



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CERRO LARGO
MESTRADO EM AMBIENTE E TECNOLOGIAS SUSTENTÁVEIS**

ÉVERTON BERWANGER BALBOM

**SÍNTESE DE BENZAMIDAS N-(3-ORGANOCALCOGENIL)-2-PROPINÍLICAS
MEDIADA POR CuI**

CERRO LARGO – RS

2018

ÉVERTON BERWANGER BALBOM

**SÍNTESE DE BENZAMIDAS N-(3-ORGANOCALCOGENIL)-2-PROPINÍLICAS
MEDIADA POR CuI**

Dissertação de mestrado, apresentada para o Programa de Pós-graduação em Mestrado em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de Processos e Tecnologias

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriane Sperança

CERRO LARGO – RS

2018

PROGRAD/DBIB – Divisão de Bibliotecas

Balbom, Éverton Berwanger

Síntese de benzamidas N-(3-organocalcogenil)-2-propinílicas
mediada por Cul / Éverton Berwanger Balbom. – 2018.

95 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Benhur Godoi

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriane Sperança

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Fronteira Sul,
Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis,
Cerro Largo, RS, 2018.

1. Amidas propargílicas. 2. Organocalcogênios. 3. Catálise. 4. Cobre
I. Godoi, Benhur, orient. II. Sperança, Adriane, co-orient. III.
Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ÉVERTON BERWANGER BALBOM

**SÍNTESE DE BENZAMIDAS N-(3-ORGANOCALCOGENIL)-2-PROPINÍLICAS
MEDIADA POR CuI**

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis.

Área de Concentração: Monitoramento, Controle e Gestão Ambiental

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de Processos e Tecnologias

Orientador: Prof. Dr. Benhur de Godoi

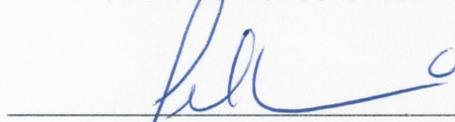
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriane Sperança

Esta Dissertação foi defendida e aprovada pela banca em: 03/08/2018

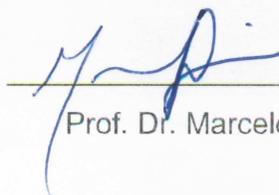
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Benhur de Godoi – UFFS



Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni – UFSM



Prof. Dr. Marcelo de Godoi – FURG

Aos meus pais,
Araci e João Luiz (*in memoriam*),
que nunca mediram esforços para propiciar o meu melhor,
agradeço por toda dedicação e amor que tiveram por mim,
e é com imenso prazer, alegria e saudade
que dedico esse trabalho a vocês.

Ao Prof. Benhur,
meus mais sinceros agradecimentos pela orientação,
pela parceria e amizade, paciência e compreensão.
Expresso aqui, minha admiração e meu reconhecimento
por todos ensinamentos durante esse período.

AGRADECIMENTOS

A minha irmã Catiani, que mesmo longe me incentiva, apoia e sempre se faz presente com mensagens do tipo “que tu tá fazendo?” Obrigado por tudo.

Aos meus colegas e amigos dos laboratórios, especialmente aos da minha sala, Lucas, Jonas, Fabiana, Rodrigo e Gustavo muito obrigado pela ajuda e parceria, e também pelas zoeiras e risadas que tornam nossos dias mais divertidos.

Ao pessoal do Lab 305, Fabi, Thiago, Riti, Maira, Marcelo e Jean, pelos momentos de descontração, cantorias, brincadeiras, tirações, foi bom trabalhar e conviver com vocês.

A Adri, minha coorientadora que nunca perde a chance de me “tirar”, expresso aqui meu agradecimento pela amizade e pelas valiosas dicas e ensinamentos.

Aos docentes e colegas do PPGATS da UFFS, pelos ensinamentos e companheirismo. A Universidade Federal da Fronteira Sul e seus servidores pelo apoio.

Aos familiares e amigos que se fizeram presente ao longo desta jornada, fazendo valer a pena cada passo desta caminhada.

Aos grupos de pesquisa dos professores Gilson Zeni, Thiago Barcellos, Ricardo F. Schumacher pela disponibilidade e auxílio na execução das análises.

Aos professores Gilson Zeni, Marcelo de Godoi por participarem da banca de avaliação dessa dissertação de mestrado.

Às agências financiadoras CAPES, CNPq, Fapergs pelos auxílios concedidos.

RESUMO

Este trabalho relata o estudo e o desenvolvimento de uma metodologia eficiente para a síntese de uma série amidas *N*-(3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicas), preparadas a partir de reações de acoplamento cruzado, catalisadas por iodeto de cobre, entre amidas propargílicas e dicalcogenetos de diorganoíla, empregando DMSO como solvente, à temperatura e atmosfera ambiente (tubo de reação aberto). A generalidade e a abrangência do sistema catalítico foram testadas, frente à utilização de diferentes dicalcogenetos de diorganoíla, incluindo, além de disselenetos, diteluretos e dissulfetos diferentemente substituídos, bem como diferentes amidas propargílicas. Através dessa metodologia, tornou-se possível a obtenção de uma gama de amidas *N*-(3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicas) (19 exemplos) com rendimentos que variaram entre 42 a 87%. Além disso, a fim de avaliar a aplicabilidade sintética dos compostos obtidos, explorou-se o potencial da ligação carbono-calcogênio como sítio reativo em reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira, catalisadas por sais de paládio. Através destes experimentos foi possível a obtenção de novas moléculas (4 exemplos), contendo grupos arílicos e alquinílicos ligados ao carbono *sp* das amidas propargílicas, em rendimentos de variam de 54 a 82%.

Palavras-chave: Amidas propargílicas. Organocalcogênios. Catálise. Cobre. Dicalcogenetos.

ABSTRACT

This work describes the study and development of an efficient methodology to the synthesis of *N*-(3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides via copper iodide-catalyzed cross-coupling reactions of propargylic amides and diorganyl dichalcogenides, using DMSO as solvent at room temperature, under ambient atmosphere (open flask). The generality of the catalytic system was tested by employing different diorganyl dichalcogenides, including diselenides, ditellurides e disulfides as well as differently substituted propargylic amides. Through this method, it became possible the synthesis of range of *N*-(3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides (19 examples) in 42 to 87% yields. Moreover, in order to evaluate the synthetic applicability of the obtained compounds, we have explored the potential of the carbon-chalcogen bond as reactive site in palladium-catalyzed Suzuki and Sonogashira type coupling reactions. Through these experiments we were able to obtain new molecules (4 examples) aryl and alkynyl groups bonded to the carbon *sp* of the propargylic amides in 54 to 82% yields.

Key-words: Propargylic amides. Organochalcogens. Catalysis. Copper. Dichalcogenides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de amidas de ocorrência natural.....	14
Figura 2 - Exemplos de benzamidas com atividades farmacológicas.....	15
Figura 3 - Compostos organocalcogênios com propriedades farmacológicas.....	16
Figura 4 - Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 400 MHz.....	49
Figura 5 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 400 MHz.....	50
Figura 6 - Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 400 MHz.....	74
Figura 7 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 100 MHz.....	74
Figura 8 - Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 400 MHz.....	75
Figura 9 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 100 MHz.....	75
Figura 10 - Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 400 MHz.....	76
Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 100 MHz.....	76
Figura 12 - Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 400 MHz.....	77
Figura 13 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 100 MHz.....	77
Figura 14 - Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 400 MHz.....	78
Figura 15 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 100 MHz.....	78
Figura 16 - Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 400 MHz.....	79
Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 100 MHz.....	79
Figura 18 - Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 400 MHz.....	80
Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 100 MHz.....	80
Figura 20 - Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 400 MHz.....	81
Figura 21 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 100 MHz.....	81
Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 400 MHz.....	82
Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 100 MHz.....	82
Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 400 MHz.....	83
Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz.....	83
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz.....	84
Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz.....	84
Figura 28 - Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 400 MHz.....	85
Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 100 MHz.....	85
Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto 3m em DMSO-d_6 a 400 MHz.....	86
Figura 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em DMSO-d_6 a 100 MHz.....	86
Figura 32 - Espectro de RMN ^1H do composto 3n em CDCl_3 a 400 MHz.....	87

Figura 33 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3n em CDCl_3 a 100 MHz.....	87
Figura 34 - Espectro de RMN ^1H do composto 1e em CDCl_3 a 400 MHz.....	88
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 3o em CDCl_3 a 400 MHz.....	88
Figura 36 - Espectro de RMN ^1H do composto 3p em CDCl_3 a 400 MHz.....	89
Figura 37 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3p em CDCl_3 a 100 MHz.....	89
Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do composto 3q em CDCl_3 a 400 MHz.....	90
Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3q em CDCl_3 a 100 MHz.....	90
Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do composto 3r em CDCl_3 a 400 MHz.....	91
Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3r em CDCl_3 a 100 MHz.....	91
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H do composto 3s em CDCl_3 a 400 MHz.....	92
Figura 43 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3s em CDCl_3 a 100 MHz.....	92
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do composto 4a em CDCl_3 a 400 MHz.....	93
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do composto 4b em CDCl_3 a 400 MHz.....	93
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz.....	94
Figura 47 - Espectro de RMN ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 400 MHz.....	94

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Bu - Butila

CG-EM - Cromatógrafo de fase gasosa – Espectrômetro de massas

DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

EMAR - Espectrômetro de massa de alta resolução

Et - Etila

Me - Metila

NNHTs - *N*-tosilhidrazona

OTf - Triflato

Ph - Fenila

RMN ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN ¹H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

TBAC – Cloreto de tetrabutilamônio

TBDMS - *tert*-butildimetilsilila

THF - Tetrahydrofurano

THP - Tetrahidropirano

TIPS - Triisopropilsilila

TMG - 1,1,3,3-Tetrametilguanidine

TMS - Tetrametilsilila

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	Reações de acoplamento de alcinos terminais mediadas por sais de cobre	19
2.1.1	Reações de acoplamento de alcinos terminais mediadas por sais de cobre para formação de ligações C _{sp} -carbono.....	20
2.1.2	Reações de acoplamento de alcinos terminais mediadas por sais de cobre para a formação de ligações C _{sp} -heteroátomo.....	26
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
3.1	Estudos para determinação dos melhores parâmetros para a reação de acoplamento	31
3.2	Estudo do escopo e limitações da metodologia de acoplamento	36
3.3	Proposta mecanística para a reação de acoplamento	42
3.4	Aplicação das benzamidas N-(3-(organocalcogenil)-2-propinílicas como precursores sintéticos para a preparação de novas substâncias	44
3.5	Determinação estrutural das amidas N-(3-(organocalcogenil)-2-propinílicas	49
4	CONCLUSÃO	52
5	PARTE EXPERIMENTAL	53
5.1	Materiais e Métodos	53
5.1.1	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	53
5.1.2	Espectrometria de massas.....	53
5.1.3	Solventes e reagentes.....	53
5.2	Procedimentos Experimentais	54
5.2.1	Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	54
5.2.2	Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh ₃) ₄	54
5.2.3	Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de diarila 2	55
5.2.4	Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de dialquila 2	55
5.2.5	Procedimento geral para a preparação da benzamida propargílica 1	55
5.2.6	Procedimento geral para a preparação da benzamida propargílica 1e	56
5.2.7	Procedimento geral para a preparação das benzamidas N-(3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicas) 3a-o , r-s , cinamamida N-(3-	

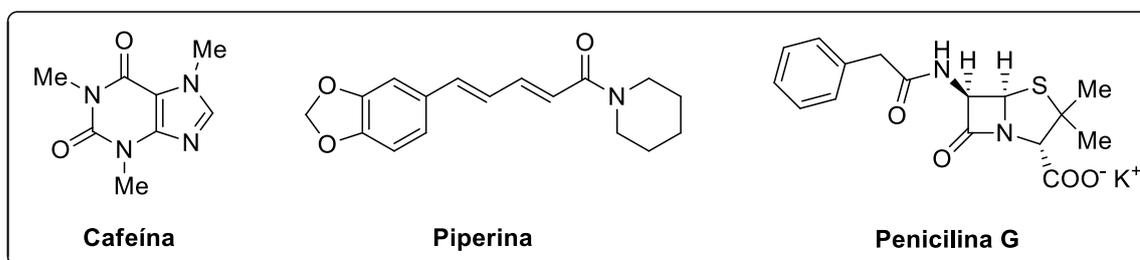
(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) 3p e nicotinamida <i>N</i> -(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) 3q	57
5.2.8 Procedimento geral para as reações de acoplamento do tipo Suzuki.....	65
5.2.9 Procedimento geral para as reações de acoplamento do tipo Sonogashira.....	66
REFERÊNCIAS	68
ESPECTROS SELECIONADOS	74

1 INTRODUÇÃO

Compostos carbonílicos, os quais apresentam o grupo carbonila (ligação dupla carbono-oxigênio) em sua estrutura, certamente estão entre as substâncias orgânicas mais estudadas e exploradas, em virtude de suas inúmeras propriedades e aplicações. Tais substâncias são amplamente encontradas na natureza e estão envolvidas em muitos processos biológicos, fazendo parte da estrutura base de vitaminas, hormônios, aminoácidos e substâncias farmacologicamente ativas. Dentre os compostos carbonílicos conhecidos como derivados de ácidos carboxílicos, as amidas, compostos que possuem em sua estrutura grupos $-NH_2$, $-NHR$ ou $-NR_2$ ligados ao carbono carbonílico, no lugar do grupo hidroxila ($-OH$) presente nos ácidos carboxílicos, destacam-se por estar presentes nas estruturas de uma variedade de produtos naturais biologicamente ativos (BRUICE, Paula, 2003).

A cafeína (presente no cacau e no grão de café), a piperina (principal componente da pimenta-do-reino) e a penicilina G (isolada pela primeira vez por Sir Alexander Fleming, a partir do mofo *Penicillium notatum*), são exemplos clássicos de amidas de ocorrência natural que apresentam propriedades interessantes (Figura 1).

Figura1 – Exemplo de amidas de ocorrência natural.



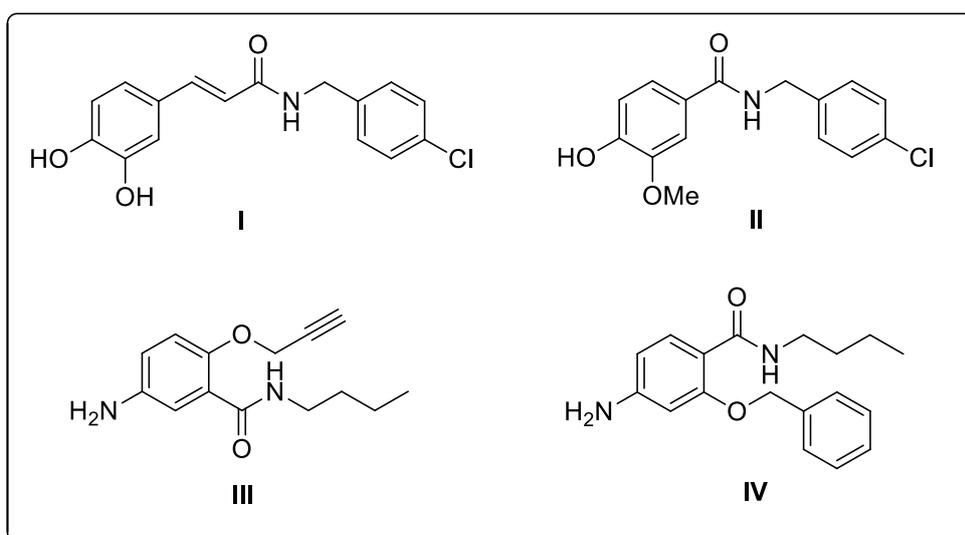
Fonte: Elaborado pelo autor.

Outros derivados de amidas como, por exemplo, amidas propargílicas, tem demonstrado aplicabilidades sintéticas e farmacológicas, sendo empregadas como blocos construtores para a síntese de novas moléculas (HASSAN; ULLRICH; MÜLLER, 2015) e demonstrando propriedades biológicas interessantes como, por exemplo, inibição das proteases de cisteína. (ARKONA; RADEMANN, 2013).

Neste contexto, moléculas orgânicas contendo a unidade benzamida vêm sendo estudadas por diferentes grupos de pesquisa. Derivados de benzamidas substituídas com grupamentos alifáticos, aromáticos ou heteroaromáticos, têm

apresentado propriedades farmacológicas interessantes (ASIF, 2016), tais como, antimicrobiana (GURGU et al., 2017), antiparasitária, anticonvulsivante (BAILLEUX et al., 1995), antipsicótico (YANG, F. et al., 2006), antiarrítmicas e antidepressivas, além de apresentarem efeitos analgésicos e anestésicos (COATS et al., 2004). Exemplos disso, são as amidas halogenadas, derivadas de ácido cinâmico (I) e ácido benzóico (II) que apresentam atividade antifúngica contra uma vasta gama de estirpes do gênero *Cândida*. (Figura 2) (MONTES et al., 2016). Destaca-se também, nesse sentido, a Parsalmida (III), fármaco anti-inflamatório não esteroidal, que tem sido amplamente utilizado para tratar pacientes com artrite. Devido ao potencial anti-inflamatório, uma série de novos compostos relacionados a Parsalmida tem sido estudados como, por exemplo, 4-amino-2-(benziloxi)-*n*-butilbenzamida (IV) (Figura 2) (CALIENDO et al., 2001).

Figura 2 - Exemplos de benzamidas com atividades farmacológicas.



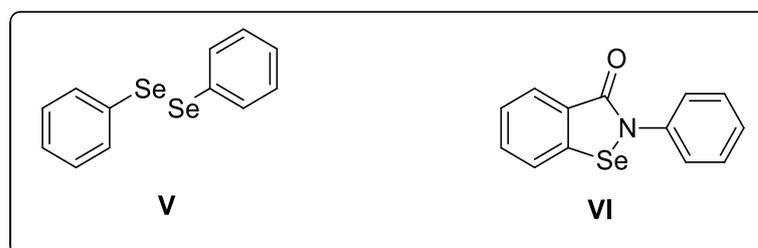
Fonte: Elaborado pelo autor.

Paralelamente às amidas, outra classe de substâncias orgânicas que vem despertando o interesse da comunidade científica são os compostos contendo em sua estrutura grupamentos organocalcogênicos (substâncias contendo átomos de selênio, enxofre ou telúrio) devido a um número expressivo de seus derivados apresentarem propriedades biológicas e farmacológicas importantes (JAMIER; BA; JACOB, 2010). Pois, além de seu potencial farmacológico, também encontram ampla aplicabilidade sintética como intermediários e precursores em uma variedade de transformações químicas, sendo empregados direta ou indiretamente para a obtenção de derivados

de alcenos, alcinos e das mais variadas classes de heterociclos (SANTI; BATTISTELLI; TESTAFERRI, 2012).

Apesar do seu status atual, por muito tempo, compostos derivados de selênio foram taxados como extremamente tóxicos e de difícil manipulação, porém, como o avanço dos estudos nesta linha, comprovou-se que o selênio é um elemento essencial a saúde humana. Entre as muitas funções deste elemento no organismo, destaca-se sua ação protetora contra os efeitos nocivos do mercúrio (TEODORO, 2006). Neste contexto, compostos orgânicos derivados de selênio têm demonstrado grande potencial farmacológico, onde, o disseleneto de difenila (**V**), merece destaque por apresentar inúmeras propriedades, como anti-inflamatória (NOGUEIRA et al., 2003) e antioxidante (BORGES et al., 2006). Os compostos de organoselênio constituem um poderoso sistema de defesa celular contra o estresse oxidativo, pois podem formar uma linha efetiva de defesa contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (SAUER et al., 2017). Desde a descoberta do “Ebselen” (**VI**), um antioxidante natural, uma série de compostos derivados de organocalcogênios foram sintetizados e investigados como captadores de radicais livres (Figura 3) (SCHEWE, 1995).

Figura 3 - Compostos organocalcogênios com propriedades farmacológicas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Compostos derivados de organocalcogênios como os dissulfetos, disselenetos e diteluretos de diorganoíla, têm sido utilizados como precursores em diversas reações orgânicas, pois levam a formação de moléculas com variadas propriedades biológicas e farmacológicas. Além disso, a introdução de um grupamento organocalcogênio na estrutura base de moléculas orgânicas consiste em uma ferramenta sintética extremamente versátil, uma vez que, este grupo pode ser explorado como sítio reativo em uma ampla variedade de reações.

Considerando a notável importância das benzamidas e dos organocalcogênios, uma série de metodologias vem sendo estudadas para viabilizar a síntese de seus

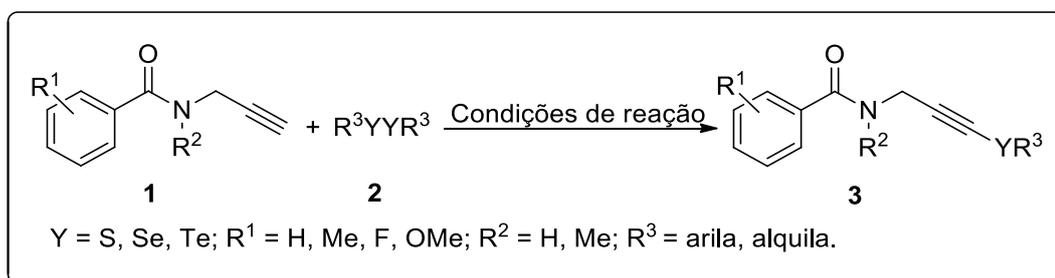
derivados. Dentre essas metodologias, cabe destacar reações que envolvem a catálise de metais de transição, bem como de reagentes eletrofílicos para promover a formação de novas ligações C-C e C-heteroátomos, em especial, através de reações de acoplamento (BOLSHAN; BATEY, 2010) e de ciclização intramolecular (SPERANÇA; GODOI; ZENI, 2013).

Nos últimos anos a busca pelo desenvolvimento de metodologias sintéticas que façam o uso de condições de reação amenas, indo ao encontro dos princípios da química verde, tem se intensificado significativamente (SABA et al., 2017). Neste quesito, sais de cobre destacam-se como catalisadores eficientes aliando custo e toxicidade relativamente baixos quando comparados aos sais de outros metais de transição amplamente utilizados, como o paládio, ródio e rutênio. A química do cobre é considerada extremamente interessante e versátil, uma vez que, este metal pode facilmente atingir diferentes estados de oxidação, possibilitando que este atue, em termos de mecanismos de reações, tanto em processos envolvendo a transferência de um, como de dois elétrons. O fato de o átomo de cobre assumir estes diferentes estados de oxidação, aumenta a sua habilidade de atuação como ácido de Lewis, o que permite sua coordenação ou interação com uma variedade de grupos funcionais, incrementando sua aplicabilidade como catalisador (ALLEN; WALVOORD; PADILLA, 2013).

Sendo assim, devido à importância sintética e farmacológica de compostos contendo em sua estrutura a unidade benzamida, bem como a multifuncionalidade de substâncias orgânicas derivadas de organocalcogênios, objetivou-se desenvolver uma metodologia sintética eficiente para a preparação de benzamidas organocalcogenil-propinílicas **3**, visando a utilização de um sistema catalítico baseado em sais de cobre para viabilizar a formação de novas ligações carbono-calcogênio, através da reação de acoplamento entre benzamidas propargílicas **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2**, empregando condições de reação brandas, econômicas e com rendimentos satisfatórios (Esquema 1).

Esquema 1 - Esquema geral da síntese das benzamidas organocalcogenil-propinílicas

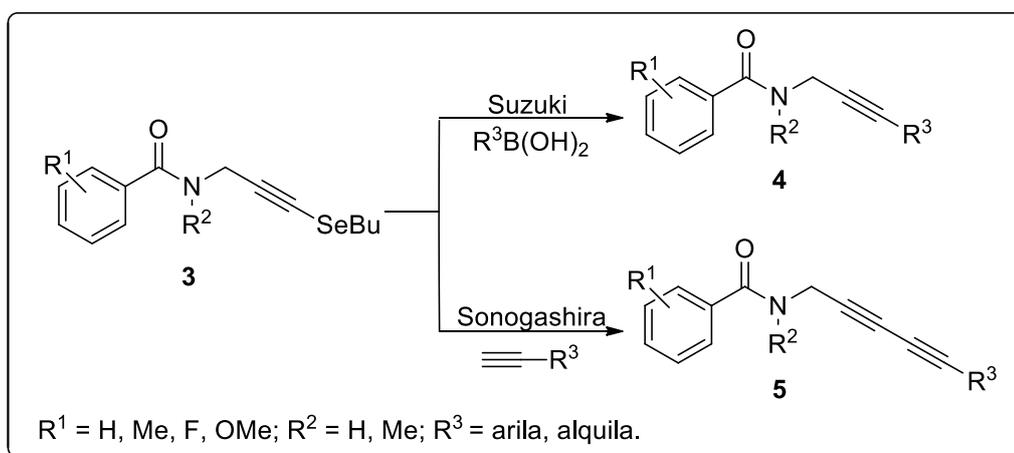
3



Fonte: Elaborado pelo autor.

Além disso, almejou-se testar a aplicabilidade sintética dos compostos obtidos frente a reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio do tipo Suzuki e Sonogashira, explorando o potencial da ligação carbono-calcogênio como sítio reativo (Esquema 2).

Esquema 2



Fonte: Elaborado pelo autor.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Reações de acoplamento de alcinos terminais mediadas por sais de cobre

As reações de acoplamento catalisadas por sais de metais de transição são métodos importantes para a obtenção de novas moléculas através da formação de ligações específicas como $C(sp)-C(sp^2)$, $C(sp)$ -heteroátomo. Estas ligações são a base para inúmeras estruturas orgânicas e, neste contexto, o emprego de sistemas catalíticos, na presença ou não de ligantes adicionais, baseados em sais de metais de transição vem sendo estudados e aplicados em diferentes tipos de reações para o desenvolvimento de métodos versáteis e eficientes para a construção dessas ligações (SHI; LIU; LEI, 2011).

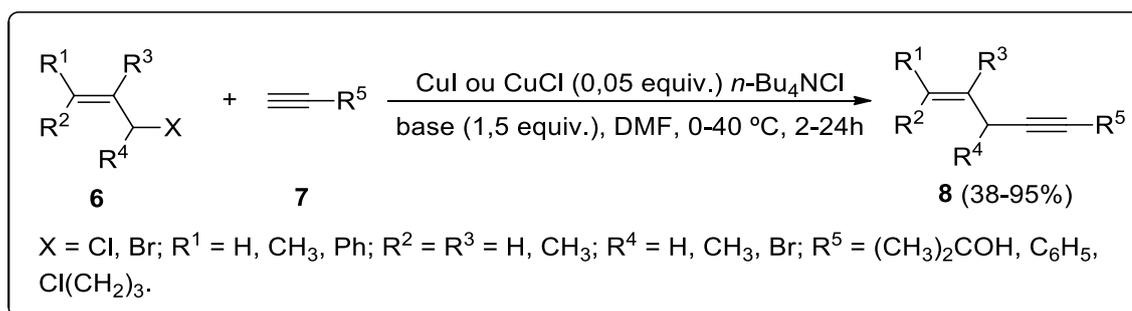
Fritz Ullmann relatou, no início do século XX, a obtenção de compostos diarílicos através da dimerização de haletos de arila na presença de quantidades estequiométricas de sais de cobre, sob temperaturas que variaram de 210 a 260 °C. Embora essas reações de acoplamento tivessem recebido considerável atenção da comunidade científica, ainda apresentavam limitações pois utilizava-se, para a obtenção dos produtos, altas temperaturas, bases fortes e grandes quantidades do catalisador de cobre. No início da década de 90, a partir do desenvolvimento de ligantes bidentados, as reações do tipo Ullmann catalisadas por sais de cobre evoluíram, tornando-se reações de acoplamento úteis para a formação de ligações C-C e C-heteroátomo em condições mais suaves. Além disso, a catálise baseada em sais de cobre tem recebido grande atenção devido à baixa toxicidade e baixo custo das espécies de cobre quando comparadas com outros sais de metais de transição (BHUNIA et al., 2017).

Considerando a versatilidade dos catalisadores de cobre, e a busca por novas e eficientes metodologias para a obtenção de compostos orgânicos, vários grupos de pesquisa vêm desenvolvendo rotas sintéticas fazendo o uso desses catalisadores, principalmente em reações de acoplamento.

2.1.1 Reações de acoplamento de alcinos terminais mediadas por sais de cobre para formação de ligações Csp-carbono

Com o intuito de desenvolver uma nova metodologia para formação de ligações C-C, uma reação de substituição alílica entre alcinos terminais **7** e haletos alílicos **6** catalisadas por sais de cobre, em presença de base (K_2CO_3 ou Na_2CO_3) foi estudada e relatada por Jeffery em 1989, para obtenção de 1,4 eninos **8** (Esquema 3). As reações procederam de forma satisfatória com conversão dos substratos e regioselectividade relativamente altas, sob condições de reação suaves e de fácil operacionalização. A metodologia destaca-se pela síntese de compostos acetilênicos substituídos por grupamentos alílicos, os quais encontram ampla aplicação como intermediários em síntese orgânica (JEFFERY, 1989).

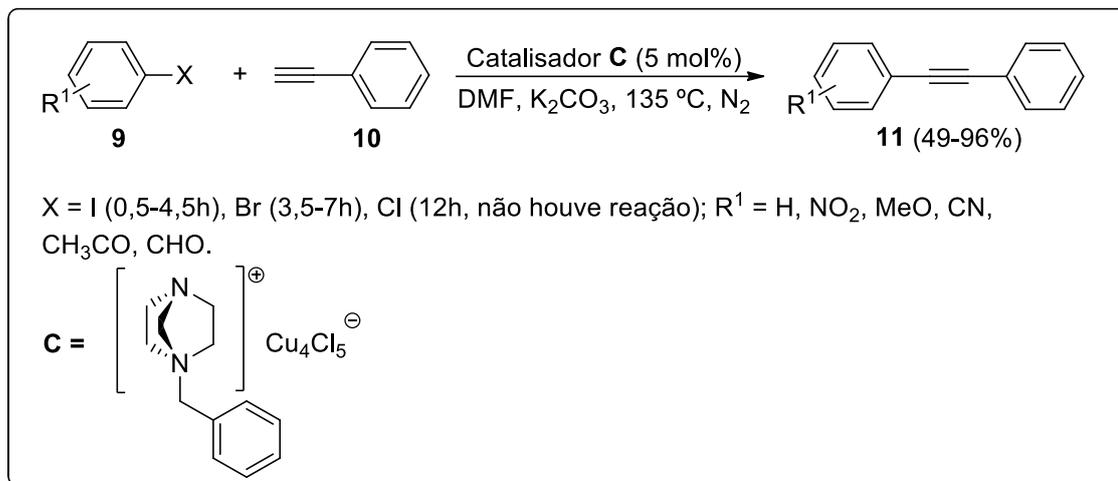
Esquema 3



Fonte: Elaborado pelo autor.

Hajipour e colaboradores descreveram em 2014 uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira entre haletos de arila **9** e fenilacetileno **10**, utilizando como catalisador [*N*-benzilo DABCO] + $[Cu_4Cl_5]$ (**C**). Através desta reação os produtos desejados **11** foram obtidos em bons rendimentos sem a necessidade da utilização de espécies de paládio como catalisador (Esquema 4).

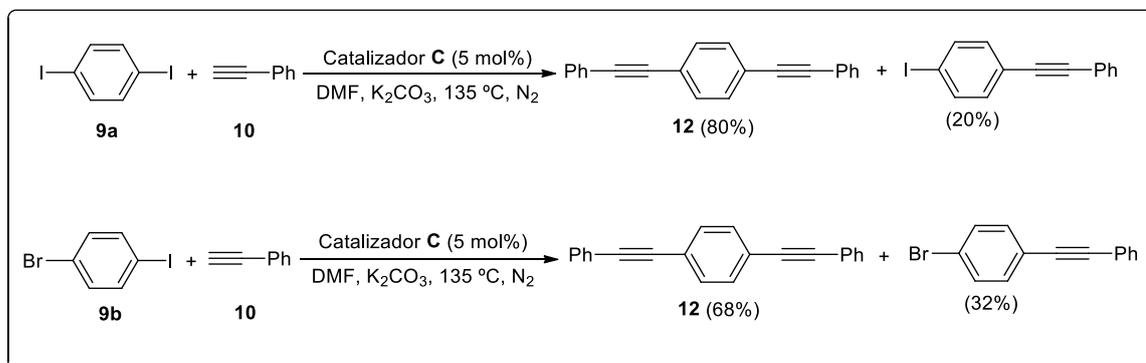
Esquema 4



Fonte: Elaborado pelo autor.

A seletividade deste procedimento foi examinada utilizando 1,4-diiodobenzeno **9a** e 1-bromo-4-iodobenzeno **9b** em reação com fenilacetileno **10**. Nestas reações, o iodeto atuou como o melhor grupo de saída para a formação da 1,4-bis(feniletinil)benzeno **12** (Esquema 5) (HAJIPOUR; MOHAMMADSALEH, 2014).

Esquema 5



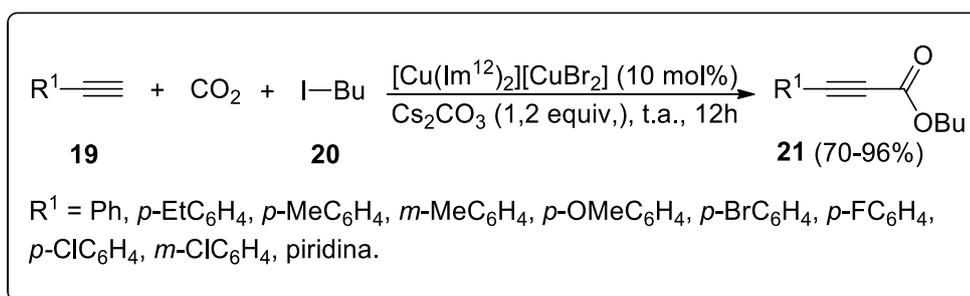
Fonte: Elaborado pelo autor.

Embora os catalisadores à base de sais de cobre têm sido propostos como uma alternativa aos catalisadores à base de paládio para os acoplamentos do tipo Sonogashira, cargas elevadas destes sais são necessárias para manter o ciclo catalítico. Pensando em diminuir as quantidades de sais de cobre no sistema catalítico, Xu e colaboradores descreveram a síntese de derivados de alcinos **15**, utilizando quantidades inferiores a 5 mol% (ou quantidades que variaram de 2 a 4 mol%) de cobre na presença de ligantes organofosforados como aditivos. A melhor

Fonte: Elaborado pelo autor.

No mesmo ano, Xie e colaboradores, testaram a utilização de líquidos iônicos contendo cobre(I) para a carboxilação de alcinos terminais **19** na presença de iodo butano **20**, em atmosfera de CO₂. Para esta reação, o catalisador ideal para a formação dos 2-alcinoatos **21** foi o composto de coordenação 1-dodecylimidazol ([Cu(Im¹²)₂][CuBr₂]) (Esquema 8). As reações com alcinos terminais prosseguiram sem problemas, tolerando vários grupos substituintes, com rendimentos que variaram de 70 a 96%. Destaca-se que o sistema catalítico à base de uma solução iônica de cobre provou ser altamente eficiente, apresentando um grande potencial para aplicações futuras (XIE, et al., 2015).

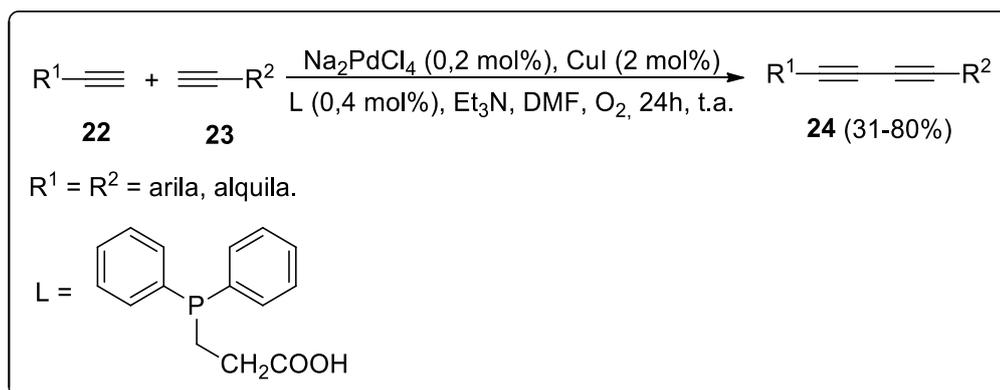
Esquema 8



Fonte: Elaborado pelo autor.

Uma metodologia para a síntese de 1,3-diinos assimétricos **24**, catalisadas por CuI e Na₂PdCl₄, foi descrita por Liu e colaboradores, em 2016, através do acoplamento oxidativo de alcinos terminais **22** e **23**, em presença de oxigênio e a temperatura ambiente (Esquema 9) (LIU et al., 2016).

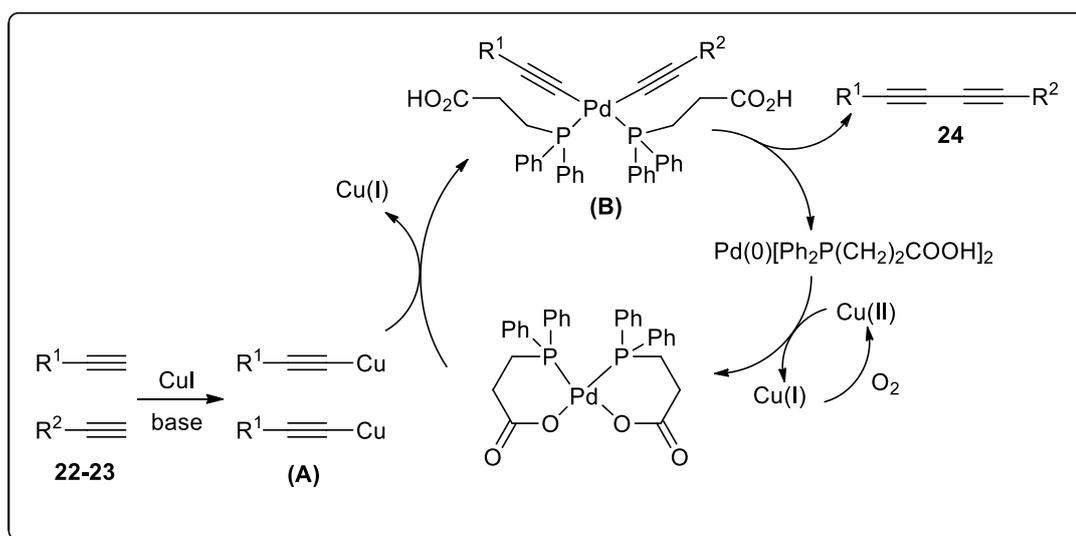
Esquema 9



Fonte: Elaborado pelo autor.

Conforme demonstrado no Esquema 10, os autores acreditam que um mecanismo plausível para essa reação passaria inicialmente pela formação do intermediário **A**, através da interação dos alcinos com CuI em presença de base. Na sequência da reação, ocorreria a transmetalização e formação do intermediário **B** e, posterior eliminação redutiva levando a formação dos produtos desejados **24** e liberação da espécie de Pd(0). Finalmente, através de um processo de oxi-redução envolvendo espécies de Pd(0) e Cu(II) ocorria a regeneração do catalisador de Pd(II) ativo no ciclo. Estudos mecanísticos sugerem que o oxigênio desempenha um papel fundamental nos ciclos catalíticos pois a reação realizada sob atmosfera de argônio formou apenas vestígios do produto (LIU et al., 2016).

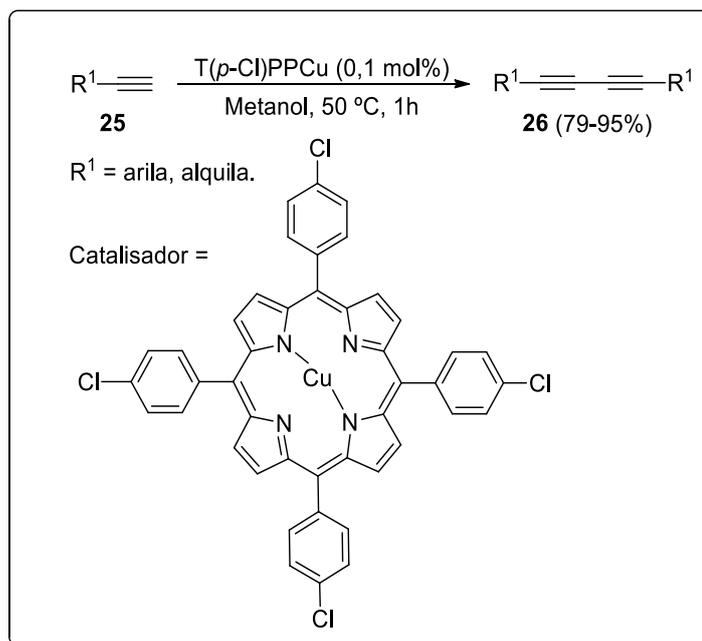
Esquema 10



Fonte: Elaborado pelo autor.

Uma reação de acoplamento do tipo Glaser-Hay, catalisada por sais de cobre, foi utilizada na busca de uma maneira mais limpa para o homoacoplamento de alcinos terminais **25** e formação de 1,3-diinos **26**. O método foi mais eficiente, utilizando o complexo meso-tetra(*para*-clorofenil) porfirina de cobre(II) ($T(p-Cl)PPCu$), ante a outros sais de cobre testados (Esquema 11). Utilizando apenas 0,1 mol% do catalisador, os produtos puderam ser obtidos em bons rendimentos, oscilando entre 79 e 95%, em apenas 1h de reação (SHENG et al., 2016).

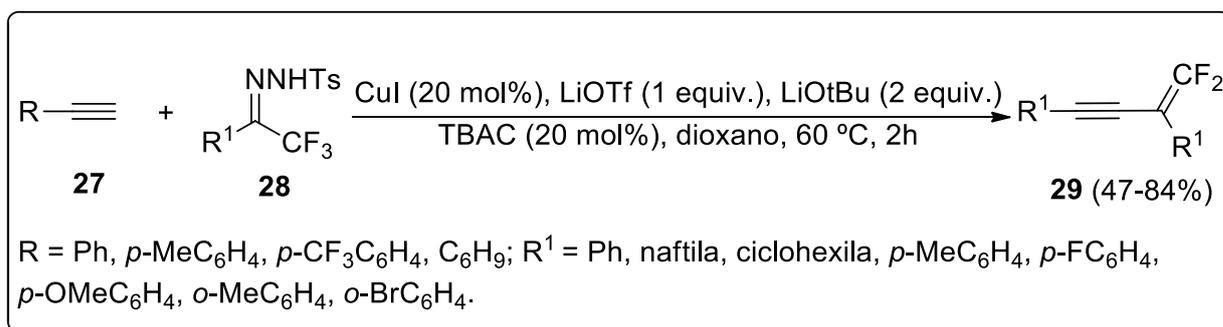
Esquema 11



Fonte: Elaborado pelo autor.

Ainda em 2016, Jadhav e colaboradores descreveram um método de formação de 1,3-eninos fluorados **29**, catalisado por iodeto de cobre, utilizando alcinos terminais **27** e *N*-tosilhidrazonas **28** como substratos (Esquema 12). Não houve nenhuma variação significativa nos rendimentos dos produtos com a diversificação dos substituintes, mostrando uma boa generalidade do método (JADHAV et al., 2016).

Esquema 12

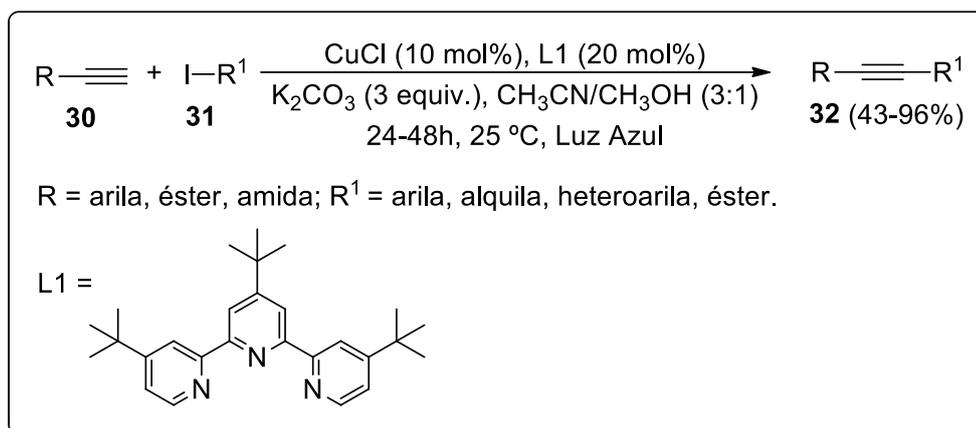


Fonte: Elaborado pelo autor.

Em 2018, Hazra e colaboradores desenvolveram uma metodologia de alquilação catalisada por cloreto de cobre, fotoinduzida por uma lâmpada de luz azul (λ 450 nm), entre alcinos terminais **30** e iodetos de alquila **31**, a qual foi compatível

com vários grupos funcionais na formação de alcinos internos assimétricos **32** (Esquema 13). O uso de 4,4',4''-tri-*tert*-butil-2,2':6',2''-terpiridina (L1) como ligante mostrou-se essencial para o sucesso da reação, pois quando não foi utilizado ocorreu uma polimerização dos materiais de partida (HAZRA et al., 2018).

Esquema 13

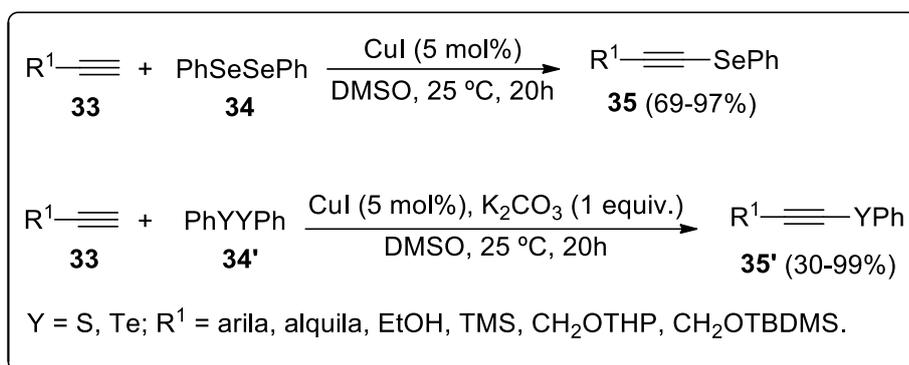


Fonte: Elaborado pelo autor.

2.1.2 Reações de acoplamento de alcinos terminais mediadas por sais de cobre para a formação de ligações Csp-heteroátomo

O interesse pelo desenvolvimento de metodologias que envolvam a formação de novas ligações C-N, C-S, C-Se e outras, tem sido constante, devido à variedade de substâncias que podem ser sintetizadas através destas ferramentas. Neste sentido, Bieber e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a formação de novas ligações C-*Calgogênios* utilizando o iodeto de cobre em quantidades catalíticas. Para esta metodologia, alcinos terminais **33** reagiram com 0,5 equivalente de dicalcogenetos de difenila **34**, para a obtenção de fenil calcogenetos de alquinila **35** em bons rendimentos (Esquema 14). O método se mostrou eficiente tendo como principais vantagens em comparação com os métodos conhecidos, a economia de átomos, quantidades catalíticas de iodeto de cobre, solvente não seco e atmosfera aberta (BIEBER; SILVA; MENEZES, 2004).

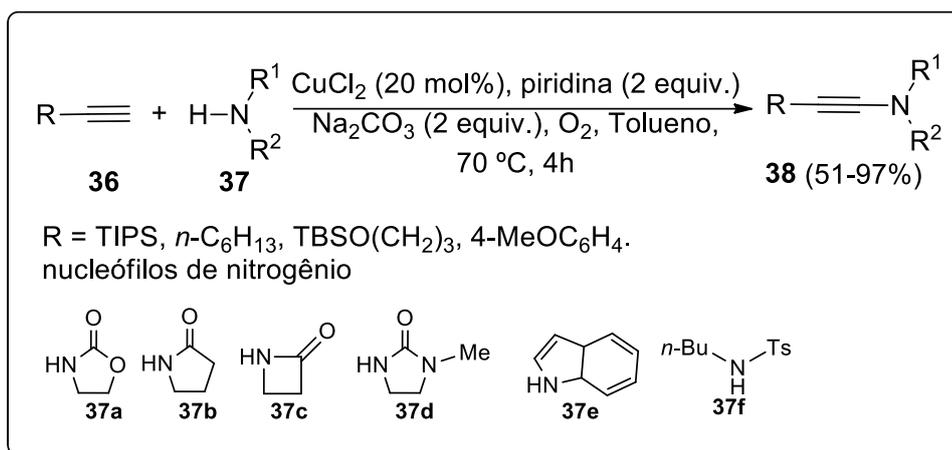
Esquema 14



Fonte: Elaborado pelo autor.

Hamada e colaboradores realizaram uma reação de acoplamento oxidativo catalisada por cloreto de cobre(II) (CuCl_2) entre alcinos terminais **36** e nucleófilos de nitrogênio **37**, utilizando piridina como ligante. No protocolo relatado pelos autores vários nucleófilos de nitrogênio, incluindo carbamatos cíclicos, amidas e ureias, foram suavemente acoplados com alcinos terminais para formar as inamidas **38**, que apresentam grande importância na síntese orgânica pois são uma das classes mais versáteis de alcinos e muito atraentes para o design de transformações químicas inovadoras (Esquema 15) (HAMADA; YE; STAHL, 2008).

Esquema 15

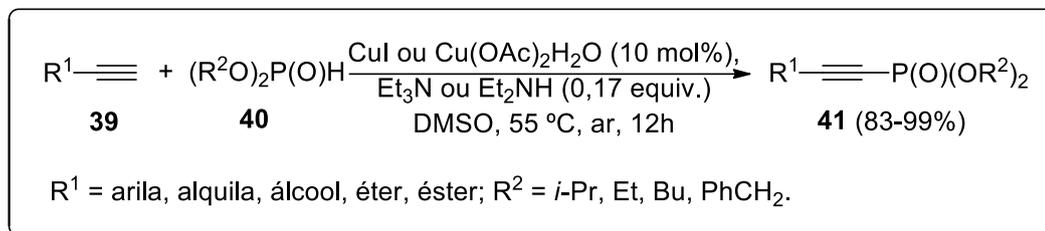


Fonte: Elaborado pelo autor.

Em 2009, Gao e colaboradores divulgaram uma metodologia para construção de ligações C-P, através do acoplamento entre alcinos terminais **39** e *H*-fosfonatos **40** catalisado por sais de cobre, para formação de alquinilfosfonatos **41** (Esquema 16). O

acoplamento oxidativo foi tolerante a vários grupamentos e os produtos foram obtidos com rendimentos elevados (GAO et al., 2009).

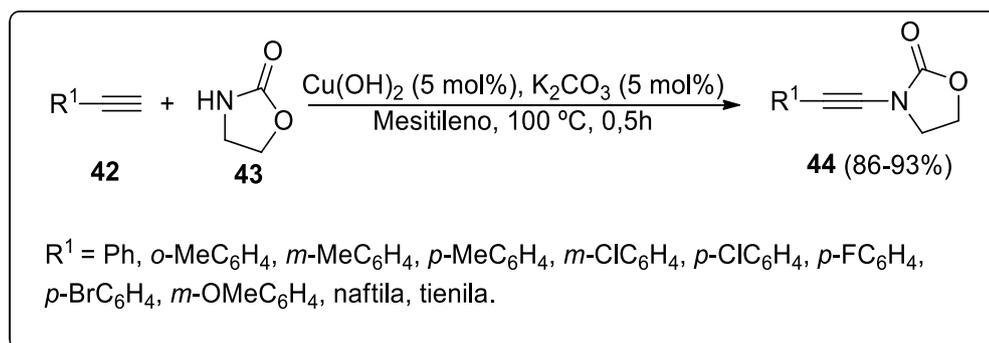
Esquema 16



Fonte: Elaborado pelo autor.

A utilização de hidróxido de cobre [Cu(OH)₂] mostrou-se eficiente como catalisador heterogêneo para a formação de novas ligações C-heteroátomo em reações de acoplamento cruzado entre uma ampla gama de alcinos terminais **42** e 2-oxazolidinona **43**, em presença de ar com único oxidante. A metodologia desenvolvida mostrou-se eficiente para formação dos produtos **44**, fazendo o uso de quantidades catalíticas de hidróxido de cobre e de carbonato de potássio (Esquema 17) (JIN; YAMAGUCHI; MIZUNO, 2012).

Esquema 17

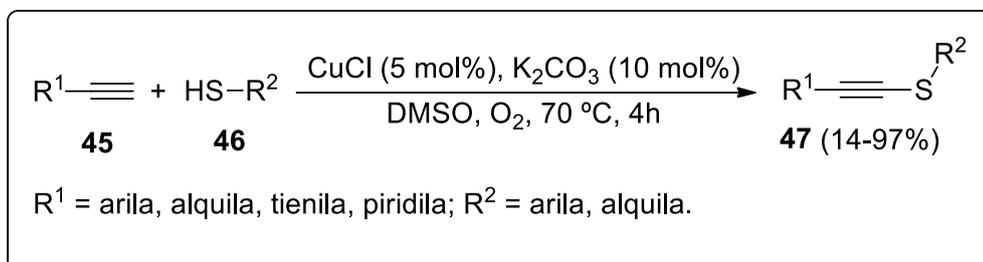


Fonte: Elaborado pelo autor.

Em 2013, reações de acoplamento cruzado para a formação de sulfetos alquínílicos **47**, catalisadas por sais de cobre, foram descritas utilizando-se como substratos alcinos terminais **45** juntamente com tióis **46** (esquema 18). A metodologia descrita mostrou-se eficiente para uma ampla gama de alcinos e tióis, sendo

compatível com uma grande variedade de substituintes, fornecendo produtos em bons rendimentos (YANG, Y. et al., 2013).

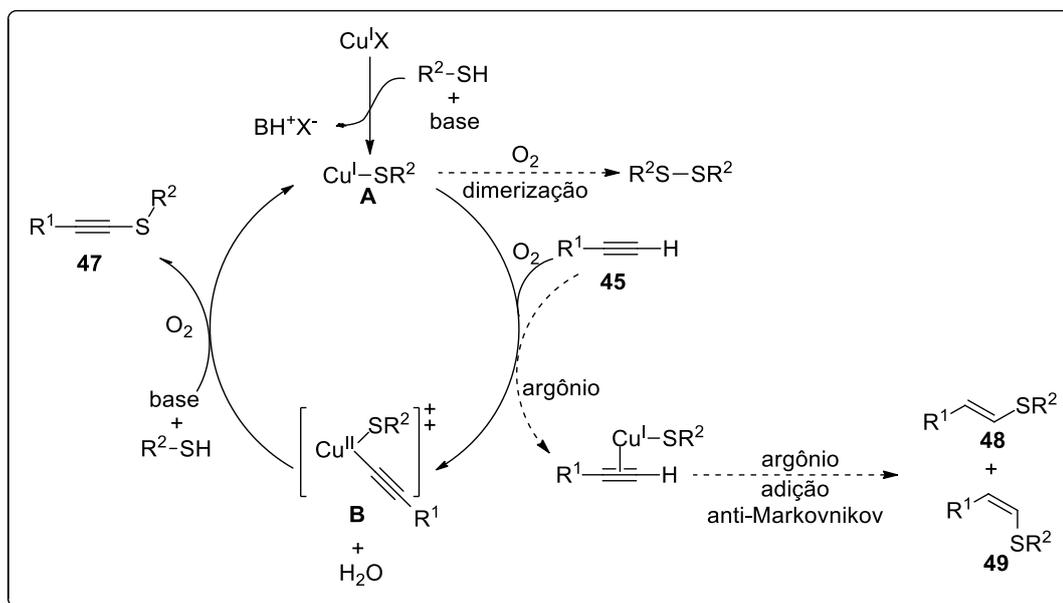
Esquema 18



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os autores propuseram um mecanismo plausível para a reação, onde primeiramente ocorreria a desprotonação da ligação S-H do tiol, na presença de uma base, para formar o Cu(I)tiolato **A**. Uma possível dimerização de tiolato de cobre(I) daria origem ao dissulfeto, que também poderia reagir com o alcino para formar o sulfeto de alquinila desejado. Em um segundo momento, através da ativação da ligação C-H dos alcinos terminais, com o auxílio de O₂, ocorreria a formação do intermediário **B** através de um processo de transmetalção. Finalmente, o sulfeto alquinílico desejado seria obtido, simultaneamente a regeneração da espécie ativa de cobre I, através de um processo de eliminação redutiva. Cabe destacar que quando a reação foi efetuada sob uma atmosfera de argônio, os produtos de adição anti-Markovnikov **48** e **49** foram obtidos majoritariamente, como uma mistura de isômeros, comprovando a necessidade da presença de O₂ (Esquema 19) (YANG, Y. et al., 2013).

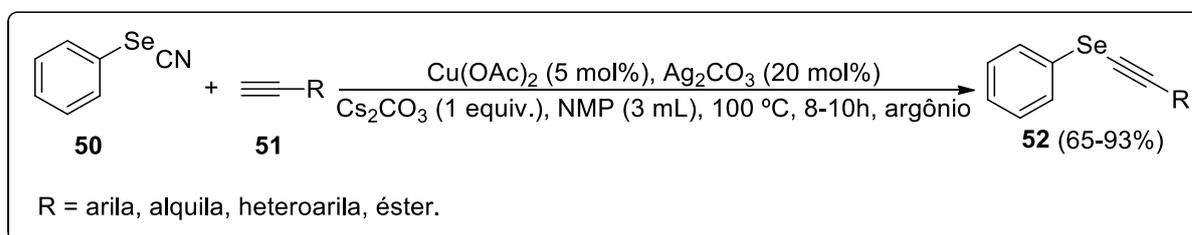
Esquema 19



Fonte: Elaborado pelo autor.

Mukherhee e colaboradores descreveram, em 2017, um método de acoplamento cruzado decianativo entre cianeto de arilselênio **50** e alcinos terminais **51** catalisado por acetato de cobre, em presença de prata, para obtenção dos selenetos alquinil-arílicos **52** (Esquema 20). O protocolo envolve a funcionalização da espécie eletrofílica ArSe^+ com nucleófilos mais suaves como os arilalquinos, apresentando grande aplicabilidade e rendimentos elevados (MUKHERJEE; KUNDU; RANU, 2017).

Esquema 20

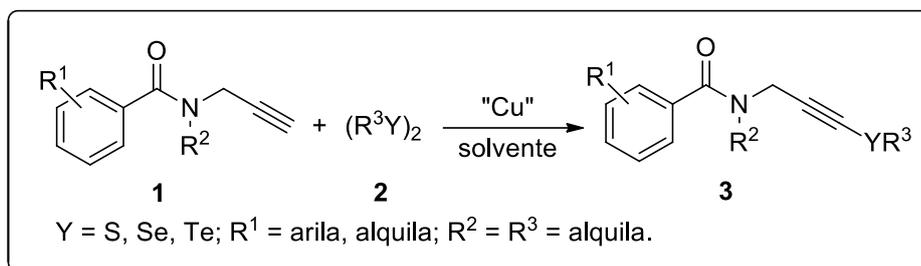


Fonte: Elaborado pelo autor

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização da pesquisa provenientes da reação de acoplamento cruzado, catalisado por iodeto de cobre entre benzamidas propargílicas **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** na síntese de benzamidas organocalcogenil-propinílicas **3** (Esquema 21).

Esquema 21

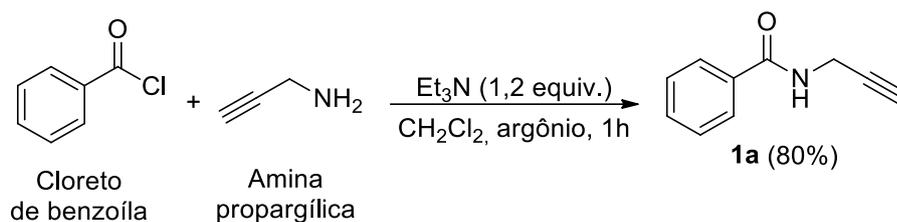


Fonte: Elaborado pelo autor

3.1 Estudos para determinação dos melhores parâmetros para a reação de acoplamento

Em virtude da importância dos derivados de benzamidas e organocalcogênios, muito vinculada ao potencial farmacológico de ambas as classes de substâncias, torna-se de grande importância o desenvolvimento de novos protocolos e metodologias que viabilizem a sua síntese. Assim, com o intuito de iniciar os estudos para o desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção das organocalcogenil-benzamidas **3**, inicialmente, optou-se pela preparação da benzamida propargílica **1a**, a qual foi escolhida como substrato padrão para iniciar os testes de avaliação dos parâmetros de reação. Através da reação de substituição acílica entre a amina propargílica (5 mmol) e o cloreto de benzoíla (5,1 mmol), utilizando trietilamina (1,2 equiv.) como base e diclorometano (8 mL) como solvente, sob atmosfera de argônio, após 1h de reação, a benzamida **1a** pode ser isolada em 80% de rendimento (Esquema 22) (WIPF; AOYAMA; BENEDUM, 2004).

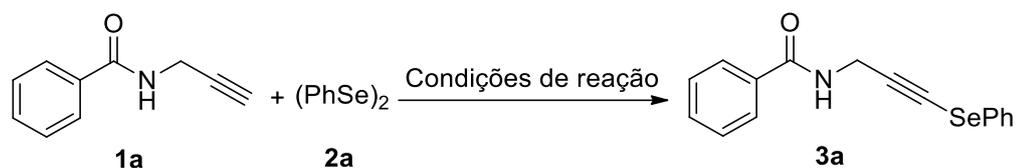
Esquema 22



Fonte: Elaborado pelo autor

De posse do substrato **1a**, iniciou-se um estudo sistemático a fim de escolher as melhores condições de reação de acoplamento catalisado por sais de cobre entre a benzamida propargílica **1a** e o disseleneto de difenila **2a** para a obtenção da benzamida fenilselenil-2-propinílica **3a**. Assim, realizou-se uma avaliação da influência de parâmetros como temperatura, atmosfera de reação, solventes, espécies e quantidades de sais de cobre, bases e ligantes, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Avaliação dos parâmetros de reação para a obtenção da benzamida **3a**^a.



#	CuX _n (mol%)	(PhSe) ₂ (equiv)	Base (equiv.)	Solvente (3 mL)	Rend. (%)
1	CuI (10)	(1,0)	-	DMSO	63
2	CuI (10)	(1,0)	-	DMSO	56 ^b
3	CuI (10)	(0,75)	-	DMSO	56
4	CuI (10)	(0,5)	-	DMSO	56
5	CuI (10)	(0,6)	-	DMSO	56
6	CuI (10)	(1,5)	-	DMSO	61
7	CuI (10)	(2,0)	-	DMSO	59
8	CuI (15)	(1,0)	-	DMSO	59
9	CuI (5)	(1,0)	-	DMSO	25
10	CuI (10)	(1,0)	-	DMF	25
11	CuI (10)	(1,0)	-	MeCN	-
12	CuI (10)	(1,0)	-	THF	-
13	CuI (10)	(1,0)	-	CH ₂ Cl ₂	-

14	CuI (10)	(1,0)	-	Et ₂ O	-
15	CuI (10)	(1,0)	-	Acetona	traços
16	CuI (10)	(1,0)	-	EtOH	-
17	CuI (10)	(1,0)	-	Glicerol	- ^c
18	CuI (10)	(1,0)	-	DMSO	29 ^d
19	CuI (10)	(1,0)	-	DMSO	- ^c
20	CuCl (10)	(1,0)	-	DMSO	60
21	CuBr (10)	(1,0)	-	DMSO	-
22	CuBr ₂ (10)	(1,0)	-	DMSO	-
23	CuO (10)	(1,0)	-	DMSO	-
24	CuI (10)	(1,0)	K ₂ CO ₃ (1,0)	DMSO	48
25	CuI (10)	(1,0)	KOH (1,0)	DMSO	-
26	CuI (10)	(1,0)	Li ₂ CO ₃ (1,0)	DMSO	66
27	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,0)	DMSO	69
28	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (0,5)	DMSO	60
29	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,5)	DMSO	63
30	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (2,0)	DMSO	62
31	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,0)	DMSO	70 ^e
32	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,0)	DMSO	67 ^f
33	CuI (10)	(1,0)	NaHCO ₃ (1,0)	DMSO	70 ^g
34	CuI (10)	(0,6)	NaHCO ₃ (1,0)	DMSO	74
35	CuI (10)	(0,75)	NaHCO ₃ (1,0)	DMSO	87

(a) Condição de reação: Benzamida propargílica **1a** (0,25mmol), atmosfera ambiente, 25°C, 24h; (b) atmosfera inerte (argônio); (c) 80°C; (d) 40°C; (e) Et₃N (20 mol%) como ligante; (f) Piridina (20 mol%) como ligante; (g) 1,10-Fenantrolina (10 mol%) como ligante.

No primeiro experimento, o substrato **1a** foi submetido a reação com 1 equivalente de (PhSe)₂ **2a**, utilizando-se o iodeto de cobre (CuI) como catalisador (10 mol%) e o dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente (3 mL), em atmosfera ambiente. Sob essas condições, o produto **3a** foi isolado em 63% de rendimento após as 24h de reação (Tabela 1, reação 1). Em seguida, avaliou-se a influência de uma atmosfera de reação inerte, realizando-se um experimento sob as mesmas condições em que realizou-se o primeiro, porém em um sistema de reação com atmosfera de argônio. Neste caso, observou-se um leve decréscimo no rendimento do processo, obtendo-se o composto **3a** em 56% de rendimento (Tabela 1, reação 2).

Subsequentemente, estudou-se a influência de diferentes quantidades de $(\text{PhSe})_2$ **2a**, variando-se de 0,5 a 2,0 equivalentes, não observando-se mudanças consideráveis no rendimento (Tabela 1, reações 3-7). Dessa forma, fixou-se a quantidade de $(\text{PhSe})_2$ **2a** em 1 equivalente e variou-se as quantidades de CuI (Tabela 1, reações 8-9). Assim, verificou-se que a utilização de uma quantidade maior que 10% do sal de cobre(I) não levou a um aumento do rendimento da reação, enquanto que uma quantidade menor do catalisador levou a uma diminuição significativa do rendimento.

A reação provou ser extremamente sensível a natureza do solvente a ser empregado (Tabela 1, reações 10-17). Solventes como THF, CH_2Cl_2 , Et_2O , acetona, EtOH e glicerol mostraram total incompatibilidade com o sistema de reação, impossibilitando a obtenção do produto desejado. O emprego de DMF como solvente diminuiu significativamente a eficiência do processo, acarretando em uma perda drástica de rendimento.

De maneira similar, o aumento da temperatura do sistema de reação levou a um decréscimo no rendimento do processo ou a inativação total do sistema catalítico (Tabela 1, reações 18-19).

Após a definição do melhor solvente e da temperatura ideal para a reação, buscou-se variar as espécies dos sais de cobre utilizados como catalisador. Primeiramente, testou-se outros sais de cobre(I) e, verificou-se que CuCl apresentou atividade catalítica similar ao CuI , fornecendo o produto em 60% de rendimento (Tabela 1, reação 20). Por outro lado, quando CuBr foi utilizado, este provou ser completamente inativo para promover a reação nas condições empregadas (Tabela 1, reação 21). Avaliou-se ainda, a atividade catalítica de sais de cobre(II) e, nas mesmas condições de reação, tanto CuBr_2 quanto CuO , não foram capazes de fornecer o produto esperado e apenas os materiais de partida foram recuperados (Tabela 1, reações 22-23).

Considerando que a reação de acoplamento para a formação da benzamida **3a** envolve a formação de uma ligação $\text{C}_{\text{sp}}\text{-Se}$, através da remoção do hidrogênio ligado ao C_{sp} da ligação tripla carbono-carbono em **1a**, estudou-se a influência do uso de bases na reação de acoplamento (Tabela 1, reações 24-27). Assim, realizou-se experimentos utilizando 1 equivalente de diferentes bases como K_2CO_3 , KOH , Li_2CO_3 e NaHCO_3 . Os resultados destes experimentos mostraram uma leve melhora no rendimento da reação quando Li_2CO_3 e NaHCO_3 foram empregados, fornecendo o

produto **3a** em 66 e 69% de rendimento, respectivamente. Então, buscou-se determinar a quantidade ideal de NaHCO_3 a ser empregada, variando-se de 0,5 a 2 equivalentes, porém não observou-se melhora no rendimento, seja com quantidades inferiores ou superiores a 1 equivalente (Tabela 1, reações 28-30).

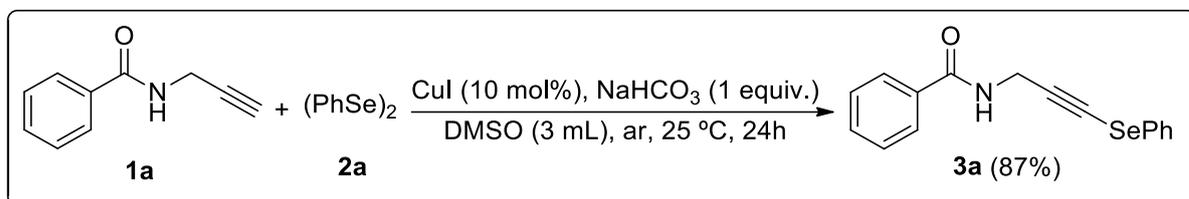
Buscando melhorar o rendimento da reação de acoplamento, realizou-se algumas reações na presença de compostos nitrogenados, os quais, potencialmente, poderiam atuar como ligantes para aumentar a atividade catalítica do sistema. Neste sentido, empregou-se Et_3N , piridina e 1,10-fenatrolina como ligantes (Tabela 1, reações 31-33). A partir destes experimentos, constatou-se que tais compostos não exercem influência positiva ou negativa sobre a atividade catalítica do sistema, uma vez que o produto **3a** foi isolado em rendimentos similares ao observado na reação sem o uso de ligantes.

Apesar das inúmeras tentativas de aumentar o rendimento da reação de acoplamento, ao analisar criteriosamente os resultados obtidos através de alguns experimentos (Tabela 1, reações 4-5), verificou-se que possivelmente as duas unidades "PhSe" do disseleneto de difenila **2a** estavam sendo consumidas e incorporadas na estrutura da benzamida **3a**. Cientes da importância deste comportamento da reação e, considerando que as quantidades de PhSeSePh **2a** não foram alteradas após a adoção do NaHCO_3 como base, em um último esforço para melhorar a eficiência da reação, realizou-se dois experimentos reduzindo-se a quantidade do PhSeSePh **2a** de 1,0 para 0,6 e 0,75 equivalente (Tabela 1, reações 34-35). Satisfatoriamente, através dessas reações observou-se uma melhora significativa na eficiência do sistema catalítico, uma vez que a benzamida **3a** pode ser isolada em 74 e 87% de rendimento, respectivamente. Este resultado deve ser destacado, uma vez que a utilização de uma quantidade inferior a 1 equivalente do dicalcogeneto de diorganoíla consiste em uma grande vantagem desta metodologia, em termos de economia de átomos.

Analisando os resultados obtidos nestes experimentos, constatou-se que a melhor condição para a reação de acoplamento e obtenção da benzamida **3a**, consiste na utilização de CuI (10 mol%) como catalisador, PhSeSePh **2a** (0,75 equiv.), NaHCO_3 (1 equiv.) como base e DMSO (3 mL) como solvente. A reação procedeu de forma satisfatória à 25 °C em atmosfera ambiente, ou seja, sem necessidade de uma atmosfera de reação inerte. Através dessa condição, após 24 horas de reação, a

benzamida *N*-(3-(fenilselenil)-2-propinílica **3a** foi isolada em 87% de rendimento (Esquema 23).

Esquema 23

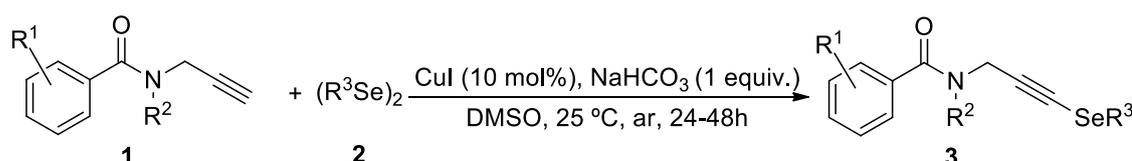


Fonte: Elaborado pelo autor

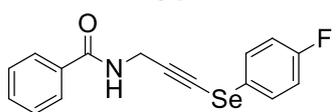
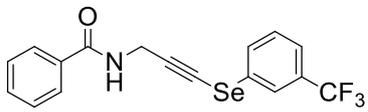
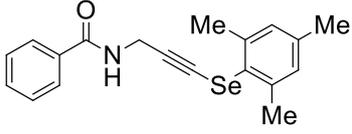
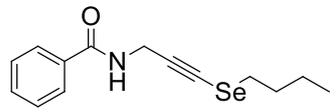
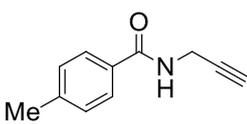
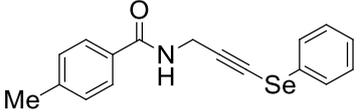
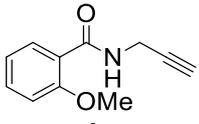
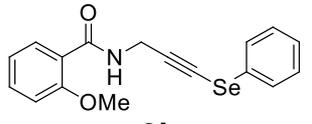
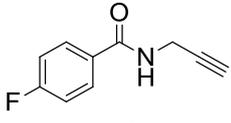
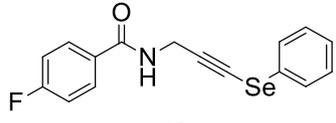
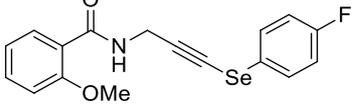
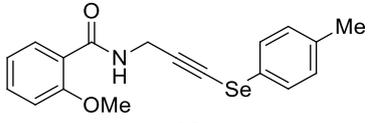
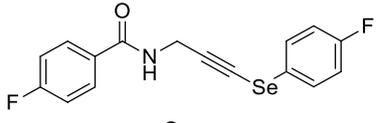
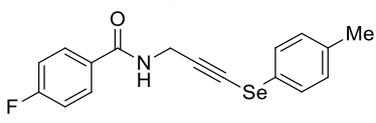
3.2 Estudo do escopo e limitações da metodologia de acoplamento

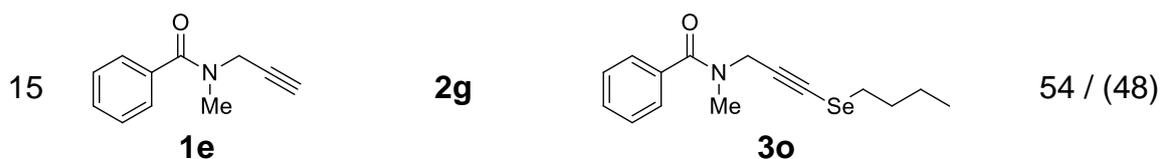
Uma vez determinada a condição ideal de reação para obtenção da benzamida *N*-(3-(fenilselenil)-2-propinílica **3a**, a generalidade e a abrangência do sistema catalítico foram testadas frente à utilização de diferentes dicalcogenetos de diorganoíla **2**, incluindo, além de disselenetos, diteluretos e dissulfetos de diorganoíla diferentemente substituídos, bem como diferentes benzamidas propargílicas **1**, com o intuito de validar e comprovar a versatilidade da metodologia sintética desenvolvida. Os resultados destes experimentos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Síntese das benzamidas organoselenil-propinílicas **3a-o**^a.



#	Benzamida propargílica 1	$(\text{R}^3\text{Se})_2$ 2	Produto 3	Rend.% / t(h) ^b
1		$(\text{C}_6\text{H}_5\text{Se})_2$ 2a		87 / (24)
2	1a	$(p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2b		45 / (24)
3	1a	$(p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2c		51 / (24)

4	1a	$(p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2d		80 / (24)
			3c	
			3d	
5	1a	$(m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2e		59 / (48)
			3e	
6	1a	$(2,4,6\text{-(Me)}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{Se})_2$ 2f		49 / (24)
			3f	
7	1a	$(\text{BuSe})_2$ 2g		53 / (48)
			3g	
8		2a		52 / (24)
	1b		3h	
9		2a		70 (24)
	1c		3i	
10		2a		64 / (24)
	1d		3j	
11	1c	2d		74 / (24)
			3k	
12	1c	2b		61 / (24)
			3l	
13	1d	2d		42 / (24)
			3m	
14	1d	2b		51 / (24)
			3n	



(a) A reação de acoplamento foi realizada na presença de **1** (0,25 mmol), (R³Se)₂ (0,75 equiv.), CuI (10 mol%), NaHCO₃ (1 equiv.) em DMSO (3 mL) como solvente, a temperatura de 25°C, sob ar atmosférico. (b) Rendimento isolado após cromatografia em coluna

Em geral, a reação de acoplamento mostrou-se tolerante a diversos substituintes, possibilitando a utilização de diferentes disselenetos, contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons nos anéis aromáticos e, levando a formação dos produtos com rendimentos que variaram de moderados a bons (Tabela 2, reações 1-7). Os resultados sugerem que as reações podem ser levemente influenciadas pelos efeitos eletrônicos dos substituintes, uma vez que a presença de grupos retiradores de elétrons (Cl, F, CF₃) levou a formação dos produtos em rendimentos superiores quando comparado ao rendimento obtido quando um grupo doador de elétrons (Me) estava presente (Tabela 2, reações 2-5), com destaque para o substituinte F na posição *para* do anel (Tabela 2, reação 4). Com o objetivo de verificar a influência de um grupo volumoso, avaliou-se o comportamento do disseleneto de dimesitila na reação, a qual procedeu bem, ou seja, não houve impedimento estérico e o produto **3f** foi obtido com 49% de rendimento (Tabela 2, reação 6). Além disso, a reação mostrou-se compatível à utilização de um disseleneto contendo um grupo alquílico ligado ao átomo de selênio, fornecendo o produto **3g** em 53% de rendimento. Porém, para esta reação um tempo superior (48h) foi requerido, pois em 24h percebeu-se a presença de grande quantidade do substrato **1a** e, conseqüentemente, uma queda no rendimento do processo (Tabela 2, reação 7).

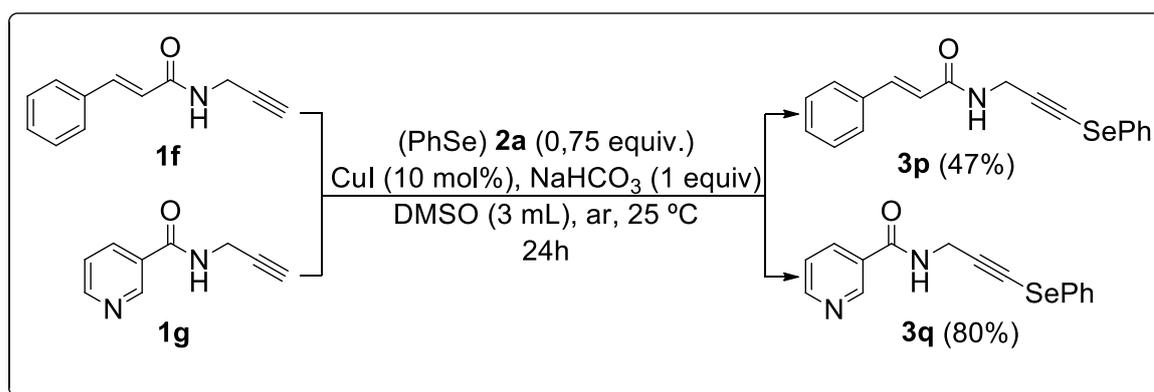
A utilização de diferentes benzamidas propargílicas **1** na reação de acoplamento, igualmente proporcionou a formação dos produtos **3** com rendimentos satisfatórios (Tabela 2, reações 8-14). A reação provou ser tolerante a presença de substituintes doadores de elétrons (*p*-Me, *o*-OMe) e retiradores (*p*-F) ligados ao anel benzênico contendo o grupo carbonila, levando a formação das benzamidas organoselenil-propinílicas **3** com rendimentos que variaram de 52-70% (Tabela 2, reações 8-10). A fim de aumentar o escopo da metodologia sintética desenvolvida, realizou-se reações empregando amidas propargílicas **1** e disseleneto de diarila **2**, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados aos anéis benzênicos (Tabela 2, reações 11-14). A partir dessas reações as benzamidas propinílicas **3k-n**

foram obtidas em rendimentos que variaram de 42 a 74%. Através da análise dos resultados destes experimentos, não chegou-se a uma conclusão plausível sobre os efeitos eletrônicos causados pelos substituintes ligados aos anéis aromáticos em ambos os substratos.

Com o intuito de avaliar a influência que a ligação N-H nas amidas propargílicas **1** teria sobre o comportamento da reação de acoplamento, submeteu-se o substrato **1e**, o qual possui um grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio, às condições de reação em presença do disseleneto de dibutila **2g**. Através deste experimento a benzamida **3o** foi obtida em 54% de rendimento, indicando que a reação de acoplamento não é sensível a presença de uma ligação N-H na estrutura das benzamidas propargílicas **1** (Tabela 2, comparar as reações 7 e 15).

Devido a sua importância, os derivados do ácido cinâmico e nicotínico têm atraído muita atenção de químicos e farmacologistas, pois, a essas classes de compostos são atribuídas propriedades biológicas e farmacológicas como, anti-microbianas (SOVA, 2012), atividades anti-inflamatórias, analgésicas e antioxidantes (LIN et al., 2012). Em vista desta perspectiva, as benzamidas **1f** e **1g**, derivadas dos ácidos cinâmico e nicotínico, foram submetidas às condições otimizadas usando disseleneto de difenila **2a** como fonte de grupamento organocalcogênio (Esquema 24).

Esquema 24



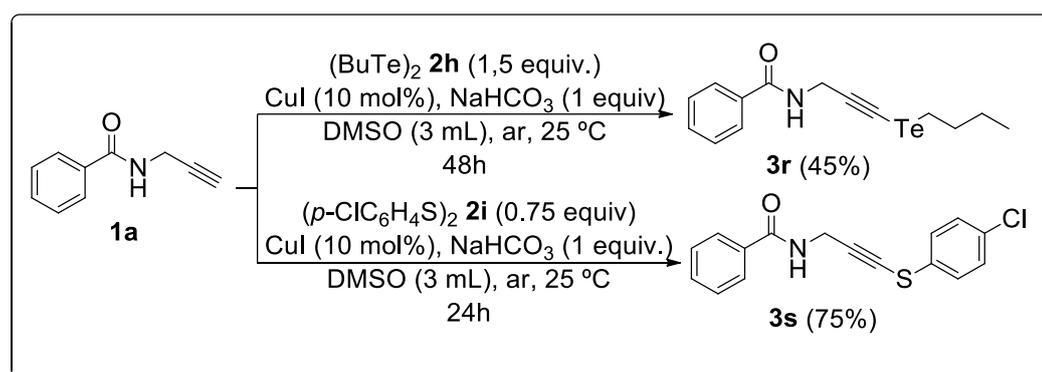
Fonte: Elaborado pelo autor

Ambos os derivados de ácido cinâmico e nicotínico formaram dos produtos esperados **3**, com destaque para o rendimento excelente na obtenção da nicotinamida *N*-3-(fenilselenil)-2-propinilílica **3q**, a qual foi isolada em 80%. Já a cinamamida *N*-3-

(fenilselenil)-2-propinílica **3p** foi obtida em um rendimento moderado de 47%. Considerando o grande número de atividades farmacológicas atribuídas aos derivados dos ácidos cinâmico e nicotínico, bem como aos organocalcogênicos, torna-se importante destacar a síntese dos compostos **3p** e **3q**, uma vez que estes agregam características estruturais de ambas as classes de substâncias, tornando-se moléculas com um grande potencial farmacológico.

Com o intuito de aumentar a generalidade e a versatilidade do método sintético buscou-se estender a variedade de benzamidas sintetizadas, através da utilização de diteluretos e dissulfetos de diorganoíla. Tais experimentos merecem atenção, uma vez que substâncias derivadas de enxofre (REDDY et al., 2017) e telúrio (LU et al., 2017) são amplamente reconhecidas por suas propriedades farmacológicas (SENA-LOPES et al., 2017 - PROSHIN; ORLOVA; TROFIMOVA, 2017) e aplicabilidade como intermediários sintéticos (SRIVASTAVA et al., 2018). Assim, o substrato inicial **1a** foi submetido as condições de reação em presença do ditelureto de dibutila **2h** e do dissulfeto de bis(4-clorofenila) **2i** para obtenção da benzamida *N*-(3-(butilteluril)-2-propinílica) **3r** e da benzamida *N*-(3-((4-clorofenil)tio)-2-propinílica) **3s**, respectivamente (Esquema 25).

Esquema 25

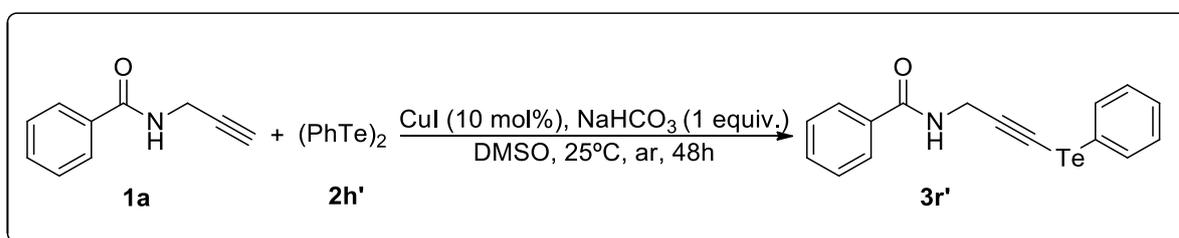


Fonte: Elaborado pelo autor

O produto **3r** contendo um grupamento alquílico (Bu) ligado ao átomo de telúrio foi obtido e isolado com rendimento moderado de 45%. Exclusivamente para essa reação, usou-se um excesso do ditelureto de dibutila **2h** (1,5 equiv), necessário para evitar uma diminuição do rendimento da reação, pois a utilização de 0,75 equivalente do ditelureto de dibutila levou a uma queda significativa no rendimento da reação.

Acredita-se que o rendimento moderado para este exemplo deva-se a característica de fácil decomposição do produto frente aos métodos de purificação. Testou-se, também, a utilização de ditelureto de difenila **2h'**, como fonte de grupamento organotelúrio (Esquema 26) e, através do auxílio do CG-EM observou-se a formação de produto **3r'**, porém não foi possível isolá-lo por coluna cromatográfica, devido a sua grande similaridade, em termos de polaridade, ao substrato **1a**, o qual não foi totalmente consumido.

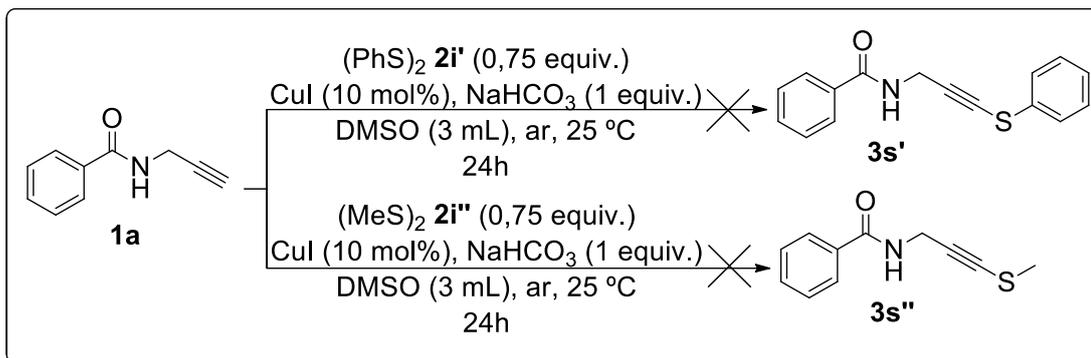
Esquema 26



Fonte: Elaborado pelo autor

Quando a amida propargílica **1a** foi submetida à reação de acoplamento empregando dissulfetos de diorganoíla diferentemente substituídos, as reações mostraram-se completamente sensíveis aos efeitos dos grupos ligados aos átomos de enxofre. Por exemplo, quando a reação foi conduzida em presença do dissulfeto de bis(4-clorofenila) **2i**, o derivado de arilsulfuril-benzamida **3s** foi obtido em 75% de rendimento (Esquema 25). Por outro lado, quando empregou-se o dissulfeto de difenila **2i'** e o dissulfeto de dimetila **2i''**, a reação com o substrato **1a** mostrou-se totalmente ineficiente e, não observou-se a formação dos produtos esperados **3s'** e **3s''**, detectando-se apenas os materiais de partida por análise de CG-EM (Esquema 27). Acredita-se que a presença de um substituinte retirador de elétrons no anel aromático, ligado ao átomo de enxofre, exerça grande influência na interação entre o CuI e o dissulfeto de diorganoíla, a qual está diretamente ligada a processo de acoplamento.

Esquema 27

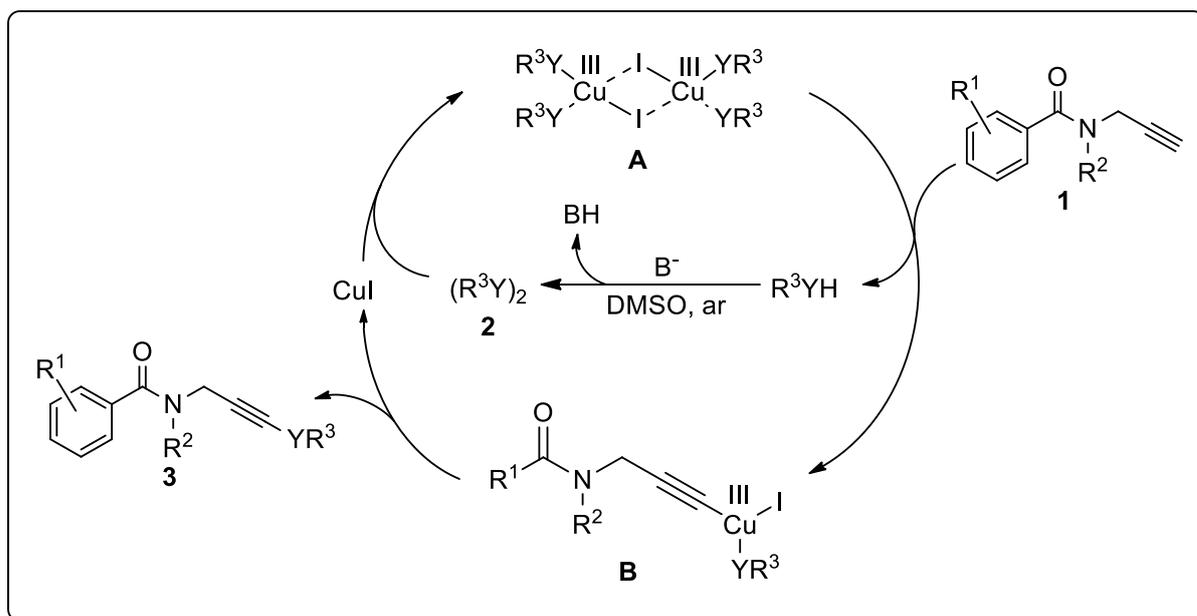


Fonte: Elaborado pelo autor

3.3 Proposta mecanística para a reação de acoplamento

Embora não sejamos capazes de provar o mecanismo exato para a reação de acoplamento, com base em relatos anteriores (STEIN et al., 2008; GODOI et al., 2012; MOVASSAGH et al., 2012) e considerando os resultados de alguns experimentos, um caminho plausível para reação pode ser sugerido (Esquema 28). A hipótese mecanística pode envolver, em um primeiro momento, a formação de um complexo tetracoordenado de Cu(III) **A**, pela interação entre do sal de cobre(I) e o dicalcogeneto de diorganoíla **2**. Subsequentemente, a reação do complexo **A** com a ligação tripla carbono-carbono terminal da benzamida **1** forneceria o intermediário **B**, através do deslocamento de um grupo organocalcogênio (R^3Y) e um hidrogênio, para formar um organocalcogenol (R^3YH), que facilmente pode ser oxidado para seu correspondente dicalcogeneto de diorganoíla **2**, sob as condições de reação. Então, um processo de eliminação redutiva no intermediário **B** resultaria na formação da ligação carbono-calcoênio, levando a formação da benzamida *N*-(3-(organocalcoênio)-2-propinílica **3** e à regeneração do sal de Cu(I) para o ciclo catalítico.

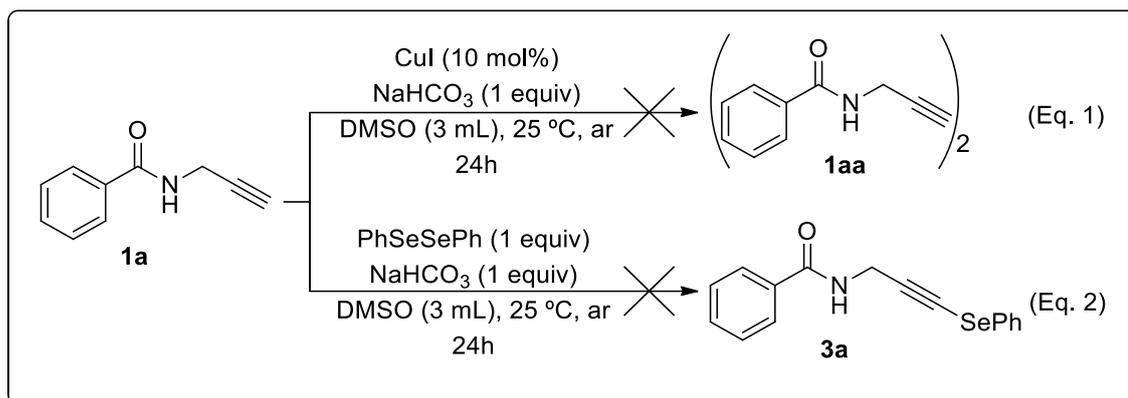
Esquema 28



Fonte: Elaborado pelo autor

De fato, a provável formação e subsequente oxidação de uma espécie R^3YH poderia explicar o bom rendimento da reação, mesmo empregando-se menos de um equivalente do dicalcogeneto de diorganoíla (ver tabela 1, reações 4-5, 36-37), o que sugere que ambas as porções de R^3Y , provenientes do R^3YYR^3 são aproveitadas para produzir o produto final, o que torna este método de acoplamento muito mais atraente em vista de sua economia de átomos. No intuito de coletar informações adicionais acerca do mecanismo de reação, dois experimentos de controle foram realizados (Esquema 29). Para verificar se o processo poderia envolver a formação de espécies de acetileno de cobre, como observado e descrito para as reações de acoplamento do tipo Glaser (LIU; LAM; TANG, 2009) (SIEMSEN; LIVINGSTON; DIEDERICH, 2000) submeteu-se o substrato **1a** às condições de reação na ausência de qualquer dicalcogeneto de diorganoíla **2**, com o objetivo de verificar a possível formação do produto de homoacoplamento **1aa** (Esquema 29, Eq. 1). No entanto, nenhum produto foi detectado pela análise da mistura de reação bruta em CG-EM e apenas o substrato **1a** foi recuperado. A propósito, apenas os substratos **1a** e **2a** foram recuperados quando a reação de acoplamento foi realizada na ausência do sal de cobre(I) (Esquema 29, Eq. 2).

Esquema 29



Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados apresentados no esquema 29 sugerem que a interação entre o dicalcogeneto de diorganoíla e o sal de cobre(I) é crucial para a ativação do sistema catalítico e, corrobora com a ideia da formação de um complexo envolvendo esses dois reagentes. De fato, não observou-se a formação de produtos de homoacoplamento quando a reação foi realizada utilizando apenas CuI (10 mol%), na ausência de dicalcogenetos de diorganoíla, o que pode sugerir uma dependência da atividade catalítica à presença simultânea do CuI e do dicalcogeneto de diorganoíla no sistema de reação.

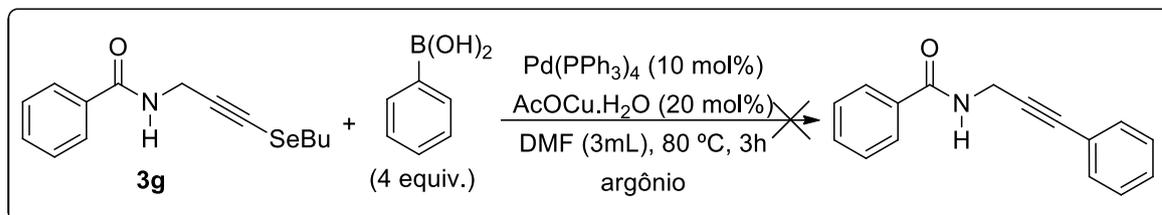
3.4 Aplicação das benzamidas *N*-(3-(organocalcogenil)-2-propinílicas) como precursores sintéticos para a preparação de novas substâncias

De expressivo interesse para a síntese orgânica, as reações de acoplamento cruzado formam uma grande classe de reações, por possibilitarem a construção de novas ligações, em especial as do tipo C-C (BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2013). O uso de metais de transição como catalisadores em reações do tipo Suzuki (MIYAURA; YAMADA; SUZUKI, 1979; CHEN; HUANG; HAN, 2011), Sonogashira (SONOGASHIRA; TOHDA; HASIHARA, 1975; BAKHERAD et al., 2009), Heck (HECK; NOLLEY, 1972), Stille (MILSTEIN; STILLE, 1978), Negishi (KING; OKUKADO; NEGISHI, 1977) consiste em uma ferramenta versátil e estratégica para síntese de novas moléculas.

Neste sentido, buscando explorar o potencial do grupamento organocalcogênio como sítio reativo, avaliou-se a utilização de algumas benzamidas **3** frente a diferentes tipos de transformações. Em um primeiro momento optou-se pelo uso da benzamida

3g como substrato frente a reações de acoplamento do tipo Suzuki (Esquemas 30 e 31) e Sonogashira (Esquema 32), catalisadas por sais de paládio (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015).

Esquema 30



Fonte: Elaborado pelo autor

Esquema 31

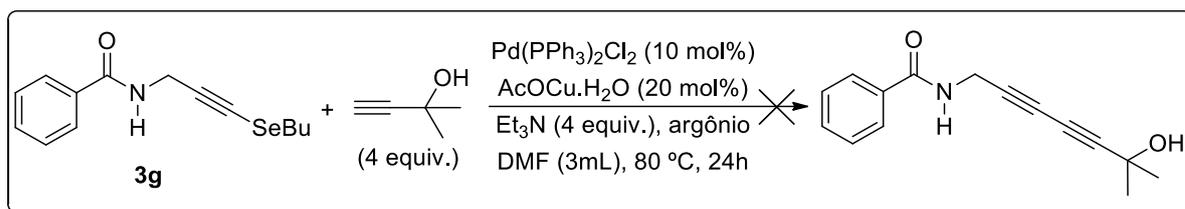


Fonte: Elaborado pelo autor

Infelizmente, conforme descrito nos esquemas 30 e 31, não houve formação do produto desejado, mesmo com a adição de base e com um tempo de reação prolongado.

Subsequentemente, submeteu-se a benzamida **3g** a uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira utilizando o 2-metilbut-3-in-2-ol como alcino terminal, porém, também não foi observado a formação do produto esperado (Esquema 32).

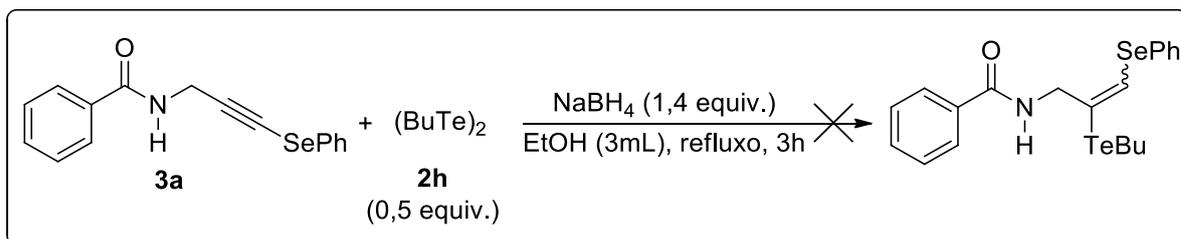
Esquema 32



Fonte: Elaborado pelo autor

Considerando os resultados insatisfatórios obtidos na tentativa de explorar a ligação C-SeBu como sítio reativo, testou-se a utilização da benzamida **3a** frente a uma reação de hidroteluração (OLIVEIRA et al., 2010), utilizando o ditelureto de dibutila como fonte de organocalcogênio em presença de hidreto de boro e sódio (NaBH_4) e etanol como solvente (Esquema 33). Contudo, não observou-se a formação do composto vinílico esperado.

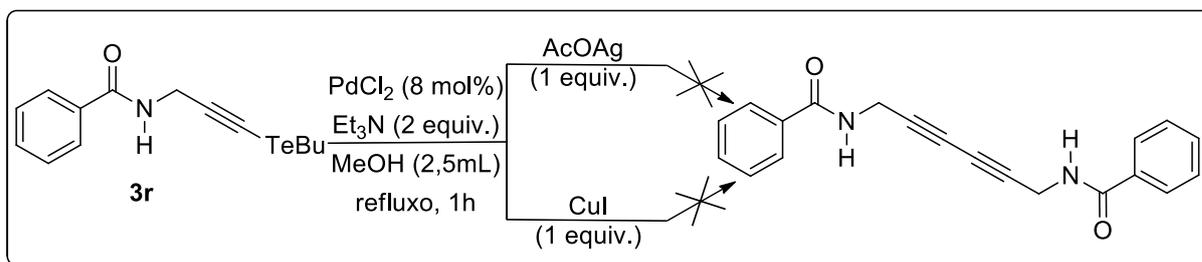
Esquema 33



Fonte: Elaborado pelo autor

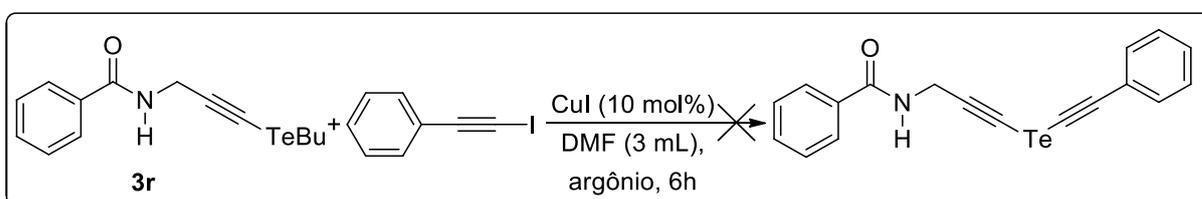
Tendo em vista os resultados negativos observados nos experimentos empregando-se as benzamidas derivadas de organoselênio, optou-se por verificar a aplicabilidade da benzamida **3r**, a qual contém um grupo “TeBu” ligado ao Csp da ligação tripla carbono-carbono, em reações de acoplamento mediadas por sais de paládio (SINGH; AMARAL; STEFANI, 2009) e cobre (OKORONKWO et al., 2009) (Esquemas 34 e 35). Infelizmente, também não se obteve êxito na obtenção dos produtos esperados para estas reações.

Esquema 34



Fonte: Elaborado pelo autor

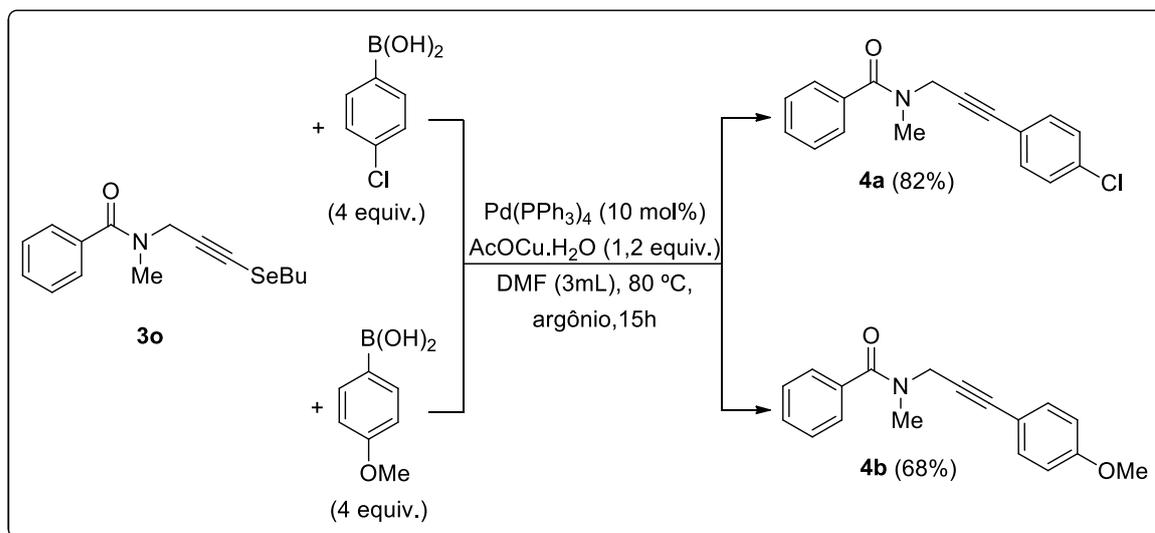
Esquema 35



Fonte: Elaborado pelo autor

Ao analisar os resultados negativos obtidos, na tentativa de aplicar as benzamidas **3** como precursores sintéticos, supôs-se que a presença de um hidrogênio livre ligado ao nitrogênio das benzamidas poderia de alguma forma, interferir negativamente nas reações testadas. Nesta perspectiva, submeteu-se a benzamida **3o**, a qual possui o átomo de nitrogênio ligado a um grupo metila, às condições de acoplamento do tipo Suzuki previamente empregadas a benzamida **3g**, em presença de ácidos borônicos (Esquema 36). As reações empregando os ácidos 4-clorofenil-borônico e 4-metóxfenil-borônico levaram aos produtos desejados **4a** e **4b** em 82 e 68%, respectivamente.

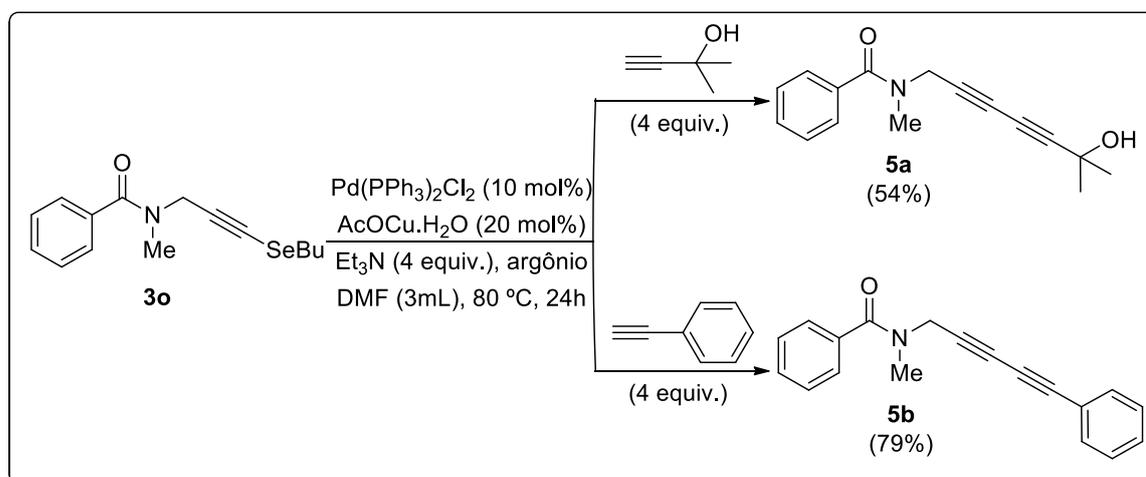
Esquema 36



Fonte: Elaborado pelo autor

Motivados pelos bons resultados alcançados na aplicação da benzamida **3o** como substrato em reações do tipo Suzuki, submeteu-se o composto **3o** as mesmas condições de acoplamento do tipo Sonogashira empregadas sem sucesso para a benzamida **3g**. As reações empregando o 2-metilbut-3-in-2-ol e o fenilacetileno como alcinos terminais, utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador em presença de $\text{AcOCu.H}_2\text{O}$, levaram a obtenção dos produtos de acoplamento **5a** e **5b** em bons rendimentos (Esquema 37).

Esquema 37



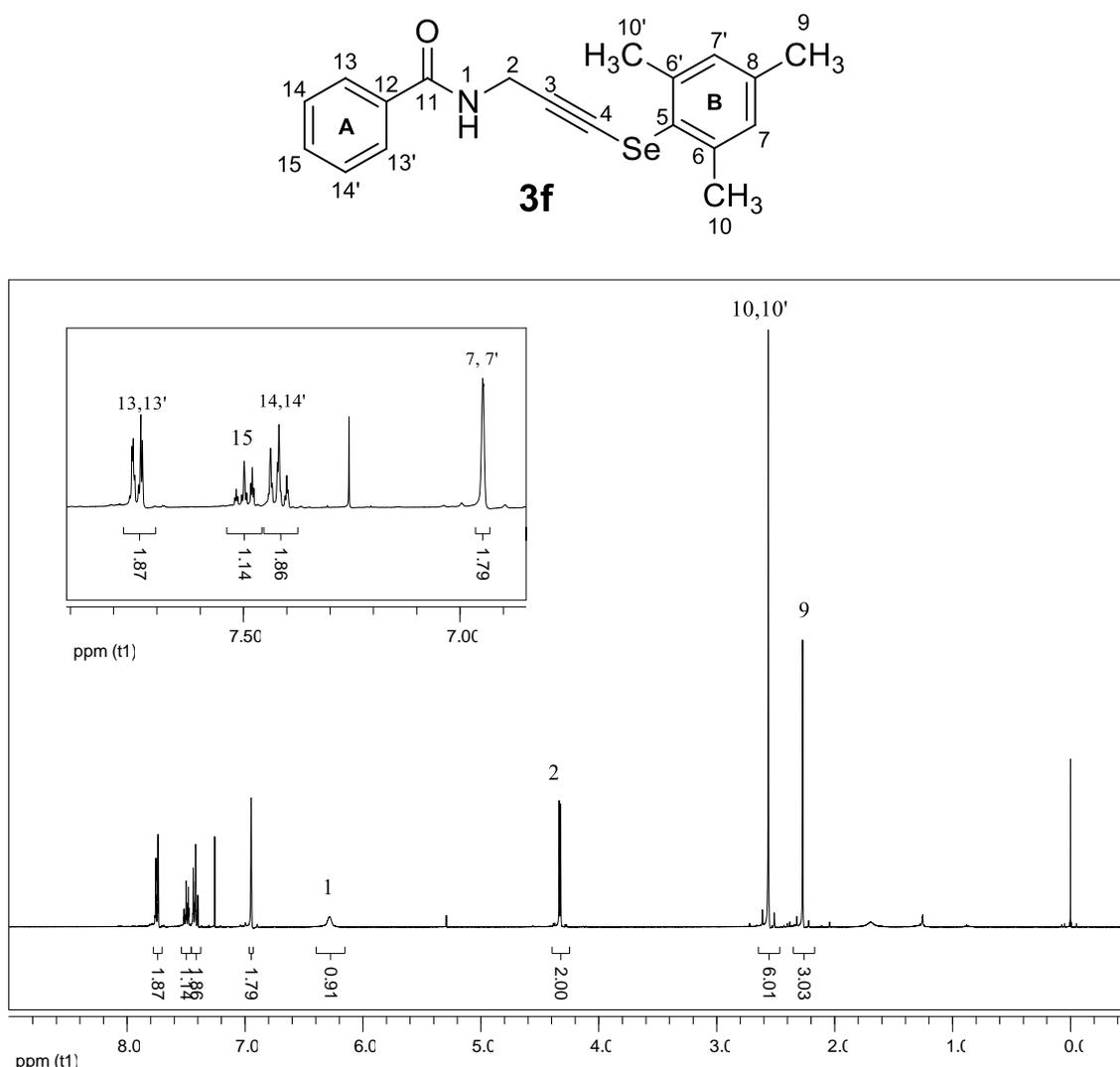
Fonte: Elaborado pelo autor

3.5 Determinação estrutural das amidas *N*-(3-organocalcogenil)-2-propinílicas

As amidas *N*-(3-organocalcogenil)-2-propinílicas **3** obtidas durante a realização desta dissertação tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ^1H e RMN ^{13}C , espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

Para a confirmação da estrutura dos produtos sintetizados e, a fins de exemplificação, adotou-se a benzamida *N*-(3-(mesitilselenil)-2-propinílica **3f** como substrato padrão para discussão das análises de ressonância magnética nuclear de ^1H (Figura 4) e ^{13}C (Figura 5).

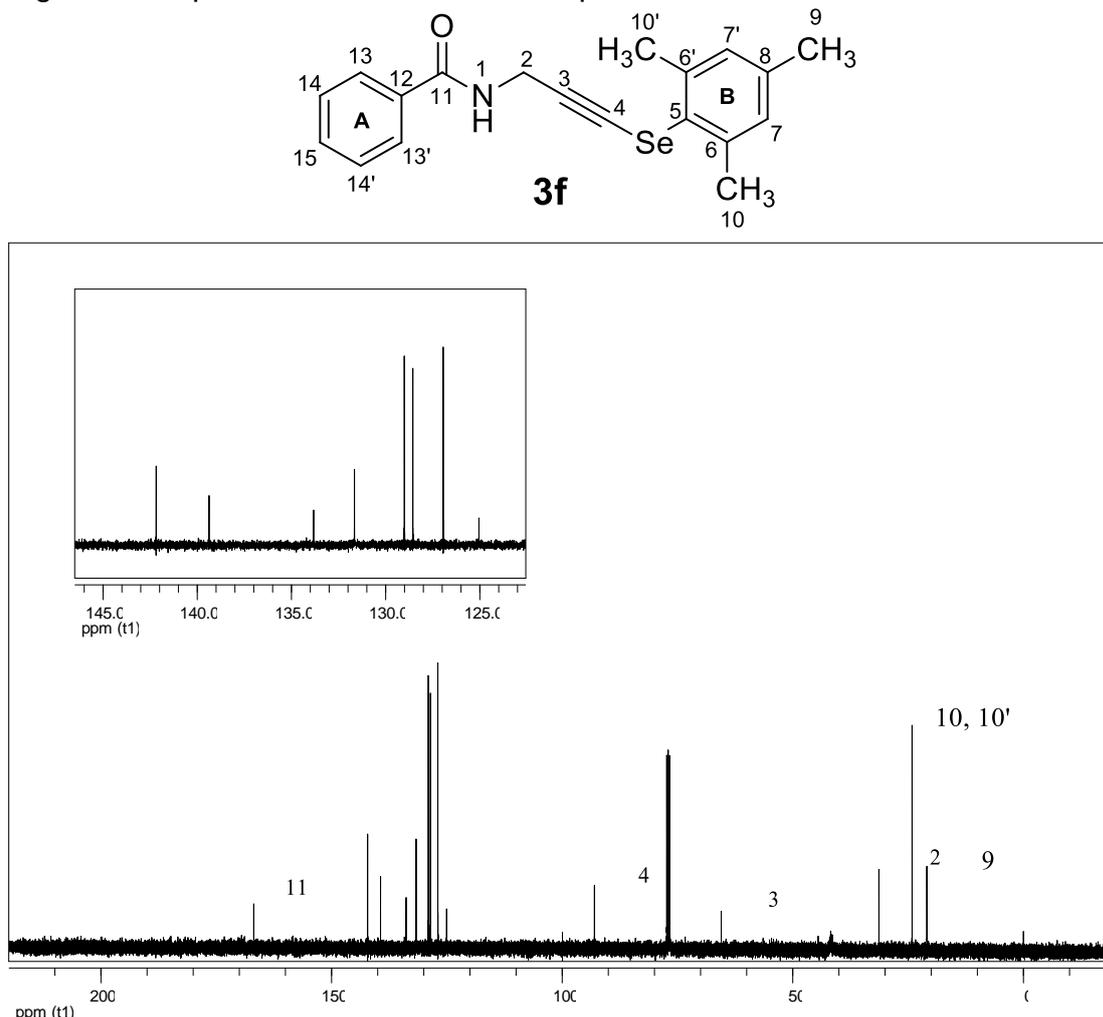
Figura 4 - Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHz



Fonte: Elaborado pelo autor

Na figura demonstrada acima, referente ao espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do composto **3f**, pode-se observar alguns sinais característicos, como por exemplo, em uma região de campo baixo, em 6,95 ppm, observou-se um singlete referente aos hidrogênios aromáticos 7 e 7'. Os sinais para os hidrogênios aromáticos presentes no anel **A**, apresentam-se na forma de três multipletos em uma região de campo mais baixo, compreendendo um intervalo de 7,76 a 7,39 ppm. Também foi possível elucidar outros sinais característicos, como o sinal referente ao hidrogênio 1, ligado ao átomo de nitrogênio da benzamida, o qual aparece como um singlete na região de 6,28 ppm. O dubleto referente aos hidrogênios 2, com constante de acoplamento $J = 5,1$ Hz, presente na região de 4,32 ppm, está presente para a maioria dos compostos obtidos. Ainda pode-se observar os sinais dos hidrogênios das metilas presentes no anel **B**, nas regiões de 2,56 ppm e 2,27 ppm, aparecem os singletos referentes aos seis hidrogênios 10 e 10' e aos três hidrogênios 9, respectivamente.

Figura 5 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHz



Fonte: Elaborado pelo autor

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3f**, o primeiro sinal observado em campo baixo, corresponde ao carbono mais desblindado (carbonila), o carbono 11 em 166,9 ppm. Na região entre 142,2 e 125,1 ppm, apresentaram-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos. Os sinais em 93,0 e 65,5 ppm correspondem, respectivamente, aos carbonos 4 e 3, da ligação tripla carbono-carbono. Os sinais referentes aos carbonos alquílicos em 31,3, 24,1 e 20,9 ppm, são respectivamente, do carbono 2 (CH_2), carbonos 10 e 10' e carbono 9 das metilas.

4 CONCLUSÃO

Desenvolveu-se satisfatoriamente um novo protocolo sintético para a preparação de amidas *N*-(3-organocalcogenil)2-propinílicas **3**, através de reações de acoplamento entre as amidas propargílicas **1** com diferentes dicalcogenetos de diorganoíla **2**, utilizando quantidades catalíticas de CuI, em presença de base (NaHCO₃) e DMSO como solvente. Além de promover as reações de maneira eficiente, o uso de quantidades catalíticas de CuI torna a metodologia interessante dos pontos de vista econômico e ambiental, uma vez que o cobre é um metal menos tóxico e mais barato em comparação com outros metais de transição. Ainda, vale ressaltar que a reação se processa em temperatura e atmosfera ambiente, sendo de fácil operacionalização e com menor consumo de energia. Outro fator relevante, que corrobora com os princípios da química verde, é a economia de átomos resultante do uso de quantidades menores que 1 equivalente dos dicalcogenetos, reduzindo assim a quantidade de resíduos e subprodutos indesejados.

Através da metodologia de acoplamento desenvolvida obteve-se êxito na preparação de 19 exemplos inéditos de amidas *N*-(3-organocalcogenil)2-propinílicas **3** em rendimentos que variaram de 42 a 87%.

O potencial reativo do grupamento organocalcogênio foi explorado em reações de acoplamento, catalisadas por sais de paládio, do tipo Suzuki e Sonogashira. Tais experimentos levaram a formação de quatro novas benzamidas diferentemente funcionalizadas em rendimentos que variaram de 54 a 82%.

Além disso, as amidas *N*-(3-organocalcogenil)2-propinílicas **3** estão sendo submetidas a testes farmacológicos e toxicológicos, em parceria com outros grupos de pesquisa, para avaliação de suas potenciais atividades. O emprego das amidas **3** como substratos em reações de ciclização, também está sendo estudado.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros que operam na frequência de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria, Brasil), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em CDCl_3 . Os dados são apresentados entre parênteses: a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, sl = singleto largo, dd = duplo duplete, tt = triplo tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete e m = multipleto), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (EM) foram obtidos em um espectrômetro de massas acoplado a cromatógrafo gasoso (CG-EM), utilizando ionização por impacto de elétrons (IE) a 70 eV (Laboratório de Química Instrumental – Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS *campus* Cerro Largo). Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um espectrômetro de massa de alta resolução (Bruker micrOTOF-QII - Universidade de Caxias do Sul – Caxias do Sul, Brasil).

5.1.3 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais (PERRIN; ARMAREGO, 1980). O THF foi refluxado e destilado sob KOH e armazenado sob sódio metálico. O diclorometano foi refluxado e destilado sob pentóxido de fósforo e armazenado sob peneira molecular. O DMSO foi tratado em presença de peneira molecular e armazenado sob estas condições. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada com uso de placas de sílica-gel GF254 com 0.25 mm de espessura, obtidas de fontes comerciais. Utilizou-

se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica gel (230-400 mesh) e uma mistura de solventes, acetato de etila e hexano como eluentes.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento geral para a preparação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

Em um becker contendo uma suspensão de PdCl_2 (0,3 g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se o NaCl (0,198 g; 3,4 mmol), à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até a evaporação total da água. Resfriou-se a mistura, adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação total da água. Em seguida, adicionou-se o etanol (50 mL) e aqueceu-se a mistura até 60 °C. Quando essa temperatura foi atingida, adicionou-se trifenilfosfina (PPh_3) (1,781 g; 6,8 mmol). Instantaneamente, observou-se a formação de uma suspensão amarela. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a mistura sob agitação por aproximadamente 3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de auto vácuo (HARTELY, 1970).

5.2.2 Procedimento geral para a preparação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

A uma suspensão de PdCl_2 (0,2g; 1,13 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se o NaCl (0,128g; 2,2 mmol), à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até quase a secura. Resfriou-se a mistura e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da mistura. Em seguida, adicionou-se o etanol (50 mL), e aqueceu-se a mistura até 60 °C. Quando atingida esta temperatura, a (PPh_3) (1,63g; 6,2 mmol) foi adicionada. Instantaneamente, observou-se a formação de uma suspensão amarela. Retirou-se o aquecimento e adicionou-se a $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,15 mL), lentamente, e manteve-se a agitação por aproximadamente 5 minutos. Observou-se a formação de uma suspensão amarela, um sólido amarelo esverdeado. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de vácuo (COULSON, 1972).

5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de diarila 2

Em um balão equipado com condensador de refluxo e barra magnética, sob argônio, adicionou-se magnésio elementar (36 mmol - 1,2 equiv.), e flambou-se o sistema com o auxílio do soprador térmico. Deixou-se o sistema arrefecer até a temperatura ambiente e alguns micro-cristais de iodo e THF (15 mL) foram adicionados ao balão. Em seguida, iniciou-se a adição do haleto orgânico adequado (30 mmol) diluído em THF (15 mL), à temperatura ambiente, de maneira lenta (gota-a-gota). Após o término da adição do haleto orgânico, manteve-se a mistura sob agitação magnética até quase o total consumo do magnésio. Em seguida, adicionou-se o calcogênio elementar (36 mmol – 1,2 equiv.), a temperatura ambiente, em pequenas porções. O sistema foi mantido sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 8 horas. Após esse tempo, abriu-se o sistema e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se a mistura agitando ao ar por 4 horas. Após esse tempo extraiu-se a mistura 5 vezes com acetato de etila, secou-se a fase orgânica sob MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, com o auxílio de um evaporador rotativo. Os dicalcogenetos de diarila sólidos foram purificados por recristalização em hexano. Os dicalcogenetos de diarila líquidos foram utilizados sem purificação (REICH, J.; RENGARAJAN; REICH, I., 1975).

5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de dialquila 2

Em uma suspensão do calcogênio elementar requerido (15,75 mmol – 1,05 equiv.) [previamente seco em estufa à 80 °C e THF (25 mL), foi adicionado lentamente a 0 °C *n*-BuLi (15 mmol). A mistura foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. Após este período, foi adicionado lentamente uma solução saturada de NH_4Cl (25 mL) e a mistura foi agitada por 2 horas em contato com o ar. Passado esse tempo, diluiu-se com acetato de etila (30 mL) e a fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água (3 x 20 mL) e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado. Rend.: 80% (ENGMAN; CAVA, 1982).

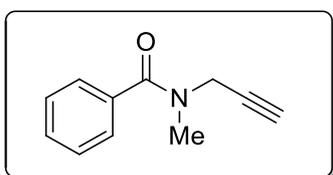
5.2.5 Procedimento geral para a preparação da benzamida propargílicas 1

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se a propargilamina (5,0 mmol) em diclorometano (8 mL). Então, adicionou-se o cloreto ácido correspondente (5,1 mmol) e em seguida a Et_3N (1,2 equiv.), ambos a temperatura de 0°C. Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 1

hora, à temperatura ambiente (25°C). Após esse período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se HCl 1M (50 ml). Extraíu-se a fase orgânica com diclorometano (3 x 30 mL), as frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio (30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um evaporador rotativo. Fez-se a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente. O produto foi obtido como um sólido esbranquiçado em 80% de rendimento (WIPF; AOYAMA; BENEDUM, 2004).

5.2.6 Procedimento geral para preparação da benzamida propargílica 1e

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se a benzamida propargílica **1a** (2,0 mmol), hidróxido de sódio (4 equiv.) e carbonato de potássio K₂CO₃ (1 equiv.) em benzeno (7 mL). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 1 hora, à temperatura ambiente (25°C). Após esse período, adicionou-se o iodometano (CH₃I) (2 equiv.) lentamente (gota-a-gota). Manteve-se a reação sob agitação magnética e elevou-se a temperatura para 35°C durante 15h. Extraíu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 30 mL), e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um evaporador rotativo. Fez-se a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel, usando-se hexano/acetato de etila como eluente (AYYANGAR et al., 1988).

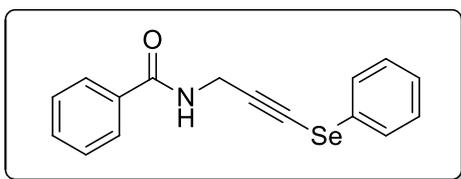


Benzamida *N*-metil-*N*-(prop-2-in-1-ílica) (1e):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,035g (80%) RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 7,47-7,39 (m, 2H); 7,38-7,32 (m, 3H); 4,30 (sl, 1H, CH₂ rotâmero); 3,97 (sl, 1H, CH₂ rotâmero); 3,04 (sl, 3H, CH₃ rotâmero); 2,31 (sl, 1H). EM (EI 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 173 (21), 172 (29), 158 (7), 144 (39), 105 (100), 77 (81), 51 (29). EMAR calculado para C₁₆H₁₃NOSe: [M]⁺ 173,0841. Encontrado [M+H]⁺ 174.0913.

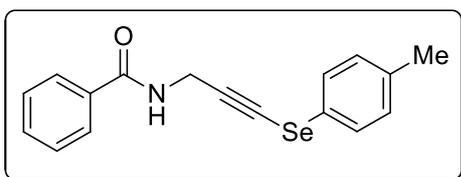
5.2.7 Procedimento geral para a preparação das benzamidas *N*-(3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílica) **3a-o**, *r-s*, cinamamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) **3p** e nicotinamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) **3q**

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera ambiente, adicionou-se a amida propargílica **1a-f** (0,25 mmol) em DMSO (3 mL), o bicarbonato de sódio (1 equiv.), o dicalcogeneto de diorganoíla **2a-g** (0,75 equiv.) e o iodeto de cobre (10 mol%). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética pelo tempo requerido, a temperatura ambiente (25°C). Após esse período, adicionou-se à mistura, a solução aquosa de NH₄Cl (20mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 30mL). As frações orgânicas combinadas foram tratadas com MgSO₄ para a remoção de traços de água. Concentrou-se a mistura pela remoção do solvente com auxílio de um evaporador rotativo. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, usando-se hexano/acetato de etila como eluente.



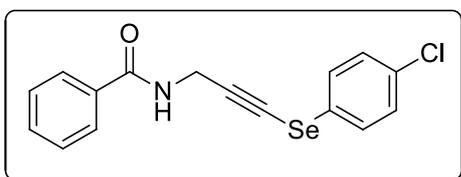
Benzamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) (**3a**):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,069g (87%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,52-7,46 (m, 3H); 7,40-7,36 (m, 2H); 7,30-7,23 (m, 3H); 6,69 (sl, 1H); 4,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz δ(ppm): 167,1; 135,7; 133,7; 131,6; 129,5; 129,3; 128,5; 127,2; 127,0; 99,1; 63,7; 31,3. EM (IE, 70 eV): *m/z* (intensidade relativa): 315 (3), 238 (5), 210 (13), 158 (42), 115 (8), 105 (100), 77 (50), 51 (14). EMAR calculado para C₁₆H₁₃NOSe: [M]⁺ 315,0162. Encontrado [M+H]⁺ 316,0236.



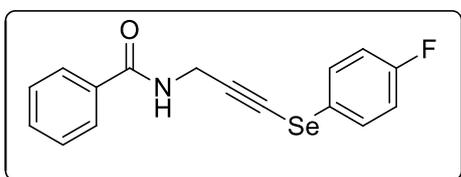
Benzamida *N*-(3-(*p*-toluil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (**3b**):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,037g (45%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,79-7,76 (m, 2H); 7,52-7,48 (m, 1H); 7,45-7,40 (m, 4H); 7,13-7,11 (m, 2H); 6,40 (sl, 1H); 4,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H); 2,32 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 167,0; 137,5; 133,8; 131,7; 130,4; 129,9; 128,6; 127,0; 124,0; 96,2; 64,5; 31,4; 21,0. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 329 (2), 238 (3), 224 (16), 158 (43), 115 (8), 105 (100), 77 (42), 51 (7). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOSe}$: $[\text{M}]^+$ 329,0319. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330,0392.



Benzamida N-(3-((4-clorofenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (3c):

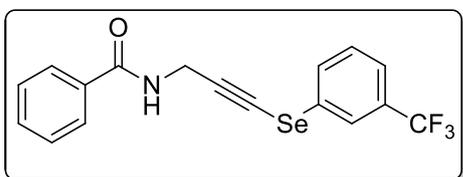
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,045g (51%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,80-7,78 (m, 2H); 7,52-7,48 (m, 1H); 7,45-7,40 (m, 4H); 7,27-7,25 (m, 2H); 6,69 (sl, 1H); 4,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 167,1; 133,5; 133,4; 131,8; 130,5; 129,6; 128,6; 127,0; 126,2; 99,6; 63,2; 31,2. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 351 (1), 349 (2), 344 (10), 238 (4), 158 (33), 105 (100), 77 (43), 51 (8). EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNOSe}$: $[\text{M}]^+$ 348,9773. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,9858.



Benzamida N-(3-((4-fluorofenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (3d):

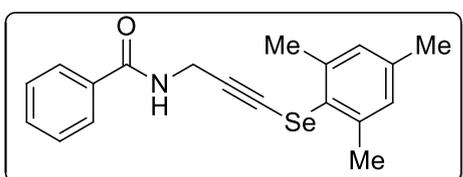
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,067g (80%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,80-7,78 (m, 2H); 7,51-7,47 (m, 3H); 7,43-7,39 (m, 2H); 7,03-6,99 (m, 2H); 7,26 (sl, 1H); 4,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 167,1; 162,3 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247,3$ Hz); 133,6; 131,7; 131,6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,0$ Hz); 128,5; 127,0; 122,2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3,3$ Hz); 116,7 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22,0$ Hz); 98,8; 63,8; 31,2. EM (IE 70 eV) m/z

(intensidade relativa): 333 (3), 238 (4), 228 (9), 158 (39), 105 (100), 77 (45), 51 (9). EMAR calculado para $C_{16}H_{12}FNOSe$: $[M]^+$ 333,0068. Encontrado $[M+H]^+$ 334,0144.



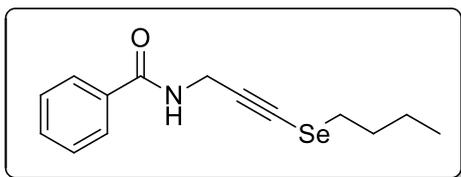
Benzamida *N*-(3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (3e):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,057g (59%). RMN 1H : $CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm): 7,81-7,79 (m, 2H); 7,74-7,70 (m, 2H); 7,51-7,48 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 3H); 7,26 (sl, 1H); 4,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 100 MHz δ (ppm): 167,2; 133,5; 132,2 (q, $^4J_{C,F} = 1,2$ Hz); 131,8; 131,7 (q, $^2J_{C,F} = 32,7$ Hz); 129,8; 129,5; 128,5; 127,0; 125,5 (q, $^3J_{C,F} = 3,9$ Hz); 124,0 (q, $^3J_{C,F} = 3,7$ Hz); 123,5 (q, $^1J = 272,8$ Hz); 100,5; 62,4; 31,2. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 383 (2), 278 (8), 238 (6), 183 (2), 158 (30), 105 (100), 77 (44), 51 (8). EMAR calculado para $C_{17}H_{12}F_3NOSe$: $[M]^+$ 383,0036. Encontrado $[M+H]^+$ 384,0109.



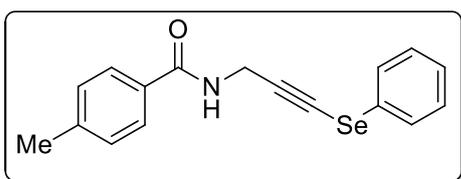
Benzamida *N*-(3-(mesitilselenil)prop-2-in-1-ílica) (3f):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,044g (49%). RMN 1H : $CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm): 7,76-7,73 (m, 2H); 7,52-7,48 (m, 1H); 7,44-7,38 (m, 2H); 6,95 (s, 2H); 6,28 (sl, 1H); 4,33 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H); 2,56 (s, 6H); 2,27 (s, 3H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 100 MHz δ (ppm): 166,9; 142,2; 139,4; 133,8; 131,4; 129,0; 128,5; 126,9; 125,0; 93,0; 65,5; 31,3; 24,1; 20,9. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 356 (1), 276 (4), 236 (27), 207 (5), 156 (10), 119 (5), 105 (100), 77 (36), 51 (5). EMAR calculado para $C_{19}H_{19}NOSe$: $[M]^+$ 357,0632. Encontrado $[M+H]^+$ 358,0706.



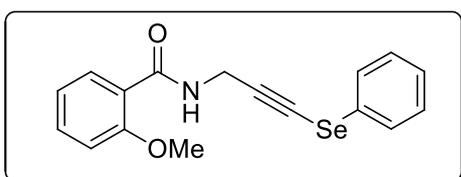
Benzamida *N*-(3-(butilselenil)prop-2-in-1-ílica) (3g):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,039g (53%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 7,80-7,78 (m, 2H); 7,52-7,49 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 2H); 6,67 (sl, 1H); 4,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H); 2,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,76 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,46 (sext, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz δ(ppm): 167,1; 133,8; 131,7; 128,6; 127,1; 95,3; 64,7; 32,2; 31,4; 28,9; 22,5; 13,5. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 295 (1), 238 (11), 210 (1), 174 (4), 158 (1), 105 (100), 77 (28), 51 (5). EMAR calculado para C₁₄H₁₇NOSe: [M]⁺ 295,0475. Encontrado [M+H]⁺ 296,0548.



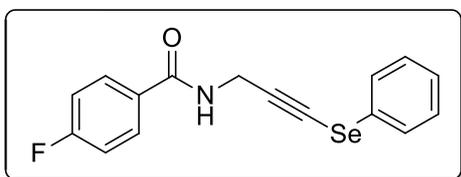
Benzamida 4-metil-*N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) (3h):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,043g (52%) RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 7,70-7,67 (m, 2H); 7,52-7,49 (m, 2H); 7,31-7,22 (m, 3H); 7,20-7,18 (m, 2H); 6,65 (sl, 1H); 4,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H); 2,36 (s, 3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz δ(ppm): 167,1; 142,1; 130,8; 130,1; 129,5; 129,2; 129,1; 127,2; 127,2; 99,2; 63,6; 31,3; 21,4. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 329 (3), 252 (4), 210 (9), 172 (40), 119 (100), 91 (44), 65 (14), 51 (6). EMAR calculado para C₁₇H₁₅NOSe: [M]⁺ 329,0319. Encontrado [M+H]⁺ 330,0392.



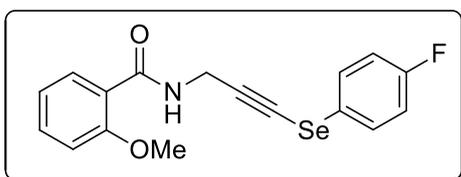
Benzamida 2-metoxi-*N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) (3i):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,060g (70%) RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8,21 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 8,09 (sl, 1H); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,47-7,41 (m, 1H); 7,32-7,22 (m, 3H); 7,08-7,04 (m, 1H); 6,96-6,94 (m, 1H); 4,50 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H); 3,93 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz δ (ppm): 164,9; 157,5; 133,0; 132,3; 129,4; 129,1; 128,3; 127,1; 121,2; 120,9; 111,3; 99,7; 62,7; 55,9; 30,9. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 345 (2), 268 (3), 210 (7), 188 (12), 135 (100), 115 (6), 92 (9), 77 (25), 51 (6). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Se}$: $[\text{M}]^+$ 345,0268. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,0341.



Benzamida 4-fluor-*N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) (3j):

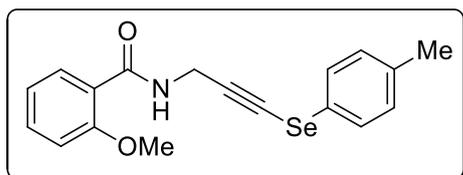
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,053g (64%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7,82-7,77 (m, 2H); 7,53-7,50 (m, 2H); 7,32-7,23 (m, 3H); 7,11-7,07 (m, 2H); 6,43 (sl, 1H); 4,46 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz δ (ppm): 166,0; 164,9; (d, $^1J_{\text{C,F}} = 252,4$ Hz); 130,0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$ Hz); 129,6; 129,4; 129,4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,9$ Hz); 128,0; 127,3; 115,6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21,9$ Hz); 98,9; 64,2; 31,5. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 333 (3), 254 (2), 210 (9), 176 (35), 123 (100), 95 (35), 75 (8), 51 (7). EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNOSe}$: $[\text{M}]^+$ 333,0068. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334,0141.



Benzamida 2-metoxi-*N*-(3-((4-fluorofenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (3k):

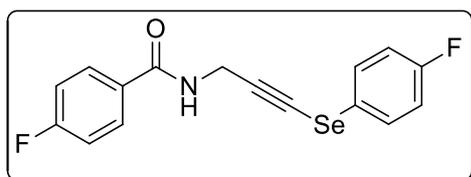
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,067g (74%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8,21 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H); 8,08 (sl, 1H); 7,54-7,49 (m, 2H); 7,47-7,43 (m, 1H); 7,10-6,96 (m, 4H); 4,48 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H); 3,95 (s, 3H). RMN ^{13}C :

CDCl₃, 100 MHz δ (ppm): 164,9; 162,4 (d, $^1J_{C,F} = 247,2$ Hz); 157,6; 133,1; 132,3; 131,5 (d, $^3J = 7,8$ Hz); 122,5 (d, $^4J_{C,F} = 3,2$ Hz); 121,3; 120,9; 116,7 (d, $^2J_{C,F} = 22,0$ Hz); 111,3; 99,6; 62,8; 55,9; 30,9. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 363 (2), 268 (3), 228 (5), 188 (11), 135 (100), 120 (5), 92 (10), 77 (23), 51 (3). EMAR calculado para C₁₇H₁₄FNO₂Se: [M]⁺ 363,0174. Encontrado [M+H]⁺ 364.0247.



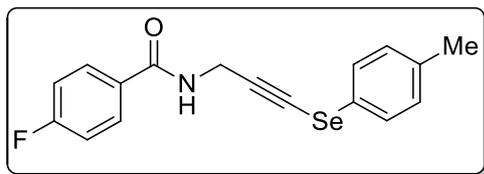
Benzamida 2-metoxi-*N*-(3-(*p*-toluiselenil)prop-2-in-1-ílica) (3l):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,055g (61%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm): 8,20 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H); 8,07 (sl, 1H); 7,46-7,40 (m, 3H); 7,12-7,04 (m, 3H); 6,96-6,93 (m, 1H); 4,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H); 3,93 (s, 3H); 2,32 (s, 3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz δ (ppm): 164,8; 157,5; 137,2; 133,0; 132,3; 130,2; 129,8; 124,3; 121,2; 120,9; 111,3; 99,0; 63,2; 55,9; 30,9; 20,9. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 359 (3), 268 (2), 224 (10), 188 (12), 135 (100), 115 (6), 92 (11), 77 (21), 51 (3). EMAR calculado para C₁₈H₁₇NO₂Se: [M]⁺ 359,0425. Encontrado [M+H]⁺ 360.0498.



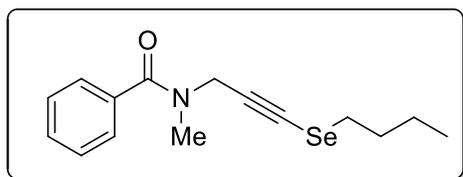
Benzamida 4-fluor-*N*-(3-((4-fluorofenil)selenil)prop-2-in-1-ílica) (3m):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,037g (42%). RMN ¹H: DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ (ppm): 8,96 (sl, 1H); 7,97-7,93 (m, 2H); 7,66-7,61 (m, 2H); 7,31-7,19 (m, 4H); 4,33 (d, 5,5 Hz, 2H). RMN ¹³C: DMSO-*d*₆, 100 MHz δ (ppm): 164,8; 163,8 (d, $^1J_{C,F} = 248,9$ Hz); 161,5 (d, $^1J_{C,F} = 244,4$ Hz); 130,9 (d, $^3J_{C,F} = 8,0$ Hz); 130,1 (d, $^4J_{C,F} = 3,0$ Hz); 129,7 (d $^3J_{C,F} = 9,0$ Hz); 122,6 (d, $^4J_{C,F} = 3,1$ Hz); 116,5 (d, $^2J_{C,F} = 22,0$ Hz); 115,0 (d, $^2J_{C,F} = 21,8$ Hz); 101,1; 61,2; 30,0. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 351 (2), 256 (3), 228 (10), 176 (35), 123 (100), 95 (39), 75 (12), 51 (1). EMAR calculado para C₁₆H₁₁F₂NOSe: [M]⁺ 350,9974. Encontrado [M+H]⁺ 352.0047.



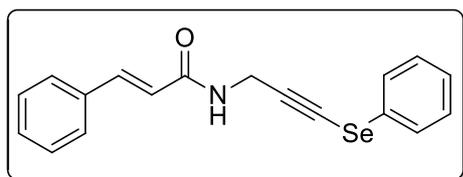
Benzamida 4-fluor-*N*-(3-(*p*-toluiselenil)prop-2-in-1-ílica) (3n):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,044g (51%) RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,82-7,77 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 2H); 7,13-7,05 (m, 4H); 6,48 (sl, 1H); 4,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H); 2,32 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz $\delta(\text{ppm})$: 166,0; 164,9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 252,3$ Hz); 137,6; 130,4; 130,0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3,2$ Hz); 129,9; 129,4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8,9$ Hz); 124,1; 115,6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21,9$ Hz); 98,2; 64,6; 31,5; 21,0. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 347 (2), 256 (3), 224 (14), 176 (37), 123 (100), 95 (33), 75 (7), 51 (3). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNOSe}$: $[\text{M}]^+$ 347,0225. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.0298.



Benzamida *N*-metil-*N*-(3-(butilselenil)prop-2-in-1-ílica) (3o):

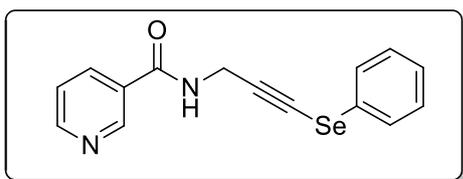
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (93:7) como eluente. Rend.: 0,042g (54%) RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,53-7,46 (m, 2H); 7,45-7,39 (m, 3H); 4,53 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 4,16 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 3,12 (sl, 3H, CH_3 rotâmero); 2,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,82 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,48 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 309 (1), 252 (7), 228 (8), 200 (4), 173 (5), 118 (9), 105 (100), 77 (38), 51 (9). EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NOSe}$: $[\text{M}]^+$ 309,0632. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.0705.



Cinamamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) (3p):

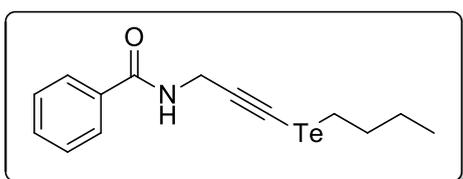
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,040g (47%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz,

δ (ppm): 7,66 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 7,53-7,47 (m, 4H); 7,36-7,23 (m, 6H); 6,42 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 6,16 (sl, 1H); 4,43 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz δ (ppm): 165,5; 141,8; 134,5; 129,8; 129,5; 129,2; 128,8; 128,0; 127,8; 127,3; 119,8; 99,0; 63,7; 31,0. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 341 (1), 314 (66), 234 (28), 157 (96), 117 (10), 105 (3), 77 (100), 51 (45). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOSe}$: $[\text{M}]^+$ 341,0319. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342,0392.



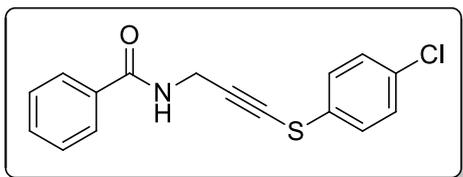
Nicotinamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) (3q):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente. Rend.: 0,063g (80%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 9,01-9,00 (m, 1H); 8,74-8,72 (dd, $J = 4,9$ Hz; $J = 1,7$ Hz, 1H); 8,16-8,13 (m, 1H); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,40-7,37 (m, 1H); 7,34-7,25 (m, 3H); 6,72 (sl, 1H); 4,51 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz δ (ppm): 165,1; 152,4; 147,9; 135,3; 129,6; 129,4; 128,8; 127,9; 127,4; 123,6; 98,5; 64,5; 31,5. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 316 (4), 239 (4), 210 (19), 159 (58), 115 (13), 106 (100), 78 (62), 51 (29). EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OSe}$: $[\text{M}]^+$ 316,0115. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,0188.



Benzamida *N*-(3-(butilteluril)prop-2-in-1-ílica) (3r):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,039g (45%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7,82-7,79 (m, 2H); 7,54-7,50 (m, 1H); 7,47-7,42 (m, 2H); 6,39 (sl, 1H); 4,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H); 2,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,87 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz δ (ppm): 166,9; 133,9; 131,7; 128,6; 127,0; 107,0; 38,5; 33,6; 31,7; 24,6; 13,3; 9,4. EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 345 (1), 288 (6), 286 (6), 158 (11), 115 (2), 77 (34), 51 (7). EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NOTe}$: $[\text{M}]^+$ 345,0372. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,0446.

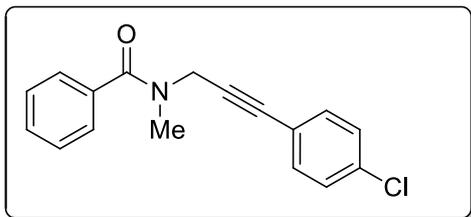


Benzamida *N*-(3-((4-clorofenil)tio)prop-2-in-1-ílica) (3s):

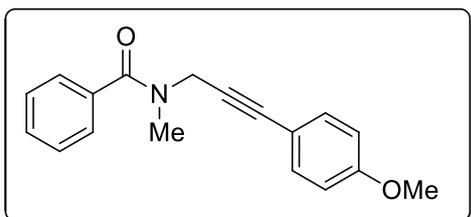
Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,056g (75%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 7,73-7,70 (m, 2H); 7,46-7,42 (m, 1H); 7,38-7,34 (m, 2H); 7,30-7,26 (m, 2H); 7,24-7,21 (m, 2H); 6,38 (sl, 1H); 4,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100MHz δ(ppm): 167,1; 133,7; 132,8; 131,9; 130,9; 129,4; 128,7; 127,7; 127,0; 95,1; 70,1; 31,2. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 303 (1), 301 (2), 196 (18), 190 (12), 158 (34), 105 (100), 77 (43), 51 (9). EMAR calculado para C₁₆H₁₂ClNOS: [M]⁺ 301,0328. Encontrado [M+H]⁺ 302,0401.

5.2.8 Procedimento geral para as reações de acoplamento do tipo Suzuki

Em um tubo de ensaio, contendo Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) e acetato de cobre Cu(OAc)₂.H₂O (1,2 equiv.), sob atmosfera de argônio, adicionou-se em temperatura ambiente a benzamida *N*-metil-*N*-(3-(butilselenil)prop-2-in-1-ílica) **3o** (0,25 mmol) diluída em DMF (1 mL). Em seguida, adicionou-se o ácido borônico correspondente (2 equiv.) diluído em DMF (2 mL). Aqueceu-se a mistura em banho de óleo a 80°C e manteve-se sob agitação magnética por 15h. Após esse período, adicionou-se à mistura, a solução aquosa de NH₄Cl (20 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 20 mL). As frações orgânicas combinadas foram tratadas com MgSO₄ para a remoção de traços de água. Concentrou-se a mistura pela remoção do solvente com auxílio de um evaporador rotativo. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, usando-se hexano/acetato de etila como eluente (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015).



Benzamida *N*-metil *N*-(3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-ílica) (4a): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,058g (82%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7.56-7.51 (m, 2H); 7.46-7.38 (m, 5H); 7.33-7.30 (m, 2H); 4.59 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 4.27 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 3.17 (sl, 3H, CH_3 rotâmero). EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 285 (7), 283 (21), 270 (7), 268 (20), 256 (11), 254 (30), 208 (2), 206 (7), 149 (14), 114 (8), 105 (100), 77 (73), 51 (17), 42 (15). EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}$: $[\text{M}]^+$ 283,0764. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.0836.



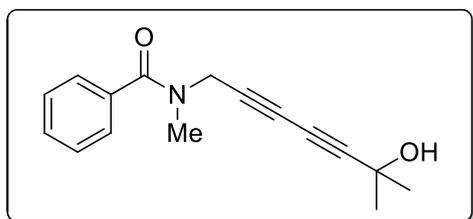
Benzamida *N*-metil *N*-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ílica) (4b):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,047g (68%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7.56-7.54 (m, 2H); 7.45-7.40 (m, 5H); 6.89-6.86 (m, 2H); 6.61 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 4.24 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 3.84 (s, 3H); 3.20 (sl, 3H, CH_3 rotâmero). EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 279 (48), 278 (53), 264 (56), 250 (57), 202 (13), 174 (35), 145 (51), 105 (91), 77 (100), 51 (21), 42 (42). EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: $[\text{M}]^+$ 279,1259. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.1332.

5.2.9 Procedimento geral para as reações de acoplamento do tipo Sonogashira

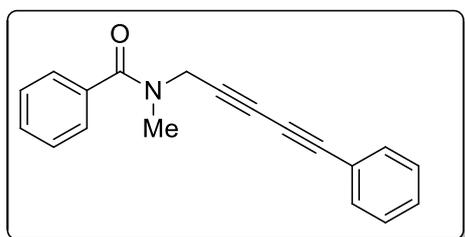
Em um tubo de ensaio, contendo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol%) e acetato de cobre $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 mol%), sob atmosfera de argônio, adicionou-se em temperatura ambiente a benzamida *N*-metil-*N*-(3-(butilselenil)prop-2-in-1-ílica) **3o** (0,25 mmol) diluída em DMF (1 mL). Em seguida, adicionou-se a trietilamina Et_3N (4 equiv.) em DMF (1 mL) e por fim o alcino terminal correspondente (4 equiv.) diluído em DMF (1 mL). Aqueceu-se a mistura em banho de óleo a 80°C e manteve-se sob agitação

magnética por 24h. Após esse período, adicionou-se a mistura, a solução aquosa de NH_4Cl (20 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 20 mL). As frações orgânicas combinadas foram tratadas com MgSO_4 para a remoção de traços de água. Concentrou-se a mistura pela remoção do solvente com auxílio de um evaporador rotativo. Os compostos desejados foram isolados e purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, usando-se hexano/acetato de etila como eluente (STEIN; BILHERI; ZENI, 2015).



Benzamida N-metil-N-(6-hidroxi-6-metilhepta-2,4-diin-1-ílica) (5a):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (75:25) como eluente. Rend.: 0,034g (54%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7,52-7,40 (m, 5H); 4,47 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 4,14 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 3,11 (sl, 3H, CH_3 rotâmero); 2,14 (s, 1H, OH); 1,57 (s, 6H). EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 255 (4), 240 (15), 212 (6), 198 (5), 168 (8), 155 (6), 118 (4), 105 (100), 77 (62), 51 (15), 42 (8). EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: $[\text{M}]^+$ 255,1259. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256,1332.



Benzamida N-metil-N-(5-fenilpenta-2,4-diin-1-ílica) (5b):

Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rend.: 0,054g (79%) RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7,54-7,33 (m, 10H); 4,54 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 4,21 (sl, 1H, CH_2 rotâmero); 3,15 (sl, 3H, CH_3 rotâmero). EM (IE 70 eV) m/z (intensidade relativa): 273 (33), 258 (7), 244 (34), 215 (20), 139 (20), 105 (100), 77(68), 51 (13), 42 (12). EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}$: $[\text{M}]^+$ 273,1154. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,1226.

REFERÊNCIAS

- ARKONA, C.; RADEMANN, J. Propargyl amides as irreversible inhibitors of cysteine proteases--a lesson on the biological reactivity of alkynes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, p. 8210-8212, 2013.
- ASIF, M. Pharmacological potential of benzamide analogues and their uses in medicinal chemistry. **Modern Chemistry & Applications**, v. 4, p. 194, 2016.
- AYYANGAR, N. R.; CHOUDHARY, A. R.; KALKOTE, U. R.; NATU, A. A. A simple and economical method for the alkylation of benzanilides. **Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**, v. 18, p. 2011-2016, 1988.
- BAILLEUX, V.; VALLEE, L.; NUYTS, J. P.; HAMOIR, G.; POUPAERT, J.; VAMECQ, J. Synthesis and anticonvulsant activity of some 4-nitro-N-phenylbenzamides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 30, p. 439-444, 1995.
- BAKHERAD, M.; KEIVANLOO, A.; BAHRAMIAN, B.; HASHEMI, M. Copper-free Sonogashira coupling reactions catalyzed by a water-soluble Pd-salen complex under aerobic conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 1557-1559, 2009.
- BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. Acoplamento cruzado C-C: novas metodologias, aplicações e descobertas ao longo dos últimos anos. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 494-550, 2013.
- BIEBER, L.W.; SILVA, M.F.; MENEZES, P.H. Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 2735-2737, 2004.
- BOLSHAN, Y.; BATEY, R. A. Copper-catalyzed cross-coupling of amides and potassium alkenyl trifluoroborate salts: a general approach to the synthesis of enamides. **Tetrahedron**, v.66, p.5283-5294, 2010.
- BORGES, L. P.; NOGUEIRA, C. W.; PANATIERI, R. B.; ROCHA, J. B.; ZENI, G. Acute liver damage induced by 2-nitropropane in rats : Effect of diphenyl diselenide on antioxidant defenses. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, p. 99-107, 2006.
- BHUNIA, S.; PAWAR, G. G.; KUMAR, S. V.; JIANG, Y.; MA, D. Selected copper-based reactions for C-N, C-O, C-S, and C-C bond formation. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, p. 16136-16179, 2017.
- BRUICE, Paula. **Organic Chemistry**, Fourth Edition. University of California, Santa Barbara, Ed. Pearson, cap. 17, p. 670-680, 2003.
- CALIENDO, G.; SANTAGADA, V.; PERISSUTTI, E.; SEVERINO, B.; FIORINO, F.; WARNER, T. D.; WALLACE, J. L.; IFA, D. R.; ANTUNES, E.; CIRINO, G.; de NUCCI, G. Synthesis of substituted benzamides as anti-inflammatory agents that inhibit preferentially cyclooxygenase-1 but do not cause gastric damage. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, p. 517-530, 2001.

CHEN, G. J.; HUANG, L. X.; HAN, F. S. Nickel-catalyzed cross-coupling of phenols and arylboronic acids through an in situ phenol activation mediated by PyBroP. **Chemistry - A European Journal**, v. 17, p. 4038-4042, 2011.

COATS, S. J.; SCHULZ, M. J.; CARSON, J. R.; CODD, E. E. Parallel methods for the preparation and SAR exploration of N-ethyl-4-[(8-alkyl-8-aza-bicyclo[3,2.1]-oct-3-ylidene) aryl-methyl]-benzamides, powerful μ and opioid agonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 5493-5498, 2004.

COULSON, R. D. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). **Inorganic Syntheses**, v. 13, p. 121-124, 1972.

ENGMAN, L.; CAVA, M. P. Organotellurium Compounds 5. A Convenient Synthesis of Some Aliphatic Ditellurides. **Synthetic Communications**, v. 12, p. 163-165, 1982.

GAO, Y.; WANG, G.; CHEN, L.; XU, P.; ZHAO, Y.; ZHOU, Y.; HAN, L. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling of Terminal Alkynes with H-Phosphonates Leading to Alkynylphosphonates. **Journal of The American Chemical Society**, v. 131, p. 7956-7957, 2009.

GODOI, M.; RICARDO, E. W.; FRIZON, T. E.; ROCHA, M. S. T.; SINGH, D.; PAIXÃO, M. W.; BRAGA, A. L. An efficient synthesis of alkynyl selenides and tellurides from terminal acetylenes and diorganyl diselenides or ditellurides catalyzed by recyclable copper oxide nanopowder. **Tetrahedron**, v. 68, p. 10426-10430, 2012.

GURGU, H.; NUȚĂ, D.C.; CĂPROIU, M. T.; DRĂGHICI, C.; CHIFIRIUC, M. C.; MISSIR, A. V.; LIMBAN, C. Synthesis and biological evaluation of new N-(2dimethylaminoethyl)-N-(un)substituted phenyl-2-(4-methy/methoxy-phenoxy)methyl Benzamides. **Farmacia**, v. 65, p. 494-500, 2017.

HAJIPOUR, A. R.; MOHAMMADSALEH, F. Sonogashira reactions catalyzed by a new and efficient copper(I) catalyst incorporating N-benzyl DABCO chloride. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 24, p. 3459-3462, 2014.

HAMADA, T.; YE X.; STAHL S. Copper-catalyzed aerobic oxidative amidation of terminal alkynes: Efficient synthesis of ynamides. **Journal American Chemical Society**, v. 130, p. 833-835, 2008.

HARTELY, F. R. **Organometal Chemistry Reviews**, v. 6, p. 119-124, 1970.

HASSAN, S.; ULLRICH, A.; MÜLLER, T.J. Consecutive three-component synthesis of (hetero)arylated propargyl amides by chemoenzymatic aminolysis–Sonogashira coupling sequence. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 1571–1576, 2015.

HAZRA, A.; LEE, M. T.; CHIU, J. F.; LALIC, G. Photoinduced Copper-Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes and Alkyl Iodides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, p. 5492-5496, 2018.

HECK, R. F.; NOLLEY, J. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 37, p. 2320-2322, 1972.

JADHAV, A. P.; RAY, D.; RAO, V. U.; SINGH, R. P. Copper-Catalyzed Direct Cross-Coupling of Compounds Containing Activated C–H/Heteroatom–H Bonds with *N*-Tosylhydrazones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, p. 2369-2382, 2016.

JAMIER, V.; BA, L. A.; JACOB, C. Selenium and Tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. **Chemistry A European Journal**, v. 16, p. 10920-10928, 2010.

JEFFERY, T. Copper(I) and phase transfer catalyzed allylic substitution by terminal alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 17, p. 2225-2228, 1989.

KING, A. O.; OKUKADO, N.; NEGISHI, E. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. **Journal of The Chemical Society, Chemical Communications**, v. 0, p. 683-684, 1977.

LIN, Y. S.; CHEN, S.; HUANG, W. J.; CHEN, C. H.; CHIEN, M. Y.; LIN, S. Y.; HOU, W. C. Effects of nicotinic acid derivatives on tyrosinase inhibitory and antioxidant activities. **Food Chemistry**, v. 132, p. 2074-2080, 2012.

LIU, Y.; LIU, P.; GU, N.; XIE, J.; LIU, Y.; DAI, B. Synthesis of unsymmetrical 1,3-diynes via Pd/Cu-catalyzed cross-coupling of terminal alkynes at room temperature. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 34, p. 895-900, 2016.

LIU, J.; LAM, J. W. Y.; TANG, B. Z. Acetylenic Polymers: Syntheses, Structures, and Functions. **Chemical Reviews**, v. 109, p. 5799-5867, 2009.

LU, X.; MESTRES, G.; SINGH, V. P.; EFFATI, P.; POON, J.; ENGMAN, L.; OTT, M. K. Selenium- and Tellurium-Based Antioxidants for Modulating Inflammation and Effects on Osteoblastic Activity. **Antioxidants**, v. 6, p. 13-17, 2017.

JIN, X.; YAMAGUCHI, K.; MIZUNO, N. Heterogeneously catalyzed selective aerobic oxidative cross-coupling of terminal alkynes and amides with simple copper(II) hydroxide. **Chemical Communications**, v. 48, p. 4974-4976, 2012.

MILSTEIN, D.; STILLE, K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. **Journal of The American Chemical Society**, v. 100, p. 3636-3638, 1978.

MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. **Tetrahedron Letters**, v. 36, p. 3437-3440, 1979.

MONTES, R.; PEREZ, A. L.; MEDEIROS, C. I. S.; ARAÚJO, M. O.; LIMA, E. O.; SCOTTI, M. T.; SOUSA, D. P. Synthesis, antifungal evaluation and in silico study of N-(4-halobenzyl)amides. **Molecules**, v. 21, n. 12, p. 1716-1720, 2016.

MOVASSAGH, B.; YOUSEFI, A.; MOMENI, B. Z.; HEYDARI, S. A general and highly efficient protocol for the synthesis of chalcogenoacetylenes by copper (I)-terpyridine catalyst. **Synlett**, v. 25, p. 1385-1390, 2014.

MUKHERJEE, N.; KUNDU, D.; RANU, B. C. Copper-Silver dual catalyzed decyanative C–Se cross-coupling. **Advanced Synthesis e Catalysis**, v. 359, p. 329-338, 2017.

NOGUEIRA, C. W.; QUINHONES, E.B.; JUNG, E. A.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide. **Inflammation Research**, v. 52, n. 2, p. 56–63, 2003.

OKORONKWO, A. E.; GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; NETO, J. S. S.; LUCHESE, C.; PRIGOL, M.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Csp³ -tellurium copper cross-coupling: synthesis of alkynyl tellurides a novel class of antidepressive-like compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 909-915, 2009.

OLIVEIRA, J. M.; PALMEIRA, D. J.; COMASSETO, J. V.; MENEZES, P. H. Influence of Different Protecting Groups on the Regioselectivity of the Hydrotelluration Reaction of Hydroxy Alkynes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, p. 362-366, 2010.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals. **Pergamon Press**, 4^a ed., 1980.

PROSHIN, A. N.; ORLOVA, M. A.; TROFIMOVA, T. P. Biological activity of some sulfurand selenium containing spiro compounds. **Russian Chemical Bulletin**, v. 66, p. 1931-1933, 2017.

REDDY, L. M.; LAVANYA G.; TEJA, G. L.; PADMAJA, A.; PADMAVATHI V. Synthesis and Antibacterial Activity of Sulfur-linked Bis and Tris Heterocycles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v.54, p. 2755-2566, 2017.

REICH, H. J.; RENGA, J. M.; REICH, I. L. Organoselenium chemistry. Conversion of ketones to enones by selenoxide syn elimination. **Journal of The American Chemical Society**, v. 97, p. 5434-5447, 1975.

SABA, S.; BOTTESELLE, G. V.; GODOI, M.; FRIZON, T. E. A.; GALETTO, F. Z.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. Copper-catalyzed synthesis of unsymmetrical diorganyl chalcogenides (Te/Se/S) from boronic acids under solvent-free conditions. **Molecules**, v. 22, p. 1367-1380, 2017.

SANTI, C.; BATTISTELLI, B.; TESTAFERRI, L. On water preparation of phenylselenoesters. **Green Chemistry**, v. 14, p. 1277-1280, 2012.

SAUER, A. C.; LEAL, J. g.; STEFANELLO, S. T.; LEITE, M. T. B.; SOUZA, M. B.; SOARES, F. A. A.; RODRIGUES, O. E. D.; DORNELLES, L. Synthesis and

antioxidante properties of organosulfur and organoselenium compounds derived from-5-substituted-1,3,4oxadiazole/ thiadiazole-2-thiols. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 87-91, 2017.

SCHEWE, T. Molecular actions of Ebselen an antiinflammatory antioxidant. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 26, p. 1153-1169, 1995.

SENA-LOPES, A.; NEVES, R. N.; BEZERRA, F. S. B.; SILVA, M. T. O.; NOBRE, P. C.; PERIN, G.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; BEGNINI, K. R.; SEIXAS, F. K.; COLLARES, T.; BORSUK, S. Antiparasitic activity of 1,3-dioxolanes containing tellurium in *Trichomonas vaginalis*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 89, p. 284-287, 2017.

SHENG, W.; CHEN, T.; ZHANG, M.; TIAN, M.; JIANG, G.; GUO, C. Copper porphyrin-catalyzed aerobic oxidative coupling of terminal alkynes with high TON. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 1641-1643, 2016.

SHI, W.; LIU, C.; LEI, A. Transition-metal catalyzed oxidative cross-coupling reactions to form C-C bonds involving organometallic reagents as nucleophiles. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 2761-2776, 2011.

SIEMSEN, P.; LIVINGSTON, R. C.; DIEDERICH, F. Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, p. 2632-2657, 2000.

SINGH, F. V.; AMARAL, M. F. Z. J.; STEFANI, H. A. Synthesis of symmetrical 1,3-diynes via homocoupling reaction of n-butyl alkynyltellurides. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 2636-2639, 2009.

SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HASIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 4467-4470, 1975.

SOVA, M. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 749-767, 2012.

SPERANÇA, A.; GODOI, B.; ZENI, G. Iron(III) chloride/diorganyl diselenides: A tool for intramolecular cyclization of alkynone O-methyloximes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 1630-1637, 2013.

SRIVASTAVA, K.; PANDA, A.; SHARMA, S.; SINGH, H. B. Telluroxanes: Synthesis, structure and applications. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 861, p. 174-206, 2018.

STEIN, A. L.; ALVES, D.; da ROCHA, J. T.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Copper Iodide-Catalyzed Cyclization of (Z)-Chalcogenoenynes. **Organic Letters**, v. 10, p. 4983-4986, 2008.

STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. **Chemical Communications**, v. 51, p. 15522-15525, 2015.

TEODORO, D. M. D. **Avaliação dos teores de mercúrio e selênio em pescados da região amazônica**. Curso de Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Universidade Federal do Pará, Belém, 2006.

XIE, J.; YU, B.; ZHOU, Z.; FU, H.; WANG, N.; HE, L. Copper(I)-based ionic liquid-catalyzed carboxylation of terminal alkynes with CO₂ at atmospheric pressure. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 7059-7062, 2015.

XU, W.; YU, B.; SUN, H.; ZHANG, G.; ZHANG, W.; GAO, Z. Organophosphate-accelerated copper-catalyzed C(sp²)-C(sp) Sonogashira-type cross couplings. **Applied Organometalli Chemistry**, v. 29, p. 301-304, 2015.

YANG, F.; JIANG, X.; LI, J.; WANG, Y.; LIU, Y.; BI, M.; WU, C.; ZHAO, Q.; CHEN, W.; YIN, J.; ZHANG, J.; XIE, Y.; HUA, T.; XU, M.; GUO, S.; WANG, Z.; HE, Y.; SHEN, J.; Synthesis, structure-activity relationships, and biological valuation of a series of benzamides as potential multi receptor antipsychotics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 3141-3147, 2016.

YANG, Y.; DONG, W.; GUO, Y.; RIOUX, R. M. Cu(I)-catalyzed aerobic cross-dehydrogenative coupling of terminal alkynes with thiols for the construction of alkynyl sulfides. **Green Chemistry**, v. 15, p. 3170-3175, 2013.

WIPF, P.; AOYAMA, Y.; BENEDUM, T. E. A Practical Method for Oxazole Synthesis by cycloisomerization of propargyl amides. **Organic Letters**, v. 6, n. 20, p. 3593-3595, 2004.

6 ESPECTROS SELECIONADOS

Figura 6 - Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz

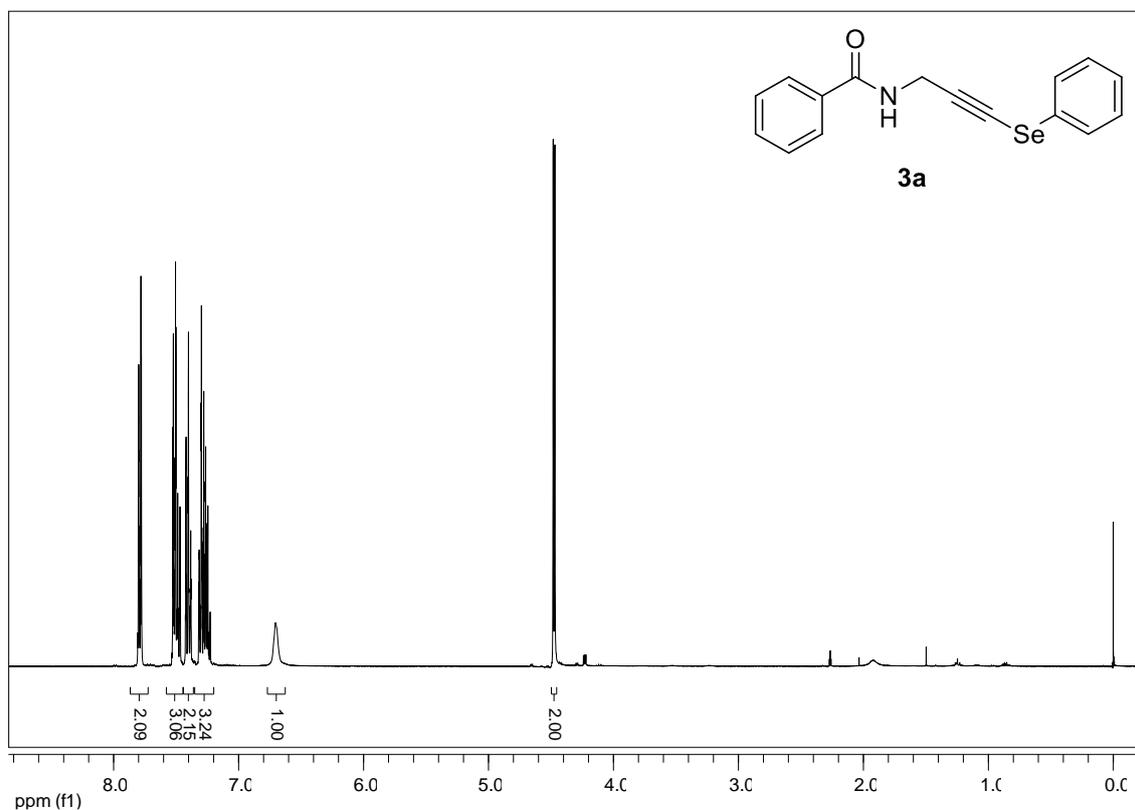


Figura 7 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz

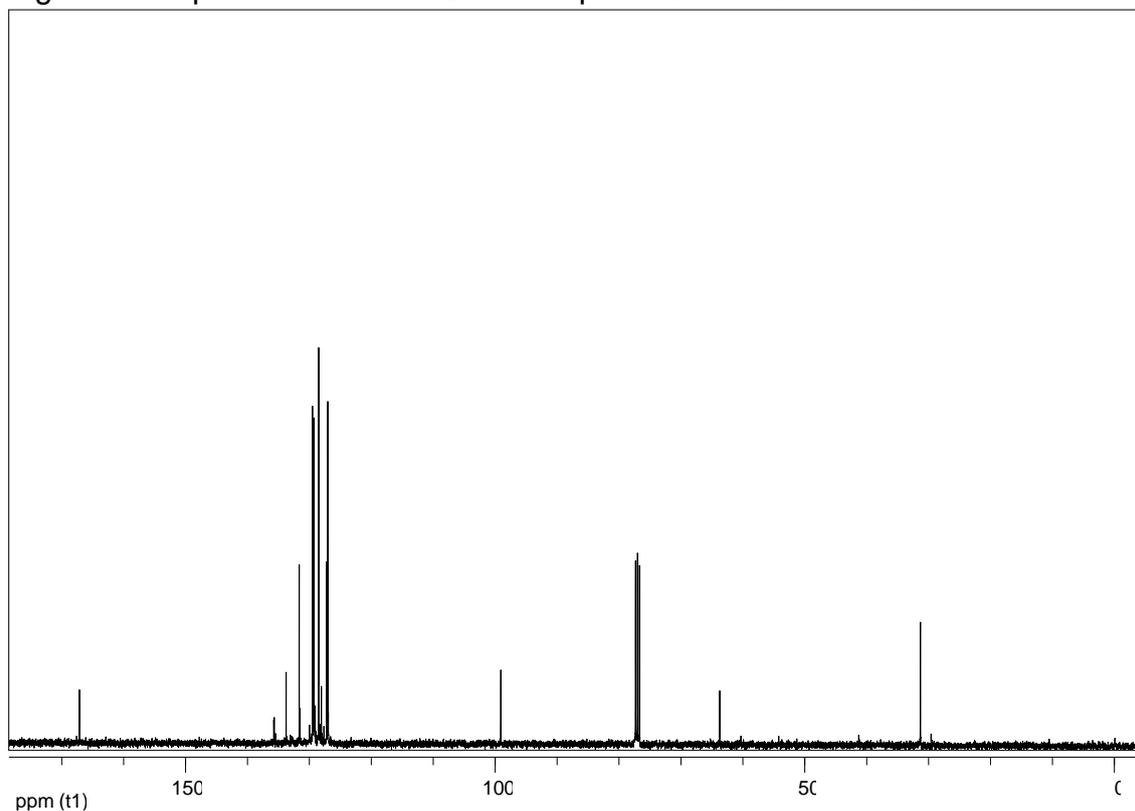


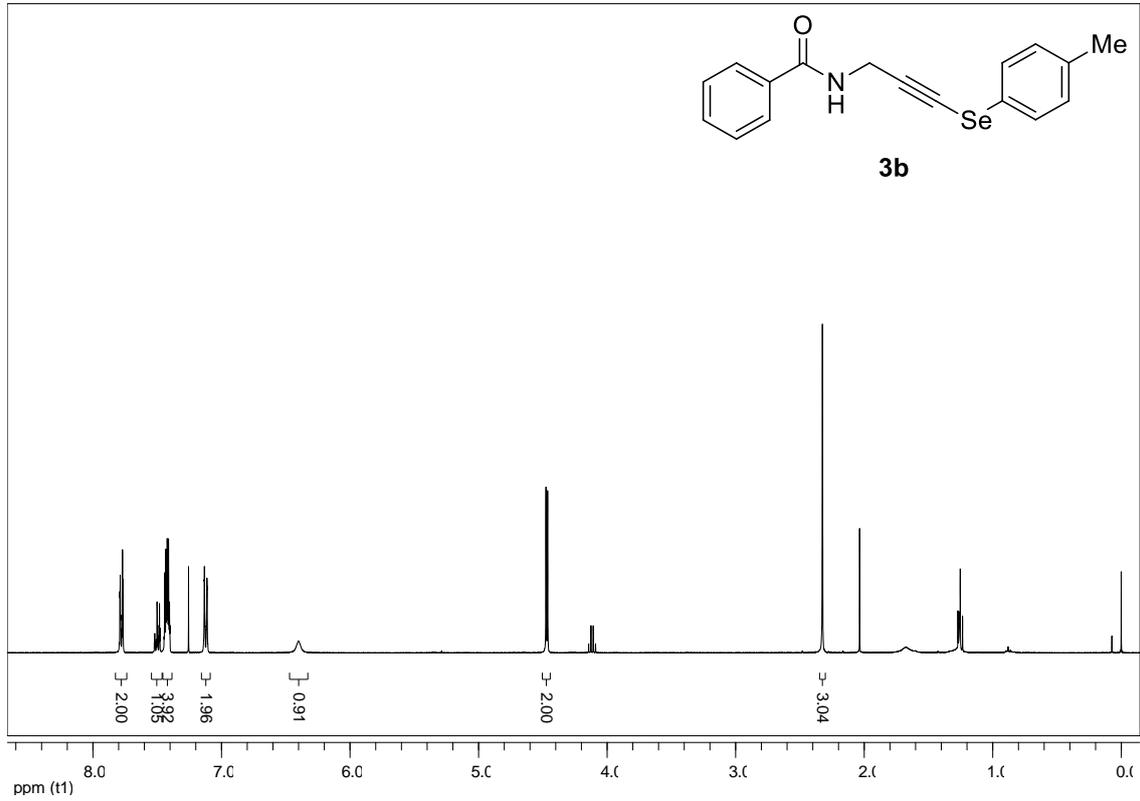
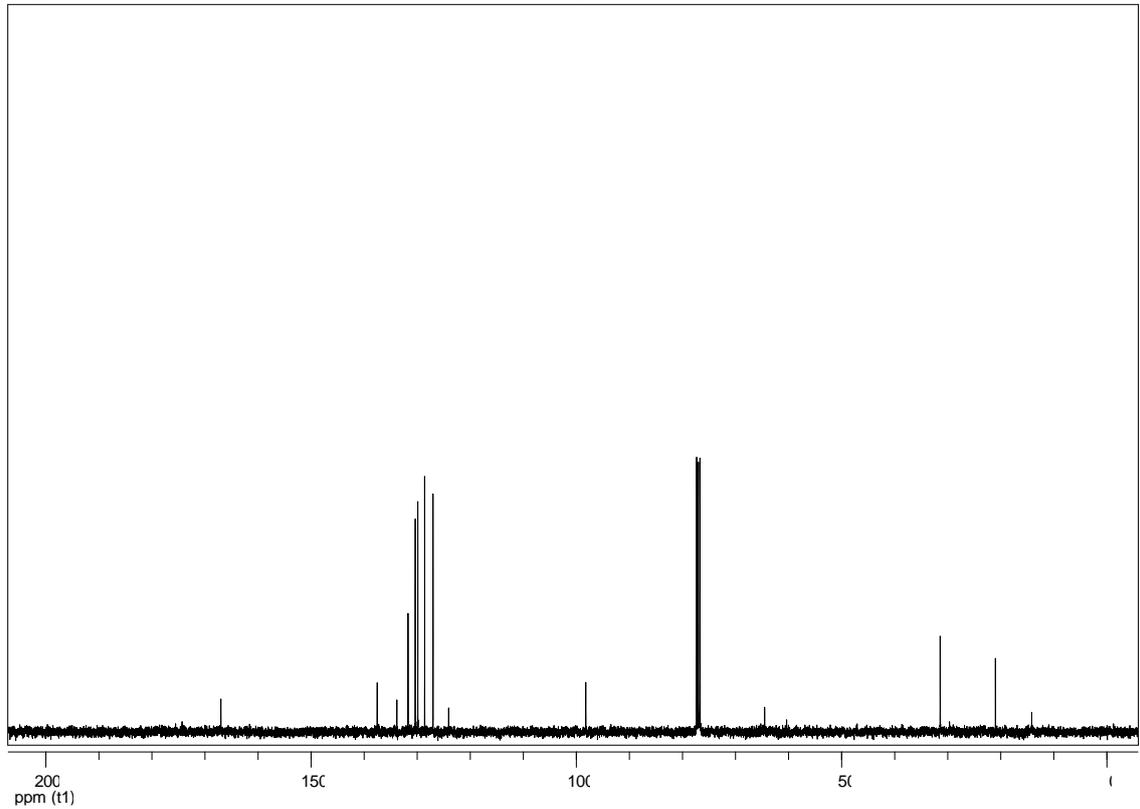
Figura 8 - Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 9 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 100 MHz

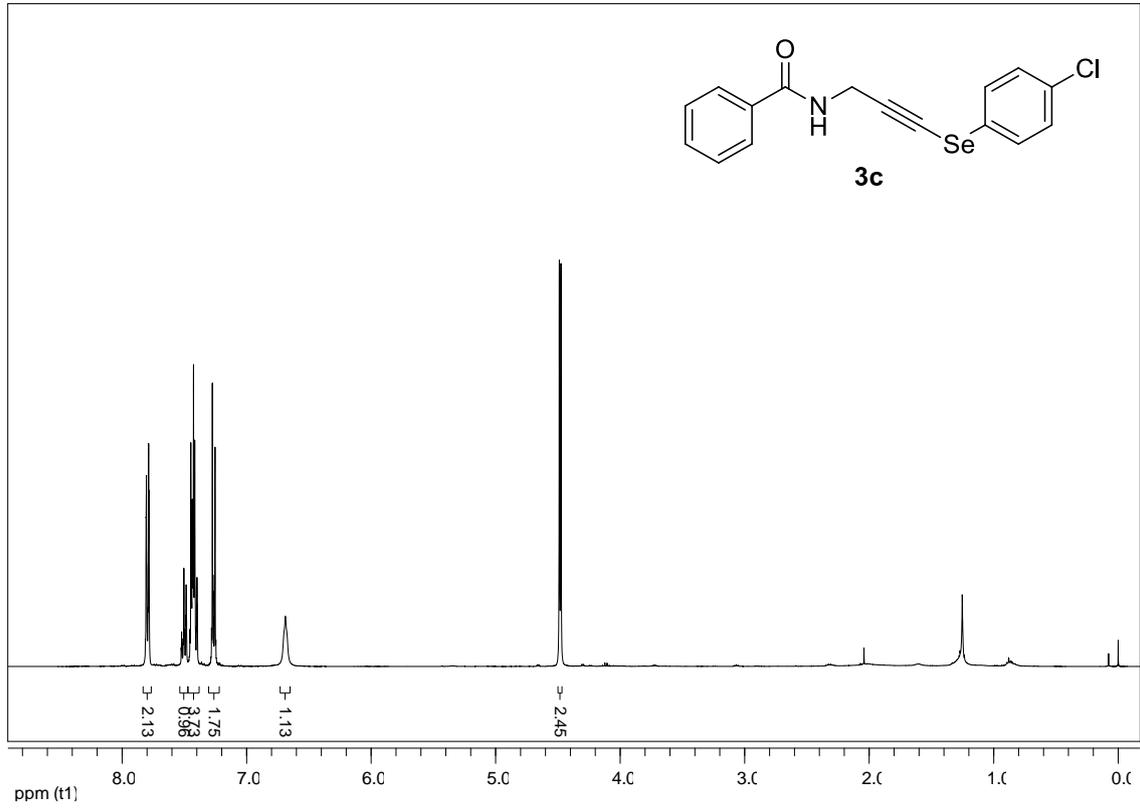
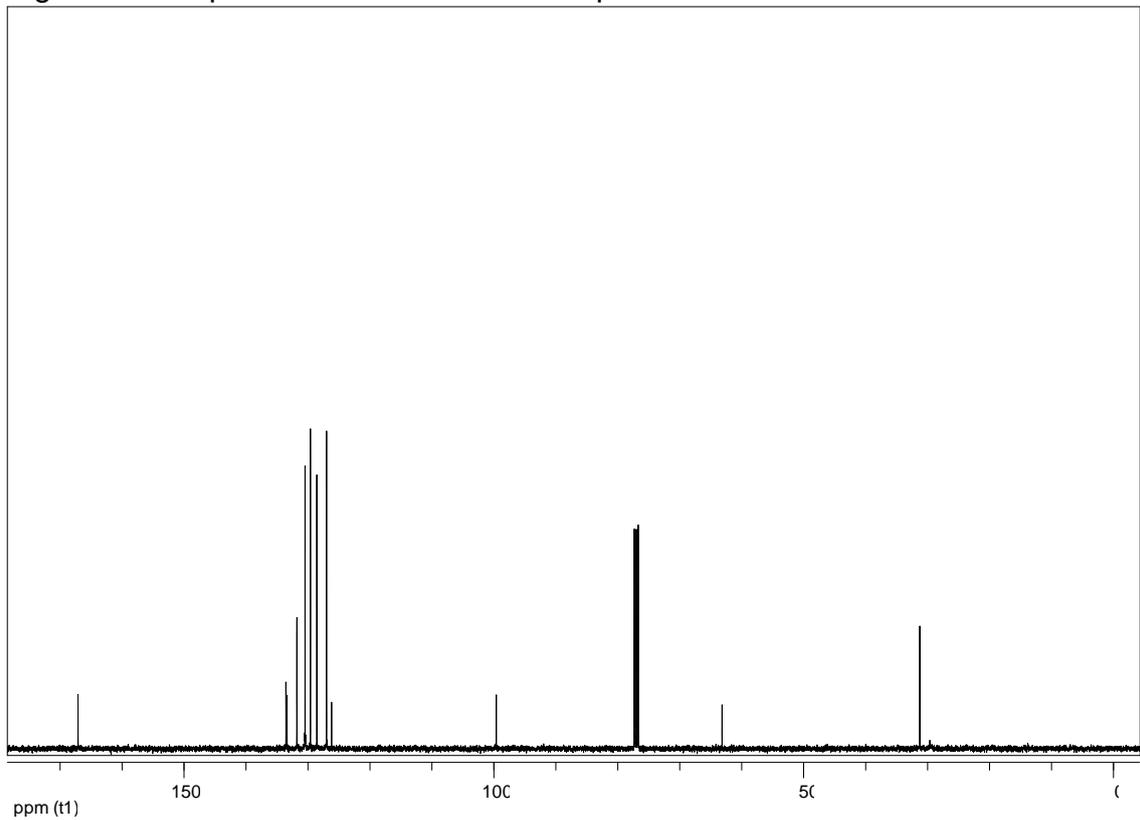
Figura 10 - Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 11 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz

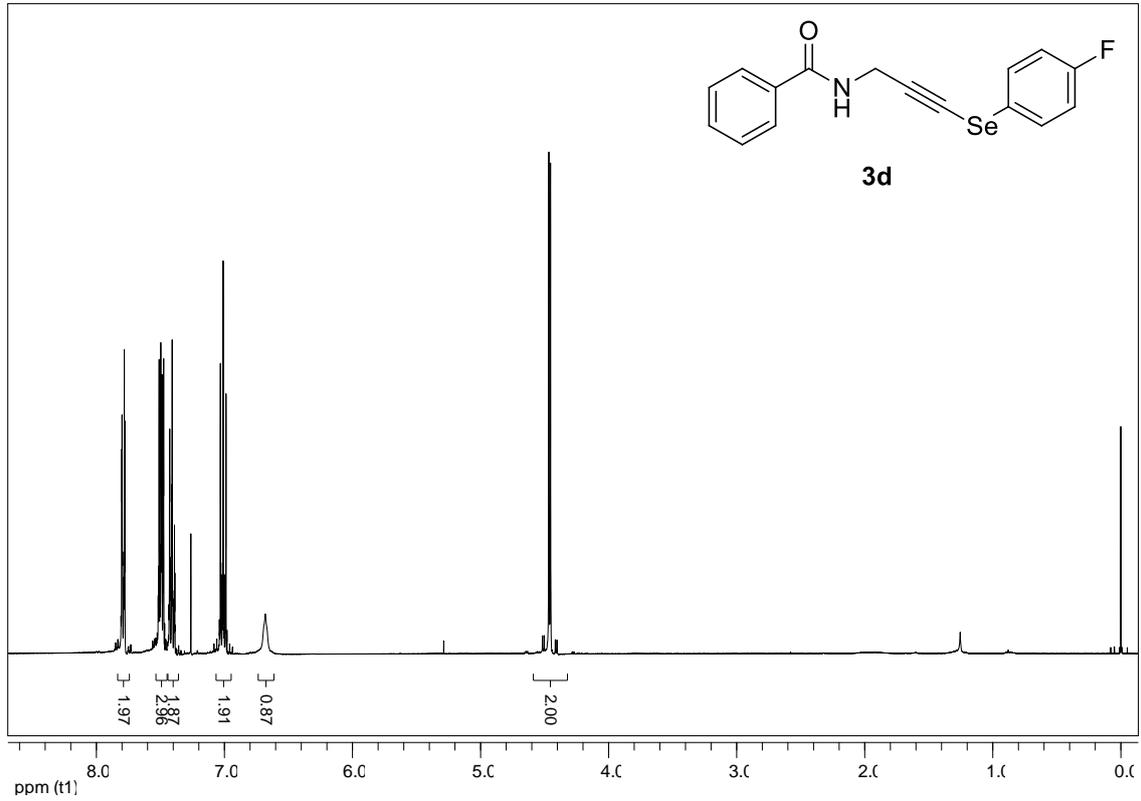
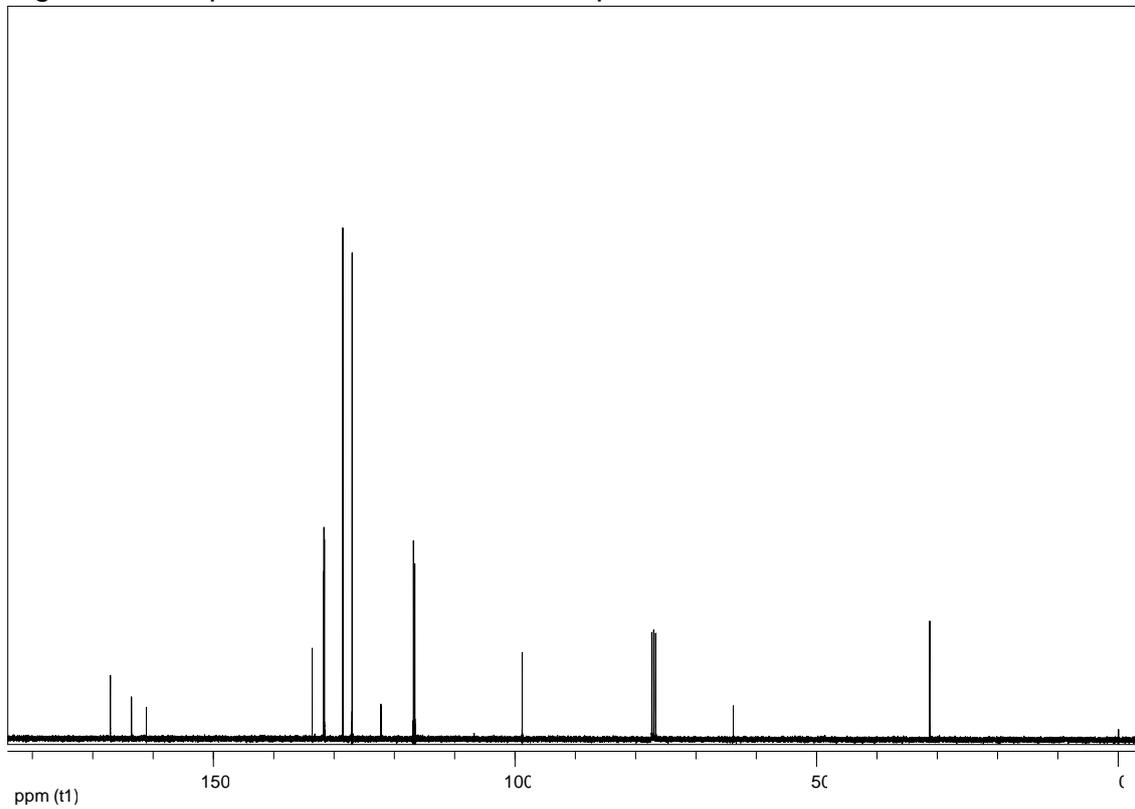
Figura 12 - Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 13 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz

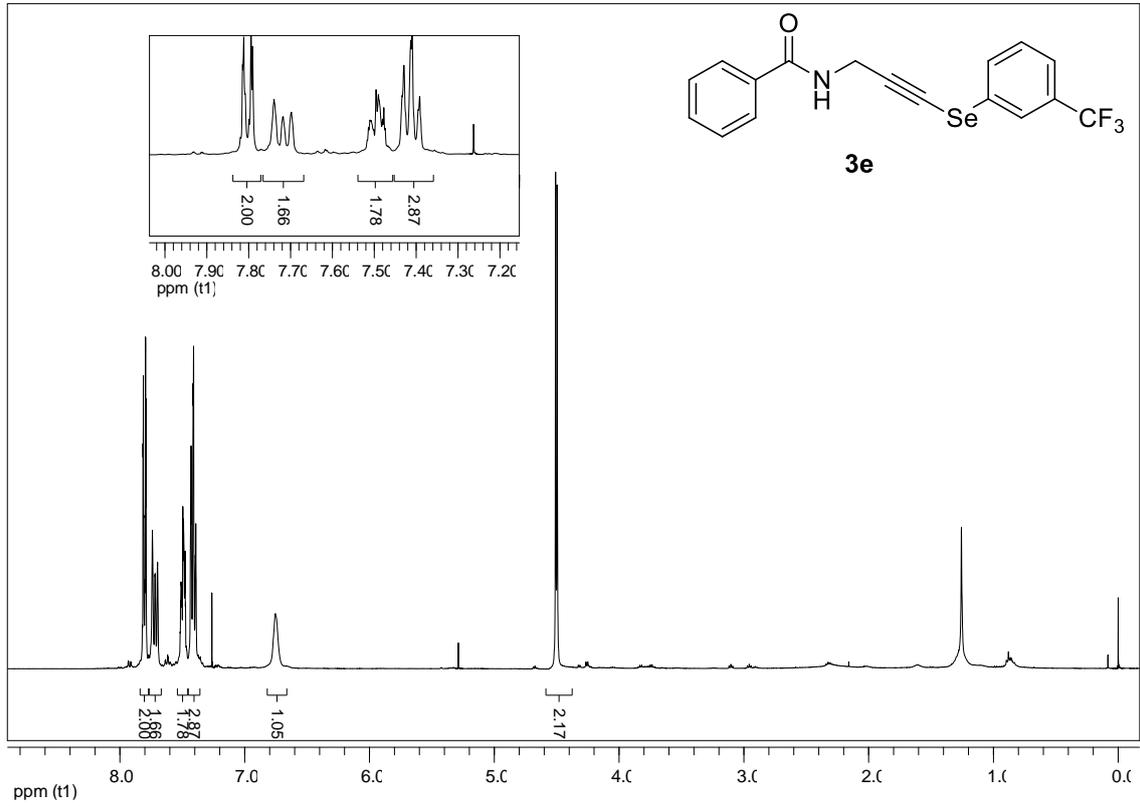
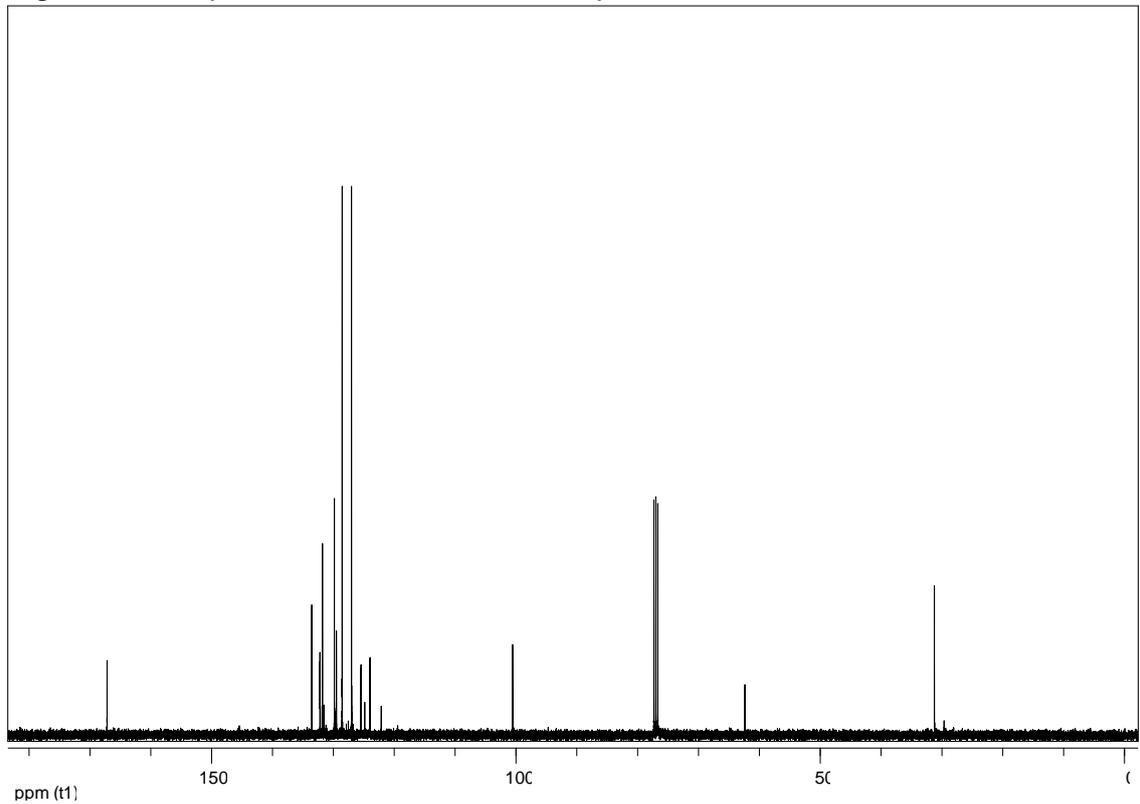
Figura 14 - Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 15 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz

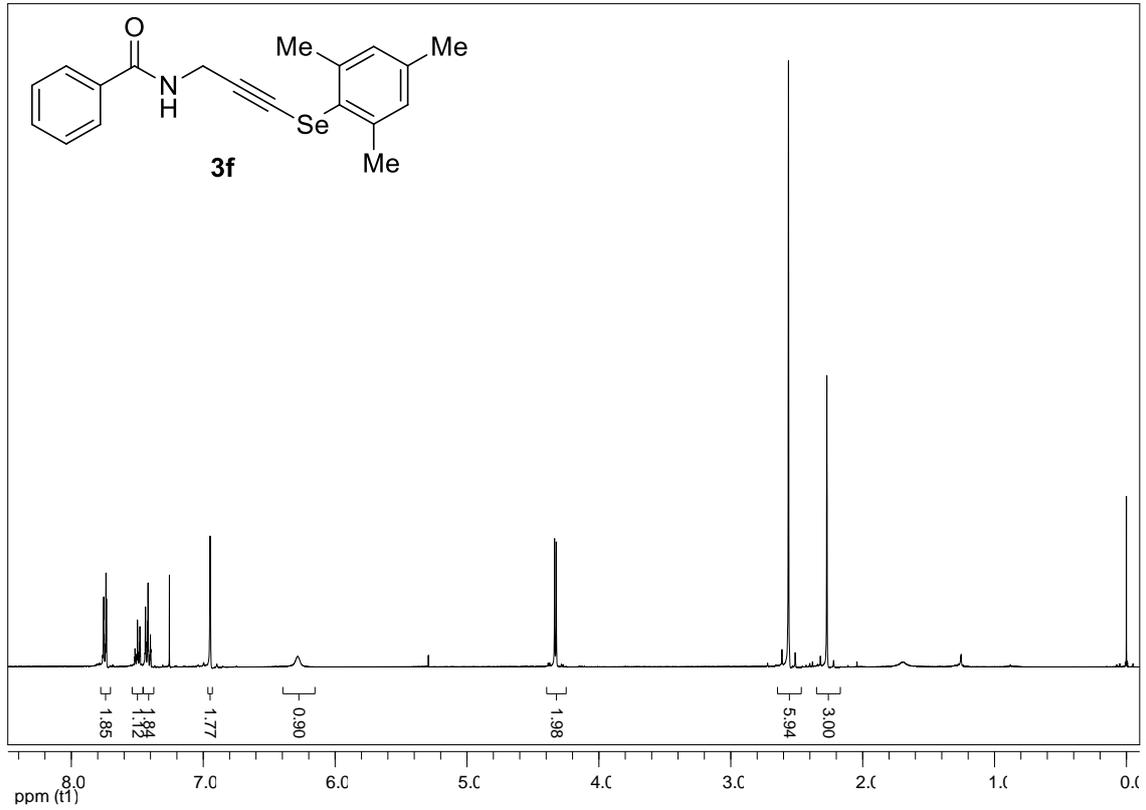
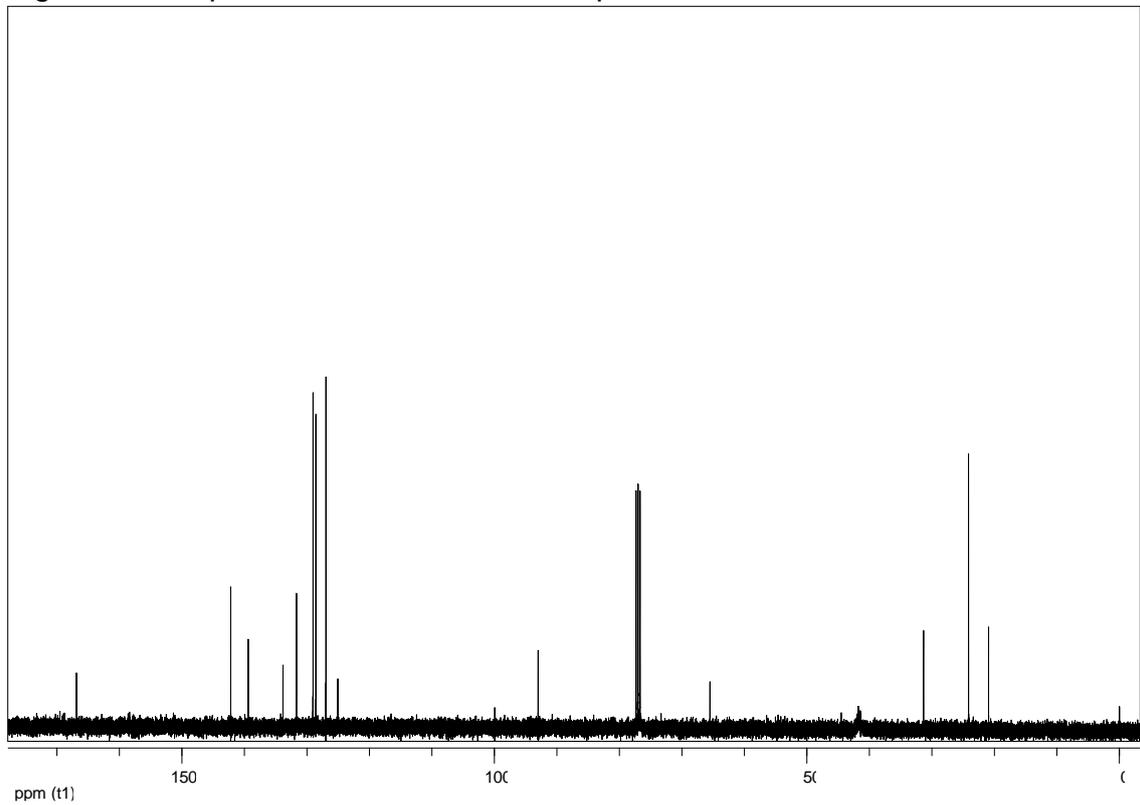
Figura 16 - Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 100 MHz

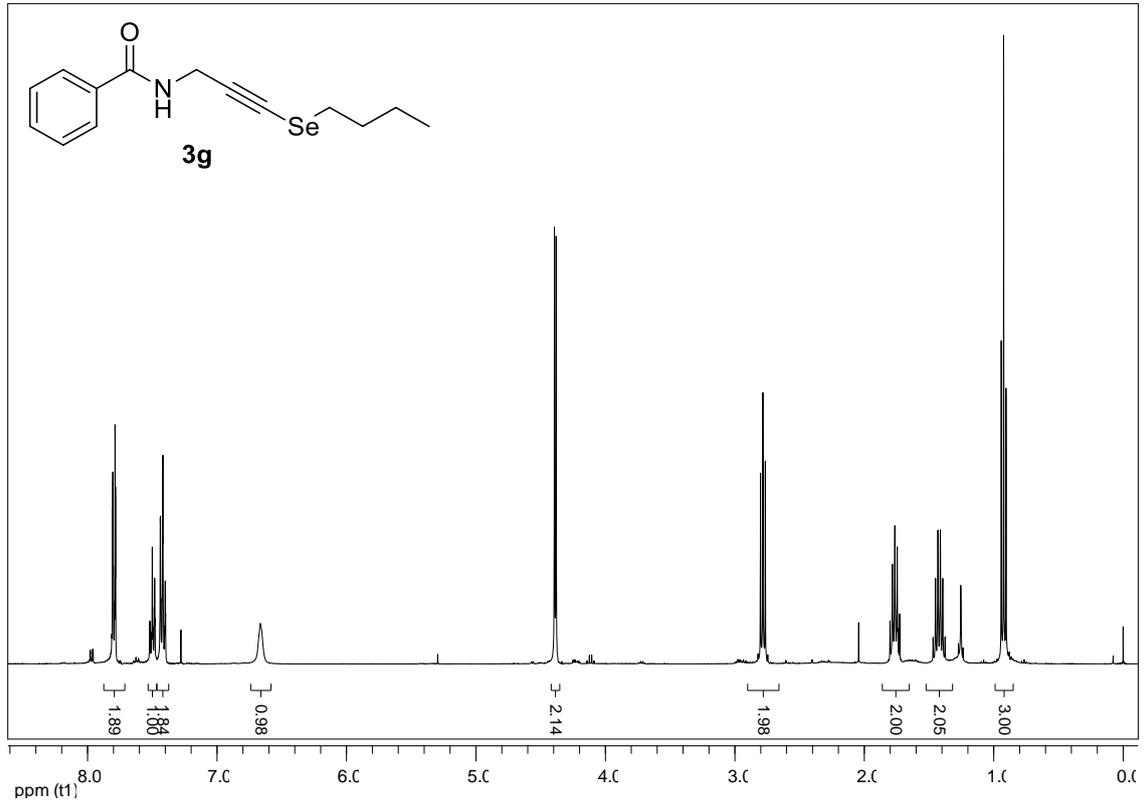
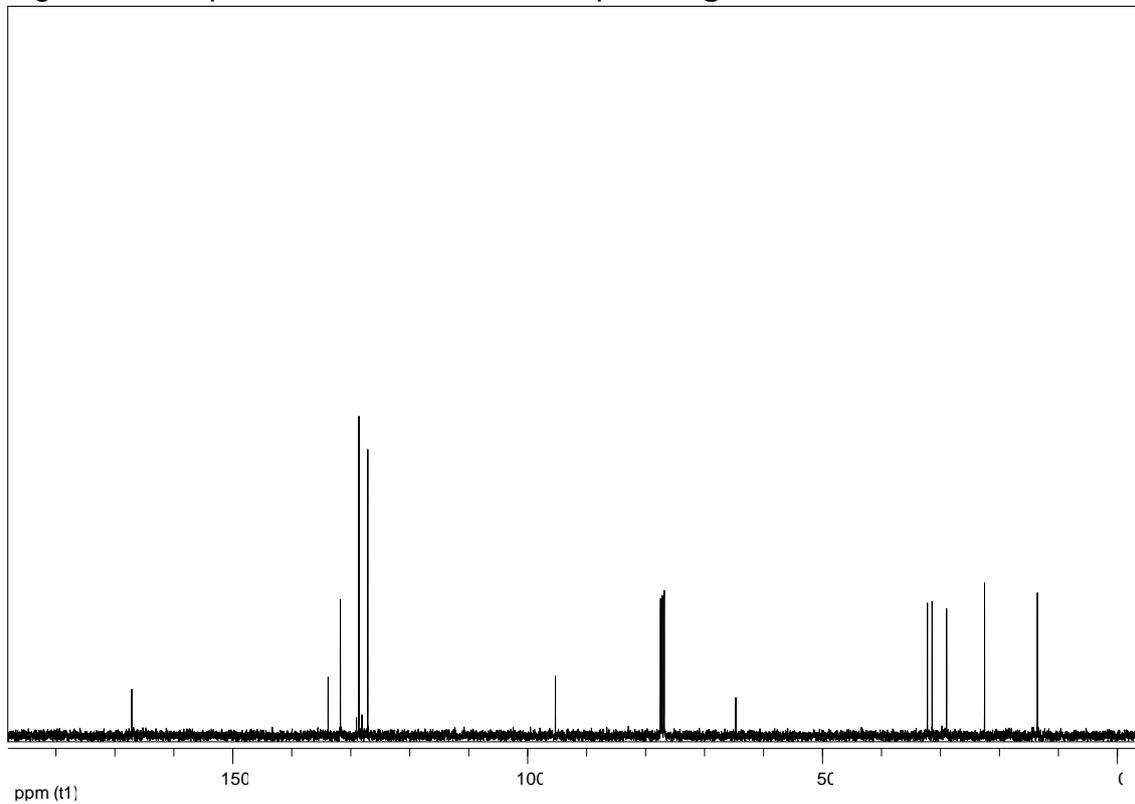
Figura 18 - Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 19 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz

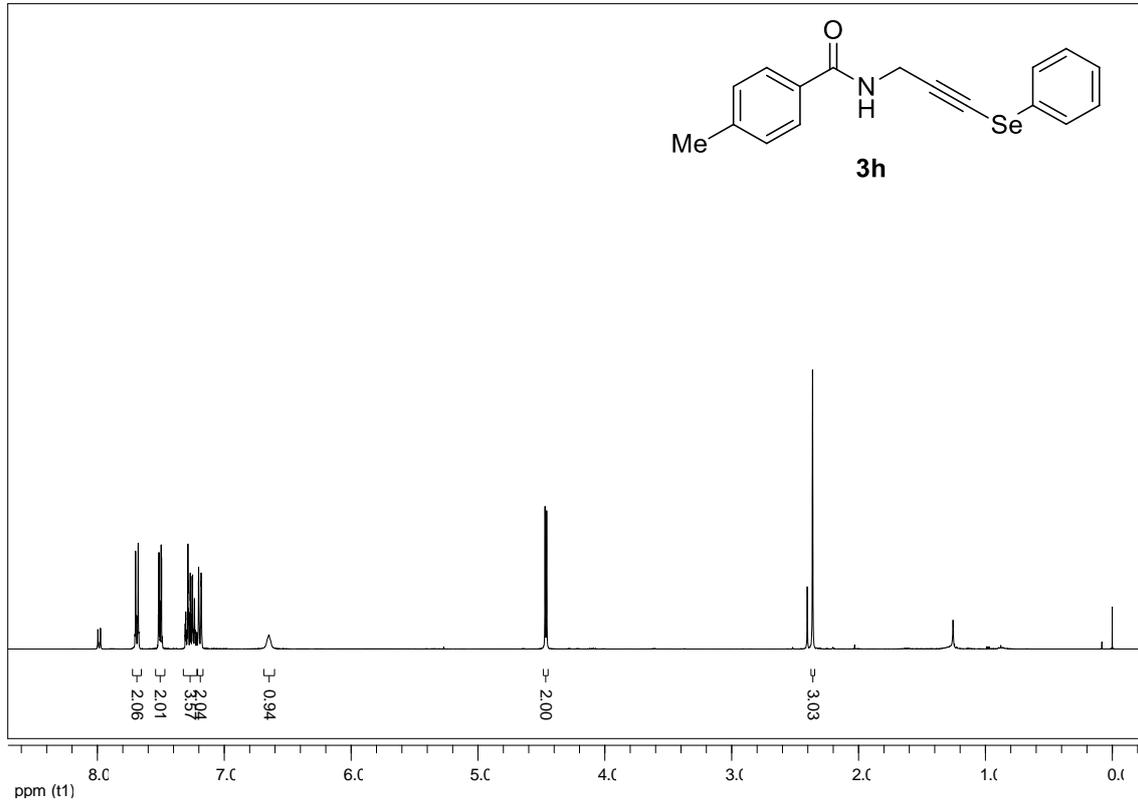
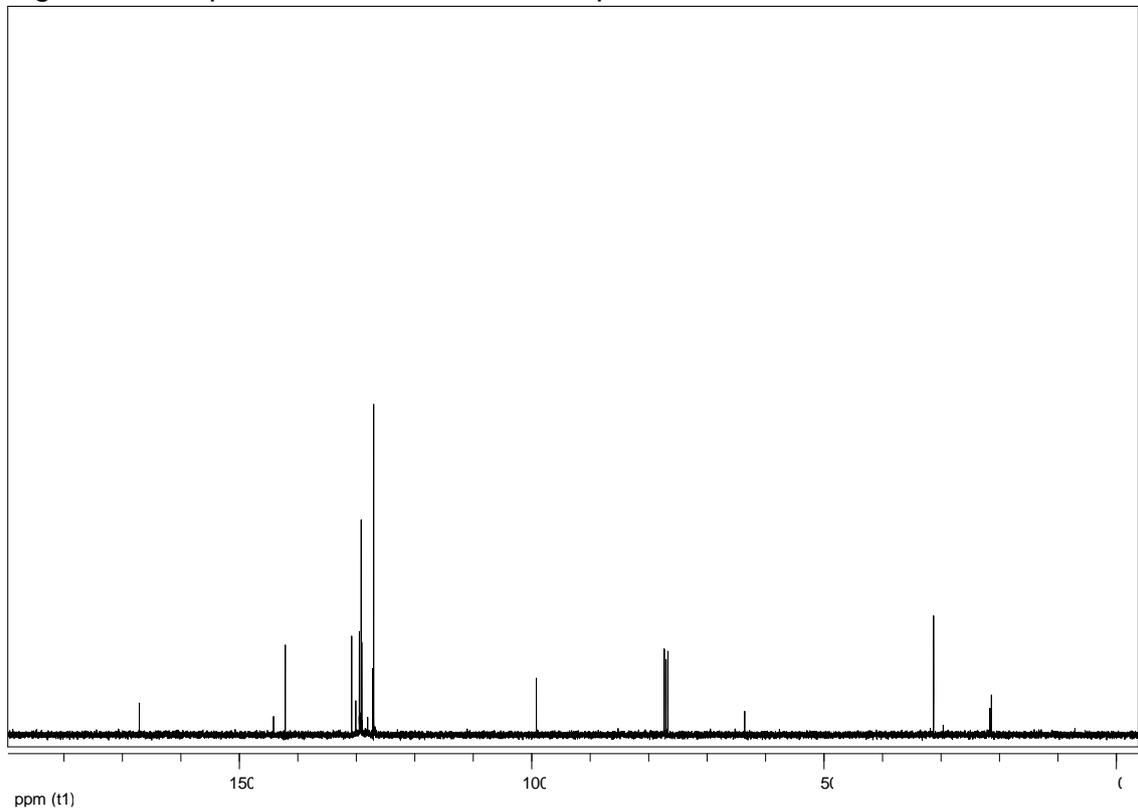
Figura 20 - Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 21 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz

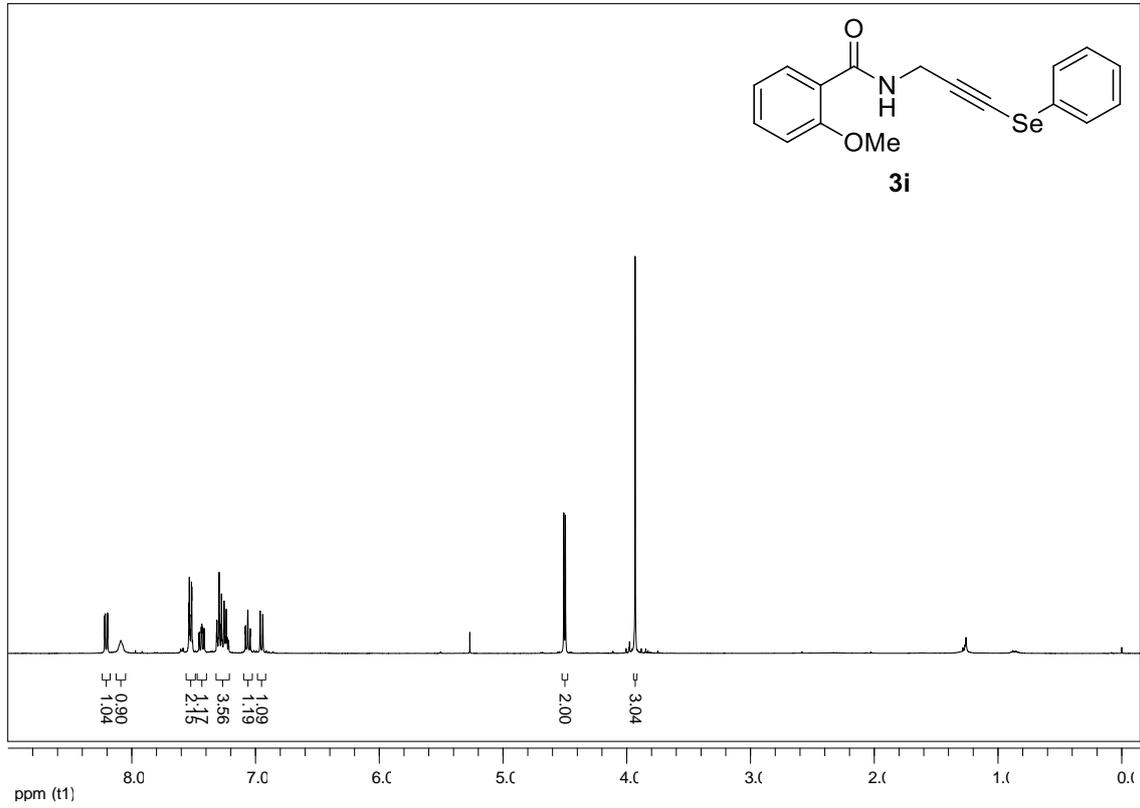
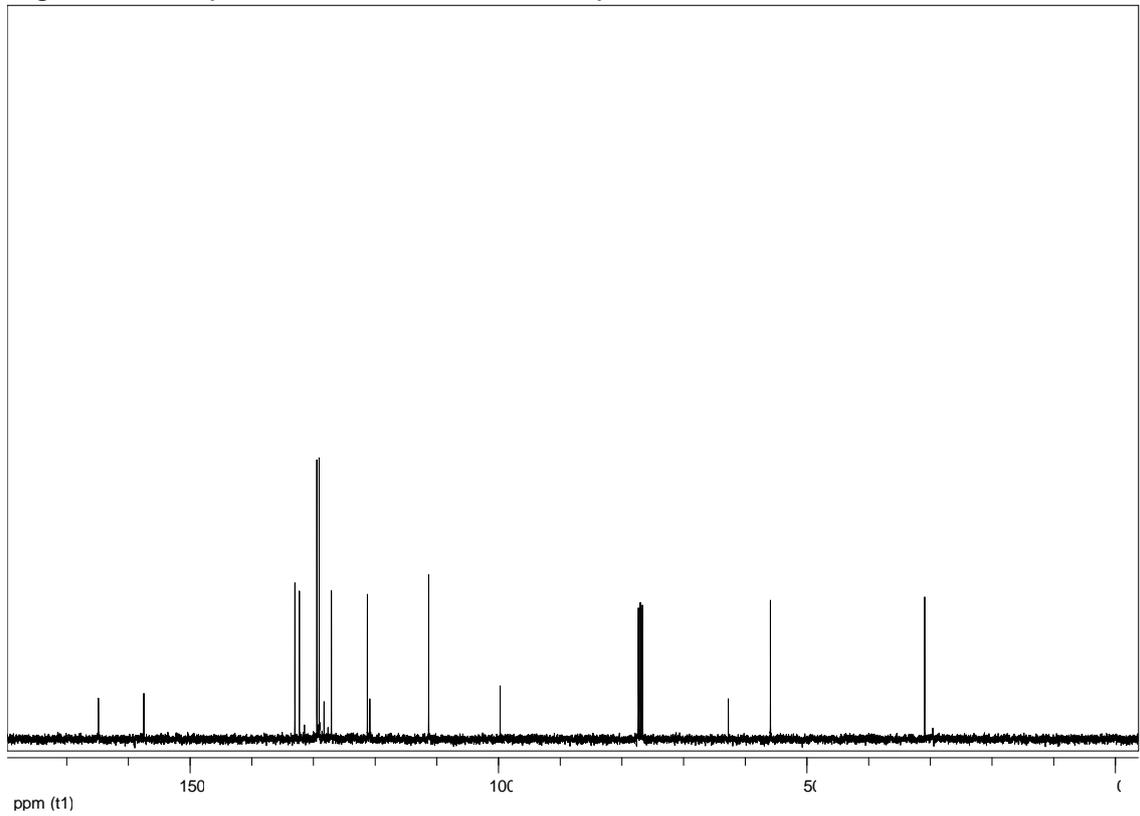
Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 23 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz

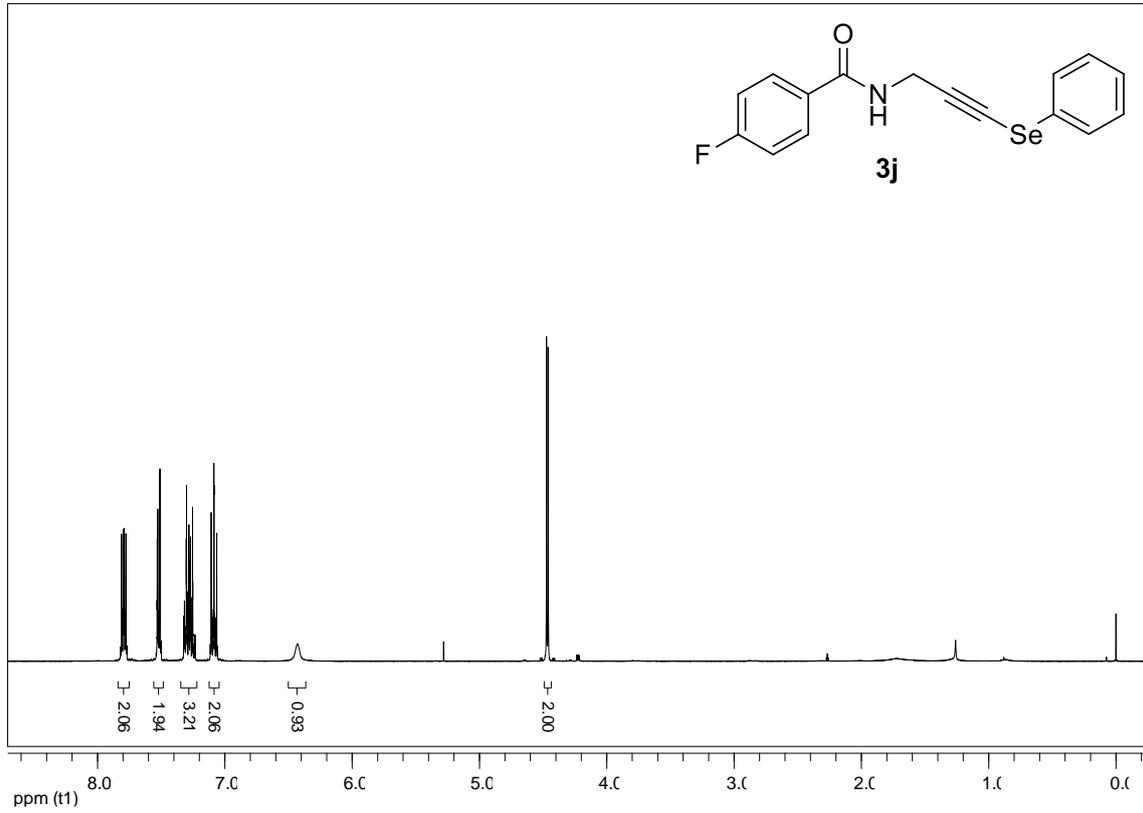
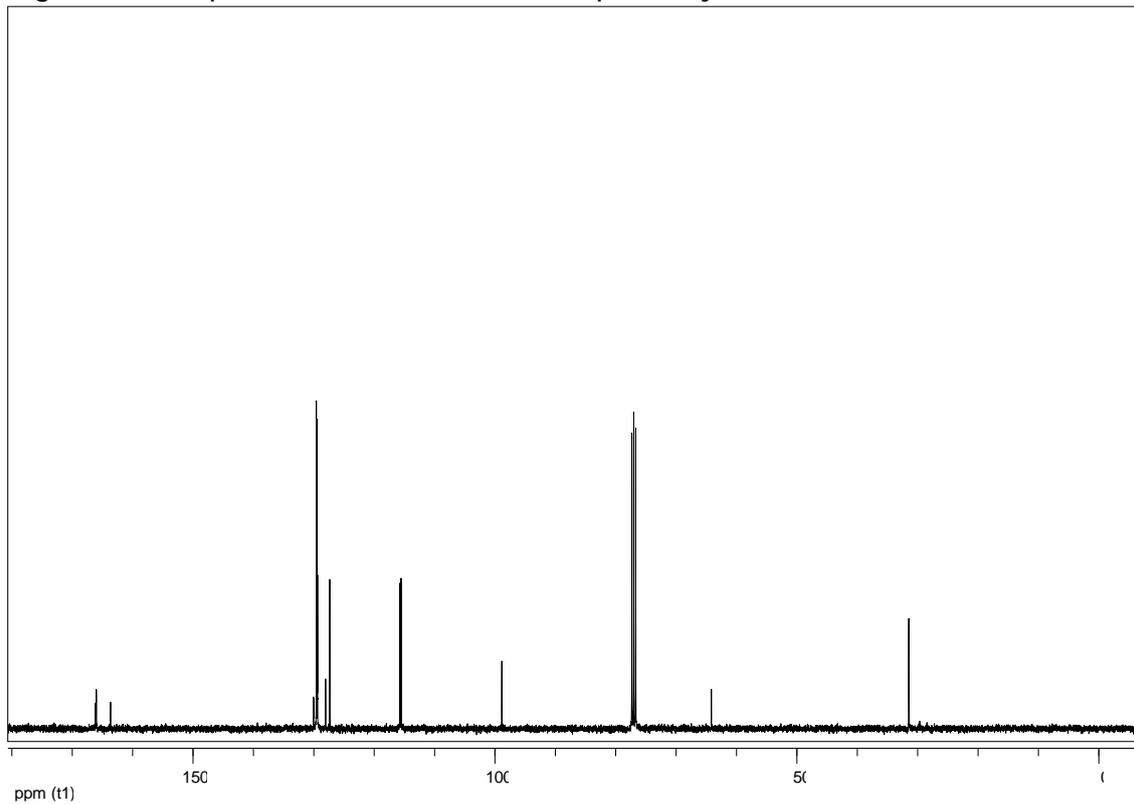
Figura 24 - Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 25 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHz

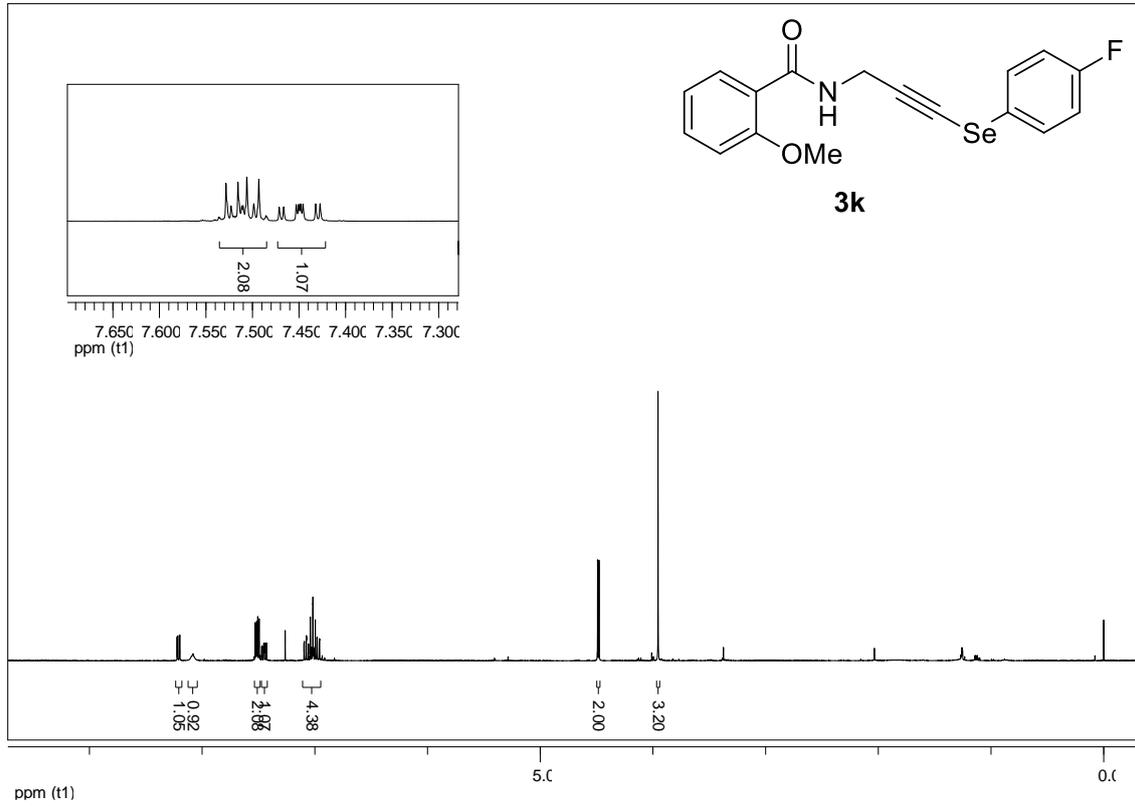


Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 100 MHz

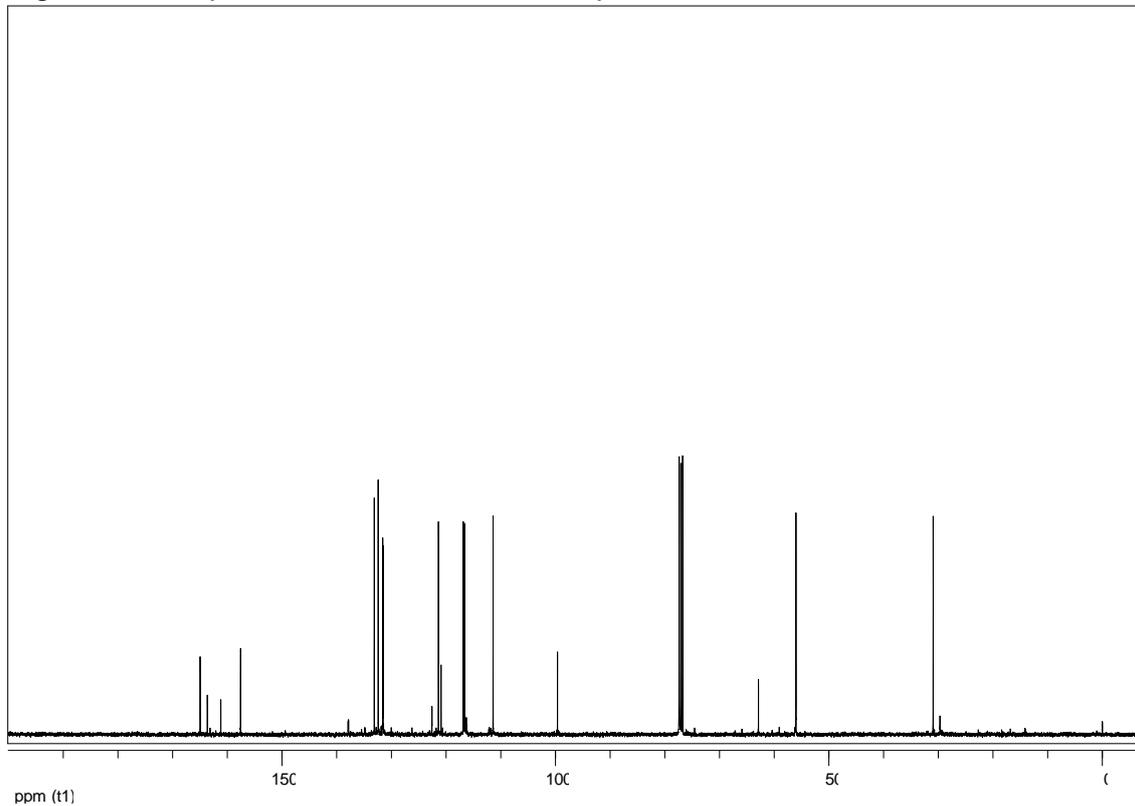


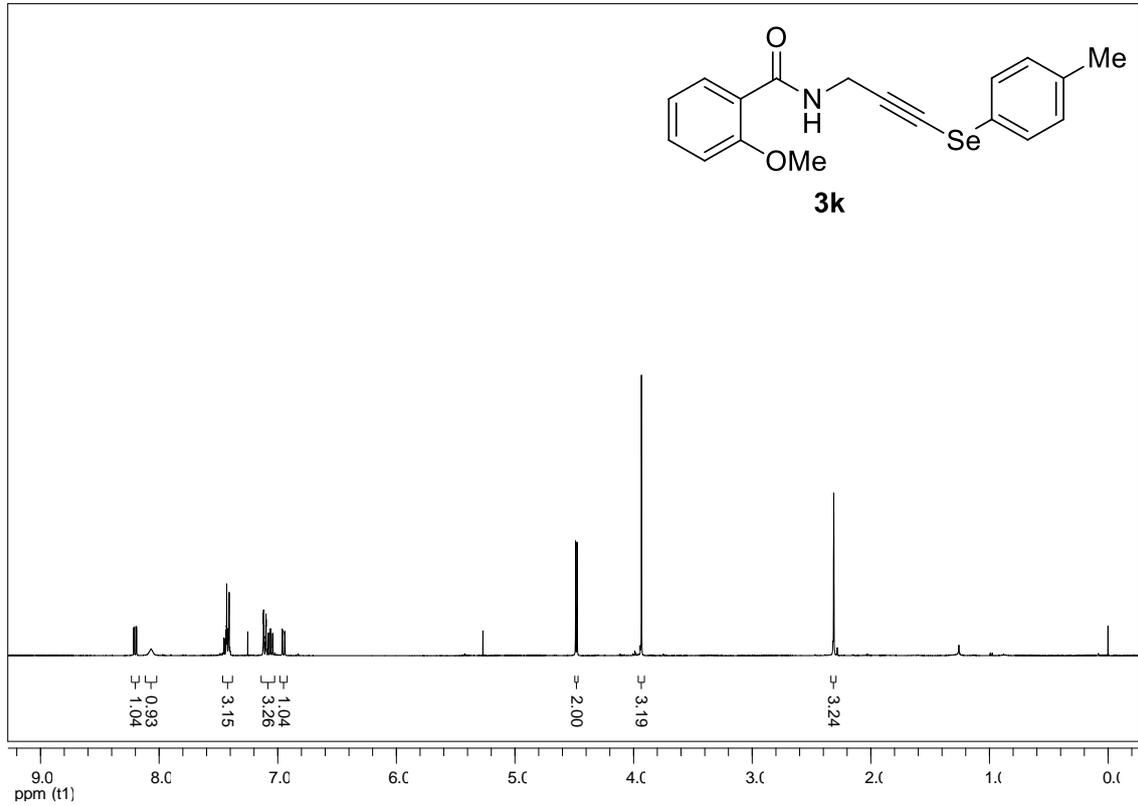
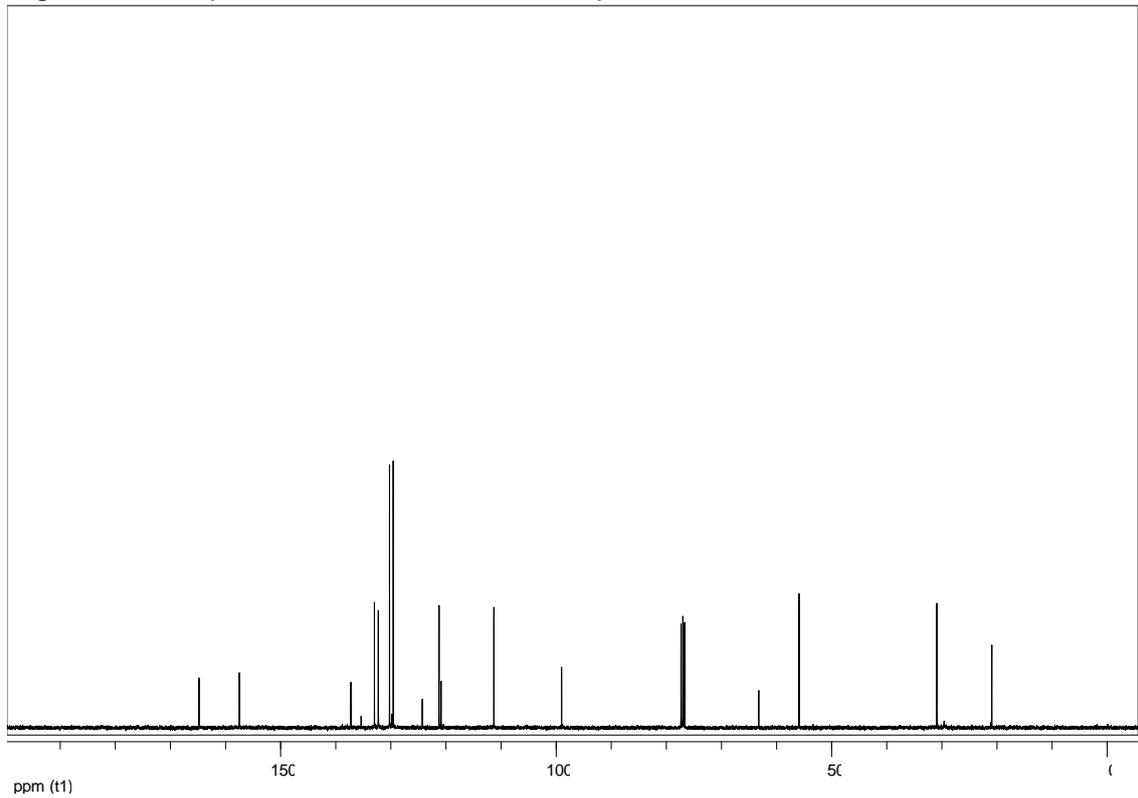
Figura 28 - Espectro de RMN ^1H do composto **3l** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 29 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3l** em CDCl_3 a 100 MHz

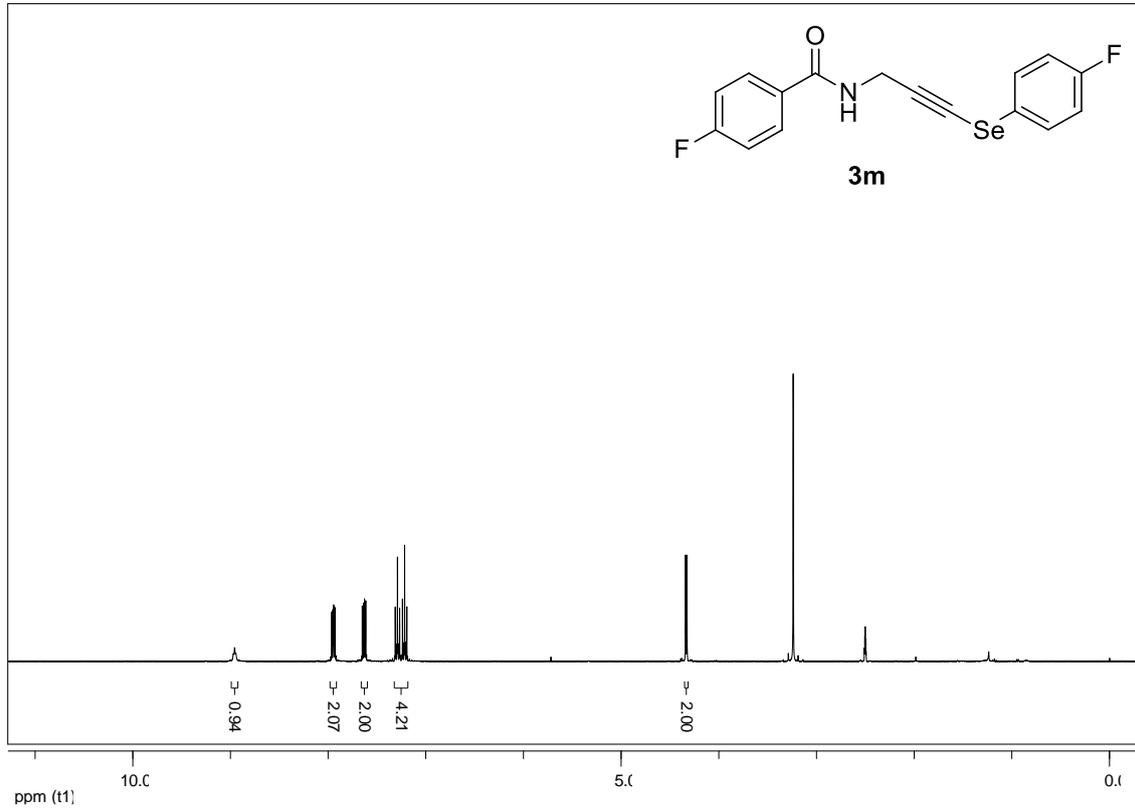
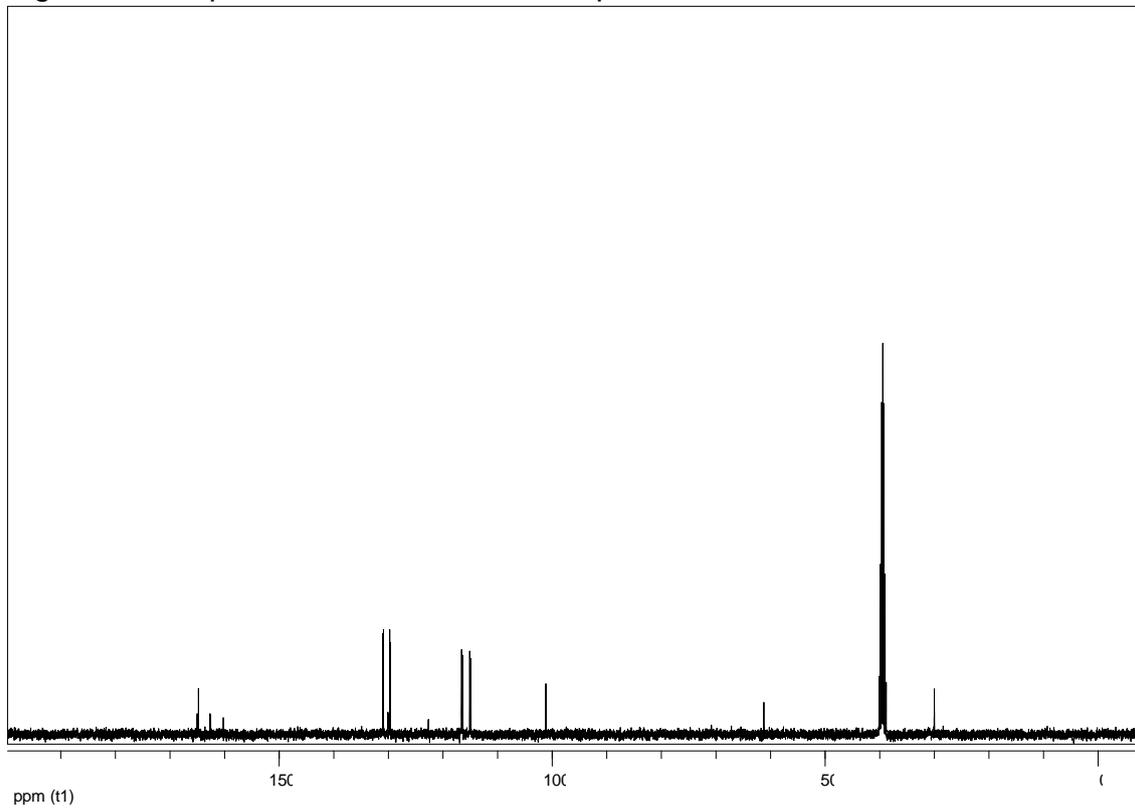
Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto **3m** em DMSO-d_6 a 400 MHzFigura 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3m** em DMSO-d_6 a 100 MHz

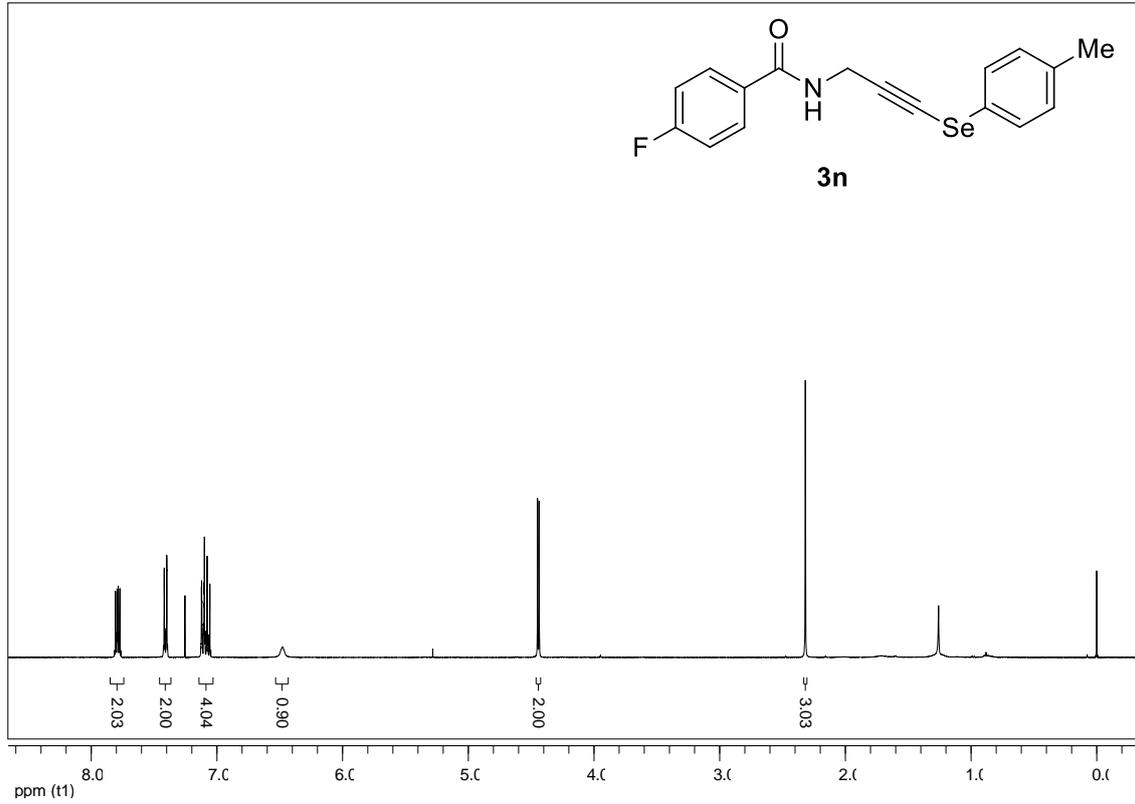
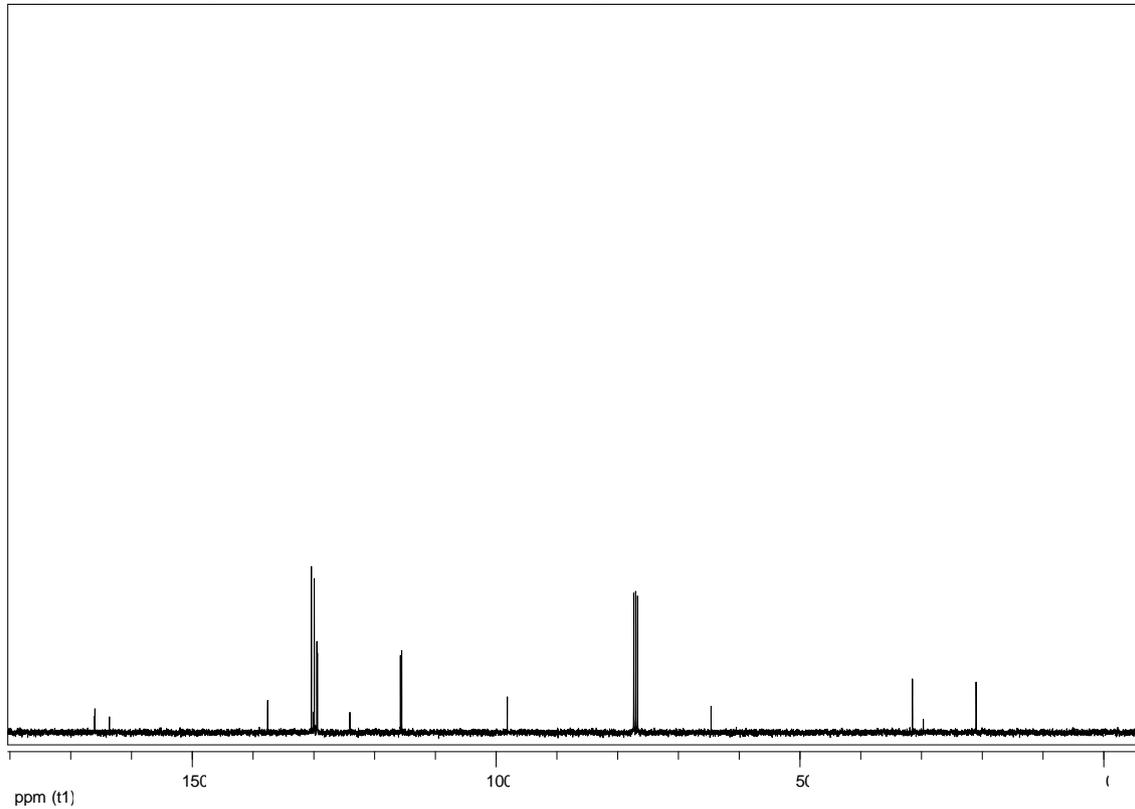
Figura 32 - Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 33 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 34 - Espectro de RMN ^1H do composto **1e** em CDCl_3 a 400 MHz

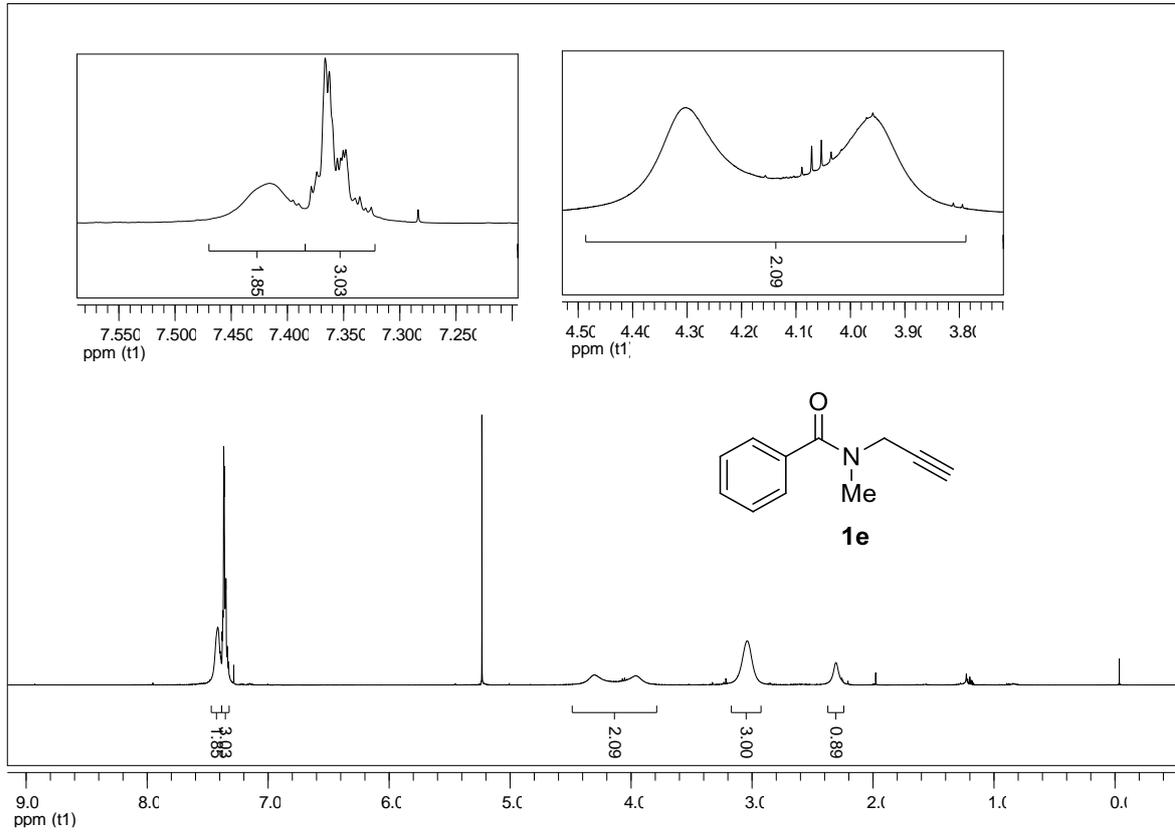


Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto **3o** em CDCl_3 a 400 MHz

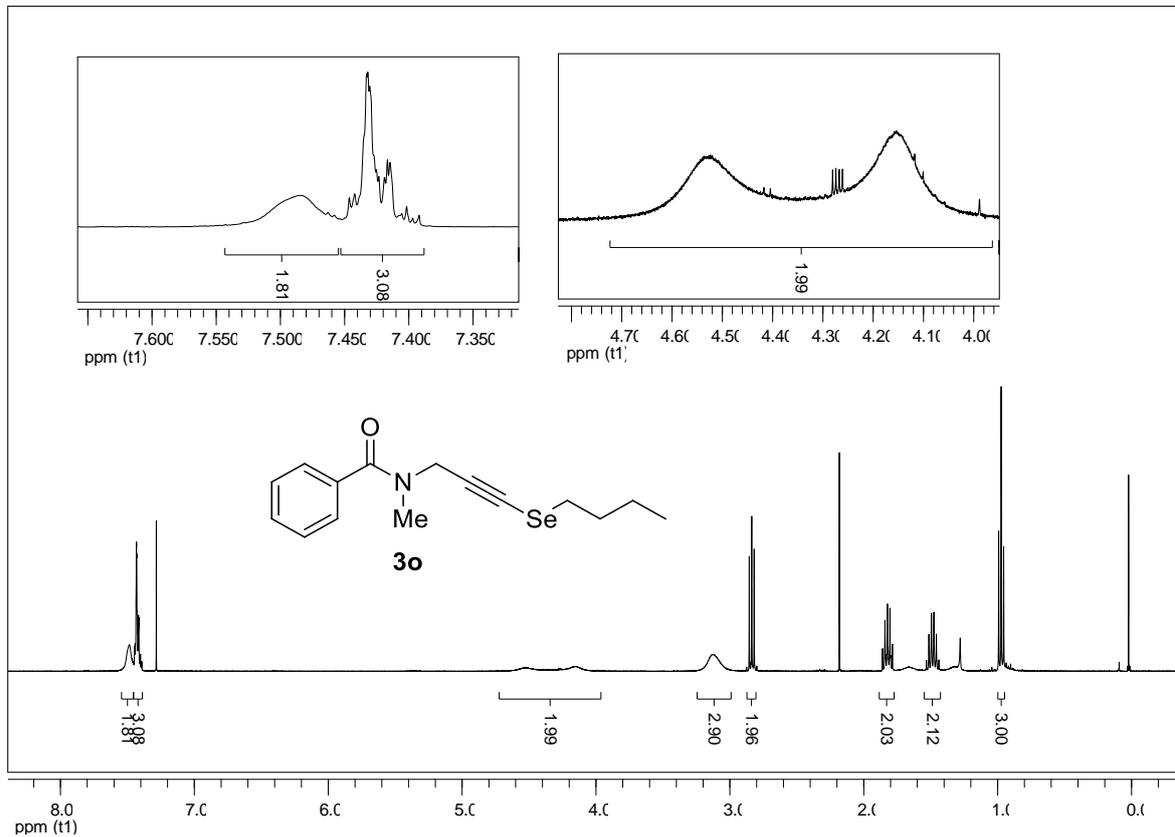


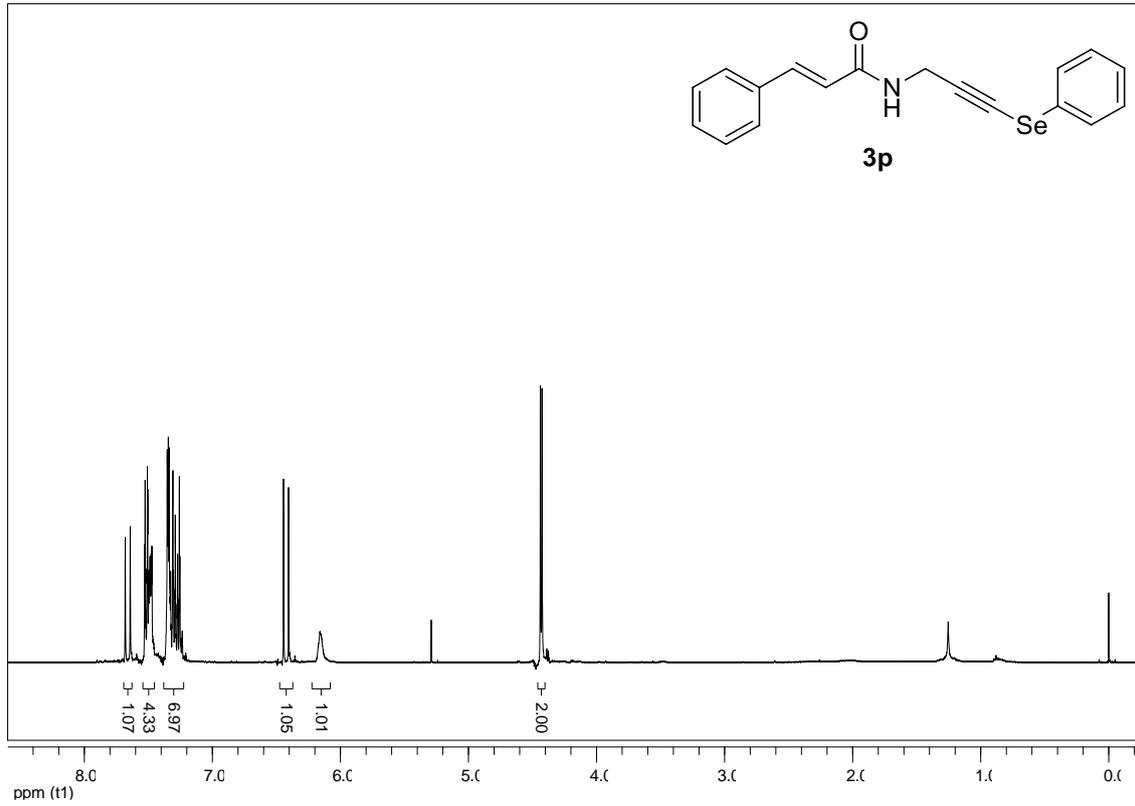
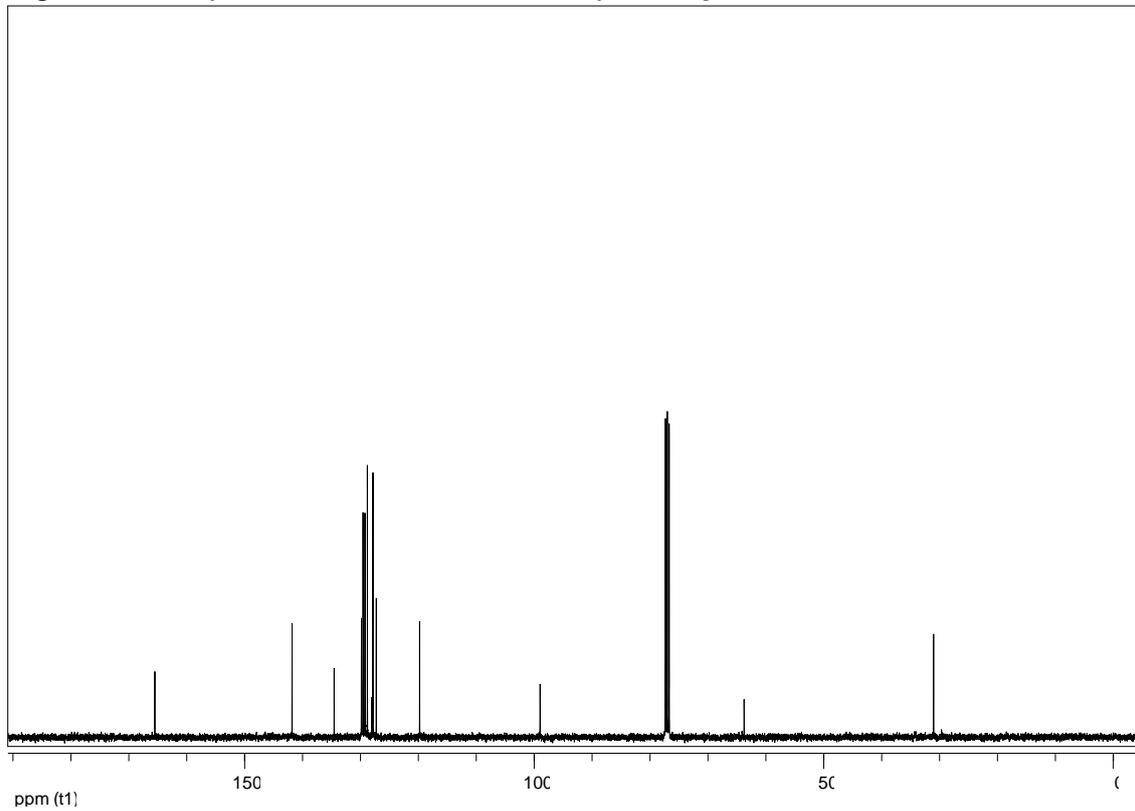
Figura 36 - Espectro de RMN ^1H do composto **3p** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 37 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3p** em CDCl_3 a 100 MHz

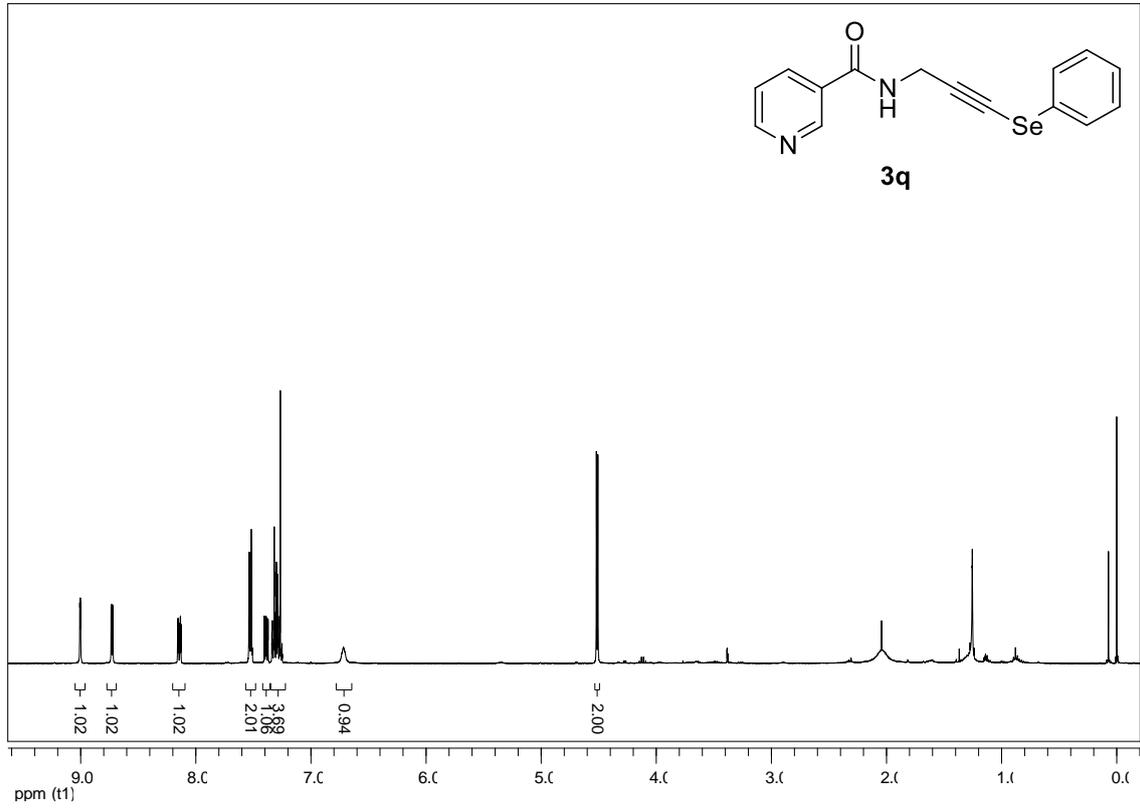
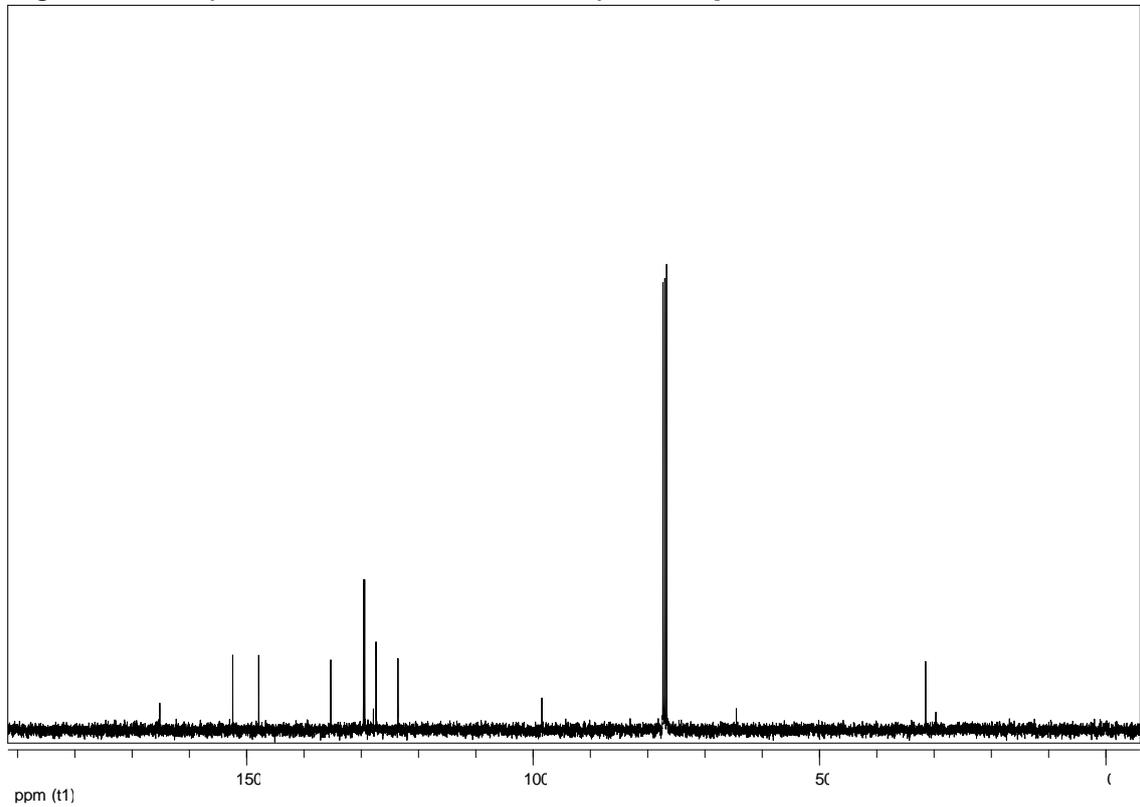
Figura 38 - Espectro de RMN ^1H do composto **3q** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 39 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3q** em CDCl_3 a 100 MHz

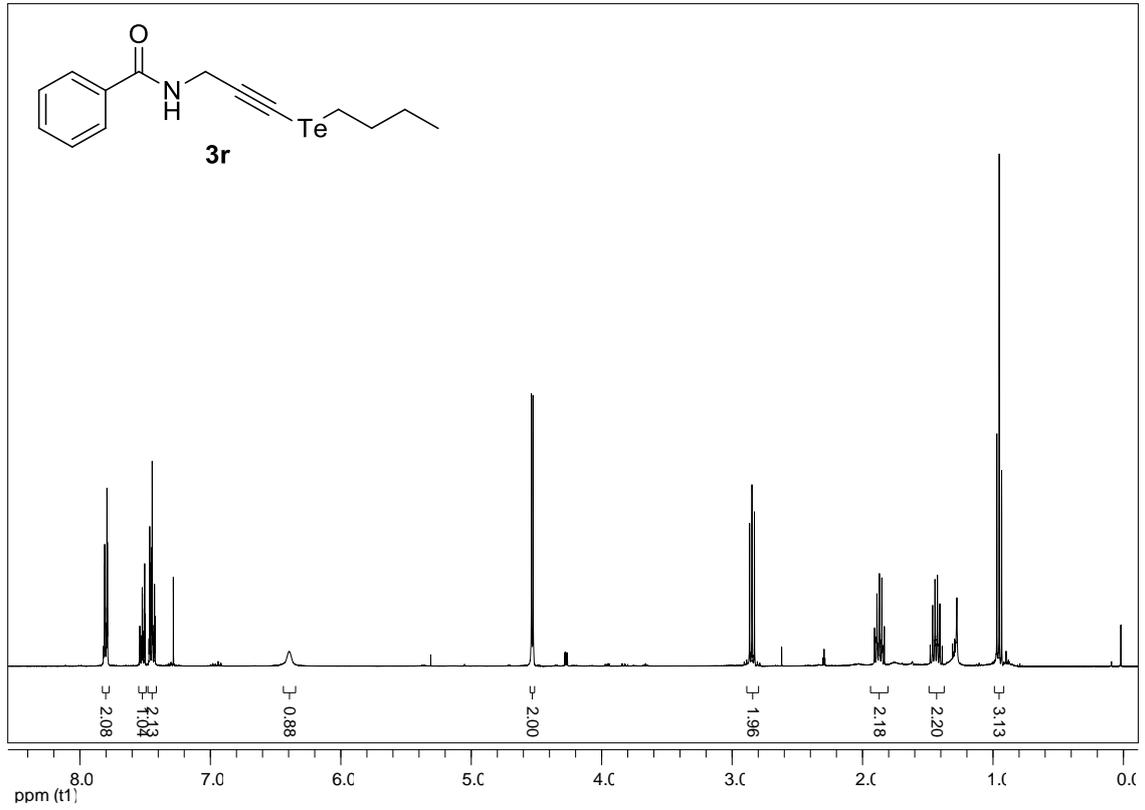
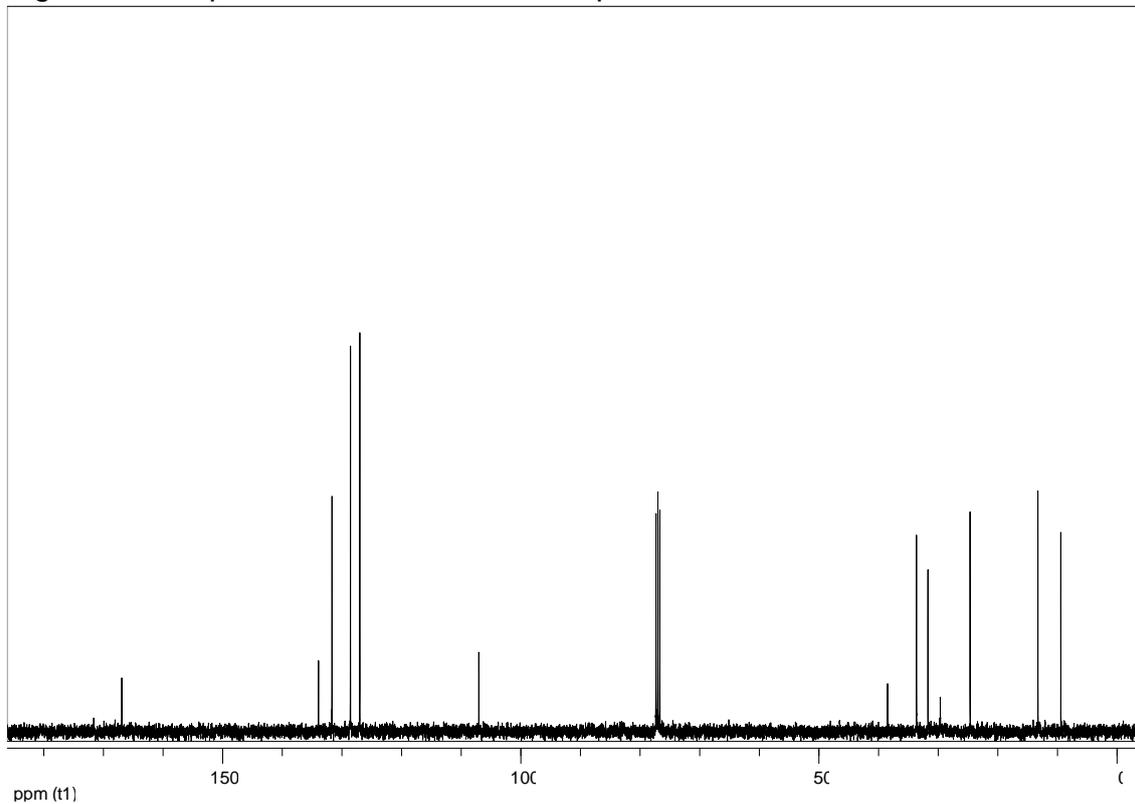
Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do composto **3r** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3r** em CDCl_3 a 100 MHz

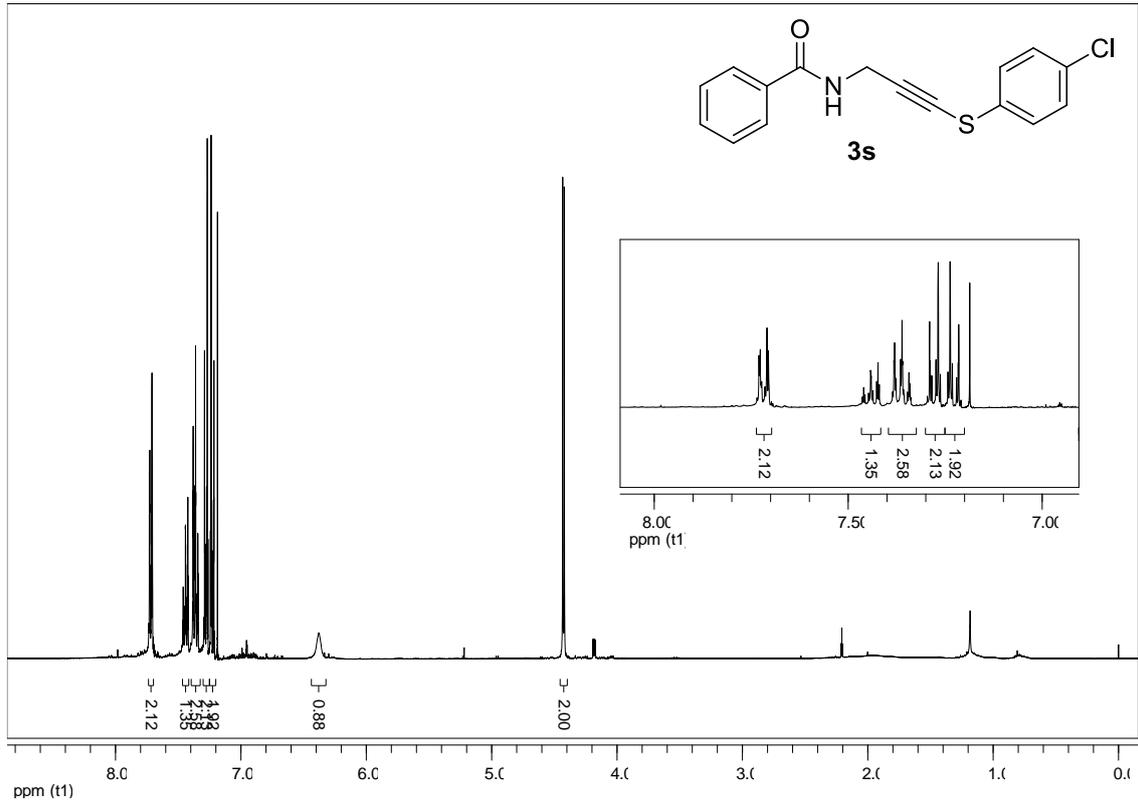
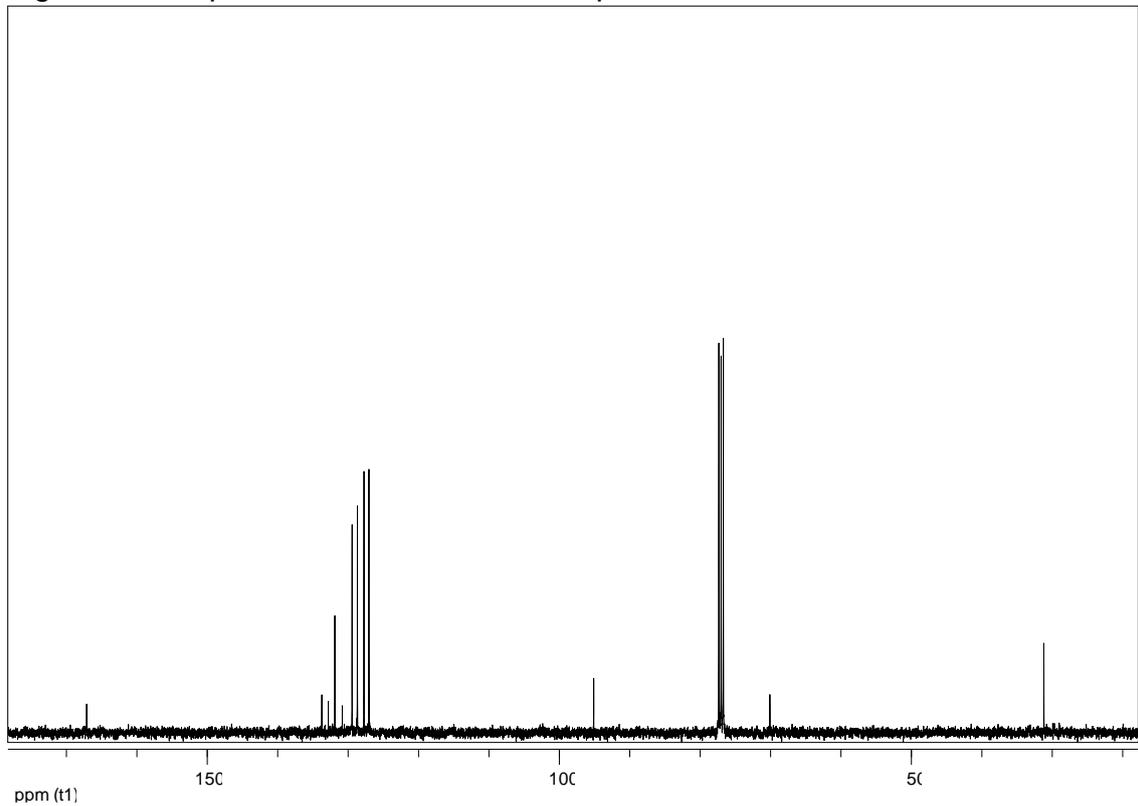
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H do composto **3s** em CDCl_3 a 400 MHzFigura 43 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3s** em CDCl_3 a 100 MHz

Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 400 MHz

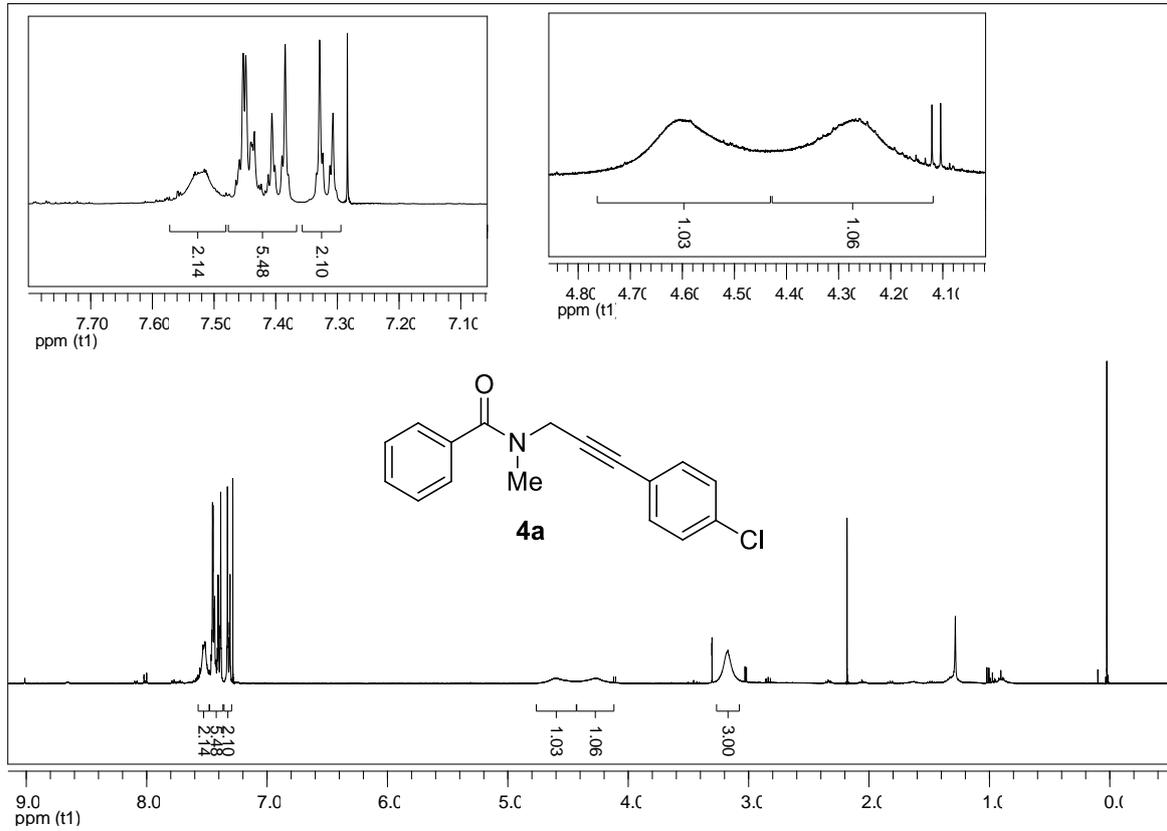


Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 400 MHz

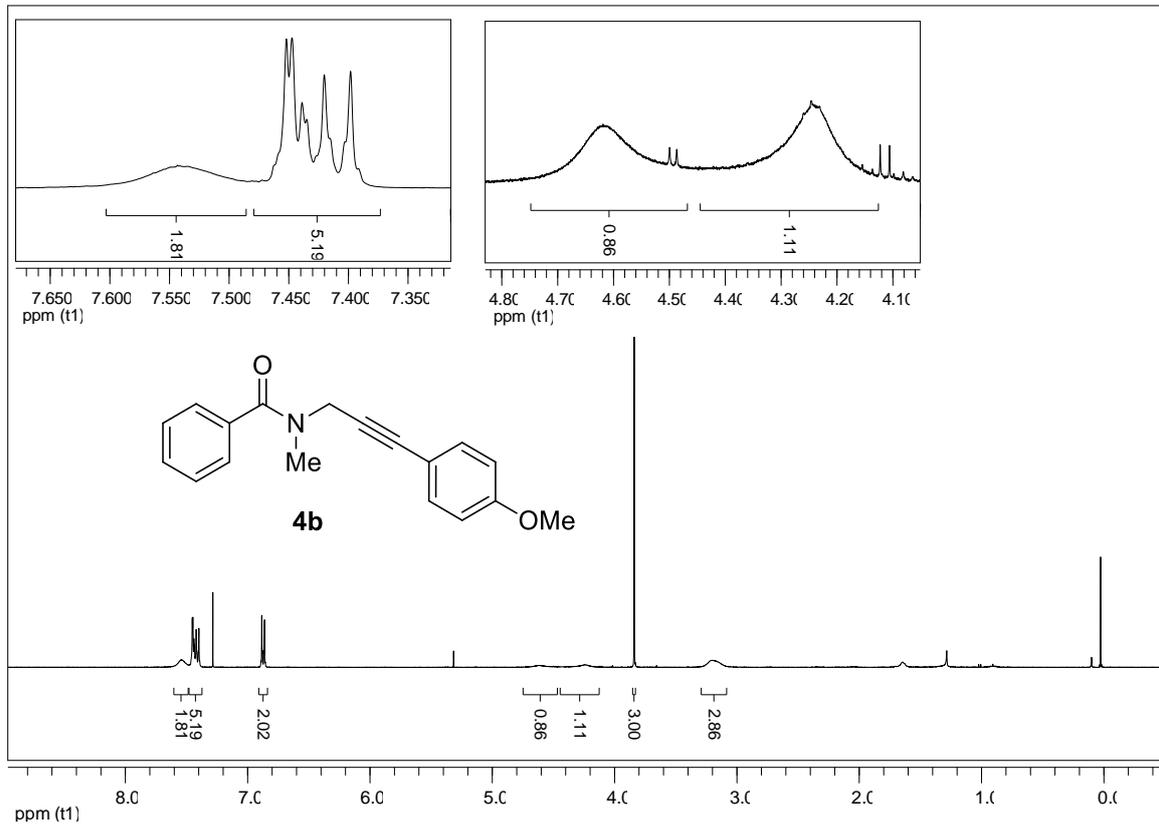


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

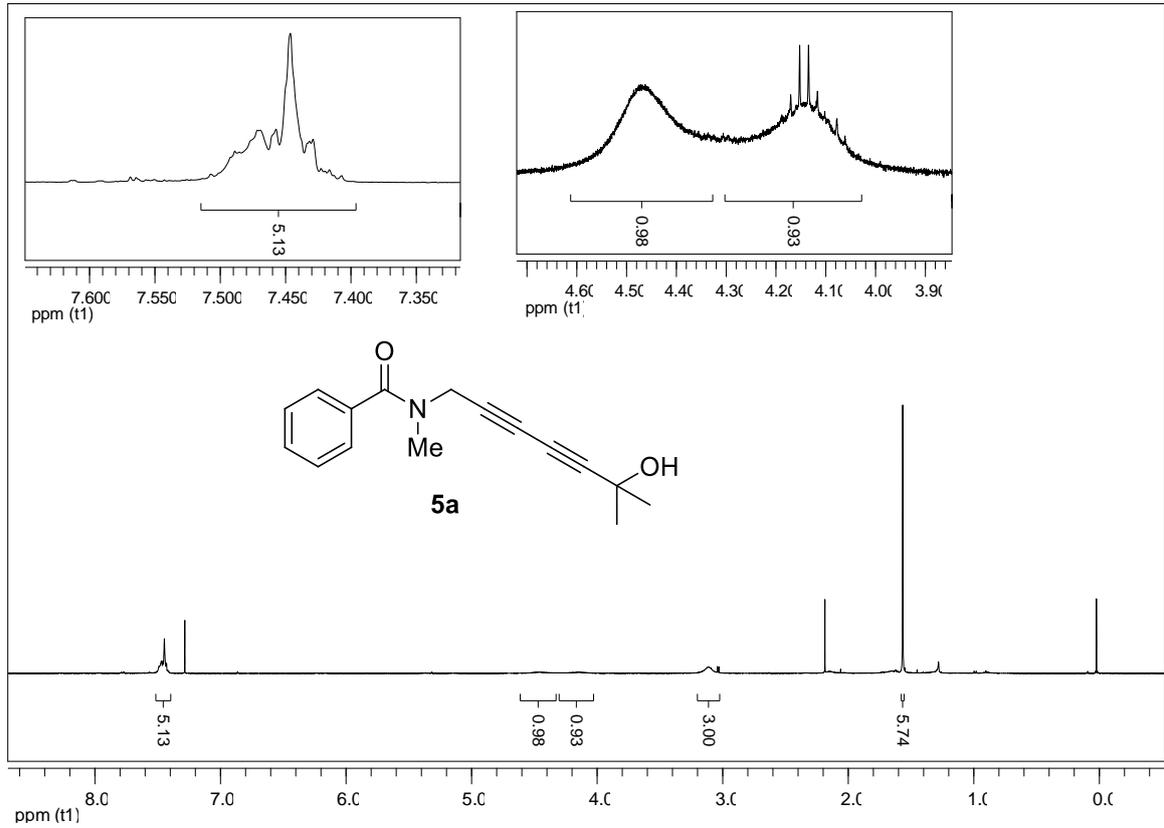


Figura 47 - Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 400 MHz

