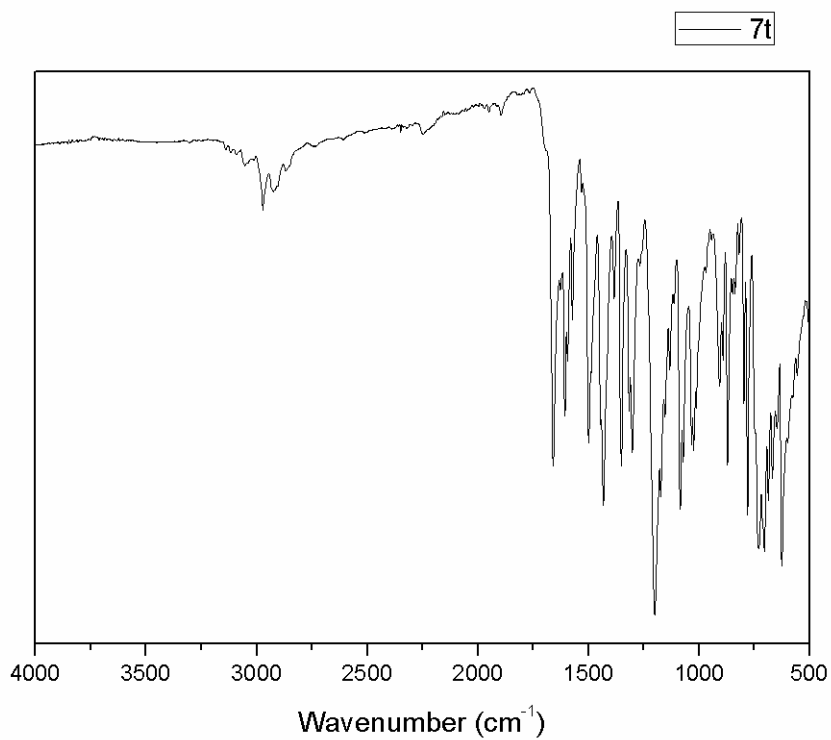


Figura A102: FTIR do composto 34t