



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**JULIANO BRAUN DE AZEREDO**

**SÍNTESE DE 3-SELENIL-INDÓIS, 3-SULFENIL-INDÓIS E  
ALCÓXI-CALCOGENILAÇÃO DE ESTIRENOS POR  
PROCESSOS AMBIENTALMENTE ADEQUADOS**

**Florianópolis**  
**2014**





**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**JULIANO BRAUN DE AZEREDO**

**SÍNTESE DE 3-SELENIL-INDÓIS, 3-SULFENIL-INDÓIS E  
ALCÓXI-CALCOGENILAÇÃO DE ESTIRENOS POR  
PROCESSOS AMBIENTALMENTE ADEQUADOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.  
Orientador: Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.

**Florianópolis  
2014**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

BRAUN DE AZEREDO, JULIANO

SÍNTESE DE 3-SELENIL-INDÓIS, 3-SULFENIL-INDÓIS E ALCÓXI-  
CALCOGENILAÇÃO DE ESTIRENOS POR PROCESSOS AMBIENTALMENTE  
ADEQUADOS / JULIANO BRAUN DE AZEREDO ; orientador, Antonio  
Luiz Braga - Florianópolis, SC, 2014.  
213 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, . Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

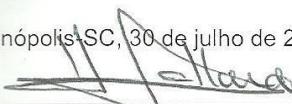
1. Química. 2. química verde. 3. 3-selenil-indóis. 4. 3-  
sulfenil-indóis. 5. micro-ondas. I. Braga, Antonio Luiz.  
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-  
Graduação em Química. III. Título.

Juliano Braun de Azeredo

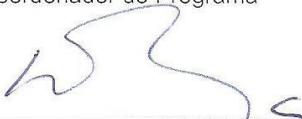
**Síntese de 3-selenil-indóis, 3-sulfenil-indóis e alcóxi-  
calcogenilação de estirenos por processos ambientalmente  
adequados**

Esta Tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de  
Doutor em Química no Programa de Pós-Graduação em Química  
da Universidade Federal de Santa Catarina.

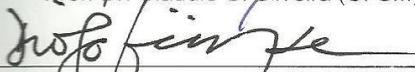
Florianópolis, SC, 30 de julho de 2014.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo  
Coordenador do Programa

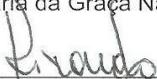
Banca examinadora:

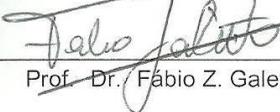
  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Antonio Luiz Braga (orientador) (UFSC)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Claudio C. Silveira (UFSC)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Diogo S. Lüdtkke (UFRGS)

  
\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria da Graça Nascimento (UFSC)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ricardo José Nunes (UFSC)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fábio Z. Galetto (UFSC)



*Dedico este trabalho a meus queridos pais Dirlei e Lori  
pelo esforço e dedicação que foram depositados  
na minha educação, nos meus estudos e  
na minha formação como ser humano  
e cidadão honesto.*



*Ao professor Braga, um especial agradecimento pela  
oportunidade a mim concedida de  
integrar seu grupo de pesquisa.  
Agradeço pela orientação e acima de tudo pela  
amizade construída ao longo desses anos.*



## AGRADECIMENTOS

*A todos os antigos colegas de laboratório pela amizade e coleguismo e por sempre contribuírem para meu crescimento profissional e pessoal.*

*Aos atuais colegas de LabSelen: Alisson, André, Breno, Bruna, Flavio, Giancarlo, Igor, Jamal, Julia, Lais, Luana, Lucas, Marcelo, Manuela, Natasha, Rômulo, Sumbal e Vanessa. Obrigado pela convivência diária, pelos cafés, rizadas, almoços no RU, festas do laboratório e pela amizade iniciada no laboratório que levarei sempre comigo.*

*Aos colegas de estágio sanduíche na Università degli studi Perúgia, Itália: Alice, Caterina, Francesca, Jawad, Luca Sancineto, Luca Rossi. Ao Professor Claudio Santi por ter me aceito e me orientado durante o período na Itália e por contribuir de forma relevante nesta tese.*

*Aos colegas do laboratório do Professor Hugo Gallardo.*

*Aos colegas do laboratório da Professora Maria da Graça.*

*Aos colegas do laboratório dos Professores Marcus Sá/Jousseff.*

*Ao Professor Claudio Silveira da UFSM e ao Guilherme Martins pela contribuição e auxílio neste trabalho.*

*Aos colegas André Vieira e Marcelo Godoi pela contribuição e auxílio neste trabalho.*

*Ao Jadir e a Greice pelo trabalho sempre eficiente a frente da secretaria da Pós-graduação.*

*Aos funcionários da central de análises da UFSC.*

*Ao CEBIME pelas análises de massa de alta resolução.  
Ao CNPq e a CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos.*

*A todos os meus familiares, que não foram citados aqui, mas que torceram por mim e me incentivaram a seguir em frente.*

*A todos os meus amigos não citados aqui, um especial muito obrigado.*

*A Deus, pelo dom da vida.*

***“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá.”***

**Ayrton Senna**



## RESUMO

**Título:** Síntese de 3-selenil-indóis, 3-sulfenil-indóis e alcóxi-calcogenilação de estirenos por processos ambientalmente adequados.

**Autor:** Juliano Braun de Azeredo

**Orientador:** Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

No presente trabalho desenvolveram-se novas metodologias para a síntese de 3-selenil- e 3-sulfenil-indóis, bem como para a seleno-funcionalização de estirenos, através de métodos rápidos, sem solvente e sem metais, conferindo-lhes um caráter ambientalmente adequado na preparação desses compostos, sintética e biologicamente importantes.

A preparação dos 3-calcogenil-indóis envolveu uma metodologia sob irradiação de micro-ondas, em um meio reacional livre de solvente. Nessa metodologia, as reações foram realizadas a partir de indóis e dicalcogenetos de diorganoíla, 5 mol% de iodo molecular e 3 equivalentes de DMSO como oxidante. A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção de uma série de 3-calcogenil-indóis em até 97% de rendimento em somente 5 minutos de reação.

Na segunda etapa do trabalho, o sistema DMSO/I<sub>2</sub> catalítico foi empregado na reação de calcogenilação de estirenos com dicalcogenetos de diorganoíla, seguido da adição de um nucleófilo para levar a compostos b-alcóxi calcogenetos. De maneira similar, utilizou-se uma metodologia envolvendo reações sem solvente, sob irradiação de micro-ondas, pelo do uso de 20 mol% de I<sub>2</sub> e 1 equivalente de DMSO. Nessa transformação empregou-se uma série de estirenos com diferentes substituintes, dicalcogenetos de diorganoíla e diversos nucleófilos. Os compostos b-alcóxi-calcogenados foram obtidos com rendimentos de até 94% em somente 10 min de reação. Empregaram-se, ainda, substratos quirais, de maneira a se obter os produtos de alcóxi-selenilação em bons excessos diastereoisoméricos. Observou-se que a utilização de um disseleneto quiral como reagente de partida na reação de metóxi-selenilação do estireno, formou o produto desejado em bom rendimento e excesso diastereoisomérico. Finalmente, o (-)-mentol foi utilizado como nucleófilo na reação entre o estireno e o disseleneto de difenila gerando o produto de alcóxi-selenilação, em rendimento e excesso diastereoisomérico moderados.

**Palavras-chave:** química verde, 3-selenil-indóis, 3-sulfenil-indóis, micro-ondas, iodo, indol, selenetos.



## ABSTRACT

**Title:** Synthesis of 3-selenyl and 3-sulfenyl-indoles and alkoxy-selenylation of alkenes *via* environmentally friendly processes

**Author:** Juliano Braun de Azeredo

**Academic advisor:** Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

In this work a new and eco-friendly approach for the synthesis of 3-chalcogenil-indoles and the seleno-functionalization of styrenes *via* a fast, solvent- and metal-free method was developed.

The preparation of 3-chalcogenil-indoles was accomplished under microwave irradiation in short reaction times. In order to prepare the desired products, indoles, diorganoyl dichalcogenides, molecular iodine (5 mol%) and DMSO as oxidant, were used. The synthetic strategy adopted allowed to obtain a series of 3-chalcogenil-indoles in yields up to 97%, in only 5 minutes.

In the second part of this work, the catalytic system DMSO/I<sub>2</sub> was employed in the alkoxy-chalcogenylation reaction of styrenes in order to prepare b-alkoxy-chalcogenydes. Similarly, a protocol involving solvent-free reaction media under microwave irradiation was used. In this transformation, a series of styrenes and diorganoyl dichalcogenides reacted with a series of nucleophiles in the presence of 20 mol% of I<sub>2</sub> and 1 equivalent of DMSO. The b-alkoxy-chalcogenides were obtained in yield up to 96%, in only 10 min of reaction. Furthermore, chiral non-racemic substrates were employed in order to obtain the alkoxy-selenylation products in good diastereisomeric excesses. By the use of sulfur-containing chiral diselenide as starting material, the protocol afforded the desired product in good yield and diastereoisomeric excess. Finally, (-)-menthol was used as chiral non-racemic nucleophile in the alkoxy-selenylation reaction between styrene and diphenyl diselenide, generating the desired product in moderate yield and diastereoisomeric excess.

**Keywords:** green chemistry, 3-selenyl-indoles, 3-sulfenyl-indoles, microwaves, iodine, indole, selenides.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Moléculas biologicamente ativas contendo o núcleo indólico em suas estruturas.....	32
Figura 2. Estrutura geral dos 3-calcogenil-indóis.....	33
Figura 3. <i>L</i> -selenocisteína 15, e sítio ativo da enzima glutationa peroxidase, adaptado Quim. Nova, v. 31, p. 1-4, 2008. ....	37
Figura 4. Moléculas biologicamente ativas contendo enxofre .....	38
Figura 5. Representação do núcleo indólico.....	39
Figura 6. Representação das moléculas do <i>L</i> -triptofano, da serotonina e do Naratriptano.....	40
Figura 7. 3-sulfenil-indóis com atividades biológicas conhecidas .....	41
Figura 8. 3-sulfenil-indóis com atividade biológica recentemente reportados.....	41
Figura 9. Comparativo entre uma reação sob aquecimento de micro-ondas (esq.) e aquecimento convencional (dir.) adaptado da ref. 90.....	64
Figura 10. Espectro de RMN <sup>1</sup> H, do composto 89e em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz .....	158
Figura 11. Espectro de <sup>13</sup> C do composto 89e em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz..	159
Figura 12. Espectro de massas de alta resolução do composto 89e, utilizando fonte APPI.....	159
Figura 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>94d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 200 MHz .....	171
Figura 14. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>94d</b> – expansão da região dos alquílicos.....	172
Figura 15. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>94d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 50 MHz .....	173

Figura 16. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>98</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	174
Figura 17. Espectro de DEPT 135 do composto <b>98</b> em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz .....	175
Figura 18. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>100</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz .....	177
Figura 19. Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ do composto <b>102</b> em $\text{CDCl}_3$ ....	178

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização dos parâmetros do micro-ondas na síntese do composto <b>87a</b> .	147
Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a síntese de <b>87a</b> .	148
Tabela 3. Síntese de 3-selenil-indóis <sup>a</sup> .	151
Tabela 4. Reação de sulfenilação de indóis com dissulfetos de diorganoíla <sup>a</sup> .	155
Tabela 5. Otimização dos parâmetros do micro-ondas para a reação de metóxi-selenilação.	162
Tabela 6. Variação das condições de reacionais para a formação do produto 94a.	164
Tabela 7. Síntese dos compostos <b>94a-u</b> <sup>a</sup> .	167
Tabela 8. Síntese dos compostos 96a-f. <sup>a</sup>	169



## SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

APPI – Fotoionização por pressão atmosférica  
APTS – Ácido *para*-toluenossulfônico  
CAN – Nitrato de amônia e cério  
CC - Cromatografia em coluna  
CCD - Cromatografia em camada delgada  
CuO nano – Óxido de cobre (II) nanoparticulado  
DCE – 1,2-Dicloroetano  
*e.d.* – Excesso diastereoisomérico  
d - Deslocamento químico  
DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer  
DMAc – Dimetilacetamida  
DMC – Dimetilcarbonato  
DMF – Dimetilformamida  
DMSO – Dimetilsulfóxido  
EROs – Espécies reativas de oxigênio  
GPx – Glutathione peroxidase  
HRMS – Espectrometria de massa de alta resolução  
*J* – Constante de acoplamento  
LCMS – Cromatografia líquida acoplado a espectrometria de massas  
M.O – Micro-ondas  
Ms – Mesila  
P.F. – Ponto de fusão  
RMN <sup>13</sup>C - Ressonância magnética nuclear de carbono treze  
RMN <sup>1</sup>H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio  
RMN <sup>77</sup>Se – Ressonância magnética nuclear de selênio setenta e sete  
*t.a* – Temperatura ambiente  
TBHP – *tert*-butilhidroperóxido  
TCCA – Ácido tricloroisocianúrico  
TMS - Tetrametilsilano  
ppm – Partes por milhão  
W – Watts



# SUMÁRIO

## Capítulo 1

1	Introdução e Objetivos.....	29
---	-----------------------------	----

## Capítulo 2

2	Revisão da Literatura.....	37
2.1	Compostos orgânicos de selênio e enxofre.....	37
2.2	Compostos contendo o núcleo indólico e funcionalização com átomos de enxofre e selênio.....	39
2.2.1	Métodos de preparação dos 3-calcogenil-indóis.....	42
2.2.1.1	Ciclização de 2-alquinil (ou vinil)- benzenaminas.....	42
2.2.1.2	Calcogenilação empregando o indol como material de partida.....	47
2.2.1.2.1	Síntese a partir de diversos substratos calcogenilados.....	47
2.2.1.2.2	Síntese de 3-calcogenil-indóis empregando dicalcogenetos de diorganoíla.....	51
2.3	Reações de adição eletrofílica em olefinas com formação de uma ligação carbono-calcogênio.....	54
2.3.1	Principais métodos de calcogeno-funcionalização de olefinas.....	56
2.4	Reações sem solventes.....	60
2.4.1	Reações sem solvente em síntese orgânica.....	61
2.5	Reações aceleradas por micro-ondas.....	63

## Capítulo 3

3	Parte Experimental.....	69
3.1	Materiais e Métodos.....	69
3.1.1	Solventes e Reagentes.....	69
3.1.2	Micro-ondas.....	69
3.1.3	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	70
3.1.4	Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	70
3.1.5	Ponto de Fusão.....	70
3.1.6	Rota-evaporadores.....	70
3.2	Procedimentos Experimentais.....	71

3.2.1	Procedimento geral para a preparação dos 3-calcogenil-indóis (87a-r, 89a-k).....	71
3.2.2	Procedimento geral de preparação dos $\beta$ -alcóxi-calcogenetos (94a-u, 96a-f).....	79
3.2.3	Preparação do 2(selenofenil)metil-tetra-hidrofurano 98...	87
3.2.4	Preparação do composto 100.....	88
3.2.5	Preparação do composto 102.....	88
<b>Capítulo 4</b>		
4	Espectros Seleccionados.....	93
<b>Capítulo 5</b>		
5	Apresentação e Discussão dos Resultados.....	145
5.1	Síntese de 3-calcogenil-indóis sem solvente em micro-ondas.....	145
5.2	Alcóxi-selenilação de estirenos empregando o sistema dms <sub>o</sub> /I <sub>2</sub> catalítico sem solvente em micro-ondas.....	160
<b>Considerações Finais, Conclusões e Perspectivas.....</b>		<b>181</b>
<b>Anexos.....</b>		<b>185</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>		<b>191</b>

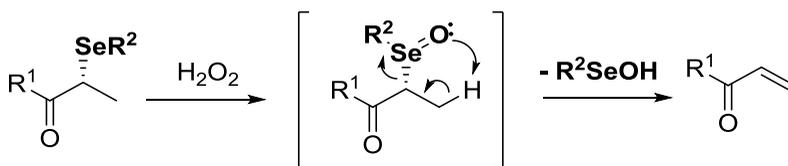




## 1. Introdução e Objetivos

Nos últimos anos, os compostos orgânicos de selênio vêm se tornando alvo de diversos estudos por parte dos químicos orgânicos sintéticos e dos bioquímicos. Apesar de o primeiro composto organoselênio ter sido sintetizado em 1847,<sup>1</sup> foi somente na década de 1970 que o desenvolvimento da química destes compostos acentuou-se.<sup>2</sup> Isto foi decorrente da descoberta da existência de selenocarboidratos, selenoaminoácidos e selenoproteínas e da participação do átomo de selênio no sítio ativo da enzima Glutathione Peroxidase (GPx) na forma de selenocisteína.<sup>3</sup> Esta selenoenzima desempenha um papel fundamental na desintoxicação do organismo combatendo espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais são responsáveis pelo estresse oxidativo. Sendo assim, a atividade da GPx traz benefícios no combate à doença de Alzheimer, Parkinson, câncer e hipertensão arterial.<sup>4</sup>

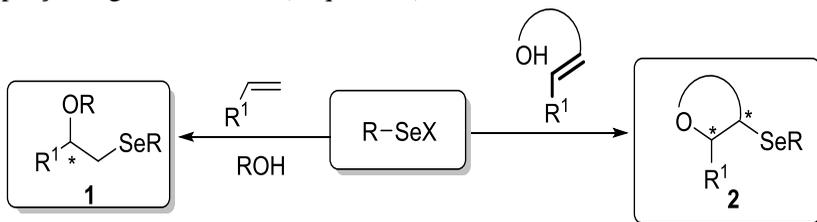
Do ponto de vista sintético, a descoberta da formação de olefinas via eliminação de selenóxido nos anos 70, contribuiu de forma mais significativa no desenvolvimento da química de compostos organoselênio (Esquema 1).<sup>5</sup> A partir de então, houve um crescimento expressivo no desenvolvimento de compostos orgânicos de selênio, muitos dos quais são atualmente disponíveis comercialmente.



**Esquema 1**

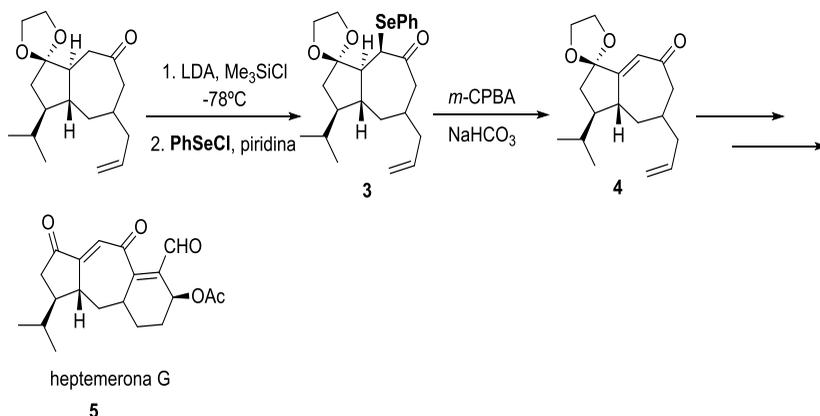
O selênio pode ser incorporado a uma molécula orgânica atuando como eletrófilo, nucleófilo ou radical. Essa inserção pode ocorrer de maneira químio-, régio-, ou estereosseletiva e em condições reacionais brandas.<sup>6</sup> A partir da descoberta de que espécies do tipo  $RSeX$  ( $X =$  grupo abandonador) poderiam se adicionar estereosseletivamente em alcenos, os compostos eletrofílicos de selênio emergiram como uma poderosa ferramenta para a selenofuncionalização de olefinas.<sup>7</sup> Este protocolo é muito importante uma vez que através dele pode-se introduzir uma nova ligação C-Se à uma ligação dupla, geralmente com formação de um centro estereogênico vicinal. Quando o nucleófilo empregado é um álcool, tem-se uma reação de alcóxi-

selenilação gerando  $\beta$ -alcóxi-selenetos **1**. Entretanto, se a olefina possuir um grupamento  $-\text{OH}$ , uma reação de seleno-ciclofuncionalização pode ocorrer, levando à formação de heterociclos oxigenados contendo uma porção organosselênio **2** (Esquema 2).



**Esquema 2**

Ao longo dos anos, os reagentes organosselênio eletrofílicos foram também empregados em outros tipos de reações, como por exemplo, na funcionalização de carbonos  $\alpha$ -carbonílicos.<sup>8</sup> Recentemente, esta ferramenta sintética foi utilizada em uma das principais etapas de síntese do diterpenóide heptemerona G **5**, o qual possui acentuada atividade antibacteriana. Após a adição do enolato de lítio  $\alpha$ -carbonílico ao cloreto de fenilselênio, o composto **3**, formado, sofre uma oxidação do seleneto a selenóxido e posterior eliminação, levando à formação do intermediário sintético  $\alpha,\beta$ -insaturado **4** (Esquema 3).<sup>9</sup>

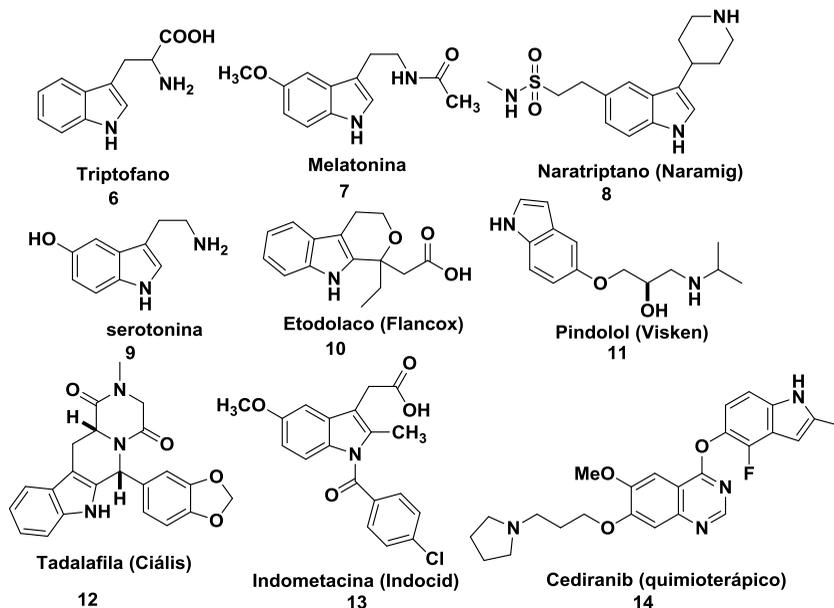


**Esquema 3**

Devido à grande aplicabilidade sintética dos reagentes orgânicos de selênio eletrofílico  $RSeX$ , o estudo desta classe de compostos vem se acentuando, com destaque na sua preparação *in situ* a partir do disseleneto correspondente catalisada por iodo molecular.<sup>10</sup> O iodo molecular vem sendo empregado com sucesso em diversas transformações orgânicas,<sup>11</sup> tendo a seu favor as vantagens de ser não-tóxico, economicamente viável e de fácil obtenção. Entretanto, o emprego da estratégia de formação *in situ* de espécies de organocalcogênio eletrofílicas a partir do uso de dicalcogenetos de diorganoíla e iodo molecular, em quantidades catalíticas, ainda é pouco explorado, sendo um campo de estudos promissor.

Por outro lado, o desenvolvimento de compostos que apresentam o núcleo indólico em suas estruturas vem sendo alvo de constantes pesquisas devido as suas propriedades biológicas.<sup>12</sup> O indol é constituído por um anel benzênico fundido a um anel pirrólico e, entre seus derivados, pode-se encontrar várias moléculas com importantes atividades biológicas, muitas delas fármacos utilizados nos mais diversos tipos de tratamento.<sup>13</sup> Dentre essas moléculas encontra-se o *L*-triptofano, um dos 20 aminoácidos essenciais envolvidos na síntese protéica dos seres humanos. A Figura 1 mostra importantes moléculas biologicamente ativas que contém o núcleo indólico em suas estruturas.

Figura 1. Moléculas biologicamente ativas contendo o núcleo indólico em suas estruturas.



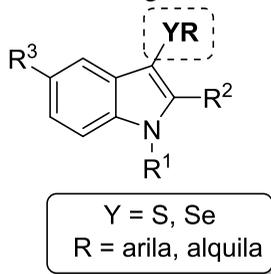
Em razão de o núcleo indólico possuir a posição 3 bastante reativa frente a eletrófilos, um dos métodos mais descritos para a funcionalização dessas moléculas ocorre via reação de substituição eletrofílica aromática.<sup>14</sup> Nesse contexto, a introdução de átomos de calcogênio nesta posição vem atraindo a atenção de pesquisadores, especialmente para a síntese de 3-sulfenil-indóis, os quais apresentam interessantes propriedades farmacológicas.<sup>15</sup> Entretanto, a maioria dos métodos desenvolvidos para a obtenção desse tipo de empregam em seus meios reacionais grandes quantidades de solventes, catalisadores metálicos, aditivos em quantidades estequiométricas e longos tempos reacionais.

Por outro lado, a fim de solucionar problemas relacionados à geração de resíduos no meio-ambiente, as reações sem solvente vêm sendo amplamente utilizadas, em diversos tipos de reações.<sup>16</sup> Quando essas transformações estão associadas ao uso da irradiação de micro-ondas se tornam ainda mais eficientes e sustentáveis, uma vez que os produtos podem ser obtidos em tempos reacionais menores além de diminuir a formação de subprodutos.<sup>17</sup> Assim, a combinação dos fatores “reações livre de solvente/aceleração por micro-ondas” vem se

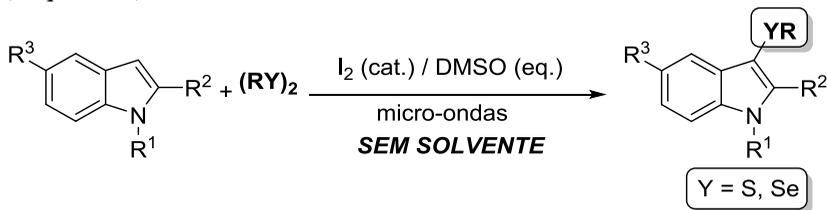
destacando como sistemas reacionais eficientes e ambientalmente adequados.<sup>18</sup>

Tendo em vista a importância que ocupa a área de síntese de compostos orgânicos de enxofre e selênio através de métodos catalíticos, bem como o desenvolvimento de metodologias ambientalmente adequadas e eficientes, objetivou-se nesse trabalho desenvolver um novo método para síntese de 3-calcogenil-indóis, cuja estrutura geral está representada na Figura 2.

Figura 2. Estrutura geral dos 3-calcogenil-indóis



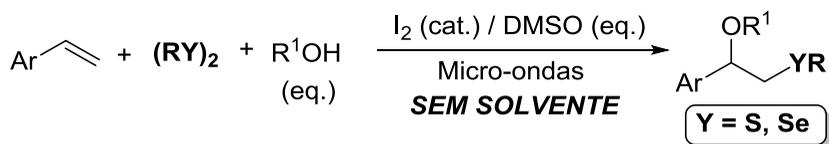
Adicionalmente, a preparação desses compostos deveria vir acompanhada de uma rota sintética direta, rápida, livre de metais, em atmosfera aberta através de um processo que possibilitasse a síntese de uma variedade de compostos. Dessa forma, seria empregado iodo molecular como catalisador na formação da espécie eletrofílica de calcogênio RYI *in situ*. A utilização de quantidades equivalentes de DMSO como oxidante, em micro-ondas levaria à formação dos 3-calcogenil-indóis de forma rápida, em um processo sustentável. (Esquema 4).



**Esquema 4**

Planejou-se, ainda, aplicar esse protocolo na reação de alcóxi-calcogenilação de olefinas com o intuito de se sintetizar β-alcóxi-

calcogenetos. Essas reações deveriam ser realizadas empregando quantidades equivalentes do nucleófilo, a fim de se obter um meio reacional livre de solvente. Nesse particular, planejou-se a preparação de uma série de  $\beta$ -alcóxi-calcogenetos, através da modificação estrutural da porção arflica do estireno, dos grupamentos ligados aos dicalcogenetos e aos álcoois (Esquema 5).



**Esquema 5**

De forma a situar o leitor, a presente tese está dividida da seguinte forma: no capítulo 1 está apresentada a revisão da literatura, abordando as principais aplicações e métodos de preparação dos 3-calcogenil-indóis, bem como os principais protocolos de síntese para as reações de alcóxi-calcogenilação; no capítulo 2 estão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho; no capítulo 3, estão descritos os procedimentos experimentais utilizados; por fim, no capítulo 4, estão apresentados alguns espectros selecionados.





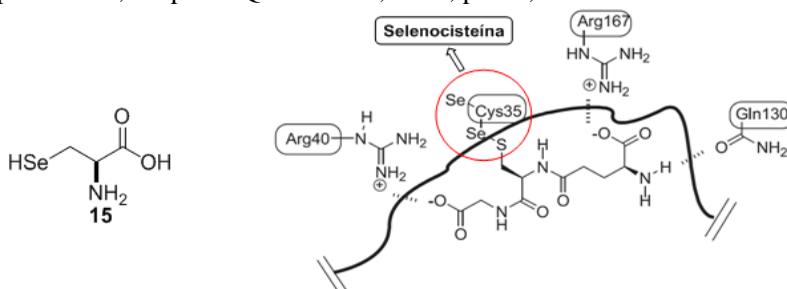
## 2. Revisão da Literatura

### 2.1 Compostos orgânicos de selênio e enxofre

O elemento químico selênio (Se) pertence à família dos calcogênios, possui número atômico 34 e massa atômica de 78,96 u.m.a. Foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Berzelius. Inicialmente, acreditava-se que o selênio fosse prejudicial à saúde, em razão de seu forte odor, mas com a descoberta da existência de diversas selenoproteínas envolvidas em diversos processos bioquímicos nos anos 1970, houve um grande interesse no estudo e desenvolvimento de compostos contendo este elemento.<sup>19</sup>

Nesse contexto, as selenoenzimas são de fundamental importância no sistema de proteção de biomembranas e demais componentes celulares contra o estresse oxidativo. O estresse oxidativo está associado à atividade de espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidas no organismo.<sup>20</sup> A presença em excesso das EROs é um dos fatores que contribuem para o surgimento de uma série de doenças como o câncer, mal de Parkinson, mal de Alzheimer e diversos processos inflamatórios.<sup>21</sup> Uma das mais importantes selenoenzimas com atividade antioxidante é a Glutathione Peroxidase (GPx), a qual possui no seu sítio ativo um resíduo do aminoácido *L*-selenocisteína **15** que é essencial para o processo de desintoxicação celular.<sup>22</sup>

Figura 3. *L*-selenocisteína 15, e sítio ativo da enzima glutathione peroxidase, adaptado Quim. Nova, v. 31, p. 1-4, 2008.



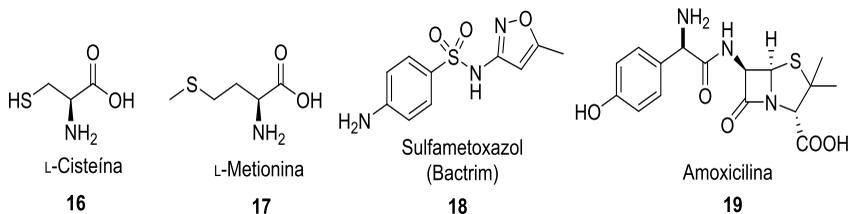
Além das destacadas propriedades biológicas, compostos organoselênio vêm se destacando como versáteis reagentes em síntese orgânica, uma vez que podem ser empregados como materiais de partida e blocos de construção na síntese de diversos compostos.<sup>23</sup> O grupamento contendo átomo de selênio pode ser introduzido em uma

molécula orgânica como um nucleófilo, eletrófilo ou radical. Nesse sentido, os ânions selenolato são potentes nucleófilos e, normalmente, são preparados *in situ* através da redução da ligação Se-Se de disselenetos de diorganíla.<sup>24</sup> Por outro lado, compostos contendo um grupo abandonador ligado ao selênio são potentes eletrófilos, sendo os haletos de selenenila os mais utilizados nessa função.<sup>25</sup> Após a sua incorporação, a porção organosselênio pode ser manipulada muitas vezes em condições reacionais brandas para a formação de outros grupamentos funcionais, através das reações de eliminação de selenóxidos,<sup>26</sup> rearranjo [2,3] sigmatrópico,<sup>27</sup> entre outras.<sup>28</sup>

O nosso grupo de pesquisa tem se dedicado intensivamente na síntese de novas moléculas orgânicas contendo selênio, bem como no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas ambientalmente adequadas para a preparação dessa classe de compostos. Aliado a isso, é crescente nossa dedicação na busca de aplicações de interesses biológicos e/ou sintéticos das novas moléculas obtidas.<sup>29</sup>

Da mesma forma, compostos orgânicos de enxofre desempenham diversas funções nos sistemas biológicos.<sup>30</sup> O enxofre está presente na estrutura dos aminoácidos L-cisteína **16** e L-metionina **17**, constituindo, assim, a estrutura de várias proteínas. Do ponto de vista medicinal, o enxofre é encontrado na estrutura de importantes fármacos, como por exemplo, os antibióticos sulfametoxazol **18** comercializado como Bactrim e a Amoxicilina **19** (Figura 4).

Figura 4. Moléculas biologicamente ativas contendo enxofre

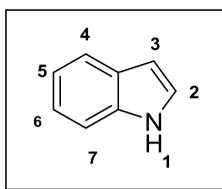


Além disso, compostos organoenxofre possuem notável aplicação como reagentes e blocos de construção em síntese orgânica, podendo, inclusive, ser utilizados em reações de catálise para a formação de ligações C-C ou C-S.<sup>31</sup>

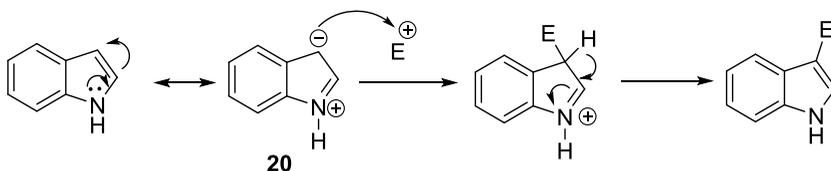
## 2.2 Compostos contendo o núcleo indólico e funcionalização com átomos de enxofre e selênio

O núcleo indólico está presente em uma grande variedade de compostos biologicamente ativos e fármacos. Como citado anteriormente, ele é constituído de um sistema bicíclico contendo um anel benzênico fundido a um anel pirrólico. O par de elétrons não ligante do nitrogênio participa da aromatização do sistema. Por convenção, as posições do núcleo indólico são numeradas a partir do átomo de nitrogênio de acordo com a possibilidade de funcionalização dos outros carbonos (Figura 5).

Figura 5. Representação do núcleo indólico



O indol possui a posição 3 muito reativa frente a eletrófilos. Isto ocorre em razão da conjugação do par de elétrons do nitrogênio no anel, o que leva a uma estrutura canônica em que um carbânion é formado nessa posição **20** (Esquema 6).

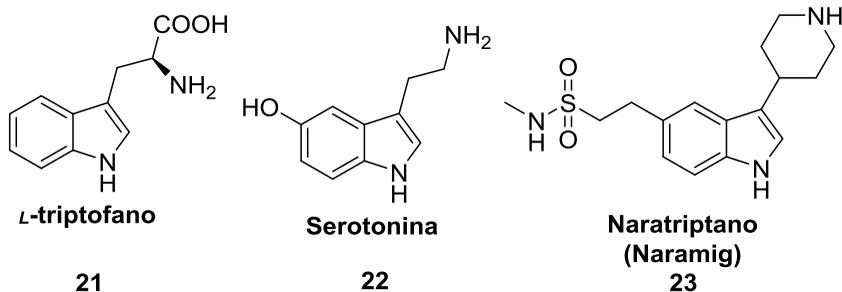


Esquema 6

Cabe salientar que diversos compostos derivados do indol desempenham papéis fundamentais no organismo humano. O *L*-triptofano **21**, por exemplo, é um dos 20 aminoácidos que participam da síntese protéica nas células. Seu derivado, a serotonina **22** é um importante neurotransmissor relacionado com o comportamento emocional, regulação de humor e sensações de prazer.<sup>32</sup> Além disso, os triptanos constituem uma importante classe de fármacos utilizados no

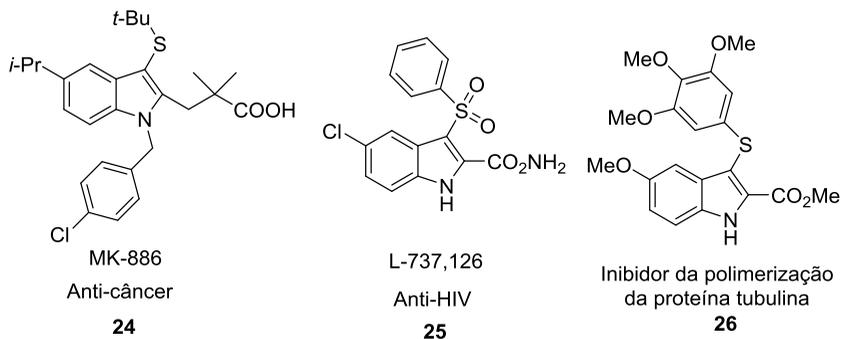
tratamento da enxaqueca, como por exemplo, o Naratriptano **23**, comercializado com o nome de Naramig (Figura 6).<sup>33</sup>

Figura 6. Representação das moléculas do *L*-triptofano, da serotonina e do Naratriptano



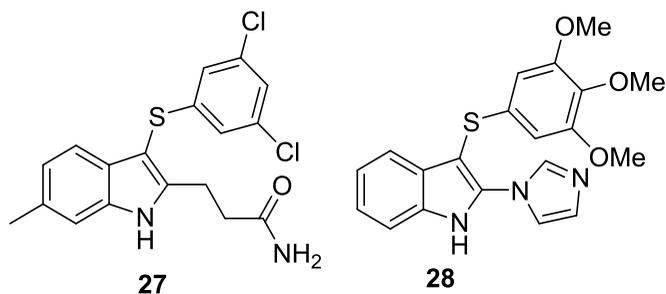
Em geral, moléculas contendo o núcleo indólico funcionalizadas com grupamentos organocalcogênio passam a ser interessantes do ponto de vista biológico. A classe dos 3-sulfenil-indóis, por exemplo, apresenta importantes atividades biológicas e farmacêuticas, empregadas no tratamento de diversas patologias, tais como, doenças do coração,<sup>34</sup> alergias,<sup>35</sup> câncer,<sup>36</sup> HIV<sup>37</sup> e obesidade.<sup>38</sup> Além disso, são potentes inibidores da polimerização da proteína tubulina.<sup>39</sup> A título de ilustração, na Figura 7, estão representados a estrutura do MK-886 **24** usado no tratamento do câncer retal;<sup>40</sup> o L-737,126 **25** um composto anti-HIV;<sup>41</sup> e; o 3-(arilsulfenil)-indol **26**, potente inibidor da polimerização da tubulina e inibidor do crescimento de células do câncer de mama (Figura 7).<sup>39</sup>

Figura 7. 3-sulfenil-indóis com atividades biológicas conhecidas



Ainda do ponto de vista biológico, recentemente, Ricciardi e colaboradores reportaram através de testes “*in vitro*” que diversos aril-sulfenil-indóis teriam atividade inibidora do processo de replicação viral da varíola.<sup>42</sup> Dentre os diversos análogos testados, o 3-sulfenil-indol com cadeia lateral na posição 2 do indol **27**, apresentou a maior atividade antiviral. Além disso, em 2013, uma nova classe de derivados de 3-sulfenil-indóis contendo grupamentos heterocíclicos na posição 2, foi reportada como potentes inibidores da polimerização da proteína tubulina.<sup>43</sup> Diversos grupamentos cíclicos foram inseridos à esta posição e, em especial, o composto **28**, contendo grupamento imidazol, destacou-se como potente inibidor do crescimento de células tumorais (Figura 8).

Figura 8. 3-sulfenil-indóis com atividade biológica recentemente reportados



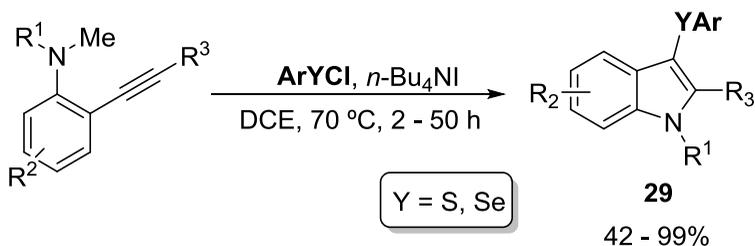
## 2.2.1 Métodos de preparação dos 3-calcogenil-indóis

Devido ao fascinante perfil biológico dos 3-calcogenil-indóis, há um crescente número de metodologias para a síntese desses compostos. Entre os métodos mais comuns para a incorporação da porção organocalcogênio ao indol, destacam-se a calcogenilação direta do núcleo indólico com diversos compostos de organocalcogênio e a ciclização eletrofílica de 2-alquinil-benzenaminas mediante espécies eletrofílicas de calcogênio. Dessa forma, serão discutidos, a seguir, os principais trabalhos desenvolvidos para a síntese desses compostos.

### 2.2.1.1 Ciclização de 2-alquinil (ou vinil)- benzenaminas

3-calcogenil-indóis podem ser preparados a partir de reações de ciclização de 2-alquinil-benzenaminas mediante espécies eletrofílicas de calcogênio, que podem ser obtidas de fonte comercial ou preparadas *in situ*.

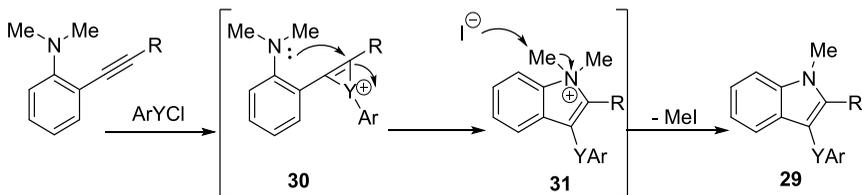
Em 2009, Larock e colaboradores descreveram a síntese de 3-sulfenil- e selenil-indóis utilizando reagentes eletrofílicos de enxofre e selênio, na presença de quantidade estequiométrica de iodeto de tetrabutilamônio.<sup>44</sup> Os compostos **29** foram obtidos em bons rendimentos em tempos reacionais que variaram de acordo com o substrato utilizado (Esquema 7).



Esquema 7

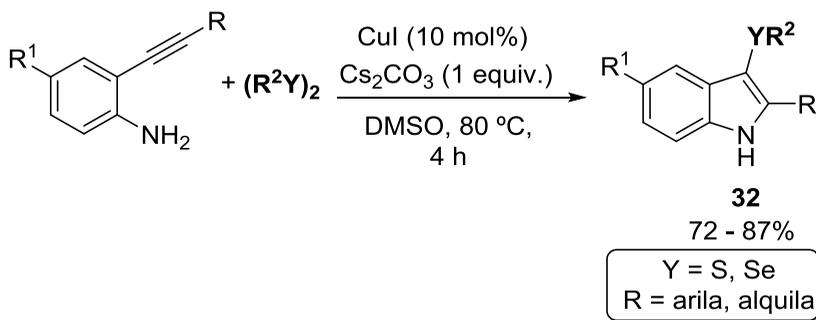
Em termos mecanísticos, acredita-se que nessa reação ocorra, primeiramente, uma adição do par de elétrons da ligação tripla no átomo de calcogênio, formando o cátion calcogenônio **30**. Este, por sua vez, sofre um ataque nucleofílico do par de elétrons não ligante do nitrogênio da amina em *orto*, formando o intermediário cíclico de 5 membros **31**. Por último, um ataque nucleofílico do iodeto proveniente do *n*-Bu<sub>4</sub>NI

em uma das metilas ligadas ao nitrogênio com carga positiva, leva à formação do calcogenil-indol **29** desejado, com concomitante formação de iodeto de metila. (Esquema 8).



**Esquema 8**

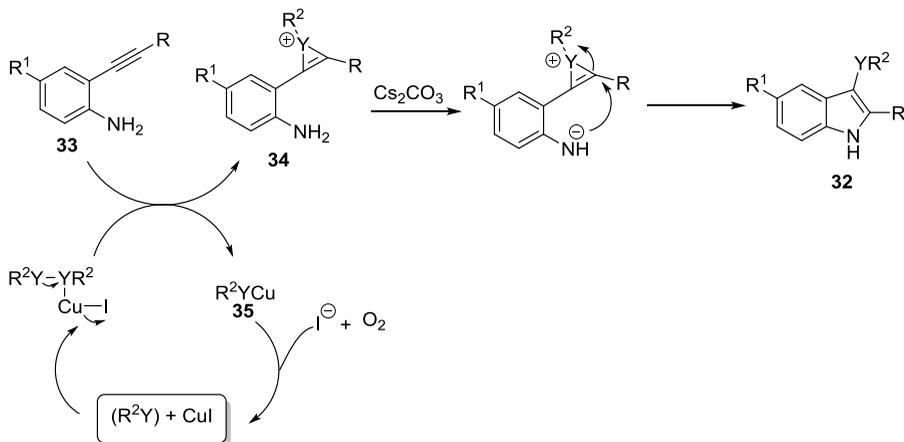
Alguns trabalhos na literatura relacionados à síntese de 3-calcogenil-indóis via ciclização de 2-alkinil-benzenaminas empregam sais metálicos como catalisadores ou em quantidade estequiométrica. Em 2011, por exemplo, Zhou e colaboradores<sup>45</sup> exploraram essa metodologia para a síntese de diversos 3-calcogenil-indóis **32**, empregando iodeto de cobre como catalisador na presença de carbonato de céσιο como base e DMSO como solvente. (Esquema 9).



**Esquema 9**

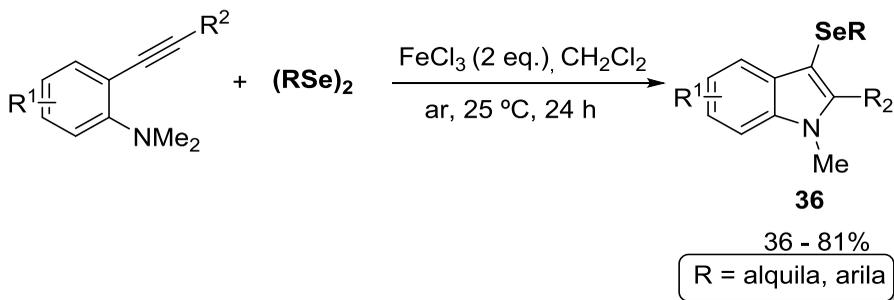
Neste trabalho, os autores propuseram que, primeiramente, ocorre a complexação do CuI com o dicalcogeneto, promovendo a polarização da ligação (R<sup>2</sup>Y-YR<sup>2</sup>). Esta, por sua vez, pode sofrer a clivagem heterolítica formando a espécie (R<sup>2</sup>Y<sup>+</sup>).<sup>46</sup> Em seguida, (R<sup>2</sup>Y<sup>+</sup>) reagiria com a 2-alkinilanilina **33** levando ao intermediário calcogenônio **34** e a espécie **35**. Por fim, o amideto formado a partir da

desprotonação do grupamento amina pelo  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , promove um ataque intramolecular no carbono ligado ao calcogênio formando o 3-calcogenil-indol **32**. Simultaneamente, a oxidação do intermediário **35** com o oxigênio atmosférico regeneraria o catalisador metálico da reação para um novo ciclo (Esquema 10).



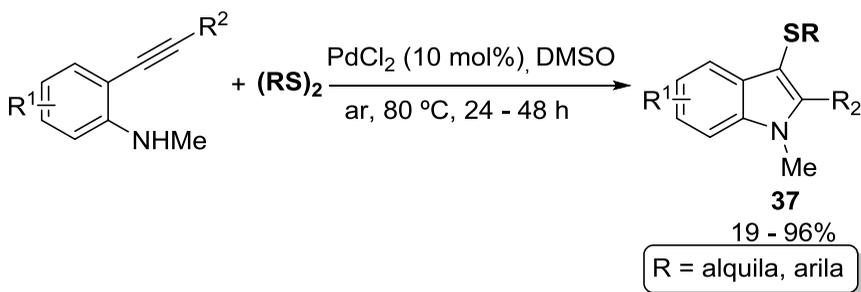
**Esquema 10**

De forma similar, Zeni e colaboradores descreveram a ciclização de *o*-alquinil-benzenaminas promovida por 2 equivalentes de  $\text{FeCl}_3$  e disselenetos de diorganoila como método alternativo para a síntese de 3-selenil-indóis **36**.<sup>47</sup> Uma série de compostos foi obtida em bons rendimentos utilizando diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) como solvente. As reações foram conduzidas a temperatura ambiente durante 24 horas (Esquema 11).



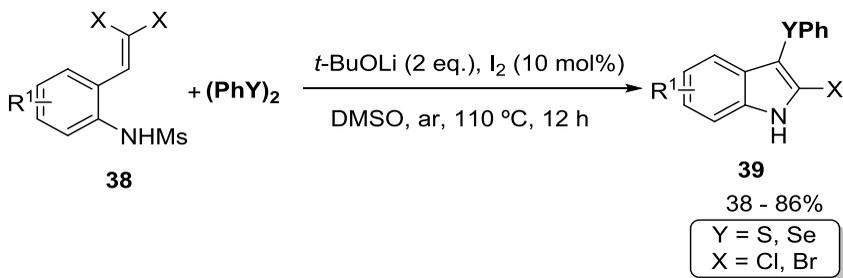
**Esquema 11**

A reação de ciclização catalisada por paládio de 2-alkinil-*N*-metil-anilinas com dissulfetos de diorganoíla foi descrita por Zhang e colaboradores para a síntese de 3-sulfenil-indóis **37** na ausência de atmosfera inerte.<sup>48</sup> Através da variação estrutural dos substratos, uma série de compostos foi sintetizada em bons rendimentos, utilizando-se 10 mol% de cloreto de paládio (PdCl<sub>2</sub>) e DMSO como solvente a uma temperatura de 80 °C. Os tempos reacionais variaram de 24 a 30 horas de acordo com a natureza do substrato (Esquema 12).



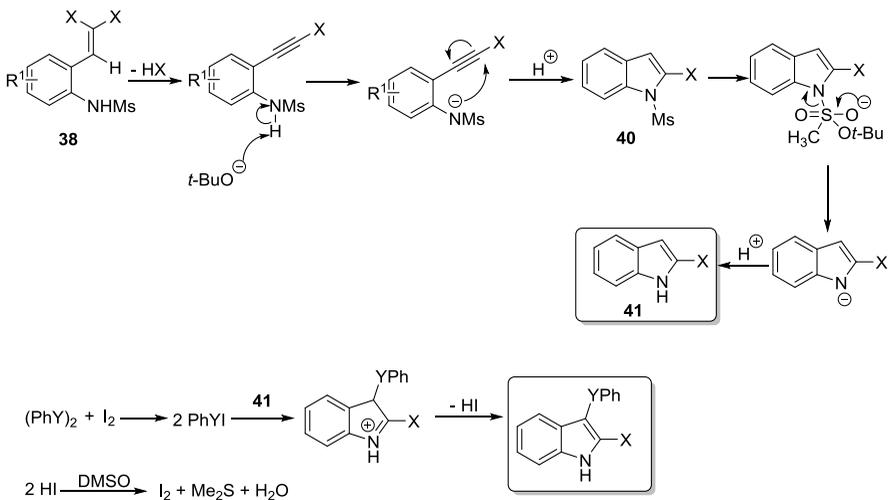
### Esquema 12

Por outra abordagem, 2-(*gem*-dibromo(cloro)vinil)-*N*-metil-sulfonil-anilinas **38** foram empregadas como substratos para formação de 2-bromo (cloro)-3-calcogenil-indóis **39**.<sup>49</sup> A ciclização do composto **38** se deu na presença de dicalcogenetos de difenila, 2 equivalentes de *tert*-butóxido de lítio, 10 mol% de iodo molecular e DMSO como solvente. Os produtos halogenados **39** foram obtidos na presença de ar atmosférico, a uma temperatura de 110 °C e tempo reacional de 12 horas (Esquema 13). Cabe salientar a importância sintética do método, uma vez que a presença de um grupamento cloro ou bromo ligado ao núcleo indólico, possibilita uma posterior funcionalização através de reações de acoplamento.



Esquema 13

Segundo a proposta dos autores, a formação do produto ocorre através de várias reações em paralelo. O substrato vinílico **38** ao reagir com a base leva a formação da ligação tripla, a qual por sua vez, sofre posterior ataque nucleofílico do amideto formado a partir da desprotonação do grupamento amina. Após o ataque, o intermediário indólico **40** é formado e uma posterior adição do *tert*-butóxido no grupamento mesilato seguido de protonação, chega-se ao intermediário **41**. Ao mesmo tempo, a espécie eletrofílica PhYI formada reage com o indol **41** fornecendo o 3-calcogenil-indol desejado, ao passo que o ácido iodídrico formado é oxidado a I<sub>2</sub> com formação de sulfeto de dimetila e água (Esquema 14).



Esquema 14

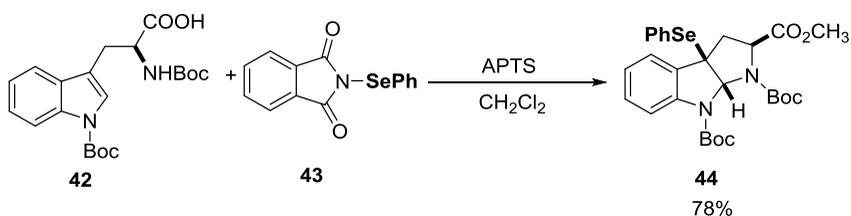
### 2.2.1.2 Calcogenilação empregando o indol como material de partida

A maioria dos métodos utilizados para a preparação dos 3-calcogenil-indóis utiliza o indol como material de partida. Em geral, a diferença entre essas metodologias está relacionada ao tipo de espécie de organocalcogênio utilizada e a estratégia sintética para a formação da ligação C-Y entre o indol e o calcogênio.

#### 2.2.1.2.1 Síntese a partir de diversos substratos calcogenilados

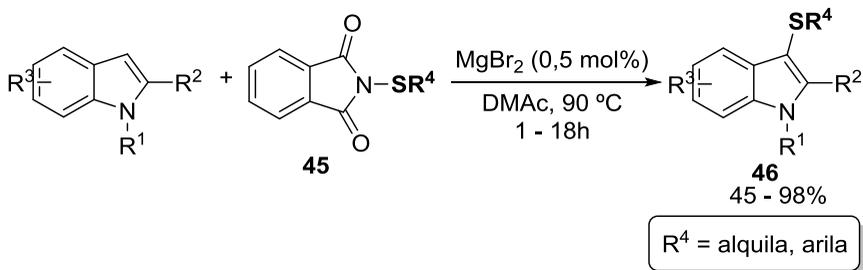
Em razão de sua peculiar reatividade, a substituição eletrofílica do indol com diversas espécies de calcogênio eletrofílico ( $RY^+$ ) é frequentemente reportadas na literatura.<sup>50</sup> Nesse contexto, *N*-fenilcalcogenoftalimidias vêm sendo empregadas na funcionalização de indóis. Isto ocorre em razão do átomo de calcogênio nessas moléculas assumir um caráter eletrofílico.

Em 1994, Danishefsky e colaboradores desenvolveram a selenilação do triptofano na posição 3, como uma das etapas da síntese do alcalóide vasodilatador Amauromina.<sup>51</sup> Nesta reação, o *N*-Boc-triptofano-metil-éster **42** foi tratado com a *N*-fenilselenoftalimida **43** em ácido *p*-toluenosulfônico, utilizando  $CH_2Cl_2$  como solvente (Esquema 15). Após o ataque nucleofílico do carbono 3 do indol, seguido do ataque do grupamento NHBoc na posição 2, o intermediário sintético ciclizado **44** foi obtido em 78% de rendimento.



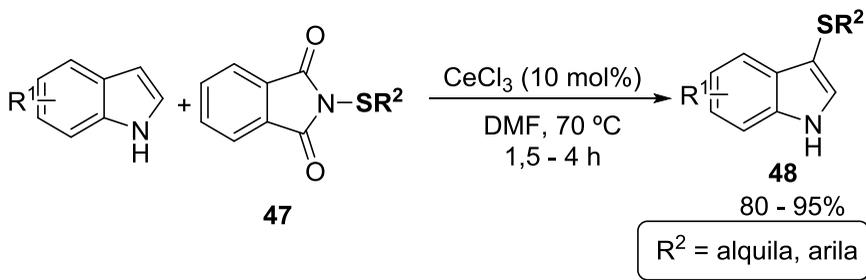
**Esquema 15**

Tudge e colaboradores descreveram a síntese de 3-sulenil-indóis a partir de *N*-tioalquil e *N*-tioarilftalimidias **45** utilizando brometo de magnésio como catalisador e dimetilacetamida como solvente (Esquema 16).<sup>52</sup> Os produtos **46** foram obtidos em bons rendimentos e tempos reacionais que variaram de 1 hora até 18 horas, dependendo do substrato.



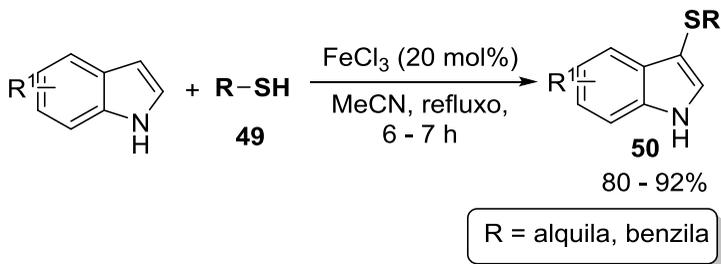
Esquema 16

Posteriormente, Silveira e colaboradores reportaram a síntese de 3-sulfenil-indóis **48** utilizando *N*-tioalquil e *N*-tioarilftalimidias **47** na presença de  $\text{CeCl}_3$  como catalisador em DMF.<sup>53</sup> Através desta metodologia, uma série de produtos foi preparada em bons rendimentos e tempos reacionais que variaram de 1,5 até 4 horas a uma temperatura de 70 °C (Esquema 17).



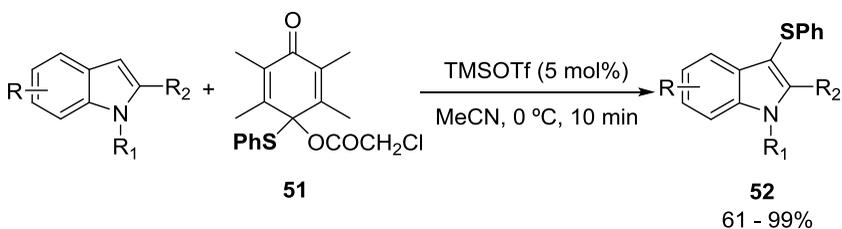
Esquema 17

Ainda no que se refere à funcionalização do indol com uma porção organoenxofre, diversos agentes sulfenilantes foram empregados com sucesso. Por exemplo, tióis arílicos e alquílicos **49** foram utilizados através de uma reação catalisada por ferro, para a obtenção de uma série de 3-sulfenil-indóis **50**.<sup>54</sup> As reações ocorreram de maneira eficiente empregando 20 mol% de cloreto de ferro (III), acetonitrila (MeCN) como solvente, sob refluxo e tempos que variaram de 6 a 7 horas (Esquema 18).



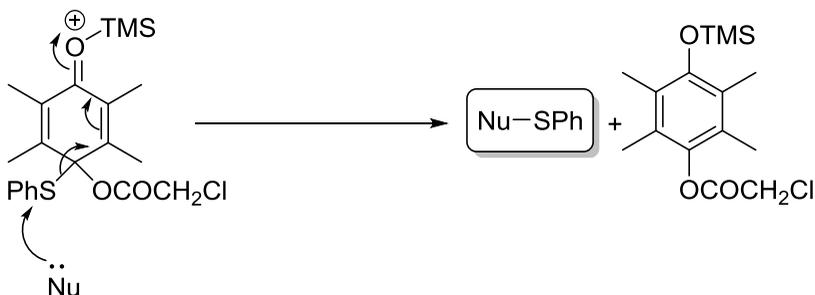
### Esquema 18

Em outro trabalho, a incorporação da porção organo enxofre ao indol foi efetuada utilizando um mono-*O,S*-acetal derivado da quinona **51** como agente sulfenilante, sendo a reação catalisada por trimetilsilil trifluorometano sulfonato (TMSOTf) em acetonitrila.<sup>55</sup> Os 3-sulfenilindóis **52** foram obtidos de forma regioseletiva na posição 3, com rendimentos que variaram de 61 a 99%, em 10 minutos a 0 °C (Esquema 19).



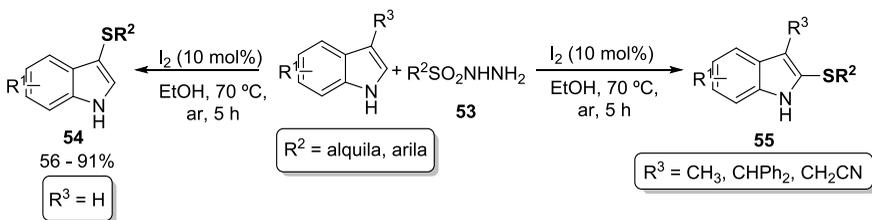
### Esquema 19

A aromatização da quinona é a força motriz desta reação. Assim, os autores propuseram que após o ataque de um nucleófilo no átomo de enxofre, ocorra a eliminação e posterior aromatização do grupamento quinona, formando os respectivos produtos (Esquema 20).



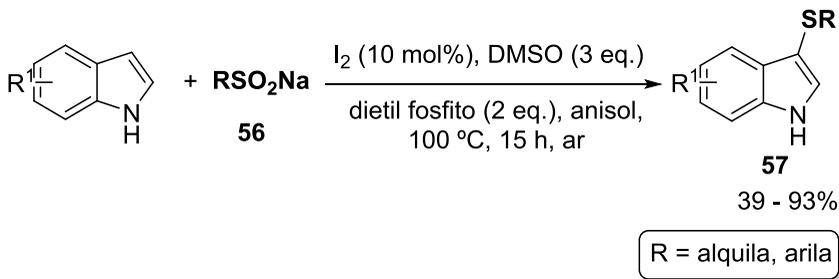
Esquema 20

Em 2013, o emprego de sulfonil hidrazidas **53** como agentes sulfenilantes de indóis foi descrito como método alternativo na síntese de sulfenil-indóis **54** e **55**.<sup>56</sup> Na presença de 10 mol% de  $I_2$ , uma variedade de alquil e aril-sulfonil hidrazidas reagiram com indóis na presença de etanol a uma temperatura de 70 °C. Os 3-sulfenil indóis foram obtidos em rendimentos que variaram de 56 a 91% (Esquema 21). Com relação à regioselectividade, o protocolo se mostrou muito eficiente na formação exclusiva de 3-sulfenil-indóis **54**. Entretanto, quando indóis contendo substituintes na posição 3 foram empregados, a sulfenilação ocorreu na posição 2, o que torna o protocolo versátil e válido também para a síntese de 2-sulfenil-indóis.



Esquema 21

Mais recentemente, em 2014 sulfatos de sódio **56** foram empregados na sulfenilação de indóis, também empregando  $I_2$  como catalisador, DMSO e dietil fosfito.<sup>57</sup> A obtenção dos 3-sulfenil-indóis desejados **57** se deu na presença de anisol como solvente, 100 °C de temperatura e 15 horas de reação em até 93% de rendimento (Esquema 22).

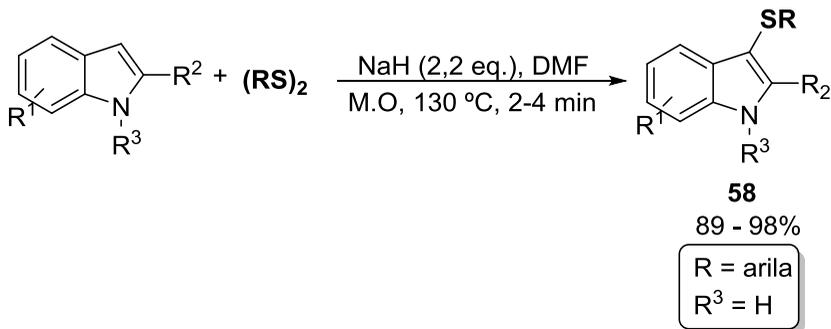


### Esquema 22

#### 2.2.1.2.2 Síntese de 3-calcogenil-indóis empregando dicalcogenetos de diorganoíla

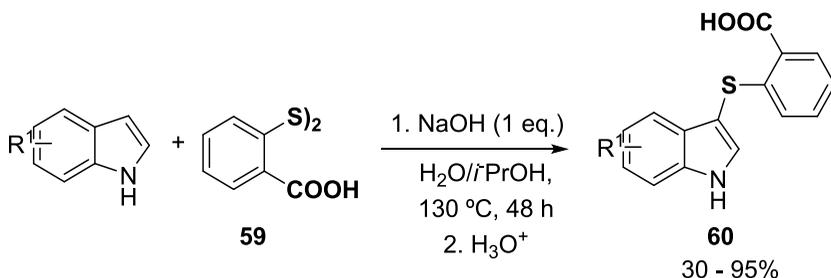
O uso de dicalcogenetos de diorganoíla na síntese de 3-calcogenil-indóis é um dos métodos mais comuns para esse tipo de transformação.<sup>51</sup> Os dicalcogenetos são reagentes estáveis, de fácil obtenção e muitos deles disponíveis comercialmente. A maioria destes métodos visa à geração *in situ* de espécies eletrofílicas de calcogênio passíveis de sofrer ataque nucleofílico do anel indólico. A seguir, serão descritos os trabalhos mais relevantes utilizando-se dissulfetos e disselenetos na preparação de 3-sulfenil e 3-selenil indóis.

A preparação de 3-sulfenil-indóis **58** sob irradiação de microondas foi descrita por La Regina e colaboradores a partir de indóis, dissulfetos de diarila e hidreto de sódio (NaH) (Esquema 23).<sup>15a</sup> Dessa forma, os produtos foram obtidos em rendimentos de até 98%, em tempos reacionais que variaram de 2 a 4 minutos a uma temperatura de 130 °C.



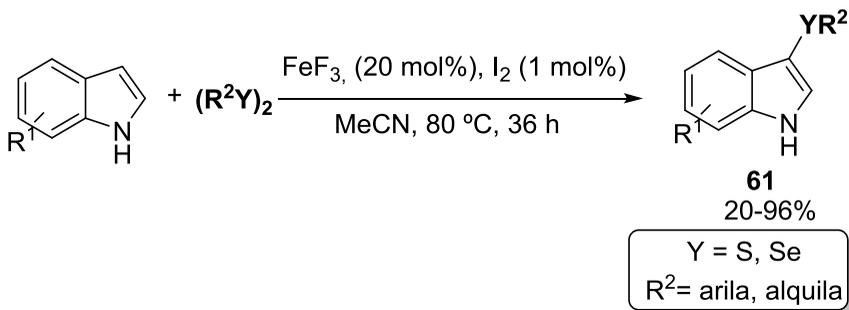
### Esquema 23

Ainda no intuito de promover a sulfenilação de indóis, um novo protocolo foi desenvolvido recentemente utilizando meio alcalino e ácido 2,2'-ditiosalicílico **59**.<sup>58</sup> As reações ocorreram em uma mistura de H<sub>2</sub>O/isopropanol (3:2) e a base mais eficiente utilizada no processo foi o hidróxido de sódio. Através da variação dos grupamentos ligados ao núcleo indólico, uma série de derivados do ácido 2,2'-ditiosalicílico **60** foi obtida em 48 horas a uma temperatura de 130 °C (Esquema 24).



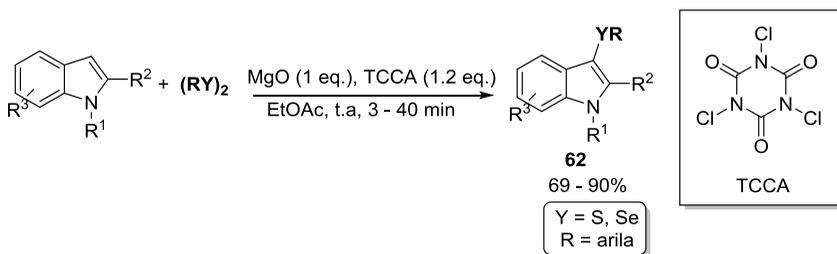
Esquema 24

Uma outra calcogenilação de indóis foi descrita por Li e colaboradores através da reação entre indóis e dicalcogenetos de diorganoíla, empregando quantidades catalíticas de iodo molecular e fluoreto de ferro em acetonitrila.<sup>59</sup> Os produtos **61** foram sintetizados em rendimentos satisfatórios a 80 °C em 36 horas de reação. Neste trabalho, os autores propuseram a formação *in situ* da espécie RYI, porém houve a necessidade de catalisadores metálicos para a formação da ligação carbono-calcogênio (Esquema 25).



Esquema 25

Recentemente, um sistema dicalcogeneto/ácido tricloroisocianúrico (TCCA) foi descrito para a síntese direta de 3-calcogenil-indóis a partir de indóis (Esquema 26).<sup>60</sup> Este sistema levou à formação *in situ* da espécie eletrofílica (ArYCl), na presença de MgO como aditivo, este com a função de aumentar a nucleofilicidade do sistema heteroaromático.<sup>61</sup> Dessa forma, uma série de compostos de caráter modular **62** foi obtida em bons rendimentos e curtos tempos reacionais que variaram de 3 a 40 minutos.



**Esquema 26**

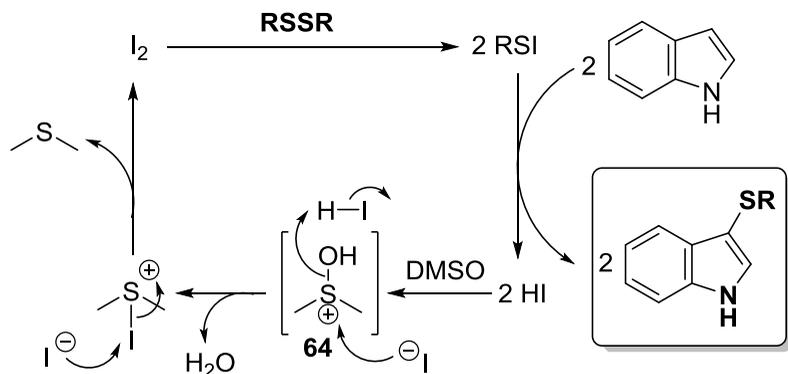
Em 2012, Wey e colaboradores descreveram a síntese de 3-sulfenil-indóis **63**, utilizando iodo molecular como catalisador, DMSO como agente oxidante e dimetilcarbonato (DMC) como solvente (Esquema 27).<sup>62</sup> O DMC é considerado um solvente adequado ao meio ambiente em razão de sua biodegradabilidade. Uma variedade de compostos foi obtida em excelentes rendimentos e em tempos reacionais que variaram de 4 a 20 horas.



**Esquema 27**

Com base nos resultados obtidos, os autores propuseram um mecanismo para esta reação. Primeiramente, ocorreria a formação da

espécie eletrofílica RSI através da reação entre o dissulfeto e o  $I_2$ . Em seguida, a espécie RSI promoveria a substituição eletrofílica no indol, liberando HI no meio reacional. Este, por sua vez reagiria com o DMSO formando a espécie **64** que, depois de protonada, sofre um ataque do ânion iodeto no átomo de iodo, regenerando o catalisador ( $I_2$ ) e formando sulfeto de dimetila e água (Esquema 28).



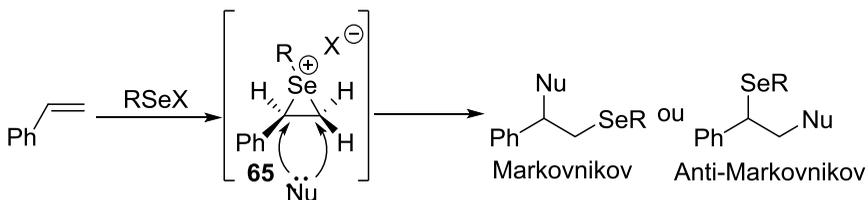
Esquema 28

### 2.3 Reações de adição eletrofílica em olefinas com formação de uma ligação carbono-calcoênio

Uma nova ligação carbono-calcoênio pode ser convenientemente formada pela reação de espécies eletrofílicas de calcoênio com substratos insaturados em um processo que pode ser quimio-, régio- /ou estereosseletivo.<sup>63</sup>

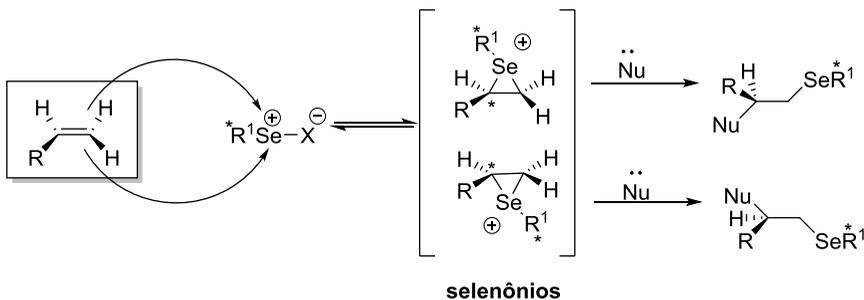
Atualmente, alguns reagentes eletrofílicos de selênio são comerciais (por exemplo, cloreto e brometo de fenilselenenila e *N*-fenilselenoftalimida) como também podem ser preparados a partir do correspondente disseleneto.<sup>64</sup> Na síntese, de maneira a se evitar a formação de subprodutos devido à presença de ânions nucleofílicos, eletrófilos contendo contra-íons diferentes de halogênios podem ser preparados *in situ* através da reação do haleto de selenenila com o respectivo sal de prata (hexafluorofosfato, hexafluorantimoniato, tosilato, triflato e *N*-saccarinato).<sup>65</sup> Além disso, diversos oxidantes inorgânicos são empregados na clivagem oxidativa da ligação Se-Se, dentre estes, o persulfato de amônio  $(NH_4)_2S_2O_8$  é um dos mais utilizados.<sup>66</sup>

Os reagentes de selênio eletrofílico reagem com olefinas através de uma adição estereosseletiva *anti*. A regioseletividade pode ser controlada em consequência do íon selênio formado **65**, que pode ser regioseletivamente aberto por um nucleófilo (Esquema 29).<sup>67</sup>



**Esquema 29**

Se o reagente eletrofílico contiver um ou mais centros de quiralidade, a adição em um alceno não-simétrico levará à formação de um par de diastereoisômeros. Estes são provenientes da diferenciação das faces do alceno, o que leva à obtenção de dois intermediários selênio enantiômeros (Esquema 30).<sup>68</sup>



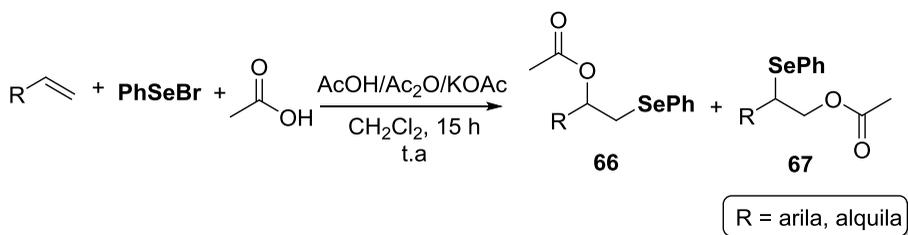
**Esquema 30**

Embora sejam menos comuns, reagentes eletrofílicos de enxofre são utilizados na funcionalização de ligações duplas. Nesse caso, além dos haletos de sulfenila, uma gama maior de agentes sulfenilantes pode ser empregada como, por exemplo, sulfenamidas,<sup>69</sup> ésteres sulfonatos,<sup>70</sup> sais de dimetil(metilítio)sulfonato<sup>71</sup> e sulfonil hidrazidas.<sup>72</sup>

### 2.3.1. Principais métodos de calcogeno-funcionalização de olefinas

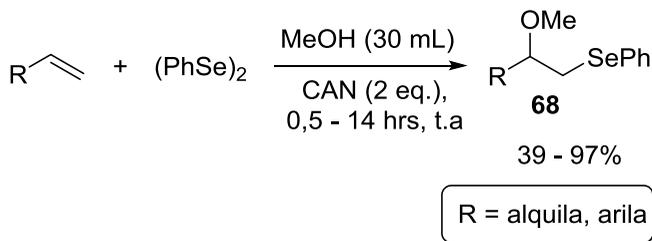
A seguir, serão descritas algumas das principais estratégias de funcionalização de olefinas com formação de novas ligações carbono-calcogênio.

A acetóxi-selenilação de olefinas internas e terminais com PhSeBr em solução tampão de acetato foi desenvolvida em 1988 por Engman e colaboradores.<sup>73</sup> Neste trabalho observou-se que derivados do estireno levaram à formação preferencial de adutos de Markovnikov **66**, enquanto que outras olefinas não foram regioseletivas levando a misturas dos produtos de Markovnikov **66** e *anti*-Markovnikov **67** (Esquema 31).



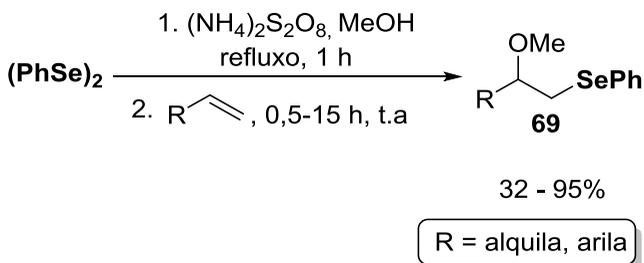
**Esquema 31**

A geração *in situ* de uma espécie eletrofílica de selênio utilizando nitrato de amônio-cério (CAN), foi também descrita em um método para a metóxiselenilação de alcenos.<sup>74</sup> Dessa forma, diversas olefinas foram funcionalizadas utilizando metanol como solvente/nucleófilo em tempos reacionais que variaram de 0,5 a 14 horas à temperatura ambiente (Esquema 32).



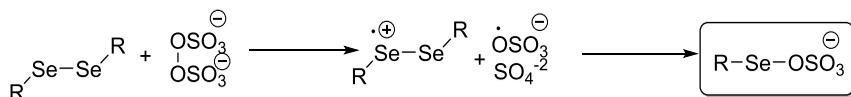
**Esquema 32**

De maneira a se obter *in situ* a espécie eletrofílica de selênio, diversos outros reagentes inorgânicos são utilizados, tais como  $\text{KNO}_3$ ,<sup>75</sup>  $\text{CuSO}_4$ <sup>76</sup> ou  $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ .<sup>77</sup> Entre estes, o persulfato de amônio  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ <sup>66a</sup> foi utilizado com sucesso por Tiecco e colaboradores em reações de metóxi-selenilação de alcenos na presença de metanol (Esquema 33).



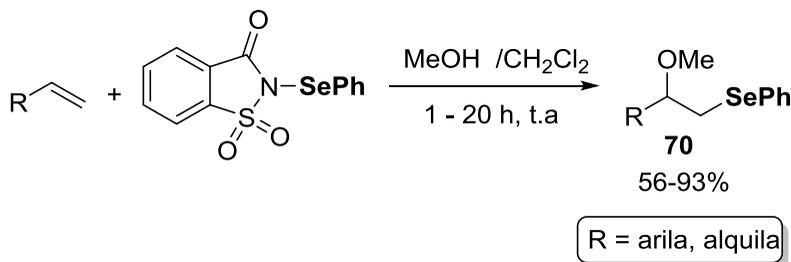
### Esquema 33

Neste trabalho, o mecanismo proposto para a síntese do intermediário eletrofílico de selênio (sulfato de fenilselenenila) envolve um processo radicalar, onde a etapa chave é a transferência de um elétron ao átomo de selênio, com posterior formação da ligação Se-O (Esquema 34).



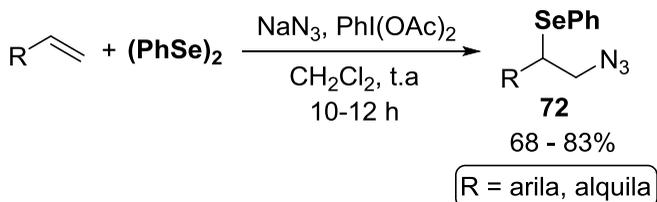
### Esquema 34

Em 2006, um novo reagente eletrofílico de selênio, *N*-fenilselenosacarina (NPSSac) **70** foi preparado, isolado e empregado com sucesso na funcionalização de diversas moléculas.<sup>78</sup> A reação de metóxi-selenilação de olefinas foi conduzida satisfatoriamente empregando este reagente, utilizando uma mistura de solventes  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à temperatura ambiente, e tempos reacionais que variaram de 1 a 20 horas (Esquema 35).



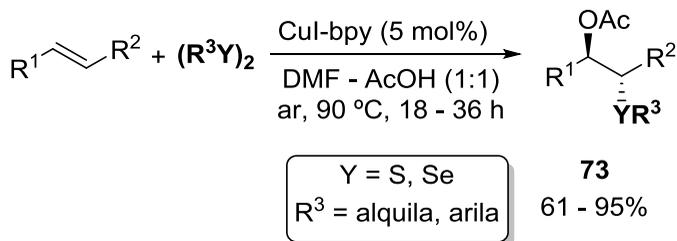
Esquema 35

Por outro lado, a azido fenil-selenilação de alcenos terminais, é também um importante método de funcionalização de ligações duplas, uma vez que o grupamento azido permite uma série de modificações interessantes do ponto de vista sintético.<sup>79</sup> Nesse contexto, Tingoli e colaboradores desenvolveram este método utilizando diacetóxi-iodobenzeno ( $\text{PhI(OAc)}_2$ ), azida de sódio, disseleneto de difenila e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente.<sup>80</sup> Os produtos de adição *anti*-Markovnikov **72** foram obtidos em bons rendimentos, em tempos reacionais que variaram de 10 a 12 horas (Esquema 36).



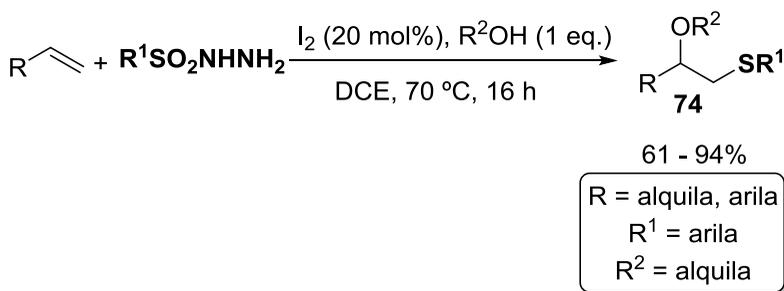
Esquema 36

Além disso, a acetoxi-calcogenilação estereosseletiva de olefinas catalisada por cobre e 2,2'-bipiridina pode ocorrer através do uso de dicalcogenetos de diorganoíla, ácido acético, DMF em atmosfera aberta.<sup>81</sup> Nesse trabalho, os produtos **73** foram obtidos em tempos reacionais que variaram de 18 a 36 horas, em rendimentos satisfatórios, a temperatura de 90 °C (Esquema 37).



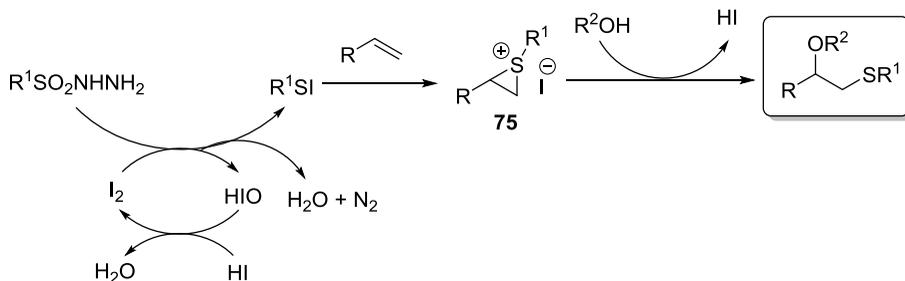
### Esquema 37

Em 2014, a oxisulfenilação de alcenos foi conduzida empregando sulfonil hidrazidas na presença de iodo molecular como catalisador.<sup>72</sup> Os nucleófilos foram utilizados em quantidades equivalentes, na presença de dicloroetano (DCE) como solvente (Esquema 38). Os β-alcóxi-sulfetos **74** foram obtidos em uma temperatura de 70 °C em 16 horas de reação, havendo somente formação dos produtos de adição de Markovnikov.



### Esquema 38

Segundo os autores, reação da sulfonil hidrazida com o iodo leva à formação da espécie eletrofílica de enxofre **75**, que promoveria a reação de sulfenilação do alceno na presença de um álcool. Os intermediários iodados HI e HIO reagem entre si gerando H<sub>2</sub>O e regenerando o I<sub>2</sub> no meio reacional (Esquema 39).



Esquema 39

## 2.4 Reações sem solvente

Nos últimos anos, aumentou de forma significativa a preocupação da população mundial com problemas ambientais. Diversas convenções entre chefes de estado ocorrem quase que anualmente para debater maneiras de se preservar os mananciais de água e as florestas, diminuir o consumo de energia, a geração de lixo e a emissão de gases tóxicos ao meio-ambiente. Do ponto de vista da química, Anastas desenvolveu o conceito de Química Verde, com uma série de princípios que devem ser seguidos ao se propor uma transformação química, seja na pesquisa ou na indústria.<sup>82</sup>

Basicamente, os 12 princípios da Química Verde são: i. Prevenção; ii. Economia atômica; iii. Síntese de produtos menos perigosos; iv. Síntese de produtos não tóxicos; v. Solventes e aditivos mais seguros; vi. Alta eficiência energética; vii. Uso de fontes renováveis de matéria prima; viii. Evitar a formação de derivados; ix. Empregar sempre que possível reagente em quantidades catalíticas; x. Planejamento de moléculas que se degradem em moléculas inócuas; xi. Análise em tempo real para a prevenção da poluição; xii. Química segura para a prevenção de acidentes.

Nesse contexto, as reações sem solvente vêm sendo amplamente exploradas na última década assim como o desenvolvimento de metodologias de síntese orgânica nesses meios reacionais.<sup>83,16</sup> O termo “reações sem solvente” foi proposto por Scott e colaboradores.<sup>84</sup>

(i) Reações sem solvente: Sistema onde os materiais de partida puros reagem entre si, na ausência de solventes;

(ii) Reação em fase sólida: reação entre moléculas em fase fluída num substrato sólido (por exemplo, síntese de peptídeos em suporte de polímeros);

(iii) Reação em estado sólido: reação onde dois materiais de partida sólidos formam um terceiro sólido sem a intervenção de uma fase líquida ou gasosa.

Outros autores dão a mesma definição para reações em estado sólido e reações sem solvente.<sup>16d</sup>

Reações em fase líquida são as mais utilizadas devido ao fato de ser o meio ideal de transporte de energia, promover a dissolução de solutos, exercer grande influência na velocidade de reações e facilitar a agitação dos reagentes.

Entretanto, na maioria dos casos, o solvente não faz parte da molécula alvo e seu uso implica numa menor economia atômica, ainda que possa ser recuperado. Dessa forma é desejável que o uso de solventes seja evitado.

As reações sem solvente possuem diversas vantagens em relação às reações que utilizam solventes, dentre as quais se destacam:

- Síntese mais segura: por evitar o uso de solventes voláteis, tóxicos e inflamáveis, a reação torna-se mais benéfica para a saúde humana.

- Maior economia atômica: reações sem solventes geram menos resíduos.

- Reações geralmente mais rápidas;

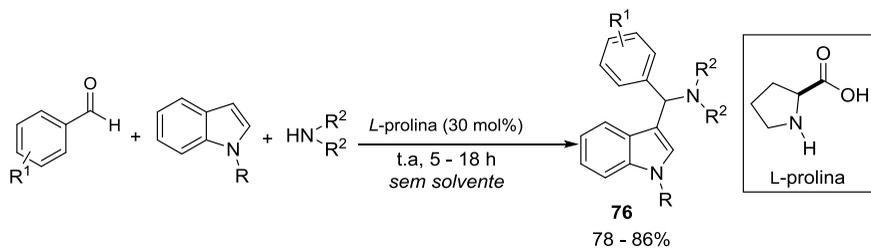
- Possibilidade de se evitar o uso de grupos de proteção;

- Vantagem econômica: além de benéfico ao meio ambiente é economicamente mais viável, uma vez que se diminuem os gastos com a compra e a purificação dos solventes.

#### **2.4.1 Reações sem solvente em síntese orgânica**

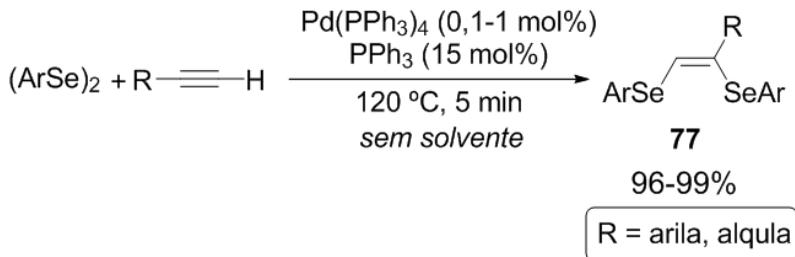
A seguir, serão abordados alguns trabalhos da literatura, onde as reações sem solvente são empregadas nas mais diversas transformações orgânicas.

Kumar e colaboradores reportaram a síntese sem solvente de 3-aminoalquil-indóis através de uma metodologia multicomponente, do tipo Mannich, entre o indol, a amina e o aldeído arílico, catalisada pelo aminoácido *L*-Prolina (Esquema 40).<sup>85</sup> Os respectivos produtos **76** foram sintetizados em rendimentos de até 86%.



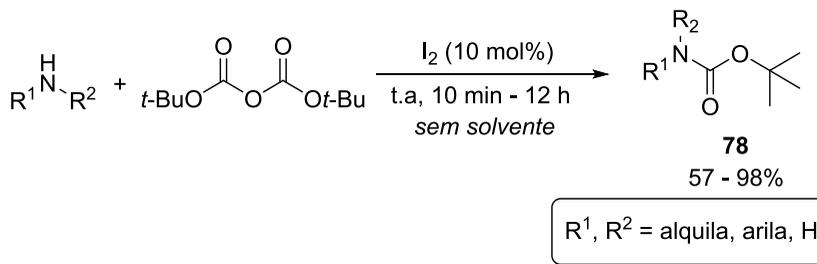
### Esquema 40

Outra metodologia em condições livres de solvente que merece destaque foi empregada na preparação de bis-selenetos vinílicos **77** a partir da adição de disselenetos de diarila a alcinos catalisada por paládio (Esquema 41).<sup>86</sup> Os compostos **77** foram obtidos em elevados rendimentos e seletividade, com preferência para o isômero (*Z*), em somente 5 minutos de reação e 120 °C de temperatura.



### Esquema 41

A reação de proteção de aminas com grupamento *tert*-butóxi-carbonila (Boc) foi descrita por Adapa e colaboradores empregando iodo molecular como catalisador sem o uso de solvente.<sup>87</sup> O protocolo foi empregado na síntese dos carbamatos **78**, derivados de aminas primárias, secundárias e aminoácidos em bons rendimentos à temperatura ambiente e tempos reacionais que variaram de acordo com o substrato (Esquema 42).



### Esquema 42

## 2.5 Reações aceleradas por micro-ondas

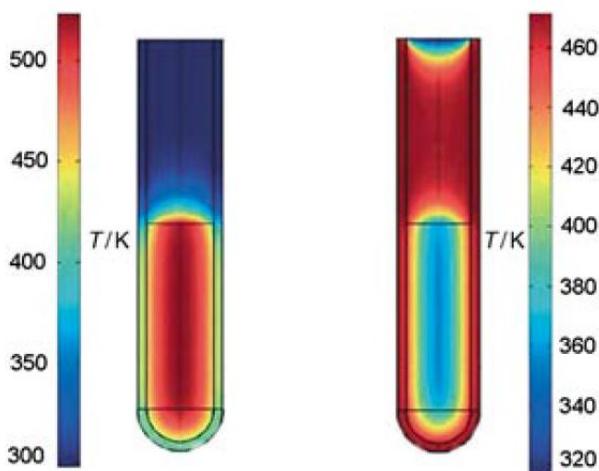
A irradiação de micro-ondas é uma forma de energia eletromagnética que se encontra na faixa de 300 a aproximadamente 300000 mega-hertz (MHz) de frequência. Esta energia consiste em um campo elétrico e magnético, sendo que apenas o campo elétrico transfere energia para aquecer o sistema reacional.<sup>88</sup>

O uso desta fonte de energia para acelerar reações orgânicas vem sendo amplamente explorado por parte da comunidade acadêmica. Este método é de grande conveniência uma vez que, em comparação com as reações em aquecimento convencional, diminui os tempos reacionais, além de diminuir também a formação de subprodutos, tornando a reação mais limpa.<sup>89</sup>

Tradicionalmente, as reações de síntese orgânica utilizam uma fonte externa de aquecimento (por exemplo, banho de óleo). Entretanto, este método é lento quando comparado ao aquecimento por irradiação de micro-ondas, uma vez que depende da condutividade térmica do material externo. Por outro lado, reações aceleradas por micro-ondas promovem um aquecimento interno dos reagentes pelo acoplamento da irradiação com as moléculas. Em 2004, Kappe descreveu acerca dos efeitos da irradiação de micro-ondas em síntese orgânica, onde ilustra as diferenças entre o aquecimento convencional e o de micro-ondas (Figura 9).<sup>90</sup> Na Figura 9, o tubo da esquerda contém reagentes orgânicos aquecidos por micro-ondas, enquanto o tubo da direita é aquecido convencionalmente. A cor vermelha indica a região aquecida, e a cor azul a região não aquecida. Pode-se observar que no tubo submetido ao aquecimento de micro-ondas, os reagentes de partida rapidamente atingem uma elevada temperatura, enquanto que no tubo do aquecimento convencional, primeiro há um aquecimento externo do

meio, para que depois os reagentes entrem em equilíbrio térmico. Isto explica o motivo das reações em micro-ondas ocorrerem em tempos muito menores e, normalmente, com redução na formação de subprodutos e, conseqüentemente, faz com que haja uma maior eficiência energética.

Figura 9. Comparativo entre uma reação sob aquecimento de micro-ondas (esq.) e aquecimento convencional (dir.) adaptado da ref. 90.

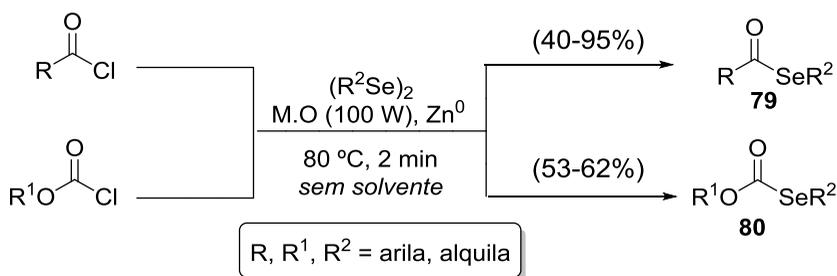


Por essa razão, o uso da irradiação de micro-ondas como fonte alternativa de aquecimento é freqüentemente relacionado a um método ambientalmente mais seguro por se enquadrar em vários princípios da química verde.

No campo da síntese orgânica, diversas transformações aceleradas por micro-ondas são descritas, como por exemplo, as reações de Heck,<sup>91</sup> Suzuki<sup>92</sup> e Stille,<sup>93</sup> que forneceram seus correspondentes produtos em ótimos rendimentos. Além disso, reações de formação de ligação carbono-heteroátomo<sup>94</sup> e reações de alquilação alílica assimétrica<sup>95</sup> também são reportadas utilizando micro-ondas. Devido à grande versatilidade deste método em síntese orgânica, ele também vem sendo empregado em etapas de preparação de moléculas mais complexas.<sup>96</sup>

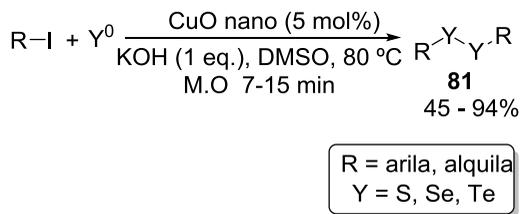
Diversos compostos organocalcogênio também vêm sendo preparados em micro-ondas. Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem se destacado na preparação dessas moléculas empregando essa

técnica, geralmente acompanhado de elevados rendimentos e curtos tempos reacionais.<sup>97</sup> Em 2012, Braga e colaboradores reportaram a síntese de selenol ésters **79** a partir de cloretos de ácido e disselenetos de diorganoíla, promovida por zinco metálico, sem o uso de solvente, sob irradiação de micro-ondas (Esquema 43).<sup>99a</sup> Neste trabalho, uma série de selenol ésteres foi obtida em apenas 2 minutos de reação. Adicionalmente, através dessa metodologia, foi possível a obtenção de seleno carbonatos **80**, compostos estes que são versáteis do ponto de vista sintético, uma vez que podem atuar como grupos protetores de selênio.<sup>98</sup>



**Esquema 43**

Ainda em 2012, foi descrita a síntese de dicalcogenetos de diorganoíla aceleradas por micro-ondas, partindo-se de iodetos de organoíla e o calcogênio elementar (S, Se e Te), catalisada por óxido de cobre nanoparticulado, na presença de 1 equivalente de KOH em DMSO (Esquema 44).<sup>99b</sup> Os produtos **81** foram obtidos, na sua maioria, em elevados rendimentos e tempos reacionais que variaram de 7 a 15 minutos a 80 °C.



**Esquema 44**

Embora haja grandes avanços na aplicação do micro-ondas em síntese orgânica, ainda existe a necessidade de aprimoramento dessa técnica na aceleração de vários tipos de reações. No que se refere à química de compostos organocalcogênio, ainda há poucos trabalhos descritos na literatura relacionados à síntese desses compostos em micro-ondas, sendo este um importante campo de estudos a ser desenvolvido e que será abordado neste trabalho.





### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

##### 3.1.1. Solventes e Reagentes

Os solventes purificados e secos utilizados nas reações foram tratados conforme procedimentos descritos na literatura.<sup>99</sup> Os demais solventes e reagentes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; gel de Sílica 60 GF254, de marca Merck, com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 µm de diâmetro. Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina, seguido de aquecimento a 110 °C.

Para os produtos purificados por cromatografia em coluna (CC), o material utilizado foi uma coluna de vidro, e como fase estacionária gel de sílica 0,063 – 0,2 e gel de sílica 0,04-0,063 para CC flash. Para cromatografia flash de alta performance foi utilizada uma coluna Super Flash SF25-40g Septra Si 50, acoplada a um sistema de bomba BSR (Bottomless Solvent Reservoir). Como eluente foi utilizado um solvente (hexano), ou mistura de solventes em proporções adequadas (hexano e acetato de etila).

Os dissulfetos e disselenetos foram preparados de acordo com procedimentos descritos na literatura<sup>100,6d</sup>

Os indóis foram obtidos de fontes comerciais.

As olefinas, álcoois e demais nucleófilos foram obtidos de fontes comerciais.

O disseleneto quiral enantiomericamente puro foi preparado de acordo com procedimentos descritos na literatura.<sup>104</sup>

O (-)-mentol foi obtido de fonte comercial.

##### 3.1.2. Micro-ondas

As reações em micro-ondas foram realizadas em tubos selados (10 mL) específicos para reator de micro-ondas, em um aparelho Monomode Reactor CEM Discover, equipado com Explore de 24 posições, com controlador de pressão e monitoramento da temperatura por infravermelho.

### 3.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operando em 200 e 400 MHz, respectivamente para  $^1\text{H}$ , e em 100 e 50 MHz. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade ( $s$  = singleto,  $d$  = dubleto,  $dd$  = dubleto de dubleto,  $t$  = tripleto,  $qua$  = quarteto,  $qui$  = quinteto,  $sex$  = sexteto,  $m$  = multipleteo,  $sl$  = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

### 3.1.4. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas APPI-QTOF MS (*Photo Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry*) foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de 3  $\mu\text{L}/\text{min}$ , utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila e metanol de grau LCMS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

### 3.1.5. Ponto de Fusão

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em aparelho MQ APF-301, não aferido.

### 3.1.6. Rota- evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota- evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3  $\text{m}^3/\text{h}$ .

## 3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos 3-calcogenil-indóis (87a-r, 89a-k)

Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se o indol (0,5 mmol), o dicalcogeneto de diorganoíla (0,25 mmol), o I<sub>2</sub> (5 mol%) e o DMSO P.A (1,5 mmol, 0,11 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (80 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado até a potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 5 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de Acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> a 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila.

#### 3.2.1.1 Preparação do 3-fenilselenil-1*H*-indol 87a

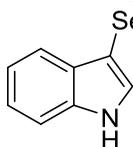


Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se indol (0,5 mmol, 0,059 g), o disseleneto de difenila (0,25 mmol, 0,078 g), o I<sub>2</sub> (5 mol%, 0,006 g) e o DMSO (1,5 mmol, 0,11 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (80 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado a potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 5 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> a 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 84% (0,1145 g); sólido branco. P.F: 134-137 °C (lit<sup>60</sup> 135 – 137 °C); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,34 (sl, 1H); 7,63 (d, *J* = 7,9

Hz, 1H); 7,43–7,38 (m, 2H); 7,25–7,20 (m, 4H); 7,15–7,08 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 136,4; 133,8; 131,2; 129,9; 128,9; 128,6; 125,6; 122,9; 120,8; 120,4; 111,3; 98,1.

### 3.2.1.2 Preparação do 3-(*p*-toluilselenil)-1*H*-indol 87b



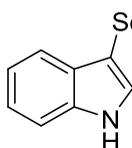
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-toluila.

Rendimento: 80% (0,144g); sólido branco.

P.F. 104-106 °C (lit.<sup>60</sup> 104 – 106 °C).  $^1\text{H}$

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,34 (sl, 1H); 7,71–6,98 (m, 9H); 2,28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 136,5; 135,4; 131,0; 129,9; 129,8; 129,7; 129,0; 122,8; 120,7; 120,2; 111,3; 98,4; 20,8.

### 3.2.1.3 Preparação do 3-(*p*-clorofenilselenil)-1*H*-indol 87c



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-clorofenila.

Rendimento: 85% (0,1300 g); sólido branco.

P.F. 117-120 °C (lit.<sup>60</sup> 116 – 120).  $^1\text{H}$  NMR

(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,38 (sl, 1H), 7,58 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,43–7,38 (m, 2H), 7,29–7,03 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 136,4; 133,4; 132,0; 131,6; 131,7; 130,0; 129,0; 123,1; 121,0; 120,2; 111,4; 97,9.

### 3.2.1.4 Preparação do 3-(3-trifluormetil)fenilselenil)-1*H*-indol 87d

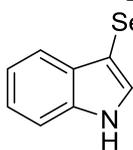


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de *m*-trifluórmetilfenila.

Rendimento: 86% (0,1462 g), sólido branco, P.F: 75-78 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,33 (sl, 1H); 7,59 (d,  $J$  = 8,21, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,39–7,36 (m, 2H); 7,31–7,23 (m, 3H); 7,19–7,10 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 136,3; 135,2; 131,7; 131,5; 131,1 (q,  $J$  = 32 Hz); 129,5; 129,1; 124,5 (q,  $J$  = 4,4 Hz); 123,8 (q,  $J$  = 272,0 Hz); 123,1; 122,3 (q,  $J$  = 4,4 Hz); 121,0; 120,0; 111,5; 97,1. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NSe}$   $[\text{M}]^+$  340.9926, encontrado: 340.9930.

### 3.2.1.5 Preparação do 3-(2-metóxi-fenilselenil)-1H-indol 87e



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de *o*-metoxifenila.

Rendimento: 71% (0,1071g), sólido marrom, P.F: 117-118 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 8,43 (sl, 1 H); 7,60 (d,  $J = 8,21$ , 1H); 7,40–7,38 (m, 2H); 7,26–7,22 (m, 1H); 7,17–7,13 (m, 1H); 7,08–7,04 (m, 1H); 6,79 (d,  $J = 8,21$ , 1H); 6,66–6,58 (m, 2H); 3,92 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 155,9; 136,5; 131,9; 130,1; 128,0; 126,2; 123,1; 122,8; 121,5; 120,7; 120,3; 111,4; 109,9; 95,7; 55,8. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NOSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  304.0236, encontrado 304.0234.

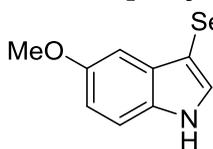
### 3.2.1.6 Preparação do 3-(benzilselenil)-1H-indol 87f



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de dibenzila.

Rendimento: 21% (0,0300g), óleo amarelo;  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,09$  (sl, 1H); 7,58 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1 H); 7,27–7,05 (m, 8H); 6,95–6,88 (m, 1H); 3,76 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 138,6$ ; 136,1; 130,6; 130,1; 128,7; 128,1; 126,4; 122,5; 120,4; 120,1; 111,2; 98,8; 32,1. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NSe}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  288.0286, encontrado 288.0288.

### 3.2.1.7 Preparação do 5-metóxi-(3-fenilselenil)-1H-indol 87h



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 5-metóxi-indol.

Rendimento: 85% (0,1282 g), líquido amarelo viscoso.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,31$  (sl, 1H); 7,34 (d,  $J = 2,34$  Hz, 1H); 7,25–7,20 (m, 3H); 7,13–7,06 (m, 4H); 6,89 (dd,  $J^1 = 2,74$  Hz,  $J^2 = 6,25$  Hz, 1H); 3,76 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta = 155,0$ ; 133,8; 131,9; 131,3; 130,7; 128,9; 128,4; 125,5; 113,3; 112,2; 101,5; 97,4; 55,7. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOSe}$   $[\text{M}]^+$  303.0157, encontrado: 303.0159.

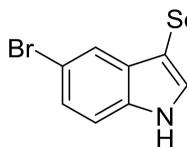
### 3.2.1.8 Preparação do 5-metil-(3-fenilselenil)-1H-indol 87i



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 5-metil-indol.

Rendimento: 76% (0,1085g), sólido escuro, P.F.132-133 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,16 (sl, 1H); 7,41–7,42 (m, 1H); 7,32 (d,  $J$  = 2,34 Hz, 1H); 7,25–7,18 (m, 3H); 7,12–7,04 (m, 4H); 2,40 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 134,6; 134,0; 131,4; 130,3; 130,2; 128,9; 128,4; 125,5; 124,7; 119,8; 111,0; 97,2; 21,4. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NSe}$   $[\text{M}]^+$  287.0208, encontrado 287.0216.

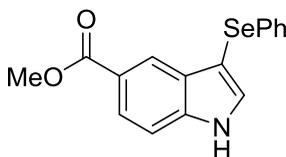
### 3.2.1.9 Preparação do 5-bromo-(3-fenilselenil)-1H-indol 87j



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 5-bromo-indol.

Rendimento: 72% (0,1263g), sólido branco, P.F. 107–110 °C (lit.<sup>60</sup> 108-109 °C).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,39 (sl, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,39 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H); 7,33–7,09 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 135,0; 133,3; 132,4; 131,8; 129,0; 128,7; 125,9; 125,8; 122,9; 114,3; 112,8; 97,8.

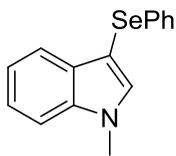
### 3.2.1.10 Preparação do 1H-indol-(3-fenilselenil)-5-carboxilato de metila 87k



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 1H-indol-5-carboxilato de metila.

Rendimento: 80% (0,132 g), sólido branco, P.F.164-165 °C,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,71 (sl, 1H); 8,40 (m, 1H); 7,98 (d,  $J$  = 8,60 Hz, 1H); 7,55 (d,  $J$  = 2,34 Hz, 1H); 7,46 (d,  $J$  = 8,60 Hz, 1H); 7,26–7,22 (m, 3H); 7,16–7,10 (m, 2H); 3,90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 167,8; 139,0; 133,4; 132,6; 129,7; 129,0; 128,8; 125,8; 124,4; 123,2; 123,1; 111,2; 100,0; 51,9. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Se}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  332.0185, encontrado 332.0186.

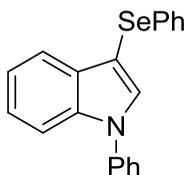
### 3.2.1.11 Preparação do 1-metil-(3-fenilselenil)-indol 87l



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 1-metil-indol.

Rendimento: 89% (0,1272 g), sólido branco, P.F.65-68 °C (lit.<sup>60</sup> 67-68 °C).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,69 (d,  $J$  = 7,03, 1H); 7,42–7,13 (m, 8H); 3,85 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 137,6; 135,8; 134,3; 130,5; 129,0; 128,7; 125,6; 122,5; 120,5; 109,7; 96,0; 33,1.

### 3.2.1.12 Preparação do 1-fenil-(3-fenilselenil)-indol 87m

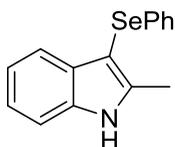


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 1-fenil-indol.

Rendimento: 78% (0,1355 g), óleo amarelo viscoso.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,69–7,65 (m, 1H); 7,59–7,49 (m, 6H); 7,42–7,26 (m, 4H); 7,23–7,08 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138,8; 136,5; 134,3; 133,4; 131,1; 129,6; 128,9; 128,8; 126,9; 125,6; 124,2; 123,1; 121,2; 120,7; 110,7; 99,2.

(APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NSe}$  [M]<sup>+</sup> 349.0365, encontrado 349.0372.

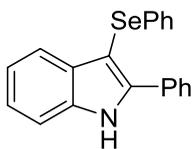
### 3.2.1.13 Preparação do 2-metil-(3-fenilselenil)-1H-indol 87p



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 2-metil-indol.

Rendimento: 88% (0,1258 g), sólido branco, P.F. 97–98 °C (lit<sup>60</sup> 98 °C).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,22 (sl, 1H); 7,54 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,33–7,06 (m, 8H); 2,51 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 140,8; 135,7; 133,9; 131,1; 128,9; 128,2; 125,3; 122,0; 120,5; 119,7; 110,4; 96,7; 13,1.

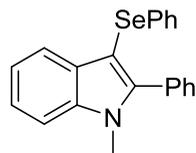
### 3.2.1.14 Preparação do 2-fenil-(3-fenilselenil)-1H-indol 87q



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 2-fenil-indol.

Rendimento: 67% (0,1166 g), óleo amarelo viscoso.<sup>44</sup>  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,57 (sl, 1H); 7,67–7,63 (m, 3H); 7,38–7,30 (m, 3H); 7,24–7,02 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 142,0; 136,0; 134,0; 131,9; 131,8; 129,0; 128,5; 128,4; 128,1; 125,3; 123,1; 121,0; 120,7; 111,0; 95,5.

### 3.2.1.15 Preparação do 1-metil-2-fenil-(3-fenilselenil)-indol 87r



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, 1-metil-2-fenil-indol.

Rendimento: 95%, (0,1719 g), óleo viscoso amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,55 (d,  $J$  = 7,82 Hz, 1H); 7,31–7,15 (m, 7H); 7,08–6,89 (m, 6H); 3,53 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 145,7; 137,6; 134,5;

131,1; 130,7; 130,5; 128,8; 128,6; 128,2; 128,0; 125,1; 122,6; 120,8; 120,5; 109,7; 96,2; 31,6. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $C_{21}H_{17}NSe$   $[M]^+$  363.0522, encontrado 363.0520.

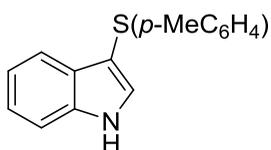
### 3.2.1.16 Preparação 3-fenilsulfenil- 1H-indol 89a



Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se indol (0,5 mmol, 0,059g), o dissulfeto de difenila (0,25 mmol, 0,078 g), o  $I_2$  (5 mol%, 0,006 g) e o DMSO (1,5 mmol, 0,11 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (80 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado á potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 5 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de  $Na_2S_2O_4$  a 10%. A fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (97:3).

Rendimento: 92% (0,1035 g); sólido branco, P.F. 150-151°C (lit<sup>60</sup> 150-151 °C);  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8,38 (sl, 1H); 7,61 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H); 7,48–7,41 (m, 2H); 7,30–7,19 (m, 2H); 7,15–7,05 (m, 5H).  $^{13}C$  RMN (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 134,2; 131,7; 126,3; 124,9; 124,5; 121,9; 120,9; 119,3; 117,3; 116,2; 108,8; 100,7.

### 3.2.1.17 Preparação 3-(*p*-toluil)- 1H-indol 89b



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, dissulfeto de *p*-toluúla.

Rendimento: 86% (0,1027g), sólido amarelo. P.F.123– 126 °C (lit<sup>62</sup> 125 -126 °C).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8,17 (sl, 1H); 7,60 (d,  $J$  = 7,82 Hz, 1H); 7,33–7,31 (m, 2H); 7,23–7,19 (m, 1H); 7,14–7,11 (m, 1H); 6,97 (dd,  $J^1$  = 21,49,  $J^2$  = 8,21, 4H); 2,21 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 136,3; 135,4; 134,6; 130,5; 129,4; 128,9; 126,1; 122,8; 120,7; 119,5; 111,6; 103,0; 20,8.

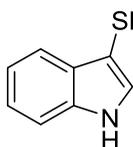
### 3.2.1.18 Preparação 3-(*p*-clorofenil)-1*H*-indol 89c



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, dissulfeto de *p*-clorofenila.

Rendimento: 97% (0,1259 g), sólido amarelo, P.F. 134–135 °C; (lit.<sup>62</sup> 129–131 °C). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,36 (sl, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,28–7,24 (m, 1H); 7,18–7,14 (m, 1H); 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138,6; 135,0; 131,8; 130,9; 128,8; 126,1; 125,8; 125,0; 122,2; 114,9; 113,0; 102,6.

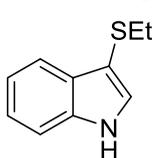
### 3.2.1.19 Preparação 3-benzil-1*H*-indol 89d



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, dissulfeto de dibenzila.

Rendimento: 60% (0,0717 g). Óleo amarelo. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ = 8,00 (sl, 1H); 7,63 (d, *J* = 8,21, 1H); 7,27–6,88 (m, 9H); 3,77 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 138,9; 136,1; 129,8; 129,10; 128,9; 128,1; 126,7; 122,5; 120,4; 119,2; 111,4; 104,9; 40,9. (APPI+) *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NS [M + H]<sup>+</sup> 240.0841, encontrado 240.0846.

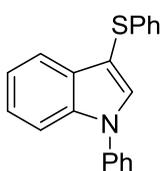
### 3.2.1.20 Preparação 3-etilsulfenil-1*H*-indol 89e



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, dissulfeto de dietila.

Rendimento: 55% (0,0487 g), líquido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,19 (sl, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H); 7,30–7,17 (m, 4H); 2,79 (q, *J* = 7,42 Hz, 2H); 1,17 (t, *J* = 7,42 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 136,1; 129,5; 129,3; 122,5; 120,2; 119,2; 111,4; 105,2; 30,2; 15,1. (APPI+) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NS [M + H]<sup>+</sup> 178.0685, encontrado 178.0684.

### 3.2.1.21 Preparação 3-fenilsulfenil-1*H*-indol 89f

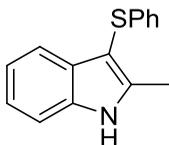


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, 1-fenil-indol.

Rendimento: 84% (0,1264 g), óleo amarelo. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,66–7,62 (m, 1H); 7,53–7,43 (m, 6H); 7,35–7,00 (m, 8H). <sup>13</sup>C RMN

(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 139,0; 138,9; 136,8; 133,7; 130,3; 129,7; 128,7; 127,1; 126,2; 124,9; 124,4; 123,3; 121,3; 120,0; 110,9; 104,2. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NS}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  302.0998, encontrado 302.0996.

### 3.2.1.22 Preparação 3-fenilsulfenil-2-metil-1H-indol 89g

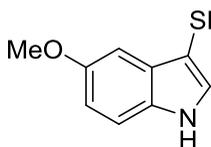


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, 2-metil-indol.

Rendimento: 91% (0,1087 g), sólido branco, P.F. 109-111 °C (lit.<sup>60</sup> 110-111 °C).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,20 (sl, 1H); 7,53 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1 H); 7,31 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H); 7,22–7,00 (m, 7H); 2,47 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 141,1; 139,2; 135,3; 130,2; 128,6; 125,3; 124,4; 122,1; 120,6; 118,9; 110,6; 99,1; 12,1.

### 3.2.1.23 Preparação 5-metóxi-(3-fenilsulfenil)-1H-indol 89h

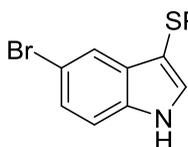


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, 5-metóxi-indol.

Rendimento: 79% (0,1007 g), óleo amarelo viscoso.<sup>62</sup>  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,40

(sl, 1H); 7,41 (d,  $J$  = 2,74 Hz, 1H); 7,30–7,28 (m, 1H); 7,18–7,14 (m, 3H); 7,10–7,03 (m, 4H); 3,77 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155,0; 139,3; 131,3; 129,9; 128,7; 125,6; 124,7; 113,5; 112,4; 104,9; 102,0; 100,7; 54,7.

### 3.2.1.24 Preparação 5-bromo-(3-fenilsulfenil)-1H-indol 89i

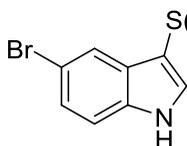


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, 5-bromo-indol.

Rendimento: 79% (0,1200 g), sólido branco, P.F. 120-122 °C (lit.<sup>53</sup> 121 – 123 °C).  $^1\text{H}$  RMN (200

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,42 (sl, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,47–7,03 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138,6; 135,0; 131,8; 130,9; 128,7; 126,1; 125,8; 125,0; 122,1; 114,4; 113,0; 102,6.

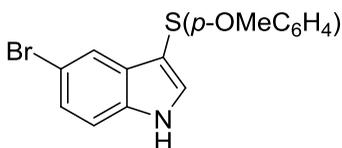
### 3.2.1.25 Preparação do 5-bromo(3-(*p*-clorofenilsulfenil)-1H-indol 89j



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16

empregando-se, porém, o 5-bromo-indol e o dissulfeto de *p*-clorofenila. Rendimento: 98% (0,1657 g), sólido branco. P.F. 143–144 °C. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,41 (sl, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,43–6,88 (m, 7H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ = 137,2; 135,1; 131,9; 130,8; 130,6; 128,9; 127,1; 126,2; 122,0; 114,6; 113,1; 102,3.

### 3.2.1.26 Preparação do 5-bromo(3-(*p*-metóxiifenilsulfil)-1H-indol 89k

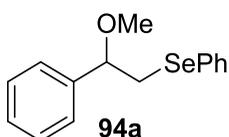


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.16 empregando-se, porém, o 5-bromo-indol e o dissulfeto de *p*-metóxiifenila. Rendimento: 86% (0,1436 g), sólido branco, P.F. 99-100 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,40 (sl, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,34–7,24 (m, 2H); 7,13–7,08 (m, 2H); 6,76–6,72 (m, 2H); 3,73 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 157,8; 135,0; 131,1; 130,8; 128,9; 128,6; 125,9; 122,1; 114,5; 114,2; 113,0; 104,5; 55,3.

## 3.2.2 Procedimento geral de preparação dos β-alcóxi-calcogenetos (94a-u, 96a-f)

Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se o estireno (0,5 mmol), o dicalcogeneto de diorganoíla (0,25 mmol), o álcool (1 mmol) o I<sub>2</sub> (20 mol%) e o DMSO (0,5 mmol). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (50 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado á potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 10 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> a 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila.

### 3.2.2.1. Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-selenofeniletano 94a

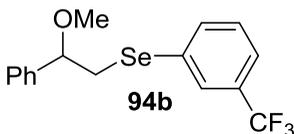


Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se o estireno (0,6 mmol, 0,06 mL), o

disseleneto de difenila (0,25 mmol), o metanol (1 mmol, 0,04 mL) o I<sub>2</sub> (20 mol%, 0,024 g) e o DMSO (0,5 mmol, 0,043 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (50 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado á potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 10 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de Acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> a 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (96:4)

Rendimento: 94%, (0,1363g), óleo amarelo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ= 7,49-7,44 (m, 2H); 7,38-7,19 (m, 8H); 4,34 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4,0 Hz; *J*<sup>2</sup> = 8,4 Hz, 1H ); 3,32 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8,4Hz, *J*<sup>2</sup> = 12,0 Hz, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,09 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 12,0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ= 140,8; 132,5; 130,6; 128,9; 128,4; 127,9; 126,7; 126,6; 83,1; 56,9; 35,3.

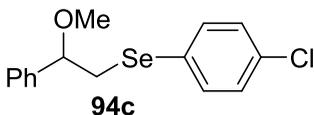
### 3.2.2.2 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-(*m*-triflúormetil-selenofenil)etano **94b**.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.2.1 empregando-se, porém, disseleneto de *m*-triflúormetilfenila.

Rendimento: 21%, (0,0376g), óleo amarelo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ= 7,49-7,44 (m, 2H); 7,38-7,19 (m, 8H); 4,34 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4,0 Hz; *J*<sup>2</sup> = 8,0 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 11,0 Hz 1H); 3,23 (s, 3H); 3,09 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4,0 Hz, *J*<sup>2</sup> = 11,1 Hz 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ= 140,5; 135,46; 132,03; 131,53 (qua, *J* = 32,2 Hz); 129,13; 128,8 (qua, *J* = 3,84 Hz), 128,25; 126,02, 126,40 (q, *J* = 272 Hz); 123,4 (qua. 3,84 Hz); 83,2; 57,0; 35,4. (APPI+) *m/z*: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>OSe [M]<sup>+</sup>: 360.0240; encontrado 360.0234.

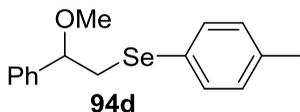
### 3.2.2.3 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-(*p*-cloro-selenofenil)etano **94c**.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-clorofenila.

Rendimento: 89% (0,1444 g) óleo amarelo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,38 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 7,33-7,29 (m, 5H); 7,18 (d,  $J$  = 8,0, 2H); 4,33 (dd, 1H,  $J^1$  = 4,0 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz); 3,32 (dd, 1H,  $J^1$  = 8,0 Hz;  $J^2$  = 11,4 Hz, 1H); 3,24 (s, 3H); 3,07 (dd, 1H,  $J^1$  = 4,0,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 140,7; 134,0; 133,0; 129,1; 128,9; 128,5; 128,1; 126,6; 83,1; 57,0; 35,7. (APPI+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClOSe}$   $[\text{M}]^+$ : 325.9977; encontrado: 325.9970.

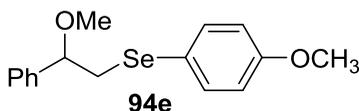
### 3.2.2.4 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-(seleno-*p*-toluil)etano 94d.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-toluila.

Rendimento: 72% (0,1094 g). Óleo amarelo viscoso.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,43 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 7,38-7,29 (m, 5H); 7,09 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 4,37 (dd,  $J^1$  = 4,0 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 3,33 (dd,  $J^1$  = 8,0 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,10 (dd,  $J^1$  = 4,0,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 2,35 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ : 140,8; 136,8; 133,0; 129,7; 128,4; 127,9; 126,6; 83,0; 56,9; 35,6; 21,0. (APPI+)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OSe}$   $[\text{M}]^+$ : 306.0523; encontrado: 306.0518.

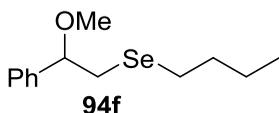
### 3.2.2.5 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-(*p*-metóxi-selenofenil)etano 94e.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-metóxi-fenila.

Rendimento: 96%, (0,1536 g) óleo amarelo viscoso.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 7,46 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 7,37-7,29 (m, 5H); 6,81 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H); 4,31 (dd,  $J^1$  = 4,0;  $J^2$  = 8,0, 1H); 3,80 (s, 3H), 3,31-3,20 (m, 1H,); 3,25 (s, 3H); 3,02 (dd, 1H,  $J^1$  = 4,0;  $J^2$  = 12,0).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ : 159,1; 140,8; 135,5; 128,4; 127,9; 126,6; 114,6; 83,0; 56,9; 55,2; 36,3. (APPI+)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}]^+$ : 322.0472; encontrado: 322.0468.

### 3.2.2.6 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-(selenobutil)etano 94f.

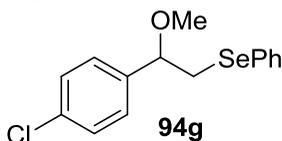


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, disseleneto de *n*-dibutila.

Rendimento: 57% (0,0769 g), óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,34 (m, 5H); 4,33 (dd,  $J^1$  = 6,0 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 3,26 (s, 3H); 2,98 (dd, 1H,  $J^1$  = 12,0 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 2,75 (dd, 1H,  $J^1$  = 6,0 Hz, 12,0 Hz, 1H); 2,49 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,42-1,27 (m, 2H); 0,89 (t,  $J$  = 7,3Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ : 141,3; 128,4; 127,9; 126,6; 84,5; 56,8; 32,6; 30,9; 24,5; 22,9; 13,5. (APPI+)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OSe}$   $[\text{M}]^+$ : 272.0679; encontrado: 272.0679.

### 3.2.2.7 Preparação do 1-metóxi-1-(*p*-clorofenil)-2-selenifenil-etano 94g.

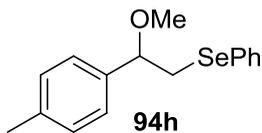


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, *p*-cloroestireno.

Rendimento: 56% (0,0908 g), óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,47-7,41 (m, 2H); 7,32-7,20 (m, 8H); 4,30 (dd,  $J^1$  = 6,0;  $J^2$  = 8,0, 1H); 3,28 (dd,  $J^1$  = 8,0 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,05 (dd,  $J^1$  = 6,0 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 139,3; 133,7; 132,6; 130,3; 128,9; 128,6; 128,0; 126,9; 82,5; 56,9; 35,0. (APPI+)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClOSe}$   $[\text{M}]^+$ : 325.9977; encontrado: 325.9967.

### 3.2.2.8 Preparação do 1-metóxi-1-(*p*-toluil)-2-selenifenil-etano 94h.

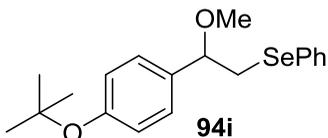


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, *p*-metilestireno.

Rendimento: 38% (0,0577 g), óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,64-7,59 (m, 2H); 7,37-7,31 (m, 8H); 4,46 (dd,  $J^1$  = 4,8 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 3,47 (dd,  $J^1$  = 8,0 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,23 (dd,  $J^1$  = 4,8,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 2,48 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 137,8; 137,7; 132,4; 130,6; 129,2; 128,9; 126,7; 126,5; 82,8; 56,8; 35,3; 21,1. (APPI+)  $m/z$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OSe}$   $[\text{M}]^+$ : 306.0523; encontrado: 306.0523.

### 3.2.2.9 Preparação do 1-metóxi-1-(*p*-*tert*-butóxi-fenil)-2-selenifenil-etano 94i.

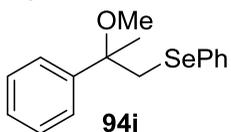


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, *p*-*tert*-butóxi-estireno.

Rendimento: 90% (0,1629 g), óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)

$\delta = 7,47$  (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 7,25-7,18 (m, 5H); 6,96 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,32 (dd,  $J^1 = 4,0$ ;  $J^2 = 8,0$ , 1H); 3,32 (dd,  $J^1 = 8,0$ ,  $J^2 = 12$  Hz, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,09 (dd,  $J^1 = 4,0$  Hz,  $J^2 = 12,0$  Hz, 1H); 1,34 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 155,2$ ; 135,5; 132,5; 130,7; 128,9; 127,1; 126,7, 124,0, 82,7; 56,9; 35,4; 28,8. (APPI+) m/z: calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Se}$   $[\text{M}]^+$ : 364.0941; encontrado: 364.0862.

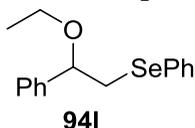
### 3.2.2.10 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-1-metil-2-selenifenil-etano 94j.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém,  $\square$ -metil-estireno.

Rendimento: 63% (0,0957 g), óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 7,44-7,24 (m, 8H); 7,19-7,16 (m, 2H); sistema AB ( $J = 12$  Hz, 2H); 3,12 (s, 3H); 1,72 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 143,6$ ; 132,6; 131,3; 128,8; 128,2; 127,3; 126,6; 126,2; 78,9; 50,9; 42,2; 23,1. (APPI+) m/z: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OSe}$   $[\text{M}]^+$ : 306.0523; encontrado: 305.0465.

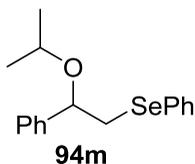
### 3.2.2.11 Preparação do 1-etóxi-1-fenil-2-selenifenil-etano 94i.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, etanol.

Rendimento: 89% (0,1352 g), óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta = 7,50$ -7,49 (m, 2H); 7,35-7,23 (m, 8H); 4,47 (dd,  $J^1 = 5,0$  Hz;  $J^2 = 8,0$  Hz, 1H); 3,43-3,32 (m, 3H); 3,10 (dd,  $J^1 = 5,0$  Hz,  $J^2 = 12$  Hz, 1H); 1,19 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 141,6$ ; 132,5; 130,8; 128,9; 128,4; 127,9; 126,7; 126,5; 81,3; 64,6; 35,5; 15,2.

### 3.2.2.12 Preparação do 1-(iso-propóxi)-1-fenil-2-selenifenil-etano 94m.

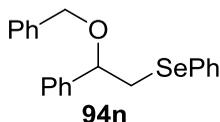


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, *iso*-propanol.

Rendimento: 80% (0,1272 g), óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta = 7,50$ -7,47 (m, 2H); 7,35-7,22 (m, 8H); 4,59 (dd, 1H,  $J^1 = 4,0$  Hz;  $J^2 = 8,0$  Hz, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,30 (dd, 1H,  $J^1 = 8,0$  Hz,  $J^2 = 12,0$  Hz, 1H); 3,08 (dd,  $J^1 = 4,0$  Hz,  $J^2 = 12,0$  Hz, 1H); 1,17 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H); 1,09

(d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 142,4; 132,2; 131,0; 128,9; 128,4; 127,8; 126,6; 126,5; 78,7; 69,7; 35,9; 23,3; 21,3$ . (APPI+) m/z: calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{OSe}$   $[\text{M}]^+$ : 320.0679; encontrado: 320.0678.

### 3.2.2.14 Preparação do 1-benzilóxi-1-fenil-2-selenifenil-etano 94n.

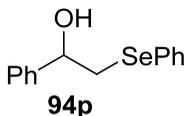


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, álcool benzílico.

Rendimento: 95% (0,1738 g), óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta = 7,49-7,44$  (m, 2H), 7,38-7,19 (m, 8H), 4,34 (dd,  $J^1 = 4,0$  Hz;  $J^2 = 8,0$  Hz, 1H); 3,32 (dd,  $J^1 = 8,0$  Hz,  $J^2 = 11,5$  Hz, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,09 (dd,  $J^1 = 4,0$  Hz,  $J^2 = 11,5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 140,98; 137,98; 133,00; 132,43; 130,75; 129,66; 128,94; 128,57; 128,34; 128,29; 128,13; 127,81; 127,57; 126,78; 126,68; 80,67; 70,77; 66,65; 35,47$ . (APPI+) m/z: calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{OSe}$   $[\text{M}]^+$ : 368.0679; encontrado: 368.0673.

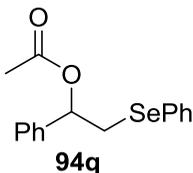
### 3.2.2.15 Preparação do 1-hidróxi-1-fenil-2-selenifenil-etano 94p.

Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, água.



Rendimento: 28% (0,0386 g), óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta = 7,57-7,52$  (m, 2H); 7,35-7,25 (m, 8H); 4,77 (dd,  $J^1 = 4,0$  Hz;  $J^2 = 8,4$  Hz, 1H); 3,30 (dd,  $J^1 = 4,0$  Hz,  $J^2 = 13,0$ , 1H); 3,11 (dd, 1H,  $J^1 = 8,4$ ,  $J^2 = 13,0$ ); 2,81 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 142,5; 133,1; 129,2; 128,5; 127,9; 127,4; 125,8; 72,23; 38,44$ . (APPI+) m/z: calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{OSe}$   $[\text{M}]$ : 278.0205; encontrado: 278.0206.

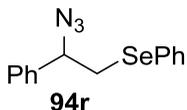
### 3.2.2.16 Preparação do 1-acetóxi-1-fenil-2-selenifenil-etano 94q.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, ácido acético.

Rendimento: 42% (0,0667 g), óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta = 7,46-7,39$  (m, 2H); 7,24-7,17 (m, 8H); 5,88 (dd,  $J^1 = 4,0$  Hz;  $J^2 = 6,0$  Hz, 1H); 3,32 (dd,  $J^1 = 6,0$  Hz,  $J^2 = 12,0$  Hz, 1H); 3,16 (dd,  $J^1 = 4,0$  Hz,  $J^2 = 12,0$  Hz 1H); 1,95 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta = 170,0; 139,3; 133,0; 129,1; 128,5; 128,3; 127,2; 126,5; 75,2; 33,3; 21,0$ .

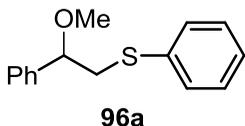
### 3.2.2.17 Preparação do 1-azido-1-fenil-2-selenifenil-etano 94r.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, azida de sódio.

Rendimento: 21% (0,0316 g), óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 7,52-7,48 (m, 2H); 7,37-7,24 (m, 8H); 4,62 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1H); 3,23 (d, 1H,  $J^2$  = 4,0 Hz,  $J^2$  = 12 Hz 1H); 3,20 (dd,  $J^1$  = 4,0 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 138,7; 133,3; 129,3; 128,9; 128,7; 127,5; 126,8; 66,0; 34,0.

### 3.2.2.17 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-tiofenil-etano 96a.

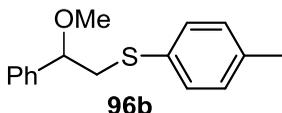


Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se o estireno (0,5 mmol, 0,06 mL), o dissulfeto de difenila (0,25 mmol), o metanol (1 mmol, 0,043 ml) o  $\text{I}_2$  (20 mol%, 0,024 g) e o DMSO P.A (0,5 mmol, 0,043 mL).

Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (50 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado á potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 10 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de Acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  a 10%. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (96:3)

Rendimento: 81% (0,0988 g), óleo incolor.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 7,38-7,25 (m, 10H); 4,30 (dd,  $J^1$  = 4,0;  $J^1$  = 8,0, 1H); 3,32 (dd, 1H,  $J^1$  = 8,0,  $J^2$  = 12,0); 3,25 (s, 3H); 3,13 (dd, 1H,  $J^1$  = 8,0,  $J^2$  = 12,0, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  =  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 140,4; 136,5; 129,3; 128,9; 128,5; 128,1; 126,7; 126,0; 82,4; 57,0; 41,5.

### 3.2.2.18 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-tio(*p*-toluil)-etano 96b.

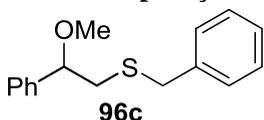


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, dissulfeto de *p*-toluila.

Rendimento: 81% (0,1044 g), óleo incolor.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,38-7,25 (m, 7H); 7,10 (d,  $J^1$  = 8,0 Hz, 2H); 4,28 (dd,  $J^1$  = 4,0;  $J^2$  = 8,0, 1H); 3,29-3,26 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 3,10 (dd,  $J^1$  = 8,0 Hz;  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 2,33 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 140,5; 136,2; 132,6; 130,1; 129,6; 128,5; 128,0; 126,7; 82,4; 57,0; 42,2; 21,0.

### 3.2.2.19 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-tiobenzil-etano 96c.

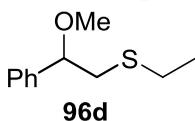


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, dissulfeto de dibenzila.

Rendimento: 74% (0,0954 g), óleo incolor.  $^1\text{H}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,35-7,24 (m, 10H); 4,18 (dd,  $J^1$  = 4,0 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 3,66 (s, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,82 (dd,  $J^1$  = 8,0 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 2,59 (dd,  $J^1$  = 4,0 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 140,8; 138,4; 137,3; 129,4; 128,9; 128,4; 127,9; 127,4; 126,9; 126,7; 83,8; 56,8; 43,2; 38,6; 37,0.

### 3.2.2.20 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-tioetil-etano 96d.

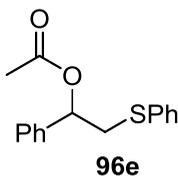


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, dissulfeto de dietila.

Rendimento: 57% (0,0558 g), óleo incolor.  $^1\text{H}$  RMN

( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,33 (m, 5H); 4,28 (dd,  $J^1$  = 6,0 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 3,25 (s, 3H); 2,98 (dd,  $J^1$  = 8,0 Hz;  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 2,75 (dd,  $J^1$  = 6,0 Hz,  $J^2$  = 12 Hz, 1H); 2,50 (q, 7,3 Hz, 2H); 1,24 (d, 7,3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 140,9; 128,4; 127,9; 126,7; 84,0; 56,9; 39,3; 26,9; 14,7.

### 3.2.2.21 Preparação do 1-acetóxi-1-fenil-2-tiofenil-etano 96e.

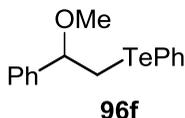


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, dissulfeto de difenila e ácido acético.

Rendimento: 75% (0,102 g), óleo incolor.  $^1\text{H}$  RMN

( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,40-7,18 (m, 10H); 5,88 (dd,  $J^1$  = 6,0 Hz;  $J^2$  = 8,0 Hz, 1H); 3,42 (dd,  $J^1$  = 8,0,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 3,23 (dd,  $J^1$  = 6,0 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 2,01 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 170,0; 139,0; 135,6; 130,1; 129,0; 128,5; 128,4; 126,6; 76,4; 74,6; 40,1; 21,0.

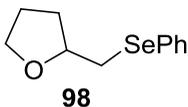
### 3.2.2.22 Preparação do 1-metóxi-1-fenil-2-telurofenil-etano 96f.



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 3.2.1.1 empregando-se, porém, ditelureto de difenila.

Rendimento: 14%, (0,0237 g) óleo alaranjado.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ = 7,6 (d, 2H,  $J$  = 8,0, 2H); 7,38-7,11 (m, 8H); 4,44 (dd,  $J^1$  = 6,0;  $J^2$  = 9,0, 1H); 3,43 (dd,  $J^1$  = 9,0,  $J^2$  = 12,0, 1H); 3,24 (s, 3H); 3,10 (dd,  $J^1$  = 6,0,  $J^2$  = 12,0, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$ = 141,8; 138,2; 129,1; 128,7; 128,5; 128,0; 127,4; 126,4; 84,2; 57,0; 17,4. (APPI+) m/z: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OTe}$   $[\text{M}]^+$ : 342.0263; encontrado: 342.0253.

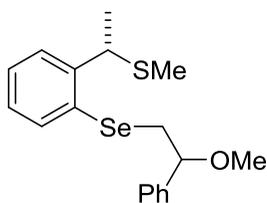
### 3.2.3 Preparação do 2(selenofenil)metil-tetra-hidrofurano 98.



Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se o 4-penten-1-ol (0,5 mmol, 0,05 mL), o disseleneto de difenila (0,25 mmol, 0,078 g), o  $\text{I}_2$  (20 mol%, 0,024 g) e o DMSO (0,5 mmol, 0,043 mL). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (50 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado à potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 10 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  a 10%. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (96:2).

Rendimento: 81% (0,0972g), óleo amarelo.<sup>101</sup>  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7,53-7,51 (m, 2H); 7,27-7,20 (m, 3H); 4,09 (quinteto,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,79 – 3,73(m, 1H); 3,12 (dd,  $J^1$  = 5,8Hz ;  $J^2$  = 12Hz, 1H); 2,97 (dd,  $J^1$  = 6,9 Hz,  $J^2$  = 12,0 Hz, 1H); 2,10-2,02 (m, 1H); 1,96-1,88 (m, 2H); 1,66-1,67 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 132,4; 130,2; 128,9; 126,7; 78,2; 68,3; 32,9; 31,4; 25,9.

### 3.2.4 Preparação do composto 100

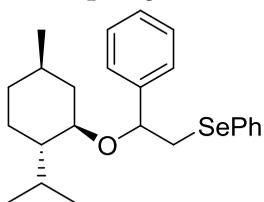


Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se o estireno (0,6 mmol, 0,06 mL), o disseleneto quiral enantiomericamente puro (0,25 mmol), o metanol (1 mmol, 0,04 mL), o I<sub>2</sub> (20 mol%, 0,024 g) e o DMSO (0,5 mmol, 0,043 mL).

Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (50 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado á potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 10 minutos. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> a 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (95:5).

Rendimento: 93% (0,1687 g), óleo amarelo.<sup>102a</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,5 – 7,0 (m, 9H); 4,5 (q, *J* = 4,5Hz, 1H); 4,31 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4 Hz, *J*<sup>2</sup> = 8 Hz, 1H); 3,30 (dd, *J*<sup>1</sup> = 8 Hz, 12,0 Hz, 1H); 3,25, (s, 3H); 3,12 (dd, *J*<sup>1</sup> = 4,0 Hz; *J*<sup>2</sup> = 12,2 Hz, 1H); 1,90 (s, 052 H); 1,80 (s, 2,66 H); 1,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 133,39; 131,50; 130,79; 128,95; 128,71; 138,43; 128,02; 127,43, 126,95; 126,10; 113,70; 86,96; 55,93; 43,66; 35,82; 22,69; 14,04.

### 3.2.5 Preparação do composto 102



Em tubo de vidro específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se o estireno (0,6 mmol, 0,06 mL), disseleneto de difenila (0,25 mmol), o (-)-mentol (1 mmol, 0,16 g), o I<sub>2</sub> (20 mol%, 0,024 g) e o DMSO (0,5 mmol, 0,043 mL). Em seguida, o tubo foi

vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (50 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado á potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante 10 minutos. Após atingir a

temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, adicionou-se 5 mL de Acetato de etila e lavou-se a mistura reacional com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  a 10%. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash, eluindo-se com mistura de hexano/acetato de etila (95:5).

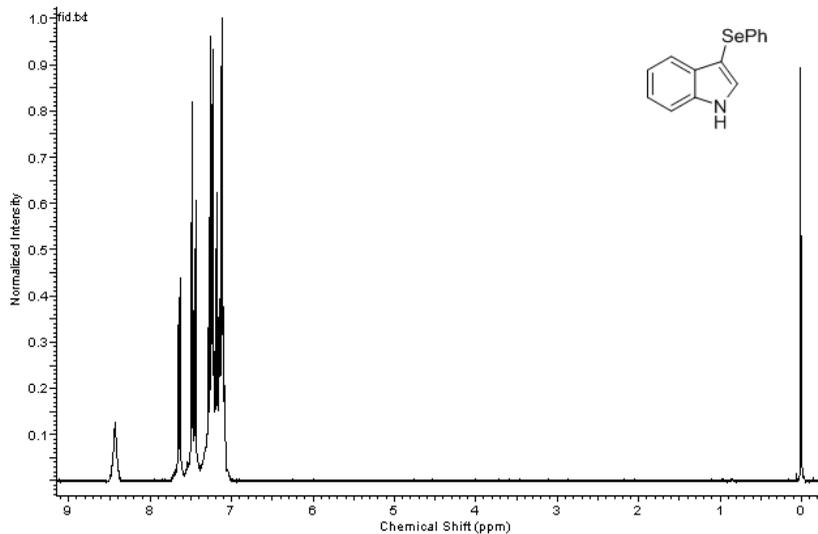
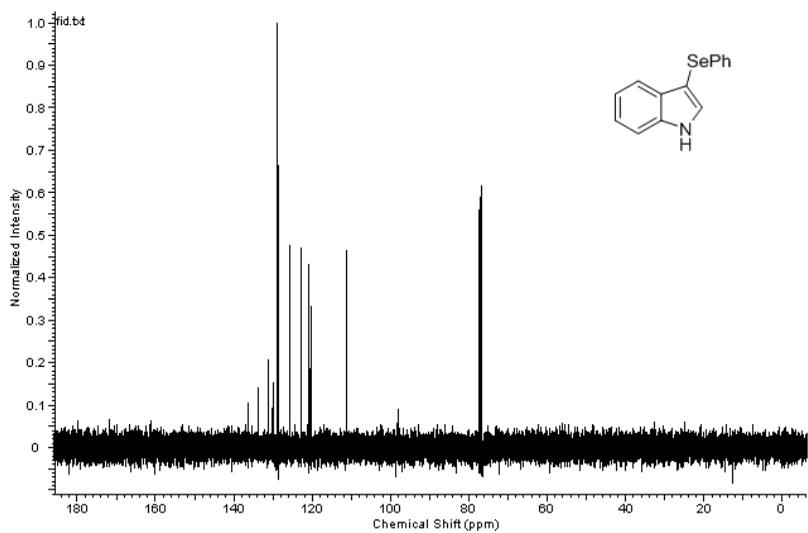
Rendimento: 93% (0,1099 g), óleo incolor.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,50-7,20 (m, 10 H); 4,61 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,36 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,59 (m, 2H); 1,21 (m, 2H) 1,00 – 0,81 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 132,23; 132,18; 131,13; 130,88; 128,90; 128,84; 128,22; 128,14; 127,95; 127,70; 127,31; 126,79; 126,57; 126,46; 80,81; 79,29; 77,48; 75,34; 49,07; 48,24; 42,23; 39,93; 35,46; 35,35; 34,40; 34,26; 31,50; 31,35; 25,07; 24,70; 22,90; 22,64; 22,34; 22,16; 21,23; 16,16; 15,25.  $^{77}\text{Se}$  (76,28 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 278,17; 270,05 ppm. (APPI<sup>+</sup>) m/z calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{OSe}$   $[\text{M}]^+$  416.1614, encontrado 416.1613.

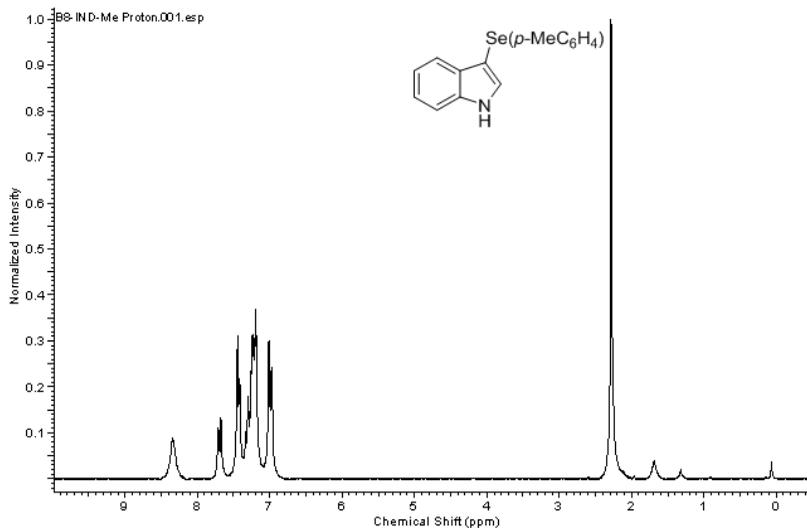




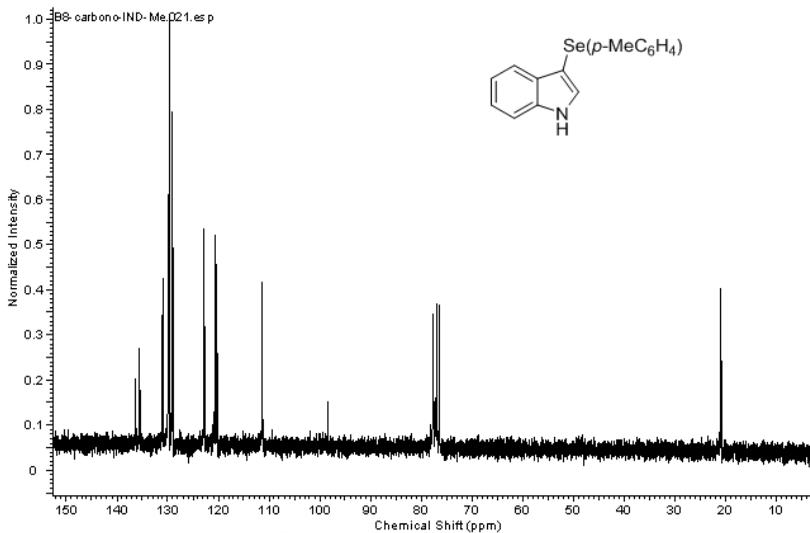


## 4. ESPECTROS SELECCIONADOS

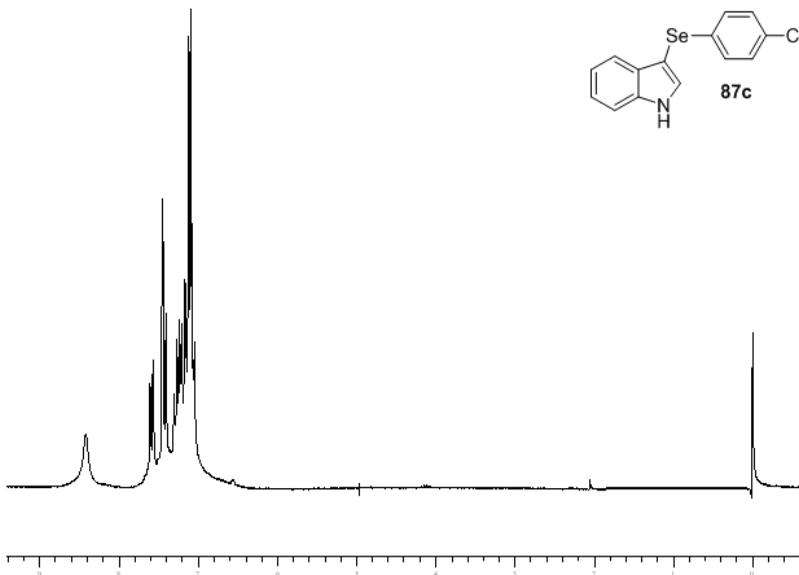
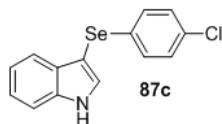
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **87a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



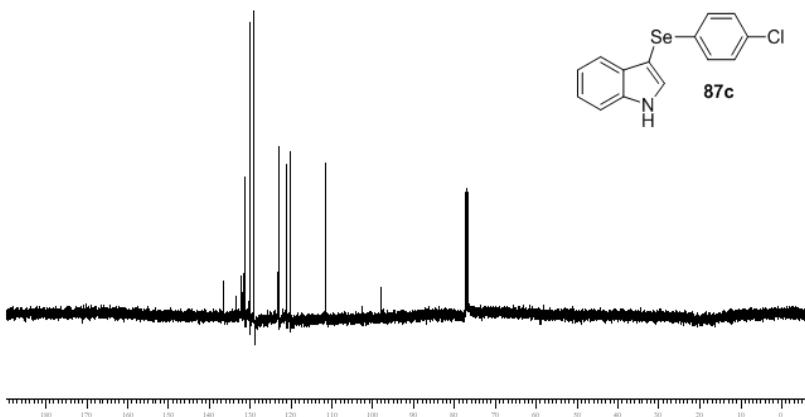
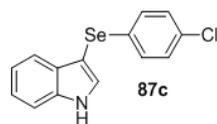
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **87b** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.



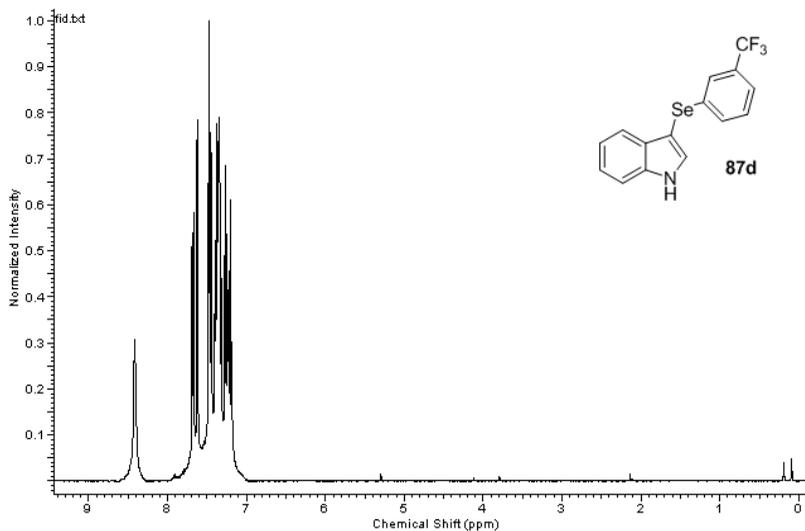
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **87b** em CDCl<sub>3</sub> a 50 MHz.



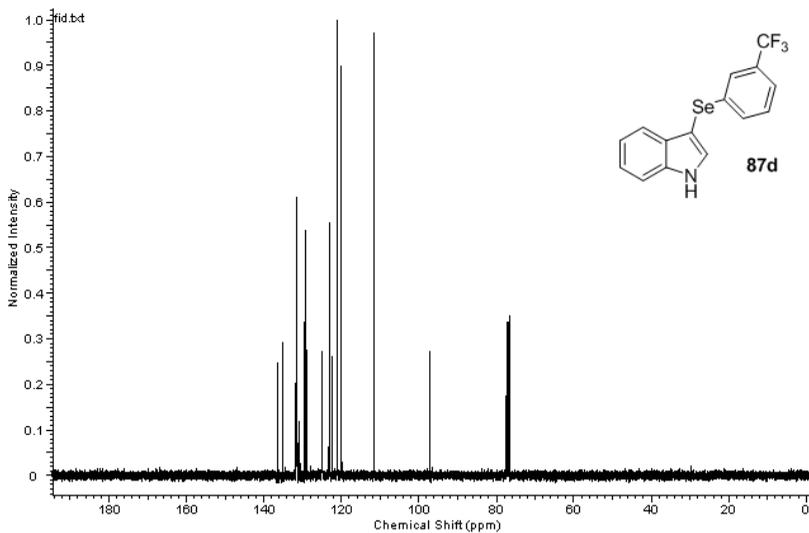
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **87c** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



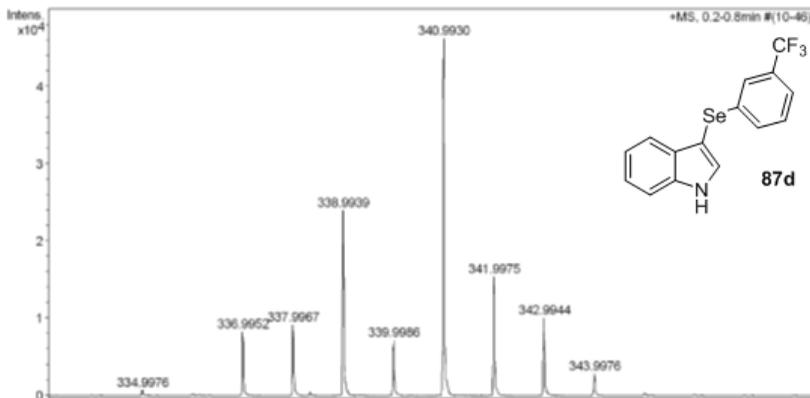
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87c** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



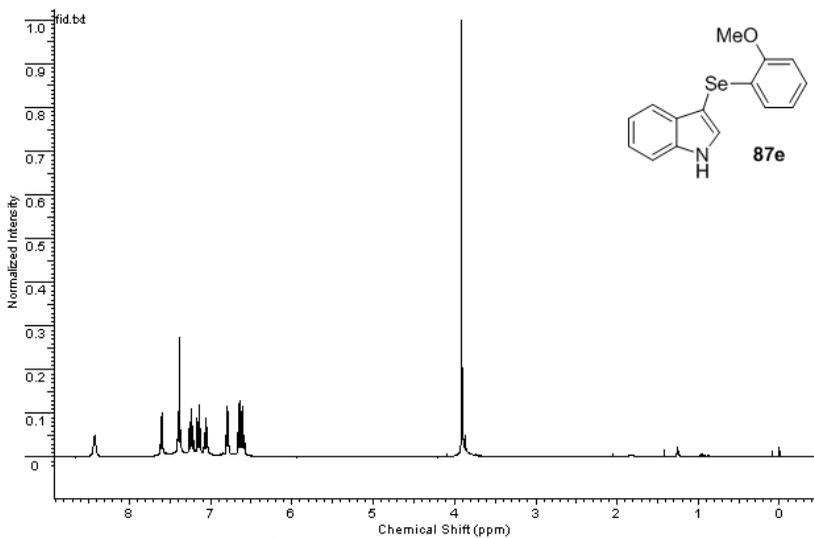
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **87d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



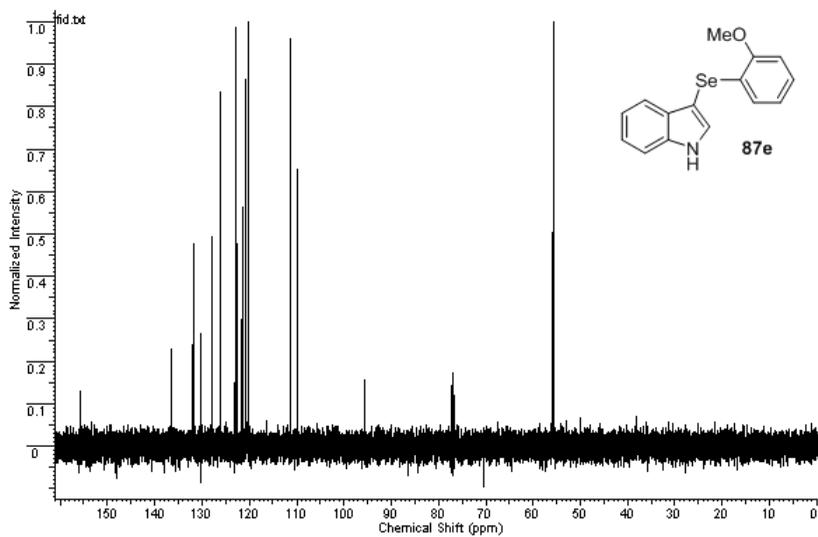
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



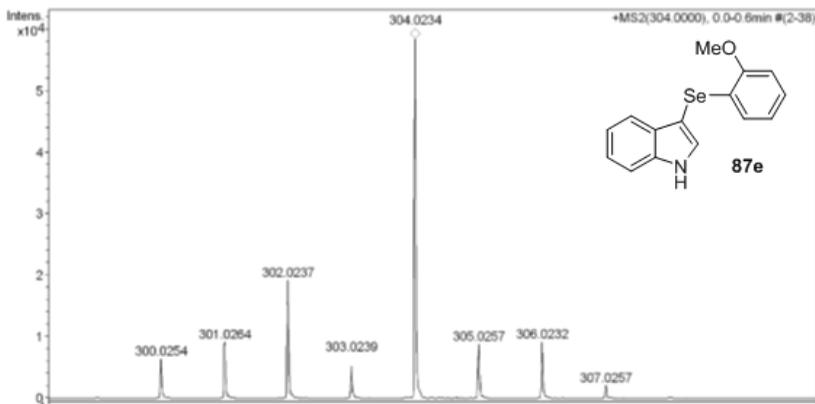
Espectro de massa de alta resolução do composto **87d**



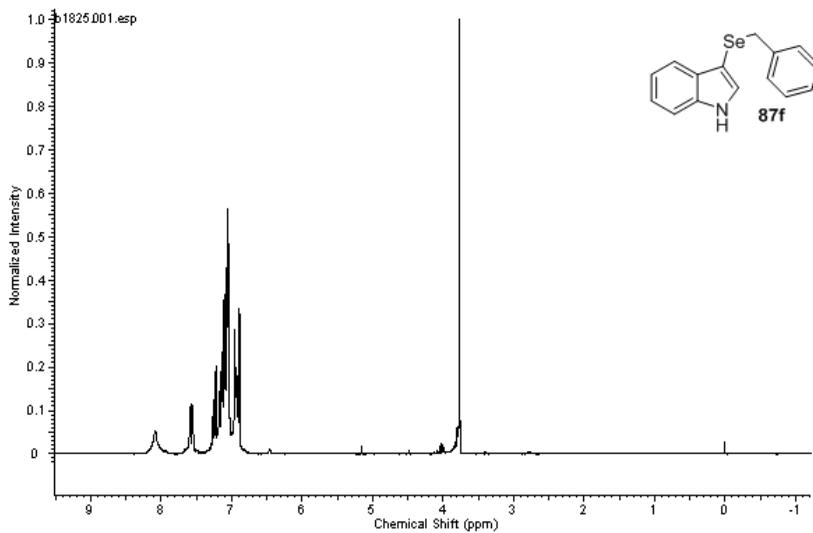
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **87e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



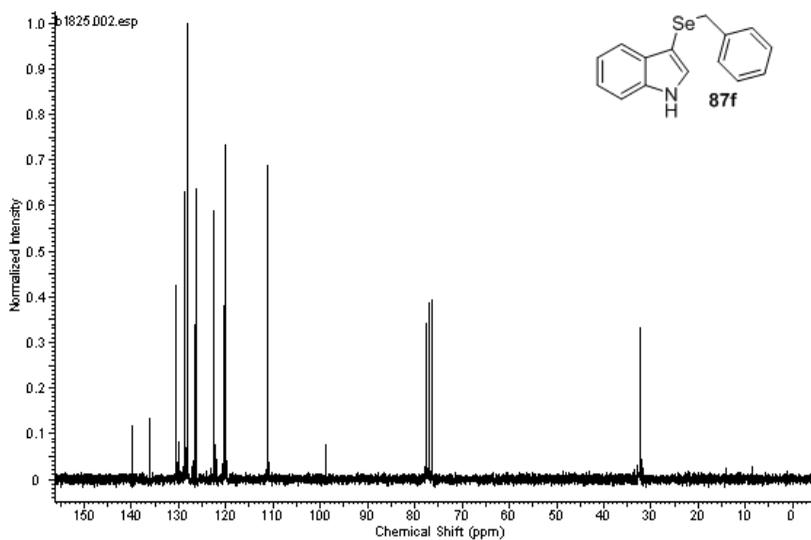
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



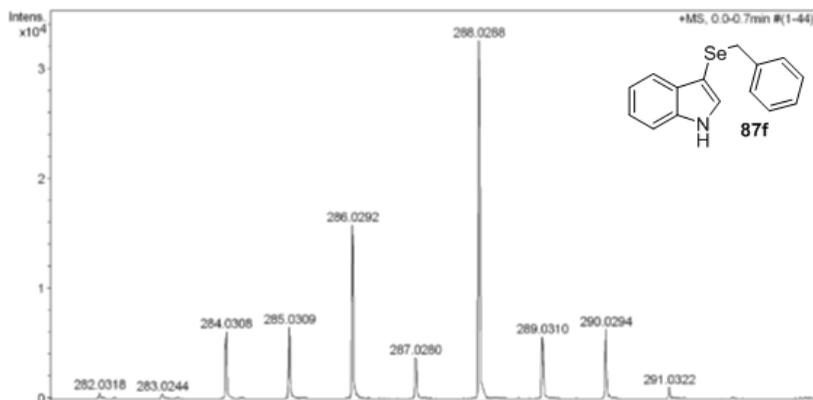
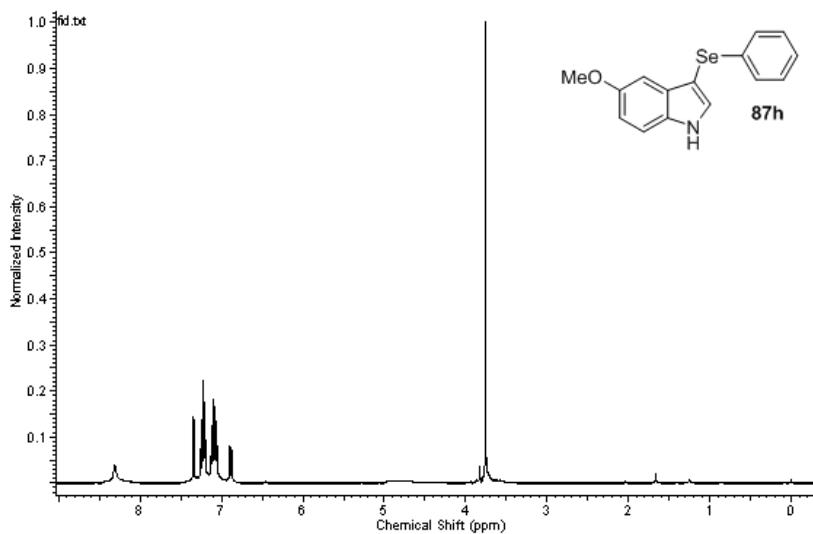
Espectro de massa de alta resolução do composto **87e**

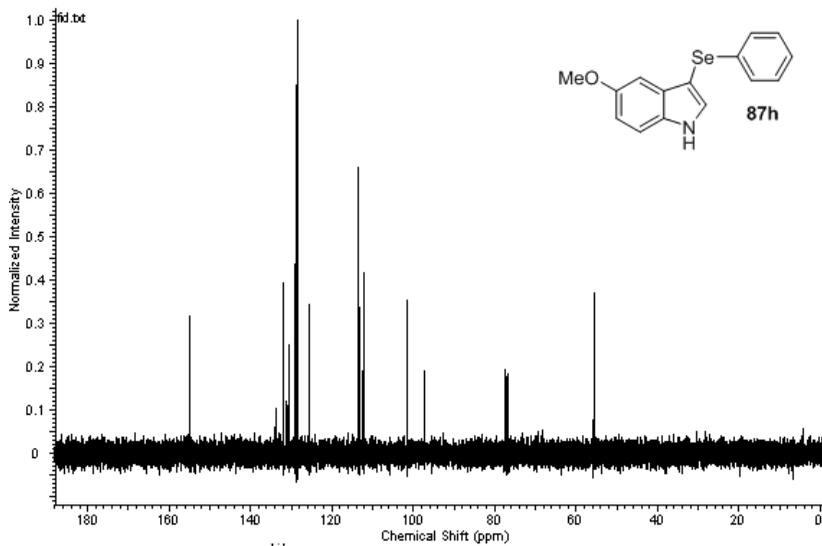


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **87f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87f** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

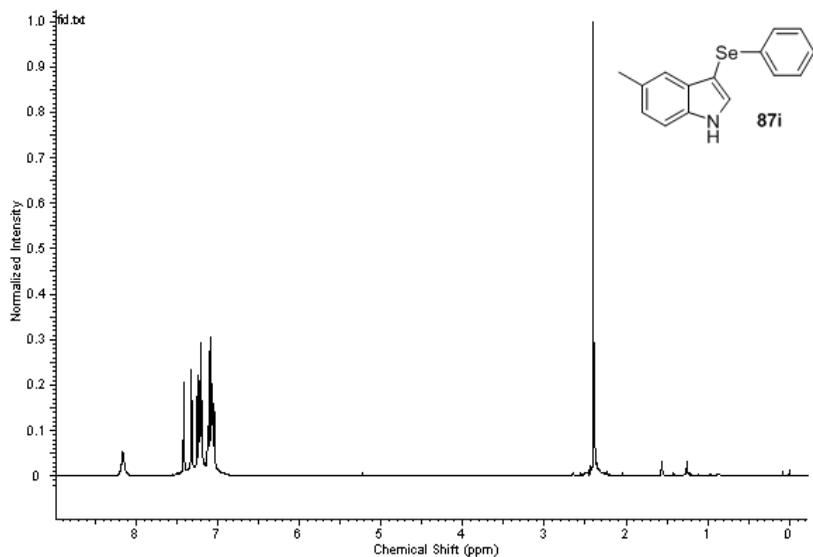
Espectro de massa de alta resolução do composto **87f**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **87h** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



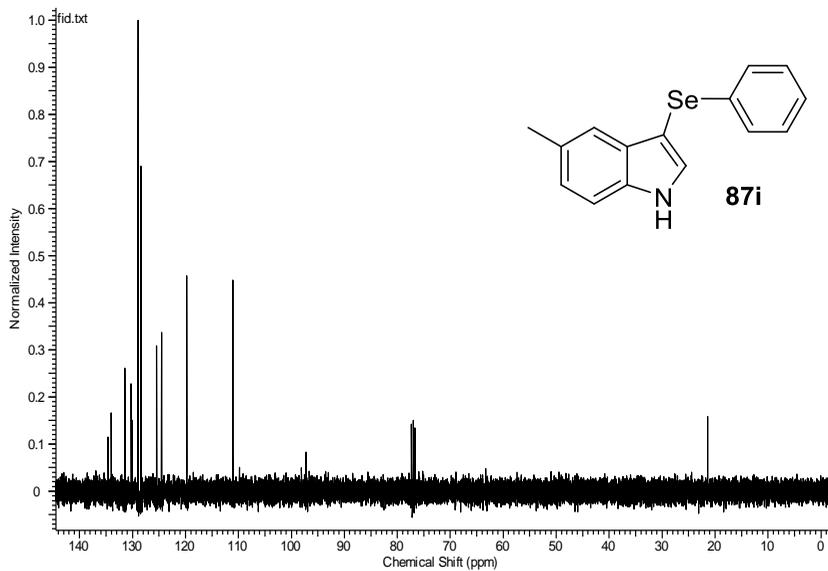
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



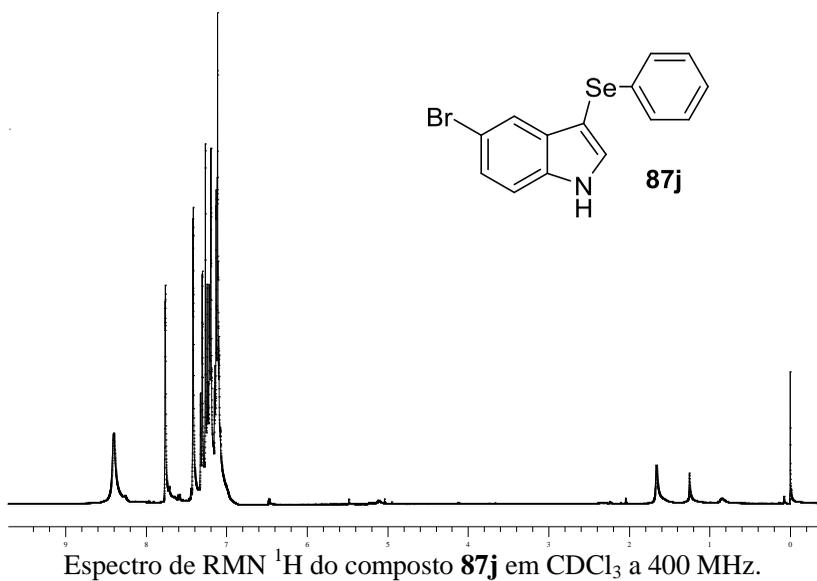
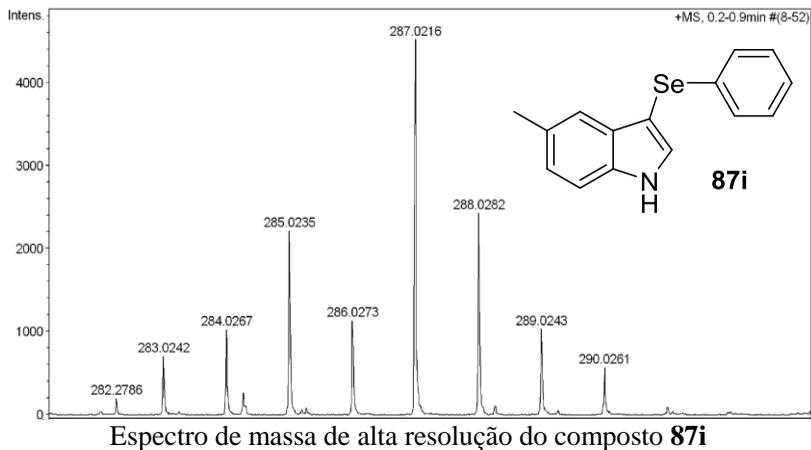
Espectro de massa de alta resolução do composto **87h**

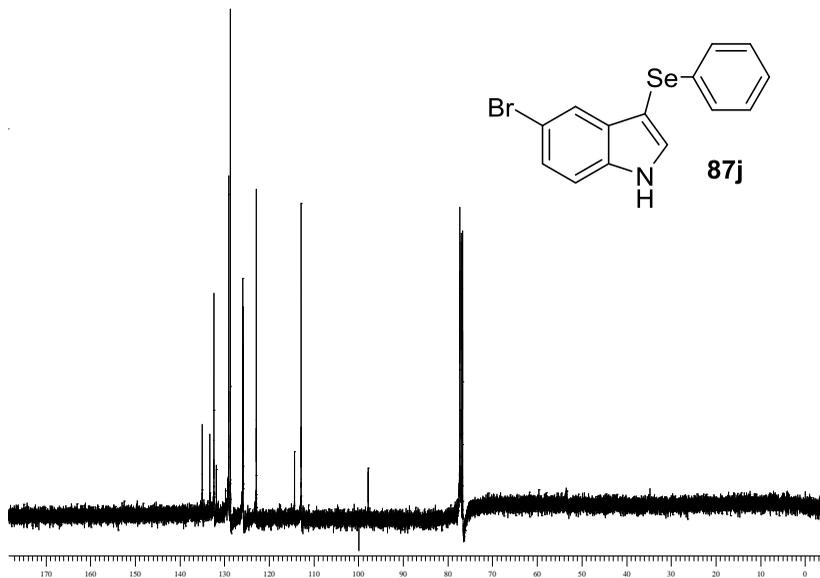


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **87i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

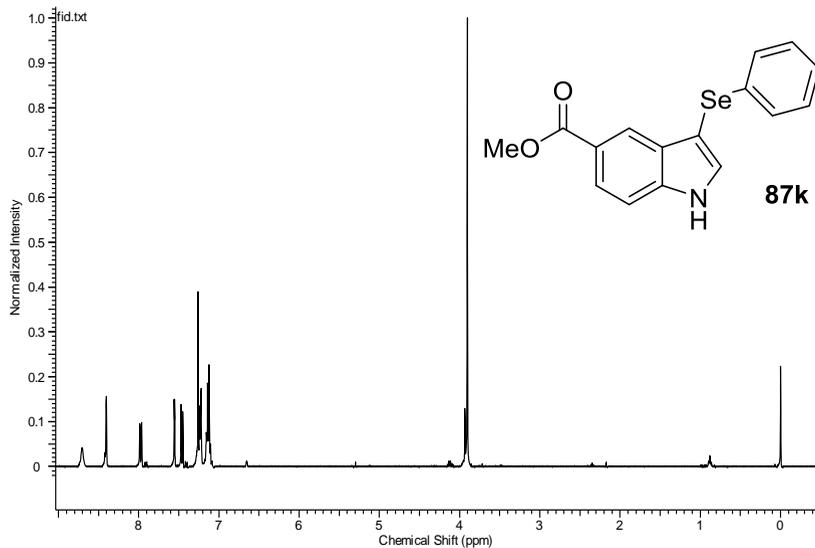


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

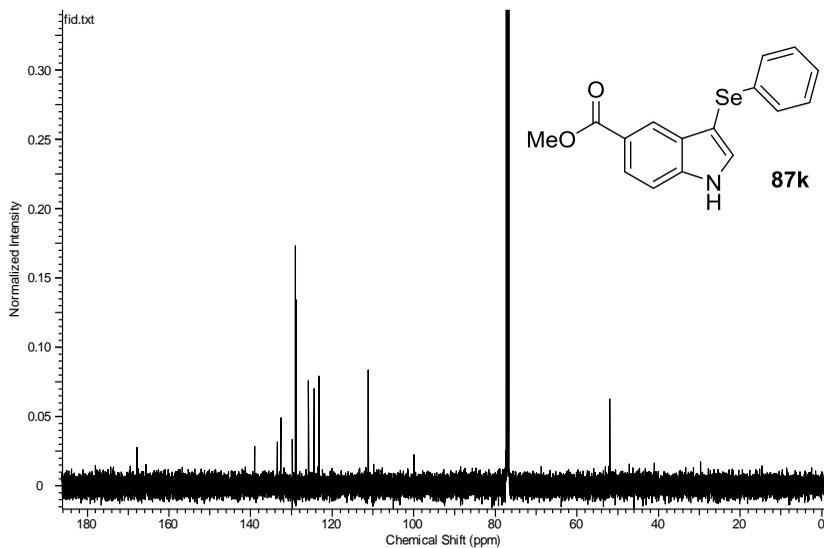




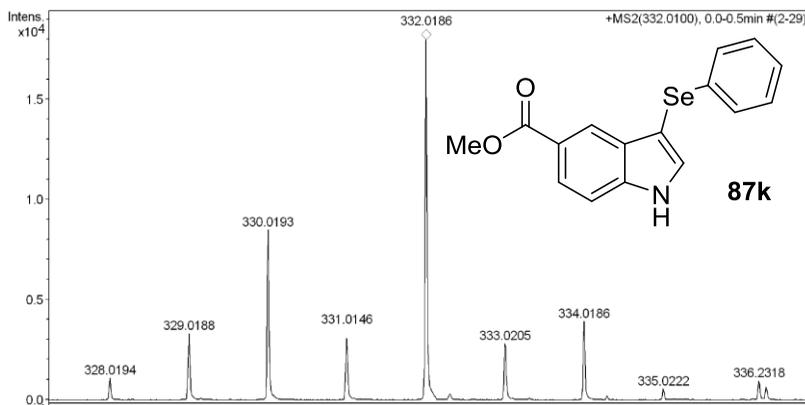
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



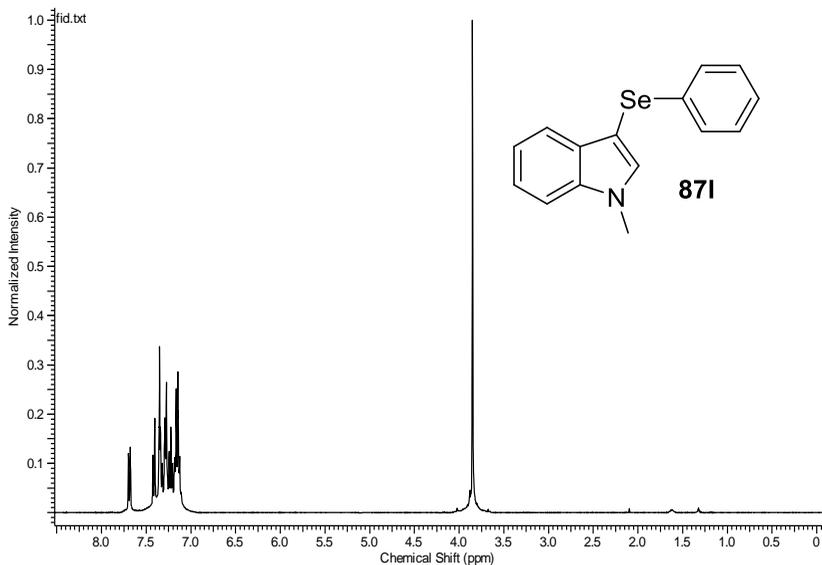
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **87k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



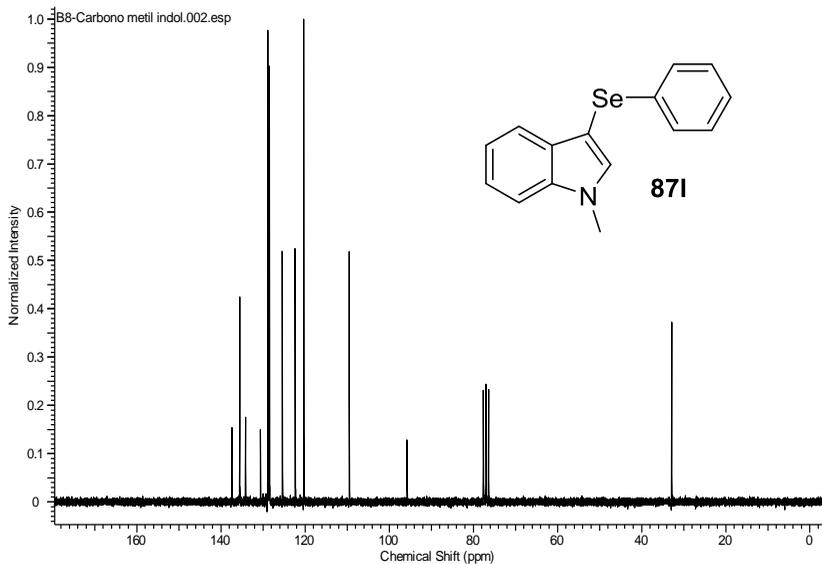
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



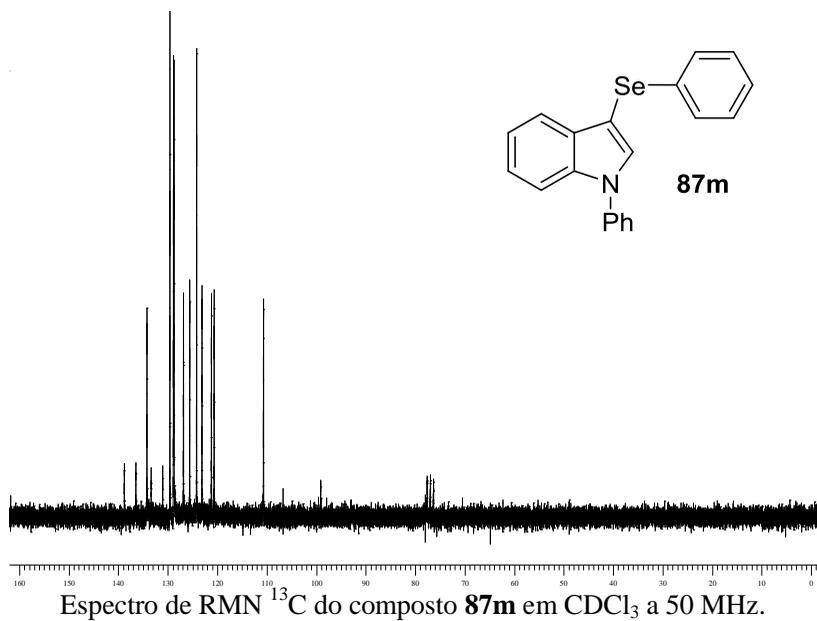
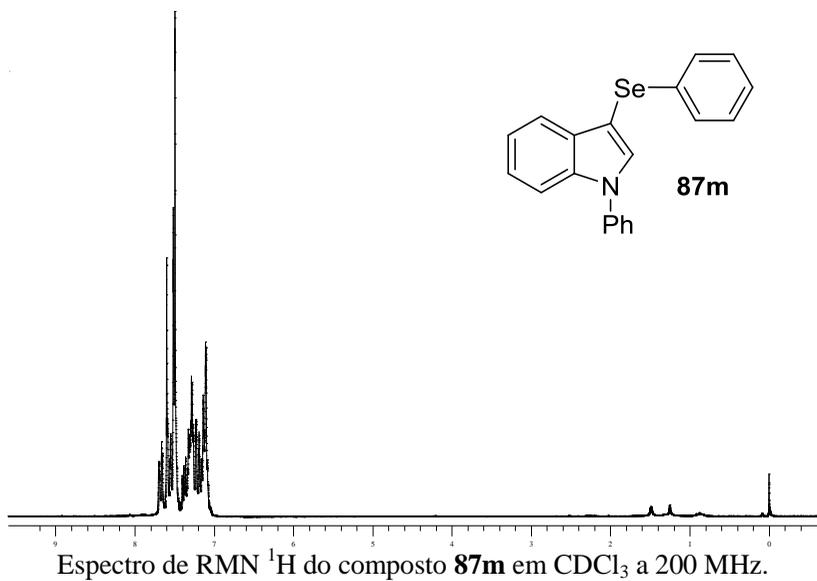
Espectro de massa de alta resolução do composto **87k**

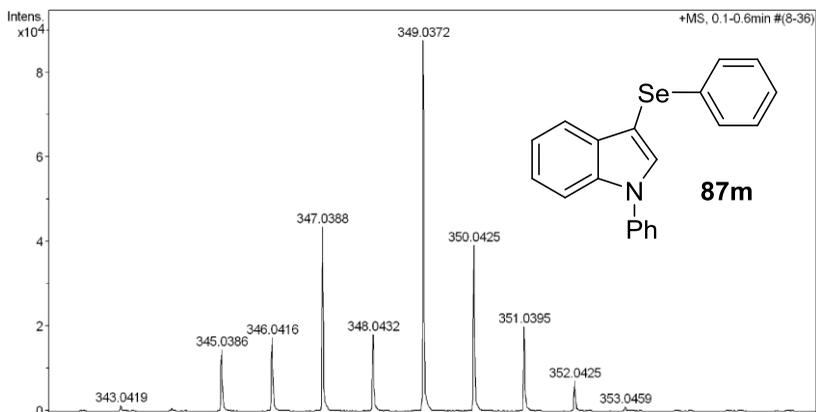
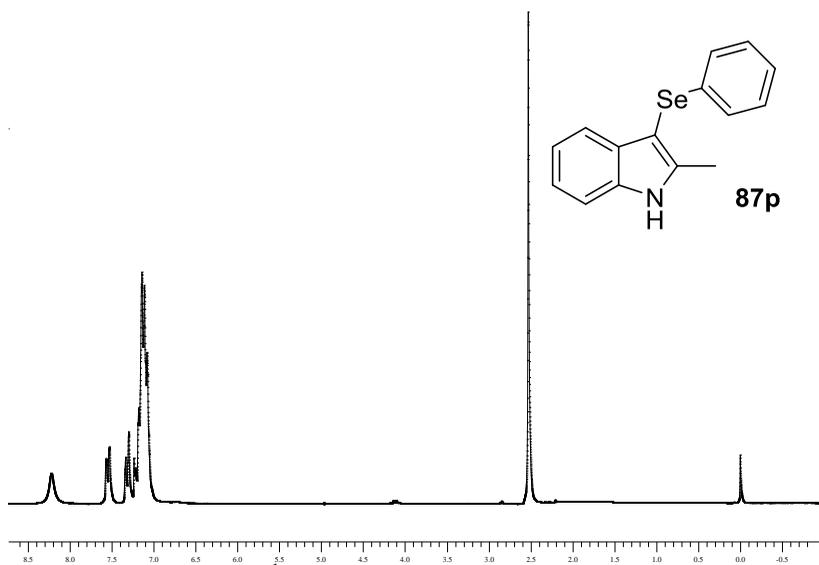


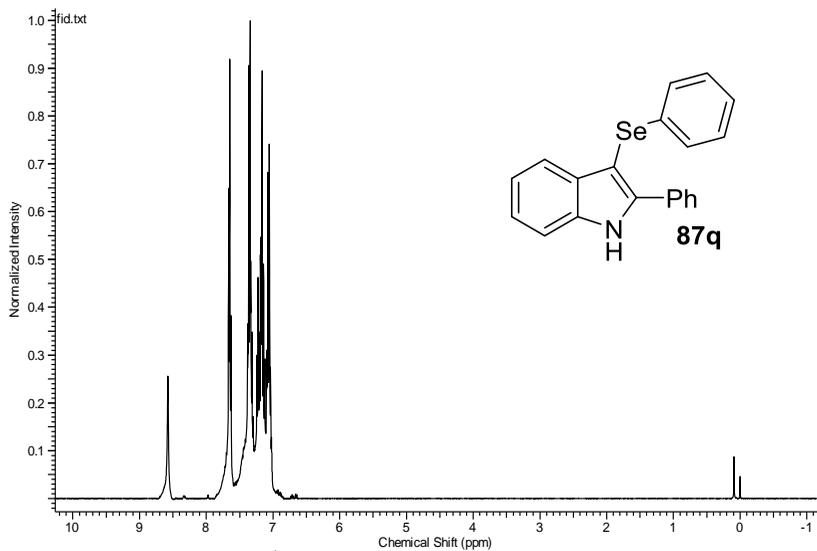
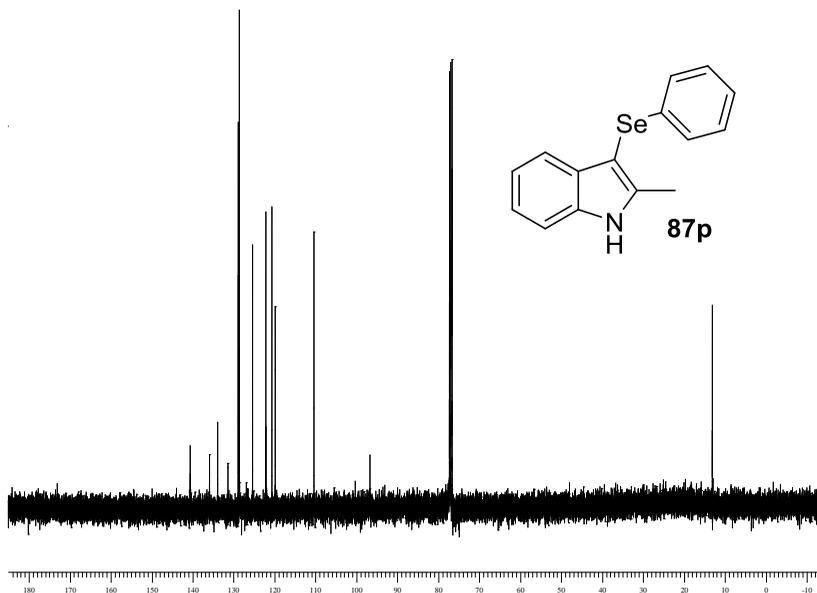
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **871** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

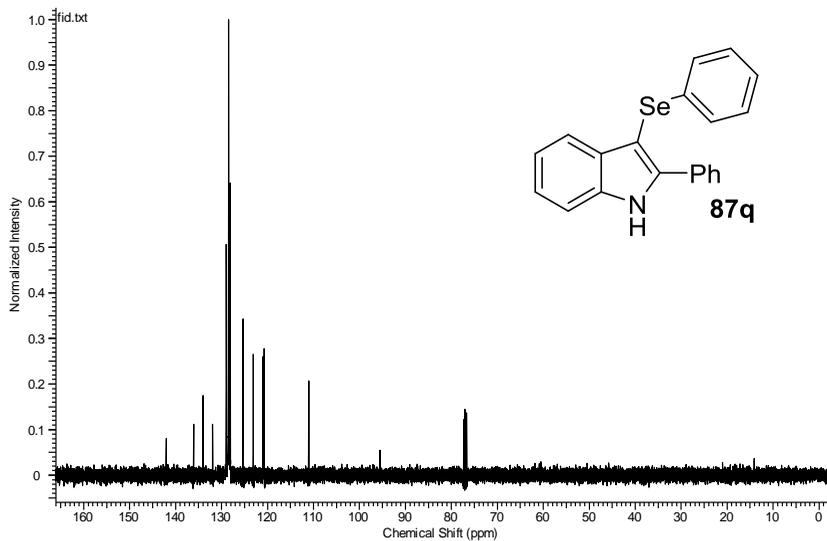


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **871** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

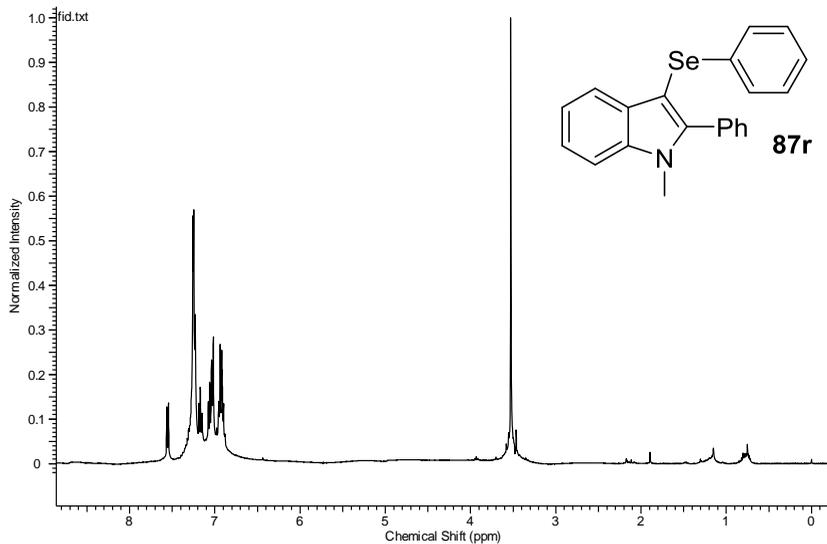


Espectro de massa de alta resolução do composto **87m**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **87p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

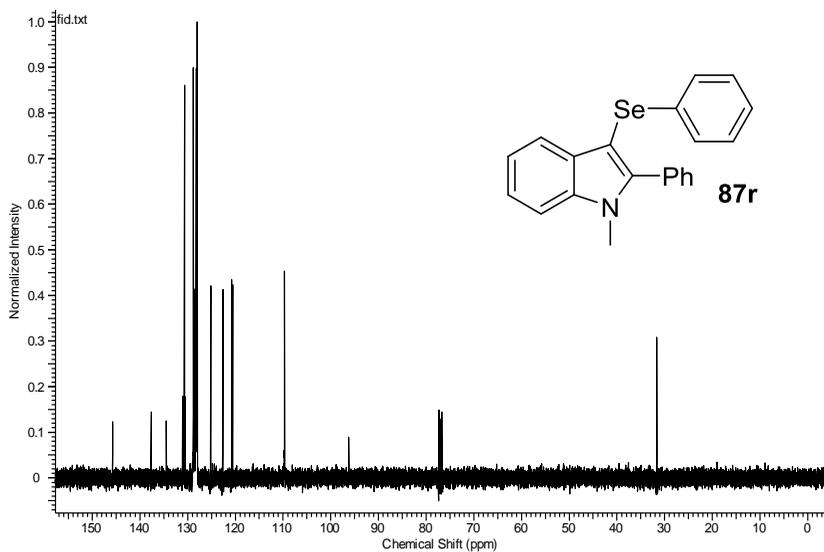




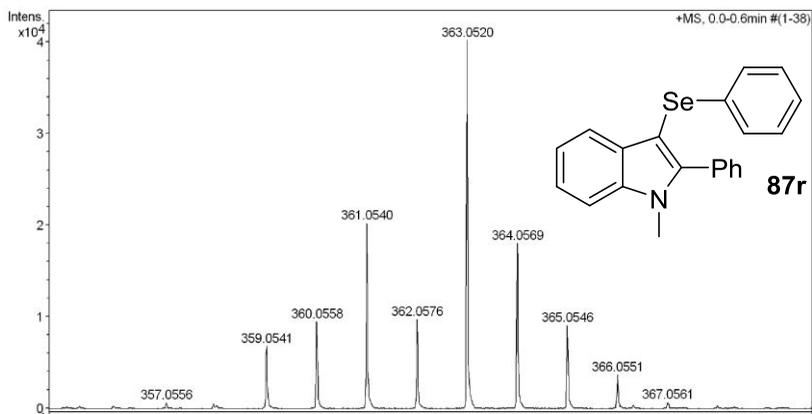
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87q** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



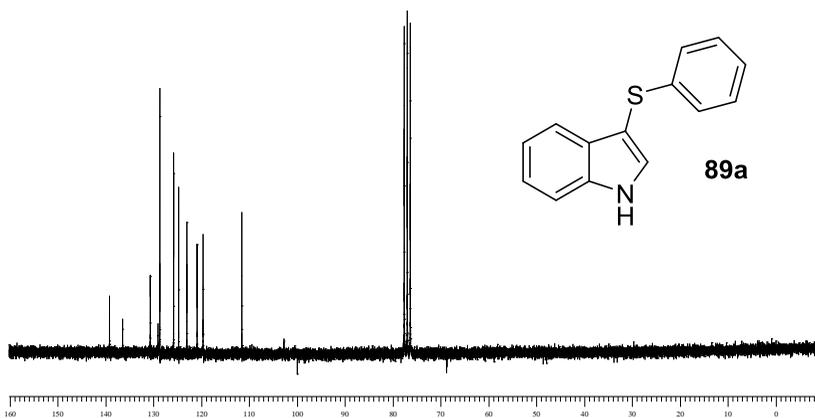
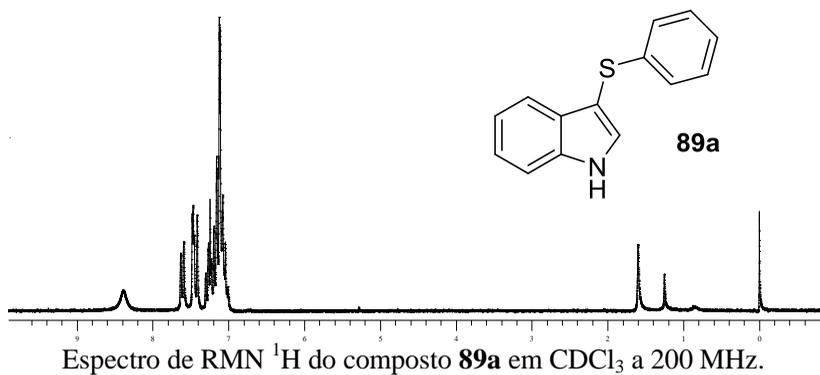
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **87r** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

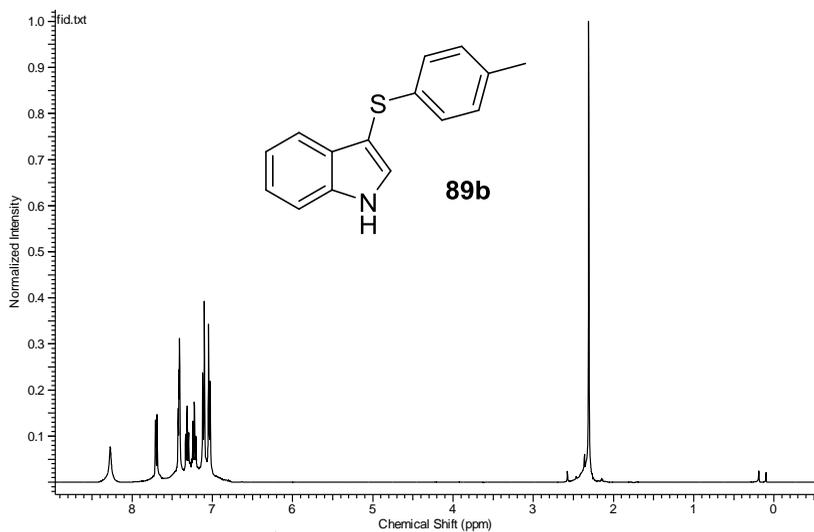


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **87r** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

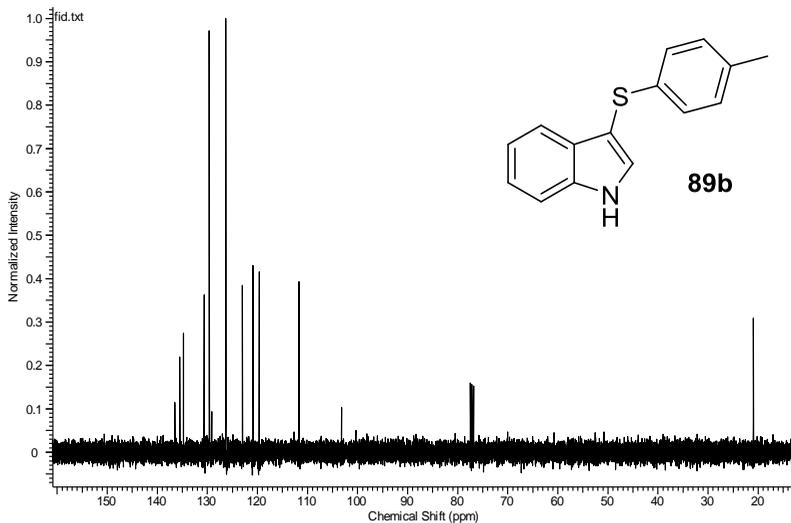


Espectro de massa de alta resolução do composto **87r**

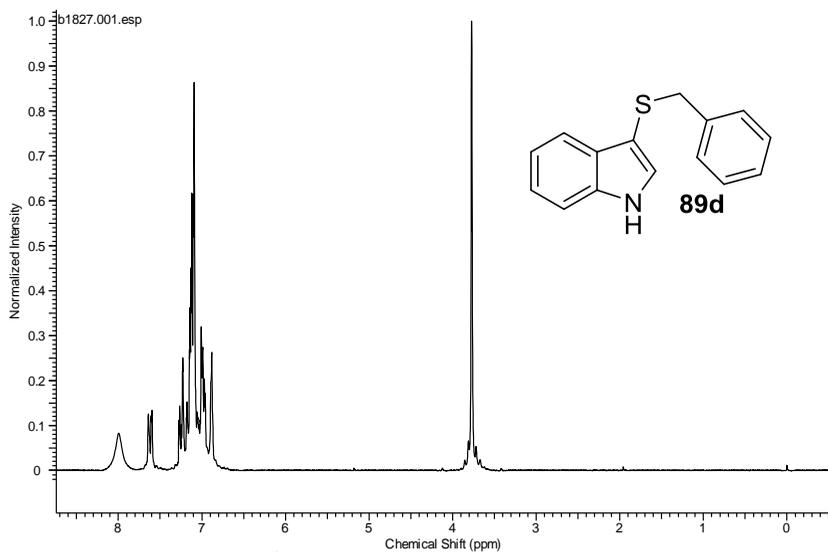
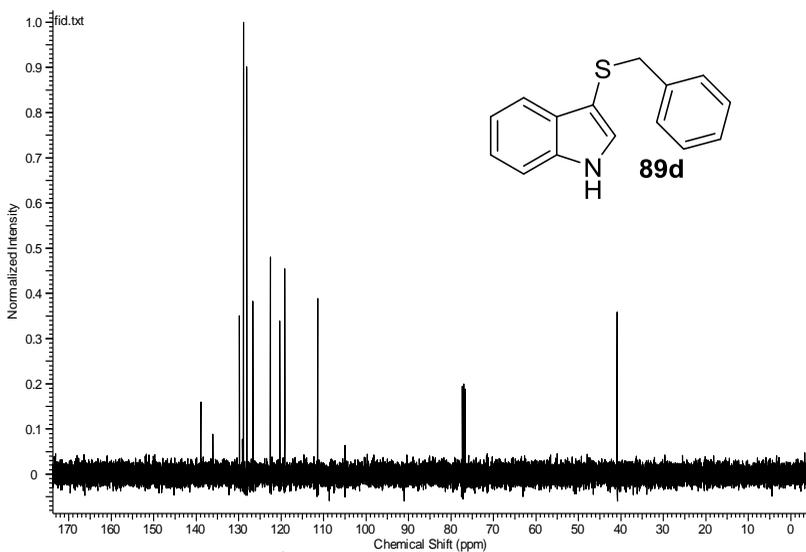


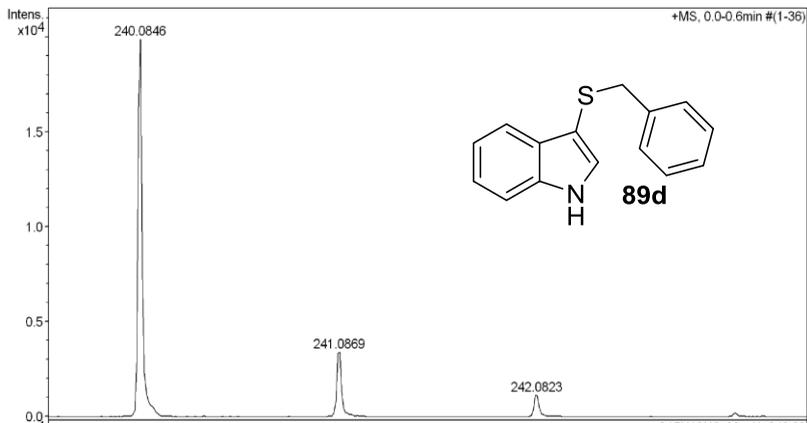
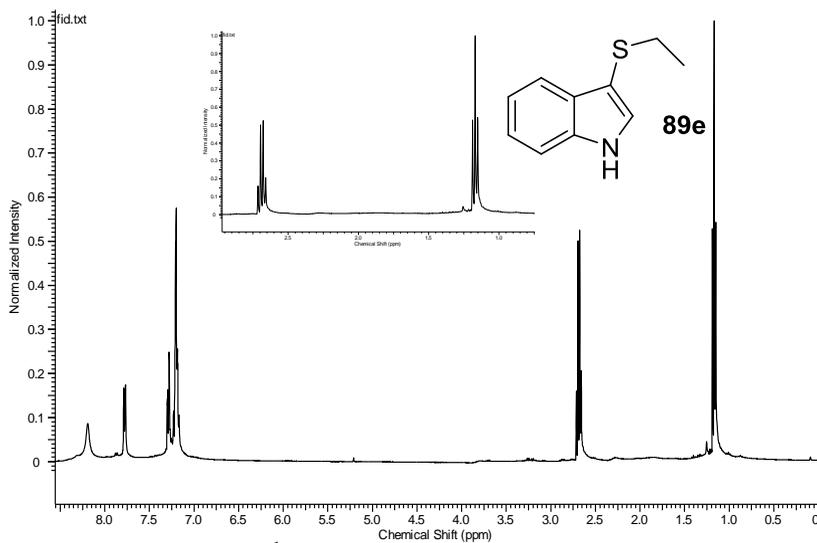


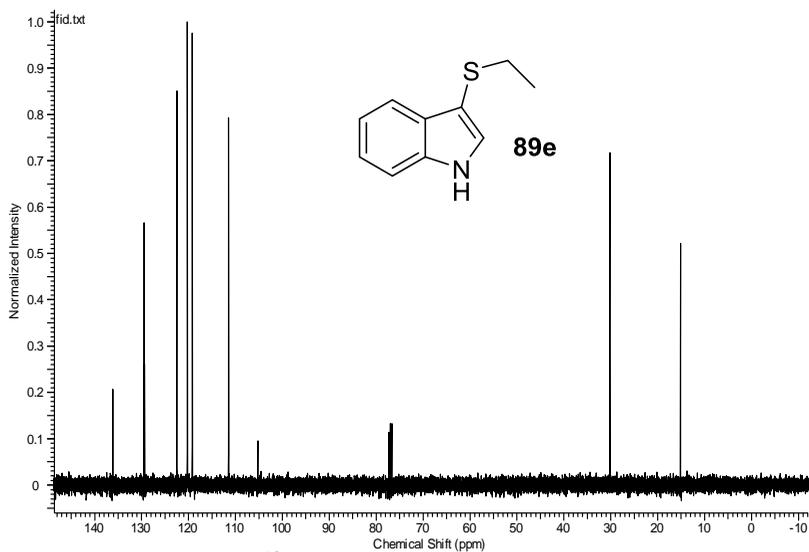
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **89b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



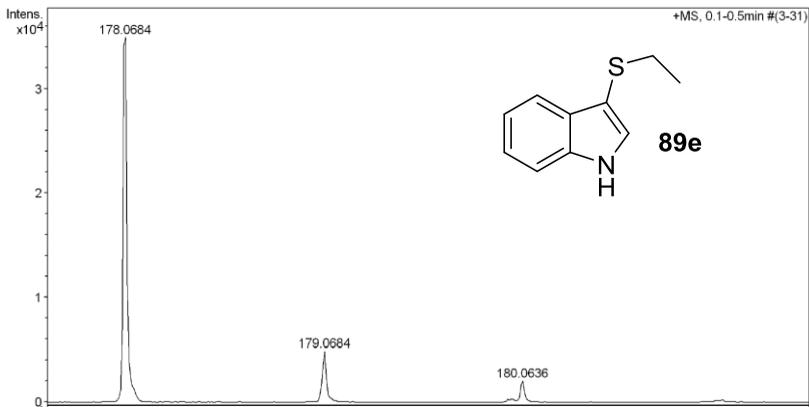
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **89b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **89d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **89d** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

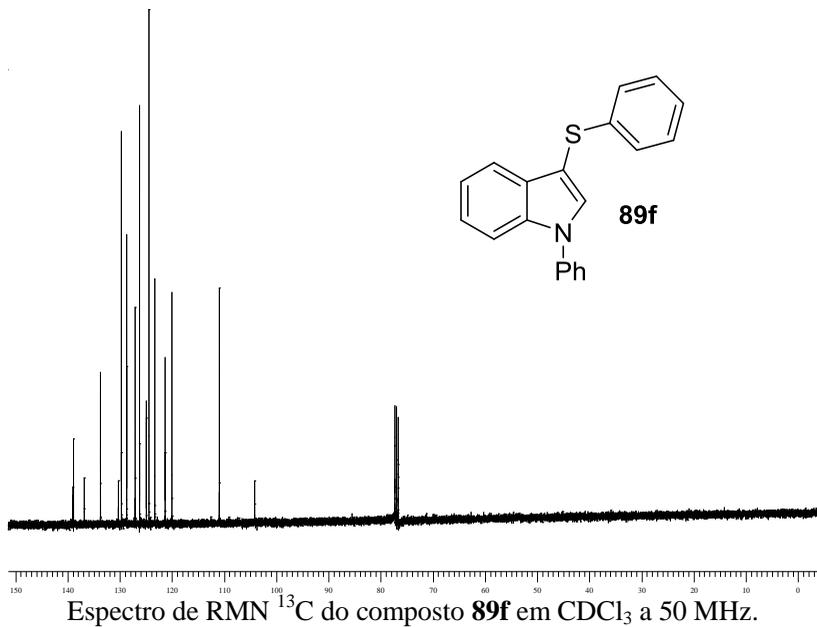
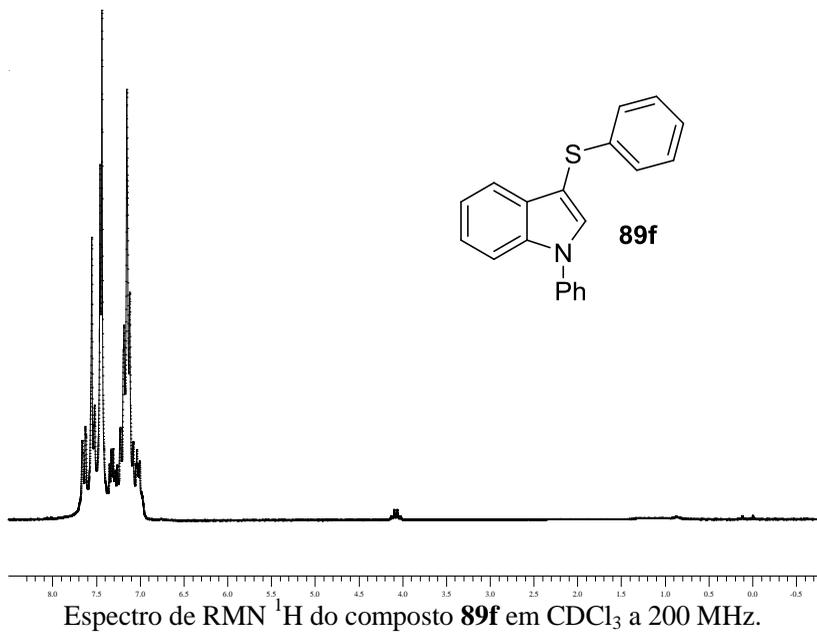
Espectro de massa de alta resolução do composto **89d**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **89e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

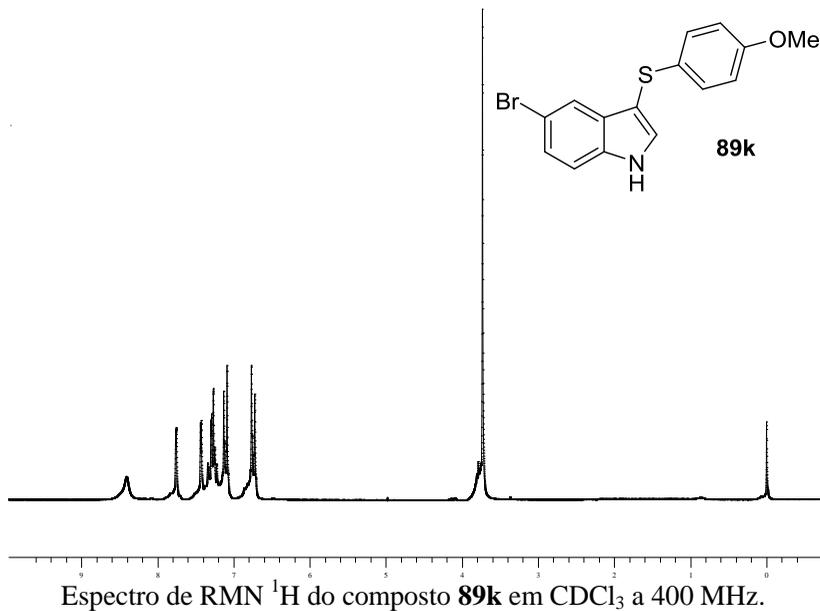
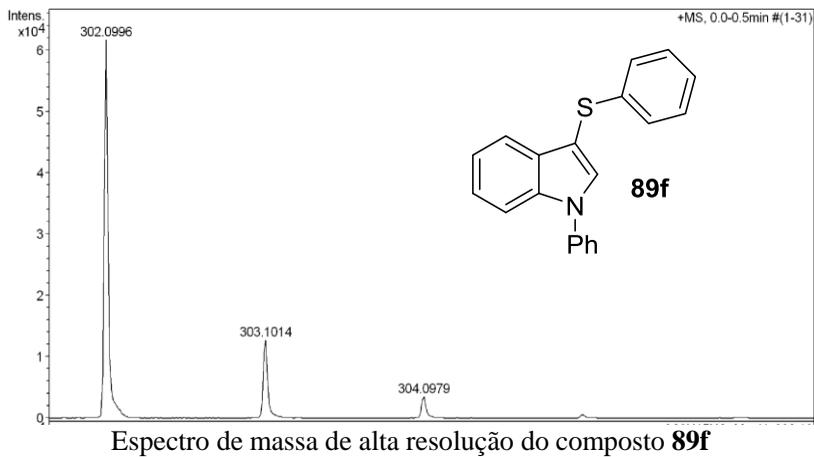


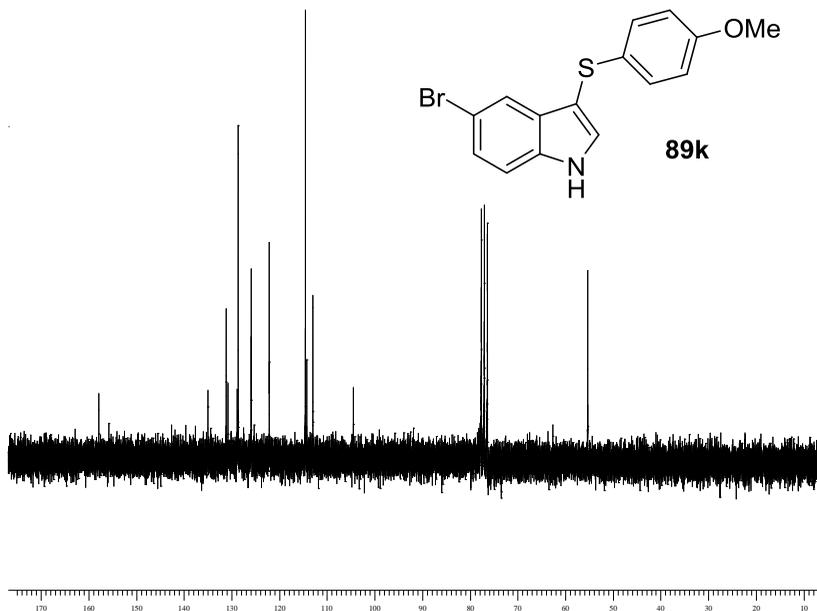
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **89e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



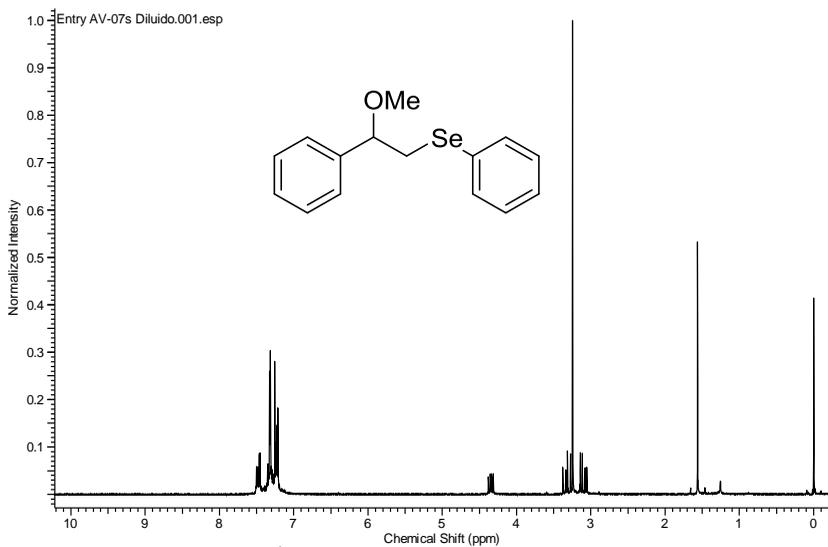
Espectro de massa de alta resolução do composto **89e**



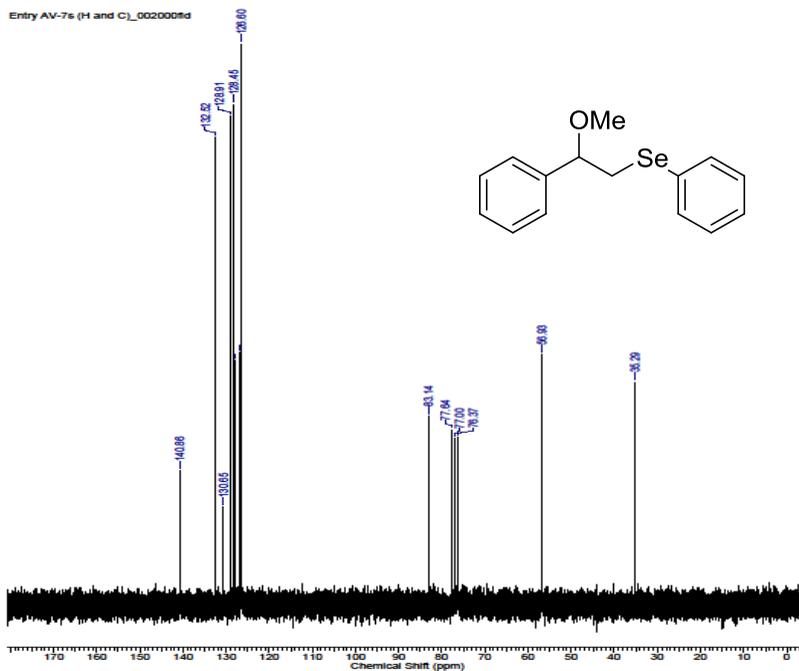
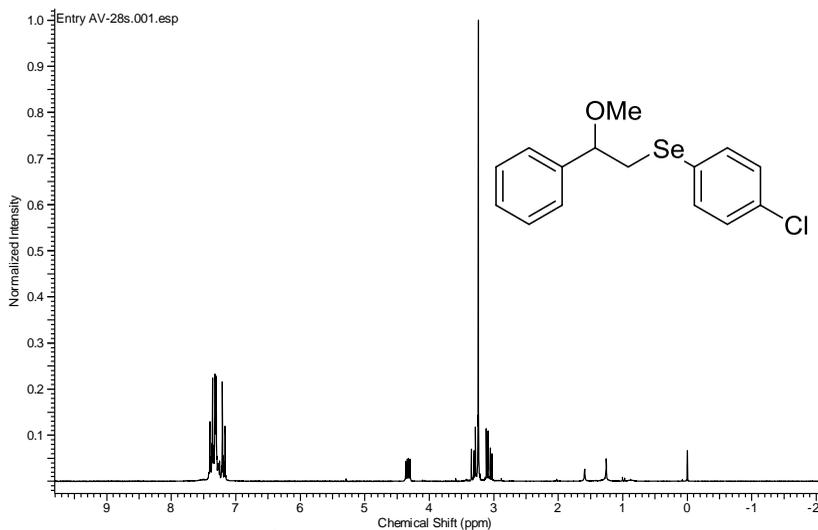


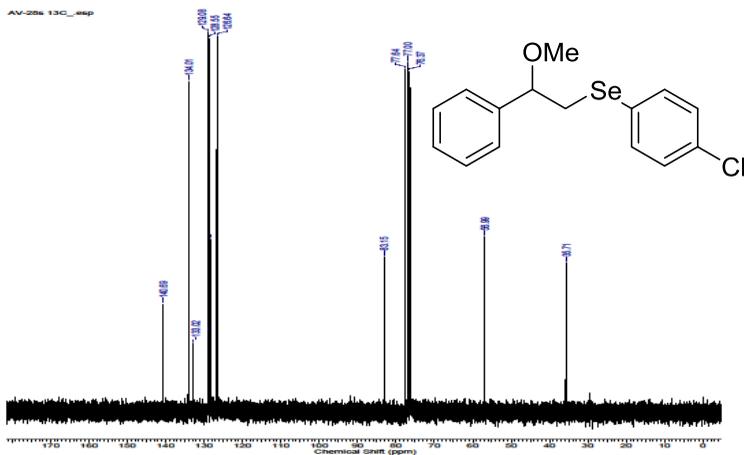


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **89k** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.



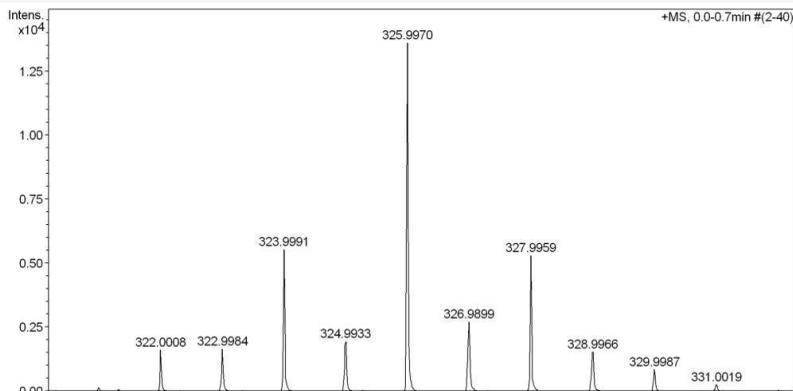
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94a** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

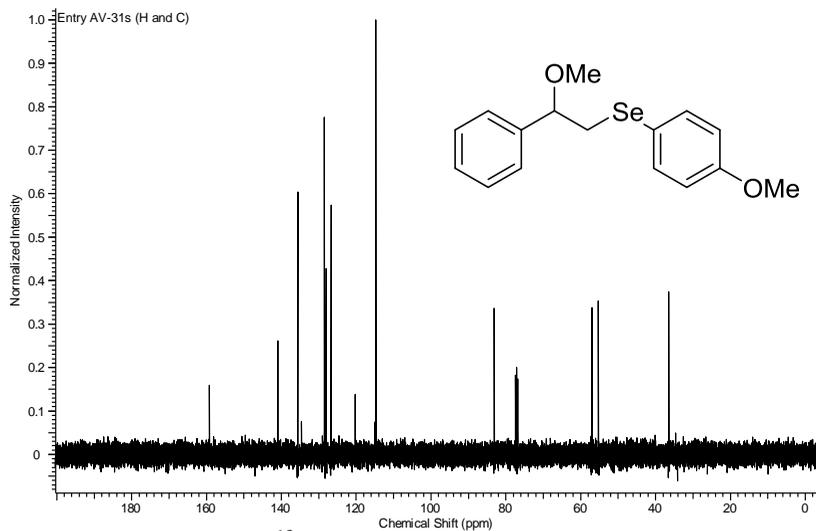
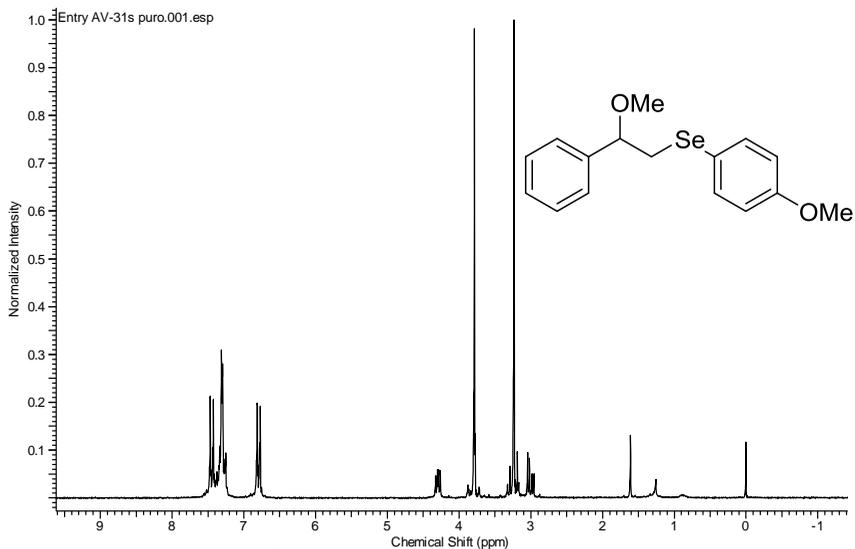
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **94a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



#### Acquisition Parameter

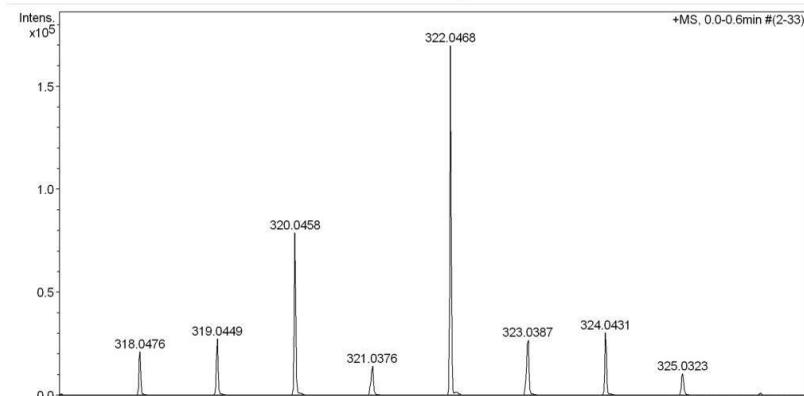
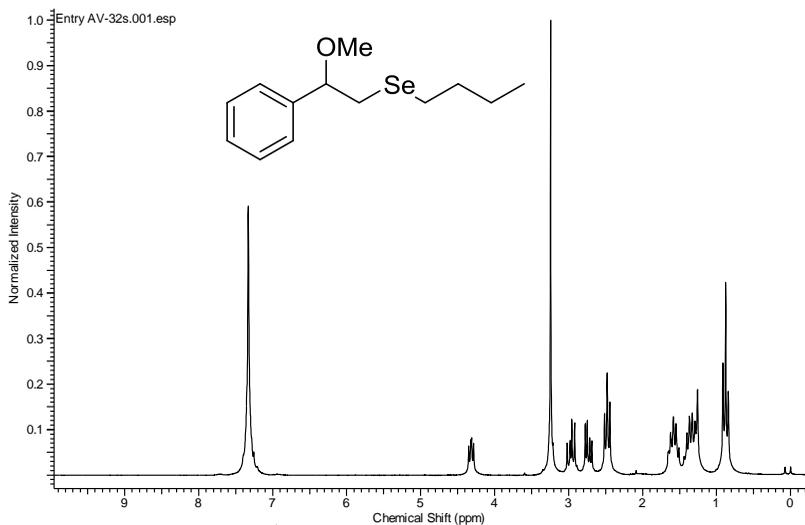
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	500.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

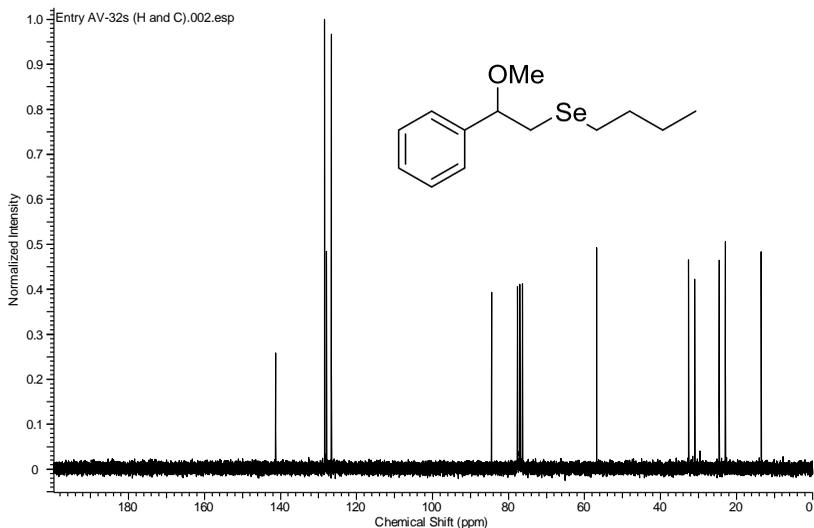




**Acquisition Parameter**

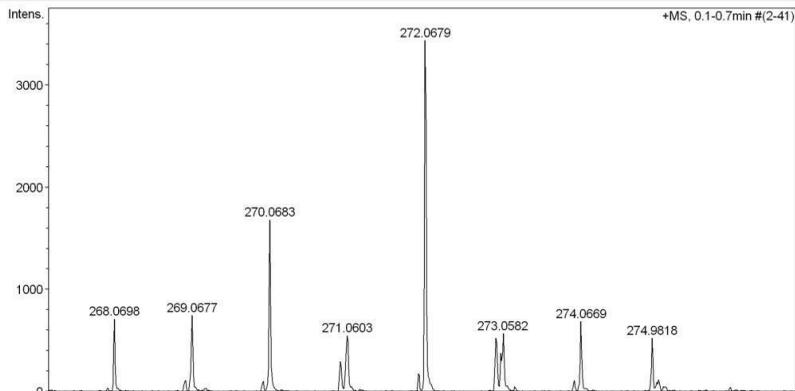
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	500.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

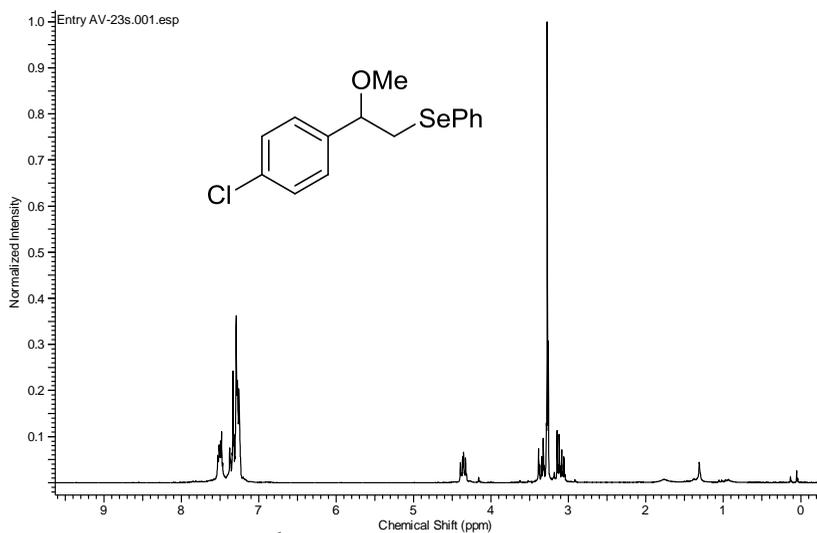
Espectro de massa de alta resolução do composto **94e**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **94f** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



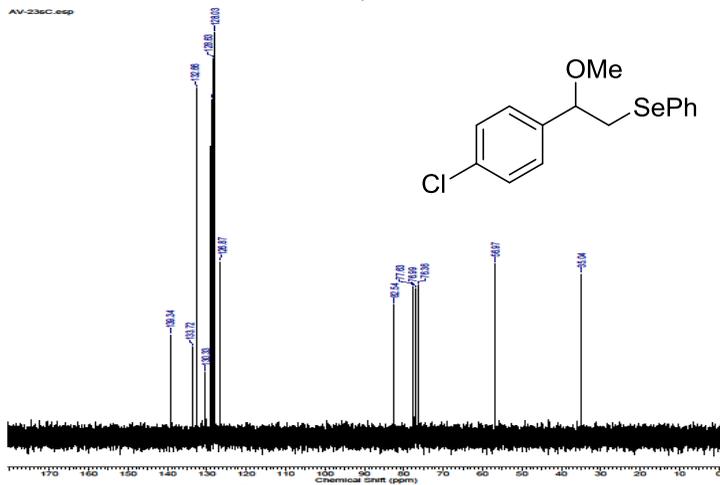
## Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3200 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	200.0 Vpp	Set Divert Valve	Source





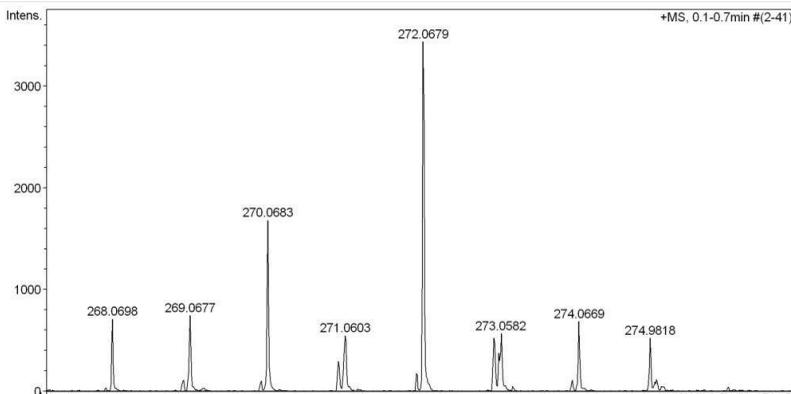
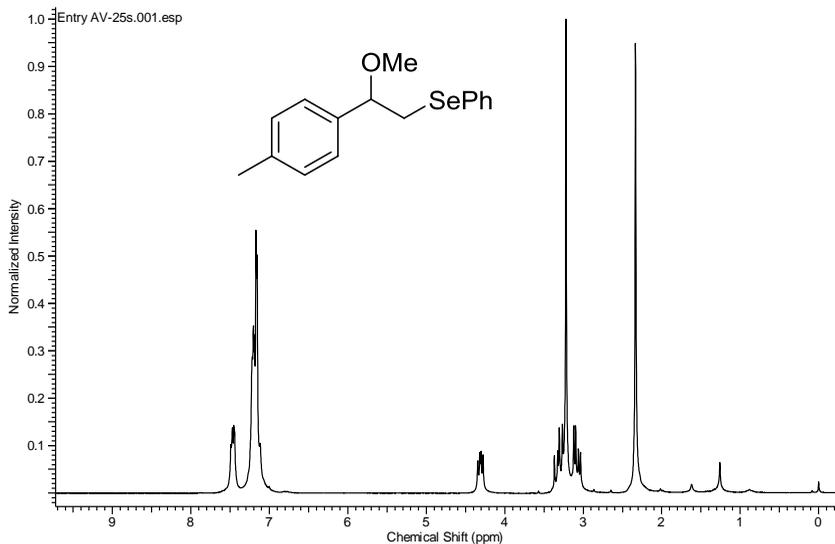
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94g** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

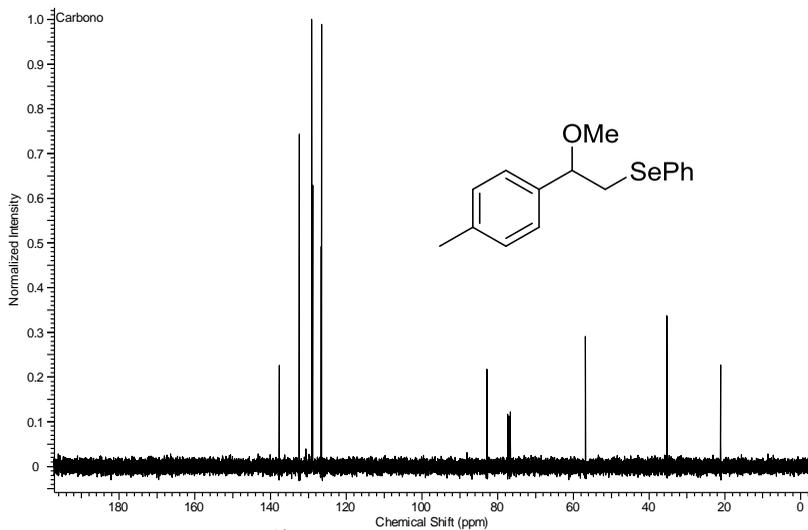


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **94g** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

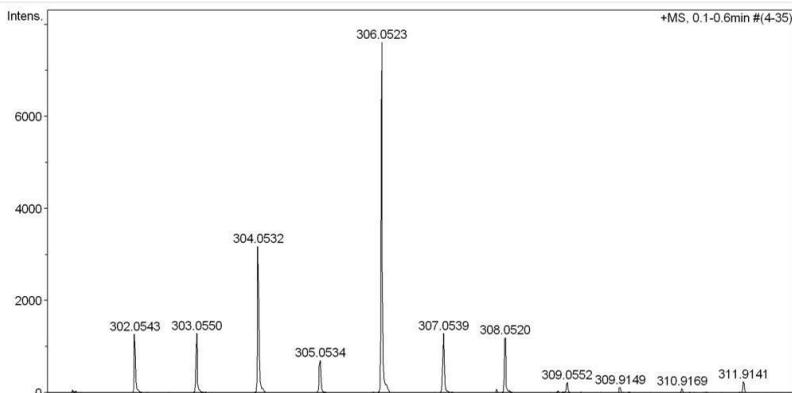
**Acquisition Parameter**

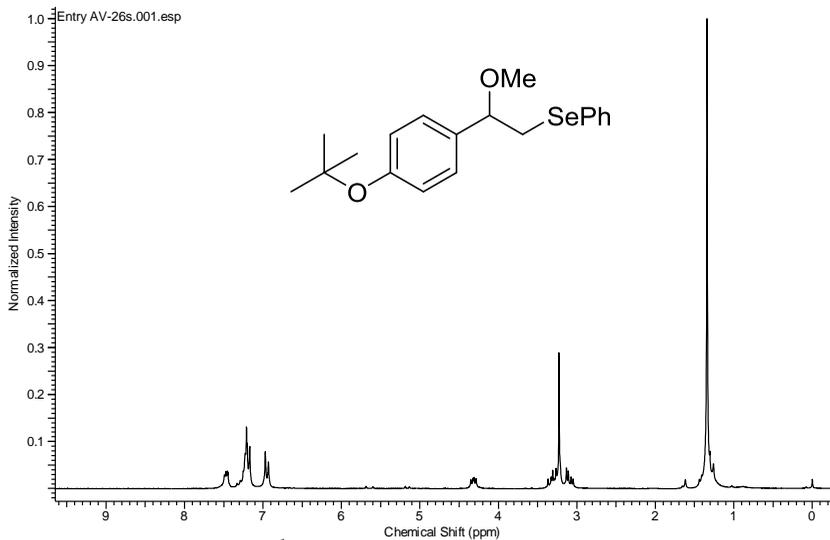
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3200 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	200.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

Espectro de massa de alta resolução do composto **94g**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **94h** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.

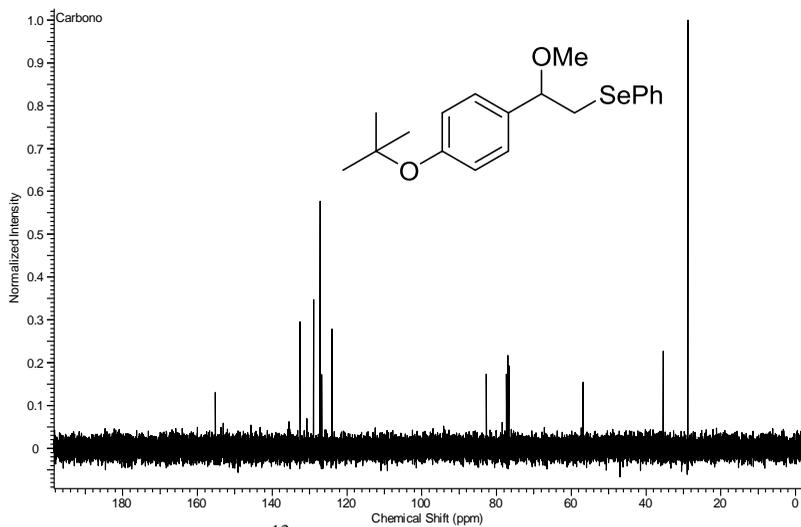

**Acquisition Parameter**

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	200.0 Vpp	Set Divert Valve	Source





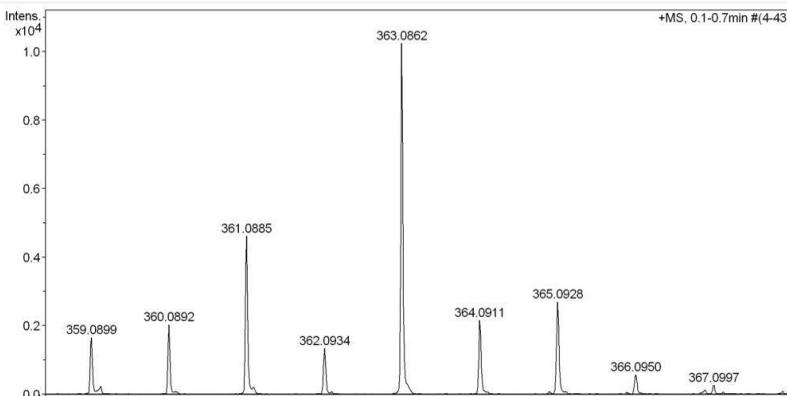
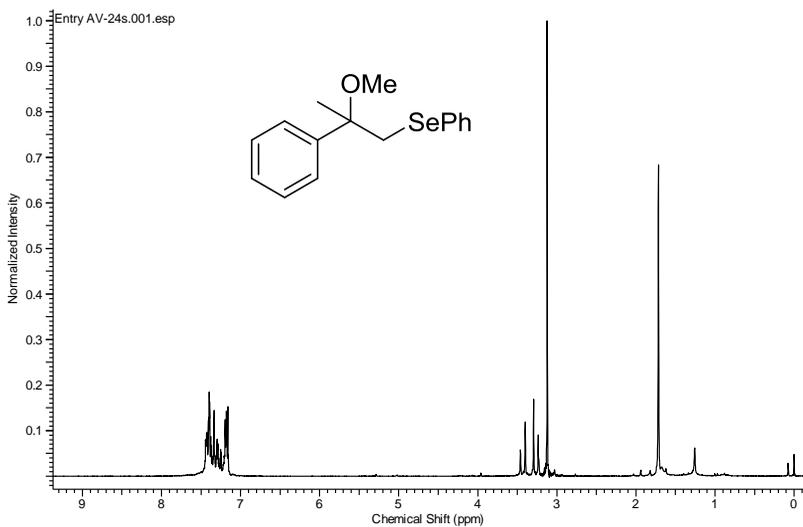
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94i** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

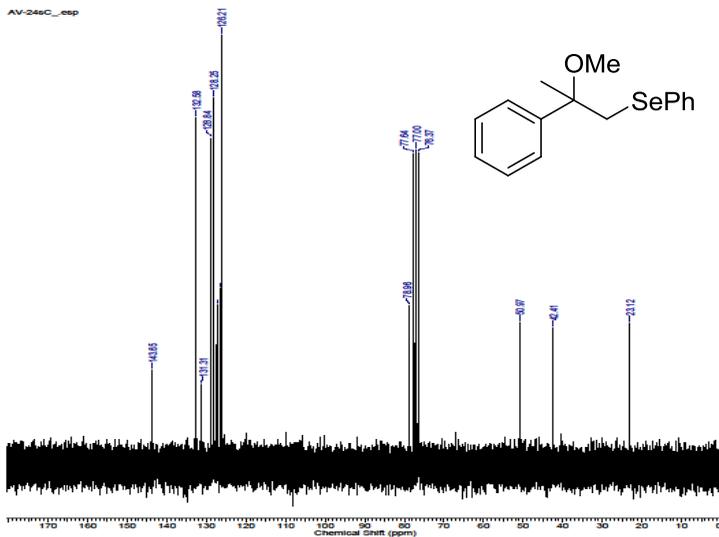


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **94i** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

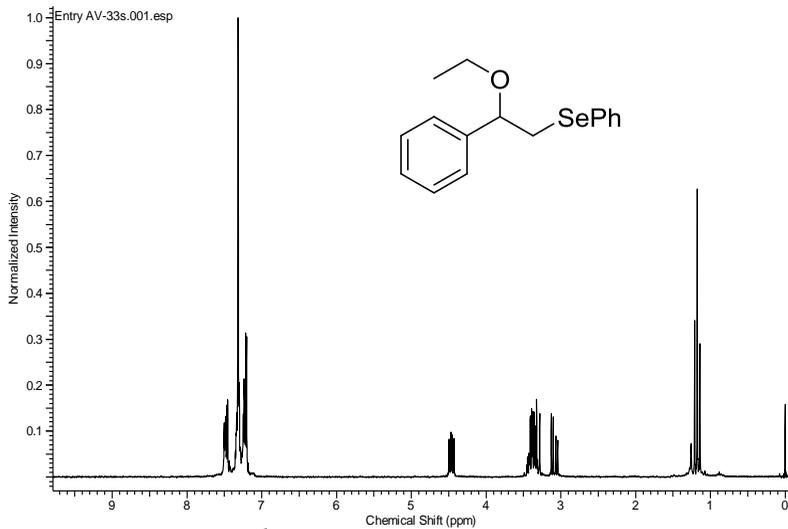
**Acquisition Parameter**

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	200.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

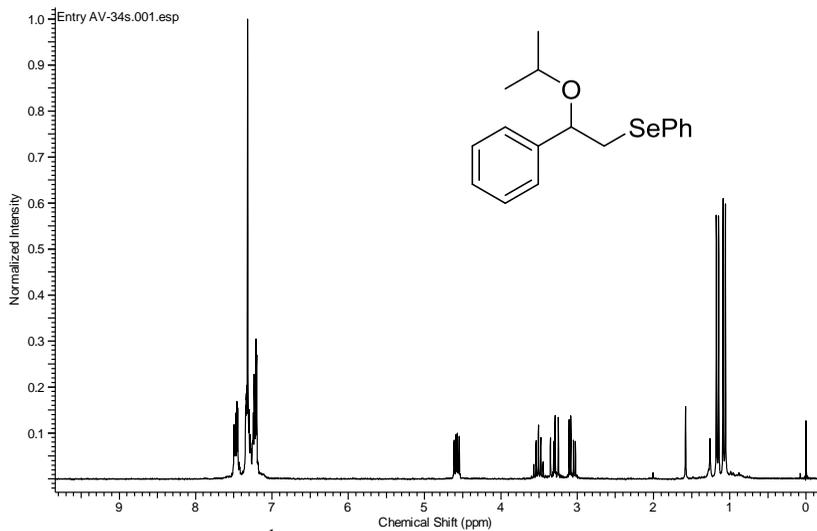
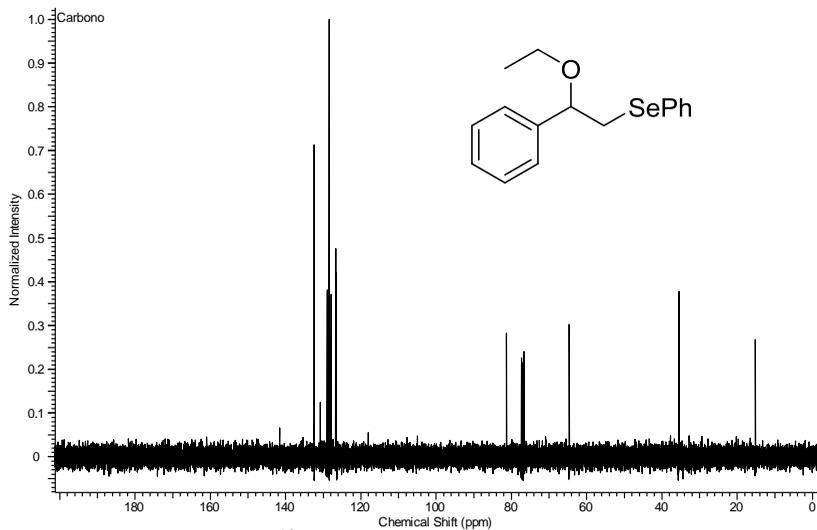
Espectro de massa de alta resolução do composto **94i**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94j** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

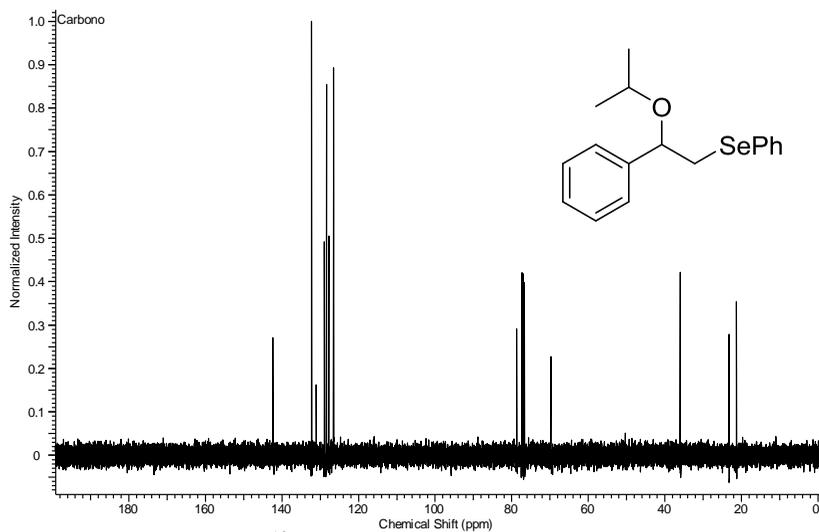


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **94j** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.



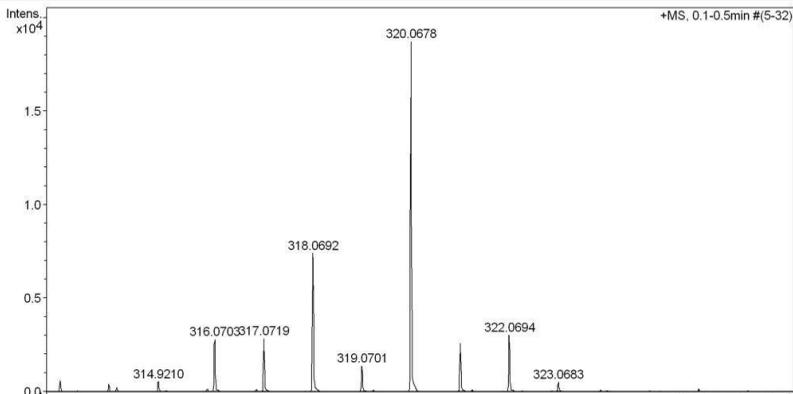
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94i** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

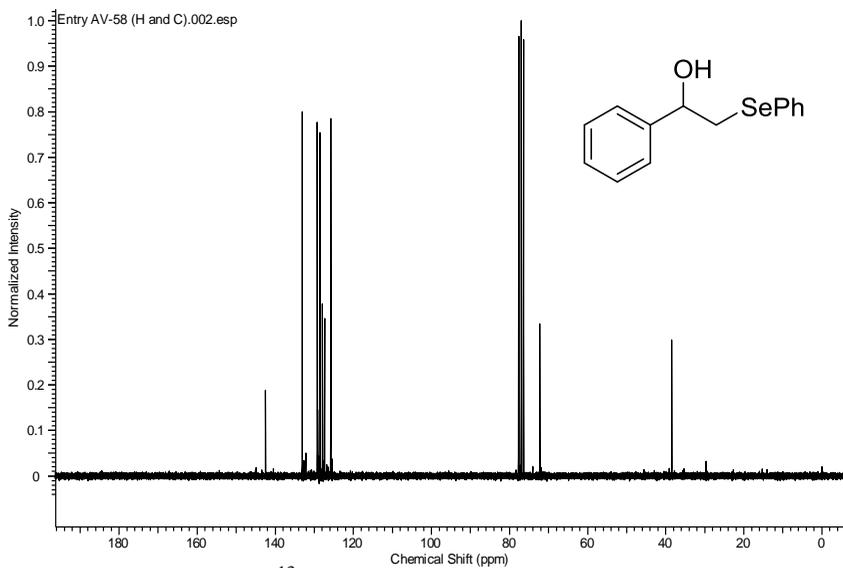
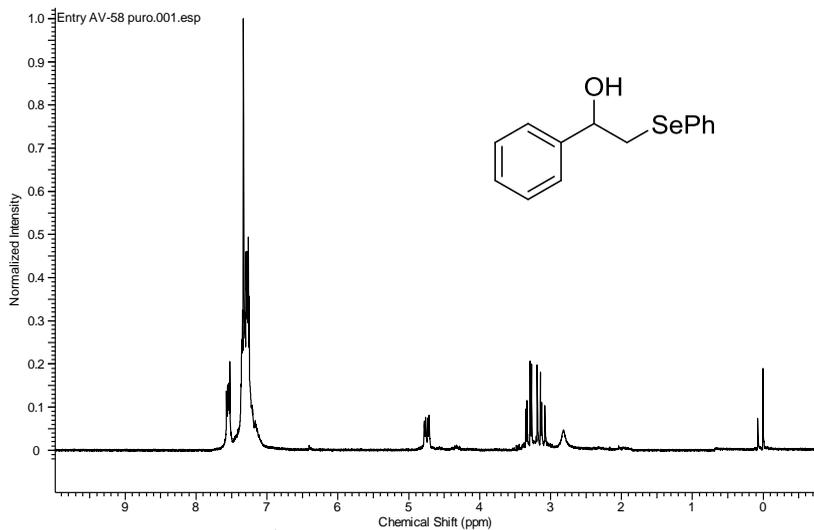


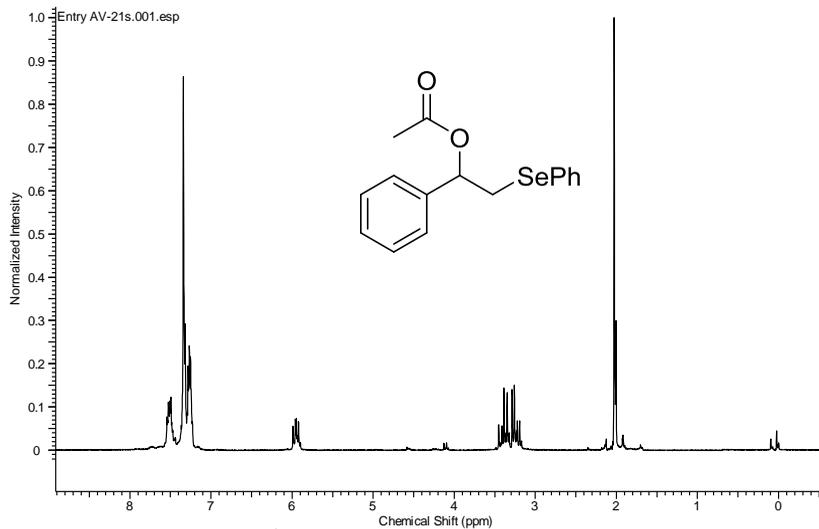


## Acquisition Parameter

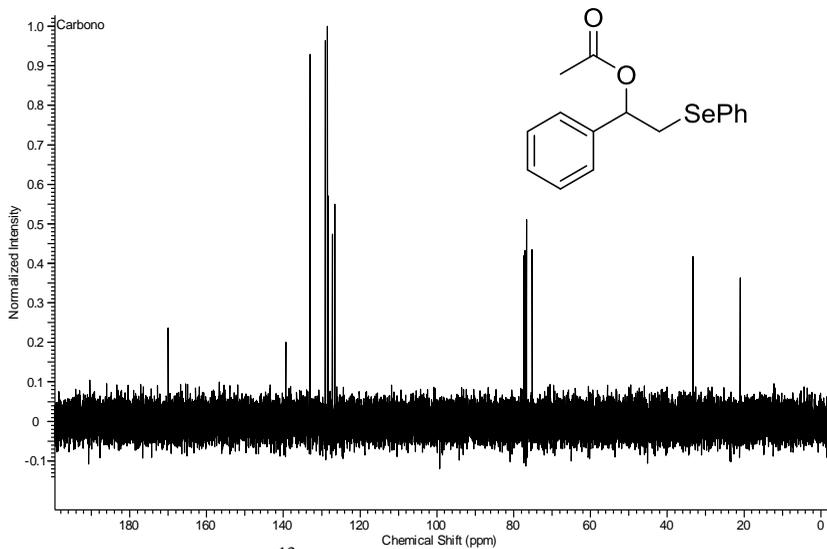
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	3200 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	200.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



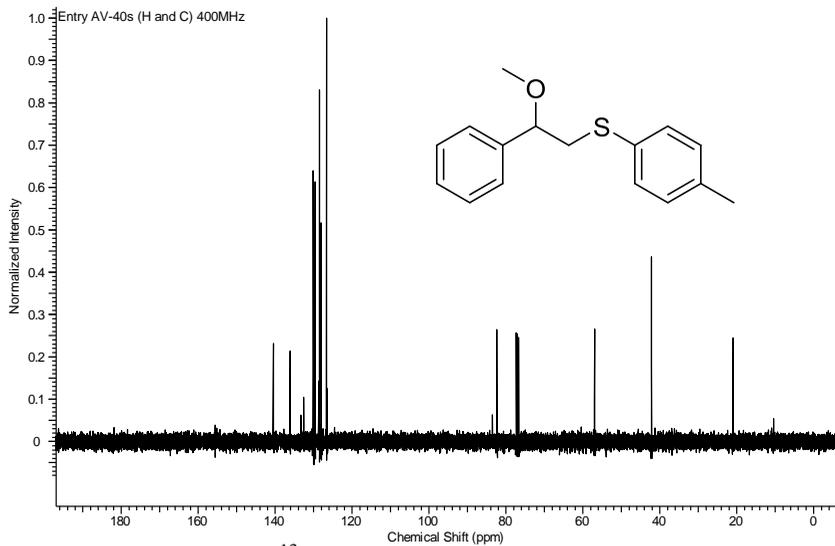
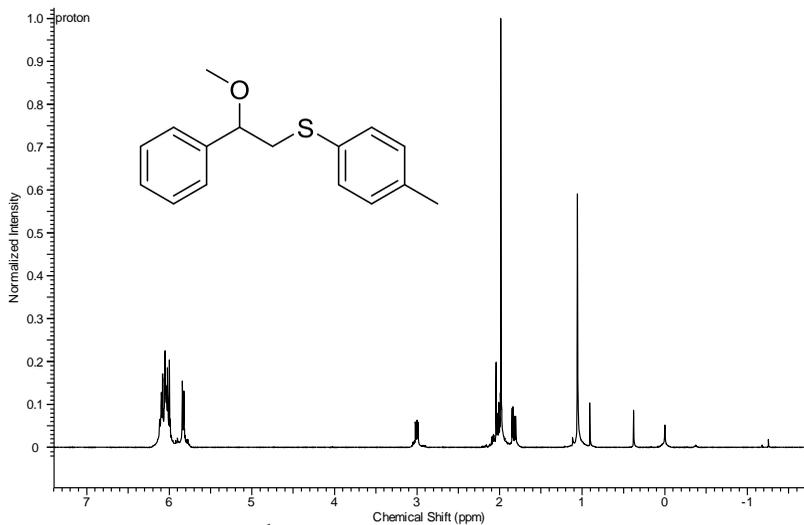


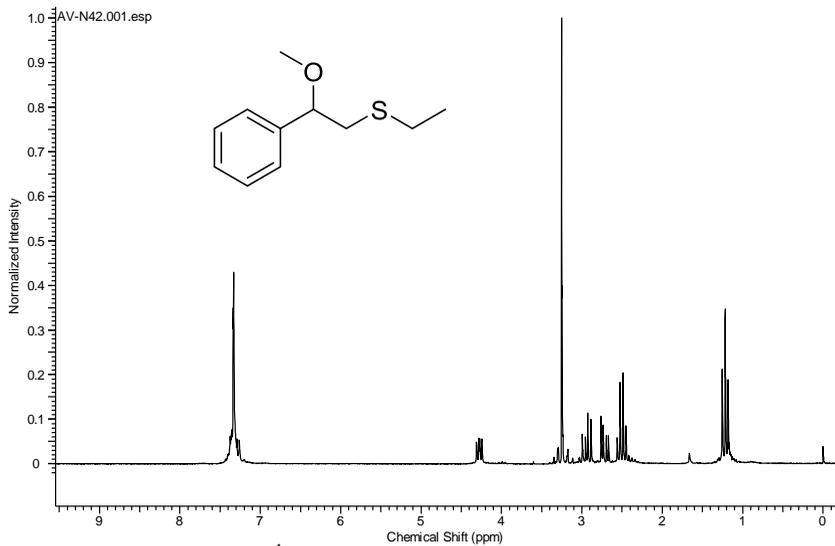
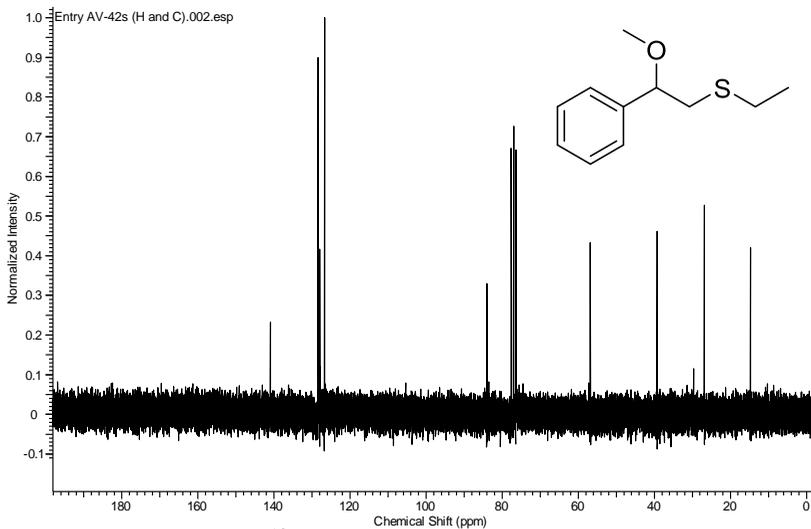


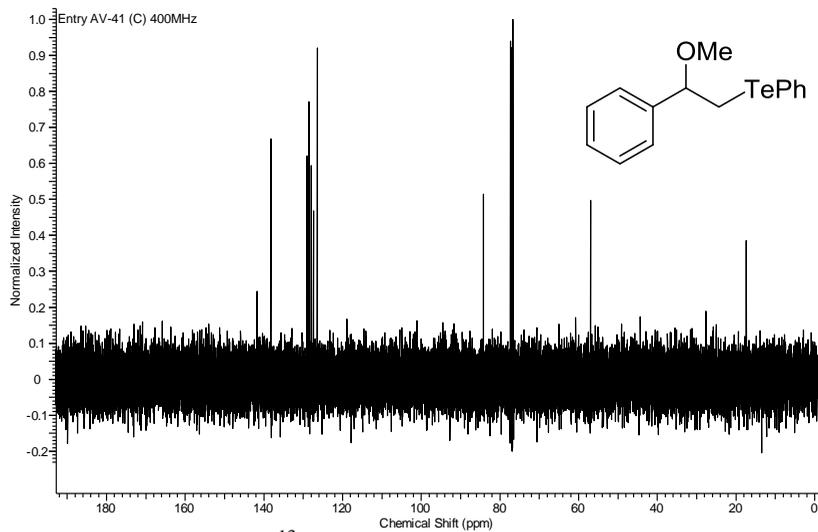
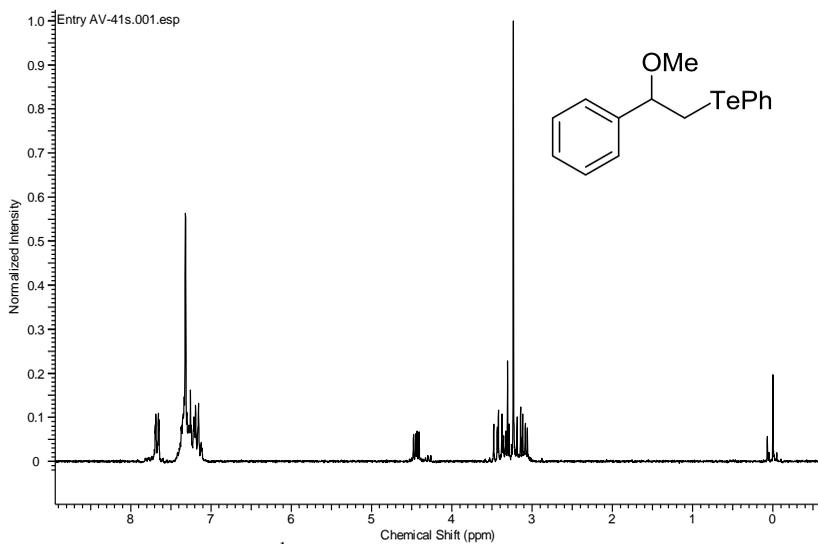
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94q** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **94q** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

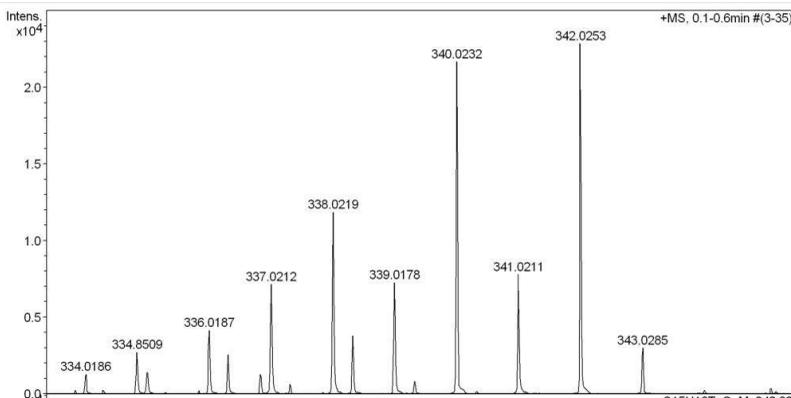
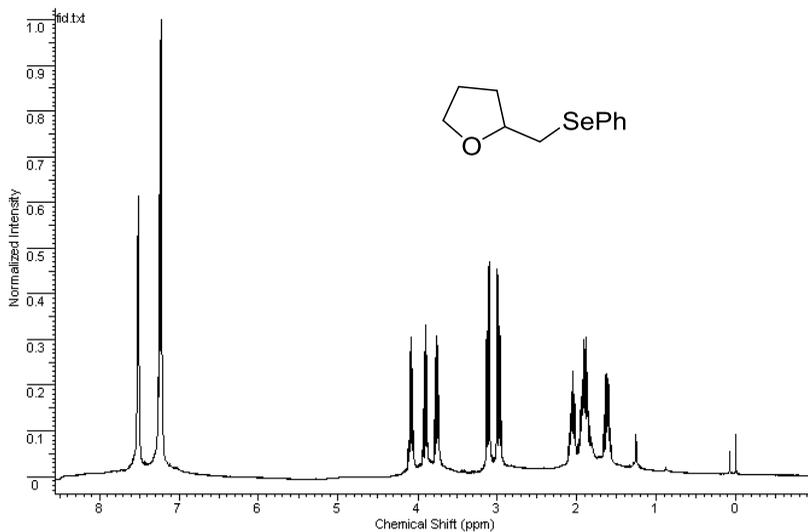


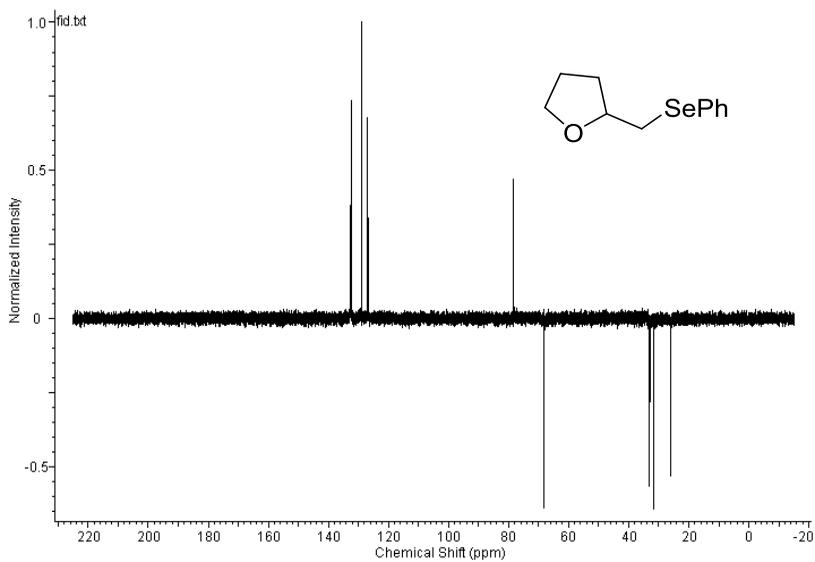
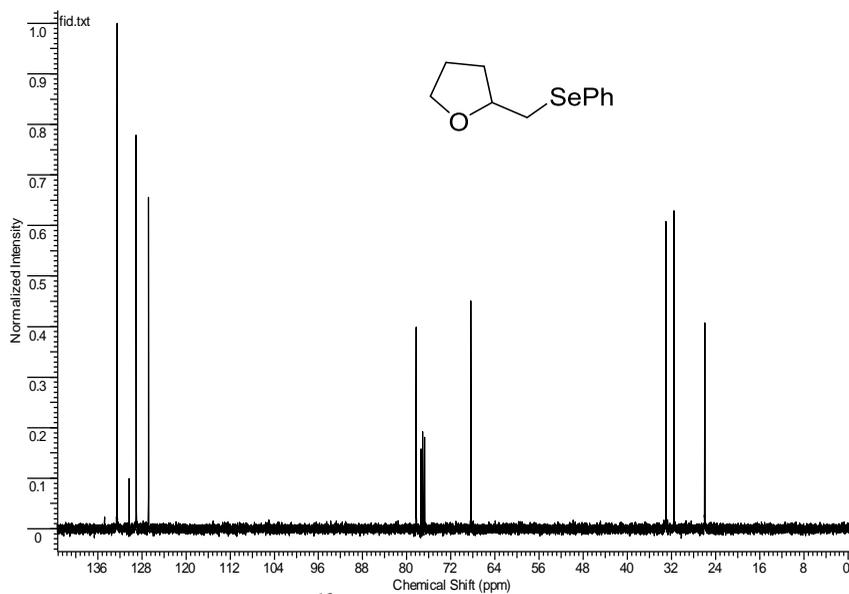
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **96d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **96d** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz.

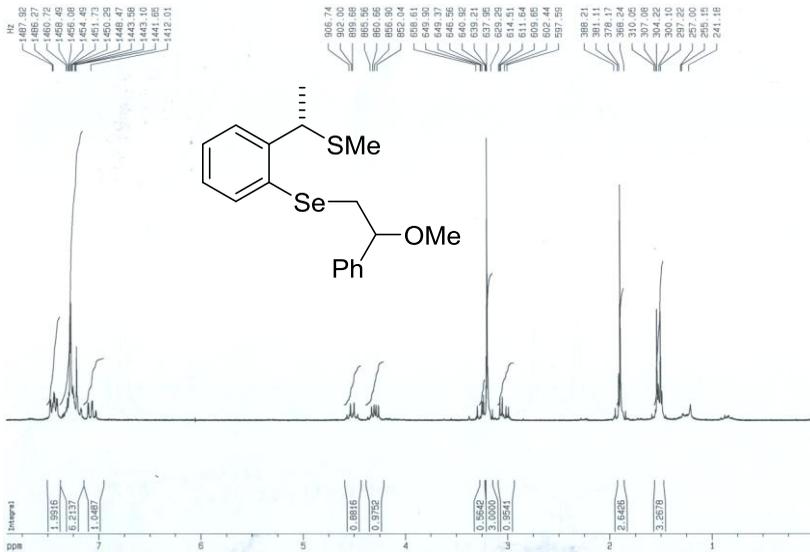


**Acquisition Parameter**

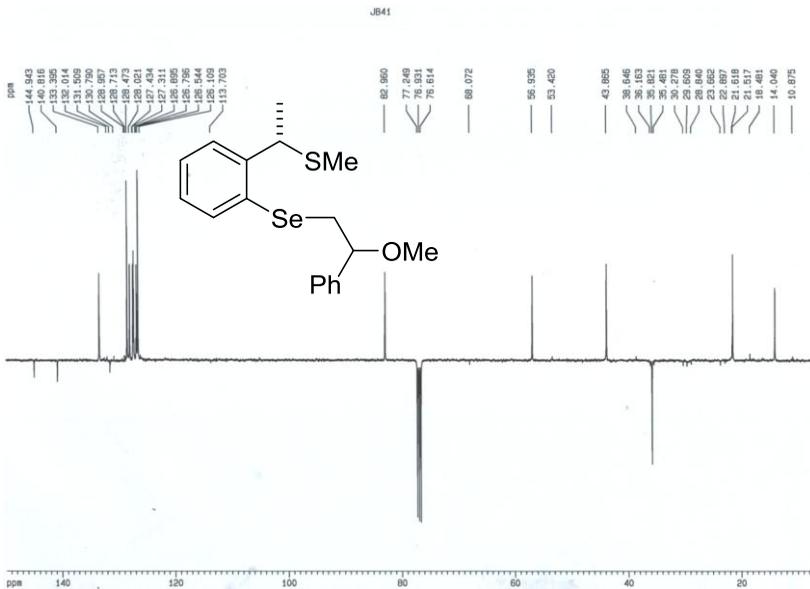
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Active	Set Capillary	700 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	200.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

Espectro de massa de alta resolução do composto **96f**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **98** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



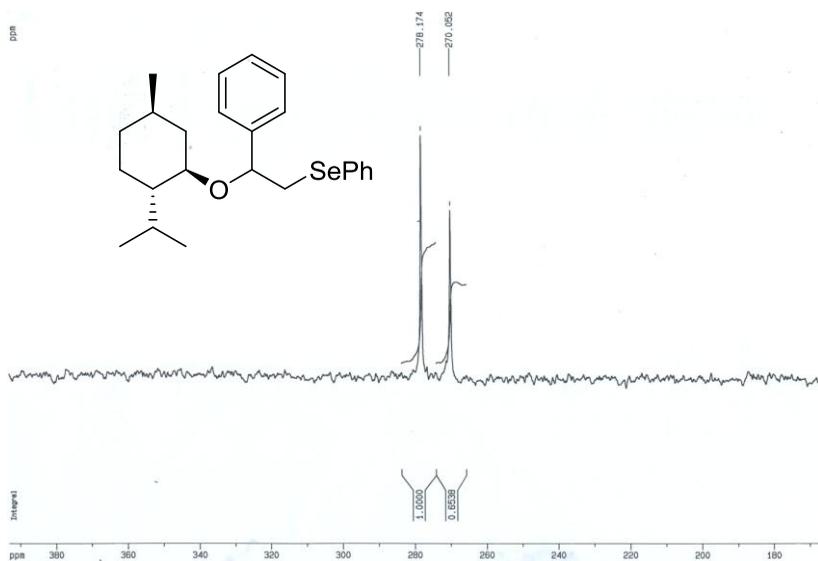


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **100** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

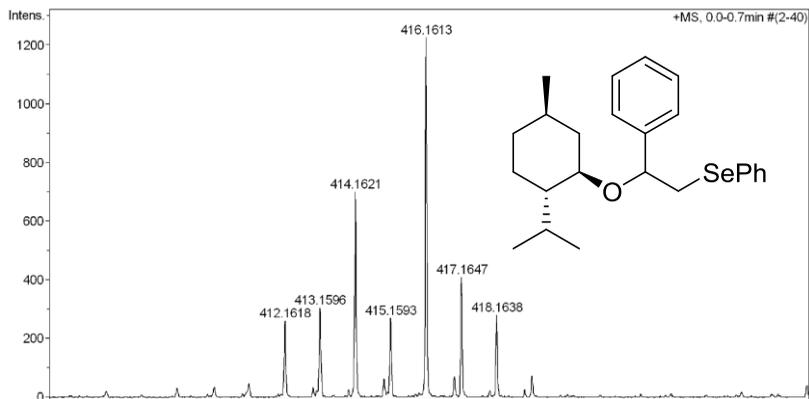


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **100** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.





Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  do composto **102** em CDCl<sub>3</sub> a 76,5 MHz.



Espectro de massa de alta resolução do composto **102**





## 5. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será discutido o desenvolvimento do protocolo de síntese dos 3-calcogenil-indóis sem solvente em micro-ondas, e, em seguida, serão apresentados os resultados referentes às reações de alcóxi-selenilação de estirenos e reações correlatas.

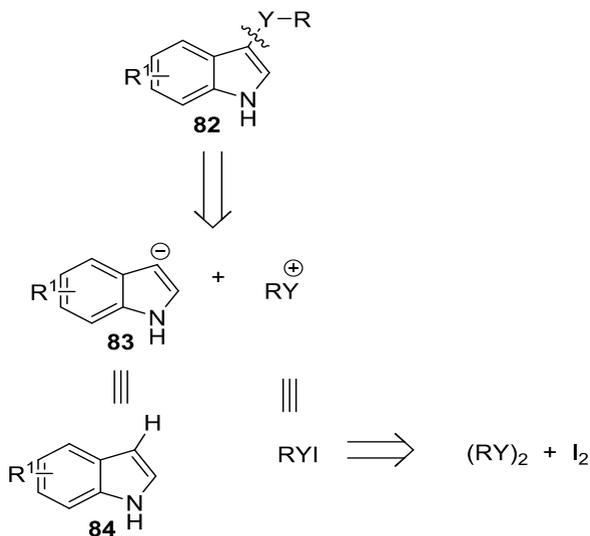
### 5.1 SÍNTESE DE 3-CALCOGENIL-INDÓIS SEM SOLVENTE EM MICRO-ONDAS

O nosso grupo de pesquisa possui grande na experiência no desenvolvimento de novos métodos para a preparação de compostos organocalcogênicos. Nos últimos anos, porém, vem-se dando ênfase ao desenvolvimento de metodologias sustentáveis, em especial para a síntese de compostos de selênio com potencial atividade biológica.

Por outro lado, a funcionalização de indóis com grupos organocalcogênio, via formação *in situ* da espécie eletrofílica (RYI), emergiu como um método importante e simples para a síntese de 3-calcogenil-indóis.

Embora seja reportado o uso de quantidade catalítica de iodo molecular na formação da espécie eletrofílica de calcogênio,<sup>49</sup> a aplicação desta metodologia em meios reacionais livres de solvente e aceleradas por irradiação de micro-ondas permanecia inexplorada. Baseado nesses fatos, e de acordo com o nosso interesse no desenvolvimento de metodologias de síntese de compostos contendo enxofre e selênio, decidiu-se realizar uma síntese rápida, direta e ambientalmente sustentável de 3-sulfenil e 3-selenil-indóis, com uma grande variedade estrutural.

Primeiramente, realizou-se a análise retrossintética do composto desejado **82**, objetivando uma rota sintética direta e adequada (Esquema 45). Através desta análise, pode-se observar que os indóis **84** seriam equivalentes sintéticos do “synthon” negativo de indol **83**, e a espécie RYI, o equivalente sintético do “synthon” positivo de calcogênio. A espécie RYI poderia ser gerada no meio reacional, a partir de um dicalcogeneto apropriado e iodo molecular em quantidade catalítica.



Esquema 45

Baseado nesta análise, realizou-se um estudo sistemático visando encontrar a melhor condição reacional, variando parâmetros operacionais do micro-ondas, tais como: tempo reacional, temperatura e potência (Tabela 1). Para este fim, elegeu-se a reação entre o indol **85a** e disseleneto de difenila **86a**, na presença de 5 mol% de iodo molecular e 3 equivalentes de DMSO como sistema padrão para uma avaliação da melhor condição da reação (Tabela 1).

Primeiramente, a reação foi executada a uma potência de 100 W, temperatura de 80 °C e 1 minuto de reação, obtendo-se o produto **87a** em 59% de rendimento (Tabela 1, entrada 1). A partir deste resultado, testou-se a reação em diferentes tempos (Tabela 1, entradas 2-4), obtendo-se o melhor resultado em 5 minutos, com rendimento de 84% (Entrada 3). Aumentando-se o tempo reacional para 7 minutos, não se observou um aumento significativo na formação de **87a** (Tabela 1, entrada 4), comprovando que o tempo ideal de reação é de 5 minutos.

Dando prosseguimento aos estudos de otimização, buscou-se a melhor temperatura de reação e a potência ideal do reator de micro-ondas. Com o aumento da temperatura de reação, passando de 80 °C para 100 °C, não houve mudança significativa no rendimento de formação do produto **87a** (Tabela 1, entrada 5). Entretanto, quando se diminuiu a temperatura para 60 °C, pode-se notar um significativo decréscimo na formação do 3-selenil-indol desejado (Tabela 1, entrada

6), ficando estabelecida como temperatura ideal de reação 80 °C (Tabela 1, entrada 3). Posteriormente, alterou-se a potência do reator de micro-ondas, passando-se de 100 W para 150 W, onde não se observou variação significativa no rendimento de formação de **87a** (Tabela 1, Entrada 7). Um leve decréscimo foi detectado quando se diminui a potência para 50 W, onde o produto desejado foi obtido em 79% (Tabela 1, Entrada 8).

Realizou-se, ainda, uma reação em condições de aquecimento convencional de 80 °C, durante 12 horas. O produto desejado foi obtido em 75% de rendimento, mostrando que a irradiação de micro-ondas interfere de maneira positiva no tempo e no rendimento da reação (Tabela 1, Entrada 9).

Tabela 1. Otimização dos parâmetros do micro-ondas na síntese do composto **87a**.

#	Potência (W)	T (°C)	t (min)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	100	80	1	59
2	100	80	3	70
3	100	80	5	84
4	100	80	7	85
5	100	100	5	84
6	100	60	5	50
7	150	80	5	86
8	50	80	5	79
9	-	80	12 h	75 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Rendimentos isolados. <sup>b</sup>Aquecimento convencional

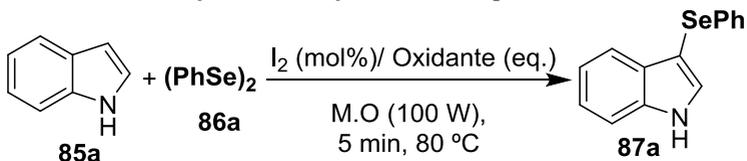
A etapa seguinte do estudo foi investigar a quantidade catalítica ideal de iodo no meio reacional (Tabela 2, Entradas 1-5). Realizando-se a reação com 1 mol% de iodo, o 3-selenil-indol **87a** foi obtido em 22% de rendimento (Tabela 2, Entrada 1). Aumentando-se a quantidade de catalisador para 2,5 mol%, pode-se observar um aumento na formação do produto **87a** de 22% para 64% (Tabela 2, Entrada 2), com posterior aumento para 84%, quando 5

mol% de  $I_2$  foi empregado (Tabela 2, Entrada 3). Quando a quantidade de iodo passou de 5 para 10 mol%, não observou-se mudanças significativas no rendimento de **87a** (Tabela 2, Entrada 4), ficando estabelecido que a quantidade ideal de catalisador para esta transformação é de 5 mol%. A necessidade de iodo no meio reacional foi demonstrada quando a reação foi conduzida na ausência deste reagente. Nesse caso, não se observou formação de produtos, e somente os materiais de partida foram recuperados (Tabela 2, Entrada 5).

Quando o DMSO foi excluído do meio reacional, o 3-selenil-indol foi obtido, em somente 15% de rendimento, mostrando a importância do uso desse reagente como oxidante no sistema (Tabela 2, Entrada 7). De maneira a se avaliar a influência de outros oxidantes nesta reação, utilizou-se ainda 3 equivalentes de peróxido de hidrogênio no lugar do DMSO (Tabela 2, Entrada 9). Entretanto, o produto desejado foi obtido somente em 40% de rendimento. Ao realizar o estudo das quantidades de iodo e de DMSO constatou-se que o uso de 5 mol% de  $I_2$  e 3 equivalentes de DMSO foram as condições ideais e levaram a formação do produto **87a** em 84% (Tabela 2, Entrada 3).

De maneira a se investigar o mecanismo pelo qual estariam ocorrendo as reações químicas do presente protocolo, foi realizada uma reação empregando-se HI ao invés de  $I_2$  (Tabela 2, Entrada 8). O produto **87a** foi obtido em 80% de rendimento, indicando que, possivelmente, o HI é um dos intermediários desta reação.

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a síntese de **87a**.



#	$I_2$ (mol%)	Oxidante (eq.)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	1,0	DMSO (3)	22
2	2,5	DMSO (3)	64
3	5,0	DMSO (3)	84
4	10,0	DMSO (3)	86

Continua

## Continuação

5	-	DMSO (3)	-
6	5,0	DMSO (1)	40
7	5,0	-	15
8 <sup>b</sup>	-	DMSO (3)	80
9	5,0	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3)	55

<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Reação realizada utilizando 5,0 mol% de HI

De acordo com os resultados exibidos nas Tabelas 1 e 2, a melhor condição reacional foi definida como: indol (0,5 mmol), disseleneto de difenila (0,25 mmol), iodo molecular (5,0 mol%), DMSO (3 equivalentes), micro-ondas (100 W), 80 °C por 5 minutos.

Uma vez estabelecida a melhor condição reacional, esta foi aplicada para a síntese de uma série de 3-selenil-indóis, com substituintes nas posições 1, 2 e 5 do núcleo indólico, bem como nas posições *orto*, *meta* e *para* dos disselenetos de diorganoíla (Tabela 3).

Primeiramente, verificou-se a influência de diversos disselenetos de diorganoíla no escopo da reação. De modo geral, o protocolo se mostrou efetivo quando disselelentos de diarila foram utilizados (Tabela 3, Entradas 1 – 5). Cabe salientar que a metodologia não foi sensível a efeitos eletrônicos, visto que os produtos foram obtidos em ótimos rendimentos tanto na presença de grupos doadores quanto retiradores de elétrons no anel aromático. Em especial, o produto **87d**, contendo grupamento retirador de elétrons CF<sub>3</sub> em posição *meta* ao disseleneto, foi obtido em 86% de rendimento (Tabela 3, entrada 4). Quando o disseleneto de *orto*-metoxi-difenila **86e** foi empregado, observou-se um leve decréscimo no rendimento de formação do produto **87e**, sendo este obtido em 71% (Tabela 3, entrada 5). Este fato pode ser explicado devido ao impedimento estérico da posição *orto* do anel aromático.

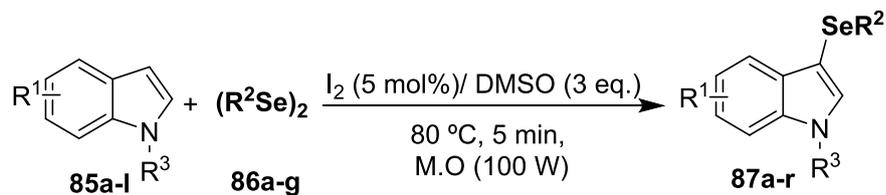
Em outra abordagem, verificou-se a possibilidade de se sintetizar 3-selenil-indóis provenientes de disselenetos alquílicos (Tabela 3, entradas 6 e 7). Entretanto, a selenilação de indóis empregando estes reagentes não foi eficiente. Utilizando-se disseleneto de dibenzila **86f**, o produto **87f** foi obtido em somente 21% de rendimento (Tabela 3, entrada 6), enquanto que o produto **87g**, derivado do disseleneto de *n*-dibutila, **86g** não foi obtido por este protocolo (Tabela 3, entrada 7).

Posteriormente, diversos indóis contendo diferentes

substituintes em diversas posições do anel foram empregados de modo a se averiguar a influência desses grupos em nosso protocolo (Tabela 3, entradas 8 – 18). De modo geral, a metodologia foi tolerante a diferentes substituintes ligados na posição 5 do anel, tais como: OMe, Me, Br, -COOMe, resultando nos respectivos 3-selenil-indóis **87h**, **87i**, **87j** e **87k** em bons rendimentos (Tabela 3, entradas 8 – 11, respectivamente).

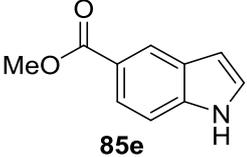
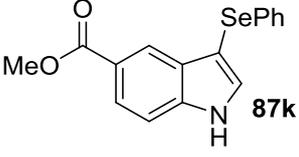
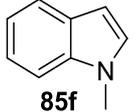
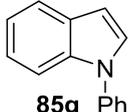
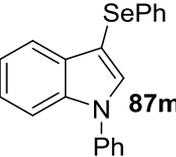
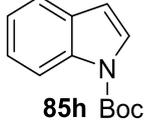
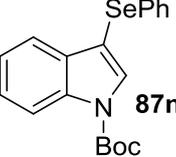
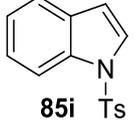
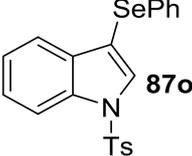
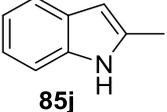
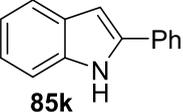
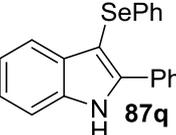
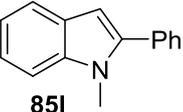
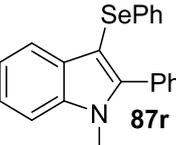
A natureza eletrônica dos substituintes ligados ao nitrogênio do indol mostrou grande influência na reação de selenilação. Indóis contendo grupos doadores de densidade eletrônica na posição 1, tais como metila e fenila, levaram à formação dos respectivos produtos **87l** e **87m** em rendimentos de 89% e 78% (Tabela 3, entradas 12 e 13). Todavia, indóis contendo grupos retiradores de elétrons na posição 1, tais como Boc e Ts levaram a formação somente de traços dos respectivos produtos (Tabela 3, Entradas 14 e 15). Estes resultados sugerem que ocorra uma conjugação do par de elétrons do nitrogênio no anel aromático e que isto é importante para que a formação do produto ocorra de maneira desejada.

Indóis substituídos na posição 2 também foram empregados em nossa metodologia (Tabela 3, entradas 16-17). Quando o 2-metil-indol **85j** foi utilizado como substrato, o respectivo produto selenilado **87p** foi obtido em 88% de rendimento (Tabela 3, entrada 16). Contudo, a presença de grupo fenila nesta posição reduziu o rendimento e a obtenção do 3-selenil-indol **87q** ocorreu em 67%, o que pode estar relacionado a fatores estéricos da posição 2 em relação a posição 3 do indol (Tabela 3, entrada 17). Deve-se destacar, entretanto, que quando o 1-metil-2-fenil-indol **85l** foi utilizado, o produto selenilado **87r** foi obtido em excelente rendimento, com conversão quase total do material de partida em produto (Tabela 3, entrada 18). Este resultado mostra novamente a importância de grupos doadores de densidade eletrônica, ligados ao nitrogênio do indol.

Tabela 3. Síntese de 3-selenil-indóis<sup>a</sup>

#	Indol	(RSe) <sub>2</sub>	Produto	Rend. (%) <sup>b</sup>
1		(PhSe) <sub>2</sub> , <b>86a</b>		84
2	<b>85a</b>	( <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub> , <b>86b</b>		80
3	<b>85a</b>	( <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub> , <b>86c</b>		85
4	<b>85a</b>	( <i>m</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub> , <b>86d</b>		86
5	<b>85a</b>	( <i>o</i> -OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub> , <b>86e</b>		71
6	<b>85a</b>	(BnSe) <sub>2</sub> , <b>86f</b>		21
7	<b>85a</b>	( <i>n</i> -BuSe) <sub>2</sub> , <b>86g</b>		-
8		<b>86a</b>		85
9		<b>86a</b>		76

Continua

10		86a		72
11		86a		80
12		86a		89
13		86a		78
14		86a		-
15		86a		-
16		86a		88
17		86a		67
18		86a		95

<sup>a</sup> Reações realizadas na presença de indol (0,5 mmol), disseleneto de diorganoíla (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (5 mol%), DMSO (3 equivalentes), sob aquecimento de micro-ondas a 100 W, a 80°C durante 5 minutos. <sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados.

No intuito de se avaliar a abrangência do escopo desta metodologia realizou-se, também, a síntese de 3-sulfenil-indóis (Tabela 4). Aplicando-se a melhor condição reacional observada para os 3-selenil-indóis, uma série de disulfetos de diorganoíla reagiram com o indol **85a**, a fim de se avaliar a influência do grupo R<sup>2</sup> (Tabela 4, entradas 1 – 5). Quando o dissulfeto de difenila **88a**, foi empregado, o 3-sulfenil-indol **89a** foi obtido em 92% de rendimento (Tabela 4, entrada 1). Com a utilização do dissulfeto de *p*-toluúla **88b**, houve um pequeno decréscimo na formação do 3-sulfenil-indol **89b**, que foi obtido em 86% (Tabela 4, entrada 2). Porém, quando o dissulfeto de *p*-clorofenila **88c** foi empregado, o 3-sulfenil-indol **89c** foi obtido em 97% de rendimento (Tabela 4, entrada 3). Esses resultados mostram que dissulfetos de diarila contendo diferentes substituintes se comportam de maneira semelhante neste protocolo.

Ao se empregar dissulfetos alquílicos, tais como dissulfeto de dibenzila **88d** e dissulfeto de dietila **88e**, bons resultados também foram obtidos. O dissulfeto de dibenzila forneceu o respectivo produto **89d** em 60% de rendimento, enquanto que o composto derivado do dissulfeto de dietila, **89e** foi obtido em 55%. (Tabela 4, entradas 4-5). Analisando-se com os resultados obtidos com dissulfetos alquílicos e comparando-os com os obtidos utilizando disselenetos alquílicos, pode-se concluir que o protocolo foi eficaz na síntese de 3-alquilsulfenil-indóis. Além disso, dicalcogenetos alquílicos são menos reativos que seus análogos arílicos,<sup>102</sup> o que torna os resultados obtidos com enxofre muito significativos.

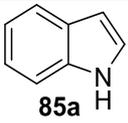
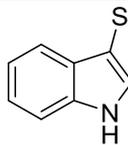
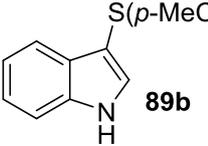
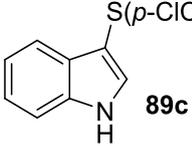
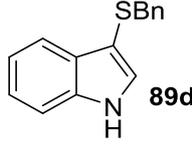
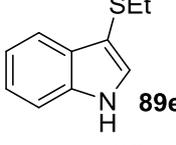
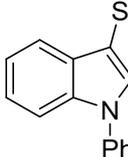
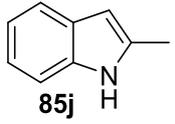
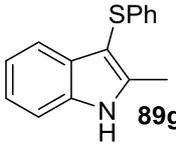
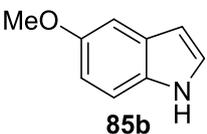
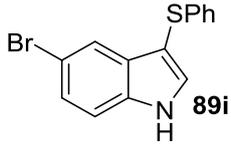
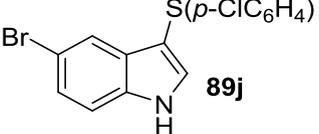
Indóis contendo diferentes substituintes também foram investigados em reações com o dissulfeto de difenila **88a** (Tabela 4, entradas 6-9). Quando o *N*-fenil-indol **85g** foi empregado, o produto **89f** foi obtido em 84% (Tabela 4, entrada 6). Da mesma forma, o indol contendo a metila na posição 2, **85j** levou a formação do respectivo 3-sulfenil-indol **89g** em 91% de rendimento (Tabela 4, entrada 7). Entretanto, um pequeno decréscimo nos rendimentos foi observado quando indóis contendo substituintes na posição 5 foram empregados (Tabela 4, entradas 8-9). Tanto o 5-metóxi-indol **85b**, quanto o 5-bromo-indol **85d** levaram à formação de seus respectivos produtos **89h** e **89i** em 79% de rendimento.

Por fim, promoveu-se a síntese de 3-sulfenil-indóis contendo substituintes tanto no anel aromático do dissulfeto quanto na posição 5 do anel indólico (Tabela 4, entradas 10-11). Quando o 5-bromo-indol **85d** reagiu com o dissulfeto de *p*-clorofenila **88c**, o produto **89j** foi obtido em rendimento quantitativo (Tabela 4, entrada 10).

Quando este mesmo indol reagiu com dissulfeto de *p*-metóxfenila **88f**, o 3-sulfenil-indol **89k** foi obtido em 86% (Tabela 4, entrada 11).

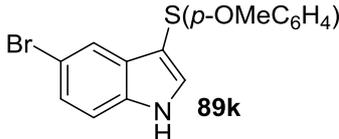
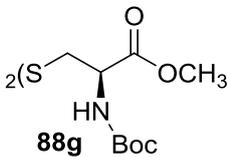
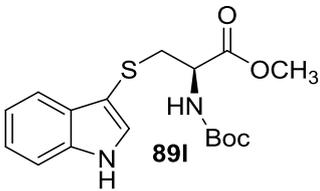
Cabe salientar, ainda, que o método foi ineficiente quando *N*-Boc-cistina-metil-éster **88g** foi utilizado como substrato, uma vez que não houve formação do 3-sulfenil-indol desejado **89l** (Tabela 4, entrada 12).

Tabela 4. Reação de sulfenilação de indóis com dissulfetos de diorganoíla<sup>a</sup>

#	Indol	(R <sup>2</sup> S) <sub>2</sub>	Produto	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	 <b>85a</b>	(PhS) <sub>2</sub> , <b>88a</b>	 <b>89a</b>	92
2	<b>85a</b>	( <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> , <b>88b</b>	 <b>89b</b>	86
3	<b>85a</b>	( <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> , <b>88c</b>	 <b>89c</b>	97
4	<b>85a</b>	(BnS) <sub>2</sub> , <b>88d</b>	 <b>89d</b>	60
5	<b>85a</b>	(EtS) <sub>2</sub> , <b>88e</b>	 <b>89e</b>	55
6	 <b>85g</b>	<b>88a</b>	 <b>89f</b>	84
7	 <b>85j</b>	<b>88a</b>	 <b>89g</b>	91
8	 <b>85b</b>	<b>88a</b>	 <b>89h</b>	79
9	 <b>85d</b>	<b>88a</b>	 <b>89i</b>	79
10	<b>85d</b>	<b>88c</b>	 <b>89j</b>	98

Continua

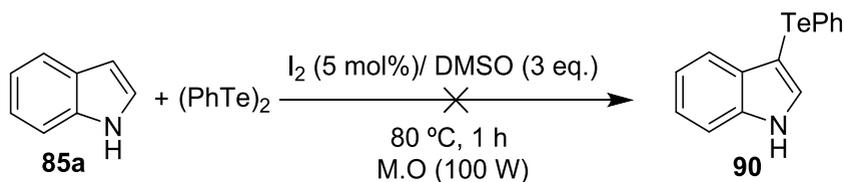
Continuação

11	<b>85d</b>	<b>88f</b>		86
12	<b>85a</b>	 <b>88g</b>	 <b>89l</b>	-

<sup>a</sup> Reações realizadas na presença de indol (0,5 mmol), dissulfeto de diorganoíla (0,25 mmol), I<sub>2</sub> (5 mol%), DMSO (3 equivalentes), sob aquecimento de micro-ondas a 100 W, a 80°C durante 5 minutos. <sup>b</sup> Rendimentos dos produtos isolados

---

Os bons resultados na reação de selenilação e sulfenilação de indóis nos encorajaram a expandir o escopo da reação para diteluretos de diorganoflta (Esquema 46). Entretanto, não se observou formação do teluril-indol **90** nas condições reacionais utilizadas para a preparação de selenil e sulfenil-indóis, mesmo realizando-se a reação em tempos maiores. De certa forma esse comportamento era esperado, uma vez que compostos de organotelúrio são menos estáveis quando comparados a outros compostos organocalcogênio.<sup>103</sup>



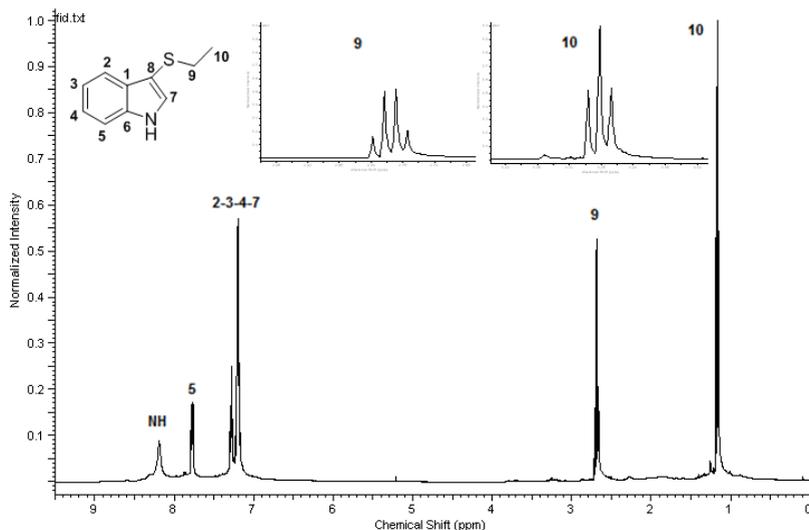
**Esquema 46**

Todos os 3-calcogenil-indóis preparados foram identificados por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A seguir, será feita a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o sulfenil-indol **89e**, como representante da classe de compostos. Os espectros foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 10), observa-se um singlete largo em 8,19 ppm com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio do anel indólico. Em 7,8 ppm, visualiza-se um dubleto com integral relativa a 1 hidrogênio ( $J = 8,2$  Hz), que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado no carbono 5 do indol. Na região de 7,3 a 7,2 encontra-se um multiplete com integral relativa a 5 hidrogênios, referentes aos demais hidrogênios aromáticos 2, 3, 4, e 7 do indol.

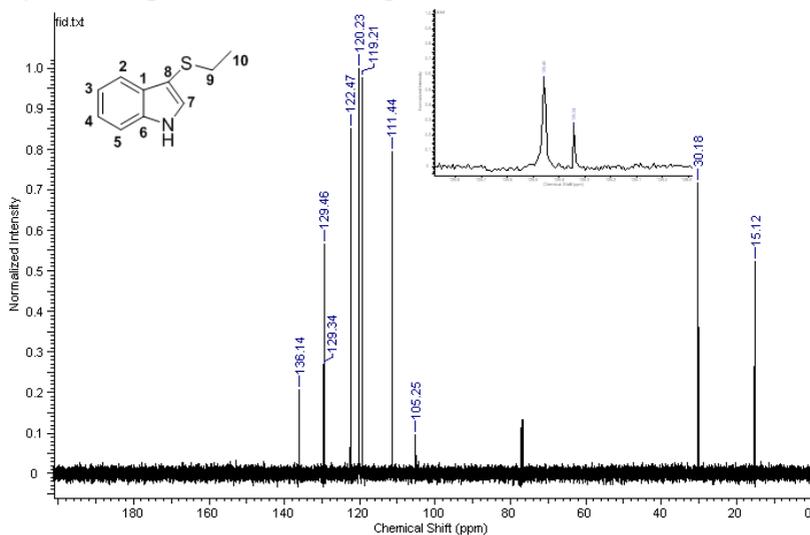
Em 2,59 ppm pode-se observar um quarteto com integral relativa a 2 hidrogênios ( $J = 7,42$  Hz) referentes aos hidrogênios do carbono metilênico ligado ao átomo de enxofre 9. Em 1,17 ppm encontra-se um tripleto de integral relativa a 3 hidrogênios ( $J = 7,42$  Hz) referentes a metila  $\text{C}_{10}$  ligada ao carbono metilênico.

Figura 10. Espectro de RMN  $^1\text{H}$ , do composto 89e em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



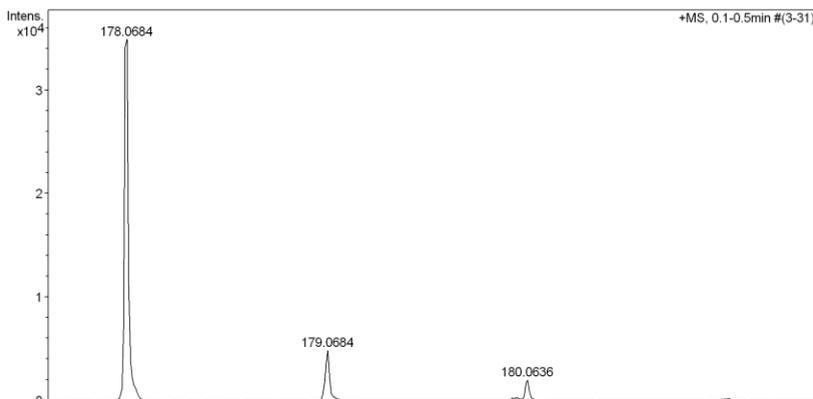
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 11), por sua vez, observam-se todos os carbonos da molécula, totalizando dez sinais conforme o esperado. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos ( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_8$ ) encontram-se na região compreendida entre 136,1 e 105,3 ppm. Em 30,2 ppm observa-se o sinal referente ao carbono metilênico  $\text{C}_9$ , enquanto o sinal em 15,1 ppm refere-se a metila  $\text{C}_{10}$ .

Figura 11. Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **89e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



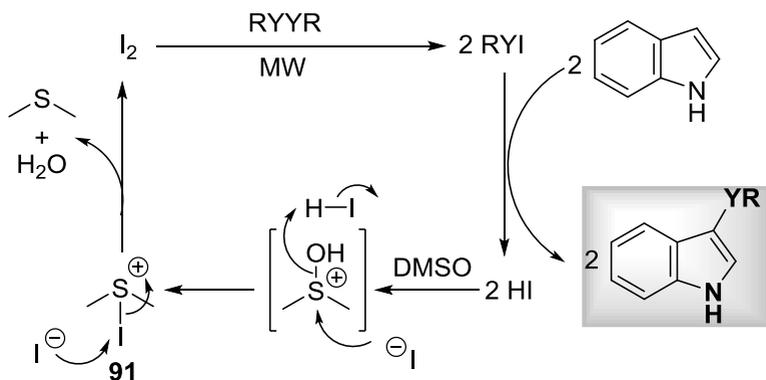
Tratando-se de um composto inédito, foi realizada ainda uma análise de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) para o composto **89e** (Figura 12), utilizando fonte de fotoionização (APPI). O íon molecular do composto foi obtido com adição de um próton, sendo que para a fórmula  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NS}$  o  $[\text{M}+\text{H}]$  encontrado foi de 178,0684, e o valor teórico calculado é de 178,0686.

Figura 12. Espectro de massas de alta resolução do composto **89e**, utilizando fonte APPI



Baseado nos experimentos realizados e nos trabalhos descritos na literatura foi possível propor um mecanismo plausível para este protocolo desenvolvido (Esquema 47).<sup>104</sup> Provavelmente, a espécie eletrofílica RYI (Y = S, Se) é formada *in situ*, através da reação entre o dicalcogeneto de diorganofila e o I<sub>2</sub>. Dessa forma, a espécie RYI sofreria ataque nucleofílico da posição 3 do indol, fornecendo o 3-calcogenil-indol desejado, com simultânea formação de HI.

A reação entre o HI e o DMSO se daria primeiramente através da protonação do oxigênio do sulfóxido, com posterior ataque nucleofílico do íon iodeto no átomo de enxofre, eliminando H<sub>2</sub>O e formando o intermediário **91**. Este, por sua vez, sofreria novo ataque nucleofílico de um íon iodeto, no átomo de iodo, levando à regeneração do catalisador, com concomitante formação de sulfeto de dimetila.

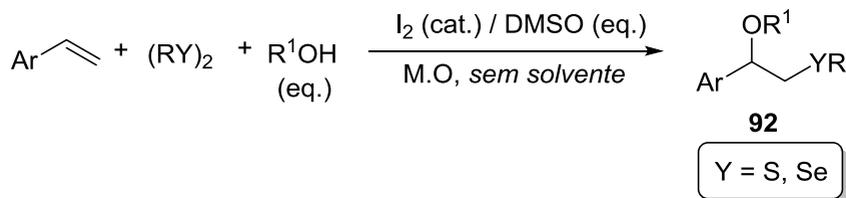


Esquema 47

## 5.2. ALCÓXI-SELENILAÇÃO DE ESTIRENOS EMPREGANDO O SISTEMA DMSO/I<sub>2</sub> CATALÍTICO SEM SOLVENTE EM MICRO-ONDAS.

Conforme já foi mencionado, a funcionalização de olefinas promovidas por eletrófilos de selênio é um dos métodos mais empregados na síntese de β-alcóxi-selenetos. Entretanto, ainda existe a necessidade de metodologias rápidas e ambientalmente adequadas para a síntese dessa classe de compostos. Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem atuando ativamente no desenvolvimento de processos sustentáveis aplicados na síntese de moléculas de organocalcogenio.

Devido ao sucesso da estratégia de síntese de 3-calcogenil-indóis utilizando o sistema DMSO/I<sub>2</sub> catalítico, sem solvente e acelerado por micro-ondas, supomos que essa metodologia poderia ser estendida para a reação de alcóxi-calcogenilação de estirenos. Visando esta transformação, os estirenos foram submetidos a reações com dicalcogenetos de diorganoíla e álcoois (nucleófilos), visando a obtenção de β-alcóxi-calcogenetos **92**. (Esquema 48).



### Esquema 48

Em um primeiro momento, avaliou-se os parâmetros reacionais de tempo, temperatura e potência do micro-ondas para a síntese do β-metóxi-seleneto **94a**, utilizando-se o estireno **93a**, disseleneto de difenila **86a** e metanol (2 equivalentes) como substratos padrão para as reações de metóxi-selenilação, mediadas por DMSO (1 eq.) e 20 mol% de I<sub>2</sub> (Tabela 5).

Conduzindo a reação no micro-ondas a uma potência de 100 W e temperatura de 50 °C, o primeiro parâmetro a ser otimizado foi o tempo (Tabela 5, entradas 1-3). Inicialmente, a reação foi realizada em 1 minuto, de modo que o produto **94a** foi obtido em 55% de rendimento (Tabela 5, entrada 1). Entretanto, um aumento significativo no rendimento foi observado em 5 minutos de reação, onde o β-metóxi-seleneto **94a** foi obtido em 78% (Tabela 5, entrada 2). A melhor condição, porém, foi encontrada com tempo de 10 minutos, onde o produto desejado foi fornecido em 94% de rendimento (Tabela 5, entrada 3).

Num segundo momento, averiguou-se a influência da temperatura sobre a formação do produto desejado (Tabela 5, entradas 4-5). Ao aumentarmos a temperatura da reação de 50 °C para 80 °C observou-se um pequeno decréscimo no rendimento de **94a**, que passou de 94% para 89% (Tabela 5, entrada 4). Resultado similar foi obtido quando se diminuiu a temperatura para 40 °C, onde o produto desejado

foi obtido em 80% (Tabela 5, entrada 5). Assim, a temperatura ideal para esta reação foi otimizada em 50 °C.

Com relação à potência do reator, pode-se notar um decréscimo no rendimento do produto **94a**, tanto quando a reação foi conduzida a 150 W quanto a 50 W. No caso da reação conduzida a 150 W, houve um leve decréscimo no rendimento e o produto desejado foi obtido em 86% (Tabela 5, entrada 6). A reação se comportou de forma similar com 50 W de potência, porém com uma diminuição mais pronunciada na formação do produto **94a** (Tabela 5, entrada 7).

Adicionalmente, a reação foi testada em condições de aquecimento convencional, utilizando-se um banho de óleo pré-aquecido. Sob esta condição, a metodologia também se mostrou eficiente, evidenciando que a reação de metóxi-selenilação também pode ocorrer sem a presença de irradiação de micro-ondas. No entanto, um longo tempo reacional (10 horas) foi necessário para que a reação ocorresse em bom rendimento, porém com menor rendimento que o obtido em comparação com 10 minutos sob micro-ondas (Tabela 5, entrada 8).

Tabela 5. Otimização dos parâmetros do micro-ondas para a reação de metóxi-selenilação



#	Potência (W)	T (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	100	50	3	55
2	100	50	5	78
3	100	50	10	94
4	100	80	10	89
5	100	40	10	80
6	150	50	10	86
7	50	50	10	74
8	-	50	10 h	76 <sup>b</sup>

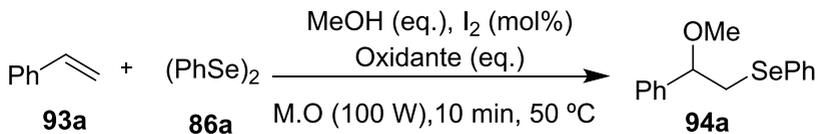
<sup>a</sup> Rendimento isolado. <sup>b</sup> Reação realizada em aq. Convencional a 50 °C.

Dando continuidade aos trabalhos de aprimoramento da metodologia, averiguaram-se as quantidades adequadas de metanol, oxidante e iodo molecular no sistema reacional (Tabela 6). Primeiramente, reagiu-se o estireno **93a** e o disseleneto de difenila **86a** com 1 equivalente de metanol e obteve-se o produto desejado em 79% (Tabela 6, entrada 1). A utilização de 1,5 equivalentes de metanol nas mesmas condições forneceu o produto desejado com um pequeno aumento no rendimento (Tabela 6, entrada 2). Entretanto, a quantidade ideal de metanol foi obtida quando 2 equivalentes foram utilizados, fornecendo o produto **94a** em 94% de rendimento (Tabela 6, entrada 3).

Na sequência, a influência de diferentes oxidantes na reação foi investigada (Tabela 6, entradas 3-8). Embora a reação tenha exibido bons resultados com a utilização de alguns oxidantes, tais como TBHP (entrada 4) e  $H_2O_2$  (entrada 5), nenhum destes forneceu um rendimento maior se comparado ao DMSO (entrada 3). Por outro lado, um decréscimo no rendimento foi observado quando se aumentou a quantidade de DMSO para 1,5 e 2 equivalentes (entradas 7 e 8). Dessa forma, a melhor condição reacional para esse parâmetro foi o uso 1 equivalente de DMSO como oxidante (Tabela 6, entrada 3).

Posteriormente, avaliou-se a quantidade catalítica ideal de iodo no sistema (Tabela 6, entradas 9-10). Dentre as condições de reação analisadas, a mais eficaz foi encontrada com a adição de 20 mol% de  $I_2$ , onde o  $\beta$ -metóxi-seleneto **94a** foi fornecido em 94% de rendimento (Tabela 6, entrada 3). Além disso, a reação mostrou-se fortemente dependente da presença de  $I_2$ , uma vez que o rendimento do produto diminui gradativamente à medida em que se diminuía a quantidade de iodo (Tabela 6, entradas 9-10). Observou-se que não houve reação na ausência do mesmo (Tabela 6, entrada 11).

Desta forma, a condição reacional mais eficiente, escolhida para a metóxi-selenilação é a seguinte: 2 equivalentes de metanol, 1 equivalente de DMSO como oxidante e 20 mol% de iodo molecular (Tabela 6, entrada 3).

Tabela 6. Variação das condições de reacionais para a formação do produto **94a**.

#	MeOH (Eq.)	Oxidante (Eq.)	I <sub>2</sub> (mol%)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	1,0	DMSO (1,0)	20	79
2	1,5	DMSO (1,0)	20	86
3	2,0	DMSO (1,0)	20	94
4	2,0	TBHP (1,0)	20	90
5	2,0	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1,0)	20	77
6	2,0	Ar	20	56
7	2,0	DMSO (2,0)	20	93
8	2,0	DMSO (1,5)	20	87
9	2,0	DMSO (1,0)	10	85
10	2,0	DMSO (1,0)	5	56
11	2,0	DMSO (1,0)	-	-

<sup>a</sup> Rendimento isolado.

Para avaliar a versatilidade do protocolo, decidiu-se explorar a condição ótima frente a diferentes estirenos e disselenetos de diorganoíla com o objetivo de aumentar o escopo da reação e analisar as possíveis influências dos diferentes substituintes (Tabela 7).

Num primeiro momento, uma série de disselenetos de diorganoíla foi testada com o estireno **93a** a fim de se avaliar a influência de diferentes grupamentos R<sup>1</sup> na reação de metóxi-selenilação (Tabela 7, entradas 1-6). A reação se mostrou pouco eficaz quando o disseleneto aromático contendo grupo *m*-CF<sub>3</sub> foi empregado. Assim, o β-metóxi-seleneto **94b**, foi obtido em somente 21% (Tabela 7, entrada 2). No entanto, constatou-se que disselenetos arílicos contendo grupos doadores de elétrons proporcionaram um melhor desempenho para a reação, fornecendo os produtos desejados em rendimentos considerados bons a excelentes (Tabela 7, entradas 3-5).

Além disso, o procedimento se mostrou efetivo quando o disseleneto de *n*-dibutila **86f** foi empregado como substrato (Tabela 7, entrada 6). Nesse caso, o produto desejado **94f** foi obtido em 57% de rendimento, o que é considerado apropriado, uma vez que disselenetos de dialquila são menos reativos quando comparados a disselenetos de diarila.<sup>105</sup>

Dando seguimento aos estudos, uma série de derivados do estireno foi empregada como substrato para reação com disseleneto de difenila **86a** (Tabela 7, entradas 7-10). Neste caso, pode-se observar que estirenos contendo grupamento cloro e metila na posição *para* do anel aromático, forneceram os respectivos produtos em rendimentos moderados de 56 e 38%, respectivamente (Tabela 7, entradas 7-8). Entretanto, um considerável aumento foi observado, quando o *p*-*tert*-butóxi-estireno **93d** foi utilizado, uma vez que o produto de metóxi-selenilação **94i** foi obtido em 90% de rendimento (Tabela 7, entrada 9). Além disso, o presente protocolo foi também aplicado para a reação com o β-metil-estireno **93e**, onde o respectivo produto **94j** foi formado em 63% (Tabela 7, entrada 10).

Por outro lado, o presente método se mostrou inapropriado quando o alceno alquílico, 1-penteno, **93f** foi utilizado como substrato, uma vez que não houve formação do produto desejado (Tabela 7, entrada 11).

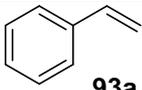
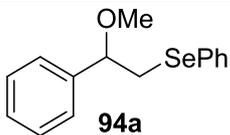
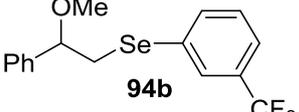
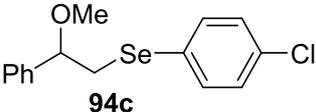
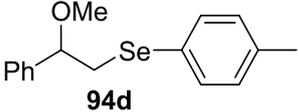
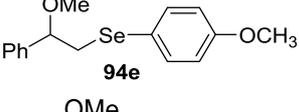
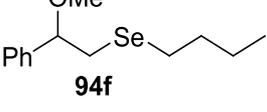
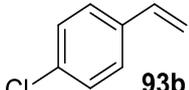
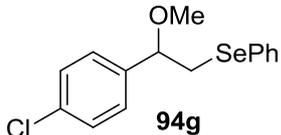
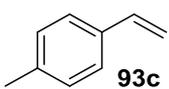
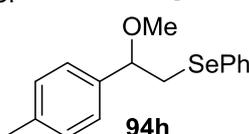
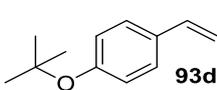
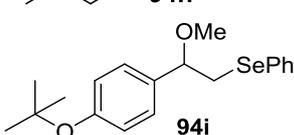
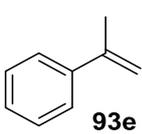
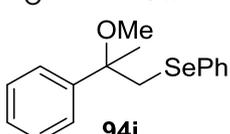
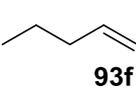
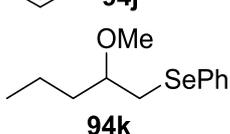
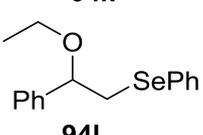
A metodologia permitiu que uma série de diferentes nucleófilos fossem utilizados nas seleno-funcionalizações de estirenos (Tabela 7, entradas 12 -20). Primeiramente, uma série de álcoois foi empregada na reação do estireno **93a** e do disseleneto de difenila **86a** (entradas 12 – 14). De fato, eles se mostraram os melhores nucleófilos para este tipo de

transformação, uma vez que forneceram os produtos desejados em elevados rendimentos. O mesmo não ocorreu quando o fenol **95e** foi utilizado, visto que o produto desejado **94o** não foi obtido (Tabela 7, entrada 15). Isto pode ser explicado em razão da menor nucleofilicidade dos fenóis em comparação com os álcoois. Entretanto, quando a água **95f**, ácido acético **95g**, e a azida de sódio **95h** foram utilizadas como nucleófilo, os produtos **94p**, **94q** e **94r** foram obtidos em rendimentos moderados de 28%, 42% e 21%, respectivamente (Tabela 7, entradas 16, 17, 18).

Adicionalmente, o imidazol **95i**, o *p*-metóxi-tiofenol **95j** e a acetamida **95k** foram empregadas como nucleófilos na reação de selenofuncionalização do estireno. Contudo, o presente protocolo se mostrou ineficaz para estes nucleófilos e os correspondentes produtos não foram obtidos (Tabela 7, entradas 19 – 21).

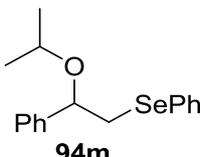
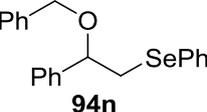
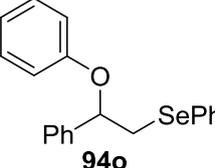
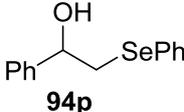
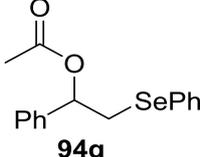
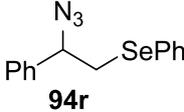
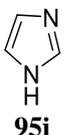
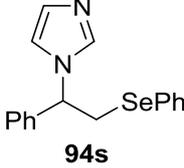
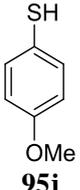
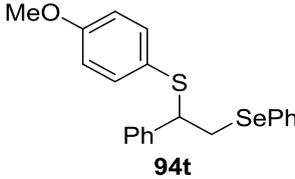
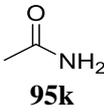
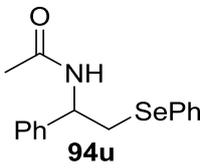
Tabela 7. Síntese dos compostos **94a-u**<sup>a</sup>

$$\text{R-CH=CH}_2 + (\text{R}^1\text{Se})_2 + \text{R}^2\text{OH} \xrightarrow[\text{M.O (100 W), 50 }^\circ\text{C, 10 min}]{\text{I}_2 (20 \text{ mol}\%) / \text{DMSO (1 eq.)}} \text{R-CH(OR}^2\text{)-CH}_2\text{-SeR}^1$$

#	<b>93a-f</b> R	<b>86a-h</b> <b>95a-k</b> (R <sup>1</sup> Se) <sub>2</sub>	R <sup>2</sup> OH (Nu) <b>5a</b>	Produto <b>94a-u</b>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	 <b>93a</b>	(PhSe) <sub>2</sub> , <b>86a</b>	MeOH <b>5a</b>	 <b>94a</b>	94
2	<b>93a</b>	( <i>m</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub> , <b>86d</b>	<b>95a</b>	 <b>94b</b>	21
3	<b>93a</b>	( <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub> , <b>86c</b>	<b>95a</b>	 <b>94c</b>	89
4	<b>93a</b>	( <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub> , <b>86b</b>	<b>95a</b>	 <b>94d</b>	72
5	<b>93a</b>	( <i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se) <sub>2</sub> , <b>86h</b>	<b>95a</b>	 <b>94e</b>	96
6	<b>93a</b>	( <i>n</i> -BuSe) <sub>2</sub> , <b>86f</b>	<b>95a</b>	 <b>94f</b>	57
7	 <b>93b</b>	<b>86a</b>	<b>95a</b>	 <b>94g</b>	56
8	 <b>93c</b>	<b>86a</b>	<b>95a</b>	 <b>94h</b>	38
9	 <b>93d</b>	<b>86a</b>	<b>95a</b>	 <b>94i</b>	90
10	 <b>93e</b>	<b>86a</b>	<b>95a</b>	 <b>94j</b>	63
11	 <b>93f</b>	<b>86a</b>	<b>95a</b>	 <b>94k</b>	-
12	<b>93a</b>	<b>86a</b>	EtOH <b>95b</b>	 <b>94l</b>	89

Continua

## Continuação

13	93a	86a	<i>i</i> -PrOH 95c		80
14	93a	86a	BnOH 95d		95
15	93a	86a	PhOH 95e		-
16	93a	86a	H <sub>2</sub> O 95f		28
17	93 <sup>a</sup>	86a	AcOH 95g		42
18	93 <sup>a</sup>	86a	NaN <sub>3</sub> 95h		21
19	93 <sup>a</sup>	86a	 95i		-
20	93 <sup>a</sup>	86a	 95j		-
21	93 <sup>a</sup>	86a	 95k		-

<sup>a</sup> Reações realizadas na presença de alceno (0,5 mmol), disseleneto de diorganofila (0,25 mmol), nucleófilo (2 equiv.) iodo (20 mol%), DMSO (1 equiv.), M.O (100 W), a 50 °C durante 10 minutos. <sup>b</sup> Produtos isolados.

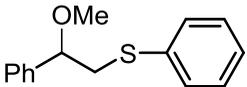
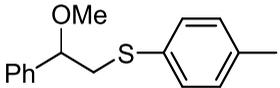
Os bons resultados obtidos nas reações empregando disselenetos de diorganoflora com alcenos e nucleófilos, nos encorajaram a expandir o protocolo para o uso de outros dicalcogenetos (Tabela 8). De modo geral, o uso de dissulfetos se mostrou extremamente efetivo nas reações de metóxi-sulfenilação. Dissulfetos de diarila como o dissulfeto de difenila **88a** e o dissulfeto de *p*-toluila **88b** formaram os respectivos produtos **96a** e **96b** em 81% de rendimento.

O protocolo também se mostrou eficiente para o uso de dissulfetos alquílicos (Tabela 8, entradas 3-4). O  $\beta$ -metóxi-sulfeto **96c**, derivado do dissulfeto de dibenzila **88d**, foi obtido em 74% de rendimento (Tabela 8, entrada 3), ao passo que o produto **96d**, derivado do dissulfeto de dietila **88e**, foi fornecido em 57% (Tabela 8, entrada 4).

Além disso, observou-se, também, um bom resultado empregando o ácido acético como nucleófilo na reação com dissulfeto de difenila. Nesse caso o produto **96e** foi obtido em 75% de rendimento (Tabela 8, entrada 5).

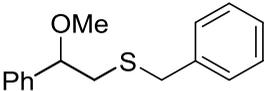
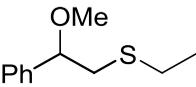
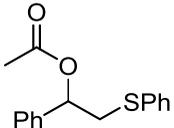
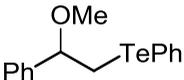
O uso de ditelureto de difenila nesse protocolo não foi efetivo, pois a metóxi-teluração do estireno, nas condições otimizadas para os outros organocalcogênios, ocorreu em baixo rendimento (Tabela 8, entrada 6). Desse modo, o produto **96f**, foi obtido em somente 14%, o que de certa forma era esperado, uma vez que diteluretos são menos reativos que seus análogos de selênio e enxofre.<sup>100</sup>

Tabela 8. Síntese dos compostos **96a-f**.<sup>a</sup>

$\text{Ph-CH=CH}_2 + (\text{RY})_2 + \text{R}^1\text{-OH} \xrightarrow[\text{M.O (100 W), 50 }^\circ\text{C, 10 min}]{\text{I}_2 (20 \text{ mol}\%), \text{DMSO (1 eq.)}}$ $\text{Ph-CH(OR}^1\text{)-CH}_2\text{-YR}$				
#	(RY) <sub>2</sub>	R <sup>1</sup> OH	Produto	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	(PhS) <sub>2</sub> , <b>88a</b>	MeOH		81
2	( <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> , <b>88b</b>	MeOH		81

Continua

## Continuação

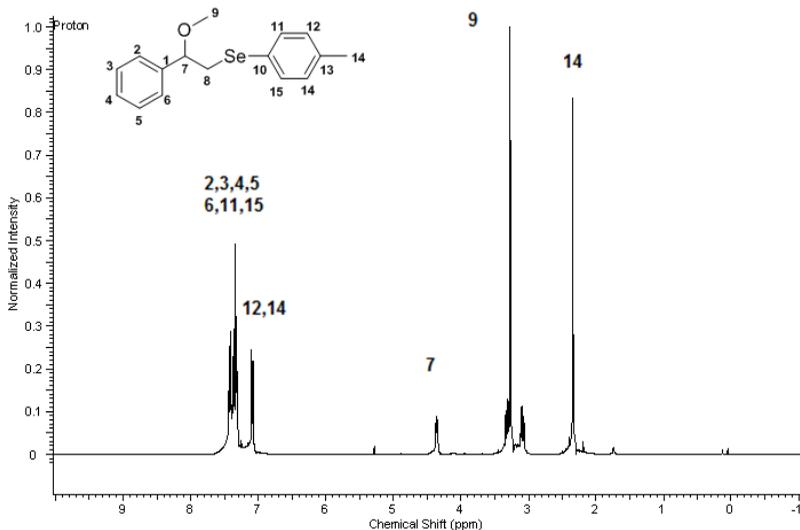
3	(BnS) <sub>2</sub> , <b>88d</b>	MeOH	 <b>96c</b>	74
4	(EtS) <sub>2</sub> , <b>88e</b>	MeOH	 <b>96d</b>	57
5	(PhS) <sub>2</sub> , <b>88<sup>a</sup></b>	AcOH	 <b>96e</b>	75
7	(PhTe) <sub>2</sub>	MeOH	 <b>96f</b>	14

<sup>a</sup> Reações realizadas na presença de estireno (0,5 mmol), dicalcogeneto de diorganofila (0,25 mmol), nucleófilo (2 equiv.) iodo (20 mol%), DMSO (1 equiv.), M.O (100 W), a 50 °C, 10 minutos. <sup>b</sup> Produtos isolados.

Os compostos obtidos foram todos caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e massas de alta resolução no caso dos compostos inéditos. A seguir serão discutidos as atribuições dos sinais nos espectros de RMN para o β-metóxi-seleneto **94d**, como representante dessa classe de compostos.

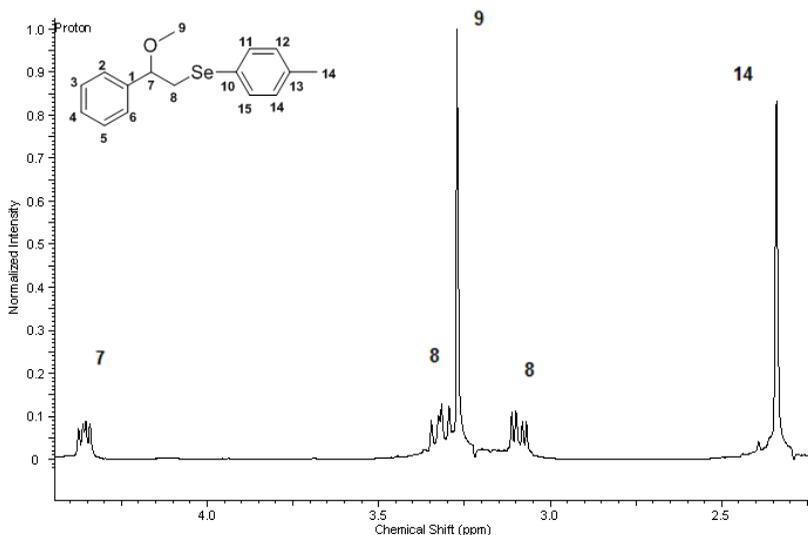
No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 13), observa-se, na região entre 7,43-7,32 ppm um multipletto, com integral relativa a 7 hidrogênios que podem ser atribuídos aos hidrogênios aromáticos da porção derivada do estireno e do disseleneto. Em 7,09 observa-se um dubleto (*J* = 8,0 Hz) com integral relativa a 2 hidrogênios que pode ser atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos C<sub>12</sub>, e C<sub>14</sub> *orto* à metila.

Figura 13. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **94d** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



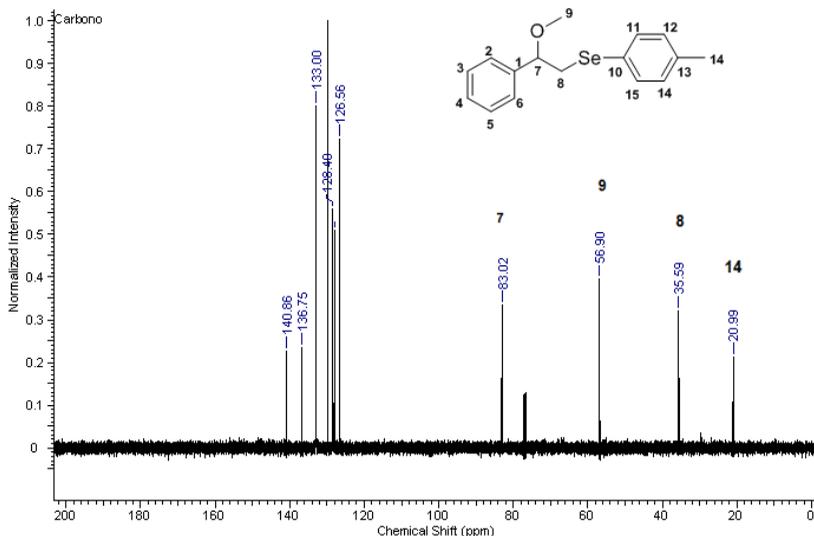
Pode-se observar, também, na região expandida (Figura 14), em 4,37 ppm um dupletto de dupletos ( $J^1 = 4,0$  Hz,  $J^2 = 5,0$  Hz) com integral relativa a 1 hidrogênio que pode ser atribuído ao hidrogênio do grupamento CH ligado à metoxila  $\text{C}_7$ . Em 3,33 ppm encontra-se um dupletto de dupletos ( $J^1 = 8,0$  Hz,  $J^2 = 4,0$  Hz) referente a um dos hidrogênios diastereotópicos ligado ao carbono  $\text{C}_8$ . Em 3,27 ppm, encontra-se um singletto com integral relativa a 3 hidrogênios, referente aos hidrogênio ligados no carbono da metoxila  $\text{C}_9$ . Em 3,09 ppm, observa-se um dupletto de dupletos ( $J^1 = 5,0$  Hz,  $J^2 = 8,0$  Hz), com integral relativa a 1 hidrogênio referente ao outro hidrogênio diastereotópicos ligado ao carbono  $\text{C}_8$ . Por fim, observa-se um singletto em 2,34 ppm que pode ser atribuído aos hidrogênios ligados no carbono da metila  $\text{C}_{14}$ .

Figura 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **94d** – expansão da região dos alquílicos

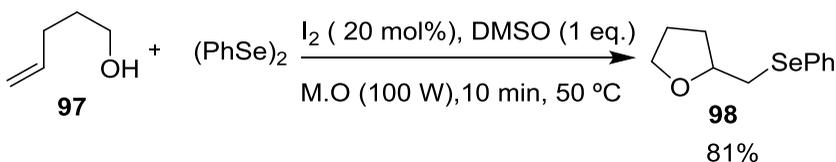


No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 15) por sua vez, observa-se os sinais referentes aos carbonos do composto **94d**. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos encontram-se entre 140,8 e 126,6 ppm. Em 83,0 ppm encontra-se um sinal que pode ser atribuído ao carbono ligado a metoxila  $\text{C}_7$ . Em 56,9 ppm observamos o sinal referente ao carbono da metoxila  $\text{C}_9$ . O sinal que pode ser atribuído ao carbono metilênico ligado ao átomo de selênio encontra-se em 35,5 ppm, enquanto que o carbono do grupamento metila ligado ao anel aromático  $\text{C}_{14}$  encontra-se em 20,9 ppm.

Figura 15. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **94d** em  $\text{CDCl}_3$  a 50 MHz



Com o intuito de se realizar estudos exploratórios com vistas a obtenção de produtos de seleno-ciclofuncionalizações, utilizando o protocolo desenvolvido, utilizou-se o 4-penten-1-ol **97**, por apresentar um nucleófilo interno no substrato. A reação desta olefina com o disseleneto de difenila na presença de 20 mol% de  $\text{I}_2$  e 1 equivalente de DMSO levou à formação do produto cíclico **98** em 81% de rendimento (Esquema 49)

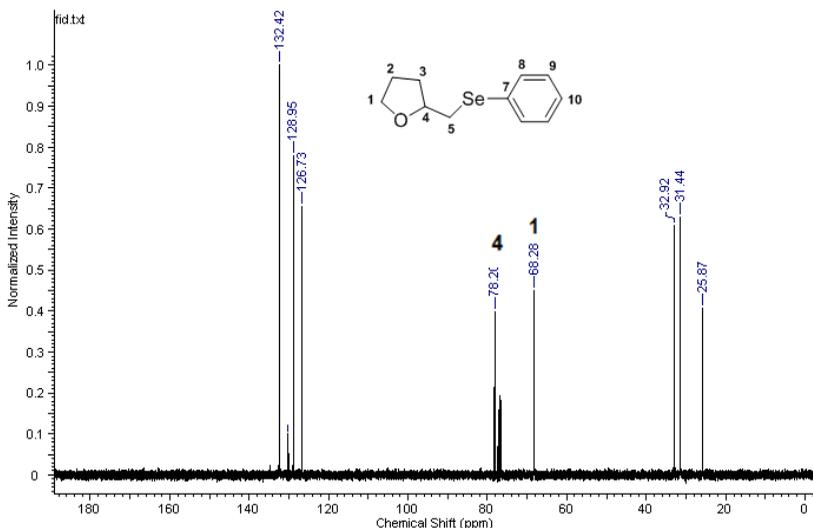


### Esquema 49

De modo a se comprovar a estrutura do produto ciclizado em anel de 5 membros, realizou-se uma análise por RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135. No espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 16) é possível observar os 9 picos correspondentes ao produto **98**. Em 132,4; 130,2; 128,9 e 126,7 ppm encontram-se os 4 picos referentes aos carbonos da porção aromática da

molécula, sendo que o sinal em 130,2 ppm pode ser atribuído ao carbono quaternário C<sub>7</sub>, devido à sua menor intensidade. Em 78,2 ppm e em 68,2 ppm encontram-se os sinais que podem ser atribuídos aos 2 carbonos ligados ao átomo de oxigênio do anel tetra-hidrofurânico. Nos deslocamentos químicos de 32,9, 31,4 e 25,8, encontram-se os sinais referentes aos demais carbonos alquílicos da molécula.

Figura 16. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **98** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

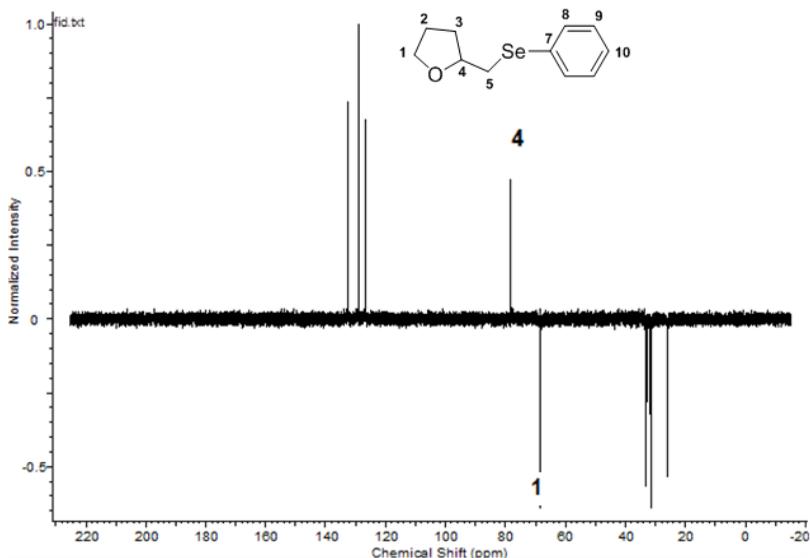


Adicionalmente, foi realizada uma análise de DEPT 135 (Figura 17). Nesta técnica é possível fazer a diferenciação dos carbonos de acordo com o seu grau de hidrogenação. Dessa forma, CH<sub>3</sub> e CH aparecem acima da linha, CH<sub>2</sub> abaixo da linha e carbonos quaternários não aparecem no espectro.

Com base nisso, é possível afirmar que os carbonos aromáticos em 132,4, 128,9 e 126,7 ppm são carbonos hidrogenados e que o sinal de 130,2 não possui hidrogênio. O carbono ligado ao oxigênio em 78,2 ppm está acima da linha e portanto, se refere a um carbono do tipo CH. O sinal referente ao outro carbono ligado ao oxigênio, em 68,2 se encontra abaixo da linha, sendo, portanto, um carbono do tipo CH<sub>2</sub>, o que nos leva a concluir que o produto obtido se trata de um anel tetra-hidrofurânico. Os demais carbonos em 32,9, 31,4 e 25,8 ppm se encontram abaixo da linha e correspondem a carbonos do tipo CH<sub>2</sub>. As

análises do composto **98** vão de encontro ao que já está descrito na literatura para o composto.<sup>107</sup>

Figura 17. Espectro de DEPT 135 do composto **98** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

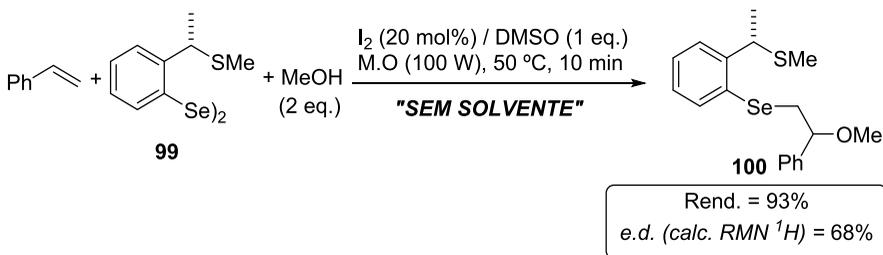


A continuação desse trabalho será realizada por outro estudante, haja vista que se trata de um assunto de pesquisa amplo e que demandará um longo tempo de trabalho.

Diante do sucesso de nosso protocolo na reação de alcóxi-selenação, decidiu-se efetuar experimentos para se verificar a possibilidade de obtenção de produtos por processos estereosseletivos, com a utilização de substratos quirais não racêmicos. Assim, planejou-se realizar essa parte do projeto no estágio de doutorado sanduíche no grupo do Professor Santi, na Itália. O grupo de pesquisa do Professor Claudio Santi possui vasta experiência na preparação de disselenetos quirais em reações de alcóxi-selenilação de estirenos entre outras.<sup>106</sup>

Dentre outros trabalhos realizados na Itália, conseguiu-se efetuar algumas reações exploratórias de alcóxi-selenilação empregando substratos quirais. Assim, o disseleneto quiral contendo enxofre **99**<sup>107</sup> foi aplicado em nossa metodologia desenvolvida, no LabSelen - Brasil. Nesse caso, após o tempo de 10 minutos sob aquecimento de micro-ondas, a 50 °C, o produto **100** foi obtido em 93% de rendimento e 68%

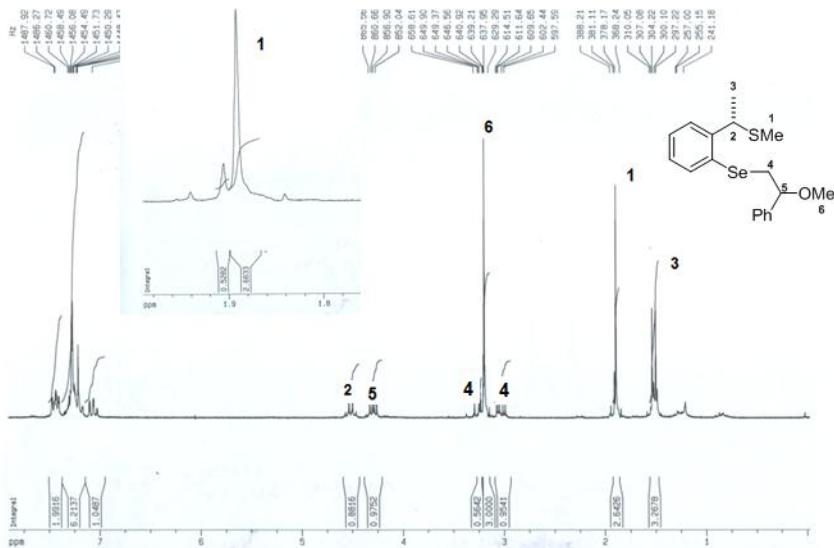
de excesso diastereoisomérico (*e.d.*), Esquema 50. Vale ressaltar a importância do resultado obtido, considerando-se que, na maioria das vezes, a indução de assimetria necessita de baixas temperaturas. Além disso, as reações de metóxi-selenilação diastereosseletivas aceleradas por micro-ondas ainda são pouco exploradas em química orgânica.



### Esquema 50

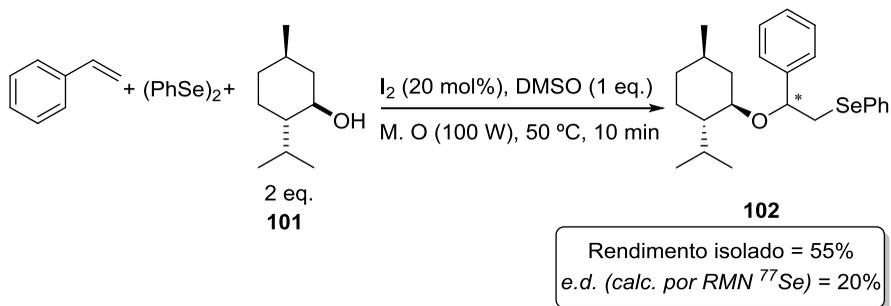
O *e.d.* do composto **100** foi determinado através da análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 18). Em 1,90 e 1,80 ppm encontram-se 2 singletos referentes aos hidrogênios da metila ligada ao enxofre  $\text{C}_1$  de cada um dos diastereoisômeros. Para uma melhor visualização, realizou-se uma expansão dessa região, que também se encontra na Figura 18. Essa diferenciação permite o cálculo da integral de cada singletto isoladamente e, conseqüentemente, o cálculo do *e.d.*

Figura 18. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **100** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



Os dados de RMN  $^1\text{H}$  vão de encontro aos descritos na literatura para o composto **9**.<sup>102a</sup>. O excesso diastereoisomérico obtido muito relevante uma vez que foi obtido utilizando aquecimento de micro-ondas e este tipo de reação demanda geralmente ocorre em baixas temperaturas.<sup>108</sup>

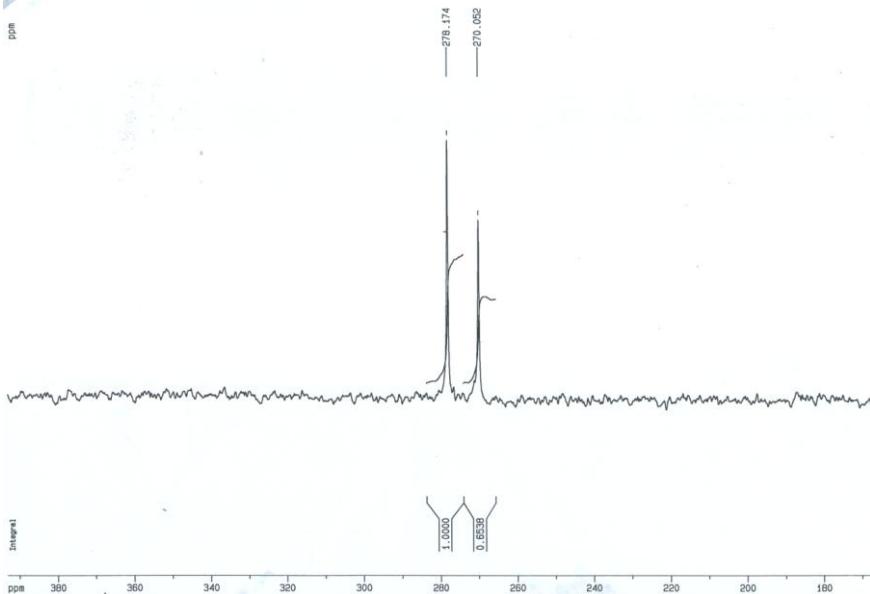
Por outro lado, quando a reação entre o estireno e o disseleneto de difenila foi realizada na presença de (-)-mentol **101** como nucleófilo, o produto de alcóxi-selenação **102** foi obtido em 55% de rendimento e 20% de *e.d.* (Esquema 51). Com este resultado, foi possível concluir que a utilização de um álcool quiral não racêmico teve menor influência sobre o excesso diastereoisomérico do que pelo uso do disseleneto quiral. Entretanto, esse resultado é de certo modo relevante considerando que a reação ocorreu sob irradiação de micro-ondas. Além disso, a diminuição no rendimento pode ter ocorrido em razão do impedimento estérico dos grupos alquílicos vizinhos à hidroxila do (-)-mentol.



### Esquema 51

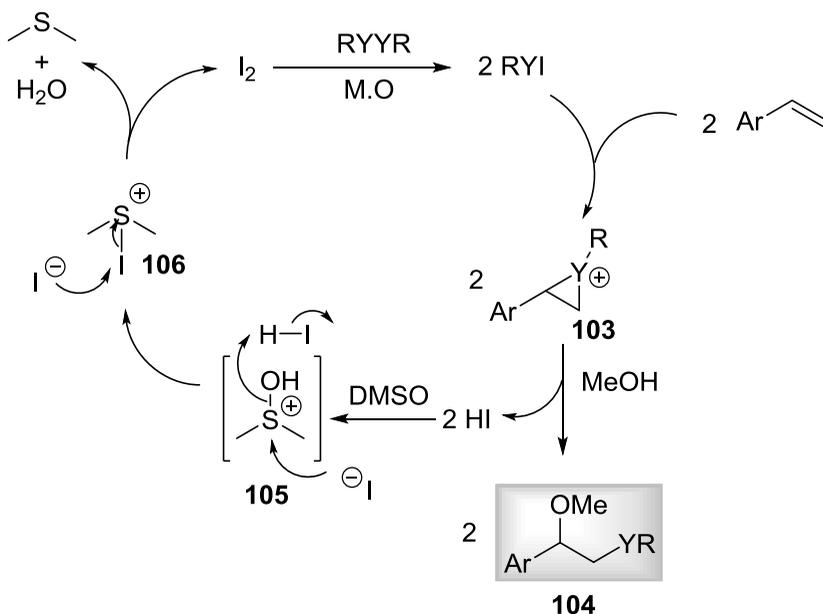
Para o composto **102**, o *e.d.* foi obtido através da análise do espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  (Figura 19). Em 278,17 ppm e 270,05 ppm encontram-se os sinais referentes aos átomos de selênio de cada um dos diastereoisômeros da molécula **102**. Através do cálculo das integrais relativas dos referidos sinais, pode-se obter o excesso diastereoisomérico.

Figura 19. Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  do composto **102** em  $\text{CDCl}_3$



Com base no que já foi descrito, anteriormente, para a síntese de 3-calcogenil-indóis empregando o sistema DMSO/I<sub>2</sub> catalítico e de acordo com outros trabalhos da literatura, foi proposto um mecanismo plausível para esta transformação (Esquema 52).<sup>101</sup> Inicialmente, a espécie eletrofílica, na forma RYI (Y = S, Se), é gerada através da reação entre o dicalcogeneto de diorganoíla com o I<sub>2</sub>. Na sequência, a reação do RYI com o estireno leva a formação do íon intermediário calcogenônio **103**, que sofre o ataque do metanol para fornecer o β-metóxi-calcogeneto **104**, com formação concomitante de HI.

Subseqüentemente, dois equivalentes do HI gerado reagiriam com o DMSO, passando pela formação de uma espécie positiva de enxofre **105**, a qual seria rapidamente convertida na espécie iodada **106**.<sup>109</sup> Por fim, esta reagiria com outro íon iodeto, regenerando o I<sub>2</sub> no sistema com a formação de sulfeto de dimetila e água.



**Esquema 52**

Os resultados obtidos nos projetos desenvolvidos para a selenilação de indóis e alcóxi-calcogenilação de estirenos, catalisadas

por iodo molecular, em micro-ondas foram satisfatórios. As reações se procederam em curtos tempos e em meios reacionais livres de solventes.





Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações pertinentes frente à pesquisa desenvolvida.

Na primeira parte do trabalho, desenvolveu-se uma nova metodologia para a obtenção de 3-sulfenil e selenil-indóis, através de reações, sem solvente e acelerada por micro-ondas entre dissulfetos e disselenetos de diorganoíla, catalisadas por iodo molecular na presença de 3 equivalentes de DMSO. As reações ocorreram em somente 5 minutos a 80 °C e 100 W de potência em um processo altamente sustentável, através da geração *in situ* da espécie eletrofílica de calcogênio (RYI). Em geral, uma grande variedade de 3-calcogenil-indóis, diferentemente substituídos, foram preparadas em rendimentos de moderados a bons. Com base nos resultados obtidos e em trabalhos da literatura foi possível, ainda, propor um mecanismo plausível para esta transformação. Cabe destacar que esta foi a primeira metodologia de síntese de 3-calcogenil-indóis em um sistema reacional livre de solventes e acelerado por micro-ondas. Os resultados obtidos neste estudo são encontrados no artigo publicado no Journal of Organic Chemistry (J. Org. Chem, 2014, 79, 4125-4130), anexado ao final desta tese.

Em uma segunda etapa do trabalho, o mesmo princípio de aplicação do sistema catalítico (I<sub>2</sub>/DMSO) acelerado por micro-ondas foi utilizado em reações de alcóxi-selenilação de estirenos e reações relacionadas. Inicialmente, uma série de β-alcóxi-selenetos foi obtida empregando-se 20 mol% de I<sub>2</sub>, 1 equivalente de DMSO, 2 equivalentes de metanol, durante somente 10 minutos a 50 °C de temperatura. Este processo também se destacou pelo seu caráter altamente modular, uma vez que diversos estirenos, disselenetos de diorganoíla e álcoois (nucleófilos) puderam ser empregados com sucesso.

Na sequência, outros dicalcogenetos foram testados neste sistema, onde os derivados de dissulfetos foram satisfatoriamente obtidos. Por outro lado, a reação empregando ditelureto de difenila, se mostrou pouco eficaz.

Após o êxito nas reações de alcóxi-selenação, empregou-se um disseleneto quiral enantiomericamente puro a fim de obter o produto de metóxi-selenação com bom excesso diastereoisomérico, e o resultado obtido foi altamente satisfatório, sob irradiação de micro-ondas. Com o mesmo objetivo, o álcool quiral não racêmico (-)-mentol foi empregado como nucleófilo. Porém, neste caso, o respectivo produto foi obtido em baixo excesso diastereoisomérico. Além disso, com base nos resultados

obtidos e nos trabalhos da literatura, foi proposto um mecanismo plausível para esta transformação.

Os resultados obtidos neste projeto encontram-se em fase final de redação e serão submetidos a avaliação em uma revista de química orgânica, com relevante fator de impacto.

Como perspectivas, a aplicação do sistema DMSO/I<sub>2</sub> deverá ser estendida para outros tipos de transformações. Além disso, um estudo detalhado desse sistema em reações de seleno-ciclofuncionalização de olefinas contendo nucleófilos internos está sendo finalizado por outro estudante do grupo, cujos resultados também deverão ser publicados em breve.

Por fim, outros substratos quirais não racêmicos deverão ser empregados na reação de alcóxi-selenilação de estirenos acelerado por micro-ondas, de modo a se averiguar a abrangência desse método em reações diastereosseletivas.





## A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chalcogenyl-indoles Employing DMSO/I<sub>2</sub> as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System

Juliano B. Azeredo,<sup>†</sup> Marcelo Godoi,<sup>†</sup> Guilherme M. Martins,<sup>‡</sup> Claudio C. Silveira,<sup>\*,‡</sup> and Antonio L. Braga<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

<sup>‡</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, 97105-900 Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil

### Supporting Information

**ABSTRACT:** Herein, we describe a solvent- and metal-free method for the synthesis of 3-chalcogenyl-indoles from indoles and diorganyl dichalcogenides using an equivalent amount of DMSO as an oxidant, under catalysis by molecular iodine. This mild and eco-friendly approach allowed the preparation of a wide range of 3-selenyl- and 3-sulfonyl-indoles in good to excellent yields.



The indole core is a ubiquitous heterocycle found in many bioactive natural products, pharmaceuticals, and agrochemicals,<sup>1</sup> and as a consequence has been continuously capturing the interest of chemists worldwide. Recent studies have shown that 3-sulfonylindoles act on specific targets, attracting the attention of a number of researchers<sup>2</sup> due their several potential activities such as inhibitor of tubulin polymerization at submicromolar concentration and cell growth at low nanomolar concentrations,<sup>3</sup> antitumor<sup>4</sup> and antiviral activities.<sup>5</sup>

Analogously, organoselenium compounds are bioactive<sup>6</sup> and have been highlighted because of their ability to mimic natural compounds with biological properties, such as antioxidant activity,<sup>7</sup> and potential usefulness as valuable synthetic intermediates.<sup>8</sup> Thus, 3-chalcogenyl-indoles have emerged as a powerful class by virtue of their potent pharmacological activity in the treatment of several diseases.

The methodologies reported for the preparation of 3-chalcogenyl-indoles commonly involve the direct reaction of the indole core with diorganoyl dichalcogenides catalyzed by metals such as iron(III),<sup>9</sup> copper,<sup>10</sup> VO(acac)<sub>2</sub>,<sup>11</sup> and MgBr.<sup>12</sup> In addition, the chalcogenylation of indoles has been developed employing quinone-mono-O,S-acetals,<sup>13</sup> N-chalcogenoimides,<sup>14</sup> sulfonylhydrazides,<sup>15</sup> thiols,<sup>9</sup> and arylsulfonyl chlorides<sup>16</sup> as chalcogenylation agents.

Other processes for the preparation of 3-chalcogenyl-indoles involves the electrophilic cyclization of *o*-alkynylanilines<sup>17</sup> or 2-(gem-dibromo(chloro)viny)anilines employing organochalcogen electrophilic species as cyclization agents<sup>18</sup> and the use of ionic liquids as a recyclable solvent.<sup>19</sup> Nevertheless, most of these methods have drawbacks such as the use of toxic solvents/metals or long reaction times. In addition, we have described an alternative approach for the synthesis of 3-chalcogenyl indoles by using trichloroisocyanuric acid (TCCA) and dichalcogenides.<sup>20</sup>

Wey and co-workers<sup>21</sup> reported a simple protocol for the synthesis of 3-sulfonyl-indoles in dimethyl carbonate (DMC), employing an equivalent amount of DMSO as stoichiometric oxidant and catalytic quantity of molecular iodine (I<sub>2</sub>).

Very recently, a similar system of I<sub>2</sub> and DMSO was also used for the preparation of 3-sulfonyl-indoles by using aryl sodium sulfonates as an organosulfur source, in the presence of diethyl fosfite as an additive and anisole as solvent.<sup>22</sup> In spite of their good features, long reaction times and use of solvent or additives are required and the synthesis of 3-selenyl-indoles by these methods was not explored.

On the other hand, the use of microwave (MW) irradiation in organic transformations, including C–Se and C–S bond formation,<sup>23</sup> can provide higher yields in shorter reaction times.<sup>24</sup> In addition, with the development of sustainable technologies, solvent-free conditions have emerged as a benign alternative for organic synthesis.<sup>25</sup> Besides avoiding problems related to flammability and toxicity, these methodologies decrease significantly the amount of waste generated.

In this regard, the combination of a solvent-free reaction medium with microwave irradiation heating has been used successfully for the synthesis of organochalcogen compounds.<sup>26</sup> However, to date, there are no reports of studies in which this attractive strategy was applied to the synthesis of 3-chalcogenyl-indoles.

Thus, herein we detail the synthesis of 3-chalcogenyl-indoles in the absence of solvents, under microwave irradiation in a very short reaction time and employing molecular iodine as a catalyst (Scheme 1).

Optimization of the reaction conditions was initiated using indole (1) and diphenyl diselenide as standard substrates, 5 mol % of catalyst, and 3 eq of the stoichiometric oxidant (Table 1). Initially, the influence of the reaction time on the

Received: January 17, 2014

Published: April 8, 2014

## Synthesis of Thiol Esters Using Nano CuO/Ionic Liquid as an Eco-Friendly Reductive System Under Microwave Irradiation

Juliano B. Azeredo,<sup>[a]</sup> Marcelo Godoi,<sup>[a]</sup> Ricardo S. Schwab,<sup>[b]</sup> Giancarlo V. Botteselle,<sup>[a]</sup> and Antonio L. Braga<sup>\*[a]</sup>

**Keywords:** Thiol esters / Ionic liquids / Sulfur / Nanoparticles / Microwave chemistry / Copper

We report an efficient, fast, and environmentally friendly method for the synthesis of a wide range of thiol esters using stable diorganoyl disulfides and acyl chlorides, using CuO nanoparticles and [pmim]Br as the reductive system. This method gave good to excellent isolated yields of the desired

products after only three minutes of microwave irradiation. Furthermore, by using the same green approach, we were also able to synthesize thiocarbonates bearing interesting functionalities.

### Introduction

The scope and applications of organochalcogen chemistry have increased tremendously, especially in relation to synthetic organic reactions, since sulfur-containing groups have been used as important auxiliary functional groups in several synthetic transformations.<sup>[1]</sup> Thiol esters are one of the most useful and powerful building blocks in organic chemistry. They have, for example, been used in C–C cross-coupling reactions,<sup>[2]</sup> in the synthesis of carbonyl compounds,<sup>[3]</sup> and in asymmetric transformations.<sup>[4]</sup> Furthermore, thiol esters have been used in native chemical ligation for peptide-bond formation,<sup>[5]</sup> and in the synthesis of natural products.<sup>[6]</sup> These compounds also have biological relevance, with applications in in-vivo tumor suppression<sup>[7]</sup> and as anti-HIV agents.<sup>[8]</sup>

Nowadays, the most convenient methods to incorporate a sulfur atom into an organic molecule generally involve the in situ generation of a nucleophilic sulfur species. This avoids the use of reagents with unpleasant odors such as thiols.<sup>[9]</sup> Most of the methods described for the reduction of S–S bonds use reagents such as hydroxide,<sup>[10]</sup> hydrazine,<sup>[11]</sup> sodium hydrogen telluride,<sup>[12]</sup> [BnEt<sub>3</sub>N]<sub>2</sub>MoS<sub>4</sub>,<sup>[13]</sup> or expensive metals including indium salts.<sup>[14]</sup> The development of new synthetic strategies to improve these transformations is currently an area of great interest.

In this context, several methods for the synthesis of thiol esters under different reaction conditions have been de-

scribed in the literature.<sup>[15]</sup> For example, they have been prepared from aldehydes using tBu<sub>3</sub>AlSR,<sup>[16]</sup> from anhydrides using a base and thiol reagent combination,<sup>[17]</sup> and, more recently, from carboxylic acids using DCC.<sup>[18]</sup> However, the vast majority of reported methods have used acyl chlorides with nucleophilic sulfur species<sup>[19]</sup> such as Hg(RS)<sub>2</sub>,<sup>[20]</sup> or RSSm<sub>2</sub>.<sup>[21]</sup> Several other similar methods have been described that involve the generation of thiolate anions by the reductive cleavage of S–S bonds<sup>[22]</sup> or the deprotonation of thiols.<sup>[23]</sup> The reductive coupling of disulfides and acyl chlorides in an Rh/H<sub>2</sub> system has also been reported.<sup>[24]</sup> Nonetheless, it is well known that most of the reported protocols have their limitations, such as the use of toxic solvents, long reaction times, harsh conditions, or the problems associated with the handling of some thiols.

On the other hand, ionic liquids (ILs) have been used in recent years as an alternative reaction medium for a broad range of chemical transformations.<sup>[25]</sup> These solvents have certain features, such as nonvolatility, nonflammability, thermal stability, and recyclability, that make them an attractive medium for organic synthesis.<sup>[26]</sup> In this context, ionic liquids have also been used as effective solvents for the synthesis of thiol esters, either from thiols<sup>[27]</sup> or by reductive cleavage of S–S bonds by metals<sup>[28]</sup> or PPh<sub>3</sub>.<sup>[29]</sup> We have also used a bimetallic system of SnCl<sub>2</sub>/CuBr<sub>2</sub> for the synthesis of thiol esters,<sup>[30]</sup> using an excess of the bimetallic reagent as the reducing agent. The development of new catalytic methods for the preparation of thiol esters using environmentally friendly reductive systems under mild reaction conditions is highly desirable.

The catalysis of organic transformations by metallic nanostructures is currently an area of intensive research.<sup>[31]</sup> Generally, nanoscale copper catalysts in combination with ionic liquids provide more effective processes and allow great advances in relation to traditional methods.<sup>[32]</sup> In this context, CuO nanopowder, with its high surface area and

[a] Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina,

Florianópolis, SC 88040-970, Brazil

E-mail: braga.antonio@ufsc.br

Homepage: www.pgquimica.ufsc.br

[b] Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos,

São Carlos, SP 13565-905, Brazil

Homepage: www.pgqu.ufscar.br

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201300295>.

Cite this: *Green Chem.*, 2012, **14**, 456[www.rsc.org/greenchem](http://www.rsc.org/greenchem)

PAPER

**Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation†**Marcelo Godoi,<sup>a</sup> Eduardo W. Ricardo,<sup>a</sup> Giancarlo V. Botteselle,<sup>a</sup> Fabio Z. Galetto,<sup>a,b</sup> Juliano B. Azeredo<sup>a</sup> and Antonio L. Braga<sup>a\*</sup>

Received 6th October 2011, Accepted 18th November 2011

DOI: 10.1039/c1gc16243h

Herein, we report an efficient, quick and eco-friendly new method for the synthesis of a variety of selenol esters. This novel solvent-free methodology gave good to excellent isolated yields of desired products after just 2 min under microwave irradiation. Furthermore, by using the same green approach, we were also able to synthesize selenocarbonates bearing interesting functionalities.

**Introduction**

Organoselenium compounds have been gaining increasing attention in recent years, mainly due to their properties as antioxidant and antitumor agents, apoptosis inducers and in the effective chemoprevention of cancer in a variety of organs.<sup>1,2</sup>

Moreover, this class of compounds has become an attractive synthetic target in chemo-, regio- and stereoselective reactions.<sup>3,4</sup> Notably in this context, organoselenium compounds have been used as chiral catalysts in asymmetric catalysis,<sup>5,6</sup> as well as electrophilic, nucleophilic and radical species in cross-coupling reactions.<sup>7</sup>

The most convenient methodologies for the incorporation of selenium into organic compounds generally involve the preparation of selenolate anions, which can be generated *via* reductive cleavage of Se–Se bonds. The most commonly used protocols for generating selenolates *in situ* have employed several reducing agents, such as NaBH<sub>4</sub>, LiAlH<sub>4</sub> and other expensive metal sources such as La, In, Yb, Sm, *etc.*<sup>8,9</sup> Thus, research aimed at improving these transformations is currently of great interest. In particular, studies on the use of Zn dust for the cleavage of diselenides have received special attention due to the unique properties of this material, including easy manipulation and better stability in air compared to other metals.<sup>10,11</sup>

Selenol esters have been shown to be of great importance as intermediates in several organic transformations.<sup>12</sup> For instance, these kinds of compounds have been successfully employed as precursors of acyl radicals<sup>13</sup> and anions<sup>14</sup> and also have attracted

special attention for the synthesis of new molecular materials, including superconducting materials and liquid crystals.<sup>15</sup> Furthermore, applications of selenol esters have been expanded to the synthesis of proteins by chemical ligation of chalcogenol esters,<sup>16</sup> to the synthesis of substrates which undergo facile and efficient radical decarbonylation, as well as to the synthesis of the natural alkaloid.<sup>17</sup>

Although several methods were reported in the past,<sup>18</sup> new methods for the synthesis of selenol esters have still been described. In this context, these compounds have been prepared under different reaction conditions, for instance, from aldehydes using both *t*-Bu<sub>3</sub>AlSeR<sup>19</sup> and SeCO,<sup>20</sup> from anhydride using rongalite/base system.<sup>21</sup> Moreover, employing selenoacetylenes<sup>22</sup> as selenium source and by coupling of aryl iodides with CO and PhSeSnBu<sub>3</sub> catalyzed by Pd.<sup>23</sup> However, the vast majority of methodologies reported have used acyl chlorides with nucleophilic species of selenium involving reagents such as Hg(SePh),<sup>24</sup> PhSeSiMe<sub>3</sub><sup>25</sup> and PhSeSnBu<sub>3</sub>/Pd,<sup>26</sup> or reductive cleavage of diselenides with indium,<sup>27</sup> indium(i) iodide<sup>28</sup> and magnesium.<sup>29</sup> Furthermore, the reductive coupling of diselenide and acyl chloride in an Rh/H<sub>2</sub> system has also been reported.<sup>30</sup> All of the methods cited above are detailed in Fig. 1.

Despite the variety of methodologies described to date, it is well recognized that most of the protocols shown in Fig. 1 have their respective drawbacks, such as air reactivity of some selenium compounds, use of toxic and carcinogenic solvents, and long reaction time. In addition, some procedures which do not require the use of an inert atmosphere, such as the synthesis of selenol esters from selenoacetylenes, also have their own limitations since these compounds are not readily available.

Alternatively, in order to minimize these limitations concerning the synthesis of selenol esters, we have recently reported new methods employing the use of ionic liquids as eco-friendly solvents in different reaction systems.<sup>31</sup> However, the development of new methodologies to carry out the preparation of selenol esters under mild reaction conditions, open to the

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil. E-mail: albraga@qmc.ufsc.br; Fax: +55-48 3721 6427; Tel: +55-48 3721 6844

<sup>b</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil; Fax: +55-55 3220 8998; Tel: +55-55 3220 8761

† Electronic supplementary information (ESI) available: Detailed experimental procedures, NMR spectra of all isolated compounds. See DOI: 10.1039/c1gc16243h



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tet](http://www.elsevier.com/locate/tet)

# Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticles: an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of alkynyl chalcogenides (selenides and tellurides) from terminal acetylenes and diorganyl dichalcogenides



Marcelo Godoi, Daiane G. Liz, Eduardo W. Ricardo, Manuella S.T. Rocha, Juliano B. Azeredo, Antonio L. Braga\*

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC 88040-970, Brazil

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 5 August 2013

Received in revised form 18 September 2013

Accepted 24 September 2013

Available online 5 October 2013

### Keywords:

Organochalcogenides

Alkynyl selenides

Alkynyl tellurides

Nano catalysis

Magnetite nanoparticles

## ABSTRACT

We present herein a new and efficient methodology for the synthesis of alkynyl chalcogenides from terminal acetylenes and diorganyl dichalcogenides, catalyzed by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles. This new approach provided the desired products in good to excellent yields. Moreover, the catalyst was easily recoverable using an external magnet and reused for further experiments without loss of catalytic activity.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Organochalcogenides have gained special attention mainly because of their specific biological activity, e.g., antioxidant, antitumor, antimicrobial, and antiviral.<sup>1</sup> Furthermore, this class of compounds has become an attractive synthetic target in several transformations.<sup>2,3</sup>

Alkynyl chalcogenides have been widely used as powerful intermediates in synthetic organic chemistry.<sup>4</sup> These kinds of compounds have been successfully employed, for example, as precursors in several transformations, such as hydrohalogenation<sup>5</sup> and hydrosulfonation,<sup>6</sup> and for the synthesis of some heterocycles.<sup>7</sup>

In general, alkynyl chalcogenides are prepared using hypervalent species of iodine or through the reaction of alkynyl bromides with nucleophilic species of chalcogen generated from a metal.<sup>8,9</sup> Also, the treatment of acetylene with strong bases or organometallic reagents followed by reaction with a diorganyl dichalcogenide or organochalcogenyl halide has been reported.<sup>10</sup> However, most of these methods have limitations, such as the use of excess amounts

of alkynes or strong bases, the low air stability of some organometallic reagents, and the difficulties associated with the manipulation of some organochalcogen compounds.

Alkynyl selenides and tellurides can also be conveniently synthesized through the transition metal-catalyzed reaction of dichalcogenides with either alkynes or bromo alkynes under different conditions.<sup>11</sup> Methodologies involving heterogeneous catalysis have been preferred due to the easy isolation and separation of the catalyst after the completion of the reaction.<sup>12</sup> Nonetheless, the development of new methods to prepare these kinds of organochalcogenides employing non-toxic and easily recovered catalysts is highly desirable.

Magnetic nano catalysts have attracted considerable attention due to their unique properties, such as large surface area and facile separation using external magnets.<sup>13</sup> In this context, magnetically recoverable iron oxides have emerged as powerful catalysts and have been recently applied in organic synthesis.<sup>14</sup>

Although iron nano catalysts have been used for several transformations, they have not yet been employed in the field of organochalcogen chemistry. Thus, in line with our ongoing research in this area,<sup>15</sup> a new method for the synthesis of alkynyl chalcogenides using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopowder as a recyclable catalyst is reported herein (Scheme 1).

\* Corresponding author. Tel./fax: +55 48 3721 6427; e-mail addresses: [braga.antonio@ufsc.br](mailto:braga.antonio@ufsc.br), [albraga1@gmail.com](mailto:albraga1@gmail.com) (A.L. Braga).





- 
1. SIEMENS, C.; WÖHLER, F. *Ueber das selenmercaptan*. **Ann Chem.**, v. 61, p. 360-362, 1847
  2. SHARPLESS, K. B.; LAURER, R. F. *A Mild Procedure for the Conversion of Epoxides to Allylic Alcohols. The First Organoselenium Reagent*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 95, p. 2697-2699, 1973.
  3. a) KLAYMAN, D. L.; GÜNTER, H. H.; *Organoselenium Compounds: Their chemistry and Biology*. Wiley, New York, 1973. b) ROTRUCK, J. T.; POPE, A. L.; GANTHER, H. E.; SWANSON, A. B.; HAFEMAN, D. G.; HOEKSTRA, W. G. *Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase*. **Science**, v. 179, p. 588-590, 1973. c) FLOHÉ, L.; GÜNZLER, E. A.; SCHOCK, H. H. *Glutathione Peroxidase: a selenoenzyme*. **FEBS Lett.**, v. 32, p. 132-134, 1979. d) Shamberger R. J.; *Biochemistry of Selenium*. Plenum Press. New York, 1983. e) FLOHÉ, L.; ANDERSEN, J. R.; BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; MAIORINO, M.; URSINI, F.; *Selenium: the element of the moon, in life on earth*. **IUBMB Life**, v. 49, p. 411-420, 2000.
  4. a) MUGESH, G.; DU MONT, W. W.; SIES, H. *Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds*. **Chem. Rev.**, v. 101, p. 2125-2179, 2001. b) NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. *Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology*. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 6255-6286, 2004. c) TIEKINK, E. R. T. *Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealised*. **Dalton Trans.**, v. 41, p. 6390-6395, 2011.
  5. a) HUGET, J. L. *Oxidation of olefins catalyzed by selenium*. **Adv. Chem. Ser.** v. 76, p. 345-351, 1967. b) JONES, D. N.; MUNDY, D.; WHITEHOUSE, R. D. *Steroid selenoxides diastereoisomeric at selenium; syn-elimination, absolute configuration, and optical rotatory dispersion characteristics*. **J. Chem. Soc. D.**, p. 86-87, 1970. c) WALTER, R.; ROY, J., *Selenomethionine, a potential catalytic antioxidant in biological systems*. **J. Org. Chem.**, v. 36, p. 2561-2563, 1971.

---

6. a) EVRIN, M.; VANENDE, D.; KRIEF, A. *Reduction of alkylative reduction of the carbonyl group.* **Tetrahedron Lett.** v. 30, p. 2643-2646, 1971. b) HAVESI, L.; SEVRIN, M. KRIEF, A. **Tetrahedron Lett.**, v. 30, p. 2651-2654, 1971. c) SEEBACH, D.; BECK; A. K. **Angew. Chem., Int. Ed.**, v. 13, p. 806-807, 1974. d) REICH, H. J.; SHAH, S. H. L. *Organoselenium chemistry: alpha-Litio selenoxides and selenides. Preparation for further transformation to olefins, dienes and allylic alcohols.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 97, p. 3250-3252, 1975.

7. a) HÖLZLE, G.; JENNY, W. *Zur Kenntnis der Sulfen- und Selenensäuren und ihrer Derivate. 9. Mitteilung Additions- und Substitutionsreaktionen organischer Selenverbindungen mit unpolaren und polaren Äthylenen.* **Helv. Chim. Acta.**, v. 41, p. 593-603, 1958. b) BEAULIEU, P. L.; DÉZIEL, R. *Organoselenium Chemistry – A Practical approach.* Oxford, 1999, Chapter 3. c) TIECCO, M. In *Topics in current chemistry; Organoselenium Chemistry*; WIRTH, T. Springer-Verlag, Berlin, 2000. c) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; SANTI, C.; TEMPERINI, A. *Phenylselenenyl sulfate induced cyclization of allylhydrazines. Synthesis of pirazole derivatives* **Tetrahedron**, v. 53, p. 4441 – 4446, 1997. d) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; SANTI, C.; TEMPERINI, A. *Pyrrolidinamine, piperidinimine and tetrahydropyridazine derivatives from selenium promoted cyclization of alkenyl phenylhydrazones.* **Tetrahedron**, v. 53, p. 7311 – 7318, 1997.

8. a) REICH, H. J.; WOLLOWITZ, S. *Preparation of  $\alpha,\beta$  unsaturated carbonyl compounds and nitriles by selenoxide elimination.* **Org. React.**, v. 44, 1-296, 1993. b) MARSHALL, J. A.; ROYCE, R. D.; *Synthetic studies on cembranolides. Stereoselective synthesis of a crassin acetate synthon.* **J. Org. Chem.** v. 47, p. 693-698, 1982. c) SCREIBER, S. L.; SANTINI, C. *Cyclobutene bridgehead olefin rout to the American cockroach sex pheromone, periplanone-B.* **J. Am. Chem. Soc.** v. 106, p. 4038-4039, 1984.

9. MICHALAK, K.; MICHALAK, M.; WICHA, J. *A facile construction of the tricyclic 5-7-6 scaffold of fungi-derived diterpenoids. The first total synthesis of heptemerone G and a new approach to Danishefsky's intermediate for a guaranacastepene A synthesis.* **Tetrahedron Lett.** v. 51, p. 4344, 2010.

---

10. a) GABRIELE, E.; SING, F.; FREUDENDAHL, D. M.; WIRTH, T. *Selenylation of alkenes with styrene nucleophiles*. **Tetrahedron**, v. 68, p. 10573 – 10576, 2012. b) TOSHIMITSU, A.; UEMURA, S.; OKANO, M. *Carbon-carbon bond formation in diolefins using the new reagent 'benzeneselenenyl chloride iodide'*. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, p. 87-89, 1982.

11. a) RAMALINGA, K.; VIJAYALAKSHMI, P.; KAIMAL, T. N. B. *A mild and efficient method for esterification and transesterification catalyzed by iodine*. **Tetrahedron Lett.** v. 43, p. 879-882, 2002. b) DU, H.; XHANG, X.; TANG, R.; LI, J. *PdCl<sub>2</sub>-promoted electrophilic annulation of 2-alkynylphenol derivatives with disulfides or diselenides in the presence of iodine*. **J. Org. Chem.** v. 74, p. 7844-7848, 2009. c) GAO, Q.; FEI, Z.; LIAN, M.; ZHU, Y.; JIA, F.; LIU, M.; SHE, N.; WU, A. *Metal-free dual sp<sup>3</sup> C-H functionalization: I<sub>2</sub> promoted domino oxidative cyclization to construct 2,5-disubstituted oxazoles*. **Tetrahedron**, v. 69, p. 22-28, 2013.

12. a) SUNDBERG, R. J. *Indoles*. Academic Press, New York, 1997. b) JOULE, J. A. *Indole and its derivatives in science and synthesis: Howben –Weyl Methods of molecular transformations*. THOMAS E. J. George Thieme, Stuttgart, 2001, v. 10, Chapter 13. c) SAXTON, J. E. *The alkaloids*. CORDELL, G. A. Academic Press: New York, 1998. d) BINDI, M.; EICHHOLZER, A. *Catalytic functionalization of indoles in a new dimension*. **Angew Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 9608-9644, 2009.

13. a) ROBINSON, M. W.; OVERMEYER, J. H.; YOUNG, A. M.; ERHARDT, P. W.; MALTESE, W. A. *Synthesis and evaluation of indole-based chalcones as inducers of methuosis, a novel type of nonapoptotic cell death*. **J. Med. Chem.** v. 55, p. 1940-1956, 2012. b) KHURANA, L.; ALI, H. I.; OLSZEWSKA, T.; AHN, K. H.; DEMARAJU, A.; KENDALL, D. A.; LU, D. *Optimization of chemical functionalities of 2-indolecarboxamides to improve allosteric parameters for the cannabinoid receptor 1 (CB1)*. **J. Med. Chem.**, v. 57, p. 3040-3052, 2014. c) SEEFELD, M. A.; MILLER, W. H.; NEWLANDER, K. A.; BURGESS, W. J.; DEWOLF, W. E.; ELKINS, P. A.; HEAD, M. S.; JAKAS, S. R.; CHERYL, A. J.; KELLER, P. M.; MANLEY, P. J.; MOORE, T. D.; PAYNE, D. J.; PEARSON, S.; POLIZZI, B. J.; QIU, X.; RITTENHOUSE, S. F.; UZINSKAS, I. N.;

---

WALLIS, N. G.; HUFFMAN, W. F. *Indole naphthyridinones as inhibitor of bacterial enoyl-ACP reductases FabI and FabK*. **J. Med. Chem.**, v. 46, p. 1627-1635, 2003. d) DAUGAN, A.; GRONDIN, P.; RUAULT, C.; GOUVILLE, A. C. M.; COSTE, H.; LINGET, J. M.; KIRILOVSKY, J.; HYAFIL, F.; LABAUDINIÈRE, R. *The discovery of Tadalafil: A novel and highly selective PDE5 inhibitor*. **J. Med. Chem.** v. 46, p. 4533-4542, 2003. e) FENG, Y.; MAJIRECK, M. M.; WEINREB, S. M. *Total synthesis of the unusual monoterpenoid indole alkaloid ( $\pm$ )-Alstilobanine A*. **Angew. Chemie. Int. Ed.** v. 51, p. 12846-12849, 2012. f) MARCOS, I. S.; MORO, R. F.; COSTALES, I.; BESABE, P.; DÍEZ, *Sesquiterpenyl indoles*. **Nat. Prod. Rep.** v. 30, p. 1509-1526, 2013. g) DING, L.; MAIER, A.; FIEBIG, H. H.; LIN, W. H.; HERTWERCK, C. *A family of multicyclic indolosesquiterpenes from a bacterial endophyte*. **Org. Biomol. Chem.**, v. 9, p. 4029-4031, 2011.

14. a) SHIRI, M. *Indoles in multicomponent process (MCPs)*. **Chem. Rev.**, v. 112, p. 3508-3549, 2012. b) LANCIANESI, S.; PALMIERI, A.; PETRINI, M. *Synthetic approaches to 3-(2-nitroalkyl)indoles and their use to access tryptamines and relative bioactive compounds*. **Chem. Rev.** Asap doi: 10.1021/cr400676v.

15. a) LA REGINA, G.; GATTI, V.; FAMIGLINI, V.; PISCITELLI, F.; SILVESTRI, R. *Venting while heating microwave-assisted synthesis of 3-arylthioindoles*. **ACS Comb. Sci.** v. 14, p. 258-262. b) ZHOU, N.; ZELLER, W.; KROHN, M.; ANDERSON, H.; ZHANG, J.; ONUA, E.; KISELYOV, A. S.; RAMIREZ, J.; HALLDORSOTTIR, G.; ANDRÉSSON, P.; GURNEY, M. E.; SINGH, *3,4-Disubstituted indole acylsulfonamides: A novel series of potent and selective human EP<sub>3</sub> receptor antagonists*. **J. Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 19, p. 123-126, 2009.

16. a) SARMA, R.; PRAJAPATI, D. *Microwave-promoted efficient synthesis of dihydro-quinazolines*. **Green Chem.**, v. 13, p. 718-722, 2011. b) VOSMANN, K.; WEITKAMP, P.; WEBER, N. *Solvent-free Lipase-Catalyzed Preparation of Long-Chain Alkyl Phenylpropanoates and Phenylpropyl Alkanoates*. **J. Agric. Food. Chem.**, v. 54, p. 3764-3764, 2006. b) MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.;

---

BURIOL, L.; MACHADO, P. *Solvent-free heterocyclic synthesis*. **Chem. Rev.**, v. 109, p. 4140-4182, 2009. c) SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S. *Recent developments in solvent free multicomponent reactions: a perfect synergy for eco-compatible organic synthesis*. **RSC advances**, v. 2, p. 4547-4592, 2012. c) VARMA, R. S. *Solvent-free organic synthesis, using supported reagents and microwave irradiation*. **Green Chem.**, v. 1, p. 43-55, 1999. d) TANAKA, K.; TODA, F. *Solvent-free organic synthesis*. **Chem Rev.** v. 100, p. 1025-1074, 2000. e) WALSH, P. J.; LI, H.; PARRODI, C. A. *A green chemistry approach to asymmetric catalysis: solvent-free and highly concentrated reactions* **Chem. Rev.**, v. 107, p. 2503 – 2545, 2007.

17. a) POLSHETTIWAR, V.; VARMA, R. S. *Tandem Bis-aldol Reaction of Ketones: A Facile One-Pot Synthesis of 1,3-Dioxanes in Aqueous Medium*. **J. Org. Chem.**, v. 72, 7420-7422, 2008. b) GOMER, K.; WALDMANN, H.; TRIOLA, G. *Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Unsymmetrical Disulfides*. **J. Org. Chem.**, v. 73, p. 1811-1813, 2010. c) HERRERO, S.; JÌMENEZ-APARÍCIO, R.; PERLES, J.; PRIEGO, J. L.; URBANOS, F. A. *First microwave synthesis of multiple metal-metal bond paddlewheel compounds*. **Green Chem.**, v. 12, p. 965 – 967, 2010. d) BARROS, M. T.; PETROVA, K. T.; CORREIA-DASILVA, P. POTEWAR, T. M. *Library of mild and economic protocols for the selective derivatization of sucrose under microwave irradiation*. **Green Chem.**, v. 13, p. 1897-1906, 2011.

18. a) LOUPY, A.; SONG, S. J.; SOHN, S. M.; LEE, Y. M.; KWON, T. W. *Solvent-free chelation-assisted hydroacylation of olefin by rhodium(I) catalyst under microwave irradiation*. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 1280-1285, 2002. b) BANDGAR, B. P.; UPPALLA, L. S.; KURULE, D. S. *Solvent-free one-pot rapid synthesis of 3-carboxycoumarins*. **Green Chem.**, v. 1, p. 243-245, 1999. c) ORTIZ, A. D.; HOZ, A. D. L.; LANGA, F. *Microwave irradiation in solvent-free conditions: an eco-friendly methodology to prepare indazoles, pyrazolopyridines and bipyrazoles by cycloaddition reactions*. **Green Chem.**, v. 2, p. 165-172, 2000. d) YAMAMOTO, T.; WADA, Y.; ENOKIDA, H.; FUJIMOTO, M.; NAKAMURA, K.; YANAGIDA, S. *Microwave-assisted solvent-free instantaneous Claisen rearrangement for synthesis of bis(3-allyl-4-hydroxyphenyl) sulfone*. **Green Chem.**, v. 5, p. 690-692, 2003. e) EPANE, G.; LAGUERRE, J.

---

C.; WADOUACHI, A.; MAREK, D. *Microwave-assisted conversion of D-glucose into lactic acid under solvent-free conditions*. **Green Chem.**, v. 12, p. 502-506, 2010. f) ZHANG, F.; ZHANG, G. *Microwave-promoted synthesis of polyol esters for lubrication oil using a composite catalyst in a solvent-free procedure*. **Green Chem.**, v. 12, p. 502-506, 2010.

19. COMASSETO, J. V. *Selenium and tellurium chemistry: historical background*. **J. Braz. Chem. Soc.** v. 21, p. 2027-2031, 2010.

20. a) SIES, H.; *Oxidative Stress: Introductory Remarks*, Academic Press, London, 1985. b) SIES, H. *Biochemistry of oxidative stress*. **Angew. Chem., Int. Ed.**, v. 25, p. 1058-1071, 1986.

21. FLOHE, L.; PRYOR, W. A.; *Free Radicals in Biology*, Academic Press: New York, 1982.

22. a) WENDEL, A.; PILZ, W.; LADENSTEIN, R.; SAWATZKI, G.; WESER, U.; *Substrate-induced redox change of selenium in glutathione peroxidase studied by x-ray photoelectron spectroscopy*, **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 377, p. 211-215, 1975. b) EPP, O.; LADENSTEIN, R.; WENDEL A. *The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution*. **Eur. J. Biochem.**, v. 133, p. 51 – 69, 1983.

23. a) PAULMIER, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1986. b) FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T. *Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions*. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 8409-8411, 2009. c) DEREK, W. J.; RISTO, L. *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011. d) GODOI, M.; PAIXÃO, M. W.; BRAGA, A. L. *Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations*. **Dalton Trans.**, v. 40, p. 11347-11355, 2011.

24. a) MIYASHITA, M.; HOSHINO, M.; YOSHIKOSHI, A. *Sodium phenylseleno(triethoxy)borate,  $\text{Na}^+(\text{PhSeB}(\text{OEt})_3)^-$ : The reactive species generated from  $(\text{PhSe})_2$  with  $\text{NaBH}_4$  in ethanol*. **Tetrahedron**

---

**Lett.** v. 29, p. 347-350, 1988. b) MIYASHITA, M.; SUZUKI, T.; HOSHINO, M.; YOSHIKOSHI, A. *The organoselenium-mediated reduction of  $\alpha,\beta$ -epoxy ketones,  $\alpha,\beta$ -epoxy esters, and their congeners to  $\beta$ -hydroxy carbonyl compounds: Novel methodologies for the synthesis of aldols and their analogues* **Tetrahedron**, v. 53, p. 12469 – 12446, 1997.

25. a) ARASE, A.; MASUDA, Y. A. *New route to alkyl selenocyanate from olefin via hydroboration. reaction of organoboranes with ferric selenocyanate* **Chem Lett.** p. 785 – 788, 1976. b) REICH, H. J.; COHEN, M. L.; CLARCK, P. D. *Diphenyl Diselenide and Benzeneselenenyl Chloride* **Org. Synth.**, p. 141-147, 1979. c) WOODGATE, P. D.; LEE, H. H.; RUTLEDGE, P. S.; CAMBIE, R. C. *Synthesis of vicinal iodoselenocyanates.* **Synthesis**, p. 152-154, 1987.

26. a) HUGUET, J. L. *Oxidations of olefins catalyzed by selenium* **Adv. Chem Ser.**, 1968, 345-351. b) SHARPLESS K. B.; YOUNG, M. W.; LAURER, R. F. *Reactions of selenoxides: Thermal syn-elimination and  $H_2^{18}O$  exchange.* **Tetrahedron Lett.**, v. 22, p. 1979-1987, 1973.

27. a) REICH, H. J. *Organoselenium chemistry. Synthetic transformations based on allyl selenide anions.* **J. Org. Chem**, v. 40, p. 2570-2572, 1975. b) SHARPLESS, K. B.; LAURER, R. F. *Selenium dioxide oxidation of olefins. Evidence for the intermediacy of allylseleninic acids.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, p. 7154-7155, 1972.

28. a) SEVRIN, M.; DUMONT, W.; HAVESI, L. D.; FRIEF, A. *alkylhalides synthesis from selenoxides: a new homologization process.* **Tetrahedron Lett.** v. 30, p. 2647-2654, 1976. b) SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L.; VIEIRA, A. S.; ZENI, G. *Stereoselective Synthesis of Enynes by Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Divinyllic Chalcogenides with Alkynes.* **J. Org. Chem.** v. 68, p. 662-665, 2003.

29. a) SCHWAB, R. S.; GALETTO, F. Z.; AZEREDO, J. B.; BRAGA, A. L. LÜDTKE, D. S.; PAIXÃO, M. W. *Organocatalytic asymmetric aldol reactions mediated by a cysteine-derived prolinamide.* **Tetrahedron Lett.**, V. 49, P. 5094-5097, 2008. b) NASCIMENTO, V.; ALBERTO, E. E.; TONDO, D. W.; DAMBROWSKI, D.; DETTY, M. R.; NOME, F.; BRAGA, A. L.; *GPx-Like Activity of Selenides and*

---

*Selenoxides: Experimental Evidence for the Involvement of Hydroxy Perhydroxy Selenane as the Active Species. J. Am. Chem. Soc.*, v. 134, p. 138,141, 2012. c) ALBERTO, E. E.; BRAGA, A. L.; DETTY, M. R. *Imidazolium-containing diselenides for catalytic oxidations with hydrogen peroxide and sodium bromide in aqueous solutions.*

**Tetrahedron**, v. 68, p. 10476-10481, 2012. d) SOARES, L. C.; ALBERTO, E. E.; SCHWAB, R. S.; TAUBE, P. S.; NASCIMENTO, V.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Ephedrine-based diselenide: a promiscuous catalyst suitable to mimic the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and to promote enantioselective C–C coupling reactions.* **Org. Biomol. Chem.**, v. 10, p. 6595-6599, 2012. e) CANTO, R. F. S.; BARBOSA, F. A. R.; NASCIMENTO, V.; BRIGHENTE, I. M. C.; OLIVEIRA, A. S.; BRAGA, A. L. *Design, synthesis and evaluation of seleno-dihydropyrimidinones as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease.* **Org. Biomol. Chem.**, v. 12, p. 3470-3477, 2014.

30. a) JEW, S.; PARK, B.; LIM, D.; FIM, M. G.; CHUNG, I. K.; KIM, J. H.; HONG, C. I.; PARK H.; LEE, J.; PARK, H. *Synthesis of 6-formylpyridine-2-carboxylate derivatives and their telomerase inhibitory activities.* **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 13, p. 609-612, 2003. b) TURPIN, J. A.; SONG, Y.; INMAN, J. K.; HUANG, M.; WALLQVIST, A.; MAYNARD, A.; COVELL, D. G.; RICE, W. G.; APPELLA, E. *Synthesis and Biological Properties of Novel Pyridinioalkanoyl Thiolesters (PATE) as Anti-HIV-1 Agents That Target the Viral Nucleocapsid Protein Zinc Fingers.* **J. Med. Chem.**, v. 42, p. 67-86, 1999.

31. a) MITSUDO, T.; KONDO, T. *Metal-Catalyzed Carbon–Sulfur Bond Formation.* **Chem Rev.**, v. 100, p. 3205-3220. b) FERNANDÉS, I.; KHIAR, N. *Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides.* **Chem. Rev.**, v. 103, p. 3651-3705, 2003. c) McGARRIGLE; MYERS, E. L.; ILLA, O.; SHAW, M. A.; RICHES, S. L.; AGGARWAL, V. K. *Chalcogenides as Organocatalysts.* **Chem. Rev.**, v. 107, p. 5841-5883; 2007. d) GAUMONT, M.; GULEA, M.; LEVILLAIN, J. *Overview of the Chemistry of 2-Thiazolines.* **Chem. Rev.**, v. 109, p. 1371-1401, 2009.

- 
32. NELSON, D. M.; COX, M. M. *Lehninger, Principles of Biochemistry*, 4<sup>th</sup> ed. Ed. Sarvier, São Paulo.
33. KARAMYAN, A. J. K. ; HARMANN, M. T. *Marine Indole Alkaloids: Potential New Drug Leads for the Control of Depression and Anxiety*. **Chem. Rev.**, v. 110, p. 4489-4497, 2010.
34. FUNK, C. D. *Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease*. **Nat. Rev. Drug. Discov.**, v. 4, p. 664-672, 2005.
35. ARMER, R. E.; WYNNE, G. M. *PCT Int. Appl. WO 2008012511*, 2008.
36. LA REGINA, G.; EDLER, M. C.; BRANCALE, A.; KANDIL, S.; COLUCCIA, A.; PISCITELLI, F.; HAMEL, E.; DE MARTINO, G.; MATESANZ, R.; DI´AZ, J. F.; SCOVASSI A. I.; PROSPERI, E.; LAVECCHIA, A.; NOVELLINO, E.; ARTICO, M.; SILVESTRI, R. J. *Arylthioindole Inhibitors of Tubulin Polymerization. 3. Biological Evaluation, Structure–Activity Relationships and Molecular Modeling Studies*. **J. Med. Chem.**, v. 50, 2865-2874, 2007.
37. RAGNO, R.; COLUCCIA, A.; LA REGINA, G.; DE MARTINO, G.; PISCITELLI, F.; LAVECCHIA, A.; NOVELLINO, E.; BERGAMINI, A.; CIAPRINI, C.; SINISTRO, A.; MAGA, G.; CRESPIAN, E.; ARTICO, M.; SILVESTRI, R. *Design, Molecular Modeling, Synthesis, and Anti-HIV-1 Activity of New Indolyl Aryl Sulfones. Novel Derivatives of the Indole-2-carboxamide*. **J. Med. Chem.**, v. 49, p. 3172 – 3184, 2006.
38. RAMAKRISHNA, V. S. N.; SHIRSATH, V. S.; KAMBHAMPATI, R. S.; VISHWAKARMA, S.; KANDIKERE, N. V.; KOTA, S.; JASTI, V. *PCT Int. Appl. WO 2007020653*, 2007.
39. DE MARTINO, G.; EDLER, M. C.; LA REGINA, G.; COLUCCIA, A.; BARBERA, M. C.; BARROW, D.; NICHOLSON, R. I.; CHIOSIS, G.; BRANCALE, A.; HAMEL, E.; ARTICO, M.; SILVESTRI, R. *New Arylthioindoles: Potent Inhibitors of Tubulin Polymerization. Structure–Activity Relationships and Molecular Modeling Studies*. **J.**

- 
- Med. Chem.**, v. 49, p. 947-954, 2006; b) DE MARTINO, G.; LA REGINA, G.; COLUCCIA, A.; EDLER, M. C.; BARBERA, M. C.; BRANCALE, A.; WILCOX, E.; HAMEL, E.; ARTICO, M.; SILVESTRI, R. *Arylthioindoles, Potent Inhibitors of Tubulin Polymerization*. **J. Med. Chem.**, v. 47, p. 6120-6123, 2004.
40. CIANCHI, F.; CORTESINI, C.; MAGNELLI, L.; FANTI, E.; PAPUCCI, L.; SCHIAVONE, N.; MESSERINI, L.; VANNACCI, A.; CAPACCIOLI, S.; PERNA, F.; LULLI, M.; FABBRONI, V.; PERIGLI, G.; BECHI, P.; MASINI, E. *Inhibition of 5-lipoxygenase by MK886 augments the antitumor activity of celecoxib in human colon cancer cells*. **Mol. Cancer Ther.** v. 5, p. 2716-2726, 2006.
41. WILLIAMS, T. M.; CICCARONE, T. M.; MACTOUGH, S. C.; ROONEY, C. S.; BALANI, S. K.; CONDRA, J. H.; EMINI, E. A.; GOLDMAN, M. E.; GREENLEE, W. J.; KAUFFMAN, L. R.; O'BRIEN, J. A.; SARDANA, V. V.; SCHLEIF, W. A.; THEOHARIDES, A. D.; ANDERSON, P. S. *5-Chloro-3-(phenylsulfonyl)indole-2-carboxamide: a novel, non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase*. **J. Med. Chem.**, v. 36, p. 1291-1294, 1993.
42. M. NUTH; GUAN, H.; ZHUKOVSKAYA, N.; SAW, Y. L.; RICCIARDI, R. P. *Design of Potent Poxvirus Inhibitors of the Heterodimeric Processivity Factor Required for Viral Replication*. **J. Med. Chem.**, v. 56, p. 3235-3246, 2013.
43. LA REGINA, G.; BAI, R.; RENSEN, W. M.; DI CESARE, E.; COLUCCIA, A.; PISCITELLI, F.; FAMIGLINI, V.; REGGIO, A.; NALLI, M.; PELLICIA, S.; DA POZZO, E.; COSTA, B.; GRANATA, I.; PORTA, A.; MARESCA, B.; SORIANI, A.; IANITTO, M. L.; SANTONI, A.; LI, J.; CONA, M. M.; CHEN, F.; NI, Y.; BRANCALE, A.; DONDIO, G.; VULTAGGIO, S.; VASARI, M.; MERCURIO, C.; MARTINI, C.; HAMEL, E.; LAVIA, P.; NOVELLINO, E.; SILVESTRI, R. *Toward Highly Potent Cancer Agents by Modulating the C-2 Group of the Arylthioindole Class of Tubulin Polymerization Inhibitors*. **J. Med. Chem.** v. 56, p. 123-129, 2013.
44. CHEN, Y.; CHO, C. H.; SHI, F.; LAROCK, R. C. *Synthesis of 3-sulphenyl and 3-selenylindoles by the Pd/Cu – catalyzed coupling of N, N-Dialkyl-2-iodoanilines and terminal Alkynes, followed by n-Bu<sub>4</sub>NI*

---

*Induced Electrophilic cyclization.* **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 6802-6811, 2009.

45. LI, Z.; HONG, L.; LIU, R.; SHEN, J.; ZHOU, X. *Copper-catalyzed chalcogenoamination of 2-alkylanilines with dichalcogenides for one-step synthesis of 3-sulfenylindoles and 3-selenylindoles.* **Tetrahedron Lett.** v. 52, p. 1343-1347, 2011.

46. TANIGUCHI, N. *Copper-catalyzed synthesis of  $\beta$ -haloalkenyl chalcogenides by addition of dichalcogenides to internal alkynes and its application to synthesis of (Z)-tamoxifen.* **Tetrahedron**, v. 65, p. 2782-2788, 2009.

47. SPERANÇA, A.; GODOI, B.; MENEZES, P. H.; ZENI, G. *Application of FeCl<sub>3</sub>/diorganoyl diselenides to cyclization of o-alkynyl anilines: synthesis of 3-organoselenyl-(N-methyl)indoles.* **Synlett**, v. 24, p. 1125-1132, 2013.

48. GUO, Y.; TANG, R.; LI, J.; ZHONG, P.; GUO, X. *Palladium-Catalyzed Annulation of 2-(1-Alkynyl)benzenamines with Disulfides: Synthesis of 3-Sulfenylindoles (pages 2615–2618).* **Adv. Synth. Catal.**, v. 351, 2615-2618, 2009.

49. LIU, J.; LI, P.; CHEN, W.; WANG, L. *An efficient synthesis of 2-bromo(chloro)-3-selenyl(sulfenyl)indoles via tandem reactions of 2-(gem-dibromo(chloro)vinyl)anilines with diselenides(disulfides).* **Chem Commun.**, v. 48, p. 10052-10054, 2012.

50. a) WU, Q.; ZHAO, D.; QIN, X.; LAN, J.; YOU, J. *Synthesis of di(hetero)aryl sulfides by directly using arylsulfonyl chlorides as a sulfur source.* **Chem Commun.**, v. 47, p. 9188-9190, 2011. b) SCHLOSSER, K. M.; KRASUTSKY, A. P.; HAMILTON, H. W.; REED, J. E.; SEXTON, K. *A Highly Efficient Procedure for 3-Sulfenylation of Indole-2-carboxylates.* **Org. Lett.** v. 6, p. 819-821, 2004. c) WU, G.; WU, J.; WU, L. *Oxone-Mediated Oxidative 3-Arylthio Substitution of Indoles.* **Synth. Commun.**, v. 38, p. 1036-1043, 2008. d) YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; REDDY, Y. J. *A rapid synthesis of 3-sulfenyl indoles using Selectfluor.* **Tetrahedron Lett.**, v. 48, p. 7034-7037. e) ZIMMERMANN, E.; THUROW, S.; FREITAS, C.; MENDES, S. R.; PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R.; LENARDÃO, E. J. A

---

*Selenium-Based Ionic Liquid as a Recyclable Solvent for the Catalyst-Free Synthesis of 3-Selenylindoles.* **Molecules**, v. 18, p. 4081-4090, 2013.

51. MARSDEN, S. P.; DEPEW, K. M.; DANISHEFSKY, S. J. *Stereoselective Total Syntheses of Amauromine and 5-N-Acetylardeemin. A Concise Route to thenFamily of "Reverse-Prenylated" Hexahydropyrroloindole Alkaloids.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 116, p. 11143-11144, 1994

52. TUDGE, M.; TAMIYA, M.; SAVARIN, C., HUMPHREY, G. R. *Development of a Novel, Highly Efficient Halide-Catalyzed Sulfenylation of Indoles.* **Org. Lett.**, v. 8, p. 565-568, 2006.

53. SILVEIRA, C. C.; MENDES, R. S.; WOLF, L.; MARTINS, G. M. *The use of anhydrous CeCl<sub>3</sub> as a catalyst for the synthesis of 3-sulfenyl indoles.* **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 2014-2016, 2010.

54. YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; REDDY, Y. J.; PRANEETH, K. *Iron(III) Chloride: A Versatile Catalyst for the Practical Synthesis of 3-Sulfenylindoles.* **Synthesis**, p. 1520-1525, 2009.

55. MATSUGI, M. MURATA, K.; GOTANDA, K.; NAMBU, H.; ANILKUMAR, G.; MATSUMOTO, K.; KITA, Y. *Facile and Efficient Sulfenylation Method Using Quinone Mono-O,S-Acetals under Mild Conditions.* **J. Org. Chem.**, v. 66, p. 2434-2441, 2001.

56. YANG, F.; TIAN, S. *Iodine-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Indoles with Sulfonyl Hydrazides.* **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 52, p. 4929-4932, 2013.

57. XIAO, F.; XIE, H.; LIU, S.; DENG, G. *Iodine-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Indoles with Sodium Sulfinates.* **Adv. Synth. Catal.**, 2014, v. 365, p. 364-398, 2014.

58. ZHOU, X.; LI, X. *Catalyst-free system for sulfenylation of free (N-H) indoles with 2,2'-dithiosalicylic acid under alkaline conditions.* **RSC adv.**, v. 4, p. 1241 – 1245, 2014.

- 
59. FANG, X. L.; TANG, R. Y.; ZHONG, P., LI, J. H. Iron-catalyzed *Sulfenilation of Indoles with disulfides promoted by a catalytic amount of iodine*. **Synthesis** v. 24, p. 4183-4189, 2009.
60. SILVEIRA, C. C.; MENDES, S. R.; WOLF, L.; MARTINS, G. M.; MÜHLEN, L. V. *Efficient synthesis of 3-selanyl- and 3-sulfanylindoles employing trichloroisocyanuric acid and dichalcogenides*. **Tetrahedron**, v. 68, p.10464-10469, 2012.
61. LANE, B. S.; BROWN, M. A.; SAMES, D. *Direct Palladium-Catalyzed C-2 and C-3 Arylation of Indoles: A Mechanistic Rationale for Regioselectivity*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, p. 8050-8057, 2005.
62. GE, W.; WEY, Y. *Iodine-catalyzed oxidative system for 3-sulfenylation of indoles with disulfides using DMSO as oxidant under ambient conditions in dimethyl carbonate*. **Green Chem.**, v. 14, p. 2066-2070, 2012.
63. a) BACK T. G. *In Organoselenium Chemistry*; Liotta, D., Ed.; Wiley: New York, 1987; Ch. 1. b) BACK, T. G. *In The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Patai, S., Ed.; Wiley: Chichester, 1987; Vol. 2, Ch. 3. c) PAULMIER, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1986; Ch. 7 e 8. d) SCHMID, G. H.; GARRATT, D. G. *In The Chemistry of Double-bonded Functional Groups. Supplement A*, Patai S., Ed.; Wiley: New York, 1977; Ch. 9.
64. SANTI, C.; TIDEI C. *Addition Reactions with Formation of Carbon–Sulfur and Carbon Selenium Bonds*. GARY A. MOLANDER AND PAUL KNOCHEL (eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., v. 7, Oxford: Elsevier, 2014. p. 605-637.
65. WIRTH, T., Ed. *Organoselenium Chemistry*; Wiley – VCH-Verlag e Co KGaA: Weinheim, Germany, 2012.
66. a) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M.; BARTOLI, D. *The reaction of diphenyl diselenide with peroxydisulphate ions in methanol a convenient procedure to effect the methoxyselenenylation of alkenes*. **Tetrahedron Lett.**, v. 30, 9. 1417-1420, 1989. b) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M.; BAGNOLI, L.; SANTI, C.

---

*Catalytic conversion of ( $\alpha,\beta$ -unsaturated esters, amides and nitriles into -alkoxy or -hydroxy, -unsaturated derivatives induced by persulfate anion oxidation of diphenyl diselenide.* **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, p. 637-639, 1993.

67. a) BACK, T. G.; MOUSSA, Z. *New Chiral Auxiliaries for Highly Stereoselective Asymmetric Methoxyselenenylations*, **Org. Lett.**, v. 2, p. 3007-3009, 2000. b) BACK, T. G.; MOUSSA, Z.; PARVEZ, M., *Asymmetric Methoxyselenenylations and Cyclizations with 3-Camphorseleno Electrophiles Containing Oxime Substituents at C-2. Formation of an Unusual Oxaselenazole from an Oxime-Substituted Selenenyl Bromide.* **J. Org. Chem.**, v. 67, p. 499-509, 2002.

68. a) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; SANTI, C.; TOMASSINI, C.; BONI, R.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; TEMPERINI, A. *A Chiral Electrophilic Selenium Reagent To Promote the Kinetic Resolution of Racemic Allylic Alcohols.* **Org. Lett.**, v. 6, p. 4751 – 4753, 2004. b) DENMARK, E.; COLLINS, W. R.; CULLEN, M. D. *Observation of Direct Sulfenium and Selenenium Group Transfer from Thiiranium and Seleniranium Ions to Alkenes.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, p. 3490-3492, 2009.

69. a) WANG, H.; HUANG, H.; HUANG, D.; CHENG, L.; SHI, Y. *Acid-Catalyzed Regioselective Sulfetherification of Alkenols and Stereoselective Rearrangement of Tetrahydrofuran to Tetrahydropyran.* **Org. Lett.**, v. 13, p. 1650-1653, 2011 b) DENMARK, S. E.; KORNFILT, D. J. P.; VOLGLER, T. *Catalytic Asymmetric Thiofunctionalization of Unactivated Alkenes.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 133, p. 15308-15311. c) GUAN, H.; WANG, D.; HUANG, D.; SHI, Y. *Enantioselective oxysulfenylation and oxyselenenylation of olefins catalyzed by chiral Brønsted acids.* **Tetrahedron**, v. 68, p. 2728-2735.

70. a) FURUKAWA, N.; MORISHITA, T.; AKASAKA, T.; OAE, S. *The reaction of thiolsulfonates with trifluoroacetic anhydride: A convenient preparation of  $\beta$ -trifluoro- and  $\beta$ -trichloroacetoxysulfides.* **Tetrahedron Lett.**, v. 20, p. 3973-3976, 1979. b) IT, Y.; OGAEA, T. *The reaction of thiolsulfonates with trifluoroacetic anhydride: A convenient preparation of  $\beta$ -trifluoro- and  $\beta$ -trichloroacetoxysulfides.* **Tetrahedron Lett.**, v. 28, p. 2723-2726, 1987.

- 
71. a) TROST, B. M.; SHIBATA, T.; MARTIN, S. *Nucleophilic attack on olefins initiated by dimethylmethylthiosulfonium fluoroborate (DMTSF). Cyanosulfenylation and oxy- and oxosulfenylation.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 104, p. 3228-3230. b) O'MALLEY, G. J.; CAVA M. P. *Synthetic applications of dimethyl(methylthio)sulfonium fluoroborate: Sulfenyletherification and sulfenyllactonization.* **Tetrahedron Lett.**, v. 26, p. 6159-6152, 1985.
72. YANG, F.; WANG, F.; WANG, T.; WANG, J.; TIAN, S. *Iodine-catalyzed three-component oxysulfenylation of alkenes with sulfonyl hydrazides and alcohols.* **Chem. Commun.**, v. 50, p. 2111-2113, 2014.
73. ENGMAN, L. *Acetoxyselenenylation of Olefins for the Preparation of Vinylic and Allylic Acetates.* **J. Org. Chem.**, v. 54, p. 884-890, 1989.
74. BOSMAN, C.; D'ANNIBALE, A.; RESTA, S.; TROGOLO, C. *Oxidation of diphenyl diselenide with ceric ammonium nitrate: a Novel route for functionalization of olefins.* **Tetrahedron Lett.**, v. 35, p. 6525-6528, 1994
75. TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M.; CHIANELLI, D.; BARTOLI, D. *Selenium catalyzed conversion of vinyl halides into  $\alpha$ -alkoxy acetals.* **Tetrahedron**, v. 44, p. 2273-2282, 1988.
76. TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M.; BAGNOLI, L.; MARINI, F. *Ring-closure reactions of alkenyl oximes induced by persulfate anion oxidation of diphenyl diselenide. Formation of 1,2-oxazines and cyclic nitrones.* **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 1989-1993, 1993.
77. LEE, D. H.; KIM, Y. H. *Regioselective Phenylselenenylation at the 5-Position of Pyrimidine Nucleosides Mediated by Manganese(III) Acetate.* **Synlett**, p. 349-350, 1995.
78. TINGOLI, M.; DIANA, R.; PANUNZI, B. *N-Phenylselenosaccharin (NPSSac): a new electrophilic selenium-containing reagent.* **Tetrahedron Lett.**, v. 47, p. 7529-7531, 2006.
79. SHERADSKY, T. *The Chemistry of the Azido Group.* Ed.: S. Patai, Interscience, New York, pp. 322 – 390, 1971.

- 
80. TINGOLI, M.; TIECCO, M.; CHIANELLI, D.; BALDUCCI, R.; TEMPERINI, A. *Novel azido-phenylselenenylation of double bonds. Evidence for a free-radical process.* **J. Org. Chem.**, v. 56, p. 6809-6813, 1991.
81. TANIGUSHI, N. *Copper-catalyzed 1,2-hydroxysulfenylation of alkene using disulfide via cleavage of the s-s bond.* **J. Org. Chem.**, v. 71, p. 7874-7876, 2006.
82. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; In: *Green Chemistry: Theory and Practice*, University Press, USA, 2000.
83. a) PERIN, G.; JACOB, R. G.; DUTRA, L. G.; AZAMBUJA, F.; SANTOS, G. F.; LENARDÃO, E. J. *Addition of chalcogenolate anions to terminal alkynes using microwave and solvent-free conditions: easy access to bis-organochalcogen alkenes.* **Tetrahedron Lett.**, v. 47, p. 935-938, 2006. b) PERIN, G.; MENDES, S. R.; DILVA, M. S.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SANTOS, P. C. *Synthesis of  $\beta$ -Phenylchalcogeno- $\alpha,\beta$ -unsaturated Ketones via Hydrochalcogenation of Acetylenes using Microwave and Solvent-Free Conditions.* **Synth. Commun.**, v. 36, p. 2587-2595. c) MUKHERJEE, N.; CHATTERJEE, T.; RANU, B. C. *Reaction under Ball-Milling: Solvent-, Ligand-, and Metal-Free Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Chalcogenides.* **J. Org. Chem.**, v. 78, p. 11110-11114, 2013. d) HOOBS, H. R.; THOMAS, H. R. *Biocatalysis in Supercritical Fluids, in Fluorous Solvents, and under Solvent-Free Conditions.* **Chem. Rev.**, v. 107, p. 2786-2820.
84. ROTHENBERG, G.; DOWNIE, A. P.; RASTON, C. L.; SCOTT, J. L. *Understanding Solid/Solid Organic Reactions.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 123, p. 8701-8708.
85. KUMAR, A.; GUPTA, M. K.; KUMAR, M. *L-Proline catalysed multicomponent synthesis of 3-amino alkylated indoles via a Mannich-type reaction under solvent-free conditions.* **Green Chem.**, v. 14, p. 290-295, 2012.
86. ANANIKOV, V. P.; BELETSKAYA, I. P. *Palladium-catalyzed addition of disulfides and diselenides to alkynes under solvent free conditions.* **Org. Biomol. Chem.**, v. 2, p. 284-287, 2004.

- 
87. VARALA, R.; NUVULA, S.; ADAP, S. R. *Molecular Iodine-Catalyzed Facile Procedure for N-Boc Protection of Amines*. **J. Org. Chem.**, v. 71, p. 8283-8286, 2006.
88. NEAS, E. D.; COLLINS, M. J. *Introduction to Microwave Sample Preparation Theory and Practice*, KINGSTON, H. M.; JASSIE, L. B. American Chemical Society, ch.2, p. 7-32, 1998.
89. a) ELANDER, N.; JONES, J. R.; LU, S. Y.; STONE-ELANDER, S. *Microwave-enhanced radiochemistry*. **Chem. Soc. Rev.**, v. 29, p. 239-250, 2000. b) GEDYE, R.; SMITH, F.; WESTAWAY, K.; ALI, H.; BALDISERA, L.; LABERGE, L.; ROUSELL, *The use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis*. **Tetrahedron Lett.**, v. 27, p. 279-282, 1986. b) GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; MAJETICH, G. *Application of Commercial Microwave Ovens to Organic Synthesis*. **Tetrahedron Lett.**, v. 27, p. 4945-4948, 1986.
90. KAPPE, C. O. *Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis*. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 43, p. 6250-6284, 2004.
91. a) XIE, X.; LU, J.; CHEN, B.; HAN, J.; SHE, X.; PAN, X. PD/C – CATALYZED HECK REACTION IN IONIC LIQUID ACCELERATING BY MICROWAVE HEATING. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 809-811, 2004. b) ARVELA, R. K.; LEADBEATER, N. E. *Microwave-Promoted Heck Coupling Using Ultralow Metal Catalyst Concentrations*. **J. Org. Chem.** v. 70, p. 1786-1790, 2005.
92. a) APPUKKUTTAN, P.; ORTS, A. B.; CHANDRAN, R. P.; GOEMAN, J. L.; DER EYCKEN, J. V.; DEHAEN, W.; DER EYCKEN, E. V. *Generation of a Small Library of Highly Electron-Rich 2-(Hetero)Aryl-Substituted Phenethylamines by the Suzuki–Miyaura Reaction: A Short Synthesis of an Apogalanthamine Analogue*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 3277-3285, 2004. b) SONG, Y. S.; KIM, B. T.; HEO, J.N. *An efficient synthesis of 2-aryl-3-methoxy-2-cycloalkenones via Suzuki–Miyaura reaction under microwave irradiation*. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 5987-5990, 2005. c) KABALKA, G. W.; AL-MASUM, M. *Microwave enhanced cross-coupling reactions involving potassium organotrifluoroborates*. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 6329-6331, 2005.

- 
93. a) LARHED, M.; HOSHINO, M.; HADIDA, S.; CURRAN, D. P.; HALLBERG, A. *Rapid Fluorous Stille Coupling Reactions Conducted under Microwave Irradiation* **J. Org. Chem.**, v. 62, p.5583-5587, 1997. b) MALECZKA, R. E., JR.; LAVIS, J. M.; CLARK, D. H.; GALLAGHER, W. P. *Microwave-Assisted One-Pot Hydrostannylation/Stille Couplings*. **Org. Lett.**, v. 2, p. 3655-3658, 2000.
94. a) KAPPE, C. O. *Controlled Microwave heating in Modern Organic Synthesis*. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 43, p. 3250-6284, 2004. b) OBERMAYER, D.; GUTMANN, B., KAPPE, C. O. *Microwave Chemistry in Silicon Carbide Reaction Vials: Separating Thermal from Nonthermal effects*. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 1-5, 2009.
95. a) KAISER, N.-F. K.; BREMBERG, U.; LARHED, M.; MOBERG, C.; HALLBERG, A. *Microwave-mediated palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation; an example of highly selective fast chemistry*. **J. Organomet. Chem.**, v. 603, p. 2-5, 2000. b) BREMBERG, U.; LUTSENKO, S.; KAISER, N.-F. K.; LARHED, M.; HALLBERG, A.; MOBERG, C. *(Alkylthio)alkynes as Addends in the Co(0) Catalyzed Intramolecular Pauson-Khand Reaction. Substituent Driven Enhancements of Annulation Efficiency and Stereoselectivity*. **Synthesis** p,1004-1008, 2000.
96. TROST, B. M.; ANDERSEN, N. G. *Utilization of Molybdenum- and Palladium-Catayzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations for the Preparation of Tertiary and Quaternary Stereogenic Centers: A Concise Synthesis of Tipranavir*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 124, p. 14320-14321, 2002.
97. a) GODOI, M.; RICARDO, E. W.; BOTTESELLE, G. V.; GALETTO, F. Z.; AZEREDO, J. B.; BRAGA, A. L. *Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation*. **Green Chem.**, v. 14, p. 456-460, 2012. b) BOTTESELLE, G. V.; GODOI, M. GALETTO, F. Z.; BETTANIN, L.; SINGH, D.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Microwave-assisted one-pot synthesis of symmetrical diselenides, ditellurides and disulfides from organoyl iodides and elemental chalcogen catalyzed by CuO nanoparticles*. **J. Mol. Cat. A: Chemical**,

- 
- v. 365, p. 186-193, 2012. c) AZEREDO, J. B.; GODOI, M.; SCHWAB, R. S.; BOTTESELLE, G. V.; BRAGA, A. L. *Synthesis of Thiol Esters Using Nano CuO/Ionic Liquid as an Eco-Friendly Reductive System Under Microwave Irradiation*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 5188-5194, 2013
- d) BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; WESTERMANN, B.; SCHNEIDER, P. H.; WESSJOHANN, L. A. *Acceleration of Arylzinc Formation and Its Enantioselective Addition to Aldehydes by Microwave Irradiation and Aziridine-2-methanol Catalysts* **J. Org. Chem.** v. 73, p. 2879-2882, 2008 (e) BRAGA, A. L.; BARGAS, F.; SEHNEM, J. A.; WESSJOHANN, L. A. *Microwave-Mediated Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Chiral - Seleno Amides*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 4993-4997, 2006.
98. WAETZIG, S. R.; TUNGE, J. A. *Synthesis of allyl selenides by palladium-catalyzed decarboxylative coupling*. **Chem. Commun.**, p. 3311-3313, 2008.
99. a) WILLIAMS D. B. G; LAWTON, M. *Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants*. **J. Org. Chem.**, v. 75, p. 8351-8354, 2010. b) PERRIN, D.; ARMAREGO, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
100. SINGH, D.; GALETTO, F. Z.; SOARES, L. C.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Metal-Free Air Oxidation of Thiols in Recyclable Ionic Liquid: A Simple and Efficient Method for the Synthesis of Disulfides*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 2661-2665, 2010.
101. TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M.; BARTOLI, D.; BALDUCCI, R. *Ring- Reactions Initiated by the Peroxydisulfate Ion Oxidation of Diphenyl Diselenide*. **J. Org. Chem.**, v. 55, p.429-434, 1990.
102. ANANIKOV, V. P.; GAYDUK, K. A.; BELETSKAYA, I. P.; KHRUSTALEV, V. N.; ANTIPIN, M. Y. *Remarkable Ligand Effect in Ni- and Pd-Catalyzed Bisthiolation and Bisselenation of Terminal Alkynes: Solving the Problem of Stereoselective Dialkyldichalcogenide Addition to the C=C Bond*. **Chem. Eur. J.**, v. 12, p. 2420-2434, 2008.
103. a) PETRAGNANI, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Ed.; Academic Press: London, 1994. b) GODOI, B.; SPERANÇA, A.;

---

BACK, D. F.; BRANDÃO, R.; NIGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Synthesis of Organochalcogen Propargyl Aryl Ethers and Their Application in the Electrophilic Cyclization Reaction: An Efficient Preparation of 3-Halo-4-Chalcogen-2H-Benzopyrans. **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 3469-3477, 2009.

104. HILLER, F.; KRUEGER, J. H. *The rate and mechanism of the iodine-formate reaction in dimethyl sulfoxide-water solvents.* **Inorg. Chem.**, v. 6, p. 528-533, 1967.

105. BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. *Transition-Metal-Catalyzed C–S, C–Se, and C–Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions.* **Chem. Rev.**, v. 11, p. 1596-1636, 2011.

106. a) TIECCO, M. TESTAFERRI, L.; SANTI, C.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; TEMPERINI, A.; TOMASSINI, C.; SANTI, C. *Efficient asymmetric selenomethoxylation and selenohydroxylation of alkenes with a new sulfur containing chiral diselenide.* **Tetrahedron Lett.**, v. 41, p. 3241-3245, 2000. b) TIECCO, M. TESTAFERRI, L.; SANTI, C.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; TEMPERINI, A. *Preparation of a New Chiral Non-Racemic Sulfur-Containing Diselenide and Applications in Asymmetric Synthesis* **Chem. Eur. J.**, v. 8, p. 1118-1124, 2002. c) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; MANIRI, F.; SANTI, C.; BAGNOLI, L.; TEMPERINI, A. *Asymmetric oxyselenenylation–deselenenylation reactions of alkenes induced by camphor diselenide and ammonium persulfate. A convenient one-pot synthesis of enantiomerically enriched allylic alcohols and ethers.* **Tetrahedron Asymmetry**, v. 10, p. 747-757, 1999. d) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; MARINI, F.; SANTI, C.; BAGNOLI, L.; TEMPERINI, A. *Pyrrolidinamine, piperidinamine and tetrahydropyridazine derivatives from selenium promoted cyclization of alkenyl phenylhydrazones.* **Tetrahedron**, v. 53, p. 7311-7318, 1997. e) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; SANTI, C.; TEMPERINI, C.; TOMASSINI, S.; STERNATIVO, S. *Asymmetric Syntheses Promoted by Organoselenium Reagents.* **Phosphorus, Sulfur and Silicon & the Related Elements**, v. 180, p. 729-740, 2005. f) SANTI, C.; SANTORO, S.; PASCOLINI, F.; TOMASSINI, C.; TIECCO, M. *Enantioselective Methoxyselenenylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes.* **Synlett** p 743-747, 2009.

---

107. a) SANTI, C.; FRAGALE, G.; WIRTH, T. *Synthesis of a new chiral nitrogen containing diselenide as a precursor for selenium electrophiles*. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 9; p. 3625-3628, 1998. b) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; TEMPERINI, A.; TOMASSINI, C.; SANTI, C. *Efficient asymmetric selenomethoxylation and selenohydroxylation of alkenes with a new sulfur containing chiral diselenide*. **Tetrahedron Lett.** v. 41, p. 3241-3245, 2000.

108 TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; SANTI, C.; TOMASSINI, C.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; TEMPERINI, A. *Asymmetric Azidoselenenylation of Alkenes: A Key Step for the Synthesis of Enantiomerically Enriched Nitrogen-Containing Compounds*. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 42, p. 3131-3133, 2003.

109. a) TAMRES, M.; BHAT, S. N. *Vapor-phase charge-transfer complexes. VII. Iodine complexes with diethyl sulfide and dimethyl sulfide*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, p. 2577-2578, 1972. b) LO, S. J.; TAMRES, M. *Vapor-phase charge-transfer complexes. 11. Ethyl methyl sulfide – iodine*. **Can. J. Chem.**, v. 61, p. 1933-1940, 1983.